

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

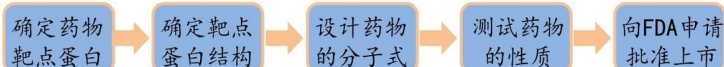
《十亿美元分子》

乔舒亚·博格离开默沙东，创立福泰制药

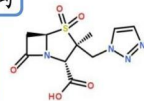


蒂什勒	贡献	带领默克从普通供应商变成药业巨头	青霉素工业化量产，改变二战及医学格局，奠定默沙东霸主地位
	理念	“筛选法”的实践者与拥护者	链霉素的发现，从土壤中找药物，“土里淘金”，盲试筛选法的先驱；旅游挖土报销
	退休	任教化学教授，用心培养博格	培养接班人继承衣钵
博格	选择	离开默沙东，创立福泰	道不同不相为谋，医药研发范式的变革者
	理念	“基于结构来设计药物”	基于结构的药物设计，“根据锁来配钥匙”，为药物研发装上眼睛，所谓理性药物设计
	出走	双重背叛：背叛默沙东，背叛筛选法	恰如张无忌出走武当

福泰团队困难重重的项目开发



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	被人抢先发表science，并且发现FK-506脱靶，沉重打击
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

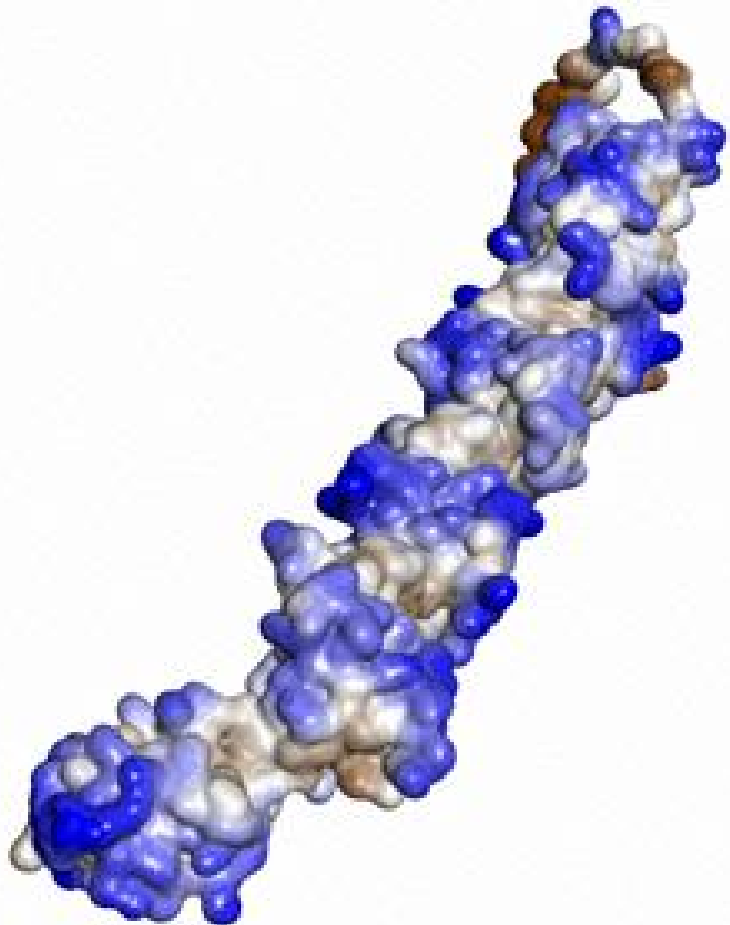
博格率先实践新的制药理念，他的成就既是商业传奇，也是制药史上的里程碑。

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

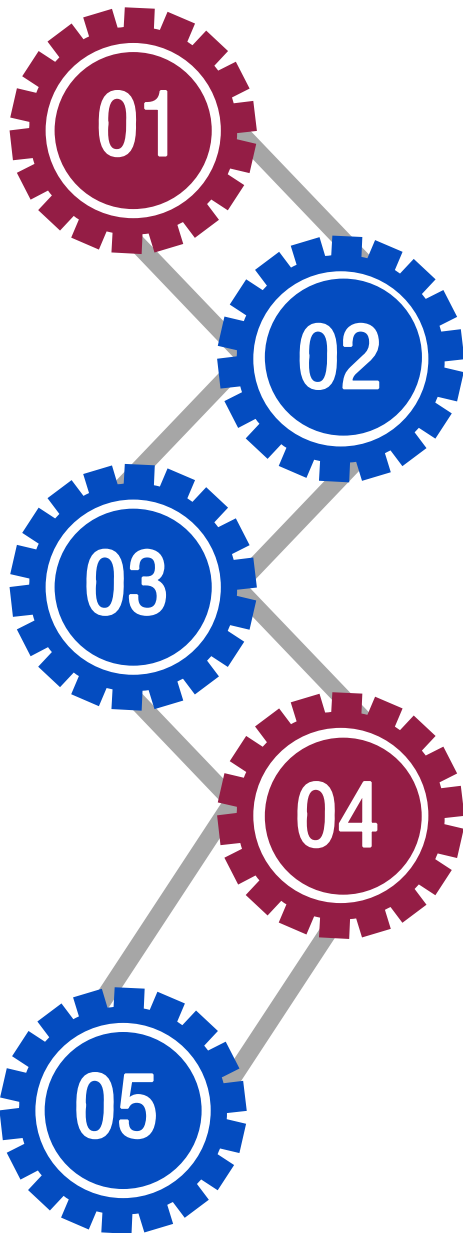
神农尝百草

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

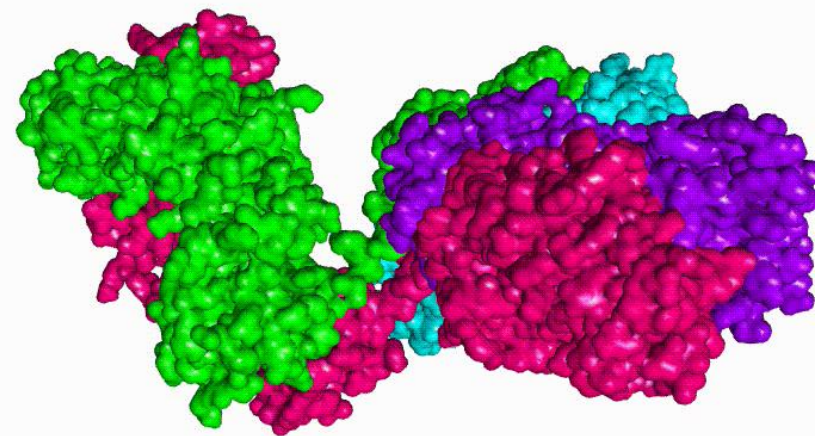
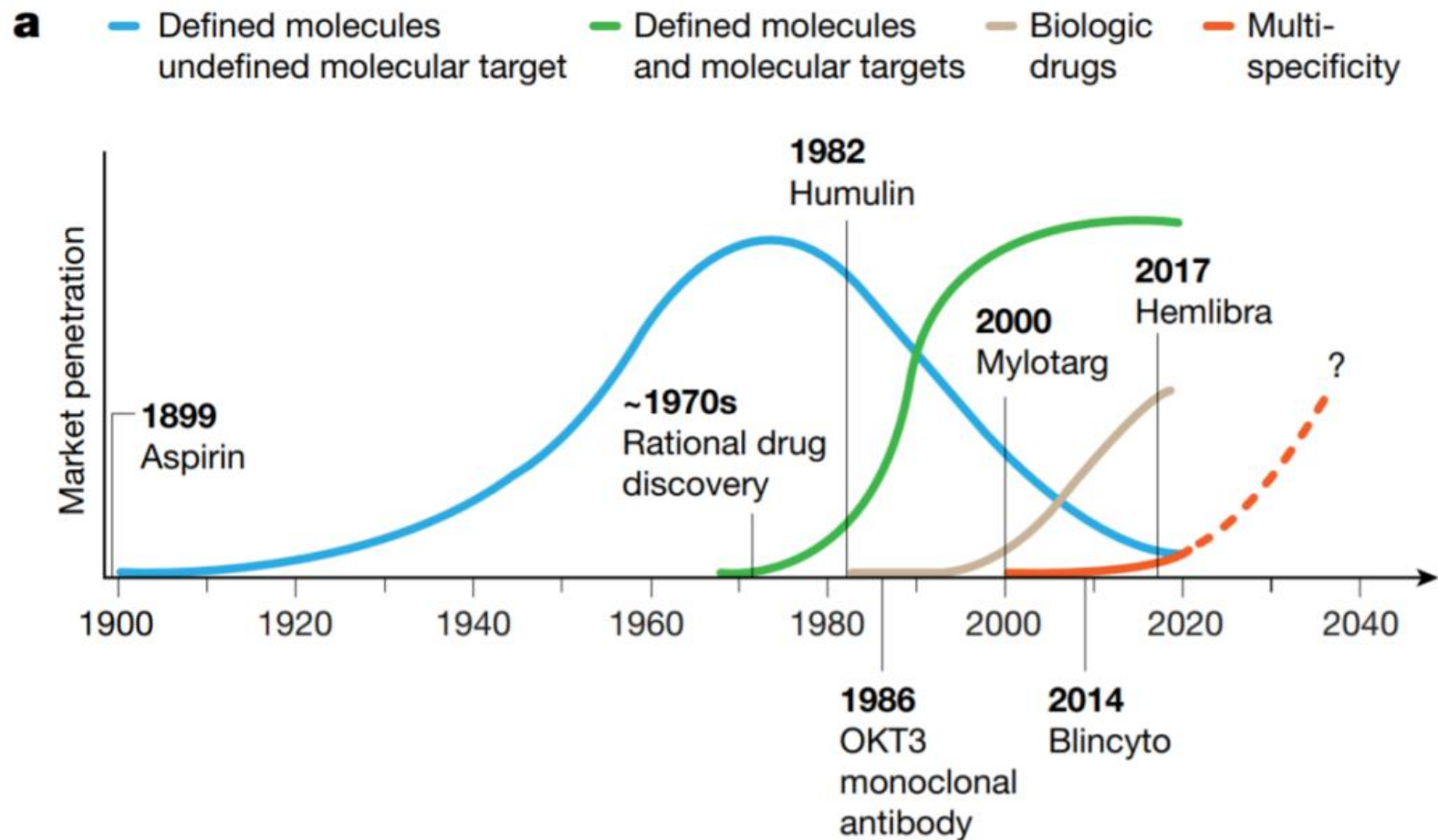
张仲景的《伤寒杂病论》到孙思邈的《千金要方》，从葛洪《肘后备急方》，
李时珍《本草纲目》。。。

