



Comprehensive
Medicinal Chemistry II
药物化学百科

10

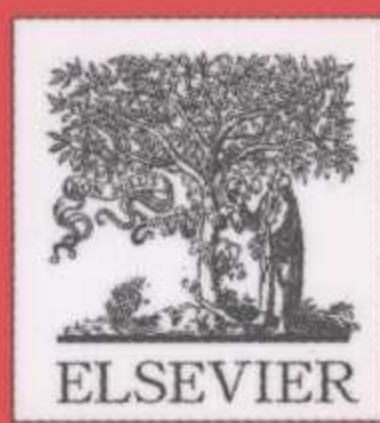
ADME-Tox Approaches

药物的吸收、分布、代谢、 排泄及毒性的研究方法(上)

Editors-in-Chief: John B Taylor and David J Trigg

Editors: Bernard Testa and Han van de Waterbeemd

导读主编: 张礼和 导读专家: 王广基

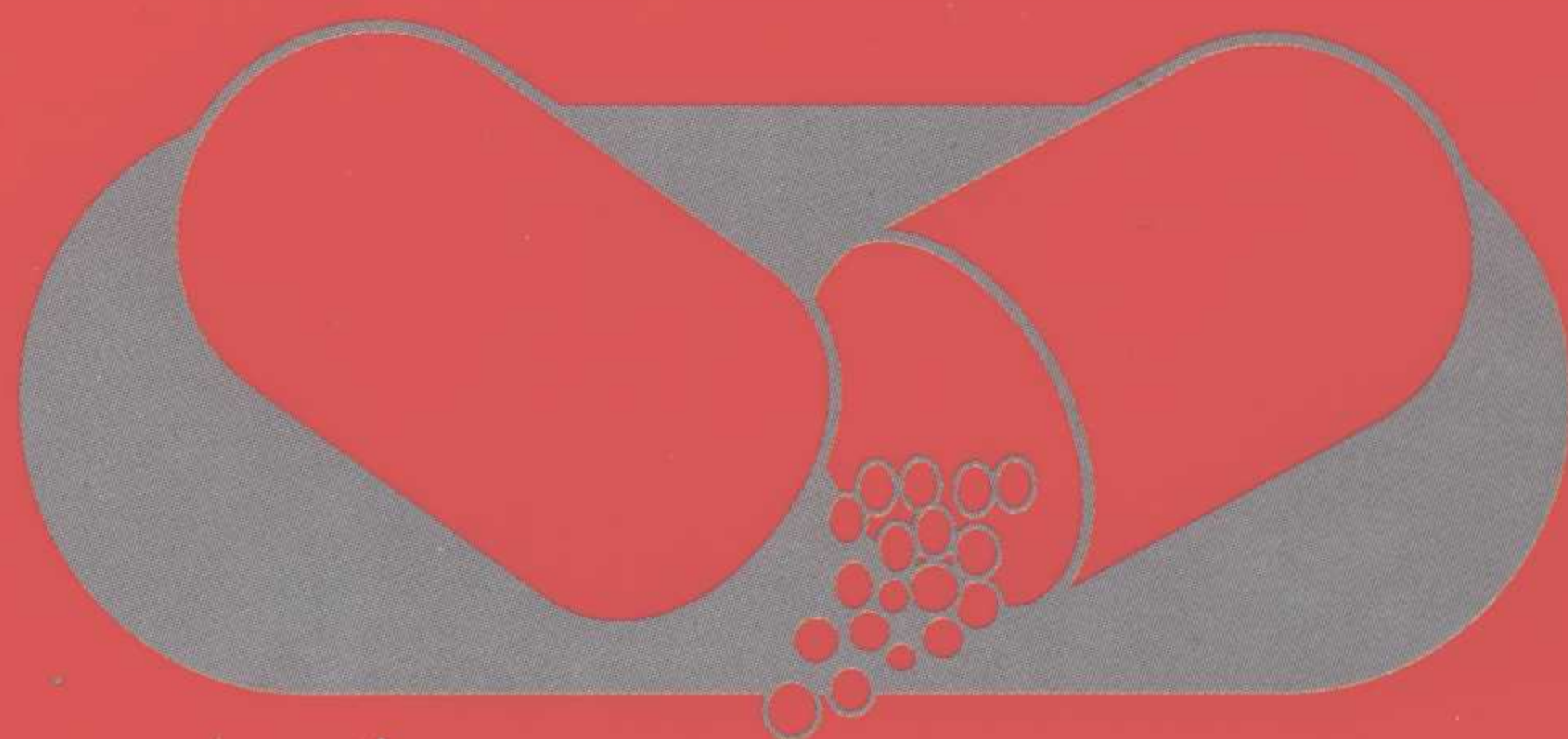


原版引进



科学出版社

www.sciencep.com



(R-2280.0101)



· 导读版 ·

本册引言、前言和目录均已译成中文，正文部分保留英文原版。另附王广基教授所作中文导读一篇。

ADME-Tox Approaches

药物的吸收、分布、代谢、排泄及毒性的研究方法(上)

