

服务不是一成不变的,而是可以扩展的,这反映了网格的动态特性。网格服务是一种特殊的 Web 服务,它提供了定义良好的接口集合,遵循特殊的、为支持网格而制定的规范。网格服务通过定义接口来完成不同的功能,服务数据是关于网格服务实例的信息,因此,网格服务可以简单地表示为“网格服务 = 接口/行为 + 服务数据”。

在 OGSA 中,可以基于简单的、基本的服务,形成更复杂、更高级和更抽象的服务。一个复杂的计算问题可能包括网络、存储、数据查询和计算资源等各方面的服务,可以将这些基本的服务组织起来,形成一个高级的抽象服务。

2.3 相关算法探讨:本框架体系通过随机高级 Petri 网 (stochastic high-level Petri net, SHLPN) 模型来解决服务发现、动态服务创建以及服务生命周期管理等问题,从而实现用户对用户的最优服务。SHLPN 是一种新型 Petri 网,它是图形的、数学的模型和分析工具,适合于系统资源管理、任务调度方案和性能模型的研究,已经广泛地应用在计算机科学、通信网络和管理与控制等领域^[8],在 SHLPN 中,任务的到达和接受服务由时间变迁来表示,和服务的速率与系统的状态相关。任务进入缓冲队列和共享互斥区由瞬时变迁表示。瞬时变迁比时间变迁有更高的实施优先级,缓冲队列由位置来表示,缓冲队列的占有程度由位置的标识 (marking) 表示,允许变迁的实施条件用变迁的可实施谓词规定,当谓词条件满足时,变迁才能实施。以下给出 SHLPN 模型相关假设及其变迁和位置的含义描述:

1) 设需求端有 n 类请求,任一类请求到达为泊松 (Poisson) 过程,第 i ($1 \leq i \leq n$) 类请求 r_i 到达速率为 λ_i 。 i 类请求可以进入 m 个队列中的任一个队列 q_j ($1 \leq j \leq m$),队列 q_j 的容量为 b_j 。当接纳请求所有 m 个队列的容量都满时,请求到达过程中断。

2) 服务不同请求可有不同的服务时间,设共有 p 个服务器,使用标识符 s_j ($1 \leq j \leq p$) 表示第 j 个服务器,服务速率为 v_j 。服务速率是独立的指数分布。

3) d_{ij} 表示调度的执行,调度由其联系的可实施谓词和可实施概率表达; q_{ij} 表示集中器管理的用户队列,容量为 b_{ij} 。

变迁的可实施谓词表达为: $\sum_{p=1}^m M(q_{ij}) > \sum_{p=1}^m b_{ij}$ (1)

变迁 d_{ij} 的可实施概率 p_{ij} 为:

$$p_{ij}(M) = \begin{cases} \frac{1}{D} & j = D \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (2)$$

$$\text{其中, } D = \left\{ p \mid \frac{M(q_{ip})}{v_{ip}} = \min \left(\frac{M(q_{i1})}{v_{i1}}, \frac{M(q_{i2})}{v_{i2}}, \dots, \frac{M(q_{im})}{v_{im}} \right) \text{ 且 } M(q_{ip}) < b_{ip} \right\} \quad (3)$$

3 结语

通过所构建的基于网格技术的 WEB GIS 的框架体系在中药材空间管理信息系统中的成功运用,彻底避免了由于传统 GIS 局限性对本系统数据库所造成的功能限制,真正实现了地理上分布的海量、异构中药材资源空间信息的互操作,提高了本系统数据库的空间分析决策功能,从而为中药材资源的产地适宜性分析以及引种、扩种打下了良好的基础,在中药材资源中有良好的应用前景。

参考文献:

- [1] 徐鸿华,刘军民. 谈中药材生产质量管理规范 (GAP) 的实施 [J]. 中药材, 1999, 21(11): 594-595.
- [2] 陈国盛. 有关中医医生生存与发展的几个问题探讨 [J]. 广州中医药大学学报, 2002, 19(4): 324-325.
- [3] 胡振文. 地理信息系统原理与应用 [M]. 第 1 版. 北京: 高等教育出版社, 2005.
- [4] 陈士林,魏淑秋,兰进,等. 黄芩在中国适生地分析及数值区划研究 [J]. 中草药, 2007, 38(2): 452-455.
- [5] 陈士林,索风梅,韩建萍,等. 中国药材生态适宜性分析及生产区划 [J]. 中草药, 2007, 38(4): 481-487.
- [6] 郭兰萍,黄璐琦,吕冬梅,等. 基于 3S 技术的中药道地药材空间分析数据库的构建及应用 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(17): 1821-1824.
- [7] 郎博. 基于 OGSA 的网格服务研究 [J]. 计算机技术与发展, 2006, 16(4): 161-163.
- [8] Lin C, Marinescu D C. Stochastic high-level Petri nets and applications [J]. IEEE Transact Comput, 1988, 37(7): 816-820.

