

追寻完美药物

——十亿美元分子

分享人：东湖
2022. 8. 12

苏州：思客读书

理性药物设计的先驱——福泰制药

《十亿美元分子》

乔舒亚·博格离开默沙东，创立福泰制药



贡献：带领默克从普通供应商变成药业巨头
青霉素工业化量产，改变二战及医学格局，奠定默沙东霸主地位

蒂什勒：理念：“筛选法”的实践者与拥护者
链霉素的发现，从土壤中找药物，“土里淘金”，盲试筛选法的先驱；旅游挖土报销

退休：任教化学教授，用心培养博格
培养接班人继承衣钵

选择：离开默沙东，创立福泰
道不同不相为谋，医药研发范式的变革者

博格：理念：“基于结构来设计药物”
基于结构的药物设计，“根据锁来配钥匙”，为药物研发装上眼睛，所谓理性药物设计

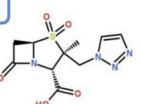
出走：双重背叛：背叛默沙东，背叛筛选法
恰如张无忌出走武当

福泰团队困难重重的项目研发

确定药物靶点蛋白 → 确定靶点蛋白结构 → 设计药物的分子式 → 测试药物的性质 → 向FDA申请批准上市

目标：改良FK-506，保持免疫抑制能力，减少毒副作用
理性化的尝试，研发高效低毒better药物

