

基于源头控制的中药制剂质量研究

阳长明, 陈霞[#], 赵巍, 韩炜, 张永文, 李计萍, 周思源*

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘 要: 中药制剂的研究设计、中药材质量、饮片炮制加工以及中药制剂生产过程控制是影响中药制剂质量的关键因素, 也是中药制剂质量控制的源头。通过对中药制剂质量控制现状的分析, 对《中药新药用药材质量控制研究技术指导原则(试行)》《中药新药用饮片炮制研究技术指导原则(试行)》《中药新药质量标准研究技术指导原则(试行)》3 个指导原则主要内容的介绍和解读, 提出基于源头控制的中药制剂质量研究思路, 即重视中药制剂的研究设计, 重视作为中药制剂原料的中药材质量, 重视饮片炮制加工及重视制剂生产过程控制, 构建符合中药特点的质量标准体系, 控制中药制剂的质量。

关键词: 中药制剂; 源头控制; 研究设计; 中药材质量; 饮片炮制加工; 生产过程控制; 质量标准体系

中图分类号: R288 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)02-0321-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.02.002

Research on quality of traditional Chinese medicine preparations based on control of source

YANG Chang-ming, CHEN Xia, ZHAO Wei, HAN Wei, ZHANG Yong-wen, LI Ji-ping, ZHOU Si-yuan

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

Abstract: The research and design of traditional Chinese medicine (TCM) preparations, quality of Chinese medicinal materials, processing of decoction pieces and production process control of TCM preparations are the key factors affecting the quality of TCM preparations and the source of quality control of TCM preparations. Through the analysis of the current situation of the quality control of TCM preparations, the main content of three guidelines for pharmaceutical research of TCM including *Guideline on Quality Control Study of Medicinal Materials Used for New TCM (Trial)*, *Guideline on Processing Study of Herbal Pieces Used for New TCM (Trial)*, and *Guideline on Quality Standards Study of New TCM (Trial)* were introduced and interpreted in this paper. The research idea of TCM preparations quality based on control of source was put forward. The quality research should attach importance to the design of TCM, quality of TCM materials, quality control of processing of decoction pieces and production technology of TCM preparations, so as to establish the quality standard system conforming to the characteristics of TCM and effectively control quality of TCM preparations.

Key words: traditional Chinese medicine preparations; quality control of source; research and design; quality of TCM materials; processing of decoction pieces; production process control; quality standard system

中药制剂由于成分复杂、基础研究薄弱、有效成分不明确、作用机制不清楚等原因, 其质量控制长期以来成为了中药制剂的难点和关键问题, 如何基于中药特点开展中药制剂质量研究一直是业界研究探讨的重要内容。近日国家药品监督管理局药品审评中心发布了《中药新药用药材质量控制研究技术指导原则(试行)》《中药新药用饮片炮制研究技术指导原则(试行)》《中药新药质量标准研究技

术指导原则(试行)》3 个指导原则^[1], 这是首次针对中药新药用药材、饮片和质量标准研究制定专门的指导原则。指导原则明确应基于中药新药研究设计的需要, 加强对源头药材、饮片炮制加工以及质量标准的研究, 强调建立从药材、饮片到制剂的质量标准体系, 以反映中药制剂生产过程中药用物质从源头到制剂的传递过程, 完善中药制剂质量整体控制体系, 提高中药新药质量。本文通过对中药制

收稿日期: 2020-10-22

作者简介: 阳长明(1966—), 男, 博士, 主任药师, 高级审评员, 主要从事药品技术审评工作。E-mail: yangchm@cde.org.cn

*通信作者: 周思源, 男, 副主任, 主要从事药品技术审评工作。E-mail: zhousiyuan@cde.org.cn

[#]并列第一作者: 陈霞(1985—), 女, 助理研究员, 主要从事药品技术审评工作。Tel: (010)85242898 E-mail: chenx@cde.org.cn

