

## 经典名方制剂开发的主要环节关键技术问题探析

张 星<sup>1</sup>, 张 臻<sup>1\*</sup>, 林 夏<sup>1</sup>, 杨莎莎<sup>1</sup>, 黄 友<sup>1</sup>, 周靖惟<sup>1</sup>, 赖文静<sup>1</sup>, 章津铭<sup>1</sup>, 马秀英<sup>2</sup>, 傅 舒<sup>1</sup>, 耿福能<sup>1,2</sup>, 傅超美<sup>1\*</sup>

1. 成都中医药大学药学院 西南特色中药资源国家重点实验室, 四川 成都 611137

2. 四川好医生药业集团, 四川 成都 610000

**摘 要:** 经典名方是传承传统中医药文化的经典载体, 系统开发经典名方既是对中医药精华的守正创新, 也是我国推动中医药事业发展的长足动力。目前, 国家相关主管部门先后出台了一系列政策与技术指导原则鼓励开展研制经典名方, 但经典名方研发中的剂量换算、本草考证、炮制方法及制剂工艺等关键环节仍面临诸多难点与挑战。针对经典名方开发存在的共性关键问题, 从剂量换算、本草考证、炮制工艺、制剂工艺、已上市品种二次开发等方面进行深入研究与探讨, 并提出相关问题的解决思路与意见, 旨在为系统、高效开展经典名方研究提供参考。

**关键词:** 经典名方; 剂量换算; 本草考证; 炮制工艺; 制剂工艺; 二次开发

**中图分类号:** R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)21-6724-08

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.21.031

## Analysis on key technical issues in main links of classical famous prescription preparations

ZHANG Xing<sup>1</sup>, ZHANG Zhen<sup>1</sup>, LIN Xia<sup>1</sup>, YANG Sha-sha<sup>1</sup>, HUANG You<sup>1</sup>, ZHOU Jing-wei<sup>1</sup>, LAI Wen-jing<sup>1</sup>, ZHANG Jin-ming<sup>1</sup>, MA Xiu-ying<sup>2</sup>, FU Shu<sup>1</sup>, GENG Fu-neng<sup>1,2</sup>, FU Chao-mei<sup>1</sup>

1. State Key Laboratory of Southwestern Chinese Medicine Resources, School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

2. Good Doctor Pharmaceutical Group of Sichuan, Chengdu 610000, China

**Abstract:** The classical famous prescription is the classical carrier of inheriting traditional Chinese medicine culture. The systematic development of classical famous prescription is not only the innovation of the essence of traditional Chinese medicine, but also the considerable driving force to promote the development of traditional Chinese medicine in our country. At present, the relevant national competent departments have issued a series of policies and technical guidelines to encourage research and development, but the key links in the research and development of classical famous prescription, such as dose conversion, original textual research, processing methods, and preparation technology and so on, are still faced with many difficulties and challenges. In view of the common and key problems existing in the development of classical famous prescription, dose conversion, textual research of Chinese herbal medicine, processing technology, preparation technology, secondary development of listed varieties and so on are made an in-depth study and discussion in this paper, and the solution ideas and opinions of related problems are put forward, in order to provide reference for the systematic and efficient research of classical famous prescription.

**Key words:** classical famous prescription; dose conversion; textual research of Chinese herbal medicine; processing technology; preparation technology; secondary development

收稿日期: 2021-07-29

**基金项目:** 国家自然科学基金青年基金项目 (81803742); 四川省科技计划重点研发项目 (2020YFS0567); 四川省科技厅四川省科技计划项目 (2021YJ0251); 四川省中医药管理局中医药科研专项 (2021MS109); 四川省教育厅自然科学重点项目 (18ZA0187); 成都中医药大学校基金项目 (ZRY1718); 成都中医药大学杏林学者青年学者专项 (QNXZ2019031)

**作者简介:** 张 星, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药新制剂和新剂型研究。Tel: 18708119622 E-mail: 2381225006@qq.com

**\*通信作者:** 张 臻, 女, 副教授, 研究方向为中药新制剂和新剂型研究。E-mail: zhangzhendr@126.com

傅超美, 男, 教授, 研究方向为中药新制剂和新剂型研究。E-mail: chaomeifu@126.com

君臣佐使的遣方配伍是中医临床用药的主要形式，经典名方是君臣佐使配伍的重要载体，也是中华民族千百年与疾病做斗争的临床实践中形成的宝贵结晶。来源于古代经典名方的中药复方制剂，是指目前仍广泛应用、疗效确切、具有明显特色与优势的清代及清代以前医籍所记载的方剂<sup>[1]</sup>。目前，日本汉方药占世界绝大部分的中医药市场份额<sup>[2]</sup>，作为经典名方的原创国家<sup>[3]</sup>，必须树立危机意识，重视并加快经典名方的开发进程，加大知识产权国际化保护力度。本文系统整理经典名方制剂开发的相关政策法规和关键核心问题，进而促进经典名方

