

<<药物设计策略>>

图书基本信息

书名：<<药物设计策略>>

13位ISBN编号：9787030344014

10位ISBN编号：7030344014

出版时间：2012-6

出版时间：科学出版社

作者：郭宗儒

页数：346

字数：473500

版权说明：本站所提供下载的PDF图书仅提供预览和简介，请支持正版图书。

更多资源请访问：<http://www.tushu007.com>

## <<药物设计策略>>

### 内容概要

创制新药是个接续式的研发链，为了降低后期失败的风险，在早期研究必须要避免潜在的缺陷和隐患。

先导化合物的质量，多因素的结构优化，候选药物的药理活性强度和选择性，物化、药代、安全和新颖结构的成药性，始终要将宏观性质和微观结构有机地结合起来。

《药物设计策略》旨在从理念上阐述新药创制的上述内涵，从药物的化学结构视角对当今新药创制的策略原则和方法加以讨论。

《药物设计策略》可供从事新药创制的科研和高管人员、相关专业的教师和研究生参考阅读。

## &lt;&lt;药物设计策略&gt;&gt;

## 书籍目录

前言第1章 绪论1.1 药物设计的三个层面1.2 药物的基本属性:安全性、有效性、稳定性和质量可控性1.3 药物的属性和谐地整合于结构之中1.4 新药创制的过程和知识价值链1.5 药理活性和成药性1.5.1 化学结构是药物的基础1.5.2 药理学性质是药物的核心1.5.3 物理化学性质1.5.4 生物化学性质1.5.5 药代动力学性质1.5.6 毒副作用1.6 新药研究的现状1.7 转化医学和药物的研发1.8 本书内容参考文献第2章 苗头化合物、先导物和候选药物2.1 苗头化合物和先导物的活性评价2.1.1 基于生理学效应的活性评价2.1.2 以靶标为核心的活性评价2.1.3 基于功能的活性评价2.1.4 药物在靶组织中的功能和药代动力学信息2.2 苗头化合物的发现2.2.1 苗头化合物的发现途径2.2.2 苗头物过渡到先导化合物2.3 先导化合物的确定和标准2.3.1 先导物的药效学标准2.3.2 先导物的药代动力学标准2.3.3 物理化学性质2.3.4 先导物化学结构的一般特征2.4 先导化合物的优化2.4.1 优化的目的2.4.2 优化的内容2.4.3 举例2.5 候选药物的确定与开发参考文献第3章 药物的宏观性质和微观结构3.1 药物与机体的相互作用3.1.1 机体对药物的物理和化学处置具有共性——药代动力学的普遍性3.1.2 药物对机体的作用是个性的表现——药效学和毒副作用的特异性3.2 药物的宏观性质3.2.1 药物的宏观性质之一——相对分子质量3.2.2 药物的宏观性质之二——水溶性3.2.3 药物的宏观性质之三——脂溶性3.2.4 药物的宏观性质之四——极性表面积3.2.5 宏观性质对药物穿越血脑屏障的影响3.2.6 药物的宏观性质之五——药物的稳定性3.3 药物的微观结构3.3.1 药理作用是药物的个性表现,是由微观结构所决定3.3.2 药物分子与某些位点结合是启动或呈现活性之所在3.3.3 药效团反映的是药物分子与受体结合的微观特征3.4 先导物优化是多目标的整合性分子操作3.5 药代与药效是给药剂量和频度的基础参考文献第4章 成药性4.1 药物的内在活性和成药性4.2 药物在体内的过程涉及许多成药性问题4.3 类药性和成药性4.4 成药性在于克服机体对药物的阻抗4.5 成药性的内容4.5.1 物理化学性质4.5.2 生物化学性质4.5.3 药代动力学性质4.5.4 不良反应4.6 结语参考文献第5章 药效团和骨架跨越5.1 引言5.2 