

• 专 论 •

三维导向转换模式在新药研究开发中的应用

杨 明^{1,2}, 伍振峰^{1,2}, 岳鹏飞¹, 胡鹏翼¹, 魏韶锋¹, 邓中银¹, 郑 琴^{1*}

1. 江西中医学院 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

2. 成都中医药大学, 四川 成都 610075

摘 要: 近年来新药研究开发风险和难度逐渐增大, 研发的成功率不增反降。我国新药研发模式存在的问题和不足正逐渐显露出来, 在现行新药审批制度正趋于公正、科学、合理的大背景下, 研发体系面临着巨大挑战的同时也迎来了新的发展机遇。现就新药研发过程中涉及的临床、市场及生产过程进行探讨, 提出构建三维导向下的新药研发模式的重要性, 并强调临床试验设计、市场需求以及生产过程的适应性问题是影响新药研发的关键因素, 通过对问题的分析和讨论, 以期提高新药研发的效率和成功率, 为相关新药研究提供参考。

关键词: 新药研发; 三维模式; 转换研究; 临床研究; 成药性

中图分类号: R28 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2012)03-0417-05

Application of translational three-dimension model to research and development of new drug

YANG Ming^{1,2}, WU Zhen-feng^{1,2}, YUE Peng-fei¹, HU Peng-yi¹, WEI Shao-feng¹, DENG Zhong-yin¹, ZHENG Qin¹

1. Key Laboratory of Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China

Abstract: In recent years, risks and difficulties in the drug research and development (R&D) have been gradually increasing, while success rate has been cut down. Problems and defects of the pattern in new drug R&D are emerging. Under the overall background, the current new drug approval system tends to be unprejudiced, scientific, and rational, research systems are facing huge challenge while meeting a new developing opportunity. This paper has probed into clinic, market, and the procedure of production referring the process of R&D, hence putting forward the significance of the pattern under the three-dimensional guide, emphasizing that design of clinical trial, market demand, and adaptability in productive process are key factors in new drug R&D. By means of analysis and discussion on these problems, we hope to enhance the efficiency and success rate of new drug R&D while providing consults for relevant drug researches.

Key words: new drug research and development; three-dimension model; translational research; clinical research; druggability

随着新的药品注册管理办法和补充规定实施, 传统新药研究模式存在的问题开始逐步显现, 如项目立项选题缺少市场评测、研发方案脱离临床治疗需求、技术创新与生产实际不匹配等。在这种传统

研发模式下, 科技优势将不能有效地转化为产品的竞争优势。同时由于市场期望和研发人员认知的不统一也会导致产品与消费者的需要背离。从制剂学角度看, 有些新技术的应用可能是成功的甚至是完

收稿日期: 2011-07-27

基金项目: “十一五”重大新药创制项目“中药新型给药系统技术平台”(2009ZX09310-005); 公益性行业科研专项(200807038); 江西省自然科学基金项目(2010GQY0179); 江西省教育厅科技项目(GJJ11549); 江西省卫生厅项目(2011A139)

作者简介: 杨 明(1962—), 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药新剂型与新技术、中药复方释药系统。

Tel: (0791)7118658 E-mail: yangming16@126.com

*通讯作者 郑 琴 Tel: (0791)7119010 E-mail: zhengqin912006@163.com

美的,但立足于生产时这种开发又是不实际的。其最终的结果是产品缺乏消费者的认同,其竞争价值受到影响,这些问题都不同程度地影响了企业新产品开发的成功率。

面对新药研究门槛越来越高、资金投入逐年递增、研发的成功率不增反降这一现实问题,各种新药研发设计模式不断被提出。近年来,分子生物学、代谢组学及基因组学等在生命科学研究领域中的应用越来越广泛,但是基础研究的成果却与临床研究或生产研究之间缺失衔接的桥梁,最终导致生命科学研究的最新成果很难在新药研发过程中得到应用。转换医学(translational medicine)的概念就是在这种背景下被提出,并逐渐被大众所熟悉^[1]。本文在剖析传统新药研发模式的基础上,结合转换医学的原理,提出了转换“三维导向”这一新的研发模式,以期为新药研究工作者提供有益参考。

1 新药研究过程存在的问题

国内的新药研发机构主要包括研究院所、大专院校、民营研发机构、“海龟”创业团队、合同研究组织(contract research organization,简称 CRO 公司)、制药企业研究中心、外资企业在华的研发机构等,其中研究院所和大专院校在新药研发中仍扮演着重要角色。但当前,高校与科研院所从事的科研工作以基础研究为主,“重论文”、“重基础”、“轻市场”的现象比较普遍。形成的科研成果较多,但与市场为导向的技术需求还存在着一定的距离和偏差,因而造成科研成果转化率较低,科研活动只是停留在前期的基础研究阶段,对于科研与企业的深层对接、成果转化及产业化问题没有进行深入的分析。一方面,新药研究的重心过多偏向于工艺技术和质量控制,忽视了临床治疗需求和产品的医学价值;另一方面,新药立项调研时对大生产的可行性考虑不全,如原辅料的可获性、生产工艺的可行性、剂型选择的合理性等问题。最终造成新药研发与临床应用、市场需求、生产实际脱节;结果会导致新药研发成功率低、风险增大。

