

· 医疗机构中药制剂基础研究专题 ·

**专题介绍:**中药制剂是医院药学的重要组成部分,对发挥特色医疗、配合临床科研以及新药开发起着重要作用。近年来,国家鼓励发展研究型中医院,中药制剂迎来了良好的发展机遇。本专题就目前中药制剂研究的瓶颈问题,总结了近年来作者团队在该领域的研发经验,提出中药制剂研发模式,专题围绕“医疗机构中药制剂系列研发的规划与实践”,并就目前在研的 3 个制剂(参芪复方颗粒剂、双黄二仙颗粒、金水涤痰口服液)的研究难点及关键技术参数进行了总结报道,旨在探索一套符合医院自身特点的研发模式,建立高效、动态的研发体系,为中药制剂的研发提供参考。

## 医疗机构中药制剂系列研发的规划与实践

宋英\*, 黄永亮, 盛蓉, 谈静, 袁强华  
(成都中医药大学附属医院, 成都 610072)

**[摘要]** 医疗机构中药制剂是中医药理论和实践的重要组成部分,能够为临床提供差异化服务,带动科室的特色治疗。随着国家加大对中医药事业发展的支持力度,中药制剂迎来良好的发展机遇,同时也面临着新的挑战,其瓶颈问题是品种研发速度慢、成本高,新陈代谢难以实现。为了打破僵局,探索一套符合自身特点的研发模式,本院尝试数十种中药制剂系列研发,建立高效研发体系,使中药制剂研发与临床应用成为一个动态的过程。从临床意义、项目组织、项目设计、研发难点等角度进行阐述,总结本院近年中药制剂系列研发的经验,认为应根据临床需求,有组织有计划地进行合理设计与研究开发,以提高研究技术水平,促进中医医疗技术的发展。

**[关键词]** 医疗机构; 中药制剂; 系列研发; 规划

**[中图分类号]** R283.6;R197.4;R942;R126.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)07-0019-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016070019

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160215.1129.010.html>

**[网络出版时间]** 2016-02-15 11:29

## Planning and Practice of Systematic Research and Development of Traditional Chinese Medicine Preparations in Medical Institution

SONG Ying\*, HUANG Yong-liang, SHENG Rong, TAN Jing, YUAN Qiang-hua  
(Teaching Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China)

**[Abstract]** Traditional Chinese medicine (TCM) preparations in medical institution are important part of TCM theory and practice. These preparations are able to provide different services for clinical and put in motion of characteristic therapy. Along with increasing of support from government, there is a good development opportunity accompanied some new challenges. Nowadays bottleneck problems are slow speed, high cost and inexistence of variety renewal. In order to break deadlock in research and development and explore a new mode which is in line with characteristics of TCM, we firstly attempt to research and develop a series of dozens of preparations, we set up an efficient research and development system, and then make research, development and clinical application of TCM preparation to be a dynamic process. Through analysis of a series of development practice in our hospital in recent years, we put forward viewpoint that research and development of TCM in medical institutions should be organized and planned transversely and longitudinally according to clinical requirements. Technological level

**[收稿日期]** 20151119(012)

**[基金项目]** 四川省科技支撑计划重点项目(2014SZ0140)

**[通讯作者]** \* 宋英,主任中药师,硕士生导师,从事中药药剂与炮制研究, Tel:18981885821, E-mail:songying624@163.com

should be enhanced at the same time. These works could promote improvement of medical technology of TCM.

**[Key words]** medical institution; traditional Chinese medicine preparations; series of research and development; planning

中药制剂起源于夏商时代的汤和酒,到张仲景的《伤寒论》和《金匱要略》两书,已总结了前人的丸、散、酒、煎、浸、洗、糖浆、浸膏、软膏等多种剂型。传统上,制剂技术的传承和制作主要通过国营和私营的医院及药店来完成,可以说这些制剂多具有医疗机构制剂的性质,是中医药事业的重要组成部分<sup>[1]</sup>。我国医疗机构中药制剂经过长时间发展,在20世纪80~90年代达到了高峰,大型中医院拥有的品种一般>200个。之后随着制剂配制及研发的逐步规范,中药制剂标准和质量标准不高等问题凸显出来<sup>[2]</sup>,生产和注册成本迅速升高,发展趋于缓慢,甚至出现了部分品种停产的情况<sup>[3]</sup>。近年来随着经济的发展,患者的医疗需求不断提升,加上政策资金投入以及科学技术支撑,中药制剂迎来良好的发展机遇,品种研发首当其冲<sup>[4]</sup>。因此,探索一套符合医院制剂研发的模式,使制剂发展有的放矢,才能有效推动中药在临床的应用,满足医疗和患者的需求。

