



中华人民共和国 药品管理法 实务全书

主 编

全国人大常委会法制工作委员会办公室 扈纪华
全国人大常委会法制工作委员会经济法室 张桂龙

下

中国言实出版社

中华人民共和国

药品管理法实务全书

主 编

扈纪华：全国人大常委会法工委办公室

张桂龙：全国人大常委会法工委经济法室

下 卷

中国言实出版社

总 目

第一编 中华人民共和国药品管理法法律条文

第二编 中华人民共和国药品管理法法律释义

第三编 总 论

第一章 药品的基础知识

第二章 药事组织

第三章 药事管理发展简介

第四章 药事管理的法制化

法规汇编

第四编 药品生产经营管理

第一章 药品生产企业

第二章 药品生产质量管理

第三章 药品经营企业及其管理

第四章 与药品生产经营有关的其他管理

法规汇编

第五编 医院的药剂管理

第一章 医院的药房管理概述

第二章 现代管理学在药房管理中的应用

第三章 医院药房的建筑设计及设备

第四章 药房的组织机构与人员管理

第五章 医院药品的采购管理

第六章 医院西药仓库的管理

第七章 医院中药仓库的管理

第八章 医院西药调剂的管理

第九章 医院中药调剂的管理

- 第十章 医院制剂的管理
- 第十一章 医院药品质量检验的管理
- 第十二章 中药材的炮制加工管理
- 第十三章 药品检验管理
- 第十四章 临床药学业务管理
- 第十五章 医院药房管理的评估
- 法规汇编

第六编 药品的综合管理

- 第一章 药品标准管理
- 第二章 药品不良反应的监督管理
- 第三章 特殊药品的管理
- 第四章 有效期药品的管理
- 第五章 进口药品的监督管理
- 法规汇编

第七编 新药的管理

- 第一章 新药的报批
- 第二章 新药的评价
- 第三章 新药的开发与保护
- 法规汇编

第八编 药品监督管理中的执法

- 第一章 药品监督管理中的行政处罚程序及法律责任
- 第二章 假劣药品的鉴别
- 第三章 与药品监督管理有关的犯罪
- 法规汇编

第九编 相关法律法规

第一章 新药的报批

新药管理是对药物科技研究成果的一种特殊管理,是药品管理中极为重要的部分。由于新药的审批管理直接关系到人民健康和社会安定,因此我国和世界上许多国家的药品管理法对新药管理都有明确规定,不仅采取法律的手段严格审查管理新药,而且由卫生行政部门制定了一系列实施法规和技术方面的标准、指导原则。

第一节 新药的定义、分类及命名

一、新药的定义

我国《药品管理法》规定,“新药系指我国未生产过的药品。”在此定义基础上,卫生部颁发的《新药审批办法》又进一步明确:新药系指我国未生产过的药品,已生产过的药品,凡增加新的适应症,改变给药途径、改变剂型或制成新的复方制剂,亦属新药管理范围。《新生物制品审批办法》则明确:“新生物制品系指我国未批准上市的生物制品;已批准上市的生物制品,当改换制备疫苗和生物技术产品的菌毒种、细胞株及其他重大生产工艺改革对制品的安全性、有效性可能有显著影响时按新生物制品重批。”

由于本章结构所需,对新生物制品的管理在最后一节作专门论述,在此之前所讲新药不包含新生物制品。

二、新药的分类

由于新药类别很多,为了保证新药质量,同时又便于提高新药研制的效率,我国采取了对新药进行分类监督管理的办法。

(一)新药分类管理的基本原则

新药分类管理的原则主要有如下几点:

1. 质量第一原则。这是新药分类管理的首要原则。
2. 从实际出发原则。对新药研制的分类管理和对每一新药类别的判断,都要从我国医药的实际出发。
3. 促进研制新药的原则。对新药的分类管理有利于将我国有限的财力物力更加科学、合理、高效地投入各类新药的研制,保证了新药研制的效率和质量。
4. 区别对待原则。根据新药类别不同,规定不同的申报资料、审批程序、审批权限和保护时间。
5. 新药的类别划分主要从方便新药研制和审批的药政管理的角度进行考虑,而不是从

新药的药理作用角度考虑。

(二) 新药的具体分类

目前我国对于新药的分类,是将新药分为中药新药和西药新药两大部分,然后根据现行《新药审批办法》把中、西新药各自分为5类。具体如下:

1. 中药新药的分类

第一类:中药材的人工制成品;新发现的中药材;中药材新的药用部位。

第二类:改变中药传统给药途径的新制剂;天然药物中提取的有效部位及其制剂。

第三类:新的中药制剂(包括古方、秘方、验方和改变传统处方组成者);按照中医药理论拟订处方并进行临床研究,在处方中以中药起主要疗效的中西药复方制剂。

第四类:改变剂型但不改变给药途径的中成药。

第五类:增加适应症的中成药。

2. 西药新药的分类

第一类:我国创制的原料药及其制剂(包括天然药物中提取的及合成的新的有效单体及其制剂);国外未批准生产,仅有文献报导的原料药及其制剂。

第二类:国外已批准生产,但未列入一国药典的原料药及其制剂;按照现代医药理论体系进行研究的天然药物(包括以其他非药用的动、植、矿物为提取原料的)中提取的有效部位及其制剂。

