

• 中药现代化论坛 •

基于中成药工艺与质量控制的再评价模式商建

刘涛¹, 苟小军¹, 郭晓恒², 万德光³, 徐玉玲^{2*}

1. 成都大学生物产业学院 中药化学实验室, 四川 成都 610106

2. 成都大学, 四川 成都 610106

3. 成都中医药大学, 四川 成都 610075

摘要: 通过对我国已上市中成药药学方面存在的问题进行讨论, 对目前中成药再评价存在的问题进行分析, 提出了基于中成药工艺与质量控制的中成药再评价模式, 该方法是先对已上市中成药工艺合理性、质量标准可控性及产品真实质量稳定性方面存在的问题进行再评价, 对明显不合理的品种进行淘汰处理, 再对药学方面合理的品种进行药效和临床疗效再评价。该模式可以推动和加速我国上市后中成药的再评价工作, 促进中成药产业健康发展。

关键词: 中成药; 再评价模式; 制备工艺; 质量控制; 安全性

中图分类号: R283.3 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2011)10-1873-05

Reevaluation pattern for Chinese patent medicine based on preparation technology and quality control

LIU Tao¹, GOU Xiao-jun¹, GUO Xiao-heng², WAN De-guang³, XU Yu-ling²

1. Laboratory of Chinese Traditional Medicinal Chemistry, Faculty of Biotechnology Industry, Chengdu University, Chengdu 610106, China

2. Chengdu University, Chengdu 610106, China

3. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China

Abstract: To provide the reevaluation model of Chinese patent medicines (CPM) in preparation condition and quality standard through the comprehensive analyses on the present problems of CPM on market in China. We explored the methods and models for the reevaluation of the rationality, controllability, and reliability of CPM based on preparation condition, quality standard, and products. The unreasonable and undesirable varieties of CPM will be eliminated, while the reasonable and desirable varieties will be further studied on pharmacokinetic and pharmacodynamic reevaluation. The model could be beneficial for promoting the CPM reevaluation on market and accelerating the aggressive program in CPM industry in China.

Key words: Chinese patent medicine; reevaluation pattern; preparation technology; quality control; security

中成药是指在中医药理论指导下, 根据《中国药典》、制剂规范和其他规定的处方, 将中药原料药加工制成具有一定规格, 可以直接用于防病、治病的药品。早在宋代设立的“医药和剂局”及“惠民局”就已开始了中成药的检验和生产,《太平惠民和剂局方》是我国第一部中药制剂规范, 书中收载的许多制法仍沿用至今。近几十年来, 中成药的研制、生产和应用发展迅猛, 对我国医药事业发展做出了

重要贡献。然而, 由于种种原因, 一些中药品种的安全性、有效性及可控性有待进一步深入研究与评价。本文对中成药的再评价方法进行了探讨, 以期推动中成药再评价进程。

1 已上市中成药再评价的必要性

由于历史的原因, 我国一些已上市的中成药在在广泛人群中使用的安全性、有效性未得到科学验证; 同类药品间疗效及质量间差异未经过系统比较;

收稿日期: 2011-04-11

作者简介: 刘涛(1976—), 男, 博士, 研究员级高级工程师, 研究方向为中药新药研发及再评价研究。

Tel: (028)84616590 E-mail: liutao0578@sina.com

*通讯作者 徐玉玲 Tel: (028)84616590 E-mail: liutao0578@sina.com

网络出版时间: 2011-09-20 网络出版地址: <http://www.cnkinet/kcms/detail/12.1108.R.20110920.1537.001.html>

在临床实践中存在的可能影响疗效的多种因素均缺乏进一步研究。此外,对于一些发生率低于 1% 的不良反应和一些需要较长时间应用才能发现或迟发的不良反应,在中药上市前很难观察到^[1]。

药物上市后再评价是药品研究的一个重要环节,是确保用药安全的有效手段,也是对新药评价的扩大和延伸,对中成药的再评价应包括中成药安全性再评价、有效性再评价、经济学再评价、质量再评价等方面^[2-3]。

