

中药仿制一致性评价的思考

王茹茹*,何祖新*(成都中医药大学药学院,成都 611137)

中图分类号 R241 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)19-1820-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.19.32

摘要 目的:探讨中药仿制一致性评价问题,寻找合适的评价方法。方法:结合中药仿制一致性研究的总体思路、中药及其仿制研究的特殊性,分析中药仿制一致性研究的现状与特殊性。结果:基于源头管理、中间监督、质量标准等一致性的理念,提出“辨状论质+化学检测+生物学检测”为一体的多元化检测的中药仿制一致性评价的模式。结论:该评价模式为保障中药仿制与原研药的一致性提供借鉴与思考。

关键词 中药;仿制药;一致性;评价

Consistency Evaluation for Generic TCM

WANG Ru-ru, HE Zu-xin(College of Pharmacy, Chengdu University of TCM, Chengdu 611137, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study one of the key and the difficult issue of TCM research that consistency evaluation for generic TCM, and to find out a suitable evaluation method which is particularly important. METHODS: The present and specificity of consistency evaluation for generic TCM were analyzed, combined with the general idea and the particularity of consistency evaluation for TCM and its generics. RESULTS: Based on the consistency of source management, middle supervision and quality standards, the generic TCM evaluation model of diversification detection was proposed, that was “identified-like theory of quality + chemical detection + biological detection”. CONCLUSIONS: The evaluation model provide reference and thinking for the protection of consistency of generic medicine and original TCM.

KEYWORDS TCM; Generic medicine; Consistency; Evaluation

仿制药(Generic drug)指以原研药(Reference listed drug)为参考对比,在剂量、安全性、效力、质量、作用以及适应证上相同的一种仿制药品,并可替代原研药。根据新的注册管理办法,要求仿制药应当与原研药具有同样的活性成分、给药途径、剂型、规格以及相同的治疗作用。仿制药可避免市场的独占性,降低原研药的价格,增加社会和患者对原研药的可获得性。仿制药与原研药差异主要表现为(1)药品的定义:美国食品和药物管理局侧重于原研药的开发及保护,而中国则侧重于仿制药的开发及发展;(2)价格方面:仿制药的价格远低于原研药;(3)质量和疗效方面:原研药的质量执行标准一般高于仿制药的标准,不同来源的仿制药疗效有明显差异^[1]。

目前,《仿制药质量一致性评价工作方案(征求意见稿)》明确口服固体剂型主要选择多种介质下的溶出曲线的比较来评价是否与被仿制药一致,注射剂主要关注安全性指标;其他剂型需结合剂型特点,设定合理的评价方法和标准^[2]。中药不同于化学药,中药组分复杂,易受中药材来源、生产工艺、贮藏运输、临床使用等因素影响,且作用靶点多元,目前中药品种尚难以通过化学等效性及生物等效性来进行质量一致性评价。中药的特殊性决定了其仿制一致性研究的特殊性。中药制剂的质量控制包括对药材基原、种植、采收、炮制加工、制

备、贮藏、使用等环节的全程质量控制。戴绪霖^[3]提出应强化源头管理、中间过程结合质量标准等全过程一致性理念,以保障中药仿制和原研药的一致性。黄浪伍等^[4]指出,为促进中药质量标准提升,促进中药标准主导国际标准制定,同时避免中药品种的低水平仿制以及持续有效利用中药材资源,应及早建立中药质量一致性评价体系。

目前药品注册申请中,绝大多数仿制药缺乏与原研药的一致性研究及验证工作。从临床用药安全来说,物质基础一致是指进入人体药物的物质基础一致,而不仅是生产出来的药品,也不是使用前的药品。虽然物质基础一致并不能保证药物的安全有效性,但离开此基础就无法真正评价一个药物的安全有效性。鉴于中药的特殊性,采用何种方法对其仿制一致性进行评价,既能确保其物质基础的一致性,又能确保质量特征的等同性,进而来桥接原研药的安全性和有效性,是目前行业内亟须解决的关键问题^[5]。

