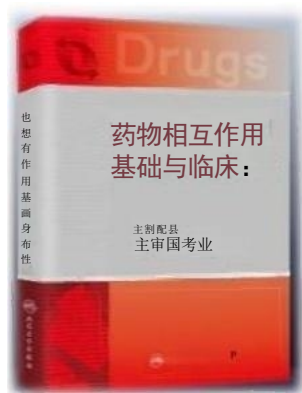


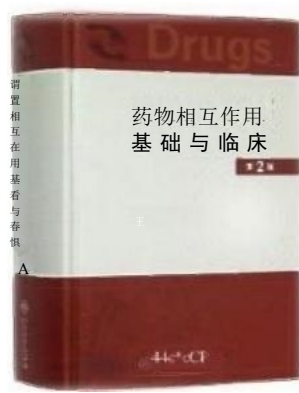


为什么  
会发生药物相互作用？





2009年



2015年



2019年

# 为什么会发生药物相互作用？

——结合分子生物学、药物化学、药动学和生理学的哲学层次的思考





## 药物的分类-生物药剂学分类/生物药剂学药物处置分类系统

Amidon等在1995年根据药物的溶解性和肠道通透性将药物分为4大类 BCS 分类)



1. Amidon GL, et al. Pharm Res. 1995 Mar; 12(3):413-420.;

Wu和Benet 在2005年基于BCS分类, 提出了BDDCS, 用于预测DIs



骨



### 更“简单粗暴”的分类：

——所有可被动物肠道吸收的小分子物质：营养素、环境毒物、药物， etc, 分成两大类：

1. 脂溶性物质：维生素A, 维生素D; 辛伐他汀, 头孢哌酮, etc
2. 水溶性物质：维生素B<sub>2</sub>, 叶酸, 葡萄糖, 青霉素, 庆大霉素, etc



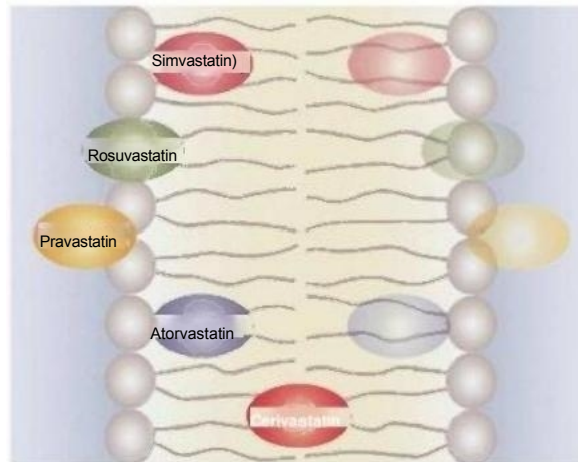
## 1 脂溶性药物/物质的特点:

- 容易吸收(高通透性);
- 容易蓄积在脂肪组织(相似相溶原理),甚至中毒。

因此,动物机体一定有一些机制(?),加速其排泄,避免蓄积和中毒;



## 1.1 背景知识：药物脂溶性大小决定药物在生物膜上的分布



Equilibrium molecular locations of statins based on x ray diffractinm analysis.

基于X·射线衍射分析得到的平衡后他汀在生物膜上的分布

**Table 4. Pharmacokinetic Properties of Statins<sup>2,4-2</sup>**

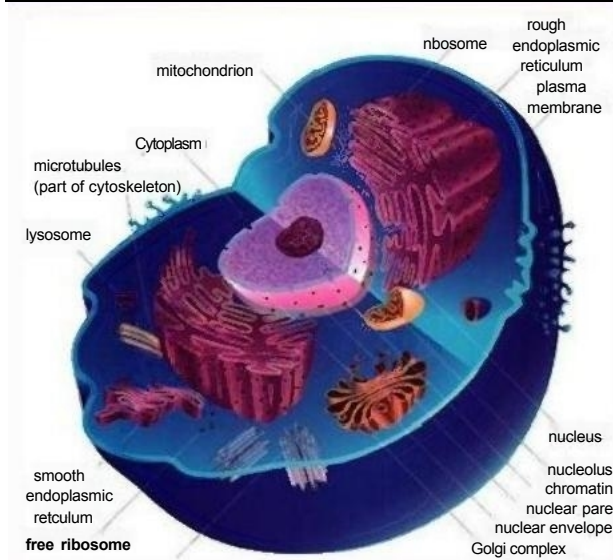
	Absorption		Distribution	
	生物利用度 %	$\rho$ $\pi$	蛋白 结合率 %	脂溶性 log P
阿托伐他汀	14	1-2	298	4.1
Fluvastatin	24	<1	98	3.24
洛伐他汀	<5	2-4	>95	4.3
Pitavastatin	43-51	1	99	1.5
Pravastatin	17	1-1.5	50	-0.2
Rosuvastatin	20	3-5	88	-0.3
辛伐他汀	<5	4	95	4.7

Wason RP, Waher MF, Day CA. AmJCardel 2005;96(suppl:11F-23F  
2.AHA Scientific Statement Circulation 2016;134:e468-e495.





