

· 专论与综述 ·

基于临床价值和传承创新的中药复方制剂设计

阳长明

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 中药复方是中医药文化的精髓, 是中医临床用药的主要形式, 是中药新药研究和申报的主要类别和方向, 中药复方制剂是中医药传承创新的重要载体, 但由于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研究方法、评价的局限, 如何科学开展中药复方制剂设计工作成了一个难以确切回答的问题。从药品基本属性和要求, 结合中药复方新药研发路径、研发规律、研发策略的讨论, 提出中药复方制剂设计应该基于临床价值和传承创新, 以制剂安全有效为基础、尊重传统用药经验、质量源于设计、整体质量评价、质量均一稳定等作为中药复方制剂设计的基本原则, 并对中药复方制剂设计中有关前处理、剂量、工艺、剂型、制剂处方设计以及设备选择与工业化生产等工作进行了讨论。

关键词: 中药复方制剂设计; 临床价值; 传承创新; 中医药; 质量源于设计

中图分类号: R283 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)17-3997-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.17.001

Design of Chinese materia medica compound preparation based on clinical value and inheritance and innovation

YANG Chang-ming

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

Abstract: Chinese materia medica (CMM) compound is the quintessence of traditional Chinese medicine culture, the main form in clinic of traditional Chinese medicine, the main categories and direction of research and registration of new CMM products, and an important carrier for traditional Chinese medicine inheritance and innovation. Due to the characteristics of complicated chemical constituents, weak research foundation, unclear effective components and multi-target effects, coupled with the limitations of research methods and evaluation of CMM compound preparation, how to scientifically carry out the design of CMM compound preparation has become a difficult question to answer. In this paper, from the basic attributes and requirements of drugs, combined with the discussion of research and development path, rule, strategy of new CMM compound preparation, it is proposed that the design of CMM compound preparation should be based on clinical value and inheritance and innovation, in the principle of the safety and effectivity of preparations, respecting traditional medicine experience, quality by design, whole quality evaluation, and quality uniformity and stability, etc. The pretreatment, dosage, process, dosage form, formulation design, equipment selection and industrial production in the CMM compound preparation design are also discussed.

Key words: design of Chinese materia medica compound preparation; clinical value; inheritance and innovation; traditional Chinese medicine; quality by design

中药复方是中医药文化的精髓, 是中医临床用药的主要形式, 是中药新药研究和申报的主要类别和方向^[1], 是中医药文化传承创新的重要载体。但由于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、多靶点作用的特点, 再加上对中药复方制剂工艺研究方法、评价的局限, 往往使中药复方制剂设计有无从下手、不得要领之感。笔者

从药品基本属性和要求, 结合中药复方新药研发路径、研发规律、研发策略的讨论, 探讨中药复方制剂设计相关问题, 以期抛砖引玉, 促进中药复方制剂设计的研讨, 促进中药复方制剂的传承创新和高质量发展。

1 中药复方制剂设计应基于临床价值和传承创新
中药复方制剂设计是对在临床使用安全有效的

收稿日期: 2019-08-10

作者简介: 阳长明, 男, 博士, 主任药师, 高级审评员, 主要从事药品技术审评工作。Tel: (010)85242875 E-mail: yangchm@cde.org.cn

方剂进行的成药化设计,是在尊重传统用药经验,根据临床用药需求、处方组成、药物性质等,结合现代技术与生产实际进行研究的基础上,设计安全有效、质量均一稳定的制剂。其目的是制成安全有效、方便患者使用的制剂,并通过以设计制成的制剂进行临床试验研究得到临床试验安全、有效的试验结果,取得药品上市许可,惠及患者。安全有效是药品的基本属性和本质要求,药品上市审评、药品政策制定及实施、患者需求与期望,都是基于药品所具有以“安全有效”为核心的临床价值。中药复方制剂设计应基于保持、发挥中药复方“安全有效”的临床价值。

中药复方制剂设计是对在临床使用安全有效的方剂进行的成药化设计,其研究对象是来源于真实世界研究(real world research, RWR)的方剂,应根据临床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^[1];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。

