

• 综 述 •

中成药中药物和药用辅料“质控对称”(QC-Symmetry)的探讨

徐 杨^{1,2}, 周伟俊³, 郑伟然⁴, 杨 键^{1,2}, 王艺欣^{1,2}, 刘 涛^{3*}

1. 成都大学药学院, 四川 成都 610100

2. 成都大学张澜学院, 四川 成都 610100

3. 成都大学食品与生物工程学院, 四川 成都 610100

4. 黑龙江农业工程职业学院, 黑龙江 哈尔滨 150025

摘 要: 药用辅料是制剂处方中不可或缺的组成部分, 在药物质量标准不断提升的背景下, 药用辅料成药过程和成药后质量变化和对药物整体安全和药效影响的研究相对较少, 在中成药研究中尤为突出。基于中药质量标准对所用药用辅料的质量控制重视不足, 提出药物与药用辅料间“质控对称(quality control symmetry, QC-Symmetry)”及“质控不对称(quality control asymmetry, QC-Asymmetry)”的概念, 并对中成药和药用辅料的 QC-Asymmetry 问题进行探讨, 为药用辅料相关质量评价纳入中成药质量和工艺评价过程、使二者在质量和工艺控制中达到对称和相适应提供参考, 以期进一步完善中成药等药物制剂研究的质量控制策略。

关键词: 药用辅料; 质控对称; 中成药; 质量标准; 随药延长; 生产工艺; 有效期

中图分类号: R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)04-1385-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.04.026

Discussion on “quality control symmetry” (QC-Symmetry) of drugs and pharmaceutical excipients in Chinese patent medicine

XU Yang^{1,2}, ZHOU Weijun³, ZHENG Weiran⁴, YANG Jian^{1,2}, WANG Yixin^{1,2}, LIU Tao³

1. College of Pharmacy, Chengdu University, Chengdu 610100, China

2. Zhanglan College, Chengdu University, Chengdu 610100, China

3. College of Food and Bioengineering, Chengdu University, Chengdu 610100, China

4. Heilongjiang Agricultural Engineering Vocational College, Harbin 150025, China

Abstract: Pharmaceutical excipients are an indispensable part of preparation prescriptions. Under the background of continuous improvement of drug quality standards, relatively few studies focus on the quality changes of pharmaceutical excipients during and after drug formation and their effects on the overall safety and efficacy of drugs, especially in the research of Chinese patent medicines. Based on the quality standard of traditional Chinese medicine, insufficient attention has been paid to the quality control of pharmaceutical excipients, in this paper, the concepts of “quality control symmetry (QC-Symmetry)” and “quality control asymmetry (QC-Asymmetry)” between drugs and pharmaceutical excipients are proposed, and the QC-Asymmetry problems of Chinese patent medicines and pharmaceutical excipients are discussed. It provides a reference for the quality evaluation of pharmaceutical excipients to be included in the quality and process evaluation process of Chinese patent medicines, aiming to achieve symmetry and adaptation in quality and process control, thereby improving the quality control strategy of Chinese patent medicine and other pharmaceutical preparations.

Key words: pharmaceutical excipients; quality control symmetry; Chinese patent medicine; quality standards; prolonged with the drug; production process; period of validity

收稿日期: 2024-10-15

基金项目: 成都大学 2024 年国家级大学生创新训练计划项目 (202411079023)

作者简介: 徐 杨 (2003—), 男, 本科生, 研究方向为中成药质量再评价。E-mail: 1337016420@qq.com

*通信作者: 刘 涛 (1976—), 男, 博士, 研究员级高级工程师, 从事中成药新药开发及再评价研究。E-mail: liutao0578@sina.com

药用辅料是制剂处方中不可或缺的组成部分,超过 90% 的药物制剂过程中使用了药用辅料^[1],但在药物质量标准不断提升背景下,药用辅料成药过程和成药后的质量变化和其对药物整体安全和药效影响的研究相对较少,在中药研究过程中尤为突出。中药是指在中医药理论指导下,用以预防、治疗和诊断疾病及康复保健等方面的药用物质及制剂,包括中药材、中药饮片和中成药,其中绝大多数中成药在生产过程中需使用药用辅料^[2]。《中共中央国务院关于促进中医药传承发展的意见》《中药新药质量标准研究技术指导原则(试行)》等文件和技术指导原则颁发后,中药质量标准水平不断提高完善。药用辅料系指生产药品和调配处方时使用的赋形剂和附加剂;是除活性成分或前体外,在安全性方面已进行合理的评估,一般包含在药物制剂中的物质。但如包衣、囊化和成膜等工艺中所需的有机试剂、助滤剂、吸附剂等虽不含在最终制剂中,但由于其在制剂工艺中不可缺少,故仍认为是药用辅料^[3-4]。值得探究的是,辅料在药物制剂的成型或贮运过程中存在变化的可能,这种变化实际存在制剂中,与中药活性成分的变化相同,均可能对中药和中药制剂的安全性、有效性及稳定性造成一定影响,但目前对辅料在成药过程和成药后质量变化及其对中药整体安全、药效影响的研究相对较少,现行中药稳定性研究及质量标准主要关注于药物理化指标的变化与控制,成药质量标准对所用药用辅料的质量控制重视不足。

基于此,本文提出了“质控对称(quality control symmetry, QC-Symmetry)”的观点,即在制剂研究中应对药物中的成分与所用辅料同步进行质量控制,中药和药用辅料在质量标准控制水平上应相适应,中药和中药制剂的质量标准应科学考虑纳入所用辅料的质量控制项目,反之则称为“质控不对称(quality control asymmetry, QC-Asymmetry)”。本文通过对目前中成药和药用辅料间存在的“QC-Asymmetry”问题进行讨论和思考,以期在中药质量评价中完善所用药用辅料相关控制,并为中药、化学药和生物药等的质量标准提升提供参考。

