



中国中药杂志

China Journal of Chinese Materia Medica

ISSN 1001-5302, CN 11-2272/R

《中国中药杂志》网络首发论文

题目： 基于药品全生命周期管理的中药质量控制策略
作者： 郑天骄，韩炜
DOI： 10.19540/j.cnki.cjcmm.20221129.601
收稿日期： 2022-11-01
网络首发日期： 2022-11-30
引用格式： 郑天骄，韩炜. 基于药品全生命周期管理的中药质量控制策略[J/OL]. 中国中药杂志. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20221129.601>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

基于药品全生命周期管理的中药质量控制策略

郑天骄, 韩炜✉

(国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022)

*通信作者 *韩炜, 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: hanw@cde.org.cn

摘要 质量控制是中药研发的关键内容, 其内涵已不仅仅局限于针对某个指标成分的定性或定量检测, 而是延伸到从药品全生命周期管理的视角建立全过程质量控制体系。该文基于药品全生命周期管理理念探讨中药质量控制策略, 主要建议如下: ①关注质量控制的“整体观”与“阶段性”特点, 加强基于顶层设计的质量控制策略的建立; ②强化基于质量风险管理的中药质量控制研究, 关注质量控制指标与中药安全性、有效性的关联性, 建立符合中药特点的质量评价体系; ③质量控制策略的建立应考虑不同注册分类的特点; ④重视质量相关性研究, 加强量质传递研究, 保证质量可追溯, 建立完善的质量管理体系; ⑤加强已上市药品质量研究, 实现动态质量标准提高。

关键词 药品生命周期管理; 质量控制策略; 质量风险管理; “整体观”和“阶段性”; 全过程质量控制

DOI: 10.19540/j.cnki.cjmm.20221129.601

Quality control strategy of traditional Chinese medicine based on pharmaceutical product lifecycle management

ZHENG Tian-jiao, HAN Wei

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

Abstract Quality control is the key content of the research and development of traditional Chinese medicine. Its connotation is not limited to the qualitative or quantitative detection of an indicator component, but extends to the establishment of a whole process quality control system from the perspective of pharmaceutical product lifecycle management. This paper discusses the quality control strategy of traditional Chinese medicine based on the concept of pharmaceutical product lifecycle management. The main suggestions are as follows: ①Focus on the "holistic view" and "phased" characteristics of quality control, and strengthen the establishment of quality control strategy based on top-level design; ②Strengthen the research on quality control of traditional Chinese medicine based on quality risk management. Focus on the correlation between quality control indicators and the safety and effectiveness of traditional Chinese medicine, and establish a quality evaluation system consistent with the characteristics of traditional Chinese medicine; ③The establishment of quality control strategy should consider the characteristics of different registration classifications; ④Attach importance to the quality correlation research, strengthen the quality transfer research, ensure the quality traceability, and establish a sound quality management system; ⑤Strengthen the quality research of marketed drugs to achieve dynamic quality improvement.

Key words pharmaceutical product lifecycle management; quality control strategy; quality risk management; "holistic view" and "phased"; whole process quality control

药品生命周期涵盖药物研发、注册、上市、上市后等多个阶段, 中药质量研究及质量控制贯穿始终, 是药品全生命周期管理的重要组成部分。《中华人民共和国国民经济和社会发展第十四个五年规划和 2035 年远景目标纲要》^[1]中提出“推动中医药传承创新”, 并对中药质量监管、质量提升等方面做出了指示, 将中药质量的地位提到了新的高度。

中药质量的稳定、均一、可控是保障中药安全性和有效性的基础, 对于满足人民用药需求具有重

收稿日期: 2022-11-01

作者简介: 郑天骄, 助理研究员, 审评员, 主要从事药品技术审评工作, E-mail: zhengtj@cde.org.cn

网络首发时间: 2022-11-30 13:14:47 网络首发地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2272.R.20221129.1558.002.html>

