

## 探秘绿叶制药国家重点实验室

□ 本报记者 项铮



绿叶制药集团副总裁、“长效和靶向制剂国家重点实验室”负责人李又欣博士

绿叶制药集团在新制剂研发领域已经潜心耕耘了十余年。虽然道路艰辛,但是这一次,绿叶制药距离目标又近了一步。

9月12日,绿叶制药集团“长效和靶向制剂国家重点实验室”通过科技部验收,这既是制药领域仅有的十几个国家重点实验室之一,也是国内首个长效和靶向制剂国家重点实验室。实验室目标瞄准国际前沿,针对临床治疗的重大需求,开展技术壁垒高、难度大的长效和靶向注射给药制剂及其高端辅料的研制开发,同时带动和促进行业技术水平和企业自主创新能力提高。

该重点实验室拥有2项国家973项目,十余个省部级项目,培养了一支专业化的新制剂研发创新人才。负责绿叶制药集团研发的副总裁李又欣博士日前接受了记者采访,抒发了绿叶制药集团在研发上的探索和抱负。

## 新制剂是10年内中国药物创新的希望

中国的医药企业底子薄,整体创新能力弱。现代医药源自西方,医药规则是由西方人制定的,中国医药企业要想从源头上搞创新,难上加难。

“西方人制定了现代药物研发规则,他们做药物研发相对‘简单’,确定目标、持续投入,一般来讲,研发一个新药需投入10亿美元,10年时间,中国的药企起点低,不可能拿出这么多钱做研发,目前中国制药企业大多还是以仿制药为主,类似于一个药品加工厂,难以形成自主品牌。”目前国内一些有远见的制药企业认识到创新的重要性,不惜花大力气进行新药研发,但是由于种种原因,上市的新药常常难以给企业迅速创造利润,所以这些药企仍然依靠已有的仿制药生存。

李又欣常年在国外从事新药与新制剂研究,他笃定未来十年中国创新药的希望主要是在新制剂,十年之后生物和化学新药则会有更广阔的发展空间。李又欣认为跨国药企创新模式投资巨大、周期过长,不适合目前的中国药企。中国药企规模小、研发能力弱,从源头上创新非常困难,绿叶制药的新制剂创新是对市场上已经证明有效但又有明显缺陷的大产品做剂型改良,变成长效、靶向的药品,不仅投资小,周期短,而且利润高,同时促进药企自主创新能力的提升,培养药物创新人才。

长效缓释技术,是把药物包埋在一种具有生物相容和可降解性辅料里,在体内缓慢释放,长时间发挥治疗作用,降低副作用,提高患者的依从性。长效缓释制剂有很多优势,比如治疗精神疾病的药物,如果改成长效缓释药物,可以从一天给几次药改成一月给一次药,将大大提高患者依从性,疗效也随之提升;有些糖尿病患者需要天天服药,如果改成长效缓释的药物,只需要一周甚至一个月使用一次,患者将减少很多痛苦。市场实践证明,长效制剂研发成功后,短效制剂逐渐退出市场。据记者了解,目前跨国药企在售的一些长效缓释制剂,给药方式改进,或治疗效果佳,或减轻病人痛苦,但药价昂贵,一个新药,一般极少可以卖到100美元的价格,但是长效缓释制剂都属重磅炸弹产品,药品销售额高,销售量大,利润空间远高于普通剂型,且新制剂的研发成功率比全新药物高很多。

“目前国内药企实力不足以开发全新药物,但是研发新制剂相对风险较小、费用低、利润高,值得做。”李又欣说。近几年,国内上市的一些新制剂药物——前列地尔乳剂,紫杉醇脂质体等,上市后销售量都很大,都是重磅炸弹级药物。

绿叶制药集团将研发重点锁定“长效与靶向制剂”。李又欣从跨国药企离开,加入绿叶制药集团,不为别的,因为绿叶制药有适合自己发展的事业平台。他着手构建绿叶制药研发体系,建立国际化研发团队、创新技术平台,产出一系列高水平的产品。

