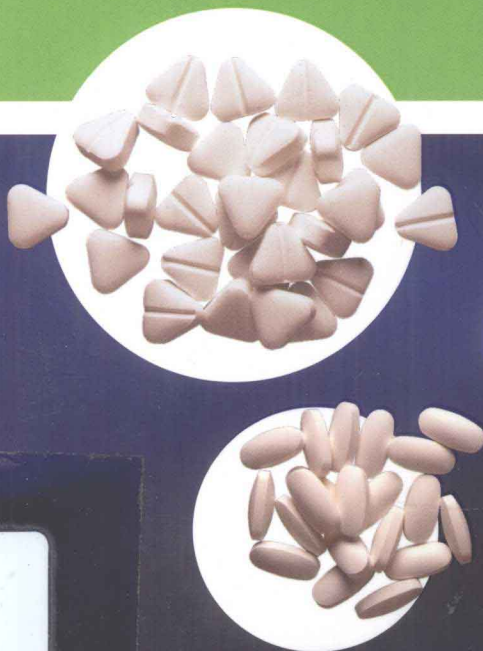




新药研发及其 产业化技术

俞雄 张红 李其翔◎主编

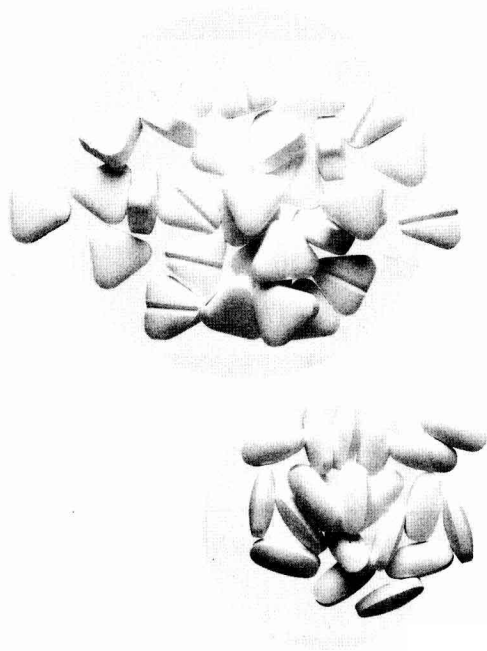
一本系统介绍现代新药研究开发及产业化高端著作
仿创结合到自主创新的新时代



化学工业出版社

新药研发及其 产业化技术

俞雄 张红 李其翔◎主编



化学工业出版社

·北京·

本书系统介绍了现代新药研究开发及产业化等方面的技术, 以及这些技术在产业化中的现状、面临的问题和应对之策, 国内除零星综述外尚无相关专题内容的书籍。此书可作为国内科技界、化学及生物制药的研发人员、药物研发项目负责人、生物医药相关学科教师 and 研究生等的参考书; 也可作为大集团公司科技决策者、高科技开发区负责人、投资(风险)公司及政府机构相关科技部门的决策参考。

图书在版编目(CIP)数据

新药研发及其产业化技术/俞雄, 张红, 李其翔主编.
北京: 化学工业出版社, 2012. 1
ISBN 978-7-122-12985-7

I. 新… II. ①俞…②张…③李… III. 药品-研究
IV. R97

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 258302 号

责任编辑: 张文虎 罗 琨
责任校对: 王素芹

装帧设计: 尹琳琳

出版发行: 化学工业出版社 (北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)
印 装: 三河市双峰印刷装订有限公司
710mm×1000mm 1/16 印张 25½ 字数 369 千字
2012 年 8 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899
网 址: <http://www.cip.com.cn>
凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 78.00 元

版权所有 违者必究

编写人员名单

主编 俞 雄 张 红 李其翔

编者 (以姓氏汉语拼音为序)

李其翔 (美国 NexBio 公司)

梁贵柏 (美国 Merck 公司)

刘国红 (美国 iTherX Pharmaceuticals 公司)

刘利民 (美国 Prometheus 生物公司)

宋全来 (美国 ISIS 生物制药公司)

王希涛 (美国 Medarex 生物制药公司)

徐 林 [瑞士 Basilea 药业 (中国) 公司]

叶京京 (美国 Amgen 公司)

杨振军 (北京大学医学部药学院)

喻德华 (美国 Immunsol 公司)

俞 雄 (中国医药工业研究总院)

张 红 (美国 ISIS 生物制药公司)

张景勍 (重庆医科大学药学院)

张 雷 (美国 SAGAMO 公司)

