维普资讯 http://www.cqvip.com

2000,31(7)
481-487 中草药 Chinese Traditional and Herbal Drugs 2000 年第 31 卷第 7 期

·专论·

由世界制药 20 强的在研项目分析看天然药物开发前景

中国科学院昆明植物研究所植物化学开放实验室(650204) 刘吉开

摘 要 通过对 Pharmaprojects 和 R & D Focus 两个数据库 1990～1997 年间世界制药 20 强在研天然药物项目的研究和分析，以表格和化学结构的方式显示出结果，同时对于天然药物研究和开发中的相关问题作了简要讨论。

关键词 天然产物 新药 研究开发

Prospect of the Development of New Natural Drugs as Foreshadowed by the R & D of the World 20 Leading Pharmaceutical Corporations

Laboratory of Phytochemistry of Kunming Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences (Kunming 650204) Liu Jikai

Abstract A list of new drugs from natural origin, including their structural formulae were presented after reviewing the pharmaprojects and R & D Focus database of the 20 most highly ranked transnational pharmaceutical corporations from 1990～1997. As a result, points and potentials for the development of new natural drugs were discussed.

Key words natural products new drug R & D

在药物开发中天然产物曾分占相当大的份额。在目前世界销售额最好的 25 种药物产品中，有 30%以上是天然产物或母核来源于天然产物。人们认识到：天然产物是目前高通量筛选(High-Throughput Screening)化合物库中一个重要的组成部分，还不能由合成化合物替代。况且在天然产物中有很多具有独特的化学结构，这种分子结构的多样性对新药的开发是十分重要的。虽然目前组合化学和基因药物研究在国际上相当走红，但从经过大自然选择过的天然产物中寻找新的药物先导仍是药物研究中一个重要的战略指导思想。笔者提供了世界制药 20 强目前在研的天然药物项目方面的信息，并作了有关分析，由此可以看出天然产物在制药工业中未来的地位和作用等。

在生命科学领域，Pharmaprojects 和 R & D Focus 是十分重要的关于研究，开发和市场方面的信息来源。但由于有些公司的信息政策，并没有把相关的研究开发方面的信息公布于众，上述的文献研究无法囊括所有的项目，因此是不全面的，但至少反映了一种趋势。笔者总结了这两个数据库 1990～1997 年的天然药物项目研究情况(表 1,2，图 1)。

纵观表中所列的各化合物，几乎涵盖了所有类别的小分子化合物，包括大环化合物、生物碱、萜类，酚类以及其它较复杂的化合物，然而这种结构的复杂性现在已不成为开发中的问题，相反还非常有利。有些公司认为：复杂的结构很可能有机会成为新的有前途的先导结构。此外，象以前被认为的那些"不合适作为药物的化学性质"如环氧化合物(epocarbazolin A、herboxidiene 或 BU3839T)、迈克尔受体(Michael acceptors、virginiamycin、sperabillin、leustroducsin A 等)、醛(bacithracin)和其它的如环肽(BQ123)也进入了临床研究。

从化合物的来源来看，来源于微生物的化合物最多(69%)，我们可以注意到这 20 家公司很少从植物和海洋生物中开发天然产物，两者分别只占 10% 与 1.6%。这也许是由于植物生物合成的产物较少具有独特的先导结构，而海洋生物来源困难，较难以得到。但在一些较小或较专业的公司，却有 54 个这一相当大的项目数是海洋次生代谢产物。这反映了以前由于难以获取生物材料而被排除在外的海洋资源变得越来越重要了。毫无疑问，现在这些开发的项目中来源于海洋资源的天然产物很多具有独特的化

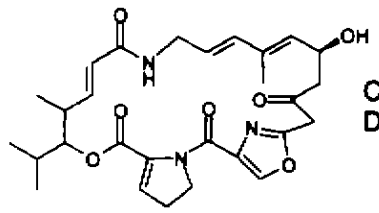
· Address: Liu Jikai, Kunming Institute of Plant, Chinese Academy of Sciences, Kunming
刘吉开 男，1962 年 11 月出生，中国科学院昆明植物研究所植物化学开放实验室研究员，博士生导师。1988 年兰州大学化学系博士毕业，曾获德国洪堡研究奖学金在德国萨尔大学药物研究所从事博士后研究，后任中山大学化学系教授，德国拜耳公司药物研究中心高级研究员。1995 年度入选中科院"百人计划"主要研究：天然药物(农药)化学、特别是高等真菌化学。已发表研究论文 40 余篇(大多在 SCI 上刊出)，申请国内外专利 5 项。

