

D

iscovery and
Development of New Drugs

新药发现 与开发

陈小平 王效山 主编

夏伦祝 主审



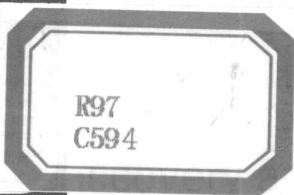
化学工业出版社

Development of New Drugs

新药发现 与开发

陈永明 王卫平 主编
陈永明 主审

人民卫生出版社



郑州大学 *04010748239 *

Development of New Drugs

新药发现 与开发

陈小平 王效山 主编

夏伦祝 主审



RP7
C594



化学工业出版社

· 北京 ·

本书系统地介绍了新药从实验室发现到上市应用全过程的研究内容和具体方法,并对新药发现与开发的基本理论、技术进展、创新模式以及相关法规等予以前沿性地阐述和分析。具有结构体系新颖、实用价值突出、论述详略得当、语言通俗易懂的特点。

本书可供从事新药研究与开发工作的相关人员参考,同时适合作为高等院校药学、中药、制药工程、药物制剂等专业的教学用书。

图书在版编目 (CIP) 数据

新药发现与开发/陈小平,王效山主编. —北京:化学工业出版社,2012.4
ISBN 978-7-122-13752-4

I. 新… II. ①陈…②王… III. 药品-开发 IV. R97

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 039334 号

责任编辑:刘 军
责任校对:边 涛

文字编辑:李 瑾
装帧设计:刘丽华

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 刷:北京永鑫印刷有限责任公司

装 订:三河市万龙印装有限公司

710mm×1000mm 1/16 印张22½ 字数462千字 2012年6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:68.00 元

版权所有 违者必究

《新药发现与开发》

编写人员名单

主 编 陈小平 王效山

副 主 编 金仁力 吕雄文 胡海霞 时 军 罗再刚

编写人员 (按姓名汉语拼音为序)

卞 海 陈小平 胡海霞 蒋 敏 金仁力

李 翔 刘修树 吕雄文 罗再刚 米志奎

时 军 汪永忠 王举涛 王艳苹 王雅娟

王效山 吴 静 杨 永 张道立 周 安

主 审 夏伦祝

纸上谈兵

——序

如果你一开始就读序，你就可能是我假设中的不能读完全书或只需泛泛浏览的一位，但这已经比较满足作者们著书的愿望。2011年10月10日下午1时20分，美国普林斯顿大学会议厅，年度经济学诺贝尔奖得主、纽约大学经济学教授托马斯·萨金特（Thomas Sargent）正在举行获奖新闻发布会，有一段介绍他曾跟诺贝尔基金会官员直言：“我只不过是纸上谈兵的人……。”这一天是中国辛亥革命百年纪念日，晚上我写下了这篇序的题目，同时完成了由其概括地称之为中心思想的构思，辛亥革命的枪声和萨金特的谦逊意外地使我获得了灵感。

我的大学老师，药物化学教授王效山先生，一贯推行他的赏识教育，对学生的鼓励大大地超过批评，可以说具有统计学上的非常显著性差异。在今年夏天将至时嘱我为本书主审并为之序，理由是我的文字功力尚可，“文字功力”四个字，一直像头小鹿一样撞击我内心挥之不去的虚荣。通读书稿之后，我又非常茫然……，不知写点什么。就在这时，大约9月上旬我有一次参加在英国伦敦举行的“第八届世界中医药大会”的机会，或许英伦之旅会给一点启示，我想。

在英国这个具有绅士风度和哲学思想的国度，我大约至少思考了三宗发生在英国且互相独立又与本书相关的具有哲学意境的命题。第一，弗莱明发现了什么。很显然弗莱明发现了青霉素，为什么没有由别人发现？在1928年前后，由霉菌产生的青霉素，肯定存在，甚至也有报道，详细的青霉素发现史告诉我们一组随机现象。①来源不明的青霉菌孢子落入葡萄球菌培养基中；②弗莱明短期旅行前未将培养基放在37℃的温箱，而是置于室温；③当年气温记录，7月28日至8月10日伦敦有一段十分难得的凉爽天气，极其适合青霉菌先行生长成熟，并产生青霉素，而8月10日以后，气温明显升高，有利于葡萄球菌快速生长，以至于发生溶菌现象；④或许还要加上，在弗莱明休假归来，刚进实验室，尚未着手清洗培养皿时，其前任助手恰好到来叙旧……这些或然性在弗莱明这位专业、执著、甚至有点非非之想抑或是梦想的苏格兰人这里就构成了一次惊天发现。据说青霉素的发现使人类增加