## 制剂研发前途光明 道路曲折

新制剂研发对技术、辅料要求非常高。紫杉醇治疗癌症非常有效,但它难溶于水及多种药用溶剂,生产者只能将其溶于聚氧乙基蓖麻油与无水乙醇的复合溶剂中,以增加溶解性。由此带来一系列不良反应,很多患者不得不放弃这种治疗药物。科学家尝试用脂质包裹紫杉醇药物避免不良反应。

经过多年研发,长效制剂研发的紫杉醇脂质体——力扑素上市,总费用达数千万人民币,但相比十几亿的新化合物研发成本,制剂创新依然算是“小投入,大产出”。力扑素2013年销售额近10亿元人民币,成为绿叶集团的重磅产品。力扑素脂质体生产线规模,

远超国际同类产品,也大大超过了国际紫杉醇类产品在国内的销售地位。

力扑素的成功给绿叶极大的信心,“做以新制剂为突破口的中国式创新药物。”绿叶制药集团选择了一些生命周期长,商业优势大,或没有仿制药的产品进行研发。“我们只针对上市表现好的药品做新制剂研发。”李又欣说,绿叶制药的创新模式是将上市表现好但有明显缺陷的大产品进行新型剂型改良,消除其缺陷。

据记者了解,除了已经“亮剑”的力扑素,绿叶制药集团还拥有多个秘密武器,现在,绿叶将有4个产品在中国、美国同时做临床试验,2016年或2017年,将有三个药物上市。在美国,FDA审批以临床是否需求为审批目的,绿叶集团的治疗帕金森的药物受到FDA专家的高度评价,认为它能解决多巴胺药物长期服用所导致的运动综合征的副作用,推迟综合征发生或降低综合征发生的程度。报批临床的时候,FDA的专家主动与绿叶申请团队共同讨论如何尽快通过临床试验和审批。

据悉,目前绿叶制药新制剂平台上的在研品种共有近10个,涵盖肿瘤、精神神经疾病药物等治疗领域,有多个品种为国际首创,其中治疗帕金森病的长效缓释剂微球制剂于2012年被美国食品药品监督管理局(FDA)和国家食品药品监督管理局(SFDA)批准进入一期临床研究。这是首次国内企业开发的长效新制剂在发达国家进行临床试验,也是世界上首个治疗帕金森病的长效缓释剂,标志着国内制剂技术开始走向国际。

## 国内制剂技术走向全球

研发长效缓释剂,绿叶制药走在了国内前沿。通常,走在市场前列,往往最先得到的是领跑需要付出的代价。

“我们在国内没有可参照的样板,主要靠自己研发。”国内研发新制剂项目基础差,没有设备,没有辅料,一切全靠靠自己。绿叶制药自己合成,在国内最早开发出脂质体辅料,研发设计适合的生产设备,同时申请了专利。

现在,作为国内最早进入长效和靶向制剂研究领域的制药企业之一,绿叶制药通过十余年的积累,已经突破了技术壁垒,形成了在该领域的国际竞争力。建立了包括高载药量低突释微球制备技术、长效缓释剂体内外释放相关性评价、微球产业化制备技术及设备等核心技术的关键技术的长效缓释微球开发技术平台,形成了在该领域的国际竞争力。特别是绿叶制药建立的微球技术平台的工业化研究水平处于国际领先地位,中试的技术设备,制备工艺全部自主研发。此次落户产业园的微球制剂中试车间投资数千万元人民币,设备由绿叶制药研究设计,由国外公司加工,按国际cGMP标准建造,被专家认为是世界上最先进的微球制剂生产设备之一。其生产能力可达到每批

5000支,年产100万支,接近于大生产的规模,彻底攻克了微球制剂产业化能力低的难题。

力扑素上市后,一度使临床医生产生疑问,“紫杉醇脂质体是外国人都不能做出来的东西,中国人能率先做出来?”上市最初几年,市场销售不高。直到临床价值不断被认可,近几年来销售有了突飞猛进的增长。

