

影响中药新药研究申报速度的几个问题

南京军区南京总医院(210002) 王玉玺* 李红琴

摘 要 从2、3号资料的整理、工艺研究、质量标准研究、药理毒理研究、临床研究方案的制定及报批资料的规范化等方面探讨了影响申报速度的因素。

关键词 中药新药 申报

新药的研究不同于一般的科研,研究的内容广泛,要求的深度独特,牵涉的学科多,研究的周期长,耗费的人力、物力大。不论研究单位还是生产单位都希望以最快的速度,以最短的时间,完成研究,取得新药证书或生产批文。但往往事与愿违,不是这里不合格,就是那里需补充材料,在反复的补充中耗去了大量的人力、物力,耗去了时间,贻误了推向市场的最佳时机。于是,许多人感叹中药研究难度大,深不可测,甚至怨天尤人。近年来,许多专家及新药审评管理部门,从不同角度对如何申报新药进行了规范性的指导,起了很重要的作用。笔者长期工作在新药研究的一线,愿以许多教训与同道们探讨。

1 关于2号、3号资料的“中医化”

2号资料“选题目的与处方依据,文献古籍、经验或现代有关该品种研究等情况的综述”。3号资料“处方组成和根据中医药理论及经验对方剂的论述”。这是中药新药审评中问题比较突出的环节之一。许多研究单位,特别是有些根据现代研究组方开发新药的单位,这两份资料往往不被中医认可,认为没有“中医味”或“立题依据不足”。这些都是致命的问题。出现这些问题可能与对这两份资料的要求没弄清楚有关。2号资料包含两层意思:1)选题目的与处方依据,要说清楚为什么进行该新药的研究,处方依据是什么,是古典

方,是经验方,还是科研方。2)该方的文献古籍记载情况,古今应用经验和现代有关该品的研究情况综述,现代研究最好是在中医理论指导下进行的。它要回答的是过去和现代研究情况的调研。3号资料是研究者根据中医药理论、经验对确定处方的分析。该组方的主治证候是什么,中医是怎样认识的,组方中的君臣佐使药。只要证型选得准确,辨证阐述得清楚,理论方药得当,君臣佐使药到位,资料应该是不会有问题的。总起来说,2号资料是对所选课题的认识,3号资料是对处方的认识。2号是基点,3号是核心。要围绕这两个环节,紧扣“中医”特色,切忌将现代研究生搬硬套地“中医化”。为了避免这种情况,开题前多咨询几位同学科不同流派的专家是必要的。

2 关于工艺研究

工艺是新药制备的必备程序,是产品的生命线。工艺不合理,会影响新药的疗效;工艺不稳定,会影响其它项目的实验结果;工艺不成熟,会影响新产品的投产。一个新药的成功与否,工艺研究是关键,是新药审评的重心之一,也是问题较多的环节。问题主要来自两个方面:

2.1 对工艺研究认识不足:有些研究课题来自医院制剂,在医院使用多年,研究者认为工艺已经稳定,用不着再研究,这是一种误区。

* 王玉玺 男 副主任药师,1978年毕业于南京中医药大学。主编了国内第一本《中药组织鉴别彩色图谱》及《中药材薄层色谱鉴别》,参加了《中华人民共和国药典·中药彩色图集》1990年版、1995年版的编著。1988年始从事新药开发,主持过中药二类~四类研究。目前,正承担着国家新药基金课题中药二类新药缓释片的研究。

使用多年,效果不错,只能说明这个课题有基础,并不说明工艺完全合理。通过研究发现不合理的地方,提高了工艺也就提高了疗效。即使原工艺是合理的,通过研究说明合理的基础,对生产才会更有指导性。所以说,工艺的研究是绝不可少的。

2.2 工艺不合理:由于中医对中药的要求多是复方入煎,群药共煮,生产多沿用传统的水提或醇提工艺。该工艺提取的物质,哪些有效,哪些无效,并不清楚。进入新药研究程序时,研究者往往根据文献报道,选择一个成分作为工艺控制指标,而这个成分并不能反映工艺的合理性和提取物的有效性。这种情况,最好先确定物质基础,然后,围绕怎样提高它的收率做工作,研究影响收率的各种因素,最后确定工艺。在研究中要引进统计学的方法,如正交试验,以减少实验次数,提高实验速度。对研究的数据处理应实事求是,不论是成功的还是失败的,均要如实反映。

3 关于质量标准的研究

由于中药处方的多样化,主要作用成分模糊,给标准的起草带来一定难度,加上研究单位水平参差不齐,因此,质量标准就成了审评中的问题集中区域。常见的问题如下。

3.1 为标准而标准:许多新药选题来自民间单方、验方,方中的主药成分不清楚,新药研究要求必须建立含量测定,而研究单位又没有力量进行成分的分离鉴定,拿出定量的对照品来,只好在处方中寻找有现成对照品的药材,为了标准而标准。这种标准很难起到控制新药质量的目的。复方制剂中,若君药成分不清楚,或虽清楚但无对照品出售,目前还没要求必须对君药进行含量测定,也就是说,不会因此让重新起草标准。

3.2 缺项:复方中含量测定或薄层鉴别缺阴性对照,难以考察其它药材对主成分的干扰。有些虽然设了阴性对照,但缺乏能反映研究情况的实物,如薄层照片,这可能和研究单位条件不具备有关,特别是荧光照像有一定特殊要求。但从审评角度,没有照片是不行的。

