



2006-2007

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

63.3

144



2006-2007

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

2006—2007 药理学学科发展报告/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,2007.3
ISBN 978-7-5046-4527-2

I. 2... II. ①中... ②中... III. 药理学—科学研究—
研究报告—中国—2006—2007 IV. R9

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 024246 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

北京中科印刷有限公司印刷

*

开本:787 毫米×1092 毫米 1/16 印张:13 字数:312 千字

2007 年 3 月第 1 版 2007 年 3 月第 1 次印刷

印数:1—2000 册 定价:35.00 元

ISBN 978-7-5046-4527-2/R·1218

(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)

2006—2007
药学学科发展报告
REPORT ON ADVANCES IN PHARMACY

首席科学家
专家组成员

张礼和
(按姓氏笔画排序)

马越	王广基	王凤山	王平	王思玲
王晓良	王爱国	王智民	王福清	石京山
田颂九	史录文	朱珠	刘全海	刘克良
刘昌孝	刘镇宇	许景峰	芮耀诚	严惠敏
杜贵友	杨世民	杨宝峰	杨峻山	杨腊虎
李大魁	李少丽	李长龄	李林	李绍平
李素霞	肖小河	吴春福	吴梧桐	辛华雯
沈平嬢	张天民	张月琴	张礼和	张亮仁
张致平	张强	张嗣良	陆兵	陈凯先
邵荣光	邵蓉	林文翰	林瑞超	罗臻
金少鸿	周建平	郑荣远	赵志刚	赵树进
胡晋红	侯世祥	施侶元	恽榴红	姜远英
贺浪冲	袁锁中	袁勤生	郭涛	凌沛学
桑国卫	常明	屠鹏飞	蒋新国	程卯生
曾繁典	裘雪友	蔡少青	蔡年生	蔡溱
王爱国	孙文虹			

学术秘书

序

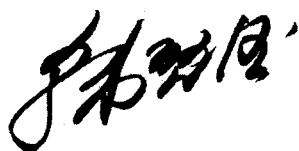
基于我国经济社会发展和国际社会竞争态势的客观要求,党中央、国务院做出增强自主创新能力、建设创新型国家的战略部署,这是综合分析我国所处历史阶段和世界发展大势做出的重大战略决策。学科创立、成长和发展,是科学技术创新发展的科学基础,是科学知识体系化的象征,是创新型国家建设的重要方面,是国家科技竞争力的标志。在科学技术繁荣、发展的过程中,传统的自然科学学科得以不断深入发展,新兴学科不断产生,学科间的相互渗透、相互融合的趋势不断增强;边缘学科、交叉学科纷纷涌现,新的分支学科不断衍生,科学与技术趋向综合化、整体化。及时总结、报告自然科学的学科最新研究进展,对广大科技工作者跟踪、了解、把握学科的发展动态,深入开展学科研究,推进学科交叉、融合与渗透,推动多学科协调发展,促进原始创新能力的提升,建设创新型国家具有非常重要的意义。为此,中国科协在连续4年编制《学科发展蓝皮书》基础上,自2006年开始启动学科发展研究及发布活动。

按照统一要求,中国力学学会、中国化学会、中国地理学会等30个全国学会申请承担了2006年相应30个一级学科发展研究任务,并编撰出版30本相应学科发展报告。在此基础上,中国科协学会学术部组织有关专家编撰了全面反映这30个一级学科的总报告——《学科发展报告综合卷(2006—2007)》。

中国科协是中国科学技术工作者的群众组织,是国家推动科学技术事业发展的重要力量,开展学术交流、活跃学术思想、促进学科发展、推动自主创新是其肩负的重要任务之一。开展学科发展研究及学科发展报告发布活动,是贯彻落实科技兴国战略和可持续发展战略,弘扬科学精神,繁荣学术思想,展示学科发展风貌,拓宽学术交流渠道,更好地履行中国科协职责的一项重要举措。这套由31卷、近800余万字构成的系列学科发展报告(2006—2007),对本学科近两年来国内外科学前沿发展情况进行跟踪,回顾总结,并科学评价了近年来学科的新进展、新成果、新见解、新观点、新方法、新技术等,体现了学科发展研究的前沿性;报告根据本学科的发展现状、动态、趋势以及国际比较和

