• 专 论 •

新形势下中药新药研发的思路与策略

张铁军^{1,2,3}, 刘昌孝^{1,2,3*}

1. 天津药物研究院, 天津 300301
2. 释药技术与药物代谢国家重点实验室, 天津 300301
3. 天津市中药质量标志物重点实验, 天津 300301

摘 要: 中药新药研发中的中药创新研发是中药产业发展和科技进步的源泉, 是关乎国计民生、解决临床重大疾病预防与治疗重大问题的关键途径。自 1985 年我国实行新药审评办法以来, 中药新药研发通过多年的努力, 取得了显著的进展。2020 年 3 月 30 日, 国家市场监督管理总局公布新的《药品注册管理办法》, 同年 10 月, 国家药品监督管理局发布了《中药注册分类及申报资料要求》, 对中药新药研发提出了新的要求, 也展示了新的发展机遇。基于中药新药的临床需求和市场环境以及新的中药注册要求, 针对中药创新研发及成果转化过程中存在的关键瓶颈问题, 提出新形势下中药新药研发的总体思路、研发策略和技术路径, 以期为新形势下的中药新药研发提供参考。

关键词: 中药新药; 总体思路; 策略; 技术路径; 质量标志物

中图分类号: R28 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)01-0001-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.01.001

Ideas and strategies of new traditional Chinese medicine research and development under new situation

ZHANG Tie-jun^{1,2,3}, LIU Chang-xiao^{1,2,3}

1. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300301, China
2. State Key Laboratory of Drug Delivery and Pharmacokinetics, Tianjin 300301, China
3. Tianjin Key Laboratory of Quality Marker of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300301, China

Abstract: The research and development (R&D) of innovation of new traditional Chinese medicine (TCM) are the source of Chinese medicines industry development and scientific and technological progress, which are also the key approaches to the national economy and people's livelihood and the prevention and treatment of major clinical diseases in clinic. Since the new drug evaluation method was implemented in 1985, the remarkable progress of research and development of new traditional Chinese medicine has been made through many years of efforts. On March 30, 2020, the State Administration for Market Regulation published the new *Provisions for Drug Registration*, and the Nation Medical Product Administration issued *the Registration Classification and Declaration Requirements for Traditional Chinese Medicine* in October, 2020, which put forward new requirements for the R&D of new TCM and also demonstrated new development opportunities. Based on the clinical demand, market environment and new registration requirements of new TCM, aiming at the key bottleneck problems in the process of innovative R&D and achievement transformation of TCM, the overall idea, R&D strategy and technical path of new TCM under the new situation were put forward in order to provide reference for the R&D of new TCM.

Key words: new traditional Chinese medicine; overall idea; strategy; technical path; quality-markers

收稿日期: 2020-11-20

基金项目: 国家重大新药创制专项 (2018ZX09721004-006); 国家重点研发计划资助项目 (2019YFC1711201)

作者简介: 张铁军 (1962—), 男, 研究员, 主要从事中药新药、中药质量和中药大品种二次开发研究。E-mail: zhangtj@tjipr.com

*通信作者: 刘昌孝, 男, 中国工程院院士。E-mail: liucx@tjipr.com

发掘祖国医药瑰宝、传承创新中医药精华，以科技创新推进中药研发和产业发展，研制出“有效、优质”的中药新药，是解决和保障临床疾病治疗需求的根本目的。自1985年我国实行新药审评办法以来，中药新药研发通过多年的努力，取得了明显的进展，但是，长期以来，由于缺乏总体思路统领，一方面呈现低水平重复现象；另一方面上游的基础研究成果成药性不强，不能很好地向下游转化，转化效率低。同时，新药注册要求日趋严格，中药新药注册上市的品种甚或出现断层，已经严重影响中药产业的科技创新和中药新药的临床应用。近年来，国家陆续出台中药科技产业支持政策，2020年3月30日，国家市场监督管理总局公布新的《药品注册管理办法》，10月国家药品监督管理局发布了《中药注册分类及申报资料要求》，对中药新药研发提出了新的要求。特别是在今年突发的新冠疫情的抗疫过程中，彰显了中医药在重大疾病防治中不可或缺的重要作用，也为中药新药研发带来新的发展机遇。

中药新药研发是一项系统工程，涉及上游基础研究、应用基础研究和下游的应用研究，需要整合多学科的知识进行总体设计。同时，作为临床疾病预防和治疗的重要手段，中药新药研发需要遵循自身的规律和特点，体现临床优势和价值。因此，针对中药创新研发及成果转化过程中存在的瓶颈问题，开展理论、模式研究和关键技术攻关，构建中药创新研发的理论、科学模式与共性技术体系，对于满足临床用药需求、提高我国中药行业原始创新能力以及促进产业发展均具有重大战略意义。

