

专家论坛 ·

中药研究与新药开发的回顾与展望

李连达 李贻奎

(中国中医科学院西苑医院, 北京市海淀区西苑操场1号, 100091)



[作者简介]李连达(1934~),男,辽宁沈阳人,1956年毕业于北京医科大学医疗系。现任中国工程院院士,中国中医科学院首席研究员,中国中医科学院医学实验研究中心主任,浙江大学药学院院长。第八、九、十届全国政协委员,第七届北京市人大代表;中央国家机关“五一”劳动奖章获得者,国家科学技术奖励评审委员会委员、国家新药及保健食品审评委员会委员、国家药典委员会委员。于1990年创建中药药效学评价标准及技术规范,并成为国家标准。在“血瘀证与活血化瘀研究”领域,提高了中药研究及新药研制水平,使活血化瘀成为中医治疗冠心病的主流治法。在“自体骨髓干细胞经心导管移植治疗冠心病的研究”中,首次将中药与干细胞移植合用治疗冠心病,显著提高了疗效及干细胞移植成功率,为冠心病治疗开拓了新领域。曾获得国家科技进步一等奖、二等奖,卫生部科技进步甲级奖,中华中医药学会科学技术一等奖、二等奖。

[关键词]中药研究;新药开发;中药现代化;质量管理

中医研究的核心是大力提高中医药防病治病的能力,而中药则是体现中医治疗的具体途径,中药研究与新药开发是中医事业发展的重要组成部分。自1987年颁布新药注册管理办法20多年来,我国在中药研究领域取得了重大进展,特别是在中药新药的开发、生产、流通与应用等方面,对中医药事业发展起到了积极的推进作用,但也存在一些亟待解决的问题。

1 基本概念

1.1 “中药”与“西药”的概念

有关“中药”、“民族药”、“草药”、“天然药”及“西药”等名词,基本概念模糊,长期存在争议。笔者认为,“中药”是在中医理论指导下的药用天然植物、动物、矿物及其加工而成的制剂;“民族药”则是在民族医学理论指导下的药用天然植物、动物、矿物及其加工而成的制剂,如藏药、苗药等;“草药”是在民间医疗经验指导下的药用动物、植物、矿物,尚未形成完整的理论体系,未收载于《中华人民共和国药典》或权威药学著作中,多在局部地区、部分人群中使用;“天然药”则是在现代医学理论指导下的药用植物、动物或矿物,及其提取、加工的制剂。以上4种可统称为广义的“中药”,是中国传统药。“西药”是历史遗留下来的约定俗成的名词,是在现代医学理论指导下的化学药、生物制品等现代药的统称。

中药与西药都是治病救人、防病治病的武器,都要求安全、有效、质优,但两者在理论体系、用药方式、基本规律等方面又有很大区别,具有明显的特殊性。中药

和西药的比较见附表。

附表 中药与西药的共性与特征比较		
	中药	西药
主体	以天然药(动物、植物、矿物)为主	以化学药、生物制品为主
理论依据	在中医理论指导下用药	在现代医学理论指导下用药
有效性	起效较慢,作用缓和而持久	起效较快,作用较强
安全性	毒性较低,相对安全。	毒性较强,相对不安全。
特点	以复方用药(多成分或组分)为主,以辨证施治、随证加减为主,强调整体性、个体性、灵活性	以化学纯品、单一成分为主,以相对固定、常规用药为主,强调选择性、群体性、规律性

1.2 “中药现代化”与“中药西化”

“中药现代化”与“中药西化”既有相似之处,又有本质区别,既有共同目标,又有不同的发展趋势,笔者以往曾撰文就此问题进行讨论^[1]。我们认为,“中药现代化”应为中药发展的主流,既可研制出防病治病的新药,又可推进中医药事业的发展,既有利于国家,满足社会的需要,又有利于中医药学术水平的提高和中医药事业的发展。因此,应该大力支持、鼓励、发展。

1.3 “中药现代化”与“现代中药”

