

基于中药特点和监管科学的中药制剂稳定性研究与评价

申向荣^{1,2}, 阳长明^{1,2*}, 韩 炜^{1,2}, 曲建博^{1,2}, 赵晓霞^{1,2}, 林 丹^{1,2}, 赵 燕^{1,2}, 田玉欣^{1,2}, 刘乐环^{1,2}

1. 国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100076

2. 药品监管科学全国重点实验室, 北京 100076

摘要: 稳定性研究是评价中药质量的重要依据, 也是中药质量控制研究的重要工作。中药制剂大多具有成分复杂、有效成分和作用机制不明确等特点, 其稳定性的相关基础研究薄弱, 给科学合理地研究与评价中药制剂的稳定性带来了挑战。基于中药制剂特点、中药制剂质量控制研究成果和认识, 通过借鉴化学药物稳定性研究要求、国际植物药稳定性研究的认识, 研究思考中药制剂稳定性研究评价指标和评价方法、结果评价, 对中药制剂稳定性研究中业界关注的问题进行讨论分析。认为目前阶段, 中药制剂稳定性研究的考察指标、结果评价及研究要求等应具有与其相适应的考虑和要求, 应鼓励药品上市许可持有人发挥主体责任, 加强相关基础研究, 多角度、多维度选择考察指标反映中药制剂的整体质量以及制剂质量变化, 积极研究建立反映中药制剂质量的指标, 并开展有针对性研究, 控制其潜在的风险, 更好地促进中药质量提高, 真正发挥和体现中药制剂稳定性研究的价值和意义。

关键词: 稳定性研究; 中药制剂; 中药监管科学; 评价方法; 中药制剂质量控制

中图分类号: R283

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2025)14-5303-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.14.032

Research and evaluation on stability of traditional Chinese medicine (TCM) preparations based on TCM characteristics and regulatory science

SHEN Xiangrong^{1,2}, YANG Changming^{1,2}, HAN Wei^{1,2}, QU Jianbo^{1,2}, ZHAO Xiaoxia^{1,2}, LIN Dan^{1,2}, ZHAO Yan^{1,2}, TIAN Yuxin^{1,2}, LIU Lehuan^{1,2}

1. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China

2. State Key Laboratory of Drug Regulatory Science, Beijing 100076, China

Abstract: Stability studies serve as a critical foundation for evaluating the quality of traditional Chinese medicine (TCM) and constitute an indispensable component in quality control research for TCM. Most TCM preparations are characterized by complex components, undefined active ingredients, and unclear mechanisms of action, compounded by insufficient fundamental stability research, poses significant challenges to the scientific and rational evaluation of TCM preparations stability. Given the unique attributes of TCM preparations and integrating current achievements in quality control research on TCM preparations, this paper investigates the evaluation indicators, evaluation methods and result evaluation of the stability studies on TCM preparations by referencing the stability study requirements for chemical drugs and international understanding of botanical drug stability testing. Furthermore, it discusses and analyzes the key issues of widespread concern in the industry within the field of TCM preparation stability research. The analysis indicates that stability studies of TCM preparations necessitate specialized considerations in the selection of test indicators, evaluation criteria, and study requirements at the current stage. Marketing Authorization Holders (MAHs) should be encouraged to assume primary responsibility to strengthening fundamental research at this stage, adopting multi-perspective and multi-dimensional selection of test items to comprehensively reflect the overall quality of TCM preparations and monitor their quality variations. Proactive efforts should focus on establishing indicators reflecting the quality of TCM preparations, conducting targeted studies to mitigate potential risks, so as to better promote the improvement of TCM quality and truly exert and reflect the value and significance of TCM preparation stability studies.

收稿日期: 2025-03-23

基金项目: 2023 年药品监管科学全国重点实验室第一批课题 (2023SKLDRS0132); 2024 年药品监管科学全国重点实验室第二批课题 (2024SKLDRS0221)

作者简介: 申向荣, 女, 主要从事药品监管科学研究及中药药学审评工作。E-mail: shenxr@cde.org.cn

*通信作者: 阳长明, 男, 主任药师, 主要从事药品监管科学研究及中药药学审评。E-mail: yangchm@cde.org.cn

Key words: stability studies; traditional Chinese medicine (TCM) preparations; TCM regulatory science; assessment methods; quality control of TCM preparations