1 中药药用辅料“QC-Symmetry”的重要性

中药呈现“多成分-多靶点-多途径”的特点,各成分间的相互作用仍不明晰^[5]。在中成药等制剂生产中,药用辅料的使用是必不可少的,但药用辅料的加入使中药多成分特性更加复杂;近年来的研究

表明许多辅料已经不是处方中单纯的赋形剂和附加剂,中药药用辅料“QC-Symmetry”体系的建立对研究辅料用于药物生产后的自身变化、辅料与药物中其他成分(尤其是药效成分)潜在的相互作用是否会对中药整体安全性、稳定性和有效性产生影响具有重要意义。

《中国药典》2020 年版中要求药用辅料标准主要包括“与生产工艺有关的项目(如性状、鉴别、检查、含量测定等)”和“影响制剂性能的功能性相关指标(如黏度、粒度等)”2 部分。但当辅料用于中药制剂制备后,其质量控制在成药质量标准中被弱化甚至忽略:《中药饮片标签管理规定》要求在中药饮片标签一般收载“炮制辅料”等内容,而中成药质量标准正文项下“鉴别”“检查”“含量测定”等则鲜见对辅料或辅料衍生成分进行控制;《中药注册管理专门规定》《药品注册管理办法》等法规政策在对中药制剂注册审批过程中,尚未在新药注册和上市后变更中对所用辅料提出研究要求。但研究表明一些药用辅料在中药制剂炮制、生产过程中用量或方法不当可能存在危害作用,如丙二醇普遍用于口服制剂和注射剂中,作为难溶药物的助溶辅料,但可引起乳酸中毒、血栓性静脉炎和肾毒性等;某些中药鼻用制剂辅料(如一定浓度的十二烷基硫酸钠、去氧胆酸钠、苜蓿 35 及聚山梨酯 80 等)具有溶血作用,会导致鼻黏膜和鼻纤毛发生不良反应^[6-8];加之中成药等中药制剂在制备工艺环节对辅料的关注度不足,生产过程中针对药用辅料的行业标准和技术指导原则缺乏,药用辅料应用在中药生产中的质量控制还存在盲点,中药药用辅料的 QC-Symmetry 系统性研究对中药高质量发展具有重要意义。近年来国家药品抽检所见药用辅料问题见表 1。

在理论研究中,对辅料成药的研究亦较少。在中国知网中以“药用辅料”为主题,分别限定学科为“中药学”和“药学”检索,以了解 2014—2024 年相关论文的发文量(图 1),结果发现近 10 年来,“中药学”学科年平均发文量为 6 篇,“药学”学科年平均发文量为 36 篇;限定学科为“中药学”检索,对检索获得的 74 篇期刊论文和学位论文关键词预处理后绘制关键词云图(图 2),以了解近 10 年药用辅料中药学理论研究的方向与热点,结果发现关键词中频次最高的前 5 组分别为“药用辅料”(27 次),“质量标准”(9 次),“聚乙二醇 400”(5 次),“药辅合一”(4 次),“中成药”“制剂”“辅料”

表 1 近年来国家药品抽检存在的药用辅料问题

辅料种类	抽检对象	存在问题	数据来源
炼蜜	清热安宫丸(大蜜丸)中果糖、葡萄糖、蔗糖和麦芽糖及 5-HMF 的含量	个别企业炼蜜不符合要求	2022 年国家药品抽检 ^[9]
蔗糖	阿胶当归合剂	1 批次样品含量低于拟定限度	
滑石粉	智托洁白丸(包衣)	使用非处方成分作辅料	2021 年国家药品抽检 ^[10-11]
玉米淀粉	天麻制剂	辅料使用量超过说明书值	
炼蜜	天王补心丹、龙胆泻肝丸	掺伪(天王补心丹样品检出寡糖)或引入抗菌药物(龙胆泻肝丸样品检出氯霉素)	
	加味藿香正气丸	个别批次样本 5-HMF 含量超标	
	导赤丸	部分批次样品中果糖与葡萄糖比值小于 1	
玉米淀粉	小儿肺热平胶囊	未按规定变更辅料品种(小儿肺热平胶囊样品发现较大量的玉米淀粉团块)	2020 年国家药品抽检 ^[12]
滑石粉	清肺抑火制剂	样品检出未标示的滑石粉	
苯甲酸钠(防腐剂)	小儿止咳糖浆	辅料用量超标	
炼蜜	维血宁合剂	个别企业提供样品中葡萄糖和果糖含量偏低	
苯甲酸钠等(防腐剂)	维血宁合剂、强力枇杷制剂	检出含量超标	
硫代硫酸钠	清开灵注射液	制剂中某种化学成分含量随开封时间的增长而增加(推测为黄芩苷与硫代硫酸钠的结合产物)	
—	脑立清胶囊	胶囊壳中重金属铬超标基本改善,色素违规添加仍存在	

5-HMF-5-羟甲基糠醛;“—”表示未提及。
 5-HMF-5-hydroxymethylfurfural; “—” means not mentioned.