“中药现代化”是指中药理论与实践、研究与生产、流通与应用、整个中药学术体系全面而系统的现代化;“现代中药”是指一方一药的现代化,中药的传统理论与实践、药材与方剂、功能与主治等均无重大改变,只是某些具体药物(中药材、饮片、中成药)的生产工艺、质量、剂型等的局部改造,由传统的丸散膏丹精制为现代的颗粒、片剂、胶囊、滴丸、注射剂等,是指某些具体中药制剂(中成药)的现代化,而非整个中药学术体系

及中医临床用药的全面现代化。“现代中药”在日本、台湾应用较为广泛。

2 中药新药研究的回顾

2.1 中药新药发展速度与数量的失控

自1987年颁布新药审批办法至2007年12月,20年间共申报中药21086种,批准生产13392种(占63%,包括新药、改剂型及仿制品种)。在20年间中药注册的申报数量与批准生产的数量逐年增加,尤以2005及2006年达到空前惊人的速度,其中2005年申报6498种,批准生产4993种(占76.8%),2006年申报7105种,批准生产6320种(占88.95%),在两年之间审批13603种,批准生产11313种^[2],审批工作量之大,效率之高,是古今中外罕见的。这些数据一方面表明我国中药研究与新药开发的速度与水平逐年提高,发展形势喜人;另一方面则表明我国中药新药的研制、审批、生产、流通及应用等方面存在严重问题,包括立法、审查、监督等政策管理方面的问题,也包括技术标准、质量要求等技术方面的问题,更加上违法乱纪等因素的影响,使中药发展陷入混乱、失控的局面,中药新药的发展受到干扰,给国家、人民及中药事业的发展造成一定程度的消极影响。

2.2 中药新药发展质量与水平的失控

20年来批准生产的中药新药,低水平重复十分严重,品种数量的增加远远超过了质量与水平的提高,创新发展不足。提高疗效、提高安全性、提高质量没有受到应有的重视,加之制药企业急功近利,要求低投入、低风险、高回报、快回报,因而低水平重复成为中药发展的主流,而创新发展陷入举步维艰的困境。例如20年来申报注册的21086种中药中,真正属于新药的品种2963种(仅占14.2%),而仿制药5285种(占25.9%),改变剂型、规格或适应症的变相仿制药达11727件(占58.2%)^[2],可见20年来申报注册的中药真正属于新药范畴的品种很少,低水平重复、仿制或变相仿制药浪费了大量人力、物力、财力;造成了大量中药资源与国家财力的浪费,同时也造成了市场上某些品种的生产过剩,恶性竞争,流通领域的违法乱纪,药价暴涨,患者深受其苦。

当然,20年来中药新药的研制也发展了一些高效、长效、速效、低毒、高水平、优质新药,在防治肿瘤、心脑血管疾病、炎症、病毒性疾病及新发传染病等方面发挥了重大作用,受到国内外的好评。这些药具有的共同特点是:①创新发展为主;②高投入、高水平、高质量为主;③重视保护知识产权,独家生产、常盛不衰,如地奥心血康、康莱特注射液等;④在学术思想上,强调在继承的基础上发展、创新,克服了保守、落后、封闭等思想的束缚,并且重视引进先进的技术、方法,充分体现了

“古为今用,洋为中用”,集古今中外之优势,为我所用,为中药新药的发展创新提供了极为有利的内部环境与外部条件。

2.3 中药新药发展的支撑条件有待加强

中国近百年来科学技术的落后,使新药发展长期处于仿制阶段,创新能力不足,主观和客观条件均落后于科学发展的要求;而中药新药的研制更是基础薄弱,技术实力不足,加之各方面的支撑条件不足,制药企业急功近利,不肯投入较多的经费,进行高水平的新药研制,而有关主管部门也有些人热衷于标新立异,华而不实的研究项目,热衷于争项目、出文章,SCI成了科研工作的主要目标;能够解决实际问题,甚至是事关国计民生的迫切问题的项目没有受到应有的重视。

