

· 新药开发 ·

近年世界新药进展

国家医药管理局医药工业情报中心站 郑绳一

基于病理学、生理学、药理学、生物化学等学科的基础研究在七十年代和八十年代所取得的一系列重大成果,加以新药筛选技术的进步,在医疗需要的推动下,近年上市了一批有重大突破以至有划时代意义的新药。其中最引人注目的是心血管系统药物的钙通道拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂、降血脂药、溶血栓药;抗感染药物中的喹诺酮类药物,头孢类抗生素及抗病毒(包括抗爱滋病)药物;消化系统的组胺 H_2 受体拮抗剂及前列腺素类药物;神经系统的消炎镇痛药,抗抑郁药和脑代谢激活剂以及生物技术

制品等。此外已开辟了一些创制新药的新途径如钾通道激活剂、血小板活化因子(Platelet Activating Factor)拮抗剂、白三烯拮抗剂,预期在今后几年内将通过这些途径找出一批心血管系统药、抗哮喘药、免疫抑制剂(器官移植用)、抗过敏药以至计划生育用药,从下表可以看出一些类别药物的开展在今后几年异常迅猛⁽¹⁾。

本文就1983年以后五年来几个主要类别医药的最新进展作简要论述,并介绍一些重要的新药。

药品类别	总销售额 (百万美元)		1986~1991 增长率 %
	1986	1991	
抗感染药合计	10981	13144	+ 3.7
内: 头孢类	4507	5234	+ 3.0
青霉素类	2383	2920	+ 4.1
大环内酯类	894	807	- 2.0
氨基糖苷类	591	427	- 6.3
四环类	555	640	+ 2.9
喹诺酮类	465	1527	+23.3
磺胺类	499	415	- 3.6
心血管系统药物合计	13440	23661	+15.2
内: β -阻滞剂	2314	3083	+ 6.6
钙通道拮抗剂	1589	4376	+35.1
血管紧张素转化酶抑制剂	879	3650	+63.1
抗心律失常药	503	783	+11.1
降血脂药	280	1350	+76.4
溶血栓药	194	1005	+83.6
中枢神经系统药合计	8962	12732	+ 7.3
内: 镇痛药	2900	4000	+ 6.6
镇静催眠药	2216	3098	+ 6.9
脑兴奋剂及促进记忆药	754	1034	+ 6.5
抗抑郁药	642	1575	+19.7
抗溃疡药物	3760	4720	+ 4.7
内: 组胺受体拮抗药	2326	2698	+ 3.0
前列腺素	3	281	+147.9

一、抗感染药

(1)喹诺酮类抗菌剂:近年已被医务界迅速推广应用,其销售额的增长速率超过各类抗菌药物,1986年此类药物世界销售额已达4.65亿美元,1987年含氟的喹诺酮类药物的销售额猛增到6.5亿美元。预计到1991年将超越四环类、氨基糖甙类抗生素和大环内酯类抗生素,成为仅次于头孢类和青霉素类抗生素在抗菌药物中居第三位的一类重要抗菌剂。近年国外上市而临床评价较高的品种有(2,3,4,5,6,18)。

诺氟沙星(氟哌酸, norfloxacin):抗菌谱广,抗菌活性强,本品体外试验对葡萄球菌的抗菌活性较吡哌酸强8~120倍以上,对链球菌、炭疽杆菌、破伤风杆菌、产气荚膜杆菌,也较吡哌酸强数十至数百倍,特别是本品对革兰氏阴性菌包括绿脓杆菌有很强的抗菌作用,超过复方新诺明、四环素、头孢氨苄、氨苄青霉素、氧哌嗪青霉素、庆大霉素、丁胺卡那霉素、第二代头孢菌素和萘啶酸、吡哌酸。本品的缺点是口服后吸收、分布情况不如吡哌酸,血浓度较低,但组织浓度没有超过血浓度,在尿及粪便中则有很高的药物浓度。本品对上呼吸道感染、尿路感染、皮肤感染的肠道、胆道和妇科感染均有很高的有效率(80%以上)。1984年首先在日本上市,1986年美国批准上市,现在已有50多个国家和地区批准销售本品,1987年世界销售额达2.3亿美元,我国亦已大量生产上市。