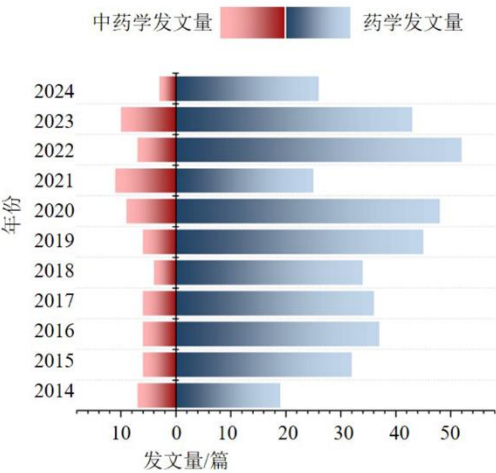


图 1 2014—2024 年中药学和药学科“药用辅料”相关发文章量

Fig. 1 The number of articles related to “pharmaceutical excipients” in Chinese materia medica and pharmacy disciplines from 2014 to 2024

“不良反应”“物性表征”“含量测定”“黄芩苷”“黄芩素 6-O-β-D-葡萄糖醛酸苷”“质量控制”“中药制剂”和“安慰剂”(3 次)。此在一定程度上表明了

“质量标准”是中药药用辅料研究的一大重点,但这些研究实际大多基于药用辅料本身的质量标准展开,在中药层面的辅料质量标准研究还较少;通过词频统计还可以发现“聚乙二醇 400”是较受研究关注的药用辅料。

2 中药药物与药用辅料的“QC-Asymmetry”问题

目前我国取得药品批号的中药、天然药物有近 6 万种^[13],中药制剂体量大,相当一部分中成药工艺中使用了辅料作为矫味剂、赋形剂等,但在其注册审批过程和质量标准中并未注重辅料投入生产过后的理化研究。中药和药用辅料“QC-Asymmetry”可能是引发中药制剂不良反应的原因之一,系统讨论中药制剂和所用辅料间的“QC-Asymmetry”问题,将药用辅料质量再评价纳入新药研究和上市后中药制剂再评价工作中,建立中药制剂和药用辅料间的“QC-Symmetry”研究方法十分迫切。

中成药是药品供应保障体系中在中医药理论指导下的重要组成部分,1 617 种中成药被纳入《中国药典》2020 年版,超过 4 000 种中成药被纳入《中



图2 2014—2024年以“药用辅料”为主题的相关中药学论文关键词词云

Fig. 2 Keywords cloud of Chinese materia medica academic papers with theme of “medicinal excipients” from 2014 to 2024

华人民共和国中国专利制剂》。中成药在众多疾病的治疗、预防和康复中发挥着至关重要的作用^[14]。在“QC-Symmetry”观点下,考虑辅料安全性的中药质量标准研究、考虑辅料稳定性的中药有效期研究、考虑辅料理化性质的中药工艺研究是完善中药质量控制策略的关键,对中成药与药用辅料的 QC-Asymmetry 问题进行系统讨论能够为后续中药制剂整体的“QC-Symmetry”体系研究提供方向。

2.1 中成药与药用辅料质量标准研究不对称问题

目前药用辅料和中成药的质量控制还处于“平行”状态：药用辅料在《中国药典》2020年版中已有较完备的质量标准，规定了相关的检查或指标性成分含量测定项目，但当其作为药用辅料用于成药工艺后，成药的质量标准中往往忽略辅料的质量控制，由此造成质量标准研究中的QC-Asymmetry问题。

2.1.1 辅料检出限度缺乏

即广泛用作口服制剂或注射剂中的抗氧剂的药用辅料,但其具有一定的毒性,可与蛋白质的巯基发生反应,还可能影响钙的吸收和破坏 B 族维生素等^[15],但目前口服制剂及注射剂质量标准对亚硫酸盐并不严格;口腔喷剂等喷膜剂需要依靠性能良好的矫味、澄清及防腐的药用辅料,辅料用量大(如无糖木蝴蝶喷剂处方中主药-微晶纤维素-壳聚糖=1:1:1,含糖木蝴蝶喷剂处方中主药-微晶纤维素-壳

聚糖-甘露醇=1:1:1:0.1), 由于其直达作用部位, 不合格的药用辅料对口腔喷剂的安全性、有效性影响甚大^[16], 但目前的喷膜剂等外用制剂质量标准大多未考虑辅料检出高限^[17]; 再如聚山梨酯 80 是中药注射剂、口服剂中普遍使用的辅料, 但其也会诱发溶血、急性超敏(样)反应, 还有研究证实聚山梨酯 80 过敏会影响新冠病毒疫苗的接种^[18-20]。原鱼腥草注射液因鱼腥草原药材标准不一、增溶剂聚山梨酯 80 剂量不当等而频发过敏性休克或急性死亡等不良反应^[21], 2006 年 9 月, 国家药品监督管理局颁布《关于鱼腥草注射液等 7 个注射剂有关处理决定的通知》, 要求肌内注射的含鱼腥草或新鱼腥草素钠注射剂须完成生产工艺、质量标准和药品稳定性研究等方面工作后再行恢复, 而静脉滴注用含鱼腥草或新鱼腥草素钠注射剂还须针对临床使用中存在的安全性问题展开再评价工作。值得注意的是, 目前国家食品药品监督管理局所公开的 132 个中药注射剂品种中有 37 个注射剂品种明确使用了聚山梨酯 80^[20], 但一些品种如复方当归注射液和白花蛇舌草注射液等中药注射剂尚未将聚山梨酯 80、亚硫酸盐作为现行质量标准的质量控制项目, 这也是个别企业为保证注射液的澄明性状超量使用聚山梨酯 80 作为助溶剂的原因, 而聚山梨酯 80 的超量加入是临床使用引起不良反应的主要因素之一, 因此建议将聚山梨酯 80 的含量控制列入成

