

No.6

技术平台建设

经过多年的建设和部署，上海药物研究所已建成了基本涵盖整个创新药物研发过程的新药研发价值链，初步形成了完整、系统的有利于集成创新的新药研发和评价技术平台体系，为进一步打造具有国内先进水平、能够参与国际竞争的创新药物研发平台体系奠定了坚实基础。2006年以来，针对各平台的不同情况，采取“壮大、完善、强化、新建”相结合的措施，各技术平台建设取得显著成绩。

国家新药筛选中心为我国唯一的国家药物筛选中心，拥有我国最先进的自动化筛选系统，建立了目前我国规模最大的国家化合物样品库，化合物总量超过10万个。2006年度常规筛选留样样品877个（累计6132个），购买以及合作送样样品6876个（累计94859个）。

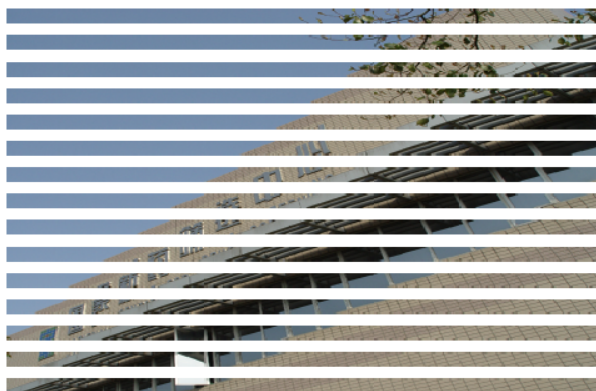
2006年1月1日至12月31日，国家新药筛选中心新建18个分子模型，模型总数已达254个，其中分子水平筛选模型94个，细胞水平筛选模型122个，为我国模型种类最完备、分子和细胞水平数量最多的药物筛选机构。2006年用26个分子或细胞水平的高通量筛选模型累计完成大规模随机筛选2028400样次，发现活性化合物43个，对30余个活性化合物进行体内外的深入研究。该中心在国内率先应用多种高通量筛选新技术和新方法，建立了处于世界前沿水平的高内涵药物筛选技术平台，目前日筛选量10万样次。

截止2006年底，国家新药筛选中心已为全国29个省、市和自治区的247家单位提供了筛选服务，在各种模型上筛选了22,651个化合物或天然提取物，筛选药次累计达124,661次，其中显示一定生物活性的药次为4,658次，涉及3,195个活性样品。

国家新药筛选中心研究发现的胰高血糖素样肽受体（GLP-1R）小分子激动剂、具有体内神经保护作用的新型Caspase-3抑制剂（CH95）和新型非核苷类抗乙肝病毒先导化合物（W28）等11种新药候选化合物，不仅代表了这一公共技术平台的创新能力，而且具有巨大的市场前景。

国家新药筛选中心2006年度发表各类学术论文26篇（累计发表各类学术论文119篇）；2006年度申请专利23项，授权专利3项（累计申请专利68项，授权专利9项）。

2006年国家新药筛选中心在国际合作领域取得重要进展，新增丹麦Lundbeck医药公司、英国医学研究委员会技术部（MRCT）和丹麦Novo Nordisk公司等国际性合作伙伴。



药物发现与设计中心（DDDC）基于多学科交叉研究策略建立的超级计算机辅助药物设计平台，在创新药物先导结构设计和发现中发挥了重要作用，处于国际先进水平。从靶标发现、药物设计到实验验证的新药先导化合物发现与优化完整研究体系和技术平台，形成了以药物设计为龙头，兼有化学合成及药理验证的研究群体，体现了现代创新药物研究的新模式。

DDDC不断优化已经建立起来的计算机辅助药物发现与设计平台，并将其应用到药物发现的研究之中。在继续发展各种新方法的同时，将现有的方法进行整合，实现集成创新，进一步提高平台的准确性、可靠性、和所发现的小分子化