剂质量控制现状的分析,对《中药新药药材质量控制研究技术指导原则(试行)》等指导原则主要内容的介绍和解读,提出基于源头控制的中药制剂质量研究思路,即重视中药制剂的研究设计,重视作为中药制剂原料的中药材质量,重视饮片炮制加工及重视制剂生产过程控制,构建符合中药特点的质量标准体系,控制中药制剂的质量。

1 中药制剂质量控制现状

中药制剂是在中医药传统理论指导下,将来源于植物、动物、矿物的中药材/饮片作为原料制成的药物。自古以来就有“膏丹丸散,神仙难辨”的说法。传统的中药制剂质量控制主要依赖于感官评价的方法手段,除简单的性状、气味等经验鉴别外,缺乏有效的检验方法与手段,没有建立检验质量的质量标准,其质量主要依靠药材的道地性、制剂工艺的经验性以及传统医药行业的道德规范约束来控制,这个阶段有学者称之为感官评价阶段^[2]或经验管理阶段^[3]。

随着中药制剂从传统的“前堂后坊”或“前店后厂”的手工业生产到现代工业化生产的转变,中药制剂从传统剂型发展到现在的胶囊剂、颗粒剂、口服液、滴丸剂等多种现代剂型,取得了很大的进步,中药制剂生产经营的专业化、规模化特征逐渐显现。与此同时随着医药行政管理监督体系和检验机构的建立,其质量控制方法也从传统的性状鉴别、理化鉴别发展到建立相应质量标准通过对化合物的定性、定量分析来控制中药制剂质量。自 1985 年颁布《药品管理法》以及《新药审批办法》实施以来,中药复方新药研究在相关法规、技术要求中就有了相应的技术规定,伴随着《中国药典》和部颁标准的不断补充修订,中药制剂质量标准向着微观内在成分检测的方法发展,开始用化学和仪器分析方法对中药制剂成分进行鉴别和含量测定。自此中药制剂质量标准基本上是沿着化学药物、天然药物的方向发展,基于指标性化学成分或活性成分,建立以光谱、色谱为主的检测方法来进行定性和定量的质量标准模式^[4]。

现行质量研究和质量标准虽然对中药制剂有一定的质量控制意义,但由于中药制剂成分复杂,作用机制不明确等特点,这种基于单一或几个指标性成分的质量控制模式存在专属性差,与中药制剂的安全性、有效性的关联差,难以反映中药制剂整体质量特征等缺陷^[5]。加之以质量标准控制中药制

剂质量这种终端检验控制模式对质量起决定性作用的生产工艺等方面的信息与要求重视不够,且随着药材野生资源的不断衰竭,作为中药制剂原料的药材存在品种混乱、掺伪、染色、重金属超标、农药残留等问题,这些都严重影响着中药制剂的质量^[6]。中药研究者开始研究中药制剂形成过程中与质量有关的影响因素,对其加以控制,“中药制剂研究设计”^[7-9]、“生产过程控制”^[10-13]、“源头控制”^[14-16]等观念也逐步形成。但关于源头控制的讨论往往局限于中药制剂所用原料中药材或中药饮片,而忽略了直接赋予、决定中药制剂质量的研究设计、生产过程控制所具有的源头作用和地位。

2 《中药新药药材质量控制研究技术指导原则(试行)》等指导原则主要内容

《中药新药药材质量控制研究技术指导原则(试行)》《中药新药饮片炮制研究技术指导原则(试行)》《中药新药质量标准研究技术指导原则(试行)》3 个指导原则的制定旨在为中药新药药材的质量控制研究、饮片炮制研究和质量标准研究提供指导,建立完善符合中药特点的中药药学研究技术指导原则体系。

