

·论 坛·

入世对我国新药筛选工作的影响及其对策

王兴旺*, 卞家驹

(金陵药业股份有限公司技术中心, 南京 210009)

摘要 本文简要综述了我国新药筛选工作存在的主要问题及入世对我国新药筛选工作的积极与消极影响。阐明了我国新药筛选工作面对入世应采取的对策, 特别强调制药企业应成为新药筛选的主体。

关键词 新药筛选; 入世; 研究与开发

加入世界贸易组织(WTO), 对我国意味着国际贸易的历史性转变, 其影响广泛而深远, 既享受其权利, 又必须承担其义务。所以, 对我国新药筛选工作者来说, 将面临严峻的挑战, 同时也带来了历史性的机遇。我们要适应这种形势发展的要求, 认真分析我国在新药筛选工作中存在的问题, 并采取相应的对策, 努力推动我国新药筛选工作稳步、健康地发展。

1 我国新药筛选工作存在的主要问题

新药筛选是开发新药的源头和起点, 对整个新药的开发具有决定性意义。然而, 由于我国长期以仿制国外药品为主, 对新药筛选工作重视不够, 所以, 近年来虽然取得了一些成绩, 但存在的问题也比较突出, 应该说已成为整个新药研发过程中最薄弱的环节。

1.1 我国目前存在筛药机构少、筛药模型少、供筛选样品少的“三少”现象

“八五”期间, 由中国科学院上海药物研究所新药研究国家重点实验室、北京医科大学天然药物与仿生药物国家重点实验室及中国医学科学院药物研究所组成国家新药筛选协作组, 自此我国开始重视新药筛选工作。“九五”期间, 我国建成了以中国科学院上海药物研究所为依托单位的国家新药筛选中心, 分别以中国医学科学院药物研究所、中国医学科学院医药生物技术研究所、北京大学医学部及福建省微生物研究所为依托单位的4个新药筛选重点实验室, 尚有一些新药筛选机构如以中国药科大学为依托单位的江苏省新药筛选中心等正在筹

建中。尽管如此, 应该说, 我国的新药筛选网络才初步形成, 我国的筛药机构无论从数量上还是从质量上都远远落后于国际先进水平。

传统的筛药模型以整体动物和离体器官为主, 筛选能力差, 样品用量大, 筛选费用高; 而近年来发展起来的高通量筛选技术以分子和细胞水平为主, 具有快速、微量、简便、费用低廉等特点, 而且作用靶点单一, 能较好地反映药物作用机制。我国最近已开始高通量筛选新药的研究, 并已建立分子和细胞水平的筛药模型和方法共400余种, 有所侧重地对心脑血管疾病和肿瘤等重大疾病进行新药筛选。但与美国等发达国家相比, 我国已建立的筛药模型和方法无论从广度上还是从深度上都远远不够。

我国现有的筛药机构除了自备样品进行新药筛选外, 还面向全国征集样品, 免费筛选。截止到2000年共接受样品22683个, 其中有生物活性的共2044个, 近40个化合物已进入临床前研究阶段。但由于我国长期以仿制国外药品为主, 缺乏新化合物的积累, 导致供筛选样品仍太少, 全国性药用样品库与化合物库亟待建立。

1.2 中药新药的筛选整体水平不高, 低水平重复现象仍较严重

尽管近几年经筛选得到的中药新药数量不少, 但反映新药筛选高水平的中药新药数量少, 比例低, 低水平重复现象仍较明显。主要表现在: (1)中药单体(有效成分)类新药极少; (2)单味中药或复方制剂中提取的有效部位类新药很少; (3)中药复方制剂过于集中在补益药和清热药, 针对疑难病症的新药尚无明显突破。此外, 符合中医药基本理论

和临床实践的中药新药筛选模型和方法亟待完善。筛选中药所做的药效试验不能完全套用筛选化学药品(西药)所用的动物模型,而目前我国专门用于筛选中药的中医“证”的模型和方法仍很少,许多情况下还是要借用现代药理学的筛药模型和方法。

1.3 生物技术类新药的筛选相对比较薄弱

以高新技术为特征的生物制药近年来发展极快,尤其是基因工程。然而,国内对此类新药的筛选相对比较落后,而且与发达国家的差距还在逐步扩大。1998年全世界上市的生物技术类新药共40个,当年我国能生产12个,占30%;时隔1年,全世界上市的生物技术类新药共92个,我国仅能生产其中的20个,共占21.7%。

