

The Principle
of Drug Design

药物设计学

© 姜凤超 主编



化学工业出版社
生物·医药出版分社

药物设计学

The Principle of Drug Design

姜凤超 主编



化学工业出版社
生物·医药出版分社

·北京·

本书共分九章，主要包括三部分内容，涵盖了与药物设计学科相关联的知识和最新进展。

第一部分主要介绍药物设计的概况及必备的基础知识，目的是告诉读者设计的药物要干什么，是怎样发挥作用的，会受到哪些因素的影响。

第二部分是介绍药物设计的基本方法，包括先导物的发现与优化、药物设计中常用的原理和方法、定量构效关系研究、药物的化学信息学应用和计算机辅助药物设计的原理和方法以及基因技术在药物设计中的应用等，从不同层次、不同方位介绍药物设计的具体方法，这一部分是本书的重点。

第三部分包括药物设计在部分领域的最新应用，主要介绍了近年来发展迅速的酶抑制剂、肽拟似物以及作用于离子通道药物等的具体应用。

本书既可作为药学、应用化学、化学类等相关专业的研究生和高年级本科生作为教材，也可供医药院校、相关制药企业和医药科研院所从事新药研究和开发人员参考。

图书在版编目 (CIP) 数据

药物设计学/姜凤超主编. —北京: 化学工业出版社,
2007. 1

ISBN 978-7-5025-9981-2

I. 药… II. 姜… III. 药物-设计学 IV. R914.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 016866 号

责任编辑: 杨燕玲

文字编辑: 张春娥

责任校对: 宋 夏

装帧设计: 华审视觉

出版发行: 化学工业出版社 生物·医药出版分社

(北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印 刷: 北京永鑫印刷有限责任公司

装 订: 三河市万龙印装有限公司

720mm×1000mm 1/16 印张 22 字数 462 千字 2007 年 5 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 49.00 元

版权所有 违者必究

前 言

自专利法开始实施以及我国加入世界贸易组织后，开发具有自主知识产权的医药产品，建立我国创新药物研究与产业化开发体系，提高创新药物研究的整体水平和综合实力，力争使我国创新药物研究在国际新药研究领域占有一席之地，实现医药研究的战略性转移已经成为我国医药发展的关键所在。然而创制新药能力薄弱是影响我国医药事业发展的瓶颈所在，因此培养和造就大批具有创新意识和创新药物研制能力的药学和制药工程专门人才，对于加速我国医药事业的发展意义重大。

自进入属于生物学时代的 21 世纪以来，药物化学进入了一个前所未有的发展机遇阶段。与药物化学相关的基础学科的飞速发展，生命学科、化学以及计算机科学与药物研究的紧密结合，丰富了药物化学的新策略、新观念、新思路和新方法，充实了药物化学，促进了学科的发展，使药物化学发展成为有理论支撑的成熟学科。

作为一项系统工程，新药的研究与开发具有投入高、风险大等特点，在整个新药研发过程中，药物设计是其中最具创造性的工作之一。随着药物化学及相关学科基础理论的发展，计算机辅助药物设计技术、组合化学、高通量筛选等新技术用于药物设计以来，药物设计的面貌已经大有改变，已经从原来的偶然走向必然。生物学科的飞速发展，特别是人类基因组计划的完成，更促使药物设计步入了快速发展的轨道。

众所周知，一个药物要发挥作用，必须能够准确地到达靶点位置（药物动力学），并且与靶点相互作用（药效学）。因此药物设计已不再仅仅局限于药物化学，而是逐渐发展成为一门由数学、化学、药学、生物学和计算机科学等诸学科交叉的边缘学科。正因为它是一门新兴的学科，因此要进行药物设计除了必须精通药理学学科的基本知识如有机合成、药物动力学、药理学等知识外，还应该具有相关的包括分子生物学、分子药理学、分子病理学等学科的相关知识。鉴于上述原因，给药物研究工作者以及有志于进行药物研究的人员提供一部深入浅出、易于理解的有关药物设计的参考书籍是有必要的。

