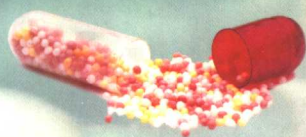


国 外 药 学 专 著 译 丛

药物 生物利用度



[美] H. van de 沃特贝恩德 (H. van de Waterbeemd)

[瑞士] H. 伦纳耐斯 (H. Lennernäs)

编

[瑞士] P. 阿图松 (P. Artursson)

何仲贵 钟大放 等译

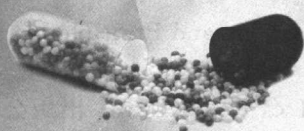
Drug Bioavailability



化学工业出版社
生物·医药出版分社

国 外 药 学 专 著 译 丛

药物 生物利用度



[美] H. van de 沃特贝恩德 (H. van de Waterbeemd)

[瑞士] H. 伦纳耐斯 (H. Lennernäs)

编

[瑞士] P. 阿图松 (P. Artursson)

何仲贵 钟大放 等译

Drug Bioavailability



化学工业出版社

现代生物技术与医药科技出版中心

· 北 京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

药物生物利用度/[美] 沃特贝恩德 (Waterbeemd, H. van de), [瑞士] 伦纳耐斯 (Lennernäs, H.), [瑞士] 阿图松 (Artursson, P.) 编; 何仲贵等译. —北京: 化学工业出版社, 2006.9

(国外药学专著译丛)

书名原文: Drug Bioavailability

ISBN 7-5025-8700-4

I. 药… II. ①沃…②伦…③阿…④何… III. 药物化学 IV. R914

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 051824 号

Drug Bioavailability/by H. van de Waterbeemd, H. Lennernäs, P. Artursson
ISBN 3-527-30438-X

Copyright©2003 by Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. All rights reserved.

Authorized translation from the English language edition published by Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

This book is a self-contained member of the "Methods and Principles in Medicinal Chemistry" by R. Mannhold, H Kubinyi, G Folkers

本书中文简体字版由 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. 出版公司授权化学工业出版社独家出版发行。

未经许可, 不得以任何方式复制或抄袭本书的任何部分。

北京市版权局著作权合同登记号: 01-2004-1428

国外药学专著译丛

药物生物利用度

[美] H. van de 沃特贝恩德

[瑞士] H. 伦纳耐斯 编

[瑞士] P. 阿图松

何仲贵 钟大放 等译

责任编辑: 杨燕玲 余晓捷

责任校对: 郑捷

封面设计: 关飞

*

化学工业出版社 出版发行

生物·医药出版分社

(北京市朝阳区惠新里3号 邮政编码 100029)