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 1 研制中的天然药物

名 称	来 源	开发商	活性用途	新产品开发历史(年)	现今状况
L156602	*Streptomyces* sp.	Merck & Co.	抗菌	1990	临床前
Herboxidiene	*Streptomyces* sp.	Takeda	抗癌	1996	临床前
Carbazomycin B	*Streptomyces* sp.	Bristol-Myers Squibb	抗炎	1991	中断
Langunamycin	*Streptomyces* sp.	Bristol-Myers Squibb	抗过敏、抗炎	1993	中断
Nitrosoxacin A	*Streptomyces* sp.	Bristol-Myers Squibb	抗炎	1993	中断
BU4601A	*Streptomyces* sp.	Bristol-Myers Squibb	抗哮喘、关节炎	1993	中断
SCH47554	*Streptomyces* sp.	Schering-Plough	抗菌	1993	中断
Acetoxycyclohexemids	*Streptomyces* sp.	Yamanouchi	抗癌	1990	临床前
Lactacystin	*Streptomyces* sp.	Yamanouchi	抗老年痴呆	1991	临床前
Panostatin	*Streptomyces* sp.	Pharmacia & Upjohn	抗 HIV	1992	临床前
SM196B	*Streptomyces* sp.	Hoechst Marion Russel	抗病毒	1993	中断
Butalactin	*Streptomyces* sp.	Hoechst Marion Russel	抗菌	1991	中断
Virginiamycin M1	*S. olivaceus*	Merck & Co.	抗溃疡	1991	临床前
BQ123	*S. misakiensis*	Merck & Co.	血管扩张剂、降血压	1992	Ⅰ期临床
Epocarbazlin	*S. anulatus*	Merck & Co.	抗炎、哮喘、牛皮癣	1993	中断
Leustroducsin A	*S. platensis*	Sankyo	抗癌	1994	中断
BU3839T	*S. violacens*	Bristol-Myers Squibb	抗菌	1991	中断
Eurystation A	*S. eurythermus*	Bristol-Myers Squibb	抗老年痴呆、促智	1992	中断
27-*O*-demethylrapamycin	*S. hygroscopicus*	SmithKline Beecham	抗病毒、免疫抑制剂	1996	临床前
Acyloxymibemycin	*S. hygroscopicus*	Pfizer		1992	临床前
Socorromycin	*S. umbrinus*	Abbott	抗菌、抗真菌	1993	临床前
Desferrithiocin	*S. antibioticus*	Novartis	解毒剂	1991	中断
Phospholin	*S. hygroscopicus*	Yamanouchi	抗癌	1990	临床前
A80915B	*S. aculeolatus*	Lilly	抗菌	1990	临床前
U77863	*S. griseoluteus*	Pharmacia & Upjohn	抗癌	1993	临床前
Napsamycin	*S. candidus*	Hoechst Marion Russe.	抗菌	1992	中断
BE10988	*Actinomycete* sp.	Merck & Co.	抗菌	1991	临床前
BE13793C	*Actinomycete* sp.	Merck & Co.	抗癌、抗菌	1991	临床前
Tetrazomine	*Actinomycete* sp.	Yamanouchi	抗癌	1991	临床前
Folipastatin	*Aspergillus unguis*	Sankyo	抗炎	1993	中断
Deoxymulundocandin	*A. sydowii*	Hoechst Marion Russel	抗真菌	1992	临床前
Helvecardin A	*Pseudomanas* sp.	Sankyo	抗菌	1990	临床前
Sperabillin	*P. fluorescens*	Takeda	抗菌	1992	临床前
Quartromycin	*Amycolatopsis orientalis*	Bristol-Myers Squibb	抗病毒	1990	中断
MM49721	*A. orientalis*	SmithKline Beecham	抗菌	1991	中断
Aladapcin	*Nocadia* sp.	Sankyo	抗菌	1990	临床前
Galacardin A	*Saccharthrix* sp.	Sankyo	抗菌	1992	中断
Kedarcidin	*Streptoalloteichus* sp.	Bristol-Myers Squibb	抗菌、抗癌	1990	中断
Verocopeptin	*Actinomadura verrucospora*	Bristol-Myers Squibb	抗菌、抗癌	1993	中断
Inophyllums	*Calopyllum inophyllum* (海棠果)	SmithKline Beecham	抗病毒(HIV)	1991	临床前
Restricticin	*Penicillium* sp.	Roche	抗真菌	1992	中断
Bacithrocin	*Bacillus lateosporus*	Roche	抗血栓	1994	临床前
Miltirone	*Salvia miltiorrhiza*	Abbott	抗焦虑	1992	中断
SCH50673	*Nattrassia mangiferae*	Schering-Plough	抗癌	1995	临床前
SCH42137	*Actinoplanes* sp.	Schering-Plough	抗真菌	1992	中断
Spirodihydro-benzofuran-lactam	*Stachybotrys* sp.	Novartis	抗病毒、哮喘	1996	临床前
YM26567-1	*Horsfieldia amygdaline*	Yamanouchi	抗炎	1990	临床前
C304A	*Actinosynnema*	Yamanouchi	糖尿病	1990	临床前
Squalestatin I	*Phoma* sp.	Glaxo Wellcome	流动脉粥样硬化	1992	中断