伊诺沙星(氟啶酸, Enoxacin, AT 2266, AM741):抗菌谱广,体外抗菌活性与氟哌酸相似,但口服吸收较好,血、尿浓度较高,组织分布良好,故体内杀菌作用比氟哌酸强,对一些革兰氏阴性菌的抗菌活力甚至超过第三代头孢类抗菌素。如本品对不动杆菌、绿脓杆菌的活性优于氨基糖甙类头孢菌素。国内在研制中。本品1987年世界销售额达1.4亿美元。

氧氟沙星(氟嗪酸, Ofloxacin):抗菌谱更广,不仅对格兰氏阳性菌、阴性菌有效,且对结核分枝杆菌也有很强的作用。本品对革兰氏阳性菌及脆弱拟杆菌、棒状芽孢杆菌的抗菌活性较氟哌酸强,但对绿脓杆菌的活力稍弱。对革兰氏阴性杆菌的疗效口服与庆大霉素注射剂相仿,而无庆大的耳肾毒性,1987年世界销售额已达2.4亿美元。

环丙沙星(环丙氟哌酸 Ciprofloxacin):1986年首先在菲律宾上市,随后在西德、美国上市,可供口服和静脉注射,是此类药物中评价最高的一种,不仅对革兰氏阳性菌阴性菌有强力的杀菌作用,且对结核分枝杆菌及麻疯分枝杆菌也有强大的抗菌作用,对格兰氏阴性菌的最小抑菌浓度(mic)为0.05~0.78 μ g/ml,对革兰氏阳性菌的mic为0.5~1.5 μ g/ml,它用于治疗厌氧菌感染优于头孢噻肟(Cefotaxime),对严重的全身性感染,疗效优于伊米青霉烯(Imipenem),国内已有不少单位积极进行研制。

培氟沙星(甲氟哌酸 Pefloxacin):1984年上市,有口服和静脉注射两种剂型,口服吸收良好,生物利用度高于氟哌酸、氟啶酸和环丙氟哌酸,半衰期8~12小时,每天给药二次,每次400mg,国内已进行试制。

此外,还有不少药物国外在临床试验中,有的是长效品种(如多氟哌酸AM-833)每天仅需给药一次,有的具有更强的杀菌作用和更高的疗效NY-198等。总之,本类药物在细菌感染疾病的治疗方面是很有发展前途的,目前国内在产量和品种方面开展也异常迅猛,可以逐步满足临床上推广使用的需要。

(2)抗生素新的品种:在七十年代和八十年代初期有许多第二代第三代头孢菌素药物上市,不少品种各具一定的特点和优点,但多数品种剂量较大,医疗费用昂贵,近年仍有大批头孢类抗生素及非典型 β -内酰胺类抗生素上市,在耐酶、长效、高效等方面若干

品种有较大突破,主要的如(1,7,9)。

头孢克肟 (Cefixime, Fk027): 1987年上市,口服,其抗菌活力和第三代注射用头孢相当、广谱、长效、对 β -内酰胺酶稳定,剂量小,每日剂量为50~200mg。

氮曲南 (Aztreonam, Azactam): 为第一个上市的单环 β -内酰胺类抗生素,用合成方法生产,具有广谱抗革兰氏阴性菌(包括绿脓杆菌)的作用,对大多数 β -内酰胺酶稳定,与青霉素无交叉过敏现象,与氨基糖甙类抗生素有协同作用,先后在意、西德和英国上市,1986年在美国上市。本品用量较大,成人重症每6~8小时要给药2g。

卡罗莫南 (Carumonam): 为第二个上市的单环 β -内酰胺类抗生素,1988年首先在日本上市,本品具有较强的抗革兰氏阴性菌的作用,对 β -内酰胺酶稳定性好,体内分布广、毒副作用小,与常用抗生素无交叉耐药性,对肠杆菌、克雷白氏菌的活力高于氮曲南,组织分布范围较氮曲南大,一般每日给药1~2g,重症酌增。

