

复方丹参滴丸

DANSHEN DRIPPING PILLS

为欧共体药审委传统药立法小组推荐中药优秀产品资料汇编

全欧中医药学会联合会
中药专家特别小组

整理编写



中国医药科技出版社

2.710.1

1
2

R282.719.7
Z 831
2002

复方
滴丹参
丸

中 国 医 药 科 技 出 版 社

登记证号: (京) 075 号

内 容 简 介

本书从药材种植、加工提取、各组分和成药的分析检测以及药理药效进行了详实的介绍,并综述了数百篇复方丹参滴丸临床研究文献。用Meta分析方法对采用随机双盲或单盲对照文献进行研究。与消心痛和复方丹参片的对比中,证实复方丹参滴丸治疗冠心病确有独到之处。

本书是全欧中医药协会联合会中药专家特别小组向欧共体药审委传统药立法小组,提供的第一本复方中药专册。(首期分别以中、英文版本全世界出版发行),旨在从法律上于欧共体范围内给予中药、中成药的肯定或部分肯定。

本书对从事心血管疾病研究及临床工作者、中药和植物药研究、管理、生产、教学及经营工作者有较高参考价值。亦可供从事或热心于中药现代化、产业化、国际化以及中西医结合临床、教学的工作人员和研究者参考。

图书在版编目(CIP)数据

复方丹参滴丸 / 祝国光主编. — 北京:中国医药科技出版社, 2002.6
ISBN7-5067-2596-7

I. 复... II. 祝... III. 心脏血管疾病 - 中成药
IV. R286.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第 034563 号

中国医药科技出版社出版
(北京市海淀区文慧园北路甲 22 号 邮编 100088)

