

(Warnst.) Hatt. 连接着中间体的多聚物特性可以通过HR-MAS、NMR 图谱展现。这个合成路线可扩展用于合成小部分子衍生物。

5 结语

联苺类化合物母核结构虽然简单,但芳环及连接芳环的桥链取代基多样使其具有多样的结构类型,表现出多种生物活性,在医药、农药等方面具有广泛的开发前景。联苺类化合物来源物种虽多,但植物资源分布于多个种属,值得注意的是许多物种对环境要求较高,植物资源稀少,尤其是苔藓植物虽然分布面积较广,但密度较小,种间杂生,不易区别和分离,难以大量采集。因此要想深入开发联苺类化合物,首先要深入研究含联苺物种的化学成分,寻找各物种之间的联系和成分的互补,取长补短,综合利用;其次对于那些含联苺稀缺物种考虑人工栽培、组织培养等;再次部分联苺化合物可以采取结构修饰及半合成、全合成的途径。如今科技发展日新月异,基因工程的出现也给联苺物种的开发注入新的活力,相关报道也陆续出现。总之,要综合利用有限的植物资源和科技开发联苺资源。

参考文献:

- [1] Newman D J. Natural products as leads to potential drugs: an old process of the new hope for drug discovery [J]. *J Med Chem*, 2008, 51(9): 2589-2599.
- [2] Labbé C, Faini F, Villagrán C, et al. Bioactive polychlorinated bibenzyls from the liverwort *Riccardia polyclada* [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70(12): 2019-2021.
- [3] Qu J B, Xie C F, Guo H, et al. Antifungal dibenzofuran bis (bibenzyls) from the liverwort *Asterella angusta* [J]. *Phytochemistry*, 2007, 68(13): 1767-1774.
- [4] Fang L, Guo H F, Lou H X. Three new bibenzyl derivatives from the Chinese liverwort *Marchantia polymorpha* L. [J]. *Helv Chim Acta*, 2007, 90: 748-752.
- [5] Qu J B, Xie C F, Ji M, et al. Water-soluble constituents from the liverwort *Marchantia polymorpha* [J]. *Helv Chim Acta*, 2007, 90: 2109-2115.
- [6] Niu C, Qu J B, Lou H X. Antifungal bis [bibenzyls] from the Chinese liverwort *Marchantia polymorpha* L. [J]. *Chem Biodivers*, 2006, 3(1): 34-40.
- [7] Nagashima F, Kuba Y, Asakawa Y. Diterpenoids and aromatic compounds from the three New Zealand liverworts *Jamesoniella kirkii*, *Balantiopsis rosea*, and *Radula* species [J]. *Chem Pharm Bull*, 2006, 54(6): 902-906.
- [8] Wu P L, Hsu Y L, Zao C W, et al. Constituents of *Vittaria anguste-elongata* and their biological activities [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68(8): 1180-1184.
- [9] Zhang T, Zhang Y Z, Tao J S. Antibacterial constituents from *Stemona sessilifolia* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2007, 9(5): 479-485.
- [10] Yang X Z, Tang C P, Ye Y. Stilbenoids from *Stemona japonica* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2006, 8(1-2): 47-53.
- [11] Lee K Y, Sung S H, Kim Y C. Neuroprotective bibenzyl glycosides of *Stemona tuberosa* roots [J]. *J Nat Prod*, 2006, 69(4): 679-681.
- [12] Boonphong S, P uangsombat P, Baramée A, et al. Bioactive compounds from *Bauhinia purpurea* possessing antimalarial, antimycobacterial, antifungal, anti-inflammatory, and cytotoxic activities [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70(5): 795-801.
- [13] Apisantiyakom S, Kittakoop P, Manyum T, et al. Novel biologically active bibenzyls from *Bauhinia saccocalyx* Pierre [J]. *Chem Biodivers*, 2004, 1(11): 1694-1701.
- [14] Zhang X, Xu J K, Wang J, et al. Bioactive bibenzyl derivatives and fluorenones from *Dendrobium nobile* [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70(1): 24-28.
- [15] Liu Q F, Chen W L, Tang J, et al. Novel bis (bibenzyl) and (propylphenyl) bibenzyl derivatives from *Dendrobium nobile* [J]. *Helv Chim Acta*, 2007, 90: 1745-1750.
- [16] Zhang X, Gao H, Wang N L, et al. Three new bibenzyl derivatives from *Dendrobium nobile* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2006, 8(1-2): 113-118.
- [17] Feng J Q, Zhang R J, Zhao W M. Novel bibenzyl derivatives from the tubers of *Bletilla striata* [J]. *Helv Chim Acta*, 2008, 91: 520-525.
- [18] Zidorn C, Lohwasser U, Pschorr S, et al. Bibenzyls and dihydroisocoumarins from white salsify (*Tragopogon porrifolius* subsp. *porrifolius*) [J]. *Phytochemistry*, 2005, 66(14): 1691-1697.
- [19] Xing J, Xie C F, Qu J B, et al. Rapid screening for bis-bibenzyls in bryophyte crude extracts using liquid chromatography/tandem mass spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2007, 21(15): 2467-2476.
- [20] Yang L, Wang Y, Zhang G N, et al. Simultaneous quantitative and qualitative analysis of bioactive phenols in *Dendrobium aurantiacum* var. *denneanum* by high-performance liquid chromatography coupled with mass spectrometry and diode array detection [J]. *Biomed Chromatogr*, 2007, 21(7): 687-694.
- [21] Guo H F, Xing J, Xie C F, et al. Study of bis (bibenzyls) in bryophytes using electron ionization time-of-flight and electrospray ionization triple-quadrupole mass spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2007, 21(8): 1367-1374.
- [22] Roldos V, Nakayama H, Rolo'n M, et al. Activity of a hydroxybibenzyl bryophyte constituent against *leishmania* spp. and *Trypanosoma cruzi*: In silico, in vitro and in vivo activity studies [J]. *Eur J Med Chem*, 2007, 11: 1-11.
- [23] Harinantenaina L, Quang D N, Takeshi N, et al. Bis (bibenzyls) from liverworts inhibit lipopolysaccharide-induced inducible NOS in RAW 264.6 cells: a study of structure-activity relationships and molecular mechanism [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68(12): 1779-1781.
- [24] Barrero A F, Herrador M M, del Moral J F, et al. Couplings of benzylic halides mediated by titanocene chloride: synthesis of bibenzyl derivatives [J]. *J Org Chem*, 2007, 72(6): 2251-2254.
- [25] Song Y, Hwang S, Gong P, et al. Stereoselective total synthesis of (-)-perrottetinene and assignment of its absolute configuration [J]. *Org Lett*, 2008, 10(2): 269-271.
- [26] Harrowven D C, Woodcock T, Howes P D. Total synthesis of cavicularin and riccardin C: addressing the synthesis of an arene that adopts a boat configuration [J]. *Angew Chem Int*, 2005, 44: 3899-3901.
- [27] Speicher A, Backes T, Grosse S. Syntheses of macrocyclic bisbibenzyls on solid support [J]. *Tetrahedron*, 2005, 61: 11692-11696.

