



新药的研发过程

黄从海

2011年9月



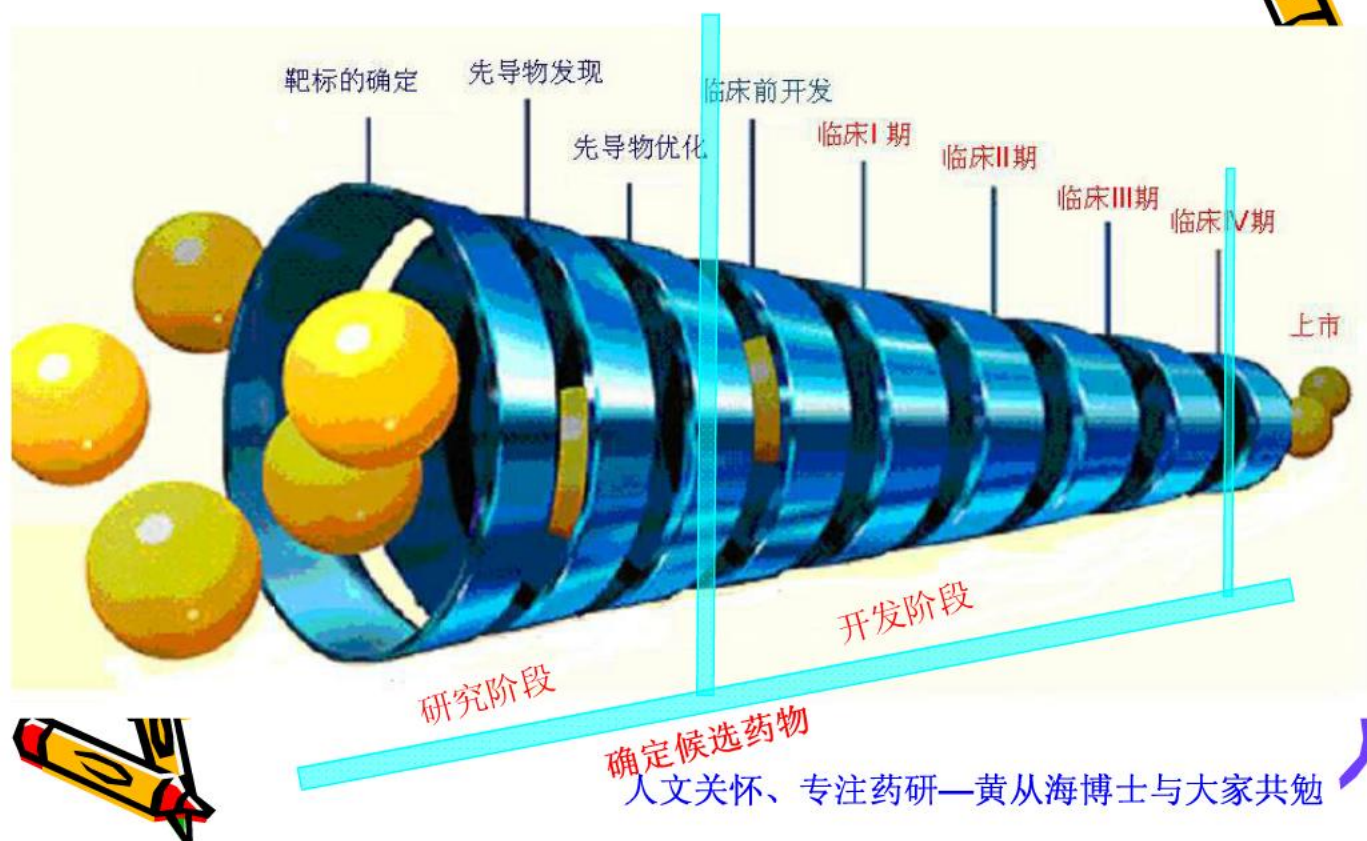
人文关怀、专注药研—黄从海博士与大家共勉！

- 
- ✓ 新药研究与开发的历程
 - ✓ 新药的分类(SFDA)
 - ✓ 新药开发的一般程序
 - ✓ 新药研发的六个主要步骤
 - 一、研发靶标的确立、新药物实体的发现和确立
 - 二、临床前研究
 - 三、研究新药申请 (IND, 即申请临床试验)
 - 四、临床试验+临床前研究 (继续) 补充
 - 五、新药申请 (NDA)
 - 六、上市及监测



