



2008-2009

药 学

学科发展报告

Report on Advances in Pharmacy

中国科学技术协会 主编

中国药学会 编著



中国科学技术出版社



2008-2009

药 学

学科发展报告

REPORT ON ADVANCES IN PHARMACY

中国科学技术协会 主编

中国药学会 编著

中国科学技术出版社

· 北 京 ·

图书在版编目(CIP)数据

2008—2009 药学科发展报告/中国科学技术协会主编;
中国药学会编著. —北京:中国科学技术出版社,2009.4

(中国科协学科发展研究系列报告)

ISBN 978-7-5046-4954-6

I. 2… II. ①中… ②中… III. 药理学—研究报告—
中国—2008—2009 IV. R9

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 018536 号

自 2006 年 4 月起本社图书封面均贴有防伪标志,未贴防伪标志的为盗版图书。

中国科学技术出版社出版

北京市海淀区中关村南大街 16 号 邮政编码:100081

电话:010-62103210 传真:010-62183872

<http://www.kjpbooks.com.cn>

科学普及出版社发行部发行

北京凯鑫彩色印刷有限公司印刷

*

开本:787 毫米×1092 毫米 1/16 印张:16.25 字数:385 千字

2009 年 4 月第 1 版 2009 年 4 月第 1 次印刷

印数:1—2000 册 定价:49.00 元

ISBN 978-7-5046-4954-6/R·1389

(凡购买本社的图书,如有缺页、倒页、
脱页者,本社发行部负责调换)

2008—2009
药学科发展报告
REPORT ON ADVANCES IN PHARMACY

首席科学家
专家组成员

桑国卫

(按姓氏笔画排序)

于广利	王凤山	王 玲	王峥涛	王晓良
王爱国	王智民	王新施	王 睿	尤启冬
毛声俊	卢 闻	田颂九	史录文	吕延杰
朱大岭	朱 珠	朱振国	任德权	刘克良
刘国恩	关志强	许景峰	杜先林	杨世民
杨学志	杨宝峰	杨峻山	杨 悦	杨新波
李大魁	李少丽	李素霞	吴久鸿	吴向起
吴 晶	邹忠梅	辛华雯	沈平嬢	张亮仁
张致平	张 强	张嗣良	陈玉文	陈代杰
陈志南	陈 兵	邵荣光	邵 蓉	武志昂
林文瀚	金少鸿	郑荣远	赵志刚	赵 建
胡 明	胡晋红	胡善联	侯世祥	施侶元
姜远英	贺浪冲	袁锁中	袁勤生	徐安龙
殷为勇	高 峰	郭宗儒	桑国卫	黄 凯
常 明	庾石山	董得利	韩 伟	程元荣
程卯生	傅 强	曾 苏	曾繁典	蔡少青
蔡年生	冀亚飞			

学术秘书 王爱国 孙文虹

序

当今世界,科技发展突飞猛进,创新创造日新月异,科技竞争在综合国力竞争中的地位更加突出。党的十七大将提高自主创新能力、建设创新型国家摆在了非常突出的位置,强调这是国家发展战略的核心,是提高综合国力的关键。学科创立、成长和发展,是科学技术创新发展的科学基础,是科学知识体系化的象征,是创新型国家建设的重要方面,是国家科技竞争力的标志。近年来,随着对“科学技术是第一生产力”认识的不断深化,我国科学技术呈现日益发展繁荣局面,战略需求引领学科快速发展,基础学科呈现较快发展态势,科技创新提升国家创新能力,成果应用促进国民经济建设,交流合作增添学科发展活力。集成学术资源,及时总结、报告自然科学相关学科的最新研究进展,对科技工作者及时了解和准确把握相关学科的发展动态,深入开展学科研究,推进学科交叉、渗透与融合,推动多学科协调发展,适应学科交叉的世界趋势,提升原始创新能力,建设创新型国家具有非常重要的意义。