本册目录

药物吸收、分布、代谢、排泄及毒性的生物学和整体研究

- 5.01 药物吸收、分布、代谢、排泄以及毒性研究的意义及范畴
- 5.02 候选药物的临床药物代谢动力学行为标准
- 5.03 药物研发中的体内吸收、分布、代谢与排泄研究
- 5.04 转运体的生物学与功能
- 5.05 药物代谢原理1: 氧化还原反应
- 5.06 药物代谢原理2: 水解与结合反应
- 5.07 药物代谢原理3: 酶与组织器官
- 5.08 候选药物/药物的致毒、解毒机制
- 5.09 免疫毒理学

吸收、分布、代谢、排泄及毒性研究的体外生物学模型与技术

- 5.10 药物的体外代谢研究
- 5.11 药物口服吸收预测的被动扩散与主动转运研究模型
- 5.12 非经口给药途径药物吸收体外研究模型
- 5.13 药物脑摄取的评价与预测体外模型
- 5.14 血浆与组织蛋白结合研究的体外模型
- 5.15 吸收、分布、代谢与排泄特性筛选的生物分析方法及自动、智能化高通量技术的研究进展

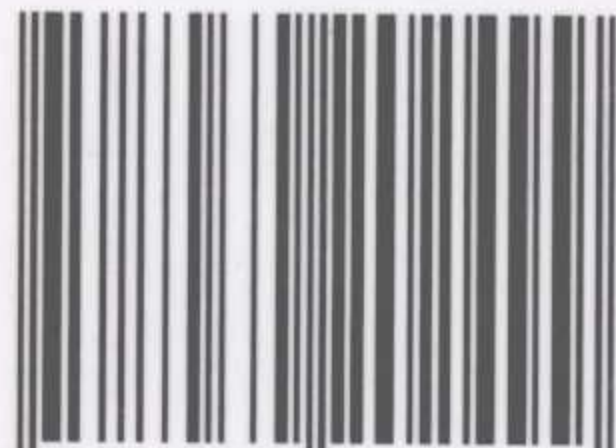
药物吸收、分布、代谢、排泄及毒性研究的物理化学研究技术

- 5.16 电离常数与电离谱
- 5.17 溶出与溶解度
- 5.18 亲脂性、极性与疏水性
- 5.19 药物发现中的药物通透性研究人工膜技术
- 5.20 化学稳定性
- 5.21 固态物理化学

销售分类建议: 医药化学

本版本只限于在中华人民共和国境内销售

ISBN 978-7-03-020249-9



9 787030 202499 >

定价: 128.00 元

Comprehensive Medicinal Chemistry II

药物化学百科

John B Taylor and David J Triggie

ADME-Tox Approaches

**药物的吸收、分布、代谢、排泄及
毒性的研究方法(上)**

Bernard Testa and Han van de Waterbeemd

导读主编:张礼和 导读专家:王广基

科学出版社

北 京

图字:01-2007-4408 号

This is an annotated version of
Comprehensive Medicinal Chemistry II

John B Taylor and David J Triggle

Copyright © 2006 Elsevier Inc.

ISBN 13: 978-0-08-044513-7

ISBN 10: 0-08-044513-6

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

药物的吸收、分布、代谢、排泄及毒性的研究方法 = ADME-Tox Approaches. 上: 英文/(瑞士)特斯塔(Testa, B.)主编. —北京: 科学出版社, 2007

(药物化学百科)

ISBN 978-7-03-020249-9

I. 药… II. 特… III. 药物-研究方法-英文 IV. R97-3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 148175 号

责任编辑: 邹凯 霍志国/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>

中国科学院印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2007年10月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2007年10月第一次印刷 印张: 35 3/4

印数: 1—1 500 字数: 845 000

定价: 128.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换〈科印〉)

《药物化学百科》导读版编委会

主编

张礼和 院士(北京大学药学院)

编委

- 第一册 药物化学的全球展望(上)
徐 萍 教授(北京大学药学院)
- 第二册 药物化学的全球展望(下)
雷小平 教授(北京大学药学院)
- 第三册 新药研究与策略(上)
恽榴红 研究员(军事医学科学院毒物药物研究所)
- 第四册 新药研究与策略(中)
杨日芳 副研究员(军事医学科学院毒物药物研究所)
- 第五册 新药研究与策略(下)
王莉莉 研究员(军事医学科学院毒物药物研究所)
- 第六册 药物发现技术(上)
刘 刚 研究员(中国医学科学院药物研究所)
- 第七册 药物发现技术(下)
刘 刚 研究员(中国医学科学院药物研究所)
- 第八册 计算机辅助药物设计(上)
蒋华良 研究员(中国科学院上海药物研究所)
- 第九册 计算机辅助药物设计(下)
蒋华良 研究员(中国科学院上海药物研究所)
- 第十册 药物的吸收、分布、代谢、排泄及毒性的研究方法(上)
王广基 教授(中国药科大学)
- 第十一册 药物的吸收、分布、代谢、排泄及毒性的研究方法(下)
王广基 教授(中国药科大学)
- 第十二册 药物治疗领域 I: 中枢神经系统和疼痛
闻 韧 教授(复旦大学药学院)
- 第十三册 药物治疗领域 II: 代谢综合征、泌尿生殖系统、胃肠道和心血管系统
闻 韧 教授(复旦大学药学院)
- 第十四册 药物治疗领域 III: 癌症与感染性疾病
陆 阳 教授(上海交通大学药学院)
- 第十五册 药物治疗领域 IV: 感染性疾病、炎症与免疫性疾病、皮肤病
周虎臣 教授(上海交通大学药学院)
- 第十六册 新药研发案例
程卯生 教授(沈阳药科大学)

