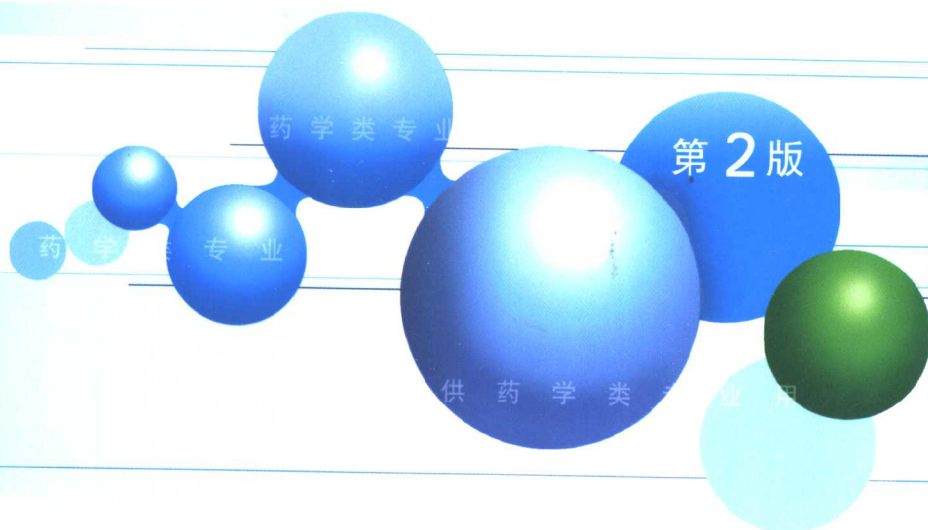


- 全国高等医药教材建设研究会规划教材
- 卫生部规划教材 · 全国高等学校教材
- 供药学类专业用

生物药剂学与药物动力学



主编 梁文权

全国高等学校教材

· 供药学类专业用 ·

生物药剂学与药物动力学

第2版

主 编 梁文权

编 者 (以姓氏笔画为序)

方晓玲 (复旦大学)	高 申 (第二军医大学)
邓树海 (山东大学)	梁文权 (浙江大学)
刘建平 (中国药科大学)	蒋学华 (四川大学)
李 高 (华中理工大学)	程 刚 (沈阳药科大学)

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

生物药剂学与药物动力学/梁文权主编.—2版.—北京:
人民卫生出版社,2003.7

ISBN 7-117-05619-3

I.生… II.梁… III.①生物学:药剂学—医学
院校—教材②药物代谢动力学—医学院校—教材
IV.R9

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 052360 号

生物药剂学与药物动力学

第 2 版

主 编:梁文权

出版发行:人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址:(100078)北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址:<http://www.pmph.com>

E-mail: pmph@pmph.com

印 刷:北京人卫印刷厂

经 销:新华书店

开 本:850×1168 1/16 印张:24.75

字 数:584 千字

版 次:2000 年 6 月第 1 版 2003 年 7 月第 2 版第 6 次印刷

标准书号:ISBN 7-117-05619-3/R·5620

定 价:29.00 元

著作权所有,请勿擅自用本书制作各类出版物,违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

全国高等学校药学类专业 第五轮规划教材修订说明

卫生部全国高等学校药学类专业教材于1979年出版第一轮,1987年、1993年,1998年进行了三次修订,为我国培养了大批的药学专业人才。为适应我国高等药学教育的改革和发展,现根据全国高等医药教材建设研究会、卫生部教材办公室关于“药学专业第五轮教材修订意见”的精神,在第四轮的基础上进行了修订。该轮教材在编写前经过了药学专业教材评审委员会各位专家的反复论证,从教材种类到每门教材所要达到的目标,都进行了认真讨论。最后决定本轮教材要紧扣药学专业本科教育,以培养能承担药房、药检、药物流通及药事管理工作的药师为主的目标,与国内现行的执业药师制度接轨的原则进行编写。主编及编写人员坚持“三基”(基本理论、基本知识、基本技能)、“五性”(思想性、科学性、先进性、启发性、适用性)原则,取材适当,内容阐述循序渐进,既要保证教材的水平和质量,又要使学生能够更容易地达到培养目标和要求。

