



早期成药性评价中化合物晶型的生物活性研究策略

方莲花^a, 何国荣^a, 王月华^a, 王守宝^a, 吕扬^{*}, 杜冠华^{a*}

中国医学科学院-北京协和医学院药物研究所, a. 药物靶点研究与新药筛选北京市重点实验室; b. 晶型药物研究北京市重点实验室, 北京100050)

- [摘要](#)
- [参考文献](#)
- [相关文章](#)

[Download: PDF \(725KB\)](#) | [HTML \(1KB\)](#) | [Export: BibTeX or EndNote \(RIS\)](#) | [Supporting Info](#)

摘要 目的 综述近年来药物晶型与生物活性关系的研究进展及在早期成药性评价中化合物晶型的生物活性研究策略。方法 根据国内外相关文献,对固体药物多晶型概念及意义、影响固体晶型药物生物活性的因素及早期成药性评价中化合物晶型的生物活性研究策略和技术等做一综述。结果与结论 药物的多晶型直接影响药物的熔点、溶解度、溶出速率和稳定性等理化性质及临床疗效。早期成药性评价中开展化合物多晶型的生物活性研究,可明确化合物的药理活性是否具有晶型选择性,提前预测其后期开发的必要性,提高研发的效率和成功率,避免早期评价中存在的由于化合物晶型不同造成的生物活性差异。

关键词: [多晶型](#) [药物优势晶型](#) [生物活性](#) [成药性](#)

Abstract:**Keywords:**

收稿日期: 2012-04-03;

基金资助:

科技部科技基础性工作专项重点项目 (2007FY130100); 卫生部公益性行业科研专项 (200902008, 200802041); 科技部国际科技合作项目-新药筛选研究 (2009DFA32010)

通讯作者 吕扬,女,研究员 研究方向药物分析与药物晶型研究 Tel(010)63165212 E-mail:luy@imm.ac.cn; 杜冠华,男,博士,研究员 研究方向神经药理学与新药发现 Tel(010)63165184 E-mail:dugh@imm.ac.cn早期成药性评价中化合物晶型的生物活性研究策略

方莲花^a Email: luy@imm.ac.cn; 杜冠华,男,博士,研究员 研究方向: 神经药理学与新药发现 Tel: (010)63165184 E-mail: dugh@imm.ac.cn

作者简介: 方莲花,博士,女,研究员 研究方向心脑血管药理学与新药发现 通讯作者吕扬,女,研究员 研究方向药物分析与药物晶型研究 Tel(010)63165212 E-mail:luy@imm.ac.cn; 杜冠华,男,博士,研究员 研究方向神经药理学与新药发现 Tel(010)63165184 E-mail:dugh@imm.ac.cn

引用本文:


方莲花^a, 何国荣^a, 王月华^a等. 早期成药性评价中化合物晶型的生物活性研究策略[J]. 中国药学期刊. 2013. V48(7): 497-500FANG Lian-Hua-^a, HE Guo-Rong-^a, WANG Yue-Hua-^a etc .[J] Chinese Pharmaceutical Journal, 2013,V48(7): 497-500[1] LU J, ROHANI S. Polymorphism and crystallization of active pharmaceutical ingredients (APIs) . *Curr Med Chem*, 2009, 16(7)884-905.[2] BERGSTROM P O, FISCHER A, KLOO L, *et al*. Crystal structure and physical properties of two polymorphs of ropivacaine HCl . *J Pharm Sci*, 2006, 95(3)680-688.[3] DU G H, LV Y. Optimal drug crystal form of solid pharmaceutical chemicals . *Chin Pharm J* (中国药学期刊), 2010, 45(1)5-10.[4] ZHANG W G, LIU C X. Bioavailability research summary of polymorphic drugs . *Tianjin Pharm* (天津药学期刊), 2007, 19(2)59-61.[5] CHEN G M. Polymorphic drugs of chloramphenicol palmitate . *Pharm Bull* (药学期刊), 1982, 17(2)29.

