

普通高等教育药学专业“十一五”规划教材

生物药剂学与药物动力学

SHENGWU YAOJIXUE YU YAOWU DONGLIXUE

主编 李晓天
赵永星

郑州大学出版社

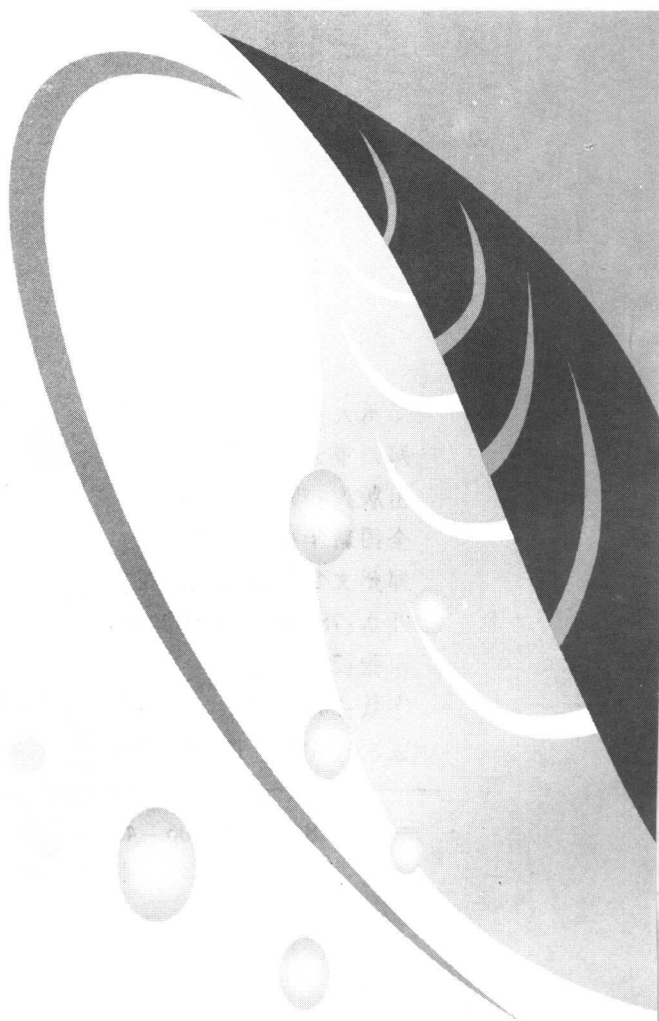
普通高等教育药学专业“十一五”规划教材

生物药剂学与药物动力学

SHENGWU YAOJIXUE YU YAOWU DONGLIXUE

主编 李晓天
赵永星

郑州大学出版社



图书在版编目(CIP)数据

生物药剂学与药物动力学/李晓天,赵永星主编. —郑州:郑州大学出版社,2006.10

(普通高等教育药学专业“十一五”规划教材)

ISBN 7-81106-433-2

I. 生… II. ①李…②赵… III. ①生物学:药剂学-高等学校-教材

②药物代谢动力学-高等学校-教材

IV. ①R945②R969.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 123184 号

郑州大学出版社出版发行

郑州市大学路 40 号

出版人:邓世平

全国新华书店经销

郑州文华印务有限公司印制

开本:787 mm × 1 092 mm

印张:23

字数:547 千字

版次:2006 年 10 月第 1 版

邮政编码:450052

发行部电话:0371-66966070

1/16

印数:1~3 100

印次:2006 年 10 月第 1 次印刷

书号:ISBN 7-81106-433-2/R·677 定价:35.00 元

本书如有印装质量问题,请向本社调换



编写指导委员会

普通高等教育药学专业

“十一·五”规划教材

名誉主任 于德泉

主任委员 宋毛平 刘宏民

副主任委员 (以姓氏笔画为序)

马承严 马祥志 王 玮 王 锋

王学如 卢 奎 曲有乐 吕文戈

朱 华 闫福林 许启泰 李春来

吴基良 张振中 张晓丹 陈 旭

苗明三 金哲雄 黄胜堂 颜朝国

委 员 (以姓氏笔画为序)

