

# 中国新药研究开发与前景分析

□ 陈平 何勤 王炜 颜胜利

(中国科技开发院医药科技开发所 深圳 518057)

**摘要:** 本文从客观数据出发,通过对历年新药审批情况进行统计、分析,并综合目前国内外医药界的最新动态,就中国新药研发的现状与前景进行了分析。

**关键词:** 新药 研究开发 现状 前景

2000年11月15日,中美双方就中国“入世”达成双边协议,标志着中国长达13年之久的“入世”历程跨过了最高的门槛,同时意味着我国的医药行业即将面临新的机遇和挑战。2001年2月,世界权威刊物《Nature》和《Science》首次向世人公布了人类基因组序列,是人类揭示自身奥秘的又一块里程碑,同时也在暗示世人:21世纪的人类健康以及整个医药行业将产生翻天覆地的变化。新药的研制开发,是医药产业的重心所在,如何正确认识当前新药研发的现状以及未来医药行业的变更趋势,把握世界医药发展的脉搏,开创符合中国国情的新药研发思路,是每一位新药研发工作者的当务之急。

## 一、我国新药研发现状

### 1. 自1985年来我国批准新药概况

我国的新药审批权1985年开始集中归于卫生部,到1998年8月归入国家药品监督管理局,迄今为止,

已有16个年头。在国家的政策鼓舞和法治规范下,我国的新药研究与开发进展甚速,取得的成绩令人鼓舞,为提高人民的健康水平作出了积极的贡献。

16年来,我国共批准新药总数为6849个,按年份统计,呈现出明显的直线上升趋势。1986年批准的新药为11个,到2000年为1017个,几乎增长了100倍(见表1)。伴随着新的给药途径的不断开辟,新药的剂型也不断增多,现已有各种剂型已达120多种。

从上表中的数据不难看出,自1985年新药审批工作从地方集中到中央以来中国新药的发展速度是可喜的。

### 2. 16年来我国新药研发取得的进展

(1) 新品种、数量可观,涉及的疾病领域较广。

16年来,我国研究开发的新药,无论从品种或是从数量上说,都是可观的。所涉及的范围从普通疾病到疑难杂症均有,并且受市场等各方面影响,所研究的疾病又有所侧重。其中治疗细菌性感染的药物共计

表1 1986—2000年中国历年批准新药统计表

年份	化学药品	中药	生物制品	诊断试剂	分装	总计
1986	11					11
1987	34	12				46
1988	65	41				106
1989	105	44				149
1990	115	98				213
1991	212	80				292
1992	188	103				291
1993	372	71				443
1994	361	101	77	20	15	574
1995	454	74	77	28	16	649
1996	321	89	76	40	46	572
1997	470	163	81	34	43	791
1998	463	198	68	19		748
1999	799	101	35	12		947
2000	728	170	107	12		1017

1492个,占23%,其次是抗高血压药物,为221个,占3.4%,第三位为抗肿瘤药物214个,占3.3%。数量居前20位的药物种类见表2。

### (2) 创新药物的研究。

1993年,我国开始实施药品专利保护,之后,又与美国、日本等10多个国家相继签署了保护知识产权协议,意味着我国从此不能无偿仿制别国的新药。面对这一严峻形势,国家及有关部门高度重视与支持创新药物的研究开发,于是,以原国家科委为首,18个部委共同组成了国家新药研究与开发协调领导小组,对建

表2 前20大种药物排序表

序号	药物种类	数量	序号	药物种类	数量
1	抗感染	1492	11	抗病毒	94
2	抗高血压	221	12	调节血脂	91
3	抗肿瘤	214	13	眼科用药	89
4	抗凝血、血栓	206	14	止咳	78
5	抗消化性溃疡	194	15	抗阿米巴与滴虫	64
6	抗炎止痛	119	16	促白细胞增生	60
7	抗贫血	116	17	抗过敏	59
8	抗心绞痛	114	18	抗抑郁狂躁	57
9	抗真菌	112	19	调节免疫	56
10	抗心功能不全	97	20	解热镇痛	55

