

## 天然药物国际注册数据库的构建设想

王 赵<sup>1</sup>, 金红宇<sup>1</sup>, 赵剑锋<sup>2</sup>, 胡笑文<sup>1</sup>, 咎 珂<sup>1</sup>, 马双成<sup>1</sup>

(1 中国食品药品检定研究院, 北京 102629; 2 国家药典委员会, 北京 100061)

**[摘要]** 本文提出以天然药物为研究对象, 系统检索美国、欧盟、日本、韩国、新加坡、中国香港地区、巴西、马来西亚、南非等代表性国家和地区的天然药物注册情况及技术要求, 联合世界卫生组织草药产品注册监管联盟等机构, 构建天然药物国际注册标准数据库及天然药物国际注册品种数据库。详细说明该数据库建立的主要信息来源、系统框架设计思路、方法和特点。希望能积极推动相关数据库的建设, 发挥整合优势, 进一步加快中医药国际化前进步伐, 为中药走出国门、服务全球提供强有力技术支撑。

**[关键词]** 天然药物; 国际注册; 数据库; 世界卫生组织草药产品注册监管联盟

**[中图分类号]** R95      **[文献标志码]** A      **[文章编号]** 1003-3734(2023)01-0030-05

### Conceive of constructing a database base on the international registration of natural crude drugs

WANG Zhao<sup>1</sup>, JIN Hong-yu<sup>1</sup>, ZHAO Jian-feng<sup>2</sup>, HU Xiao-wen<sup>1</sup>, ZAN Ke<sup>1</sup>, MA Shuang-cheng<sup>1</sup>

(1 National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China; 2 Chinese Pharmacopoeia Commission, Beijing 100061, China)

**[Abstract]** In this paper, a database of international registration standard on natural crude drugs (NCDs) and international registered varieties of NCDs was constructed. In this database, taking NCDs as the research object, and the registration status and technical requirements of NCDs were systematically searched in representative countries and regions such as the United States, the European Union, Japan, South Korea, Singapore, Hong Kong, Brazil, Malaysia and South Africa. And the main information sources, system framework design ideas, methods and characteristics of the database are described in detail. The relevant databases are expected be actively constructed to further accelerate the pace of TCM internationalization taking advantages of knowledge integration, in order to provide strong technical support for TCM to go abroad and serve the world.

**[Key words]** natural crude drugs; international registration; database; WHO Alliance for regulatory Registration of Herbal Products

中医药应用历史悠久、博大精深, 为中华民族的生存和繁衍做出了巨大的贡献, 是我国具有原创性优势和巨大发展潜力的战略性新兴产业。伴随国家对中

医药发展的高度重视和支持, 推动中医药走向全世界、造福全人类已然成为中医药人最为重要的使命之一<sup>[1]</sup>。如果说中药是中医药进入国际市场重要载体, 国际药品注册则是中药进入国际市场的前提。国际药品注册一般是指各国药品监管机构根据药品注册申请人的申请, 依据法定程序, 对拟上市销售药品的安全性、有效性、质量可控性等进行审查, 并决定是否同意其申请的审批过程<sup>[2]</sup>。开展药品国际注册、推动中药进入国际药品市场成为中医药国际化和发展中药产业的必经之路。而中药产品要获得目标市场准入, “合规”是其关键因素, 即按照目标

**[基金项目]** 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目(2018ZX09735006)

**[作者简介]** 王赵, 女, 硕士, 助理研究员, 主要从事中药质量控制研究。联系电话: (010)53852464, E-mail: wang\_zhao\_happy@yeah.net。

**[通讯作者]** 金红宇, 男, 主任药师, 主要从事中药质量控制研究。联系电话: (010)53852464, E-mail: jhyu@nifdc.org.cn。马双成, 男, 博士生导师, 研究员, 主要从事中药质量控制研究。联系电话: (010)53852076, E-mail: masc@nifdc.org.cn。