药物分子是由骨架与药效团组合而成5.2.1 药效团是药物与受体相互作用的微观结构5.2.2 药效团特征5.2.3 药效团的确定5.2.4 药效团的应用5.3 药效团和结构骨架5.4 结构骨架的变换目的与方式5.4.1 骨架变换的目的5.4.2 生物电子等排的变换5.4.3 优势结构的变换5.4.4 骨架跨越参考文献第6章 药物的杂泛性6.1 引言6.2 蛋白质的杂泛性6.3 G蛋白偶联受体及其调节剂6.4 孕烷X受体及其调节剂6.5 酶和酶抑制剂的杂泛性6.5.1 培美曲赛的杂泛性体现了多靶标抗肿瘤作用6.5.2 卡托普利对白三烯A<sub>4</sub>的杂泛性6.5.3 细胞色素P450氧化代谢的杂泛性6.5.4 激酶抑制剂6.6 配体杂泛性的预测6.6.1 基于受体结构的方法6.6.2 基于配体结构的方法6.7 结语参考文献第7章 双靶标药物的分子设计7.1 新药研究的两种模式7.1.1 以生理或表型为基础的药物研究7.1.2 以靶标为核心的新药研究7.2 单靶标药物作用的局限性和多靶标药物作用的长处7.2.1 作用于单一靶标药物治疗的局限性7.2.2 多靶标作用的优势7.3 实现多靶标作用的策略之一:药物组合实现多靶标的作用7.3.1 作用于两个靶标的两种药物组合7.3.2 一种药物影响另一种药物的药代动力学性质7.4 实现多靶标作用的策略之二:药物的双(多)靶标作用7.4.1 双靶标作用药物的特点7.4.2 双靶标药物的分类7.4.3 双靶标分子设计的策略7.5 双靶标药物的物化和药代性质——成药性参考文献第8章 基于片段的药物分子设计8.1 引言8.2 分子大小是衡量苗头和先导物质量的重要尺度8.3 从低相对分子质量入手8.4 配体效率8.4.1 原子或基团对结合能的贡献8.4.2 契合质量8.5 基于片段的药物设计8.5.1 基本原理8.5.2 片段分子的特征和片段库8.5.3 片段、先导物和候选药物的特征8.6 举例8.6.1 极光激酶抑制剂8.6.2 蛋白激酶B抑制剂8.6.3 依赖周期蛋白的激酶抑制剂8.6.4 尿激酶型纤维蛋白溶酶原活化抑制剂8.6.5 B-Raf激酶抑制剂8.6.6 其他参考文献第9章 老药新用:基于副作用的药物设计9.1 引言9.1.1 药理作用与副作用9.1.2 以已有药物的副作用研究新药9.1.3 副作用的相互转化9.2 药物的杂泛性是产生副作用的基础9.2.1 蛋白的柔性决定了杂泛性9.2.2 药物的杂泛性是把双刃剑9.3 由已有药物研发新药的技术特征9.3.1 较大的研制空间9.3.2 可借鉴性9.3.3 物质和活性的新颖性9.4 举例9.4.1 大环内酯的胃动力药9.4.2 由红霉素发现促黄体激素释放激素拮抗剂9.4.3 由抗菌药磺胺噻唑发现心衰治疗药内皮素ETA受体拮抗剂9.4.4 由除莠剂研发内皮素受体拮抗剂9.4.5 5-HT<sub>6</sub>受体拮抗剂9.4.6 由抗真菌药到免疫抑制剂9.4.7 由氟西汀开发新药9.4.8 由抗惊药到抗肿瘤药9.4.9 由双氯芬酸到甲状腺激素结合蛋白淀粉样蛋白形成抑制剂9.4.10 由 $\alpha_1$ -受体阻滞剂到钾离子通道激活剂9.4.11 由中止临床研究的托彻普到阿那彻普9.5 选择性优化药物副作用9.5.1 由利尿药阿米洛利到心肌Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>交换蛋白抑制剂9.5.2 由钙通道阻滞剂尼古地平到 $\alpha_1A$ 肾上腺能拮抗剂9.5.3 由抗抑郁药米那普林到毒蕈碱M<sub>1</sub>受体激动剂参考文献第10章 新药

