

· 学术探讨 ·

基于标准汤剂(物质基准)的经典名方制备工艺和质量标准研究

代云桃^{1*}, 靳如娜¹, 吴治丽¹, 刘安¹, 张铁军², 陈士林^{1*}

(1. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700;

2. 天津药物研究院 新药评价研究中心, 天津 300193)

[摘要] 传承经典名方的传统临床价值是中医药产业发展的一个重要方向。与以往的新药研发最大的不同点,经典名方研究中引入了标准汤剂——(物质基准)的管理要求,以其作为工艺优化和质量控制的基准。经典名方复方制剂的特色还体现在,产业发展之路以精品传承经典为核心理念。如何将上述要求和理念落实到产品研发和工业化生产中,实际研究中还有很多具体的共性问题需要解决,如何有效制备不同剂型的经典名方的物质基准,如何用物质基准指导经典名方复方制剂的工艺优化,如何确定经典名方的日服剂量,如何在原料选择上采取有效措施缩小制剂的质量波动范围? 该文就这些生产工艺和质量评价方面的关键问题从如下几个方面进行论述。首先对管理规定和研发指南进行了分析,给出具体落地实施方法;指出《申报资料要求(征求意见稿)》中可能存在的问题,给出相关建议;结合实验室在标准汤剂和经典名方的研究经验,给出实例分析,以其为推进经典名方复方制剂的发展提供借鉴。

[关键词] 经典名方; 标准汤剂(物质基准); 生产工艺; 质量标准; 一致性评价

[中图分类号] R22;R24;R289;G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)02-0164-11

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20200244

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20191015.1330.001.html>

[网络出版时间] 2019-10-15 14:30

Research Strategies for Quality Standards of Famous Classical Formula Based on Standard Decoction (Material Reference)

DAI Yun-tao^{1*}, JIN Ru-na¹, WU Zhi-li¹, LIU An¹, ZHANG Tie-jun², CHEN Shi-lin^{1*}

(1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medicinal Science, Beijing 100700, China;

2. Research Center for New Drug Evaluation, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China)

[Abstract] The inheritance of traditional clinical value of famous classical formulae is an important direction for the development of traditional Chinese medicine industry. Compared with the previous research and development of new drugs, the management requirement of "material reference" was introduced into the famous classical formulae research, which is used as the reference of process optimization and quality control. The characteristics of compound preparation of famous classical formulae are also reflected in the core concept of "quality inheritance of classics" in the road of industrial development. How to implement the above requirements and concepts into product development and industrial production? There are many specific common problems to be solved in practical research. How to effectively establish the "material reference" of famous classical formulae of

[收稿日期] 20191005(004)

[基金项目] 古代经典名方的开发研究项目(H2018026)

[通信作者] *代云桃,博士,副研究员,从事中药药效物质基础和质量标准研究,E-mail:ytdai@icmm.ac.cn;

*陈士林,博士,研究员,从事中药资源与鉴定研究,E-mail:slchen@icmm.ac.cn

different dosage forms? How to use "material reference" to guide the process optimization of compound preparation of famous classical formulae? How to determine the daily dose of famous classical formulae? How to take effective measures in the selection of raw material to reduce quality fluctuation range? This paper discusses the key issues such as production process and quality evaluation from the following aspects. Firstly, the management regulations and research and development guidelines are analyzed, and the specific implementation methods are given. Then, the possible problems in the *Requirements for Declaration Documents (Draft for Opinions)* are pointed out, and relevant suggestions are given. Finally, based on the research experience of standard decoction and famous classical formulae in the laboratory, an example is given to provide reference for the development of compound preparation of famous classical formulae.

[Key words] famous classical formulae; standard decoction (materia reference); production process; quality standard; consistency evaluation

经典名方是中药方剂的杰出代表,是历代医家临床经验的总结,是中医药宝库中最精华部分。经典名方是指目前仍广泛应用、临床疗效确切、具有明显特色与优势的清代及清代以前(公元 1911 年以前)医籍所记载的方剂^[1]。为支持经典名方开发,国家和相关管理部门先后发布了相关鼓励性政策和管理规定。2008 年实施的《中药注册管理补充规定》首次明确了来源于古代经典名方的中药复方(以下简称经典名方)制剂的注册管理要求。2017 年起实施的《中华人民共和国中医药法》第三十条规定:生产符合国家规定条件的来源于古代经典名方的中药复方制剂,在申请药品批准文号时,可以仅提供非临床安全性研究资料,该规定为经典名方的发展提供了法律保障^[2]。2018 年 6 月,《古代经典名方中药复方制剂简化注册审批管理规定》(以下简称《注册管理规定》)^[3]具体明确了对满足规定要求的经典名方制剂申请上市,可仅提供药学及非临床安全性研究资料,免报药效学研究及临床试验资料。2019 年 4 月,国家药监局公布了古代经典名方中药复方制剂及其物质基准申报资料要求(征求意见稿)^[4]。古代经典名方中药复方制剂的研制逐步形成了完好的研发政策环境。

《注册管理规定》指出了实施简化注册审批的经典名方制剂应当符合的七个条件^[3]。满足要求的经典名方制剂申请上市时,可仅提供药学及非临床安全性研究资料,免报药效学研究及临床试验资料。这七条规定是为了保证经典名方制剂与传统汤剂的一致性,具体说是安全性和临床疗效的一致性,见图 1。这七条规定限定了药味选择和制剂适用范围,从而保证了其安全性;四个一致性则进一步限定了制剂的组成、制法、使用方法及功能主治与传统汤剂的一致性,从而保证制剂的有效性和安全性。在

申报实施方面,《注册管理规定》指出,经典名方制剂的研制分经典名方物质基准研制与以经典名方物质基准为参照的制剂研制两个阶段,以保证二者关键质量属性一致^[3]。因此,经典名方物质基准是中药复方制剂生产工艺优化和质量评价的参照物。上述规定明确指出了经典名方物质基准的严格制备方法及其在经典名方制剂中的核心作用,也展示了经典名方物质基准是保证经典名方现代制剂和传统汤剂一致性的具体抓手。

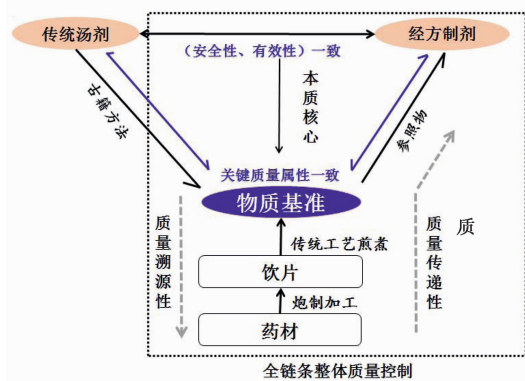


图 1 在经典名方物质基准从传统汤剂到现代制剂的生产中及制剂质量控制中的核心作用

Fig. 1 Core role of material reference of famous classical formula from traditional decoction to production and quality control of modern preparation