药品质量稳定是保证药品疗效一致的重要基础。稳定性研究是评价中药质量的重要依据,也是中药质量控制研究的重要工作。由于中药制剂多为复方制剂,为天然来源、组成复杂的药物成分,质量具有一定波动性,且其有效成分、作用特点和机制不明确,相关基础研究薄弱,稳定性研究学术支撑不足,如何科学合理地研究与评价中药的质量稳定性,研究建立符合中药特点的新工具、新标准和新方法^[1-3]来更有效地评估产品的质量稳定性,确保药品的安全、有效和质量可控,是中药监管科学研究的重要课题,也是保证中药质量稳定可控、加快中药研发上市、促进中药产业高质量发展的产业技术重点和难点问题。

本文基于中药制剂特点、中药监管科学研究成果和认识,通过借鉴化学药物稳定性研究要求、国际植物药稳定性研究的认识,研究思考中药制剂稳定性研究评价指标和评价方法、结果评价,对中药制剂稳定性研究中业界关注的问题进行讨论分析,以供同仁参考。

1 化学药物、植物药稳定性研究的评价指标、评价方法和结果评价

药物制剂稳定性研究是中药研发注册不可缺少的重要内容,与工艺研究、质量研究等构成药品质量研究设计、赋予与质量控制的有机整体,也是药学研究的重要内容。

1.1 评价指标和评价方法

化学药物成分基本明确,疗效关系清楚,其质量及安全有效与成分含量、纯度等直接相关,可直接选择药物成分的含量、纯度及其药物成分的变化率可作为稳定性研究的重要评价指标^[4-6]。

植物药具有许多明显区别于化学药物的特征,以及其成分的复杂性,一些国家、组织或地区建立或提出了植物药稳定性研究特定的技术要求,如印度^[7]、东盟^[8]、中国香港地区^[9]等建立了专门的植物药稳定性研究技术指导原则;世界卫生组织(World Health Organization, WHO)^[10]、欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)^[11-13]、欧亚经济联盟^[14-15]、澳大利亚^[16-17]、加拿大^[18]、美国^[19]、巴西^[20-21]、韩国^[22-23]等在植物药研究或质量和/或质量标准等药学研究指导原则中提出了植物药的稳

定性研究技术要求。多数参照化学药物稳定性研究的思路 and 评价方法。

在植物药评价指标方面,一些国家或地区选择在放置过程中易于变化的,可能影响其质量、安全性和/或有效性的指标,并涵盖物理、化学、生物学等特性,并列出了主要剂型考察项目^[7-9]。其中欧盟提出对于有效成分未知的植物药仅测定活性标记物(active markers)或分析标记物(analytical markers)是不够的;建议可采用适当的指纹图谱、含量测定、物理以及性状检查等整体控制方法,或者其他适合的试验来测定其稳定性。《印度阿育吠陀药典》^[8]提出了化学评价指标应包括浸出物、活性成分或标志物或大类成分的合适或色谱方法等,同时建议尽可能采用适当的生物测定方法。美国FDA^[19]建议建立能提示稳定性的分析方法和/或生物检测方法。在实际稳定性研究评价中,常选择质量标准的项目为考察指标。奥地利药品和医疗器械局Länger等^[24]对《欧洲药典》9.1版收载的292种草药药材及草药提取物(包括草药药材和草药制品,其中草药制品均为单味药材的提取物)专论中含量测定指标的类型、含量限度进行了统计分析,并提出《欧洲药典》收载的草药标准中含量测定指标在大多数情况下,仅作为分析标记物,与质量或疗效无关。Bansal等^[25]对近来发表的植物药稳定性研究英文文献梳理总结发现,大部分稳定性研究针对单一植物药制剂的稳定性研究,且考察指标以单一或几个化学成分的含量为主要评价指标。

1.2 结果评价

在结果评价方面,主要基于制剂质量标准的符合性来判断制剂的稳定性与否。其中欧盟^[11-13]、印度^[8]对含量测定指标允许的变化范围做出了具体规定。欧盟规定对于有效成分明确的草药制剂,其含量在有效期的变化范围不超过标示值的 $\pm 5\%$,对于有效成分不清楚的草药制剂,其活性成分或指标成分含量在有效期内的变化范围不超过初始值的 $\pm 10\%$;《印度阿育吠陀药典》的要求是指标成分含量变化不超过初始值的 $\pm 20\%$,活性成分含量变化不超过初始值的 $\pm 15\%$ 。

