



上海交大学术出版基金

上海科技专著出版资金资助



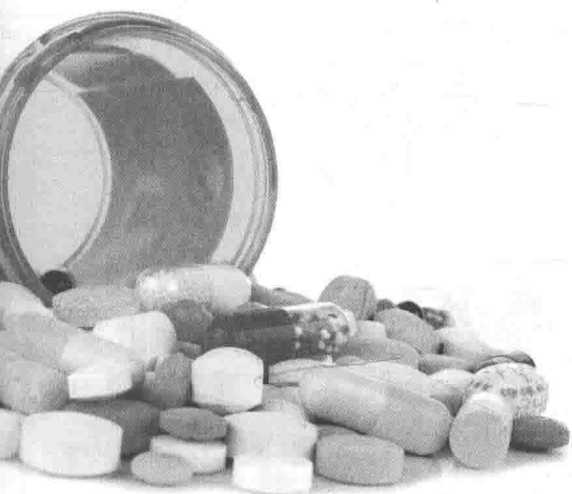
现代药物 研发实践

邱明丰 叶德全◎主 编



上海交通大学出版社
SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY PRESS

上海科技专著出版资金资助
上海交大学术出版基金



现代药物 研发实践

主 编◎邱明丰

副主编◎张宝红

叶德全★
周 藏 书



上海交通大学出版社
SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY PRESS

内容提要

本书内容包括上篇(理论篇)和下篇(实践篇)。上篇(理论篇)主要介绍现代药物的认识与研发、国内外新药研发现状与发展动向、新药研究法规与组织结构、新药知识产权、新药成药性、中药新制剂研发思路与方法、化学药新制剂研发思路与方法、新生物制品研发思路与方法。下篇(实践篇)主要介绍新药研发实践知识、中药研发综合性实验、化学药研发综合性实验、生物制品研发综合性实验、中药研发设计性实验、化学药研发设计性实验、生物制品研发设计性实验。

本书可供高等院校药学类、中药学类师生作为教材或参考,也可供医药科研机构、制药企业、药品检验部门的专业技术人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

现代药物研发实践 / 邱明丰, 叶德全主编. — 上海: 上海交通大学出版社, 2015
ISBN 978-7-313-12861-4

I. ①现… II. ①邱… ②叶… III. ①药物—研制
IV. ①TQ46

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 081128 号

现代药物研发实践

主 编: 邱明丰 叶德全

出版发行: 上海交通大学出版社

邮政编码: 200030

出 版 人: 韩建民

印 制: 常熟市文化印刷有限公司

开 本: 889 mm×1194 mm 1/16

字 数: 550 千字

版 次: 2015 年 9 月第 1 版

书 号: ISBN 978-7-313-12861-4/TQ

定 价: 88.00 元

地 址: 上海市番禺路 951 号

电 话: 021-64071208

经 销: 全国新华书店

印 张: 19

印 次: 2015 年 9 月第 1 次印刷

版权所有 侵权必究

告读者: 如发现本书有印装质量问题请与印刷厂质量科联系

联系电话: 0512-52219025

编委会名单

主 编 邱明丰 叶德全

副主编 张宝红 周 文

编 者 (按姓氏笔画为序)

马 琳 王 彦 王泽剑 叶德全 刘智呀

刘 燕 孙雅楠 苏 靖 李 祯 吴 飞

邱明丰 邹海森 辛 雪 张 彪 张宝红

林艳芳 依娜双 周 文 郑 峰 孟国良

赵文娟 胡 兵 唐雪澜 钱秀萍 敬应春

薛 松 魏晓慧

前 言

药学学科正在飞速发展,中药、化学药与生物制品的新药研发也日新月异,新药法规与组织机构也在完善,新药知识产权也在规范化,新知识、新技术、新方法推陈出新,学科之间交叉融合。为满足医药行业现代化建设对新技术人员创新能力和操作能力不断提高的需要,培养具有创新性、综合性、应用性的新产品开发人才,我们结合多年教学实践经验和科研体会组织编写了这本《现代药物研发实践》。

本书内容丰富,打破药物类别界限,涵盖了中药、化学药物、生物制品三大类药物的新药研发知识与实践方法,既有新药理论知识,又有新药实践方法,密切结合了理论与实践。

本书内容包括上篇(理论篇)和下篇(实践篇)。上篇(理论篇)主要介绍现代药物的认识与研发、国内外新药研发现状与发展动向、新药研究法规与组织结构、新药知识产权、新药成药性、中药新制剂研发思路与方法、化学药物新制剂研发思路与方法及新生物制品研发思路与方法。下篇(实践篇)主要介绍新药研发实践知识、中药研发综合性实验、化学药物研发综合性实验、生物制品研发综合性实验、中药研发设计性实验、化学药物研发设计性实验及生物制品研发设计性实验。