本书内容上涵盖了与药物设计学科相关联的知识，主要分为三个部分。

第一部分是药物设计的基础知识（第二章），主要是基于药物活性的产生，源于药物和体内的相关生物大分子相互作用的观点，主要介绍体内生物大分子的结构、性能及作用（分子生物学基础），疾病产生的机理，药物作用靶点，药物与受体作用的理论与模型，药物活性与结构的关系以及机体对于药物的作用等内容。主要是告诉读者设计的药物要做什么，是怎样做的，将会受到哪些因素的影响，以达到知己知彼、百战不殆的目的。

第二部分是介绍药物设计的基本方法，包括先导物的发现与优化（第三章）、药物设计的基本原理与方法（主要介绍了拼合原理、局部修饰、生物电子等排原理、前药原理和软药等）（第四章）、计算机辅助药物设计（第五章）以及基因技术在药物设计中的应用（第六章）等，从不同层次、不同方位介绍药物设计的具体方法，这部分是本书的重点。

第三部分包括药物设计在部分领域的应用，主要介绍了近年来发展迅速的酶抑制剂（第七章）、肽拟似物（第八章）以及作用于离子通道药物（第九章）等的具体设计方法和应用。

另外，为便于读者进一步的学习和查阅原文，本书在每一章的最后，列出了关于本章内容的主要参考文献。

在内容选择上，考虑到药学专业和相关专业人员的知识层次以及实用性等，尽可能的减少理论性过强的内容。在知识面方面，力求最新、最广、最实用，尽可能将药物设计研究中最新的知识介绍给读者，在内容安排上，从药物设计的基础知识入手，逐步深入，力求达到条理清晰、通俗易懂，并尽可能地利用实例以方便读者理解。

本书是在编者多年讲授本课程的基础上加以综合编写出来的，因此本书适用于药学、应用化学、化学类等相关专业的研究生和高年级本科生作为教材或参考书使用。各位读者在使用过程中可根据自己的实际情况进行取舍。

衷心感谢郭宗儒老师的指导和关心，感谢化学工业出版社各位编辑老师的支持和信任。

现代药物设计的发展异常快速，涉及到的领域非常广泛，内容又特别多，在编写过程中对内容的安排和材料的组织上有不妥之处，对书中疏漏及错误之处，恳请读者不吝批评指正。

姜凤超
华中科技大学同济医学院
2007年2月

目 录

第一章 绪论	1
第一节 新药研究的发展	1
一、药物化学基本概念	1
二、药物发现的过程	2
三、药物发现的方法	3
第二节 新药的研究过程	5
一、基础研究	5
二、项目研究	7
三、临床研究	8
第三节 新药的类别与命名	10
一、注册新药的分类	10
二、药物的命名	11
三、新药的化合物类型	12
第四节 药物设计基本方法	14
一、受体和配基	15
二、合理药物设计	15
三、组合化学与高通量筛选	17
四、现代基因技术	17
五、先导物优化	18
参考文献	19
第二章 药物作用的生命科学基础	20
第一节 分子生物学基础	21
一、生物大分子的结构与功能	21
二、生物膜	28
第二节 分子药理学基础	35
一、疾病机理研究	36
二、药物作用的靶点	43
三、内源性活性物质	55
四、药物与受体作用的化学本质	57
五、药物生物活性与化学结构的关系	63
第三节 机体对药物的作用	79
一、药物在体内的作用	79
二、药物在体内的转运过程	81

三、药物在体内的代谢过程	87
参考文献	93
第三章 先导化合物的发现与优化	94
第一节 先导化合物的发现	94
一、先导化合物	94
二、先导化合物发现	95
第二节 先导化合物的优化	108
一、复杂化合物的结构简化	109
二、副作用选择优化法	110
三、立体异构化和外消旋化	112
参考文献	115
第四章 药物设计的原理及方法	116
第一节 药物设计的基本原则	116
第二节 拼合原理	119
一、基本原理	119
二、拼合原理的应用实例	121
第三节 局部修饰	129
一、同系物变换	129
二、环结构的改变	131
三、不饱和基团的引入	134
四、具有空阻效应基团的引入	135
五、基团电性的改变	135
第四节 生物电子等排原理	137
一、生物电子等排的基础	137
二、经典生物电子等排体	140
三、非经典生物电子等排体	144
四、“Me-Too”药物	147
第五节 前药原理	148
一、前药的基本原理	149
二、前药原理的应用	155
三、靶向药物设计	168
第六节 逆代谢原理应用——软药设计	173
一、基本原理	173
二、设计方法	175
参考文献	179
第五章 计算机辅助药物设计	181
第一节 药物设计的发展	181
第二节 药物定量构效关系	184
一、定量构效关系简介	184