目前国际上对于植物药这种多成分制剂的质量控制和稳定性研究缺乏统一的要求,限于质量控

制研究基础、水平和方法的局限，主要是关注其所认知的活性标记物或分析标记物的变化，但认为仅关注其所测定的活性标记物或分析标记物的变化情况不足以表征产品的稳定性。

2 中药制剂稳定性研究面临的挑战

保证制剂质量稳定是药品质量属性的基本要求，也是保障其功效稳定的基础^[26]。基于中药天然来源、组成复杂的药物成分、独具特色的理论体系及来源于临床实践的安全性有效性等特点，以化学成分进行定性和定量的质量控制模式实际难以客观评价和有效控制中药的质量^[27]，中药制剂稳定性相关基础研究薄弱，在考察指标的选择^[28-30]、结果评价及研究要求等应如何具有与之相适应的考虑和要求，是保证中药质量稳定可控、促进中药产业高质量发展的产业技术重点和难点问题。

2.1 评价指标和评价方法

评价指标与评价方法是影响药品稳定性研究结果可靠性的关键因素。参照化学药物质量控制模式的基于指标成分或活性成分，建立以光谱、色谱为主的检测方法来进行定性和定量的中药质量标准，仅是对其中药制剂质量一定程度的表征^[31]，在整体表征其质量、指标成分的专属性以及与制剂的有效性、安全性的关联等有其局限性。而且在制定中药制剂质量标准过程中，特别是既往质量标准，往往未考虑将一些不稳定性的指标列入标准，如陈忠莹等^[32]对《中国药典》2020年版一部含挥发油类中药固体制剂的质量标准情况进行了统计与分析后提出，目前鲜有制剂以挥发油作为质控指标进行质量控制。对于中药制剂是一个复杂而未知的混合体系，成分复杂多样且有效成分不清楚，其疗效是多成分与多靶点协调共同作用的结果，物质与效应之间呈现多样非线性关系^[27,33]。如何选择符合中药制剂特点的评价指标和评价方法进行中药制剂稳定性研究，以全面、真实反映中药制剂整体质量变化情况，反映制剂所体现的整体疗效的情况，为有效地评价中药制剂的稳定性提供可靠基础，保证药品质量稳定，这成为中药制剂稳定性研究的重点和难点问题。

2.2 结果评价

中药制剂原料具有天然属性，质量具有一定波动性，且其有效成分、作用机制不明确，其药物所含成分与疗效的关系缺乏数据支持情况下，如以某一成分的变化率外推到制剂疗效的变化，并

作为中药制剂稳定性与否的重要评判标准，显然是不合适的。面对某个成分作为考察指标出现明显变化时，简单判断稳定与否，或者不呈现相关稳定性试验数据，都可能使中药制剂稳定性研究结果失去了评价基础，也难以客观真实呈现保证药物安全有效的中药制剂稳定性研究结果，偏离了稳定性研究的目的和意义。

因此，如何全面、真实地反映中药制剂在贮藏期间的质量变化情况，为有效评估中药制剂的稳定性提供基础，并为中药制剂质量提高及后续的针对性研究获得研究数据是中药监管科学研究需解决的重点和难点问题。

3 讨论与建议

3.1 稳定性研究的目的在于研究如何保证药品质量稳定

中药制剂稳定性研究的目的不仅在于其研究结果表明产品质量稳定与否，更在于通过稳定性研究揭示不稳定的因素并寻求有针对性的解决办法，从而保证产品发挥应有的稳定功效。

从申报资料看，研究者开展中药制剂稳定性研究时，习惯于采用性质较为稳定的成分作为质量控制指标列入质量标准，并以质量标准所列项目作为考察指标，回避挥发性、热不稳定性、易氧化水解等不稳定成分，由此而得出“稳定”的评价结果。实际上，产品不稳定的质量风险依然存在，研究者花费了大量时间和成本，未获得真实反映产品稳定性的宝贵研究资料，失去了稳定性研究的真正意义和应有价值，更失去了进一步研究采取针对性措施提高产品稳定性的基础，这是中药制剂稳定性研究存在的突出问题。因此，对于考察指标出现明显变化时，有必要从制剂处方、生产工艺、包装材料和容器、贮藏条件等方面分析原因，考虑其与有效性、安全性、质量可控性的关联性，通过综合评估，采取针对性改进措施。

