

基于人用经验的中药新药研究与开发技术相关要求

李晨笑¹² 唐海² 通讯作者

1 天津中医药大学, 天津, 300000;

2 天士力医药集团股份有限公司, 天津, 300000;

摘要: 中医药国际化背景下, 基于人用经验的中药新药研发成为行业核心议题。本研究聚焦经典名方研发体系, 系统梳理政策法规与市场风险, 提出针对性对策建议。通过典型案例剖析, 重点解析制备工艺、质量控制等关键技术要点, 为现代中药创新研发提供理论与实践支持。

关键词: 人用经验; 中药新药; 政策规定; 制备工艺; 技术要求

DOI:10.69979/3029-2808.24.11.036

前言

人用经验是新药研发的核心, 其临床价值主要体现在疾病的预防和治疗上。通过总结和分析人用经验, 可以明确新药在临床实践中的优缺点, 为后续研发提供方向和依据, 从而提高成功率。在中药新药研发中, 经典名方的研究与开发尤为重要, 因其疗效确切、安全性高, 具有广泛的群众基础和市场需求。本文将经典名方为例, 探讨基于人用经验的中药新药研发技术要求, 为中药新药研发提供参考。

1 经典名方研究现状

1.1 经典名方研发的相关政策

国家及政府通过系列政策推进经典名方研究开发。2008 年《注册管理办法补充规定》率先简化流程, 允许经典名方仅提交非临床安全性资料。此后国务院陆续出台《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》等文件, 并发布《古代经典名方目录》两批(第一批^[5]、第二批^[6]), 配套制定《简化注册审批管理规定》及《申报资料要求》^[7], 构建经典名方开发制度体系。2023 年《中药注册管理专门规定》^[8]进一步强调以中医药整体观为指导, 支持基于古代经典名方、名医经验方的新药研发, 明确要求融合传统方法与现代科技。这一政策体系通过简化审批程序、明确技术要求, 系统推动了中药经典名方的二次开发与传承创新。

1.2 经典名方研发的市场风险

与 2017 版《规定(征求意见稿)》对比, 2018 版《规定》的出台考虑了经典名方研发中的风险。经典名方非临床安全性试验的存废问题存在学术争议。尽管此类方剂经长期临床应用验证具备安全性基础, 但现代科学验证仍不可或缺。2018 年《规定》通过保留非临床安

全性试验要求, 在保障用药安全与降低市场风险之间取得平衡。然而研发实践中仍面临双重挑战: 其一, 方剂含毒性药材可能引发安全性风险; 其二, 多基原药材的基源差异可能导致质量波动风险。这些因素共同构成经典名方现代转化过程中的潜在风险点。

2 经典名方研发的主要环节

经典名方是中医药瑰宝, 凝聚历代医家智慧, 历经千年实践验证疗效显著。其特色优势突出, 既载于古代医籍医案, 又获现代临床实验双重印证, 经中医临床凝练已形成专家共识体系。经典名方制剂开发的主要环节有剂量换算、本草考证、炮制工艺、制剂工艺、已上市品种二次开发等^[9]。

2.1 古今剂量换算

古今剂量换算是保障经典名方疗效与安全性的关键, 计量最常用的是钱和分两个计量单位的换算。古今剂量换算是确保经典名方疗效与安全的核心问题。李玉丽等^[10]研究沙参麦冬汤时, 在遵循“尊古”原则基础上进行药物剂量折算, 但需结合药性特征合理调整。以《外台秘要》温胆汤为例, 君药半夏原方剂量为 2 两, 若按东汉 1 两 $\approx$ 13.8g 换算, 则达 27.6g。鉴于半夏属毒性药材, 即便炮制后大剂量仍存安全隐患, 故建议采用“古之一两, 今之一钱”(约 3g)的换算模式。这种调整既符合国家首批经典方剂量换算标准, 又能通过合理降低毒性药材剂量提升用药安全性。

2.2 本草考证

经典名方的基原考证对保障临床安全与疗效至关重要。由于中药材普遍存在多基原现象, 而不同基原有效成分存在差异, 需通过古籍形态描述、产地记载、功效辨析等综合考据确定原方品种^[11]。具体方法包括: 参

照《中国植物志》等权威典籍的植物形态特征；结合不同基原的功效差异（如川牛膝侧重补肝肾，怀牛膝偏重逐瘀通经^[12-13]）；以及分析本草记载的药材道地产区^[9]。该考证体系能精准还原经典名方原始入药基原，确保方剂疗效的稳定传承。

