

ZHONGCHENGYAO BIAOZHUN TIGAO YANJIU YU TANSUO

中成药标准提高

研究与探索

肖树雄 编著



 羊城晚报出版社



中国农村标准体系

研究与探索

第 10 卷 第 1 期

中国农村标准体系

中成药标准提高研究与探索

肖树雄 编著

羊城晚报出版社

·广州·

图书在版编目(CIP)数据

中成药标准提高研究与探索 / 肖树雄编著. —广州
: 羊城晚报出版社, 2010. 3
ISBN 978-7-80651-580-8

I. ①中… II. ①肖… III. ①中成药—标准—研究
IV. ①R286-65

中国版本图书馆CIP数据核字(2010)第028166号

中成药标准提高研究与探索

责任编辑 黄初镇

责任技编 张广生

装帧设计 广东同文

责任校对 胡艺超

出版发行 羊城晚报出版社(广州市东风东路733号 邮编: 510085)

发行部电话: (020) 87133824

出版人 罗貽乐

经 销 广东新华发行集团股份有限公司

印 刷 广州市岭美彩印有限公司(广州市荔湾区花地大道南南海工商贸易区A栋)

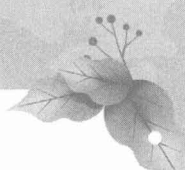
规 格 889毫米×1194毫米 1/16 印张14.5 字数360千

版 次 2010年3月第1版 2010年3月第1次印刷

书 号 ISBN 978-7-80651-580-8/R·198

定 价 38.00元

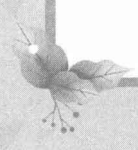
版权所有 违者必究 (如发现因印装质量问题而影响阅读, 请与印刷厂联系调换)



编 委：谢志洁 李泳雪

编 著 者：肖树雄

编著人员：谢志洁 欧国灯 赖宇红 杨立伟
莫结丽 林锦锋 贾宜军 蒋忠军 胡家敏



广东省药品检验所科技创新基金资助

目 录

第一章 中成药标准研究概述

第一节	中成药标准相关概念	2
一、	中成药	2
二、	技术标准	2
三、	中药标准	3
四、	国家药品标准	4
五、	药典	5
第二节	中成药标准发展历程	9
一、	地方标准沿革——透视中成药标准管理体制	10
二、	统一国家标准——地标升国标	11
三、	规范后再提高——中成药提高国家药品标准行动计划	12
第三节	标准示范研究的意义	15
一、	理论意义	15
二、	现实意义	16
三、	前瞻意义	16

第二章 中成药标准发展趋势

第一节	检测技术发展趋势	18
一、	性状鉴别	19
二、	显微鉴别	19
三、	色谱检测	19
四、	光谱分析	20
五、	其他新方法与新技术	21
第二节	指标设定发展趋势	21
一、	提取物总量控制	21
二、	主要组分的总量控制	22
三、	主要活性成分或标志性成分的控制	22
四、	主要组分总量加主要活性成分或标志性成分的控制	22
五、	多组分含量加和控制	22

第三节 安全性控制发展趋势	23
一、毒性成分	23
二、重金属和有害元素	23
三、农药残留	25
四、二氧化硫残留	27
五、黄曲霉素	27
六、微生物	29
第四节 制备方式发展趋势	29
一、制备工艺	29
二、提取物投料——中成药标准化基础	33
三、德国植物药	36
四、日本汉方与生药制剂	37

第三章 中成药标准存在的问题

第一节 标准内容存在的问题	44
一、名称问题	44
二、习用药材	44
三、组方问题	44
四、制法问题	45
五、鉴别问题	45
六、方法问题	45
七、指标问题	45
八、动物保护	46
九、其他问题	46
第二节 标准安全性控制问题	47
一、毒性成分	48
二、重金属和有害元素	49
三、农药残留	49
四、微生物及外生性毒素	49
第三节 中药概念与定位问题	49
一、中药是什么	50
二、中药的定位	50
三、中药的起点	50
第四节 标准研究与评价问题	51

一、中药研究方法的技术路线不清晰	51
二、中药标准少用整体性的评价方法	52
三、中药标准有效性评价模式欠完善	53

第五节 标准生态与管理问题	54
一、现有法律法规有碍传统医药发展	54
二、标准在现代化的纷争中迷失方向	54
三、统管标准的规范缺位造成杂乱局面	57

第四章 中成药标准诊断要略

第一节 诊断原则	60
一、概述	60
二、诊断原则	60
三、制定说明	61
第二节 诊断要点	63
一、格式	63
二、处方	63
三、制法	64
四、鉴别	64
五、检查	64
六、含量	65
第三节 诊断实例	65
一、妇科养坤丸	65
二、障眼明片	67
三、小儿七星茶颗粒	68

