

现代药物制剂技术丛书

口服药物吸收与转运

主 编 孙 进

 人民卫生出版社

现代药物制剂技术丛书

口服药物吸收与转运

主 编 孙 进

副主编 何仲贵

编 者 (按姓氏笔画排列)

方晓玲 (复旦大学药学院)

王 堃 (大连医科大学药学院)

刘克辛 (大连医科大学药学院)

孙 进 (沈阳药科大学)

李 磊 (大连医科大学药学院)

李 洁 (沈阳药科大学)

何仲贵 (沈阳药科大学)

张淑秋 (山西医科大学药学院)

赵春顺 (中山大学药学院)

郝秀华 (吉林大学药学院)



人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

口服药物吸收与转运/孙进主编. —北京: 人民卫生出版社, 2006. 12

(现代药物制剂技术丛书)

ISBN 7-117-08186-4

I. 口... II. 孙... III. 内服药—代谢—研究
IV. R969.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 137787 号

现代药物制剂技术丛书

口服药物吸收与转运

主 编: 孙 进

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京新丰印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 30

字 数: 711 千字

版 次: 2006 年 12 月第 1 版 2006 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-08186-4/R·8187

定 价: 63.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

《现代药物制剂技术丛书》

编写委员会

主任委员 毕开顺

副主任委员 陈庆华 潘卫三 罗向红 何仲贵

委员 (以姓氏笔画为序)

王思玲 邓英杰 孙 进 毕开顺

何仲贵 陈庆华 罗向红 郑俊民

唐 星 崔福德 潘卫三

《现代药物制剂技术丛书》

出版说明

近年来,国内外药剂学术及其应用发展迅速,在有关基础研究和实践应用方面取得了可喜进展,对我国新药研究及医药企业的发展发挥了促进作用。为了总结和推广应用国内外有关科研和生产成果,以促进我国药剂学术水平的进一步提升。2年前,我社分别在北京、上海、沈阳、南京等地作了调查研究,听取有关专家的意见,并进行充分论证后,决定组织专家编撰本套《丛书》。沈阳药科大学药剂学科是国家重点学科,不但学术水平一流、成果丰硕,而且学校领导和专家们给予大力支持和积极配合,牵头组织编写,保证了工作的顺利开展;上海医药工业研究院等单位的专家对我社的这项工作也给予积极支持,并承担部分分册的组织编撰工作。本套《丛书》是作者们在总结自己的科研实践经验的基础上,广泛汲取国内外的最新成果,编撰而成。因此,其内容新颖和实践应用价值高。通过专家们2年多的共同努力,该套《丛书》即将陆续与广大读者见面。希望《丛书》能为我国药剂学教学、科研和药品生产等工作提供参考,成为深受广大读者欢迎的学术著作。

《丛书》共分九册,分册名如下:

《口服缓控释制剂》	《经皮给药新剂型》	《脂质体技术》
《胶体分散药物制剂》	《环糊精包合物技术》	《口服药物吸收与转运》
《药物制剂注解》	《药物微囊化新技术及应用》	《药物制剂造粒技术及设备》

人民卫生出版社

2006年12月

前言

随着膜分子生物学和遗传基因学突飞猛进的发展,科学家们在机体内各器官中揭示了许多与药物胞内摄取和胞外分泌相关的转运蛋白,这些转运蛋白决定着细胞暴露于药物的程度,并在药物体内动态和临床疗效个体差异等方面发挥重要作用。1994年前后,各种药物转运蛋白的基因相继被克隆出来,并通过基因转染细胞和基因敲除动物的研究,将对转运蛋白介导膜转运的认识提高到了分子基因水平。目前不仅解析了这些药物转运蛋白的基因序列,而且还进行了cDNA克隆表达,对其结构-活性关系、转运机制、底物结构专属性、调控机制、基因多态性和体内分布特征等方面均进行了深入的研究,并取得了显著进展。目前转运蛋白已经成为药物制剂研究领域的一个新亮点,它为我们合理设计药物分子结构、开发新的靶向给药系统和临床合理化给药提供了新的策略和出发点。