绿叶制药的梦想是在国际主流市场推出自己的产品,让中国制剂走向国际市场。

1999年,李又欣博士第一次遇到绿叶制药集团总裁刘殿波的时候,刘向他描绘了绿叶制药集团的未来,“绿叶制药是一个研发驱动型公司,20年内,我们要进入世界制药企业100强。”当时,绿叶制药年销售额刚刚过亿元人民币。如今,绿叶制药集团已经成为年销售额数十亿,拥有力扑素、麦通纳、血脂康等重磅产品的制药集团,成为中国药物创新的领先企业。

## 国家重点实验室促新制剂研发腾飞

目前,我国创新制剂基础研究虽紧跟国际,但真正进入市场的产品屈指可数,重要原因之一是我国还缺乏创新制剂研究的产业化研究平台。长效、靶向药物存在较高的技术壁垒,关键技术掌握在欧美等发达国家手中,从而导致国内释药技术的产业化能力低下,其中中试的技术设备达不到要求是国内制备长效缓释微球面临的主要问题。而产业化能力恰恰是企业自主创新的核心竞争力,也是与科研院所相比较企业在研发方面应该具备的优势。

国家在《医药工业“十二五”发展规划》中提出“提高制剂生产水平”,重点发展缓释、控释、长效制剂技术,即针对心血管疾病、糖尿病、神经精神类疾病等慢

性病的治疗需求,开展口服缓释剂、长效制剂、相关辅料、过程控制研究,推动相关释药技术的产业化应用。国家有几百个国家重点实验室,但一直没有建立长效和靶向制剂国家重点实验室。

2010年,绿叶制药集团申请的国家重点实验室列入建设名单,与之前申请的还有另外9家药企,经过筛选,绿叶制药以深厚的新制剂研发积淀拔得头筹。当时绿叶制药集团承诺付出1亿元人民币建设重点实验室,2014年通过验收的时候,绿叶制药集团付出了数倍于此的建设费,远超当时的承诺。

“获得国家重点实验室对我们的研发非常有帮助。”李又欣介绍,“依托该实验室我们申请到多项国家课题,和很多科研院所建立了良好的合作关系。课题经费不多,但是让我们更明晰研发方向。”

通过3年建设,绿叶制药集团长效与靶向制剂国家重点实验室取得了喜人的成就,培养了一支专业创新团队,其中包括国家“千人计划”2名,山东省“泰山学者”5名。实验室承担了十余个国家及省部级项目,其中3个长效制剂项目正在中美开展注册临床研究,另有2个微球项目,1个脂质体项目已申请临床;研发成果获中国药学会科学技术一等奖1项,山东省科技进步一等奖1项;获得授权及申请的发明专利二十多项;发表主要学术论文20篇。

据记者了解,这个重点实验室培养了一批新制剂方面的人才,能够独立承担项目的就有七、八个人。同时,该实验室研发的辅料已经被很多大专院所使用,集团开展了很多合作研发项目,“绿叶希望和其他单位一起研究、开发,使我国新制剂的药品、辅料、关键设备等领域都能走在世界前列。”李又欣说。



## ■创新启示录

## 借助中医理论透视遗传病表型

——专访四川大学生命科学学院遗传医学研究所副所长李岭教授

□ 本报记者 吴红月

## 西医对于先天综合症的困惑

现代医学对于基因的发现以及分子生物学“DNA~RNA~蛋白质”中心法则的确立使许多人认为,既然蛋白质是生命活动的基础,上述法则就可以自然而然地延伸到各种疾病。换句话说,在每一种疾病背后都隐藏着某种基因突变。然而,随着研究的不断深入,人们逐渐认识到大多数疾病都可能受到多个基因的影响。此外,正所谓“橘生南则为橘,生淮北则为枳”。携带相同遗传突变的个体乃至同卵双胞胎亦可能具有不一致的表型。

