

关于中药有效部位 新药研究的几点思考*

□吕圭源** (浙江中医学院 杭州 310053)

陈素红 (温州医学院 温州 325035)

摘要:目的:找出中药有效部位新药研究中的一些问题,探索解决办法,促进高效中药新药的研发。方法:采用分析论述的形式。结果:从另一角度提出了有效部位的概念;分析中药有效部位新药的特点和优势、影响中药进入国际主流医药市场的关键因素;对中药有效部位进行了深入思考,如有效部位和有效成分的区别、非有效部位的有效成分、微量成分的有效性、有效部位含量必须达50%以上的意义、指纹图谱与中药有效部位的关系等;对提高中药疗效的研究方法进行分析,提倡用药效导向筛选高效中药有效部位。结论:在现阶段应坚持中药研究思路,深入开展比较药理学研究,认真分析和妥善处理研究中存在问题,加强高效中药有效部位新药的研究。

关键词:有效部位 中药新药

一、对中药有效部位新药有关内容的认识

1. 中药有效部位的概念

所谓中药有效部位,是指当一味中药或复方中药提取物中的一类或几类化学成分的含量达到总

提取物的50%以上,而且这一类或几类已知化学成分被认为是有效成分,该一类或几类成分的混合体即被认为是有效部位。以此种提取物制成的中药新药即为有效部位新药。但目前开发的中药有效部位新药,对有效成分的确证方法一般是以文献报道为主,没有将中药新药中的一类或几类化学成分的混合体单独提取出来进行药效试验,证明该一类或几

收稿日期:2004-03-31

修回日期:2004-08-20

* 国家十五重大科技专项—创新药物与中药现代化(863计划,2003AA223254):黄芪生脉胶囊研究,负责人:吕圭源;浙江省自然科学基金重大项目(ZB0205):中药有效部位研究,项目负责人:吕圭源。

** 联系人:吕圭源,浙江中医学院药物研究所所长、教授、博导,主要从事中药药理及新产品开发, Tel: 0571-86613601, E-mail: lv.gy@263.net。

{ World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica } 17

类化学成分混合体是有效的。更没有将几类化学成分的混合体继续分离,分别证明其各自的有效性,以及各类化学成分混合后作用强度的变化情况。因此,中药有效部位的概念实际上是一个较为笼统的概念。中药有效部位只是用化学方法进行含量测定得到的一个结果,或者说中药有效部位不一定是真正有效成分组成的有效部位,或真正产生药效的有效部位。

2. 中药有效部位新药的特点和优势

中药有效部位新药,至少是一类化学成分,或者是几类化学成分组成,产生药理活性的化合物至少是2个以上。按化学药的研究思路,可以将其看成是一个“天然的复方化学药”,由几个活性化合物加上一些无活性物质(也可以看作是辅料)组成。这体现了中药多成分、多靶点产生作用的特点。其优势在于通过中药有效部位新药的研制开发,一方面产品能反映中药的特色,另一方面大大提高中药的作用强度、临床疗效以及质量控制水平,推动中药占领更大国内医药市场和走向国际主流医药市场^[1]。

3. 中药进入国际主流医药市场的关键

药学研究的最终目的是使药物安全有效或研究出更安全、更有效的药物。中药一直被认为对人体是安全有效的,但这只能是指中药饮片按医生处方用药,由中药材加工制成的中成药就不能依此类推。目前在市场上流通的中成药,单用作用较强、疗效产生较快的品种较少,特别是适应于治疗难治性疾病(如肿瘤、心血管病、内分泌病、病毒性疾病、老年性疾病等)的中药品种更是不足,如目前对糖尿病尚未有降糖作用很好的中成药。因此,疗效较弱是影响中药走向国际主流医药市场的关键和主要原因。要使中药走向国际医药主流市场,关键是提高中药疗效,提高治疗疾病或解决问题的能力。在此基础上再进行物质基础和作用机制及质量控制等方面的深入研究,使中药在实践和理论两方面被国际认可。