北京集惠印刷有限公司印刷

全国各地新华书店经销

开本 A4

印张 13 $\frac{1}{2}$

字数 350 千字

印数 5000

2002 年 6 月第 1 版, 2002 年 6 月第 1 次印刷

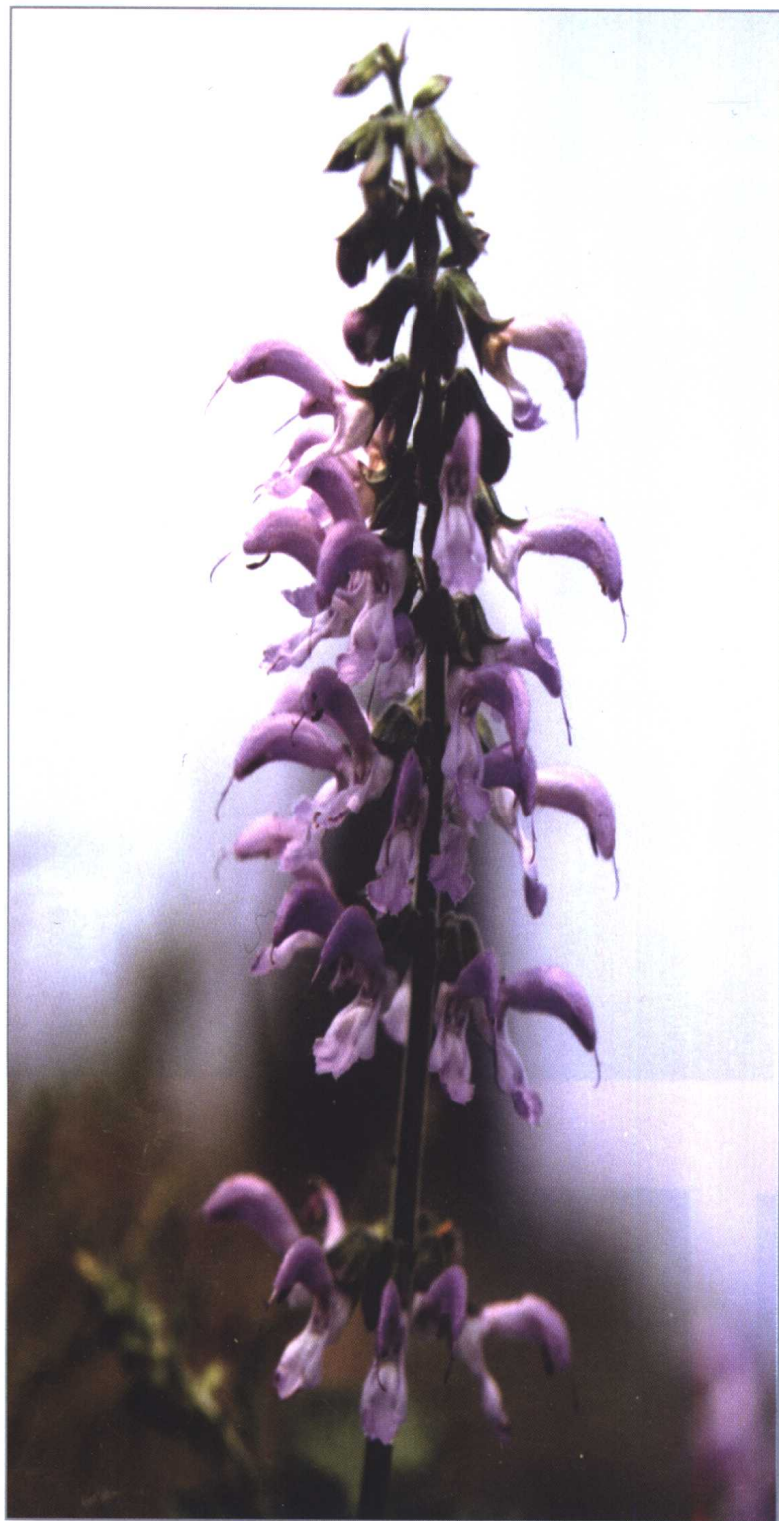
定价: 66.00

(如本社图书存在印装质量问题, 请与本社联系 电话: 010-62244260)