2 基于临床价值和传承创新的中药复方制剂设计的原则

基于临床价值和传承创新的中药复方制剂设计,从药品基本属性和要求,结合中药复方新药研发路径、研发规律、研发策略来说,应遵循以下原则。

2.1 以制剂安全有效为目的

中药复方制剂设计是对在临床使用安全有效的方剂进行的成药化设计,但不同的设计,如剂量、工艺等不同,可能导致其药物成分的差异,这可能是中药制剂有别于针对成分明确的化学药物制剂设计的最大不同点。安全有效是中药制剂设计的基本要求,中药制剂设计是在中药复方临床使用“安全有效”基础上的设计,如何保证方剂的“安全有效”性在各环节的传递乃至得以更好发挥,就需要研究继承原方安全有效的基础,以制成安全有效的制剂为方向和目的。这是中药复方制剂设计的“初心”,中药复方制剂的传承创新也是有赖于此。

2.2 尊重传统用药经验

传统用药经验是中药复方制剂创制之源,为中药复方制剂设计之道。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,其研究过程是源于临床-证于实验-回归临床的过程^[2],其研究一定程度上是一种验证性的研究,因此,中药复方制剂设计的相关工作应以体现临床应用价值为目标。换言之,中药复方制剂的研究设计应以临床疗效为中心,以基于临床疗效的药理研究来探讨中药复方作用机制,以临床和药理研究为基础的化学研究为手段,进而进行相应的制剂研究^[3-4],设计、制成安全有效的制剂。

基于中药复方制剂成分复杂、基础研究薄弱、有效成分不明确、多靶点作用的特点,再加上对中药复方制剂工艺研究方法、评价的局限,往往使工艺研究束手无策。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^[5]。例如,诺贝尔奖获得者屠呦呦成功提取出青蒿素就是遵从《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。”通过“绞取汁”这一用法的考量与比较,最终取得了很好的结果。

2.3 基于质量源于设计

中药制剂的设计过程是对中药制剂质量设计、质量赋予、质量完善的过程。为了满足中药制剂质量控制的要求,基于赋予与影响中药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、贮藏、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制剂质量控制研究,对赋予与影响中药制剂质量的影响因素进行设计与控制,是适合中药制剂质量控制的一种模式^[1,5]。

传统的中药复方制剂体现着“质量源于设计”的理念和执着的“工匠精神”。从中医临床医师对患者的辨证施治到遣方用药(君、臣、佐、使)的布局,从“取其地,采其时”的药材选择到加工炮制、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安全有效^[5]。

“质量源于设计”实际上是指药品研发设计中对药品质量的设计赋予^[6],其理念就是重视设计的科学性,发挥研究的主动性,研究建立全面、系统的质量研究与风险控制网络,使药品质量得到较好地控制。对中药复方制剂的质量控制,就是在产品的立项研究、剂型选择、设计研究中,在从药材到生产、流通、使用的全过程中,在质量控制项目的设

立中,均要从保证产品的“安全有效”方面开展质量研究工作^[7],使中药复方制剂的质量赋予做到:从基础研究入手,使其质量赋予能有的放矢;从源头入手,严格控制药材、原辅料质量;从生产过程入手,严格控制每一个生产环节;从稳定性角度,保证产品质量的稳定和使用安全有效;并需重视研究的关联性与系统性,从质量控制的角度研究和分析工艺、制剂处方、稳定性、非临床安全性、临床研究等各个环节,将工艺研究、处方研究、稳定性研究、非临床安全性研究、临床研究等各项研究成果反映在产品设计及产品质量控制中。理论上,对于中药复方制剂这种影响因素多、生产过程长,而且其质量赋予存在未知或不明确因素的产品,只有在产品设计中考虑并确定了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,才能形成对中药复方制剂质量控制的基础^[5]。

2.4 整体质量评价

中药复方制剂设计应体现中药复方制剂的整体质量特征。应建立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及其与安全有效性的内在联系。

