

中药经典名方开发与制剂研究的关键问题

杨明, 伍振峰, 郑琴, 胡鹏翼, 岳鹏飞, 张海燕, 王芳, 廖正根*
(江西中医学院 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004)

摘要: 随着我国新药注册法规的修订和完善, 中药新药研发的技术要求和门槛也越来越高, 从传统经典名方中寻找合适的处方, 并对其进行新药开发和基础研究将来愈来愈受到重视。将对中药经典名方的开发和关键问题进行讨论, 为中药的相关创新研发提供参考。

关键词: 中药经典名方; 新药研发; 基础研究

中图分类号: R283 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2010)10-1590-03

Key problems on development of classic Chinese materia medica recipe

YANG Ming, WU Zhenfeng, ZHENG Qin, HU Pengyi, YUE Pengfei, ZHANG Haiyan,
WANG Fang, LIAO Zhenggen

(Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Jiangxi University
of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Nanchang 330004, China)

Abstract: With the emending and perfecting of laws and regulations for drug registration, the condition and demand of drug development becomes more and more rigorous. To search proper recipe from classic Chinese materia medica (CMM) and to develop it as new drug or fundamental research will become increasingly important. To provide reference for innovating research, this paper will exploring some key problems on development of classic CMM recipe.

Key words: classic Chinese materia medica (CMM) recipe; new drug research and development; fundamental research

中医药是中国的国粹, 在我国有几千年的应用历史, 特别是来源于《伤寒论》、《太平惠民和剂局方》、《金匱要略》等巨著的经典名方, 经过近千年的临床实验, 已经被广泛证明是科学有效的, 因而被传承而长盛不衰^[1]。随着国家食品药品监督管理局最新的《药品注册管理办法》和《中药注册管理补充规定》的发布, 传统的中药新药研发模式正逐渐回归理性。而《中药注册管理补充规定》中提到的中药经典名方可以不再做临床研究而直接申报生产, 恰好给药学工作者指出了一条创新中药研究开发的途径。国外一些国家(如加拿大)为连续使用年限已超过50年, 且无重大不安全事件发生, 临床应用和制备方法有可靠证据的传统中药提供了一条特别的(上书)申请途径, 这为中药走向国门提供了新的契机^[2]。本文旨在针对中药经典名方的开发过程提出一些问题和看法, 以期更好地服务于中药经典名方

的开发。

1 中药经典名方开发的意义

广义上的中药包括中药材、传统中药制剂以及现代中药制剂。传统中药又包括动物药、植物药、矿物药以及经加工处理的丸、散、膏、汤等制剂。相比于现代中药制剂, 传统制剂普遍存在工艺落后, 质量不稳定、技术水平低、生产效能不足等缺点。随着现代制剂技术、制药设备和药用辅料的飞速发展, 中药传统复方制剂也迎来了良好的发展机遇, 传统经典名方更是经过临床证明具有疗效确切以及不良反应较小的优势。采用现代药物传递系统理念, 结合中药复方传统施药特点、药物的理化性质以及所治疾病的特点, 贯穿“理、法、方、药”统一、“证(病)-方剂”对应的思想精髓, 从名方中筛选与现代疾病联系紧密并值得进一步开发的处方, 应用新方法阐明中药经典名方的组方原理和作用机制^[3], 既符合祖国

①收稿日期: 2010-01-28

基金项目: “十一五”重大新药创制项目“中药新型给药系统技术平台”(2009ZX09310-005)

作者简介: 杨明(1962—), 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药新剂型与新技术、中药复方释药系统。

Tel: (0791)7118658 E-mail: yangming16@126.com

* 通讯作者 廖正根 Tel: (0791)7119011 E-mail: lyzlyg@163.com

传统医药要继承发展、要创新求变、要走向世界的要求,也是对中药新药开发模式的一种有益探索。

2 中药经典名方开发的关键问题

2.1 处方选择依据

2.1.1 处方中所含药味数不宜过多:经典名方中处方组成千差万别,药味数量从单味到数十味不等,用量有多有少。中药中所含成分非常复杂,而处方过大,则更不利于阐明药效物质基础,也不利于药物制备成新型给药系统。拆方试验更是耗费大量人力物力。因此,在处方选择过程中应尽量避免处方过大,为药物后续开发研究带来便利。一般处方以10味药以下为佳。

2.1.2 处方来源应明确:来源于清代及清代以前医药典籍所记载的经典方剂有着丰富的临床应用基础,且被后人广泛应用和研究。在安全性、有效性方面有其独特的优势。开发此类处方可减少药品开发的前期风险,有利于药物适应症、药理模型的确定,保证药物开发的前瞻性,提高药物开发的成功率。

