

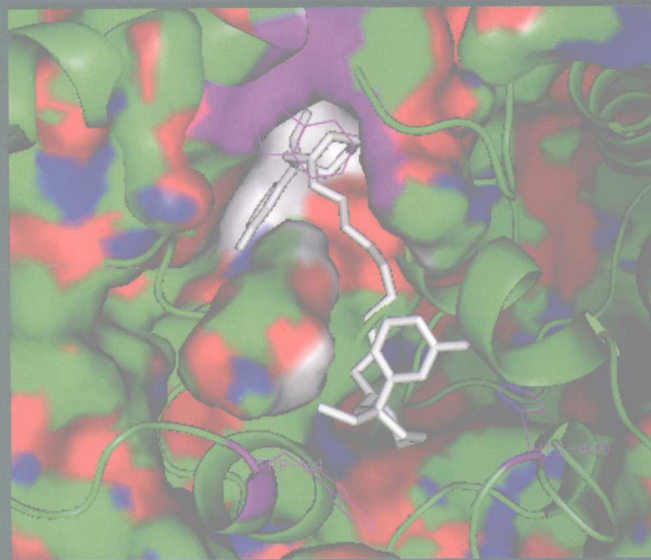
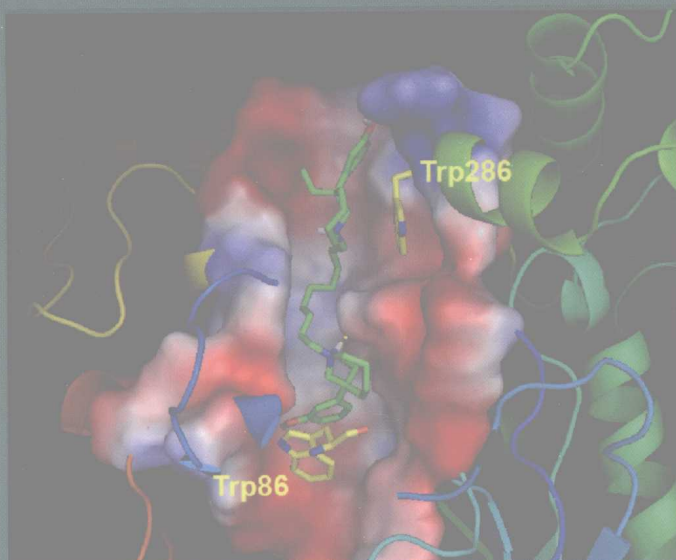


普通高等教育“十一五”国家级规划教材

全国高等学校药学类规划教材

药物设计学

(第2版)



主编 仇缀百



高等教育出版社
Higher Education Press

普通高等教育“十一五”国家级规划教材
全国高等学校药学类规划教材

药物设计学

(第2版)

主编 仇缀百
编委 (按姓氏笔画排列)
尤启冬 仇缀百
叶德泳 孙铁民
姜凤超 俞永平
唐 赟 蒋学华



高等教育出版社
Higher Education Press

内容简介

本书为普通高等教育“十一五”国家级规划教材。

“药物设计学”是一门新兴学科,发展很快,本教材第2版中近2/3的内容是新增和修订的,但阐述的主线仍然是先导物衍生的两条途径——筛选和合理药物设计(包括基于靶点、性质和结构的药物设计)以及与此相关的理论和方法。本教材中基于靶点、基于性质的药物设计以及虚拟筛选方法的内容是适合新世纪药物发现的全新内容,属药物设计前沿领域,适合学生素质教育和创新思维培养。计算机辅助药物设计、先导物优化以及组合化学和高通量高内涵筛选,是关于药物设计的方法学研究,在介绍原理和技术的同时以巧妙运用的实例进行重点阐述。本教材取材新颖,重点突出,图文并茂,能满足教学需要。

各章后附有相关参考文献和阅读材料以及书末列出的教材中常用缩略语和具有实用价值的常用数据库网址、专业英语词汇及索引,供查阅和学习提高之用。

本教材可供药学类及相关专业本科生使用,也适合从事医药研究的专业人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

