

论新药研制过程中的创新与开发

中国协和医科大学

中国医学科学院

药用植物研究所(北京 100094)

杨世林*

徐丽珍

杜力军

赵淑平

朱春雁

赵力强

新药研究一直被称之为开发。谈到开发,一般认为是非研究性的工作,较研究层次为低,过去很多人不愿意从事开发,甘愿做一些所谓的研究工作。随着新药研究尤其是中药新药研究水平的不断提高,一、二类中药新药的不断增多,国家也开始重视新药的研制。诸如国家在许多重大项目如攀登计划、“九·五”科技攻关等都立项招标,这符合我国的国情。从国家来看,新药研制已不再被视为一般的开发过程,而是一项高智能、高技术投入的创新工作,可以说新药研制的创新时代已经到来。

1 新药研究的历史背景

回顾我国中药新药研制的历史,大约经历了三个阶段[张世臣. 中药新药与临床药理, 1998; 9(1): 2]。第一阶段: 改革开放初到 80 年代末, 新药研制与国家审评制度从无到有, 从不健全到完善, 这时的中药研制处于较低的水平, 多以三、四类药为主。第二阶段从 80 年代末到 90 年代初, 这一时期中药研制的水平不断提高, 出现了一些一、二类药, 而且大的科研单位的介入, 使新药研制的水平上升到了一个新的高度。90 年代以来为新药研制的第三阶段, 尤其是近几年来, 一、二类药明显增多, 国内一些大公司重视高科技的投入, 国家基金的介入, 重大基金的支持等使得中药新药的研制水平不断提高, 基础研究不断的透渗, 创新意识更为浓厚。特别是

1997 年以来, 党的十五大提出的“科教兴国”的战略指导方针, “九·五”攻关课题更是以“对国民经济有重大意义”作为立项选项的依据, 将优先得到资助。所有这些都意味着新药研究已不再是一般意义上的开发, 而是高技术、高智能的创新工作。

2 创新是中药新药研制的核心

新药开发确切地讲应为新药研制。它包含了新药的创新研究和开发两个阶段。其中创新的思维和工作占据整个新药研制过程, 所以不能一提到新药就将其视为一般意义上的开发。新药研制过程包含了基础和应用研究的内容, 两者相互依存, 相辅相成。新药研制人员承担着学术和市场两重风险和压力, 对所从事这项工作的技术和有关人员要求更高, 基础研究的水平更高, 所以其创造的价值应该是更大。这就是为什么国家不惜财力一再将新药研制列为攻关和攀登项目而重点扶持的原因, 因此新药研制应提高到一个新的高度认识和支持。

新药研制过程中需要创新思维和一般研究的相互补充。例如我们在研制二类脑血管药 CBN 时就存在对药物评价的问题。结扎小鼠双侧颈总动脉造成不完全性脑缺血, 这一模型比较接近临床, 但是小鼠动脉结扎后脑血流量究竟下降了多少, 没有直接的数据, 一般依小鼠的行为活动、脑电图和体温的高低来间接判定。因此我们对此进行了基础性研

* 杨世林 研究员, 1976 年毕业于北京中医药大学中药学院, 1977~1987 年在中国医学科学院药物所和药植所工作, 1987~1993 年在英国伦敦大学药学院获得博士学位并完成博士后论文, 1993 年至今在医科院药植所工作。多年来一直从事天然药物的化学研究工作, 其中灵芝的研究获医科院成果奖, 光叶咻的研究获部级成果奖。近几年开展了 4 000 余种天然样品的筛选和几十种有活性天然样品的化学研究工作, 分离和鉴定了几十个有活性的化合物, 在国内外杂志上发表 40 多篇文章。

