从新药审评看我国第一类 创新中药的研究与开发

□韩 玲* (国家食品药品监督管理局药品审评中心审评一部 北京 100038)

摘 要:通过对近两年申报的有关创新中药新药资料审评的回顾与分析,对目前我国一类中药创新药物研究与开发的现状、优势、特点及存在问题等进行探讨。

关键词:新药 审评 中药 创新

近年来我国一类创新中药的研制发展速度较快,如1985年~1995年间,申报的一类中药新药20余项(其中绝大部分为中药材),而在2001年~2002年间,国家药监局药品审评中心就受理了10余项(不包括中药材)。第一类创新中药主要是由单味中药提取的活性化学单体,近年来申报量的增加表明我国一类中药新药的研制已受到高度重视,标志着我国中药创新中药研究与开发的走向和发展趋势;同时也说明我国在中药

化学物质分离、分析、中药制剂研究以及中药药效等研究方面综合水平的提高,体现了近年来我国在中医药现代化方面取得的成就。创新中药的研究与开发是直接以中药现代化研究成果为基础的,目前一类创新中药的研究与开发还存在诸多问题。本文通过对近两年申报的有关创新中药新药申报资料的回顾与分析,对目前我国一类中药创新药物研究与开发的现状、优势、特点及存在问题等进行了分析与探讨,旨在为正确理解创新中药在中药现代化进程中的作用和地位,加快和提高我国一类创新中药

研究与开发的速度和水平探讨相关的思路。

一、我国创新中药新药的研制现状

1. 法规与技术要求发挥了积极的引导作用

为适应新药研究、申报、审评的发展以及中药现代化研究的不断进展,2002年我国出台了新的《药品注册管理办法》,对中药、天然药物注册分类进行调整,将原一类中药新药中的新的中药材从现在的第一类新药中分出。附件一中规定属于中药、天然药注册分类第一项的新药是未在国内上

收稿日期:2003-11-24

修回日期:2003-12-09

* 联系人:韩玲,副研究员,主要从事中药新药药理毒理技术审评工作, Tel: 010-68585566-447, Fax: 010-68584194, E-mail: hanling92@sina.com。

市销售的从中药、天然药物中提取的有效成份及其制剂,即指国家药品标准中未收载的从中药、天然药物中得到的未经过化学修饰的单一成份及其制剂。《办法》正文(第4条和第49条)中也说明,“国家鼓励研究创制新药,对创新的新药及治疗疑难危重疾病的新药实行快速审批。”体现出国家对创新药物研究与开发高度重视。《办法》的适时修订为创新中药的研究开发、以及中药新药审评工作发挥了积极引导作用。

因第一类中药新药是来源于中药的单一化学成分,化学结构清楚,与一类化学创新药物有较大的相似性。因此,在技术方面具有更高的要求,如所要求申报的资料是中药各类新药注册中最为全面的,包括综述、主要药效学、一般药理学、急性毒性和长期毒性、过敏性溶血性等、致突变、生殖毒性、致癌及药代动力学等资料。对相关资料的具体要求,审评一部也曾将经过专家多次讨论的《关于中药一类新药特殊毒理、药代动力学和药理学技术要求草案》在电子刊物上发表,目前基本按此执行。由此可见,随着中医药现代化研究的不断发展,对创新中药的要求不断提高,使得创新中药的水平也在不断提高。

2. 主攻方向明确

资料显示,2001年~2002年申报的十几个中药第一类创新新药的结构类型多样,其中包括皂苷类、苷元类、异黄酮类、植物色素类、有机酸类等。其适应症主要

是针对重大疾病。严重危害人类生命健康的重大疾病主要有肿瘤、心脑血管病、糖尿病和老年性痴呆。我国近两年所申报的第一类创新中药中用于抗肿瘤和心脑血管疾病治疗的各占40%,其它为治疗骨质疏松症和病毒性肝炎等。由此可见,我国创新中药的主攻方向是针对重大疾病的治

疗。从天然药物中寻找抗肿瘤药物,多年以来就是国际新药研究与开发的重要途径之一。我国在早年就从中药复方当归芦荟丸抗肿瘤的研究中发现了单体新药靛玉红,国际上发现的有紫杉醇、山尖杉酯碱、长春碱、鬼臼毒素等多种植物中分离的有效成分。在治疗心脑血管病方面,中医临床的长期实践表明活血化瘀中药治疗心脑血管疾病有明确疗效,因此,从活血化瘀中药中寻找治疗心脑血管病的中药新药是创新中药研发的重要途径。在药物制剂方面也有长足进步,在申报的中药创新药物中给药途径以静脉注射,占60%,口服途径为40%。

