

## · 中药现代化论坛 ·

## 现代中成药研究开发的几点思考

邹节明\*

(桂林三金药业股份有限公司,广西 桂林 541024)

摘要: 从研发思路、项目选题、处方设计等多方面对现代中成药的研究与开发进行了探讨,阐明了当前中成药开发的3种主要思路,认为在中医药理论指导下运用现代科学技术研究开发中成药是实现现代中成药、中药现代化的基本思路。还对中成药研发中的选题和处方设计工作进行了系统的论述,指出了这两项工作中成药研发的重要性,并详细说明了这两项工作开展的基本程序、研究内容、工作方法和应当注意的问题。

关键词: 中成药; 中药现代化; 研发思路; 选题; 处方设计

中图分类号: R28 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2002)07-0577-04

### Ponderation over modernization of research and development for Chinese patent medicine

ZOU Jie-ming

(Guilin Sanjin Pharmaceutical Co. Ltd., Guilin 541004, China)

**Key words** Chinese patent medicine; modernization of TCM; ponderation over research and development; selecting subject; design of prescription

中成药是中国医药学的重要组成部分,在中医药理论指导下不断发展,历史悠久。随着现代社会的发展与科技进步,以及现代人防病治病、康复保健水平日益增长的需要,人们对现代中成药的研究开发愈来愈关注,研究开发高疗效、高质量、高标准的现代中成药,已成为中药制药企业及中医药工作者的紧迫任务与历史使命。

现代中成药的研究开发,是以中医药理论为指导,传统经验为基础,采用现代科学技术,开展中药材、处方、剂型、制备工艺、质量标准等的现代研究,将中药材制成疗效好,服用安全,质量可控,能适用于中西医临床应用,并能作为药品合法进入国际市场。这种研究开发包括中药新药的研究开发,传统医药的发掘、提高与创新即新疗效、新剂型、新工艺、新标准、新辅料、新包装材料等现代的综合研究开发。

#### 1 基本出发点

首先要科学设计,研究开发出高水平的现代中药制剂。所谓高水平的现代中药制剂,应具备中医学特色,有足够的工艺、药理、化学、临床的科学依

据,具有高质量和现代科学技术水平,能作为药品合法地进入国际市场,并能与当今西药一比长短。产品要在国内市场上经得起激烈竞争,在国际市场上有竞争能力,就必须有自己的特色与优点,有很高的质量。所谓中成药的高质量,就是要达到高疗效,服用安全,质量可控。

实现中成药现代化,关键在于要实现中成药内在质量标准的科学化、现代化,建立可控的内在质量标准,这是牵一发而动全身的重要问题。近20余年,人们运用现代科学技术把已知的主要化学成分、活性成分作为指标成分已是较大进步,但指标成分不能真正控制中药、中成药的疗效,中药、中成药的疗效是其内含功效物质群的整体作用结果。应用现代科学技术,建立科学的、量化的、可控的内在质量标准,就是要使质量标准技术指标与疗效或功效的物质基础关系明确,所研究开发的中成药处方、功能与主治、疗效的机制说得清楚,而且药品或处方的机制以及功效、工艺、装备等技术改进也随之有了客观质量评定标准和实现现代化的依据。

\* 收稿日期: 2002-04-22

作者简介: 邹节明, 1966年毕业于武汉大学生物系药用植物专业,现任桂林三金药业股份有限公司董事长兼总工程师。作为第一项目完成人和设计者,研究开发并依法获准生产的新中成药38种,已有9种列入国家中药保护品种,16种列入国家基本药物目录。获国家科技进步奖2项,省部级5项。其创制的西瓜霜新工艺,在国内外独家实现了西瓜霜的工业化生产。研制的西瓜霜润喉片等5个品种通过澳大利亚TGA的药品注册,荣获国家首批享受政府特殊津贴的中医药专家、全国医药科技工作先进个人,被聘为中国中医药管理局中医药专家咨询委员会委员、中国药典委员会委员、北京中医药大学客座教授、博士生导师、武汉大学兼职教授等。共发表学术论文10余篇,专著2部。