新药研发风险及创新管理机制的应对

李认书¹,朱永宏²,孙鹤^{1,2,*}

(1. 天津大学药物科学与技术学院,天津 300072; 2. 天津士力集团有限公司,天津 300402)

摘要:面对新药研发的高投入、高风险、周期长,新药研发行业的管理者积极探索创新管理体制,以提高新药研发的收益。将项目管理体制引入新药研发管理,是近年来的管理创新。探讨了项目管理体制在应对新药研发面临的挑战所具备的优势,提出了创新管理模式是提高新药研发能力的有力保障。

关键词:新药研发;风险;项目管理

中图分类号: F2

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2009)04-0660-04

* 收稿日期:2008-10-24

作者简介:李认书(1973—),女,天津大学药物科学与技术学院在读博士,主要研究方向为新药研发政策法规研究与新药研发管理。

Tel: (022) 26736522 E-mail: shulaminv@163.com

* 通讯作者 孙鹤 Tel: (022) 26735089 E-mail: henrysunusa@gmail.com

Risks of new drug research and development and measures of innovative management mechanism

LI Ren-shu¹, ZHU Yong-hong², SUN He^{1,2}

(1. College of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China;

2. Tianjin Tasly Group Co., Ltd., Tianjin 300402, China)

Key words: new drug research and development; risk; project management

高投入、高风险、周期长,已成为全球新药研发的显著特点和需要应对的难题,如何解决这些困难,使药物研发投入获得高收益,是制药行业面临的共同挑战。管理的创新可有效提升药物研发部门的创新能力,随着项目管理理念和制度的日渐成熟,项目管理亦开始为制药行业的管理者们所青睐,并显示其管理上的高效。

1 新药研发面临的挑战

新药研发是指新药从实验室发现到上市应用的整个过程,是一项综合利用各项科学和高新技术的系统工程,不仅涉及计算机技术、现代合成技术、生物技术以及药物化学与分子生物学、遗传学、免疫学、药理学等多种学科领域,同时也涉及伦理学、社会学、管理学和经济学等多个社会科学领域,是集多学科于一体的动态系统工程,具有高技术、多学科、高投入、多风险、周期长等特点。

1.1 研发周期长:新药研发进程依次分为 3 个阶段,药物发现、药物研制和药物上市。药物发现开始于头脑中的创意或新发现的化学物质,再通过大量的动物实验进行活性筛选,然后对筛选出的活性结构进行再评价,或将其进行结构修饰,以发现活性更强、毒性更低的药物。这些筛选出的药物经过临床前研究后,如果疗效确切,安全性、稳定性好,则进入人体实验研究阶段。临床研究、毒理研究以及临床前研究的最终目的是向药品注册管理机构提交新药注册申请,这个过程需要大量、反复沟通和意见反馈,符合相应的技术标准后,方可获得药物上市许可,上市后仍需要按法规进行安全性、有效性的大范围监督。

新药研制复杂性及市场准入标准的不断提高使得新药研制的周期不断延长,Tufts 药物开发研究中心(CSDD)通过分析 1994—1998 年批准的新药,结果显示,一个新药从实验室到上市,平均需要 10~15 年的时间,其中临床研究 3~6 年,临床研究需要 6~7 年,FDA 审评需要 0.5~2 年。

1.2 新药研发的高成本:新药研发科技含量高、涉及学科领域多、研发阈值高,据 TuftsCSDD2007 年的一项研究显示,一个新药从实验室研究到成功上市,平均需要花费 13 亿美元。据美国 PhRMA 数据统计,美国生物制药公司的研发投入逐年增长,从 1980 年的 20 亿上升到 2007 年的 440 亿。

