

2011中国甾体激素360°产业论坛

甾体激素药物最新研究进展

Current Progress of Steroidal Hormone Drugs


向华

cpuxianghua@163.com
中国药科大学



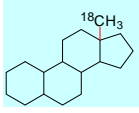
内 容

- 概述
- 一、近十年国外甾体激素药物开发进展
- 二、我国甾体激素药物研发的机遇与挑战
- 三、合理利用甾体资源进行甾体药物开发
- 四、甾体新药研发模式探讨
- 五、本团队的研究工作

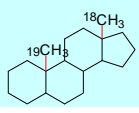


概 述

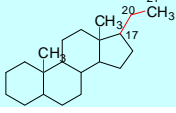
甾体激素药物:




雌甾烷类



雄甾烷类




孕甾烷类



经典的生理活性:


```

    graph TD
      A[甾体激素] --> B[性激素]
      A --> C[肾上腺皮质激素]
      B --> B1[女性激素]
      B --> B2[男性激素]
      B1 --> B1a[雌激素]
      B1 --> B1b[孕激素]
      C --> C1[糖皮质激素]
      C --> C2[盐皮质激素]
    
```

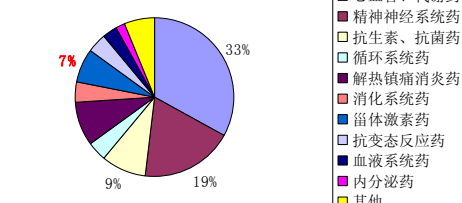


甾体药物的发展:


- 1932--: 提取睾酮、雌二醇、皮质酮
- 1940--: 用薯蓣皂苷元合成甾类药物
- 1949--: 用于治疗类风湿关节炎: 可的松
- 1959--: 甾类避孕药, 实现全合成工业化
- 发展至今: 抗肿瘤药、呼吸系统药、心血管药物、肌肉松弛剂、骨质疏松治疗药、良性前列腺增生治疗药、老年黄斑变性治疗药.....



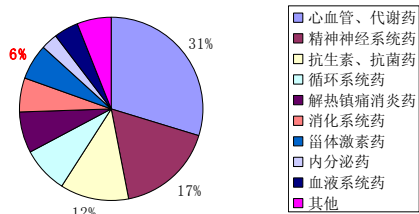
2005年美国医药市场销售前100名药物的分类



甾体激素药物占7个品种



2009年美国医药市场销售前100名药物的分类



甾体激素药物有6个品种



近十年来, 甾体激素药物在美国销售排名前100名的药物中每年占4~7个。



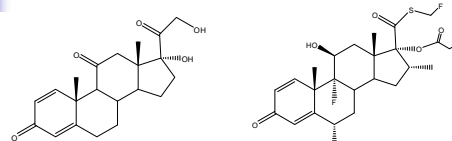
在世界药物之林中,
稳如磐石, 不可或缺



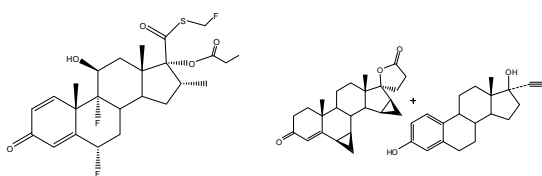
一、近十年国外甾体激素药物开发进展

1、在美国市场年度销售排名居前列甾体激素药物品种

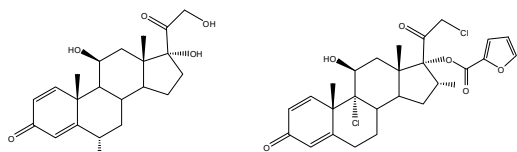
序号	药品名	商品名	生产厂家	年度销售排名						
				2000年	2001年	2002年	2003年	2004年	2005年	2009年
1	Prednisone	Deltasone	Pharmacia/Upjohn/	30	29	27	/	24	21	50
2	Salmeterol / Fluticasone	Discus (Advair)	GSK	/	/	72	38	40	34	25
3	Conjugated Estrogen	Premarin	Wyeth	3	3	5	13	31	46	92
4	Fluticasone	Flonase	GSK	56	61	60	40	45	47	76
5	Drospirenone/ ethinyl estradiol	Yasmin	Bayer	/	/	/	/	97	75	65
6	Methylprednisolone			86	87	96	/	89	78	/
7	Mometasone	Eloson (Nasonax)	Schering Plough	88	79	91	81	/	89	64