购书咨询: (010)64982530

(010)64918013

购书传真: (010)64982630

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

大厂聚鑫印刷有限责任公司印刷

三河市万龙印装有限公司装订

开本 720mm×1000mm 1/16 印张 29¼ 字数 609 千字

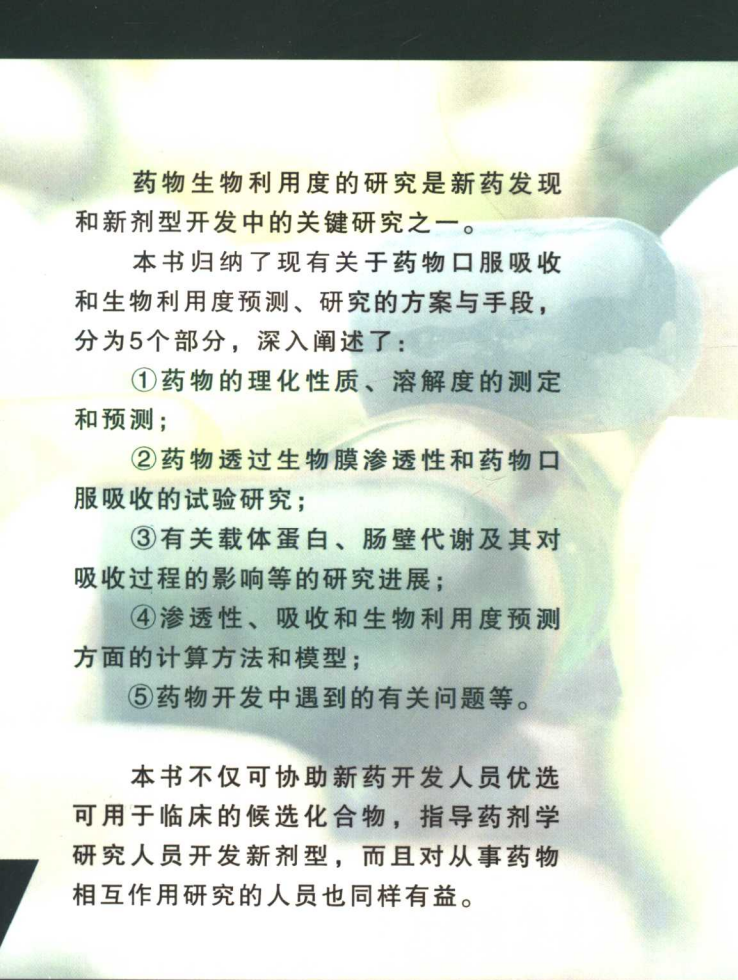
2007 年 1 月第 1 版 2007 年 1 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-8700-4

定价: 68.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换



药物生物利用度的研究是新药发现和新剂型开发中的关键研究之一。

本书归纳了现有关于药物口服吸收和生物利用度预测、研究的方案与手段，分为5个部分，深入阐述了：

①药物的理化性质、溶解度的测定和预测；

②药物透过生物膜渗透性和药物口服吸收的试验研究；

③有关载体蛋白、肠壁代谢及其对吸收过程的影响等的研究进展；

④渗透性、吸收和生物利用度预测方面的计算方法和模型；

⑤药物开发中遇到的有关问题等。

本书不仅可协助新药开发人员优选可用于临床的候选化合物，指导药剂学研究人员开发新剂型，而且对从事药物相互作用研究的人员也同样有益。

化学工业出版社国外药学专著引进顾问委员会

(按汉语拼音排序)

陈鸿珊	中国医学科学院医药生物技术研究	教 授
陈凯先	中国科学院上海药物研究所	院 士
杜冠华	中国医学科学院药物研究所	教 授
郭宗儒	中国医学科学院药物研究所	研究员
果德安	北京大学药学院	教 授
胡圣榆	中国非处方药物协会	教 授
胡廷熹	中国药科大学	教 授
李大魁	北京协和医院	教 授
陆 彬	四川大学华西药学院	教 授
陆丽珠	中国中医研究院广安门医院	教 授
罗国安	清华大学生命科学与工程研究院	教 授
彭司勳	中国药科大学	院 士
平其能	中国药科大学	教 授
桑国卫	中国药品生物制品检定所	院 士
汤 光	北京友谊医院	教 授
王 琦	山东省中医药研究院	研究员
王秀文	中国药品生物制品检定所	研究员
吴梧桐	中国药科大学	教 授
肖培根	中国医学科学院药用植物研究所	院 士
徐 强	南京大学生命科学学院	教 授
严永清	中国药科大学	教 授
姚新生	沈阳药科大学	院 士
张均田	中国医学科学院药物研究所	教 授
甄永苏	中国医学科学院医药生物技术研究	院 士
郑汉臣	解放军第二军医大学药学院	教 授
郑俊民	沈阳药科大学	教 授
朱宝泉	上海医药工业研究院	研究员