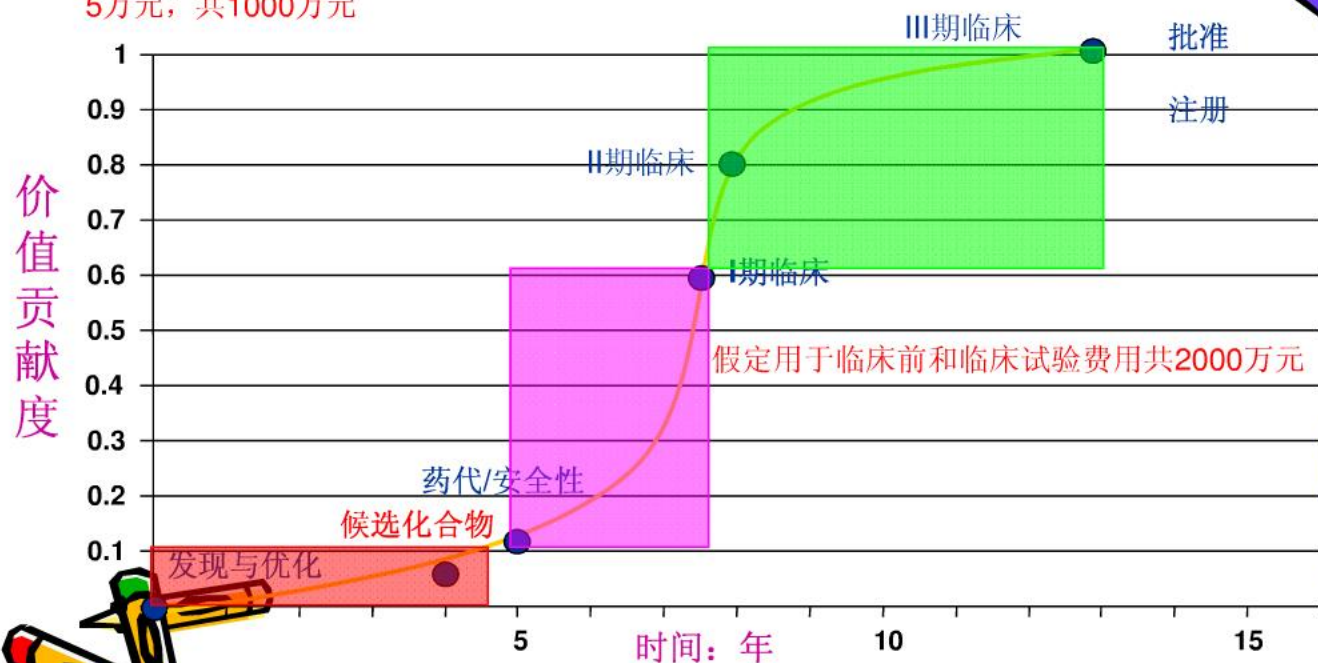
人文关怀、专注药研—黄从海博士与大家共勉

新药研究与开发的历程



新药研究与开发各个阶段的价值贡献

假定结构优化修饰200个化合物，每个用于制备、确证、和活性评价费用5万元，共1000万元



人文关怀、专注药研—黄从海博士与大家共勉

新药的分类(SFDA)

◆ 中药、天然药物注册分类

- 1、未在国内上市销售的中药、天然药物中提取的有效成份及其制剂;
- 2、未在国内上市销售的来源于植物、动物、矿物等药用物质制成的制剂;
- 3、中药材的代用品;
- 4、未在国内上市销售的中药材新的药用部位制成的制剂;
- 5、未在国内上市销售的从中药、天然药物中提取的有效部位制成的制剂;
- 6、未在国内上市销售的由中药、天然药物制成的复方制剂;
- 7、未在国内上市销售的由中药、天然药物制成的注射剂;
- 8、改变国内已上市销售药品给药途径的制剂;
- 9、改变国内已上市销售药品剂型的制剂;
- 10、改变国内已上市销售药品工艺的制剂;
- 11、已有国家标准的中成药和天然药物制剂。



人文关怀、专注药研—黄从海博士与大家共勉



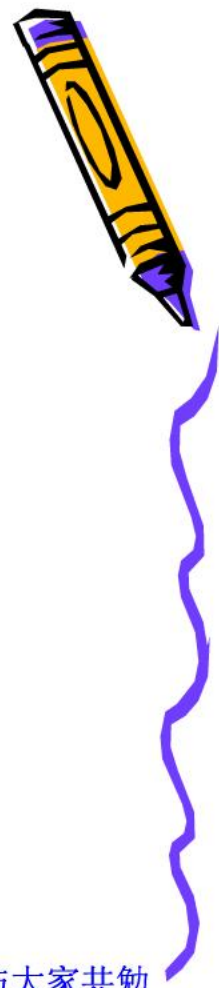
新药的分类(SFDA)

◆ 化学药品注册分类

- 1、未在国内外上市销售的药品：
 - (1) 通过合成或者半合成的方法制得的原料药及其制剂；
 - (2) 天然物质中提取或者通过发酵提取的新的有效单体及其制剂；
 - (3) 用拆分或者合成等方法制得的已知药物中的光学异构体及其制剂；
 - (4) 由已上市销售的多组份药物制备为较少组份的药物；
 - (5) 新的复方制剂；
- 2、改变给药途径且尚未在国内外上市销售的制剂；
- 3、已在国外上市销售但尚未在国内上市销售的药品：
 - (1) 已在国外上市销售的原料药及其制剂；
 - (2) 已在国外上市销售的复方制剂
 - (3) 改变给药途径并已在国外上市销售的制剂。
- 4、改变已上市销售盐类药物的酸根、碱基（或者金属元素），但不改变其药理作用的原料药及其制剂。
- 5、改变国内已上市销售药品的剂型，但不改变给药途径的制剂。
- 6、已有国家药品标准的原料药或者制剂。



人文关怀、专注药研—黄从海博士与大家共勉



新药的分类(SFDA)