市场的“注册要求”进行相应注册,这就需要对其具体要求具有全面和充分的了解。

天然药物是指动物、植物和矿物等自然界中存在的有药理活性的天然产物。无论是以中药理论为指导的中药、美国植物处方新药还是欧盟和世界卫生组织(WHO)认可的草药,都属于天然药物范畴。所以本文提出以天然药物为研究对象,在系统分析国际中草药注册管理制度及其实施情况的基础上,结合信息化驱动引领作用,联合世界卫生组织草药产品注册监管联盟(International Regulatory Cooperation for Herbal Medicines, IRCH)等致力于草药产品注册和监管的机构,建立国际天然药物注册品种及注册标准数据库,探索未来开展中药国际注册的策略与思路,并系统介绍了天然药物国际注册数据库建设的思路、方法和特点,为进一步加快中医药国际化前进步伐、助力中药走出国门及服务全球提供强有力技术支撑。

## 1 中药国际注册的现状和形势

虽然我国是世界公认的中药材生产大国及中医药资源宝库,但中药在国际市场上的占有率却远远不够。2004年美国FDA发布《行业指南:植物药》,历时近20年,迄今为止仅批准了2个植物药制剂<sup>[3]</sup>。欧盟有着悠久的植物药用历史,其植物药的发展在世界范围内处于领先水平,具有较强的国际影响,是为数不多的对传统草药接受度较高的西方国家。但是截至目前,我国也仅有地奥心血康胶囊、丹参胶囊(天士力制药集团股份有限公司生产)、板蓝根颗粒、豨莶草片和愈风宁心片5个品种在欧盟个别成员国注册后上市,无一例通过欧盟统一的注册标准<sup>[4]</sup>。我国大部分中药都以中药饮片、中药提取物等低附加值的原料药出口,或仅作为膳食补充剂进行销售,而具有高附加值的中药产品出口销售额却远在日本、韩国之下,不具有可靠的国际市场竞争能力<sup>[5-8]</sup>。因此开展中药国际注册研究,推动中药进入国际药品市场成为我国医药产业发展的重要任务。

尽管目前世界上已有90多个国家制定了植物药注册标准,但是一方面,就整体而言,各国主要还是参照西药标准制定草药产品的注册审评政策,其研究与评价方法并不适合中药的特点,无法真正体现中药治疗疾病的优势所在;另一方面,各国对草药相关审评信息的公布仍然存在不完整的情况。当前,在具有中医药特点、被国际社会普遍认可的标准规范尚未建立的情况下,各国对天然药物的接受程

度不同,注册要求各具差异,相关审评资料信息错综复杂、零散不齐,使得我国中药注册研究很难找到突破口。致使我国中医药相关产品国际市场份额持续停滞不前,中医药国际交流合作层次长期在低水平徘徊。

但是,如今中药抗疫“三方”之一的清肺排毒颗粒已在加拿大注册,以岭药业股份有限公司的连花清瘟胶囊也在尼日利亚、印度尼西亚、泰国、新加坡、菲律宾、蒙古国等多国拓展国际市场<sup>[9]</sup>,国内还有若干产品正在申请上市。这为中药进入国际带来了契机。

综上,为进一步提高中医药在国际市场上的竞争力,确立中医药在世界传统医药的主导地位,一方面,我国应逐步调整中医药国际发展战略,由以往被动适应国际准则的发展模式调向探索以我国为主的中医药国际合作和交流,促进国际社会对中医药的理解和以中医药为代表的传统医药推广应用。目前中国食品药品检定研究院中药所正参与IRCH第2工作组的相关工作<sup>[10-11]</sup>,如果有可能的话,可依托此平台,借机建立IRCH网站模块,从IRCH成员国收集各国草药及其相关产品的数据,建立草药及相关产品管理法规收集的标准与指标,积极推动天然药物注册品种及国际注册标准数据库建设,将散存于不同企业、不同机构、不同国家中的审评资料进行资源整合。为天然药物国际注册提供技术支撑,推动中药国际注册深入研究,带动更多的优良中药进入更多的国家和地区。

## 2 天然药物国际注册数据库建设总体目标

以通过国际审批注册的天然药物为研究对象,政府、社会、用户需求为导向,综合现代信息科学技术,通过收集、梳理、核查和完善天然药物在各国的注册品种、审评资料、相关政策、法律、规章和技术指导文件等数据,建立一个集索引、图像、全文等为一体的中药国际注册品种及法规数据库,形成国际交流技术平台,并及时迭代更新,促进全球天然药物上市信息资源共享,最大限度地满足各界对天然药物注册知识的需求,为中药新药研发和走向国际提供强有力的智慧技术支撑。

