

· 药事管理 ·

基于中药特点探讨中药蜜丸增加规格的药学研究

郑天骄, 韩炜*

(国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022)

[摘要] 在中药补充申请中,丸剂增加规格的品种占有一定比例,其中蜜丸增加水蜜丸、水丸规格是较为常见的情形。由于中药成分复杂,且蜂蜜作为特殊辅料可能与制剂的安全性、有效性具有相关性,因此应结合品种特点,从多个角度、多个方面考虑变更的必要性,并通过研究证明变更的科学性和合理性。笔者通过对蜜丸增加水蜜丸、水丸规格补充申请审评情况的思考,探讨了此类变更药学研究需要关注的重点内容,并提出以下建议:①建议结合临床用药需求、获益-风险比等情况考虑变更的必要性;②重视增加规格关联工艺、辅料的变更研究,评估变更对药品安全性、有效性的影响;③加强质量研究和稳定性研究,选择合适的直接接触药品的包装材料,保证变更后药品质量稳定可控;④合理表述规格、装量规格。

[关键词] 中药; 蜜丸; 规格; 工艺变更; 安全性; 水丸

[中图分类号] R22;R28;R943;R932 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)01-0209-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220948

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220914.1809.003.html>

[网络出版日期] 2022-09-15 11:17

Discussion on Pharmaceutical Research of Additional Specifications of Traditional Chinese Medicine Honey Pills Based on Characteristics of Traditional Chinese Medicine

ZHENG Tianjiao, HAN Wei*

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

[Abstract] Among the supplementary applications for Chinese medicines, additional specifications of pills occupy a certain proportion. It is common situation that addition of water honey pills and water pills on the basis of honey pills. Due to the ingredients of Chinese medicine are complex, and honey may be related to the safety and effectiveness of the preparation as a special excipient. Therefore, the necessity of the change should be considered from multiple perspectives and aspects in combination with the characteristics of the pills, and the scientific and reasonable nature of the change should be proved through research. By thinking deeply of the review of the application for adding water honey pill and water pill specification supplement to honey pill, the author discusses the key contents that need to be paid attention to in pharmaceutical research of such changes, and puts forward the following suggestions: ① The necessity of change should be considered in combination with clinical drug demand and benefit-risk ratio. ② Attach importance to the research on the change of process and excipient, and evaluate the impact of changes on drug safety and effectiveness. ③ Strengthen quality and stability research, and select appropriate packaging materials to ensure stable and controllable sample quality after change. ④ Reasonably expression of specifications and loading specifications.

[Keywords] Chinese medicine; honey pills; specifications; change of process; safety; water pills

[收稿日期] 2022-08-04

[第一作者] 郑天骄, 硕士, 助理研究员, 从事药品技术审评工作, Tel: 010-85242918, E-mail: zhengtj@cde.org.cn

[通信作者] * 韩炜, 博士, 主任药师, 从事药品技术审评工作, Tel: 010-85242911, E-mail: hanw@cde.org.cn

《药品注册管理办法》(国家市场监督管理总局令第27号)于2020年7月1日起实施,将药品上市后变更划分为审批类、备案类、报告类,规定药品生产过程中的重大变更应当以补充申请方式申报^[1]。《已上市中药药学变更研究技术指导原则(试行)》和《已上市中药变更事项及申报资料要求》进一步细化了各类变更的具体情形,并明确引起药用物质基础或药物吸收、利用明显改变的情形按照改良型新药进行研究,不再属于已上市变更管理的范畴^[2-3]。在中药补充申请中,丸剂增加规格的品种占有一定比例,其中蜜丸增加水蜜丸、水丸规格是常见的情形,申请变更的理由可能涉及多个方面,如提高患者用药顺应性、降低微生物污染风险、便于储藏和携带等。此类变更的药学研究主要涉及关联的工艺(制丸、干燥等)、辅料[种类和(或)用量]等方面,但由于中药成分复杂,不同品种处方、工艺等方面可能具有特殊性,变更研究中往往存在工艺研究不充分、规格及装量规格确定合理性不足、缺乏辅料变更对药品安全性和有效性影响的相关研究、质量控制水平不足以评价变更前后药品质量差异等问题,因此需要具体问题具体分析,综合评估变更的必要性、科学性和合理性,根据品种特点开展针对性研究。笔者基于蜜丸增加水蜜丸、水丸规格变更的特点和内涵,从审评角度提出了变更的一般考虑,并明确了需要重点关注的药学研究内容,以期对相关药物研发提供参考。

