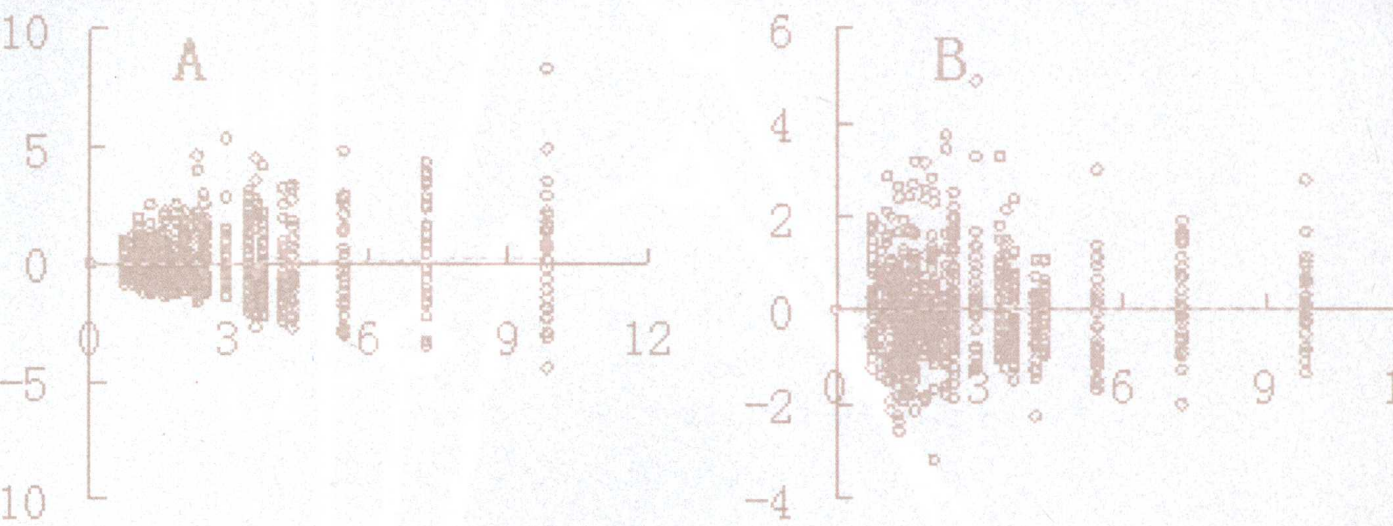


全国高等学校药学类规划教材

生物药剂学与药物动力学

主编 蒋新国



高等教育出版社
Higher Education Press

全国高等学校药学类规划教材

生物药剂学与药物动力学

主 编 蒋新国

编 委 (以姓氏拼音为序)

丁平田 卢 炜 刘建平

宋金春 张奇志 胡富强

高 申 蒋学华 蒋新国



高等教育出版社
Higher Education Press

内容简介

本书共分二十一章,系统阐述了生物药剂学与药物动力学的基本理论和基础知识,重点介绍了其在新药研发和临床给药方案设计中的应用,同时也反映了药物动力学的重要研究进展。本书具有基础理论与实际应用紧密结合的特点。本书的内容系统、新颖,资料丰富,涉及面广,可以作为医药院校本科学生的教材和研究生教学的参考书,同时也可作为药学研究、药物开发、临床药师和医师以及药厂技术人员的培训教材和自学资料。

图书在版编目(CIP)数据

生物药剂学与药物动力学/蒋新国主编. —北京:高等教育出版社,2009.1

ISBN 978-7-04-025051-0

I. 生… II. 蒋… III. ①生物药剂学-医学院校-教材
②药物代谢动力学-医学院校-教材 IV. R915 R969.1

中国版本图书馆CIP数据核字(2008)第190413号

策划编辑 席雁 责任编辑 张妤 封面设计 于文燕 责任绘图 尹莉
版式设计 王莹 责任校对 胡晓琪 责任印制 陈伟光

出版发行 高等教育出版社
社址 北京市西城区德外大街4号
邮政编码 100120
总机 010-58581000

经销 蓝色畅想图书发行有限公司
印刷 北京市白帆印务有限公司

开本 787×1092 1/16
印张 34.5
字数 850 000

购书热线 010-58581118
免费咨询 800-810-0598
网址 <http://www.hep.edu.cn>
<http://www.hep.com.cn>
网上订购 <http://www.landracom.com>
<http://www.landracom.com.cn>
畅想教育 <http://www.widedu.com>

版次 2009年1月第1版
印次 2009年1月第1次印刷
定价 48.00元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换。

