

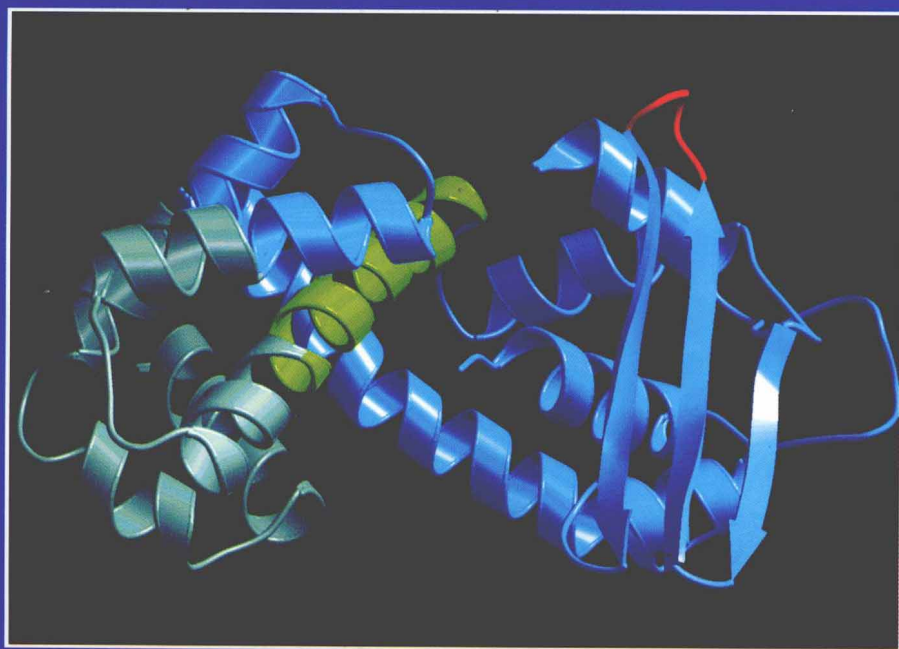
研究生教学用书

新药药理学

Pharmacology of New Drugs

(第2版)

主编 陈晓光



中国协和医科大学出版社

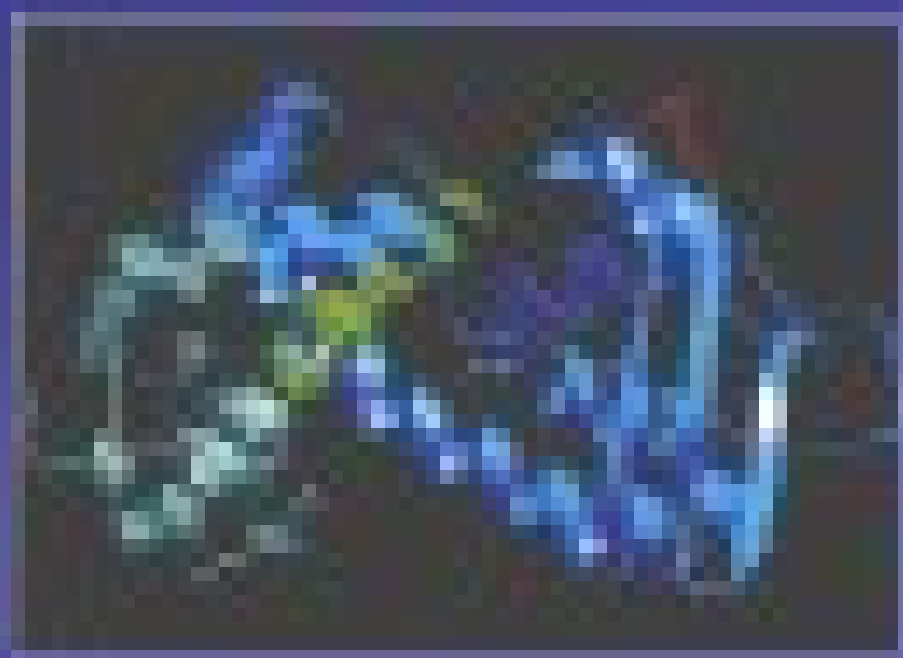
第2版 2013年12月第1次印刷

新药药理学

Pharmacology of New Drugs

（第二版）

主编 陈建忠



中国医药出版社

研究生教学用书

新药药理学

(第2版)

主 编 陈晓光

副主编 李 燕

编 委 (以姓氏笔画为序)

王 珂 (中国医学科学院药物研究所)	刘玉玲 (中国医学科学院药物研究所)
王文杰 (中国医学科学院药物研究所)	朱海波 (中国医学科学院药物研究所)
王爱平 (中国医学科学院药物研究所)	陈晓光 (中国医学科学院药物研究所)
冯剑波 (中国医学科学院药物研究所)	杜冠华 (中国医学科学院药物研究所)
李 燕 (中国医学科学院药物研究所)	胡 蓓 (中国医学科学院北京协和医院)
李慧芬 (北京市药品审评中心)	郭宗儒 (中国医学科学院药物研究所)
江 骥 (中国医学科学院北京协和医院)	程桂芳 (中国医学科学院药物研究所)

中国协和医科大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

新药药理学 / 陈晓光主编. —2 版. —北京: 中国协和医科大学出版社, 2010. 12
ISBN 978 - 7 - 81136 - 410 - 1

I. ①新… II. ①陈… III. ①药理学 IV. ①R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 180538 号

新药药理学 (第 2 版)

