

# 生物药剂学

S · W  
·  
Y  
·  
J  
·

# 与药物动力学

X · Y · Y · W · D · L · X ·

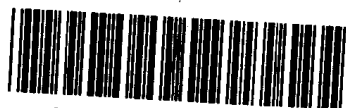
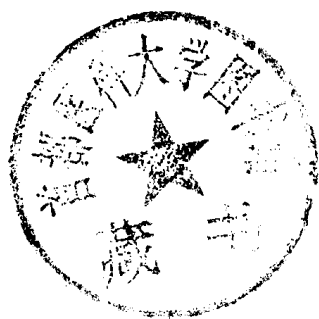
魏树礼 主 编

北京医科大学  
中国协和医科大学联合出版社

R945  
WSL

# 生物药剂学与药物动力学

主 编 魏树礼  
副主编 张 强



A0294884

北京医科大学  
中国协和医科大学联合出版社

(京) 新登字 147 号

图书在版编目 (CIP) 数据

生物药剂学与药物动力学/魏树礼主编. - 北京: 北京医科大学、  
中国协和医科大学联合出版社, 1997.9

ISBN 7-81034-712-8

I. 生… II. 魏… III. ①生物学: 药剂学②药物-动力学  
IV. R945

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (97) 第 08586 号

责任编辑: 谢琳

责任印制: 张京生

北京医科大学  
中国协和医科大学 联合出版社出版发行

(100083 北京学院路 38 号 北京医科大学院内)

山东莱芜印刷厂印刷 新华书店经销

※ ※ ※

开本: 787×1092 1/16 印张: 22.5 字数: 576 千字

1997 年 10 月第 1 版 1997 年 10 月山东第 1 次印刷 印数: 1-3000 册

定价: 34.80 元

本书由

北京医科大学科学出版基金

资助出版

## 内 容 提 要

生物药剂学与药物动力学不仅对新药、新剂型、新制剂的研究与开发、临床药学有着重要的意义，而且与药剂学、药理学、临床药理学有着密切的联系。

本书共分四篇。第一篇论述生物药剂学的主要内容。第二篇论述药物动力学的基本原理与基本概念，对各种药物动力学模型、参数计算方法、血药浓度测定方法均作详细介绍，特别讨论了生物药剂学与药物动力学在新药开发与研究中的应用，缓释与控释制剂的研制，治疗药物监测及临床合理用药和一些药物的实验研究。第三篇为药物动力学实验。第四篇为题解部分，共收集习题 244 个，既有概念题，又有计算题；既有图解法，又有线性回归法，还附有电子计算机程序。

本书理论与实际相结合，原理、实验与题解俱全，并反映药物动力学某些新的发展，如群体药物动力学。本书内容丰富，可作为医药院校教材，也可供药物及药物制剂研究单位、药理工作者、医院药师、医师、检验师与药厂技术人员参考。

## 编者说明

生物药剂学与药物动力学是近二十年发展起来的一门新兴医药学科，它对于新药、新剂型与新制剂的研究与开发及临床合理用药都有着非常重要的理论与实践意义。

本书原名《药物动力学及题解》，自1987年出版以来，得到广大读者的厚爱，为了适应学科的发展，在原书的基础上增加了部分内容，主要有生物药剂学，列为一篇，同时增加了血药浓度分析及确证方法、药物动力学在新药研究与开发中的应用、缓释制剂与控释制剂的研究、治疗药物监测、典型药物实验研究、药物动力学新进展、新药稳定性试验原理与方法等，并改名为《生物药剂学与药物动力学》，使本书更加完美，以期在教学、科研、生产、临床药学中发挥更大的作用。

近些年来，随着新剂型与新制剂的研究及临床药学工作的开展，广大医药工作者对这门学科也极为关注。作者根据自己在北京医科大学药学院的教学实践与科研活动，对有关资料进行了整理，编写了本书。全书由四篇组成。第一篇为生物药剂学，阐明药物吸收、分布、生物转化（代谢）、排泄的基本规律。第二篇为药物动力学，着重阐明药物动力学的基本原理，尽可能避免繁琐的数学推导，以便使读者易于理解。此篇共分十章，第一章简述了药物动力学几个基本概念。第二、三章除了讨论消除速度常数、半衰期、表观分布容积、清除率、平均稳态血药浓度等药物动力学参数的定义与意义，还介绍了单室模型、多室模型的特点及静脉注射、静脉滴注、非血管给药、多剂量给药的血药浓度与时间的关系及以参数的计算方法。第四章论述了模型确定与血药浓度分析及确证方法，特别介绍了AIC方法，同时介绍了几个典型药物的实验研究。第五章讨论了非线性药物动力学与生理模型，重点论述了米氏方程。最近几年，由于非房室模型方法的发展，矩量分析已引起人们特别的关注，应用日益广泛，故第六章对矩量分析的原理及其在药物动力学中的应用均作了介绍。药物动力学在不断发展，群体药物动力学逐步得到应用，故编写了第七章药物动力学某些新进展。为了使药物动力学更好地与实际相结合，指导生产实践与临床实践，有利于新剂型、新制剂的开发研究与临床合理用药，特编写了第八章，该章重点讨论了新药开发中生物利用度的研究及临床前药物代谢动力学的研究、治疗药物监测、给药方案的设计与肾衰病人的剂量调节。缓释、控释制剂也是药物动力学应用的一个方面，近年来发展很快，所以单列一章即第九章。在药物动力学发展过程中，电子计算机应用日益广泛，特别对药物动力学实验数据处理与参数计算更是不可缺少的。为此本书特编写了第十章电子计算机在药物动力学中的应用，重点介绍了国内3P87计算机程序使用方法。第三篇为药物动力学实验。本篇共编写了七个基本实验，其中包括可见光谱、紫外光谱、高效液相色谱、放射免疫等各种血药浓度测定方法及各种药物动力学参数的测定。同时还设计了制剂体内外相关实验。第四篇为题解部分，包括填空题、是非题和计算题，共收集244题，其中填空题60个，是非题52个，选择题14个，计算题118个。编写这部分的目的，一方面是为了加深对药物动力学基本概念的理解，同时可以熟练掌握有关参数计算方法并了解药物动力学的具体应用。这三篇概括了药物动力学的基本内容，前后呼应，相互联系，缺一不可。没有第二篇，则第三篇实验与第四篇题解就缺乏思考问题的基础。此外，本书还收集了一些药物动力学数据，列为附录。