1 总体思路

中药新药研发应以总体思路统领，体现“纲举目张”。以总体思路统领选题、科研设计和整个研究工程，抓住以质量为主线的全产业链的质量追踪体系假设，才能把握大局，“一以贯之”，实现最终目的。

1.1 面向国家重大战略需求

中药新药研发关乎国民健康、医疗事业和产业发展，因此，中药新药研发首先要面向国家的重大战略需求，解决临床迫切问题，满足提高国民医疗健康水平的需要。可重点关注以下几个方面。

1.1.1 重大常见疾病 常见重大疾病一直是国家新药创制支持和鼓励的重点方向，自“十一五”以来，国家“重大新药创制”“重点研发计划”等重

大科技项目中，分别将心血管疾病、恶性肿瘤、代谢类疾病、呼吸系统疾病、免疫性疾病等重大疾病列为重点支持领域。中药新药研发应对这些领域给予更多的关注。

1.1.2 难治性疾病 难治性疾病对人类健康的威胁亦很大，开发有效的治疗药物，解决难治性疾病的治疗问题，符合国家重大战略需求，是中药新药研发的重要方向。

1.1.3 重大健康事件 重大健康事件的防控是举国体制疾病防控的重要内容。近年来，感染性疾病频发，已成为对人类健康的重大威胁，特别是今年以来，新冠疫情的全球爆发，形成全球联合抗疫新模式，并且，抗疫期间中医药发挥的重要作用，也为未来中药新药的开发和“双循环”格局下的市场路径提供了新的机遇。

1.2 坚持以临床需求为核心的原则^[4]

作为祖国医学的重要组成部分，中药是源于临床并应用于临床，是中药新药研发的重要特点。实施从源于临床的中药作为开发起点，经过药理学和生物学研究形成中药新药，再经临床试验，以循证中药学研究，获得更优的临床证据，然后实现其临床价值。坚持以临床需求为核心的原则具需求有以下几方面的涵义。

1.2.1 满足临床需求 中药新药研究的目的是满足临床用药需求，基于该目的的新药研究必须以临床需求为导向。临床需求主要反映在以下几个方面：①疾病的发病率及流行病学特点；②针对现行干预手段和临床方案存在的问题；③患者的临床获益诉求；④体现与同类药物的比较优势。通过中药新药开发，解决以上问题，为临床提供有效的治疗药物。

1.2.2 体现临床价值 应用循证医学原则和方法肯定新药的核心价值是临床价值。药品是人类用于防病治病的主要工具，针对特定的疾病临床上采取不同的干预手段和治疗药物。从根本意义上讲，所有药物都是用于治疗疾病的，但不同药物会承担不同的角色，发挥不同的作用，联合用药也多见于临床方案。如中药在肿瘤的放化疗中的减毒增效、抗哮喘药物的糖皮质激素+ β 受体激动剂的协同增效，以及我国抗击新冠疫情中的中医药方案等。不论任何新药，必须满足和体现在现有疗法和药物中新药的特有的临床价值。

1.2.3 针对用药习惯和方式 不可否认，临床用药

和临床方案存在固有认识和用药习惯, 这些用药原则和方式体现在临床方案中, 如肿瘤“三阶梯疗法”、放化疗与中药辅助用药、抗炎与 β 受体激动剂治疗哮喘等。事实上, 针对特定的疾病, 中药与化学药各具不同特点和优势, 是发挥各自作用的不同角色。在一定程度上, 基于临床经验, 已形成固有的临床认知和用药习惯。因此, 新药研发过程中应对现有的临床方案和用药习惯给予高度的重视。

1.2.4 凸显中药临床优势 与化学药相比, 中医药在某些方面存在独特的优势, 同样, 在另一些方面, 也存在弱势和不足。中药新药研发要始终突出中医药特色, 辨证论治、扬长避短、凸显优势是中药新药研发的必须遵循的原则, 首先要选择中医临床优势病种进行新药开发; 第二, 突出中医药的临床作用特点和比较优势; 最后, 基于中医理论对疾病的认识和药物干预原则(治则)进行临床定位、处方选择和科研设计。

