

# 古代经典名方中药复方制剂概述与开发初探

熊晓妹<sup>1</sup>, 吴欢欢<sup>1</sup>, 黄怡<sup>2</sup>, 冯芸<sup>3</sup>, 朱圣姬<sup>4</sup>, 杨婷<sup>3</sup>, 李莉娥<sup>4</sup>, 李禹琼<sup>4\*</sup>

(1. 湖北生物医药产业技术研究院有限公司, 湖北 武汉 430075; 2. 武汉人福创新药物研发中心有限公司, 湖北 武汉 430075; 3. 武汉光谷人福生物医药有限公司, 湖北 武汉 430075; 4. 人福医药集团股份公司, 湖北 武汉 430075)

**摘要:** 古代经典名方中药复方制剂是中医药理论历经时代洗礼沉淀下来的精华, 是中华民族中医药文化宝库中的杰出代表。开发古代经典名方中药复方制剂, 是传承精华、守正创新的重大举措, 具有重要的现实意义。近几年来国家政策重点鼓励中药传承与创新, 传统中药古代经典名方申报和审评审批速度明显加快, 古代经典名方的研发热度持续高涨。通过系统梳理古代经典名方中药复方制剂当前的国家政策、申报和审批情况, 以及从法规的角度介绍古代经典名方中药复方制剂药学、非临床和临床方面的研发要求, 并简要介绍当前国家药品监督管理局药品审评中心关于古代经典名方中药复方制剂的审评和审批制度, 以抛砖引玉, 为古代经典名方从方剂成功转化成中药新药提供借鉴和参考。

**关键词:** 中药; 古代经典名方; 传承与创新; 审评机制; 开发探讨

**DOI:** 10.11954/ytctyy.202412002

**中图分类号:** R283

**文献标识码:** A

**开放科学(资源服务)标识码(OSID):**

**文章编号:** 1673-2197(2024)12-0006-06



满足国家需求; 三是中伊两国高校合作机制不够完善。针对上述问题, 本研究提出了以下几点优化策略: 建立健全国家相关政策规定, 深化国际教育合作和文化交流; 积极培养中医药国际传播人才; 运用人工智能助推传播, 为用户提供个性化服务。

中医药文化源远流长, 是中华民族献给世界的瑰宝。“一带一路”倡议的实施为中医药传播提供了重要机遇。由于条件所限, 本研究还有诸多不足, 今后将进一步开展实地调研, 优化策略的可行性, 助力中医药国际传播。

## 参考文献:

[1] 孙连华, 崔国军. 讲好中医药故事 促进传承创新发展[N]. 中国中医药报, 2023-05-12(003).  
[2] 国家中医药管理局 推进“一带一路”建设工作领导小组办公室. 关于印发《推进中医药高质量融入共建“一带一路”发展规划(2021—2025年)》的通知[EB/OL]. (2021-12-31)[2023-10-26]. [https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2022-01/15/content\\_5668349.htm](https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2022-01/15/content_5668349.htm).  
[3] 国家中医药管理局. 中伊签署传统医学合作谅解备忘录[EB/OL]. (2017-12-19)[2023-10-26]. <http://www.natcm.gov.cn/guohesi/gongzuodongtai/2018-03-24/3572.html>.