## &lt;&lt;药物设计策略&gt;&gt;

研制实例10.1 托伐替尼:JAK-3激酶抑制剂的研发10.1.1 问题的提出10.1.2 发现新的作用靶标10.1.3 研究原创性药物,发现苗头化合物10.1.4 由苗头演化出先导物10.1.5 新的先导化合物的确定——哌啶环替换环己烷10.1.6 先导物的优化和候选药物的确定10.2 芬戈莫德:多发性硬化病药物的研制10.2.1 天然活性物质多球壳菌素的发现10.2.2 生物活性和作用靶标10.2.3 优化和简化结构10.2.4 芬戈莫德的作用机制和用途10.3 艾瑞昔布:我国的模拟创新药物10.3.1 由发现新靶标COX-2到原创性药物塞来昔布的上市10.3.2 以不饱和内酰胺为母核的骨架迁越10.3.3 对离体COX-2和COX-1的活性评价10.3.4 选择候选药物的依据——适度抑制的理念10.3.5 确定候选化合物10.4 依泽替米贝:胆固醇转运蛋白抑制剂的研发10.4.1 作用靶标10.4.2 苗头化合物演化成先导物10.4.3 合成反应的副产物活性更强,引导出新的结构骨架10.4.4 先导物的优化10.4.5 结构微调和候选化合物的确定10.4.6 总结:依泽替米贝的研发要点10.5 阿利吉仑:肾素抑制剂的研发10.5.1 肾素在RAS中的作用10.5.2 以肽模拟物为基础设计非肽类有机小分子10.5.3 基于酶结构精细调节小分子抑制剂的结构10.5.4 优化物化和药代动力学性质10.5.5 研发要点10.6 阿格列汀:DPP4抑制剂10.6.1 靶标的确定10.6.2 由苗头化合物过渡到先导化合物10.6.3 先导化合物及其优化10.6.4 候选药物的选定参考文献中文索引英文索引

## &lt;&lt;药物设计策略&gt;&gt;

## 章节摘录

第1章绪论 1.1 药物设计的三个层面 新药研究中的药物设计问题，大都是指构建药物的化学结构，合成或发现新的活性分子。

其实药物设计包括三个层面的内容，即药物分子设计（molecular drug design），剂型设计（formulation design）和剂量设计（dosage design）。

这三方面的设计内容体现了药物研发的不同阶段和内涵，所涉及的学科领域和解决的问题是不同的，然而三者之间却密切相关而互相依存。

分子设计、剂型设计和剂量设计都是新药创制必不可少的研究内容。

药物分子设计是新药创制的起点，是用理性的策略和科学的规划构建具有特定药理活性的新化学实体（new chemical entity）的分子操作，旨在提供新的活性化合物，构成新药研制的物质基础，因而是创新药物的始源。

药物分子设计属于药物化学研究的范畴。

剂型设计是根据药物的药理作用和物理化学性质，确定适宜的药物制剂，以提供有效和方便使用的药品形态。

患者不宜直接服用原料药，需要将原料药赋予某种给药形式，例如片剂、胶囊或注射剂等。

适宜的剂型便于医生和患者使用，并使药物的治疗效果最大化，甚至可弥补原料药的某些性质的不足。

药物的化学结构决定了其物理化学性质，物理化学性质对剂型设计有决定性影响。

剂型设计属于药剂学研究的范畴。

剂量设计是根据药物的药效学和药代动力学性质以及药物的剂型，确定患者每次使用的剂量、用药的频度和疗程，因而剂量设计体现了药物的有效性，确保了药物的安全性。

药物的化学结构决定了药理作用强度、选择性、特异性、药代动力学性质（吸收、分布、代谢和排泄，ADME）和毒副作用，适宜的剂型也影响药效（PD）的发挥和药代（PK）的表现。