## 1.1 背景知识：细胞膜-内质网-核膜构成连续生物膜传输通道



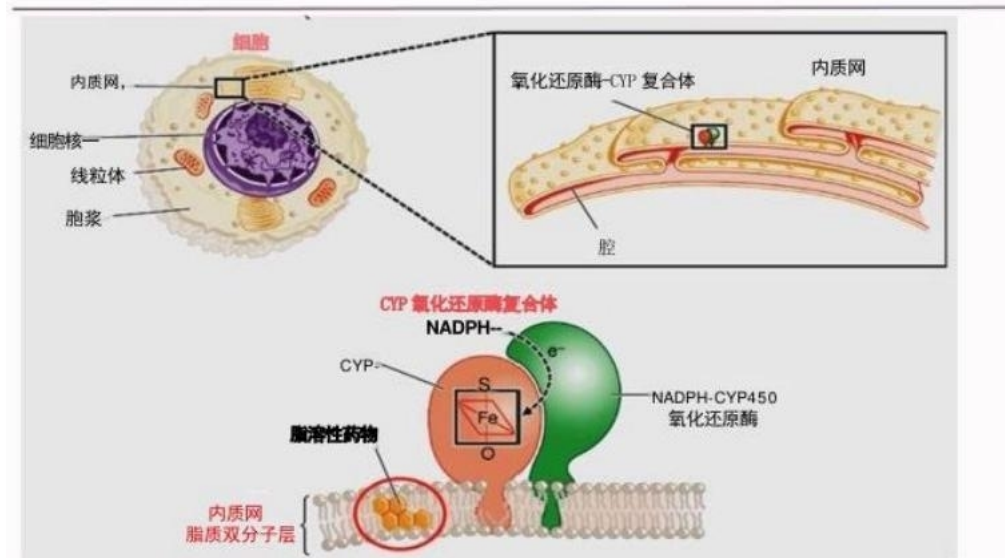
2. 细胞膜-内质网-核膜是一个贯通或者摆渡(胞吞、胞吐)的“连续”膜通道
2. 功能蛋白是在细胞核(DNA转录、翻译)中合成的;
3. 功能蛋白在高尔基体合成,然后以内涵体形式到达特定细胞膜并融合到膜上
4. 通过细胞膜吸收的脂溶性药物沿内质网这个脂溶性通道转运;
5. **粗面内质网上有“P450 酶”对脂溶性物质进行监管**







## 1.2脂溶性药物吸收后的生物膜传递过程



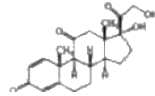
Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th 2012





## 脂溶性的糖皮质激素的生物膜传递过程

泼尼松  
Ponison  
Prednisol



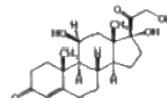
$C_{21}H_{28}O_5$  358.43

本品为17 $\alpha$ ,21-二羟基孕甾-1,4-二烯-3,11,20-三酮。按干燥品计算，含C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>应为97.0%~102.0%。

【性状】本品为白色或类白色的结晶性粉末；无臭。

4BCCF4\*+

氢化可的松  
Onghua Kedsong  
Hydrocortisone



GH=0 36247

本品为11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-三羟基孕甾-4-烯-3,20-二酮。按干燥品计算，含C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>应为97.0%~103.0%。

【性状】本品为白色或类白色的结晶性粉末，无臭，遇光新变质。

本品在乙醇或丙酮中略溶，在三氧甲烷中重溶。在乙醚中

北平不带在重中不籍

《中国药典2020年一部》

1. 直接作用于靶细胞的细胞膜受体
2. 粗面内质网代谢 (CYP3A4) :  
泼尼松龙 (肝功能不全者不宜使用泼尼松，可以使用氢化可的松)
3. 核膜受体-细胞核-基因转录调控
4. 反复在粗面内质网代谢：羟基化，葡糖醛酸结合，硫酸结合



我的理论：“药物体内代谢的本质：是增加脂溶性药物的水溶性”

---

- 脂溶性药物特性1: 注定要在生物膜传递中遭遇粗面内质网上的药物代谢酶(P450酶)
- 脂溶性药物特性2: 机体特有的机制，把脂溶性药物变成水溶性代谢物，才能经过水溶性的排泄渠道(胆汁、尿液、汗液等)排泄；



### 1. 3机体是如何使脂溶性药物增加水溶性 6

1. 酯键水解(-COOH, -OH)
2. 结构中增加羟基(-OH)
3. 脱烷基化(去掉甲基、乙基, etc)
4. 结合水溶性基团(葡萄糖醛酸, 谷胱甘肽, 甘氨酸, 硫酸)
- 5.



