

doi:10.3772/j.issn.2095-915x.2016.02.006

面向制药企业的精准情报服务

段黎萍, 朱礼军

(中国科学技术信息研究所 北京 100038)

摘要: 在以知识密集、技术密集为特征的医药产业在新化学实体的发现阶段、临床前试验阶段、I-IV期临床试验阶段都对科技情报有不同需求。本文详细分析了制药企业在不同阶段对科技信息的需求,分析了情报机构能够提供哪些精准科技信息服务,并结合典型案例,提出“增进情报机构和医药企业的相互了解,充分发挥‘广、快、精、准’情报服务、建立双方的长期合作机制、将情报服务嵌入到药物研发和审批各环节”的服务模式。

关键词: 制药企业, 药物研发, 情报服务

中图分类号: G35

Precision Information Service for Pharmaceutical Enterprises

DUAN LiPing, ZHU LiJun

(Institute of Scientific and Technical Information of China, Beijing 100038, China)

Abstract: During the periods of discovery of new chemical entities, the pre-clinical testing phase, the I-IV clinical trials phase, and the pharmaceutical enterprises which are knowledge and technology intended have different demands for scientific and technical information. In this paper, we analyzed the demands of pharmaceutical enterprises for science and technology information in different stages, and discussed which intelligence agencies can provide science and technology information service immediately. In addition, according to the analysis results of different cases, we put forward a service model, which was described as "to enhance the mutual understanding of the intelligence agencies and pharmaceutical companies, to provide wide, swift, precise and accurate information service, to establish long-term cooperation mechanism between the two sides, and to embed the intelligence service in the drug development and approval pipelines".

Key words: Pharmaceutical enterprises, medicine R&D, information service

基金项目: 国家科技支撑计划:“面向科技情报分析的信息服务资源开发与支撑技术研究”,项目编号:2015BAH25FOI。

作者简介: 段黎萍(1972-),工学博士,研究员,研究方向:国际科技政策及国际合作,Email:duanlp@istic.ac.cn,联系电话:58882501;朱礼军(1973-),工学博士,研究员,研究方向:知识工程,Email:zhulj@istic.ac.cn,联系电话:58882106。

在以知识密集、技术密集为特征的国际医药产业,近年为新药开发方面不断加大的难度以及持续上涨的开发费用,给医药企业带来了巨大的挑战。因此从有限的企业研发资源出发,能否对一个新药开发项目在技术、市场前景等方面做出准确、合理的投资评估,直接关系到企业新药研发的成效及其竞争能力。

本文根据《药品注册管理办法》的要求,对药品研发企业在新药的立项阶段、药学研究阶段、药理毒理研究阶段、临床试验阶段对科技信息需求进行了梳理,分析了情报机构能够提供哪些精准科技信息服务,提出“增进情报机构和医药企业的相互了解,充分发挥‘广、快、精、准’情报服务、建立双方的长期合作机制、将情报服务嵌入到药物研发和审批各环节”的服务模式。

1 药品注册的申报资料

药品注册是制药企业将药物研发结果通过临床试验走向市场的重要一步。我们通过逐条分析药品注册中所需要的申报资料,发现文献资料在申报资料中占有很大比重,这也为我们这类情报机构与制药企业开展精准情报服务奠定基础。下面以2007年7月1日批准的《药品注册管理办法》(局令第28号)^[1]的化学药品注册申报资料为例,分析各环节所需提交的文献材料。

(1) 综述资料

- 1) 药品名称。
- 2) 证明性文件。
- 3) 立题目的与依据。
- 4) 对主要研究结果的总结及评价。
- 5) 药品说明书、起草说明及相关参考文献。
- 6) 包装、标签设计样稿。

