

中药口服制剂生产过程质量控制研究 技术指导原则（试行）

一、概述

中药口服制剂应当开展原辅料的质量控制、生产过程质量控制、成品检验等在内的全过程质量控制研究，以保障产品质量的批间稳定、批内均一。生产过程质量控制是药品质量控制的重要技术手段，应当针对产品质量目标，根据对产品质量、生产过程以及两者间相互关系的理解，研究一系列保障过程性能和产品质量的有计划的调控措施，包括在生产过程中通过监测及调节过程参数等，确保产品质量符合目标要求。

为指导中药口服制剂生产过程质量控制研究，提高药品质量的可控性，鼓励符合中药特点的新技术、新方法、新设备在生产中应用，制定本技术指导原则。

本技术指导原则提出了中药口服制剂生产过程质量控制的研究策略和关注点，主要阐述了关键物料质量属性和关键过程参数的确立、生产过程质量控制方式的建立、生产过程质量风险的评估和方法验证等内容，旨在为开展相关研究提供指导性意见。药品上市许可持有人可根据保障药品质量的需求和生产条件，通过对产品自身特点和关键质量属性的认知，自行开展评估研究。鼓励药品上市许可持有人对已上市

中药开展生产过程质量控制研究，以产品质量稳定可控为目标，对生产工艺、设备进行优化，实现产品质量稳定可控和持续提高，并指导申请人关注变更可能带来的变化，避免因工艺变更、设备更新换代出现“涨膏”等现象。鼓励药品上市许可持有人或者申请人就生产过程质量控制研究、实施的相关问题与监管机构开展沟通交流。

二、基本原则

（一）遵循“质量源于设计”理念

中药口服制剂应当遵循“质量源于设计”理念，根据产品质量目标要求，研究物料质量属性、过程参数与产品关键质量属性之间的相关性，明确关键物料质量属性、关键过程参数，采用现代科学技术，加强生产过程质量控制研究。应当重视全生命周期管理，完善过程控制，保证产品质量的可控性。鼓励符合中药特点的新技术、新方法、新设备在生产过程质量控制中的应用。

（二）注重整体质量评价

中药口服制剂的处方药味组成多样、成份复杂，其生产过程质量控制研究的指标应当遵循中药整体质量评价及具体工序物料质量评价的要求，可采用性状（如外观、粒度等）、浸出物、特征/指纹图谱、多指标成份含量、生物效应等，对关键物料质量进行评价，以指导调控生产过程参数。

（三）加强全过程质量控制

饮片作为中药制剂生产的源头，其质量差异直接影响产

品质量。同时，中药口服制剂生产多个工艺单元及单元间的相互影响，均可能影响产品质量。因此中药口服制剂应当在做好饮片等源头质量控制的基础上，辨析量质传递规律，加强可能涉及的前处理、提取、浓缩、干燥、成型等生产全过程质量控制，关注其与成品质量控制的关联性。

（四）注重生产过程质量风险管控

药品上市许可持有人应当深入认识生产过程质量控制的复杂性及其质量风险，开展生产过程质量控制的相关研究，注重风险管控，建立完善风险管控措施，加强生产相关人员、设备设施、生产物料、操作方法、生产环境的管控。

三、主要内容

（一）生产过程质量控制的研究策略和关注点

中药口服制剂生产过程质量控制应当深入理解其生产全过程，从大量工艺研究及生产中积累物料质量属性、过程参数等数据，采用合理的数据处理分析方法，辨识上述参数与产品关键质量属性的相关性，明确对产品质量有显著影响的物料质量属性、过程参数，研究明确各类参数间关系，确定药品质量控制要求，实现对物料、生产设备、工艺过程等精准调控，以保证生产过程质量切实可控。

中药口服制剂应当在符合药物质量设计要求的基础上，根据产品的具体特点和实际生产情况，开展生产过程质量控制研究，重点关注关键物料质量属性和关键过程参数的确立、分析检测方法的建立、相关性分析研究结果、质量风险管控