发掘中药宝库
造福世界人民

陈颢珠

二〇一二年六月



天士力商洛植物药业有限公司

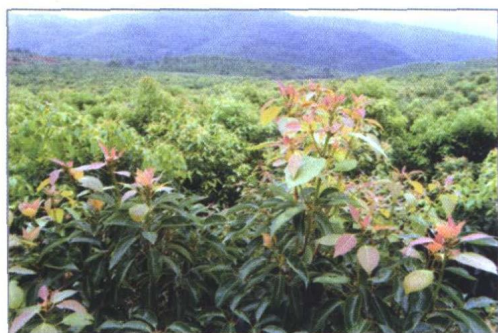
丹参 GAP 基地



天士力金不换三七种植有限公司
三七 GAP 基地



冰片基地

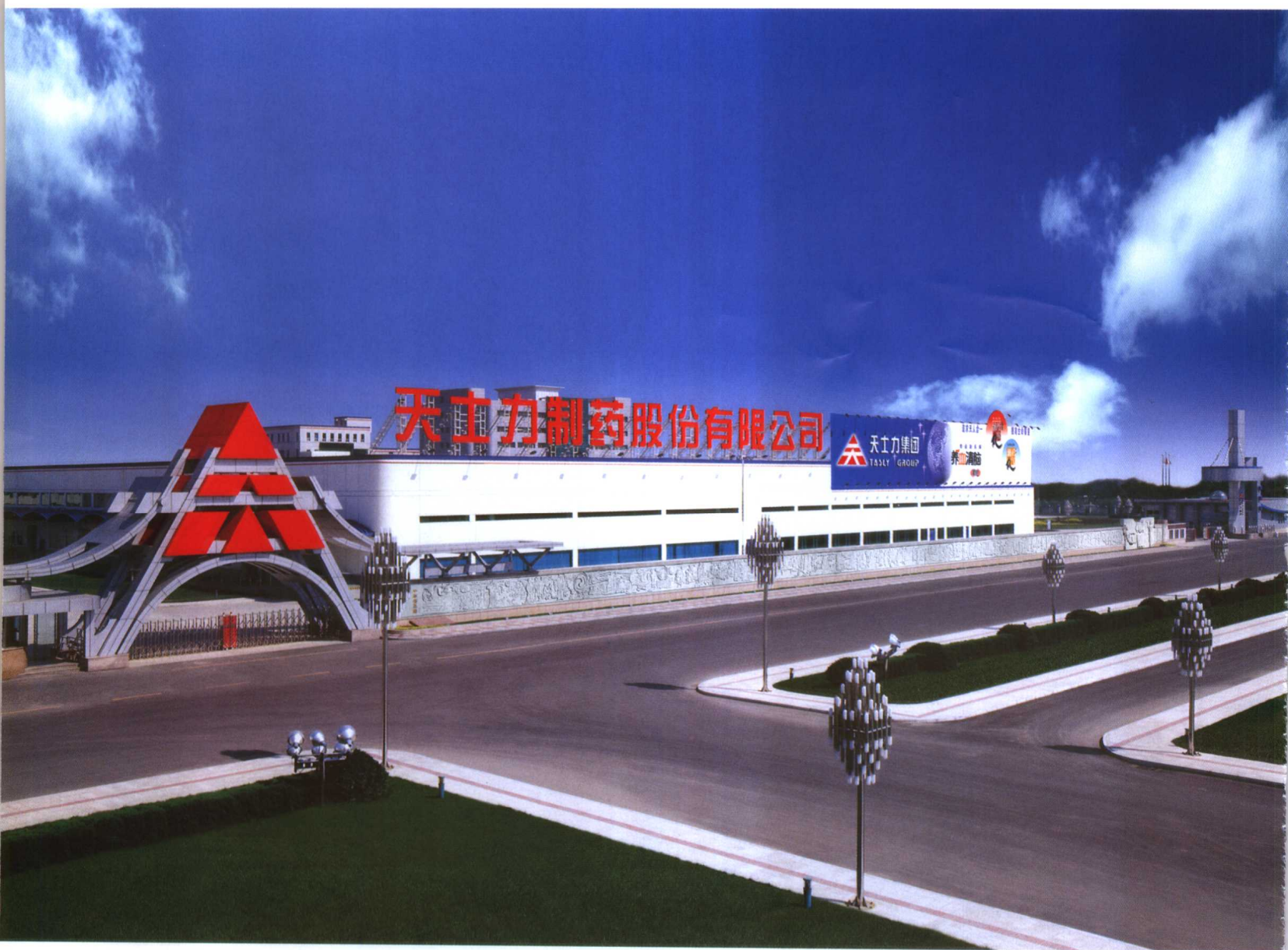


天士力湖南新晃天然冰片有限公司

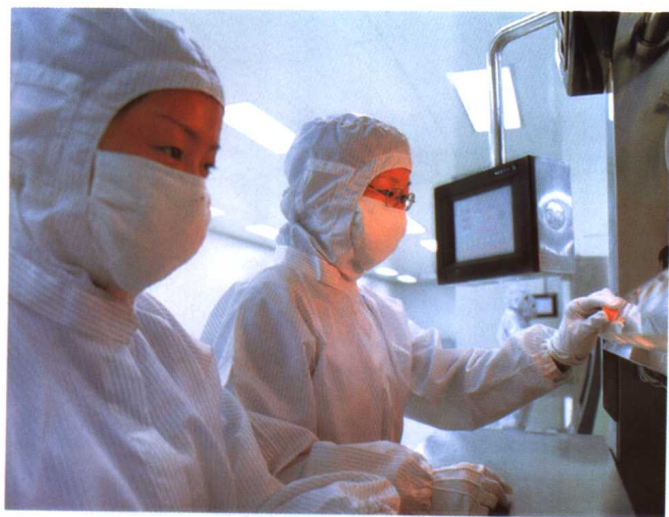
龙脑樟 GAP 基地

FU FANG DAN SHEN DI WAN

复方丹参滴丸



GMP 厂房照片



复方丹参滴丸生产车间

FU FANG DAN SHEN DI WAN

复方丹参滴丸



天士力研究院照片



全国丹参会议.99

An IND Certificate from FDA

DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES Food and Drug Administration Rockville, MD 20857 IND 56 956 SEP 29 1998 Taiyin Taiyao Pharmaceutical Group Co., Ltd. 60 Huang Wei Road, Hebei District Taiyin 300142, People's Republic of China Dear Sir or Madam: We acknowledge receipt of your investigational new drug application (IND) submitted under section 505(b) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. Please note the following identifying data: IND Number Assigned: 56 956 Sponsor: Taiyin Taiyao Pharmaceutical Group Co., Ltd. Name of Drug: Dan Shen Pi Date of Submission: September 17, 1998 Date of Receipt: September 21, 1998 Studies in humans may not be initiated until 30 days after the date of receipt shown above. If, within the 30-day waiting period, we identify deficiencies in your IND that require correction before human studies begin or that require restriction of human studies until correction, we will notify you immediately that the study may not be initiated (clinical hold) or that certain restrictions must be placed on it. In the event of such notification, you must continue to withhold, or to restrict, such studies until you have submitted material to correct the deficiencies, and we have notified you that the material you submitted is satisfactory. It has not been our policy to object to a sponsor, upon receipt of this acknowledgment letter, either obtaining supplies of the investigational drug or shipping it to investigators listed in the IND. However, if drug is shipped to investigators, they should be removed that studies may not begin under the IND until 30 days after the IND receipt date or later if the IND is placed on clinical hold. You are responsible for compliance with the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act and the