伊米青霉烯 (Imipenem): 母核的化学结构与青霉素不同。本品的特点是①抗菌谱特广,90%以上临床分离的需氧菌与厌氧菌包括绿脓杆菌、脆弱类杆菌,不动杆菌属、肠球菌、沙雷氏菌、耐药金葡菌等均高度敏感。(2)对各种 β -内酰胺酶高度稳定,与其它 β -内酰胺类抗生素无交叉耐药性。(3)抗菌活性强,易透过细菌细胞外膜。(4)易被肾脏二肽酶灭活,故需与肾酶抑制剂Cilastatin合用(1:1)。(5)副作用少,对肠道菌群影响少。剂量为成人每日1~4g。

头孢他啶 (Ceftazidime, Fortum): 1984年上市,被誉为可替代氨基糖甙类抗生素的第四代头孢类药物,其特点是对绿脓杆菌有高效,对 β -内酰胺酶很稳定,和PBPS有高的亲和力,血浓度持久,安全和不良反应少。

替莫西林 (Temocillin): 由于C-6位

引入了甲氧基,本品对大多数革兰氏阳性菌的 β -内酰胺酶稳定,对耐庆大霉素、头孢他啶等的肠杆菌有高效,静注血药浓度高,半衰期长,平均约5小时,每日仅需给药1~2次。

近年上市的品种很多,较好的还有青霉素衍生物舒巴克坦 (Sulbactam),系 β -内酰胺酶抑制剂,另一种 β -内酰胺酶抑制剂棒酸 (Clavulanic acid) 和半合成青霉素组成的复合制剂替门汀 (Tigmentin) 和奥格汀 (Augmentin) 近年上市后销售额都较大金额,前者是替卡西林与棒酸的复合制剂,后者是羧苄青霉素与棒酸的复合制剂,1986年日本又上市了舒巴克坦与氨苄青霉素的复方制剂舒他西林 (Sultamicillin),由于加入酶抑制剂,增强了这些抗生素对产酶耐药病原菌的活力。近年上市的羧苄西林 (Lenampicillin) 是氨苄青霉素的前体药物,体内抗菌活性比氨苄青霉素强2~4倍。

大环内酯类开发了一系列衍生物,上市的米卡霉素 (Miacamycin) 为麦迪霉素衍生物,作用稍优于麦迪,特别是肺中浓度高,肺炎临床有效率达90%以上,本品无苦味,适用于儿科用药。罗他霉素 (Rokitamycin) 则为柱晶白霉素A₀的衍生物,对革兰氏阳性菌的抗菌活力较强,对厌氧菌亦有效,1987年还上市了两种重要的此类抗生素,即伊维菌素 (Ivermectin) 和罗红霉素 (Roxithromycin),后者的抗菌作用动物试验比红霉素强6倍,组织分布广,几可进入所有组织,前者则为抗寄生虫的抗生素。

氨基糖甙类抗生素上市了阿司米星 (Astromicin, 福提霉素, Fortimicin), 本品含有独特的二糖结构,对革兰氏阳性及革兰氏阴性菌具强抗菌活性,与其他氨基糖甙类抗生素几乎无交叉耐药性,耳、肾毒性较同类抗生素低,临床上对慢性支气管炎、肺炎、肾炎、膀胱炎、腹膜炎等有效。

二、心血管系统药物^(10,11,14,15,18)

(1) β -阻滞剂: 因为服用 β -阻滞剂能控制高血压、能减少冠心病及脑卒中的发病率, 防止二次心肌梗塞和猝死, 故此类药物仍有其重要地位。目前在世界市场上销售额最大的是阿替洛尔(氨酰心安, Atenolol)和美托洛尔(美多心安, Metoprolol)。老药普萘洛尔(心得安, Propranolol)的销售额已大为下降, 1988年新上市的比索洛尔(Bisoprolol), 据称是此类药物中最优秀的一种, 它具有高度的心脏选择性, 用于高血压、心绞痛。高血压患者每天服用一次, 80%的病人血压恢复正常, 且副作用极少。

