

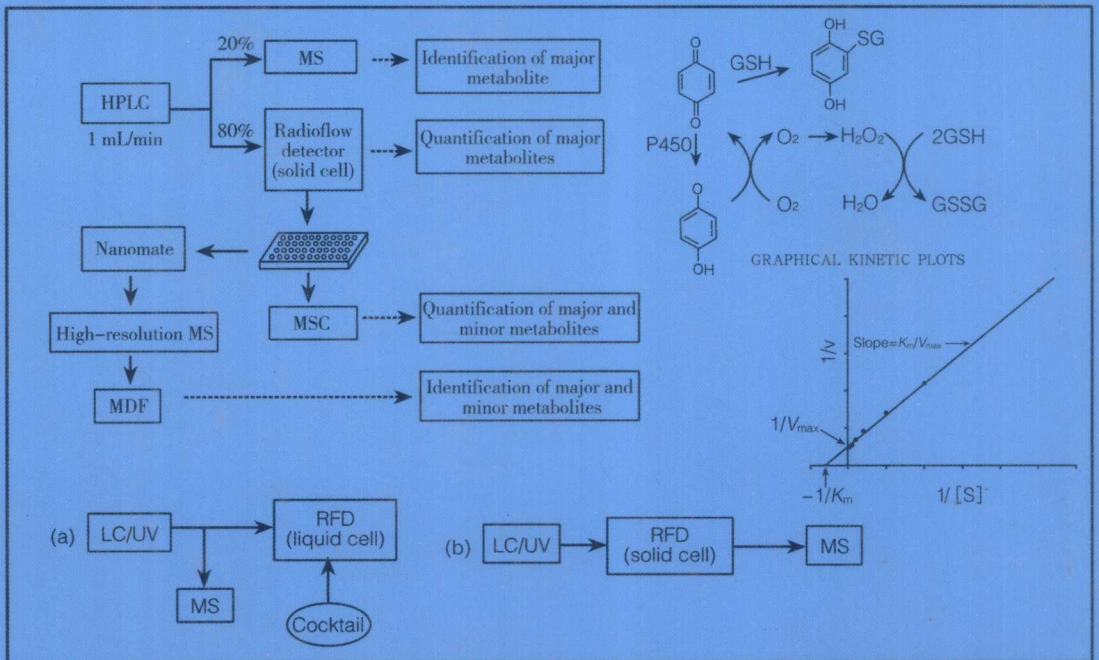
主 编 Donglu Zhang
Mingshe Zhu
W.Griffith Humphreys

主 译 钟大放 李 桦

药物设计和 开发中的药物代谢

— 基本原理和实践

Drug Metabolism In Drug Design And Development



主编 王学军 副主编 王学军 王学军
副主编 王学军 王学军 王学军
副主编 王学军 王学军 王学军
副主编 王学军 王学军 王学军

药物设计和 开发中的药物代谢

—— 基本原理和实例

Drug Metabolism in Drug Design and
Development



科学出版社
Science Press

R969.1
Z093

郑州大学 *04010773973+*

-75

药物设计和开发中的药物代谢 —基本原理和实践

DRUG METABOLISM IN
DRUG DESIGN AND DEVELOPMENT
Basic Concepts and Practice

原著主编 Donglu Zhang, Mingshe Zhu, W. Griffith Humphreys

主 译 钟大放 李 桦

译者名单 (以姓氏笔画为序)

艾常虹 庄笑梅 李 亮 李 桦 李 聃
李鹰飞 陈美霞 林丽珊 周 信 孟 健
钟大放 郭继芬 焦士勇



R969.1
Z093

人民军医出版社
PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

药物设计和开发中的药物代谢——基本原理和实践/(美)张东鲁,(美)朱明社,(美)哈姆弗瑞斯(Humphreys)原著主编;钟大放,李桦主译. —北京:人民军医出版社,2011.9

ISBN 978-7-5091-4874-7

I. ①药… II. ①张… ②朱… ③哈… ④钟… ⑤李… III. ①药物代谢动力学
IV. ①R969.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 169066 号

DRUG METABOLISM IN DRUG DESIGN AND DEVELOPMENT: Basic Concepts and Practice, edited by Donglu Zhang, Mingshe Zhu, and W. Griffith Humphreys

Copyright © 2008 by John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey

All Rights Reserved.