[4] 李秀, 徐雯雯, 张宗明, 等. “5W”视角下中医药文化的国际传播[J]. 药学教育, 2023, 39(5): 11-15.  
[5] 金素凡, 蒋建微, 金彦, 等. 跨文化视域下中医药文化传播策略探析[J]. 中国社会医学杂志, 2023, 40(5): 507-510.  
[6] 艾森·杜思特·穆罕默迪. 中医药学在伊朗的现状与发展前景[J]. 国际汉学, 2022(S1): 55-59, 126.  
[7] 艾森·杜思特·穆罕默迪, 鲁明源. 伊朗中医药发展现状研究[J]. 中医药文化, 2022, 17(6): 539-546.  
[8] 首都医科大学附属北京中医医院. 中国—伊朗传统医学国际交流论坛暨中医针灸教育基地授牌仪式顺利召开[EB/OL]. (2023-08-09)[2023-10-26]. <http://wfas.org.cn/news/detail.html?nid=6897&cid=9>.  
[9] AMIR HOOMAN KAZEMI. 伊朗的传统医学与针灸现状[C]//世界中医药学会联合会. 国际针灸教育学术研讨会暨世界针灸学会联合会工作委员会工作会议. 武汉: 世界针灸学会联合会, 2016: 26-28.  
[10] 传统医学和拔罐研究所. 医院名单[EB/OL]. (2022-08-19)[2023-10-26]. <https://itma.ir/clinics>.  
[11] 国际针灸. 中医针灸在全球5大洲发展现状(亚洲)[EB/OL]. (2018-12-21)[2023-10-26]. [https://www.sohu.com/a/283400679\\_788837](https://www.sohu.com/a/283400679_788837).  
[12] 《中国中医药信息杂志》通讯员. 北京中医药大学开办伊朗中医博士研究生班[J]. 中国中医药信息杂志, 2005, 12(12): 31.

(编辑: 赵可)

**收稿日期:** 2024-07-05

**作者简介:** 熊晓妹(1994—), 女, 硕士, 湖北生物医药产业技术研究院有限公司注册主管, 研究方向为中药开发、注册申报。

**通讯作者:** 李禹琼(1986—), 女, 硕士, 人福医药集团股份公司工程师, 研究方向为药物开发、注册管理、营销管理。

E-mail: liyuqiong@renfu.com.cn

## Overview and Preliminary Exploration of the Development of Traditional Chinese Medicine Compound Prescriptions in Ancient Classical Prescriptions

Xiong Xiaomei<sup>1</sup>, Wu Huanhuan<sup>1</sup>, Huang Yi<sup>2</sup>, Feng Yun<sup>3</sup>, Zhu Shengji<sup>4</sup>, Yang Ting<sup>3</sup>, Li Lie<sup>4</sup>, Li Yuqiong<sup>4\*</sup>  
(1. Hubei Bio-Pharmaceutical Industrial Technological Institute Inc., Wuhan 430075, China; 2. Wuhan Humanwell Innovative Drug Research and Development Center Co., Ltd., Wuhan 430075, China; 3. Wuhan Optical Valley Humanwell Biological Pharmaceutical Co., Ltd., Wuhan 430075, China; 4. Humanwell Healthcare(Group) Co., Ltd., Wuhan 430075, China)

**Abstract:** Traditional Chinese medicine compound preparations are the essence of the theory of traditional Chinese medicine after the times of baptism and precipitation, and is an outstanding representative of the treasure house of Chinese traditional Chinese medicine culture. The development of traditional Chinese medicine compound preparations, which are classic and famous in ancient times, is a major measure to inherit the essence and keep the integrity and innovation, and has important practical significance. In recent years, national policies have focused on encouraging the inheritance and innovative development of traditional Chinese medicine. The speed of application, review and approval for ancient classic prescriptions of traditional Chinese medicine has significantly accelerated, and the research and development enthusiasm for ancient classic prescriptions continues to soar. This article systematically reviews the current national policies, applications, and approvals of ancient classic Chinese medicine compound formulations, as well as introduces the research and development requirements for pharmaceutical, non-clinical, and clinical aspects of ancient classic Chinese medicine compound formulations from a regulatory perspective. And briefly introduce the current evaluation and approval system of the Center for Drug Evaluation on Traditional Chinese medicine compound preparations in ancient classical prescriptions, in order to provide reference and inspiration for the successful transformation of ancient classic formulas from formulas to innovative traditional Chinese medicine.