应该指出,药学类专业教材从第一轮起一直在彭司勋院士关心与领导下进行编写出版,他为教材建设付出许多努力也作出很大贡献,建立了严格、认真、科学的好传统。

该套教材继承和发扬了规划教材的良好传统,编写、编辑过程中管理严格,在教材质量上也有了很大提高。

该套教材可供药学及相关专业选用。本轮教材共25种,其中修订16种,新编3种:《药理学导论》、《药物毒理学》、《临床药物治疗学》;合并1种:《药用植物学与生药学》第4版;沿用上版教材4种:《高等数学》第3版、《医药数理统计方法》第3版、《人体解剖生理学》第4版、《药学英语》第2版;《医学导论》与基础医学专业共用,具体教材书目如下:

1	药理学导论	主 编	毕开顺
2	医学导论	主 编	文历阳
3	高等数学(第3版)	主 编	毛宗秀
4	医药数理统计方法(第3版)	主 编	刘定远
5	物理学(第4版)	主 编	舒辰慧
6	物理化学(第5版)	主 编	侯新朴
		副主编	詹先成
7	无机化学(第4版)	主 编	许善锦
		副主编	姜凤超
8	分析化学(第5版)	主 编	李发美
9	有机化学(第5版)	主 编	倪沛洲
10	人体解剖生理学(第4版)	主 编	龚茜玲

11	微生物学与免疫学(第5版)	主 编	沈关心
★12	生物化学(第5版)	主 编	吴梧桐
13	药理学(第5版)	主 编	李端
		副主编	殷明
★14	药物分析(第5版)	主 编	刘文英
15	药用植物学与生药学(第4版)	主 编	郑汉臣 蔡少青
16	药物毒理学	主 编	楼宜嘉
17	临床药物治疗学	主 编	姜远英
		副主编	李俊
18	药物化学(第5版)	主 编	郑虎
★19	药剂学(第5版)	主 编	崔福德
★20	天然药物化学(第4版)	主 审	姚新生
		主 编	吴立军
		副主编	吴继洲
21	中医药学概论(第5版)	主 编	王建
★22	药事管理学(第3版)	主 编	吴蓬
23	药分子生物学(第2版)	主 编	史济平
24	生物药剂学与药物动力学(第2版)	主 编	梁文权
25	药学英语(第2版)	主 编	胡延素

其中标有星号的为普通高等教育“十五”国家级规划教材。以上教材均由人民卫生出版社出版。

全国高等医药教材建设研究会
卫生部教材办公室

2003年5月

全国高等学校药学专业教材第三届评审委员会

主任委员 郑 虎

副主任委员 毕开顺

委员(以姓氏笔画为序)

刘俊义 吴继洲 吴梧桐

吴满平 张志荣 姜远英

徐文方 曾 苏

秘书 徐 正

前 言

《生物药剂学与药物动力学》第一版出版后，受到广大师生的欢迎。近年来，生物药剂学与药物动力学这门学科发展迅速，本书的内容也需要充实与更新。在全国高等医药教材建设委员会的组织与领导下，我们对《生物药剂学与药物动力学》进行了修订。

本书仍按照第一版的编写宗旨，系统地介绍了生物药剂学与药物动力学的基本概念、基本理论、研究方法及其在合理用药与新药开发中的应用。本书着重于概念的理解与应用，精简冗长的数学公式的推导，理论紧密联系应用。

全书共分十六章。第一章至第六章介绍生物药剂学的基本概念与理论，根据药物的吸收、分布、代谢和排泄规律，阐述了药物的理化性质、制剂及给药途径对药物疗效的影响，讨论生物药剂学与新药开发的关系。第七章至第十六章为药物动力学基础及其应用，论述了体内药物量经时变化规律，为合理用药和合理制药提供了科学依据。根据近年来药物动力学的发展，我们还简要地介绍了群体药物动力学及药物动力学与药效动力学的相互关系。此外，附录中收集了一些药物的药物动力学数据，供读者参考。