要意义。中药质量控制早期多依赖于检验,随着认识的深入,逐渐形成了基于质量设计的全过程质量控制理念。在中药的整个生命周期中,如何结合生命周期不同阶段的特点制定相应的质量控制策略以及如何保证不同研究阶段药品关键质量属性的一致性一直以来都是中药研发关注的重点内容。本文从药品全生命周期管理角度出发,梳理了中药质量控制的思路和思路,探讨在药品全生命周期管理背景下的中药质量控制策略,供研发参考。

1 药品全生命周期管理与中药质量控制

1.1 中药质量控制的内涵与外延

中药质量控制的内涵极其丰富。中药质量应能反应中药的安全性和有效性,是以“临床价值为导向”的中药研发的基础,也是满足患者用药需求的前提,因此保证中药质量稳定、均一、可控至关重要。中药质量控制的思路从早期的“质量源于检验”“质量源于生产”逐渐过渡到了“质量源于设计”(QbD),形成了基于顶层设计的、具有全局观和前瞻性的全过程质量控制理念。中药质量控制也已告别通过检验赋予药品质量的时期,进入到了通过质量设计实现质量赋予的新阶段^[2]。

作为药品生命周期的关键所在,中药质量赋予过程复杂。中药的质量需要经过药材采收加工、饮片炮制、研究用样品制备、制剂生产、贮藏、运输等多个步骤逐渐形成,这也将中药质量控制进一步延伸为对形成中药质量的各个环节的控制,其与 ICH Q10“控制策略”的内涵如出一辙,即“根据当前对产品和工艺的理解而产生的一系列保证工艺性能和产品质量的有计划的控制”,其范围包括对原料、制剂生产过程、成品质量标准等的控制^[3]。针对不同阶段建立相应的质量控制策略对于保证产品质量十分关键,将药品生命周期拆解为多个阶段,再对各阶段进一步细分到具体的环节,结合不同阶段研究的目的进行质量风险评估,基于风险评估结果进行质量控制研究并建立相应的质量控制方法,保证不同阶段样品质量的一致性,结合中药特点建立能反映其安全性、有效性和质量稳定性的质量控制体系。

1.2 药品全生命周期管理理念促进中药质量控制体系建立

ICH Q8(药物研发指导原则)将药品的生命周期(lifecycle)定义为“产品从研发到上市,直至产品终止上市的整个过程”^[4],并在 ICH Q10 中明确了药品生命周期的四个阶段,即药品研发、技术转移、商业生产、产品终止上市^[5]。药品生命周期理念的提出将“分段式”的药品研发、上市、上市后的单一阶段贯穿成了一个整体。

药品生命周期管理理念与基于质量设计的中药质量控制体系的建立相辅相成,见图 1。中药全过程质量控制体系的建立是对药品全生命周期管理理念的诠释,立足于药品全生命周期的宏观角度考虑中药质量控制策略的建立,有利于对中药质量风险的预测和管理,保障患者用药安全、有效。中药质量控制策略的建立应基于系统的质量设计,而质量设计则依托于对药品全生命周期管理的理解和把控。中药来源于天然,由植物、动物、矿物加工制备而成,其研发过程涉及药材、饮片、中间体、制剂等多个研究阶段,应结合不同阶段的特点和研究目的对可能影响中药质量的因素进行控制。另外,中药研发有其自身规律和特点,中医药理论、人用经验和临床试验相结合的中药“三结合”审评证据体系的提出为中药新药研发提供了新的路径^[6],特定条件下的人用经验数据可作为注册申报证据^[7],人用经验也可被看作药品生命周期管理的一部分内容。因此,人用经验所用药物的质量控制内容对于中药新药注册申报具有重要作用,可为中药新药质量控制体系的建立提供参考。

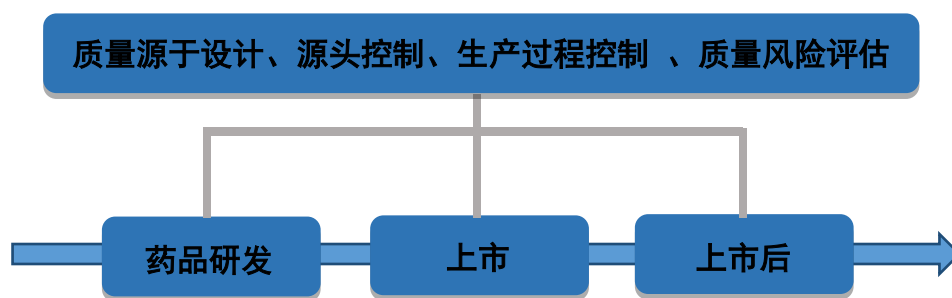


图 1. 药品全生命周期管理与中药质量控制
Fig.1 Lifecycle management of drugs and quality control of traditional Chinese medicine