过程：日夜奋战，成功解析FKBP分子的结构



反转：施瑞伯教授率先解析出FKBP结构
FKBP很可能并不是真正的靶点蛋白

结局：最终获得药物分子VX-367，虽然免疫抑制效果差，
但对细胞的多药耐药性有很好抑制作用
歪打正着，柳暗花明又一村

福泰艰难地争取融资，成功IPO上市

三轮融资让福泰彻底摆脱资金短缺的状态

第一轮：风险投资家投入1000万美元

第二轮：中外制药投入3025万，和福泰平分免疫抑制剂市场
猎人与狐狸的游戏，与葛兰素史克和中外制药斗智斗勇

第三轮：博格用出色演讲能力，成功IPO上市

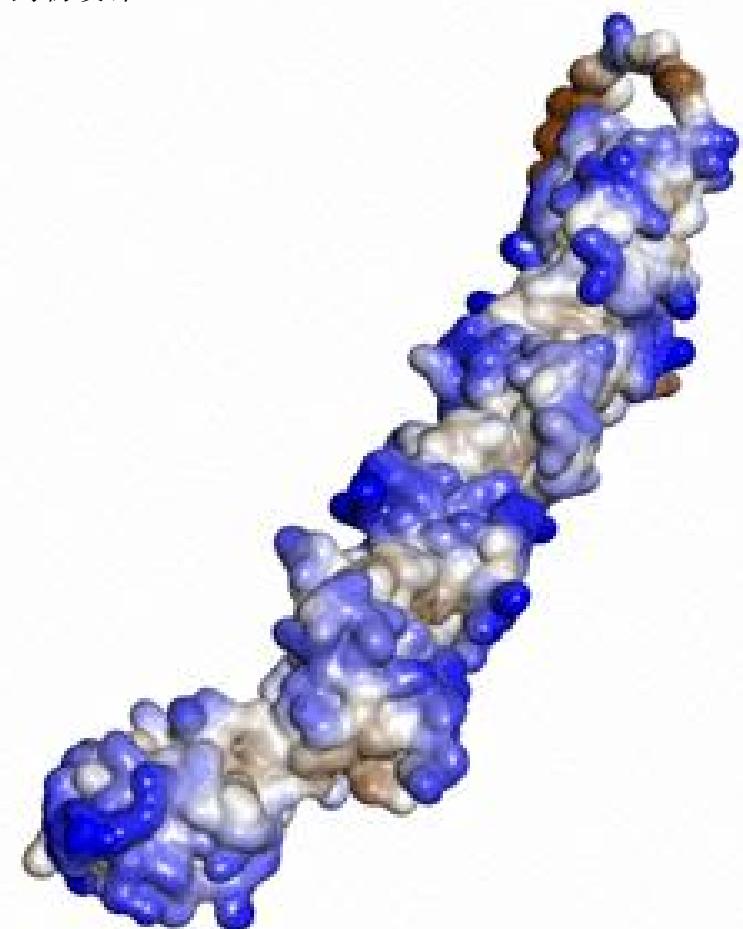
博格率先实践新的制药理念，他的成就既是商业传奇，也是
制药史上的里程碑。

作者：巴里·沃思，现场实录

主角：乔舒亚·博格

蒂什勒：乔舒亚·博格上司，默克

早期研发领军人物



混沌——理性

人类起源早期药物

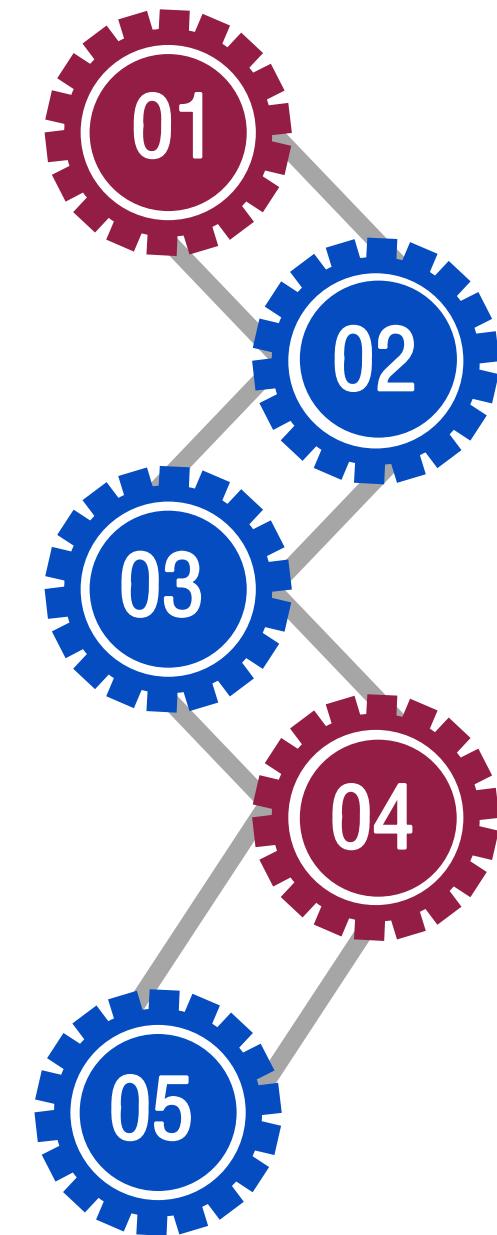
神农尝百草

天然药物时期

吗啡，奎宁，盘尼西林。。。

理性药物时期

格列卫，吉非替尼，奥西替尼，ADCs，
双特异性抗体，PROTACs.....



