

• 专 论 •

2005—2021 中药有效成分新药注册申请的回顾性分析与研发策略探讨

周 刚¹, 周跃华^{1*}, 韩 宁^{2*}, 李天泉³

1. 国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

2. 国家知识产权局, 北京 100088

3. 重庆康洲大数据有限公司, 重庆 401336

摘 要: 系统性回顾分析 2005—2021 年中药有效成分新药 (new Chinese herbal active ingredient drugs, NCHAIDs) 的临床试验申请、上市申请和临床试验登记情况, 结果显示: (1) 2005—2021 年申请临床试验的 39 个 NCHAIDs 中, 19 个品种获批, 批准率为 48.7%, 其中 16 个品种已进行临床试验登记。2005—2021 年申请生产的 5 个 NCHAIDs 中, 有 1 个获得批准。(2) 16 个已完成临床试验登记新药的平均临床试验所用时间为 7 年, 有 1 个品种完成了 II 期临床试验, 5 个品种完成了 I 期临床试验。(3) NCHAIDs 的适应证相对集中在神经精神、心血管、肿瘤等; 对于临床定位与药材功能主治相关性较好的 NCHAIDs, 临床试验申请获得批准的几率相对较高; 有效成分的结构类型较多, 其中黄酮、皂苷、内酯等的比例相对较高。建议加强 NCHAIDs 的成药性研究, 控制研发风险; 加强 NCHAIDs 的基础研究; 关注 NCHAIDs 的药动学特性; 注重知识产权保护; 关注药材资源及制造成本等问题, 为今后 NCHAIDs 的研发提供有益借鉴。

关键词: 有效成分新药; 临床试验申请; 新药上市申请; 临床试验用时; 成药性

中图分类号: R288 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)11-3401-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.11.001

Retrospective analysis on registration application of new Chinese herbal active ingredient drugs from 2005 to 2021 and its research and development strategy

ZHOU Gang¹, ZHOU Yue-hua¹, HAN Ning², LI Tian-quan³

1. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

2. China National Intellectual Property Administration, Beijing 100088, China

3. Chongqing Kangzhou Big Data Co., Ltd., Chongqing 401336, China

Abstract: This paper systematically sorted out (investigational new drug, IND) and (new drug application, NDA) date of new Chinese herbal active ingredient drugs (NCHAIDs) from 2005 to 2021. Results showed that: (1) from 2005 to 2021, there were 19 INDs of NCHAIDs approved among 39 INDs of NCHAIDs. The approval rate was 48.7%. Sixteen approved new drugs have been registered for clinical trials. Among five NDAs of NCHAIDs, one had been approved. (2) It has been about seven years since IND was approved for the 16 new drugs that have completed clinical trial registration, of which one has completed phase II clinical trial, and five have completed phase I clinical trial. (3) The indications of NCHAIDs were relatively concentrated in neurological diseases, cardiovascular, tumor and so on; For the NCHAID which clinical indication had good correlation with the function and indication of medicinal material, the probability of obtaining IND approval was relatively high. There were many structural types of NCHAIDs, and the proportion of flavonoids, saponins and lactones was high. This paper suggested that: The research on druggability should be strengthened to control the risk; The basic research of NCHAIDs in stages of new drug discovery should be strengthened; Attention should be paid to pharmacokinetic studies and patent protection of NCHAIDs; In the research of NCHAIDs, the problems of medicinal material resources and manufacturing cost should not be ignored. This paper might provide a useful reference for research and development of NCHAIDs in future.

收稿日期: 2022-12-31

作者简介: 周 刚, 男, 主任药师, 从事中药、天然药物新药的药学评价及审评管理研究。Tel: (010)85243393 E-mail: jackiehk@163.com

*通信作者: 周跃华, 男, 主任药师, 从事中药、天然药物新药的药学评价研究。Tel: (010)85242879 E-mail: yhztcml63@163.com

韩 宁, 女, 二级巡视员, 从事中药专利审查。Tel: (010)62411169 E-mail: 905131020@qq.com

Key words: new Chinese herbal active ingredient drugs; investigational new drug; new drug application; clinical trial time; druggability