制剂的研发和中药质量系统的控制提升。

## 1 经典名方制剂开发相关政策法规与技术原则

经典名方概念首次出现于 2008 年的《中药注册管理补充规定》中，首次明确了经典名方复方中药制剂的注册要求；直到 2020 年 10 月 15 日发布了最新《古代经典名方关键信息考证原则》和《古代经典名方关键信息表（7 首方剂）》。经典名方中药复方制剂相关政策从提出到落地实施历时近 12 年，但目前研发过程中还存在一些共性问题未有明确规定或未达成共识，故而成为亟需重点关注的内容。经典名方相关政策法规及技术原则见表 1。

表 1 经典名方相关政策法规及技术原则

Table 1 Relevant policies, regulations and technical principles of classical famous prescriptions

| 日期         | 政策文件名称                                | 相关信息                                                                                   |
|------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 2008-01-07 | 《中药注册管理补充规定》                          | 首次明确古代经典名方的中药复方制剂的概念，首次明确经典名方制剂的注册管理要求                                                 |
| 2015-08-18 | 《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》                 | 明确提出要简化来源于古代经典名方的复方制剂审批的政策                                                             |
| 2016-12-25 | 《中华人民共和国中医药法》                         | 再次明确指出经典名方制剂的简化审批                                                                      |
| 2017-03-08 | 《关于对“古代经典名方目录制定的遴选范围和遴选原则”征求意见的通知》    | 确定了关于经典名方的遴选范围，并指出了经典名方遴选的总体要求                                                         |
| 2018-04-16 | 《古代经典名方目录（第一批）》                       | 确定并公布了第一批 100 首古代经典名方目录                                                                |
| 2018-05-29 | 《古代经典名方中药复方制剂简化注册审批管理规定》              | 对经典名方处方的限定内容做出了调整，并将原适用范围“不包括危重症”调整为“不包括传染病”                                           |
| 2018-11-14 | 《2018 年深入实施国家知识产权战略加快建设知识产权强国推进计划》    | 重视并加强对于古代经典名方类中药制剂知识产权保护，着力推动中药产业知识产权联盟建设                                              |
| 2019-03-22 | 《古代经典名方中药复方制剂及其物质基准的申报资料要求（征求意见稿）》    | 对古代经典名方中药复方制剂及其物质基准相关申报项目进行了详细要求                                                       |
| 2020-09-27 | 《中药注册分类及申报材料要求》                       | 将“古代经典名方中药复方制剂”细分为“按古代经典名方目录管理的中药复方制剂”“其他来源于古代经典名方的中药复方制剂”2 种情形；指出审评程序主要采用以专家意见为主的审评模式 |
| 2020-10-15 | 《古代经典名方关键信息考证原则》和《古代经典名方关键信息表（7 首方剂）》 | 公布关于古代经典名方关键信息的考证原则，并以此原则公布了 7 首代表性方剂的关键信息表作为示例                                        |
| 2021-04-26 | 《按古代经典名方目录管理的中药复方制剂药学研究技术指导原则（征求意见稿）》 | 为促进中药 3.1 类的研发注册与开展药学研究，制定了此指导原则，并围绕中药 3.1 类的特点阐述相关要求，包含了基本原则与药材、饮片等主要内容               |

## 2 经典名方制剂开发中的关键环节

### 2.1 古今剂量换算是保障经典名方疗效与安全性的关键

有关经典名方的古今剂量换算问题颇为复杂，各方学者智者见智，目前尚无统一标准。隋唐、宋朝及明清时期与现今剂量换算关系争议较小，各方考证结果无较大出入。再向前追溯至仲景经典名方，

如《伤寒杂病论》《金匱要略》等成书于东汉时期，距今年代久远，后又历经不同朝代度量衡的数次改动，致使各方学者考证结果差异较大，其剂量换算更是成为经典名方研发中的焦点<sup>[4]</sup>。正如“中医不传之秘全在剂量”，剂量问题与方剂疗效密切相关，古今剂量换算更是影响经典名方中药复方制剂研发的重要环节。

**2.1.1 东汉时期剂量与现今剂量换算** 1981 年我国考古发现了东汉光和二年的光和大司农铜权, 权作为当时全国统一的度量衡器, 与张仲景所处时代一致, 具有考古实证。此权重 2996 g, 柯雪帆等<sup>[5]</sup>推论应该为 12 斤权, 据此折算得出汉代 1 两为今之 15.625 g, 1 斤为今之 250 g。此外, 范文澜所著《中国通史简编》、国家计量总局编《中国古代度量衡图集》中也均记载汉代 1 两为今之 15.625 g<sup>[6]</sup>。

柯雪帆等<sup>[5]</sup>通过出土衡器得出的剂量关系虽有实物佐证, 但东汉时期出土的光和大司农铜权上未标明具体秤值, 对于此权是否为 12 斤权还有待考证。丘光明等<sup>[7]</sup>对大量出土权器与量器进行考究后, 提出新的观点, 将东汉一斤量值定为约 220 g, 即 1 两为今之 13.75 g。此外, 史料记载东汉度量衡制度源自建兴帝王莽所建的新朝(世称“新莽”), 吴大澂根据新莽货币推算新莽时期 1 两为今之 13.674 64 g, 刘复根据新莽嘉量推算新莽时期 1 两为今之 14.166 6 g, 吴承洛引用两者观点并将数据平均后认为新莽时期 1 两为今之 13.920 6 g, 1 斤为今之 222.73 g<sup>[8]</sup>。

