

· 专 论 ·

关于中药复方制剂均一化研究及制剂中药用物质的探讨

周跃华¹, 冯 怡^{2*}

1. 国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

2. 上海中医药大学 中药现代制剂技术教育部工程研究中心, 上海 201203

摘要: 处方药味均一化处理是减少不同批次中药制剂质量差异的有效方法。为推动均一化处理在中药制剂生产中的应用, 通过对均一化研究的现状及相关要求进行回顾, 进而对均一化的研究对象、前期准备、质量要求、计算方法、风险管理等进行讨论。此外, 提出了中药制剂中药用物质的概念, 认为保证药用物质的稳定是保证药品安全、有效的关键, 就药用物质的均一化研究设想进行探讨, 并提出以下建议: (1) 以饮片为对象进行均一化投料, 需关注待检饮片的同质性, 设法保证检验抽样的代表性, 必要时应增加取样包件数、包件内取样量, 以减少抽样误差。(2) 如中药新药处方中的饮片单独提取与混合提取对药品的安全性及有效性影响不大, 可将饮片制成的提取物作为处方药味列入处方, 并将饮片制成提取物的工艺列入提取物质量标准。(3) 应根据制剂的质量目标、质量传递情况合理确定均一化需达到的质量要求, 并结合品种特点(如给药途径、安全风险、成分特点及含量高低等)进行调整。(4) 建议以制剂中的药用物质为均一化对象, 开展探索性研究。如将其作为均一化对象, 将比饮片更有利于减少不同批次中药制剂的质量波动; 建议加强以多个处方药味合并提取得到的药用物质为均一化对象的研究, 并就相关质量指标、质量要求、质量管理、风险控制等进行探索, 积累经验, 为今后以药用物质为对象进行均一化处理提供科学基础和管理基础。

关键词: 均一化; 中药复方制剂; 中药制剂中的药用物质; 饮片; 质量要求

中图分类号: R288 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)08-2357-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.08.001

Homogenization study of traditional Chinese medicine compound preparation and discussion on medicinal substances in preparation

ZHOU Yue-hua¹, FENG Yi²

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

2. Engineering Research Center of Modern Preparation Technology of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Abstract: It is an effective method to reduce the quality difference of different batches of traditional Chinese medicine (TCM) compound products by homogenizing the materials in the prescription. To facilitate the homogenization of TCM compound products, this paper reviews the researches about current situation and relevant requirements on homogenization of TCM compound products, it also discusses the homogenization in terms of prophase preparation, research object, quality requirements, calculation methods, risk management, etc. The concept of medicinal substances in TCM compound products is put forward in this paper, considering that the stability of medicinal substances is critical to ensure safety and effectiveness of drugs, and the idea of homogenization of medicinal substances is also discussed. Some suggestions are put forward as follows: (1) When decoction pieces are used as the object of homogenization, the homogeneity within the batches of decoction pieces intended for blending should be noticed. The representativeness of samples should be ensured. If necessary, the number of sampling packages and the amount of sampling within packages should be increased to reduce sampling errors. (2) If it shows little difference on the safety and effectiveness between new

收稿日期: 2022-11-30

作者简介: 周跃华, 男, 主任药师, 从事中药新药的药学评价研究。Tel: (010)85242879 E-mail: yhztcml63@163.com

*通信作者: 冯 怡, 教授, 博士生导师, 从事中药制剂关键技术研究。Tel: (021)51322493 E-mail: fyi@vip.sina.com

compound product made from multi-decoction pieces in individual extraction and that in together extraction, then each decoction piece could be extracted individually and their extracts could be separately listed in the prescription as ingredients in replacement of decoction pieces, meanwhile the quality standard including extracting process for each extract should be made as specifications. (3) Based on the objectives of quality and the transfer of quantity-value, the requirements on homogenization should be reasonably set and adjusted in consideration of characteristics and variety of specific product such as administration route, safety risk, the profile and contents of medicinal substances in products. (4) It is suggested to explore homogenization of TCM compound products based on medicinal substances, because controlling medicinal substances is more applicable than controlling decoction pieces for homogenization of a compound product. It is proposed to strengthen the research on the homogenization of medicinal substances extracted from combination of several decoction pieces, explore the relevant quality indicators, quality requirements, quality management, risk control, and accumulate experience, so as to provide a scientific foundation and regulatory foundation for the homogenization of medicinal substances in the TCM product in the future.

