



国家卫生和计划生育委员会“十三五”规划教材配套教材
全国高等医药教材建设研究会“十三五”规划教材配套教材

全国高等学校药学类专业第八轮规划教材配套教材
供药学类专业用

生物药剂学与药物动力学

学习指导与习题集

第 3 版

主编 张 娜

人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE



国家卫生和计划生育委员会“十三五”规划教材配套教材
全国高等医药教材建设研究会“十三五”规划教材配套教材

全国高等学校药学类专业第八轮规划教材配套教材
供药学类专业用

生物药剂学与药物动力学 学习指导与习题集

第③版

主 编 张 娜

副主编 刘建平

编 者 (以姓氏笔画为序)

刘中秋 (南方医科大学)

刘建平 (中国药科大学)

孙 进 (沈阳药科大学)

李晓天 (郑州大学药学院)

张 娜 (山东大学药学院)

张淑秋 (山西医科大学)

陈 钢 (广东药科大学)

周四元 (第四军医大学)

孟胜男 (中国医科大学)

高建青 (浙江大学药学院)

斯陆勤 (华中科技大学同济药学院)

蒋 晨 (复旦大学药学院)

蒋曙光 (中国药科大学)

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学习指导与习题集 / 张娜主编.
—3 版. —北京: 人民卫生出版社, 2016

ISBN 978-7-117-22163-4

I. ①生… II. ①张… III. ①生物药剂学 - 医学院校 - 教学参考资料②药物代谢动力学 - 医学院校 - 教学参考资料 IV. ①R945②R969.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 033651 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

生物药剂学与药物动力学 学习指导与习题集 第 3 版

主 编: 张 娜

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京中新伟业印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 15

字 数: 374 千字

版 次: 2007 年 9 月第 1 版 2016 年 2 月第 3 版

2016 年 2 月第 3 版第 1 次印刷 (总第 5 次印刷)

标准书号: ISBN 978-7-117-22163-4/R · 22164

定 价: 30.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

全国高等学校药学类专业本科国家卫生和计划生育委员会规划教材是我国最权威的药学类专业教材,于1979年出版第1版,1987~2011年间进行了6次修订,并于2011年出版了第七轮规划教材。第七轮规划教材主干教材31种,全部为原卫生部“十二五”规划教材,其中29种为“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材;配套教材21种,全部为原卫生部“十二五”规划教材。本次修订出版的第八轮规划教材中主干教材共34种,其中修订第七轮规划教材31种;新编教材3种,《药学信息检索与利用》《药学服务概论》《医药市场营销学》;配套教材29种,其中修订24种,新编5种。同时,为满足院校双语教学的需求,本轮新编双语教材2种,《药理学》《药剂学》。全国高等学校药学类专业第八轮规划教材及其配套教材均为国家卫生和计划生育委员会“十三五”规划教材、全国高等医药教材建设研究会“十三五”规划教材,具体品种详见出版说明所附书目。

该套教材曾为全国高等学校药学类专业唯一一套统编教材,后更名为规划教材,具有较高的权威性和较强的影响力,为我国高等教育培养大批的药学类专业人才发挥了重要作用。随着我国高等教育体制改革的不断深入发展,药学类专业办学规模不断扩大,办学形式、专业种类、教学方式亦呈多样化发展,我国高等药学教育进入了一个新的时期。同时,随着药学行业相关法规政策、标准等的出台,以及2015年版《中华人民共和国药典》的颁布等,高等药学教育面临着新的要求和任务。为跟上时代发展的步伐,适应新时期我国高等药学教育改革和发展的要求,培养合格的药学专门人才,进一步做好药学类专业本科教材的组织规划和质量保障工作,全国高等学校药学类专业第五届教材评审委员会围绕药学类专业第七轮教材使用情况、药学教育现状、新时期药学人才培养模式等多个主题,进行了广泛、深入的调研,并对调研结果进行了反复、细致地分析论证。根据药学类专业教材评审委员会的意见和调研、论证的结果,全国高等医药教材建设研究会、人民卫生出版社决定组织全国专家对第七轮教材进行修订,并根据教学需要组织编写了部分新教材。

药学类专业第八轮规划教材的修订编写,坚持紧紧围绕全国高等学校药学类专业本科教育和人才培养目标要求,突出药学类专业特色,对接国家执业药师资格考试,按照国家卫生和计划生育委员会等相关部门及行业用人要求,在继承和巩固前七轮教材

