



荣获 “2015年美国Alpha Sigma Nu科学图书奖”

“重磅炸弹” 药物

Blockbuster Drugs

The Rise and Decline of the Pharmaceutical Industry

医药工业兴衰录

[美] Jie Jack Li · 著 张庆文 · 译



华东理工大学出版社
East China University of Science and Technology Press



荣获“2015年美国Alpha Sigma Nu科学图书奖”

“重磅炸弹” 药物

Blockbuster Drugs

The Rise and Decline of the Pharmaceutical Industry

医药工业兴衰录

[美] Jie Jack Li · 著 张庆文 · 译



 华东理工大学出版社
EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

图书在版编目(CIP)数据

“重磅炸弹”药物:医药工业兴衰录/(美)李杰(Jie Jack Li)著;张庆文译. —上海:华东理工大学出版社, 2016. 8

书名原文:Blockbuster Drugs: The Rise and Decline of the Pharmaceutical Industry

ISBN 978 - 7 - 5628 - 4739 - 7

I. ①重… II. ①李…②张… III. ①制药工业—工业史—世界 IV. ①F419. 7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 166469 号

BLOCKBUSTER DRUGS: THE RISE AND DECLINE OF THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY, FIRST EDITION” was originally published in English in 2014. This translation is published by arrangement with Oxford University Press.

著作权合同登记号:图字 09 - 2016 - 110 号。

.....
策划编辑 / 周 颖

责任编辑 / 周 颖

装帧设计 / 吴佳斐

出版发行 / 华东理工大学出版社有限公司

地址:上海市梅陇路 130 号,200237

电话:021 - 64250306

网址:www.ecustpress.cn

邮箱:zongbianban@ecustpress.cn

印 刷 / 常熟市新骅印刷有限公司

开 本 / 890 mm × 1240 mm 1/32

印 张 / 6.875

字 数 / 164 千字

版 次 / 2016 年 8 月第 1 版

印 次 / 2016 年 8 月第 1 次

定 价 / 38.00 元
.....

版权所有 侵权必究

献给 Rick L. Danheiser 教授

译者前言

译者与本书的渊源缘于在哈佛医学院的国家公派访学生涯。第一次去哈佛广场,我就在哈佛书店与 JIE JACK LI 的新书《BLOCKBUSTER DRUGS》一见钟情。该书由牛津大学出版社出版,达特茅斯大学达特茅斯化学教授 Gordon W. Gribble 和诺贝尔奖得主哈佛大学 E. J. Corey 教授为本书作了热情洋溢的名家推荐。这些年,美籍华裔药物化学家 JIE JACK LI 撰写的有机化学和药学方面的书籍脍炙人口,而本书主题“重磅炸弹”药物更是药物发现皇冠上的明珠。译者挚爱药物研究和语言文字,与 JIE JACK LI 以书会友,一见如故。这些天时地利人和激励着译者满腔热情地投入本书的中文翻译中。

实际上,我在哈佛访学期间就基本完成了全书的中文翻译。学成回国之后,译者又对中译稿进行了全面修订,力求尽量减少错漏遗憾。正如 E. J. Corey 所言,本书既可以作为科学爱好者的生物医药科普书籍,又可以作为专业人士的药物发现案头专著。本着这个定位,译者对于药物通用名、商品名、医学药学术语等知识点都作了中英文对照,对于外国人名、地名、机构名则视情况采用原文或者提供中英文对照。译者对所发现的原书中的差错做了审慎的改正。译者还通过译者注为中文版读者作了一些补充说明。

衷心希望无论是科研人员还是普罗大众都能喜爱本书中文版，这是译者的心愿。作为译者的第一部译著，虽然译者力求完美，但是由于主客观方面的局限，不足之处在所难免，恳请亲爱的读者朋友批评指正，我的电子邮箱是 chembiomed@163.com。

张庆文 博士
上海医药工业研究院研究员
哈佛大学访问医学教授
2016年5月

前言

英国政治家和哲学家 Edmund Burke(1729—1797)曾经说过：“那些不懂历史的人终将重蹈覆辙。”对于科学，特别是药物发现，历史可能是最好的老师，从中我们可以学到宝贵的经验教训。虽然为药物发现投入了巨大的人力物力，但是这些投资中的大多数却未能如我们所愿带来丰厚回报，这种情况在过去十年间尤甚。因此，我们可以从失败中学到不要做什么。另一方面，在药物发现领域也取得了以“重磅炸弹”药物为代表的诸多引人瞩目的成功，这些正是本书的主题：我们可以从成功中学到要做什么。

