

医学研究生系列教材

总主编 / 李玉明

候选药物临床前评价

HOUXUAN YAOWU LINCHUANGQIAN PINGJIA

主 编 / 张 莉 李灵芝 陈 虹



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

医学研究生系列教材

候选药物临床前评价

HOUXUAN YAOWU LINCHUANGQIAN PINGJIA

主 编 张 莉 李灵芝 陈 虹

副 主 编 谢文利 顾 军 李爱秀

参编人员 (以姓氏笔画为序)

申去非	刘岱琳	孙 静
李灵芝	李爱秀	吴可柱
宋光明	张 丽	张 岭
张 莉	陈 虹	陈 莉
赵艳威	顾 军	高 颖
崔 颖	董 梅	谢文利



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

候选药物临床前评价/张莉,李灵芝,陈虹主编. —北京:人民军医出版社,2011.7
医学研究生系列教材
ISBN 978-7-5091-4817-4

I. ①候… II. ①张… ②李… ③陈… III. ①临床药学—研究生—教材 IV. ①R97

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 117960 号

策划编辑:杨磊石 文字编辑:黄翔兵 责任审读:杨磊石
出版人:石虹
出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店
通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱 邮编:100036
质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283
邮购电话:(010)51927252
策划编辑电话:(010)51927292
网址:www.pmmp.com.cn

印刷:京南印刷厂 装订:桃园装订有限公司
开本:787mm×1092mm 1/16
印张:9 字数:207 千字
版、印次:2011 年 7 月第 1 版第 1 次印刷
印数:0001—1200
定价:35.00 元

版权所有 侵权必究
购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

医学研究生系列教材编审委员会名单

主任委员 李玉明

副主任委员 呼文亮 刘兴太 张永亮

委 员 (以姓氏笔画为序)

王奕飞 王增田 闫玉文 刘兴太

孙 奕 李玉明 李灵芝 何 冰

佟长青 张 莉 张永亮 张双德

陈 虹 陈立军 陈振锋 呼文亮

郑淑芳 南克勉 崔学军

总 主 编 李玉明

副 总 主 编 呼文亮 刘兴太 张永亮

内 容 提 要

本书为医学研究生系列教材之一,详细介绍了候选药物临床前评价的相关知识和方法。包括药物评价概述,新药研发途径,候选药物的药理学、毒理学和制剂设计评价,药代动力学研究,以及新药的申报、审批、注册等。内容实用,阐述简明,主要供开设本课程的医药院校使用,亦适合相关专业人员学习参考。

序

研究生教育是本科学历毕业之后继续进行深造和学习的一种教育形式,其目标是为国家、军队和武警部队培养德、智、体全面发展的高素质专门人才。《中国医学教育改革和发展纲要》明确提出:到2015年,普通医学院校研究生招生规模将进一步扩大,并通过不断深化医学研究生教育改革,努力提高医学研究生培养质量。《国家中长期教育改革和发展规划纲要(2010—2020年)》也明确提出:到2020年,全面加大研究生教育培养规模,在校研究生达到200万人,不断提高研究生特别是博士生培养质量,建立完善军民结合,寓军于民的军队高层次人才培养体系。

武警医学院是武警部队唯一一所医学院校,自1998年以来,先后与天津医科大学、河北医科大学等单位开展联合培养博、硕士研究生工作,经过十余年不断探索与实践,逐步摸索出了一条具有武警特色的研究生教育之路,锻炼了一批创新精神强、业务技术精、教学经验丰富的导师队伍,为武警部队培养了一大批高层次卫勤保障人才。2010年,学院被国务院学位委员会正式批准为新增硕士学位授予立项建设单位,标志着学院研究生教育又迈入了一个新的发展阶段。目前,学院正在全力开展立项建设工作,为早日独立开展研究生教育奠定坚实基础。

加强研究生教材建设,逐步实现教材多样化、个性化、现代化,形成具有层次、专业特色的高质量医学教材,对于深化高等医学教育教学改革,完善医学教育体系,提高医学研究生培养质量,培养符合社会需求的高层次人才来讲尤为重要。

本套研究生教材的编写以突出理论创新为指导,以贴近武警部队遂行多样化任务需求为立足点,以努力培养高素质卫勤保障人才为目标,注重知识、能力、素质协调发展,力求突出教材的“三基”(基础理论、基本知识、基本技能)、“六性”(创新性、科学性、先进性、启发性、实用性、适用性),有利于培养善于思考、勇于探索、敢于创新的科研型和临床型人才;同时本套教材还可作为各武警总队、机动师、警种部队医院及基层部队各级医务人员和卫生防疫、管理干部的参考用书。

