

经典名方研发的现存问题及相关考虑

孙 昱

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘 要: 经典名方的研发受到国家战略支持, 是中药产业发展的新机遇, 是传承中药弘扬经典的新举措。当前, 虽然对经典名方实行简化注册审批政策, 但业界仍对经典名方的研发存在疑问。梳理出业界和审评审批部门现阶段共同面临的6个共性问题, 并对可能存在的“涨料”问题进行分析。提倡发扬跨界合作精神, 妥善解决现存的共性问题, 加快古代经典名方中药复方制剂的上市进程。

关键词: 经典名方; 简化注册审批; 物质基准; 涨料; 药材溯源

中图分类号: R289.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2020) 05-0969-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.05.032

Current issues and related considerations in development of classical famous prescription

SUN Yu

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

Abstract: The research and development of the classical famous prescription is supported by the national strategy, a new opportunity for the development of the traditional Chinese medicine (TCM) industry, and a new measure to carry out the classics of TCM. At present, although the abbreviated registration approval policy has been implemented for the classical famous prescription, the industry still has doubts about the development of the classical famous prescription. This paper sorts out the six common issues faced by the industry and the review and approval departments at this stage, and analyzes the possible "increasing extract" problem. Promote the spirit of cross-border cooperation, properly solve existing common issues, and speed up the listing process of ancient classic TCM compound preparations.

Key words: classical famous prescription; abbreviated registration approval; reference substance; increasing extract; traceability of Chinese herbal medicine

根据《中华人民共和国中医药法》^[1]和中共中央办公厅、国务院办公厅《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》(厅字(2017)42号)^[2]以及《古代经典名方中药复方制剂简化注册审批管理规定》(2018年第27号)^[3](以下简称简化管理规定)的相关精神,为规范古代经典名方中药复方制剂的研究,2019年3月27日国家药品监督管理局发布了《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](以下简称申报资料要求)。该申报资料要求的发布,旨在鼓励使用优质药材、建立药材追溯体系、鼓励饮片均化投料、科学开展化学成分研究等。

结合文件发布前后所做的基于文献的研究工作,以及近期搜集到的企业方面对经典名方存在的疑问,本文梳理出业界和审评审批部门现阶段共同面临的6个共性问题。在此基础上,对经典名方提取工艺中的关键技术问题进行了思考,对可能存在的“涨料”问题进行分析,并总结了经典名方100首方剂中存在的5种特殊情形,为中药新药研发和审评提供一定的参考。本文梳理得到的共性问题或有疏漏,仅代表作者个人观点,不足之处敬请指正。

1 经典名方研发亟待解决的6个问题

1.1 处方剂量、度量衡考证

2018年国家中医药管理局发布《古代经典名方

收稿日期: 2019-12-29

第一作者: 孙 昱,女,博士,主要从事药品审评工作。E-mail: sunyu_amber@126.com

目录(第一批)》^[5],目录摘录的处方原文中剂量表述传统计量单位(如质量单位:两、钱、分;容量单位:升、合、盅等),但不同历史时期的计量单位如何折合为现代剂量(g、mL),业界仍存在较大争议。如汉代“一两”有学者认为相当于现代的3 g,也有学者认为是13.8 g或15.6 g;还有“生姜五片,枣一枚”等计量较粗糙的表述^[6]。如何折算或确定经典名方制剂的处方剂量,需讨论形成专家共识予以明确。

1.2 药材溯源/基原考证

经典名方目录的处方中未明确药材基原。某些药材基原的古籍考证结果与国家药品标准规定的基原不同。如枳实,宋代以前用枸橘 *Poncirus trifoliata* (L.) Raf;自宋代以后逐渐演变成为酸橙,现行《中国药典》规定为酸橙 *Citrus aurantium* L. 及其栽培变种。再如肉桂,唐以前肉桂、桂枝均以肉桂树的枝皮入药,但自宋元起,肉桂树的干皮称为“肉桂”,嫩枝称为“桂枝”,并沿用至今^[7]。药味基原信息如何确定,需明确。

