

项目管理

“十一五”863 计划“针对重大疾病的药物分子设计及产品开发”重点项目课题布局及实施情况分析

艾瑞婷 王德平*

(中国生物技术发展中心 北京 100039)

摘要 简要分析了“十一五”期间国家高技术研究发展计划(863 计划)“针对重大疾病的药物分子设计及产品开发”重点项目的课题设置及实施情况。分别从本重点项目研究方向及课题设置、课题承担单位及研究人员结构、课题完成情况及所取得的代表性研究成果等方面进行了具体分析和归纳总结,供广大科技工作者参考。

关键词 863 计划 药物分子设计 重大疾病

中图分类号 Q819

1 项目总体任务目标

本项目“十一五”期间的重点任务主要在两个方面:(I)发展以药物分子设计为核心的药物分子相关性预测系统,建立药物分子相关性同步优化的创新药物研发模式,并针对恶性肿瘤靶向治疗药物、代谢综合征防治药物、抗病毒药物、新型抗结核药物的作用靶标开展创新药物设计、合成、筛选及品种研发。(II)应用药物分子设计技术重点开展以下新分子实体(NME)药物的研发:(1)以组蛋白去乙酰化酶、蛋白激酶为靶标的恶性肿瘤靶向治疗药物和新型抗肿瘤铂类药物的研究;(2)以大麻碱受体、晚期糖基化交联蛋白和核受体为靶标的代谢综合征防治药物研究;(3)以 HIV 整合酶、乙肝病毒衣壳蛋白为靶标的抗病毒药物研究;(4)以结核耐药菌脂肪酸合成酶为靶标的新型抗结核药物研究;(5)衔接“十五”863 计划药物设计的研究成果,开展以 β_2 受体、阿片受体、内皮素受体、14- α -去甲基酶为靶标的创新药物研究。

本项目的战略目标是:应用药物分子设计核心技术开展针对重大疾病的药物设计与品种研究,以品种

研究带动药物分子设计技术发展,加速新药的创制。针对重大疾病建立研究一代、储备一代、转化一代的防治药物品种梯队,研制出具有国际竞争力的自主创新品种,实现医药产业在研发、品种和企业自主创新能力上的重点跨越,初步形成产学研相结合的医药产业创新模式,为“十二五”期间制药产业的全面提升做技术和产品储备。

2 项目部署情况

2.1 项目的课题设置

本项目 2006 年正式立项,根据项目的总体目标和研究重点,以及我国新药创制相关领域的基础优势,将项目以品种研究为依据分解成为九个课题,分别由我国在相关领域研究处于领先地位的研究机构、高等院校和科技创新型企业承担,具体情况如表 1。

2.2 项目的经费分布情况

本项目 2006 年立项,为确保了“863 计划”专项经费的使用效率,经费自 2007 起分年度拨付,各年度拨付经费比例占项目总经费的比例分布如图 1,体现了按经费使用预算和课题进展情况分年度拨付的管理思路。

收稿日期:2012-01-13 修回日期:2012-02-13

* 通讯作者,电子信箱:wangdeping@cncbd.org.cn

表 1 课题设置一览表
Table 1 The list of topics arrangement

编号	课题名称	课题参加单位
1	噻吩诺啡、MF241 及 ETP-508 的研究与开发	军事医学科学院毒物药物研究所
2	JG3、DC06 及 DC32 的研究与开发	中国科学院上海药物研究所
3	西达本胺的研究与开发	深圳微芯生物科技有限责任公司
4	川丁特罗的研究与开发	沈阳药科大学
5	摩力那班与 Z060228 的研究与开发	北京摩力克科技有限公司
6	艾迪康唑的研究与开发	中国人民解放军第二军医大学
7	C36 的研究与开发	北京东阳光医药有限公司
8	泊铭的研究与开发	海南长安国际制药有限公司
9	氯苯哌酮的研究与开发	中国医学科学院北京药物研究所

