

# 基于中医医院制剂处方的中药创新药处方优化模式的探讨<sup>\*</sup>

□田元祥(中国中医科学院中医临床基础医学研究所 北京 100700)

雷 燕<sup>\*\*</sup> 曹洪欣<sup>\*\*</sup>(中国中医科学院 北京 100700)

翁维良(中国中医科学院西苑医院 北京 100091)

**摘 要:**目的:探讨基于中医医院制剂处方的中药创新药处方优化模式。方法:采取文献回顾的方法,对中医医院制剂处方的重要性、特点进行分析,并对医院制剂处方的优化程序和方法进行总结和探讨。结果:医院制剂处方是新药开发的基础和重要来源,且临床基础良好,具有多品种、多剂型、疗效确切、安全可靠的特点,为新药开发的筛选提供了雄厚的物质基础,可缩短新药开发周期,减少研究经费。但医院制剂与新药还有一定的差距。总结优化工作体会,医院制剂处方的优化需要遵循中药创新药处方优化的一般原则和程序,从处方的组方优化、临床验证设计方案优化和阶段评估3个部分进行。优化要有重点进行,以重点优化带动处方的全面优化。在优化前对被评价处方进行第1次定性和定量评估。根据申办者的最终修改后处方,在临床验证前进行第2次定性和定量评估。根据临床验证结果,在临床验证后,对处方进行第3次定性和定量评估。结论:为基于中医医院制剂处方的中药创新药处方提供优化模式。

**关键词:** 处方 新药 中医 临床 医院制剂 优化 模式

doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2012.04.015

## 一、中药创新药处方优化及优化模式的提出

为了建立我国自主研究开发新药的体系,促进我国医药工业发展的战略转变,从中药战略发展的角度,认为中药新药的原创性好,是我国新药研发的优势领域所在。

近年来新药的审评具有一些新的特点,强化了对有效性的要求,既包括临床前的动物实验、应用历史的有效性评价,也包括临床的有效性评价;强化了对处方合理性的评价;关注试验的质控对结果可评价性的影响,由仅对结果的评价延伸到对试验质量控制的评价;更多的体现了综合评价的理念,将药理学、药理毒理、临床3个不同专业的研究资料放在一起进行评价;更加关注申报新药所具有的优势;申

收稿日期:2011-11-22

修回日期:2012-08-03

<sup>\*</sup> 科学技术部国家“重大新药创制”科技重大专项资助(2009ZX09301-005) 综合性中药新药研究开发技术平台,负责人:曹洪欣。

<sup>\*\*</sup> 通讯作者:雷燕,研究员,博导,中国中医科学院医学实验中心副主任,主要研究方向:中医临床研究的方案优化,质量管理与评估,记忆障碍研究,Tel: 010-64014411-3323, E-mail: leiyy999@163.com;曹洪欣,本刊编委,中国中医科学院院长,主要研究方向:中医药治疗心血管病,中医理论的传承与创新研究,中医药发展战略研究, Tel: 010-64014356, E-mail: caohx@mail.cintcm.ac.cn。

请单位的风险意识增强,开始认真权衡利弊,谨慎推进<sup>[1]</sup>。

但在新药研发中,常出现新药处方组方不够严谨,或相关试验完成后制备工艺改变、剂型变化、不同给药途径和给药部位的改变、不同申报类别的因素、处方药味和药量的改变<sup>[2]</sup>,或者适应病证不够确切,或者临床疗效不够充分,或者临床验证方案设计不合理<sup>[3]</sup>,由于前端的临床研究基础不扎实,导致后期研究经费的巨大浪费。

朱飞鹏等<sup>[1]</sup>研究中药新药注册不批准的原因,发现主要涉及的问题是处方不合理,申报新药的组方缺乏中医理论或试验结果的支持依据,或提供资料不支持已确定的有效部位;剂型选择缺少依据;给药途径选择的合理性依据不足;工艺确定的合理性依据不足;质量标准研究存在缺陷;非临床有效性试验难以为拟定适应症提供支持依据;安全性试验存在缺陷或风险;临床定位不明确或缺少依据,申报单位在界定临床适应症时常常是过于宽泛,认为越多越好,但却没有提供相应的非临床药效学研究资料,或者提供的资料与拟定的适应症缺少相关性,这种情况下界定的适应症往往缺少支持依据;临床有效性难以评价或疗效不明显,主要问题是在试验设计、有效性观察指标、统计分析、阳性药的选择等方面存在较多不足等,导致已有的研究资料难以为受试药物的有效性提供支持依据。另外一个突出的问题是试验的质控较差,如盲态被破坏、GCP执行不严格等问题,对受试者的治疗过程未能进行有效管理等。

中药上市新药的品种和数量不少,但是“新药不新”,社会价值及商业价值均大大缩小<sup>[3]</sup>,整体的临床有效性还有待于进一步提高,寿命不够长,究其原因,根本在于新药开发的前期临床有效性研究基础不够。