战略需求,展望了本学科的发展前景,提出了本学科发展的对策和建议,体现了学科发展研究的前瞻性;报告由本学科领域首席科学家牵头、相关学术领域的专家学者参加研究,集中了本学科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全国学会和科学家、科技专家劳动智慧的结晶,也是他们学术风尚和科学责任的体现。

希望中国科协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,充分体现中国科协“三服务、一加强”(为经济社会发展服务,为提高全民科学素质服务,为科学技术工作者服务,加强自身建设)的工作方针,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 Yong, the President of the Chinese Association of Science and Technology.

2007 年 2 月

前言

为贯彻落实科教兴国战略和可持续发展战略,推进各学科交叉、融合与渗透,促进我国药学学科健康、持续发展以及药学科技原始创新能力的提升,受中国科协委托,中国药学会承担2006年药学学科发展研究工作,组织了全国药学领域几十位专家学者组成药学学科发展研究专家组,并分成若干分支学科小组,从2006年6月起开始制订实施方案、召开工作会议、开展调查研究、广泛搜集国内外期刊文献资料和数据,完成初稿后,及时召开了中国科协学科发展讨论会药学会分会场会议,对初稿的框架、体例及存在问题等进行了广泛深入的研讨,并提出修改意见,最后进行细致地编辑加工,并由专家审稿定稿,历时半年,编撰成这本《(2006—2007)药学学科发展报告》。

在编制本报告的过程中我们力求集权威性、学术性、前瞻性、规范性、整体性、可读性于一体,客观、简明地阐述药学学科发展及进展状况,内容基本涵盖了2005~2006年内所有药学学科领域的重大学术进展、重要研究成果以及最新热点和前沿等问题,并适当回顾2005年之前的进展和成果。并注意整体的内容、格式、文字、体例上的协调统一,做到严谨、完整。确保使本研究报告成为反映药学学科发展情况的最具权威性的指导性丛书,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、药品监督管理人员借鉴的参考资料、广大专家学者查找使用方便的工具书。

本报告分为“综合报告”和“专题报告”两大部分。综合报告为了查找方便,按照中国药学会所属专业委员会的分类方法,分为13个小节:生化与生物技术药物、药物化学、药剂学、抗生素、药物流行病学、医院药学、制药工程、药物分析、药事管理、中药与天然药物、老年药学、应用药理、海洋药物,分别进行了概括和总结。专题报告作为综合报告的附件,对综合报告中提到的重大药学学科进展内容进行了专门论述,其体例与综合报告保持一致,内容有充分的依据,所有的数据及观点都有明确的引用来源及参考资料的信息并配有辅助说明的图片、图表及注释等。

本报告内容涵盖药学学科各领域,由于编撰时间有限,疏漏及不当之处难免,欢迎读者批评指正。

本报告在编写过程中,得到了我会所属专业委员会的积极配合和中国科协的指导,并受到中国药品生物制品检定所及各相关部门的大力帮助,张礼和院士、桑国卫院士、刘昌孝院士、陈凯先院士等众多专家为本报告的最终完成做了大量工作,在稿件汇总编辑中孙文虹、徐连敏、奚蕾等同志付出了辛勤的劳动,在此我们一并表示致谢!