化学合成与基因工程时期

阿司匹林，维生素，磺胺类药物，胰岛素，阿达木单抗。。。

混沌——理性

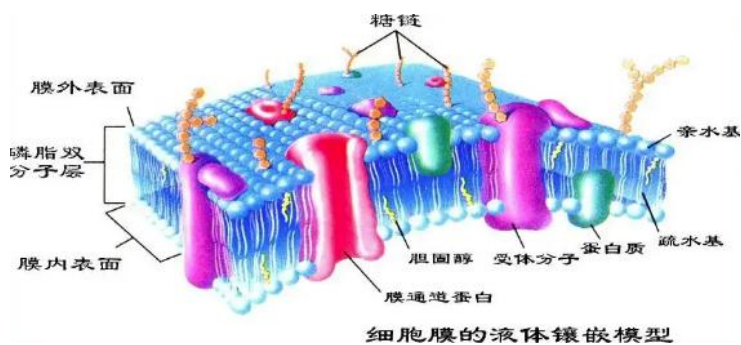
Deshaies的第四代药物革命理论



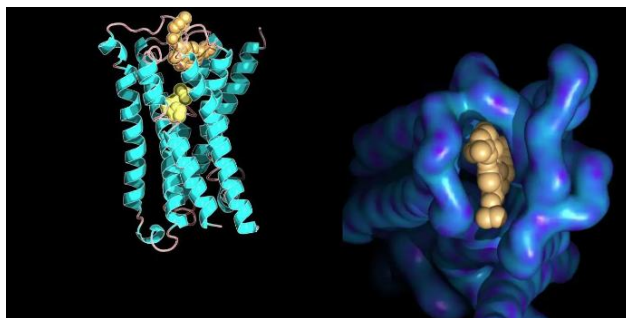
Deshaies, R.J. Multispecific drugs herald a new era of biopharmaceutical innovation. Nature 580, 329–338 (2020).