第三类:西药复方制剂、中西药复方制剂。

第四类:天然药物中已知有效单体用合成或半合成方法制取者;国外已批准生产,并已列入一国药典的原料药及其制剂;国外已批准生产,但未列入一国药典的原料药及其制剂,而属卫生部批准进口并已在国内使用的品种;改变剂型或改变给药途径的药品;盐类药物为改变其溶解度、提高稳定性而改变其碱基或酸根、或者改变其金属元素而形成新的金属化合物。但不改变其治疗作用的;属于光学结构改变或由多组份提纯为少组份,以提高疗效、降低毒性,但不改变其原治疗作用的药品。

第五类:增加适应症的药品。

三、新药的命名

本世纪50年代以来,世界上有大批新药上市,在相当长的时间内许多国家都出现了药品名称混乱的问题。同药异名、异药同名,或者药名与其治疗作用相联系等现象经常发生,给药品的处方、配方、使用造成许多困难,极易造成医疗事故。这样,新药的命名逐渐引起了世界各国的极大关注,纷纷将新药命名列为新药管理的重要内容之一。在此形势下,我国药典委员会设立了药品名称小组,制定了药品命名的原则,规定新药命名必须依照命名原则,使药品名称符合科学化、系统化和简单化的要求。

(一) 目前药品名称上存在的问题

1. 用药品疗效命名有很大的局限性。一般来说,药品的效用是不可能用几个字就完全概括清楚的;而且即使能概括清楚,经过多年使用又会发现药品新的药理作用和用途,这样

原有命名就显得不确切,甚至会产生误解。

2. 滥用褒义词容易造成药名混淆。目前药品名称上常用的褒义词有:安、宁、舒、静、乐、灵等。由于一些厂家不负责任地滥用褒义词来包装药品,造成了药名的混乱和混淆。如胃安、胃乐、胃散、胃复康、胃得乐、乐得胃等胃药名称。

3. 外文翻译名称艰深晦涩,不仅难读,而且难记。原因的少数外文药品译名还是不错的,如阿托品、阿斯匹林等。但后来随着外国新药的增多,外文译名越来越生涩难懂。如地芬海拉明、勃罗莫地芬海拉明、卡比罗克沙明等药名。

(二) 药品命名的原则

鉴于国际上药品名称混乱的状况,国际卫生组织建立了一个专家委员会专门从事统一药名的审定工作。1981年,国际卫生组织重新发表了该委员会制定的《国际非专利商标药品》手册,其主要原则是:

1. 药名名称读音应清晰易辨,全词不宜过长,且应避免与目前已经使用的药品名称混淆。

2. 属于同一药效类别的药品,其名称应力求采用适当方法使之显示这一关系。凡是容易引起病人从解剖学、生理学、病理学、治疗学角度猜测药效的药品名称,一般不应采用,如癌敌等。

3. 除以上两个主要原则,还有8条辅助原则。其中有一条最为重要,要求对同一药效的结构相似的药物,应尽可能采用常用字节(即几个字母的特定组合)来表示药效关系。

我国药典委员会和《新药审批办法》提出药品命名应遵循如下原则:

① 药品的名称包括中文名、汉语拼音名、拉丁名三种;

② 药品的名称应明确、简短、科学,不得使用代号,政治性名词,以免混同或夸大疗效;

③ 凡国内其他系统亦采用的名称,能统一的尽可能统一;与世界卫生组织拟定的“国际非专利药名”能统一的,应尽量采用统一的拉丁名称,以便于交流;

④ 外国的专利名或商品名,除中外合资企业外,无论是外文拉丁化或中文名音译,均不得采用;

⑤ 力争避免采用可能给患者暗示有关病理学、治疗学、生理学方面信息的药名。

⑥ 对于过去已经习惯的药品名称,一般不要轻易变动。新药则要按照本原则命名。

目前,我国药品名称大致有如下几种类型:

① 以学名或来源命名;

② 以简化的化学名命名;

③ 以译音命名;

④ 以译音、译意混合命名;

⑤ 将药品与疗效相联系命名。

(三) 有机化学药品的命名

1. 有统一的通俗名称的,尽量采用通俗名称。如对于丙三醇和三氯甲烷,尽量采用它们的通俗名称——甘油和氯仿。

2. 化学名称比较短的,一般采用化学名称。如苯甲酸、乙醚等。

3. 化学名称比较长的,可根据实际情况采用下述命名方法:

(1) 采用化学基因简缩命名方法。简缩时应考虑与拉丁名称尽量对应,并注意防止所定名称反映与该药品不同的化学结构。

(2) 采用化学基因与音译结合命名方法。如苯巴比妥、苯妥英钠等。

(3) 采用化学基因与音译相结合的命名方法,如乙烷雌酚等。

(4) 采用音译命名方法,但要注意在命名时尽量采用较为通俗的字眼。如地塞米松、可待因等。

4. 同类药品应考虑其命名的系统性。如磺胺类药,一般用“磺胺××”;抗生素类药,经常用“××霉素”;头孢菌素类往往用“头孢××”等。

5. 盐类或酯类药物,将酸名放在前面,碱或醇名放在后面。

6. 季胺类药品命名,除已习用者外,一般应将氢、溴、碘置于“胺”之前。

7. 放射性药物的命名,不必在名称前加“放射性”三字,但其化学名后必须注明放射符号。如碘化钠 ^{125}I 。

(四) 无机化学药品的命名

1. 如化学名常用,应尽量采用化学名称。

2. 如化学名不常用,则用通用名称。

3. 酸式盐以“氢”标示,不用“重”字。

4. 碱式盐避免用“次”(sub)字,因“次”字在化学中另有含义。

5. 新的无机化学药品,根据化学命名原则命名。

(五) 中成药的命名

1. 中成药名包括中文名和汉语拼音,不得注拉丁名称。

2. 中成药的中文名称应与该药剂型相符。

3. 中成药如为单味成药,应采用药材名与剂型相结合的命名方法。如益母草膏、苓丸等。

4. 中成药的汉语拼音应与剂型拼音分隔书写,如脏连丸 Zang Lian Wan。

5. 复方中成药,可根据实际情况采用下列命名方法:

(1) 采用方内主要药材名称缩合命名,名称一般不超过五个字。参苓白术散,由人参、茯苓、白术等十味药组成。

(2) 采用主要药材与功效结合命名,如桑菊感冒片。

(3) 以几味药命名并加注。如六味地黄丸、八味沉香散等。

(六) 中药材的命名

1. 根据全国多数地区习用的名称命名。

2. 无论药材是全草入药还是某一部位入药,除特殊情况外,一般不写药用部位。

3. 除已习惯采用外,以避免使用和药材不一致的名称。

4. 涉及剂型的药材名称,在药名后应加上药用部位。

5.地区用药习惯不同,品种来源比较复杂的药材,应在命名时使其互相间保持一定联系又相互区别。

6.新发现或从国外移植的药材,可结合植物名称命名,尽量使药材名称和植物有所联系。

(七)各类制剂的命名

1.制剂药名列于前,制剂名列于后。

2.注明剂型或用途等情形的列于药名前。如灭菌注射用水等。

3.单一制剂命名,应尽可能与原料药名一致。

4.复方制剂的命名应以主药前加“复方”二字命名或以几种药简缩命名。前者如复方草珊瑚,其主药为草珊瑚;后者如氨酚待因片,主要成分为乙酰氨基酚和可待因。

第二节 新药的产生

随着新药评价技术和水平的不断提高,大量安全有效药物的出现使许多疾病得到预防和治疗,人类的平均寿命延长。但仍然有许多常见病、多发病无法根治,更有新的疑难病出现,尚须开发更多安全有效的新药才能使人类的健康卫生事业不断发展。总结前人在新药寻找和发现中的规律性经验,无疑对当今新药的研究和开发有很大的指导意义,也是从事新药评价工作的同仁们极想了解 and 关心的一个问题。下面就寻找新药的一般性经验作一归纳,以供参考。

一、经验积累

古代,人类在寻找新药的漫长历史中,最早应用也是最常用的方法是靠“尝试”,通过“尝试”积累各种药物知识,这就是“神农尝百草”的办法。其实“神农氏”是我国的神话人物,实际是代表当时从事新药评价工作的若干代人。中国有,外国也有。

史前时代,寻找新药靠经验积累。即使在有文字记载的历史年代里,相当长久的时期中,寻找新药的主要途径也仍然是靠经验的积累。我国从汉朝的《神农本草经》到明代李时珍的《本草纲目》,其中所收载的药物,绝大多数都是广大劳动人民通过对天然物品的亲身尝试经验而取得的。国外从古希腊的 Asklepios 到晚近,也无不都是总结了广大劳动人民由亲身尝试所取得的经验而积累的药物知识。

这种手段虽然原始,但它曾经为人类找到过不少有用的药物。即使在今后,它仍然可以帮助我们寻找和发现新药。但这种手段毕竟不是效率较高的手段,有一定的历史局限性。通过这种手段来评价新药要花出很大的代价,要走不少弯路,要花漫长的时间积累。据估计我国现在临床常用的药物中,大约不到 20% 是过去几千年人类靠经验积累下来的药物,而 80% 以上都是近 60 年来研究出来的新药。可见,现代的科学手段拥有巨大的潜力,而古代的经验手段显得非常有限。

二、偶然发现

很多科学发现带有偶然性。如 1928 年英国年轻的细菌学家弗来明一次在研究葡萄球菌的实验中偶而发现并研制出了青霉素。这一偶然的发现不仅为人类提供了青霉素这一良药,而且首次写下了抗生素这一光辉篇章,1945 年,弗来明由此获得诺贝尔奖。1897 年,荷兰人埃杰克曼(G. Eijkman)偶然发现:用去壳稻米喂养的鸽子会得脚气病,后经研究知道主要是前者缺乏 B_1 ,从此就发现了 B_1 ,并于 1936 年合成。吩噻嗪类安定药氯丙嗪的发现同样有很多偶然的因素。吩噻嗪类化合物在 40 年代是作为抗组织胺药合成的。1949~1952 年间在实验动物身上见到异丙嗪有延长巴比妥类药物睡眠的作用,并在法国首先将它在临床上作为麻醉强化剂应用。1949~1952 年 Charpentier 合成了氯丙嗪,很快发现它能加强麻醉药的作用,并能产生人工冬眠。双香豆素的发现是牛吃的腐败的黄零陵草引起大出血死亡,经研究引起出血的成份是双香豆素。偶然发现新药的例子在临床用药中更多见,详见临床用药发现新药。