◆ 生物制品注册分类

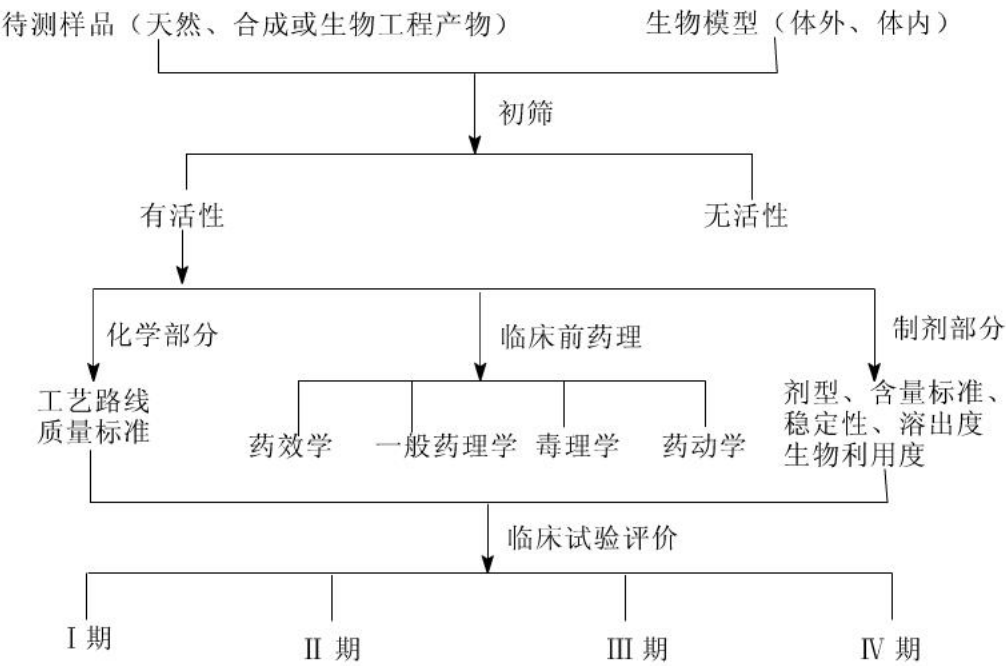
1. 未在国内外上市销售的生物制品。
2. 单克隆抗体。
3. 基因治疗、体细胞治疗及其制品。
4. 变态反应原制品。
5. 由人的、动物的组织或者体液提取的，或者通过发酵制备的具有生物活性的多组份制品。
6. 由已上市销售生物制品组成新的复方制品。
7. 已在国外上市销售但尚未在国内上市销售的生物制品。
8. 含未经批准菌种制备的微生态制品。
9. 与已上市销售制品结构不完全相同且国内外均未上市销售的制品（包括氨基酸位点突变、缺失，因表达系统不同而产生、消除或者改变翻译后修饰，对产物进行化学修饰等）。
10. 与已上市销售制品制备方法不同的制品（例如采用不同表达体系、宿主细胞等）。
11. 首次采用DNA重组技术制备的制品（例如以重组技术替代合成技术、生物组织提取或者发酵技术等）。
12. 国内外尚未上市销售的由非注射途径改为注射途径给药，或者由局部用药改为全身给药的制品。
13. 改变已上市销售制品的剂型但不改变给药途径的生物制品。
14. 改变给药途径的生物制品（不包括上述12项）。
15. 已有国家药品标准的生物制品。



人文关怀、专注药研—黄从海博士与大家共勉



新药开发的一般程序



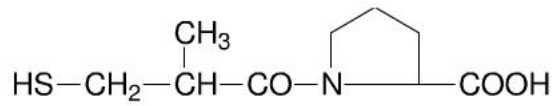
人文关怀、专注药研—黄从海博士与大家共勉

发现新药的途径

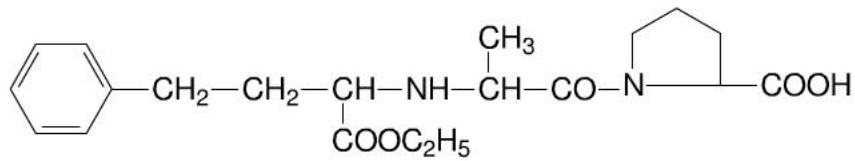
- **定向筛选：**设计某一特定的疾病模型或观察指标；设计、合成一定结构的化合物进行筛选；
- **广泛筛选：**有目的、有针对性的对大量样品进行广泛的活性筛选，以供进一步研究，如化学药物所用的高通量筛选、生物菌株等的广泛筛选等；
- **一药多筛：**建立模拟人类疾病的动物实验模型，即筛选系统，对每样品进行系统筛选；
- **药效关系研究：**化学结构相似或立体结构相似的化合物，可能具有相似或相反的生物活性。（图1-1，1-2）；
- **新方法、新技术：**评价生物活性的新方法、新技术，对于发现新的活性物质至关重要；如对高通量筛选的反思、对现有评价思路的反思和发展（药效、药代效果甚至制剂方法等的综合考量）；
- **偶然发现。**建立在大量的研发工作和细心全面的总结的基础上，如“伟哥”的发现。



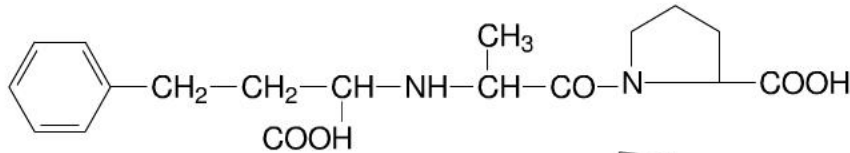
人文关怀、专注药研—黄从海博士与大家共勉



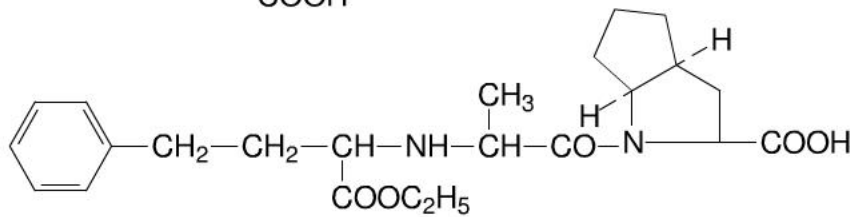
巯甲丙脯酸
(Captopril)



苯丁酯脯酸
(Enalapril)
MK421



苯丁羧脯酸
(MK422)