二、对中药有效部位的思考

1. 有效部位和有效成分

现有中药有效部位新药,按目前有效部位的确定方法,被测定并被认为是有效部位的成分,可能存在三种情况:一种是真正有效成分组成的有效部位,组成该部位的一类或几类化学成分均由有效成分组成,能产生相应的药效;第二种可能是该有效部位大部分是有效成分,小部分不是有效成分;第三种情况则有可能倒过来,该有效部位大部分不是有效成分,只有小部分是有效成分,甚至有效成分不在有效部位之中。

2. 非有效部位的有效成分

由于确证有效部位时没有将各类化学成分分离后单独进行药效试验证明,故没有证据证明有效部位(50%以上部分)以外部分是无效成分。也就无法排除该部分(非50%以上部分)也存在着有效成分,或该部分与有效部位中的化学成分共同产生药理作用。因此,该部分也存在有效成分的可能性很大。

3. 微量成分的有效性

中药有效部位新药的有效部位,一般是以文献报道具有与拟研制新药主治相关的药效为依据,且在药材中含量较高并能进行分离测定的化学成分。但在研制过程中不断碰到,当一类成分含量达到35%或45%时已有明显药效,但进一步分离纯化,药效不再增加或反而降低。这就说明至少存在着另一种可能性,该药的有效成分除存在于“有效部位”以外,尚有活性较强的活性成分存在于被认为是非有效部位中,而且这些活性成分的量可能是较低的,但活性可能是很强的,或者与有效部位的活性成分能产生协同作用^[2]。已知化学药或天然药物成分有的只需0.5mg~3mg即可产生明显的药理作用和临床疗效,如阿托品、吗啡、地高辛等。而中药有效部位新药一次用量一般在300mg~500mg,每日用量约在1g左右。若该药物的3%部分为有效成分,总量至少达10mg左右,完全可达到或超过有效剂量。而如此少的含量,很可能被忽视或除去,这可能是造成有效部位纯度越高而作用越弱的原因。微量成分也可能就是有效成分,或几种微量成分共同成为有效成分。

4. 有效部位含量必须达 50% 以上及指纹图谱控制有效部位质量的意义^[3]

提高中药有效部位的含量是提高中药疗效的有力措施。这里所述的有效部位是指确实含有效成分的有效部位。由于目前确定有效部位的方法使现有有效部位未能包含制剂中的全部有效成分,有的可能只是少部分属有效成分,努力提高该部位的含量药效反而可能减弱。遇到这种情况,可考虑从两个方面再做工作:一是再去寻找另一类化学成分(该类成分含量也尚高,已有报道其药效与该药的功能主治有关)。另一项工作是找出真正的“有效成分”(可能含量很低,也可能单独试验作用不明显,与已认定的有效部位中的某些化学成分产生协同作用),这些成分可存在原定的非有效部位中,可对其进行单独分离,再进行药效试验证明。这些研究是否完全必要,或短时间内(现阶段)是否必须这样做,值得深思。这可能是采用中药研究思路进行研究和采用天然药物研究思路进行研究的一个“接点”。因此,对于“中药有效部位含量必须达到 50% 以上”这项规定的合理性就值得思考。项规定对于有效成分多数存在于拟定的有效部位中的新药是非常合理的;但如果不是主要存在于拟定的有效部位中或者是需通过协同作用而产生较好治疗作用的新药,就需要具体分析;如果是微量成分产生药效,那就更需要深入思考。以药效为指标来确定其有效部位的含量可能更合理,更有利于高效中药新药的开发和中药疗效的提高。

近几年来,指纹图谱被认为是控制中药(单味中药或复方中药提取物,尤其是有效部位等)质量的一种更为有效和更为可靠的方法,比单一成分含量测定更有优势,它能表达中成药、中药材复合成分的特性,尤其是能表达中药有效部位中主成分的相对量和比例。但能否全面表达有效部位中药的确切疗效,还是一个较严重问题。指纹图谱在制定标准图谱时容易忽视有效部位中低含量的活性成分。在图谱处理时,低含量活性成分的吸收峰可能会被删除或不予考虑,因此,采用指纹图谱控制有效部位中药的质量,仍然有较大局限性。需进一步开展谱