1.2.5 注重临床证据 中药新药基于中医理论, 源于临床经验。新药研发中临床证据至关重要。特别是复方中药, 其主要来源于经典古方、现代临床经验方(包括医院制剂)和民间验方。复方新药选择应考虑以下因素: ①中医药临床优势病种; ②处方来源的人种药理学经验及背景、医疗实践活动的背景, 针对人群体质特点, 处方沿革与应用源流; ③医家的医学流派、倾向、特长; ④处方所用药味的本草源流, 一脉相承、沿革与变迁特点; ⑤现代人群体质特点及其发病、传化及转归规律; ⑥组方、药味的药理作用特点; ⑦配伍原理; ⑧现代临床应用资料。

1.2.6 以临床导向的科研设计

(1) 基于临床功效的表达方式制备工艺设计: 提取纯化及制剂工艺是中药新药研发的重要内容, 其工艺设计应基于临床功效的表达方式, 即处方的功效表达路径。目前中药新药研发存在许多误区, 往往更多关注于药味的化学成分而忽视了处方的整体性; 只看到药味的药效物质基础而忽视了“性、味”及其物质基础在处方配伍及临床功效中的作用, 因而背离了中医理论及方-证对应治则的初衷。因此, 中药新药研发的工艺设计应基于中医理论对疾病的认识, 以“病-证-方-药-工-剂”递进关联思维, 从处方有效性获取的角度, 进行科学合理地提取纯化及制剂工艺设计、工艺路线筛选和工艺参数优化, 最后确定合理的提取纯化和制剂工艺。

(2) 基于临床病-证结合建立药效学模型和评价指标: “辨证论治”是中医理论的精髓和中药临床运用的特点, “病-证”结合是中药新药研发的临床定位方式, 而“功能+主治”是中药作用的一般表述方式。因此, 中药新药药效学评价方法应反映以上3方面的特点。基于中医对疾病的认识, 在动物模型的建立上, 既要符合疾病的特点, 又要反映中医证候特点; 在评价指标上, 既要有治疗疾病的客观指标, 又要有反映药物功能的客观指标; 同时, 从中药配伍理论出发, 尽量挖掘中药多组分复杂体系在不同靶点、通路和功效网络的协同作用, 以反映组方的作用特点和比较优势, 提供新药研发的充分实验依据。

(3) 基于中药有效性表达特点的质量控制方法的建立^[2-5]: 中药质量控制方法的合理性主要取决于质控指标与其安全性、有效性的关联度。中药有效性的表达方式非常复杂, 单一指标的质控方法显然差强人意。刘昌孝院士^[2]针对中药生物属性、制造过程及配伍理论等自身医药体系的特点, 整合多学科知识, 提出“中药质量标志物”的核心质量概念, 以此统领中药质量研究, 进一步密切中药有效性-物质基础-质量控制指标成分的关联度。中药质量标志物的提出, 有利于建立中药全程质量控制及质量溯源体系。质量研究与质量标准的制订是中药新药研发的重要内容, 中药质量标志物的理论和方法与中药新药质量标准制定的原则与目标一致, 以中药质量标志物概念统领, 有利于科学有效的控制中药新药的安全性和有效性, 提高质控水平, 并有利于建立基于“一致性”的质量控制体系。

(4) 基于中药临床干预方式和特点的临床试验方案设计: 中药新药源于临床, 最后还要回归临床, 临床始终是中药新药研发的核心环节。同时, 中药新药有别于化学药, 从其自身特点出发, 并以寻求比较优势为目的, 中药新药的临床定位及其实验方案的设计就显得十分重要。循证中医药研究20年的发展, 学习和借鉴已有的成功的中药新药临床研究设计理念和经验, 肯定会有利于提高临床研究的质量和效率。因此, 临床方案设计的入选病例标准、疗效判定标准和客观指标应尽量反映中医药的治疗特点。同时, 基于新药的临床价值、作用特点以及临床应用方式, 实现临床经验-非临床药效学研究-临床方案设计和临床研究的联动, 通过“转化”和“逆转化”研究, 发现新药的临床特点, 聚焦临

床定位。

1.3 以企业需求和市场为导向

中药新药在制药企业实现产业化生产, 制药企业是中药新药选题立项、科研投入的主体, 是中药研发价值驱动的原动力。中药研发要以企业需求和市场为导向, 企业的规模、经营理念、产品结构、产品管线、市场品牌、商业渠道等都是决定中药选项的重要因素。研发机构应与企业形成研发理念的共识, 同时, 应落实上游研发成果向下游转化的顺利衔接, 并做好上市后的继续提供持续的技术支持。此外, 中药研发一定要考虑药物经济学因素, 从资源、成本等方面, 与现有疗法、同类药物进行“性价比”的分析, 为患者、企业双方获益提供保证。