马凤余 马承严 马祥志 王 玮

王 锋 王西芳 王学如 卢 奎

曲有乐 吕文戈 朱 华 朱 军

刘丽萍 刘宏民 闫福林 许启泰

李春来 李喜强 吴 洁 吴基良

闵 清 张 宇 张永清 张振中

张晓丹 陈 旭 陈松林 苗明三

林桂涛 金哲雄 姚素梅 黄胜堂

韩 莹 谢晓梅 颜朝国

办 公 室 吕双喜 李同奎



参编院校

普通高等教育药学专业

“十一·五”规划教材

(以姓氏笔画为序)

山东中医药大学
天津医科大学
长沙医学院
右江民族医学院
安徽中医学院
扬州大学
佳木斯大学
河南大学
河南中医学院
河南职工医学院
绍兴文理学院
郑州大学
郑州工业大学
陕西中医学院
咸宁学院
哈尔滨商业大学
济宁医学院
重庆工商大学
桂林医学院
浙江海洋学院
莆田学院
淮阴工学院
新乡医学院



总序

普通高等教育药学专业

“十一五”规划教材

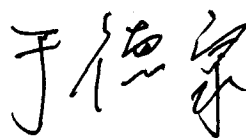
近年来,我国高等教育事业快速发展,取得了举世瞩目的成就。教育部实施了高等学校教学质量与教学改革工程,下发了《关于进一步加强高等学校本科教学工作的若干意见》和《教育部关于以就业为导向深化高等职业教育改革的若干意见》,提倡和鼓励学术水平高、教学经验丰富的教师,根据教学需要编写适应不同层次、不同类型院校,具有不同风格和特点的高质量教材。

当前,各类高校都相继开办了药学专业,高等院校的药学教育发展迅速,办学规模和办学层次逐年增加,市场对药学专业的学生需求逐年递增,学生就业率高,形成了高等院校一个新的亮点。然而,传统的高等院校药学专业,其课程体系、教学内容与新的教学模式之间的矛盾也日益突出。为了解决这个问题,配合高等院校药学专业建设的需要,更好地顺应社会发展对新一代药学人才的需求,进一步提高教学质量,加强药学专业的学科建设和课程建设,加快教材改革,适应教学改革的需要,更好地发展药学专业的本科教育,当是恭逢其时的事。2005年,在郑州大学出版社、郑州大学药学院的牵头组织下,对国内药学专业的培养目标、培养模式、课程体系、教学内容和教学大纲等进行了广泛而深入的调研,分析了国内药学专业相关教材的现状,此举得到了湖北、山东、安徽、陕西、江西、黑龙江、吉林、浙江、江苏、福建、河南、广西等省市三十多所院校的积极响应,也得到了国内一大批药学教育专家的支持。为了集思广益,保证高规格、高质量地出炉这套教材,紧扣当前药学专业本科教学的实际,组织召开了高等院校药学专业教学研讨会暨教材编写会,无论是大的环节,还是小的细节,无不经过与会专家和教授的科学规划、认真研讨和商榷,最终确定了这套普通高等教育药学专业“十一五”规划教材编写的

指导思想、体例和规范。每本教材的主编,都是学术水平高、教学经验丰富的一线教师,这就保证了这套新教材的编写质量。

可以说,这套教材的出版,为促进我国药学专业本、专科教育质量的不断提高,贡献了一份绵薄之力,很好地顺应了当前高等院校药学教育迅速发展的新趋势,也必将会对我国高等学校药学专业教育产生深远而积极的影响。同时也希望使用教材的师生多提意见和建议,以便及时修订、不断完善。

中国工程院院士
中国协和医科大学教授



2006年9月



作者名单

普通高等教育药学专业

“十一五”规划教材

主 编 李晓天 赵永星

副主编 (以姓氏笔画为序)

王天奎 张 艳 张正全 魏清芳

编 委 (以姓氏笔画为序)