效关系等深入研究。

5. 提高中药有效部位新药疗效的方法

目前中药新药研究的思路至少有三种:一种是按照天然药的研究思路。先提取分离化学成分,筛选、寻找作用靶点,明确作用机制,发现新的有效化合物,对化合物进行化学修饰,确定拟开发化合物,进一步进行制剂、药效、毒理研究,进而开发新药。第二种是按中药研究思路。在原有临床应用的基础上,或先对中药粗提物进行整体药效试验,证明作用的可靠性,在药效指导下,进行有效部位筛选研究,找出有效部位(也可为有效成分),进一步进行药效、毒理等研究,再开发新药。第三种是先分离有效成分,再将分离得到的有效成分按中医君臣佐使进行配伍,开展临床前研究,进而研制成新药。

第一种思路,目前研究较多,应用了大量的生物学、化学、现代药学等技术^[4],也取得了不少成果,如青蒿素^[5]。但这种方法完全是按天然药物的研究思路进行研究,未能体现中药特点。第三种思路是在天然药物研究的基础上考虑了中药的特点,值得探索,但研究投入经费可能很多,时间可能相当长。第二种思路是将中药看成是一个天然化学复方,既保持了中药特点,又应用了现代科学技术,在目前用化学方法难以确定药物真正疗效和安全性的情况下,把复杂的问题简单化,以药效为导向,进行总体分离,筛选有效部位,如地奥心血康^[6]的成功开发,可能是目前提高中药疗效更为有力的措施。

6. 提倡用药效导向筛选高效中药有效部位

目前有效部位新药的开发,一般是对原有中成药或有效组方进行提取分离,对分离得到的部位进行药效试验。如证明其药理作用明确,就有可能按新药临床前研究要求进行深入研究,直至完成。其中药效研究工作一般只是证明其有效,而很少开展与同类药进行药效比较研究,因而,就更难找出高效或更有效的新药。因此,提倡以药效为导向,采用药效系统比较的方式,如欲研制一种抗心肌缺血新药,应将现有同类中成药(如丹参片、复方丹参片、复方丹参滴丸等)进行比较,了解拟(下转第 28 页)

析技术,综合考虑进行选择。

(1) 现阶段中药制剂稳定性研究中以某一个或几个活性成分(有效成分)作为测定指标,同时按制剂通则要求进行检验,是可行的。但几个成分中应以最不稳定的成分为指标如对光、热不稳定的成分、挥发性成分等,测定的结果更能真实的反映产品的稳定性。

(2) 对于有效成分为苷类,而质量标准中建立的含量测定方法为水解产物苷元的,此指标不能真实地反映出样品的稳定性,因此应建立苷的含量测定方法作为稳定性考察指标。

(3) 对于稳定性试验过程中产生的分解产物,对原成分的测定有干扰的含量测定方法,往往不能作为稳定性研究的测定方法。如黄芩苷的分解产物黄芩素对黄芩苷的紫外或比色测定方法有干扰,所以制剂中建立的黄芩苷的这些含测方法不能直接用于稳定性考察。应建立能排除干扰的实验方法来考察稳定性,以观察放置过程中黄芩苷是否降解。

(4) 对于不能进行单一成分含量测定的制剂,应根据其中的活性成分(有效部位)如总黄酮、生物碱、苷、挥发油等的理化特性测定其稳定性变化。这类没有完全分离的总成分的稳定性研究可以作为考察研究项目,但在预测有效期时只能作为参考。有效期的确定还应以室温留样稳定性为准。

