

- [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

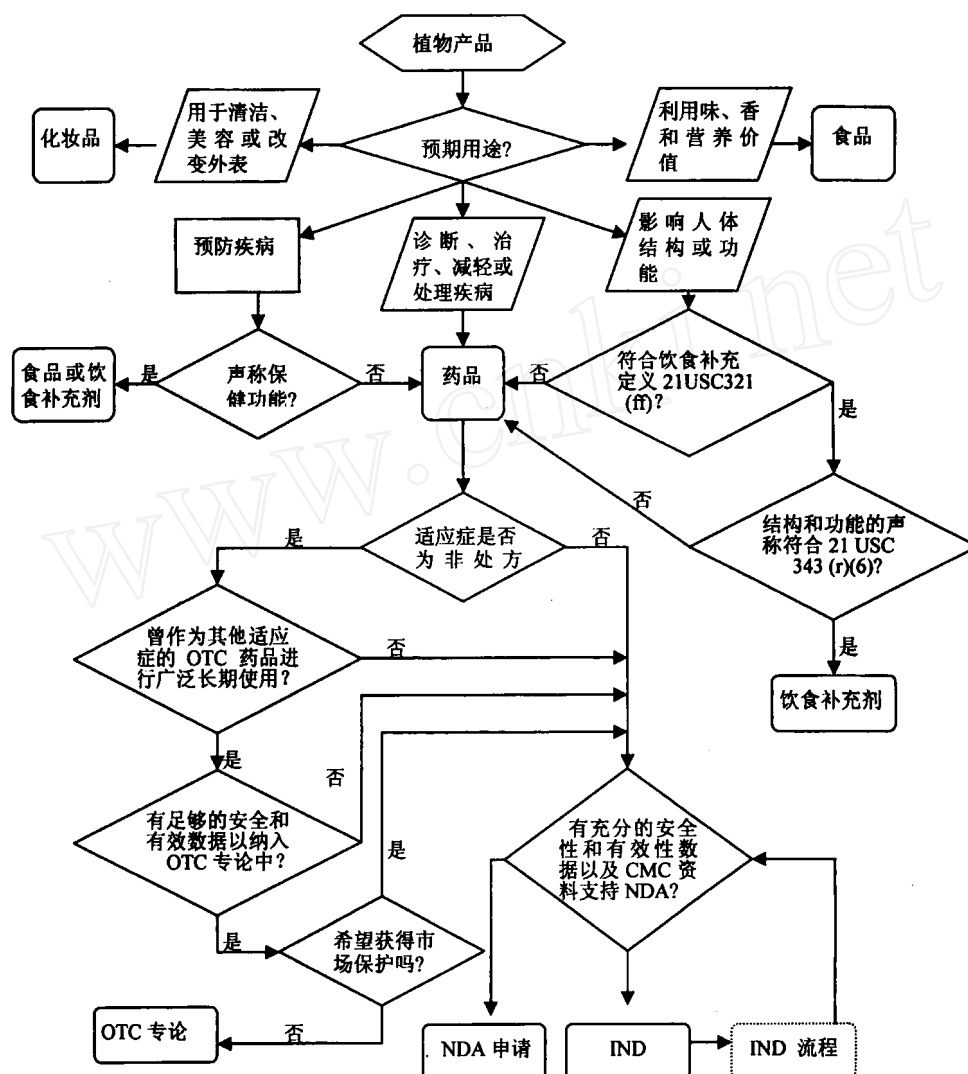


图 1 植物药产品美国上市途径

Fig. 1 Marketing pathway of botanical drug products in USA

OTC) 专论审核系统下上市和作为处方药通过新药申请 (New Drug Application, NDA) 上市。根据现行《食品、药品和化妆品法》可以明确经过 OTC 还是通过 NDA 申请上市。根据该法, 若生产商能够证明其产品在药学和生物等效性上与已批准的药物等同, 植物药也同样可以简化新药申请 (Abbreviated New Drug Application, ANDA) 上市。

2 植物产品作为饮食补充剂上市

2.1 饮食补充剂定义: 根据《饮食补充剂保健与教育法》的定义, 饮食补充剂不属于药品, 也不属于食品添加剂。它是除烟草之外的一种补充饮食, 但不是作为常规的食品或饮食正餐, 仅是饮食中的一部分, 以弥补通常饮食中摄入不足。不能标明具体的适应症, 但可以声称对人体结构和功能具有保健作用。

