



“十二五”
国家重点图书

国家科学技术学术著作出版基金资助出版

新药研发案例研究

——明星药物如何从实验室走向市场

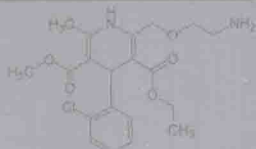
Case Studies on Drug Discovery and Development

——The way from bench to market of star drugs

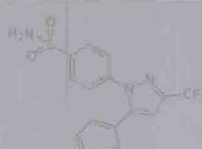
白东鲁 沈竞康 主编



奥唑替尼 Orizoranib



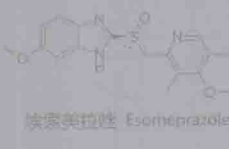
氨氯地平 Amidopine



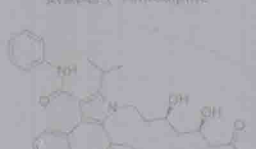
塞来昔布 Celecoxib



蒿甲醚 Artemether



埃索美拉唑 Esomeprazole



阿托伐他汀 Atorvastatin



奥氮平 Glanzapine



伊马替尼 Imatinib



多奈哌齐 Donepezil



多西他赛 Docetaxel



化学工业出版社

吡格列酮 Pioglitazone





国家科学技术学术著作出版基金资助出版

“十二五”
国家重点图书

新药研发案例研究

——明星药物如何从实验室走向市场

Case Studies on Drug Discovery and Development

——The way from bench to market of star drugs

白东鲁 沈竞康 主编



化学工业出版社

· 北京 ·

作为“十二五”国家重点图书《高等药物化学》的姊妹篇，本书首次从学术高度结合市场规律，以案例研究形式深度剖析了26种具有代表性的药物能成为当时或至今仍是明星药物的内在原因。书中对所选的这些明星药物除了有关背景和研发历程的学术性介绍外，更突出了在整个研发过程中的亮点、关键节点，包括最后成为上市新药的各种学术、技术、管理和医药法规的诸多因素和推动力。并对每种药物研发全过程进行总结，归纳出经验和教训，作为今后的借鉴。

本书可供我国药学界、化学界和生物医学界的师生、科研人员，各级药政和企业管理人员及资深科学家学习参考。

图书在版编目 (CIP) 数据

新药研发案例研究——明星药物如何从实验室走向市场/白东鲁，沈竞康主编. —北京：化学工业出版社，2014. 3

ISBN 978-7-122-19620-0

I. ①新… II. ①白… ②沈… III. ①新药-开发-研究 IV. ①R97

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 016909 号

责任编辑：成荣霞

责任校对：宋 玮

文字编辑：丁建华

装帧设计：王晓宇

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37¼ 字数735千字 2014年10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：188.00 元

版权所有 违者必究

《新药研发案例研究》 撰稿人员名单

(按姓氏汉语拼音排序)

- | | | |
|-----|--|---------------------------|
| 白东鲁 | 中国科学院上海药物研究所 | 央研究院 |
| 陈旭星 | 中国科学院上海药物研究所 | 王 江 中国科学院上海药物研究所 |
| 成 名 | 中国科学院上海药物研究所 | 王 洁 复旦大学药学院 |
| 崔景荣 | 美国辉瑞公司肿瘤药物化学部 | 王 洋 复旦大学药学院 |
| 冯 松 | 罗氏中国研发中心 | 王 勇 中国科学院上海药物研究所 |
| 付利强 | 中国科学院上海药物研究所 | 王玉兰 中国科学院上海药物研究所 |
| 郭俊峰 | 中国科学院上海药物研究所 | 夏广新 上海医药集团股份有限公司中
央研究院 |
| 侯晓丽 | 第二军医大学热带医学与公共
卫生学系 | 肖 凯 第二军医大学热带医学与公共
卫生学系 |
| 胡永洲 | 浙江大学药学院 | 许忠良 中国科学院上海药物研究所 |
| 胡有洪 | 中国科学院上海药物研究所 | 杨春皓 中国科学院上海药物研究所 |
| 凌晨雨 | 中国科学院上海药物研究所 | 杨玉社 中国科学院上海药物研究所 |
| 刘 滔 | 浙江大学药学院 | 杨 卓 中国科学院上海药物研究所 |
| 刘学军 | 上海医药集团股份有限公司中
央研究院 | 叶 娜 中国科学院上海药物研究所 |
| 刘 杨 | 中国科学院上海药物研究所 | 余建鑫 上海医药集团股份有限公司中
央研究院 |
| 柳 红 | 中国科学院上海药物研究所 | 张 翱 中国科学院上海药物研究所 |
| 龙亚秋 | 中国科学院上海药物研究所 | 张 倩 复旦大学药学院 |
| 孟 韬 | 中国科学院上海药物研究所 | 钟大放 中国科学院上海药物研究所 |
| 沈竞康 | 中国科学院上海药物研究所,
上海医药集团股份有限公司中
央研究院 | 周 宇 中国科学院上海药物研究所 |
| 宋子兰 | 中国科学院上海药物研究所 | 朱维良 中国科学院上海药物研究所 |
| 万惠新 | 上海医药集团股份有限公司中 | 朱云婷 中国科学院上海药物研究所 |

