

文章编号: 2617-6084 (2024) 01-0056-05

## 我国 me-too 药物成功案例在药物设计学课程教学中的应用

张廷剑<sup>1</sup>, 梁经纬<sup>1,2</sup>, 王琳<sup>1</sup>, 孙琦<sup>1</sup>, 郝泷<sup>1</sup>, 赵楠<sup>1</sup>, 孟繁浩<sup>1,\*</sup>

(1. 中国医科大学药学院, 辽宁沈阳 110122; 2. 海南医学院药学院, 海南海口 571199)

**摘要:** 高等医药教育肩负着加快知识创新和医药人才培养的重大历史使命, 随着我国药学相关学科的发展和药物研究开发战略由仿制向创新转轨, 药物设计学已成为药学相关专业必修课之一。笔者尝试将我国重磅 me-too 药物作为案例运用到药物设计学课程的教学, 提高学生学习的积极性、主动性和创造性, 开发学生的创造能力以及解决实际问题的能力。

**关键词:** me-too 药物; 案例式教学; 药物设计学

**中图分类号:** G642 **文献标志码:** A

药物设计是随着药物化学学科的诞生相应出现的。很早以前, 科学家就开始进行天然有效成分的结构改造。二十世纪三十年代, Erlenmeyer 等人发现电子等排原理和环状结构等价概念等可用于药物设计, 首次出现具有理论性的药物分子结构的修饰工作。随着定量构效关系和分子生物学的进展, 药物设计学逐渐形成一门独立的分支学科。作为一门新兴的交叉学科, 药物设计学将生命科学和计算机科学的最新技术融入到创新药物的研制过程, 从根本上改变了药物研究与开发的进程<sup>[1-3]</sup>。

Me-too 新药研究与开发策略是当今世界各国广泛采用的战略。me-too 药物沿用了原研药物的研发思路、作用机制和作用靶点, 在化学结构上对上市药物进行了一定的结构修饰和改造, 规避了专利侵权。跟原研药相比, 研究难度较低、投资较少、风险较小、成功率较高, 是新药研究的一条有效途径, 也是从仿制向创制转轨的捷径。新药研究开发中, Me-too 策略的主要方法包括应用生物电子等排体替换、前药设计及手性药物研究等<sup>[4-6]</sup>。

### 1 喹诺酮类抗菌药的 me-too 研究

喹诺酮类药物又称吡酮酸类或吡啶酮酸类合成抗菌药, 是临床用药最多的三大主要抗菌药物品种之一, 对保障我国人民身体健康发挥着重要作用。盐酸安妥沙星 (Antofloxacin Hydrochloride) 是中科院上海药物所科学家历时十余年自主研发的第一个具有自主知识产权(专利号为 ZL97106728.7) 的国家一类氟喹诺酮类抗菌新药, 也是我国科研院所和企业联合开发创新药物的一个成功范例。

上海药物所科学家通过对氟喹诺酮类抗菌药物合成方法学、构效关系、成药性等进行深入系统的研究, 采用结构优化的策略, 如图 1 所示, 将司帕沙星 (Sparfloxacin) 的 5-位氨基整合到左氧氟沙星 (Levofloxacin) 的 5-位, 最终设计了具有新化学结构的氟喹诺酮类抗菌药物—盐酸安妥沙星。

**投稿日期:** 2023-02-27

**基金项目:** 中国医科大学“十四五”医学教育科学研究开放性课题 (YDJK2021024)

**作者简介:** 张廷剑 (1985-), 男 (汉族), 云南凭祥人, 副教授, 主要从事药物设计教学与研究工作; \*通信

**作者:** 孟繁浩 (1965-), 男 (汉族), 山东诸城人, 教授主要从事药物设计教学与研究工作, E-mail fhmeng@cmu.edu.cn。

临床试验证明其综合性能优于目前市场上的同类药，尤其是安全性方面，心脏毒性和光毒性是氟喹诺酮类药物的特殊不良反应，而盐酸安妥沙星对 QTc 间期的影响要小于莫西沙星；且光毒性明显低于司帕沙星、洛美沙星、环丙沙星，与诺氟沙星相当，属于几乎无光毒性喹诺酮类药物<sup>[7-8]</sup>。