2 中药质量控制理念和基本原则

2.1 建立基于质量设计的全过程质量控制体系

“质量源于设计理念”（QbD）自从被引入药品研发领域就打破了对于中药质量的固有认知，将质量控制由检验、生产前移到研发立项阶段，开创了中药质量控制的新格局。ICH Q8 将“质量源于设计”定义为有一套系统的、基于充分的科学知识和质量风险管理的研发方法，从预先确定的目标出发，强调对产品和工艺的理解以及工艺控制。中药质量控制的目标是要满足患者对于药品安全、有效的需求，以此为基准进行的质量设计应覆盖整个药品生命周期，实现全过程质量控制。分析生命周期各阶段可能影响中药质量的因素，固定某些参数、条件以实现最初的质量设计目标。从中药研发全过程出发，需要对原辅料及包装材料、提取浓缩工艺、制剂成型、中试规模生产、毒理试验用样品制备、临床试验用药品制备、商业化生产工艺验证、上市后药品变更等阶段建立质量控制措施，重视不同阶段样品的质量相关性研究，确保样品的质量一致性。另外，对于不同注册分类的中药还应结合各自的研究规律和特点有针对性地建立质量控制策略。

2.2 把握质量控制的“整体观”和“阶段性”

中药质量控制策略的建立既要考虑其“整体观”，也要结合其“阶段性”的特点。中药质量控制“整体观”的内涵一方面包括基于中药研发全过程的质量控制，另外也包括整体性质量评价。整体性质量控制是具有全局观的、宏观的质量控制思路，依靠源头控制、工艺过程控制等手段，基于药品生命周期统筹考虑对包括原辅料、工艺步骤在内的可能产生质量波动的质量因素进行控制，并建立整体性质量评价方法，如：指纹图谱、特征图谱等。全过程质量控制体系的“阶段性”是根据研发和注册不同阶段的特点建立质量控制措施，已发布的《中药新药研究各阶段药学研究技术指导原则（试行）》根据中药研发规律和特点明确了申请临床试验、III期临床试验前、申请上市许可、上市后不同阶段药学研究内容^[8]。不同阶段的质量控制策略都有其侧重点：临床试验前的质量控制应以保障受试者安全为前提，着重研究建立安全性相关质量控制方法；申请上市时应基于临床试验用药品的质量属性及所反映出的安全性、有效性特点建立相应的质量控制措施；上市后，结合对产品认识的不断积累和更新考虑是否需要开展变更研究，并通过研究证明变更的必要性、科学性和合理性。质量控制体系是一个逐渐建立完善的过程，应把握研究的整体性与阶段性，从而推动中药质量的不断提升。

2.3 基于风险，严守安全底线

“安全、有效、质量可控”是药物研发的基本准则，其中安全是基础，质量控制是其有力保障。从中药自身特点来看，影响中药安全性的因素可能包括多个方面，如：基原混用，药材种植过程中使用的农药化肥等外源性污染物残留，生产过程提取、纯化工艺而产生的溶媒、树脂残留，处方中毒性药味所含的毒性成分等。因此，加强对影响中药安全性的因素进行质量控制对于保障中药质量安全确有必要。另外，降低中药的安全风险还需保证其质量均一、稳定，应从中药的整个研发周期考虑进行质量设计，研究确定各研究阶段关键质量属性、关键工艺步骤及参数，保证投料用饮片质量稳定、制备

工艺稳定,从而获得质量稳定的终产品。另外,在药品上市后,如发生变更,还需基于风险,评估变更对药品安全性、有效性的影响^[8],可结合上市后不良反应监测情况,进一步加强与安全性相关指标成分的质量控制研究。