1994年,从华西医科大学毕业一年之后,李岭教授放弃了钟爱的神经外科专业,赴英国从事22q11缺失与先天性心脏病之间关系的研究。22q11缺失是一种在显微镜下不易被发现的染色体异常,涉及人类22号染色体上一段DNA序列的丢失。大量的研究提示,22q11缺失与心血管畸形、唇腭裂、免疫缺陷、智力障碍、精神分裂症等一系列的先天性疾病密切相关,而涉及22q11区区的其他染色体异常则是导致白血病和多种实体肿瘤的重要原因。

临床上,许多先天性疾病均以多发畸形的形式出现,而西医对于这些综合症的描述则产生了各种各样的名称。20世纪90年代初,DiGeorge综合征、腭一心一面综合征、维干异常一面综合征等疾病先后被证实与22q11缺失密切相关。DiGeorge综合征的典型面容包括外耳畸形、宽眼距、鼻根宽大、鼻头圆顿、小下颌、浅人中沟等。而腭一心一面综合征的范围则涵盖了DiGeorge综合征、腭一面发育不良、Robin序列征等。

“大量的非典型病例提示,较难由临床表现来预测缺失的存在,反过来,也不大容易预测携带者最终的表现,甚至在携带相同缺失的同卵双胞胎之间,也可能存在很大的差异。”李岭教授指出,西医目前对于这类遗传性疾病的研究所面临的难题包括:基因型与表型对应不良;难以将全部问题归结于单一的基因上;相距遥远且不属于同一系统的畸形是如何发生的等等,而这些问题为研究者造成了大量的困惑。

## 中医为解读先天综合症打开一扇门

“在相当长的时间里,我都在思考关于DiGeorge/腭一

心一面综合症的问题。我查阅了大量的资料,发现其中存在相当多的出入。1998年冬,我在纽卡斯尔大学撰写自己的博士论文。11月的一天,我在图书馆的书架上无意中翻到了Ted Kaptchuk所著的Chinese Medicine—the web that has no weaver(《中医——一张没有织工的网》),书中的一幅插图引起了我的注意。在图中,肾经的经脉穿越了肾、肺以及心脏,突然间,我好像发现了什么。”李岭教授兴奋地说,“由此,我开始尝试将DiGeorge综合征的症状与肾经的路径进行对应,忽然间,这似乎为解释甲状腺腺、胸腺发育不良、法氏四联征相关的肺动脉狭窄/闭锁、泌尿系统畸形以及偶见报道的腰骶部脊柱裂等症状之间的关联找到了答案。换句话说,在先天综合症的发病特点与经络、藏象等中医理论之间存在着强烈的对应关系。”

李岭教授将自己的理论扩大到包括肾经、膀胱经、任脉以及督脉在内的四条经络,发现上述四条与肾脏相连的经脉完整地覆盖了人体的发育学中线,而扩充后的理论也清晰地解释了22q11缺失携带者所表现的颅面部及脑部的异常。上述理论,同样可以推及其他大量的先天综合症之上。

李岭教授指出,中医的经络和藏象学说可以为揭示特定器官的发育遗传学机制提供线索。比如,中医认为,“心主脉”。根据《黄帝内经》的描述,共有四条经络穿越心脏,其中以肾经的路径尤为独特。“其直者,从肾上贯肝膈,入肺中,循喉咙,挟食本,其支者,从肺出络心,注胸中。”这似乎与西医肺动脉及主动脉的结构相呼应。从发育学上讲,二者共同起源于同一条血管。心经有三个分支,分别将心脏和小肠、小指以及跟连接起来。而上述联系,则可见于先天综合症中同时出现的心血管畸形与小肠、上肢尺侧以及眼部的畸形。“在大量的病例中,这种关联与心经的路径十分吻合,但却很难用西医的解剖学或胚胎学来解释。”李岭教授说,“更令人惊奇的是,穿越心脏的经脉的路径与特殊类型的心脏畸形之间的对应关系似乎是全面而完整的,这就为解读各种出生缺陷的发育遗传学基础提供了一个全新的途径。”