主 编: 陈晓光
责任编辑: 骆春瑶 庞红艳

出版发行: 中国协和医科大学出版社
(北京东单北大街 69 号 邮编 100005 电话 65260378)

网 址: www.pumcp.com
经 销: 新华书店总店北京发行所
印 刷: 北京丽源印刷厂

开 本: 787 × 1092 毫米 1/16 开
印 张: 26
字 数: 600 千字
版 次: 2010 年 12 月第二版 2010 年 12 月第一次印刷
印 数: 1—5000
定 价: 48.00 元

ISBN 978 - 7 - 81136 - 410 - 1/R · 410

(凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题, 由本社发行部调换)

前 言

《新药药理学》自2004年1月第一版发行以来，一直受到医药学研究生及相关学科领域研究人员的青睐。目前第一次印刷的书籍已所剩无几，因此出版社强烈要求我们再版。加之第一版的编写由于时间的关系，原预计的部分内容没有来得及完稿，本次再版内容在原来十二个章节的基础上，又增加了三个章节的内容，即使原来章节已写进教材的内容，随着时间的推移，也有许多新进展的内容和实验技术方法需要更新，因此基于丰富编写内容的需要，我们也有再版的想法，可谓与出版社的要求不谋而合。为此，我们在第一版编写的基础上，再次邀请近年来活跃在新药研究领域、目前正工作在研究第一线并在某一领域具有一定贡献和学术地位以及教学经验的中青年学者组成编写班子，制定了编写大纲。

本书定位于全国高等医药院校及研究机构的药学、医学研究生，侧重于科研，同时也兼顾临床医学研究生。按照研究生培养目标要求，突出研究生教学特点，强调应用基础与进展、广度与深度并重，从新药的发现入手，着重介绍近年来新药研究过程中所涉及的一些重大问题，近年来新药研究的进展、热点，新药开发策略，新药研究中的物理和化学问题，新药筛选与新药研究，药效学/药代动力学与新药研究，毒理学与新药研究，药剂学与新药研究，新药的临床评价与GCP，新药研制现场核查的有关规定与要求，新药审评法规及要点，新药研究中的知识产权问题等。注重科研思维方法的培养，引导学生及时把握当前国际新药研究发展的态势，为寻找医药学研究领域的研究课题提供思路，为以后的科学研究打下良好的基础。

我们的初衷是想使这本教材有别于以往的教材，避免成为单纯灌输理论知识的教科书，而应充分体现一种研究思路，教会学生科研思维的方法。因此，每章（节）编写时遵循“引言→历史与回顾→现状与进展→存在问题与发展方向”，这样一种课题思路进行，突出研究生教材区别于其他教材的特色，力保全书思路的统一性及整体性。

由于编者们的编书经验不足，加之时间比较紧迫，不当之处在所难免，恳请各位老师和同学们在使用过程中给予批评指正。

在本书成书过程中，得到中国医学科学院中国协和医科大学出版社的大力支持，中国医学科学院药物研究所的张翼先生承担了大量辅助工作，在此一并致以诚挚的谢意。

陈晓光

2010年10月于北京

目 录

第一章 绪论	(1)
第一节 药理学的发展过程	(1)
第二节 药物研究的历史与现状	(2)
第三节 新药研究开发与发展趋势	(4)
第二章 新药的发现和开发策略	(7)
第一节 新药开发现状	(7)
第二节 新药研究的特点	(8)
第三节 新药的发现	(9)
第四节 我国新药研发的应对策略	(20)
第五节 大力推进中药现代化研究	(22)
第三章 新药研究中的物理和化学问题	(25)
第一节 新药的创制过程	(25)
第二节 新药研究中的物理问题	(29)
第三节 新药研究阶段的化学问题	(31)
第四节 候选药物开发中的物理和化学问题	(51)
第四章 药物筛选与新药研究	(58)
第一节 药物筛选概述	(58)
第二节 药物筛选的主要研究内容	(62)
第三节 药物筛选的特点及与新药研发的关系	(65)
第四节 药物筛选的方法和模型	(67)
第五节 我国药物筛选的现状	(69)
第五章 新药药效学研究	(76)
第一节 药效学研究的基本概念	(77)
第二节 新药药效学	(79)
第三节 药效学研究基本技术要求	(85)
第四节 药效学评价及统计	(86)
第五节 新药药效学的研究思路与进展	(86)
第六章 药物作用的相互关系	(96)
第一节 药物相互作用的发生	(96)

第二节 药物相互作用的研究概况	(97)
第三节 药物相互作用的分类与机制	(97)
第四节 新药创制过程中的药物相互作用研究	(103)
第七章 药物的体内过程	(108)
第一节 药物代谢研究的发展	(108)
第二节 生物膜结构和转运机制	(115)
第三节 药物的吸收	(117)
第四节 药物的分布	(119)
第五节 药物的代谢	(121)
第六节 药物的排泄	(125)
第七节 新药开发中的药物代谢研究	(127)
第八章 药代动力学与新药研究	(131)
第一节 药代动力学的重要参数及意义	(131)
第二节 药代动力学与药效动力学	(133)
第三节 药代动力学与临床用药	(136)
第四节 药物代谢与新药开发	(137)
第九章 一般药理学	(148)
第一节 一般药理学发展史	(148)
第二节 化学药物一般药理学研究技术指导原则 (2005 版)	(149)
第三节 一般药理学方法学	(152)
第四节 一般药理学常见问题分析	(156)
第五节 一般药理学发展方向	(158)
第十章 毒理学与新药研究	(161)
第一节 概述	(161)
第二节 遗传毒性试验	(167)
第三节 致癌试验	(188)
第四节 生殖毒性试验	(201)
第五节 全身毒性试验	(217)
第六节 特殊毒性试验	(238)
第七节 GLP 与新药研究	(254)
第十一章 药剂学与新药研究	(276)
第一节 处方前研究	(276)
第二节 申请新药需上报的制剂研究项目	(278)
第三节 药物制剂的新技术和新剂型	(280)