高品质是经典名方复方制剂的基本特征。与已经上市的中成药相比,经典名方复方制剂的研发具备如下特征,①药材选择方面鼓励利用优质药材,倡导精品传承经典;②质量控制方面建立药材追溯体系,做到全程质量控制(图 1);③引入国际质量控制的先进理念质量属性,从物理、化学、生物等方面实行全面质量评价;④生产工艺方面坚持以经典名方物质基准为参照,保持与经典名方传统制剂的一致

性;⑤鼓励饮片均化投料,允许混批,保证制剂质量稳定均一。因此,经典名方复方制剂在管理规定和研发指南方面的创新为创建品牌经典名方制剂的研发提供了方向和措施。这些措施保证了经典名方复方制剂研发的目的绝非多几个一般意义上的中药品种,而是更加注重高品质特征。如何以经典名方物质基准为参照,推动具有高品质特征的经典名方复方制剂的发展? 本文从生产工艺优化和质量标准研究策略两个方面进行论述。

1 经典名方物质基准的内涵和意义

1.1 产生背景 药品质量易受生产设备和工艺影响,导致产品质量出现较大差异,同时产品的批间一致性易受药材质量波动的影响,从而影响疗效的稳健发挥。日本厚生于 1986 年,对内服制剂提出标准汤剂的概念,要求制定标准汤剂的化学基准和生物学基准,提交与标准汤剂比较的试验资料,以确保产品的质量^[5-8]。日本汉方制剂大多来源于《伤寒杂病论》《金匱要略》《和剂局方》等我国古代中医典籍,由于同根同源性,因此汉方药管理经验值得借鉴。为此,在借鉴日本汉方药管理经验的基础上,引入了物质基准的管理要求,以其

作为生产管理和质量管理的基准。我国学者在引入时,其名称上依次采用了标准汤剂、标准煎液、经典名方物质基准,见表 1。2016 年 8 月国家药典委员会在《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求(征求意见稿)》中明确提出了标准汤剂的概念^[9]。国家食品药品监督管理总局,2017 年 10 月在《注册管理规定(征求意见稿)》中采用了标准煎液的概念。为了完全反映汤剂、散剂、膏剂等临床用药剂型的不同的形式,2018 年 6 月,《注册管理规定》中,最终采用了经典名方物质基准的概念^[3]。对汤剂而言,该经典名方物质基准又可称为标准汤剂或标准煎液。无论日本汉方药的标准汤剂,还是标准煎液,这些概念其意均在为制剂提供物质基准,提供衡量制剂与中医临床所使用的药用物质是否一致的标准,从而规范经典名方制剂的研发、保证制剂的有效性和安全性。中国中医科学院中药研究所陈士林研究员在 2016 年提出了中药饮片标准汤剂的概念^[10],中国中医科学院中药研究所对 200 味中药饮片的标准汤剂进行了系统研究^[11-12],该研究为经典名方复方制剂的物质基准的研发提供了研究基础。

表 1 标准汤剂、标准煎液及经典名方物质基准的演变过程

Table 1 Evolution process of standard decoction and material reference of famous classical formula

年代	名称	定义	作用/定位	制备方法	参考文献
1986 年	标准汤剂	-	汉方制剂研究和申报的物质基准	称取相当于日剂量中药制剂的标准药材,粉碎,加 20 倍量水,煎煮 30 min 以上,浓缩到原体积的一半,趁热过滤	[5-8,13]
1996—1998 年	标准汤剂	参照临床实际煎法反复摸索,制定一个稳定的煎煮工艺,根据这个煎煮工艺煎得的汤剂	标准汤液代表中医临床用药原汤剂,用于规范中药药学研究供试制剂规范化制备	严格按照临床汤剂的实际煎法进行摸索,包括煎器、药材加工炮制、加水量、煎煮时间次数和火候、煎煮所得药量等。	[14-15]
2016 年 4 月	中药饮片标准汤剂	以中医理论为指导、临床应用为基础,参考现代提取方法,经标准化工艺制备而成的单味中药饮片水煎剂	标准化临床用药,以保障用药的准确性和剂量的一致性	遵循《医疗机构中药煎煮室管理规范》,采用现代提取方法、经标准化的工艺	[10-11]
2016 年 8 月	标准汤剂	-	衡量中药配方颗粒是否与临床汤剂基本一致的标准参照物,规范中药配方颗粒质量控制与标准制定	遵循中医药理论,按照临床汤剂煎煮方法规范化煎煮,固液分离,经适当浓缩制得或经适宜方法干燥制得	[9]
2017 年 9 月	标准煎液	中医药理论为指导,临床应用为基础,遵循中药汤剂传统制法,与现代科学技术结合,经过标准药材前处理、标准饮片炮制、加水煎煮、固液分离、浓缩、干燥、成型等标准化工艺制成的质量均一、稳定的颗粒	煎液形象地还原了经典名方临床用药方式,以此强调与中医临床传统用药方式的一致	经典名方制剂“标准煎液”按处方,将处方药味经炮制得饮片,按原方处方剂量,浸泡煎煮后,以物理方法固液分离、浓缩、干燥成型等工艺制得。“标准煎液”以浓缩浸膏或冻干品为基本形态	[16-17]
2018 年 6 月, 2019 年 3 月	经典名方物质基准	以古代医籍中记载的古代经典名方制备方法为依据制备而得的中药药用物质的标准	煎液不能完全反映散剂、膏剂等临床用药方式	除成型工艺外,其余制备方法应当与古代医籍记载基本一致	[3-4]

1.2 概念 经典名方物质基准是指以古代医籍中记载的古代经典名方制备方法为依据制备的中药药用物质的标准,除成型工艺外,其余制备方法应当与古代医籍记载基本一致。经典名方物质基准是衡量制剂与中医临床所使用的药用物质是否一致的参照物,是为了实现传统中药从个性化制备到工业化大生产转变而设置的一个中间过渡对照物(图 2),从而保证临床疗效不降低、毒性不增加、产品质量稳定一致。因此,其强调传统的才是最佳的选择。