药物设计学/仇缀百主编. —2版. —北京:高等教育出版社, 2008.6

ISBN 978-7-04-024273-7

I. 药… II. 仇… III. 药物-设计学-高等学校-教材
IV. R914.2

中国版本图书馆CIP数据核字(2008)第056767号

策划编辑 席雁 责任编辑 张好 封面设计 于文燕 责任绘图 尹莉
版式设计 马敬茹 责任校对 刘莉 责任印制 陈伟光

出版发行 高等教育出版社
社址 北京市西城区德外大街4号
邮政编码 100120
总机 010-58581000

经销 蓝色畅想图书发行有限公司
印刷 北京市白帆印务有限公司

开本 787×1092 1/16
印张 20
字数 490 000
插页 2

购书热线 010-58581118
免费咨询 800-810-0598
网址 <http://www.hep.edu.cn>
<http://www.hep.com.cn>
网上订购 <http://www.landaco.com>
<http://www.landaco.com.cn>
畅想教育 <http://www.widedu.com>

版次 1999年11月第1版
2008年6月第2版
印次 2008年6月第1次印刷
定价 31.00元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换。

版权所有 侵权必究

物料号 24273-00

第2版前言

本教材第1版作为教育部面向21世纪课程教材于1999年由高等教育出版社出版。时隔9年的第2版为普通高等教育“十一五”国家级规划教材,面向药学类及相关专业本科生,也可供其他从事药物研究的专业人员参考。

药物设计学的研究内容是药物发现的中心环节——先导物的衍生途径和优化方法以及所涉及的理论和方法。它是一门不断探索未知,不断更新知识,不断实践理论,不断改进方法的新兴学科。其特点,有利于学生创新思维和独立工作能力的培养,从而必将推进素质教育,提高教育质量。

为了更好地贯彻新药(先导物)衍生的筛选和合理药物设计(基于靶点、性质和结构)两条途径作为编写主线,修订内容如下所示:

原教材第一章先导物分成三个独立章节,即筛选途径、基于靶点的药物设计和基于性质的药物设计。“筛选途径”重点介绍组合化学、组合库和高通量高内涵筛选;“基于靶点的药物设计”强调目前流行的靶点居先的药物设计策略根据发病原因和防治机制,针对信号传导途径的关键环节和限制步骤,寻找药物治疗疾病的作用靶点,进行能成药靶点的识别和验证,即靶点成药性判断;研究药物和靶点的动态结合产生内在活性的调控过程,通过实例阐述设计方法。“基于性质的药物设计”则是在原教材中机体对药物的作用的基础上,将越来越重要的类药性和ADME/T概念以及有关的预测方法,药动学优化和给药系统设计方面的内容进行探索性的阐述。原第四章计算机辅助药物设计部分压缩一半已熟知的内容。章名改为基于结构的药物设计;另增加近年流行的化学信息学、生物信息学和虚拟筛选内容,独立成章。压缩原第二章药物设计原理和方法的内容,分为先导物优化以及酶抑制剂和肽拟似物两章,以巧妙运用的实例重点阐述,原第三章酶抑制剂和肽拟似物压缩后归入方法学一章。综上所述,删除、修订和增补内容已超过原教材的2/3。

第2版教材的重点仍然是阐述化学小分子药物。中文药名按照卫生部药典委员会编的《中国药品通用名称》(化学工业出版社,1997),英文名采用世界卫生组织推荐使用的国际非专利名称(INN),常用英文专业词汇附于书后,作为索引使用,文内英文标注的词汇为重要专业术语,需掌握。增加了缩略语和具实用价值的药物设计中常用数据库和网址。

导论后所附的阅读材料是国外多次再版,与药物设计相关的重要专著或教材,对我们的编写有很大启示,可作为学生的主要参考书。其中J. Taylor和D. Triggle主编的新版“Comprehensive Medicinal Chemistry II”(2006—2007)已由张礼和院士改编成导读版“药物化学百科丛书”,值得作为本教材的进一步学习提高之用书。各章的结语是该章提要,明确需掌握的内容或发展前景,而章末相关的参考文献和阅读材料则便于深入学习之用,达到培养学生自学能力和拓宽其知识面的目的。

重组第2版教材编委会,由复旦大学仇缀百教授(导论)、浙江大学俞永平教授(第一章)、中

国药科大学尤启冬教授(第二章)、四川大学蒋学华教授(第三章)、复旦大学叶德泳教授(第四章)、华东理工大学唐贇教授(第五章),华中科技大学姜凤超教授(第六章)和沈阳药科大学孙铁民教授(第七章)组成,括号内为各自承担章节。药物设计学是一门新兴学科,在过去的10年中,新思想、新原理、新方法和新药物层出不穷。各位作者根据自己的体会和经验对各章节进行了补充或修改。为帮助学生理解和学习,本书尽量增加以图表等形象易懂的形式,起到图文并茂的作用。在此特向各位编委以及参与教材编写的其他老师表示衷心感谢,没有他们丰富的编写经验和无比珍贵的集体智慧,就没有此版教材的出版。还要感谢上海交通大学朱亮讲师为本教材撰写有关高内涵筛选的内容。在编写过程中复旦大学讲师李炜、谢琼及研究生孙健、晁博和张奇虹等为本教材稿件的汇总、整理和订正做了不少工作,在此表示感谢。