北京中医药大学傅延龄教授承担国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目, 对仲景方中药物计量只能用东汉官制进行阐释, 研究考证大量文献后, 基于东汉末年的医理、历史和文献等各方面内容, 将经典名方剂量 1 两的量值确定为 13.8 g, 1 斤确定为 220 g<sup>[9]</sup>, 故得出东汉 1 两的量值确定为现今 13.8 g, 1 斤确定为 220 g。

**2.1.2 隋唐时期剂量与现今剂量换算** 隋朝与唐朝度量衡是从前朝延续下来, 存在“大制”与“小制”的情况, 唐玄宗时期修订的《大唐六典》记载:“凡积黍为度量权衡者, 调钟律, 测晷影, 合汤药及冠冕之制则用之, 内外官私悉用大者”。书中指出以累黍之法来确定度量衡的单位标准和换算关系<sup>[10]</sup>, 合汤药时用小制, 其余为大制<sup>[11]</sup>, 其中小制使用的剂量与汉代相同<sup>[12]</sup>。丘光明等<sup>[7]</sup>对隋唐时期的衡量值做考证, 发现隋唐时期 1 两的衡量值间无较大差别, 与东汉的 13.8 g 相比差值也甚小, 可忽略不计, 故认为隋唐 1 两为今之 13.8 g, 1 斤为今之 220 g。傅延龄等<sup>[9]</sup>在对东汉剂量进行考证时也得出, 隋唐方药计量仍采用汉制, 故确定隋唐 1 两为今之 13.8 g, 1 斤为今之 220 g。

**2.1.3 宋朝时期剂量与现今剂量换算** 宋朝时期的中药剂量由于受宋代度量衡制度改革等因素的影响, 较东汉至隋唐有很大的不同<sup>[13]</sup>。郭正忠<sup>[14]</sup>经文

物考证后指出, 太宗端拱元年(988 年)至淳化三年(992 年)期间, 宋朝政府进行了改定秤法活动, 使用了新秤, 并考定“每斤以 16 两计, 约当今 640 克左右”。丘光明<sup>[15]</sup>根据权衡标准器、宋代银铤等分析后, 确定宋代 1 两为今之 40~41.3 g, 1 斤为今之 640~661 g。宋佳等<sup>[16]</sup>对宋代经典名方本原剂量的研究情况进行概述, 发现宋代直至金元时期, 对张仲景时期的量值换算一直沿用“古三两即今一两”的说法, 并得出宋金时期 1 两约合今之 41.3 g。以上考证结果接近, 故经专家考证, 明确认为宋朝 1 两约为今之 41.3 g, 1 斤约为今之 661 g。

**2.1.4 明清时期剂量与现今剂量换算** 明清 2 代离今相对较近, 且有衡器留存于世, 故考证依据较充分。关于明代的衡值, 丘光明等<sup>[7]</sup>考证得出的结论为明代 1 斤为 16 两, 1 斤约合今之 596 g, 1 两约合今之 37.3 g。通过对明代衡器“戥秤二杆”及清代衡器“拾两铜砝码”的考证得知清代的衡制与明代基本相同<sup>[17]</sup>, 清代基本沿袭明代制度, 清代 1 两亦为今之 37.3 g, 一斤为今之 596.8 g<sup>[18]</sup>。故经专家考证, 可知明清时期剂量折算为 1 两约合今之 37.3 g, 1 斤约合今之 596.8 g。

综上所述, 整理各朝代剂量与现今剂量换算关系(表 2)。针对古今剂量的换算, 建议“遵古不泥古”, 既要注重对原方所处时期进行考证, 又要以不同朝代为参考, 结合考古物证及相关史籍证据, 科学地将古代医药著作中的剂量换算成现今标准<sup>[19]</sup>, 当换算得出的剂量过大时, 为确保临床用药的安全有效, 建议征集各方专家意见, 达成共识。

## 2.2 本草考证溯本清源, 明确经典名方原方入药具体品种

保证经典名方临床使用的安全性和有效性, 经典名方的基原考证就显得尤为关键<sup>[20]</sup>。目前主要利用本草考证法, 从本草记载形态、产地、功效等内容对中药材基原佐以考证。

**2.2.1 依据本草原植物(动物、矿物)主要形态特征考证经典名方入药品种基原** 本草中对于药材原植物、动物或矿物的形态描述是进行基原考证最直观、最有力的内容, 现代《中国植物志》《中国动物志》《中国矿物志》等可作为基原考证时的参考资料。以对香附的考证为例, 梳理历代本草关于香附的形态记载内容(表 3), 通过对比本草记载内容与现代《中国植物志》所述植物形态可以初步确定, 香附古今来源基本一致, 均为莎草科植物莎草 *Cyperus rotundus* L.。

表 2 各朝代剂量与现今剂量换算关系

Table 2 Conversion relationship between dose in different dynasties and current dose