版权所有 侵权必究

物料号 25051-00

全国高等学校药学类规划教材

药学概论	主编 叶德泳
天然药物化学	主编 吴继洲(普通高等教育“十一五”国家级规划教材)
生药学	主编 蔡少青
药理学	主编 李元建
药剂学	主编 张志荣(普通高等教育“十一五”国家级规划教材)
药物分析	主编 曾 苏(普通高等教育“十一五”国家级规划教材)
生物药剂学与药物动力学	主编 蒋新国
临床药动学	主编 蒋学华(普通高等教育“十一五”国家级规划教材)
药物设计学(第2版)	主编 仇缀百(普通高等教育“十一五”国家级规划教材)
临床药物治疗学	主编 胡晋红
药事管理学	主编 刘红宁(普通高等教育“十一五”国家级规划教材)
药学统计学	主编 罗 旭 毕开顺(普通高等教育“十一五”国家级规划教材)
药物经济学	主编 胡善联

其他药学类规划教材

药物化学(第二版)	仇文升 李安良(北京市精品教材)
大学化学基础	曹凤歧(普通高等教育“十五”国家级规划教材)
药学实用仪器分析	陈玉英(普通高等教育“十五”国家级规划教材)
药物化学	华维一(普通高等教育“十五”国家级规划教材)
生物技术药物学	吴梧桐(普通高等教育“十五”国家级规划教材)

前 言

生物药剂学与药物动力学是定性和定量研究药物及其制剂在生物体内吸收、分布、代谢和排泄诸过程动态变化规律的一门科学。其阐明了药物的剂型因素、生物体的生理和病理因素与药物效应之间的关系,对于药物新剂型和新制剂的研究开发,药物制剂临床疗效和毒副反应的监测以及合理应用,药剂学、药理学和临床药学的学科发展均具有重要的参考意义。其已经列为医药院校的必修课程,成为医药工作者不可或缺的基础知识和基本技能。

本教材共分二十一章,内容主要包括三部分。第一部分由第一章至第十章组成,为生物药剂学与药物动力学的基础内容,系统介绍了生物药剂学与药物动力学的基本概念和基础知识、药物动力学的主要参数及其计算方法,阐述了生物药剂学与药物动力学的基本理论。这部分内容也是该课程本科教学的主要内容。第二部分由第十一章至第十七章组成,为近年来药物动力学领域的主要研究进展,包括群体药物动力学、生理模型药物动力学、基因多态性对药动学的影响以及手性药物动力学等。这部分内容在一定程度上弥补了经典药物动力学的某些不足,拓展了药物动力学的研究领域,反映了药物动力学研究的前沿问题。本科教学可以根据实际情况和具体需要,选择性地介绍这部分的内容,也可以采用自学的方式以拓展学生的知识面;而作为研究生教材其提供了充实的学科发展信息及研究资料。第三部分由第十八章至第二十一章组成,重点介绍了药物动力学在新药研发、中药研究和临床给药方案设计中的应用,使本教材具有基础理论与实际应用紧密结合的特点,为学生日后从事新药研发或临床药学工作打下必要的基础,因此也是本科教学的重点内容之一。

药物动力学的特点是公式多、参数多,为此,我们配备了一定数量的例题和习题,以利于学生熟练掌握公式和概念。为了帮助学生掌握各章节的重点,我们在每一章的开头提出了“本章要求”。为了提高学生的专业英语水平,本书的图表采用英文说明,在每章的末尾提供了英文摘要;此外全书附录了中英文索引。目前,药物动力学公式中绝大多数采用常用对数表达,本书尝试采用自然对数,以期简化公式和参数计算。

本教材的编写集中了一批在生物药剂学与药物动力学领域中具有丰富教学和科研经验的教师,有蒋学华(第一、二十一章,四川大学),蒋新国(第二、六、七章,复旦大学),丁平田(第二章,沈阳药科大学),高申(第三、九、十三章,第二军医大学),张奇志(第四、十六、十七、二十章,复旦大学),刘建平(第五、十、十八、十九章,中国药科大学),宋金春(第八章,武汉大学),胡富强(第二、十一章,浙江大学),卢炜(第十二、十四、十五章,北京大学)。在编写本教材的过程中,编委们认真地参阅了国内外最新教材版本及相关论著,力求系统阐明基础知识和基本理论,重视理论与实践的紧密结合,重视学生自学能力的培养,同时确保本科教学的必要知识面和教材的新颖性。因此内容较为系统、新颖,资料丰富,涉及面广,适合作为医药院校本科学生的教材和研究生的教学参考书,同时也可作为药学研究、药物开发、临床药师和医师以及药厂技术人员的培训教材和自学资料。

虽然我们已尽了很大的努力,但限于个人的学术水平和学科的迅速发展,难免有疏漏、不

妥和错误的地方,恳请广大师生和同行批评指正。

本教材的编写得到高等教育出版社和各有关院校的大力支持和帮助,特别是栾钢社长和席雁策划编辑对编写思路提出了有益的建议。复旦大学胡凯莉博士和陶炜兴、梅丹宇硕士等也做了很多编务工作,在此一并致谢。

