

中国工程科技论坛

创新药物研发 方法及策略

● 中國工程院

高等教育出版社

中国工程科技论坛

创新药物研发方法及策略

Chuangxin Yaowu Yanfa Fangfa Ji Celue

高等教育出版社·北京

内容提要

本书是中国工程院中国工程科技论坛系列丛书之一。本书汇聚了我国化学药、生物药、中药三大领域的23名科技专家、学者,以“创新药物研究与开发”为主题的最新学术研究成果报告,系统地总结了国内外创新药物研究的趋势与进展,探索药物研发的策略与方法,代表着该领域最高的学术研究水平。专家们所展示的研究成果和对未来行业发展的深入思考,将进一步激发新思路、引导新方向,有利于推动我国新药创新技术进步和体系建设。

本书将有助于相关学科的博士、硕士研究生及本科学生对国内外新药创制研究的现状、问题及发展前沿的认识。本书可为各高校、研究院所、企业技术研究中心中、高级技术人员的学术研究提供参考。

图书在版编目(CIP)数据

创新药物研发方法及策略 / 中国工程院编著. — 北京:高等教育出版社,2015.3

(中国工程科技论坛)

ISBN 978-7-04-041876-7

I. ①创… II. ①中… III. ①药物-研制 IV. ①TQ46

中国版本图书馆CIP数据核字(2015)第003885号

总策划 樊代明

策划编辑 王国祥 黄慧靖

责任编辑 黄慧靖 张冉

封面设计 顾斌

责任印制 尤静

出版发行 高等教育出版社

社址 北京市西城区德外大街4号

邮政编码 100120

印刷 北京四季青印刷厂

开本 787 mm × 1092 mm 1/16

印张 12.5

字数 220千字

插页 1

购书热线 010-58581118

咨询电话 400-810-0598

网址 <http://www.hep.edu.cn>

<http://www.hep.com.cn>

网上订购 <http://www.landraco.com>

<http://www.landraco.com.cn>

版次 2015年3月第1版

印次 2015年3月第1次印刷

定价 60.00元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换

版权所有 侵权必究

物料号 41876-00

中国工程院第165场工程科技论坛——创新药物研发方法及策略研讨会



中国·天津 2013.8.17-18

中国工程科技论坛——创新药物研发方法及策略大会合影

编辑委员会

主任：桑国卫 樊代明 杨胜利 张伯礼

副主任：陈凯先 陈志南 曹雪涛 饶子和 姚新生
刘昌孝

委员(按拼音字母排序)：

崔 静 端华倩 高秀梅 胡利民 康立源 孔 娅

李冬梅 李 娜 刘二伟 邱 峰 任 明 王 丽

王 涛 王跃飞 薛晓娟 张 杰 张 静 张俊华

张艳军 张志国 郑文科

目 录

第一部分 综述

综述	3
----------	---

第二部分 主题报告及报告人简介

从基因组到创新药物	杨胜利	7
中药产业发展及相关问题的思考	张伯礼	11
化药创新:趋势、挑战和策略思考	陈凯先	16
基于抗体的生物制药产业转化前景	陈志南	22
生物技术药物研制进展	曹雪涛	25
生物医药创新发展的思考	刘昌孝	33
从中药复方制剂出发进行创新药物研究		
开辟中药创新发展的新天地	姚新生	60

第三部分 专题报告及报告人简介

专题 A 化学药组

肩负使命 学习创新	沈竞康	69
中国创新药物研究的机遇与挑战	李 松	71
走出中国特色的新药创制道路	蒋建东	75
光动力药物开发介绍	王海波	78
从盐酸埃克替尼研发谈中国新药创制	丁列明	90

专题 B 生物药组

法规科学在促进医药产业发展中发挥着重要作用	王军志	95
肿瘤微环境中的潜在治疗靶点	罗永章	98
中国疫苗的现状和未来	沈心亮	103
我国抗体药物创新与发展思考	谢良志	113