我国已上市的中成药出现了种类繁多、数量巨大、质量良莠不齐、雷同品种相互差异性不显著、甚至出现了相同处方不同制法、不同用法用量,但功能主治却相同等异常现象。随着社会的发展,对药品的基本属性(安全、疗效、质量可控)及生态资源日益重视,低水平重复研制药品的局面将不再被容忍,对已上市中成药进行再评价研究是大势所趋,我国食品药品监督管理局从 2009 年 7 月 16 日颁文《关于做好中药注射剂安全性再评价工作的通知》,要求对全国已上市的中药注射剂进行评价性研究。

2 基于中成药工艺与质量控制的再评价模式的研究思路与方法

众所周知,药学研究(工艺、质量及稳定性研究)、药理研究及临床研究是药品研究的最基本环节,药学研究是中药新药研制最早的环节,也是中药新药研究与评价环节中研究费用最少的环节,对数量庞大的待评价中成药,笔者认为应分清轻重缓急,选择一些明显低水平重复的中成药,从药学研究开始,对已上市中成药进行再评价研究,即基于中药工艺与质量控制的中成药再评价研究,从而推动我国中成药再评价工作的开展。

2.1 品种筛选

对《中国药典》、《卫生部药品标准中药成方制剂》、《国家中成药标准汇编》及《新药试行标准》等国家标准中收录的品种进行全面梳理,找出处方相同的中成药,按照相关技术指导原则的要求,对其进行溯源研究、工艺评价、质量标准研究及稳定性研究。

2.2 处方溯源研究

由于中成药的特性和历史的原因,一些相同处方的品种的药味混乱、用量不一,因此有必要结合文献研究,对这类品种的处方进行溯源研究,以正本清源,明确中成药的基本处方。如对《中国药典》2010 年版一部同时收录桂枝茯苓丸(大蜜丸)、桂

枝茯苓胶囊及《国家中成药标准汇编外科妇科分册》中收录的桂枝茯苓丸(浓缩丸)进行认真分析,就会发现桂枝茯苓大蜜丸、桂枝茯苓浓缩丸及桂枝茯苓胶囊部分处方药味存在一定差异(赤芍与白芍);再如《中国药典》2010 年版一部同时收录了左金丸与左金胶囊,其每日服用的生药量存在明显差异,根据计算,左金丸每日服用生药量为 6~12 g,而左金胶囊每日服用生药量为 10~20 g。毫无疑问,如果不存在特殊情况,相同处方方的药品在处方药味组成及剂量上应该是一致的,如果不一致,可能会给临床应用带来混乱,导致不良事件发生。因此,有必要展开处方溯源研究,从源头开展此类中成药的再评价研究。

2.3 工艺再评价研究

中成药的工艺研究是指根据临床用药和制剂要求,用适宜溶剂和方法从净药材中富集有效物质、除去杂质的过程。这是中药制剂特有的工艺步骤,工艺的合理、技术的正确运用直接关系到药材的充分利用和制剂疗效的充分发挥。中成药的工艺路线是中药生产工艺科学性、合理性和可行性的基础和核心^[4]。中成药的工艺包括工艺路线及条件、药用辅料、剂型、给药途径及包装材料等。

目前,各类国家标准中均有相同处方名称的中成药存在上述方面的问题,值得进一步讨论和评价。

2.3.1 工艺路线的再评价 中成药的工艺设计应以保证其安全性和有效性为前提,一般应考虑处方的特点和药材的性质、制剂的类型和临床用药要求、大生产的可行性和生产成本,以及环境保护的要求。在此基础上,还要注意工艺的科学性和先进性。