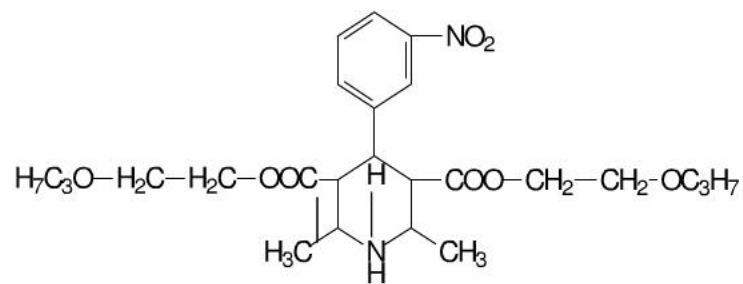
苯丁酯环脯酸
(HOE498)

图1-1 主要的血管紧张素转化酶抑制剂的化学结构

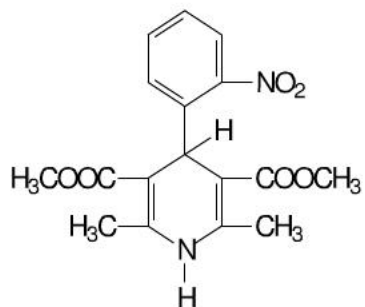


人文关怀、专注药研—黄从海博士与大家共勉

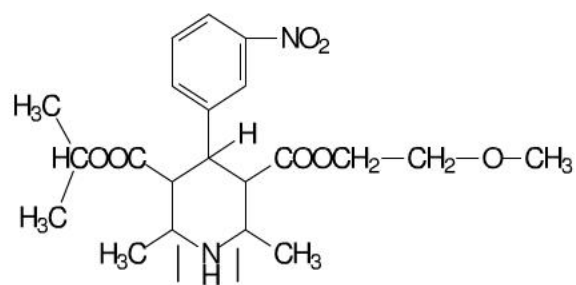




尼鲁的平 (Niludipine)



硝苯吡啶 (Nifodipine)



尼鲁的平 (Nimodipine)

图1-2 主要二氢吡啶类钙拮抗剂的化学结构

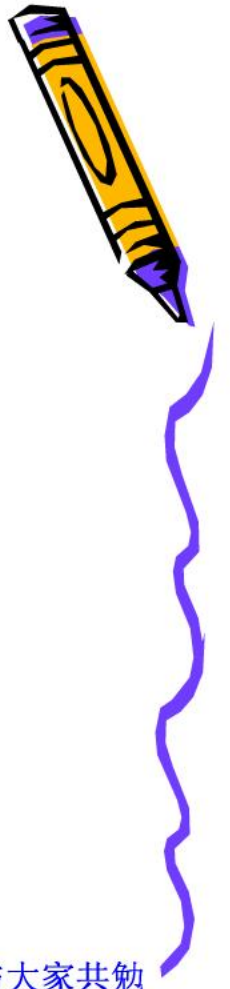
人文关怀、专注药研—黄从海博士与大家共勉

新药研发的六个主要步骤

- 一、研发靶标的确立、新药物实体的发现和确立
- 二、临床前研究
- 三、研究新药申请（**IND**，即申请临床试验）
- 四、临床试验+临床前研究（继续）补充
- 五、新药申请（**NDA**）
- 六、上市及监测



人文关怀、专注药研—黄从海博士与大家共勉



一、研发靶标的确立、新药物实体的发现和确立

- ◆ 根据化学或生物学药物设计、天然药物、生物药物既有的经验理论、偶然的发现或现有临床的经验启发等等确立研发靶标及新药物实体（化学或生物实体）的来源方案
- ◆ 天然物的提取和筛选
 - 植物：长春花——长春碱、长春新碱
 - 太平洋红豆杉树——紫杉醇
 - 动物：胰岛素、激素、天花疫苗
- ◆ 有机合成和筛选
 - 分子设计 → 合成 → 体外、体内的活性筛选 → 特异性疾病动物模型筛选（药效、药代等） → 化合物结构优化 → 再评价 → 新化合物实体（NCE）
- ◆ 既有药物的分子改造（药物的升级换代）
头孢菌素：从第一代发展到第四代，其抗菌范围和抗菌活性也不断扩大和增强。
- ◆ 生物制品实体的设计、发现和筛选
- ◆ 其他途径：如既有药物的适应症的拓展和转变、复方的研发等



人文关怀、专注药研—黄从海博士与大家共勉



二、临床前研究

◆ 化学或生物实体的工艺研发及产品制备

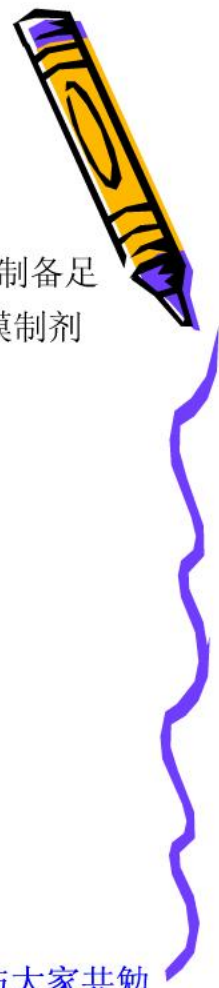
开发出符合新药申报要求的化合物实体制备工艺研发，并按照该工艺制备足够量的化合物实体(药物)用以临床前试验、临床研究、小规模和大规模制剂制备等等，每一步必须进行质量控制和验证。

