

新药研究过程中的文献情报利用

张丽莎(第二军医大学图书馆,上海 200433)

摘要 目的:介绍国际上有影响的医药专业数据库情况,为新药研究中文献的利用提供工具。方法:作者根据多年从事药学情报服务的经验,以当今飞速发展的新药研究领域为模型,从新药研究的四个阶段入手,有针对性地研究者推荐药学专业数据库及其相关信息资源。结果与结论:按新药研究的不同阶段,提供了有针对性的可利用的文献资源。

关键词 新药研究;情报利用;数据库

中图分类号:R951

文献标识码:B

文章编号:1006-0111(2004)02-0116-04

当代科学技术的迅猛发展,引起了科技文献的急剧增长,而药学、生命科学及其相关学科又是现代科技中发展较快的学科。文献情报是科学研究工作的重要支撑与保障,谁能在某一专业领域抢先获得情报信息,并能研究创新,谁就能在激烈的国际竞争中获胜。笔者从事药学情报服务多年,深切理解科研人员对有用情报需求的迫切性,并真正体会到信息的价值不仅仅在于它的存在,而在于需求者能够利用它解决问题。在此,笔者根据自己的工作经验及所掌握的目前国际上有影响的医药专业数据库情况,就新药研究过程中的文献情报利用进行探讨,以期对我国药学研究人员有所帮助。

通常,从药物研发到普通药品上市须经过以下几个过程:①研发筛选(R&D screening),其中包括市场调查(market survey)与专利调查(patent survey);②临床前研究(preclinical studies);③临床阶段(clinical phases);④新药报批(new drug approval),其中包括药物警戒(pharmacovigilance)。整个研究是一个循环往复的过程,其中缺一不可。在药物研究过程中,更多的是依赖精心加工处理过的专业信息。我们应该选择针对性强、质量高、覆盖面大、有权威性的检索工具。另外,信息源的可靠性也是我们要考虑的因素之一,例如美国 DIALOG 国际联机检索系统等。下面就这一循环过程中每一步骤可以利用的文献资源作一介绍。

1 研发筛选阶段

药物的研究开发途径主要包括:合理药物设计,组合化学技术,从天然产物中寻找新药,仿制安全、有效、市场需要的国外新药,开发新制剂、新剂型、新药用辅料等^[1]。在此阶段可选择下列数据库。

1.1 Current Contents(近期报道) 主要提供临床

医学,生命科学,工程学,技术与应用科学,农业,生物学与环境科学,物理学,化学与地球科学,社会与行为科学,以及艺术与人类学等方面信息,文献来源于7 000余种杂志和专业书籍。该数据库可从 DIALOG 联机检索获得。

1.2 Chemical Abstracts(化学文摘光盘数据库) 主要刊载生物化学、有机化学、大分子化学、应用化学、化学工程、物理化学、分析化学、理论化学、环境化学、农业化学、化合物和化学物质性质与反应,技术与操作规程,材料,仪器设备,理论与应用等信息。文献来源于12 000余种杂志、专利、会议录、论文及专业书籍。

1.3 BIOSIS Previews(美国生物文摘数据库) 该数据库收录了1969年以来的《生物学文摘》(BA)、《生物学文摘报告、评论和会议》(BA/RRM)和《生物研究索引》(Biol)。内容涉及细胞学、动物学、基因学、植物学、微生物学以及相关学科:包括生物化学、生物工程、农业、生态学、食品科学与研究、医学、生物技术、环境研究及药理学等。文献来源于6 000余种杂志,每周更新一次。该数据库可从 DIALOG 联机检索获得^[3]。

1.4 Incidence & Prevalence(发病率与患病率) 该数据库提供流行病学、发病率、患病率、死亡率、疾病趋势、花费、风险因素、以及疾病分类等信息。该数据库可从 DIALOG 联机检索获得。

在药物筛选阶段,还应该进行市场调查(market survey)和专利调查(patent survey)。

市场调查:在我国,将市场调研运用于医药新产品开发还处于初级阶段。但随着市场经济建设的推进和医药行业政策的调整,以及竞争环境的改变,对医药新产品开发科学决策的要求会越来越高;市场调研在其中的应用也将会有更大空间。今天对新品种开发的要求已不仅仅是为了获得新产品,而是要

求推向市场的产品都具有竞争优势。在市场调查阶段,我们可选择以下信息源:①pharmaco-economics(药物经济学);②SCRIP(World Pharmaceutical News世界制药新闻)等期刊。对于有经济实力和市场前景性的企业,还可检索大型行业市场报告数据库如:③FREEDONIA(Freedonia Market Research)(美)国际市场研究;④DATAMONITOR(Datamonitor Market Research)(英)国际市场研究等。