现代中成药的研究开发应加强基础研究,多做化学、工艺、药理与临床的科学数据,要求数据过得硬,能阐明所研究的中成药的现代化本质,实现中成药的现代化

## 2 基本思路

数十年来,中药新药、中成药新产品的研究开发,大致有 3 种不同的基本思路:

2.1 按中医理论体系传统方法,主要表现在:(1)明确中药或中成药不是一般天然药物或民间草药,是中医理论体系药物。(2)研究工作始终以中医理论为指导,强调、讲究中医传统经验以及遵古炮制加工。(3)中药或中成药主要的基本内容不强求现代科学的阐明,其现代科学内容、机制未得到解决,其功效等以中医学学术语而不能以西医学学术语表述。(4)不刻意强调内在质量标准的可控。(5)研究结果能指导应用于中医临床辨证论治,不能指导应用于西医临床。

这种研究,难以实现中成药作为药品合法地走向国际市场,不能真正丰富和发展中医药学,不能促进现代中医药学的实现。

2.2 按西药药理学理论体系方法,主要表现在:(1)将中药或中成药当成是一般的天然药物或民间草药研究。中药的性味、归经、升降浮沉、七情合和、方剂组成原则等在设计、研究过程中未予考虑。(2)将中药或中成药的功效、服用安全等简单地看成单纯的化学问题。对中药或中成药进行化学、药理研究,目的是寻找新的活性化合物,开发出用现代医学语言表述的植物药或有特殊功效的保健品。(3)中药或中成药的主要基本内容没有现代科学的阐明,其功效、性味、归经等现代科学内容、机制均未进行研究或得到解决,因而其功效等以西医学学术语表述而不以中医学学术语表述。(4)注重求得内在质量标准的可控。(5)研究结果能指导应用于西医临床,不能指导应用于中医临床的辨证论治。

这种研究,虽然在以往的中药或中成药研究中占有较大比例,但均未突出中医药学特色,研究结果不属于中医药理论体系药物。但是,从发展新药,尤其是加速药品合法地进入国际市场角度出发,这种研究立足于中医药宝库,采用各种手段、方法,不拘一格地研究开发各种形式的有利于人体健康的产品,不失是一条行之有效而快速的途径,有人称之为“研究中药”。

2.3 在中医药理论指导下用现代科学技术研究开发,主要表现在:(1)明确中药、中成药不是一般天然药物或民间草药,是中医药理论体系的药物。(2)在

继承不泥古,创新不离宗的前提下,研究工作始终坚持以中医药理论为指导,传统中医药经验为基础,应用现代科学技术手段,研究中药处方、剂型、工艺、质量标准、功效、药理等,实现中药、中成药的现代化。

(3)中药或中成药的主要基本内容求得现代科学的阐明,其功效、性味、归经等现代科学内容、机制得到解决,其功效等能以中西医学学术语表述。(4)注重求得内在质量标准的可控。(5)研究结果能指导应用于中西医临床。

这种研究,丰富与发展了中医药学,应是实现现代中成药、中医药现代化的基本思路。

## 3 选题与课题调查

3.1 选题:选题正确与否,是决定现代中成药研究开发成败的前提。所谓选题,就是从课题调查所收集的多个课题中,筛选具备条件的研究开发课题,对于中成药研究开发课题而言,就是筛选拟主攻某种“病证”的中药新品种。选题时应扬长避短,发挥中医药的优势和特点;所选择的课题是别人没有解决或未完全解决的课题,其使用价值应超过市场上已有的同类中、西药,技术水平至少高出 1~2 个阶段,有自己的特色与优点;并从切实可行出发,以能产生优良的科学效益与社会效益以及经济效益为最终衡量标准。选题可按下述基本程序开展:课题调查→课题筛选→课题的构思创意→创意筛选→课题开发方案的建立→课题开发方案决策→立项。