第五章 中成药标准提高策略

第一节 中药标准制定概述	72
一、中成药的基本特点	72
二、中成药标准制定的基本原则	73
三、中药标准制定相关技术要求	74
四、中成药标准内容与格式规范	75
第二节 标准提高指导原则	83
一、概述	83

二、指导原则	83
三、指导原则制定说明	86
第三节 标准提高技术要求	88
一、基本要求	89
二、研究要求	89
三、质量标准	93
四、修订说明	93
五、方法学验证	97

第六章 中成药标准提高实例

第一节 妇科养坤丸	104
一、妇科养坤丸质量标准草案	104
二、妇科养坤丸质量标准起草说明	106
第二节 障眼明片	122
一、障眼明片质量标准草案	122
二、障眼明片质量标准起草说明	124
第三节 小儿七星茶颗粒	141
一、小儿七星茶颗粒质量标准草案	141
二、小儿七星茶颗粒标准起草说明	142

第七章 中药的技术标准战略

第一节 中药产品核心技术	154
一、秘方验方	154
二、炮制技术	155
三、生产工艺	156
四、质量标准	157
五、缺乏核心技术例子	158
第二节 促进专利融入技术标准	159
一、专利融入标准——电器巨头的战略	160
二、专利融入标准原则与条件	160
三、专利融入标准的负面影响	161
四、药品标准的专利信息处置	164

第三节 中药知识产权保护简述	167
一、新药行政保护	167
二、中药品种保护	169
三、中药专利保护	172
四、中药商标保护	174
五、中药保密品种	175
六、中药其他保护	177
第四节 应对中药技术壁垒策略	178
一、技术壁垒概述	178
二、完善中药技术标准体系	183
三、完善中药相应技术法规	184
四、采用与参与制定国际标准	185

第八章 标准应用新技术探索

第一节 中药指纹图谱	188
一、中药指纹图谱概念	188
二、中药指纹图谱意义	189
三、中药指纹图谱构建	191
四、指纹图谱存在问题	195
第二节 快速液相色谱	195
一、基本原理	196
二、应用实例	197
三、存在问题	199
第三节 红外光谱应用	200
一、IR概况	200
二、IR特性	201
三、应用实例	201
四、应用展望	203
第四节 生物色谱技术	203
一、方法分类	204
二、应用实例	205
三、存在问题	205
第五节 加压溶剂提取	206

一、基本原理	206
二、技术特性	207
三、应用实例	208
四、应用展望	209

第九章 创新标准管理之探索

第一节 具有特色标准创新模式	212
一、中成药标准传统性特点	212
二、中成药标准国际化特点	213
三、具有特色标准创新模式	213
第二节 创新中药监管若干思考	214
一、按安全性分类的管理	214
二、仿禁限物质控制模式	215
三、创新中药原料药概念	215
四、中成药上市后再评价	216
五、让标识弥补标准不足	218
第三节 技术标准战略实施概要	218
一、加强行业标准化建设	219
二、推动技术标准发展	219
三、强化标准化服务体系	219
四、采用国际标准，推动结果互认	220
五、建立技术性贸易壁垒应对和防范体系	220
后 记	222



第一章

中成药标准研究概述

本章开始讨论中成药标准研究，得从相关概念和目的意义谈起。先从中成药谈到标准；接着对中成药近三十年的发展全貌进行概括性扫描，为下几章分析发展趋势和存在问题作个铺垫；最后概括归纳一下本次中成药标准研究的理论意义、现实意义和前瞻性意义。



第一节 中成药标准相关概念

与中成药标准相关的概念有很多，本书第三章在讨论中成药标准存在问题时还会对中药概念与定位问题进行探讨，指出中药如要准确定位还应包括药材、饮片、复方和制剂。这里只简要介绍一下与本书研究相关的几个概念。

一、中成药

中成药（Chinese patent medicine）是指以中药材为原料生产的各种中药制剂，包括单方、复方制剂和以有效部位或单体化合物投料的各种制剂，包括传统的膏、丹、丸、散和现代的片剂、胶囊剂、微丸、缓释制剂、速效制剂等。

人们在生活中常说的中成药是指由中药材按一定治病原则配方制成，随时可以取用的现成药品，如各种丸剂、散剂、冲剂等。优点是现成可用、适应急需、存贮方便、能随身携带、省去了煎剂煎煮过程、消除了中药煎剂服用时特有的异味和不良刺激等。缺点是药的成分组成、药量配比一成不变，不能灵活多变、随症加减。

