

企业要主抓药物筛选、主导药物创新

Importance to Screen and Innovation of Medicine Should Be Attached by Enterprises

孙曼霁

(军事医科院毒物药物研究所, 中国科学院院士 北京 100850)

我国药物 97% 为仿制品。我国的仿制能力极强, 外国的一个新药我们一两年内就能够仿制上市, 但是“一类新药”创新能力严重不足。造成这种状况的历史原因是指导思想未予重视, 感不到新药创新的迫切性。随着时代的发展, 特别是 1980 年我国加入世界知识产权组织、1985 年实施专利法以后, 任意仿制他人具有产权保护的药物将是严重的违规行为; 要想服用或生产新药, 要么购买人家的成品或专利, 要么研制有自己产权的药物。现在人们对新药创新的必要性和迫切性已达成共识, 创制有自己产权的新药已成为大家共同的奋斗目标。但近年来步伐仍不够快, “一类新药”的研究与开发困难重重, 这主要是由于在药物创新中人们的观念和运作机制还不适应生产力的发展而造成的。

我国药业从仿制到创新的战略性转移, 需要科学家和企业家的携手合作。我国高等院校、科研院所、国家药品临床研究基地和制药企业里有一大批知识渊博、经验丰富的药学人才, 50 年来为保障人民用药做出了卓越的贡献。他们对我国药物在新形势下的研究与发展倍加关注, 尤其对“一类新药”的创制充满激情和迫切感, 是振兴我国药业的可依靠力量; 但目前最大的困难是“一类新药”科研经费不足, 限制了他们施展才华的空间。

先导化合物是药物的源头, 药物筛选是寻找先导化合物的重要手段, 没有药物筛选就没有先导化合物的出现; 没有先导化合物, 药物改造和理性设计就缺少必要的基础。先导化合物的寻找仍然是药物创新的“瓶颈”。先导化合物不多, 是制约“一类新药”中长期发展的首位因素。国家许多部门已经资助建立了若干个国家级的药物筛选中心, 但运作几年来都没有达到规模化的理想境界。这是因为这些筛选中心都挂靠在科研院所。科研院所的主要目标是从事相应基础理论和作用机理研究, 科研院所对其科研人员在学术上有一个学院式的标准, 要求他们有科学上的创新性思维和较高的造诣和建树。科研单位的性质决定了他们不可能长期地安心于过

筛工作, 我们也不应该要求他们长期地从事药物筛选工作, 因为这与科研单位的性质和考核科研人员的标准相背离。药物筛选的主力军应该是企业隶属的药物筛选中心, 或者具有法人地位的有独立建制的药物筛选中心。

药物过筛工作技术含量相对地较低, 模型方法一旦建立, 常规性及重复性操作很多。筛选工作虽然也需要高级科研人员, 但对他们的要求主要是对生命科学前沿的了解、从中提取最新信息, 并创建筛选药物的新的模型和方法, 也还属于技术范畴。药物筛选工作是企业行为, 需要按照企业的管理模式运作。企业对其科研人员在学术上的要求与科研院所所有着显著的不同。

前时有机会到香港、深圳及广州考察制药企业和药物创新情况, 和众多的企业家在大会和小组里交谈。给人的印象是他们几乎众口一词地要求产品项目, 而对真正意义上的科学研究并不感兴趣, 只渴望产品。香港、深圳及广州是我国经济发展的前哨和窗口, 那里企业发展的导向及企业家头脑中的蓝图在当前制药业中可能具有代表性。

药物创新首先要解决人们观念上的问题。“一类新药”的研究是一项系统工程, 从先导化合物的寻找到药品生产销售要经历许多阶段, 需要较长的时程。假如把新药研究与开发的全过程按阶段予以划分, 按以前把安全性评价称作上游, 把 GIP 和 GCP 实施阶段称作中游, 而把生产和上市销售阶段称作下游的话, 现在新药研究的形势是重视中游和下游, 而上游工作严重滞后。

中游应以科研院所为主体。中游工作是科研院所中科研人员的专长, 他们在基础理论、实验研究及临床研究方面有传统优势; 在阐明作用机制、药理毒理反应和临床过渡等方面经验丰富、实力雄厚, 是企业人员难以比拟的。企业不可能也不必要建立如此广泛的学科去研制新药, 但可以利用院所的这种优势为药物研究开发服务。下游以企业为主体。改革开放 20 多年来下游工作已取得长足发展,