第十二章 新药研制现场核查的有关规定与要求	(286)
第一节 药品注册现场核查管理的有关规定	(286)
第二节 药物研究实验记录的基本要求	(290)
第十三章 新药的临床评价与 GCP	(293)
第一节 GCP 的产生	(293)
第二节 GCP 的精髓	(294)
第三节 GCP 与临床试验的质量	(295)
第十四章 新药研究中的知识产权问题	(301)
第一节 财产及其归属	(301)
第二节 知识产权概况	(302)
第三节 专利制度及其作用	(305)
第四节 关于专利	(305)
第五节 发明与发现	(314)
第六节 中国专利法及其修订	(315)
第七节 中国已加入的国际组织及条约	(318)
第八节 与贸易有关的知识产权协定	(318)
第九节 中国建立专利制度以来的成绩与问题	(320)
第十节 医学研究与知识产权	(323)
第十一节 新药研究与知识产权	(324)
第十二节 医疗器械的知识产权保护	(334)
第十三节 生物技术与知识产权	(334)
第十四节 药品的行政保护	(342)
第十五节 传统医药的知识产权保护	(343)
第十五章 药品管理法规及要点	(351)
第一节 中华人民共和国药品管理法要点	(352)
第二节 《中华人民共和国药品管理法实施条例》介绍	(360)
第三节 药品注册管理办法要点	(360)
第四节 药品审评工作相关组织机构	(390)
附录	(399)
附录一 英中文对照索引	(399)
附录二 主要外文参考书	(403)
附录三 主要中文参考书	(403)
附录四 相关网站	(404)

第一章 绪 论

第一节 药理学的发展过程

最早关于医药在文字上有记载的是《草纸文》、印度的《寿命吠陀》、巴比伦和亚述的碑文、我国的《山海经》、《扁鹊方书》、《神农本草经》。《神农本草经》相传为神农尝百草辨识药的神话，但也表明这些文字记载包含了史前人类医药经验的积累和总结。而且从世界各地最早的遗迹看，药物占医治疾病的主要地位。中文的“药”字属“草”部，英文的“drug”源自希腊字“drogen”，有“干草”之意，可见古时用药以植物来源为主。有史以来的典籍都表明药与医不可分割。在近代药理学形成之前的数千年间，关于药物知识的整理和著作，几乎都是出自名医之手，如欧洲的 Hippocrates、Paracelsus 和 Galen，中国的张仲景、孙思邈和李时珍。这些著作大体都阐明如何识别药物，记载药物用途、治疗经验以及处方，附以药物炮制方法。几千年里，医药知识未能超越本草阶段，因此可称为药物学阶段，因为这个发展阶段的主要特征在于药物的系统整理。欧洲的 Theophrastus 在《植物历史》中系统描述了植物，中国的李时珍所著《本草纲目》则对诸多动、植物和无机药物作了详尽的描述，至今仍有助于中医中药的研究。这个时期的处方有一个特点，即除用单味药之外，还配合应用多味药物，还指定如何煎熬、配制的方法。

西欧的文艺复兴和技术革命促使欧洲医药学发生了变革，时间大约相当于我国的明代后半时期。由于化学技术的应用，进而探索粗提制剂，甚至达到从药用或有毒植物中分离提取单体物质。在 19 世纪初叶 Sertuner 从阿片中提出吗啡，Pelletier 和 Magendie 从吐根中提取吐根碱，后来又有毛果芸香碱（匹罗卡品）的提纯；到了 20 世纪有关于麦角生物碱的研究等。上述植物化学的研究与解剖、生理学研究均为药理学的逐渐形成奠定了基础。Rudolph Buchheim 被誉为近代药理学创始人，是一位生理学家，他最早提倡建立药理学科，并于 19 世纪 40 年代在自己家里建立起专门研究药理的实验室，成为世界上第一个药理学实验室，他本人成为世界上第一位药理学教授。他的学生 Oswald Schmiedeberg 于 1872 也成为法国 Strasbourg 的药理学教授。美国约翰·霍普金斯大学医学院的 Jone Jacob Abel 在 20 世纪初建立了药理学系，研究出举世闻名的肾上腺素，他还创办了 Journal Pharmacology and Experimental Therapeutics 等杂志，对美国药理学的发展产生了深远的影响，被誉为美国近代药理学之父。英国的 Henry H. Dale 因研究麦角的毒素而发现其中阻滞交感神经的成分，在研究毒素的作用时发现了拟副交感神经的毒蕈碱。J. N. Langley 从研究阿托品和匹罗卡品拮抗作用的结果提出“接受物质（receptive substance）”的概念。药理学与生理学联袂发展使药理学从中受益匪浅。不仅生理功能的发现和阐明使药理学研究有了作用的基础，而且在方法学上采用了整体、器官、组织等的动物实验技