**Keywords:** Traditional Chinese Medicine; Ancient Classical Prescriptions; Inheritance and Innovation; Review Mechanism; Development Exploration

古代经典名方中药复方制剂的概念最早出现于2008年,《中药注册管理补充规定》中明确指出:“来源于古代经典名方的中药复方制剂,是指目前仍广泛应用、疗效确切、具有明显特色与优势的清代及清代以前医籍所记载的方剂。”除明确定义外,该法规首次提出关于古代经典名方中药复方制剂可免临床试验资料的简化注册要求。2016年全国人民代表大会常务委员会从法律层面将古代经典名方简化审批举措纳入《中华人民共和国中医药法》。2020年新修《药品注册管理办法》将中药注册分类明确为4种类型,首次将古代经典名方单独分类。同年,国家药品监督管理局发布配套文件《中药注册分类及申报资料要求》,将中药3类古代经典名方中药复方制剂细分为中药3.1类(按古代经典名方目录管理)和中药3.2类(其他来源的经典名方)两种情形。根据相关要求,中药3.1类、3.2类的制备工艺和给药途径均应采用传统方式,均应采用传统中医学术语来表述功能主治。古代经典名方中药复方制剂获得上市许可后,批准文号给予专门格式:国药准字C+四位年号+四位顺序号。

本研究将重点对中药3.1类按古代经典名方目录管理的中药复方制剂(以下简称“古代经典名方”)的国家政策、申报和审评审批现状、研发要求、审评

审批制度等情况展开论述。

### 1 古代经典名方相关扶持政策

近年来,为推动古代经典名方的研发上市,国家相关部门积极立法、广开言路,多次组织召开古代经典名方研讨会,全面梳理和优化新形势下古代经典名方研发上市和审评审批工作。国家相关部门出台了多项关于古代经典名方的法律法规和指导原则<sup>[1]</sup>,见表1。

表1 2008—2023年国家出台的相关重点法律法规

发布年份	法规名称	重点内容
2008	《中药注册管理补充规定》	首次提出古代经典名方的概念和简化注册要求
2018	《古代经典名方中药复方制剂简化注册审批管理规定》	符合条件的古代经典名方申请上市,可实行简化审评审批
2020	《药品注册管理办法》	首次将古代经典名方单独分类
2021	《按古代经典名方目录管理的中药复方制剂药学研究技术指导(试行)》	明确古代经典名方的药学研究要求
2021	《古代经典名方中药复方制剂毒理学研究技术指导原则(征求意见稿)》	明确古代经典名方的毒理学研究要求
2022	《古代经典名方中药复方制剂说明书撰写指导原则(试行)》	结合古代经典名方的特点,指导古代经典名方说明书的撰写

(续表 1)

发布年份	法规名称	重点内容
2023	《中药注册管理专门规定》	古代经典名方可免非临床有效性研究和临床试验;审评模式以专家评审意见为主
2023	《按古代经典名方目录管理的中药复方制剂药学申报资料撰写指导原则(试行)》	规范申报资料撰写的形式,从申报资料撰写的角度指导该类制剂的药学研发
2023	《加快古代经典名方中药复方制剂沟通交流和申报的有关措施》	申请人可在三个研发节点向药审机构申请沟通交流(基准样品研究完成后、制备工艺确定后/开展毒理研究前、上市许可申请前);上市许可申报时,可递交6个月加速和长期稳定性数据、毒理学研究初步报告;审评过程中,滚动递交稳定性资料和完整的重复给药毒性试验报告

除上述重点政策外,国家中医药管理局先后公布了多批古代经典名方目录(共324首方剂)供研发者选择与参考,其中包含汉族医药193首、藏医药34首、蒙医药34首、傣医药18首、维医药38首、儿科方剂7首;截至目前,已累计发布64首方剂的关键信息表,为推动古代经典名方上市、注册审批奠定了基础。

## 2 古代经典名方申报和审批情况

在国家政策的大力扶持和引导下,以古代经典名方为代表的中药新药走出了研发周期长、申报数量少、获批数量少的历史困局。近3年来,古代经典名方上市申请数量呈显著上升趋势,批准上市许可数量同步增加。截至2024年9月2日,共有35个中药3.1类品种提交上市许可申请,共有8个品种成功获批上市。为助力古代经典名方的研发和申报,国家药品监督管理局药品审评中心(以下简称“药审中心”)多措并举,优化审评审批程序,极大缩短了古代经典名方研发和上市许可周期。经梳理发现,吉林敖东洮南药业申报的枇杷清肺颗粒、武汉康乐药业申报的芍药甘草颗粒从申报到获批上市仅用时6个月,创中药新药上市许可审评历史最短纪录。见表2。

