

· 综 述 ·

新药研究开发的进展与展望

张奕华 彭司勋 华维一

(中国药科大学新药研究中心, 南京 210009)

摘 要 综述了近年来国际国内新药研究开发的最新进展和重要成就,提出了加速我国新药研究的若干思考,并对21世纪初期新药研究开发的一些发展趋势进行了展望。

关键词 新药研究开发;进展;发展趋势;展望

新药研究与开发,是指新药从实验室发现到上市应用的整个过程,是一项综合利用各种学科和高新技术的系统工程。近年来,由于计算机技术、现代合成技术、生物技术的应用以及药物化学与分子生物学、遗传学、免疫学、酶学等学科的交叉渗透,新药研究开发进入了新的发展阶段。

1 近年来国外新药研究开发的进展

1.1 合理药物设计

合理药物设计(rational drug design)是依据生命科学研究中所揭示的包括酶、受体、离子通道、核酸等潜在的药物作用靶点,再参考其内源性配体或天然底物的化学结构特征来设计药物分子,以发现选择性作用于靶点的新药,这些药物往往具有活性强、选择性好、副作用小的特点。这是目前新药研究的主要方向之一。

据报道^[1],迄今已发现作为治疗药物靶点的总数已达到417个,还不包括抗菌、抗病毒、抗寄生虫药的作用靶点,其中受体尤其是G-蛋白偶联的受体(GPCR)靶点占绝大多数。就目前上市的药物来说,以受体为作用靶点的药物约占52%,以酶为作用靶点的药物约占22%,以离子通道为作用靶点的药物约占6%,以核酸为作用靶点的药物约占3%,其余药物的作用靶点尚不清楚。

1.1.1 以受体为靶点的新药研究 近年来受体的亚型和新受体不断被发现和克隆表达,有关它们的

生化、生理、药理性质也相继被阐明,为新药的设计和研发提供了更准确的靶点和理论基础。现已知道,肾上腺受体有 α_1 、 α_2 、 β_1 、 β_2 、 β_3 亚型,多巴胺受体有 D_1 、 D_2 、 D_3 、 D_4 、 D_5 亚型,阿片受体有 μ 、 κ 、 σ 、 δ 亚型,组胺受体有 H_1 、 H_2 、 H_3 亚型,5羟色胺受体有5-HT_{1A-1E}、5-HT_{2A-2G}、5-HT₃、5-HT₄、5-HT₅、5-HT₆、5-HT₇亚型等。

已有几百种作用于受体的新药问世,其中绝大多数是GPCR的激动剂或拮抗剂,例如治疗高血压的血管紧张素AT₁受体拮抗剂洛沙坦、依普沙坦,中枢镇痛的阿片 κ 受体激动剂丁丙诺啡、布托啡诺, μ 受体激动剂阿芬他尼,抗过敏性哮喘的白三烯LT受体拮抗剂普仑司特和扎鲁司特,以及抗胃溃疡的组胺 H_2 受体拮抗剂西米替丁、雷尼替丁等^[2,3]。

孤儿受体(orphan receptor)是近年来提出的一种新概念,它是指其编码基因与某一类受体超族成员的编码有同源性,但目前在体内还没有发现其相应的配体。孤儿受体的发现以及应用逆向分子药理学(reverse molecular pharmacology)建立孤儿受体筛选新药的模型,为新药研究提供了更多有效的手段^[3]。

1.1.2 以酶为靶点的新药研究 酶抑制剂在现有的治疗药物中占有重要地位,世界上销售量最大的20个药物中近一半为酶抑制剂。近年来合理设计的酶抑制剂发展较快,应用较广^[4-6]。酶抑制剂研究

比较活跃的领域有: 降压药血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂、肾素抑制剂、调血脂药 HMG-CoA 抑制剂、非甾体抗炎药物中的环氧酶-2 (COX-2) 抑制剂、抗肿瘤药物中的芳构酶抑制剂、前列腺增生治疗药中的 5α 还原酶抑制剂等。一氧化氮 (NO) 作为生物体内的重要信使分子和效应分子, 在心血管、神经和免疫系统方面具有重要的生理功能。但过量产生或释放时能介导多种疾病的发生和发展。一氧化氮合酶 (NOS) 抑制剂可阻止 NO 过量生成, 因此具有重要的治疗意义^[7]。NO 以及有关的 NOS 抑制剂的研究已成为近年来生物医学和药学研究的前沿之一。