## 3 天然药物国际注册数据库建设重点任务

### 3.1 数据收集

通过系统检索美国、欧盟、日本、韩国、新加坡、中国香港地区、巴西、马来西亚、南非等国家和地区天然药物注册情况及天然药物注册技术要求,形成天然药物国际标准数据库及天然药物国际注册品种

数据库。其相关数据主要来源于3个方面:① 上述各国药监机构发布的法规指南。② 已在国际上天然药物品种提供的参照信息。③ 相关政府机构或企业在天然药物注册过程中积累的经验与策略等。按照数据来源可靠程度分为如下途径。

**3.1.1 基础数据来源** 此部分数据应为公开来源的数据。根据天然药物国际注册数据库内容及结构特点确定标准信息源,以保证数据质量,体现数据库的权威性。例如:欧盟天然药物国际注册信息应主要来源于欧洲药品质量管理局(European Directorate for the Quality of Medicines, EDQM)官网公布的在欧盟注册上市的天然药物品种,采集包含天然药物名

称、专论编号、化学成分、证书持有者、CEP证书编号、颁发日期、状态、有效期、类型、相关图谱及安全数据表等信息形成天然药物注册品种数据库。后期对这些上市品种进行整合、分析、评价与考量,对新药注册申请产生有益的参考价值。相关技术要求来源于欧盟负责药品注册审批的具体办事机构欧洲EMA官网公布的草药注册相关法令和指南。此外,欧盟草药注册管理制度还包括欧盟针对草药大多具有人用历史的特殊性,专门评价制定的欧盟草药专论(European Union monograph, EUM)。以银杏叶提取物为检索词搜索信息及部分欧盟天然药物注册法规展示见图1。

Status	In use							
Monograph Number	Q1827							
English Name	Ginkgo dry extract, refined and quantified							
French Name	Ginkgo (extrait sec raffiné et quantifié de)							
Latin Name	Ginkgonis extractum siccum raffinatum et quantificatum							
Pinyin Name								
Chinese Name								
Pharmeuropa	18.3							
Published in English Supplement	11.0							
Published in French Supplement	6.1							
Chromatogram	Available							
Additional information	Not available							
History								
Interchangeable (ICH_Q4B)	NO							
Pharmacopoeial harmonisation	NO							
Reference standards	Available since	Cat. No.	Name	Batch No.	Unit Quantity	Price	SDS Product Code	
		Y0000167	Benzyl alcohol CRS	3	70 mg	79 EUR	201600100	
		Y0001009	Quercetin dihydrate CRS	3	25 mg	79 EUR	201700116	
		Y0001010	Ginkgolic acids CRS	3	50 mg	79 EUR	201700232	
		Y0001012	Ginkgo dry extract for peak identification CRS	2	150 mg	79 EUR		
Practical Information	Test(s)	Brand Name/Information						
	terpene lactones ginkgolic acids flavonoids	test/reference solution: extrelut QE column Merck Darmstadt column: Lichrospher 100 RP8 column: Zorbax eclipse XDB C8 or Phenomenex Kromasil C8 column: Lichrosphere 100 RP 18						
CEP	Substance Number	Substance	Certificate Holder	Certificate Number	Issue Date	Status	End date	Type
	1827	Ginkgo dry extract, refined and quantified DER: 40-50:1	Beijing Ginkgo Group Biological Technology Co., Ltd. Beijing CN	R0-CEP 2011-218 - Rev 00	28/06/2013	Expired	17/07/2018	Herbal
	1827	Ginkgo dry extract, refined and quantified DER:35-67:1	Finzelberg GmbH & Co. KG Andernach DE	R1-CEP 2010-220 - Rev 00	20/04/2017	Valid		Herbal
	1827	Ginkgo dry extract, refined and quantified DER: 35-67:1	INDENA S.A.S. Tours FR	R1-CEP 2012-267 - Rev 00	27/08/2018	Valid		Herbal
	1827	Ginkgo dry extract, refined and quantified DER 35-67:1	HUBEI NOKETE PHARMACEUTICAL CO., LTD. Xiaogan CN	R0-CEP 2017-295 - Rev 00	09/01/2019	Valid		Herbal
	1827	Ginkgo dry extract, refined and quantified DER: 35-67:1	SCHWABE EXTRACTA GMBH & CO. KG Karlsruhe DE	R1-CEP 2013-116 - Rev 00	27/03/2019	Valid		Herbal
	1827	Ginkgo dry extract, refined and quantified DER: 35-67:1	ZHEJIANG CONBA PHARMACEUTICAL CO., LTD. Lanxi CN	R1-CEP 2012-257 - Rev 00	13/05/2019	Valid		Herbal
	1827	Ginkgo dry extract, refined and quantified DER:35-67:1	Ningbo Green-Health Pharmaceutical Co., Ltd. Ningbo CN	R1-CEP 2014-066 - Rev 00	23/04/2020	Valid		Herbal
	1827	Ginkgo dry extract, refined and quantified DER 35-67:1	CARA PARTNERS (WALLINGSTOWN CO., LTD.) Little Island IE	R1-CEP 2014-205 - Rev 00	26/05/2020	Valid		Herbal
	1827	Ginkgo dry extract, refined and quantified DER 35-67:1	JIANGSU DELEKANG BIOTECHNOLOGY CO., LTD. Pingming Town CN	R0-CEP 2019-294 - Rev 00	09/09/2021	Valid		Herbal
	1827	Ginkgo dry extract, refined and quantified DER : 35-67:1 with 5% glucose liquid spray-dried	EUROMED S.A. Mollet del Vallès ES	R0-CEP 2021-336 - Rev 01	04/03/2022	Valid		Herbal
	1827	Ginkgo dry extract, refined and quantified DER: 35-67:1	EUROMED S.A. Mollet del Vallès ES	R1-CEP 2014-345 - Rev 01	04/03/2022	Valid		Herbal