导 读

药物代谢动力学(Pharmacokinetics)是定量研究药物在生物体内吸收、分布、代谢与排泄过程及规律的一门学科。20 世纪 90 年代以前,国内外药物代谢动力学研究大多停留在对已进入临床研究阶段的候选药物进行基本的体内动力学过程评价上,主要研究目的是获取重要的药代动力学参数,以指导临床给药方案的设计。由于忽视了在创新药物研发早期对先导/候选化合物进行药代动力学筛选与评价,导致大量(40%)候选药物在进入临床研究阶段后因药物代谢动力学特性不合适而被淘汰,造成了大量人力、财力的浪费。90 年代之后,发达国家开始重视药物代谢动力学研究在创新药物研发中的早期与长期介入,即药物代谢动力学研究贯穿创新药物研发链的各个环节,与药效及安全评价一起构成了三位一体的创新药物研发模式,极大地提高了创新药物研发的成功率与效率,据统计,1991—2000 年仅有 9%的候选药物在进入临床研究阶段后因药物代谢动力学原因被淘汰。事实充分证明了药物代谢动力学研究在创新药物研发中具有十分重要的地位。

近 20 年来,随着药物代谢动力学研究在创新药物研发进程中的深入,各种新理论、新技术、新模型与新方法不断涌现,广泛应用于先导化合物及候选化合物的结构设计与优化、剂型设计以及临床给药方案的制订等,药物代谢动力学现已发展成为由物理化学、分析化学、细胞生物学、分子生物学、生物信息学等多学科交叉渗透的一门新型学科。学科的发展对药物代谢动力学专业领域研究人员的知识结构与知识面提出了更高的要求,需要及时掌握学科的最新动态与发展。同时,由于药物代谢动力学研究是创新药物研发链上一个不可分割的重要组成体,从事创新药物研发的其它专业研究技术人员也需要了解和掌握药物代谢动力学研究的最新进展。

尽管目前国内外已出版很多药物代谢动力学相关专著,但多数均局限于经典药物代谢动力学理论与技术方法的介绍,少数能够体现一些最新药物代谢动力学研究进展的国外专著又缺乏系统性。2006 年,由 Elsevier 公司出版的《药物化学百科》中的第 5 卷《药物的吸收、分布、代谢、排泄及毒性的研究方法》在简明扼要概述经典药物代谢动力学理论的基础上,全面、系统地阐述了药物代谢动力学近 20 年的最新研究进展,包括新理论、新技术、新模型与新方法,该书的出版无疑是世界范围内药物代谢动力学研究相关领域研究人员的福音。该卷的二位主编 B. Testa 教授及 H. van de Waterbeemd 博士长期从事药物设计与药物代谢相关研究,具有丰富的 ADME-Tox 相关研究实践经验,在国际上享有很高的学术知名度。二人的知识结构与研究背景具有很好的互补性,曾经合作编写了多本药物代谢动力学相关专著。本卷内容由具有不同学科知识背景,包括生物学、物理化学、分析化学、生物信息学等共 92 位资深学者合作编写完成,这也正体现了现代药物代谢动力学研究的多学科交叉渗透的特点。

本卷内容包括 ADMET 生物学与整体研究、ADMET 体外研究生物学技术、ADMET 物理化学研究技术、ADMET 计算机虚拟研究技术以及药物研发早期 ADMET 研究的可

行技术与策略 5 个部分。科学出版社为了适应国内读者的实际需要,将本卷内容拆分成上、下两册(总第 10,11 册),其中上册包含原书的第 1~3 部分内容,下册包含原书的第 4~5 部分。以下主要结合我国药物代谢动力学近 10 年的发展情况,对上册内容的重点和难点进行扼要分析,以期能为国内读者阅读本书起到一定的引导作用。

作者在前言部分着重阐述了当今创新药物研发的新模式、药物代谢动力学(ADMET)研究在创新药物研发中的重要作用、ADMET 研究的新领域以及新技术,尤其是突出强调了近年来发展的适用于大量先导/候选化合物高通量筛选的体外、计算机虚拟筛选技术。在创新药物研发过程中,ADMET 研究的最终目的是获得具有适宜临床 ADMET 特性的候选药物。据此,本书独具匠心地首先阐述了理想临床药物代谢动力学特性的概念,包括靶向分布、稳定和可预测的消除特性、线性动力学特征等。这种编写方式有利于读者很快对 ADMET 研究目的了然于胸,从而激发读者的学习兴趣,促使读者在随后的阅读和学习中具有更强的针对性和目标性。