措施等，建立合理的设计空间。

（二）关键物料质量属性和关键过程参数的确立

关键物料质量属性和关键过程参数是生产过程质量控制的核心，应当研究明确并采用合理的技术方法实现有效监控。

1.关键物料质量属性

本技术指导原则涉及的物料包括饮片或提取物、辅料、中间体、包装材料/容器等，物料质量属性包括物理、化学、生物等方面的特性，其中对药品安全性和有效性、质量可控性产生显著影响的质量属性应当作为关键物料质量属性。

关键物料质量属性的辨识和确认应当根据产品的质量设计要求和研究基础，充分运用现代科学技术，研究建立能体现整体质量的控制指标并确定合理的限度范围，为生产过程质量控制提供依据。

2.关键过程参数

中药口服制剂的关键过程参数是指生产过程中对物料及产品质量属性产生显著影响，需重点监测、控制的变量。一般应当根据生产过程中各工艺步骤的特点，考虑工艺对物料可能产生的影响，对相关关键过程参数进行监控。

可采用多种方法充分开展物料质量属性、过程参数与关键质量属性之间的相关性研究，建立设计空间，并探索相应的过程控制技术。

（三）生产过程质量控制方式的建立

生产过程质量控制既可以使用生产过程检验、成品检验

等方法，也可以使用过程分析技术等新方法、新技术。在识别关键物料质量属性、关键过程参数等基础上，采用适宜的检测技术获取数据，并应用于生产过程质量控制，确保产品质量。

不同检测技术的原理、适用性不同，应当根据待测物质的特点、检测环节、检测环境等因素，合理选择。鼓励研究建立符合产品特点的新方法、新技术。

生产过程质量控制应当尽可能全面获取生产过程中的物料、设备、工艺等信息，采用适宜的分析工具进行数据分析和信息提取。相关性分析研究应当充分考虑中药特点，选择合理的分析方法，采集的数据应当具有代表性，样本量应当满足要求。若涉及建模研究，模型应当具备准确性、适用性、稳健性，必要时应当更新模型。

生产过程质量控制贯穿于中药口服制剂的整个生产过程，可根据相关性研究结果实施，包括但不限于：生产开始前可针对输入物料属性对生产过程进行前馈控制，生产过程中可基于在线检测指标和控制模型进行生产过程的反馈控制，并可通过对全过程工艺质量数据挖掘、过程控制模型的持续完善、维护优化，在保持或提高产品质量控制水平的基础上改进生产过程。

生产过程质量控制的实施过程中，应当考虑到生产相关人员、设备设施、生产物料、操作方法、生产环境等因素的影响，例如将新的设备桥接到已有生产工艺过程中，应当关

注设备升级的可行性及对产品质量的影响。如提取设备升级改造时，应当基于产品质量设计目标要求、工艺过程和提取物质量属性，采用浸膏/干膏得率、浸出物、特征/指纹图谱、多指标成份含量等多种评价指标，对提取物质量进行评价，以指导调控生产过程参数（设备参数、工艺参数等），避免出现“涨膏”等情况，保障产品质量稳定，使既往安全性、有效性资料能支持设备变更后产品的安全性、有效性。

（四）生产过程质量风险的评估和方法验证

生产过程质量控制应当重视风险评估，根据对方、工艺等的充分认知，识别生产过程质量控制可能存在的风险因素，制定纠正和预防措施。例如，应当考虑过程参数数据采集的中断等对生产过程和物料质量的影响，选择适宜的过程监测方法应当包括备用的质量控制措施，以降低这些情形给产品带来的质量风险。在发生偏差时，应当及时进行调查，分析根本原因，并实施纠正和预防措施。

生产过程质量控制体系应当经过验证，并建立书面的验证文件。可有针对性地开展生产工艺验证、清洁程序验证、分析方法验证、检测规程验证、计算机化系统验证等。具体可参考相关要求开展验证。对已经过验证的生产过程质量控制体系应当进行定期评估。