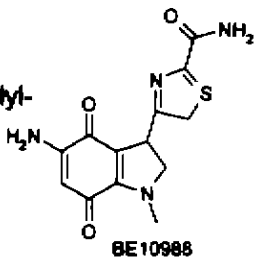
维普资讯 http://www.cqvip.com



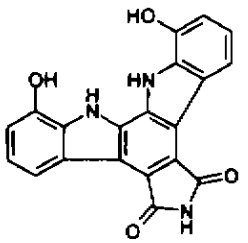
virginiamycin M1

Cyclo(D-alpha-aspartyl-L-Prolyl-D-valyl-L-leucyl-D-tryptophyl)

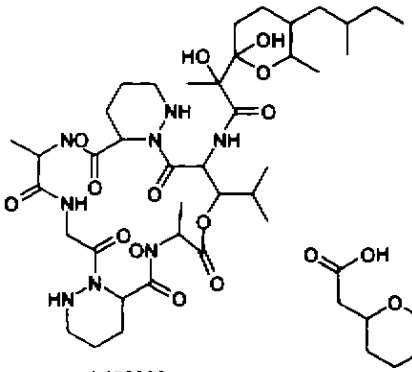
BQ123



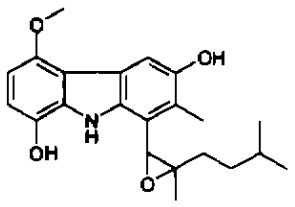
BE10988



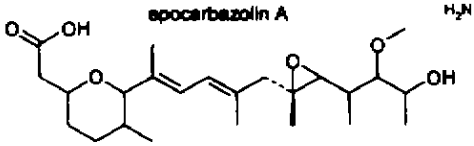
BE13793C



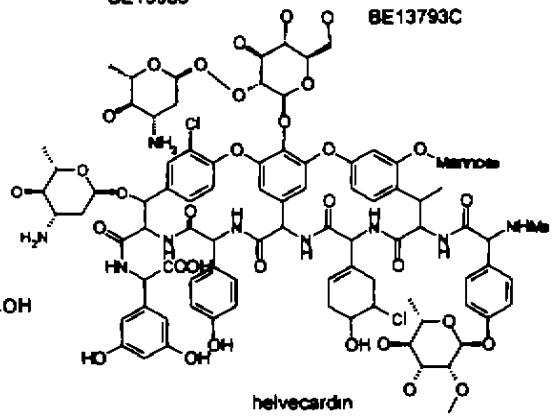
L156602



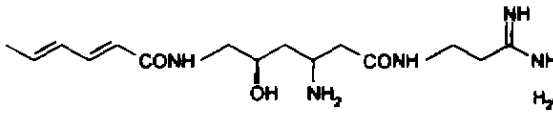
epocarbazolin A



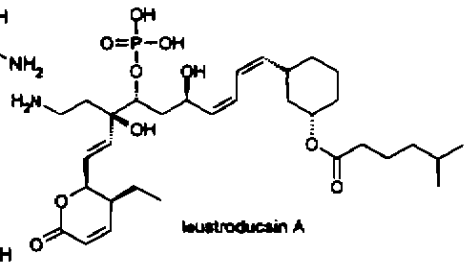
herboxidiene



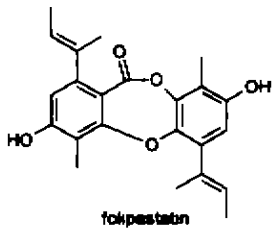
helvecardin



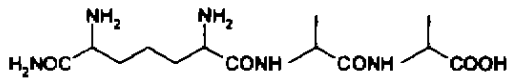
sperabillin