建设工作成果的基础上,提出了“继承创新”“医教协同”“教考融合”“理实结合”“纸数同步”的编写原则,使得本轮教材更加契合当前药学类专业人才培养的目标和需求,更加适应现阶段高等学校本科药学类人才的培养模式,从而进一步提升了教材的整体质量和水平。

为满足广大师生对教学内容数字化的需求,积极探索传统媒体与新媒体融合发展的新型整体教学解决方案,本轮教材同步启动了网络增值服务和数字教材的编写工作。34种主干教材都将在纸质教材内容的基础上,集合视频、音频、动画、图片、拓展文本等多媒介、多形态、多用途、多层次的数字素材,完成教材数字化的转型升级。

需要特别说明的是,随着教育教学改革的发展和专家队伍的发展变化,根据教材建设工作的需要,在修订编写本轮规划教材之初,全国高等医药教材建设研究会、人民卫生出版社对第四届教材评审委员会进行了改选换届,成立了第五届教材评审委员会。无论新老评审委员,都为本轮教材建设做出了重要贡献,在此向他们表示衷心的感谢!

众多学术水平一流和教学经验丰富的专家教授以高度负责的态度积极踊跃和严谨认真地参与了本套教材的编写工作,付出了诸多心血,从而使教材的质量得到不断完善和提高,在此我们对长期支持本套教材修订编写的专家和教师及同学们表示诚挚的感谢!

本轮教材出版后,各位教师、学生在使用过程中,如发现问题请反馈给我们(renweiyaoxue@163.com),以便及时更正和修订完善。

全国高等医药教材建设研究会

人民卫生出版社

2016年1月

国家卫生和计划生育委员会“十三五”规划教材 全国高等学校药学类专业第八轮规划教材书目

序号	教材名称	主编	单位
1	药学导论(第4版)	毕开顺	沈阳药科大学
2	高等数学(第6版)	顾作林	河北医科大学
	高等数学学习指导与习题集(第3版)	顾作林	河北医科大学
3	医药数理统计方法(第6版)	高祖新	中国药科大学
	医药数理统计方法学习指导与习题集(第2版)	高祖新	中国药科大学
4	物理学(第7版)	武宏	山东大学物理学院
		章新友	江西中医药大学
	物理学学习指导与习题集(第3版)	武宏	山东大学物理学院
	物理学实验指导***	王晨光 武宏	哈尔滨医科大学 山东大学物理学院
5	物理化学(第8版)	李三鸣	沈阳药科大学
	物理化学学习指导与习题集(第4版)	李三鸣	沈阳药科大学
	物理化学实验指导(第2版)(双语)	崔黎丽	第二军医大学
6	无机化学(第7版)	张天蓝	北京大学药学院
		姜凤超	华中科技大学同济药学院
	无机化学学习指导与习题集(第4版)	姜凤超	华中科技大学同济药学院
7	分析化学(第8版)	柴逸峰	第二军医大学
		邸欣	沈阳药科大学
	分析化学学习指导与习题集(第4版)	柴逸峰	第二军医大学
	分析化学实验指导(第4版)	邸欣	沈阳药科大学
8	有机化学(第8版)	陆涛	中国药科大学
	有机化学学习指导与习题集(第4版)	陆涛	中国药科大学
9	人体解剖生理学(第7版)	周华	四川大学华西基础医学与法医学院
		崔慧先	河北医科大学
10	微生物学与免疫学(第8版)	沈关心	华中科技大学同济医学院
		徐威	沈阳药科大学
	微生物学与免疫学学习指导与习题集***	苏昕	沈阳药科大学
		尹丙姣	华中科技大学同济医学院
11	生物化学(第8版)	姚文兵	中国药科大学
	生物化学学习指导与习题集(第2版)	杨红	广东药科大学

