第 1 章　概　述

药物筛选（drug screening，pharmaceutical screening），就是应用适当的方法，对可以作为药用的物质（在药物筛选中称为样品）就生物活性和药理作用进行检测，根据检测结果，评价某一物质的药用前景，为新药研究提供可靠的实验依据。药物筛选是新药研究的最初过程和关键步骤。药物筛选的目的是发现新药（drug discovery).

高通量药物筛选（high throughput screening，HTS），就是应用先进的技术手段，同时对大量的被筛选样品（samples）就生物学活性或药理活性进行分析评价的过程。高通量药物筛选的规模最初在每日筛选数千样品，目前已经发展到每日筛选数万样品的规模。

从 20 世纪后期起，科学研究取得令人瞩目的成就，科学技术以前所未有的速度迅猛发展，对人类的生产生活方式产生了巨大的影响。人类在进入 21 世纪以后，由于高新技术的广泛应用，将会进一步推动科学技术以更高的速度发展。生物医药科技是人们长期重视的研究领域之一，大量具有历史意义的重大科研成果将会对生物医药领域的研究产生深远的影响。及时把握科技发展的方向，充分合理应用高新技术，是生物医药科学研究健康发展的重要课题。

医药科学是人类进步过程中十分重要的研究领域，对人类的繁衍和健康发挥了巨大作用。在医药科学漫长的发展历史过程中，科学技术的进步无不对医药科技的发展产生巨大影响。高通量药物筛选技术就是在医药研究领域综合应用高新技术的具体实践。

在药物研究过程中，药物的发现是创新药物研究的基础和关键步骤。药物所具有的药理作用是物质固有的内在特性，进行新药的开发研究，首先要解决的就是发现这些物质的药理作用和生物活

需要全本请访问 www.ertongbook.com

性，因此，药物发现实际上是对未知事物的探索过程。根据药物发现的规律，人们认识到，只有在大量的观察对象中进行研究和寻找，才有可能发现理想的新药，这就要求在寻找新药过程中进行大量的筛选工作。高通量药物筛选就是利用科学研究的新成果和新技术，大规模进行药物筛选的过程。

高通量药物筛选技术是 20 世纪 80 年代出现的发现新药的技术体系，虽然至今不足 20 年的历程，但其规模、效率和技术水平已经得到了巨大发展，成为国际新药研究的重要技术。高通量药物筛选技术的发展，不仅促进了医药研究的进步，而且带动了一大批产业的快速发展，如仪器制造业、化学工业、生物技术、计算机技术等。但是，高通量药物筛选技术是在生命科学和其他多学科发展的基础上建立起来的技术体系，其自身的发展离不开相关学科的进步和发展。

1.1 生命科学的发展开辟医药研究新领域

1.1.1 人类基因组计划的完成使生命科学发展到新阶段

人类对生命科学的认识随着人类基因组计划的完成而不断深入，同时，对生命现象的认识也提出了新的概念，如基因决定着人类的遗传过程，但是生命现象的复杂性已经不能完全用基因的学说来解释。后基因组学或称蛋白质组学的研究已经成为面临的复杂课题，在人类疾病的研究中，多基因多靶点多功能的变异将是医学研究的重点。药物作为治疗疾病的重要手段，人类在研究和应用药物方面也出现了新的认识。基因组药物学（或称基因组药理学，pharmacogenomics）的出现，为新型药物的研究创造了新的契机，未来的药物不仅以治疗疾病的类型作为研究的基础，同时将全面考虑病人的病理特点，包括患者个体的基因特点、代谢特点和功能变化特点，使药物的应用真正实现“量体裁衣”，达到最佳的治疗效果。基因组药物学的研究，将会出现大量的新型药物，包括对传统药物的再评价和新型药物的研制与开发。目前国际上的医药开发、研制、生产机构已经认识到这一新的发展领域，积极参与前期的研

究。但是，面对这一全新的研究课题，正确的策略将是获得成就的关键。

1.1.2 蛋白质组学的研究将为新药的研究创造新的机会

随着人类基因组计划的初步完成，蛋白质组学（proteomics）已经成为人们研究的新热点。蛋白质组学的研究，将使人们更多地认识具有特定功能的蛋白质。众所周知，在药物发挥作用的过程中，药物与体内功能性物质的作用点，或称药物作用靶点（targets）一般并不是基因，而是具有特定功能的蛋白质。蛋白质组学的研究将为新药开发提供更多新的药物作用靶点，这将为新药的研究带来新的契机。