品质量标准^[22]。

2.1.2 辅料衍生物检出限度缺乏 蜂蜜是中药饮片、合剂、煎膏剂和丸剂类等中成药常见的辅料之一，最早在《武威汉代医简》《五十二病方》等古籍中即有其作矫味剂以调服汤液、作黏合剂以制备蜜丸的记载^[23]。蜂蜜一般先热处理（称“炼蜜”）后再作辅料入药^[24-25]，而蜂蜜中 5-HMF 水平与反应热温度明显相关^[26]。5-HMF 有广泛的药理活性，但在较高浓度下存在细胞毒性等，会刺激眼睛、上呼吸道和黏膜等器官，甚至刺激小鼠小肠瘤的生成^[27]，有研究指出 5-HMF 每日摄入量控制在 2~30 mg 不会对身体健康造成影响^[28]。在《中国药典》2020 年版中，蜂蜜的“检查”项下明确规定含 5-HMF 不得超过 0.004%、含果糖（ $C_6H_{12}O_6$ ）和葡萄糖（ $C_6H_{12}O_6$ ）的总量不得少于 60.0%，果糖与葡萄糖含量比值不得小于 1.0，而《中国药典》2020 年版四部中收录的千金止带丸（大蜜丸）、银翘解毒丸（浓缩蜜丸）、清胃黄连丸（大蜜丸）、强力枇杷膏（蜜炼）等含蜜制剂均未对 5-HMF 和果糖、葡萄糖建立检查规定。千金止带丸、银翘解毒丸等丸剂单日服药量在 6~18 g，强力枇杷膏单日服药量则为 60 g，用药量大，但随药摄入的 5-HMF 量未知，考虑将 5-HMF 含量纳入含蜜制剂的质量标准对控制含蜜中成药安全性具有重要意义。欧洲食品安全委员会推荐 5-HMF 的最大限量为 1.6 mg/(人·d)^[29]，按此标准则可推算每克强力枇杷膏中 5-HMF 的含量应当低于 0.027 mg。

中药“多成分、多靶点”效应会导致其药效不明显或出现不良反应等临床反应、一些药效成分结构亦不稳定^[30-31]，同时，药用辅料成药后的理化性质研究鲜少，成药中产生的辅料衍生物（如炼蜜产生的 5-HMF）及其对主药、药效成分和整体药效的影响并不明确。作为中药制剂的重要原料，药用辅料的质量与中药制剂质量、药效密切相关，促进中成药药用辅料质量标准完善、将辅料质量控制与中成药质量标准同步对称是中药制剂质量标准水平提高的可行之径。

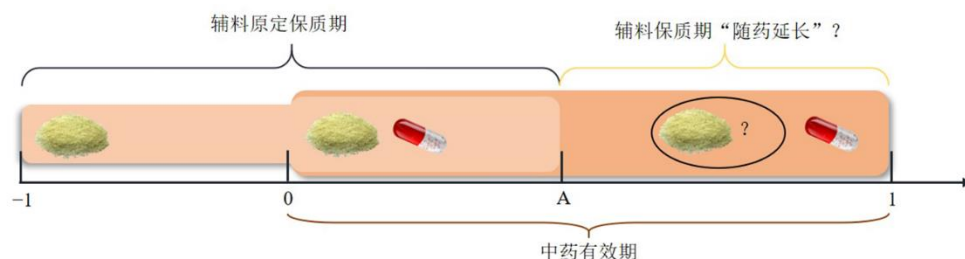
2.2 中成药有效期与药用辅料保质期不对称问题

药品的有效期通过药品临床试验的稳定性研究确定，指一段时间内市售包装的药品在规定的贮存条件下放置，药品的质量稳定并符合注册质量标准^[32-33]。世界卫生组织指出，活性成分和药用辅料的理化性质、剂型及其组成等产品相关因素均会影

响药品的稳定性^[34]。2018 年 12 月，北京同仁堂蜂业有限公司“过期蜂蜜事件”曝光，2 000 余瓶涉及以回收蜂蜜作为原料生产、生产日期虚假标注的蜂蜜流入市场，食品、药品的保质期或有效期的规范界定、科学研究问题再度进入公众视野。基于中药的特性，其有效期是从炮制或成药后才起算，但药用辅料从生产到用于中药制剂生产前就已经存在保质期^[35]。在中成药生产中必然存在临期辅料使用，但当临期辅料投入生产后，其保质期被忽略转而关注制剂的有效期，这实际造成制剂生产一段时间后，主要药效成分处于有效期而辅料可能已经超出原定的保质期的“不对称”问题，导致投入生产后的药用辅料保质期随药延长，但未得到充分关注。

《中国药典》2020 年版规定：辅料在特定的贮存条件、期限和使用途径下，药用辅料化学性质应保持稳定，不易受温湿度、pH 值、光线和保存时间等的影响。但对于入药后辅料保存时间“随药延长”问题，未见相关部门做出明确的规定和建议，如国家药品监督管理局发布的《中药饮片保质期研究确定技术指导原则（试行）》中对影响中药饮片保质期主要影响因素说明时，将辅料因素纳入炮制方法中，仍未就辅料自身的保质期对饮片保质期的影响做出说明。如环糊精是中药制剂中常用的黏合剂和填充剂^[36]，可加强中药药效物质（如盐酸小檗碱）吸收、吸湿、散湿，兼有矫味及开发新剂型（如中药速溶散）等的作用^[37-39]，其质量明显影响制剂的热稳定性、生物利用度等^[40]，其保质期在 24 个月左右，而近 64.6%中成药的有效期为 18~24 个月^[41]，即可能存在辅料已过原规定保质期而制剂仍处于有效期的情况，见图 3。

