

基于全流程控制的中成药优质评价标准改进研究

刘艳¹, 郭丛¹, 章军¹, 许青霞¹, 赵桢熠¹, 劳永真^{1,2}, 苏江敏¹, 王之光³,
刘玉珍³, 陈莎^{1*}, 刘安^{1*}

(1. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700; 2. 山东中医药大学, 山东 济南 250355;
3. 中华全国工商业联合会医药业商会, 北京 100101)

[摘要] 中成药是我国独具特色的治疗药物,建立和完善其评价标准是推动中成药高质量发展的重要举措。该研究在2018年课题组建立的“以质量为核心的中成药优质评价标准”基础上,改进提出2022年版“基于全流程控制的中成药优质评价标准”,明确新标准的适用范围和基本原则,形成中成药优质评价评分表,涵盖原料选材、生产过程、质量控制、药效评价、品牌建设五部分内容。新标准相比原标准涉及技术性评价指标由原来占比20%增加到70%，“药效评价”作为新增评估分项;改进后的标准可克服原标准主观性评价指标占比大,评价易有偏差的缺点。期望本标准在今后的中成药优质产品评选活动中发挥更好的作用,引导各相关单位积极参与中成药优质性质量评价研究,促进中成药高质量发展。

[关键词] 中成药; 优质性; 原料; 质量控制; 药效评价; 全流程控制

Improvement of high-quality evaluation criteria of Chinese patent medicines based on whole process control

LIU Yan¹, GUO Cong¹, ZHANG Jun¹, XU Qing-xia¹, ZHAO An-yi¹, LAO Yong-zhen^{1,2}, SU Jiang-min¹,
WANG Zhi-guang³, LIU Yu-zhen³, CHEN Sha^{1*}, LIU An^{1*}

(1. *Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China*;
2. *Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China*; 3. *Pharmaceutical Chamber of Commerce, All China National Industry and Commerce Association Federation, Beijing 100101, China*)

[Abstract] Chinese patent medicines (CPMs) are unique therapeutic drugs in China. Establishing and improving the evaluation criteria is an important measure to promote the high-quality development of CPMs. Based on the "evaluation criteria of high-grade CPMs with quality as the core index" established by our group in 2018, the "high-quality evaluation criteria for CPMs based on whole process control" was proposed in the present study in 2022. The scope of application and basic principles of the new criteria were clarified. A quality evaluation scoring table was established in the new criteria, including five parts: raw material selection, production process, quality control, efficacy evaluation, and brand building. The technical evaluation indexes involved have increased from 20% in the original criteria to 70% in the new criteria, and efficacy evaluation has been added in the new criteria. The subjective evaluation indicators account for a large proportion in the original criteria, which is prone to bias. The improved criteria overcome this shortcoming. It is expected that the new criteria as a basis can play a better role in the selection of high-quality products of CPMs, guide enterprises and institutions to participate actively in the evaluation and research of high-quality CPMs, and promote the high-quality development of CPMs.

[Key words] Chinese patent medicine; high-quality; raw materials; quality control; efficacy evaluation; whole process control

DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20221108.302

[收稿日期] 2022-08-22

[基金项目] 中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021A04405)

[通信作者] *刘安,研究员,主要从事中药质量标准及新药开发研究, Tel: (010) 64089808, E-mail: aliu@icmm.ac.cn; *陈莎,研究员,主要从事中药品质研究, E-mail: schen@icmm.ac.cn

[作者简介] 刘艳,副研究员,主要从事中药质量标准及新药开发研究, E-mail: yliu1980@icmm.ac.cn

提供优质产品和医疗服务,保障国民健康是中医药行业义不容辞的责任。2022年3月,国务院办公厅印发《“十四五”中医药发展规划》明确提出中医药高质量发展政策和体系需要进一步完善^[1]。中成药是中医临床防病治病最重要的武器,其市场份额占据我国医药市场三分之一,然而目前中成药质量监测和评价能力还亟待提高,建立和完善中成药优质性评价标准或体系是推动其高质量发展的重要措施。