本书的特点是理论与实践相结合，原理、实验、题解俱全，并反映了药物动力学某些发展趋势，内容丰富，方便实用。编写本书，旨在为医药院校师生、药学工作者进一步开展教学与科研开发提供一本较为实用的教材。能否如愿，将有待广大读者评定。我们虔诚地期待着有关专家和专业工作者的指教。

本书题解部分由王佳英、吴澄清、熊志坚、李翠芝、温慧仁编写，有关计算机程序由王学青编制。特此表示谢意。

编者

1997年9月

# 目 录

## 第一篇 生物药剂学

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| <b>第一章 概述</b> ..... (1)       | (四) 药物与红细胞的结合..... (18)                |
| <b>第二章 药物的吸收</b> ..... (3)    | (五) 药物与组织成分的结合..... (18)               |
| <b>第一节 消化道吸收</b> ..... (3)    | (六) 其他因素..... (18)                     |
| 一、胃肠道上皮细胞的构造与功能<br>..... (3)  | <b>第二节 淋巴系统转运</b> ..... (18)           |
| 二、药物的转运机理..... (4)            | 一、淋巴系统的构造 ..... (19)                   |
| (一) 被动扩散 ..... (4)            | 二、药物从血液向淋巴系统的转运<br>..... (19)          |
| (二) 主动转运 ..... (5)            | 三、药物从组织间隙向淋巴系统的<br>转运 ..... (19)       |
| (三) 促进扩散 ..... (5)            | 四、药物从消化道向淋巴系统的转运<br>..... (20)         |
| (四) 胞饮作用 ..... (5)            | <b>第三节 脑内转运</b> ..... (20)             |
| 三、药物在胃肠道的吸收..... (6)          | <b>第四节 胎内转运</b> ..... (21)             |
| 四、影响药物吸收的因素..... (6)          | <b>第四章 药物的代谢</b> ..... (23)            |
| (一) 生理因素的影响 ..... (6)         | <b>第一节 药物代谢与药理效应</b> ..... (23)        |
| (二) 药物理化性质的影响 ..... (7)       | <b>第二节 代谢过程和途径</b> ..... (24)          |
| (三) 其他因素的影响 ..... (8)         | 一、第 I 相反应 (功能基导入反应)<br>..... (24)      |
| <b>第二节 其他部位的吸收</b> ..... (9)  | (一) 氧化..... (24)                       |
| 一、口腔的吸收..... (9)              | (二) 还原..... (25)                       |
| 二、直肠的吸收 ..... (10)            | (三) 水解..... (26)                       |
| 三、注射部位的吸收 ..... (11)          | 二、第 II 相反应 (结合反应)<br>..... (26)        |
| 四、皮肤的吸收 ..... (11)            | (一) 葡糖醛酸结合..... (26)                   |
| (一) 皮肤构造及吸收途径..... (11)       | (二) 硫酸结合..... (26)                     |
| (二) 影响皮肤吸收的因素..... (12)       | (三) 乙酰化..... (27)                      |
| 五、肺部的吸收 ..... (13)            | (四) 谷胱甘肽结合..... (27)                   |
| 六、眼部的吸收 ..... (13)            | (五) 甲基化..... (27)                      |
| 七、鼻粘膜和阴道粘膜的吸收 ... (14)        | (六) 氨基酸结合..... (27)                    |
| <b>第三章 药物的分布</b> ..... (16)   | <b>第三节 代谢反应的部位与药物代谢酶</b><br>..... (27) |
| <b>第一节 组织分布</b> ..... (16)    | 一、代谢反应的部位 ..... (27)                   |
| 一、组织分布的过程 ..... (16)          | (一) 器官..... (27)                       |
| 二、影响药物组织分布的主要因素<br>..... (17) |  |
| (一) 组织血流量..... (17)           |  |
| (二) 细胞膜的通透性..... (17)         |  |
| (三) 药物-血浆蛋白结合率..... (17)      |  |