《中国药典》2010 年版一部收录了蛇胆川贝系列制剂蛇胆川贝软胶囊、蛇胆川贝胶囊及蛇胆川贝散,《卫生部药品标准中药成方制剂第九册》中收录了蛇胆川贝液。对 4 个品种的工艺进行分析可知,《中国药典》收录的 3 个品种的基本工艺完全一致,均为“以上二味,取川贝母粉碎成细粉,与蛇胆汁混匀,干燥,粉碎成细粉”,对于蛇胆川贝胶囊而言,该工艺基本没有问题,但对于蛇胆川贝软胶囊而言,由于药液中含有药材细粉,在压制软胶囊过程中由于设备中换向板的反复摩擦,导致药液中形成颗粒,容易堵塞喷头,导致生产困难,不利于大生产,因此,该工艺不合理;同样,对于蛇胆川贝散,由于该药服用的患者中可能包括儿童患者,《中国药典》2010 年版一部“制剂通则”明确指出,儿科及外用散

剂用的饮片应粉碎成最细粉,因此,其工艺中川贝母粉碎成细粉是不太恰当的;而对于蛇胆川贝液,其工艺中增加了作为矫味剂的薄荷脑和杏仁水,这两种成分其实也具有镇静止咳作用,因此,可以看成其处方与《中国药典》收录的蛇胆川贝系列制剂完全不一样。

再如藿香正气水与藿香正气口服液、复方丹参滴丸与复方丹参片等品种虽处方相同,但工艺路线差别较大,其功能主治却一模一样,这些品种的工艺终究有一个相对合理而另外一个更为合理,有必要进行比较研究。

以上类似例子还有很多,另外还有一些中成药品种由于工艺设计不合理,根本不能够顺利地进行大生产,仅有批准文号,因此有必要对已上市中成药品种的工艺路线合理性进行再评价研究。

2.3.2 药用辅料的再评价 药用辅料是指在加工药物时加入的一些无药理作用的辅助物质,使制剂成品具有某些必要的理化特性,其在制剂中虽然无效,但如选用合理,不仅能使生产顺利,保证药品质量,而且还能最大限度地发挥药物的效应,降低药物不良反应^[5]。而目前一些已上市的中成药品种在辅料的种类和用量选择方面有欠合理。

抗病毒口服液是《中国药典》2010年版一部收载品种,有关挥发油处理的工艺有两种,一种是用羟丙基- β -环糊精进行包合处理,另外一种是将挥发油乳浊液加入配制好的溶液中,由于挥发油乳状液与药液互不相溶,在成品检查时经常容易发生澄清度不合格的现象而影响产品的质量。因此,一些生产厂家为了保证产品检验合格,不得已加入助溶剂聚山梨酯-80。聚山梨酯-80作为一种常用的增溶剂,在适当的用量范围内是安全的。羟丙基- β -环糊精是 β -环糊精经羟烷基化的衍生物,其水溶性较好,对难溶于水的药物有较显著的增溶效果,国外已将其作为注射剂的增溶剂。虽然羟丙基- β -环糊精本身的临床前安全性已具备了一定的实验基础,静脉制剂的临床实验正在进行中,但到目前为止人们对其安全性了解并不深入,应继续对其进行深入研究,进一步证明其是否存在可能的不良反应。在抗病毒口服液中挥发油的增溶剂种类选择中,对抛弃已有大量临床应用证明较为安全可靠的增溶剂聚山梨酯-80而选用有安全隐患且尚未完全研究清楚的羟丙基- β -环糊精的合理性还有待进一步研究。

2.3.3 剂型及给药途径的再评价 中成药的剂型是

指将原料通过制剂技术制成适宜载体,应根据临床用药需求、处方组成及剂型特点,结合提取、纯化等工艺,以达到药物“三效、三小和五方便”的要求。剂型选择应根据药味组成并借鉴用药经验,以满足临床医疗需要为宗旨,在对药物理化性质、生物学特性、剂型特点等方面综合分析的基础上进行。应提供具有说服力的文献依据和(或)实验资料,充分阐述剂型选择的科学性、合理性和必要性^[6]。