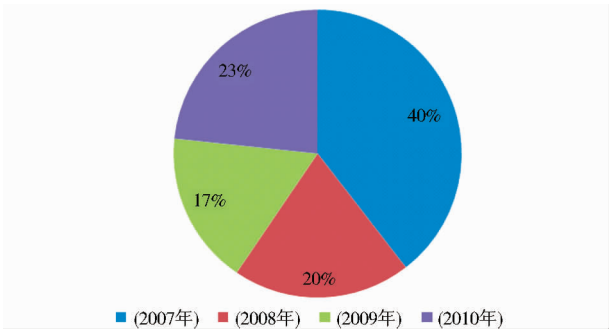


图 1 课题经费年度拨付比例分布图
Fig. 1 The arrangement of yearly fund

本项目的 9 个课题中,专项资助经费 100 万元 ~ 500 万元之间的项目 6 项,占总课题的 66.67%,支持经费占总经费的 38.53%;专项资助经费 500 万元 ~ 1000 万元之间的项目 1 项,占总课题的 11.11%,支持经费占总经费的 15.51%;专项资助经费 1000 万元以上的项目 2 项,占总课题的 22.22%,支持经费占总经费的 44.96%。

2.3 项目的参与单位和研究人员情况

本项目所属的 9 个课题,参加单位 11 家,包括企业、科研院所和大学,参与项目的研究人员共计 206 人,其中具有高级职称的研究人员 86 人,具有博士学位人员 72 人,女性研究人员 52 人。

2.3.1 课题依托单位性质分布情况 本年度中课题依托单位共 9 家,其中企业 4 家,课题数量占 44.5%,“863”专项经费占总经费的 36.7% (不包含企业自有配套经费);科研院所 3 家,课题数量占 33.3%,经费占总经费的 50.5%;高等院校 2 所,课题数量占 22.2%,经费占总经费的 12.8%。如图 2,课题分布突显了企业在药物新产品开发中的主导作用和科研机构的技术支撑作用。

2.3.2 课题研究人员年龄结构情况 参加本项目的

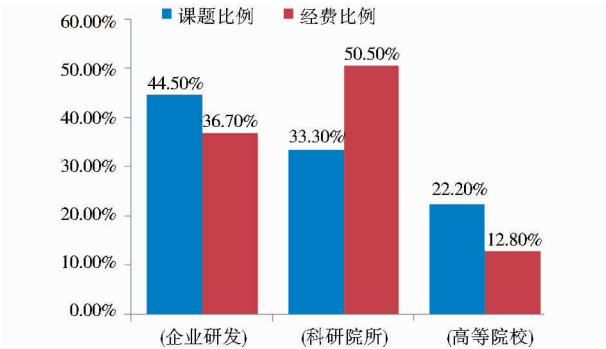


图 2 课题依托单位与经费分布
Fig. 2 The percentage of topic institution and fund

研究人员 206 人,其中 35 岁及以下的研究人员 152 人、占研究人员总数的 73.79%,35 ~ 45 岁的研究人员 32 人、占研究人员总数的 15.53%,45 ~ 55 岁的研究人员 16 人、占研究人员总数的 7.77%,55 岁以上的研究人员 6 人、占研究人员总数的 2.91%。课题组长中 35 岁以下的 2 人、占 22.22%,35 ~ 45 岁的 5 人、占 55.56%,45 ~ 55 岁的 1 人、占 11.11%,55 岁以上的 1 人、占 11.11%,如图 3。“十一五”期间,中青年科技工作者成为我国“863”计划的主力承担者,年轻研究人员中在读博士、硕士研究生的比例不断提高,逐步成为我国科研工作的中间力量,重大科技项目促进年轻科技人才培养的机制日趋完善和成熟。

3 项目执行情况

3.1 项目总体完成情况

“十一五”863 计划“针对重大疾病的药物分子设计及产品开发”重点项目共安排 9 个课题,经过参与项目研究人员的共同努力,发表学术论文 171 篇,出版专著 8 部,编撰国家标准 5 项,申请发明专利 121 项、其中国外发明专利 55 项,获发明专利授权 29 项,其中国外