在出版过程中,得到高等教育出版社医学分社的大力支持和帮助,特别是栾刚社长、席雁策划编辑和张好责任编辑提出很多有益的建议,在此一并感谢。由于个人水平有限,难免有疏漏、错误和不当之处,诚恳希望广大师生和同行的批评指正。

仇缀百
复旦大学药学院
二〇〇八年元旦

第 1 版序

回顾即将过去的 20 世纪,是新药纷呈的时代。在 20 世纪初,许多疾病还缺良药治疗,因而人类的期望寿命很低。在 20 世纪 30 年代,带有不同取代基的磺胺类药物纷纷出现,适用于治疗细菌感染性疾病。例如当时肺炎难以治疗,导致流行性感冒并发的肺炎患者大量死亡,而磺胺是控制肺炎最早出现的药物。40 年代以后,各种镇痛药、局部麻醉药、抗胆碱药、抗组胺药等纷纷登场,于是人们对神经系统及有关药物的作用机理扩大了知识。青霉素在二战期间开发后,其神奇的作用启发着制药业,于是一连串新抗生素从土壤中分离、发酵并大量生产。50 年代初利血平的发现启动了降低血压药物的新的一页,以后降血脂药、抗心绞痛药、抗心律失常药、强心药等相继问世,完善了心血管病药物的系列。氯丙嗪开创了精神病的化学治疗,近年来更发展了兼治阳性和阴性症状并减轻运动性副作用的非常规精神病药,并出现了形形色色的抗抑郁药和抗焦虑药。治疗癌症药物的功效虽与人们的期望还有很大距离,终究也出现了作用机理不同的新类型药物。过去是不治之症,现在癌症患者已有半数可以治愈。对即使突然出现在 20 世纪中的艾滋病,也匆匆开发了一些新药。后世人们总会评价 20 世纪是医药长足发展的年代,随着制药公司的产值也一再翻了又翻。

追溯前述新药开发过程,早期设计的盲目性成分较大,很大程度上依赖大量化合物的药理筛选,往往要试验上万个化合物,才能找到一个新药,犹如沙里淘金。在近几十年,随着邻近学科的发展,如分子生物学、细胞生物学、理论化学、计算机图形学等,药物设计应用了有关学科的知识与技术,寻找新药逐渐向理性发展,盲目性逐渐减少,设计方法推陈出新,药学知识迅猛发展扩大,论文、综述纷纷发表。处在世纪之交的今天,人们在惊叹百年来进步之余,开始预期 21 世纪新药发展的面貌。

我国医药工业在 20 世纪中也发生了巨大变化。全国解放以前,医药供应大多仰赖进口。中华人民共和国成立以后,党和政府号召自力更生,发愤图强,医药工作者下定决心,只要外国有的药物,我们也要有国产品供应;国外已开发的药品,我们探索适合国情的工艺路线,迅速投入生产。经过多年努力,终于能将 95% 以上的国外重要产品在国内生产,不需进口而满足了人民医疗保健的需要。到了 80 年代,我国经济实力已经迅速提高,改革开放不断扩大,与西方国家进行了知识产权谈判,终于决定从 1993 年开始实施药品专利法,这意味着嗣后国外开发的新药来我国登记后,我国将保护其专利权,国内制药企业不再允许仿制。这样,我国的医药生产,将从仿制转轨到创制,必须创制我国独特的新药。新药开发将不仅仅是探索生产工艺,还必须从无到有,探索新药怎样发现,摸索寻找有生物活性的物质。随着对医药专业的学生,也必须培养其探索设计新药的能力。

国内有关药物设计的书籍还很缺少。面向 21 世纪药学教育的要求,仇缀百教授等特编写了《药物设计学》一书,阐述最新药物设计的基础和理论,以及新药开发范例,将合理药物设计和组合化学技术相结合,辅以受体理论、前药原理、代谢拮抗原理、酶抑制剂、软药设计等理论,将有别

于高校过去使用的教材。我无比热情地迎接 21 世纪的来临,因为我国药学教育将上一个新台阶,培养学生不仅掌握基础知识,还能独立思考,毕业的中华儿女将为创制我国的新药作出出色的贡献!