复旦大学药学院

蒋新国

2008年2月

郑重声明

高等教育出版社依法对本书享有专有出版权。任何未经许可的复制、销售行为均违反《中华人民共和国著作权法》，其行为人将承担相应的民事责任和行政责任，构成犯罪的，将被依法追究刑事责任。为了维护市场秩序，保护读者的合法权益，避免读者误用盗版书造成不良后果，我社将配合行政执法部门和司法机关对违法犯罪的单位和个人给予严厉打击。社会各界人士如发现上述侵权行为，希望及时举报，本社将奖励举报有功人员。

反盗版举报电话：(010)58581897/58581896/58581879

传 真：(010)82086060

E - mail：dd@hep.com.cn

通信地址：北京市西城区德外大街4号

高等教育出版社打击盗版办公室

邮 编：100120

购书请拨打电话：(010)58581118

目 录

第一章 生物药剂学概述	1	二、药物的体内分布与药效	108
第一节 生物药剂学的基本概念	1	三、药物的体内分布与蓄积	109
第二节 药物体内过程及其与药物效应间的关系	2	四、表观分布容积	109
一、药物的体内过程	2	第二节 影响药物体内分布的因素	111
二、药物的体内过程与药物效应	3	一、血液循环与血管通透性对体内分布的影响	111
第三节 生物药剂学的研究内容	4	二、药物与血浆蛋白结合率对体内分布的影响	112
第四节 生物药剂学在药理学学科中的地位与作用	8	三、药物的理化性质对体内分布的影响	116
一、生物药剂学对药理学学科发展的促进	8	四、药物与组织亲和力对体内分布的影响	117
二、生物药剂学与相关学科的关系	11	五、药物相互作用对体内分布的影响	118
第五节 生物药剂学研究方法及其进展	11	第三节 药物淋巴系统转运对体内分布的影响	119
一、生物药剂学研究方法	11	一、淋巴循环与淋巴管的构造	119
二、生物药剂学研究的新技术与新方法	14	二、药物从血液向淋巴液的转运	120
第二章 药物的吸收	20	三、药物从组织液向淋巴液的转运	120
第一节 口服给药的药物吸收	20	四、药物从消化道向淋巴液的转运	121
一、药物的生物膜转运与胃肠道吸收	20	第四节 药物的脑内分布	121
二、影响药物胃肠道吸收的生理因素	28	一、脑脊液	122
三、影响药物胃肠道吸收的理化因素	34	二、脑屏障	122
四、影响药物胃肠道吸收的剂型因素	42	三、药物由血液向中枢神经系统转运	123
五、口服药物的处方设计	56	四、提高药物脑内分布的策略	125
第二节 非口服给药的药物吸收	69	第五节 药物的胎儿内分布	126
一、注射给药	69	一、胎盘构造与胎儿的血液循环	126
二、皮肤给药	73	二、药物的胎盘转运	126
三、肺部给药	80	三、药物的胎儿内分布	127
四、口腔黏膜给药	82	第六节 药物的脂肪组织分布	127
五、鼻腔黏膜给药	86	第七节 药物的体内分布与制剂设计	128
六、眼部给药	94	一、微粒给药系统在血液循环中的处置	128
七、直肠给药	97	二、影响微粒给药系统体内分布的因素	129
八、阴道给药	100	三、长循环微粒给药系统	131
第三章 药物的分布	107	四、微粒靶向给药系统	132
第一节 概述	107		
一、药物的化学结构与体内分布	107		

第四章 药物的代谢	137	二、肠肝循环	172
第一节 概述	137	第四节 药物的其他排泄途径	173
第二节 药物代谢的部位和代谢酶	138	一、消化道排泄	173
一、药物代谢的部位	138	二、肺排泄	173
二、药物代谢酶	139	三、乳汁排泄	173
第三节 药物代谢反应的类型	143	四、汗排泄	174
一、第一相反应	143	五、唾液排泄	174
二、第二相结合反应	147	第五节 影响药物排泄的因素	175
第四节 药物代谢反应的立体选择性	150	一、生理因素	175
一、底物的立体选择性	150	二、药物的化学结构	176
二、产物的立体选择性	150	三、药物与蛋白结合	177
三、底物 - 产物立体选择性	151	四、胆汁流量、血流动力学	177
第五节 影响药物代谢的因素	152	五、合并用药	178
一、给药途径和首过效应	152	六、剂型因素	178
二、给药剂量和剂型	153	七、疾病因素	179
三、药物相互作用对代谢的影响	154	第六节 药物排泄研究进展	180
四、种属差异对代谢的影响	156	第六章 药物动力学概述	183
五、年龄差异对代谢的影响	157	第一节 药物动力学及其发展	183
六、性别差异对代谢的影响	157	一、药物动力学的定义	183
七、个体差异对代谢的影响	157	二、药物动力学的发展	183
八、疾病对代谢的影响	158	第二节 药物动力学的研究内容及与相关	
九、食物对代谢的影响	158	学科的关系	185
第六节 药物代谢和制剂设计	159	一、药物动力学与相关学科的关系	185
一、前体药物类制剂的设计	160	二、药物动力学的研究内容	188
二、药物代谢的饱和现象和制剂设计	160	第三节 药物动力学的基本概念和主要	
三、药酶抑制剂与制剂设计	161	参数	188
四、药物代谢和给药途径的选择	162	一、血药浓度 - 时间曲线及其时相	188
第五章 药物的排泄	164	二、血药浓度 - 时间曲线下面积	189
第一节 概述	164	三、血药峰浓度和达峰时间	189
一、药物体内排泄的含义、过程、研究		四、速率过程	190
内容	164	五、速度(率)常数	190
二、药物排泄与药效的关系	165	六、半衰期	191
第二节 药物的肾排泄	165	七、表观分布容积	191
一、药物在肾内的动态过程	165	八、清除率	192
二、有机药物的肾排泄	169	九、隔室模型(compartment model)	192
三、生物技术类药物的排泄	170	十、拉普拉斯变换	194
第三节 药物的胆汁排泄	171	第七章 一室模型药物动力学	199
一、药物胆汁排泄的过程与特征	171	第一节 一室模型药物静脉注射药物动	