1.1.3 以离子通道为靶点的新药研究 病变的离子通道使离子流动异常, 甚至导致细胞死亡, 可用药物进行调控。这方面的研究近年来进展较快。如生物碱藜芦碱 I 和一些脂溶性的动物毒素如海葵毒素等能引起 Na^+ 通道开启, 而结构具有胍基正离子的河豚毒素则阻断 Na^+ 通道。第 I 类抗心律失常药为 Na^+ 通道阻断剂, 主要药物有奎尼丁、利多卡因、美西律、恩卡尼、普罗帕酮等。

作用于 Ca^{2+} 通道的药物有 1, 4-二氢吡啶类、苯胺类和硫氮杂 类。1, 4-二氢吡啶类 Ca^{2+} 拮抗剂的研究非常活跃, 其代表药物硝苯地平、尼卡地平、尼莫地平、阿罗地平、非洛地平等主要用于心血管疾病如高血压、心律失常、心绞痛等的治疗。这些药物主要通过抑制细胞外 Ca^{2+} 跨膜内流而产生效应, 药理作用各有特点。

作用于 K^+ 通道的药物主要为 K^+ -ATP 通道的激活剂和拮抗剂。治疗 II 型糖尿病的磺酰脲类药物甲苯磺丁脲、格列本脲、吡磺环己脲为 K^+ 通道的拮抗剂, 而 cromakalim, nicorandil 和 pinacidil 为 K^+ 通道的激活剂, 主要用于高血压、心绞痛的治疗, 第 III 类抗心律失常药物多为 K^+ 通道拮抗剂, 主要药物有胺碘酮、溴苄胺、索他洛尔等, 正在临床研究的有 MS-551, artileide, dofetilide 等。

1.1.4 以核酸为靶点的新药研究 关于肿瘤的癌变机理, 人们普遍认为是由于基因突变导致基因表达失调和细胞无限增殖所引起的。因此, 可将癌基因作为药物设计的靶, 利用反义技术 (antisense technology) 抑制细胞增殖。反义技术是指用人工合成的或天然存在的寡核苷酸, 以碱基互补方式抑制或封闭靶基因的表达, 从而抑制细胞的增殖。但

这种反义寡核苷酸的脂溶性较差, 不易跨膜转运至细胞内, 且易受核酸酶水解, 为克服上述缺点, 人们致力于它的结构修饰, 并已取得了一定进展^[8]。

研究新型抗真菌药物的关键在于寻找能抗衡致病因子的药物^[9]。真菌在感染宿主时, 通过甘露糖蛋白将真菌细胞连接在宿主的上皮细胞上, 同时分泌天冬氨酸蛋白酶。研究发现, 天冬氨酸蛋白酶的参与能增强真菌的致病能力。可见, 这种分泌的天冬氨酸蛋白酶可能是一种致病因子。由此推测可运用分子生物学方法找出编码该蛋白酶的基因组, 以此为靶点设计化合物干扰基因表达, 达到抗真菌目的。

1.2 应用现代生物技术研究新药

以基因工程、细胞工程、发酵工程和酶工程为主体的现代生物技术是 70 年代开始异军突起的高新技术领域, 近一、二十年发展极为神速, 为大量新型药物的发现开辟了一条新途径。自 1982 年第一个基因重组医药产品人胰岛素在美国面市以来, 至今全世界已有数十个生物技术药物上市, 我国目前也能生产 15 种重要的基因工程药物。现代生物技术开辟了人体内源性多肽、蛋白质药物的新天地。与此同时它也正渗透到医药的各个领域, 从抗生素、氨基酸、细胞融合种及基因工程菌、化学合成药物的生物转化, 到单克隆抗体、靶向制剂等。

1.3 发现新药的新途径——组合化学^[10]