整本书的结构设计可以归纳为从人体到动物、细胞及亚细胞以及计算机虚拟预测的逻辑顺序,这种结构设计既体现了 ADMET 研究技术发展的时间顺序,同时又强调了各种药物代谢动力学研究技术发展的最终目标即对人体 ADMET 特性良好的预测、评价性能,动物与人体研究的相关性、体内外研究相关性是本书自始至终强调的重要理念。第 3 章内容基本涵盖了整体动物药物代谢动力学的研究内容与技术方法,并论述了药物代谢动力学研究对药物发现、剂型设计、药效研究与毒性研究的指导作用。转运体包括内向转运体和外向转运体是近年来的研究热点,第 4 章对转运体的基因、蛋白结构与分类命名、组织表达以及转运体功能对药物吸收、肝肾清除、组织分布的影响等进行了全方位的论述。第 5~8 章主要围绕药物代谢反应类型、代谢酶系以及代谢致毒与解毒原理,从化学及生物学的角度进行了深入分析。第 9 章论述了药物的免疫毒理学研究内容,指出随着对化学物质引起免疫毒性反应类型与机制研究的深入,免疫药理学与毒理学研究正逐步从描述性科学向以化学结构与机制研究为基础的预测科学发展。

本书的第 2 部分(第 10~15 章)系统介绍了近年来发展的体外药物代谢动力学研究技术,主要包括基于肝细胞、微粒体、S9、重组酶等体外代谢研究模型的代谢稳定性测试、代谢产物分析、酶促动力学、代谢酶亚型分析、代谢酶诱导与抑制作用以及代谢相互作用等体外代谢研究技术;基于 Caco-2、MDCK 细胞的体外吸收预测研究技术;非经口给药药物吸收预测模型与技术;基于脑切片、脑微血管内皮细胞/神经胶质细胞等体外血脑屏障转运研究技术;体外血浆蛋白与组织蛋白结合研究模型与技术。随着组合化学的发展,对先导/候选化合物的药物代谢动力学筛选通量提出了更高的要求,第 15 章着重探讨了自动化、智能化的高通量生物样品分析技术以及上述体外 ADMET 评价技术的高通量发展策略。

药物在生物体内的命运一方面取决于生物体的生物学因素,而另一方面则取决于药物自身的物理化学性质,随着对药物物化性质与体内处置过程内在关系研究的深化,许多药物的体内动力学过程尤其是线性、被动过程可以根据物化性质进行预测,这也是定量构动关系(QSPR)研究及计算机虚拟预测的重要基础。本书的第 3 部分详细论述了影响药

物体内过程的主要物化性质及参数包括电离常数与电离谱,溶出与溶解度,亲脂性、极性与疏水性,化学稳定性以及固态物理化学性质等,并扼要介绍了各种物理化学性质与参数的常用测定技术,包括高通量测定技术。

综上所述,本书最大的特点,也是其突出优点体现在整本书的编写结构与内容均紧密围绕创新药物研发过程中各阶段药物代谢动力学评价与研究的实际需要,充分体现了现代药物代谢动力学研究是创新药物研发链上一个不可分割组成部分的特征,因而该书对从事创新药物研发的所有相关科研人员都将起到切实的指导作用。

近年来,我国药物代谢动力学专业的研究队伍在逐渐扩大,但由于当今药物代谢动力学研究多学科交叉渗透的特点,药物代谢动力学学科的发展需要其它学科尤其是分子生物学、物理化学等学科研究人员的介入,相信该卷导读版在国内的发行将激起更多研究人员对药物代谢动力学研究的兴趣,本书将成为从事创新药物研究相关专业领域的高等院校师生,科研院所、制药企业、临床研究机构相关研究人员不可或缺的权威参考书。由于本书涉及的知识面极广,部分读者尤其是研究生阅读本书可能有一定难度,建议读者在阅读、学习本书时,结合自己的知识背景的同时,注意以下几点。

整体观与选择性阅读:本书的第1~3章内容基本涵盖了药物代谢动力学的基本原理、研究意义与目的以及研究范畴,应是每位读者需要掌握的内容,以形成对药物代谢动力学研究的整体、宏观认识。其它章节,则可以结合自己的研究兴趣与背景知识进行选择阅读。

横向交叉阅读:本书的各个章节是相对独立但又紧密联系的整体,例如第5~8章主要论述了代谢原理,而第10章则主要介绍了体外代谢研究技术,应进行交叉结合阅读,本书各章节内部也提供了相应的横向交叉阅读提示。

文献延伸阅读:本书的编写方式主要是参照了相关研究方向的权威综述以及相关原创性的研究论文,归纳、概述性较强,相应的研究实例较少,但每章节后均列有详细参考文献,建议读者将本书作为引导性阅读资料,对照列举的参考文献,进行延伸阅读,将起到事半功倍的效果。

结合国内相关专著:国内目前也有不少较好的药物代谢动力学专著,侧重点各有不同,国内读者在阅读本书尤其是难以理解时,应结合国内相关专著对照阅读。

《药物的吸收、分布、代谢、排泄及毒性的研究方法》导读版是迄今为止最为全面、系统、深入体现药物代谢动力学学科进展的权威参考书,始终围绕创新药物研发的客观需要与最终目标,实现了药物代谢动力学原理与实验研究技术、经典理论与最新进展的完美结合,可谓雅俗共赏,相信本书在国内的发行将为我国药物代谢动力学研究事业和人才培养作出重要贡献。

