

• 综 述 •

Lipinski 五规则的研究进展

张 洁^{1,2}, 谭初兵², 徐为人^{2*}

1. 天津医科大学, 天津 300070

2. 天津药物研究院 创新研究中心, 天津 300193

摘 要: Lipinski 规则是药物分子设计和药物筛选常用的规则之一。从口服和非口服药物两个方面举例说明它的效用, 同时指出它在非口服药物中的局限性和口服药物中发展的前景, 旨在为能够正确认识和恰当使用该原则提供参考。

关键词: 类药性; 药物设计; Lipinski 规则; 口服药物; 非口服药物

中图分类号: R914.2

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2011)06-0451-05

Advances in studies on Lipinski's five rules

ZHANG Jie^{1,2}, TAN Chu-bing², XU Wei-ren²

1. Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

2. Tianjin Drug Discovery Center, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Lipinski's rule is one of the common rules for drug molecular design and compound screening. This review summarizes the applications of these rules in oral and non-oral drugs, on where their shortcomings in non-oral drugs and their prospect in oral drugs are pointed out simultaneously for the purpose of its being comprehended correctly and being used efficiently.

Key words: drug likeness; drug design; Lipinski's rules; oral drug; non-oral drug

在进行合理药物设计的时候, 活性往往是最先被关注的部分, 此外类药性也是一个很重要的部分, 尤其在虚拟筛选中应用的非常广泛。到目前为止, 已经有 40 多种描述符来描述类药性。其中最为引人关注的几种性质即“Lipinski 五规则”, 描述了药物和人体的相容性。1997 年 Lipinski 对 2 287 种药物分子的结构特征进行了分析, 这 2 287 个分子基本上通过了 I 期临床实验。分析结果表明, 如果一个药物具有好的吸收和穿透特性, 应符合以下规则: ①氢给体数目(连接在 N 和 O 上的氢原子数)小于 5; ②氢受体数目(N 和 O 的数目)小于 10; ③相对分子质量小于 500; ④脂水分配系数(ClogP)小于 5。一般把 Lipinski 得到的规则称为“五规则”(rule of five), 这个规则已经被广泛用于数据库的初筛^[1-2]。本文从口服药物和非口服药物两方面来介绍 Lipinski “五规则”在药物设计中的研究进展。

1 口服药物

1.1 已上市口服药物

1983 年以来批准的口服药物中, “五规则”描述的物理性质大部分都发生了改变^[3], 例如 O 与 N 数目之和, OH 与 NH 数目之和都增加了, 平均相对分子质量在 1964 年—2001 年以平均每年 5.2 的速度增加, 在 1983 年—2007 年以平均每年 2.2 的速度增加。相对于其他的物理性质, 亲脂性的改变却很小, 这表明了它是一个非常重要的类药性属性, 所以控制好亲脂性对于药物研发的最终成功至关重要。亲脂性的大小可以用 ClogP 来衡量。ClogP 在药物性能、药动学和毒理学上有着重要的影响。药物分子从水相转移到细胞膜或蛋白质的结合位点(大多数是疏水的), ClogP 是影响该过程的关键因素。但如果亲脂性太高, 药物分子就会与多个靶点结合, 泛宿主性增大, 并以此产生的药物的毒性就会增强, 溶解性和代谢清除率会变差^[4-8]。

收稿日期: 2011-08-12

作者简介: 张 洁(1986—), 女, 河北省人, 硕士研究生, 研究方向为心血管药理学。E-mail: jierenjane@hotmail.com

*通讯作者 徐为人, 研究员, 硕士生导师, 研究方向为新药药理评价。E-mail: xwrtj@yahoo.com.cn

1964年—2007年上市的592种口服药物的相对分子质量与ClogP与发布或上市时间的关系见图1。发布的数据不包括1964年前和2007年后的29种药物的数据。上市和发布的数据平均每10.5年变化一次,与药物发展时间框架基本保持一致。直线拟合

结果是,发布药物的相对分子质量 $r^2=0.70$, 斜率为5.2, $P<0.0001$; 上市药物的相对分子质量 $r^2=0.27$, 斜率为2.1, $P=0.0076$; 发布药物的ClogP $r^2=0.17$, 斜率为0.034, $P=0.010$; 上市药物的ClogP $r^2=0.095$, 斜率为0.022, $P=0.13$ 。

