

• 综述 •

PK-PD 模型在中药药动学中的应用

曹 岗¹, 张 云¹, 丛晓东¹, 蔡 皓², 邵玉蓝¹, 蔡宝昌^{1,2*}

(1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 2. 南京中医药大学 江苏省中药炮制重点实验室, 江苏 南京 210049)

摘 要:药动学-药效学(PK-PD)结合模型是综合研究药物在体内的动态变化过程与其药效消长之间关系的一种有力工具,其借助数学方法定量表述浓度(或剂量)、时间和效应三者之间的内在关系,对药物的研究开发及合理使用具有普遍的指导意义。针对目前 PK-PD 结合模型在中药药物动力学研究领域的应用现状进行系统的阐述,并就中药效应基础的确定、效应指标的选择等关键问题进行探讨并提出建议,以期今后的相关研究提供参考。

关键词:药动学;药效学;药动学-药效学结合模型;中药

中图分类号:R285

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2009)11-1830-05

Application of PK-PD modeling in pharmacokinetics of Chinese materia medica

CAO Gang¹, ZHANG Yun¹, CONG Xiao-dong¹, CAI Hao², SHAO Yu-lan¹, CAI Bao-chang^{1,2}

(1. Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Huangzhou 310053, China; 2. Jiangsu Key Laboratory of Chinese Medicine Processing, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210049, China)

Key words: pharmacokinetic; pharmacodynamics; pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD) modeling; Chinese materia medica (CMM)

中药药动学是用来研究中药的活性单体成分、组分及复方体内动态变化过程和规律及体内浓度-时间关系的一门学科,以阐明药物吸收、分布、代谢和排泄过程的动力学特征,并根据数学模型提供重要的药动学参数,为药物的初步筛选、剂型设计、质量评价及给药方案的制订提供依据。临床药动学研究可以指导临床用药,使药物的使用更加安全、有效、经济。同时中药药动学的研究对复方的组方原理、药物作用机制以及药物相互作用方面研究都有重要意义。中药药动学研究起步较晚,特别是复方成分复杂,活性成分及其作用机制大多数尚不明确,使药动学研究面临许多困难和问题,因此需要结合中药作用的特殊性,开创有特色的精密的研究方法,一方面是对药动学研究的丰富;另一方面也为中药作用机制研究提供方法和思路。

药物动力学(pharmacokinetic, PK)和药效学(pharmacodynamic, PD)是按时间同步进行的两个密切相关的动力学过程。药物动力学是研究治疗剂量下体内药物浓度-时间之间的关系;药效学则是研究治疗剂量下药效-浓度之间的关系。但药物动力学的研究不能阐明时间-药效的关系,药效学的研究也未考虑时间-浓度的关系。因此,有必要要将药物动力学与药效学结合起来进行同步研究,建立 PK-PD 模型,才能科学地阐明中药在作用靶部位的浓度-效应-时间三维关系^[2],拟合出药物浓度及其效应经时过程的曲线,推

导产生效应部位的药物浓度,定量地反映其与效应的关系,优化给药剂量,为确定最佳给药方案提供科学依据。

1 中药药动学研究的特点

1.1 整体观思想:中医药治病的理论特色之一就强调人的整体观,发挥药物的整体调节作用。中药成分复杂,其作用是多种化学成分相互作用所产生。辨证施治、君臣佐使等原则是中医用药精髓。因此在进行中药研究时首先要确立系统整体观思想作为指导思想。目前,国内采用的毒理、药理效应等方法进行中药药动学研究正是这种整体观的体现。中药不等于一般的植物药,中药药动学研究应体现中药应有的真正的内涵,离开了中医药整体观,单纯追求西药化,将使中药药动学研究的路子越走越窄。

1.2 现代科学化:整体观着重于宏观,现代科学化着重于微观。传统中药必须实现现代化才能适应时代的步伐。中药制剂通过多环节、多途径、多层次、多靶点产生药效,决定了中药化学成分的代谢与药动学研究具有较大的困难。应在正确的理论指导下,采用现代化的科学技术和先进的分析仪器来克服这一困难。目前,随着分析技术的发展已有很多先进的检测方法应用于中药药动学的研究,为中药及中药制剂药动学的深入研究提供了强有力的研究工具。光谱和色谱联用技术在中药药动学研究中的应用越来越广泛,在许多文献的报道中对光谱、色谱联用技术的评价极好,预计在今后