中药复方设计不能仅限于 1 个或几个成分的研究,需要从人用经验的传承角度遵从原临床有效的工艺,审视、比较、确定工艺^[1]。研究和思考临床发挥作用的有效物质,不能仅考虑如何更好地保证某个或几个相关药效成分的传递,在作用物质基础不清楚的情况下,更应考虑如何保证整个方剂(产品)的有效性和安全性的传递。同样地,中药复方制剂设计中也应避免为制备某种剂型或适应某条生产线、某个生产设备,以及追求创新或减少服用量而盲目强调化学成分的富集等情形的发生。如果设计的工艺与临床应用工艺相比有较大改变,有必要进行更深入地研究,以确保新制剂临床的有效性和安全性。

选择的指标应该是全面、科学、客观,并尽可能是可量化的,能够客观反映相关工艺过程的变化(灵敏、特异性的),能够反映药物质量的整体性、一致性和药效物质的传递规律,保证工艺过程可控。应结合复方中药的特点,从临床应用情况、组方配伍、所含化学成分、药理药效等方面选择能够对其安全、有效、可控做出合理判断的评价指标。应建立中间产物和工艺动态过程控制评价指标及判断标准^[8]。

2.5 质量均一稳定

“安全有效”是药品的基本属性和本质要求;“均一、稳定”是现代药品质量的基本要求,因此,“安全有效”和“均一、稳定”是中药复方制剂研究设计的核心。

中药复方制剂质量受中药材质量及提取、分离、制剂生产过程的影响很大,需要通过对原料及生产过程诸多环节进行控制,以保证其最终产品质量的均一、稳定。由于受到目前技术、实验条件和方法的限制,难以明确中药复方中的有效成分,更难以阐释各成分的作用关系,目前所确定的有效成分可能具有片面性,如果没有药材质量、工艺过程等的控制,就不能保证中药制剂的质量均一、稳定,不能发挥中药制剂应有的临床安全有效性。因此,对于疗效确切的中药复方,即“多成分制剂”,通过化学成分的研究揭示其物质基础有较大的难度,很大程度上需通过药材及生产过程的控制来保证中药复方制剂质量的均一、稳定,以此控制中药复方制剂质量。因此,中药制剂质量设计有必要从“均一、稳定”角度开展相关的工作^[5]。

诚然,制成中药制剂的原料中药材和由中药材制成的中药饮片,质量影响因素众多,其质量具有一定程度的不可控性,而且由于目标成分的不确定性,也使中药制剂生产过程中质量控制具有较大的难度和更高的要求,使得中药复方制剂质量“均一、稳定”的要求具有更加重要的意义。

“过程决定质量、细节决定质量”不仅是中药制剂质量控制过程的一些相关要求,更应是中药制剂设计的要求,是中药制剂研发、生产乃至上市后研究整个过程中各个环节、过程的要求。要在产品的立项研究过程中、在从药材到生产、流通、使用的设计研究中,更要在上市后的继续研究、生产质量控制中,树立质量“均一稳定”的目标,发挥“工匠精神”,不断提高完善^[1]。

3 中药复方制剂设计需注意的问题

凡是与中药复方成药化设计有关的工作及其质量控制都是中药复方制剂设计的内容,包括药材(饮片)来源与质量,生产工艺过程与控制,包装、贮藏、流通与使用等,还包括方剂剂量到制剂剂量的确定等。中药复方制剂质量控制工作是中药复方制剂设计考虑与关注的主要方面,其研究内容主要包括^[5]:明确处方中各味药材基原、产地、采收及加工炮制方法,为药材的提取纯化等处理及制定药

材、提取物的质量标准提供依据。提取纯化等工艺路线设计、工艺过程质量控制研究,包括工艺路线的选择依据、评价指标与测定方法的研究、工艺参数的优化以及提取物等中间体质量标准的制定。

制剂成型工艺的质量控制研究,包括剂型选择研究,用于制剂成型的中间体理化性质研究、制剂处方设计及辅料选择,以及成型工艺选择及参数优化研究等。制剂的理化性质、质量控制项目、方法等研究及质量标准的制定。制剂稳定性研究及包装材料的选择等研究。稳定性研究包括影响因素实验研究、加速实验研究及长期稳定性研究等内容。包装材料的研究主要指药物与直接接触的包装材料(或容器)的相容性研究等。