2.1.3 组方合理性分析:在选择处方时,分析处方组成的合理性。如是否含有药对,是否含有十八反、十九畏药材,是否含有毒性药材或国家限制使用的药材等。综合考虑其组方的特点和优势,尽量避免存在不合理的药物组合。

2.1.4 处方主治病证明确:当前我国发病率较高的疾病有心脏病、脑血管病、恶性肿瘤、糖尿病、精神性疾病、免疫性疾病等。2008年科技部启动的“重大新药创制”科技重大专项,目标也是瞄准十大重大疾病,创制具有自主知识产权的新药。古代经典名方中有众多处方亦是针对重大疾病而设计的,而且相比化学药而言,具有不良反应小,价格低廉等优点。如安宫牛黄丸^[4]是出自《温病条辨》的最负盛名的急证用药,北京中医药大学研究人员将其开发成清开灵注射液,取得成功,此举对整个药物研发领域具有一定的辐射作用。

2.1.5 处方中所含物质基础研究充分:中药复方目前最大的问题仍是物质基础不明确,中药复方制剂“粗、大、黑”的局面依然是中药制剂现代化发展的瓶颈,中药复方制剂要走向国门,必须要有大量的基础研究作为支撑。在此基础上,对药物剂型的设计、给药途径的选择以及质量控制方法的建立都具有积极意义。

2.1.6 处方中药材来源充分:由于环境污染和不合理开采导致药材资源匮乏,古方中有许多药材现已被列入中药重点保护名录,有些已被禁用。因此,在处

方选择时也应充分考虑处方中药材资源的可持续利用问题,避免处方中含有国家法规中禁止、限制使用的药材,如虎骨、豹骨等,一些靠野外采收而不能规模化种植或养殖的药材亦要注意,如蕲蛇、丁公藤等。

2.2 处方剂型开发原则

2.2.1 传统施药思想与剂型对应原则:传统施药思想是古人在长期临床用药过程中对施药体会的总结和凝练,体现了药味的特点及剂型的优势。如中医认为“丸者缓也,舒缓而治之”;《千金要方》中对服汤、酒法均有规定:“凡服汤法,大约皆分为三服。取三升,然后乘病患谷气强进。一服最须多,次一服渐少,后一服最须少,如此即甚安稳。凡服酒药,欲得使酒气相接,无得断绝,绝不得药力。多少皆以知为度,不可令至醉,及吐则大损人也。”古人对服药时间亦有讲究,如《医学入门》中解表方,俱注明宜午前发汗;《伤寒杂病论》中十枣汤,需“平旦服”;《类编朱氏集验医方》中所载温化寒湿、行气降浊的治脚气名方,命名为鸡鸣散^[5]。因此,在剂型选择上应注意与原剂型及用法相对应。

2.2.2 所治病症与剂型的对应相关性原则:剂型特点与病症的治疗有较大的相关性,如高血压及哮喘病人易在早晨发病^[6],剂型设计可以考虑制成脉冲给药系统或缓释给药系统^[7];临床急症需要速释的可以考虑制成滴丸、口服液以及注射剂等。丸剂释药缓慢,适合一些病情缓而需要调养和巩固疗效者,如蜡丸与糯米糊丸硬度大,崩解和药力释放慢,既可缓慢发挥疗效,又可防止剧烈成分刺激太大。

2.2.3 剂型选择与产品的现实性:对于任何名方的开发,最终都期望能成为一个优良的产品,服务于广大患者的同时又能产生一定的经济和社会效益。因此,剂型的选择应兼顾产业化的可行性、市场化的可操作性以及对法规的适宜性。

2.3 相关知识产权分析及对策

2.3.1 避免知识产权纠纷:在项目立项及文献调研过程中,应预先了解同类产品的专利授权及受理情况,了解相关新药的申报受理进程,应对拟开发的新药进行多方面知识产权认证,规避新药开发的前期风险。

2.3.2 积极主动申请专利保护:当前,中药知识产权在我国受重视程度普遍不足,随着我国加入世界贸易组织,国际化市场竞争将会愈来愈激烈,强化知识产权保护意识将可避免科技成果流失。一些发达国家在中药知识产权保护领域的经验值得借鉴,日本无偿商业化开发了我国《伤寒杂病论》、《金匱要