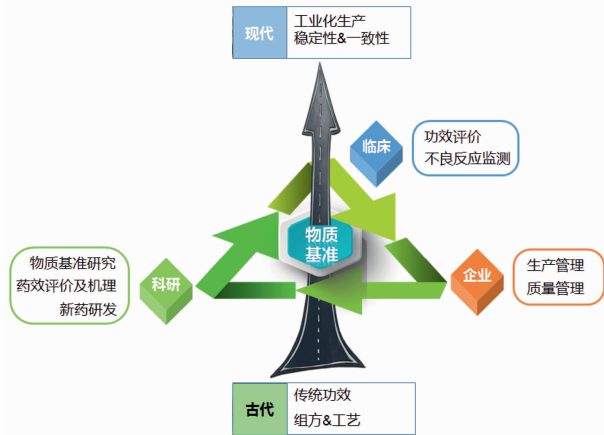


图 2 经典名方物质基准在经典名方复方制剂发展中的核心作用示意
Fig. 2 Diagram of core role of material reference of classical formula in development of preparations of famous classical formula

经典名方物质基准是经典名方复方制剂的化学基准和生物效应基准。汤剂对应的经典名方物质基准的制备遵循传统汤剂的配方、煎煮方法,制备流程标准化和规范化,进而保证其质量的稳定性。大生产中,经典名方物质基准是制剂工艺筛选及制剂标准制订的依据和准绳,解决了以往中成药制剂由于制备工艺不同而造成的不同质的局面^[18],有助于实现产品质量和临床疗效的一致性,将对中药的发展具有深远的影响。

1.3 标准汤剂等物质基准 对汤剂而言,经典名方物质基准又可称为标准汤剂或标准煎液。标准汤剂是遵循中医药理论,按照临床汤剂煎煮方法规范化煎煮,固液分离,经适当浓缩制得或经适宜方法干燥制得。陈士林研究员将传统中医药理论—临床应用—现代工艺三者相结合,在 2016 年提出了中药饮片标准汤剂的概念,并界定了其内涵和外延^[10]。中国中医科学院中药研究所对单位中药饮片的标准汤剂进行了系统研究,包括药材收集标准、汤剂制备工艺、质量评价方法和质量标准规范,相关研究结果已经发表专题文章和专著。该研究成果为经典名方复方制剂物质基准的研发提供了方法和研究基础。

标准汤剂中的“标准”主要体现在哪些方面呢?不同于一般药物分析中的标准品,标准汤剂的“标准”涵盖了汤剂的多层面的作用或价值。“标准”主要涵盖了投料饮片的代表性、制备工艺与传统制法的一致性、质量控制的严谨性,基本保证了方药疗效和质量的稳定性和均一性^[19-20]。“标准”也体现在汤剂易于通过饮片或提取液的调配实现理想浓度,从而可以根据研究目的自制参照物质,真正起到随行对照物的作用。另外,“标准汤剂”没有经过干燥过程,最大程度保持了与临床实践中传统汤剂的一致性^[10]。

1.4 标准汤剂(物质基准)的属性 标准汤剂(物质基准)的属性主要包括以下 3 个方面。①标准汤剂是传统中医理论的传承。标准汤剂的制备方法遵循传统中医理论,按照古代医籍记载方法制备,在融合了现在制备工艺特点的基础上极大限度保存传统工艺的完整性^[19]。在临床应用时,以标准汤剂为对照开发的经典名方制剂的给药途径与古代医籍记载一致,功能主治与古代医籍记载基本一致^[3]。因此,标准汤剂是贯穿古今的桥梁,是继承传统临床经验的抓手(图 2)。②标准汤剂代表了制剂的整体内在质量。除了成型工艺外,标准汤剂与制剂的其余质量控制指标均基本一致。因此标准汤剂是制剂内在质量的实物对照,是大生产工艺优化及其质量标准制定的参照物。③标准汤剂是经典名方乃至所有中药研发的基准。经典名方大多以汤剂的形式服用,为了保证中医的医疗质量,标准化管理医院中药药方,国家卫生部和中医药管理局分别印发了《中药煎煮操作规程》《医疗机构中药煎煮室管理规范》。在产业界,经典名方从个性化制备到产业化生产时,更需要标准化的制备工艺,《注册管理规定》明确指出经典名方制剂的关键质量属性与经典名方物质基准确定的关键质量属性一致。经典名方复方制剂生产工艺路线制定、参数的优化和质量标准制定要以经典名方物质基准为参照。在科研界,对经典名方进行研究开发时,为了保持与临床实践和源于经典名方的中药产品的一致性,同样需要以经典名方物质基准为参照。以汤剂为例,中药经典名方研究中,实验室制备的汤剂应尽可能与临床所用汤剂一致或者接近,即采用标准汤剂的制备方法,其研究结果才可能反映临床疗效^[15]。新药研发时,标准汤剂也是保证药物的安全性和有效性的对照物。工艺变革时,以此为参照,找出变化的成分,便于了解其有效性和安全性可能发生的变化^[15]。

因此,经典名方在临床-科研-企业三者的结合中,物质基准(标准汤剂)是核心和抓手。标准汤剂是沟通临床-企业-科研的纽带,是传承、应用和发扬传统中医药的基准(图 2)。

2 物质基准的制备工艺

古代经典名方剂型众多,包括汤剂、丸、散、膏、丹等。2018 年国家中医药管理局公布了《古代经典名

方目录(第一批)》,其中共收录方剂 100 首,所涉及到的传统剂型包括汤剂 73 首,散剂 3 首,煮散 23 首,外用膏剂 1 首^[22]。物质基准制备对应实物的制备,原则以古籍记载的制备方法为依据,主要包括药材饮片的选择及前处理和物质基准的研究。不同剂型的制备工艺不同、使用方法不同,因而其物质基准的制备方式、对应实物和质量评价指标也不同(表 2)。

表 2 不同剂型的经典名方物质基准形式和质量评价参考方法

Table 2 Material reference forms and reference methods for quality evaluation of different dosage forms of famous classical formula

剂型	定义	物质基准检测方法参考	数目
汤剂	饮片水煎液	《中药饮片标准汤剂》	73
煮散(去渣)	药粉水煎液	《中药饮片标准汤剂》	16
煮散(不去渣)	药粉水煎液和药渣	国家药品标准,《中药饮片标准汤剂》	7
散剂	药粉	国家药品标准	3
膏剂	药物的水或植物油煎熬浓缩的膏	国家药品标准,《中药饮片标准汤剂》	1