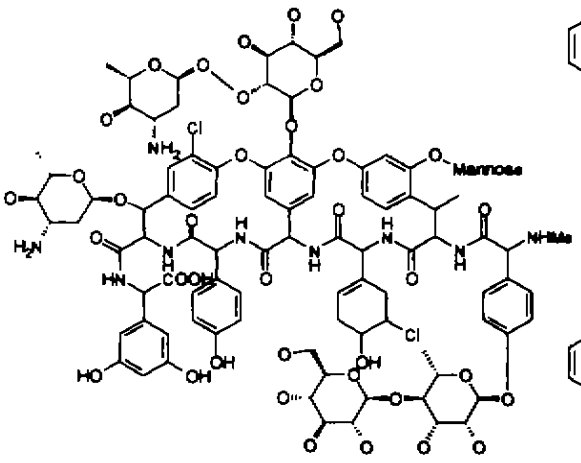
leustroducsin A



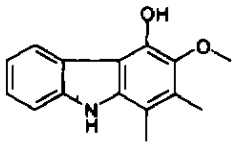
folipastatin



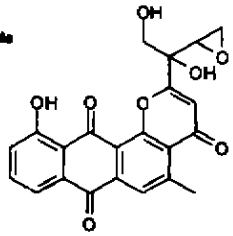
aladapcin



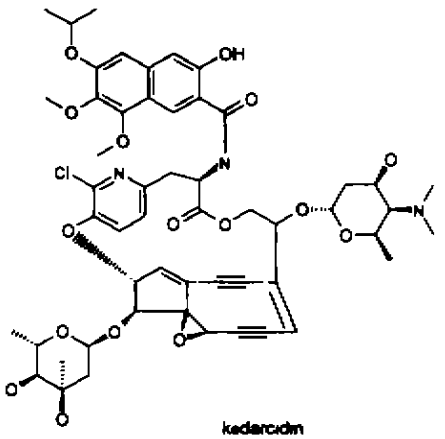
galacardin A



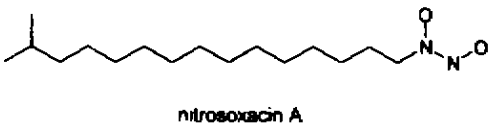
carbazomycin B



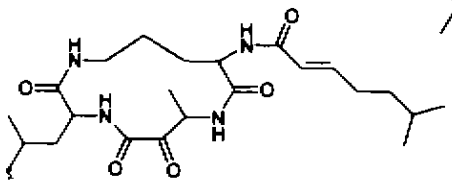
BU3839T



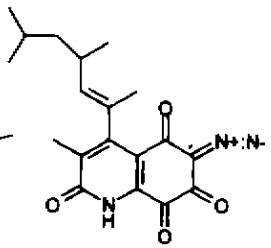
kedarcidin



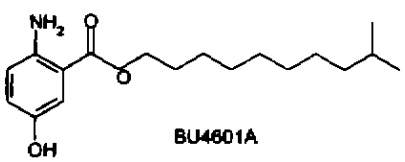
nitrosoxacin A



eurystatin A

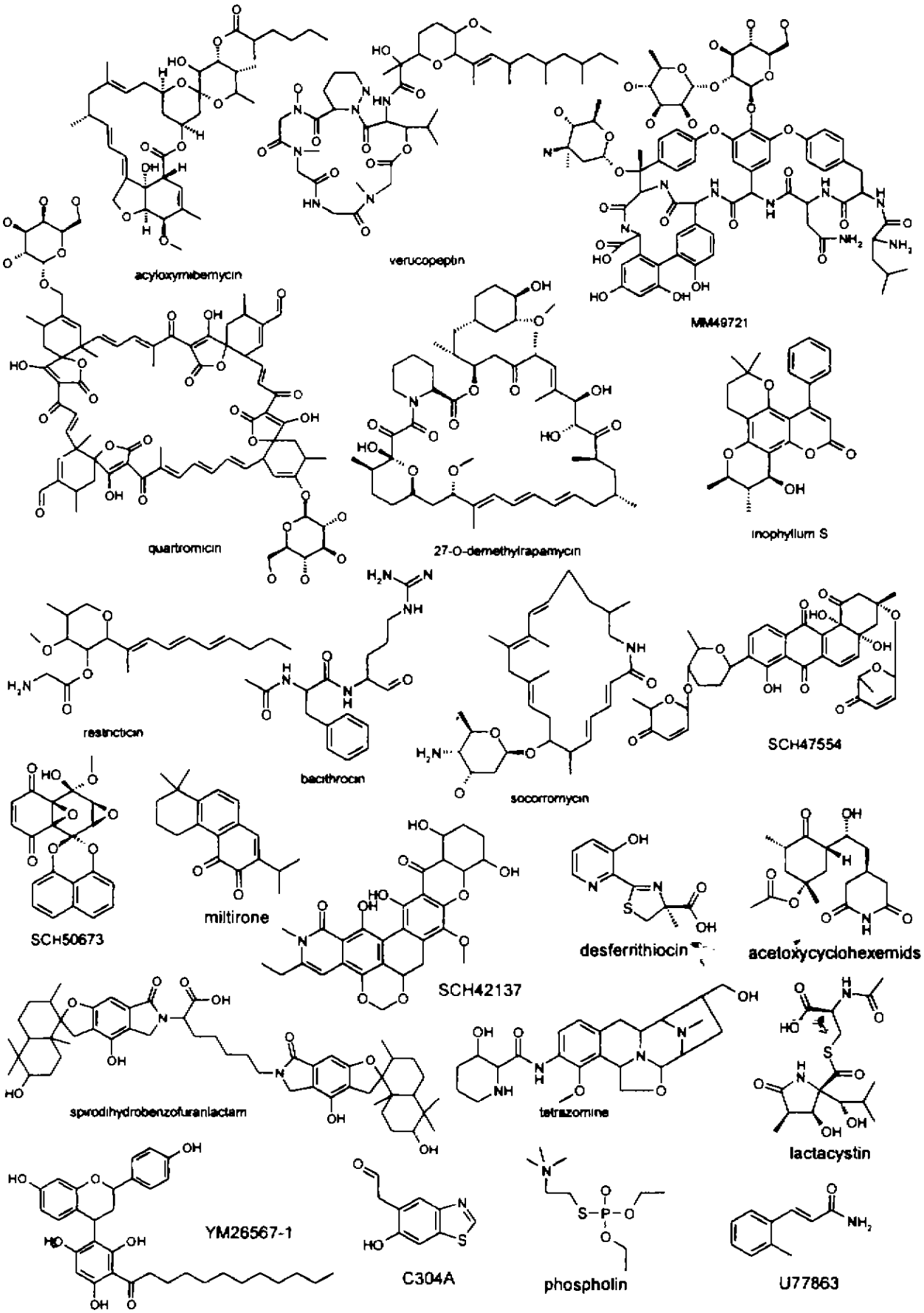


langunamycin

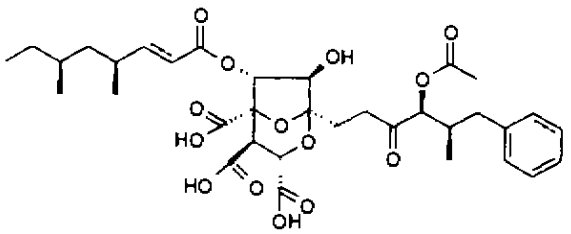


BU4601A

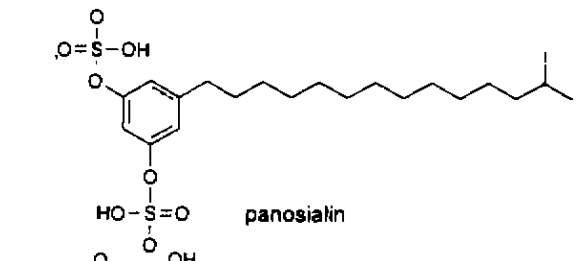
维普资讯 http://www.cqvip.com