Key words: homogenization; traditional Chinese medicine compound products; medicinal substances in traditional Chinese medicine products; decoction pieces; quality requirements

中药制剂沿用了汤剂以饮片投料、保持每日用饮片量一致的生产方式,具有便于携带、服用、贮藏等特点。临床汤剂是小规模个性化定制,以满足个体用药需求为目的;而中药制剂是商业化生产,以满足群体用药需求为目标。二者在药品的质量要求方面有所不同。由于不同批次饮片的质量不同,相应汤剂的质量波动在所难免;而中药制剂作为商业化产品,其质量波动则需控制在一定范围内,为保证药品的安全、有效提供稳定的物质基础。长期以来,中药复方制剂大多以饮片为原料直接制成制剂,不同批次中药饮片的质量差异必然会在相应批次的中药复方制剂中体现。尽管日用理论饮片量一致,但日用有效成分、浸出物等的量可能存在较大差异,并可能因此影响不同批次中药制剂的安全性及有效性。不同批次中药制剂的质量波动较大已成为行业的一大痛点,也是影响中药高质量发展的瓶颈问题。2020 年 11 月,国家药品监督管理局药品审评中心发布了《中药均一化研究技术指导原则(试行)》(以下简称指导原则),为减少不同批次中药制剂的质量波动提供了新的思路和方法^[1]。但是,由于均一化投料方式与传统中药生产方式不同,生产企业在质控理念、前期准备、质量要求、风险管理等方面仍存在一些与困惑,影响均一化投料在中药复方制剂生产中的推广应用。本文拟就中药复方制剂均一化研究中存在的相关问题进行探讨,并对后续研究提出设想,供同行参考。

1 中药复方制剂均一化的研究概况

1.1 均一化的研究背景

如何以质量波动较大的天然产物为原料生产出质量稳定的产品,是多个行业面临的共同问题。

如水泥生产过程中的预均化和均化过程,对保证终产品性能的稳定至关重要^[2]。白酒行业的勾兑环节是统一口味、协调香度从而平衡酒体必不可少的步骤^[3]。此外,烟草、茶叶加工等领域也采用对原料进行均一化处理的方法^[4-5]。对于以天然产物为原料的产业而言,均一化投料是减少终产品不同批次间质量差异的有效方法,具有重要的现实意义。

1.2 减少质量差异的路径

中药制剂的质量波动主要源自 3 个方面:(1) 不同批次处方药味的质量差异;(2) 生产过程中工艺、设备等的的影响;(3) 贮藏过程中包装及贮藏条件的影响。如严格按照《药品生产质量管理规范》《药品经营质量管理规范》的要求进行药品生产及贮藏,则由生产过程中工艺、设备及贮藏条件导致的质量差异可得到有效控制,而如何减少投料用处方药味的质量波动成为研究的重点。

中药制剂的处方药味大多为饮片。降低饮片的质量波动主要有以下路径:(1) 选择质量差异较小的饮片投料;(2) 加强过程控制,生产过程中动态感知物料质量信息并反馈性调整工艺参数以抵消饮片质量波动的影响;(3) 处方药味均一化处理。

饮片主要源自天然动植物,保证不同批饮片质量稳定的难度较大。随着中药生产过程控制智能化水平的提高,可动态感知物料的质量信息,并进行相应的反馈调整。如王晓宇^[6]通过利用提取过程的定量校正模型对中药制药过程的工艺参数进行调整,有效减少原料质量差异对提取液质量的影响。但工艺参数调整有一定局限性:(1) 调整范围有限,如饮片的质量差异大于工艺参数调整能够纠偏的范围,则不适用;(2) 同步调整困难,当多个质量指标的波动

趋势不同时,通过工艺参数调整难以同时纠正多个指标的偏差;(3)需要依法合规,工艺参数只能在核准的生产工艺规定的范围内调整。而均一化投料是根据制剂的质量目标及质量传递规律,利用不同批次饮片或提取物的质量差异取长补短,减少中药制剂的批间质量差异。均一化投料有其合理性。

1.3 均一化的内涵

指导原则明确“均一化”是指为减少中药制剂批间质量波动并达到预期质量目标,在不改变投料量的前提下,对不同批次的具有一定质量波动的合格处方药味,采用适当方法投料的措施^[1]。