## 基因功能研究将为中医开辟新天地

在很多人看来,古老的中医无疑是深奥而又带有一丝神秘色彩的,中医家医、验方、药铺、望闻问切、针灸、汤药等等,是国人耳熟能详但又感到陌生的事物。然而,对于西医

来说,中医理论似乎缺乏说服力——阴阳、四证、八纲究竟是指何物?针灸的经络腧穴、采集补泻,中药的四气五味、君臣佐使的依据到底是什么?诸如此类的问题该怎样用现代科学的话语来进行解答?

2012年,李岭教授通过科学出版社出版了专著《从DNA到中医》。在这部著作中,他详细地介绍了对于大量的疾病表型所进行的分析,并且列举了胚胎发育时期基因表达方面的证据。李岭教授指出,从方法论上看,西医对于疾病的了解是通过解剖、生理、生化、病理等角度对人体进行观察来实现的。若用同样的方法剖析中医,就不难发现,中医对于人体结构和功能也有一套完整的理论。后者包括经络(人体结构)、藏象(人体结构和功能)以及五行学说(人体结构及功能的延伸)等,这些理论是针灸和方剂的基础,是中医的ABC。

李岭教授认为,借助现代分子生物学技术对胚胎发育过程中关键基因的功能进行研究,可望从根本上阐明中医的经络与藏象概念的物质基础,为中医开辟出新的天地。

## 促中西医结合走向全新时代

李岭教授指出,中医与西医尽管属于对人体的生理和疾病现象不同的描述体系,但却具有共同的生物学基础。先天综合症可能同时为揭示胚胎发育途径及经络藏象理论的物质基础提供关键的线索。目前,中、西医的主流研究皆试图在基因与临床现象之间寻找联系。然而由于学科之间的差距,具体的研究可能与实际的生物学机理存在或多或少距离。

从西医的视角来探讨中医的辨证施治,抑或用中医理论来解读西医的发现,是目前中西医结合领域所探讨的课题。中医该如何与西医融合,从研究方法到实证操作达到真正的相互补充?李岭教授认为,应重点探索经络藏象理论与先天综合症相关的胚胎发育之间的联系,并以此作为出发点构建基因组的功能网络。“这无疑将为中西医结合开辟出一条崭新的路径。”

“人类基因组的测定无疑具有划时代的意义,接下来,应该启动一个结合了中医基本理论的人类基因组计划,借助生物信息学和分子生物学技术全面、系统地解读人类基因的功能,这将把医学带到一个全新的时代。”李岭教授如是说。

## ■食品安全

专家学者建言  
构建食品安全屏障

科技日报讯(尹传红 谢冰辉)第12届中国食品安全年会日前在京召开,专家学者围绕食品安全法规、监控、标准、管理、农产品质量安全、流通监管食品安全等议题同与会代表展开了深入的交流与探讨。

国家食品药品监管总局副局长滕佳材表示,食品安全社会共治是加强社会治理的内在要求,强化监管是保障食品安全的有力手段,诚信自律是行业健康发展的坚实基础,知法守法是维护合法权益的文明底线。这项复杂的系统工程和民生工程需要社会各界共同努力和积极参与。

国家卫生计生委食品安全标准与检测评估司司长苏志介绍,《食品安全国家标准“十二五”规划》发布后,国家卫生计生委在标准方面主要做的工作有两方面:一是清理整合现行食品安全相关标准,解决标准交叉、重复、矛盾等问题;二是解决标准的缺失问题。他强调,在“十二五”后期,特别是“十三五”期间,要加强食品安全基础工作,夯实食品安全风险评估基础。

本版与科技部社会发展科技司、  
中国生物技术发展中心合办