剂量设计属于药理学和临床药理学研究的范畴。

分子设计提供了研发新药的物质基础，剂型设计赋予药物以应用形式，剂量设计是确定应用的方式。

图1-1 示意了三者之间的关系。

药物的物质基础、使用形式和给药方式三者之间是密切关联的，也反映在药物的体内过程，即药剂相（pharmaceutical phase），药代动力学相（pharmacokinetic phase）和药效相（pharmacodynamic phase）的序贯过程。

药物制剂能否完全崩解和有效成分充分地溶出以便机体的吸收，取决于制剂的处方设计和制备工艺的质量；药物在体内的合理吸收、分布、代谢和排泄，乃至到达作用部位的有效浓度和持续时间，取决于给药的剂量和间隔时间。

所有这些表现都是由药物分子结构所决定的[1]。

具体地讲，药物的化学结构决定了它的物理化学性质，如分子尺寸、溶解性、极性、脂溶性、pKa以及结晶形态等，这些性质都影响剂型的设计和质量，例如固体剂型的崩解性，溶出的速率和溶出量，药物和制剂的稳定性等，药物的溶解性是制备注射剂所必需的。

药物的化学结构及其物理化学性质，决定了体内的吸收、分布、代谢和排泄等药代动力学行为。

药物的口服生物利用度、半衰期、血浆蛋白结合率、穿越血脑屏障的能力、组织分布和储积、代谢速率和样式、排泄速率和途径等，无不与分子结构和理化性质相关。

药效作用的强度和选择性也取决于药物的化学结构，药物与受体结合部位的结构互补性和在三维空间的相互作用，均取决于药物分子的结构、构型和构象。

因而，在新药创制的分子设计阶段，应意识到并“预留出”剂型和剂量设计所要求的内容，合成的化合物是否有利于制剂的设计与制备，有药代-药效（PK-PD）的良好匹配，应当避免由于忽视剂型和剂量设计造成后期研发的被动局面，甚至归于失败。

1.2 药物的基本属性：安全性、有效性、稳定性和质量可控性 成功的药物应具有的基本属性，即安全性、有效性、稳定性和质量可控性，这是相互关联和不可分割的四种基本性质。

## &lt;&lt;药物设计策略&gt;&gt;

药物的安全性系指在用药的剂量下，药物不呈现或只有轻微的可接受的不良反应或副作用，安全性是用药的前提。

药物作为外源性物质，往往分布于体内多种器官或组织，与不同的靶标发生相互作用。

人们力图将药物产生的无益效果降低到最低程度，希望药物有尽可能宽泛的用药范围和治疗窗，需要设计的分子尽量不与非药理靶标（off-target）结合，避免有毒性或潜在的毒性基团，例如潜在的亲电性基团和自由基，以及在体内经代谢作用产生的具有化学反应性基团。

就药物治疗的目的而言，安全性是个相对的概念，对于不同的疾病，药物的安全性要求虽然都很严格，但程度有所不同，例如，计划生育用药和婴幼儿用药的安全性要求很高，而对威胁生命的肿瘤和艾滋病用药，可以容许一定的不良反应。

药物的有效性是指药物的治疗效果，即发挥的效力，这是用药之目的所在。

药物的有效性体现在安全剂量下，药物在一定的时程内有足够的药物量到达靶组织，并发挥药理作用。

所以，药物的有效性体现在一定的时间内既有合理的吸收、分布、代谢和排泄性质，也要对特定的靶标有特异性作用和足够的强度。

药物的稳定性是安全性和有效性的保证。

稳定性包括三个方面：物理稳定性、化学稳定性和代谢稳定性。

物理稳定性系指药物原料及其制剂在给定的时间和条件下，保持物理形态稳定不变，特别是晶型和分散状态不变；化学稳定性要求原料药和制剂在制备、运输、存放和货架期间化学结构和性质保持稳定不变，以安全性确保药物及其制剂的治疗效果；代谢稳定性表示药物在体内保持原形药物的化学结构不变，较少或不被机体的酶催化发生代谢转化，确保以原形分子发挥药效（前药不在此列）。