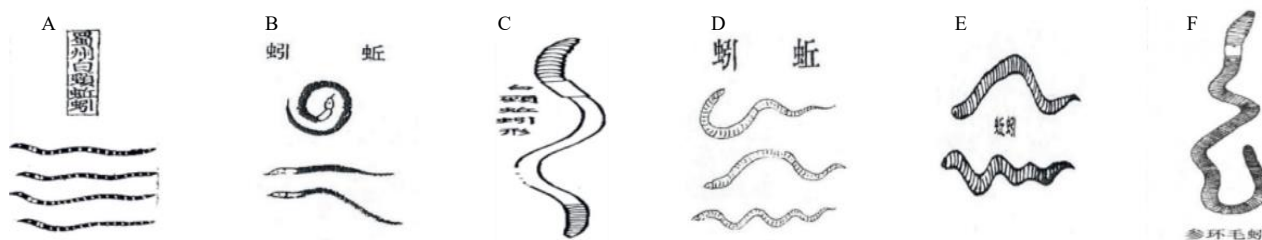
| 朝代 | 1 两折合的克数                 | 1 斤折合的克数                |
|----|--------------------------|-------------------------|
| 东汉 | 13.8                     | 220                     |
| 隋朝 | 小制: 13.8 (大制: 41.25)     | 小制: 220 (大制: 660)       |
| 唐朝 | 小制: 13.8 (大制: 41.4~42.0) | 小制: 220 g (大制: 662~672) |
| 宋朝 | 41.3                     | 661                     |
| 明朝 | 37.3                     | 596.8                   |
| 清朝 | 37.3                     | 596.8                   |

2.2.2 结合本草所附图片考证经典名方入药品种基原 本草所附图片能在本草形态描述内容的基础上进一步清晰展现药材特征, 更有利于基原考证工作的开展。《新修本草》《本草图经》《本草纲目》等综合性本草著作内容记载丰富, 并附有药材原植物(动物/矿物)图片。以地龙考证为例, 对地龙文献考证得出, 本草记载的“白颈蚯蚓”为古时药用主流品种, 再结合古今本草附图(图 1)可知, 古籍所载白颈蚯蚓与现代“广地龙”的原动物参环毛蚓的性状特征“背部紫灰色, 刚毛圈稍白”较为接近, 故可初步确定古时入药地龙的基原为钜蚓科动物参环毛蚓 *Pheretima aspergillum* (E. Perrier)。

表 3 香附的基原考证

Table 3 Textual research on origin of *C. rotundus*

| 朝代 | 典籍      | 形态描述                                                                                                                            |
|----|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 唐代 | 《新修本草》  | 茎叶都似三棱, 根若附子, 周匝多毛, 交州者最胜; 大者如枣, 近道者如杏仁许                                                                                        |
| 宋代 | 《本草图经》  | 苗茎叶都似三棱根, 如枣许, 周匝多毛……, 今近道生者, 苗叶似韭而瘦, 其子若麦门冬……皮紫黑色                                                                              |
| 宋代 | 《本草衍义》  | 其根上如枣核者, 又谓之香附子……虽生于莎草根, 然根上或有或无, 有薄皱, 皮紫黑色; 刮去皮, 则色白                                                                           |
| 明代 | 《本草原始》  | 苗叶如薤而瘦, 根如箸头大                                                                                                                   |
| 明代 | 《本草纲目》  | 莎叶如老韭叶而硬, 光泽有剑脊棱。五月中抽一茎, 三棱中空……开青花成穗如黍, 中有细子; 其根有须……子有细黑毛, 大者如羊枣而两头尖                                                            |
| 清代 | 《毛诗多识》  | 茎叶似三棱, 根周匝多毛, 谓之香附子, 莎叶如韭而长, 光泽有剑脊棱……开青花, 结细子, 茎三棱, 俗呼为三棱草                                                                      |
| 现代 | 《中国植物志》 | 秆稍细弱……, 锐三棱形, ……; 长侧枝聚繖花序简单或复出, 具 (2~) 3~10 个辐射枝; 辐射枝最长达 12 厘米; 穗状花序轮廓为陀螺形, 稍疏松, 具 3~10 个小穗; 小穗斜展开, 线形, ……小坚果长圆状倒卵形, 三棱形……, 具细点 |



A-宋代《证类本草》中蜀州白颈蚯蚓 B-宋代《图经本草》中蚯蚓 C-明代《本草原始》中白颈蚯蚓 D-明代《本草纲目》(胡承龙本)中蚯蚓 E-清代《本草求真》中蚯蚓 F-现代《中药大辞典》中参环毛蚓

A-Shuzhou white-necked earthworm in *Materia Medica Arranged According to Pattern* in Song Dynasty B-earthworm in *Illustrated Classic of Materia Medica* in Song Dynasty C-white-necked earthworm in *Origins of Materia Medica* in Ming Dynasty D-earthworm in *Compendium of Materia Medica* (Hu Chenglong edition) in Ming Dynasty E-earthworm in *Seeking Accuracy in Materia Medica* in Qing Dynasty F-*Pheretima aspergillum* (E. Perrier) in *Dictionary of Chinese Herbal Medicine* in modern

