

中药新药研究开发的思路与方法

□ 杨义芳 (江西省药物研究所)

摘要 回顾了中药新药国内外研究开发现状:从加强天然产物活性成分研究,从古方、验方研究开发新药,加强有效部位的研究,尤其是对复方有效部位中主要药效物质或者主要药效物质群的研究,应用生物技术开发中药新药,测试分析方法的现代化,中药新药制剂工艺的现代化,以及中药新药新释药系统的研究等诸方面论述了面向 21 世纪中药新药研究开发思路与方法。

关键词 中药新药 研究开发 现状 方法

21 世纪将是科学技术发展突飞猛进的时代,科学发展的综合化,技术发展的高新化以及高新科技的产业化是 21 世纪科学技术发展的主要特征,这一趋势将在新药研究开发中得到充分的体现。本文试论世纪之交中药新药研究开发现状及思考,以期加快中药新药创新的步伐。

一、现状

美国辉瑞公司生产治疗男性勃起功能障碍的药物——“伟哥”,一些乐观的预测甚至认为它年销售额能达到创纪录的 110 亿美元。伟哥自 1998 年 3 月获美国 FDA 批准以来,风靡世界,说明新药可获取几乎是无限的高额利润。即使深知一类创新药在发达国家耗时 10~12 年,耗资 2 亿美元以上,且高风险,世界各大跨国公司仍然投入其年营业额的 15%~20% 研究开发新药^[1,2]。

中药研究开发是国际热门课题:国际市场每年药

用植物及制品(包括保健品等)的交易额超过 300 亿美元。日本是较重视中药研究开发的国家,年销售额达 1500 亿日元。美国国会 1994 年批准了把草药列为《饮食补充剂》的法案之后,1997 年又制定了“植物药在美批准法”(草案),不再要求草药产品是已知结构的单体纯品,而可以是成分固定、疗效稳定、安全可靠的复方混合制剂。德国在欧洲是传统药年销售额最大国家,达 22 亿美元^[2]。德国 Dr Schwabe 生产的银杏叶提取物制剂 Tebonine(促进脑血管循环)年销售额超过 1 亿美元,银杏叶及其制剂仅在欧洲市场年销售额就达几亿美元;德国宝灵家大药厂则是新型植化产品的主要开发者,开发喜树碱系列、莨菪胺类和育享宾等产品;其它德国公司还在开发山梗菜碱(可帮助戒烟)以及一种可用于合成抗抑郁药和抗老年痴呆症新药的中间体“槟榔碱”。在东亚国家中印度植物中开发出若干种有药用价值的新成分,胡黄连中提取的“胡黄连素”,

用于治疗慢性乙肝,以及来自巴戟天根的一种新型成分“bacoside”,作为增智药品,用于提高人的记忆力^[3]。

我国的中药新药研究开发已走上科学化、规范化、标准化和法制化的轨道。至今已有 1141 种中药新药通过注册,其中一类新药占 11.5%,二类占 6.5%,三、四类各占 40%,五类占 2%。反映新药研制水平的一二类新药的数量明显偏少;对于三类新药的研制也多相重复,忽视了发展创新、基础研究及科研水平的提高;研制的整体水平不高,低水平重复现象严重^[4]。尽管如此,新药仍取得了很高的经济效益,占整个药品销售额 10% 以上,利润大约在 20% 以上,1997 年年销售额超过 1 亿元的中药新药 50 个品种以上。从野生植物黄花蒿分离抗疟有效成分青蒿素对急性脑疟疗效较好,是新型结构的抗疟药;为提高抗疟效价,进行了大量结构改造工作,成功地研制出蒿甲醚、双氢青蒿素、青蒿烷酯等新型衍生物,此药被国际认可,引起了广泛注意。抗早孕药天花粉和男用避孕药棉酚也受到国内外重视。

中药的发展前景十分广阔,已受到世界的瞩目。中国已向美国 FDA 进行了首次的复方中药注册申请,并分别于 1997 年 12 月和 1998 年 3 月通过了“复方丹参滴丸”和“银杏灵”新药临床研究(IND)预审,实现了中药的历史性突破^[5],随之而来将会有更多成熟的中药品种进入世界。