### Related EU legislation

- Directive 2004/24/EC [↗](#)
- Directive 2001/83/EC [↗](#)
- Regulation (EC) No 726/2004 [↗](#)

图1 欧盟天然药物注册信息搜索展示<sup>[12-13]</sup>

**3.1.2 补充数据来源** 此部分内容主要为相关机构掌握的具体品种审评资料,来源可以多样化的形式实现。首先,可通过检索公开发布的相关书籍杂志获取知识后人工输入补充进天然药物国际注册数据库,例如北京大学药物信息与工程研究中心出版的《FDA 首例植物药批准卷宗: Veregen 软膏》一书就详细介绍了以茶叶提取物为主要原料的万而真软

膏在美国上市时的部分审评文件。另外,为全面完善数据,该数据库预设为开放性数据库,本着自愿上传的目的,广泛征集社会相关审评资料,共享国际注册知识。相关信息资料的收集、标注应经专业小组多次审核校对,确保数据来源可靠、信息无误,符合要求后公开。天然药物国际注册信息来源途径见图 2。

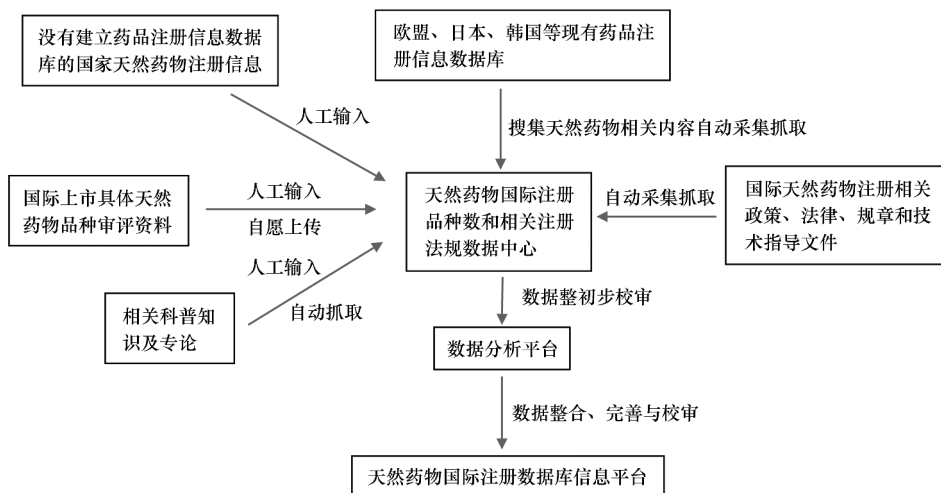


图 2 天然药物国际注册信息收集、整合和完善方式流程图

### 3.2 天然国际注册数据库系统构架

收集到高质量的数据后,数据库的设计与构建也是非常必要的步骤,一个好的数据库的设计与构建将有效提高整个应用系统的数据流通速度,包括数据存储、查询、修改、删除等大量数据库的操作,从而能够大大提高网站整体的运行速度,特别在数据量巨大且数据结构复杂时更为明显。针对以上需求提出如下设计路线。