3 基于药品全生命周期的中药质量控制要点

3.1 结合不同注册分类的特点制定质量控制策略

3.1.1 “古代经典名方中药复方制剂”的质量控制策略

《中药注册分类及申报资料要求》新增“古代经典名方中药复方制剂”注册分类,体现了中药传承并丰富了古代经典名方中药复方制剂范围,明确按古代经典名方目录管理的中药复方制剂和其他来源于古代经典名方的中药复方制剂的注册申报路径,其注册分类分别为 3.1 类和 3.2 类^[9]。

3.1 类按古代经典名方目录管理的中药复方制剂药学研究重点在于保证制剂的质量与基准样品质量基本一致,确保古代经典名方的处方组成、药材基原、药用部位、炮制规格等与国家发布的古代经典名方关键信息一致^[10]。基准样品研究时,通过药材研究确定药材产地、采收期、质量要求等信息,进一步进行饮片研究,采用符合质量要求的饮片投料制备基准样品,开展基准样品质量研究,采用专属性鉴别、干膏率、浸出物/总固体、多指标成分的含量、指纹/特征图谱等进行整体质量评价,表征基准样品的质量。研究过程中应重视质量相关性研究,根据研究结果合理确定质量波动范围。

3.2 类其他来源于古代经典名方的中药复方制剂分为未按古代经典名方目录管理的古代经典名方中药复方制剂和基于古代经典名方加减化裁的中药复方制剂。前者可参考 3.1 类进行质量控制研究,后者研究过程中应加强临床实践所用制剂相关信息的收集、整理,重点关注申报制剂与临床实践所用制剂处方药味(包括药材基原、药用部位、炮制等)及其用量、工艺路线、给药途径、日用饮片量的一致性^[10]。

古代经典名方中药复方制剂的药品生命周期有其特殊性,该类中药可直接申报上市,因此质量控制策略的建立也需符合其特点,重点关注对基准样品或临床实践所用制剂的质量控制,最大限度地还原临床应用有效的药物。

3.1.2 “从单一植物、动物、矿物等物质中提取得到的提取物及其制剂”的质量控制策略

2007 年《药品注册管理办法》规定中药 1 类“未在国内上市销售的从植物、动物、矿物等物质中提取的有效成分及其制剂”是指国家药品标准中未收载的从植物、动物、矿物等物质中提取得到的天然的单一成分及其制剂,其单一成分的含量应当占总提取物的 90% 以上。中药 5 类“未在国内上市销售的从植物、动物、矿物等物质中提取的有效部位及其制剂”是指国家药品标准中未收载的从单一植物、动物、矿物等物质中提取的一类或数类成分组成的有效部位及其制剂,其有效部位含量应占提取物的 50% 以上。2020 年发布的《中药注册分类及申报资料要求》重新划分了中药注册类别,其中 1.2 类为“从单一植物、动物、矿物等物质中提取得到的提取物及其制剂”,不再仅强调原注册分类中“有效成分”和“有效部位”的含量要求,突出以临床价值为中心,应证明其安全性和有效性^[11]。

1.2 类中药的质量控制除了需明确提取物中具有药效作用的成分或成分群外,还需对除此以外的其他成分进行研究,并应重点关注以下内容。①提取物的纯化程度与药材的用量有一定的相关性,纯化程度越高药材需求量大,因此应确保所用药材的资源可持续,并研究药材不同基原、产地、采收期甚至批次对于提取得率、药效作用、质量稳定性等的影响,保证药材质量及来源稳定。已发布的《中药均一化研究技术指导原则(试行)》提出,可通过对制剂质量标准中【处方】项下的药味(饮片、提取物等)进行均一化处理以实现制剂质量相对稳定^[12],因此,可研究制定投料用提取物的均一化策略。②重视工艺可控性对于制剂质量稳定、均一的影响。提取物制备工艺中可能需要使用某些特定的纯化手段,如膜过滤、大孔树脂纯化等,纯化工艺的目的一般是为了除去非药用物质,但同时也需考虑对药效成分的影响,应研究确定合理的工艺条件及工艺参数、评价指标,如纯化方式、纯化次数、得率等,从而保证所获得提取物的安全、有效。③关注毒理研究用样品的制备。对于纯化程度较高的提取物,为使药物毒性反应充分暴露,可考虑将提取物制备过程中的关键中间体作为受试物,中间体