收稿日期:2009-04-17

基金项目:国家自然科学基金项目(30873438/c190801)

作者简介:曹 岗,男,浙江中医药大学在读研究生,研究方向为中药制剂。 Tel:15868486269 E-mail:caogang33@163.com

* 通讯作者 蔡宝昌 E-mail:bccai@hotmail.com

相当长的一段时间内仍是中药药理学研究的主要手段之一。LC-MS、LC-NMR-MS 作为药物代谢研究的有效手段,也将是关注的焦点^[3]。

1.3 中药药理学研究难点:不论是单味中药还是中药复方均为含有大量化学物质的巨大复方,而且每一成分的量极微,这种客观存在的问题构成其药动常数和药效学研究的难点,很难说清何为药效物质,药效物质在体内发生何种变化,其变化与药效的关系又如何。就目前中药药理学的发展来说,解决思路有 3 种:(1)依据复方中所谓代表或有效成分的代谢过程来表征整个复方的代谢,目前已取得一定的成果;(2)根据药效动力学指标反映复方的代谢,但目前还缺乏充分的证据表明所选的药效学指标可以反映药物在体内的作用过程;(3)血清药物化学的解决方案,其精髓在于弄清楚给药后机体内的血清成分,但该思路仍有众多的技术问题需解决。

2 PK-PD 模型研究

药动学-药效学结合模型(pharmacokinetic-pharmacodynamic model, PK-PD model)是综合研究体内药物动力学过程与药效量化指标的动力学过程,是将两种不同形式过程复合为统一体,其本质是一种药量与效应之间的转换过程(图 1)。由于探索药物使用后效应发挥的涨落转归是药理学研究的终极目标,PK-PD 的研究能为中药研究开发中阐明中药作用机制、能动设计药物剂型以及临床合理用药提供重要的研究方法和理论依据。PK-PD 模型还有助于解决药物临床反应的个体差异,用于探讨机体内外环境因素对药物体内过程的影响以及临床试验的模拟等。

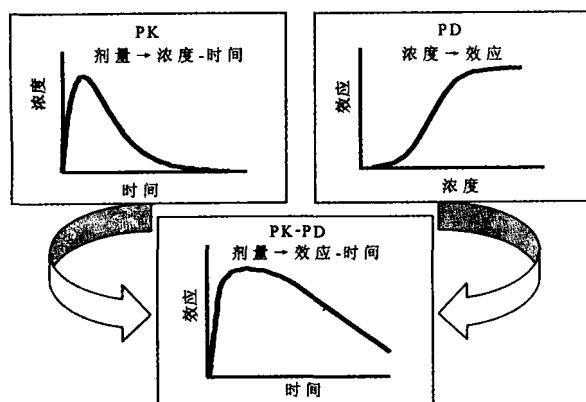


图 1 药动学与药效学结合的 PK-PD 模型

Fig. 1 PK-PD Modeling as a combination of classic pharmacological disciplines PK and PD

2.1 PK-PD 模型的种类

2.1.1 线形模型^[4]:线形模型是浓度和效应之间最简单的一种关系。其方程式可简单表示为: $E = b \times C_p + E_0$ (E 为效应, C_p 为药物浓度, b 为斜率, E_0 为给药前效应值)。线形模型比较简单,很多情况下不能真实反映 PK-PD 之间的联系。但此模型能够预测 E_{max} 的 20%~80% 区间的药物效应,超出此范围的 E_{max} 时将会发生较大的偏差。

2.1.2 最大效应模型(E_{max} 模型)^[5]:此模型适用于药物效应随浓度呈饱和和曲线增加的情形,即为 E_{max} 模型,当药物浓

度增加达到极限水平时,效应增加比较缓慢。

2.1.3 Sigmoid E_{max} 模型^[6]:该模型较为复杂,具有多种变形。 E_{max} 模型就是其一种特例,此处不再赘述。

2.1.4 β -函数模型^[7]:此模型是被用来描述一个凸形的 Ce-E 曲线,其模型函数式为: $E = Xr(1-X)/g$;通常将此函数方程转化为线形二元回归方程,来计算这一模型的各种参数。