1.3 提取工艺

根据简化管理规定,古代经典名方中药复方制剂物质基准所对应实物(以下简称对应实物)作为制剂研究的参照物,其制备方法、器具、加水量、煎煮时间等均需要模拟以往朝代的汤剂,而据有关文献研究表明:不同煎煮器具、不同煎煮用水所得到的对应实物质量有一定差异,但经典名方目录中缺少相关信息,且古籍记载的煎煮方法或条件大多较笼统。物质基准对应实物的制备条件如何确定,需明确。

1.4 物质基准

物质基准的审评存在问题。一是统一物质基准有难度,不同申请人制备的物质基准从药材、工艺到标准的差异较大。二是物质基准样品的质量波动大,包括饮片个体及不同部位的质量差异、取样差异等。三是物质基准与大生产样品的差异,例如受热程度不同导致的成分差异、提取效率不同导致的浸膏量差异等^[8]。

1.5 用法用量

古代医籍记载不明确,或以医古文的方式进行记载,如何规定其给药次数、给药剂量,正确指导临床用药,需要中医临床专家形成共识。

1.6 安全性研究

根据简化管理规定,目前程序为由国家药品监督管理局发布“经典名方物质基准”统一标准后,各企业对统一的物质基准分别进行安全性研究,这样

将得到同一物质基准的不同安全性数据,对此情形应如何评价?另外,相同处方的不同申请人是否都需要开展毒理研究,以及毒理研究的具体内容与中药新药有何不同之处也有待确定。

2 经典名方提取工艺相关考虑

2.1 制备工艺的关键技术问题

对于经典名方提取工艺的研究,建议先模拟古代制法得到初始状态的数据,包括提取得率、含量、转移率等,然后将现代工艺设备制备所得数据与之进行对比,说明工艺的可行性。研究内容可包括提取设备、提取方式、提取次数、提取时间及加水量、浓缩干燥条件等。还需对特殊煎煮方式的药材进行研究,比如挥发性药材是否需要先提取挥发油,先煎后下等。各环节的制备工艺优化应遵循相同的优化思路:以遵古为前提,先遵古制备得到数据,在此数据基础上再进行优化。先模拟古代煎煮条件获得试验数据,优化均需与该数据进行对比。提取工艺研究应与遵古制备得到的提取物得率、指标成分含量及转移率、指纹图谱等多方面进行比较,提供对比数据说明现代制备工艺的优化与古法提取制备方法的对应关系。

提取工艺的研究包括确定提取方法、提取设备关键参数、药材前处理、浸泡、提取次数、提取时间及提取温度、加水量等,可参考国家药典委2016年发布的《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求(征求意见稿)》^[9]、国家中医药管理局2009年发布的《医疗机构中药煎药室管理规范(国中医药发(2009)3号)》^[10]。经查询文献可知,提取时间和加水量分两种情况^[11-12]:一种是古方中提供了加水量和煎取量,可根据公式推算出提取时间;另一种情况是古方未明确加水量和煎取量,则需根据方剂类型(解表剂、补益剂、一般方剂)或不同类型药材(根茎类、矿物贝壳甲角类、种子类、全草花类等)的不同吸水系数进行研究。可考虑采用公式:加水量=吸水系数×药量+煎取量+单位时间损耗量×提取时间。

2.2 存在产生更多合格提取物(涨料)的可能

2.2.1 增加煎煮次数 如煎煮两次,需提供与煎煮1次所得提取物相应的对比数据,进行质量对比研究。

2.2.2 生产规模扩大 在提取环节,如因扩大生产规模,生产效率增加而导致“涨料”,需提供生产规模扩大前后的对比数据。

2.2.3 涨料情况分析 以上两种情况都属于优化

生产工艺导致合格提取物增多的例子。对于相同处方,各厂家可能产生不同量合格的提取物,从而产生不同的成品数,对应为各厂家可能有不同的药品规格(每g相当于饮片**g)。此时注册标准为各厂家各自1份,制剂注册标准非全国统一标准,可允许差异性。