中草药与炼丹炉

张仲景的《伤寒杂病论》到孙思邈的《千金要方》，从葛洪《肘后备急方》，
李时珍《本草纲目》。。。

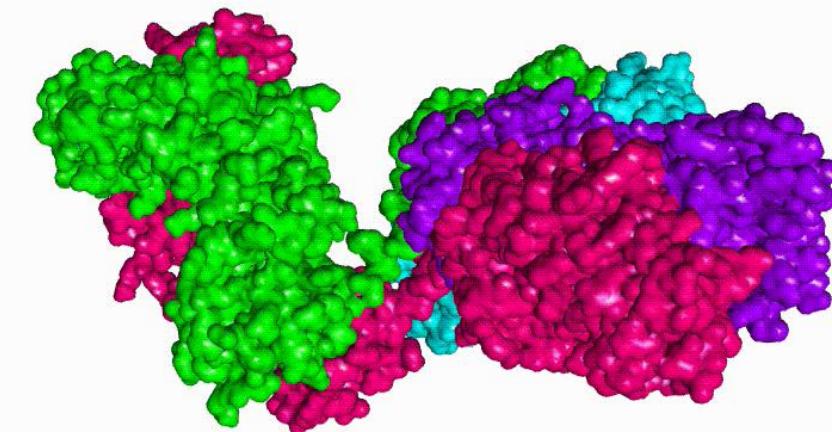
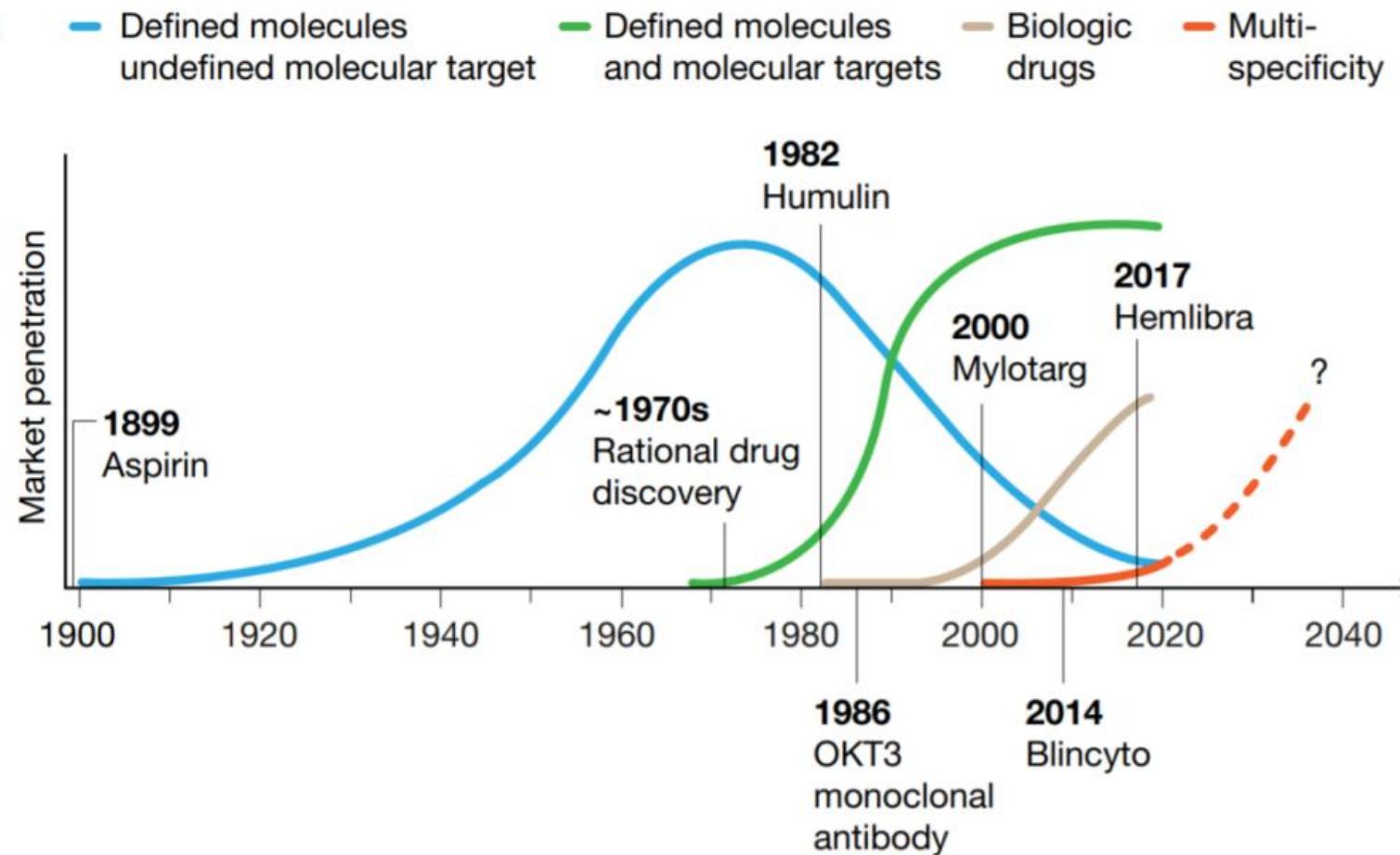
化学合成与基因工程时期

