



科 学 出 版 社

中文版

Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods from ADME to Toxicity Optimization

类药性质： 概念、结构设计与方法 从ADME到安全性优化

〔美〕爱德华·H. 克恩斯 邸力 / 著
钟大放 等 / 译



ELSEVIER

原版引进



科学出版社

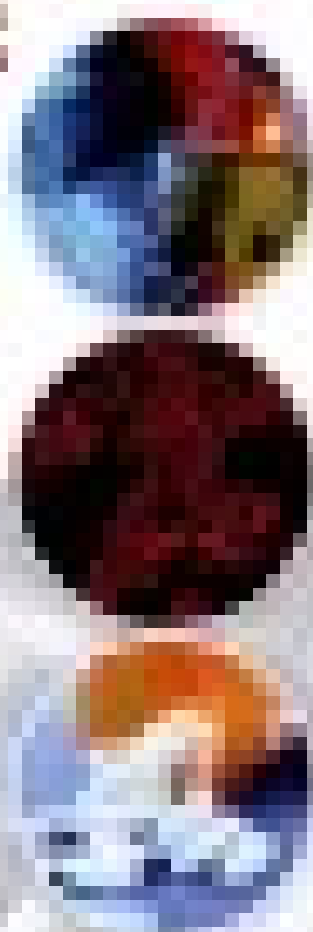
www.sciencep.com



**Drug-like Properties:
Concepts, Structure Design and Methods**
From Molecular Framework Optimization

类药性质： 概念、结构设计与方法 从ADMET到安全性优化

JOHN MURPHY, PH. D. 著
王健 译



科学出版社

Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods

from ADME to Toxicity Optimization

类药性质：概念、结构设计与方法

从 ADME 到安全性优化

[美] 爱德华·H. 克恩斯 著
邸 力

钟大放 等 译

科学出版社

北 京

图字: 01-2009-0223 号

This is a translated version of

Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods: from ADME to Toxicity Optimization

Edward H. Kerns and Li Di.

Copyright © 2008, Elsevier Inc.

ISBN: 978-0-12-369520-8

All rights reserved.

No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopy, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from the publisher.

AUTHORIZED EDITION FOR SALE IN P. R. CHINA ONLY

本版本只限于在中华人民共和国境内销售

图书在版编目(CIP)数据

类药性质: 概念、结构设计与方法: 从 ADME 到安全性优化/ (美) 克恩斯 (Kerns, E. H.), 邸力著; 钟大放等译. —北京: 科学出版社, 2011

Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods

ISBN 978-7-03-028940-7

I. ①类… II. ①克… ②邸… ③钟… III. ①药物-属性-研究
IV. ①R961

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 175662 号

责任编辑: 田慎鹏 贾明月 霍志国/责任校对: 张凤琴

责任印制: 钱玉芬/封面设计: 耕者设计工作室

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

源海印刷有限责任公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2011 年 1 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2011 年 1 月第一次印刷 印张: 31 插页: 1

印数: 1—2 500 字数: 740 000

定价: 118.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

译 者 序

现代新药发现过程的策略是什么？跨国制药公司如何进行创新药物研究？如何提高新药研究开发的成功率？“重磅炸弹”式药物有什么共同性质？相信每一位从事药物研究的科研人员和研究生都会对这些问题非常感兴趣。受科学出版社的委托，我们将《类药性质：概念、结构设计与方法——从 ADME 到安全性优化》一书翻译成中文，希望能对中国的药物研究工作者提供重要的参考信息，使大家掌握新的思路和方法，使中国的创新药物研究尽早与国际接轨。

本书从药物发现项目团队的角度，介绍了类药性质的理论、实例、方法和应用，全景描述了化合物性质筛查和结构优化过程。其叙述简明生动，深入浅出，从事药物研究的科研人员很容易理解其内容。每章配有习题和答案，适用于教学或自学。通过阅读本书，读者会理解为什么在新药发现过程中，类药性质与活性和选择性同等重要；如何利用现代科技的最新成果，有效地实现新药研发的目标；跨国制药公司如何计算时间与投入，达到世界一流的劳动生产率等等。