立和发展自主的新药研究开发体系,创制我国具有专利保护的新药有着非常重要的意义。新药领导小组制定了国家医药技术创新(1035)工程,现已初见成效。目前已有6家“新药筛选中心”、3个GLP中心、3个GLP重点实验室。创新药研究项目共收到申报项目2000余项,已批准项目近300项,其中化学药品约占32%,中药占45%,生化和生物技术药占23%,已获国家一类新药证书的有5项,已批准临床试验的一类新药项目有20来项<sup>[1]</sup>。

### (3) 新剂型的不断涌现。

随着社会的不断进步和人们生活节奏的逐渐加快,人们对用药希望简单化和多样化。因而,对药物的传输系统和剂型的研究显得越来越重要。科学技术的飞速发展、各学科之间的相互渗透以及新辅料、新工艺的不断涌现,大大促进了药物剂型的发展和完善。一般认为,新药剂型的发展经历了5代,第一代是简单加工的膏丹丸散,第二代为片剂、注射剂、胶囊等,第三代为缓释、控释剂型,第四代为靶向给药系统,第五代为体内自动释药系统。

我国的新药剂型虽然与发达国家仍存在一定的差距,但近几年发展比较迅速。目前已有新药剂型100多种,1999年和2000年开发的新剂型就有10种,如喷鼻剂(盐酸赛洛唑啉)吸入剂(辛香止痛吸入剂)阴道泡腾片(替硝唑)缓释微粒(地塞米松)混悬滴剂(对乙酰氨基酚)控释胶囊(硫酸沙丁胺醇)粘贴片(醋酸地塞米松)等等。为适应临床需要,近年口服缓、控释剂型发展较快,其中缓释片、缓释胶囊有85个,控释片、控释胶囊有24个。靶向给药也是国内开发热点之一,现已开发的有阿霉素脂质体、喜树碱脂质体等。此外,一些新的给药途径如脉冲给药、口服结肠定位给药(OCDDS)、骨髓靶向给药等<sup>[2]</sup>也正在积极开发研究之中。

### (4) 中药现代化的推进。

16年来,我国共上市中药新药1345个,并且有些中药制剂在许多西药无能为力的疾病领域显示出其独特的优势,为提高人民的健康水平作出了巨大贡献。中国已将中医药科学研究列入15年发展大计之中,目前世界上已有130多个国家使用中药、120多个国家

建立了中医药机构。但是,我们也应清楚地认识到:中医药现已面临严峻挑战,如外国医药的竞争、中医药资源的流失、外国中药大举“入侵”等等。因此,如何增强中药疗效、改变大多数中药药效缓慢、提高中药的竞争力以实现中药的现代化、让中药产品走向世界也就成了全国医药界关注的热点。

事实上,中药复方可能作为多靶点作用的药物,在征服一些重大疾病中,将发挥不可估量的作用,有着广泛的前景。近年来,经过我国医药科研工作者的努力,在中药现代化的推进这一领域取得了一定的进展。大量研究表明,许多中药作为免疫调节剂具有独特的功能和低毒性,现已在抗肿瘤、抗病毒、延缓衰老等方面得到开发和利用。中药现代化的一个重要内容,就是关于中药疗效的标准,这也是中药走向世界的第一步,目前在这方面的研究已有突破性进展。如陈可冀院士研制的活血化瘀颗粒,治疗冠状动脉粥样硬化,应用现代分子生物学等先进技术进行相关的药理药效实验,测定药物对脂质代谢、血小板功能、血小板衍化生长因子、血管内皮细胞舒张因子等基因表达。这样的研究为中药制剂推向国际市场奠定了很好的理论接轨基础。

由于中药成分较复杂且中药多为复方用药,研究

单体并不能洞悉药材的全貌,因此中药的质量监控是中药现代化进程中急待解决的问题。随着计算机科学、分析仪器的飞速发展,一种表达植物药物代谢产物化学特征、被称作“指纹图谱”的质量控制模式应运而生,并且越来越受到各国的重视。目前包括美国FDA、英国草药典印度草药典、德国药用植物学会、加拿大药用植物学会等在内的许多国家均已接受中药“指纹图谱”的质控方法。我国已于2000年由国家药品监督管理局下发《中药注射剂指纹图谱研究的技术要求》,率先要求中药注射剂推行指纹图谱质量控制方法,预计将于2004年对所有中药制剂执行这一规定<sup>[3]</sup>。“中药指纹图谱质量控制”模式的运用,将彻底改变中成药疗效不确切的形象,为中药走出国门奠定基础。