中成药品种批准文号约6万个,同品种不同厂家产品市场价格悬殊、产品质量与疗效不一致等现象广泛存在^[2-4]。为响应《中医药发展战略规划纲要(2016—2030年)》提出“推进实施中药标准化行动计划”^[5],本课题组2018年开始联合全国工商联医药分会共同提出开展“建立优质中成药评价标准,推动行业规范发展”的研究项目,研究成果“以质量为核心的中成药优质评价标准”于当年发表^[6],随后将其应用到近3年的全国中成药优质产品评选活动中,实践过程体现了全生产周期的评价特点,即从原料到生产过程,再到质量控制,乃至延伸到上市后研究,引导企业重视生产各环节(尤其原料对产品质量的影响),该项目荣获中华全国工商业联合会2020年度工作实践创新成果评选“二等奖”,其可较好地地区分部分市场产品质量,实验数据能够一定程度关联生产影响因素,有利于指导并提高中成药产品均一性和稳定性^[7-10]。同时,3年的实践应用评价过程中亦发现该标准存在一些不足之处,如主观性评价指标占比较大,技术性指标占比低,评价易有偏差;对整理支撑资料的能力要求较高,可能降低企业参与优质评选的积极性等。鉴于以上实践情况,本研究在2018年发表的《以质量为核心的中成药优质评价标准》(以下简称“2018年版”)基础上进行修改完善,提出《基于全流程控制的中成药优质评价标准》(以下简称“2022年版”),并讨论标准应用的相关事项,以促进其在后期中成药优质评价活动中应用。

1 适应范围和基本原则

《国家中医药管理局优质产品评选奖励办法(试行)》指出优质的中药产品必须具备下列条件:产品的主要质量指标优于法定的现行质量标准,质量应达到国内同类产品的先进水平,产品质量稳定,用户满意,畅销国内外市场,享有较高的声誉,并无重大质量事故和安全事故;在全国中成药同品种质量评比中名列前一、二名,并按优等品标准生产的产品;国内独家生产的品种,要与同类产品比较疗效,质量指标要高于同类产品^[11]。由此可以看出对中药产品而言,质量是优质产品评价的核心,优质产品多指的是同品种产品中的质量佼佼者。因此,中成药优质标准的适应范围是用于同类中成药产品之间优质性的比较:①对于处方和制备工艺的完全相同的产品为同类品种,如不同厂家生产的六味地黄丸、复方丹参片等;②对于处方基本相同,制备工艺剂型有所不同,而临床适用症无明显疗效和安全差异的品种也可视为同类品种,如藿香正气水、丸、胶囊等制剂。

中成药优质性评价标准应用基本原则如下。①明确产品信息。中成药的处方组成、制法、性状、功能主治、规格、用法用量等内容作为中成药优质性评价的重要依据,应与《中国药典》(2020年版)或国家部颁标准收录的信息一致。②重视原料质量。鼓励使用优质药材为原料,进行饮片炮制和制剂生产。在中成药研发和生产中,应从药材基原、产地、种植养殖、生长年限、采收加工、饮片炮制及包装贮藏等多个方面加强药材和饮片的质量控制,从源头保障制剂的质量。③关注全流程控制。对原料饮片、中间体、制剂开展相关性研究,明确制剂生产过程中关键质量属性和关键工艺参数,建立和完善符合中药特点的全过程质量控制体系,明确产品生产的质量传递规律。④保障质量一致性。以产品质量一致性评价为目标,通过监测批内、批间、生物效应等数据评价共同厂家产品的质量波动范围,保障药品的质量均一稳定。⑤标准赋分原则。为使得评价结果具有更好的操作性和直观性,每项优质中成药评价指标均被赋予相应分值,分值的差异一定程度和阶段内反映指标重要性的差异。优质产品评价标准并非追求数值的斤斤计较,而是希望通过分值来体现优质评价的侧重点,以期引导企业科学生产出更优质产品。⑥政策经济原则。本标准制定在国家政策允许范围内使用,不受经济利益驱使。从整体上评价同类品种中成药质量等级,依据一定的客观标准,尽量让数字与资料来说话,具备系统性和客观性。⑦临床应用原则。虽然药品药效评价的有效手段是开展临床试验评价,但由于我国临床试验资源短缺,且临床试验所需精力和费用较大,因此本研究未将临床有效性试验作为考察重点,而是鼓励以质量和等效性试验评价作为主要考察方法。

2 新优质评价标准主要内容

为使中成药优质评价方法具有更好的操作性,和2018年版的优质评价标准一样^[6],作者团队建立了2022年版中成药优质评价评分表。优质评价中每一项根据其重要性均被赋予了相应的分数,见表1,本技术方法主要围绕中成药全生产周期的特点阐述相关要求,明确中成药优质性评价的基本原则和目标,内容主要包括原料选材、生产过程、质量监测、效应评价等评价标准细则。同样需要说明的是:优质中成药的评价是建立在合格的基础之上的评价,因而中成药的优质评价标准高于《中国药典》2020年版基本要求,一些共性的合格检测项目不在优质标准中体现。