(2) 钙拮抗剂: 目前最常用的为硝苯啶(Nifedipine)、地尔硫草(硫氮酮, Diltiazem), 这二种药物均进入世界最畅销的十大名药的行列, 此外还有维拉帕米(异搏定)及近年上市的尼卡地平(Nicardipine) 尼群地平(Nitrendipine)等。此类药物由于兼有降血压、抗心律失常与抗心绞痛等多种作用, 且副作用比许多常用药物为低, 因此受到医务界重视。还有尼莫地平(Nimodipine)选择性地作用于脑血管, 治疗脑血管性头痛、痴呆及脑卒中、蛛网膜下出血等有较好疗效。

(3) 血管紧张素转化酶抑制剂(ACE-I): 这是八十年代上市的新的一类药物。它不仅对肾素依赖型的高血压有效, 而且对原发性高血压和充血性心力衰竭也有较好疗效, 发展迅猛, 其主要的品种是:

卡托普利(巯甲丙脯酸, Captopril, 开搏通, Capoten): 1982年1月和10月美国FDA相继批准本品用于高血压症和充血性心力衰竭, 此后又开发了本品与利尿药合用的复方制剂, 我国1983年随即试制成功通过鉴定并投入生产。卡托普利在1987年的世界销售额已达7.75亿美元, 1988年可望达到10亿美元。本品的复方制剂治疗高血压症有效率可达80~90%, 且无一般降压药常见的

副作用, 用于治疗充血性心力衰竭, 包括洋地黄难以控制的心衰可取得满意疗效, 有效率为80~90%。

伊那普利(苯丁酯丙脯酸, Enalapril), 1984年在西德首次上市, 我国正在开发中, 它的世界销售额在1987年已达2.25亿元, 注射用的伊那普利拉(Enalaprilidte)也已在1987年上市, 其抗高血压作用与卡托普利相仿, 但作用时间较长, 副作用小, 作用较强, 伊那普利20mg加氢氯噻嗪12.5mg的复方制剂, 1988年在美国首次上市, 治疗高血压有效率80~85%。本品也用于治疗心衰, 5mg的本品与6.25~12.5mg的卡托普利疗效相仿。

赖诺普利(苯丁酸赖脯酸, Lisinopril, Mk521), 已被FDA批准上市, 作用与伊那普利相仿, 但生物利用度良好, 作用时间长, 一天口服一次即可, 常用剂量为20~40mg, 国内已于1984年制得样品。

此外阿拉普利(Alacepril, Du₁₂₁₉)已于1988年被批准上市, 它在体内代谢为卡托普利, 两者疗效也相仿。在最近二三年内可能上市的还有长效、强效品种雷米普利(Ramipril)、地拉普利(Delapril)、西拉普利(Cilazapril)、福辛普利(Fosinopril, SQ2855)佐芬普利(Zofenopril)等。

(4) 降血脂药: 对防治动脉粥样硬化、冠心病等有重要意义, 过去使用的安妥明类药物不能选择性地降低低密度脂蛋白, 长期服用还会损害肝脏, 近年已弄清脂蛋白的不同组份对心血管疾病的影响, 研究开发的方向是能增加高密度脂蛋白、胆固醇而降低低密度脂蛋白、胆固醇、总胆固醇、甘油三酯的药物, 正在陆续上市的HMGCOA(β -羟基- β -甲戊二酰辅酶A)抑制剂是具有这种疗效的一类新药, 1987年上市的罗伐他汀(Lovastatin, Mevinoline)即为此类药物之一, 并被认为是美FDA在1987年批准

新药中最有意义的品种,上市后销售额迅猛上升,预计1992年世界销售额可达12亿美元,本品每天口服二次,剂量80mg结果降低低密度脂蛋白40%,降低甘油三酯20%,增高高密度脂蛋白水平15~20%,继罗伐他汀之后,1988年在瑞士又上市了辛伐他汀(Simvastatin, Eecord),每日睡前服一次,剂量10mg,本品也能降低血中总胆固醇、低密度脂蛋白和极低密度脂蛋白胆固醇的浓度,适度提高高密度脂蛋白胆固醇,不产生药物蓄积,不损害肾功能,此外还有Lpstatin、Pravastin等将先后陆续上市。

