

詹正嵩 主编

新药研究开发与应用

人民军医出版社

新药研究开发与应用

XINYAO YANJIU KAIFA YU YINGYONG

主 编	詹正嵩			
副主编	徐琪寿	周 勇		
编 者	詹正嵩	徐琪寿	周 勇	王登龙
	毛军文	高 月	陈竞新	杨永岐
	史 江	胡云龙	宗 芳	鄢鹏林
	王 玲	周亚球	熊长青	成 红
	高志奇	田明庆		

人民军医出版社

北 京

(京)新登字 128 号

内 容 提 要

本书阐述了中药、化学药和生物技术药的新药开发与应用,内容包括国内外新药研究现状、水平与发展趋势;新药研究开发热点领域;国外 1993~1996 年底上市和在研的化学药与迄今为止国内外上市和在研的生物技术药;新药开发的临床研究;中药新药开发的选题范围、选方途径、开发原则;新药的基础、药学、药理研究内容;制剂工艺和质量控制标准;延缓衰老中草药与保健食品开发及应用;中西药配伍禁忌速查法;有关国家对中成药某些成分的限制;生物技术药中试存在的问题、质量要求与临床安全评价;海洋生物技术与海洋药开发;糖类药物开发与应用;细胞因子及其临床应用;营养制剂开发及其应用;可引起不良反应的化学药;国外上市和在研的抗感染、抗肿瘤、心血管与神经-精神系统新药;美国食品药品监督管理局(FDA)公布的 1990~2011 年专利过期药物名称及其生产厂家;国外医药产品在中国申请知识产权保护审批现状;医院如何开发新药;申请新药立项至上市各环节报批材料中应注意的问题等。可供药物科研、生产、教学、情报人员使用。

责任编辑 张建平 冯江东

图书在版编目(CIP)数据

新药研究开发与应用/詹正嵩主编. —北京:人民军医出版社,1998. 1
ISBN 7-80020-739-0

I. 新… II. 詹… III. 新药-研究-进展 IV. R97

中国版本图书馆 CIP 数据核字(97)第 00834 号

人民军医出版社出版
(北京市复兴路 22 号甲 3 号)
(邮政编码:100842 电话:68222916)
人民军医出版社激光照排中心排版
北京科技大学印刷厂印刷
新华书店总店北京发行所发行

*

开本:787×1092mm 1/16·印张:30.25 字数:730 千字
1998 年 1 月第 1 版 1998 年 1 月(北京)第 1 次印刷
印数:1~3000 定价:42.00 元
ISBN 7-80020-739-0/R · 670

〔科技新书目:420-099①〕

(购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换)

序 言

医药工业在国际上被誉为“朝阳工业”，这是由于人类防病、治病、保健等是不以经济衰退与否而改变的根本需要。加之科学技术的发展、进步，特别是现代生物高技术的迅速发展，更促进了当今世界制药工业的迅猛发展。

中国是发展中国家，也是世界人口最多的国家，不可能动用大量外汇进口国外很多药品。12亿人防病、治病、保健的用药需求，基本上依靠国内广大药物科技人员研制和制药生产厂家生产的药物来满足。随着1993年1月1日我国修改的《中华人民共和国专利法》开始实行，对药品品种和利用化学方法获得的物质实行专利保护，有效期限达20年。今后，我国从事药物科研和生产的广大知识分子，在新药研制中的创造性劳动成果将受到专利法的知识产权保护，从事创新药物研究开发成绩显赫的科技人员将会受到重奖。

我国是世界上古老的药物大国。天然产物是新药的源泉。40多年来，我国药物研究人员采用物理、化学方法和生物学、药理学技术，研究开发中草药新药，并研究阐明了不少中草药中各种不同活性成份及其结构。大量事实证明，可以利用中草药中已知的活性成份作为先导物，通过对其已知的药物构效关系进行结构改造或修饰、筛选，能从中发现一些药效更好、毒性更低的新型药物。青蒿素类衍生物是化学类型全新的抗疟药，治疗脑型疟疾有明显效果。它就是我国药物研制者通过改造化学结构，改变其理化性质，克服其溶解度偏低的缺点，增加了其稳定性，从而提高了其疗效。近年来，我国科研单位在新药研究开发中，分离得到的天然药物有效活性成份数量可观，但对这众多的有效活性成份进行结构改造工作做得不多，应该多从中发掘更好的新药。

