

· 学术探讨 ·

经典名方复方制剂研发策略

刘艳¹, 章军¹, 陈士林¹, 程锦堂¹, 李冬雪^{2*}, 刘安^{1*}

(1. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700; 2. 中国生物技术发展中心, 北京 100039)

[摘要] 尽管国家颁布了 100 首经典名方目录,但是从经典名方开发成复方制剂依然面临着很多困惑和抉择。本文从成药性评价、工业化考量和临床定位三个角度阐述了经典名方复方制剂的研制策略。成药性评价主要考虑药学和临床前安全性两部分内容,应着重把握物质基准、用药剂量、“有毒”药味、临床使用等因素影响。工业化考量需重点关注如何采用现代工业化方法,制备出与物质基准等质的现代制剂。采用提取物投料也许是解决饮片利用率不高、工业化优势不能充分发挥等问题的有效方法。临床定位应明确主效应,兼顾次效应,重视负效应,考虑临床价值的高低。文中提出的研究思路和若干策略,旨在为企业及研究者挑选适宜品种进行研发布局提供参考,以期抛砖引玉,更好的推进经典名方复方制剂开发。

[关键词] 经典名方; 复方制剂; 研发策略; 成药性; 工业化; 临床定位

[中图分类号] R2;R1;R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)24-0166-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20192445

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190909.1347.002.html>

[网络出版时间] 2019-09-09 15:25

Research and Development Strategy of Classical Formula Compound Preparation

LIU Yan¹, ZHANG Jun¹, CHEN Shi-lin¹, CHEN Jing-tang¹, LI Dong-xue^{2*}, LIU An^{1*}

(1. *Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Science, Beijing 100700, China;*
2. *China National Center for Biotechnology Development, Beijing 100039, China*)

[Abstract] Although the country has promulgated a list of 100 classical famous formula, there are still many confusions and choices in the development of compound preparations from classical prescriptions. In this paper, the development strategy of classical formula compound preparation was elaborated from three aspects: the evaluation of druggability, the consideration of industrialization and the clinical orientation. The druggability evaluation includes pharmacy and preclinical safety. It should focus on the factors such as substance benchmark, dosage, toxic herbal medicines, clinical use and so on. Industrialization considerations need to focus on how to use modern industrialization methods to prepare modern compound preparations with the same quality as material benchmarks. The use of extracts may be an effective way to solve the problems of low utilization rate of decoction pieces and inadequate industrial advantages. Clinical orientation should be clear about the main effect, take into account the secondary effect, pay attention to the negative effect, and consider the level of clinical value. A series of corresponding development strategies and ideas are proposed in order to provide references for enterprises and researchers who select and layout classical famous formula, to promote the development of classical prescription compound preparation.

[Key words] classical famous formulae; compound preparation; research and development strategies; evaluation of druggability; industrialization; clinical orientation

[收稿日期] 20190906(014)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81703948);国家“重大新药创制”科技重大专项(2018ZX09201010-001-003)

[第一作者] 刘艳,博士,副研究员,从事中药质量标准及中药新药开发研究,E-mail:yliu1980@icmm.ac.cn

[通信作者] *刘安,博士,研究员,从事中药质量标准及中药新药开发研究,E-mail:aliu@icmm.ac.cn;

*李冬雪,硕士,副研究员,从事生物医药宏观政策研究,E-mail:lidx@cnbd.org.cn

经典名方是中医药伟大宝库中最精华的部分,因其丰富底蕴和临床疗效,行业各界给予很高的关注。2018 年 4 月,为贯彻落实《中华人民共和国中医药法》,推动来源于古代经典名方的中药复方制剂稳步发展,国家中医药管理局会同国家药品监督管理局颁布了《古代经典名方目录(第一批)》(简称《目录》)^[1]。此目录涵盖了自汉代以来的 100 首方剂,收录 37 种古代医籍,包括《伤寒论》《金匱要略》等;而剂型则包括了汤剂、煮散、散剂、膏剂四种剂型;入选方剂囊括清热、解表、泻下、和解等 17 种传统功用。第一批目录的入选品种具有种类齐全、剂型较多以及来源广泛等特点。因此,就布局经典名方复方制剂研发而言,这给企业带来更多机会,同时也需要深度思考和慎重选择。