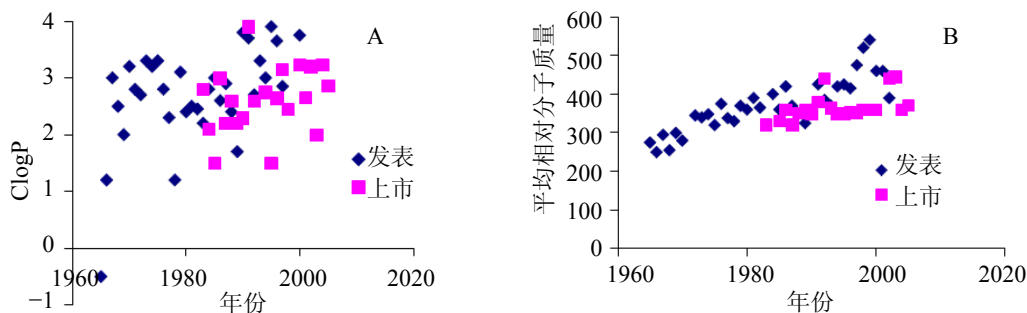


图1 已上市口服药物的ClogP (A) 和相对分子质量 (B) 的变化趋势

Fig. 1 Trends of ClogP and relative molecular mass of postmarketing oral drugs

1.2 候选化合物

默克、辉瑞、阿斯利康、葛兰素史克每年都会对自己的专利化合物的物理性质进行分析,根据Prous Science Integrity和GVK Bio数据库统计的数据,测定的物理指标具有统计学意义。结合Prous Science Integrity和GVK Bio数据库比较得到4个制药公司关于ClogP和相对分子质量的排名顺序。平均ClogP: 葛兰素史克>默克>阿斯利康>辉瑞,平均相对分子质量: 阿斯利康=默克=葛兰素史克>辉瑞。从这两个数据库得到的数据的发展趋势基本相同,但是在Prous Science Integrity数据库中,阿斯利康的ClogP与默克和辉瑞相比,在统计学上有显著差异,但在GVK Bio数据库中并无差异。Prous Science Integrity数据库的ClogP: 阿斯利康与默克比较的 $P<0.0001$, 阿斯利康与辉瑞的 $P=0.034$, 葛兰素史克与辉瑞的 $P<0.0001$, 默克与辉瑞 $P<0.0001$ 。GVK Bio专利数据库的ClogP: 阿斯利康与葛兰素史克的 $P=0.0004$, 葛兰素史克与默克的 $P=0.036$, 葛兰素史克与辉瑞的 $P<0.0001$, 默克与辉瑞的 $P<0.0012$ 。Prous Science Integrity和GVK Bio数据库的平均相对分子质量: 辉瑞与其他公司相比的 $P<0.0001$, 见图2。图3方块的大小由Lipinski的得分决定, n 代表GVK Bio数据库中专利化合物和化合物的数量。收集2001年—2006年的Prous Science Integrity数据库中的数据,分子性质明显成上升趋势: 平均相对分子质量直线

拟合的结果是,斜率为2.0, ClogP的结果是0.06、0.02。

1.3 Lipinski原则在口服药物中的发展前景

在当今的药物化学中,最新口服药物的物理性质仍在继续膨胀着。所以Lipinski原则中的亲脂性可以作为评估类药性的重要指标^[4-9]。一方面在于它自口服药物上市后改变很少,另一方面在于亲脂性在提高药物键和非理想靶点上起着关键作用。亲脂性可以提高药物键合HERG离子通道的能力,造成心血管毒性,而且也可以促成分子的磷脂化,造成组织毒性^[10-11]。在四大制药公司的药物化学项目中合成的化合物的平均ClogP值,相对于1983—2007年批准的口服药物,增幅约1.5单位,相对于最新的口服药物增幅约1个单位。此外,4个制药公司30%专利化合物的ClogP>5。所有的这些数据表明药物研发项目中的高亲脂性化合物增加了药效损失的风险。