(2) 药学研究资料

- 7) 药学研究资料综述。

8) 原料药生产工艺的研究资料及文献资料;
制剂处方及工艺的研究资料及文献资料。

9) 确证化学结构或者组份的试验资料及文献资料。

10) 质量研究工作的试验资料及文献资料。

11) 药品标准及起草说明,并提供标准品或者对照品。

12) 样品的检验报告书。

13) 原料药、辅料的来源及质量标准、检验报告书。

14) 药物稳定性研究的试验资料及文献资料。

15) 直接接触药品的包装材料和容器的选择依据及质量标准。

(3) 药理毒理研究资料

16) 药理毒理研究资料综述。

17) 主要药效学试验资料及文献资料。

18) 一般药理学的试验资料及文献资料。

19) 急性毒性试验资料及文献资料。

20) 长期毒性试验资料及文献资料。

21) 过敏性(局部、全身和光敏毒性)、溶血性和局部(血管、皮肤、粘膜、肌肉等)刺激性等特殊安全性试验资料和文献资料。

22) 复方制剂中多种成份药效、毒性、药代动力学相互影响的试验资料及文献资料。

23) 致突变试验资料及文献资料。

24) 生殖毒性试验资料及文献资料。

25) 致癌试验资料及文献资料。

26) 依赖性试验资料及文献资料。

27) 非临床药代动力学试验资料及文献资料。

(4) 临床试验资料

28) 国内外相关的临床试验资料综述。

29) 临床试验计划及研究方案。

- 30) 临床研究者手册。
- 31) 知情同意书样稿、伦理委员会批准件。
- 32) 临床试验报告。
- 上述 32 项申报材料中共有 19 条涉及文献资料，其中带下划线的文字部分就是需要提交的文献资料。各项详细的要求列于表 1。

表 1 新药（化学药品）申报资料项目表

资料分类	资料项目	注册分类及资料项目要求					
		1	2	3	4	5	6
综述资料	1	+	+	+	+	+	+
	2	+	+	+	+	+	+
	3	+	+	+	+	+	+
	4	+	+	+	+	+	+
	5	+	+	+	+	+	+
	6	+	+	+	+	+	+
药学研究资料	7	+	+	+	+	+	+
	8	+	*4	+	+	*4	*4
	9	+	+	+	+	+	+
	10	+	+	+	+	+	+
	11	+	+	+	+	+	+
	12	+	+	+	+	+	+
	13	+	+	+	+	+	+
	14	+	+	+	+	+	+
药理毒理研究资料	15	+	+	+	+	+	+
	16	+	+	+	+	+	+
	17	+	*14	±	*16	-	-
	18	+	*14	±	*16	-	-
	19	+	*14	±	*16	-	-
	20	+	*14	±	*16	-	-
	21	*17	*17	*17	*17	*17	*17
	22	*11	-	-	-	-	-
	23	+	±	±	±	-	-
	24	+	±	±	±	-	-
	25	*6	-	*6	*6	-	-
	26	*7	-	-	-	-	-
	27	+	*18	*18	+	*18	-
临床试验资料	28	+	+	+	+	+	+
	29	+	+	+	+	+	△
	30	+	+	+	+	+	△
	31	+	+	+	+	+	△
	32	+	+	+	+	+	△

注：1. “+”指必须报送的资料和 / 或试验资料。
2. “±”指可以用文献资料代替试验资料。
3. “-”指可以无需提供的资料。
4. “*”指按照《药品注册管理办法》说明的要求报送资料，如 *6，指见说明之第 6 条。
5. “△”指按照《药品注册管理办法》附件“五、临床试验要求”中第 4 条执行。
6. 文献资料为所申请药物的各项药理毒理（包括药效学、作用机制、一般药理学、毒理学、药代动力学等）研究的文献资料和 / 或其文献综述资料。

2 制药企业的情报需求分析

对以上化学药品注册的申请材料分析,可以看出文献资料占有很重要的作用,几乎包括制药企业(或药物研究机构)在研发到申报的整个链条里,在综述资料、药学研究资料、药物毒理研究资料、临床资料的提交过程中,几乎都要提交相应的文献资料,特别是在药物毒理研究资料中很多情况下可以用文献综述代替试验资料。