到目前为止，人们已经认识的药物作用靶点约有 500 个，而预计人体内大约有数千个药物作用靶点存在。蛋白质组学的研究，将会加速药物作用靶点的发现进程，在短时间内出现大量新的药物靶点，在药物开发研究中表现出巨大的潜力。

目前已经认识的药物靶点，基本上都是在药物作用的基础上或大量基础研究的前提下发现的，因此，应用这些靶点开发药物具有比较明确的方向和目的，而对于在全新过程中发现的新的药物作用靶点，如何高效地评价药物作用和靶点的意义，仍然需要进行探讨。

1.1.3 分子生物学和细胞生物学的进步开辟了新的药物研究途径

分子生物学和细胞生物学在近几十年间发展十分迅速，在此基础上，出现了许多与医药学相关的新学科，如分子药理学、分子病理学等。但是，在药物研究过程中，药理学和分子生物学、细胞生物学的结合仍然是十分局限的，广泛全面地将药物研究与分子生物学、细胞生物学的理论和方法有机结合，对于药物研究将会产生巨大的促进作用。因此，应用这些技术和理论成果，也是医药研究面临的重要课题。

分子生物学和细胞生物学在药物研究中的广泛应用，将有助于发现药物作用的新途径，深入认识药物作用的机理；同时可以提供更多新的研究方法，使药物研究内容更加丰富。虽然目前在药物研

究中已经应用了大量分子生物学和细胞生物学的技术手段，但仍然限于具体方法的应用，而不是系统和全面的研究，因而表现出极大的局限性。

1.2 新技术为新药的开发研究提供有效的手段和方法

近年来高新技术的发展突飞猛进，在医药研究领域，大量传统的研究方法和手段已经发生了巨大变化。及时掌握新技术，应用新技术，必然将极大地促进新药研究的进程。

1.2.1 计算机技术

计算机技术在医药研究中的应用，已经有较长的历史，主要表现在药物分子设计和结构优化方面。近年来计算机技术飞速发展，功能不断增强，在药物研究中的应用范围也不断扩大，除了进行分子结构模拟、药物分子设计和分子结构优化外，还越来越多地应用于新药的发现过程，形成了计算机辅助筛选新技术。该项技术采用的基本方法虽然相似，但具体过程又各有差异，形成了多种计算方法。

计算机辅助药物筛选（computer aid drug screening），又称理性筛选，其基本方法是根据药物作用靶点与药物小分子结合的原理，通过结构模拟、立体结构对接、分子间能量计算、分子相互作用力的预测等手段，寻找能够与特定药物作用靶点相互作用的小分子结构，作为药物研究的对象。这种方法虽然目前仍在探索阶段，但是由于该项技术具有工作成本低、需要工作人员少和自动化程度高等特点，受到研究人员的重视。特别是通过该项技术的应用，已成功开发出具有生物活性的药物，如治疗病毒性感冒的流感病毒神经氨酸酶抑制剂——扎那米韦等，更激发了研究人员的热情，使该项技术成为药物研究中的热点之一。

1.2.2 生物芯片技术

生物芯片（biochip）技术是随着人类基因组研究的进展，在最近几年出现的高新技术。由于该项技术可以在有限的空间和实验条件下获得极为大量的生物信息，使研究工作的效率得到极大提

高，因而受到科学界的极大重视。生物芯片包括基因芯片、蛋白芯片、细胞芯片、组织芯片以及其他多种由生物材料制成的芯片。这些芯片技术目前主要用于疾病的诊断和基础研究，但是由于这些芯片能够反映一定条件下生物信号的改变，因此在发现新药方面具有广阔的应用前景。但由于生物芯片仍在发展阶段，在新药发现中的实际应用还需要做大量探索性的工作。

生物芯片技术的开发应用，必然会对药物研究产生巨大影响。开发具有实用价值的生物芯片，已经成为药物研究人员的重要课题，相信不久的将来，将会出现各种不同类型的药物研究用芯片。