Copies of this book sold without a Wiley sticker on the cover are unauthorized and illegal.

著作权合同登记号:图字:军-2011-063 号

策划编辑:张忠丽 文字编辑:刘立 责任审读:周晓洲

出版人:石虹

出版发行:人民军医出版社

经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱

邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927300-8230

网址:www.pmmp.com.cn

印刷:京南印刷厂 装订:桃园装订有限公司

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:27 字数:664千字

版、印次:2011年9月第1版第1次印刷

印数:0001—2000

定价:99.00元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

内容提要

本书是由多位活跃在美国各大制药公司和研究机构的药物代谢学家根据他们的工作经验和实践撰写的。第一部分介绍了与药物代谢相关的基础理论知识,以及新药审评部门对药物代谢和药物相互作用的考虑;第二部分着重讨论了药物代谢在新药发现和开发中的重要作用;后两部分涉及药物代谢性质和相互作用评价的各个环节,介绍了评价的策略、在新药发现和开发中的作用或贡献、相关技术方法的原理、通用操作程序及注意事项。本书适用于从事药物代谢研究和教学的科研及教职人员、制药企业或技术服务企业中与新药研发相关的研究和技术人员以及新药报批专业人员阅读参考,也可兼作药物代谢专业研究生的教材。

前 言

近年来,中国的新药创制快速发展,目前每年约有 30 余种新化学结构药物被批准进行临床试验。美国作为制药工业强国,每年进入临床试验的新药多达 1 000 种以上。自 20 世纪 80 年代起,药物代谢研究受到跨国制药公司的高度重视,并越来越早地介入到药物设计、筛选和评价中,成为新药设计和开发各个阶段的关键组成部分,使新药开发阶段由于药动学原因导致的失败率从近 40% 降至 10% 左右,提高了新药研发的成功率,并降低了成本。

DRUG METABOLISM IN DRUG DESIGN AND DEVELOPMENT 一书由美国制药工业有丰富经验的多名科学家编写,他们深刻理解国际制药公司新药开发的策略和理念,熟悉并掌握相关的研究程序和技术方法,具有发现和解决问题的能力。这本书将药物代谢相关基础理论与制药企业的实践相结合,全面描述了新药设计和开发过程中药物代谢实验的策略、分析方法、法规要求、实验设计和实施、对结果的应用等。读者将看到制药工业如何应用化学和生物学领域的新知识以及先进可靠的分析技术,开展药物代谢研究,回答新药开发中的重要问题。其大量细节是美国制药工业当前实践的真实写照,对于中国的新药开发有重要的借鉴作用。

本书原版主编之一的朱明社博士非常关注中国药物代谢研究的进展,在国内多次作学术报告,介绍放射性标记药物在代谢研究中的意义,介绍 LC/MS/MS 技术在代谢物结构分析中的进展等。他积极推荐把本书翻译成中文,以提高中国药物代谢研究的水平,进而推动高质量的新药开发。在本书翻译即将完成之际,他又更新了部分章节的内容,以期反映该领域的最新进展。Wiley 出版社和人民军医出版社积极支持本书的翻译出版工作。

本书由中国科学院上海药物研究所和军事医学科学院毒物药物研究所部分从事药物代谢研究的科研人员翻译。我们在创新药物开发中承担许多药物候选物的代谢研究,深感国内缺乏对跨国制药公司研究现状的了解,在阅读和翻译本书过程中,我们学到了很多实用的知识,大大开阔了视野。我们期待本书中文版的读者也能从中受益,使中国新药开发和制药工业的药物代谢研究尽快与国际接轨,推出高质量的新药来造福人民。