阿司匹林，维生素，碘胺类药物，胰岛素，阿达木单抗。。。

混沌——理性

Deshaires的第四代药物革命理论

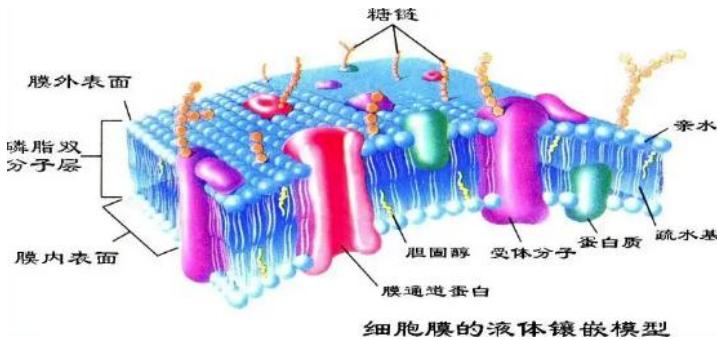
a



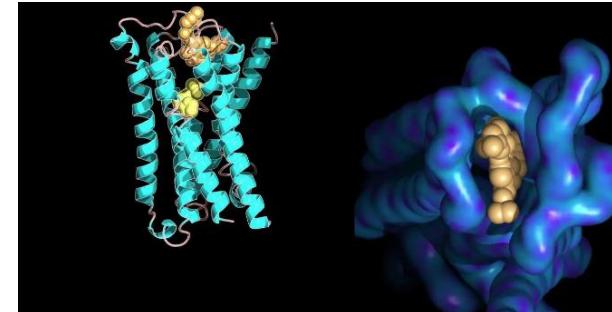
Deshaires, R.J. Multispecific drugs herald a new era of biopharmaceutical innovation. *Nature* 580, 329–338 (2020).