1.2.3 组合化学合成与组合生物合成技术

组合化学（combinatorial chemistry，CC）起始于 20 世纪后期，开始主要用于合成多肽类化合物，逐渐向合成小分子的方向发展，目前已经研究出多种比较成熟的方法。采用组合化学的方法，可以产生大量化合物（一般达到每周上千个化合物）。这项技术的发展，为药物的发现提供了大量的化合物，扩大了药物发现的范围。

组合化学的基本原理是采用适当的化学方法，在特定的分子母核上加入不同的基团，在同样条件下产生大量的新化合物，这种方法在化合物的结构改造和优化方面已经表现出强大的优势。但是，由于该方法是基于母核结构的改造，因此产生的大量化合物在结构多样性方面尚有极大的不足。解决组合化学产物结构多样性的问题，已经成为化学研究人员的重要研究课题。

组合生物合成是 20 世纪后期发展起来的新方法，其发展速度非常迅速，至今不仅方法学有了极大的进步，而且与之配套的仪器设备也形成了相当大的规模。除此之外，近年来在筛选样品的获得方面，又出现了组合生物合成和组合催化合成等新技术。这些高新技术虽然仍处于探索阶段，但相信不久的将来一定会在药物研究中发挥重要作用。

1.3 高通量 药物筛选技术

高通量药物筛选技术的发展只有十余年时间，但发展速度却相

需要全本请访问 www.ertongbook.com

当快，无论从规模、速度和技术手段方面，都在日新月异地发展，对化合物生物活性的筛选速度已经达到每日筛选数万甚至数十万样品。

高通量药物筛选与普通的筛选方法一样，也是由四个主要部分组成，即被筛选的样品（samples）、药理活性评价方法或称药物筛选模型（assay method，model）、筛选的实施（实验操作）过程和筛选结果的分析。但是，高通量药物筛选对每一组成部分又有特殊的要求。

（1）样品　高通量药物筛选不是对样品进行逐个分析，而是同时对大量样品进行活性检测和评价，因此，高通量药物筛选必须具备含有大量化合物的样品库（compound library）。

（2）筛选模型　高通量药物筛选采用的筛选模型是体外微量实验方法，主要是分子和细胞水平的评价方法，而不是传统的动物实验或组织器官实验方法，这种微量实验方法减少了样品和试剂材料的用量，降低了筛选成本，但要求检测方法具有较高的特异性和灵敏性。

（3）实验操作　高通量药物筛选的操作过程是计算机控制的自动化操作过程。应用自动化操作技术，极大地减少了人为误差，提高了工作效率，自动化操作是实现高通量药物筛选的基本条件之一。

（4）结果分析　由于高通量药物筛选的规模大，在筛选过程中产生的实验数据也是大量的。这些反映筛选结果的大量数据，必须经过技术处理和专业化的分析，才能表现出样品的生物活性或药理作用。高通量药物筛选的数据处理也必须借助计算机强大的数据处理能力，应用相应的专业知识，准确评价筛选结果。目前用于高通量药物筛选数据处理的专业计算机软件已经研制出很多，有些已经实现了商业化。

高通量药物筛选技术在新药发现中的优势已经被实践所证明，应用该项高新技术将会极大地促进新药的发现和开发，但是，任何技术都存在局限性，高通量药物筛选技术也不例外。因此，必须以

客观的态度分析评价和应用新技术，才能达到理想的效果。在新技术的应用过程中，特别要避免单纯强调新技术的优势，形成对新技术的依赖现象；也要避免使新技术的应用脱离实际或者面对新技术无所适从的现象。正确认识和应用新技术，在此基础上研究新问题，建立新的药物研究策略，才能真正发挥高新技术的作用。在当前科技快速发展的条件下，正确及时地利用高新技术，促进医药科技发展，是医药科技领域发展的必然选择，也是促进我国医药科技发展的良好时机。创造性地应用高新技术，加强原始创新意识，探讨积极可行的发展策略，将会使我国的医药研究实现跨越式发展。这也是本书介绍高通量药物筛选的目的。

参 考 文 献

1 Williamson A R. Gene patents: are they socially acceptable monopolies, essential for drug discovery? Drug Discov Today, 2001, 6 (21): 1092—1093