中药有效成分新药 (new Chinese herbal active ingredient drugs, NCHAIDs) 在原《药品注册管理办法》(2002、2005、2007 年) 中是中药注册分类的一个单独类别。2020 年, 国家市场监管总局颁布的新《药品注册管理办法》(国家市场监督管理总局令第 27 号) 将中药注册分类调整为中药创新药、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^[1]。同年国家药品监督管理局发布《中药注册分类及申报资料要求》, 将中药有效成分及其制剂归入中药创新药 1.2 类“从单一植物、动物、矿物中提取得到的提取物及其制剂”, 不再将有效成分及其制剂单独作为一类^[2]。NCHAIDs 有着不同于中药复方新药的特点, 是最容易讲清楚、说明白中药作用机制和走向世界的中药创新药。本文通过对 2005—2021 年 NCHAIDs 的注册申请及审评情况进行系统的回顾分析, 并就其研发策略进行探讨, 供同行参考。

1 数据来源与方法

1.1 数据来源

NCHAIDs 相关信息源自国家药品监督管理局药品审评中心网站的公开信息、国家知识产权局中国专利全文库 (China Patent Full-Text Database, CNTXT)、药智网和米内网等商业数据库。

1.2 数据范围及数据处理

本文以同时符合以下条件的中药新药为分析对象: (1) 2005 年 5 月 1 日—2021 年 12 月 30 日受理; (2) 审评已完成, 有明确审评结论; (3) 境内申请人提出的新药临床试验申请 (investigational new drug, IND) 及新药上市申请 (new drug application, NDA); (4) 注册分类为中药 1 类新药 (2020 年 7 月 1 日前受理并进入药审中心), 或中药创新药 1.2 类 (2020 年 7 月 1 日—2021 年 12 月 31 日受理), 即新的中药有效成分及其制剂; (5) 相同结构中药有效成分及其制剂由不同申请人背对背研究后各自分别申请的, 分别按不同品种计算; (6) 同一品种同时申请多个规格的, 按 1 个品种计。采用 Excel 2016 进行统计。

2 数据统计结果

2.1 申请人地区分布

NCHAIDs 申请人 (药品上市许可人) 所在地区

的申请品种数如下: 江苏省 9 个、解放军总后勤部卫生部 7 个、北京市 7 个、上海市 4 个、云南省 3 个、山东省 3 个、四川省和贵州省各 2 个以及浙江省、广东省、重庆市、安徽省、河北省、吉林省、青海省各 1 个 (合计 44 个)。

2.2 剂型分布

2005—2021 年 IND 中药有效成分制剂的剂型分布如下: 注射剂 18 个 (批准 8 个)、胶囊剂 10 个 (批准 6 个)、片剂 9 个 (批准 4 个)、滴丸剂 2 个 (批准 1 个), 合计 39 个。IND 中药有效成分制剂涉及的剂型较为集中, 注射剂占比最高。18 个注射剂中有 12 个为 2008 年以前申请 IND 的品种。国家食品药品监督管理局颁布《中药、天然药物注射剂基本技术要求》(国食药监注 [2007] 743 号) 后, 再次对注射给药途径的合理性提出明确要求, 此后, 中药注射剂的申请数量明显减少^[3]。此外, 5 个 NDA 的 NCHAIDs 中 4 个为注射剂, 未获准上市生产, 另一个胶囊剂获得上市许可。

2.3 功能主治及适应证分布

2005—2021 年受理且已审结的 44 个中药有效成分制剂 (包括 IND 和 NDA) 申请的功能主治 (同时涉及多个适应证的, 按主要适应证计) 相对集中在精神神经、肿瘤、心血管疾病, 分别为 14、9、8 个, 3 者合计占比约 70%。申请 NDA 的 5 个 NCHAIDs 中, 3 个用于脑梗死、1 个用于冠心病心绞痛、1 个用于肿瘤。

申请 IND 的 39 个 NCHAIDs 中, 肿瘤 8 个, 冠心病心绞痛 7 个, 中风、脑梗死 6 个, 肺炎、流感发热 3 个, 血管性痴呆 3 个, 糖尿病 2 个, 急性肾衰 2 个, 乙肝急性发作 1 个, 其他适应证 (包括创伤性休克、肺纤维化、高尿酸血症、绝经后骨质疏松、类风湿性关节炎、抑郁症等) 7 个。获准进行临床试验的 19 个品种中, 肿瘤 3 个、冠心病心绞痛 4 个, 中风、脑梗死 3 个, 肺炎、流感发热 2 个, 血管性痴呆 2 个, 糖尿病 12 个, 乙肝急性发作 1 个, 其他适应证 3 个。

