

生物大分子药物的药代动力学研究进展

赵娣, 陈西敬*

(中国药科大学临床药代动力学研究室, 江苏 南京 211198)

[摘要] 近年来, 生物大分子药物发展迅猛, 受到的关注也越来越多。与传统小分子药物相比, 生物大分子药物具有相对分子质量大、不易透过生物膜、给药剂量低、易在体内降解等特点, 这导致其具有与小分子药物不同的药代动力学特征。以蛋白多肽药物、单克隆抗体药物、抗体药物偶联物和核酸药物 4 类生物大分子药物为例, 综述近年来生物大分子药物的药代动力学研究进展, 旨在为生物大分子药物及生物类似药的研发提供参考。

[关键词] 生物大分子药物; 蛋白多肽药物; 单克隆抗体药物; 抗体药物偶联物; 核酸药物; 药代动力学

[中图分类号] R977; R969.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094 (2018) 08-0592-07

Progress in Pharmacokinetics of Bio-macromolecules

ZHAO Di, CHEN Xijin

(Clinical Pharmacokinetics Laboratory, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

[Abstract] Bio-macromolecular drugs have developed rapidly in recent years and attracted more and more attention. Compared with traditional small molecule drugs, bio-macromolecules are characterized by large molecular mass, poor permeation across biological membranes, low dosage and easy degradation *in vivo*, which leads to different pharmacokinetics from traditional small molecule drugs. This paper reviewed the pharmacokinetic characteristics of bio-macromolecular drugs including protein and polypeptide drugs, monoclonal antibody drugs, antibody-drug conjugates and nucleic acid drugs, so as to provide reference for the development of bio-macromolecular drugs and biosimilars.

[Key words] biomacromolecule; protein and peptide drug; monoclonal antibody drug; antibody-drug conjugate; nucleic acid drug; pharmacokinetics

生物大分子药物是指一类利用现代生物技术方法生产的源自生物体内并被用于疾病的诊断、治疗或预防的生物大分子, 狭义上也称为生物技术药物^[1]。随着分子生物学、基因工程和基因组学的研究发展, 生物技术药物得以迅猛发展, 其种类也日趋增多。目前生物技术药物包括 DNA 重组技术生产的蛋白质、多肽、酶、激素、疫苗、单克隆抗体 (mono-clonal antibody, mAb) 和细胞因子药物, 也包括蛋白质工程技术生产的上述产品的各类修饰物, 还包括用于基因治疗的基因、反义寡核苷酸和核酶及病毒和非病毒基因递送载体等^[2]。

药代动力学研究对于药物的有效性和安全性评估非常重要, 如选择合适的给药途径, 设定合适的给药频率和给药剂量, 明确药物是否可以到达相应的靶器官等。但不同于传统的小分子化学药物, 生物大分子药物具有相对分子质量大、不易透过生物膜、给药剂量低、易在体内降解等特点, 使其在生物体内的处置过程变

得更为复杂 (见表 1)^[3-5], 也给药代动力学研究提出了新的挑战。本文将分别围绕蛋白多肽药物、mAb 药物、抗体药物偶联物 (antibody-drug conjugate, ADC) 和核酸药物, 对其药代动力学特点进行分析和讨论。

1 生物大分子药物的体内吸收

生物大分子药物包括蛋白多肽药物、核酸药物、ADC 药物和 mAb 药物等, 与传统小分子药物 (相对分子质量为 200~700) 相比, 其相对分子质量 (1 500~150 000) 较大, 不易被吸收, 同时存在口服后易被消化道酶降解破坏的问题, 各种生物大分子药物在吸收方面存在许多相似的特点, 在此一并阐述。

1.1 给药方式的选择

由于存在不易被吸收、消化道降解等问题, 生物大分子药物口服给药后生物利用度极低。目前绝大多数生物大分子药物均选用肠道外方式给药, 主要以静脉注射方式给药, 其次是皮下注射给药, 少数也可以肌肉注射给药。

静脉注射给药时, 血药浓度迅速达到峰值, 但易产生安全性问题, 同时长期多次静脉注射给药存在患者耐受性不好等问题, 另外静脉注射给药一般需要在医疗机构完成, 容易带来较高的费用。为了解决生物大分

接受日期: 2018-08-10

项目资助: 国家自然科学基金 (No. 81503148, No. 81473272)

*通讯作者: 陈西敬, 教授;

研究方向: 药物代谢动力学;