本套教材由我院长期从事研究生教学的人员编写,汇集了部分地方、军队和武警部队一线研究生教学科研人员多年来在各自研究领域的成果和经验,希望这套教材的出版能为武警部队医学教育的探索、发展和医学研究生人才的培养尽一份力量。

此次编写的为研究生用系列教材,由于编写人员水平和时间有限,教材中难免存在疏漏之处,还望广大同仁多提宝贵意见。

李玉明

2011年5月

前 言

药物在防治疾病、维护人类健康方面非常重要,已成为一种特殊的商品。随着《中华人民共和国药品管理法》和《新药审批办法》的相继颁布实施,我国新药研制工作正不断向现代化和正规化的水平和要求迈进。而选择“正确”的药物候选物用于新药的开发研究是成功的关键。在过去的几十年中,药品研发部门有完整的药动学、药物代谢学、药剂学和毒理学研究架构,从而改进了潜在药物化合物的评估。候选药物临床前评价是指药物从发现到临床前应用,从药理学、毒理学、药剂学等各个方面的系统评价过程。当前,对于候选药物的临床前评价提出了一个完整的看法,并揭示了吸收-分布-代谢-排泄-毒理(ADMET)在新药研发过程中的关键作用。此外,药物评价的质量也反映了一个国家的医药科技发展水平。

我院在研究生中开展药物评价学课程授课已有近十年的历史,教师们在教学和科研中积累了大量的经验,为进一步完善研究生教学,不断促进我院研究生教学质量的提高,作者结合自己的科研工作经验,并参考大量国内外有关新药研究的文献资料,编著了此书。书中系统地论述了药物临床前评价方面的有关问题,特别强调了药物研发过程中主要研究领域的系统整合,以及它们在候选药物评价中的重要性;主要阐述了药物评价概述、候选药物的制剂学评价、临床前药理学评价、临床前毒理学评价、药品注册等药物评价的组织管理及新药研究与开发有关的内容。

本书内容丰富、实用性强,案例生动,语言深入浅出。作者结合自身在药物研究开发领域所做的工作,提出了许多既有学术意义,又能解决实际问题的建议,对于解决新药研究开发中可能会遇到的问题具有很好的指导意义。本书可作为医学专业研究生教材和本科生选修课教材,也可作为相关学科科研人员的参考用书。

本书编写过程中得到武警医学院训练部研究生处及各相关部门领导和教师的大力支持,在此一并表示衷心的感谢。由于我们的水平有限,编写时间比较仓促,书中难免有不妥之处,敬请同行专家和广大读者指正。

编 者

2011年5月

目 录

第1章 绪论	(1)
一、基本概念	(1)
二、药品特性	(2)
三、药物的发展	(2)
四、药物评价的发展	(6)
五、现代新药研究	(7)
六、药物评价内容	(9)
第2章 新药发现的途径	(12)
第一节 新药设计	(12)
一、确立靶标和模型.....	(12)
二、发现先导化合物.....	(12)
三、先导化合物的优化.....	(18)
第二节 计算机辅助药物设计关键技术	(22)
一、分子模拟.....	(22)
二、构象分析.....	(25)
三、虚拟筛选.....	(27)
第三节 天然产物药物发现策略	(31)
一、传统的天然产物药物.....	(32)
二、组合化学库对发现天然产物药物的作用.....	(34)
三、天然产物合成对药物发现的作用.....	(37)
第四节 药物重新定位策略的应用与进展	(39)
一、药物重新定位技术.....	(39)
二、药物重新定位技术的阻力.....	(40)
三、重新定位策略及其应用的相关问题.....	(40)
第3章 候选药物药理学评价	(43)
第一节 临床前评价的重要性及其前提条件	(43)
一、重要性.....	(43)
二、前提条件.....	(43)
第二节 临床前评价的主要内容	(44)
一、药物效应动力学研究.....	(45)
二、药物代谢动力学研究.....	(48)
第三节 临床前评价实验设计	(49)
一、动物选择.....	(49)
二、模型选择.....	(50)