2.1 原料选材 原料选材从药材和饮片质量两方面进行评价,赋分占比20%。药材质量(5分)主要考察2年内非连续生产使用处方所用药材的物种基原(2分)、产地(1分)、至少5批次药材质量检测报告(2分)。饮片质量(15分)主要考察2年内非连续生产使用的至少5批次饮片质量情况。例如,采用均一化技术(3分),饮片质量均一性分析报告(2分),关键质量属性指标一致性差异分析(即 $P \leq 10\%$ (5分)或 $\leq 20\%$ (3分)、或 $\leq 30\%$ (1分));饮片等级情况:如提供

表1 基于全流程控制的中成药优质评价评分

Table 1 High-quality scoring scale of Chinese patent medicines based on whole process control

项目	分项	涵盖内容
原料选材(20分)	1. 药材质量(5分)	物种基原
		固定产地
		检测报告
	2. 饮片质量(15分)	均一化技术
		均一性分析
		指标变化范围
		饮片等级
生产过程(20分)	3. 智能制造(10分)	自动化程度质量监控
	4. 质量传递(10分)	质量传递规律
质量控制(40分)	5. 质控技术(10分)	定性鉴别
		定量监测
	6. 批内质量(12分)	含量差异(P_A)
		定性图谱相似性(S_A)
	7. 批间质量(18分)	含量差异(P_B)
		定性图谱相似性(S_B)
		溶出或生物效应试验
药效评价(20分)	8. 效应评价(20分)	溶出或生物效应试验
品牌建设(±10分)	9. 科技竞争(10分)	临床再评价研究/科技论文
		授权专利
		获奖情况
	10. 负面反馈(-10分)	不良反应发生率
		质量检测负面反馈

注:以上评价指标仅对所产品2年内涉及药材、饮片、质量控制等进行系统评价。

等级划分方法(2分);一等(3分)、或二等(2分)、三等(1分)。

本项设立的初衷在于引导企业充分重视中成药生产原料(药材及饮片)质量的把控,倡导药材固定基原和固定产地,饮片投料应采用合适的均一化技术进行质量控制等^[12]。复方制剂一般由多味药组成,以上每项指标分值为所有药味信息总分值,若不能获得所有处方药味的评价指标信息,可根据所提供药味信息在处方中占比折算,如:“基原固定”得分=(“基原固定”药味数量/处方药味总数量)×3分,其他类同。

2.2 生产过程 生产过程从智能制造和质量传递两方面进行评价,赋分占比20%。现代中药是最具有中华民族属性、中国特色的一个传统的制造业,现代中药的智能制造是传统产业和数字化的结合,智能制造在中医药产业的应用是完美的技术整合,是促进中成药质量一致性发展的必由途径。因此2022年版标准中着重对智能制造(5分)、生产全过程质量监控(5分)、2年内非连续生产使用至少5批次产品所有药味投料饮片-中间体-制剂质量传递数据分析(10分)进行考察,通过比较评估同品种间该类参数的差异,实现对生产过程的控制。

本项旨在引导企业将生产线升级为智能制造,把数字化技术跟中药制造嫁接,使质量数据化作为中药控制的一种主

要方法^[13]。从一开始的单一成分,到后来的指纹图谱十几种成分,发展为现在用数字化技术实现在一条生产线里面有千余个质量控制点。这样一批生产下来,得到的大数据将近十几万条,一年就上亿条。把这些大数据作为控制手段,这样产品的质量才能得到精准的控制。

2.3 质量控制 质量控制从质控技术、批内和批间质量三方面进行评价,赋分占比40%。产品内控指标涉及定性鉴别(4分)和定量监测(6分)分析中体现药味信息覆盖面,如果是全部处方原料药都有其指标成分可以定性及定量则为10分,若只有部分药味的指标成分能定性定量,则按照处方数量参比总药味数进行折合;产品质量均一性从批内(12分)和批间(18分)两方面开展系统评价,主要从各指标成分含量的相对极差范围和指纹图谱相似度角度考察批内($n=5$)和批间批次($n \geq 5$)产品之间的质量差异。