中国科学院上海药物研究所 钟大放
军事医学科学院毒物药物研究所 李 桦

原著序

关于候选药物的代谢与处置信息已经成为药物发现和开发过程各个领域的关键部分之一。出于对高质量药物设计的愿望,有时被称之为设计具有良好“可开发性”特征,药物代谢信息在药物设计早期的全面介入,以及与临床和安全性评价机构的合作,影响了各种开发项目的设计。这是由降低失败率的需求所驱动的,从而有效地减少药物开发的成本。

在药物发现早期阶段,药物代谢信息有助于指导药物化学家优化临床前安全性和药效性质。由于其他学科的积极参与,如药剂学和毒理学,这种方式可能更为有效。可以通过考察效价和药效之外的多种参数,来优化候选化合物。在开发阶段,药物代谢信息有助于指导药物—药物相互作用实验和特殊人群临床试验。对于毒理学实验设计,为确保代谢物的安全性得到充分检测,药物代谢信息也十分重要,是回答动物的毒理学发现是否可以外推到人体的关键。

药物代谢在制药工业的实践涉及多个学科领域,需要分析技术、机制和酶动力学、有机化学反应机制、药动学分析、动物生理学、基础化学毒理学以及分子生物学专业知识。从学术界进入这一领域的科学家通常学习过上述多个领域的课程,但他们的研究往往仅集中于其中一个领域。一名新科学家常常需要多年实践,来掌握所有学科必备的知识,从而将药物代谢知识有效地用于药物发现和开发过程。

本书提供了背景知识以及在药物设计和开发过程中实际工作的描述。重点是需要哪些数据,通常进行哪些实验,采用哪些分析方法,以及如何解释和应用数据。本书各章突出事实、详细的实验设计、应用和技术的局限性。

本书不是各个领域综述的集合,而是药物设计和开发中的药物代谢研究必需的所有重要背景知识以及详细的实验研究策略和过程的有机组合。作者希望从平衡的、全面的角度阐述各个主题的内容,并尽力包括完整的实验方法。本书包括4个部分:第一部分,药物代谢的基本概念;第二部分,药物代谢在制药工业中的作用;第三部分,药物代谢中的分析技术;第四部分,通用实验方法和方案。这一结构能为希望掌握更多现代制药工业药物代谢理论和实践知识的研究者提供有价值的资源。

Donglu Zhang, Mingshe Zhu, W. Griffith Humphreys

主译序

近年来,中国的新药创制快速发展,目前每年有 30 余种新化学结构药物被批准进行临床试验。美国作为制药工业强国,每年进入临床试验的新药多达 1 000 种以上。自 20 世纪 80 年代起,药物代谢研究受到了跨国制药公司的高度重视,使新药研发阶段由于药动学原因导致的失败率从近 40% 降至 10% 左右,从而成为药物设计和开发各个阶段的关键组成部分。

本书由美国制药工业有丰富经验的多名科学家编写,全面描述了新药设计和开发过程中药物代谢研究的策略、分析方法、法规要求、实验设计和实施、对结果的应用等。读者将看到制药工业如何应用化学和生物学领域的新知识以及先进可靠的分析技术,开展药物代谢研究,回答新药研发中的重要问题。其大量细节是美国制药工业当前实践的真实写照,对中国的新药研发有重要的借鉴作用。

本书译者之一的朱明社博士非常关注中国药物代谢研究的进展,在国内多次作学术报告,介绍放射性标记药物在代谢研究中的意义,介绍 LC/MS/MS 技术在代谢物结构分析中的进展等。他积极推荐把本书翻译成中文,以提高中国药物代谢研究的水平,进而推动高质量的新药研发。在本书翻译即将完成之际,他又更新了部分章节的内容,以期反映该领域的最新进展。Wiley 出版社和人民军医出版社积极支持本书的翻译出版工作。

本书由中国科学院上海药物研究所和军事医学科学院毒物药物研究所部分从事药物代谢研究的科研人员翻译。我们在创新药物研发中承担许多药物候选物的代谢研究,深感国内缺乏对跨国制药公司研究现状的了解。在阅读和翻译本书过程中,我们学到了很多实用的知识,大大开阔了视野。我们期待本书中文版的读者也能从中受益,使中国新药研发和制药工业的药物代谢研究尽快与国际接轨,推出高质量的新药来造福人民。