|                          |                        |
|--------------------------|------------------------|
| (二) 细胞····· (28)         | (二) 肾单位的基本功能····· (32) |
| 二、药物代谢酶····· (28)        | (三) 肾的生理功能····· (33)   |
| (一) 细胞色素 P-450····· (28) | 二、药物的肾排泄机理····· (33)   |
| (二) 药酶的诱导与抑制····· (29)   | (一) 肾小球过滤····· (33)    |
| 第四节 影响药物代谢的因素····· (30)  | (二) 肾小管分泌····· (33)    |
| 一、种属差异····· (30)         | (三) 肾小管重吸收····· (34)   |
| 二、性别差异····· (30)         | (四) 影响药物肾排泄的主要因素       |
| 三、年龄差异····· (30)         | ····· (34)             |
| 四、个体差异····· (30)         | 三、肾脏疾病时药物的肾排泄          |
| 五、疾病····· (30)           | ····· (34)             |
| 六、食物····· (30)           | 四、药物的肾毒性····· (34)     |
| 七、给药途径····· (31)         | 第二节 胆汁排泄····· (35)     |
| 八、合并用药····· (31)         | 一、胆汁的形成和排泄····· (35)   |
| 第五章 药物的排泄····· (32)      | 二、药物的胆汁排泄····· (35)    |
| 第一节 肾排泄····· (32)        | 三、影响胆汁排泄的因素····· (36)  |
| 一、肾的结构与基本功能····· (32)    | 四、肠肝循环····· (36)       |
| (一) 肾的结构····· (32)       | 第三节 其他排泄途径····· (37)   |

## 第二篇 药物动力学

|                         |                            |
|-------------------------|----------------------------|
| 第一章 药物动力学概述····· (38)   | (一) 速度法····· (47)          |
| 一、药物动力学的定义与发展过程         | (二) 亏量法····· (47)          |
| ····· (38)              | 二、清除率····· (48)            |
| 二、药物动力学研究的内容····· (38)  | (一) 器官清除率····· (48)        |
| 三、药物动力学模型····· (39)     | (二) 肾清除率····· (48)         |
| 四、血药浓度与药理效应····· (39)   | (三) 总清除率····· (49)         |
| 第二章 单室模型····· (41)      | 第四节 静脉输注····· (50)         |
| 第一节 静脉注射血药浓度····· (41)  | 一、建立模型图找出血药浓度与时间           |
| 一、建立模型图找出血药浓度与时间        | 的关系····· (50)              |
| 的关系····· (41)           | 二、稳态血药浓度····· (50)         |
| 二、药物动力学参数的计算····· (42)  | 三、达稳分数时间的求法····· (51)      |
| (一) 图解法····· (42)       | 四、用终止滴注法求消除速度常数            |
| (二) 线性回归法····· (43)     | ····· (52)                 |
| 第二节 消除速度常数、半衰期和表观       | 五、静脉滴注的负荷剂量····· (52)      |
| 分布容积····· (44)          | 第五节 单室模型非血管给药····· (52)    |
| 一、消除速度常数····· (44)      | 一、血药浓度····· (52)           |
| 二、半衰期····· (44)         | (一) 建立模型图找出血药浓度与           |
| 三、表观分布容积····· (46)      | 时间的关系····· (52)            |
| 第三节 静脉注射尿排泄数据处理和        | (二) 药物动力学参数的计算····· (53)   |
| 清除率····· (47)           | (三) 滞后时间····· (57)         |
| 一、静脉注射尿排泄数据处理····· (47) | (四) 用 Wagner Nelson 法求吸收百分 |

|   |      |
|---|------|
| 数与吸收速度常数  | (58) |
| 二、尿药浓度数据处理  | (60) |
| (一) 速度法   | (60) |
| (二) 亏量法 (总量减去法)   | (61) |
| 第六节 多剂量给药   | (62) |
| 一、多剂量函数   | (62) |
| 二、多剂量血药浓度与时间关系  | (62) |
| (一) 静脉注射血药浓度与时间的关系                                      | (63) |
| (二) 非血管给药血药浓度与时间的关系                                     | (63) |
| 三、稳态血药浓度  | (63) |
| (一) 多次静脉注射  | (63) |
| (二) 非血管给药   | (64) |
| 四、平均稳态血药浓度  | (64) |
| (一) 静脉注射平均稳态血药浓度  | (64) |
| (二) 非血管给药平均稳态血药浓度                                       | (65) |
| 五、间歇静脉输液  | (65) |
| (一) 输液和停止输液过程中的血药浓度                                     | (65) |
| (二) 稳态时输液与停止输液过程中的血药浓度                                  | (66) |
| (三) 稳态时峰浓度与谷浓度  | (67) |
| (四) $\tau$ 、 $T$ 和 $k_0$ 的计算                            | (67) |
| 六、积累程度  | (67) |
| 七、达稳 (坪) 分数所需的时间  | (68) |
| 八、负荷剂量  | (68) |
| 九、波动百分数   | (69) |
| 十、用叠加原理预估多剂量给药后的血药浓度                                    | (69) |
| 第七节 单室模型与生物利用度公式  | (70) |
| 总结  | (70) |
| 一、基本公式  | (70) |
| 二、求 $k$ 、 $T_{1/2}$ 、 $k_a$ 、 $X_u^\infty$ 、 $k_e$ 有关公式 | (72) |
| 三、求 $T_{max}$ 、 $C_{max}$ 、 $AUC$ 、 $F$ 有关公式            |      |