三、化学合成

化学定向合成是近代寻找新药的重要手段,也是近代新药研究工作中的一个重大进展。通过其他途径发现的新药不一定是这类化合物或导向化合物。在先导化合物分子结构上进行各种化学修饰,研究化学结构与生物效应的关系,通过药理及数学计算,即所谓 QRST(定量构效关系分析)确定最佳结构,选定药物,这已经成为近代寻找新药的一种基本手段,而且取得了显著成绩。

定向合成可以是基本母核近旁结构的修饰,也可是在保留活性基团下基本骨架的改造。通过定向合成进行结构改造可以达到不同的目的,如增强活性,增加选择性,降低毒性,改变体内转化过程,改进理化性质而适合用药目的,降低成本等等。

增强活性:如镇痛药从吗啡至哌替啶、芬太尼、二氢埃托啡,作用强度增加了数十、数百乃至上千倍。巯基解毒剂从二巯基丙酰发展到二巯基丙醇、二巯基丁二酸钠,作用强度也增加 10 多倍。这些都是通过定向合成增加药物活性的例子。

增加选择性:如解胆碱能药既有中枢作用,也有外周作用,因此在达到某一治疗目的的同时常伴有较广泛的副作用,因此需要选择性更好的药物,如治疗帕金森氏病,需要中枢作用选择性更强的药物从而合成了安坦、新托品等。又如 β -受体阻滞剂心得安对 β_1 和 β_2 受体都有作用,选择性不强,支气管哮喘病人要忌用,若合成主要作用于 β_1 受体,而 β_2 受体作用较弱的心得宁,则对支气管哮喘病人就可以用。

降低毒性:如从可卡因改变成普鲁卡因,毒性降低。

改变药物在体内的转化:如普鲁卡因有抗心律失常作用,但其在体内很快被酯酶水解,将其酰胺化即成普鲁卡因胺,则水解速度大大降低,有效时间大大延长,可较好地作为抗心律失常药。

改变理化性质,适合用药要求:如有些药物制成盐类就改进了溶解度,促进了胃肠道对

其的吸收;有些离子型化合物经结构改造可以增强它们透过血脑屏障的能力。

降低成本:天然激素来源有限,价格昂贵,1938年合成己烯雌酚后,为雌激素化合物的应用开辟了道路。

定向合成药物中还需注意药物的构型和晶型,有光学异构体时在可能和需要的情况下还要进行拆分,许多药物混旋体有效,有些药物只有左旋有效或右旋无效,有的另一对映体完全无效甚至有毒,如反应停就是左旋体有效,右旋体有致畸作用。晶型不同对药物作用也有影响。

可见通过定向合成,修饰已知化合物的分子结构,以期获得有理想作用的新药,这是令人鼓舞的一条途径,但这并不是都能成功的,理想设计和现实效果尚有相当的距离,因为影响药物作用的因素太多、太复杂了。这就要求从大量实践中进行不断的探讨,提出合乎规律的经验来。

化学定向合成发展很快,它极大地促进了新药的研究和开发。如70年代主要是通过计算机分析,进行QSAR的定量构效关系研究。到了80年代,应用计算机化学和生物物理学方法实行分子对接,进行分子三维结构研究。而90年代以来,由于分子生物学的飞速发展,采用组合化学合成(combinatorial synthesis)方法进行全新药物的分子设计,在同一时刻制备出数目众多、用于生物活性评价的群集分子。不仅大大地缩短了合成时间,节省经费,更主要是大大提高了成为先导化合物的命中率。组合化学(combinatorial chemistry)不仅适用于多肽化合物,对合成非多肽的有机小分子库也受到更多的重视。极有可能成为21世纪药物化学研究中寻找先导化合物的一种最有效的方法。这种方法改变了过去对目标化合物进行逐一合成的方法,配合群集筛选(mass screening)法,也改变了过去逐一筛选的传统做法,以比之快数千甚至数万倍的速度同步合成出以 μg 计的种类尽可能多的化合物,并从中筛选出活性最高的先导化合物,做出“首肯快速评价”。

其实,以化学或生物合成的方式系统地装配构建单元以创造大量化学库的方法早已被大自然所采用。自然界利用构建单元(如核苷酸、氨基酸、单糖等)创造出难以计数的种类繁多的核酸、碳水化合物、多肽及蛋白质,并且遵循“优胜劣汰,协同进化”的自然法则,在漫长的生物进化过程中“筛选”出多种多样的活性分子,进而出现了生命。

通过“首肯快速评价”有了先导化合物,就可以进行常规化学合成及药理毒理研究。但由于这些先导化合物都是 μg 级,必须对库中每一化合物进行准确无误的示踪检查。在建立这样的分子库时,所有化合物都按预设的特定方法和规律组合在一起的,一旦确定某一化合物有生物活性,即可根据建库的组合方式,迅速确定其结构。所以,这一方法要求对组合库中化合物示踪方法的发展和完善。

四、天然物提取

在古代几乎全部药物是天然产品,其中绝大多数是植物,少数是动物或矿物。这些天然产品,如吗啡、奎宁、麻黄素、利血平、川芎嗪、农吉利、水飞蓟素、靛玉红、石杉碱和长春花碱等,都是经过人们长期尝试的经验积累,通过偶然机会,或通过近代药理方法筛选和评价,发现并肯定它们的药用价值后成为新药的重要来源。但长期以来,天然产品都以一般制剂加