为规范和推动古代经典名方中药复方制剂注册申报工作,国家药品监督管理局又分别于 2018 年 5 月和 2019 年 3 月相继出台了《古代经典名方中药复方制剂简化注册审批管理规定》(以下简称《简化注册规定》)^[2]和“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)(以下简称《征求意见稿》)^[3]。两文件进一步细化和明确了古代经典名方中药复方制剂的研究方向及研究重点。目前,不少企业和研究团队在前述政策的指引下,陆续开展了深入的研究工作。笔者对照相关法规文件要求,结合已发表的有关经典名方开发学术论文^[4-8],依托所在团队的前期研发经验,形成经典名方复方制剂的研发思路,见图 1。此思路旨在引导经典名方开发者从成药性评价、工业化考量和临床定位 3 个角度对已发布的 100 首经典名方进行系统考察,为企业及研究者挑选合适品种进行研发布局提供思路,同时也为经典名方复方制剂的实际开发和后期政策制定提供参考。

1 经典名方复方制剂成药性评价

对于应用广泛、特色显著以及有悠久用药史的经典名方而言,历史上长期应用过程已经对其安全性和有效性进行了一定程度的临床实践检验,但是出于国家全面提升中药质量,将经典名方打造成为质量有保障、安全可控的“精品”需求,国家在简化注册政策中明确指出,只有经过严格的药学研究和临床前安全性评价研究的制剂才可按照免除临床试验的简化注册审批办法进行审批。因此,经典名方复方制剂成药性评价应该重点关注其药学研究和临床前安全性研究两部分内容。

1.1 经典名方复方制剂药学研究 依据已出台

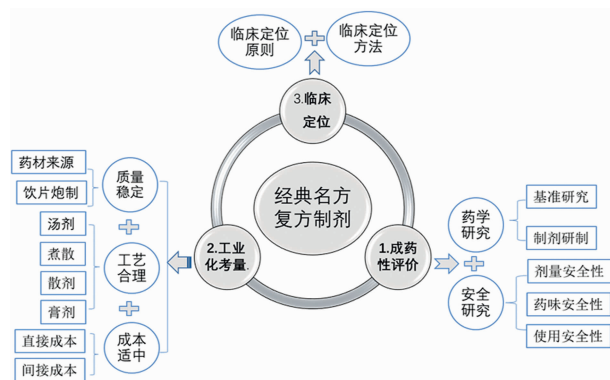


图 1 经典名方复方制剂研发思路

Fig. 1 Research and development ideas of classic formula compound preparation

政策要求,经典名方复方制剂研制对药学研究有严格要求,其包括经典名方物质基准研制与制剂研制两个阶段。首先,要按照《目录》公布的处方和制法研制经典名方物质基准;其次,根据经典名方物质基准开展经典名方制剂的药学研究,保证二者关键质量属性一致。

1.1.1 经典名方物质基准研究 经典名方复方制剂开发是先有物质基准,后有产品。经典名方物质基准是指以古代医籍中记载的经典名方制备方法为依据制备而得的中药药用物质的标准,除成型工艺外,其余制备方法应当与古代医籍记载基本一致。该规定充分体现了经典名方物质基准的研制目的和意义^[9]。笔者基于前期研发经验分析理解物质基准研制过程应涵盖处方考证及历史变革研究、药味收集和评价、饮片炮制方法和质量评价、物质基准制备和质量研究、物质基准标准起草和制定的五阶段,其内容环环相扣,互为一体。有关经典名方物质基准的具体研制策略可详见本研究团队已发表的论文如《经典名方物质基准研制策略及关键问题分析》^[9]等。

1.1.2 经典名方复方制剂药学研究 经典名方复方制剂研制药学研究部分主要指的是经典名方制剂药品标准的制定,实质是与经典名方物质基准作对比的研究。首先,可通过专属性鉴别和多成分、整体质量控制技术,针对制剂生产过程系统开展全链条质量评价研究,以物质基准为对照物,确定制剂的关键质量属性,建立相应的复方制剂质量评价指标和评价方法。其次,制剂生产企业需根据自身产品的特点以及国家或行业的相关要求,采用“原料-提取物-制剂”全过程质量控制技术,保证产品的各项药理学指标与“经典名方物质基准”一致。

1.2 经典名方复方制剂的安全性研究 虽然经典名方目录遴选已经对于部分剧毒、大毒及经现代毒理学证明有毒性的药材进行了限制,但由于免除了临床试验的要求,因此非临床安全性研究势必会要求更高。注册规定中明确要求,必须在具有 GLP 资质的实验室中进行,且严格按照 GLP 规范执行,包括给药毒性实验、遗传毒性实验、生殖毒性实验、致癌性实验等,这些内容将披露于药品说明书^[7]。因此,企业在研发过程中应给予高度重视。

