

MODERN CHINESE MEDICINE PREPARATION TECHNOLOGY

现代中药制剂新技术

主编 赵浩如

凤凰出版传媒集团 江苏科学技术出版社

——奉赠——
中药制药界相关专业技术人员阅读的好书
内容先进而实用——
适应我国未来中草药的发展趋势
有助于提升——
中国中药制药企业的国际竞争力、品牌形象

现代中药制剂新技术

主编 赵浩如

副主编 (以姓氏笔画为序)

王志祥 刘建平

张建军 高缘

富志军

编委 (以姓氏笔画为序)

王立瑶 叶彬 刘佳

刘兴华 孙冰 孙婷婷

吴建民 苏春燕 张娟

陈立群 庞瑞 耿立超

傅云峰 蒋文雯 潘志伟

颜圣 颜敏

凤凰出版传媒集团 江苏科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

现代中药制剂新技术/赵浩如编著. —南京: 江苏科学技术出版社, 2007. 2

ISBN 978-7-5345-5286-1

I. 现... II. 赵... III. 中药制剂学-新技术
IV. R283

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 001289 号

现代中药制剂新技术

编 著 赵浩如
责任编辑 刘玉锋
责任校对 苏 科
责任监制 张瑞云

出版发行 江苏科学技术出版社(南京市湖南路 47 号, 邮编: 210009)
网 址 <http://www.jsjpub.com>
集团地址 凤凰出版传媒集团(南京市中央路 165 号, 邮编: 210009)
集团网址 凤凰出版传媒网 <http://www.ppm.cn>
经 销 江苏省新华发行集团有限公司
照 排 南京展望文化发展有限公司
印 刷 丹阳教育印刷厂

开 本 787 mm×1 092 mm 1/16
印 张 24.25
插 页 4
字 数 580 000
版 次 2007 年 2 月第 1 版
印 次 2007 年 2 月第 1 次印刷

标准书号 ISBN 978-7-5345-5286-1
定 价 55.00 元

图书如有印装质量问题, 可随时向我社出版科调换.

前 言

草药是传统医学中应用最广泛和最重要的医疗手段。中药的主要药用物质是本草,也包括少量的动物材料和无机材料。由于历史的原因,导致了我国以本草为主要医疗手段的传统医学得到很大的发展,形成了系统的医疗理论和庞大的经过长期临床实践的中药体系。历史上,中药在保障中国人的健康和民族繁衍中发挥了巨大的作用。在现代社会如何认识中草药,中草药如何发展创新是一个值得研究的问题。

进入 21 世纪之后,美国 FDA、欧洲议会、欧盟药品管理局、加拿大卫生部、澳大利亚治疗用品管理局相继发表了开发草药药品的法律、政策或技术文件。2002 年,世界卫生组织发表了综合性的传统医学政策《2002~2005 年传统医学战略》(WHO Traditional Medicine Strategy 2002~2005)。WHO 指出,目前在基本药物和医学政策方面的任务,就是帮助拯救生命和改善健康;为了达此目的,要缩小必须提供药物的需求和现实之间的巨大鸿沟。这些标志着草药将进入现代人类保健和医疗事业的主流之中。

中药在国内药品市场占有重要的地位。国家食品药品监督管理局目前发布了六万多个中药药品批准文号,占国内药品批准文号的 33%。日本和欧美等国家都在发展植物药和传统草药。我国人民也在期盼着高质量的、便宜的中药药品上市。我们今后中药制剂应该如何发展? 仅就技术层面而言,有许多问题值得探讨。

总的来讲,中药制剂的技术涉及两个层面:药用物质和剂型。

按照我国药品主管部门的规定,目前我国中药或天然药物制剂的药用物质包括:从中药或天然药物中分离出来的单一化合物、从中药或天然药物中分离出来的有效部位、药材的提取物、药材粉末以及化学药品。该范围与 WHO 以及欧美国家有显著的差异。主要是我国的中药或天然药物可以允许有高度纯化的从植物、动物、矿物等物质中提取得到的天然的单一成分和化学药品。

药用物质是制剂基础,所涉及的技术也是很多。限于篇幅的原因,本书将不能专题讨论有关中药药用物质的技术问题。但是,书中讨论的制剂成型技术却直接与上述药用物质相关。

目前中药制剂几乎具有了所有的药物剂型,包括传统剂型、普通剂型和新剂型。中药制剂的主力军目前仍然是传统剂型和普通剂型。良好的剂型选择有利于增加疗效、降低毒性、减少用药剂量以及方便用药和便于保存运输。具有独特剂型优势的制剂可以申请专利。