王广基
中国药科大学

引言

《药物化学百科》第1版出版于1990年,旨在对当时快速发展的药物化学学科从其起源有机化学开始,进行多方面综合性和富于理解性的概述。在过去的20年中,这个领域已经成长为不仅包含了所有复杂合成和有机化学技术进展,也包含了众多生物科学主要进展的综合性学科。人类基因组图谱已经为药物化学家提供了大量新的生物靶点,有望用于更合理的药物设计(计算机辅助药物设计,CADD)。另外,用于结构-性质关系研究(吸收/分布/代谢/排泄/毒性,ADMET)的尖端计算技术的发展,使人们能够更好地了解研究中的潜在新药的体内过程,及其开发为更优新药的命运如何。

第1版发行16年后,现在出版第2版,我们对此书抱有极高期望。希望它为所有相关领域的科学家和研究管理者提供综合理解性论述,这些论述覆盖了当今药物化学——在21世纪发生了转变的科学——的各个方面。第2版作为完整的参考资源,以8卷集出版,从作用机制基础出发,通过理解通用原理和列举综合治疗应用实例,全面阐述了现代药物发现理论。本书各卷主编在其各自研究领域里都作出了引领科学的贡献,都是国际公认具有崇高威望的世界级科学家。如果没有这个权威性的分卷主编队伍,《药物化学百科II》就不可能达到如今如此广泛的覆盖面。这是他们无比珍贵的集体智慧的结晶。

第1卷(Peter D Kennewell 主编)概述了在发达国家和发展中国家影响现代药物研发的普遍社会经济和政治因素。第2卷(Walter H Moos 主编)对现代药物研发的战略和组织形式作出说明。第3卷(Hugo Kubinyi 主编)对支撑着药物发现和开发的大量现代技术进行评论。第4卷(Jonathan S Mason 主编)重点阐述了计算机辅助药物设计(CADD)的发展历史、现状和未来潜力。第5卷(Bernard Testa 和 Han van de Waterbeemd 主编)综述了药物的体内过程(ADMET),包括计算机技术在这方面的最新应用进展。第6卷(Michael Williams 主编)和第7卷(Jacob J Plattner 和 Manoj C Desai 主编)强调的是药物化学家和药理学家在整合全部已有的科学信息来设计和合成有希望的新药中所承担的关键职责。第8卷(John B Taylor 和 David J Triggle 主编)选择一些杰出科学家对他们在此领域毕生经验的个人体会,和一些代表性的药物发现及开发的成功史例,描绘出现代药物化学变革的历史。

我们深信在未来十年这部巨著将成为所有药物化学工作者专门的最权威参考资源,并将通过其电子版的系统升级来保持其价值。我们希望书中提供的素材能够体现安托尼·德·圣埃克苏佩里(Antoine de Saint-Exupery, 1900—1944)的名言,使后代药物化学家们去发现未来。

“展望未来不如去创造未来。”

基塔戴尔(1948)

John B Taylor 和 David J Triggle

前 言

药物发挥药效的前提是吸收(口服给药)并分布到靶部位,代谢与排泄特性影响药物的药效作用强度与性质。在现代药理学中,将吸收(Absorption)、分布(Distribution)、代谢(Metabolism)与排泄(Excretion)根据首写字母缩写成 ADME,并通常与毒性(Toxicity, Tox)合并简写为 ADME-Tox 或 ADMET,二者都很常用并为人们所熟知,因为这几个“简单的字母”却决定了许多候选药物在研发过程中的命运。

本卷介绍药物吸收、分布、代谢、排泄与毒性的研究内容与技术方法。我们为本书设定的逻辑顺序是,首先阐述药物代谢动力学研究的最终目的即理想的临床药物代谢动力学标准,接着依次阐述各种体内、体外、物化及计算机虚拟研究技术与方法,最后介绍最新发展的技术与策略。具体地说,本卷分为 5 个部分。

第 1 部分:ADMET 生物学与整体研究,包括转运体的生物学、药物代谢的生物化学,以及致毒、解毒研究等章节。

第 2 部分:ADMET 体外研究生物学技术,包括各种组织、细胞、亚细胞等体外研究模型与技术,并重点探讨这些体外研究技术与整体研究的相关性。

第 3 部分:ADMET 物理化学研究技术,涵盖了许多目前用于研究与药物代谢动力学行为相关物化特性的测定技术,同时强调体内外相关性研究。

第 4 部分:ADMET 计算机虚拟研究技术,这是本卷最大的一个部分,同时也是当前的研究热门,包括理论背景、方法、技术,以及物理化学、生物学虚拟研究相关内容。

第 5 部分:药物研发早期 ADMET 研究的可行技术与策略,作为本卷的结尾,本部分介绍一些在药物研发早期可行的多学科结合研究技术与策略,包括生物药剂学分类系统、代谢组学以及前药设计等。

对于我们来说,编写工作是富有挑战性和激动人心的。我们是 25 年的校友和朋友,同时我们对于药物研发的知识与观点具有很好的互补性,这使得编写工作更加容易。我们希望这种友谊和知识的互补性体现在此卷内容中,同时冀望读者喜欢本书,一如我们编写的喜悦。

Disclaimer

Both the Publisher and the Editors wish to make it clear that the views and opinions expressed in this book are strictly those of the Authors. To the extent permissible under applicable laws, neither the Publisher nor the Editors assume any responsibility for any loss or injury and/or damage to persons or property as a result of any actual or alleged libellous statements, infringement of intellectual property or privacy rights, whether resulting from negligence or otherwise.