Tel: 025-86185379; E-mail: 83271286@163.com

子药物给药途径带来的问题, 研究主要集中在 2 个方面: 一是如何实现生物大分子药物的口服用药; 二是不同给药方式的药物吸收机制研究^[6]。大量研究集中在前者, 如近期发现羧甲基纤维素-弹性蛋白 (CMC-EIa)^[7] 作为蛋白酶抑制剂可以很好地抑制胰蛋白酶、弹性蛋白酶等的活性; 吸收促进剂如脂肪酸、胆盐等, 可以可逆性地打开紧密连接而提高胰岛素的渗透性^[8]。但蛋白酶抑制剂容易造成体内蛋白酶的缺乏, 而吸收促进剂容易损坏生物膜造成局部炎症。此外, 载药系统如纳米、

微球、脂质体以及衍生化或化学修饰也是研究如何实现生物大分子药物口服用药的主要方法。环孢素是一种预防同种异体器官或组织移植发生排斥反应的药物, 特殊的环肽结构使得其口服后具有较好的生物利用度。一项 meta 分析数据表明, 山地明 (环孢素的普通制剂) 是新山地明 (环孢素微乳化口服液) 生物利用度的 76%, 其药时曲线下面积 (AUC) 显著低于新山地明, 提示新型载药系统可以有效提高蛋白多肽药物的吸收^[9]。但总体上成功案例很少, 还处于研发与探索阶段^[6]。

表 1 生物大分子药物与传统小分子药物的药代动力学特征比较

Table 1 Comparison of pharmacokinetic characteristics between bio-macromolecular drugs and small molecule drugs

特性	传统小分子药物	生物大分子药物			
		多肽和蛋白	核酸	单克隆抗体	抗体药物偶联物
相对分子质量	200 ~ 700	1 500 ~ 70 000	6 000 ~ 18 000	150 000	150 000
物理化学性质	溶解性差异大, 带电状态差异大	水溶性好, 带电状态差异大	水溶性好, 多带负电荷	水溶性好, 带电状态差异大	水溶性好, 带电状态差异大
给药途径	口服等	静脉注射或皮下给药	静脉注射或皮下给药	静脉注射或皮下给药	静脉注射
吸收	生物利用度差异大				
分布	分布广泛	组织分布有限, 多分布在血液	肝脏、肾脏存在高度分布, 心脏、胰、中枢神经系统等几乎无分布	肾脏分布最多, 其次是肝脏、脾脏, 脑中分布最少	抗体药物偶联率 (DAR) 小于 4, 和 mAb 一致; DAR 大于 4, 肝分布增加, 清除加快
代谢	CYP450 酶系	蛋白酶	核酸酶	蛋白酶	蛋白酶和 CYP450 酶
排泄	存在不同程度的胆、肾排泄	以氨基酸或小肽的方式重利用或经肾排泄	以核酸片段的方式经肾排泄	以氨基酸或小肽的方式重利用或经肾排泄	包含小分子和 mAb 2 种排泄途径
血浆蛋白结合率	由低到高差异大	未经修饰的核酸 (较低), 经修饰的核酸 (>85%, 较高)			
半衰期	短 (h)	未经修饰的核酸: 短 (s 或 min), 经修饰的核酸: 长 (周或月)		长 (数天或数周)	抗体部分半衰期长, 小分子化合物被持续释放
药物-药物相互作用	广泛存在	无			
线性动力学特征	部分药物高剂量时呈现非线性药代动力学特征	常出现非线性药代动力学特征			
靶向性	几乎无	靶向			
免疫原性	罕见	常见			
生物样本分析对象	小分子药物本身或活性代谢产物	总蛋白和多肽	总核苷酸	总抗体	连接物、总抗体、小分子药物

1.2 皮下给药的淋巴转运

1958 年 Malek 等首次发现外源性大分子物质可以通过淋巴转运, 之后抗体等的淋巴转运也开展了相关研究^[10]。研究发现, 皮下注射给药时, 大分子药物可以通过组织间液的对流运输进入淋巴循环, 继而随淋巴管中淋巴液的单向流动运输至静脉系统进入血液循环^[10]。