化合物的可药性（包括化合物的分子结构的多样性、类药性、ADMET 性质等）。

根据国家需要对禽流感药物扎那米韦（Zanamivir）进行了仿制合成，已和先声药业（已获得 GSK 的授权）、香港东伟投资公司签定协议，共同提交扎那米韦（Zanamivir）的临床前申报材料。同时进行衍生物的大量合成与设计工作，已合成衍生物 67 个化合物，其中 2 个化合物与扎那米韦（Zanamivir）的活性相当。目前正进行进一步的药代动力学测试。

根据 HIV-1 整合酶的模拟三维结构，综合运用计算机辅助药物分子设计、组合化学、分子生物学和结构生物学方法，寻找具有 HIV-1 整合酶抑制剂作用的先导化合物，并针对其病毒活性进行结构优化。已有一个化合物转让给上药集团中央研究院，双方共同开发。

钾离子通道是一类镶嵌在细胞膜内的蛋白质通道，与细胞信号传导密切相关，在细胞活动中起着重要的调节作用。DDDC 对中国天然产物数据库（CNPD）和商业数据库（ACD、SPEC 库）进行了虚拟筛选，从中发现了 18 个化合物对钾离子通道具有较好的结合亲和性。

发展和完善了一系列新的分子模拟和药物设计方法，进行了药物设计、新靶标发现和药物作用机理研究，获得活性化合物 400 余个，申请专利 10 余项，在 PNAS、Bioinformatics、JBC 等国际刊物上发表论文 55 篇。



3

安全性评价中心

继 2004 年顺利通过国家 SFDA 组织的 GLP 实验室认证之后，2006 年 3 月 29 日，安评中心又通过了挪威 DNV 公司进行的 ISO9001:2000 国际质量标准的认证，使安全评价研究的管理水平又上了一个台阶，在全国处于前列。同时中心还瞄准国际上的发展趋势，结合国内的需求，建立了一系列新药安全评价的新技术、新方法，包括快速毒性检测体系、短期致癌模型、无损伤的遥测技术（Telemetry）、显微切割技术等，在国内具有明显的优势。中心以先进的技术平台和良好的服务质量，积极开展与国内、外制药企业的合作。2006 年内共完成 10 余个新药、20 余项安全评价试验，其中创新 I 类



新药 4 个, I 类生物制品 1 个和中药 II 类 1 个的全套毒理学试验, 其中 3 个通过临床审批, 1 个正在申请过程中。正在进行的有 20 余项试验, 为国外制药公司完成了十多项试验, 得到了好评。承担的国家“863”重大专项“创新药物和中药现代化”的临床前安全评价研究课题已经顺利结题。本中心 2006 年作为子课题参加了科技部“973”项目、“中药药性理论继承与创新研究”1 项、申请到自然科学基金委的青年课题 1 项; 有 3 篇文章发表在 J.M.C、European Journal of Pharmacology 等杂志上; 合作编著了两本毒性病理学专著《毒性病理学常用词汇解说》和《毒性病理学图解》, 已经正式出版, 填补了国内毒性病理学的空白; 并被邀请作为大会报告的国际会议 1 人次、国内大会 1 人次; 参加国际大会进行 Poster 交流的 9 人次。2006 年有 2 名博士生顺利毕业。

4

药物代谢研究中心

药物代谢研究中心 2006 年度共完成了 8 个 I 类新药临床前药代和毒代研究, 完成了所内外近 60 个化合物的动物药代动力学初步试验, 完成 40 余项制剂临床生物等效性或药物动力学评价。其中, 为上海复星药业完成的阿莫地嗪片生物等效性评价, 经世界卫生组织专家组现场检查通过, 是中国首次出口制剂生物等效性试验通过 GLP 检查。为上药集团完成 2 次抗禽流感药物奥司他韦制剂的生物等效性评价。

本年度该中心共发表期刊论文 31 篇, 其中 SCI 收录期刊论文 19 篇 (16 篇为通讯作者)。2006 年 10 月, 钟大放教授在大连主持了第 8 届全国药物代谢学术会议。在该次会议上, 该中心研究生获得青年优秀论文一等奖 1 项, 二等奖 3 项, 三等奖 1 项。