新药研制是高风险、高投入、高回报的产业,中药新药研制也不例外,不肯高投入,不承担高风险,哪来高回报?有些企业,甚至科研主管人员,总是要求在科研选题、立项,特别是创新药研究中,达到低投入、低风险、高回报之目的,迫使科研人员不得不选择“短平快”的低水平重复项目,这应该是导致20年来中药新药研究以低水平重复为主,以仿制或变相仿制为主的直接原因。

3 主要成绩与问题

3.1 主要成绩

20年来建立了大量的政策法规、技术标准,并在实践中不断修改、补充、完善,使中药研究及新药开发走向法制化、规范化、标准化,使传统中药向现代化中药发展,使古老的经验医药学向现代的中医药学发展,全面提高了中医学术体系的科学水平,推动了中药现代化,进而全面推进了中医药事业的发展。

中药新药研究创造了大量安全有效、质量优良、能够治病救人的好药、新药,充分发挥了中医药学的传统优势,丰富和发展了现代医学内容,成为我国主流医学的重要组成部分,在保证人民健康、民族繁衍昌盛,特别是在防治常见病、多发病、疑难病等方面发挥了重要作用。过去我国临床用药有97%是仿制药、进口药,自己创新的新药不到3%,但是20年来批准生产的中药达13392种,为临床提供了大量安全有效的中药,满足了日益提高的社会需求,为全民健康做出了积极贡献。此外,中药新药研究推进了中药现代化,也为中药国际化奠定了基础。

中药新药研究过程就是“古为今用,洋为中用”,不断发展创新的过程。在中医理论及传统经验指导下,让古人的宝贵经验为今人的健康服务,“老药新用”,“古为今用”是中药新药研究的主要特点。同时充分借鉴、引进现代科学(特别是现代医药学)的理论、方法、技术,研制成功大量安全有效、质优可控的新药,“洋为中

用"是中药新药研究中的又一重要特点。在"古为今用,洋为中用"为主的基础上,也不反对"今为古用,中为洋用",用当代先进的科学技术证实古代医学的科学性、古方古药治病救人的有效性与合理性,"今为古用"也是必要的。肯定古人、古方、古药的科学性,目的不是倒退复古,而是为了更好地继承发展创新。"中为洋用"则是利用中医药宝贵经验与大量遗产来丰富现代医药学内容,发展医学理念及新的西药,使中医药走向世界,为全人类服务。这是提高中医学学术水平,推动中医药事业发展,并走向世界为全人类服务所需要,是人类进步、科学发展的必然趋势。

3.2 主要问题

首先,有关中药新药研究的法制建设相对滞后,与中药新药研究相关的注册法、药政法、药检法、监督管理办法以及市场流通、合理用药等方面的政策法规、技术要求、实施标准等尚不完善或不够科学合理。重审批轻管理、重数量轻质量、重有效性轻安全性,对假冒伪劣药违法宣传以及流通领域的管理体制、机制不健全,立法执法力度不够等等,有待改进与加强。

其次,新药"不新",创新发展不够,低水平重复严重,仿制或变相仿制的品种泛滥。^①中药新药缺乏有效的知识产权保护,大量仿制和改剂型、改规格等方式的变相仿制,使侵权"合法化",一些厂家可以"合法"地将他人的专利、知识产权及专利产品窃为己有,一些好的独家研制药品种,很快变成几十、几百甚至上千家生产,结果是真假难辨、良莠不分、质量下降、安全性及有效性下降,甚至使大量中药失去了人民的信任。^②加剧了恶性竞争。由于大量仿制及变相仿制,同一品种多家生产,造成产品过剩,形成恶性竞争,有些奸商用伪药、劣药、偷工减料等方式降低成本及药价,形成价格优势,加上不法推销手段等,垄断市场,而合法经商,优质优价的产品反而处于竞争劣势,被挤出市场,结果出现"扶劣抑优"的反常局面。因此,为了保证药品质量,保护知识产权,保护原创单位及首家生产的企业的合法权益,应该严格限制仿制及变相仿制,只有原创单位及首家生产的企业有权将自己的产品改剂型、改规格,在保护期(保质期或专利保护期)内,应保证独家生产,不准其他企业擅自仿制或变相仿制。尤其是对生产技术、质量控制、安全性、稳定性有很高要求的产品,应长期独家生产,确保药品优质、可控。否则必将出现质量下降、安全性下降,甚至发生大量严重不良反应、危害广大患者的生命安全,如鱼腥草注射剂有150家企业生产,造成大量严重不良反应,应引以为戒。