我国的创新药物研究发展迅速，医药工业正处于从仿制药为主向自主创新转变的关键时期。创新药物研究是多学科交叉的研究领域，涉及化学、药理学、生物学、信息和计算机科学等多学科的知识和技术，具有研究周期长、投入大、风险高的显著特点。至今国内还没有一部专著或教材全面地阐述创新药物研发所涉及的学术、技术、管理和研发人员之直觉与灵感等诸多因素对创新药物研究的作用和贡献。

为了提高我国创新药物研究的效率、降低研发风险，非常有必要借鉴一些有标志性的的重要药物的研发经验和教训，让研发人员全面了解新药研发的规律，帮助他们更好地开展新药研发。因此，挑选在新药发展史上具有重要影响的明星或代表性药物，将它们作为案例，总结这些药物从活性化合物发现到成功上市的经验教训，无疑将会对培养一流的创新药物研发和组织管理人才、推动我国创新药物研究产生深远的影响。

白东鲁和沈竞康教授主编的《新药研发案例研究——明星药物如何从实验室走向市场》一书，选取了药物发展史上具有代表性的26个明星或重磅炸弹式药物作为典型案例，系统地总结了这些药物成功上市的经验教训，重点描述了这些药物研发过程中的亮点、关键节点和促成最后上市的各种学术、技术、管理和医药法规的诸多因素和推动力，介绍了研发人员的直觉与灵感在药物研究中的作用。该书的编写具有鲜明的特色，除了详细介绍了活性化合物的发现、结构优化研究过程及后期开发情况外，每章都列出了该药研发的大事记，并在最后一节对所论述药物的研发全过程作了总结和讨论，指出了经验和教训。毫无疑问，这些知识是无法从教科书或课堂上学习获得的，该书将成为新药研发人员全方位了解新药研发的难度和关键因素，掌握新药研发规律的重要参考读物。

该书选材具有显著的代表性，章节编排独具匠心，图文并茂，文字可读性强，填补了国内新药研究领域该类参考书的空白，是一本不可多得的好书。我觉得它和《高等药物化学》（化学工业出版社，2011）构成了新药研究专著中的“姊妹篇”，一个偏重理论和基础，一个偏重实际和应用，相信两者结合可以给读者更多的收获和启迪。我衷心希望该书能够促进我国创新药物研究人才的培养，推进我国创新药物研发事业快速发展，使我国早日成为创新药物研究强国。

陈凯先

2014年5月于上海

国外书市上虽有多种介绍一些重要和著名药物的研发历史和其中趣事的科普读物，并已有数种图书被译成中文出版。但是这些著作旨在普及和提高大众的医药常识，并对药物的发展历史、市场规律和政府监控作出评述。直至2010年，从学术角度对药物研发的案例剖析只散见于大型的专著中。2011年英国化学会出版的《药物发现》丛书中包括《药物化学中的案例研究》一书，2012年Wiley公司也推出了《现代药物发现和开发的案例研究》一书。这两本书共介绍了本世纪才上市的和正在研究的28种新药，但书中有些新药能否最终上市前途未卜。此两书的不足之处在于，未涉及药物发展史上可作为典型的案例研究的一些明星药物和重磅炸弹式药物。