翻译人员名单

- 何仲贵 沈阳药科大学 教授、博士生导师。主要研究方向
包括生物药剂学和药物新剂型的研究
- 钟大放 沈阳药科大学 教授、博士生导师。主要研究方向
药物动力学的研究
- 张淑秋 山西医科大学药学院 博士、教授
- 孙 进 沈阳药科大学药学院 博士、副教授
- 张向荣 沈阳药科大学药学院 硕士、副教授
- 张天虹 沈阳药科大学药学院 硕士、副教授
- 赵 明 国家药品监督管理局药品审评中心
- 孙英华 沈阳药科大学药学院 硕士、助教
- 刘克辛 大连医科大学药学院 博士、教授

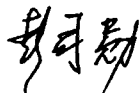
序

药物与广大人民群众的生命健康息息相关，药学科学的发展和医药产业的进步对防病治病、保障人民健康具有举足轻重的作用。伴随着生命科学和信息技术的飞速发展，世界药学科技取得了一系列重大突破，与此同时，我国的药学科技和生产水平也有了长足进步。但我们也应看到，与世界发达国家相比，我国在药学科技、生产、管理等诸多领域还有较大差距，因此，及时、准确、全面地了解国际药学科技的最新成果和管理经验，对加快我国新药研发水平的提高和医药产业的进步都有十分重要的现实意义。

《国外药学专著译丛》正是基于上述原因由化学工业出版社倡议组织出版的。该丛书立足国内需求，瞄准国外药学科技前沿和医药生产中的先进技术，所选择的内容大多是科研、生产中迫切需要解决和提高的关键问题，针对性和指导性强。因此该丛书具有重要的参考价值。

为保证引进图书的水平和翻译质量，化学工业出版社聘请了近 30 位国内药学各专业领域的专家、教授成立了“国外药学专著引进顾问委员会”，旨在推荐、评阅引进图书，推荐译者或亲自组织翻译工作。专家、教授们丰富的学识和严谨的作风对保证该译丛的质量起到了重要的作用。

药学科学的发展日新月异，本译丛也将追踪药学科学的发展不断推出新的分册。相信这套译丛将对提升我国的药学科技和医药生产水平起着促进作用。



2005 年 10 月

译者前言

生物药剂学和药物动力学在过去十多年来随着分子生物学的发展取得了突飞猛进的发展。药物发现阶段的药物动力学筛选方法是其显著进步之一。

本书涵盖了药物的理化性质、溶解度的测定和预测；药物透过生物膜的渗透性和药物口服吸收的试验研究；有关载体蛋白、肠壁代谢以及它们对吸收过程的影响等方面的研究进展；计算方法和模型在渗透性、吸收和生物利用度预测方面的应用及许多药物开发中遇到的问题。

随着我国医药工业的发展和创新意识的不断增强，在创新药物研究中遇到的问题也不断突出。许多人对创新药物研究的早期阶段药物动力学的作用还没有足够的认识。对于药剂学工作者来说，本书对选择合理的给药途径和剂型开发是非常有帮助的。本书对于药物相互作用的研究也是必不可少的一部参考书。

由于原著中索引里的词在书中多次出现或者索引引用较长的句子和段落对于中文来说在索引中编排有一定的困难，本书在翻译过程中对索引作了一定的删减。

感谢沈阳药科大学郑俊民教授对本书翻译工作的关怀与支持。感谢化学工业出版社有关编辑的工作热情及他们对本书付出的辛勤劳动。

本书的译者大部分是沈阳药科大学的教师，本书的主译之一钟大放教授已经到中国科学院上海药物研究所任职。钟大放教授、山西医科大学的张淑秋教授、大连医科大学的刘克辛教授和国家药品监督局药品审评中心的赵明老师的参与，为本书增色不少。译者们认真负责的精神使本书得以完成。参加本书翻译的研究生有：于华玲、王丹、杨洪梅、孟芳、黄佳、张鹏、关心、靳凤丹、宋波、袁悦、任爽、戴晓健、曹雪琴、李明慧、段小涛、杨艳、方金玲、毛晶晶、孙勇兵、高坤、孙镭芹、张婷婷、刘宇、殷丽丽、张丹。