1 中药仿制一致性评价的现状

1.1 中药仿制一致性评价的特殊性

1.1.1 原研药标准的复杂性 原研药标准在不同阶段各具特色,现行标准中有:地方标准升入国家标准、药健字产品整顿后升入国家标准、新药转正标准、新药试行标准等,导致相当一部分原研药缺乏系统性研究,特别是对药品的安全性、有效性缺乏全面深入的认识;有的标准药材基原、处方、剂量、工艺等均不明确;甚至有的原研药的标准缺乏对所用药材、炮制加工、生产工艺等重要方面的描述,结果导致现有质量标准控制

* 硕士研究生。研究方向:中药药剂学及中药炮制。E-mail: wangruru99@163.com

通信作者:副研究员。研究方向:中药药剂学。电话:028-61801001。E-mail:hzxing@263.net

难以保证药品的质量^[5]。

1.1.2 原料的多样性和成分的复杂性 中药制剂的原料包括药材(植物、动物、矿物)、药材提取物、有效部位、有效成分以及化学药物等。当处方中含有^[6](1)砷、汞、铅类矿物药材;(2)有毒药材;(3)濒危动植物药材或国家一、二类保护动物的药材;(4)无法定标准的药材或原料;(5)多基原且国家标准中未明确所用品种的药材等,再加上中药材的历史性、地域性、习用性以及某些药材的替代等问题,无法保证药材基源的一致性,且对制剂成型工艺、辅料、设备的选择有较大影响,增加了中药仿制一致性评价研究的难度。

1.1.3 生产工艺与药品质量相关 生产工艺影响药品的物质基础,产品处方相同,即如果生产工艺不同所得的物质基础就不同,其安全性、有效性就可能不同,可见生产工艺与药品质量高度相关,所以必须清楚原研药的工艺条件,包括药材前处理、炮制、提取、分离干燥、制剂工艺过程。但是,多数原研药的公开标准中由于保密需要等原因,标准并未完全公开,这就导致仿制药的制备工艺有出入,这也给一致性评价带来困难。

1.2 中药仿制一致性评价的方法

目前,仅有少数文献报道中药一致性评价。现行的中药质量控制模式和方法只能控制部分指标性成分的一致性和稳定性,不能直接反映安全有效性,难以完全、有效控制中药的质量。王伽伯等^[9]提出在现行化学控制基础上建立中药生物检定质控方法,采用直接关切安全有效性的生物检定方法,该方法特别适用于结构复杂或者理化测定不能反映其临床疗效的药物,在中药质量控制和评价中具有独到的优势。武彦舒等^[7]采用微量量热法,并进行定性、定量分析,探索清开灵注射液质量的生物活性评价新方法,为从活性角度研究中中药注射液的质量一致性和稳定性提供了一种很好的思路,该方法简便可靠,可直接全面的反映微生物生长代谢过程中热量变化的整体特征,有效地弥补了常规方法信息单一的不足,但仍有一定的局限性。

2 中药仿制一致性评价的方法

为了寻求解决中药仿制一致性评价问题的新突破,需重点解决两个关键技术问题——参照药物的选择和评价方法的合理。

2.1 参照药物的选择

参照药物是保证分析方法准确性与可靠性的重要基础之一,对于中药仿制一致性评价,选择合适的参照药物非常重要,一般来说首选国内上市的原研药。但是多数情况下,原研药的获得比较困难,且难以保证,这就需考虑具有明确临床试验数据的同品种或市场主导产品^[8]。

目前,中药质量控制采用的参照物主要是借鉴于化学药模式的高纯度单体化合物。然而,中药不同于化学药,其组成成分复杂,作用机制具有多成分、多靶点、多环节等特点,因此参照物纯度越高,反而越不能代表中药的质量。结合中药自身的特点,参照药物必须具有代表性、稳定性、通用性的特