二、面向 21 世纪中药新药研究、开发的思考

1. 加强天然产物活性成分研究,从中寻找一类新药

1805 年从阿片中分离出吗啡标志着单体化合物作为新药来源时期开始。近年来,从天然产物中研究开发新药,最引人瞩目的成果当算紫杉醇,1992 年批准上市,作为治疗卵巢癌的首选药物。近 70 年来,我国先后研制出 70 余种高特新药广泛应用于临床,其中,两个举世公认的具有划时代意义的麻黄素和青蒿素,都是从我国常用中药发掘出来的。对天然药物进行深入的化学与生理活性的研究,从而发现临床上有用的原型药物,存在着极大的机遇,发现具有开发前景的新类型结构化合物作为先导化合物,经结构修饰和改造,寻找疗效更高、结构更为简单,并且便于大生产的、安全有效的候选化合物,再经临床验证判断这个化

合物是否能成为新药而上市。据报道,现在临床用药一半来自天然产物及其衍生物。如吗啡研究发展了异喹啉类生物碱的研究,导致了镇痛药杜冷丁的发现。我国学者从实践中总结了宝贵经验,归纳上升到理论(1)生物同型基取代说,(2)活性成分相结合,(3)受体假说,(4)药物潜伏化,(5)中草药有效化学成分配位化学学说,并获得一些成果。总之,从以上多种途径拓展了由中草药有效成分创新的广阔领域,成功率高。它是当今摆脱我国西药研究以仿制为主的被动局面的出路所在。此外,有关近代生物转化和生物合成理论和技术,也应认真汲取,以开阔新药研制思路^[6]。

2. 进行新药的二次开发

对过去研究方面得出的一些不太成熟的成果进行系统的学习和总结,选择有潜力的苗头进行二次开发。从分离出混合组分作为药物的可以进一步把各个单体分开,分别检验其疗效,然后或者单用,或者用化学单体组方。如抗感染的双黄连和抗风湿性关节炎的白芍总甙^[1]。又如最近报道的常用中药黄芪通过系统成分分析,从黄芪总皂甙分离出 21 种成分,其中黄芪皂甙Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ治疗心力衰竭有效,以黄芪皂甙Ⅳ疗效最佳,可能成为新型的非洋地黄类强心药物。又据最近信息,美、韩从高丽参发现一种全新成分人参甙 Rf,可能作为新型非成瘾性高效止痛剂^[6]。

3. 从古方、验方研究开发中药新药

古方、验方通常是千百年来临床经验总结,许多方剂疗效确切,这是我国的优势,是新药研究的前提。从临床、药理证明青黛是治疗慢性粒细胞白血病“当归芦荟丸”的有效单味药,从中分得有效成分蒽玉红,再经结构改造合成了“异蒽甲”,其疗效更高,毒性更小。陈竺教授等对民间用于治疗淋巴结核、皮肤癌等有效的验方(含砒霜、轻粉、蟾酥)逐一筛选,从复方到单味中药砒霜,又到化学纯三氧化二砷,终于研制成功“以毒攻毒”的“癌灵一号”注射液,创造了白血病临床治疗的“人间奇迹”。

4. 加强中药有效部位研究,提高中药新药研制水平

中药有效部位研究,可为相关学科的融合渗透提供新的增长点和新领域,创造有中国特色的新医药学。

中医临床用药的主要形式是中药复方,它是中医理法方药的具体运用,体现了中医治疗重视扶正祛邪,标本兼治等整体观、系统论和辨证施治的法则,是多系统、多靶点和多层次发挥全方位药效作用的治疗方法,所有这些都非单一成分所能概括达到的。根据中医理论和临床经验,开发中药复方的有效部位能较好地显示这种优势和特色^[4]。