注:数目为在 100 种经典名方目录中,汤剂、煮散、散剂和膏剂分别包含的数目。

2.1 原料选择 原料的选择是经典名方研究中最关键的一步,包括药材选择和饮片炮制方法。汉方制剂的制备经验表明,从提取到制剂,只要有现代化的设备和控制技术,就有可能做到均一、稳定生产。因此,如何确保原料药材的品质是保证制剂质量均一稳定的关键^[5]。原料选择的主要内容在《申报资料要求(征求意见稿)》已经给出具体规定。其中,多基原的药材一般应固定一种基原。随着大量研究工作的开展,专家认为对于基原不同但是化学组成无法区分的药材可以混用,如黄芪。有的药材来源广泛、药材性状不同、产地间差异较大,如天冬有 4 个主要来源,但是其性状差异很大。对于这类药材,笔者认为要根据古籍记载的优质药材辨状论质的标准确定最佳性状,并对不同来源药材进行 DNA 鉴定和物质组成的比较研究,确定优质性状药材对应的基因型、化学型及环境型/生态型(主产地)。王智民研究员倡导对经典名方的药材质量执行高标准严要求^[21]。古代使用的药材大多为野生,因此非野生和野生品种之间存在的差异也是在研究中需要考虑的一个重要因素,尤其对于二者之间质量差异比较大的品种,如黄芩、人参等。同时注意传统加工方式和现代产地加工方式的异同点等。通过不同药材的比较研究,固定药材性状和来源,从源头减小物质基准和制剂质量一致性的影响因素,是有效控制饮片和最终制剂的质量波动范围的重要途径。

饮片的炮制方式从古至今在不断演化,且有的古籍记载的炮制饮片临床已不在采用,如水炙甘草

等。《申报资料要求(征求意见稿)》指出简述研究所用饮片的炮制规格、炮制工艺的历代演变情况及炮制工艺确定的依据,说明与古代医籍记载的一致性。若与古代医籍记载不一致,应提供依据。泻白散中的甘草,《小儿药证直诀》(宋·钱乙)记载“炙”,宋元方书《御药院方》和清朝《本草求真》则为“炒”,现代大多用甘草和蜜炙甘草。同时,该方中桑白皮,历代记载的炮制方式有细锉炒黄、炒黄、锉炒、蜜炙、炒等方式。饮片的炮制方式的变化与人类生活条件、技术发展水平、辅料升级变化、医生的临床用药经验等有关,导致同一经方中某一药味,不同历史时期所用的饮片炮制方式不完全相同。笔者认为饮片的炮制方式的选择不在于具体方法,关键要保证所采用的炮制饮片与古代医籍记载的炮制饮片的关键质量属性一致。因此,研究中首先要明确古代医籍记载的炮制方法及其历代演变情况,然后对不同炮制方法所得饮片的关键质量属性进行比较研究,同时更要征求临床医生的意见,考量工业化生产可行性,确保所采用的炮制方式适合工业化大生产、同时所得炮制饮片与古代医籍记载的炮制饮片的关键质量属性一致。

经典名方所用的药材和饮片,《申报资料要求(征求意见稿)》指出:“提供饮片标准,如饮片标准质控水平较低,应研究完善饮片标准,列于经典名方物质基准的附件。”目前已经公布的 100 首经典名方包含 170 多种药味,药典中有具体含量测定标准的药味有 124,缺乏具体含量质控指标的药味有

39 个。药材质量控制方法的完善对于经典名方的开发是限速环节/步骤,但也是保证原料品质的基础核心环节。因此,如何完善和提升饮片的质量标准,提升标准的可控性是经典名方中药复方制剂研究中的一个基础性关键问题。

2.2 制备工艺

2.2.1 汤剂之物质基准

汤剂是我国传统中医最常用剂型,历来被认为有起效迅速、疗效显著的优点。汤剂经典名方汤剂的物质基准的制备工艺要遵循古籍记载的制备方法,同时对于没有明确制备方法的可参考现代《医疗机构中药煎煮室管理规范》进行细化研究,也可以参考《中药饮片标准汤剂》^[11-12]。对于汤剂物质基准的制备方法,《申报资料要求(征求意见稿)》给出了具体步骤和可能需要考察的参数。

笔者目前的研究经验认为,物质基准的制备工艺要本着遵循规范和抓主要问题的原则。对于没有明确煎煮工艺的,如《古代经典名方目录(第一批)》中明清时期记载方子的煎煮方式有 16 个为水煎服,说明临床实际应用中,只要采用水煎服,遵循常规的煎煮方式即可。其中,现代《医疗机构中药煎煮室管理规范》即是对流传到现代的临床煎药方式的统一规范。因此,对于没有明确工艺的经方,其制备方法只要遵循规范,进行主要工艺参数的标准化即可,具体方法可以参考标准汤剂研究方法^[10]。从科学研究角度考察,物质基准的制备过程涉及的变量因素很多,抓住主要影响因素,遵循规范即可^[23],不宜过细考察。笔者研究过程发现,同一批饮片质量波动带来的差异,远大于煎煮过程中加水量、煎煮时间、过滤方式、浓缩方式等因素对汤剂主要成分含量的影响。该现象说明,物质基准的制备工艺优化的评价参数不宜以具体的微观成分的含量的高低为主要指标^[19],而要考虑具有整体性的指标参数,如出膏率、转移率等,或者指标成分的整体比例,同时更要考虑整个过程的时间、能源消耗及方法的实用性。

《申报资料要求(征求意见稿)》提出了经典名方物质基准所对应实物(以下简称对应实物),在 8.2 工艺研究中指出对应实物的制备,原则上以古籍记载的制备方法为依据^[4]。如果以古籍记载方法为依据,则汤剂的对应物质为临床患者服用的汤剂。但是在以汤剂为例说明时,列出的对应实物的制备步骤中列出了煎煮、滤过、浓缩与干燥的工序,表明该对应实物不是汤剂,而是汤剂浓缩干燥后的实物。《申报资料要求(征求意见稿)》不同部分列

出了经典名方物质基准的对应实物的具体参照物作用。对应实物提出的目的是为了给经典名方物质基准研究提供对照,应保证其在研究期间的稳定性。笔者对某一经典名方的物质基准的对应实物的不同实物形态进行了比较研究,包括按照《中药饮片标准汤剂》制备的标准汤剂(生药 $0.2 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$)和冻干粉,结果显示标准汤剂在 $-20 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存 2 个月期质量稳定,而冻干粉在室温保存 2 个月也是稳定的。因此,笔者认为,物质基准不是标准品,只要能保证汤剂对应实物在研究期间的稳定性,对应实物应该采用标准汤剂的形式。而浸膏状或者冻干粉状研究的意义在于,通过与汤剂的对比研究,考察从汤剂到制剂过程中,可能存在的影响其质量稳定性的关键因素,从而为制剂工艺的设计和参数的选择提供依据。