在新药研发过程中,首选给药途径为口服给药,与其他给药途径相比,口服给药是患者最易接受和欢迎的。但其中药物口服吸收的程度和速度(口服生物利用度)是非常关键的,对一种新药来说,需要首先优化的性质是高口服吸收性和高生物利用度。生物利用度的高低将决定着给药剂量、药物的临床疗效和给药途径的选择等,因此,有必要解析药物口服吸收过程中影响药物生物利用度的各种因素,并建立各影响因素的体外、在体和体内的评价技术和方法,以期此建立口服生物利用度的体外预测模型,用以药物开发早期阶段先导化合物的筛选和优化,及后期阶段临床研究候选药物的筛选等。

本书共分为两篇。第一篇以药物转运蛋白为核心,详细介绍了每个转运蛋白的生物学结构、体内分布特征和细胞膜上的定位、生理功能和转运方向、亚型及其种属差别、结构-功能关系、底物结构特征、抑制剂和诱导剂、基因多态性、调控因素、在药物体内动态的重要性和临床作用、药物间相互作用以及食物-药物间相互作用、研究药物转运的实验技术和方法以及一些研究实例等。第一章介绍生物膜、膜转运机制、膜渗透性并对机体内药物转运蛋白进行了概述。第二章到第五章以与体内药物处置相关的重要器

官分别进行介绍,包括肠道、肝脏、肾脏和血脑屏障等,并着重解析了药物转运蛋白在体内药物吸收、分布、代谢和排泄各过程中的重要作用。第二篇以口服药物吸收和口服生物利用度为核心,根据药物经胃肠道吸收的三个连续过程(药物释放、药物经肠黏膜的转运以及肝肠首过效应)对口服吸收的各种影响因素进行分析,归纳出药物的生物药剂学性质(溶解性、稳定性、膜渗透性和代谢稳定性等)是影响口服后经胃肠道吸收和口服生物利用度的主要因素。因此,分别对上述各过程及药物的生物药剂学性质进行详细阐述。第六章概述了影响口服药物吸收的生理学和病理学因素。第七章详细介绍了药物吸收的膜渗透性的测定和预测,以及各种影响膜渗透性的物理化学参数的测定和 *in silico* 计算。第八章详细讨论了溶解度和溶出速度的测定和影响因素,以及基于药物溶解度和膜渗透性的生物药剂学分类系统及体内外相关性。第九章介绍了有关肠道和肝脏的药物代谢酶、预测药物肠肝提取率的模型以及系统前代谢对吸收过程的影响等方面的研究进展。第十章详细阐述了口服生物利用度的快速测定和体外预测模型的建立等。

目前,国际上大制药公司都在积极研究对药物生物药剂学性质和是否存在转运蛋白介导转运机制等进行早期高通量筛选的技术平台,尤其是口服生物利用度,从而降低由于药动学缺陷而导致的新药失败率。目前我国新药研发水平正处于从仿制药物到自主创新药物的转变过程中;另外中药现代化也是制药企业所面临的重中之重,其中中药活性成分的筛选更是制备现代中药及其制剂的物质基础。但是由于目前我国对药物膜转运机制、口服生物利用度的预测、药物转运蛋白的研究、基因多态性等领域的研究水平尚离国际同行还有一定的差距,在创新药物研究中遇到的问题也不断凸现。本书希望在该方面起到抛砖引玉的作用,为药剂工作者提供一些新的思路和方向,尤其在解析药物机体内处置过程、药物与转运蛋白的亲合性、药物间相互作用、生物药剂学性质的高通量筛选、选择合理的给药途径和剂型开发等方面有所帮助。本书适用于药学类院校药剂学和药学类专业本科生的选修教材和研究生的教材,可作为从事药物及其制剂开发与研制的人员和从事药物合理设计 and 新药高通量筛选科技人员的参考书。

最后,我们衷心感谢参加本书写作的各位同仁,正是由于他们的深刻见解、艰辛劳动和共同努力才使得本书顺利问世。由于编者水平所限,经验不足,难免有不妥和错误之处,恳请读者给予批评指正。

孙进 何仲贵

2006年9月15日于沈阳药苑

目 录

第一篇 药 物 转 运

第一章 药物的膜转运	3
第一节 细胞膜结构与特点	3
一、细胞膜的化学组成.....	4
二、细胞膜的分子结构	10
三、药物体内转运中最主要的细胞膜	15
第二节 药物跨膜转运机制	17
一、被动转运	17
二、转运蛋白介导的转运	26
三、膜动转运	30
第三节 药物转运蛋白概述	32
一、转运蛋白介导膜转运的动力学特征	32
二、机体内药物转运蛋白概述	38
三、药物转运蛋白的个论	44
四、药物转运蛋白分子水平上的药物传递和临床应用	49
第二章 肠道药物转运蛋白	63
第一节 肠道上皮细胞的微细结构和物质转运途径	64
一、肠道上皮细胞的微细结构	64
二、肠道物质转运途径	68
第二节 肠道药物转运蛋白	70
一、肠道药物转运蛋白概述	70
二、寡肽转运蛋白	74