中国科学院上海药物研究所 钟大放
军事医学科学院毒物药物研究所 李 桦

2011 年 4 月 30 日

中文版序

药物代谢在新药设计和开发过程的实践可以称之为是一门新的边缘学科,其中涉及的许多重要概念、法规、实验方法和分析技术是在近 25 年中发展和完善的。编著本书的目的是为从事新药开发的科学家提供一本系统并实用的药物代谢参考书。

中国科学院上海药物研究所钟大放教授在 2008 年阅读了刚出版的本书英文版后即希望将它翻译成中文。之后军事医学科学院毒物药物研究所李桦教授向 Wiley 出版社提议发行中文版。2010 年 5 月,两位学者、Wiley 出版社的宋志慧女士和我在北京确定了英文版的翻译计划。在短短的一年内,他们和人民军医出版社签订了合同,并带领各自的团队完成了翻译和校稿的任务。在整个过程中,我深深感受到了他们刻苦工作的精神、严谨的学术风格和推动药物代谢学科在中国发展的热情。在这里我谨代表张东鲁博士、韩戈夫博士和全体英文版的作者向钟大放教授、李桦教授和所有参加翻译工作的科研人员表示真挚的感谢,并感谢两家出版社为药物代谢的发展做了一件好事。

38 位学者参与了英文版的写作,其中近一半的作者是华裔,这在美国出版的科技书中是不常见的。随着近几年中国制药工业的突飞猛进,他们中有的经常回国交流,有的成了海归,听说要发行中文版,大家都很高兴。为了便于沟通,中文版增添了他们的中文姓名。希望本书能成为中美药物代谢科学家合作和友谊的桥梁。

朱明社

2011 年 4 月 29 日

原著作者

Upendra Argikar, Metabolism and Pharmacokinetics Global Discovery Chemistry, Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139 upendra.argikar@novartis.com

Suresh K. Balani, Millennium: The Takeda Oncology Company, 35 Landsdowne St., Cambridge, MA02139 suresh.balani@mpi.com

Swapan K. Chowdhury, Merck Research Laboratories, RY80-Mail Stop 141, P. O. Box 2000, 126 E Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065 swapan.chowdhury@merck.com

S. Nilgun Comezoglu, Bristol-Myers Squibb Co., P. O. Box 4000 Mailstop: LVL F13-02, Princeton, NJ 08543 s.nilgun.comezoglu@bms.com

Renke Dai (戴仁科), Zhongshan Pharmass Corporation, Bio-Building, National Health Technology Park, Zhongshan, Guangdong 528437, P. R. China renke.dai@pharmass.com.cn

Robert Espina, Wyeth Research, 500 Arcola Road, Collegeville, PA 19426 espinaj@wyeth.com

Jinping Gan (甘进平), Bristol-Myers Squibb, P. O. Box 4000, F1. 203, Princeton, NJ 08543-4000 Jinping.gan@bms.com

Liang-Shen (Lawrence L) Gan (甘良生), DMPK, Biogen Idec, Inc., 14 Cambridge Center, Cambridge, MA 02142 lawrence.gan@biogenidec.com

Scott J. Grossman, Bristol-Myers Squibb Co., P. O. Box 4000 Mailstop: LVL D2-497, Princeton, NJ 08543 scott.grossman@bms.com

F. Peter Guengerich, Vanderbilt University School of Medicine, Center in Molecular Toxicology, 638 Robinson Research Building, 23rd & Pierce Avenues, Nashville, TN 37232-0146 f.guengerich@vanderbilt.edu

Thomas M. Guenther, Department of Pharmacology, College of Medicine, University of Illinois at Chicago, 835 South Wolcott Avenue, Chicago, IL 60612 tmg@uic.edu

Steven Hansel, Pfizer, Global Department of Pharmacodynamics, Dynamics, and Metabolism, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105 Steven.hansel@pfizer.com

Xiaohua Huang (黄小桦), Bristol-Myers Squibb Co., 5 Research Parkway, Wallingford, CT 06492 xiaohua.huang@bms.com