乔延江等从化学的角度对有效中药复方研究进行了全面的探讨^[7]。因为复方药效不仅与药效物质或药效物质群有关,而且与辅助成分也有关。因此,越来越多的人开始进行所谓的多模式、多指标控制体系的研究工作。化学模式识别被认为是较理想的方法之一,用化学计量学的方法关联化学数据阵与药效数据阵,确定可用于复方质量控制的模式,并对未知样本进行识别。直接试验方法应用于中药复方全方位筛选、优化研究取得了可喜的结果;直接试验设计运用蒙特卡洛方法,在规定的实验域内随机模拟取点,结合药效实验,经分析、整和、比较、评价等操作,最终确定“最优”复方。

确定复方有效部位,探讨有效部位的主次(即有效部位的君、臣、佐、使),建立复方量效关系,对有效部位中主要药效物质基础或者主要药效物质群的研究是中药复方化学研究的重点,也是探明中药复方配伍规律、药效作用机制的基础。只有这样才能不断推出组方合理、工艺先进、高效安全、体现中医药特色的中药新药,推动中药走向世界。

5. 将生物技术应用于中药新药的研究

应用生物技术特别是基因工程,对于开发新药有重要的指导意义。中药化学成分代谢关键酶的基因调控、发酵培养条件的调控,可以大大增加有效成分的含量,在研制开发中药新药的过程中,对活性成分的分离纯化,构效关系的研究,定向诱导有效活性成分的生成,新剂型、新工艺的研制等都可应用生物技术^[8]。

6. 测试分析方法的现代化是提高中药新药研制水平的保证

长期以来检测中药及其制剂是以 TLC、HPLC 等为主,这些手段所提供的参数,如 R_f 值、 t_R 值等都不是绝对的,而是仪器设备依存的;作为标准参数,尚存在

一定困难。从分析仪器发展的趋势来看,联用技术将会逐渐替代独立的分离和分析仪器。气质联用(GC/MC)或气相色谱-傅里叶变换红外光谱联用(GC/FT-IR)或气相色谱-傅里叶变换红外光谱-质谱联用(GC/FT-IR/MS)用于中药挥发性样品分析。电喷雾(ESI)或离子喷雾技术以及近期发展起来的大气压离子化技术能够把极性强、不挥发和热不稳定的化学成分的离子从溶液中蒸发出来,进行质谱分析,从指纹鉴定的角度来看它是远较色谱优越,如质荷比,是一个物理参数,不会受仪器和实验条件不同变化,容易建立标准谱图库;质谱仪提供的分子量是指示成分化学属性的重要参数;对于一些非极性成分可以应用大气压化学电离(APCI)。除上述优点外,还提供液相色谱-质谱(LC/MS)以及液相色谱-质谱-质谱(LC/MS/MS)联用等技术,亦可与新兴的分离技术如毛细管电泳(CE)相结合,使成分分离的能力大大提高;CE/MS 和 CE/MS/MS 是研究中药复杂体系,尤其是复方的有力工具。此外超临界色谱(SFC)和高速逆流色谱(HSCCC)在中药分析中颇为有用。

上述的高新科技仪器无疑会在中药研究和质量分析方面产生突破性的冲击,这些高效率和高信息量的分析方法将不可避免地成为质量分析方法的主流^[9]。

7. 制剂工艺现代新技术新方法的应用

如微波萃取、超临界萃取、液滴逆流萃取、超声波萃取等和分离技术中的层离技术、大孔吸附技术、凝胶分子筛选技术、膜分离技术、超速离心技术等,以及干燥技术的喷雾干燥、冷冻干燥等。此外,尚有新辅料、固体分散技术和 β -环糊精包合等技术的应用^[4,10]。

8. 其它

重视中药新药新释药系统(drug delivery system, DDS)的研究和海洋药物^[6]及中药非处方药的研究开发。

开发恶性肿瘤,艾滋病,心脑血管疾病,肝病,感染性疾病,风湿及类风湿病,老年性常见病如前列腺肥大、骨质疏松、更年期综合症、糖尿病、老年性痴呆等,抗衰老及调节机体免疫功能的补益类等具有高效、低毒、速效、长效的中药新药,将有很好的前景^[11]。

(下转 25 页)