此外,吉非罗齐(Gemfibrozil, 洁尔脂)也已上市,它是芳香族有机酸,化学名5(2,5-二甲苯氧基)-2,2-二甲基戊酸,成人每日1.2g分二次服用,它可降低低密度脂蛋白20%,升高高密度脂蛋白23%,并能显著降低血中甘油三酯浓度,中度降低胆固醇水平。治甘油三酯高血症有效率94.47%,治胆固醇高血症有效率81.45%,本品毒副反应小,可长期服用,预计1990年世界销售额可达2.5亿美元。

抗血栓药:脑栓塞、心肌梗塞等血栓引起的病症常导致死亡和瘫痪。抗血栓药包括抗凝血药、纤维蛋白溶解剂和抗血小板药,主要用于防治此类疾病,在医疗上的意义无庸赘言,仅四种溶栓剂的销售额预计到1992年可达13.77亿美元。除目前仍在应用的潘生丁、阿司匹林、链激酶、尿激酶、肝素等药品外,近年上市的优秀新药有: Eminase(酰化血纤维蛋白溶酶原和链激酶的复合物)和tp2(组织纤维溶酶原激活剂、生物技术制品)是两种应用广泛评价较高的溶纤剂,两者都能使60~80%的患者恢复血液流动,抗凝药方面上市的新药Fragmine为低分子量肝素衍生物,与肝素相比,病体康复比一般肝素理想,半衰期较长,近年上市的抗血小板药物吲哚布芬(Indobufen)对深部静脉血栓形成的预防效果较好,没有明显副作

用,血管保护剂Clobenoside(Arvigol)用于治疗慢性静脉机能不全和血栓后遗症。此外1988年可能上市日本开发的合成药Argatroban、血栓合成酶抑制剂Ozagrel(Cataclol, xombon)及另一种低分子量肝素。

(6)强心药:洋地黄等强心甙类药物至今仍是治疗心力衰竭的基本药物,氨吡酮(Amrinone)和双氰吡酮(Mitrinone)两种非甙类药物的上市为开辟强心药的新途径有较大意义,日本上市的布拉地辛(Buccladesine Sodium)是一环腺苷衍生物,对心肌具有正性肌力作用和正性频率作用。此外前述ACE-I类的卡托普利,伊那普利和钙拮抗剂尼索地平及多巴胺受体激动剂异波帕胺(Ibopamine)作为选择性的心力衰竭的治疗药物已在广泛应用中。

(7)抗心律失常药:近年主要寻找对室性心律失常口服有效、更为安全的新药,上市的有西苯唑啉(Cibenzoline),口服或静注对各型心律失常均有效,能预防阵发室上性心动过速发作,连续给药不产生蓄积,但本品有胃肠道反应,中枢神经系统副反应、尿潴留等,此外乙吗噻嗪被认为与奎尼丁同样有效而副作用小,另一药物Etacizin在防治阵发性房室结折返心动过速方面比吗噻嗪更有效。还有一些疗效更高的药物如Pirmenol等正在开发中。

三、消化系统用药

(1)组胺H₂受体拮抗剂:雷尼替丁和西米替丁在1987年的世界销售额均超过十亿美元,居各种药的销售额的第一、二位。近年上市的较好的品种有:

法莫替丁(Famotidine),1985年在日本上市后,又在意、西德、英、美等30多国上市,其作用比西米替丁强20倍,比雷尼替丁强7.5倍,且为长效,可用40mg临睡前服一次或一日二次每次20mg,除对胃溃疡和十二指肠溃疡有较好疗效外,还可用于治

疗同时患有溃疡和反流性食管炎的病人以及革-艾氏 (Zollinger-Ellison) 综合症等, 还可用于消化性溃疡的维持治疗, 用西米替丁、雷尼替丁治疗无效的溃疡病患者, 仍显示有效, 未见严重的不良反应, 无显著的抗雄激素与干扰药物代谢酶等不良反应。国内正在开发中。