饮片的均一化处理可理解为以多批质量合格的饮片为对象,达到投料饮片预期质量目标,根据不同批次饮片的质量差异计算出多个批次饮片需取用的比例,并按比例组成新批次饮片供投料用的过程。均一化处理后,新批次饮片的投料量不变,质量差异减少,可为减少中药制剂批间质量波动并达到预期质量目标提供稳定的原料。饮片均一化处理主要解决因处方饮片的质量差异较大而导致的中药制剂质量波动大的问题。

1.4 我国的相关研究现状

长期以来,我国中药工作者为降低不同批次中药复方制剂的质量波动进行了积极探索。金樟照等^[7]利用中药原料勾兑法提高了中药注射液指纹图谱的相似度。刘永锁等^[8]采用非线性最小二乘法拟合计算中药材提取物的勾兑系数,稳定相应成分的含量。瞿海斌等^[9]采用非线性规划法,以指纹图谱相似度和多指标成分含量的相对偏差为指标,以逐步二次规划求得最优混合比例,发现应用混合优化方法可提高不同批次中药质量的一致性。杨辉华等^[10]采用线性和非线性优化法获取多批板蓝根药材的适当比例后混批投料,减少了指纹图谱峰面积的波动。王彬等^[11]基于高效液相色谱指纹图谱将相似度差异较大的多批淫羊藿药材进行勾兑,发现药材与地道药材的相似度评价结果明显提高。孙国祥等^[12]发现以双定性双定量相似度理论为基础的混批勾兑技术能够消除药材、制剂或其提取物中间体的批间化学成分数量、分布比例和含量差异,可从宏观角度准确有效地控制中药材、提取物、中间体和制剂质量。基于此,笔者曾建议对单煎与混煎疗效无明显影响的中药复方新药,采用提取物混批勾兑投料的方式;而对适合群药混煎者则采用多批饮片调配等方式,通过对多批饮片混合调配提高不同批次中药新药质

量的稳定性与均一性^[13]。杨铭等^[14]采用遗传算法求得勾兑系数,对多批次秦皮提取液进行混批勾兑,其质量得到明显改善。梅新路等^[15]采用逐步代入法勾兑控制中药饮片的质量稳定性,表明不同批次饮片指标成分含量的相对标准偏差降低、指纹图谱相似度提高。殷文静等^[16]以黄芪中的毛蕊异黄酮葡萄糖苷和毛蕊异黄酮为指标成分,采用药材勾兑计算器进行勾兑,可使指标成分含量与勾兑目标的相对标准偏差降低和指纹图谱相似度趋于一致;此外,通过原料勾兑可显著降低前列舒乐胶囊中朝藿定C、淫羊藿苷的含量差异^[17]。

1.5 国外相关研究及要求

国外植物药的生产也面临如何减少制剂批间质量差异的问题。美国食品药品监督管理局要求应保证不同批次植物药质量的一致性。如批准上市的Veregen,其III期临床试验用样品均为多批合格提取物混批生产的制剂^[18]。由于茶叶中儿茶素类成分的含量有一定差异,而Veregen质量标准中规定儿茶素类成分的含量限度范围,直接以茶叶提取物投料难以符合要求,采用提取物勾兑投料成为保证不同批次药品质量稳定的重要方式。

欧洲药品管理局相关指导原则明确:标准化的草药药材及标准化的草药中间体,应明确其用量范围,并通过添加辅料或混批,使已知有效成分的量一致^[9]。量化的草药药材及草药中间体,应明确其用量,并通过添加辅料或混批,使活性成分的量在一定范围内。

世界卫生组织允许将不同批的药材混合或将不同批的草药中间体混合,混合过程必须详细记录以便于追溯。应控制和记录混合过程,必要时对混合批取样检验确认其符合预定标准^[20]。不合格批次的草药不可与其他批次混合以获取符合标准的结果。混合前的每个批次都应按预定工艺生产,并分别检验,符合预定标准。

2 均一化相关问题探讨

2.1 研究对象

指导原则明确:“均一化对象为中药制剂质量标准【处方】项下的药味,包括饮片、提取物等”^[1]。《药材生产质量管理规范》明确药材的“批”是指:“同一产地且种植地、养殖地、野生抚育或仿野生栽培地的生态环境条件基本一致,种子种苗或其它繁殖材料来源相同,生产周期相同,生产管理措施基本一致,采收期和产地加工方法基本一致,质量基本均一

