

中药复方新药药学研究中的问题与思考

郭 静^{1,2}, 玄振玉², 谢 燕^{1*}

1. 上海中医药大学公共健康学院, 上海 201203

2. 苏州玉森新药开发有限公司, 江苏 苏州 215125

摘 要: 中药复方新药是在我国传统医药理论指导下, 利用现代科学技术研究开发的新药, 是最能体现中医药特色和优势的新药类别。药学研究作为中药复方新药临床前研究的主要内容之一, 既是药品均一、稳定的有效保证, 又是安全性实验和有效性实验的基础。通过查阅文献并结合笔者在新药研究中的实践和体会, 从药材的基原与产地、工艺研究、质量标准、稳定性等方面探讨了中药复方新药药学研究中应重点关注的问题, 并提出一些建议与解决措施, 以期中药复方新药的研发提供参考与借鉴。

关键词: 中药复方新药; 药学研究; 中医药; 药材基原; 质量标准

中图分类号: R28

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2020)08-2267-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.08.038

Problems and considerations in pharmaceutical researches of new traditional Chinese medicine

GUO Jing^{1,2}, XUAN Zhen-yu², XIE Yan¹

1. School of Public Health, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

2. SuZhou Youseen New Drug R&D Co., Ltd., Suzhou 215125, China

Abstract: The new drug of traditional Chinese medicine (TCM) compound is a category of new drug which is developed in the basis of the guidance of traditional Chinese medicine theory with modern science and technology. It can embody the characteristics and advantages of TCM adequately. Pharmaceutical research is one of the main contents of preclinical research on the new drug of TCM compound. It can not only ensure the “uniformity and stability” of drugs, but also is the premise basis of safety test and effectiveness test. By consulting the literature and combining with our own practice and experience in the new drug research field, the present paper discussed some key issues in the pharmaceutical researches and proposed some suggestions and solutions from the following aspects including the origins and habitats, technological research, quality standard, and stability, etc., which will provide some useful references for the development of the new drug of TCM compound.

Key words: new drug of traditional Chinese medicine compound; pharmaceutical research; traditional Chinese medicine; origin of medicinal materials; quality standard

中医药学在我国有数千年的历史, 具有广泛的临床应用价值并形成了独特的理论体系。《中华人民共和国中医药法》指出中医药事业应传承精华, 守正创新, 因此, 如何在保持中医药传统特色的同时加快其现代化, 成为中医药改革创新的关键。中药新药融合了传统中医基础理论与现代技术, 满足中药创新发展的迫切需求。

《药品注册管理办法》2007 年版中将中药、天然药物的注册分类分为 9 类, 其中 1~6 类为中药新药, 包含单味制剂和复方制剂。6 类新药即中药复方新药是由多味药材配伍而成, 多来源于临床经验方或医院院内制剂, 是最能体现中医药特色和优势的新药类别^[1]。

中药复方新药的药学研究包括药材研究、提取

收稿日期: 2019-11-01

基金项目: 上海市科委“生物医药领域”科技支撑项目 (18401930800)

作者简介: 郭 静 (1984—), 女, 在读硕士研究生, 主要从事中药新药的研发。Tel: (0512)62956088 E-mail: guojing_192@163.com

*通信作者 谢 燕 (1978—), 女, 博士, 研究员, 硕士生导师, 主要从事中药新制剂与新剂型的研究。

Tel: (021)51322440 E-mail: rosexie_2004@163.com

纯化工艺研究、制剂处方工艺研究、质量标准及稳定性研究等,是药品质量可控的保证,也是安全性和有效性试验的前提。由于中药材来源广泛、化学成分复杂以及研究者对法规政策的解读差异,在药学研究中存在药材基原、产地不固定,工艺路线的选择不合理,质量标准不规范,稳定性研究不全面等问题。本文结合中药复方新药开发中遇到的具体情况对这些问题进行分析探讨,以期充分利用中医药的理论及实践经验,为科学、规范、合理地进行中药新药药学研究提供参考和借鉴。