罗沙替丁 (Roxatidine), 1986年在日本首次上市, 作用比西米替丁强, 但较法莫替丁弱, 由于结构简单, 生产成本低, 治疗费用比其他 H_2 -受体拮抗药为低, 临床上口服本品每次75mg, 一日给药二次, 用于治疗胃十二指肠溃疡, 吻合部溃疡, 革-艾氏综合症, 反流性食管炎等, 不影响胃泌素, 催乳激素、雄激素等。

1987年在英国首先上市了第5种 H_2 -受体拮抗剂尼扎替丁 (Nizatidine), 此外还有一批 H_2 拮抗剂如米芬替丁 (Mifentidine) 等在开发中。

(2) 前列腺素类细胞保护药: 由于药价昂贵此类药物目前被作为其他药物的补充, 但发展前景良好。近年上市的为:

米索前列醇 (Misoprostol): 为前列腺素 E_1 的衍生物, 有抑制胃酸分泌与细胞保护作用, 能刺激重碳酸盐和粘液的分泌; 用本品200mcg4/日, 四周疗程, 十二指肠溃疡愈合率与对照的雷尼替丁150mg2/日相当, 比西米替丁300mg稍好, 不良反应有腹泻、腹部不适、恶心、头痛等。

恩前列素 (Enprostil): 本品稳定性好, 室温可放置二年以上, 动物试验证实有强而持久的抑制胃酸分泌与抗溃疡作用, 70mcg (一日二次) 口服减少胃中酸度作用强于西米替丁600mg2/日而持续时间更长, 临床上用于治疗胃、十二指肠溃疡疗程四周, 愈合率与雷尼丁相仿, 与米索前列醇相比不良反应的发生率较低, 本品也可用于治疗与预防胃炎、食管反流以及防止阿司匹林、消炎镇痛药对胃粘膜引起的损伤以及其

他急性粘膜损伤等。

罗沙前列醇 (Rosaprostol): 它能减少基础和刺激引起的胃酸分泌, 促使粘膜增加中性粘液质的分泌, 对胃粘膜具有明显保护作用, 无抗胆碱与抗组胺的作用。

奥诺前引素 (Ormoprostil) 于1987年上市, 此外在开发中的还有利奥前列素 (Rioprostil) 等。

附带提及前列腺素类药物还被用于中止妊娠 (堕胎), 国外已上市的有吉美前列素 (gemeprost), 我国亦有此类药物在临床试用中。

(3) 质子泵抑制剂: 奥美拉唑 (Omeprazole, Losec) 已于1988年在瑞典上市, 用于短期治疗十二指肠溃疡及革-艾氏综合症, 治疗十二指肠溃疡剂最好为20mg, 每天一次, 一般二周内溃疡愈合, 如未愈合, 可再用药二周, 用其他药物无效的患者每天服用40mg本品, 一般可在四周内愈合。

(4) 其他: 在粘膜保护剂方面硫糖铝, 枸橼酸铋钾 (并能杀灭幽门弯曲杆菌) 等老药及合用抗菌剂有较大开展。近年上市的新药较好的保护性抗溃疡药有:

索法酮 (Soflcone, Solon): 为广豆根提出的抗溃疡成份再经化学修饰而得, 为一内环境稳定剂, 有舒张胃粘膜血管、增加胃血流量与组织耗氧量以及前列腺素含量, 有促进胃粘膜修复作用, 临床认为本品对胃溃疡的有效率为83.7%。

茶普瑞酮 (Teprenone, Selbex), 为萜类物质, 本品能促进粘膜及胃粘液层中主要的粘膜修复因子即高子糖蛋白的合成, 提高粘膜的防御能力、防止胃粘膜病变时粘膜增殖区细胞增殖能力的下降, 已证实对难治的溃疡也有效。疗效优于丙谷胺与吉法酯。

此外还有从大戟科巴豆属植物茎叶提取的活性成分普劳诺托及曲昔匹特 (Troxi-pide, 与溃疡愈康有类似结构) 等新药用于胃溃疡等, 它们有增加粘膜血流量、促进粘液

生成与溃疡愈合, 保护胃粘膜等作用。

四、神经系统药物^(1,2,10,11)