的中药材”^[21]。但现阶段大多数药材尚未能按照“六个同一”确定批次。此外,《药品生产质量管理规范(2010年修订)》规定:“中药饮片……应以同一批中药材在同一连续生产周期生产的一定数量相对均质的成品为一批”^[22]。但因饮片加工炮制过程中大多缺少有效的混合步骤,且流通过程中还可能合并批次,往往不能保证标示为同一批饮片的质量。

当处方以饮片投料时,有时因饮片的同质性较差,容易增加检验取样误差。此时,如以误差较大的饮片检测数据为依据,按均一化计算的比例对多批饮片进行混合时,有可能使误差积累,放大混合后的质量风险,难以达到饮片均一化的目标。因此,以饮片投料时,需设法减少检验的抽样误差。此外,以饮片为均一化对象时,可不必在投料前对多批饮片进行物理混合,并检验混合后是否符合均一化的质量要求。只需按计算的取用量将各批饮片投入提取罐即可,混合可在提取罐内的提取过程中完成,均一化的效果可通过提取液的检测反映出来。

当处方以提取物入药时,由于提取物内部的同质性较好,以提取物为对象进行均一化处理的效果也较好。在中药新药研究中,当饮片分别提取与合并提取效果相当时,可选择将提取物作为处方药味分别列入处方,同时在制剂质量标准后附上相应提取物的质量标准,明确由饮片制成提取物的工艺路线及详细参数。此外,以提取物为均一化对象时,需关注提取物的稳定性、包装、贮藏及有效期是否符合要求。

2.2 前期准备

2.2.1 取样代表性 为保证检验取样的代表性,使抽取的样品较好反映待检批饮片的质量,笔者建议:(1)关注待检批饮片的质量,对于同质性较差的包件应分成不同批次分别抽样。(2)暂时参照欧洲药典或英国药典的取样法对中药新药用饮片进行研究,并关注饮片取样对检验结果的影响。对批内质量离散程度较大的饮片,可加大取样包件数及包件内取样量,以较好反映待检批饮片的质量状况。(3)根据待检样品的特点研究确定合适的处理方法。如饮片的不同药用部位(或位置)的质量差异较大,可采用分层取样的方法,减少取样误差^[23]。

2.2.2 饮片的质量 作为中药制剂生产用原料的饮片必须符合相应质量标准的要求。建议加强相应药材的源头质量控制,固定药材的产地、采收期、产

地加工等。在饮片生产过程中设法对饮片进行混合,以提高同批饮片的质量,为均一化处理做好前期准备。此外,应建立药材、饮片的质量追溯体系,保证来源稳定。

2.2.3 稳定性研究 应结合均一化对象的特点进行规范的稳定性研究。饮片的贮藏及养护应满足防潮、防霉、防虫蛀、防走油等要求;浸膏粉的贮藏应防吸潮;流浸膏的贮藏需解决沉淀、分层、成分稳定性及微生物繁殖等问题,并对贮藏期间流浸膏的均一性进行考察。应根据稳定性研究结果合理确定复验期、包装材料(容器)及贮存条件。均一化对象应在复验期内使用。超出复验期的原料复验合格后方可使用。提取物的包装外应有相应的标签,并标明:品名、批次、生产日期、复验期、贮藏条件、物料编号等。

2.2.4 原料的储备 饮片均一化投料需要有足够批次的原料。需加强药材产地、采收期、生长年限等与质量的关联研究,根据研究合理收储药材。建立药材基地或稳固的供需关系,在一定程度上可保证原料供应。如能建立良好的质量追溯体系,也可通过电子交易平台从规定的几个产地中选择符合均一化要求的合格药材,减少购买原料的资金积压及贮藏成本。

2.3 质量要求

均一化的质量要求应以中药制剂的预期质量目标及质量传递规律为依据,结合中药特点及品种的实际合理确定。可在保证安全有效的前提下,为应对原料及工艺波动留出合理的空间。《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)》要求:“基准样品的干膏率波动范围一般不超过均值的±10%,指标成分的含量波动范围一般不超过均值的±30%。如离散程度较大的,应分析原因,并采取针对性措施,控制其波动范围”^[24]。上述要求可供参考。