由于历史的原因,目前已上市的中成药存在大量的同处方不同剂型的品种,据不完全统计,《中国药典》2010年版一部收载的成方制剂733种,具有相同处方名包含两种及以上剂型的品种多达117个,占15.96%,其中六味地黄系列制剂包括丸剂(浓缩丸、水蜜丸、小蜜丸及大蜜丸)、胶囊剂、软胶囊及颗粒剂4种剂型,双黄连系列制剂包括口服液、片剂及栓剂等5种剂型,清开灵系列制剂包括口服液、片剂、泡腾片、颗粒剂、软胶囊及注射剂6种剂型。这些不同剂型的品种其功效与不良反应是否存在差别,哪一种剂型更合理是必须要考虑和解决的问题。

2.3.4 包装材料的再评价 包装材料对药品的质量或稳定性有一定的影响,其可直接影响药品的安全性和有效性,如澄清度、水分;有的还可能向内容物(药品)迁移,甚至发生化学反应;有的因长时间被浸泡腐蚀,形成脱片,从而直接影响药品的质量^[7]。目前,包装材料不同而产生的影响主要体现在普药品种中,如藿香正气水直接接触药品的包装材料包括药用玻璃瓶、药用塑料瓶,不同的包装材料对产品的稳定性影响不同,从而对产品的内在质量产生影响,要断定哪一种材料是其最佳或相对较佳的包装材料并不难。

2.4 质量标准再评价研究

理想的质量标准应能说明质量与疗效,即疗效与物质基础的关系,并能够指导临床用药。目前中成药的质量标准包括处方、制法、性状、鉴别、检查、功能与主治、适应症及用法与用量等项目,现着重对定量测定、用法用量、适应症等进行重点阐述。

2.4.1 定量测定 药品物质基础决定药品的疗效和安全性,目前我国中成药质量标准中选择一些成分进行定量控制,一般而言,这些成分具有一定药理效应,对其定量控制能间接反映产品的质量。目前,国家标准中对于相同系列的产品要求对相同的成分进行定量控制,并规定其限度,但这些限度却不一

致。如六味地黄系列制剂,其标准中均对成品中所含的马钱苷、丹皮酚进行定量控制,但其限量相差

较大(表 1)。这种现象也同样存在于银翘解毒等系列制剂中。

表 1 六味地黄不同剂型及规格品种指标成分定量限度比较

Table 1 Content comparison of marker components in different dosage forms and specifications of Liuwei Dihuang

品 种 (规格)	标准来源	马钱苷定量限度	丹皮酚定量限度	用法与用量	马钱苷日最少 服用量/mg	丹皮酚日最少 服用量/mg
六味地黄丸(水蜜丸)	《中国药典》2010 年版	每 1 g 不得少于 0.7 mg	每 1 g 不得少于 0.9 mg	口服, 1 次 6 g, 1 日 2 次	8.4	10.8
六味地黄丸(小蜜丸)	《中国药典》2010 年版	每 1 g 不得少于 0.5 mg	每 1 g 不得少于 0.7 mg	口服, 1 次 9 g, 1 日 2 次	9.0	12.6
六味地黄丸(大蜜丸)	《中国药典》2010 年版	每 1 丸不得少于 4.5 mg	每 1 丸不得少于 6.3 mg	口服, 1 次 1 丸(9 g), 1 日 2 次	9.0	12.6
六味地黄丸(浓缩丸)	《中国药典》2010 年版	每 1 g 不得少于 1.4 mg	每 1 g 不得少于 1.8 mg	口服, 1 次 8 丸, 1 日 3 次	33.6	43.2
六味地黄软胶囊	《中国药典》2010 年版	每 1 粒不得少于 0.3 mg	每 1 粒不得少于 0.7 mg	口服, 1 次 3 粒, 1 日 2 次	1.8	4.2
六味地黄胶囊(规格 1)	《中国药典》2010 年版	每 1 粒不得少于 3.0 mg	每 1 粒不得少于 0.6 mg	口服, 1 次 1 粒, 1 日 2 次	6.0	1.2
六味地黄胶囊(规格 2)	《中国药典》2010 年版	每 1 粒不得少于 1.5 mg	每 1 粒不得少于 0.3 mg	口服, 1 次 2 粒, 1 日 2 次	6.0	1.2
六味地黄颗粒	《中国药典》2010 年版	每 1 袋不得少于 4.8 mg	每 1 袋不得少于 7.2 mg	口服, 1 次 1 袋(5 g), 1 日 2 次	9.6	14.4
六味地黄片	《卫生部药品标准中药 成方制剂第八册》	—	不得低于 0.07% (比色 法)	口服, 1 次 8 片, 1 日 2 次	—	片质量未知
六味地黄口服液	新药转正标准 12 册	每 1 mL 含熊果酸不 得低于 0.08 mg	每 1 mL 不得少于 0.6 mg (比色法)	口服, 1 次 10 mL, 1 日 2 次	—	12.0