2.2.2 煮散之物质基准

煮散是把药物制成粗末的散剂加水煮汤服用,是介于汤剂和散剂之间的一种剂型。煮散兼具有汤剂和煮散的特点,保持了汤剂的混合煎煮的特点,有节约了药材、服用便捷的优点^[24]。煮散发挥了中药简、便、廉、验的价值优势,同时具有剂量小,疗效高的优点^[25]。煮散起于先秦,兴于汉代,在宋金时期达到巅峰,曾经达到煮散代替传统汤剂的使用的局面,导致方药临床用量的显著下降,而明清后中草药逐渐增多,又恢复到饮片代替了煮散。第一批目录中煮散 23 首,其中 16 个方子注明去渣/滓后服用,而 7 个方子同药渣同服。

为了保持与临床使用形式的一致性,其物质基准的制备方法也应与临床实际形式相同。去渣煮散的物质基准应为滤掉药粉后的汤剂,而与渣同服煮散的物质基准为药渣和汤剂整体(表 2)。煮散制备要重点考察饮片粉碎粒度、煎煮时间等的影响。目录中 26 首煮散或者散剂,有得对粉末规格有描述,即粗散、粗末、细末、末如豆大、散 5 种规格;有得对粉碎的方式有描述,即锉散、咬咀、剉;而对规格无具体要求,其实规格与当时所能用的器具相关。已有学者对不同规格粉末进行了研究^[26-27],结果认为粗散相当于现今最粗粉,过一号筛(10 目);粗末相当于粗粉,过二号筛(24 目);末约介于粗末与细末之间,过三号筛(50 目);细末相当于中粉,过四号筛(65 目)。全小林教授等一些课题组对煮散和饮片进行了比较研究^[25,28-30],结果认为煮散溶出速度和程度远高于饮片,制备时需要加入药材量的 12~20 倍水,煎煮 1 次,其中固形成分和主要指标成分的溶出在 10~20 min 即达到平衡。其中粒度成分的溶出量主要受扩散和吸附两个作用的影响,因此,药

材粉碎粒径不应过细,最佳粒径选择合理要综合不同指标进行比较研究。

2.2.3 散剂之物质基准 散剂系指原料药物或与适宜的辅料经粉碎、均匀混合制成的干燥粉末状制剂。散剂可分为口服散剂和局部用散剂。口服散剂一般溶于或分散于水、稀释液或者其他液体中服用,也可直接用水送服。局部用散剂可供皮肤、口腔、咽喉、腔道等处应用。散剂起效较汤剂稍缓,多用于久病或含小毒药的制剂,即若四肢病久,风冷发动,次当用散,散能逐邪,风气湿痹,表里移走,居无常处,散当平之^[31]。散剂为药材粉末,因此散剂物质基准的制备方法也是复方饮片粉碎、均匀混合制成的粉末状固体。目前公布的《古代经典名方目录(第一批)》中散剂有 3 个。为了保持与临床使用形式的一致性,其物质基准的制备方法也应与临床实际形式相同。散剂的制备工艺一般包括粉碎、过筛、混合、分剂量、质量检查和包装等。散制备要重点考察饮片粉碎粒度、粉碎方式等的影响。

2.2.4 膏剂之物质基准 膏剂是用水或植物油将药物煎熬浓缩而成的膏状制剂。膏剂具有质地细腻、有适当黏稠性,易涂布于皮肤或黏膜上而不融化,但能软化,无不良刺激,无粗糙感等特点。

黄连膏的制备方法为香油十二两,将药燥枯,捞去渣;下黄蜡四两溶化尽,用夏布将油滤净,倾入磁碗内,以柳枝不时搅之,候凝为度。此证生于鼻窍内,初觉干燥疼痛,状如粟粒,甚则鼻外色红微肿,痛似火灸。若干燥者,黄连膏抹之立效^[22]。该膏方的物质基准的制备方法也应按照该制备方法进行制备,质量评价方法要按照其制备工艺推断所含有的成分的类型,进而确定分析方法。

3 物质基准质量评价

3.1 质量评价思路 经典名方物质基准质量标准的制定,需要建立在对经典名方对应实物的系统研究之上。深入研究、浅出标准,保证标准的实用性、整体性和科学性^[32]。为了全面反映对应实物质量,参照国际上质量控制的先进理念,经典名方质量评价中引入了质量属性方面的要求,申请人需对影响药品安全性、有效性或一致性的物理、化学、生物活性等质量属性进行研究,并据此选择评价指标。《申报资料要求(征求意见稿)》对于物质基准的质量评价给出了大体的研究思路^[4],总结见图 3。

3.2 质量评价方法 以汤剂为用药形式的经典名方,主要成分为水溶性成分,其物质基准的质量评价方法的研究可以参考《中药饮片标准汤剂》的研究



图 3 经典名方物质基准的质量标准研究框架

Fig. 3 Research framework for quality standard of material reference of famous classical formulae

方法^[11-12]。该研究对 200 味饮片的出膏率、指标成分转移率、含量测定和指纹/特征图谱进行了系列研究。散剂没有采用任何形式的溶剂提取,因此散剂的质量评价指标可以参考单味药的 2015 年版《中国药典》的质量评价指标。同时要加强指纹图谱等具有整体性的质量评价方法的建立。去渣煮散物质基准的质量分析方法与汤剂相同。不去渣煮散的物质基准的物质组成包括汤剂中成分和药渣中的成分,因此其质量评价方法可能需要对水溶性成分和脂溶性成分同时进行分析,可以参考《中药饮片标准汤剂》的研究方法和 2015 年版《中国药典》的质量评价方法。值得提醒的是,单纯或机械以药典指标可能会导致似是而非,南辕北辙,实际研究中要结合处方特点进行分析确定。如当归在当归补血汤和佛手散之不同。质量属性的辨识表征以及物质基准的质量控制指标的确定要根据其有效性的表达方式而确立。

质控指标的选择方面,《申报资料要求(征求意见稿)》要求结合药材、饮片、中间体(如汤剂的煎液等)、对应实物的相关性研究结果,确定药材的关键质量属性。标准汤剂质控指标,可能与药材/饮片国家标准的质控指标不同,导致这一现象的可能原因很多。作为制备该复方的原料,其质量评价方法的指标成分很有必要进行重新定位研究。指标成分的