我国科研部门曾投入大量的资金和力量研发中药新剂型,包括微粒制剂、缓释和控释制剂、靶向制剂、透皮吸收制剂、注射剂、固体分散体(滴丸)等,取得一定的成绩,形成了一批专利产品和技术。这些新剂型可以达到速效、长效、定位给药、减少用药次数或者提高生物利用度等特殊作用。这些新剂型基本上只适用于经过高度纯化的单体有效成分和比较纯的有效部位。因此,形成了与传统中药不同的流派,即所谓“现代中药制剂”。本书的作者就这些新剂型和新技术的研究进行了专题讨论。作者在论述中引用了不少化学药或生物制品的制

剂理论和应用实例,不一定都适用于中药制剂,但是可以作为有价值的参考资料使用。

我国药品主管部门曾发布了一千多个中药注射剂的批准文号,是现行的一大类现代中药制剂。由于注射剂是一个最敏感的特殊剂型,有关中药注射剂的技术要求目前还很不成熟,所以本书不能专题讨论这个问题。

如何领会国际草药制剂的发展形势和技术要求,作者根据我国中药发展的情况也进行了阐述。

本着学术自由的思想,本书包容了各种有关中药制剂技术发展的观念和思路,不一定代表主编的立场“现代中药制剂”是一个新的概念,其定义也是不清楚的。如何发展中药制剂,在现在仍然是一个新问题。本人竭诚期待同行提出自己的宝贵意见和新的见解,以利于我国中草药事业的发展。

赵浩如教授
中国药科大学

目 录

第一章 中草药制剂的国际市场准入和技术发展趋势	1
第一节 概述	1
第二节 中草药制剂的国际发展策略和市场准入机制	2
第三节 国际市场准入的基本技术要求	10
第四节 中草药制剂技术的发展	24
第二章 制粒技术	30
第一节 概述	30
第二节 湿法制粒	30
第三节 干法制粒	48
第三章 压片技术	52
第一节 概述	52
第二节 片剂辅料	54
第三节 压片工艺技术	65
第四节 速释片剂的处方工艺及发展	69
第五节 压片中常见问题及解决方法	79
第六节 压片机械	82
第四章 包衣技术	88
第一节 概述	88
第二节 包糖衣	90
第三节 薄膜包衣技术	94
第四节 薄膜包衣的质量评价	105
第五节 薄膜包衣的影响因素、常见问题及解决方法	106
第五章 溶解技术	111
第一节 概述	111
第二节 溶解度的测定方法	113
第三节 影响溶解度的因素	114
第四节 增加溶解度的方法	116
第六章 乳化技术	130
第七章 环糊精包合技术	149
第一节 概述	149
第二节 环糊精及其衍生物在药剂学及其他方面的应用	154

第三节 环糊精包合物的制备和研究方法	159
第八章 固体分散体制备技术	169
第一节 概述	169
第二节 固体分散体在药剂学中的应用	171
第三节 固体分散体的制备和研究方法	176
第四节 滴丸剂	180
第九章 半固体和气体制剂成型技术	188
第一节 半固体制剂	188
第二节 气体制剂	202
第十章 微粒载体给药系统	212
第一节 微球	212
第二节 脂质体	225
第三节 纳米微粒给药系统	234
第四节 微乳	242
第十一章 粘膜粘附给药系统	247
第一节 基础知识	247
第二节 生物粘附技术	251
第三节 生物粘附制剂研究进展	265
第四节 粘附制剂的评价	274
第十二章 缓控释给药系统	281
第一节 概述	281
第二节 缓控释制剂的设计	283
第三节 缓控释制剂的释药原理及制备工艺	287
第四节 缓控释制剂质量评价	296
第十三章 药物动力学	301
第一节 中药药动学的概念及历史沿革	301
第二节 中药药动学研究的意义	302
第三节 中药药动学研究的特点与难点	303
第四节 中药药动力学研究展望	304
第五节 体液的分析方法	305
第六节 中药药动力学研究方法	310
第七节 中药药动力学研究内容	332
第八节 中药复方的药动学研究	333
第九节 中药药动力学新技术、新方法	337
第十节 药动学理论研究进展	341
第十四章 药物制剂的稳定性与药品包装材料	361
第一节 概述	361
第二节 药物的化学稳定性	362

第三节	药物制剂的物理稳定性	367
第四节	配伍稳定性	367
第五节	提高药物制剂稳定性的制剂措施	368
第六节	药物制剂的稳定性试验方法	369
第七节	包装材料与药物制剂的稳定性	374

第一章 中草药制剂的国际市场 准入和技术发展趋势

第一节 概 述

中药药剂学是中药学学科中的一个重要分支。近年来,为了适应市场的发展以及人民群众预防和治疗疾病的实际需要,国内的中药制剂得到很大的发展;同时,国外发达国家草药或植物性药品,作为补充药品,也得到快速发展。一方面,关于中药或草药制剂的市场准入机制和相应的技术要求进一步得到建立或改进,新的中药制剂品种大量上市或正在开发之中;另一方面,中药制剂的新技术、新工艺、新设备、新剂型的研究在迅速发展。这些新的进展,对于进一步保证中草药制剂的质量稳定、疗效的提高和用药安全奠定了良好的基础。

