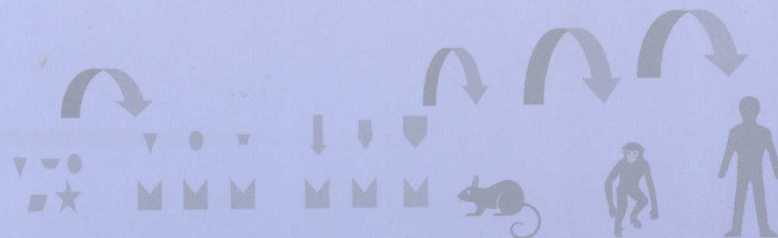


Pharmacokinetic Research and Evaluation on New Drugs

创新药物药代动力学 研究与评价

主编：魏敏吉 赵 明



北京大学医学出版社

创新药物药代动力学研究与评价

主 编 魏敏吉 赵 明
副主编 单爱莲 王 睿 杨进波 赵秀丽
主 审 刘昌孝 楼雅卿 赵香兰 钟大放 江 骥 吴 镭

编委会(按姓名笔画排列)

王 丽	王 涛	王 睿	王庆利	王海学	田少雷	孙 涛
孙春华	李娅杰	李晓天	杨进波	陈晓媛	陈笑艳	单爱莲
赵 明	赵亚男	赵秀丽	赵彩芸	赵德恒	高晨燕	唐 星
陶巧凤	黄 钦	章国良	曾 苏	程卯生	谢松梅	楼雅卿
窦桂芳	魏 伟	魏敏吉				

北京大学医学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

创新药物药代动力学研究与评价/魏敏吉, 赵明主编. —北京: 北京大学医学出版社, 2008. 9
ISBN 978-7-81116-587-6

I. 创… II. ①魏…②赵… III. 药物代谢动力学—研究 IV. R969.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 083085 号

创新药物药代动力学研究与评价

主 编 魏敏吉 赵 明

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京瑞达方舟印务有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 邱 阳 责任校对: 杜 悦 责任印制: 郭桂兰

开 本: 850mm×1168mm 1/16 印张: 35.5 字数: 1042 千字

版 次: 2008 年 9 月第 1 版 2008 年 9 月第 1 次印刷 印数: 1—3000 册

书 号: ISBN 978-7-81116-587-6

定 价: 115.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

(庚申元月廿章册) 单分青磁

本书由

北京大学医学部科学出版基金

资助出版

人自主

编者名单 (按章节前后排列)

魏敏吉
赵明
王庆利
李晓天
孙涛
谢松梅
王丽、刘颖
章国良、楼雅卿
单爱莲
魏伟、杨昭毅
赵秀丽、郭韶洁
李娅杰
刘瑄
杨劲
杨进波
陈晓媛
刘蕾、孙春华
赵德恒
王涛
程卯生、王健
陈笑艳
窦桂芳
王晓丹、曾苏
王睿、安毛毛
唐星
王海学
赵彩芸
陶巧凤
赵亚男
张雪莹
黄钦
高晨燕
田少雷
郑爱莲
王力

主审人

刘昌孝
楼雅卿
赵香兰
钟大放
江骥
吴镭

北京大学临床药理研究所
国家食品药品监督管理局药品审评中心
国家食品药品监督管理局药品审评中心
郑州大学药学院
国家食品药品监督管理局药品审评中心
国家食品药品监督管理局药品审评中心
北京大学治疗药物浓度监测与临床毒理中心
北京大学医学部基础医学院药理系
北京大学临床药理研究所
安徽医科大学临床药理研究所
首都医科大学附属北京同仁医院
国家食品药品监督管理局药品审评中心
首都医科大学附属北京友谊医院
中国药科大学药物代谢与药代动力学研究中心
国家食品药品监督管理局药品审评中心
国家食品药品监督管理局药品审评中心
卫生部北京医院药学部
国家食品药品监督管理局药品审评中心
国家食品药品监督管理局药品审评中心
沈阳药科大学药物化学研究室
中国科学院上海药物研究所
军事医学科学院九所
浙江大学药学院
解放军总医院临床药理室
沈阳药科大学药剂教研室
国家食品药品监督管理局药品审评中心
北京大学临床药理研究所
浙江省药品检验所
皖南医学院附属弋矶山医院
中国药科大学
国家食品药品监督管理局药品审评中心
国家食品药品监督管理局药品审评中心
国家食品药品监督管理局药品认证管理中心
中国医学科学院药物研究所
哈尔滨医科大学大庆校区药理教研室