3. 新技术应用不断增多

从来源看,我国第一类创新中药主要是通过有效部位的进一步分离纯化而获得的活性化学单体,其纯度达90%以上。近年来中药化学分离纯化技术水平明显提高,包括各种色谱制备技术、二氧化碳超临界萃取等技术的广泛应用,为第一类创新中药的创制提供了重要技术手段。其它尚有通过同类结构的筛选与修饰而获得的新活性单体。由此可见,化学

分离纯化及制备新技术是推动第一类创新中药研究与开发的关键环节之一。

此外,新技术的应用有力推动了药物分析、药效评价、药代动力学研究、作用机理研究等其它方面的研究。近年申报新药品种的资料中,新技术应用最为突出的领域还包括分析化学技术和分子生物学技术。在测试分析方法方面,长期以来是以TLC和HPLC为主,现已利用气相色谱等为主的有机物质或挥发性样品的分离分析之中,以原子光谱、紫外-可见分光光度分析、红外光谱、质谱、核磁共振波谱为主的光谱定量和定性分析方法,其中HPLC法是分离和制备中药活性成分的主要手段,色谱-质谱联用技术鉴定未知成份的分子结构;在药效学和作用机理研究方面,分子生物学技术被广泛应用,如在药效学研究中已从整体动物和离体器官实验,向细胞、亚细胞和基因水平发展,并用分子生物学手段研究作用机制,许多抗癌中药新药均从引起细胞凋亡及相关基因表达的角度阐明了其抗癌的作用机制。此外,基因芯片技术也得到了初步的应用,鉴于通过调控相应基因表达而发挥疗效是药物作用的重要环节,所以借助基因芯片技术可更全面、快速地获得基因表达信息,提供了作用机理研究的新方法和新思路。

由此可见,充分融会借鉴多学科的理论,用于指导创新中药的研究与开发,借鉴多学科的最

新技术手段和方法,既是第一类创新中药研究与开发的重要基础,也是促使其水平不断提高的关键途径。

4. 第一类创新中药新药的特点

第一类创新中药新药的特点主要表现在:(1)物质基础明确,结构清楚。这一特点决定了它的研究与评价方式更接近于化学药物,可在细胞、亚细胞、分子、基因水平进行研究,特别是可探讨机制,因此得到的信息更全面、深刻、系统。也正是由于物质基础明确,使得其作用靶点更为确定,而不同于复方药物多系统、多层次、多靶点的作用特点;(2)量效关系、时效关系更明确,另外能够进行药代动力学研究;(3)制剂工艺、剂型选择更完善和充分,能够进行可靠的质量控制。第一类创新中药虽然具备了相当化学药物的某些优点,但与中药复方相比,已失去了中药复方多途径、多环节、综合调节的优势,也脱离了中医理论。因此,第一类创新中药并不能代替所有创新中药,而只是创新中药发展的一个类别。

二、第一类创新中药新药研究中的问题

1. 基础研究薄弱

中药基础研究相对薄弱是影响创新中药研究与开发的重要因素。中药基础研究是创新中药研究与开发以及临床应用的前提和基础,其研究难度大,且经费投入不足,因此研究进展不明显。近年启动了中医药的基础研究的若干

项国家级研究计划。与支撑化学药物研究与开发的基础研究相比,目前中医药基础仍处于相对滞后的状态。此外,一些研制者在一类创新中药研究与开发方面所持有的观念也不利于中医药基础研究的发展。从申报资料来看,有些只是单纯为了申报新药而申报,仅根据原药药效学指南进行简单的药效学评价,缺乏结合药物特点进行主动性研究和探索的意识,缺乏对机制研究的重视。深入研究中药的作用机理,不仅对于阐明受试药物的作用特点具有重要意义,而且对于进一步创制新中药具有重要的指导作用,若轻视中药作用机理的研究,显然不利于创新中药水平的提高。在创新中药研究与开发方面的另一薄弱环节是中药药代动力学研究。具体表现在尚未形成有明显创新性和可操作性的研究思路,技术手段有限,研究结果不明确。相当数量的申报资料虽多次补充资料,但仍不理想。

