

是一个极大的负担，应该实行长期、低息的银行贷款。

6. 促进研究开发的其它政策

为促进医药品的研究开发，使开发的新药能早期得到利用，对医疗保险制度要进行修改，并对医药品的各种税收制度也要给予优惠。

六、结束语

第二次世界大战后，开始转向现代产业化的日本的制药工业，随着国家的复兴而不断地发展成长。特别是1955年后，随着医疗保险制度的完善，国内市场逐年高度扩大，发展是创记录的。但是在60年代发生了震撼世界的反应停事件，再加上70年代及日本国内的SMON亚急性脊髓视神经病事件的发生，使确保药品的安全性成了空前紧急的行政课题。其结果是日本国会于1979年通过了药事法。以救济医药品副作用被害者为目的的“医药品副作用被害救济基金法”和以进一步强化、充实确保医药品安全性为目标的“改正药事法”通过了从而完善了确保医药品安全性的法规。

另一方面由于70年代医疗费适当化政策已结束，药价一降再降，导致了医药行业停滞不前，于是1984年和1985年的医药品产值呈

负数增长。及至1985年厚生省又实行新的行政对策，面对正逐步向老龄社会发展这一不可避免的事实，为了建设一种有活力的长寿社会”，就必然要寄厚望于有划时代的新药品。为此振兴研究开发事业则是不可缺少的。特别是飞跃发展的生物技术等尖端科学是十分有前途的，关键在于开展具体的行政措施。除采取了以上所述的各种振兴对策外1988年4月厚生省又进一步增设了“医药品尖端技术振兴室”，以期将各项对策能进一步综合、扩充和发展。

据研究高龄化社会未来面目的日本大学人口研究所的报告，到2025年日本男子的平均寿命为78.05岁，女子为83.58岁。65岁的老人占全国人口比例的高峰是2021年，为24.6%，亦即4个人中就有一个老年人。卧床生病的老年人有201万人，痴呆性老人则达222万人。这样看来，日本人口的高龄化确实存在并以高速进展，为了国民的福利着想，医药品的研究开发就显得更重要了。再者日本作为国际社会中技术较为先进的国家来说，向全球供应优秀的医药品也是日本医药行业所迫切追求的课题。

[Pharm Tech Japon 《日本医药技术》，4(9)：57~67, 1988 (日文)]

天然产品在现代医药中的应用

Jan G BRUHN (瑞典药科学学院)

李永福节译 周廷森校 张紫洞审

现代医药中许多重要的药物仍然是从药用植物中提取得到的。工业化国家全部药物制剂中约有50%衍生于天然产品。

除了天然来源的纯净物质，今天对防治

疾病的传统草药和植物提取物加以工业化开发也具有强大的潜力。这些药物的复杂性以及它们内在的生物变异性，使有可能但也很困难地去评价它们的安全性、有效性和质量

优良。

现代治疗和新药研制的费用持续上涨,为不注册的药物即没有专利保护但却具有公认的药理作用和疗效的药物创建了一个市场。这样就转而求于价格低、长期确认的药物,有利于天然产品的应用。

天然药物产品可从单纯的洋甘菊茶直到东莨菪碱缓释制剂在性质上各不相同。但它们的制造、检验和分配则往往是药师的职责。新近用草药进行自我用药的倾向,又给药师一个责任,即能提出客观的、公正的有关这些药物性质和应用的资料。

当今在现代医药与所谓“代替医药”之间有一条间隙。对天然药物产品的重要开发以及具有现代生药学丰富知识的药师能够沟通并最终缩小这一距离。

一、天然产品与民间医学

尽管现代有机化学给我们提供越来越多的药用合成化合物,但是现代医学的许多重要药物仍然是从药用植物中提取的。这些植物中有些最初已用作民间药物,而其中有些在传统疗法中仍然采用。

对瑞典所有注册登记的药物进行的一次调查表明,天然产品占全部制品的51%,而这一百分比看来在许多其他国家也是不相上下。Sticher估计在工业化国家中全部药物的50%是天然产品。洋地黄毒甙、奎宁、阿托品、利血平、毒扁豆碱、吐根碱、长春新碱和毛果云香碱是过去传统医药奉献给我们的少数实例。

在西方世界大约有25%的处方药品含有从植物中得到的有效成分。1980年仅在美国这些药物的市场价值合计为80亿美元。

今日我们也在从事一些复杂的天然产品的半合成衍生物,如2-溴麦角环肽、异丙基阿托品溴化物及鬼臼噻吩甙(鬼臼毒素的衍生物)。现在已有的许多合成药物在天然产品中都有原形。