配体效率(LE)是一个非常重要的新兴概念,它是配体物理性质的量度,用来衡量键合的相互作用,用体外每单位最小亲脂性的最大键合度或配体亲脂性效率(LLE)作为先导物和优化项目的重要指标^[12]。

$$LE = pIC_{50} / \text{number of heavy atoms} \quad (1)$$

$$LLE = pIC_{50} - ClogP \quad (2)$$

口服药物的平均ClogP值在2.5左右,LE为1~10 nmol/L,表明了LLE在5~7或更大。体内LE高的好处是,当注入人体的总剂量很低时,化合物相关毒性偶发性降低^[13]。

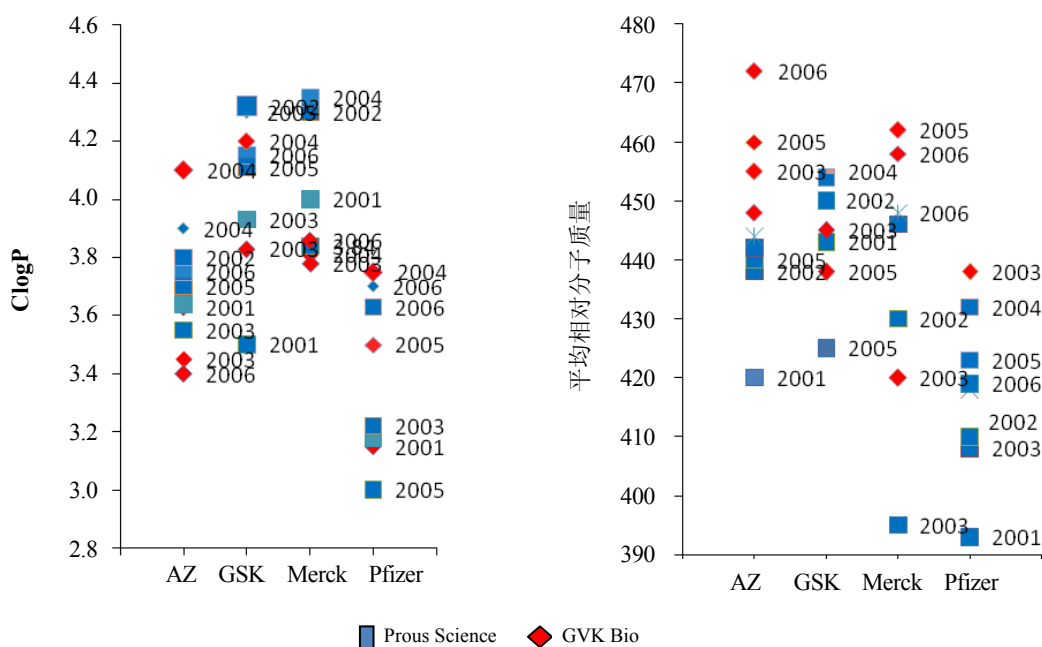


图2 4个制药公司的最新专利药物的 **ClogP** 和相对分子质量的变化趋势

Fig. 2 Trends of **ClogP** and relative molecular mass of latest patent drugs from four pharmaceutical companies

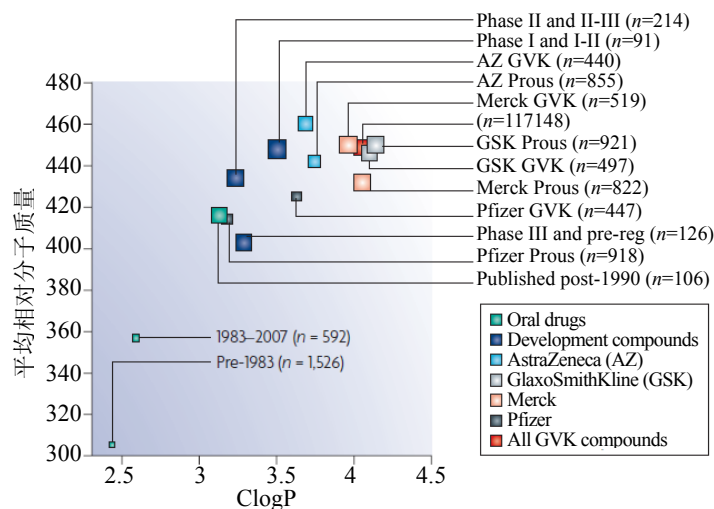


图3 4大制药公司的化合物的平均 **ClogP** 和相对分子质量的总趋势

Fig. 3 Overall trends in median **ClogP** and molecular mass in compounds from four pharmaceutical companies