二、生物活性数据的获得及数据处理	186
三、Hansch 方法及相关模型	187
四、构效关系研究的其他方法	195
五、数据统计分析	196
第三节 药物的化学信息学	198
一、化学信息数据库	198
二、生物信息数据库	200
三、药物的生物与化学网络资源	202
第四节 计算机辅助药物设计的具体方法	206
一、计算机辅助药物设计的基础知识	206
二、计算机辅助药物设计系统结构框架图	209
三、计算机辅助药物设计的方法	209
四、直接药物设计	212
五、间接药物设计	222
六、应用例证	233
参考文献	238
第六章 药物研究中的基因技术	239
第一节 基因技术及基因药物的发展	239
一、基因技术	239
二、基因技术的基本状况和发展动向	240
第二节 基因工程基本原理	242
一、基础知识	242
二、基因技术的一般介绍	246
第三节 与基因有关的药物设计	253
一、核酸的作用基础	253
二、以核酸为靶点的药物设计	255
三、基因突变、基因重组与药物设计	264
参考文献	268
第七章 酶抑制剂	269
第一节 酶的基础知识	269
一、酶的特性及分类	269
二、酶的结构与催化功能	271
三、酶激动剂与抑制剂	273
第二节 酶抑制剂	274
一、抑制剂作用机理	274
二、可逆抑制剂	278
三、不可逆抑制剂	287
四、多底物类似物抑制剂	293
参考文献	294

第八章 肽拟似物	295
第一节 肽拟似物的发展	295
一、肽的基础知识	295
二、肽拟似物	299
第二节 肽拟似物的设计原理与方法	300
一、肽拟似物设计的策略	300
二、肽拟似物设计的基本方法	302
三、非肽结构的肽拟似物	315
参考文献	317
第九章 作用于离子通道的药物	318
第一节 离子通道简介	318
一、离子通道的结构与功能	319
二、离子通道疾病及研究方法	324
第二节 作用于不同离子通道的药物	326
一、作用于钙离子通道药物的设计	327
二、作用于钠离子通道药物的设计	330
三、作用于钾离子通道药物的设计	333
四、作用于其他离子通道药物的设计	336
参考文献	337
索引	338

如果一个人掌握了他所从事学科的基础理论，并且学会了独立思考和工作，他必定会找到他自己的道路。

——爱因斯坦

第一章 绪 论

第一节 新药研究的发展

一、药物化学基本概念

1. 药物化学的研究对象及相关学科

药物化学 (Medicinal chemistry) 是利用化学的概念和方法发现、确证和开发药物，从分子水平上研究药物在体内的作用方式和作用机理的一门学科。主要涉及新药的设计、合成和确证及其在体内作用机制和作用方式研究等内容。

药物化学的研究对象包括药物 (Drug) 及与其相关联的物质和一般生理活性物质等，主要研究对象是药物。所谓的药物指的是可以“用于预防、治疗、诊断人的疾病，有目的的调节生理功能并规定有适应证、用法和用量的物质” (《药品管理法》)。从分子角度来看，药物就是在体内可以与大分子靶点 (Macromolecular Target) 相互作用并能产生药理活性的小分子化学物质，药物所产生作用的有益还是有害取决于使用的药物和药物的量。

药物要产生效能，就必须与体内相应的生物大分子靶点相互作用 (药效学, Pharmacodynamics)，为使药物尽可能选择性地作用于靶点，一个药物要能够更迅速地到达靶点 (药物动力学, Pharmacokinetics)。因此，对于新药的设计与研究，除了考虑药效学以外，还应该而且必须关注药物动力学的问题。

药物化学是介于有机化学 (Organic Chemistry)、生物化学 (Biochemistry)、药理学 (Pharmacology)、生理学 (Physiology)、分子生物学 (Molecular Biology)、免疫学 (Immunology)、药物动力学 (Pharmacokinetics)、毒理学 (Toxicology)、分子病理学 (Molecular Pathology) 等生命学科之间，与以化学为基础的物理化学 (Physical Chemistry)、晶体学 (Crystallography)、光谱学 (Spectroscopy)、分子修饰 (Molecular Modeling) 和以计算机为基础的信息学 (Informatics) 等学科之间的交叉学科。同时随着分子生物学、基因组学、蛋白质组学以及结构生物学的迅速发展，对作用靶点的认识不断深入，导致分子药物化学和分子药理学之间的联系越来越密切。