三、葡萄糖转运蛋白	92
四、一元羧酸转运蛋白	94
五、有机阳离子转运蛋白	96
六、有机阴离子转运蛋白	103
七、胆酸转运蛋白	108
八、ABC 族转运蛋白	111
九、肠道其他转运蛋白	138
第三章 肝脏药物转运蛋白	146
第一节 肝脏的生理解剖特征与药物转运蛋白的关系	146
第二节 肝脏转运蛋白的分类及其主要生理功能	148
一、肝细胞血管侧膜的转运蛋白	149
二、肝细胞胆管侧膜的转运蛋白	158
第三节 转运蛋白的性别差异	163
第四节 肝脏转运蛋白与胆汁淤积	167
一、胆汁酸合成代谢及信号传导	167
二、胆汁酸对转运蛋白的调节	167
三、胆汁淤积与肝脏转运蛋白	168
第五节 肝脏转运蛋白在药物肝胆转运中的作用	169
一、肝脏转运蛋白与药物代谢动力学的关系	170
二、肝脏转运蛋白对药物临床疗效的影响	180
第六节 药物在肝胆中转运的实验方法	187
一、药物的肝胆转运过程	187
二、评价药物肝胆转运的实验方法	188
三、研究药物转运蛋白的实验方法	194
第四章 肾脏药物转运蛋白	215
第一节 肾脏的结构及其功能	215
第二节 肾脏药物转运蛋白的分类及其主要作用	216
一、有机阴离子的肾脏转运	217
二、有机阳离子的肾脏转运	220
三、寡肽类物质的肾脏转运	222
四、葡萄糖的转运	223
五、其他物质的转运	223
第三节 肾脏转运蛋白的活性调控	223
一、转运蛋白的生理调节及性别差异	223
二、病理状态对转运蛋白的调节	226
三、外源性药物等对转运蛋白的调节	229
第四节 转运蛋白在药物肾脏转运中的作用	230
一、药物的排泄和重吸收	230
二、药物间相互作用	237

三、与药物肾脏毒性的关系·····	238
四、转运蛋白的缺失与肾脏疾病的关系·····	240
第五节 药物在肾脏中转运的实验方法·····	240
一、体外试验·····	241
二、在体实验·····	245
三、体内试验·····	246
第五章 血脑屏障药物转运蛋白·····	251
第一节 血-脑屏障·····	251
一、血-脑屏障的微细结构·····	253
二、血-脑屏障上的转运蛋白·····	254
第二节 血-脑脊液屏障·····	267
一、血-脑脊液屏障的微细结构·····	269
二、血-脑脊液屏障上的转运蛋白·····	270
第二篇 口服药物吸收	
第六章 口服给药的生理学和病理学因素·····	283
第一节 胃肠道解剖和生理结构简论·····	283
一、胃·····	283
二、小肠·····	285
三、大肠·····	286
第二节 影响胃肠道吸收的生理学因素·····	287
一、口腔和食道中的运行时间·····	287
二、胃中的运行时间·····	288
三、小肠中的运行时间·····	290
四、结肠中的运行时间·····	291
五、末端结肠和直肠中的运行时间·····	293
六、给药时间·····	294
七、胃肠液 pH 值·····	295
八、血流速度·····	295
九、胃肠道的代谢作用·····	296
第三节 影响胃肠道吸收的病理学因素·····	297
一、病理学因素对胃肠道运行时间的影响·····	297
二、病理学因素对肠渗透性的影响·····	299
第七章 药物的膜渗透性·····	304
第一节 评价药物肠吸收的体外和在体模型·····	305
一、体外模型·····	305
二、在体动物模型·····	314
三、其他测定肠吸收的技术·····	318
四、几种肠吸收研究方法的比较·····	320