表2 近3年中药3.1类申报和审评审批情况统计

序号	受理号	药品名称	审评审批情况
1	CXZS2200002	苓桂术甘颗粒	不批准
2	CXZS2200003	桃红四物颗粒	不批准
3	CXZS2200011	苓桂术甘颗粒	批准生产
4	CXZS2300004	枇杷清肺颗粒	批准生产
5	CXZS2300006	苓桂术甘汤颗粒	不批准
6	CXZS2300009	桃红四物汤颗粒	不批准
7	CXZS2300010	芍药甘草颗粒	审评中

(续表 2)

序号	受理号	药品名称	审评审批情况
8	CXZS2300011	济川颗粒	批准生产
9	CXZS2300012	温经汤颗粒	批准生产
10	CXZS2300013	芍药甘草汤颗粒	审评中
11	CXZS2300014	一贯煎颗粒	批准生产
12	CXZS2300015	芍药甘草颗粒	批准生产
13	CXZS2300016	苓桂术甘汤颗粒	批准生产
14	CXZS2300022	温经汤颗粒	审评中
15	CXZS2300023	桃红四物汤颗粒	审评中
16	CXZS2300025	当归补血颗粒	批准生产
17	CXZS2400001	温经汤颗粒	审评中
18	CXZS2400002	枇杷清肺饮颗粒	审评中
19	CXZS2400003	二冬颗粒	审评中
20	CXZS2400004	枇杷清肺颗粒	审评中
21	CXZS2400005	一贯煎颗粒	审评中
22	CXZS2400013	苓桂术甘汤颗粒	审评中
23	CXZS2400014	一贯煎颗粒	审评中
24	CXZS2400016	二冬颗粒	审评中
25	CXZS2400018	玉女煎颗粒	审评中
26	CXZS2400019	开心散	审评中
27	CXZS2400020	升陷颗粒	审评中
28	CXZS2400022	五味消毒饮颗粒	审评中
29	CXZS2400023	苓桂术甘汤颗粒	审评中
30	CXZS2400024	开心散	审评中
31	CXZS2400025	易黄颗粒	审评中
32	CXZS2400026	温经汤颗粒	审评中
33	CXZS2400027	升陷颗粒	审评中
34	CXZS2400028	桃核承气颗粒	审评中
35	CXZS2400029	二冬颗粒	审评中

## 3 古代经典名方开发

### 3.1 药学研究

国家药品审核部门已发布的相关指导原则明确了中药3.1类古代经典名方药学研究的基本原则,首先应明确关键信息,经典名方的开发应以关键信息为依据,保证相关研究内容与关键信息一致;其次要重视基准样品的研究,通过基准样品的研究和制备,明确古代临床应用方剂的质量属性,并以此为参照,研究确定现代复方制剂的生产工艺和质量属性;还要从源头控制药材质量,以保障制剂的质量;最后应关注相关性研究,建立全过程质量控制体系。

3.1.1 药材研究 为保证终端产品的安全、有效和质量可控,从源头控制药材的研究必不可少。药材的产地、基原等信息尤为重要,与产品的质量息息相关<sup>[2]</sup>。申请人应主动加强中药材源头质量控制,加强生产全过程的质量控制,保证制剂质量稳定可控。企业对药材的质量研究不足,必然导致复方制剂的质量难以稳定均一<sup>[3]</sup>。申请人在开展药材研究时应选取道地产区和/或主产区至少3个产地总计不少于15批次药材开展质量分析研究,应对处方中每味药材制定不低于国家或省级中药标准要求的质量标准。可通过文献查阅、实地走访等方式了解药

材产地、基原、产区分布、生长年限、适宜的采收期及种植养殖情况等信息,最终根据多批次药材研究结果制定药材质量标准、固定药材产地。药材基原、药用部位应与关键信息保持一致,若涉及多基原药材,一般应通过文献调研、药材资源考察,并结合中医药理论和临床实际用药情况固定一种基原,再开展后续研究。若经研究发现确实需要使用多个基原,应提供相关研究资料并固定每个基原的药材使用比例。