鉴于新药研发的艰巨性和至今还难以预测的风险性，每个新药研发都是一项典型的团队合作并耗时10年以上的系统管理工程。以往从教科书和课堂上读者只能学到药物设计、研究、开发的一般原理、方法和技术，并不熟悉一个新药上市是药物研发中学术、技术、方法、管理、市场、思维模式和研发人员直觉与灵感诸方面因素综合作用的结果。因此挑选在新药发展史上有重要意义的一些明星药物或有代表性的药物，将它们作为案例，总结这些药物成功上市的经验教训，这将成为新药研发人员从全新角度了解新药研发的难度，掌握新药研发艺术或诀窍的好教材。

本书与国外已出版的上述两本专著相比，有如下几个特点：

① 在内容和体裁上对每种药物除了有关背景和研发历程的学术性介绍外，更突出了该药在整个研发过程中的亮点、关键节点和最后促成上市成为新药的各种学术、技术、管理和医药法规的诸多因素和推动力。

② 在每章最后一节对该药的研发全过程的亮点和难点做一总结和讨论，归纳几条经验和教训，可作为今后研发新药的借鉴。

③ 本书从学术高度结合市场规律，以案例研究形式介绍一些有代表性药物的研发历程，引出它们能成为当时或至今仍是明星药物的内在原因，是国内第一本此类专著。

④ 各章撰写者都是从事该领域研究的药物化学家，熟悉相关药物研发的最新动态。每章末均有最新、最重要的参考文献，以便读者可根据这些文献对相关药物作更深入的调研。

本书将会受到我国药学界、制药工业界、化学界和医学界的师生、科研人员、各级管理人员和资深科学家的欢迎。它也可作为最近出版的《高等药物化学》一书的补充读物。读者可从一个个案例中，学到新药研发的战略和策略、方法和技术、经验和

教训以及风险与成功，体会到新药研究并非教科书和专著中叙述的纯学术研究和
技术改进的产物。

2008 年开始，国家对新药研发投入巨资，新药研发正面临新的契机。希望本书
的出版对推动我国新药研发，对从事药物化学和新药研发等各类专业人员的工作有所
裨益。本书在众多明星药物中精心挑选了 26 种予以介绍，在选择标准和取舍上难免
有疏漏和不尽合理之处，还望读者不吝批评指正。

主编和全体作者对化学工业出版社在本书出版过程中付出的努力，对上海医药集
团和国家科学技术学术著作出版基金的资助出版，深表感谢。

白东鲁 沈竞康
2014 年 3 月

第 1 章 新药研发的实用策略	1
1.1 新药发发现状和困境	2
1.2 新药研发的实用策略	4
1.3 结束语	12
参考文献	13
第 2 章 阿司匹林 (Aspirin)	14
2.1 阿司匹林的早期发现史	15
2.2 近 50 年阿司匹林研究的进展	22
2.3 阿司匹林为何能百年长寿	32
参考文献	35
第 3 章 沙利度胺 (Thalidomide)	40
3.1 早期“反应停”事件	41
3.2 沙利度胺致畸作用机制及新发现	43
3.3 沙利度胺治疗领域的拓展	44
3.4 沙利度胺的化学与制剂研究	47
3.5 沙利度胺研发的教训和启示	50
参考文献	53
第 4 章 阿伐他汀 (Atorvastatin)	56
4.1 他汀类降脂药物的作用机制	57
4.2 他汀类药物的发现和发展	58
4.3 阿伐他汀的研究开发——从模仿创新到同类最佳	60
4.4 阿伐他汀的商业开发——从第五到第一，再到史上最畅销药	71
4.5 阿伐他汀成功的启示	74
参考文献	75
第 5 章 埃索美拉唑 (Esomeprazole)	79
5.1 胃酸分泌的背景知识	80
5.2 质子泵抑制剂的研发历程	82
5.3 埃索美拉唑成功上市的启示	95
参考文献	96
第 6 章 乙溴替丁 (Ebrotidine)	99
6.1 组胺受体与消化道溃疡	100
6.2 乙溴替丁的研发过程	102
6.3 乙溴替丁的药理特点及临床应用	109

