兽用中药、天然药物制剂研究技术指导原则

一、概述

兽用中药、天然药物制剂研究是指将原料通过制剂技术制成适宜剂型的过程，应根据临床用药需求、处方组成及剂型特点，结合提取、纯化等工艺，以达到“高效、速效、长效”， “剂量小、毒性小、副作用小” 和“生产、运输、贮藏、携带、使用方便”的要求。本指导原则主要阐述中药、天然药物剂型选择的依据、制剂处方设计、制剂成型工艺研究、直接接触药品的包装材料的选择的基本内容，并对以上研究提供技术指导。

由于中药、天然药物成分复杂、作用多样，剂型种类、成型工艺方法与技术繁多，加之现代制剂技术迅速发展，新方法与技术不断涌现，不同的方法与技术所应考虑的重点，需进行研究的难点，要确定的技术参数，均有可能不同。因此，应根据药物的具体情况，借鉴传统组方、用药理论与经验，结合生产实际进行必要的研究，以明确具体工艺参数，做到工艺合理、可行、稳定、可控，以保证药品的安全、有效，及其质量稳定。在中药、天然药物制剂的研究中，鼓励采用新技术、新工艺、新辅料。

二、剂型选择

（一） 选择依据

药物必须制成适宜的剂型，采用一定的给药途径接触或导入机体才能发挥疗效。剂型的不同可能导致药物的作用效果的不同，从而关系到药物的临床疗效及不良反应。

剂型选择应根据药味组成并借鉴用药经验，以满足临床需要为宗旨，在对药物理化性质、生物学特性、剂型特点等方面综合分析的基础上进行。应提供具有说服力的文献依据和（或）试验资料，充分阐述剂型选择的科学性、合理性、必要性。

剂型的选择应主要考虑以下几个方面：

1、临床需要及用药对象

应考虑不同剂型可能适应于不同的临床病症需要，以及用药对象的顺应性以及生理情况，如年龄、性别、体重等。

2、药物性质及处方剂量

中药有效成分复杂，各成分溶解性、化学稳定性、在体内的吸收、分布、代谢、排泄过程也各不相同，应根据药物的性质选择适宜的剂型。

由于中药处方量、半成品量及性质、临床服用剂量不同，不同剂型的载药量不同，所选择的剂型也应不同。

3、药物的安全性

在选择剂型时需充分考虑其安全性，应在比较剂型因素产生疗效增益的同时，关注可能产生的安全隐患（包括毒性和副作用）。

（二）需要注意的问题

1、重视药物制剂处方设计前研究工作。在认识药物的基本性质、剂型特点以及制剂要求的基础上进行相关研究。

2、在剂型选择和设计中注意借鉴相关学科的新理论、新方法和新技术，鼓励新剂型的开发。

3、在选择注射剂剂型时，应特别关注其安全性、有效性、质量可控性以及临床需要，并提供充分的选择数据。

4、已有国家标准兽药的剂型改变，应在对原剂型的应用进行全面、综合评价的基础上有针对性地进行，充分阐述剂型改变的必要性和所选剂型的合理性。

三、制剂处方研究

制剂处方研究是根据制剂原料性质、剂型特点、临床用药要求等，筛选适宜的辅料，确定制剂处方的过程。制剂处方研究是制剂研究的重要内容。

（一）制剂处方前研究

制剂处方前研究是制剂成型研究的基础，其目的是保证药物的稳定、有效，并使制剂处方和制剂工艺适应工业化生产的要求。一般在制剂处方确定之前，应针对不同药物剂型的特点及其制剂要求，进行制剂处方前研究。

制剂原料的性质对制剂工艺、辅料、设备的选择有较大的影响，在很大程度上决定了制剂成型的难易。在中药、天然药物制剂处方前研究中，应了解制剂原料的性质，并提供文献或试验研究资料。例如，用于制备固体制剂的原料，应主要了解其溶解性、吸湿性、流动性、稳定性、可压性、堆密度等内容；用于制备口服液体制剂的原料，应主要了解其溶解性、酸碱性、稳定性以及嗅、味等内容。

