

十二、新药设计的现状与趋势

1. 国内现状及要求

建国以来，我国已建立了一个比较完整的医药工业体系，我国生产的原料药品种已达千种以上，年产量也超过 10 万吨，基本上保证了人民用药的需要，但与世界先进水平相比差距仍相当大。目前我国生产的绝大多数药品均系仿制国外研制的新药，而我国自行设计创制的新药，据统计先后曾有 100 余种，但能大量生产供应市场的一线药物很少，迄今还没有一个新药能在国外注册，进入国际市场。1987 年我国出口的药品主要是一些专利过期的仿制品，虽达 2 万多吨，但仅换取了 3 亿多美元，而同年 SKF 药厂的一个创新药品甲氰咪呱的年销售额就达 7 亿美元。因此若没有自己的创新药品是不可能参与国际竞争的。面对目前的形势，必须立刻加强新药的研究与开发。即使如此，其研究成果（新药上市）亦将在 2000 年以后，这是因为一个新药的开发周期（自研究至生产）平均约需 10—15 年。

2. 药物设计的现状与趋势

药物化学的任务是整个新药研究开发的前期，即设计并合成有效的化合物。传统的方法是合成大量的化合物进行药效筛选，命中率约为万分之一，研究的周期长，因此耗资甚大。但由于成功的新药利润高，因而一些制药企业都把新药开发作为其生命线。为了提高成功的可能性，创制新药通常多选用具有新型结构并有确切药理作用的天然产物或已知的合成药物为先导物，通过药物设计进行化学结构的修饰、简化，使之更能适应于疾病的治疗。随着许多重要生命过程的调节机理以及病理变化因素，特别是体内神经介质、酶、受体等在生命过程中的调节作用被逐步阐明，调节体内某些过程用以控制疾病的发展或纠正病理变化已经成为新药研究追求的主要方向。近年来国际上在新药设计上的一些趋势分别是：

(1) 酶抑制剂的研究。许多药物能与酶结合，改变了酶的特性，使之不能再起类似的催化，从而干扰了有关的生化反应，产生了药物的效应。例如毒扁豆碱或新斯的明用以治疗重症肌无力，青霉素或头孢菌素类抗生素干扰了细菌的羧肽酶和转肽酶，使细菌不能合成细胞壁，从而导致细菌的死亡等。近年来揭示了大量酶反应的历程细节，也阐明了一些酶的三维结构。据此有可能设计具有一定目标的新药物。其中受人瞩目的有血管紧张素转化酶（ACE）抑制剂及肾素抑制剂和 3-羟基-3-甲基-戊二辅酶 A（HMG - COA）还原酶抑制剂等。

生物体内有着众多的酶系，随着对一些在生理上至关重要的内源性物质功能的认识，各系统的酶的抑制剂将不断问世。

(2) 受体拮抗剂。受体是一种特异性大分子。内源性的激素或神经递质，在极低浓度就能和有关受体相互作用，生成可逆性复合物，启动功能性变化，如开启离子通道或激活有关的酶，最终导致生理变化。药物作用在同一受体，若产生类似的生物效应则称为激活剂，若与受体结合，但并不随着产生生理作用，却阻碍了激素，递质等物质与受体结合则称拮抗剂或阻断剂。许多药物是受体的拮抗剂。大多数受体是嵌入于细胞膜的脂蛋白或糖蛋白，其结构较酶更为复杂，除了少数受体的结构已经深入研究外，大多数受体的结构还不甚明了。往往只能通过一系列激动剂和拮抗剂，以间接推测受体和药物结合的方式。由于受体蛋白长长的肽链很易缠卷，常有一个或几个低自由能的

构象存在，互变的能障也低，因此可以存在几种不同的亚型。例如肾上腺素的受体有 α -型和 β -型，而 β -型又可分为 β -1 及 β -2， α -型也可分为 α -1 及 α -2，多巴胺受体可区分为 DA1 和 DA2 型。药物结构有所改变时，与不同构象的受体亚型的亲和力可发生变化，若所成复合物能量愈低则愈稳定。药物结合在不同受体亚型可产生不同效应，合理性药物设计在于寻找特异性强，专一地作用于某一亚型的药物。

如上所述，随着人们对各种受体结构，功能的逐步了解，今后有可能设计各种具有不同专一性功能的药物。

(3) 已知药物的结构改造。在新药发现中，药物化学的主要作用有二：一是发现先导化合物，该过程可以是广筛的结果，也可是合理设计的结果；二是根据先导化合物，进一步优化，即化学结构的修饰、简化，获得实用的药物。最近几年，国际上每年约创制新药 60 个左右，而真正导向研究而获得全新结构的并不多，大部分均属于现有药物的结构改造。当一个有效药物问世后，往往就其基本结构作各种改变，从而进一步提高疗效，改进副作用。此外亦可避开其专利权而开发具有相似功效的新化合物。如巯甲脯氨酸 (Captopril) 的成功，导致了 ACE 抑制剂研究的高潮。人们发现 Captopril 分子中的巯基与其副作用——过敏性皮疹、味觉障碍、半衰期短——有关。由此 Merck 药厂开发了新药苯酯丙脯酸 (Enalapril)，其疗效优于 Captopril。利用计算机辅助设计新药特别受到重视，如氟哌酸 (Norfloxacin) 的问世，导致了氟化喹酮酸抗菌药物研究的高潮，据统计 1991 年喹酮酸类抗菌药物的年销售额超过 13 亿美元，是抗菌药物中年增长率最高的一类。有人将氟代喹酮酸类药物的开发称之为抗菌药物的第四代革命。