◆ 生物学特性研发及方案确立

- 药理学
- 药代动力学
- 毒理学

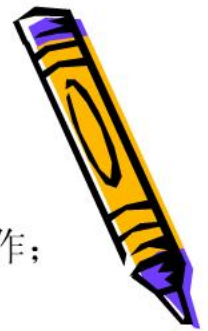
◆ 处方研究

- 物化性质
- 最初的处方设计



人文关怀、专注药研—黄从海博士与大家共勉

化学或生物实体的工艺研发及产品制备

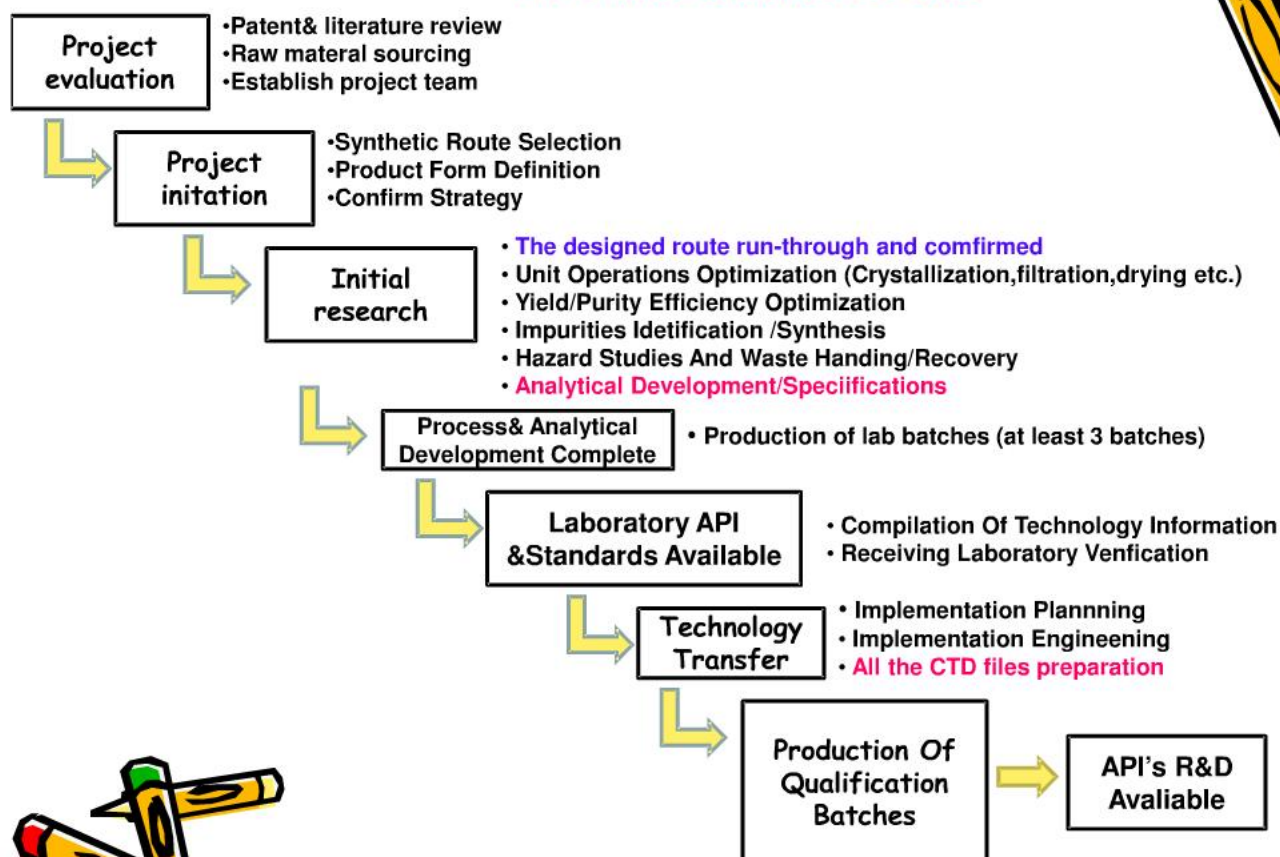


- 该部分为确立（化学、生物）药物实体后临床前研发的主体工作；
- 该部分研发是系统的体系，需要严格依据相应指导原则等的要求，过程和结果必须符合指导原则、结果必须考虑放大和生产的可能性、药品的有效性和安全性（两方面都必须与既有的类似品种对照）、原料药/制剂/药理药代的过程系统配合和效果融合等等；
- 研发过程中不断的判断宏微观效果、并作方案的调整、优化和再评价，并在不同的阶段作出相应的决策。



人文关怀、专注药研—黄从海博士与大家共勉

API R&D MILESTONES



人文关怀、专注药研—黄从海博士与大家共勉

生物学特性研发及方案确立



◆ 目的

判断一个化合物是否具有足够的安全性和有效性，使之继续成为一个有前景的新药，必须经过全面研究以获得有关药效：如何吸收、在体内的整个分布/积蓄/代谢/排泄的情况；以及如何作用于机体的细胞、组织和器官。

◆ 参入范围

需要应用于新药开发的生物学家、微生物学家、分子生物学家、生物化学家、遗传学家、药理学家、生理学家、药物动力学家、病理学家、毒理学家、统计学家等参与共同完成。



人文关怀、专注药研—黄从海博士与大家共勉

生物学特性之药理学

◆ 与治疗作用有关的主要药效学研究

◆ 一般药理学研究

◆ 毒理学研究

-急性毒性试验

-大鼠长期毒性试验

-犬长期毒性试验

-皮肤刺激性试验

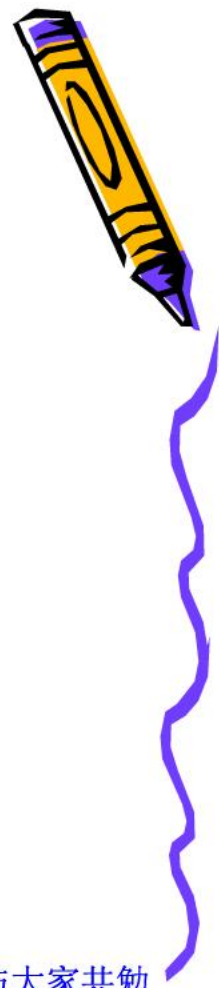
-皮肤过敏试验

-致突变试验

-生殖毒性试验

-致癌试验

◆ 药物依赖性试验



人文关怀、专注药研—黄从海博士与大家共勉

与治疗作用有关的主要药效学研究

- ◆ 受试样品: API相关事宜;
- ◆ 实验动物: 离体动物组织、整体动物试验 (啮齿动物和非啮齿动物)
- ◆ 实验方法:
 - 体外实验: 分子水平—酶系统工作
 - 细胞水平: 体外细胞培养和样品测试
 - 组织、器官水平
 - 整体动物实验
- ◆ 实验分组: 空白 (模型) 对照
阳性药对照
样品: 低剂量、中剂量、高剂量
- ◆ 给药方式: 静脉注射 (iv)、腹腔注射 (ip)、口服 (po)、皮下注射 (sc)、灌胃 (ig);
- ◆ 生物统计处理