2. 缺乏学科间交流与合作

新药研究与开发是一个涉及多学科密切合作的系统工程,研发过程需要多学科相互配合、联合攻关。我国现有研究开发项目,多不是以一个有机的研究整体进行的,许多单位是以委托研究的方式,分成若干部分,分别委托不同的研究单位完成的。因此,学科之间缺乏信息沟通,对于某些涉及多学科的问题无法有效的解决。如用于心脑血管疾病的药物,药代结果表明在心脑中无分布,

对此现象不与药效学研究密切合作,拿不出合理的分析结果;又如药代动力学研究常常忽视对药物作用靶器官的药物分布检测;对水溶性低或不溶于水、生物利用度很低的口服药物也不进行深入研究和寻找解决方法等,这些均影响了中药新药的综合评价。

三、中药创新药物所面临的挑战和机遇

1. 创新中药所面临的挑战

我国医药产业必须面对入世后的挑战,必须面对中药在国际市场上占有率偏低的事实(仅占3-5%)。其原因主要是作用机理不清,药效物质不明。中药药效物质基础不明确、有效成分与药效和作用机理间的关系不清、基础研究薄弱,生产工艺落后,产品科技含量低及质量稳定性差等问题,无法形成以现代化和高科技为特征的具有国际竞争力或被国际市场认可的中药产品,因此中药必须走现代化之路。

中药现代化就是利用现代科技手段,对中药本质即物质基础及其作用机制予以明确,回答“是什么”和“为什么”两大难题,研制出能被国际认可和接受的中药产品。第一类创新中药的研发可从根本上解决上述问题,为中药现代化打开突破口,为中药现代化的实现奠定基础。

中药现代化是创新中药研究与开发的重要依托,是中药赖以生存和发展的根本出路,新药研制是中药走向现代化的重要内容

和目标。

2. 发展机遇

近年来,国家对中医药基础研究给予了高度重视和支持。1996年提出中医药现代化科技产业行动计划,“九五攀登”和“973项目”等都列有中医药基础研究的重大课题;“创新药物与中医药现代化”被列入“十五”期间国家12个重大科技专项之一;我国第一个中医药现代化发展纲领性文件《中医药现代化发展纲要》也于2002年底颁布实施。这都为中医药现代化作好了组织上、管理上和思想上的准备。此外,全球对天然药物的重视、需求和我国明显的资源优势也为中医药现代化的实现提供了物质保证。世界许多国家都成立了传统与天然药物的研究与开发中心,如美国的UCLA等,日本、韩国等我国周边国家更是十分重视中药、天然药物的研究与开发。1983年~1994年全球被批准的新药520种中39%是天然药物或以此为前体开发的新药;抗生素和抗癌药物领域,有近60%~80%的药物来自天然产物;现今世界上有近60%的人还完全依赖植物药来防治疾病;而我国共有中药资源12800多种,其中植物药就有11100多种。数千年的临床应用所建立的中医理论和临床实践经验为创新中药的研究与发展打下了坚实的基础,这是世界上其他任何一个国家所不具备的优势。另一方面,现代医药学和生命科学的飞速发展也为创新中药的研究与开发提供了崭新的技术

手段和方法。因此,抓住机遇,将创新中药推向一个崭新的阶段已具备了充分的条件。

四、第一类创新中药研究的若干关键问题

目前中药创新药物研发主要有两种途径,一是从单一中药或植物中提取有效成分,或提取有效单体后再进行结构修饰和改造;二是中药复方的二次开发研究,这是中医药发展的主流。

1. 加强活性成分的分离提取研究

在创新中药研究过程中,应把握关键的切入点,即从多种途径发现具有生物活性的先导化合物,如从天然产物中寻找提取分离先导化合物,或对某些已知结构的天然产物或药物进行结构改造或修饰,以及类似物合成等。有效成分的研究是中药创新药物开发的途径,但不能代替和排斥传统的方药及制剂研究,强调重视和加强中药药效成分和作用机理研究也不等于淡化和忽视中药传统复方的研究,中药现代化也不能仅凭完成几个一类中药新药为标准,应该说中药创新药物的研究与开发还处于探索中,因此应当提倡和鼓励采用多种思路和方法同时开展研究。