张礼和 (北京大学天然药物及仿生药物国家重点实验室)

周 亮 [SIGMA (中国)]

现代生物医学和科技的进步使得新药的研发和产业化已成为一个系统的、多学科和高精尖技术的专门领域。现代新药研发和产业化的过程涵盖生物学、医药学和化学，同时还包括生物工程、化学工程、材料及仪器等工业化技术，因此现代新药研究从靶标出发到最终开发成为药物是一个极其复杂的过程。

现代新药包括小分子化合物、天然产物、抗体、核苷（酸）、反义寡聚核酸、多肽及蛋白药物等；这些药物分子的化学和药理学特性各不相同，其在体内的吸收、分布、代谢、排泄、毒性，及至生产工艺、制剂技术、生产设备及质量控制等均可成为开发进程中的关键。

中国的医药工业正由仿创结合走向自主创新的新时代，2006年2月国务院发布了《国家中长期科学和技术发展规划纲要》，政府积极鼓励并大力投资新药研究开发与产业化。近年来许多跨国制药公司纷纷在国内建立研发机构，众多留学海外的人才也陆续回国服务与创业，而近年来随着我国在生物医药、化学和化工等方面的发展，众多新兴的 CMO (Contract Manufacture Organization) 和 CRO (Contract Research Organization) 等专业化公司也在国内诞生，成为我国新药研究开发的重要组成部分。这些全新局面的出现，固然给国内传统的新药研发带来了种种挑战，但更多的是国际新药研发前沿的信息与经验，是我们创制重大新药的机遇。

本书作者大部分是国内外生物医药产业界负责或参与新药中下游开发的专家，在生物医药领域都有近二十年的研究开发及产业化经验。他们将主要在本书中介绍现代生物医药在新药研究开发及产业化等方面的主要技术及新进展。全书共分13章：第1、2章对新药研发及产业化过程中的重要技术环节进行了概述，其后的三章分别就小分子药物 ADMET 特性的体外预测方法（第3章）、稳定性试验（第4章）及其研发过程中的遗传毒性杂质（第5章）等方面展开，第6章介绍新药开发制剂和给药技术，第7章则具体讨论了二

肽酰肽酶抑制剂的药物化学和西格列汀的研发，第 8 章介绍了多肽药物的开发，第 9 章、第 10 章和第 13 章分别介绍了寡核苷酸类、核苷及核苷酸类似物、siRNA 等以核酸为基础的相关领域近年来的技术发展，第 11 章和第 12 章分别讨论了抗体药物及重组蛋白技术的新进展。

本书系统介绍了现代新药研究开发及产业化等方面的技术，以及这些技术在产业化中的现状、面临的问题和应对之策，国内除零星综述外尚无相关专题内容的书籍。因此本书可作为国内科技界、化学及生物制药的研发人员、药物研发项目负责人、生物医药相关学科教师 and 研究生等的参考书；也可作为大集团公司科技决策者、高科技开发区负责人、投资（风险）公司及政府机构相关科技部门的决策参考。

俞 雄

第 1 章 新药研发及其产业化概述 / 1

- 1.1 新药开发和产业化 / 2
- 1.2 新药开发和产业化内容的各个方面 / 4
- 1.3 现代新药分子的类型和特点 / 7
- 1.4 衡量药物分子活性成分及药品性质的重要指标 / 10

第 2 章 新药产品开发和产业化过程中的一些重要的技术环节 / 19

- 2.1 新药的生产 / 22
- 2.2 新药分子药理学特性 / 33
- 2.3 新药的全面临床药学评估和报批 / 40
- 2.4 总结 / 43

第 3 章 小分子药物 ADMET 特性的体外预测方法 / 45

- 3.1 小分子药物的药理学特性 / 46
- 3.2 ADMET (吸收、分布、代谢、排泄及毒性) / 47
- 3.3 结论 / 61

第 4 章 小分子药物的稳定性研究 / 63

- 4.1 稳定性研究的管理状况 / 64
- 4.2 影响药物稳定性的因素 / 66
- 4.3 建立验证的稳定性指示测试方法 (SIAM) / 73
- 4.4 稳定性研究的试验内容 / 85