2.2 PK-PD 模型的优点:血药浓度法与生物效应法各有优缺点,双方各自的优势正是对方的不足之处。而药模型是综合研究体内药动学过程与药效量化指标的动力学过程,其本质是一种药量与效应之间的转换过程。应用 PK-PD 模型,利用同一含药血清,按生物效应法,同时选择其中有效成分或指标成分按血药浓度法同步平行进行药理学研究,则可以消除实验中由于动物种属、体质、环境等因素的影响而对结果的干扰,结合分析实验结果,阐明两者间的相关性,有利于对体内过程的客观分析和正确判断,从而有助于了解各味药的主要有效成分及成分的化学群与药理效应的关系,阐明中药作用的物质基础,阐明作用机制^[8]。

2.3 PK-PD 结合模型的建立方法:建立 PK-PD 结合模型,应从以下 4 个方面进行分析。

2.3.1 药物浓度与效应之间的联接:主要有直接联接与间接联接两种方式。直接联接是指中央室与效应室的药物浓度很快平衡,且血药浓度与效应同步。间接联接是指血药浓度与效应改变不同步,而药效滞后是因药物的分布引起^[9]。

2.3.2 效应产生的机制:直接反应与间接反应^[10]。直接反应是指药物在效应室直接与效应组织相互作用产生药理效应;间接反应是指药物通过刺激或抑制某种生理过程,继而产生所期望的药理效应。如 Zheng 等^[11]对新型凝血酶原合成酶抑制剂 DP-1904 进行研究,发现其抗凝效应是通过抑制凝血酶原合成酶的作用,继而影响凝血酶原的合成引起。这种 PK-PD 结合模型称为间接反应模型。

2.3.3 浓度和效应之间的信息联系方式:软联接与硬联接^[12]。多数情况下,PK-PD 结合模型的构建,以假想的效应室为基础,拟合药动学和药效学两组数据,使两部分的数据吻合,称为“软联接”。在软联接模型中,药动学数据和药效学数据均与联接模型的特征相关。而在硬联接模型当中,药效学数据本身不用于模型的构建,而是将药动学数据与体外试验结果(如受体、酶、离子通道与药物的亲和力)相拟合,因而这种结合是非直接的,故称“硬联接”。如 Derendorf 等^[13]在研究皮质醇激素的 PK-PD 结合模型时,发现用结合模型求出的 E_{50} 值与体外受体结合实验所得 IC_{50} 一致,由此启发将体外受体结合实验的结果与药动学数据(稳态游离血药浓度)结合,对药物效应进行预测,证实通过体外受体亲和力的测定而建立的 PK-PD 结合模型对药物效应的估算结果与实测数据无显著性差异,证实了这一方法的可靠性。这种方法可将新药药效学活性的预测建立在体外测定的基础上,而无须对每一个体予以校正。

2.3.4 药效学参数的时间依赖性:时间依赖与非时间依

赖^[14]。前述有关 PK-PD 结合模型的理论均建立在以下假设的基础上,即在血药浓度与效应的测定过程中,虽时间改变,但药效学参数值($E_{\max}$ 、 E_{50} 等)不变,称为“非时间依赖”;若药效学参数值随时间改变,则称为“时间依赖”。这是,通常应考虑患者耐受性等因素,建立特殊的 PK-PD 结合模型。

2.4 PK-PD 模型研究的步骤:通常进行 PK-PD 模型研究的基本步骤为:①药动学研究,用以查明药物体内过程的动态变化规律;②判明药效作用产生的部位和方式;③了解药效隔室中药量(浓度)与效应之间的定量转换关系,求出定量转换公式;④将转换公式与原药动学模型的药效室联系起来,构成统一的 PK-PD 模型,并求算药动学和药效学参数,进行血药浓度与药效间定量关系的预测(图 2)。

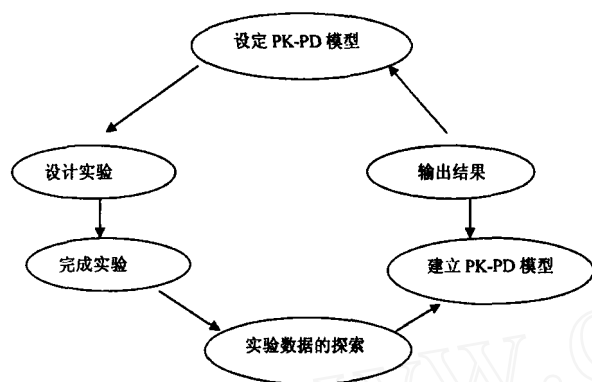


图 2 PK-PD 模型研究步骤

Fig. 2 Studying procedures by PK-PD modeling

3 PK-PD 模型在中药药动学中的应用

近年来已有不少学者采用 PK-PD 模型进行中药药动学研究,类型主要有血药浓度法与药物累积法 PK-PD 模型、血药浓度法与药理效应法 PK-PD 模型,至于血药浓度法与微生物指标法 PK-PD 模型还未见报道。