1.4 基于中药研发全过程和药品全生命周期进行科研设计

中药新药研究是一项涉及多学科的理论知识和集成的共性关键技术的系统工程, 是以药品生产和临床应用为最终目的的多学科结合的应用基础研究, 任何一个环节的缺失和不匹配都会导致整个项目的夭折和产业化失败, 充分体现“木桶效应”的特点。

中药新药研发涉及选题定位-新药发现-成药性研究-临床前研究-临床评价-产业化转化-上市后临床价值的深入挖掘以及先进制造全过程的多个环节。中药研发要以整体视角、普遍联系的思维进行科研设计, 关注各环节的关联关系和传递规律。临床前研究涉及选题定位、特点发现、成药性评价、非临床的有效性和安全性评价以及工艺质量等核心环节。由于其涉及多学科理论知识和关键技术, 因此需要建立系统的创新体系, 实现知识和技术的整合、贯通和传递。

从药品全生命周期的角度, 中药新药的形成功能涉及中药基原植物-药材-饮片-提取物-制剂-药物传输与体内过程直至发挥临床疗效的递进过程。以整体视角认识药物形成过程, 可将药物形成过程分为中药原料形成过程、药物制备过程以及药物体内过程, 整个过程是一个中药有效性及其物质基础的传递过程; 而按中药研发的流程认识, 整个过程又是知识的贯通整合过程。中药原料形成过程, 也是中药有效物质形成过程, 应基于中药生物有机体在个体发育和系统发育过程中遗传和变异的特点和规律, 以系统生物学进行统领和认识; 中药的药物制

备过程是复杂化学体系的复杂多样的变化过程, 也是中药有效性及其物质基础组合、传递、变化过程, 应以化学系统观认识和统领; 药物体内过程是中药的物质基础传递、暴露及有效性的表达过程, 应以中医理论和系统论的观点认识和统领。

2 研发策略

按照新的药品注册分类, 中药新药分为中药创新药、中药改良型新药、古代经典名方中药复方制剂、同名同方药4类, 根据不同类别新药临床价值特点、技术要求以及注册要求, 不同研发和生产主体应针对性制定研发策略^[6-9]。

2.1 中药创新药的研发对策

2.1.1 来源于天然植物、动物、矿物提取物的中药创新药 按照新的中药新药注册分类, 该类新药属于中药新药1.2类, 与以往注册分类比较, 应属于原新药注册分类1类和5类, 即通常所指有效成分和有效部位新药范畴。该类新药的研发, 需要集中突出“创新性”的特点。

(1) 课题来源: 无论是源于中药、民族药还是民间药的天然产物, 传统用药经验都是重要的线索和依据; 其次, 由于天然产物的生物合成具有特定的规律, 植物种群及其亲缘关系、次生代谢产物的地理、生态依赖性等都是新药发现和选题的重要线索; 当然, 医学体系特长、流行病学和优势病种也是中药选题是需要关注的因素。最后, 由于该类创新药没有中药配伍的优势, 所以必须直面化药, 体现比较优势和临床价值。该类新药研发周期长、投入大、创新程度要求高, 企业应根据自身的发展要求合理定位。

(2) 新药筛选: 靶点与表型结合的筛选方法应该是该类新药的筛选方法。根据适应症的需要、纯度及不同的研发阶段, 可以选择性的有所侧重。

(3) 成药性评价: 成药性评价是创新药研发的关键环节, 一个好的候选药物必须满足成药性要求才有可能开发成一个中药新药。长期以来, 由于对成药性评价重视不够, 上游的基础研究不能向下游应用开发有效转化, 致使大量新药研发阶段性成果夭折, 因此, 需要加强成药性研究, 面向临床价值与产业化实施进行成药性评价。

(4) 有效性与安全性: 有效性方面成药性评价应针对临床价值和与现有药物进行比较, 通常需采取与疾病相关的整体动物模型, 以“金指标”推断出其临床优势和作用特点。

(5) 制备工艺的可实现性: 制备工艺应针对工

业过程, 实现小试-中试-大生产全过程的物质传递的一致性和工艺参数放行。同时应考虑资源、成本、环保等因素, 保证项目能够产业化实施。

(6) 药剂学实现的可行性: 根据药物的体内过程和拟定的药物传输途径, 进行物理药剂学和生物药剂学研究, 解决相关技术问题, 落实制剂学的可实现性。

2.1.2 复方中药新药 复方是中药临床应用的主要形式, 最能体现中药的配伍理论和协同作用优势。因此, 复方中药新药是中药创新药的主要内容。复方新药的研发应集中体现中医理论特点, 凸显中药配伍优势。