4.5 总结 / 90

第 5 章 小分子药物研发过程中的遗传毒性杂质 / 91

5.1 遗传毒性杂质的风险评估 / 92

5.2 遗传毒性杂质的确证 / 96

5.3 遗传毒性杂质的痕量分析 / 104

5.4 遗传毒性杂质的控制与处理 / 115

第 6 章 新药开发制剂和给药技术 / 127

6.1 低溶解性药物制剂的设计与制剂技术 / 129

6.2 现代药物制剂技术 / 139

第 7 章 二肽酰肽酶抑制剂的药物化学和西格列汀的研发 / 161

7.1 糖尿病研究简史和 2 型糖尿病现状 / 163

7.2 肠促胰岛素及其降解酶二肽酰肽酶-4 / 168

7.3 早期 DPP-4 抑制剂的药效及其毒性研究 / 172

7.4 先导化合物的发现和优化以及西格列汀的研发 / 175

7.5 DPP-4 抑制剂与酶活性中心的结合和新型抑制剂的设计 / 180

第 8 章 多肽药物开发 / 193

8.1 多肽药物概述 / 194

8.2 多肽药物研发实例：Fuzeon 和 Byette 的研发 / 198

8.3 多肽药物的药理学特性 / 201

8.4 多肽药物工业化生产 / 205

8.5 多肽药物研发的展望 / 214

第 9 章 寡核苷酸类药物化学 / 217

9.1 核酸化学 / 218

9.2 反义寡核苷酸 / 232

9.3 寡核苷酸的自动化合成及相关厂商简介 / 246

第 10 章 核苷及核苷酸类似物 / 261

10.1 核苷、核苷酸类药物的主要类别和生物学特点 / 262

第 11 章 抗体药物 / 307

11.1 抗体的分子结构与功能 / 310

11.2 抗体药物生产技术的发展过程 / 316

11.3 抗体药物的类型及有效设计 / 323

11.4 抗体药物的临床应用 / 333

第 12 章 重组蛋白的生物工程和应用 / 349

12.1 重组蛋白的结构和设计 / 350

12.2 蛋白质折叠 / 353

12.3 重组蛋白的发酵、提纯和定性 / 358

12.4 重组抗体工程和稳定性 / 368

12.5 重组蛋白工程在制药和药物设计中的运用 / 371

12.6 重组蛋白工程在制药和药物设计中的运用 / 374

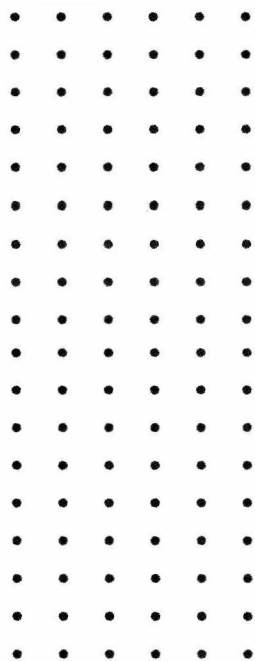
第 13 章 siRNA 药物开发 / 377

13.1 核酸类药物开发利用的几种形式 / 378

13.2 siRNA 药物应用技术的开发 / 380

13.3 siRNA 药物的药理学研究和治疗学应用 / 388

13.4 siRNA 技术的药物应用展望 / 393



第 1 章

新药研发及其产业化概述

1.1 新药开发和产业化

随着现代高科技的飞速发展，新药的研发和产业化已经成为一套全新、复杂、完善和系统化的科学与技术，与传统通过偶然机会发现新药的过程形成鲜明的不同。现代新药的开发需要多种学科的参与，包括化学、生物学和医药学，同时还包括化学工程、生物工程、材料及仪器等工业化技术。新药研发和产业化大致分成两个重要步骤：新药的发现（discovery）和新药的产业化（development）。新药的发现又可分成下列几个方面：①建立疾病相关的试验模型和测试方法（包括动物和细胞学模型及生物化学测试方法等）；②用它们来寻找（identify）和验证（validate）药物的分子靶标；③筛选与验证候选药物等（图 1-1）。新药系列书的前面两册（《新药药物靶标开发技术》和《新药发现的技术平台》）已对新药的发现技术作过比较详细的介绍。本书旨在进一步描述如何将发现的候选药（candidate agent）开发成药品（drug product），即新药的产业化。