日本汉方药注册介绍

宋立平¹,金兆祥¹,徐晓阳¹,马 军²

(1. 天津中新药业集团股份有限公司达仁堂制药厂,天津 300457;

2. 莱生(天津)天然保健品开发有限公司,天津 301700)

摘要:介绍了日本汉方药注册依据、申报资料要求、审查方针、审批流程等,以加深我国对日本汉方药注册的了解并能有所借鉴。

关键词: 日本; 汉方药; 注册

中图分类号: R28

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2008)11-附1-05

Introduction of Japanese KANPO medicine registration

SONG Li-ping¹, JIN Zhao-xiang¹, XU Xiao-yang¹, MA Jun²

(1. Darentang Pharmaceutical Factory, Tianjin Zhongxin Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300457, China;

2. Life Rising (Tianjin) Natrual Product R&D Center Co., Ltd., Tianjin 301700, China)

Key words: Japanese; KANPO medicine; registration

从 4 世纪中期开始,我国中医药传入了日本,且在 20 世纪 70 年代以来日本汉方药发展取得了巨大成功。目前,在日本临床上有 80% 左右的医师在不同程度上使用着汉方药,一些大学的附属医院开设有汉方门诊。日本汉方药的成功发展主要依赖于日本对药用植物种植与开发的重视、对研发注册与生产的重视、对销售管理的重视、对知识产权保护的重视等。本文仅对日本汉方药注册进行介绍。

日本汉方药注册分为医疗用汉方制剂注册和一般用汉方、生药制剂注册。医疗用汉方制剂主要是指所用生药作用较强、不便于患者直接使用、需由医师监督指导的制剂,相当于我国的中药处方药;而一般用汉方、生药制剂主要经长期临床试用,认为安全、有效,所使用的生药作用相对缓和的制剂,相当于我国的中药非处方药。