3.2 多角度、多维度选择考察指标反映中药制剂的整体质量以及制剂质量变化

由于中药制剂成分复杂性，有效成分不明确，为表征中药制剂稳定性特征的全貌并体现与制剂的有效性、安全性的相关性，中药制剂稳定性研究不应局限于质量标准的考察指标，基于对药材/饮片、制剂及其生产工艺的系统研究和理解基础上，研究采用多途径、多方法从多角度、多维度选择多指标进行稳定性研究与评价，反映中药制剂的整体

质量以及其质量变化的情况。从中药制剂的功能主治、处方配伍、工艺及其所含成分的理化性质、剂型特点、质量控制要求、药理药效等方面选择能够对中药制剂的安全、有效、质量可控做出合理判断的评价指标^[34]，以客观反映贮藏期间制剂质量的整体性、质量变化（灵敏的、特异的）情况。关注在中药制剂保存期间易于变化的指标，如挥发性、热敏性、易氧化水解等不稳定成分，包括挥发油^[35-37]、环烯醚萜类^[38-39]、黄酮醇类化合物^[40]等。确保在其贮藏期间反映药品质量变化的、且与制剂有效性、安全性关联的指标被考察到，为全面、合理评价制剂的稳定性提供真实可靠的稳定性数据。

在评价指标和评价方法上，可充分利用当今科学技术发展的成果，特别是中药整体性评价^[41-45]策略、方法和技术，如基于指纹图谱和化学成分等多指标的化学评价策略^[46-49]、生物学评价策略^[50-54]及基于多学科交叉融合和大数据等的化学-生物学相结合评价策略（如质量标志物等）^[55-60]，可采用中药质量标志物、生物效应检测、多成分含量测定、一测多评、指纹/特征图谱、与制剂性能相关的指标如溶出度等相结合方法来替代或补充常规物化方法的局限性，特别是能关联临床疗效和安全性的质量评价指标，有利于中药制剂稳定性的整体表征与评价。例如，目前化学成分的定性定量评价指标方面，往往忽略水溶性成分、大分子化合物（多糖^[61-62]、多肽等）、微量成分（如低含量高活性成分）。如中药解表口服固体制剂，处方中常含挥发性的药味（如当归、藿香、冰片等），制剂中挥发油总量、挥发性成分含量是否列入考察指标，需考虑其与制剂安全性、有效性、质量可控性的关联性，综合评估。

稳定性结果评价应当科学合理，尽可能准确反映中药制剂的稳定性状况，关注其与有效性、安全性、质量可控性的关联。应当对稳定性试验数据进行系统分析和评估，依据不同检测项目的结果及其变化趋势与程度，分析评估是否符合中药制剂质量要求。必要时可采用化学计量学方法^[51]、数据融合^[57-58]等方法对多个变量、多个数据源的信息结合起来进行综合评价。可根据中药注册分类^[63]不同类别的特点进行稳定性研究结果评估，如中药注册分类 1.2 类应关注其大类成分整体变化情况，与疗效相关的成分以及提取物整体成分的变化情况，必要时关注其口服固体制剂的溶出

度变化情况。

3.3 提高制剂质量可控性是中药全生命周期管理的重要工作

稳定性研究数据与结果不仅是判断药物稳定与否的关键依据，也是进一步有针对性地研究提高制剂质量可控性的重要参考。通过稳定性研究获得有关制剂的物理、化学和生物学特性在各种环境条件下随时间变化的规律等相关数据与结果，分析影响品种稳定性的关键要素；重视考察指标出现明显变化的情况，考虑从制剂处方、生产工艺、包装材料和容器、贮藏条件等方面分析原因，关注其与有效性、安全性、质量可控性的关联，进行综合评估，提出改进措施，这些研究数据与评价结果为进一步对药材、饮片、生产过程等方面进一步的针对性研究明确了方向，也为全面控制和提高产品质量提供了非常有益的参考，也是中药制剂稳定性研究的价值和意义的体现。中药制剂稳定性研究是贯穿于药品的全生命周期，不止于其研究与开发过程，上市后还应持续关注可能影响其质量的因素。