于 爽 王天奎 王红娟 李晓天 张 艳

张正全 赵永星 胡海英 贾 欣 魏清芳



前言

普通高等教育药学专业

“ 十 一 五 ” 规 划 教 材

生物药剂学与药物动力学是20世纪60年代以来才逐步发展起来的一门学科。随着医药科学技术的发展,生物药剂学与药物动力学也得到了迅速的发展。药剂学、药理学、药物分析、生物分析以及仪器分析等研究理论和研究方法的进步推动了本学科的进一步发展,也使人们对药品的质量、药物化学结构、药物体内动力学特征与疗效之间的关系有了进一步的认识。药物产生的效应,不仅与药物的化学结构有关,还受到剂型因素与生物因素的影响。阐明药物的剂型因素、机体生物因素和药物疗效之间的关系是生物药剂学的基本任务。自1937年Torsten Teorell提出房室模型的药物动力学设想以来,药物动力学在研究理论和研究方法上都得到了很大的发展,其理论和实践涉及到药学和医学的各个学科,特别是计算机技术的广泛应用以及现代高灵敏度生物样品分析技术的出现,促进了研究进一步向深度和广度发展,如药动学-药效学结合模型、群体药物动力学、时间药物动力学、药物相互作用动力学、中药药物动力学等。药物动力学对新药开发、评价药物的特性、评价药物的药理作用、指导临床合理用药、指导药物设计和药物制剂工艺设计等都具有重要的意义。

全书共计18章,前7章为生物药剂学的内容,后11章为药物动力学的内容。本书重点介绍生物药剂学及药物动力学的基本理论、基本概念、研究方法及其应用。本书除了生物药剂学部分对目前药物新型的给药系统作了简单的介绍以及药物相互作用单独作为一章讨论外,重点对药物动力学部分进行了比较详尽的阐述,包括药动学的基本参数,经典药动学模型基本概念,单室模型和双室模型各给药途径、多剂量给药的血药浓度-时间数据处理,参数求算和运用,药物动力学的常用研究方法和技术,药动学

- 药效学结合模型,非线性动力学,统计矩理论,群体药物动力学及时间药物动力学,计算机在药物动力学中的应用,以及药物动力学在新药开发中的应用等内容。

全书以新颖、实用、深入、系统为基本宗旨,内容主要取材于国内外期刊和国内外的专著,并结合编者在教学及科研中的经验编写而成。本书可供高等医药院校药学类及相关专业的教师及研究生、本科生使用,也可作为药师、医师、药物开发研究人员及科研单位技术人员参考使用。

由于生物药剂学及药物动力学研究正处于蓬勃发展之中,新论点、新方法、新技术不断涌现,加上资料积累有限、编写水平有限和时间仓促,难免有错误和疏漏之处,谨请专家和读者指正,提出宝贵意见。

王曼老师在本书的编校过程中做了大量的工作,吕双喜主任在本书的策划和编辑工作中付出了大量的心血,郑州大学出版社对本书的出版给予了极大的支持,在此表示衷心的感谢。

李晓天

2006年8月



目录

普通高等教育药学专业

“十五”规划教材

第一章 生物药剂学概述	1
一、基本概念	1
二、药物的体内过程	1
三、生物药剂学的研究内容	2
四、生物药剂学与其他学科的关系	3
第二章 口服药物的吸收	6
第一节 药物在胃肠道的吸收	6
一、生物膜的结构、性质和生理功能	6
二、药物的跨膜转运	9
三、胃肠道的生理结构	12
第二节 影响药物吸收的生理因素	13
一、消化系统因素	13
二、循环系统因素	16
三、疾病因素	17
第三节 药物理化性质对吸收的影响	18
一、药物的解离常数和脂溶性	18
二、溶出速率	20
三、药物在胃肠道中的稳定性	22
第四节 剂型因素对药物吸收的影响	23
一、剂型对药物吸收的影响	23
二、制剂中添加剂对药物吸收的影响	24
三、药物间及药物与辅料间的相互作用对吸收的影响	25
四、其他因素的影响	25
第五节 促进口服药物吸收的方法	26
一、提高药物溶出速率	26