中国科协自2006年开始启动学科发展研究及发布活动,圆满完成了两个年度的学科发展研究系列报告编辑出版工作。2008年又组织中国化学会等28个全国学会分别对化学、空间科学、地质学、地理学、地球物理学、昆虫学、心理学、环境科学技术、资源科学、实验动物学、机械工程、农业工程、仪器科学与技术、电子信息、航空科学技术、兵器科学技术、冶金工程技术、化学工程、土木工程、纺织科学技术、食品科学技术、农业科学、林业科学、水产学、中医中药学、中西医结合医学、药学和生物医学工程共28个学科的发展状况进行了研究,完成了中国科协学科发展研究系列报告(2008—2009)和《学科发展报告综合卷(2008—2009)》。

这套由29卷、800余万字构成的学科发展研究系列报告(2008—2009),回顾总结了所涉及学科近两年来国内外科学前沿发展情况、技术进步及应用情况,科技队伍建设与人才培养情况,以及学科发展平台建设情况。这些学科近两年产生了一批重要的科学与技术成果:以“嫦娥一号”探月卫星成功发射并圆满完成预定探测任务、“神舟七号”载人飞船成功发射为代表的一系列重大科技成果,表明我国的自主创新能力又有较大提高,在科研实践中培养、锻炼了一批

高层次科技领军人才,专业技术人才队伍规模不断壮大且结构更为合理,科技支撑条件逐步得到改善,学科发展的平台建设取得了显著的进步。该系列报告由相关学科领域的首席科学家牵头,集中了本学科广大专家学者的智慧和学术上的真知灼见,突出了学科发展研究的学术性。这是参与这些研究的有关全国学会和科学家、科技专家研究智慧的结晶,也是这些专家学者学术风范和科学责任的体现。

纵观国际国内形势,我国仍处于重要战略发展机遇期。科学技术事业从来没有像今天这样肩负着如此重大的社会使命,科学家也从来没有像今天这样肩负着如此重大的社会责任。增强自主创新能力,积极为勇攀科技高峰作出新贡献;普及科学技术,积极为提高全民族素质作出新贡献;加强决策咨询,积极为推进决策科学化、民主化作出新贡献;发扬优良传统,积极为社会主义核心价值体系建设作出新贡献,是党和国家对广大科技工作者的殷切希望。我由衷地希望中国科协及其所属全国学会坚持不懈地开展学科发展研究和发布活动,持之以恒地出版学科发展报告,不断提升中国科协和全国学会的学术建设能力,增强其在推动学科发展、促进自主创新中的作用。

A stylized, handwritten signature in black ink, likely belonging to Chen Dongming, positioned above the date.

2009年3月

前 言

为促进我国药学学科发展和学术建设,促进我国药学领域原始创新能力的提升,根据中国科学技术协会的统一部署,中国药学会继完成《药学学科发展报告(2006—2007)》工作之后,2008年5月成立了以全国人大常委会副委员长、中国药学会理事长桑国卫院士为首席科学家的专家研究组,经过认真调查研究、广泛搜集国内外期刊文献资料和数据,并于2008年12月召开中国科协学科发展研究学术研讨会药学分会场会议,对初稿进行讨论、完善,最后编撰成这部《药学学科发展报告(2008—2009)》。

本研究报告回顾总结了我国近两年来药学领域的新进展、新成果、新观点、新技术、新方法,比较全面地反映了我国药学学科发展的现状和水平。通过对我国药学学科发展现状分析以及我国与国外药学学科发展现状的对比分析,客观地指出我国药学学科发展存在的问题与不足,并提出了我国药学学科发展中所面临的机遇与挑战。同时结合中国国情,提出了我国今后一段时期发展的思路和目标,以及实现这些目标应该采取的对策。

本研究报告分为“药学学科发展综合报告”和“药学学科发展专题报告”两大部分。专题报告从21个方面进行概括和总结,包括中国药学会所属15个专业委员会的研究内容:海洋药物、军事药学、抗生素、老年药学、生化与生物技术药物、药剂学、药事管理、药物分析、药物化学、药物经济学、药物流行病学、医院药学、应用药理、制药工程、中药与天然药物。本研究报告内容力求涵盖药学学科各领域,因篇幅有限,有些专业和研究论文未及收录,敬请谅解。

我们期望本报告能成为药学专业或相关专业技术人员不可多得的参考文献,成为药品监督管理人员以之为借鉴的参考资料。由于编撰时间有限,疏漏及不当之处欢迎读者批评指正。

本报告在编撰过程中,得到中国科协领导的指导和大力支持以及我会所属专业委员会的积极配合,谨致以衷心的感谢!并向为本报告的撰稿、编校、出版工作付出辛勤劳动的同志们致以深深的谢意!