由于译者的水平有限，在翻译过程中难免会出现错误，诚恳希望国内外专家不吝指正。

何仲贵

2006年1月于沈阳

英文版前言

本书旨在把目前应用在人体内关于药物口服吸收与生物利用度研究和预测的方案以及手段组织起来。在理想状态下，这些预测模型可以应用于从化合物的设计至临床候选药物筛选的整个药物寻找的过程。本书对口服药物的体内转运过程也进行了深入的探讨。

本书共分为 5 部分。第 1 部分介绍了生物膜渗透性和药物口服吸收的试验研究。第 2 部分详细讨论了溶解度的测定和预测，这将是药物口服吸收过程的决定性因素之一。第 3 部分介绍了有关载体蛋白、肠壁代谢以及它们对吸收过程的影响等方面的研究进展。第 4 部分介绍了计算方法 (*in silico*) 和模型在渗透性、吸收和生物利用度预测方面的应用。本书的最后一部分强调了许多药物开发中遇到的问题，这些问题对口服药物制剂的给药系统有着重要的影响。

总之，预测药物口服吸收方面的进展是基于我们对药物在胃肠道上皮细胞转运过程的更好理解。药物主要理化性质以及肠壁上主要的载体蛋白和代谢酶的确定，使得能够合理、精确评估口服药物在人体内吸收情况的新的体内、体外筛选方法取得了进展。虽然生物利用度的预测极具挑战性，但是近年来，通过几种体外测定方法的结合应用以及计算预测方法的发展，这方面已经取得了很有前景的进展。在许多情况下，这些方法的有效性和准确性研究已经深入到了一定程度，但是为了增强这些不同方法在这一领域的应用，还需要深入研究其作用机制。

我们非常感激本书的编写人员。本书由含有他们深刻见解的章节构成。一些部分在最后一刻才准备加进本书，但是它们仍在截止日期之前完成了，这对编者而言是一种欣慰。最后，我们感谢 Frank Weinreich 给予我们不断的鼓励以及一点点压力，是这些鼓励和压力使得本书及时出版。

Han van de Waterbeemd

Hans Lennernäs

Per Artursson

原著作者名单

Dr. Bertil Abrahamsson
AstraZeneca R&D
Department of Preformulation and
Biopharmaceutics
431 83 Mölndal
Sweden

Dr. Balaji Agoram
USC School of Pharmacy
Department of Pharmaceutical Sciences
1985 Zonal Ave. PSC 700
Los Angeles, CA 90089-9121
USA

Prof. Dr. Gordon Amidon
University of Michigan
College of Pharmacy
Ann Arbor, MI 48109
USA
glamidon@umich.edu

Prof. Dr. Per Artursson
Department of Pharmacy
Biomedical Centre
Uppsala University
751 23 Uppsala
Sweden
per.artursson@galenik.uu.se

Dr. Alex Avdeef
PION Inc
5 Constitution Way
Woburn, MA 01801
USA
aavdeef@pion-inc.com

Kevin Beaumont
Pfizer Global Research and Development
Department of Drug Metabolism
IPC 331
Sandwich, Kent CT13 9NJ
UK
kevin_beaumont@sandwich.pfizer.com

Dr. Christel A. S. Bergström
Division of Pharmaceutics
Department of Pharmacy

Biomedical Centre, Box 580
Uppsala University
751 23 Uppsala
Sweden
christel.bergstrom@farmaci.uu.se

Prof. Dr. Michael B. Bolger
USC School of Pharmacy
Department of Pharmaceutical Sciences
1985 Zonal Ave. PSC 700
Los Angeles, CA 90089-9121
USA
bolger@usc.edu

Dr. Emanuele Carosati
Laboratory for Chemometrics and
Chemoinformatics
Chemistry Department
University of Perugia
Via Elce di Sotto 10
06123 Perugia
Italy