参加本书翻译的是中国科学院上海药物研究所药物代谢研究中心的部分工作人员和研究生，他们分别承担第 1~3 章（詹燕），第 4、5 章（袁涛），第 6、7 章（刁星星，于立华，黄海华），第 8、26 章（袁涛，李聃），第 9 章（高纯颖，于立华），第 10 章（刘可，于立华），第 11、29 章（邓泮），第 12、30 章（林丽珊，陈笑艳），第 13、31 章（杨勇，陈笑艳），第 14、33 章（詹燕，于立华），第 15、32 章（高瑞娜，李聃），第 16、34 章（丁珏芳，于立华），第 17 章（谢岑，于立华），第 18、36 章（陈美霞，黄海华），第 19、37 章（谭波，张逸凡），第 20 章（刘佳），第 21 章（邓志鹏）、第 22、23 章（丁珏芳），第 24、25 章（刁星星、黄海华），第 27 章（高纯颖），第 28 章（刘可），第 35 章（谢岑，黄海华），第 38、41 章（孟健，黄海华），第 39、40 章（周信，黄海华）、附录一和附录三（李聃）。全书译稿由钟大放校对和修改。

由于本书涉及多个学科的不同领域，译者专业水平有限，翻译难免有不当甚至错误之处，恳请读者批评指正。

钟大放

2010 年 8 月 12 日

序

药物研究是一项充实的职业，因为新药能够改善人类健康，提高生活质量和延长寿命。对献身于药物研究的科学家来说，它也可能是最具挑战性的使命，他们必须同时优化化合物的诸多属性，以获得一个有效的类药化合物。ADME/Tox（吸收、分布、代谢、排泄、毒性）是这些挑战的一部分。一个药物发现项目团队发明的成千上万种结构新颖且与治疗靶标结合的化合物中，通常仅有一小部分化合物的 ADME/Tox 性质足够好，从而可以变成药品。本书旨在向您——药物研究科学家或学生——提供 ADME/Tox 性质概念、结构设计和研究方法入门指南，以帮助您成功面对这些挑战。

本书中的案例研究、结构-性质关系以及结构修饰策略将为化学家提供帮助。这些内容将帮助诊断非类药性的先导结构，并提供用于 ADME/Tox 的结构设计思路。对化合物性质研究方法的总览，构成了准确解释和应用数据，从而作出明智决定的基础。对于 ADME/Tox 科学家，深入了解性质测定方法有助于选择方法和产生数据，这些将对项目产生重要影响。

生物学家和药理学家将因对 ADME/Tox 概念更多的理解而受益。这一点尤为重要，因为近年来化合物性质数据的应用已经从体内药动学 and 安全性扩展到生物学测定中。低溶解度、化学不稳定以及低渗透性可能对生物测定数据影响极大。理解了这一事实，生物学家能更好地优化生物测定法，并在解释数据时考虑性质因素。

由于 ADME/Tox 在推进高质量候选物到临床试验以及在药物发现过程中越来越重要，所以每一位药物研究者都应该了解它。ADME/Tox 性质是临床候选物品质的一个关键方面。如果这些性质差，则该候选物的失败风险高，或将成为一个不理想的药品。ADME/Tox 已经成为药物发现过程的组成部分，也是一笔巨大的财富，可用于指导选择和优化珍贵的先导物。本书对于从事或准备从事选择和优化过程的科学家是一种工具与资源。作者希望您在创造未来的新药方面取得成功，并造福全人类。