饮食补充剂可以含有一种或多种营养成分, 包括维生素、矿物质、草药或其他植物、氨基酸, 可以是使人增加饮食摄入总量的某种饮食物质, 也可以是这些成分的任何浓缩物、代谢物、组成物、萃取物或是以上所列的组合产品。饮食补充剂必须是口服剂型。

2.2 饮食补充剂相关的管理机构: 与饮食补充相关的管理机构包括 FDA、联邦贸易委员会 (Federal Trade Commission, FTC)、饮食补充剂标签管理委员会 (Commission on Dietary Supplement Labels, CDSL) 和饮食补充剂办公室 (Office of Dietary Supplements, ODS)。

作为饮食补充剂的主要管理机构, FDA 主要负责监管产品标签宣传内容的正当性以及产品的安全性。FTC 主要负责产品的广告宣传的检查。为了加强管理, 1994 年成立了 CDSL 和 ODS。其中 CDSL 作为一个不附属 FDA 的独立的机构, 由总统指定成员组成, 其主要职责是研究饮食补充剂标签的表述和规定, 并提供有关法规管理建议, 评估产品销售和标签声明, 以确保向公众提供真实无误的产品信息。ODS 是由国会任命成立, 隶属于美国国家卫生研究院 (National Institutes of Health, NIH)。它是纯学术性机构, 不具有法规管理权威, 是 FDA 在饮食补充剂方面的主要顾问, 以提供研究和信息支持。

2.3 饮食补充剂的上市与监管: 按照 DSHEA 法规, 植物药产品若不声称可以治疗、诊断、治愈或预防疾病, 便可以作为

饮食补充剂上市。饮食补充剂上市前无需经过FDA审批,无需在上市前证明其产品或成分的安全性。但DSHEA要求生产商必需在饮食补充剂第一次上市后的30 d内通知FDA。如果是或含有新饮食成分(即1994年10月15日DSHEA法规通过之前,未曾在美国以饮食补充剂的形式上市的饮食成分),生产商则必须以下两种方式之一提前通知FDA。一种是在产品预期上市前至少75 d前将安全性资料递交FDA;另一种是以申请的形式递交安全性资料,FDA会在6个月之内进行审查。

如果FDA接到通知后不同意产品标签的申明,FDA会通过信函告知生产商。该信函并不具有任何法律效力,仅仅是告知今后FDA可能会采取行动。对于含有新成分的饮食补充剂,如果没有通知FDA,产品将会被当成假冒伪劣产品从市场勒令取缔。FDA取缔的前提是其必须收集资料以证明其符合DSHEA的有关假冒伪劣或有害产品的规定。

FDA有权对上市的饮食补充剂进行监管,主要上市后的产品的安全性问题。如果发现上市产品不安全或标签申明的内容不真实、误导或声称有药物功能,FDA有权采取行动。

3 植物产品作为药物上市

3.1 植物药的定义:根据《药品、食品和化妆品法》,药品是指用于诊断、减轻、处理、治疗预防人的疾病或其他动物疾病的产品,或作用于人体或其他动物身体的结构或任何功能的产品。

植物药同样适用于上述定义。根据指南,植物药作为药品的一类,由植物原料药(botanical drug substance)制备,包括溶液(如茶)、粉末、片剂、胶囊、酏剂、外用剂等剂型。

植物原料药是指来源于一种或多种植物、藻类、肉眼可见的真菌,通过其进行一种或多形式的加工而得,如粉碎、煎熬、压榨、水提取、醇提取或其他类似加工方法。植物原料药的形态可以是浓缩液、粉、糊、汁、胶、浆或油。植物原料药可以来源于一种植物药材,也可以是多种植物药材的混合物,但并不包括高度提纯、发酵产品或对天然物质经过化学加工的药物。

3.2 植物药的审核与批准:植物药的审批与其他药品一样,FDA并没有特殊审核方式。若是处方药,则须经过NDA或仿制药(ANDA)的途径进行申请上市,若是非处方药则须经OTC专论或处方药转OTC专论上市。植物药是以OTC药物专论或是经过NDA申请上市,则须依据《食品、药品和化妆品法》的第505(b)条款而确定。