3.1 血药浓度法与药物累积法 PK-PD 模型:对于有毒中药及其复方,采用血药浓度法与药物累积法 PK-PD 模型进行药动学相关性研究,可以为临床提供有益的参数,保证临床用药过程中的安全、有效。

周莉玲等^[15]应用该模型对青藤碱制剂进行药动学试验,结果表明青藤碱 10~80 min 血药浓度与主含青藤碱制剂风痛宁 5~50 min 体存量存在明显的线性相关性,相关方程为: $Y=137.23 X+11.845$,相关系数 $r=0.9983$ 。这表明药物累积与血药浓度法具有内在一致性。周莉玲等^[16]再以该模型对丁公藤注射液进行药动学相关性研究,结果表明:在 0.5~8 h,总东莨菪内酯血药浓度-时间曲线与体存量-时间曲线存在一定的线性关系,提示血药浓度法与药物累积法的测定结果在一定时间范围内具有相关性。但两法一房室模型的动力学参数存在差异,可能是两法指标不同以及酶饱和和动力学因素的影响。该模型中药物累积法以药物毒效为指标,方法简便易行,是非特异性的通用手段。但毒效成分的药动学规律不一定完全与药效平行,且有些复方中药制剂的毒性较小,测不出死亡率,使其应用受到一定限制。

3.2 血药浓度法与药理效应法 PK-PD 模型:药理效应法以

用药后的药理反应为指标,与临床用药目的相吻合。应用血药浓度法与药理效应法 PK-PD 模型可以分析药物浓度与药效关系。有学者通过研究发现粉防己碱的降压及降低外周血管阻力作用在各时间点均与血药浓度平行,表明其效应室在中央室。

韩国柱等^[17]通过研究石吊兰素在大鼠体内血药浓度与降压效应的关系,发现石吊兰素在狗体内的降压效应与血药浓度基本平行,提示该药降压效应可能与原形药有关,但最大降压效应均发生在静脉滴注停止后 5~10 min,该时间恰与石吊兰素的分布相吻合,这可能是由于该药需要一定时间才能分布到作用部位的缘故。

杜力军等^[18]就 PK-PD 结合模型在中药复方研究中的应用进行了探讨。在 YL2000 的研究中,以黄芩苷、蛇床子素和小檗碱作为黄芩、黄连、独活等中药的有效部位群的代表成分,利用 PK-PD 结合模型分析 3 者的代谢过程与发热大鼠体温变化的关系。结果发现,体温下降与黄芩苷的血药浓度变化呈正相关。故认为黄芩苷可作为该方解热作用的指示性成分,将其药动学过程与降体温效应的动力学过程联合分析可以反映 YL2000 的 PK-PD 特征。

师少军等^[19]利用 PK-PD 模型,以血药浓度变化描述蝙蝠葛苏林碱(daurisoline, DS)在犬体内的代谢动力学过程,并观察心率、收缩压、左室舒张末压 LVSP、Q-T 间期等药效学指标随时间变化的特征,随后采用 Sheiner 效应室模型将各效应-血药浓度的滞后环转化为效应-效应室浓度的正变关系。结果发现,这种中药提取物的效应滞后于血药浓度,且 DS 与受体的亲和力较大,药物由中央室(血液室)到效应室(心肌组织和血管平滑肌组织)平衡过程是导致效应滞后的主要原因。该研究通过建立 PK-PD 结合模型成功预测 DS 的血浆浓度与药理效应,为未来的临床应用提供了依据。已报道的其他中药提取物(如蝙蝠葛碱)的 PK-PD 研究过程与其相似,与化学药物无明显区别。