中国药学会
2006 年 12 月

目 录

序	韩启德
前言	中国药学会

综合报告

药学学科发展现状与前景	(3)
生化与生物技术药物	(5)
药物化学	(10)
药剂学	(13)
抗生素	(17)
药物流行病学	(22)
医院药学	(28)
制药工程	(33)
药物分析	(39)
药事管理	(43)
中药与天然药物	(49)
老年药学	(58)
应用药理	(60)
海洋药物	(61)

专题报告

我国生化药物的研究方向	(79)
建立我国生物技术药物研究创新体系	(81)
药物化学学科发展的趋势预测和研究方向建议	(85)
建立和完善释药系统技术平台的评价方法及指标体系	(89)
合成与半合成抗菌药研究进展	(102)
我国药品不良反应报告和监测工作的现状与策略	(117)
临床药学工作更加深入	(123)
中药制药工程	(126)
生物反应器工程研究	(131)
中药分析研究进展	(135)
组合化学在新药研究中的应用	(142)
药事管理学科的创新性研究	(158)
药学发展前沿与应用药理学研究的挑战	(161)
试论中药药理研究中的几个问题	(169)

阿尔茨海默病的治疗研究进展 (173)

ABSTRACTS IN ENGLISH

Comprehensive Report

Biochemical and Biotechnological Pharmaceutics (181)

Medicinal Chemistry (182)

Pharmaceutics (183)

Antibiotics (184)

Pharmacoepidemiology (184)

Hospital Pharmacy (185)

Pharmaceutical Engineering (186)

Pharmaceutical Analysis (187)

Pharmacy Administration (188)

Traditional Chinese Medicines and Natural Medicines (189)

Practical Pharmacology (191)

Progress of Marine Drugs Developed in China (192)

Reports on Special Topics

The Research Trend of Biochemical and Biotechnological Drugs in China (196)

Establish a Creative System in the Field of Our National Biotechnological
Pharmaceutical Research (196)

Advances and Strategies on the Monitoring of Adverse Drug Reaction in
Our Country (197)

The Application of Combinational Chemistry in Research on New Drugs (198)

综合报告

药理学发展现状与前景

一、引言

本报告主要论述了 2006 年度药理学学科的主要进展和发展现状,以及这些新进展在社会经济发展中的应用和前景。生化与生物技术药物学科的发展和研究开发水平显著提高,使发展享有自主知识产权的新生化与生物技术药物的能力增强,并取得一定成绩。药物化学发展成绩喜人,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发展迅速。新型给药系统的研究与生产成为开发重点之一,某些新兴领域(如纳米技术、生物技术药物的给药系统等)的研究发展较快,成为 2006 年的亮点。抗生素开发的重点是具有新作用机制与全新结构的抗菌药新品种。2006 年药品安全性问题越来越多地引起全社会的关注和重视,药品不良反应监测组织体系初步建成,药品不良反应病例报告数量和质量逐年增加和提高,药品不良反应监测信息化建设步伐加快,建立了全国药品不良反应监测信息通报制度,发挥了为药品监管正确决策提供科学依据的作用。临床药学工作更加深入,提倡全程化药学服务;医院药学信息系统建设受到重视,药学服务信息化和智能化加速,电子处方和单剂量分包装机开始在我国使用。中药制药工程 2006 年在全国形成了广泛的技术协作网络,先后在我国东部、南部、北部和中部建立了国家级中药工程技术中心、中试基地和相关机构等,为中药工业的现代化起到推进作用。当前中药指纹图谱研究是一个热点,药物分析技术在组学(基因组、转录组、蛋白组和代谢物组学)研究中具有重要的地位,快速测定药物国内外近年也发展迅速,包括 TLC、NIR、MS 及 HPLC 快速色谱等技术。药用植物的人工种植方面取得突破性进展。常用中草药的化学成分及有效成分研究继续受到关注,苔藓、地衣、真菌(包括内生菌)等低等植物化学成分研究已经引起足够的重视并取得了初步成果。高内涵和高通量活性筛选技术在国内也已经作为活性天然产物发现的重要手段。我国海洋生物活性先导化合物的发现,海洋生物中代谢产物的结构多样性研究,海洋生物基因功能及其技术,海洋生物大分子的研究,海洋药物研发等,在国际上引起高度的关注。应用药理学在药物研发及临床评价中均起着重要作用。另外,在老年药学、药事管理等学科领域也取得了可喜的成绩。

