

我国创新药物的研究开发基地 ——国家新药筛选中心^{*}

(上海 201203)

关 键 词 国家新药筛选中心

生物医药技术与产业的发展具有重大的社会效益和经济效益,在我国新世纪的经济和社会发展中占有重要的地位。我国医药工业过去一直以仿制国外产品为主,新药设计和筛选的基础薄弱,技术条件落后,缺乏具有国际竞争力的新药研究开发机制,致使产业经济效益低下,难以应对加入 WTO 后所面临的冲击与挑战。为改变我国医药工业的现状,必须大力提高我国创新药物研究开发的实力和水平,建立符合国际规范的新药研究和生产体系,实现医药产业从仿制为主到创新为主的历史性转变。

化合物活性筛选是创新药物研究的起点和具有决定意义的步骤。离开筛选,就无从发现具有特定生物活性的新型化学物质,新药的研究开发将成为无源之水。但是,这种基本技术能力恰恰是我国创新药物研制中最为突出的薄弱环节,成为制约医药工业转型的“瓶颈”之一。因此,加强我国新药筛选基地的建设已成为当务之急。

“八五”期间,以中国科学院上海药物研究所为组长单位组成了“国家医药、农药筛选协作组”,向全国征集样品,用于筛选医药和农药的先导化合物。“八五”期间开展的筛选工作是我国建立现代化新药筛选系统的开端,取得了一定的成绩,也积累了宝贵经验。“九五”期间,国家科技部推出了新药研究与开发产业化工程,即“1035”计划。建立国家新药筛选中心是“1035”计划的重要内容之一。1997 年 5 月,科技部组织专家在沪进行了实地考察和严格评审,经过竞争,最后以中国科学院上海药

物研究所为依托单位,成立“国家新药筛选中心”。

国家新药筛选中心由国家科技部、中国科学院和上海市共同投资建设,是目前我国惟一的国家级新药筛选中心。根据全国和上海市改革开放的战略思想和总体布局,经协商决定将筛选中心设在建设中的 21 世纪中国“药谷”——张江高科技园区,以期发挥筛选中心在上海及全国经济和社会发展中的作用和影响,加强中国科学院与上海市的合作,积极参与浦东新区的建设。筛选中心实验大楼符合国际 GLP 规范,拥有一批包括核磁共振仪、药物筛选自动化操作系统、化合物样品和测试数据计算机管理系统等先进的软硬件设施。中心并拥有一支高学历、年轻化和专业化的研究队伍。筛选中心的建立是完善我国药物研究创新体系的重要标志之一,对推动全国和上海市生物医药研究与高技术产业的发展具有重要而深远的意义。筛选中心遵循“边建设、边运行”的方针,经过三年的筹建工作,于 2001 年 1 月 8 日通过由国家科技部组织的评估验收。

筛选中心的目标是根据国际新药创制的发展趋势,按照我国生物与医药产业发展战略,采取新的运行机制和管理模式,建立现代化的新药筛选体系,促进新药筛选研究工作的发展,加速我国创新药物的研究和开发。作为国家创新药物的研究开发基地,筛选中心面向全国,为各高校、科研机构和企业提供药物筛选服务和技术咨询,为医药企业开发具有自主知识产权的创新药物奠定基础。中心的主要功能有:提供化合物筛选服务;提供药物筛

* 收稿日期:2002 年 2 月 8 日

选技术平台和咨询服务;建立各类筛选模型;研究新型筛选技术;应用天然产物分离、组合化学及中草药研究技术进行高通量筛选;建立国家化合物样品库等。

筛选中心的技术涉及分子生物学、分子药理学、细胞生物学、生物信息学、药物化学、植物化学等多种学科。其基本业务是开展大规模药物筛选,对被筛化合物的生物活性等内容采用数码化管理,建立化合物信息库;建立分子和细胞水平的药物筛选模型,研究与高通量筛选相适应的技术平台、配套技术与方法。其主要任务是:以我国重要疾病的防治为重点,建立和发展若干国际先进的、国内尚未开展研究的药物筛选模型,并以这些模型为靶标,开展大规模的药物筛选和研究,使我国新药筛选的总体技术迅速接近和赶上世界先进水平,为我国创新药物的研究和开发做出重要贡献。中心现有的筛选模型已基本覆盖了目前临床常见的主要疾病,如重点筛选和研究领域为抗肿瘤、神经系统疾病和老年性疾病、糖尿病等,初步形成了我国自主的先进的新药筛选体系。