2.1 中药新药药材质量控制研究技术指导原则

《中药新药药材质量控制研究技术指导原则(试行)》提出药材质量控制研究应尊重传统,鼓励传承传统经验和技术,鼓励应用现代科学技术表征传统质量评价经验和指标;应基于中药新药研究设计的需要,研究影响药材及制剂质量稳定的关键因素和风险控制点,满足制剂质量控制的需要;应加强药材的基原、产地、种植养殖、采收加工、包装贮藏等生产全过程质量控制,鼓励运用现代信息技术建立药材追溯体系,保证药材来源可追溯;应处理好药材合理利用与资源保护的关系,开展资源评估,保证药材资源的可持续利用。

该指导原则针对药材生产的关键环节和关键质控点,从药材基原与药用部位、产地、种植养殖、采收与产地加工、包装与贮藏及质量标准等方面提出药材质量控制研究的具体要求。中药材应保证基原和药用部位准确,应进行基原鉴别及与易混淆品区别的研究;根据药材的生长习性、临床用药经验和传统习惯、药材质量、资源状况及种植养殖条件等合理选择药材产地并固定产地保证药材质量相对稳定;在种植养殖方面,明确种子种苗的来源,鼓励选用道地产区种质或优良品种繁育的种子种

苗, 保证质量稳定, 药材种植/养殖过程中应尽量减少农药/兽药等的使用以及可能被重金属及有害元素、真菌毒素等污染的风险等, 并根据药材的特点和生长物候期, 确定生长年限、采收期和采收方法; 药材的产地加工一般应遵循传统经验, 根据药材的特点和制剂需要, 研究确定适宜的产地加工方法, 明确关键工艺参数, 根据产业化生产的需要, 鼓励研究采用高效、集约化的产地加工技术, 避免造成药材的二次污染或质量下降。药材的包装和贮藏应能够保护药材的质量并使其便于流通。

2.2 中药新药用饮片炮制研究技术指导原则

《中药新药用饮片炮制研究技术指导原则(试行)》提出饮片炮制研究应继承传统炮制经验和技術, 守正创新; 应满足中药新药设计的需要, 根据药材的关键质量属性、生产设备等研究确定炮制工艺参数及质量要求; 根据中药新药研究设计的需要, 药材、饮片及中药制剂质量标准关联性的研究结果, 建立完善的饮片标准, 体现与安全性、有效性的关联; 对炮制过程中的关键环节和风险控制点加强研究和控制, 加强饮片炮制的全过程质量控制, 鼓励建立饮片追溯体系, 信息追溯应能覆盖饮片生产全过程, 实现来源可查、去向可追。

该指导原则针对炮制工艺、炮制用辅料、饮片标准、包装与贮藏等方面提出饮片质量控制研究的具体要求。炮制工艺应根据中医药理论、临床用药及中药新药研究设计的需要, 在继承传统工艺的基础上, 对药材进行净制、切制、炮炙、干燥等炮制具体工艺研究, 确定工艺参数、生产设备等, 并进行工艺验证; 炮制用辅料需外购的应选用传统工艺制备的产品, 需自行制备的应按饮片炮制规范、药材/饮片标准收载的制备方法制备, 加强过程控制, 建立完善符合药用要求的质量标准, 保证炮制用辅料的质量稳定; 饮片标准应突出中药炮制特色, 反映饮片质量特点, 体现与药材、中药制剂质量标准的关联性; 饮片的包装与贮藏应便于保存和使用, 根据饮片特性及结合实际生产加工经验, 确定合适的包材和贮藏条件。

2.3 中药新药质量标准研究技术指导原则

《中药新药质量标准研究技术指导原则(试行)》遵循中药研究的特点, 体现中药新药质量标准的研究、制定与安全性、有效性相关联的原则, 基于中药新药研究的全生命周期管理和具有阶段性的特点, 提出中药新药质量标准研究的基本原则和要求。

该指导原则强调质量标准应能反映中药制剂的质量, 并与药物的安全性、有效性相关联; 应构建从饮片、中间产物到制剂的质量标准体系, 体现质量标准研究的关联性, 反映中药制剂生产过程中定量或质量可控的药用物质从源头饮片到成品的传递过程和规律; 应结合制剂的处方组成、有效成分或指标成分、辅料以及剂型特点开展针对性研究, 反映制剂特点, 加强整体质量评价, 鼓励进行浸出物、指纹图谱、多指标含量测定等检测方法的研究; 应具有阶段性的特点, 质量标准应随着新药研究的不断推进而逐步完善, 明确临床试验前、临床试验期间、新药上市前以及药品上市后质量标准研究的侧重点。