续表

序号	教材名称	主编	单位
12	药理学(第8版)	朱依淳	复旦大学药学院
	药理学(双语)**	殷明	上海交通大学药学院
	药理学学习指导与习题集(第3版)	朱依淳	复旦大学药学院
13	药物分析(第8版)	程能能	上海交通大学药学院
	药物分析学习指导与习题集(第2版)	程能能	复旦大学药学院
	药物分析实验指导(第2版)	杭太俊	中国药科大学
14	药用植物学(第7版)	于治国	沈阳药科大学
	药用植物学实践与学习指导(第2版)	范国荣	第二军医大学
15	生药学(第7版)	黄宝康	第二军医大学
	生药学学习指导与习题集***	黄宝康	第二军医大学
	生药学实验指导(第3版)	蔡少青	北京大学药学院
16	药物毒理学(第4版)	秦路平	第二军医大学
	临床药物治疗学(第4版)	姬生国	广东药科大学
17	药物化学(第8版)	陈随清	河南中医药大学
	药物化学学习指导与习题集(第3版)	楼宜嘉	浙江大学药学院
18	药剂学(第8版)	姜远英	第二军医大学
	药剂学(双语)**	文爱东	第四军医大学
19	药剂学学习指导与习题集(第3版)	尤启冬	中国药科大学
	药剂学实验指导(第4版)	孙铁民	沈阳药科大学
	天然药物化学(第7版)	方亮	沈阳药科大学
20	天然药物化学学习指导与习题集(第4版)	毛世瑞	沈阳药科大学
	天然药物化学实验指导(第4版)	王东凯	沈阳药科大学
	中医药学概论(第8版)	杨丽	沈阳药科大学
21	药事管理学(第6版)	裴月湖	沈阳药科大学
	药事管理学学习指导与习题集(第3版)	裴月湖	沈阳药科大学
22	药事管理学(第6版)	裴月湖	沈阳药科大学
	药事管理学学习指导与习题集(第3版)	裴月湖	沈阳药科大学
23	药事管理学(第6版)	王 建	成都中医药大学
	药事管理学学习指导与习题集(第3版)	杨世民	西安交通大学药学院
24	药事管理学(第6版)	杨世民	西安交通大学药学院
	药事管理学学习指导与习题集(第3版)	张景海	沈阳药科大学
25	药事管理学(第6版)	宋永波	沈阳药科大学
	药事管理学学习指导与习题集(第3版)	刘建平	中国药科大学
26	药事管理学(第6版)	张 娜	山东大学药学院
	药事管理学学习指导与习题集(第3版)	张 娜	山东大学药学院

续表

序号	教材名称	主编	单位
25	药学英语(上册、下册)(第5版)	史志祥	中国药科大学
	药学英语学习指导(第3版)	史志祥	中国药科大学
26	药物设计学(第3版)	方浩	山东大学药学院
	药物设计学学习指导与习题集(第2版)	杨晓虹	吉林大学药学院
27	制药工程原理与设备(第3版)	王志祥	中国药科大学
28	生物制药工艺学(第2版)	夏焕章	沈阳药科大学
29	生物技术制药(第3版)	王凤山	山东大学药学院
	生物技术制药实验指导***	邹全明	第三军医大学
		邹全明	第三军医大学
30	临床医学概论(第2版)	于锋	中国药科大学
		闻德亮	中国医科大学
31	波谱解析(第2版)	孔令义	中国药科大学
32	药学信息检索与利用*	何华	中国药科大学
33	药学服务概论*	丁选胜	中国药科大学
34	医药市场营销学*	陈玉文	沈阳药科大学

注:*为第八轮新编主干教材;**为第八轮新编双语教材;***为第八轮新编配套教材。

全国高等学校药学类专业第五届教材评审委员会名单

顾 问 吴晓明 中国药科大学

周福成 国家食品药品监督管理总局执业药师资格认证中心

主任委员 毕开顺 沈阳药科大学

副主任委员 姚文兵 中国药科大学

郭 姣 广东药科大学

张志荣 四川大学华西药学院

委 员 (以姓氏笔画为序)

王凤山 山东大学药学院

陆 涛 中国药科大学

朱依淳 复旦大学药学院

周余来 吉林大学药学院

朱 珠 中国药学会医院药学专业委员会

胡长平 中南大学药学院

刘俊义 北京大学药学院

胡 琴 南京医科大学

孙建平 哈尔滨医科大学

姜远英 第二军医大学

李晓波 上海交通大学药学院

夏焕章 沈阳药科大学

李 高 华中科技大学同济药学院

黄 民 中山大学药学院

杨世民 西安交通大学药学院

黄泽波 广东药科大学

杨 波 浙江大学药学院

曹德英 河北医科大学

张振中 郑州大学药学院

彭代银 安徽中医药大学

张淑秋 山西医科大学

董 志 重庆医科大学

《生物药剂学与药物动力学学习指导与习题集》(第3版)是国家卫生和计划生育委员会“十三五”规划教材《生物药剂学与药物动力学》(第5版)的配套教材,可作为教材使用者学习及相关专业人员应试的参考用书。