2.4.2 用法与用量 用法与用量是药品临床应用的关键环节,目前部分品种在此项目设置中不尽合理,药品的用法与用量对于患者尤其是儿童患者的安全性和有效性带来的影响更应值得关注。如《中国药典》2010 年版一部收载双黄连系列制剂中,双黄连口服液与双黄连片均未对儿童患者的用法与用量进行明确的规定,仅模糊地以“小儿酌减或遵医嘱”进行说明,而双黄连颗粒质量标准中对不同年龄段的儿童的不同用量均做了详细地说明,能够有效地指导临床用药。作为临床常用的清开灵及六味地黄系列制剂,清开灵口服液质量标准中规定的用法为 1 日 2 次,其他 3 种制剂中质量标准中规定的用法均为 1 日 3 次;六味地黄丸(浓缩丸)的用法为 1 日 3 次,其他 10 种剂型及规格均为 1 日 2 次,这其中的差别体现在哪里,如何进行评价应该也是首先要考虑的。

2.5 稳定性(有效期)再评价研究

药品的有效期是指一段时间内,市售包装药品在规定的贮存条件下放置,药品的质量稳定并符合注册质量标准^[8]。药品有效期与其安全性和有效性密切相关。有效期是根据药品稳定性研究的结果确定的,而稳定性研究参考的指标多为当时产品质量标准规定的内容。因此,质量标准的高低与产品的有效期息息相关,即产品的质量标准提升了,产品的有效期可能要重新考察后才能确定。目前已上市的中成药中,特别是一些丸剂与散剂,其标示有效期较长,多为 3 年,有的甚至规定为 5 年,这与当时产品的质量标准的水平和对稳定性研究的认知要求不高有一定的关系。

随着人们对产品稳定性认识的提高,对稳定性研究的要求也在不断提高,目前普遍认为药品稳定性研究的考察项目(或指标)应根据所含成分和/或

制剂特性、质量要求设置, 应选择在药品保存期间易于变化, 可能会影响药品的质量、安全性和有效性的项目, 以便客观、全面地评价药品的稳定性^[8]。应以质量标准及《中国药典》制剂通则中与稳定性相关的指标为考察项目, 结合超出质量标准的范围选择稳定性考察指标进行研究, 并对指标进行综合分析比较, 而不应简单地以指标超过某个变化范围作为制订有效期的依据。

基于以上认识, 目前中成药有效期标示是否合理, 有待进一步研究确定。

3 结语与展望

目前已上市中成药的数量众多、质量良莠不齐, 对其展开再评价研究, 淘汰一部分品种势在必行, 但中药再评价是一项涉及面广、技术操作难度大的工作, 如何开展和推动中成药的再评价工作, 目前尚无一种系统的方案提出。王永炎院士指出中药再评价可组织多学科专家, 通过点的突破后, 再逐步扩大再评价品种和评价范围, 逐步建立起针对中药特点的中药临床再评价和专题再评价模式^[2]。笔者认为, 在目前情况下, 基于中药工艺与质量控制的