1.4 企业参与新药筛选的热情不高,产研结合比较困难

制药企业理应成为新药筛选的主体。在此方面华北制药集团新药研究开发中心已开展高通量筛选工作,并已形成了自己的优势和特色。金陵药业股份有限公司技术中心也正在积极筹建新药筛选部。但就整体而言,我国制药企业参与新药筛选的积极性不高,对新药筛选工作普遍不够重视,主要表现在:(1)没有完整、系统的筛药计划,(2)筛药阶段的投入几乎是空白,(3)我国大部分企业的新药筛选人员也严重匮乏。另外,在新药筛选过程中,产研结合难的问题比较突出。制药企业和科研机构都很难早期介入对方的新药筛选,主要是担心过早地泄露技术秘密。

2 人世对我国新药筛选工作的影响

2.1 积极的影响

WTO 强调成员国之间的贸易平等。加入 WTO 之后,一些国家长期以来对我国药品出口设置的关税壁垒将被取消或大大削弱,这将为我国制药企业参与国际公平竞争提供更为广阔的空间,从而有利于我国自主筛选开发的新药(尤其是中药新药),拓展国际市场。其次,加入 WTO 有利于引进国外先进的筛药技术和设备,从而将大大促进我国新药筛选工作的开展。第三,加入 WTO 后,国内外药品市场竞争激烈,可以促进我国制药企业对筛药品种等进行调整,从而有助于开发出在国际市场上有明显优势的产品。第四,加入 WTO,有助于我国对新药(尤其是中药新药)筛选过程中自主知识产权优势

的发挥。

2.2 消极的影响

首先,按照我国在 WTO 条款中的承诺,我国将落实对100多个成员国都要实行知识产权保护的规定。按照知识产权保护的有关条款,在专利期内仿制某种新药,开发方有权索取4~10亿美元的赔款;若买断一个专利新药的生产许可,则需支付500~600万美元。我国过去生产的化学药品(西药)约3000多种,99%是仿制的。所以,WTO 中的这一条款注定了今后我国制药企业的发展只能走自主筛选新药或仿制国外专利期已过药品的路,但仿制药品竞争激烈,利润微薄。这就迫使我国的制药企业必须痛下决心,做好新药自主筛选与开发工作。

其次,我国加入 WTO,降低进口关税,制剂的关税将由目前的14%降至6.5%,国外药品会大量进入我国市场,并将以速效、高效、可控及价格相对低廉等优势,吸引我国的消费者以相对较低的价格使用外国药品。届时,国产药将失去部分消费群体。我国的制药企业要想在与国外制药集团的激烈竞争中处于不败之地,唯一的出路就是自主筛选与开发新药,并获得自主知识产权。

3 我国新药筛选工作面对人世应采取的对策

3.1 应进一步加强新药筛选模型与方法的研究

基础研究是新药筛选的重要组成部分,是新药发现的基础与灯塔。应充分利用现代分子生物学、生物化学及细胞生物学的研究成果,不断揭示药物作用的新机制、新靶点,确定并建立适合于高通量筛选的新模型、新方法,寻找相应的药物(尤其是生物技术类新药),并继续完善新药筛选体系。新药筛选的对象除了心脑血管疾病和肿瘤等外,应有所扩展,要积极寻找防治早老性痴呆、糖尿病、骨质疏松等疾病的新药,在筛选肝炎防治药、抗艾滋病药、免疫调节药、抗风湿药、抗抑郁症药及治疗内分泌失调药等方面也应有所考虑。

3.2 在新药筛选的程序上,要坚持正向筛选与反向筛选的结合,并以反向筛选为主

国际上通常采用的筛药程序如图1所示,即实验室筛选→候选新药→新药开发轨道→生产与销售。这是新药筛选的正向流动程序,适合于从化学合成物或天然产物中筛选化学药品(西药)。图2为另一种筛药程序,即临床实践筛选→候选新药→新

药开发轨道→生产与销售。这是新药筛选的反向流动程序,也是具有中国特色的筛选程序,适合于多数中药新药的筛选。要注意根据资金及技术等现有条件,将正向筛选与反向筛选相结合,并加大反向筛选的力度,从我国国情出发,从临床疗效确切的中药药方中筛选开发一些符合中药现代化要求的有效部位类中药新药。