所含成分较为复杂,可能包含除活性成分外的某些杂质,更有利于安全性评价及对相关成分进行质量控制。

3.2 合理选择质量控制方法,建立符合中药特点的质量评价体系

质量评价体系的建立对于在药品全生命周期中进行系统的质量控制十分关键,应满足符合中药特点和具有科学性的双重要求。中药的质量评价体系由最初的以性状表征判断真伪优劣,逐渐与指标成分测定、指纹/特征图谱、生物效应检测等方法相结合,形成了现代化的质量评价体系^[13]。中药化学成分复杂、靶点及作用机理不明确,在质量研究过程中应加深对质量评价方法和质量控制指标的研究,选择合适的方法进行质量评价,建立贯穿药品生命周期的质量评价体系,尽量使评价结果能反映中药质量的实际情况。

3.2.1 基于安全性和有效性的质量控制指标的选择

2016年刘昌孝院士提出了质量控制的新概念——质量标志物(Q-Marker),其是指药材、饮片、提取物、制剂中能反映中药安全性和有效性且可进行定性和定量检测的标示性物质,其核心是基于有效、特有、传递与溯源、可测和处方配伍“五要素”^[14-15]。质量标志物(Q-Marker)的提出为全过程质量控制提供了新的抓手、开拓了新的路径,将质量评价体系的建立推向了更广、更深的层面^[16]。通过对质量标志物的研究可以将针对整个制剂生产过程的质量评价体系贯穿起来:药材研究时,通过对不同基原药材质量标志物的研究,了解不同基原的成分及药效差异,有针对性地建立药材质量标准^[17];饮片研究时,通过对炮制前后生品和炮制品中指标成分变化趋势的研究,实现对炮制品质量标志物的预测^[18-20];制剂研究时,通过对处方药味中主要成分及其药理作用的分析,结合质量标志物(Q-Marker)“五要素”,确定制剂中的质量标志物,从而建立制剂质量标准^[21-22]。质量标志物为质控指标的选择奠定了科学基础,使中药质量评价体系的建立更符合中药特点,反映其安全性和有效性。另外,药材-饮片-中间体-制剂不同研究阶段质量标志物的可传递性和可溯源性对于质量相关性研究具有重要意义,促进了各阶段质量控制方法的建立,为推动建立符合中药特点的质量评价体系提供了依据。

3.2.2 关注质量控制方法与工艺、剂型特点的关联性

中药新药工艺路线的确定以及剂型的选择是以保证制剂安全、有效为出发点,由于不同品种在工艺、剂型方面有其自身特点,因此质量控制方法的建立应考虑与二者的相关性。《中国药典》2020年版四部制剂通则已规定了针对不同剂型的相关检查项目,如丸剂需检查融变时限、片剂需检查崩解时限,但对于有些剂型还需结合品种特点开展针对性的质量控制研究,如:作用于阴道等黏膜的栓剂,研究时需考虑栓剂融化后的pH值与产生黏膜刺激性的关系,相应地控制栓剂pH值,从而降低产生不良反应的风险。随着科技的进步,一些新技术逐渐被用于中药制剂领域,更多的中药新剂型逐渐涌现^[23-24],在进行剂型研究时需考虑所选剂型的释药特点对药物有效性、安全性的影响,结合品种关键质量属性、剂型特点建立质量控制方法。另外,在进行工艺研究时一方面需考虑不同提取方法、提取溶剂得到的指标成分的差异^[25],另一方面需要考虑工艺是否对药效成分的保留产生影响,如:挥发油包合工艺、柱纯化工艺,从而对相应的工艺步骤建立质量控制措施,避免质量标准与生产工艺脱节。