国家药品监督管理局出台的《中药复方制剂生产工艺研究技术指导原则（试行）》规定：辅料应满足制剂成型、稳定、作用特点的要求，不与药物发生不良相互作用，避免影响药品的检测。所指“辅料”应为在保质期内的合格辅料，当辅料投入生产后成为中药制剂的一部分后，保质期“随药延长”的辅料是否还保持其“稳定而不与药物发生不良相互作用”的风险需要进一步评估，或在生产中须满足“ $A \geq 1$ ”，使中药有效期包含于辅料保质期中。这对生产中辅料用量大的上市中成药（如丸剂、乳膏剂和中药注射剂等）实为不可忽略的质量安全问题，已出现“药用辅料保质期随药延长”的中药制剂对用药者机体是否存在潜在危害、如何科学界定



“-1”表示药用辅料生产出厂；“0”表示中药生产出厂；“A”表示辅料保质期截止；“1”表示中药有效期截止。

“-1” means that the pharmaceutical excipients are manufactured; “0” means Chinese medicine production factor; “A” indicates the expiration of the shelf life of the excipients; “1” means the expiration date of Chinese medicine.

图3 中药与辅料稳定性不对称问题

Fig. 3 Asymmetric stability of traditional Chinese medicine and excipients

药用辅料在投入生产前后的保质期、如何监测中药制剂的药用辅料保质期等问题将成为中药制剂注册、生产和质量控制中的新挑战。目前中药制剂有效期研究和确定依据的技术指导原则还有待进一步完善，加快界定和建立药用辅料和中药制剂间的“对称”有效期对加强中药制剂有效期（稳定性）考察说服力，丰富中药制剂有效期考察和研究项目（或指标）有重大意义。

2.3 中成药工艺与药用辅料稳定性研究不对称问题

长期以来，药用辅料被认为是一类惰性载体^[42]，但近年来的研究愈发表明其已不单纯扮演赋形剂的角色，中成药生产工艺也会对辅料稳定性等理化性质产生影响，但目前工艺对辅料的理化变化重视仍不足。且制剂的工艺或许也是造成辅料不稳定的一大原因。制剂工艺中高温、高湿、高压灭菌和 pH 值等是否会导致药用辅料的理化性质改变值得作为制剂工艺部分深入研究。

2.3.1 温度 羟丙甲纤维素（hydroxypropyl methylcellulose, HPMC）是一种广泛应用的包衣薄膜辅料，能够掩味、增加药物稳定性，对药物的释放度和溶出度也有一定影响^[43]。邢娜等^[44]研究发现在 HPMC 的相关检验中，环境温度升高，供试品溶液黏度愈小，pH 值则随之变小；在含量测定（气相色谱法）中，前处理温度越高，其羟丙氧基、甲氧基的含量越低；另外，成药工艺过程中的高温灭菌也有可能因温度变化而使药物中产生辅料衍生物，这也提示研究者在工艺设计和成药质量检验时应当严格考虑温敏药用辅料理化性质变化对药品质量的影响。

2.3.2 湿度 明胶是动物胶原水解后的小分子两

性多肽混合物，具有生物可降解、易成膜和相容性好等特点而被普遍运用为中药软胶囊囊壳^[45]，研究发现其水解产物（如明胶衍生肽）还具有血管紧张素转化酶抑制活性^[46]，药物中的羰基官能团、制剂生产的高温、高湿度等会造成其交联反应，使软胶囊在有效贮存期间易发生崩解迟缓现象，导致靶向性和药物溶出受到影响^[47-48]。故建议对辅料进行充分的前期研究、通过生产前预处理（如对明胶乙酰化修饰）或辅料联用来解决此类问题。湿度还会对辅料在制剂压片成型过程中的表现造成影响，HPMC 是缓控释制剂的优良药用辅料之一，研究表明 HPMC 在低湿度情况下，较高湿度情况更容易黏附到压片器械不锈钢表面^[49-50]。

2.3.3 其他 生产工艺的 pH 值也可能对辅料产生影响，如 5-HMF 作为一种杂环化合物，可以通过还原糖和氨基酸在一定的 pH 条件下发生美拉德反应，也可通过还原糖在高温和酸性条件发生焦糖化反应^[29]，故处方中如含有可能产生 5-HMF 的辅料（如蜂蜜或炼蜜）时，应当考虑中药制剂生产工艺的 pH 值，避免产生过量的 5-HMF 从而影响制剂整体安全性。射线灭菌是中成药工艺中常用的灭菌方式，适用于含热敏性、芳香性成分入药的药物灭菌^[51]，已有研究表明六味安消散等中成药经射线灭菌后，即使 $^{60}\text{Co-}\gamma$ 吸收剂量符合国家相关规定，但其中某些化学成分和中药指纹图谱仍会改变^[52]，同理可推， $^{60}\text{Co-}\gamma$ 射线辐照工艺可能对药用辅料理化性质产生影响（如对明胶分子链的稳定性产生影响导致明胶强度变化），有待进一步研究。

3 不对称问题解决建议

3.1 对辅料的安全性及可控性进行充分研究

在药用辅料的早期研究中，辅料通常没有进行

特定的安全性、稳定性试验,鲜见相关规定对药用辅料的应用研究提出具体、精准的规范化要求^[53]。药用辅料还是仿制药一致性评价中的重要对象^[54]。因此,药用辅料研究者不仅要重视辅料的新功能、新品种、新规格、新型号等方面的技术创新,还应当重视药用辅料的质量,加强传统和新型药用辅料的应用研究,并结合生产实际寻找最适合某种剂型或制剂的辅料。我国药用辅料安全性、可控性研究需要形成更多规范统一的研究方法,在《中国药典》等相关标准和技术指导原则编写、修订上,相关部门要及时对接国际研究前沿,引导药用辅料的标准化、系统化、适配制剂化的早期研究,积极实现药用辅料应用研究的及时迭代、高质量发展^[55-56]。