regulations implementing that Act (Title 21 of the Code of Federal Regulations). These responsibilities include reporting any adverse experience associated with use of the drug that is both serious and unexpected to the FDA as soon as possible and in no event later than 10 working days after initial receipt of the information and reporting any unexpected fatal or life-threatening experience to the FDA by telephone no later than three working days after receipt of the information (21 CFR 312.32), and submission of annual progress reports (21 CFR 312.33).	Page 2--IND 56,956 Please forward all future communications concerning this IND in triplicate, identified with IND number 56,956, and addressed as follows: Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research Division of Cardio-Renal Drug Products, HFD-110 Attention: Document Control Room 5600 Fishers Lane Rockville, Maryland 20857 Should you have any questions concerning this IND, please contact: Mr. David Roeder Regulatory Health Project Manager (301) 594-5313 Sincerely yours, <i>Natalia A. Morgenstern</i> Natalia A. Morgenstern Chief, Project Management Staff Division of Cardio-Renal Drug Products Office of Drug Evaluation I Center for Drug Evaluation and Research cc: Covance Clinical and Penapproval Services Inc. Attention: Catherine Michel, Ph.D. 210 Carnegie Center Princeton, NJ 08540
--	---

Approval date: Sep 29, IND No: 56956

1998年9月29日复方丹参滴丸通过美国FDA IND 临床用药申请



复方丹参滴丸 IND 申报小组同 FDA 心肾药品部专家
在答辩会后的合影

序

新世纪医学面对着亚健康与难治病两大主题，而运用中医中药干预亚健康和防治常见病难治病，可以体现中医药学的优势与特色。目前人们最关心的是生存质量的提高，绿色医药备受青睐。当今国际医药领域已出现了传统医学与现代医药并存的局面，随着中医药学科的发展，中药产业的优势亦越来越得以充分的体现，它具有较大的发展潜力，被称为“朝阳产业中的朝阳”，有望成为国民经济具有现实发展意义的大产业。在我国入世后，中药健康产业将融入国际医药的大环境中，在新形势下应以大市场为导向，培育大品种，提高企业核心竞争力，注重IT在制药与质控的渗透，促进传统中药健康产业的跨越发展。

全欧中医药学会联合会（PEFOT）中药专家特别小组针对欧共体2001年4月《传统药品法规》草案的讨论，选择最优秀的中成药产品推荐给欧共体药审委植物药立法小组。这个工作对中医药在世界传播很重要。他们认真讨论而后，首选复方丹参滴丸并已编写成中英文专册。书中对复方丹参滴丸的药理、药效及临床作了总结，并从GAP、GMP等现代科学水平的要求衡量了复方丹参滴丸。在临床总结中，专家小组又采用Meta-分析，对复方丹参滴丸作了科学、客观、中肯的评价，这在中药产品是首例大规模全面地用循证医学的方法进行系统评述，读了之后很受启发。

中医药要走向世界，首先要突显学科自身的优势，临床验证需要采用与世界接轨的标准，同时在研究方法上也应严格随机化，这是中医药现代化的途径之一。

本书对临床医生尤其是从事心血管的医务防治病工作者、药物研究者、中药植物药开发者、药厂管理人员和科研人员、中药植物药管理部门工作者，以至医学院校学生，不失是一本很好的参考书。开卷有益，值得一读，受为之序。