新型疫苗研究进展 邹全明 117

专题 C 中药组

中药复方新药研究开发的思路与尝试 张永祥 131

新形势下中药创新药物的发现与研发 屠鹏飞 135

从数字制药到智慧制药:大数据时代的制药工程科技 程翼宇 141

从企业角度思考中药创新——天士力的实践体会 闫希军 144

中医方剂现代研究的实践与思考——方剂功效物质组学的构想
与建立 段金廛 149

中药资源产业化过程废弃物的产生及其利用
策略与资源化模式 段金廛 吴启南 162

中药整体质量控制的相关技术与方法 果德安 吴婉莹 176

附录 主要参会人员名单 185

后记 191

第一部分

综 述

综 述

随着医药科技发展日新月异,特别是实施“重大新药创制”科技重大专项以来,我国医药研发创新体系逐步形成,产业规模日益扩大,人才队伍得以聚集,新药研发和医药产业呈现了快速发展态势。当前,国际医药研发、转化等策略和方法发生了深刻的变革,有必要系统总结我国创新药物研究的经验和不足,学习国外先进经验,更新研发理念,研究我国创新药物研发方法及策略,这对加快建成我国新药创新体系、实现跨越式发展具有重要的战略意义。

在桑国卫院士、杨胜利院士、张伯礼院士的倡导下,以“创新药物研发方法与策略”为主题,举办中国工程院第165场中国工程科技论坛。该场论坛由中国工程院主办,中国工程院医药卫生学部、天津中医药大学和天津市国际生物医药联合研究院承办,于2013年8月17~18日在天津滨海新区成功举行。

第十二届全国人大常委会副委员长、中国药学会理事长桑国卫院士,中国工程院医药卫生部主任杨胜利院士,中国中医科学院院长、天津中医药大学校长张伯礼院士担任大会主席。上海中医药大学校长陈凯先院士,中国人民解放军第四军医大学陈志南院士,中国医学科学院院长曹雪涛院士,天津国际生物医药联合研究院院长饶子和院士担任副主席。中国工程院副院长樊代明院士,天津市副市长何树山出席大会开幕式并致辞。共有来自全国相关领域的180余位专家学者参加了此次研讨会。

大会共安排10场主题报告,桑国卫、杨胜利、张伯礼、陈凯先、饶子和、陈志南、曹雪涛、姚新生、刘昌孝、沈竞康等专家,分别作了以《我国创新药物研发战略与进展》、《从基因组到创新药物》、《中药研发进展及相关问题的思考》、《化学药物:趋势、挑战和策略思考》、《手足口病病毒研究》、《基于抗体的生物技术药物前景》、《生物技术药物研制进展》、《从中药复方制剂出发进行创新药物研究 开辟中药创新发展的新天地》、《生物医药创新发展的思考》、《肩负使命 学习创新》为题的主题报告。

在分组讨论中,开设了化学药、中药、生物药3个分会场,安排了13个引导性发言,与会专家学者分别围绕“国内外创新药物研究的趋势和进展”、“我国创新药物研究的问题和制约因素”、“创新药物研发的策略和方法”、“医药基础研究及转化研究的问题及对策”等4个议题,结合当前国内外新药创制领域的热点和难点问题,进行了深入研讨和交流。

通过主题报告和研讨,使参会代表更加全面地了解了国际制药技术前沿、我国医药产业发展的成绩与存在的问题,对下一步工作的开展是很好的启示,为制定我国医药产业“十三五”发展规划提供了很好的思路和发展建议。

第二部分

主题报告及报告人简介

从基因组到创新药物

杨胜利

中国科学院上海生物工程研究中心

为了准备这次论坛的发言,我浏览文献时感觉到:虽然我们创新药物研究通过重大专项的推动这几年有了明显的进步,但是从基因组到创新药物这条技术主线方面和国外的差距比较大。所以我今天讲的题目就是“从基因组到创新药物”。