#### (5) 生物制药的起步和进展。

生物制药正以其独特的优势展现出迷人的前景,被誉为“朝阳中的朝阳”。美国是世界上最早开发生物技术并最成功地运用于制药领域的国家,巨额的资金投入和有效的投资体制促使着美国生物技术产业的迅猛发展。我国于1983年成立了中国生物工程开发中心,到1986年开始进入黄金时期。生物医药一直是国家“863计划”、“火炬计划”及“攀登计划”等高科技扶植计划的重要内容,被国家列入未来10年中国经济发

表3 1989-2000年我国已批准上市的基因工程药品

药品名称	适应症	批准时间
$\alpha-1b$ 型基因工程干扰素(外用)	慢性宫颈炎、疱疹性角膜炎	1989
$\alpha-1b$ 型基因工程干扰素(注射)	乙、丙型肝炎、笔细胞白血病	1992
$\alpha-2a$ 型基因工程干扰素(注射)	带状疱疹、性疣	1995
$\gamma$ 基因工程干扰素(注射)	类风湿性关节炎	1995
基因工程乙肝疫苗	预防乙型肝炎	1996
重组人粒细胞集落刺激因子	白细胞减少	1996
$\alpha-2b$ 基因工程干扰素	乙、丙型肝炎	1996
重组碱性成纤维细胞生长因子(外用)	创伤愈合、皮肤溃疡	1996
重组人白细胞介素-2	肿瘤	1997
重组人促红细胞生成素	贫血	1997
重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子	白细胞减少	1997
生长激素	侏儒症	1998
重组人干扰素 $\alpha_{2b}$	免疫增强	1999
重组人表皮生长因子	促细胞增殖	1999
重组链激酶(注射)	抗血栓	2000

表4 1996-2000年我国集中研究的疾病

排序	疾病名称	新药数量
1	细菌感染	829
2	高血压	180
3	肿瘤	119
4	血瘀(血栓)	108
5	疼痛	93
6	消化性溃疡	91
7	心绞痛	76
8	病毒感染	74
9	真菌感染	66
10	眼科疾病	62

表5 我国1、2类新药集中研究的疾病

1类新药排序	疾病名称	数量
1	贫血	27
2	疟疾	22
3	细菌感染	22
4	肝脏疾病	12
5	卵巢疾病	5
6	心功能不全	4
7	高血糖	3
8	肿瘤	3
9	疼痛	3
10	血栓	3
2类新药排序	疾病名称	数量
1	肿瘤	113
2	细菌感染	112
3	高血压	81
4	消化性溃疡	60
5	抑郁狂躁	41
6	病毒感染	35
7	真菌感染	33
8	呕吐、催吐	26
9	心功能不全	22
10	免疫性疾病	20

展关键10大技术之一。在国家的大力支持下,我国的生物制药取得了长足的进展,与世界先进国家的差距显著缩小,尤其在基础技术革新和实验室阶段基本接近国外先进水平。

从1986年到2000年,我国共上市生物药品521个(包括仿制、不同厂家、不同剂型)。近两年尤其在氨基酸类药物(如动物脑水解物)多肽与蛋白质类药物(如NGF、HSS等)酶类药物(如纤溶酶)多糖类药物(如肝素钠)脂质类药物(如鱼油)等方面进展明显。

国内已批准上市的基因工程药物见表3。

### 3. 近5年内我国新药研发的重点

从1996到2000年,是我国新药发展的高峰期,共批准新药4075个,占16年批准总数的62.8%。近5年来我国集中研究的疾病见表4。可以看出,细菌感染、高血压、肿瘤是我国近年来新药研制的重点。另外,老年性痴呆、骨质疏松症、免疫性疾病、缺钙、白细胞减少、糖尿病等也渐渐成为我国新药研发的新热点。