本书在对基本概念、重点、难点等进行论述的同时,辅以习题,对学生进行指导。本书的各章由基本要求、要点概览、知识与能力测评及参考答案四部分组成。基本要求明确了应掌握、熟悉和了解的内容,便于学生明确学习要求;要点概览部分浓缩归纳了教材中的主要内容,抓住学习要点,帮助学生学习和掌握生物药剂学与药物动力学的基本理论和基本知识,提高学习效率;附有答案的知识与能力测评可帮助学生检测学习和掌握知识的情况,培养学生分析和解决问题的能力。本书可帮助学生更好理解和掌握《生物药剂学与药物动力学》(第5版)教材的主要内容,指导学生出色地完成学习任务,也可作为教师备课、讲课、选题及对各类考试命题时的参考。

本书是由《生物药剂学与药物动力学》(第5版)编者共同编写完成的。第一章由刘建平编写,第二章由蒋曙光编写,第三章由高建青编写,第四章由蒋晨编写,第五章由刘中秋编写,第六章由张娜编写,第七、八章由周四元编写,第九章由张淑秋编写,第十章由陈钢编写,第十一、十二章由孙进编写,第十三章由斯陆勤编写,第十四章由李晓天编写,第十五章由孟胜男编写。

在编写过程中参考了《生物药剂学与药物动力学学习指导与习题集》(第2版)的内容,在此对没有参加本书编写的第2版教材的主编李高教授,副主编何仲贵教授,编者郭圣荣教授、胡巧红教授表示衷心的感谢。山东大学药学院的刘永军老师为本书的成稿做了大量的工作,在此一并致谢。

由于编写水平有限,各位编委教学科研工作繁忙,书中难免有疏漏和错误之处,衷心希望广大师生和读者提出宝贵意见和建议。

编者
2016年1月

第一章 生物药剂学概述	1
【基本要求】	1
【要点概览】	1
【知识与能力测评】	7
【参考答案】	8
第二章 口服药物的吸收	10
【基本要求】	10
【要点概览】	10
【知识与能力测评】	30
【参考答案】	36
第三章 非口服给药途径药物的吸收	39
【基本要求】	39
【要点概览】	39
【知识与能力测评】	49
【参考答案】	50
第四章 药物的分布	52
【基本要求】	52
【要点概览】	52
【知识与能力测评】	61
【参考答案】	64
第五章 药物代谢	67
【基本要求】	67
【要点概览】	67
【知识与能力测评】	74
【参考答案】	75
第六章 药物排泄	77
【基本要求】	77
【要点概览】	77
【知识与能力测评】	85

【参考答案】	87
第七章 药物动力学概述	89
【基本要求】	89
【要点概览】	89
【知识与能力测评】	93
【参考答案】	95
第八章 单室模型	97
【基本要求】	97
【要点概览】	97
【知识与能力测评】	110
【参考答案】	114
第九章 多室模型	120
【基本要求】	120
【要点概览】	120
【知识与能力测评】	128
【参考答案】	129
第十章 多剂量给药	133
【基本要求】	133
【要点概览】	133
【知识与能力测评】	141
【参考答案】	145
第十一章 非线性药物动力学	151
【基本要求】	151
【要点概览】	151
【知识与能力测评】	156
【参考答案】	159
第十二章 统计矩分析	163
【基本要求】	163
【要点概览】	163
【知识与能力测评】	168
【参考答案】	170
第十三章 药物动力学在临床药学中的应用	173
【基本要求】	173

【要点概览】	173
【知识与能力测评】	185
【参考答案】	189
第十四章 药物动力学在新药研究中的应用	194
【基本要求】	194
【要点概览】	194
【知识与能力测评】	206
【参考答案】	208
第十五章 药物动力学研究进展	211
【基本要求】	211
【要点概览】	211
【知识与能力测评】	218
【参考答案】	219

【基本要求】

1. 掌握生物药剂学的定义与研究内容。
2. 掌握剂型因素和生物因素的含义。
3. 熟悉生物药剂学在药剂学科和新药开发中的地位和作用。
4. 了解生物药剂学的研究进展。