转化医学的起点是人类基因组序列,但光知道基因密码是远远不够的,还要进行大量的基础研究,读懂基因密码才能做转化。为解读密码启动的国际合作项目于2011年以后在基因组测序的基础上完成了DNA编码顺序的百科全书,以147个人的细胞株做了1640次全基因组的研究和整合,不仅阐明了人类基因组里面1%的编码序列的功能,并扩展到基因表达调控和表观基因组的调控,实际上是从1%序列辐射到整个的基因组。这也是我们现在做转化医学的基础,有了这基础以后,我们要开展系统生物学的研究,大家知道生命科学研究的轨迹是越来越小,开始是形态和分类的研究,后来通过解剖开展对组织器官的研究,又逐步发展到细胞生物学和分子生物学,20世纪50年代后,几乎科学家的兴趣都集中到某个基因或某个蛋白质。人类基因组计划不仅为我们提供了完整生命密码,而且把我们的思路引导到了系统和整体的研究及了解生命体系。所以这个世纪的生命科学进入了系统生物学的时代。医学系统生物学的研究重点是疾病发生、发展过程中基因型、环境型表型的相互作用。2004年在*Omic*s上发表的一篇文章报道了小鼠动脉粥样硬化的基因、蛋白质和代谢物生物标志物的网络,这是医学系统生物学研究的基本模式,有了这个网络,我们可以用它来监控从健康状态到亚健康,到疾病发生、发展的全过程。

后面要讲的转化医学的一个大平台就是合成生物学,英国工程院发表的英国合成生物学的路线图中强调合成生物学与我们人类的健康及社会的可持续发展都是密切相关的。合成生物学是一个平台技术和转化技术,合成生物学要转化的科学知识包括分子生物学、代谢工程、基因组学和宏基因组学、系统生物学、系统科学等。合成生物学的应用出口包括传感器、诊断、生物能源、生物材料、药物、再生医学和农业等,一半以上的应用出口是在医药领域,希望大家多关注合

成生物学在医学中的应用。

Science 2011 年的一篇综述的标题就是“合成生物学正在走向临床”。这篇文章主要讲了三个方面:合成生理学、合成免疫学、再生医学。合成生理学是一个创新性的概念,就是用细胞把合成的基因器件带到人体,使患者从疾病状态、亚健康状态恢复到健康的状态。这个听起来比较悬,但是已经在动物模型里取得了进展,如通过基因器件维持血糖,或是通过基因器件在动物模型中维持尿酸在健康的水平。合成免疫学也是合成生物学一个分支,包括合成新的治疗性疫苗和免疫细胞分化调节剂,筛选小分子的免疫调节剂,还有新的抗体等。干细胞技术和 3D 打印技术将有力地推动组织和器官的人工合成,加速再生医学的发展。

用微生物生产植物药用成分也是合成生物学研究的一个热点,已成功合成了青蒿素、紫杉醇、丹参酚酸、人参皂苷的前体,植物的 P450 酶、萜类化合物库将是今后研究的热点。萜类化合物库可能是我们创新药物筛选一个很重要的资源库,因为现在已经发表的确定结构的萜类化合物有近 40 000 个,大部分是植物来源的,假如把这个库和酶库结合起来,又可以产生新化合物库。

下面讲一下临床研究,临床研究是转化医学的主要瓶颈之一。

我国是临床资源大国,但临床研究很落后。2000 年联合国教科文组织报道,我国临床医学研究不仅落后于发达国家,而且在金砖五国中排名第四,落后于巴西、印度和南非。

为什么临床研究在转化医学药物研究当中特别重要呢?我们在细胞、动物模型和临床样本做了大量的研究,发现了与众多疾病相关的生物标志物,但大部分没有做验证,特别是临床病理学的验证,无法进一步做转化医学的研究。临床病理学验证包括生物标志物基因结构和调控的变化、这些变化与基因功能和疾病的相关性,以及这些变化与我们现在用的临床病理指标的相关性。