因此,国家科技部非常重视,在“十一五”国家科技重大专项“重大新药创制”的“重大新药创制的平台建设”中,专门立项“中药新药处方优化平台”,意在以临床有效性为中药新药研发的根本出发点,汇集临床相关专家智慧,强调中药新药的研发处方要具有良好的临床研究基础,以夯实新药研发的最基本和关键部分。根据优化工作的体会,进行总结,探索建立中药创新药处方优化的模式,为重大中药创新药研发搭建平台。

## 二、中药新药处方优化属于新药研发中的一个重要环节

中药新药审评是一个连续的过程,一旦进入新药审评的进程,就像多米诺骨牌,不管有无缺陷,只能进行下去,走完全程,除非被迫终止。其缺陷和不足,尤其临床有效性是审评的关键,必须在进入新药审评前奠定。

因为处方组成和药物工艺等环节的变化,会引起药效的变化,所有的基础研究工作需要重新开始,这等于又是一个新药的开始。所以,新药处方优化应该属于中药重大新药研发中的一个最底层、最关键的环节。此外,还需要在审评前的研发过程中不断与审评中心和审评专家进行沟通<sup>[4]</sup>。

## 三、在新药研发中,医院制剂处方是主力军之一<sup>[5]</sup>

长期以来,医院制剂是新药开发的基础和重要来源<sup>[6]</sup>。我国已批准上市的中成药有90%以上的品种是在医疗机构制剂的基础上开发出来的<sup>[7]</sup>,如三九胃泰、克痢痧、壮骨关节丸、小儿龙牡壮骨冲剂<sup>[8]</sup>、荆银颗粒<sup>[9]</sup>等都是从医院制剂发展为商品制剂的;目前许多单品种年销售额超亿元的新药也是源自医院制剂,如复方丹参滴丸、薏花仁油(康莱特注射液)、胃苏颗粒、消渴丸、通心络胶囊等<sup>[10]</sup>。所以,中药创新药优化首重医院制剂处方优化的模式探讨。

## 四、医院制剂处方的特点

医院制剂是由我国的国情和药剂学发展的历史所决定的,也是区别于欧美等国家之处。其经过临床验证,具有多品种、多剂型、疗效确切、安全可靠等特点,是被临床应用肯定的制剂,为新药开发的筛选提供了雄厚的物质基础,避免盲目寻找,少走弯路,可缩短新药开发周期,减少研究经费<sup>[5]</sup>。

由于对医院制剂和新药的要求有严格的区别,所以医院制剂与新药还有一定的差距,还必须认识到新药开发的艰巨性。处方组成是新药的基础,在确定处方组成、功能主治、适应证等前提下,按照国家食品药品监督管理局中药新药注册申报要求开展一系列的研究工作。在研究中要重视提取工艺和制剂工艺的研究;应根据药物性质及临床使用的需要选择剂型;中药复方制剂含量测定指标既要有一定的专属性,还应有一定的代表性,应体现对制剂

质量的可控性。制剂稳定性研究是评价药品质量的主要内容之一,在药品的研究、开发和注册管理中占有重要地位。如果某些问题环节有疏漏,都可能导致报送资料的欠缺,而延误审批时间;一些关键问题的失误,甚至会导致前功尽弃<sup>[11]</sup>。

### 五、基于医院制剂方的优化程序

根据前期优化工作的体会,医院制剂方的优化,需要遵循中药创新药处方优化的一般原则和程序<sup>[12]</sup>,从处方的组方优化、临床验证设计方案优化和阶段评估3个部分进行。处方的药味组成、药量配比、功效和适应症确定以及有效性的优化中,处方具有研究积累和吸收文献经验很重要,通过申办者、行业专家和多学科专家的论证进行完善。临床验证设计方案优化中,通过同行专家讨论、反复咨询多学科专家并修改来完成。优化过程中,汇集专家智慧,夯实临床有效性是重点。阶段评估主要是针对优化的内容进行,临床验证前评估主要判断是否可以进入临床验证,临床验证后评估根据临床验证的有效性和安全性结果,综合衡量,判断是否有必要进入新药申请环节。

### 六、基于医院制剂方的优化方法

根据前期优化工作的体会,医院制剂方的优化要有重点进行,以重点优化带动处方的全面优化,是以优先的精力、财力集中在重点部位。如金柴抗病毒颗粒的优化,由小柴胡汤变化而来,申办者根据临床观察,认为该方用于风热型感冒效果好,用于风寒型感冒效果同样出色。因为当时确定的适应症是风寒型感冒,因此以适应症优化为重点,对方进行优化。经专家讨论评议,认为目前的处方主要是治疗风热证药物,药症对应,不适宜改变适应症。从中医理论的角度,风热表证与风寒表证是相对立的两种病证,不可能同时既是风热表证又是风寒表证,一个处方不能同时既能治疗风热表证,又能治疗风寒表证,故适应症不改变。