皮下给药后药物的吸收过程会受到相对分子质量、分子载电荷量以及给药体积与给药部位等许多因素的影

响^[11]。生理因素如年龄、体质量也会对同一药物的生物利用度产生影响, 导致出现较大的差异^[12]。一项在绵羊体内开展的实验显示, 皮下注射给药后, 不同相对分子质量的药物 (5-氟-2'-脱氧尿苷为 246.2, 菊粉为 5 200, 细胞色素 C 为 12 300, IFN- α 为 19 000) 在绵羊淋巴液中的累积回收率与相对分子质量之间呈现正相关性^[10]。提示, 相对分子质量小于 1 000 的药物, 其大部分被吸收后进入血液循环, 此时淋巴转运在药物吸

收过程中的作用暂可忽略不计。相对分子质量为 19 000 时, 约 60% 的药物被吸收进入淋巴系统^[10]。这也意味着淋巴转运在常见的蛋白多肽药物(相对分子质量为 1 500~70 000)和核酸类药物(相对分子质量为 6 000~18 000)皮下给药吸收过程中起重要作用。推测对于相对分子质量一般为 150 000 的 mAb, 皮下给药时几乎都是经过淋巴系统摄取^[13]。

正常生理情况下, 淋巴流量和流动速度均不大。人在禁食安静状态下, 每分钟约产生 1.0~1.5 mL 淋巴液。这使得皮下注射给药需要很长一段时间才能被吸收, 如 mAb 通常需 6~8 d 达到峰浓度。故推测淋巴转运的贡献率会对药物的达峰时间产生影响, 这也是生物大分子药物皮下注射给药后达峰时间存在差异性的原因。同时有研究指出, 由于在皮下给药部位以及转运至淋巴系统的过程中存在降解, 故生物大分子药物皮下注射给药后吸收越快, 其生物利用度可能越高^[12]。

2 生物大分子药物的体内分布和消除

2.1 蛋白和多肽药物

蛋白和多肽药物因相对分子质量大、亲水性强, 导致其在血管外室分布较低, 静脉注射给药后大多符合二房室模型特征。和小分子药物不同, 蛋白和多肽药物存在受体介导的靶器官特异性摄取, 会影响其在体内的分布。蛋白和多肽药物在体内不会经历传统小分子化合物的药物代谢反应, 其主要是在蛋白水解酶的作用下发生水解反应被降解, 产生的氨基酸进入内源性的氨基酸库, 被重新运用。

2.2 单克隆抗体药物

通过分子生物学手段可得到由单一 B 细胞克隆产生的高度均一抗体, 称为 mAb。20 世纪 90 年代末, 自首个嵌合 mAb 获批后, 治疗性 mAb 在自身免疫性疾病和肿瘤治疗方面获得了突飞猛进的发展^[14]。mAb 药物的发展先后经历了鼠源 mAb, 嵌合 mAb, 人源化 mAb 和完全人源化 mAb 4 个阶段^[15]。目前已获批的 mAb 药物均属于人免疫球蛋白 IgG 家族, 其与内源性人免疫球蛋白 IgG 有相似的结构和相近的相对分子质量(150 000)^[13]。

2.2.1 分布

mAb 极大的相对分子质量和亲水性使其体内分布呈现 2 个特征。一是 mAb 在体内分布多呈现二房室模型, 中央室表现分布容积(< 15.7 L)均比较低, mAb 药物

主要分布于血浆, 其次是间质液和淋巴液^[16]。虽然血浆和间质液之间存在对流运动, 但正常组织中血浆蛋白和 mAb 药物的净流动是从血管中流出并进入间质液。一旦 mAb 药物进入间质液, 就可以与细胞膜上的靶标结合, 通过胞吞进入细胞。同时, 由于淋巴管的直径远大于血管上皮细胞间隙, 不与间质中靶标结合的药物可通过淋巴系统再循环至静脉系统。二是给药后 mAb 药物在不同组织的分布出现差异性。主要的原因有 3 个方面: 1) 不同组织毛细血管的孔径和血液灌注存在差异性。如脑组织是药物最难分布的器官, mAb 药物在肾脏分布最多, 其次是肝脏、脾脏, 脑中分布最少^[17]。2) mAb 存在自身靶向性, 不同组织靶点的表达水平会影响其在体内的组织分布。3) mAb 药物相对分子质量的大小、携带的电荷量等对通过毛细血管时的孔径压力造成影响。