|  |      |
|--|------|
| 四、求 $V$ 、 $Cl$ 、 $Cl_r$ 有关公式   | (73) |
| 第三章 多室模型   | (76) |
| 第一节 双室模型静脉注射与静脉滴注  | (76) |
| 一、血药浓度   | (76) |
| (一) 建立模型图, 找出血药浓度与时间的关系  | (76) |
| (二) 药物动力学参数的计算   | (77) |
| 二、尿药浓度数据处理   | (78) |
| 三、静脉滴注   | (79) |
| 第二节 双室模型血管外给药 (一级吸收)   | (79) |
| 一、建立模型图找出血药浓度与时间的关系  | (79) |
| 二、药物动力学参数的计算   | (80) |
| (一) $\beta$ 、 $M$ 、 $\alpha$ 、 $L$ 、 $T_{1/2(\beta)}$ 、 $T_{1/2(\alpha)}$ 、 $k_a$ 、 $N$ 、 $T_{1/2(a)}$ 的计算 | (80) |
| (二) $K_{21}$ 、 $K_{10}$ 、 $K_{12}$ 、 $AUC$ 、 $V$ 、 $V_c$ 的计算   | (82) |
| 三、Loo - Riegelman 法测定吸收百分数及吸收速度常数  | (82) |
| 第三节 三室模型静脉注射   | (84) |
| 一、血药浓度与时间的关系   | (85) |
| 二、药物动力学参数的计算   | (85) |
| 第四节 多室模型公式总结   | (86) |
| 一、基本公式   | (86) |
| 二、求混杂参数有关公式  | (86) |
| 三、求药物动力学参数 $K_{21}$ 、 $K_{10}$ 、 $K_{12}$ 、 $K_{31}$ 、 $K_{13}$ 有关公式                                       | (86) |
| 四、求 $V_c$ 、 $V$ 、 $AUC$ 、 $Cl$ 有关公式  | (87) |
| 第四章 模型确定、体液浓度分析及方法确证与典型药物动力学研究   | (88) |
| 第一节 模型的确定  | (88) |
| 一、图解判断   | (88) |
| 二、残差平方和判断  | (88) |
| 三、用 $r^2$ 进行判断 ( $r^2$ 为确定系数)  | (89) |

|                                       |       |                                      |       |
|---------------------------------------|-------|--------------------------------------|-------|
| 四、AIC 判断法 .....                       | (89)  | 第五节 顺铂聚乳酸微球的肝动脉栓塞                    |       |
| 五、 <i>F</i> 检验 ( <i>F</i> test) ..... | (90)  | 研究(原子吸收法).....                       | (102) |
| 第二节 生物体液分析的基本要求与                      |       | 一、原子吸收光谱法检测血浆和肝组                     |       |
| 方法 .....                              | (90)  | 织中顺铂浓度 .....                         | (102) |
| 一、生物体液分析的基本要求 ..                      | (90)  | (一) 原子吸收光谱法检测铂的仪器                    |       |
| (一) 专属性 .....                         | (90)  | 工作条件 .....                           | (103) |
| (二) 准确度 .....                         | (90)  | (二) 标准工作曲线 .....                     | (103) |
| (三) 精密度 (重现性) .....                   | (90)  | (三) 回收率和精密度 .....                    | (103) |
| (四) 灵敏度 .....                         | (90)  | 二、检测样品的处理和测定 .....                   | (103) |
| 二、生物体液分析常用方法 .....                    | (90)  | (一) 血样品 .....                        | (103) |
| 第三节 丝裂霉素 C 及其葡聚糖微                     |       | (二) 肝组织样品 .....                      | (103) |
| 球血药浓度及药物动力学                           |       | 三、顺铂聚乳酸微球的肝动脉栓塞                      |       |
| 研究 (HPLC 法) .....                     | (91)  | 研究 .....                             | (103) |
| 一、仪器与药品 .....                         | (91)  | (一) 体内肝动脉灌注给药 .....                  | (103) |
| 二、血药浓度测定方法的研究 ..                      | (91)  | (二) 血样品的采集、处理和测定                     |       |
| (一) HPLC 检测条件 .....                   | (91)  | .....                                | (104) |
| (二) 样品处理与测定 .....                     | (91)  | (三) 肝组织样品的采集、处理和                     |       |
| (三) HPLC 图谱 .....                     | (91)  | 测定 .....                             | (104) |
| (四) 标准曲线的制备 (线性范围)                    |       | (四) 结果 .....                         | (104) |
| .....                                 | (92)  | (五) 讨论 .....                         | (104) |
| (五) 测定方法的确证 .....                     | (92)  | 第六节 阿霉素血浆与组织含量测定及                    |       |
| 三、丝裂霉素 C 和丝裂霉素 C 葡聚                   |       | 其微球栓塞药物动力学研究                         |       |
| 糖微球 (MMC-DMS) 动物体内                    |       | (HPLC 荧光检测法) .....                   | (105) |
| 动力学研究 .....                           | (93)  | 一、荧光检测 HPLC 法的建立                     |       |
| (一) 给药方式及剂量 .....                     | (93)  | .....                                | (105) |
| (二) 实验结果 .....                        | (94)  | 二、动物实验主要方法 .....                     | (106) |
| (三) 讨论 .....                          | (98)  | 三、实验结果 .....                         | (106) |
| 第四节 5-单硝酸异山梨酯血药浓度                     |       | 四、讨论 .....                           | (109) |
| 测定与药物动力学研究 (GC                        |       | 第七节 平阳霉素油包明胶微球乳剂                     |       |
| 法) .....                              | (99)  | (S/O) 药物动力学研究 (生                     |       |
| 一、5-单硝酸异山梨酯 (1S-5-                    |       | 物测定法) .....                          | (109) |
| MN) 血药浓度测定法 .....                     | (99)  | 一、药品与仪器 .....                        | (109) |
| (一) 血样处理方法 .....                      | (99)  | 二、实验和结果 .....                        | (110) |
| (二) 仪器条件 .....                        | (99)  | (一) A <sub>5</sub> 微球乳剂 S/O 制备 ..... | (110) |
| (三) 标准曲线 .....                        | (100) | (二) 平阳霉素生测法的建立 ..                    | (110) |
| (四) 回收率及精密度 .....                     | (100) | (三) 动物实验评价 .....                     | (112) |
| 二、人体药物动力学实验 .....                     | (101) | 三、讨论 .....                           | (112) |
| (一) 实验方法 .....                        | (101) | 第五章 非线性药物动力学与生理药物                    |       |
| (二) 血药浓度测定结果 .....                    | (101) | 动力学模型 .....                          | (114) |
| (三) 处理 .....                          | (101) | 第一节 非线性药物动力学 .....                   | (114) |

