

• 专 论 •

基于中药复方制剂特点的中药复方制剂生产工艺研究

陈霞, 阳长明[#], 陈浩, 孙立霞, 刘乐环, 吴晨悦, 王玲玲

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 中药复方制剂的生产工艺决定着中药复方制剂安全、有效的物质基础, 是影响中药复方制剂质量的关键因素。研究中药复方制剂生产工艺的特点, 探讨符合中药复方制剂特点的工艺研究模式, 对科学合理设计中药复方制剂的工艺路线和优化工艺条件具有指导意义。通过对中药复方制剂生产工艺研究存在的问题进行分析和思考, 结合《中药复方制剂生产工艺研究技术指导原则(试行)》中的基本原则和要求, 提出基于中药复方制剂特点开展中药复方制剂生产工艺研究的思路, 以期对中药复方制剂的工艺研究提供参考与借鉴。

关键词: 中药复方制剂; 生产工艺研究; 传统用药经验; 质量源于设计; 整体质量评价; 工艺持续改进

中图分类号: R283.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)19-5807-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.19.001

Research of preparation process of Chinese materia medica compound preparation based on characteristics of Chinese materia medica compound preparation

CHEN Xia, YANG Chang-ming, CHEN Hao, SUN Li-xia, LIU Le-huan, WU Chen-yue, WANG Ling-ling

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

Abstract: The preparation process of Chinese materia medica (CMM) compound preparation determines the material basis of safety and effectiveness of CMM compound preparation, which is the key factor that affects the quality of CMM compound preparation. Research on characteristics of the production technology of CMM compound preparation and discuss on technological research mode which conforms to the characteristics of CMM compound preparation are instructive to scientifically and rationally design the technological route and optimize technological conditions of CMM compound preparation. The problems existing in the research of preparation process of CMM compound preparation are analyzed and considered in this paper, combined with the basic principles and requirements in *Guideline for Processing Study of CMM Compound Preparation (Trial)*, the viewpoint that research of preparation process of CMM compound preparation should be based on characteristics of CMM compound preparation was put forward in order to provide reference for the research of preparation process of CMM compound preparation.

Key words: Chinese materia medica compound preparation; research of preparation process; traditional medication experience; quality by design; overall quality evaluation; continuous process improvement

中药复方制剂是中医临床用药的主要形式, 也是中医药传承创新的重要载体, 是目前中药新药研究开发的主要方向。中药复方制剂的生产工艺决定着中药复方制剂安全、有效的物质基础, 是影响中药复方制剂质量的关键因素。研究中药复方制剂特点的生产工艺特点, 探讨符合中药复方制剂特点的工艺研究模式, 对科学合理设计中药复方制剂的工

艺路线和工艺条件具有指导意义。国家药品监督管理局药品审评中心于 2020 年 11 月 27 日发布《中药复方制剂生产工艺研究技术指导原则(试行)》^[1], 明确中药复方制剂生产工艺研究应遵循“尊重传统用药经验”“质量源于设计”“整体质量评价”和“工艺持续改进”等基本原则和要求。

本文通过对中药复方制剂生产工艺研究存在的

收稿日期: 2021-07-19

作者简介: 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: chenxm@cde.org.cn

[#]共同第一作者: 阳长明 (1966—), 男, 主任药师, 高级审评员, 博士, 主要从事药品技术审评工作。E-mail: yangchm@cde.org.cn

问题进行分析和思考,分析、解读《中药复方制剂生产工艺研究技术指导原则(试行)》提出的基本原则和要求,提出基于中药复方制剂特点开展中药复方制剂生产工艺研究的思路,以期对中药复方制剂的工艺研究提供参考与借鉴。

1 中药复方制剂生产工艺研究存在的问题

从既往中药复方制剂生产工艺研究申报资料来看,中药复方制剂的工艺研究存在的主要问题有:对传统用药经验重视不足或缺乏对已有人用经验的中药制剂工艺的必然理解,工艺研究思路缺乏逻辑性和科学性,不重视工艺的持续改进等,这些问题影响中药复方制剂工艺研究设计,可能导致中药复方制剂生产工艺研究偏离了中药复方制剂生产工艺研究设计的目的,甚至可能将临床的有效方剂制成低效或无效的中成药。