了10年寿命。但1945年的诺贝尔奖却授予了亚历山大·弗莱明（Alexander Fleming, 1881—1955），H·弗洛里（Howard Florey, 1898—1968）和E·钱恩（Ernst Chain, 1907—1979）。没能一人独享，因为弗莱明没有完成青霉素的菌株筛选、分离纯化、工艺优化用于人体的过程，也就是说幸运没有一次又一次眷顾，纵然他又苦苦追寻了十年。因而人们有理由想象：新药发现是幸运和探索的结果，具有一般意义上的互为因果。第二，莎士比亚到底是谁。几个世纪以来，人们一直质疑莎士比亚的著作权，怀疑埃文河畔斯特拉福镇那些文学巨著的作者另有其人，甚至提出了超过50位候选人，其中包括弗兰西斯·培根、英国伊丽莎白一世女王等。在到达莎士比亚故居的时候，我环顾这座以莎翁出生地闻名于世又为此收入颇丰的小镇，想到2009年美国最高法院九大法官之一约翰·保罗·史蒂文斯，不顾大法官身份或者以大法官身份，认定历史上的威廉·莎士比亚不可能是大文豪。理由是出身贫民，没有藏书，找不到手稿，甚至缺少出席詹姆士加冕礼之类重大活动的记录。他对这桩文学史公案的判决是：作者是17世纪的牛津伯爵爱德华·德维尔。由此引发了很大争议。药学与文学、史学差异很大，是实证科学，要求一是一、二是二，可是像莎士比亚著作权有500多年搞不清的历史，尚置莎翁为何翁的疑问之中。我们的药，新药研究知道的可能比不知道的要少，你说是吗？如果是，我们又如何去理解和处置这一现象呢？哪怕仅仅涉及理念、方法、技术。第三，洛克比天空有什么。途经洛克比的时候我们被告知：右侧小镇世界有名，就是发生洛克比空难的地方。我们仰望洛克比上空，白云飘飘，碧蓝如洗，深邃而难忘，仿佛什么也没有。夜宿爱丁堡的时候，凝视点点星空，莫名惆怅阵阵袭来：人类的恩怨会了结吗？强大的一方真的制服了弱小的一方吗？我们研制的抗病原微生物的药，能说完胜抑或小胜吗？药和耐药的双方，谁能笑到最后呢？都还难说，“超级细菌”的出现，和人类近20年来没拿出一件称之为药的抗病原微生物武器在隐喻什么？已有智慧的专家设想：以不研究新的抗菌药物来解决抗菌问题，实在是出于哲学层面的思考。可以预期：将来新药研发，取决于我们的大智慧、新套路，也完全可能寻求哲学来解决。

萨金特没有纸上谈兵，尽管诺贝尔经济学奖评选委员会一直坚持，他们从不根据近期事件选择得主，奖项也跟政治没有关系，但萨金特的获奖无疑显示了在当前经济形势下“理性预期”的重要性。萨金特用复杂的数学模型试图证明，政府对经济的干预是“无效的”，他用林肯总统说的一句名言对“理性预期”作出解释：你可以一时欺骗所有人，也可以永远欺骗某些人，但不可能永远欺骗所有人。当我宣布我的序仅是纸上谈兵，我希望做到没有欺骗任何人。

新药研究过程如此复杂而漫长，以至于我只能借用既是数学家又是最富想象力

的作家卡洛尔笔下的爱丽丝和那只著名的“柴郡猫”那段意味深长的对话，来对作者和读者有个交待：

“你能告诉我，我从这儿该走哪条路吗？”