第二节 膜渗透性预测的理化参数·····	321
一、脂水分配系数·····	322
二、摩尔折射率·····	333
三、表面积·····	334
四、氢键·····	337
第三节 <i>In silico</i> 在肠吸收研究中的应用·····	338
一、基本模型·····	342
二、极性表面积·····	342
三、快速极性表面积·····	344
四、脂水分配系数·····	345
五、联合多参数复杂模型·····	346
六、电荷对渗透性的影响·····	347
七、预测肠渗透性的软件·····	347
第八章 药物的溶解度和溶出速度·····	352
第一节 溶解度·····	352
第二节 药物的溶出速度·····	362
一、药物的溶出理论·····	363
二、影响药物胃肠道溶出速度的因素·····	367
第三节 溶解度参数·····	377
一、溶解度参数·····	377
二、溶解度参数与吸收·····	379
三、溶解度参数的计算方法·····	383
第四节 药物的吸收特征、生物药剂学分类系统及体内外相关性·····	383
一、药物的吸收特征·····	383
二、生物分类系统及体内外相关性·····	386
第九章 口服药物的系统前代谢·····	396
第一节 概述·····	396
一、药物代谢与药理作用·····	396
二、首过代谢的重要性·····	397
三、首过代谢的解剖学因素·····	398
第二节 胃肠道的首过代谢·····	399
一、胃肠道药物代谢酶·····	399
二、肠提取研究模型·····	404
三、缓释制剂与局部肠代谢·····	408
第三节 肝首过代谢·····	409
一、肝的结构与肝内药物代谢酶系统·····	409
二、酶催化动力学·····	411
三、肝提取模型·····	412
四、非线性首过代谢·····	414

五、个体差异·····	415
六、常用肝首过代谢研究方法·····	418
第四节 肠、肝代谢在系统前代谢中的贡献·····	421
一、肝肠内 CYP3A4 对系统前代谢的贡献·····	421
二、肠内 P-gp 对系统前代谢影响的估测·····	424
第十章 口服药物生物利用度的预测·····	428
第一节 概述·····	428
一、口服生物利用度的定义·····	428
二、口服生物利用度预测模型的作用·····	429
三、口服生物利用度优化需考虑的因素·····	430
第二节 盒式给药法及动物实验预测人体口服生物利用度·····	431
一、盒式给药法·····	431
二、快速大鼠筛选法·····	433
三、生物利用度的种属间估计·····	434
第三节 <i>In silico</i> 模型预测人体口服生物利用度·····	439
一、药物数据库·····	439
二、定性结构-生物利用度关系·····	439
三、定量结构-生物利用度关系·····	443
四、影响生物利用度的分子性质·····	448
五、根据口服吸收分数计算值估计生物利用度·····	450
第四节 体外模型预测口服生物利用度·····	452
索引·····	458

第一篇

药 物 转 运

1

第一章

药物的膜转运

细胞由一层细胞膜与外界环境相隔离,使得细胞能够保持与外部环境所截然不同的内环境,并保持相对稳定,如 pH、离子浓度、细胞组成等,因此药物要经过细胞转运则必须要通过其外壁细胞膜。机体给药后,药物从给药部位吸收进入血液循环(静脉注射除外),经过血液循环分布到各组织脏器从而产生疗效,然后大多数药物经肝脏代谢和肾脏排泄从体内消除。由于机体的最基本单位为细胞,因此药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄等过程是建立在各种组织器官中的跨细胞膜转运基础之上,药物体内动态也就是由药物在各种器官内从细胞外向细胞内摄取或者由细胞内向细胞外流逝的过程组成。简单地说,药物体内动态就是药物在体内一系列跨膜转运的综合效果,因此掌握药物跨膜转运的特点和机制就显得非常重要。本章将主要介绍细胞膜的结构和特点、跨膜转运机制以及膜上主要的药物转运蛋白。

第一节 细胞膜结构与特点

细胞膜(cell membrane)是细胞的外壁,包在细胞外面,又称为质膜(plasma membrane)。细胞膜的主要成分为磷脂(phospholipid)、蛋白质(protein)和少量以糖蛋白(glycoprotein)与糖脂(glycolipid)形式存在的碳水化合物。它不仅是隔离细胞内部与周围环境的动态屏障,更是细胞物质交换和信息传递的通道。细胞浆中围绕各种细胞器的膜,称为细胞内膜。细胞外膜和内膜在起源、结构和化学组成等方面具有相似性,故总称为生物膜(biomembrane)。生物膜是细胞进行生命活动的重要物质基础,细胞的能量转换、蛋白质合成、物质运输、信息传递、细胞运动等活动都与膜的作用有密切关系。本节将详细介绍细胞膜的化学组成、结构和显著影响机体内药物动态的几种细胞膜。