选择最好以功效为导向,从而反映出制剂质量与临床功效的相关性^[33]。二冬汤复方含有 8 个药味,主要成分为皂苷、黄酮、多糖等。2015 年版《中国药典》中天冬没有指标成分,天花粉的指标成分瓜氨酸没有特征性,荷叶的指标成分荷叶碱在复方中含量极低、需要重新定位指标成分,这些问题均需物质基准质量标准研究中解决。有效的质控方法对于打造高品质的经典名方制剂具有重要意义。但是这样的研究势必提高研究成本,延长研发周期。因此,首批经典名方物质基准需要有足够的研究期限,便于解决经方中存在的基础问题、共性问题,对于保障后续产品质量具有重要意义。同时,首批目录品种的深入研究,也便于凝练更广泛范围的专家共识,为后续经典名方制剂的研发奠定基础 and 制定具体研发指南。

3.3 质量标准 经典名方物质基准分正文和起草说明 2 个部分。标准制定的原则之一是实用性,即标准的内容要便于实施,操作性强。理论上,经典名方物质基准的质量标准要具有整体性和科学性。因此标准的制定必须建立在大量深入研究结果上,最终标准中仅列入关键指标。为了保证标准的实施,要权衡其对质量的可控性和测定成本。笔者建议质量标准的起草说明部分要详实地说明物质基准质量研究过程中所采用过的检测项目、检测方法、结果分

析和检测方法取舍的原因,同时也要说明检测指标简化的依据。检测项目的上下限反映了物质基准物质组成的波动性,波动范围与药材的质量有很大关系,其波动范围的确定要建立在大量样本测定的基础上。

4 经典名方中药复方制剂制备工艺及质量评价

4.1 制剂制备工艺 《管理规定》第六条指出:根据经典名方物质基准开展经典名方制剂的研究,证明经典名方制剂的关键质量属性与经典名方物质基准确定的关键质量属性一致^[4]。由于历史技术的限制,经典名方传统制法比较粗糙,且为个性化制备,大多存在时间短,加水量随意、提取时间短、次数少。新药的开发是建立在大工业化生产的基础上,许多参数可以在中试研究和工艺方法中进行逐步优化,以达到经典名方制剂的关键质量属性与经典名方物质基准确定的关键质量属性一致的目标,同时实现中药资源的合理利用。中式研究和大工业化生产时,汤剂要保持水为提取溶媒,而其他制剂工艺均可以根据大生产的要求而进行改变,见图 4,具体细节参照申报资料(征求意见稿)。值得注意的是,个别药味成分对温度敏感的,要注意水温、浓缩温度等关键参数的合理优化。日本汉方制剂的制造工艺也是经典名方制剂的制备工艺的制定提供了参考,见表 3。

表 3 日本汉方制剂的制造工艺

Table 3 Manufacturing technology of Japanese Kampo

工艺 ^[5]	目的	方式	注意事项
提取工艺	确保与标准汤剂的品质等同性	提取罐	优化加水量、提取时间等,保证和标准汤剂的质量属性一致
分离工艺	是将提取液与药渣分离	离心分离	以趁热分离是基本条件
浓缩工艺	浓缩工艺会影响后续干燥的效率	低温真空浓缩	尽量采用低温和较短的时间
干燥工艺	浓缩液制成干燥浸膏粉末	喷雾干燥。控制浓缩液的浓度、物性、液滴大小	防止浸膏粉末在干燥器内壁面的黏附
制剂工艺	尽量采用简单的制备工艺	干法制粒	注意防湿性、崩解性、溶出性

确保工艺稳定性和减小制剂质量的波动范围是制剂工艺优化的核心。《申报资料要求(征求意见稿)》规定结合生产工艺研究数据,说明各工序受热程度对经典名方制剂质量的影响,明确关键生产步骤的工艺参数控制范围,汇总描述煎煮液、浓缩液、浸膏、干膏粉、颗粒等制剂中间体的得率、相对密度或水分等指标的上下限^[4]。明确工艺参数的控制范围、得率、水分等指标的上下限,是保证制剂生产工艺的稳定的具体指标参数,也是保证制剂质量的

均一性和稳定性的重要参数。汉方制剂浸膏中指标成分的含量规定不低于标准汤剂的下限值的 70%,含量幅度不得偏离标准汤剂均值的 50%,尽可能控制在 30% 范围内^[8]。目前《申报资料要求(征求意见稿)》中对制剂质量的主要检测指标的接受波动范围为均值的 70% ~ 130%^[4],对于超出该范围的指标,要求结合药材、饮片、对应实物、制剂中间体及经典名方制剂的相关性研究结果分析原因。因此,生产企业从保证产品质量稳定均一的角度,确定

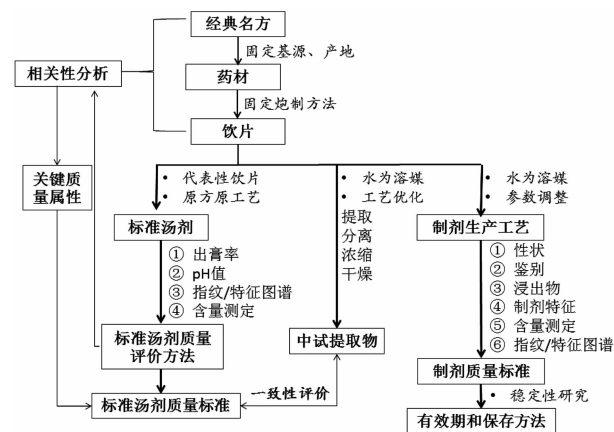


图 4 经典名方(汤剂)复方制剂工艺研究和质量控制方法流程
Fig. 4 Flow chart for production process and quality control methods of classical formula (decoction) preparations

工艺参数范围,合理确定关键质量属性量值的波动范围。

中药方剂成分复杂,是多种成分共同作用的结果。只有在不同成分之间的组成比例相同或者相近的情况下,其作用才会相近。如汉方制剂麻黄汤中间体,因为提取溶剂和提取时间的不同,中间体中成分含量不同,其出膏率和指标成分含量也没有很好的相关性^[34]。因此,对经典名方进行工艺参数摸索时,或者不同提取方式的比较时,采用多指标进行比较时,不仅要观察其量值,更要比较不同成分之间的组成比例。只有比例与经典名方物质基准一致才行^[35]。