专利调查:在药物筛选阶段,应全面系统地检索专利技术文献,充分利用他人现有的知识成果,了解最新的药物研究工艺技术与设计方法,开拓自己的研究思路,以保证自己的产品既是高起点,又避免专利侵权。在此阶段可选择下列数据库:

①Derwent World Patents Index(WPI,德温特世界专利索引),由英国德温特公司制作提供。收录40多个国家专利部门和组织公布的专利信息,数据量截止1999年时为800余万件。除收录专利说明书扉页上的书目信息外,还对1981年以后的基本专利增加了文摘、IPC分类号、德温特分类号及同族专利信息,丰富了用户检索途径,每周更新一次。

②德温特专利检索网站:<http://www.derwent.com>,该网站由德温特公司1997年推出,收录了1974年以来的美国专利文献200多万条,1978年以来欧洲专利文献100万条。现在还收录1983年以来的医药专利,1965年以来的农用化学品和兽药专利;1966年以来的塑料和聚合物专利等。可通过主题(Title)、专利(Patent)、发明人(Inventor)、德温特代号(Code)等路径查询。

③US patent Full-text(美国专利全文数据库),由美国专利和商标局提供。收录了1976年以来至今的美国专利文献,包括全文和文摘两个数据库。数据每周更新一次,全文数据库还提供附图,可从DIALOG联机检索获得。我们还可以通过Internet免费查询美国专利与商标局专利检索系统网站:<http://www.uspto.gov/patft/index.html>,该网站收录了1790年至今所有的美国公开专利数据,提供1976年1月以后的美国专利文本全文检索,可浏览全文、存盘和打印。

④European patent full-text(欧洲专利全文数据库),收录自1978年至今由欧洲专利局和PCT公布的欧洲专利说明书和专利申请说明书。内容包括题录、摘要、法律状态及说明书全文,每周更新一次,可从DIALOG联机检索获得。我们还可以通过Internet免费查询欧洲专利局专利检索系统:<http://ep.espacenet.com/>,该网站由欧洲专利局(EPO)1998年推出,收录了60多个国家、地区或专利组织

的3000多万件文献。其中EPO、美国、英国、法国、德国、世界专利组织等20多个国家、组织的专利可获取PDF格式全文,并可存盘和打印。

⑤中国专利数据库(CNPAT),由中华人民共和国国家知识产权局研制,可提供光盘版。该数据库收录了自1985年我国实施专利法以来批准的近50万项专利,其中含有大量关于中医、中药、保健等方面的专利文献,每条专利附有文摘和权力保护等内容,可通过专利名称、申请号、发明人等字段进行检索。我们还可以通过Internet免费查询中国专利信息检索系统:<http://www.sipo.gov.cn/sipo/zljs/default.htm>,该网站由国家知识产权局下属的专利信息信息中心建立和维护,每周更新一次,是国内较权威的专利网站。可免费获得TIFF格式的说明书全文,可存盘和打印。

2 临床前研究阶段

新药的临床前研究包括:药物的制备工艺、理化性质、纯度、检验方法、处方筛选、剂型、稳定性、质量标准、药理、毒理、动物药代动力学等研究^[2]。在此阶段可选择下列数据库:

2.1 DERWENT DRUG FILE(德温特药物文档)由英国德温特信息公司出版,收录1983年至今几乎所有关于药物科学的文献,年收录量约10万条,数据来源于1200种科学出版物,包括世界范围内的期刊和会议录。其中大约11%的资料来源于非英语语种文献。内容涉及药品开发、生产制备、药物评价等方面;包括分析化学、生物化学、内分泌、免疫学、医学、微生物学、制剂学、药理学、生理学、毒理学等。

2.2 EMBASE(荷兰医学文摘数据库)该数据库收录了1974年以来世界各地出版的近4000种生物医学杂志的文摘与引文,内容涉及临床医学、解剖学、基因学、微生物学、病理学、药物和药理学等。该数据库以收集药品及对药品的毒性和药性研究而闻名,每周更新一次,年更新量达35万条记录。EMBASE是检索生物医学文献的重要数据库,它与美国Medline数据库并驾齐驱。该数据库的服务目标为制药公司,定位特点为“疾病+药物”。目前有光盘版和DIALOG联机检索。

2.3 MEDLINE(美国医学文摘数据库)该数据库收录了1966年以来美国和70多个国家出版的近4000种国际性杂志的文献,内容涉及基础医学、临床医学、环境医学、营养卫生、职业病学、卫生管理、医学保健等领域。目前,有70%以上的记录带有原著者自撰的摘要,每周更新一次,年更新量达36万

多条记录。该数据库是医学研究领域最主要的文献源之一,其检索费用却是医学库中最低的。该数据库的定位特点为“疾病”。目前有光盘版和 Internet 网上查询,网址为: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