一、细胞膜的化学组成

目前证实细胞膜主要由膜脂和膜蛋白组成，膜脂主要构成细胞膜的骨架，而膜蛋白是膜功能的主要体现者，膜蛋白含量越高，膜的生理功能越丰富。动物细胞膜中通常含有等重量的脂类和蛋白质。另外还有少量糖，它主要以糖脂和糖蛋白的形式存在于细胞膜表面，寡糖链形成细胞外被(cell coat)或糖萼(glycocalyx)。

(一) 膜脂

膜脂是指细胞膜上的脂类，其分子排列呈连续的双层，构成了细胞膜的主要结构，脂质双层结构使细胞膜成为大多数水溶性物质不易通过的屏障。此外，膜脂是一些脂溶性膜蛋白的溶剂，为某些膜蛋白(酶)维持构象、实现活性提供环境。膜上很多酶的活性都依赖于周边膜脂的存在，若除去膜脂，酶蛋白即失去活性；加上脂类，又可使活性恢复。另外有些膜蛋白只有在特定磷脂头部基团存在的情况下才表现出活性，如蛋白激酶C结合于膜的内侧，需要磷脂酰丝氨酸的存在才能发挥作用；线粒体内膜的细胞色素氧化酶，需要心磷脂的存在才具活性^[1]。

膜脂主要包括磷脂、糖脂和胆固醇等三种类型，它们均为双亲性(amphipathic)分子，即都有亲水性末端(极性端)和疏水性末端(非极性端)。

1. 磷脂 磷脂是构成膜脂的基本成分，约占整个膜脂的50%以上。磷脂分子通常具有一个极性头部(各种磷脂酰碱基)和两个非极性的尾部(脂肪酸链)，中间常通过甘油基团相连(图1-1)。线粒体内膜上的心磷脂(cardiolipin)具有4个非极性的尾部(图1-2)^[1]。

磷脂分子的两个非极性端是长短不一的烃链，一般含有偶数个碳原子，多数碳链是由16、18或20个碳原子组成，其中的一条常含有一个或数个双键，双键的存在造成该烃链有一定角度的扭转(图1-3)。在动物细胞中，磷脂中最多含有6个顺式双键，而在植物中通常少于3个双键。对于动物细胞中的甘油磷脂，通常含有一个饱和脂肪酸和一个不饱和脂肪酸。真核生物中普遍存在的一些脂肪酸酰基见表1-1。