力学	199	一、血药浓度与时间的关系	267
一、血药浓度的药物动力学数据处理	199	二、其他药物动力学参数	268
二、尿药浓度的药物动力学数据处理	202	第十章 非线性药物动力学	271
三、代谢产物的药理学	209	第一节 概述	271
第二节 一室模型药物静脉滴注药物动力学	211	一、非线性药物动力学的特点	271
一、静脉滴注期间的血药浓度 - 时间关系	211	二、非线性药物动力学的判别	274
二、停止静脉滴注以后的血药浓度 - 时间关系	213	第二节 非线性药物动力学方程	275
三、静脉滴注的负荷剂量	214	一、Michaelis-Menten 方程	275
第三节 一室模型药物血管外给药的药动力学	216	二、Michaelis-Menten 过程的药物动力学特征	276
一、血药浓度的药物动力学数据处理	216	第三节 非线性药物动力学的血药浓度与时间关系及参数计算	278
二、尿药浓度的药物动力学数据处理	227	一、血药浓度与时间关系	278
三、血药浓度与尿药浓度的相互关系	231	二、非线性药物动力学参数的计算	279
第八章 多室模型药物动力学	236	第四节 其他机制的非线性药物动力学过程	284
第一节 二室模型药物动力学	237	一、因蛋白结合所致的非线性药物动力学	284
一、静脉注射	237	二、肾小管重吸收过程中载体系统饱和所致的非线性药物动力学	285
二、静脉滴注	243	三、酶抑制作用所致的非线性药物动力学	285
三、血管外给药	245	四、酶诱导作用所致的非线性药物动力学	285
第二节 三室模型药物动力学	251	五、非线性药物动力学的发展	286
一、静脉注射的血药浓度 - 时间关系	251	第十一章 药物动力学研究中的统计矩分析	289
二、药物动力学参数的计算	252	第一节 统计矩的概念及计算	289
第三节 药物动力学模型的判别	252	一、统计矩的概念	289
一、回归分析法	253	二、矩量的计算	291
二、残差平方和法	253	第二节 矩量法计算药物动力学参数	291
三、拟合度(r^2)法	253	一、生物半衰期	291
四、AIC 法	253	二、清除率	292
五、 F 检验	254	三、表观分布容积	292
第九章 多剂量给药	257	四、平均稳态血药浓度和达稳态时间	294
第一节 多剂量函数	257	第三节 矩量法研究药物的体内过程	294
第二节 一室模型的多剂量给药	259	一、释放动力学	294
一、静脉注射	259	二、吸收动力学	297
二、血管外给药	261		
三、多剂量给药的其他药物动力学参数	263		
第三节 二室模型的多剂量给药	267		