2 三维导向模式在新药研究过程中的作用

新药研发的导向问题是一个系统问题,其关系到企业自身发展的战略需求、患者需求、生产需求以及和新药研发相关政策的适应性。三维导向模式是指新药研发过程必须考虑到临床需求、生产过程的现实条件以及市场的竞争需求。三维导向理论始终贯穿 3 个基本点:临床需求、市场

竞争和生产实际。首先是临床认识,即建立在市场细分基础上准确的临床定位;其次是结合竞争者的科研水平、生产状况和经济实力进行差异化的策略筛选,选准目标市场;最后还要评估企业的资源能力,这主要体现在企业的资金、技术、生产线以及科研水平等方面。

2.1 从临床角度指导新药研发

新药研发的出发点是新药能够解决临床治疗的现实问题,能够满足患者寻求健康以及提高生活质量的生理和心理需求。传统新药研发模式下,医学和药学脱离,研发过程中,研究人员更多关注的是工艺、质量以及标准等方面,而对研发药品所治疗的疾病了解甚少。新药设计没有从疾病本身的性质和机制、治疗方案的进展和需求出发,缺乏对疾病治则的认识。三维导向的新药研发要求研发者充分认识目标疾病的病理、生理、诊断、药理以及医学心理,根据预防、治疗、愈后不同阶段的用药需求设计技术开发方案,构筑起医学、药学相互结合、相互促进的研发创新体系。如某中药已有粗制剂,但治疗效果较差,不能满足临床治疗需求,在基础研究过程中发现其中某一类成分(如生物碱、黄酮等)起作用,通过提取精制、富集有效部位,可增加疗效。

2.1.1 了解疾病的特点和药物疗效,关注其治则 根据疾病的临床表现或发病特点,紧密联系疾病的治则,在此基础上进行新药研究,设计合理的剂型和工艺,将药物的治疗效果最大优化。结合现代科学方法与传统中药特点,将中医“理、法、方、药”和“方、证、剂”对应的治疗思路与现代医学的病因、病机研究相融合,有的放矢,既有助于寻找提高疗效的途径,也促进了药物医学学术内涵发挥。如果研究过程中没有围绕制剂疗效这个核心问题,而是为了达到制剂的某些标准而进行研发,那么新药研发终将会偏离临床的需求。

2.1.2 药物评价应避免唯化学成分论,力求从临床和药效角度综合评价 疾病的治疗与多种环节相关,而中药就是通过多组分、多靶点、多途径的方式对疾病进行治疗。但是,中药研究套用现代医学对化学药评判标准的现象仍十分明显,使得产品机制和适应症的描述很难统一,中西医学学术用语混用现象十分明显,局限了中医药优势的发挥。因此,应先力求找到符合中医药特点的诊疗评价指标,再思考如何通过技术创新达到优化药物疗效的目标。

2.1.3 新药设计关注新的治疗方案 随着新医学的不断进步发展,临床上新的治疗方案也越来越科学和新颖。如现代医学治疗胃溃疡常采用“三联疗法”,疗效显著,但不良反应较大。对于新药设计而言,研究者可以针对“三联疗法”这一治疗方案设计中中药复方新药,或是结合临床实践经验、国外医学研究成果,从疾病治疗的本源出发,从提高临床疗效的治疗方案中寻找新药设计的突破口。

2.1.4 从客户角度出发,寻找临床需求的空白点 新药的目标客户群是临床医生、患者,因此策划者必须与他们加强沟通,了解医生和患者在临床诊疗过程中的心理诉求,如剂型、疗效、疗程、规格、给药途径等方面的需求,同时要满足这些需求需要具备哪些资源和技术,通过对这些信息的整理和分析,就能从客户错综复杂、形式多样的选择动机中找出规律性和空白点,为产品设计提供依据和参考。

2.2 市场信息与新药研发

任何新药研发最终都将走向市场,接受市场的检验,从宏观角度分析新药未来的市场情况,包括收集信息、预测市场需求、市场细分、结合竞争分析确定目标市场等,有利于新药研发和上市后新药的市场策划和信息跟踪。如某厂准备开发一个治疗痛经品种,经市场分析发现该类品种大多是首选止痛药,但不能从根本上达到调经止痛的目的,依据这一信息,开发相应调经中成药,从而达到了良好的经济效益和社会效益。