王永炎 2002年6月

前言

欧共体《传统药品法规》草案第二版在2001年4月发表后,全欧中医药联合会筹备领导小组根据中医药在欧洲现时地位及为了更好与欧共体药物审查委员会进行有效对话,决定成立全欧洲中药专家特别小组,并于2001年5月20日召开第一次小组会议。会议决定对中药进行分类,并对重要常用中药编写专册。对于用现代科学方法研究较深入,并在近年市场上充分表现出生命力的中成药进行整理编辑,以便将这些材料递交给欧共体药审委植物药小组。希望能从法律上于欧共体范围内给予中药、中成药的肯定或部分肯定。

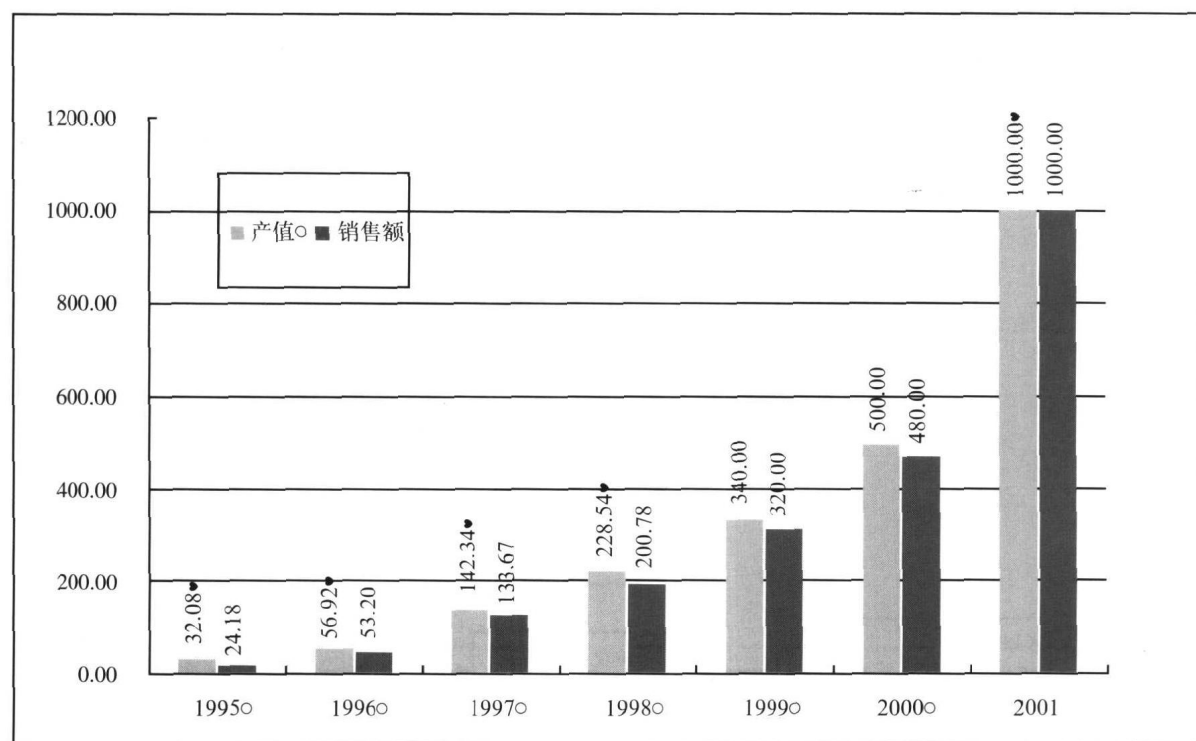
中医药要走向世界,需要做许多踏踏实实的科学研究,又需要做许多大喊大叫的宣传工作。好的东西不讲出来,人家怎么知道?有价值的东西不写出来,人家怎么认识?这里我不禁想起一个小故事:2000年6月,我与欧洲一个研究植物药的代表团同来中国参加会议。其中有位教授是首次去中国,在赫尔辛基飞机场就问我:看过中国影片“红高粱”吗?接着又问现在中国与“红高粱”时代有什么变化吗?当他从中国访问回来,我在赫尔辛基又碰见他,他感叹地说:“中国确实与‘红高粱’时代不同了……”。并且告诉我,他在大学讲课时凡涉及到植物药厂的GMP,他就放映中国天士力厂房及设备的幻灯片,告诉学生们这是真正世界第一流的。确实在欧洲尤其是在北欧一年到头放映中国的影片,除了“红高粱”就是“大红灯笼高高挂”。对于没有去过中国的欧洲人,中国的印象能跑出“红高粱”那天昏地暗的黄土高坡吗?中医药也是这样。我们不用人们易理解的语言和相信的方法去告诉我们的历史、我们的研究及临床运用结果,那么人们怎么会相信这根“草”,这块“树皮”有如此神奇的医疗作用!在这里需要运用目前国际上认可的“方法”,即我们所说的现代科学的方法学,诸如随机双盲对照方法。首先,用现代科学方法研究中医药,对中医药本身也是一个发展。