1 注册依据

医疗用汉方制剂要根据 2005 年 3 月 31 日付药食审发第 0331009 号《关于医药品批准申请时应该注意的事项》的记 4 和 1980 年 6 月 25 日付药审第 804 号别添《关于医疗用汉方制剂的处理》注册。另外,申请时要根据 1985 年 5 月 31 日付药审 2 第 120 号通知提交“和标准汤剂的比较试验资料”。从申请处方时提交的文献等来看,已经有充分的使用经验,但作为新医疗配合剂,还必须提交显示配合该有效成分根据的资料。关于汉方制剂,可以用古书籍引用作为该处方组合根据;一般用汉方制剂,申请 210 处方的汉方药时,按照 2005 年 3 月 31 日付药食发 0331015 号通知别表 2-(2)之(4)的②的要求提交资料,在与专门委员商讨后进行审查;210 处方以外的申请,按同表(3)的要求提交资料。

2 生产销售批准申请书

生产销售批准申请书中包括一般名称栏、销售名称栏、成分和分量或者本质栏、制造方法栏、用法用量栏、功能主治栏、贮藏方法和有效期栏、规格和试验方法栏、备注栏,以及生产销售品种的生产场所名称、住址、许可/认定区分等内容。为了申报品种的顺利审批,各栏内容必须严格按照要求填写。特别需要注意的是销售名称栏,该栏一般为处方名加上剂型名,不能是分类名称、强调特定功能主治的名称、夸大功能主治等的名称;成分和分量或本质栏要记载 1 日投与量,记载浸膏处方量要先列出浸膏的质量,然后列举制备该浸膏所需的原料生药名称以及质量,在浸膏的别纸规格中,要设定包括制法、含量规格、性状、确认试验、纯度试验、干燥减量、灰分、酸不溶性灰分、浸膏含量、定量方法等项目。一般用

汉方制剂参考《一般用汉方处方指南》、《日本药局方外生药规格》揭示的 210 处方,原则上不含有毒、剧毒;用法以及用量栏记载 1 日用量;功能主治栏原则上记载一切证,并记载适应症,参照《一般用汉方处方指南》所记载内容;制造方法栏原则上全生药混合提取浸膏,提取溶剂为水或 30% 以下的乙醇,特殊溶剂、特殊工艺生产时,需提交试验资料;规格以及试验方法栏依据浸膏的别纸规格设定,追加制剂规格,并考虑添加剂的影响;备注栏记载包装单位和申请处方的出处等。

3 试验基准

根据 2005 年药食审发第 0331009 号科长通知。

3.1 关于规格以及试验方法的试验:提交 3 批以上,其中每批至少 3 次试验的结果;规格中不能确定的项目也要提交研究结果;薄层色谱中,样品、阴性、对照品用相同的处理方法展开,并提交照片;浸膏的量,提交以水、乙醇、醋酸乙酯等为溶剂的研究结果。

3.2 临床试验:按证选择患者,每个病例要记载性别、年龄、诊断名、主诉、主要症状、合并症、并用溶剂、治疗效果判定等内容,并应该包含和汉方药以外的医药品的比较考察;与其他医药品联用时,要客观正确评价该汉方药;有不良反应的要进行详细调查,有脱落病例的也应详细调查并明确原因。

3.3 与标准汤剂的比较试验:试验中使用的生药,原则上要 3 批以上,其中每批至少 3 次的外观以及理化试验考察,并提交试验报告;标准汤剂原则上至少选取 2 个指标成分,至少试制 3 批,其中每批至少定量 3 次,并测定生药指标成分的转移率;根据申请书记载的制法制备的浸膏或最终成品要提交至少 3 批,其中每批至少 3 次的试验报告。关于指标成分,必须提交各批 1 日量处方中含有指标成分的生药定量值、1 日量标准汤剂的定量值以及浸膏或最终产品的 1 日量定量值的比较表。

4 审查方针

4.1 与标准汤剂比较的定量标准:在浸膏以及最终产品的 1 日量处方中,指标成分要设定定量标准,此定量标准原则上通过标准汤剂 1 日量换算,应该为标准汤剂中该指标成分量的下限值的 70% 以上,但最好在下限值以上。另外,定量标准值的范围原则上为设定值 $\pm 50\%$ 以内,但最好在 $\pm 30\%$ 以内。

4.2 指标成分的定量:浸膏以及最终产品 1 日量处方中的指标成分定量值与标准汤剂 1 日量处方中的指标成分定量值相比,原则上应不小于 70%。但是,应尽量接近标准汤剂的