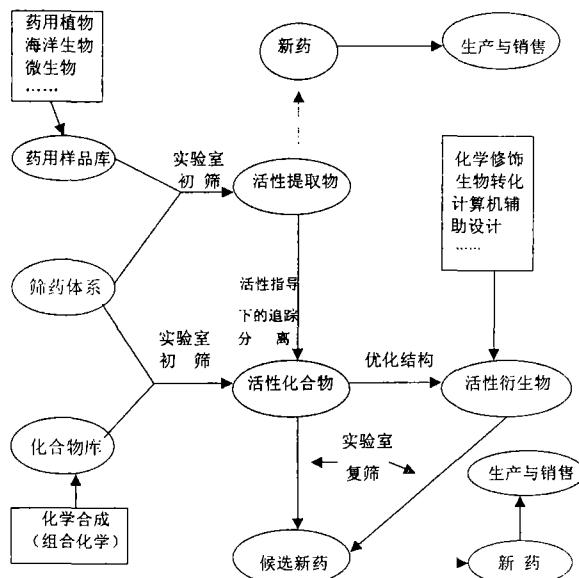


图1 新药筛选的正向流动程序

3.3 在筛药模式上,要坚持多样化原则

在筛药模式上要注意多样化。可以是随机筛选,也可以是靶向筛选;可以是整体筛选,也可以是离体筛选;可以是细胞(亚细胞)筛选,也可以是分子(基因)筛选;可以是垂直筛选,也可以是水平筛选。如图3、4所示,为了平衡新药筛选的投资与销售收益,可在同一疾病领域筛选多种新药,以分散筛选负担和风险,在销售方面又可产生协同效果,此为水平筛药模式;也可针对同一种药物筛选不同的新的适应症,虽可能由于疾病领域分散而增加筛选负担,但可因同一品种的多次筛选而增加销售额,此为垂直筛药模式。总之,应强调筛药模式的多样化,并需将多种筛药模式有机结合。

3.4 在中药新药的筛选方面要加大力度

化学药品(西药)研制成功的机率低、周期长、投资多,都是我国制药企业目前难以更多承受的。另外,化学合成药物毒性相对较大,也易造成环境污染。因此,从中药资源中筛选新药尤其是有效部位类中药新药基于祖国医药宝库的发掘或临床实

践的总结,研制难度较小,成功的机率较高;在制备工艺、质量标准及药效毒性研究等方面较中药复方制剂具有更高的科技含量,增加了安全性、有效性、稳定性和可靠性,有利于克服低水平重复,有助于推动中药现代化与国际化。因此,今后我国应在筛选中药新药尤其是有效部位类中药新药方面积极引导与扶植。

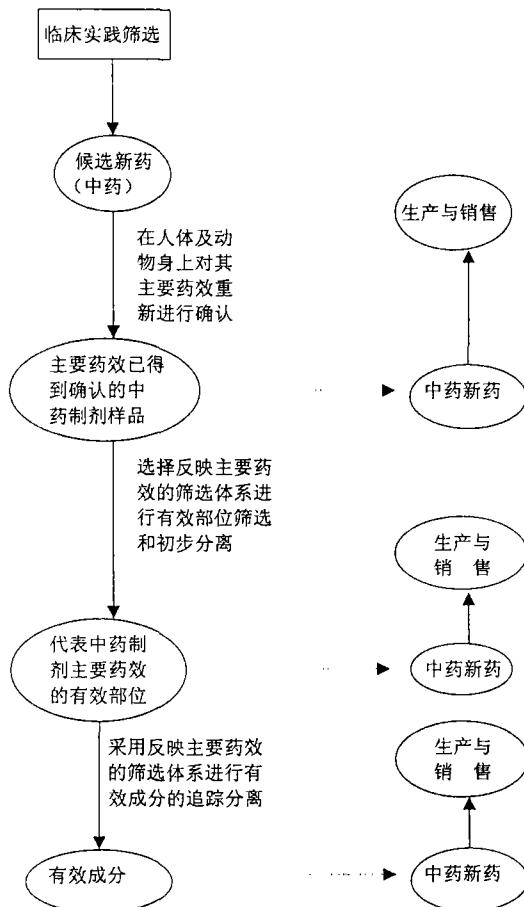


图2 新药筛选的反向流动程序

3.5 加强非处方(OTC)药品的筛选研究

我国已公布了三批 OTC 药,从而步入了药品按处方药与 OTC 药分类管理的新阶段。随着我国加入 WTO,发达国家的 OTC 药一定会进入我国,争夺我国药品市场。故应在战略上重视 OTC 药的筛选,积极研制新的 OTC 药。具体的途径如:(1)从已公布的国家 OTC 药目录中筛选开发一些制药企业的品牌产品;(2)在中药 OTC 药的筛选开发方面下功夫,可筛选开发一些疗效好、服用方便的剂型,采用新技术、新工艺筛选开发一些新的制剂,筛选开发一些新的给药途径等。

3.6 在新药筛选过程中应加强知识产权保护

拥有自主知识产权的新药才是市场竞争中的“核武器”。所以,新药筛选由始至终,都要加强自主知识产权的保护。据了解,由于人才流失及资金缺乏,总数达13000多种的中医药方正大量流失。此外,国外机构也正加紧搜集流传于我国民间的中药秘方和偏方。因此,急需建立中药药方专利权的保护机制,并需加快筛选开发中药,形成自主知识产权。