综述资料:包括选题的目的与依据,国内外有关该品研究现状或生产、使用情况的综述。

药学研究资料:包括药学研究资料综述;原料药生产工艺的研究资料及文献资料;制剂处方及工艺的研究资料及文献资料。确证化学结构或组分的试验资料及文献资料。质量研究工作的试验资料及文献资料,包括理化性质、纯度检查、溶出度、含量测定;稳定性研究的试验资料及文献资料。

药理毒理研究资料:包括主要药效学试验资料及文献资料;一般药理研究的试验资料及文献资料;急性毒性试验资料及文献资料;长期毒性试验资料及文献资料;局部用药毒性研究的试验资料及文献资料,全身用药的过敏性、溶血性、血管刺激性等试验资料及文献资料;复方制剂中多种组分药效、毒性、药代动力学相互影响的试验资料及文献资料;致突变试验资料及文献资料;生殖毒性试验资料及文献资料;致癌试验资料及文献资料;依赖性试验资料及文献资料;药代动力学试验资料及文献资料。

临床资料:国内外相关的临床试验资料综述。

从上面的分析可以看出,文献资料的质量和数量对药品研发和申报的意义很大。文献查得好,可以减少试验资料的准备,借助前人的研究成果,节约自己的成本和时间。

从文献的学科领域上看,涉及化学、生物科技、化工工艺、医学、药学、卫生、材料科学。

需要的文献类型有期刊、专利、临床数据等。

药物研发的周期长,以仿药为例,国外的原研药物的早期研究可能集中在三四十年前,因此,国内在开展仿制时,需要调查的文献很多都是几十年前的国外老文献,此类文献的可获得性相对较难,需要专业的数据库。

同时,由于药物研发过程的时间长,需要关注的内容多,仅凭情报人员和一线研发人员关注文献,很容易漏掉一些关键信息,因此,如果能够采用专业的情报跟踪手段和分析方法,如利用网站和语义爬虫技术^[2],对特定网站及特定词汇进行不间断地跟踪,能够为他们提供更详细和精准的信息。若是再结合文本挖掘技术,可以帮助一线研究人员对专利等文本进行快速解读,提高效率。解放军医学图书馆根据军事医学科学院毒物药物研究所的用户需求,采用Innography专利分析工具,为其提供了抗抑郁专利的情报分析服务^[3]。

3 对制药企业提供精准信息服务的模式分析

3.1 制药企业的情报能力

对于制药企业以及药物研发机构而言,其内部一般都设有情报室,有专业的情报人员,也订购一些商业性的专业数据库。相对于情报机构而言,药物研发机构的情报人员在专业知识上水平高,但因订购的专业数据库总量偏少,很多宝贵的信息无法检索到,因此可能会导致一些重要结论的缺失,从而影响药物研发及申报的顺利进行。

由于药物审批在各国都是有严格的规范和流程,因此,各国政府也都投入了大量的资金开发了相应的药物审批网站和数据库。这些数据库也是重要的文献信息来源。

与此同时,在互联网时代,利用百度和谷歌

等搜索引擎也可以成为药物研发机构的信息源，但是这些搜索引擎很多时候无法检索存储在各专业情报机构网站内部的深层信息资源，而这些深层信息资源通常是更有价值的文献资源。

此外，现在互联网上还有大量的开放获取的期刊资源 (OA) 可以在线获取。

3.2 专业情报机构的优势

专业情报机构的文献资源一般较全，既有商业数据库，也有本机构多年来收藏的文献资源数据库，同时也与国内外同行建立一定的合作关系，紧急时刻能够利用合作关系调动重要文献。