1.2.1 用药剂量对成药性影响 首批《目录》虽然详细列出了 100 首经典名方的方名、出处、处方、制法及用法和剂型 5 项内容,但处方一项中给出的是古代剂量,并未明确折合后的现代剂量,可能也未考虑处方的安全性和成药性。比如以四妙勇安汤为例,该处方含金银花、玄参各三两、当归二两、甘草一两,若按明代一两折合 37 g 换算,处方剂量约为 333 g,显然其处方量非常大,加上出膏率高,其一日服用量很难制成现代制剂。同时,在急性毒性研究中发现,该处方的灌胃量在远未达到规定剂量时就已经出现动物死亡,因而该处方的成药性很差。

此外,因为《伤寒论》剂量折算存在“一两等于

15.6 g”“一两等于 13.8 g”和“一两等于 3 g”3 种代表性争议^[10-13],其用量差异近 5 倍。如果按不同剂量开发成物质基准将导致同一经典名方各企业申报的物质基准剂量完全不同的现象发生,将进一步加大药物评审工作的难度,使得经典名方物质基准难以统一。如果按照一两为 15.6 g 或 13.8 g 进行剂量折算,不少《伤寒论》中的处方临床用药剂量较大,也将面临毒性问题。但是这不应该成为一两折合成 3 g 的理由。

综上所述,已发布的 100 首经典名方参照《中国科学技术史:度量衡卷》剂量折算关系后^[10]存在一些总剂量较大的处方,见表 1。若处方剂量超过 300 g,以平均出膏率 15% 计算,每日的服用量超过 45 g。如此剂量不但因灌胃量太大造成临床前安全性评估试验困难,而且其制成制剂后日服用量也远超当前中成药的平均服药量。经典名方开发者在选择此类处方时应充分考虑开发的可行性,避免盲目开发,浪费有限的科研经费;确有必要开发时,建议选择合适剂量先按照 GLP 规范进行相关的安全性试验。同时也期望国家能尽快出台经典名方相应现代剂量折算标准。

表 1 首批经典名方中剂量较大的处方

Table 1 First batch of classical formula with large doses

经典名方目录编号	方剂名称	原方剂量记载
2	旋覆代赭汤	旋覆花三两,人参二两,生姜五两,代赭一两,甘草三两(炙),半夏半升(洗),大枣十二枚(擘)
3	竹叶石膏汤	竹叶二把,石膏一斤,半夏半升(洗),麦门冬一升(去心),人参二两,甘草二两(炙),粳米半斤
12	黄连汤	黄连三两,甘草三两(炙),干姜三两,桂枝三两(去皮),人参二两,半夏半升(洗),大枣十二枚(擘)
15	桂枝芍药知母汤	桂枝四两,芍药三两,甘草二两,麻黄二两,生姜五两,白术五两,知母四两,防风四两,附子二两(炮)
24	橘皮竹茹汤	橘皮二升,竹茹二升,大枣三十枚,生姜半斤,甘草五两,人参一两
25	麦门冬汤	麦门冬七升,半夏一升,人参二两,甘草二两,粳米三合,大枣十二枚
28	厚朴麻黄汤	厚朴五两,麻黄四两,石膏如鸡子大,杏仁半升,半夏半升,干姜二两,细辛二两,小麦一升,五味子半升
91	四妙勇安汤	金银花、元参各三两,当归二两,甘草一两

注:表中列出以《中国科学技术史:度量衡卷》古今剂量折算后总量超过 300 g 处方。

1.2.2 含有毒药味对安全性影响 影响中药安全性的因素是多方面的,其中处方中含有毒中药是其中之一。2015 年版《中国药典》收载有毒中药材 72 种^[15]。据统计,首批经典名方中涉及有毒中药的药方有 32 首,涵盖附子、半夏、细辛等,见表 2。

附子在临床中被认为含有大毒,临床规定用量为 3~15 g,其毒性表现在心脏毒性、神经毒性等。首批经典名方中涉及附子的药方有 7 首,其中桂枝芍药知母汤中附子按照古代度量衡 1 两 = 13.8 g 换算,将远超规定用量,与此情形类似的处方还有含半夏的 17 首、含细辛的 6 首^[15],见表 2。由于多数经