**3.2.1 数据模型-数据处理-Web Server 搭建** 数据库是天然药物国际注册信息传播应用的基础和依托,既要满足数据信息数量大、格式规范、质量高,也要增强检索功能、创造友好的应用体验。因此在构建数据库的时候,首先要确定数据模型,如天然药物国际注册品种数据库应包含天然药物名称、主要化学成分、上市国家、CEP 证书编号、证书持有者、颁发日期、状态、有效期、类型、相关图谱、安全数据表及信息来源链接等内容。在这里可以沿用传统的 MySQL 等关系型数据库模型,例如图 1 所示的 EDQM 官网公布的数据库。这类模型更加注重数据之间的相互关联,实现全文检索。此外,为了便于发现新知识或者进行知识推理,可以采用 Neo4j 图数

据库构建天然药物国际注册知识图谱,进行知识的描述和关联,并采用本体术语模型提高知识图谱的有序化水平,提升知识检索的搜全率和搜准率。对数据库中信息来源预设统计功能,也可以按天然药物所含成分或证书类型等进行统计,同时显示统计数据结果。最后通过 2 种模型同时应用满足天然药物国际注册知识多维搜索的需要。

根据提出的数据模型,需要对收集的数据进行分类、整合、审核处理。由于信息来源不同,尤其是网络信息产生极快,变化和消失也极快,且许多信息的公布尚未经规范审核,故来源于商业网站、私人上传的信息数据需要有行业专家进行审核,并给审核合格的数据定义信息等级。信息等级既可以作为查询的条件,亦是数据备份、清洗、筛选等管理中作为优先保留的字段标识。

数据库应用系统的构建考虑多源、多尺度数据之间逻辑联系的同时,依据系统的功能需求、系统安全维护、日常维护管理与数据更新等方面的要求,可运用实用、成熟的超文本预处理器(hypertext preprocessor, PHP)运行环境的 Apache Web 服务器软件,用 PHP 动态创建图像,使用 GD2, image magick 进行

图像处理等。基于 PHP 语言开发的多层结构浏览器/服务器 (browser/server, B/S), 使用 Web 浏览器通过网络访问、维护该应用系统, 为用户提供了便利。同时开发移动客户端并提供下载功能, 使其无论有无网络均可使用, 满足多部门使用需求。总之, 数据库的建设力求系统性能稳定、功能实用。

**3.2.2 系统管理** 系统管理主要包括网站信息配置、体系安全管理和管理员权限管理等, 使海量资源合理分配。本数据库应用的用户主要有系统管理员、数据编辑人员、普通人员, 根据 3 类不同的信息处理模块, 对各类使用人员进行权限设置。数据库预设信息检索功能、信息编辑功能、图片管理功能、检索统计功能等, 实现各类信息的快速录入、修改与输出。普通人员拥有查询、检索、浏览、使用数据库中公开发布信息及申请上传信息的权限。数据编辑人员除拥有普通人员的权限外, 还具有录入数据和编辑修改录入数据、审核普通人员上传信息的权限。系统管理员权限最高, 除具有数据编辑人员权限外, 还拥有系统用户管理、系统权限组指派、系统维护、系统修改、添加和删除数据库中的各类信息条目等权限。

**3.2.3 系统特色** 预估构建的数据库具有权威性、科学性、规范性、多样性、开放性、动态性等特点; 权威性体现为数据的质量, 相关信息资料的收集、标注应经多次审核校对, 确保来源可靠、信息无误; 科学性是将不同来源、不同类别、不同主题的天然药物注册信息分门别类进行集成管理, 应用多种数据库模型, 最大可能的实现天然药物国际注册领域的知识共享, 不仅数据管理加工平台分区合理、系统适应性强, 而且数据应用平台界面友好、检索功能强大; 规范性体现为对数据质量严格控制, 数据采集、数据脱敏、数据清洗以及数据标注等过程的质量直接影响天然药物注册数据库的使用价值, 因此需建立质控程序, 并满足可追溯性要求; 多样性体现为网页版、手机客户端、离线下载等多样化的使用方式; 开放性体现为不同于商业数据库, 本数据库免费对外开放共享, 并支持多用户上传资料; 动态性体现在数据库系统的定期维护, 数据不断迭代与更新。