三、剂量选择·····	(50)
四、给药途径选择·····	(51)
五、观察指标选择·····	(51)
六、对照药选择·····	(52)
七、随机化选择·····	(52)
八、可重复性选择·····	(53)
第四节 常用评价方法·····	(53)
一、分子药理学方法·····	(53)
二、生化药理学方法·····	(58)
三、细胞药理学方法·····	(61)
第4章 候选药物毒理学评价 ·····	(66)
第一节 毒理学试验的管理·····	(66)
一、非临床研究质量管理·····	(66)
二、实验过程管理·····	(67)
第二节 毒理学评价内容·····	(67)
一、一般毒性试验·····	(67)
二、特殊毒性试验·····	(70)
第5章 候选药物药动学研究 ·····	(79)
第一节 概述·····	(79)
一、研究内容·····	(79)
二、研究过程·····	(79)
三、研究意义·····	(80)
第二节 非临床药动学研究·····	(80)
一、血药浓度-时间曲线·····	(80)
二、药物吸收·····	(81)
三、药物分布·····	(81)
四、药物排泄·····	(81)
五、药物与血浆蛋白结合·····	(82)
六、药物的生物转化·····	(82)
七、药物代谢酶活性研究·····	(82)
第三节 生物样品分析方法的确证和样品测定·····	(83)
一、分析方法学确证·····	(83)
二、样品测定·····	(84)
第四节 药动学研究新技术·····	(84)
一、Caco-2 细胞模型技术·····	(84)
二、细胞色素 P ₄₅₀ 相关技术·····	(84)
三、转运体及相关研究技术·····	(85)
第6章 候选药物制剂设计与评价 ·····	(88)
第一节 药物制剂设计与评价·····	(88)

一、基本原则	(88)
二、基本内容	(90)
三、设计基础	(90)
第二节 药物制剂处方设计准备工作	(96)
一、准备工作的重要性和内容	(96)
二、文献检索	(96)
三、药物理化性质测定	(97)
四、稳定性研究	(98)
五、配伍研究	(98)
六、生物药剂学与动力学特征	(98)
第三节 药物制剂的优化	(99)
一、处方筛选	(99)
二、工艺研究与优化	(100)
三、优化设计	(101)
四、放大试验与工艺验证	(102)
五、初步评价	(102)
第四节 药品质量标准	(105)
一、药品质量标准项目设置	(105)
二、评价指标与方法	(108)
第7章 新药申报	(110)
第一节 概述	(110)
一、管理法规	(110)
二、药品注册发展历程	(110)
三、新药申报、审批流程	(112)
第二节 化学药品的注册与申报	(113)
一、注册	(114)
二、申报	(114)
第三节 中药、天然药物的注册申报	(123)
一、注册分类及说明	(123)
二、申报资料项目及说明	(124)
三、申报资料项目表及说明	(127)

第1章 绪 论

医药知识是人类在生命发展过程中逐渐积累起来的,到人类文明高度发达的今天,医药学已成为现代医药科学技术的一个重要方面。医用药物在维护人类生存环境和人类健康方面非常重要、必不可少,并已经成为商品。由于医药的特殊性,又使它与一般商品有着重大差别,因此国家对药品有特殊的管理政策和管理机构,对药品生产和经营都有严格而具体的规定,以保证其质量可靠、安全和有效。药品质量的好坏直接关系到人们的健康和生命,因此药品在进入临床应用前,从研制、开发到投入市场或临床,必须有一套严格的质量标准,以保证用药安全和有效。否则,由于药物的双重性,即既有治疗作用,又有毒性作用,使用得当可解除患者痛苦、促进康复,使用不当则可危及生命安全。

我国是药理学形成很早的文明古国,有着世界著名的传统药物——中药。随着西方医学的传入和融合,现代药理学更为发达,各种成方制剂、化学药物不断涌现,目前通常应用的药物已达数千种。

一、基本概念

1. 药物(drug) 是指能影响机体生理、生化和病理过程,用于预防、诊断、治疗疾病和计划生育的化学物质,是人类与疾病作斗争、强身健体的重要物质。这些物质通常来源于植物、动物、矿物或人工合成的化学品。从作用对象来看,可以分为以微生物、寄生虫、肿瘤为治疗对象的药物,以及以人体为对象的药物。它们通过一定的使用方法,在一定的剂量下可以使机体的生理生化功能或病理过程发生变化,达到防病治病的目的。现在国际上一般将药物分为中药、化学药和生物药物。

2. 药品 是药物和化学药品的总称。但涉及医药问题时,药品常常指法定药物。在《中华人民共和国药品管理法》第102条规定:“药品,是指用于预防、治疗、诊断人的疾病,有目的地调节人的生理功能并规定有适应证或者功能主治、用法和用量的物质,包括中药材、中药饮片、中成药、化学原料药及其制剂、抗生素、生化药品、放射性药品、血清、疫苗、血液制品和诊断药品等。”