天津药物研究院
北京大学医学部基础医学院药理系
中山大学临床药理研究所
中国科学院上海药物研究所
北京协和医院临床药理中心
国家自然科学基金委生命科学部

序

进入 21 世纪以来,由于生命科学,尤其是基因组学和高通量筛选技术等前沿科学技术的迅猛发展,当今医药创新与医药学科的发展思路 and 模式都发生了与以往迥然不同的变化。循证医学和个体化给药的要求以及患者的基因型对于药物在体内的代谢变化、疗效和不良反应都显示出极大的影响。

当前我国的医药发展创新和临床合理用药都不可避免地要涉及分子靶向、体内代谢和缓/控释动力学过程,化学药、生物技术药和创新中药在内的药物研发都需要在药代动力学过程的研究中实现跨越式发展,以便接近与达到国际水平。

药代动力学是一门贯穿于新药发现、开发、评价和应用的量化学科,是创新药物研发的重要推动力量。利用药代动力学在临床前阐明所筛选候选化合物的吸收、分布、代谢、排泄以及各种动力学特性已经是国际公认的新药创新的重要手段,这方面也是我国新药研发中至今差距甚大、急需加快发展的一门以药学和临床治疗学为主体的分支学科。

笔者欣喜地注意到《创新药物药代动力学研究与评价》一书是一部系统介绍药代动力学理论和应用的大型参考书,本书的作者均为活跃在新药研究与评价一线的专业人员,在相关学科领域工作多年,有着较丰富的理论基础和实践经验。本书的内容及章节安排上很有特色,既有药代动力学基础理论知识,又有药代动力学研究方法与技术要求,基本涵盖了药代动力学的整个研究领域。章节中内容新颖,理论性和实用性均很强,突出了“化合物到药物”这一新药创新研发主线,对促进新药创新和评价体系的观念更新、推动我国新药创新研究可望发挥重要作用。

由于本书在基础、实用和临床应用方面的介绍均可谓详尽易懂,笔者相信本书适合新药创新研究单位、生产单位、大专院校、新药评价单位、临床医院的研究人员阅读;同时也相信仔细阅读过本书的读者会有所启发。

中国工程院院士、中国药学会理事长

桑国卫

2008 年 9 月于北京

序 二

药代动力学是研究药物在生物体内吸收、分布、代谢和排泄规律的一门量化学科。我国早期的药代动力学研究多数局限在对已经进入临床研究阶段的候选药物进行基本的体内药代动力学过程的评价上；近年来出版的与药代动力学研究有关的著作，多数着重于介绍经典药代动力学理论与技术方法，没有充分体现药代动力学指导创新药物研发的作用。而实际上，欧美等发达国家在 20 世纪 90 年代便已建立药代动力学、药效学与毒理学三位一体的创新药物研发模式，药代动力学研究贯穿于创新药物研发链的每一环节，对提高创新药物研发的成功率与效率具有重要作用。“十五”期间，在国家科技部“临床前药物代谢动力学关键技术与平台研究”项目建设的背景下，我国创新药物药代动力学研究的能力和水平均取得了突跃式的发展。