典名方中有毒药材均经过了炮制或者方中有减毒的药味,因此含有毒性药材未必一定有毒性问题。安全性评价结果是评价经典名方安全与否的根本依据。生何首乌近年来研究报道具有肝毒性。首批经典名方目录中当归饮子中使用的是生何首乌,折合现代剂量约 19 g,超过药典规定剂量,开发时也应予以重视。白果有小毒,多食易中毒。首批经典名方目录中易黄汤中使用的是白果,若按实际称量 10 枚约合 8~12 g,若参照药典规定用量选择 10 g 则可能较好的规避安全风险。企业在选择此类品种开发时宜慎重斟酌;确有必要开发时,建议先按照 GLP

表 2 首批经典名方中含毒性药味的处方

Table 2 Formula containing toxic herbal medicines in first batch of classical prescriptions

毒性药味	方剂名称	原文用量记载	药典规定用量		
附子	真武汤	附子一枚(炮,去皮,破八片)	3~15 g		
	附子汤	附子二枚(炮,去皮,破八片)			
	桂枝芍药知母汤	附子二两(炮)			
	温脾汤	附子一枚(大者)			
	小续命汤	附子一枚			
	实脾散	附子(炮,去皮脐)1 两			
	地黄饮子	附子(炮)等分			
	半夏	旋覆代赭汤		半夏半升(洗)	3~9 g
		竹叶石膏汤		半夏半升(洗)	
		半夏泻心汤		半夏半升(洗)	
		甘草泻心汤		半夏半升(洗)	
		黄连汤		半夏半升(洗)	
		半夏厚朴汤		半夏一升	
		瓜蒌薤白半夏汤		半夏半斤	
		麦门冬汤		半夏一升	
厚朴麻黄汤		半夏半升			
温胆汤		半夏二两			
竹茹汤		半夏三分			
升阳益胃汤		半夏(汤洗)一两			
桑白皮汤		半夏八分			
金水六君煎		半夏二钱			
养胃汤		半夏(汤洗七次)一两			
半夏白术天麻汤	半夏一钱五分				
藿朴夏苓汤	姜半夏 钱半				
细辛	当归四逆汤	细辛三两	1~3 g; 散剂 0.5~1 g		
	厚朴麻黄汤	细辛二两			
	辛夷散	细辛(洗去土、叶)等分			
	三痹汤	细辛一两			
	大秦苳汤	细辛半两			
何首乌	清上蠲痛汤	细辛三分	3~6 g		
	当归饮子	何首乌半两			
白果	易黄汤	白果 10 枚	5~10 g		

规范执行有关的安全性评价。

另外,除以上表 2 中列出的含“毒性”药材的经典名方外,首批经典名方中含有孕妇慎用的桃仁、红花、牛膝、大黄、枳实、干姜等药味^[15-16],如桃核承气汤、身痛逐瘀汤、桃红四物汤、温经汤等 15 首,开发复方制剂时注意事项中需明确标注慎用。

1.2.3 临床使用对安全性影响 据报道,药证不符、不合理长期服药等是造成近年来中药群体不良反应的重要原因^[17]。例如,20 世纪 90 年代日本发生的小柴胡汤引起间质性肺炎、肝硬化及肝癌患者

应用后病情加重的事件,与不按照传统辨证施治而单纯套用西医用药有关。不辨证使用中药不仅不能取得应有的疗效,还是诱发不良反应的主要因素。经典名方复方制剂开发前必须对方剂进行详细考证,除确定处方中每味药材的基原、炮制外,对其用法制法、不良反应、适应症等需要进行专项研究。前者主要是避免误用出现类似龙胆泻肝丸肾毒性事件,其毛茛科川木通被错误地用成了未经合理炮制的马兜铃科关木通;后者是通过增强临床使用的规范性,保障患者使用的安全。因此,严格对经典名方进行处方考证和历史沿革研究,遵照古代医籍记载考证结果进行经典名方复方制剂的制备和使用,可最大限度地减少由于处理和使用不当导致不良反应发生的可能性,是保证其安全性的重要基础。