|  |  |
|--|--|
| 一、非线性药物动力学的特点<br>..... (114)                       | 的应用 ..... (131)  |
| 二、非线性药物动力学方程 (米氏<br>方程) ..... (115)                | 二、时辰药物动力学 ..... (131)  |
| 三、半衰期与剂量的关系 ..... (115)                            | 三、手性药物的药物动力学 ..... (131)   |
| 四、AUC 与剂量的关系 ..... (116)                           | 四、生物电阻抗法 ..... (132)   |
| 五、 $V_m$ 与 $k_m$ 的求法 ..... (117)                   | <b>第八章 药物动力学的应用</b> ..... (133)                                  |
| 六、非线性药物的给药方案 ..... (117)                           | <b>第一节 新药开发中生物利用度与生物<br/>        等效性的研究</b> ..... (133)          |
| <b>第二节 生物药物动力学模型</b> ..... (117)                   | 一、生物利用度 ..... (133)  |
| <b>第六章 统计矩原理及其在药物剂型研<br/>    究中的应用</b> ..... (120) | 二、生物等效性 ..... (134)  |
| 一、零阶矩、一阶矩与二阶矩<br>..... (120)                       | 三、评价 (测定) 生物利用度的方<br>法 ..... (134)                               |
| (一) 零阶矩 ..... (120)                                | (一) 血药浓度法 ..... (134)  |
| (二) 一阶矩 ..... (120)                                | (二) 尿药浓度数据法 ..... (135)  |
| (三) 二阶矩 ..... (121)                                | 四、生物利用度 (生物等效性) 的实<br>验设计 ..... (136)                            |
| 二、半衰期、清除率和稳态时的表现<br>分布容积 ..... (121)               | (一) 研究对象 ..... (136)   |
| 三、生物利用度、平均稳态血药浓度<br>与达稳态时间的预测 ..... (122)          | (二) 试验制剂与标准参比制剂<br>..... (136)                                   |
| 四、统计矩原理在药物剂型研究中的<br>应用 ..... (122)                 | (三) 分析方法的指标与要求 ... (136)   |
| <b>第七章 药物动力学某些新进展</b> ..... (125)                  | (四) 单剂量给药计划 ..... (136)  |
| <b>第一节 群体药物动力学</b> ..... (125)                     | (五) 单剂量试验结果处理 ..... (137)  |
| 一、Bayes 最小二乘法 ..... (125)                          | (六) 生物利用度的计算 ..... (137)   |
| (一) BLS 对标准差的分析 ..... (126)                        | (七) 多次给药计划 (多剂量给药计<br>划) ..... (137)                             |
| (二) BLS 法程序 (BMUBLS)<br>..... (126)                | (八) 多剂量试验结果处理 ..... (138)  |
| 二、应用实例 ..... (126)                                 | (九) 结果统计分析 ..... (138)   |
| 三、群体药物动力学程序使用方法<br>..... (127)                     | (十) 统计分析实例 ..... (138)   |
| <b>第二节 药物动力学与药效学链式模型</b><br>..... (129)            | 五、体内外相关性研究 ..... (143)   |
| 一、血药浓度与药效的关系 ..... (129)                           | 六、影响生物利用度的因素 ..... (144)   |
| 二、药效动力学模型 ..... (129)                              | <b>第二节 5-单硝酸异山梨酯片单剂量<br/>        与多剂量法生物等效性研究</b><br>..... (145) |
| 三、药物动力学与药效学相结合的<br>链式模型 ..... (130)                | 一、材料与方法 ..... (145)  |
| <b>第三节 药物动力学其他新进展</b><br>..... (131)               | 二、实验设计 ..... (146)   |
| 一、微透析法在药物动力学研究中                                    | 三、血药浓度分析 ..... (146)   |