据1995年的调查结果表明，目前我国有中药资源12807种，包括药用植物11146种，药用动物1581种，药用矿物80种。如此丰富的资源为深入发展中药提供了雄厚的物质基础，也铸成了中成药品种繁多的壮观景象。

在使用方面，中成药分内服和外用两种：

内服中成药的常用剂型为丸剂、散剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂等，主要适用于脏腑气血异常所导致的各种疾患。内服中成药一般在中药材的毒副作用方面要求比较严格。

外用中成药常用的剂型有贴膏剂、搽剂、栓剂、滴鼻剂、滴眼剂、气雾剂等，主要适用于疮疡、外伤、皮肤及五官科的多种疾患。外用中成药中相当数量有不同程度的毒性，使用时应慎重，以防中毒。

生产上，生产一种中成药至少需要有药品生产许可证，GMP认证，相关药品批文。

每种中成药都有法定的通用名称和主治功能，上市销售的每种中成药必须按照国家药典的规定标明通用名称和疗效范围，擅自改变配方，扩大疗效范围，都属于假药的范畴。

按照《药品管理法》规定，“药品必须符合国家药品标准”，所以，不论是使用还是生产，中成药都必须执行国家药品标准。

二、技术标准

所谓“标准”，是“对重复性事物和概念所作的统一规定。它以科学、技术和实践经验的综合成果为基础，经有关方面协商一致，由主管机构批准，以特定形式发布，作为共同遵守的准则和依据”^[1]。

对标准化领域中需要协调统一的技术事项所制定的标准，称为技术标准（Technical

Standard)。它是从事生产、建设及商品流通的一种共同遵守的技术依据。

技术标准的分类方法很多,按其标准化对象特征和作用,可分为基础标准、产品标准、方法标准、安全卫生与环境保护标准等;按其标准化对象在生产流程中的作用,可分为零部件标准、原材料与毛坯标准、工装标准、设备维修保养标准及检查标准等;按标准的强制程度,可分为强制性与推荐性标准;按标准在企业中的适用范围,又可分为公司标准、工用标准和科室标准等。

从技术标准制定主体来看,存在“法定技术标准”和“事实技术标准”两种情况。法定技术标准是政府标准化组织或政府授权的标准化组织建立的标准,如国家药品标准;事实技术标准是单个企业或者具有垄断地位的极少数企业建立的标准,它的出现是新经济时代的一个重要特征。事实标准实质上是企业标准利用市场优势或有目的地将标准化工作逐渐发展为行业标准和国际标准(一般由行业公会制定),前者如美国的微软公司的windows操作系统和英特尔公司的处理器,后者如IETF(互联网工程任务组, the Internet Engineering Task Force)和W3C(W3C理事会或万维网联盟, World Wide Web Consortium)。近年来,企业纷纷选择标准联盟这一“事实标准”的形成方式,比如微软在视窗领域的市场占有率已达90%以上,已经形成事实标准,许多后发软件若不能与之兼容只能是死路一条。

技术标准的实质是对一项或几项生产技术设立的必须要符合要求的条件以及能达到此标准的实施技术。技术标准是公共产品,是公知技术、通用技术、无偿使用技术,它追求公开性、普遍适用性,具有一定强制性要求或指导性功能,强调行业推广应用。

制订技术标准的程序,涉及的核心问题主要是两个:谁应当是制订标准的主体,是政府还是企业,还是第三方;标准应当“开放”还是“封闭”。还有一些不是问题的“问题”,如政府是否可以制订强制标准,涉及安全的四种情况政府可以制订强制标准。美国政府亦有强制标准,如emc认证标准。

三、中药标准

中药标准即中药质量标准(Quality Standard of CTM),是中药领域的技术标准,这得先从中药的质量谈起。

中药的疗效与其品质,即中药的质量有着密不可分的关系。中药的质量涉及原药材的种植、土壤、栽培、采收、加工炮制、生产、运输和贮存等多个环节。计算机科学和信息技术的发展,使中药分析与质量评价的规范化、自动化成为可能。中药质量评价数据库与自动判别系统,即是在中药材、饮片、中成药质量研究的基础上,采取标准数据、图谱,建立综合数据库及多维检索、判别评价系统,实现中药质量评价的规范化、自动化、现代化。