1.1 对传统用药经验理解和重视问题

中药复方制剂大多来源于具有临床应用经验和确切疗效的中药方剂,传统用药经验中蕴含着丰富的制剂经验和用药要求、重要的有效性和安全性信息,对于中药复方新药的研发尤其是生产工艺研究具有重要的参考价值。从目前中药复方新药申报情况来看,对传统用药经验中有关饮片炮制、工艺等制剂经验、剂量等方面信息普遍重视不够。

1.1.1 饮片炮制 传统中药炮制方法是依据长期临床用药经验概括总结出来的,其目的在于药材炮制后,能使其达到易于吸收、引药入经、改变药性、降低毒性、提高药效等作用。中药制剂中处方药味采用何种炮制方法,生用还是制用,应根据临床需求、临床应用情况而决定。如生甘草味甘性凉,可以清热解暑、调和诸药;蜜炙后则甘温主补,其功能偏补中益气、润肺止咳^[2]。如果不遵从临床使用炮制方法等情况,可能影响药物的临床疗效和安全性。另外,中药材及饮片市场上质量参差不齐现象也侧面反映出中药材炮制不规范的问题,如在《2019年全国中药材及饮片质量分析报告》中发现饮片不按炮制规范生产、加工不到位的问题突出^[3],如盐菟丝子仅口尝有盐味而未炒制,法半夏炮制时未加甘草煮汁制;姜半夏炮制时有的加入白矾过量超标,有的未加姜汁制;制何首乌、熟地黄炮制不到位;附子、制川乌为了减毒而炮制过度等,不规范的炮制必将影响中药饮片的安全性和有效性,若使用此类饮片进行生产必将影响制剂质量。

1.1.2 生产工艺研究缺乏与传统有效的中药方剂

临床应用的对比研究 传统用药经验是中药复方制剂的创制之源。中药复方制剂工艺研究和设计是对临床使用安全有效的方剂进行的成药化设计,应根据临床安全有效的实际使用情况,基于原临床有效的处方、剂量和工艺进行研究,这既体现了对以往人用历史和经验的尊重,又体现了基于临床验证的思维,能较好地保证临床有效性,降低安全性的风险;既是目前针对中药复方制剂特点研发中药复方制剂的策略,也为今后随着科学技术、方法和手段的发展保留了进一步创新发展的空间;既是中医药传承创新的体现,也是中医药传承创新的重要基础^[4-5]。根据中药复方制剂的研发路径和规律,工艺研究设计中,与既往临床应用情况的对比研究具有非常重要的意义。从目前申报新药的中药品种来看,中药复方的生产工艺研究缺乏与临床应用的比较研究,在确定的生产工艺与临床用药方式存在较大差异的情况下,往往缺乏与临床应用工艺的工艺方法、物质基础的比较,也缺乏药效毒理等对比研究,难以保证制剂安全有效性。如为减小制剂服用量或提高口服液体制剂的澄明度,盲目增加醇沉等除杂工序,对某些药物疗效存在不利影响,如连翘水煎液经醇沉后连翘苷等有效成分损失率较大,抗菌活性较低^[6]。又如临床汤剂中蛇床子多采用水提工艺,蛇床子素转移率较低,临床应用过程中蛇床子相关不良反应较少,而采用醇提工艺,临床试验中发现毒性明显增加^[7]。又如对于经验方的开发研究,有的事先设定某一剂型,或基于某一生产线或设备,或某一新技术的应用,来确定剂型、设备或技术,而不是基于对该经验方的研究结果,更缺乏对与原临床应用有效的物质基础、药效作用等的比较研究,往往会引起中药制剂有效性和安全性的变化,难以发挥应有的作用,甚至可能将临床有效的方剂制成低效或无效的中成药。

1.1.3 剂量 中成药存在临床疗效不及相应汤剂的问题^[8-12],究其原因,临床方剂成药化研究过程中多偏重剂型及工艺方面,甚至一味降低服用剂量,对其临床人用历史经验,特别是剂量方面往往重视不够。如对《中国药典》2015年版中919个中成药及其药味剂量分析认为^[13],处方中大部分药味日服饮片量小于药典中单味饮片用量,且无论是其处方中单味药的日服剂量还是处方日服总剂量,均远小于中医临床汤剂常用剂量。