在编著本书的过程中，作者得到了许多药物研究同事的支持和建议。特别感谢 Wyeth 公司研究、化学和筛选科学部的负责人 Magid Abou-Gharbia、Guy T. Carter 和 Oliver J. McConnell。Christopher P. Miller 对全书手稿的审查与反馈对我们特别有帮助。非常感谢几位不具名的评论人深思熟虑的批评意见。邸力感谢 Donald M. Small 教授、Bruce M. Foxman 教授和李瑞声教授的指导。克恩斯感谢 David M. Forkey 教授、William L. Budde 和 Charles M. Combs 的指导。我们感谢 Ronald T. Borchardt 教授、Christopher A. Lipinski 的友谊、合作以及他们在 ADME/Tox 和药物化学领域的领导作用。美国化学会类药性质短训班学员的热情反馈非常有价值。我们分享了 Wyeth 公司研究院的药学描述和药物化学部门许多同事在药物发现中理解类药性质的协作探索，并非常感谢他们值得尊敬的、富有创意的合作。

E. H. 克恩斯，邸力
于普林斯顿

目 录

译者序 序

第一部分 介绍性概念

第 1 章 引言	3
第 2 章 良好类药性质的优势	6
2.1 类药性质是药物发现的组成部分之一	6
2.2 在发现阶段转变为注重化合物性质	11
2.3 发现阶段的性质获取	13
2.4 发现阶段的类药性质优化	14
第 3 章 生命系统中药物暴露的屏障	16
3.1 屏障简介	16
3.2 给药	17
3.3 口腔和胃的屏障	18
3.4 胃肠道屏障	19
3.5 血液中的屏障	24
3.6 肝中的屏障	25
3.7 肾中的屏障	26
3.8 血液-组织屏障	27
3.9 组织分布	27
3.10 手性对屏障和性质的影响	28
3.11 体内屏障概述	28

第二部分 物理化学性质

第 4 章 从结构快速描述特征的规则	33
4.1 Lipinski 规则	33
4.2 Veber 规则	35
4.3 其他规则	35
4.4 应用相关规则评估化合物	35
第 5 章 亲脂性	39
5.1 亲脂性的基本原理	39
5.2 亲脂性的影响	40
5.3 亲脂性案例研究及结构修饰	41

第 6 章 pK_a	44
6.1 pK_a 的基本原理	44
6.2 pK_a 的影响	45
6.3 pK_a 案例研究	46
6.4 针对 pK_a 的结构修饰策略	49
第 7 章 溶解度	51
7.1 溶解度的基本原理	51
7.2 溶解度效应	56
7.3 生理学因素对溶解度和吸收的影响	61
7.4 改善溶解度的结构修饰策略	64
7.5 改善溶出速度的策略	70
7.6 盐型	71
第 8 章 渗透性	79
8.1 渗透性的基本原理	79
8.2 渗透性的影响	83
8.3 改善渗透性的结构修饰策略	84

第三部分 处置、代谢和安全性

第 9 章 转运体	95
9.1 转运体的基本原理	95
9.2 转运体的作用	96
9.3 外排转运体	102
9.4 摄取转运体	108
第 10 章 血脑屏障	114
10.1 血脑屏障的基本原理	114
10.2 脑通透的作用	120
10.3 结构与血脑屏障通透性的关系	121
10.4 改善化合物脑通透性的结构修饰策略	122
第 11 章 代谢稳定性	128
11.1 代谢稳定性的基本原理	129
11.2 代谢稳定性的影响	135
11.3 针对一相代谢稳定性的结构修饰策略	137
11.4 针对二相代谢稳定性的结构修饰策略	144
11.5 代谢稳定性数据的应用	146
11.6 手性对代谢稳定性的影响	150
11.7 CYP 同工酶的底物专属性	152
第 12 章 血浆稳定性	158
12.1 血浆稳定性的基本原理	158
12.2 血浆稳定性的影响	159