3 基于源头控制的中药制剂质量研究思路

基于源头控制的中药制剂质量研究就是应遵循中医药理论指导, 重视中药制剂的研究设计, 重视作为中药制剂原料的中药材质量, 重视饮片炮制加工及制剂生产过程控制, 根据中药制剂研究设计需要, 建立从药材、饮片、中间产物到制剂的符合中药特点的质量标准体系, 从源头满足制剂质量控制的需 要, 保证中药制剂质量。

3.1 重视中药制剂的研究设计

中药制剂的研究设计过程是对中药制剂进行质量设计、质量赋予、质量完善的过程^[17]。对于中药制剂这种影响因素多、生产过程长, 而且其质量赋予存在未知或不明确因素的产品, 只有在产品设计中考虑并确定了产品质量形成过程中与质量有关的或需要进行质量控制的影响因素, 才能形成对中药复方制剂质量控制的基础。这也是一种由既往检验控制质量、生产过程控制质量等被动的质量控制模式转变成从源头开始的主动设计模式。

中药制剂应基于“质量源于设计”的思路和理念开展质量研究工作。对于中药制剂的质量控制要体现在产品的立项研究、剂型选择、设计研究中, 在从药材基原、种植、炮制加工, 原辅料供应, 到中药制剂的生产、检验、贮藏、流通与使用等环节的全过程, 均要从保证产品的安全有效质量可控方面, 以“质量源于设计”的思路和理念开展中药制剂质量控制研究。从基础研究入手, 使其质量赋予能有的放矢; 从源头入手, 严格控制药材、原辅料质量; 从生产过程入手, 严格控制每一个生产环节; 从稳定性角度, 保证产品质量的稳定和使用安全有效; 并需重视研究的关联性与系统性, 从质量控制

的角度研究和分析工艺、制剂处方、稳定性、非临床安全性、临床研究等各个环节,将工艺研究、处方研究、稳定性研究、非临床安全性研究、临床研究等研究成果反映在产品设计及产品质量控制中^[7]。

中药复方制剂“质量源于设计”要既重视产品研发设计时的质量赋予,又重视产品生产的过程控制,重视依据产品质量特性研究所确定的质量标准的检验控制,从而对中药复方制剂起到切实的质量控制。

3.2 重视作为中药制剂原料的中药材质量

药材或饮片是中药制剂研发和生产的原料,所谓“药材好,药才好”,其质量是影响中药制剂安全、有效和质量可控的关键因素。尤其对于疗效确切的中药复方这种“多成分制剂”,与其希望通过化学成分的研究揭示其物质基础,不如寄希望于通过药材源头控制来保证中药复方制剂质量的均一、稳定,以此控制中药复方制剂质量^[7]。

对于投料用药材是栽培品种,种子种苗是药材生产的基础,对药材的产量和质量有决定性的影响,鼓励选用来源于道地产区种质或优良品种繁育的种子种苗,鼓励参照中药材生产质量管理规范要求进行药材种植养殖、采收加工和包装贮藏等,尽量减少外源性污染物的引入,药材的采收、产地与加工方法应尊重传统经验,坚持质量优先、兼顾产量的原则。对于野生品种,应特别关注药材资源,保证后续大生产的稳定供应。药材的基原是保证药材质量的基础,所用药材的基原须鉴定并明确到种、变种或栽培品种。应综合考虑药材的生长习性、临床用药经验和传统习惯等合理选择药材产地、采收及产地加工。