本项旨在引导企业建立覆盖全药味的质量内控监测指标,提高产品质量均一性,从而保障药品疗效稳定^[13-16]。作者团队倡导对于药味比较少的(≤ 5 味)中成药应尽量实现全部药味代表指标的可监测,组成药味多于5味但少于10味的中成药应实现70%以上药味指标成分可监控,中成药(≥ 10 味)应达到60%以上药味可监控;对于批内和批间产品差异分别设立不同的范围要求,例如同批次不同包装盒产品($n=5$)各指标成分含量的相对极差(P_A)最大值 $\leq 5\%$ (9分), $\leq 10\%$ (7分), $\leq 15\%$ (5分);同批次不同包装盒产品($n=5$)指纹图谱相似性 $S_A \geq 0.99$ (3分); ≥ 0.98 (2分); ≥ 0.97 (1分);2年内非连续生产使用的5批次产品各指标成分的相对极差(P_B)最大值 $\leq 15\%$ (15分), $15\% \sim 30\%$ (12分), $30\% \sim 50\%$ (9分);2年内非连续生产使用的5批次产品指纹图谱相似性 $S_B \geq 0.99$ (3分); $0.99 \sim 0.95$ (2分); $0.95 \sim 0.90$ (1分)。

2.4 药效评价 药效评价主要采用溶出或生物效应进行评价,2种方式任选一种进行相关试验研究即可,赋分占比皆为20%。口服固体制剂等等效评价考虑溶出曲线相似因子(f_2)作为关键质量属性,可以科学合理地评价口服固体制剂的体外溶出行为,对判断其体内生物利用度和生物等效性具有一定的意义。尽管溶出行为相似并不意味着临床疗效一致,但是体外溶出行为不一致,临床疗效大部分不一致,因此体外溶出度评价作为固体制剂一致性评价的一个工具还是有一定的意义^[17]。生物效应评价,又称生物效价检测或生物活性鉴定法,考察生物活性及其他能证明产品生物效应一致性的检测数据是否处于一定的范围内,在中药品种鉴定,质量控制和品质评价中具有独到的优势^[18]。若评价品种为固体制剂推荐选择体外溶出试验进行评价,品种为非固体制剂则建议选用生物效应评价。

本项旨在倡导关注中成药制剂的药物活性成分溶出及相关生物效应。溶出度实验被赋予了优化处方和制备工艺、保证处方工艺等变更后保障产品质量一致性等更多的功

能^[19];生物效应评价技术是以药物的生物效应或活性评价为基础,利用整体动物、离体组织、器官、微生物和细胞以及相关生物因子等为试验系,评价药物有效性或毒性的方法,是继性状评价、化学评价之后,推动中药质量标准走进临床、关联疗效的关键举措^[20],以上2种评价方法于中成药而言尚处于探索阶段,因此与前面的化学相关的质控技术结合使用、互为补充,以引导发挥更科学、有效地进行中成药质量控制。

2.5 品牌建设 优质中成药评价标准,除考虑前述与生产过程直接相关的因素外,一些其他非直接相关因素也应酌情考虑。因此将科技竞争力(+10分)和负面反馈(-10分)作为额外评估项。前者着重考察围绕品种开展的上市后再评价研究、发表的相关科技论文、围绕品种授权专利;围绕品种的获奖情况等,后者则对2年内厂家产品,是否在国家级药品不良反应监测报告出现或者有市场质量监测负面事件等进行评估。

3 相关事项讨论

3.1 修订相关变化 修订的2022年版新标准中保留了2018年版中能较好区分产品质量等级的关键性指标,如原料选材中的基原固定、饮片均一性,生产过程中自动化程度、质量传递规律,质量监测中批内、批间一致性评价,品牌建设中再评价研究、论文专利等;删除不能体现产品优质性指标,如固定药材供应商、饮片炮制、储藏条件、生产过程记录规范、制剂稳定性、市场状况等;考虑到对产品质量监测的深度性和全面性,增加了内控定性鉴别和整体性含测控制、溶出或生物效应评价等技术指标,其中新增“药效评价”为全新评价项目,旨在评估同类中成药产品最后可能的疗效差异,以此来推测其临床治疗效果差异的可接受性。

修订后的2022年版新标准,技术性指标由原来占比约20%增加到70%,委托科研机构实验室进行样本实测和核查指标占比60%(分项5~10),可能进行现场核查的综合性评价指标40%(分项1~4)。依据此新标准,通过申报企业、委托检测科研机构、全国工商联医药商会三方共同努力可更好地实现优质产品评选及推荐工作。