30多年来，本书主编詹正嵩一直从事国内外医学研究发展情报调研工作，重点是外军军事医学研究发展现状、水平与趋势的发展战略研究，发表数百篇文献，多项研究成果获得过军队科技进步奖和国家科委全国优秀科技情报成果奖。80年代末又开始国内外新药研究开发现状、水平与发展动向情报调研，已主编出版了《知识产权与国内外新药研究开发》(1993)、《获取国内外医药卫生信息的捷径——医药卫生科技人员事业成功指南》(1994)和《实用中成药手册》(1996)，并且是上述各书的主要撰写人。还受理军内外新药研究开发信息咨询和药物情报调研。目前是军事医学科学院学委会新药研究专家咨询委员会成员，全军医药卫生科技查新领导小组成员和业务顾问。副主编徐琪寿，30多年来一直从事肠内和肠外营养制剂的研究，在氨基酸注射液研制方面成绩显著，已获多项军队科技进步奖，目前是中华医学会营养学会副理事长。副主编周勇毕业于北京中医药大学，多年来致力于新药的研究开发、生产和市场营销工作，目前任从事新药开发及市场策划的北京岐黄科技发展中心总经理。其他编委成员，有的直接从事中成药、化学药和生物技术药研究开发，有的从事新药研究开发计算机信息咨询服务或科研

管理工作。

《新药研究开发与应用》述及了中药、化学药与生物技术药国内外研究现状、水平与发展趋势,若干治疗领域新药的开发与应用情况,1993~1996年世界和美、日、欧共体等主要制药大国上市和至1996年底在研的化学药与生物技术药,FDA公布的1990~2011年专利过期化学药及其剂量与制药公司,国外在中国申请行政保护的化学药与生物技术药及其审批状况,新药报批有关事宜等。书中引用的国外资料取自至1997年3月的世界制药大国美、日、德的原版新药研究开发动态刊物,内容新颖,资料翔实,信息量大,覆盖面宽,可信度高,具有科学性与权威性。我相信,本书对医药科技工作者了解国内外,特别是国外新药研究与开发态势,确定自己的奋斗目标,迎接国外同行的挑战,颇有益处。

马剑文

1997年4月

前 言

从 1993 年 1 月 1 日起,我国对药品品种实行专利保护,同时颁布了促进新药研究开发的各项政策、法规,国家主管部门对新药,特别是创新药物的研究开发十分重视,并在财力上给予支持,因而极大地激发了广大药物科技工作者的研究热情,药物新品种、新剂型与日俱增。

知己知彼,才能百战百胜。为了使广大药物战线上的科研、生产和教学人员适时了解世界上主要制药大国美国、日本及欧共体各国当今药物研究开发现状和发展趋势,我们将《新药研究开发与应用》一书奉献给大家。它是《知识产权与国内外新药研究开发》(1993 年由人民军医出版社出版)一书的姐妹篇。

本书对新药的研究开发过程,特别是对中药研究的立题、研究过程等进行了较详细的论述。

本书的作者多年来一直从事国内外新药研究开发的情报调研工作,或是直接从事创新药物研究开发工作,或是从事新药研究的科研协调工作。为广大药物研究科技工作者提供全面而系统的国内外新药研究开发的最新信息,是撰写此书的宗旨。

搜集资料全,内容新颖,是本书的最大特点。本书中的资料数据主要取自 1993~1997 年 3 月的国内外公开文献,以国外英、日、德文原版期刊文献为主。我们愿意和药物研究开发单位或个人合作,提供用户所需的药物信息,为我国的创新药物研究开发尽自己所能。

解放军总后勤部卫生部药品仪器检验所原所长马剑文教授为本书作序;军事医学科学院情报研究所科技处专门请从事新药研究开发的阮金秀、丁振闯、汤仲明、丁林茂、罗质璞等五位研究员分别对全书进行审阅,他们在肯定本书内容新颖、资料翔实、信息量大的同时,提出了宝贵的具体修改意见;缪其宏研究员为本书进行了认真负责的校对工作;周翠英、周丽为本书进行电脑文字输入,作者在此一并表示衷心感谢。由于水平所限,书中存在的不足和错误之处在所难免,敬希读者不吝指正。