3.2.3 建立符合中药特点的质量控制方法

中药质量控制方法不仅包括针对单一指标成分的定性或定量检测,还包括基于中药自身特点而建立的浸出物检测、大类成分含量测定、指纹/特征图谱等整体性质量控制方法:①浸出物测定是中药特有的检测方法,对于药效成分不明确的中药制剂起到了补充作用,可以根据处方组成、制备工艺等选择合适的浸出物测定方法,目前《中国药典》2020年版收载了醇溶性、水溶性、挥发性醚浸出物测定法^[26]。②中药发挥药效作用通常并非依靠单个成分,而是某一类成分或几类成分,如:总黄酮、总生物碱、总皂苷等,因此,在进行质量研究时可通过对处方药味化学成分的分析,结合拟定的功能主治,建立相应的大类成分质量控制方法。③指纹/特征图谱的出现将中药质量控制推上了一个新台阶,可通过相似度、相对保留时间、相对峰面积等指标对中药进行整体质量控制。综上,质量控制方

法应能体现中药特点,并能保证所选方法的科学性和实用性。

3.3 重视质量相关性研究

质量相关性研究是评价量质传递以及不同阶段样品质量一致性的重要途径,其不仅包括采用合适的指标和方法考察药材、饮片、中间体、制剂的量质传递过程,还包括保证研究阶段样品质量的一致性。质量相关性研究贯穿整个中药研发周期,是基于药品生命周期管理的中药质量控制的关键内容。

3.3.1 加强量质传递研究,保障质量可溯源

中药制备过程相对复杂,影响制剂质量稳定、均一的因素较多,如药材种植环境和采收加工的影响、饮片炮制工艺的影响、提取纯化工艺的影响等等。因此,需要将各个阶段串联起来,采用合理的指标和方法评估各工艺步骤、参数、因素对质量的影响程度,考察量质传递情况,从而使质量标准的建立更科学、合理,使终产品的质量能反映其安全性、有效性和质量稳定性,保障质量可溯源。

一般选择具有专属性且与制剂有效性和安全性相关联的指标进行量质传递研究,同时也需结合不同工艺步骤的特点选择合适的评价方法,如:研究表明^[27],炮制工艺对指标成分的保留有一定影响,可通过考察炮制前后指标成分转移率、含量波动情况确定合理的炮制工艺步骤及参数,规范、细化炮制工艺,以获得质量稳定的投料用饮片;对于采用树脂柱、渗透膜等纯化工艺的,需考察纯化前后溶液中成分组成、含量及比例的变化情况,通过对纯化工艺参数的调整最大程度地保留药效物质、去除杂质成分。

3.3.2 保证不同研究阶段样品的可代表性

药品生命周期包含不同的研究阶段,保证各阶段研究用样品能代表申请上市样品的关键质量属性是获得质量均一、稳定、可控的产品的前提,也是建立全过程质量控制体系的关键。

由于不同阶段的研究目的不同,样品在生产规模、生产设备等方面存在差异,在前期进行质量设计时应考虑到影响不同阶段样品质量一致性的因素,并对此进行质量控制,如:应在确定处方、工艺后制备毒理试验用受试物,受试物应为中试及以上规模的样品,能代表临床试验用药品及申请上市样品的质量属性和安全性,并应选择对安全性、有效性有较大影响的指标评价受试物的质量^[28];申请上市样品质量标准的建立一般是以临床试验用药品为基准,因此应确保制备试验药物所用药材基原、工艺路线及关键工艺参数、生产规模等与申请上市样品一致;对于不同研究阶段因生产规模、设备调整而引起的工艺参数的差异,应研究证明变更对制剂质量不产生明显影响。

3.4 加强已上市药品质量研究,实现动态质量标准提高

中药已上市品种中存在上市时间长、质量标准质控水平低的情况,有的品种质量标准中可能仅规定了性状和制剂通则检测项目,针对有效性和安全性的质控项目缺失,质量标准的质控水平较低,不利于评价制剂的真伪、优劣。因此,应结合处方、工艺特点进行质量标准提高研究,如研究建立处方中贵细药味、毒性药味的质量控制方法,保证产品质量可控。