本文主要探讨药材(饮片)前处理、剂量设计、工艺设计、剂型设计、处方前研究与处方设计、设备选择与工业化生产等研究内容。

3.1 药材(饮片)前处理

药材品种繁多,来源复杂,即使同一品种由于产地、生态环境、栽培技术、加工方法等不同,其质量也存在差异。为了保证制剂质量,应对药材进行鉴定和检验。在完成药材的鉴定与检验之后,应根据处方对药材的要求以及药材质地、特性的不同和提取方法的需要,对药材进行必要的炮制加工^[9]。药材(饮片)前处理是中药复方制剂设计的重要工作,一方面,前处理方法及要求是临床方剂安全有效的重要基础;另一方面,也是保证制剂质量均一稳定的基础。

要做好前处理工作,需要了解方剂各药味要求、适应症特点、理法方药要义,需要与临床医师有良好的交流沟通;了解各药材基原等情况,以及饮片前处理方法、技术参数及要求,设计制定或遵循相应的药材、饮片要求和标准。对于临床上存在多来源的药材应甄别基原、固定品种。药材质量随产地不同而有较大变化时,应固定产地;药材质量随采收期不同而明显变化时,应注意采收期。要了解各药味临床常见饮片应付情况及其炮制要求。药材或饮片的基原、品种、规格等一般不宜随意改变或替代。

3.2 剂量设计^[10]

剂量是决定药物临床有效和安全的重要因素,药物制剂设计必然要考虑剂量设计问题。中成药大多是中医临床处方用药形式(主要是汤剂)的进一步发展,成药化后便于使用、携带和储存。理论上,中成药的剂量与原临床处方剂量存在必然的联系,

为保持中成药的疗效,宜基本一致;如不一致,应有充分的研究依据。但目前存在汤剂制备成中成药后日服饮片量明显减少、中成药临床疗效不及相应的汤剂等问题^[11-14],究其原因,由临床方剂向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。

中药复方制剂剂量设计的重要性与复杂性与药物性质、适应症以及剂型和制备工艺等均相关。剂量设计与疗效发挥密切相关,有必要充分重视剂量设计研究,以“质量源于设计”的思路和理念研究探讨中复方药制剂剂量,基于临床有效方剂的药味组成和剂量情况,围绕有效安全进行设计,研制高质量中成药,从而体现乃至更好地发挥原有方剂的疗效。尤其应注意避免单纯因为载药量和制剂工艺的原因而降低原临床汤剂用药剂量。

3.3 工艺设计

工艺设计特别是提取纯化工艺设计,关系到从方剂中获得什么药用物质的问题。由于现代科学对中药复方的认识还处于“管窥”或“盲人摸象”的阶段,既难以明确中药复方的物质基础、作用机制,也没有公认合理可行的适合中药工艺的评价方法和手段,往往使人有无从着力、束手无策之感。而要研究解决这些问题,弄清楚相关物质成分、药效及作用机制、毒理等问题,阐明其研究、设计的科学合理性,理清评价的逻辑关系,可能需要经历艰难、漫长的过程。

虽然通过对中药复方的化学基础研究、不同工艺的比较研究,可以为工艺合理性提供更多的科学依据,但这些研究结果不足以确定中药复方提取、纯化、制剂工艺。有些研究者习惯于借鉴如正交试验等科学实验方法来研究、设计中药制剂工艺,所开展的这些研究既不能科学说明其所依靠的评价指标是否合理,能否借此确定工艺,也忽略了采用这些实验设计方法所需注意和满足了相关的条件和要求,更忽略了小试、中试和大生产的设备、条件、规模等的差异,没有考虑如何开展桥接工艺研究,将小试、中试研究结果用之于大生产。其实际意义只是确定了几个工艺参数。之所以产生上述问题,是因为急于想从科学的角度阐明设计的合理性而忽略了中药的特点,甚至忽略了科学的实质要求,选择性地忽略了中药制剂设计应该以安全有效为基本遵循、尊重临床人用经验以及整体质量控制这些中