W. Griffith Humphreys, Bristol-Myers Squibb, P. O. Box 4000 Mailstop: LVL F13-04, Princeton, NJ 08543 william.humphreys@bms.com

Susan Hurst, Pfizer, Global Department of Pharmacodynamics, Dynamics, and Metabolism, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105 susan.hurst@pfizer.com

Ramaswamy Iyer, Bristol-Myers Squibb Co., P. O. Box 4000 Mailstop: LVL F13-07, Princeton, NJ 08543 Ramaswamy.iyer@bms.com

Laurence S. Kaminsky, Laboratory of Human Toxicology and Molecular Epidemiology, Wadsworth Center, P. O. Box 509, Albany, NY 12201 kaminsky@wadsworth.org

Gang Luo (罗刚), Covance Laboratories, Madison, WI 53704 lifeforfamily@gmail.com

Shuguang Ma (马曙光), Merck Research Laboratories, 2015 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033 shuguang.ma@merck.com

Swati Nagar, Assistant Professor, Department of Pharmaceutical Sciences, School of Pharmacy, Temple University, Philadelphia, PA 19140 swati.nagar@temple.edu

Robert Powers, University of Nebraska-Lincoln, Department of Chemistry, 722 Hamilton Hall, Lincoln, NE 68588 rpowers3@unl.edu

Rory Remmel, University of Minnesota, Dept of Medicinal Chemistry, 308 Harvard St SE, Minneapolis, MN 55455 remme001@tc.umn.edu

A. David Rodrigues, Bristol-Myers Squibb Co., P. O. Box 4000 Mailstop: LVL F14-04, Princeton, NJ 08543 david.rodrigues@bms.com

Vikram Roongta, Bristol-Myers Squibb Co., P. O. Box 4000, Princeton, NJ 08543 vikram.roongta@bms.com

Magang Shou (寿马刚), Amgen, Inc., Department of Pharmacokinetics and Drug Metabolism, One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320-1799 mshou@amgen.com

Michael W. Sinz, Bristol-Myers Squibb Co., 5 Research Parkway, Mailstop: WFD 3AB-525, Wallingford, CT 06492 michael.sinz@bms.com

Adrienne Tymiak, Bristol-Myers Squibb Co., P. O. Box 4000, Princeton, NJ 08543 Adrienne.tymiak@bms.com

Timothy S. Tracy, Department of Experimental and Clinical Pharmacology, College of Pharmacy, University of Minnesota, 7-115B Weaver-Densford Hall, 308 Harvard St. SE, Minneapolis, MN 55455 tracy017@umn.edu

Xiaoxiong Wei (魏晓雄), Medpace, 4620 Wesley Avenue, Cincinnati, Ohio 45212weijim@yahoo.com

J. Andrew Williams, Pfizer, Global Department of Pharmacodynamics, Dynamics, and Metabolism, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105 James.Williams2@pfizer.com

Cindy Q. Xia (夏青), Millennium: The Takeda Oncology Company, 35 Landsdowne St., Cambridge, MA02139 cindy.xia@mpi.com

Johnny J. Yang (杨军), Millennium: The Takeda Oncology Company, 35 Landsdowne St, Cambridge, MA02139 johnny.yang@mpi.com

Donglu Zhang (张东鲁), Bristol-Myers Squibb Co., P. O. Box 4000 Mailstop: LVL F13-09, Princeton, NJ 08543 donglu.zhang@bms.com

Hongjian Zhang (张洪建), PharmaResources (Shanghai) Co., Ltd., 528 Ruiqing Road, Building 1B/2nd Floor, Shanghai 201201, P. R. China zhanghj@pharmaresources.cn

Zhi-Yi Zhang (张稚毅), Biotransformation, DMPK, Biogen Idec, Inc., 14 Cambridge Center, Cambridge, MA 02142 zhiyi_zhang617@yahoo.com

Weiping Zhao (赵卫平), Bristol-Myers Squibb Co., P. O. Box 4000 Mailstop: LVL F13-01, Princeton, NJ 08543 Weiping.zhao@bms.com