《创新药物药代动力学研究与评价》一书以“化合物→药物”这一创新药物研发链为主线进行组织，兼顾药代动力学理论、研究方法和技术要求，内容丰富、取材新颖、实用性强并体现了药代动力学研究的最新进展。药代动力学研究已呈现多学科交叉渗透的特点，该书的作者由来自新药研究与评价领域的一线工作人员组成，具有丰富的理论知识和实践经验。相信该书对于从事创新药物研发、生产与应用等领域的包括高等院校、科研院所、制药企业、临床机构等单位在内的广大科研工作者均具有一定的参考、借鉴和学习价值。

当前，我国的药物研发模式正处于从过去的“仿制为主”向“创仿结合”及“创新为主”过渡的转轨时期，国家正致力于建设和发展包括药代动力学研究在内的创新药物研制平台，对药代动力学研究在创新药物研发链中重要性的认识正逐步得到提高。该书的适时出版，对于提高我国创新药物药代动力学研究水平，促进我国创新药物的研发进程均具有重要意义。

王广基

中国药科大学

2008 年 7 月

前言

创新药物研发由三个阶段组成：药物发现（discovery）、临床前研究（pre-clinical study）和临床研究（clinical study）。临床前和临床研究称为药物的开发阶段（development），在这个阶段需要对活性化合物进行一系列的研究，包括药学、药理、毒理和临床研究，最终才能批准药品上市。众所周知，一个新药从发现有活性到产品上市，其中的研发周期非常长，所需费用巨大。同时，任何一个国家的药政管理机构为了药物安全有效起见，还会对申报的新药进行严格的审评。我国目前采用临床前审评和临床试验结束后上市前的再评制度，这些确保药物安全有效的审评措施是必不可少的。在一个有开发价值的苗头（hit）候选化合物（candidate）的活性确定后，尽量在药物发现阶段对候选化合物进行药代优化（pharmacokinetic optimization），评价其在人体内可能的状态，是减少临床开发失败率而普遍采用的方法。要完成大量化合物的筛选，需要在发现阶段根据化合物的数量和研究进度，使用不同通量的筛选方法。国外专利药的研发趋势表明，药物的吸收、分布、代谢和排泄（ADME）研究已经从药物发现的后期转移到药物发现前期进行。如果所研究的候选化合物达不到 ADME 所提示的类药性要求，将提示需尽早淘汰，避免进入临床研究后再进行淘汰所造成的费用 and 时间的浪费以及给受试者带来的安全性风险。从近十年来的国外上市药物的淘汰情况来看，由于开展了早期的 ADME 研究，在临床阶段因药代动力学原因而被淘汰的药物比例已经大大下降。

我国新药研发经过最近十年来的高速发展，能够仿制的非专利药物已接近仿制完毕，而对新的专利药物的仿制因我国加大知识产权保护力度而受到限制，仿制研究似乎已经走到了尽头。目前，国内药物研发造就了一批科研队伍，药物的开发和产业化速度已经大大提高，但一个品种动辄上百家的国内制药企业仿制，使得药品在市场上的竞争加剧、企业投入产出的回报率下降，企业没有更多资金进行新的药物研发，最终导致了新药研发的源头减少。以目前国内申报的帕株沙星为例，据统计，约有 100 家不同企业申报，如果审批下来，以每个品种的开发费用 200 万元计算，则总费用为 2 亿人民币，而如果拿这部分资金集中进行新药研发完全可以研究出一个 1 类新药。然而，这 100 个企业申报生产的同一个产品在短时间内上市，会造成市场很快饱和，接着会出现价格方面的恶性竞争，导致药品质量下降，给人民群众的安全用药带来隐患。