以中国科学技术信息研究所为例，能够服务于制药业研发的文献资源包括以下：

- (1) 国内外期刊
- (2) 国内外专利库
- (3) 国内外学位论文库
- (4) 国外科技报告

(5) 商业数据库：与化学、生物、医药、卫生相关的包括 ACS(美国化学学会) 全文库、ISI BCI 生物学引文数据库、ISI Derwent Innovations Index 德温特专利索引数据、ISI FSTA 食品科学文摘数据库、Medline 生物医学文摘数据库、ProQuest 博硕士论文全文数据库、NTIS 美国政府科技报告数据库、ProQuest dialog 库、Ei Engineering Village 2 (工程索引)、施普林格在线回溯数据库全文库、Wiley 集团在线期刊、Karger 医药和科学出版集团期刊、Taylor&Francis 科技期刊回溯全文数据库、Lippincott Williams & Wilkins (LWW) 主要医学和护理学期刊的全文数据库等。

(6) 特色资源：国家科技报告库、国家科技成果转化库、上市公司年报数据库、中国区域创新数据库、国外科技创新数据库。

以上很多数据库的采购和加工成本都极高，由国家财政专项资助，是国家科技文献的重要保障体系。

障体系。

除资源优势外，专业情报机构的一些研究人员还擅长利用一些情报收集和分析工具，既能减少人员的重复劳动，又能提高信息处理能力。如基于多元数据与多元方法的产业竞争情报研究：利用专利分析、文献计量、网络爬虫技术、文本挖掘和专家咨询等方法，从政策、市场、基础研究、技术研发等方面分析产业发展现状以及趋势，为企业确定发展方向、选择关键技术、寻找合作伙伴提供服务。例如，DNA 序列分析是现代生命科学的核心技术之一，我所一直关注。从 2009 年起，我所对 BP (BIOSIS Previews) 论文数据库、Derwent 专利数据库中 DNA 序列分析的论文总数、专利总数与各国政策和政府资金支持项目数及金额进行了长期跟踪，发现在时间轴上，两者曲线的峰谷值存在着一定的时间差。经专家分析，我们大胆预测 DNA 测序技术的发展趋势：即论文数量可能在 2010 年前后再次达到一个高点，随后约在 2013 年专利将达到高峰，可能有新的突破性测序技术产生，而在三年之后，即 2016 年左右，具有变革性意义的新产品可能出现^[4-5]。2014 年，我们对 DNA 测序技术最新情况进行跟踪研究，发现论文和专利的发展趋势与 2009 年的预测完全吻合，2013 年在技术上也确实实现了突破，DNA 测序费用降到了 1000 美元以下。今年是 2016 年，让我们拭目以待是否会有变革性的新产品出现。

此外，专业情报机构的一些研究人员还长期从事技术领域的跟踪与研究，对技术领域的发展趋势和各国相关的科技政策有一定的了解，能够从宏观角度提供决策咨询建议。例如，我所有专业队伍长期开展欧美日韩等国外科技动态跟踪并建立了相关的数据库，能够在不同时间轴上开展国别、领域等分析研究。同时，我所还是国际科技信息委员会成员，与日本科技振兴机构 (JST)、韩国科技情报所 (KISTI)、德国科学技术图书馆