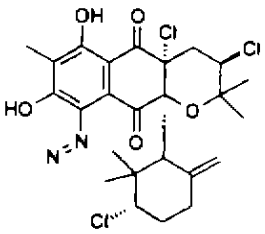
维普资讯 http://www.cqvip.com



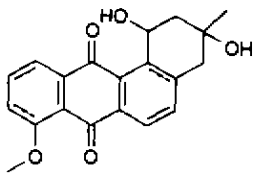
squalestatin 1



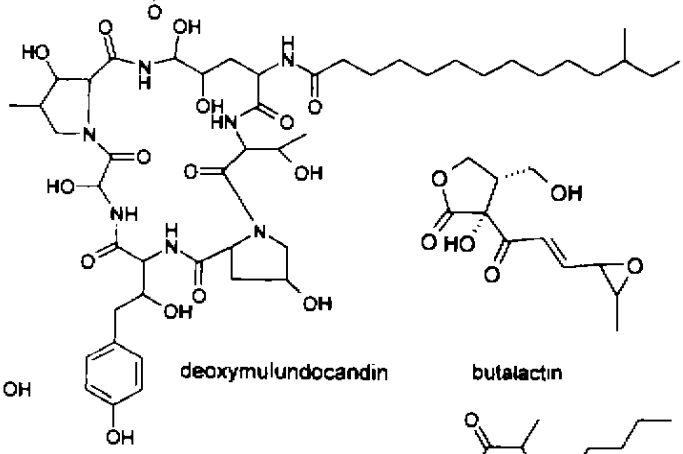
panosialin



A80915B

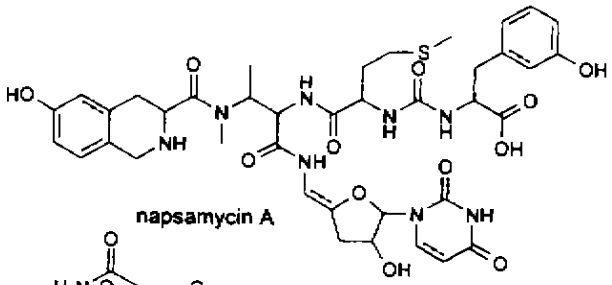


SM196B

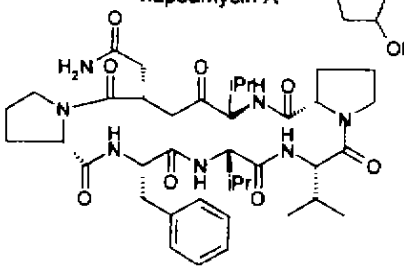


deoxymulundocandin

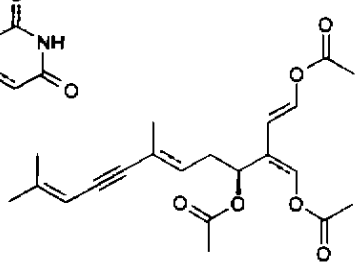
butalactin



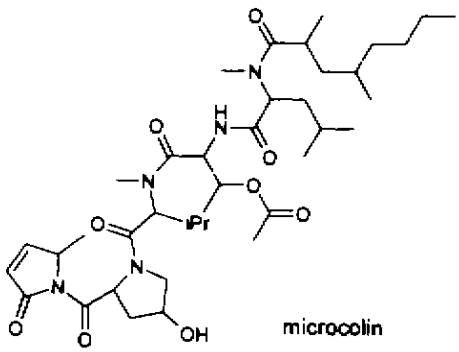
napsamycin A



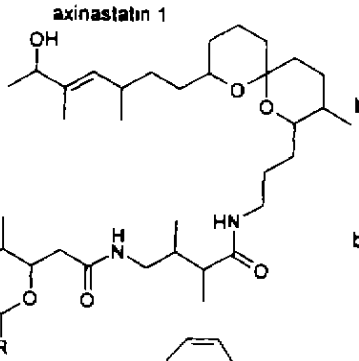
axinastatin 1



caulerpenyne

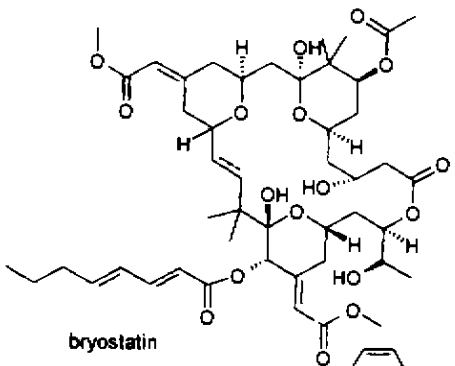


microcolin

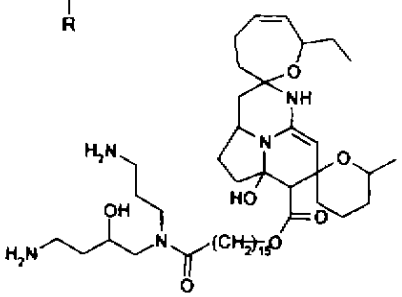


bistramide A, R=

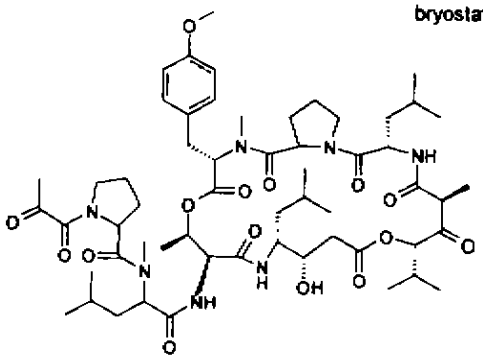
