

专论

中药创新药物研究开发的回顾、策略与实践

杨义芳, 杨必成, 金丽丽*

(上海医药工业研究院 中药研究室, 上海 200240)

摘要:以“十一五”重大科技专项为主线, 回顾中药创新药物研究的历程, 通过剖析美国 FDA 第一个植物药 VeregenTM 对中药研发的启示, 以及对创新药物研究中的重大成果学习、感悟, 试图提出创新中药研发策略并指出实践的路径。以中药复方创制新药为中药创新的主要途径, 创新可以从新物质, 包括新化合物和新有效部位/群或组分配伍, 一个已知化合物或已知提取物等的新药用及名优中成药的二次开发 3 方面实现; 并借鉴国际经验以近代临床应用为基础的靶点依赖性先导物的筛选、评价与优化和在分子及基因水平对中药复方的作用机制和分子靶点进行诠释, 来支撑具有中国特色的原创治疗药的研究与开发。

关键词: 中药创新药物; 研究开发; 策略

中图分类号: R28

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2009)10-1513-07

Retrospection, stratagem, and practice on innovative drug research and development of Chinese materia medica

YANG Yifang, YANG Bicheng, JIN Lili

(Department of Chinese Materia Medica, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200240, China)

Abstract: Taking the national key scientific and technological project in 11th Five-year and 10th Five-year Plan as its main clue, the innovative Chinese materia medica (CMM) research course has been reviewed in this paper. Based on the enlightenment from the first herbal medicine VeregenTM, which has been approved by FDA, together with the study and comprehension of many great achievements of new drug research, the strategy of innovative CMM research and development (R&D) and its practical route is going to be put forward in this article. With the innovative Compound Prescription of CMM research as the main innovative approach, innovation can be realized by the following three aspects: New substances, including new compound, new effective fraction/ group or new components and their combinations; new indication of known compounds or extracts; the secondary development of high-quality Chinese patent medicine. Besides, in order to support the R & D of original drugs with Chinese characteristics, the international experiences in target-dependent screening and evaluation and optimization of leading compounds based on clinical application should be referenced, and the mechanism and targets of traditional Chinese medicine by genetic and molecular level be clarified.

Key words: innovative Chinese materia medica; research and development (R&D); stratagem

2008 年我国科技发展迎来了新的历史发展机遇, 国家对生物医药高技术产业发展的投入达到了前所未有的高度, “重大新药创制”科技重大专项正式启动实施, 标志着我国创新药物研究黄金时期来临, 必将对我国医药自主创新水平和医药产业发展产生积极而深远的影响, 也将催生一批重大创新药物科研成果, 培养一批高水平创新团队和中青年学科带头人。本文在此历史背景下, 回顾中药创新药

物研究的历程, 通过对创新药物研究中的重大成果的学习、感悟, 试图提出创新中药研发策略, 并指出实践的路径。

1 回顾

“中药创新药物”定义至今没有定论, 目前主要是指有效成分新药和有效部位新药。有人认为新结构的有效成分、新的有效部位、新作用机制或作用靶点、新剂型、新发现的适应症或功能、具有临床明显

治疗优势的药物治疗、无临床应用史或无中医理论指导组方的中药等, 均应属于中药创新药物的范畴。

11 1 中医药创新的政策环境: 1997 年开始执行的 / 中药现代化科技产业行动纲要^[1], 提出中药现代化的关键是加强基础研究, 其关键问题是药效物质基础和作用机制的研究; 国家将 / 创新药物和中药现代化^[2]列为 / 十五^[3]重大科技专项。2002 年国家发布的 5 中药现代化发展纲要^[4](2002) 2010 年) 明确提出了坚持 / 继承创新, 跨越发展^[5]的方针; 国务院 2006 年 2 月 9 日又发布了 5 国家中长期科学和技术发展规划纲要(2006) 2020 年)^[6], 为了促进中医药的发展, 十六部委联合发布了 5 中医药发展规划纲要(2006) 2020 年)^[6], 为中医药创新提供了一个良好的政策环境。2008 年 9 月 1 日国务院决定组织实施 / 十一五^[7]计划: / 重大新药创制^[8]科技重大专项; 全国人大常委会副委员长、中国工程院院士桑国卫指出, 中国将分阶段构筑创新技术体系, (2008) 2010 年是创新转型阶段, 国家计划投入至少 66 亿元人民币, 基本形成创新体系; 2008 年成为中药创新体系建设 / 元年^[9]。