1.3 成功率极低:虽然新药研发需要投入大量的人力、物力、财力、创意,需要很长的周期,但却无法保证巨大的投入一定能获得成功,实际上,进入实验室研究的化合物中,每 5 000~10 000 个只有 5 个能进入临床研究阶段,其中只有 1 个能最终获得 FDA 批准上市。而每 10 个获得批准上市的药物中,只有 3 个新药的市场收益能收回研发成本。

新药研发的受挫发生于研发的各个阶段,2006 年辉瑞

公司宣布其耗资 8 亿美元调节胆固醇新药 torcetrapib 的研发工作终止;美国人口委员会 2008 年 4 月宣布,抗艾滋病新药 Carraguard 凝胶在志愿者中使用率过低,导致其疗效无法显现而宣告新药研发失败。

而新药获准上市后并不意味着从此无忧,上市后的药品随着应用范围的不断扩大,出现不良反应的可能性逐渐加大,从而面临退市的可能。以 FDA 为例,1995—2002 年共计召回药品 2 729 个品种。2002 年导致药品召回的原因排序为:青霉素交叉污染、缺乏无菌保证、产品说明书有误或有效期不正确、遗传能力减弱、溶解度差、稳定性数据不足以说明有效期、产品标签贴错、没有遵从 GMP、国外产品及其他原因。如辉瑞公司于 1998 年推出的新一代喹诺酮类药物 Trovan(trovafloxacin)在上市后不到一年的时间里,就成为美国处方量最多的十大名牌抗菌药之一,但随后却被发现有严重的肝脏毒性,FDA 将其限于威胁生命的感染,而欧洲委员会(EC)则正式撤消 Trovan 及其静脉注射剂的销售许可。

由于新药研发投入高、成功率极低、周期长等特点,导致了新药研发的风险和难度越来越大,1996—2005 年全球上市新药数量呈现下降趋势(表 1)。

表 1 1996 年—2005 年全球上市新药数量

Table 1 Amount of worldwide new drug on market from 1996 to 2005

年份	新药数量/个	年份	新药数量/个
1996	51	2001	43
1997	56	2002	38
1998	46	2003	34
1999	33	2004	23
2000	50	2005	30

2 项目管理提升新药研发力

面对新药研发的挑战,各制药公司和研究机构积极采用各种应对措施,以提高新药研制的效率和效益。项目管理与传统的部门管理相比,注重综合性管理、时效性管理,是一种科学、高效的管理模式,已广泛应用于建筑工程类、软件开发类等项目[1]。面对药物研发的高成本、高风险、周期长的挑战,众多的药物研发者已经开始将项目管理的理念、方法、工具用于药物研发管理[2]。

项目管理引入我国新药研发管理,起步较晚,至今尚未被研发人员系统、成熟地运用。目前,一些优秀的药物研发机构也尝试引入项目管理指导药物研发的实践,希望能够在原有基础上提高研发管理的效率。如沈阳药科大学的黎敏

等进行了项目管理中九大知识领域的时间、成本和风险管理应用于新药研发全程等方面的研究,但这些研究多停留于初步探索层面,在具体实践方面,尚欠成熟^[3]。

2.1 科研项目管理体系

2.1.1 以项目为核心的矩阵组织结构:药物研发部门应建立以项目为核心的矩阵式管理理念(图 1),全力推进研发进程,提高新产品研制成效。采用矩阵组织结构,职能部门领导和项目组经理直接向研发部门领导汇报,项目成员在水平方向上向项目经理汇报,在垂直方向上向职能领导汇报(图 2)。根据科研项目的研究领域,可将研究项目分组管理,分设相应的项目组经理^[4]。

在这种矩阵式结构中,正在研究中的每个新药或二次开发的药物被称为“项目”,每个项目的计划、实施、评价由项目团队的各学科成员完成,大多数项目涉及到的工作包括药理学、毒理学研究,以及技术研究(如合成、制剂)、统计、药品注册、项目计划、医学、市场营销。