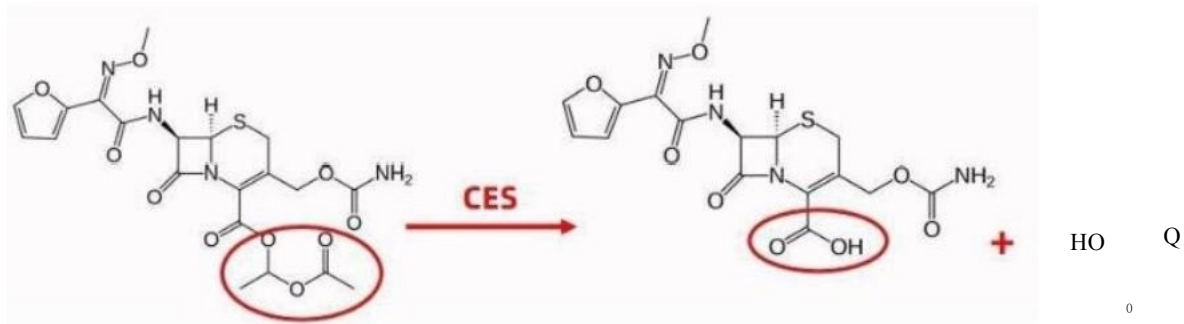
**酯键(脂溶性)水解: 变成水溶性的羧酸(R-COOH)+醇(R-OH)**

---





头孢呋辛酯： 酯键水解成为头孢呋辛，增加水溶性



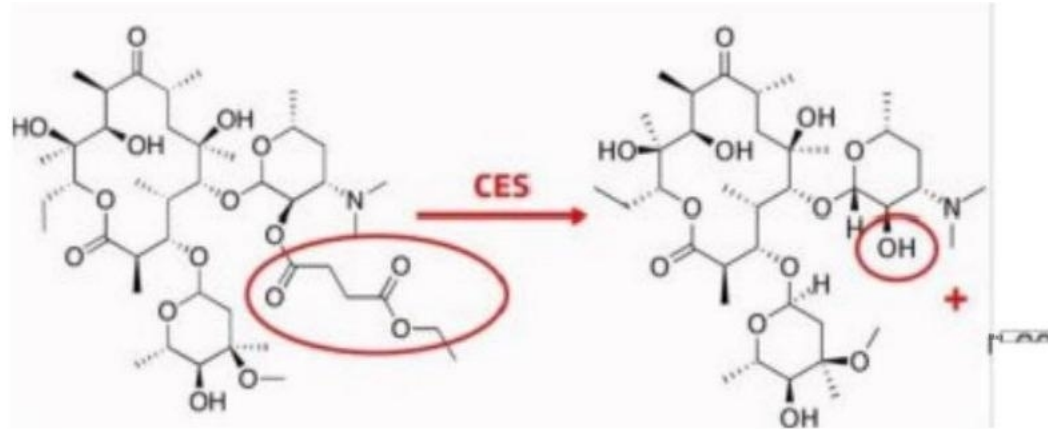
头孢呋辛酯

头孢呋辛

乙酰氧基乙酸



琥乙红霉素：酯键水解成为红霉素，增加水溶性



琥乙红霉素

红霉素

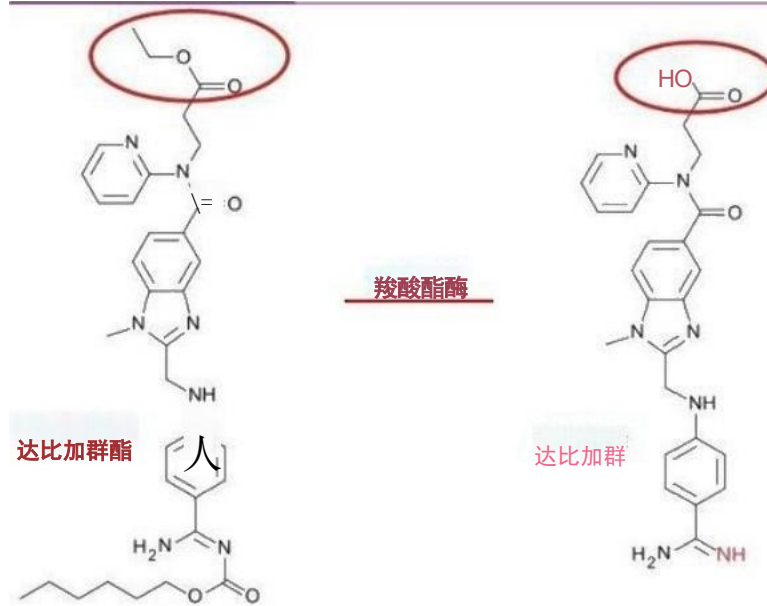
琥珀酸乙酯

OH

开



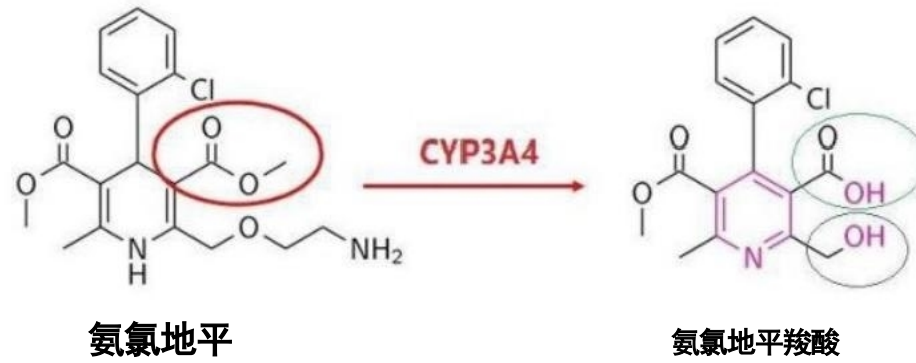
达比加群酯：酯键水解为羧基、氨基，活化且增加水溶性





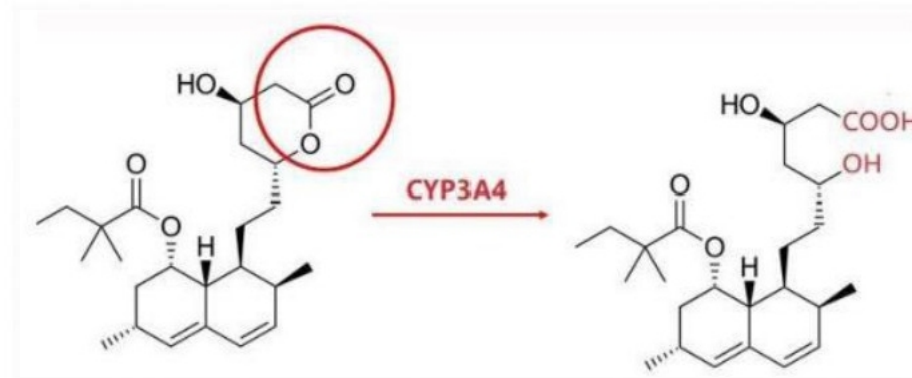


氨氯地平：酯键水解成为羧基，增加水溶性





辛伐他汀：内酯水解成为羧基，活化，增加水溶性



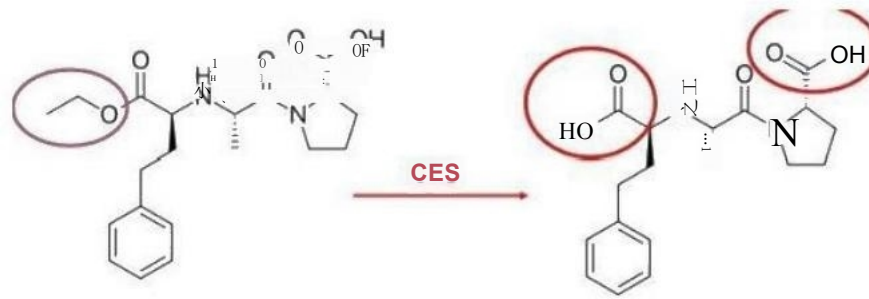
辛伐他汀