术,进而发展和奠定了生物鉴定法,使药理学本身具备了药效学的定量概念和方法。至此药理学便进入了近代科学的行列。与此同时,药理学早期发展的另一个重要方面是 Paul Ehrlich 进行卓有成效的化学治疗研究,那时合成化学已相当发达。他系统地研究了上千种有机砷化合物杀死锥虫和螺旋体的作用。他的研究提示了后来研究药物构造与药理活性关系(构效关系)的模式,表明药理学与合成化学的密切关系,使药理学成为寻找新药不可缺少的指导因素,也使药理学与制药化学工业结下不解之缘。

第二节 药物研究的历史与现状

从 20 世纪 20 年代开始逐渐形成了现代药理学,它成为了基础生物学、临床医学和药学之间的桥梁。现代药理学的发展与其他学科一样,具备两方面的特点:一是向微观和宏观发展,如分子药理学和行为药理学代表着两端;二是趋向分化形成分支学科,并与其他学科互相渗透,形成边缘交叉学科,如免疫药理学和新药药理学等。由于这两方面发展的错综复杂,已分不清哪些是药理学的分支,哪些是它的边缘交叉学科。总的说,药理学在理论方面的进展表现在它与化学、物理、数学以及其他基础医学的密切联系并从中吸收了营养,在与临床医学和药学的密切联系中又提高了它在临床治疗和新药开发中的指导作用。药物研究经历了几个阶段:

一、磺胺、抗生素时代

20 世纪前半叶,世界经历了两次世界大战,人类文明和文化遭受摧残,科学技术的进步、医学科学的发展也受到很大的影响。但在两次大战的间歇,德国化学工业中的制药工业在 Ehrlich 的创始下,仍继续进行着化学治疗研究,在染料中寻找新药,除针对锥虫和螺旋体感染外,还研究治疗原虫感染和细菌感染的药物。1932 年 G. Domagk 发现百浪多息能保护链球菌感染的小鼠。百浪多息是连接在磺胺分子上的叠氮染料,由于它在体内被分解成磺胺而起抗菌作用,由此证实磺胺是有效分子,于 1936 年开始用于临床治疗。此后各国化学家合成了数千种磺胺类衍生物,其中有十余种效果显著应用于临床,从此开辟了细菌化学治疗的新纪元。磺胺类药物生产和研究的兴盛,把化学治疗带进了两次世界大战后的抗生素鼎盛时期。现代医药学历史中抗生素的发现和应始于青霉素,它的生产和应用在二战时期挽救了无数条生命。人们认为此壮举标志着抗菌治疗黄金时代的到来。青霉素抗菌作用的发现是偶然的,1928 年 Alexander Fleming 发现他培养金黄色葡萄球菌的一个平皿上,污染了一粒青霉的孢子,在孢子生长的周围葡萄球菌菌落受到了影响,他进行了认真的实验,于 1929 年发表了结果,报道青霉菌对多种革兰阳性菌和一种阴性球菌有很强的抗菌作用,因其培养液对兔和小鼠无毒,建议作为抗菌药用于局部感染。事隔多年,Ernst Chain 偶然读到 Fleming 的文章,才组织人员对青霉菌菌株进行详细的研究,得到纯的青霉素,证实对小鼠体内感染有效,又进一步纯化用于细菌感染的病人,此时化学治疗便进入了抗生素时代。

二、甾体激素、非甾体抗炎药时代

20 世纪五六十年代这两类药物研究开发得最多。甾体激素及其衍生物作为口服避孕药始于 50 年代初,那时世界人口增长的问题已为一些学者重视。1936 年几个实验室从肾上腺

皮质分离出可的松，但直到 1948 年才大量合成生产供医疗应用，因其治疗炎症的效果一时被认为“神奇药物”，供不应求。在 1950 年 P. S. Hench 总结了临床上应用可的松和 ACTH 治疗类风湿性关节炎的结果，于 1951 年与 E. C. Kendall 共同获得诺贝尔奖。可的松用于风湿性关节炎、过敏性或自身免疫性疾病也有较好疗效，广泛的用途引起了类似物的合成与应用。非甾体抗炎药的发展是在 20 世纪 60 年代，其中吲哚美辛（消炎痛）发现较早，至今仍广为应用。已经沿用半个多世纪的阿司匹林几乎被淘汰，但 70 年代重新研究其作用，发现它能抑制血小板集聚，影响花生四烯酸环氧化酶，从而抑制花生四烯酸的代谢物前列腺素和血栓素的生成。这些研究开辟了一个新的领域。