3.1.2 饮片研究 药材应经过净制、切制或炮炙等炮制工艺处理后制备成合格的饮片,方可投料。饮片的炮制工艺研究、质量研究与制剂的质量控制和临床疗效密切相关。中药饮片炮制应遵循中医药理论,继承传统炮制经验和技能,根据药材自身特性,以及制剂和临床应用的需要来确定饮片炮制工艺。

饮片的炮制规格应与关键信息保持一致,如果关键信息中的炮制规格收载于国家药品标准或省级炮制规范中,申请人应按照规定进行炮制,研究确定工艺参数、炮制程度等;尚未收载于国家药品标准或省级炮制规范的,一般可通过查阅古籍、《中华人民共和国药典》(后面简称《中国药典》)炮制通则等,开展饮片炮制工艺研究,明确工艺参数、炮制方法和炮制程度,建立饮片质量标准。例如桃红四物汤处方中有酒地黄、酒当归、酒白芍和酒红花,其中酒当归、酒白芍在《中国药典》2020年版中收载,应按照《中国药典》的要求开展炮制工艺研究;酒地黄和酒红花未收载于《中国药典》2020年版,则应参照《中国药典》2020年版四部炮制通则中的酒炙法开展炮制工艺研究,明确工艺参数。

另外,如关键信息中已明确具体炮制方法和炮制程度,但在国家药品标准或省级炮制规范中尚未收载或存在差异时,应按照关键信息要求进行炮制工艺的研究。例如芍药甘草汤中的炒甘草,关键信息表备注为“炒甘草建议参考《中华人民共和国药典》2020年版中清炒法,将甘草原药材除去杂质,洗净,润透,切厚片,炒至微黄”;而《河南省中药饮片炮制规范(2005版)》中收载炒甘草炮制方法为“取甘草片,照清炒法(炮制通则)炒至深黄色”,两者记载的炮制工艺和炒制程度不同,申请人应按照关键信息表中的要求开展炒甘草炮制工艺研究。

3.1.3 基准样品研究 如何还原古代临床应用中“一碗汤”的关键质量属性,保证制剂与基准样品质量基本一致,是基准样品研究的核心。基准样品研究的开展应参照关键信息表及古籍记载内容,处方药味(包括基原、药用部位、炮制规格)及用量、制备

方法等,应与关键信息表中内容一致。若制备工艺无详细表述,仅为“水煎服”,应参照相关法规和技术要求,结合品种的具体研究情况,明确加水量、煎煮次数和煎液得量等,合理确定基准样品的制备工艺。

根据品种的特点、储存条件等具体情况,基准样品可使用不同的形态(煎液、浓缩浸膏或干燥品)。为保证基准样品与古代经典名方汤剂质量的一致性,基准样品原则上不应添加任何辅料。如果基准样品的形态选择除煎液之外的形态,如浓缩浸膏或干燥品,一般情况下应开展与煎液的对比研究,说明基准样品形态选择的合理性。为了更多保留基准样品中的药用物质,使之更接近一碗汤的质量属性,在基准样品制备时温度不宜过高。通过开展稳定性研究,确定基准样品的贮存容器和贮存条件,以保证基准样品在研究期间的质量稳定。基准样品的制备,一般应采用单剂/日服处方量进行投料。基准样品应制备不少于15批样品,根据研究结果确定煎液得量和干膏率范围。

基准样品的质量应采用专属性鉴别,对于干膏率、浸出物/总固体、多指标成分的含量、指纹/特征图谱等指标进行整体质量评价。根据多批次基准样品研究结果确定各指标的范围(上下限),如干膏率范围一般不超过均值的90%~110%,指标成分的含量范围一般不超过均值的70%~130%。对于离散数据,应主动分析原因并采取针对性措施,控制其波动范围。