生物药剂学与药物动力学

二、加入口服吸收促进剂	27
三、其他促进药物吸收的方法	28
第六节 口服缓控释制剂研究进展	29
一、恒速释放	29
二、定时释放	30
三、定位释放	31
第七节 口服药物吸收的研究方法	32
一、在体肠回流法	32
二、肠瘁法	33
三、分离肠黏膜法	33
四、外翻囊法	33
五、Caco-2 细胞模型法	33
六、体内法	35
第三章 非口服给药的吸收	37
第一节 注射给药	37
一、注射给药的途径及吸收方式	37
二、注射给药吸收的影响因素	40
第二节 经皮给药	42
一、皮肤的基本生理结构与药物的转运	42
二、经皮给药吸收的影响因素	45
三、药物经皮吸收的研究方法	48
第三节 口腔黏膜给药	49
一、口腔黏膜结构特点及吸收过程	50
二、口腔黏膜给药吸收的影响因素	51
三、口腔黏膜给药的研究方法	53
第四节 鼻黏膜给药	54
一、鼻腔的结构与药物的吸收	55
二、鼻黏膜吸收的影响因素	56
三、鼻黏膜吸收的研究方法	59
第五节 直肠黏膜给药	60
一、直肠黏膜的解剖生理与吸收特点	61
二、直肠黏膜给药吸收的影响因素	62
第六节 阴道黏膜与子宫内给药	64
一、阴道黏膜给药	64
二、子宫内给药	66
第七节 肺部给药	67
一、呼吸器官的结构与生理特点	68
二、肺部药物吸收的影响因素	68

第八节 眼部用药	71
一、眼的结构特点与药物吸收	71
二、眼部药物吸收的影响因素	73
第四章 药物的分布	77
第一节 体内分布	77
一、药物化学结构与体内分布	78
二、药效与体内分布的关系	78
三、表观分布容积	79
四、药物的蓄积	80
第二节 影响药物分布的因素	81
一、组织器官血流量	81
二、血管透过性	82
三、药物的理化性质及制剂因素	82
四、药物-血浆蛋白结合率	83
五、药物与组织的结合力	86
六、药物相互作用	87
第三节 药物经淋巴系统的转运	88
一、淋巴系统的生理特点	88
二、药物从组织液向淋巴系统的转运	89
三、药物从血液向淋巴系统的转运	89
四、药物从消化道向淋巴系统的转运	90
第四节 药物的红细胞转运	90
一、红细胞的生理特性	90
二、红细胞对药物转运的影响	91
第五节 药物的脑内转运	91
一、血脑屏障	91
二、药物从血液向脑内的转运	92
三、药物从中枢神经系统的排出	93
第六节 药物经胎盘的转运	93
一、胎盘与胎儿的生理特征	93
二、药物经胎盘的转运	94
三、胎儿内的药物分布	94
第五章 药物代谢	96
第一节 概述	96
第二节 药物在体内的代谢	97
一、药物代谢酶系统	97
二、药物在体内代谢的部位	98
第三节 药物代谢反应的类型	100

生物药剂学与药物动力学

一、氧化反应	100
二、还原反应	102
三、水解作用	103
四、结合反应	104
第三节 影响药物代谢的因素	107
一、生理因素对药物代谢的影响	107
二、药物代谢酶的诱导和抑制对药物代谢的影响	110
三、给药途径对药物代谢的影响	111
四、给药剂量对药物代谢的影响	112
五、药物的光学异构特性对药物代谢的影响	112
第四节 药物代谢与药物设计	113
第六章 药物排泄	115
第一节 肾排泄	115
一、肾脏的结构与功能	116
二、肾小球的滤过作用	116
三、肾小管的重吸收	120
四、肾小管的主动分泌	123
五、肾清除率	124
第二节 胆汁排泄	125
一、药物胆汁排泄的过程	125
二、药物自胆汁排泄的影响因素	126
三、肠肝循环	127
第三节 其他排泄途径	128
一、唾液排泄	128
二、乳汁排泄	128
三、汗腺排泄	129
四、肺排泄	129
第七章 药物相互作用	131
第一节 药剂学相互作用	131
第二节 药动学相互作用	132
一、影响吸收的药物相互作用	133
二、影响分布的药物相互作用	138
三、影响代谢的药物相互作用	140
四、影响排泄的药物相互作用	146
第三节 药效学相互作用	148
一、协同作用	148
二、拮抗作用	148