人文关怀、专注药研—黄从海博士与大家共勉



一般药理学研究

目的：了解新药主要药效作用以外的广泛药理作用。

指导原则：

“当发现一种化合物具有某种药理活性时，应进行广泛的动物药理学试验，以测定其是否具有任何可供治疗应用的作用”。“应在机体的主要器官系统上进行综述，以揭示药物的其它作用，不论这种作用是希望的，还是不希望”。

主要观察指标：

- 1、精神神经系统
- 2、心血管系统
- 3、呼吸系统
- 4、其它



人文关怀、专注药研—黄从海博士与大家共勉



急性毒性试验

目的：观察受试样品一次给予动物后所引起的毒性反应和死亡情况。

动物：

样品：

方法：剂量选择

给药途径、体积

观察指标

结果：LD₅₀或最大给药量

Note：LD50是半数致死剂量，指在预定时间之内，如96h，导致50%被暴露个体死亡的剂量。常与ED50【半最大效应浓度】配合计算治疗指数LD50/ED50，用以评价药物的安全性，治疗指数大的药物相对安全。



人文关怀、专注药研—黄从海博士与大家共勉



大鼠、犬长期毒性试验

目的：观察受试样品连续给予动物后所引起的毒性反应和严重程度，提供毒性反应的靶器官及损害的可逆性，确定无毒反应剂量。

动物：

样品：

方法：试验分组：对照组、低、中、高剂量

动物数：

给药方法：

检测指标：

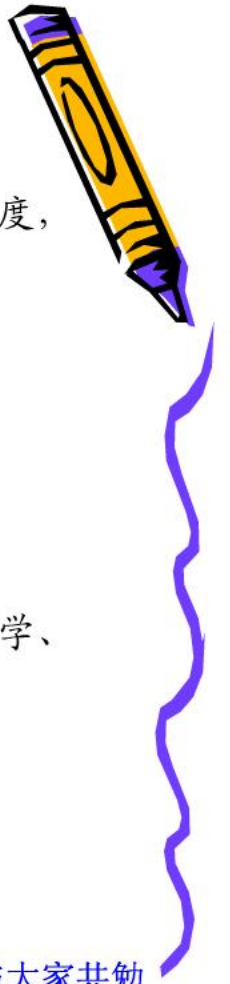
一般观察、血液学、血液生化、尿液、系统尸解、组织病理学、心电图（只对犬）、其它；

恢复性观察

资料整理



人文关怀、专注药研—黄从海博士与大家共勉



皮肤刺激试验

目的：观察动物皮肤接触受试物后所产生的刺激反应情况。

试验材料：动物
受试物

试验方法：用药后不同时间，观察用药部位红斑，水肿情况。

结果判断：表1、2



人文关怀、专注药研—黄从海博士与大家共勉



表 1 皮肤刺激反应评分

刺激反应	分 值
红 斑：	
无 红 斑	0
勉强可见	1
中 度 红 斑	2
严 重 红 斑	3
紫红色红斑并有焦痂形成	4
水 肿：	0
无 水 肿	1
勉强可见	2
皮肤隆起轮廓清楚	4
水肿隆起约 1mm 并范围扩大	
总 分	8

表 2 皮肤刺激强度评价

强 度	分 值
无 刺 激 性	< 0.5
轻 度 刺 激 性	< 2.09
中 度 刺 激 性	< 6.0
强 刺 激 性	< 6.0

人文关怀、专注药研—黄从海博士与大家共勉

致突变试验

根据受试物的化学结构、理化性质及对遗传物质作用终点的不同，进行微生物回复突变试验、哺乳动物细胞染色体畸变试验、动物微核试验

1、微生物回复突变试验

组胺酸缺陷型鼠伤寒沙门氏菌

样品（溶媒，阳性药）

哺乳动物肝微粒体酸（S₉）

48-72h → 回变菌落数

结果判定：

- （1）受试物诱发的回变菌落数增加，超过对照2倍，有量效关系。
- （2）某测试点超过对照2倍以上，可重复并有统计学意义。



人文关怀、专注药研—黄从海博士与大家共勉

2、哺乳动物培养细胞染色体畸变试验

中国仓鼠肺细胞

样品（溶媒，阳性药）

S9

观察100个中期分裂相

染色体畸变率

结果判定：

- （1）受试物诱发的染色体畸变数的增加剂量相关。
- （2）某一侧试点呈现可重复的，并有统计学意义的增加。

3、啮齿动物微核试验

NIH小鼠—给样品（溶媒、阳性药）

12-72h

选合适选样时间

取骨髓、涂片、染色

计数1000个多染红细胞

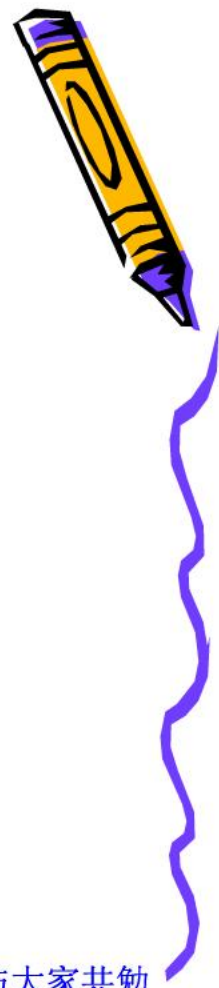
微核出现频度

结果判定：

- （1）受试物诱发微核频率的增加与剂量相关。
- （2）某一测试点微核增加可呈重复，并有统计学意义的增加



人文关怀、专注药研—黄从海博士与大家共勉



致癌试验

1、短期致癌试验:

哺乳动物培养细胞恶性转化试验、小鼠肺肿瘤诱发短期试验

2、动物长期致癌试验

?