基本概念

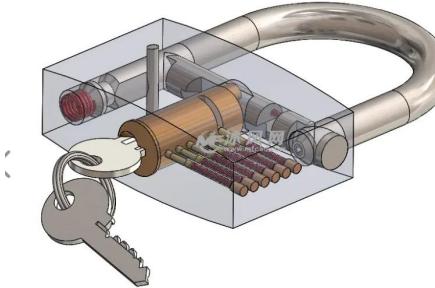
细胞结构



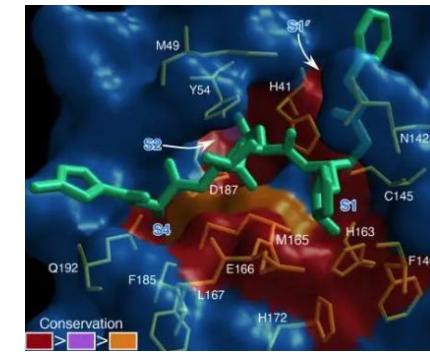
靶点



锁钥结构



受体配体复合物



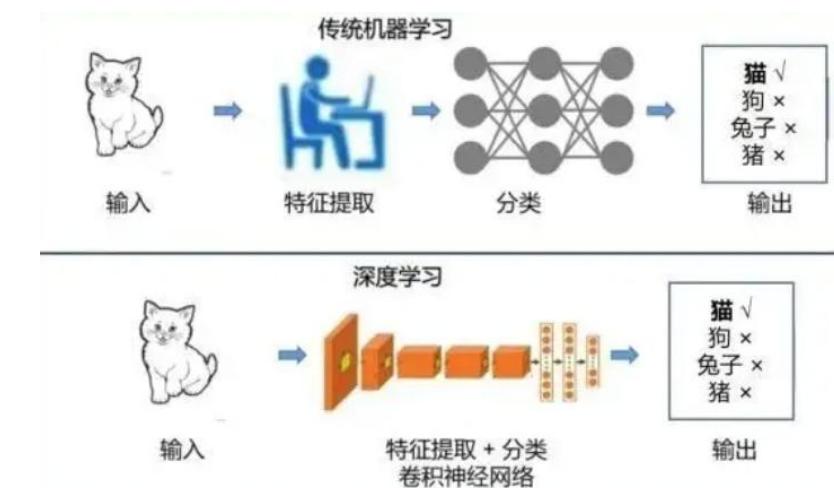
细胞实验



动物实验



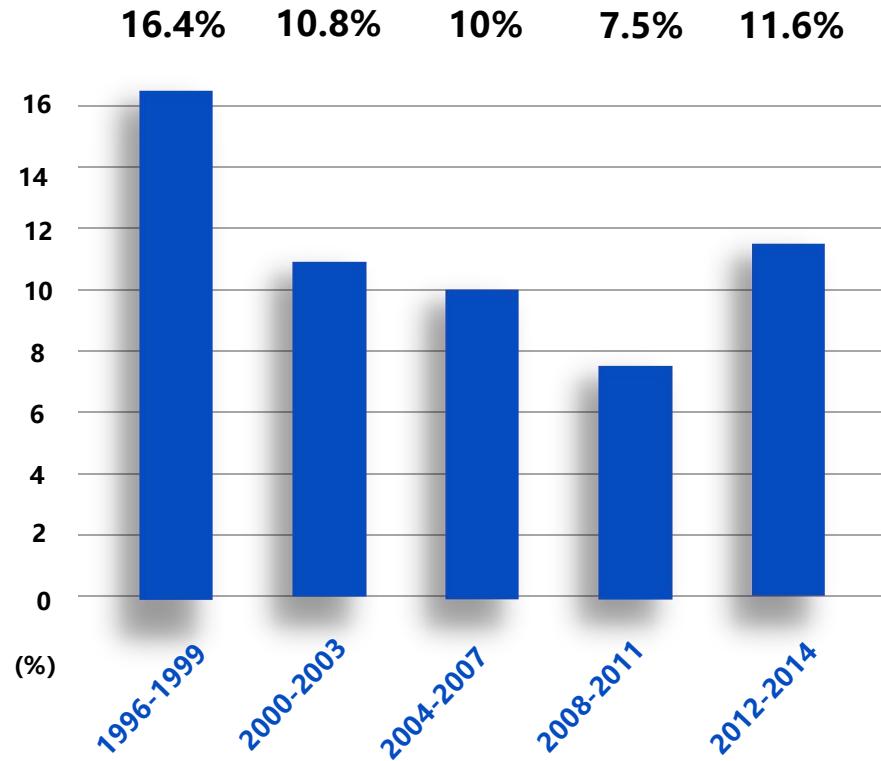
机器学习



痛点 ——未来

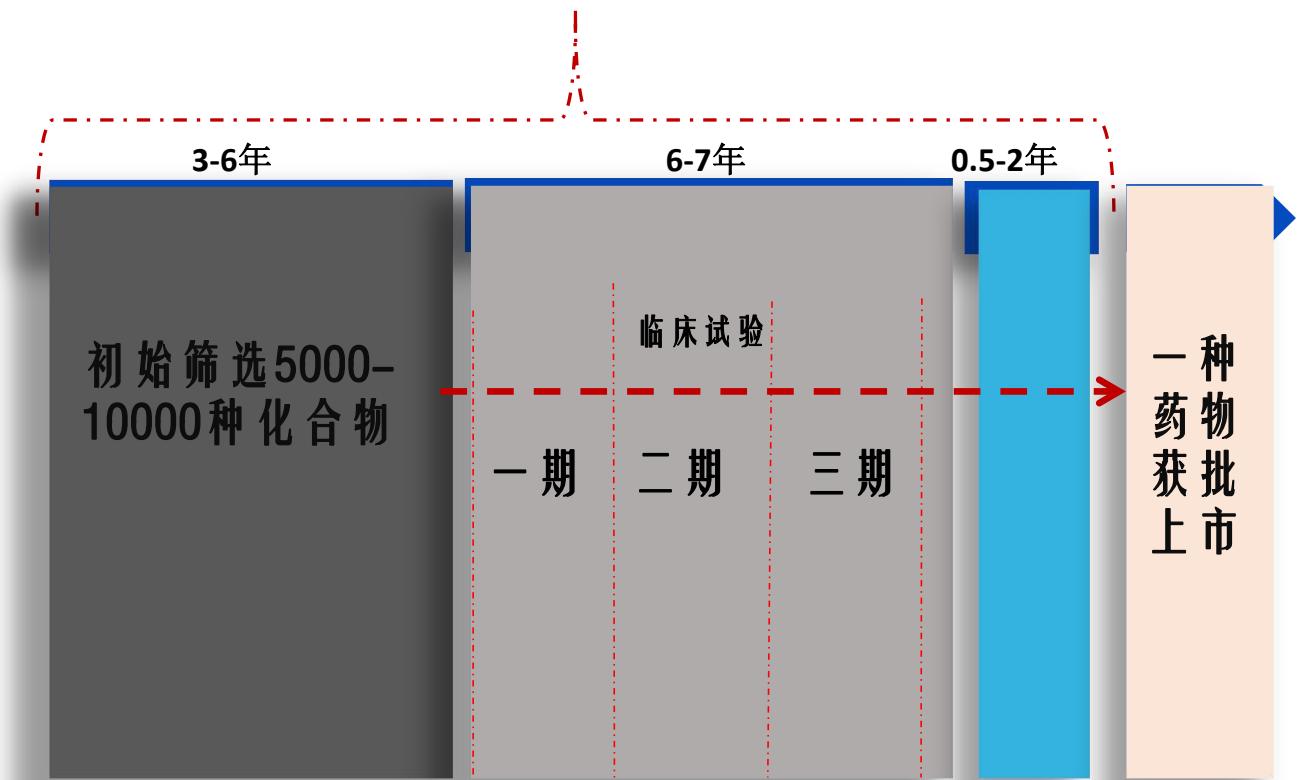
高失败率

新药研发成功率



高成本&长周期

新药研发周期平均在14年左右



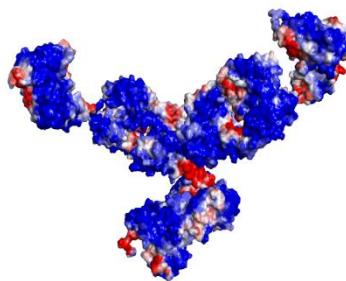
数据来源: Nature-Review Drug Discovery (供参考)