阿胶为传统名贵中药,但由于其价格昂贵,以牛皮、猪皮等其他来源的胶类药材冒充阿胶投料的情况时有发生^[29],为遏制虚假投料乱象,国家药品监督管理局发布了相应的补充检验方法,包括阿胶补血膏、阿胶补血口服液牛皮源成分检查项补充检验方法^[30],实现了对牛皮源掺假的定性检测。另外,处方中含阿胶的品种“妇科止带片”,其质量标准收载于《中国药典》,《中国药典》2020年版新增了针对阿胶的专属性 LC-MS 定性鉴别方法,提高了质量标准的质控水平。类似地,还包括国家药品监督管理局针对处方中含银杏叶的制剂发布了一系列补充检验方法,实现了对擅自变更提取工艺行为的有力遏制,为产品发挥药效提供了有力保障,使中药质量可溯源^[31-32]。中药质量标准的逐渐完善还包括对处方中未质控药味进行质量研究建立质量控制方法、结合多批次生产样品实际情况拟定合理的含量限度范围、根据上市后不良反应监测情况加强与安全性相关指标成分的质量控制研究等等。

中药质量标准体系的建立不是一蹴而就的,质量研究和质量控制具有渐进性,随着对产品认识的不断深入,以及科技进步对研究水平的加持,应逐渐完善基于药品全生命周期的质量控制体系。

3.5 加强质量管理体系构建

质量控制结果的科学性和可靠性需要严格的质量管理体系来保驾护航,应基于药品生命周期管理

建立全过程的质量管理体系。药材的质量管理包括种植/养殖、产地初加工、农药使用等环节应按照《中药材生产质量管理规范》(GAP)执行,研究建立药材追溯体系,保证药材质量可溯源^[33];饮片炮制的质量管理包括炮制参数选择、炮制程度确定、炮制终点判断以及考察炮制对安全性、有效性质控指标的影响;制剂生产过程的质量管理涉及多个方面,包括严格的生产过程控制、严谨的生产数据记录、科学的放行检验标准等等;上市后质量管理的关键是保证持续生产出质量稳定、均一的产品,严格按照批准的工艺生产,随着对产品认识的逐渐深入,基于风险控制和药品安全、有效、质量可控的要求,在加强对药品工艺、质量研究的基础上,按需开展变更研究工作。

4 小结

中药质量控制策略的建立是药品全生命周期管理的重要组成部分,也是保证中药安全、有效、质量可控的关键所在。应了解和掌握药品全生命周期不同阶段的特点,从质量风险管理的角度出发,基于“质量源于设计”的理念对可能影响中药质量的因素进行分析、预测,把握质量控制的“整体观”和“阶段性”特点,建立符合中药特点和研发规律的全过程质量控制体系,为中药高质量发展提供有力保障。

[参考文献]