第八章 药物动力学	150
第一节 药物动力学及其发展史	150
一、药物动力学的概念	150
二、药物动力学发展史	150
第二节 药物动力学的研究内容及与其他相关学科的关系	152
一、研究内容	152
二、与其他相关学科的关系	153
第三节 药物动力学基本理论	155
一、药物动力学模型	155
二、药物在体内运动的速率论	156
三、药物动力学参数	157
第九章 一室模型	162
第一节 数学补充知识——拉普拉斯变换	162
第二节 一室模型静脉注射	163
一、模型的建立及其动力学特征	164
二、动力学参数的估算	165
三、代谢产物动力学	169
四、尿药浓度数据处理	171
五、肾清除率	175
第三节 一室模型静脉滴注	177
一、模型的建立及其动力学特征	177
二、稳态血药浓度	178
三、达稳态所需时间	179
四、药动学参数的估算	180
五、静脉注射加静脉滴注给药的药动力学	182
第四节 一室模型血管外给药	183
一、模型的建立及其动力学特征	183
二、药动学参数的估算	185
三、尿药排泄数据	195
四、根据唾液药物浓度数据计算药动学参数	198
第十章 多室模型	200
第一节 二室模型静脉注射	201
一、模型的建立及动力学特征	201
二、动力学参数的估算	202
第二节 二室模型静脉滴注	206
一、模型的建立及动力学特征	206
二、动力学参数的估算	207
第三节 二室模型血管外给药	208

生物药剂学与药物动力学

一、模型的建立及动力学特征	208
二、动力学参数的估算	209
三、Loo - Riegelman 法测定吸收百分数	212
第三节 三室模型静脉注射	213
一、模型的建立及动力学特征	213
二、动力学参数的估算	213
第四节 单室及多室模型公式总结	214
一、单室模型	214
二、多室模型	216
第五节 房室模型的确定	216
一、最佳房室数确定准则	217
二、确定房室数的具体方法	217
第十一章 多剂量给药	221
第一节 一室模型	221
一、多剂量函数	221
二、血药浓度与时间关系式	222
三、稳态血药浓度	223
四、坪幅	225
五、达稳(坪)分数及达稳时间	225
六、累积因子	226
第二节 二室模型	227
一、血药浓度时间关系式	227
二、稳态血药浓度	227
第三节 平均稳态血药浓度	227
一、一室模型	228
二、二室模型	230
三、波动度	230
四、负荷剂量	231
五、最佳给药周期	232
第十二章 药动 - 药效结合模型	233
第一节 概述	233
第二节 药效学模型	233
一、血药浓度与药理效应的关系	233
二、药效学模型分类	235
第三节 药动学与药效学结合模型	236
一、药动药效学研究的前提条件	237
二、药效的经时变化公式	237
三、药效持续时间	238

四、效应室的确定	238
五、一房室 PK - PD 模型	239
六、药动学和药效学参数的估算方法及其意义	241
第四节药动药效结合模型研究进展	241
一、药效学滞后问题	241
二、药效模型选择问题	242
三、间接效应模型	242
四、耐受模型	242
第十三章 非线性药物动力学	244
第一节 非线性药物动力学	244
一、非线性药物动力学的特点	245
二、非线性药物动力学方程	245
三、非线性药物血药浓度和时间的关系	246
四、米氏方程的参数估算方法	247
第二节 非线性动力学药动参数估算	248
一、清除率	248
二、半衰期	248
三、曲线下面积	249
四、稳态血药浓度	249
第三节 药物在体内的非线性过程	249
一、非线性药物消除的个体化给药	249
二、对非线性吸收的研究	250
三、其他非线性过程	252
第十四章 非房室模型的统计矩分析	254
第一节 统计矩	254
一、零阶矩	255
二、一阶矩	255
三、二阶矩	256
第二节 药动学参数的估算	256
一、生物利用度	256
二、清除率	257
三、半衰期	257
四、稳态表观分布容积	258
五、平均稳态血药浓度	259
六、预估达稳态所需时间	259
七、代谢分数	259
八、尿排泄速率 - 时间曲线的矩量	259
第三节 统计矩原理在生物药剂学研究中的应用	260