6.4	乙溴替丁的药代动力学及体内代谢	113
6.5	乙溴替丁的肝毒性和撤回	114
6.6	乙溴替丁的专利情况	115
6.7	乙溴替丁的研发启示	116
	参考文献	117
第7章	美托洛尔 (Metoprolol)	121
7.1	肾上腺素能阻滞剂	122
7.2	β 肾上腺素受体的分类及功能	122
7.3	β 受体阻滞剂的研究	123
7.4	美托洛尔的合成工艺研究	128
7.5	美托洛尔缓释片的工艺研究	130
7.6	美托洛尔的药代动力学研究	131
7.7	美托洛尔与高血压	134
7.8	美托洛尔的其他临床应用	135
7.9	美托洛尔的不良反应	138
7.10	美托洛尔研发过程的启示	138
	参考文献	139
第8章	氨氯地平 (Amlodipine)	142
8.1	高血压病及其治疗药物	143
8.2	钙离子通道阻滞剂	143
8.3	氨氯地平的发现	145
8.4	氨氯地平的合成工艺与手性拆分	148
8.5	氨氯地平临床前药理研究	152
8.6	氨氯地平临床研究	154
8.7	氨氯地平的联合用药	157
8.8	氨氯地平成功上市的启示	158
	参考文献	159
第9章	赖诺普利 (Lisinopril)	162
9.1	高血压病及其发病机制	163
9.2	血管紧张素转换酶及其抑制剂	164
9.3	赖诺普利的发现	166
9.4	赖诺普利的合成工艺研究	169
9.5	赖诺普利的 tACE 晶体复合物研究	171
9.6	赖诺普利的临床前药理学研究	173
9.7	赖诺普利的药代动力学研究	176
9.8	赖诺普利的其他临床应用	178

9.9	赖诺普利的不良反应	179
9.10	赖诺普利成功的启示	180
	参考文献	181
第 10 章	氟西汀 (Fluoxetine)	183
10.1	抑郁症及其发病机制	184
10.2	抑郁症的药物治疗	185
10.3	氟西汀的发现及其抗抑郁活性研究	188
10.4	氟西汀的其他临床效应	195
10.5	氟西汀的不良反应	196
10.6	氟西汀成功上市的启示	197
	参考文献	198
第 11 章	奥氮平 (Olanzapine)	201
11.1	非经典抗精神病药物	202
11.2	奥氮平的研发历程——从实验室到临床	204
11.3	奥氮平上市后的开发——从品牌药到仿制药	210
11.4	奥氮平研发成功的启示	213
	参考文献	214
第 12 章	吡格列酮 (Pioglitazone)	217
12.1	糖尿病和现有治疗药物	218
12.2	噻唑烷二酮类胰岛素增敏剂	219
12.3	吡格列酮的发现	220
12.4	噻唑烷二酮类药物的作用机制	228
12.5	吡格列酮的临床研究	229
12.6	吡格列酮的安全性	230
12.7	从 PPAR γ 激动剂到选择性 PPAR γ 调节剂	232
12.8	吡格列酮开发成功的启示	233
	参考文献	234
第 13 章	左氧氟沙星 (Levofloxacin)	237
13.1	喹诺酮类抗菌药物	238
13.2	左氧氟沙星的发现	242
13.3	左氧氟沙星成功上市的启示	250
	参考文献	251
第 14 章	利奈唑胺 (Linezolid)	253
14.1	抗菌药的研究背景和医学需要	254
14.2	噁唑烷酮类抗菌药研究的起源	256
14.3	噁唑烷酮类抗菌药的结构-毒性关系和结构-活性关系	258