本文对 39 个 IND 的 NCHAIDs 功能主治与所用药材 (以提取物为原料的, 按制备提取物所用药材计) 的功能主治进行比较, 按照二者的相关程度分为密切相关、一般相关、不相关 3 类。密切相关:

新药制剂的功能主治与药材功能主治存在相同表述；一般相关：制剂功能主治与药材功能主治表述相似，根据中医药理论推测有相关性；不相关：制剂功能主治与药材功能主治无相似表述，二者无相关性。从表 1 可知，IND 的 NCHAIDs 中，功能主治与药材的相关性越高，其批准率越高。

2.4 有效成分用药材情况

2005—2021 年申请 IND 及 NDA 的 44 个 NCHAIDs 共涉及药材 30 种（以提取物为原料的，按制备提取物所用药材计）。其中，大多为有效成分明确的常用中药，出现频率较高的药材有丹参、黄芪、银杏叶、人参、连翘等。NCHAIDs 涉及的 30 种

药材中，能实现规模化种植的有 18 种。其他为未能实现规模化种植的野生药材。其中，列入《国家重点保护野生植物名录》的有 3 种。考虑到 NCHAIDs 的生产需要消耗大量药材资源，应开展野生药材资源评估工作，关注濒危药材及野生药材的资源可持续利用问题。NCHAIDs 原则上不应以国家重点保护野生动植物为原料，上市生产应以人工栽培药材入药。

2.5 有效成分的结构类型

44 个 NCHAIDs（IND 及 NDA）涉及 36 种不同的化合物结构，具体见表 2。表 2 中其他结构类型包括生物碱、联苄、酚苷等。此外，NDA 有皂苷、黄酮各 2 个、内酯 1 个。

表 1 2005—2021 年 IND 的 NCHAIDs 的批准率与药材功能主治间的相关性

Table 1 Correlation between approval rate of IND of NCHAIDs from 2005 to 2021 and functions of traditional Chinese medicine

相关程度	注射给药			口服给药			合计		
	申请品种数/个	批准品种数/个	批准率/%	申请品种数/个	批准品种数/个	批准率/%	申请品种数/个	批准品种数/个	批准率/%
密切相关	8	5	62.5	2	2	100.0	10	7	70.0
一般相关	4	1	25.0	4	3	75.0	8	4	50.0
不相关	6	2	33.3	15	6	40.0	21	8	38.1

表 2 2005—2021 年中药 NCHAIDs 的结构类型及批准情况

Table 2 Structure types and approval of NCHAIDs from 2005 to 2021

结构类型	品种数/个	批准数/个	批准率/%	结构类型	品种数/个	批准数/个	批准率/%
黄酮	9	4	44.4	二苯乙烯苷	2	1	50.0
皂苷	8 (6)	2	25.0 (33.3)	环烯醚萜	2 (1)	1	50.0 (100.0)
内酯	5 (2)	1	20.0 (50.0)	醌类	2	2	100.0
酚酸	4 (3)	3	75.0 (100.0)	三萜、二萜类	2	0	0.0
木脂素	3	2	66.7	其他	4	3	75.0
苯乙醇苷	3	1	33.3	合计	44 (37)	20	45.5 (54.1)

表中括号内的数据为去除相同结构有效成分后的品种数或相应批准率

the data in brackets in the table are the number of drugs or the corresponding approval rate after removing the active ingredient of same structure

2.6 生物利用度

生物利用度是 NCHAIDs 给药途径和剂型选择的重要依据。21 个制备成口服固体制剂的 NCHAIDs 中，除 4 个未能获得公开数据外，其余 17 个有效成分口服固体制剂的生物利用度见表 3（大鼠、犬的生物利用度不同时，按生物利用度高的数据计）。其中，生物利用度小于 1% 获批 IND 的新药结构为苯乙醇苷类；生物利用度为 1%~20% 的 2 个获批新药中，分别为皂苷和醌类成分（生物利用度为 9.7%）。苷类成分原型的吸收利用往往较差，而代谢产物相对较好。如某黄酮苷类 NCHAIDs 原型成分的生物利