20 世纪下半叶是药物发现的黄金时代。以“重磅炸弹”药物为代表的医药成就挽救了生命和(或)提高了生活质量。与此同时，医药工业欣欣向荣。本书中，我重温了多个治疗领域中“重磅炸弹”药物的研究和开发，涉及抗溃疡药、抗过敏药、血液稀释药和镇痛药。本书未涉及的一类重磅炸弹药物是他汀类，其中几乎每一个品种都堪称超级“重磅炸弹”。我在前一本书《心的胜利，他汀的故事》中，详尽记录了他汀类的辉煌历程。

我希望无论是科学家还是普罗大众都能喜爱本书，并从中感受迄今我们在医药领域所取得的进步。如果读者朋友能够从“重磅炸弹”药物引人入胜的研发历程中获得启迪的话，我将再高兴不过。

感谢有关邮政公司允许本书使用其保有版权的邮票。所有用粗体字体印刷的化合物的化学结构式参见附录。

我一如既往地欢迎读者朋友批评指正。您可以通过电子邮件直接跟我联系：lijiejackli@gmail.com。

Jack Li

2013 年 4 月 1 日

美国新泽西州普林斯顿

目录

1 “重磅炸弹”药物时代之前	1
2 开启一个时代：第一个“重磅炸弹”药物，泰胃美	5
2.1 James Black 和泰胃美的发现 / 5	
2.2 从青蛙到王子 / 23	
2.3 善胃得和更多 “Me-Too” / 24	
2.4 经验教训/31	
3 更多治疗溃疡的“重磅炸弹”药物：洛赛克、耐信和其他质子 泵抑制剂	35
3.1 期待更好的抗溃疡药 / 35	
3.2 洛赛克 / 37	
3.3 耐信 / 49	
3.4 “Me-Too”质子泵抑制剂 / 52	
3.5 好戏还在后头——溃疡是由一种细菌引起的！ /55	
4 抗组胺药用于抗过敏	58
4.1 过敏是由什么引起的？ / 58	

4.2	传统抗组胺药 / 61	
4.3	第二代抗组胺药 / 68	
5	血液稀释药：从肝素到波立维	76
5.1	两个老药的故事：肝素和华法林 / 78	
5.2	百年好药阿司匹林 / 91	
5.3	从丑小鸭到白天鹅：从抵克立得到波立维 / 95	
5.4	血海深仇 / 106	
5.5	超越波立维 / 112	
6	征服疼痛：镇痛药——从吗啡到乐瑞卡	117
6.1	阿司匹林和其他非甾体抗炎药 / 118	
6.2	西乐葆和 COX-2 抑制剂 / 120	
6.3	吗啡和阿片类药物 / 123	
6.4	芬太尼和类阿片类药物 / 126	
6.5	怡诺思和其他抗抑郁药 / 131	
6.6	帕克戴维斯和苯妥英钠 / 133	
6.7	帕克戴维斯和纽诺汀 / 135	
6.8	Silverman 及其 GABA 化合物理论 / 138	
6.9	帕克戴维斯和乐瑞卡 / 139	
6.10	乐瑞卡，天上掉下来的“重磅炸弹”药物 / 143	
6.11	乐瑞卡的作用机理到底是什么？ / 144	
7	回顾与展望	146
7.1	“重磅炸弹”药物是如何养成的？ / 146	
7.2	“重磅炸弹”药物如何长盛不衰？ / 147	

7.3 医药工业兴衰录/149

附录 药物的化学结构式	152
参考文献	166
索引	178

“重磅炸弹”药物时代之前

1^①

我们应当铭记药物是用来治病救人的。我们应当永志不忘药物是用来治病救人的,不是为了追逐利润而研制药物。利润随之而来,并且只要我们铭记这一点,利润就会如约而至。我们越是铭记这一点,利润越是滚滚而来。

GEORGE W. MERCK, 已故默克公司总裁(1894—1957)

“重磅炸弹”药物如今是指年销售额超过 10 亿美元的药物。仅仅十年之前,“重磅炸弹”药物的门槛还是年销售额超过 5 亿美元,这印证了时代的变迁。在这些“重磅炸弹”药物挽救数以百万计患者生命和提高数以百万计患者生活质量的同时,制药公司也获得了丰厚的利润。然后,制药公司投巨资于新药研发,寻找新的“重磅炸弹”药物,以期维持患者(身心)和制药公司自身(财务)共同的健康“生命周期”。