2 Lee V H, Sporty J L, Fandy T E. Pharmacogenomics of drug transporters: the next drug delivery challenge. Adv Drug Deliv Rev, 2001, 50 (Suppl 1): S33—40

3 Ward S J. Impact of genomics in drug discovery. Biotechniques, 2001, 31 (3): 626, 628, 630, passim

4 Maggio E T, Ramnarayan K. Recent developments in computational proteomics. Drug Discov Today, 2001, 6 (19): 996—1004

5 Owens J. Topological proteomics: a new approach to drug discovery. Drug Discov Today, 2001, 6 (21): 1081—1082

6 Keseru G M. A virtual high throughput screen for high affinity cytochrome P450cam substrates. Implications for in silico prediction of drug metabolism. J Comput Aided Mol Des, 2001, 15 (7): 649—657

7 Mao H, Hajduk P J, Craig R, Bell R, Borre T, Fesik S W. Rational design of diflunisal analogues with reduced affinity for human serum albumin. J Am Chem Soc, 2001, 123 (43): 10429—10435

8 Harper G, Bradshaw J, Gittins J C, Green D V, Leach A R. Prediction of biological activity for high-throughput screening using binary kernel discrimination. J Chem Inf Comput Sci, 2001, 41 (5): 1295—1300

9 Cooper C S. Applications of microarray technology in breast cancer research. Breast Cancer Res, 2001, 3 (3): 158—175

10 Frantz G D, Pham T Q, Peale F V Jr, Hillan K J. Detection of novel gene expression in paraffin-embedded tissues by isotopic in situ hybridization in tissue microarrays. J

Pathol, 2001, 195 (1): 87—96
11 Trias J. The role of combichem in antibiotic discovery. Curr Opin Microbiol, 2001, 4 (5): 520—525
12 Hall D G, Manku S, Wang F. Solution- and solid-phase strategies for the design, synthesis, and screening of libraries based on natural product templates: a comprehensive survey. J Comb Chem, 2001, 3 (2): 125—150
13 Poughon L, Dussap C G, Gros J B. Energy model and metabolic flux analysis for autotrophic nitrifiers. Biotechnol Bioeng, 2001, 72 (4): 416—433
14 Xue Y, Sherman G H. Biosynthesis and combinatorial biosynthesis of pikromycin-related macrolides in Streptomyces venezuelae. Metab Eng, 2001, 3 (1): 15—26
15 Staunton J, Wilkinson B. Combinatorial biosynthesis of polyketides and nonribosomal peptides. Curr Opin Chem Biol, 2001, 5 (2): 159—164
16 Masimirembwa C M, Thompson R, Andersson T B. In vitro high throughput screening of compounds for favorable metabolic properties in drug discovery. Comb Chem High Throughput Screen, 2001, 4 (3): 245—263
17 Crameri R. High throughput screening: a rapid way to recombinant allergens. Allergy, 2001, 56 (Suppl 67): 30～34
18 Numann R, Negulescu P A. High-throughput screening strategies for cardiac ion channels. Trends Cardiovasc Med, 2001, 11 (2): 54—59
19 Ozaki H, Imaizumi Y, Oishi K, Kohama K. High throughput pharmacology for drug discovery. Nippon Yakurigaku Zasshi, 2001, 118 (3): 187—196

第 2 章　药物发现的基本规律与高通量药物筛选的形成

药物研究是医药科学领域长期而重要的研究内容，创新药物的研究和开发不仅可以产生巨大的经济效益，而且与人类健康密切相关，还可以产生巨大的社会效益，在社会发展过程中发挥着重要作用。新药研究需要依赖于生命科学尤其是医学研究的进步，其自身也具有独特的规律和要求，掌握这些规律和要求，有助于促进创新药物的发现和研究。本章根据实际工作经验和相关文献，主要讨论创新药物的研究开发的基本过程、规律和特点，并根据药物发现技术的发展过程，介绍高通量药物筛选技术的形成过程以及在创新药物研究中的应用。