1 药材研究中需关注的问题

1.1 药材的基原与产地

基原是药材的属性来源,而基原准确是中药制剂质量稳定的基础^[2],不同种属的药材所含化学成分各异,含量不同,会使药效作用产生差异。产地亦是影响药材质量的另一重要因素,历来被医家所重视,《神农本草经》曰:“土地所出,真伪陈新,并各有法”,指出了药材产地的重要性,温度、湿度、光照、土壤条件等生长环境会对不同产地药材的活性成分含量、药效等产生影响。

据统计,《中国药典》2015 年版一药多基原植物有 115 种^[3]。多基原、不同产地品种间含量差异较大,但药典标准却是同一限度规定,致使某些基原药材含量无法达到药典要求。笔者曾参与研发的某一中药复方新药,药学研究中确定淫羊藿的基原与产地时出现多批次药材均不能达到药典要求的情况。针对此类问题,艾铁民^[3]建议对多基原植物的中药贯彻“一名一物,一物一名”的原则,以保证名称和标准的唯一性。

当药材有道地产区时,首选道地产区药材;若药材分布范围较广亦或是野生药材时,其产地应在系统比较研究后进行固定。如历代本草中认为薄荷主产区为江苏,随着时代的变迁,安徽已经成为薄荷的主产区。不同产区薄荷优势成分不同,江苏和安徽产区的薄荷酮含量相对较高,安徽产区的薄荷醇含量相对较高,其他产区的胡椒酮含量相对较高^[4],其药效差异还有待进一步研究。《中国药典》2015 年版对薄荷药材仅规定了含叶量不得少于 30%、药材含油量不得少于 0.8%及饮片含油量不得少于 0.4%,对挥发油的具体成分并未做出明确规定。因此药学研究过程中,药材的产地不仅要符合《中国药典》的要求,还应结合处方的功能主治和相关药效学结果综合评估。

《中药注册管理补充规定》2008 年版首次提出了应明确药材来源、产地和工艺技术参数的要求,并将其纳入保证中药质量的控制环节^[5]。对于多基原的药材,需对处方的来源作文献历史考证之后系统评估药材基原,通过比对不同基原间药材质量来固定基原。在此基础上,还需考虑药材的实际生长环境、产量以及市售药材的质量等具体情况,尽可能固定药材的产地。

1.2 含有毒性成分的药材

毒性药材始见于《神农本草经》,根据毒性大小分为“大毒”“有毒”“小毒”3 级^[6],历版《中国药典》均收载毒性药材,至 2015 年版共载有 83 种。张仲景的《伤寒论》《金匮要略》收载的方剂中,也含有附子、乌头、大戟、甘遂等毒性药材,该类药物在某些沉痾顽疾的治疗中发挥着重要作用,但由此引发的不良反应也屡见不鲜。中药复方新药研究中,当含有毒性药材时,如何保证其安全有效、质量可控,是需要重点关注的问题。

审评专家王停等^[7]曾在 2008 年指出:“药典或者部颁标准、地方标准中认为其含有毒性成分的药材,如果标准中未对其毒性成分进行研究或限度考察的,应该增加其毒性成分控制的方法并提交相应申报资料”。2019 年 6 月,国家药审中心发布《中药新药质量标准研究技术指导原则》征求意见稿,明确提出“处方中饮片若源自毒性药材……应制定其限量检查项”^[8]。可见,毒性药材的质量控制问题已被提上中药新药研究的重要议程。

目前,无论是药典或是地方标准,收载的毒性药材的质量标准尚存在局限性,《中国药典》2015 年版中收载的 1 种大毒中药、14 种有毒中药、18 种小毒中药均没有含量测定项^[9],地方药材标准中多数毒性药材也未建立毒性成分的质控方法。此外,毒性药材的限量检查方法也受对照品来源短缺的限制。中国食品药品检定研究院提供的法定对照品仅涉及《中国药典》收载且有含量测定项的品种,对于其他毒性药材中毒性成分的限量检查,无论是从其他市售渠道购买对照品或自行分离、鉴定、标定,均难度较高,耗时较长。

因此,若能设立统一的毒性中药分级标准,引入先进的检测技术手段提高药材质量标准,并加强毒性成分对照品的供应,简化其标定细则,势必能更加有效、合理地推进含毒性药材的中药新药研究。