中成药大多来源于古代医籍和临床经验方,是

汤剂用药形式的进一步发展。在由临床汤剂转化为中成药的研究过程中,应充分考虑原有处方剂量和用法对临床疗效的影响。虽然影响中成药疗效的因素很多,特别是提取、纯化等工艺过程可能影响药物成分和药效作用的变化,简单套用临床经验方的药味剂量不尽合理,但在新药研发阶段,尊重临床用药剂量,加强量效关系的研究,是新药研制过程中值得注意的问题^[13]。

1.2 中药复方制剂生产工艺的研究逻辑问题

中药复方制剂工艺研究的目的是将安全有效的临床经验方成功转化甚至优化为中药复方新药,使其符合工业化生产和便捷服用等要求,并达到质量的稳定和均一。设计科学、合理的工艺路线至关重要,它是生产工艺研究的基础和核心。若设计不合理,将会影响安全性和有效性。如何说明工艺研究设计科学合理与否,需要明确研究设计应遵循的基本原则,理清研究设计的思路,通过研究数据说明工艺确定的科学合理性,研究数据与结果之间应有明确的逻辑关系。

以来源于临床有效方剂的中药复方制剂新药研究资料为例,申报资料往往缺乏临床应用情况的介绍;缺乏与临床应用情况的比较研究资料;工艺路线和工艺条件的筛选研究不是以探讨临床应用有效的物质基础、有效性、安全性确定合理的工艺为目的;研究采用的试验设计方法、评价指标难以说明工艺研究的合理性,而这些正是取得科学评价结论的基础。如提取工艺研究,未考虑到中药复方应用的传统工艺是提取纯化工艺设计的主要基础或依据,常根据处方药材中所含某一指标成分的存在状态、极性、溶解性等理化性质设计工艺路线,习惯于借鉴如正交试验等科学实验方法来研究、设计中成药制剂工艺,往往采用方中某一药味中有效成分或指标性成分具有较高的含量或转移率为目标来考察影响水煎煮或醇提的因素如提取次数、加溶媒量、提取时间等来研究确定提取工艺参数。上述工艺研究模式忽略了中药复方制剂的特点,忽略了中药制剂设计的基本原则和要求。所开展的这些研究既不能说明所选择考察指标的科学合理性,也不能仅凭借简单的指标成分考察结果来确定工艺^[5]。

1.3 生产工艺的持续改进问题

工艺持续改进包括2个方面内容,一是上市前各研究阶段的工艺持续改进,二是上市后通过对产品的进一步了解而开展的工艺改进。目前的申报资

料反映出工艺研究缺乏持续改进的思路和理念,如中药复方制剂中经常使用挥发油提取,小试、中试所用设备或仪器的提油得率往往较高,而大生产常用的多能提取罐或常压蒸馏装置的提油得率显著降低。此时就需要对挥发油提取工艺在商业规模生产条件下的适应性进行研究,必要时需对生产设备和条件进行改造,使挥发油提取设备的结构更合理,并从保证蒸馏的蒸汽量、使用合理粒径的物料投料、保持合适的冷凝液温度等方面进行优化^[4],而不仅仅是照搬小试、中试确定的工艺参数,或仅是对具体的工艺参数一致性的简单比较,罔顾生产规模对药品质量的影响,此时更应关注不同生产规模样品内在质量的一致性。

对上市后中药生产工艺的持续改进更是不够重视,缺乏相关研究。

2 中药复方制剂生产工艺研究的思考

2.1 中药复方制剂生产工艺研究不能脱离中医药理论和传统用药经验

一方面,中药复方制剂大多来源于已有临床应用经验和确切疗效的中药方剂,在长期的临床实践中积累了丰富的经验,临床优势与特色较突出,其研究过程是源于临床-证于实验-回归临床的过程^[15],其研究目的是体现并最大限度发挥或优于原有方剂的疗效,一定程度上是一种验证性的研究,因此中药复方制剂生产工艺研究不能脱离中医药理论和传统用药经验。