3.2 课题调查:课题调查是现代中成药或新药研究开发中必不可少的环节,只有在科学调查的基础上,才能正确选定课题,才能做好处方设计等各项科学决策。课题调查应包括技术调查与市场调查。

技术调查,主要是通过广泛的文献资料、科技信息机构等调查哪些“病证”临床上缺少有效药物,该“病证”的现状与发展趋势,中西医对该“病证”的观点与常用处方、药物,用于本“病证”的方剂、药物近 10 年内国内外研究动态与发展趋势,有何突破等,并写出技术调查报告。

市场调查就是针对该“病证”调查国内外市场有哪些同类中、西成药,它们的方剂或处方如何,有何优缺点,疗效有何评价,其品种、规格、价格等方面的需求等内容,并写出市场调查报告。

调查要建立科学方法与步骤,获得的信息资料需进行分类整理、分析与统计学处理。调查工作全部完成后,每一课题要写综合性调查报告,其主要内容包括:调查使用的方法、调查对象、调查结果、调查依据、可行性分析与建议等。报告要求科学切实,数据

可靠,文字简练

#### 4 处方设计

中成药处方大多由 2 味或 2 味以上的药物相配伍组成,“药有个性之专长,方有合群之妙用”,这是中医药的特色。

处方是中成药有效性、安全性、质量可控性的重要基础,是现代中成药研究开发成败、水平高低的关键。我们设计的处方,至少要比现有中成药处方疗效好、水平高、质量优,有自己的特色与优点,能充分体现中医药学特色,有利于实现中成药现代化。

##### 4.1 应具有中医药学特色

4.1.1 辨证论治理论为指导:辨证论治是中医认识疾病和治病的基本方法与原则。中医治病的基本过程可以概括为:症状分析→病种确诊→证型确诊→病因确诊→主次矛盾确诊(辨证过程)→确立治则→确立治法→拟方选药(论治过程)。

可以说,这也是中成药处方设计的基本程序。首先应“辨证”即应针对拟主攻的“病证”,弄清属中医何病、何证型,该病证的主要症状与次要症状、主要病因(主要矛盾)、次要病因(次要矛盾),并弄清该病证相当于西医何种病,然后进行“论治”。

4.1.2 建立治则:针对拟主攻的“病证”的病因、主要矛盾与次要矛盾,拟定方剂治疗原则,例如标本兼施、祛邪以扶正、扶正以祛邪、扶正祛邪兼施等。

4.1.3 建立治法:方剂治则确立后,就需要建立治法。中医的治法即所谓的“八法”是针对“八纲”施治的大法。治法与处方是辨证统一的,不能有方无法,也不能有法无方,方应从属于法,即所谓“辨证立法,以法统方”。

4.1.4 按中医方剂学组方原则拟方选药:中成药或中药方剂处方,不是数味药简单相加,也不是功效相同药物的重叠堆砌,更不是不同功效药物的凑合,而是根据临床需要,按中医药方剂学的“主(君)、辅(臣)、佐、使”的组方原则,科学、有机的组成的。每一方剂中主药是必不可少的(一般只有一味),至于辅、佐、使是否齐备,药味多少,不是呆板规定,而是依拟主攻病证与病情需要,并与所选药物的功效与药性以及辨证立法等综合考虑确定。

4.1.5 讲究中药配伍:中药处方尚以中医药方剂学“七情合和”理论为指导,使药物经配伍后达到相互促进、提高疗效,或抑制毒性,减少毒副作用。例如:附子具有较大毒性,由附子、干姜、甘草组成的古方四逆汤(回阳救逆的代表方剂)却毒性大为降低,二者口服的小鼠半数致死量约相差 4.1 倍。附子有强