图 1 本草中的地龙动物

Fig. 1 *Pheretima* in materia medica

**2.2.3 参考药材功效考证经典名方入药品种基原** 基原考证除依据本草形态记载及附图内容之外,也可从本草记载功效入手。如对身痛逐瘀汤中牛膝进行基原考证时,清代张秉成在《本草便读》<sup>[21]</sup>指出怀、川牛膝形态特征与功效主治各有不同,曰:“怀产者象若枝条,下行力足;川产者形同续断,补益功多……欲行瘀达下则怀胜,补益肝肾则川胜耳”。从功效差异可对二者进行区分,记载内容表明川产牛膝补益肝肾功能更胜,怀产牛膝长于逐瘀通经,而身痛逐瘀汤主要功效为“活血行气、祛瘀通络、通痹止痛”,其中牛膝行“通经络而利关节”之效,故推断身痛逐瘀汤中所用“牛膝”应为“怀牛膝”。

**2.2.4 参考本草记载产地考证经典名方入药品种基原** “土地所出,真伪陈新,并各有法”,早在东汉《神农本草经》<sup>[22]</sup>中便有如此描述,动植物的生长有其独特的地域性,故可根据产地内容对药材基原进行区分。以羌活基原的考证为例,羌活作为独活的异名最早出现在《神农本草经》中,早期医家将二者视为一物,但汉末《名医别录》<sup>[23]</sup>载独活产地为:“独活……生雍州,或陇西南安”,本草中提及的雍州、陇西南安,当时均属“西胡羌地”;再据二者的现代地理分布来看,本草中所提及的产地并无野生独活,却是羌活中西羌的产地,故早期本草所记载独活应为羌活<sup>[24]</sup>。

2019 年 3 月 22 日,国家药品监督管理局组织起草了《古代经典名方中药复方制剂及其物质基准的申报资料要求(征求意见稿)》,对基原要求如下:“多基原的药材一般应固定一种基原,如使用多基原的应提供充分依据”<sup>[25]</sup>。但在 2020 年 9 月 27 日国家药品监督管理局发布的《中药注册分类及申报资料要求》中,有了新的要求,即“多基原的药材除必须符合质量标准的要求外,必须固定基原,并提供基原选用的依据”<sup>[26]</sup>。相关规定的变化也凸显出了基原考证的重要性。综上所述,中药材基原的确定应在厘清历代药材基原变迁情况的基础上,结合当前药材的资源情况,综合古籍记载、历史变迁等多方面因素加以详细考证,重视主流品种从而选定基原;在多基原品种的选择上,应在古代文献考证的基础上,从目前资源分布情况等多角度权衡,优选出最优品种<sup>[4]</sup>。

## 2.3 经典名方炮制工艺的研究,力求遵古重现原方功效

中药炮制技术是中国独有的特色文化,不仅可

以改变药性,增效减毒,还可在一些疾病中发挥独特疗效<sup>[27]</sup>。中药炮制有着上千年的历史,随着时代更迭,炮制方法也在不断变化发展,出现了同名异义或异名同义的情况,不同地域对同一药材也有不同制法,复杂多样的炮制方法及久远的历史变迁,造成了炮制品种间的混乱,加大了经典名方开发的难度。

**2.3.1 传统中药炮制方法的变迁** 《古代经典名方目录(第一批)》(简称《目录》)中所载部分炮制方式在《中国药典》2020 年版中已无记载,如清肺汤、华盖散的陈皮去白,宣郁通经汤中香附酒炒等,均与《中国药典》2020 年版规定炮制方法有差异。还有一些制法历经演变,含义有所不同,以本草中记载的“炙”法为例,对于东汉时期《伤寒论》中的炙甘草,汉代《说文解字》一书中记载“炙”为“炙,炮肉也,从肉,在火上……”此处的“炙”应理解为使药物置于近火处烤黄或炒黄的一种方法。又鉴于有关蜜炙甘草的最早记载“蜜煎甘草涂之”出自于唐代的《千金翼方》中,故可认为唐代以前无蜜炙甘草的用法。张迪等<sup>[28]</sup>经考证后得出《伤寒论》中炙甘草实为炒甘草,非蜜炙甘草。

**2.3.2 传统中药炮制工艺的研究** 中药炮制工艺重在遵古,关注炮制工艺的火力火候以及炮制辅料的运用,炮制工艺参数影响中药炮制品或增效、或减毒、或产生新的作用,进而发挥不同的临床疗效。综合《目录》中 100 首方剂记载的炮制方法可知,原方中大多未明确记载药材的具体炮制工艺,以炙法为例,目录中需经炙法炮制的方剂共 31 首,但记载炮制内容仅为“炙”“蜜炙”或“醋炙”,未对炙法炮制的具体时间、火候等炮制程度做出明确规定。目前,国家药品监督管理局药品审评中心于 2021 年 4 月 26 日发布了关于公开征求《按古代经典名方目录管理的中药复方制剂药学研究技术指导原则(征求意见稿)》(简称《征求意见稿》)意见的通知,《征求意见稿》中指出“国家发布的古代经典名方关键信息明确的炮制规格收载于《中国药典》或省、自治区、直辖市炮制规范等的,应按照规定进行炮制,明确工艺参数;尚无相关标准或规范收载的,一般应根据其古籍文献记载并参照《中国药典》炮制通则相关内容进行炮制工艺的研究,明确工艺参数”<sup>[29]</sup>。故对于《中国药典》或省、自治区、直辖市未记载的炮制方法,如三痹汤中杜仲(去皮、切、姜汁炒)等,还需结合古籍记载和药典通则要求进