2. 抓住研究的关键环节

目前中药复方的物质基础研究处于起步阶段,尚无此类研究成果申报。众所周知,复方是中药的精髓,疗效显著,我国中药现代化的主流是在中医理论指导下

的方剂现代化研究。所以,中药现代化的关键环节和难点,在于研究复方疗效的物质基础和作用机理的研究与阐明。因此,应重视中药复方中的多种药效物质的提取分离、鉴定和药效物质发挥作用的途径、作用靶点及作用机制的探索。在此基础上,才能筛选优化出最佳配伍的新药。

3. 加强基础研究

基础和应用基础研究是创新药物研究与开发的源泉,提高中药基础研究是实现中医药现代化的前提和基础。若没有长期深入、扎实、雄厚的基础研究,中药创新药物的研究就会成为无源之水,就不会有创新性思路,就难以可持续性发展。分析多年来创新药物品种少,且缺乏特色的根本原因就在于基础研究薄弱,不能满足创新药发展的需要。此外,新药研究的复杂性也决定了短时间内难以取得明显成效,因此造成一部分研究人员不愿从事探索性强、耗时耗力的基础研究,而选择一些短平快和“me too”类课题。从长远考虑,加强基础研究、储备技术和人才,发展具有我国自主知识产权的创新药物研究才是我国新药研究领域的根本出路。

第一类创新中药的研究与开发是我国创新中药研究体系的重要组成部分,与化学药品有着高度的相似性,需要遵从新药研究与开发客观要求和规律。即同样是一个需要多学科进行有机合作、共同完成的一个复杂的系统工程。需要进行深入细致的探索

与研究,而不是单纯为了应付新药审评。为了研制出具有中国特色、被国际认可的中药新药,应更加重视和加强多学科间的密切合作,作到立题新颖,立项依据充分,在研制过程中既要仅仅抓住

中医药的优势和特色,又要充分借鉴当今生物医药学研究的最新成果,有效地利用新技术、新方法,根据不同药物的特性和特点,全面、合理、科学、规范地设计实验,并根据研究的阶段性成果予

以调整和完善,不但真正研制出具有特色的创新中药,同时也为我国创新中药的研究与开发积累经验,推动我国创新中药研究与开发的进程。

(责任编辑 柳莎 郭静)

中医药科研成果获国家大奖

中国中医研究院西苑医院“血瘀证与活血化瘀研究”项目,荣获国家科技进步奖一等奖。该项目在继承传统中医理论“血瘀证—活血化瘀”的基础上,以冠心病为突破口,提高疗效为目的,对“血瘀证和活血化瘀治法”,从临床、基础及主面进行了深入系统的现代研究,取得了重大进展。该项目曾先后得到国家中医药管理局、国家自然科学基金委的重点资助,相关内容从“七五”到“十五”连续4次被列入国家科技攻关计划。1996年,该项目曾获得国家中医药管理局科技进步一等奖。由于本项目的研究,中医对冠心病的治疗效果有了显著的提高,“活血化瘀”已成为中医治疗冠心病的主要法则之一,在全国得到广泛的推广应用,并创造了良好的经济效益。据不完全统计,西苑医院仅该项目的技术转上就创造直接经济效益4000万元。

此外,中医药行业还获得国家技术发明奖二等奖1项和国家科技奖二等奖3项。

获得国家技术发明二等奖的是由大连轻工业学院金凤燮教授主持研究的“酶转化法生产 Rh_2 等人参稀有皂苷”项目,获国家科技进步二等奖的分别是由上海中医药大学刘平教授主持研究的“扶正化阈法在抗肝纤维化治疗中的应用及相关基础研究”、由中国中医研究院中药研究所黄璐琦研究员主持研究的“栝楼属植物的系统演化及其药材的分子鉴定研究”和由天津市中西医结合急腹症研究所吴咸中院士主持研究的“通里攻下法在腹部外科疾病中的应用与基础研究”。

“酶转化法生产 Rh_2 等人参稀有皂苷”项目,通过利用新发现的皂苷糖苷酶,发明了“选择性地改变人参皂苷糖基、制备高活性的 Rh_2 等人参稀有皂苷”的一整套方法。大大提高了人参皂苷 Rh_2 皂苷的转化率,并实现产业化生产。

“扶正化阈法在抗肝纤维化治疗中的应用及相关基础研究”项目,提出“正虚血淤”是肝纤维化基本病机的假说,并针对性地以“扶正化瘀”作为治法,成功研制出专利新药“扶正化瘀胶囊”,该药可使肝组织纤维化分期逆转率达52%~58.3%。