3.2 数据计算方式 2022年版新标准中涉及各类数据计算方式,可参照以下进行数据统计计算。**①**质量差异值($P_{A/B}$),采用相对极差计算,即(样品关键质量/活性属性指标测定的最大值-样品关键质量/活性属性指标测定的最小值)/样品关键质量属性指标测定的均值 $\times 100\%$ ^[3];**②**指纹图谱相似性($S_{A/B}$),由测定样本的HPLC谱图信息导入《中药色谱指纹图谱相似度评价系统》(2012年版)计算;**③**固体制剂溶出曲线 f_2 因子的评价,依据美国FDA在1999年发布的《口服固体生物利用度和生物等效性研究指南》首次推荐使用 f_2 相似因子法,即(R_t 和 T_t 分别为参比制剂和受试制剂在时间 t 时的平均累计百分溶出量, n 为取样时间点的个数),来评估溶出曲线的相似性,经过多年的推广应用,现已

成为各国及国际组织首要推荐的方法;**④**中药生物效应法作为一种新的质量控制和评价方法,虽然还有许多问题需要解决,但是鉴于其优势性,可参考国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)2020年发布的《中药生物效应检测研究技术指导原则(试行)》开展相关研究^[21],作为探索阶段可自选合适药品的生物效应评价模型及检测方式进行相关评价,如药理效应法、药物累积法等^[22];**⑤**标准中涉及“或”表明该项评价指标不能累加得分;每项指标分值为所有药味信息总分值,若不能获得所有处方药味的评价指标信息,可根据能提供药味信息在处方中占比折算。

3.3 评选应用事宜 本标准应用到每年度优质中成药产品评选流程一般分5个阶段:**①**厂家自主申报评选品种并依据标准要求提供2年内相应支撑材料和样品;**②**委托科研机构实验室数据核查;**③**评审专家综合评价;**④**现场走访核查;**⑤**优质产品评选结果发布。参与优质产品评选生产企业需依据评价标准要求提供能够覆盖有效期非连续时间生产的2年内5批次样品(5个最小包装/批)及相关原料选材、生产过程、质量控制、效应评价、品牌建设等数据支撑材料(含《质量回顾分析报告》或《持续工艺确认报告》),供评选方抽检和复核。

依据以往全国中成药优质产品评选活动数据,参选品种分2种情况:**①**“一品多家”产品,即指某一中成药大品种,由具备国家药品监督管理局批准文号的多个生产企业分别生产销售的复方制剂。可采用百分质量常数进行优质等级划分,其中百分质量常数=样品的实际评价得分/参评样品的最高评价得分 $\times 100\%$;**②**“独家”产品,即指某一中成药大品种,具备国家药品监督管理局批准文号的生产企业独家生产销售复方制剂。可采用样品实际评价得分进行质量等级划分。

为更好地推动企业参加优质产品评选活动,促进本标准的应用和推广,作者团队建议对每年度参选产品评价结果设置奖项分金银奖项,考虑规则如下。金奖(满足以下要求):**①**百分质量常数或实际评价得分大于80分;**②**获奖数不超过参评量的1/3,按百分质量常数或实际评价得分排名评价;银奖(满足以下要求):**①**百分质量常数或实际评价得分大于60分;**②**获奖数不超过参评量的2/3,按百分质量常数或实际评价得分排名评价。

4 结论和展望

本研究建立了基于全流程控制的中成药优质评价标准,标准由原料选材、生产过程、质量控制、药效评价及品牌建设五部分内容组成,体现了中成药生产从原料到产品形成的全生命周期质量控制,若将其应用于市场中成药产品优质评选活动中,可有效区分市场同类品种质量等级,同时相较2018年版标准而言,2022年版标准增加更多的客观性技术评审指标,突出对中成药质量一致性和效应的关注,减少参评厂家提供主观性评审支撑材料的压力。

本次研究改进的标准相关内容,最终将以团体标准形式体现。团体标准是一种新型的标准体系,可根据行业需要随时发布,比国家标准发布的更及时,标准试行3年修订一版,基本符合企业生产实际周期,有利于与实践应用接轨。同时希望本研究能够引起国家相关部门充分重视中成药的优质评价,倡导科研机构介入中成药优质评价中,提高评价效率,后期笔者也将陆续推出并发表依据此2022年版新标准评价的中成药品种质量分析研究报告,为民众推荐优质安全的中成药,促进中成药市场良性竞争,为《国家基本药物目录》《国家基本医疗保险药品目录》招标采购及药品价格的形成提供参考依据,推进中成药高质量发展。