制药公司有时候被称作“生命商人”。确实,他们的产品是以很多积极方式影响着人们生活的药物。但是切勿搞错,制药行业是对

① 边栏数字为原版图书页码,与索引中的页码对应。

股东负责的盈利性机构。因此，它必须盈利来营生。这就是制药行业的矛盾处境。

然而，这种情况却是最近几十年才成为常态的。

第一个抗组胺药(可对抗组胺作用的物质,详情参见第4章)是由法国药理学家 Daniel Bovet 在 1937 年发现的。¹ 1937 年至 1941 年间, Bovet 通过三千多次实验找到了现如今使用的绝大多数抗组胺药赖以发现的那些化学结构。这些抗组胺药可有效治疗范围广泛的过敏反应。他的发现在 1942 年催生了第一个抗组胺药 **苯苄扎明**(**phenbenzamine**, 商品名 Antergan)。1944 年, Bovet 自己的发现之一 **吡拉明**(**pyrilamine**, 商品名 Neoantergan) 作为药物上市。他并未为其申请专利, 也没有从他的重要发现中赚到一分钱。不过, Bovet 并非一无所获, 他在 1957 年荣获诺贝尔生理学或医学奖(Nobel Prize for Physiology or Medicine)。

强生公司(Johnson & Johnson)创始人三兄弟之一的 Robert Wood Johnson 将军(1845—1910)起草了公司信条, 规定公司开展业务活动时必须履行社会责任。该信条指出, 公司第一对使用其产品和服务的人负责, 第二对公司雇员负责, 第三对社区和环境负责, 第四对公司股东负责。² 在年景好的时候, 人们容易做得大度, 但是年景不好的时候, 尤其在很多制药公司是由生意人运营的当下, 盈利往往压倒价值观。有些经营者会觉得, 盈利已经成为制药公司的头等大事。

1943 年, Rutgers 大学的土壤微生物学家 Selman Abraham Waksman 和他的学生 Albert Schatz 分离得到一种抗生素, 可以非常有效地杀死那些使用青霉素无效的革兰氏阴性菌。Waksman 将其命名为 **链霉素**(**streptomycin**), 借助梅奥医院(Mayo Clinics)进行动物试验和临床研究, 以及默克(Merck)进行大规模生产, 链霉素被证

明治疗结核病既安全又有效。链霉素是首批可有效治疗结核病的药物之一。结核病是一种已经贻害人类数千年的传染病。1938年，Waksman 和时任默克 CEO 的 George W. Merck (1894—1957) 达成一项合作协议，由默克资助 Waksman 实验室的发酵研究。按照该协议，Waksman 从默克获得化学上的支持，并可使用默克的各种设备用于链霉素生产。作为回报，默克获得 Waksman 所开发工艺的全部专利。³ Rutgers 大学将链霉素许可给默克。作为一家药企的一种异乎寻常的善意姿态，George W. Merck 在 Waksman 的要求下，签约放弃开发链霉素的独占权。这意味着，地球上任何一家制药公司都可以生产和销售链霉素。默克的大度极大地提升了其公司的声誉，不仅因为科学，而且因为人道主义美誉。众多药企竞争的结果是，链霉素的价格很快变得十分便宜。

1950 年在里士满弗吉尼亚医学院的一次演讲中，George W. Merck 留下了本章开头那段有关其公司价值观的不朽论述，数十年来为人津津乐道。³

多年之后的 1987 年，时任默克 CEO 的 P. Roy Vagelos 作出了一个类似的慷慨决定，默克将向世界上任何需要的人免费捐赠 Mectizan。Mectizan (**ivermectin**, 依维菌素) 是一种对于预防河盲症非常有效的抗寄生虫药。河盲症是一种由黑蝇传播的肆虐撒哈拉以南非洲和部分拉美国家的可怕疾病。默克多年来捐赠了超过 25 亿片 Mectizan，总价值超过 37.5 亿美元。⁴ 在 Vagelos 的管理下，默克不仅是排名世界第一的制药公司，还是凭借一流的科学、公司公民责任和道德水准而最受尊敬的公司。为默克工作是很多研究生的梦想之一。默克的科学家理所应当地倍感骄傲，据说甚至有些傲慢。