旨在鼓励研究者在充分遵古的前提下,合理利用药材资源,生产出更多质量可靠的药品。日本汉方药对古今生产效率不同所产生的“涨料”问题的处理方式,认为现代提取工艺能更有效的提取,故直接对处方量进行了适当减少。该处理方式对应于我国的药品规格表述,就是每g相当于饮片量的降低。

2.3 可考虑的涨料应对方式——处方折算

优化工艺后,每克相当于饮片量的改变,会影响临床应用,可考虑在药品说明书中对用药剂量给出折算表。例如,遵古制备时,1g处方得到1g提取物,原用量为1天1g处方,即1g提取物。优化工艺后,1g处方得到2g提取物,此时可将用量调整为一天0.5g处方,同样吃的是1g提取物。只要保证优化前后吃的提取物量一致即可,以提取物量为折算基础,可得对应的处方折算量和制剂用量。

100首方剂的制法中多数为煎煮1次,在现代制药工业化生产中一般提取2~3次,现代中药的工业化生产在提取制备的效率上也远高于古代。应充分考虑古方煎煮和现代生产制备的区别,认识到相同处方的古今出膏率存在不同,以及可能导致的药物效力的不同。可考虑采用处方折算等创新的方式来应对经典名方工业化生产中可能存在的“涨料”问题。

3 经典名方100首方剂中存在的特殊情形

根据国家中医药管理局2018年发布的《古代经典名方目录(第一批)》,笔者总结出100首方剂中存在的5种特殊情形,为研发和审评提供参考。

3.1 特殊药味及辅料

含濒危物种,例如胡黄连为极濒危物种,提示对药材资源需进行考察。含现代药理学提示有毒的成分,例如槟榔为世界卫生组织(WHO)列出的致癌物之一,为近期争议较大的药味。又如含马兜铃酸的细辛,对于此类药材,建议其用量综合药典用量进行考虑。

特殊辅料包括粳米、白酒、小麦、冰糖、小黑豆、香油、黄蜡、地黄汁、胶饴、姜汁、浆水、无灰酒、清米、茶清等。关注这些辅料的执行标准,对未明确

制法的“地黄汁”、“姜汁”、“浆水”等结合文献考证进行研究。

3.2 特殊剂量单位、饮片规格单位

厚朴麻黄汤中有“石膏如鸡子大”,开心散中有“饮服方寸匕”,竹茹汤中有“竹茹一弹大”,泻白散中有“入粳米一撮”,五味消毒饮中有“加无灰酒半钟”,这里的剂量单位鸡子大、方寸匕、一弹大、一撮、半钟需进一步明确。100首方剂中对药材规格的描述有细末、粗末、锉散、如麻豆大等,需对应为现代度量单位。

3.3 特殊制法

竹叶石膏汤制法中有“内粳米,煮米熟,汤成去米”,厚朴麻黄汤制法中有“先煮小麦熟,去滓,内诸药”,这两种制法都用到粮食作物,与一般中药的工业化生产不同。

3.4 特殊用量

存在煮取的药量与实际服用药量不一致的情况,例如厚朴七物汤“煮取四升,温服八合,日三服。”则该药用量为煎药量的3/5,应考虑经典名方制备时的处方折算。

3.5 特殊用法

有的方剂采用调服的方法用药,例如槐花散中有“用清米饮调下二钱”,辛夷散中有“食后茶清调服”,应注意在说明书中有相应的用法描述。

4 结语

经典名方的研发受到国家战略支持,是中药产业发展的新机遇,是传承中药弘扬经典的新举措。2019年10月26日国务院发布了《关于促进中医药传承创新发展的意见》^[13],意见指出要组织制定古代经典名方目录中收载方剂的关键信息考证意见。当前,虽然对经典名方实行简化注册审批政策,但经典名方的开发研究仍应保持高标准、严要求,经典名方的精品呈现离不开对药材源头的质量把关、生产工艺的严格控制,提倡发扬跨界合作精神,妥善解决现存的共性问题,加快古代经典名方中药复方制剂的上市进程。