本书重点着墨新药知识产权及成药性,突出新药研发知识产权重要性及成药性研究特色;内容包括不同类别新药的综合性实验,融入不同学科知识技能;也包括不同类别新药的设计性实验,训练新药研发的创新思维。

本书着重体现综合性、创新性和应用性,以适应新时期现代药物研发的需求,可供高等院校药学类、中药学类师生作为教材或参考,也可供医药科研机构、制药企业、药品检验部门的专业技术人员参考。但愿本书能为广大医药院校师生、广大新药研发者提供帮助!毋庸讳言,书中可能存在的错误或不足之处,敬请各位同仁批评指正。

编 者

2015年3月

目 录

上篇 理 论 篇

第一章 现代药物的认识与研发	3
第一节 现代药物的认识	3
第二节 现代药物的研发	4
第二章 国内外药物研发现状与发展动向	9
第一节 国内外中药研发现状与发展动向	9
第二节 国内外化学药物研发现状与发展动向	13
第三节 国内外生物制药研发现状与发展动向	18
第三章 新药研究法规与组织机构	24
第一节 新药研究法规及指导原则	24
第二节 新药审批有关组织机构	32
第三节 新药申请的申报与审批	33
第四章 新药知识产权保护	35
第一节 概论	35
第二节 中药新药知识产权保护	38
第三节 化学药物新药知识产权保护	43
第四节 生物制品知识产权保护	45
第五章 新药成药性研究	49
第一节 概述	49
第二节 中药成药性研究	52
第三节 化学药物成药性研究	54
第四节 生物制品成药性研究	56
第六章 中药新制剂研发思路与方法	58
第一节 概述	58
第二节 中药新制剂的选题与设计	62
第三节 中药新制剂制备工艺研究	64
第四节 中药新制剂质量标准研究	68

第五节	中药新制剂稳定性研究	70
第六节	中药新制剂药理学研究	71
第七节	中药新制剂毒理学研究	74
第八节	中药新制剂申报资料写作	78
第七章	化学药物新制剂研发思路与方法	80
第一节	概述	80
第二节	化学药物原料药制备工艺	83
第三节	化学药物新制剂制备工艺研究	86
第四节	化学药物新制剂质量标准研究	87
第五节	化学药物新制剂稳定性研究	89
第六节	化学药物新制剂药理学研究	90
第七节	化学药物新制剂毒理学研究	95
第八节	化学药物申报资料写作	98
第八章	生物药物的研发思路与方法	100
第一节	概述	100
第二节	生物药物的科研选题与设计	102
第三节	生物药物原料制备	105
第四节	生物制品生产工艺研究	106
第五节	生物制品质量控制技术指导原则	109
第六节	生物制品质量控制分析方法验证	113
第七节	预防用生物制品临床前安全性评价	118
第八节	治疗用生物制品注册分类及申报资料要求	121
第九节	预防用生物制品注册分类及申报资料要求	128

下篇 实 践 篇

第九章	新药研发实践知识	137
第一节	药物研发综合性实验	138
第二节	药物研发设计性实验	139
第三节	标准物质的基本知识	141
第四节	药物研发实验方案设计的基本知识	145
第五节	药品研究实验记录的基本知识	148
第六节	药物研发实验数据的基本知识	150
第十章	中药研发综合性实验	153
实验 10-1	中药 5 类新药益母草总碱片的综合性实验	153
实验 10-2	中药 6 类新药元胡止痛胶囊的综合性实验	162
实验 10-3	中药 7 类新药双黄连栓剂的综合性实验	171
实验 10-4	中药 8 类新药复方丹参颗粒的综合性实验	182