具体品种均一化后需达到的各指标上下限要求可根据给药途径、含量高低、安全风险及品种特点等进行合理调整。(1)给药途径:高风险给药途径药品的均一化要求应高于低风险给药途径药品。如注射剂的要求一般应高于口服制剂;(2)含量高低:较高含量成分均一化的波动范围应较小,含量较低成分均一化波动的范围可相对较大;(3)安全风险:安全风险较高的药品均一化要求应相应提高。如既是毒性成分又是有效成分的,应尽可能控制在较小

的波动范围内, 并应符合安全性的要求; (4) 成分特点: 挥发性、热敏性及稳定性较差的成分均一化要求可适当降低。

2.4 计算方法

原则上, 能够满足均一化要求的计算方法都可以使用。目前已报道了多种均一化算法及软件, 如非线性最小二乘法、逐步二次规划法、双定性定量相似度法、遗传算法、混合均一化软件、改进的高斯消去法和并行回溯法、高斯消去法及回溯法、混沌遗传算法、非线性规划算法等^[8-9,12,14,25-29]。如质量指标约束条件过多、供均一化用原料的批次过少、质量差异过大, 均可能出现“无解”的情况。上述均一化计算方法不一定适用于所有品种。可根据具体品种的特点及预期质量目标, 结合实际情况选择合适的计算方法。

2.5 风险管理

均一化投料需做好相应的风险管理。主要风险点包括 (1) 取样代表性不好: 抽样检测数据不能较好反映总体的质量状况; (2) 检测指标欠合理: 检验指标不能全面反映均一化对象的关键质量属性; (3) 均一化对象不稳定: 饮片或提取物在贮藏期间质量改变; (4) 生产过程控制不力: 工艺参数偏离规定范围, 进一步放大原料的质量波动; (5) 追溯管理体系不健全: 不同批次饮片、提取物、制剂间的对应关系混乱, 无法溯源; (6) 生产质量管理不规范: 违法添加或混入不合格批等。应根据药品生产质量管理规范及产品研究、生产过程中积累的知识, 针对性地加强风险识别、风险评估和风险控制, 在生产关键环节设置质量监测点, 制定相应的风险处置预案, 采取有效措施控制风险。

均一化投料应进行系统的工艺验证。建议对均一化预期目标与实际均一化结果进行比对, 确认偏离程度在可接受的范围内。应至少进行连续 3 批成功的均一化工艺验证, 并在后续的商业生产中跟踪相关数据, 以确认处于持续受控状态。当投料规模、取样方式、计算方法等发生变更时, 应重新验证。

均一化投料应建立完善的追溯体系。保证“来源可溯、去向可追”。生产指令、物料台帐、检验数据、批生产记录、岗位操作记录等文件符合要求。杜绝违法添加及混入不合格批次。建立良好的质量追溯体系是防范相关风险的有效措施。

2.6 应用场景

处方药味为提取物的, 可以提取物为对象进行

均一化处理, 含量较高批次的提取物与含量较低的进行混合, 保证不同批次投料用提取物的质量一致; 处方饮片粉碎后入药的, 可以药粉为对象进行均一化处理, 将药粉质量控制在规定范围内; 处方饮片经提取等处理后制成制剂的, 可以饮片为对象进行均一化处理。对于中药复方新药、古代经典名方中药复方制剂、部分已上市中药 (质量标准中规定含量上下限的)、已上市中药注射剂, 以及处方饮片同质性较好 (如种子类饮片等) 的制剂, 都可以饮片为对象进行均一化处理, 减少不同批次中药制剂的质量差异。

3 药用物质均一化的设想

3.1 药用物质的内涵

从唯物论的角度看, 中药制剂发挥临床疗效必有其物质基础。其组成中的辅料部分一般不产生疗效, 而剩余部分应包含发挥作用的物质基础, 可称其为中药制剂中的药用物质 (以下简称药用物质)。药用物质是指由药材或饮片加工制得, 最终进入中药制剂的中间产物, 是中药制剂产生生物活性的物质基础。相当于中药制剂处方中的中间体, 或化学药制剂中的活性化合物, 或欧盟草药指导原则中的草药中间体。以饮片为处方药味的中药制剂, 药用物质通常为由饮片经提取纯化或粉碎制成的中间体, 并与辅料一起列入制剂处方, 再经成型工艺加工制成最终产品。以提取物为处方药味的中药制剂, 如提取物不经进一步加工直接加辅料制成制剂, 则药用物质就是处方中的提取物。药用物质的形式包括有效成分、有效部位、浸膏、流浸膏、干浸膏、挥发油、油脂及饮片粉碎的药粉等。保证中药制剂中药用物质的稳定可为药品的安全、有效提供稳定的物质基础。