12.3	提高血浆稳定性的结构修饰策略	160
12.4	血浆稳定性数据的应用	163
第 13 章	溶液稳定性	167
13.1	溶液稳定性的基本原理	167
13.2	溶液不稳定性的影响	168
13.3	提高溶液稳定性的结构修饰策略	169
13.4	溶液稳定性数据的应用	171
第 14 章	血浆蛋白结合	176
14.1	血浆蛋白结合的基本原理	176
14.2	血浆蛋白结合的影响	178
14.3	血浆蛋白结合案例研究	181
14.4	针对血浆蛋白结合的结构修饰策略	182
14.5	发现阶段的血浆蛋白结合对策	183
14.6	血红细胞结合	183
第 15 章	细胞色素 P450 的抑制	185
15.1	CYP 抑制的基本原理	185
15.2	CYP 抑制的影响	187
15.3	CYP 抑制案例研究	189
15.4	降低 CYP 抑制的结构修饰策略	190
15.5	可逆和不可逆的 CYP 抑制	192
15.6	其他类型的药物-药物相互作用问题	193
第 16 章	hERG 阻断	196
16.1	hERG 的基本原理	197
16.2	hERG 阻断效应	198
16.3	hERG 阻断的结构-活性关系	199
16.4	针对 hERG 的结构修饰策略	200
第 17 章	毒性	202
17.1	毒性的基本原理	203
17.2	毒性案例研究	208
17.3	改善安全性的结构修饰策略	209
第 18 章	鉴别与纯度	211
18.1	鉴别和纯度的基本原理	211
18.2	鉴别和纯度的影响	211
18.3	鉴别和纯度的应用	213
第 19 章	药动学	215
19.1	药动学简介	215
19.2	药动学参数	216
19.3	血浆蛋白结合对药动学参数的影响	220
19.4	组织摄取	220
19.5	药物发现中药动学数据的应用	220

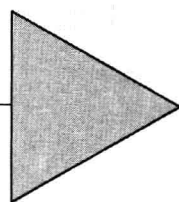
第 20 章 类先导化合物	229
20.1 类先导物性质	229
20.2 模板保留	230
20.3 分类	231
20.4 基于片段的筛选	232
20.5 类先导化合物结论	234
第 21 章 将类药性质整合到药物发现中的策略	236
21.1 早期评估类药性质	236
21.2 快速评估所有新化合物的类药性质	237
21.3 建立结构-性质关系	237
21.4 迭代平行优化	237
21.5 获得直接与结构相关的性质	238
21.6 应用性质数据改进生物学实验	238
21.7 用个性化试验回答特殊项目问题	239
21.8 根据单一性质判断化合物在复杂体系中的不佳表现	239
 第四部分 研究方法	
第 22 章 描述类药性质的方法：一般概念	243
22.1 应当快速获得性质数据	243
22.2 使用适当的测定条件	243
22.3 评估测试的成本-收益比	243
22.4 选择关键性质的综合体来进行评估	244
22.5 使用成熟的试验方法	245
第 23 章 亲脂性研究方法	246
23.1 计算机预测亲脂性方法	246
23.2 亲脂性实验方法	249
23.3 深入的亲脂性测定方法	252
第 24 章 pK_a 研究方法	256
24.1 计算机软件预测 pK_a 方法	256
24.2 pK_a 实验方法	258
24.3 深入探究 pK_a 的方法：pH 计量法	259
第 25 章 溶解度研究方法	261
25.1 文献中溶解度计算方法	261
25.2 用于溶解度计算的商业软件	261
25.3 动力学溶解度测定方法	262
25.4 热力学溶解度测定方法	267
第 26 章 渗透性研究方法	271
26.1 渗透性的计算机模拟方法	271
26.2 体外渗透性测定方法	272