中草药制剂的良性发展主要依赖于以下几个方面的工作:

1. 完善和发展市场准入机制,并且保证制药企业和科研人员按照正确的技术要求进行中草药的研究开发、制药和注册。

2. 药材的生产和销售的规范化,确保制剂的原料质量的可靠性和产品质量的一致性。

3. 发展制剂药用物质的制造技术 中草药制剂的药用物质包括中草药有效成分、有效部位、药材片段或粉末以及总提取物。研究和开发这些药用物质的生产技术,规范药用物质的质量标准,为进一步制造良好的中草药制剂打下物质基础。

4. 发展中草药制剂技术 研究和开发制剂技术,包括传统剂型和现代剂型。由于中草药药用物质来源于天然产物,并且与传统医学的复方应用经验紧密相连,表现出它们的多样和量大的特征,因此,一般性的、能够承载比较多的药用物质的制剂,如颗粒剂、胶囊剂、片剂、合剂和煎膏剂等制剂仍然是中药制剂的主流产品,需要进一步提高质量,提高技术水平,保证制剂的稳定性;比较精致的制剂,如注射剂、控制给药系统、微粒给药系统等仍然值得探索,但是可以预见,中草药制剂不可能在这方面有化学合成药剂那样大的发展。

中草药制剂的发展是与人们对中草药的认识与定位紧密联系在一起的。本章将主要论述世界卫生组织和有关国家对中草药制剂的定义、发展策略和市场准入机制,以及中草药制剂的主要技术发展动向。

药材的生产技术不是本书关注的主要内容。值得注意的是中国香港加强了对中药原料的管制。

香港是我国重要的中药研究和开发基地。由于香港特别行政区的独特地位,其制定的中药材质量标准与植物药国际市场的准入技术的先进水平保持一致。2005年发表了《香港中药材标准》第一册。第一册包括八种药材:牡丹皮、黄柏、当归、黄芪、人参、三七、丹参和泽泻。该标准比中国药典的相应标准改进了许多,主要是增加了中药材的外观和显微鉴别

的彩色照片;除常规的鉴定方法之外,引进了高效液相指纹图谱;增加了需要测定含量的有效成分数量;在安全性方面,制定了重金属、农药残留和霉菌毒素的限度。另外,通过测定药材的杂质、灰分、水分、浸出物和含量测定的限度,使中药材的品质得到进一步的保证。

第二节 中草药制剂的国际发展 策略和市场准入机制

一、关于草药制剂的定义和含义

世界卫生组织(WHO)以及世界发达国家对以草药为药用物质的药品以及相关名词有明确和严格的定义。这些定义一般作为这些组织或政府部门发布的有关植物药品、传统药品或草药药品的文件的一个重要的组成部分,以便文件的读者和执行部门能够正确地领会或执行这些文件。这些关于草药制剂的相关定义和含义反映了 WHO 以及其他重要国家对草药的认识,为草药制剂的研究、开发、生产以及上市规定了一个范围和目标。

(一) 世界卫生组织

世界卫生组织为了便于在评价和研究草药时,建立标准的并且为国际所接受的定义,对于重要的术语予以解释。这些定义可能与某些使用传统医学的国家的行政条例所规定的定义不完全相同。

WHO 将草药制剂称为: Finished herbal products, 可以译为“草药成品或本草成品”,具体含义如下:

草药(本草)成品由一种或多种草药(本草)的草药(本草)制品组成。如果使用一种以上的草药(本草),也可以使用术语复方草药(本草)产品(mixture herbal product)。草药(本草)成品和复方草药(本草)产品除了含有活性成分之外,可以含有辅料。但是,在成品或复方产品中加入有化学定义的活性物质,包括合成的化合物和(或)从本草原料中分离的成分,该产品则不能称为草药(本草)成品或复方草药(本草)产品。

相对于草药(本草)成品,其中间产品,WHO 称为 herbal preparations, 草药(本草)制品,定义如下:

草药(本草)制品是草药(本草)成品的基本材料,可以包括破碎的或粉末化的草药(本草)材料或草药(本草)材料的提取物、酒精浸出液和油脂。采用提取、分离、纯化、浓缩或者其他的物理或生物工艺得到这些产物。它们也包括在酒和(或)蜜中,或在其他材料中浸泡或加热草药(本草)原料所得到的草药制品。

其中草药(本草)材料(herbal materials)除了草药(本草)之外,还包括草药(本草)的新鲜汁液、树胶、非挥发性油、挥发油、树脂和干燥粉末。在某些国家,可能会采用各种当地的方法加工这些原料,例如蒸、烘炒、或用蜜、酒或其他材料炙。