2.2.2 消除

mAb 药物在体内的清除率($0.066\sim 1.33\text{ L}\cdot\text{d}^{-1}$)很低, 半衰期为数小时或数天, 差异较大^[13]。mAb 药物具体的消除机制尚不清楚, 目前讨论的消除途径主要存在 3 种: 1) 传统的蛋白酶水解。mAb 药物因相对分子质量较大不会在肾脏直接滤过, 可在蛋白酶的作用下降解为肽段, 被机体重新利用。这种水解是非特异性的, 在 mAb 药物的消除中贡献率也比较低^[18]。2) 溶酶体水解。mAb 药物可以与细胞表面膜结合型抗原结合或与细胞表面 Fc γ 受体结合后内吞至细胞内, 也可以非特异性吞饮的方式进入细胞, 然后被细胞内的溶酶体降解成肽段和氨基酸。3) 免疫系统清除。机体除了存在膜结合型抗原外, 还存在可溶性抗原。可溶性抗原可以与单抗结合形成免疫复合物, 继而被免疫系统清除。同时 mAb 药物可能在体内引起免疫反应而产生抗药物抗体, mAb 药物与之结合后随即被免疫系统清除^[19-20]。

2.3 ADC 药物

ADC 是一类抗体与小分子药物通过连接物相连接的新型药物。该类药物可以在保持 mAb 高度靶向性的同时, 引入小分子药物的强细胞毒性。然而实际研发过程中困难重重, 目前仅有 2 种 ADC 药物获批用于临床, 分别是用于人表皮生长因子受体 2 (HER2) 阳性转移性乳腺癌的曲妥珠单抗 (Kadcyla) 和治疗晚期霍奇金淋巴瘤的本妥昔单抗 (Adcetris), 其抗体的药代动力学特征见表 2^[21-24]。

一个理想的 ADC 药物应具有的特征有: mAb 药物

应选择性高、亲和力强、人源化、免疫原性低、清除率较慢; 连接物应在循环中保持稳定, 可在肿瘤细胞内部释放活性药物, 具有合适的结合位点; 小分子药物应具有较强的细胞毒性, 在生理 pH 条件下保持稳定, 具有合适的药物代谢和转运行为, 具有较好的 DAR; 抗原应具有肿瘤特异性, 表达在细胞表面, 可与抗体形成复合物并将其胞吞进入细胞^[25]。与 mAb 药物相比, ADC 药物具有相似的药动学特征: 清除率低、半衰期长、组织分布有限。但也存在不同点: 1) ADC 药物通常是不同偶联方式的化合物组成的相对分子质量不同的混合物, 这给测定带来了难度^[26-27]。2) ADC 药物由抗体、连接物和小分子药物 3 部分组成。这 3 个部分在体内的分布、消除等需要分别进行研究, 也就需要建立准确测定这 3 种不同的组分及可能代谢物的分析方法^[28]。3) ADC 药物在体内常通过去偶联作用分别

形成 mAb 药物和小分子物质, 二者分别进一步的水解或代谢; 也可能直接降解或分解代谢为含片段的小分子药物, 发生和传统小分子化合物相似的代谢和转运等体内处置行为^[29-30]。由于 mAb 药物不发生 CYP450 酶系介导的代谢以及转运体介导的转运, 也就不存在和小分子药物发生药物相互作用的可能, 而 ADC 药物则有可能发生药物相互作用。4) 对于 ADC 药物而言, 在 DAR 小于 4 时, 共轭和未共轭抗体之间的组织分布无显著差异^[3-4]; 然而当 DAR 大于 4 时, 疏水性增加, 共轭会加速血浆清除, 并且在肝脏中有蓄积的趋势^[12]。5) 理想状态下, 连接物应在肿瘤细胞内释放小分子化合物。但 ADC 药物可以通过胞饮作用进入正常细胞, 导致非靶细胞内产生不需要的药物释放, 可能导致毒性^[25]。

表 2 已获批 ADC 药物的药代动力学特征

Table 2 Pharmacokinetic characteristics of approved ADC drugs

药物商品名	研究对象	给药方式	给药剂量/(mg·kg ⁻¹)	清除率/(mL·d ⁻¹ ·kg ⁻¹)	半衰期/d	稳态分布容积/(mL·kg ⁻¹)
Kadcyla [®]	大鼠	iv, 单次	20.0	13.0 ~ 15.0	4.6	62.0 ~ 64.0
	猴	iv, q3W	30.0	9.4 ~ 10.5	4.6 ~ 5.2	68.0 ~ 70.0
	人	iv, q3W	3.6	12.9 ± 3.4	3.5 ± 0.8	60.0 ± 13.6
Adcetris [®]	大鼠	iv, 单次	5.0	19.8	8.0 ~ 15.0	
	猴	iv, 单次	3.0	14.3 ~ 21.4	1.6 ~ 2.7	
	人	iv, q3W	1.8	25.1	4.4	117.0