1.3 其他问题

药材研究是新药研发的源头,并贯穿整个新药研发全过程。只有将药材源头控制、生产过程控制与最终产品的质量控制相结合才能保证药品的均一稳定。

目前许多药材的采收、炮制等过程研究不充分、不全面使得药材质量不稳定,成为高品质中药新药研究的一大阻碍。不同采收时间的同种药材在某些成分的含量上可能会有差异,如冯帅等^[10]发现连翘中有效成分的含量与采收期有一定相关性:连翘苷、连翘酯苷 A 的含量于 7 月上旬时采收最高,之后呈下降趋势;张淑蓉等^[11]通过气相色谱法对 8 批不同采收期的连翘药材中挥发油出油率及 α -蒎烯和 β -蒎烯的含量进行测定,也发现 7 月中下旬最高。因此,在复方新药的药材研究中,当采收时间对药材质量有影响时,可增加对采收时间的考察,明确采收期,以保证药材品质。

另外,对同一饮片的炮制普遍存在“一药多法”“各地各法”现象,炮制工艺判定的标准也存在差异。如玄参的饮片炮制,浙江、天津等省市中药饮片炮制规范为切片,江苏、山东等省中药饮片炮制规范中规定切薄片,湖南省和江西省要求为斜切薄片,北京市和浙江省则要求为切厚片。全国市场流通的玄参饮片规格较为混乱,不同的加工方式导致性状差异较大,不同的炮制方法也使饮片中有有效成分的含量不同,如浙江省和天津市的含量测定指标成分与《中国药典》2015 年版一致,规定以哈巴苷和哈巴俄苷总量计不得少于 0.45%,湖北、广东省则以哈巴俄苷计不得少于 0.05%,上海市规定哈巴俄苷不得少于 0.04%^[12]。针对以上问题,国家中医药管理局正组织修订《全国中药饮片炮制规范》,完善药材的炮制工艺、辅料用法用量,并制定统一的质量标准,保证中药饮片的质量。

此外,药材研究还应根据《中药注册管理补充规定》^[3]中“保障中药材来源的稳定和资源的可持续利用……涉及濒危野生动植物的应当符合国家有关规定”的要求,关注药材资源的可持续利用以及使用野生药材的合法性和必要性问题。

2 工艺研究中需关注的问题

2.1 提取工艺路线的确定

中药复方新药处方中各药味所含化学成分复杂、理化性质各异,为了提高疗效、减小剂量、便于制剂成型,药材需经过提取、纯化等处理。《中药、

天然药物提取纯化工艺研究的技术指导原则》2005 年版中指出工艺路线的设计应以保证安全性和有效性为前提,一般应考虑处方的特点和药材的性质,制剂的类型和临床用药要求,大生产的可行性和生产成本以及环境保护的要求^[13]。而提取工艺的路线设计直接关系到药材的利用率和制剂工艺开展的难易,在中药新药的研发过程中,工艺路线的确定存在以下问题应予以关注:①未对处方中含挥发性成分的药材进行挥发油的提取工艺研究;②仅以化学指标作为依据来确定提取工艺路线。

对于含挥发性成分药材的处方,若已明确具有药效作用时,现代工艺路线设计中应单独提取挥发油,并对工艺参数进行确认。最常用的水蒸气蒸馏法提取挥发油时,存在实验室小试提取确定的工艺参数与中试及生产规模不匹配的问题。生产规模提取时对挥发油的收集装置要求很高,气压大或冷凝效果不好时,油水分离难度大,挥发油的提取收率低,甚或只能收集到芳香水。因此,在药学研究中,可根据药材的理化性质采用不同方法提取挥发油,如超临界 CO_2 萃取、油脂吸附法等。郑鹏等^[14]比较了水蒸气蒸馏(SD)法与提取-共沸精馏耦合技术(WER)提取枳壳、香附中的挥发油,发现与 SD 法相比,WER 法提取的挥发油品相更好、得率更高,化学成分的含量也较高。但 SD 具有设备简单、操作安全、成本低廉等优点,若能够在对提取装置稍作改进、提高挥发油收率和质量的基础上再进行应用,也非常经济可行。