《中共中央、国务院关于卫生改革和发展的决定》中强调指出,药品是防病治病保护人民健康的特殊商品,必须加强对药品生产、流通、价格、广告、适用等各个环节的管理。药品虽然具有商品的一般属性,但是事关国家发展大计和人民生命健康,又极具特殊性。从使用对象上说,药品是以人为使用对象,预防、治疗、诊断疾病,有目的地调节人的生理功能,有规定的适应证、用法和用量要求;从使用方法上说:除外观,患者无法辨认其内在质量,许多药品需要在医师指导下使用,而不由患者选择决定。同时,药品使用方法、数量、时间等多种因素在很大程度上影响其使用效果,误用不仅不能“治病”,还可能“致病”,甚至危及生命安全。因此,药品是一种特殊的商品。

二、药品特性

1. 种类复杂性 具体品种,全世界大约有 20 000 余种,我国目前中药制剂约 5 000 多种,西药制剂约 4 000 多种。

2. 医用专属性 药品不是一种独立的商品,它与医学紧密结合,相辅相成。患者只有通过医师的检查诊断,并在医师的指导下合理用药,才能达到防治疾病、保护健康的目的。

3. 品质严格性 药品直接关系到人们的身体健康,甚至生命存亡,质量不得有半点马虎,必须确保安全、有效、均一、稳定。药品质量的显著特点还表现在它不像其他商品,有质量等级之分,如优等品、一等品、二等品、合格品等,可以按质论价销售;而药品只有符合规定与不符合规定之分,只有符合规定的药品才能允许销售,否则不得销售。

三、药物的发展

药物是人类在为了维持生活、延续生命,在劳动生产实践及与伤痛疾病漫长的斗争中逐渐产生和发展起来的。在各个历史时期,人类使用药物差别很大,古代人主要选用动物、植物和矿物质作为药品,依靠经验主义和优胜劣汰的办法,使真正有效的药品被保留下来。19 世纪化学治疗药物出现后,大量化学合成药品生产上市,完全采用经验主义筛选办法、自然淘汰办法已行不通了。因而,药物学家开始采用科学实验方法筛选和评价药品。这就是候选药物临床评价的开始。

(一)中国药物史

1. 远古时代 药物起源可以追溯到远古时代。古人类在发现火之前,正处于所谓的“穴居野人”、“茹毛饮血”的“原始人”时代,常因生食动物肉和虫、鱼等而患寄生虫病或胃肠道疾病。在采集食用天然植物的过程中,人们发现有的植物具有泻下、止吐或止泻功效,有的植物具有毒性,因而便有意识地应用这些植物——未经炮制或提炼的生药治疗某些疾病。在古代,大部分药物是植物药,所以被称为“本草”,而可供药用的还有动物和矿物等。

2. 先秦时期 古籍《山海经》中,记载了许多药物。药用植物多取其枝、叶、根、茎、花卉或果实、种子。我国现存最早的药学专著《神农本草经》(又名《神农本草》,简称《本草经》或《本经》),载药 365 种,其中植物药 252 种,动物药 67 种,矿物药 46 种,并记述了君、臣、佐、使、七情和合、四气五味等药物学理论,并对每一味药的产地、性质、采集时间、入药部位和主治病症都有详细记载。对各种药物怎样相互配合应用,以及简单制剂都有阐述。更可贵的是早在 2 000 多年前,我们的祖先通过大量的治疗实践,已经发现了许多特效药物,如麻黄治喘、黄连治痢、海藻治瘰(甲状腺肿)、大黄泻下、当归治妇科、水银与硫黄治皮肤病等。这些都已用现代科学分析的方法得到证实。

3. 梁代 陶弘景(公元 456—536 年)的《本草经集注》在《本经》365 种药物的基础上又加入了 365 种药物,合计 730 种,大大扩展了药物种类,并首创了一种新的药物分类方法。

(1)按药物自然属性和治疗属性分类:他把 700 多种药分为草、木、米食、虫兽、玉石、果菜和有名未用七类。这种分类方法后来成了我国古代药物的分类标准,在以后的 1 000 多年间一直被沿用,并加以发展。

(2)按药物效用分类方法:即“诸病通用药”,如治风通用药有防风、防己、秦艽、芍药等,治水肿通用药有大戟、甘遂、泽泻、芫花、猪苓、商陆等,治黄疸通用药有茵陈、栀子、紫草、白鲜皮

等。这种分类方法便于治疗参考,对临床选择用药,有很大的帮助。因此,唐本草以后历代诸本草都一直沿用,对我国后期医药的发展起到了极大的促进作用。

4. 唐代 《新修本草》是在公元 659 年由唐代苏敬等 20 余人编写的当时中央政府颁行的第一部药典。它比欧洲最早的《佛罗伦萨药典》(1498 年出版)早 839 年,比 1535 年颁发的世界医学史上有名的《纽伦堡药典》早 876 年,比俄国第一部国家药典(1778 年颁行)早 1119 年。该书较系统地总结了唐以前的药物学成就,不仅增加了药物品种和数量,而且其所载药物的准确性和真实性是当时其他同类书籍无法比拟的,对后世药物学发展有着深刻的影响。