随着新药研发水平的不断提高,近年来,我国1、2类新药的开发也有相当大的进展。1、2类新药集中研究的疾病见表5。

### 4. 我国新药研发中存在的问题

#### (1)真正的创新药物不多。

在我国开发上市的2类、3类、4类新药中,大部分属于仿制药,真正的创新药物不多。近年来,我国申报的新化学药品中,仿制药和修改剂型的药物占了将近97%<sup>[4]</sup>,并且在仿制过程中,涉及知识产权的纠纷时有发生。由此可见,加速创新药物的研制开发已经迫在眉睫,应当引起高度重视。

#### (2)低水平重复现象严重。

低水平重复、资源配置不合理,这是我国新药开发过程中普遍存在而且急待解决的问题。据统计:在我国批准的6000多个药物中,重复品种(同一药物、同种剂型,不同厂家)达到近45%。这些现象不仅造成大量人力、物力与财力的不合理使用,而且在一定程度上阻碍了我国医药的发展进程。

#### (3)中、西药制剂发展不均衡。

《中华人民共和国药品管理法》第三条规定:国家发展现代药和传统药,充分发挥其在医疗保健中的作用。但是,我国的中、西药制剂发展严重不平衡。16年来,我国上市的新药中,中药为1345个,西药为4677个,中、西药之比为1:3。在剂型方面,中药的剂型也远

比西药要少得多。存在这种差异的原因,可能与中药疗效不如西药迅速、成分复杂以及疗效标准难以确定等有关。目前在这些方面虽然取得一些进展,但仍须努力。

## 二、新世纪世界新药研发的变更趋势

### 1. 未来新药研发的动力

21 世纪的新药研发动力是人类基因组研究、基因疗法和基因工程药物的开发。生物技术药物将成为 21 世纪医药领域的新主角。所谓“生物药品”(Biopharmaceuticals)系指利用生物工程手段(重组 DNA)生产的各种蛋白质—多肽类产品,其中包括人所共知的 $\alpha$ -干扰素、促红细胞生成素、人胰岛素、人生长激素、白介素、各类单克隆抗体和医用诊断试剂等等。随着“人类基因组计划”的实施,各类新的生物制品将不断涌现,给新药的研发、生产与销售带来无限广阔的空间。

### 2. 未来新药研发的创新模式

新药的研究开发,是一项多学科和多技术综合利用的系统工程。近年来,由于计算机技术、现代合成技术、生物技术的应用以及药物化学与分子生物学、遗传学、免疫学、酶学等学科的发展与相互渗透,为新药开发奠定了基础。同时使得新产品生命周期日渐缩短,更新换代的频率也越来越快。

为了适应时代的发展,未来新药研究与创新将向五大模式转变。一是“完全创新模式”,又称突破性新药研究开发,指利用计算机技术和现代合成技术创制新颖的分子结构类型“NCE”;二是“模仿、延伸模式”(创制“ME-TOO”新药),即通过现有药品的分子结构修饰或体内活性物质的仿制研发新药的模式;三是“生物技术应用模式”,即利用基因重组技术、细胞融合技术和分离提取技术研发生物体的微量活性物质模式;四是“制剂改造模式”,即利用现代技术通过对药品剂型、辅料等的研究而提高疗效的模式;五是“工艺革新模式”即利用现代新技术对老产品的生产工艺进行重大的技术革新和技术改造。

### 3. 新世纪新药研发的特点

随着对生命过程和疾病机制的进一步认识,21 世纪新药的研发将呈现基于基因和分子水平的研究特点。研究的热点将集中在先导化合物的发掘、设计上。先导化合物的发掘包括:陆地和海洋生物的活性成分的研究、化学结构的修饰;使用计算机辅助设计,应用量子力学、分子动力学、构效关系等基础理论数据研究药物对酶、受体的作用的药效模式,以合理设计药物;使用生物技术方法,如诱变技术、转基因技术、基因导入技术等研究治疗药物;通过机体内源性活性物质的研究,寻找特异性药物等。

## 三、中国未来新药研发趋势及前景展望

### 1. 生物医药潜力巨大

当传统化学药物在癌症、艾滋病、冠心病、贫血、骨质疏松、糖尿病、心力衰竭、血友病和罕见遗传性疾病等恶性病症面前显得力不从心甚至束手无策时,生物医药则显示出巨大的市场潜力和良好的发展前景。生物医药在以下几个领域的发展最具潜力:肿瘤的治疗;神经退化性疾病的治疗;自身免疫性疾病的治疗;冠心病的治疗;老年性痴呆的治疗等。关于我国医药生物技术的重点,有专家提出:防治主要传染病、肿瘤和心血管病的新型多肽类药物;预防严重疾病的新技术疫苗;抗体工程和导向药物;快速、简便、敏感的诊断试剂;严重疾病的基础研究等。