首先,新药立项前应收集同类产品信息,了解相关产品的市场现状,如市场份额、产品特点、目标人群以及知识产权状况等。面对激烈的市场竞争,掌握产品的市场信息就可为对应产品的设计和立项提供参考和借鉴。当然,竞争信息收集是为产品竞争分析服务的,可以为决策者确定应开发哪些产品以及明确可将所开发的产品提供给哪些市场。但很多情况是只收集了信息,缺乏对信息的深度加工和处理。一方面,没有对设计者的需求进行分析;另一方面,对收集的信息的关联性和联系认识不够。最终,没有给研究者提供中肯的建议和可供实施的方案,导致设计者和研发者很少利用市场信息。

其次,应对市场进行细分。市场细分就是指按照医生和患者需求把一个总体市场划分成若干个具有共同特征的子市场的过程。调研者可以单个或综合运用不同的细分变量划分市场。当市场细分后,

可为产品的设计和研发提供更多的指导,研究者可以根据不同的市场设计不同的剂型、规格和处方,达到有的放矢,从而实现产品与目标客户的高度匹配。选准细分市场后,明确了新产品的竞争优势,就要形成一个有别于竞争对手的产品概念,然后瞄准目标市场。其目的是确定产品的优势和机会,进行有效的产品定位(图1)。

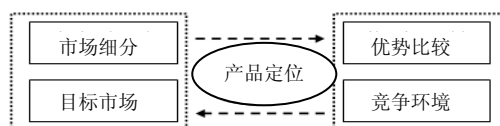


图1 产品定位的步骤

Fig. 1 Steps of product position

2.3 生产的适应性与新药研发

新药研发必须充分考虑自身的生产能力,如具备哪些生产条件,即机械设备、生产厂房、人力资源等。还要结合产品的生产成本和对环境的影响,是否是低碳环保,原辅料供应是否符合产品可持续发展的要求,因此,必须从可行性角度对产品大生产的适应性进行全面分析。如很多企业为了安全起见,在生产中避免使用高浓度的乙醇作润湿剂,但是在新药研究过程中,研究者并不在意;新型给药系统的研究在实验室小试阶段通常比较顺利,但是大生产时是否可以达到制剂的相关要求还存在问题;生产现代制剂所需要的设备是否具备等。

2.3.1 新药研发原料的可获得性与稳定性 中成药的发展离不开中药材规范化种植的良性发展,到目前为止仍有众多中成药因为中药材资源缺乏的问题而影响正常生产。我国中成药制剂发展速度与中药材的规范化发展并不协调,这必将导致药材资源的紧缺和匮乏。中药材质量不稳定、品种混乱、不重视质量控制、供应得不到保证,这些显然是不符合产业化发展要求。因此,新药研发过程中,必须要考虑处方中原料药的可获得性、质量的稳定性,否则会给新药的产业化带来一系列不确定因素。

2.3.2 中成药生产工艺的工程化、系统化 相比于化学药而言,中成药的生产过程对设备、技术以及环境条件的要求相对较高。我国中药制药行业近几年发展较快,一些先进的制药设备也逐渐被引进和广泛使用。但是有些工艺还处于从经验开发到工程化生产的过渡阶段,在工艺研究方法和生产技术上与先进国家还存在着一定的差距。工艺研究项目不少,但是转化为生产力用于开发成功的产品十分有

限, 由于达不到规模生产, 所以先进设备的利用率普遍较低, 难以形成相应的经济效益。

2.3.3 研发忽视产业化的可行性和机械设备的适用性 当前, 项目立项前的评估多集中在组方是否科学、剂型是否合理、新技术是否先进、提取物纯度是否高、指标成分测定限量如何设定、药效学模型如何选择等方面, 而对最重要的新药产业化过程缺乏深入思考。有些产品在中试或是投入生产后才暴露出生产可行性和适用性的问题, 特别是一些学术氛围较浓的研究机构, 更多地关注的是“高、精、尖”的技术不断地被应用到新药研发中, 以提升产品的科技水平和附加值, 但是产品的制备工艺、质量控制是否符合大规模生产的要求, 能否将这些技术创新的学术价值有效地转化为产品的商业价值仍需合理分析。

2.4 转换三维导向整合导入新药研发体系

在满足“临床、市场、生产”三维导向的背景下, 打通基础研究与新药应用研究之间的障碍, 有效衔接临床、市场与生产, 提高新药研发的效率。先从既有的差别要素中选择合适的要素作为与竞争对手相区别的地方, 这就完成了产品的定位。产品设计、市场策略、临床要求都尽可能围绕这一定位展开。此外, 产品自身特性、顺应性、治疗途径、疾病症状等都可作为其定位的依据。如金嗓子喉宝“入口见效”、白加黑的“白天服白片, 晚上服黑片”、荣昌肛泰贴的“贴肚脐治痔疮”及巨能钙的“腰酸、背痛、腿抽筋”等。转换三维导向下的新药研发模式注重产品的临床需求与设计、生产过程的现实化以及市场要求的灵活性, 减少了新药设计的盲目性, 可提高研发效率和成功率。