|                               |       |                              |       |
|-------------------------------|-------|------------------------------|-------|
| 一、研究目的及内容                     | (151) | 药方案                          | (160) |
| 二、药物在生物样品中的分离与测定              | (151) | (三) 使稳态血药浓度控制在一定浓度范围的给药方案    | (160) |
| (一) 专属性                       | (151) | (四) 根据最低稳态血药浓度制定给药方案         | (161) |
| (二) 重现性                       | (151) | 二、肾功能衰退时剂量的调整                | (161) |
| (三) 灵敏度                       | (151) | (一) Wagner 法                 | (161) |
| (四) 标准曲线及回收率                  | (151) | (二) 一点法                      | (163) |
| (五) 分离及测定                     | (151) | (三) 重复一点法                    | (163) |
| 三、动物选择与注意事项                   | (151) | 三、实例分析——庆大霉素给药方案             | (164) |
| 四、药物动力学参数测定                   | (152) | (一) 庆大霉素有关动力学参数及治疗浓度         | (164) |
| (一) 血药浓度—时间曲线                 | (152) | (二) 庆大霉素给药方案的分析              | (164) |
| (二) 药—时曲线及数据处理                | (152) | <b>第九章 缓释、控释制剂的开发与研究</b>     | (168) |
| (三) 实验报告材料                    | (152) | 第一节 概述                       | (168) |
| 五、药物的分布                       | (152) | 一、缓释、控释制剂的定义                 | (168) |
| 六、药物的排泄                       | (152) | 二、缓释、控释制剂的特点                 | (168) |
| 七、药物与血浆蛋白的结合                  | (153) | 三、缓释、控释制剂的类型                 | (169) |
| 八、总结                          | (153) | 第二节 缓释、控释制剂的设计               | (169) |
| <b>第四节 蒿苯酯在大鼠体内的药物代谢动力学研究</b> | (153) | 一、药物的选择                      | (169) |
| 一、材料与方法                       | (153) | 二、设计要求                       | (170) |
| 二、药品检测方法                      | (153) | 三、缓释、控释制剂的剂量计算               | (170) |
| 三、血药浓度的测定与结果                  | (155) | (一) 仅含有缓释或控释剂量, 而无速释部分       | (170) |
| 四、组织分布结果                      | (156) | (二) 既有缓释或控释剂量, 又有速释剂量的情况     | (171) |
| 五、血浆蛋白结合                      | (156) | 四、缓释、控释制剂药物动力学模拟设计           | (172) |
| 六、讨论                          | (156) | (一) 控释制剂零级释放、没有速释部分的情况       | (172) |
| <b>第五节 治疗药物监测在药物动力学中的应用</b>   | (157) | (二) 控释制剂为零级释放、一级吸收, 无速释部分的情况 | (173) |
| 一、建立准确、精密、灵敏的血药浓度或其他体液浓度的测定方法 | (157) | (三) 缓释制剂为一级释放、一级吸收, 无速释部分的情况 | (173) |
| 二、TDM 与临床诊断                   | (158) |                              |       |
| 三、TDM 与给药方案                   | (158) |                              |       |
| 四、TDM 与有效安全用药                 | (159) |                              |       |
| 五、TDM 与中毒急救                   | (159) |                              |       |
| <b>第六节 给药方案设计</b>             | (160) |                              |       |
| 一、给药方案的设计                     | (160) |                              |       |
| (一) 根据半衰期确定给药方案               | (160) |                              |       |
| (二) 根据平均稳态血药浓度制定给             | (160) |                              |       |

|                                  |       |                                      |       |
|----------------------------------|-------|--------------------------------------|-------|
| (四) 缓释部分零级释放, 同时有速释部分的情况 .....   | (174) | (三) 长期试验 .....                       | (201) |
| (五) 多剂量模拟 .....                  | (174) | 二、药物制剂的稳定性实践 .....                   | (202) |
| 五、缓释、控释制剂的处方与工艺设计 .....          | (175) | (一) 加速试验 .....                       | (202) |
| (一) 骨架片的处方与工艺 .....              | (175) | (二) 长期试验 .....                       | (202) |
| (二) 缓释、控释颗粒(微囊)压片 .....          | (177) | 三、稳定性重点考察项目 .....                    | (203) |
| (三) 缓释、控释小丸(颗粒)胶囊 .....          | (178) | 四、关于药物稳定性试验操作说明 .....                | (203) |
| 第三节 缓释、控释制剂体外、体内评价 .....         | (179) | <b>第十章 电子计算机在药物动力学中的应用</b> .....     | (208) |
| 一、体外释放度试验 .....                  | (179) | 第一节 3P87 药代动力学程序使用方法 .....           | (208) |
| (一) 溶出度试验方法 .....                | (179) | 一、打印机联接 .....                        | (208) |
| (二) 释放度试验方法 .....                | (179) | 二、3P87 的调用 .....                     | (208) |
| (三) 释放试验的介质、试验安排与释放度标准 .....     | (179) | 三、主菜单内容 .....                        | (208) |
| (四) 药物释放机制 .....                 | (181) | 四、建立输入文件 .....                       | (209) |
| (五) 药物释放曲线的拟合 .....              | (184) | (一) 输入菜单 .....                       | (209) |
| 二、体内生物利用度研究 .....                | (185) | (二) 标题文件 .....                       | (209) |
| (一) 萘普生缓释片(500mg)生物利用度研究之一 ..... | (185) | (三) 输入给药途径 .....                     | (209) |
| (二) 萘普生缓释片生物利用度研究之二 .....        | (188) | (四) 输入剂量组 .....                      | (209) |
| (三) 碳酸锂控释片多剂量研究 .....            | (198) | (五) 输入各剂量组的个体数目, 剂量和静脉滴注时的滴注时间 ..... | (209) |
| (四) 统计矩方法在缓释、控释制剂中的应用 .....      | (198) | (六) 输入浓度—时间数据 .....                  | (209) |
| (五) 体外试验与体内试验相关关系 .....          | (199) | 五、药代动力学计算 .....                      | (210) |
| 第四节 新药药物稳定性试验原理与方法 .....         | (200) | (一) 用主数据进行计算 .....                   | (210) |
| 一、原料药 .....                      | (201) | (二) 批处理计算 .....                      | (210) |
| (一) 影响因素试验 .....                 | (201) | 六、输出功能选择 .....                       | (210) |
| (二) 加速试验 .....                   | (201) | (一) 屏幕显示主菜单 .....                    | (210) |
|                                  |       | (二) 常规打印输出 .....                     | (210) |
|                                  |       | 第二节 计算实例 .....                       | (211) |
|                                  |       | 第三节 药物动力学计算程序及其使用 .....              | (216) |
|                                  |       | 一、使用方法 .....                         | (216) |
|                                  |       | 二、药物动力学计算程序清单 .....                  | (217) |