5. 宋代 到了宋代,由于药物知识的不断丰富,每隔一定时期,便有新的总结出现。如宋代的《开宝本草》、《嘉祐补注本草》,都是总结性的。到了北宋后期,蜀医唐慎微编成了《经史证类备急本草》(简称《证类本草》)。他将《嘉祐补注本草》与《图经本草》合并,增药 500 多种,并收集了医家和民间的许多单方验方,补充了经史文献中得来的大量药物资料,使得此书内容更为充实,体例亦较完备,曾由政府派人修订三次,加上了“大观”、“政和”、“绍兴”的年号,作为官书刊行。

6. 明代 李时珍的《本草纲目》(1578 年)是中国古代药学史上篇幅最大、内容最丰富的药学著作。该书中每种药物分列释名、集解、正误、修治、气味、主治、发明、附方等项。全书收录植物药有 881 种,附录 61 种,共 942 种,再加上具名未用植物 153 种,共计 1 095 种,占全部药物总数的 58%。李时珍把植物分为草部、谷部、菜部、果部、本部五部,又把草部分为山草、芳草、湿草、毒草、蔓草、水草、石草、蔓草、杂草九类,对 16 世纪以前的中医药学进行了系统的总结。

7. 清代 乾隆年间赵学敏编成《本草纲目拾遗》一书,对《本草纲目》作了一些正误和补充,增药 716 种。清代道光年间,吴其濬的两部专论植物的著作:《植物名实图考》和《植物名实图专长编》问世,前者记载植物 1714 种,后者描述了植物 838 种。对于每种植物的形色性味、用途和产地叙述颇详,并附有精确插图,尤其着重植物的药用价值与同名异物的考证,所以虽非药物专著,亦有重要的参考价值。

8. 近、现代 民国时期,由于国民党政府采取废止中医的政策,阻碍了中医药的发展。尽管困难重重,本草学或中药学仍然有所发展。据不完全统计,现存民国时期的中药专著有 260 多种,其间综合性中药著作和讲义较多,内容多数偏于临床实用。以蒋玉柏《中国药物学集成》较有代表性。该书概述了中药有关基本理论知识;并按功效分类,分别记述了 400 余种药物的别名、气味、性状、功用、制法、有毒无毒、用量、禁忌、处方等。在中药辞书中影响较大的是 1935 年陈存仁编著的《中国药学大辞典》。全书 270 万字,收药目 4300 条,每药分别介绍命名、古籍别名、基本、产地、形态、性质、成分、效能、主治、历代记述考证、辨伪、近人学说、配合应用、用量、施用宜忌、参考资料等 21 项。资料丰富、全面,汇集了古今有关论述,并有附图。它是中药发展史上第一部大型辞典。

新中国成立后,随着中药事业和学术的发展,新的中药著作大量涌现,范围广、门类齐全。其中一批中药著作反映了当代水平。

(1)中国医学科学院药物研究所等编写的《中药志》,70 年代编写的《全国中草药汇编》,由卫生部药品生物制品检定所、云南省药品检验所等编纂的《中国民族药志》等。此外,徐国钧的《生药学》、谢宗万的《中药材品种论述》、刘寿山的《中药研究文献摘要》等均从不同角度反映了中药研究成果,在国内外有较大影响。

(2)中药的基本理论得到了系统、全面整理,对药性、归经、十八反等作了大量研究,十八反的实验研究取得较大成果。但这方面的研究难度较大,有不少问题有待解决。

(3)生药学和中药鉴定学,在中药鉴定方面除一般来源、性状鉴定外,还普遍采用显微、理化等手段。而且鉴定技术已向用少量检品达到迅速、准确的方向发展。

(4)通过中药炮制技术与原理的现代研究,中药炮制学得到了较大的发展。与此相应,对许多中药的炮制作了改进和规范,并采用了许多先进的设备与技术,提高了饮片质量。

(5)建立了中药化学,对中药的化学成分进行了广泛的研究。多数常用中药明确了主要有效成分,部分弄清了化学结构。

(6)建立了中药药理学,在阐明中药功效方面发挥了重要作用。如对多数常用中药的药理进行了系统研究;在抗菌、抗病毒、抗肿瘤、解热、利尿、降压等方面进行了大量药物筛选。过去不被注意的多糖类、鞣质、氨基酸、多肽等,现已研究发现具有多种生物活性。