2 非口服药物

非口服药物相比于口服药物来说，没有首关效应，酶的因素在非口服途径中影响较小，而且要求的剂量少于口服给药途径。Choy 等^[14]分析了FDA批准的所有非口服途径给药的药物，并根据给药途径分为眼部给药、吸入给药和经皮给药。药物的物理性质主要是根据“五规则”进行分析。他们最后完成了对非口服药物物理性质的Lipinski“五规则”

假说的验证并通过这个方法得出了每一项物化参数的新的阈值(表1)。但是这个方法存在选择性偏倚，因为许多非口服药物是作为口服药物的候选物来开发的，后来为了提高患者的依从性和适应症开发成为非口服药物，所以目前上市的非口服药物很少违背“五规则”。

2.1 眼部给药

眼部用药必须通过上皮屏障才能达到眼部的作

用靶点,而且角膜单层膜的通透性显著高于小肠的七层膜^[15-16]。但是由于角膜间隙排泄眼泪,外用滴眼液药物的滞留时间仅仅是几分钟,角膜表面积相对于小肠来说要小很多,所以眼部给药的生物利用度相对于口服给药要小很多。由于眼部用药为局部

表1 FDA批准的非口服药物根据“五规则”得出的阈值
Table 1 Threshold of FDA-approved non-oral drugs obtained by “five rules”

给药途径	平均相对分子质量	氢给体数	氢受体数	logP
眼部给药	500	3	8	42
吸入给药	500	4	10	3.4
经皮给药	335	2	5	5.0

给药,眼部吸收的减少量等同于给眼部用药剂量的减少量,所以在胃肠道吸收的用于全身治疗的药物同样适用于眼部的局部给药,符合“五规则”,但是效率会很低。Choy等^[14]对FDA批准的59个眼部给药根据“五规则”进行检验,几乎所有的药物符合“五规则”。药物的各项指标在阈值范围内的百分数分别为相对分子质量93%,氢给体数100%,氢受体数97%,logP100%。仅5个药物违背“五规则”,分别为色甘酸钠(氢受体数11)、环孢素(相对分子质量1203,氢受体数12)、地美溴铵(相对分子质量717)、二氟泼尼酯(相对分子质量509)和曲伏前列素(相对分子质量501)。

2.2 吸入给药

药物通过肺部的单层上皮细胞达到肺部深层,肺部转运是主要的吸收途径,此时药物的渗透性很高,由于肺泡有很大的表面积,酶解反应很低,所以药物的滞留时间相对加长^[17]。由此可以看出肺部给药一定程度上取决于传输系统,很少取决于药物的物理性质,几乎现在所有的肺部给药都符合“五规则”,但是,Choy等^[14]认为这是选择偏倚的结果,也有少部分的药物不符合“五规则”但是却通过了肺部给药系统。由于这个原因,现在的口服药物和肺部给药的性质有部分重叠。近年来,一些大分子药物违反了“五规则”,如胰岛素,由于肺泡上皮细胞的高渗透性成功进行肺部给药。因此,尽管当今的肺部给药大多数遵从“五规则”,但是“五规则”用来筛选肺部给药过于严格,不能作为筛选的根据。39个吸入给药与“五规则”符合较好^[14]。在其范围内的药物的百分数为:相对分子质量89%,氢给体

数97%,氢受体数95%,logP97%。有6个吸入药物违背了“五规则”:比托特罗(logP5.80),环索奈得(相对分子质量541),麦角胺(相对分子质量582),色甘酸钠(氢受体数11),氟替卡松(相对分子质量501)和重组人胰岛素(相对分子质量5808,氢给体数78,氢受体数87)。

2.3 经皮给药

皮肤的相对比面积较大,酶降解较小,允许较长时间的透皮给药,但是皮肤最外层的角质层包含100多层脂质双分子层,所以相对于小肠吸收,皮肤的渗透屏障仍然很大^[18]。成功的透皮药物受到的限制超过了“五规则”的阈值。Choy等^[14]分析了17种透皮给药,研究表明这17种药物得出的结论与广泛的文献相一致。经过严格修改过的“五规则”可以适当预测被动透皮给药的候选物。17个透皮给药的物理性质的分布,仅有一种药物(奥昔布宁,logP5.19)稍微高于logP的阈值。在规则范围内的药物的百分数:相对分子质量100%,氢给体数100%,氢受体数100%和logP94%。