1. Prednisone
2. Fluticasone propionate
(+Salmeterol)
3. sodium estrone sulfate, Sodium equilin sulfate, ...



4. Fluticasone propionate
5. Drospirenone/ethinyl estradiol

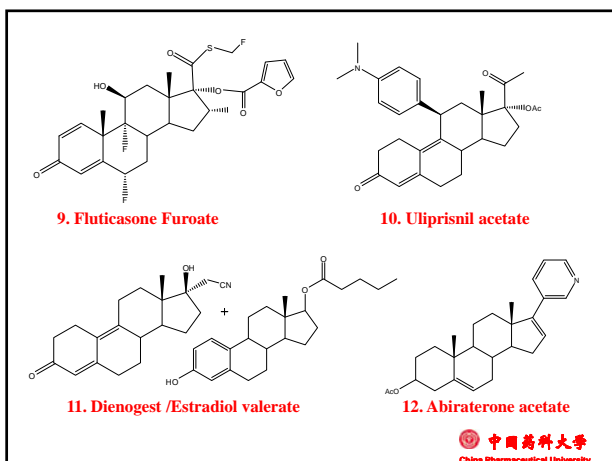
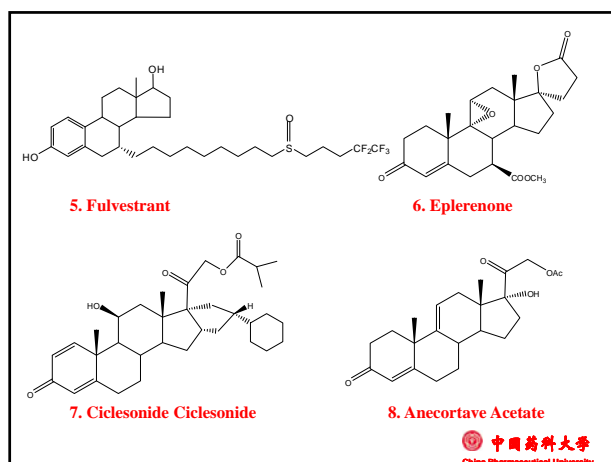
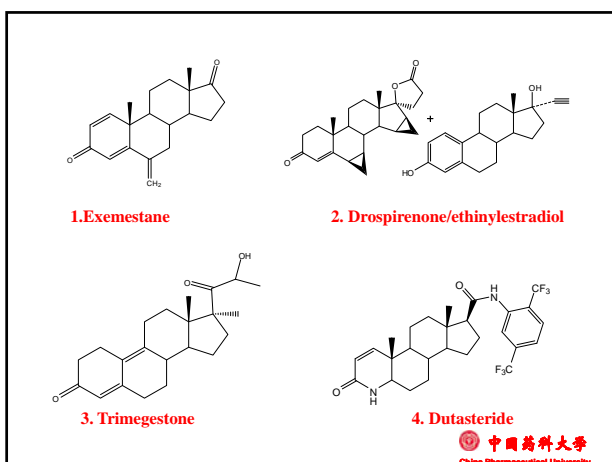