14.4	噁唑烷酮的合成工艺及进一步结构优化	260
14.5	利奈唑胺的选定和作用机理	265
14.6	利奈唑胺的药物动力学和临床使用	267
14.7	第一个合成的噁唑烷酮抗菌药上市的意义和启示	269
	参考文献	270
第 15 章	普瑞巴林 (Pregabalin)	273
15.1	癫痫及其发病机理	274
15.2	抗癫痫药物的作用机制	275
15.3	作用于钙离子通道 α_2 - δ 亚基的抗惊厥药物——普瑞巴林的发现	275
15.4	普瑞巴林的临床研究及安全性评价	280
15.5	作用于钙离子通道 α_2 - δ 亚基药物的研究进展	283
15.6	普瑞巴林成功的启示	285
	参考文献	286
第 16 章	西地那非 (Sildenafil)	291
16.1	研究背景	292
16.2	西地那非的发现与活性研究	293
16.3	西地那非与男性阴茎勃起障碍	296
16.4	西地那非与肺动脉高压	299
16.5	西地那非的其他临床效应	300
16.6	西地那非与 PDE5 结合模式分析	301
16.7	其他选择性 PDE5 抑制剂	302
16.8	西地那非所引发的思考和借鉴	303
	参考文献	304
第 17 章	多奈哌齐 (Donepezil)	308
17.1	阿尔茨海默症及其发病机理	309
17.2	中枢胆碱能假说与乙酰胆碱酯酶抑制剂	310
17.3	多奈哌齐的发现	310
17.4	多奈哌齐临床前药理研究	317
17.5	多奈哌齐的临床研究	319
17.6	多奈哌齐与靶标的相互作用	321
17.7	外消旋体多奈哌齐成功上市的启示	323
	参考文献	324
第 18 章	塞来考昔 (Celecoxib)	328
18.1	研究背景	329
18.2	从概念到新药的发现	334
18.3	塞来考昔的专利纠纷	343

18.4	选择性 COX-2 抑制剂的其他作用及隐忧	344
18.5	塞来考昔的其他临床应用	345
18.6	塞来考昔研发的启示	345
	参考文献	346
第 19 章	多西他赛 (Docetaxel)	349
19.1	前言	350
19.2	多西他赛的前身——紫杉醇	351
19.3	多西他赛的发现	361
19.4	多西他赛的临床前药理研究	365
19.5	多西他赛的临床研究	368
19.6	紫杉烷类化合物的构效关系及最新研发进展	372
19.7	多西他赛的研发启示	376
	参考文献	378
第 20 章	伊马替尼 (Imatinib)	382
20.1	肿瘤药物研发的现状 & 趋势	383
20.2	酪氨酸激酶为抗肿瘤药物的重要靶标	385
20.3	伊马替尼的发现历程	385
20.4	伊马替尼的作用靶标和机理	390
20.5	伊马替尼的临床实验及药代动力学研究	397
20.6	伊马替尼在治疗多种肿瘤及其他疾病方面的应用	402
20.7	伊马替尼的耐药性及对策	403
20.8	讨论与展望	406
	参考文献	407
第 21 章	氯吡格雷 (Clopidogrel)	413
21.1	氯吡格雷的发现——从实验室到病房之路	414
21.2	氯吡格雷的作用机制及临床研究	420
21.3	氯吡格雷药物相互作用	423
21.4	漫漫研发路上的小风波	425
21.5	氯吡格雷的最新进展	426
21.6	氯吡格雷研发的启示	427
	参考文献	428
第 22 章	蒿甲醚 (Artemether)	432
22.1	疟疾及抗疟药物	433
22.2	青蒿及青蒿素的发现	435
22.3	蒿甲醚的合成及抗疟活性研究	446
22.4	蒿甲醚研发的启示	449

参考文献	450
第 23 章 地氯雷他定 (Desloratadine)	454
23.1 过敏性鼻炎与抗组胺药物	455
23.2 从氯雷他定到地氯雷他定	457
23.3 地氯雷他定的安全性评价	462
23.4 地氯雷他定的临床前药理研究	466
23.5 地氯雷他定的临床药动学研究	467
23.6 地氯雷他定临床应用	469
23.7 地氯雷他定成功上市的启示	470
参考文献	471
第 24 章 他莫西芬 (Tamoxifen)	475
24.1 研究背景	476
24.2 非甾体类抗雌激素药物	476
24.3 他莫西芬的专利	481
24.4 他莫西芬与乳腺癌	482
24.5 他莫西芬的其他临床效应	485
24.6 选择性雌激素受体调节剂	489
24.7 他莫西芬成功的启示	490
参考文献	492
第 25 章 奥司他韦 (Oseltamivir)	495
25.1 背景	496
25.2 流感病毒	497
25.3 神经氨酸酶抑制剂研究	501
25.4 奥司他韦与神经氨酸酶复合物晶体结构分析	509
25.5 奥司他韦临床研究	509
25.6 奥司他韦成功上市及市场效益	510
25.7 奥司他韦研发启示	510
参考文献	511
第 26 章 雷特格韦 (Raltegravir)	513
26.1 逆转录病毒的生命周期和药物干预靶标	514
26.2 HIV-1 整合酶的结构和功能	515
26.3 芳基二酮酸类整合酶抑制剂的发现和机理研究	516
26.4 雷特格韦的选定和成药性优化	517
26.5 雷特格韦的临床前药理研究	525
26.6 雷特格韦的临床应用及前景	527
26.7 雷特格韦: 从 HCV 多聚酶抑制剂到 HIV 整合酶抑制剂的启示	530