詹正嵩

1997 年 4 月

目 录

总 论 篇

第一章 新药研究管理规范	(3)
第二章 新药研究开发途径	(5)

中 药 篇

第三章 中药新药开发研究现状与发展动向	(11)
第一节 国外中药研究开发	(11)
第二节 国内中药研究开发	(17)
第三节 中药研究开发动向	(26)
第四章 中药新药的开发研究	(30)
第一节 中药新药科研选题项目的论证	(30)
第二节 中药新药开发的选题范围与选方途径	(31)
第三节 中药新药开发研究的原则	(35)
第四节 中药研究开发中急待解决的问题	(37)
第五节 中药新药基础研究	(38)
第六节 中药新药药学研究	(40)
第七节 中药新药药理研究	(41)
第八节 中药制剂质量标准	(43)
第九节 中药饮片质量标准	(45)
第十节 中药制剂剂型	(46)
第十一节 中药注射剂	(50)
第十二节 中药颗粒剂剂型的优点及制作工艺	(52)
第十三节 医院如何开发新药	(54)
第十四节 中草药在军事医学上的应用	(58)
第十五节 治疗肝病中草药的开发与临床应用	(62)
第十六节 延缓衰老中草药的开发与临床应用	(67)
第十七节 保健食品与化妆品的开发	(80)
第十八节 抗艾滋病传统植物药应具备的生物活性	(82)
第十九节 中药新药临床研究	(85)
第二十节 查找中医药文献选词技巧	(90)
第五章 中药毒副作用与成份禁忌	(94)
第一节 有关国家和地区对中成药某些成份的禁止或限制	(94)
第二节 可引起毒副作用的中药及其制剂	(95)
第三节 对中药毒剧药品种的有关规定	(96)
第四节 中药不良反应及其临床表现	(97)
第五节 中、西药配伍禁忌对照速查法	(107)

生物技术医药产品篇

第六章 国内外生物技术医药产品研究开发现状与发展动向	(117)
第一节 国外生物技术医药产品开发现状与展望	(117)
第二节 国内生物技术医药产品开发现状与展望	(128)
第七章 生物技术医药产品开发过程与临床应用	(133)
第一节 海洋生物技术与海洋药物开发及其临床应用	(133)
第二节 糖类药物开发与临床应用	(137)
第三节 艾滋病疫苗研制及其临床应用	(142)
第四节 重组人促红细胞生成素研究开发及其临床应用	(147)
第五节 生物技术医药产品的临床前安全试验与毒理学研究	(150)
第六节 生物技术医药产品研究开发过程质量监控措施	(153)
第七节 生物技术医药产品中试中注意事项	(155)
第八节 生物技术医药产品质量要求	(158)
第八章 转基因动物与基因治疗	(160)
第一节 转基因动物	(160)
第二节 基因治疗	(163)
第九章 细胞因子的临床应用	(167)
第一节 白细胞介素	(167)
第二节 生长因子	(172)
第三节 干扰素	(176)
第四节 肿瘤坏死因子	(178)
第五节 人生长激素	(179)
第六节 凝血因子	(180)
第七节 集落刺激因子	(180)
第十章 国内外上市和开发中的生物技术医药产品	(183)
第一节 国内上市和开发中的生物技术医药产品	(183)
第二节 美国上市、待批和开发中的生物技术医药产品	(188)
第三节 日本上市、待批和开发中的生物技术医药产品	(210)
第四节 其他国家上市和开发中的生物技术医药产品	(214)
第十一章 国外生物技术医药产品在中国知识产权保护现状	(217)
第一节 国外生物技术医药产品在中国申请专利与行政保护现状	(217)
第二节 生物技术医药产品销售量预测	(219)

化学药篇

第十二章 化学药新药研究开发现状与发展动向	(223)
第一节 国外化学药开发特点与发展动向	(223)
第二节 国内化学药研究开发现状与发展战略	(235)
第十三章 化学药研究开发	(251)
第一节 抗糖尿病药物的开发	(251)
第二节 放射性新药的开发	(255)
第三节 乙肝病毒感染治疗药物的开发	(256)
第四节 营养制剂的开发	(258)