6. Methylprednisolone
7. Mometasone fuorate



2、近年世界医药市场上市的甾体激素药物新品种

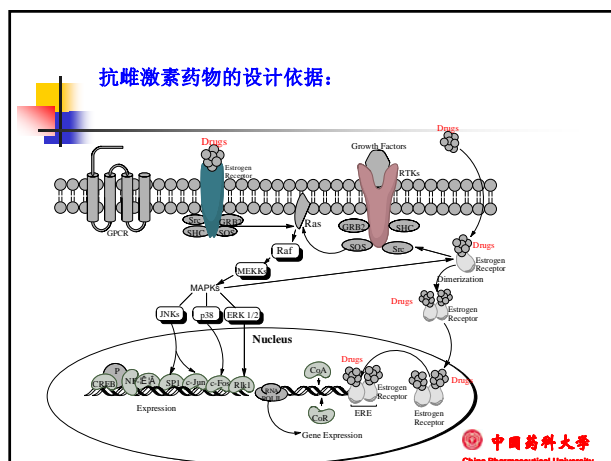
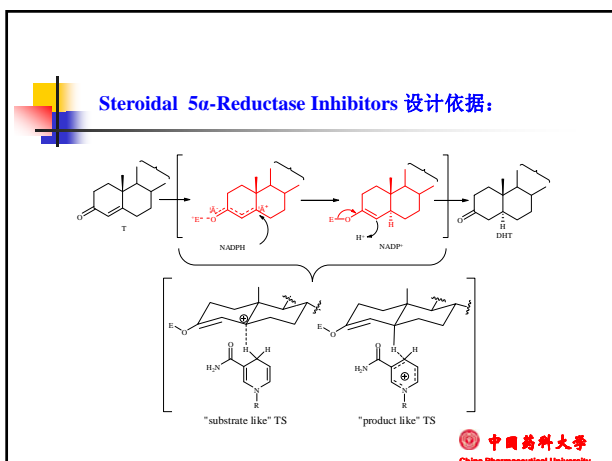
年份	药品通用名	商品名	所属公司	适应症	上市国家
2000	Exemestane	Aromasin	Pharmacia	Aromatase inhibitor; ER(+) Breast cancer	USA, etc
2000	Drospirenone/ethinylestradiol	Yasmin	Schering AG	Contraceptive	EU
2000	Trimegestone	Totalle Sekvens	Aventis / AHP	HRT	Sweden
2001					
2002	Dutasteride	Avodart	GlaxoSmithKline	BPH	USA
2002	Fulvestrant	Faslodex	AstraZeneca	ER(+) Breast cancer	USA
2002	Eplerenone	Inspira	Pharmacia	Hypertensive	USA
2003					
2004					
2005	Ciclesonide	Alvesco	Altana Pharma	Persistent asthma	England
2006	Anecortave Acetate	Retacane	Alcon	AMD	Australia
2007	Fluticasone Furoate	Veramyst	Glaxo SmithKline	Allergy symptoms	USA
2008					
2009					
2010	Ulipristal acetate	EllaOne	HRA, Watson	Emergency contraceptive	USA
2010	Dienogest /Estradiol valerate	Natazia	Bayer	Contraceptive	USA
2011	Ablatisone acetate	Zetia	Cosmos Biotech	Advanced prostate cancer	USA

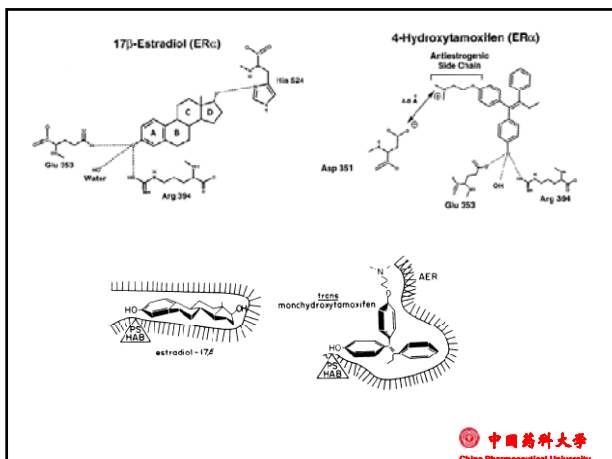


近期被关注的甾体激素药物的特点:

- 1、适应症不断在扩大
- 2、结构设计作用靶点针对性更强, 选择性更好
- 3、作用机制研究更透彻

中国药科大学
China Pharmaceutical University





二、我国甾体激素药物研发的机遇与挑战

黄鸣龙院士
(1898.07.03—1979.07.01)
中科院上海有机所教授，我国甾体激素药物工业的奠基人

国外经历：
1919年—1924年 瑞士Zurich大学 德国柏林大学博士学位
1934年—1938年 德国维池堡大学化学所 访问教授
1938年—1940年 德国先灵制药公司 访问教授
1945年—1949年 美国哈佛大学化学系 访问教授
1949年—1952年 美国默克制药公司 研究员