中成药再评价研究由于可操作性强, 可参与的研究者和研究机构多, 只要有关部门组织得当, 能够迅速地在全国范围内开展起来, 可作为一个突破口, 从而推动和加速我国上市后中成药的再评价工作。

参考文献

- [1] 郭晓昕, 颜敏, 吴晔, 等. 如何认识中药上市后的再评价 [J]. 中国新药杂志, 2000, 9(8): 513-515.
- [2] 王忠, 王永炎. 中药上市后临床再评价研究 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(1): 84-86.
- [3] 何伟, 谢雁鸣, 王永炎. 血脂康胶囊上市后治疗血脂异常症候再评价研究的思路 [J]. 中草药, 2010, 41(12): 1929-1931.
- [4] 中药、天然药物提取、纯化研究技术指导原则 [S]. 2005.
- [5] 候惠民, 张浩, 张光杰. 药用辅料应用技术 [M]. 第2版. 北京: 中国药医药科技出版社, 2002.
- [6] 中药、天然药物制剂研究技术指导原则 [S]. 2005.
- [7] 陈艳萍. 选择药品包装的关键点探讨 [J]. 中国药事, 2010, 24(7): 670-671.
- [8] 中药、天然药物稳定性研究技术指导原则 [S]. 2005.

《中草药》杂志荣获第二届中国出版政府奖

2011年3月18日, “书香中国”第二届中国出版政府奖颁奖典礼在北京隆重举行。《中草药》杂志荣获第二届中国出版政府奖期刊奖, 天津中草药杂志社总经理、《中草药》执行主编陈常青研究员代表《中草药》杂志参加了颁奖典礼。

中国出版政府奖是国家设立的新闻出版行业的最高奖, 2007年首次开奖, 每3年评选1次。第二届中国出版政府奖首次设立期刊奖。经期刊奖评委会办公室精心组织, 认真评选, 从全国1万多种期刊中评选出59种获奖期刊, 其中期刊奖20种(科技类和社科类期刊各10种), 提名奖39种(科技类期刊19种, 社科类期刊20种)。

本届期刊奖评委会评委共40位, 主要由期刊出版界专家、科研院所和高等院校各学科领域的著名专家学者及有关部门长期从事期刊管理的领导组成。本次评选组织工作充分体现了公平、公正、公开原则, 获奖期刊代表了我国期刊业的最高水平, 集中体现了我国期刊业近年来改革发展的突出成就, 也体现出了党和政府对出版行业改革发展的高度重视和大力支持, 体现了鼓励原创, 激励创新, 推动期刊实现跨越式发展的政策导向, 必将激励更多的出版单位、出版人肩负责任, 坚守阵地, 与时俱进, 勇于创新, 多出精品力作。

《中草药》杂志于1970年创刊, 40余年来, 几代编辑工作者一直坚持“质量第一”, 坚持普及与提高相结合的办刊方针。杂志以“新”——选题新、发表成果创新性强, “快”——编辑出版速度快, “高”——刊文学术水平和编辑质量高为办刊特色, 载文覆盖面广、信息量大、学术水平高。严格遵守国家标准和国际规范, 在此次评选中以优质的编校质量, 广泛的品牌影响力获得了评委的一致好评, 最终脱颖而出。这是《中草药》杂志继获得第二届国家期刊奖、第三届国家期刊奖提名奖、新中国60年有影响力的期刊、中国精品科技期刊、百种中国杰出学术期刊等奖项后取得的又一巨大荣誉!

衷心感谢广大读者、作者、编委和协办单位长期以来对《中草药》杂志的关心和支持! 让我们携起手来, 与时俱进, 开拓创新, 继续攀登, 把中草药杂志社办成“汇集知识的渊藪、传播真理的阵地、探索奥秘的殿堂”, 为中药现代化、国际化做出更大贡献!