在选题方面, 应选择中医药临床优势病种, 针对临床治疗需求、现有疗法和现有药物, 提出临床治疗问题, 聚焦治疗领域和选题方向。

复方中药新药的处方来源一般包括古方、临床经验方(包括院内制剂)、民间方。应体现以下优势和要求: ①医家经验和临床特长; ②临床证据; ③成药性的可行性(如药味多少、处方剂量、原料合规、工艺实现可行性、产业化)等。

2.2 改良型新药

改良型新药是指改变上市后中药的给药途径、剂型, 且具有临床优势和特点, 或增加功能主治的制剂。改良型新药应具有“必要”与“合理”性依据。

现有很多药物多存在或多或少的问题, 需要从改变剂型、给药途径、改变制备工艺和增加新的适应症等方面进行改良, 以提高疗效、降低毒性, 提高临床价值。

2.3 经典名方新药

经典名方新药是中药新药注册分类的3.1类, 按照新药注册要求, “一致性”是最重要的要求。即经典名方新药与古方用法物质基准的“一致”, 实质上是经典名方制剂与古代经典名方汤剂有效性的一致。经典名方制剂的开发应把握以下几个关键环节。

(1) 古方关键信息的考证^[10-12]: 传统医药经验是经典名方新药研发的依据与基石。是建立在经典名方的处方药味、炮制方法、用量、煎煮方法以及服用剂量的基础之上。古方关键信息的考证尤其要重视古方当时历史年代的药材基原品种、用药习惯、炮制方法以及度量衡的变化, 并且反映医家从事医疗活动的地域特征以及疾病人群的体质特点。同时, 也要用发展的视角厘清古方沿革应用的演变过程。明确新药研发的核心依据。

(2) 关键质量属性的提炼: 经典名方新药不同于创新型新药和改良型新药, 其不强调“优效”, 而是要求“一致”, 即经典名方“新药制剂”与古代经典名方“汤剂”安全性、有效性的一致。而“关键质量属性”最能反映安全性与有效性的本质内涵, 又是新药研发过程中“一致性”评价最有效的抓手。重视关键质量属性的提炼是保证“一致性”的关键。关键质量属性的提炼应基于中医理论, 从疾病的病因病机出发, 根据医家的遣药组方理, 分析组方各药味的功能作用, 在此基础上, 关联与功能作用相关的药理作用及其可能的物质基础, 逐步聚焦到能反映关键质量属性的化学物质。

(3) 基于一致性和制造全过程优质产品的生产^[13-15]: 传统制法获得“汤剂”与现代工业大生产制备的颗粒剂存在天然的鸿沟, 需要在工艺路线、工艺参数及设备条件等方面, 通过科学细致的研究, 才能架起之间的桥梁, 满足经典名方新药“一致性”要求。同时, 经典名方新药要求生产出优质产品, 因此需要建立全过程的优质产品生产制造和质量控制体系。

3 技术路径

3.1 基于传统药物经验和系统与进化植物学理论的中药新药先导化合物发现技术

中药和天然药物主要来源于植物的次生代谢产物, 按照系统与进化植物学理论, 植物药形成不但与其个体发育过程密切相关, 其化学成分的类型还可追溯到与其系统发育过程, 如种系发生、起源与演化、分布与散播途径、共祖近度、进化速率、地质历程、生态历程等。并且存在以下规律: ①单元发生的类群具有共同的祖先(祖种), 大多数属是一个自然的类群。②属内各成员之间的差异无不打上地质历程和生态历程的烙印。③与祖种亲缘关系近类群含有该属的原始化学成分, 分布于属的起源中心或原始种保存地; 与祖种亲缘关系较远的类群含有该属的新生(进化)化学成分, 分布于属的进化中心或多样性中心或分布区边缘。④近缘类群随地理梯度和生态梯度具有各式各样的替代现象。

藏医药临床实践和藏药材主产地的青藏高原, 具有独特的地质特点和植物区系特色。在大陆漂移过程中, 欧亚板块与印度板块撞击致使喜马拉雅山脉隆起和青藏高原抬升, 因而青藏高原具有独特的地质特点和植物区系特色。藏医药经验基于藏族人群体质和病理特点, 重点针对流行病学的地区和人

群的多发病, 基于疾病的认识和药物干预原则, 其遣药组方又带有明显的医学体系色彩。该地区是南、北古陆和古地中海的交接处, 既有东亚植物区系成分, 又有不少古地中海和中亚成分, 既有第三纪以前的孑遗成分, 又不断出现新生类型, 同时保留了演化过程的中间类型, 新老兼备、各方交汇, 垂直分布明显, 有许多替代现象。青藏高原植物区系特点明显, 在新药发现过程中具有重要的价值。