我国在创新药物研发方面与发达国家还有很大差距。我国医药产业结构不合理,多、小、散、乱问题未根本解决,缺乏具有国际竞争力的龙头企业;我国新药创新体系不健全,自主创新能力薄弱,研发投入平均仅占销售收入的 1.02%;创新药物临床前、临床评价的规范化尚未得到国际认可,尚不具备参与国际药品研发竞争的能力;我国民族医药产业虽具优势和特色,但其作用远未得以充分发挥。

我国的新药研制关键在于实现从仿制为主向自主创新为主、创仿结合的战略性的转轨。应根据我国的国情和企业科研院所的实际情况,创建若干从靶点研究到产品上市完整的

新药研发平台。需要从我国新药研究的重大需求和发现重要疾病创新药物的关键科学问题出发,建立基于致病基因调控途径和网络的创新药物研究新模式。未来在生化与生物技术药物方面,要利用基因工程技术开发天然资源贫乏、量少难以获得的生物活性物质;利用蛋白工程研制新药;发展反义寡核苷酸药物;利用人类基因组计划的研究成果研究开发生物技术药物等。分子药剂学等发展迅速,反映出药剂学科的总体趋势,将向着更微观、更多地跨学科,更多地与生物学相结合的方向发展,并将采用更新的研究手段。新制剂研究将从品种创新、追踪创新开始,目标是新技术平台,完整的创新体系,综合的创新能力和系列化的新品种。今后要加强合理用药方面的研究,为政府制订国家药物政策提供依据,加强对中药安全性的研究和监测,加强对药物警戒的研究和 ADR 申报的培训与宣传,提高临床 ADR 报告的质量,加强对现有 ADR 信息和其他药物信息资料的利用、分析和评价工作。应用药理学在解决生物技术药物的药效评价模型、安全评价、体内动力学过程与处置规律、高效药物传递系统等研究中存在的问题以及对纳米颗粒潜在的安全隐患、未知的生物活性等问题将发挥重要作用。另外,要加强我们国家自己开发的、自己创新的制药装备的知识产权保护;加强以代谢流分析为核心所涉及的功能基因、转录谱、蛋白组学、代谢组学、代谢工程与计量化学等研究;利用现代分析化学和生物学技术发展适应中医药特点的中药质量评价体系;开展微量的、具活性的新型骨架化合物的研究、真菌药物成分研究、中药及其复方的药效物质基础研究;开展以老年人医疗保健为重点的社区卫生服务;从海洋天然产物中寻找新药;在药品科学监管、药品价格体系、药品流通体制改革等方面加强研究。

生化与生物技术药物

一、国内生化与生物技术药物的研究开发现状

我国生化药物的研究和开发起步于 20 世纪的 70 年代,到了 90 年代已有许多产品步入产业化。1996 年,我国生物技术药物的产值为 18 亿元,实现利润 5 亿元;到 1997 年上市的基因工程药物有 12 种,年产值达 30 亿元;2000 年产值达 69 亿元,2003 年产值达 99 亿元,2005 年的年产值已达 400 亿元。有关专家预测,未来若干年内,生化与技术药物的年增长率不会低于 12%。

目前,国内市场的生物技术药物主要是基因工程乙肝疫苗、IFN- α 、IL-2、GM-CSF、EPO、重组胰岛素、重组链激酶、重组表皮生长因子、促肝细胞生成素等基因工程药物近 40 个品种(包括药物新剂型);t-PA、IL-3、重组尿激酶(UK)、rh-SOD 等 10 几种多肽药物在进行 I~III 期临床试验,重组凝乳酶等 40 多种基因工程新药正在进行研究开发,传统的生化药物在质量控制和新剂型改进等方面取得成就,如透明质酸钠、肝素钠、低分子肝素钠等。