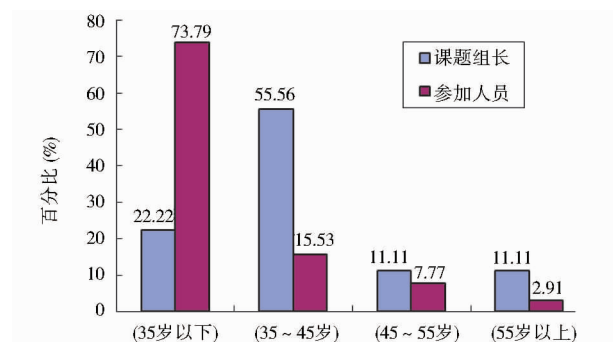


图3 课题组长及参与人员年龄结构分布

Fig. 3 The age structure of main researchers

专利授权 16 项,实现成果转让 7 项,转让经费达 38 747 万元。

本项目自 2006 年立项以来,在发展药物分子设计技术方面,已建立起与国际接轨的并行优化的创新药物研发技术体系,该体系以药物分子设计为核心,着重加快候选药物分子发现的速度,可以显著提高创新药物研究的效率,已应用于项目内的课题:摩力那班、ZO60228、MF241、C36 的研究与开发,很好地促进了课题研究的进展,以及 CD4、PPAR α/γ 、FKBPs、FMS 等蛋白为靶的全新候选药物发现研究中,取得了较好的结果,其中 CD4、PPAR α/γ 、FKBPs 的候选药物研究获得了国家“新药创制”重大专项的资助,很好地支持了我国创新药物研究。

在品种研究方面,各项研究按计划顺利进行。洛铂、川丁特罗等 2 个品种进入 III 期临床,艾迪康唑、西达本胺、帕拉米韦三水合物氯化钠注射液等 3 个品种进入 II 期临床,氯苯哌酮、噻吩诺啡 2 个品种进入 I 期临床,摩力那班将获得临床批文,另有 8 个品种正在进行临床前研究,基本形成了合理的品种梯队。

3.2 项目取得的重要进展

3.2.1 取得重大技术突破 在“863”计划的持续支持下,我国在药物分子设计、化合物的高效合成与高通量筛选方面,已基本达到了国际先进水平。建立多指标同步优化的候选药物快速发现模式,开展了一系列针对新靶标新机制的重大疾病防治候选药物的快速发现研究,主要包括以大麻碱受体为靶的代谢综合症防治药物^[1]、以鼻病毒衣壳蛋白 VP1 为靶的普通感冒防治药物^[2-3]、以酪氨酸激酶 Bcr-Abl 为靶的慢性粒细胞白血病治疗药物^[4]、以集落刺激因子受体 FMS 为靶的自身免疫性疾病防治药物、以 PPAR α/γ 双重调节为基础

的 II 型糖尿病防治药物^[5]、以 CD4 为靶的免疫抑制剂^[6]、以 FKBP 为靶的神经退行性疾病防治药物、以磷脂转移蛋白 PLTP 为靶的动脉粥样硬化治疗药物等。利用建立的技术平台,经过多指标同步优化研究,仅用不到两年的时间,便得到了一批具有知识产权的针对肿瘤、糖尿病、免疫抑制、神经退行性疾病、心血管疾病、手足口等疾病的候选药物分子,比传统研究模式,研发的效率显著提高。以 PPAR α/γ 、CD4、FKBP 为靶标的候选药物分子研究获得了“新药创制”重大专项的资助,很好地促进了我国新药创制研究的发展。

3.2.2 开发多项重大创新产品 (1) 应急开发了具有自主知识产权的磷酸奥司他韦颗粒剂和帕拉米韦三水合物氯化钠注射液,有效提高了我国应对甲型 H1N1 流感的药物防控能力。

磷酸奥司他韦颗粒剂是针对流感和人禽流感老年人和儿童易感,发病急,上呼吸道感染严重,患者吞咽困难的发病特点开发的,已获得新药证书。已申请中国、欧洲、印度尼西亚、韩国、美国、日本等专利。

帕拉米韦三水合物,获得临床批件,已申请中国、美国、欧盟、日本、韩国等专利。其体外表现出了显著强于现有药物磷酸奥司他韦(达菲)的活性,临床研究结果表明其疗效优于对照药物-磷酸奥司他韦胶囊。其全新结构的特点能够有效地克服流感病毒对现有药物磷酸奥司他韦(达菲)产生的耐药性,是对现有流感大流行防控药物体系的重要补充与强化。

(2) 开发了有自主知识产权的戒毒防复吸新药噻吩诺啡。

噻吩诺啡药物具有有效剂量小,口服吸收快的特点。安全性高,没有明显依赖潜能。具有显著的辅助戒毒防复吸作用,可明显减少戒毒人员的复吸率,且没有明显的依赖性,对于我国遏制毒品蔓延、减少恶性犯罪、促进社会和谐发展具有重要意义。