“那多半儿要看你想去哪儿。”猫说。

“我不在乎去哪儿——”爱丽丝说。

“那么你去哪条路都没关系。”猫说。

“——只要能到个地方就行。”爱丽丝解释。

“噢，当然，你总能到个地方的，”猫说，“只要你走得足够远。”

夏伦祝

2011. 11. 02 于巴尔的摩

前言

制药业追求的佳境便是新药的发明层出不穷。21 世纪，新药发展步入了一个崭新的时代，新药的诞生已转向由基因研究到药物创制的模式。有理由相信，在不远的未来或将涌现出人们渴望的众多新药，攻克目前尚未从根本上解决的重大疑难疾病，给人类带来极大的益处。当然，如今的新药研制，更多地依靠生命科学等新兴科技领域日新月异的有力支撑，而且，“更安全，更有效，更经济，更快速”的现代药品监管理念，也使新药研制面临着巨大的挑战和风险。

新药研究系指新药从实验室发现到上市应用的整个过程，包括新药发现研究和新药开发研究两大阶段。新药发现研究即构建新的化学结构，为创制新药的关键阶段与起始点；新药开发研究则验证候选药物安全、有效且质量稳定可控。新药的发现与开发是一项多学科交叉渗透、多领域相互协作的技术密集型系统工程；新药的发现与开发又是一项特殊的科学研究，除了要考虑新药的商品化属性以外，其研究过程要求科学规范，研究试验及程序必须符合相关法规和伦理道德。针对新药研究工作综合性、实践性强，涉及学科知识面广，信息量大并且求新求精的特点，本书力求详略得当地整合新药发现与开发所涉及的各学科专业知识，并注重结合国家新政法规建设，着眼于构建与时俱进的知识新体系。

全书共分为 7 章。第 1 章概论，通过新药发现与开发总体面貌的介绍，对新药及其研究过程、新药研究的基本方法、新药研究的利益和风险、新药发展的策略及方向等简要评述；第 2 章新药的发现研究，着重介绍新药设计的基本原理、先导化合物的筛选及优化、计算机辅助药物设计等内容；第 3 章新药的开发研究，对新药的临床前研究和临床试验的内容、方法、程序等详细阐述，并对 GLP、GCP 加以诠释；第 4 章新药的工艺与质量研究，对新药开发研究过程中所涉及的工艺与质量研究的基本要求、技术方法及试验设计等，进行了具体论述；第 5 章新药研究的选题，重点分析新药选题的思路与方法、创新模式与技术进展、十二五规划与我国新药研究；第 6 章新药研究的信息利用，介绍了新药研究过程中常用的药学资源及数

据库，以及新药信息的整理与利用；第7章新药的注册管理，对新药注册的最新法规、新药注册及其分类、新药知识产权等深入解读。

由于新药发现与开发的理论体系与技术方法博大精深，加之编者的学术水平所限，书中疏漏之处在所难免，恳望专家和广大读者不吝指正。

在本书的编写过程中，得到了化学工业出版社的大力指导和帮助。国药集团国瑞药业有限公司提供了丰富的新药开发资料。夏伦祝教授在百忙之中审定全稿，提出了宝贵的修改意见。安徽理工大学化学工程学院何杰教授、陈明功教授、李广学教授、张晓梅教授，安徽中医学院药学院彭代银教授、戴敏教授，安徽省中医院高家荣主任药师等给予了热情鼓励和支持。在此一并致谢。

编 者

2012年1月于安徽理工大学

目 录

1 概论

1.1 现代药学发展历程	1
1.2 新药研究的生物学基础	3
1.2.1 分子生物学概述	3
1.2.2 基因组学概述	6
1.2.3 生物技术概述	8
1.2.4 新药研究与生命科学	12
1.3 新药及其研究过程	14
1.3.1 新药的定义和类型	14
1.3.2 新药的研究过程	15
1.3.3 新药研究的规范与合法	30
1.4 新药研究的利益和风险	31
1.4.1 新药研究的特点	32
1.4.2 新药研究的利益	33
1.4.3 新药研究的风险	35
1.5 新药研究的策略和方式	39
1.5.1 新药研究的策略	40
1.5.2 新药研究的方式	41
参考文献	42