医疗机构药学部门对中药制剂的研究,主要是基于临床医师的需求而被动参与,往往缺乏组织,团队松散,项目零散,目标不明,使制剂研发和注册成本大大提高。制剂研发的随意性和盲目性,在高成本状态下阻碍了制剂的良性发展<sup>[5]</sup>。近年来医疗机构中药制剂研发大多关注处方选择、剂型选择、知识产权保护、质量检测等具体技术的研究<sup>[6-7]</sup>,以及临床试验质量控制、中药新药转化等方面<sup>[8-9]</sup>,研究内容碎片化。而对系列可持续研发模式、医院制剂系统管理等方面研究报道较少。近年来,本院通过对数十个中药制剂的研发与注册,培育了较为成熟的研发团队,形成了中药制剂研发的自有模式,在此总结系列研发的规划与实践,以期能够为医院制剂的研究提供参考。

## 1 临床意义

医疗机构的中药制剂一般情况下仅供本机构临床使用,因此临床科室和医师的需求才是制剂研发的核心动力。其一,在中医学科、专科、专病建设中,专用中药制剂是其特色治疗技术最重要的标志,该品种数量及使用情况,在一定程度上代表着中医临床医疗水平和研究能力;其二,医疗机构中药制剂往来源于名老中医或高水平中医团队,体现了总结、

保护和传承名老中医的临床经验的特点,专用中药制剂是科室发展壮大需要;其三,年轻医师在工作中个人新发现,也具有较大的临床意义。制剂的功能体现诊疗疾病的季节特点、地域特点、疾病特点、人群特点等,医疗机构开发特色中药制剂,提供差异化服务,带动临床科室的特色治疗,具有临床实践的基础,贴合临床需求,可以更大限度地为医疗服务<sup>[10]</sup>。随着中医临床的不断发展,专用中药制剂的增加、改进、更新成为必然,临床应用良好的经验方能及时研发成制剂,新制剂又能迅速应用于临床,使中药制剂研发与临床应用成为一个动态的过程。这一动态过程既是对前人的用药经验的传承,同时也为青年医师在专科用药方面提供一定的指导。

## 2 项目组织

医疗机构中药制剂的系列研发必须得到本单位管理部门的大力支持,应指派具有科研经历的机构领导作为项目牵头人,组建高水平研发团队;选择药学、药理、临床研究负责人,需要具备本领域的项目组织能力、实验管理和研究能力以及申报资料撰写能力;机构科研部门负责项目协调,包括内部各学科、各部门、各项目的总体协调,外部向药监主管部门的咨询和申报注册等;机构财务部门负责经费管理,保证经费的合理使用。由于组织的涉及面较广,需要有良好的协作与沟通,才能保证制剂研发任务的完成。

## 3 项目设计

**3.1 主题设计** 医疗机构中药制剂的系列研发,从主题设计入手,即首先考虑从什么疾病群切入进行研究。结合医疗机构的具体情况,可按疾病类型设计,即将疾病分为急性病、慢性病、常见病、疑难病、多发病等不同模块,瞄准其中1个或几个模块进行深入研究,如本院研发治疗糖尿病相关制剂,治疗糖尿病的三才降糖颗粒、糖尿病肾病的糖肾降蛋颗粒、糖尿病视网膜病变的糖网化瘀合剂、糖尿病足病的糖足洗液、糖尿病周围神经病变的通络糖泰颗粒等;也可以按疾病分科设计,即将疾病分为脑部疾病、心脏疾病、内分泌系统疾病、妇科疾病、骨科疾病、推拿科疾病等,由不同科室进行针对性研究,如本院已形成系列的妇科相关制剂,治疗不孕症的通脉大生片、月经周期推后或经闭的补益调经合剂、盆腔炎症包

