

• 新药研究漫谈 •

新药审评工作中的若干问题

浙江省卫生厅药品审评办公室(杭州310009) 倪慕慈

新药的审评是一项技术性政策性强,又严肃细致的工作。现结合几年来我省受理新药初审的情况,提出以下若干应注意的问题。

一、剂型选择 理想的药物剂型应是:有效性、安全性、稳定性、生物等效性、均匀性和适用性的统一^[1]。例如肠道驱虫片改为混悬剂仍口服,由于工艺上采用胶体磨,要了解过细的微粒是否会因增加吸收而增加毒副作用。有时生物利用度过高,毒副作用也增大。

二、复方制剂 从广义上说,复方制剂(尤其西药)也是一种“老药新用”。通过复方配伍,或产生新的药理作用,或加强了某种药理作用,或产生合并用药后的综合效应,或降低了某些毒副作用。西药复方不宜用过多的药物配伍、应通过药物优选、剂量优选、药时优选(指根据组方药物各自的时效关系、明确组方各药物在时效关系上的相加、协同或互补)以及组方药物在毒性方面的相互影响,必要时还要尽量明确组方药物在药代动力学方面的相互影响。选定复方组成后,再进行复方整体的药理毒理研究。中药复方无论是根据古方、验方、秘方还是研制方、都应符合中医理论,或临床实践经验,或根据新的科研成果。古方还要注意各药配比量,如东汉的小柴胡汤、甘麦大枣汤,究竟各药用量按当时度量衡折算应为多少,可见高校教材《方剂学》(上海科技出版社)。中西药复方制剂的开发要慎重,不能以小檗碱替代黄连,而枸橼酸小檗碱又不能随意代盐酸小檗碱(在中国药典1990年版中已列入二部),前

者还未批准过质量标准。

三、中药制剂的工艺 应从多方面进行比较,包括挥发性成分、水煎煮成分、两者合并、水煮醇沉、煎煮条件等等,这样得到的数据较有说服力。口服液的水煮醇沉,乙醇浓度多少为合适,有无做过理化、药效对比,不能单纯以成品澄清为出发点。有研究^[2],丹参注射液用醇二次沉淀(第一次使含醇量达75%,第二次使达85%),发现两次沉淀物中含有效成分丹参素,沉淀物中损失丹参素约为原药液含量的40%。又如西洋参口服液生产时经水煮3次后的废渣,经测定平均仍含人参总皂甙1.5~2.0%,总多糖19.2~24.2%,各有25~30%的总皂甙总多糖未被利用。^[3]

在原料(药料、饮片)及处方(药味和用量)固定后,制备工艺也要固定,才能将据此试制的样品进行药理毒理研究,质量标准的制定和稳定性试验,不能随意再变动,所以事先要充分论证。

四、质量标准 高质量的标准不仅是用药安全有效的保证,也是保护产品本身的需要。组方中不应含有无质量标准的原料药或未制定标准的药材。辅料应是药用规格。化学原料药对一般杂质的限度检查(如重金属)应通过系列标准比较而制定。需对照品的,如用于含量测定,应>99.5%(应附精制工艺及质量要求),对供TLC及IR鉴别用时,则用符合质量标准的原料药即可。化学原料药要首先考虑测定其有效部分,着重方法的

(下转第47页)

(上接第39页)

准确性、应首选容量法(制剂因有附加剂和可能产生分解产物的干扰,应着重测定方法的专属性和做回收率试验)。要统计处理计算变异系数,容量法一般应不大于 $\pm 0.2\%$,分光光度法用对照品测定的应不大于 $\pm 0.5\%$,制剂应在 $\pm 2\%$ 内。色谱法是作为“有关物质”检查首选的方法。

中药在寻找理想的与中医临床疗效相关的可控质量指标和检测方法仍是一大难题。有时可采用检测特有的化学成分,谓之指标物质(或谓指标性成分),它虽不是疗效指标,但能衡量成品质量是否达到要求和成品是否稳定。有研究^[4]黄芪(或含黄芪的中成药)中的“酚性成分”,用乙醚提取后的TLC,以香

草醛—硫酸显色(桃红色),结果灵敏可靠。中成药中同时含人参时,人参皂甙类干扰黄芪中以黄芪甲甙为对照品的检出,而可用此法。此酚性成分的化学结构、生理活性至今还不清楚。总之,中药质量标准的“有效”是个先决条件(能反映出真实度和优良度,即识别真伪优劣)。从方法学角度说,检验方法是否可行、可信与可靠。

参 考 文 献

- [1] 秦伯益主编: 新药评价概论, 人民卫生出版社, 1990, 81页
- [2] 崔吉卫等: 中成药, 1990, 12(10): 6
- [3] 杨银铨等: 华东地区第二次药物分析学术会议论文集, 1990, 青岛
- [4] 魏璐雪等: 全国中药质量标准学术研讨会论文集, 1990, 宁波