中国药科大学
China Pharmaceutical University

行业数据

2011年第一季度我国甾体激素原料分品种出口情况

序号	甾体激素原料名称	出口额 (万美元)	出口金额同比 (%)
1	雌激素及孕激素	5011.66	31.37
2	可的松、氢化可的松	4067.3	43.33
3	含卤素的甾体皮质激素	2048.38	34.22
4	地塞米松	923.2	-4.78
5	雄激素及蛋白同化类甾体激素	592.01	-31.76
6	其他甾体激素及其衍生物和结构类似物	1219.06	43.18
7	肾上腺素及肽类激素等 (非甾体)	828.83	
合计		14690.44	

我国是甾体激素类原料的重要出口国

中国药科大学
China Pharmaceutical University

行业数据

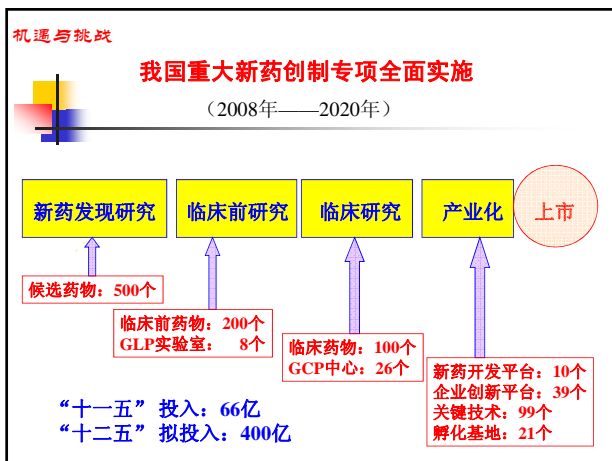
2011年第一季度激素类原料药各省市出口情况

序号	按地区	出口额 (万美元)	出口金额同比 (%)
合计		14690.44	23.69
1	浙江	3852.07	14.15
2	天津	2890.38	17.14
3	江苏	1624.68	47.95
4	上海	1194.16	-25.19
5	山东	1101.02	65.82
6	河南	804.1	58.5
7	北京	755.29	29.2
8	湖南	626.87	37.4
9	湖北	463.08	27.94
10	广东	271.89	135.67