第十四章	国外上市和开发中的新药	(268)
第一节	国外1993~1996年世界首次上市的新药	(268)
第二节	1993~1996年美、日、德、法、加、瑞典、西等国部分上市的新药	(275)
第三节	国外上市和开发中的抗肿瘤药物	(286)
第四节	国外上市和开发中的精神-神经系统药物	(297)
第五节	国外上市和开发中的抗感染药物	(310)
第六节	国外上市和开发中的血液、心血管系统药物	(322)
第七节	当前世界大型制药企业新药研究开发热门类别及其数量	(330)
第十五章	1990~2011年间 FDA 丧失专利保护的药品及其制药公司	(333)
第十六章	国外化学药销售信息和在中国申请行政保护现状	(385)
第一节	国外化学药在中国申请行政保护现状	(385)
第二节	国外“巨型炸弹”化学药的销售和预测	(389)

附 录

[附录1]	申报中成药新药审批材料中的药理实验要求	(399)
[附录2]	卫生部有关中成药审批管理若干问题的规定	(400)
[附录3]	药品生产质量管理规范	(402)
[附录4]	卫生部新药评审办公室关于新药咨询及有关事宜的通知	(410)
[附录5]	药品非临床研究质量管理规定(试行)	(411)
[附录6]	中药注射剂研制指导原则(试行)	(416)
[附录7]	中药品种保护条例	(421)
[附录8]	国家中药保护品种	(424)
[附录9]	新药(中成药、化学药与生物技术医药产品)立题研究至上市各环节申请材料中 应注意的问题	(428)
[附录10]	新药申报材料形式审查	(432)
[附录11]	美国食品药品监督管理局(FDA)有关细胞因子与生长因子之类生物制剂申请临床试验的规定	(435)
[附录12]	日本药厂汉方制剂制药管理规范(GMP)	(437)
[附录13]	1996年美国在研的生物技术药物和疫苗	(440)
[附录14]	国家中医药管理局颁布全国中医院急诊科(室)必备中成药品种名称	(463)
[附录15]	国外有关生化与生物技术专业核心-常用期刊名录	(466)

总 论 篇

第一章 新药研究管理规范

包括天然药、化学合成药与生物技术药在内的各种各样安全、有效的药品,系按其确切的适应证、用法与用量,用于预防、诊断、救治人体疾病和按需有效调节人体生理功能的重要物质。药品是和人的身心健康息息相关的特殊商品,是人类防病治病,提高健康水平的有力武器。

新药系指未生产过,或未作药用,或增加了原药新的适应证,或改变给药剂型或途径的药品。

确保药品质量,保证用药安全、有效,乃是维护人类身心健康的大问题。为此,各国对药品的研制非常重视。1963年,美国制订《药品生产质量管理规定》;1969年,世界卫生组织(WHO)制定了《优良的制药管理规范》,(Good Manufacturing Practice for Drug,缩写为GMP),目的是从投料到完成成品生产、包装、标示、储存、销售等诸环节,确保生产条件与周围环境良好的同时,重视生产与质量管理,并准确而有序地对产品各生产环节进行严格检查与记录。GMP是药品生产全过程中保证生产优质药品的管理制度。美、英、德、法、意、日、荷、瑞典等20多个国家,根据WHO的GMP实质内容,结合本国制药企业的实际情况,制订并在施行过程中不断修改、完善适合本国使用的GMP。其中,美国食品药品监督管理局(FDA)制定的GMP内容具体而详细,当今各国均参照美国FDA的GMP进行药品生产质量管理。为了提高新药安全性试验质量,确保试验数据完整性与可靠性,防止新药研究临床前动物试验设计不合要求,实验条件控制不严格,申报资料不真实等情况发生,美国FDA于1978年11月制定了《非临床实验研究工作质量管理规范》(Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies,缩写为GLP)。各国药品审批部门对于生物技术药采取的方针是,避免过高要求而挫伤研制人员开发积极性,又能保证这类药物的应用安全。