2.4 核酸药物

寡核苷酸是一类 20 个左右碱基的短链核苷酸的总称 (包括脱氧核糖核酸 DNA 或核糖核酸 RNA 内的核苷酸)。寡核苷酸是生物医学和生命科学研究中调节基因表达的基本工具, 现在已被开发为基因靶向治疗药物, 用于治疗病毒感染、肿瘤和遗传病。寡核苷酸药物主要包括反义寡核苷酸、小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA)、核酸适配体、核酸疫苗等。

2.4.1 分布

静脉注射给药后寡核苷酸快速分布到组织, 游离的寡核苷酸主要是被肝脏和肾脏摄取, 然后缓慢地消除 (可能数周), 在体内通常呈现多房室模型特征, 缓慢消除阶段的 AUC 通常约占总 AUC 的 20%^[5]。临床前研究数据显示, 寡核苷酸的体内过程常表现出非线性药动学的特征。由于静脉注射给药后寡核苷酸快速分布到组织, 血浆暴露量远低于组织, 使得血浆中的非线性特点不太明显, 而个别组织中的非线性特征更为

明显。例如经三氨基 *N*-乙酰基半乳糖胺修饰的反义寡核苷酸 (ISIS 691257) 在猴体内的药代动力学研究表明, 皮下注射给药后, ISIS 691257 迅速吸收达峰后浓度快速衰减并进入缓慢的消除阶段 (消除半衰期约 4 周), 在 1~40 mg·kg⁻¹ 剂量范围内血浆和肝脏的处置过程呈现出非线性特征^[31]。

寡核苷酸如反义核苷酸和 siRNA 在肝脏和肾脏分布浓度均较高, 但在其他组织如心脏、胰岛、中枢神经系统的分布有限甚至无分布。有研究人员将小分子甲状腺激素 T3 和反义核苷酸结合, 促进了 T3 在肝脏和脂肪组织的摄取, 这既保持了寡核苷酸积极的代谢作用, 同时也最大限度地减少了对脑、心脏和肌肉的副作用^[32]。另一方面, 寡核苷酸的组织分布具有异质性。在肝脏中, 与肝细胞和非实质肝细胞相比, 胆管上皮细胞中反义核苷酸的摄取量较低。寡核苷酸高剂量时, 肝细胞中其总浓度与非实质细胞中的浓度相似, 但低剂量时非实质细胞中的总浓度通常更高。在肾脏中, 寡核苷酸主

要分布到皮质, 而肾小球和髓质小管的摄取量较低^[33]。

天然的寡核苷酸血浆蛋白结合率一般较低, 主要经全身代谢或肾脏排泄^[34]。经硫代修饰的反义核苷酸与血浆蛋白广泛结合(一般血浆蛋白结合率高于85%), 其中与白蛋白的结合占主要部分, 其次是与 α -巨球蛋白, 与 α 1-酸性糖蛋白的结合可忽略不计。一项关于硫代磷酸寡核苷酸(ISIS2302)血浆蛋白结合率的研究表明, ISIS2302在不同种属小鼠、大鼠、猴、人体中表现出了极高的血浆蛋白结合率(97%), 其中小鼠的血浆蛋白结合程度相对其他种属较低^[35]。

2.4.2 消除

寡核苷酸的体内消除过程比较简单, 主要由核酸外切酶和内切酶水解成片段化的寡聚体和单核苷酸。虽然核酸酶在体内无处不在, 但在不同组织其表达可能有差别。如一个命名为HBV263的双链siRNA体外代谢研究显示, 其在血清和肝微粒体中存在不同的代谢模式: 在大鼠和人血清中, 双链的反义链优先降解, 而在大鼠和人肝微粒体中, 双链的有义链稳定性较差^[36]。提示, 血清和肝微粒体可能存在不同类型的核酸酶, 且其底物特异性可能不同。