另外,当处方来源于名医临床经验方或民间验方,尤其是当主要药效作用化学成分的提取方法与传统工艺制法相矛盾或处方中某些药味的理化性质、药理作用的研究报道较少时,通常需设计多条工艺路线,结合初步药效学实验结果确定合适的工艺路线。如“健脾理气颗粒”为复旦大学附属肿瘤医院用于治疗原发性肝癌的常用方剂,吴洪斌等^[15]设计了 5 条不同生产工艺路线考察健脾理气颗粒对 H_{22} 肝癌小鼠的抑瘤作用,并根据药效学的主要指标抑瘤率确定了最佳提取工艺路线。可见,药效学指标对工艺路线的筛选具有重要的指导作用,一定程度上保证研发药物的有效性。

2.2 工艺评价指标的选择

工艺研究过程中质量控制的评价指标既是考察工艺路线合理性的重要因素,也是确定工艺参数的主要手段,应科学、稳定、可控,并能对处方工艺

作出合理判断。

在中药复方新药研究中,选择工艺评价指标主要存在以下问题:首先,含有毒性药材的处方,未选择与安全性相关的指标成分。某复方新药处方中含有苦参,其中化学成分苦参碱和氧化苦参碱可能诱发肝毒性、神经毒性和胃肠道毒性,在工艺评价指标的选择时,应对其毒性成分的转移率进行考察,充分考虑“毒效平衡”,并在此基础上确定提取工艺路线。但是,国家药品审评中心 2008 年电子期刊中指出:“当有效成分或毒性成分含量很低(低于制剂的万分之一)时,其作为工艺路线筛选的指标成分可控性差,也不宜选择”^[16]。其次,只选择单一指标对工艺进行评价,易造成评价结果的片面性和局限性。但冯怡等^[17]也指出,指标成分并不是越多越好,如某中药复方中含有川芎、赤芍和女贞子 3 味药材,分别选取其指标成分阿魏酸、芍药苷和特女贞苷进行该中药复方提取工艺的研究,发现随着煎煮时间延长,特女贞苷的转移率显著提高,芍药苷的转移率基本不变,而阿魏酸转移率反而下降;可能是由于阿魏酸受热不稳定,难以合理指导并跟踪水煎煮工艺。

总之,需要牢牢把握中药制剂的关键质量属性,围绕中药提取、浓缩、醇沉、干燥等过程,认真分析和研究处方中每个药味的性质及主成分的相互作用,综合考虑药物的安全性和有效性,才能对中药复方新药研究中的工艺评价指标作出合理的选择。

2.3 剂型的选择

合理的剂型能够保证药物疗效,也是影响中药制剂质量稳定的重要因素。梁代陶弘景指出“疾有宜服丸者、服散者、服汤者、服酒者、服膏煎者,亦兼参用所病之源以为其制也”,肯定了剂型选择的重要性。

中药传统剂型以汤剂最早,后出现丸、散、膏、酒剂,近年来研制出片剂、胶囊剂、膜剂等剂型,促进了中医药事业的发展,但由于中药复方成分复杂、靶点作用不清、生物利用度低等特点,限制了剂型的选择。对口服制剂来说,目前仍存在剂型单一的现状,以颗粒剂和口服液居多。因中药复方普遍服用量大,提取物易吸潮、黏性大,选择片剂、胶囊剂可能存在制剂载药量低、成型困难、稳定性差等缺陷,也制约了其他如微球、滴丸等现代剂型在中药复方领域的应用。因此,若能运用一些新辅料、新技术、新设备加强对中药传统剂型

的研究,解决制剂中存在的问题,并尝试选择更多合适的新剂型,将为中药制剂的现代化发展开辟更多路径。

2.4 其他问题

工艺研究决定中药复方新药制剂上市后工业化生产的可行性、稳定性和可持续性。研究过程还应应对工艺条件的筛选方法、制剂成型工艺研究中辅料的选择等问题进行关注。

目前中药复方新药的工艺研究过程中,工艺条件的筛选方法比较单一,多采用单因素考察、正交试验等方法;应走出单一的评价模式,尽可能借鉴其他相关学科的技术和方法,对中药复方制剂工艺进行多角度、全方位的全面综合考察。汪露露等^[18]对复方虎杖方进行研究时,建立了指纹图谱与主成分分析(PCA)相结合的提取工艺研究方法,既全面考察了药材提取情况,又简化了数据。