近年来组合化学 (combinatorial chemistry) 技术已应用于获取新化合物分子。该技术是通过化学或生物合成的程序将一些基本的小分子 (称为构造砖块, 如氨基酸、核苷酸、单糖等) 系统地装配成不同的组合, 由此得到大量的分子, 这些化合物具有多样性特征, 从而建立化学分子库。这一思路实际上是来源于仿生学。很久以来, 自然界就是利用各种构造砖块分别进行组合, 生成了寡聚核苷酸、碳水化合物、多肽、蛋白质等, 从而构成了色彩斑斓的大自然。

对上述获得的化合物进行高通量筛选 (high throughput screen), 最后寻找到具有活性的先导物, 这样所获得的化合物数量是巨大的。据统计, 九十年代后用组合技术获得的各类化合物总和, 已超过人类有史以来所发现全部化合物的总和。这种快速获取多样性分子, 并经群集筛选, 获得有苗头的化合物和结构与活性信息, 大大提高了研究新药

的效率和水平,因此有人借助于信息高速公路的概念称之为新药发现高速公路。

1.4 新药研究的方法和技术^[11]

新药研究已深入到分子水平和电子水平,涉及到多种学科和技术。现在可借助 X 射线衍射、核磁共振、受体结合、电生理、分子力学、量子化学和计算机技术研究药物和靶物质的三维结构、药效构象、二者结合模式及其复合物的电子结构,探讨构效关系、推测作用机理和生物活性等一系列问题。结合计算机图形学和有关数据库进行三维定量构效关系(3D-QSAR)研究,为新药研究开创了新途径。计算机辅助药物设计(CADD)就是在此背景下应运而生的一门新学科,这也是生物学科、基础学科和先进技术共同提高药物研究水平的结合点。

1.5 90年代世界新药上市的概况

1990~1997年间世界首次上市新原料药(NCES)共354个,平均每年上市44个,96~97两年上市新药最多,分别为5和47个。上市新药中,日本为102个,美国78个,欧共体10国为153个,其他国家21个。从分布情况来看,上市前4名的新药类别依次为抗感染药、心血管药、抗肿瘤药、神经精神药,分别占总数的20.90%、19.21%、12.99%、11.86%。这四类药物是90年代新药研究开发的重点和热点。

值得注意的是:尽管各大跨国公司不吝投入其年销售额的15%~20%于研究开发工作,就总体的投入产出关系而言,其成就却并不十分理想。根据现有统计资料可知世界医药年销售总额约在1500亿美元左右,科研费用如按销售额的15%计算,每年竟达225亿美元之多,从事这方面研究的科学家亦当不少于万人,而世界上每年上市的新药也不过44个左右。各大制药公司为了保持新产品能均衡地投放市场,还得不断从外单位购买专利许可进行开发,在这方面,大型和小型公司更为活跃^[12]。

2 我国新药研究开发概况及加速我国新药研究开发的几点思考

2.1 我国新药研究开发概况

改革开放前我国药物研究主要是以已知药物的生产工艺研究为主,在科技内涵上局限于化学和化工。改革开放20年来,尤其是“八五”以来,我国医药工业发展较快,形成了相当规模的研究生产体系和强大的工业基础,医药工业总产值年增长率

度达17.5%。目前,我国已能生产24大类,1300多种化学原料药,3000多种制剂,中成药品种上市约4000种。1985~1995年我国独创一类新药26个,其中抗疟药的水平居国际领先。建国后共研究成功创新药物35个。1997年年底,治疗冠心病的复方丹参滴丸已通过FDA预审,进入II~III期临床研究阶段。新近,银杏酮酯也已正式通过FDA预审,不久将进入临床试验。

我国新药研究开发虽有了很大发展,但也存在一些问题。

1) 目前有关新药研究的基础研究和技术尚落后于国际先进水平,且学科配套不齐全,力量分散。如研究疾病病理的分子基础、酶、受体和离子通道等靶物质结构等方面尚处于起步阶段,不可能为合理药物设计提供较多的理论基础。

2) 以仿制为主,以原料药为主,以小型为主,以内销为主的格局尚未改变,与发达国家相比,差距很大。

3) 制剂品种数量少,仅300多种,而发达国家有上万种;剂型单调,口服缓释、控释制剂国外有200余种,不同规格商品500种以上,而我国仅有20多种,其他新剂型更少。