如今，制药行业的形象已经今非昔比。即便是作为公司公民责任金标准的默克，也因为 2004 年万络 (Vioxx) 因心脏毒性撤市的不

良影响而备受质疑。镇痛药万络是一个名副其实的“重磅炸弹”药物,2003年销售额达25亿美元。然而,万络撤市花费了默克超过45亿美元用于支付法律费用。

与此同时,通过2000年兼并华纳兰伯特(Warner-Lambert),2003年兼非法玛西亚(Pharmacia),以及2007年兼并惠氏(Wyeth),辉瑞(Pfizer)一跃成为世界最大制药公司。随着托塞匹布(torcetrapib)和 Exubera(常被比作医药界的泰坦尼克号和海德堡灾难)等数个大品种的惨重失败,辉瑞乃至整个制药行业的声誉都受到了损害。“沦落的是对我们价值观的看法,”前辉瑞 CEO Jeffrey Kindler⁴ 2009年这样讲过,“我们被视为贪婪、傲慢和不透明。”⁵

要想恢复声誉,医药工业界还有很长的路要走。公众已经基本淡忘了制药公司在20世纪的很长时间里曾位列最受尊敬的公司。现在,我将带你去巡礼五类“重磅炸弹”药物,不仅怀着对于医药工业黄金时代浓重的怀旧意味,更怀着从昔日成败中汲取宝贵经验教训、在未来复兴制药行业的希望。

开启一个时代：第一个“重磅炸弹”药物，泰胃美

发现新药的捷径是从老药出发。

JAMES W. BLACK, 1988 年诺贝尔奖得主(1924—2010)

1986 年，也就是上市后的第三年，泰胃美(Tagamet)销售额突破 10 亿美元，一跃成为首个“重磅炸弹”药物。泰胃美是抗消化性溃疡药，由位于 Welwyn 花园城的史克公司(Smith Kline & French, SK&F)英国分公司的 James W. Black 团队发现。泰胃美之前，史克只是一家位于费城的籍籍无名的美国药企。泰胃美之后，史克跻身世界最大制药公司之列。泰胃美的研发历程堪称药物编年史上最不同凡响的范例之一。这是一个传奇故事，因为从 1964 年开始的头 11 年间，研制工作乏善可陈，以至于泰胃美几乎胎死腹中！

2.1 James Black 和泰胃美的发现

2.1.1 史克公司

Smith Kline 于 1830 年在费城开张时，只不过是一家微不足道

6

的小药铺。美国南北战争期间, John K. Smith 和 John Gilbert 两位医生在北二街建立了小型的 Smith Kline 药厂。¹ 费城不仅是美国的诞生地, 它也是美国药业的摇篮。惠氏(Wyeth)、McNeil、Rorer 和华纳兰伯特(Warner-Lambert)都可将起源追溯到南北战争期间在费城开办的小药铺。在 1880 年代, Mahlon N. Kline 领导公司开始研制和生产自己的产品。1891 年, 它吸收由 Harry B. French 创办的 French, Richards & Co., 成立史克公司。成立之初, 史克缓慢扩充着自己的产品线。到 1920 年代, 史克拥有了从阿司匹林到搽剂的大约 15 000 个品种。他们的 Eskay's Albumenized Food 作为一种婴儿和残疾人易于消化的食品大受欢迎。此后, 史克的晕船药 Eskay's Tablets for Seasickness 取得了很大成功。史克的专科药 Eskay's Neurophosphates 作为一种神经强壮剂, 为国内外数百万患者减轻了痛苦。1929 年, 史克研究院(Smith Kline & French Laboratories)成立, 专注于研发。

在大萧条时期的 1936 年, 史克加大了研发力度(与在 2008 年的最近一次衰退期间, 很多制药公司削减了研发投入形成反差)。除了找到数个新型镇静剂之外, 史克还“幸运地”发现了安非他明(amphetamine)。安非他明原本用于“提振”情绪低落者的情绪, 但是自从上市之后就被广泛滥用。1955 年, 史克的抗精神病药氯丙嗪(chlorpromazine, 商品名 Thorazine)在美国上市。氯丙嗪由法国药厂 Rhône-Poulenc 的 Paul Charpentier 于 1950 年合成。其抗精神病作用由法国医生 Henri - Marie Laborit 发现。Thorazine 上市一年之后, 美国精神病医院在历史上第一次出院病人超过了入院病人。史克还开创了一些创新性的市场营销策略。他们是首家向医生定期邮寄新药样品的药厂。

7

1959 年初, 史克在伦敦以北赫特福德郡的 Welwyn 花园城建起