2 经典名方复方制剂工业化考量

2.1 生产考量原则 根据前述政策,经典名方复方制剂工业化生产基本原则是形成与传统制剂等质的现代生产制剂。在实际工业生产中,不同工艺面临不同的问题。**①提取工艺。**根据目前经典名方复方制剂管理的有关规定,其工业化提取工艺的参数优化不是以最大提取率为目标,而是要保证提取物与物质基准的一致性。正交设计等以最大提取率为目的的提取工艺优化方法难以应用到经典名方复方制剂工艺优化中;基于过程考察的动态工艺优化方法有可能成为有效的解决方案^[18]。**②固液分离。**采用离心法、板框过滤法等常用方法,将药液与杂质初步分离。要注意控制分离温度,防止有效成分形成沉淀而造成损失。**③浓缩工艺。**目前可选择的浓缩方式有减压浓缩、膜蒸馏等,方式不同成本各异,优缺点明显,生产效果不一。减压浓缩等浓缩方式能够降低浓缩温度,缩短浓缩时间,比临床煎煮常用的敞口蒸发具有较为明显的优势。**④干燥工艺。**目前工业上常用的干燥工艺有减压干燥、喷雾干燥、带式干燥、冷冻干燥等。低温喷雾干燥相较于普通喷雾干燥机温度低近 100℃,一般在 50℃条件下对物料进行瞬时干燥,可降低热敏性成分的损失。由于物质基准的制备多是采用冻干工艺,因而要考虑干燥过程温度对成分的影响,低温喷雾干燥有可能在经典名方复方制剂的工业化中具有较多的用途。**⑤制剂工艺。**《简化注册规定》除汤剂可制成颗粒剂外,剂型应当与古代医籍记载一致。煮散(去滓/渣)和汤剂类似,或可制备成颗粒剂,但是制剂的一致性需要重点关注。散剂的灭菌问题需要着重注意,膏剂的辅料也需要重点考察。

如上所述,经典名方复方制剂工业化考虑侧重点是通过对经典名方物质基准的深入剖析,建立工艺合理、成本更低、稳定可控的处方工艺,生产出与物质基准质量一致、生物等质的产品^[19],见图 2。

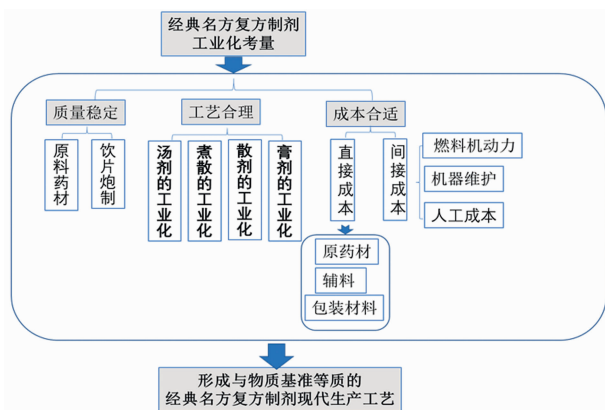


图 2 经典名方复方制剂工业化考量

Fig. 2 Industrial consideration of classical famous compound preparations

2.2 质量影响因素

2.2.1 原料饮片 经典名方复方制剂质量稳定的前提是处方所用饮片的质量均一、稳定。实践表明企图通过栽培解决药材质量均一性做法,其可靠性明显不足。饮片混批投料可能是保证复方制剂质量均一稳定的可行办法。采用提取物投料也许是解决饮片利用率不高、工业化优势不能充分发挥等问题的有效方法。

2.2.2 提取工艺 经典名方复方制剂提取工艺考察的目的是制备和物质基准一致的提取物。根据以往相关研究经验,物质基准的制备工艺难以同步放大到工业化生产。中药新药研究常用的以最大提取率为目标的正交设计、均匀设计等提取工艺优化方法明显不适用于经典名方复方制剂的提取工艺优化。基于过程监测的提取工艺动态优化方法将是解决该问题的有效途径^[18]。在煮散工艺中,饮片的粉碎粒径是工业提取面临的主要困难之一。煎煮不完全、过滤堵塞或成黏糊状难分离等都是有可能遇到的问题。

2.2.3 散剂的工业化 首批经典名方“散剂”有 3 首,占比较小。传统的散剂制备有冶、研、捣、剉、咀等,大多制剂工艺粗糙、质量难以控制、品相差等,患者顺应性低。实际操作过程中,工艺、质量检测和患者依从性等问题制约了散剂的规模化生产^[20]。例如:药材粉碎技术的发展虽然使得粉体粒径越来越小,但同时存在药物的刺激性增强,口感较差等