3.2 中药质量标准研究中应加强对辅料定量定性研究

在中成药研发的早期阶段,处方筛选时应当考虑药用辅料的种类、用量及其与中药制剂“多成分”复杂体系的相容性等;处方中辅料用量大的中药制剂均应对辅料进行入药后安全性评价,并将辅料指标性成分纳入成药质量标准(如蜜丸制剂建议补充 5-HMF 质量控制项目),乳膏剂建议补充环糊精等赋形剂质量控制项目,设定辅料中可能危害健康成分的含量上限。并注意一些特殊情形如“药辅合一”的应用,“药辅合一”是指采用具有药理活性的成分来替代或减少其他药用辅料的使用,并起增效减毒作用^[1],是一类特殊的独具中药特色的药用辅料。采用“药辅合一”辅料的中药制剂在质量标准研究中更应加强对药用辅料的定量定性研究,这也体现中药质量标准研究中对药物和药用辅料间 QC-Symmetry 研究的合理性和必要性。

3.3 中药工艺研究中应考虑工艺参数对辅料质量的影响

中成药的工艺参数对药用辅料的质量影响研究应纳入成药工艺研究,其对药用辅料的预处理和入药后影响是辅料成药性探索、入药后稳定性研究的关键,一些特异性中药制剂可以尝试对现有辅料进行定向改造修饰以达到辅料特异的“对称”效果;随着药剂学的深入发展,功能性辅料、药物传递系统逐渐在药用辅料中逐渐崭露头角。由于中药制剂成分复杂不明,以纳米载体为代表的新型药物传递系统在中药制剂领域应用仍较少,但一些单方制剂或许可以初探性地尝试,在明确主要药效成分后通过纳米递送载体搭载给药^[57]。

3.4 中药稳定性研究中应考虑辅料在制剂中的稳定性

严格筛查药用辅料原始信息(如产品保质期)和入药前、成药中工艺参数(如预炮制工艺、原料投料量等)。国家药品监督管理局公布的《药用辅料生产质量管理规范》中要求:药用辅料混合批次的有效期/复验期应当根据参与混合的最早批次的生产日期确定。这或许为中药制剂有效期的确定方法提供了新参考——在规定中药制剂有效期时应考虑与预先生产好的药用辅料有效期截至时间相“对称”,宜将投入生产的最早批次的药用辅料有效期截止时间纳入成药有效期的研究。

4 结语与展望

中药是我国中医学理论的载体,经过千年来的经验总结和研究,中药制剂的制备工艺、质量控制日趋成熟完备,近年来中药治疗方案为世界提供了中药科学有效的证明,《中共中央国务院关于促进中医药传承发展的意见》《关于进一步加强中药科学监管促进中药传承创新发展的若干措施》颁发后,中药制剂进入了高质量发展时期,上市中药制剂质量再评价有序推进,但在如火如荼的研究中,中成药关于药用辅料研究引起的重视还不够、研究还不完善。目前的中成药和药用辅料间的质量标准和控制准则处于“平行”状态,药用辅料在成药过程及成药后的质量变化对中药整体安全性和有效性影响还未得到充分揭示,部分药物随着上市后用量增加不良反应报告量也随之增加,其因素较多,药用辅料在工艺中和成药后的质量变化是其原因之一。故应加强药用辅料入药前后的理论研究,尽快实现二者在质量控制中的交叉融合和相适应是中药制剂高质量发展的重要方向,“QC-Symmetry”的提出或许能够为中成药等中药、化学药和生物药等其他药物的质量研究完善和规范提供新思路。

目前中成药和药用辅料间在“辅料安全性和中成药质量标准研究”“辅料稳定性和中成药有效期研究”“辅物理化性质和中成药工艺研究”等方面均存在 QC-Asymmetry 问题,但药用辅料在中药成药水平的“QC-Asymmetry”问题不仅仅存在于质量标准、稳定性和生产工艺研究中,还应根据药品实际情况开展更多研究。药物和药用辅料的 QC-Symmetry 研究并非倡导对所用药用辅料进行全面的质量控制,这或将增长研究和生产成本,导致药品价格上涨,故在药物和药用辅料 QC-Symmetry 研

