兽用中药、天然药物质量控制研究技术指导原则

**一、概述**

兽药质量控制是贯穿于兽药研发、生产、贮运全过程的系统工程，需要从原料、工艺、质量标准、稳定性、包装等多方面进行研究。

为了保证兽用中药、天然药物质量的稳定、可控，有效控制原辅料、中间体及最终制成品的质量，特制定兽用中药、天然药物质量控制研究技术指导原则。

兽用中药、天然药物的质量控制研究的基本内容包括：处方及原料、制备工艺、质量研究及质量标准、稳定性研究等。

鉴于中药自身成分的复杂性，提倡对具体问题做具体分析，鼓励根据自身产品的特点进行有针对性的研究。

**二、处方及原料**

(一)处方中的药材应符合法定药材标准的要求。若无法定标准的药材，应研究建立相应的药材标准，并附鉴定报告。新的药用植物，其基源鉴定需国家级植物研究单位出具鉴定报告。

(二)处方中的提取物应符合法定标准的要求。如无法定提取物标准，则应建立相应的提取物标准。

(三)中西复方制剂处方中的化学药品应符合法定标准，并应使用合法来源的原料。

(四)处方中含有毒性药材时，应根据处方量和制成总量进行折算，将折算后的用量与毒性药材法定标准中规定的日用剂量比较，若超过剂量的，应提供相关研究及文献资料说明其安全性。

(五)已有国家标准更改剂型的，其处方药味、处方剂量比例应当与国家标准一致。

(六)所用药材应尽可能明确品种、产地等。

**三、制备工艺**

(一)应按照((兽用中药、天然药物制剂研究技术指导原则》、《兽用中药、天然药物提取纯化工艺研究技术指导原则》、《兽用中药、天然药物中试研究技术指导原则》等原则进行研究。

(二)应进行至少3批、1000个制剂单位的10倍以上的中试试验，以考察中试放大规模后工艺的稳定性和可操作性，并提供相应中试试验和检测数据，以反映工艺放大后的基本情况。

(三)所用辅料应符合药用辅料标准要求。如辅料的使用对其安全性或有效性可能产生较大影响的，应提供研究资料，以证实其安全性或有效性。

(四)工艺无质的改变的产品，其生产工艺应与国家标准基本一致，并不得变更工艺路线等工艺参数和制成品量。

**四、质量研究及质量标准**

(一)质量研究的文献资料

应提供处方中各药味所含主要化学成分，特别是主要药效成分的相关文献资料，内容包括主要成分或类别成分的理化性质、鉴别、检测方法及含量测定等内容。

**(二)质量研究的试验资料**

质量研究的试验资料包括原辅料质量研究和制剂质量研究两部分。

1．原辅料质量研究的试验资料

原料质量研究包括来源及鉴定依据、有效部位筛选、产地加工、性状、组织特征、理化性质、鉴别、检查、含量测定等研究资料(方法、数据、图片和结论)及文献资料。．提取物还应包括工艺筛选研究。法定标准中收载的品种，应符合相关标准规定；无法定标准的，应研究建立相应的标准，其标准应符合《中国兽药典》现行版的格式。毒性药材用量和涉及濒危物种药材的使用应符合国家的有关规定。

辅料的研究包括理化性质、用量、质量要求及相容性研究等。

2．制剂质量研究的试验资料

制剂质量研究的试验内容包括制剂的性状、鉴别、检查、浸出物或含量测定等，资料中应将研究的结果写明。

**(三)质量标准草案及起草说明**

一个科学、完整的兽药质量标准应能全面地反映兽药评价的各个方面，除药学评价的结果外，药理学、毒理学、药物动力学以及临床试验的资料都是制定兽药质量标准草案的重要依据，是多种学科研究工作的综合。包括质量规格、检测方法和临床应用等方面。

1．质量标准制定前提

“安全、有效’’是兽药成立的前提，必须在研究成熟后的处方、原辅料及制备工艺的条件下，制备中试产品，进行质量研究和制定标准，因此制定标准有以下三个先决条件：

(1)处方固定

在制定质量标准之前，必须要求处方固定，各原料的数和量，确实无误，毫无保留，才可以进行质量标准的研究和实验设计。

(2)原料(药材、饮片、提取物)及辅料稳定药材除药用部位、产地、采收和加工涉及质量优劣外，重要的是药材的真伪与地区习惯用药品种的鉴别与应用。

(3)制备工艺稳定

2．质量标准内容及起草说明

(1)原料药的质量标准及起草说明

原料药质量标准应包括名称、汉语拼音、药材拉丁名、来源、性状、鉴别、检查、浸出物、含量测定、炮制、性味与归经、功能、主治、用法与用量、注意及贮藏等项。书写格式与术语参照现行版《中国兽药典》。如国家标准或省、市、自治区标准有收载者，应写明其基源、药用部位、主要产地及引用标准来源等。药材来源应包括原植(动、矿)物的科名、中文名、拉丁学名、药用部位、采收季节和产地加工等，矿物药应包括矿物的类、族、矿石名或岩石名、主要成分及产地加工。药材均应固定其产地。原植(动、矿)物需经有关单位鉴定。性状包括药材的外形、颜色、表面特征、质地、断面及气味等描述，一般以完整的干药材为主，易破碎的还须描述破碎部分j检查包括杂质、水分、灰分、酸不溶性灰分、重金属、砷盐、农药残留量、有关的毒性成分等项目。炮制应制订合理的加工炮制工艺，明确辅料用量和炮制品的质量要求。鉴别、含量测定同制剂鉴别、含量测定项。