辛伐他汀酸





## 依那普利：酯键水解为羧基，二羧酸才具有活性



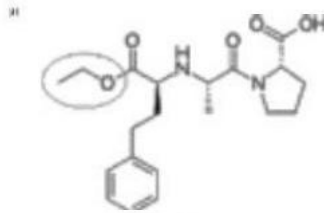
依那普利  
enalapril

依那普利拉  
enalaprilat



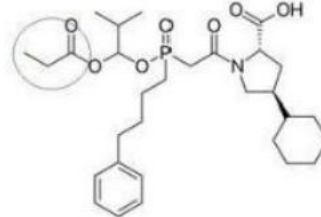
ACEIs: 酯键水解成为羧基，活化，增加水溶性

HO

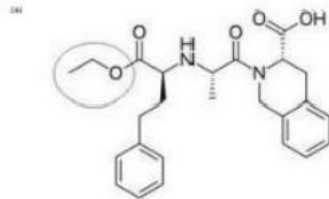


赖诺普利

依那普利



福辛普利



雷米普利

喹那普利

H

西拉普利



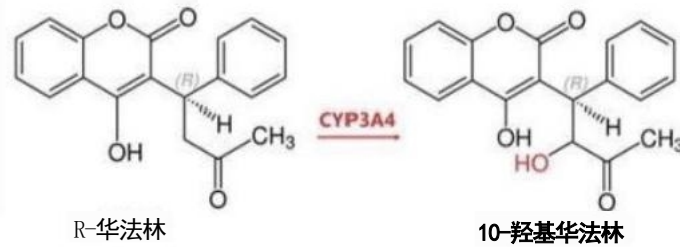
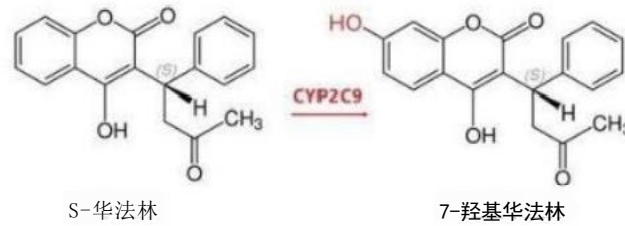


### 1. 3 机体是如何使脂溶性药物增加水溶性?

1. 酯键水解(羧基化、羟基化)
2. 结构中增加羟基(-OH)
3. 脱烷基化(去掉甲基、乙基, etc)
4. 结合水溶性基团(葡萄糖醛酸, 谷胱甘肽, 甘氨酸, 硫酸)
5. ...