药物的质量可控性是指能够通过物理、化学或生物学方法检查以确保药物的质量和有效成分的含量，从而保障药物的安全与有效。

图1-2 示意了化学结构与药物的安全性、有效性、稳定性和可控性的关系。

1.3 药物的属性和谐地整合于结构之中 药物的安全、有效、稳定和可控性等属性是不可分割的，可以从两个方面理解：一是这些性质必不可少，而且相互依赖；二是它们都是由药物分子的化学结构所决定和制约。

药物的化学结构决定物理和化学性质，因而成为制定质量控制标准的依据，并决定了它的物理和化学稳定程度。

同时，药物分子的结构、构型和构象还决定了它在体内的吸收、分布、代谢和排泄等命运，在时间和空间上被机体进行物理和化学处置的样式，也决定了药物与所希望作用的靶标（药效学）和不希望的靶标（不良反应）的作用特点和程度。

所以药物的化学结构凝集了所有的属性，是诸多性质的承载体。

然而，要使药物分子同时具有特异的药效、合理的药代、尽可能低的不良反应以及良好的物理化学性质和代谢稳定性是很不容易的，因为构建的化学结构很难使上述所有性质都以完美和最佳状态共存于一个分子中。

许多事实表明，在优化某一性质时，往往会对另一性质产生不利或负面影响，顾此失彼的情况是经常发生的，所以，在综合药物的各种属性时，常常需要作通盘的考虑，甚至有时要在各性质之间作出某些通融和让步。

先导物的优化之所以要合成相当数量的类似物和衍生物，就是要在众多化合物中挑选各种性质的最佳适配者，不求每项内容最佳，但求最好的匹配。

1.4 新药创制的过程和知识价值链 我们现在处于知识经济的时代，这个时代的特征是依靠知识创造价值，知识也是提高竞争能力的关键。

1985年波特提出价值链（value chain）概念，认为企业中所有互不相同但又相互关联的生产经营活动，构成了创造价值的一个动态过程，即价值链。

提出这个概念的目的是协助企业找出知识管理的价值贡献度。

价值链也可用于分析新产品的研究与开发过程，在物质乃至精神产品的生产中，价值链是各个价值创造节点、工序、流程间相互传递和相互影响的逻辑组合形式，本质上是一种系统运筹的认知和评估的

## &lt;&lt;药物设计策略&gt;&gt;

方法。

用价值链的概念考察新药的创制过程，可以帮助人们在新药研发中进行决策和理性的动态管理，包含了生物学、化学和医学知识的采集与加工，存储与积累，传播与分享，使用与创新等。

新药创制的价值链包含许多环节，各个环节都有各自的价值贡献，最终的价值体现是药品上市，产生社会效益和经济效益。

所以，创制药物是个系统过程，在价值链上包含有如下诸多环节：确定评价生物活性的体系、靶标或作用环节。

建立评价活性的不同层次的模型：分子、细胞、组织器官和整体动物模型。

发现苗头化合物 (hit) 或先导化合物 (lead)，以及苗头演化成先导物 (hit-to-lead)。

对先导物的优化 (optimization)，即化学结构的修饰与改造。

获得一批有成药前景的活性物质，即确定候选药物 (drug candidate)。

按照药政法规对候选药物进行临床前的药理学和生物学试验。

临床试验，完成I期、II期和III期研究。

工艺研究和批量生产。

新药注册申请和批准上市。

从发现和确定靶标的启动研究，经上述价值链的实施与传递，直到药物批准上市，构成了新药研究与开发的全过程，在价值链上的每一个环节，都凝集了知识、技术和各种投入，并且是对前一环节的价值增值，而且越到后期的环节知识和技术含量越多。