迷茫——崛起

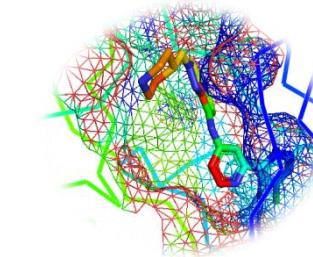
DNA双螺旋结构的发现/DNA
中心法则/基因重组技术



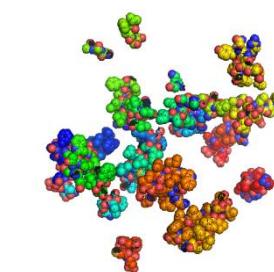
现代生物学/基础医学的突破



药物合成与现代分析方法的发展



计算机与人工智能技术突破

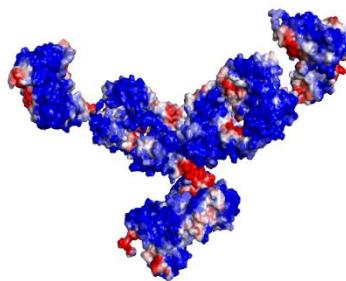


范式——变革

盲篩法



DNA编码化合物库/片段药物设计



01



03

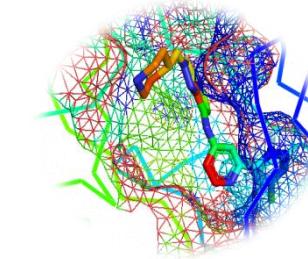


02

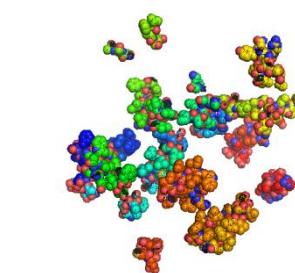


04

理性药物设计



人工智能药物设计与发现



未来

猎 药 师 未 来？