第十一章 化学药物研发综合性实验	190
实验 11-1 化学药物 1 类新药贝诺酯片的综合性实验	190
实验 11-2 化学药物 2 类新药盐酸普鲁卡因注射液的综合性实验	197
实验 11-3 化学药物 3 类新药氟尿嘧啶软膏的综合性实验	204
实验 11-4 化学药物 6 类新药氯霉素片的综合性实验	210
第十二章 生物制品研发综合性实验	219
实验 12-1 注册分类 9 的治疗用生物制品重组人白细胞介素-2(IL-2)的综合性实验	219
实验 12-2 注册分类 10 的治疗用生物制品人凝血因子Ⅷ的综合性实验	230
实验 12-3 注册分类 2 的治疗用生物制品单克隆抗体的综合性实验	235
实验 12-4 注册分类 5 的治疗用生物制品溶菌酶的综合性实验	244
第十三章 中药研发设计性实验	248
实验 13-1 中药 1 类新药人参皂苷 Rg1 胶囊的临床前设计性实验研究	248
实验 13-2 中药 2 类新药野甘草片的临床前设计性实验研究	251
实验 13-3 中药 3 类新药新疆紫草培养物的临床前设计性实验研究	253
实验 13-4 中药 4 类新药三七花颗粒的临床前设计性实验研究	255
实验 13-5 中药 5 类新药赤芍总苷片的临床前设计性实验研究	257
实验 13-6 中药 6 类新药三黄胶囊的临床前设计性实验研究	260
实验 13-7 中药 7 类新药参附滴丸的临床前设计性实验研究	262
实验 13-8 中药 8 类新药大川芎口服液的临床前设计性实验研究	265
实验 13-9 中药 9 类新药复方丹参片的仿制设计性实验研究	267
第十四章 化学药物研发设计性实验	270
实验 14-1 化学药物 1.3 类新药 S-(+)-萘普生缓释片的临床前设计性实验研究	270
实验 14-2 化学药物 3.3 类新药阿奇霉素滴眼液的临床前设计性实验研究	272
实验 14-3 化学药物 4 类新药盐酸罗格列酮片的临床前设计性实验研究	274
实验 14-4 化学药物 5 类新药阿司匹林泡腾片的临床前设计性实验研究	277
第十五章 生物制品研发设计性实验	280
实验 15-1 注册分类 9 的治疗用生物制品基因重组人促红细胞生成素研制的设计性 实验研究	280
实验 15-2 注册分类 10 的治疗用生物制品降钙素研制的设计性实验研究	281
实验 15-3 注册分类 2 的治疗用生物制品基因工程表达单克隆抗体的设计性实验研究	283
实验 15-4 注册分类 5 的治疗用生物制品土霉素发酵和提取的设计性实验研究	285
参考文献	289
中英文名词索引	292

上 篇

理 论 篇



第一章 现代药物的认识与研发

第一节 现代药物的认识

一、现代药物的概念

古人认为,凡可以治病者,皆谓之药。汉代郑玄对《周礼·天官》记载的五药,注释为草、木、虫(昆虫)、石、谷。如人参属草类,具大补元气、回阳救逆之功;黄柏属木类,可清湿热;全蝎属虫类,能镇痉息风、攻毒散结;石膏属矿石类,可清热泻火;麦芽属谷类,可养心益气。

现代药物(medicine, drug)是指用于预防、治疗、诊断人的疾病,有目的地调节人的生理功能并规定有适应证、用法用量的物质。经国家食品药品监督管理局(China Food Drug Administration, CFDA)审批,允许其生产、销售的药物称为药品,包括中药材、中药饮片、中成药、化学原料药及其制剂、抗生素、生物制品、放射性物质、血清疫苗、血液制品和诊断药品等。严格意义上说,在研究开发阶段,包括正在进行临床试验中的只能称为药物,而非药品。但在很多场合药物和药品两个名词相互通用。

值得注意的是,药物的用法、用量是有严格规定的。药物的不同用法产生不同的药效。如硫酸镁($MgSO_4$)口服5~20 g时为泻下药,在肠道内不易吸收而形成高渗,使肠内水分不被肠壁吸收。肠内因保有大量水分,能机械地刺激肠的蠕动,促进排便,引起腹泻。肌肉注射10 ml 10% $MgSO_4$ 溶液时,镁离子可直接扩张外周血管平滑肌,引起交感神经节传递障碍,从而血管扩张、血压下降。不正确地使用药物会引起对机体不同程度的损害,如吗啡是一种强效镇痛药,长期使用就会成瘾,造成躯体和心理的依赖性。

药物不仅用来治疗疾病,还可用来预防疾病和诊断疾病。如结核菌素属诊断药。在前臂掌侧皮下注射0.1 ml(50 IU/ml),48~72 h后检查注射部位反应情况:若针眼处出现大红点或稍有红片、硬节直径 <0.5 cm的为阴性反应;若注射部位硬节直径 >1.5 cm,则为强阳性反应。阳性反应表明机体过去曾感染过结核或接种过卡介苗,产生相应的致敏淋巴细胞。强阳性反应则表明可能有活动性感染,需进一步检查是否有结核病。

此外,药物还可调节人体生理功能。如复方孕二烯酮片是避孕药,通过抑制促性腺激素的释放而抑制卵巢排卵,从而达到避孕目的。

二、现代药物的来源

现代药物的来源主要有两大类:一类是天然来源;另一类是化学合成。

天然来源的药物包括植物来源的中药(如黄芩)、中药饮片(如炙甘草)、中成药(如六味地黄丸);植物或动物中提取的单体化合物(如喜树碱);动物组织或血液的提取物(如免疫球蛋白);微生物细胞表达或组成成分(如麻疹疫苗);微生物发酵提取的化合物(如链霉素);动物细胞表达的细胞因子(如白细胞介素)等。