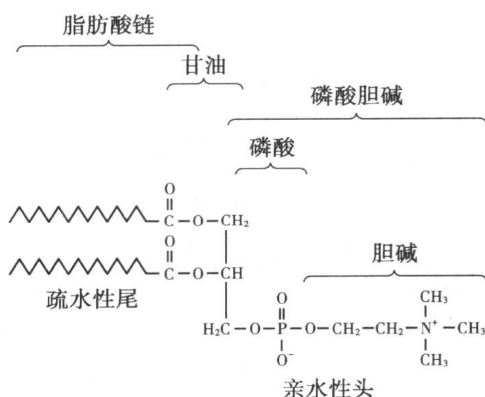


图 1-1 磷脂的结构

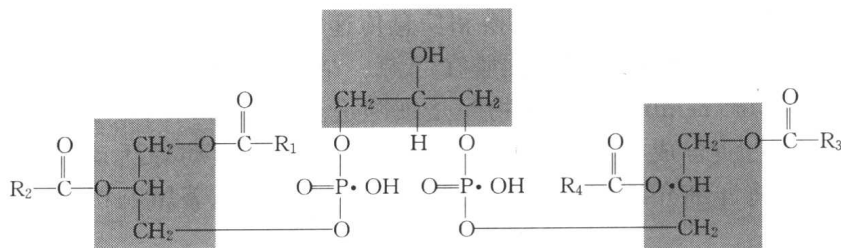


图 1-2 心磷脂的结构

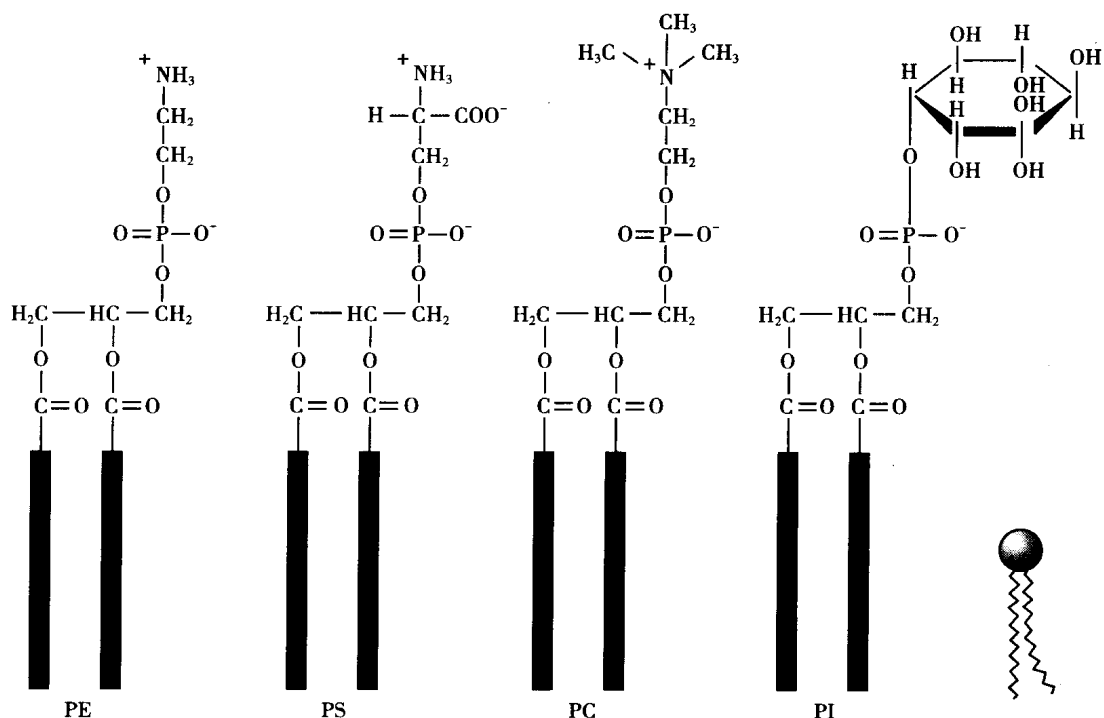


图 1-3 不同类型的甘油磷脂

表 1-1 真核生物磷脂中主要的脂肪酸^[2]

碳原子 数目	双键 数目	名 称	分 子 式
12	0	月桂酸(laurostearic acid)	CH ₃ —(CH ₂) ₁₀ —COOH
14	0	豆蔻酸(myristic acid)	CH ₃ —(CH ₂) ₁₂ —COOH
16	0	棕榈酸(palmitic acid)	CH ₃ —(CH ₂) ₁₄ —COOH
16	1	棕榈油酸(palmitoleic acid)	CH ₃ —(CH ₂) ₅ —CH=CH—(CH ₂) ₇ —COOH
18	0	硬脂酸(stearic acid)	CH ₃ —(CH ₂) ₁₆ —COOH
18	1	油酸(oleic acid)	CH ₃ —(CH ₂) ₇ —CH=CH—(CH ₂) ₇ —COOH
18	2	亚油酸(linoleic acid)	CH ₃ —(CH ₂) ₄ —(CH=CH—CH ₂) ₂ —(CH ₂) ₆ —COOH
18	3	亚麻酸(linolenic acid)	CH ₃ —CH ₂ —(CH=CH—CH ₂) ₃ —(CH ₂) ₆ —COOH
20	0	花生酸(arachidic acid)	CH ₃ —(CH ₂) ₁₈ —COOH
20	4	花生四烯酸(arachidonic acid)	CH ₃ —(CH ₂) ₄ —(CH=CH—CH ₂) ₄ —(CH ₂) ₂ —COOH
22	0	正二十二烷酸(behenic acid)	CH ₃ —(CH ₂) ₂₀ —COOH
24	0	正二十四烷酸	CH ₃ —(CH ₂) ₂₂ —COOH

(1) 甘油磷脂：以甘油为骨架的磷脂类，在骨架上结合两个脂肪酸链和一个磷酸基团，胆碱、乙醇胺、丝氨酸或肌醇等分子藉磷酸基团通过甘油基团连接到磷脂分子上(图 1-3)。甘油磷脂的主要类型包括磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine,PC,旧称卵磷脂)、磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine,PS)、磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine,PE,旧称脑磷脂)、磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol,PI)(图 1-3)和双磷脂酰甘油(DPG,旧称心磷脂)等。