

基因修饰过的植物品种中衍生(即经过 DNA 重组或克隆)的物质。对于合法上市且没有安全问题的植物药,在进行 I 期和 II 期临床试验时所要提供的 CMC 资料中,新增加了一项动物安全性试验。在第八部分对于美国或他国没有上市的、或发现存在安全问题的植物药产品,在其申请 I 期、II 期临床时,应提交的 CMC 申报资料关于植物原药材的部分还增加了药材生长条件和采收时的生长阶段两项内容,关于非临床安全评价的部分增加了对具有已知安全问题植物药的规定。

针对存在安全问题的植物药,该《指南》做出如下指导:当 FDA 有证据表明一个植物药能产生严重的和(或)可能危及生命的副作用时,该药被视为有安全问题。对有安全问题的产品宜进行以确定其毒性特点的非临床评价。例如,非临床数据可以帮助建立安全剂量,并确立对人体潜在毒性的较好的监测方法。这种非临床研究在研发的早期可能就需要进行。

在谈到植物药产品的临床研究可能会遇到与传统方法学相结合的一些问题时,该指南认为:当使用安慰剂被认为是违反伦理道德时,如对严重的和有

生命危险的病症,并存在有效的治疗方法的情况下使用阳性对照试验是合适的。然而阳性对照试验在说服力方面可能存在问题,因之只能在不能使用安慰剂并且有很充分的理由相信该植物药治疗有效时才使用。

根据给药途径的不同,植物药 IND 申报的药理和毒理资料也有所不同:一般来说,已经在市场上销售的口服植物产品在初期临床试验中所需要的非临床研究资料通常要少于合成药或高度提纯药品所需要的。对于一个在美国尚未合法上市,但却是按照前人经验总结的方法进行制备、加工和应用的口服植物产品,在没有进行标准的非临床试验的情况下,可能通过提供足够的文献资料来支持初期临床研究。然而,对于除口服之外的其他给药途径的植物药,在进行初期临床试验之前,需要附加药理学或毒理学资料。

此外,该《指南》还强调要保持在整个临床研发过程中所使用的植物药原料药和植物药产品“批间”的一致性。

(2006-03-16 收稿)

植化研究

007 东北红豆杉愈伤组织培养物中具有抗多药耐药性的新的紫杉烷类化合物 [英]/Dai J G... // Chem Pharm Bull. -2006, 54(3). -306~309

作者建立了一种使东北红豆杉 *Taxus cuspidata* Sieb. et Zucc. 愈伤组织稳定而快速生长的方法,并通过对在多种不同培养条件下愈伤组织中次生代谢产物的研究,发现紫杉宁 NN-11 (2) 具有显著的抗多药耐药性 (MDR)。继之作者对该愈伤组织做进一步分析,得到了一个新的紫杉烷类化合物(1)。

将冻干的愈伤组织依次用正己烷、醋酸乙酯和甲醇提取。醋酸乙酯部位经硅胶柱色谱分离,正己烷-丙酮梯度洗脱,得 7 个部位 F1~F7。F5 用正相 HPLC 分离,己烷-醋酸乙酯 (2:1) 洗脱,得到化合物 1 和 2。化合物 1 为白色无定型粉末, $[\alpha]_D^{20} + 105.2^\circ$ (c, 0.08, CHCl_3), 分子式 $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{O}_7$, 结构为 $5\alpha, 13\alpha$ -二乙酰氧基- 10β -肉桂酰氧基-4 (20), 11-紫

杉二烯- 9α -醇。化合物 1 和 2 对人成纤维细胞株 WI-38、以 SV-40 病毒感染 WI-38 而诱导的恶性肿瘤细胞株 VA-13、人肝肿瘤细胞株 HepG2 显示弱的细胞毒活性, $\text{IC}_{50} \geq 93 \mu\text{mol/L}$ 。

以维拉帕米做阳性对照药,检测了化合物 1 和 2 对钙黄绿素在 MDR 人卵巢癌 2780AD 细胞中积累的影响。结果显示,化合物 1 在 $25 \mu\text{g/mL}$ 时活性(即钙黄绿素的积累)为空白对照的 102%, 在 $0.25 \mu\text{g/mL}$ 时活性为维拉帕米的 92%。化合物 2 在 $25 \mu\text{g/mL}$ 时活性为空白对照的 130%, 在 $2.5 \mu\text{g/mL}$ 时活性为维拉帕米的 102%。提示化合物 1 和 2 可能是逆转肿瘤 MDR 的良好的先导化合物。

(贾晓东摘)

008 尼泊尔蒿草中具抑制 DNA 拓扑异构酶 II 活性的新的白藜芦醇低聚物 nepalensinol D~G [英]/ Yamada M... // Chem Pharm Bull. -2006, 68(1). -