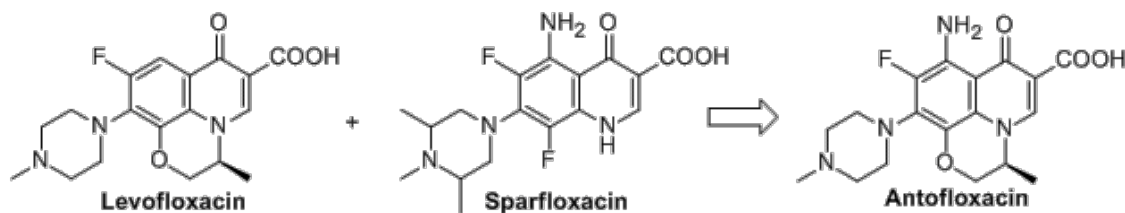


Fig. 1 The design of antofloxacin

图 1 安妥沙星的设计

## 2 COX-2 抑制剂的 me-too 研究

艾瑞昔布 (Imrecoxib) 是由中国医学科学院药物研究所与江苏恒瑞医药股份有限公司根据“适度抑制” COX-2 的理念，希望在抑制炎症和疼痛的同时，降低胃肠道刺激和心血管损伤的几率，用 10 年时间自主研发成功的选择性 COX-2 抑制剂。

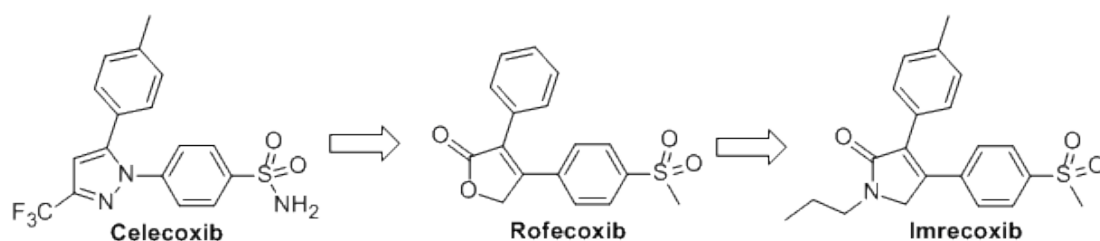


Fig 2 The design of imrecoxib

图 2 艾瑞昔布的设计

艾瑞昔布是基于药效团和骨架迁越分子设计的典范，如图 2 所示，将塞来昔布 (Celecoxib) 的吡唑以及罗非昔布 (Rofecoxib) 的咪唑酮母核，替换为吡咯酮，最终得到了艾瑞昔布，该药于 2011 年 5 月获国家食品药品监督管理局批准上市。艾瑞昔布主要抑制 COX-2，较少抑制 COX-1，安全性高，耐受性好，不良事件和不良反应发生率低且程度轻，有效地验证了“适度抑制”这一药物设计理念<sup>[9-11]</sup>。

## 3 EGFR 抑制剂的 me-too 研究

埃克替尼 (Icotinib) 是浙江贝达药业历时近十年自主研发、完全拥有自主知识产权的国家 1.1 类创新药，也是中国第一个自主创新的小分子靶向抗癌新药。埃克替尼是一种强效、高选择性的小分子口服表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI)，被视为“国产易瑞沙”。单药适用于治疗表皮生长因子受体 (EGFR) 基因具有敏感突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的一线治疗。

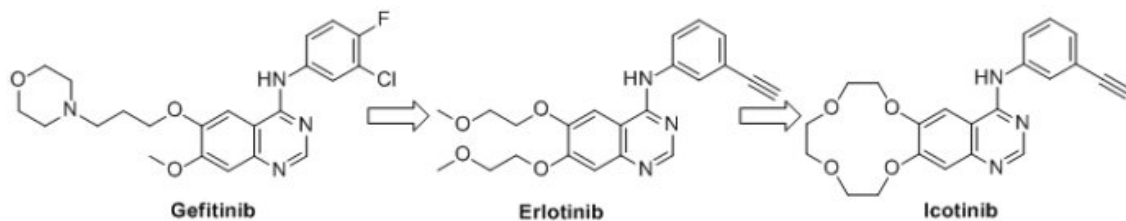


Fig 3 The design of icotinib

图 3 埃克替尼的设计

如图 3 所示,从结构上说,埃克替尼与阿斯利康公司的吉非替尼(Gefitinib,易瑞沙)及罗氏制药的厄洛替尼(Erlotinib,特罗凯)为结构类似物,特别是与厄洛替尼非常相似,即将后者的侧链成环。厄洛替尼的化合物专利 ZL96102992.7 保护了大量的侧链,也提到了侧链成环,但可惜的是,仅局限于 5-8 元环。贝达药业设计了 12 元环,成功突破了原专利<sup>[12-13]</sup>。