另外,检查项中缺有害元素的研究资料,如砷、铅、汞的限量检查,工艺中使用了类似氯仿等有害物质,缺残留量的研究资料等等都是常被研究单位忽视的问题。

3.3 对照品选择不当:卫生部检定所提供的对照品有定性、定量两种,有些单位不清楚这一点,将定性的作定量使用。

4 关于药理与毒理的剂量设计

1992年9月1日起施行的《新药审批方法·有关中药部分的修订和补充规定》及《中药新药研究指南》中明确规定:药效学的研究“至少应设两个剂量组。其中1个剂量应相当于临床剂量的2倍~5倍(小鼠可为10倍~15倍),……药效试验剂量不应高于长期毒性试验剂量”。长毒的研究“一般应设3个剂量组和1个对照组,高剂量组原则上要求使动物产生明显的或严重的毒性反应,或个别动物死亡。中剂量组应相当于药效学试验的高剂量,低剂量组略高于动物的有效剂量而不出现毒性反应。”但由于方方面面的原因,二者的剂量设计仍是容易出问题的环节,特别是药效学与毒理学研究不是一个单位时最容易出问题。从事药效研究,有些怕做不出药效,尽量拉大剂量,而进行毒性研究的,有些怕毒性太大,尽可能把剂量放小。结果在有效剂量范围内是不是安全不知道,或者安全范围内是不是有效不清楚。在这方面我们有深刻的教训。刚施行新药审评办法不久,我们进行一个中药二类新药的研究,并且是自一味有毒植物中提取的有效部位。为了赶进度,同时在2个单位进行药效与毒理研究。囿于经验不足及其它原因,实验结束后出现这样的结果:大、中、小3个剂量组,药效学30、15、7.5(mg/kg);长毒为12、9、6(mg/kg)。实验结果,7.5 mg/kg时药效非常明显,12 mg/kg时动物仅有部分器官损害,提示7.5 mg/kg不是最低有效剂量,12 mg/kg也未达到中毒剂量。审评结果重做。既浪费了时间,又浪费了经费,“欲速则不达”。这提示新药的研究必须“按部就班”。课题负责人熟悉相关学

科,经常进行协作单位之间的协调是非常重要的。

5 关于临床研究方案

因为临床研究方案不符合要求,反复补充资料而影响进度的情况并不少见。常见问题如方案太简单,主治病症不明确,没有对照药,没有观察表,观察指标不清楚,理化检查不清楚等等。许多人都认为研究方案是临床研究组长单位的事,我们也有过这样的片面认识。其实,临床研究是在前期研究的基础上进行的,前期不清楚,后期无法操作。为了不补或少补资料,在申请临床研究时,就要根据3号资料确定的病证、证候进行方案设计,选择对照药物。尽可能地量化观察指标,增加可操作性,进行统计学的设计。制定一份详尽的研究方案供临床研究单位参考。

6 关于资料的规范化

新药的研究是一个多环节、多学科的综合课题,实验结束后按新药审评的要求进行资料及文字的规范整理是极其重要的。实验可委托几个单位做,但送审时必须体现整份资料的统一性、完整性。在资料整理时,一定要严肃认真,做到论点清楚、论据充分、数据可靠、文字规范、无错别字。一个新药所有实验结束后,最好由一位既懂新药审评方面形式要求,又有一定专业知识的同志统一整理资料,以保证报送资料的高质量。

总之,影响新药研究进度的因素很多。我们体会吃透精神,循规蹈矩,科学严谨,是加快研究进度的捷径。

(1998-02-06 收稿)

《中草药》杂志进入 1996 年中国科技期刊论文被引频次最高的前 20 名,医药卫生类期刊的第 7 名,同时被确定为核心期刊,并被编入《中文核心期刊要目总览》第二版

据中国科学引文数据库 1996 年数据统计,本刊被列入“被引频次最高的中国科技期刊 500 名排行表”,名列第 20 名。

被引频次最高的中国科技期刊前 30 名排行表

名次	期刊名称	被引频次	名次	期刊名称	被引频次	名次	期刊名称	被引频次
1	科学通报	1744	11	植物生理学通讯	553	21	中国农业科学	435
2	分析化学	1131	12	中国药理学报	513	22	中西医结合杂志	425
3	高等学校化学学报	955	13	光学学报	503	23	遗传学报	419
4	中国科学 B	950	14	中国科学 A	498	24	中华肿瘤杂志	407
5	植物学报	943	15	中华血液学杂志	489	25	中华心血管病杂志	405
6	物理学报	695	16	植物生理学报	489	26	作物学报	396
7	中华医学杂志	688	17	地球物理学报	483	27	化学通报	385
8	药学报	673	18	中华内科杂志	480	28	生物化学与生物物理进展	383
9	化学学报	608	19	金属学报	471	29	中华骨科杂志	372
10	中华外科杂志	575	20	中草药	462	30	中国激光 A	365

医药卫生类

名次	期刊名称	被引频次	名次	期刊名称	被引频次
1	中华医学杂志	688	6	中华内科杂志	480
2	药学报	673	7	中草药	462
3	中华外科杂志	575	8	中西医结合杂志	425
4	中国药理学报	513	9	中华肿瘤杂志	407
5	中华血液学杂志	189	10	中华心血管病杂志	405

《中文核心期刊要目总览》第二版编委会依据文献计量学的原理和方法,经过研究人员对相关文献

的检索、计算和分析,经过严格的筛选,从我国正在出版的近万种中文期刊中确定了 1 700 余种期刊为核心期刊,《中草药》杂志被确定为核心期刊,并被编入《中文核心期刊要目总览》第二版。

以上成绩的取得是本刊广大作者、编委、编辑和读者积极努力和大力支持的结果。对此,本刊编辑部全体人员表示衷心的感谢,并决心继续努力,为把我刊办成国内第一流的科技杂志而奋斗不息!