表 3 2005—2021 年申请 IND 中药 NCHAIDs 口服固体制剂的生物利用度情况

Table 3 Bioavailability of oral solid preparations of IND of NCHAIDs from 2005 to 2021

生物利用度 n /%	品种数/个	批准品种/个	批准率/%
$n \leq 1$	2	1	50.0
$1 < n \leq 20$	5	2	40.0
$20 < n \leq 40$	3	1	33.3
$40 < n \leq 60$	3	2	66.7
$60 < n \leq 80$	4	3	75.0

用度小于 1%，但加上代谢产物后的生物利用度提高为 28%。除未考察代谢产物的苷类成分外，生物利用度相对较高的品种与生物利用度较低品种相比，批准率有增加的趋势。

此外，部分有效成分制剂的生物利用度在 2 种动物（大鼠、犬或猴）间，或不同性别动物间的差异较大。如某生物碱的生物利用度为犬 6.8%、大鼠 57.0%。某萜类成分的生物利用度为雌性大鼠 30%、雄性大鼠小于 2%。提示某些有效成分的吸收利用存

在明显的种属或性别差异。这些品种及生物利用度较低的品种如获准开展临床试验，应结合动物药动学研究结果有针对性地加强人体药动学研究。

2.7 日用剂量分布

44 个 NCHADs 中，有 42 个根据前期研究初步提出了临床拟用剂量，见表 4。从有效成分的日用剂量与给药途径的关联看，有效成分口服给药的日用剂量较大，注射给药的日用剂量相对较低。日用剂量超过 500 mg 的品种均为口服制剂。

表 4 2005—2021 年 NCHADs 的日用剂量情况
Table 4 Daily dose of NCHADs from 2005 to 2021

日用剂量 m/mg	品种总数/个	注射给药			口服给药		
		申请数/个	批准数/个	批准率/%	申请数/个	批准数/个	批准率/%
$m \leq 10$	2	1	0	0.0	1	1	100.0
$10 < m \leq 50$	11	9	3	33.3	2	2	100.0
$50 < m \leq 100$	8	6	4	66.7	2	0	0.0
$100 < m \leq 500$	15	5	1	20.0	10	5	50.0
$500 < m \leq 1000$	3	0	0	0.0	3	3	100.0
$1000 < m$	3	0	0	0.0	3	1	33.3
合计	42	21	8	38.1	21	12	57.1

2.8 开展临床试验情况

2005—2021 年已审结的 39 个 IND 有效成分制剂中有 19 个品种获批。假设中药 NCHADs 自 IND 获批至申请 NDA 的时间段为临床试验所用时间 (T): $T \leq 3$ 年的有 3 个品种 (2 个已登记临床); $3 \text{ 年} < T \leq 5$ 年的有 9 个 (均登记临床); $5 \text{ 年} < T \leq 10$ 年有 3 个 (均登记临床); $T > 10$ 年有 4 个 (2 个登记临床)。有 3 个尚未进行临床试验登记 (其中 2 个品种已超过 3 年, 1 个品种虽未登记但已完成上市申请)。

国家药品监督管理局药品审评中心网站“药物临床试验登记与信息公示平台”^[6]显示 (截至 2022 年 6 月 30 日): 已登记临床试验的 16 个品种中, I 期临床试验已完成 5 个, 招募中 5 个; II 期临床试验已完成 1 个, 招募中 3 个; 临床试验阶段不明招募中的 2 个。

16 个已登记临床试验品种的平均临床试验所用时间 ($T_{\text{平均}}$) 约 7 年, 且均未开展 III 期临床试验。而同期 NDA 获批中药复方新药的 $T_{\text{平均}}$ 为 4.3 年, 约 87% 的临床试验用时在 6 年以内。中药 NCHADs 临床试验用时相对较长。5 个已完成 I 期临床试验的有效成分的 $T_{\text{平均}}$ 约为 7 年, 其中, 2 个

品种已用约 10 年, 3 个已用约 5 年; 未完成 I 期临床试验的 5 个品种 $T_{\text{平均}}$ 约 4 年。此外, 有 1 个品种已完成 II 期临床试验, 已用时 12 年; 3 个 II 期临床试验正在进行中品种的 $T_{\text{平均}}$ 约 9 年。