3.1.4 制剂生产工艺和质量研究 在制剂的生产过程中,应以基准样品质量为依据,对基准样品进行深入剖析,确保复方制剂与基准样品质量基本一致。通过研究确定处方药味前处理、提取纯化、浓缩干燥和制剂成型等工艺方法和主要工艺参数及范围,建立科学、合理的处方工艺,生产出与基准样品质量基本一致的制剂成品。

据统计,在《古代经典名方目录(第一批)》100首方剂中,含挥发油的药材有23种<sup>[4]</sup>。如开发的处方中含有挥发性成分的药材,申请人应履行主体责任,根据研究结果,结合中医组方配伍理论、临床传统应用经验,以及与治疗作用及安全性相关的药物成分,综合考虑是否保留挥发性成分。古代医籍并未记载有关挥发油提取的相关内容,可能受限于古代的提取技术水平<sup>[5]</sup>。随着生产工艺的发展,现代挥发油提取工艺已有水蒸气蒸馏法、顶空-固相微萃取、超临界CO<sub>2</sub>流体萃取等多种提取方法<sup>[6]</sup>。有学者认为对于含挥发油类成分的中药,应控制挥发性成分在制备工艺过程中的合理损失<sup>[7]</sup>。在制剂过程中可采用吸附或包合的方法提高挥发油的稳定性,目前最

常用的为β环糊精包合技术<sup>[8]</sup>。鉴于现阶段工艺技术逐渐完善,处方中的挥发油是否需要单独提取值得研究者重点关注。

在剂型方面,因汤剂需长时间煎煮,且不利于携带和贮存,难以满足当今社会的节奏和临床应用<sup>[9]</sup>。根据相关指导原则,古籍记载为汤剂的古代经典名方可制成颗粒剂,除汤剂可制成颗粒剂外,其他剂型应当与古代医籍记载一致。经统计,入选目录的324首方剂共有11种剂型,其中汤剂177首、散剂48首、煮散剂44首、丸剂34首,其他剂型共计21首。

中药品质是决定其临床疗效的关键,对其进行质量控制是临床应用的前提<sup>[10]</sup>。建议开展针对古代经典名方中药复方制剂的全面质量控制研究,如开展品种鉴别、化学成分含量测定、浸膏得率、转移率和指纹图谱研究等。根据研究结果制定合理的制剂质量标准,原则上处方中每个药味均应在制剂质量控制项目中体现。制剂的质量应与基准样品质量保持基本一致,定量检测项目应与基准样品制定相同的限度范围。还应开展针对古代经典名方的鉴别研究,采用指标性成分、指纹/特征图谱等指标,对中试样品、商业规模工艺验证样品所用的药材、饮片,以及制备的中间体、制剂成品等开展中药材鉴别相关研究,并与基准样品进行质量对比,保障生产全过程中的有效成分、主要物质群均能逐级稳定传递。通过对传递过程中的“指标成分含量、指纹/特征图谱、出膏率”等指标进行测定,确定关键质量属性及其合理的波动范围<sup>[11]</sup>。

3.1.5 稳定性研究 自2006年《中药、天然药物稳定性研究技术指导原则》颁布以来,中药的稳定性研究、注册和审评均参照该法规执行,法规中要求对于申请生产的新药,一般情况下应提供加速试验6个月和长期试验18个月以上的研究数据。随着药品审评审批制度改革的深入,中药制剂稳定性研究需结合中药现阶段药品审评需求和技术发展的情况进一步完善。为满足新形势下中药研发和质量控制的要求,促进古代经典名方的传承和高质量发展,药品审评中心应研究和建立与古代经典名方相适应的稳定性研究技术要求,《关于加快古代经典名方中药复方制剂沟通和申报的有关措施》对古代经典名方的稳定性提出了单独要求:“申请上市许可时,可递交生产规模样品的6个月加速稳定性试验和长期稳定性试验数据,审评过程中可阶段性滚动提交稳定性研究资料。”该举措有助于加快古代经典名方的研发和申报进度,也有利于提升科研机构和企业对古代经典名方开发的积极性。