三、新药爆发性发现时代

从 20 世纪 40 年代末开始延续到 50 ~ 60 年代，除化疗药物外，还开发了许多作用于人体各组织、器官，影响功能的药物。这些新药的发现对药理学也是一个强大的冲击，促进了药理学理论的研究和发展，也促进了分支学科和交叉学科的形成。20 世纪 50、60、70 年代发现的新药品种繁多，几乎涉及临床各科疾病的治疗。虽然也有偶然发现，但绝大多数反映出这个时期生理、生化、病理、药理、药化、药分等各方面理论和技术的发展和运用。突出的有抗高血压药和神经系统药物。这些药物的药理学研究代表了这一时代关于神经递质及受体学说的发展，显示出心血管系统药理与神经系统药理从根本上有着千丝万缕的联系。50 年代初期，已经知道神经末梢以释放化学递质传递冲动，并且知道乙酰胆碱和去甲肾上腺素作为神经递质发挥作用。在 20 多年里从乙酰胆碱和去甲肾上腺素结构衍生的合成化合物中筛选出不少新药，可在体内器官和体外组织细胞模拟或阻滞神经递质的作用，如各种神经节阻断剂、肾上腺素受体阻滞剂等，以及后来和近年发现的噻嗪类利尿药、钙通道阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）和血管紧张素 II 受体阻滞剂等。降压药利血平是从蛇根木（印度蛇根草）中提取的生物碱，我国也从中国萝芙木中提取总生物碱用于临床。利血平曾在 50 年代用于治疗精神病人，不久便被 H. Laborit 偶然发现的氯丙嗪所取代，氯丙嗪及后来合成的各种衍生物的应用，使精神病人的治疗效果起了很大变化，病人可以在用药条件下恢复工作和生活。利血平和氯丙嗪不同的药理作用从不同的角度引发了学者对中枢神经递质的研究和对中枢结构功能的深入探讨，推动了神经药理学的发展。

四、抗肿瘤药物研究时代

化学治疗是肿瘤治疗的三大主要疗法之一。但肿瘤化学治疗的历史很短，只是近 60 年的事。1943 年，耶鲁大学的 Gilman 等首先将氮芥应用于淋巴瘤的治疗，从此揭开了现代肿瘤化学治疗的序幕。另一大的突破性的进展，是在 1948 年 Farber 成功地应用叶酸类似物甲氨蝶呤治疗小儿急性淋巴细胞性白血病获得缓解。此后，新的抗肿瘤药物不断出现。20 世纪 60 年代，通过联合化学治疗儿童急性淋巴细胞性白血病和霍奇金病获得成功，证实即使是晚期的恶性肿瘤，也可用药物治疗，从而开始了将联合化疗应用于实体肿瘤的治疗。进入 70 年代，由于药物品种的增加和化学治疗临床研究的不断深入，癌症化学治疗已经从姑息性目的向根治性目标迈进。紫杉醇、喜树碱衍生物及维甲酸类化合物抗肿瘤治疗作用的证实，被誉为 90 年代抗癌药物研究的重大发现。在刚刚进入的 21 世纪初叶，EGFR-TK 抑制剂的研究，又给肿瘤的化学治疗带来了新的曙光。目前，已有不少癌症有可能通过化学治疗

治愈, 约占全部癌症病人的 5%。如绒毛膜上皮癌、儿童急性淋巴细胞性白血病、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、睾丸生殖细胞癌、卵巢癌、儿童肾母细胞瘤、胚胎性横纹肌肉瘤、尤因 (Ewing) 肉瘤、神经母细胞瘤和小细胞肺癌等。另外有部分癌症, 化疗虽不能治愈, 但可延长生存时间, 如多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞性白血病、慢性粒细胞性白血病、低度恶性非霍奇金淋巴瘤等。过去人们普遍认为癌症是不治之症, 患上癌症就等于被判了死刑, 然而这样的时代已经一去不复返了。

第三节 新药研究开发与发展趋势

新药研究开发的成功不仅带来巨大的经济效益, 并且具有明显的经营壁垒和技术壁垒。发达国家为了保持在医药领域的领先地位, 不断加大新药研发投入, 注重知识产权保护, 以确保其技术领先的优势。目前, 发达国家新药研究开发与发展趋势在于针对发病率和死亡率高的重大疾病谱以及市场需求, 加强与疾病发生和药物作用相关的新理论、新靶点以及核心技术的研究。同时, 充分发挥多学科交叉渗透的整体优势, 抢占新药研究的制高点, 加快新药研发速度, 降低成本、提高竞争力。

一、生物药物已成为全球竞争的焦点

从 1998 年至 2004 年, 全球生物技术药物年销售额的增长率为 15%~33%, 高于年增长率为 7%~10% 的传统制药业, 并在 2004 年突破 400 亿美元, 特别是治疗性抗体药物, 2005 年销售额增加了 52%。美国是现代生物技术的发源地, 目前已有 1300 多家生物技术公司; 英国、法国、德国、俄罗斯等国在开发生物药品方面成绩斐然, 在生物技术的某些领域甚至赶上或超过了美国; 日本目前已有 65% 的生物技术公司从事生物医药的研究, 并取得了一定的成绩; 新加坡、韩国、中国台湾在该方面也雄心勃勃。生物技术药物在治疗肾性贫血、白细胞减少、癌症、器官移植排斥、类风湿关节炎、糖尿病、乙肝、丙肝等发挥了重要作用。在生物技术药物中由于单抗对其靶分子的高度特异性, 单抗药物用于治疗各种疾病的研究已进入蓬勃发展阶段。目前处于临床前、I 期研究临床与开发的各类生物技术药物中以单抗类制品为数最多。