Knowledge and best practice in this field are constantly changing. As new research and experience broaden our knowledge, changes in practice, treatment and drug therapy may become necessary or appropriate. Readers are advised to check the most current information provided (i) on procedures featured or (ii) by the manufacturer of each product to be administered, to verify the recommended dose or formula, the method and duration of administration, and contraindications. It is the responsibility of the practitioner, relying on their own experience and knowledge of the patient, to make diagnoses, to determine dosages and the best treatment for each individual patient, and to take all appropriate safety precautions. To the fullest extent of the law, neither the Publisher, nor Editors, nor Authors assume any liability for any injury and/or damage to persons or property arising out or related to any use of the material contained in this book.

Contents of all Volumes

Volume 1 Global Perspective

Historical Perspective and Outlook

- 1.01 Reflections of a Medicinal Chemist: Formative Years through Thirty-Seven Years Service in the Pharmaceutical Industry
- 1.02 Drug Discovery: Historical Perspective, Current Status, and Outlook
- 1.03 Major Drug Introductions

The Impact of New Genomic Technologies

- 1.04 Epigenetics
- 1.05 Personalized Medicine
- 1.06 Gene Therapy

Sources of New Drugs

- 1.07 Overview of Sources of New Drugs
- 1.08 Natural Product Sources of Drugs: Plants, Microbes, Marine Organisms, and Animals
- 1.09 Traditional Medicines
- 1.10 Biological Macromolecules
- 1.11 Nutraceuticals

Animal Experimentation

- 1.12 Alternatives to Animal Testing

The Role of Industry

- 1.13 The Role of Small- or Medium-Sized Enterprises in Drug Discovery
- 1.14 The Role of the Pharmaceutical Industry
- 1.15 The Role of the Venture Capitalist
- 1.16 Industry–Academic Relationships

Drug Discovery: Revolution, Decline?

- 1.17 Is the Biotechnology Revolution a Myth?
- 1.18 The Apparent Declining Efficiency of Drug Discovery

Healthcare in the Social Context

- 1.19 How Much is Enough or Too Little: Assessing Healthcare Demand in Developed Countries
- 1.20 Health Demands in Developing Countries
- 1.21 Orphan Drugs and Generics

Ethical Issues

- 1.22 Bioethical Issues in Medicinal Chemistry and Drug Treatment
- 1.23 Ethical Issues and Challenges Facing the Pharmaceutical Industry

Funding and Regulation of Research

- 1.24 The Role of Government in Health Research
- 1.25 Postmarketing Surveillance

Intellectual Property

1.26 Intellectual Property Rights and Patents

Subject Index

Volume 2 Strategy and Drug Research**Introduction**

2.01 The Intersection of Strategy and Drug Research

2.02 An Academic Perspective

2.03 An Industry Perspective

Organizational Aspects and Strategies for Drug Discovery and Development

2.04 Project Management

2.05 The Role of the Chemical Development, Quality, and Regulatory Affairs Teams in Turning a Potent Agent into a Registered Product

2.06 Drug Development

2.07 In-House or Out-Source

2.08 Pharma versus Biotech: Contracts, Collaborations, and Licensing

2.09 Managing Scientists, Leadership Strategies in Science

2.10 Innovation (Fighting against the Current)

2.11 Enabling Technologies in Drug Discovery: The Technical and Cultural Integration of the New with the Old

2.12 How and Why to Apply the Latest Technology

2.13 How and When to Apply Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity

2.14 Peptide and Protein Drugs: Issues and Solutions

2.15 Peptidomimetic and Nonpeptide Drug Discovery: Receptor, Protease, and Signal Transduction Therapeutic Targets

2.16 Bioisosterism

2.17 Chiral Drug Discovery and Development – From Concept Stage to Market Launch

2.18 Promiscuous Ligands

Targets

2.19 Diversity versus Focus in Choosing Targets and Therapeutic Areas

2.20 G Protein-Coupled Receptors

2.21 Ion Channels – Voltage Gated

2.22 Ion Channels – Ligand Gated

2.23 Phosphodiesterases

2.24 Protein Kinases and Protein Phosphatases in Signal Transduction Pathways

2.25 Nuclear Hormone Receptors

2.26 Nucleic Acids (Deoxyribonucleic Acid and Ribonucleic Acid)

2.27 Redox Enzymes

List of Abbreviations

List of Symbols

Subject Index

Volume 3 Drug Discovery Technologies**Target Search**

3.01 Genomics

3.02 Proteomics

3.03 Pharmacogenomics

3.04 Biomarkers

3.05 Microarrays

3.06 Recombinant Deoxyribonucleic Acid and Protein Expression

3.07 Chemical Biology

Target Validation

- 3.08 Genetically Engineered Animals
- 3.09 Small Interfering Ribonucleic Acids
- 3.10 Signaling Chains
- 3.11 Orthogonal Ligand–Receptor Pairs