现代化的药物筛选技术将从根本上改变我国目前寻找新药的方法,从而加快药物创新的历程。自动化操作系统和数码化信息管理系统将大大提高筛选效率。新药筛选中心采用的国际上通用的高通量筛选技术,具有微量、快速、灵敏、准确的优点,在短时间内可以测试大量化合物,目前的筛选能力已达到日筛量 1 万个样品以上。高通量筛选对化合物量的要求降低到微克级,使得一些难以分离纯化的天然产物和难以合成的化合物也可用于生物活性筛选;高通量筛选也使筛选成本显著降低,筛选能力大大提高,众多的化合物样品可以做到一药多筛,在不同模型上测试其生物活性,从而增加了发现先导化合物或候选新药的概率。筛选中心致力于建立以分子和细胞水平为初筛模型,以器官和整体动物为复筛模型的新药筛选体系,实现高通量筛选与常规筛选的优势互补,提高筛选的质量和命中率。

国家新药筛选中心以先进的技术平台和良好的服务质量,与全国医药研究开发单位携手,为充分利用我国的化合物资源,推动创新药物的发展起到了积极的作用。过去数年中,中心已为全国近 20 个省、市、自治区和直辖市的科研机构提供了 10 余万药次的筛选服务,部分活性化合物经复筛和进一步研究,已证明是很有希望的“苗头”候选新药或先导化合物,有些已经或正准备进入临床前研究开发阶段,并申请了相关的发明专利。例如,从我国特有植物中分离得到的单体化合物 DYB,经筛选发现对肿瘤新生血管有特异性抑制作用,体内外试验均显示了较强的抗肿瘤活性,对其结构进行修饰优化有可能发展成为抗癌新药;先导化合物 ZCY-49 不仅具有刺激成骨细胞增殖的作用,而且能增加骨钙素的分泌,促进新骨的形成,加上其毒性很低,有望成为治疗骨质疏松、高钙血症、Paget's 病等骨与钙代谢疾病的新型药物;经筛选发现新化合物 YH54 和 YH57 体外抗菌活性与左旋氧氟沙星相似,但毒性远低于后者,为开发新一代低毒、高效的新型抗生素提供了方向。筛选中心的公开服务在一定程度上遏制了我国宝贵的化合物资源大量外流的倾向。随着工作的不断深入和业务的广泛拓展,中心将会与更多的医药研究机构建立合作关系,共同促进我国的创新药物研究和开发。

国家新药筛选中心为事业法人单位,经济上独立核算。中心实行理事会领导下的主任负责制,依托单位和行政主管机构是中国科学院上海药物研究所。筛选中心以优秀青年专家为主,遴选一批具有高级职称或博士、硕士学位的研究人员,组成了一支精干的科技骨干队伍,现有专职研究人员 32 人(总规模 50 人),其中具有高级职称的 8 人,另有研究生、博士后等流动研究人员 30 余人。筛选中心主任丁健。

(夏 雨)

(相关图片请见封四)

我国创新药物的研究开发基地

——国家新药筛选中心



▲国家科技部副部长邓楠(左二)、国家药品监督管理局局长郑筱萸(右一)、中国科学院副院长陈竺(右二)视察国家新药筛选中心



▲上海市副市长周禹鹏(左二)视察国家新药筛选中心



▲科研人员正在进行靶点的试验论证



▲科研人员正在进行化合物筛选



▲先进的自动化高通量筛选系统日筛选能力达数万药次



◀座落于上海张江高科技园区内的国家新药筛选中心



▲各种先进的仪器设备



▲先进的数码技术管理化合物库