最近我国启动了临床医学研究中心建设,重点推动多中心随机临床研究、前瞻性队列研究、样本库建设、生物标志物临床验证、罕见疾病的研究。

下面简单讲一下分子诊断。分子诊断可用于疾病的预警和诊断、疾病的分型和分期、预后判断。基因组医学研究不仅为分子诊断提供了大量的信息,而且大幅度提升了分子诊断的预测能力,使分子诊断能越来越完美地整合预测医学、预防医学和个性化医学,进入智慧医学的境界。近年来分子诊断取得了实质性的进展,如美国《时代》周刊评选的 2008 年 50 项重大科技突破的第一名就是可用于预测个体性状(包括疾病易感性)的基因芯片。另一个例子是个性化用药的基因芯片,基于肝脏 P450 酶编码基因多态性设计的芯片可预测每个患者的最适用药剂量。北京生物芯片中心研发的预测药物致聋的基因芯片已在多个省市

推广应用。

最后我们进入论坛的主题:创新药物。我对创新药物的理解是:由生物标志物到药靶是创新的源头,监管科学是瓶颈,市场开拓是关键。

怎么从基因组到创新药物呢?

基因组医学研究为我们提供了大量的疾病生物标志物,这是药物研发创新的源头,创新药物研发的第一步就是从众多的生物标志物筛选和验证药靶,这是我国创新药物研发链中的一个薄弱环节,希望重大专项能加大这方面的投入。

对“监管是药物研发的瓶颈”大家深有体会,提升我国监管科学水平是当务之急,这不光是监管部门的事,应以举国之力来突破监管瓶颈,建立各种检测和评估中心配合国家食品药品监督管理局工作。

基因组医学为药物的毒性和疗效评价提供了新思路和新技术,下面主要讲一下用体外模型系统地评价药物的毒性和疗效,这个系统的核心技术是用组学(基因组、转录组、蛋白质组、代谢组、相互作用组等)高通量技术系统地检测多种人源细胞对药物的应答,然后通过生物信息学整合和运算,做出药物毒性和疗效评价。

基因组医学也为个性化药物的研发提供了信息和技术,我国在药物基因组研究方面已有较好的基础,如能进一步发掘临床资源的优势,可望提升个性化药物研发的国际竞争力。

我国医药企业的国际市场开拓能力与同样以生产仿制药为主的印度和以色列相比虽仍有较大差距,但近年来有所改观,我国成药开始进入国际市场。

创新药物重大专项的实施为我们提供了良好的机遇,强化举国体制,进一步提升创新能力和监管科学水平,增强市场开拓能力,开创我国医药工业的新局面!



杨胜利 中国工程院院士、中国科学院上海生物工程研究中心研究员,生物技术专家。1941年1月出生,江苏太仓人。1962年毕业于上海华东化工学院(现为华东理工大学);1962年9月到中国科学院上海药物研究所工作;1980—1982年在美国加州大学从事博士后研究;1992—1996年担任中国科学院上海生物工程研究中心主任、党委书记;1997年当选为中国工程院院士;2000年起被聘请担任大连化学物理研究所研究员、博士生导师、生物技术部主任。现

任中国科学院上海生物工程中心研究员、博士生导师,中国科学院生物技术专家委员会主任委员,中国科学院新药专家委员会副主任委员,国家“863”生物技术领域专家委员会委员,上海市科技进步专家咨询委员等,上海交通大学、中国科技大学、华东理工大学兼职教授。

长期从事基因工程在酶、发酵和制药工业中的应用研究和开发。他在主持的青霉素酰化酶基因工程研究中,建立了基因克隆、定位表达系统,并采用DNA体内重组提高质粒的稳定性,优化了宿主和表达的条件,构建了高稳定性、高表达的基因工程菌,主要技术指标优于国际同类基因工程菌。他还在分子药理学、微生物血红蛋白和蛇毒基因工程、蛋白酶蛋白质工程、分子伴侣等方面进行了开拓性的创新研究,取得了一系列成果。1988年获中国科学院科技进步奖一等奖。1989年获中国科学院第二届亿利达科技奖。近几年来,在分子药理学研究、微生物血红蛋白基因研究、蛇毒基因研究等方面不断创新开拓,取得了一系列新成果。在国内外重要科技刊物上发表论文70余篇;培养博士研究生19名、硕士研究生14名。1991年起享受国务院政府特殊津贴,1993年起享受上海市政府特殊津贴。