### 第三篇 药物动力学实验

|                        |       |
|------------------------|-------|
| 实验一 阿司匹林片溶出速率的测定 ..... | (253) |
|------------------------|-------|

|                          |       |
|--------------------------|-------|
| 实验二 阿司匹林缓释片体内外相关实验 ..... | (254) |
|--------------------------|-------|

|  |      |                              |      |
|--|------|------------------------------|------|
| 实验三 扑热息痛生物利用度和药物动力学参数的测定 (血药浓度法) ..... | 255) | 实验五 头孢唑啉钠血药浓度的测定 .....       | 263) |
| 实验四 扑热息痛生物利用度和药物动力学参数的测定 (尿药浓度法) ..... | 260) | 实验六 氨茶碱血药浓度测定与药物动力学的研究 ..... | 263) |
|  |      | 实验七 用放射免疫法测定血药浓度 .....       | 264) |

## 第四篇 药物动力学题解

|                      |      |                        |      |
|----------------------|------|------------------------|------|
| 第一部分 填空题 .....       | 267) | 二、双室模型计算题 .....        | 294) |
| 一、基本概念 .....         | 267) | (一) 双室模型静脉注射给药 .....   | 294) |
| 二、单室模型 .....         | 268) | (二) 双室模型血管外给药 .....    | 299) |
| 三、双室模型及药物动力学应用 ..... | 269) | 三、给药方案的设计及计算 .....     | 300) |
| 第二部分 是非题 (附答案) ..... | 269) | (一) 口服或肌注给药 .....      | 300) |
| 第三部分 选择题 (附答案) ..... | 272) | (二) 静脉注射给药 .....       | 308) |
| 第四部分 计算题 .....       | 274) | (三) 静脉滴注给药 .....       | 311) |
| 一、单室模型计算题 .....      | 274) | 四、肾功能减退病人给药方案的调整 ..... | 317) |
| (一) 静脉注射 .....       | 274) | 五、非线性药物的给药方案 .....     | 321) |
| (二) 静脉输注 .....       | 283) | 六、生物利用度的计算 .....       | 323) |
| (三) 非血管给药 .....      | 284) | (一) 血药浓度法 .....        | 323) |
| (四) 多剂量给药 .....      | 291) | (二) 尿药浓度法 .....        | 324) |

### 附录

|                           |      |                             |      |
|---------------------------|------|-----------------------------|------|
| 一、本书数学符号注释 .....          | 325) | (二) 处置函数 (配置函数) .....       | 329) |
| 二、拉普拉斯变换 .....            | 326) | 四、非线性回归法 .....              | 330) |
| (一) 定义 .....              | 327) | 五、治疗的浓度指标 .....             | 332) |
| (二) 拉普拉斯变换的性质与公式 .....    | 327) | 六、一些药物的动力学参数 .....          | 334) |
| (三) 拉普拉斯变换表与常微分方程的解 ..... | 327) | 七、一些药物的血药浓度与治疗作用的关系 .....   | 341) |
| 三、线性乳突模型解法 .....          | 328) | 八、一些药物的治疗指数 .....           | 343) |
| (一) 输入函数 .....            | 329) | 九、不同程度肾功能减退应改变给药方案的药物 ..... | 344) |

# 第一篇 生物药剂学

## 第一章 概述

### 本章要求：

1. 掌握生物药剂学的含义
2. 掌握生物药剂学的研究内容和研究意义
3. 了解生物药剂学的产生与发展过程

生物药剂学 (biopharmaceutics) 一词最早见于 1961 年 Wagner 的综述<sup>(1)</sup>。但生物药剂学的开端应以 1937 年 Teorell 的两篇论文为标志。论文中明确阐述了给药后药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄的有关过程。以后出现了对药物体内各个过程进行的生理学、生物化学, 以及物理化学等各方面的广泛研究, 逐渐形成了生物药剂学这一新型学科, 并从六十年代开始得到迅速发展。