保证药用物质稳定具有 2 方面含义: (1) 中药制剂中构成药用物质的可能发挥作用的成分组成及其比例稳定, 即药用物质的质相同; (2) 单位制剂中药用物质的剂量一致, 即药用物质的量相同。只有保证中药制剂中药用物质的质与量稳定, 才能保证其安全性及有效性的稳定。

3.2 药用物质的意义

药用物质是保证患者用药安全有效的物质基础。中药制剂用于临床时, 患者并未直接服用饮片, 而是服用制剂, 直接发挥作用的是制剂中由饮片制成的药用物质。保证中药制剂日用药用物质的量一致有利于保证其临床用药安全有效。如保证中药制

剂的日用理论饮片量一致，而药用物质差异较大，则不能保证其用药的安全有效。

药用物质是中药制剂生产过程质量控制的核心。典型的中药复方制剂生产可分 2 个阶段：(1) 以饮片为原料经提取、除杂、浓缩等制成药用物质；(2) 药用物质加入辅料按成型工艺制成制剂。在第 1 阶段可采用饮片均一化处理的方法，减少投料饮片的质量差异。由于饮片同质性相对较差及生产过程影响等原因，第 1 次均一化往往难以达到预期质量目标，需在第 2 阶段以多批药用物质为对象再次进行均一化处理。此外，应以保证药用物质稳定为目标，加强生产过程控制。

药用物质是中药制剂质量标准研究的主要对象。对于中药制剂而言，其所含药用物质是质量研

究的重点。应加强药用物质的基础研究，选择与药品安全性、有效性相关的成分作为质控指标，采用多成分含量测定、指纹图谱、浸出物等指标全面反映药用物质的质量状况。对饮片-药用物质-制剂的质量传递规律进行研究，建立饮片、提取物等中间体（药用物质）、制剂、辅料、包材等的质量标准体系，并根据实际情况制定合理的质量要求。

3.3 药用物质的均一化

一般情况下，均一化对象可分为 4 类：(1) 处方中的饮片；(2) 处方中的提取物或药粉等；(3) 由一种处方饮片单独提取所得的提取物等单来源药用物质；(4) 由多种处方饮片合并提取得到的提取物等多来源药用物质。以上 4 类均一化对象的特点对比见表 1。

表 1 不同均一化对象的特点比较

Table 1 Comparison of characteristics of different homogenized objects

处方药味	均一化对象	药用物质形式	制剂处方特点	制剂质量状况	均一化的效果
饮片	饮片	提取物或药粉	提取物或药粉的量具有波动	质量有波动	理论饮片量一致，药用物质质量不同
提取物或药粉	提取物或药粉*1	提取物或药粉	提取物或药粉的量相对稳定	质量稳定	药用物质质量一致，理论饮片量不同
饮片	饮片+单来源药用物质*2	提取物或药粉	提取物或药粉的量相对稳定	质量稳定	理论饮片量、药用物质质量一致
饮片	饮片+多来源药用物质*2	提取物或药粉	提取物或药粉的量相对稳定	质量稳定	理论饮片量、药用物质质量一致

*1-根据《中国药典》凡例规定，饮片粉碎入药的处方剂量按净粉量计 *2-此种情形需分别以饮片、多来源药用物质为对象，进行 2 次均一化处理，使中药的理论饮片量、药用物质质量均保持一致

*1-According to the general rules of the Chinese Pharmacopoeia, the prescription dosage of decoction pieces for crushing into medicine is calculated as net powder amount *2-In this case, it is necessary to homogenize the decoction pieces and multi-source medicinal substances separately. So that the theoretical daily dosage of decoction pieces and the daily dosage of medicinal materials are consistent

以处方饮片为均一化对象时，均一化后的药品质量较饮片直接投料更为稳定。但因饮片的同质性相对较差，且不能避免后续工艺的影响，不同批次中药制剂所含药用物质的量往往不同。以处方提取物为均一化对象时，制成相同量提取物所用药材或饮片的量不同，而不同批次药品中的提取物（药用物质）量相同。以上为指导原则支持均一化处理的 2 种类型。