### 2. 21 世纪我国海洋药物发展思路

近年来,国内外“向海洋要药”的呼声日益高涨,从浩瀚的海洋中寻找化学结构新颖、生物活性特异、开发价值极高的海洋生物活性物质,已成为沿海国家从事新药、特药研究最为活跃的新领域,展现出光辉的前景。在海洋生物中,已知有 5、6 类具有高活性的药用价值,如海绵、软体动物、海星、鲨鱼、珊瑚等等。海洋生物尤其是诸如软体动物之类之所以具有强的抗肿瘤、抗微生物活性,在于其本身的进化中产生的自我保护——产生很强的毒素物质来保护自身免疫不被“吞噬”,从而可能具有潜在的抗癌活性,分离这些毒素并分析鉴定其结构及抗肿瘤活性<sup>[5]</sup>是目前的新兴研究之一。我国对于陆上资源中草药的化学成分和药理研究

得比较深入,对天然产物的分离鉴定已具备了相当的经验和条件,而对海洋生物活性成分的研究方面还只是起步,预计在21世纪将取得重大突破和进展。

### 3. 中药新药研发的新热点及前景

中药作为中国人对世界的贡献在历史上备受世界的好评。目前,我国的中药出口已遍及世界130个国家和地区,中医药正在走向世界,造福人类。随着人们的观念回归自然,中药越来越显示出其光明的前景和广阔的市场<sup>[6]</sup>。我国已向美国FDA申请了复方中药注册,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,实现了历史性的突破。可以预测,21世纪将是中国传统医药得以全面复兴与发展的时期。

未来中药研究的热点之一是中药作为免疫调节剂在抗肿瘤、抗病毒、延缓衰老等方面的开发和利用;热点之二是中草药基因工程方面的研究,包括有关代谢途径基因工程的研究和有关转基因植物反应器构建的研究。另外,将中草药的有效成分开发为1类新药(已有20多个如青蒿素、小檗碱、石杉碱甲等)以及将中草药的有效部位开发为2类新药(如地奥心血康)等,将仍是未来新药研究开发较活跃的领域。

### 参考文献

- 曹文忠. 我国新药研究与产业化开发进展情况. 医药经济信息, 总第290期: 21-22.
- 潘亦斌, 李佳. 我国药物制剂现状及建议. 上海医药, 1998, 19(10): 5.
- 蔡宝昌, 潘扬, 殷武. 指纹图谱在中药研究中的应用. 世界科学技术—中药现代化, 2000, 2(5): 9-13.
- 孔英梅. 关于新药(西药)申报情况及存在问题. 中国新药杂志, 1999, 8(8): 505-510.
- 展翔天, 李莉. 21世纪中国海洋药物发展战略. 医药经济信息, 总第308期: 14-15.
- 袁松范. 世界制药业处于黄金时代. 医药经济信息, 总第294期: 6-8.
- 田庚元. 中药免疫调节剂的研究和开发. 中国新药杂志, 1999, 8(11): 721-724.
- 李萍, 徐国钧, 徐珞珊. 21世纪生药学研究展望. 中国药学杂志, 1997, 32(9): 513-517.

(责任编辑: 邹健强)

## 医药行业“十五” 规划对相关上市 公司的影响

今年,国家经贸委公布了13个行业的“十五”规划,提出了今后几年行业发展的重点和结构调整的方向。其中,医药行业规划的主要指导思想是以结构调整为主线,以市场为导向,以技术进步为支撑,以特色发展为原则。主要目标是对医药行业的产品结构、技术结构、企业组织结构进行调整,重点发展现代生物技术、中药现代化、优势原料药,并提出了促进发展政策。