其次我们要向别人介绍一种药,要想去申请他的市场许可,需要遵循人家的法律规定。中国有句老话“话不投机半句多”,这说明必需得先学习别人的方法,让别人能理解,能相信,能对得上话以至能让他跃跃欲试。话说到这里,并不是说西方科学中,如:随机对照方法是唯一科学方法。我们的观点恰恰相反,西方医学以及方法学并非终极真理。实际上20世纪后半叶,科学的飞跃发展使人类已面临许多复杂性非线性自然现象和小概率事件课题。这种由过去大物理学时代向复杂性研究时代过渡,新的科学实践(包括系统科学,结合科学,交叉科学)迅速崛起,人和自然的关系也由对抗向协调而演变。西方医学在这大气候中也已陷入一重一重的困境。由于疾病谱的变化,人们对健康概念改变及追求,化学药对人体毒副作用日益突出等问题的出现,使得世界各国的有识之士都以积极的态度重新审视诸如中国传统医药以及其它自然疗法。中国古代的文明(包括中医学)不仅具有领先世界上多个世纪的成就,而且其科学形态,思维广度与西方大有迥异、自成体系。主要发源于古希腊的西方科学,偏重分析、还原,注重实体,目的是征服和控制自然。起源于黄河和长江的东方文明偏重综合、整体,注重功能虚体,目的是尽人尽物之性,共存共荣于天地。世界是无限的,人类对疾病的认识也是无止境的。把任何目前的某个医学视为终极体系的想法显然是片面的。鼓励医学的多样性和其优势互补,这是未来世界医学的大趋势。我们要一个药、一个药地向世界各市场传播。随着把这上下五千年的文明不断输出,这不同于西方科学的东方科学体系渐展其容,人们逐渐尝到甜头。这样中国传统医药可以从汉唐盛世迈进现代社会,从而为人类做出更大贡献。到那时世界医学肯定既不是单纯西方医药,亦不是单纯中国传统医药。可以想象,随之在研究方面也必然会有新的研究方法出现。而这样的事并非第一次发生,十五世纪欧洲文艺复兴和近代科学的发展就受益于中国的哲学和科学。