问题。虽可通过矫味和掩味技术改善上述问题,但制剂工艺复杂化,增加生产成本。此外,中药制剂质量检查中有卫生学检查,包括菌种和含菌量,现已有许多中药灭菌方式。但实际生产中,散剂仍存在细菌数、霉菌数超标的现象。要想解决这一问题,除了严格按照 GMP 操作外,还需根据处方及产品,考察筛选适宜的灭菌方式。

2.2.4 膏剂的工业化 膏剂,又名膏方。膏剂有外敷和内服两种,外敷膏剂是中医外治法中常用药物剂型,除用于皮肤、疮疡等疾患以外,还在内科和妇科等病症中使用。比如,首批经典名方仅有的 1 首膏剂—黄连膏,临床一般在肝肠科、皮肤科、妇产科、五官科等皆作外敷使用。内服膏剂,后来又称为膏方,因其起到滋补作用,也有人称其为滋补药,广泛地使用于内、外、妇、儿、伤骨、眼耳鼻口鼻等科疾患及大病后体虚者^[21]。

膏剂制作工艺决定了膏方的质量,膏方的制作比较复杂,有着特定的程序。经典名方膏剂制备应首先参考古籍原文记载的方法制作,然后将其结合现代生产实际转化为制剂。传统膏剂所用辅料能否适合现代化工业生产?现代膏剂基质对药物的影响是否导致疗效的变化?这些问题都需要开展深入的研究。

2.3 生产成本控制 中药的生产成本主要由原药材成本、辅助料成本、包装材料成本、直接人工、燃料机动力、制造费用等构成。近年来,随着中药产业发展的不断成熟,医改政策的不断推行,中药生产企业中的原药材、辅料、包装材料等成本在生产成本中的占比在逐步上升,构成了中药生产的主要成本^[22]。同时,受到劳动力市场的影响,中药生产企业的人工劳动成本的支出也在上涨,导致了药品成本的不断增加。在中药生产企业中,直接材料和人工成本占据了企业生产成本的 50% 以上。实现对原料成本和人工成本的有效控制,是提高当前企业成本控制与管理质量的关键,也是大部分中药生产企业都或多或少地面临的问题。从原料成本和人工成本进行有效控制,有利于提高经典名方开发回报。可以预测经典名方将面临剧烈的同质化竞争,若处方所含原料药材成本过高,或者涉及人工使用过多,企业在布局立项时需权衡考虑。

3 经典名方复方制剂临床定位

经典名方虽然经过专家反复讨论而产生,但是也不能完全保证其在临床使用中就一定具有明显的优势。因此,在开发经典名方时,一定要在临床定位

方面有更具针对性的研究。

3.1 临床定位面临的问题 古代医籍对功能主治的描述比较宏观和抽象,而且多是对证候的描述,其加减方在现代临床中运用广泛,不仅临床应用次数多,往往还在多种疾病治疗方面发挥作用,这是证候和个性化治疗特点的体现。首批公布的 100 首经典名方,共涵盖 17 种传统功效,见图 3。其中涉及清热和祛湿功效的处方最多,分别占 20% 和 13%。经典名方忌讳被开发成万精油式药物,因为这并不利于经典名方在临床的精准用药,不能充分体现其优势。

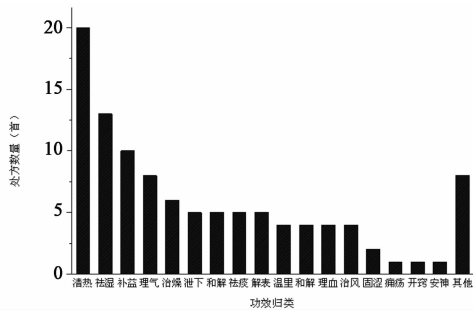


图 3 首批经典名方按功效分类

Fig. 3 Classification diagram of first batch of classical prescriptions by efficacy

在临床上准确把握证候是非常棘手的问题,对于西医生和临床初级中医生都是非常困难的。并且,对于没有接受过证候训练的西医生开证候类新药可能还会面临伦理问题。因而,在当前中成药多数在西医院销售的现实情况下,如果完全以中医证候为功能主治开发经典名方将面临在临床应用严重受限的局面。结合传统中医药理论的“症”和现代临床文献“病”,选择合适的临床疾病,突破临床应用局限,将成为经典名方开发面临的重要问题。