【要点概览】

一、生物药剂学的基本概念

生物药剂学 (biopharmaceutics) 是研究药物及其剂型在体内的吸收、分布、代谢与排泄过程, 阐明药物的剂型因素、机体的生物因素与药物效应三者之间相互关系的科学。研究生物药剂学的目的是为了正确评价药物制剂质量, 设计合理的剂型、处方及制备工艺, 为临床合理用药提供科学依据, 使药物发挥最佳的治疗作用并确保用药的有效性和安全性。

生物药剂学研究各种剂型给药后药物在体内的过程和动态变化规律以及影响体内过程的因素。不同的剂型或给药途径会产生不同的体内过程 (如图 1-1 所示)。

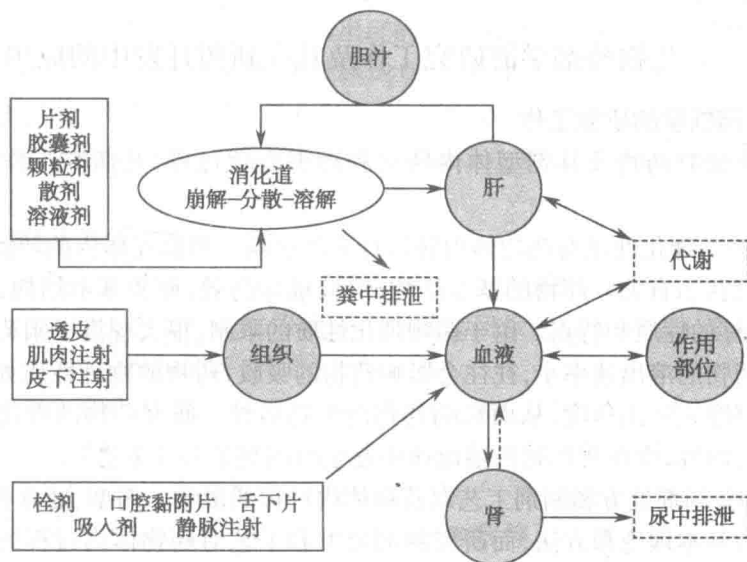


图 1-1 不同剂型给药的体内过程

吸收是指药物从用药部位进入体循环的过程。药物从体循环向各组织、器官或体液转运的过程称为分布。药物在吸收过程或进入体循环后, 受肠道菌丛或体内酶系统的作用, 结构发生转变的过程称为代谢或生物转化。药物及其代谢物排出体外的过程称为排泄。药物

的吸收、分布和排泄过程统称为转运,而分布、代谢和排泄过程称为处置,代谢与排泄过程称为消除。

生物药剂学研究影响剂型体内过程的因素,主要是剂型因素和生物因素。剂型因素不仅指注射剂、片剂、胶囊剂、丸剂、软膏剂和溶液剂等药剂学中的剂型概念,而且广义地包括与剂型有关的各种因素。主要包括:

(1) 药物的某些化学性质:如同一药物的不同盐、酯、络合物或衍生物,即药物的化学形式,药物的化学稳定性等。

(2) 药物的某些物理性质:如粒子大小、晶型、晶癖、溶解度、溶出速率等。

(3) 药物的剂型及用药方法。

(4) 制剂处方中所用辅料的种类、性质和用量。

(5) 处方中药物的配伍及相互作用。

(6) 制剂的工艺过程、操作条件和贮存条件等。

生物因素主要包括:

(1) 种族差异:指不同的生物种类,如小鼠、大鼠、兔、狗、猴等不同的实验动物与人的差异,以及同一种生物在不同地理区域和生活条件下形成的差异,如不同人种之间的差异。

(2) 性别差异:指动物的雄雌与人的性别差异。

(3) 年龄差异:新生儿、婴儿、青壮年与老年人的生理功能可能存在的差异。

(4) 生理和病理条件的差异:生理条件如妊娠及各种疾病引起的病理变化引起药物体内过程的差异。

(5) 遗传因素:体内参与药物代谢的各种酶的活性可能引起的个体差异等。

生物药剂学中的药物效应,是指药物作用的结果,是机体对药物作用的反映,包括治疗效果、副作用和毒性。

二、生物药剂学的研究工作及其在新药开发中的应用

(一) 生物药剂学的研究工作

生物药剂学研究药物及其剂型体内转运和动态变化过程,其研究工作主要涉及以下内容:

1. 研究药物的理化性质对药物体内转运行为的影响 药物在体内的转运特征与药物的化学结构和物理状态有关。药物的基本结构,可以确定药效,而非基本结构,可通过化学修饰,使其具有良好的性质和特点。由于药物理化性质的限制,很大程度上阻碍了理想药效的发挥。难溶性药物的溶出速率小,往往会影响药物的吸收,药物的物理性质如粒径、晶型、晶癖等会影响溶解度或溶出速度,从而影响药物的生物活性。研究药物的理化性质是制剂处方前工作的重要内容,而改善药物的溶出速率是生物药剂学的任务之一。

2. 研究剂型、制剂处方和制剂工艺对药物体内过程的影响 剂型、处方和工艺的设计需要运用药剂学的基本理论和方法,而研究制剂处方和工艺对药物体内过程的影响则是生物药剂学研究的主要内容。如固体制剂的处方和工艺会影响药物的溶出速率,测定固体制剂溶出度能间接反映药物在体内的吸收情况。研究各种剂型因素对药物体外溶出速率的影响,可为合理制药提供科学依据。

3. 根据机体的生理功能设计缓控释制剂 根据消化道各段的 pH,药物在胃肠道的转运时间和消化道中的酶与细菌对药物及辅料的作用,设计胃肠道定位、定时给药系统。例如,

根据胃内容物的比重,可设计胃内漂浮制剂;为延长药物在胃肠道的滞留时间,根据胃肠黏膜的性质可设计生物黏附制剂。由于胃肠道 pH 依次增加,利用胃和小肠部位的 pH 差异,可设计 pH 敏感型定位释药系统,根据结肠部位的 pH 及结肠细菌产生的独特酶系,利用 pH 敏感的高分子材料或采用可降解高分子材料为载体能使药物在结肠定位释放。

4. 研究微粒给药系统在血液循环中的命运 微粒进入血液循环后,在到达靶部位前,可能被巨噬细胞吞噬、与血浆蛋白结合、被酶降解。对微粒表面进行修饰,可避免单核-吞噬细胞系统(reticuloendothelial system, RES)的吞噬作用,如以聚乙二醇、吐温 80 或泊洛沙姆等修饰脂质体膜,形成长循环脂质体或隐形脂质体,可增加脂质体膜的柔性和表面的空间位阻,降低 RES 的吞噬作用,从而增加脂质体的稳定性,延长药物在血液中的循环时间,提高对特殊靶组织的选择性。

5. 研究新的给药途径与给药方法 开发新的给药途径和方法,需要研究和比较这些给药途径和方法对药物体内转运过程的影响以及转运机制。例如,鼻腔给药需要研究鼻黏膜中的酶对药物的降解作用,观察药物或辅料对鼻黏膜纤毛运动的刺激性以及毒性作用。经皮给药,需要研究皮肤角质层对药物转运的影响,采用药剂学或物理化学方法增加皮肤对药物的通透性。

6. 研究中药制剂的溶出度和生物利用度 中药制剂具有中医理论组方用药的背景,不宜单纯套用一般化学药物的方法进行研究。因此,开展中药生物药剂学研究对于阐明中药成分的体内动态变化规律,改善剂型,控制质量,提高中药的临床治疗效果具有重要的理论和现实意义。建立适合中药制剂特点的溶出度或生物利用度评价方法,已成为生物药剂学与药物动力学研究的新课题。

7. 研究生物药剂学的试验方法 生物药剂学的体内外试验方法的建立,需要依据生物药剂学的原理和要求。如体外溶出速率测定装置的设计和测定条件的控制,应该能反映药物在胃肠道中的溶出变化。因此,需要对溶出度的试验方法如试验装置、溶出介质以及测定条件等进行研究和改进。此外,建立模拟体内吸收的体外模型(如 Caco-2 细胞膜型、MDCK-MDR1 细胞模型等)研究药物的小肠吸收,研究以药物的理化参数预测机体的吸收,研究可以预测人体血药水平的动物实验模型等,都属于生物药剂学研究工作中不可缺少的部分。

(二) 在新药开发中的应用

生物药剂学的研究工作贯穿于新药的发现、化合物的筛选、临床前有效性和安全性试验、制剂处方和工艺设计、临床有效性评价等整个药品研发过程。药品上市后,仍然需要生物药剂学和药物动力学的参与和评价。