复方丹参滴丸是作为首选品种进行整理的,为什么选择复方丹参滴丸,我们有如下考虑:

冠心病是欧美国家最多见病之一,是工业发达国家的流行疾病。第二次世界大战后,冠心病逐渐成为人口死亡的主因,到60年代后期达到高峰。死亡率以芬兰和美国最高,都占人口总死亡率的1/3以上。

自从1900年开始,心血管疾病在美国始终占第一位(除1918年外)。据2001年美国报道,美国有冠心病患者12,400,000例,其中心梗有6,400,000例,心绞痛6,000,000例。在1998年美国死亡人数中占40.6%,亦即每2.5例死亡人中就有一例是死于心脏疾病。其中男性445,692例(占心血管死亡人数46.9%),女性503,927例(占心血管死亡人数53.1%)。每天有多于2600例死于心血管疾病,平均33秒钟有一例。1998年美国死于冠心病共459,841例,也即每5例死亡中有一例是死于冠心病。每29秒钟有一例冠心病发作病例,每分钟有一例死于冠心病。据科学估计,1998年有1,100,000例冠心病发作病人,其中650,000例是新发作病人,450,000例是复发病病人,每年大约死于冠心病发作于医院外的有220,000例。目前存活的大约有12,400,000例有心脏病发作史或心绞痛的病人。其中男性为6,100,000女性为6,300,000例。据美国官方报道美国1997年用于冠心病的医药费用达10.8亿美元。昂贵的医药费用给各国政府和广大消费者造成沉重负担,当务之急就是寻找一种安全有效、费用低、病人可以长期服用的药物,在这样的国际历史背景下复方丹参滴丸出现了。所以治疗这个病的药物在欧美有一个大市场,而且经多方证实具确切疗效的植物类制剂还很少。

复方丹参滴丸是中国的天津天士力制药股份有限公司生产的治疗冠心病的新药,于1994年问世。其由丹参、三七、冰片组成。据我们在国内中成药市场近年调研中发现,九十年代初期复方丹参片有几十个不同生产厂家。在6年时间复方丹参滴丸已占有国内冠心病中成药35.59%的市场。销售量一跃数十倍(见图一)。我们认为复方丹参滴丸所走过的道路值得研究,或许对中药现代化有一定启迪作用。复方丹参滴丸的组成是一个七十年代的经验方,它采用药制剂新工艺精制而成。滴丸制剂属于固态分子分散体系,药物呈分子状态分散,其能达到最快的溶出速率,克服了传统中药起效速度慢的不足。在质量控制方面,其采用高效液相色谱法测定复方丹参滴丸中丹酚酸类和三七总皂甙的含量,用气相色谱法测定冰片的含量,从而有效地控制了药品的质量。



图一 复方丹参滴丸历年产值与销售额(单位:百万元)

复方丹参滴丸的研制与生产过程率先采用GAP标准,从丹参、三七和龙脑樟(含天然冰片)的种植、采收起步。同时,复方丹参滴丸发明人闫希军先生¹在世界上首先提出GEP(Good Extracting Practice)概念与具体操作规范,从而把中药、植物药的制作中关键环节进行标准化,使其可控,即如何将由于气候、地理等因素变化而引起植物药材内含物变化通过规则化的提取,使植物药和中药在质量上始终得到保证。中药制剂生产中,将由GEP过程得到的标准提取物按照GMP的生产工艺要求,制成完全符合药政管理要求的成品供应上市。同时,在市场销售环节亦采用国际通行的GSP标准要求,有一套严格药品销售、监督体系,最大程度地保证了病人用药安全性及有效性。

成功来自有心人,成功来自现代化。在植物药发展历史上有两个非常典型的案例,其一是银杏叶制剂。其实,在世界上最早研究银杏药用的是中国。至今银杏叶70%产量仍来自中国,但目前国际上作为治疗脑血管的重要植物药银杏制剂却来自德国及其它国家而非中国。自1965年德国Schwabe公司将银杏叶制剂投放市场后,一直在世界植物药市场上销售稳步上升。1998年国际上银杏叶制剂销售额超过50亿美元,据说2000年已破60亿美元。其成功的经验是严格的科学研究与临床试验,并有统一的制剂标准,即EGb761标准,已被欧共体及北美所采纳。另一个成功案例是贯叶金丝桃制品。该制品原在美国市场上无足轻重,但1997年6月27日美国电视上播放了20种植物制剂概况,并在电视中报道贯叶金丝桃广泛在德国应用和在医学杂志上刊登的23个临床报告。对该制剂在临床上与空白对照组相比表现出对轻、中度忧郁症患者有很好效果。杂志与电视台的播放使贯叶金丝桃制品在1997年后半年销售量呈直线上升,年销售额达478万美元。跃居美国植物制剂市场第五位。