企业的组织形式和高效的运作方式已经形成, 企业家在生产和销售方面经验丰富。上游工作是当前我国药物创新中最薄弱的环节。尽管药物筛选和先导化合物寻找的重要性和迫切性已经得到科研人员和企业家的共识, 但没有人愿意投资及持之以恒地开展这项工作。科研院所的性质决定了科研人员不能委身于过筛已如上述; 而企业家则认为投资上游是政府的事、操作是科研人员的事, 没有认识到上游工作应是企业行为。他们的商品意识很强而科研意识淡薄, 企盼自己在上中游阶段既不出钱也不出力, 就能等到新药证书和生产文号送上门来; 但这在科研人员价值观已转变的时代是不可能实现的。改革开放初期, 某科研单位研制成功了复方氨基酸注射液, 转让给某大药厂, 转让费4万元, 而这个项目就给该厂创造1 000万元以上的年产值。那时候科研人员不懂市场经济、没有产权的概念, 一项成果研制成功体现了科研人员的科技水平和创新才能、体现了科学成果和科技人员的价值, 科研人员就感到满足了。青蒿素的例子也是如此, 不知先要去申请专利, 就把结构发表了, 请人家参观时连盆带整个植株都送给人家。那时科学家只有科学头脑、没有经济头脑, 认为能从中药中发现并提纯一个单体、在国际上拿出一个崭新化学结构的药物就代表了科研人员的水平和成就, 就是自己全部的价值观。可是这种“好事”以后永远不会再有了。现在时代不同了, 市场经济要求人们从科学内涵、社会效益和经济效益多个方面评价一项成果。新生代的科研人员产权意识极强, 不仅其成果待价而沽, 就连人的自身也是待价而沽。现在企业已感到寻找成果项目不容易, 5年以后就会更难, 最后将迫使企业高价购买成果或专利。如果是“一类新药”, 又是防治重大疾病的“一类新药”, 就得出天价购买。伟哥一年产值十几亿美元, 几年下来厂家已经拿到几十亿美元了, 人家不会卖出, 卖也没人买得起。药物筛选这一上游工作是企业行为, 应以企业为主体。企业要早期介入上游工作, 介入上游就是介入产权。国外大的制药企业都有自己庞大的筛药中心, 向全世界招聘高级科研人才及管理人才, 产业化和规模化均堪称典范, 而我们的企业家至今还站在旁边看。

利润是企业的生命, “不见兔子不撒鹰”有一定(上接第56页)

每月50~100元生活费”等措施, 应该说都已不是温饱水平的社会保障, 而是小康水平的社会保障。因为农民在这一保障之外, 依然可以得到目前所有的并且不断提高的其它收入, 包括自己劳动、子女赡养等等。因这类措施收益最大的将是自然条件恶劣地区的农村老人, 这对消除贫困、减少生态环境压力等也有积极作用, 此外还有利于削减过多的粮食库存。

需要特别指出的是, 这项措施将使农民首次有

的道理, 但也不能只“守株待兔”。现在科研单位都有自己的生产实体, 新药证书和生产文号已经拿到手, 眼看就能赚钱了, 干嘛要轻易给人! 给也行, 但要出高价购买。出价低的是三类以下的药品。一个大型药厂没有几个一、二类药支撑怎么行!

“投资上游, 风险太大”的顾虑不能太多。要创新就一定有风险、四平八稳什么创新也不会有。上游工作中, 科研人员的风险其实也不比企业家小。筛选三五年不见苗头, 科研人员就坐不住了, 他比企业家还着急。没有成果就体现不出自身的价值。人生苦短, 一个人的科研生命有几个五年! 所以, 工作要大家协力做, 风险要共同承担。一旦成功, 企业将获得生产优先权甚至垄断权, 效益可观。因此, 有高瞻远见的企业家要介入新药创新的全过程, 特别是上游阶段要早介入。企业家要有主导药物创新主潮流的魄力和雄心。

上游药物筛选的起始目标是先导化合物的发现。药物筛选中心需要有限名额的高级研究人员专门从事生命科学前沿的追踪, 并创建多系统多层次新类型的药物测试模型。一个新的模型的建成意味着可能发现一个新的药理作用。一个样品要在尽可能多的模型上过筛才可以提高先导化合物的命中率。解析科学前沿的发现和成就, 巧妙地创建机制新颖的药物筛选模型是药物筛选中心高级科研人员的重要职责。药物筛选工作中的药源收集、轮运转筹、药效测试、原始资料处理等则应由筛选中心聘用的大批中级科技人员完成; 而后将之反馈给高级研究人员进行分析、判断、次筛及理性设计和化学结构改造, 以优选先导化合物。制药企业或法人药物筛选中心应采用设立科研基金的方式或合同方式将新发现的先导化合物交科研院所、高等院校及临床基地承接, 依GLP及GCP模式研制成可供开发的药物, 获取新药证书和生产批文, 再有偿地回归企业生产上市。这是一个适应药物筛选产业化发展的有效的运作机制。

药物筛选寻找先导化合物是药物创新的开路先锋, 是一个崇高的事业。发现新的化合物的新的药理作用是对科学的一个独创性贡献。科学家和企业家的联手运作一定会获得丰硕成果。

(责任编辑 王宏章)

了自己认可的社会保障, 大大减轻我国农民对养老问题的担忧, 因而会产生深刻的社会影响, 并发挥非常重要的稳定及推进人口控制工作的作用。农民未来生活的安定、福利的增加, 转会影响农民的消费心理。农民收入的增加, 也将有利于农民购买力的释放, 进而对整个国民经济良性发展发挥多方面的积极作用。可以预期, 这些积极作用将远大于国家的有限付出, 也远大于为公务员再次加薪而产生的社会效益。

(责任编辑 肖庆山)