块的妇科灌肠液、子宫内膜异位症的内异康复片、霉菌与细菌性阴道炎的白黄苦参洗剂、盆腔炎的妇安宁栓等;还可以按单病种疑难专病组合设计,例如本院新注册的黄龙妙仁颗粒、玄麦利咽合剂、颈康舒胶囊、清润养目口服液,是针对痛风、咽炎、颈疼痛、干眼等疾病开发的系列中药制剂。

**3.2 目标设计** 医疗机构中药制剂首要目标是满足本院临床需求,丰富临床治疗手段,提高治疗效率。其一是普遍设计的单病种治疗,即 1 个中药制剂针对所治疗或辅助治疗的证、症、病,直接用于临床;其二是中药制剂作为配方用药的设计,选择治疗主要证候的临床经验方或古代经典名方,以颗粒剂为主进行制剂研发,即所谓的核心处方,制剂所含药味一般较少,临床运用根据中医辨证,采取“核心处方+单味中药配方颗粒”的用药模式,使中医临床既能辨证用药,患者使用又方便快捷,改变患者自煎中药的弊病,有利于推动中医药更加贴近于实践。如我院新注册的经典方——治消渴口服液有 2 味药、经验方——糖肾降浊颗粒有 4 味药,在临床上根据病情加味使用,效果良好。这种核心处方类似在日本大力推广的的汉方颗粒<sup>[11]</sup>,若将核心处方做中药新药开发,又存在周期长、成本高等难点,而以医疗机构制剂的方式推广这种用法,提升了中药复方的使用便捷性。在临床应用时这种用药模式应用范围区域化(科室内),与该科室医师用药习惯融合良好,使用起来得心应手,既不会明显增加临床医师处方遣药的复杂性,也有利于新进医师迅速掌握该科室核心处方和用药经验。

其次是考虑新药开发的设计,中药新药的研究模式一般以名老中医处方为主,然后专家论证或少量病例验证,直接进入新药研究,即“医师处方-新药研发”的模式。在中药新药上市品种较少的年代,其优点是速度快、成本低,而目前需要的是疗效确切且具有治疗特点的处方。医疗机构中药制剂临床资料丰富,是中药新药开发的重要基础。在此基础上,可深入筛选处方,按照新药的研究思路进行方案设计,申报国家新药,既可以服务于更多患者,又可以为医院创收,提高知名度。因此,当前中药新药开发模式可考虑“医师处方-制剂研发-临床使用-新药研发”的模式,使新药的安全性和有效性得到充分评估,大大降低了开发风险。本院已注册成功的许多新药均从院内制剂开始研发,如清热化湿口服液、鼻窦炎口服液、丹红化瘀口服液等 10 余个中成药。

**3.3 品种设计** 选择恰当的品种开展中药制剂系列研发,能够缩短研发时间,特别是节约临床前研究的人力和物力资源,放大研究效果。包括含相同药味的品种,如治疗糖尿病的处方多含有黄芪、黄连等药味,其药学部分的薄层鉴别和含量测定具有许多相同的特点,可共同研究;相同剂型的品种,如颗粒剂、合剂等,工艺路线、辅料品种基本一致,研究问题可相互借鉴,中试生产线一致;相同给药途径的品种,特别是外用药,如直肠栓剂、外用膏剂等,其剂型可尽量一致,其刺激性和过敏性研究方法可相互借鉴,且实验动物一致;符合免药理学和药物临床试验的品种,可控制药学研究进度,同时组织申报。总之,研发品种的合理组合是尽快获得成果的重要保障。

#### 4 研发难点

**4.1 处方筛选研究** 临床处方直接作为中药制剂处方,一般会面临处方药味多、药量大等问题,从而导致制备工艺困难、成品包装过大等,若修改处方以减少用药与用量,则药效可能降低。因此,制剂研发首先要做的就是临床处方的筛选,医师充分论证处方药味与病、证、症的相关性,确定处方药味;药剂研究人员可以根据处方中各药味药效成份及其药理毒理作用的相互关系,对处方药味量比例、日服用量、制剂可行性等进行论证,提出处方修改方案和修改理由,供医师参考;然后在临床上反复验证,使制剂处方用药与用量趋于合理,形成供研发的制剂处方,且有利于进一步的新药开发,即“优选处方-修改处方-临床使用-确定处方”的筛选模式。如本院治疗痛风性关节炎的有效临床处方,主要药味有 12 味,汤剂日服剂量约 120 ~ 150 g,第 1 次筛选并制成口服液,日服剂量减少至 45 g<sup>[12]</sup>;第 2 次筛选并制成胶囊剂,药味减少为 4 味,日服剂量 7.5 g<sup>[13]</sup>;第 3 次筛选获得药效成份吴茱萸碱<sup>[14]</sup>。临床作用原来仅为抗炎镇痛,通过筛选和工艺改进,增加了降尿酸作用。