对于草药或本草(herbs)WHO 作了如下解释: 草药(本草)包括叶、花、果实、种子、茎、木质部、皮、根、根茎或其他植物部分这样的植物原料,其可以是完整的、破裂的或粉碎的状态。我们现在一般习惯将英文 herb 翻译成“草药”,其实,翻译成“本草”更符合原意,因为 herb 指一类可用于烹调以调味或用于医药的植物(a plant that is used in cooking to add flavour to food or used in medicines, 摘自 Cambridge Learner's Dictionary)。在我国古代,

“本草”就是中医学家长期使用的词汇,但是现在已经不习惯使用了。WHO 将 herbal medicine 称为草药,指含有一种或多种来源于植物的原料或加工过的成分,具有医疗的或其他有利于人类健康作用的植物衍生的原料或制品。在一些传统中,无机或动物来源的原料也是可以存在的。

(二) 美国

美国官方将草药制剂称为植物性药品。美国卫生和人类服务部(U.S. Department of Health and Human Services)所属的食品和药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)药品评审和研究中心(Center for Drug Evaluation and Research, CDER)在 2004 年 6 月发表了《植物性药品》(Botanical Drug Products)的指导原则。在该文件用来指导草药的研究、开发和上市注册。

FDA 规定,植物性药品(Botanical Drug Product; Botanical Drug)是一种预期作为药品使用的植物性产品;一种由植物性药用物质制备的药品。植物性药品可以有多种剂型,如溶液剂(例如茶)、散剂(粉末)、片剂、胶囊剂、酏剂和局部用药。

在该文件使用的植物性产品(botanicals)这一词汇包括植物材料、海藻、肉眼可见的真菌以及它们的混合物,不包括:

- 遗传改良的植物品种产生的材料(即通过 DNA 重组技术或克隆产生的)。
- 发酵产品(即由酵母、细菌及其他微生物发酵产生的产品,包括用植物作为底物,以及用植物细胞发酵产生的产物)。即使这些产品在美国以前作为药品使用被批准过或作为食品用途被接受过,它们也不能包括在内(例如,抗生素、氨基酸和维生素)。
- 植物来源的高度纯化[例如,紫杉醇(paclitaxel)]或化学修饰的物质[例如,从薯类提取物合成的雌激素(estrogens)]。

尽管该指导方针未阐述含有动物或动物部位(例如,昆虫、环节动物、鲨鱼软骨)和/或矿物成分的药品,不论其是单独的或是与植物产品混合的,但是该原则中阐述的很多科学原则还是可以适用于这些产品的。当药品中含有植物性成分伴有:

- (1) 合成的或高度纯化的药物。
- (2) 生物技术或者其他天然衍生的药物时,该指导方针仅适用于产品的植物性部分。

其中有关名词定义如下:

1. 植物性原料(Botanical Raw Material) 指单一物种植物的、新鲜的或加工过(例如,清洁过、冷冻过、干燥过或切制过)的部位,或新鲜的或加工过的藻类或肉眼可见的真菌。
2. 植物材料(Plant Material) 指植物或植物部位(例如,皮、木部、叶、茎、根、花、果实、种子、浆果或者其一部分)及分泌物。
3. 植物性产品(Botanical Product, Botanical) 指一种已经制造完成的、标示过的含有植物性物质的产品。植物性物质可以是植物材料、藻类、肉眼可见的真菌或这些物质的混合物。植物性产品是食品、药品、医疗仪器,还是化妆品部分取决于其预期用途。
4. 药用物质(Drug Substance) 指一种预期在诊断、治愈、缓解、治疗或预防疾病方面发挥某药理活性作用或其他直接作用或者能够影响人体的结构和机能的活性成分。
5. 植物性药用物质(Botanical Drug Substance) 从一种或多种植物、藻类或肉眼可见的真菌中衍生的药用物质。它是植物性原料经由以下工序的一步或多步制备得到:粉碎、煎煮、压榨、水提取、乙醇提取或其他类似工艺。植物性药用物质可能有多种物理形式,如粉末、糊、浓缩液、汁、胶、糖浆或油。植物性药用物质可由一种或多种植物性原料制得。植

物性药用物质不包括高度纯化或天然来源但经化学修饰过的物质。

6. 剂型、制剂(Dosage Form) 指一种药品的类型,例如,片剂、胶囊剂、溶液剂或霜剂,其中含有药用成分(物质)通常,但不是必须,与赋形剂相结合。

7. 药品(Drug Product) 指制备完成的制剂,例如,片剂、胶囊剂、溶液剂等。

(三) 欧洲联盟

2004年4月30日《欧盟官方杂志》用20种欧洲语言发表了最新的关于传统草药药品的2004/24/EC法令。文件对草药物质、草药制品和草药药品等有关术语作出了如下的解释:

1. 草药(本草)物质(Herbal Substances) 所有未经加工的全草、破碎或切制的植物、植物部位、藻类、真菌和苔藓类,都可称为草药(本草)物质,它们通常是干燥状态,但有时也是新鲜的。不经特殊处理的某些分泌物也可作为草药(本草)物质。本草物质依使用的植物部位来定义,植物名依照双命名系统(属,种,变种和命名人)命名。