——引自医保商会根据中国海关数据整理之信息

发展格局在动态变化中

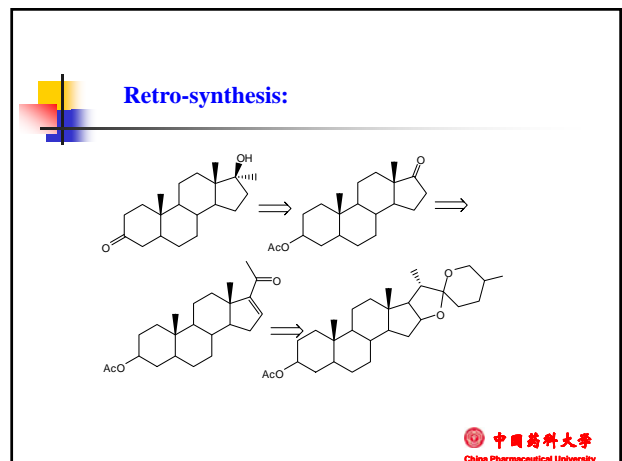
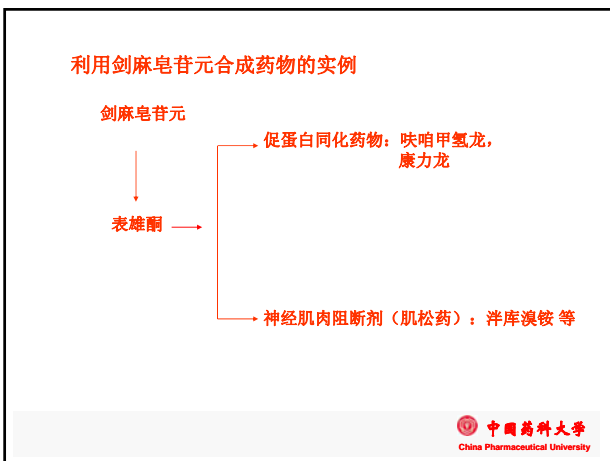
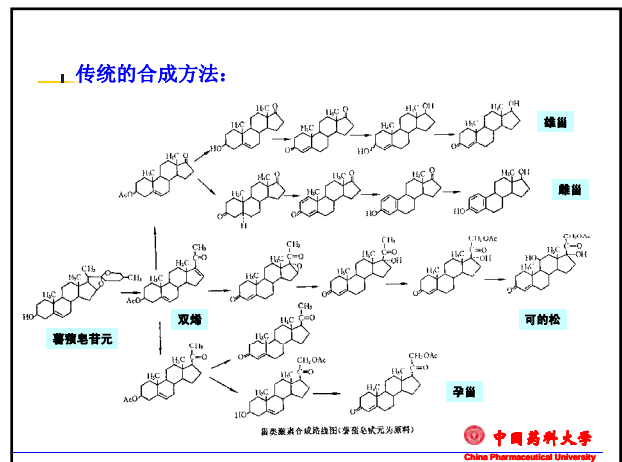
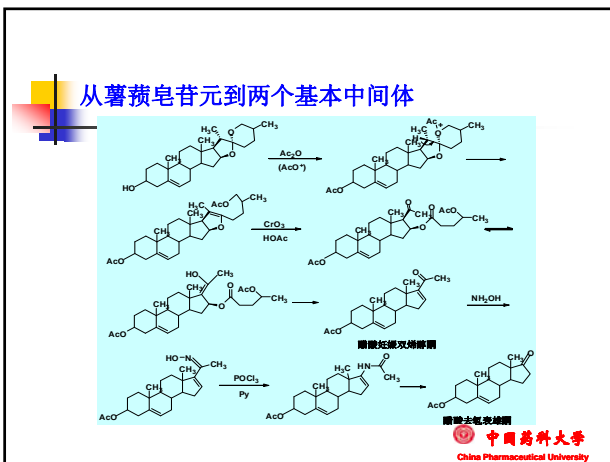
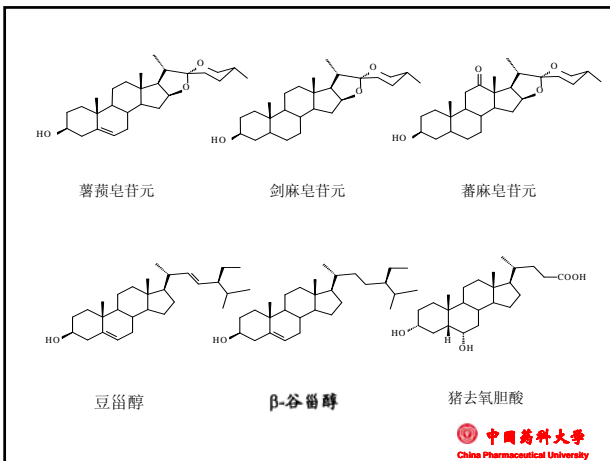
中国药科大学
China Pharmaceutical University



三、合理利用甾体资源进行甾体药物开发

充分利用国产资源，立足生产实际，
仿创结合优选反应路线

中国药科大学
China Pharmaceutical University



康力龙 (Stanozolol) 达那唑 (Danazol) 和去脂舒 (Furazabol) 属于A 环稠合杂环的雄甾烷药物。
 康力龙可由双氢甲基睾酮的C-2 羟甲基化获得。
 康力龙和达那唑可通过康复龙 (Oxymetholone) 分别与肼和羟胺缩合制备。
 双氢甲基睾酮的C-2位经亚硝化反应引入亚硝基后, 再与羟胺反应即可得到去脂舒。

Oxymetholone
 Stanozolol
 Furazabol
 Danazol

甾体肌肉松弛剂合成涉及到较多的雄甾烷的结构修饰及官能团转化。表雄酮经磺酸酯化、热消除得雄甾-2(3)-烯-17-酮, 其烯醇酯经过氧化得雄甾-2(3), 16(17)-双环氧-17-乙酸酯。再经胺化, 17-酮还原, 酯化和N甲基化反应即得甾体肌肉松弛剂

Pancuronium Bromide

利用蕃麻皂苷元合成药物的实例

蕃麻皂苷元

蕃麻二烯物 → 蕃麻四烯物 → 抗炎糖皮质激素

中国药科大学
 China Pharmaceutical University

泼尼松龙 (Prednisolone)
 地塞米松 (Dexamethasone)
 氟轻松 (Flucinolone Acetonide)
 氟氢可的松 (Fluocortisone)
 倍他米松 (Betamethasone)
 氟米松 (Flumethasone)