工后的粗制品入药,并没有提出有效活性物质的纯品。直到 19 世纪(1803 年),从吗啡提纯以后才以从天然产品中提纯的单体作为新药的来源。但是,由于技术手段缺乏,虽然在 1803 年从阿片中提取了吗啡,其结构却不清楚,100 多年后(1925 年)才提出结构设想,又过了 40 年(1965)年才确定其空间结构。而近 30 年来,随着植化手段、分析技术和制剂工艺的发展,提纯确证药物的结构就快多了。如 60 年代研究的抗癌药长春花碱,仅用 3 年就完成了近 30 种类似物的结构确定。目前在一个装备比较先进的实验室,在有经验专家的手中,对一个天然产品中的一个新的有效成份,一般在几个月内就可完成分离和测定工作。因此从天然物中提取有效单体,已成为新药开发的一个重要手段。目前约有一半左右的临床用药是天然产品及其衍生物,也包括像抗菌素这样一大类作用显著、品种繁多的药物。如吗啡、奎宁、阿托品、可卡因、毒扁豆碱、麻黄素、筒箭毒碱、青霉素、雌二醇、氯霉素、长春花碱、长春新碱、利血平、青蒿素、川芎嗪、农吉利、水飞蓟素、石杉碱甲、靛玉红、高三尖杉碱、美登素和喜树碱等。

目前世界各国对天然药物的研究极为重视,一方面因从化学合成中寻找新结构的难度越来越大,希望从天然物中寻找新药结构类型的活性成份,因而大量筛选天然药物;另一方面大量研究开发水溶性产物,如皂甙具有显著的生物活性,甘草皂甙有类皮质激素作用,人参皂甙对中枢神经系统有刺激作用和抗疲劳作用,酸枣皂甙有镇痛安静作用。又如多糖也是重要的一类生物活性物质,具有免疫调节、抗病毒、抗癌和降血糖作用,一些抗艾滋病作用的中药中均有不少含多糖类的药材(黄芪、枸杞、洋李、忍冬)。

五、药理筛选

药理筛选可分定向筛选和综合筛选。

所谓定向筛选就是指在特定的模型上有针对性的大规模药物筛选。自本世纪 30 年代以来,定向筛选工作进展很快,取得的成果也很显著。当今临床上常用的抗微生物和抗寄生虫药、抗高血压药、抗心律失常药、抗心绞痛药、降血脂药、利尿药、抗肿瘤药、抗疟药、解毒剂等药物大都是通过大规模定向筛选而找到的。

这种定向筛选是半个多世纪以来世界各国广泛采用行之有效的寻找方法。我国 40 多年来寻找新药的主要途径也是这个方法。优点是目标清楚、方法简便、指标明确、标准统一,能够在短时期内集中成千上万个化合物来试验它们的疗效,从中较快地发现有效的新药。

但此法也有局限性,通过 60 多年的广泛过筛,到如今筛出阳性药物的机遇越来越少了,据估计第二次世界大战前后过筛阳性率一般为二百至三百分之一。1907 年德国欧立希经 605 次失败,合成了“606”,作为百折不挠的例子,在医药界传为佳话。而现在谁合成了六百多个化合物就获得一个好药,就算非常幸运了。现在的过筛阳性率一般认为是五十分之一左右,而筛出的化合物批准上市的可能性只有百分之五,也就是说,最后批准上市的新药一般是从几万个化合物中筛选出来的。难度之一是当前的过筛对象都是长期没有攻克的防治问题,有的已有一些有效药物,要通过审批,必须有明显的优点,要求就更高。可见采用定向筛选,虽仍是一个有效途径,但像二次大战前后十多年间新药大量涌现那种局面不大容易出现了。

综合筛选也可叫“一药多筛或普筛”,即建立简便而快速的综合性评价药物和毒物作用的方法。

定向筛选的不足之处为指标单一,要么阳性(有效),要么阴性(无效),但不等于这个药物在其他方面就没有作用,单独采用定向筛选就可造成漏筛,使英雄无用武之地,而综合筛选就可以物尽其用。一个药物虽然可能采用诸如定向合成,也未必都符合设计设想,药物作用的影响因素太多,不同的构型,甚至不同晶型往往有不同的作用,如从常忆素衍生物中找到常咯林,变差的抗疟药为好的抗心律失常药,又如抗心律失常药心得安的老药新用,都充分说明药物选择性是相对的,只要掌握得好,一个药物往往不止一个适应症,所以新药寻找中往往出现“有意栽花花不开,无心插柳柳成荫”。可见仅用单项指标过筛这一手段找药势必将很多有各种药理活性的化合物漏掉,化学家辛辛苦苦合成出来的化合物往往经几只动物单项指标的筛选而被淘汰,这是很大的浪费,也是很可惜的事情。

90年代以来,组合化学与群集筛选应用到药物化学领域取得了极大的成功。所谓群集筛选是指从用组合化学合成方法以排列组合或随机组合策略构建的化合物分子库中以特定的生物学指标筛选有特异生物活性化合物的方法。它不是常规筛选方法中数目的简单放大,而是与常规筛选有质的差别,其量的差别也远远不是常规方法所可比拟的。它打破了常规筛选方法中逐个化合物合成及筛选的模式,而是从许许多多的微量化合物的混合体中通过特异的生物学手段筛选出特异性和选择性最高的化合物,而对其他的化合物未作理会。群集筛选的主要特点如下:筛选的化合物数量大,快速经济,灵敏度高,及早筛除选择性差的药物,进行功能性筛选,有利于药效基团的分析,数据可信度高等。