质量与标准是联系在一起的。药品标准是药品现代化生产和质量管理的重要组成部分,是药品生产、供应、使用和监督管理部门共同遵循的法定依据。药品质量的内涵包括三方面:真伪、纯度、品质优良度,三者的集中表现是使用中的有效性和安全性。因此,药品标准一般包括以下内容:法定名称、来源、性状、鉴别、纯度检查、含量(效价或活性)测定、类别、剂量、规格、贮藏、制剂等。

中药质量标准是国家和地方对中药质量规格及检验方法所作的技术规定。中药质量标准构



建要素：首先是应能符合中医药理论的特色，其次是应能体现中医用药复方配伍的特点，第三是应能体现中药的物质基础是多组分的化合物群。

随着科学的进步，中药的质量标准也在不断提高，从当初没有质量鉴别发展到有了性状、鉴别、检查要求；从显微和一般理化鉴别发展到有色谱法鉴别和含量测定；中药质量标准中的重金属、农药残留检查及有效期的确立等也开始受到足够的重视。

随着检测手段的科学性、准确性及灵敏性不断提高以及仪器设备的普及，先进的检测方法得以逐步应用于法定标准中。但是，目前中药的质量标准还只是对其中部分化学成分进行定性定量控制，专属性不强，标准也不够全面，应尽快建立起符合中医用药特色的中药系列质量标准规范化体系，提高国家药品标准的问题已摆在药检工作者的眼前。

从另一角度讲，应从中药的宏观效应出发，运用多指标对中药的质量进行整体评价，不仅要立足于最终产品的质量评价，还要对研制、种植、加工、生产、流通、使用过程实施全程标准化控制。

四、国家药品标准

国家药品标准（the National Standard of Drugs）在《药品注册管理办法》中有明确定义，第一百五十五条写道：“国家药品标准，是指国家为保证药品质量所制定的质量指标、检验方法以及生产工艺等的技术要求，包括国家食品药品监督管理局颁布的《中华人民共和国药典》、药品注册标准和其他药品标准。”据2008年的《中国的药品安全监管状况》白皮书载，中国现有国家药品标准总计1.5万余种。

药品标准是药品监督管理的重要技术法规，是组织现代化生产、保证药品质量的法定依据。1988年，《中华人民共和国标准化法》第七条规定：“国家标准、行业标准分为强制性标准和推荐性标准。保障人体健康以及人身、财产安全的标准和法律、行政法规规定强制执行的标准是强制性标准，其他标准是推荐性标准。”显然，药品标准是强制性的。

药品注册标准，是指国家食品药品监督管理局批准给申请人特定药品的标准，生产该药品的企业必须执行该注册标准。

将要出台的《药品标准管理办法》将药品标准分为文字标准与实物标准。

文字标准分为：

（一）《中华人民共和国药典》简称《中国药典》（中英文版）

《中国药典》一、二、三部

《中国药典》（增补本）

《中国药典》的制定原则：坚持保障药品质量、维护人民健康的原则；坚持公平、公正、公开原则；坚持继承、发展、创新的原则；坚持科学先进、实用规范的原则；坚持质量可控性原则；坚持标准发展的国际化原则；坚持政府主导，服务社会原则。

《中国药典》的制定程序：按立项、起草、复核、审核、公示、批准、颁布、修订与废止等环节进行。

（二）局（部）颁标准

局（部）颁标准需遵循现行版《中国药典》相关的技术要求，结合监管实际，由国家药典

委员会适时组织再审核；药品生产企业根据生产、流通和使用的实际，为保证药品质量应及时提出标准修订建议；药品检验所等相关机构发现问题，应按照程序提出标准修订建议。

（三）注册标准

注册标准是指国务院药品监督管理部门批准给申请人特定药品的标准，生产该药品的企业必须执行该注册标准。

注册标准包括新药注册标准、仿制药注册标准和进口药品注册标准。注册标准必须体现该药品的特性，除符合《中国药典》内容要求外，注册标准应更加细化、明了和具有针对性。

新药注册标准应遵循现行版《中国药典》规定的技术要求、基本内容与规范原则；仿制药注册标准不得低于现行版《中国药典》和局（部）颁标准要求；进口药品注册标准不得低于现行版《中国药典》和现行版国外药典相关要求。

注册标准由申请人制定，由中国药品生物制品检定所，省、自治区、直辖市药品检验所，口岸药品检验所对药品标准中方法的可行性、科学性、设定的项目和限度能否控制质量等进行实验室检验、验证和审核工作，经国务院药品监督管理部门设定的药品审评机构进行技术审评，报国务院药品监督管理部门审批与颁布。