1 蜜丸增加规格的一般考虑

已上市药品的变更需求一般是基于对药品认识的不断积累和更新而提出,需通过研究说明变更的必要性、科学性、合理性,蜜丸增加水蜜丸、水丸规格作为已上市变更的一种情形也应如此,需结合品种特点、患者用药情况等,从多个维度思考是否需要变更,以及如何开展变更研究。

1.1 丸剂增加规格的内涵 丸剂作为一种中药传统剂型,其增加规格是变更药品规格中的一种特殊情形。历代医家用药过程中逐渐产生了蜜丸、水蜜丸、水丸等不同类型的丸剂^[4],在划分丸剂分类时通常将不同类型的丸剂视为不同的规格而非不同剂型。因此,同一丸剂品种可能存在不同的丸剂规格,以2020年版《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)为例,同时收载蜜丸、水蜜丸、水丸规格的丸剂品种一般将不同的丸剂规格在质量标准【规格】项下统一说明。

1.2 满足临床用药需求 “以患者为中心”一直以

来都是中药研发的出发点和落脚点,包括满足未被满足的临床需求、提高患者用药顺应性等多个层面,因此蜜丸增加规格同样应该考虑是否有利于满足患者用药需求。大蜜丸在使用过程中一般可嚼服或掰成小块吞服,但对于部分患者来说大蜜丸口感不好、服用不便;另外,有些大蜜丸因处方中含有刺激性气味的药味导致患者不愿服用。因此,对于影响患者用药顺应性的已上市蜜丸,增加水蜜丸或水丸规格一方面方便患者服用,另一方面通过对水蜜丸、水丸进行包衣,可以实现对不良气味的掩盖,从而提高患者用药顺应性,体现了增加规格的必要性。因此,不仅仅是新药研发,变更研究同样应贯彻“以人为本”的理念,把保障患者的利益作为评估变更必要性、科学性、合理性的一方面内容。

1.3 评估获益-风险比 蜜丸增加水蜜丸、水丸规格不仅仅是规格的改变,往往还涉及工艺、辅料、包装材料等一系列变更,这也体现了中药变更的复杂性。因此,全面评估变更对药品安全性、有效性及质量可控性的影响对于支持变更的必要性、科学性、合理性至关重要,应确保变更不引起药用物质基础和吸收利用的明显改变,不会对药品产生不利影响。蜜丸作为中药传统剂型,在制备工艺、辅料种类及用量等方面具有其自身特点。蜂蜜作为一种具有药材标准的特殊辅料,在蜜丸变更规格时,应该充分考虑蜂蜜功能主治与制剂功能主治及安全性的相关性,对于蜂蜜用量改变可能影响药品安全性、有效性的,一般应进行全面评价,基于风险,评估变更的合理性。药品上市许可持有人作为药品的第一责任人,在提出变更、进行变更研究时应充分评估变更的获益-风险比,降低变更可能带来的风险。

1.4 综合考量增加规格的必要性和合理性 蜜丸增加水蜜丸、水丸规格,如果新增规格已有同品种上市,可以在一定程度上为变更的合理性提供参考,但由于中药的复杂性应具体问题具体分析,部分品种可能因历史原因同时存在多个规格,但不同规格的合理性还需结合具体品种特点及现阶段评价原则进一步评估判断。鉴于中药变更的多样性,蜜丸变更规格的必要性和合理性还需要从变更对药品安全、有效、质量可控的影响方面进行综合考量。另外,随着时代的进步和科技的发展,新技术、新设备、新方法不断涌现,为提高生产效率、优化药品质量控制水平提供了新的途径^[5-12]。在进行变更研究时应把保证变更前后药品质量一致作为衡量

是否采用新技术、新设备的评价标准,并考虑新技术、新设备与拟变更药品的匹配性。

2 蜜丸增加水蜜丸、水丸规格应关注的药学研究内容

蜜丸增加水蜜丸、水丸规格由于制丸工艺不同、丸重大小存在差异等原因,通常可能涉及工艺、辅料、规格表述、直接接触药品的包装材料或容器的改变。因此,在进行变更研究时应关注增加规格引起的关联变更,评估变更对药品安全性、有效性、质量可控性的影响,有针对性地开展变更研究。