另一方面,中药复方制剂具有成分复杂、基础研究薄弱、有效成分不明确、多靶点作用等特点,再加上对中药复方制剂工艺研究方法、评价的局限,其生产工艺研究难以某个试验设计方法采用某几个指标成分的含量考察就能确定的。面对这种情况,对以往人用历史和经验的尊重,与临床应用有效工艺的比较,就显得尤为重要^[6]。

2.2 对中药复方制剂工艺研究模式的思考

对基于临床应用经验的中药复方制剂工艺研究,根据既往申报情况,分析其研发路径、研发规律、研发策略,大体可分为2种研究思路或模式:一是采用与原来临床用药工艺相同的工艺,根据研究情况、工艺设备及条件确定具体工艺;二是采用与原临床用药工艺不同的工艺,借助现代研究方法和条件,根据研究结果所揭示的药物成分、作用机制及药效作用的相互关系和结果来确定生产工艺,有的乃至对方组成进行筛选。虽然具体的研

究情况很多,但大多可归纳为上述2种模式中的一种。不管如何选择,工艺研究设计应该遵循一定的研究思路,通过研究数据能够说明工艺研究确定过程的科学合理性,研究数据与结果之间有着明确的逻辑关系。

模式一是基于中药复方制剂特点和研发路径,在尊重以往人用经验切实发挥作用的现实、传承好中药经验的基础上,进行相关设计研究。既然目前中药复方制剂研究难以从化学成分、作用机制等科学角度来阐明、设计中药制剂工艺,可从基于人用经验的角度进行设计,将以往从科学实验研究的角度来研究、评价、检验工艺,转变成从人用经验的传承角度尊重原有工艺,审视、比较、确定工艺。根据临床有效的实际使用情况,对原临床有效的工艺进行研究验证,围绕中药复方新药的均一、稳定开展药学设计、验证研究^[4]。其研发侧重点是按照原来临床应用的工艺,重点考虑如何使原来临床使用有效的工艺适应现代专业化和规模化的生产条件,明确相应的工艺过程和工艺参数,注重比较研究二者物质基础的一致性从而来保证制剂的有效性和安全性。当然,尊重传统用药经验并不是完全复制传统生产工艺,在尊重传统的基础上进行传承的同时也要注重创新。当传统生产工艺存在不合理时,需要考虑改进原来的工艺,但这种改变应该基于充分的比较研究,需要充分阐述其改变的科学性、合理性。

这种基于临床价值和传承经验的研究思路或模式,是在充分考虑中药复方制剂成分复杂、基础研究薄弱、有效成分不明确、多靶点作用等特点,缺乏科学合理的工艺研究、评价方法的情况下,以既往古籍及现代文献记载以及实际临床应用过程中的研究探索和数据积累为基础,紧紧围绕临床应用的有效性、安全性的背景下开展相关工作。在没有充分的基础研究的情况下,根据中药复方制剂源于临床-证于实验-回归临床的研发路径,以及中药复方制剂研究一定程度上是验证性临床研究的基础上,按照原临床用药工艺来进行设计,将临床有效方剂传承下来,保持药物的安全有效。是从如何实现安全有效、传承经验的要求,从研发策略角度提出的一种设计理念和思路或说是基于目前研究现状提出的一种策略。这种研究思路或模式体现了尊重传统用药经验,可以基本实现安全有效的制剂研究目的。按照古代经典名方名录管理的中药复方制剂生产工艺研究模式,其工艺路线应当与国家发布的古代经

典名方关键信息及古代医籍记载一致,以基准样品(按照国家发布的古代经典名方关键信息及古籍记载研究、制备的样品)为切入点,桥接古代经典名方的物质基础、有效性和安全性,可以说是这种研究模式的典型实例^[7]。这种研究思路或模式从研发时间、成本等方面来说,无疑是有利的,但药物成分、药物作用等有待进一步研究,且往往存在药物服用剂量较大的问题。