与第一版《生物药剂学与药物动力学》相比，新二版内容加强了与临床及新药研究的联系，增加了新给药系统的生物药剂学基础内容。增加了药物动力学在新药开发中的应用一章。该章包括新药药物动力学研究的要求和内容，计算机在药物动力学研究中的应用以及动物药物动力学研究实例。结合新药审批技术要求，全面论述了新药药物动力学研究的各项内容、评价方法与结果判断。使学生既能对新药药物动力学研究基本原则有明确的概念，又能够熟悉各种试验方法，了解结果判断和评价，为日后从事新药开发或理论研究打下必要的基础。增加了微粒给药系统体内分布的内容，阐明了微粒给药系统在血液循环中的命运及细胞内靶向的原理，为靶向给药系统的设计奠定理论基础。增加了口服药物吸收的研究方法和小肠淋巴系统吸收等内容。我们在各章中均吸纳了本学科的最新研究进展。

修改后的第二版删去了应用不多的生理药物动力学模型内容，将药物相互作用内容分散至药物的吸收、分布、代谢、排泄各章节中讨论。

本书可供医药院校药学类及相关专业使用，也可作为药师、临床医师、医药生产和科研单位技术人员的参考书。使用本教材时，可以根据教学时数，适当取舍。

本书是各位编者在第一版教材的基础上修订，在此我们感谢没有参加本书编写的第一版编者蒋雪涛教授和**陈济民**教授，在本书中亦有他们的辛勤劳动。本书第一章由梁文权编写，第

二章由李高编写，第三、六章由方晓玲编写，第四、五、十五章由高申编写，第七、十六章由蒋学华编写，第八、九章由刘建华编写，第十、十三章由邓树海编写，第十一、十二章由胡富强编写，第十四章由程刚编写，华中理工大学斯陆勤同志为本书的修订提供了宝贵的意见。浙江大学药剂教研室王飞、叶志伟等做了大量编务工作，在此一并致谢。

由于编写水平有限，各位编者教学科研工作繁忙，书中肯定存在疏漏与错误，衷心希望读者给予批评指正。

梁文权

2003年6月

目 录

第一章 生物药剂学概述	1
一、生物药剂学的定义	1
二、药物的体内过程	2
三、生物药剂学的研究内容	3
四、生物药剂学的发展	4
(一) 药物的吸收预测	4
(二) 多肽及蛋白类药物非注射给药研究	5
(三) 分子生物药剂学	5
(四) 生物药剂学研究中的新技术和新方法	6
五、生物药剂学与相关学科的关系	8
第二章 口服药物的吸收	10
第一节 药物的膜转运与胃肠道吸收	10
一、生物膜的结构与性质	10
(一) 生物膜结构	10
(二) 生物膜性质	11
(三) 膜转运途径	12
二、药物转运机制	12
(一) 被动转运	13
(二) 载体媒介转运	13
(三) 膜动转运	15
三、胃肠道的结构与功能	15
(一) 胃	15
(二) 小肠	16
(三) 大肠	17
第二节 影响药物吸收的生理因素	17
一、消化系统因素	18
(一) 胃肠液的成分与性质	18
(二) 胃排空和胃空速率	18
(三) 肠内运行	20
(四) 食物的影响	20
(五) 胃肠道代谢作用的影响	21