以有效成分或有效部位为制剂原料的，应加强其与辅料的相互作用的研究，必要时还应了解其生物学性质。

（二）辅料的选择

辅料除具有赋予制剂成型的作用外，还可能改变药物的理化性质，调控药物在体内的释放过程，影响甚至改变药物的临床疗效、安全性和稳定性等。新辅料的应用，为改进和提高制剂质量，研究和开发新剂型、新制剂提供了基础。在制剂成型工艺的研究中，应重视辅料的选择和新辅料的应用。

所用辅料应符合药用要求。辅料选择一般应考虑以下原则：满足制剂成型、稳定的要求，不与药物发生不良相互作用，避免影响兽药的检测。为了减少服用量，提高靶动物顺应性，须注意辅料的用量，制剂处方应能在尽可能少的辅料用量下获得良好的制剂成型性。

（三）制剂处方筛选研究

制剂处方筛选研究，可根据药物、辅料的性质，结合剂型特点，采用科学、合理的评价指标进行。制剂处方筛选研究应考虑以下因素：临床用药的要求、制剂原辅料性质、剂型特点等。通过处方筛选研究，初步确定制剂处方组成，明确所用辅料的种类、型号、规格、用量等。

在制剂处方筛选研究过程中，为减少研究中的盲目性，提高工作效率，获得理想的效果，可在预实验的基础上，应用各种数理方法安排试验。如采用单因素比较法，正交设计、均匀设计或其他适宜的方法。

**四、制剂成型工艺研究**

制剂成型工艺研究是按照制剂处方研究的内容，将经制剂原料与辅料进行加工处理，采用客观、合理的评价指标进行筛选，确定适宜的辅料、工艺和设备，制成一定的剂型并形成最终产品的过程。通过剂型成型研究进一步改进和完善处方设计，最终确定制剂处方、制剂技术和设备。

（一）制剂成型工艺研究的原则

制剂成型工艺研究一般应考虑成型工艺路线和制备技术的选择，应注意实验室条件与中试和生产的衔接，考虑大生产制剂设备的可行性、适应性。

对单元操作或关键工艺应进行考察，以保证质量的稳定。应提供详细的制剂成型工艺流程与各工序技术条件试验依据等资料。在制剂过程中，对于含有有毒药物以及用量小而活性强的药物，应特别注意其均匀性。

（二）制剂成型工艺研究评价指标的选择

制剂工艺研究评价指标的选择，是确保制剂成型研究达到预期目的的重要内容。制剂处方设计、辅料筛选、成型技术、制剂设备等的优选应根据不同药物及其剂型的具体情况，选择评价指标，以进行制剂性能与稳定性评价。

评价指标应是客观的、可量化的。量化的评价指标对处方设计、筛选、制剂生产具有重要意义。例如，颗粒的流动性、与辅料混合后的物性变化、物料的可压性、吸湿性等可作为片剂成型工艺的考察指标的主要内容。对于口服固体制剂，有时还需进行溶出度的考察。

（三）制剂技术与制剂设备

制剂处方筛选、制剂成型均需在一定的制剂技术和设备条件下才能实现。在制剂研究过程中，特定的制剂技术和设备往往可能对成型工艺，以及所使用辅料的种类、用量产生很大影响，应正确选用。固定所用设备及其工艺参数，以减少批间质量差异，以保证兽药的安全、有效与质量稳定。先进的制剂技术以及相应的制剂设备，是提高制剂水平和产品质量的重要方面，也应予以关注。

五、直接接触药品的包装材料的选择

在选择直接接触药品的包装材料时应对同类药品及其包装材料进行相应的文献调研，证明选择的可行性。并结合药品稳定性研究进行相应的考察。应符合《药品包装材料、容器管理办法》（暂行）及相关要求，提供相应的注册证明和质量标准。

在某些特殊情况或文献资料不充分的情况下，应加强药品与直接接触药品的包装材料的相容性考察。采用新的包装材料，或特定剂型，在包装材料的选择研究中除应进行稳定性实验需要进行的项目外，还应增加相应的特殊考察项目。