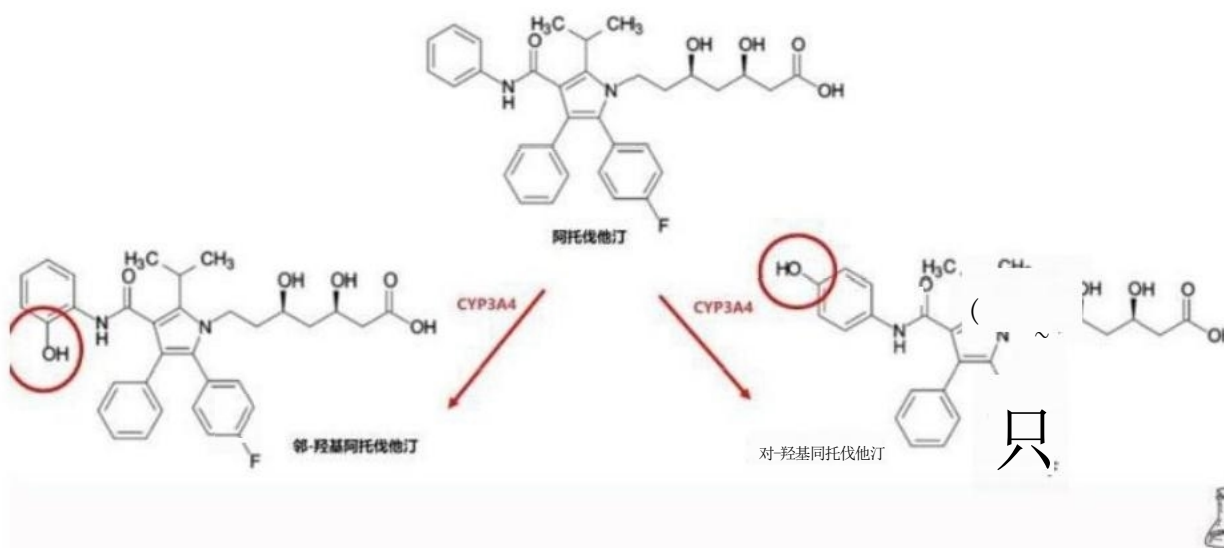


(R,S) 华法林：体内最主要的代谢物是7-和10-羟基化



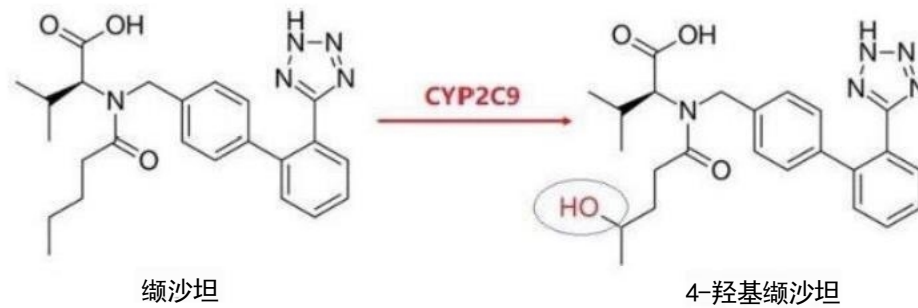


## 阿托伐他汀：增加羟基，增加水溶性，保持活性





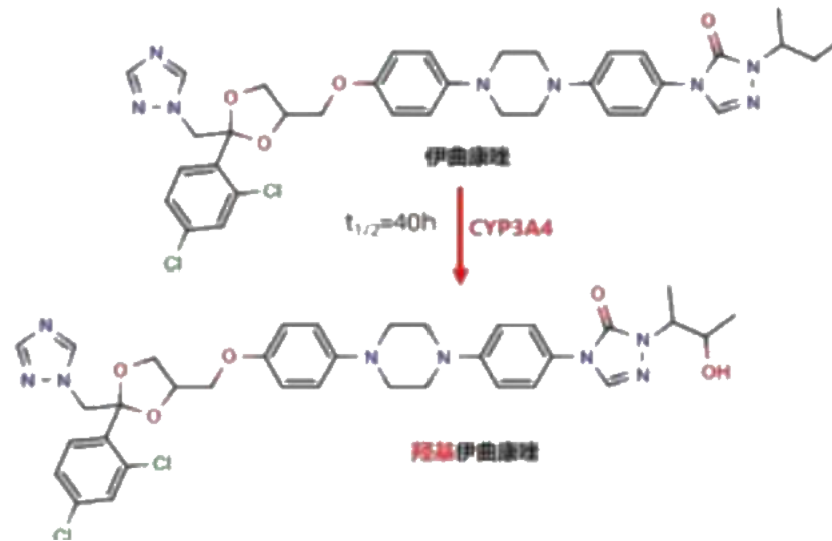
缬沙坦：增加羟基，增加水溶性







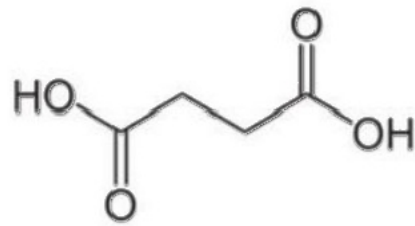
## 伊曲康唑：羟基化、酮基化、脱烷基化，增强水溶性





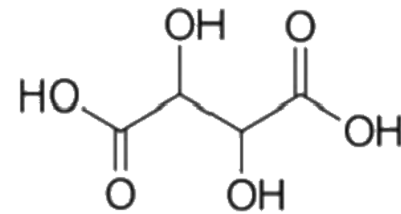
## 美托洛尔：增加羟基，增加水溶性

---



**琥珀酸**

琥珀酸美托洛尔溶解度200mg/ml



**酒石酸**

酒石酸美托洛尔溶解度700mg/ml



### 1. 3 机体是如何使脂溶性药物增加水溶性?

1. 酯键水解(羧基化、羟基化)
2. 结构中增加羟基(-OH)
3. 脱烷基化(去掉甲基、乙基, etc)
4. 结合水溶性基团(葡萄糖醛酸, 谷胱甘肽, 甘氨酸, 硫酸)
- 5.