参考文献

- [1] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国中医药法 [EB/OL]. (2016-12-26) [2019-11-28]. http://www.gov.cn/xinwen/2016-12/26/content_5152773.htm.
- [2] 中共中央办公厅, 国务院办公厅. 关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见 [EB/OL]. (2017-10-08) [2019-11-28]. http://www.gov.cn/xinwen/2017-10/08/content_5230105.htm.

- [3] 国家药品监督管理局. 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规定的公告(2018年第27号) [EB/OL]. (2018-06-01)[2019-11-28]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/228247.html>.
- [4] 国家药品监督管理局. 国家药监局综合司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]. (2019-03-27)[2019-11-28]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2101/335926.html>.
- [5] 国家中医药管理局. 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]. (2018-04-16)[2019-10-28]. <http://kjs.satcm.gov.cn/zhengcewenjian/2018-04-16/7107.html>.
- [6] 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, 2020, 26(1): 1-9.
- [7] 张倩, 韩星星, 毛春芹, 等. 中药复方制剂开发的机遇与挑战: 古代经典名方研究开发的问题分析 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(19): 4300-4308.
- [8] 周菲, 林美斯, 王琳, 等. 经典名方百合地黄汤物质基准制备及过程质量控制研究 [J]. 中草药, 2019, 50(16): 3824-3832.
- [9] 国家药典委员会. 关于征求《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求(征求意见稿)》意见的通知 [EB/OL]. (2016-08-05) [2019-11-28]. <http://www.chp.org.cn/view/ff808081559d1ea301565ac24962560d?a=XWJX>.
- [10] 国家中医药管理局. 卫生部国家中医药管理局关于印发医疗机构中药煎药室管理规范的通知(国中医药发〔2009〕3号) [EB/OL]. (2009-03-27)[2019-11-28]. <http://yzs.satcm.gov.cn/gongzuodongtai/2018-03-25/6577.html>.
- [11] 李睿, 翟华强, 田伟兰, 等. 基于煎药机参数分析的中药煎煮规范化思考 [J]. 山东中医杂志, 2016, 35(9): 826-832.
- [12] 王丽, 麻秀萍. 不同功效中药吸水性对密闭煎药机加水量的影响 [J]. 西部中医药, 2014, 27(5): 19-21.
- [13] 中共中央 国务院. 中共中央 国务院关于促进中医药传承创新发展的意见 [EB/OL]. (2019-10-26)[2019-11-28]. http://www.xinhuanet.com/politics/2019-10/26/c_1125156368.htm.

(上接第919页)

- [9] 尚俊梅. 米非司酮在妇产科的临床应用 [J]. 养生保健指南, 2017, 5: 24.
- [10] 刘晓霞, 白云, 林晓娟. 米非司酮分别配伍依沙吡啶、米索前列醇在瘢痕子宫中期妊娠引产中的临床效果比较 [J]. 昆明医科大学学报, 2015, 36(10): 55-58.
- [11] 简宇凤. 米非司酮配伍米索前列醇终止早孕的观察及护理 [J]. 中外健康文摘, 2011, 8(19): 314-315.
- [12] 保莲华, 袁冲仙, 金丽. 米索前列醇在妇产科中的应用 [J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(6): 74-75.
- [13] 刘顺华, 刘佳晔. 米非司酮联合米索前列醇与羊膜腔外注射依沙吡啶在特殊妊娠中期引产中的疗效比较 [J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(4): 868-871.
- [14] 俞斌. 米非司酮联合依沙吡啶用于中期妊娠引产的临产观察 [J]. 中国医药导刊, 2013, 15(6): 1024-1025.
- [15] 王敏, 薛惠英. 依沙吡啶联合米非司酮和米索前列醇治疗中期妊娠引产的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(2): 325-329.