(5) 对于药效指标比较明确的品种,若经过检测,所测成分的含量确已有变化(降低或有毒成分含量升高),建议进一步考察有效成分含量变化对药品安全性、有效性的影响。

三、小 结

由于中药成分复杂,加上中药制剂客观存在着成分之间、有效成分与分解产物之间的干扰,成分与疗效的对应关系等特殊性质,故稳定性的研究不能完全套用化学药制剂的有关方法,还必须将新的检测手段应用到中药研究中,如指纹图谱、近红外技术来检测整个生产过程、气相色谱-质谱、液相色谱-质谱等分析仪器作为定量方法,为考察稳定性提供技术支持。在方法上探索适合于中药稳定性的

研究手段,为保证中药制剂稳定提供充足的依据。

参考文献

- 1 卫生部药政局. 中药新药研究指南. 1994, 21 ~ 48.
- 2 国家药品监督局. 中药新药研究的技术要求. 1999, 16 ~ 19.
- 3 黄泰康主编. 中成药学. 中国医药科技出版社. 1994, 930 ~ 932.
- 4 饶淑华. 中药制剂稳定性研究方法探讨. 江西中医学院学报, 1996, 8(1): 28 ~ 36.
- 5 孙秀华. 中药制剂稳定性研究进展. 中成药, 1989, 11(4): 35 ~ 36.

(责任编辑:丁鑑新)

(上接第 19 页)开发的新药是否具有疗效优势,然后再确定是否具有开发价值。这样,就有可能找到高效中药新药。由于中药有效部位新药更有可能反映中药特点,又需应用更多的现代技术,有利于提高疗效。故开发中药有效部位新药是目前中药新药研究开发的重点。用药效为导向,筛选高效有效部位,并在此基础上进行深入的作用机制和质量控制的研究,是一种目前研制中药新药更为有效、快速的现代方法,也有利于产品走向国际主流医药市场。

参考文献

- 1 冯孝章. 重视中药二类新药(有效部位)研究,提高中药新药研制水平. 中药新药与临床药理, 1998(9): 3, 134 ~ 137.
- 2 Hong ZH, Liping Y, Ruhong ZH, et al. Primary Study for Active Part from Hovenia Dulcis Thunb[J]. Academic Journal of Guangdong College of Pharmacy, 2003, 19(2): 111 ~ 115.
- 3 刘 璐. 中药二类新药有效部位及有效部位群开发现状及思考. 中药新药与临床药理, 2000(11): 6, 323 ~ 325.
- 4 Yuebin G, Dawei CH, Zhibo L, et al. Preparation of Extract Ginkgo Biloba - Immediate Release Dripping Pills[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2003, 28(5): 410 ~ 413.
- 5 Chunzhao Liu, Yuchun Wang, Fan Ouyang, et al. Advances in Artemisinin Research[J]. Progress in Chemistry, 1999, 11(1): 41.
- 6 杨雪洁, 杨迎暴, 罗景慧. 地奥心血康的药理与临床[J]. 山东医药工业, 2003, 22(2): 30.

(责任编辑:丁鑑新)

Hu Ping

(*College of Chemistry and Pharmaceuticals, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237*)

Jiang Zhihong

(*School of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica, Hong Kong Baptist University, Hong Kong*)

Objective: To formulate the principles and method for the identification of Chinese medicinal materials and their prepared slices by HPLC fingerprint. **Method:** To obtain the control fingerprints of the medicinal materials and their prepared slices to be used for identification and define their marker peaks, characteristic peaks and relative retention time and range for the identification of the medicinal materials and their prepared slices via the three steps of acquisition, verification and identification of HPLC fingerprint. **Conclusion:** Taking *Radix Salviae Miltiorrhizae* as an example, the principles and method proposed in this article can be used for the identification of Chinese medicinal materials and their prepared slices by HPLC fingerprint.