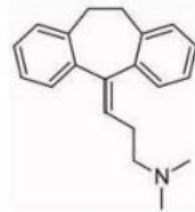


脂溶性物质：去甲基，增加水溶性，易于排泄



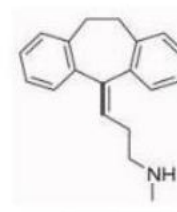
氟西汀

去甲氟西汀



阿米替林

CYP2D6

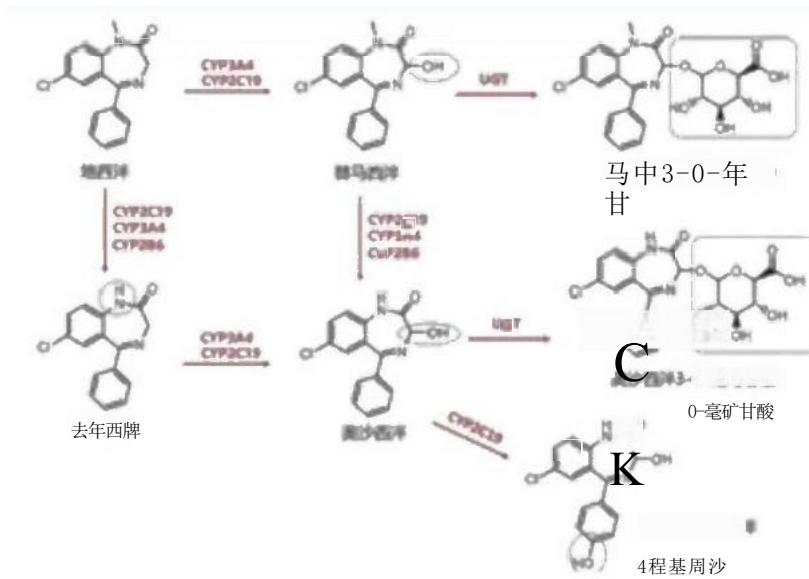


去甲替林





## 地西洋：去甲基、羟基化、葡糖苷酸化，增加代谢物水溶性