二、循环系统因素	21
(一) 胃肠血流速度	21
(二) 肝首过作用	22
(三) 淋巴循环	22
三、疾病因素	22
第三节 影响药物吸收的物理化学因素	23
一、解离度与脂溶性	23
(一) 解离度	23
(二) 脂溶性	25
二、溶出速率	25
(一) 药物溶出理论	26
(二) 影响溶出的物理化学性质	26
三、药物在胃肠道中的稳定性	29
四、药物的生物药剂学分类	30
第四节 剂型因素对药物吸收的影响	31
一、固体制剂的崩解与溶出	31
(一) 崩解试验	31
(二) 溶出试验	31
二、剂型对药物吸收的影响	38
(一) 液体制剂	39
(二) 固体制剂	39
三、制剂处方对药物吸收的影响	40
(一) 辅料的影响	40
(二) 药物间及药物与辅料间的相互作用	42
四、制备工艺对药物吸收的影响	44
(一) 混合与制粒	44
(二) 压片与包衣	44
第五节 口服药物吸收与制剂设计	45
一、药物的吸收特征与制剂设计	45
二、促进药物的吸收的方法	48
(一) 提高药物溶出速度	48
(二) 加入口服吸收促进剂	50
三、释药调节与剂型设计	51
(一) 速释制剂	51
(二) 缓、控释制剂	51
(三) 定位释药制剂	52
四、口服药物吸收的研究方法	53
(一) 体外法	53
(二) 在体法	55
(三) 体内法	56

第三章 非口服给药的吸收	58
第一节 注射给药	58
一、给药部位与吸收途径	58
二、影响注射给药吸收的因素	60
第二节 口腔粘膜给药	62
一、口腔粘膜的结构与生理	62
二、影响口腔粘膜吸收的因素	63
(一) 生理因素	63
(二) 剂型因素	63
三、口腔粘膜给药的研究方法	65
(一) 体外法	65
(二) 体内法	65
第三节 皮肤给药	65
一、皮肤的结构与药物的转运	66
二、影响药物经皮渗透的因素	67
(一) 生理因素	67
(二) 剂型因素	68
(三) 透皮吸收促进剂	69
(四) 离子导入技术的应用	69
三、经皮吸收的研究方法	70
第四节 鼻粘膜给药	71
一、鼻腔的结构与生理	71
(一) 鼻腔和鼻粘膜的结构	71
(二) 鼻粘膜的生理特征	72
二、影响鼻粘膜吸收的因素	72
(一) 生理因素	72
(二) 剂型因素	73
三、鼻粘膜吸收的研究方法	74
(一) 体外法	74
(二) 在体法	75
(三) 体内法	75
第五节 肺部给药	75
一、呼吸器官的结构与生理	75
二、影响肺部药物吸收的因素	76
(一) 生理因素	76
(二) 药物的理化性质	77
(三) 制剂因素	78
第六节 直肠与阴道给药	78
一、直肠的解剖与生理	78
(一) 直肠粘膜的生理特征	78
(二) 直肠部位的血液循环	78

二、影响直肠粘膜吸收的因素	79
(一) 生理因素	79
(二) 剂型因素	80
(三) 吸收促进剂	81
三、阴道的解剖与生理	81
四、影响阴道粘膜吸收的因素	82
(一) 生理因素	82
(二) 剂型因素	82
第七节 眼部给药	83
一、眼的结构与生理	84
二、药物吸收途径	85
三、影响眼部吸收的因素	85
(一) 角膜的通透性	85
(二) 角膜前影响因素	85
(三) 渗透促进剂的影响	87
(四) 给药方法的影响	87
第四章 药物的分布	89
第一节 概述	89
一、组织分布与药效	89
二、组织分布与化学结构	90
三、组织分布与蓄积	90
四、表观分布容积	91
第二节 影响分布的因素	92
一、体内循环与血管透过性的影响	92
二、药物与血浆蛋白结合的能力	94
(一) 蛋白结合与体内分布	94
(二) 蛋白结合与药效	96
(三) 影响蛋白结合的因素	97
三、药物的理化性质与透过生物膜的能力	98
四、药物与组织的亲和力	99
五、药物相互作用对分布的影响	99
第三节 淋巴系统转运	100
一、淋巴循环与淋巴管的构造	101
二、从血液向淋巴液的转运	101
三、从组织液向淋巴液的转运	102
四、从消化管向淋巴液的转运	103
第四节 脑内分布	103
一、脑屏障的概念	103
二、脑脊液	104
三、从血液向中枢神经系统转运	105