### 3.2 非临床研究

古代经典名方经过几千年的临床实践,临床用药的安全性和有效性较高<sup>[12]</sup>。根据相关规定,符合条件的古代经典名方可不经药效学和临床研究,在上市许可申请时仅需提供药学研究资料和毒理学研究资料即可,这些简化审批举措并非无源之水,而是基于一系列分析后作出的合理决策<sup>[13]</sup>。“免药效”政策能合理缩短古代经典名方的研发与上市周期,对弘扬和发展中医药具有重要意义。

古代经典名方采用传统工艺和给药途径,经过了长期的历史沉淀,具有多年的临床应用经验,关于其毒理学研究资料一般只需提供单次给药毒性试验和重复给药毒性试验资料。单次给药毒性试验可选择啮齿类动物进行试验,通常情况下给药途径应与临床拟用途径一致;重复给药毒性试验通常先采用啮齿类动物进行试验,当出现明显毒性时,再采用非啮齿类动物开展进一步的研究。若古代经典名方的处方组成中含有收录于国务院毒性药品目录的毒性药材,或含有近年来最新研究发现的有毒性作用的药材,则应结合实际情况,开展啮齿类和非啮齿类两种动物的重复给药毒性试验。若临床应用涉及儿童用药人群,应参照儿科用药的非临床研究相关指导原则开展幼龄动物的重复给药毒性试验。若涉及哺乳期妇女,应考察是否会通过哺乳对子代生长发育产生影响。

开展古代经典名方的非临床安全性评价研究的试验机构应通过药物非临床研究质量管理规范(GLP)资质认证,试验过程中需严格遵守GLP规范,并保证在试验期间GLP证书的合法有效。试验受试物应能充分代表上市样品的质量属性,重复给药毒性试验的给药周期应能支持上市后的临床使用期限,见表3。

表3 支持上市的毒理试验给药周期

临床使用期限*	啮齿类动物	非啮齿类动物
<2周	1个月	1个月
2周~1个月	3个月	3个月
1个月~3个月	6个月	6个月
>3个月	6个月	9个月

注:\*若临床使用期限存在多种情形,以最长使用期限确定毒理试验给药周期;若临床用于慢性病、复发性疾病,涉及长期反复性用药的,毒理试验给药周期宜选择最长给药周期。

古代经典名方的关键信息中均未明确给出用药疗程,需根据功能主治的描述来判断临床用药期限<sup>[14]</sup>。若某方剂通过功能主治和临床实践判断为长期用药或经常间歇性用药,则重复给药毒性试验一般应按照相关要求选择最长给药周期。如无法确定毒理试验给药期限,可在毒理试验开展前与药品审评中心进行沟通交流。

非临床安全性评价结果可用来预测未来上市后临床应用过程中人体可能出现的毒性反应,对于临床合理用药、保障患者用药安全具有重要的指导意义。

### 3.3 临床相关资料

古代经典名方均是从古沿用至今的有效方剂,注册申报时可豁免报送临床试验资料,临床申报资料仅提供药品说明书及其起草依据。说明书应参照指导原则《古代经典名方中药复方制剂说明书撰写指导原则(试行)》中的相关要求撰写。古代经典名方的说明书标题下方应当注明“本品仅作为处方药供中医临床使用”,另有规定除外。说明书起草依据中应包括《古代经典名方关键信息表》的有关内容、方解的撰写依据、历代医评考证的总结资料、安全性信息的总结和相关原文信息、关键信息表中未明确口服片量和用法用量的相关性撰写依据等,【不良反应】【禁忌】【注意事项】等相关项内容应有充分依据,可参考既往临床实践、古代医籍记载、文献报道以及日本汉方同品种上市后报道等内容进行撰写,应符合中医药理论的认识和中医临床实际。如已有同品种批准上市,可参考其批准的说明书进行撰写。