11 2 中药新药研发现状: 自 1985 年实施 5 药品管理法^[10]以来, 中药新药的研发一直是新药研发中最活跃的领域, 至今已有近 3 000 个中药新药获准上市。在这些品种中, 以中药复方为主, 约占 60%; 改变剂型约占 35%; 有效成分、有效部位新药不到 5%。自主创新能力薄弱, 研发投入平均仅占销售收入的 11 02%; 创新药物临床前、临床评价的规范化尚未得到国际认可, 尚不具备参与国际研发竞争的能力。

11 3 中药创新药物研究中的突出成果

11 31 1 青蒿素: 1967 年我国学者首次从中药黄花蒿中发现具有全新结构类型的倍半萜过氧内酯青蒿素, 其对氯喹有抗药性的恶性疟和脑型疟等各种类型疟疾有效, 而且具有速效、低毒等优点, 作用机制也不同于传统抗疟药。青蒿素的缺点是疟原虫复燃率高、水相油相溶解度都很低, 不能口服。将其醇羟基醚化或酯化, 产生了一系列著名新药, 如蒿甲醚、青蒿琥酯, 不但提高了药效, 而且溶解度也大有改观, 可口服或注射给药。此后又对多个没有专利保护药物进行配伍研究, 选择了复方蒿甲醚, 终于在 1992 年获得国家新药证书, 于 1999 年在瑞士上市, 在 79 个国家和地区完成注册, 并获欧、美、日等 49 个国家和地区发明专利。2002 年, 该药被列入 WHO 基本药物核心目录, 被推荐为疟疾抗药性流行地区一线用药。

11 31 2 石杉碱甲: 20 世纪 80 年代, 通过对千层塔的分离筛选和系统研发, 开发出新药石杉碱甲片(哈伯因), 并在 1994 年获准上市。虽然其曾受到国际药物专家的关注, 但由于早在 1986 年公开发表了化学结构研究论文未能获得国际专利权, 该药失去走向国际市场的机会。中国科学院上海药物研究所采用天然药物化学、计算机辅助设计等一系列新技术, 研发出的新化合物希普林显示了比石杉碱甲更好的活性, 并取得了化合物专利, 已在国内和欧盟完成了 0 期临床试验, 重新获得了参与抗老年性痴呆症新药国际竞争的机会。

11 31 3 五味子丙素: 20 世纪 60 年代国内临床实践发现五味子等中药具有显著的降酶保肝作用。中国医学科学院药物研究所系统分离了北五味子的化学成分, 在随后的五味子丙素化学全合成和药效研究中, 发现了中间体化合物联苯双酯具有更强的药理活性, 且制备成本低, 可用于降酶保肝治疗乙肝。在前期研究的基础上, 研究人员又进一步研究出抗肝炎新药双环醇, 新研制成功的双环醇不仅有显著的保护肝脏功能, 不良反应明显降低, 而且具有自主知识产权, 目前已经出口到多个国家。

11 31 4 / 十五^[11]国家重大科技专项在创新药物研究领域取得的重大标志性成果: 一类新药丁苯酞软胶囊治疗急性缺血性脑卒中临床有效率在 70% 以上, 不良反应很小; 盐酸关附甲素为我国首次发现的全新结构类型的具有自主知识产权的抗心律失常药; 红花的有效部位注射用红花黄色素冻干粉针 / 滴注液具有改善心肌缺血, 抑制血栓形成, 延长出、凝血时间等作用; 丹参多酚酸盐粉针剂, 总多酚酸质量分数近 100%, 其中丹参乙酸镁量达到 80% 以上, 治疗冠心病心绞痛安全, 疗效确切; 强心力胶囊是运用经络学说治疗慢性心衰的临床经验方, 涵盖了西医强心、扩血管、利尿的三大治疗原则, 体现了复方中药多环节、多靶点、多途径治疗的独特优势。此外, 尚有抗艾滋病中药新药唐草片、第 1 个治疗丙型肝炎中药新药松栢丸和天然牛黄的替代品人工培育牛黄等。