二、天然产品与传统医学

世界上大多数人们依赖药用植物当作药物,而现代药理学家则有时候会忽视这些事实。为了认识这一点,世界卫生组织(WHO)已经强调对本地草药进行科学研究的重要性。

一旦一些药用植物在临床上证明有价值时,许多国家的本地药用植物就有可能被补充到WHO的“基本药物”名单中去。

在过去二十年里,西方社会惊人地恢复应用药用植物,已经同迅速增长的科学研究兴趣并驾齐驱。这一兴趣的重新引起,部分原因是传统医药中药用植物和生药在世界范围内的重要性,部分原因是有了从事更精确研究的可能性以及相当小部分由于有了研究基金。

当今对于工业开发传统草药和植物提取的用于治疗或预防疾病大有潜力。这些药物的复杂性及其内在生物活性变异,使其有必要但也很困难去评价它们的安全性、有效性和质量优劣。过去的很多研究工作是依据在不确定的医疗条件下使用不确定的剂量而产生的疗效进行的。

很多有关药用植物或传统药物的更新的工作包括重新观察熟知已久的药效。因而现代药理学研究提出确实新颖的东西比我们乐于相信的要少。另一方面也要记住,现代化学的先进技术在近几年来使新化合物的分离与结构确定更为容易。图1可以看出典型的发展进程。

三、天然产品与植物药疗法

除了应用纯净的天然物质外,植物提取物在自然医术疗法中的应用也日益增多。这些疗法是当今所谓的植物药疗法的组成部分,即以作用温和的“整体植物”去治疗“整体病人”。这显然是“替代疗法”,这些方面很难对疗法进行评价。对于评价自然医术药物的安全性、有效性和质量的困难,导致医学界和药学界的某些部门怀疑并不愿接受植物药疗法的效能。在普通人中日渐增加使

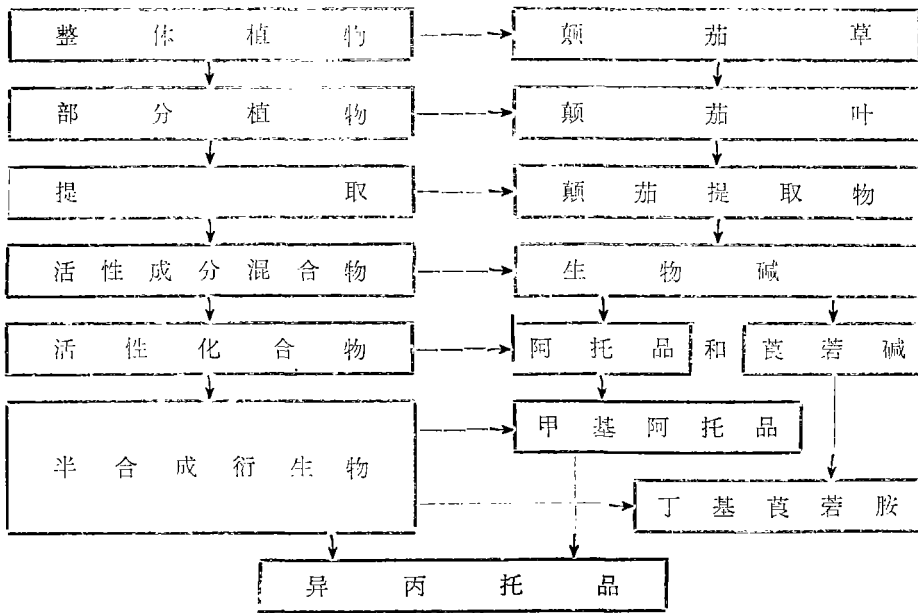


图1 传统药到现代药的进程

用“天然”药物及其流行，有时可以认为是对“现代”医学的一种威胁。

四、天然药物与合成药物

那末为什么合成药物与纯净天然物质在现代整套医药品中已占了主导地位了呢？当然决定性的因素是由于给药方案以及临床药理评价更为简便。但在医学教育中从来没有讨论经典的“单一物质”的不同替代物的利弊，这也是一个重要的因素，在合成药物与自然疗法药物之间也缺乏有意义的对比研究。

五、药物的推陈出新

现代药物治疗和新药开发的费用日益提高，这就给不注册的药物即没有专利保护、但却有公认的药理作用和治疗效果的药物开辟了一个市场。这种成本低廉、长期确立的药物也同样适用于天然产品。

许多天然产品在药物合成中用作原料，如马钱子碱及用于皮质类甾醇和性激素生产的一系列甾体化合物。

活性成分的分离和鉴定对于构效关系的研究和未来药物的设计是很重要的。如果传统植物提取物与药剂被用于现代医疗中，必

须使它们的生产和应用规范化，同时进行临床研究和制订质量控制方法。

六、植物衍生药物的问题

有几个与以植物为根源的药物有关的问题：

- (1) 由植物衍生的药物专利保护薄弱；
- (2) 精制的植物原料的长期供应很难保证，特别是进口品种；
- (3) 原料中内在的生物变异性能发生定量或定性的偏差；
- (4) 植物提取物通常难溶于水，因而难以使用各种生物分析方法进行试验；
- (5) 活性成分通常在很复杂的混合物中浓度很低，因而需要现代分离方法的极深知识和高度灵敏的筛选方法；
- (6) 在加工过程中生物活性可能损失，这是由于活性成分的不稳定性，或活性是几种结构不同的化合物之间的协同作用或添加效果。