究中,应当对容易发生理化变化、明确超量使用可能伤害机体的药用辅料进行优先或特殊控制(如注射液中应该控制可能造成溶血的药用辅料聚山梨酯 80、大蜜丸中应当控制可能超标存在于炼蜜中的 5-HMF 等),这与药用辅料的前期研究息息相关。建立药用辅料同中药的“QC-Symmetry”研究体系过程往往牵一发而动全身,本文提出的 3 类 QC-Asymmetry 问题虽为中成药质量控制的 3 个不同环节,实为相互关联的,即从制药源头即赋予药用辅料(尤其可能发生理化变化和最终保留在成药中的药用辅料)和其他主药一样的研究水平,从而将其与处方主药同水平、同标准、同过程进行研究,QC-Symmetry 研究便顺其自然地形成。但对已上市的中成药再评价,完成中成药和药用辅料的“QC-Symmetry”所涉面广、操作难度大,大量基础研究实践证明能够为“QC-Symmetry”工作的开展提供科学参考^[58-59],有关部门牵头出台相关法规和技术指导原则对于顺利推动此项工作亦尤为重要。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 缪妍,胡丽琴,张珂,等.药用辅料在中药制剂中的应用研究进展[J].中国药科大学学报,2024,55(6):734-741.
- [2] 吴颖雄,茅宁莹,王大壮.我国中药遗传资源获取和惠益分享的制度困境及优化路径[J].中国新药与临床杂志,2024,43(11):830-836.
- [3] 吴燕,刘菁,安彦,等.甲基纤维素粒度与粒度分布测定法研究[J].药物分析杂志,2019,39(4):755-762.
- [4] 孙逍,谢升谷,陶巧凤.预混与共处理药用辅料应用进展及其质量控制要点探讨[J].中国现代应用药学,2021,38(11):1397-1403.
- [5] 徐杨,何芷绮,刘晓凤,等.代谢组学在中药复方制剂领域的研究进展及面临的挑战[J].中草药,2024,55(4):1354-1364.
- [6] 范正冉.基于说明书现状调查对中成药辅料的标识及安全性的评价[J].中国处方药,2023,21(7):87-90.
- [7] 余方坤,陈姣,李岭慧,等.中药鼻用制剂的现代研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(16):245-254.
- [8] 赵莹,张大卫,郑爱萍,等.7种吸收促进剂的鼻黏膜毒性及评价方法[J].北京大学学报:医学版,2004,36(4):417-420.
- [9] 刘静,朱炯,王翀,等.2022年国家药品抽检中成药质量状况分析[J].中国现代中药,2023,25(10):2055-2060.
- [10] 朱嘉亮,李文莉,王翀,等.基于2021年国家药品抽检中成药质量状况分析的监管策略研究[J].中国现代应用药学,2023,40(18):2584-2590.
- [11] 刘静,朱炯,王翀,等.2021年国家药品抽检中成药质量分析[J].中国现代中药,2022,24(6):947-953.
- [12] 刘静,朱嘉亮,冯磊,等.2020年国家药品抽检中成药质量状况分析[J].中国现代中药,2021,23(5):755-759.
- [13] 钟林江,卢文婷,蒋庆佳,等.我国类改良型中药新药再评价研究现状[J].成都大学学报:自然科学版,2023,42(4):337-341.
- [14] Li X L, Huang L, Wang L Y, *et al.* The reporting checklist for Chinese patent medicine guidelines: RIGHT for CPM [J]. *Pharmacol Res*, 2024, 199: 107015.
- [15] 杨锐,孙会敏,于丽娜,等.药用辅料对药品安全性的影响[J].药物分析杂志,2012,32(7):1309-1314.
- [16] 谭瑶琳.木蝴蝶喷剂临床前药学研究[D].南宁:广西中医药大学,2023.
- [17] 郑荣蕾,杨放,刘睿鹏,等.喷膜剂成型过程及质量控制关键技术探讨[J].成都大学学报:自然科学版,2022,41(3):225-229.
- [18] Ieven T, Coorevits L, Vandebotermiet M, *et al.* Endotyping of IgE-mediated polyethylene glycol and/or polysorbate 80 allergy [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2023, 11(10): 3146-3160.
- [19] Rogozina O, Ruiz-Fernández C, Martín-López S, *et al.* Organ-specific immune-mediated reactions to polyethylene glycol and polysorbate excipients: Three case reports [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 14: 1293294.
- [20] 李月,张路梅,段金连,等.注射用聚山梨酯 80 的杂质、安全性问题与可能的出路[J].云南中医学院学报,2018,41(4):93-97.
- [21] 张美玉,李连达.鱼腥草注射液不良反应原因分析和对策[J].中药药理与临床,2010,26(4):77-81.
- [22] 李娜,张国琴,刘艺,等.包装材料、辅料对参麦注射液稳定性影响机制[J].中华中医药杂志,2024,39(7):3603-3610.
- [23] 彭苑哲,任智先,杨华,等.蜂蜜在古今中药制剂中的应用概况[J].中成药,2024,46(5):1565-1569.
- [24] 吴思俊,张晓阳,郭抒博,等.中药丸剂生产过程控制及质量表征技术研究进展[J].分析测试学报,2023,42(8):1012-1025.
- [25] 郝博,曹欢,鹿扩建,等.蜂蜜作为药用辅料应用及质量控制的研究概述[J].中医医学报,2020,48(10):69-74.
- [26] Farag M R, Alagawany M, Bin-Jumah M, *et al.* The toxicological aspects of the heat-borne toxicant 5-hydroxymethylfurfural in animals: A review [J]. *Molecules*, 2020, 25(8): 1941.
- [27] 方榕辉,桑婉婧,程群,等.干制、储存条件及模拟消