中药复方的制剂成型工艺研究中,可供选择的辅料种类较少,对新辅料的适应性研究有限等,一定程度上阻碍了中药复方在制剂成型工艺上的创新。应加强中药复方与常用辅料相容性研究,并在满足制剂成型、稳定的基础上,探寻并开发适用于中药复方的新辅料。杜平等^[19]在制备芍药甘草胃漂浮缓释片时,选用壳聚糖为辅料,所得片剂成型性好,解决了中药浸膏黏性强、制剂成型困难的问题。

长期以来,中药制剂均是采用传统的生产方式进行,产品质量多依赖于终端控制而忽略过程控制,研发理念也较少考虑工艺过程对产品最终质量的影响,不能预判工艺过程中可能发生的问题,很难找到影响工艺过程和产品质量的关键可控点。现今,质量源于设计(QbD)的理念已逐步应用于中药制剂工艺研究中,通过解析制剂原料的吸湿性、黏性、流动性、粒径等物理属性,在此基础上开展成型工艺与制剂质量之间的相关性研究,不仅可以科学、合理的设计中药制剂成型工艺,确定工艺参数,摆脱制剂工艺研究主要凭借经验,缺少数据和理论支撑的局面,还能从中发现影响制剂质量的可能因素,预测中试及生产过程中可能出现的问题,节省研发费用,为生产进入过程可控阶段奠定研究基础^[20]。

3 中试研究中需关注的问题

中试研究是对实验室工艺合理性的验证与完善,是保证工艺达到生产稳定性、可操作性的必经环节,直接关系到药品的安全、有效和质量可控^[21]。

中药复方新药制备工艺的中试放大研究应重点

关注以下 2 方面：①工艺参数：因中试设备和场所与实验室不同，实验室小试获得的最佳工艺参数在中试生产时需适当调整。如在升温反应或预处理时应考虑升温效率，若中试升温效率较高可适当减少提取时间。②设备：中试与小试设备功能虽然相同，但工作原理和效率存在差异，中试放大过程需根据实际情况重新确定工艺参数。如孙锦^[22]对双参通冠胶囊进行工艺放大研究时发现，大孔树脂精制洗脱过程中，丹酚酸类成分的转移率与小试差别较大，根据中试大孔树脂柱的参数重新对上样量进行考察后，丹酚酸类成分的转移率可稳定在 85% 左右。又如笔者参与研发的复方新药品种“清喉咽含片”，小试时采用旋转蒸发仪对浓缩工艺进行考察，确认相对密度为 1.34，而中试生产中浓缩设备则为单效浓缩器，当相对密度大于 1.2 时物料会严重挂壁、结块，耗损量极大。

由此可见，要使中试研究顺利开展，在小试阶段就应了解生产设备及技术需求，预判生产中的不确定因素，使工艺路线与参数尽可能适应中试生产要求。此外，严格执行工艺步骤和操作规程，并做好中间体的质量控制，也是中试研究得以顺利开展的重要保障。

4 质量标准研究中需关注的问题

质量标准是中药复方新药药学研究的重要内容之一。药物在研发过程中需对其质量进行系统、深入的研究，制定出科学、合理、可行的质量标准，并不断修订和完善，以控制药物的质量，保证其在有效期内安全有效。

中药制剂需进行的检查项目应包含药典中相应制剂通则项下的基本项目，除此之外，还应根据其特性、工艺等制定其他的检查项目。如在骨疏康胶囊^[23]制法中使用大孔树脂进行分离纯化，故在质量标准的检查项中增加了“残留树脂有机物”的检查，采用气相色谱法对苯、二甲苯、正己烷等进行测定并规定限度；甘露消毒丸^[23]中含有矿物药滑石，质量标准中依据药典通则的方法对重金属和砷盐进行了检查，规定本品含重金属和砷盐均不得超过 10 mg/kg；活血壮筋丸^[23]含有毒性药味附子，采用高效液相色谱（HPLC）法对毒性成分双酯型生物碱进行限量检查，规定本品每丸含双酯型生物碱总量不得超过 10 μg 。