基本概念

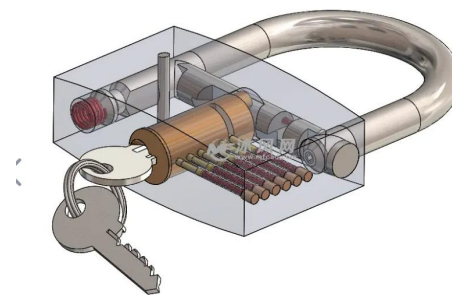
细胞结构



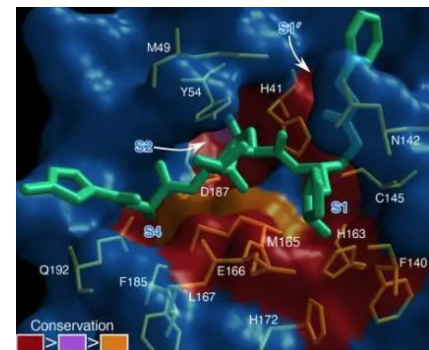
靶点



锁钥结构



受体配体复合物



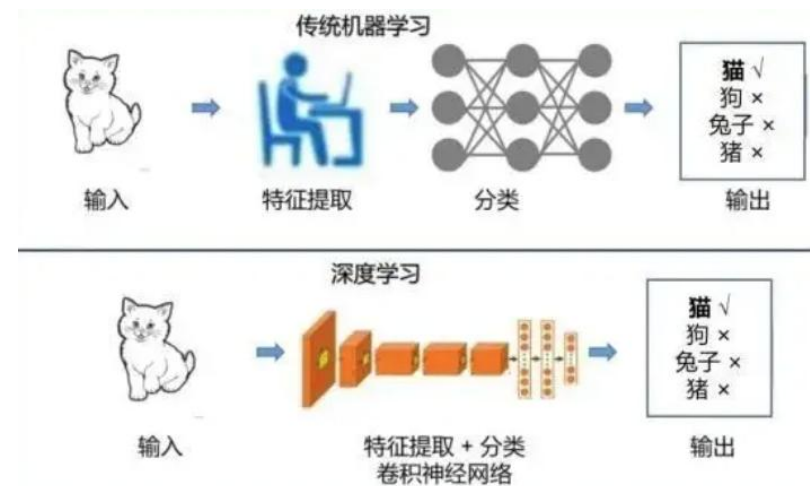
细胞实验



动物实验

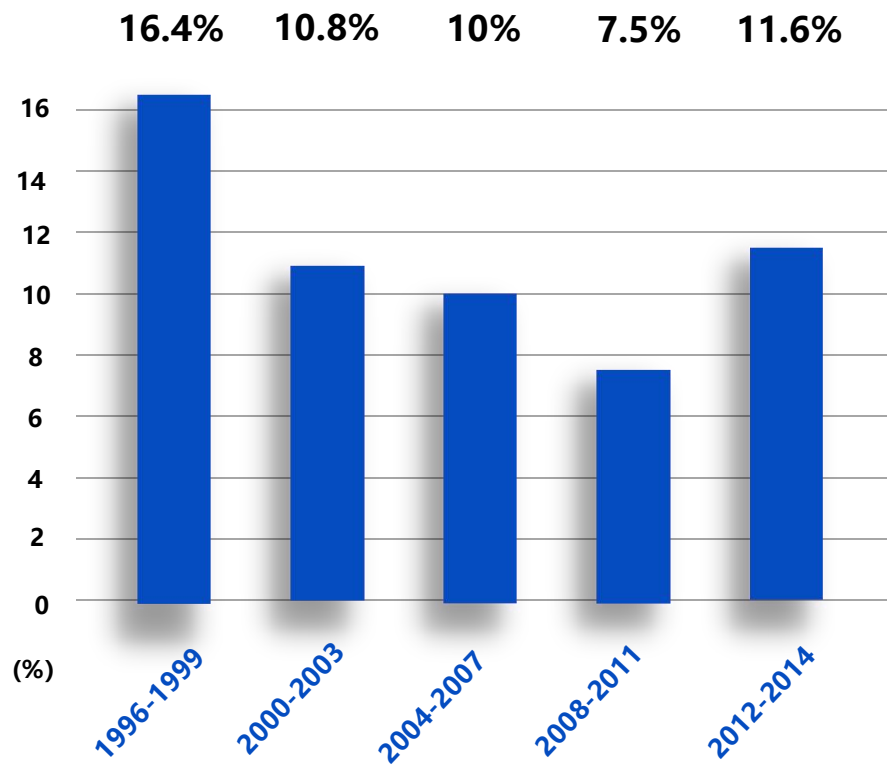


机器学习



高失败率

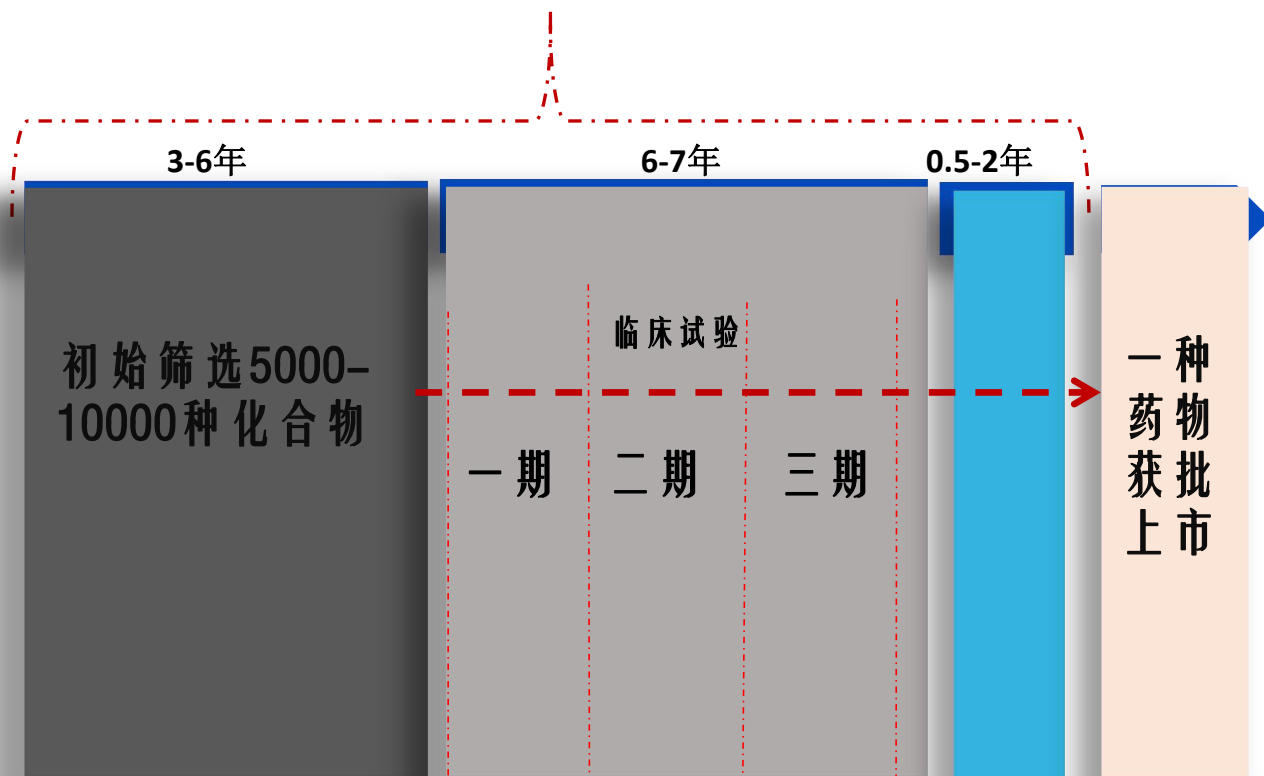
■ 新药研发成功率



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

高成本&长周期

新药研发周期平均在14年左右

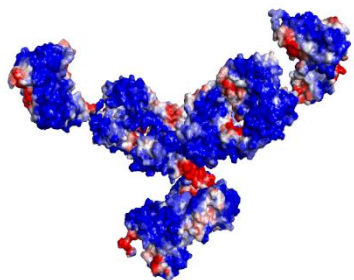


迷茫——崛起