3.4 中药制剂稳定性研究有赖于药品上市许可持有人主体责任的落实和充分发挥

基于中药制剂质量研究的复杂性、渐进性，以及当前研究水平和状况，对中药制剂稳定性研究显然不能期望一朝一夕，而是需要随着对产品的认识不断深入，以及符合产品特点的新技术、新方法应用来研究和揭示中药制剂这种多成分复杂混合体系稳定性问题，特别重要的是有赖于药品上市许可持有人主体责任的落实和充分发挥，更要消除研究者不敢真实呈现稳定性研究结果的顾虑，提供更为符合实际、有利于鼓励药品上市许可持有人有针对性地开展制剂稳定性研究的政策措施。相信随着药品上市许可持有人主体责任的进一步落实，药品全生命周期管理和研究意识的深入，基于对产品认识的不断深入和新技术、新方法的持续运用，一定能够更好地应用中药制剂稳定性研究结果，中药制剂质量就一定能不断提高。

3.5 关于指标成分的变化率

中药制剂稳定性研究定量评价指标中，含量测定项的指标成分变化多少（也称为变化率）视为稳定是业界极为关注的问题。

关于稳定性研究中指标成分的变化率各国存在不同的技术要求，这与其对植物药质量控制的认知存在不同，是密切相关的。例如，有些国家以某

一指标成分的变化率来判断植物药稳定性与否,也有些国家以某一成分为评价指标进行产品勾兑。

目前对于某一成分含量对中药制剂质量控制意义的基本共识是仅为对中药制剂质量一定程度的表征^[31],大多数情况下仅作为分析标记物,有时还与质量或疗效无关,难以全面、真实反映中药制剂整体质量变化情况、整体疗效情况,因此单纯以某一指标成分的变化率作为整个制剂的稳定性与否的判断标准依据不足。应关注其与有效性、安全性、质量可控性的关联,并进行综合评估^[64]。

4 结语

中药制剂是多成分复杂混合体系,其有效成分、作用机制不明确,稳定性研究基础薄弱,学术支撑不足,给科学合理的研究与评价中药制剂的稳定性带来了挑战。本文基于中药制剂特点、借鉴化学药物稳

定性研究要求、国际植物药稳定性研究的认识,从中药制剂稳定性研究的目的出发,对中药制剂稳定性研究的考察指标、结果评价及研究要求等业界关注的问题进行了研究思考。认为中药制剂稳定性研究应加强相关基础研究,不局限于质量标准的考察指标,应基于对药材/饮片、生产工艺及制剂等系统研究和理解基础上,充分利用当今科学技术发展的成果,采用多途径、多方法从多角度、多维度选择对中药制剂的安全、有效、质量可控性能做出合理判断的多指标进行稳定性研究与评价,真实反映中药制剂的整体质量以及制剂质量变化的情况,去发现、揭示影响药品有效、安全和质量可控的相关影响因素,并开展有针对性研究,更好地促进中药质量提高,以真正发挥和体现中药制剂稳定性研究的价值和意义(图1)。

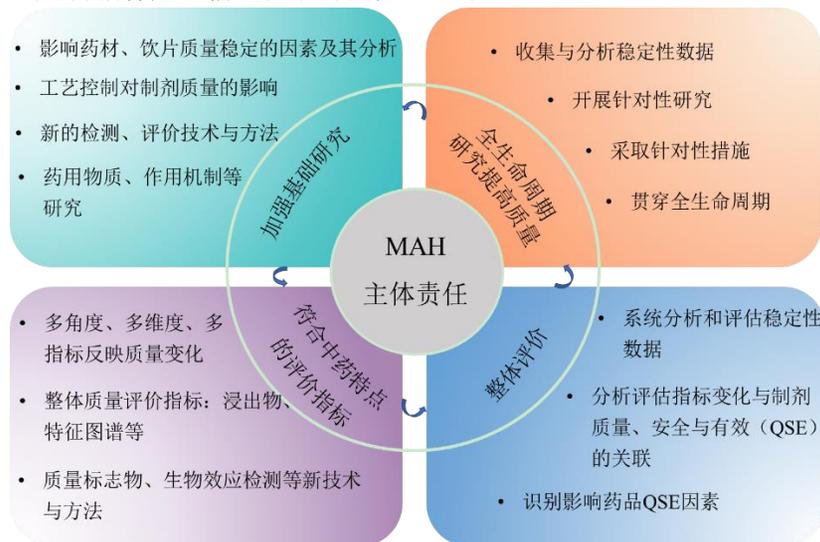


图1 基于中药特点和监管科学的中药制剂稳定性研究与评价

Fig. 1 Research and evaluation on stability of TCM preparations based on characteristics of TCM and regulatory science