26.3	深入研究渗透性的方法	278
第 27 章	转运体研究方法	283
27.1	计算机预测转运体方法	283
27.2	体外转运体实验方法	284
27.3	用于转运体的体内实验方法	290
第 28 章	血脑屏障研究方法	294
28.1	用于血脑屏障的计算机预测方法	295
28.2	血脑屏障体外实验方法	297
28.3	血脑屏障的体内研究方法	302
28.4	脑通透性的评估策略	307
第 29 章	代谢稳定性研究方法	312
29.1	计算机预测代谢稳定性方法	313
29.2	体外代谢稳定性试验方法	314
第 30 章	血浆稳定性研究方法	329
第 31 章	溶液稳定性研究方法	333
31.1	溶液稳定性测定的一般方法	333
31.2	生物学测定介质中溶液稳定性研究方法	335
31.3	用于不同 pH 溶液的稳定性研究方法	335
31.4	用于模拟胃肠液的稳定性研究方法	336
31.5	鉴定溶液稳定性试验中的降解产物	337
31.6	深入研究药物发现晚期化合物溶液稳定性的方法	337
第 32 章	CYP 酶抑制研究方法	339
32.1	CYP 抑制的计算机预测方法	339
32.2	体外 CYP 抑制试验方法	340
32.3	CYP 抑制评估策略	345
第 33 章	血浆蛋白结合研究方法	350
33.1	计算机预测血浆蛋白结合方法	350
33.2	体外血浆蛋白结合方法	351
33.3	血红细胞结合	354
第 34 章	hERG 研究方法	356
34.1	计算机预测 hERG 方法	357
34.2	体外 hERG 方法	357
34.3	体内 hERG 方法	361
第 35 章	毒性研究方法	364
35.1	计算机模拟毒性预测方法	365
35.2	体外毒性试验	366
35.3	体内毒性	370
第 36 章	鉴别与纯度研究方法	377
36.1	鉴别和纯度的检测标准	377
36.2	用于鉴别和纯度分析的样品	378

36.3	鉴别和纯度检测方法的要求	378
36.4	关于鉴别与纯度研究方法的建议	379
36.5	阴性鉴定结果的后续操作	382
36.6	方法范例	383
36.7	案例研究方法	383
第 37 章	药动学研究方法	386
37.1	药动学给药	386
37.2	药动学采样和样品处理	387
37.3	仪器分析	388
37.4	药动学数据举例	388
37.5	组织摄取	390
 第五部分 特殊主题 		
第 38 章	诊断与改善药动学性能	395
38.1	根据药动学性能诊断受限性质	396
38.2	阐释异常药动学性能的研究案例	396
第 39 章	前药	401
39.1	前药用于增加溶解度	402
39.2	前药用于增加被动渗透	405
39.3	转运体介导的前药用于增加肠吸收	408
39.4	前药用于降低代谢	410
39.5	前药作用于特定靶组织	411
39.6	软药	411
第 40 章	化合物性质对生物学测定的影响	414
40.1	化合物在 DMSO 中不溶性的影响	416
40.2	解决化合物在 DMSO 中的不溶性问题	417
40.3	水缓冲液中不溶性化合物的影响	418
40.4	解决化合物在水缓冲液中的溶解度问题	420
第 41 章	制剂	427
41.1	给药途径	427
41.2	药效强度决定给药方式	429
41.3	制剂策略	430
41.4	药物发现阶段制剂的实用指南	436
附录一	各章习题答案	441
附录二	一般性参考文献	461
附录三	名词解释	462

第一部分

介绍性概念



第 1 章 引言

概要

- 类药性质赋予一个化合物良好的吸收、分布、代谢、排泄和安全性（ADME/Tox）性质。
- 药物化学家通过结构修饰控制化合物的性质。
- 生物学家利用这些性质，优化生物检测方法和解释生物学实验。

药物发现是一项极其复杂和艰难的事业。从事药物发现的科学家必须进行涉及不同学科的多系列、目标常常互相冲突的研究，并且将数据整合，以获得一个平衡的临床候选药物。近年来，为了增加药物发现的成功率，除药理学（如有效性、选择性）外，科学家们还大量讨论了优化化合物吸收、分布、代谢、排泄和安全性（ADME/Tox）性质（如物理化学性质、代谢、毒性）的重要性。Christopher A. Lipinski^[1]评论道：

类药化合物是指那些具有足以接受的 ADME 性质和安全性，能够在人体一期临床试验完成后生存下来的化合物。

研究药物性质一直是药物开发阶段（在发现阶段之后）的一项重要内容，涉及剂型、稳定性、药动学（PK）、代谢和毒性所进行的详尽研究。然而近年来，将药物性质研究整合到药物发现研究中已势在必行。Ronald T. Borchardt^[2]评论道：