黄芳等^[20]应用 PK-PD 模型,研究板蓝根总生物碱中主要成分表告依春在酵母致热大鼠体内的药动学和药效学之间的关系。给大鼠 ig 板蓝根总生物碱,不同时间取血并对体温进行观察,采用高效液相法测定血浆中表告依春的浓度,用一房室模型计算药动学参数,采用 3 种药动学与药效学拟合模型,分别对药效学参数进行拟合。结果发现:表告依春在正常大鼠和发热大鼠体内的主要药动学参数 $t_{1/2}$ 、 $C_{\max}$ 、AUC 分别为:(4.94±0.84) h、(4.01±0.21) $\mu\text{g/mL}$ 、(28.37±2.42) $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 和(5.71±0.91) h、(4.15±0.25) $\mu\text{g/mL}$ 、(30.35±2.58) $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 。药理效应与效应室浓度之间的关系用间接反应中的药效产生抑制模型拟合较好,相应的药效学参数分别为 K_{in} 为(0.70±0.10) h^{-1} , K_{out} 为(0.54±0.12) h^{-1} , R_0 为 1.33±0.16, IC_{50} 为(0.94±0.66) mg/L。结论显示,板蓝根总生物碱中表告依春在正常大鼠和发热大鼠体内的药动学行为无明显差异,表告依春在发热大鼠体内药动学与药效学间符合间接反应中的药效产生抑制模型。

Sheiner^[21]研究了人 iv 筒箭毒碱后血药浓度与其肌松

作用的关系,结果发现药效与浓度时间之间存在差异,肌松作用在血药浓度达峰值后5 min出现。

王秋娟等^[22]给犬iv关附甲素后的血药浓度呈双指数衰减,而关附甲素的效应(心电图QTc延长百分率)滞后于血药浓度,提示作用部位不在血浆室,血浆室与效应室存在一个平衡过程。王晓红等^[23]以QTc延长百分率为指标,应用与关附甲素相同的PK-PD模型对苦参碱与氧化苦参碱iv后在兔体内的处置效应动力学做定量分析,两药的血药浓度时程均符合二室模型,两药的效应不与血药浓度直接相关,但效应与效应室浓度之间符合S型 $E_{\max}$ 模型。可见药物的药效有的与血药浓度相关,有的与靶组织中药物浓度有关,或既不与血药浓度也不与组织中浓度相关,而是通过一种所谓的“间接作用”。

4 中药PK-PD模型存在的问题

由于中药的作用往往是多方面的,某一药物作用并不能代表全部药理作用的体内动态过程,而不同药理作用可能由该中药中不同成分所引起,因此在应用PK-PD模型进行药动学研究时,必须注意以下几点:(1)对于血药浓度法,必须选择能反映处方疗效的化学成分,建立血样分离方法和灵敏而特异的检测方法。(2)对于药理效应法,应选择能反映临床疗效的、灵敏且能准确定量的含药血清药效指标,同时顾及指标在研究中与血药浓度法平行实验的可操作性。(3)对于药物累积法,必须建立准确的剂量对数-死亡机率单位(D-P)直线,确定好给药剂量和间隔时间。实验过程中注意控制条件,尽量减少因生物个体差异而引起的误差,保证结果的真实和可靠。(4)血药浓度法与药理效应法PK-PD常用模型包括线性和对数线性模型, $E_{\max}$ 和S型 $E_{\max}$ 模型,直接和间接联接的PK-PD模型以及直接和间接反应的模型等。对于不同的药动学结果,应运用不同的模型加以研究,并借助计算机用一定公式或函数加以描述。

5 展望

根据新发现的作用机制建立PK-PD模型,对药物受体相互作用的PK-PD模型已有很大进展,但药物可与不同的受体发生作用,同时各种因子对药物受体的作用会产生不同程度的影响,引发不同的药效反应,使原发效应和浓度作用的关系变得复杂。充分考虑受体环境与药物的相互作用,提高PK-PD模型的精确度,涉及更加广泛的作用机制是未来模型发展的趋势之一。临床效果指标和替代指标的发展及规范化是PK-PD模型拓展的重要内容。通常药物治疗作用不是单一作用,而是包括所有作用的综合。但在多数PK-PD模型中治疗效果很难进行量化,只能用可测定的替代指标来度量。现替代指标种类繁多,方法各异,但仍不能满足临床要求,现已成为PK-PD模型向纵深发展的重要限制因素,故发展新的替代指标使之规范化和标准化是PK-PD模型拓展的重要方向。