未经修饰的寡核苷酸半衰期很短, 只有几秒或几分钟, 但经修饰后随着核酸酶抗性的增加及血浆蛋白结合率的增加, 其半衰期可增至数周或数月。组织中寡核苷酸的血药浓度是血浆中的上百倍甚至上千倍。故建议开展临床代谢研究时同时搜集血浆和尿液样品进行分析, 血浆中的代谢产物多为母体以及从未端消除一个或几个核苷酸形成的代谢产物, 尿液中的代谢产物多为较小的可以通过肾脏有效过滤的寡核苷酸片段。

2.4.3 其他

2.4.3.1 共轭寡核苷酸 和ADC药物相似, 现已开发出共轭寡核苷酸药物以改善细胞摄取并增加寡核苷酸活性。共轭寡核苷酸药物由3部分组成, 即摄取增强部分、链接部分和寡核苷酸。增强剂一般是亲脂性天然内源性化合物, 例如胆固醇和脂肪酸, 几乎无安全问题。

Inclisiran是一种经过修饰的新型siRNA共轭结合物, 用于降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。一项I期临床研究表明, 单次或多次注射inclisiran后, LDL-C水平可显著降低6个月^[37-38]。

2.4.3.2 生物分析方法 传统的杂交技术不能实现原药和代谢产物的同时测定, 因为代谢物也可与序列特异性分析探针杂交^[39]。液相色谱-串联质谱联用仪(LC-MS/MS)技术能够分离组分并提供每种化合物分子质量的数据。但LC-MS/MS存在几个问题: 一是寡聚核苷酸富含阴离子, 易与蛋白质强烈结合, 常规的样品处理方法提取回收率过低; 二是基于寡核苷酸理化性质的特殊性, 流动相一般比较复杂; 三是寡核苷酸和代谢物的浓度通常在组织中比在血浆中高得多。由于分析灵敏度不足, 消除阶段的血浆浓度-时间曲线可能不能表征寡核苷酸药物在体内的真实过程。这些问题都需要在寡核苷酸药代动力学研究过程中引起注意。

3 结语

近年来生物大分子药物得到迅猛发展, 尤其是结构上的保守性使其在动物体内的研究可以很好地为人体研究提供参考, 从而大大地缩短了研发周期。但与传统小分子药物相比, 生物大分子药物具有相对分子质量大、不易透过生物膜、给药剂量低、易在体内降解等特点, 使其在生物体内的处置过程也不同于小分子药物: 皮下给药后淋巴转运在生物大分子吸收过程中发挥了重要作用; 体内主要由蛋白酶和核酸酶介导发生降解, 产生的多肽或核酸片段重新被吸收利用, 极少部分经肾排泄; 常出现非线性药代动力学特征等。同时不同类别的生物大分子药物作用机制各有差异而药代动力学行为也显示出了不同的特点, 这对生物大分子药物人体药代动力学预测, 生物大分子创新药物药代动力学研究和生物类似药物的药动学评价提出了更多的挑战。

[参考文献]

- [1] 刘晓东, 柳晓泉. 药物代谢动力学教程[M]. 南京: 江苏凤凰科学技术出版社, 2015.
- [2] 吴磊, 陈西敬. 生物技术药物的药代动力学研究近况[J]. 药学进展, 2008, 32(5): 201-206.
- [3] Giddabasappa A, Gupta V R, Norberg R, *et al.* Biodistribution and

targeting of anti-5T4 antibody- drug conjugate using fluorescence molecular tomography[J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(10): 2530-2540.

- [4] Sun X, Ponte J F, Yoder N C, *et al.* Effects of drug-antibody ratio on pharmacokinetics, biodistribution, efficacy, and tolerability of antibody-maytansinoid conjugates[J]. *Bioconjug Chem*, 2017, 28(5):