3.2 临床定位的必要性 临床定位过于宽泛导致临床应用不合理是影响中药疗效的主要原因之一。不仅影响中药疗效的发挥,而且导致中药不良反应甚至毒性事件屡屡发生^[23]。例如前述日本的“小柴胡汤事件”就是临床定位不清导致误用的例证。临床定位准确,不仅毒副作用会减到最低,同时中药的疗效也会得到最大限度的发挥。

中医药对症下药尤为关键。例如,出自《伤寒论》的麻黄汤,主要用于治疗外感风寒表实证,临床以恶寒发热,无汗而喘,脉浮紧为证治要点,其发汗力强,使用时应该注意中病即止,不可过服;若患者外感风寒并见喘咳有痰者,需改用《博济方》卷 2 之华盖散或《张氏医通》卷 13 之麻黄定喘汤;若患者外伤而感风寒,则需改用《伤科补要》卷 3 之麻桂温经汤;如

患者正虚而外感风寒,则应采用《脾胃论》卷下之麻黄人参芍药汤^[13]。由此可见,只有对经典名方进行合理地临床定位,才能体现其自身的特点和优势。

3.3 临床定位确定原则 研究者应结合经典名方的传统功效和现代临床优势病种如心脑血管、妇科、儿科、胃肠疾病等,或者优势阶段如高血压和糖尿病早期、肿瘤的晚期等,运用现代科学技术和方法,广泛征求临床专家的意见,运用中药药理、循证医学、临床流行病学和信息学等多个交叉学科理论,以提供临床急需的药物为研发重心开展选题立项,在不改变古代医籍功能主治的前提下,选择合适的临床疾病解决临床定位问题^[24]。例如,笔者查阅首批公布的 100 首处方原记载中和“妇”病有关的有 11 首,在这 11 首中有治疗月经不调、带下病、经痛等典型妇科疾病的处方 8 首,即温经汤、三痹汤、乌药汤、保阴煎、易黄汤、宣郁通经汤、完带汤、清经散;还有虽然原记载功效中涉及“妇”字,但在现代临床应用中并非专治妇病的处方 3 首,即甘露饮、清心莲子饮、半夏厚朴汤。因此,若想确定经典名方的临床定位需结合每方的适应症和临床应用情况,具体问题具体分析。

3.4 临床定位确定方法 经典名方的临床定位类似于上市中成药的再评价临床定位,可借鉴相关方法。具体步骤为①系统梳理经典名方在历代医家记载中的临床使用情况,如历代医案、医籍中记录的有关临床用药心得和注意事项等,同时搜集整理总结现代学者对方剂的研究应用情况,采用循证医学的系统评价方法逐一进行分析和评价,为经典名方布局提供临床基础依据,初选该品种的临床适应症。②结合该处方的现代药理学和毒理学研究成果,经过分析与归纳汲取对当前研究有参考价值的结果,有根据地缩小处方的临床定位范围。③总结该处方的临床特点,明确主效应兼顾次效应,重视负效应,经多学科尤其是临床专家的论证,确定其临床定位,具体步骤见图 4。包治百病的药物在现代临床可能并没有出路。

4 结论

经典名方复方制剂来源于古代经典名方,虽然“经典”体现了其应用广泛、特色显著以及悠久的用药历史,但同时他的开发如同其他药物研发一样存在高风险特征。从考证研究到进入物质基准开发期、再到后期的复方制剂注册审评和生产上市,不仅和政策息息相关,同时也和开发者的考虑广度和深度有关。经典名方蜕变为复方制剂产品的每一个

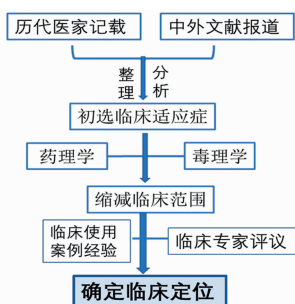


图 4 经典名方临床定位步骤

Fig. 4 Clinical localization steps of classical famous formula

过程,都面临着重重困难。而要克服这些困难,在最初阶段针对经典方开展成药性评价、工业化考量、临床定位等工作,显得尤为重要。某种程度上他们影响到经典名方最终的落地转化,影响他们是否能成为老百姓手中的良药,从而满足人民使用经典名方的用药需求。