中国药学会

2008年12月

目 录

序	韩启德
前言	中国药学会

综合报告

药学科发展	(3)
一、引言	(3)
二、我国药学科发展现状	(3)
三、国外药学科发展现状分析及国内外比较分析	(15)
四、我国药学科展望与对策	(19)
参考文献	(24)

专题报告

海洋药学科发展	(29)
军事药发展现状	(46)
抗生素学科发展	(51)
老年药学科发展现状和发展趋势	(63)
生化与生物技术药物发展	(81)
药剂学科发展	(91)
药事管理学科发展	(98)
药物分析应用基础研究进展简述	(105)
药物化学学科发展	(113)
药物经济学学科发展	(119)
药物流行病学学科发展	(132)
医院药学科发展	(140)
应用药理专业发展	(151)
制药工程学科发展	(156)
中药与天然药物学科发展	(163)
药剂学研究的现状、发展趋势与对策	(178)
药物基因组学与临床药发展近况	(190)
微小 RNA 在心脏疾病中的作用与机制	(197)
药靶筛选和基于靶点的药效学评价及机理研究关键技术	(203)
化学制药工程学科发展	(208)
药物制剂工程学科发展	(213)

ABSTRACTS IN ENGLISH

Comprehensive Report

The Advance in Pharmacy	(221)
-------------------------------	-------

Reports on Special Topics

Development of Marine Drugs	(233)
The Advance of Military Pharmacy	(234)
Overview of the Advance in Antibiotics	(234)
The Status and Tendency of Geratology	(235)
The Advance of Biochemical and Biotechnological Drugs	(236)
The Progress of Pharmaceutics	(236)
The Progress of Pharmacy Administration	(238)
Progress in the Applied Basic Research of Pharmaceutical Analysis	(239)
The Advance of Medicinal Chemistry	(239)
The Progress of Medicinal Economics	(240)
The Development of Epidemiology	(241)
Progress and Development Tendency of Hospital Pharmacy	(242)
The Progress of Applied Pharmacology	(244)
The Development in Discipline of Pharmaceutical Engineering	(244)
The Progress of Traditional Chinese Medicine and Natural Products	(245)
Status, Tendency and Strategy of Pharmaceutics Research	(246)
Current Status of Drug Genomics and Clinical Pharmacy	(246)
The Effect and Mechanism of mRNA in Cardiopathy	(247)
The Selection of Drug-target and the Evaluation of Drug Effects Based on the Target and Key Technic of Mechanism Research	(248)
The Progress of Chemical Pharmaceutical Engineering	(248)
The Development in Discipline of Engineering of Drug Preparation	(249)

综合报告

药学科发展

一、引言

当今世界,随着科学技术的飞速发展与现代文明的进步,作为保障人们生命健康与生活质量的医药事业亦得到了迅速发展,在国民经济的发展中占据着十分重要的地位,同时也是构建社会主义和谐社会的重要内容。党的十七大报告把“人人享有基本医疗卫生服务”确立为全面建设小康社会的新要求之一,明确提出建立国家基本药物制度,保证群众基本用药。

目前,我国医疗卫生事业已经得到较快的发展,但是仍然有许多重大疾病,例如:心脑血管疾病、恶性肿瘤、糖尿病等,以及重大的和突发性的传染性疾病,如:肝炎、艾滋病、SARS、流行性感等,仍在威胁着人民的健康和生命的安全。而且,随着生活水平的提高,人们对健康的期望和生活质量的要求却愈来愈高,临床治疗上需要的是高效、低毒、使用方便的药物。这就给药物研究者提出了更高的要求,创新药物研究目前已经成为我国药物开发的主题。