化学药物是指通过合成或者半合成的方法制备的药物,如阿司匹林、头孢噻吩等。

三、现代药物的分类

现代药物通常分为 3 类,包括传统药物、化学药物和生物制品。

1. 传统药物

2008 年,世界卫生组织对传统医学下了定义。它是指维护健康以及预防、诊断、改善或治疗身心疾病方面使用的、以不同文化固有的、可解释的或不可解释的理论、信仰和经验为基础的知识、技能和实践总和。作为传统医药框架下的传统药物,是指各国历史上流传下来的药物,有动、植物原创药和矿物药;中国传统药物主要是指中药、民族药和民间药物。

2. 化学药物

化学药物是指人类用来预防、治疗、诊断疾病,或为了调节人体功能、提高生活质量、保持身体健康的特殊化学品。化学药物是所有药品中数量、品种最多的一类药物,也是人们日常生活中使用最为广泛的一大类药物。

3. 生物制品

生物制品是指应用普通的或以基因工程、细胞工程、蛋白质工程、发酵工程等生物技术获得的微生物、细胞及各种动物和人源的组织和液体等生物材料制备的,用于人类疾病预防、治疗和诊断的药品。生物制品不同于一般医用药品,它是通过刺激机体免疫系统,产生免疫物质(如抗体)才发挥其功效,在人体内出现体液免疫、细胞免疫或补体介导免疫。

第二节 现代药物的研发

创新药在新药中所占比例很低,只占新药申请总数的 1%~2%。而且实际数量上没有明显增加。在跨国企业申报新药中,以国际多中心方式申请进行临床试验所占比重较大,而且增长趋势明显,标志着跨国公司越来越重视中国市场,希望其新药上市能够做到国际市场和国内市场同步。在国内企业申报新药中,真正原创产品很少。目前已申报及上市产品中具有中国原创意义的,很多是从中药有效成分提取或根据有效成分结构优化合成思路研发出来的新药。无论国内还是国外,现阶段新药研发主要集中在肿瘤、心血管及神经三大领域。

一、现代药物偶然发现与开发途径

现代药物发展历史中,通过偶然事件发现了先导化合物,进而发展了一类新型药物的例子很多。如青霉素的发现,1929 年英国医生佛莱明发现已接种金黄色葡萄球菌的平面皿被霉菌污染,污染物附近细菌出现明显溶菌。他联想到可能是霉菌的代谢产物对金黄色葡萄球菌有抑制作用,因此把这种霉菌放在培养液中培养,结果培养液有明显的抑制革兰阳性菌作用。经过深入研究之后,终于发现了青霉素。

再如 1921 年奥地利一位科学家把孕兔的卵巢移植于另一只未孕兔,后者就暂时不能受孕,他称此法为避孕法,并指出可用妊娠动物的卵巢提取液口服以避孕。1937 年,孕酮从动物卵巢中提取出来并用兔子试验成功,美国杰拉西在 1951 年合成一个新的孕酮衍生物炔诺酮,于 1951 年临床试验成功。

二、现有物质推广发现与开发途径

1. 天然药物活性成分发现

在药物发展的早期阶段,利用天然产物活性物质,如动物、植物、海洋生物和微生物等体内活性成分以及矿物有效成分,几乎是发现药物的唯一手段。目前,从动物、植物和微生物体内分离鉴定具有生物活性的物质,仍然是先导化合物甚至是新药的主要来源。天然活性成分往往具有新颖的结构类型,而新型的化学结构常常具有独特的药理学活性(见图 1-1)。

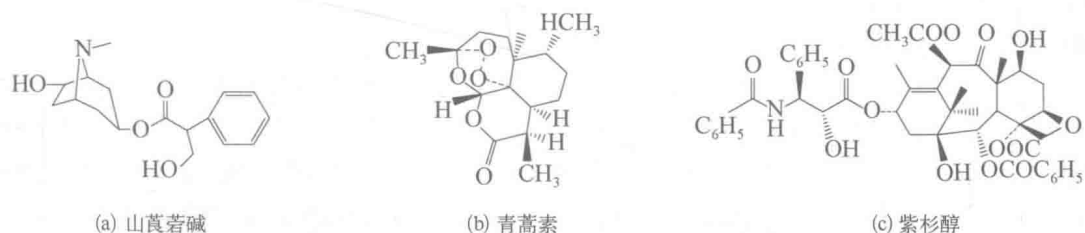


图 1-1 山莨菪碱、青蒿素和紫杉醇结构

(1) 山莨菪碱(anisodamine): 1964年,中国医学科学院药物研究所方起程等从青海高原产的一种植物莨菪中,分离出了一种新的生物碱,立体结构是6(S)-羟基莨菪碱,命名为山莨菪碱。经试验证明,山莨菪碱是一种胆碱能阻滞剂,有解除平滑肌痉挛的作用,这一功能与阿托品相似,但其不良反应明显少于阿托品,可用于抢救儿童中毒性痢疾,治疗严重流脑、肺炎等多种感染性休克,治疗急、慢性微循环障碍引起的多种疾病。