Service

- ▶ [把本文推荐给朋友](#)
- ▶ [加入我的书架](#)
- ▶ [加入引用管理器](#)
- ▶ [Email Alert](#)
- ▶ [RSS](#)

作者相关文章

- ▶ [方莲花^a](#)
- ▶ [何国荣^a](#)
- ▶ [王月华^a](#)
- ▶ [王守宝^a](#)
- ▶ [吕扬^{*}](#)
- ▶ [杜冠华^{a*}](#)

- [6] JIN G Z, LIN Y N, WANG J, *et al.* Polymorphism of indolacin (2): Determination of solubility and dissolution rates of various polymorphic forms . *J Shenyang Pharm Univ* (沈阳药科大学学报), 1995, 12(1)1-4, 45.
- [7] BASAVOJU S, BOSTROM D, VELAGA S P. Indomethacin-saccharin cocrystal Design, synthesis and preliminary pharmaceutical characterization . *Pharm Res*, 2008, 25(3)530-541.
- [8] WU X H. Relationship between the rifamycins polymorphic forms and the drug content in plasma (urine) . *J Wenzhou Med Coll* (温州医学院学报), 2001, 31(4)225-226.
- [9] YU X Y, CHEN Q X, BAI X Y, *et al.* Absorption dynamic characteristics of clopidogrel bisulfate polymorphs in rat . *Acta Pharm Sin* (药学报), 2011, 46(10)1268-1272.
- [10] SUN J L, CHEN Q X, TIAN S, *et al.* Absorption of risperidone polymorphs administrated orally in rats . *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2011, 46(24)1919-1922.
- [11] HE G R, LV Y, DU G H. The technology of substances crystal problem and its activity evaluation in drug discovery . Pharmaceutical development frontier forum (药学发展前沿论坛), November 13-16, Taiyuan, Shan-Xi, 2008:112-113.
- [12] NOUREDDINE N, ZERROUK N, NICOLIS I, *et al.* Characterization of the absorption of theophylline from immediate- and controlled-release dosage forms with a numerical approach using caco-2 the *in vitro* dissolution-permeation process using cells . *Drug Dev Ind Pharm*, 2005, 31(4-5)397-404.
- [13] COYUCO J C, LIU Y, TAN B J, *et al.* Functionalized carbon nanomaterials Exploring the interactions with Caco-2 cells for potential oral drug delivery . *Int J Nanomed*, 2011, 62253-2263.
- [14] ARTURSSON P, BORCHARDT R T. Intestinal drug absorption and metabolism in cell cultures Caco-2 and beyond . *Pharm Res*, 1997, 4(12)1655-1658.
- [15] KOBAYASHI S, NAGAI T, KONISHI Y, *et al.* Transport mechanisms of flavanone aglycones across Caco-2 cell monolayers and artificial PAMPA membranes . *J Pharm Pharmacol*, 2012, 64(1)52-60.
- [16] YAMASHITA S, TANAKA Y, ENDOH Y, *et al.* Analysis of drug permeation across Caco-2 monolayer Implication for predicting *in vivo* drug absorption . *Pharm Res*, 1997, 14(4)486-491.
- [17] PRESS B. Optimization of the Caco-2 permeability assay to screen drug compounds for intestinal absorption and efflux . *Methods Mol Biol*, 2011, 763139-154.
- [18] LEONI B D, NATOLI M, NARDELLA M, *et al.* Differentiation of Caco-2 cells requires both transcriptional and post-translational down-regulation of Myc . *Differentiation*, 2012, 83(3)116-127.
- [19] LI J, VOLPE D A, WANG Y, *et al.* Use of transporter knockdown Caco-2 cells to investigate the *in vitro* efflux of statin drugs . *Drug Metab Dispos*, 2011, 39(7)1196-1202.
- [20] IRAINE J D, TAKAHASHI L, LOCKHART K, *et al.* MDCK (Madin-Darby canine kidney) cells A tool for membrane permeability screening . *J Pharm Sci*, 1999, 88(1)28-33.
- [21] PASTAN I, GOTTESMAN M M, UEDA K, *et al.* A retrovirus carrying an MDR1 cDNA confers multidrug resistance and polarized expression of P-glycoprotein in MDCK cells . *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988, 5(12)4486-4490.
- [22] LARSON B, BANKS P, SHERMAN H, *et al.* Automation of cell-based drug absorption assays in 96-well format using permeable support systems . *J Lab Autom*, 2012, 17(3):222-232.
- [23] ROZEHNAL V, NAKAI D, HOEPNER U, *et al.* Human small intestinal and colonic tissue mounted in the using chamber as a tool for characterizing the intestinal absorption of drugs . *Eur J Pharm Sci*, 2012, 46(5):367-373. 
- [24] FORTUNA A, ALVES G, FALCAO A, *et al.* Evaluation of the permeability and P-glycoprotein efflux of carbamazepine and several derivatives across mouse small intestine by the ussing chamber technique . *Epilepsia*, 2012, 3(3)529-538.
- [25] PAN D C, SUN T T, SUN Y B, *et al.* Rat intestinal absorption trait of danshensu and protocatechuic aldehyde in *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* extract by single pass perfusion . *Chin Tradit Herb Durgs* (中草药), 2011, 42(5)944-950.
- [26] SUN M, ZHAI X, XUE K, *et al.* Intestinal absorption and intestinal lymphatic transport of sirolimus from self-microemulsifying drug delivery systems assessed using the single-pass intestinal perfusion (SPIP) technique and a chylomicron flow blocking approach Linear correlation with oral bioavailabilities in rats . *Eur J Pharm Sci*, 2011, 43(3)132-140.
- [27] TAN W, WANG B L, HU J P, *et al.* Establishment of liquid chromatography/ mass spectrometry for determination of bicyclol in rat single-pass intestinal perfusion . *Biomed Chromatogr*, 2009, 23(10)1059-1063.
- [28] DU G H. Fill the stomach China, CN201870770U. 2011-06-22.
- [29] QIANG G F, LV Y, DU G H. The present situation and development direction of the research for polymorphic drugs in China . *Chin J New Drugs* (中国新药杂志), 2009, 18(13)1196-1200.

