

中药新药研制中药学方面应注意的一些问题

卫生部药品审评中心(北京 100050) 田恒康*

摘 要 作者结合自身工作的体验,对中药新药研制与资料报批中所遇到的若干问题,如处方、制备工艺、原料及成品的质量标准、稳定性实验等方面提出要求,以期引起重视。

关键词 中药 新药研制 资料报批

新药的研制是一项较复杂的工程,涉及到药学、药理、毒理、临床等多方面的知识。如果忽视某些问题,可能会造成资料的欠缺,从而延误审批时间,一些关键问题的失误,甚至会导致前功尽弃。下面结合工作中遇到的实际情况,提出一些问题,以期引起重视。

1 处方

处方药味名称应按法定标准(即药典、部颁标准和省、自治区、直辖市药品标准)书写,若写成别名、俗名、如田七(三七)、法夏(法半夏)、枣皮(山茱萸)等均属不规范。某些剧毒药材如川乌、草乌、天南星等,为引起重视应冠以“生”字,写作“生川乌”“生草乌”、“生天南星”。

为了更好地发挥疗效或方便成药的制备,一些药材往往需经过炮制。炮制方法通常是在药材名称后加括号加以说明,如“延胡索(醋制)”、“白术(炒)”、“甘草(蜜炙)”^[1];另有一些则是按药典所载名称书写,如“制天南星”、“制何首乌”;有些药材习惯用炮制品,则用炮制品名,如“熟地黄”、“诃子肉”。

处方剂量应以出成品 1 000 单位(如 1 000 片、1 000 mL 等)计。如为四类新药,除了药味不得有任何改变外,各药味间的比例亦应与原剂型完全一致。

申报后处方中不论有任何改变,都应重报申请表。

2 制备工艺

处方确定后,制备工艺则是最重要的环节,应建立在对处方中各药味所含的化学成分及其理化性质充分了解的基础上,这就是说,在进行制备工艺研究之前,应先完成申报材料中的 5[#]资料(即:与质量有关的理化性质研究资料及文献资料)。

工艺的研究包括药材的前处理、剂型的选择、工艺路线的确定、工艺条件的优选、除杂的方法、成型工艺的研究、工艺稳定性的考察等。

2.1 药材的前处理:药材的处理方法应适合提取方式。以赤芍为例,如以乙醇渗漉提取用粗粉较好,这样可能避免因切制饮片所造成的芍药苷损失;如以水煮,则用饮片为宜,若用粗粉,可能会煮成糊状,造成过滤困难。需粉碎的药材,应说明所用粉碎机型号、粉碎方式、粉末粒度、出粉率等。含挥发性成分或遇热易使成分发生变化的药材,应控制粉碎时的温度。以生粉入药的药材,应说明灭菌方法及灭菌条件。

2.2 剂型的选择:应根据药物性质及使用临床需要。同一处方并不是对所有剂型都适用;再好的剂型也有其应用的局限性。前几年口服液较为受欢迎,一些研制单位就盲目追逐口服液,将有效成分难溶于水或在水中不稳定的药物、含挥发油或油脂较多的药物、具有特殊味道的药物亦制成口服液,以至难于解释剂型的合理性。另有一些剂型不利于病人

* Address: Tian Hengkang, Centre for Drug Evaluation Ministry of Public Health, Beijing

使用,如将药物制成口胶用于治疗牙痛,制成栓剂用于治疗成人的一般性感胃等,这些都很难通过审评。

2.3 工艺路线的确定:要充分考虑到主要有效成分的化学性质,各成分间相互增溶、助溶作用,共煎时可能发生的化合、沉淀作用等,以决定是否应以生粉入药,是否应先煎,后下,是否应合煎或分煎,如何选择提取溶媒等。有些药材所含成分的治疗作用至今不太明确,这就需要将化学成分与药效实验相结合去设计工艺路线,如生脉饮(人参、麦冬、五味子),三药合煎液药效实验结果及临床疗效均优于分煎混合液,因此合煎更合理。一些含有挥发油的药材,应根据挥发油的药理作用,确定是否有提油的必要性。

2.4 工艺条件的优选:可通过药效实验、化学实验等。近年来多采用正交设计法和均匀设计法,其特点是可减少实验次数、节省实验时间和费用,但应注意在初试的基础上确定所选水平,以防最佳水平不在实验范围内;评判标准要明确,一般要求以有效成分或某一已知成分为指标,有时亦综合考虑浸膏中总固体量,但不宜单纯用浸膏中总固体量作为评价指标,因总固体量的高低往往并不代表提取效果的优劣,均匀设计法应注意使定量因子水平间的间距相同。此外,还应考虑到大生产的可行性,如以95%乙醇作提取溶媒时,要考虑回收乙醇的再使用。

2.5 除杂的方法:中药的水煎液常有大量杂质存在。为了减少服用量、降低副作用、提高制剂稳定性、改善口感及外观等,常需将杂质除去。目前常用的方法及应注意的事项如下:
①醇沉法:应分析处方中药物所含成分是否适合醇沉,特别要注意有疗效的多糖类成分。对醇沉前药液的相对密度、醇沉浓度等需进行筛选,有时还要考虑醇沉时的温度,药液的pH值等因素。
②离心沉降法:应正确选用离心机类型,写明转速等技术条件。
③过滤法:使用板框过滤时,应注明滤材;使用过滤膜时,应对膜孔径进行筛选,对截留和去除部