3 创新药物研发模式的挑战和机遇

高投入、高风险、周期长已成为全球新药研发的显著特点和需要应对的难题。2007 年以前, 我国新药注册申请数量大、质量低、同质化严重。中国式新药研发在经历了大规模的仿制与改剂型后, 现已趋于理性, 无论从政策引导上还是企业的认识层面上, 创新药物的研发已经成为行业的共识, 制药行业的研发价值取向也发生着转变。但是我国新药研发机构底子薄、机制欠灵活, 新药研发模式落后, 仍然面临较大的挑战。

3.1 新药研发人员知识结构及产品的生命周期

长期以来, 我国新药研发人员多以药学专业背景为主导, 研发过程专注于药学研究部分, 从而忽

视了药学研究之外的其他因素。药学研究人员不懂医学、注册人员不懂技术、临床研究人员不懂药学, 这种局面在很长一段时间内将仍然存在。药学研究部分是新药研究的重要内容, 但是如果不了解新药的市场情况、临床用药特点以及患者的需求, 就很难将产品做到“精耕细作”。未来的新药研发人员只有具备多学科的知识背景, 才能更好地服务于新药研发。此外, 随着新药生命周期的缩短和新药研发费用的不断增加, 研究机构面临的另一个挑战是如何缩短新药投放市场的周期。面对市场竞争愈演愈烈, 信息化、网络化所带来的研发全球化, 包括原药材、原料药、辅料等的生产和采购, 同类产品的不断推出, 以及新的治疗途径不断涌现等, 以推动研发模式创新为目标的新药研发将更注重产品生产、市场和临床, 也更关注新产品能否在市场竞争中为企业带来销售和利润的持续增长。

3.2 新药评审政策越来越严, 新药注册成功率越来越低

2007 年新的《药品注册管理办法》实施, 从政策面上严格审批, 同时也明确了整个工作思路: 要鼓励创新、保证安全, 还要加强监管。“新药要新、改剂型要优、仿制药要同”已成为国家食品药品监督管理局(SFDA)对新药审批的基本态度。因此, 在宏观背景下, 对新药的设计和研发提出了更高的要求, 只有前期整合相应信息、技术、临床及生产等方面的资源, 才能在新药研发的风险控制上占得先机。

3.3 临床试验设计与相应的统计分析方法已成为研究热点

近年来, 新药的临床研究、方法设计、工作思路一直是新药研发设计领域热门研究内容, 临床试验设计、早期合理定位、试验方案以及统计分析方法等都对新药研究产生重要影响。刘松山等^[1]提出了基于中药新药临床研究指导原则的特发性血小板减少性紫癜临床评价思路, 以期解决疾病发展规律和药物评价设计偏差。王维亭等^[2]指出传统的临床试验模式越来越不能满足新药研发的需要, 为此, 美国 FDA 也实行了关键性通道行动计划(critical path initiative), 旨在帮助研究者解决新医疗突破技术与产品研发过程中遇到的难题。

4 结语

新药设计模式的导向问题是一个涉及到研发机构、医院、企业以及政府机构的整体性、全局性问题, 包括产品设计模式的分析、评价、选择、实施

与控制。因此,全面地、系统地研究企业新产品创新战略问题,将是今后新产品开发战略研究的一个重要研究方向。刘昌孝^[3]院士指出:创新药物研究应在“关键路径研究”中,实施转换医学研究或转化研究,不但影响医药企业的新产品研发过程,也会对研发机制产生深远的影响。当然,新药研发也应注重政策法规层面、知识产权保护方面及研究机构的财力状况。

最新实施的《药品注册管理法》在很大程度上对创新药物研发进行鼓励和支持,此举无疑对推动我国新药自主研发具有重大的意义,同时对改变我国新药研究水平落后的局面具有一定积极影响。目前,消费者已逐渐由对产品核心价值的需求向产品整体

价值需求转化,在产品核心价值相同或相近的前提下,产品个性化、新颖性等附加价值对他们的吸引力大大增强,这对企业的新药研发提出了更高的要求。为了提高产品整体功能开发的准确性,企业需要引入产品设计的新理念。

参考文献

- [1] 王维亨,郝春华,汤立达. 临床适应性设计及在新药研发中的应用 [J]. 现代药物与临床, 2010, 25(5): 334-339.
- [2] 刘松山,韩 珊,杨仁旭. 基于中药新药临床研究指导原则的 ITP 临床评价思路 [J]. 中国新药杂志, 2011, 20(3): 204-207.
- [3] 刘昌孝. 转换医学在新药研究开发中的应用 [J]. 现代药物与临床, 2010, 25(5): 321-326.