- 化对龙眼干中 5-羟甲基糠醛含量的影响 [J]. 食品科学, 2024, 45(19): 41-48.
- [28] de la Cueva S P, Álvarez J, Végyári Á, *et al.* Relationship between HMF intake and SMF formation *in vivo*: An animal and human study [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2017, 61(3): 1600773.
- [29] 曾林燕, 曾鸿莲, 谭淑仪, 等. 基于 5-HMF 的产生机理、代谢、生物活性及其在中药加工过程变化的研究概述 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(3): 507-514.
- [30] 贺英俊, 刘博文, 刘前呈, 等. 中药方剂物质基础及质量控制探析 [J]. 成都大学学报: 自然科学版, 2023, 42(1): 1-5.
- [31] 谢晓, 刘敏, 杨敏, 等. 网络毒理学在中药研究中的应用现状与思考 [J]. 成都大学学报: 自然科学版, 2024, 43(1): 1-6.
- [32] 尹畅, 宋洪杰, 于锋, 等. 我国过期药品处置方式及有效期延长策略的探讨 [J]. 中国药房, 2023, 34(7): 780-783.
- [33] 赵巍, 马秀璟, 屠鹏飞. 中药新药药学研究的思考 [J]. 中草药, 2019, 50(23): 5872-5875.
- [34] Yadav A K, Yadav A, Yadav M, *et al.* A review on drug stability [J]. *Int J Sci Res Arch*, 2023, 9(1): 474-485.
- [35] Meng X L, Wang B, Lv C Z, *et al.* Quantification of Chinese yam processing methods based on pyrolysis characteristics and its relation to Maillard reaction [J]. *Chin Herb Med*, 2020, 12(1): 56-66.
- [36] 叶秀金, 胡淑君, 李艺, 等. 药用辅料糊精的质量评价 [J]. 华西药科学杂志, 2024, 39(2): 193-196.
- [37] 刘惠, 仇敏, 刘潜, 等. 儿童友好型小儿复方鸡内金速溶散的设计与评价 [J]. 中草药, 2024, 55(14): 4670-4678.
- [38] 刘聪燕, 瞿鼎, 黄萌萌, 等. 中药配方颗粒掩味技术研究的思考 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(9): 3658-3661.
- [39] 李毅, 周洪彬, 赖可, 等. 吸收促进剂用于提高中药制剂口服生物利用度的研究进展 [J]. 中国抗生素杂志, 2016, 41(7): 501-509.
- [40] Han P J, Xue Z F, Zhang L N, *et al.* Moisture sorption and diffusion determination of Chinese herbal granules: Moisture-resistant effects of fluidized bed granulation with dextrin [J]. *Chin Herb Med*, 2018, 10(3): 290-297.
- [41] 张志国, 左美玲, 曹臣, 等. 369 种中成药包装标签和说明书有效期内容调查 [J]. 中国药房, 2003, 14(2): 107-109.
- [42] Md C W, Md C S. "Inactive" excipients such as Cremophor can affect *in vivo* drug disposition [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2003, 73(5): 394-396.
- [43] 蔡乃聪, 孙梦娟, 郭雨萌, 等. 2910 型羟丙甲纤维素关键物料属性与薄膜包衣性能相关性研究 [J]. 中国药科大学学报, 2024, 55(6): 758-766.
- [44] 邢娜, 刘来亮, 张宗朋, 等. 温度在药用辅料羟丙甲纤维素检验中的影响 [J]. 化学工程与装备, 2023(9): 217-218.
- [45] 李彬, 马勇, 郭杨, 等. 载中药天然高分子材料研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(7): 3251-3257.
- [46] Liu D S, Nikoo M, Boran G, *et al.* Collagen and gelatin [J]. *Annu Rev Food Sci Technol*, 2015, 6: 527-557.
- [47] Damian F, Harati M, Schwartzenhauer J, *et al.* Challenges of dissolution methods development for soft gelatin capsules [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(2): 214.
- [48] 王姣, 陈艳, 刘像龙, 等. 明胶乙酰化修饰工艺及其对中药软胶囊囊壳的性能影响 [J]. 中草药, 2022, 53(11): 3314-3320.
- [49] 刘静, 李威, 颜起航, 等. 羟丙甲纤维素辅料的性质对硝苯地平缓释片突释的影响 [J]. 中国药科学杂志, 2023, 58(6): 516-522.
- [50] Stevenson C, Monroe J, Vazquez J M, *et al.* The effects of humidity on the adhesion of pharmaceutical excipients to steel surfaces [J]. *Powder Technol*, 2024, 435: 119160.
- [51] 毛腾霄, 黄春燕, 伍欣然, 等. ^{60}Co - γ 射线辐照灭菌对牡丹皮质量影响的多元评价研究 [J]. 核农学报, 2024, 38(4): 685-692.
- [52] 尚炳娴, 李军, 张佟, 等. 开心散 ^{60}Co - γ 射线辐照灭菌工艺优化及不同灭菌方式对其质量影响研究 [J]. 中草药, 2023, 54(8): 2408-2416.
- [53] Abrantes C G, Duarte D, Reis C P. An overview of pharmaceutical excipients: Safe or not safe? [J]. *J Pharm Sci*, 2016, 105(7): 2019-2026.
- [54] 余少文, 伍伟聪, 胡淑君, 等. 以促进制剂创新应用为导向的二氧化硅药典标准研究与质量评价 [J]. 药物分析杂志, 2023, 43(6): 1080-1089.
- [55] 贺刘莹, 杨锐, 王晓锋, 等. 高端药物制剂用特殊功能辅料的研究进展 [J]. 中国药科学杂志, 2023, 58(3): 197-204.
- [56] 李美芳, 陈蕾, 凌霄, 等. 药典讨论组的药用辅料标准工作的进展及其对中国药典的启示 [J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(5): 689-696.
- [57] 刘晨爽, 田野, 盛显良, 等. 天然高分子多糖在药物传递领域中的应用 [J]. 材料导报, 2024, 38(19): 246-263.
- [58] 田佩灵, 杨键, 李高阳, 等. 用于病毒性疾病治疗的中药注射液临床应用现状 [J]. 中国抗生素杂志, 2024, 49(7): 786-794.
- [59] 郭竞曦, 杨艳君, 朱毛毛, 等. 以再评价再发现为基础的中药再创新开发策略 [J]. 中草药, 2024, 55(19): 6455-6464.

[责任编辑 赵慧亮]