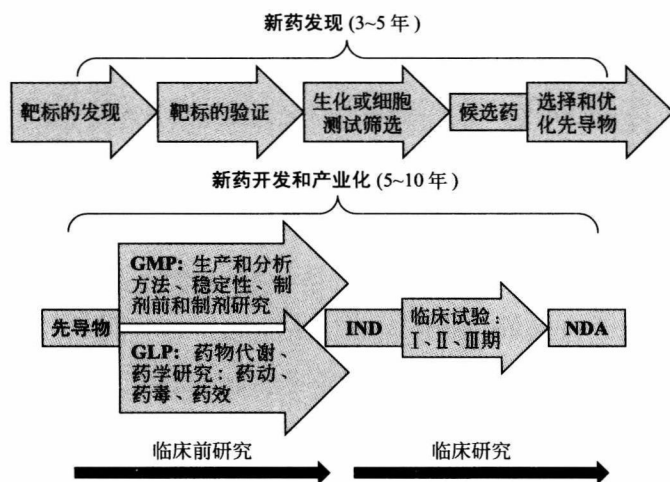


图 1-1 新药开发和产业化过程

候选药的发现并不等于建立了有效的药物治疗，更非获得了能商品化的药品。换言之，一个具有理想的生物活性的候选药物（hits）未必具有实用的药学性质（pharmacological）或可制药性（druggability or pharmaceutical proper-

ties)。比如它们在动物体内或人体内未必具有适当的药效和安全特性，它们未必可以实际地和经济地被生产出来。因此，这些候选药物首先还需被进一步评估和优化而成为具有体内药学活性的先导物分子（lead），这种先导物才能最终构成的药品的活性成分（drug substance, active pharmaceutical ingredient, API）。发展先导物分子本身就是一个复杂、漫长、耗资巨大的过程。它是从候选药物中通过对它的几种重要特性进行评估、选择和改进而产生的。这些性质包括：①它具有所谓“药学特性”（pharmacological property），如活性强度（potency）、靶标特异性、良好的药物动力学特性（图 1-2）；②我们对它的作用机制有深刻的了解；③它的毒副作用应在可以接受的范围；④它具有一定的化学、生物化学和生物学稳定性；⑤它能够被工业化生产出来。作为活性成分，它还需要能被开发成为实用的药剂（formulation）和包装（package），从而使其能够被有效地保存和销售、能够方便地被病人使用、有效地传送到疾病的部位，并容易被病人、医生和医药市场所接受。

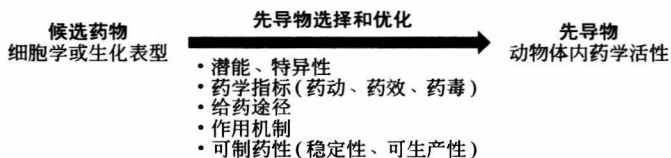


图 1-2 从候选药物（hit）到先导物的开发过程

从确定先导物到获得有市场价值的新药，还需要长时期开发和巨额的投资，才能最终使先导物变成真实意义上的药物产品而进入医药市场。这个漫长的产业化过程需要经过好几个重要的阶段（图 1-1）。首先，必须确定新药药品的定义（definition）并据此设计出新药；设计和定义通常需要考虑多方面的因素，如可能的给药途径（route of administration）、可能的剂量（dose level）和给药时间（schedule）、可适用的特定疾病种类或亚种类、病人群体的大小、市场范围、可行的生产及包装、生产和销售的成本等。第二，按照设计，并遵循国家有关药物生产的法规，生产出合格的新药产品。第三，必须通过使用一系列的测试手段来衡量先导物（活性成分）、药剂和最终的药品，判断是否能达到上述定义所要求的指标。这些指标是新药开发和产业化整个过程的指南。本书的第 2 章会对新药的生产和常见的关键标准和测试的

概念作进一步的介绍。

新药产品的定义决定药物产品的设计，而设计是新药产业化的第一步。与非制药的产业一样，若没有一个合理和实用的设计，很难顺利和成功地完成新药的产业化。新药设计的主要依据是：满足疾病治疗的目的和临床的需求、提供方便的给药方式、减少工程和技术上的难度、具有商业上的可行性（如将生产成本控制在售价的 1/10 以下）和减少申报的困难（如尽量利用在临床已广泛使用的制剂等）。显然，定义新药需要综合的知识和广泛经验，设计新药也往往需要综合生物制药公司内各个部门的意见。正因为其复杂性，目前往往只有少数科技和商业发达的工业国家有较完善的定义和设计新药的能力。表 1-1 列出了设计新药通常需要考虑的因素，但是每一新药的设计与具体的疾病密切相关，因此，脱离具体例子来讨论药物产品的设计会太抽象。本章对此不作深入的探讨。