七、天然药物产品的现状

过去25年对抗癌药的深入研究已经产生了几几个新型的天然抗癌药，吗啡作为晚期癌

症治疗中的解痛剂也被重新使用。

最有意义的是，对麻醉药品的研究如大麻和可卡因，不要忘记这种成瘾的烟草也已经成为我们的新药。许多世纪以来四氢大麻酚的容易获得已使许多研究人员探讨大麻的各种医学用途。四氢大麻酚 (THC) 经过详细的药理与临床试验已作为止吐剂应用于癌症的化疗。

番泻叶是一个典型的轻泻药，它是一个多组份的混合物，比纯粹的糖甙类有更强的效果。番泻叶是今天草药用作传统药物的良

好例子。

洋甘菊花有公认的解痉作用，用于治疗急性腹痛和胃病。水溶性的黄酮类化合物(如芹黄素)和挥发油中的倍半萜类(如没药醇)是产生作用的有效成份。洋甘菊中的单一成份都没有原药中的全部活性。对于洋甘菊的抗炎作用也是如此。

缬草长期用作镇静剂和安定药。镇静作用的主要成份据信为不稳定的水不溶性的戊二酯(Valepotriates)。但是缬草的水浸物在人体研究中也显示出镇静活性。缬草诱使睡

基 础 研 究

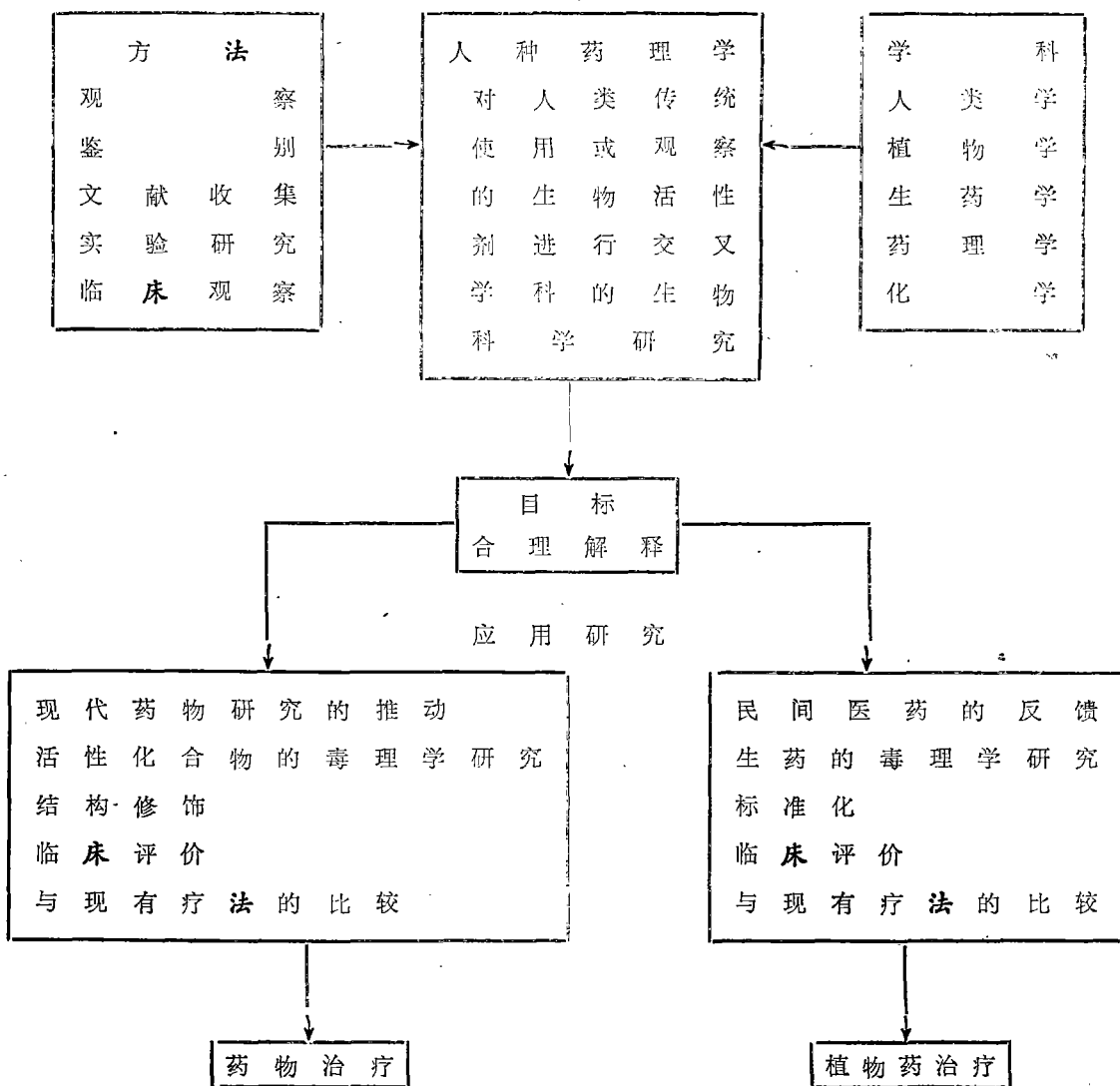


图2 新型天然药品开发的基础和应用研究

眠潜伏期显著降低(主观评价)。活性化合物还没有确定,但却没有戊曲酯。挥发油中的缬草烯酸也具有抑制的活性。

八、天然药物产品的前景

天然产品的许多方面对新药的开发产生了许多问题。在图2中企图总结出处理天然产品作为潜在的新药必不可少的基础研究和应用研究。

新鲜天然产品的生物变异性要求产品剂型的标准化。这对获得可靠性和实现传统药物与现代药物相结合是必要的。为保证安全性和有效性必须进行临床评价。

尽管大量药用植物还没有进行药理评价

但如果对新药设计投入必要的研究,那末,从“老”的天然产品中也可以得到“新”药。例如把奎宁用于消除夜间腿部痛性痉挛、缓释毒扁豆碱用于早老性痴呆病的治疗、秋水仙碱用于治疗地中海家族热及薄荷脑作为驱肠虫剂等都是现在有指导进行的重点临床研究。

最后,一件吸引人的事实是,某些“老的”合成药物最近发现是“新的”天然产品。如乙酰水杨酸(ASA)在甘草根中有少量存在,而苯二氮草类已经证明为大鼠和人脑中的真正天然成份。

[Acta Pharm Nord《北欧药学报》, 1(3): 117~130, 1989(英文)]

美国的新药审批制度