嵇汝运

1999 年 5 月

第1版编者的话

为适应我国的药物研究开发战略由仿制向创新转轨的形势,培养21世纪医药科学技术发展和医药卫生事业需要的高质量药学专门人才,我们响应国家教委1995年发出的“高等医药教育面向21世纪教学内容和课程体系改革计划”通知,立项参与探索药物设计学课程设置的必要性、迫切性和可行性。通过调查研究,明确它在未来药学生知识结构中的意义和作用,制订教学大纲,编写适合我国国情的21世纪教材——药物设计学。

随着医学和药学领域的各分支学科不断发展变化和交叉渗透,结合运用现代仪器和技术(如X射线晶体学、3D NMR和计算机图形学等)的飞速发展,药物设计课程的主要内容已从过去在药物发现实践中形成的一些药物设计的原理和方法(如前药原理、代谢拮抗原理、受体理论、酶抑制剂和生物电子等排原理等),拓宽到以组合化学为基础的群集筛选,在生命科学指导下的病因和药物靶点研究以及计算机辅助的合理药物设计,已逐渐形成一门具有基础知识、基本理论和实验手段的边缘学科。本学科涉及新药研究开发的程序和要求,其目标是不断发现、设计和完善防治疾病的药物品种,发展方向是探索合理药物设计和组合化学技术联姻所形成的整体性策略。在现有疾病未能根治,新的疾病不断产生的情况下,为适合医药市场飞速增长的需求,造福人类成为本学科形成的原动力。而信息处理和转换的根本变革,又大大提高新药研究开发的决策能力和管理水平,使新药上市更经济快速,从而加速了这一进程。

药物设计学是药物化学的分支学科,它是学生在今后医药领域中从事新药研究开发工作的基础。作为药学院校学生的一门专业课程,也适合研究生和医学生的选修以及从事药物研究开发的科技人员参考。要学好这门课程学生需要掌握扎实的数学、化学、生命科学和计算机等基础知识。通过教学使学生了解新药研究和开发程序,熟悉新药(先导化合物)发现途径,掌握药物设计的基本原理和方法,具有运用计算机进行合理药物设计的理论和发明创造能力,以适应21世纪我国新药研究开发的人才需求。

对知识更新较快的药物设计学而言,任务是不断的探索未知,所以教材编写应适合“启发式”教学要求。为此,我们着重介绍新药发现和新原理、新技术形成的过程,尽管有些内容尚有争论,但可让学生通过对过程的理解、知识的消化和自己的判断,逐渐培养独立思考和创造能力;计算机和其他新技术的运用是学科发展的动力,我们强调结合群集筛选的组合化学和计算机辅助药物设计等国内刚起步的前沿领域,目的也是开阔学生眼界,启迪他们的思维,加深对本门课程的认识,有条件的学校还可结合多媒体示教和上机实习提高学生的动手能力;对比较成熟的药物设计原理和方法,则以具体的实例,阐述运用其巧妙之处,有利于学生打下扎实的根基。药物设计是在药物发现的实践中形成的,而其有关的理论、方法和技术又能指导进一步的实践。因此,实践论的哲学思想,应自始至终贯彻在编写过程中;为了使有些内容适合于学生讨论,我们也做了精心的安排,但对这两方面的努力尚需进一步探讨。

本教材的重点是阐述化学小分子药物。中文药名按照卫生部药典委员会编的《中国药品通

用名称》(化学工业出版社,1997),英文名采用世界卫生组织推荐使用的国际非专利药名(INN)。常用英文专业词汇和药名附于书后,作为索引使用。文内黑体印刷的为重要专业术语,需掌握。国外 M E Wolff 于 1995 年主编的 *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 5th ed. Volume 1: Principles and Practice*。一书对我们编写工作有很大启示,可作为学生的主要参考书。为了培养学生自学能力和拓宽知识面,各章后均有相关的参考文献和阅读材料,供读者进一步提高之用。

本教材由上海医科大学仇缀百教授编写导论和第一章,中国药科大学曹观坤教授编写第二章,第二军医大学万维勤教授编写第三章,上海医科大学叶德泳教授编写第四章。经过多年努力,在教育部和药品监督管理局的组织领导下,由全国高等药学教育教材建设委员会审核,聘请中国科学院上海药物研究所陈凯先研究员、嵇汝运院士和蒋华良研究员审稿,并由中科院院士嵇汝运教授为本教材撰写序言。在出版过程中,得到高等教育出版社的大力支持和帮助,终于使本教材问世。在此一并致谢。限于编者水平,难免有疏漏、错误和不当之处,诚恳希望广大师生和同行的批评指正。