3 结论

Lipinski规则是药物开发过程中常用的经验性规律,它可以比较准确地预测哪些化合物的吸收或渗透性能不好,使药物开发者能够尽早准确地予以剔除,从而大大降低药物开发的成本。在口服药物的研发中,最新的研究趋势反映了正在研发的化合物分子的物理性质相比于临床应用的口服药物仍然有很大的不同,口服药物亲脂性的增加将导致药物选择性的降低和药物研发损失的增加。在非口服药物的研究中,当今上市的非口服药物的物理参数大多数在“五规则”的阈值范围内,但是“五规则”不能作为预测非口服药物候选物的标准,尤其是吸入途径。所以还需要进一步完善Lipinski规则在药物设计和筛选中的应用。

参考文献

- [1] Lipinski C A, Lombardo F, Dominy B W, et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings [J]. *Adv Drug Del Rev*, 2001, 46(1/3): 3-26.
- [2] Lipinski C A. Lead- and drug-like compounds: The rule of five revolution [J]. *Drug Discov Today Technol*, 2004, 1(4): 337-341.
- [3] Proudfoot J R. The evolution of synthetic oral drug

- properties [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15(4): 1087-1090.
- [4] van de Waterbeemd H, Smith D A, Beaumont K, *et al*. Property-based design: Optimization of drug absorption and pharmacokinetics [J]. *J Med Chem*, 2001, 44(9): 1313-1333.
- [5] Hansch, C. Quantitative approach to biochemical structure-activity relationships [J]. *Acc Chem Res*, 1969, 2: 232-239.
- [6] Tute, M S. Principles and practice of Hansch analysis. Guide to structure-activity correlation for the medicinal chemist [J]. *Adv Drug Res*, 1971, 6: 71-77.
- [7] Kubinyi H. Lipophilicity and biological activity. Drug transport and drug distribution in model systems and in biological systems [J]. *Arzn Forsch*, 1979, 29: 1067-1080.
- [8] Cronin M T D. The role of hydrophobicity in toxicity prediction [J]. *Curr Comp Aided Drug Des*, 2006, 2(4): 405-413.
- [9] Hansch C. Quantitative approach to biochemical structure-activity relationships [J]. *Acc Chem Res*, 1969, 2: 232-9.
- [10] Waring M J, Johnstone C. A quantitative assessment of hERG liability as a function of lipophilicity [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17: 1759-1764.
- [11] Baciú M. Degradative transport of cationic amphiphilic drugs across phospholipid bilayers [J]. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*, 2006, 364: 2597-2614.
- [12] Leach A R, Hann M M, Burrows J N, *et al*. Fragment screening: an introduction [J]. *Mol Biosyst*, 2006, 2: 429-446.
- [13] Uetrecht J. Prediction of a new drug's potential to cause idiosyncratic reactions [J]. *Curr Opin Drug Disc Devel*, 2001, 4: 55-59.
- [14] Choy Y B, Prausnitz M R. The Rule of five for non-oral routes of drug delivery: Ophthalmic, inhalation and transdermal [J]. *Pharm Res*, 2010, 28(5): 943-948.
- [15] Ghate D, Edelhauser H F. Ocular drug delivery [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2006, 3: 275-287.
- [16] Fatt I. *Physiology of the Eye: An Introduction to the Vegetative Functions* [M]. Boston: Butterworth-Heinemann, 1992.
- [17] Patton J S, Byron P R. Inhaling medicines: Delivering drugs to the body through the lungs [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2007, 6: 67-74.
- [18] Prausnitz M R, Langer R. Transdermal drug delivery [J]. *Nat Biotechnol*, 2008, 26: 1261-1268.

版权合作声明

中国药学会于 2009 年与中国学术期刊（光盘版）电子杂志社签订数字出版独家合作协议，在协议期间，中国药学会主办的 19 种科技期刊（包括天津**中草药**杂志社出版的 3 本期刊《**中草药**》、《现代药物与临床》、《药物评价研究》杂志）的网络版由中国学术期刊（光盘版）电子杂志社（其出版和信息服务网站为“中国知网”）独家出版发行，读者可登陆“中国知网”（www.cnki.net）查阅浏览全文。

天津**中草药**杂志社

网址: www.中草药杂志社.com

www.tipress.com