2005 年,我国批准了 4 个具有自主知识产权的生物技术药物:重组人脑利钠素、碘¹³¹I 美妥昔单抗注射液、重组人血管内皮抑制剂和重组人五型腺病毒注射液,表明我国的生物药物研究已开始从仿制转入创新的阶段。

截至 2006 年 11 月 10 日,2006 年申报的 101 种生物制品中,有 92 种生物制品属于国产申报,只有 9 种是进口申报。92 种国产申报产品中有 68 种为注射剂,有 37 种是有关干扰素的。24 种非注射剂型中,重组人干扰素 α_{1b} 、 α_{2b} 及 α_{2a} 的剂型有 19 种,包括:喷雾剂,滴鼻剂,口腔粘贴片,阴道泡腾片,栓剂,口含片等。注射剂中有重组干扰素的聚乙二醇化及其他变体,注射用重组人干扰素 α_{2a} 与肿瘤血管特异性结合多肽 NGR 融合蛋白,充分体现了剂型改造及结构改造在生物药物中的重要性。

其他的非注射剂型中,还有重组水蛭素肠溶缓释胶囊、外用重组人粒细胞-巨噬细胞刺激因子凝胶剂、外用重组人酸性成纤维细胞生长因子、重组人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子喷雾剂、口服重组 B 亚单位/菌体 O-139 霍乱疫苗肠溶胶囊、重组结核分枝杆菌蛋白 38 kDa 皮试变态反应原。

申报的新的品种有:重组人组织型纤溶酶原激酶衍生物、注射用重组人甲状旁腺激素、注射用重组促胰岛素分泌素、注射用重组尿酸氧化酶、重组人肝细胞生长因子裸质粒注射液、重组腺病毒 BB-102 抗癌剂。

12 种抗体药物:包括重组人 CD₂₂ 单克隆抗体注射液、重组抗 CD₃ 人源化单克隆抗体注射液、注射用重组抗 TNF- α 人鼠嵌合单克隆抗体、注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白、重组人血管内皮生长因子受体-抗体融合蛋白注射液(玻璃体注射)、重组抗 EGFR 人鼠嵌合单克隆抗体注射液、注射用重组人 CTLA4-抗体融合蛋白、

重组抗 CD₃₂ 人源化单克隆抗体注射液等。体现了抗体人源化的趋势。

进口申报的品种只有 9 种,包括重组人凝血因子Ⅷ、重组人红细胞生成素- β 注射液、b 型流感嗜血杆菌偶联疫苗、乙肝重组疫苗、人乳头瘤病毒(6 型,11 型,16 型,18 型)四价重组疫苗、注射用重组人促甲状腺素 α (CHO)、重组人生长激素注射液。基本上为重组动物细胞表达产品。疫苗方面体现了多价的特点。

二、国内外研究进展比较

从以下两方面分析,我国在生化药物,尤其生物技术药物产品在研发中存在偏离主流倾向,已在 2006 年的研发中得到一些改善。

(一)哺乳类动物细胞表达研究

欧美哺乳类动物细胞表达产品的种类占 60%~70%,市场份额占 65%~70%,而我国已批准上市的生物技术药物中,大肠杆菌表达产品占大多数,只有 EPO、CHO 表达的乙肝疫苗、P53 重组腺病毒注射液等为哺乳类细胞生产的产品。相比与 2006 年进口申报的生物药物基本上为重组动物细胞表达产品,我国申报的生物药物仍需进一步努力。

(二)治疗性抗体为代表的拮抗剂研究

以治疗性抗体为代表的拮抗剂在临床治疗中表现出副作用小、疗效好等特点,由于可中和某些细胞因子,从而成为欧美新药研发的热点。例如:美国 FDA 至今未批准肿瘤坏死因子(TNF)上市,但是批准了三种中和 TNF 的抗体和融合蛋白,分别是嵌合抗体 Remicade、受体-Fe 融合蛋白(Enbrel)和人源抗体 Humira。故欧美出现拮抗作用为主的新生物技术药物,在我国虽然仍是以细胞因子等激动剂为主,但 2006 年申报的生物药物品种中也已呈现出融合抗体及抗体人源化的趋势。