1985年,《中华人民共和国药品管理法》颁布执行,将过去新药由省、自治区、直辖市卫生厅(局)审批,改为卫生部统一审批。成立了卫生部药品审评委员会与审评办,对新药研制提出统一的技术要求。随后相继推出《新药审批办法》(1985)、《药品生产质量管理规范》、《新生物制品审批办法及其补充规定》、《中华人民共和国专利法》(1992年修改)。对药品实行专利,中药材质量与中成药品种施行部颁标准。国家医药管理局还设立了新药研究基金,资助创新药研究开发等。并规定,卫生部批准正式生产的新药是遴选国家基本药物的主要来源之一,其中一类新药直接成为国家基本药物。

实行药品专利和促进新药研究开发各种规章制度的颁布和执行,极大地调动了科研院所、制药企业与广大科技人员的积极性。实行卫生部统一审批新药以来,至1996年6月共批准化学药(含原料药及其制剂,下同)2315件,990个品种;中成药655件,494个品种;生物制剂616件,209个品种。不但上市的新药数量逐年增多,质量也不断提高。10年间,一大批疗效好、副反应小、使用安全的新化学药研究开发成功、投产、上市,如抗结核病药利福喷丁;抗疟药青蒿素、青蒿琥酯、蒿甲醚、双氢青蒿素、本芴醇等;抗感染药诺氟沙星、依诺沙星、环丙沙星、氧氟沙

星、头孢噻肟、羟哌唑头孢菌素、长效头孢曲松、环孢菌素 A、头孢噻甲羧肟、妥布霉素、西梭霉素、柱晶白霉素等；心脑血管治疗药疏甲丙脯酸、苯丁酯脯酸、尼莫地平、尼群地平、尼卡地平、硫氮草酮等；抗癌药米托蒽酯、甲异靛、 β -榄香烯、多抗甲素、氨鲁米特、长春花碱酰胺、鬼臼噻吩甙、紫杉醇、AT-1840、碳铂等；抗病毒药阿昔洛韦；抗心律失常药吡嗪酮；解热镇痛药布洛芬；驱虫药左旋咪唑、甲苯咪唑；肝炎治疗药促肝细胞生长素，等等。

在发掘、整理、学习、消化我国先辈古方、验方、秘方的基础上，中药研究已向着现代化、科学化、系统化方向发展。运用先进仪器设备和新技术，借鉴日、韩等国中药研制的成功经验，选择疗效好的传统中药方剂或中成药，组织多学科专业人员协同研究，特别是对某些单味药中的具体有效部位、有效组份、单体进行重点分析和药理研究，已生产出治疗慢性粒细胞白血病药靛玉红，抗血栓药毛冬青素，胆碱能神经阻滞药樟柳碱，抗胆碱能神经阻断剂山莨菪碱，肌肉松弛药氯甲左箭毒，青光眼治疗药丁公藤碱Ⅱ，引产药天花粉蛋白，驱绦虫药鹤草酚等。

生物技术医药产品已获准生产的有重组人干扰素- α_1 、重组人干扰素- α_2 、重组人白介素-2、碱性成纤维细胞生长因子、重组乙肝疫苗和幼畜腹泻基因工程疫苗；而人生长激素、猪生长激素、 γ -干扰素、组织纤维蛋白溶酶原激活因子 tPA、生长表皮因子等研究也取得了新进展。有大批的生物技术药物处于临床前研究开发阶段。

国外已上市、毒副反应小、疗效确切而国内防病治疗需要的绝大多数化学药品，国内都能生产。国外已上市的生物技术医药产品，一部分国内也已上市，一部分待批上市，一部分处于在研中。我国已创制成防治肿瘤、心血管、慢性支气管炎与疟疾等疗效较好的新药。

国外大中型制药企业正在不断发展与深化创制新药的途径与方法，重点创制心血管、营养-代谢、神经系统、抗感染、呼吸系统、血液制剂、肌肉骨骼系统、泌尿生殖系统、皮肤病、细胞抑制剂、感觉器官与激素类药物。每年在世界上市的新药 30~50 种，年销售额在 1 亿美元以上的化学药与生物技术药共有数十种。