11 4 中药品种国际化研究: 1997 年 6 月复方丹参滴丸即获得美国 FDA 的 Ñ 期临床研究 INDs 的批准; 银杏灵、威麦宁、双灵固本胶囊等中药制剂直接获得 FDA 0 期临床研究 INDs 的批准; 康莱特注射液完成了 FDA 的 Ñ 期临床试验和在俄罗斯的新药上市注册工作; 抗肝纤维化新药扶正化瘀胶囊也获 INDs 批准进入并启动 0 期临床研究; 地奥心血康完

善了欧盟注册的质量标准,已通过芬兰药品管理部门初审。

11 5 / 十一五0计划科技重大专项/ 重大新药创制0 中的中药部分

11 51 1 内容简介

(1)创新药物研究开发: 针对恶性肿瘤、心脑血管疾病、神经退行性疾病、糖尿病、精神性疾病、自身免疫性疾病、耐药性病原菌感染、肺结核、病毒性感染性疾病等 10 类(种)严重危害人类健康的重大疾病, 自主研制一批现代中药新药: 1) 新药临床前研究: 具有自主知识产权的中药有效成分、组分配伍药物, 有明确的作用机制或比现有临床用药有明显优势创新药物; 2) 候选药物研究: 通过结构和组方优化, 明确阐明成药性特征, 具有明显创新特性的新化合物先导药物、中药新配方。

(2)中药有效成分群关键技术研究: 遵循中医理、法、方、药理论, 以与中医临床常见证候相关、功效相近的中药和有效方剂为研究对象, 通过集成生物学、药物化学、信息学等现代科学技术, 构建与中医证候相关的中药有效成分群辨识共性技术和中药有效成分群间功效关联性评价技术, 明确中药有效成分群与方剂配伍的关系, 建立基于有效成分群的中药药物设计技术。

(3)中药研究关键技术: 围绕阐明中药作用的物质基础和作用机制等重要科学问题, 在继承和发展中医药理论的基础上, 建立具有中医药特色的中药新药研究方法和药效、安全性评价技术及针对复方制剂的数据挖掘和数据分析技术; 根据中药复合成分的特点, 建立科学的中药制剂质量控制系统, 全面提升中药制剂质量稳定可控, 参与制定国际标准相关的关键技术研究, 满足中药国际化的基本技术需求。

11 51 2 资助情况分析

(1)中药创新研发格局发生转变, 逐步形成药物创新良性循环: 中药新药创新主要表现为企业、高校、科研院所、医院共同参与合作的产、医、学、研多元性; 创新研发机制以企业为研发主体, / 政府主导、科研院所主持0的局面已发生变化, 逐渐形成/ 以企业为主体、政府引导、科研院所从事基础研究0的格局。在中药研究关键技术、中药新药发现和评价技术平台、综合性新药研究开发技术大平台这 3 个专题中, 高等院校和科研院所占有相当大的比例, 而企业在中药临床研究、中药临床前研究和中药大品种改造 3 个专题中占有相当大的比例, 基本形成了/ 科研院所和高等院校的中药创新成果推动企业的产业

创新和产品升级, 企业回报和资助科研院所和高等院校的中药创新0的良性循环。近 10 年来, 我国中药企业的规模和中药新药创新能力都得到了显著提升, 国内出现了江苏康缘药业、北京同仁堂药业、石家庄以岭药业和神威药业、山东绿叶药业、山东东阿阿胶药业、天津天士力药业等中药创新研究实力较强的企业。

(2)主体区域分布优势明显, 地区集中度很高、长三角地区和京津塘两个区域中药关键技术、综合性新药研究开发技术大平台及中药新药发现和评价技术平台这 3 个专题占有相当高的比例, 这与两个区域高等院校和科研院所数量较多、实力较强、创新环境较好、中药创新人力资源充沛有密切关系。而且高等院校和科研院所项目中标率似乎与其在国家自然科学基金资助率呈正相关。但这两个区域中药大品种改造、中药新药临床和临床前研究 3 个专项占有比例不高, 主要分布在东北、江西、河南等地, 这与两个区域的中药产业实力不强有关。