三、统计矩分析参数与室模型参数 之间的相关性·····	297	一、全身生理药物动力学模型·····	332
第十二章 群体药物动力学 ·····	300	二、组织和器官生理药物动力学模型·····	333
第一节 概述·····	300	三、生理药物动力学模型方程·····	335
一、群体药物动力学研究目的·····	300	四、生理药物动力学模型参数·····	336
二、普通药物动力学与群体药物 动力学的比较·····	301	第三节 生理药物动力学模型的应用·····	338
第二节 群体药物动力学模型中的两大类 因素·····	301	一、研究方法的应用和数据处理软件·····	338
一、固定效应因素·····	301	二、生理药物动力学模型的种间外推和 种属内推·····	339
二、随机效应因素·····	302	三、应用实例·····	342
第三节 群体药物动力学的常用研究方法·····	305	第十四章 药物动力学与药效动力学 的关系 ·····	345
一、简单合并数据法·····	305	第一节 概述·····	345
二、简单平均数据法·····	305	第二节 药物动力学与药效动力学之间的 定量关系·····	345
三、标准两步法·····	305	一、血药浓度与药效间的几种主要关系·····	345
四、药物动力学研究中常用的曲线拟合 方法·····	306	二、治疗浓度范围·····	347
第四节 群体药物动力学模型·····	307	三、梯度反应中血药浓度与药效的关系·····	347
一、个体内模型·····	307	第三节 药效动力学模型·····	349
二、个体间模型·····	308	一、线性模型·····	349
三、群体模型·····	308	二、对数模型·····	349
四、群体药物动力学的特点 (NONMEM 法)·····	308	三、米氏方程·····	350
第五节 群体药物动力学中的模型化 过程·····	309	四、Sigmoid 模型·····	350
一、结构模型的建立·····	309	第四节 药物动力学/药效动力学联合 模型·····	351
二、模型化的一般过程·····	310	一、药物动力学/药效动力学联合模型 的基本假设·····	351
三、群体模型的建立·····	314	二、药物动力学/药效动力学联合模型 的解析步骤·····	352
四、最终模型的验证·····	315	第五节 药物动力学/药效动力学链式模型 应用实例·····	354
第六节 群体药物动力学应用实例·····	316	第六节 非连续型药效学数据的 PK/PD 链式模型解析简介·····	361
一、NONMEM 简介·····	316	第七节 具有解析药物动力学微分方程 功能的非线性拟合程序·····	364
二、群体药物动力学应用实例·····	317	第十五章 基因多态性与药物代谢 ·····	367
第十三章 生理模型药物动力学 ·····	331	第一节 细胞色素 P450·····	367
第一节 概述·····	331	一、细胞色素 P450 的分布与命名·····	367
一、生理药物动力学研究背景·····	331	二、细胞色素 P450 的重要性·····	367
二、生理药物动力学的定义·····	331	三、细胞色素 P450 家族及亚族·····	368
三、生理药物动力学研究内容·····	332		
第二节 生理药物动力学的模型·····	332		

第二节 细胞色素 P450 基因多态性与药物代谢	368	四、微生物测定法	413
一、细胞色素 P450 的基因型与表型	369	第三节 中药药物动力学研究趋势与展望	414
二、细胞色素 P450 的基因多态性与药物代谢	370	第十九章 新药研发中的药物动力学研究	417
第十六章 时辰药物动力学	386	第一节 药物动力学在新药开发研究中的作用	417
第一节 概述	386	第二节 新药临床前的药物动力学研究	418
第二节 时辰药物动力学的机制	388	一、试验对象的选择	418
一、药物吸收的时辰差异	388	二、试验样品的选择	418
二、药物分布的时辰差异	388	三、试验方案的设计	418
三、药物代谢的时辰差异	389	四、药物动力学参数的计算和统计学分析	419
四、药物排泄的时辰差异	389	五、临床前的其他生物药剂学研究	419
第三节 时辰药物动力学研究的新模型	391	第三节 新药临床药物动力学研究	421
第四节 时辰药物动力学与剂型设计	392	一、受试者的选择	422
第五节 时辰药物动力学研究的临床意义	392	二、试验样品的选择	422
第十七章 手性药物动力学	396	三、试验方案的选择	422
第一节 概述	396	第四节 生物利用度与生物等效性评价	424
第二节 手性对映体的药物动力学差异	397	一、生物利用度研究	424
一、吸收的立体选择性差异	397	二、生物等效性及其评价方法	431
二、分布的立体选择性差异	398	第二十章 缓、控释制剂设计与评价的药物动力学原理	440
三、代谢的立体选择性差异	399	第一节 概述	440
四、排泄的立体选择性差异	402	一、缓、控释制剂的定义	440
第三节 手性药物对映体动力学差异的影响因素	403	二、缓、控释制剂的特点	441
一、种属和遗传因素	403	三、国内外缓、控释制剂研究现状	442
二、剂型和剂量因素	404	四、缓、控释制剂的类型	442
三、药物相互作用因素	404	第二节 缓、控释制剂的药物选择和设计	
四、性别、年龄和疾病因素	405	要求	442
第四节 手性药物动力学研究的意义	406	一、药物的理化性质	442
第十八章 中药药物动力学	408	二、药理学性质	442
第一节 概述	408	三、药物动力学性质	443
一、中药药物动力学研究目的和任务	408	四、生物药剂学考虑	443
二、中药药物动力学研究特点	408	第三节 缓、控释制剂的体内动力学	443
三、中药药物动力学研究内容	409	一、缓释制剂一级释放,无速释部分	444
第二节 中药药物动力学研究方法	409	二、控释制剂为零级释放,无速释部分	446
一、血药浓度法	409	三、速释部分以一级速度释药,缓释部分	
二、药理效应法	409		
三、毒理效应法	411		