2. 药物化学的研究内容

虽然药物化学研究的内容很多，但从大的方面来看主要包括以下两点。

2 药物设计学

① 已知药理作用并在临床上应用的药物，包括它们的制备方法、分析确证、质量控制、结构变换以及化学结构和药理活性之间的关系（构效关系）。解决的问题是什么是好药，如何得到安全有效的药物。

② 从生物学和化学角度设计和创制新药，主要研究药物与生物体相互作用的物理化学过程，从分子水平上揭示药物的作用机理（Mechanism of Action）和作用方式（Mode of Action），包括在体内的变化（ADME 研究，即吸收、分布、代谢和排泄等）。解决的问题是如何找到更安全有效的药物，为什么是好的药物。

二者研究的侧重点不同，但相互联系、相辅相成，目的就是深入了解和有效利用现有药物，预见和寻找更优良的药物。

本书着重介绍药物的作用原理以及药物分子的设计方法和途径。

二、药物发现的过程

20 世纪初，Ehrlich 首先提出了“化学疗法”的概念，他将化学疗法（Chemotherapy）定义为“利用药物摧毁入侵的生物体而无损于寄主本身”，其基本原理是建立在通过服用药物，使病人得到益处。到 50 年代初，一大批磺胺类、青霉素类、链霉素、抗疟药及抗组胺药等药物已经上市。药物研究与开发经历了由粗到精、由盲目到自觉、由经验性试验到科学的理性的设计的阶段。药物研究已经由从动物和植物体内分离、纯制及测定，天然活性产物直接被用作药物的发现阶段（Discover）经过药物发现的黄金时期的发展阶段（Develop）进入到由新理论、新技术以及相关学科交叉渗透的多学科性、综合性的设计阶段（Design）。

特别是近 20 年来，随着化学、生物学、分子药理学、分子生物学的发展，对于受体及其结构、各种内源性生理活性物质及其与受体作用的作用模式认识的不断深入，同时生物学黄金时代开创的结构生物学、蛋白质组学和基因组学等学科的发展大大地充实了药物发现所依赖的生命科学基础，现代科学和计算机技术的运用（如组合化学、高通量筛选和计算机辅助药物设计）改进了药物发现的技术和方法；信息学科的突飞猛进的发展，出现了各种信息数据库（化合物信息库和生物信息库等）和信息技术（信息处理和转换技术等），可以更便捷地检索和搜寻所需要的文献资料数据，使我们可以 在药物研究和开发中更有效地利用一切传统的和现代的知识，尽快地做出最佳决策，研究水平和效率大为提高，使药物的发现更快捷、更经济有效。另外国家和相关制药企业为了争取国际市场，在药物研究和开发（R&D）方面投入了大量的资金，从另一方面促进了医药工业和药物化学的快速发展。

虽然大量安全有效药物的出现使许多疾病得到预防和治疗，人类的平均寿命在不断地延长，但仍有一些常见病、多发病无法得到根治，同时由于新的疑难病症的不断发生，药物滥用等导致机体的抗药性增加等原因，仍然需要开发更多的安全有效的新药才能确保人民的健康。世界药物市场的需求在不断地增加，因此新药研究

与开发仍备受重视。

另一方面，21世纪的新药研究与开发，需要充分利用新技术、新知识和新方法，需要多学科领域的协同作战。因此必须加强生命基础过程的研究，通过分子病理学、分子药理学、分子生物学等学科的深入研究，更清楚地了解机体内源性活性物质的分子机制，寻找药物特异性作用的新靶点。先导化合物的设计将仍然是21世纪药学研究的热点之一，通过计算机辅助药物设计与生物工程相结合，组合化学与高通量筛选相辅佐，新药的研究与开发将走向一个崭新的台阶。

三、药物发现的方法

药物研究的目的是寻找高效低毒、结构新颖的新化学实体，从而减少盲目性，降低消耗，缩短研究周期。多年来，药物工作者在药物发现（Drug Discovery）过程中积累了丰富的经验，其中有些经验仍然非常适用并可以为我们所借鉴，简单介绍如下。