研究开发新药，需要有专业人才、资金与设备。我国现有 5 655 家中药和化学药制药企业中，中型以上企业仅 568 家，其余均属小企业。由于设备陈旧、资金不足、人才缺乏，不少企业同时低水平重复生产某些技术含量少、滞销的药品。改变这种状况已刻不容缓，否则企业将面临生存危机。同行业合并、兼并，以求新的发展，是当今世界发展潮流。为了求得生存、发展和进步，制药企业宜加快实行强强联合（合并），或强者兼并弱者，不分地区和省界，乃至跨国兼并，形成跨国公司（集团），这样可以把资金、人力、物力集中使用在关键产品开发上，获得更大的利润，在激烈的世界医药市场竞争中，求得更大、更快的发展。

未来我国新药研究开发将迅猛发展。国家科委新药研究与产业化开发“九五”发展规划目标确定：研制 30 个左右具有专利保护、用于防治重大疾病的高效优质国家一类新药；研制 30 个临床急需的常用治疗药；研制 7 个新制剂、新品种，包括 2~3 个能进入国际市场的中药或中药复方制剂，突破一批制药关键技术，建立 15~20 个符合国际规范、面向全国，以研究开发为主的开放式新药筛选、安全评价的临床研究中心，推动 1~2 个具有国际竞争能力的新药产业集团的形成。

1996 年，我国医药工业总产值达 1 200 亿元人民币，药品销售额 510 亿元人民币。根据规划，预计 2000 年将达到 2 000 亿元人民币，医药销售额 1 500 亿元人民币，有 3 家制药企业将进入世界销售额排序前 100 名。2010 年，我国医药工业总产值达 8 000 亿元人民币，医药销售额 7 000 亿元人民币。2050 年，我国将发展成为世界制药强国。

第二章 新药研究开发途径

研究开发新药的途径很多,除下面所提到的以外,还有初筛、光学异构体与选择性合成等。

一、合理药物设计

以靶物质结构为基础的合理药物设计,系根据生化、酶学、分子生物学、分子遗传学等研究,揭示主要靶物质酶(能与酶作用的化学物质具生物活性,有可能是治疗药物)、受体(神经递质、激素、生长因子等多种化学物质的作用部位与底物结合产生预想的药效)、离子通道(相当于活化酶,参与各种生理功能调节)与核酸(阻止重要核酸蛋白合成)等潜在药物作用靶位,并考虑它们各自内源性配体或天然底物具体化学结构特征,进而设计药物分子,发现能选择性作用于靶位,作用专一、活性强、副反应少的新药发现方法。合理药物设计有直接与间接设计之分。前者系按已知靶物质三维结构,用计算机图形模拟药物与靶物质结合,对二者相互作用能量变化一般可用分子力学或分子动力学方法加以计算,力求设计出符合靶物质结构的新型化合物。后者系靶物质结构未知,视药物分子与靶物质之间互补性,探索药物的三维结构(已知生物活性化合物结构)与生物活性定量关系,推断未知靶物质结构与性质,进而设计出新型化合物。

二、组合化学技术

组合化学技术系采用化学、生物学或生物合成的方法,把诸如氨基酸、单糖以及各种各样的化学小分子,系统地装配成不同的组合,高效自动化合成结构多样性,具有多种特征的大量分子,建立可供筛选的化学物质库,对微量的成千上万个化学物进行快速筛选,在很短时间内,可获得大量结构与生物活性方面的信息,最后寻找到具有生物活性的先导物。

三、从天然产物中寻找新药

植物、动物、矿物、海洋生物、微生物发酵、昆虫毒素、人体内源性活性物质等,均属天然产物范畴。据统计,现用处方药中 1/4 来源于植物,如紫杉醇、青蒿素等一些结构新颖、防病治病疗效好的药,都是从天然植物中发现的。然而,用现代筛选方法筛选过的植物仅为 1/10。国外科研院所和制药公司已有计划、有目的地开始从天然产物中寻找新药的研究策略,在世界各地民间医生指导下,选定要收集的天然产物品种,在实验室内以有机溶剂分离,提取其成份,进行筛选。一旦某种提取物在生物试验中显示良好生物活性,即从原产地采来相当数量,分离提取活性分子,确定分子结构。鉴定出分子结构,即与已知化合物比较。如分子结构属新颖,或虽已发现但未作为药物研究,即可作为潜在药物研究,或作为先导化合物,予以结构修饰、简化改造,开发为一系列新药。