目前我国医药卫生行业面临许多挑战，如新药创新不够、评价不规范，存在就业、医疗体制改革和药品招标、回扣、降价问题等。在市场经济、全球一体化的大环境中，需要从源头增加药物创新动力，我国的大型制药企业应该是新药创新研发的主体。对就业问题而言，每年国内有大量的包括博士在内的医药卫生专业的学生毕业，将这些高学历人才投入到药物仿制方面是对人才极大的浪费，而创新药物研发才是这些人才的用武之地。因此，如何对新药研发过程进行及时合理引导，将为国家创造利税、解决就业，参与国际竞争的药品生产企业的药物研发观点从仿制转换为创新研究，是目前医药行业领导、学术研究机构、教育单位、生产流通领域、医疗卫生部门需要深入思考的问题！

为了提高制药行业的核心竞争力，我国目前大力倡导研制具有核心知识产权的新药，国家科技部重大攻关项目中也把新药创新置于重点考虑资助的项目。国内许多有识之士也积极地投身于这项研究中，开发上市了多个 1 类新药。目前在临床上也已经有较多的 1 类新药正处于评价阶段，这是一个非常喜人的形势，解决了 1 类新药从无到有的问题。从已经上市或正在评价的新药来看，新药研究单位或人员因受经济能力、研究规模以及研究方法、开发思路所限，自主研发的新药中的大多数走了捷径，没有经过临床前大规模的筛选，包括药代动力学方面的筛选。临床研究中发现，这些药物在药学、药理、药代、毒理方面存在着这样或那样的问题。有的药物勉强上市，也不能在临床上广泛应

用。如果能够及早针对这些问题进行研究或在药物研发早期对候选化合物按照国际流行的模式进行筛选,通过结构修饰、剂型改造,也许会有更好的药物上市。

目前我国新药研发思路多数还处在整体动物模型的传统筛选阶段,具体表现为研究速度慢、效率低、周期长。例如研究人员通过某种方式发现某一化合物具有药理活性后,往往需要首先制备大批量的化合物(克或千克数量级),然后进行常规的药学以及整体动物的药理、毒理和药代动力学研究。要完成这些研究,没有几个月的时间几乎无法完成,中途一旦发现候选药物的某项指标难以达到药用的标准,意味着这个化合物将被放弃,由此造成时间和金钱的巨大浪费。而如果采用最新的 ADME 筛选方法,只需毫克级别的药物在不到 1 周的时间内即可粗略完成药物的理化性质和吸收、分布、代谢、排泄等方面的研究,并能较为准确地预测该候选药物在人体内的可能情况,指导决策者进行决策,这将大大加快新药研发过程。而合成毫克级别的化合物采用柱分离的方法就可进行,大量结构各异的化合物的合成可以通过组合化学模式进行,这些操作可以大量节省时间和经费,提高筛选的效率。

另一方面也应该认识到,国外研发一个新药所花费的巨额资金并不是一次性投入的,而是按照试验进程逐次投入,其中大部分的研究经费在临床研究阶段投入,这部分资金中很大部分又是用来支付研究人员的工资和为受试者提供补助。因此,国内进行新药研究的单位不要被所报道的巨额资金吓住,可以充分发挥我国在人力资源上的优势,科学决策、运筹帷幄,研发出具有自主知识产权、在国际上产生重大影响的新药。

新药的研发需要多学科的紧密高效合作,仅仅强调某一学科的重要性,将打击其他学科的参与热情。没有源头的候选化合物合成,便没有下游的临床前和临床评价;没有下游的评价,候选化合物不会自然而然成为候选药物或药物;没有临床的合理用药就体现不了新药研发的价值,也承担不了为广大人民防病治病、提高生活质量的重任,最后就谈不上学科的发展。在社会分工高度发展的今天,需要新药研究者、生产企业、医疗单位、大专院校、政府部门紧密合作,早日使我国的新药创新出现质的突破。

鉴于药代动力学研究在新药研发中的重要作用,以及国内介绍药代动力学研究在指导创新药物研发和评价方面的图书不多,我们集中了在药代动力学研究领域中从事教学、研究、评价、药检、医疗等工作的一线人员,在综合参考国内外资料的基础上编写了此书。期望本书的出版对加快我国新药研发和规范新药评价起到推动作用。为与国内其他作者编写的图书有区别,并体现本书在指导新药研发和评价中的特点,将本书的书名定为《创新药物药代动力学研究与评价》。