bistramide D, R=



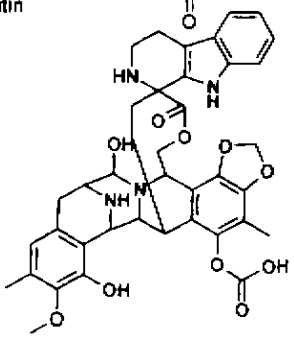
bryostatin



crambescidin 816



dehydrodidemnin



ecteinascidin

维普资讯 http://www.cqvip.com

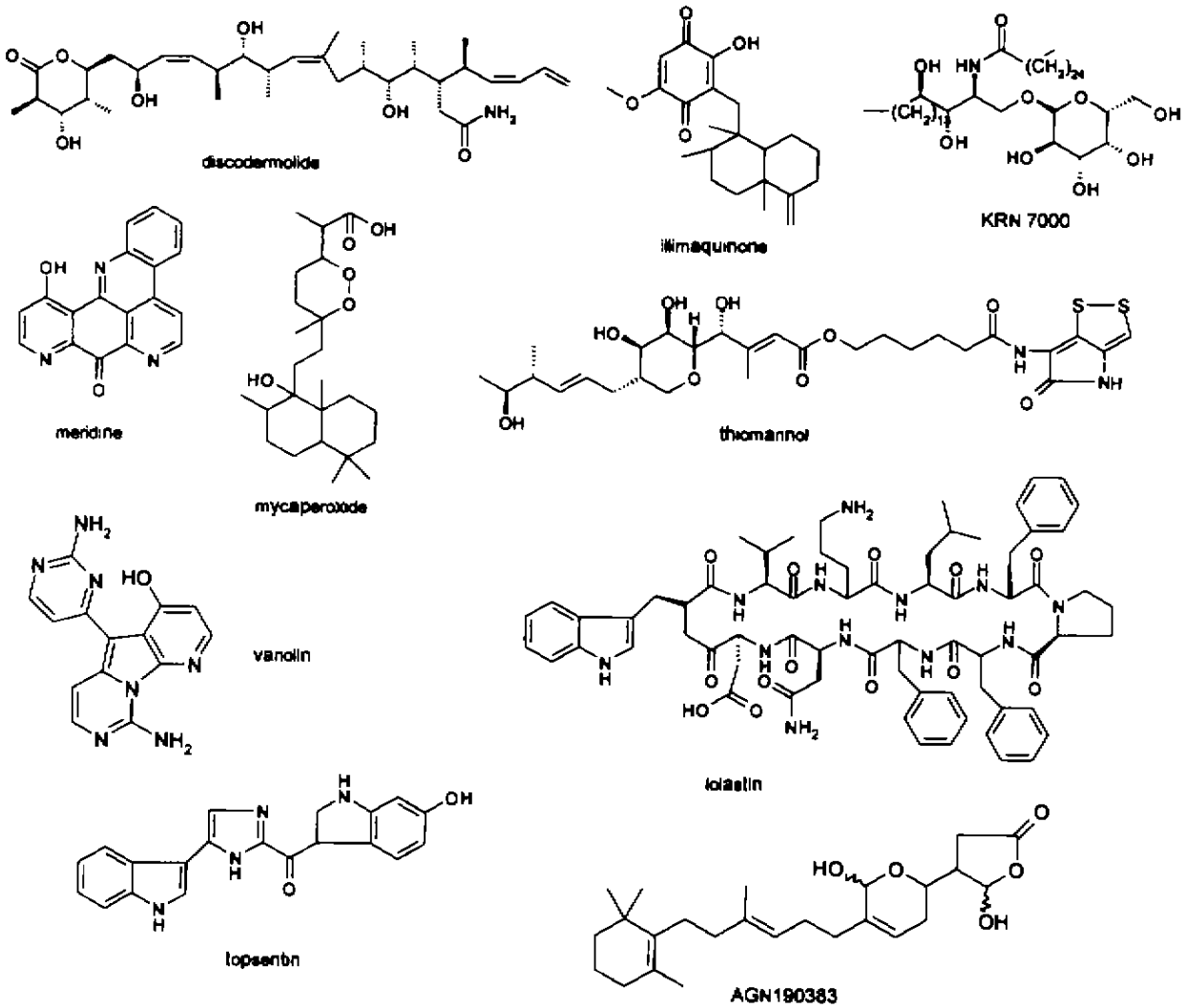


图 1 研制中的天然药物(包括海洋药物)的结构

表 2 研制中的海洋天然药物

名 称	来 源	开 发 商	活性用途	新产品开发历史(年)	现今状况
Microcolin	蓝-绿海藻	Harbor Branch Institution	免疫抑制剂	1991	临床前
Axinastatin 1	海绵	Arizona State Univ.	细胞抑制剂	1994	临床前
Bistramide A/D	海洋无脊椎动物	Nantes Univ. /Aston Univ.	抗癌	1991	临床前
Caulerpenyne	海藻	Nice Univ.	抗癌	1994	临床前
Bryostatin	海洋苔藓虫	Arizona State Univ.	PKC 激活剂	1993 年 I 期临床	中断
Crambescidin 816	地中海海绵	Pharma Mar	抗癌	1994	临床前
Dehydrodidemnin	地中海被囊类动物	Pharma Mar	抗病毒、抗癌	1994	临床前
Discodermolide	海绵	Harbor Branch Institution	免疫抑制剂	1992	临床前
Ecteinascidin	加勒比被囊类动物	Pharma Mar/Illinois Univ.	抗癌	1994	临床前
Illimaquinone	海绵	Tel Aviv Univ.	抗 HIV	1991	临床前
Isohomohalichondrin B	太平洋海绵	Pharma Mar/Canterbury Univ.	抗癌	1994	临床前
KRN7000	海绵	Kirin Brewery	免疫促进剂	1995	临床前
Meridine	海绵	Harbor Branch Institution	抗真菌霉菌	1992	临床前
Mycaperoxide	印度洋海绵	Pharma Mar	抗癌	1994	临床前
Thiocoraline	海洋生物	Pharma Mar	抗癌	1994	临床前
Thiomarinol	海洋细菌	Sankyo	抗菌	1993	临床前
Topsentin	海洋生物	Abbott/Harbor Branch Institution	抗癌	1991	临床前
Varioiin B	太平洋海绵	Pharma Mar/Canterbury Univ	抗病毒	1994	临床前
Lolastin	海洋微生物	SeaTek	抗菌	1996	临床前
AGN190383	海洋生物	Allergan	抗炎	1990	临床前