编者

1999年5月

目 录

导论	1
第一节 药物发现	1
一、药物发现的历史	1
二、药物发现的定义	1
三、药物发现的阶段	2
四、新药研发的社会科学	5
第二节 药物设计	9
一、靶点和配体	10
二、药物作用的体内过程	10
三、先导物	11
四、合理药物设计	12
五、筛选途径	17
六、虚拟筛选	19
七、先导物优化及药物设计原理和方法	19
八、立体异构药物和外消旋转换	20
结语	22
第一章 基于筛选途径的药物发现	24
第一节 化合物的来源	24
一、天然产物的提取	24
二、通过组合化学合成的化合物	27
三、各研究机构库存化合物	27
第二节 组合化学和化合物组合库	27
一、概述	27
二、固相组合合成	29
三、液相组合化学	43
第三节 筛选模型和方法学	54
一、药物靶点的选择和确证	54
二、筛选模型和方法学	55
三、高通量筛选	56
四、高内涵筛选	60
结语	62
第二章 基于靶点的药物设计	64
第一节 药物发现的方法学	64
一、基于功能的途径	64

二、基于症状的途径	65
三、基于机制的途径	66
四、三种药物发现途径的特点比较	67
第二节 药物靶点的发现和确证	69
一、药物靶点的内涵	69
二、确定药物靶点在新药研究中的意义	69
三、药物靶点研究的现状	69
四、药物靶点的发现途径	71
五、药物靶点发现的识别和确证过程	71
六、药物靶点研究的主要技术平台	74
第三节 基于靶点的药物设计方法	75
一、基因性靶点及药物设计方法	76
二、机制性靶点及药物设计方法	77
第四节 实例	78
一、治疗早老性痴呆药物的研究	78
二、抗消化性溃疡药物的研究	83
三、抗肿瘤靶点研究	88
结语	94
第三章 基于性质的药物设计	95
第一节 概述	95
第二节 药物理化性质与其体内过程间的关系	96
一、药物在体内的 ADME 过程	96
二、药动学	105
第三节 类药性及其测量方法	108
一、类药性	108
二、类药性的测量方法	109
第四节 类药性预测方法	114
一、原始数据库的分析	115
二、简单的虚拟筛选方法	116
三、识别药物与非药物的计算方法	117
四、药动学性质预测方法	118
五、类药性预测方法的比较	120
第五节 药动学优化	120
一、通过结构修饰改善化合物药动学性质	120
二、通过制剂方法改善药物药动学性质	126
结语	131
第四章 基于结构的药物设计	134
第一节 基本概念	134
一、受体理论和药物-受体相互作用	134
二、药物的结构与生物活性的关系	137

三、基于结构的药物设计的策略	139
四、计算机辅助药物设计	140
第二节 计算机辅助药物设计的基本理论和技术	142
一、三维结构的理论计算方法	142
二、分子三维结构测定	147
三、分子模拟	150
四、计算机硬件和软件	153
第三节 基于靶点结构的药物设计——直接法	154
一、生长法	157
二、连接法	159
三、其他方法	160
第四节 基于配体结构的药物设计——间接法	161
一、药效基团模型法	161
二、基于配体相似性的虚拟筛选	165
三、二维定量构效关系	166
四、三维定量构效关系方法	169
结语	174
第五章 药物发现的虚拟筛选方法	176
第一节 概述	176
第二节 化学信息处理	177
一、化学信息的表示方法	177
二、化合物数据库的生成和管理	184
三、分子相似性和多样性分析	186
四、互联网上的化学信息资源	188
第三节 生物信息处理	188
一、序列分析	189
二、蛋白质结构预测	193
三、互联网上的生物信息资源	199
第四节 虚拟筛选	200
一、基于靶点结构的虚拟筛选——分子对接	200
二、基于配体相似性的虚拟筛选——药效基团搜寻	206
三、虚拟筛选后评估	211
结语	211
第六章 先导物的优化	213
第一节 概述	213
一、模仿药物的概念	213
二、优化前提	214
三、优化原则	214
第二节 前药原理	215
一、前药的基本原理	215