(1) 消炎镇痛药: 此类药物的品种结构在七十年代至八十年代发生了很大变化, 由于人口老龄化, 关节炎等发病率高, 十多年来此类药物也是研究开发的热点。目前国外应用广泛、销售金额最大的为布洛芬、萘普生、吡罗昔康(炎痛喜康)、双氯灭酸、消炎痛、硫茛酸、托尔米汀等, 此外还有氟苯水杨酸、苯氟布洛芬、苯氧布洛芬、酮基布洛芬、芬布芬等也是各具特点的较新的消炎镇痛、解热镇痛药物, 近年国外上市的较好品种有:

茶普酮: 1987年销售额为0.458亿英镑, 预计1989年可达1.88亿英镑, 国外临床结果表明用于类风湿性关节炎的疗效优于萘普生、硫茛酸及消炎痛, 与双氯灭酸相仿, 副作用较轻, 对胃的耐受性良好, 国内已在研制中。

金诺芬(Auranofin): 在西德、法、美、意先后上市, 其疗效与金注射剂相仿, 能阻滞关节炎的发展, 可同时并用其他消炎药而提高治愈率, 1986年的销售额约达1.3亿美元。

恶丙嗪(Oxaprozin): 作用持久, 半衰期49~69小时, 几无胃肠道副作用, 对老年人较安全, 长效, 1天给药1次即可。

替诺昔康(Tenoxicam): 1987年由罗氏药厂在瑞士上市, 半衰期为70小时, 具有强力的消炎与镇痛作用, 副作用轻微, 口服吸收好; 用于类风湿性关节炎, 每日给药一次20~40mg即可获较好疗效。

(2) 脑代谢激活剂: 除脑复康, 脑复新外, 近年又上市了一批用于老年性痴呆等疾病的药物, 如艾地苯醌(Idebenone)用于脑梗塞后遗症, 脑出血后遗症和脑动脉硬化症所致的意识低下、情绪障碍和语言障碍, 通常成人每日口服三次每次30mg。预计年销售额可达1.57亿美元, 1987年上市的还有二苯

美仑(Bifemalene), 该药可扩张脑血管, 增加脑血流量, 并对脑神经传递介质有作用, 用于脑梗塞和脑出血后遗症。己酮可可碱(Pentoxifylline)用于脑梗塞后遗症、脑出血后遗症、脑动脉硬化症产生的头痛头重、疲劳感及睡眠障碍等症状的改善, 此外已上市的脑循环代谢改善药还有硫必利(Tiapid)、茛氯嗪等。原用于抗病毒和帕金森氏症的金刚烷胺, 于1977年日本批准作为改善精神活动的药物, 它可改善脑血栓引起的意识低下或自发性意识低下, 可恢复和提高患者的意识, 141个单位临床实验有效率达73.9%, 一般两周内见效, 它直接作用于脑神经传递系统, 激活脑功能, 预计不久将上市的有茴拉西坦(Amisacetan)、麦角溴烟酯(Nicargoline)舒福沙嗪(Sulfoxazine)等。

(3) 抗忧郁剂: 近年上市的茛达品(Indalpine, Upsteue)其化学结构与其他抗忧郁药不同, 也无常用的三环类抗忧郁剂的口干、便秘、目糊和震颤等副作用。另一药物氟伏沙明(Fluvoxamine melete, Feravin)能强力专一地抑制神经元对神经递质与一羟色胺的再吸收, 其抗忧郁作用与丙咪嗪及氯丙咪嗪相当, 但和三环类抗忧郁药相比, 其抗胆碱能副作用和心脏的毒性较少, 但胃肠道副反应较重, 米那替林(Minaprine, Cantor)可增加脑内乙酰胆碱含量, 间接作用于多巴胺能受体, 并增加下丘脑内5-羟色胺的含量而具有抗忧郁作用, 托洛沙酮(Toloxatone, Humoryl)为可逆性的A型单胺氧化酶抑制剂, 无镇静作用, 通过抑制单胺氧化酶而阻滞5-羟色胺和去甲肾上腺素代谢分解, 从而达到抗忧郁的作用, 由于本品作用于A型单胺氧化酶及其可逆性的特点, 不与作用部位永久结合, 不存在药物积蓄性危险。丁胺苯丙酮(Amfebutamone, Bupropion)疗效与阿密替林相似, 其特点是强力抑制多巴胺的再吸收而对去甲肾上腺素的再吸收的抑制作用弱, 抗胆碱作用较弱,