- 1371-1381.
- [5] Andersson S, Antonsson M, Elebring M, *et al.* Drug metabolism and pharmacokinetic strategies for oligonucleotide- and mRNA-based drug development[J]. *Drug Discov Today*, 2018. doi: 10.1016/j.drudis.2018.05.030.
- [6] Muheem A, Shakeel F, Jahangir M A, *et al.* A review on the strategies for oral delivery of proteins and peptides and their clinical perspectives[J]. *Saudi Pharm J*, 2016, 24(4): 413-428.
- [7] Park K, Kwon I C, Park K, Oral protein delivery: current status and future prospect[J]. *React Funct Polym*, 2011, 71(3): 280-287.
- [8] Obata Y, Sesumi T, Takayama K, *et al.* Evaluation of skin damage caused by percutaneous absorption enhancers using fractal analysis[J]. *J Pharm Sci*, 2000, 89(4): 556-561.
- [9] Colombo D, Egan C G. Bioavailability of Sandimmun® versus Sandimmun Neoral®: a meta-analysis of published studies[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2010, 23(4): 1177-1183.
- [10] Porter C J, Charman S A. Lymphatic transport of proteins after subcutaneous administration[J]. *J Pharm Sci*, 2000, 89(3): 297-310.
- [11] Turner M R, Balu-Iyer S V. Challenges and opportunities for the subcutaneous delivery of therapeutic proteins[J]. *J Pharm Sci*, 2018, 107(5): 1247-1260.
- [12] Wang W, Chen N, Shen X, *et al.* Lymphatic transport and catabolism of therapeutic proteins after, subcutaneous administration to rats and dogs[J]. *Drug Metab Dispos*, 2012, 40(5): 952-962.
- [13] Dostalek M, Gardner I, Gurbaxani B M, *et al.* Pharmacokinetics, pharmacodynamics and physiologically-based pharmacokinetic modelling of monoclonal antibodies[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2013, 52(2): 83-124.
- [14] Ecker D M, Jones S D, Levine H L. The therapeutic monoclonal antibody market[J]. *MAbs*, 2015, 7(1): 9-14.
- [15] 赵晨曦, 胡卓伟, 崔冰. 单克隆抗体药物研究进展 [J]. *药学报*, 2017, 52(6): 837-847.
- [16] Han T H, Zhao B. Absorption, distribution, metabolism, and excretion considerations for the development of antibody-drug conjugates[J]. *Drug Metab Dispos*, 2014, 42(11): 1914-1920.
- [17] Sarin H. Physiologic upper limits of pore size of different blood capillary types and another perspective on the dual pore theory of microvascular permeability[J]. *J Angiogenes Res*, 2010, 2(1): 14.
- [18] Shah D K, Betts A M. Towards a platform PBPK model to characterize the plasma and tissue disposition of monoclonal antibodies in preclinical species and human[J]. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2012, 39(1): 67-86.
- [19] 郭建军, 王丽丽, 张琪, 等. 单克隆抗体药物的药代动力学研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2016, 32(2): 172-176.
- [20] Keizer R J, Huitema A D, Schellens J H, *et al.* Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2010, 49(8): 493-507.
- [21] Poon K A, Flagella K, Beyer J, *et al.* Preclinical safety profile of trastuzumabemtansine (T-DM1): mechanism of action of its cytotoxic component retained with improved tolerability[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 273(2): 298-313.
- [22] Krop I E, Beeram M, Modi S, *et al.* Phase I study of trastuzumab-DM1, an HER2 antibody-drug conjugate, given every 3 weeks to patients with HER2-positive metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(16): 2698-2704.
- [23] European Medicines Agency. CHMP assessment report[R]. London: European Medicines Agency, 2012.
- [24] Younes A, Bartlett N L, Leonard J P, *et al.* Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(19): 1812-1821.
- [25] Kamath A V, Iyer S. preclinical pharmacokinetic considerations for the development of antibody drug conjugates[J]. *Pharm Res*, 2015, 32(11): 3470-3479.
- [26] 郭建军, 高然, 权腾飞, 等. 抗体偶联药物的药代动力学研究进展 [J]. *药学报*, 2015, 50 (10): 1203-1209.
- [27] Sauerborn M, van Dongen W. Practical considerations for the pharmacokinetic and immunogenic assessment of antibody-drug conjugates[J]. *BioDrugs*, 2014, 28(4): 383-391.
- [28] 刘昌孝, 樊慧蓉, 蔡永明. 抗体药物偶联物 (ADC) 药理学研究的认识 [J]. *药物评价研究*, 2014, 37(3): 193-200.
- [29] Lin K, Tibbitts J. Pharmacokinetic considerations for antibody drug conjugates[J]. *Pharm Res*, 2012, 29(9): 2354-2366.
- [30] Kaur S, Xu K, Saad O M, *et al.* Bioanalytical assay strategies for the development of antibody-drug conjugate biotherapeutics[J]. *Bioanalysis*, 2013, 5(2): 201-226.
- [31] Yu R Z, Gunawan R, Post N, *et al.* Disposition and pharmacokinetics of a GalNAc3-conjugated antisense oligonucleotide targeting human lipoprotein (a) in monkeys[J]. *Nucleic Acid Ther*, 2016, 26(6): 372-380.
- [32] Cao Y, Matsubara T, Zhao C, *et al.* Antisense oligonucleotide and thyroid hormone conjugates for obesity treatment[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9307.
- [33] Hung G, Xiao X, Peralta R, *et al.* Characterization of target mRNA