参考文献	532
第 27 章 克唑替尼 (Crizotinib)	536
27.1 癌症的个体化治疗	537
27.2 受体酪氨酸激酶 (RTK) 作为癌症靶点	538
27.3 克唑替尼的研发	540
27.4 克唑替尼的临床前药理研究	548
27.5 克唑替尼的临床研究	550
27.6 克唑替尼与靶标的相互作用	554
27.7 克唑替尼成功上市的启示	556
参考文献	557
中文索引	563
英文索引	573

第1章

新药研发的实用策略

白东鲁 沈竞康

目 录

1.1 新药研发现状和困境	2	1.2.8 多靶标药物策略	10
1.2 新药研发的实用策略	4	1.2.9 药物代谢物策略	10
1.2.1 老药作用机理的深入研究是发现新用途的根本	5	1.2.10 意外发现、药物副作用与新药开发	11
1.2.2 剂型不断创新延长老药上市周期	6	1.2.11 基于靶标结构的合理药物设计	11
1.2.3 模仿创新的后发优势	6	1.2.12 新的和传统的技术和方法的综合运用	11
1.2.4 手性药物研发策略	7	1.2.13 科学决策、个人魅力、团队攻关和国际合作	11
1.2.5 知识产权和专利保护是新药研发的助推剂	7	1.3 结束语	12
1.2.6 主动防范药物安全性风险	8	参考文献	13
1.2.7 适用人群和个体化药物策略	9		

1.1 新药研发现状和困境

20世纪70~90年代是新药研发的黄金时期，一系列全新原创药物（first-in-class）和重磅炸弹式模仿创新药先后上市。合成药中首个 β -肾上腺素能阻滞剂普萘洛尔独占市场长达10年之久。组胺H₂受体阻滞剂西咪替丁和雷尼替丁是市场上重磅炸弹式新药的首例。喹诺酮类合成抗菌药、不同作用机理的降压药相继问世。他汀类 β -羟基- β -甲戊二酰辅酶A（HMG-CoA）还原酶抑制剂开辟了降脂药的新时代，为市场提供了新的重磅炸弹式的产品。90年代后为加速苗子-先导化合物的合成和生物活性筛选的速度，出现了组合化学和高通量筛选两大关键技术并得到了快速发展。尽管这两大技术和方法已广泛应用于新药研发，但至今由于众多复杂原因对新药的产出仍不尽人意。

近20年来新药研究的理论、方法和各种技术平台有很大的发展和提高，例如配体-靶标的对接和其复合物的核磁共振研究及X射线晶体分析、虚拟筛选、基于靶标结构和基于片段的分子设计等，可是全球的新药研发却出现衰退趋势。以美国为例，近年来每个新药平均研发周期长达12~15年，资金投入升至10亿~15亿美元，而每年的上市新药数并未增加。有人对图1-1中美国食品和药物管理局（FDA）历年批准的从1993—2012年每年上市的新分子实体（NME）数做过分析，认为历年差异并不大。1996年出现53个的高峰，是由于FDA把历年积压的申请书在该年加速审理之故。2012年批准了33个，是近13年的高峰。其原因之一是该年模仿创新类的申请减少，全新药物申请增加^[1, 2]。从2012年FDA收到的申请书总数和分类来分析，预计2013年的批准数应与2012年接近。希望今后每年上市的新药数能出现上升态势，但令人忧虑的是FDA每年批准新药总数虽有增减，而作用机理全新的小分子药物每年却只有5~7个。