#### 4 Ang II 受体拮抗剂的 me-too 研究

阿利沙坦酯(Allisartan Isoproxil)是上海艾力斯医药科技有限公司自主研发的国内第一个血管紧张素 II 受体拮抗剂。阿利沙坦酯的设计是基于氯沙坦(Losartan)在人体肝脏内代谢为 EXP-3174,EXP-3174 能与 AT<sub>1</sub>受体选择性结合,阻断任何来源或任何途径合成的血管紧张素 II 所产生的相应的血压升高的作用。如图 4 所示,阿利沙坦酯是 EXP-3174 的一个酯类前药,在体内胃肠道吸收的过程中被酯酶水解为 EXP-3174;并且在体内代谢不经过 CYP,减少了药物相互作用发生的可能性<sup>[14-16]</sup>。

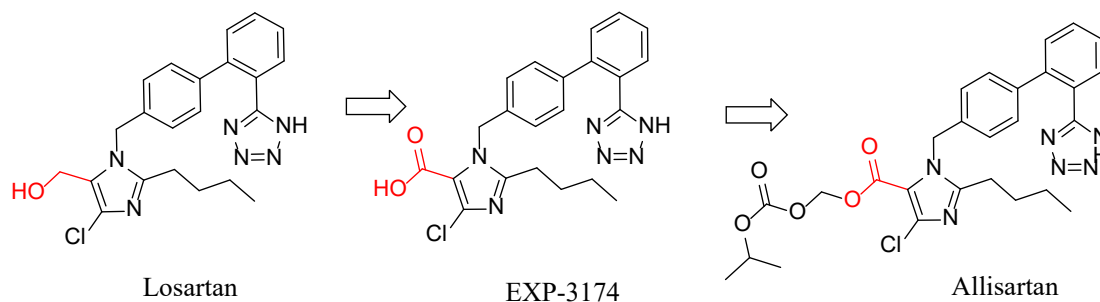


Fig 4 The design of allisartan isoproxil

图 4 阿利沙坦酯的设计

#### 5 讨论

案例教学(case study, case-based learning)是美国哈佛大学在 20 世纪 20 年代首创的一种培养高素质、创新型和实用型人才的重要教学方法,在国际上已经被广泛应用于医学、法律、商业、管理等领域。案例教学以案例为教材,让受教育者通过阅读、分析、思考和讨论,以提高逻辑推理和处理问题的能力。通过案例教学可以有效调动学生学习的积极性、主动性和创造性,开发学生的创造能力以及解决实际问题的能力<sup>[17-19]</sup>。

学生普遍反映药物设计学知识点多、关联性差、印象不深刻，而药物设计学的学习重点是学生的实际应用能力与分析问题、解决问题的思维能力。因此，能否在教学中加深学生印象，引导学生主动理解、掌握相关知识，并较好地训练学生的思维能力是药物设计学教学中需要解决的问题。学生通过案例的分析学习，提高学生学习的能力、解决问题的能力，以后在工作实际中可以运用学到的药学知识解决遇到的问题<sup>[20-21]</sup>。

以已有药物为先导化合物，通过改造分子结构，克服原有药物缺陷或不足，实现超越，为新药研究开发工作提供必要的技术积累和资金积累，促进我国医药行业的发展，最终的目标是做出中国人自己的原创新药。由此可见，在药物设计学课程中引入我国重磅 me-too 药物作为案例教学，使得理论学习与生产实际紧密结合，不仅可以激发学生的学习兴趣，同时，也能鼓励学生探索求知的精神；帮助学生牢固树立“四个意识”，坚定“四个自信”<sup>[22]</sup>。