2.9 知识产权情况

CNTXT 收录了全部公开的中国专利文献。本文采用申请人结合关键词 (中药有效成分) 进行检索, 检索文献始于 CNTXT 最早收录的文献, 止于 2022 年 10 月 14 日公开的专利文献, NCHADs 的有效专利数量 (专利申请被授权后仍处于有效状态的专利) 见表 5。

从中药 NCHADs 拥有的有效专利数量来看, 44 个 NCHADs 中, 仅 23 个新药品种拥有有效专利, 占比约 52.3% (其中以个人作为申请人的药品专利不在统计范围)。其中结构专利占比最低, 仅 11.4%。用途专利占 29.5%。主要原因是大部分中药有效成分为已知成分且用途也被公众所熟悉, 无法满足现有专利法关于新颖性和创造性的要求, 因此难以获得专利保护。其中也有专利工作较好, 如某新药, 有效专利总数 16 个, 其中, 结构专利 3 个, 用途专利 7 个, 工艺、组合物或制剂专利各 3 个。

表 5 2005—2021 年 NCHAIDs 的有效专利数量

Table 5 Number of valid patents of NCHAIDs from 2005 to 2021

有效专利情况*	品种数/个	占比/%
结构	5	11.4
组合物或制剂	15	34.1
工艺	15	34.1
用途	13	29.5
合计	23	52.3

*"-新药申请人拥有的目前仍处于有效状态的专利

***"-patents owned by the new drug applicant that are still in effect

3 讨论

3.1 NCHAIDs 研发应加强基础研究

目前申请注册的 NCHAIDs 的基础研究普遍较为薄弱,尤其是药物发现阶段的基础研究不够充分。尽管相应药材有长期人用历史,与天然产物相比,从药材中发现有效成分的几率可能相对较高,但一种药材往往含有几百或更多的成分,从中找出最适合开发成 NCHAIDs 的某一种成分是非常具有挑战性的科学研究。NCHAIDs 的研发规律与天然药物及小分子化学药更为相近,不能完全根据药材的临床经验来推测其有效性。如何实现药材中的微量成分的高效分离、快速识别及高效活性筛选,都是需要解决的问题。新药发现阶段的研究非常重要,有效成分一旦确定,在很大程度上决定了今后新药的安全性、有效性。应加强基础研究,充分利用现代科学技术进步带来的新手段、新技术、新方法,如基于靶点的高通量筛选^[7]、高内涵筛选^[8]、靶靶技术^[9]、分子对接技术^[10]、网络药理学^[11-12]、细胞膜色谱^[13]、人工智能^[14]、微流控芯片^[15]、基因芯片^[16]等。

3.2 NCHAIDs 研发应重视成药性研究

有些 NCHAIDs 在研发中缺少成药性研究。仅从药材中发现活性成分后就匆匆立项,未考虑到有效成分虽有活性但未必适合开发成新药。从技术要求看,NCHAIDs 与小分子化学药已基本趋同。尽管从药材中发现的多数活性成分具有一定药效,但很多情况下药效作用强度较弱,或药代性质、安全性等方面存在缺陷,临床应用价值不大^[17]。尤其是常用中药材,其中含量较高的成分早已被反复研究,成药性往往较差,不宜盲目开发。新药研发的投资大、周期长、风险高,应在研发立项及关键节点就成药性进行综合评估,合理控制研发风险。