第三,中药新药的基础与临床研究相对滞后,学术思想保守,经费有限,人力物力不足,基础研究与临床

研究、生产技术与质量标准等方面,均不能满足中药新药发展提高的要求。

4 中药新药研究的展望

中药研究的首要目的是提高疗效、提高防病治病能力,研制高效、速效、长效、低毒、优质的新药。中药新药研制的最基本要求是安全有效、质量优良、可控。发展中药新药的关键在于发展创新。

4.1 中药研制的思路

中药研制的思路有以下几个方面:^①在继承的基础上,强调发展创新;^②传统的中医药与现代的科学技术相结合;^③"古为今用,洋为中用"是中药新药研究发展的主流,应该重点支持。"今为古用,中为洋用"是中药新药研究发展的支流,应该主次分明,不应该用"支流"取代"主流"。

4.2 中药新药研究中应该重点解决的3个问题

中药新药研究中应该重点解决的3个问题:^①是否有效?必须提供足够的科学证据(包括实验及临床等多方面证据),确证中药新药有效,并有某些新的优点,在某些方面优于同类药品。^②什么成分有效?对中药材及其制剂的有效物质基础,有效成分(或组分)的种类、性质、相互影响,物质与功能的关系等,应研究清楚,进而改进生产工艺,最大限度地保留有效成分,去除有害成分,以提高药品质量及其安全性、有效性。^③为什么有效?对新药的作用机制、作用靶点、作用强度与范围等,应进行深入研究,全面阐明其作用原理。由于中药品种多、数量大、成分复杂等原因,目前要求每个新药都能回答以上3个问题,还有一定困难,但第一个问题"是否有效"必须回答,必须提供足够的证据,确证新药有效,这是新药研究的目的,也是最基本要求。而"什么成分有效"、"为什么有效",则应努力研究,尽快找到合理的答案,一时做不到,可以继续努力,将来回答。

4.3 中药新药研究的对象和特点

中药新药研究的对象可以是:复方(包括古方、秘方、验方、研制方、医院制剂等)、单方(单味药及其各种制剂)、有效成分(单一成分或多种成分重组复方)、有效组分(单一或多种组分的重组复方)、中西药混合制剂(在中药方剂中加入一些西药,应严格控制,不宜提倡,更不应该大量推广、普及,必须有选择、有条件、有控制的少量研制)。不论是复方、单方或化学成分,最关键的是提高安全性、有效性及质量标准,疗效应是判断药物研究成败的最重要标准。

中药新药的最主要特点是"新",应该是新方、新药、新作用、新疗效、新优点,应以创新发展为主。而仿制或变相仿制药(如改剂型、规格、工艺等),"仿"是特

点,在“仿”的基础上有一定改进,提高,也应给予一定的重视,但不宜大力提倡。提高质量、限制数量,防止低水平重复,应该是当前中药新药的发展方向。

4.4 中药新药研究的主要内容

中药新药研究的主要内容有新药的发现和主要技术的研究两大方面。

新药的发现可概括为以下3种:①定向筛选:在继承的基础上以古方、验方、秘方、名方、医院制剂等为对象,进行定向筛选,命中率、成本低、见效快而显著。②盲目筛选:在高通量筛选等先进技术的基础上,以大量中药化学成分为对象,进行筛选,命中率、成本高,中药特点与优势不突出。③老药新用,二次开发:老药的改进与提高应以提高疗效、提高安全性、提高药品质量为目的,对一些古方、名药进行二次研究,可以研制成更好更有效的中药制剂。