以零级速度释药	448	方案	472
四、速释和缓释部分皆以一级速度释药	449	三、根据血药浓度范围设计给药方案	474
五、缓、控释制剂的剂量设计	450	四、根据 C_{max}^{ss} 或 C_{min}^{ss} 设计给药方案	479
第四节 缓、控释制剂体外、体内评价	453	五、非线性动力学特征药物给药 方案设计	480
一、体外释放度试验	453	六、肾损伤患者给药方案设计	482
二、缓、控释制剂动物药物动力学研究	456	第四节 治疗药物监测与个体化给药	487
三、人体内生物利用度研究	457	一、基本概念	487
四、体内外相关性研究	458	二、TDM 的任务与特点	488
第二十一章 临床给药方案的设计		三、TDM 的适用原则与应用现状	489
与调整	462	四、TDM 的注意事项	492
第一节 血药浓度与药物效应	462	五、TDM 的一般过程	492
一、血药浓度与药物效应的关系	462	六、TDM 在个体化给药方案制订中的 应用	493
二、血药浓度的影响因素	463	附录一 常用药物的药物动力学参 数表	499
第二节 临床给药方案的设计	467	附录二 一些代表性药物的治疗浓度、 中毒浓度及致死浓度 (血药浓度单位: $\mu\text{g}/\text{ml}$)	524
一、基本概念	467	英中文对照	526
二、给药方案的基本要求	468		
三、给药方案设计应考虑的因素	468		
四、制定给药方案的步骤	469		
第三节 临床给药方案设计的基本方法	470		
一、根据生物半衰期设计给药方案	470		
二、根据平均稳态血药浓度设计给药			

第一章 生物药剂学概述

本章要求

1. 掌握生物药剂学的定义与研究内容。
2. 熟悉生物药剂学在药学学科中的地位与作用。
3. 了解生物药剂学研究方法的发展。

第一节 生物药剂学的基本概念

生物药剂学(biopharmaceutics, biopharmacy)是研究药物及其制剂在体内的吸收、分布、代谢与排泄过程,阐明药物的剂型因素、用药对象的生物因素与药物效应间关系的学科。生物药剂学是20世纪60年代后,随着药物化学和药剂学研究的深入、药物动力学的产生和发展而形成的药学新学科。生物药剂学产生与发展的意义主要在于提出了剂型因素、生物因素对药物效应具有影响的重要结论,同时也表现在揭示上述影响因素的作用规律而进行的卓有成效的研究。因此,生物药剂学的产生,积极地影响着药学工作者的研究思路与工作方法,其研究方法与研究结果也为科学设计与筛选药物及其剂型、正确认识与评价药物及其制剂的质量、合理选择与评价临床药物应用方法等提供了依据,从而为提高药物研究水平与临床药物应用水平产生积极的作用。

对生物药剂学学科的理解,有赖于对其定义中的药物效应、剂型因素、生物因素等三个要素的理解。

药物效应是指药物作用的结果,是机体对药物作用的反应。由于药物的两重性特征,药物效应既指治疗作用也指不良反应,表现为药物临床应用的有效性与安全性问题,这也是所有药学学科共同关注的焦点。

生物药剂学中所指的剂型因素是一个广义的概念,是药物及其制剂所表现出的内在与外在的所有性质,既包括针剂、片剂、胶囊剂等狭义的剂型概念,也包括药物的某些化学性质(如酸、碱、盐、络合物、立体结构、前体药物等,即药物存在的化学形式及其化学稳定性等),药物的某些物理性质(如粒径、晶型、溶出速率及溶解度等),制剂处方组成(如处方中辅料的种类、性质及用量,处方中联合用药方案等)以及制备工艺、贮存条件和给药方法等。充分关注药物及其制剂的性质对药物效应的影响,有助于研究开发出更加安全有效的新品种,更深入地进行药品质量控制。

生物药剂学所指的生物因素包括种属差异(如狗、兔、鼠和人的差异)、种族差异(同一种生物体,如人,不同的遗传背景、在不同生活环境和生活习惯等条件下形成的差异等)、性别差异、年龄差异以及不同的病理条件等。充分关注生物因素对药物效应的影响,有助于临床用药个体化,使药物治疗方案更加合理。

生物药剂学的研究,改变了唯有药物结构决定药物效应的传统观念。长期以来,人们对药品

的质量和疗效认识都存在一个误区,片面地认为药品的疗效只取决于药物的化学结构。在这种认识的基础上,将药物制成不同的剂型只是为了改善外观、掩盖不良臭味和便于服用。“化学结构决定药效”的观点长时间影响了药学学科的发展,尤其是药剂学理论的发展。但随着生物药剂学学科的产生和发展,人们越来越清醒地认识到,药物在一定剂型中所产生的效应除了与药物本身的化学结构有关外,还受剂型因素与生物因素的影响,有时,这种影响对药物疗效的发挥起着至关重要的作用。因此,具有相同化学结构和含量的药品,其临床疗效并不一定相同。