在保证与经典名方物质基准一致的前提下,古代经典名方采用现代化的设备、经过参数优化后进行制备时,不同指标成分的转移率、出膏率均会提高。如已有对二冬汤的提取工艺优化结果显示,经过工艺优化后,所得中间体与标准汤剂的组成比例相同^[33],但是各个成分含量是标准汤剂的 1.5 倍,因此如何处理制剂的服用量是值得深入探讨的问题。《注册管理规定》对实施简化注册审批的经典名方制剂有 7 条规定,其中两条规定为制备方法与古代医籍记载基本一致,日用饮片量与古代医籍记载相当,这些规定均是以古籍记载制备方法为前提的。经典名方物质基准是中药复方制剂生产工艺优化和质量评价的参照物,也应该是日服用量计算的参照物。因此,对于现代工艺制备的制剂,其日服用量为,按照古代医籍记载的一日处方量的饮片,按照古代医籍记载的制备方法所制得的基准物质的量。因此,笔者认为,制剂的日服用量应该按照基准物质

的量进行规定。

与汤剂的制备工艺相比,去渣煮散的主要区别体现在饮片需要粉碎。在古代,采用小作坊,煮散体现了溶出快、煎煮时间短、节省饮片的优势。但是,采用现代设备进行工业化制备时,粉碎后的饮片常常会出现结块、固液难分离等难题,且饮片的粉碎也耗能。同时,高效的现代提取设备基本可以达到对饮片成分的高效提取。对于工业化大生产而言,煮散的优势没有体现出来,反而由于粒度小带来了许多麻烦。因此,一些企业提出是否可以采用饮片投料?笔者认为衡量是否可行的方法是用饮片生产获得的经典名方制剂的关键质量属性与经典名方物质基准的关键质量属性进行一致比较。这种一致性是相对一致性,由于饮片粉碎后有利于淀粉、多糖、脂类等大分子类成分的溶出,同时破壁后,一些不容易提取出的成分也被释放入提取液。因此,研究者不但要比较制饮片制备成的制剂和经典名方物质基准的关键质量属性的一致性,也要找出二者之间有差别的成分,研究差异成分对制剂疗效和安全性是否有影响。

对于古方记载需要保留药渣的煮散,经典名方物质基准中的成分包含了汤剂中的成分和药渣中的成分,相当于全成分入药。对于这部分煮散的研究,生产企业关心的问题在于药渣是否要保留?日本汉方药没有药渣入药的情况,因此,这个问题的解决可能需要大量的研究验证。理论分析,这个要分析复方药味所含的化学成分是否有水难提取的成分,其次看这些成分是否与古籍记载的该方的功能主治相关联。如果复方药味成分主要是水煎煮时易于提取出的成分,笔者认为可以采用去除药渣的工艺制备。如果药渣中含有水难煎煮出的成分,如挥发油等脂溶性成分,如果这些成分与复方的功能主治不相关,则可以仅仅关注水溶性成分;如果这些成分与复方的功能主治相关,则要设法优化工艺保留这些成分。不过,所有的这些都需要实验验证,比较与经典名方物质基准的一致性。

4.2 制剂质量评价原则 经典名方享受免临床、免药效的优惠政策,因此要保证其传统功效的发挥,产业发展追求精品传承经典,价值驱动市场的核心理念,标准制定方面也要体现其高品质的内涵。《申报资料要求(征求意见稿)》说明中指出原则上应在含量测定或指纹图谱等项目中体现处方各药味的信息,并确定相关检测项目合理的质量要求限度。其中,含量测定的波动范围一般不超过均值的

70% ~ 130%, 并根据具体品种的研究结果, 合理确定质量标准中相关质控项目质量要求的上下限。因此, 经典名方复方制剂的质量标准要高于现有的 6.1 类新药, 所建立的质量标准项目要体现处方各药味的信息, 且要规定质控项目的上下限。笔者认为, 为了有效控制经典名方制剂质量, 通常关键质量属性和检测指标方面要体现 3 个原则, 全药味鉴别, 保证检测指标能体现每个药味的药效相关成分; 重点药味计量, 保证贵重药味、君臣药味的准确投料; 佐使特征体现, 保证复方制剂的质量均一稳定。对于复方中的君臣药味、贵重药味, 要尽量做到定量控制。但是贵重药如人参, 在复方中用量比较少, 指标成分含量低, 无法达到准确定量。笔者认为可以进行定性鉴别, 尽量多体现其特征峰。

4.3 制剂质量评价方法和质量标准 《注册管理规定》第十五条规定, 经典名方制剂药品标准的制定, 应与经典名方物质基准作对比研究, 充分考虑在药材来源、饮片炮制、制剂生产及使用等各个环节影响质量的因素, 系统开展药材、饮片、中间体、经典名方物质基准”所对应实物及制剂的质量研究, 综合考虑其相关性, 并确定关键质量属性, 据此建立相应的质量评价指标和评价方法, 确定科学合理的药品标准。要做到上述要求, 笔者认为经典名方复方制剂质量分析和标准的研究过程, 要分三步走, 首先按照已有的质量评价方法和标准对药材、饮片进行检测, 确定合格原料; 其次, 以合格原料所得复方物质基准为对象, 进行全面组分分析, 以及药材、饮片、中间体、物质基准及制剂的质量相关性研究, 确定关键质量属性和检测指标, 建立整体质量控制方法; 最后, 根据确定的质控指标和分析方法, 对饮片、复方制剂进行分析, 从而确定制剂的质量标准, 及其为了达到该标准所需的饮片的质量标准。这也是整个经典名方复方制剂的开发过程的质量分析和标准制定过程。

《注册管理规定》第十五条规定, 加强专属性鉴别和多成分、整体质量控制。要采用定性鉴别、特征成分定量测定和总成分含量测定的等不同方法, 以达到表征每个药味的目的。其中薄层鉴别和特征图谱具有整体性和专属性的特征, 是鉴别复方药味信息的重要方法。色谱分析中, 通过优化色谱条件、采用不同分离原理的固定相、优化样品制备方法可以达到对复方中每个药味的多成分鉴别。经典名方含有的药味大多偏少, 首批公布目录中, 小于 5 味的占 37%, 6 ~ 10 味的占 50%。因此, 经典名方物质

基准要达到对每个药味的鉴别是可以实现, 有难度的在于目前没有公认的指标成分的药味, 如茯苓、山药、天花粉等。如何对这些没有明确指标成分的药味进行质量控制值得研究。

制剂《申报资料要求(征求意见稿)》要求复方制剂质量标准应在经典名方物质基准的基础上, 结合相关质量研究结果进行必要的完善, 增加与制剂质量相关的检测项目, 其质控水平应高于确定的经典名方物质基准的要求, 如含量限度范围应较经典名方物质基准小^[4]。表 4 总结了经典名方复方制剂与物质基准相同的常规的质量标准项目, 同时罗列了不同制剂质量相关的检测项目。这些检测项目的检测方法可以参照 2015 年版《中国药典》第四部。