- reduction through in situ RNA hybridization in multiple organ systems following systemic antisense treatment in animals[J]. *Nucleic Acid Ther*, 2013, 23(6): 369-378.
- [34] Opalinska J B, Gewirtz A M. Nucleic-acid therapeutics: basic principles and recent applications[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2002, 1(7): 503-514.
- [35] Watanabe T A, Geary R S, Levin A A. Plasma protein binding of an antisense oligonucleotide targeting human ICAM-1 (ISIS 2302) [J]. *Oligonucleotides*, 2006, 16(2): 169-180.
- [36] Zou Y, Tiller P, Chen I W, *et al.* Metabolite identification of small interfering RNA duplex by high-resolution accurate mass spectrometry[J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2008, 22(12): 1871-1881.
- [37] Fitzgerald K, Frank-Kamenetsky M, Shulga-Morskaya S, *et al.* Effect of an RNA interference drug on the synthesis of proprotein-convertasesubtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and the concentration of serum LDL cholesterol in healthy volunteers: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase I trial[J]. *Lancet*, 2014, 383(9911): 60-68.
- [38] Fitzgerald K, Kallend D, Simon A. A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(18): e38.
- [39] Tremblay G A, Oldfield P R. Bioanalysis of siRNA and oligonucleotide therapeutics in biological fluids and tissues[J]. *Bioanalysis*, 2009, 1(3): 595-609.



【专家介绍】陈西敬: 教授, 博士生导师, 现任中国药科大学基础医学与临床药学院临床药理学系主任, 临床药物代谢动力学研究室负责人。主要研究方向有: 新药临床前和临床药代动力学研究、生物大分子药物的药代动力学研究、生物等效性评价; 药物转运体及药物基因组学研究等。主持国家 863 项目 1 项, 主持国家自然科学基金项目 2 项, 发表学术论文 150 多篇, 其中一半以上为 SCI 收录。

《药学进展》杂志2018年征订启事

《药学进展》杂志是由中国药科大学和中国药学会主办、国家教育部主管的国家级医药科技期刊, 以促进行业技术进步为宗旨, 面向医药行业教学、科研、生产、管理及临床应用的专业人士, 全面报道医药科研创新链、学科链、技术链、产业链的国内外研究前沿与进展, 突出医药信息的前瞻性、权威性、系统性、实用性, 力求打造成为药理学学科进展、技术进展、新药研发技术链各环节及临床应用的高端学术交流平台。

《药学进展》编委会由国家重大专项化学药总师陈凯先院士担任主编, 编委由新药研发技术链政府监管部门、高校科研院所、制药企业、临床医院、CRO、金融资本及知识产权相关机构百余位极具影响力的专家组成。

《药学进展》设有“前沿与进展”、“医药行业报告”、“专家论坛”、“热点透视”、“知识产权”、“业界关注”、“文献计量”、“临床药学”等栏目。改版至今, 组稿策划了“聚焦蛋白质与多肽类药物”、“肿瘤药理学研究进展”、“聚焦心脑血管疾病药物”、“糖尿病药物研发策略”、“靶向纳米递药系统的创新药物制剂设计”等专题, 刊载了数十篇报道行业领域进展且极具学术价值的综述类文章, 多位院士评述, 充分发挥了《药学进展》作为专业媒体引领学术发展、服务科技的作用; 与科睿唯安(原汤森路透)信息机构合作, 独家分享全球新药研发报告, 因内容全面、资料权威、视角新颖、观点独到、数据翔实、时效性强广受好评。目前刊物已在药理学学科进展、科研思路方法、靶点机制探讨、新药研发报告、临床用药分析、国际医药前沿等方面形成特色。

《药学进展》杂志为月刊, 每期 80 页, 铜版纸全彩印刷, 国内外公开发行, 每期定价 30 元, 全年定价 360 元。CN 32-1109/R, ISSN 1001-5094, 国内邮发代号: 28-112, 欢迎广大读者向本刊编辑部或当地邮局订阅。

编辑部地址: 南京市童家巷 24 号 中国药科大学《药学进展》编辑部; 邮编: 210009

电话 / 传真: 025-83271227; E-mail: yxjz@163.com