组合化学与群集筛选始于80年代中期。1984年 Geysen 首先提出病毒及细菌表面蛋白存在着非连续性的线性抗原,可用组合化学技术识别抗原决定簇,表明对传统化学合成及筛选模式的重大突破。对新药发现及以后的评价全过程起革命性的作用。

现在许多国家都在建立综合评价药物的方法,即所谓综合筛选。美国、日本、法国、前苏联、瑞士等国家的研究机构都建立了有系统药理作用过筛的实验室。这些实验室对药物迅速作出综合评价,充分挖掘药物潜力,做到药尽其用,是很有成效的。

我国已有单位在建立综合评价药物的药理实验室。相信随着新药评价,尤其是药理研究队伍的不断壮大,会有更多的研究单位或药厂建立综合筛选药理实验室,必将在我国的新药研究中作出成绩。

六、代谢启迪

药物的代谢研究是新药评价的内容之一,其结果往往为设计和发现新药提供新的信息。随着化学分离、分析及测试技术的提高,30年来,药物的代谢研究进展很快。对许多药物的体内转化过程往往能在较短的时期内即取得基本的认识。了解到有些药物是原型起作用,有些是转化后的代谢产物起作用,有些是原型和代谢产物共同作用,还有些在体内代谢中失活,人们就可利用这些知识来设计合成新药。例如:①合成有效代谢物供临床试用而发展成为新药。如肿凡纳明、对氨基苯磺酰胺、羟基保泰松、酮保泰松、氧化震颤素等;②模拟有效代谢物的结构,合成新的化合物,如四咪唑、左旋四咪唑、去甲丙咪嗪及仲胺型抗抑郁剂等;

③对代谢物进行结构改造,使它在毒性、吸收和药效等方面均发生显著改变,成为有用的药物,如环氯胍的双萘水杨酸盐,环氯胍是氯胍的活性代谢物,由于排泄过快作用不持久,尤其不适于预防用,而环氯胍的双萘水杨酸盐就可在体内维持数月,二次肌肉注射就可预防几个月的疟疾感染;④对药物分子进行修饰,防止药物代谢失活而使其成为有用的药物。如抗白血病药 6-巯基嘌呤在体内可被氧化脱硫,将 6-SH 基保护,就成为免疫抑制剂硫唑嘌呤。

设法对药物分子的代谢稳定性研究已成为增强药效、改善吸收、延长作用时间及解决细菌或寄生虫抗药性问题等的重要手段之一。

当然,通过代谢启迪而发现的新药一般来说不是完全新型的先导化合物,主要是用来改善或克服某些不利作用,但毕竟也是寻找新药的一种途径,有时某药的缺点能否克服,往往成为该药能否成为一个有实用价值的药物的关键。

此外,通过代谢研究,可了解药物的吸收、分布、排泄等方面的规律并设法掌握它,也可以成为设计新的剂型的基础,如缓释剂、肠溶片、微囊等等,而具有新的作用特点的新剂型本身,也是新药的一类(Ⅳ类)。

通过代谢研究,了解了该药在体内的转化规律,也可为设计新的复方制剂提供有用信息,新的复方制剂也是新药的一类(Ⅲ类)。

七、利用毒性

药物的作用往往是多方面的。针对某一特定目的的应用常被视为药物的治疗作用,不是用药目的而出现的其他作用,特别是伴有不良反应的作用,则常被视为药物的毒副作用。其实,药物的治疗作用和毒性作用是相对的。如阿托品用于制止腺体分泌时(麻醉前给药),由于松弛内脏平滑肌而引起肠气胀和排尿困难是它的副作用;当用于解除平滑肌痉挛时(肠绞痛),由于制止腺体分泌而引起的口干就是它的副作用。因此可用某些药物的毒副作用来作为治疗作用。所以利用毒副作用来寻找新药也是一条好的途径。

有些药物的毒副作用可以在临床上直接应用。如长春花碱可致病人白血球减少,但在临床试用于白血病和帕金森病就有显著疗效,从而确立了其作为抗白血病的地位。

还可以利用药物的毒副作用对药物结构加以改造,发展成为新型药物。如孕激素类化合物通过结构改造,保留某些药理作用,排除一定程度的激素作用,就发展成一系列有实用价值的药物。吗啡类镇痛剂的结构改造主要是为了寻找非成瘾性的强效镇痛剂,但也同时发展了几类新药,并取得了一系列可喜的成绩。又如某些磺脲类药物(磺酰胺类)有降血糖的副作用,研究这一副作用就发现甲磺丁脲 D860 用于降血糖,还有治疗尿崩症的磺酰脲素、具有碳酸酐酶抑制作用的噻嗪类利尿剂、具有降压作用的二氮嗪等药物都是利用毒副作用研究成功新药的例子。