2 新药的发现研究

2.1 新药设计的基本原理	43
2.1.1 靶点与配基	44
2.1.2 机体对药物的作用	58

2.1.3 基于基因功能的新药设计·····	63
2.2 先导化合物的产生·····	66
2.2.1 随机筛选与系统筛选·····	67
2.2.2 合理药物设计与虚拟筛选·····	68
2.2.3 组合化学与高通量筛选·····	71
2.2.4 计算机辅助药物设计·····	76
2.3 先导化合物的优化·····	85
2.3.1 生物电子等排·····	86
2.3.2 前药修饰·····	90
2.3.3 软药设计·····	95
2.3.4 立体异构及外消旋转换·····	97
2.3.5 其他优化方法·····	101
参考文献·····	105

③ 新药的开发研究

3.1 新药的临床前研究·····	107
3.1.1 临床前药效学评价·····	107
3.1.2 临床前药动力学评价·····	110
3.1.3 临床前安全性评价·····	115
3.1.4 新药研究申请·····	121
3.2 新药的临床试验·····	121
3.2.1 I期临床试验·····	122
3.2.2 II期临床试验·····	129
3.2.3 III期临床试验·····	138
3.2.4 生物利用度和生物等效性试验·····	139
3.2.5 新药申请·····	145
3.2.6 IV期临床试验·····	145
3.3 GLP和GCP·····	148
3.3.1 药品非临床研究质量管理规范·····	148
3.3.2 药品临床试验质量管理规范·····	154
参考文献·····	158

④ 新药的工艺与质量研究

4.1 试验设计方法	160
4.1.1 单因素平行试验优选法	161
4.1.2 正交设计	163
4.1.3 均匀设计	168
4.2 新药的工艺研究	172
4.2.1 工艺研究的技术要求	172
4.2.2 工艺研究的程序与方法	187
4.2.3 工艺研究实例——复方银黄颗粒剂	189
4.3 新药的质量研究	193
4.3.1 质量标准的研究	193
4.3.2 标准物质的研究	214
4.3.3 质量稳定性的研究	215
参考文献	217

5 新药研究的选题

5.1 新药研究的格局与发展	219
5.1.1 新药研究现状	219
5.1.2 新药发现的模式	220
5.1.3 创新药物的技术进展	226
5.1.4 新药研究与十二五规划	232
5.2 选题的思路与方法	233
5.2.1 选题的创新意识	234
5.2.2 选题的方向和领域	234
5.2.3 选题的方法和途径	237
5.3 新剂型的研究选题	243
5.3.1 研制新剂型	243
5.3.2 生物技术药物的剂型开发	244
参考文献	245

6 新药研究的信息利用

6.1 文献检索与数据库	248
6.1.1 检索工具	248
6.1.2 检索方法和程序	251

6.1.3 常用药学资源及数据库	258
6.2 信息的整理和利用	275
6.2.1 新药研究情报调研	275
6.2.2 新药研究项目查新	283
6.2.3 研究进展综述的撰写	285
参考文献	287

7 新药的注册管理

7.1 新药注册及其分类	289
7.1.1 新药注册申请	290
7.1.2 新药注册分类	290
7.1.3 新药注册的申报资料	292
7.2 新药注册的管理法规	306
7.2.1 药品注册管理办法	306
7.2.2 新药注册特殊审批管理规定	309
7.2.3 药品技术转让注册管理规定	310
7.3 新药知识产权	312
7.3.1 药品知识产权类型	312
7.3.2 药品知识产权的法律法规	314
7.3.3 新药专利信息利用	316
7.3.4 新药研究中的专利策略	316
参考文献	318

附录1 药品注册管理办法(局令第28号)