中药新药研究的主要技术:①中药材、饮片、颗粒饮片等原料药的优化与标准化研究、资源的保护与开发,应为重点。②辅料药的优化与标准化研究,新的药用辅料的研发,特别是中药注射剂的注射级药用辅料的研发,亟待加强。③生产工艺的现代化与全程质控的研究,GMP的软件提高应为重点。④质量标准的研究:目前以代表性成分、指标性成分或主成分进行质量控

制,不能达到真正控制质量的要求,今后应强调多种有效成分或组分以及有毒成分的质量控制,并对原料、中间体及成品制剂进行全程质控。⑤有效性、安全性研究的规范化、标准化,特别重视新药作用及不良反应的发现与解决。⑥代谢组学的研究,进一步了解中药及其成分在体内的动态变化规律,用以指导合理用药及新药开发,亟待加强。⑦临床药理学研究应加强规范化、标准化,进一步提高科学性、重复性、可靠性。

综上所述,20年来中药新药研究取得了显著的成绩,但问题也很突出,应当加强科研工作,鼓励创新,提高质量,限制数量,抑制各种形式的低水平重复。提倡产、学、研结合,中西结合、医药结合、多学科结合,以促进中药研究水平的提高。

参考文献

- [1]李连达.试论中药现代化与中药西化[J].中医杂志,2008,49(4):359-360.
- [2]国家食品药品监督管理局[DB/OL].[2008-07-20].
<http://app1.sfda.gov.cn/datasearch/face3/base.jsp?tableId=25&tableName=TABLE25&title=国产药品&bclid=118102890099723943731486814455>.

(收稿日期:2008-08-29;修回日期:2008-12-20)

[编辑:李春梅]



北京东华煎药机 国家重点课题煎药机 ——医好、药好，更要煎得好



2008年11月,由北京东华原医疗设备有限责任公司承担的“国中医药科2007ZX03-5”中药煎药机组在北京通过验收,该机在技术方面取得了革命性的突破,实现了(自动)清洗、先煎后下、(自动)两煎、(自动)搅拌、药渣(自动)分离、文武火(自动)转换、(自动)加水计量、药物煎煮定时,防干烧,按药剂总量均分包装及饮片浸泡等十一项新功能。(摘自健康报)



JJS-1
(中药煎药定量加水机)
自动定量控制加水,浸泡计时,规范煎药流程



YBS250E
(自动液体均分包装机)
儿童、老人按剂量需要自动均分包装,无药液剩余



YFDX20B
(全自动两煎煎药机)
自动两煎、先煎后下、自动搅拌,自动清洗,煎出率更高



YFY20C
(密闭两煎煎药机)
密闭煎煮,自动完成两煎,经济实惠



YFY13/2B
(2+1电煎密闭组合系列)
自有滑动锁紧技术,一键到位,快速、便捷

- 煎药包装设备行业领军品牌,煎药机和包装机行业标准起草的承担企业
- 十一年,6000家医院,40000家终端客户共同见证,荣获药店欢迎品牌
- 自主推出9大系列,30多个型号煎药包装设备,拥有滑动锁紧和制动两煎技术
- 自动两煎煎药机(国中医药科2007ZX03-5)科研项目通过验收,超越现有技术
- 在全国设立30多家分公司和办事处,100多位维修工程师,450多位服务人员
- 2009年“星级服务中国行”活动已经开始,一个电话,尽享“一站式”服务给您带来的便捷

北京东华原医疗设备有限责任公司

地址:北京市中关村科技园昌平园振超路1号 邮编:102200

咨询热线:010-89718013-606/115/602

400-888-0258 800-810-0359

网址:www.donghuagroup.com (更多机型请来电咨询或见网站)