八、机制研究

药理作用的研究也是发现新药的重要途径之一。近 60 多年来新药研究进展很快的原因之一是药物作用机制的研究进展比较及时,效率较高。如对于高血压病,40 年前几乎没

有什么药物,至多只是用些镇静剂。而今已拥有不少具有不同机制和作用于各种不同部位的新药,它们分别作用在血管壁、肾上腺素、神经末梢、 β -受体、神经节和中枢神经等不同部位,这样,药物种类多了,医生手头灵活了,可选择余地大了,也能针对不同病因用不同药物,防治效果当然也就更好了。如果不是从作用机制上弄清楚那么多作用环节,只是凭降压强度和作用时间来评选,就不会出现当今这样防治药物品种繁多的局面。又如利尿药,如果只根据尿量多少来筛选药,就势必使一些作用温和的药物落选。只有很好地开展作用机制的研究,才能明确各种药物分别作用在肾小管的哪些不同部位,找出不同类型的利尿药供不同的临床水肿病例选用。

药物作用机制的研究有时还能决定药物寻找的方向。如50年代中期以后,各国为治疗冠心病大量筛选冠脉扩张药。当时的指导思想是冠脉狭窄造成的供血不足是心绞痛的原因,因此要扩张冠脉。但深入研究发现,冠心病时冠脉已硬化了,硬化了的冠脉对冠脉扩张药反应很弱,而且心绞痛病人心肌已严重缺氧,缺氧本身已经使冠脉极度扩张。已极度扩张了的冠脉对冠脉扩张药基本上是不反应了。所以,很多冠脉扩张作用很强的药物,如凯林、氨茶碱、罂粟碱等的临床效果被否定了。即使像潘生丁、心得安、延痛心等在临床上已经应用多年的药物,它们的作用也没有肯定,且不断有人提出异议,认为它们对冠心病的临床效应是不确定的。现在,大家公认潘生丁对冠心病的作用不是扩张冠脉,而是防止血栓形成的作用。亚硝酸盐类也不是通过它们的冠脉扩张,而是外周扩血管作用造成的血压下降,使心肌负担减轻,因而减轻了缺氧。至此,抗心绞痛药物的寻找方向不应该是冠脉扩张,而应该是减轻心肌负担的药物。临床实践也表明,象 β -受体阻断剂——心得安、心得宁等,根本没有冠脉扩张作用,相反大剂量下还有冠脉收缩作用,但它们的临床效果是确定的。它们的作用机制是降低心肌氧耗量。通过此例可见药物机制研究对寻找新药的重大作用。

九、临床发现

事实上,偶然发现新药的例子更多来自临床,不仅医生、护士可以发现新药,药剂师、病人、甚至健康人也可以发现新药。问题的关键是一定要细心观察一切偶然现象,从中捕捉发现新药的苗子。这对从事新药研究的人来说是一个基本的工作态度。临床发现新药的例子很多,如1952年,法国的一些临床医师将氯丙嗪作为冬眠剂应用时发现狂躁型精神病人被治好了,研究后就将氯丙嗪广泛用于精神失常病人的治疗。还有,丙磺舒的抗痛风作用,乙酰唑胺治疗青光眼和癫痫,苯妥英钠和利多卡因的抗心律失常作用,磺脲类化合物的降血糖作用,心得安的降血压作用,黄体酮的避孕作用,金刚胺的抗震颤麻痹作用,甲硝哒唑的治酒糟鼻等,这些都不是药物最初发现的作用,也不是开始推荐到临床上去试用的预期作用,而是通过临床用药才发现并肯定下来的新用途。

通过临床发现新药,有时可以发现一些导向性化合物,或称先导化合物。如氯丙嗪——精神药理药;甲磺丁脲——口服降血糖药;乙酰唑胺——碳酸酐酶抑制剂等。这往往是单用定向化学合成或大量药物筛选等方法寻找新药难以达到的。

临床发现新药的最常见途径是一个病人患有多种疾病,而用一种药物治疗时,不仅一种病好了,另一种病也消失了。氯丙嗪就是其中一例。还有抗组胺药治疗晕动病也是这方面

突出的例子。1947年, Gay 和 Carliner 将茶苯海明送到 Johns Hopkins 大学的变态反应门诊部, 观察它对枯草热及荨麻疹的症状控制。有的孕妇主诉有荨麻疹, 同时她终身伴有晕车症, 病人用药后, 意外地发现晕车和荨麻疹同时减轻缓解, 以后只要她在登车前几分钟服用 50mg 茶苯海明就能得到完全缓解, 防止了晕车症。以后又在 485 个士兵身上进行试验。1948 年 11 月, 这些士兵从纽约到德国乘船横渡大西洋, 证实该药的抗晕船作用, 后来又很快证明茶苯海明起作用部分是苯海拉明, 此作用为许多抗组胺药的共性, 这就确立了抗组织胺药在治疗晕动症中的地位。

临床发现新药有时纯粹是偶然的, 甚至是歪打正着, 如 1886 年 Cahn 和 Hepp 正在检查萘对肠道寄生虫的作用。一次, 他们进货时, 把乙酰苯胺误作萘取来了, 一个伤寒病人用了此药, 体温下降了, 这作用是萘所没有的, 结果查明是拿错了药, 这个作用是乙酰苯胺的, 从此乙酰苯胺作为退热药得到了应用。

有些临床发现新药是通过观察大量指标后发现的, 如碳酸酐酶抑制剂(乙酰唑胺)的发现, 就是根据临床出现了酸中毒现象, 再进行大量细致的分析而肯定的, 而且又逐渐从利尿药发展成为抗癫痫药和治疗青光眼的药。