Dr. John Comer
Sirius Analytical Instruments Ltd.
Riverside
Forest Row Business Park
Forest Row, East Sussex RH18 5HE
UK
john.comer@sirius-analytical.com

Dr. Charles L. Crespi
Gentest™ a BD Biosciences Company
6 Henshaw Street
Woburn, MA 01801
USA
charles_crespi@BD.com

Prof. Dr. Gabriele Cruciani
Laboratory for Chemometrics
University of Perugia
Via Elce di Sotto 10
06123 Perugia
Italy
gabri@chemiome.chm.unipg.it

Dr. Chau M. Du
Pion Inc.

5 Constitution Way
Woburn, MA 01801
USA

Dr. Anne Engelbrecht Thomsen
Royal Danish School of Pharmacy
Department of Pharmaceutics
2 Universitetsparken
2100 Copenhagen
Denmark
antt@dfh.dk

Dr. Holger Fischer
University of Basel, Biocenter
Klingelbergstrasse 70
CH-4056 Basel
Switzerland

Dr. Robert Fraczekiewicz
USC School of Pharmacy
Department of Pharmaceutical Sciences
1985 Zonal Ave. PSC 700
Los Angeles, CA 90089-9121
USA

Prof. Dr. Sven Frøkjær
Royal Danish School of Pharmacy
Department of Pharmaceutics
2 Universitetsparken
2100 Copenhagen
Denmark
sf@dfh.dk

Dr. Gladys E. Granero
University of Michigan
College of Pharmacy
Ann Arbor, MI 48109
USA

Dr. Markus Haeblerlein
AstraZeneca R&D Södertälje
151 85 Södertälje
Sweden

Dr. Barry Jones
Pfizer Global Research and Development
Department of Drug Metabolism
IPC 664
Sandwich, Kent CT13 9NJ

UK
barry_jones@sandwich.pfizer.com

Dr. Johan Karlsson
AstraZeneca R&D

DMPK and Bioanalytical Chemistry
431 83 Mölndal
Sweden

Dr. Christopher P. Landowski
University of Michigan
College of Pharmacy
Ann Arbor, MI 48109
USA

Dr. Ewa Landwojtowicz
University of Basel, Biocenter
Klingelbergstrasse 70
CH-4056 Basel
Switzerland

Prof. Dr. Hans Lennernäs
Biopharmaceutics Group
Department of Pharmacy
Uppsala University
751 23 Uppsala
Sweden
hans.lennernas@biof.uu.se

Dr. Xiaochun Li Blatter
University of Basel, Biocenter
Klingelbergstrasse 70
CH-4056 Basel
Switzerland

Dr. Chris Lipinski
Pfizer Global Research and Development
Eastern Point Road
Groton, CT 06340
USA
christopher_a_lipinski@groton.pfizer.com

Dr. Chris Logan
AstraZeneca R&D Charnwood
Physical & Metabolic Science
Bakewell Road
Loughborough, Leics LE11 5RH
UK
chris.logan@astrazeneca.com

Dr. Arun Mandagere
Pfizer Global Research and Development
Ann Arbor Laboratories
Strategic Resources/Lead Discovery
2800 Plymouth Road
Ann Arbor, MI 48106
USA
arun.mandagere@pfizer.com

Prof. Dr. Raimund Mannhold
Department of Laser Medicine

Molecular Drug Research Group
Heinrich-Heine-Universität
Universitätsstr. 1
40225 Düsseldorf
Germany

Dr. James W. McFarland
Reckon.dat Consulting
217 Blood Street
Lyme, CT 06371-3509
USA
reckon.dat@attglobal.net

Dr. M. Meniconi
Laboratory for Chemometrics and
Chemoinformatics
Chemistry Department
University of Perugia
Via Elce di Sotto 10
06123 Perugia
Italy

Dr. Ulf Norinder
AstraZeneca R&D
Discovery – Medicinal Chemistry
S-151 85 Södertälje
Sweden
ulf.norinder@astrazeneca.com