言,都是依据各种复方的配伍炮制,如四味汤、四君子汤、小柴胡汤等,然后制成成药,方便服用。再就单味药而言,都是个别炮制,然后制成成药。若仅当单味药服用,非常方便,无可厚非,可是问题出在把个别炮制的单味药混合在一起,当复方服用,就不伦不类了。因为如前所述复方配伍,经过共同炮制的过程,而达到提高疗效,减低毒性和去除副作用的效果。如今分别炮制,其服用的结果,要么就是以前所述效果不实,要么就是大家所服用的科学中药没有疗效,甚至慢性中毒。对此,我们仍然没有答案,可是我们不能再坐视不问了。既然是科学中药,我们就该有个科学的答案。

再者,就是中草药整体效果的问题,毫无疑问的是,中草药具有治病和保健两项功用。保健使患者增加抵抗力,当然也是治病,不过功效比较缓慢而已。所以,在服用中草药时,它不但是为患者驱除病原,更使患者恢复健康。假如在提纯之后,不管提的是有效部分或有效成分,其他不属于有效的部分和成分和小分子的部分,将会被除去。又假如被除去的部分,虽然没有直接却有间接的疗效——保健,那么,我们就把中草药的一些疗效去掉了。目前虽然没有证据,但这不是不可能的。譬如说,现代医学证明,大黄含有微量元素——铜,它有增进人体免疫的能力。这种元素若在提取有效部分或成分时丧失,则大黄的中药疗效就降低了很多,因为增进人体免疫能力的这一部分没有了,这是传统中医学家所担心的。提纯的中药,不再是中药,不再具有中药的疗效。我们应该正面注视并解答这个问题。

(上接 46 页)

三、结语

总之,中药新药的研究开发必须坚持以中医药理论和经验为基础,采用现代科学技术的方法,开展中西医结合的研究方向,多学科的渗透与协作,推行国际规范,走真正创新之路,中药新药在 21 世纪必将创造辉煌!

参考文献

1 沈家祥等,中国药学杂志,1997;32(11):667~671

六、结 论

中草药的疗效是经得起时代的考验的。几千年的应用经验,树立了今日世人对中草药的认知,可是,这还不够,凭经验而累积的家方、秘方,都在今天科学发达的社会上,再难取信于人。惟有收集并根据科学数据推理,才能使人心服口服,这就是为什么中药要现代化,非如此,中药是没有办法国际化的。

现在的科学技术已进步到可以钻研中药疗效原理与机制的分子水平,即使是在目前的科技程度上,不能百分之百的达到,我们离能够达到的日子不远矣。科技的进步,在今天是真真正正的“日新月异”。

同时,我们不要因为某种观念或意识,而阻碍了中药现代化的步伐或调子,意识或观念的转变和协调,赖以时日,要到中西医的理论调合之后,中西药的理论调合之后,或单味和复方的理论调合后,再来推动中药现代化,为时晚矣。到那时中草药也许已不再被世人称为中草药了,别的国家会来代替,我们必须务实,要先去做能够做的。要先去解决能够解决的,千万不要因为不能马上解决的问题,阻碍了去解决马上能解决的问题。

我们要大家一起努力,一起解决有效材料、有效成分的问题。要做到一个协助一个,不是一个挡住一个,那么实现中药现代化、中药科学化或者中药国际化的日子不远矣。

(责任编辑:杨帆)

- 2 马剑文,中国药房,1997;8(6):243~249
- 3 徐铮奎,中国制药信息,1998;14(6):14~15
- 4 冯孝章,中药新药与临床药理,1998;9(3):134~137
- 5 本刊编辑部,国外医药·植物药分册,1998;13(6):243~245
- 6 蔡定国,中药新药与临床药理,1998;9(3):137~140
- 7 乔延江等,北京中医药大学学报,1998;21(5):17~19
- 8 果德安,国外医药·植物药分册,1998;13(6):257~262
- 9 梁曦云等,国外医药·植物药分册,1998;13(6):250~254
- 10 杨义芳,江西省药学会 1996 年学术年会论文集,南昌,1996:1~5
- 11 肖培根,中国药学杂志,1997;32(11):671~674

(责任编辑:杨帆)