### 生物及中药公司受益明显

1. 生物医药企业受到扶持 对于生物技术的发展方向,“十五”规划中指出:改造传统药物工艺;开发新的预防、诊断及治疗药品;开发新型剂型。国家将给予资金方面的支持,并引导生物工程药品向现有企业集中,严格控制新建生物工程企业。从上市公司的情况看,我国的生物医药类上市公司多从事生物技术药物的仿制工作,在科研方面具有实力,符合规划提出的产业方向。目前真正从事新药物、新技术、新剂型开发的生物制药类上市公司主要有:华晨集团、友好集团、星湖科技、天坛生物等四家上市公司。如华晨集团通过与国外生物技术公司合作,开发的具有国际专利水平的新药人鼠嵌合型肿瘤细胞单克隆抗体将于今年上市;友好集团投资了上海申友生物技术有限公司,该公司研究业务主要在药物基因组学与模式动物方面;星湖科技背靠上海联合基因科技有限公司,组建了上海博星基因芯片有限公司,在基因芯片领域拥有稳定的技术路线及方法;天坛生物则背靠北京生物制品研究所,有一批医学微生物学、生物制品学及单体等领域的学科带头人。

2. 中药企业走向规范 “十五”规划指出应积极推进中药现代化进程,主要体现于:在中药材的生产方面,将推广中药材的规范化种植;在中药饮片方面,逐步制

(未完下转19页)

# ENGLISH ABSTRACTS OF PART OF PAPERS

## Study on Functional Genomics of Medicinal Marine Organisms

*Tu Hongbin Wei Jianwen Peng Lisheng Zhong Xiaofen Yang Wenli Wu Wenyan and Xu Anlong*  
National Open Laboratory for Marine Functional Genomics, Zhongshan University, Guangzhou. 510275 P. R. China

In order to catch up with and surpass the world level in the field of genomics, it will undoubtedly be of a breakthrough point to make rapid development of functional genomics of marine organisms which enjoy their advantage in resources in China. In this paper, a new research strategy of functional genomics of medicinal marine organisms is proposed in the fields of modern genomics and the traditional Chinese medicine. The proposal provides new ideas and direction for promoting the modernization of traditional Chinese medicine and for studying active peptides of marine organisms in China.

**Key words:** marine organisms application of traditional Chinese medicine functional genomics

## Current Situation and Prospects on Chinese New Drug Research

This article overviews the different aspects of the China's new drug research through statistic date and analysis, give the general picture of the China's new drug research development and its prospects.

**Key words:** China New Drug R&D

## Promoting Take - off of Medical Industries in China on Basis of Capital Market and by ways of Innovation and Professional Service

*Sun Bing Director - General of Southwest Securities Co. Ltd*

The ten - year development of Chinese securities has showed that capital market has already become a very important channel for financing in the development of medical industries in China. With the driving of capital the integration of TCM, modern pharmaceutical techniques and biotechnology has brought medical industries to a new stage and promoted the extension of new technologies and the further progress of traditional industries, and the development of pharmaceutical companies in their management, capital operation and technical innovations has pushed forward the scale process and the strengthening of competitiveness in key factors of enterprises. They all have become the major driving forces which are advancing the development of medical industries in the country.

This article points out that in the new century, all the medical industries in China will face such problems as the reform of medical system, the readjustment of medical industries and the pressure in intellectual property right when China enters WTO, which will exert great impact on the development of medical industries in the country. It should be noticed however, that there exist quite a lot of chances for Chinese medical industries due to the thriving of herbal drugs and the rapid development of modern biotechnology, and the large - scale development of them undoubtedly needs the support of capital market. With the setting - up of patterns of founding undertakings and the establishment of stimulation mechanisms the initiative of scientific and technologic personnel will be brought to a full play and Chinese medical industries will step into springtime in which technical innovations will play a major role.

**Key words:** Capital market traditional Chinese medicine(TCM) internationalization

## A Tentative Remark on Establishment of Artificial intelligence system for quality evaluation of Chinese medicinal materials via characteristic fingerprinting of multi - data

*Li Ping China Pharmaceutical University, Nanjing 210009*  
*Xue Can Nanjing Netsucceed Network Corporation, Nanjing 210029*

The quality of Chinese medicinal materials is a key problem which obstructs the modernization and industrialization of Traditional Chinese medicine. Based on the practice of many years in the research of traditional Chinese medicine and in