生物药剂学是研究药物及其剂型在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程, 阐明药物的剂型因素、生物因素与药效之间相互关系的一门学科。应该注意的是, 这里的剂型因素是一个广义的概念。它不仅指药物学中的各种剂型 (如针剂、片剂和胶囊剂等), 而且包括药物的化学性质 (如分子结构是游离状态还是形成络合物、分子复合体、药物与蛋白质的结合体等), 药物的物理性质 (如粒径、晶型和溶解度等), 制剂的处方组成 (如各种辅料或添加剂的用量及性质, 处方中其他药物的性质等), 以及制备工艺和给药方法等。生物因素则包括种属差异 (如鼠、兔、犬和人的差异), 种族差异 (如肤色、人种的不同), 性别差异, 年龄差异, 以及不同的遗传背景, 不同的生理与病理条件等等。药效是指药物的药理效应, 包括药物及制剂的临床治疗效果, 副作用和毒性反应等各个方面。

药物从用药部位进入体循环的过程称为吸收 (absorption)。药物吸收后, 通过细胞膜屏障向各组织、器官或者体液进行转运的过程称为分布 (distribution)。药物在体内受酶系统或者肠道菌丛的作用而发生结构转化的过程称为生物转化 (biotransformation) 或代谢 (metabolism)。药物以原型或者代谢产物的形式排出体外的过程称为排泄 (excretion)。其中吸收、分布和排泄没有结构变化, 只有部位改变, 被称为转运 (transport)。而代谢和排泄过程反映药物从循环中的消失, 统称为消除 (elimination)。另外常把分布、代谢和排泄过程统称为处置 (disposition)。

生物药剂学主要是研究药物及制剂给药以后, 能否在体内很好地吸收而进入血液循环;



能否及时地分布到与疾病相关的某些特定的组织和器官（即靶组织或靶器官）；以及药物如何在体内进行代谢和排泄，因为这直接关系到药物在体内能维持多高的浓度和持续多长的时间，从而关系到药效的强弱和持续时间。换言之，生物药剂学要研究给药后药物从吸收到消除的整个体内过程，以及各种制剂因素和生物因素对这一过程和药效的影响。生物药剂学是药剂学的新分支，它与生物化学、药理学、物理化学、药效学及药物动力学等学科有着密切的联系。

在生物药剂学的发展史上，T. Teorell, J. G. Wagner, K. Thiemer, E. Nelson, J. Levy, T. L. Loo, S. Riegelman 和 M. Gibaldi 等人作为生物药剂学的开创者和奠基人做了大量开拓性的工作。国内也有若干专著或译著问世<sup>[2~7]</sup>，而且生物药剂学的研究工作也有了广泛的开展。

五十年代初期，人们普遍持有“化学结构决定药效”的观点。认为药剂学仅仅是一门调配和加工药物的学问，将药物制成各种剂型仅仅是为了改善外观、掩盖不良嗅味和便于服用，药物制剂的药理效应纯粹是由药物本身的化学结构决定的。这种观点长时间地约束了人们的认识，使整个药学领域的发展，特别是药剂学理论的发展受到了很大限制。随着科学技术的发展、药剂生产的大工业化和大量的临床实践，人们逐渐认识到药物制剂所产生的药理效应是受到各种复杂因素的影响的，药效不仅与药物的化学结构有关，同时还受到各种剂型因素和生物因素的影响，在很多情况下，这些影响都广泛存在而且是十分重要的。大量的事实表明，同一种药物由于处方组成、制备工艺和剂型等不同时，药效可以相去甚远，某些制剂可能无效，而另一些制剂可能引起中毒反应。因此，研究药物的吸收、分布、代谢和排泄过程的各种机理和理论，研究各种剂型因素和生物因素对药效的影响，对控制药物制剂的内在质量，确保最终药品的安全和有效，为新药开发和临床用药提供严格的评价指标，具有十分重要的理论和现实意义。

(张 强)

### 思考题

1. 试述生物药剂学的含义、研究内容和研究意义。
2. 解释吸收、分布、排泄、生物转化、代谢、转运、消除和处置等基本概念。
3. 在生物药剂学的发展史上，有哪些科学家做出过重大贡献？生物药剂学与哪些学科有密切联系？
4. 通过文献资料举例说明“化学结构唯一决定疗效”的观点是错误的。

### 参考文献

1. Wagner JG. *J pharm Sci* 1961; 50:359
2. 卢炜译. 最新生物药剂学, 台北: 合记图书出版社, 1994:1
3. 屠锡德, 等. 生物药剂学, 南京: 江苏科学技术出版社, 1981:1
4. 邓树海, 等. 药物动力学与生物药剂学, 天津: 天津科技翻译出版公司, 1992:399
5. 宋振玉. 药物代谢研究, 北京: 人民卫生出版社, 1990:9
6. 王振钺, 等, 译. 药物处置和药物代谢动力学, 北京: 人民卫生出版社, 1981:23
7. 周邦元. 临床药物动力学, 北京: 人民卫生出版社, 1989:1