表 1-1 新药设计和定义通常需考虑的因素

考虑的因素	可能的形式(例子)
给药途径	注射、灌流(infusion)、口服、经皮(topical)
给药的剂量	mg/kg(以体重计)
药品的形式(dosage form)	液体、固体、胶丸(gel capsule)、药片(tablet)、注射液等
给药的时间	每日、每两日等
疾病范围	如胰腺癌、2 型糖尿病
病人群体	妇女、儿童、成人、老人等
颜色、味道	最好是白色或浅色，最好无味
市场范围、病人多少	国家、地区等
成本	最好低
销售价格	能保障利润的价格
包装	防光、防潮等

1.2 新药开发和产业化内容的各个方面

在各部门对某一新药的定义和设计达成统一意见之后，就应着手制定新药的产业化计划（development plan）。由于新药开发和产业化是一个耗时、耗资、复杂和需要各种专业知识的过程，一个完整和综合的计划将是必不可

少的。它能帮助准备财政方案 (budgeting)、勾画产业化过程的时间表、组织产业化所需的各种技术和管理团队,从而利用有限的人力、物力、财力和时间来实现新药产业化。

由于药物的生产和试验需接受国家(如药管局)和其他相关机构的严格监视和控制,生物制药公司应该计划使用一定的生产、测试和质量控制手段来进行新药的生产、试验和销售,这些手段不仅保障新药产品是严格按照设计要求的,而且整个产业化过程也符合国家的政策和规定(cGMP、GLP、GCP等),从而保证新药的安全性和有效性。显然,产业化计划必须反映出达到这些标准的具体方案。

确切地讲,新药的开发和产业化就是将早期的发现变成实际的药物治疗,这个过程也常被称为应用性研究(translational research),这与发现性研究(discovery research)非常不同。发现性研究更接近基础科学,产业化过程则更接近于工程和技术。相对而言,产业化的过程更复杂、需要更长的周期和更巨额的经费、更需要不同专业和不同部门间的密切合作。正因为如此,项目管理(project management)、风险的预估和管理(risk estimate and management)便成为新药开发和产业化过程中不可缺少的环节。

从内容上来看,新药的开发和产业化可分为下列几个方面(图1-1)。

(1) 先导物的选择。从众多的候选药物(hits)中选出一个先导物进行下一步的开发。

(2) 新药活性成分的生产和质量控制。

(3) 新药药品的生产、包装和质量控制。

(4) 活性成分和药品稳定性的研究。

(5) 新药的临床前药理学评估(preclinical pharmacological evaluation)。

(6) 新药的申报和审批(regulatory submission and approval),其中包括试验性新药申报(investigational new drug application, IND),新药的申报和批准(new drug application, NDA)、药管局的审阅和批准(FDA review, approval or license)。

(7) 新药的临床研究(clinical research),通常分为临床I期、II期、III

期和Ⅳ期。

(8) 新药的知识产权。

(9) 新药的上市和商业化 (commercialization)。其中, (1)~(5) 也常被称为 translational researches。

正因为上述这些新药产业化的复杂内容和过程, 多学科和多部门的密切合作无疑将是其成功的关键。因此, 任何药物开发公司, 无论大小, 都由下列多个部门和类似的功能机构来执行新药开发的任务。

(1) 新药发现团队 他们将继续协助评估和优化的先导物, 将那些与先导物有关的特定测试方法转给 (method transfer) 开发部门 (development team)。

(2) 临床前药理学部门 (preclinical 或 non-clinical pharmacology) 其功能又可分成三类: 第一类负责研究药物的有效性, 手段主要是使用各种适当的疾病模型 (主要为动物模型) 来评估药效; 第二类为毒理学, 负责详细地评估药物在动物体内的毒副效应, 对毒性的评估是新药能否进入临床的关键, 其结果将是新药申报中最重要数据, 相关试验必须在所谓 GLP 条件下完成 (第 2 章); 第三类为药物动力学, 研究机体对药的作用, 即药本身在体内的状况。

(3) 生产部门 (manufacture) 包括活性成分的生产、药剂制备和药品分装等功能。该部门将负责药品的生产全过程, 同时保证生产全过程是完全按照 cGMP 的法规来完成的 (第 2 章), 其详细的纪录和报告将是新药申报的另一重要组成部分。

(4) 质量控制 (quality control) 部门 该部门负责对新药生产进行全面的质量检查和监视。但又与生产有相对独立的管理, 来保证产品的质量 (详见第 2 章)。这些与生产和质量控制有关的活动被统称为 CMC (chemistry, manufacture, control)。