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



01



02



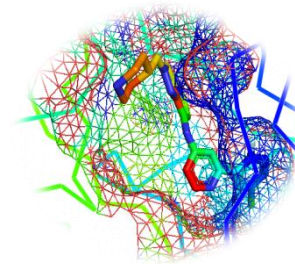
03



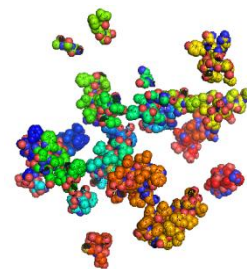
04



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

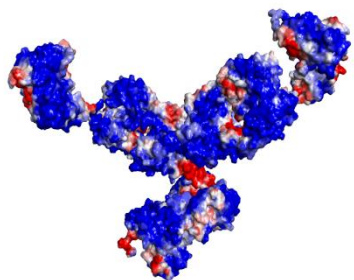


范式——变革

盲筛法



DNA编码化合物库/片段药物设计



01



02



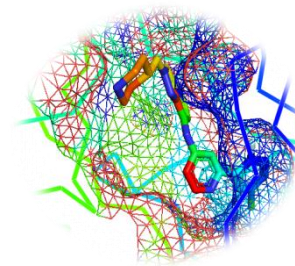
03



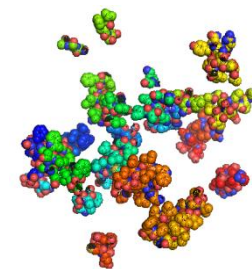
04



理性药物设计



人工智能药物设计与发现



猎药师未来？