(7)随着中药制剂的发展,新剂型的增多,以及质量检测控制手段的提高,中成药生产已走向现代化。为了统一制定药品标准,卫生部及早成立了药典编纂委员会,后改为中国药典委员会,先后出版发行了九版《中华人民共和国药典》。

(二)西方药物史

西方国家药物应用也具有悠久的历史。

1. 公元前药学专著 阿丽亚娜《Sushruta 本集》是西方最早记载药物使用的专著,于公元前 6 世纪由阿丽亚娜(ARIANA)编制。《Sushruta 本集》(Sushruta Samhita)中一篇有关印度阿育吠陀论文(Ayurvedic treatise)。公元前 2—6 世纪,许多苏美尔(Sumerian)人的楔形泥土板上记载了药用处方。公元前 1550 年古埃及的《伊伯氏纸草本》(Ebers Papyrus)等。

2. 格林对药学的贡献 克拉夫济·格林(公元 130—200 年)是罗马最为著名的医师和药物学家。他对医学发展起了很大的影响,他创立的格林学说在中世纪(直至 15—16 世纪)的医学中占据统治地位。他曾经写了许多药物学著作,对许多药物做了植物学分类,创制出阿片酊和其他许多药物制剂。格林对西方药物学的发展影响极大,至今许多简单的植物浸膏仍被称为格林制剂(Galenicals)。16 世纪《埃德温史密斯纸草本》(Edwin Smith Papyrus)也记载了药物学知识。

3. 中世纪后期 在中世纪后期(15—17 世纪),由于重大地理发现对其后的经济、政治、文化发展产生了重大的影响,极大地促进了医用药物的发展,如由南亚和东亚(印度、中国)随矫味香料一同传入欧洲的有鸦片、樟脑、松香等;而发现美洲新大陆,使欧洲有了金鸡纳(含治疗疟疾的奎宁)、愈创木、药喇叭根、古柯果和可可等。许多古老的药物和疗法历经几个世纪,一代代地流传下来。到了 17、18 世纪,随着化学和制药工业的迅速发展,现代药物学取得了突飞猛进的发展。

4. 近代 19 世纪末,化学工业的兴起,为 20 世纪初化学药物的合成和进展奠定了基础。例如,早期的含锑、砷有机药物用于治疗锥虫病、阿米巴病和梅毒等。20 世纪 30 年代中期发现百浪多息和磺胺后,合成了一系列磺胺类药物。1940 年青霉素疗效得到肯定, β 内酰胺类抗生素得到飞速发展。随着 1940 年 Wood 和 Field 抗代谢学说的建立,不仅阐明抗菌药物的作用机制,也为开发新药开拓了新的途径。例如,根据抗代谢学说发现抗肿瘤药、利尿药和抗疟药等。药物结构与生物活性关系的研究,为创制新药、发现先导物质提供了重要依据。

(三) 共进时代

中华民国建立后,中国科技发展缓慢而不平衡,远远落后于欧美、日本等国,失去了 16 世纪以前中国在世界科技上普遍领先地位。在西方科技文化大量涌入的情况下,出现了中西药并存的局面。与此相应,社会和医药界对传统的中国医药逐渐有了“中医”、“中药”之称,对现代西方医药也因此逐渐称为“西医”、“西药”。

1. 药物作用机制和代谢变化研究 进入 20 世纪 50 年代后,药物在机体内的作用机制和代谢变化逐步得到阐明,促使科学家们联系生理、生化效应,并针对病因寻找新药,改进了单纯从药物的显效基团或基本结构寻找新药的方法。例如,利用潜效(latentiation)和前药(pro-drug)概念,设计能降低毒副反应、提高选择性的新化合物。1952 年发现治疗精神分裂症的氯丙嗪后,使精神神经疾病的治疗取得了突破性进展。非甾体抗炎药是 20 世纪 60 年代中期以后研究的活跃领域,一系列抗感染新药先后上市。

2. 定量构效关系研究 20 世纪 60 年代以后,构效关系研究发展很快,已由定性研究转向定量研究。所谓定量构效关系(QSAR)就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,建立合理地数学模型,研究构-效之间的量变规律,为药物设计、指导先导化合物结构改造提供理论依据。QSAR 常用方法有 Hansch 线性多元回归模型、Free-Wilson 加和模型和 Kier 分子连接性等。所用的参数大多是由化合物二维结构测得,称为二维定量构效关系(2D-QSAR)。因此,50—60 年代是药物化学发展的重要时期。