有些是经过临床经验长期摸索而发现的, 如保泰松开始是作为氨基比林类镇痛药合成的, 主要是增强氨基比林在水中的溶解度, 但当拆方分析时却发现, 保泰松作用比氨基比林好, 尤其是治疗类风湿性关节炎。

有些药物是在临床应用出现了毒性以后才被引起注意的, 从而发现新的药理作用, 如磺脲类药物在早期治疗伤寒病人时出现了休克, 进一步查明是低血糖, 以后将其研究发展成为现在的口服降糖药。

有些新药是受临床死伤病例的病理报告启示而发现的, 如第一次世界大战后不久, 在芥子气死伤的病例的病理报告中提到有淋巴组织的抑制, 当时未引起注意, 第二次世界大战初期, 有人用氮芥在动物身上做实验见到类似现象, 引起了临床兴趣, 30 多年来, 不断研究成当今的烷化剂。

有时是病人用药发现治好了别的病而发现新药, 如 1968 年 4 月, 一位澳大利亚老太太患有中等程度的帕金森病, 她向医生描述说, 3 个月前她每天二次用 100mg 金刚胺防感冒, 她发现她的僵硬、震颤和运动减少等症状得到了明显的缓和, 但停药以后又复发了, 这就开始金刚胺在帕金森病中的应用。还有酚酞作为泻药的发现也是类同, 本世纪初, 匈牙利有一些搞欺骗行为的酒商, 将便宜的白酒掺入贵重的酒精中出售, 匈牙利政府为了监督, 就在便宜的白酒中加入酚酞, 检查时只要加一点碱就能暴露这种掺假。试验的结果却引起了顾客的腹泻, 顾客纷纷向政府控告, 这样酚酞作为酒质控制的方法只得放弃, 但却开始作为泻药在临床上应用。这是世界上第一个合成性泻药。

很多老药在临床长期使用中发现许多新的用途。如阿斯匹林用于临床已有 80 余年的历史, 近年来发现它除了解热镇痛外, 还用于抑制某些前列腺素的合成, 抑制血小板的聚集和 ADP 的释放, 从而减少血栓的形成, 从而广泛用于防治动脉硬化、冠心病、脑血管和其他栓塞性血管病的防治, 还用于控制痛经, 防止肿瘤转移和缓解某些癌症疼痛等。关于老药新用详见下述。

十、老药新用

已在临床应用的药物被发现了原来不知道的新用途,这就叫老药新用,也是发现新药(五类)。关于老药新用已有专著发表。现举例如下:阿托品是抗胆碱药,后来发现有治疗中毒性休克的作用,成为抗休克药之一,其机制是抗小动脉痉挛,改善微循环;依色林的中枢催眠作用,无论对东莨菪碱麻醉的对抗,还是对安定、吩噻嗪等中毒的催醒均有效,大大扩展了依色林的应用范围。临床上已有百年历史的阿斯匹林,近年来发现它除了解热镇痛外,还有抗血栓、治冠心病和抗肿瘤等其他广泛的用途。抗滴虫药甲硝唑用于厌氧菌感染、类风湿关节炎、痤疮等;利多卡因治疗偏头痛;柳氮磺胺吡啶用于男性避孕;酮康唑治疗前列腺癌;长春花碱现用于白血病和何杰金氏病治疗;黄连素的抗心律失常作用;西米替丁治疗快速心律失常,中药十全大补汤可减轻抗癌药的脱发副作用等等都是老药新用的例子。

可见对于老药新用应引起广泛注意,因为是老药,是临床常用药,用的历史久,病例多,发现新药作用的机会也多。只要我们勤于观察、仔细分析,认真总结,即使很老的药也可能有潜力可挖。这是一条发现新药较简便的途径,且成功率高,从评审角度也较易通过,成本低,花费少,耗时短,很值得重视。

第三节 新药报批中的问题

一、有关药品申报与审批的法规和要求有哪些

答:为加强药品的管理,保证药品质量,增进疗效,保障人民用药安全有效,维护人民身体健康,国家制订了一系列法律、规章以及办法,其中与药品申报与审批有关的法规和要求主要有这样三个部分。

(一)国家法律。《中华人民共和国药品管理法》1984年9月20日六届人大七次会议通过,于1985年7月1日施行,该法第二十一条、第二十二条规定了药品临床,生产必须经国务院主管行政部门批准。此法目前正进行修订。

(二)部门规章。《新药审批办法》、《新生物制品审批办法》、《新药保护和技术转让的规定》、《仿制药品审批办法》和《进口药品管理办法》等,由国家药品监督管理局于1999年5月1日起施行,这些是《中华人民共和国药品管理法》的重要配套规章。

同时,对药品研制、临床和生产全过程,国家药品监督管理局已经或正在出台规范性的要求,它们是《药品非临床研究质量管理规范》((Good Laboratory Practice,简称“GLP”))、《药品临床试验规范》(Good clinical Practice,简称“GCP”)和《药品生产质量管理规范》(Good Manufacturing Practice,简称“GMP”)。

(三)技术指导性文件。为帮助和指导新药研制单位用科学、规范的方法开展新药研究申报工作,参照世界发达国家的标准,结合我国的实际,国家药品监督管理部门组织专家对新药技术要求进行了详细的规定。它们虽不是法规,但根据这些规定去做就能得到可靠的