模式二采用与原临床用药工艺不同的工艺,借助现代研究方法和技术条件,以原来临床应用有效的方剂为线索,根据研究结果,包括药物作用与药物成分之间明确的对应关系来确定生产工艺。这种模式一般有明确的研究思路,以研究数据阐明工艺的科学性、合理性,研究数据与结果之间应具有明确的逻辑关系,也可以解决制剂服用量的问题,但由于试验动物与人的差异、研究模型的局限等因素,非临床试验研究的结果往往难以阐述中药治疗病症的特点,临床研究在重现原来临床应用的有效性安全性方面存在风险。

2.3 中药复方制剂生产工艺的持续改进

中药复方制剂工艺的持续改进优化体现了中药复方制剂不断进行设计赋予、质量完善的过程,是中药复方制剂质量提高和保证均一、稳定的重要途径,对中药复方制剂质量控制具有特别重要的意义,一定程度上也是中药复方制剂成分复杂、基础研究薄弱、有效成分不明确、多靶点作用等特点的体现,以及中药复方制剂研究艰辛困难的表现。

中药复方制剂生产工艺的确定不是一蹴而就,是经过小试、中试到商业规模生产的桥接工艺研究,不断优化和改进的过程,最终以适应工业化大生产的需求和保证生产工艺的稳定可靠和产品质量的稳定均一为目的。而在药品上市后,随着科学技术的不断进步,拓展基于基础研究的进展,并随着对产品内在质量的认识和研究越来越深入,通过持续改进其生产工艺,使商业规模生产与设备的匹配性和适应性更好、生产各环节更流畅与便捷,落实药品全生命周期管理,使生产出的产品更加稳定可控保证药品安全、有效、质量可控,提升中药复方制剂质量。

3 基于中药复方制剂特点开展中药复方制剂生产工艺研究

《中药复方制剂生产工艺研究技术指导原则(试行)》基于中药复方制剂是来源于临床应用安全有效的方剂,具有成分复杂、基础研究薄弱、有效成分

不明确、多靶点作用等特点,明确了中药复方制剂工艺研究的基本原则与要求:尊重传统用药经验,应用质量源于设计的方法和理念加强制剂质量设计,体现复方整体质量特性以及工艺持续改进。

3.1 尊重传统用药经验

中药是在中医药理论指导下使用,是基于中医药对生命、健康、疾病的认识,具有丰富的人用历史经验,这些传统用药经验为中药新药研发奠定了良好的基础,中药的特点就集中体现在尊重中药的人用历史上。中药复方制剂生产工艺研究应在遵循中医药等传统医药理论,尊重传统用药经验的基本原则下开展,将工艺研究思路从以往缺乏逻辑性与合理性而单纯从“科学研究”的角度来研究、评价、检验工艺,转变成从人用经验的传承角度尊重原来临床有效的工艺,审视、比较、确定工艺,以既往古籍及现代文献记载以及实际临床用药过程的研究探索和数据积累为基础,研究继承原方安全有效的基础,与临床应用有效的生产工艺进行比较研究与验证^[4]。

即便采用与原来临床应用工艺不同的工艺,通过实验研究结果,包括药物作用与药物成分之间明确的对应关系来确定生产工艺,也需要尊重传统用药经验。屠呦呦研究青蒿素的成功就足以说明尊重传统用药经验的重要。没有借鉴参考《肘后备急方·治寒热诸疟方》所记载“青蒿一握,以水二升渍,绞取汁。尽服之。”,没有通过“绞取汁”这一传统用药方法的考量与比较,就难以取得成功。尊重传统用药经验还包括药材炮制、减毒增效、配伍应用等方面,需要加以重视。

在中药复方制剂生产工艺研究中,应重视传统用药经验,加强对传统用药经验的认识和理解,特别应注意重视原临床使用有效制剂中有关饮片炮制、应用工艺、剂量等内容,以保证制剂的安全有效。

3.2 质量源于设计

传统的中药复方制剂从来都体现着“质量源于设计”的理念和工匠精神。从中医临床医师对患者的诊治、辨证施治到君臣佐使的布局、遣方用药;从“取其地,采其时”的药味选择,到加工炮制、煎煮熬制,无一不是“质量源于设计”理念的具体体现,从而使中药复方制剂应用悠久、安全有效。