2.1 关注工艺变更的合理性

2.1.1 制丸工艺 《已上市中药药学变更研究技术指导原则(试行)》^[2]规定,变更丸剂(蜡丸、糊丸等除外)制丸方法,对药物的崩解、溶散或溶出基本不产生影响的属于微小变更。蜜丸增加水蜜丸、水丸规格往往会涉及到制丸方法的改变,比如较为常用的泛制法和塑制法。泛制法多用于水丸、水蜜丸的制备,其工艺过程主要包括起模、成型、盖面、干燥、选丸。蜜丸通常使用塑制法制备,一般包括合坨、制丸条、切丸、干燥、选丸等步骤。由于2种制丸方法存在差异,且已有研究表明塑制法中软材、丸条、粉末粒径等物料因素会影响丸剂的质量^[13],因此研究时应针对工艺特点对关键工艺步骤和关键工艺参数等进行研究,如药粉粒度、药粉与炼蜜比例、干燥工艺、丸粒大小,考察可能影响丸剂成型、溶散时限的因素。

2.1.2 干燥工艺 除制丸方法外,蜜丸增加水蜜丸、水丸规格可能还会涉及干燥工艺的改变。蜜丸较少进行干燥处理,但新增水蜜丸、水丸规格由于辅料由炼蜜变更为炼蜜和水或仅为水,因此需要增加干燥步骤去除丸剂中的水分。不同的干燥设备及工艺具有不同的特点,设备的适应性与丸剂的品质密切相关,且干燥机制的研究对于干燥方法的选择至关重要^[14]。在开展变更研究时需结合处方药味组成、所含成分类型、丸剂类型、丸重等因素综合考虑拟变更干燥工艺的合理性,同时应关注干燥均匀性对丸剂质量的影响,合理选择干燥方法及干燥设备,并明确相应的关键工艺参数。应采用关键质量控制指标对干燥工艺进行考察,如性状、水分、指标成分含量、微生物限度、溶散时限等,尤其要关注干燥工艺对挥发性成分、药效成分、毒性成分等的影响,必要时可采用指纹图谱或特征图谱对比变更前后的质量差异。从节能、环保的角度考虑,建议纳入干燥效率、干燥时间、能耗情况等指标用于

评估变更的合理性。

2.1.3 打光、包衣工艺 对于可能增加打光、包衣工艺的,需说明变更的必要性和合理性,并研究明确相应的关键工艺参数。以增加包衣工艺为例,有的蜜丸处方中含具有刺激性气味的药味,导致患者不愿服用,增加水蜜丸或水丸规格通过对丸剂进行包衣处理,从而掩盖不良气味;另外,也存在通过增加包衣工艺提高丸剂稳定性、避免吸潮的情况。因此,研究过程中需对包衣工艺的关键工艺参数、包衣增重等进行考察,确定相应的工艺操作。

2.1.4 工艺放大验证 蜜丸增加水蜜丸、水丸规格可能涉及的工艺变更较多,因此,通过系统研究确定拟变更的工艺后,需进行生产验证,确保变更后的工艺稳定可行。建议在生产过程中建立全过程质量控制体系,保证药品质量稳定均一。

2.2 重视辅料变更对制剂安全性、有效性和质量可控性的影响

2.2.1 加强辅料研究,确定制剂处方 2020年版《中国药典》对蜜丸、水蜜丸、水丸进行了划分^[15],不同规格丸剂所含辅料的差别主要在于黏合剂种类和(或)用量不同,且炼蜜所占比例逐渐降低。以2020年版《中国药典》(一部)收录的六味地黄丸为例,药典标准中收录了六味地黄丸蜜丸(大蜜丸、小蜜丸)、水蜜丸、水丸,蜜丸仅以炼蜜为黏合剂,水蜜丸以炼蜜和水为黏合剂,水丸以乙醇为黏合剂,按照标准规定炼蜜用量范围的平均数计算,蜜丸、水蜜丸、水丸相同处方药量加入炼蜜量分别为475、212.5、0 g,炼蜜在成品中占比分别为48.7%、29.8%、0%^[16]。在蜜丸增加水蜜丸、水丸规格的变更研究过程中,建议通过对丸剂成型性、成品率、性状等的考察合理确定制剂处方^[17-18]。另外,制备丸剂所用炼蜜的属性与丸剂的品质息息相关,炼蜜的炼制工艺、炼制程度(嫩蜜、中蜜、老蜜)、蜂蜜来源都可能对丸剂质量产生影响^[19-20]。因此,需要考虑不同规格丸剂所用炼蜜属性的差异,关注炼蜜的含水量、密度、黏度等参数对丸剂成型的影响,制定相应蜂蜜炼制的标准操作规程和质量标准,确保制剂质量稳定均一。