(2) 青蒿素(artemisinin): 1969年,全国青蒿素抗疟协作组对中药黄花蒿进行了系统研究,首先分离获取了有效成分青蒿素。经大量基础实验和临床观察,青蒿素对各种类型疟疾都有突出疗效,而且毒性小、起效快、无耐药性,明显超过世界上其他任何一种抗疟药。青蒿素分子中含有的过氧键是必要的药效基团,内酯键经硼氢化钠还原后生成半缩醛二氢青蒿素仍有活性。青蒿素的生物学利用度较低,治疗后复发率较高,而二氢青蒿素或其甲基产物蒿甲醚的生物利用度较高,临床常用于治疗各种疟疾。

(3) 紫杉醇(taxol): 从红豆杉属植物树皮中分离得到,具有强效抗肿瘤作用。紫杉醇通过促进微管蛋白聚合,从而限制细胞的有丝分裂。临床上使用紫杉醇治疗卵巢癌、乳腺癌和恶性黑色素瘤疗效显著。但紫杉醇在植物体内含量少,溶解度低,生物学利用度差。因此,以紫杉醇为先导化合物,通过系统的结构改造,得到类似物多烯紫杉醇(docetaxol),增加了水溶性,提高了活性,且无交叉耐药性,已投入临床使用。

(4) 海洋药物: 种类约占全球生物的一半。从海洋生物中已发现了多肽类、大环聚酯类、聚醚类等2000多种生物学活性物质,其中大量具有抗癌、抗病毒等功能,表明海洋药物研究具有十分广阔的前景,是创新药物的又一丰富来源。

2. 药物代谢产物发现途径

药物进入体内发生的代谢过程实质上是药物在体内发生的化学转化过程。大部分药物在体内经代谢、失活或排出体外,但有些药物经代谢后活化或产生其他新的作用,转化为保留活性、毒副作用小的代谢物,这样的代谢产物可成为新的先导化合物。

最经典的例子是磺胺类药物的发现(见图1-2)。偶氮化合物百浪多息(prontosil)在体外抑菌实验中无活性,但注射入人体后可以抑制葡萄球菌的感染。研究发现百浪多息进入体内经P450酶催化还原可生成活性代谢物磺胺(sulfonilamide),磺胺就成了磺胺类抗菌药的先导化合物。磺胺类药物大多具有对氨基苯磺酰胺的基本母核,磺酰胺上的氢多为各种杂环所取代,迄今已开发出了50多种磺胺类抗菌药,磺胺甲噁唑是目前常用的磺胺类药物之一。

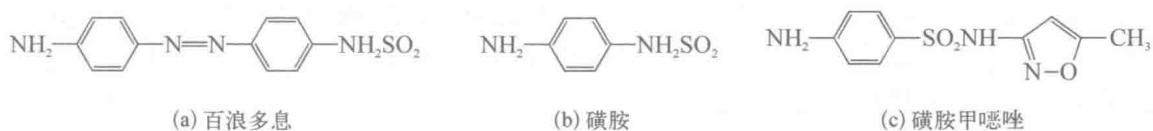


图 1-2 百浪多息、磺胺和磺胺甲噁唑结构

苯二氮草类药物地西洋(diazepam,安定)在体内经氧化代谢生成奥沙西洋(oxazepam),仍具有较强的催眠作用,而且不良反应比地西洋小,受此启发,又发展了替马西洋(temazepam)、劳拉西洋

(lorazepam)等镇静催眠药。

3. 体内内源性活性物质发现

人体是由各种细胞、组织形成的统一整体,通过各种生化反应和生理过程来调节机体的正常生理功能。研究这些生化反应和生理调节过程,可发现药物设计的新靶点,也是先导化合物设计的源头之一。

生命学科的发展,为寻找具有生物学活性的先导化合物开辟了广阔前景。研究以体内的酶、受体、离子通道等活性物质为靶点,分析其作用机制,可以使药物设计更为合理,是目前发现先导化合物的重要途径。

体内的内源性活性物质除受体、酶外,还有神经系统所释放的各种神经介质(如乙酰胆碱)、内分泌系统所释放的调节物质(如胰岛素)、各种氨基酸(如 γ -氨基丁酸)及各种多肽(如脑啡肽)等。体内这些活性物质和自动调节控制过程中的每一个环节都是药物设计的靶点,可视为广义的先导化合物,是药物设计的新思路。

体内的组胺有多种生物学活性,组胺的受体有 H_1 、 H_2 等亚型,可产生不同的生理作用。保留乙胺链,对咪唑基部分进行改造,设计出了 H_1 受体拮抗剂,因而发展了 H_1 受体拮抗剂类的抗过敏药物。通过研究 H_2 受体的功能和组胺的结构后,对以组胺为先导物进行化学修饰,发现了 H_2 受体拮抗剂类抗溃疡药物,如用于溃疡病治疗的西咪替丁(cimetidine)。