**4.2 制备工艺研究** 在制备工艺研究中,要根据处方中各药味的有效成分选择合适的工艺路线,研究的重点在提取、浓缩、除杂、干燥、成型等环节,由于中药复方成分复杂,药味间相互影响普遍,因此工艺路线的研究是研发难点之一。以提取为例,在本院糖尿病系列中药制剂研究中,有 5 个制剂含有黄连,然其生物碱的水提转移率差异较大,其中糖郁舒颗粒(注册更名为化痰解郁颗粒)原工艺选择处方合煎,生物碱转移率约 20%,经研究药味首乌藤的影响最

为严重,选择单煎则生物碱转移率 > 70%,可见同样是水煎,效果相差较大<sup>[15]</sup>。

**4.3 质量标准研究** 中药制剂质量标准是品种注册后的法定文件,是制剂配制、质量控制、临床使用的依据,其内容通常包括制剂名称、处方、制法、性状、鉴别、检查、含量测定、功能主治、用法用量、注意、规格、贮藏、有效期等条目,内容繁多,涉及面广,质量标准研究贯穿整个研发过程。质量控制的难点主要在薄层鉴别和含量测定方法的建立,单味药分析往往采用指标成分,而复方制剂存在多成分干扰与掩盖的现象。以黄芪成分黄芪甲苷为例,在薄层鉴别时,现有方法分离效果不好,制剂中其他药味所含的皂苷类、黄酮类等成分常常还会造成干扰;在含量测定时,黄芪甲苷为末端吸收,在复方检测中常常无法与其他成份分离,分析方法难以建立,只有选择毛蕊异黄酮葡萄糖苷为检测成分<sup>[16]</sup>。

另外,制剂的功能主治及用法用量与临床使用密切相关,在制剂审批时最易被质疑,需要完成药理学与药物临床试验研究后才能最终确定,以根据《医学衷中参西录》中玉液汤研制成玉液合剂的功能主治为例,其功能主治参照原方拟定为益气生津、润燥止渴。主要用于治疗消渴、眩晕、头痛、癭病、痞满、燥病、乳癖等属气阴两虚,中焦燥热者。注册时修改为益气生津、润燥止渴,用于消渴病气阴两虚中焦燥热证,症见口渴、多饮多尿、乏力者。功能主治规定太过宽泛,则缺乏主要针对性疾病,若规定过于狭窄,又限制了制剂的临床应用范围。

**4.4 药理学与药物临床试验研究** 基于动物实验的药理学研究是借鉴西药的研究方法,然而在中药药理学研究中,中药制剂的功能主治需要以中医术语进行描述,不能照搬西药模式。模型的缺乏、中医病症指标的检测、疗效评估等均为当前中药药理研究的难点;药物疗程长短和制剂毒性大小对药理学和药物临床试验的时间和成本极其相关,特别是一些药味未标示含毒,但动物实验表现出毒性,给制剂研发造成极大的困难,如黄连半数致死量(LD<sub>50</sub>) 18.8 g·kg<sup>-1</sup>,表明黄连日服剂量不能过大<sup>[17]</sup>。因此,为了保证中药制剂的安全性,即使制剂符合免药理、毒理和临床研究的条件,也应开展急性毒性实验,以保证制剂的安全性。

## 5 小结

医疗机构中药制剂作为我国一种法定制剂形式,具有诸多优势,在临床药物治疗中发挥着重要的作用。总结本院多年来对中药制剂系列产品研发的

经验,提出构建系列研发的模式,并对研发难点进行归纳总结,旨在建立高效、动态的工作体系,为医疗机构中药制剂的研发提供参考<sup>[18-20]</sup>。系列研发是指针对某些疾病,通过延伸和组合、设计和研发一系列中药制剂,形成产品链,提高中药制剂的应用环节和效果。与单一品种研发相比,系列研发具有明显的优势;设计系列制剂同时覆盖一类疾病群或各单一疑难疾病,集中解决临床用药的某一类问题。可以目标明确,启迪思路,形成本单位的优势制剂群和特色中药治疗方案,有利于中药制剂在临床疾病治疗方面的应用;系列制剂的品种之间有许多共同的特点,相互关联,具有逻辑可循,同时研发可节约时间和经费,提高研发团队工作效率。所以进行系列制剂研发可以推进研发团队有效运转,形成固定模式,提高研发效率。