本书在章节的安排上,始终注意贯彻“从化合物到药物”这一新药创新主线,并对药代动力学研究中出现的热点问题设置了专题进行讨论。为了使读者对药代动力学有一个系统的认识,本书还对药代动力学研究的基本理论、概念进行了介绍。内容包括绪论、药代动力学基本理论、药代动力学研究方法与技术要求。药代动力学基本理论部分主要介绍药物的吸收、分布、代谢、排泄、药代动力学模型、非临床和临床药代动力学研究、群体药代动力学、遗传药理学与药物基因组学、药物代谢酶、P-糖蛋白、药物相互作用、药代动力学/药效动力学结合研究、食物对药代动力学的影响、生物利用度与生物等效性、药代动力学软件、治疗药物浓度监测、眼科药物的药代动力学等。药代动力学研究方法与技术要求重点介绍:(1)生物样品的测定技术,如生物样品处理、气相色谱、高效液相色谱、液-质联用、生物测定法、放射性同位素技术在药代动力学方面的应用;(2)技术要求部分,如审评法规、药代动力学研究策略、生物样品分析方法的验证要求、药代动力学研究的质量控制、试验设计、说明书要求、药物开发终止案例分析、试验记录和研究档案管理等;(3)创新药物药代动力学研究方法,如虚拟计算方法对化合物成药性预测、高通量 ADME 研究、药物吸收研究、P450 在新药研发中的作用、微透析技术的应用、药代动力学参数的预测等。本书还介绍了大家关注的缓、控释制剂的药代动力学研究和信息查询方面的内容。本书第 36 章提供了一个利用药代动力学指导药物研发的

例子,对开拓思路非常有帮助。

本书可供从事创新药物研发、药代动力学研究和新药评价的人员以及药师、临床医师使用,也可作为医药院校的研究生教材。

在编写过程中,得到了编者所在单位有关领导和同行的大力支持。中国工程院院士桑国卫教授在百忙中对本书提出了建设性的指导意见并为本书作序;中国药理学会临床药理专业委员会为本书的编写推荐了多位专家;《中国临床药理学》杂志编辑部对本书的策划、组织、审阅提供了帮助;本书的主审人刘昌孝院士以及楼雅卿教授、赵香兰教授、钟大放教授、江骥教授和吴镭研究员对本书的书稿给予了悉心指导和审阅;初稿完成后,我们还征求了刘耕陶院士、周宏灏院士、张强教授对本书的意见;王广基教授也在百忙中为本书作序;北京大学医学出版社提供了出版基金资助,该出版社的编辑们为本书的出版做了大量细致的工作;美国安捷伦(Agilent)科技公司对本书的出版提供了资助;北京大学临床药理研究所的张朴老师、张莉研究生对本书的编写提供了帮助,在此致以衷心的感谢!在本书各章的编写过程中,参考了众多的国内外图书和文献,在此对这些作者致以谢意。

创新药物药代动力学这一研究领域发展迅速、知识更新很快,参加本书编写的人员被要求尽量在其编写的内容中体现出最新发展和成果并促进国内新药研发思路的更新,但限于作者的水平,在其编写的内容中难免挂一漏万、考虑不周。因作者所处的角度、掌握知识的深度不同,可能会对同一问题有不同的看法。另外,由于编著者较多,个别内容会被反复提及。在本书的内容安排上,与药代动力学有关的药物理化性质测定、内源性物质的药代动力学、生物影像技术在药代动力学研究中的应用等由于没有落实好编写人员而未能纳入;国内还有一些开展药代动力学研究比较出色的单位和个人,因多种原因没有被邀请到本书的编写中。以上种种,是本书的遗憾之处。最后,欢迎读者对书中的不妥、遗漏之处给予批评指正。