(3)资助重点为中药一类和五类药: 主要是沿用西方植物药研究开发的思路, 将中药视为药用植物或天然产物, 从中分离活性成分或活性部位, 经一系列的研究与开发过程, 发展为新药。从评选结果可以看出, 重点资助这种研究模式。

11 6 中药创新药研究中存在的主要问题

11 61 1 中药一类新药大多原创性不高: 一些单位或个人出于各种缘由, 开发中药的单体成分, 与中药比没有特色, 与化学药比更没有治疗优势, 形成/ 中药单体成分开发热0的误区。在科研工作中经常会出现从中药复方中提纯的化合物单体没有生物活性的问题, 这说明这种单体可能需要体内转化激活才能具有生物活性。中药复方中化学物质结构、类型非常复杂, ADME(吸收、分布、代谢、排泄)不理想、在靶器官达不到有效浓度、毒性过大是这些化合物被淘汰的 3 大原因。有效成分新药实际上与化学药没有本质性的区别, 研发有效成分的新药应该与上市的适应症相同或相似的化学药进行比较, 分析拟开发新药在疗效、安全性、生产成本等方面的优势或特色, 否则该新药的开发意义就不大。由于中药是多成分协同作用, 单体化合物的活性往往不是很强, 难以与化学药相比, 从近几年申报的中药一类新药也可以看出这一点, 所以开发有效成分新药必须慎重^[1]。

11 61 2 中药五类新药大多临床效果不好: 中药汤剂中由于分子复合物的形成和分子间的增溶、助溶作用, 大多数成分在汤剂中可以不同程度被吸收, 但纯

化后情况发生了很大变化,生物利用度大大下降,由于法规上没有要求生物利用度的研究,因此制剂研究中生物利用度问题未得到很好解决,导致中药五类新药大多临床效果不肯定。

11.7 美国 FDA 上市的新药:在美国仅有 5% 的研究新药能够进入临床前研究,又仅有 2% 能进入临床试验,即使进入临床试验的药物在上市前也有 80% 遭淘汰,即在新药批准上市前的整个研发过程中淘汰率高达 99% 以上。从 1981 到 2006 年,在美国上市的新分子实体(new molecular entity, NME)为活性成分的全创新药共有 1 184 个,其中小分子占绝大多数,有 974 个;这些小分子新药中,超过 1/3 是直接从天然产物纯化而来(如紫杉醇、paclitaxel、taxol)或天然产物的简单类似物(多西紫杉醇、docetaxel、taxotere);另有 24% 是从天然产物结构改良而来。即使是在占总体 1/3 的全合成药中,几乎所有的化合物都借助了天然产物的部分活性结构^[2]。

11.8 美国 FDA 受理植物药新药的概况:1997 年制定了《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,可以是成分固定、疗效稳定、安全可靠的复方混合制剂,大大降低了植物药在美国进行临床研究的门槛,这也反映了 FDA 希望在保证植物药的安全和可控的前提下,通过临床试验来验证植物药有效性这么一种务实的态度。在这种背景下,众多植物药研制开发机构向 FDA 递交了植物药研制新药申请(INDs)。迄今为止, FDA 收到逾 350 项 IND 和临床前 IND(Pre-IND)正式咨询的申请。这些申请大部分是在 2000 年的 5 植物药指导原则 6 出台之后递交的,而且最近 5 年的平均年递交数目在 40 个左右,比此前 5 年的年平均 20 多个基本上翻了一番,越来越多的植物药制剂 IND 通过 FDA 的审核而进入临床试验。从整体来看,绝大多数的植物药临床试验属 I 期、II 期的中小型试验,III 期的大型临床试验仅有少数几个,说明植物药开发的后劲还需加强^[3]。

2 FDA 第一个植物药 Veregen™ 及其对中药研发的启示

由 MediGene 公司申报的局部外用制剂 Veregen™ (商品名)于 2006 年 12 月 31 日被批准上市。这是自 1962 年实施新的食品药品及化妆品法以来,首次批准一个化学成分并未全部清楚的混合物当作新分子实体药物上市,也是 FDA 自 2004 年 6 月 15 日正式实施 5 植物药研制指南 6 (Guidance for Industry: Botanical Drug Products)以来批准的第一个植