分均应有充分依据,特别是使用超滤膜时,对不同分子量的取舍更应有实验依据。
④大孔树脂吸附法:大孔树脂目前尚无药用标准,但已在制药工业中使用。其特点是工艺简便、安全、成本低、收率较高。注意应写明树脂的型号、选用的理由、使用前的处理方法等。一些专家提出要检测是否有树脂碎片存留药中,这一问题应引起重视。
⑤ZTC 1+1天然澄清剂法:是近年研制成功的一种澄清分离技术,可替代醇沉用于中草药提取液的澄清。其优点是在除去蛋白质、鞣质、树胶等大分子物质时,可保留多糖成分。该澄清剂为食用标准,已用于中药制剂中。

2.6 成型工艺的研究:制剂成型不仅影响药物外观,还直接影响是否方便病人用药、药物显效的快慢、强弱、甚至安全等。与制剂成型相关的主要因素是辅料的品种及用量。因此,应提出确定辅料品种及用量的研究资料。

2.7 工艺稳定性的考察:实验室确定的工艺条件过渡到大生产时常常需作一些调整,因此要进行三批中试。提供的中试数据应包括投料量、中间体得量、成品得量、成品得率等。

特别强调的是,工艺一经确定就不宜轻易改动,否则将影响药效、毒理及临床试验结果。这就要求工艺中每一个条件都经过严格的筛选后确定。

3 原料(药材)的质量标准

中药材的法定标准有药典标准,卫生部颁标准和省、自治区、直辖市的标准。前二者为国家药品标准,后者为地方药品标准。

为控制药材质量,应注意以下几个问题:
①所用药材必须符合质量标准,如新标准与旧标准不同,应满足新标准。如1995版药典与1990版药典中地龙的来源不一致,应以1995版药典为准,又如1995年6月试行了新的人工牛黄部颁标准,旧标准则同时停止使用。
②多基原的药材,如葛根、柴胡等,各品种间质量差异较大,应固定品种,特别是作为君药的时候。
③药材质量若随产地不同而变化较大,应限定产地。
④如成品中含量测定所

测成分在该药材的质量标准中未规定含量限度,研制单位应自定含量限度以保证成品质量,但要注意限度应尽量符合药材实际情况,过高无法满足大生产的需求,过低则不能保证药品质量。⑤复方制剂中若含有未制定药品标准的药材,应先制定其质量标准,并按照《新药审批办法》(补充规定)附件三第9条报送有关资料;若处方中的药材为地方标准,须提供该药材的标准复印件,并亦应按上述条款报送资料。

需炮制的药材,其炮制方法应符合药典规定或各地制定的炮制规范。如有特殊要求,亦可自拟炮制方法及炮制品的规格标准,但此方法应有实际意义,并切实可行。某些研制单位曾在处方中写“红参(人乳制)”、“全蝎(去钩、足)”等,这些方法大生产不可行,因此应修改。

4 成品的质量标准

成品的质量标准中除处方、制法外,尚包括性状、鉴别、检查、含量测定等内容。下面仅就鉴别与含量测定中易出现的问题谈谈个人看法。

4.1 鉴别:最常用的方法是薄层层析法,有时也用高效液相及气相色谱法,如含有药材粉末,亦可用显微鉴别。化学显色反应专属性较差,除对某些药材(如苦杏仁)较为合适外,一般情况不用。以紫外吸收图谱鉴别应慎重。药材的产地、采收季节、加工方法等因素都可能对吸收峰有影响,所以若一定要用此方法鉴别时,应对药材作广泛的考察,以确保特征吸收峰真正具有鉴别意义。

以薄层层析法鉴别时,层析图谱应包括供试品、对照品或对照药材、阴性对照三部分内容。某些药材有多个品种,如均可使用,对照药材则应包括全部品种,以考察其是否都具有鉴别特征。有些药材的鉴别,用对照药材较用对照品效果更好,如大黄、黄连等;而对另一些药材,如陈皮、枳壳等,因来源过于复杂,无法考察在同一展开条件下其色谱行为

是否一致,因此宜用对照品。复方中若二味药共含同一种成分,鉴别该成分时,阴性液的制备常同时除去此二味药。

4.2 含量测定:应首选君药,贵重药及毒剧药亦应建立含量测定或制定含量限度,如确系困难,应在起草说明中充分阐述理由。如无特殊原因,应尽量避免将药品水解后测定水解产物,因水解产物的测定已不能客观反映药品自身的质量,特别是液体制剂,更无法进行稳定性考察。

含量测定常用的方法有分光光度法、薄层扫描法、高效液相法及气相色谱法等。为消除干扰而采用计算分光光度法(如导数光谱法)不妥,因干扰因素过于复杂且非恒定,所以计算公式往往只适用于同批样品,不具重现性的吸收系数法一般也不采用,但如果对照品不稳定或不易提供,笔者认为,此法尚可。容量法、重量法一般不用。

含量测定方法学考察应注意以下几点:

①线性关系考察中如直线不通过原点,原则上应采用二点法测定并计算;②稳定性试验一般用供试品溶液;③回收率试验应做加样回收,且对照品加入量应与供试液中的含量基本相等,需提供5批数据;或做高、中、低3种浓度,每种浓度做3个平行试验,共提供9个数据。含量测定用对照品的纯度应在98%以上,若非中国药品生物制品检定所提供,还需报送其结构确证的图谱及数据。

所测成分的含量如过低,应增加浸出物的测定。当然,该浸出物的测定应具有一定的质控意义。

最后强调一句,申报期间,质量标准中任何改动或增补的内容都应送省、自治区或直辖市药检所复核。

5 稳定性试验

稳定性试验应注意建立零月记录,对质量标准中新增补的内容也应注意立即进行稳定性考察,以免造成无法弥补的遗憾。

(1998-04-16 收稿)