除黏合剂外,对于为增加丸剂表面平整度而增加打光步骤的,还涉及变更打光用辅料。常用的打光辅料包括虫白蜡、乙醇、香油等,虽然用量较少,但也应根据丸剂类型、处方特点合理选择。对于增加包衣工艺的,应明确包衣液配方及配制方法、包衣液用量等,确保变更后辅料对药品的安全性、

有效性及质量可控性不会产生不利影响。如新增辅料种类,应提供新增辅料的相关资料,包括但不限于辅料供应商资质证明性文件、检验报告、授权使用书,并应关注所选辅料需符合关联审评相关规定。

2.2.2 重视蜂蜜作为特殊辅料对丸剂安全性、有效性的影响 蜂蜜是制备丸剂的一种常用辅料,也是一种有药材标准的传统中药^[16],属于特殊辅料。《已上市中药药学变更研究技术指导原则(试行)》^[2]规定,对于具有药材标准的特殊辅料,如其功能主治与药品功能主治或安全性相关,则应进行安全性、有效性全面评价。如所申请变更规格的大蜜丸功能主治为润肠通便,而增加的水丸规格加入的炼蜜量大大减少,考虑到蜂蜜可用于肠燥便秘,其功能主治与制剂功能主治具有相关性,这种情形下,一般应通过研究证明变更不会引起药效的明显改变。已上市中药的变更应以不增加患者用药的安全性风险为基础。中医传统认为,蜂蜜能解乌头毒。对于处方中有来自乌头属药味的,如增加丸剂规格而改变蜂蜜用量,应考虑蜂蜜剂量与制剂安全性的关

系,通过研究证明蜂蜜用量的改变对丸剂安全性不会产生明显影响。此外,研究时还应关注现代药理学中关于蜂蜜与药味配伍解毒的研究进展,为变更研究提供参考。

2.3 制定规范的规格表述,确定合理的装量规格和包装材料 《中成药规格表述技术指导原则》^[21]中规定了不同丸剂规格表述的情形,要求同时明确丸重和相当的饮片量,具体见表1。该指导原则中提出了中成药规格表述应“与用法用量、装量规格相协调”的原则。因此,变更时在关注规格表述合理性的同时也应保证其与装量规格、用法用量的协调性。例如,某大蜜丸申请增加水蜜丸规格,水蜜丸用法用量为“一次20~40丸,一日2次”,规格为“每10丸重2g(每1g相当于饮片**g)”,装量规格为“每袋装8g”或“每瓶装320g”,新增水蜜丸规格按丸数服用,而装量规格以质量表示,二者单位不统一,且与规格表述不协调,导致患者用药时需要经过单位换算来计算服用量,影响患者用药的顺应性。因此,在确定规格表述、装量规格时应关注是否有利于方便患者使用。

表1 蜜丸、水蜜丸、水丸规格表述示例

Table 1 Statements for specification of honey pills, water honey pills and water pills

剂型	规格	装量规格	用量
大蜜丸	每丸重**g(相当于饮片**g)	每盒装**丸	一次**丸
小蜜丸、水蜜丸、水丸	每**丸重**g(每1g相当于饮片**g)	每瓶装**g	一次**g
	每**丸重**g(相当于饮片**g)	每盒装**丸	一次**丸

对于新增的水蜜丸或水丸规格,选择以口服药用聚酯瓶或药用复合膜作为内包材的情况较为常见。同一品种可能存在单剂量包装和多剂量包装不同的包装形式,有的最小包装的装量为一次服用的剂量,也存在为日服剂量、多日服用剂量的情况。以某大蜜丸增加水蜜丸规格为例,新增水蜜丸用法用量为“一次6g,一日2次”,装量规格可能为“每瓶(袋)装6g”“每瓶(袋)装12g”等,存在每次按半袋(半瓶)服用的情况。从剂量准确性、卫生学、患者用药顺应性等方面考虑,单剂量包装一般要优于多剂量包装。随着科技的发展,新型包装也在逐渐涌现,如通过特殊结构设计,丸剂可以按压的方式实现定量取药^[22]。因此,建议结合品种特点、用法用量、稳定性考察情况等选择适宜的直接接触药品的包装材料或容器,确定合理的装量规格,并关注变更后的包材应符合关联审评相关规定。