Zhoupeng Zhang (张洲鹏), RY80-141, Department of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, Merck Research Laboratories, Merck & Co., Inc., Rahway, New Jersey 07065 zhoupeng_zhang@merck.com

Mingshe Zhu (朱明社), Bristol-Myers Squibb Co., P. O. Box 4000 Mailstop: LVL F13-01, Princeton, NJ 08543 mingshe.zhu@bms.com

目 录

第一部分 药物代谢的基本概念	1
第 1 章 概述:现代制药工业中的药物代谢研究	3
第 2 章 药物的氧化、还原和水解代谢	10
第 3 章 药物的结合代谢	24
第 4 章 酶动力学	62
第 5 章 基于代谢的药物-药物相互作用	75
第 6 章 与药物处置、相互作用和耐受相关的药物转运体	92
第 7 章 监管机构对药物代谢和药物相互作用研究的考虑	136
第二部分 药物代谢在制药工业中的作用	165
第 8 章 药物发现过程中的药物代谢研究	167
第 9 章 药物代谢在药物开发中的作用	181
第三部分 药物代谢中的分析技术	199
第 10 章 液相放射性色谱技术在药物代谢研究中的应用	201
第 11 章 液相色谱-质谱联用技术在代谢物鉴定中的应用	221
第 12 章 核磁共振及其在代谢产物结构鉴定中的应用简介	258
第四部分 通用实验方法和方案	283
第 13 章 代谢速率和酶动力学测定	285
第 14 章 药物候选物体外和体内生物活化潜力评估方案	308
第 15 章 代谢表型	329
第 16 章 药物发现和开发中细胞色素 P450 抑制作用的体外分析	353
第 17 章 药物候选物 CYP3A4 诱导能力评价	377
第 18 章 动物和人体 ADME 研究:实验设计、代谢物谱和鉴定、数据提交	394

第 一 部 分

药物代谢的基本概念

YAOWU DAIXIE DE JIBEN GAINIAN

第 1 章

概述:现代制药工业中的药物代谢研究

SCOTT J. GROSSMAN

1.1 引言

将当前的药物生物转化研究与当年 R. T. Williams 的实践进行对比是饶有兴趣的。其基本目标事实上没有改变,即表征一种药物在动物体内的处置。此外,无论彼时还是此时,排泄途径和总体分子转化研究仍然可以说是这一学科最重要的内容。但是,在过去的这些年中,技术进展的范围、科学知识的积累以及它们的影响的确是当年无法预料的。本章将概述当前制药工业中实施的生物转化研究。

每位药物生物转化科学家的任务都是表征药物的处置,并将其与安全性和药效相关联。表征总体处置所需的信息范围是如此之宽,以至于任何一位科学家都不可能独立完成全部“表征”工作。但至关重要的是深入理解全部处置过程,然后将它们与该药物的其他方面行为有机结合。现代制药工业的历史不乏实例,如由于缺乏基本的科学知识(例如酶诱导的机制和效果),未重视已知的代谢效应(如代谢活化为反应性代谢物),或没有完全整合现有信息(如药物-药物相互作用)而导致极为不良的后果。可以认为,适当地整合信息比收集数据本身更困难,也更重要。因此,今天的科学家面临的挑战是理解几十年来的科学知识,掌握一系列复杂的技术,并整合不同领域的信息,以深入理解药物最终的临床行为。

1.2 技术

目前有一系列令人敬畏的技术用于辅助

研究药物处置。过去 Williams 需要耗费 6 个月去完成的工作,今天的生物转化科学家仅需要 20min 就能完成。这一现代的“终结者”将生物转化研究能力带入药物发现和开发,解决了很多问题,但技术上的巨大进步也显示出其本身的两难处境。

为了充分发挥任何一项技术的优势,都需要理解该技术本身。幸运的是,软件和硬件工程极大地简化了复杂技术的广泛使用。今天的 LC/MS/MS 仪器像 15 年前的 HPLC 二极管阵列 UV 仪器一样普通。通过耐用的仪器设计和良好的软件工程,极大地帮助了人们使用这些技术。