四、药物从中枢神经系统向组织的排出	106
第五节 血细胞内分布	106
一、红细胞的组成与特性	106
二、药物的红细胞转运	107
(一) 体外药物的红细胞转运	107
(二) 体内药物的红细胞转运	107
第六节 胎儿内分布	107
一、胎盘构造与胎儿的血液循环	108
二、胎盘的药物转运	108
三、胎儿内的分布	109
第七节 脂肪组织分布	109
第八节 药物的体内分布与制剂设计	110
一、微粒给药系统在血液循环中的命运	110
二、影响微粒给药系统体内分布的因素	111
(一) 细胞对微粒的作用	111
(二) 粒径对分布的影响	113
(三) 电荷的影响	113
(四) 降解作用	113
三、长循环微粒给药系统	113
四、靶向给药系统	114
(一) 被动靶向	114
(二) 主动靶向	114
五、生物技术药物的细胞内靶向	115
第五章 药物代谢	118
第一节 概述	118
第二节 药物代谢酶和代谢部位	119
一、药物代谢酶系统	119
(一) 微粒体药物代谢酶系	119
(二) 非微粒体酶系	119
二、药物代谢的部位	120
三、首过效应与肝提取率	121
第三节 药物代谢反应的类型	122
一、氧化反应	123
二、还原反应	126
三、水解反应	126
四、结合反应	127
第四节 影响药物代谢的因素	130
一、给药途径对药物代谢的影响	130
二、给药剂量和剂型对药物代谢的影响	131
三、药物的光学异构特性对药物代谢的影响	132

四、酶抑制和诱导作用对药物代谢的影响	133
(一) 酶抑制作用	133
(二) 酶诱导作用	134
五、生理因素对药物代谢的影响	135
(一) 年龄	135
(二) 性别	136
(三) 种族和个体差异	136
(四) 饮食	137
第五节 药物代谢和制剂设计	138
一、前体药物类制剂的设计	138
二、药物代谢的饱和现象和制剂设计	138
三、药酶抑制剂与制剂设计	139
四、药物代谢和剂型改革	140
第六章 药物排泄	142
第一节 药物的肾排泄	142
一、肾小球滤过	143
二、肾小管重吸收	144
三、肾小管主动分泌	147
四、肾清除率	148
第二节 药物的胆汁排泄	149
一、药物胆汁排泄的过程与特性	149
二、肠肝循环	150
第三节 药物的其他排泄途径	152
一、药物从乳汁排泄	152
二、药物从唾液排出	152
三、药物从肺排泄	153
四、药物从汗腺排泄	153
第七章 药物动力学概述	155
第一节 药物动力学的概念及其发展概况	155
一、药物动力学概念	155
二、药物动力学发展简况	155
第二节 药物动力学的研究内容及与相关学科的关系	157
一、药物动力学的研究内容	157
二、药物动力学与相关学科的关系	158
第三节 药物动力学基本概念	160
一、药物动力学模型	160
(一) 隔室模型	160
(二) 生理药物动力学模型	160
(三) 药动学药效学链式模型	161

二、药物转运的速度过程	161
(一) 一级速度过程	161
(二) 零级速度过程	161
(三) 非线性速度过程	161
三、药物动力学参数	162
(一) 速率常数	162
(二) 生物半衰期	162
(三) 表观分布容积	163
(四) 清除率	163
第八章 单室模型	164
第一节 静脉注射	164
一、血药浓度	164
二、尿药排泄数据	172
(一) 尿排泄速度与时间的关系	172
(二) 尿排泄量与时间关系	173
(三) 肾清除率	175
第二节 静脉滴注	178
一、血药浓度	178
二、药物动力学参数的计算	182
三、负荷剂量	183
第三节 血管外给药	185
一、血药浓度	185
二、尿药排泄数据	198
(一) 速度法	198
(二) 亏量法	199
(三) Wagner-Nelson 法	200
三、血药浓度与尿药浓度的相互关系	201
第九章 多室模型	205
第一节 二室模型静脉注射	206
一、模型的建立	206
二、血药浓度与时间的关系	206
三、参数的计算	207
第二节 二室模型静脉滴注	210
一、模型建立	210
二、血药浓度与时间的关系	211
第三节 二室模型血管外给药	214
一、模型的建立	214
二、血药浓度与时间的关系	214
三、基本参数的估算	215