随着医药产业的发展壮大,我国的药学科研究水平有了长足的进步,从1998年到2007年底,共有78个一类新药获得批准,但总体上落后于发达国家。由于开发新化学实体药(NCE)投入多、风险高,且难度越来越大,在我国医药领域,创新药物基础研究方面与发达国家存在较大差距,专利药和原研药大多掌握在如辉瑞、葛兰素、史克等国际大型制药企业手中,在目前条件下尚缺乏抗衡能力。在国际上新型给药系统中,由我们创制的很少。因此需要切实解决医药行业的主要问题,认真贯彻落实以人为本的科学发展观,按照走新型工业化道路要求,积极推动医药行业科技进步和自主创新,优化结构,转变医药经济的增长方式,提高医药产业的国际竞争力,促进医药行业的持续稳定发展。

我国全面建设小康社会战略的实施,为我国药学科事业的发展提供了前所未有的极好机遇。借助于当今生命科学所获得的重要进展,加强创新药物研究,至2020年,使我国新药创制整体水平显著提高,推动医药产业由仿制为主向自主创新为主的战略性转变。

二、我国药学科发展现状

医药产业是当今四大重点技术创新产业(生物医药技术、材料、能源、信息)之一,是技术密度高、投资大、周期长、风险大、效益高的现代产业。目前,我国医药行业总体保持快速增长,规模不断壮大。2007年我国医药行业全年累计实现工业总产值6926亿元,同比增长25.3%,其中,化学原料药制造业1581亿元,同比增长28.0%^[1],我国可生产原料药1500种,且多个药物品种产量位居世界第一,如青霉素、维生素C等。2007年我国医药贸易出口额为246亿美元;进口额为140亿美元。在我国,制剂企业已占制药工业总数的

70%左右,工业总产值和实现利税均占制药工业的60%以上。中药是我国医药行业的重要组成部分,饮片产业持续增长,2007年实现工业总产值304.39亿元,在医药行业中增长速度最快,与2006年同比增长37.32%,工业销售产值实现291.6亿元,同比增长40.1%。我国中成药已有约47种剂型,近9000个品种,中药企业近1500家,产业经济规模突破千亿元^[2]。目前,我国向日本、韩国、美国以及欧盟等国家和地区出口大量的中药材和植物提取物。我国已成为世界疫苗产品的最大生产国,国产疫苗在满足国内居民防病、治病的同时,已开始向世界卫生组织提供疫苗产品,用于其他国家的疾病预防。在医疗器械方面,中国可生产3000多个品种。截至2007年底,我国共有药品生产企业(含中药饮片和医用氧生产企业)6913家,其中原料药和制剂生产企业4682家;共有医疗器械生产企业12591家。按现有增长速度,我国医药产业在未来的数年间将突破万亿大关,真正成为国民经济的支柱产业。

(一)基础药理学领域的研究进展

1. 我国在海洋药物研究体系的多个领域处于国际先进水平

我国在海洋生物基因组学及海洋生物基因药物的研究和开发,海洋天然产物的研究方面引起国际的关注。新的生物技术包括高通量和高内涵筛选技术在海洋药物研究中发挥重要作用。先后开展了别藻蓝蛋白、海葵毒素、鲨鱼软骨蛋白、芋螺毒素、降钙素等药用基因克隆与表达的研究,已形成了一定的优势。海洋微藻光生物反应器技术,海洋微生物活性物质的筛选和发酵培养,应用细胞工程技术开发生物活性物质等研究工作都已经启动。