新药注册标准应根据临床前研究的结果及临床试验的安全性、有效性和国内外同类药品标准的有关规定，并结合相关药品检验所复核与验证的结果和意见，科学合理地设定检验方法、项目和限（幅）度。

仿制药注册标准必须充分考虑与被仿制品种（参比药品）对照研究中生物利用度的指标和安全性的结果。

进口药品注册标准由口岸药品检验所根据申报企业标准进行复核与验证，如变更检测方法、增加或调整的检测项目应进行严格的方法学验证，改变检测限度应有充足的科学依据，并由申报企业确认，再由口岸药品检验所复核。

五、药典

药典（Pharmacopoeia）是国家关于药品标准的法典，是药品生产、经营、使用、检验和监督管理部门共同遵循的法定依据，也是我国医药行业对外贸易和技术交流不可缺少的准绳，具有法律约束力。

中国药典由国家药品监督管理局主持编纂、颁布、实施，是国家监督管理药品质量的法定技术标准，收录了我国临床使用疗效确切、质量稳定的药品。按照《药品管理法》规定，“国务院药品监督管理部门颁布的《中华人民共和国药典》和药品标准为国家药品标准”，“药典委员会负责国家药品标准的制定和修订”。

药典已作为专有概念为世界各国沿用至今。早在1930年即有《中华药典》问世，收录生药六七十种。建国后，我国针对中药的质量标准编印了《中华人民共和国药典》和《卫生部颁标准》，1953年到2005年国家编印发布了八版药典。历版药典收录品种情况，详见表1-1-1。

自1963年版起，中国药典分为一、二两部。一部收录中药材，中成药；二部收录生化药品，化学药品，生物制品。1990、1995和2000年版还另外专门出版了《药品红外光谱集》，《中国药典临床用药须知》等相关专著；2005年版一部配套出版了薄层色谱和显微的配套丛书。



表1-1-1 历版药典收载品种情况

年版	中药材	中药成方制剂	合计
1953	65	46 (单方制剂)	111
1963	446	197	643
1977	882	270	1152
1985	506	207	713
1990	509	275	784
1995	522	398	920
2000	534	458	992
2005	551	564	1115

*另外,《中国药典》2005年版还收载植物油脂和提取物31种。

由于药品监管或技术发展,需要对部分品种进行修订,每版药典在出版了正版之后常常会出版《中国药典》(增补本),它与现行版药典具有相同法律地位,是对本版药典拟收载而由于时间等因素没能收载的品种进行增补。截至目前已有《中国药典》1953年版第一增补本,1985年版增补本,1990年版第一、第二增补本,1995年版1997年、1998年增补本,2000年版2002年增补本和2005年版增补本,共8册。

近代国家药典始自1930年出版的《中华药典》,台湾于1949年和1980年先后出版了《中华药典》第二版和第三版。《中华药典》第三版收载各类药品746种。

为加强国际合作与交流,《中国药典》自2000年版开始,英文版与中文版同步出版。另外,近几版《中国药典》还出版了药典注释(一部,二部),以及操作标准——中华人民共和国医药行业标准——药品检验操作规程。

我国2005年出版的药典《临床用药须知》是2005年版《中华人民共和国药典》的重要配套丛书之一。为了指导我国医药人员全面了解和合理使用《中国药典》中各类药品,保证临床用药安全、有效,国家药典委员会另行组织编撰了这一《须知》以替代以往《中国药典》中与用药相关的法定内容,从而详细介绍2005年版《中国药典》中各类药品的性能与用途等全面信息,以便为临床用药和药品生产企业编写药品使用说明书提供主要参考资料,为药品监管部门提供实施药品监督管理的重要依据。

2005年版《中国药典》共分三部:一部收载中药材、中药饮片、中药提取物和中成药,二部收载化学药品,三部收载生物制品。特别是2005年版中药饮片与中药材分开单独作为一部分,这是与历版药典最大的不同。

国内的中药材或中成药的质量控制方法近20年来也在不断进步,正逐步与国际接轨。2000年版中国药典收载中药材534种,有含量测定的170个;中成药458种,有含量测定的138个,但大多数缺乏可控的质量标准。从2005版《中国药典》一部中可以看到明显的进步:①新增修订607个,这607个品种包括了鉴别项959个和含量测定项525个;②鉴别的专属性增强,如人参TLC鉴别中新增人参特有成分人参皂苷Rf的鉴别,同时强调对照药材的使用;③含量测定指标规定更加合理、科学,如山茱萸由测熊果酸改为测马钱苷,金银花增加木樨草苷的检测指标;④强