2.4 中国生物医学文献光盘数据库(CBMdisc) 由中国医学科学院医学信息研究所开发研制,收录了1978年以来900多种中国生物医学期刊,以及汇编、会议论文的文献题录,总计约140万篇,年增长量为20万篇。该库涵盖了《中文科技资料目录(医药卫生)》、中文生物医学期刊目次数据库(CMCC)中收录的所有文献题录,内容涉及基础医学、临床医学、预防医学、药理学、中医学及医院管理等。该库全部题录均进行主题和分类标引,与目前流行的MEDLINE光盘系统具有良好的兼容性。

2.5 中国学术期刊(光盘版)全文检索系统 由清华大学国家光盘工程中心研制开发。该系统目前收录国内生物医学期刊800余种,特点是全文检索,可以以题录、文摘和全文的形式显示、输出,且检索入口多而速度快。

3 临床研究阶段

新药的临床研究包括临床试验和生物等效性试验^[2]。临床试验分为I、II、III、IV期。I期临床试验:为初步的临床药理学及人体安全性评价试验。观察人体对于新药的耐受程度和药物代谢动力学,为制定给药方案提供依据。II期临床试验:为随机盲法对照临床试验。对新药有效性及安全性作出初步评价,推荐临床给药剂量。III期临床试验:为扩大的多中心临床试验。遵循随机对照原则,进一步评价药物的有效性及安全性。IV期临床试验:为新药上市后监测。在广泛使用条件下考察疗效和不良反应。在此阶段可选择下列数据库:

3.1 ADIS R&D INSIGHT(药物研究与开发关注) 新西兰创办。收录有关最新开发中的药剂产品即时信息,从最初的药理学研究开始。该数据库提供有关不良反应事件、药理学、药代动力学、药效学、治疗试验方面完整的综述,以及重要的可信度高的科学论文。其检索路径包括:公司名称、适应证、药理作用、治疗学分类、开发的国家、临床阶段等。该数据库的优点在于:它提供研发产品在III期临床或较后阶段的详细综述。该数据库可从DIALOG联机检索获得。

3.2 PHARMAPROJECT(PJB, 药物/生物技术项目数据库) 英国创办。收录了1980年以来有关最新开发的药剂产品即时信息,包括正在研制的药品,

已广泛投放市场的药品,以及由于毒性或商业原因而终止开发的药品数据。其记录内容包括:公司名称、化学名称和同义词、适应证、药理作用、治疗学分类、开发的国家、临床阶段等。该数据库的优点在于:提供研发产品的快速综述、公司业务量、以及所有进入II期临床的研发产品情况(DIALOG联机检索)。Pharmaprojects还有印刷版形式,共分7卷出版,V1:药物治疗主卷;V2:正在研发的产品;V3:索引;V4:更新摘要与概述;V5:治疗学更新;V6:更新内容分析;V7:公司概要和商品供应线。

3.3 IMS R&D Focus(药物研究与开发聚焦) 该数据库包括两部分:《研发聚焦》与《研发药物新闻》。追踪1991年至今48个国家药品开发的各个阶段,包括生物技术产品、合成产品及药物的新处方。收录了每种药品的化学名称、CAS注册号、治疗说明、专利文献、药厂编号、发展历史及商业潜力等。还收录了国际市场上有关药物开发最早出现的实验室或专利报告情况。该数据库可从DIALOG联机检索获得。

3.4 MEDLINE(美国医学文摘数据库)

3.5 EMBASE(荷兰医学文摘数据库)

4 新药报批(申报与审批)

新药的申报与审批分为临床研究和生产上市两个阶段^[2]。一般通过III期临床试验研究的新药产品可获得新药证书,并获得“试生产”文号,即可开始有限销售;同时在23年内完成IV期临床试验研究。一旦顺利通过,即可申请转为“准字”号正式生产,公开出售,称为商业用药生产^[1]。新药上市后的监测,为IV期临床试验的主要工作。为此,国际上专业人士提出了“药物警戒(pharmacovigilance)”的概念。药物警戒为上市药品安全保障体系,对药物不良反应进行监测、评价和预防,其最终目的是提高临床合理、安全用药水平,保障公众用药安全。1998年我国参加了WHO国际药物监测合作计划,成为该计划的正式成员国,卫生部还起草了《药品不良反应监测管理办法》。1999年11月,该法由卫生部和国家药品监督管理局共同发布。最近,新修订的药品管理法规定:“国家实行药品不良反应报告制度”,对已确认发生严重不良反应的药品,国务院或省、自治区、直辖市人民政府的药品监督管理部门可以采取停止生产、销售、使用的紧急控制措施。在此阶段我们可选择下列数据库:

4.1 IMS World New Product Launch Letter(世界药物新产品研发快报) 收录了1982年至今有关制药工业信息,为目录型数据,每月更新一次。该数据库

可从 DIALOG 联机检索获得。

4.2 TOXLINE Plus(药理毒理学数据库) 收录的文献主要来源于 CA、BA 和 IPA 等,内容涉及药物和其他化学物质的药理学、生物化学、生理学和毒理学效应等。年记录约 20 万条,每季度更新一次,可检索的年限为 1985 年起至今。目前有光盘版。

4.3 TOXFILE(毒物联机数据库) 收录了 1980 年至今有关化学品、药物和试剂对生命系统的副作用,年更新量约为 12 万条记录,大约 45% 的记录来自《美国医学索引》(Medline)中派生的《毒物学目录》(TOXBIB)子文档。该数据库可从 DIALOG 联机检索获得^[3]。

4.4 EMBASE ALERT(荷兰医学文摘警示) 提供最新的生物医学和有关药物研发方面的文献,文摘型数据库,每周更新一次。该数据库可从 DIALOG 联机检索获得。

4.5 International Pharmaceutical Abstracts (IPA, 国际药文摘) 收录了 1970 年以来全世界 750 多种药理学核心期刊文献,总记录超过 32 万条,每季度更

新一次。内容涉及药物的临床与生产信息、药学实践、药学教育及药学法律问题。1988 年开始提供美国医院药师协会主要会议文章的摘要,现在还提供美国药学会 (APhA) 和美国药学院协会 (AACCP) 年会的介绍摘要。目前有光盘版。

4.6 DERWENT DRUG FILE (德温特药物文档) 新药研究与开发是耗资大,周期长,风险高的系统工程,我们只有做好充分的文献情报调研准备,才能避免由于信息不全、不准确、不及时而导致的选题失误、投资失败的现象发生,保证新药研究开发效率的提高。

参考文献:

- [1] 詹正嵩主编. 新药研究开发与应用[M]. 北京:人民军医出版社,1998;5:155.
- [2] 彭司勋主编. 中国药学年鉴 2000[M]. 北京:北京科学技术出版社,2001;148.
- [3] 范文. DIALOG 医学类数据库资源概览[J]. 沈阳药科大学学报,2000,17(4):309.

收稿日期:2003-08-22

· 短篇报道 ·

建议修订澄明度检查细则和判断标准

李爱玲, 赵建英(浙江省金华市药品检验所, 浙江 金华 321000)

中图分类号:R954

文献标识码:D

文章编号:1006-0111(2004)02-0119-02

中华人民共和国卫生部国家标准(药典、部颁)颁布件(91)卫药标字 02 号《澄明度检查细则和判断标准》,自 1991 年 7 月 1 日实施以来,已经过了十多年时间,《中国药典》也已从 1990 年版之后,相继有 1995 年版、2000 年版出版发行并执行,由于注射剂及供注射用的原料药和注射用无菌粉末品种不断增多(有些品种已经删去),现增加的品种均未作澄明度检查规定,如应加什么溶剂检查,加多少量等,因此,无法作澄明度检查。有些药厂是以使用时加的溶剂品种及数量作澄明度检查,这样做我们认为欠规范,有些也不合理。现以《中国药典》2000 年版二部为例,说明及建议如下:

1 (91)卫药标字 02 号文共列出注射剂特殊品种 10 个(其中 1 个品种 2000 年版《中国药典》已不收录),建议应根据注射剂的性质相应增加特殊品种的种类。

2 右旋糖酐铁注射液,《中国药典》2000 年版已不

要求检查澄明度,故已不必列入特殊品种之内。

3 (91)卫药标字 02 号文列出的有澄明度检查规定的注射用无菌粉末及其原料药品种有 69 个,《中国药典》2000 年版仍收录的有 62 个,另已增加此类品种约 47 个,均未作澄明度检查规定,建议补充。

4 从我所 2002 年抽样情况分析来看,由于药品进货渠道、药品从业人员素质等原因,基层单位的药品质量较差,特别是一些个体药店、诊所,药品检查不合格率较高,而注射剂抽样时,小容量的(20mL 或 20mL 以下的)需抽 600 支,大容量的(50mL 或 50mL 以上的)需抽 60 瓶(以备复试用,如当时不抽足此量,澄明度检查结果超过规定,需加倍复试时,再去抽同批号就比较困难),取样较困难,故基层单位注射剂往往就很少抽验。为保证人们用药安全有效,加强监督检查,建议是否可考虑减少抽样数量;或者像滴眼剂抽样时规定,取样有困难时,可适当减少数量,但不得少于多少支。

(下转第 121 页)