类药性质是分子的内在性质，药物化学家的责任不仅在于优化这些分子的药理性质，而且还在于优化它们的类药性质。

这种整合使得研究者在药物发现阶段即能优化先导化合物的 ADME/Tox 性质。在全面且同时优化体内药理学、药动学和安全性方面，人们已经取得重要进展。

另一个重要进展是认识到药物性质对其生物学实验研究有重要影响。低溶解度、渗透性或在分析介质中的稳定性，改变了用于构建结构-活性关系（SAR）的生物学数据，而后者是药物发现的关键内容之一。生物学家利用化合物性质数据来优化生物检测方法、给药介质和体内给药途径。因此，对于药物发现生物学研究来说，类药性质已经变得很重要。

如果没有充分的介绍，各种不同的药物性质、术语和检测法会将药物发现科学家和学生淹没。一些关于药物性质的文章艰深难懂，这是由于它们是从药剂学或代谢专家的角度撰写的，并且含有对药物发现科学家无用的细节和数学运算。本书将为药物

化学家、生物学家、管理者和学生提供实用指南，为需要认识数据意义并有根据地作出决定的药物发现科学家提供背景材料和生动的实例。

这本书为从事类药性质工作的人们提供了工具。首先，为了理解为何药物性质限制了它们在治疗靶标的暴露程度，我们描述了口服给药后药物分子与它们在体内遇到屏障的相互作用。然后，以下面形式给出每一个关键的药物性质（图 1.1）：

- (1) 每种性质的原理。
- (2) 每种性质对 ADME/Tox 和生物学实验的影响。
- (3) 结构-性质关系（SPR）案例研究，用于了解结构如何影响性质。
- (4) 结构修饰策略，用于指导性质优化。
- (5) 描述表征性质的方法，用于准确测量和应用数据。

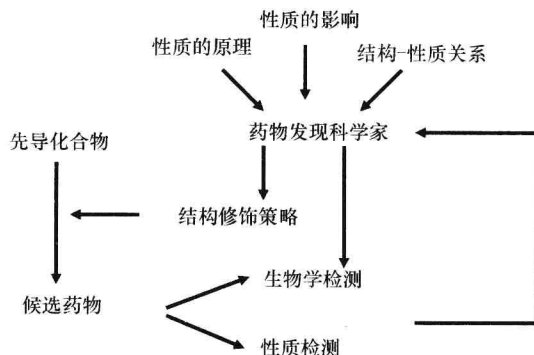


图 1.1 本书为从事药物发现的科学家和学生提供化合物性质的原理、作用、结构-性质关系和结构修饰策略的实用性理解，这些都可用于改善先导物和生物学检测。高质量的性质检测和数据是作出明智决定的关键。

关于这些性质的知识提高了药物发现科学家在先导物选择和优化方面的效率，并加强了药物发现的生物学研究。

本书对性质相关的概念叙述较少采用数学方法，并强调实际应用。书中还讨论了特定性质在诊断较差的药动学、前药设计、体内给药剂型时的应用，以及应用化合物性质数据的策略。

药物发现有多方面的因素，因此必须仔细地整合与平衡。类药性质是合格的临床候选药物的重要特性。

习题 （答案见本书末附录一）

1. 类药的定义。
2. 药物发现中先导化合物优化的两个主要领域是什么？
3. 理解化合物性质将如何有助于从事药物发现的生物学家？
4. 化合物性质可影响下面的哪项？
 - (a) 药动学，(b) 生物利用度，(c) IC_{50} ，(d) 安全性。

参考文献

1. Lipinski, C. A. (2000). Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 44, 235–249.
2. Borchardt, R. T. (2004). Scientific, educational and communication issues associated with integrating and applying drug-like properties in drug discovery. In R. Borchardt, E. Kerns, C. Lipinski, D. Thakker, & B. Wang (Eds.), *Pharmaceutical profiling in drug discovery for lead selection*, pp. 451–466. Arlington, VA: AAPS Press.