表 4 经典名方复方制剂的质量标准检测项目

Table 4 Testing items for quality standard of famous classical formula

项目分类	检测项目
与物质基准相同的检测项	处方、制法、性状、鉴别、浸出物、含量测定、特征/指纹图谱
制剂检测(配方颗粒)	粒度、溶化性、装量差异、微生物限度
制剂检测(散剂)	粒度、外观均匀度、装量差异、微生物限度
制剂检测(膏剂)	装量、微生物限度

制剂的质量标准是衡量产品质量的一个重要标志。《注册管理规定》第十五条规定, 生产企业应当制定严格的内控药品标准, 根据关键质量属性明确生产全过程质量控制的措施、关键质控点及相关质量要求。企业内控标准不得低于药品注册标准。为了保证药品标准, 生产企业很有必要对药材/饮片和制剂建立企业内控质量标准, 制定质量允许的浮动范围, 从而保证制剂质量的有效、安全、稳定和均一。

[参考文献]

[1] 国家食品药品监督管理总局. 关于印发中药注册管理补充规定的通知[EB/OL]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0844/27432.html>, 2018-01-07/2018-09-17.

[2] 全国人民代表大会. 中华人民共和国中医药法[EB/OL]. http://www.npc.gov.cn/npc/xinwen/sywx/2016-12/25/content_2006116.html, 2016-12-25/2018-09-17.

[3] 国家药品监督管理局. 关于发布古代经典名方中药复方制剂简化注册审批管理的规定的公告[EB/OL]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2093/228247.html>, 2018-05-29.

- [4] 国家药品监督管理局. 公开征求古代经典名方中药复方制剂及其物质基准申报资料要求(征求意见稿)意见[EB/OL]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2101/335926.html>, 2019-03-22.
- [5] 周瑜. 日本汉方浸膏制剂的制造与品质管理[J]. 中国医药工业杂志, 2012, 43(6): 517-520.
- [6] 黄晓威. 日本厚生省86年提出涉及药政管理的六个研究课题[J]. 中成药研究, 1987, (5): 40.
- [7] 冯剑波. 当今的日本汉方制剂[J]. 中草药, 1989, 20(10): 42-44.
- [8] 杨平, 林丹, 宋菊, 等. 日本汉方制剂及其特点与中药新药研究的思考[J]. 中草药, 2018, 49(9): 1985-1989.
- [9] 国家药典委员会. 中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求(征求意见稿)[EB/OL]. <http://www.chp.org.cn/view/f808081559d1ea301565ac24962560da=XWJX>, 2016-08-05.
- [10] 陈士林, 刘安, 李琦, 等. 中药饮片标准汤剂研究策略[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(8): 1367-1375.
- [11] 陈士林, 刘安, 李琦, 等. 中药饮片标准汤剂. 第一卷[M]. 北京: 科学出版社, 2018.
- [12] 陈士林, 刘安, 朱广伟, 等. 中药饮片标准汤剂. 第二卷[M]. 北京: 科学出版社, 2019.
- [13] 日本医疗用复方浸膏制剂的生产管理、质量管理标准[J]. 中国药事, 1990, 4(S1): 46-48, 67.
- [14] 魏刚. 论中药现代研究中的药学规范化[J]. 中国中医药信息杂志, 1997, 4(1): 5-6.
- [15] 魏刚. 标准汤剂论[J]. 中国中医药信息杂志, 1998, 5(4): 6-8.
- [16] 国家食品药品监督管理总局. 中药经典名方复方制剂简化注册审批管理规定(征求意见稿). <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0778/178324.html>, 2017-09-22.
- [17] 张水寒, 梁雪娟, 刘浩, 等. 中药标准煎液科学问题的探讨[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(17): 3275-3281.
- [18] 杨洪军, 黄璐琦. 经典名方的研发——中医药传承发展的突破口之一[J]. 中国现代中药, 2018, 20(7): 775-779.
- [19] 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.
- [20] 代云桃, 李琦, 范自全, 等. 中药饮片标准汤剂的质量评价案例——金银花[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(5): 809-816.
- [21] 王智民, 刘菊妍, 刘晓谦, 等. 谈经典名方的化学、生产和质量控制研发和监管[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(10): 1819-1824.
- [22] 国家中医药管理局. 关于发布《古代经典名方目录(第一批)》的通知[EB/OL]. <http://kjs.satcm.gov.cn/zhengcewenjian/2018-04-16/7107.html>, 2018-04-13.
- [23] 刘艳, 章军, 杨林勇, 等. 经典名方物质基准研制策略及关键问题分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(24): .
- [24] 仝小林, 张家成, 穆兰澄, 等. 恢复煮散节省药材[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(5): 470-474.
- [25] 文谨, 刘起华, 仝小林. 中药煮散剂的研究探讨[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(7): 2522-2525.
- [26] 陈士林, 黄志海, 丘小惠, 等. 中药精准煮散饮片[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2016, 18(9): 1430-1440.
- [27] 邢丹, 贺莹, 郑虎占. 从《太平惠民和剂局方》论中药煮散技术规范[J]. 中国临床医生, 2012, 40(11): 73-75.
- [28] 文谨, 刘起华, 柯李晶, 等. 表征中药煮散的粉体特征参数及水煎液中的分散溶出行为研究[J]. 中草药, 2015, 46(23): 3489-3494.
- [29] 周灿平, 王伽伯, 肖小河, 等. 饮片粒度对大黄药材蒽醌及鞣质类成分煎出量的影响[J]. 中医杂志, 2009, 50(S1): 221-223.
- [30] 刘起华, 文谨, 章军, 等. 根及根茎类中药煮散与传统饮片有效成分煎出量对比研究[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(5): 591-595, 605.
- [31] 方静, 傅延龄. 汉代、唐代、宋代煮散剂比较[J]. 中医学报, 2013, 28(4): 523-525.
- [32] 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.
- [33] 张宏, 夏伟, 张磊, 等. 中药应以临床功效为导向进行质量标准研究[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(12): 3686-3688.
- [34] 山本武司. 医療用漢方エキス製剤の品質設計[EB/OL]. http://www.tsumura.co.jp/password/m_square/products/tqt/08.html.
- [35] 张国青, 盛华刚, 邵长森, 等. 基于标准汤剂参比的二冬汤颗粒提取工艺研究[J]. 山东中医药大学学报, 2019, 43(2): 188-192, 202.

[责任编辑 孙丛丛]