3. 作用靶点研究 20 世纪 70 年代迄今,对药物潜在作用靶点进行了深入研究,对其结构、功能逐步了解。对受体的深入研究,尤其对许多受体亚型的发现,促进了受体激动药和拮抗药的发展。如 β 和 α 肾上腺素受体及其亚型阻断药是治疗心血管疾病的常用药物;组胺 H_2 受体阻断药能治疗胃及十二指肠溃疡。随着对酶的三维结构、活性部位的深入研究,以酶为靶点进行的酶抑制药研究取得很大进展。例如,通过干扰肾素-血管紧张素-醛固酮(aldosterone)系统调节而达到降压效用的血管紧张素转化酶(ACE)抑制药,如卡托普利、依那普利、赖诺普利等已是治疗高血压、心力衰竭的重要药物。3-羟基-3-甲戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制药,对防治动脉粥样硬化、降血脂有较好的疗效。噻氯匹定可抑制血栓素合成酶,用于防治血栓形成。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。70 年代末发现的一系列钙离子通道拮抗药(calcium antagonists)是重要的心脑血管药,其中二氢吡啶类研究较为深入,品种也较多,各具药理特点。近年发现的钾通道调控剂为寻找抗高血压、抗心绞痛和 I 类抗心律失常药开辟了新的途径。80 年代初诺氟沙星用于临床后,迅速掀起喹诺酮类抗菌药的研究热潮,相继合成了一系列抗菌药物,这类抗菌药和一些新抗生素的问世,认为是合成抗菌药发展史上的重要里程碑。

4. 活性多肽和细胞因子研究 近年来,发现许多活性多肽和细胞因子,如心钠素是 80 年代初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;内皮舒张因子 NO 是同时期证实由内皮细胞分泌具有舒张血管作用的物质,其化学本质后证实是一氧化氮(NO)。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,90 年代后,有关 NO 的研究已成为国际的热点。NO 供体和 NO 合酶抑制药的研究正方兴未艾,将为心血管药和抗炎药的开发开拓新的领域。

5. 生物技术(生物工程)研究 是近 20 年来发展的高新技术,医药生物技术已成为新兴产业和经济增长点。20 世纪 90 年代初以来上市的新药中,生物技术产品占有较大的比例,并

有迅速上升的趋势。通过生物技术改造传统制药产业可提高经济效益,利用转基因动物、生物反应器研制、生产药品,将是 21 世纪生物技术领域研究的热点之一。

四、药物评价的发展

药物评价(drug evaluation)是指药物从发现到临床应用的整个过程中,从药理学、毒理学、临床医学等各方面进行的系统评价。其目的就是要保证上市新药安全、有效、质量可控。药物评价的发展与新药发现方法密切相关。

(一)早期评价

我国几千年的中药应用历史表明,药物起源于人类的社会实践,人类对药物的应用源于天然物质,尤其是植物。从古代到近代,药物的评价基本是如神农尝百草的传说那样,“神农尝百草,一日遇七十毒”,在毒物发现后,又认识了解毒的草药;而人类在与疾病的斗争中,由尝试到应用,发现了治疗疾病的草药。人类在本能的选择来自自然的物质战胜各种疾病的过程中,获得了认识药物的知识,评价出何种物质是可以治疗疾病的,何种物质对人是有毒的。这种古老而原始的药物评价方法,虽然为药物科学的发展作出了贡献,但是其评价的效率与科学性十分有限。西方国家,从古希腊的 Asklepios 时代到 19 世纪,新药的评价方法也基本是人体尝试,由实践经验积累而获得。

19 世纪以来,随着化学科学的发展,植物化学、有机化学和医学发展迅速,对药物的认识也逐渐深化,人们开始从植物或天然产物中寻找具有生物活性的化合物,从传统的药用植物中分离、提取药用有效成分。如 1802 年从金鸡纳树皮提取出奎宁,1803 年从阿片中发现并提取到吗啡。有机合成技术的发展,促进了药物化学合成方法的发展,如 1818 年麻醉用乙醚。而 1899 年用化学方法合成了阿司匹林、苯佐卡因、安替比林等药物,从而奠定了药物化学学科的基础。

(二)现代评价

1. 动物实验手段 20 世纪 20 年代解热镇痛药与局部麻醉药的应用,30 年代磺胺类药物的化学合成,在药物评价中引入了先导化合物、活性基团、药物代谢理论等与实验药理学密切相关的内容。而心血管、精神病、肿瘤等大量动物病理或疾病模型的出现,使药物评价开始应用动物实验手段。1910 年化学治疗的先驱鲍尔·艾利希用螺旋体 *Treponema* 感染家兔,获得家兔梅毒感染模型,据此筛选得到治疗梅毒的特效药——胂凡纳明(606),该研究在药物发现和评价中具有里程碑意义。从此,利用病理模型筛选新药的方法在很长时间内成了发现新药的主要途径。一般来说,利用病理模型筛选获得新药耗资巨大,耗时较长。