2003年2月,FDA的药物评价与研究中心(CDER)成立了植物药审查小组(Botanical Review Team, BRT),经过多次隶属关系的变更,该小组现作为独立的审核小组隶属于CDER之下。BRT主要负责协调和帮助各新药部/室的评审人员对植物药审查。BRT代表一个专业学科参与植物药审核和决策的每一过程。在BRT的参与下,同化学药一样,植物药审批活动还是由相应部室进行。除建立BRT外,CDER还发行了一个关于植物药审核的“政策和程序手册”(Manual of Policies and Procedures)来指导FDA审批人员和生产商

对植物药的IND/NDA的评审和文件递交。

3.2.1 经OTC专论审核系统上市:根据指南,如果某植物药符合“公认安全有效”的条件,则可以通过OTC专论审核系统上市。对于已经收录于OTC专论中的品种,任何公司都可以直接登记“国家药品登记号”(NDC),并按照OTC药品上市销售,无须申报NDA。对于植物药成分符合OTC条件,却尚未收录于OTC专论中,生产商可以按照《联邦管理法》规定,向FDA递交“公民请愿书”(Citizen Petition),请求FDA在OTC专论中增加某种植物药。

根据所申请的药物在美国是否有使用地历史,植物药通过OTC专论上市也有所差异。OTC上市的前提是植物药成分已经在美国以某种适应症(不是以饮食补充剂)上市,且在相当广泛的市场范围内销售了相当长的一段时间。符合该条件的但未收录于OTC专论中的药物,生产商通过递交请愿书以修改OTC专论。对于未曾在美国以药物销售,而在美国以外的市场有药物使用历史,则可以通过“历史和覆盖范围申报”(Time and Extent Application, TEA)形式向FDA递交植物药在美国以外的药物使用资料。若通过TEA审查且符合OTC资格,生产商可以正式以OTC专论的途径申报。

3.2.2 经新药申请NDA上市:如果植物药产品在美国以及其他市场未曾有作为药物上市的历史,同时现有的安全性、有效性数据不足以证明其可以列入OTC专论,以及其所声称的适应症不适用于非处方药,则须按照NDA途径申请。

NDA的申报极其严格,申请资料包括经过严格的临床试验而得的药效数据、安全性数据和详细的化学生产控制(Chemistry, Manufacturing and Controls, CMC)信息。NDA的申请必须经过FDA的批准方可上市。

自2004年6月指南颁布以来,FDA目前只批准了一个植物药,那就是2006年10月30日批准的处方药Veregen™,其主要有效成分是绿茶叶的水提取物。Veregen™成为美国颁布药品法以来的第一个通过FDA审批上市的植物药。尽管只是个外用药物,但其却是西方国家植物药历史上的一个里程碑。

4 植物药产品3种上市途径的比较

4.1 植物药产品作为饮食补充剂与药物上市的区别:根据现行法规,如果某种植物药产品以饮食补充剂的形式上市后,其仍可以申请作为药物上市,除非FDA有特殊规定,但是反之则不可,即植物药或成分已经被FDA批准为药物,则不可能再以饮食补充剂上市。了解这一点对生产商来说非常重要。与饮食补充剂相比,通过OTC专论和NDA途径申请上市则要花费更多的时间和费用。因此对于某些产品,先以饮食补充剂进入美国市场,后再考虑是否以药物的形式上市也许是不错的选择。由于饮食补充剂不得声称任何药效功能,而作为药品可以明确某一或多种适应症,两者的市场范围截然不同。

4.2 OTC专论与NDA申请之间的区别:首先OTC专论没有保护期,而NDA申请则有。OTC专论是针对药物本身,

如果被批准列入 OTC 专论中,任何公司都可以不经过 FDA 的审批而按照 OTC 专论申请销售该产品。由于没有保护期,在 OTC 专论申请后会立即引来其他厂家竞争。NDA 申请无论是否有专利,一般都享有 3 年市场专营保护期,如有专利则更长。在保护期期间,FDA 不再批准甚至接受其他厂家的申报。其次,OTC 专论的审批程序看似简单,但实际十分漫长和繁琐;NDA 申请要求 FDA 在特定的时间内完成审批,对某些特殊药品,还可能加快审批。因此,如果生产商希望获得市场保护,那就需考虑通过 NDA 申请。