物药制剂。

21.1 Veregen™ 的组成: Veregen™ 称为 Polyphenon E Ointment,是来源于绿茶的一个混合物,主要成分为茶多酚,在 FDA 注册的药效物质为 kunecatechins,水提物的部分纯化部位(partially purified fraction)为儿茶素类成分。茶多酚在整个提取物中按质量计占 85%~95%,其中包括: 1 超过 55% 的表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG); 2 其他儿茶酚有诸如表儿茶素(epicatechin, EC)、表没食子儿茶素(epigallocatechin, EGC)、表儿茶素没食子酸酯(epicatechin gallate, ECg)和一些儿茶酚衍生物,如没食子儿茶素没食子酸酯(gallocatechin gallate, GCg)、没食子儿茶素(gallocatechin, GC)、儿茶素没食子酸酯(catechin gallate, Cg)和儿茶素(catechin)^[4]。另外,还含有 21.5% 的没食子酸、咖啡因和可可碱。剩余的成分为未知成分。

21.2 功效: Veregen™ 的剂型为软膏剂,每克膏中含有 150 mg 的 kunecatechins,局部外用治疗外生殖器疣和肛周疣。

21.3 作用机制:推测该药可能是通过免疫活化作用来发挥抑制细胞生长和抗病毒作用,主要与促进细胞因子生成,干扰细胞周期,调节、抑制细胞信号通路以及抗氧化作用有关,属于免疫调节剂。

21.4 意义: FDA 在经过了长达 21 年的思考和准备后终于从 200 多个申请中批准了绿茶水提取物的外用制剂作为治疗药物上市,有些人也认为 Veregen™ 此次批准的象征意义多于实际意义; FDA 对来自植物的混合物制剂的药品批准,必将对天然药物以及中药新药的研究产生明显的示范和推动作用,及深远影响。正如植物药专家、FDA 的前官员、医学博士弗雷迪·安·霍夫曼评价:这是一个历史性的里程碑;证明 FDA 不仅仅把植物作为食品和食物补充剂,而同样可作药物使用。

21.5 启示

21.5.1 选题非常重要:选择一个非常安全的药物,以及相对安全的给药途径,这已决定了 Veregen™ 从一开始就有很大的机会取得成功。

21.5.2 临床适应症应尽量单一和规范临床研究: Veregen™ 适应症仅为外生殖器疣和肛周疣。植物药的临床研究要求仍然较高,涉及 1 882 名不同人种、不同年龄的受试者,共进行了药物动力学等 11 项的 I、II 和 III 期临床试验,研究共涉及近 10 个国家和 50 多个中心,其研究的广度、深度与化学药物

基本持平,水准高于国内中药新药的临床研究。

21 51 3 严格的质控标准: MediGene 对 Veregen™ 所使用的原料药 kunecatechins 进行了深入的化学研究,确定了其主要及次要化学成分的种类、性质和构成比例,建立了完善而全面的品质及过程控制手段,满足 FDA 的要求。

21 51 4 国际合作推动植物药研制的成功: 由于新药研究涉及多学科、周期长、费用高,国际合作有助于降低风险、提高成功的机会, Veregen™ 为今后的中药研发提供了一个成功的范例^[5]。

3 策略与实践

中药创新药物的研究与开发,应根据中医药自身的源流、理论体系特点和研究对象的复杂多变性,构建科学的思维模式和研究方法^[6]。

31 1 创新中药的发现: 创新中药来源于古方、经方、验方、民族药、已上市中成药和医院制剂; 运用多学科先进技术手段建立单味药及复方活性成分、组分、有效物质群、提取物化合物库,进行实验室筛选和评价,建立中药智能化学全息数据库; 建立适合中药特点,有效运用中医理论和临床传承经验进行中药研究和新药发现的技术模式和方法; 开展中药有效成分和作用机制研究,特别是有效物质群和多靶点整体作用机制。创新可以从3方面实现: ① 新物质,包括新化合物和新有效部位; ② 新药用,从已知化合物或已知提取物中发现其新功用,将其开发成为新药,如发现砒霜可以治疗白血病,曾引起国际上的轰动; ③ 名优中成药的二次开发,对名优中成药进行深入研究,阐明其有效部位,将其研制成为新的有效部位复方制剂,从而降低服用剂量、提高疗效、建立有效的质量标准,对中成药来说,也是很好的创新。

