

经典名方开发与产业化的 关键技术与工艺设计

迟玉明

已公布的相关政策法规

- ◆ 《中药经典名方复方制剂简化注册审批管理规定》
(2018. 4, 27号)
- ◆ 《古代经典名方目录（第一批）》 (2018. 4)
- ◆ 《中药资源评估技术指导原则》 (2017. 12, 218号)

待公布相关法规：

- ◆ 中药经典名方物质基准的申报资料要求
- ◆ 中药经典名方复方制剂的申报资料要求

《中药经典名方复方制剂简化注册审批管理规定》

——对申报企业的要求

第四条 经典名方制剂的**注册申请人**（以下简称申请人）应当为在中国境内依法设立，能够独立承担药品质量安全等责任的**药品生产企业**，并应当符合国家产业政策有关要求。

生产企业应当具有中药**饮片炮制（GMP？）**、**提取、浓缩、干燥、制剂**等完整的生产能力，符合药品生产质量管理规范（GMP）的要求。

《中药经典名方复方制剂简化注册审批管理规定》

一对研制和申报的要求

第六条 经典名方制剂的研制分“**经典名方物质基准（标准煎剂）**”研制与**制剂**研制两个阶段。

“**经典名方物质基准**”，是指以古代医籍中记载的古代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。

《古代经典名方目录（第一批）》

目录存在的主要问题：

- ◆现代剂量折算问题：影响质量标准的建立，安全性试验结果的可靠性
- ◆炮制方法可行性问题：麻黄去节、麦冬去芯等
- ◆药材基源问题：多基源品种
- ◆煎煮方法问题：加水量

现代剂量折算问题：

- ◆ **国家没有共识：** 汉代为例：1两相当于15.6g、13.8g、3g、1g。
- ◆ **合理性原则：** 既然此事交给企业自己判断确定，只要企业给出的剂量折算合理即可，但要给出合理性依据。
- ◆ **参考现在使用剂量：** 经典名方定义“**目前仍广泛使用**”（教科书）
- ◆ **发挥行业协会或组织的作用：** 开发企业间形成共识
- ◆ **参考十二五课题专家共识**（见后）

炮制方法问题：

- ◆ **药典炮制通则有记载：**按药典方法执行
- ◆ **药典炮制通则无记载：可执行的：**按照处方记载的炮制方法，研究建立炮制规范。
- ◆ **炮制方法不可执行：**如麻黄去节、麦冬去芯等，说明不可执行理由：从历史沿革、工业化生产、分析数据对比等角度。

基源、煎煮问题：

◆**基源问题：**文献考证能确定的：

文献考证不能确定的：传统使用基源
(近几年新增基源不行)

◆**煎煮问题：**原文记载煎煮方法不明确的一合理性原则（加水量、煎取量）《医疗机构中药煎药室管理规范》

◆**参考现在临床使用：**教科书（方剂学）

《中药资源评估技术指导原则》

企业如何开展资源评估：

◆**企业自己能否评估：**可以自己做，如果要委托外部机构，对基地选择、质量要求也应该由企业来确定。

◆**怎么开展资源评估：**确定基地、评估产出量、预测需求量、明确质量要求

资源评估的目的：

- ◆ 保证所用药材资源供给的**稳定**（资源保障）
- ◆ 保证所用供给药材质量的**稳定**（质量保障）



药材质量影响因素多

- ◆ 产地区域的**限定**（区、县、基地）
- ◆ 采收加工的**限定**（采收、产地加工）

经典名方前期研究基础

十二五课题：经典名方标准颗粒的研究

◆**参加单位：**宛西制药、华润三九、北京同仁堂、天津同仁堂、太极集团、正大青春宝

◆**涉及品种：**大建中汤、黄芪桂枝五物汤、橘皮竹茹汤、新加相如饮、当归六味汤、甘草泻心汤、麦麦冬汤、当归四逆汤、济川煎、半夏白术天麻汤、达原饮、痛泻要方、真武汤、芍药甘草汤、枸杞汤、贝母汤、温胆汤、防己黄芪汤、玉女煎、双和煎、桃红四物汤、厚朴七物汤。

中药配方颗粒研究基础：

- ◆ 十几年的研究基础
- ◆ 长期试点的生产和应用
- ◆ 众多企业的广泛参与
- ◆ 配方颗粒相当于中药单方
- ◆ 两者研究模式基本相似

日本汉方颗粒：

- ◆ 处方主要来源《伤寒论》和《金匱要略》
- ◆ 在生产品种约250个，分处方药和非处方药
- ◆ 主要生产企业是日本津村药业
- ◆ 药材原料70-80%来源于我国
- ◆ 多个品种在美国开展临床试验

经典名方开发企业策略

- ◆ **战略上藐视：**与中药新药研究要简单得多
- ◆ **战术上重视：**
 - 标准会要求更高
 - 审批会更加严格
 - 药材要资源评估
 - 精品、示范