这两种植物药在世界各市场包括美国市场的成功,充分说明在美国等西方社会,迫切需要有较充分研究的植物药制剂。我们在整理和总结复方丹参滴丸过程中也体会到,不仅西方社会需要充分研究的植物药制品,中国市场也很同样迫切需要现代化的中药制剂,复方丹参滴丸所走的道路就充分体现了这一点。附带说一点,什么是现代中药?中药现代化的内涵是什么?近十年来国内学者争论较多,说法很多,本书不可能也不必要对此下定义。但从银杏、贯叶金丝桃和复方丹参滴丸的成功之路体会到,不管人们怎么定义中药现代化或现代中药,其必须符合安全、有确切疗效和质量规范可控三大原则,即如图2所示,必定是达到GAP、GEP、GMP、GLP、GCP标准的。

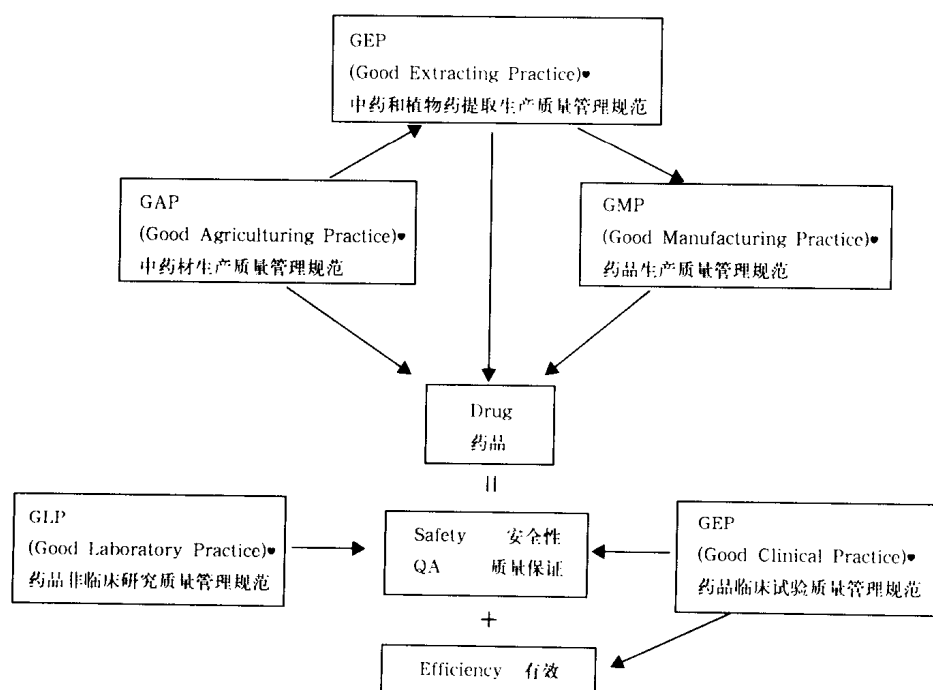


图2 药品安全、有效及质量稳定的现代化管理模式

复方丹参滴丸所走过的道路是用现代科学方法对中药、中成药进行二次开发的过程,在临床获得广泛成功验证基础上,又用现代科学技术对其进行深入研究,本书仅是一个方面的总结。我们认为这可能是近期内中药、中成药必行之路。尤其是中国进入WTO之后,如何利用现代科学研究技术开发古老传统医药,并加以知识产权保护,这在某些方面回答了所谓中药现代化,中药如何现代化的问题。

在中药临床研究上科学的方法越来越显示出重要性,严格的随机双盲空白对照研究可能仍是主要临床研究方法。本书对六年来复方丹参滴丸临床上随机双盲或单盲对照研究进行系统复习,运用Meta分析方法进行研究,复方丹参滴丸与消心痛的对比如以及复方丹参滴丸与复方丹参片的比较,都证实了复方丹参滴丸作为一种纯中药制剂在治疗冠心病上确有独到之处。

《复方丹参滴丸》是全欧中药专家特别小组向 EMEA 提供的第一本专册,以后还将陆续出版其它著名产品的专册。我们热忱希望全世界热心于人类健康事业、热心于中药、植物药研究的科学工作者,医生,药物研究者,真正从各个方面帮助各中药厂将优秀产品推广到世界各市场上去。

“沉舟侧畔千帆过,病树前头万木春”,欧洲人民需要传统医药,世界人民需要传统医药。中医药学的科学真谛,历史自会作出公正的评价。

祝国光

2002.1.12. 于里斯本