在新药发现过程中结合亲缘关系学、植物区系地理学理论、生源途径假说以及民族民间药理学经验, 可进一步明确新药的目标植物类群及其地理定位, 最后聚焦活性成分和功效的地理定位, 避免盲目性, 提高新药发现效率。

3.2 基于“全息指纹技术”的中药新药提取纯化技术

针对中药复杂体系特点, 以“病-证-方-药-物-效”六位一体的递进性关联思维为依据, 建立以全息指纹图谱技术为核心、整合中医理论与药效学评价的中药提取优化方法, 多个中药新药的研制。

基于中医理论和复方中药复杂体系作用原理特点和多成分、多靶点的特性, 针对目前中药复方提取方法局限性和技术瓶颈, 本课题组提出了源于临床疗效的中药复杂体系活性物质群的有效获取策略; 构建了“病-证-方-药-物-效”六位一体的递进性关联思维及可溯源的中药复杂体系活性物质群分析评价方法, 以及可追踪的中药制备工艺系统; 并在国内率先开展以活性筛选为导向的工艺路线筛选策略, 结合多指标成分和指纹图谱评价技术开展了超临界萃取、大孔树脂纯化、生物转化等现代提取制备技术在中药中应用研究, 并建立了相应的关键技术。

经过多年的技术攻关, 通过应用现代分析技术构建复方体系的全息指纹谱表征谱, 采用化学计量学方法对工艺过程和关键参数进行辨析, 优化中药提取工艺参数, 建立了科学合理中药制备工艺体系。

3.3 基于临床需求和药物体内过程的制剂技术

中药制剂是中药有效成分的载体和进入体内的基本形式, 是中医药理论、中药功效信息的具体表现形式。中药化学物质组体内暴露及其动力学行为使其发挥疗效的基础, 本课题组提出基于“物质-药代-功效”为核心的中药创新研发理论与关键技术, 为中药新药研发和中药大品种的二次开发提供了新的研究模式。

对于多组分中药现代制剂及释药技术, 目前国

际上均无实质性突破。中药现代制剂具有自身的特点, 需要解决中药复杂化学体系的提取纯化制备、药物传输途径与体内暴露方式、多组分物质体内代谢、药物动力学及生物效应规律的研究和评价等技术难题。同时, 中药多组分释药技术以及制剂工艺还要满足工业化生产的实际需要, 以实现制剂的工程化产业化转化。此外, 在中药的常规剂型上也存在一些共性关键技术问题, 如软胶囊囊壳老化崩解迟缓问题、注射剂稳定性问题、挥发性成分的稳定性问题、中药制剂的吸湿性问题、水难溶性药物的溶解性问题等。这些共性技术问题已成为制约中药产业发展和技术创新的瓶颈。

鉴于中药产业的现实情况, 迫切需要以中药制剂关键技术及产品创新为核心, 建立公共技术平台和中药现代制剂研究与开发技术体系, 开发一系列中药制剂共性关键技术, 并使上游技术顺畅向下游应用转化, 加快和推进具有自主知识产权的新药开发, 提高我国中药行业的整体科研水平, 不断增强行业的自主创新能力和国际竞争力, 加速推进中药制剂的现代化国际化进程。

3.4 基于中药质量标志物(Q-Marker)的质量评价技术^[16-20]

中药质量标志物是中药质量控制新概念, 与中药的有效性高度关联, 并且具有整体、多元质控的特点, 着眼于中药生产全过程的质量传递和溯源, 且专属性更强。这些特点反映质量控制的发展方向, 符合中药新药研发的技术要求, 应成为中药新药质量研究和质量标准建立的重要依据和技术方法。基于中药质量标志物的中药新药质量控制技术包括: 质量标志物的发现和确定、多元质量控制方法的建立、高覆盖样品分析、质量标准建立和质量控制体系的建立。

3.5 有效性与安全性评价技术

非临床有效性与安全性评价是新药临床前研究的重点, 既是重要有效性评价提供重要的证据, 也为发现新药临床作用特点提供重要的线索。大多源于中药处方都具有一定的临床应用经验和有效性证据, 这些证据是新药非临床有效性评价的重要依据, 同时, 在实验设计时应紧密结合中医药理论和处方特点、突显比较优势。

3.6 产业化工程化技术

产业化转化研究是中药新药研发的重要环节, 也是实现科研价值的重要体现, 从理论→实验室→

中试放大→产业化是一项系统工程。

中药新药产业化是实现科研成果转化的最终标志,在临床和产业化的研究阶段,当剂型基本确定后,为了适应大生产的要求,还需要一个工程化的研究,是实验室小试走向规模化的关键步骤。