4. 通过观察药物临床不良反应发现

最经典的是由美国辉瑞研发的一种口服治疗勃起功能障碍以及早泄的药物,对于勃起功能减退与早泄有非常显著的改善,2000年7月批准在中国上市。最初,扎普司特作为临床抗过敏药,后来发现体外有扩张血管和降低麻醉犬的血压作用,根据其结构合成了类似物西地那非作为治疗心血管疾病的候选药物,在临床研究过程中发现男性患者特别是阴茎勃起功能不全者可增强勃起强度,继而将西地那非以商品名伟哥作为治疗勃起功能不全的药物开发上市。

此外,异丙嗪(promethazine)是抗过敏药。研究其构效关系时发现,将支链的异丙基用直链的丙基替代,抗过敏作用下降,而精神抑制不良反应增强,由此启发找到了新的先导化合物氯丙嗪(chlorpromazine),并对氯丙嗪的取代基、侧链、三环分别进行改造设计,不仅使吩噻嗪类药物发展成了一类主要的抗精神病药,还开发出了三环类抗抑郁药。

5. 老药新用途发现

老药新用最具有代表的是化学药物阿司匹林。阿司匹林是人类医药史上使用量最大的药物之一,其最大功效是退热和镇痛。但近年的各种研究显示,这种老药的新用途越来越多,包括已证实的减缓血管老化速度以及降低冠心病的发病率,而最近更发现可用来对付抗生素的药害,甚至可以防治胃癌。同时,俄罗斯的研究也发现,阿司匹林与其他同一系列药物[统称为非类固醇消炎(NSAID)系药物],可降低幽门螺杆菌感染引起胃癌的发生率。幽门螺杆菌感染非常普遍,它可能感染了世界上超过1/2的人口,少数人因它而患上胃溃疡,此菌更与胃癌直接相关。根据《International Journal of Cancer》报道,携带幽门螺杆菌的患者在连续服用阿司匹林两年、每周至少2次以后,发生胃癌的机会明显降低。

中药六味地黄丸乃补肾名方,这一称谓来自宋代名医儿科专家钱钟书所著的《小儿药证直诀》。随着科技的发展和临床上的应用,医家发现了六味地黄丸的许多新功效。代表性的有增强免疫、抗衰老、抗疲劳、降血压、降血脂、降血糖、促进新陈代谢及较强补益作用。目前已经用于治疗一些其他疾病。

生物制品干扰素(interferon, IFN)作为临床重要的免疫调节药,特别是抗乙肝病毒效果显著。同时,临床研究发现干扰素还具有一些其他的新用途,如用于治疗中枢系统神经感染、小儿憋气性肺炎、恶性血液病及肿瘤等方面的相关疾病。

三、化学药物发现与开发途径

1. 基于生物大分子的结构设计发现

分子力学、量子化学、X线衍射、生物核磁共振显像、数据库、分子图形学的应用,为研究药物与生物

大分子三维结构、药效构象以及两者作用模式、探索构效关系提供了理论依据和先进手段。将 3D-QSAR 与基于结构的设计方法相结合,将使药物设计更趋于合理化。该技术既可以对化合物数据库进行筛选、鉴别,也可用于设计直接作用于靶点的分子。其中,靶蛋白的晶体结构和开发分子模拟软件是关键。

(1) 二氢叶酸还原酶抑制剂:由 Goodford 研究小组开发的 GRID 软件,其基本原理是将受体蛋白的活性部分划分为有规则网格点,将探针分子(水分子或甲基等)放置在这些网格点上,采用分子力场方法计算探针分子与受体活性部位各原子的相互作用能,获得探针分子与受体活性部位相互作用的分布情况,从中可发现最佳作用位点。GRID 最初运算是用水分子做探针分子,搜寻到了二氢叶酸还原酶(DHFR)活性部位中水分子的结合位点及抑制剂的氢键作用位点。由此软件成功设计的药物扎那米韦(GG167),该化合物有很强的抗感冒病毒能力,克服了以往抗感冒病毒药物的耐药性缺陷,具有很好的市场前景。