日益明显的是,两难处境主要并不在于获得仪器,而在于精心选择恰好适用的实验手段和技术,以回答面对的问题。生物转化科学家的责任是时时察觉所有种类技术的改进,包括仪器。但最终的挑战仍然是如何以最全面的方式回答最关键的问题。真正掌握技术可以使人们自然地遵循科学途径,但常常难以抵制将一个问题交给技术“戏法”的诱惑。

每项技术都有其本身的限度。特异性带来的极高灵敏度常常也可能是一个强力过滤器,滤掉其他重要信息。一位严谨的生物转化科学家能够退后一步,质疑本人结论的可靠性,包括所用方法在技术上的盲点。在深思熟虑后,互补性技术可被合理地用于以前有歧义的领域,或从完全不同的角度看待问题。在任何情况下,科学性都是最重要的。

1.3 科学领域

1.3.1 化学

生物转化从根本上说是一个化学过程。与此相应,最常使用和有价值的研究用到许多分析化学和生物有机化学知识。随着时间推移,所用的技术已经变得足够复杂,常常以某种分析技术来细分专业。例如,磁共振(NMR)光谱对于最终确认许多代谢物的结构归属极有价值。在大多数制药公司中,聘用NMR专家以完全掌握该技术的各个方面。在许多情况下,这些科学家将建立复杂的耦合和去耦合序列,以提高高度专一性的结构信息。他们也具有解释各种形式的NMR光谱数据的能力。但是,一名“完全的”生物转化科学家至少将知道如何运用NMR光谱去理解代谢物的结构。使用异核去耦实验越来越成为一项常规任务。

此外,生物转化科学家常常能够解析光谱以推测结构,并且也能识别何时这种光谱尚不足以达到绝对的结构归属。当人们考虑到其他的光谱和色谱技术在生物转化研究中的广泛应用时,马上会意识到一名合格的生物转化科学家所需技术的复杂程度。

确定地解析一个分子的代谢途径常被认为是生物转化研究的最终目的。恰当地应用分析技术,在多数情况下足以实现这一目标。但是,正如简单地定义分子发生了“什么”有时就足够了,可能有两倍的情形下,理解这些变化“如何”发生也是重要的。最优秀的生物转化科学家通常是好的“电子推手”,即他们具有生物有机化学知识,能够理解在每个生物转化过程中发生的分子重排的机制。他们既能在机制上说明大部分生物转化,又能识别何时假设的代谢物结构不太可能出现。常常遇到一套光谱数据,看起来与母体分子很不一致。在这种情形下,需要用生物有机化学的基本原理来说明假设的结构,使之与获得的数据相符。

药物化学家和生物转化科学家的作用在

生物有机化学学科上越来越交叉。在通过结构修饰提高代谢稳定性,以及通过合理的分子设计避免出现反应性代谢物方面,他们常常分享共同的兴趣。幸运的是,他们对生物有机化学的共同理解也非常有助于合理地设计结构,以减少稳定性方面的问题。这需要两个学科全力以赴,每位科学家都能够帮助他人更深入地理解基本原理。

1.3.2 酶学和分子生物学

虽然这两个学科可以分开来讨论,但对于当前的生物转化科学家来说,这些领域紧密纠缠。因为生物转化由酶来介导,所以只有考虑各种相关酶的作用和影响力大小,才能完整地理解外源性物质的处置。

应用酶学技术研究各种酶促反应以及单一酶在复杂体系中的作用。“发生了什么?”“哪些酶的作用?”“如何发生?”回答每一个问题需要不同的技术。常常需要在非常短的时间内提出和回答这些问题。这显然需要某种程度的知识宽度、多学科才能和灵活性,以及对文献理论基础的深入理解。

现在容易获得来自于人体和临床前实验动物的细胞和亚细胞组分。通过这些实验材料,可以容易地外推物种间差异。药动学失败曾经一度是药物早期撤出的一个主要原因,因为那时将动物药动学行为外推到人很困难。根据本章作者的经验,目前已经很少发生未预料的人体药动学行为。此外,目前常常获得非常多的机制信息,揭示在人体观察到非常特异的分子事件(如毒性)的概率(Mutlib等,2000)。