指示成分定量值。

另外,关于浸膏和最终产品的1日量,应从申请书中记载的1日生药投与量经换算得出。

5 申报资料

5.1 医疗用汉方制剂申报资料:共包括5部分资料。

5.1.1 申请书等行政情报以及提交文件的情报:包括第一部分的申请资料目录、生产销售批准申请书、证明文件(负责批准申请资料收集、制作业务的负责人的陈述书,GLP/GCP资料,共同开发合同等),知识产权状况、起源或发现的经过以及开发的经过、在国外使用状况、同品种同效果品种一览表、提交文件方案、关于一般名称文件、毒剧药等指定审查资料的总结、生产销售后调查基本计划案、提交资料一览表及其他资料。

5.1.2 资料概要:包括CTD的目录(从第2部分到第5部

分)、序言、关于品种质量的概括资料、关于非临床的概括评价资料、关于临床的概括评价资料、临床试验概要以及概要表(药理、药物动态、毒性)、临床概要(生物药剂学试验以及分析法、临床药理试验、临床有效性、临床安全性、参考文献、各个试验总结)。

5.1.3 关于品种质量的文件:包括第3部分资料目录、数据或报告书、参考文献。

5.1.4 非临床试验报告书:包括第4部分资料目录、试验报告书、参考文献。

5.1.5 临床试验报告书:包括第5部分资料目录、临床试验一览表、临床试验报告书、参考文献。

5.2 一般用汉方制剂申报资料:见表1。其中○表示必须提交,△表示必要时提交,×表示不需提交。

表1 一般用汉方制剂申报材料

Table 1 Common KANPO preparation application documents

申请区分	关于发现的以及在国外的使用状况等资料		关于制造以及规格试验方法等资料			关于安全性资料			关于药理作用资料			关于吸收、分布、代谢、排泄资料				关于急性毒性、亚急性毒性、慢性毒性、致畸等资料							关于临床试验结果资料			
	1 起源或发现的经纬	2 在国外的使用状况	3 特性以及和其他医药品的比较研究等	1 构造决定以及物理化学性质等	2 制造方法	3 规格以及试验方法	1 长期保存试验	2 苛酷试验	3 加速试验	1 证明功能的试验	2 副次的药理·安全性药理	3 其他药理	1 吸收	2 分布	3 代谢	4 排泄	5 生物同等性	6 其他药物动态	1 单次投药毒性	2 反复投药毒性	3 遗传毒性	4 癌原性	5 生殖毒性	6 局部刺激性	7 其他毒性	临床试验结果
(1)含有新有效成分医药品	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	○	○	○	○	○	×	△	○	○	○	△	○	△	△	○(5所以上,150例以上)
(2)含有新一般用成分的医药品	○	○	○	×	×	○	△	×	△	×	×	×	△	×	×	×	×	×	△	△	×	×	×	△	△	○(5所以上,150例以上)
(3)含有已批准的一般用医药品有效成分的医药品	○	○	○	×	×	○	△	×	△	×	×	×	△	×	×	×	×	×	△	△	×	×	×	△	×	○(3所以上,60例以上)
①含有新配合成分的医药品																										
②和属于该药效群的已批准一般用医药品功能主治或用法用量不同的医药品																										
③和属于该药效群的已批准一般用医药品有效成分组合不同的医药品																										
(4)其他医药品	×	×	○	×	×	○	△	×	△	×	×	×	△	×	×	×	×	×	△	△	×	×	×	×	×	×

6 审批流程

6.1 医疗用汉方制剂审批流程:分为厚生劳动大臣批准的医药品和地方批准的医药品。厚生劳动大臣批准的新医药品增加了药事分科会的审查及毒、剧药、生物制品等的指定刊载。具体流程见图1。

6.2 一般用汉方制剂审批流程:也分为厚生劳动大臣批准医药品和地方批准医药品。厚生劳动大臣对新一般用医药品

的批准增加了审查专门协议会和部会审议。其中,申请区分(2)及(3)要进行同一性调查;申请区分(1)及新给药途径医药品要进行适合性调查;审查专门协议会是在机构进行的审查,但听取专门委员的意见。新一般用成分含有医药品等在一般用医药品部会审议,报告给药事分科会。批准后,由机构联系申请者。具体流程见图2。