2.3 炮制工艺

经典名方的炮制工艺对药材或饮片的疗效有重要影响，能够增效减毒。炮制工艺涉及火力火候、辅料及工艺参数，不同炮制品具有不同功效，适用于不同临床需求。以温胆汤中的半夏为例，传统汤洗法已被姜半夏、法半夏、清半夏等更优炮制方法取代。因此，温胆汤中半夏的炮制方法应根据方剂的主治功效选择。生姜有助于缓解胆胃不和引起的呕吐，故姜半夏比法半夏和清半夏更适合该方剂。

3 经典名方研究的具体技术要求

现代药剂制备技术通过多项创新显著提升了生产效率。在提取环节，超声波与微波技术利用穿透效应加速有效成分溶出，大幅提升提取效率。浓缩阶段通过旋转蒸发、离心浓缩及低压技术降低沸点，既缩短耗时又避免热敏成分分解。分离工序采用树脂吸附、纳滤和分子蒸馏技术，精准分离皂苷、蛋白质、多糖及挥发油等成分。干燥领域冷冻与喷雾技术已实现规模化应用。制剂环节的微囊包覆、薄膜衣包封及制丸技术则为中药新药研发提供多样化解决方案，有效提升研发可行性与成果转化率。

3.1 制备工艺

经典名方的制备工艺研究涉及关键工艺参数的选择与优化，通过实验确定影响产品质量的参数范围，以确保产品稳定有效。工艺主要包括物质基准和复方制剂的制备，涵盖药材前处理、煎煮、过滤、浓缩、干燥、剂型制备、工艺放大和验证等步骤。《申报资料》强调临床药用物质需与传统汤剂基本一致。汤剂作为常用剂型，其煎煮方法可参照古籍及《医疗机构中药煎煮室管理规范》^[14-15]。

对于标准汤剂或是复方制剂，其原料药的质量远远超过了生产工艺对成品质量的影响^[16]。《申报资料》规定了药材的产地应不少于 3 个产地，15 批次。中药中的基原选定主要可以参照两个原则，一是选用沿用多年的主流品种，二是多个品种的药材可以根据现在的资源评估评定^[17]。对于饮片，还需要说明相关的炮制工艺，包括净制、切制、炮炙等的工艺方法及参数。经典名方产品的每个生产环节的工艺参数都需要标准化，工艺考

察的指标应包括煎液体积、煎药倍数、干膏得率、主要有效成分转移率以及挥发油保留率等。

3.2 质量控制

3.2.1 物质基准的质量控制

为确保研究的制剂在大生产中与传统古籍记载的经典名方物质一致，物质基准的标准化控制至关重要^[18]。物质基准的制备方法类似于《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求（征求意见稿）》^[19]中的“标准汤剂”。药材应优选道地产区，并符合《中国药典》、部颁标准及地方标准。同时，需建立包括出膏率、指标成分含量测定、转移率、加样回收率及指纹图谱或特征图谱在内的全面检测方法。

标准汤剂的质量控制涉及薄层色谱、指纹图谱和液相图谱等技术，其中指纹图谱或特征图谱的建立对主要成分的鉴别至关重要。例如，UPLC-MS 技术可用于建立特征图谱，分析饮片中的主要有效成分，从而丰富物质基准的质量控制方法。张琴等人^[20]在研究温胆汤标准汤剂时，通过高效液相指纹图谱确定了 25 个主要峰和 7 个共有峰，为温胆汤的质量标准提供了参考。程媛等人^[21]则通过 GC-MS 技术研究了乌药汤中的挥发油成分，为乌药汤制剂的开发提供了依据。

3.2.2 复方制剂的质量控制

复方制剂的质量要求应该与物质基准中的要求相一致，制剂的质量标准也应得益于现有的控制质量的相关技术，并尽可能反应和检测经典名方中的药效物质和质量属性。经典名方复方制剂的质量控制与标准汤液大致相似，标准汤剂的质量控制就要求确定哪些控制成分及控制指标，复方制剂的质量控制控制也要求控制物质基准中所要求控制的组分。

4 案例分析——经典名方苓桂术甘汤

苓桂术甘汤源自汉代张仲景的《伤寒杂病论》，由茯苓、桂枝、白术、炙甘草组成，是中医治疗痰饮咳嗽、胸胁胀满、头晕目眩等症的经典方剂，疗效显著。李双^[22]等人研究了该方剂颗粒的最佳药辅配比及工艺参数，采用麦芽糊精为稀释剂，通过干法制粒工艺，筛选出最佳制备工艺，制得成型性好、合格率高、溶解性佳的颗粒剂，为中试和工业化生产奠定了基础。