人文关怀、专注药研—黄从海博士与大家共勉



药物依赖性试验

1、身体依赖性试验： 自然戒断试验

替代试验

催促试验

诱导试验

2、精神依赖性试验 ??



人文关怀、专注药研—黄从海博士与大家共勉



生物学特性——药动学研究



- ADME（吸收：absorption、分布：distribution、代谢：metabolism及排泄excretion）
- 方法：及时收集和分析尿液、血液和粪便样品及对动物解剖后的组织和器官。
- 目的：
 - 药物从各种途径给药后的吸收程度和速度，包括一种推荐为人体给出药的途径
 - 药物在体内的分布速度和药物滞留部位及持续的时间
 - 药物在体内的代谢的速度、初级和次组位点及机理，以及代谢物化学性质和药理学。
 - 药物从体内消除的比例及消除的速率和途径



人文关怀、专注药研—黄从海博士与大家共勉

药动学研究侧重内容

◆ 药物在生物样品中的分离和测定

- 1、灵敏度
- 2、特异性
- 3、重现性
- 4、标准曲线、回收率
- 5、待测样品测定

◆ 药动学参数测定

- 1、药时曲线
- 2、主要参数

静脉注射: $t_{1/2}(\alpha)$ 、 $t_{1/2}(\beta)$ (分布)、 K_{12} 、 K_{10} 、 V_d (表观分布容积)、 CL (药物清除率)、 AUC (**AUC: Area Under Curve**)

血管外给药: K_a 、 $t_{1/2}$ 、 CL 、 V_d 、 C_{max} (峰浓度)、 T_{max} (达峰时间)、 AUC

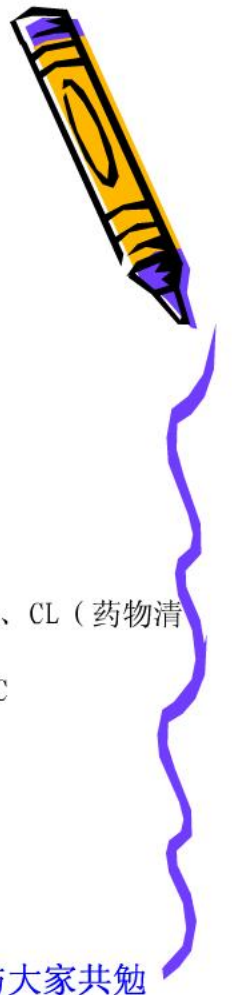
◆ 药物的分布

◆ 药物的排泄

◆ 血浆蛋白结合



人文关怀、专注药研—黄从海博士与大家共勉



处方研究

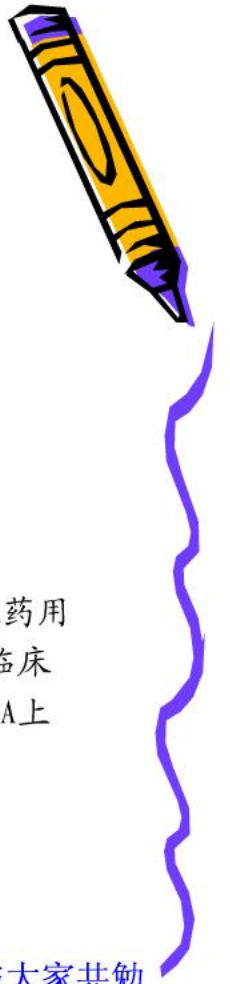
- 物化性质
 - 溶解度
 - 分配系数
 - 溶解速率
 - 物理形态
 - 稳定性

- 拟定、研发最初处方

I期临床试验期间，对于口服给药，直接应用仅含活性药物无其他药用辅料的胶囊剂。II期临床试验的处方通常含少量有药用辅料。在II期临床试验期间，最终的剂型被选择和开发作III期临床使用并代表了提交FDA上市申请的处方。



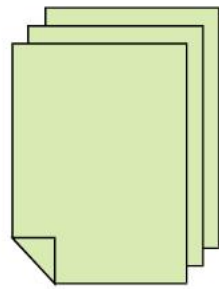
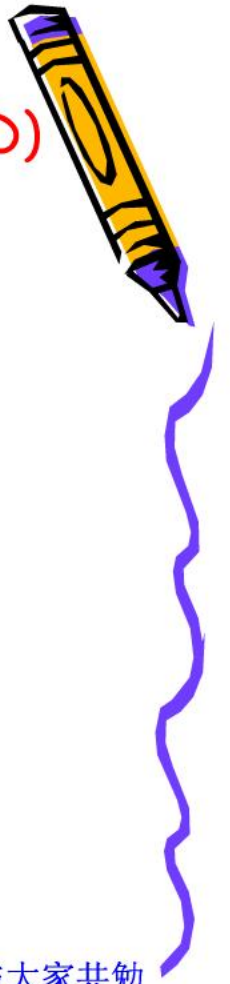
人文关怀、专注药研—黄从海博士与大家共勉