通过新品种的工程化转化关键技术研究,特别是针对参数传递、质量一致性以及制造过程的在线监测、过程控制等产业化的核心内容进行技术攻关,形成了小试-中试-大生产的工程化技术模式,建立了系统、完整的从新药研发到产业化实施的技术体系。

4 展望——迎接中药创新发展的新时代

在我国,由中药、化学药和生物制品等组成药物结构格局(也称“三套马”车格局),共同构筑具有中国特色的药品供给安全体系。提升中药是我国药品的重要组成部分的地位,也是我国药品概念与范畴与世界上其他国家和地区相比较而形成的中国特色。2017年7月1日《中华人民共和国中医药法》^[21]、2019年12月1日修改后的《中华人民共和国药品管理法》^[22](以下简称《药品管理法》)以及将于2020年7月1日新修订《药品注册管理办法》^[23]的实施,将对中药新药的研发产生深远的影响,需要中药新药研发相关人员对既往研发模式及技术评价方法做出相应改变,以适应新形势下的研发要求。特别修改后的《药品管理法》中“国家支持以临床价值为导向、对人的疾病具有明确或者特殊疗效的药物创新”以及贯穿药品全生命周期管理理念,对准确把握中药新药临床定位以及风险评估带来了新的挑战。

2020年6月2日中央召开专家座谈会,习近平主席指出,中西医结合、中西药并用,是这次疫情防控的一大特点,也是中医药传承精华、守正创新的生动实践。要加强古典医籍精华的梳理和挖掘,建设一批科研支撑平台,改革完善中药审评审批机制,促进中药新药研发和产业发展。要加强中医药服务体系建设,提高中医院应急和救治能力。要强化中医药特色人才建设,打造一支高水平的国家中医疫病防治队伍。要加强中医药工作的组织领导,推动中西医相互补充、协调发展^[24]。这次会议为古代经典名方的开发起了唤醒的作用。

经过3个月的准备,于2020年11月6日国家药品监督管理局和国家中医药管理局联合召开了古代经典名方研发推进作会^[25],会议明确提出提高对古代经典名方研创工作的认识,强化古代经典名

方研创总体规划和顶层设计,深化古代经典名方专家队伍和服务机构建设,细化古代经典名方。希望以经典名方研发为契机,突破中药质量瓶颈,推进高临床价值中药制剂研发,发展中药监管科学,保障古代经典名方科学、有序、高质量发展。在新的历史时期和形势下,加快推进古代经典名方工作,是深入贯彻落实习近平总书记“传承精华、守正创新”要求,落实《中华人民共和国中医药法》相关规定的具体举措,对于发掘中医药宝藏的临床价值、科学价值、经济价值,维护人民群众生命安全和身体健康具有重要意义。

随着药品监管科学发展,我国在中药注册监管、质量管理、质量标准制订、安全性评价、疗效评价、循证中医药研究和上市后不良反应监测等方面的进步和经验的积累。特别是中国加入世界卫生组织(WHO)草药产品注册监管联盟(International Regulatory Cooperation for Herbal Medicines, IRCH),使中药走向世界,出现如下转变:(1)推进以中药标准为基础的国际区域或国际草药标准的建立,为落实“一带一路”倡议,为“一带一路”沿线国家完善草药标准监管体系,以标准为带动,推进中医药的国际化发展;(2)积极组织专家组和国内科研机构,参与WHO组织草药药典的编写;(3)以中国中医药循证医学发展20年的经验及其中心的实力为基点,积极参与国际草药循证研究工作;(4)落实“粤港澳大湾区发展规划纲要”,加快在粤港澳大湾区建立草药健康产品标准中心,与澳门的WHO传统医药合作中心合作,推进国际草药产品标准的研究、制订与推广;(5)组织专家队伍,积极参与到IRCH传统药物和草药及相关产品的数据收集工作,识别和界定相关产品的法律类别及相应的术语规范^[26]。这些均有利于中药参与国际合作和市场发展。

从这些信息,可以看到国家发展中药的政策和举措,将会为中医药研发、产业发展和临床应用的设计发展思路和策略提供政策和策略依据。

5 结语

中药新药研发是举国体制下的中药创新研究的重要内容,需要政-产-学-研-用的紧密合作与联动,建立共享创新研发合作平台,解决常见重大疾病的防控问题,为临床提供有效药物,促进中药产业的健康发展。

同时,中药新药研发是一项系统工程,需要多学

科的知识整合和多学科的合作,涉及新药发现-成药性评价-临床前研究-临床研究直至产业化生产的多个环节,涵盖中药生产的全产业链。需要整体设计、序贯研究,才能达到成功研发新药并产业化生产。