1. 新药的合成和筛选中,需要考虑药物体内的转运和转化因素 在围绕先导化合物进行系列化合物的合成过程中,往往挑选一些可能成为候选药的代表性化合物,用少量动物进行部分生物药剂学研究,以初步判断它们的代谢性质。一个比较好的候选药应具备口服吸收良好,容易转运到药效作用部位,有适宜的药动学参数等。在新药设计中,除了关心药物的活性、安全性和稳定性之外,还要关注药物能到达靶组织的浓度,淘汰缺乏药效,毒性较大以及吸收、分布、代谢和排泄性质不理想的候选化合物。

2. 新药安全性评价中,药动学研究可以为毒性实验设计提供依据 受多种因素的影响,毒性试验观察到的毒性反应往往不与剂量相关而与血药浓度相关。毒性试验所用的剂量可能高于人用剂量的数十倍至近百倍,如果剂型中高浓度的药物吸收不良,进入体内的药量与

剂量不成正比,就有可能造成毒性剂量评估上的误差。因此,需要将药动学数据与短期和亚慢性毒性研究的结果结合起来确定慢性毒性、生殖毒性和致畸研究的适宜剂量水平。给药频度通常根据药物的生物半衰期($t_{1/2}$)进行设计, $t_{1/2}$ 长的药物最好参考血药浓度制定给药方案。药物的组织分布也是毒性试验要考虑的因素。

3. 新药的制剂研究中,剂型设计的合理性需要生物药剂学进行评价 合理的药物剂型是发挥药效的重要因素。例如常用的口服剂型,一般希望能使药物充分吸收,这可以通过血药浓度-时间曲线来衡量,其中血药浓度-时间曲线下面积(AUC)、达峰浓度(C_{max})、达峰时间(T_{max})等参数可以反映药物在胃肠道的吸收速度和吸收程度。多数血管外给药剂型可通过测定血药浓度来评价处方设计和制备工艺的合理性以及制剂质量的可靠性。

4. 新药临床前和临床试验中,需要研究动物或人体药动学行为 新药临床前研究中,必须完成动物药动学的系统研究并提供独立申报资料,以便为新药的安全性和有效性评价提供有意义的信息。新药 I 期临床试验中,要进行健康人体单剂量给药的药动学研究,以推算多次给药的药动学参数。在 II、III 期临床试验中,继续开展药动学研究,主要目的是核对按单剂量药动学参数推算的多次给药方案是否合理,如达不到适宜浓度或出现蓄积现象,应调整剂量或给药间隔。

5. 新药上市后的变更需要生物药剂学进行评估 药品获得管理机构的批准后,其处方、生产工艺、生产场地、给药方案等发生任何变更,或者对已上市药品作改进和扩展,需要对药品进行剂型、规格、释放特性、给药方案、适应证和适应人群等变更时,必须评估变更对生物药剂学行为的影响,尤其是变更较大时,需要提供变更后人体药动学资料和其他支持性数据。

(三) 与相关学科的关联性

生物药剂学作为药剂学的分支学科,与药剂学关系密切,相辅相成。药剂学中新剂型的研制,需要体内外质量的保证,制剂体内质量的考察需要借鉴生物药剂学的理论和方法,而药剂学中新剂型的设计和开发又推动了生物药剂学理论和方法的完善和发展。

药物动力学作为一门新兴的学科,借助动力学的原理和数学处理的方法,研究药物体内过程的量变规律,为生物药剂学提供了理论基础和研究手段。

生物药剂学与药理学和生物化学等学科,在内容上互相补充和渗透,都是研究药物及其他生理有效物质与机体的关系。但研究的侧重点不同,药理学主要研究药物在体内的作用方式和作用机制,生物化学主要研究药物参与机体的生化过程。生物药剂学则是研究药理上已证明有效的药物,制成某种剂型并以某种途径给药后的体内吸收、分布、代谢和排泄过程,以评价制剂的体内质量。研究生物药剂学,还需要具备生理学和人体解剖学的相关基础。

三、生物药剂学的发展

(一) 研究内容和进展

1. 生物药剂学分类系统(biopharmaceutics classification system, BCS) 根据药物的体外溶解性和肠壁通透性特征将药物进行分类,为预测药物在胃肠道的吸收及确定限速步骤提供了科学依据,并可根据这两个特征参数预测药物在体内体外的相关性。生物药剂学药物处置分类系统用药物代谢程度部分或完全替代 BCS 中的渗透性标准,弥补了 BCS 分类标准不易准确区分难溶性的 II 类和 IV 类药物的缺点。此外,定量生物药剂学分类系统和基于渗