药复方制剂设计的基本原则和要求。当然,从研究的角度,支持工艺路线合理性的证据越多,后期临床试验失败的风险越小,从多角度充分证明工艺路线的合理性,有助于提高新药研发的成功率,是有益的,但安全有效的临床疗效应该处于非常重要的位置,对于没有安全有效证据论证的设计,应注意可能因此而引发的研发风险。

基于此,中药复方新药的工艺设计需要根据中药复方的特点,从中药复方研发路径、研发规律的实际出发来审视、评价和设计,需要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^[1]。

另外,在工艺设计研究中,研究者往往容易忽略或不注重的是中药制剂成型工艺的研究,以及对质量均一稳定性的研究与工艺验证研究,这也是需要加以注意的。

3.4 剂型设计

在中医临床有效方剂成药化设计过程中,需要选择制成适宜的剂型。剂型不同可能导致药物作用效果的不同,从而关系到药物的临床疗效及不良反应。中药制剂剂型选择应根据药味组成并借鉴用药经验,以满足临床医疗需要为宗旨,在对药物理化性质、生物学特性、剂型特点等方面综合分析的基础上进行^[15]。

剂型选择应根据药物的性质选择适宜的剂型,并考虑不同剂型可能适用于不同的临床病症需要,以及用药对象的顺应性等情况。就剂型来说,每一种剂型均有存在的价值,只要选择得当,只要适合,能充分发挥药效,患者乐于接受,便是这个药物的合适剂型^[16]。

中药复方制剂剂型选择的一个很重要的因素就是制剂的载药量问题,因此,方剂中各药味饮片量或中药处方剂量、供制剂成型的中间产物(通常是提取物)的量就成为了限制剂型选择的关键因素。特别是中药剂量与剂型关系密切,对于中药复方制

剂来说,通常不同剂型意味着不同的制备工艺,载药量、剂量和用法用量也存在差异。由于中药发挥临床疗效成分的复杂性和未知性,制备工艺的取向直接导致药效物质基础的重大差异,不同剂型有时是导致物质成分不同,而不仅是剂型的区别^[17]。以水提工艺为例,由于水提工艺所得浸膏量较多,而中医临床处方剂量较大,转化成中成药时剂量的问题会更为突出。在成药转化研究中,为制成预想中的剂型,采取简单的处方减量,或一味降低浸膏得率等方式,无疑对于中成药的疗效会产生较大影响。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发挥。如果通过减少剂量或提取纯化减少服用量制成现代剂型,则需要更为充分的前期研究和药效对比,以避免不能体现、发挥原有方剂的疗效,甚至导致后期无法通过临床试验的有效性验证。

3.5 制剂处方设计^[15]

制剂处方设计是根据制剂原料性质、剂型特点、临床用药要求等,筛选适宜的辅料,确定制剂处方的过程。制剂处方设计是制剂设计的重要内容,包括处方前研究与处方设计,是在认识药物的基本性质、剂型特点以及制剂要求的基础上进行相关研究。中药复方制剂处方设计是其设计中容易忽略的方面,其原因主要是缺乏成熟可借鉴的方法,近年来不少学者做了很多探索性研究,有助于提高中药制剂处方设计水平。

3.5.1 制剂处方前研究 制剂处方前研究是制剂成型研究的基础,其目的是保证药物的稳定、有效,并使制剂处方和制剂工艺适应工业化生产的要求。一般在制剂处方确定之前,应针对不同药物剂型的特点及其制剂要求,进行制剂处方前研究。

制剂原料的性质对制剂工艺、辅料、设备的选择有较大的影响,在很大程度上决定了制剂成型的难易。在中药制剂处方前研究中,应了解制剂原料的性质。例如,用于制备固体制剂的原料,应主要了解其溶解性、吸湿性、流动性、稳定性、可压性、堆密度等;用于制备口服液体制剂的原料,应主要了解其溶解性、酸碱性、稳定性以及嗅、味等。