中药材质量标准应尽可能反映其质量属性,传统经验鉴别方法在评价中药材质量优劣方面有一定优势,这种方式比单一化学成分评价要全面,鼓励应用现代科学技术表征传统质量评价经验和指标。如应根据中药制剂质量设计的要求,鼓励研究建立多指标检验检测方法,如浸出物测定、指纹或特征图谱、大类成分含量测定、多指标成分含量测定,以整体控制药材质量;还应增加安全性项目,建立外源性污染物如农兽药、重金属及有害元素、真菌毒素、二氧化硫等相关的检测项目并制定限度要求。

3.3 重视饮片炮制加工的质量控制

饮片炮制是中药材加工的一项重要技术,中药材原料采收后需经过一系列的净选、切制、干燥、

炮炙等饮片加工过程制成饮片,而饮片炮制具有影响中药的临床疗效甚至改变药性等作用。在开展中药制剂质量研究时,应重视饮片产地加工及炮制技术的质量研究和控制,尊重传统的炮制技术和经验。根据中药制剂质量设计的需要研究确定饮片加工炮制工艺参数及质量要求,按照规范化的炮制技术进行严格的净制、切制和炮炙处理。对炮制过程中导致饮片及制剂质量波动的关键环节和风险点加强研究和控制,建立饮片生产全过程的中药饮片质量保障体系。传承创新炮制工艺技术和饮片质量评价技术,对于确保中药临床疗效至关重要。在加强中药材质量控制的前提下,研究建立完善的饮片质量标准,检测项目的设立应关注与安全性、有效性的关联。若采用特殊方法炮制或具有“生熟异治”特点的饮片应建立区别于生品的专属性质控方法。关注饮片中外源性污染物、毒性成分等安全性检查项目的研究。

3.4 重视制剂生产过程控制

中药制剂生产过程(包括饮片炮制加工过程)决定中药制剂安全有效的物质基础,是中药制剂质量赋予的关键内容,对中药制剂具有特别重要的意义,一定程度上可以说中药制剂质量源于生产过程控制。在控制原料药材质量的前提下,应探索相应的生产过程技术使药材的关键质量属性传递至成品制剂中。

中药生产过程由一系列单元操作组成,包括提取分离纯化等制剂前处理、制剂成型等^[13],每一项单元操作工艺参数的变化都可能影响到最终产品的质量,生产过程控制应建立完善的质量保证体系,研究建立全面反映中药制剂质量的检测项目和评价指标,构建从饮片、中间产物到制剂的质量标准体系,建立质量可追溯体系,体现饮片、中间产物及制剂的特点及其与安全有效性的内在联系。质量控制选择的指标应该是全面、科学、客观,并尽可能是可量化的,能够客观反映相关工艺过程的变化(灵敏、特异性的),能够反映药物质量的整体性、一致性和药效物质的传递规律,保证工艺过程可控^[17-18],使中药生产过程朝着确定的方向发展,达到提高中药制剂质量的目的。

4 讨论及建议

4.1 3个指导原则的颁布有利于促进和提高中药制剂质量研究

《中药新药用药材质量控制研究技术指导原则

(试行)》《中药新药用饮片炮制研究技术指导原则(试行)》《中药新药质量标准研究技术指导原则(试行)》3 个指导原则遵循了中医药理论和传统用药经验,强调基于源头控制的思想,基于中药新药研究设计的需要,以质量源于设计、全过程质量控制、整体质量评价和分阶段研究的科学理念开展中药新药质量研究。3 个指导原则围绕中药新药研发和生产的各个环节整体上阐述了从药材、饮片到制剂的全过程质量控制体系的构建,有利于构建符合中药特点的质量标准体系,从源头满足制剂质量控制的需要,加强对作为中药制剂原料的饮片的质量控制,加强和促进对中药制剂生产过程的质量控制,保障中药制剂的质量。