2.1.2 多项目管理、金字塔式分级管理:根据新药研发项目

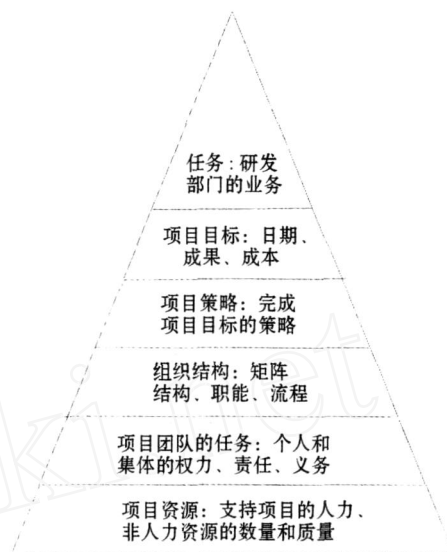


图 1 以项目为核心的矩阵式管理理念

Fig. 1 Project driven matrix management philosophy

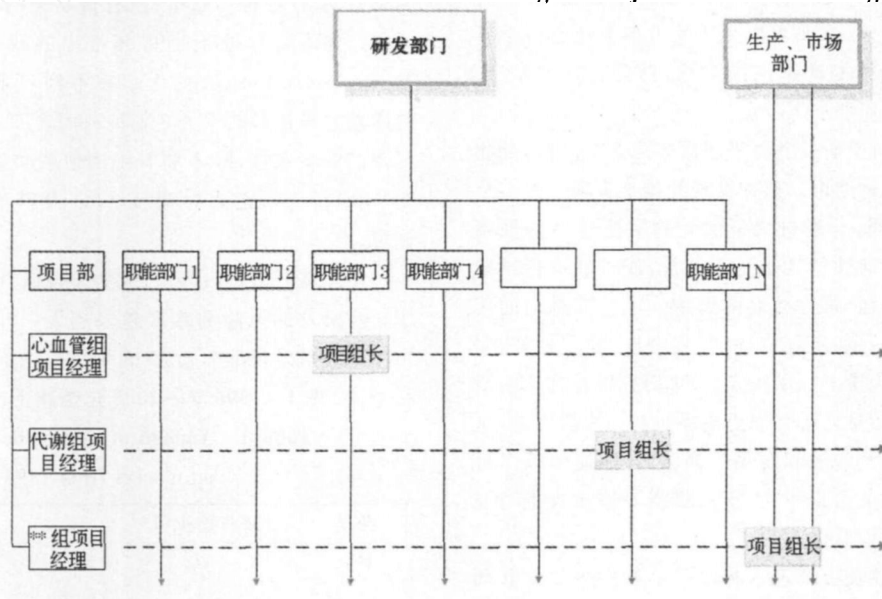


图 2 研发部门矩阵组织结构

Fig. 2 Matrix organization in R&D group

的治疗领域,将项目分为不同的类型,分设不同的项目经理,实行多项目管理:根据项目的战略重要性、项目对时间和进度的要求、项目的创新性、项目的难度、项目参与的人员规模和项目的风险等参数进行综合评定,将项目赋予不同的优先权,分为 A、B、C、D、D、F 6 个级别;项目的优先权不同,获取资源的优先权不同,A 级项目在获取优势资源方面,具有最优先权,以保障科研战略和科研计划的有效实施(图 3)。

多项目管理可带来多种益处,如可使资源得到更有效的利用;能更有效地发挥项目经理的经验与才干;有使优先权高的项目更快地交付成果;提高沟通效率、减少冲突等^[5]。

2.1.3 培育项目经理人、创建多级人才激励机制:在研发部门内开展项目管理培训,提高科研人员的管理知识和技能,培育科研人员的项目管理意识和文化,建立一支懂专业、会

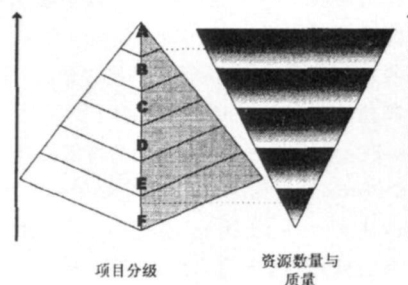


图 3 项目分级管理

Fig. 3 Grading of projects

管理的项目经理人队伍,使其在新药研发工作中发挥积极的作用,表现在工作效率的提高、协作意识的增强、资源使用率的提高、信息流的通畅、冲突的减少等。

为提高对科研人员管理的科学化水平,强化内部的人才竞争机制,促进人力资源的合理开发与利用,提升科研人员整体的创新能力,促进创新成果产出,建立吸引人才、留住人才、培养人才、使用创新人才机制,将任职资格分为初级、中级、高级等多种职级。晋级评估的关键是衡量科研人员的科研能力与创新能力、科研成果与创新成果。晋升依据与项目目标的完成质量和进度紧密相连,在保证项目高度完成的同时,有效激励人才能力的释放、团体整体能力的提高。