目前已进入临床研究或临床前研究的一批海洋候选药物有不同程度的进展,一批海洋候选新药正在进行临床研究和临床前研究。该领域国内专利申请主要集中在抗肿瘤药物和治疗心脑血管疾病药物及生物镇痛药物的研究与开发方面。一些项目取得了可喜的成效,新型抗艾滋病海洋药物911的研究开发,已获准进入Ⅱ期临床试验,成为我国具有自主知识产权的第一个进入临床试验的抗艾滋病药物;中科院研究获得了一种含25个氨基酸、3对二硫键的新芋螺毒素,并得到了基因工程高表达,该毒素具有强力的镇痛作用和较高的用药安全性;第二军医大学药学院从草苔虫中分离鉴定了9种大环内酯类成分,体内外试验显示具有明显的抗肿瘤作用,其中的一种命名为草苔虫内酯19(Bryostatin 19),已基本完成了临床前研究;抗肿瘤新药K-001也已完成全部临床前的研究,并建立了专门的原料养殖基地;中科院海洋所将基因工程技术应用于藻类研究,开发出具有抑制肿瘤生物活性的藻蓝蛋白;山东海洋药物研究所与复旦大学遗传研究所共同合作,利用基因工程研制强心多肽海葵素(anthopleurin),以期解决天然来源稀少和含量低的难题;中山大学生命科学学院目前正在进行海葵强心肽、芋螺毒素It14a、海蛇神经毒素的临床前系列研究。

近两年来,海洋糖类研究多数集中于酸性多糖研究,寡糖药物的研究尤其受到关注。由于海洋多糖具有特殊的结构,水溶性强、易吸收的特点,为了有效利用其多羧基、多硫酸基的聚阴离子特性或者其多氨基的聚阳离子特性,以及含有特殊的岩藻糖、鼠李糖的特性,将上述多糖进行定向切割制成寡糖并与已有非糖类药物进行定向偶联,获得新的糖类

化合物,这些结构新颖的化合物可能具有新的用途,该研究思路将成为糖药物研究开发的新增长点。目前,处于临床前研究的有抗 2 型糖尿病药物 HS203、抗尿路结石药物及海洋真菌多糖药物等;处于Ⅱ期临床研究的糖类药物有,抗脑缺血糖药物(D-聚甘酯、玉足海参多糖)、抗老年痴呆糖药物 HS971,处于Ⅲ期临床研究的有甲壳质衍生物“916”抗动脉粥样硬化新药等。

2. 我国军事药学获得长足进展

在化学武器损伤防治药物研究领域,我国成功研制针对神经性毒剂、全身中毒性毒剂、失能性毒剂中毒的特效救治药物和自动注射针,对难于防治的糜烂性毒剂、窒息性毒剂的研究也取得一定进步。国外军队使用的失能性毒剂抗毒剂是毒扁豆碱,而我国首先人工合成的催醒宁和催醒安的抗毒作用与毒扁豆碱作用相似,但是毒性小,作用时间长,并以此为基础,研制成功疗效更佳的抗毒复方。

在核与辐射损伤防治药物研究领域,辐射防护剂、阻吸收药物以及促排药物等的研究均已取得较大进展,我国成功研制了“500”、“523”、“408”,并已用于急性放射病的临床治疗,对中度 and 重度骨髓型急性放射病有较好的治疗效果。国内自主制备了抗血型糖蛋白(GPA)的单克隆抗体,观察到淋巴细胞 hprt 基因缺失突变频率与照射剂量正相关现象,为建立放射病基因诊断系统奠定了基础;完成了“放射性肺炎诊断标准和处理原则”国家标准的制定。

在生物武器损伤防治药物研究领域,我国现已成功研制多种疫苗与抗血清,国内已投入生产的疫苗主要包括天花疫苗、肾综合征出血热灭活疫苗、皮上划痕人用炭疽活疫苗、皮上划痕人用布氏菌活疫苗、皮上划痕用鼠疫活疫苗、黄热病减毒活疫苗以及 A、B 型肉毒抗血清等;为防范高致病性禽流感病毒(H5N1)的人际传播,北京科兴生物制品有限公司和中国疾病预防控制中心联合研制大流行流感疫苗,该疫苗于 2007 年 4 月进入二期临床,并于 2008 年 4 月 2 日正式获得药品批准证明文件和药品批准文号。同时,国内已启动炭疽 PA 吸附疫苗、布氏菌基因工程疫苗的基础和应用研究。