31 2 系统生物学在中药创新药物研究中的应用: 基于系统生物学原则的研究方法与中医药理论的整体观、辨证观有很多相似之处。中药对机体功能状态的调节过程涉及到分子、细胞、组织、器官、整体多个层面和多种生物信号通路的参与,而对多层面多因素的系统关联性研究正是系统生物学研究的主要内容和强项。通过系统生物学的研究方法建立中药的多级靶点形成的作用网络,就有可能了解中药的多靶点、多途径的作用机制。如对与缺血再灌注损伤最为相关的 100 多个基因(基因组学分析结果)或 60 多个蛋白组(蛋白组学分析结果)在各处理组的聚类分析显示,丹参、三七各单方能够不同程度地调节缺血再灌注导致的异常基因和蛋白质表达,而复方效果优于各单方; 与单方相比,复方能够使异常的

基因和蛋白质表达谱回到最接近假手术对照组的水平^[7]。这个结果显示: 基因、蛋白质表达谱的变化和药效是吻合的; 基因组学、蛋白质组学研究工作方法可以适用于中药复方作用机制的研究。

31 3 有效部位或有效部位群或组分配伍新药是中药创新药物研发的主要方向: 中药有效部位或有效部位群或组分配伍是经过筛选确定的某一中药或复方中的各类有效成分的组合,仍然是个混合物,只不过把无效成分去除,使疗效更强、作用更专一,所以有效部位或有效部位群或组分配伍新药仍然具有中药多成分、多靶点的作用特点,符合中医药理论。同时,经过精制,除去无效成分,可提高疗效,降低服用剂量,达到化学成分清楚、质量易控的目的,符合中药现代化的发展趋势。特别是根据中医药配伍理论结合现代药效学筛选组成的中药有效部位或有效部位群或组分配伍复方制剂,能够更好地发挥中医药的特点与优势,将是今后有效部位新药研发的主要方向。

研制有效部位的新药,应选择有效部位集中、化学成分类别较少的植物; 研制复方有效部位的新药,应选择药味较少,方中各味药的有效部位较明确的中药复方。关于单味提取物和有效部位的开发应明确有效部位的作用机制,最好能找到与疾病相关的分子靶点,从而评价相关化合物的构效关系,其中重要化合物的生物利用度,应成为药品审评工作的考察指标之一。

31 4 中药复方创制新药是中药创新的主要途径

31 41 1 中药复方的科学内涵: 中药复方体现了中医治疗重视扶正祛邪、标本兼治等整体观、系统论和辨证施治法则,对复方的科学内涵从不同角度进行现代诠释,从较深层次上阐明了复方多成分、多靶点、多环节整合调节作用的特点,应在细胞、分子和基因水平对作用机制进一步诠释。

31 41 2 中药复方的活性成分研究: 中药复方的活性成分研究是发现具有临床使用价值的中药成分的组合或有效部位组合的最有效途径。通过拆方研究,找到药效物质,进而优选、拆分可研制出作用机制和适应症明确、质量可控的小复方、有效部位或单体成分新药。

31 41 3 / 最优0 复方筛选模式: 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, 确定可用于复方质控的模式, 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0复方^[8]。

31 41 4 结合多学科先进技术, 应用于中药复方新药研究: 中药信息学与生物信息学技术贯穿整个新药创制的全过程, 特别是需要发展中药复方组效关系辨识、中药复方多组分相互作用关系定量计算技术、中药复方作用效应的生物网络调控模型的建模技术等^[9]。

31 41 5 / 组分配伍0研究: / 组分配伍0概念的提出和强调方证对应的研究, 达到/ 阐明) 发现) 发展0的目的, 为创制现代中药奠定了基础。

采用现代分离提取技术对中医临床有效验方的药效物质进行提取分离, 获得各类提取物、组分、成分, 并可构建中药组分和成分库, 通过组效关系等研究, 筛选出与临床疗效对应的各种有效组分。在中医药理理论指导下采用优化的配伍设计方法, 实现有效组分的配伍; 利用中药信息学手段, 采用整体筛选模式对中药配伍进行优化。整体筛选模式要求采用体现中医药整体作用特点的疗效评价指标对中药配伍进行整体水平的筛选, 包括中医整体的方法(如证候学评价量表、功能学评价指标等)、经典药理指标(包括整体动物、器官组织、细胞、亚细胞及分子生物学等药理层次) 和系统生物学评价指标(包括基因组学、蛋白组学和代谢组学等多种组学技术的系统生物学评价技术)。