含量测定是评价药品质量的主要指标，应根据多批样品的实测值确定含量的限度。目前，大部分

中药制剂含测指标只规定了下限，2019 年 6 月《中药新药质量标准研究技术指导原则》征求意见稿提出复方新药的含测指标应确定合理的含量范围^[8]，为中药复方新药质量标准的制定指出了更加明确的方向。如金关片原标准采用 HPLC 法测定雷公藤甲素的含量，每片限度为 1.0~10.0 μg ，罗亚玲等^[24]重新生产 10 批样品并测定后发现，每片含量为 1.4~2.1 μg ，故将其限度修订为每片 1.0~5.0 μg ，更加合理地制定了含量限度范围。

总之，中药化学成分复杂，其质量控制是一个系统的、复杂的过程，同时也是动态的、不断完善的过程。中药复方新药的质量标准研究应尽可能全面，以便从不同角度有效地控制产品的质量。

5 稳定性研究中需关注的问题

稳定性研究是通过考察在不同环境条件下，药品特性随时间变化的趋势，发现药物不稳定的因素，找到影响药物稳定性的原因并加以控制^[25]，提高药品质量，并为生产、包装、运输、贮藏条件的确定和有效期的建立提供依据。

针对药品处方、制备工艺以及剂型等因素，科学合理的设计试验内容是稳定性研究的关键。如合剂等多剂量包装的药品，在初次使用开启后有一定的使用期限，应针对包装开启后的样品增加相应的稳定性实验内容，这部分实验在新药研究中容易被忽略。另外，根据《原料药物与制剂稳定性试验指导原则》，长期稳定性实验采用 25 $^{\circ}\text{C}$ /相对湿度（RH）60%的条件，而《中国药典》2015 年版凡例中明确常温系指 10~30 $^{\circ}\text{C}$ ，若仅考察药物在 25 $^{\circ}\text{C}$ /RH 60%条件下长期稳定性，只能将贮藏条件确定为“阴凉处”，而不能“常温”贮存。因此，稳定性实验设计中，可适当延长 30 $^{\circ}\text{C}$ 以内中间条件的考察时间，为有效期内贮藏条件温度的确定提供依据。如某颗粒剂进行稳定性研究时，设计 30 $^{\circ}\text{C}$ /RH 65% 中间实验条件，在加速实验结束后继续进行长期实验考察至 24 个月，结果该药品在 25 $^{\circ}\text{C}$ /RH 60% 和 30 $^{\circ}\text{C}$ /RH 65% 2 个条件下，考察项目在 24 个月均未发生显著变化，稳定性较好，故该药品的贮藏条件可确定为常温（30 $^{\circ}\text{C}$ ）。

目前，中药复方新药的稳定性实验研究水平已得到较大提高，但仍然有一些问题需要进一步探索和完善，如稳定性结果评价中“显著差异”如何界定，药品与包材相容性实验如何考察等^[26]。另外，2015 年 1 月《化学药物（原料药和制剂）稳定性研

究技术指导原则》已修订执行,而针对中药品种的《中药、天然药物稳定性研究技术指导原则》现行有效版本却仍为 2006 年发布,十几年来我国中药新药的研发思路与方法均发生了翻天覆地的变化,为更好地适应时代前进的步伐、与国际标准接轨,满足中药现代化改革创新的需要,迫切期望对现有指导原则进行更新,以规范并指导中药新药的研发。

6 结语与展望

中药复方新药的研究是一项具有挑战性的工作,仍需秉承安全有效为根本的原则,不断加强药材源头控制,合理确定工艺参数,建立科学的检测方法,规范中药复方新药的研究与开发。迄今,《药品注册管理办法》已经过多次征求意见,目前正在修订之中,未来药品注册管理流程和范围将更加明确,技术审评体系将进一步完善,这会促进研发理念的转变和研究水平的提高。本文仅对中药复方新药药学研究中的一些问题进行了粗浅的分析,抛砖引玉,其中许多问题尚有待于进一步研究与讨论,希望能引起同行的重视与思考,共同开发出安全有效、质量可控的现代中药复方新药,使传统中医药更好地为人类健康造福。