此外,战伤镇痛剂以及在战场中使用的抗疲劳、抗抑郁、适应军事作业的心理调节药物也在研究过程中。

3. 新抗生素的研究、开发取得进展

海洋微生物将成为发现新抗生素的重要资源。2007~2008 年共报道 24 株真菌产生了一系列结构新颖、活性多样的新化合物,其中一半真菌亦来自海洋,一些菌株已经被鉴别为放线菌的新属或新种,与陆生微生物相比,海洋微生物的次级代谢产物分子中多含有卤族元素、多为内酯和内酰胺以及萜类化合物,其次级代谢产物具有新的抗菌作用靶点、对肿瘤细胞和耐药性致病菌表现出较强的抑制作用。

近年来,抗肿瘤抗生素的研究已取得一定进展,包括抗肿瘤药物新靶位、抗肿瘤抗生素的化学结构改造、分子药理作用机制、抗肿瘤抗生素与单克隆抗体免疫偶联物;以及利用基因工程、酶工程等手段对抗肿瘤抗生素的研究;发现新的生物合成基因簇;用组合生物合成的方法,获得新的抗肿瘤抗生素等。我国在抗肿瘤抗生素力达霉素(lidamycin, LDM)的基础研究,特别是力达霉素抗体靶向肿瘤治疗研究方面取得显著的进展,力达霉

素是具有我国自主知识产权的烯二炔类抗生素,具有较强的抗肿瘤活性。最近报道利用人肝癌 BEL-7402 和乳腺癌 MCF-7 细胞研究了力达霉素对线粒体凋亡通路相关因子的影响^[3],结果发现,LDM 可以通过激活细胞色素 C 启动的线粒体凋亡通路发挥抗肿瘤作用。研究者构建可表达力达霉素(LDM)辅基蛋白基因与抗 IV 型胶原酶单链抗体(scFv)融合蛋白的重组菌株,获得既具有靶向性,又具有抗肿瘤活性的 scFv-LDM,这对改造和研发新型单抗导向药物具有实际意义^[4]。

4. 抗体药物成为我国生物制药产业最具潜力的亮点

抗体生产制备不仅提供现代生命科学研究的重要工具,在基因和蛋白质的结构和功能研究方面有着不可或缺的作用,同时更是生物制药领域的主要组成部分。我国在抗体药物方面取得了很大的进展,抗体药物具有巨大的经济价值和社会价值。抗体药物治疗肿瘤有广阔的前景,随着人们对癌基因及其功能的深入研究,抗体的靶向治疗在临床发挥了越来越重要的作用,抗体药物已成为国际生物医药市场的主流。截至 2007 年,国家食品药品监督管理局已经批准上市 11 种抗体药物,一些具有自主知识产权的抗体药物正在进行临床或者完成临床研究,等待批准上市。

我国已经建立了涵盖 CHO、杂交瘤、HEK293、Vero 和 BHK 等工程细胞的大规模批次、流加、灌流培养工艺,突破了系列动物细胞高效表达载体构建与优化技术、高通量细胞培养筛选系统、系列无血清培养基等 10 项主要的生产关键技术。该技术领域在基地建设、人才培养、关键技术和生产放大工艺等方面都取得了较大的进展。“十五”期间以第四军医大学、华东理工大学、中国科学院、中国医学科学院、军事医学科学院组成的项目组,顺利完成了国家重大科技专项“动物细胞表达生物技术产品大规模高效培养技术平台”预定目标,为我国生物技术产品的产业化提供了关键技术支撑和部分源头创新技术,支持和带动了生物医药产业的发展。我国在抗体工程药物标联及增效技术方面也取得了很大的进展^[5]。如第四军医大学发展的碘长效标记抗体技术。中国医学科学院进行的小分子工程抗体化学药物标记技术均已成熟,并应用于临床。

5. 药剂学在我国药学中的地位和作用日益增强

人们的医药实践已表明,剂型及其制剂是药品直接应用于临床的必备形式,亦可统称为给药系统或药物传输系统(Drug delivery system,DDS)。药剂学研究的前沿目前主要集中在新型靶向给药系统、缓控释给药系统、生物技术药物的新型 DDS 以及生物药剂学与药物动力学等的研究上面,预计分子药剂学及分子生物药剂学将在未来 20 年内成为药理学学科的一个重要的科研方向。应用分子印迹聚合物(molecularly imprinted polymers, MIPs)设计的具有生物识别功能的智能型药物传递系统将会在疾病治疗中发挥越来越重要的作用^[6]。纳米粒与纳米药物制剂作为新型给药系统在某些领域仍有巨大的潜力,如包载蛋白药物、抗生素、抗病毒药物、疫苗等,用于抗肿瘤、基因、艾滋病毒与放射治疗,以及作为载体穿透血脑屏障。