2. 草药(本草)制品(Herbal Preparations) 由本草物质用如下方法处理而得到的制品,如提取、蒸馏、压榨、分部位、纯化、浓缩或发酵。这些包括粉碎或粉状的本草物质、酊剂、提取物、挥发油、榨汁和经加工的分泌物。

3. 草药药品(Herbal Medicinal Products) 仅以一种或多种本草物质,或者一种或多种本草制品,或者一种或多种本草物质与一种或多种本草制品复方作为活性组分的任何一种药用产品。

对于含有维生素或矿物质的草药产品,如果有文件证据证明其安全性,而且如果维生素或矿物质对于规定的草药活性成分的适应证具有辅助作用,可以根据有关要求注册。

4. 传统草药药品(Traditional Herbal Medicinal Products) 传统草药药品应是符合下列条件的草药品:

(1) 它们只限于有相应于传统草药品的适应证,这些传统草药品的组成和用途,旨在被设计为不需从业医师的诊断、处方或监督治疗等干预下就能使用。

(2) 它们仅限于采用与一种特定强度和剂量学相符的方法给药。

(3) 它们可以是某种口服、外用和/或吸入制剂。

(4) 这些药品在申请日之前已有至少30年的药用历史,包括在欧洲共同体内至少15年的使用历史。

(5) 药品的传统应用资料是充分的;特别是产品被证明在指定的条件下使用是无害的,在长期使用和经验的基础上,其药理作用或药效看起来是合理的。

(四) 日本

日本汉方生药制剂协会2001年发表的《21世纪汉方的新发展》(漢方の新しい展開 21)中对有关名词给出如下定义:

1. 汉方 古代发源于中国的东洋医学中的药物疗法,传入日本之后实现了独自发展的医疗方法及药物。

2. 汉方医学 为汉方的基本医学。广义上也与东洋医学同义,包括中国传统医学、针灸等在内。

3. 汉方药 汉方中所用的汉方制剂、煎剂、提取物制品及组成汉方的生药等的总称。

4. 汉方制剂 汉方的传统性的煎剂、丸药、散药等之外,还包括基于汉方处方的提取物制剂等制剂的总称。

5. 汉方处方 按照汉方医学的思想制定的处方。
6. 生药制剂 不依照汉方医学的思想,用单味生药或多种生药配制的制剂。
7. 植物药 主要为欧美采用的作为药用的植物及其制剂。
8. 生药 来源于自然的植物、动物、矿物中的一部分或全部经过干燥等简单的加工,作为药用的材料。

(五) 中国

中华人民共和国国家食品药品监督管理局 2005 年发布了《药品注册管理办法》,在其附件一中,对依照该法注册的中药和天然药物作出如下定义:

中药是指在我国传统医药理论指导下使用的药用物质及其制剂。

天然药物是指在现代医药理论指导下使用的天然药用物质及其制剂。

中药、天然药物注册分类,共分 9 类:

1. 未在国内上市销售的从植物、动物、矿物等物质中提取的有效成分及其制剂,指国家药品标准中未收载的从植物、动物、矿物等物质中提取得到的天然的单一成分及其制剂,其单一成分的含量应当占总提取物的 90% 以上。

2. 新发现的药材及其制剂,指未被国家药品标准或省、自治区、直辖市地方药材规范(统称“法定标准”)收载的药材及其制剂。

3. 新的中药材代用品,指替代国家药品标准中药成方制剂处方中的毒性药材或处于濒危状态药材的未被法定标准收载的药用物质。

4. 药材新的药用部位及其制剂,指具有法定标准药材的原动物、植物新的药用部位及其制剂。

5. 未在国内上市销售的从植物、动物、矿物等物质中提取的有效部位及其制剂,指国家药品标准中未收载的从植物、动物、矿物等物质中提取的一类或数类成分组成的有效部位及其制剂,其有效部位含量应占提取物的 50% 以上。

6. 未在国内上市销售的中药、天然药物复方制剂,包括:

(1) 传统中药复方制剂 传统中药复方制剂应在传统医药理论指导下组方,以传统工艺制成,处方中药材必须具有法定标准。

(2) 现代中药复方制剂 现代中药复方制剂应在传统医药理论指导下组方,可以采用非传统工艺制成。

(3) 天然药物复方制剂 天然药物复方制剂应在现代医药理论指导下组方,其适应证用现代医学术语表述。

(4) 中药、天然药物和化学药品组成的复方制剂 中药、天然药物和化学药品组成的复方制剂包括中药和化学药品,天然药物和化学药品,以及中药、天然药物和化学药品三者组成的复方制剂。