2.4 加强质量研究,视情况提高质量标准 质量对

比研究是比较变更前后药品质量一致性的一种方式。一般应按照拟定的质量标准对变更前后各3批样品进行测定,比较检测结果的差异。由于不同类型丸剂的质量控制要求不同,因此,进行质量对比时应关注质量控制指标限度要求的区别。另外,由于蜜丸、水蜜丸、水丸丸重存在差异,因此不同规格丸剂的指标成分含量限度要求会有所不同,但应保证新增水蜜丸、水丸规格折算成每1g饮片对应的指标成分含量不得低于原蜜丸。

部分已上市多年的丸剂品种质量标准检测项目中有时仅有性状和丸剂通则检查项,无专属性的鉴别和含量测定项,如采用此质量标准进行变更前后的质量对比研究则不具有可比性。因此,建议根据品种特点开展质量标准提高工作,结合处方药味组成、所含主要药效成分、工艺特点等建立专属性的质量控制方法,完善质量标准,并采用完善后的质量标准进行质量对比研究。

质量标准提高是一项持续进行的工作,对于蜜丸增加水蜜丸、水丸规格的品种,如果前期研究中由于药品批次有限而仅根据现有批次药品情况制定了含量测定的低限,那么后续应通过上市后对多批次药品数据的不断积累,进一步优化含量测定限度,拟定合理的限度范围。同时,对于处方药味较多但质量控制指标较少的品种,建议继续进行质量标准研究,建立处方中多药味的质量控制方法,视情况可研究建立指纹图谱/特征图谱等整体性质量控制方法^[23-25]。

2.5 保证新增规格丸剂质量稳定 新增规格丸剂的稳定性考察同样是此类变更研究的关键内容,一般应参照《中药、天然药物稳定性研究技术指导原则》^[26]选择合适的指标对变更后药品进行稳定性考察,并与变更前药品的稳定性研究数据进行对比,考察药品的质量波动情况,确保变更前后药品在放置过程中质量稳定,差异不大。在稳定性考察过程中如发现某一指标波动较大,应查找原因并采取相应措施。变更后药品的有效期和贮藏条件一般应根据稳定性考察结果确定,由于部分品种申报补充申请时提供的长期稳定性试验考察时间较短,未达到原规格丸剂有效期规定的时间,因此仅能依据现有稳定性研究数据确定变更后药品的有效期,后续申请人可按照稳定性研究计划继续进行稳定性考察,并根据考察结果申请延长药品有效期。

3 结语

丸剂作为一种中药传统剂型,具有已上市品种多、治疗领域广、治疗人群多元化等特点,且不同规格的丸剂在用药过程中有其自身优势。中药蜜丸增加水蜜丸、水丸规格作为已上市中药药学变更的常见情形,在提出变更时应从是否有利于满足患者用药需求、是否能保证药品质量稳定等方面进行考虑。在满足变更研究一般要求的同时,还需兼顾品种特点,根据研究结果综合评估增加规格的必要性、科学性和合理性。建议从药品全生命周期管理的角度出发,评估增加规格的获益-风险比,从而降低变更可能带来的风险。在进行药学变更研究时应重点关注以下方面:①合理选择制丸、干燥等工艺,通过工艺研究、验证保证变更后的工艺稳定可行,变更对药品质量不产生明显影响;②重视蜂蜜作为特殊辅料对丸剂安全性、有效性的影响,综合评估变更的合理性和必要性;③基于患者用药顺应性合理确定规格、装量规格及直接接触药品的包装材料和容器;④根据品种特点有针对性地开展质量