5

中药现代化研究中心

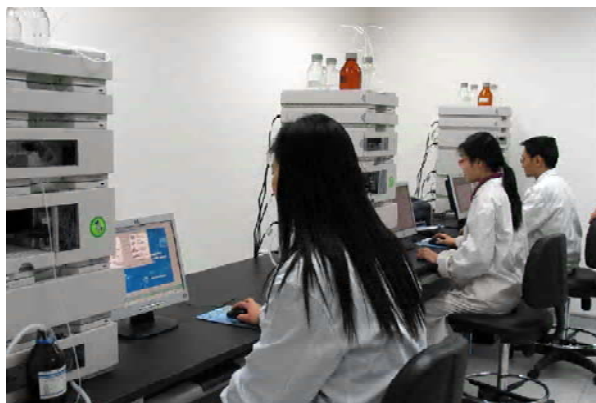
继 2005 年 4 月以中药现代化研究中心为具体依托单位, 由中国科学院上海生命科学研究院、中国科学院上海药物研究所与绿谷 (集团) 有限公司联合成立绿谷研究院后, 经过一年半左右时间的运行, 已由最初的“产学研结合”逐步向“产学研整合”过渡, 并将最终实现产学研的完全融合。2006 年以来, 上海中药现代化研究中心及绿谷研究院针对肿瘤、心脑血管、糖尿病等重大疾病以及妇科等中医药优势病种, 进行了中药新药及保健食品的研发工作, 现在研品种包括心脑血管治疗药物 4 个, 糖尿病治疗药物 1 个, 妇科治疗药物 5 个, 保健食品 10 个, 其中中药五类新药 3 个, 六类新药 7 个。

在国际合作领域, 中药现代化中心以双灵固本散和丹七通脉片作为重点品种, 以进入欧美主流医药市场作为目标, 进行广泛的国际化合作。其中, 在今后 2-3 年内进行双灵固本散在美国的 FDA 临床研究, 力争完成 II 期临床, 并根据 FDA 关于肿瘤药物的审批规定争取完成新药申报 (NDA); 在今后 2-3 年内完成丹七通脉片在欧盟的注册申报工作, 并力争开

始临床研究工作。

中心已与美国密西西比大学天然产物研究中心进行合作,主要合作者是美国密西西比大学天然产物研究中心主任Iklas Han 教授, 双方签署协议并成立了“中美中药研究中心 (Sino-US TCM Research Center)”。主要进行丹七通脉片相关研究, 并准备在植物药标准的建立等领域开展深度合作; 已与英国诺丁汉大学进行合作, 并签署了相关协议, 主要合作者是英国诺丁汉大学的Ken Muir 教授。主要针对丹七通脉片开展药效、作用机理以及临床验证等相关研究; 与丹麦国家中医药集团(TCM Denmark)达成了合作意向, 主要进行丹七通脉片在欧盟的注册等有关合作。

2006 年上海中药现代化研究中心获得国家科技部支撑计划项目 1 项, 科技部国际合作计划项目 1 项, 获得上海市及浦东新区资助项目 4 项。共发表论文 14 篇, 其中 SCI 论文 12 篇。申请中国发明专利 2 项, 国际 PCT 专利 1 项。



6

药物制剂研究平台

2006 年, 药物制剂研究在平台建设和科研工作等各方面均取得了可喜的成绩。已报 SFDA 申请临床批件 1 项; 获得二类新药“环孢素眼用乳剂”的临床批件, 该项工作获得了上海市科委 2006 年登山行动计划生物医药重点科技攻关项目的支持; 参加了抗禽流感药物磷酸奥司他韦的联合攻关工作, 参与了科技部资助的重大项目扎那米韦的研究工作; 基本完成重大剂型改革品种——纳米药物制剂 2 项的临床前研究工作, 一批在研的制剂类新药项目及加入所创新药物制剂研究项目进展顺利。此外, 还添置了一些靶向制剂与生物技术药物释药系统研究相关的仪器设备和高效液相色谱仪 1 套。

同时, 作为主要参加单位获得国家科技部 973 课题 2 项, 中科院重要方向性项目 3 项。在国际著名的本领域专业期刊 J.Control. Release、Biomaterials 和 Nanotechnology 上发表论文 4 篇。申请专利 13 项。