维普资讯 http://www.cqvip.com

学结构，明显地拓宽了筛选化合物库中分子结构的多样性。在这一领域，那些较小的或更专业的公司成功地抓住了市场机会，具有很强的竞争力，如 Pharma Mar，Harbor Branch Institution。20 强中的很多大公司通过与这些小公司或大学、研究所进行的机构外合作而获得这些天然产物的商业开发机会，他们不需要构建自己的宏观结构，具有很大的灵活性，因此降低了研究和开发费用。

世界制药公司 20 强关于天然产物临床和临床前的开发项目分别占 Pharmaprojects 和 R & D Focus 该领域项目的 46% 与 41%，因此它们基本上是这个研究领域的代表，占有绝对领先的位置。其中 BMS 公司和 Merck & Co. 公司在天然产物的研究和开发上一直很活跃，它们在临床和临床前开发的天然药物明显多于其它公司。

(1999-12-14 收稿)

DELTA 天然有机化合物信息中心

DELTA INFORMATION CENTRE FOR NATURAL ORGANIC COMPOUNDS

DELTA 天然有机化合物信息中心是一家专业从事天然纯品化合物的研究、开发、生产、销售、收购于一体的专门机构，致力于中国中药事业、中国中药产业的现代化研究与发展。DELTA 天然有机化合物信息中心有着较强的技术实力和先进的技术水平，有着广泛的世界渠道，经济实力和良好的信誉。

DELTA 天然有机化合物信息中心自成立以来，承蒙国内广大天然药物研究人员的支持与厚爱，中心业务不断发展。目前，DELTA 天然有机化合物信息中心有 1 000 多种天然纯品化合物于世界各地，是国内最大的天然纯品化合物交流中心。目前，与国内外 300 多家科研院所有着良好的合作关系，为国内外广大天然药物研究人员的新药研究、新药开发、天然活性成分药理筛选，以及质量标准的制定、产品质量检测、质量控制等相关研究工作，起了一定的协助作用，对促进中国中药事业、中国中药产业的现代化研究与发展尽了一点微薄之力。我中心将一如既往地致力于中药新药，中药保健品，天然化妆品的研究、开发与生产，与国内外广大天然药物研究人员一道，加强交流与合作，进一步促进中国中药现代化事业的发展！

我中心有大量的标准品对照品订单，欢迎来函或通过电子邮件索取，特别希望得到国内广大植物化学专家、研究人员的关心与支持！希望您能将可供化合物名单寄给我们，谢谢！

欢迎来人来函洽谈合作，我们会以诚相待，以最优质的服务送给您，欢迎您随时垂询（包括节假日）！本广告长期有效！

地址：安徽省宣州市环城北路 15 号 **邮政编码**：242000 **联系人**：刘建赛

电话：0086-563-2019448，3010221，013905630448 **传真**：0086-563-3010221 **电子信箱**：xcdelta@mail.ahwhptt.net.cn

· 书讯 · 欢迎邮购《中国中西医结合内科学》、《现代家庭医疗与保健指南》

《中国中西医结合内科学》由王清贵博士主编，全国 80 多位教授、博士研究生参与编写，是广大医务工作者、高等医药院校师生参考工具书，每种疾病均包括概述，中西医病因、病机及病理，临床表现，辅助检查，诊断与鉴别诊断，西医最新治疗，中医辨证论治，中医单方、秘方、验方治疗，针灸推拿治疗等。陈灏珠教授为本书题词作序。本书已由黑龙江科学技术出版社出版发行，每册定价 100.00 元，另加 15% 邮费；王清贵博士主编的《现代家庭医疗与保健指南》，每册 16 元（含邮资包装费），欢迎订购，款到即寄。联系人，黑龙江抚远：黑龙江省前哨医院王清贵博士。邮编：156511，电话：0454－2162403（晚）。

· 书讯 ·

欢迎邮购《名特优新药材栽培技术》

由马小军研究员主编的《名特优新药材栽培技术》一书，近日已由中国劳动社会保障出版社出版。该书的总论介绍了我国药材生产概况、药材的流通渠道和市场信息、全国药材栽培区划、药材生长特点和对品质的特殊要求以及药材生产中农药的合理使用。在各论中选编了人参、川芎、天麻、贯叶金丝桃、金莲花、紫锥菊、东北红豆杉等 46 种名特优新药材的栽培技术。

该书为大 32K，168 页，每册 15 元（含邮资包装费），邮购者请与下述地址联系及汇款：**100094 北京海淀区西北旺中国医科院药用植物研究所马小军收。**