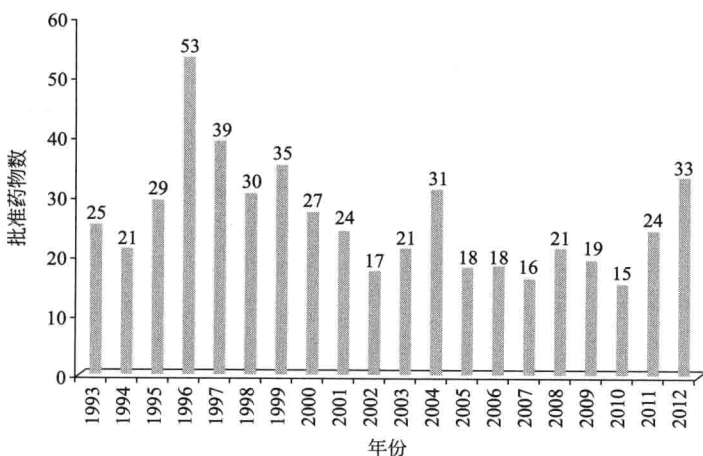


图 1-1 1993 年以来 FDA 历年所批准的新分子实体（NME）药物数

为了支撑新药研发巨额的资金投入和同行激烈的竞争，全球药企合并、收购

成风。20 世纪初至今的合并、兼并和收购浪潮已在全球的制药行业中裁减掉近 30 万个岗位^[3]。对全球顶级大型药企的合并是否达到强强联合、优势互补，节省了资金、促进了新药研发，不少评论文章仁智各见。一个新药的上市不啻与病人而且更与政府政策和医药保险公司营销策略密切相关。一个新药项目须先综合政治、经济、文化、心理等各种因素，然后再在技术层面上决定立项的可行性。因此，对认为是朝阳产业的制药行业出现的困境，近年人们也从管理和技术两个层面探讨其深层原因^[4]。业内对大公司和研究型小公司的出新药效率即投入/产出比做过不同模型的诸多分析，对两者的不同管理模式在这方面的利弊说法不一、莫衷一是。然而研究型小公司做前期创新，转让给大公司后由后者做后期开发和上市的模式已屡见不鲜。目前上市或已在临床试验的个体化抗肿瘤新药多数出自小型生物技术公司。由于原创性新药研发的高风险和巨额的资金投入，一些大公司的工作重点已转移到快速跟进的新药研发，或开发已上市药品新的剂型和新的适应证。此类新药由于市场已被分割，难以形成上世纪末叶涌现的重磅炸弹式产品。

21 世纪初制药业的外包服务公司（CRO）几乎能完成新药研发各阶段的工作，这使得制药公司能专注于创新研究。不管是原创性还是模仿性，用重磅炸弹产品为主的管理模式的局限性，已从近年新药研发的困境中看出端倪，此种管理模式已不可能重演昔日的辉煌。究竟是大公司好还是小公司更有效率，外包服务是否促进了新药研发速度、节省了开支，FDA 不断更新的各种管理规则是否是创新的障碍，制药企业的强强联合利弊如何，对这些问题，从政府、医药保险公司、医药企业的管理人员到实验室的科技人员会从不同立场有不同看法，还待时间和实践的检验^[2]。

W. Walters 等从技术角度对苗子化合物和先导物的成药性，以 1959 年 J. Med. Chem. 创刊至 2009 年 50 年间发表的 40 万个化合物为研究对象，发现 15 年前 Lipinski 提出的化合物成药性的 5 规则已难以完全界定成药性的范围，须做及时的修正和扩充。J. Med. Chem. 上历年发表的化合物已在物化性质上有明显变化。分子变大分子量增加，分子结构变复杂，化合物亲脂性、结构平面性和芳香性增加。分子柔性和极性表面积增大，包含更多的氢键供体和受体。这些变化均可在历年上市药物分子中观察到。表 1-1 中列出 J. Med. Chem. 在创刊头 5 年和近 5 年发表的化合物的平均物化性质的对比。除了分子中饱和碳原子比例下降 28.5%，其余物化性质的均值在 50 年内逐年增加了 16%~37%^[5]，明显超出了规则 5 的范围。

表 1-1 发表在 J. Med. Chem. 上最初 5 年（1959—1964 年）和近 5 年（2005—2009 年）化合物的平均性质

项 目	1959—1964 年	2005—2009 年	差异/%
分子量	302.68	403.29	24.9
Clog _P	2.60	3.10	16.0