近些年来, 已有一些根据历史悠久、疗效确切的古方研发出的新型中药, 如由安宫牛黄丸研发的清开灵, 由四妙勇安汤研发的脉络宁、通塞脉制剂, 由生脉散研发的有效部位群组成的心得康, 以及由当归芍药散研发的防治老年痴呆的新组方等。

中药复方创制新药的目标是要进行理论创新和体系创新, 建立自主创新的符合中医药特色的中药复方药物创新体系, 并推动与国际的互认, 在此基础上开发出中医药特色明显、配伍科学合理、药效成分基本清楚、机制基本明确、安全可控的复方中药创新药。

31 5 中药大品种技术改造: 选择目前市场占有率较高、市场需求较大、疗效肯定、具有明显药效特点和一定国际市场前景的中药大品种, 充分应用或借鉴中药现代化研究的新成果以及新药研究的新技术, 开展中药复方等药效物质基础及制备方法、中药主

要有有效成分的作用机制和各种有效成分的相互作用研究; 建立可靠的质量控制方法及质控体系; 开展中药制备和生产新工艺研究; 中药药效及安全性的再评价及作用机制研究; 开展先进药物制剂及相关关键技术研究。

31 6 中成药二次开发: 名优中成药的二次开发应该在/ 精、新、效、优04 个字上做文章。/ 精0是指精制, 提高有效成分的量, 降低服用剂量, 尽可能地将其研制成为有效部位的新药。/ 新0是指剂型新, 根据疾病治疗的需要, 提高中药的制剂水平。/ 效0是指疗效, 通过二次开发提高药物的疗效, 起码与原制剂达到等效。/ 优0是指质量优, 主要表现在: ¹ 大幅度提高质量标准, 所建立的质量标准能够有效地控制产品的质量; [°] 药品稳定性和批次间的一致性均有了很大的提高^[1]。

31 7 借鉴国际经验^[10]: 现代创新药物的根本创新点在于作用于较新治疗靶点的先导化合物的发现。现代中药研究应充分借鉴国际医药大公司在原创新药方面取得的宝贵经验。

31 71 1 加强中药有效成分及有效部位原创性研究: 一是在临床有效的前提下开展靶点的确证和新治疗靶点的发现; 二是加强有效成分及有效部位生物利用度、药物代谢及药动学研究; 三是对于临床确有疗效且作用靶点明确的有效成分, 应按先导物优化的方式, 寻找新的有价值的备选药物。在候选药物的选择上, 应充分重视资源的可获得性。

31 71 2 现代中药研究的两个关键问题: 一是以近代临床应用为基础的靶点依赖性先导物的筛选、评价与优化; 二是在分子及基因水平对复方中药的作用机制和分子靶点进行诠释。以上两个方向将支撑具有中国特色的原创治疗药的研究与开发。

31 71 3 通过分析已知药物的作用机制来发现药物新靶点: 近年来, 采用分子生物学技术发现的新药物靶点, 如雨后春笋一般, 但临床淘汰率极高, 这也是靶点依赖性药物的缺点。反之, 在临床有效的前提下, 找到新的作用靶点, 显然成功率极高。因此, 从临床有效的中药中找到新的药物靶点的可能性极大。在细胞2分子2基因水平 3 个层面确认有效成分或有效部位的直接作用靶点, 而非间接作用靶点成为整个研究的关键。

31 71 4 从代谢产物中发现新药: 现代中药创新药物种类主要有以天然产物为先导化合物的半合成新药; 以天然产物为模板, 计算机辅助设计的全新药; 天然药物代谢转化或生物转化中发现的全新药

物。从代谢产物中发现新药一直是国际上非常重视的领域,一旦大公司发现新药,小公司马上研究其代谢产物,这样可以大大提高新药发现的几率,降低研发成本。中药和天然药物中的成分,由于其具有比化学药更好的生物顺应性,在体内更易发生代谢,其代谢产物往往是其真正的活性成分,如黄芩苷、番泻苷等。