对心脏的副作用轻微,但与中枢兴奋剂相似,可引起不安、失眠、多汗等,不过并无苯丙胺的典型作用。噻蔡普丁(Tianptine, Stablon)虽仍为三环结构,但含有N、S杂原子。主要作用于5-羟色胺系统,与丙咪嗪有所不同,无兴奋、镇静、抗胆碱和心脏毒性副作用。

此外,在抗焦虑药物方面,对丁螺环酮, (Buspirone)的临床评价较高,较少影响运动机能和脑力活动,口服20mg即可缓解焦虑症状,连续服用4个月,未见依赖性发生。

五、生物技术药品⁽¹⁷⁾

通过遗传工程、杂合瘤技术和组织培养等现代生物技术开发新药是世界各国竞争剧烈的热点。继1982年首次上市人胰岛素之后,近年批准上市的有 β -干扰素、 α -干扰素(用于抗病毒、抗癌等), γ -干扰素在开发中,上市的还有人生长激素(治疗侏儒症、糖尿病、溃疡、外伤、烧伤等)、乙型肝炎疫苗、组织纤维蛋白溶酶原激活因子(tpa,见前)等,此外作为诊断试剂用的单克隆抗体已上市了百余种,在开发中的还有白间素-2(Interleukin-2, IL-2)、血液因子Ⅷ、肿瘤坏死因子(TNF)、肿瘤破坏因子(CBF)-OH-1、红细胞生成素(EPO)、人血清白蛋白(HSA)、生长激素释放因子(GRF)、生长调节素C¹(SomdtomedineC¹)、流感疫苗、疟疾疫苗等。

参 考 文 献

- [1] 化学医药工业信息增刊1, 1988年5月, P1~10
- [2] 医药工业技术情报论文选编第三辑, 1986, P124~153
- [3] 医药工业技术情报论文选编第四辑, 1987, P207~228
- [4] Infection 1986, 14 (Suppl. 3), 293
- [5] Antimicrob Agents Chemother. 1986, 29: 1088
- [6] Infection 1986, 14: 294
- [7] 医药工业技术情报论文选编第三辑, 1986, P103~123
- [8] 医药工业技术情报论文选编第四辑, 1987, P161~174
- [9] 医药工业情报中心站: 医药简讯 1988(7), 8
- [10] 医药工业情报中心站: 关于2000年我国药品品种结构调整的建议 1987, 11
- [11] 医药工业情报中心站: 1984~1986年国外新药进展 1988年5月
- [12] Scrip 1988 (1293): 25
- [13] 医药简讯 1988 (3): 8
- [14] Scrip 1988 (1297/8): 27
- [15] Mark letter 1988, 15 (13): 18, 1988 15 (19): 20
- [16] 武汉医药情报通讯 1988 (1): 1
- [17] 郑绳一等: 国外生物技术医药产品的发展现状与市场前景(内部资料)
- [18] 月刊药事, 1988, 30 (6): 67
- [19] Scrip 1988 (1319): 26

国外新近批准的药物产品

一、氯苯吩嗪 (Clofazimine)

FDA已批准了抗麻风病药物氯苯吩嗪 (Lamprene, Ciba-Geigy)。并指定作为治疗结节麻风病的稀有病药物,并早被收入WHO的基本药物名单中。该药与氨苯砒或利福平未见交叉耐药性。因此对氨苯砒有耐药性的病人及对患红斑结节麻风病的患者

特别有效,但它对治疗麻风病引起的其他炎症没有效果。也有研究将其试用于治疗由细胞内鸟结核分枝杆菌引起的感染,这也是获得性免疫缺陷综合征(艾滋病)病人的一种机会感染。

二、真皮内人体双倍体细胞狂犬病疫苗 一种真皮内人体双倍体细胞狂犬病疫苗