Informatics and Databases

- 3.12 Chemoinformatics
- 3.13 Chemical Information Systems and Databases
- 3.14 Bioactivity Databases
- 3.15 Bioinformatics
- 3.16 Gene and Protein Sequence Databases
- 3.17 The Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank
- 3.18 The Cambridge Crystallographic Database

Structural Biology

- 3.19 Protein Production for Three-Dimensional Structural Analysis
- 3.20 Protein Crystallization
- 3.21 Protein Crystallography
- 3.22 Bio-Nuclear Magnetic Resonance
- 3.23 Protein Three-Dimensional Structure Validation
- 3.24 Problems of Protein Three-Dimensional Structures
- 3.25 Structural Genomics

Screening

- 3.26 Compound Storage and Management
- 3.27 Optical Assays in Drug Discovery
- 3.28 Fluorescence Screening Assays
- 3.29 Cell-Based Screening Assays
- 3.30 Small Animal Test Systems for Screening
- 3.31 Imaging
- 3.32 High-Throughput and High-Content Screening

Chemical Technologies

- 3.33 Combinatorial Chemistry
- 3.34 Solution Phase Parallel Chemistry
- 3.35 Polymer-Supported Reagents and Scavengers in Synthesis
- 3.36 Microwave-Assisted Chemistry
- 3.37 High-Throughput Purification

Lead Search and Optimization

- 3.38 Protein Crystallography in Drug Discovery
- 3.39 Nuclear Magnetic Resonance in Drug Discovery
- 3.40 Chemogenomics
- 3.41 Fragment-Based Approaches
- 3.42 Dynamic Ligand Assembly

Subject Index**Volume 4 Computer-Assisted Drug Design****Introduction to Computer-Assisted Drug Design**

- 4.01 Introduction to the Volume and Overview of Computer-Assisted Drug Design in the Drug Discovery Process
- 4.02 Introduction to Computer-Assisted Drug Design – Overview and Perspective for the Future
- 4.03 Quantitative Structure–Activity Relationship – A Historical Perspective and the Future
- 4.04 Structure-Based Drug Design – A Historical Perspective and the Future

Core Concepts and Methods – Ligand-Based

- 4.05 Ligand-Based Approaches: Core Molecular Modeling
- 4.06 Pharmacophore Modeling: 1 – Methods
- 4.07 Predictive Quantitative Structure–Activity Relationship Modeling
- 4.08 Compound Selection Using Measures of Similarity and Dissimilarity

Core Concepts and Methods – Target Structure-Based

- 4.09 Structural, Energetic, and Dynamic Aspects of Ligand–Receptor Interactions
- 4.10 Comparative Modeling of Drug Target Proteins
- 4.11 Characterization of Protein-Binding Sites and Ligands Using Molecular Interaction Fields
- 4.12 Docking and Scoring
- 4.13 De Novo Design

Core Methods and Applications – Ligand and Structure-Based

- 4.14 Library Design: Ligand and Structure-Based Principles for Parallel and Combinatorial Libraries
- 4.15 Library Design: Reactant and Product-Based Approaches
- 4.16 Quantum Mechanical Calculations in Medicinal Chemistry: Relevant Method or a Quantum Leap Too Far?

Applications to Drug Discovery – Lead Discovery

- 4.17 Chemogenomics in Drug Discovery – The Druggable Genome and Target Class Properties
- 4.18 Lead Discovery and the Concepts of Complexity and Lead-Likeness in the Evolution of Drug Candidates
- 4.19 Virtual Screening
- 4.20 Screening Library Selection and High-Throughput Screening Analysis/Triage

Applications to Drug Discovery – Ligand-Based Lead Optimization

- 4.21 Pharmacophore Modeling: 2 – Applications
- 4.22 Topological Quantitative Structure–Activity Relationship Applications: Structure Information Representation in Drug Discovery
- 4.23 Three-Dimensional Quantitative Structure–Activity Relationship: The State of the Art

Applications to Drug Discovery – Target Structure-Based

- 4.24 Structure-Based Drug Design – The Use of Protein Structure in Drug Discovery
- 4.25 Applications of Molecular Dynamics Simulations in Drug Design
- 4.26 Seven Transmembrane G Protein-Coupled Receptors: Insights for Drug Design from Structure and Modeling
- 4.27 Ion Channels: Insights for Drug Design from Structure and Modeling
- 4.28 Nuclear Hormone Receptors: Insights for Drug Design from Structure and Modeling
- 4.29 Enzymes: Insights for Drug Design from Structure

New Directions

- 4.30 Multiobjective/Multicriteria Optimization and Decision Support in Drug Discovery
- 4.31 New Applications for Structure-Based Drug Design
- 4.32 Biological Fingerprints

Subject Index**Volume 5 ADME-Tox Approaches****Introduction**

- 5.01 The Why and How of Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity Research

Biological and In Vivo Aspects of Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity

- 5.02 Clinical Pharmacokinetic Criteria for Drug Research
- 5.03 In Vivo Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion Studies in Discovery and Development
- 5.04 The Biology and Function of Transporters
- 5.05 Principles of Drug Metabolism 1: Redox Reactions