1. 经验积累

这是最原始的方法，古代最常用的方法是靠“尝试”，通过尝试积累各种药物知识。“神农尝百草，一日而遇七十毒”，古代药物（中草药）是人们用生命换来的，《神农本草经》、《本草纲目》是经过长期总结的我国古代药物学的代表作。这种方法虽然原始，但是很有用。即使在今后，它仍然可以帮助我们寻找和发现新药。但是这种方法效率不高，有一定的局限性。

2. 偶然发现

许多发现带有偶然性，如青霉素（英国弗莱明1928年发现，1945年获诺贝尔奖）、维生素B₂、异丙嗪类麻醉药等的发现都是极好的例证。有许多在临床上偶然发现药物新用途的例子，但总的来说发现概率较低，受人为因素影响较大。

3. 活性筛选

生物活性筛选包括定向筛选和综合筛选两种。定向筛选（在特定模型上进行的具有针对性的大规模药物筛选）是半个世纪以来被广泛采用的行之有效的筛选方法，可较快地发现有效的药物，但是有一定的局限性。现在筛选的阳性率为五千分之一左右，而被筛出的化合物中可以被批准上市的概率只有5%。综合筛选（一药多筛或普筛）与组合化学结合始于20世纪80年代，是药物筛选的一次革命。

4. 天然物提取

从天然化合物中提取有效单体并进行相应的改造，已经成为新药开发的一个重要手段，目前约有一半左右的临床用药是天然产物及其衍生物，包括像抗生素这一大类作用显著、品种繁多的药物，如吗啡（1804年）、奎宁（1820年）、可卡因（1860年）、利血平（1918年）以及阿托品、青霉素、氯霉素、青蒿素、长春新碱、喜树碱、紫杉醇等。目前世界各国对天然药物的研究极为重视，这是由于一方面从化学合成中寻找新的结构越来越困难，希望从天然产物（包括微生物）中找到新型

4 药物设计学

的结构母体；另外对水溶性产物的研究开发是近年来的一个热门，如具有显著生物活性的皂苷类、多糖类药物的提取。

5. 化学合成

定向化学合成是近代寻找新药的重要手段之一，也是近代新药研究工作的一个重大进展。通过其他途径发现的新药可以作为先导化合物，对其化学结构进行修饰，研究化学结构与生物效应之间的关系，通过药理及数学计算（QSAR）确定最佳结构，选定药物，这是近代寻找新药的一种基本手段，而且也取得了显著的成绩。

定向化学合成可以是在基本母核近旁结构的修饰，也可以是在保留活性基团下对其基本骨架进行改造，通过定向合成进行结构改造可达到不同的目的，如增强活性（从吗啡到芬太尼）、增强选择性、降低毒性（从可卡因到普鲁卡因）、改变体内的转化过程（从普鲁卡因到普鲁卡因胺）、改进理化性质，从而使适合药用目的、降低成本等。

6. 老药新用

在临床应用过程中常偶然发现许多老药具有许多新的应用，例如阿司匹林的新用途不断被发现。

7. 副作用转换

药物的作用是多方面的，针对某一特定目的的应用被看作是药物的治疗作用，不属于用药目的而出现的其他作用，特别是伴随有不良反应的作用，常被视为药物的毒副作用。实际上药物的治疗作用和毒性作用是相对的，一种药物的毒副作用，对于另一种疾病而言可能是有用的，并可在临床上直接应用（如长春花碱可导致白细胞减少，但用于抗白血病的治疗）。另外，针对药物的毒副作用进行结构修饰或改造，有可能发展为新型药物（如孕激素类）。

8. 代谢启迪

在新药评价过程中，对药物的代谢研究是非常重要的，它可以让人们了解到药物在体内的作用是原药起作用、代谢物起作用还是二者共同作用，代谢物是否具有毒副作用等。人们可以利用这些信息设计合成新药：合成有效代谢物并发展为新药、模拟有效代谢物结构合成新的药物、对代谢物进行结构改造，使它在毒性、吸收和药效等方面均发生显著改变并成为新药。而今对药物分子代谢稳定性的研究已经成为增强药效、改善吸收、延长作用时间及解决抗药性的重要手段之一。