魏敏吉 赵明

2008年7月于北京

目 录

绪 论

1.1 什么是药代动力学	3
1.2 药代动力学在国内、外的发展	3
1.3 药代动力学与其他学科的关系	3
1.4 药代动力学在创新药物研究中的应用	4
1.5 我国创新药物研发所面临的药代动力学方面的机遇与挑战	4

第一部分 药代动力学基本理论

第 1 章 药物吸收、分布、代谢和排泄	9
1.1 基本理论	9
1.2 药物的吸收	9
1.3 药物的分布	13
1.4 药物的代谢	15
1.5 药物的排泄	18
第 2 章 药代动力学模型	20
2.1 房室模型及其基本原理	20
2.2 一室模型	23
2.3 多室模型	29
2.4 多剂量给药	34
2.5 非线性药代动力学	36
2.6 非房室模型的统计矩分析	41
第 3 章 非临床药代动力学	46
3.1 非临床药代动力学研究	46
3.2 动物药代动力学研究设计	47
3.3 非临床药代动力学研究在药物开发阶段的应用	49
第 4 章 临床药代动力学	51
4.1 临床药代动力学的概念和目的	51
4.2 临床药代动力学类型及房室模型	51
4.3 临床药代动力学研究关注的主要参数及意义	52
4.4 特殊人群药代动力学特点	55
4.5 给药方案的设计和优化	59
4.6 肝/肾功能不全患者剂量调整方法及实例分析	62
第 5 章 群体药代动力学	67
5.1 基本概念	67
5.2 基本原理和方法	68

5.3	研究软件	70
5.4	模型化过程	72
5.5	临床应用	75
5.6	在新药研究中的作用	77
第6章	遗传药理学与药物基因组学	80
6.1	遗传药理学/药物基因组学的分子生物学基础	80
6.2	药物反应变异的遗传多态性机制	85
6.3	遗传药理学/药物基因组学与个体化药物治疗	100
6.4	药物基因组学与新药研发中的新技术	103
第7章	药物代谢酶	109
7.1	I相药物代谢酶	109
7.2	II相药物代谢酶	113
7.3	体外药物代谢研究	116
第8章	P-糖蛋白及其在药代动力学方面的作用	117
8.1	P-糖蛋白的结构与功能	117
8.2	P-糖蛋白对药代动力学的影响	118
8.3	P-糖蛋白诱导和抑制所引起的药物相互作用	125
8.4	P-糖蛋白介导的药物相互作用研究方法	126
8.5	P-糖蛋白底物结构的预测	129
8.6	P-糖蛋白在药物发现过程中的作用	129
第9章	药物相互作用研究	132
9.1	概 述	132
9.2	药物之间的相互作用	133
9.3	药物相互作用研究方法	147
第10章	药代动力学和药效动力学结合研究	157
10.1	概 述	157
10.2	药效指标的选择	157
10.3	药效学模型	159
10.4	结合模型	160
10.5	应用实例	163
第11章	食物对药代动力学的影响	170
11.1	食物的组成和分类	170
11.2	饮食对药代动力学的影响	173
11.3	开展药代动力学研究时需要注意的饮食问题	179
第12章	眼用制剂药代动力学研究	183
12.1	眼组织结构及生理特点	183
12.2	眼用制剂的药代动力学研究	185
12.3	对创新性眼用制剂研发中药代动力学研究的思考	187
第13章	药代动力学计算软件、计算原理及注意事项	192
13.1	常用药代动力学计算软件介绍	192
13.2	药动学数据模型拟合方法和软件的选择	194