(2) 前列腺特异性免疫抗原抑制剂:MCSS 是 Miranker 和 Karplus 在 CHARMM 力场基础上发展而来,基本原理是在运用 CHARMM 力场进行分子动力学模拟时,取消溶剂分子间的相互作用。这样,在分子动力学模拟时,溶剂在能量合适的区域叠合在一起,从而提高了搜寻溶剂分子与受体分子结合区域的效率。小分子碎片(如水和苯分子)可当作溶剂分子,运用上述动力学方法搜寻出分子碎片与受体的结合区域,然后对每个碎片选择 100~1 000 个拷贝,在低能碎片结合域进行能量优化。在最后的能量搜寻过程中,可以用随机取样或网格点的方法来实现。搜寻时每个碎片的各个拷贝可以作刚性转动,最后直接比较每个碎片各个拷贝与受体的结合能,以此选择碎片的最佳作用位点。2001 年,Adlington 等利用 MCSS 前列腺特异性免疫抗原(PSA)的活性位点进行了详细分析,以此对已有的 PSA 抑制剂进行结构优化,从而得到了迄今为止活性最高的 PSA 抑制剂。

2. 计算机辅助药物设计发现

三维定量构效关系(3D-QSAR)是以药物分子和受体分子的三维结构特征为基础,分析结构与生物学活性的定量关系。20 世纪 80 年代随着计算机辅助分子模拟技术(computer aided molecular modeling, CAMM)的发展,计算机辅助药物设计(computer aided drug design, CADD)得以迅速发展。CADD 是利用计算机快速功能、全方位的逻辑推理功能、一目了然的图形显示功能,将量子化学、分子力学、药物化学、生物学科、计算机图形学和信息科学等学科交叉融合,从药物分子的作用机制入手来进行药物设计,减少了盲目性,节省了大量的人力和物力。

CADD 有两类方法:一是基于机制的药物设计(mechanism based drug design, MBDD);二是基于结构的药物设计(structure based drug design, SBDD)。基于机制的药物设计需要针对药物的作用机制,从靶点出发,考虑药物与受体的作用过程,并模拟药物在体内吸收、转运、代谢等过程,比基于结构的药物设计更合理,但目前该方法还不成熟,还没有成功的例子。基于结构的药物设计研究方法较为成熟,已广为应用。

3. 药物合成中间体设计发现

合成的天然活性物质或药物中间体的化学结构中往往含有相同的药效基团,有时也会表现出与终产物相似或更好的活性。

五味子丙素的一种中间体联苯双酯有明显的保肝作用,硫代缩氨脲类化合物中间体异烟肼的抗结核病作用更强,诞生了抗结核药异烟肼。在修饰异烟肼的结构以寻找更强的抗结核病药物时,发现了异丙烟肼对单胺氧化酶有抑制活性,继而研制出胍类单胺氧化酶抑制剂作为抗抑郁药。

4. 组合化学设计发现

组合化学是近十几年发展起来的化学合成的新方法,是药物化学重要的组成部分。该方法可快速合成数目巨大的化学实体,构建化合物库,配合高通量筛选(high-throughput screening research, HTSR),HTSR 合成方法时可平行地合成,也可系统地合成,或混合地进行合成。

四、传统药物发现与开发途径

1. 传统药物的发现

现代科学技术指导下的传统药物发现包括有效成分和有效部位的发现。有效成分如发现如人参皂苷 Rg1, 为人参中提取出来的四环三萜类衍生物。人参皂苷 Rg1 具有促进海马神经发生、提高神经可塑性、增强学习、记忆力、抗衰老、抗疲劳、提高免疫力、辅助抗肿瘤、修复性功能等作用, 在高端保健、防治老年痴呆等神经退行性疾病方面具有广阔的应用前景。有效部位的发现如杏林颗粒, 为银杏叶提取的总黄酮制剂, 用于血瘀型胸痹及血瘀型轻度动脉硬化引起的眩晕、冠心病和心绞痛。

2. 传统药物的开发

传统药物的开发主要源于临床的经方、验方、科研方、秘方。源于临床的经方是指汉代以前经典医药著作中记载的方剂, 以张仲景的方剂为代表, 如银翘解毒片, 具有疏风解表、清热解毒作用, 用于风热感冒, 症见发热头痛、咳嗽口干、咽喉疼痛。

源于临床的验方, 不是古代医书上的流传方, 而是未经过论证, 但是临床却有疗效的一般是民间的方子, 如医院制剂复黄片, 可以用于治疗痔疮出血。

源于临床的科研方为临床结合科研开发剂型, 如以丹参为主药的中药复方丹参滴丸, 对心脑血管疾病的起效速度与硝酸甘油相当, 具有扩张外周血管及冠状动脉, 缓解心绞痛的作用。

源于临床的秘方, 如配方和制法不外传的云南白药, 具有活血止痛、解毒消肿的功效, 常用于治疗跌打损伤、瘀血肿痛、咳血便血及皮肤感染等病症, 可用于内科、外科、妇科、儿科、五官科、皮肤科等多种疾病治疗, 并已被制成散剂、胶囊、气雾剂、膏剂、酊水剂及创可贴等多种剂型。