参考文献

- [1] 王 停,周 刚,赵保胜,等. 中药新药研发策略分析[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(8): 865-871.
- [2] 中药材质量控制研究技术指导原则(征求意见稿)[S]. 2019.
- [3] 艾铁民. 关于编制《中国药典》2020 年版的几点建议[J]. 中草药, 2019, 50(6): 1281-1284.
- [4] 许一鸣,乐 巍,桑梦如,等. 不同产地薄荷药材商品质量及差异研究[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(17): 3391-3397.
- [5] 国家食品药品监督管理总局. 中药注册管理补充规定(国食药监注[2008]3 号)[EB/OL]. [2008-01-07]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0844/27432.html>.
- [6] 杜立平,王东升. 2015 年版《中国药典》(一部)毒性药材及饮片的归纳分析[J]. 中国药房, 2017, 28(28): 4023-4026.
- [7] 王 停,韩 玲,金 芳,等. 含有毒性中药新药研制中需关注的问题[J]. 中国新药杂志, 2007, 16(19): 1545-1546.
- [8] 中药新药质量标准研究技术指导原则(征求意见稿)[S]. 2019.
- [9] 戴忠华,笪舫芳,蒙万香,等. 2015 年版《中华人民共和国药典》一部中有毒中药材及饮片的探讨[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(9): 2320-2322.
- [10] 冯 帅,王晓燕,李 峰,等. 不同产地连翘的连翘苷和连翘酯苷 A 的含量比较[J]. 山东中医药大学学报, 2019, 37(6): 514-515.
- [11] 张淑蓉,裴晓丽,王华阳. 不同采收期连翘挥发油中 α -蒎烯和 β -蒎烯含量的比较[J]. 中国药房, 2013, 24(47): 4469-4471.
- [12] 罗 霄,付 帅,毛正睿,等. 玄参饮片不同炮制规范及质量标准的比较[J]. 重庆中草药研究, 2018(2): 26-30.
- [13] 中药天然药物提取纯化工艺研究的技术指导原则[S]. 2005.
- [14] 郑 鹏,赵 昭,顿佳颖,等. 两种方法提取气滞胃痛颗粒方中枳壳与香附总挥发油的效果比较[J]. 中国药房, 2019, 30(12): 1641-1644.
- [15] 吴洪斌,徐立涛,孟志强. 健脾理气颗粒不同提取工艺对 H22 肝癌小鼠抑瘤作用的影响[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(3): 591-594.
- [16] 国家药品监督管理局药品审评中心. 中药质量标准中建立多指标含量测定的必要性浅析[EB/OL]. [2008-07-29]. <http://www.cde.org.cn/dzkw.do?method=largePage&id=2598>.
- [17] 冯 怡,张继全,王俊杰,等. 关于中药复方新药工艺研究的思考[J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(9): 1125-1129.
- [18] 汪露露,何丹丹,王 满,等. 基于指纹图谱与主成分分析相结合的复方虎杖方提取工艺研究[J]. 中草药, 2017, 48(2): 278-282.
- [19] 杜 平,刘 文,卿勇军,等. 基于“药辅合一”的中药复方缓释制剂研究——以芍药甘草胃漂浮片为例[J]. 中药材, 2018, 41(10): 2403-2407.
- [20] 冯 怡,洪燕龙,鲜洁晨,等. 基于 QbD 理念的中药新药成型工艺研发模式的探讨[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(17): 3404-3408.
- [21] 中药、天然药物中试研究的技术指导原则[S]. 2005.
- [22] 孙 锦. 双参通冠胶囊工艺放大过程中影响因素及控制方法研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2019.
- [23] 中国药典[S]. 一部. 2015.
- [24] 罗亚玲,李 冰,耿 昭,等. 金关片的质量标准研究[J]. 现代医药卫生, 2018, 34(6): 845-848.
- [25] 中药、天然药物稳定性研究技术指导原则[S]. 2006.
- [26] 曲建博. 中药新药稳定性研究常见问题及案例分析[J]. 中南药学, 2013, 11(6): 477-479.