中药复方制剂具有多靶点临床作用及临床应用安全有效的特点,但其成分复杂,物质基础及作用机制不明确;其质量受原药材品种、规格、产地、

加工等的影响较大,还受到原药材杂质、污染的影响;受提取、纯化等制备工艺过程的影响较大。为了满足对于中药复方制剂质量控制的要求,基于赋予与影响中药复方制剂的因素多等特点,在最初确定研发目标时就应进行质量设计赋予,针对中药复方制剂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,包括从药材基原、种植,原辅料供应,到中药制剂的生产、检验、贮存、流通与使用等环节的全过程,以“质量源于设计”的思路和理念开展中药复方制剂质量控制研究,对赋予与影响中药复方制剂质量的因素进行设计与控制,是适合中药复方制剂质量控制的一种模式^[16]。

在中药复方制剂设计研究中,要注意理清研究设计的思路,通过研究数据说明工艺确定的科学合理性,研究数据与结果之间应有明确的逻辑关系。研究设计内容,应包括药味炮制工艺和方法、制剂生产工艺、剂量等内容及其研究。

3.3 注重整体质量评价

中药复方配伍是在中医药整体观和辨证论治理论指导下,按照君臣佐使的配伍协同原则,通过复方药味的整体疗效,对机体发挥整体调控作用,体现中药的配伍理论和协同作用优势。对于中药复方而言,其生产工艺研究难以依靠正交试验或几个指标成分的含量考察就能确定的,应以既往古籍及现代文献记载以及实际临床应用过程中的研究探索和数据积累为基础,紧紧围绕临床应用的有效性、安全性的背景下开展相关工作,注重多途径、多方法、多样性体现和控制中药制剂的质量,注重质量评价的整体性以及临床有效性、安全性的相关性,建立能全面反映复方制剂质量的检测项目和评价指标,体现与药品安全性及有效性的关联,体现原料、中间产物及制剂的特点以及药效物质转移规律,应考虑生产工艺如何保证整个方剂的有效性和安全性的传递,如此才能对中药复方生产工艺做出合理判断。

随着科学的进步和各种技术手段的发展,“整体观”评价中药质量的学术思想不断丰富和发展^[18-23]。如中药质量标志物^[24-25]、生物效应检测^[26-27]、多成分含量测定、一测多评等方法有利于中药复方制剂的整体质量控制。在中药复方制剂工艺研究中,有必要探索开展有针对性的质量评价方法,替代或补充常规物理化学方法在控制药品质量方面的局限性,特别是能关联临床疗效和安全性的质量评价指标,以表征中药整体质量,提高产品整体质量控制水平。

3.4 工艺持续改进

《中药复方制剂生产工艺研究技术指导原则(试行)》指出,为保证产品质量的均一、稳定,中药复方制剂工艺持续改进具有重要意义。各研究阶段确定的工艺路线和工艺参数,由于工艺条件、批量规模等因素的影响,会有一定的局限性。明确提出需要通过扩大生产规模进行验证和改进,上市前应进行商业规模的生产条件验证,确定生产工艺和工艺参数。上市前不同阶段及上市后的工艺改进研究,可参照中药新药不同阶段药学研究技术指导原则^[28]、已上市中药药学变更研究技术指导原则^[29]。

3.5 基于中药复方制剂特点开展中药复方制剂生产工艺研究

基于对中药复方制剂生产工艺研究目前存在问题的分析与思考,结合《中药复方制剂生产工艺研究技术指导原则(试行)》基本原则和要求,中药复方制剂生产工艺研究应基于中药复方制剂特点,即基于中药复方制剂来源于临床应用安全有效的方剂,具有成分复杂、基础研究薄弱、有效成分不明确、多靶点作用等特点,遵循《中药复方制剂生产工艺研究技术指导原则(试行)》提出的基本原则和要求,特别是要重视原临床使用有效制剂中有关饮片炮制、应用工艺、剂量等内容;理清研究设计的思路,通过研究数据说明工艺确定的科学合理性,研究数据与结果之间应有明确的逻辑关系;研究中应注意中药复方制剂的整体质量评价;重视工艺持续改进,提升中药复方制剂质量。

4 结语

《中药复方制剂生产工艺研究技术指导原则(试行)》提出的“尊重传统用药经验”“质量源于设计”“整体质量评价”和“工艺持续改进”等基本原则和要求,是基于中药复方制剂特点的经验总结。