7. 改变国内已上市销售中药、天然药物给药途径的制剂,包括:不同给药途径之间相互改变的制剂及局部给药改为全身给药的制剂。

8. 改变国内已上市销售中药、天然药物剂型的制剂,指在给药途径不变的情况下改变剂型的制剂。

9. 已有国家标准的中药、天然药物,指我国已批准上市销售的中药或天然药物的注册申请。

(六) 小结

从以上 WHO 以及欧美等国对草药制剂的解释和定义可以发现以下基本指导思想:

1. 植物可以作为药品使用。植物性药品(草药制剂,草药药品)是由植物性药用物质和辅料或单独组成的制剂。

2. 植物性药用物质指一种预期在诊断、治愈、缓解、治疗或预防疾病方面发挥某药理活性作用或其他直接作用或者能够影响人体的结构和机能的活性成分,来源于植物、植物部位、藻类、真菌和苔藓类,不包括高度纯化或天然来源但经化学修饰过的物质,欧洲药品管理局 2005 年甚至于专门发出通知(EMEA/HMPC/108850/2005),表示来自天然的樟脑、薄荷醇,虽然是从植物中分离的,但是都不能被视为草药物质。

3. 关于非植物性成分 美国允许在植物性药品中含有来自动物或矿物的成分,但是必须参照有关技术原则进行操作。欧洲允许在草药药品中含矿物质,但是必须有安全性和辅助作用的证据。日本则根据汉方传统决定药用物质。

4. 各国都认识到草药制剂是一种多种活性成分组成的药品,而且应用到多种草药组成的复方,即使采用一种草药作为药用物质,其中包括的化学成分也不是一种高度纯化的成分。

这些构成了草药制剂的基本特征,笔者认为这是基于草药使用的传统和天然本性以及多成分联合作用的优势所决定的。

中国目前虽然将中药的一种单一成分制剂也包括在中药的范围内,实际上,这样的成分非常之少,而且其中有许多已经作为化学药物注册。

二、世界草药药品市场准入机制发展概况

最近十几年,传统医学在全世界得到很大的发展。主要的发达国家在最近几年制定了一系列关于草药药品市场准入的技术规范。尽管这些国家的技术规范有所不同,但是基本原则是一致的。这些技术规范对于草药药品的开发、生产和进入世界市场具有指导性意义。

传统医学具有长久的历史。不论其是可以解释或不可以解释,它是在不同文化固有的理论、信仰和经验的基础上形成的维护健康以及预防、诊断、改善或治疗身体和精神疾病的知识、技术和实践的总结。在某些国家可能以补充医学(complementary medicine)、替代医学(alternative medicine)、非常规医学(non-conventional medicine)这样的术语来替换传统医学使用。传统医学不仅在发展中国家是人民医疗保健体系的重要支柱,而且在那些以常规医学为主要医疗保健体系的发达国家也正在受到重视。

(一) 草药成为药品保健品的重要来源

传统医学是各民族早先创立并传承和发展的医学。中国的传统医学是中医。传统医学在所有发展中国家和地区有广泛的群众基础,有 80% 的发展中国家将传统医学作为医疗保健的第一选择。传统医学在发展中国家的广泛使用最重要的原因是基于民族文化传统(包括信仰);另一方面,因为传统医学的资源容易获得并且费用低廉。世界卫生组织希望传统医药应该是便于利用的和价格适宜的,使贫穷的人们能够得到和负担得起这些医疗资源。

草药(herbal medicines)则是传统医学中应用最主要的医疗手段。工业化国家现在正在快速地采用和发展草药制剂。国际草药市场近年来日益繁荣,这种繁荣的标志主要表现在西方市场。有报告估计到 2050 年全球草药销售将达 50 000 亿美元。RocSearch 是一家著名的全球商业信息调查公司,2004 年 11 月出版的《全球草药市场》(Herbal Remedies-Global Market)的分析,1994~2001 年期间世界草药产品以每年 8% 的速度增长;2002 年全球草药产品的市场达到 232 亿美元。

草药仍然是制药工业发现新药的一个途径。历史上,美国以及中国曾经大规模地分离过草药成分,试图从中发现具有抗癌活性或其他活性的植物成分,开发成新药。至今为止,全世界至少有 120 种来自植物的高度纯化的单体植物成分在不同的国家用作药品上市。美国在历史曾经开发出一些和正在开发一些来自植物的药品,但是那些是高度纯化的植物药用成分,其中有的是按照植物成分的结构合成或半合成的。100 多年前在热带雨林植物中曾分离出的治疗痢疾的奎宁(Quinine),并且在全世界广泛作为药品使用。这方面的研究一个最典型的例子就是紫杉醇(Taxol)的开发。Paclitaxel 由美国 Bristol-Myers Squibb 公司生产,商品名为紫杉醇(Taxol)的药品,用于治疗某种类型的卵巢癌或肺癌。1958 年,美国国家癌症研究所(U. S. National Cancer Institute, NCI)发起从 35 000 种植物中筛选抗癌活性成分的庞大研究计划。其中,从植物中分离鉴定出来的吐根碱(emetine)、美登碱(maytansine)、鸦胆亭(bruceantin)等几十种早期有希望的抗癌化合物,花费了无数的人工时间和研究经费,都没有最终成为新药。紫杉醇从发现太平洋紫杉到第一次用紫杉醇在病人身上做试验,经历了 22 年的路程。作为研究伙伴,BMS 公司在紫杉醇的开发上总共花费了 10 亿美元。回头从这条艰辛的道路发现,成功的几率只有十万分之一。