## 4 古代经典名方审评审批制度

依据当前政策,古代经典名方的上市许可申请实施简化审评审批政策,申请人可在完成药学及非临床安全性研究后一次性直接提出古代经典名方中药复方制剂的上市许可申请。

古代经典名方的上市许可申请受理后,将由申请人所在地省级药品监督管理部门组织抽取三批商业化规模生产的样品,并开展注册检验工作。根据国家药品监督管理局食品药品审核查验中心(以下简称“核查中心”)已公布的关于药品注册核查启动的工作程序,古代经典名方中药复方制剂的上市许可注册申请,启动注册核查的风险等级为品种因素高风险,应当启动注册核查。启动注册核查前,将由药品审评中心将核查任务、核查所需的相关材料和核查关注点发送至核查中心,并将核查通知同步发送给申请人,由核查中心组织实施药品注册现场核查。

目前,古代经典名方中药复方制剂专家审评委员会已组建完成,在提交古代经典名方的上市许可申请后,将由专家审评委员会对古代经典名方进行技术审评。专家审评委员会名单可参考药品审评中心发布的《古代经典名方中药复方制剂专家审评委员会名单(第一批)》,第一批专家审评委员会由155位专家组成,包含众多国医大师、院士、全国名中医等。与其他注册分类的中药审评模式不同,古代经典名方的审评模式将以专家审评委员会的审评意见为主。结合品种的注册检验及药品注册现场核查情

况,最终由专家审评委员会出具是否同意古代经典名方上市的技术审评意见。

古代经典名方上市后,申请人应履行主体责任,做好相关风险防控工作,加强上市后有效性和安全性的核验,并根据收集到的数据及时修订完善说明书中安全性相关内容。

## 5 结语

古代经典名方是历代名医经过临床反复实践确证有疗效的方剂,也是中华民族中医药文化的传承载体,是中华民族的瑰宝。当前古代经典名方的研发得到了国家政策的大力支持,是中药产业发展的新趋势,应抓住机遇,积极响应国家政策,传承和创新中医药研发工作,加强对古代经典名方的发掘与创新。相比于传统创新药的研发要求,古代经典名方可免于开展临床试验,研发周期和成本远低于创新药。中药研发机构应提升自身研发实力,理清研发思路,加快古代经典名方的研发和上市进度,力争开发出高质量的古代经典名方,推动中医药产业迈上新台阶。

### 参考文献:

- [1] 高树葳,邱智东,赵燕,等.基于古代经典名方的中药新产品研究进展[J].长春中医药大学学报,2021,37(3):674-677.
- [2] 徐男,孙蓉,黄欣,等.基于“效一毒”相关的经典名方复方制剂质量及制药过程一致性评价的研究思路探讨[J].中国医院药学杂志,2019,39(20):2118-2125.
- [3] 李月,高敏洁,高静.基于政策梳理的古代经典名方中药复方制剂转化探讨[J].上海医药,2023,44(13):16-20.
- [4] 张倩,韩星星,毛春芹,等.中药复方制剂开发的机遇与挑战:古代经典名方研究开发的问题分析[J].中国中药杂志,2019,44(19):4300-4308.
- [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] 刘璐,张峻颖.挥发油生产工艺和质量控制研究进展[J].中国处方药,2020,18(2):14-16.
- [7] 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.
- [8] 周跃华.浅谈含挥发油中药新药研发中的几个常见问题[J].中草药,2007,23(11):1762-1764.
- [9] 林映仙.经典名方中药复方制剂质量影响因素概述[J].临床医药文献电子杂志,2020,7(74):197-198.
- [10] 张鹏.中药质量控制相关创新技术研究[D].北京:北京中医药大学,2017.
- [11] 杨莎莎,林夏,黄友,等.经典名方关键质量属性及影响因素分析[J].中草药,2023,54(4):1274-1284.
- [12] 邓哲,刘德文,杜杰,等.经典名方研发建议的梳理和探讨[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(17):181-186.
- [13] 蒋雨琦,房雨彤,李秋桐,等.古代经典名方制剂免药效及临床研究的合理性探讨[J].南京中医药大学学报,2020,36(5):710-714.
- [14] 黄芳华,王庆利.古代经典名方中药复方制剂毒理学研究[J].中国中药杂志,2022,47(23):6529-6532.

(编辑:陈湧涛)