我国 DDS 研究一直紧随国际动态,其内容几乎涵盖了国际药物释放系统研发的各个领域。目前已经有酮洛芬、吡罗美辛、庆大霉素等近 30 种口服给药系统;硝化甘油、雌二醇等透皮给药系统;多柔比星、紫杉醇等脂质体;促黄体激素释放激素(LHRH)类似物丙

氨瑞林和那法瑞林、羧基-聚(乳酸-乙醇酸)共聚物(PLGA)微球、胰岛素-聚(乳酸-乙醇酸)共聚物(PLGA)微球;治疗癌症的甲氨蝶呤明胶栓塞微球等靶向给药系统获准进入临床应用。具有中国特色的中药给药系统研究也有了新的发展,中药透皮释放系统、中药黏膜给药系统、中药缓释/控释和靶向给药系统在近几年的国家自然科学基金、科技部“863”计划、“创新药物与中药现代化”重大专项等基金的资助下取得了一批有影响的科研成果。“十一五”重大科技专项“重大新药创制”已经启动实施,将对我国药剂学科的发展产生积极的影响,促使我国的新药研制模式向自主创新方向转变。

6. 我国药物化学研究取得快速发展

2007~2008年我国的药物化学学科有了进一步的发展,分离和合成了数以万计的化合物,涌现了许多新的成果。许多具有自主知识产权的新药研究进展顺利,同时出现了一些新的观点以及化学信息学新学科的发展。

国内药物化学研究的重点主要还是威胁人类生命和健康的重大疾病药物的研究,如心血管、抗肿瘤、抗感染和抗糖尿病等药物的研究,目前,我国已发现了一批针对重大疾病的先导化合物和候选药物,其中一些已进入临床前和临床研究。另外,随着人民生活水平的提高,一些改善人们生活质量的药物研究也得到了药物化学研究者的重视,如镇痛、抗抑郁、抗氧化等药物的研究在最近几年也开始进展迅速。对药物靶点的研究和开发也逐渐得到国内药物研究者的重视,重大疾病相关基因及蛋白功能转化领域取得了新进展,在阐明致病基因性状的基础上,根据其调控途径和网络进行药物研究的新模式,已成为现阶段创新药物开发的重要发展方向。针对肿瘤多药耐药、肿瘤信号转导和耐药菌的研究,目前成为药物化学研究的重点内容。在我国目前的情况下,制药工艺研究仍然是国内药物化学工作者关注的热点,药物生产工艺和合成方法是实现药物工业化生产的重要环节。

国家已将开发我国首创的具有自主知识产权,预防和临床治疗迫切需要且疗效突出的新型化学合成药物、手性小分子药物、合成多肽药物、核酸类药物及糖类药物及防治心脑血管疾病、癌症、病毒及艾滋病、老年性疾病、免疫及遗传性等重大疾病药物的合成研究列入中国《当前优先发展的高新技术产业重点领域指南》中,合成药物是21世纪重点需要开发的新药。

7. 中药与天然药物研究取得了可喜的进展

从天然药物中寻找活性成分是研制新药的有效途径,随着分离、测试技术的日益发展及其在天然药物研究中的应用,许多微量、结构新颖的化合物成功地得到了分离和鉴定,并通过不同层次的活性筛选进行评价,取得了可喜的成就。所发现的天然产物结构类型极具多样性,主要包括萜类、生物碱、木脂素、香豆素、黄酮、甾体等,其中萜类化合物中二萜、二萜生物碱和降三萜的新型骨架/活性化合物研究最为活跃,各种类型结构的多聚体,特别是二聚体和不同类型结构的聚合体,以及强极性的皂苷成分也是近几年天然产物的研究热点。根据SCI文献统计,2007~2008年10月近两年期间,我国科学工作者从天然资源中发现120余个具有较强活性的化合物,其中具有抗肿瘤活性化合物60个(μM);抗菌化合物18个;抗HIV病毒化合物15个;抗寄生虫活性化合物6个;钾离子流抑制活性化合物3个;以及具有免疫增强活性、抗氧化、抑制NO生成、抑制胆碱酯酶、促进成纤维