3.3 NCHAIDs 研发应关注药物吸收利用

较强的生物活性与良好的药代性质是 NCHAIDs 应具备的特征。NCHAIDs 是最有希望成功使用新剂型、新辅料、新技术的中药注册分类。应加强 NCHAIDs 的药动学研究,鼓励采用现代制剂技术和合适辅料改善其生物利用度。应根据有效成分特点、生物药剂学分类及药代行为合理选择制剂技术及辅料。已有相关研究可为 NCHAIDs 的研究提供思路和借鉴。Ma 等^[18]采用高分子质量羟丙基甲基纤维素等辅料制备穿心莲内酯的固体分散体,其最大血药浓度(C_{max})、药-时曲线下面积(area under curve, AUC)分别提高了 6.0、4.7 倍。Gera 等^[19]以聚乙烯吡咯烷酮为稳定剂制备了柚皮素纳米混悬剂,其 C_{max} 及 AUC 分别提高 2.0、1.8 倍,改善了溶出度和口服生物利用度。Aboutaleb 等^[20]将长春新碱硫酸盐与聚阴离子右旋糖酐硫酸钠结合到棕榈酸脂质纳米粒中制成长春新碱的固体脂质纳米粒,与药物溶液相比,其血浆及组织中药物浓度提高,停留时间延长。Zhang 等^[21]以聚乙二醇及二硬脂酰磷脂酰乙醇胺制成硫酸长春新碱纳米制剂,显著延长其半衰期、增大 AUC。Wei 等^[22]以羟丙基甲基纤维素为沉淀抑制剂制备了过饱和水飞蓟宾自乳化给药系统,在给药剂量为 533 mg/kg 时,水飞蓟宾过饱和自乳化给药系统比不含羟丙基甲基纤维素的自乳化给药系统相比,AUC 增加约 3 倍。

3.4 NCHAIDs 研发应关注资源与成本

以药材为起始原料且得率及用法用量明确的 34 个 NCHAIDs 中,口服制剂每日消耗的饮片量最高约 2000 g,注射剂每日消耗的饮片量最高为 740 g。以野生药材为原料的 NCHAIDs 应特别关注药材资源能否可持续利用及对生态环境的影响。根据“中药材天地网”2022 年 1 月不同药材产地、不同药材市场的平均价格计算,日服饮片量最多的 NCHAIDs 每日给药剂量所需的药材平均成本约为 180 元。定向培育有效成分含量高的药用植物品种、改进工艺提高有效成分的提取得率,或采用合成生物学技术获得有效成分,或以有效成分为先导化合物,进行结构改造,研发新的化学药等,都可能是解决资源或成本问题的方法。

3.5 NCHAIDs 研发应重视知识产权保护

随着知识产权在保证研发投入回报及创新发展中作用的日益凸显,NCHAIDs 研发应建立知识

产权保护的“护城河”，对于产品的有效专利予以充分重视。对于新研发的中药有效成分结构，可先争取获得结构专利作为基础专利，然后再从制剂、组合物、制备工艺、用途等方面进行全方位专利布局，获得多维度保护。对于已知有效成分的中药新药，即便不能获得结构专利，也可以进一步研究剂型、组合物、用途等专利，建立多重外围专利保护网。

4 结语

本文通过对 2005—2021 年中药有效成分 IND、NDA 的审评审批情况和临床试验登记情况进行分析和研究，结果显示：（1）据不完全统计，2005—2021 年 NCHADs 申请临床试验的 39 个品种中有 19 个获得批准，批准率为 48.7%。IND 获批品种中有 16 个已进行临床试验登记。5 个 NDA 品种中，4 个注射剂未获批准，另 1 个胶囊剂获准上市生产。（2）NCHADs 申请的适应证相对集中在精神神经、心血管、肿瘤；临床定位与药材相关的有效成分获得 IND 批准的比例相对较高。（3）有效成分的结构类型较多，黄酮、皂苷、内酯等的占比较高。（4）NCHADs 临床试验用时较长。16 个已完成临床试验登记品种的 $T_{\text{平均}}$ 约为 7 年，有 1 个品种完成了 II 期临床试验，5 个完成了 I 期临床试验。（5）NCHADs 拥有有效专利数量较少。44 个 NCHADs 中，仅 23 个新品种拥有有效专利，占比约 52.3%。其中结构专利仅占 11.4%。用途专利占 29.5%。

中药新药的研究与评价应以患者为中心，以临床价值为导向。NCHADs 研发应加强基础研究，重点加强新药的成药性研究，控制研发风险。重视有效成分的药动学研究，采用新剂型、新技术增加药物吸收利用。关注 NCHADs 用药材资源与制造成本等问题。本文对以往 NCHADs 注册申请及审评情况的回顾分析，为今后 NCHADs 的科学审评积累经验，为 NCHADs 的研发提供有益参考。