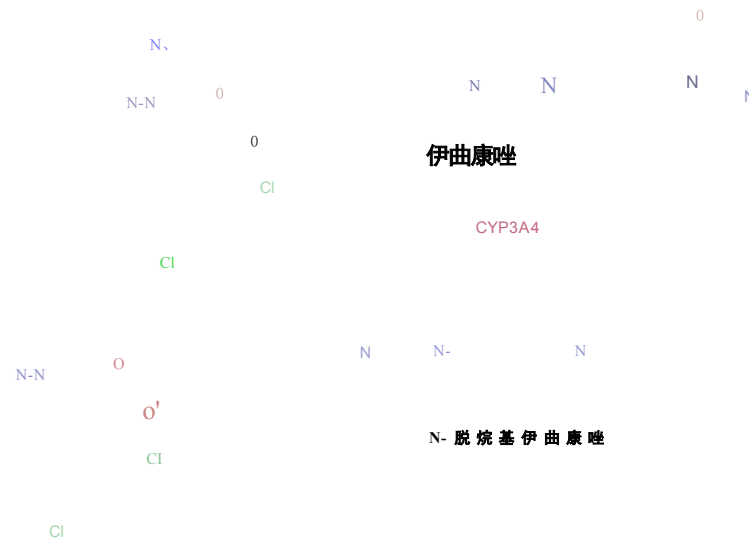


H



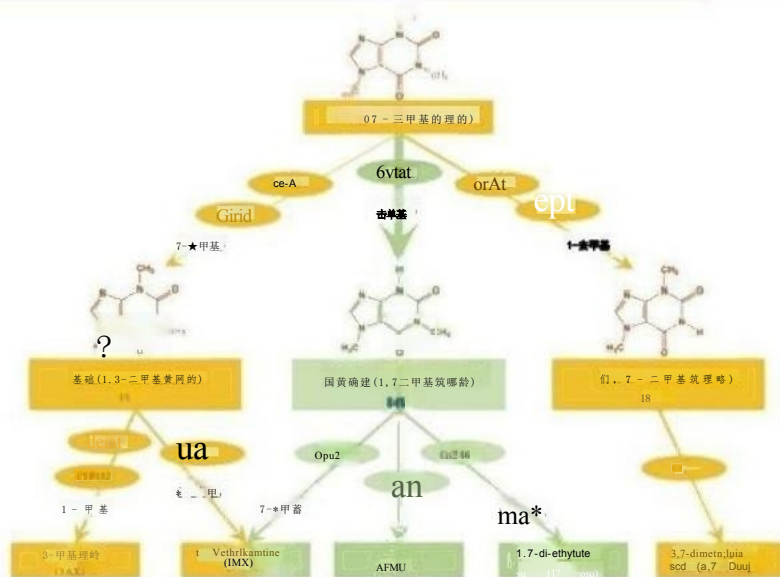
## 伊曲康唑：羟基化、酮基化、脱烷基化，增强水溶性

---





# 咖啡因, 茶碱: 去甲基, 增加代谢物水溶性





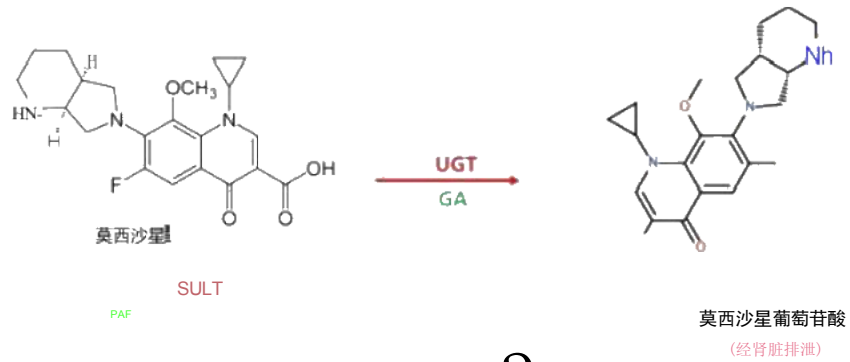
### 1. 3 机体是如何使脂溶性药物增加水溶性?