细胞生长活性、抑制 α -糖苷酶和脂肪酶活性、抑制拓扑异构酶等活性化合物 10 余个。

饮片产业在各级政府与主管部门的关心支持下,近年来持续增长,2007 年实现工业总产值 304.39 亿元,在医药行业中增长速度最快。截至 2008 年 10 月,已通过 GMP 认证的饮片生产企业有 388 家,大幅度地提升了产业的现代化水平,全面改变了中药饮片企业普遍落后的现状。国家“创新药物和中药现代化”专项对 50 种中药饮片、30 种单味中药配方颗粒、10 种经方配方颗粒进行了示范化研究,为其规范化发展提供了科技支撑。

中药的采收加工是确保临床疗效和有效利用资源的重点环节,更加引起广泛重视。中药鉴定出现了综合运用多种技术解决问题的趋势,为中药鉴定研究工作带来新的生机。二元指纹谱测定法和多成分含量测定等成为流行的中药质量评价方法。对具有肝毒性吡咯里西啶生物碱在中草药中的分布、化学、毒理、代谢等进行了较系统的研究,取得了初步进展,对于研究开发预防、治疗 HPAs 中毒的药物具有重要意义。中药与天然药物研究更加注重包括有毒植物、濒危植物、热带雨林及高原植物等极端环境下的特殊资源的研究,中药材质量控制研究、中药复方研究,以及中药及其制剂的安全性评价研究,重视生物合成与生物转化。

(二) 药物发现、新药研究与评价和药品中试与产业化过程中相关技术研究进展

1. 药物分析的方法和技术进展

从药物的筛选发现,新药研究及评价,到药品中试及产业化,均涉及药物分析的各种方法和技术。目前,色谱分析方法已成为药物分析的主要方法之一。色谱方法较其他分析方法对中药复杂体系的研究具有一定的优势。HPLC 方法仍然是研究化学药物的最主要的分析方法,在药物质量控制、代谢动力学研究及其相关研究中都广泛应用^[7]。尤其是色谱/质谱联用技术,如气相色谱/质谱(GC/MS)在单味药材及复方制剂挥发油的成分分析中的应用^[8];液相色谱/质谱(LC/MS)在中药体内过程分析与活性成分筛选鉴定中的应用^[9];LC/NMR/MS 的技术可以对未知物的结构提供多角度的信息,同时对小分子酚、酰胺、硝基、N-氧化物、硫酸盐等物质的结构分析尤显优势;GC 及 GC/MS 方法主要用于挥发性物质及残留有机溶剂的分析检测^[10],在蛋白质、肽类药物的分离、鉴定中有着广泛的应用。此外,毛细管电泳(CE)技术在中药成分分析、质量控制、代谢动力学研究等方面的应用也在日渐增加,CE/MS 的联用技术已被用于新药的筛选发现和药物与蛋白质间非共价作用的研究中。UPLC(Ultra-performance liquid chromatography,超效液相色谱)使用小颗粒技术可以得到更高的柱效,改善了分离度,因而色谱峰变窄、变高,提高了信噪比^[11]。

随着色谱、波谱以及色谱与波谱联用技术的不断发展与进步,越来越多的现代分析方法可用于天然产物的化学筛选。集成使用各种联用技术已成为天然产物化学筛选的有力工具之一,将每种技术提供的结构信息形成互补,能够更加有效地解决混合物中各组分的结构问题。近年来,活性筛选和化学筛选的在线集成应用,充分利用了两者的优势,能够在线识别具有生物活性的新型结构天然产物,极大提高了发现新颖结构活性天然产物