Dr. Niclas Petri
Biopharmaceutics Group
Department of Pharmacy
Uppsala University
S-751 23 Uppsala
Sweden

Dr. Chandrasekharan Ramachandran
University of Michigan
College of Pharmacy
Ann Arbor, MI 48109
USA

PD Dr. Anna Seelig
University of Basel, Biocenter
Department of Biophysical Chemistry
Klingelbergstrasse 70
CH-4056 Basel
Switzerland
anna.seelig@unibas.ch

Dr. Ho-Chul Shin
University of Michigan
College of Pharmacy
Ann Arbor, MI 48109
USA

Dr. Boyd Steere
USC School of Pharmacy
Department of Pharmaceutical Sciences
1985 Zonal Ave. PSC 700
Los Angeles, CA 90089-9121
USA

Prof. Dr. Bente Steffansen
Royal Danish School of Pharmacy
Department of Pharmaceutics
2 Universitetsparken
2100 Copenhagen
Denmark
bds@dfh.dk

Prof. Dr. Yuichi Sugiyama
University of Tokyo
Graduate School of Pharmaceutical Sciences
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku
Tokyo 113-0033
Japan
sugiyama@mol.f.u-tokyo.ac.jp

Dr. Duxin Sun
University of Michigan
College of Pharmacy
Ann Arbor, MI 48109
USA

Prof. Dr. Hiroshi Suzuki
University of Tokyo
Graduate School of Pharmaceutical Sciences
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku
Tokyo 113-0033
Japan
hsuzuki@mol.f.u-tokyo.ac.jp

Dr. Staffan Tavelin
Division of Pharmaceutics
Department of Pharmacy
Biomedical Centre, Box 580
Uppsala University
S-751 23 Uppsala
Sweden
staffan.tavelin@farmaci.uu.se

Dr. Anna-Lena Ungell
AstraZeneca R&D
DMPK and Bioanalytical Chemistry
S-431 83 Mölndal
Sweden
anna-lena.ungell@astrazeneca.com

Dr. Han van de Waterbeemd
Pfizer Global Research and Development

PDM, Department of Drug Metabolism
IPC 351
Sandwich, Kent, CT13 9NJ
UK
han_waterbeemd@sandwich.pfizer.com

Prof. Dr. Clive G. Wilson
University of Strathclyde
Department of Pharmaceutical Sciences
27 Taylor Street

Glasgow, G4 0NR
UK
c.g.wilson@strath.ac.uk

Dr. Ismael Zamora
Lead Molecular Discovery
Fransecs Cananes 1-3, 2-1
08190 Sant Cugat del Valles
Spain
ismael.zamora@telefonica.net

目 录

第 1 部分 膜渗透和口服吸收的研究

第 1 章 用于药物吸收的物理化学方法

(钟大放 译) 1

- 1.1 引言 3
- 1.2 类药性 3
- 1.3 溶出度和溶解度 4
- 1.4 解离度 (pK_a) 5
- 1.5 亲脂性 6
- 1.6 分子大小和形状 6
- 1.7 氢键 7
- 1.8 两亲性 7
- 1.9 通透性 8

参考文献 10

第 2 章 $\lg D$ 和 pK_a 的高通量测定

(钟大放 译) 17

- 2.1 引言 18
- 2.2 离子化和亲脂性的关系 19
- 2.3 $\lg D$ 的测量 20
- 2.4 pK_a 的测量 26
- 2.5 关于高通量分析化学的一些想法 31

致谢 31

参考文献 32

第 3 章 通透性的高通量测定方法

(钟大放 译) 36

- 3.1 引言 37
- 3.2 人造膜通透性测定中的历史性发展 37
- 3.3 理想的体外人造膜通透性模型 40
- 3.4 PAMPA 的新方向 43

致谢 54

参考文献 55

第 4 章 用 Caco-2 细胞模型和新兴的

方法预测药物在肠内转运:

概述 (孙英华 何仲贵 译) 58

4.1 引言 59

4.2 使用 Caco-2 细胞株模型的研究 59

4.3 Caco-2 细胞模型在预测肠内药物转运的局限性 61

4.4 结论 65

致谢 65

参考文献 66

第 5 章 药物研发中的细胞培养: 工业

前景 (孙英华 何仲贵 译) 74

5.1 引言 75

5.2 在药物开发不同阶段的渗透性筛选 76

5.3 评价肠黏膜渗透性的细胞培养 77

5.4 对肠透过性的筛选 80

5.5 细胞模型在转运机制研究方面的应用 88

5.6 结论 94

参考文献 94

第 6 章 利用动物测定吸收和生物利

用度 (钟大放 译) 107

6.1 引言 108

6.2 关于吸收和生物利用度 110

6.3 动物种类的选择 111

6.4 方法 112

6.5 体内测定生物利用度的方法 114

6.6 吸入给药 116

6.7 动物模型的相关适用性 116

6.8 预测人用剂量 117

6.9 结论 119

参考文献 120

第 7 章 人胃肠道的体内通透性

研究 (钟大放 译) 125

7.1 引言 126

7.2 人经口服给药后肠道吸收 (fa)、 系统前代谢 (E_G 和 E_H) 以及 绝对生物利用度 (F) 的药物 动力学定义	128	7.6 转运蛋白介导的肠道吸收	135
7.3 体肠灌流技术的方法学特征	128	7.7 空肠转运和代谢	138
7.4 细胞间被动扩散	132	7.8 药物在不同部位转运和代谢的 差异	142
7.5 跨细胞被动扩散	133	7.9 结论	143
		参考文献	143

第2部分 药物的溶出和溶解性

第8章 药物在胃肠道的溶出和吸收 (张向荣 赵明 译)	152	溶性	174
8.1 溶出	153	9.9 溶解度的实际应用: 开发与发现 阶段	175
8.2 吸收模型	156	9.10 药物发现早期未定性的固体 化合物	178
8.3 胃肠道的影响因素	158	9.11 药物发现早期阶段中溶于 DMSO 的固体	179
8.4 增溶和溶出	161	参考文献	180
参考文献	164	第10章 结晶性药物水溶性的影响 因素 (钟大放 译)	181
第9章 在药物发现、化学合成和分析 目的改变条件下的水溶性 (钟大放 译)	169	10.1 引言	182
9.1 引言	170	10.2 结晶性	182
9.2 化合物的合成	170	10.3 溶解度数据组	182
9.3 化合物的物理形态	170	10.4 MLR 分析	183
9.4 化合物的分散	171	10.5 Absolv 方法	183
9.5 化合物的物理形态: Ostwald's 阶段规则	171	10.6 PLS 方法	185
9.6 多晶型和水溶性	171	10.7 讨论	186
9.7 溶解度、效力和渗透性之间的 关系	174	致谢	186
9.8 口服活性化合物的可接受水 溶性		参考文献	186

第3部分 转运蛋白和代谢在口服吸收中的作用

第11章 胃肠道内药物转运蛋白 (孙进 何仲贵 译)	189	12.3 胆汁排泄	233
11.1 引言	191	12.4 个体间转运蛋白活性的差异	237
11.2 肠道转运蛋白	194	12.5 药物相互作用	238
11.3 总结	208	12.6 结论	239
参考文献	209	参考文献	239
第12章 肝脏转运 (孙进 何仲贵 译)	229	第13章 肠壁代谢对药物生物利用度 中的重要性 (钟大放 译)	249
12.1 引言	230	13.1 引言	250
12.2 肝的摄取	230	13.2 人体胃肠道	250
		13.3 酶在肠壁上的表达	251