附录2 新药注册特殊审批管理规定

附录3 药品技术转让注册管理规定

1

概 论

药学的发展历程其实就是一个个新的药物被发现、再被开发应用的新药发展史。在漫长的历史进程中，人类以其伟大的智慧和神奇的力量孜孜不怠地探索各种各样的药物，顽强地与病魔抗争而得以生生不息、繁衍壮大。时至今日，人们对新药的需求仍无止境，但新药研究的方法和手段却已发生了巨变。

进入生命科学后基因组时代的 21 世纪，人类可以从大量的基因测序结果中寻找和发现新基因，深入研究它们的功能及其调控网络，并通过生物信息库、化合物信息库以及生物芯片等高新技术提高创新药物研究的质量和效率。分子生物学、细胞生物学、生物工程、组合化学、高通量筛选、超微量分离分析技术和计算机科学等迅速崛起，为发现和开发新药提供了新的作用靶点、新的技术方法，开辟了崭新的道路。

本章通过新药发现与开发总体面貌的介绍，对新药及其研究过程、新药研究的基本方法、新药研究的利益和风险、新药发展的方向等予以阐述，为以后各章内容奠定必要的基础。

1.1 现代药学发展历程

人类认识和使用药物同样发祥于四大文明古国。“神农尝百草，一日而遇七十毒”就是中国古代新药研究的真实写照。当然，现代新药研究过程要求科学规范，研究试验及程序必须符合相关法规和伦理道德，更不容许随意以身试药。正因为如此，先人长期积淀乃至以生命为代价所造就的中药以及其他民族药物，其疗效已得到充分的验证，应该予以继承和发展。事实证明，这是当前新药研究可以利用的宝

贵财富和有效途径。

药物广义上分为天然药物与化学合成药物，后者系自然界并不直接存在、通过化学方法人工合成或修饰改造得到的药物。古代炼丹术的兴起推动了医药化学的发展，医药化学史是医药史里不可分割的重要组成部分。

化学药物的应用始于 200 年前，起源于天然药物。意大利生理学家 F. Fontana 通过动物实验对千余种药物进行了毒性测试，得出了天然药物都有其活性成分并选择作用于机体某个部位而引起典型反应的结论。这一客观事实首先在 1805 年被德国化学家 F. W. Serturmer 从罂粟中分离提纯出吗啡所证实。由此引发了 19 世纪从天然药物中分离有效成分的热潮：1818 年从番木鳖中分离得到番木鳖碱和马钱子碱、从金鸡纳树皮中分离得到奎宁，1821 年从咖啡豆中分离得到咖啡因，1833 年从颠茄中分离得到阿托品等被称作生物碱的药物。19 世纪末，Ehrlich 化学治疗概念的建立和化学工业的兴起，为 20 世纪初化学合成药物的进步奠定了基础。以生物碱为重点，医药化学工业领先于其他化学分支学科发展起来。1899 年，第一个人工合成的化学药物阿司匹林作为解热镇痛药上市，表明人类可用化学合成的方法改造天然化合物的化学结构、研制出更理想的药物，同时宣告“药物化学”的诞生。

20 世纪早期，含锑、砷的有机药物用于治疗锥虫病、阿米巴病和梅毒等，随之发展了治疗疟疾和寄生虫病的化学药物。20 世纪 30 年代发现百浪多息和磺胺后，相继合成了一系列的磺胺类药物。1940 年，青霉素的诞生使 β -内酰胺类抗生素得到快速发展；Woods 和 Fildes 抗代谢学说的建立，阐明了抗菌药物的作用机理，根据抗代谢学说发现了抗肿瘤药、利尿药和抗疟药等。化学药物治疗的范围不再局限于细菌感染的疾病而日益扩大，药物结构与生物活性关系即构效关系的研究也由定性逐渐转向定量。所谓定量构效关系 (quantitative structure-activity relationships, QSAR) 是将化合物的结构信息、理化参数与生物活性进行分析计算，建立合理的数学模型，研究构效之间的量变规律，从而为发现先导物、创制新药提供依据，它更是计算机辅助药物分子设计的重要理论基础。20 世纪的中后期是药物化学发展的黄金阶段，相当多种类的合成新药先后问世，如神经精神类疾病治疗药、抗组胺药、镇痛药、非甾体抗炎药、喹诺酮类抗菌药、激素类药、维生素类药等。