(3) 西达本胺成为我国首个进入国际开发阶段的自主研发品种。

西达本胺是由深圳微芯公司自主研发的新型肿瘤靶向治疗药物,属原创性化学新药,完成了实体瘤和淋巴瘤的 I 期临床试验研究。以淋巴瘤为适应症的 II/III 期临床试验于 2009 年 2 月获 SFDA 批准。以新药上市申请为目标的针对皮肤 T 细胞淋巴瘤(CTCL)的临床试验正在进行中,预期于 2011 年底第二季度前完成入组。以外周 T 细胞淋巴瘤(PTCL)为适应症的 II 期临床试验正在进行中,已完成入组。以肺癌、乳腺癌和前

列腺癌为适应症的 II、III 期临床试验获 SFDA 批准,并已经启动了非小细胞肺癌和乳腺癌的临床试验工作。美国 FDA 批准西达本胺新药临床试验(IND)申请,在美国启动了 I 期临床研究,使课题产品进入国际联合开发阶段,成为中国首个针对重大疾病的专利药物进行国际授权开发,并通过此商业模式走出一条中国原创药最终进入国际市场销售的实践之路、具有重大的里程碑式意义。目前已获得了 7 项专利授权(包括美国 2 项、印度、俄罗斯和香港各 1 项,中国 2 项),并与美国 HUYA 公司签署西达本胺的国际专利授权许可,授权费 2800 万美元,约合 1.9 亿元人民币。西达本胺的研发对中国新药创制的自主化和国际化具有重要的示范作用。

(4) 治疗哮喘药物盐酸川丁特罗进入 III 期临床研究

沈阳药科大学完成了川丁特罗 II A 期临床试验(共完成病例 72 例)和 II B 期临床试验(共完成病例 240 例),统计结果显示,在有效性方面,盐酸川丁特罗与盐酸丙卡特罗相当;在安全性方面,盐酸川丁特罗优于盐酸丙卡特罗^[7-8],2010 年 10 月进入 III 期临床研究。已经申请专利 15 项,授权 11 项,其中,申请国外专利 11 项,授权 9 项。

(5) 抗真菌创新药艾迪康唑实现成果转让

中国人民解放军第二军医大学对具有自主知识产权的抗真菌新药艾迪康唑进行了 I、II 期临床研究。艾迪康唑属新一代羊毛甾醇 14a-去甲基化酶抑制剂类抗真菌药物。2008 年 6 月获得 II/III 期临床试验批文。临床前研究和 I、II 期临床研究数据表明,艾迪康唑与目前临床上同类抗真菌药相比,具有抗真菌作用强、抗真菌谱广、毒性低和化学性质稳定的优点。现在已经进入 III 期临床试验。为加速艾迪康唑的产业化进程,本品的专利权已经转让给安徽济人药业有限公司,实现转让金额 2000 万元。

(6) 治疗类风湿性关节炎药物盐酸氯苯哌酮实现成果转让

盐酸氯苯哌酮是由中国医学科学院药物研究所研发的、具有完全自主知识产权的 1.1 类创新药物,自 2004 年至今,已申请国内国际专利化合物及应用专利 14 项,其中 PCT 专利已进入美国、加拿大、日本、欧洲、欧亚、印度等多个国家和台湾地区,以上专利分别处在实审、公开及申请阶段,其中两项中国专利已获得授权。临床前的研究结果表明盐酸氯苯哌酮靶点新颖、作用机制明确、药效具有特色,在中国医学科学院北京

协和医院临床药理中心开展 I 期临床研究表明,盐酸氯苯哌酮具有良好的人体耐受性和安全性。中国医学科学院药物研究所与北京世桥生物制药有限公司就盐酸氯苯哌酮项目于 2010 年 5 月签订技术转让合同,转让费 3800 万元,双方共同完成盐酸氯苯哌酮的后续临床研究。

(7) 建成抗肿瘤药物洛铂现代化生产线,已通过国家 GMP 认证

海南长安国际制药有限公司改进了抗肿瘤药物洛铂的制备工艺,优化了工艺路线和方法,建成了年产洛铂 500 万支冻干粉针的现代化的生产线,并顺利通过了国家 SFDA 的 GMP 认证。洛铂产品已经推广至全国 300 余家三级甲等医院,截至 2010 年 9 月已经实现洛铂销售 5 万多支,实现销售收入 1.5 亿元。完成了洛铂扩大适应症的体外实验、体内实验和联合用药实验,并完成了洛铂治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的药效学研究,于 2008 年 11 月正式通过国家 SFDA 组织的专家委员会审评和行政审查,获得了洛铂治疗 NSCLC 的临床研究批件。