13.3	经典房室模型的特点和模型的选择	199
13.4	房室模型拟合的影响因素	199
13.5	房室模型和统计矩方法的相互关系	202
13.6	房室模型的稳健性	202
13.7	有关药动力学参数的几个概念	203
13.8	平均驻留时间的计算	204
13.9	特殊数据的处理	204
第14章	人体生物利用度和生物等效性	207
14.1	概 述	207
14.2	基本概念和影响因素	207
14.3	生物利用度和生物等效性试验方法和原则	209
14.4	缓、控释制剂生物等效性实验和评价	216
第15章	治疗药物浓度监测	218
15.1	概 述	218
15.2	治疗药物浓度监测的适用范围	219
15.3	血药浓度的测定方法	220
15.4	治疗药物监测常用标本及预处理	222
15.5	有效血药浓度范围	225
15.6	给药方案的设计和调整	226
15.7	治疗药物浓度监测的新进展及应用	228
15.8	治疗药物浓度监测指导合理用药实例	232
第二部分 药代动力学研究方法与技术要求		
第16章	药品注册管理办法和临床药代动力学研究技术指导原则评述	237
16.1	我国药品注册管理办法的历史与发展	237
16.2	药品注册管理办法应用中存在的问题	238
16.3	新的药品注册管理办法中与临床试验相关的内容	238
16.4	临床药代动力学研究技术指导原则主要内容	241
16.5	临床药代动力学研究技术指导原则应用中存在的主要问题	241
16.6	在拟定药代动力学研究方案时的综合考虑	241
第17章	创新药物临床药理学研究中有关药代动力学研究策略	243
17.1	临床药理学研究贯穿整个药物临床开发过程	243
17.2	临床药理学研究范畴	243
17.3	药代动力学策略	244
第18章	虚拟计算方法对化合物成药性预测	248
18.1	化合物类药性的判断方法	248
18.2	药代动力学参数预测	249
18.3	药物相互作用预测	252
18.4	分子毒性预测	253
18.5	在线计算程序及数据库简介	257
18.6	实例分析——Volsurf 软件在预测药物的膜分配中的运用	258

第 19 章	新药发现阶段高通量 ADME 研究	261
19.1	概 述	261
19.2	高通量 ADME 研究方法	262
19.3	高通量的缺陷	267
第 20 章	生物样品处理方法	269
20.1	药物在生物样品中的存在状态	269
20.2	生物样品处理的一般原则	270
20.3	常见的生物样品处理方法	271
20.4	新的生物样品处理方法介绍	279
20.5	新药研发阶段生物样品分析的发展趋势	283
第 21 章	气相色谱法及其在生物样品分析中的应用	284
21.1	概 述	284
21.2	气相色谱方法学开发	287
21.3	毛细管柱色谱应用中常见的问题	288
21.4	气相色谱-质谱联用技术	289
21.5	研究实例	291
第 22 章	高效液相色谱及其在生物样品分析中的应用	298
22.1	高效液相色谱仪构成	298
22.2	高效液相色谱方法的开发	301
22.3	高效液相色谱应用中的常见问题分析	305
22.4	快速分析色谱的基本理论和在高通量药物浓度测定方面的应用	308
22.5	研究实例	311
第 23 章	液相色谱-质谱联用技术	319
23.1	概 述	319
23.2	液相色谱-质谱接口技术	319
23.3	液相色谱-质谱质量分析器	323
第 24 章	生物测定法	334
24.1	生物测定法的由来和发展	334
24.2	生物测定法的特点和生物反应类型	335
24.3	生物测定法的应用	336
24.4	抗生素微生物测定技术	337
24.5	生物工程药物的生物测定技术	344
24.6	中草药的生物测定技术	347
第 25 章	同位素示踪技术在创新药物药代动力学研究中的应用	354
25.1	标记同位素的选择	354
25.2	同位素示踪法在药代动力学研究中的应用	356
25.3	同位素示踪技术在物料平衡中的应用	363
25.4	正电子发射断层显像技术	367
25.5	结 语	370
第 26 章	Caco-2 细胞与药物吸收	372
26.1	概 述	372