本文提出的基于中药复方制剂特点的中药复方制剂生产工艺研究是基于中药复方制剂生产工艺特点,针对中药复方制剂生产工艺研究中存在的主要问题,从如何实现临床安全有效、质量可控的要求,从如何科学合理设计生产工艺研发角度提出的一种研发思路。这种研发思路是基于目前中药复方制剂研究基础薄弱,从促进中药复方制剂研发,尽快满足临床用药急需的角度提出的一种研发策略。研究中药复方制剂生产工艺的特点,探讨符合中药复方制剂特点的工艺研究模式,对科学合理设计中药复方制剂的工艺路线和优化工艺条件、促进中药高质

量发展具有指导、参考和借鉴意义。

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《中药复方制剂生产工艺研究技术指导原则(试行)》的通告(2020年第43号)[EB/OL]. [2020-11-27]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=viewInfoCommon&id=05c33fe086071ed5>.
- [2] 陈秀莲. 中药传统炮制方法改革的思路[J]. 海峡药学, 2002, 14(5): 130-131.
- [3] 张萍, 李宁新, 李明华, 等. 2019年全国中药材及饮片质量分析报告[J]. 中国现代中药, 2020, 22(5): 663-671.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 常星洁, 丁倩. 连翘水提醇沉工艺链中连翘酯苷A和连翘苷及抑菌活性的变化[J]. 中医药导报, 2018, 24(9): 39-41.
- [7] 高进, 卢鹏, 戴卉卿, 等. 中药现代制备工艺对不良反应的影响及相关对策[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(14): 52-55.
- [8] 孙磊, 管燕. 影响医院自制中成药疗效因素之探讨[J]. 中药研究与信息, 2003, 5(6): 20-22.
- [9] 任玉庆, 施亚珍. 中成药的剂量用法与疗效分析[J]. 时珍国医国药, 1998, 9(4): 361-362.
- [10] 杨玉福. 丸剂的剂量及其工艺流程的选择[J]. 中成药, 1993, 15(4): 6-7.
- [11] 罗云, 廖正根, 赵海平, 等. “精制”中成药与原制剂的比较分析[J]. 中成药, 2012, 34(4): 774-776.
- [12] 周超凡, 于智敏. 对中成药产品开发现状的分析与思考[J]. 中国中医药信息杂志, 1997, 4(3): 5-8.
- [13] 杨平, 阳长明, 林丹, 等. 关于《中国药典》2015年版中成药剂量的分析和思考[J]. 中草药, 2019, 50(16): 3741-3746.
- [14] 周跃华, 何燕萍. 关于中药新药复方制剂临床试验期间工艺变更的思考[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(16): 1861-1864.
- [15] 肖小河, 鄢丹, 马丽娜, 等. 中药现代化研究近十年概论[J]. 中国现代中药, 2012, 14(1): 7-12.
- [16] 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.
- [17] 国家药品监督管理局药品审评中心关于发布《按古代经典名方目录管理的中药复方制剂药学研究技术指导原则(试行)》的通告(2021年第36号)[EB/OL]. [2021-08-31]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=>

largeInfo&id=eb1ece6c367ee461.

- [18] 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.
- [19] 姜华, 高原, 杨景明, 等. 源于“整体观”思想的中药质量评价方法研究概述 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(6): 1027-1031.
- [20] 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.
- [21] 杨立伟, 王海南, 耿莲, 等. 基于标准汤剂的中药整体质量控制模式探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(8): 1-6.
- [22] 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]. 中中药学, 2019, 17(3): 321-331.
- [23] 吴婉莹, 果德安. 中药整体质量控制标准体系构建的思路与方法 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(3): 351-356.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 国家药品监督管理局. 国家药监局药审中心关于发布《中药生物效应检测研究技术指导原则(试行)》的通告(2020年第50号) [EB/OL]. [2020-12-17]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=viewInfoCommon&id=5f40f0e491c63db0>.
- [28] 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>.
- [29] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《已上市中药变更事项及申报资料要求》的通告(2021年第19号) [EB/OL]. [2021-02-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20210224165613198.html>.

[责任编辑 崔艳丽]