以一种处方饮片制得的单来源药用物质为均一化对象时，与处方药味为提取物相似。不同点在于，当处方药味为提取物时，日用提取物量一致，而日用理论饮片量不同；当处方药味为饮片时，经饮片及提取物 2 次均一化处理后，除日用药用物质一

致外，日用理论饮片量也一致。如某清热解毒类中药制剂，处方中的黄芩饮片以碱提酸沉法得到黄芩提取物，因不同批次饮片含量不同，每批所得黄芩提取物的量及黄芩苷含量不同。如以黄芩饮片及黄芩提取物为对象分别进行均一化处理，可同时保证该中药制剂的日用黄芩饮片量、黄芩提取物（药用物质）量及黄芩苷含量一致。

以多个处方饮片制得的多来源药用物质为均一化的对象则比较复杂。多个饮片合并提取时，混杂因素较多，同种饮片的批间质量差异、不同饮片之间的相对质量差异、生产过程中的工艺参数波动等都会影响药用物质的质与量。以“批次”链接的物料追溯关系也较复杂，容易产生混淆、差错。如以

多种药材或饮片制得的药用物质为均一化对象,一般应同时符合以下要求:(1)应同时保证不同批次药品的日用饮片量及药用物质质量一致。一般需进行2次均一化,饮片均一化为基础,药用物质均一化为补充;(2)药用物质的基础研究应较充分,并建立能够较全面反映药用物质质量状况的指标、方法,并规定有合理的限度范围;(3)对药用物质的稳定性进行系统研究,规定合理的包装、贮藏条件及复检期;(4)已建立较完善的风险管理体系,能够识别、分析、评价和控制潜在的风险。已建立较完善的质量管理体系和追溯体系。生产、检验、存取等相关记录完整、真实、准确、可追溯。

与饮片相比,以药用物质为均一化对象具有以下优势:(1)药用物质的同质性较好,抽样误差较小,与饮片相比均一化效果较好;(2)可以避免提取纯化等工艺波动带来的影响;(3)可使不同批次药品的日用理论饮片量、药用物质质量均一致;(4)因制剂处方中药用物质的量稳定,故辅料用量稳定,有利于保证不同批次中药口服固体制剂吸收利用程度的一致。

以药用物质为均一化对象也有其局限性。由于现阶段中药复方制剂中已知有效成分较少,指标成分含量、指纹图谱信息等质控指标与药品的安全性、有效性间的关联并不清晰,对于药用物质的认识还不充分。通过均一化处理减少不同批次药品质量波动是相对的,虽与饮片直接投料相比是一种进步,但仍面临诸多困难和挑战,需进一步研究和探索。

4 结语与建议

本文回顾了中药均一化研究的现状及相关要求,就均一化的研究对象、前期准备、质量要求、计算方法、风险管理、应用场景等进行了讨论。本文提出中药制剂中药用物质的概念,认为保证药用物质的稳定是保证药品安全、有效的关键,并对药用物质均一化的特点、优势与困难进行了探讨。本文对于处方药味均一化投料相关问题的探讨,及药用物质均一化研究的设想,可为今后中药均一化研究提供有益参考。

随着药品监管理念的创新及相关研究的进展,均一化投料有望率先在中药新药、经典名方中药复方制剂、已上市中药注射剂等的生产中得到应用,成为减少不同批次中药制剂质量波动的重要方法。由于中药复方制剂所含成分复杂,有效成分不够明确,均一化研究的基础仍较薄弱。建议加强相关基

础研究,以客观量化的指标全面表征中药制剂中药用物质的质量。目前,指导原则仅支持对方药味进行均一化处理。以药用物质为对象进行均一化投料还需进一步研究,并从生产管理、风险控制、质量追溯等方面进行探索,积累经验,为其推广应用提供科学基础和管理基础。