4.2 多途径、多方法控制中药制剂质量

4.2.1 补充检验方法及探索性研究成果 近年来国家药品监督管理局颁布的中药补充检验方法以及历年开展国家药品抽检取得的探索性研究成果^[19-21],在对各中成药品种进行检验的同时十分重视原料药材的质量评价,都是基于源头控制的质量检验研究工作,对中药制剂质量研究提供了很多建设性的意见和思路,有力地促进了中药制剂质量的提高。针对中药材生产、销售及使用环节出现掺杂使假、掺伪染色、以假乱真、以次充好使药材质量无法保证以及针对使用这些药材影响中药制剂的有效性和安全性等问题,建议参照补充检验方法和探索性研究成果对相关药材及制剂产品进行质量研究与控制,增加中药材及制剂的质量可控性,提高中药质量。

4.2.2 中药质量标志物研究 中药质量标志物是存在于中药材和中药产品(中药饮片、中药煎剂、中药提取物、中成药制剂等)中固有或加工制备过程中形成的、与中药的功能属性密切相关的化学物质,作为反映中药安全性和有效性的标示性物质进行质量控制^[22]。中药质量标志物是探讨中药材、饮片、生产过程和制剂之间的内在质量传递关系,明确中药有效性-物质基础-质量控制标志性成分的关联关系,所建立的思维模式和研究方法着眼于物质基础的特有性、差异性、动态变化和质量的传递性、溯源性,有利于建立中药全程质量控制及质量溯源体系^[23],体现了基于源头控制的研究思路。中药质量标志物的提出为中药质量控制提出了新要求,同时也带来了新的思路,对中药质量评价和质量控制水平的提高起到了积极的促进作用。

4.2.3 中药生物效应检测研究 生物效应检测是以药物的生物效应为基础,利用整体动物、离体组织、器官、微生物和细胞以及相关生物因子等为试验系,评价药物有效性或毒性的方法,是继性状评价、化学评价之后,推动中药质量标准走进临床、关联疗效的关键举措^[24]。

目前中药质量控制与药品的有效性和安全性关联性不强,难以充分反映中药的整体质量。生物效应检测能够与常规理化方法相互补充,较好地反映中药整体质量,对于建立符合中药特点且关联临床疗效和安全性的质量评价与控制体系以及提高中药质量控制水平具有重要意义。

4.3 加强已上市中药制剂的质量控制研究

中药具备长期的人用历史经验,但由于成分复杂,基础研究薄弱,中药制剂的质量研究具有渐进性和阶段性^[16,25],生产企业作为药品上市许可持有人,应履行主体责任,在药品上市后有必要对产品开展持续的质量研究,继续加强上市后产品的质量研究,对野生药材开展种植养殖研究,鼓励参照中药材生产质量规范要求建立药材种植养殖基地,保障药材质量稳定和资源可持续利用。根据科学技术的进步、生产设备的更新,开展相应的研究,提高中药制剂生产过程控制水平。随着对产品认知的提高和科学技术的不断进步,持续改进产品生产工艺,质量控制方法和手段,并不断提高和完善质量标准,这些都应作为药品上市后全生命周期管理的重要工作,促进产品质量持续提升,提高中药制剂的质量可控性。

5 结语

中药制剂的研究设计、中药材质量、饮片炮制加工以及中药制剂生产过程控制是影响中药制剂质量的关键因素,也是中药制剂质量控制的源头。中药制剂质量控制研究应遵循中药特点和研发规律,将中药质量控制特点与药品质量控制的一般要求有机结合,研究构建完善符合中药特点的质量控制方法和策略。《中药新药用药材质量控制研究技术指导原则(试行)》《中药新药用饮片炮制研究技术指导原则(试行)》《中药新药质量标准研究技术指导原则(试行)》体现了中药质量控制特点和基于源头控制的中药制剂质量研究思路。上述 3 个指导原则的颁布,将有利于基于中药新药研究设计的需要,加强源头中药材或饮片质量控制,重视将源头质量传递给制剂的生产过程,完善饮片、中间体及