二、化学药物仍是医药市场的主体

化学药物依然是医药市场的主体, 呈稳中有升。化学药物占我国医药市场的比重也最大。化学原料药是医药产业的基础。据估计, 每年全球非专利化学原料药市场的规模在 100 亿美元左右, 年增长率约为 7%。发达国家每年需要消耗大量的原料药, 除专利药和附加值较高的品种外, 其余需要进口。西欧国家的原料药生产能力很强, 但随着环境保护的日益增强, 正在通过合资、合同生产等方式将生产基地转移到其他发展中国家。随着人力成本的不断上升, 环保问题日趋严重, 日本原料药的进口也在不断增长。20 世纪 90 年代末以来, 中国与印度迅速崛起, 成为原料药的出口国。

三、传统药物进入新一轮快速增长

从天然资源中寻求新药是新药发现的一个重要途径。我国有着丰富的天然药物资源, 据不完全统计现有中药近 12807 多种, 其中植物药占 80% 以上, 已有 200 多种进行人工栽培, 是新药筛选开发的巨大资源。天然药物有着千变万化和包罗万象的新结构类型化合物, 往往

具有结构新颖性的特点,是筛选活性化合物和寻找先导化合物的重要资源。近年来,世界各国对天然产物(包括植物、动物、微生物、昆虫毒素以及人体内源性活性物质)和传统医药的重视程度不断提高,从中寻找和发现活性化合物已成为创制新药的有效途径之一。据统计,目前所用处方药 25% 与植物活性成分有关,在 1984 ~ 1995 年间 FDA 批准的 31 种新的抗癌药中,61% 来源于天然产物或以其为先导化合物的半合成、全合成品。迄今为止,仅对 10% 的植物性中药做过比较深入的化学研究。国外一些大的制药公司和研究机构纷纷成立天然药物与传统药物研究部门,加快对天然药物与传统药物的现代研究,如日本对于中药汉方药的研究开发和利用就取得了较大的发展。目前国外大制药公司正大量收集已公开发表的天然产物样品,用现代活性筛选体系,如酶、受体、离子通道以及微生物等手段,重新进行活性筛选,以期发现过去没有发现的活性化合物。同时,开发以传统药物活性成分复合制成的新药,也成为新药创制的一个重要方法。

四、许多关键技术手段在新药研究开发中的应用

随着生命科学各个领域不断取得突破性进展,各种关键技术已在新药研究开发的各个领域得到广泛应用,特别是人类基因组计划初步完成后,后基因组时代的功能基因组学,药物蛋白组学给新药研究开发带来了更大的发展空间。随着对各种功能基因在人体生理生化及发病过程中所起作用的不断认识,越来越多的研究利用功能基因寻求药物作用的新靶点,进而发现新作用机制的新药,另通过转基因动物模型的建立,使得动物疾病模型与实际发病机制更为接近,更有利于提高新药发现的命中率。

量子力学、计算机科学的发展与药物学、结构生物学相互交叉,为合理设计药物提供了有效的技术手段。药物分子设计及计算机虚拟筛选借助计算机技术进行分子模拟、虚拟筛选、设计药物分子和建立药物预测系统,提高了新药研发效率。药物基因组学则利用基因序列数据,经生物信息学分析,高通量基因表达、高通量功能筛选和体内外药效分析等一系列技术方法,研究药物作用、毒性、代谢的基因调控机制和个性化药物作用遗传基础。

高通量筛选技术利用生命科学基础研究中发现的新靶点,研究细胞、分子和基因水平的微量、快速和准确的新型药物筛选模型和方法。结合自动化、高速和大批量的筛选方法可为新药研究提供大量的生物活性信息。

固相或非固相合成、微波合成方法等可快速建立各种具有分子多样性的化合物库,加快了药物先导化合物发现和优化的过程。手性技术、立体选择性合成、区域选择性合成、手性催化剂、立体选择性生物合成等对使得手性药物的制备更为快捷和便利,各种结构鉴定技术及分析技术的联合使用对保证药品的品质和质量发挥了重要作用。

新材料技术和纳米技术提供了更多可供选择的药用辅料。新剂型和新制剂的不断出现对更好地发挥药效,定时、定量、靶向给药以及降低药物不良反应对新药的研发起着重要的推动作用。

微生物代谢工程技术利用基因组学、转录组学、蛋白质组学、生物信息组学和代谢组学等技术,阐明微生物生物合成基因和微生物代谢途径,通过基因修饰、基因敲除以及代谢阻断等手段,对特定代谢途径进行修饰或改造或导入新的代谢途径,以取消代谢旁路,定向合成目标产品,提高效率和产量;或者用组合生物合成技术,对代谢工程产品产生菌的遗传基

因进行改造，如替换、阻断、重组以及添减组件等，制造出很多潜在的先导化合物，获得新型活性物质，开发新一代微生物代谢工程产品。而代谢工程技术则建立在代谢组学、组合生物学和系统生物学等现代生物学重要理论和方法的基础上，被誉为继 DNA 重组技术、蛋白质工程技术之后的第三代基因工程技术。