相信随着药品上市许可持有人主体责任的进一步落实,药品全生命周期管理和研究意识的深入,基于对产品认识的不断深入和新技术、新方法的持续运用,一定能够更好地应用中中药制剂稳定性研究结果,提高中药制剂质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 赵军宁. 中药监管科学: 助力更高水平的中药科学监管 [J]. 中国药学杂志, 2023, 58(9): 749-761.
 [2] 赵军宁, 黄璐琦. 中药监管科学: 发展中的新兴融合科学 [J]. 中国科学基金, 2024, 38(3): 396-405.
 [3] 白钢, 张铁军, 刘昌孝. 基于监管科学的中药质量评价方法的整合研究思路和发展方向 [J]. 中草药, 2022,

53(20): 6313-6318.
 [4] ICH. Q1A(R2): Stability testing of new drug substances and products [EB/ OL]. (2003-02-06) [2025-03-16]. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q1A%28R2%29%20Guideline.pdf>.
 [5] 中国药典 [S]. 四部. 2020: 457-460.
 [6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药物(原料药和制剂)稳定性研究技术指导原则 [EB/ OL]. (2015-02-05) [2025-03-16]. <https://www.cde.org.cn/zdylz/domestic/cinfopage?zdyzldCODE=6b9ad2450b24b5190bdc3156c341d3f3>.
 [7] The Ayurvedic Pharmacopoeia of India (API) Part I. Vol. VIII [S]. 2011: 226-229.
 [8] Association of South East Asian Nations. ASEAN

- Guidelines on Stability Study and Shelf-Life of Traditional Medicines [EB/OL]. (2013-11-15) [2025-03-16]. <https://asean.org/wp-content/uploads/2017/09/ASEAN-Guidelines-on-Stability-and-Shelf-Life-TM-V1.0-with-disclaimer.pdf>.
- [9] 香港中医药管理委员会. 【中成药注册】品质性资料技术指引(附录二 稳定性试验的技术指引) [EB/OL]. (2004-05-01) [2025-03-16]. https://www.cmchk.org.hk/pcm/pdf/guide_quality_n_c.pdf.
- [10] WHO. Guidelines on good manufacturing practices for the manufacture of herbal medicines. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fifty-second report. (WHO Technical Report Series, No. 1010) [EB/OL]. (2018-05-16) [2025-03-16]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241210195>.
- [11] European Medicines Agency. Guideline on Quality of Herbal Medicinal Products/traditional Herbal Medicinal Products [EB/OL]. (2022-01-18) [2025-03-16]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/final-guideline-quality-herbal-medicinal-productstraditional-herbal-medicinal-products-revision-3_en.pdf.
- [12] European Medicines Agency. Reflection paper on stability testing of herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products [EB/OL]. (2010-10-21) [2025-03-16]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-stability-testing-herbal-medicinal-products-and-traditional-herbal-medicinal-products_en.pdf.
- [13] European Medicines Agency. Questions and answers on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products [EB/OL]. (2023-11-22) [2025-03-16]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/question-answers-quality-herbal-medicinal-products-traditional-herbal-medicinal-products-revision-7_en.pdf.
- [14] Eurasian Economic Commission Board. Quality Guideline for Herbal Medicine [EB/OL]. (2018-05-10) [2025-03-16]. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/H18RK000006>.