起草说明应说明制订质量标准中各个项目的理由，规定各项目指标的依据、技术条件和注意事项等，既要有理论解释，又要有实践工作的总结及试验数据。

(2)制剂的质量标准及起草说明

拟定的质量标准应确实反映和控制最终产品质量。其内容一般包括中文名称、汉语拼音、处方、制法、性状、鉴别、检查、浸出物、含量测定、功能、主治、用法与用量、注意、规格、贮藏、有效期等项目。书写格式与术语参照现行版《中国兽药典》。

起草说明应对标准草案中所设定项目的研究方法及方法验证等内容进行说明。包括制定各个项目的理由，规定各项目指标的依据、技术条件和注意事项等。具体内容涉及到实验原理的解释、试验数据的获得和实验结果的评述等。具体要求如下：

①名称：应按《兽用中药、天然药物通用名称命名指导原则》进行。

 ②处方：应列出全部药味和用量，全处方量应以制成1000个制剂单位的成品量为准。药味的排列顺序应根据组方原则按君、臣、佐、使顺序或重要性的顺序排列。炮制品需注明。兽药典未收载的炮制品，应说明炮制方法，明确辅料用量和炮制品质量要求。

 ③制法：应写明制备工艺的全过程，列出关键工艺的技术条件、参数及技术要求等。主要叙述处方共多少味、各药味处理的关键工艺及与质量控制相关的参数，如浸膏的相对密度、辅料的名称、用量和标准、制成品的总量等。起草说明中应描述详细的操作过程；说明关键工艺的各项技术指标和关键半成品的质量标准，及确定最终制备工艺及其技术条件的理由。

 ④性状：一般应描述剂型及除去包装或包衣后的色泽、形态、气味等。注射剂应描述颜色、状态等物理性状。注射剂由于其原料的影响，允许有一定的颜色，但同一批号成品的颜色必须保持一致；在不同批号的成品间，应控制在一定的色差范围内，注射剂的颜色不宜过深，以便于澄明度检查。

 ⑤鉴别：鉴别方法包括显微鉴别(组织切片、粉末)、理化鉴别、光谱鉴别、色谱鉴别等。要求专属性强、灵敏度高、重现性较好。显微鉴别应突出描述易察见的特征。理化、光谱、色谱鉴别，叙述应准确，术语、计量单位应规范。色谱法鉴别应选择适宜的对照品或对照药材。可根据处方组成及研究资料确定建立相应的鉴别项目，原则上应对处方中的所有药味

进行鉴别研究，研究建立具有专属性的鉴别项，特别首选君药、贵重药、毒性药及混淆品较多的药味，对处方中用量小或者干扰大，而不能检出者应用实验结果予以说明。重现性好确能反映组方药味特征的特征色谱或指纹图谱鉴别也。可选用。

起草说明应说明鉴别方法的依据及试验条件的选定(如薄层色谱法的吸附剂、展开剂、显色剂的选定等)，理化鉴别和色谱鉴别应列出阴性对照试验结果，以证明其专属性，并提供3批以上样品检测结果，以证明其重复性。鉴别方法与所鉴别的对象一一对应，并做详细说明。兽药典未收载的试液，应注明配制方法及依据。显微鉴别应附粉末特征图谱，薄层色谱应附彩色图片，光谱、色谱等应附图谱，图谱、彩色图片应清晰、真实。特征图谱或指纹图谱需有足够的实验数据和依据，确认其可重复性。色谱鉴别所用对照品及对照药材，应符合标准物质研究技术要求。

 ⑥检查：应说明各检查项目的理由及其试验数据，阐明确定该检查项目限度指标的意义及依据，并制订相应的限量范围。对制剂中的重金属、砷盐也应进行检查。工艺中使用了第一、二类有机溶剂的，应建立相应有机溶剂残留量检查项。注射液除按《中国兽药典》现行版附录注射剂项下规定的检查项目进行检查外，还应根据不同给药途径的要求，对颜色、pH

值、蛋白质、鞣质、树脂、草酸盐、钾离子、热原、重金属、砷盐、炽灼残渣、水分、异常毒性、溶血试验、刺激性试验、过敏试验、总固体量测定等项目进行相关的研究考察。

⑦浸出物：根据所含化学成分及指标性成分建立浸出物测定方法和限度。应说明规定该项目的理由，所采用溶剂和方法的依据，列出实测数据，各种浸出条件对浸出物量的影响，制订浸出物限度的依据，并提交试验数据。