- [1] 新华社. 中华人民共和国国民经济和社会发展第十四个五年规划和 2035 年远景目标纲要 [EB/OL]. (2021-03-13) [2022-11-01]. http://www.gov.cn/xinwen/2021-03/13/content_5592681.htm.
- [2] 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.
- [3] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Q10: pharmaceutical quality system [EB/OL].(2008-06-04)[2022-11-01]. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q10%20Guideline.pdf>.
- [4] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Q8(R2): pharmaceutical development[EB/OL]. (2009-08) [2022-11-01]. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q8%28R2%29%20Guideline.pdf>.
- [5] 刘浩, 李素梅. 生命周期理论在药品生产和质量管理中的应用[J]. 黑龙江医药, 2017, 30(5): 982.
- [6] 中共中央办公厅 国务院办公厅. 中共中央 国务院关于促进中医药传承创新发展的意见 [EB/OL]. (2019-10-26) [2022-11-01]. http://www.gov.cn/zhengce/2019-10/26/content_5445336.htm.
- [7] 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《基于人用经验的中药复方制剂新药临床研究指导原则(试行)》《基于“三结合”注册审评证据体系下的沟通交流指导原则(试行)》的通告(2022年第24号)[EB/OL]. (2022-04-29) [2022-11-01] <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/a74c46563669ae755ed611e6480a0c33>.
- [8] 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]. (2020-11-02) [2022-11-01]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/49fef22537610d8d46f8c5b63c9b335e>.
- [9] 国家药品监督管理局. 《中药注册分类及申报资料要求》政策解读[EB/OL]. (2020-09-30) [2022-11-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhejd/zhejdyp/20200930164259184.html>
- [10] 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《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]. (2021-08-27) [2022-11-01]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/1c18dd163e7c9221786e5469889367d0>.
- [11] 王海南. 中药审评审批改革与中药注册分类——2020 第四届中国创新药论坛发言[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(3): 193.
- [12] 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《中药均一化研究技术指导原则(试行)》的通告(2020年第38号) [EB/OL]. (2020-11-04) [2022-11-01]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8a042d3cea539a543a2ea68b58927662>.
- [13] 陈丽华, 肖发林, 黄诗雨, 等. 中药质量评价研究思路及创新发展趋势[J]. 中草药, 2021, 52(9): 2541.
- [14] 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(9): 1443.
- [15] 张铁军, 白钢, 刘昌孝. 中药质量标志物的概念、核心理论与研究方法[J]. 药学学报, 2019(2): 187-196.
- [16] LIU CH X, GUO D A, LIU L. Quality transitivity and traceability system of herbal medicine products based on quality markers.[J]. Phytomedicine, 2018,44:247.
- [17] 袁悦, 张林林, 刘建庭, 等. 中药金银花质量标志物预测分析研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(7): 1730.
- [18] 胡恋琪, 孙豪杰, 熊优, 等. 基于“成分-靶点-代谢”预测分析黄芩酒炙前后质量标志物[J]. 中草药, 2020, 51(10): 2618.
- [19] 孙媛, 王璐, 彭梅梅, 等. 甘草不同炮制品的指纹图谱研究及质量标志物预测分析[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(21): 5209.
- [20] 黄宇婷, 孙悦, 孟江, 等. 姜炭炮制前后饮片差异质量标志物研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(7): 1765.
- [21] 杨璇, 李俊莹, 单晓晓, 等. 开心散化学成分、药理作用的研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中国中药杂志, 2022, DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20220919.201
- [22] 冉庆森, 穆婧, 李涛, 等. 莫连汤的抗炎活性“制剂质量标志物”研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(11): 2947.
- [23] 庞晓晨, 马坤, 柴仲秋, 等. 中药抗缺血性脑卒中靶向新剂型的应用[J]. 华西药学杂志, 2022, 37(4): 468.
- [24] 向燕, 龙宇, 谭裕君, 等. 新剂型和新技术在中药有效成分经鼻靶向给药系统中的应用[J]. 中成药, 2020, 42(4): 991.
- [25] 陈霞, 李计萍. 苦杏仁及其制剂的质量控制体系探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(19): 200.
- [26] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 四部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 232.

- [27] 杨颖, 田景振, 陈智. 炮制对黄芩药理作用与化学成分影响研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38 (10): 230.
- [28] 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《中药新药毒理研究用样品研究技术指导原则(试行)》的公告(2022年第01号) [EB/OL]. (2022-01-07) [2022-11-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/20220107174107185.html>.
- [29] 程显隆, 李明华, 郭晓晗, 等. 中药补充检验方法研究及在市场监管中的作用[J]. 中国食品药品监管, 2022 (3): 74.
- [30] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局关于发布阿胶补血膏中牛皮源成分检查项等2项药品补充检验方法的公告(2018年第19号) [EB/OL]. (2018-05-18) [2022-11-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20180518203701896.html>.
- [31] 国家食品药品监督管理总局. 国家食品药品监督管理总局关于发布银杏叶药品补充检验方法的公告(2015年第66号) [EB/OL]. (2015-06-04) [2022-11-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20150604120001593.html>.
- [32] 国家食品药品监督管理总局. 国家食品药品监督管理总局关于发布银杏叶软胶囊等药品补充检验方法的公告(2015年第142号) [EB/OL]. (2015-08-10) [2022-11-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20150810120001620.html>.
- [33] 国家药监局 农业农村部 国家林草局 国家中医药局. 关于发布《中药材生产质量管理规范》的公告(2022年第22号) [EB/OL]. [2022-03-17]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20220317110344133.html>.