Key Words: Chinese medicinal materials and their prepared slices, identification, fingerprint, HPLC

Several Considerations of Study on New Medicines Made of Total Effective Components Extracted from One Medicinal Herb or Some Ones

Lu Guiyuan (Zhejiang Institute of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310053)

Chen Suhong (Wenzhou Institute of Traditional Chinese Medicine, Wenzhou 325035, Zhejiang Province, China)

Objective: To find out problems existing in the study of new medicines made of total effective components extracted from one medicinal herb or several ones and probe approaches to their resolution in order to promote the development of new medicines with high effectiveness. **Method:** To take the method of analysis and exposition. **Result:** The conception of total effective components extracted from one medicinal herb or several ones are put forward from another angle; the characteristics and advantages of new medicines made of total effective components extracted from one medicinal herb or several ones as well as the key factors which prevent the entry of Chinese medicines into principal international markets of medical supplies are analyzed; deep consideration of the total effective components extracted from one medicinal herb or several ones is made, such as the difference between the total effective components and a single component extracted from one medicinal herb or several ones, effective components out of the total effective components, the effectiveness of micro constituents, the significance that the content of the total effective components must reach 50% of the total extracts from one medicinal herb or several ones, and the relationship between fingerprint and the total effective components extracted from one herb or several ones; and the study method for the improvement of the curative effect of Chinese medicines is analyzed, advocating to screen the total effective components extracted from one medicinal herb or several ones with high medicinal effectiveness. **Conclusion:** The thought of the study on Chinese medicinal herbs and medicines should persist and the study of comparative pharmacology should be deeply carried out in the present period of time, and the problems emerging from the studies should be seriously analyzed and appropriately dealt with. The study of new medicines made of the total effective components extracted from one medicinal herb or several ones with high medicinal

effectiveness should be strengthened.

Key Words: total effective components extracted from one medicinal herb or several ones, new Chinese medicine

Some Ideas Concerning Prescription and Compatibility and Formulating medicinal materials of Prescriptions of New Chinese Medicines

Chen Ruquan (Hospital Affiliated To Hubei Institute of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061)

The study and development of new Chinese medicines are a complex systematic engineering. The prescription and compatibility and the formulating of prescription of traditional Chinese medicine mark the beginning of the study of new Chinese medicines and the pre-requisites that determine the major functions and related experiments and studies of new medicines. This article explores how to make up preparations of new Chinese medicines in accordance with the theories of traditional Chinese medicine and clinical experiences of treatment based on patients' illnesses and condition in combination with the knowledge of modern etiology and pathology and the research achievements from the pharmacodynamics of traditional Chinese medicine and by making use of folk medicinal materials and the medicinal materials of national minorities and their newly-emerging medicinal materials, as well as the effective constituents, total effective components and other effective extracts of Chinese medicinal materials and natural medicinal plants; how to compose new preparations with the combination of Chinese and Western medicine according to the theories of Chinese and Western medicine and the achievements from studies and experiments; how to develop new preparations of Chinese medicines by the application of bio-active guides from the study of modern natural pharmaceutical chemistry to remould or modify the structure of medicinal materials, as well as similar compounds; and how to develop new preparations of Chinese medicines through the complexing action of various elements of Chinese medicinal materials and metal ions to form new complexes. The sources of prescriptions, the formulating medicinal materials in prescriptions and other relevant problems are also expounded in the article.

Key Words: Chinese medicine, new medicine, prescription, compatibility, preparation, idea

Status Quo and Consideration of Study on Stability of New Chinese Medicines

Li Jiping

(Centre for Drug Examination and Evaluation, State Bureau of Food and Drug Supervision and Control, Beijing 100038)

This article sums up the technical requirements, status quo and existing problems in the study on the stability of Chinese medicines and discusses the comparison between the technical requirements of FDA, ICH and Chemical drugs and the stability of Chinese medicines; the choice of testing indexes; and the method of the study, indicating that the stability of Chinese medicines has its particularity and therefore, the study of it should be carried out in combination with the characteristics of Chinese medicines and by advanced technical means and ways.

Key Words: Chinese medicine, study of stability, proposal, status quo