制剂质量标准体系的构建,必将促进中药制剂质量研究和中药制剂高质量发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国家药品监督管理局. 国家药监局药审中心关于发布《中药新药药材质量控制研究技术指导原则(试行)》等 3 个指导原则的通告(2020 年第 31 号) [EB/OL]. [2020-10-12]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=viewInfoCommon&id=8f11f5ed03d3ef1d>.
- [2] 鄢丹,熊吟,马丽娜,等. 建立以临床功用为导向的中药质量评控格局与适宜模式的设想 [J]. 中草药, 2013, 44(1): 1-5.
- [3] 李力. 中药制剂质量的管理与发展 [J]. 中国中医药信息杂志, 1994, 1(5): 15-16.
- [4] 谢培山. 中药质量控制的发展趋势 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2003, 5(3): 56-59.
- [5] 辛敏通,李铮,郭洪祝,等. 对中药质量标准研究现状和发展的思考 [J]. 中国新药杂志, 2012, 21(7): 710-713.
- [6] 马双成,王翀,朱炯,等. 中成药的整体质量状况及有关问题分析 [J]. 中国药理学杂志, 2019, 54(17): 1369-1373.
- [7] 阳长明,王建新. 论中药复方制剂质量源于设计 [J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(9): 1211-1215.
- [8] 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.
- [9] 徐冰,史新元,吴志生,等. 论中药质量源于设计 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(6): 1015-1024.
- [10] 熊皓舒,田埂,刘朋,等. 中药生产过程质量控制关键技术研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(16): 4331-4337.
- [11] 王雅琪,焦姣姣,伍振峰,等. 基于“整体观”的中药制剂质量过程控制体系探讨 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(1): 197-203.
- [12] 杨明,杨园珍,王雅琪,等. 中药制剂生产过程中的质量风险分析与对策 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(6): 1025-1030.
- [13] 刘明言,张慧慧. 中药生产工艺、单元操作、传递及过程工程学 [J]. 中草药, 2011, 42(4): 625-630.
- [14] 何毅,肖传学,朱永宏,等. 从源头探讨中药国际化之路 [J]. 中草药, 2012, 43(4): 630-635.
- [15] 刘广南. 中药的生产必须从源头抓起 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2001, 3(4): 76-77.
- [16] 刘静,王翀,冯磊,等. 基于国家药品抽检工作的中成药质量和安全问题分析 [J]. 中国现代中药, 2019, 21(3): 279-283.
- [17] 阳长明. 中药复方新药研究的质量设计、质量完善与技术审评的分阶段要求 [J]. 中草药, 2017, 48(16): 3253-3258.
- [18] 阳长明. 基于临床价值和传承创新的中药复方制剂设计 [J]. 中草药, 2019, 50(17): 3997-4002.
- [19] 中国食品药品检定研究院. 标准及补充检验方法查询 [EB/OL]. [2020-09-11]. http://app.nifdc.org.cn/jianybz/jybzTwoGj.do?formAction=listTsDalid&type=bcjy&page=list_bcjy.
- [20] 国家食品药品补充监督管理局. 2003—2013 年药品检验补充检验方法和检验项目批准批件汇编 [Z]. 2014.
- [21] 中国食品药品检定研究院. 国家药品抽检探索性研究 [EB/OL]. [2020-04-08]. <https://www.nifdc.org.cn/nifdc/fwzn/ypchysxyj/index.html>.
- [22] 刘昌孝,陈士林,肖小河,等. 中药质量标志物 (Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [23] 刘昌孝. 基于中药质量标志物的中药质量追溯系统建设 [J]. 中草药, 2017, 48(18): 3669-3676.
- [24] 肖小河,王伽伯,鄢丹. 生物评价在中药质量标准化中的研究与应用 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 16(3): 514-518.
- [25] 国家药品监督管理局. 国家药监局药审中心关于发布《中药新药研究各阶段药学研究技术指导原则(试行)》的通告(2020 年第 37 号) [EB/OL]. [2020-11-04]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=viewInfoCommon&id=9492b31440407527>.

[责任编辑 崔艳丽]