医疗机构制剂要想生存和发展,必须优化生产品种、提高制剂质量、开发特色制剂(特别是中药制剂)<sup>[21]</sup>。随着国家加大对中医药事业的支持力度,中药制剂迎来良好的发展机遇,同时也面临着新的挑战,其瓶颈问题是品种研发速度慢、成本高,新陈代谢难以实现。必须打破僵局,探索一套符合中药制剂自身特点的研发模式,促进中药制剂在医疗机构的健康发展,发挥中药制剂应有的临床作用,造福广大患者。

## [参考文献]

- [1] Ghanemi A, Boubertakh B. Shorter and sturdier bridges between traditional Chinese medicines and modern pharmacology [J]. Saudi Pharm J, 2015, 23 (3): 330-332.
- [2] Liu J, Pei M, Zheng C, et al. A Systems-pharmacology analysis of herbal medicines used in health improvement treatment: predicting potential new drugs and targets [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, doi: 10.1155/2013/938764.
- [3] 陈旭,张雪,申琳,等. 医疗机构中药制剂研发现状与展望[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(7): 2281-2286.
- [4] 王阶. 鼓励医疗机构中药制剂研发应用[N]. 中国中医药报, 2015-03-12(2).
- [5] 杨明. 中药药理学学科研究进展与发展思路[J]. 中药与临床, 2011, 2(4): 1-7.
- [6] 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.
- [7] 路遥,刘文娜,钟非. 医疗机构中药制剂临床试验质量管理模式初探[J]. 中医药管理杂志, 2013, 21(9): 922-924.

- [ 8 ] 高颖,房德敏,周波,等. 基于微乳薄层色谱技术分离鉴定2种医院制剂中的黄酮类成分[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(12):58-61.
- [ 9 ] 陈佩毅,吴生齐,唐年忠,等. 医疗机构中药制剂向中药新药转化的探讨[J]. 中国医药导报,2012,9(20):5-7.
- [10] 熊微,方建国. 医疗机构中药制剂研发中相关药学问题的探讨[J]. 中国药房,2014,25(3):193-195.
- [11] 董丽丽,李野,刘春波. 日本汉方药发展概况及其借鉴意义[J]. 国际医药卫生导报,2004(13):66-68.
- [12] 李涓,宋英,谢子清,等. 痛风方不同组分抗炎镇痛及降低尿酸作用的比较研究[J]. 中国中医药科技,2007,14(3):166-167.
- [13] 何梅,高群,宋英,等. 痛风胶囊的定性定量方法研究[J]. 中国医院药学杂志,2010,30(7):579-581.
- [14] 宋英,盛蓉,李涓,等. 吴茱萸碱治疗痛风的药效学研究[J]. 中药药理与临床,2011,27(6):17-19.
- [15] 方芳,宋英,李圆圆,等. 正交试验优选糖郁舒颗粒提取工艺[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(3):24-27.
- [16] 李圆圆,宋英,方芳,等. HPLC测定益心通脉合剂中丹参素钠和毛蕊异黄酮葡萄糖苷含量[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(22):64-67.
- [17] 贾鹰珏,李国辉,张平. 黄连及黄连解毒汤对小鼠的急性毒性实验研究[J]. 中国药学杂志,2011,46(18):1399-1404.
- [18] 曹蕾,单丽芳,杨红梅,等. 金水涤痰口服液的提取工艺考察[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(7):31-34.
- [19] 单丽芳,杨红梅,曹蕾,等. 多指标综合评分法优选参芪复方颗粒提取工艺及其热稳定性考察[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(7):24-27.
- [20] 杨红梅,曹蕾,单丽芳,等. 多指标正交试验优选双黄二仙颗粒的提取工艺[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(7):28-30.
- [21] 宋洪涛,张晶,周欣,等. 当前医院制剂发展策略与研究思路探讨[J]. 中国药房,2009,20(13):997-999.

[责任编辑 刘德文]