中药新药研发要突出中医药的自身特点,体现比较优势和临床核心价值。面对新形势的机遇与挑战,中药新药研发还要加强技术创新,突破关键技术瓶颈,建立适合中药特点的关键技术群系。同时,加强成药性评价和新药成果的转化研究,不断提高中药新药的转化效率。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张铁军. 基于以临床为核心的中药新药研发思路与创新策略 [J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(9): 1136-1142.
- [2] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物(Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [3] 张铁军, 白钢, 陈常青, 等. 基于“五原则”的复方中药质量标志物(Q-marker)研究路径 [J]. 中草药, 2018, 49(1): 1-13.
- [4] 张铁军, 许浚, 申秀萍, 等. 基于中药质量标志物的元胡止痛滴丸“性-效-物”三元关系及作用机制研究 [J]. 中草药, 2016, 47(13): 2199-2211.
- [5] 张铁军, 白钢, 刘昌孝. 中药质量标志物的概念、核心理论与研究方法 [J]. 药学报, 2019, 54(2): 187-196.
- [6] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《中药注册分类及申报资料要求》的通告(2020年第68号) [EB/OL]. [2020-09-28]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200928164311143.html>.
- [7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《中药新药药材质量控制研究技术指导原则(试行)》等3个指导原则的通告(2020年第31号) [EB/OL]. [2020-10-16]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20201016144518188.html>.
- [8] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《中药新药研究各阶段药学研究技术指导原则(试行)》的通告(2020年第37号) [EB/OL]. [2020-11-05]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20201105141913181.html>.
- [9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《中药复方制剂生产工艺研究技术指导原则(试行)》的通告(2020年第43号) [EB/OL]. [2020-12-04]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20201204153840138.html>.
- [10] 傅延龄, 宋佳, 张林. 经方本原剂量问题源流 [J]. 北京中医药大学学报, 2013, 36(5): 293-296.
- [11] 何丽清, 傅延龄. 《伤寒论》与《金匮要略》中非标准度量衡计量单位的考察 [J]. 中医杂志, 2013, 54(4): 293-294.
- [12] 詹志来, 李兵, 张卫, 等. 经典名方药物关键信息考证原则与细则探讨 [J]. 中国现代中药, 2020, 22(8): 1155-1161.
- [13] 代云桃, 靳如娜, 吴治丽, 等. 基于标准汤剂(物质基准)的经典名方制备工艺和质量标准研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(2): 164-174.
- [14] 陈士林, 刘昌孝, 张铁军, 等. 基于中药质量标志物和传统用法的中药饮片标准汤剂传承发展研究思路与建议 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4519-4528.
- [15] 王智民, 刘菊妍, 刘晓谦, 等. 谈经典名方的化学、生产和质量控制研发和监管 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(10): 1819-1824.
- [16] 刘昌孝, 张铁军. 中药质量标志物理论与实践 [M]. 北京: 科学出版社, 2019: 10.
- [17] 张铁军, 许浚, 韩彦琪, 等. 中药质量标志物(Q-marker)研究: 延胡索质量评价及质量标准研究 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1458-1467.
- [18] 张铁军, 王杰, 陈常青, 等. 基于中药属性和作用特点的中药质量标志物研究与质量评价路径 [J]. 中草药, 2017, 48(6): 1051-1060.
- [19] 白钢, 侯媛媛, 丁国钰, 等. 基于中药质量标志物构建中药材品质的近红外智能评价体系 [J]. 药学报, 2019, 54(2): 197-203.
- [20] 刘昌孝. 基于中药质量标志物的中药质量追溯系统建设 [J]. 中草药, 2017, 48(18): 3669-3676.
- [21] 中华人民共和国中医药法 [S]. 2017.
- [22] 中华人民共和国药品管理法 [S]. 2019.
- [23] 药品注册管理办法 [S]. 2020.
- [24] 人民网. 习近平总书记在专家学者座谈会上的讲话 [EB/OL]. [2020-06-03]. <http://www.http://cpc.people.com.cn/n1/2020/0603/c164113-31733575.html55/1333.html>.
- [25] 国家中医药管理局. 凝聚行业力量 明确发展路径, 古代经典名方工作推进会在京召开. [EB/OL]. [2020-11-10] <http://kjs.satcm.gov.cn/gongzuodongtai/2020-11-10/18131.html>.
- [26] 党海霞, 智恺, 刘新民, 等. 世界卫生组织草药产品注册监管联盟概述 [J]. 中草药, 2020, 51(23): 6133-6136.

[责任编辑 王文倩]