- 5.06 Principles of Drug Metabolism 2: Hydrolysis and Conjugation Reactions
- 5.07 Principles of Drug Metabolism 3: Enzymes and Tissues
- 5.08 Mechanisms of Toxicification and Detoxification which Challenge Drug Candidates and Drugs
- 5.09 Immunotoxicology
- Biological In Vitro Tools in Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity**
- 5.10 In Vitro Studies of Drug Metabolism
- 5.11 Passive Permeability and Active Transport Models for the Prediction of Oral Absorption
- 5.12 Biological In Vitro Models for Absorption by Nonoral Routes
- 5.13 In Vitro Models for Examining and Predicting Brain Uptake of Drugs
- 5.14 In Vitro Models for Plasma Binding and Tissue Storage
- 5.15 Progress in Bioanalytics and Automation Robotics for Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion Screening
- Physicochemical tools in Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity**
- 5.16 Ionization Constants and Ionization Profiles
- 5.17 Dissolution and Solubility
- 5.18 Lipophilicity, Polarity, and Hydrophobicity
- 5.19 Artificial Membrane Technologies to Assess Transfer and Permeation of Drugs in Drug Discovery
- 5.20 Chemical Stability
- 5.21 Solid-State Physicochemistry
- In Silico Tools in Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity**
- 5.22 Use of Molecular Descriptors for Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion Predictions
- 5.23 Electrotopological State Indices to Assess Molecular and Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity Properties
- 5.24 Molecular Fields to Assess Recognition Forces and Property Spaces
- 5.25 In Silico Prediction of Ionization
- 5.26 In Silico Predictions of Solubility
- 5.27 Rule-Based Systems to Predict Lipophilicity
- 5.28 In Silico Models to Predict Oral Absorption
- 5.29 In Silico Prediction of Oral Bioavailability
- 5.30 In Silico Models to Predict Passage through the Skin and Other Barriers
- 5.31 In Silico Models to Predict Brain Uptake
- 5.32 In Silico Models for Interactions with Transporters
- 5.33 Comprehensive Expert Systems to Predict Drug Metabolism
- 5.34 Molecular Modeling and Quantitative Structure–Activity Relationship of Substrates and Inhibitors of Drug Metabolism Enzymes
- 5.35 Modeling and Simulation of Pharmacokinetic Aspects of Cytochrome P450-Based Metabolic Drug–Drug Interactions
- 5.36 In Silico Prediction of Plasma and Tissue Protein Binding
- 5.37 Physiologically-Based Models to Predict Human Pharmacokinetic Parameters
- 5.38 Mechanism-Based Pharmacokinetic–Pharmacodynamic Modeling for the Prediction of In Vivo Drug Concentration–Effect Relationships – Application in Drug Candidate Selection and Lead Optimization
- 5.39 Computational Models to Predict Toxicity
- 5.40 In Silico Models to Predict QT Prolongation
- 5.41 The Adaptive In Combo Strategy
- Enabling Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity Strategies and Technologies in Early Development**
- 5.42 The Biopharmaceutics Classification System
- 5.43 Metabonomics

5.44 Prodrug Objectives and Design

5.45 Drug–Polymer Conjugates

List of Abbreviations

List of Symbols

Subject Index

Volume 6 Therapeutic Areas I: Central Nervous System, Pain, Metabolic Syndrome, Urology, Gastrointestinal and Cardiovascular

Central Nervous System

6.01 Central Nervous System Drugs Overview

6.02 Schizophrenia

6.03 Affective Disorders: Depression and Bipolar Disorders

6.04 Anxiety

6.05 Attention Deficit Hyperactivity Disorder

6.06 Sleep

6.07 Addiction

6.08 Neurodegeneration

6.09 Neuromuscular/Autoimmune Disorders

6.10 Stroke/Traumatic Brain and Spinal Cord Injuries

6.11 Epilepsy

6.12 Ophthalmic Agents

Pain

6.13 Pain Overview

6.14 Acute and Neuropathic Pain

6.15 Local and Adjunct Anesthesia

6.16 Migraine

Obesity/Metabolic Disorders/Syndrome X

6.17 Obesity/Metabolic Syndrome Overview

6.18 Obesity/Disorders of Energy

6.19 Diabetes/Syndrome X

6.20 Atherosclerosis/Lipoprotein/Cholesterol Metabolism

6.21 Bone, Mineral, Connective Tissue Metabolism

6.22 Hormone Replacement

Urogenital

6.23 Urogenital Diseases/Disorders, Sexual Dysfunction and Reproductive Medicine: Overview

6.24 Incontinence (Benign Prostatic Hyperplasia/Prostate Dysfunction)

6.25 Renal Dysfunction in Hypertension and Obesity

Gastrointestinal

6.26 Gastrointestinal Overview

6.27 Gastric and Mucosal Ulceration

6.28 Inflammatory Bowel Disease

6.29 Irritable Bowel Syndrome

6.30 Emesis/Prokinetic Agents

Cardiovascular

6.31 Cardiovascular Overview

6.32 Hypertension

6.33 Antiarrhythmics

6.34 Thrombolytics

Subject Index