本文仅代表作者个人观点。不代表任何组织或机构。

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] <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8a042d3cea539a543a2ea68b5892766>.
- [2] 崔增丽. 新型干法水泥生产技术的优化与节能技术的应用[J]. 黑龙江科学, 2019, 10(22): 78-79.
- [3] 敖锐, 彭茵, 陈仁远, 等. 酱香型白酒的勾调和调味酒的运用[J]. 酿酒科技, 2016(12): 74-76.
- [4] 吕晓峰. 对烟草分组加工工艺技术的相关分析[J]. 经济研究导刊, 2016(31): 176.
- [5] 谢剑威, 刘乾刚. 以白茶为主要原料的多茶类拼配试验初报[J]. 福建茶叶, 2019, 41(3): 8-10.
- [6] 王晓宇. 基于药材光谱数据的前馈控制技术在中药制药过程中的应用研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2018.
- [7] 金樟照, 祝明, 吴文军, 等. 原料勾兑在控制中药注射液指纹图谱中应用[J]. 中成药, 2003, 25(10): 777-779.
- [8] 刘永锁, 曹敏, 陈玉英, 等. 中药材提取物的混批勾兑研究[J]. 色谱, 2006, 24(2): 117-121.
- [9] 瞿海斌, 欧丹林, 程翼宇. 中药提取物质量控制的一种新方法探讨[J]. 中国药学杂志, 2006, 41(1): 57-60.
- [10] 杨辉华, 王勇, 章弘扬, 等. 保证多指标成分含量稳定的中药材最优化调配方法[J]. 高等学校化学学报, 2007, 28(10): 1863-1868.
- [11] 王彬, 黄河舟, 朱臻宇, 等. 淫羊藿药材 HPLC 指纹图谱的勾兑研究[J]. 药学实践杂志, 2008, 26(6): 432-434.
- [12] 孙国祥, 史香芬, 王真. 用双定性双定量混批勾兑技术控制玄参-地黄渗漉液质量[J]. 中南药学, 2008, 6(4): 470-474.
- [13] 周跃华. 关于中药复方新药投料方式的思考[J]. 中成药, 2009, 31(10): 1588-1590.
- [14] 杨铭, 周寅敏, 陈佳蕾, 等. 遗传算法在秦皮提取液混批勾兑中的应用[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(20): 2594-2598.
- [15] 梅新路, 肖慧, 章军, 等. 逐步代入勾兑法考察中药饮片质量稳定性[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(18):

- 55-57.
- [16] 殷文静, 魏惠珍, 刘晟楠, 等. 黄芪药材质量一致性及指纹图谱研究 [J]. 中南药学, 2015, 13(12): 1233-1236.
- [17] 殷文静, 魏惠珍, 刘晟楠, 等. 原料勾兑在前列舒乐胶囊质量均一性控制中的应用 [J]. 中草药, 2016, 47(8): 1315-1320.
- [18] 周跃华, 韩炜. Vcregen 的药学审评对中药新药质量控制研究的启示 [J]. 中国新药杂志, 2009, 18(18): 1705-1708.
- [19] EMA: Guideline on declaration of herbal substances and herbal preparations in herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products [EB/OL]. (2010-04-28). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-declaration-herbal-substances-herbal-preparations-herbal-medicinal-products/traditional-herbal-medicinal-products-spc_en.pdf.
- [20] 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]. <https://www.who.int/publications/i>.
- [21] 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) [2022-10-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfwj/20220317110344133.html>.
- [22] 卫生部. 药品生产质量管理规范: 2010年修订 (卫生部令第79号) [EB/OL]. (2011-01-17) [2022-10-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20110117120001434.html>.
- [23] 周跃华, 冯丽, 衡明莉. 关于中药新药用饮片取样法的探讨 [J]. 中草药, 2023, 54(4): 1267-1273.
- [24] 徐婧. 《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)》发布 [J]. 中医药管理杂志, 2021, 29(17): 42.
- [25] 罗晓芳, 莫必琪, 叶颖雅, 等. 混合均一化法对复方丹参提取物质量控制的研究 [J]. 中草药, 2007, 38(12): 1817-1819.
- [26] 朱明峰, 杜建强, 聂斌, 等. 并行勾兑优化以保证中药质量均一性的方法 [J]. 中成药, 2017, 39(3): 652-656.
- [27] Zhu M F, Du J Q. An optimal method of mixed batch blending and application in traditional Chinese medicine blending [J]. *J Appl Sci*, 2013, 13(10): 1823-1827.
- [28] Zhu M F. A rapid mixed batch blending method based on chaos genetic algorithm [J]. *Inf Technol J*, 2013, 12(16): 3670-3673.
- [29] Liu Z, Li G X, Zhang Y, *et al*. Blending technology based on HPLC fingerprint and nonlinear programming to control the quality of *Ginkgo* leaves [J]. *Molecules*, 2022, 27(15): 4733.

[责任编辑 赵慧亮]