生物科学技术的发展，使众多分子水平的药物作用靶点被发现，一批批受体拮抗剂、酶调节剂甚至作用于基因水平的药物得到开发。对受体尤其许多受体亚型的进一步研究，提高了受体激动剂和拮抗剂的选择性，如阿片受体的多种亚型 (δ 、 ϵ 、 γ 、 η 、 κ 等) 可用于设计特异性镇痛药。对酶的三维结构和活性部位的深入研究，获得了大量的酶抑制剂类药物，如 ACE (血管紧张素转化酶) 抑制剂是 20 世纪 70 年代中期发展起来的治疗高血压的重要药物。离子通道类似于活化酶存在于机体的各种组织，参与调节多种生理功能，20 世纪 70 年代末发现的钙拮抗剂 (calcium antagonists) 是重要的心脑血管病治疗药物。细胞癌变被认为是由于基因

突变导致基因表达失调和细胞无限增殖所引起,故可利用反义技术(antisense technology)抑制细胞增殖的方法来设计新型抗癌药。在抗肿瘤方面,端粒酶、法尼基蛋白转移酶等均为较新的分子水平靶点。自20世纪80年代起开始了内源性活性物质的深层次研究,寻找到许多活性多肽和细胞因子,如ANF(心钠素)是从鼠心肌匀浆分离出的心房肽,具有很强的利尿、降压和调节心律的作用;EDRF(内皮舒张因子)是由内皮细胞分泌具有舒张血管作用的物质,其化学本质被证实为NO(一氧化氮),它是调节心血管系统、神经系统和免疫系统功能的细胞信使分子,参与机体的多种生理作用,对研制治疗心血管疾病的药物有重要意义,有关NO供体和NOS(NO合酶)抑制剂的研究正方兴未艾。

纵览20世纪,新药的发展历经三次飞跃。第一次从20世纪初至中叶,新药发展针对各种感染性疾病,以磺胺药、抗生素的发现和使用为标志。第二次从20世纪60年代开始,新药发展转移到治疗各种非感染性疾病上来,发现了受体拮抗剂、酶抑制剂等,以 β -肾上腺素受体拮抗剂普萘洛尔、 H_2 受体拮抗剂雷尼替丁等为代表性药物。第三次从20世纪70年代开始,各种基因工程、细胞工程药物的出现,使生物大分子活性药物广泛应用于临床,产生了人生长激素、胰岛素、干扰素等生物技术药物,开创了对恶性肿瘤、遗传性及各种疑难病症进行生物治疗的新阶段。

1.2 新药研究的生物学基础

20世纪下半叶以来,生命科学和生物技术的研究成果最为动人心魄。可与产生原子弹的曼哈顿工程和人类登月的阿波罗飞行任务相媲美的人类基因组计划的完成,以及结构基因组、蛋白质组和代谢组等后续功能基因组计划的实施,成为生命科学的重要里程碑。随着基因组学的发展,新药研究从以化学合成为主逐步转向化学与基因组学融合,形成了由基因功能到药物研究的新模式。

1.2.1 分子生物学概述

分子生物学(molecular biology)是在分子水平上研究生命本质的科学。这里的分子是指蛋白质、核酸、多糖及其复合物等生物大分子。尤其携带遗传信息的核酸以及在细胞内和细胞间信息传导过程中发挥重要作用的蛋白质,它们分别由简单的小分子核苷酸和氨基酸以复杂的空间结构排列组合而成,蕴藏着各种信息,具有精确的相互作用机制,并且构成生物的多样化和生物个体精确的生长发育及代谢调控系统。

分子生物学的任务就是通过科学研究来阐明生物大分子的复杂结构与功能,从而为人类利用和改造生物奠定理论基础和提供新的手段。其主要内容包括核酸的分子生物学、蛋白质的分子生物学以及细胞信号转导的分子生物学等。

(1) 核酸的分子生物学 核酸的分子生物学研究包括基因组的结构,遗传信息