4) 筛选方法落后,企业对新药研究开发意识薄弱。

上述问题产生的原因是多方面的,随着改革开放的深入发展,国际、国内知识产权的保护措施正日益制约着对专利品种的仿制,而市场竞争也威胁着非保护品种生产的低水平重复,我国长期遵循的药物研究开发的模式已被打破,仿制范围已逐渐缩小,整个形势迫使我们把新药研究开发认真地提高到首要位置。

2.2 加速我国新药研究开发的几点思考

2.2.1 跟踪国外基础研究和先进技术,提高新药研究水平。积极跟踪国际上在分子药理、实验治疗、病理生理等方面的新进展,拿来为我所用。学习和利用国外寻找新药的高新技术如组合化学和群集筛选、跨膜信号传导靶标筛选、机器人筛选、手性技术体系等,提高我国新药研究水平。

2.2.2 利用我国的天然资源创制新药。我国有丰富的中草药资源,其活性成份可作为先导化合物,合成其一系列的衍生物或类似物,获取更有效的化合物,有时活性成份即可直接用作新药。

利用其它天然资源,如动物、海洋生物和矿物,从中寻找活性化合物也是创制新药的有效途径之一。

2.2.3 对确定疗效的已知国外药物进行结构修饰改造,获得新药,即所谓“Me-too”药物。这种研究开发相对风险较小,所花时间经费也少,世界上不乏成功的例子,如组胺 H_2 受体阻断剂、喹诺酮类药物、血管紧张素转化酶抑制剂等药物的研究开发。

继续仿制国外专利过期或未在我国申请专利的新药,仍是一条有效的新药研究开发途径。关键是仿制前要对其知识产权问题进行详细认真的调研,避免侵权纠纷。

2.2.4 发展生物技术,研究开发生物高新技术产品。发展医药生物技术已成为新药研究的重要手段,关于今后我国医药生物技术的重点,有人建议如下:①防治主要传染病、肿瘤和心血管的新型多肽类药物;②预防严重疾病的新技术疫苗;③抗体工程和导向药物;④快速、简便、敏感的诊断试剂;⑤严重疾病的基础研究等。

2.2.5 加强新制剂的研究。一般来说,研究开发新剂型和复方制剂的费用,比创制原料药相对要少些,周期短些,因此应作为新药研究的重要方面,开发新制剂应注意高新技术的应用和推广^[13],新辅料的研究开发,中试基地建设,以及成果工业化等。

2.2.6 改进和完善新药研究的筛选方法和实验条件。国外筛选方法已从随机筛选转向定向多指标筛选、群集筛选。受体结合、酶抑制试验、电生理技术等方法已成为体外筛选常规方法。我国在上述方面与发达国家相比还有差距,但已受到重视。国家科委推出医药技术创新1035工程,其中要建立5个新药筛选中心,如何加速这些筛选中心的建设并尽快投入使用,研究新的筛选方法和改善实验条件,这是新药研究由仿制到创制转变的重要环节之一。

我国的新药研究与开发,在方向上走中西医结合的道路,取西方之长,补自己之短;在研究方法上,采用现代科学技术,加强各学科的协作,定能在下一世纪取得突破性进展。

3 2世纪初期新药研究开发的展望

2世纪将是科学技术突飞猛进的时代,将是

科学技术为主要特征的推动产业迅速发展的新时代。医药工业是最有发展前途的高技术产业之一,也是高利润产业之一,国际间的竞争会愈加激烈。

2世纪初期新药研究开发可能主要表现出以下特点:

3.1 合理药物设计的进一步应用、完善与发展

合理药物设计的目的是发现活性高、选择性强、副作用小的新药,2世纪将进一步应用这种新药设计方法,克服其目标过于专一化和微观化的缺点,重视人体内的制约和平衡因素,从而使其完善,得到更快发展。

3.2 设计调控长期效应信号分子的药物^[14]

今天不少药物是与具有短期效应的经典神经递质(如去甲肾上腺素、多巴胺、乙酰胆碱、 γ -氨基丁酸等)相互作用的化合物,虽然2世纪还会继续研究,但人们将更重视研究那些干扰与基因表达有关的、具有长期效应的信号分子的药物。这些信号分子为:神经肽类、白细胞介素、第三信使和转录因子等。这些信号分子拮抗剂的研究,不仅可获得预防和治疗一些退行性和增生性(degenerative and proliferative)慢性疾病(如老年性疾病、类风湿性关节炎等)的新药,而且有助于阐明神经肽类和免疫抑制剂等药物在神经传导以及在细胞相互作用方面的确切机制,为药物设计提供理论基础。