心作用,干姜、甘草无此作用,三者合用,经短暂下降后逐渐增强,其强度和持续时间均超过单用附子。

4.1.6 注重中药性能与归经:中药的四气、五味与归经是中医长期临床实践中总结出来的用药规律,实质是中药的性(气)代表中药的生理活性或功效;味代表中药所对应的活性成分;归经实质是指中药对肌体作用的选择,而选择的脏腑、经络可能就是病因所在,也就是说药物在体内的分布与归经相关。因此,中药的生理活性或功效,就是其所含对应的有效成分对人体脏腑、经络作用的结果,或者说中药的生理活性、功效(性)取决于其所含对应活性成分(味)。而且,中药气味错综复杂的情况说明中药具有多种作用与不同的作用特点,这都是其所含对应的有效成分或功效的物质基础的不同所决定的。一味中药常归多经(如干姜归脾、胃、肾、心、肺五经),就可能该中药含多种相应的有效成分,或一种成分多种作用结果。若两种以上中药配伍制剂,性味更为复杂,亦可能味发生变化,这种变化有可能是发生了化学成分的变化而生理活性(气)也随之发生变化。

4.1.7 讲究中药炮制:中药炮制是中医药学的重要组成部分,中药材通过加工炮制,以达到充分发挥药效、降低毒性、改变药性的目的。值得注意的是,一些中药制剂往往忽视对中药材的炮制,或采用不规范的炮制品,严重影响中成药疗效,甚至产生不良后果。当现代科学尚未揭示中药炮制的本质时,我们不可盲目弃舍、轻易改变或不规范炮制,建立、完善全国统一的中药炮制规范是当前中药工作重要任务。

4.1.8 重视道地药材:长期临床实践以及现代大量研究已证明,同一中药品种由于土壤、气候等产地条件不同,其有效成分、质量有差异。例如麻黄主含右旋麻黄碱和左旋伪麻黄碱,从东北到西北的各产地麻黄中,右旋麻黄碱递减,而左旋伪麻碱递增。因此,为了保证中成药疗效,应选择道地优质药材,建立培育道地药材的现代化生产基地。

4.2 处方设计的主要研究内容:现代中成药的处方应以中医学理、法、方药理论为指导,运用现代科学技术与科研成果开展设计,达到药材精选、配伍合理、有效成分清楚、药理作用明显、服用安全、剂量小等目的,并为所设计研制的新中成药的功效、服用安全、质量可控提供科学依据并奠定基础。

4.2.1 药味数量选择:处方药味数与量,应依主攻病证需要,辨证立法确定,并通过药物筛选(药效、植化)实验研究,尽可能简化药味数量,筛选小复方。如古方苏合香丸,处方用药 15 味,改制成冠心苏合丸为 5

味,改制成苏冰滴丸为 2味,既保持原方用于治疗寒凝气滞血瘀证之冠心病心绞痛与胸闷憋气的疗效,又具速效作用;小承气汤与厚朴三物汤均由大黄、枳实、厚朴 3味药组成,仅因各药用量不同,则功用各异:前者功用清热泻火,宽中行气,主用于阳明胃腑燥实证;后者功用行气除满,主用于气滞内实证。

4.2.2 结合剂型、剂量、给药途径、制剂工艺等因素综合考虑:拟方选药在传统剂型经验基础上,应注意有效成分特性,并结合给药途径、剂量及制剂工艺等因素综合考虑确定。如由大黄、黄连、黄芩组成的古方“泻心汤”,三味共煎,黄连中的小檗碱与大黄中的鞣质类结合成沉淀物(含有生理活性的鞣酸小檗碱),口服后鞣酸小檗碱在胃肠中缓缓分解成鞣酸与小檗碱而发生功效,故而“泻心汤”沿用至今。若制成注射剂,用水煎酒沉法,这种沉淀物将被滤掉。

4.2.3 选择药效强与有效成分清楚的中药作处方用药,尤其是主药与辅药的选择:对以有效部位入药的,应弄清其中的有效成分,以便为质量可控和制剂工艺提供依据并奠定基础。