点,建议相关中药监督管理机构建立参照药物的质量控制和评价标准,即对道地药材按照定品种、定产地、定采收时间、定前处理方法、定等级规格、定制备工艺的要求^[9],通过辨状论质、药典常规+化学、生物评价,制备参照药物,并建立参照药物指导规范,最大程度地保障参照药物的稳定性、通用性和溯源性。

2.2 评价方法

2.2.1 辨状论质——智能感官技术 辨状论质是几千年中医药传统经验的总结。谢宗万^[10]提出,针对药材质量的辨状论质理论,认为该理论是中药材质量评价的精髓。万德光^[11]认为中药材“辨状论质”传统评价方法具有直观性、便捷性、实用性、成熟性等优点,需得到重视和发展。中药制剂自身所特有的观感、味感和气味,即形色气味是内在化学成分的综合体现,可基于“辨状论质”理论,采用智能感官技术进行检测,作为中药仿制一致性评价的指标之一。因为单体化学成分不代表中药,即人参皂苷≠人参,黄芩苷≠黄芩,小檗碱≠黄连等。黎江华等^[12]在行业内率先引进智能感官技术(机器视觉/色彩色差计、电子鼻、电子舌三种技术集成)。该技术具有检测时间短、重复性好、样品预处理简单、不发生感官疲劳等特点,能够实现中药制剂性状(形色气味)的客观化表达。黎江华等^[12]、李文敏等^[13]提出采用电子鼻、电子眼、电子舌等新技术实现中药性状气味客观化表达,使经验术语数据化的观点。利用该方法可以对比原研药与仿制药、仿制药间的性状(形色气味),并利用相关统计方法,求得两者之间相似度,当相似度低于一定值时,则认为两者之间有明显差异,不能作为原研药的替代品。

2.2.2 化学检测——药典常规要求 近年来,化学指纹图谱技术在中药生产质量控制方面得到了较广泛的应用。采用高效液相色谱法(HPLC)、薄层放射性扫描仪(TLC)、质谱(MS)、核磁共振(NMR)、红外线(IR)、紫外线(UV)、气相色谱质谱(GC)、毛细管电泳(CE)等及其联用技术进行化学指纹图谱定性和有效成分或指标成分定量,并结合化学计量学,表征中药化学组分群的特征,在追踪制剂的工艺过程及某些化学成分的变化、监测原料与成品之间、成品批间质量的稳定性、一致性方面有着重要的作用和独到的优势^[14]。张俊侠等^[15]采用¹HNMR-PCA技术评价不同厂家的六味地黄浓缩丸中化学成分的一致性,以主成分分析法(PCA)统计分析。该法能较客观地反映不同厂家生产的同种中药制剂的化学成分的一致性。利用该方法可以对比原研药与仿制药、仿制药间的化学成分差异,并利用指纹图谱相似度分析方法,求得两者之间的相似度,当相似度低于一定值时,则认为两者之间有明显差异,不能作为原研药的替代品。

2.2.3 生物学——生物效价检测 生物效价检测方法遵循相关性、重复性、灵敏性、适用性和定性定量的原则。肖小河等^[16]首次将该方法引入中药生物效价评价中。基于生物热动力学的微量热分析方法可以实时、在线、微量、高效地测定不同中

药与机体相互作用的能量转移和热变化,并将中药内在的药性品质表达为特征指纹——生物热活性谱线图,由此衍生一系列热动力学参数和特定的数学模型^[4]。代春美等^[7]利用微量热法,测定黄连作用于大肠杆菌生长代谢过程中的热功率图,建立生物热动力学模型,分析热动力学参数、生物活性与化学成分之间的相关性。该方法既可间接地反映黄连的生物活性,也可作为评价中药品质的一种新方法。利用该方法可以对比原研药与仿制药、仿制药间的生物效价,并利用相关统计分析方法,求得两者之间的相似度,当相似度低于一定值时,则认为两者之间有明显差异,不能作为原研药的代替品。