三、新药研究申请

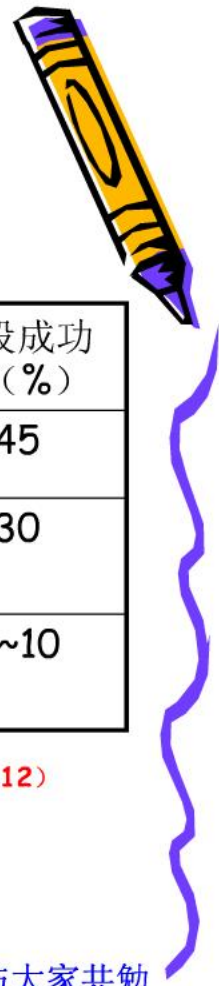
(Investigational New Drug Application, IND)

- 递交申请（临床研究方案）
- SFDA(或其他) 审核
- 发补、获得临床批件



人文关怀、专注药研—黄从海博士与大家共勉

四、临床试验+临床前研究（继续）补充



表： 临床试验的分期

	病例数	时间	目的	阶段成功率（%）
I期临床	20~100	几个月	安全性为主	45
II期临床	几百	几个月到2年	某些短期安全性 主要是有效性	30
III期临床	几百~几千	1~4年	安全性、有效性和剂量	5~10

NOTE:平均20个候选药物中的1个最终被批准上市（参考：FDA consumer, 1987; 21: 12）



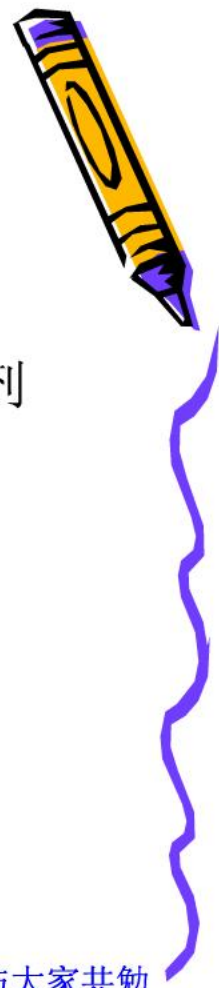
人文关怀、专注药研—黄从海博士与大家共勉

临床前研究的继续（补充）

- 长期动物毒性
- 产品处方(在**II**期临床试验期间作最后的制剂处方优化)
- 生产和控制
- 包装和标签设计



人文关怀、专注药研—黄从海博士与大家共勉

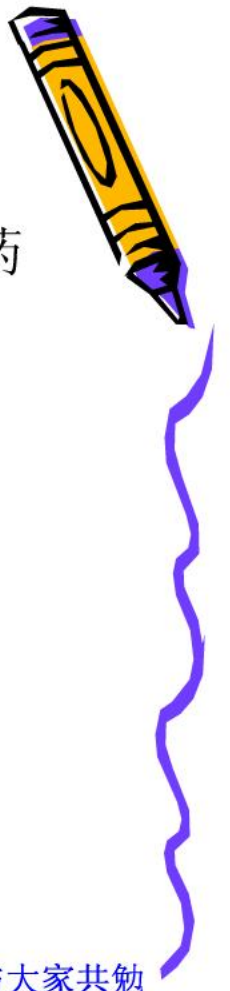


五、新药申请（NDA）

- 在临床前和临床研究完成以后,可以提交新药申请(NDA)以求获准上市新产品。
 - 接受、获得受理号
 - SFDA(或FDA及其他) 审核
 - 工厂检查、现场核查
 - SFDA(或FDA及其他) 决定



人文关怀、专注药研—黄从海博士与大家共勉

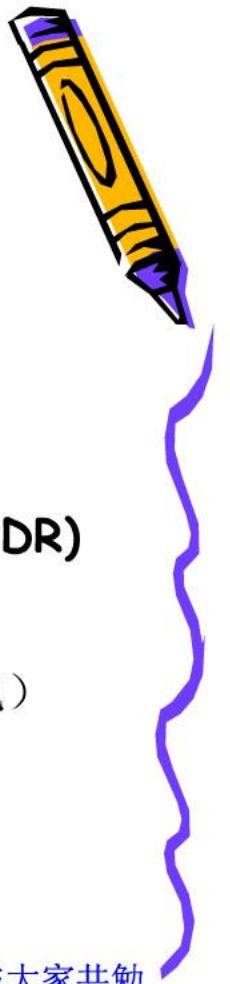


六、上市及监测

- **IV**期临床研究和上市后监测
 - 理解药物的作用机理和范围；
 - 研究药物可能的新的治疗作用；
 - 说明需要补充的剂量规格
- 上市后的药物副作用（**Adverse drug reaction, ADR**）报告
 - 发现并在**15**个工作日内报告**SFDA**(或**FDA**及其他)
- 年度报告

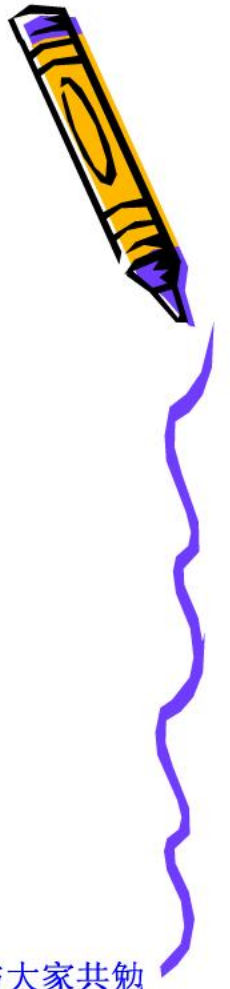


人文关怀、专注药研—黄从海博士与大家共勉



Thanks

Q&A



人文关怀、专注药研—黄从海博士与大家共勉