行炮制工艺研究, 确定炮制具体参数。

## 2.4 制剂工艺对中药经典名方复方制剂质量及临床应用的影响

经典名方制备工艺研究的重要内容主要为基准样品的制备工艺研究及制剂成型工艺研究 2 部分, 基准样品的制备工艺研究内容也是经典名方开发的重点和难点。对于经典名方制剂开发中的制剂工艺过程而言, 除考虑对制剂质量的影响, 还应适合现代临床治疗需要。在公布的 100 首经典名方目录中, 以汤剂与散剂为主。汤剂作为经典的传统剂型, 在现代应用中有诸如味苦、量大、服用不方便、大量制备易霉败变质等特点, 不适合用于儿童及危重症患者, 影响患者顺应性。散剂亦存在服用剂量较大、易吸潮变质等问题。经典名方制剂研发过程中可根据临床要求, 将部分不适合现代临床应用的传统剂型进行改进, 满足“三效”“三小”“五方便”的要求, 让传统经典名方更好地服务于现代临床应用。

**2.4.1 基准样品的制备工艺研究** 基准样品应根据国家发布的古代经典名方关键信息及古籍记载内容进行制备, 若国家发布的古代经典名方关键信息或古籍记载内容中仅为“水煎服”等, 对于此类无详细工艺制法表述的方剂, 应参照《医疗机构中药煎药室管理规范》(国中医药发〔2009〕3 号)并结合具体情况, 合理确定制备工艺。如《目录》中的清经散、两地汤等仅记载制法与用法为“水煎服”, 具体制备方法参数不明确, 增大了基准样品研制的难度。除此类记载十分简略的制法外, 还有些古籍记载制法完备, 但与现代工艺表述差别较大, 需经考证后在遵古原则下进行制法考证及确定。以化肝煎为例, 原文记载制法与用法为“水一盅半, 煎七、八分。食远温服”。目前为止, “盅”还没有公认的古今折算标准。宋代《太平惠民和剂局方》载述: “一小盅者, 约三合也”<sup>[30]</sup>。根据《中国科学技术史·度量衡卷》中所考证的结论, 宋代 1 升约为 702 mL, 10 合约为 1 L<sup>[7]</sup>。故推算出 1 小盅约合 210 mL。颜文强<sup>[31]</sup>在《历代中药度量衡演变考论》一文中强调“如果没有明确指出盅的大小, 1 盅(杯、碗、盏)一般可以折合今天 150~300 mL, 具体可以根据方药体积、汤液的容量斟酌加减”。本课题组前期根据以上考证信息以及方药体积, 最后确定 1 盅为 300 mL。七八分为 1 盅的 70%~80%, “煎七、八分”即为当水量剩余 70%~80%时停止煎煮<sup>[32]</sup>。通过以上考证, 最终确定“化肝煎”的现代煎煮法为

加水至 450 mL, 煎至 315~360 mL。

基准样品的质量研究与后续的制剂研究密切相关。由于中药材成分的复杂性及药材的不均匀性, 致使基准样品的质量控制十分艰难。对于基准样品的质量研究, 需采用专属性鉴别和多成分、整体质量评价指标表征其质量, 现今多采用饮片的出膏率、指标成分转移率、含量测定、指纹/特征图谱等为指标进行量值传递研究<sup>[33]</sup>, 以此评价按古籍记载制备的样品、中间体、制剂之间质量的相关性。此外, 还应对基准样品进行质量汇总分析, 针对质量离散程度(均值的 70%~130%以外)较大的基准样品分析原因。根据具体品种的研究结果, 合理确定关键质量属性量值的波动范围, 研究确定基准样品的质量标准。但中药复方是一个复杂有机的整体, 仅靠几个指标成分并不能体现中医药治病整体观, 也不能完全反映中药饮片与制剂的药用物质基础, 所以建立体现中医药治疗特点的质量评价方法势在必行。

**2.4.2 制剂成型工艺研究** 制剂的制备工艺主要涉及制剂成型、工艺放大及工艺验证, 由于部分经典名方原方记载制备方法较简略, 在后续大生产过程中需进行工艺参数筛选及优化, 最终得出稳定的制剂工艺以减少制剂质量范围的波动。其中制剂的工艺路线、给药途径和剂型应当与国家发布的古代经典名方关键信息及古代医籍记载一致, 应根据工业生产实际情况, 以制剂和基准样品的质量基本一致为目标, 研究确定前处理、提取、固液分离、浓缩、干燥和制剂成型等工艺和参数。应至少从出膏率、浸出物、指标成分的含量及转移率、指纹/特征图谱等方面, 说明商业规模生产药品的质量与基准样品质量的一致性。关于经典名方制剂的制备工艺可借鉴日本汉方企业, 以日本最大的汉方制药企业日本津村株式会社为例, 汉方制剂研发以可工业机械化生产、步骤简明、适于服用为目标, 从水煎煮等传统制剂制备方法出发, 兼顾低温、超滤、冷冻干燥等现代制剂手段, 开发出一套基本统一的制剂操作方法<sup>[34]</sup>。