9. 作用机制研究

药理作用机制研究也有助于新药的发现，仅考虑主要的作用，可能会使一些作用较温和的药物落选。通过作用机制的研究，明确药物的具体作用部位和作用机制，可以找出具体作用效果的药物。同时作用机制的研究还有利于决定药物的寻找方向（如冠心病药物选择）。

总的来说，药物发现的方法是多种多样的，有时需要多种方法结合在一起使用。

随着研究的不断深入,药物的发现已经有了长足的进步,主要表现在:①由经验积累发展到从中草药中提取有效成分并对其进行结构修饰、改造以及微生物发酵产物分离等方法。②结构生物学、分子生物学等学科快速发展充实了药物发现所依靠的生命科学基础。③现代科学和计算机技术的运用改进了药物发现的技术和方法,加快了药物发现的步伐。④化合物信息库和生物信息库,信息处理和转换技术的根本转变,使我们可以 在药物研究和开发中更有效地利用一切传统的和现代的知识和方法,尽快地做出最佳决策,使药物的发现更快捷、更经济有效。

第二节 新药的研究过程

新药的研究是一项系统工程,包括研究与开发两个过程。研究过程分为基础研究、项目研究等阶段,开发过程主要指临床研究阶段。各个阶段相继发生又互相联系,候选药物的确定是两个阶段的明显区分标志。各阶段的研究都会对上阶段结果质疑而更新设计、重复试验或终止试验,因此药物研究的全过程并非一定能发现药物。

一、基础研究

基础研究(又称探索研究阶段)是运用先进技术对生命科学有关物质的相互作用及以结构特征为枢纽的体系之间的研究,主要在于对疾病治疗中的多种靶点或作用机制以及相关的新化学实体(New Chemical Entity, NCE)的研究,这是药物发现阶段中最重要和最有意义的,也是最富有挑战性的和最有风险性的一步,新的突破往往源于偶然的实验结果。

1. 靶标的发现与确证

确定治疗的疾病目标和作用的环节和靶标,是创制新药的出发点,也是以后施行的各种操作的依据。药物的靶标包括酶、受体、离子通道和核酸等,作用于不同靶标的药物在全部药物中所占的比重是不同的。20世纪的研究集中于细胞膜上的酶和受体靶,以信息的传递和阻断为目的,主攻目标在细胞边缘。以2000年为例,在全世界药物的销售总额中,酶抑制剂占32.4%,转运蛋白抑制剂占16.0%,受体激动剂占9.1%,受体拮抗剂占10.7%,作用于离子通道的药物占9.1%等。由于蛋白质组学和人类基因组学研究的深入,对于疾病产生的机理更加清楚,因此在21世纪研究的热点将集中在细胞内起关键作用的核酸及多糖靶,主要是细胞内基因的修饰与调控,主攻目标在细胞内。

细胞的生物学行为受外源信号的控制,信号传递过程的偏差即会引起各类疾病,因而阻断特定细胞内特定细胞传递途径可治疗某些疾病。细胞内信号的传递是经由一系列蛋白质-蛋白质的相互作用而实现的。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的并且是合理的(如老年痴呆症的治疗)。

一旦确定了一个感兴趣的靶点,就需要对其创药价值进行评价(可行性分析, Feasibility),就是说,将这一个新概念转化为药物有多大困难,有哪些因素影响其

价值的发挥。由于对 NCE 与疾病病理学相关的受体或生化通道的相关性了解较少,因此可行性分析是最难以决断的。这样的评价包括靶点的结构信息的多少、靶体存在于人体的什么部位(细胞内还是细胞外,游离的还是结合在细胞膜上的等)、相关联的疾病是急性的还是慢性的,靶点与疾病的关联程度有多少、需要开发一个激动剂还是拮抗剂、是否具有可以预测临床药效的动物模型等。目前常用的可行性分析方法是建立一套生物体内、体外监测生物学模型及方法,并对 NCE 进行结构改造和构效关系研究。