3.5.2 辅料的选择 辅料除具有赋予制剂成型的作用外,还可能改变药物的理化性质,调控药物在体内的释过程,影响甚至改变药物的临床疗效、安全性和稳定性等。新辅料的应用,为改进和提高制剂质量,开发新剂型、新制剂提供了基础。在制剂成型工艺的

研究中,应重视辅料的选择和新辅料的应用。

辅料选择一般应考虑以下原则:满足制剂成型、稳定、作用特点的要求,不与药物发生不良相互作用,避免影响药品的检测。考虑到中药制剂的特点,减少服用量,提高用药对象的顺应性,应注意辅料的用量,制剂处方应能在尽可能少的辅料用量下获得良好的制剂成型性。

3.5.3 制剂处方筛选研究 制剂处方筛选研究可根据药物、辅料的性质,结合剂型特点,采用科学、合理的实验方法和评价指标进行。制剂处方筛选研究应考虑以下因素:临床用药的要求、制剂原辅料性质、剂型特点等。通过处方筛选研究,初步确定制剂处方组成,明确所用辅料的种类、型号、规格、用量等。

3.6 设备选择与工业化生产

中药制剂生产所涉及的提取纯化、制剂成型等均需一定的制剂技术和设备条件下才能实现,中药制剂设计要适应现代工业化生产的发展和要求。良好的生产工艺设计必须考虑生产设备的适用性。生产设备的选用以适应生产工艺的需要、符合生产工艺的要求为原则。

在制剂研究过程中,特定的制剂技术和设备往往可能对成型工艺,以及所使用辅料的种类、用量产生很大影响。应重点考察设备类型、工艺参数对制剂关键质量属性的影响,可采用多样化的数学建模方法开展工艺参数与关键质量属性评价指标之间的相关性研究,建立关键工艺参数、制剂中间体关键评价指标的设计空间,并探索相应的过程控制技术,以减少批间质量差异,保证药品的安全、有效,及其质量的稳定。先进的制剂技术以及相应的制剂设备,是提高制剂水平和产品质量的重要方面,应予以关注^[15]。以往研究设计的生产条件不能在规模化工业设备条件下实现的情况应引起注意。

4 结语

基于临床价值和传承创新的中药复方制剂设计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,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,从如何实现安全有效、传承创新的要求,从研发策略角度提出的一种设计理念和思路或

者说是基于目前研究现状提出的一种策略。其基本原则是以制剂安全有效为方向和目的,尊重传统用药经验,基于质量源于设计理念,体现整体质量评价要求,保证制剂质量均一稳定。这些原则应体现在中药复方设计的各项研究、设计中,包括药材(饮片)前处理、剂量设计、工艺设计、剂型设计、制剂处方设计、设备选择与工业化生产等各个方面。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 阳长明, 石仁兵. 试论中药复方研究的思路和方法 [A] // 2008 年中华中医药学会第九届制剂学术研讨会论文汇编 [C]. 长春: 中华中医药学会制剂分会, 2008.
- [4] 黄成钢. 中药研究的必然趋势—中药复方系统研究 [J]. 中国药学杂志, 2000, 35(7): 433-434.
- [5] 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.
- [6] 侯世祥. 现代中药制剂设计理论与实践 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- [7] 阳长明, 马秀璟, 张永文, 等. 试谈中药注射剂质量研究与风险控制 [J]. 中国执业药师, 2009, 6(2): 33-35.
- [8] 中药、天然药物提取纯化工艺研究技术指导原则 [S]. 2006.
- [9] 中药、天然药物原料前处理技术指导原则. 药物研究技术指导原则 (2005 年) [S]. 2006.
- [10] 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.
- [11] 孙磊, 管燕. 影响医院自制中成药疗效因素之探讨 [J]. 中国现代中药, 2003, 5(6): 20.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 中药、天然药物制剂研究技术指导原则. 药物研究技术指导原则 (2005 年) [S]. 2006.
- [16] 侯世祥. 中国中药制剂继续前进之刍议 [J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(9): 1199.
- [17] 王建农, 张广德, 余仁欢, 等. 从同方汤散临床疗效差异思考传统中药剂型的深刻内涵 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(4): 185-187.