临床用药的实践表明,药物的生物活性在很大程度上受药物的理化性质和给药剂型的影响,相同的给药途径而剂型不同,有时会有不同的血药浓度水平,从而表现为疗效的差异。例如,抗癫痫药物丙戊酸钠的普通片剂与缓释片剂,在体内具有不同的药物动力学过程,它们的达峰时间、达峰浓度不同,体内有效血药浓度维持的时间也不同,临床上可以根据需要选择不同的剂型,以达到期望的疗效。另一方面,不同药厂生产的同一剂型,甚至同一药厂生产的不同批号的同一药品之间,也可能会有不同的血药浓度水平,导致不同的治疗效果。例如,曾报道不同药厂生产的泼尼松片剂,虽然它们的崩解时限均未超过6 min,但其中药物溶出一半所需时间为3~6 min的片剂有效,而50~150 min的片剂则无效。又如10 U/kg的胰岛素贴片大鼠口腔黏膜给药,当以5%壬苯醇醚和3%去氧胆酸钠作为吸收促进剂时,生物利用度可达到3.62%~7.26%,否则生物利用度仅为1.82%。生物药剂学通过剂型因素对药物疗效影响的研究,可以为药物及其制剂的处方筛选、工艺优化、给药方式改进等提供科学依据,从而使药物及其制剂不仅具备良好的体外质量,而且还可以满足临床药物的应用要求,达到安全、有效、经济的用药目的。

生物因素通过对药物体内过程的显著影响,也可引起药物效应的改变。如新生儿因葡萄糖醛酸结合酶不足,加之肾功能发育不全,服用氯霉素后的消除过程受到影响,血药浓度升高,易蓄积中毒而致“灰婴综合征”。又如,肝对药物的生物转化功能随年龄增长而降低,老年人使用主要经肝代谢灭活的药物,如苯巴比妥、对乙酰氨基酚、保泰松、吲哚美辛、氨茶碱、三环类抗抑郁药等,血药浓度可能增高一倍;同时,半衰期往往延长,作用时间也延长。因此,新生儿与老人的临床用药应严格进行监控,充分考虑并依据其生理特征进行给药方案的设计,包括药物的选择、给药途径与剂型的选择、给药剂量与给药间隔时间的确定。

生物药剂学的任务是通过剂型因素、生物学因素对药物效应影响规律的认识,提高药物研究开发的水平、药品质量控制水平及临床药物应用水平,为药物应用的安全性与有效性打下基础。其具体任务包括:评价药物及其制剂的质量;设计药物及其剂型;筛选制剂处方;优化制剂工艺及指导临床合理用药。

第二节 药物体内过程及其与药物效应间的关系

一、药物的体内过程

生物药剂学主要研究药物及其制剂给药后的体内过程,通常包括吸收、分布、代谢及排泄过程。药物从用药部位进入体循环的过程称为吸收(absorption)。药物吸收进入体循环后,通

过细胞膜屏障向机体可布及的组织、器官或体液转运的过程称为分布 (distribution)。药物在吸收过程或进入体循环后,在体内酶系统、体液的 pH 或肠道菌丛的作用下,发生结构转变的过程称为代谢 (metabolism) 或生物转化 (biotransformation)。药物或其代谢产物排出体外的过程称排泄 (excretion)。这些动态变化过程如图 1-1 所示。通常,药物的吸收、分布和排泄过程以部位的改变为主,统称为转运 (transport)。而代谢与排泄过程反映原形药物从循环中的消失,合称为消除 (elimination)。此外,分布、代谢和排泄过程主要表现出机体对药物的作用被统称为处置 (disposition)。当临床采用静脉或动脉快速注射或滴注给药时,药物直接进入体循环,无吸收过程。

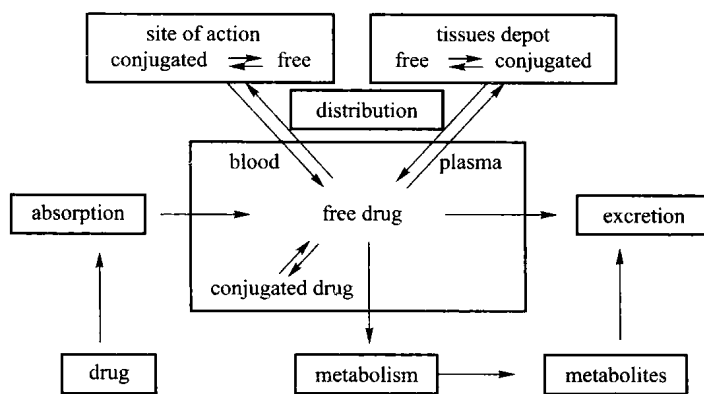


图 1-1 药物的体内过程

Fig. 1-1 Schematic diagram of physiological of drug

二、药物的体内过程与药物效应

药物的体内过程与药物效应有着不可分割的联系。

药物效应产生是有其物质基础的,通常,作用部位的药物在不同时间的浓度水平,决定了药物效应产生的快慢、效应持续的时间及药物效应的强弱。受分析测定技术的限制,目前很难直接测定作用部位的药物浓度变化,药物的体内过程通常只能以血药浓度的变化进行表征,这是由于作用部位的药物浓度总是与细胞外液的浓度相关,而后者又与血浆药物浓度相关。因此,药物的体内过程决定了不同时间的血药浓度水平,间接地表征了不同时间作用部位的药物浓度水平,从而影响着药物效应产生的快慢、持续时间及效应强弱。