3.3 逆向分子药理学在新药研究中的应用^[13]

应用逆向分子药理学,建立孤儿受体筛选新药模型,是将克隆的孤儿受体在哺乳动物细胞中表达,并以此细胞为基础,应用功能分析法筛选配体,以此配体为标记物,筛选该孤儿受体的拮抗剂或激动剂,再研究它们的生物及药理效应,从而阐明孤儿受体的功能,最后应用该受体研究新药。这种研究与传统的药理研究相比,具有一定的风险,但更具挑战性和机遇。

3.4 利用转基因动物——乳腺生物反应器来研制新药^[15]

DNA重组技术(基因工程)是生物技术的重要内容,利用细菌基因工程和细胞基因工程表达的医药产品已达一百五十多种,其中有数十种已经生产。近年来利用转基因动物、乳腺生物反应器来研制药物是基因工程发展史上的又一新阶段,这种技术成本低、周期短、效益好,具有极大的潜力和广阔的前景,将成为2世纪生物技术研究开发领域最

具生命力的热点之一。可以预料,在不长的时间内将有更多的基因工程产品研制和生产出来,为人类提供新一代生物技术医药产品,为防治主要传染病、肿瘤和心脑血管疾病等作出贡献。

3.5 基因治疗药物的应用和发展^[16]

基因治疗是将具有正常功能的基因置换或替补缺陷基因,或使靶细胞形成三链构象等,阻断基因的异常表达,使新的遗传物质或调控遗传物质转移到患者个体细胞内,达到治疗的效果。基因治疗药物包括结构基因药物、反义核酸和核酶等。

基因治疗具有诱人的前景,它是在一个新的高度——分子水平上治疗疾病。虽然至今仍有许多理论和技术性的问题尚待解决,但可以预料,随着基础医药学和分子生物学等的进一步发展,一个新的基因治疗学时代即将到来,未来的肿瘤、艾滋病、肝炎、心血管病、代谢性疾病的药物中,基因治疗药物将占有重要的地位。

3.6 应用生物技术改进新药筛选方法和创建新药筛选模型^[17]

新药筛选方法和筛选模型是新药研究的重要环节,21世纪人们将应用生物技术培养专用实验动物,建立新的试验动物模型,如转基因动物用于心血管药理、病理和实验外科学研究;建立免疫缺陷型动物模型,用于免疫性疾病和抗肿瘤、抗感染药物的研究;还可以将致病基因导入胚胎,从而诱发出带有特殊病种的动物模型,供新药筛选和研究使用。

3.7 利用组合化学及其它资源获得更多新药

目前组合化学技术中应用得最多的构造砖块是氨基酸,以此合成小肽和多肽类化合物。21世纪初期,人们还会利用其它化学小分子作为砖块,合成具有各种功能基的多种结构类型的化合物,不断扩大组合化学的研究和应用范围;此外,应用新技术、新方法从天然产物,从含量极少的内源性活性物质,从海洋生物等均可获得结构新颖的先导化合物,为进一步研究开发提供新的源泉。

3.8 新药研究开发的新动向

社会的进步和发展使人们对生活质量有着更高的要求,增强机体功能的药物、针对病因而不仅是缓解症状的药物或能明显减少现有药物副作用的药物等将会受到人们的欢迎和重视。例如,手性药物由于效用好、毒副作用小的优点,受到普遍关

注,已成为药物开发的新方向^[18]。1994~1996年世界批准上市的新药中,有一半为手性药物,预计21世纪初期上市的手性药物将达60%。

中药现代化走向世界是全国极为关注的热点,中药复方可能作为多靶点作用的药物,在征服一些重大疾病中,将发挥不可估量的作用,前景诱人。

提高药物的生物利用度,使其发挥最佳疗效,是新药研究开发中的重要课题,新型药物制剂是这方面的研究重点之一。21世纪的新剂型将是高技术、新方法、新材料为支撑,综合利用生物、医学、化学、物理和电子研究成果的系统工程产品,药物以精确的速率、预定的时间、特定的部位在体内发挥治疗作用。新给药系统——结肠定位释药系统、脑给药系统、智能型给药系统等,以及脉冲给药技术、超声技术、离子电渗技术、口服渗透泵技术及核技术等,将得到广泛的应用和发展^[13]。