四、仿制安全、有效、市场需要的国外新药

创新药要求高,研制难度大,投入资金多,在国外也只是少数实力雄厚的大中型制药厂在搞新药开发研究。中小制药企业主要从事仿制药品生产。我国 12 亿人口,在今后若干年内,每年能提供人民防病治病的药品中,创新药是少数,依然还需要仿制不存在专利侵权的新药(未到我国申请专利,或专利将过期,或已经过期)。学习、消化国外相关有效药物专利基础上,大胆改进、创新,是一种投资小、成功机率大的可行方法,可闯出一条新药开发途径。即使实施药品专利以前,仿制数量不少的国外新药中,真正涉及专利保护期内的新药也不多。这是因为:

(1)一个创新药只要有生物活性,研制者在未作安全试验前或许申请专利。但目前专利保护期多为 20 年,上市以前的研究需要 9~12 年,故新药上市后的实际保护期仅 8~11 年,有的更短,一旦仿制成功,申请上市时,该药已经或即将丧失专利保护了。

(2)一个创新药须于首次申请专利(多在研究者所在国家)后 12 个月内向别国申请同一专利,逾期即失去“优先权”,别国不再受理,专利权不受保护。而创新药的研究开发成功率不足 1%,前景莫测,研究者对其成功可能性没有较大把握时,是不会花钱去许多国家申请专利的,仅择其中少数开发成功把握性很大的药到别的国家申请专利。英国仅 Glaxo 公司每年申请新药专利即 200 余项,而英国每年到中国申请新药专利数量尚不及一个 Glaxo 公司年申请新药专利数。

(3)我国对美、日、欧共体国家 1986 年 1 月 1 日~1992 年 12 月 31 日期间的独占药品专利实行行政保护,但该药必须已经上市,迄今为止尚未在我国注册销售的品种,如属已发了进口许可证的 1 696 个药品,或国内已进入临床试验研究的药品,均不属行政保护之列,故目前符合要求批准行政保护的只有 57 个药品(见本书第 11 章和第 16 章)。

由此可见,国外新药在我国申请专利的为数不算多。尽管如此,各科研院所和药厂等,在仿制国外新药前,应先进行该药的专利状态情报调研,以防仿制的新药虽研制成功,却不能上市,造成原本可以避免的经济损失。

五、开发新制剂、新剂型、新药用辅料

应用现代药剂学理论和制剂学技术,研制缓释、控释制剂,把疗效好的药品制成有特色的新制剂,是国外药物制剂新产品开发非常活跃的领域。老药新制剂、新剂型的开发较研制新药花费的资金少、时间短。药物新剂型的开发较常规剂型投资多,但销售量增长幅度大,带来的社会、经济效益可观。从目前开发全新化学构造与类似化学构造新药的难度看,发展缓释、控释给药系统,值得药物科研人员与制药企业重视。

药用辅料是生产制剂的基础,没有高质量、多品种的辅料,难以生产出高质量、多品种的制剂。目前,我国药用辅料品种陈旧,质量不高。有关部门应采取积极扶持政策,增加新类型辅料与规格,并不断探索、改进和提高现有辅料品种的质量,发展新辅料的研制与推广应用工作,满足国内日益增长的药物制剂的需求。

我国制药企业在发展规模上与国外同行业或国内其它行业相比处于落后地位。1995 年,全国发合格证制药企业 5655 家,其中特大型和大型 180 家,中型 388 家。数量多,规模小,产品市场占有率 1% 以下的企业达 90%。整体效益较低,难以实现现代化,资源浪费严重,也没有控制某些药品市场的能力。总体上看,我国制药工业生产技术装备上相当于国外发达国家 70 年

代的水平。药品技术指标上与发达国家相比,差距更大。化学药品制剂在国外几乎没有市场,化学医药原料药每年有较大数量出口,主要外销品种有盐酸四环素、土霉素碱、林可霉素、庆大霉素、红霉素、硫酸链霉素等。中药出口 2/3 以上是中药材原料药。应鼓励企业通过竞争、兼并或联合,形成大的企业集团,这样才能促进制药工业向现代化、国际化发展。