由前述可知,中药PK-PD研究刚刚起步,在作用机制研究、临床应用、新药研发等方面具有广阔的应用前景。虽然,该类研究目前取得了一些成绩,但在体现中医药特色方面还

存在诸多挑战。目前中药PK-PD模型研究主要停留在单一活性成分和单一药效指标上,尤其是血药浓度法与药理效应法PK-PD模型仅限于少数活性成分的研究,这对于中药药动学研究来说是远远不够的。中药成分众多,药理作用复杂,因此必须选择多种有效成分同时进行血药浓度测定,多角度、多方面、多层次研究血药浓度法与生物效应法的相互关系。中药组方复杂,干扰因素多、有效成分不明、缺乏微量定量的分析方法,使PK-PD模型的应用难度增大,但是随着新的体内药物检测技术的应用、研究方法的突破以及统计矩阵法和Nonmem等药动学计算程序的开发,相信中药药动学PK-PD模型会有更快的发展。中药PK-PD模型研究,需加强多学科研究人员之间交流与合作,建立有中医药特色的研究体系,对于阐明和揭示中药的作用机制和科学内涵、设计及优选中药给药方案、促进中药新药开发,推动中药现代化和国际化有重要意义。

参考文献:

- [1] 赵刚,田长青,李静.药动学-药效学结合模型的研究进展[J].中国临床药理学与治疗学,2005,10(4):361.
- [2] 史惠卿,何凤慈.药动学-药效学结合模型:药理学研究新视角[J].中国药房,2004,15(3):180.
- [3] 厉将斌,李海松.中药药代动力学研究方法述[J].北京中医药大学学报,2002,25(6):51-54.
- [4] 杨昭毅,魏伟.药代动力学药效动力学结合模型研究进展[J].中国药理学通报,2005,21(8):18-22.
- [5] Yang Z Y, Wei W. Advance in pharmacokinetics/pharmacodynamics modeling[J]. Chin Pharmacol Bull, 2005, 21(8): 918-922.
- [6] Sheiner L B, Stanski D R, Vozeh S, et al. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: Application to d-tubocurarine[J]. Clin Pharmacol Ther, 1979, 25(3): 35-38.
- [7] Levy G, Jusko W J. Comparative pharmacokinetics of coumarin anticoagulants I: Physiologic modeling of Swarfarin in rats and pharmacologic target mediated warfarin disposition in man[J]. J Pharm Sci, 2003, 92(5): 985-994.
- [8] Mariona J, Jose P. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic modeling of antipyretic and antiinflammatory effects of naproxen in the rat[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2001, 297(1): 198-205.
- [9] Lin S, Chien Y W. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of insulin: comparison of indirect pharmacodynamic response with effect compartment link models[J]. J Pharm Pharmacol, 2002, 54(6): 791-800.
- [10] Danhof M, de Jongh J, De Lange E C M, et al. Mechanism based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling: biophase distribution, receptor theory, and dynamical systems analysis[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2007, 47: 357-400.
- [11] 师少军,陈汇,顾世芬,等.蝙蝠葛苏林碱在犬体内药动学-药效学结合模型研究[J].中国医院药学杂志,2003,23(12):713-714.
- [12] 郑永,陈梅,赵春景,等.反相高效液相色谱法测定人血浆中拉贝替丁药物浓度[J].儿科药学杂志,2005,12(3):13-14.
- [13] Gueorguieva I, Aarons L, Ogungbenro K, et al. Optimal design for multivariate response pharmacokinetic models[J]. J Pharmacokinet Pharmacodyn, 2006, 33(2): 97-124.
- [14] Gueorguieva I, Ogungbenro K, Graham G, et al. A program for individual and population optimal design for univariate and multivariate response pharmacokinetic-pharmacodynamic models[J]. Comput Methods Programs Biomed, 2007, 86(1): 51-61.
- [15] 周莉玲,李锐,周华.青藤碱制剂药动学试验中药物量积分与血药浓度法的相关性研究[J].中成药,1996,18(9):1.
- [16] 周莉玲,李锐,魏敏.丁公藤注射液的药动学相关性研究[J].中成药,1999,21(9):439.