2.1　药物研究的基本过程

药物是用来防治疾病的重要工具，其重要特点就是必须具备有效、安全的基本条件，而且能够保证其产品的质量。因此，要证明药物具备这些基本条件，都必须经过大量研究和观察，用不同方法证明其确实是可以达到防治疾病要求的药物。对一个用于临床的药物，无论是传统药物或是现代化学药品，其研究和开发过程基本上都是一样的。首先是发现其具有一定作用，一般分为三个阶段：第一个阶段是药物发现阶段，在此阶段，就是通过各种不同的方法，发现某一物质的药理作用或临床治疗作用；第二阶段是药物的临床前研究，也就是对发现的具有生物活性或药理作用的物质进行药物研究要求的全面实验；第三阶段是药物的临床研究和临床应用，是在人体进行的各种效果的研究，对于临床应用的药物，也需要进行认真的观察和进一步研究，以确实保证药物应用的安全有效。药物研究的基本过程以及不同阶段的主要研究内容如图 2-1 所示。

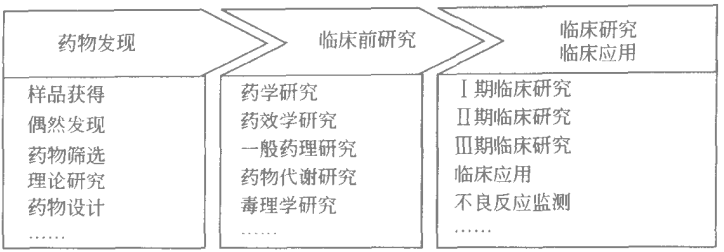

图 2-1 药物研究的基本过程

药物研究的各个阶段之间不是截然分开的，而是相互联系相互促进的，其最终目的在于提高药物的临床防治效果。

2.1.1 药物的发现

药物的发现是药物研究最初始的步骤，是寻找和认识各种物质药用价值的过程。由于药物的作用是具体物质的内在固有属性，药物发现的过程就是通过各种有效的方法，全面准确地认识这些能够发挥防治疾病作用的性质，为药物研究和开发提供物质基础。因此，药物发现的过程是对未知世界的探索过程，必然要付出巨大的努力。

具有药理活性的物质多种多样，在未知世界中发现这些物质需要进行大量的工作，而真正发现这些物质，与其他发现过程一样，必然存在着极大的随机性和偶然性。这一特点就决定了在药物发现过程中，必须进行大量的筛选。一般来讲，筛选的样品越多，发现理想药物的可能性就越大。

发现药物涉及各种方法和知识，没有适当的方法用于筛选，就不可能发现药物；即使具备了适当的方法，还必须具有认识、评价和捕捉信息的能力，应用多方面的知识，对筛选结果进行评价和判断，才能真正通过筛选发现新药。

药物发现的实践过程虽然同属于药物研究领域，但是在实际过程中又不同于药物的临床前研究和临床研究。在目前国内外药品管理框架下，药物的临床前研究和临床研究基本上是在规定的程序下开展，完全按照新药审批的要求获得相关资料。而药物筛选在效果

评价方面也有一定要求，但由于药物发现的最基本的方式是偶然发现和随机发现，其整体过程属于不可控的探索过程，因此，进行药物筛选的难度也就更大，技术要求也就更高。

药物筛选的目的是发现新药，实际上，通过药物筛选发现的至多也就是候选药物，而真正产生和开发出新药的工作在后期的临床前研究阶段。由于以上原因，导致了很多人对药物筛选工作缺乏认识，在这种前期研究中的投入直接影响了筛选工作的开展，同时也影响了药物研究持续发展的基础。另外，由于药物筛选发现新药的概率很小（根据国际研究机构的统计，新药的发现率一般都低于万分之一），这也决定了从事药物筛选工作必须要有奉献精神。

进行药物筛选，前提条件是必须具备被筛选的样品，即必须要有一定量的可能作为药物使用的物质作为筛选对象。从理论上讲，样品越多，发现新药的可能性越大。具备一定量的样品是通过药物筛选发现新药的物质基础。而对样品本身而言，应该具有一定的多样性，才能符合随机发现药物的规律。因此，对样品的要求除了数量之外，样品的质量也是影响筛选结果的重要因素。关于样品的质量，将在相关章节进行讨论。