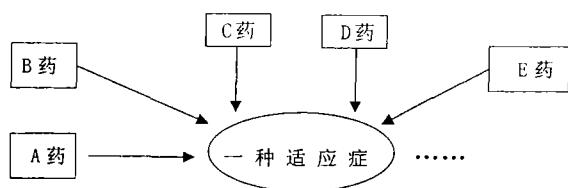


图3 水平筛药模式示意图

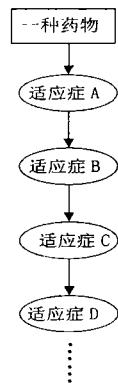


图4 垂直筛药模式示意图

3.7 制药企业应成为新药筛选的主体

目前我国新药筛选的主体仍是远离生产现场的科研院所。由于科研院所对后期放大生产的技术细节很少考虑,造成许多技术含量较高的新药经筛选研制出来以后迟迟不能向生产转化。国外的制药企业依靠自己的研发机构筛选新药,因此不存在成果转化问题。而国内现在走的是产研结合的路,由于我国制药企业的筛选能力与国外差距很大,故此种状况还会存在相当一段时间,所以在筛选一开始就应该考虑产研对接问题。建议由制药企业的研发机构提早介入上游的科研院所,与之共同筛选新药,一旦立项,即由制药企业投入一定资金买断科研成果,并共同开发。这样做的优势一是可以促使科研院所在新药筛选阶段就能充分考虑后期投产的技术细节,减少盲目性;二是可以解决售后服务问题,

科研院所甚至可以在中试阶段后派技术人员去制药企业进行技术指导,从而可降低研发风险。

3.8 政府要大力支持新药筛选工作

政府制定有利于新药筛选的政策,是此项工作得以稳步发展的保证。建议我国政府以高于其他行业的比例,逐步增加对新药筛选的投入,要给制药企业扶持政策,以消化新药筛选所付出的费用。还要不断加强与完善药品专利和商标的保护措施,确保持有专利权和商标权的制药企业对其所筛选得到的专利和商标产品拥有独占权。

4 结语

我国加入WTO,医药行业在WTO条款中相应的承诺主要包括药品知识产权保护、降低药品进口关税、开放药品销售服务市场和医疗服务市场以及取消大型医疗器械进口的管制等。前两条承诺充分体现了新药筛选工作是我国制药企业得以稳步发展的真正动力和杠杆。我们要从根本上改变观念,努力建立健全以制药企业为主体的新药筛选体系。如果我们能及时、充分、有效地解决我国在新药筛选工作中存在的主要问题,并探索出一系列切实可行的方法和途径,这将完全有可能成为我国制药企业再次腾飞的助推力。我国的新药筛选工作者任重而道远。

参考文献

- [1] 王兴旺(Wang XW),胥彬(Xu B). 抗肿瘤药物筛选模型和方法研究的新结果. 见: 郑树主编. 中国癌症研究进展(*Chinese Advance of Cancer Research*) (3). 北京: 军事医学科学出版社, 1998; 110-114
- [2] 王兴旺(Wang XW),胥彬(Xu B). 抗肿瘤药的几个新靶点. 中国药理学报(*Acta Pharmacol Sin*), 1997, 18(4): 289-292
- [3] 王兴旺(Wang XW),胥彬(Xu B). 抗肿瘤药物筛选模型和筛选方法的研究. 中国医药工业杂志(*Chin J Pharmaceuticals*), 1997, 28(1): 39-43
- [4] 王兴旺(Wang XW),胥彬(Xu B). 针对甲胎蛋白异常研究抗肝癌药物. 中华肿瘤杂志(*Chin J Oncol*), 1998, 20(2): 158-159
- [5] 王兴旺(Wang XW),谢弘(Xie H). 应进一步加强甲胎蛋白的研究. 中华医学杂志(*Natl Med J China*), 1998, 78(10): 723-734
- [6] 王兴旺(Wang XW),谢弘(Xie H). 甲胎蛋白与肝癌的生物治疗. 中国肿瘤生物治疗杂志(*Chin J Cancer Biother*), 1998, 5(4): 235
- [7] 蔡年生(Cai NS),曲凤宏(Qu FH). 我国新药筛选研究的回顾与展望. 中国新药杂志(*Chin J New Drugs*), 2001, 10(11): 801-803
- [8] 廖清江. 研究开发新药的实践与体会. 中国新药杂志(*Chin J New Drugs*), 1999, 8(2): 76-78