对于制剂的质量研究应加强专属性鉴别和多成分、整体质量控制。指纹/特征图谱等应尽可能体现处方所有药味的信息, 并尽可能指出主要成分, 必要时研究建立多张指纹/特征图谱, 最终根据研究结果合理制定制剂的质量标准。同时, 还应对中试规模以上生产的中间体、制剂及所用的药材、饮片进行相关性研究, 并与基准样品的质量标准进行

对比,说明生产全过程的量值传递情况。并根据研究结果确定药材、饮片、中间体、制剂的关键质量属性和质量标准的质控指标,合理确定其波动范围。对于经典名方制剂的质量研究,可引入质量源于设计这一先进药品质量控制理念,它强调制剂原料物理属性、工艺、成品质量之间的关系,在中成药制备过程中,通过设计科学、合理、可靠的工艺过程来提升产品质量<sup>[35-36]</sup>。

### 2.5 重视已上市经典名方品种的二次开发

已上市的源自经典名方的中成药大品种二次开发也十分重要。2021 年 1 月 8 日国家药品监督管理局发布了《国家药品监督管理局关于促进中药传承创新发展的实施意见》的政策解读,其中在鼓励中药创新方面的 6 条举措中,有 2 条政策针对已上市中药品种:一是支持以提升临床应用优势和特点为目的,运用符合产品特点的新技术、新工艺研制中药新剂型、改进已上市中药剂型;二是鼓励挖掘已上市中药的临床治疗潜力,促进已上市中药同品种质量竞争,推动质量提升<sup>[37]</sup>。对已上市经典名方复方中药制剂的二次开发,可以更有效地促进品种的优化与新生,既减少了研发周期与成本,又可挖掘更多的潜在价值,通过提升产品质量而进一步提高核心竞争力,从而达到以高品质传承中成药的目的<sup>[38]</sup>。

以藿香正气散为例,出自宋代官修医书《太平惠民和剂局方》,为经典祛湿方剂,具有解表化湿、理气和中之功效。目前已有源于此方剂的上市中成药品种,包括藿香正气水、藿香正气口服液、藿香正气软胶囊和藿香正气滴丸 4 种不同剂型,处方中厚朴药味在各剂型中的制备方法差异性较大,是否影响疗效的发挥,有待进一步研究。又如温中健脾的经典名方附子理中丸,在临床上应用广泛,相关上市中成药品种有附子理中丸和附子理中片,2 类制剂制法截然不同,而功能主治又完全一致,是否在临床应用中存在差异,有待进一步揭示其治病机制。又如作为中医补血、养血的经典药方,被称为“妇科圣方”的四物汤,《中国药典》2020 年版收载制剂有四物合剂与四物颗粒,二者功效表述一致,而制备方法不同,2 种制剂的作用物质基础可能不完全相同,进而临床主治病症也可能有所差异。除此之外,还有很多因已上市而未能列入《目录》的经典名方,此类经典名方的中成药品种众多,制法与质量控制内容皆有差异,但同一品种不同剂型的临床功效与主治在产品说明书中表述却完全相同,这些

是否影响其临床应用,值得深入研究以提升品质。

### 3 结语与展望

推进古代经典名方的研发进程,需重点解决其系统开发中所面临的关键共性问题,达成共识,确定可行的研究技术指导原则,在保证经典名方复方中药制剂高质量研发的同时加快上市进程,充分发挥中医药在保障人民健康中的独特优势与重要作用。同时也需将目光聚焦到经典名方已上市品种的二次开发,结合现今中成药的发展现状及发展需要,提升已上市经典名方中成药的品质是十分必要的。经典名方制剂开发应从剂量换算、本草考证、炮制工艺、制剂工艺等方面进行深入研究,最终达到推动古代经典名方制剂高质量、高速度发展的目标。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局. 关于印发中药注册管理补充规定的通知 [EB/OL]. (2008-01-07) [2021-05-27]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20080107120001991.html>.
- [2] 王诗恒, 刘剑锋, 秦培洁, 等. 日本汉方药产业管理现状概况 [J]. 世界中医药, 2021, 16(2): 351-354.
- [3] 刘辰. 日本汉方药与我国中成药的应用指导比较研究 [D]. 北京: 中央民族大学, 2019.
- [4] 李兵, 侯西娟, 刘思鸿, 等. 经典名方复方制剂研发的文献考证要点与策略 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(21): 1-5.
- [5] 柯雪帆, 赵章忠, 张玉萍, 等. 《伤寒论》和《金匮要略》中的药物剂量问题 [J]. 上海中医药杂志, 1983, 17(12): 36-38.
- [6] 于福年. 探求经典名方体系药量原貌, 建立经典名方药量国际标准 [J]. 世界中医药, 2017, 12(2): 373-376.
- [7] 丘光明, 邱隆, 杨平. 中国科学技术史·度量衡卷 [M]. 北京: 科学出版社, 2001: 430, 447.
- [8] 程磐基, 叶进. 东汉衡器量值当议: 东汉经典名方药物剂量再探讨 [J]. 上海中医药杂志, 2012, 46(7): 30-32.
- [9] 傅延龄, 宋佳, 张林. 论张仲景对方药的计量只能用东汉官制 [J]. 北京中医药大学学报, 2013, 36(6): 365-369.
- [10] 王国琛, 高金泉, 臧海林, 等. 唐代方书剂量考 [J]. 江苏中医药, 2009, 41(9): 61-62.
- [11] 程磐基. 汉唐药物剂量的考证与研究 [J]. 上海中医药杂志, 2000, 34(3): 38-41.
- [12] 许国振. 古今中药剂量换算的考证 [J]. 中医文献杂志, 2010, 28(2): 23-24.
- [13] 倪文婷, 程磐基. 宋元时期药物剂量探讨 [J]. 上海中医药大学学报, 2014, 28(1): 23-25.