药物筛选的方法，或称药物筛选模型，是判断样品活性的技术关键，因此要求筛选模型应能够灵敏地反映样品所具有的内在活性。由于一般的筛选方法采用的模型都只能反映样品某一方面的作用，而不同样品所具有的生物活性则可能是多方面的，因此采用多种模型对同一种样品进行多方面的活性筛选，即“一药多筛”，也是提高新药发现率的重要手段。建立和应用的筛选模型越多，发现新药的可能性也越大。对于药物筛选而言，尽可能多地建立和应用筛选模型，是扩大新药发现范围的重要措施，同时，药物筛选模型的灵敏度越高，漏筛的可能性就越小。

2.1.2 药物临床前研究

药物的临床前研究（preclinic research）是继药物发现之后的开发过程。该过程是在已发现的具有显著药理作用的基础上，按照新药审批的要求进行的药学研究、药效学研究和毒理学研究。经过

需要全本请访问 www.ertongbook.com

临床前研究，全面认识和评价药物的临床应用价值和前景，完成临床应用的全部准备工作，准备报批临床研究的全部资料，为临床研究奠定实验基础。

新药的临床前研究实际上也是对被研究的对象即候选药物进行进一步评价的过程。通过临床前研究，全面认识候选药物的各种特点和性质，为临床研究和临床应用提供科学的证据和资料。对于大量的候选药物来讲，在临床前研究阶段，多数候选药物由于存在种种缺陷或不足，而不能进入临床研究。只有少数具备良好特性的候选药物，才有可能通过严格的临床前研究，进入临床研究阶段。

通过临床前研究，也可以发现新的药理作用，甚至可能改变预定的研究方向和应用范围，这就需要研究人员在研究过程中敏锐地观察实验中出现的各种现象，准确掌握药物的特性。药物临床前研究的具体要求和规定，可以参见有关资料和著作，本书不作详细介绍。

药物临床前研究的内容主要包括三个方面：药学研究、药理学研究和毒理学研究。

药学研究的内容主要包括药物的应用方式和质量标准，如药物的临床应用剂型，该剂型的生物学特性，质量控制方法等，特别要制定用于控制药物制剂质量的标准，以保证临床应用时的药物质量。

药理学研究包括主要药效学（pharmacodynamics）、一般药理学（general pharmacology）和药物代谢动力学（pharmacokinetics）等内容。主要药效学研究的是药物与防治作用有关的主要药理作用，评价药物对特定疾病或症状的作用效果。一般药理学研究主要药效作用以外的广泛药理作用，包括可能观察到的各种生理病理变化，主要包括神经精神系统，如一般行为表现（姿势、步态、流涎、肌颤、瞳孔、兴奋、抑制等），心血管系统和呼吸系统（呼吸频率及幅度）等方面的改变。对具体药物，还要根据其特点选择适当的观察指标，如精神神经系统药物需要观察其依赖性、成瘾性等内容。药物代谢动力学研究药物在体内的全部过程，主要包括吸

收、分布、代谢和排泄（absorption，distribution metabolism and exclusion，ADME）.

毒理学研究的内容包括药物的急性毒性（acute toxicity），慢性（长期）毒性（chronic toxicity ）和特殊毒性（special toxicity）等。特殊毒性如致突变作用（mutagenesis）、致癌作用（oncorna）以及生殖毒性（reproduction toxicity ）等。

2.1.3 药物的临床研究

药物的临床研究是在人体上对药物进行研究的过程。经过临床前研究证明确实安全有效的药物，在经过管理机构批准后，即可在正常人和／或患者身上进行药物作用的全面观察，进一步证实药物的治疗作用和可能存在的不良反应。只有经过临床研究并证明确实安全有效的药物，才可以作为正式药物在临床中使用。药物的临床前和临床研究对安全、正确使用药物具有十分重要的意义。

对于经过临床研究并被批准应用的药物，在临床应用过程中仍有必要进行长期的观察和研究，积累应用资料，准确评价药物的作用。在长期的临床研究中，也有发现新药的机会，如发现新的适应证（症）等，有不少药物都是在此过程中发现的。如阿司匹林在心血管系统的应用，就是经过长期的临床应用和研究发现的。