(TIB)、美国科技信息服务局(NTIS)、法国科技信息研究所、加拿大科技信息研究所等建立有长期合作关系。

4 专业情报机构与药物研发机构合作模式

这里先以我所与国内知名药企开展情报服务合作的一个真实案例来分析情报机构与药物研发机构合作的模式。为保护药企的研发信息,此处暂不直接写出药企的名称,以H集团替代。

2016年3月,我所组织科研处、国家科技信息资源综合利用与公共服务中心、情报方法中心的四名研究人员共同赴H集团科研部进行调研,双方初次了解各自的业务和优势。2016年5月4日晚上10点,H集团科研部长打电话给该调研组一研究员,提出他们的一个国内首创药品的10个单位/ML剂量在药品审批环节被药审中心指出缺少国外应用的文献资料,如果不在5月8号提交相关的证明材料,则中止审批。因为该药品在国外已经使用二十多年,其临床文献更是多在三四十年前出版的,涉及10个单位/ML剂量的文献更是少之又少,H集团的情报室人员在IMS数据库、百度和谷歌上对该剂量进行了搜索,一无所获,所以才想到紧急求助于我所。碰巧,我所该研究员当时正在地下车库值夜班,手边就有能联入我所文献资源的电脑,因此就一边与H集团科研部长进行微信沟通,一边进行初步检索,经检索及初步分析后,发现我所文献资源中的一些1976-1992年的全文文章能够满足他们的需求,H集团科研部长当时决定第二天专程来京洽谈此事。第二天,H集团科研部与我所两名研究员面谈,随后其情报室人员对我所初选的文献进行了精读,发现一篇1976年文章的一篇参考文献有重要价值,我所没有该文章。我所马上向国际和国

内几家知名情报机构发出原文请求,2016年5月6日中午拿到原文,随后H集团以此为依据,及时向药审中心补充了材料。

通过该案例,可以总结提供精准情报服务的几个特点:

(1) 双方的了解是开展服务的基础

由于事先我所到H集团进行过调研,双方有了一定的了解,使药企能够在关键时刻想到找情报机构解决问题。因此,情报人员要多走出去,深入到企业一线,加强对自身资源和能力的宣传,让更多的企业了解地自己,同时也了解企业的业务和需求。

(2) 充分发挥“广、快、精、准”情报服务

我国“广、快、精、准”情报工作方针^[6]虽然已经近60年了,但现在看来,还是历久弥新。我们拥有和调动的“广”泛情报资源是我们服务的基础。在该案例中,40年前国际文献资料发挥了决定性作用,这些文献在国内开展仿药时,特别需要。“快”字也体现出来情报价值的时效性,在药审补充材料阶段,如果不能及时提供有效材料,则药品的前期申报都作废,损失很大。“精、准”两字在该案例上,我们查询的100个单位/ML剂量的文献较多,但10个单位/ML剂量极少,但从药品注册要求可知,每一个剂量改变都需要提供相应的材料。同时,“精”字也对我们的情报人员自身素质的要求,每个行业有自身的学科特点,此次为H集团进行情报服务的研究人员正好是化工博士,能够熟练阅读相关领域的英文文献,并提供建议。

(3) 建立双方的长期合作机制

由于药物研发和制药的流程长,涉及的人员和资金量大,关键技术点多,在此过程中,每一个环节都要涉及不同的文献,仅凭药企自身的研发人员和情报人员及其文献资源,很难掌握充分有效的文献。而关键文献的缺失将去造成决策方

向失误或是试验成本增加,这些都是药企希望避免的。建立双方的长期合作机制是为药企提供精准信息服务的好模式,将情报服务嵌入到药企的查新、研发、审批的各个环节。

因此,我们提出“增进情报机构和医药企业的相互了解,充分发挥‘广、快、精、准’情报服务、建立双方的长期合作机制、将情报服务嵌入到药物研发和审批各环节”的服务模式。

参考文献:

- [1] 国家食品药品监督管理总局.《药品注册管理办法》(局令第28号)[EB/OL]. http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24529_9.html, 2016-05-21.
- [2] 钟铨光. 经济学家也要学点网络爬虫技术——漫谈爬虫技术与经济数据收集[J]. 经济资料译丛, 2014(2).
- [3] 杨志滨, 王栋, 程瑾, 等. 基于 Innography 数据库的抗抑郁药专利挖掘与分析[J]. 中华医学图书情报杂志, 2015(3):18-22.
- [4] 张旭, 佟贺丰, 傅俊英. 基于事实型数据的科技评价与预测方法研究:以 DNA 测序技术为例[J]. 情报学报, 2011, 30(9):911-915.
- [5] 傅俊英, 赵蕴华. DNA 测序技术领域的相关政府投入分析[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(5):958-963.
- [6] 刘昭东. 科技情报与信息工作纪实[M]. 科学技术文献出版社, 2012.