4.2.4 处方中最好不要加入西药,思想上也不要依赖西药,而是积极充分发挥中医药优势与特色。若需加入西药,也应以中医理论为指导,以中药为主,化学药品为辅,体现中医药特色优势,而且必须对方中的中药、化学药品、制剂 3者在药效、毒理与临床的对比实验研究中证明疗效水平有明显提高,中药起主要作用,毒副作用明显降低或无明显变化。

4.2.5 探索、研究中成药复方功效的物质基础或化学成分及其配伍结构。中成药功效是其内含功效物质群整体作用的结果,亦即中成药治疗疾病的物质基础是其有效成分的总和。中药组成复方后其化学成分不是单味化学成分的简单组合,而是发生了量或质的变化。其独特功效可能是各单味药化学成分的协同、拮抗作用的结果,也包括了配伍过程中的化学成分变化、含量变化或成分增减,这就要求有一个合理的化学分配伍结构。通过药理实验把所有无

效成分去掉后留下的化学成分种类和含量范围就是中药复方的化学分配伍结构,这种结构包括有效成分,也包括单独无效但在复方配伍结构中有效的那些成分或辅助成分。

4.2.6 探索、研究微量元素在方剂中的作用:中成药化学成分不仅包括有机物,还包括无机物与微量元素,因而研究它们的化学成分不仅研究有机成分,还应考虑微量元素,特别是微量元素与配位体(有机成分)的配伍化合物,其性质同组成它的微量元素与配位体的性质是类似或相同的。

4.2.7 中药有效成分或有效部位入药:以中药有效成分或部位为处方用药,应通过实验研究,证实是方剂拟主攻“病证”需要中药所属某种功效的物质基础,以符合中医药理论用药,这也是现代中成药研究开发的一个方向。

4.2.8 处方拟定后,应开展植化预试验,初步验证方剂有效成分或部位是否符合设计意图,必要时调整处方。

4.2.9 征求中西医意见。处方拟定后,应写成详细的设计说明书,而且应有 2~3个处方设计方案,多方征求中医与西医意见。

4.3 处方的试验研究:未经药理实验之前,不能认为处方已经确定,尚要通过药效与毒理试验予以检验,可采用做部分针对性药效学实验项目,以及 LD<sub>50</sub>试验。药效实验应提倡拆方试验方法予以配合,以便为调整、修改以及明确它们在处方中的地位或作用提供科学依据。药效毒理试验证明有效、安全的基础上,对条件具备者还宜通过临床预试验 10~30例,以检验处方的合理性。

## 5 结语

在中医药理论指导下,以中医药传统经验为基础,用现代科学技术研究开发高疗效、高质量、高标准,能合法进入国际市场的现代中成药,是中医药工作者的一项紧迫任务。限于篇幅,本文仅就上述几个方面阐述自己的粗浅看法,供读者参考。

## 亲脂性葡聚糖凝胶 LH-20

本品以葡聚糖凝胶 G-25为基质,经羟丙基化后所得,集凝胶过滤、分配色谱和吸附层析于一体,适合用有机溶剂分离的亲脂性小分子化合物纯化,能将结构性能非常相近的有机物得以分离,尤其适合中草药中具有生理活性有效成分的分离,如多酚类黄酮、胆固醇、脂肪酸、激素、维生素等。多年来我院从事葡聚糖凝胶系列产品生产,产品性能达到国外同类产品水平。欢迎大家来电来函,我们将提供性能稳定的合格产品。

目前我们还生产葡聚糖、琼脂糖类离子交换剂等产品。

单位:上海医药工业研究院

地址:上海市北京西路 1320号 电话:(021)62479808转 475分机 传真:(021)62791715转徐 伟收

网站 <http://www.biosepcn.com> E-mail [webmaster@biosepcn.com](mailto:webmaster@biosepcn.com) 邮编:200040 联系人:王芝祥 徐 伟