#### 4 结语

立足新发展阶段, 中医药事业迎来全面发展新时代<sup>[14-15]</sup>。当前是我国中药国际化发展的关键时期, 在系统梳理各国天然药物注册政策和品种的基础上, 加强天然药物国际注册信息化建设, 不仅可以

有效地提升中药国际注册效率、推动中医药国际化事业向前迈进, 也有助于推进符合“中医药特点”的天然药物国际价值评估制度及框架体系的构建, 促使国际药品审评管理与决策更加合理、科学。建议凝聚海内外力量, 与多方机构协作, 例如: 天士力制药集团股份有限公司、以岭药业股份有限公司等积极致力于海外业务的相关企业; 中国中药协会、中国医药保健品进出口商会等与国际交往密切的协会组织; 国家药品监督管理局药品审评中心、口岸药检所等熟悉相关业务的国家机构; 药智网, 米内网等商业数据库; 中国知网、谷歌、百度等信息科学领域的领先公司等, 发挥各自优势, 有针对性地制定天然药物国际注册资料收集策略。并考虑在现有类似数据库的基础上进行整合完善信息, 或者有可能的话在 WHO 网站上开辟 IRCH 专属模块, 自动链接入各成员国相关数据库, 统一构建规范权威的天然药物国际注册数据库, 发挥整合优势, 为中药走出国门、服务全球提供强有力技术支撑。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] 党海霞, 刘新民, 罗卫芳. 现阶段我国中医药国际化发展的方向思考[J]. 中国药业, 2011, 20(24): 15-17.
- [2] 颜若曦, 曹轶, 董江萍. 药品注册核查中对数据管理要求的研究[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(2): 160-164.
- [3] 窦金辉. 美国《植物药指南》和植物药发展简介[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2017, 19(6): 936-940.
- [4] 瞿礼萍, 王梅, 邹文俊. 欧盟草药药品注册管理现状与中药欧盟注册策略[J]. 中草药, 2021, 52(20): 6135-6143.
- [5] 闫庆松, 于志斌. 中药国际化入世十年回顾及未来畅想[J]. 中国现代中药, 2012, 14(11): 52-55.
- [6] 瞿礼萍, 施晴, 曾慧敏, 等. 深度解析草药专论对中药欧盟注册的价值与重要性[J]. 中草药, 2017, 48(9): 1916-1920.
- [7] 李浩, 田侃, 喻小勇, 等. 欧盟成员国植物药产品审评现状分析及启示[J]. 中草药, 2016, 47(24): 4494-4498.
- [8] 高山, 石建伟. 中国中医药产业升级路径选择: 基于全球价值链视角[J]. 经济与管理, 2010, 24(12): 85-88.
- [9] 以岭药业. 石家庄以岭药业股份有限公司关于莲花清瘟胶囊获得肯尼亚植物药注册批文的公告[EB/OL]. (2021-03-16)[2022-05-08]. <http://www.yiling.cn/contents/81/2823.html>.
- [10] 党海霞, 智恺, 刘新民, 等. 世界卫生组织草药产品注册监管联盟概述[J]. 中草药, 2020, 51(23): 6133-6136.
- [11] 聂黎行, 马双成, 张颖, 等. 国际植物药监管合作组织(IRCH)的发展及对我国植物药监管的启示[J]. 中国药事, 2017, 31(11): 1281-1284.
- [12] EDQM. certification database[DB/OL]. [2022-05-25]. [https://extranet.edqm.eu/publications/recherches\\_CEP.shtml](https://extranet.edqm.eu/publications/recherches_CEP.shtml).
- [13] EMA. Herbal medicinal products-Related EU legislation[EB/OL]. [2022-05-25]. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/herbal-medicinal-products>.
- [14] 李亚楠, 刘国秀, 王燕平, 等. 我国中药产品出口大洋洲的贸易现状及发展战略[J]. 世界中医药, 2022, 17(18): 2674-2680.
- [15] 王梦昕, 刘国秀, 史楠楠, 等. 我国中药产品对美出口贸易现状分析及发展战略思考[J]. 世界中医药, 2021, 16(7): 1166-1171, 1175.

编辑: 毕晓帆/接受日期: 2022-07-19