⑧含量测定：应建立处方中主要药味所含成分的含量测定项目，优先研究处方中君臣佐使所含成分、已知有效成分的含量测定方法，并进行方法学考察，根据实验检测结果制定合理的含量限度。一般应对处方中主药、贵重药等制订相应的含量测定项目。含有毒性药(如马钱子等)的制剂，应建立含量测定方法和含量限度。对于既是毒性成分又是有效成分的含测指标，应规定含量范围(制订上下限)。中西复方制剂中的化学药物应建立含量测定方法。有效部位制剂，一般应建立有效部位及主要代表成分的含测方法，并规定有效部位的含量范围。有效成分制剂，应明确有效成分的标示量，规定其含量范围。其含量限度应依据至少10批、20个样品的检测结果、药材的含量状况、稳定工艺条件下的转移率、稳定性研究结果的含测数据等进行确定。必要时可在质量标准中建立多个含测指标，以提高产品质量的可控性。含量测定方法的线性关系、精密度、重现性和回收率试验等应遵循《兽用中药、天然药物质量标准分析方法验证指导原则》。

 亦可建立相应的图谱测定或生物测定等其他方法进行质量控制。

 起草说明中应说明含量测定对象和测定成分选择的依据。根据处方工艺和剂型的特点，选择相应的测定方法，并阐明含量测定方法的原理，确定该测定方法的方法学参考资料和相关图谱。含量测定所用标准物质应符合要求。

 ⑨功能、主治、用法与用量、注意、贮藏及有效期等：根据制剂的研究资料，叙述其需要说明的问题，包括各种禁忌、孕畜、幼畜及其他疾患的禁忌等。

 ⑩规格：制剂单位的重量、装量或标示含量等。

 3．标准物质内容及要求

质量标准中所需标准物质，如为现行国家药品标准收载并由中国兽医药品监察所或中国药品生物制品检定所提供者，可直接按类别采用，但应注明所用标准物质的批号、类别等。其它来源的品种则应按以下要求提供材料和标准物质标定方法，并报中国兽医药品监察所审核确认。

(1)对照品

①来源：由植、动物提取的需要说明原料的科名、拉丁学名和药用部位及有关具体的提取、分离工艺、方法；化学合成品注明供应来源及其工艺方法。

②确证：验证已知结构的化合物需提供必要的参数及图谱，并应与文献值或图谱一致，如文献无记载，则按未知物要求提供足以确证其结构的参数。如元素分析、熔点、红外光谱、紫外光谱、核磁共振谱、质谱等。

③纯度：化学对照品应进行纯度检查。纯度检查可依所用的色谱类型，如为薄层色谱法，点样量应为所适用检验方法点样量的10倍量，选择三个以上溶剂系统展开，并提供彩色照片。色谱中应不显杂质斑点。

④含量：含量测定用对照品，含量(纯度)应在98％以上，供鉴别用的化学对照品含量(纯度)应在90％以上，并提供含量测定的方法和测试数据及有关图谱。

⑤稳定性：依法定期检查，申报生产时，提供使用期及其确定依据。

⑥包装与贮藏：根据稳定性试验结果确定贮藏条件。

(2)对照药材

①品种鉴定：经过准确鉴定并注明药材来源，多品种来源的对照药材，须有共性的鉴别特征。

②质量：选定符合国家兽药标准或药品标准规定要求的优质药材。

 ③均匀性：必须粉碎过筛，取均匀的粉末分装应用。

 ④稳定性：应考察稳定性，提供使用期及其确定依据。

 ⑤包装与贮藏：置密闭容器内，避光、低温、干燥处贮藏。

 (3)标准物质使用说明

 对照品应注明中英文名称、分子式、批号、使用期及适用于何种检测方法，含量测定用化学对照品应注明含量。对照药材应注明中文名、拉丁学名、批号、使用期及贮存条件。

 五、制剂稳定性试验要求

 兽药稳定性是兽药质量的重要评价指标，是确定兽用中药、天然药物制剂有效期的主要依据。考察制剂稳定性的指标为该制剂所建立的质量标准中的性状、鉴别、检查、浸出物、含量测定、卫生学检查等项目，必要时可根据需要增加敏感的考察指标，以全面反映产品的稳定性。稳定性考察样品应采用中试生产的样品、拟上市的包装。稳定性试验设计、研究方

法应按照《兽用中药、天然药物稳定性试验技术指导原则》进行。有效成分制剂或所含有效成分对光、热、．湿敏感的制剂，应进行稳定性影响因素试验，以全面考察产品对光、湿、热等的稳定性，为包装材料、贮存条件选择提供依据。产品的有效期、贮存条件，以稳定性研究结果确定。