药物的吸收过程决定药物进入体循环的速度与数量,药物吸收过程的改变可以影响药物的效应。控、缓释制剂就是通过调控药物从制剂中释放的速度与量,来影响药物吸收进入体内的速度与量,进而表现其药物的作用特征。澳大利亚的研究者曾报道,将抗癫痫药苯妥英钠胶囊的辅料硫酸钙换为乳糖时,致使药物吸收速度加快,苯妥英钠血药浓度超过安全浓度而导致用药者中毒。氟喹诺酮类药物在酸性条件下易于吸收,当与碱性药物、抗胆碱药、 H_2 受体阻滞药及质子泵抑制剂联合应用时,因为后者可使胃肠道 pH 升高,致使氟喹诺酮类药物吸收减少,抗菌效果降低。表 1-1 所列的硝酸异山梨酯因给药途径和剂型不同,其吸收过程产生差异,表现出的药物效应特点也不同。

表 1-1 给药途径和剂型不同的硝酸异山梨酯药效差异
 Tab. 1-1 Different characteristics of isosorbide dinitrate actions
 of different administration route and dosage form

route of administration	dosage form	effective time (min)	duration of action (h)
sublingual	tablet	2 ~ 5	1 ~ 2
oral	sustained-release tablet	30	12
cutaneous	cream	30 ~ 60	24

药物的分布过程影响药物到达作用部位的速度与量,分布过程的改变也可以影响药物的效应。靶向药物制剂就是通过对药物体内分布的影响,使药物在作用部位的量增加而提高药物的治疗效果,同时,使药物在毒靶器官的量减少而降低药物的毒性。抗凝血药物华法林,当与另一种血浆蛋白结合率高的药物联合应用时,由于两者竞争血浆蛋白,使游离华法林的血药浓度增高,细胞膜透过量增加,扩大了其在体内的分布,增强疗效,甚至诱发出血倾向。

药物的代谢与药物在体内的存在形式、各种形式药物的浓度水平及其持续时间有关,从而影响药物效应的强弱和持续时间。硝酸异山梨酯作为前体药物,在体内需脱硝基成为活性代谢产物单硝酸异山梨酯而产生药效,代谢过程成为其药效产生的基本条件,在此基础上研究开发的单硝酸异山梨酯也成为新一代长效硝酸酯类抗心绞痛药。人们根据药物是否容易被代谢而将其分为硬药(hard drug)与软药(soft drug)两大类,硬药由于不易失活或被代谢,其体内消除半衰期较长,药物效应持续时间长;而软药的代谢则容易得多,当代谢产物无活性或无毒时,可以设计软药来缩短药物的作用时间或降低药物毒副作用,提高用药安全性。

药物的排泄与药物在体内的浓度水平及其持续时间有关,从而影响药物效应的强弱和持续时间。肾是药物及其代谢物的主要排泄器官,当肾排泄途径的药物联合使用时,要注意药物排泄的竞争现象对药物效应的影响,如阿司匹林能妨碍甲氨蝶呤从肾小管分泌而增加其毒性;吠塞米与阿司匹林合用,因竞争肾小管分泌系统而使水杨酸排泄减少,造成阿司匹林蓄积中毒。

第三节 生物药剂学的研究内容

20世纪60~70年代,对药品质量的认识,逐渐从单纯考虑一个“物品”的质量问题,发展到考虑此物品在应用过程所表现出的性质,将药物质量评价从体外扩展到体内,把药学推进到生物药剂学的新时代。经过近半个世纪的发展,生物药剂学已经成为一门完整的学科。在其产生与发展的过程中,人们已经摒弃了仅由药物化学结构决定药效的狭隘观点,而药物剂型因素和生物因素对药物体内过程产生的影响和对药物效应的影响,逐渐受到人们的重视。

生物药剂学通过研究不同的药物、相同药物的不同剂型在不同个体的体内过程特征与药物效应间的关系,揭示药物作用规律,并应用于药物研究开发、药品质量控制以及药物临床应用。生物药剂学主要的研究工作包括以下几方面:

1. 药物的构动关系与构效关系研究

构动关系(structure-pharmacokinetics relationship, SPR)是指药物在体内的动力学特征与药物