- [17] 韩国柱, 苏成业, 张毅. 石吊兰素在大鼠体内的吸收、分布和消除以及血浆药物浓度与降压效应的关系 [J]. 药学报, 1982, 17(8): 572.
- [18] 杜力军, 邢东明, 赵玉男, 等. 两种中药复方的药效动力学与测试成分药代动力学拟合—兼论中药药代动力学研究方法 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2005, 7(3): 29-33.
- [19] 师少军, 陈汇, 顾世芬, 等. 蝙蝠葛苏林碱在犬体内药动学-药效学结合模型研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2003, 23(12): 713-714.
- [20] 黄芳, 熊雅婷, 徐丽华, 等. 板蓝根不同提取物中抗病毒成分表告依春在大鼠体内的药代动力学 [J]. 中国药科大学, 2006, 37(6): 519-522.
- [21] Chen J, Lu Q, Balthasar J P. Mathematical modeling of to-potecan pharmacokinetics and toxicodynamics in mice [J]. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2007, 34(6): 829-847.
- [22] 王秋娟, 高凌, 刘静涵, 等. 关附甲素在犬体内的药动学-药效学结合模型分析 [J]. 中国药科大学学报, 1996, 27(12): 748.
- [23] 王晓红, 黄圣凯. 苦参碱及氧化苦参碱的药代动力学与药效动力学 [J]. 药学报, 1992, 27(8): 572.

植物药产品美国上市的途径及法规解析

叶有春^{1,2}, 赵爱华¹, 贾伟^{1*}

(1. 上海交通大学药学院, 上海 200030 2. 技源科技(中国)有限公司, 上海 200233)

摘要:在回归自然的背景之下,植物药产品越来越受到关注。植物药产品可以作作为饮食补充剂和药物进入美国市场。作为饮食补充剂可以直接在美国申请上市;而作为药物,分为非处方药(OTC)和新药(NDA)两种不同的途径申请上市。通过对植物药产品以饮食补充剂、OTC 和 NDA 申请上市美国市场的 3 种不同的途径、相关的管理机构 and 关联法规做简要解析和比较,从而明确植物药产品在美国上市的不同途径的优缺点,以期对国内植物药产品的生产企业提供借鉴。

关键词:植物药;饮食补充剂;OTC;NDA

中图分类号:R288

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2009)11-1834-04

Marketing paths and regulation for botanical drug products in USA

YE You-chun^{1,2}, ZHAO Ai-hua¹, JIA Wei

(1. School of Pharmaceutical Science, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China;

2. TSI Health Products (China) Co., Ltd., Shanghai 200233, China)

Key words: botanical drug product; dietary supplement; OTC; NDA

中国作为植物药大国,在当前中药现代化和国际化以及全球回归自然的时代背景下,以植物药(botanical drug)为代表的中药能够更快进入美国市场具有重要意义。本文就植物药产品进入美国市场的途径和相关法规做简要解析。

1 植物药产品有关法规及进入美国市场的途径

植物产品在美国有着广泛的用途。所谓的植物产品是指以植物性物质作为组分并贴有标签的产品。植物产品可以是食品(包括饮食补充剂)、药品、医疗器械或化妆品。根据美国现行《食品、药品和化妆品法》(Food, Drug and Cosmetic Act, FDCA),依据产品本身的预期用途而决定其是食品、饮食补充剂,还是化妆品或药品。本文将对植物产品中的饮食补充剂和植物药物进行着重介绍。

与植物药产品有关的主要法规和指导文件有《食品、药品和化妆品法》、《营养标签与教育法》(Nutrition Labeling and Education Act, NLEA)、《饮食补充剂保健与教育法》(Dietary Supplement Health Education and Welfare,

DSHEW)、《联邦管理法》(Code of Federal Regulations, CFR, 21CFR 10.20, 12.30, 312, 314, 321, 324, 330, 331-358)以及美国食品和药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)的指导文件《植物药产品指南》(Guidance for Industry: Botanical Drug Products)。

其中最值得关注的是《植物药产品指南》(以下简称指南)是FDA在2004年6月发布的关于植物药的专门指导文件。该指南的发布表明了植物药可以新的形式进入美国医药系统,植物药可以作为治疗性药物进行开发并可能获得FDA的批准。指南同时也承认了植物药的的特殊性,其与化学药品的差异,承认并接受植物药在美国以外市场的应用历史,降低了临床实验的某些要求。指南的发布对植物药在美国市场甚至世界其他市场的开拓产生了积极的促进作用。

根据指南,植物药产品进入美国市场途径有两类(图1):一是以饮食补充剂的形式上市,二是作为药物上市。作为药物上市,又分为在非处方药(Over-the-counter drugs,

收稿日期:2009-07-13

作者简介:叶有春(1976—),男,工程师,制药工程硕士,主要从事药品生产的质量管理和法规研究。

Tel:13042129479 E-mail:yeyouch@sohu.com

* 通讯作者 贾伟 Tel/Fax:(021)62932292 E-mail:weijia@sjtu.edu.cn