目前,较为新兴的确认靶标的技术主要有两个。一是利用基因重组技术建立转基因动物模型或进行基因敲除以验证与特定代谢途径相关的靶标。这种技术的缺陷在于不能完全消除由敲除所带来的其他效应(例如因代偿机制的启动而导致的表型改变等)。二是利用反义寡核苷酸技术通过抑制特定的信使 RNA 对蛋白质的翻译来确认新的靶标。例如嵌入小核核糖核酸(snRNA)控制基因的表达,对确证靶标有重要作用。

2. 生物学模型及体外评价方法的建立

靶标选定以后,就要建立生物学模型和各种体外评价方法,建立药理实验的基本动物模型等,以筛选和评价化合物的活性。通常要制订出筛选标准,合成对照化合物或竞争化合物,如果化合物符合这些标准,则研究项目继续进行;若未能满足标准,则应尽早结束研究。一般试验模型标准大致上有:化合物体外实验的活性强度;动物模型是否能反映人体相应的疾病状态;药物的剂量(浓度)-效应关系等。可定量重复的体外模型是评价化合物活性的前提。近几年来,为了避免药物开发的后期风险,一般同时进行药物的药物动力模型评价(ADME 评价)、药物稳定性试验等。

3. 早期的发现(先导化合物的发现)

一旦有了评价方法,就可以着手寻找先导化合物。所谓先导化合物(Leading Compound),也称新化学实体(New Chemical Entity, NCE),是指通过各种途径和方法得到的具有某种生物活性或药理活性的化合物。因为目前关于受体的知识还有限,所以先导化合物的发现一方面有赖于以上两步所确定的受体和模型,另一方面也成为了整个药物研发的关键步骤。发现先导化合物的途径很多,如对天然活性物质的挖掘、现有药物不良作用的改进以及药物合成中中间体的筛选等,但在实际操作中还有一定的难度,随机性较大。近 20 年来,计算机预筛和先导化合物的合理设计被用于这一过程,大大加快了研究进程,已成为这一领域的热点。通过此项研究,应能够提供一些具特定药理活性、可望治疗某些疾病的先导化合物。

4. 成熟的发现阶段(先导化合物优化)

一旦证实化合物在适当的动物模型中具有治疗作用,就针对先导化合物的活性、选择性、药物动力学性质以及毒副作用进行优化。但事实上不可能对所有的性质同时进行优化,要根据先导化合物的性质,有选择性地优化。以前,研究早期阶段的优化主要集中在化合物的活性和选择性上,而把药物动力学性质和毒性的优化放在研究的后期阶段。但是这样做的缺点是当进行 ADME 优化时就会发现此

时对化合物的结构的改造已为时过晚。因此，应该设法同时优化化合物的 ADME 和活性，最好能够制订出优化的流程图。同时，在药物研究的早期阶段，也有必要考虑进行初步的剂型研究，尤其是剂量较大 ($5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 时更是如此。

在此阶段，增加化合物合成的量用于动物实验，还要考虑化合物的物理化学性质，并需要考虑申请专利，以保护发明和用途。

上述几个部分是不可分割、互相联系、相互渗透的。新化学实体的评价流程见图 1-1。

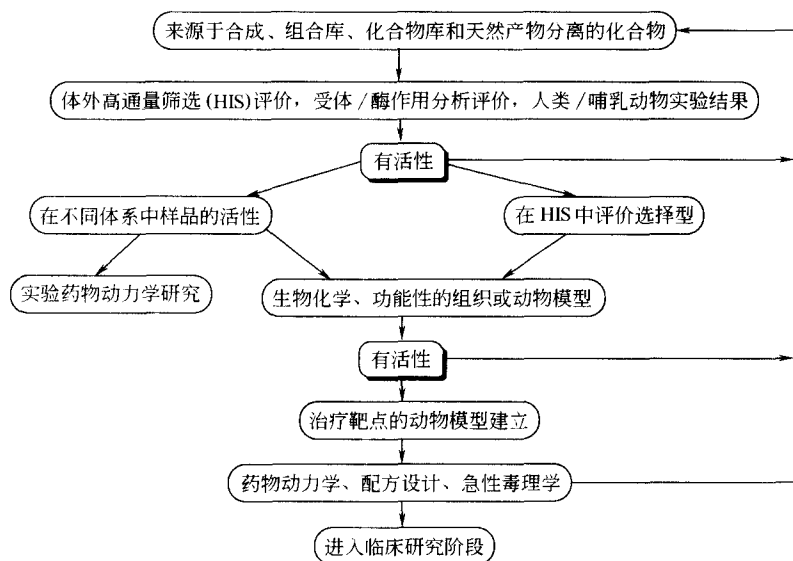


图 1-1 新化学实体的评价流程

二、项目研究

上述的先导化合物可作为候选药物 (Drug Candidate)，并扩大研究范围，进入项目研究阶段，它包括下面三个方面，目的是发现可进行临床研究的新药 (Investigational New Drug, IND)。