四、模型参数的求法	219
五、Loo-Riegelman 法测定吸收百分数	221
第四节 三室模型静脉注射	221
一、血药浓度与时间的关系	221
二、药物动力学参数的计算	222
第五节 隔室模型的判别	222
一、作图判断	223
二、用残差平方和判断	223
三、用拟合度 (r^2) 进行判断	223
四、AIC 法	223
五、 F 检验	224
第十章 多剂量给药	226
第一节 多剂量给药血药浓度与时间的关系	226
一、单室模型静脉注射给药	226
(一) 多剂量函数	226
(二) 多剂量给药血药浓度与时间的关系	228
(三) 稳态血药浓度	228
(四) 稳态最大血药浓度	228
(五) 稳态最小血药浓度	228
(六) 坪幅	229
(七) 达坪分数	229
(八) 蓄积系数	230
二、单室模型血管外给药	230
(一) 多剂量血管外给药血药浓度与时间的关系	230
(二) 稳态血药浓度	231
(三) 稳态最大血药浓度与达峰时	231
(四) 稳态最小血药浓度	232
(五) 达坪分数	233
(六) 蓄积系数	233
三、双室模型多剂量给药	234
(一) 多剂量给药血药浓度与时间的关系	234
(二) 稳态血药浓度	234
四、利用叠加原理预测多剂量给药血药浓度	234
第二节 平均稳态血药浓度	235
一、单室模型平均稳态血药浓度	235
(一) 静脉注射给药平均稳态血药浓度	235
(二) 血管外给药平均稳态血药浓度	236
二、双室模型平均稳态血药浓度	237
(一) 静脉注射给药平均稳态血药浓度	237
(二) 血管外给药平均稳态血药浓度	238

三、血药浓度波动程度	239
(一) 波动百分数	240
(二) 波动度	240
(三) 血药浓度变化率	240
第三节 间歇静脉滴注给药	241
一、间歇静脉滴注给药的特点	241
二、静脉滴注与停止静脉滴注过程的血药浓度	241
三、稳态时滴注过程与停止滴注过程血药浓度	243
四、稳态最大血药浓度与稳态最小血药浓度	243
五、 τ 、 t' 与 k_0 的估算	243
第四节 负荷剂量与最佳给药周期	244
一、负荷剂量	244
(一) 单室模型特征药物负荷剂量求算	245
(二) 双室模型特征药物负荷剂量求算	246
二、最佳给药周期	246
(一) 单室模型	246
(二) 双室模型	247
第十一章 非线性药物动力学	249
第一节 概述	249
一、药物体内过程的非线性现象	249
二、引起非线性药物动力学的原因	250
三、非线性药物动力学的特点	251
四、非线性药物动力学的识别	252
第二节 非线性药物动力学方程	252
一、Michaelis-Menten 方程	252
二、具 Michaelis-Menten 过程的药物动力学特征	253
第三节 血药浓度与时间关系及参数的计算	254
一、血药浓度与时间关系	254
二、估算非线性动力学参数	255
第四节 药物动力学参数的计算	261
一、清除率	261
二、生物半衰期	262
三、血药浓度-时间曲线下面积	263
四、稳态血药浓度	264
第十二章 药物动力学研究中的统计矩分析	266
第一节 统计矩的基本概念	266
一、统计矩概念	266
二、矩量的计算	268
第二节 用矩量估算药物动力学参数	268