- [15] Eurasian Economic Commission Board. Requirements to Stability Studies of Medicinal Products (Drugs) and Pharmaceutical Substances [EB/OL]. (2018-05-10) [2025-03-16]. <https://www.alt.ru/tamdoc/18kr0069/>.
- [16] Therapeutic Goods Administration. Australian Regulatory Guidelines for Complementary Medicines (ARGCM) Version 7.2 [EB/OL]. (2018-02-01) [2025-03-16]. <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/australian-regulatory-guidelines-complementary-medicines-argcm.pdf>.
- [17] Therapeutic Goods Administration. Stability testing of Listed complementary medicines. [EB/OL] (2020-05-01) [2025-03-16]. <https://www.tga.gov.au/resources/resource/reference-material/stability-testing-listed-complementary-medicines>.
- [18] Health Canada. Quality of natural health products guide. (2015). [EB/OL]. (2015-05-01) [2025-03-16]. https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodnatur/legislation/docs/eq-paq-eng.pdf.
- [19] FDA. Botanical Drug Development: Guidance for Industry [EB/OL]. (2016-12-01) [2025-03-16]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/botanical-drug-development-guidance-industry>.
- [20] Carvalho A C B, Perfeito J P S, Costa e Silva L V, *et al*. Regulation of herbal medicines in Brazil: Advances and perspectives [J]. *Braz J Pharm Sci*, 2011, 47(3): 467-473.
- [21] Alves N D, dos Santos T C, Rodrigues C R, *et al*. Assessment of the technical adequacy of phytotherapeutics and officinal medicine manufacturers in the State of Rio de Janeiro [J]. *Cien Saude Colet*, 2008, 13 Suppl: 745-753.
- [22] Republic of Korea Ministry of Food and Drug Safety. Regulations on the approval and notification of herbal (crude) medicinal preparations [EB/OL]. (2016-10-11) [2025-03-16]. https://www.mfds.go.kr/eng/brd/m_27/view.do?seq=70932&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=2.
- [23] Republic of Korea Ministry of Food and Drug Safety. Regulation on stability test of pharmaceuticals. [EB/OL]. (2021-01-18) [2025-03-16]. https://www.mfds.go.kr/eng/brd/m_18/view.do?seq=71491.
- [24] Länger R, Stöger E, Kubelka W, *et al*. Quality standards for herbal drugs and herbal drug preparations-appropriate or improvements necessary? [J]. *Planta Med*, 2018, 84(6/7): 350-360.
- [25] Bansal G, Suthar N, Kaur J, *et al*. Stability testing of herbal drugs: Challenges, regulatory compliance and perspectives [J]. *Phytother Res*, 2016, 30(7): 1046-1058.
- [26] 顾杰, 周思源, 阳长明, 等. 保障功效稳定的中药制剂质量控制体系 [J/OL]. *药学学报* (2025-04-29) [2025-05-08]. <https://doi.org/10.16438/j.0513-4870.2025-0075>.
- [27] 顾杰, 汪祺, 赵宇新, 等. 基于中药监管科学的中药制剂质量标准研究策略与方法 [J]. *中国药学杂志*, 2025, 60(2): 121-129.
- [28] 李计萍. 中药新药稳定性研究的现状及思考 [J]. *世界科学技术*, 2004, 6(5): 25-28.
- [29] 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, 5(6): 111-114.
- [30] 梁锦杰, 吴燕红, 张燕梅, 等. 中药制剂稳定性研究中