(5) 质量保证部门 (QA 或 quality assurance) 质量保证部门是一个在组织机构上非常独立的管理机制, 它负责制定、修订、管理和监督所有与质量有关的条例、制度、人事机构、功能与活动和他们间的责任关系、训练所有相关人员等。职能涉及 GLP (测试有关的活动) 和 cGMP (与生产和质量控制的活动的), 保证实验数据的完整性和可靠性 (见第 2 章)。

(6) 临床研究部门 该部门负责与临床研究人员提出新药的临床研究计划，并组织临床研究。

(7) 报批部门 (regulatory) 该部门负责协调以上各部门的功能，使其与政府的要求一致，同时负责从各部门搜集研究报告（临床、临床前、CMC等），保证数据的完整性，并完成整个申报的文件和直接报批。

(8) 知识产权部门 知识产权的保护与新药的产业化和申报相关不大，但对公司的商业利益直接相关。

(9) 同时对特定的新药项目，往往有专门的项目经理 (project manager) 来负责协调各部门间的合作并推动项目的开发，保证项目严格按照预定的时间表来进行。

本书主要研讨与各类新药开发和产业化技术方面的相关内容。

1.3 现代新药分子的类型和特点

新药产业化的技术内涵在很大程度上是与药物的化学、生物化学或生物学特性直接相关的。换句话说，与药物的种类密切相关。不同类型的新药，其开发和产业化的技术可能很不相同，因此，本书将用不同的章节来分别讨论各类的新药开发和产业化。因此，我们有必要首先对新药分类做一个简单的介绍。新药的分类是以其化学、生物化学或生物学特性为根据的。现代新药是以靶向特定分子靶标为基础的药物治疗手段，靶标分子的生物化学特性在一定程度上决定了新药的化学、生物化学或生物学特性。该新药系列书的前面两本已经对常见的药物靶标的生物化学性质（见《新药药物靶标开发技术》）及各类新药（见《新药发现的技术平台》）有过较详细的讨论。这里我们再对新药的分类和特点作一个更系统的简单介绍。目前常见的新药可大致分成下列几种（表1-2）。

1.3.1 小分子药类

最常见新药是所谓的小分子化合物，它们一般是指分子量小于1000道尔顿的化合物。这些化合物可能是天然产物，如紫杉醇 (Taxol)、各种抗生素、

表 1-2 各类新药的特性及开发中经常面临的问题

新药的类别	药的靶标	生物可利用度	常见给药途径	靶标特异性	药物动力学指标	生产成本和困难程度	章节
小分子化合物	蛋白、酶	不同	口服和注射	不同	不同	不同,可很低	3~7
蛋白类药	细胞表面或分泌蛋白	零	注射	高	不同	高	12
多肽	细胞表面或分泌蛋白	零	非口服(注射)	高	天然多肽,低	高	8
抗体药	细胞表面或分泌蛋白	零	注射	高	相同,高	相同,高	11
siRNA	细胞内 mRNA	零	注射	可高	相同,低	高	13
核苷酸类	细胞内聚合酶	好	口服和注射	可高	低	低	9、10
反义寡聚核苷酸	细胞内 mRNA	低	局部给药、静脉注射和口服	高	相同,化学修饰的改善很多	较高	
基因治疗	疾病细胞	零	注射	高	不同	很高	
细胞治疗	机体的免疫系统	零	注射	高	不同	很高	
病毒疗法	癌细胞	零	注射、灌流	高	不同	很高	

天然产物类似物或完全人工合成的化合物如阿司匹林 (Aspirin)。相对来说,大多数小分子化合物生产比较容易、成本较低。分子靶标可能是细胞内,也可是细胞外的分子。很多小分子有较好的生物利用度,能被开发成口服药。另一方面,小分子化合物药的靶定特异性 (target specificity) 较差,脱靶现象 (off-target effect) 往往存在,从而引起不必要的毒副作用。

1.3.2 蛋白药类

蛋白药属于大分子生物药类,近年来得到了很大的发展,尤其是抗体药类自 20 世纪末以来获得了广泛的应用,如赫赛汀 (Herceptin)、美罗华 (Rituxan)、Avastin 等。蛋白类药,如胰岛素 (insulin)、干扰素 (interferon)、人生长激素 (HGF)、红细胞生长素 (EPO) 的分子靶标只能是细胞外或细胞表面的生物大分子。蛋白药通常为液体制剂,不能口服,只能注射或局部给药。通常蛋白药生产成本高、稳定性差 (在蛋白药中,抗体药的稳定