4 展望

国家为中医药创新提供了一个良好的政策环境,/ 重大新药创新0专项启动实施,中药关键技术、中药新药发现和评价技术等创新药物研究开发技术平台的构建,FDA 第一个植物药 VeregenTM 被批准上市,为中药现代研究及中药创新药物的研究与开发带来了难得的发展机遇。创新是中药发展与进行的灵魂,应抓住机遇,勇于探索,依靠科技进步和技术创新,构筑我国现代中药创新体系,在不久的将来我国中药新药创制会得到国际医药主流的接受和认可,将有一批代表性中药创新药物跻身于世界医药

之林。

参考文献:

- [1] 屠鹏飞,姜勇1 中药创新药物的发现与研发 [J] 中国天然药物, 2007, 5(2): 8286
- [2] 窦金辉,陈绍1 美国植物处方新药,中药走向世界的一条新路 [J] 中国处方药, 2008, 8(77): 411
- [3] 陈绍琛,窦金辉1 美国FDA5植物药指导原则6要点和植物处方新药审批概况 [J] 中国处方药, 2008, 8(77): 4461
- [4] 唐健元,张磊,杜晓曦1 国外上市植物药评价简介与思考 [J] 中药新药与临床药理, 2008, 19(2): 1532157
- [5] 周华1 美国第一个植物药 VeregenTM简介及其对中药研发的启示 [J] 中药新药与临床药理, 2008, 19(4): 326328
- [6] 张铁军1 中药新药研究的思路方法和实践 [J] 中草药, 2007, 38(1): 125
- [7] 刘璐1 蛋白且学在中药研究中的初步应用 [J] 上海现代生物与医药, 2008(12): 47249
- [8] 赵素艳1 中药新药研究及开发的思路与方法探讨 [J] 航空航天医药, 2007, 18(3): 184185
- [9] 梁琼麟,罗国安,邹健强,等1 中药复方新药创制及技术支持体系 [J] 世界科学技术2中医药现代化, 2008, 10(3): 127
- [10] 刘珂1 现代中药研发的回顾和思考 [J] 中国天然药物, 2007, 5(2): 872911

5中草药6杂志售过刊信息

5 中草药6杂志编辑部尚存部分过刊合订本,包括: 19741975 年、1976 年、1979 年、1988- 1993 年(80 元/年)、1996、1997 年(110 元/年)、1998 年(120 元/年)、1999 年(135 元/年)、2000 年(180 元/年)、2001- 2003 年(200 元/年)、2004 年(220 元/年)、2005 年(260 元/年)、2006 年(280 元/年)、2007 年(280 元/年)、2008 年(280 元/年)。1996 年增刊(50 元)、1997 年增刊(45 元)、1998 年增刊(55 元)、1999 年增刊(70 元)、2000 年增刊(70 元)、2001 年增刊(70 元)、2002 年增刊(65 元)、2003 年增刊(65 元)、2004 年增刊(65 元)、2005 年增刊(65 元)、2006 年增刊(65 元)、2007 年增刊(65 元)、2008 年增刊(55 元)。欢迎订购。订购者请直接与5 中草药6杂志编辑部联系。

电话: (022) 27474913 23006821

传真: (022) 23006821

E2mail: zcyzbjb@sina.com

欢迎订阅5 中草药6杂志 1996- 2008 年增刊

为了扩大学术交流,提高新药研究水平,经国家新闻出版主管部门批准,我部从 1996 年起,每年出版增刊一册。

1996~ 2008 年增刊 包括中药创新药物开发的思路和方法、中药现代化研究、中药知识产权保护、中药专利的申请及中药走向国际等热点内容。

以上各卷增刊选题广泛、内容新颖、学术水平高、科学性强,欢迎广大读者订阅。以上增刊为我部自办发行,邮局订阅5 中草药6不含增刊,但能提供订阅凭证者,购买增刊 7 折优惠,款到寄刊。

地址: 天津市南开区鞍山西道 308 号

邮编: 300193

网 址: www.tjipr.com

电话: (022) 27474913 23006821

传真: (022) 23006821

E2mail: zcyzbjb@sina.com