图1-3 是新药研究与开发价值链的示意图。

20世纪80年代以前的主要模式 上市 20世纪80年代以来的主要模式 研究阶段 开发阶段 图1-3 新药研究与开发的价值链 分析上述研发链的各个节点，其中一个重要的环节是候选药物的确定，候选药物不仅将研发链区分为两个阶段，即研究阶段 (R) 和开发阶段 (D) 的分水岭，更重要的是决定了开发成败的命运。

新药的研究和开发两个阶段，不仅涉及的内容不同，而且操作的理念与模式也不同。

研究阶段中对靶标的选择，获得苗头或先导物的方式和方法，选择化合物的类型，研究的手段，优化的途径和候选药物的选定等，属于学术研究的范畴，研究者有比较大的自由度，可按照自己的专长、兴趣和意愿自由地进行。

然而一旦进入开发阶段，要按照药政部门对新药审评要求，在内容、模型和技术方法上严格遵照法规进行操作。

开发阶段的临床前试验，包括有药理学 (原料药和制剂) 研究，药效学、药代动力学和安全性评价 (一般药理、长期毒性、特殊毒性和生殖毒性) 等，这些试验内容都有严格的规定，自由度很低。

新药研发具有时效性。

为了加速开发进程，临床前的各个项目宜平行展开，以节省时间。

这时任何一项试验达不到成药的要求 (所谓难以解决的硬伤)，就应立即终止对该候选物的开发，因为没有成药前景的化合物宜尽早废止，以节省时间和投入。

1.5 药理活性和成药性 新药创制的复杂性在于其是涉及多学科的系统性工程，是从非药的化合物演化成可以临床应用的成药过程，在这个过程中，需要满足多种性质和内容的要求，这些要求体现在候选药物之中。

一个成功的药物所应具备的主要特征，概括起来就是药理活性和成药性。

化合物的药理活性是对与疾病相关的特定靶标或作用环节表现有足够的活性强度；所谓成药性，按照Lipinski的定义，是指化合物具有可被人体接受的吸收、分布、代谢和排泄的性质以及可以容许的不良反应，从而能够进入I期临床研究阶段[2]，所以，先导物的优化和候选药物的确定是完善活性和成药性的过程。

药理活性和成药性是药物的外在表现，而药物的化学结构是它们的基础。

1.5.1 化学结构是药物的基础 药物的化学结构决定多种性质，包括药理活性、物理化学性质、生物化学性质、药代动力学性质和毒理学性质等。

如果从组成分子的元素和基团的微观层面上分析，化学结构反映在相对分子质量，分子形状，分子的

## <<药物设计策略>>

柔性与刚性，电荷或电性分布，氢键的给体和接受体，极性表面积，亲脂性和疏水性，分子的反应性，原子或基团的特征以及之间的距离等。

药理活性、物理化学性质、生物化学性质、药代和安全性质等是药物的外在性质，是药物对所处环境的宏观性质表现，归根结底是药物分子与体内成分或体外介质相互作用的结果，最终体现为药理活性和成药性。

1.5.2 药理学性质是药物的核心 药理活性取决于化学结构，是药物分子在体内靶组织中与靶标发生相互作用的生理表现。

药理活性强度和选择性是由药物分子与靶标结合部位的结构互补性所决定，互补性越强，结合热力学越稳定，药理活性越高。

互补性包括形状互补（范德华作用），正-负电荷互补，偶极性互补，氢键形成互补，疏水相互作用等。

。



<<药物设计策略>>

编辑推荐

《药物设计策略》可供从事新药创制的科研和高管人员、相关专业的教师和研究生参考阅读。

版权说明

本站所提供下载的PDF图书仅提供预览和简介，请支持正版图书。

更多资源请访问:<http://www.tushu007.com>