肖 鹰译 张紫洞校

美国新药审批制度也许是世界上最严格的。现介绍一种药物是如何试验和审批的。

临床前试验——某种有希望的药剂进行广泛的实验和动物试验以便确定:该化合物是否有生物活性?它是安全的吗?如果这两方面的回答都是肯定的,那末药物申请人就要准备进行人体试验。这一阶段通常持续一到二年。

研制中新药——在人体试验可以开始之前,药物申请人必须向FDA提出一项“研制中新药”(IND)的申请书,说明全部动物试验的结果以及该药物是如何制造。如果FDA在30天内并未给予否定,那末IND即为有效。

人体试验(临床)——人体试验分为三期,每期包括比前一期更多数量的受试人员:
• 第I期——安全研究和药理特性:确定该药物的药理作用、安全剂量范围、它是如何吸收、分布、代谢和排泄的以及作用持续时间。这些试验涉及少数正常健康受试者,并且通常进行时间不超过一年。

• 第II期——小规模效果研究:约有200到300名志愿的病人进行控制的研究,评价药物的有效性。同时继续进行有关药物安全性的动物和人体研究。此期约需两年来完成。

• 第III期——广泛的临床试验:在门诊所和

医院中通常有更多的人数1,000到3,000名志愿病人接受该药的治疗,并由临床医生用药。这些研究必须确证以前的疗效研究,同时确定不良反应的低发生率。此项试验持续约三年。

新药申请(NDA)——在第III期试验完成之后,药物申请人必须向FDA提出NDA的申请书,内中包含申请人已收集的全部资料:药物的化学结构、科学的原理阐述和目的、动物的和实验室的研究、人体全部试验的结果、处方设计和制造的详细内容及建议的标示法。新药申请一般要汇总达数千页的资料。新药申请的评审和批准平均需时二到三年。

审批——NDA一旦被批准,该公司必须定期地向FDA提交报告,内中包括不良反应资料以及生产、质量控制和分发记录。对某些药物FDA还要求明确的上市后监测或者长期疗效评价的补充研究。

说明:

1988年10月份, FDA曾宣布一项临时的规定可使FDA同制药公司在设计、监测和评价临床试验工作更密切地配合,以便加速有关治疗生命威胁和其他严重疾病的药物的审批工作。这一计划允许一种药物只要在第I和第II期试验后显示出足够的疗效苗头,那末第III期可以删除。

[Pharmacy Time《药学时代》, (6):, 130, 1989(英文)]