研究工作,必要时提高质量标准;⑤加强变更后药品的稳定性研究,保证药品质量稳定。笔者仅根据既往审评情况对蜜丸增加水蜜丸、水丸规格研发过程中需关注的药学研究内容提出一般性建议,涉及到具体品种,还需根据品种特点具体问题具体分析。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法(国家市场监督管理总局令第27号)[EB/OL]. (2020-01-22) [2022-08-04]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-04/01/content_5498012.html.
- [2] 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《已上市中药药学变更研究技术指导原则(试行)》的通告(2021年第26号)[EB/OL]. (2021-04-01) [2022-08-04]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/67cf09282a5159c6b7a78429983ea6b1>.
- [3] 国家药品监督管理局. 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]. (2021-02-23) [2022-08-04]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20210224165613198.html>.
- [4] 刘立伟,董毅智,李玉坤,等. 传统丸剂历史沿革、科学内涵及丸剂二次开发的发展构想[J]. 北京中医药大学学报,2022,45(6):571-577.
- [5] 臧振中,周小梅,管咏梅,等. 基于新型螺旋振动干燥工艺的中药丸剂干燥质量研究[J]. 中国中药杂志,2022,47(5):1237-1242.
- [6] 侯晓雅,何芳辉,孙小梅,等. 用时域反射法对杞菊地黄丸干燥过程在线水分测定及干燥工艺优化[J]. 中草药,2020,51(10):2767-2772.
- [7] 齐娅汝,李远辉,韩丽,等. 二至丸热风干燥动力学及干燥过程数学模拟研究[J]. 中草药,2017,48(15):3056-3063.
- [8] 王学成,康超超,伍振峰,等. 二至丸热风干燥过程温度均匀性模拟与实验[J]. 中草药,2020,51(5):1226-1232.
- [9] 杨华杰,魏惠珍,吕尚,等. 基于化学模式识别和网络药理学的六味地黄丸中标志物的预测[J]. 中药新药与临床药理,2021,32(9):1345-1352.
- [10] 何轶,张聿梅,鲁静,等. 女金丸中合成染料的检测及其染色部位分析[J]. 中国药事,2019,33(3):263-269.
- [11] 陈恒晋,朱森发,赵立杰,等. 基于中药饮片物料分类的临方全粉末水丸制剂处方预测模型的构建研究[J]. 中国中药杂志,2021,46(15):3764-3771.

- [12] 赵璇,王彬,马彦江,等. 基于主成分分析法优选半夏、天南星及白附子水丸制剂工艺[J/OL]. 中华中医药学刊:1-23[2022-08-04]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20220914.1051.050.html>.
- [13] 赵舒婷,杨白雪,谢佳蓉,等. 物料属性研究在中药丸剂质量控制中的应用进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(3):259-265.
- [14] 齐娅汝,李远辉,韩丽,等. 干燥对中药丸剂品质形成的影响及调控[J]. 中国中药杂志,2017,42(11):2208-2213.
- [15] 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,2020:10.
- [16] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:374,742.
- [17] 张雪,胡志强,李云琪,等. 基于D-最优混料试验设计的挤出搓圆法制备丸剂的复合辅料研究[J]. 上海中医药大学学报,2022,36(1):33-41.
- [18] 岳国超,王兵娥,焦玉. 塑制法制备中药丸剂中物料因素与丸剂成型性的关系[J]. 时珍国医国药,2019,30(5):1125-1127.
- [19] 张志国,吴萍,唐林,等. 传统手工制备大蜜丸操作流程及其注意事项的规范[J]. 中成药,2020,43(12):3355-3359.
- [20] 周跃华,张彤,周刚. 关于中药蜜丸加蜜量的思考及相关问题探讨[J]. 中国现代中药,2022, doi:10.13313/j.issn.1673-4890.20211027002.
- [21] 国家食品药品监督管理总局. 关于发布中成药规格表述技术指导原则的通告(2017年第219号)[EB/OL]. (2017-12-25) [2022-08-04]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20171225185201423.html>.
- [22] 王莹,章志君. 丸剂药品包装定量取用瓶结构设计[J]. 包装工程,2021,42(4):191-194,201.
- [23] 李俊卿,王金凤,李占芳,等. 基于指纹图谱和多成分含量测定的龙胆泻肝丸(水丸)质量研究[J]. 中国药事2021,35(9),1036-1045.
- [24] 石莉尧,房蕴歌,陈两绵,等. 麝香保心丸中蟾酥的质量控制标准提升[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(2):159-165.
- [25] 李澍才,王颖. 杞菊地黄丸HPLC指纹图谱的建立及特征峰的归属分析[J]. 中国现代应用药学,2021,38(18):2222-2226.
- [26] 国家药品监督管理局. 关于印发中药、天然药物稳定性研究技术指导原则的通知[EB/OL]. (2006-12-30) [2022-08-04]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20061230010101209.html>.

[责任编辑 刘德文]