上海药物研究所是科技部重大专项“新药临床前药效学关键技术及平台研究”的牵头单位,以此项目为基础,上海药物研究所药效评价研究平台得以建立和壮大。药效评价研究平台综合运用生命科学的新理论和新技术,在抗肿瘤、神经精神药物、治疗心脑血管疾病药物、抗炎免疫药物、抗糖尿病药物等药效学评价方面,从整体、器官、组织、细胞和分子水平发展新药的药效学及作用机制,系统地构建了与国际接轨的各种药效学评价模型,同时,广泛开展对外服务和 技术支持,完成了数十个新药的药效学研究,取得了一系列成果。

2006 年药效评价研究平台获得国家科技部 863 项目 1 项,作为主要参加人员参与 863 项目 3 项;获得国家基金委项目 4 项;承担中科院重要方向项目 1 项;获得上海市资助项目 4 项,其中以药效评价研究平台整体为依托,获得上海市公共研发服务技术平台项目立项资助。上海药物研究所药效评价研究平台将作为上海市唯一的药效学公共技术服务平台,立足上海,为全国的 高校、企业提供服务,为进一步创建成为国家药效评价研究中心奠定了基础。

2006 年药效评价研究平台获得专利授权 5 项;发表论文 75 篇,其中 SCI 收录论文 62 篇,影响因子 3 以上论文 28 篇,并有多篇论文发表在 TIPS (2 篇)、Cancer Research (1 篇)、Oncogene (1 篇)、Mol Cancer Res (1 篇)等国际一流药理学期刊上。唐希灿院士、丁健研究员受国际药理学权威杂志《Trends in Pharmacological Sciences》(TIPS)邀请,分别就阿尔采末病(AD)发病机理研究进展及石杉碱甲治疗 AD 的多靶点作用研究和当前抗肿瘤药物研究领域 DNA 修复及 DNA 修复干扰的研究现状撰写综述性文章,充分体现了上海药物研究所在国际抗阿尔采末病和抗肿瘤药物研究领域具有较高的研究水平,进一步提升了上海药物研究所在国际药物研究领域的影响力。

2006 年,实验动物室配合协助上海药物研究所安评中心相关工作的深入开展,完成了 40 份 SOP 的修改、复核,增订了 2 份 SOP,通过了 ISO9001-2000 的质量管理体系认证。年底又通过了上海市动管办的 2006 年实验动物许可证的年检。完成了所内有关研究平台开展动物实验要求的动物计划的组织与订购、动物健康检查、实验期间的动物饲养管理。在各实验动物饲养管理岗位全面实施了“工作日志”制度;完善了“实验动物健康检查记录”制度;建立了每批号动物饲料的原料新鲜度及饲料成分(包括重金属和农药残留)的检测制度;规范了屏障环境的人流流程;逐步实施了课题组使用实验动物的申请制度。组织所内 15 名动物实验人员参加实验动物岗位培训,并取得了上岗资格证。

建立了模型动物基因型检测方法,已检测 3 个品系模型小鼠的 1000 多只后代的基因型,并供相关课题组进行药物实验研究。与科研人员合作对高表达 hAPP/hAChE 的早老性痴呆转基因小鼠模型进行了行为学和病理学研究,免疫组化结果显示:13 月龄的 hAPP/hAChE 双转基因小鼠大脑皮层 A β 沉淀量显著高于同龄的 hAPP 转基因小鼠。目前,该小鼠已供应课题组进行 AD 药物的研究。与有关课题组合作开展了新型糖尿病大鼠模型的培育研究。近交第二代时该模型大鼠的随时血糖为 9mmol/l。计划在该大鼠基因纯合稳定后再导入外源肥胖基因,以培育成复合型的糖尿病动物模型,并呈发病症状较早的特点。

2006 年,张周作为副主编与复旦大学医学院周光兴教授(主编)等合作编写了《人类疾病动物模型复制方法学》,上海科技文献出版社,现正处校对阶段。2006 年,在国内核心期刊发表文章 2 篇。