5 总结与展望

经典名方凝聚历代医学智慧，凭借临床疗效确切且特色显著的优势，在现代制剂技术、药用辅料及制药设备发展的推动下迎来新机遇。当前，基因工程、代谢组学等前沿科技正深度融入中药研发，通过中药材生物合

成、有效成分提纯及新型制剂开发,持续提升药品质量与安全性。未来中药创新将呈现三大趋势:一是挖掘多元药用资源,构建基于人用经验的研发体系;二是聚焦创新药物研制,针对难治性疾病开发新机制药物;三是融合个性化诊疗理念,同步推进国际化标准建设,以此驱动中医药现代化与全球化发展。

参考文献

- [1] 王晓宏, 丁毅. 经典名方“六味地黄丸”及其加减方相关专利分析[J]. 广东化工, 2018, 45(16): 125 - 127.
- [2] 李波. 经典名方逍遥方新制剂工艺合理性评价方法的研究[D]. 湖南中医药大学, 2011.
- [3] 潘春燕. 麻杏石甘汤提取工艺优化研究[J]. 浙江中医杂志, 2018, 53(12): 916 - 917.
- [4] 白宏, 何光照. 高效液相色谱法测定复方斑蝥胶囊中 4 种活性成分含量[J]. 中国药业, 2020, 29(9): 128 - 130.
- [5] 马娟. 国家中医药管理局关于发布《古代经典名方目录(第一批)》的通知_国务院部门文件_中国政府网[EB/OL]. /2024-01-13.
- [6] 国文. 《古代经典名方目录(第二批)》发布[J]. 中医药管理杂志, 2023, 31(17): 17.
- [7] 《中药注册分类及申报资料要求》政策解读[EB/OL]. /2024-01-12.
- [8] 国家药监局关于发布《中药注册管理专门规定》的公告(2023 年第 20 号)[EB/OL].
- [9] 张星, 张臻, 林夏, 等. 经典名方制剂开发的主要环节关键技术问题探析[J]. 中草药, 2021, 52(21): 6724 - 6731.
- [10] 李玉丽, 易腾达, 廖小年, 等. 经典名方沙参麦冬汤的源流及应用探究[J]. 中医药学报, 2021, 49(11): 51 - 57.
- [11] 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.
- [12] 王倩, 王斌, 秦旭华, 等. 三妙丸中牛膝的基原考证及其引经作用浅析[J]. 中药与临床, 2017, 8(3): 62 - 64, 68.
- [13] 肖随安, 王焱. 怀牛膝与川牛膝的鉴别及其临床应用的异同[J]. 中国民间疗法, 2013, 21(12): 69 - 70.
- [14] 陈士林: 中药饮片标准汤剂(第一卷)出版[J]. 世界中医药, 2018, 13(1): 150.
- [15] 《中药饮片标准汤剂》第二卷出版[J]. 世界中医药, 2019, 14(1): 235.
- [16] 钟文, 陈莎, 章军, 等. 重点是原料, 还是工艺?——以葛根芩连汤为例探讨中成药质量一致性控制方法[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(6): 1027 - 1032.
- [17] 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.
- [18] 杨立伟, 王海南, 耿莲, 等. 基于标准汤剂的中药整体质量控制模式探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(8): 1 - 6.
- [19] 国家药监局关于发布《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求》的通告(2021 年第 16 号)[EB/OL]. /2024-01-13.
- [20] 张琴, 王佳丽, 高喜梅, 等. 经典名方温胆汤水煎液 HPLC 指纹图谱与多成分含量测定研究[J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(6): 930 - 937.
- [21] 程媛, 忻晓东, 彭安堂, 等. 基于 GC-MS 指纹图谱及多成分含量测定对经典名方乌药汤物质基准质量评价研究[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(23): 2978 - 2984.
- [22] 李双, 展月, 鄢必新, 等. 经典名方苓桂术甘汤颗粒剂的制备工艺研究[J]. 人参研究, 2023, 35(5): 26 - 29.

作者简介: 李晨笑, 女, 2023 级硕士研究生在读。

*通讯作者: 唐海, 男, 高级工程师, 从事缓控释剂研究。