### 参考文献：

- [1] 方浩. 药物设计学（第四版）[M]. 北京：人民卫生出版社，2023.
- [2] 郭宗儒. 药物化学总论（第二版）[M]. 北京：中国医药科技出版社，2003.
- [3] 孟繁浩，余瑜. 药物化学（案例版，第二版）[M]. 北京：科学出版社，2016.
- [4] ARONSON Jeffrey K, RICHARD Green A. Me-too pharmaceutical products: History, definitions, examples, and relevance to drug shortages and essential medicines lists[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2020; 86(11): 2114-2122.
- [5] ANDARTAJI F, SUPARTA G B, MARCHABAN M. Correspondence analysis between me too drugs formulation with patent information and the analytical method (Case sstudy: amlodipine tablets - PT indofarma (PERSERO) Tbk.)[J]. *J Manage Pharm Pract*, 2018,7(4): 161-167.
- [6] 陶秀梅, 董江萍, 黄蕾, 等. 刍议创新药物研发的生态环境与创新药物研发[J]. *中国药学杂志*, 2016,51(7): 592-597.
- [7] HE Xiaojian, ZENG Xiangpeng, JIANG Chuanshen, et al. Efficacy and safety of antofloxacin-based triple therapy for helicobacter pylori eradication failure in China[J]. *Dig Dis Sci*, 2022,67(1): 208-215.
- [8] XU Fengyan, HUANG Jihan, HE Yingchun, et al. Population pharmacokinetics of moxifloxacin and its concentration-QT interval relationship modeling in Chinese healthy volunteers[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017,38(11): 1580-1588.
- [9] 郭宗儒. 国家 1 类新药艾瑞昔布的研制[J]. *中国新药杂志*, 2012,21(3): 223-230.
- [10] 李冰言, 徐祥均, 牟志芳, 等. 艾瑞昔布对离体培养膝骨关节炎软骨细胞的作用及机制[J]. *中国临床药理学杂志*, 2022,38(15): 1800-1804.
- [11] 董杰, 王可欣, 何文娟, 等. 艾瑞昔布对 CYP2C9 酶活性及 mRNA 和蛋白表达的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(11): 1112-1116.
- [12] SHI Yuankai, SUN Yan, DING Cuimin, et al. China experts consensus on icotinib for non-small cell lung cancer treatment (2015 version)[J]. *J Thorac Dis*, 2020,7(10): E468-472.
- [13] 陈丽萍, 潘平生, 刘雪梅. 盐酸埃克替尼对晚期肺癌患者的临床疗效评价[J]. *抗感染药学*, 2015,12(5): 766-768.
- [14] LI Y, LI XH, HUANG ZJ, et al. A randomized, double blind, placebo-controlled, multicenter phase II trial of allisartan isoproxil in essential hypertensive population at low-medium risk[J]. *Plos One*, 2015,10(2): e0117560.
- [15] LIU Y, WANG H, CHENG Y , et al. A 26-week repeated-dose toxicity study of allisartan isoproxil in Sprague-Dawley rats[J]. *Drug Chem Toxicol*, 2013,36(4): 443-450.
- [16] 段承阿鑫, 隋宾艳, 艾丹丹, 等. 阿利沙坦酯治疗原发性高血压的临床综合评价[J]. *中国合理用药探索*, 2022(3):

bn46-55.

- [17] AILEEN Wai-Kiu Chan, SEK-YING Chair, JANET Wing-Hung Sit, et al. Case-based Web learning versus face-to-face learning: a mixed-method study on university nursing students[J]. *J Nurs Res*, 2016,24(1): 31-40.
- [18] MAGJUKA R, LIU X. A case study of online MBA courses: Online facilitation, case-based learning, and virtual team[M]. IGI Global, 2017.
- [19] 王琳, 孟繁浩. 案例式教学法在药物化学教学中的应用[J]. *中国高等医学教育*, 2010(12): 92-93.
- [20] 李卫华, 吴曾睿, 刘桂霞, 等. 药物设计学课程的建设和教学实践[J]. *化工高等教育*, 2021,38(2): 47-50,136.
- [21] 谢琼, 李炜, 叶德泳, 等. 案例讨论在创新型药物设计学教学实践中的应用[J]. *药学教育*, 2014,30(4): 40-43.
- [22] 李小彬. “四个自信”在高校思想政治教育中的融入路径探讨[J]. *知识经济*, 2020(13): 139,141.

## Application of successful cases of me-too drugs in China in the teaching of drug design

ZHANG Tingjian<sup>1</sup>, LIANG Jingwei<sup>1,2</sup>, WANG Lin<sup>1</sup>, SUN Qi<sup>1</sup>, HAO Shuang<sup>1</sup>, ZHAO Nan<sup>1</sup>, MENG Fanhao<sup>1,\*</sup>

(1. School of Pharmacy, China Medical University, Shenyang 110122, China; 2. School of Pharmacy, Hainan Medical University, Haikou 571199, China)

**Abstract:** Higher medical education bears the significant historical mission of accelerating knowledge innovation and training pharmaceutical talents. With the development of pharmaceutical disciplines in China and the transition of drug research and development strategies from imitation to innovation, drug design has become one of the compulsory courses for pharmaceutical-related majors. The authors try to use China's successful me-too drugs as case study in the teaching of drug design to improve students' learning enthusiasm, initiative and creativity, and to develop their ability of innovation and solving practical problems.

**Keywords:** me-too drugs; case study; drug design

(上接第 16 页)

WANG Dapeng, ZHOU Zhishuai

(P.E. department, Shenyang pharmaceutical university, Shenyang 110016, China)

**Abstract:** In recent years, "passivity", "formalization", "superficialization" have been emerging constantly during the process of ideological and political construction of physical education in colleges and universities. This article explores the tight corners through research methods such as literature and logical analysis, including the "superficialization" of the integration of ideological and political elements, the "passivity" of students' ideological and political learning and the slight lack of teachers' ideological and political awareness, aiming to improve the curriculum evaluation system, innovate the teaching of physical education, and combine dominant and recessive ways to promote the rapid development of ideological and political education in PE in colleges and universities.

**Keywords:** ideological and political education in PE; tight corner; promotion path