五、生物制品发现与开发途径

生物制品是指以微生物、细胞、动物或人源组织和体液等为原料, 应用传统技术或现代生物技术制成, 用于人类疾病的预防、治疗和诊断。人用生物制品包括细菌类疫苗(含类毒素)、病毒类疫苗、抗毒素及血清、血液制品、细胞因子、生长因子、酶、体内及体外诊断制品, 以及其他具有生物学活性的制剂, 如毒素、抗原、变态反应原、单克隆抗体、抗原抗体复合物、免疫调节及微生态制剂等。生物制品设计开发包括预防用生物制品、治疗用生物制品和诊断用生物制品等 3 类制品的发现与开发。

预防用生物制品均用于传染病的预防, 包括疫苗、类毒素和 γ -球蛋白等 3 类。疫苗是由细菌或病毒加工制成的。过去中国生物制品界和卫生防疫界习惯将细菌制备的称为菌苗, 病毒制备的称为疫苗, 有的国家将两者都称为疫苗。类毒素也可称为疫苗。疫苗分灭活疫苗和活疫苗。

治疗性生物制品包括各种血液制剂、免疫制剂如干扰素。按治疗作用机制可分为特异的(如抗毒素和 γ -球蛋白)和非特异的(如干扰素和人白蛋白等)。临床医生将抗毒素及 γ -球蛋白作常规治疗用品, 实际上也起预防作用。血液制剂在治疗用生物制品中占非常大的比例。中国生产和正在研制的血液制剂已有 50 余种。有些单克隆抗体已用于治疗。血液中某些含量少的组分整合到微生物基因中, 可大量生产。

诊断用生物制品大多用于检测相应抗原、抗体或机体免疫状态, 属于免疫学方法诊断。随着免疫学技术的发展, 诊断用生物制品的种类不断增多, 不仅用于传染病, 也用于其他疾病诊断。主要包括两类: ① 诊断血清, 包括细菌类、病毒、立克次体类、抗毒素类、肿瘤类、激素类、血型及人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)、免疫球蛋白诊断血清、转铁蛋白、红细胞溶血素及生化制剂等。② 诊断抗原, 包括细菌类、病毒、立克次体类、毒素类、梅毒诊断抗原及鼠疫噬菌体等。此外, 还有红细胞类、荧光抗体、酶联免疫的酶标记制剂、放射性核标记的放射免疫制剂、妊娠诊断制剂(激素类)及诊断用单克隆抗体。

第二章 国内外药物研发现状与发展动向

第一节 国内外中药研发现状与发展动向

一、国内中药研发现状与发展动向

我国是中医药发源地,是世界植物资源药物大国,中草药在我国的使用已有几千年历史,许多传统中药久用不衰。中药研发是在我国传统医药理论指导下进行的。近些年来,越来越多的新科技在中药研发中得到了应用,使得中药新药开发取得了腾飞式的发展。

(一) 国内中药研发现状

2007年7月10日,国家食品药品监督管理局局令第28号公布,于10月1日起施行的《药品注册管理办法》规定,中药新药分为以下9类。

- (1) 未在国内上市销售的从植物、动物、矿物等物质中提取的有效成分及其制剂。
- (2) 新发现的药材及其制剂。
- (3) 新的中药材代用品。
- (4) 药材新的药用部位及其制剂。
- (5) 未在国内上市销售的从植物、动物、矿物等物质中提取的有效部位及其制剂。
- (6) 未在国内上市销售的中药、天然药物复方制剂。
- (7) 改变国内已上市销售中药、天然药物给药途径的制剂。
- (8) 改变国内已上市销售中药、天然药物剂型的制剂。
- (9) 已有国家标准的中药、天然药物。

注册分类9为仿制药,注册分类1~6为新药,注册分类7、8按新药申请程序申报。

近年来,我国在中药新药研究开发领域取得了许多进展,特别是进入21世纪,我国中药新药的研究开始走上了科学化、标准化、法制化的道路,新药研究水平有所提高,中药新药取得了很高的经济收益。我国在中药新药注册法规标准方面也取得了不错的成绩,尽管发达国家在药品新药注册法规方面已经相当完善,但是,对于中药和天然药物新药注册方面,我国法规是比较完善的,而且会随着经验的积累进一步完善。

我国近些年批准的中药新药,在生产工艺和质量控制方面较传统中药有了大幅度的提高,作为质量控制的手段,指纹图谱等技术在新药研究中被更多的企业所接受。在不断地科学实践探索中,我们还建立了一批与功能主治相关的经典药理学评价方法及安全性评价方法。由于国家的大力扶持,我国在中药新药研发领域已取得了多项不俗的成绩。

(二) 国内中药研发问题与对策

近些年来,我国中药新药研发在取得显著成绩的同时,也出现了很多问题,有必要引起我们的反思与警惕。

1. 需要加强中药知识产权与专利保护

由于相应法规的不足以及部分研究人员缺乏知识产权保护意识,导致许多中药新药的研究成果无