2.2 创新药物的类型和特点

药物筛选的目的是发现新药，而在实际工作中，通常所说的新药，多数是指在当时由新药管理和审批机构根据工作需要制定的标准所确定的新药。这种分类往往包括新批准生产的已知药物，而不是科学意义上的真正新药。为了与通常所说的新药有所区别并突出药物的新颖性，有人将新药特别称为创新药物。

创新药物通常是指新研制的、临床医疗中尚没有应用的药物品种，其中包括新剂型、新用途、新作用机制和新化合物。这类新药的出现，可以为临床医疗提供新的具有治疗作用的药物。根据创新药物的特点，可以将其分为以下几个主要类型。

2.2.1 改变药物应用形式的创新药物

这类药物主要是指已经具有了该类物质但市场上尚不存在的新品种，可称为创新产品，其中包括新剂型药物和新的复方制剂。

新剂型的研究虽然没有新的物质出现，也不会产生新的治疗作用，但却能增加市场的品种，改善治疗效果，扩大应用范围。这类药物一般开发周期短，投入成本较低，见效快，具有良好的开发条件和开拓市场的条件。但是，由于研制成功的新药一般都具有知识产权的保护措施，除研制者外，非直接研究者开发新剂型的可能性极小，因而只能由原研究者开发。本文对这类药物的研究不予讨论。

具有新适应证的药物可能是以前曾经或现在正在作为药物应用的物质，但经过研究发现了新的作用和新用途，由此形成的新药。这类药物由于是临床应用的药物，开发的难度较低，需要投入的成本也相对少得多。但是，由于不易获得产权保护，这类药物的研究并不受人重视。

新的复方是在原有药物的基础上，根据药物作用的理论和实验证明具有新的临床效果和作用，达到其中单一药物不可能产生的治疗作用。这类药物具有良好的开发前景和市场前景，从理论上看研制难度并不大，但实际研制过程中由于需要做大量的验证性工作，特别是管理机构对此类药物的评价缺乏客观的依据，影响了这类药物的研究。

2.2.2 部分创新药物

这类药物通常是指已知一定的信息资料，如作用机制、化合物的化学结构、药理作用以及临床效果等，根据已有的药物信息，研制出的具有显著特点的新型药物。例如，具有相同的作用机理而化学结构不同的新药，具有相同的作用机理和相似的化学结构的新药，化学结构相似但作用机理不同的新药等。这类新药在开发上虽有一定的难度，但由于已经具有了可以借鉴的信息，开发的方向明确，技术方法相对成熟，因此研发成功率较高。

成功的部分创新药物必须具有两大特点：一是在药理作用方面

具有突出的优势，或药效优于已有药物，或不良反应小于已有药物，或代谢特点更利于临床应用，否则这类药物则没有开发价值。二是药物本身具有一定新颖性——所谓新颖是指有别于已知药物，或不在已知药物的专利保护范围内，能够获得知识产权保护。只有具备以上两个特点的“部分创新药物”，才具有强大的生命力和巨大的开发价值。

部分创新药物可以有以下几种类型。

①作用机理相同而化学结构或特点不同的物质。如钙通道阻滞剂的开发，最早发现的是硝基吡啶类，但在其作用机理的研究中，又发现了其他类型的钙通道阻滞剂，如硫氮䓬酮类等，这些不同类型的药物扩大了临床用药的选择范围，产生了良好的效果。

②作用机理相同而且化学结构与已知药物类似的新药。这类药物通常是通过对已知药物的化学结构进行改造（或优化），从而发现的作用更好的药物。如根据青霉素结构和作用特点研制的半合成青霉素就是典型的成功例子，人们在青霉素的基本结构基础上进行结构改造（或修饰），发现了大批作用更强、抗菌谱更广、耐药性小的广谱抗菌药。这种研究方式一直被人们所重视。因此，每当一个新型药物问世以后，经常出现一大批类似药物。这些药物虽然属于同一类型，但由于每一个药物又各有特点，因此，是具开发价值的药物。有些“me too”药物也属于这一类型。

③相似结构，不同作用的药物。这类药物同样具有良好的开发价值，但是由于发现新的作用或作用机理有一定难度，通常依赖于临床的观察。如阿司匹林治疗心血管系统疾病，西地拉非治疗男性勃起功能障碍等。通过研究而认识的新作用也有，如甲硝唑用于治疗厌氧菌感染，扩血管药用于治疗心衰等。