3 讨论

辨状论质、化学检测、生物学检测三种方法各自有优缺点。采用智能感官技术进行辨状论质,虽然实现了经验术语的准确、客观化表达,但是无法确定与化学成分及生物活性的相关性。采用相关的化学手段进行化学检测,可以直接、定量和定性的鉴别、检查、含量测定疗效指标,但是对于中医理论指导下的中药复方制剂化学成分的影响因素较为复杂,选择合理的指纹信息难度较大,在很大程度上难以全面体现其整体疗效,且有相当一部分成分是无法以常规色谱或光谱方法来表征其物质内涵的,如多肽、多糖类等活性物质,所以仍需深入研究其重现性、耐受性及谱效关系等。生物学检测适用于结构复杂或理化方法不能测定其含量、或者理化测定不能反映其临床生物活性的药物,具有实时、在线、微量、高效、高通量、普适性好等特点,但是其仍存在一定的局限性。笔者提出建立基于辨状论质+化学检测+生物学检测三位一体的多元化检测方法作为中药仿制一致性评价的模式,保证中药仿制的一致性和稳定性,即性状一致性+指标性成分一致性+制剂质量一致性=临床上安全性和有效性。

随着新的《药品注册管理办法》和《中药注册管理补充规定》的实施,对中药仿制一致性研究必将回归科学、合理、必要的思考和求证,设计、研究高质量的中药仿制品,且有必要建立一套既能保证“稳定可控”,又能直接关切“安全有效”的中药仿制一致性评价体系。中药仿制质量一致性评价将为整体提升我国仿制药质量提供一次历史性机遇,即被各界寄予驱动医药产业转型升级、提高仿制药整体质量、扭转唯低价是取倾向等的厚望。

参考文献

[1] 唐学良.一致性评价何时推及中药[N].医药经济报,2013-03-25.

[2] 方剑春.业内积极探索仿制药一致性评价[N].中国医药报,2013-04-01.

[3] 戴绪霖.中药研究应注重物质基础一致性[N].医药经济报,2009-08-27.

[4] 黄浪伍,伍巧吉.谈原研药与仿制药的不同[J].北方药学,2011,8(8):83.

[5] 阳长明.试论中药仿制与改剂型研究[J].中国执业药师,2008,5(10):37.

[6] 王伽伯,李会芳,肖小河,等.生物检定方法控制中药质量的思考[J].世界科学技术:中医药现代化,2007,9(6):36.

[7] 武彦舒,张倩,金城,等.基于微量热法的清开灵注射液质量一致性和稳定性初步研究[C]//2008年中国药学会学术年会暨第八届中国药师周论文集.2008.

[8] 赵建中.仿制药人体生物等效性试验的若干问题[J].中国执业药师,2008,5(11):33.

[9] 王伽伯.中药品质生物评价与控制的示例(大黄)研究[D].成都:成都中医药大学,2008.

[10] 谢宗万.中药品种传统经验鉴别“辨状论质”论[J].时珍国药研究,1994,5(3):19.

[11] 万德光.论中药品质理论的继承与创新[J].中药与临床,2010,1(1):3.

[12] 黎江华,吴纯洁,孙灵根,等.基于机器视觉技术实现中药性状“形色”客观化表达的展望[J].中成药,2011,33(10):1781.

[13] 李文敏,吴纯洁,艾莉,等.基于电子鼻、电子舌技术实现中药性状气味客观化表达的展望[J].中成药,2009,31(2):282.

[14] 孙琴,肖小河,金城,等.中药质量控制和评价模式应多元化[J].中药材,2008,31(1):1.

[15] 张俊侠,张琦,冉坚,等.¹HNMR-PCA法比较不同厂家六味地黄浓缩丸中化学成分的一致性[J].华西药学杂志,2012,27(5):557.

[16] 肖小河,金城,赵中振,等.论中药质量控制与评价模式的创新与发展[J].中国中药杂志,2007,32(14):1377.

[17] 代春美,肖小河,王迪,等.微量热法对不同生长年份黄连品质的评价[J].中草药,2006,37(2):205.

(收稿日期:2013-07-28 修回日期:2014-03-25)

《中国药房》杂志——《国际药学文摘》(IPA)收录期刊,欢迎投稿、订阅