虽然从植物中分离和发现新化学实体作为新药十分的艰难,但是从天然产物中寻找新药或者先导化合物仍然是一个研发新药的重要途径。例如,1981~2002 年之间的 79 个抗癌药物中,有 9 个来自天然产物,有 21 个来自天然产物的衍生物。

FDA 根据某些评估指出,开发一种新药大约要花 8 亿美元并且一般要超过 10 年时间;开发安全有效的新医疗产品的费用已经大大增加,超过过去几十年的两倍。此外,生物医学科学的进展并没有较好地转化成医疗产品。大多数进入临床研究的医疗产品不能成功。FDA 根据最近 Tufts 的研究人员的分析,进入临床研究的所有的新化学实体,只有 21.5% 将取得最后的成功并获得 FDA 上市的批准(参见表 1-2-1)。

表 1-2-1 美国药品开发和批准的时间和成功率

	开发和临床 前试验	申 请 试 验 用 新 药	临 床 研 究			申 请 新 药 上 市	FDA	4 期临床 研 · 究
			1 期	2 期	3 期			
年 数	6.5		1.5	2	3.5		1.5	FDA 要求的药品上市 后试验
受试者	实验室和 动物研究		20~100 名 志愿者	100~500 名 志愿者	1 000~5 000 名志愿者		评审和 批准	
目 的	评价安全性和 生物活性， 以及制剂 处方研究		决定安全 性和剂量	评价有效性， 发现副作用	证实有效性， 监测长期 不良反应			
成功率	试验 5 000 个 化合物	5 个进入临床试验			1 个被批准			

之所以草药市场呈现如此兴旺的景象,一方面是因为开发化学合成新药成本在增加;另一方面化学药物的大量使用以及工业的污染物使得人们担心这些药物的毒性以及对身体的伤害。在欧洲、澳洲和北美地区,发达国家的人民看到了为了保护自己的身体,寻求长寿和治疗现代的疾病,特别是慢性病,补充或替代医学逐渐与西医一样是值得重视的医疗资源。

那些来自古老文化的医药传统和自然界的草药无论对与时俱进的发展中国家的人们,或者西方国家的人们,似乎正在草药的应用问题上寻求共同的发展之路。

美国的有关决策部门意识到草药制剂对于人民健康的重要意义。1994 年美国国会通过了《饮食增补剂健康与教育法案》(Dietary Supplement Health and Education Act of 1994, DSHEA), 该法案是对美国《联邦食品、药品和化妆品法案》(The Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, FD&C Act) 的修订。这是美国对健康和医药发展有重要意义的法案, 具有里程碑的性质。美国国会认识到:

(1) 提高美国人民的健康水平是美国联邦政府的头等重要的工作。

(2) 饮食增补剂对改善健康和预防疾病的益处, 在科学研究的文献中日益显现。

(3) 摄取一定的饮食成分或饮食增补剂和预防如癌症、心脏疾病和骨质疏松这样的慢性疾病之间有某种联系; 临床研究表明摄入健康的饮食, 例如低脂肪、低饱和脂肪、低胆固醇和低钠的饮食, 食用较多的以植物为基础的食物, 能够简单地预防某些慢性病。

(4) 健康饮食可以缓解对昂贵的医疗方法的需求。通过 DSHEA, 美国国会将会将饮食增补剂的概念从饮食增补剂必需的基本营养成分扩展到草药和植物材料、酶、腺体以及这类物质的混合物。

由于通过 DSHEA, 使得草药成为一种合法的饮食成分, 大大方便了草药制剂在美国的上市; 美国饮食增补剂的销售从 1994 年以后以将近 80% 的速度增长。

(二) 草药制剂市场准入机制的建设

到 2004 年, 主要的发达国家在近几年对草药药品的市场准入规范都发生了重要的变化, 以应对日益繁荣的草药市场, 满足人们对草药产品的需求以及保证草药产品的疗效、质量和安全。在此之前, 欧美国家对于草药药品的市场准入并无特殊的要求和规定。

1. 世界卫生组织 WHO 针对草药产品的质量控制问题发表了若干指导性文件, 涉及法规政策、药材种植、制剂和应用等方面, 其中关于制剂工作方面的有:

- 1998 年《药用物质、药用植物原料和制剂的基本测定》(Basic tests for drugs: pharmaceutical substances, medicinal plant materials and dosage forms)