(8) 治疗肥胖新药摩力那班已申报临床,并实现成果转让

创新 1.1 类化学新药摩力那班完成所有临床前的研究工作,已经向国家食品药品监督管理局进行新药申报,原料药和片剂 3 种规格已经获得国家食品药品监督管理局的受理通知,原料药为 CXHL1000067 川,10mg、30mg、50mg 规格片剂为 CXHL1000068 川、CXHL1000069 川、CXHL1000070 川;同时该品种实现转让,转让宜宾五粮液集团宜宾制药公司,转让经费第一期为 3000 万元。

4 小 结

新药的研发是一个投入大、周期长的浩大工程,特别是在药效学评价、安全性评价的研究、临床前动物实验、临床试验等各个环节需要科研机构与制药企业的密切配合和合作。本项目从论证立项到研究实施全过程均有多家制药企业的参与和经费投入,这样的“产-学-研”结合模式,有效推动了我国新药产品开发的进程,取得了显著的效果。在今后新药研发过程中,从国家科技管理工作层面,需保持政策的持续性和稳定性,在制药企业层面也需增大新药研发经费的投入,鼓励风险资金的介入。加强源头创新知识产权的保护,强化后期的应用开发对我国新药产品的研发具有重要的

意义。

参考文献

- [1] Chen W, Zhou X B, Liu H Y, et al. P633H, a novel dual agonist at peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma, with different anti-diabetic effects in db/db and KK-Ay mice. *Br J Pharmacol*, 2009, 157(5):724-735.
- [2] Wang H, Xiao J, Gao D, et al. Pharmacophore-based design, synthesis, and biological evaluation of novel chloro-pyridazine piperazines as human rhinovirus (HRV-3) inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(3):1057-1059.
- [3] Fan S Y, Zheng Z B, M i CL, et al. Synthesis and evaluation of novel chloropyridazine derivatives as potent human rhinovirus (HRV) capsid-binding inhibitors. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17(2):621-624.
- [4] Zhao L J, Wang Y Y, Li G, et al. Functional features of RUNX1 mutants in acute transformation of chronic myeloid leukemia and their contribution to inducing murine full-blown leukemia. *Blood*, 2012, doi: 10.1182/blood-2011-08-370981.
- [5] Li X H, Zou H J, Wu A H, et al. Structure-based drug design of a novel family of chalcones as PPARalpha agonists: virtual screening, synthesis, and biological activities *in vitro*. *Acta Pharmacol Sin*, 2007, 28(12):2040-2052.
- [6] 何新华, 谢云德, 肖鹤等. 新型 CD4 抑制剂 J2 的合成及其活性评价. *中国药物化学杂志*, 2009, 19(4):290-292.
- He X H, Xie Y D, Xiao H, et al. Synthesis of J2 as a novel CD4 antagonist. *Chinese Journal of Medicinal Chemistry*, 2009, 19(4):290-292.
- [7] 张春叶, 王东凯, 徐松林, 等. 盐酸川丁特罗片的制备和质量控制. *中国新药杂志*. 2007, 16(1):1788-1790.
- Zhang C Y, Wang D K, Xu S L, et al. Preparation and quality control of trantinterol hydrochloride tablets. *Chinese Journal of New Drugs*, 2007, 16(1):1788-1790.
- [8] 崔一民, 赵侠, 孙培红, 等. 单次口服盐酸川丁特罗片在健康人体的耐受性和药代动力学. *中国临床药理学杂志*. 2008, 24(1):25-28.
- Cui Y M, Zhao X, Sun P H, et al. Tolerability and pharmacokinetics of tratinterol hydrochloride tablets in healthy subjects after a single dose administration. *The Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2008, 24(1):25-28.

Analysis of Drug Design and Development Aiming at Serious Diseases Topics in “Eleventh Five-Year Plan” National High Technology Research and Development Program

AI Rui-ting WANG De-ping

(China National Center for Biotechnology Development, Beijing 100039, China)

Abstract A brief analysis about National High Technology Research and Development Program(863) drug design and development aiming at serious diseases topics in “Eleventh Five-Year Plan” was given. The details about topics plan, institutions carrying out the topics and representative research results were presented, these informations maybe be useful to scientific and technical workers.

Key words National High Technology Research and Development Program Drug design Serious diseases