- [1] 邢逞, 宋俊科, 张丽, 杨世颖, 史永强*, 杜冠华*, 吕扬*. 利巴韦林的多晶型研究及药动学评价[J]. 中国药学杂志, 2013,48(8): 621-627
- [2] 姬胜利; 桑青; 张天民. 肝素的来源控制、结构分析以及结构与生物活性关系的研究进展[J]. 中国药学杂志, 2012,22(9): 660-663
- [3] 孙加琳 陈芊茜 田硕 孟凡瑞 吕扬 杜冠华. 利培酮不同晶型状态对大鼠口服吸收的影响[J]. 中国药学杂志, 2011,46(24): 1919-1922
- [4] 郑爱萍 张晓燕 毕芸祺 孙建绪. 载胰岛素的生物黏附性聚乳酸-羟基乙酸纳米粒的制备、表征及活性评价[J]. 中国药学杂志, 2011,46(18): 1421-1426

- [5] 张庆波 李冬利 陶美华 章卫民.纤维堆囊菌的次级代谢产物及其活性研究概况[J]. 中国药学杂志, 2011,46(17): 1297-1304
- [6] 冯薇 杨峻山.天然产物中羊毛甾烷型三萜的发现和活性研究进展[J]. 中国药学杂志, 2010,45(5): 321-324
- [7] 强桂芬 应剑 杜冠华.欧美晶型药物管理述评[J]. 中国药学杂志, 2010,45(5): 325-329
- [8] 黄凤杰 吕立力 钱璟 吴梧桐.鲨肝活性肽S-8300的克隆、分泌表达及重组产物活性研究[J]. 中国药学杂志, 2010,45(2): 93-97
- [9] 杨涛 吕扬 杜冠华.影响仿制药物临床疗效的因素分析[J]. 中国药学杂志, 2010,45(19): 1446-1450
- [10] 杜冠华 吕扬.固体化学药物的优势药物晶型[J]. 中国药学杂志, 2010,45(1): 5-10
- [11] 李合平;梁冬松;戴贵馥;刘宏民.7 α -羟基-去氢表雄酮的合成与活性测定[J]. 中国药学杂志, 2008,43(20): 1596-1598
- [12] 张伟;潘映秋;陈枢青.金黄色葡萄球菌肠毒素E的克隆表达及其生物活性研究[J]. 中国药学杂志, 2008,43(05): 331-335
- [13] 吴笛;张朝凤;张勉;张建伟;王峥涛.中药款冬花的化学成分研究[J]. 中国药学杂志, 2008,43(04): 260-263
- [14] 许传莲;郭宗香;章砚东;赵辅昆;许根俊;俞永平.6,7-二甲氧基-4-芳胺基喹啉生物物的合成与活性筛选[J]. 中国药学杂志, 2007,42(22): 1748-1752
- [15] 李清祿;陈强;何海斌;王秀林;林茹;朱庆银.楮头红提取物的生物活性研究[J]. 中国药学杂志, 2007,42(17): 1292-1294