7 结语

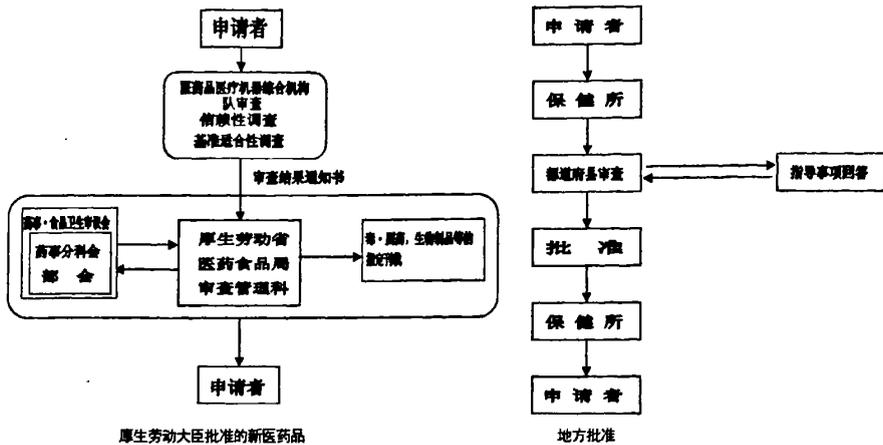
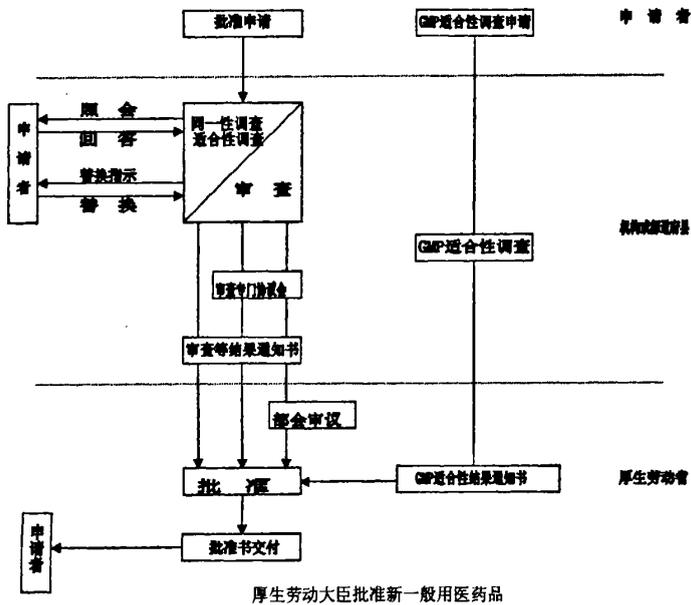
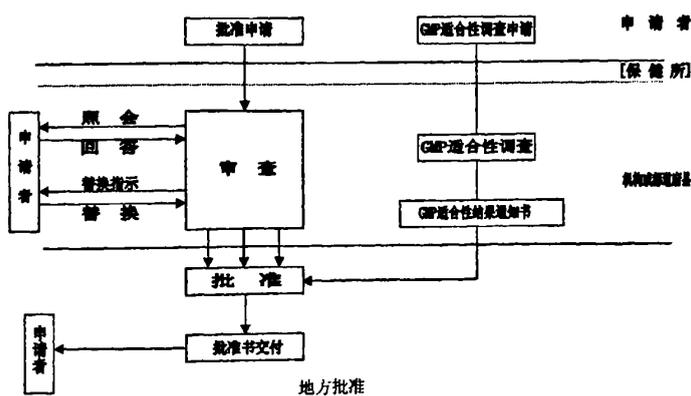


图 1 医疗用汉方制剂审批流程

Fig. 1 Approval flow chart of medical KANPO preparation



厚生劳动大臣批准新一般用医药品



地方批准

图 2 一般用汉方制剂审批流程

Fig. 2 Approval flow chart of common KANPO preparation

通过以上对日本汉方药注册工作的介绍,不难看出日本对药品注册的严格要求以及药品审评制度的透明和沟通制度的健全,非常便于申请者及时理解审评要求及问题所在。

日本汉方药的注册程序说明:应该更多的运用数字和科学检测的手段来佐证中医中药理论的正确性和组方、制剂、服用的合理性。

汶川地震对川药产销影响的初步分析

古锐¹,张艺¹,钟世红²,祝捷¹,尹鸿翔¹,童应鹏¹,范刚¹

(1. 成都中医药大学民族医药学院,四川成都 611731; 2. 成都医学院药学院,四川成都 610083)