如果一个处方同时能治疗风热表证和风寒表证,那么他对应的就不是表证阶段,而是半表半里阶段或里证阶段。在优化中,对方方的药味组成、来源等的讨论过程,也加深了处方申办者对方方的了解与认识。

一般流程:确定需要优化的处方的优化点,根据处方的类别,确定要聘请的优化专家,组织现场优化会议,在现场优化会议的开始,说明优化的目的,申办者先汇报处方的有关情况,专家评议,申办者答复或与专家交流,主持人总结专家意见,会后写出会议纪要,发给申办者,申办者认真研究专家意见,并给出采纳的意见和答复情况。追踪申办者的进展。

与会专家填写“中药新药处方优化书面意见表”、“中药新药处方优化平台—综合评价量化指标”表格,并给出专家评分。对被评价处方进行第1次定性和定量评估(优化前评估)。根据申办者的最终修改后处方,进行第2次定性和定量评估(临床验证前评估),以确认是否进入临床验证。根据临床验证情况,对方方进行第3次定性和定量评估(临床验证后评估),以确认是否进入新药申请程序,以及处方在同类型新药处方中目前所处的位置,可以初步判断新药处方获得新药审批的可能性大小,以及上市后的前景预测。

### 参考文献

- 1 朱飞鹏,韩炜.近年来中药新药注册不批准原因分析.中国新药杂志,2010,19(13):1112~1115.
- 2 宁可永.传统用药经验与中药新药研发—有效性和安全性.中国中医基础医学杂志,2010,16(11):1042~1043.
- 3 谭正怀.中药新药临床前药效学评价的思考.时珍国医国药,2010,21(5):1303~1304.
- 4 杨建红,史继峰,温宝书,等.创新药研发与审评过程中的沟通交流.中国新药杂志,2010,19(19):1744~1802.
- 5 张泽锋.医院制剂与新药开发.临床医药实践杂志,2005,14(7):557~558.
- 6 王曙东.浅谈医院制剂对临床医疗的作用及当前存在的问题与建议.医学研究生学报,2010,23(1):72~73.
- 7 吴晓春,史颖.对当前医院制剂面临现状及发展方向的调查与思考.中国现代医药杂志,2008,10(4):141~142.
- 8 赵赫.医院制剂现状与发展策略.首都医药,2010,18(16):29~30.
- 9 无作者.上海中医药大学附属曙光医院成功自主研发首个中药新药.上海中医药大学学报,2009,23(2):76.
- 10 张桂君.医院制剂开发思路与发展方向.中国中医药信息杂志,2006,13(6):12~13.
- 11 吕沅珊,李棣华,刘俊红.加快医院中药制剂向中药新药开发转化,促进中西医结合发展.中国中西医结合外科杂志,2010,16(1):110~111.
- 12 田元祥,雷燕,曹洪欣,等.中药创新药处方优化的原则与程序探讨.河北中医,2011,33(12):1872~1873.

**Optimization Mode of Innovative Chinese Medicine Formulations  
Based on Traditional Chinese Medicine Hospital Preparations**

*Tian Yuanxiang<sup>1</sup>, Lei Yan<sup>2</sup>, Cao Hongxin<sup>2</sup>, Weng Weiliang<sup>3</sup>*

*(1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences,  
Beijing 100700, China;*

*2. China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;*

*3. Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)*

**Abstract:** This study was aimed to investigate the optimization model of innovative Chinese medicine formulations based on traditional Chinese medicine (TCM) hospital preparations. A literature review was conducted to analyze the importance and characteristics of TCM hospital preparations. And then the optimization process and methods of hospital preparations were summarized and explored. The results showed that hospital preparation is an important and fundamental resource of new drug development, with characteristics of abundant clinical experience, multiple formulations, multiple dosage forms, well-established efficacy and reliable safety. Thus, hospital preparations may provide a rich material foundation for the screening of new drug development, which can shorten the development cycle and reduce the research cost. However, there is still a gap between hospital preparations and innovative drugs. Based on our optimization work experiences, the optimization of hospital preparations should comply with general principles and process of optimizing innovative Chinese medicine formulations, which can be divided into three parts, i.e. optimization of component formulation, optimization of clinical trial protocols and assessment before and after clinical trials. The optimization process should be well-focused, so as to facilitate comprehensive optimization. Before optimization, the investigational prescription should undergo qualitative and quantitative evaluation for the first time. Based on sponsor's final revision, the second qualitative and quantitative evaluation should be performed before the initiation of clinical trials. After clinical trials, the prescription should undergo qualitative and quantitative evaluation for the third time according to the findings of clinical trials. It was concluded that it is possible to provide an optimization model of innovative Chinese medicine formulations based on TCM hospital preparations.

**Keywords:** Formulation, new drug, traditional Chinese medicine, clinical, hospital preparation, optimization, mode

(责任编辑 李沙沙 张志华 责任译审 王 晶)