2. 病理模型 在药物化学合成基础上,科学家们获得了以现有药物作为基础寻找新药,利用病理模型筛选新药,以及根据生理、病理机制设计新药等新药研究开发手段。药物筛选、药效、安全性评价方法开始应用于药物研究,而医学相关学科,如药理学、毒理学、微生物学、生理学、生物化学、病理学等学科的发展奠定了实验医学的基础,药学相关学科如有机化学、药物化学、分析化学和植物化学的方法为药物评价提供了科学技术手段,从而使药物评价从经验尝试发展到科学评价。

20 世纪 60 年代用沙利度胺(反应停)用于治疗孕妇妊娠呕吐,导致 1 万~1.2 万缺陷婴儿的出生。沙利度胺的研究应用历程,是药物评价在药学科学中发挥作用的最典型事件。“反应停”事件的发生,促使各个发达国家如美国、英国、法国、德国、日本、瑞士等国加强了药品的管

理。1962年美国FDA第二次修订药品法,严格药品的申请,在新药用于临床前必须进行“致突变、致畸和致癌试验”,使之成为药物安全性常规研究。各国随后相继建立了标准化的临床药理学、药物动力学和药物安全性评价方法,临床试验的设计和资料统计处理手段趋于成熟,药物评价逐渐成为标准化、规范化和系统化的研究技术。

20世纪90年代后的药物评价逐步向国际化发展。如今药物评价的目的是搞清新药的特性、质量、纯度、药理作用、毒性、代谢、药品的稳定性、临床的疗效和毒副反应等。确保新药的有效性和安全性。因而,药物评价不但具有标准化、规范化和国际化特点,而且是多学科的综合评价,是药学各学科之间协调研究的系统工程。

现代药物评价工作有寻找新药苗头阶段、确定新药苗头阶段、临床前评价阶段、临床评价阶段和申请新药注册阶段五个基本研究阶段。药学评价工作贯穿于新药研究的全过程,必须适应新药研究的各个阶段,合理安排穿插进行,由浅入深,不断完善。

药物评价的发展是人类社会实践的结果,人类社会的不断进步,使得人们对药物的应用和研究越来越深入,对药物的评价方法也越来越完善。现代药物评价工作的要求主要有:①规范新药研究开发的管理制度;②科学合理地确定药物的筛选指标和筛选方法;③重视药物的立体构型,对异构体的体内过程、生理活性分别进行评价;④科学合理地评价药物的安全性;⑤加强药物临床应用过程的再评价。

五、现代新药研究

在医学、生物技术和药理学领域,药物发现是发现药物和(或)设计药物的过程。在过去,大部分的药物不是从传统药物活性成分确定就是偶然发现。而现代的药物发现则是建立在了了解了疾病和感染在分子和生理水平被控制的特异性生物靶标基础上,根据构效关系,利用高通量筛选等手段获取有活性的候选药物。药物研究过程涉及候选化合物的鉴定、合成、表征、筛选、检测和治疗效果的分析。一旦化合物显示出其在这些测试中的价值,将开始它开发前的试验过程。但是,尽管生物科学技术水平进步较快,药物发现仍然是一个漫长、昂贵、困难、效率低的过程,并且治疗率也低。目前,新分子实体各研究开发成本约为18亿美元。

(一)高通量筛选和化学基因组学

目前的一些基因组学技术为药物最佳的靶标的确认提供了机遇。在靶标生物大分子的功能被阐明,三维结构被测定后,药物分子的设计就可以开始了。随着计算机科学的发展,出现了功能先进的图形工作站,使许多药物分子设计的新方法得以快速发展。20世纪90年代,药物分子设计已成为一种实用化的工具介入到了药物研究的各个环节,并已成为创新药物研究的核心技术。据统计,由于分子模拟和计算机辅助药物设计的介入,使得药物研发的周期缩短了0.9年。

1. 药物设计方法 可分成两类:基于小分子的药物设计(LBDD)和基于受体的生物大分子结构的药物设计(SBDD)。SBDD根据受体生物大分子(蛋白质、核酸等)的三维结构(晶体结构、核磁共振结构、低温电镜结构或计算机模拟结构),用理论计算和分子模拟方法建立小分子-受体复合物的三维结构,预测小分子-受体的相互作用,在此基础上设计与受体结合互补的新分子。

2. 高通量筛选(high throughput screening, HTS) 是20世纪后期发展起来的一项新技术,具有快速、微量、高特异性、高灵敏度、高度自动化和充分利用药用资源的特点,常和组化