- [14] 郭正忠. 三至十四世纪中国的权衡度量 [M]. 北京: 中国社会科学出版社, 2008: 50.
- [15] 丘光明. 中国历代度量衡考 [M]. 北京: 科学出版社, 1992: 262, 463, 472.
- [16] 宋佳, 谭曦然, 傅延龄. 宋代至清代经典名方本原剂量研究概述 [J]. 中医杂志, 2013, 54(21): 1804-1807.
- [17] 国家计量总局. 中国古代度量衡图集 [M]. 北京: 文物出版社, 1984: 100-101, 166, 168.
- [18] 郭晶磊, 杨永清. 从中国古代大小衡制透视中医古方药物衡值的演变 [J]. 科学技术哲学研究, 2019, 36(4): 88-93.
- [19] 张大铮, 刘敏, 张勤修. 经典名方中药物剂量换算标准化问题的探讨 [A] // 中华中医药学会耳鼻喉科分会第 15 届学术交流会议论文集 [C]. 杭州: 中华中医药学会, 2009: 4.
- [20] 杨明, 伍振峰, 郑琴, 等. 中药经典名方开发与制剂研究的关键问题 [J]. 中草药, 2010, 41(10): 1590-1592.
- [21] 清·张秉成. 本草便读 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1957: 17.
- [22] 陈德兴. 神农本草经 [M]. 福州: 福建科学技术出版社, 2012: 2.
- [23] 梁·陶弘景. 名医别录 [M]. 尚志钧辑校, 北京: 人民卫生出版社, 1986: 38.
- [24] 李智勇, 张兴水, 王军练, 等. 羌活的研究进展 [J]. 陕西中医学院学报, 2003, 26(6): 56-59.
- [25] 国家药监局综合司. 古代经典名方中药复方制剂及其物质基准的申报资料要求(征求意见稿) [EB/OL]. (2019-03-22) [2021-05-27]. <http://www.satcm.gov.cn/xinxifabu/shizhengyaowen/2019-03-29/9433.html>.
- [26] 国家药品监督管理局. 关于发布《中药注册分类及申报资料要求》的通告 [EB/OL]. (2020-09-27) [2021-05-27]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200928164311143.html>.
- [27] 刘军锋, 王红波, 张红, 等. 中药特色炮制技术的帮派特点与发展 [J]. 陕西中医, 2019, 40(7): 964-967.
- [28] 张迪, 陈萌, 张冬梅, 等. 《伤寒论》中炙甘草应为今之炒甘草 [J]. 环球中医药, 2019, 12(11): 1672-1674.
- [29] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求《按古代经典名方目录管理的中药复方制剂药学研究技术指导原则(征求意见稿)》意见的通知 [EB/OL]. (2021-04-26) [2021-05-27]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=viewInfoCommon&id=e13a9130277741d6>.
- [30] 刘景源. 太平惠民和剂局方 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 3.
- [31] 颜文强. 历代中药度量衡演变考论 [J]. 老子学刊, 2016(1): 137-144.
- [32] 邢丹. 中药汤剂煎煮技术文献研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [33] 代云桃, 靳如娜, 吴治丽, 等. 基于标准汤剂(物质基准)的经典名方制备工艺和质量标准研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(2): 164-174.
- [34] 薛皎, 李黎, 齐洁. 日本企业围绕小柴胡复方的专利布局研究 [J]. 广东化工, 2017, 44(16): 162-163.
- [35] 肖传学, 高展, 苏娟, 等. 基于质量源于设计 (QbD) 理念的穿心莲内酯结肠靶向微丸研究 [J]. 中草药, 2019, 50(22): 5462-5469.
- [36] 李鹏程, 刘涛, 张文文, 等. 基于 QbD 理念的黄槐片制备工艺及物理指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2018, 49(7): 1576-1582.
- [37] 国家食品药品监督管理局. 《国家药品监督管理局关于促进中药传承创新发展的实施意见》政策解读 [EB/OL]. (2021-01-08) [2021-05-27]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhcjd/zhcjdyp/20210108145655158.html>.
- [38] 张雪, 吴宏伟, 林丽娜, 等. 经典名方制剂小柴胡颗粒的精品化发展策略 [J]. 中国现代中药, 2021, 23(4): 605-610.

[责任编辑 崔艳丽]