	二、前药原理的应用	217
	三、靶向药物设计	225
第三节	生物电子等排原理	228
	一、基础知识	228
	二、经典生物电子等排体	231
	三、非经典生物电子等排体的应用	234
第四节	拼合原理	239
	一、概述	240
	二、应用实例	241
第五节	软药设计	246
	一、概述	246
	二、软药设计方法	247
	结语	251
第七章	酶抑制剂和肽拟似物	252
第一节	酶抑制剂	252
	一、概述	252
	二、酶抑制剂的特征	253
	三、酶抑制剂的类型	253
	四、设计原理和方法	257
第二节	肽拟似物	267
	一、概述	267
	二、设计方法和原理	267
第三节	设计实例	279
	一、肾素和血管紧张素转化酶抑制剂	279
	二、凝血酶抑制剂	286
	三、HIV 蛋白酶抑制剂	290
	结语	292
	书中常用缩略语	293
	药物设计中常用数据库的网址、内容和说明	297
	专业词汇汉英对照及索引	301
	彩图	307

导 论

第一节 药物发现

一、药物发现的历史

古代药物发现是从“神农尝百草，一日而遇七十毒”开始的，《神农本草经》和《本草纲目》是经长期经验总结的我国古代药理学代表著作，至今仍不失其光彩。随着有机化学和医学的发展，从药用植物中分离的单一成分，或对这些成分的结构进行改造并人工合成的化合物，或是微生物发酵产物，都可运用动物模型进行定向药理筛选，或随机筛选，发现具有活性的先导物，继而优化研究，最终推向临床。这是一个反复实践过程。

20 世纪 50 年代，已发展成一批磺胺药、青霉素、链霉素、抗疟药和抗组胺药等。其后的几十年是药物发现的第一次高潮。在此基础上，人们不断总结寻找新药的途径和方法：如天然产物、先导物、随机筛选、代谢拮抗、生物等排、酶抑制剂、前体药物、受体学说等。这些药物发现的概念、理论、方法和技术是在药物发现的实践中逐渐形成的，并指导进一步的实践。药物发现充分体现了实践论的哲学思想。

近 20 年，生物学黄金时代开创的结构生物学和分子生物学大大充实了药物发现所依靠的生命科学基础；现代科学和计算机技术的运用，不断改进药物发现的技术和方法（如图 0-1 所示）；化学信息学和生物信息学，信息处理和转换的根本变革，使我们在新的信息社会中必须运用现代组织和管理方法，有效利用一切传统和现代的知识于新药研究和开发（drug research and development, 新药 R&D）中，并根据研究结论做出最佳决策，使药物发现更经济有效；在新的疾病不断发生，现有疾病还未能彻底根治的情况下，世界药物市场的需求不断增大，则是药物发现飞速发展的巨大原动力。上述诸方面协同掀起了药物发现的第二次高潮。我们必须把握在 21 世纪中的机会，有组织、有目的地创制我国新药，打入国际医药市场。

二、药物发现的定义

从程序的观点而言，药物发现（drug discovery）广义的定义是新药 R&D 的过程。

新药研究过程是多学科的交叉，创新性强，包括以生命科学为基础的某种疾病和治疗靶点确定的基础和可行性分析研究；与药理学有关的先导物体内检测的生物模型和方法学的建立，以

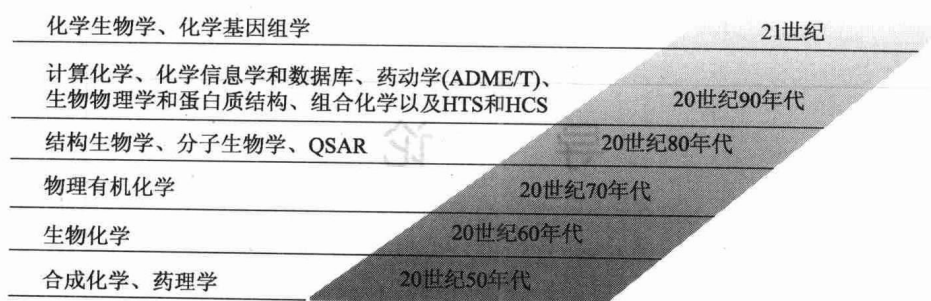


图 0-1 现代科学和技术在药物发现中的协同应用和发展

及药代和安全性研究；而药物化学和制剂学负责先导物的设计、合成工艺、结构确证、构效关系和给药剂型的临床前研究，并提供临床研究的候选药物。

新药开发过程属于程序性工作，包括临床 I、II、III 期研究，专利申请和注册，获准上市销售和上市后的观察验证。

药物发现狭义的定义仅包括基础研究和可行性分析涉及的先导物(lead compound)发现过程。先导物不一定是药物，但它是药物设计学研究的主要对象。

三、药物发现的阶段

药物发现即药物 R&D 过程。研究过程分 4 个阶段：基础研究、可行性分析、项目研究和非临床开发。现今称之为“命中”到“先导”的过程(the hit-to-lead process)。开发过程主要是指临床研究阶段，还包括注册申请和上市销售。各阶段的研究会对上步结果质疑，从而更新设计、重复试验或中止研究。药物发现的全过程并非一定能发现药物，但必须遵循这个程序。