经典名方开发关键技术 与工艺设计

经典名方开发—处方选择：

◆**企业角度：**企业的市场定位（功能定位）

企业的生产条件（生产资质-制剂及炮制）

◆**研究者角度：**处方的系统分析

是否具备开发的研究条件（能不能做）

开发的难易度如何（能不能做好）

经典名方开发—处方选择

- ◆由几味药组成（处方大小）
- ◆由那几味药组成（来源稳定、质量稳定）
- ◆有没有特殊药味（炮制品、挥发、热敏、标准品）
- ◆制法有无特殊要求（先下、后下）
- ◆成药性如何（处方量、出膏率）
- ◆毒理试验是否会出现毒性（毒性药材、剂量、疗程）

标准煎液（物质基准）研究关键技术点



两个主要关键点：

一、研究样品：选择是否合理或是否有代表性，主要是药材。

二、研究方案：设计是否合理，特别是15批次样品制备15批次标准煎液，组合方式？

药材样品收集：

- ◆样品来源：不少于3个产地、不少于15批次
- ◆产地如何选择：省、区、县、基地如何选择
- ◆样品如何收集：产地确定后样品如何收集：
生长位置、生长年限、采收时间、加工方法等

饮片与炮制：

- ◆ 炮制方法可行并符合药典炮制通则规定
- ◆ 炮制方法可行但不符合药典通则规定（研究建立炮制规范）
- ◆ 炮制工艺稳定（明确工艺参数、设备参数）
- ◆ 15批饮片（要与15批药材相对应）

标准煎液研究关键技术点

标准煎液研究就是收集能充分代表本经典名方制剂生产拟采用产地的药材样品（**有代表性样品**），按照确定的炮制工艺加工成饮片，之后按照古籍中记载的制备方法或《医疗机构中药煎药室管理规范》中的煎煮方法，制备能充分体现所收集药材样品或其加工饮片质量特征的标准煎液（**有代表性标准煎液**），通过分析研究获得15批次标准煎液的质量平均值（**有代表意义平均值**），这一平均值将成为本经典名方制剂生产工艺研究和质量标准制定的**标准参照物或基准**。