以上仅介绍了近年来国际国内新药研究开发的最新进展和一些主要成就,并对21世纪初期新药研究开发的发展趋势进行了展望。面临世纪之交,回顾过去,展望未来,目的是推动新药研究开发的进展,提高新药研究水平,迎接新世纪的挑战和机遇。可以相信,通过广大科技工作者共同努力,携手并进,我国新药研究开发在21世纪一定能取得更大的成就,为创制更多新药,促进医药工业发展,推动医药经济增长,将作出应有的贡献。

参 考 文 献

- 1 Drew J. Genomic science and the medicine of tomorrow. *Nature Biotechnology*, 1996, **14** 1516
- 2 Lefkowitz RJ. G protein-coupled receptors and receptor kinase from molecular biology to potential therapeutic applications. *Nature Biotechnology*, 1996, **14** 283
- 3 Stadel JM, Wilson S, Bergsma DJ. Orphan G protein-coupled receptors: a neglected opportunity for pioneer drug discovery. *Tips*, 1997, **18** 430
- 4 Kuntz ID. Structure-based strategies for drug design and discovery. *Science*, 1992, **257** 1078
- 5 Hnfelt-Hne I. Enzyme and enzyme inhibitors. in *A Text Book of Drug Design and Development*. Second addition. edited by Knogsgaard-Larsen P, et al. Harwood academic publishers. Amsterdam. 1996. 289~326
- 6 Muscate A, Kenyon GL. Approaches to the rational drug design of enzyme inhibitors. in *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*. edited by Wollff ME. A Wiley-Interscience publication. New York. 1995. 733~782

- 7 张奕华. 一氧化氮酶抑制剂的研究进展. 药学进展, 1997, **3**: 147
- 8 Hendewijn P, Clercq DE. Future applications of oligonucleotides in antiviral and antitumoral chemotherapy. in: *Medicinal Chemistry for the 21st Century*. edited by Wermuth CG, Blackwell science publication. Oxford 1992. 45~ 60
- 9 Fuite MF. Antifungal drug development: the identification of new targets. *Tibtech*, 1992, **10**: 235
- 10 Gordon EM, Barrett RW, Dower WJ, *et al.* Application of combinatorial technologies II. Combinatorial organic synthesis, library screen strategies and future direction. *J Med Chem*, 1994, **37**: 1385
- 11 彭司勋. 药物设计与新药研究. 中国药科大学学报, 1994, **25**: 190
- 12 沈家祥, 鲁学照. 对 2 世纪中国新药研究与开发的几点看法. 中国药学杂志, 1997, **32**: 667
- 13 侯惠民, 王浩. 现代药物制剂中的高新技术. 中国药学杂志, 1997, **32**: 677
- 14 Laduron PM. From membrane to genomic pharmacology or from short-term to long-term effects. in: *Medicinal Chemistry for the 21st Century*. edited by Wermuth CG, Blackwell science publication. Oxford 1992. 39~ 44
- 15 曾溢滔. 转基因动物与生物医药产业. 1997 中国科学技术前沿. 主编 朱光亚. 上海: 上海教育出版社. 1998. 1~ 15
- 16 刑梦龙. 迅速发展中的基因治疗药物. 上海医药情报研究, 1997, (4): 5
- 17 吴梧桐. 生化药与现代药学研究. 药学进展, 1997, **21**: 219
- 18 蒋光祖. 对我国开发手性药物的思考. 药学进展, 1997, **21**: 226

Advances and Prospects of Drug Discovery and Development

Zhang Yihua, Peng Sixun, Hua Weiyi

Division of Medicinal Chemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009

Abstract This article reviews the recent advances in drug discovery and development at home and abroad, and presents the strategic thinking for promotion of drug research in China and the prospects of drug discovery and development for the early 21st century.

Key words Drug discovery and development; Advances; Trends in future development; Prospects