- 1996 年《生产草药药品的生产质量管理规范补充指南》(Good manufacturing practices: supplementary guidelines for the manufacture of herbal medicinal products)

- 《国际药典》第三版, 1~4 卷 (The International Pharmacopoeia, Third Edition Volumes 1, 2, 3, 4)

2. 美国

(1) 饮食增补剂 1994 年美国国会通过了《1994 年饮食增补剂健康与教育法案》, 修订了《联邦食品、药品和化妆品法案》。依照该法律, 草药产品可以不经过 FDA 的批准可以在美国作为饮食增补剂上市, 除非在饮食增补剂中使用了新的饮食成分, 但是产品的安全性和所做的效用说明必须符合规定, 经营者对此负法律责任。为此, FDA 也发表了有关的规定或指南。饮食增补剂与药品是有区别的, 最根本的区别在于不可以声称某饮食增补剂可以诊断、预防、缓解、处理和治疗某一疾病。FDA 只允许饮食增补剂通过口服的方式摄入, 并且规定在标签上必须有免责声明: 本品未经 FDA 审查批准, 不可以用于诊断、预防、缓解、处理和治疗疾病。

(2) 植物性药品 FDA 为了指导药品企业以植物性材料开发新药, 加强对植物产品的管理, 提高其质量, 经过约 4 年的评论和研究, FDA 在 2004 年 6 月正式发布《植物性药品》

(Guidance for Industry: Botanical Drug Products)的文件,指导企业开发植物性药品上市。该文件规定了FDA所接受的植物性药品的含义以及批准一个植物性药品在美国上市所具备的技术要求。这是美国历史上第一份有关植物性药品的指导文件。并且在FDA建立了专门的审查小组。到2005年6月FDA大约收到近200份植物性药品临床试验用药的申请(IND)。预计不久的将来,美国的植物性药品将会得到很大的发展。

3. 欧洲联盟 欧洲联盟(European Union, EU),简称欧盟,现有25个成员国,并且还有扩大的趋势,是欧洲的主体。欧盟成员国具有共同的大市场,商品可以自由流通。1995年一个新的医疗产品准入的欧洲制度开始实行。这样,在一个欧共体国家上市的药品可以在其他欧共体国家以同样的方式和遵守同样的条件生产。同时,欧共体确保对药品的安全性、质量和有效性进行相应的安全管制。该新的制度是以两种程序为基础的,即“中央集权”和“相互承认”的程序。

欧洲具有使用植物药的传统,为了适应新的形势。2004年4月30日《欧盟官方杂志》用20种欧洲语言发表了《欧共体关于传统草药药品的指令》(Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004, amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use)。该指令是欧盟为了使具有传统用法的草药品打开了快速简化审批过程的通道。该指令对欧盟所有成员国具有法律效力。欧盟还制定了一些关于草药药品的质量方面指导性文件:2001年《关于草药、草药制品和草药药品的检测程序和合格标准的规范指南》(Note for Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria of Herbal Drugs, Herbal Drug Preparations and Herbal Medicinal Products)和2001年《关于草药药品的质量的指南》(Note for Guidance on Quality of Herbal Medicinal Products)。2006年,欧盟发表了以上两个指南的正式文本。

4. 加拿大 过去加拿大的草药管理比较混乱,同样的产品可能是食品,也可能是药品。2003年1月天然保健品委员会公布了《天然保健品管理办法》(Natural Health Products Regulations),标志着加拿大天然保健品的发展进入一个新的时代。根据新的法规,将草药作为药品管理,由于其特殊性,称为天然保健品。加拿大近年也发表了一系列关于草药的指导性文件。

5. 澳大利亚 澳大利亚医疗用品管理局(TGA)将替代或补充医学和药品作为长期使用的一种医疗体系,并且制定了十分详细的管理办法。传统草药产品是补充医学的重要组成部分。TGA将草药药品分为登记药品(Listed Medicines)和注册药品(Registered Medicines)。前者具有较低的风险,申请上市也较为简单。2004年8月澳大利亚治疗用物品管理局专门制定了有关补充药品管理的指导原则: Australian regulatory guidelines for complementary medicines (ARGCM)。其中详细规定了草药产品的上市要求,并且有专门的章节针对中药产品。由于澳大利亚与欧洲具有传统的联系,所以有关草药产品的政策参照了欧盟的规定,同时欧盟与澳大利亚在GMP的认证上有相互承认的协议。

6. 日本 日本的传统草药制剂称为汉方药(Kampo Medicines)。这是来源于中国传统古方的草药制剂,并且基本保持了原方的传统特色。大部分的汉方药在日本是作为处方药上市。日本的汉方生药制剂生产在发达国家中是规模最大的,生产的品种和技术都在不断发展。

日本医药主管部门有关草药的注册规则或开发研究指导主要体现在一般性的文件中。