1. 酯键水解(羧基化、羟基化)
2. 结构中增加羟基(-OH)
3. 脱烷基化(去掉甲基、乙基, etc)
4. 结合水溶性基团(葡萄糖醛酸, 谷胱甘肽, 甘氨酸, 硫酸)
- 5.





## 莫西沙星：葡糖苷酸或硫酸结合是最终代谢



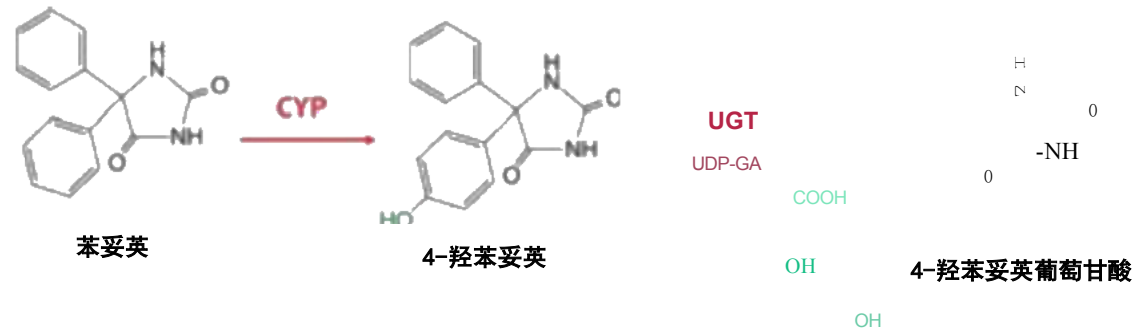
3

HO-1= < t  
意百步量宣箭' 结合  
(经肝脏排泄)

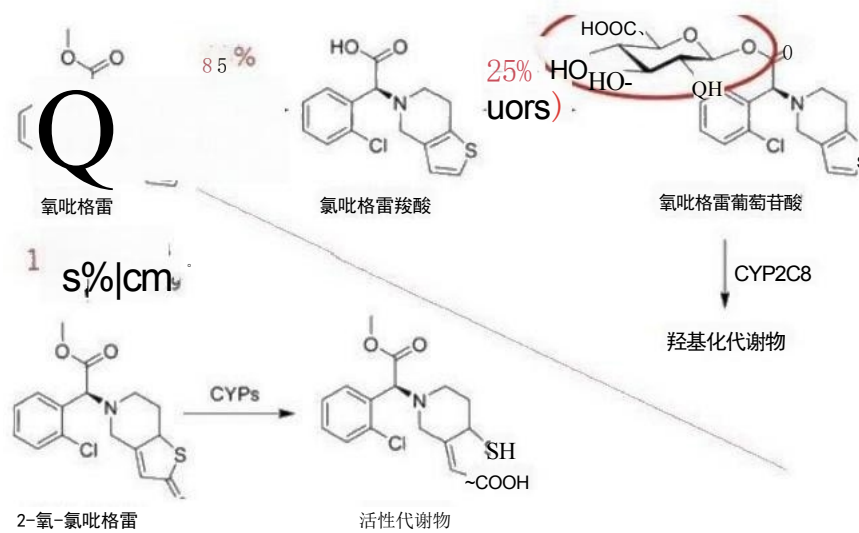




### 苯妥英：葡糖醛酸结合是最终代谢通路



氯吡格雷：体内代谢为葡萄糖苷酸，就是增加水溶性

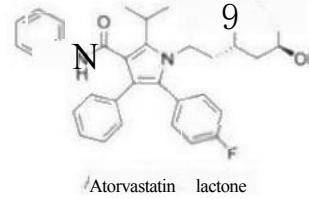
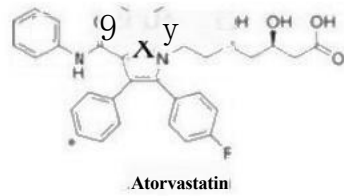


Med Chem, 2017, 60(21):p. 8691-8705.

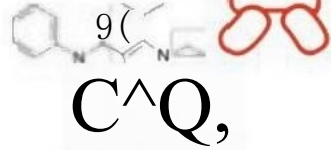




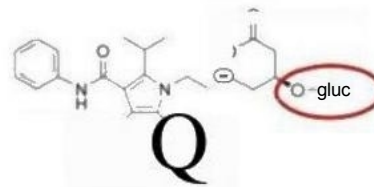
# 阿托伐他汀：最终代谢为葡萄糖苷酸



测



Atorvastatin ether glucuronide (G1)



Atorvastatin lactone ether glucuronide (G3)

1A1, 1A5, 1A8, 2B7

gue\* Ho



以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：  
<https://d.book118.com/667051030026006064>