- 含量测定的问题分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 6(12): 132-133.
- [31] 阳长明, 陈霞, 陈浩, 等. 从国家药品抽检探索性研究谈中药制剂质量控制 [J]. 中草药, 2023, 54(1): 1-7.
- [32] 陈忠莹, 张定堃, 张小飞, 等. 2020年版《中国药典》一部含挥发油类中药固体剂型的分类及其挥发油质量控制分析 [J]. 中成药, 2023, 45(7): 2275-2280.
- [33] 李天娇, 包永睿, 王帅, 等. 中药质量控制与评价创新方法研究进展及应用 [J]. 中草药, 2022, 53(20): 6319-6327.
- [34] 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.
- [35] 邵佳, 邹俊波, 史亚军, 等. 姜黄挥发油热稳定性研究及其抗氧化剂筛选 [J]. 中国药学杂志, 2019, 54(15): 1237-1244.
- [36] 王瑜, 邹俊波, 史亚军, 等. 姜黄挥发油加速氧化稳定性考察及抗氧化剂筛选 [J]. 中药材, 2019, 42(11): 2627-2630.
- [37] 郑鹏, 李佳佳, 顿佳颖, 等. 葶苈生脉口服液挥发油的稳定性研究 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(11): 2656-2658.
- [38] 李存满, 徐青, 薛兴亚, 等. 白花蛇舌草中环烯醚萜苷类化合物的稳定性研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2007, 9(4): 51-55.
- [39] Yu H J, Yang J, Ding J M, *et al.* Stability study and identification of degradation products of caffeoylgluconic acid derivatives from fructus euodiae [J]. *Molecules*, 2018, 23(8): 1975.
- [40] Liu H, Gan C Y, Shi H Y, *et al.* Gastric floating pill enhances the bioavailability and drug efficacy of dihydromyricetin *in vivo* [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2021, 61: 102279.
- [41] Chen A Z, Sun L, Yuan H, *et al.* A holistic strategy for quality and safety control of traditional Chinese medicines by the “iVarious” standard system [J]. *J Pharm Anal*, 2017, 7(5): 271-279.
- [42] 王露露, 李冰, 王圳伊, 等. 基于“整体观”系统生物学技术在中药研究中的应用进展 [J]. 中草药, 2020, 51(19): 5053-5064.
- [43] 孙国祥, 孙万阳, 闫慧, 等. 中药整体质量控制标准体系构建和中药一致性评价步骤 [J]. 中南药学, 2019, 17(3): 321-331.
- [44] Guo D A, Wu W Y, Ye L, *et al.* A holistic approach to the quality control of traditional Chinese medicines [J]. *Science*, 2015, 347 (6219 Suppl): 29-31.
- [45] Cai M, Zhang Q, Lan L L, *et al.* Holistically assessing the quality consistency of compound liquorice tablets from similarities of both all chemical fingerprints and the integrated dissolution curves by systematically quantified fingerprint method [J]. *Talanta*, 2023, 264: 124774.
- [46] Li Y, Shen Y, Yao C L, *et al.* Quality assessment of herbal medicines based on chemical fingerprints combined with chemometrics approach: A review [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 185: 113215.
- [47] Xiong H S, Qi X Y, Qu H B. Multivariate analysis based on chromatographic fingerprinting for the evaluation of batch-to-batch reproducibility in traditional Chinese medicinal production [J]. *Anal Methods*, 2013, 5(2): 465-473.
- [48] Gong D D, Li X, Liu X R, *et al.* Electrochemical-based quantitative fingerprint evaluation strategy combined with multi-markers assay by monoliner method for quality control of herbal medicine [J]. *Phytomedicine*, 2022, 104: 154274.
- [49] Liu F, Ding H R, Wang M Y, *et al.* A multi-evaluating strategy for Weikangling capsules: Chemical profiling, fingerprinting combined with quantitative analysis, quantity transfer, and dissolution curve [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, 206: 114347.
- [50] 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.
- [51] Lam W, Ren Y S, Guan F L, *et al.* Mechanism based quality control (MBQC) of herbal products: A case study YIV-906 (PHY906) [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1324.
- [52] 曹波, 慈志敏, 许润春, 等. 基于抗血小板聚集效价的小金丸质量评价研究 [J]. 中草药, 2020, 51(5): 1251-1256.
- [53] 沙孟晨, 张海珠, 何琴, 等. 基于微量量热法的莲花清瘟胶囊质量一致性评价方法的建立 [J]. 中草药, 2017, 48(11): 2202-2206.
- [54] Li Z H, Ai N, Yu L X, *et al.* A multiple biomarker assay for quality assessment of botanical drugs using a versatile microfluidic chip [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 12243.
- [55] 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.
- [56] 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.
- [57] Liu C L, Jiang Y, Li H J. Quality consistency evaluation of traditional Chinese medicines: Current status and future perspectives [J]. *Crit Rev Anal Chem*, 2025, 55(4): 684-701.
- [58] Wei X C, Cao B, Luo C H, *et al.* Recent advances of novel technologies for quality consistency assessment of natural herbal medicines and preparations [J]. *Chin Med*, 2020, 15: 56.

- [59] Wang H H, Zhao J, Ouyang Y, *et al.* Evaluation of the similarity of dispensing granules of Banxia Houpo Tang with traditional decoction by chemical analysis and spasmolytic activity [J]. *Arab J Chem*, 2021, 14(9): 103305.
- [60] Tilton R, Paiva A A, Guan J Q, *et al.* A comprehensive platform for quality control of botanical drugs (Phytomics QC): A case study of Huangqin Tang (HQT) and PHY906 [J]. *Chin Med*, 2010, 5: 30.
- [61] 李娜, 余璇, 于巧红, 等. 中药多糖类成分稳定性研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(22): 4793-4799.
- [62] 赵宁, 韩著, 简颖琳, 等. 中药多糖结构表征及质量评价研究进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(21): 7491-7506.
- [63] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《中药注册分类及申报资料要求》的通告(2020年第68号)[EB/OL]. (2020-09-28) [2023-12-19]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200928164311143.html>.
- [64] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《中药制剂特征图谱研究技术指导原则(试行)》《中药制剂稳定性研究技术指导原则(试行)》的通告(2024年第16号)[EB/OL]. (2024-02-27) [2025-03-16]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/f50ffd1d68ad44994172d505aa0076e4>.

[责任编辑 潘明佳]