基于当前新药研发困难,经典名方补位,扶持政策具备优势,相对新药研发回报率高的现实状况,经典名方开发意味巨大的机遇,同时也存在着巨大的难度和风险。本文从经典名方复方制剂开发实际,分析处方成药性评价重点,阐述工业化生产考量因素,提出临床定位问题,确定临床定位原则和方法,指出了需要重点关注的问题。期望能为企业经典名方布局立项提供参考,帮助研发企业找到考证有依据、质量有保障、疗效有突破的品种,充分发挥经典名方的临床价值、市场价值和科学价值。

由于笔者水平有限,其中涉及观点未必完全准确,文中未尽之处,恳请同行们批评指正。愿经典名方开发成为中药新药研发的重要源泉,为中药行业带来新动能和新机遇。

[参考文献]

[1] 国家中医药管理局. 古代经典名方目录(第一批)[EB/OL]. <http://kjs.satcm.gov.cn/zhengcewenjian/2018-04-16/7107.html>, 2018-04-13/2019-08-18.

[2] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局关于发布古代经典名方中药复方制剂简化注册审批管理规定的公告(2018年第27号)[EB/OL]. <http://www.sdaqh.gov.cn/html/201864/n191825018.html>, 2018/2019-08-18.

[3] 国家药监局综合司. 国家药监局综合司公开征求古代经典名方中药复方制剂及其物质基准申报资料要求(征求意见稿)意见[EB/OL]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2101/335926.html>, 2019-03-22/2019-08-18.

[4] 杨洪军,黄璐琦. 经典名方的研发—中医药传承发展的突破口之一[J]. 中国现代中药, 2018, 20(7):

775-779.

[5] 陈畅,程锦堂,刘安. 经典名方研发策略[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(9): 1814-1818.

[6] 王智民,刘菊妍,刘晓谦,等. 谈经典名方的化学、生产和质量控制研发和监管[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(10): 1819-1824.

[7] 梁爱华,韩佳寅,陈士林,等. 中药经典名方的质量与安全性考量[J]. 中国食品药品监管, 2018, 173(6): 4-10.

[8] 施铮,陈仁寿,李陆杰,等. 经典名方研发的几个关键问题刍议[J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(4): 366-369.

[9] 刘艳,章军,杨林勇,等. 经典名方物质基准研制策略及关键问题分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20192150.

[10] 卢嘉锡,丘光明. 中国科学技术史:度量衡卷[M]. 北京:科学出版社, 2001.

[11] 傅延龄,宋佳,张林. 经方本原剂量问题源流[J]. 北京中医药大学学报, 2013, 36(5): 293-296.

[12] 姬航宇. 《伤寒论》本源药物剂量探索—全小林教授应用经方本源剂量治疗糖尿病的经验总结[D]. 北京:北京中医药大学, 2009.

[13] 李飞. 方剂学[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社, 2011.

[14] 夏青,张晓昕,徐柯心,等. 《中华人民共和国药典》2015版收载的有毒中药毒性研究概况[J]. 环球中医药, 2017, 10(3): 377-384.

[15] 车宏伟,侯飞,杨海宁,等. 首批国家公布的经典名方剖析[J]. 亚太传统医药, 2019, 15(4): 173-175.

[16] 游云,黄芳华,韩玲. 《中华人民共和国药典》收录孕妇禁用和慎用中药材生殖毒性研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2018, 32(5): 364-370.

[17] 康丽,高慧,王璐,等. 中成药不良反应报告中不合理用药回顾性分析[J]. 临床医学研究与实践, 2017, 2(27): 101-102.

[18] 王东喆,章军,张丽艳,等. 基于动态过程的提取工艺优化方法研究[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(10): 1388-1391.

[19] 程建明,颜媛媛,王琪,等. 经典名方产品开发政策及制备工艺探析[J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(4): 370-372.

[20] 周欣欣,罗贤强,张俊清,等. 中药散剂研究的现状[J]. 海南医学, 2019, 30(3): 392-394.

[21] 陆泽俭. 中药膏剂介绍[C]. 首届全国膏方理论与临床应用学术研讨会论文集, 江阴, 2009: 42-46.

[22] 邹新权. 如何有效提升中药生产企业成本控制质量[J]. 财经界:学术版, 2015, doi: 10.16266/j.cnki.cn11-4098/f.2015.10.063.

[23] 商洪才,张伯礼,李幼平. 上市后中成药再评价临床定位的原则和方法——基于循证医学的理念[J]. 中西医结合学报, 2008, 6(9): 887-890.

[24] 刘炳林. 从临床角度看中药新药适应症的定位[J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(2): 226-227.

[责任编辑 孙丛丛]