“栝楼属植物的系统演化及其药材的分子鉴定研究”项目,通过对全球范围的栝楼属植物及药材进行全面而研究,首次确立了世界范围内栝楼属植物有84种8变种,我国有37种6变种,还应

用分子生物学技术,为鉴别栝楼雌雄株和天花分类药材提供了新的方法。

“通里攻下法在腹部外科疾病中的应用与基础研究”项目,通过2600多便临床研究证明,通里攻下法治疗急性肠梗阻、重型胰腺炎、肠源性内毒素血症等腹部外科疾病有明显疗效。同时,揭示了该疗法的作用机理。(文摘)

《四川省中医药管理办法》颁布, 将于4月1日起施行

为了贯彻落实《中华人民共和国中医药条例》,四川省人民政府2004年2月24日以第178号省长令颁布《四川省中医药管理办法》,并将于4月1日起施行。

《四川省中医条例》1997年正式颁布实施至今已有7年,早在3年前,四川省中医药管理局就将《四川省中医药管理办法》的立法列入工作计划之中,2000年省政府法制办正式启动立法工作,将《管理办法》(征求意见稿)印发各市州政府、省级有关部门征求意见,召开了多层次的座谈会,完成了立法调研和相关程序。2004年元月4日报送省政府第26次常务会审议通过。

该《管理办法》分为7章共34条,详细地阐述和细化了《中华人民共和国中医药条例》和《四川省中医条例》制定的原则性规定,进一步明确规定了各级政府及其职能部门对于发展中医药的职责和任务,确定了中医医疗、中医药教育、科研和对外交流与合作等方面的行为准则,为中医药事业的发展提供了法律保障。《管理办法》规定,各级人民政府要将中医药事业纳入本地区国民经济与社会发展规划;中医医疗机构应当坚持以中医药为主体的办院方向;改变地方人民政府举办的非营利性中医医疗机构服务性质的,应事先征得省中医药行政管理部门的同意;逐步建立和完善县、乡村农村中医药三级服务网络,加强县级中医医疗机构、乡(镇)卫生院中医科和村卫生站中医药业务建设;在设置高、中等院校的中医药专业时,应征求中医药行政管理部门的意见;中医药行政管理部门应会同科技部门制定中医药科研计划,加强中医药科研机械建设,负责归口管理和监督全省中医药科研成果鉴定工作;财政部门应当合理安排专项事业经费扶持中医药发展,单位和个人不得挪用中医药事业经费。《管理办法》还对农村中医工作、中医医疗市场监管、中医医疗广告规范等方面作了较为详细的规定。(文摘)

ENGLISH ABSTRACTS

Division of Work and Collaboration between Research Institutions and laboratories

—A Major Link of Microscopically Activating Scientific Institutions in Traditional Chinese Medicine

Li Zhenji, He Xingdong, Su Gangqiang, Hong Jing, Yang Longhui, Lin Chaodai and Zhao Ming

(State Administration of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100026)

Starting from the disciplinary characteristics and the demand of scientific research of traditional Chinese medicine (TCM), this article explores the problem of how to establish, on the premise of promoting the reform of scientific system, the mechanisms of microscopic management of TCM scientific institutions which are adaptable to the socialist market economy and the laws of TCM scientific and technological development. It also puts forward the new viewpoint that the division of work and collaboration between research institutions and laboratories constitute the foundation of microscopically activating TCM scientific institutions through the analysis of the functions, roles and interrelationship of research institutions and laboratories, and discusses the mode of management and the thinking of building in the division of work and collaboration between research institutions and laboratories.

Key Words: TCM, research institution, laboratory, thinking of management

A View of Research and Development of Innovative Chinese Medicines of No. 1

Category from Appraisal of New Drugs

Han Ling

(Division No. 1 of Medicine Appraisal Center, The State Administration of Food and Medicine, Beijing 100038)

In this article the status quo, advantages, Characteristics and problems existing in the research and development of innovative Chinese medicines of No. 1 category in recent years in China is explored by the way of reviewing and analyzing the appraisal of the materials concerning innovative Chinese medicines, which the State Administration of Food and Medicine has appraised in the last two years.

Key Words: new medicine, appraisal, Chinese medicine, innovation

A Brief Discussion of Nonlinear Characteristics and Their Application in the

Field of Traditional Chinese Medicine

Lu Dongmei, Huang Luqi and Yang Hongjun