(一) 基础研究

运用先进技术(量子机制、药物-受体的计算机模拟、单晶 X 射线衍射、多维 NMR 谱、克隆、基因表达等)的相互影响，以结构特征为枢纽进行生命科学的基础研究，发现疾病治疗的多种靶点(target)，确定靶点的成药性(druggability)以及相关的新化学实体(new chemical entity, NCE)。配体对靶点的启动亲和性一般在 $50 \mu\text{m/L}$ 以上，就算是初步的命中物(hit)，这是药物发现阶段中最重要和最有意义的，也是最富挑战性和最有风险的首要一步。

20 世纪靶点研究集中于细胞膜上的酶和受体，21 世纪将扩大到核酸和糖类等，进行细胞和基因的修饰和调控，研究重点将转向细胞核内。

我们知道细胞的生物学行为受外源信号控制，信号传导过程的偏差引起各类疾病，因而阻断或调控特定细胞内信号传递途径可治疗某些疾病。细胞内信号传递是经由一系列蛋白质-蛋白质相互作用实现的，针对相关靶点，以相互作用的结构特征为基础，设计和开发治疗性小分子药物是可行和合理的。如免疫抑制性药物环孢菌素 A(cyclosporin A)和 FK506 就是与 T 细胞激活途径中的一种关键成分神经钙蛋白结合，而此激活途径是调节 T 细胞特异的转录因子 NF-AT。尽管它们是偶然被发现的，但证明干扰细胞信号传递过程可有效地改变疾病进程。阿尔茨海默病(早老性痴呆)机制研究发现，其病因之一是 β 和 γ 分泌酶酶解产生的 β 淀粉样蛋白(A β)，

以及 $A\beta$ 前体 APP 的代谢和 τ 蛋白磷酸化通路,致使神经纤维缠绕,造成神经细胞凋亡,故针对 β 和 γ 分泌酶或 $A\beta$ 肽,将可能是发现特效药的有效方法。目前对乙酰胆碱酯酶(AChE)和 $A\beta$ 肽聚集具有双重作用的候选药物正进行临床研究。

(二) 可行性分析

考察基础研究成果的可靠性、有效性以及适应市场的价格能力称为可行性分析(feasibility)。鉴于对 NCE 与疾病病理学相关的受体或生化通路的相关性所知尚少,故这是最难以决断的困难阶段。如何建立生物学体外、体内检测的生物模型和方法学,并对 NCE 进行结构改造和构效关系(structure and activity relationship, SAR)研究是目前常用的可行性分析方法之一,它应提供一些具特定药理活性,可望治疗某些疾病的先导物。基础研究和可行性分析是不可分的两个阶段,互相联系,互相渗透。

21 世纪新药研究模式已向靶点居先转向,随着生命科学的飞速发展,发现新靶点并获得相关的三维结构和作用机制,指导新药设计和进行药理验证。

(三) 项目研究

上述先导物扩大研究范围,进入项目研究(program)阶段,也称临床前研究,对候选药物(drug candidate)进行包括药学、药理学和毒理学 3 个方面试验,目的是发现可进行临床研究的研究中新药(investigational new drug, IND)。

1. 药学研究

(1) 药物化学 包括候选药物的化学结构确证和理化性质,化学合成上可行的工艺路线,规模生产中合理的成本价格。

(2) 制剂学 患者直接使用的是药物制剂,故原料药都必须按处方制成一定的剂型,以特定的给药方式进行试验,其中重要的是体外溶出度和生物利用度,因为不同剂型体外溶出度不同,是剂型选择的依据之一,而同一剂型溶出度上的差异又可作为有效的质量标准。对于生物利用度的 3 个参数——达峰浓度、达峰时间和药时曲线下面积而言,它们在药物体内吸收,推测药物疗效,指导临床用药方面都是有意义的。处方剂型和制备工艺研究的最终目的是为临床提供有效性、安全性、稳定性、生物等效性、均匀性和适用性相统一的临床制剂。