不同种属酶系的获取发挥了主要作用的同时,分子生物学的进展也能够回答越来越复杂的问题。使用分子生物学方法,可以克隆和表达不同的酶,在分子水平上研究反应。这改善了我们在精细的分子水平研究酶反应的能力,辨别在复杂体系中各种酶的贡献,甚至应用它们作为“生物反应器”,产生少量的代谢物对照品。

许多代谢酶多态性的基础被理解得更为

深入,使人们可以预测潜在的个体间处置的差异。分子生物学技术定义了多态性的基础,并已经描述了同一种族中各种变异的分布。现在很容易辨别是否一种药物可能在不同个体间有不同的行为,甚至可以用对照实验方式,排除预期的不良响应者(Murphy等,2000)。

酶系的调控方式目前受到重视,并在机制上进行了研究。目前的研究工具可以用较为廉价和规范的方法,筛查酶的诱导剂和抑制剂。

1.4 药物代谢对药效和安全性的影响

甚至在最简单的情况下,例如经静脉注射的一种药物,完全以原形经尿排泄,也可能对评价人体风险/受益有重要作用。排泄过快会使药效不能充分发挥吗?对肾功能不全的患者需要调整剂量吗?在尿路中的高浓度药物会引起安全性问题吗?仅回答“发生了什么”,而没有回答“这意味着什么”的生物转化科学家,错失了在作出重要决定中发挥更大作用的一次机会。事实上,生物转化科学家可能是最适合提出这些问题的人,如果没有开展这些讨论,就是忽略了他们专业中最关键的方面。

1.4.1 药效

在药物发现的最早阶段,就必须完成从筛选孔板到功能细胞的转变。甚至在这一阶段,就经常出现与生物转化有关的明显障碍。在化合物向生物组织更高水平迈进的每一步中,生物转化都不可避免地治疗目标提出进一步的挑战。由此不难理解,在药物发现中,大量的时间和资源被用于优化分子的处置性质。可能更准确地说,在分子优化的全过程中付出很多努力,使获得的分子具有可接受的处置性质。这一区别尽管很小,但却极为重要。因为一旦分子被合成,它的性质就被固定了,它的生物学命运不再能改变。因此,在药物发现中至关重要是正确地进

行优化。

优化分子以获得足够的药动学性质,无疑是药物发现早期一项高度优先的任务。现实地说,这项工作在很大程度上不需要完全理解生物转化即能完成。通过使用体外和体内模型,一个化学团队肯定能获得必要程度的优化。但是,即使当优化来自于可靠的构效关系,人们也能意识到,大量的直觉和好运也是必需的。运气是短暂的,直觉也有限度,在没有基线数据和面对复杂问题时更是如此。所以,纯粹经验性的药动学方式不可能是成功的最有效途径。

进一步的生物转化信息能够极大地辅助药动学优化。有限的处置研究就可能极有帮助。在尿和胆汁中简单地寻找原形药物,即可辨别由肾或胆汁排泄导致的显著清除。在高通量体外清除测定法中,没有这些处置途径的正式模型。人们可能很快发觉,从体外筛选获得的信息不太可能具有预期的用处。不幸的是,尽管目前有对转运体配体亲和的知识,但这些药动学筛选仍然在很大程度上是通过体内模型的“黑箱”式筛选。

在药动学优化中,用于鉴定生物转化“热点”的简单实验设计常常特别有价值。用HPLC平行连接UV/MS检测器,分析从体外或体内研究获得的样品,常常可以鉴定化合物类别对代谢最敏感的生物转化热点。已经具备分子中需要关注区域的信息后,挑战变为分子修饰工作本身。

1.4.2 安全性

根据定义,外源物代谢研究考虑机体如何处置外来化学物质,它是关于机体如何作用于药物的科学。不管有无目的,这些外源物质常常有生理效应。因此,生物转化研究的主要作用是理解代谢过程如何终结或限制预期的生理效应(药效),以及其他过程如何可能导致不希望的后果(毒性)。

一种药物的作用时间、作用强度和个体响应的变异常常与其处置性质有关。对于治疗指数窄的药物,这些变异可能并已经导致