在现代医药学迅猛发展的今天，许多疾病的诊断率不断提高，诊断时间也在提前，人们对疾病治疗的要求、愿望也在提高，因此对新药研究的质量和速度与日俱增。

20 世纪的新药发明创造加上医学的进步，已经使人类基本上摆脱了对常见病的恐惧，人均寿命几乎提高一倍。新药的研究开发在为医生和患者带来新的治疗手段与康复希望的同时，大量新产品投入市场，不断地推动医药经济的发展，并使之成为新兴经济的重要组成部分。近 40 年来，世界制药工业一直以较快的速度持续稳定增长。五六十年代平均增长 150% 以上，70 年代达到 260%。80 年代以来，一直以每年 8%~10% 的速度增长，高于其他化学工业的增长水平。2000 年全球药品总销售额达到 3080 亿美元，增长势头不减。同时，新药的研究开发也发展为高投入、高回报、高技术、高风险、长周期的新兴产业，受到举世关注。目前，发达国家研究开发一个新的化学合成药物，平均需要 2 亿~3 亿美元，费时 8~10 年，而一个成功新药的年销售额可达 5 亿美元以上。新药研究开发的良好前景吸引了越来越多的市场资金投入，也引起各国政府的普遍重视，视为经济增长的驱动力。

然而现在还有很多疾病的防治问题，如癌症的化学治疗、艾滋病和毒品成瘾，这既是医学问题也是社会问题，自身免疫病如红斑狼疮、类风湿性关节炎，老年的心脑血管病、代谢病和神经精神病等的治疗问题，有的尚待改进，有的还没有针对性的治疗药物。因此需要开发新的治疗途径和药物。过去和现用药物中，许多是前人留下的，新药中不少是偶然发现的。直到 20 世纪后半纪，临床上才开始着重根据病理生理和药理的原理，改变经验式用药为合理用药，药物化学才有效地根据分子结构药效关系，针对性地设计与合成新药。由于生物医学各学科已有很大提高，特别是分子生物学的飞速发展，也必将给医药学科的发展带来根本性的变革。

(陈晓光)

第二章 新药的发现和开发策略

面对竞争日益激烈的国际医药市场,发展我国的新药事业,必须总结新药开发的经验和规律,充分利用世界医学、药学、生物技术及管理科学方面的最新成果,制定我国创新药物开发策略,建立与发展自主的新药研究开发体系,走自主创新之路,研制具自主知识产权的新药,从医药大国转变为医药强国。

第一节 新药开发现状

新药是指在我国未上市销售的药品(创新药物)和仅在国外上市的药品。已上市药品改变剂型、改变给药途径或制成新的复方制剂的,按新药管理。

从近年来世界药物研发的现状可见,不断提升的研发以及市场开拓的投入,药品审批过程滞后导致专利保护期缩短,制药业面临日益增加的生存和竞争压力。美国无论是资金投入,还是新药研发数量均领先于其他医药大国,占据主导地位,其医药市场占有率由10年前的31%大幅提升至43%,新药研发的投入已高于市场开发的投入。日本仅次于美国,排名第二位。新药研发数量最多的国家亦为美国,其次为欧洲和日本。美国、日本、欧洲几个发达国家和地区消费仍占据全球药品市场的主要份额。世界药品市场销售额,2003年已突破4600亿美元,比2002年增长9%,预计未来的两三年全球药品销售额将超过7000亿美元。

尽管每年新活性物质研发经费大幅上涨,而上市的数量却未随之增加。20世纪60年代初期每年上市新药约100个,1996年53个,1999年35个,2002年29个,2003年31个,2004年仅22个,2005年30个,近4年来每年上市的新药平均亦不足30个。目前虽有较多的新药处于临床试验阶段,但成功进入Ⅲ期临床试验阶段的药物数量并不多。

我国的医药产业经过60年的努力,取得了令人瞩目的成就。“九五”期间实施的“新药研究与产业化开发”重中之重项目,使我国新药研究与开发能力得到了很大提高,基本形成了全国的新药筛选、安全评价和临床试验研究体系,按照国际规范的要求进行新药的研究。

“十五”期间,完善了新药研究开发体系,建立了新药开发的各个环节相应的技术平台,如筛选平台、临床前药效学和安全评价平台、药动学平台、临床试验平台、生物技术药物规模化制备平台、动物细胞表达产品大规模高效培养平台等。新型给药系统的研究、纳米技术生物药品的给药系统安全性的研究等取得了显著的进展。初步建立了我国药品不良反应监测体系。产生一批具有自主知识产权的创新药物,化学药和生物技术药一类新药有23个,占我国全部一类新药的67%以上。中药传承和开发研究取得了较好的进展,大力发展了高

内涵、高通量中药筛选技术,临床前安全评价和临床试验平台,为实现我国药物由仿制向创仿结合、创新为主的战略转变,为医药产业的发展奠定了坚实的基础。

但从整体分析,我国医药工业与世界先进水平相比仍有较大差距,自主研发能力弱,创新能力低,有自主知识产权的新药还不足 1%。新药基础研究多为仿制药品;研发周期过长;医药企业支持能力差,研发经费投入不足。这些差距严重制约了我国新药研发的速度。

“十一五”期间,是战略机遇与矛盾并存的关键时期,世界生物医学科学将产生一系列重大的突破,我国的医药学亦将面临最佳机遇。重大新药创制是我国一项大型科技计划,将重点支持新药研制和构建高水平技术平台,如靶标发现技术、新药分子设计技术、基因操作和蛋白质工程技术、中药现代化技术平台等,研制 30~40 个具有知识产权和市场竞争力的新药,初步形成支撑我国药业自主发展的新药创制能力和技术体系,提高新药创制整体水平,推动医药产业由仿制为主向自主创新为主的战略性转变,为人民提供更多安全、有效、质量可靠、可得的药品,积极促进我国医药事业的发展。