(3) 质量标准 制订临床用药质量标准草案,提供合格的临床制剂标准。

2. 药理学研究

(1) 主要药效研究 它要回答的是候选药物是否有效的问题,故应根据候选药物的分类及药理作用特点,按照“药品注册管理办法”规定的技术要求操作,严格掌握供试药物、动物选择、生物模型、试验设计、指标和剂量、对照和统计等项规定,确保主要药效结论性数据充足。

(2) 一般药理学研究 指主要药效学以外的广泛药理作用,包括药代动力学和复方药效学。由于新药应用到人体后,是分布在全身的,因此必须首先了解和回答新药对机体的主要系统(如神经、心血管、呼吸系统)的影响,这样对候选药物的全面作用有一个基本认识,其次要了解新药药理作用机制,或发现新的药理作用,为临床应用做好准备,这样可正确掌握适应证和不良反应。

3. 临床前毒理学 为了加强对新药的管理,临床前毒理学研究在监督、制止药害事故方面的重要性更显重要,因此,除急性、亚急性或慢性毒理试验外,还增加了三致试验(致突变、致畸、致癌)。

(四) 非临床开发

非临床开发(nonclinical development)是根据项目研究判断候选药物能否作为研究中新药(IND),并向药品管理法定部门申请临床研究的总体评价,也是一个决策过程,目的是尽早淘汰不适合的候选药物。它依赖于高水平的管理,自始至终伴随着项目研究同步进行,其核心是一个安全性评估问题,当然还包括专利申请、市场竞争和商业销售的预测。在总体评估时,应优先考虑候选药物的吸收、分布、代谢、排泄和毒性(ADME/T),特别是不适合的药代动力学性质(接近90%的候选药物因此而夭折),根据现有信息资料或重复试验结果,做出肯定回答。同时也可依靠医学专家,凭借临床经验,对治疗适应证和不良反应,甚至包括治疗花费等各方面提供有价值的预测。最后通过综合途径,选择多种类似候选药物中最好的作为IND,设计临床研究计划。

(五) 临床研究

由于人类和动物对新药的药效学及药代动力学存在种族差异,而且动物的病理模型与人类的疾病相差较大,对某些动物试验一致有效,耐受性良好的候选药物,在人体应用时与动物实验结果相反,会产生无效或不耐受。因此,只有经过临床试验后,才能确证IND是否有实际应用价值,能否被药品审批部门批准投产及进入市场。

临床研究(clinical studies)通常经过4期,才能完成对研究中新药(IND)的评估,进行新药申请(new drug application, NDA)和注册上市,即使上市后还需进行长期验证。

1. I期临床试验 以健康人为对象的人体试验是新药研究的起始期,主要目的是研究人体对IND的有效性以及耐受程度和安全性,同时进行人体药代动力学和人体生物利用度研究,以便探讨IND在人体内吸收、分布、代谢和排泄的特点。一般受试者例数为20~100人,用药约1个月,通过统计处理试验结果,与正常临床参数(心电图、心率、血压和精神作用等)比较,以决定取舍。不过若产生问题,也不应轻易扼杀,需慎重处理,有时还需临床裁决。以异烟肼为例,它在治疗结核病时,就有20%的患者肝酶升高,虽然血生化检查并未发现肝损害,仍存在不能通过审查和上市的风险,但当时它的疗效是最好的,因此也就接受了用于治疗的风险。

虚拟人体试验是将人体生命的主要内容,如人免疫系统,器官和代谢功能等信息数据,构建计算机化的虚拟生命(数字生命),通过输入新药的数据和信息,代替健康人,进行药物初期测试,达到避免伤及真人的目的。

I期临床试验最易看出问题,因此是决定IND存活的关键。最后制定详细的II期临床试验方案,以求所得的结果可靠,避免耗资、费时的III期临床试验失败。

2. II期临床试验 在I期临床试验基础上,在已获得的耐受剂量范围内,确证IND临床应用的实际价值,即对何种疾病有效、有效剂量范围和最适给药方案,同时在设对照组的条件下,采用双盲法,详细考察IND对患者的疗效、适应证和不良反应。还可进一步扩大试验范围,增加试验单位及试验病例数(约需数百名),以便确证IND的疗效。II期临床试验淘汰率达70%~80%。

3. III期临床试验 为IND试产后的安全考察期。在有效和安全的基础上,了解长期应用时的最佳剂量、给药方案和不良反应,病例数为数百至数千人,这样有助于对该药进行全面正确的评价。

4. IV期临床试验 新药申请(New Drug Application)后,还必须跟踪考察验证,发现问题则