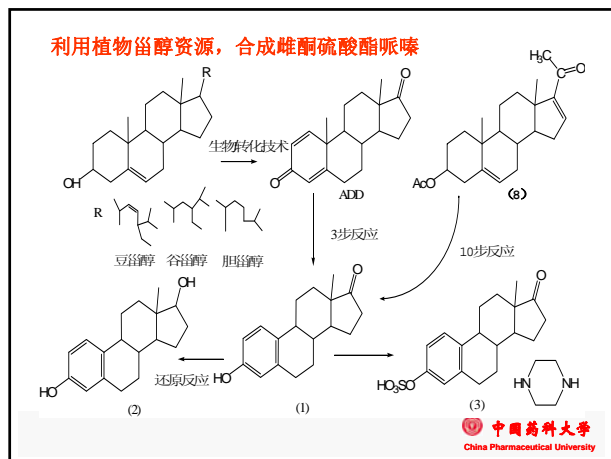
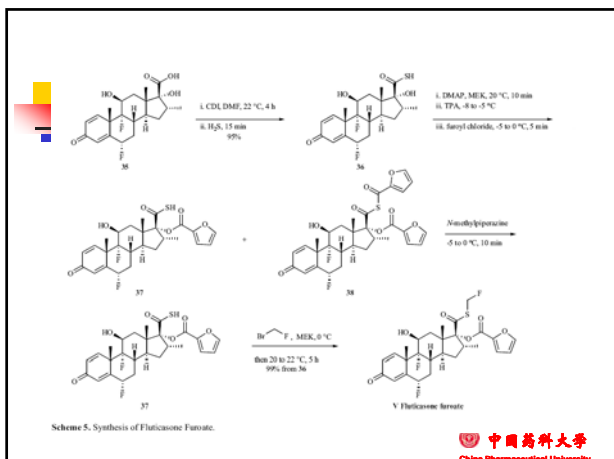
Scheme 1. Racemic synthesis of Cidestosterone.

Scheme 2. Stereoselective synthesis of Cidestosterone.

中国药科大学
 China Pharmaceutical University

Scheme 1. Synthesis of Anecortave Acetate.

中国药科大学
 China Pharmaceutical University



四、甾体新药研发模式探讨

1. Me-too
2. Me-better
3. Me-new

中国药科大学
China Pharmaceutical University

Me-too: 我要模仿

中国药科大学
China Pharmaceutical University

Me-better: 我要好些

中国药科大学
China Pharmaceutical University

Me-new: 我要创新

中国药科大学
China Pharmaceutical University

企业进行甾体激素新药研发的几种模式：

研发模式

- 企业研究院制
- 首席科学家团队制
- 校（院）企联合制
- 购买阶段成果制

中国药科大学
China Pharmaceutical University

科研选题根据国家的需求，坚持
产学研三结合，使科技成果产业化

爱普列特，90年代
江苏联环药业

醋酸烯诺孕酮，60年代
仙琚药业

18-甲基炔诺酮，70年代
扬州制药厂

硫酸普拉睾酮钠，80年代
扬州制药厂

达那唑，80年代
扬州制药厂

中国药科大学
China Pharmaceutical University

五、本团队的研究工作

1、企业委托的甾体激素原料药工艺改进、仿制

孕激素
抗孕激素
高效糖皮质激素
5 α -还原酶抑制剂
芳香化酶抑制剂
抗雌激素
选择性雌激素受体调节剂

中国药科大学
China Pharmaceutical University

2、利用蕃麻皂苷元，探索共用中间体以及高效糖皮质激素药物的合成

一系列含卤素及不含卤素的高效糖皮质激素药物合成。

国家发改委西部开发项目

中国药科大学
China Pharmaceutical University

3、承担国家“十二五”新药创制“候选新药”项目

- 1) 基于雌激素受体的抗乳腺癌药物研究
- 2) 与激素调控相关的心血管药物研究

4、承担江苏省科技计划项目：抗ER-(+)乳腺癌新药分子设计、合成及活性研究

中国药科大学
China Pharmaceutical University