三、我国目前及未来生化与生物技术药物的研究方向

(一)生物技术药物

根据国际未来 10 年的发展趋势,生化与生物技术药物的开发主要集中在以下 5 个类别的产品上:单克隆抗体、反义药物、基因治疗药物、可溶性蛋白质类药物和疫苗。根据国情,以下几方面可作为重视和加强的领域。

1. 利用基因工程技术开发天然资源贫乏、量少难以获得的生物活性物质

世界各国研究成功的生物技术药物近 100 个品种,并有近千种药物在进行 I~III 期临床试验和 FDA 评价。如重组细胞因子和激素类药物:rhGH、rhFSH、rhHCG、rh-SOD 以及 IGF-1、TGF、FGF、NGF 等。

2. 利用蛋白工程研制新药

在研发蛋白质工程药物方面,已成功完成许多工作,如为降低 IL-2 的副作用,将

125 位的 Cys 残基用 Ser 取代,成为一种新型的 IL-2,其生物活性和稳定性提高。利用蛋白质工程技术对现有蛋白质一类药物进行改造,使其具有较好性能,是获得具有自主知识产权生物技术药物最有效途径之一。

3. 发展反义寡核苷酸药物

目前,国外至少有 18 种反义寡核苷酸药物进入临床试验,包括针对感染性疾病、癌症及炎症的反义寡核苷酸,其中 Isis2922 是 FDA 批准的第一个反义核酸药物。

4. 利用人类基因组计划的研究成果研究与开发生物技术药物

利用人类基因组成果研发新药主要包括两方面内容,一是直接利用功能基因表达生产蛋白质类药物;二是以致病基因为靶点研发各种类别的药物(如化学药物、基因药物等)。

(二)传统的生化药物

1. 生化药物的剂型研究

目前,我国生化药物的在剂型方面比较单一,多数药物只有一或两种剂型,限制了其临床应用。其传递系统的改造和创新,大有潜力可为,可以从三个方面考虑。①利用剂型的改变,可增加药物的新用途,扩大其适应证。如玻璃酸钠的注射液、滴眼液、散剂等分别在眼科、关节病及手术外科等有不同的适应证。②通过剂型的改变,方便用药。许多生化药物即时疗效不明显,常常需要长期用药,这使患者对某些剂型(如注射剂)难以接受,影响药物的使用,尤其是用做预防的药物,必须方便用药。例如,利用胸腺激素类药物来提高免疫力,利用低分子肝素来预防血栓,利用玻璃酸钠和硫酸软骨素来防治关节疾病等,都以经口服用药为宜。这方面的工作虽有一定的难度,但已取得良好进展。③现代制剂技术在生化药物的应用,生化药物制剂的研究起点要高,要直接采用新技术、新材料,创制先进的药物传递系统。

2. 生化药物的制备方法和生产工艺

在生化药物的制备工艺方面,过去广泛使用了溶剂提取法、沉淀法、酶解法、吸附法和离子交换法等传统技术,从总体上看,是不够先进的,仍有改进的潜力,在具体操作步骤以及材料和设备方面应不断改革,使其具有先进性。

结合制备工艺的改进,可以修改、提高产品的标准,使产品具有较高的质量,经报批后实施,是生化药物发展的一个重要趋势。

3. 生化药物的生物活性与药理作用及临床应用研究

生化药物作为生物体中的基本化学成分,具有的天然结构,存在着生物活性与药理作用的合理性,但有些生物活性在治疗上远远没有达到预期效果,还需做大量的研发工作。在国内,过去生化药物的新药研发工作,由于种种原因,在申报时往往先选择一项最容易试验的内容。今后的研究中,对传统的生化药物,选择有特色的新适应证加以开发,定有成效。另外,根据生化药物本身可能存在的某种优势,通过临床试验来充分发掘,是开拓市场、产生经济效益的重要途径。