26.2	Caco-2 细胞的培养及细胞单层完整性评价方法	372
26.3	口服药物吸收的研究方法	378
26.4	Caco-2 细胞模型在新药研发中的应用	384
第 27 章	P450 及其在新药研发中的作用	389
27.1	人类细胞色素 P450 及分类	389
27.2	与药物代谢有关的 P450 酶	390
27.3	细胞色素 P450 酶的多态性	392
27.4	细胞色素 P450 在药物研发中的意义	392
27.5	与新药研究有关的 P450 酶系	395
27.6	与 P450 酶有关的化合物酶稳定性和酶抑制研究	395
第 28 章	微渗析技术在药代动力学研究中的应用	397
28.1	微渗析的基本原理	397
28.2	微渗析技术	398
28.3	微渗析原理的假设和误区	403
28.4	微渗析技术在药学研究中的应用	403
28.5	微渗析技术对于临床前研究的意义	407
28.6	微渗析技术在临床方面的应用	407
28.7	结论及前景	409
第 29 章	生物样品分析方法的验证要求	411
29.1	美国对分析方法验证的要求	411
29.2	日本对分析方法验证的要求	416
29.3	我国对分析方法验证的要求	418
第 30 章	液相色谱-质谱联用技术在创新药物研究中的应用	421
30.1	概 述	421
30.2	液相色谱-质谱联用法在化合物库鉴定中的应用	421
30.3	液相色谱-质谱分析在药代动力学研究中的应用	427
30.4	药物代谢研究	442
第 31 章	药代动力学研究中的质量控制	453
31.1	药代动力学研究的内容与质量控制	453
31.2	质量控制的必要性	454
31.3	药代动力学研究中全过程的质量控制	454
31.4	质量控制措施	456
第 32 章	人体药代动力学参数的预测	460
32.1	概 述	460
32.2	人体主要药代动力学参数的预测	460
32.3	首次应用于人体时最大起始剂量估算	471
32.4	临床有效剂量的估算	472
32.5	人类微剂量研究	473
第 33 章	健康人体药代动力学研究的设计	477
33.1	临床药代动力学研究的重要性及内容	477
33.2	临床药代动力学研究的前提条件	478

33.3	健康人体药代动力学研究的试验设计要点	478
33.4	健康人体药代动力学研究的试验设计常见问题	481
第34章	口服缓、控释制剂的临床药代动力学特点及试验设计	484
34.1	口服缓、控释制剂的生物药剂学特点	484
34.2	口服缓、控释制剂药物的药理特点	484
34.3	口服缓、控释制剂的临床药代动力学特点	485
34.4	口服缓、控释制剂临床药代动力学试验设计要点	486
第35章	说明书中药代动力学内容撰写要求	488
35.1	说明书中药代动力学内容撰写的总体要求和涵盖范围	488
35.2	说明书中药代动力学部分的具体内容和表述方式	488
35.3	各类药物说明书中药代动力学特点	498
35.4	国内外说明书中药代动力学内容的分析及建议	499
第36章	药代动力学在茛地那韦发现和开发中的作用	501
36.1	概 述	501
36.2	茛地那韦的发现	501
36.3	茛地那韦的开发	508
36.4	结 语	512
第37章	药物开发终止以及近年来从市场上撤回的药物分析	515
37.1	药物在临床试验期间终止开发	515
37.2	上市后撤市	518
第38章	药物研究的实验记录和档案管理	524
38.1	药物研究资料的范围	524
38.2	药物研究资料管理的重要性	524
38.3	对药物研究实验记录的一般要求	524
38.4	对药物研究资料的具体要求	526
38.5	药物研究资料的归档和保存	534
38.6	电子记录及电子签名	534
38.7	电子化系统在药物临床试验中的应用	535
第39章	创新药物研发过程中的信息查询	540
39.1	文献检索	540
39.2	专利检索	542
39.3	结 语	543
索引		544

绪 论