摘要:从川产中药材生产、采收及地质改变等角度,初步分析汶川地震对川产药材产销的影响。认为短期内,地震灾区川芎、附子、黄连、三木类等川产道地栽培品种的生产将受影响,但估计恢复速度较为乐观;重灾区野生药材的可持续利用形势严峻,地震负面影响深远。结合震后中药材的供求,分析认为中药材价格面临一定的上涨压力。震区中药生产的灾情调查、重建规划及野生药材的可持续利用策略是相关职能部门及科研单位需要解决的关键问题。

关键词:汶川地震;道地药材;生产销售;生产重建

中图分类号:R282.4 **文献标识码:**A **文章编号:**0253-2670(2008)11-附5-03

汶川8.0级地震发生在四川省龙门山断裂带,这一狭长区域长约300 km,造成汶川、茂县、理县、黑水、绵阳、北川、青川、平武、江油、都江堰等龙门山两侧31个县(市)人员损失惨重。据5月底统计,耕地损失达 $6.7 \times 10^4 \text{ hm}^2$ 。上述地区也是川产道地药材生产的核心地区。

通过深入都江堰、彭州、平武、小金、茂县、马尔康等药材产区对药农、收购点、药材市场进行了实地调查,结合道地药材栽培特点、损失报道、震区人物访谈及药材市场调查,对此次地震的影响进行初步分析。

1 震区中药生产情况

参考《四川道地药材志》对四川中药产区的划分,将本次地震影响的生产区分为3部分,分别是:盆地药材生产区(震区四川盆地成都平原及丘陵,Ⅰ区)、盆地西缘山地药材生产区(震区各市县龙门山脉东南麓,Ⅱ区)、川西北高山峡谷药材生产区(岷江上游茂县、理县及汶川县龙门山以西部分,Ⅲ区),其中大宗中药材品种见表1。上述区域的中药材多为大宗道地药材或川产特色药材,部分品种市场份额大,用量多,影响力广。

2 汶川地震对中药生产影响初步分析

2.1 受地震影响严重的中药栽培品种:震后,震区药农以坚韧不拔的意志,乐观的精神恢复生产,清理被毁田地,保存药种,令人钦佩。目前,震区绝大部分川产道地药材已完成采挖。由于本区域道地药材栽培历史悠久,收购渠道保持畅通,乐观估计2009年震区道地药材生产应恢复到正常水平,未来川产道地药材供应不会存在大的问题。但某些品种存在一些值得关注的环节。

2.1.1 川芎:川芎商品量的90%来自四川,彭州、都江堰是其道地产区,什邡、崇州等地栽培面积较大,上述区域受地震波及较重。

地震对2008年川芎产量影响不大。目前,震区药农已完成川芎的采挖。而靠近山区的平坝,如白水河镇地震波及明显,房屋受损较重,震后避灾和重建可能会减少灾区川芎的收购,但基本能保证今年川芎的收获。

地震影响了川芎繁殖材料的生产。川芎主要通过苓种繁殖,苓种基地主要分布在彭州市的小渔洞镇、龙门山镇,汶川县的水磨镇,崇州市的九龙沟乡、什邡县八角乡等海拔900~1500 m以上的山区。苓种于7月下旬收获,放在荫蔽处保存,并于立秋在大田栽种。苓种基地均处于地震重灾区,立秋大田栽培用苓种供应不容乐观。目前,还未进行2008年秋季新栽川芎面积的统计,但估计重灾区栽培面积将缩减,从而影响2009年度川芎产量。因此,解决苓种基地重建,为2009年立秋后川芎栽培提供优质苓种是川芎生产面临的首要问题。

2.1.2 附子与川乌(乌药):附子道地产区为江油河西一带,地势平坦,交通便利,震区生产生活恢复较快。由于距传统采收期有较长过度期,其采收、加工及2008年产量均未受明显影响。而山区川乌于6月下旬至8月上旬采挖,估计产量受地震影响较大。附子繁殖材料来自于盆地边缘山区栽培的川乌,于11月中旬挖出川乌的侧根作为繁殖材料,称为“乌药”,当年进行栽培。附子的生产面临与川芎相似的问题,即繁殖材料“乌药”的生产地青川、平武为重灾区,灾区可能难以保证繁殖材料的生产。

收稿日期:2008-08-15

基金项目:“十一五”国家科技支撑计划重点项目(2007BA140B05);体现道地性与中医药特色相关的川贝母、白芷、黄连质量标准系统研究

作者简介:古锐(1979—),四川省自贡人,助理研究员,在读中药学博士,研究方向为民族药资源可持续利用。 Tel: (028)8163609
E-mail: raingu80413@sina.com