略》中的古方,并申请了众多国内外的专利^[8],相应也促成了日本汉方制剂得以蓬勃发展。

3 中药经典名方开发的政策导向

我国在1985年《新药审批办法》发布以来,中药注册管理正逐步变得严格和规范,中药的安全有效、质量可控也正逐步得以重视。但是,中药新药的研发也陷入了发展的死胡同,主要表现在:(1)未能遵循传统中医药理论,片面地按照化学药的研发模式,不断地寻找单一的指标成分,再通过体外细胞试验、动物试验来证明其药效。结果偏离了中医药的整体观核心,丢掉了传统中药的“灵魂”,只会是南辕北辙。(2)缺乏能引导中药新药创制的推动力,致使中药新药创新研究乏力,低水平重复现象严重,市场上恶性竞争频繁。(3)只强调中成药的质量控制,而忽略最重要的中药饮片的规范性,导致饮片市场混乱,伪品、次品充斥市场,严重制约着中药产品的质量和疗效。2008年1月7日国家食品药品监督管理局(SFDA)颁布的《中药注册管理补充规定》(简称《补充规定》)顺应时代的潮流、广大患者的希望和中医药事业继承和发展的迫切要求,提出了众多有益于传统中医药发展的规范和纲领,对中药的创新发展起到了积极的推动作用。

3.1 进一步体现中医药的特色和优势,在继承传统的基础上进行创新:新发布的《补充规定》明确说明了来源于古代经典名方的中药复方制剂,在符合一定条件的前提下,可仅提供非临床安全性研究资料,并直接申报生产。由于此类复方制剂经过长期临床使用,故不需要应用动物试验来证明药效,亦不需要做临床试验。当然,为了确保所选择经典名方安全、有效,国家中医药管理局正在牵头制定来源于古代经典名方的中药复方制剂的具体目录。相信这个目录的出台定将引起医药行业的巨大反响,刺激整个中药事业的不断发展,引领一批名优中药的迅速崛起。

3.2 鼓励中药创新研究:既来源于传统,又要超越传统。针对中药的特点,《补充规定》强调以中医药理论为指导,突出中医药特色,中药经典名方在中医药理论传承、特色发挥以及临床基础方面都具有极大的优势,以经典名方为基础,应用现代制药技术和理论,开发科技含量高、工艺先进、质量标准合理的名优产品,保证中医药事业的可持续发展,这具有极大的战略意义。

《补充规定》对于治疗尚无有效治疗手段的疾病的新药增加了新的解释,用于治疗艾滋病、恶性肿

瘤、罕见病等疾病且具有明显临床治疗优势的中药(为主治病证未在国家批准的中成药功能主治中收录的新药),申请人可提出特殊审批的申请,此举无疑是鼓励开发能在疑难杂症和新出现疾病方面发挥作用的中药新药。对于传统名方的改剂型,鼓励研发机构研发具有自主知识产权的新药,使改进后的剂型更科学合理,提高二次开发的的质量控制标准和制备工艺要求。

3.3 对处方中药材来源和资源可持续利用提出了新的要求:新法规重视从源头上对中药的质量进行控制,首次明确中药新药开发应当明确药材来源、基原、产地及关键技术参数,并对研发过程中产品的质量提出了严格要求,结合成品质量标准、现行的法规对药品质量控制提出了更高的要求,从“原材料”、“中间品”及“成品”三者结合起来,形成“三位一体”的质量控制体系,综合控制产品的质量,以保证产品质量的稳定一致性。

4 结语

传统经典名方蕴含着丰富的中医理论内涵,体现了古代医家对疾病、方剂配伍理论的认识,在传统经典名方开发过程中融入现代制剂、技术、设备、辅料等元素,必将极大丰富和推进我国中医药事业的发展。伴随着国家药品注册政策和法规的调整,科技部、国家发改委、财政部、教育部、卫生部等部门积极支持中药创新药物的开发研究,从源于古代经典名方的中药复方制剂中寻找待开发的品种将是一个极为重要的方向。待经典名方的具体目录公布实施后,定会加快该类品种的研究开发进程。

参考文献:

- [1] Liu C X, Xiao P G, Peng Y, *et al.* Challenges in research and development of traditional Chinese medicines [J]. *Chin Herb Med*, 2009, 1(1): 1-28
- [2] 赵利斌,白 剑,朱永宏,等. 中药作为天然药品申报进入加拿大的安全简析 [J]. *现代药物与临床*, 2009, 24(1): 31-33
- [3] 陈 磊,陆 茵,郑仕中. 药动学在中药经典方二次开发中的应用 [J]. *中草药*, 2009, 40(6): 841-882
- [4] 马玉红,周鸿飞,于 峥,吴鞠通对安宫牛黄丸的认识及运用浅识 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2005, 11(7): 544-545
- [5] 杜宜中,周少林. 择时服法与时间医学 [J]. *陕西中医学院学报*, 2004, 27(2): 17-18
- [6] 高 申. 现代药物新剂型新技术 [M]. 北京:人民军医出版社, 2002
- [7] 许海玉,张铁军,赵 平,等. 中药缓释制剂的研究现状及研发思路 [J]. *药物评价研究*, 2010, 33(1): 30-35
- [8] 陈朝晖,黄春春,何 岚. 日本中医药专利分析及中国专利体系的比较 [J]. *中草药*, 2006, 37(2): 298-300