本文仅为作者观点，不代表任何组织或机构。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国家市场监督管理总局.《药品注册管理办法》(国家市场监督管理总局令第 27 号) [EB/OL]. [2020-03-20]. http://gkml.samr.gov.cn/nsjg/fgs/202003/t20200330_313670.html.
- [2] 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>.
- [3] 国家食品药品监督管理局.关于印发中药、天然药物注射剂基本技术要求的通知(国食药监注[2007]743号) [EB/OL]. [2007-12-06]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20071206120001186.html>.
- [4] 王玲玲,胡流芳,张晓东,等.2005—2020 年申请临床试验中药新药的审评审批情况分析 [J]. 中草药, 2021, 52(12): 3765-3774.
- [5] 国家药品监督管理局.关于开展药物临床试验数据自查核查工作的公告(2015 年第 117 号) [EB/OL]. [2015-07-22]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqgtg/20150722173601172.html>.
- [6] 药物临床试验登记与信息公示平台 [EB/OL]. [2022-12-24]. <http://www.chinadrugtrials.org.cn/index.html>.
- [7] 权宁海,康英锦,李东浩,等.中草药活性成分的高通量筛选技术研究进展 [J]. 分析科学学报, 2017, 33(5): 741-746.
- [8] 王石峰.抑制 3T3-L1 细胞脂形成的中药活成分高内涵筛选 [D]. 北京:北京中医药大学, 2014.
- [9] 刘翠翠,王奇升,田永奇,等.配体垂钧:一种从生物提取物中快速筛选活性化合物的方法 [J]. 药学学报, 2021, 56(4): 996-1005.
- [10] 罗普汉,吴成军,孙铁民.采用分子对接技术发现抗冠状病毒肺炎药物的研究 [A] // 第十七届沈阳科学学术年会论文集 [C]. 沈阳:沈阳市科学技术协会, 2020: 262-269.
- [11] 王海霞,康显杰,朱燕,等.基于网络药理学和分子对接技术探讨白术治疗溃疡性结肠炎的潜在分子机制 [J]. 浙江中医药大学学报, 2020, 44(9): 916-923.
- [12] 周珊珊,李伟男,艾中柱,等.基于网络药理学和分子对接探讨清肺达原颗粒治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的作用机制 [J]. 中草药, 2020, 51(7): 1804-1813.
- [13] 王晓宇,陈啸飞,顾妍秋,等.细胞膜色谱研究进展及其在中药活性成分筛选中的应用 [J]. 分析化学, 2018, 46(11): 1695-1702.
- [14] 吴昊,林铭,孙懿,等.新一代人工智能技术驱动下的新药研发 [J]. 中国药理学通报, 2019, 35(7): 889-893.
- [15] 高岩.微流控芯片用于筛选博落回种子中抗肿瘤活性成分研究 [D]. 广州:广东药科大学, 2021.
- [16] 刘玉峰,许肇初,马海燕.基因芯片技术在中药现代化研究中的应用进展 [J]. 辽宁大学学报:自然科学版, 2021, 48(3): 254-262.
- [17] 姜勇,李军,屠鹏飞.再议新形势下中药创新药物的发现与研发思路 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2017, 19(6): 892-899.
- [18] Ma Y Q, Yang Y, Xie J, et al. Novel nanocrystal-based solid

- dispersion with high drug loading, enhanced dissolution, and bioavailability of andrographolide [J]. *Int J Nanomed*, 2018, 13: 3763-3779.
- [19] Gera S, Talluri S, Rangaraj N, *et al*. Formulation and evaluation of naringenin nanosuspensions for bioavailability enhancement [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2017, 18(8): 3151-3162.
- [20] Aboutaleb E, Atyabi F, Khoshayand M R, *et al*. Improved brain delivery of vincristine using dextran sulfate complex solid lipid nanoparticles: Optimization and *in vivo* evaluation [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2014, 102(7): 2125-2136.
- [21] Zhang J, Chen Y C, Li X, *et al*. The influence of different long-circulating materials on the pharmacokinetics of liposomal vincristine sulfate [J]. *Int J Nanomed*, 2016, 11: 4187-4197.
- [22] Wei Y H, Ye X L, Shang X G, *et al*. Enhanced oral bioavailability of silybin by a supersaturatable self-emulsifying drug delivery system (S-SEDDS) [J]. *Colloids Surf A Physicochem Eng Aspects*, 2012, 396: 22-28.

[责任编辑 赵慧亮]