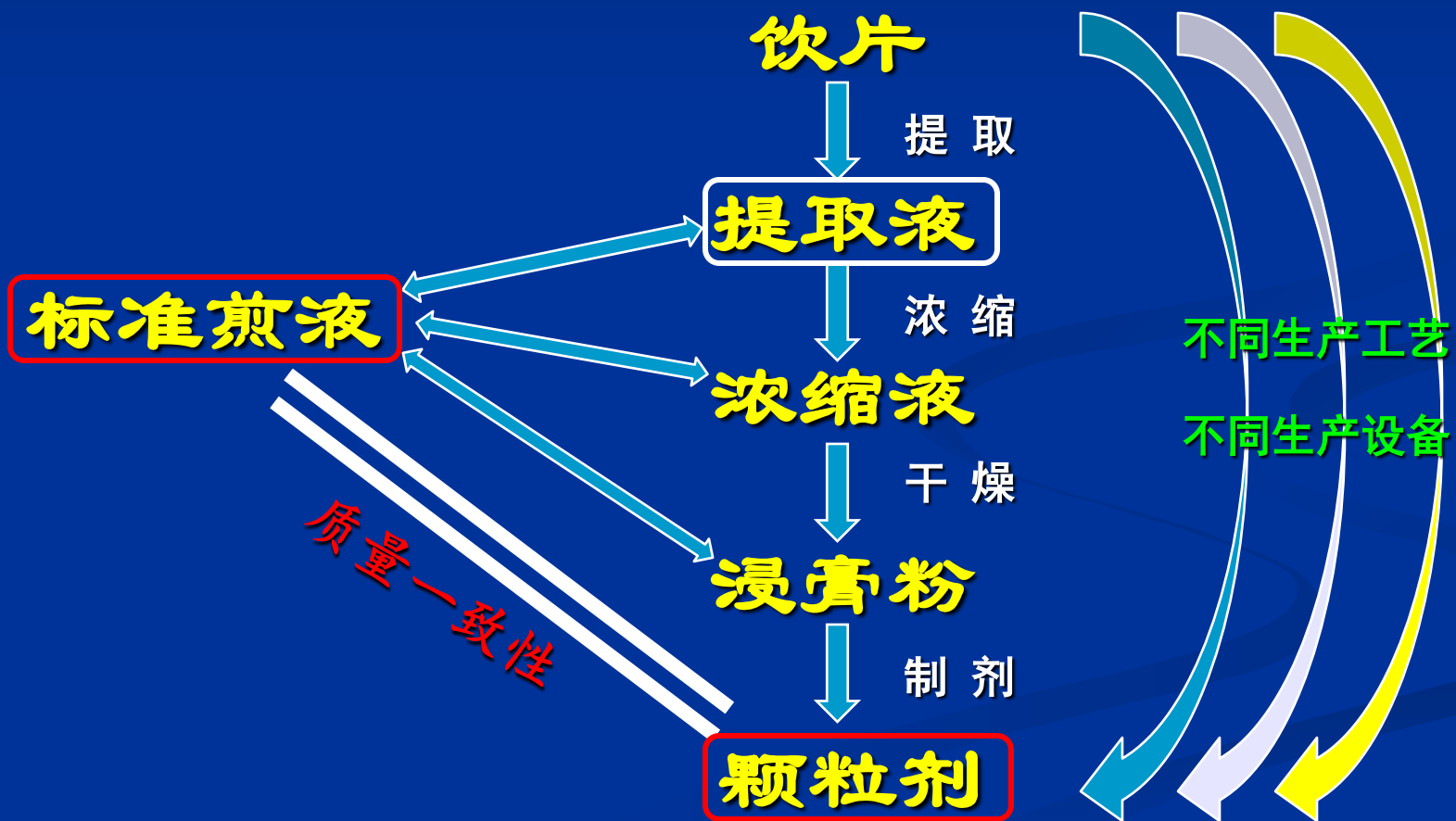
如何制备有代表意义的标准煎液：

- ◆ 标准煎液的制备原则上以古籍中记载的制备方法为依据制备。
- ◆ 古籍中无记载的以《医疗机构中药煎药室管理规范》中的煎煮方法制备。
- ◆ 应固定方法，确保标准煎液批间质量基本一致。
- ◆ 由不少于15批原料饮片分别制得15批标准煎液，以其均值作为基准。（组合方式？）
- ◆ 出膏率、转移率如出现离散数据（超出3倍RSD或在均值的70%–130%以外），应提供分析数据，并解释缘由。
- ◆ 标准煎液以浓缩浸膏或冻干品为基本形态（？）

制剂研究关键技术点

- ◆ **生产工艺研究**：目标是按照研制的生产工艺、采用企业确定的原料、生产设备，能够生产出与“标准煎液” **质量一致**的制剂产品。
- ◆ 对于同一个经典名方制剂，不同的申报企业，采用的原辅料、生产工艺、生产设备都有可能不同，但最终生产出的制剂产品与（自己的）“标准煎液”质量一致即可（**企业内质量一致性**），当然必须要落在国家局公布的“标准煎液”质量标准范围内（**企业间质量一致性**）。

制剂研究-生产工艺



生产工艺--提取

工艺

工业饮片

设备

挥发油
(单提?)

- 原料饮片 (破碎?)
- 提取方法 (动态?)
- 提取温度
- 加水量
- 提取次数 (1次/多次)
- 提取时间



标准煎液



提取液

常用提取方式与技术

- ◆ **提取方式：**常规提取、**动态提取**、**超声提取**、**微波微波**、**逆流提取**等
- ◆ **配套设备：**破碎设备、卧螺式沉降式离心设备、挥发油提取设备

生产工艺--浓缩

提取液

挥发成分
热敏成分
物料损失

浓缩方式
浓缩温度
浓缩时间



标准煎液

浓缩液



常用浓缩方式与技术

◆ 浓缩方式：减压浓缩

◆ 浓缩技术：

- 单效浓缩——浓缩1吨水需要1吨蒸汽
- 双效浓缩——节能但滞留时间延长
- MVR浓缩——节能

生产工艺--干燥

浓缩液

挥发成分
热敏成分
物料损失

干燥方式
干燥温度
干燥时间
辅料加入

标准煎液

浸膏粉



常用干燥方式与技术

- ◆ 喷雾干燥
- ◆ 箱式真空干燥
- ◆ 脉冲真空干燥
- ◆ 带式真空干燥
- ◆ 连续真空干燥

生产工艺--制剂

浸膏粉

处方
工艺
吸湿



制粒方式
(干法、湿法)
辅料用量
(尽量少)
成分加入
(挥发油)

标准煎液



颗粒剂

生产工艺验证

- ◆ **实验室工艺研究**主要是探讨每个工艺环节的各因素对出膏率、成分转移率等影响的重要性。
- ◆ **中试工艺研究或验证**，一是对实验室工艺进行验证，验证其是否可行；二是根据验证结果和各因素的重要性对实验室工艺进行调整。
- ◆ **大生产工艺验证**是通过对中试工艺的验证或调整确定最终的生产工艺。
- ◆ **标准煎液**是工艺研究或验证的参照基准。

关键点总结

- ◆ 经典名方制剂开发的关键是标准煎液
- ◆ 标准煎液的关键是药材（饮片）
- ◆ 药材研究的关键是如何保证供给和质量稳定
- ◆ 工艺研究的关键是如何达到与标准煎液一致
- ◆ 质量研究的关键是如何证明与标准煎液一致
- ◆ 工业生产的关键是如何保证工艺可行和稳定

请各位领导指正！

迟玉明 13366620118