3年的中成药优质评价实践工作让作者团队充分体会到其复杂性和多变性,药品的质量问题受到民众们的普遍关注,任何的举措都可能引发争论和争议,但笔者始终坚守“建立优质中成药评价标准能推动行业规范发展”的初心,砥砺前行。笔者知晓目前的研究尚有诸多问题有待解决,未来仍将根据中医药科学发展变化、行业需求及专家建议继续不断修订和完善该标准,希望做到“与时俱进”。同时,亦再次呼吁政府、科技界、企业携手共同努力推进这项艰巨但有意义的工作。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 黄蓓. 国办印发《“十四五”中医药发展规划》[J]. 中医药管理杂志, 2022, 30(7): 2.
- [2] 刘静,朱嘉亮,冯磊,等. 2020年国家药品抽检中成药质量状况分析[J]. 中国现代中药, 2021, 23(5): 755.
- [3] ZHAO A Y, XIAO L K, CHEN S, et al. Comprehensive quality consistency evaluation strategy and analysis of compound danshen tablet[J]. J Pharmaceut Biomed Anal, 2022, 219: 114851.
- [4] 赵桢熠. 以复方丹参制剂等三种制剂为示范的中成药“一致性”质量评价策略及应用研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2021.
- [5] 国务院. 中医药发展战略规划纲要(2016—2030年)[J]. 中国医药导报, 2016, 13(6): 193.
- [6] 刘艳,叶海超,章军,等. 以质量为核心的优质中成药评价标准研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(21): 4356.
- [7] 刘艳,赵桢熠,倪凤燕,等. 六味地黄丸产品优质性评价和分析[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(5): 1194.
- [8] 赵桢熠,刘艳萍,陈莎,等. 基于优质中成药评价标准的复方丹参制剂生产质量劣性分析[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(17): 4814.
- [9] 赵桢熠,肖鹿昆,陈莎,等. 健胃消食片的优质评价应用分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(21): 138.
- [10] 张娜,徐冰,陈衍斌,等. 中药质量源于设计方法和应用:全过程质量控制[J]. 世界中医药, 2018, 13(3): 5.
- [11] 国家中医药管理局. 国家中医药管理局优质产品评选奖励办法(试行) [EB/OL]. [2022-08-22]. <https://law.lawtime.cn/d596492601586.html>.
- [12] 国家药品监督管理局药品审评中心. 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]. [2022-08-22]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8a042d3cea539a543a2ea68b58927662>.
- [13] 杨明,伍振峰,王芳,等. 中药制药实现绿色、智能制造的策略与建议[J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(9): 1205.
- [14] 朱嘉亮,史宪海,刘静,等. 中成药价格与质量一致性模型研究[J]. 中国药事, 2020, 34(12): 1366.
- [15] 赵桢熠,倪凤燕,陈彭月,等. 以一致性为核心的中成药质量研究现状及优质评价新模式探讨[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(15): 3740.
- [16] 陆文亮,马洁,周水平. 试论中成药质量和中药源头注册管理[C]. 天津:2010年中国药学会暨第十届中国药师周, 2010: 3585.
- [17] 林兰,牛剑钊,许明哲,等. 国外仿制药一致性评价比较分析[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(21): 2470.
- [18] 张旭,任晓航,王慧,等. 生物效应评价在中药质量控制研究中的应用进展[J]. 中草药, 2018, 49(11): 2686.
- [19] ZHANG Q Y, SUN G X. The key problem of TCM consistency evaluation-both determination and assessing method of *in vitro* dissolution for TCM solid preparations[J]. J Pharm Res, 2021, 40: 281.
- [20] 黄彦琚,张艺,尹鸿翔. 生物效应评价法在中药鉴定学中的应用现状及展望[C]. 建德:中华中医药学会第九届中药鉴定学术会议, 2008.
- [21] 国家药品监督管理局药品审评中心. 中药生物效应检测研究技术指导原则(试行)的通告(2020年第50号) [EB/OL]. [2022-08-22]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon>.
- [22] 萧惠来. FDA《根据BCS豁免速释固体口服制剂体内生物利用度和生物等效性研究的指导原则》介绍[J]. 药物评价研究, 2018, 41(5): 753.

[责任编辑 孔晶晶]