2.2 科研项目管理工具的运用:建立项目管理标准化工具与方法,使立项申请书、项目计划书、项目任务书、项目进度报告、项目评估报告等标准化模板,从项目的立项阶段、实施阶段到收尾阶段,实现全程的标准化项目管理^[6]。

为提高工作效率、有效传递科学管理项目信息,可使用适当的项目管理信息系统,使项目管理的工作流程实现信息化,系统功能模块包括项目计划、工作分解、制定工作计划、时间管理、费用管理、风险监控、人力资源管理等。管理流程的自动化,既可提高工作效率,又能实现信息的有效共享与沟通,是实施项目管理不可或缺的工具^[7]。

3 结语

新药研发的高投入、高风险与长周期是全球新药研发机构需要共同应对的严峻挑战,将项目管理体系引入新药研发的管理,是解决这些难题的积极尝试,并显示出了一定优势。项目管理中成本管理、风险管理、进度管理等管理职能的实施,能有效控制成本、降低风险、增加效率,适用于药物研发的、科学、高效管理。相信,随着项目管理在新药研发管理中运用的日渐成熟,新药研发效率与效益势必会得到显著提升。

参考文献:

- [1] 柯丽芳,邓学芬,田兵权. 浅谈新药研发项目的风险及其应对策略[J]. 消费导刊, 2008(3): 76.
- [2] 施海燕. 制药企业新药研发能力整合战略[J]. 新西部, 2008(2): 130-132.
- [3] 邢花,李野,王鑫,等. 新药研发项目成本管理面临的问题及对策[J]. 国际医药卫生导报, 2008(1): 120-122.
- [4] 欧阳欢. 科研机构技术开发项目的管理探讨[J]. 科技管理研究, 2003(6): 20-21.
- [5] 马雪青. 制药企业创新药物研发的风险管理[J]. 会计之友, 2005(6): 37-38.
- [6] 于海,黄泰康,吴春福. 新药开发过程中的项目管理[J]. 科技视野, 2004(12): 12-13.
- [7] 白思俊. 中国项目管理知识体系与国际项目管理专业资质认证标准[M]. 北京: 机械工业出版社, 2007.

微透析技术在药动学和药物代谢研究中的应用

曹 岗¹,邵玉蓝¹,张 云^{1*},蔡宝昌^{1,2*}

(1. 浙江中医药大学药学院,浙江 杭州 310053; 2. 南京中医药大学 江苏省中药炮制重点实验室,江苏 南京 210049)

摘 要:微透析技术作为一项新兴技术,应用领域广泛,对其研究已渐成显学。该技术是药物代谢和药动学研究的重要工具,具有不可替代的作用及广阔的应用前景。概述微透析技术的基本原理及特点,并重点介绍了其在药物代谢和药动学研究中的应用。

关键词:微透析;药动学;代谢

中图分类号:R285

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2009)04-0663-04

Application of microdialysis in pharmacokinetics and metabolites studies

CAO Gang¹, SHAO Yu-lan¹, ZHANG Yun¹, CAI Bao-chang^{1,2}

(1. College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310053, China;

2. Jiangsu Key Laboratory of Chinese Materia Medica Processing, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210049, China)

Key words: microdialysis; pharmacokinetics; metabolites

微透析(microdialysis)是一种在体取样技术(*in vivo* sampling technique),是在线透析技术的一个分支。“微透析”一词起源于20世纪50年代后期,1958年Kalant首次用于描述一种同时透析和提取血液中的极性类固醇的方法。后来微透析技术发展成为一种新型的生物采样技术,最初主要用于研究脑内神经递质的释放,是神经生理学和神经化学的

重要研究工具之一,它可提供递质释放、摄取和代谢的必要信息。在麻醉或清醒的生物体上使用,特别适合于深部组织和重要器官的活体生化研究。近年来,由于微透析技术及其应用研究发展迅速,这项技术在国内也越来越受到人们的重视。目前微透析技术在中药以及针灸研究领域同样发挥着重要的作用。

* 收稿日期:2008-10-09

作者简介:曹 岗,男,在读研究生,专业方向中药制剂。 Tel:15868486269 E-mail:caogang33@163.com

* 通讯作者 蔡宝昌 Tel:(025)51995100 E-mail:bccai@hotmail.com

张 云 Tel:(0571)87195888 E-mail:zhangyun16@163.com