第二节 新药研究的特点

新药研究属于高科技领域,体现一个国家基础研究和前沿学科发展水平。它涉及化学、生物学、医学、药学、生物工程学、计算机等学科,以及超微量分离分析技术、细胞培养技术、基因重组技术、标准化技术等。新药研究又是一项系统工程,包括新药设计、工艺制备、质量控制、生产、药理筛选和药效、安全评价、临床试验等系列步骤,具有难度高、周期长、成功率低、投资多、利润高的特点。

一、难度高

具有新颖化学结构的一类新药创制的难度增大,且愈来愈大。化学药物开发的空間越来越窄,对于尚无有效治疗手段的疾病缺少有效的治疗药物。FDA 评审要求更严、更高,项目增多,批准滞后。新药必须按照非临床研究质量管理规范 (GLP)、临床试验质量管理规范 (GCP)、生产质量管理规范 (GMP) 的标准进行研究,要求其安全性和有效性必须比现时常用的同类药物有明显的优点,还需要进一步探讨与新药作用相关的复杂生化反应过程和机制,延长了新药研发的过程,增加了新药开发的难度。

二、周期长

按传统研发模式所需研发资金和周期分析,新药先导化合物的发现,包括药物靶点的研究、化合物合成、筛选、化学结构修饰等,约需 6 年时间,再经结构优化,获得更高活性的化合物,考察其毒性,成为安全有效的候选药,花费 2 年左右的时间,再通过临床试验验证其安全有效,最后上市药用,需 6 年时间,这一全过程需 14 年左右、甚至更长的时间。

三、投资多

据统计,1981 年全世界对新药研究与开发 (R&D) 投入为 52 亿美元,至 1996 年已达到 450 亿美元,1997 年仅化学药投入就达到 385 亿美元。新药研究开发的投入逐年增加,但每年上市的一类新化学实体 (new chemical entity, NCE) 却逐年减少,因此每个新药的成本亦大幅度增加。1981 年 R&D 费用为 52 亿美元,平均每个上市的 NCE 为 1 亿美元,到

1996 年 R&D 费用为 450 亿美元, 平均每个上市 NCE 为 11.25 亿美元。近 10 年来, 随着世界经济的发展, 新药的研发费用又达到了一个新的高度。

四、成功率低

在新药研制的各个阶段都有被淘汰的可能, 即使已经进入临床试验阶段的试验性新药 (investigational new drug, IND), 随着上市及临床的扩大应用, 不良反应进一步显露, 也将有 $1/3 \sim 1/2$ 要被终止研发, 成功率仅 $1/10$, 风险很大。据美国几家大制药公司不完全统计, 以高通量筛选为例, 发现新药的概率为 $3/100$ 万 $\sim 0.03/100$ 万, 发现候选化合物概率为 $1/10$ 万 $\sim 1/100$ 万, 其中进入 I 期临床试验的概率为 20%, 化合物由 I 期临床试验进入 II 期临床试验的概率为 33%, 再由 II 期临床试验进入 III 期临床试验的概率为 50%。

根据美国全国工业联合委员会的调查报告分析, 导致新药开发失败的可能原因有: 一是由于新产品本身的缺陷未能满足患者需求, 如使用的剂量过高, 不良反应过大, 对市场需求分析不够充分, 成本超过预计等; 另一是未能搞好市场营销工作, 如未能把握上市时机, 竞争者的反击, 推销政策运用不当, 以及来自仿制药的竞争导致拥有产权的医药企业市场份额的流失等。

五、利润高

新药开发的回报率是相当高的。一个成功的一类新药年销售额可达 10 亿 $\sim$ 40 亿美元, 其利润可达销售额的 30% 以上。世界各主要国家都先后实行保护新化学实体 (NCE) 的药品专利制度, 在专利期内无论采用什么技术路线或生产工艺进行仿制都属侵权行为, 这种全面的药品保护策略限制了仿制药品的竞争, 使掌握知识产权的制药商家独具专营权, 在无更好的新药上市前能够一直获取高额的利润回报。

总之, 世界制药业面临着严重的生存和竞争压力, 狭窄的药物开发空间, 太低的新药成功率, 更高、更严的药品审批过程, 使新药研发成本大幅度增加, 新药上市后的有效专利期大大缩短等, 在新药研究中提高研发效率和新药研发的成功性, 是必须要优先考虑的问题。

第三节 新药的发现

我国药学科学的发展正处在由仿制向创新战略转移的重要历史时期, 研制开发具有我国自主知识产权的新药将是今后我国药学研究的主攻方向。

一、发展化合物的活性筛选体系

新药研究与开发工作的重点应为加强筛选、追踪可供开发的有效化合物。作为开发前期的基础性研究, 首先需根据生物学科相关基础研究的最新进展, 建立和完善创新性的活性筛选体系和方法, 确定活性评价指标开展筛选追踪工作。在尚无完全创新的筛选体系以前, 先采取跟随创新策略, 引进部分现成的方法, 开展新药的前期基础性筛选工作, 同时注重创新药物筛选体系和靶点的研究, 借以发现可申请专利保护的新活性化合物, 并提供进一步开发成为具有自主知识产权的一类新药。

在寻找新药先导化合物过程中, 开拓适合我国国情的新药筛选思路。将体外活性筛选和体内功能验证相结合, 对体外筛选有效的样品适时地配合体内实验予以评价, 尽早排除和停