究,用激光 Doppler 脑血流仪直接测得小鼠结扎双侧颈总动脉后脑血流下降 85%左右,并首次发现约有 20%的沙土鼠结扎颈总动脉后并未达到完全性脑缺血。缺血复灌后脑组织存在一个过氧化物急剧升高的过程,直接影响到脑神经原的功能,同时也是血管性痴呆的主要原因之一。以前的脑血管药的评价多以增加脑血量的多少,以及抗凝血、溶栓等如何使之更快地恢复供血等角度来考察,但是这种脑血流的增多必然给缺血脑组织带来过氧化物的迅速升高,并加速其损害。因此,理想的脑血管药应是在改善脑组织微循环、增加血流量的同时,能够明显抑制过氧化物的升高,但是这方面的研究未见报道,因此我们对此进行了相关基础研究。结果表明,脑缺血 5 min,复灌后 10 min 时脑组织中过氧化物开始明显升高,15 min 时达到峰值。我们研制的脑血管药 CBN 能够明显抑制过氧

化物的升高,且治疗作用强于预防给药。上述研究工作的开展使我们对 CBN 有了更准确的评价和认识。又如二类抗病毒复方药物在与药理进行跟踪筛选后确定了最小有效部位后,这时植化研究人员就要分离一个新的植物那样将其中成分进行一一分离,测定结构,这一过程实际上也是一个创新的过程。

3 结语

综上所述,创新是新药研制过程的一种思维模式,同时也是这一过程中的行为特征的综合体现,其最终结果是一个新药的诞生。随着新药研制水平的不断提高,高类别新药的不断出现,其创新研究的份量越来越重。只有重视新药创新,才能使高水平的药物不断出现;新药科技水平越高,其自身的生命价值就越大,所占市场周期越长,也就更有利于打入国际市场。

(1998-06-25 收稿)

(上接第 61 页)

3.3 生态环境(土壤、气候、地理条件)对植物的生长过程起着极其重要的影响,尤其是次生代谢产物。作者曾对我国不同分布区域的 48 个居群蛇床子样品进行了 TLC 分析,发现蛇床子香豆素类成分的种内变异与其地理分布直接相关,并可分为 3 类化学型:即分布于福建、浙江、江苏等亚热带常绿阔叶林区域的居群样品主含蛇床子素和线形呋喃香豆素;分布于辽宁、黑龙江、内蒙古等温带针阔叶混交林区域的居群样品则主含角型呋喃香豆素;而分布于河南、河北、陕西等暖温带落叶阔叶林区域的过渡地带的居群内不同个体植株为或者含有蛇床子素和线形呋喃香豆素,或者同时含有蛇床子素、线型及角型呋喃香豆素的混合类群,这一区域可能是蛇床子种内香豆素类成分分化中心。本实验蛇床子种内不同居群的 X 衍射图谱分析与作者 TLC 分析结果基本一致,如江苏高淳样品主

含蛇床子素(osthol)和线形呋喃香豆素,内蒙古海拉尔样品主含角型呋喃香豆素且不含蛇床子素,为南北两个典型类群;但也有一些居群如河北、安徽的 X 衍射图谱分析与 TLC 分析的结果不完全一致,这可能与蛇床子种内不同居群的其它成分不完全一致有关。

参考文献

- 1 中华人民共和国卫生部药典委员会编. 中华人民共和国药典. 一部. 广州:广东科技出版社,1995:276
- 2 廖进明,等. 中草药,1997,28(6):346
- 3 张志祖,等. 中国中药杂志,1995,20(2):114
- 4 Gisho H. *et al*, Shoyadugaku Zasshi, 1984, 38:22
- 5 陈志春,等. 药学报,1998,23:96
- 6 刘德祥,等. 中药通报,1998,13(11):40
- 7 Hideji I, *et al*, Shoyadugaku Zasshi, 1982, 36:145
- 8 蔡金娜,等. 常用中药材品种整理和质量研究(南方片). 第一册. 福州:福建科学技术出版社,1994:648
- 9 吕 扬. 药学报,1997,38(193):193
- 10 吕 扬. 中国医药科学院学报,1997,19(5):331

(1998-04-13 收稿)