1. 药学研究

药学研究部分主要包括药物化学、制剂学以及质量标准研究三部分 (图 1-2)。

药物化学部分包括候选药物化学结构的确证和物理化学性质 (晶型、溶解度、稳定性、吸湿性、溶解性以及溶解速度、脂溶性及黏度等) 的研究，化学合成上可行的工艺路线，规模生产中合理的成本价格等。

制剂学研究中较重要的是体外溶出度和生物利用度研究，前者是剂型选择的依据之一，后者在考察药物体内吸收、推测药物疗效、指导临床用药等方面具有重要意义。而处方剂型和制备工艺研究将为临床提供安全、有效、稳定并具有生物等效性、均匀性和实用性的临床制剂。

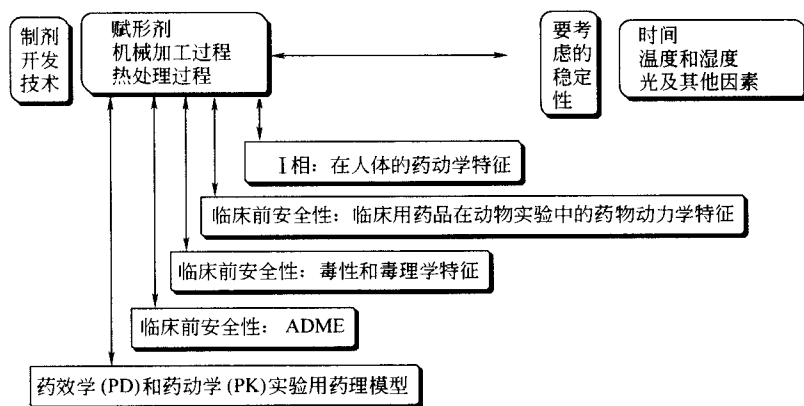


图 1-2 项目研究中所考虑的部分工作

质量标准研究主要是制订临床用药（原料及制剂）标准草案，提供合格的临床用制剂标准。质量标准的制订和稳定性质量考察是新药研究中的重要组成部分，制订的主要原则是专属性强、灵敏度高、快速、简便。

2. 药理研究

药理研究主要包括主要药效研究和包括药动力学和复方药效学在内的广泛药理学作用研究。首先是了解新药对机体主要系统的影响情况，其次是了解新药药理机理，或发现新的药理作用，为临床应用做准备，此时可正确掌握适应性及不良反应。

3. 临床前毒理学研究

毒理学研究的主要目的是对新药的安全作出评价，为临床试验用药提供科学依据，保证用药安全。主要包括急性毒性、亚急性毒性或慢性毒性、局部毒性以及特殊毒性等。

急性毒性是研究一次给药后动物的毒性反应，并测定其半数致死量（ LD_{50} ）。若测不出 LD_{50} 时可做最大耐受量测定，即选用拟推荐临床试验的给药途径，给动物最大浓度、最大体积的药量。慢性毒性研究系观察动物因连续用药而产生的毒性反应，中毒时首先产生的症状，严重程度及停药后组织和功能损害的发展和恢复情况。特殊毒性试验包括致突变、生殖毒性和致癌三项试验。

在完成项目研究的基础上，要对所做的结果进行总体评价，主要是判断候选药物是否可以成为研究中的新药（IND），并向药管部门申请临床研究的过程，核心是一个安全性评估问题，还包括专利申请、市场竞争和市场销售的评估。总体评估时应尽量收集各种批评性意见，以便根据现有信息资料或重复实验做出正确的回答，最后通过综合途径，选择多种类似候选药物中最好的设计临床研究计划。

三、临床研究

由于人类与动物对药物的药效学和药动力学反应存在着差异，且动物病理模型与人类疾病相差很大，对动物有效、耐受性良好的药物，在人体中的情况可能正