13.4 口服吸收的非代谢障碍	254
13.5 结论	258
参考文献	258

第14章 修饰细胞系

(钟大放 刘克辛 译)	263
-------------------	-----

14.1 引言	264
14.2 细胞/载体系统	264
14.3 专一性代谢酶的表达	266
14.4 转运蛋白的表达	267
参考文献	269

第4部分 用于药物吸收和生物利用度的计算方法

第15章 肠道吸收: 极性表面积的

作用 (张向荣 赵明 译) ...	272
-------------------	-----

15.1 引言	273
15.2 药物通过小肠上皮细胞的 转运	274
15.3 被动膜渗透性和极性表面积 ...	275
15.4 分子表面积参数的形成	276
15.5 极性表面积及其在药物发现中 应用	276
15.6 分割总面积及其在药物发现 过程的潜在应用	277
15.7 前景预测和结论	279
致谢	280
参考文献	280

第16章 计算分子性质和多元统计分析

预测吸收

(张向荣 赵明 译)	285
------------------	-----

16.1 引言	286
16.2 影响吸收的因素	286
16.3 数据集	287
16.4 吸收计算模型	312
16.5 统计学方法	319
参考文献	322

第17章 VolSurf: 一种预测药物 ADME

性质的工具 (张淑秋 译) ...	325
-------------------	-----

17.1 引言	326
17.2 分子描述参数	326
17.3 实例: 结构-处置之间的 关系	328
17.4 结论	334
软件	334
致谢	335
参考文献	335

第18章 吸收、代谢及生物利用度的

模拟 (张淑秋 译)	336
------------------	-----

18.1 引言: 口服吸收有关的模拟 研究	337
18.2 背景	337
18.3 基于规则的计算警戒法在早期 研究中的应用	338
18.4 早期发现过程中的机理模拟 (ACAT 模型)	344
18.5 生物利用度的机理模拟 (药物 开发)	349
18.6 结论	350
参考文献	351

第19章 生物利用度的预测

(张淑秋 译)	355
---------------	-----

19.1 引言	356
19.2 口服生物利用度的定义	356
19.3 用 <i>in silico</i> 模型估计人体口服 生物利用度	358
19.4 用体外模型预测人和其他物种 的口服生物利用度	362
19.5 用体内方法根据动物药物动 力学研究估计人体口服生物 利用度	364
19.6 优化口服生物利用度需考虑的 因素	364
参考文献	365

第20章 P-糖蛋白的结构-活性关系

(张淑秋 赵明 译)	367
------------------	-----

20.1 引言	368
20.2 脂质结合对 SAR 的作用	369
20.3 对药效团的研究	372
20.4 SAR 指导下的试验结果	377
20.5 P-gp 调节或抑制作用	381
参考文献	384

第5部分 药物开发的有关问题

第21章 生物药剂学分类系统在目前与将来的应用 (钟大放 译) ...	391
21.1 引言	392
21.2 吸收及口服药物生物利用度的定义	394
21.3 溶出度和溶解度	394
21.4 肠有效通透系数	398
21.5 肠腔内的降解及结合	401
21.6 生物药剂学分类系统	402
21.7 结论	411
声明	411
参考文献	411
第22章 前体药物 (钟大放 译)	417
22.1 引言	418
22.2 前体药物设计	419
22.3 肽类前体药物和环肽前体药物的概念	420
22.4 针对 PepT1 介导吸收设计前体药物	420
22.5 定位活化	423
22.6 结论	423
参考文献	424
第23章 现代药物传送方法:口服给药的生理学因素 (张淑秋 译)	429
23.1 引言	430
23.2 靶组织	430
23.3 胃肠道上部:口腔和食道	431
23.4 胃肠道中部:胃和小肠	432
23.5 胃肠道的下部:结肠	436
23.6 病理生理学因素对转运的影响	438
23.7 病理生理学因素对渗透性的影响	440
23.8 pH	441
23.9 结论	441
参考文献	441
索引	446