2.2.3 完全创新药物

所谓完全创新药物，是指在临床上至今尚没有应用的新药。这类新药在作用机理、化学结构或治疗效果上都具一定特点。完全创新药物可以有以下几种类型：

(1) 独特的适应证　　目前临床上有许多疾病尚缺乏有效的药制

治疗，如果能以这些疾病或症状为目标，开发出有效药物，将会独占市场，取得巨大效益。如治疗高血压的药物。恢复糖尿病人胰岛功能的药物，预防儿童近视的药物等。有些看起来似乎是不可能的事件，则可能是产生创新药物的突破口。

（2）独特的作用机理　多数作用机理的认识，是在研究有效药物过程中发现的。随着生命科学的发展和对人体生理、生化、病理过程的认识不断深入，特别是分子生物学技术的发展，首先找到全新的作用机理而后发现调节这些过程的药物已经成为现实。

在认识了机体病理变化的基础上，寻找改善这种变化的药物，是发现新药的易于成功的途径。但是，能够作为药物作用靶点或作用环节的病理变化的发现，都需经历艰苦而且漫长的过程，有赖于长期的基础研究工作。

（3）新的作用靶点　根据新的作用靶点发现创新药物，实际上也是发现具有新作用机理的药物。人类基因组计划的完成和功能基因的研究，为寻找新的药物作用靶点提供了前所未有的有利条件，已经受到药物研究人员的重视。寻找新的药物作用靶点成了药物研究的重要内容，新型药物作用靶点的发现，必将带来新型药物的发现。

（4）新化学结构　具有全新的化学结构的物质可以作为先导化合物，产生一类新型药物。全新的化学结构虽然在治疗目的方面可能不是新的，但新结构的意义在于深入认识作用机理和开发新型药物。例如青霉素类抗生素具有良好的临床效果，但同样作用的头孢菌素仍然具有巨大的开发价值，并形成了新的一类药物。

（5）其他　除以上所述几种类型的全新药物外，还有其他一些类型。如代谢方式不同而作用机理相同的药物。虽然这类药物与同类药物的作用机理相同，但由于分布、代谢、排泄的差异，所发挥的作用也有差别。

根据以上分析，研发创新药物的类型可以归纳如　2-1。

表 2-1 创新药物类型及发现的基本途径

主要类型	创新特点	发现途径
创新产品	(1)新型制剂 (2)复方配伍 (3)新适应证	药物本身无变化,改变药物的体内过程; 改善疗效和不良反应
部分创新药物	(1)优化结构提高疗效的药物 (2)作用机理相同化学结构类型不同的药物 (3)同样机制用途不同的药物	结构优化,定向筛选; 靶点筛选,药效学筛选
创新药物	(1)新作用靶点,新化合物 (2)新作用靶点,已知化合物 (3)已知靶点,新化合物 (4)全新的药物作用机理	随机筛选; 大规模样品; 新靶点应用

2.3 创新药物研发途径和技术

创新药物的开发研究与一般药物的研究在理论、方法和技术等基础知识方面没有明显的不同，但在应用这些基本知识研究不同类型的创新药物时，又具有各种不同的特点。认识不同类型创新药物的研究开发规律，可以提高新药研发过程的效率。

2.3.1 创新产品的研究与开发

所谓创新产品的研究与开发，主要涉及制剂学、药物分析和药理学的基础，要求各学科相互配合。创制出能够充分发挥药效，而且临床应用方便的新剂型，不仅需要雄厚的技术支持，而且需要有理论研究的基础。新产品的研究和开发主要受两种因素的影响：一是原药的产权，因为产品的开发不是对药物本身的创造，而是在有效药物的基础上开展的工作，必然受到原料药的制约。二是可选品种的制约；一般新的药物出现以后，相应的剂型也开发完成，再开发全新的剂型难度就比较大了。

创新产品的另一途径是复方药物。从理论上讲复方药物可以开发的新产品种类是很多的，但实际上如果没有理论的指导，开发复方实际上是很困难的。研制复方的基本要求是配伍的药物具有作用的协同或／和不良反应的拮抗。成功的复方类型很多，如复方新诺

需要全本请访问 www.ertongbook.com