5 结语

在植物药产品备受关注的今天,美国作为全球药最大市场,任何想走国际化战略的现代企业都几乎无法回避。进入美国市场,必先知其法规。以上将植物药产品以饮食补充剂、OTC 和 NDA 的不同形式上市途径进行了介绍,以期对我国相关企业有所借鉴。

究竟以何种途径将植物药产品进入美国市场,不仅要取决于产品本身,同时也取决于企业对市场的期望、自身规模、投入及法规研究等综合因素的考量。

天然来源 HIV 进入抑制剂的研究进展

杨 洁,孙 魏,刘叔文*

(南方医科大学药学院,广东 广州 510515)

摘 要:当前艾滋病的治疗为高效抗逆转录病毒疗法,使用的药物主要为逆转录酶抑制剂和蛋白酶抑制剂,但效果并不十分令人满意。HIV 进入抑制剂通过阻止 HIV 进入靶细胞抑制病毒感染,是抗 HIV 新药研究中最活跃的领域之一。由于天然产物具有来源广泛、结构多样、有效和低毒等特点,使天然来源 HIV 进入抑制剂成为近年来研究和开发新型抗 HIV 药物的热点。对近年来天然来源 HIV 进入抑制剂的研究进行综述。

关键词:艾滋病;HIV 进入抑制剂;天然产物;抗 HIV 药物

中图分类号:R962

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2009)11-1837-04

Advances in studies on HIV entry inhibitors from natural products

YANG Jie, SUN Wei, LIU Shu-wen

(School of Pharmaceutical Sciences, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

Key words: AIDS; HIV entry inhibitors; natural products; anti-HIV drugs

艾滋病即 HIV 获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)是由人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染引起的重大传染性疾病。当前,艾滋病的治疗为高效抗逆转录病毒疗法(highly active anti-retroviral therapy, HAART),主要使用 HIV 逆转录酶抑制剂和蛋白酶抑制剂,但其不良反应大,耐药性不断发生,且不能彻底清除人体内的 HIV,因而在一定程度上限制了其应用。

理论上来说,阻断病毒进入靶细胞是预防 HIV 感染最有效的手段。因此,新一类抗艾滋病药物——HIV 进入抑制剂,为治疗 AIDS 提供了新方法。HIV 进入靶细胞的过程主要由包被糖蛋白 gp120 和 gp41 介导。首先是 gp120 与靶细胞上的 CD4 分子和辅助受体(CCR5 或 CXCR4)先后结合,随后 gp41 的构型发生改变,介导病毒包膜与靶细胞膜的融合,完成病毒进入宿主细胞的感染过程。所以,抑制融合

过程中的任何一个环节,就能抑制 HIV 进入靶细胞,从而预防和治疗 HIV 的感染。gp120、gp41、CD4、趋化因子受体均可作为 HIV 进入抑制剂的药物作用靶点。目前,已经有两个 HIV 进入抑制剂被批准用于临床,分别是 2003 年批准的多肽药物 Enfuvirtide 和 2007 年批准的 CCR5 拮抗剂 Maraviroc^[1,2]。

天然产物是新药发现的一个重要源泉,由于其结构的多样性、有效的作用、较低的不良反应以及广泛的来源等特点,越来越为国内外学者所重视。从天然资源中寻找新的 HIV 药物和先导化合物研究,是当前国内外新药研制中的重要研究方向和非常活跃的领域^[3]。近年来,从中草药和海洋生物体中分离到了多种具有抑制 HIV 活性的天然活性物质,如生物碱类、蛋白质类、萜类、黄酮类、木脂素类以及香豆素类等,为将来开发廉价有效的天然来源 HIV 进入抑制剂奠定了基础^[4]。

收稿日期:2009-05-15

基金项目:教育部新世纪优秀人才基金(NCET-06-0753);国家自然科学基金(30729001);教育部高等学校科技创新工程重大项目培育基金(706047)

作者简介:杨 洁(1980—),女,讲师,博士研究生,从事天然产物抗 HIV 活性筛选研究。

Tel:(020)61648595 E-mail:yjy20071030@yahoo.cn

* 通讯作者 刘叔文 Tel/Fax:(020)61648538 E-mail:liusw@fimmu.com