

## 药代动力学复习资料

### 第二章 药物体内转运

#### (一) 药物肠吸收的研究方法和特点

(1) 在体回肠灌流法：本法能避免胃内容物和消化道固有生理活动对结果的影响。

(2) 肠外翻囊法：该方法可根据需要研究不同肠段的药物吸收或分泌特性及其影响因素。

(3) Caco-2 (Cancer colon) 细胞模型：优点：①可作为研究药物吸收的快速筛选工具；②在细胞水平上研究药物在小肠黏膜中的吸收、转运和代谢；③可以同时研究药物对黏膜的毒性；④由于Caco-2 细胞来源于人，不存在种属的差异性；⑤重现性好。缺点：酶和转运蛋白的表达不完整，此外，来源、培养代数、培养时间对结果都有影响。

(4) 整体动物实验法：灌胃，口服后与静注相比。

(二) 常用的药物血浆蛋白结合试验方法与注意事项 [血浆蛋白结合率%100]

[ ] [ ] [ ? += PD D PD (1) 平衡透析法 equilibrium dialysis

原理：平衡透析法是利用与血浆蛋白结合的药物不透过半透膜，药物可以透过，将血浆蛋白置于一隔室内，平衡时两室游离药物浓度相等，可计算相应的血浆蛋白结合率。

#### 平衡透析法注意事项

①药物与膜发生结合。药物与膜结合程度取决于药物的性质，当结合程度高时，会给出不正确的结果，在这种情况下，应更换其他类型半透膜或改用其他方法。在实验过程中，应设立一对照组。

②空白干扰。有时从膜中溶解一些成分会干扰药物的测定，尤其是用荧光法。因此在实验前应对膜进行处理，尽可能降低空白干扰。

③Donnan 效应。由于膜两侧的电荷特性不同，往往出现Donnan 效应。可采用高浓度的缓冲液或加中性盐溶液，最大限度地降低这种效应。

④当药物在水中不稳定或易被血浆中酶代谢时，不易用此法。

⑤应防止蛋白质的破坏。

(6)膜完整性实验

优点：成本低，简单易行

缺点：费时，对不稳定的药物不合适，易被血浆中酶代谢的药不合适

(2) 超过滤法 ultrafiltration

注意事项：

(1) 根据药物分子量大小采用适当孔径的滤膜

(2) 注意滤膜的吸附问题

(3) 过滤速度要适当快且过滤量不宜多，以免打破药物和血浆蛋白的原有平衡

原理：与平衡透析法不同的是在血浆蛋白室一侧加压力或离心力，将游离药物快速通过滤膜进入另一隔室。而结合型药物仍留在半透膜上的隔室内。

优点：快速，只要有足够的滤液分析即可停止实验，可用于那些不稳定的药物血浆蛋白结合率测定。如采用微量超滤装置，生物样品量大大减少，故该方法可用于在体的血浆蛋白结合率测定。与平衡透析法一样，要注意药物与滤膜的结合问题以及滤膜的孔径问题。

缺点：不同型号的滤过膜，超滤时间，不同压力

(三) 血脑屏障的试验方法

在体法：快速颈内动脉注射技术、静脉注射给药后脑部取样技术、在位脑灌流技术、在位脑血管灌流/除去毛细血管技术、在体脑微透析技术

离体法：离体脑微血管片技术（脑的来源有人脑、猪脑、牛脑和大鼠脑。最常用的是新生牛脑。制备方法有离心法和过滤法。）

原代脑微血管内皮细胞（BCEC）培养技术：通常用新生牛脑或10日龄的大鼠脑，获得血管内皮细胞后，根据需要进行细胞摄取试验和转运试验（正向转运和逆向转运）。

(四) 何为多药耐药蛋白，有哪些类型和种类？

多药耐药（MDR）现象最早在肿瘤细胞中发现。对药物敏感的肿瘤细胞长期用一种抗肿瘤药物处理后，该细胞对药物敏感性降低，产生耐药性，同时对其他结构类型的抗肿瘤药物敏感性也降低。细胞和药物接触后，可以通过多种方式

产生耐药性，如降低摄取、增加去毒功能、改变靶蛋白或增加外排。其原因之一是高度表达一类糖蛋白，促进药物外排降低细胞内药物蓄积。这类蛋白就叫多药耐药蛋白。

P-糖蛋白（P-GP）、5种多药耐药相关蛋白家族（MRP1、MRP2、MRP3、MRP4、MRP5）、乳腺癌耐药蛋白（BCRP）人有两种PDG家族：MDR1, MDR3；动物有三种：mdra, mdrb, mdr2

#### 第四章 经典的房室模型理论

##### 一. 房室模型的划分依据和动力学特征

房室模型中的房室划分主要是依据药物在体内各组织或器官的转运速率而确定的，只要药物在其间的转运速率相同或相似，就可归纳成为一个抽象概念，并不代表解剖学上的任何一个组织或器官，因此房室模型的划分具有抽象性和主观随意性。

在应用房室模型研究药物的动力学特征时，最常采用的方法是把机体表述为由一些房室组成的系统，并假定药物在各房室间的转运速率以及药物从房室中消除的速度均符合一级反应动力学。其动力学过程属于线性动力学，只适合于描述属于线性动力学特征药物的体内过程。

##### 二. 房室模型的不足

经典的方式模型是依据药物在其中的转运速度的差异而划分的，所谓的房室并不代表任何的生理和解剖上的组织器官，因此房室模型具有相对性，抽象性，主观随意性，只适用于描述在体内属于线性的动力学特征的药物。因此在使用房室模型时应注意其前提假设。

##### 三. 药动学参数的生理及临床意义

药动学参数的生理意义：

药动学参数是反映药物在体内动态变化规律性的一些常数，如吸收、转运和消除速率常数、表观分布容积、消除半衰期等，通过这些

参数来反映药物在体内经时过程的动力学特点及动态变化规律性。

药动学参数的临床意义：

1. 药动学参数是临床制定合理化给药方案的主要依据之一；

1) 根据药动学参数的特性，设计和制定安全有效的给药方案，包括剂量、给药间隔、最佳给药途径等。

2) 针对不同的生理病理状态，制定个体化给药方案，提高用药的安全有效性。

2. 有助于阐明药物作用的规律性，了解药物在体内的作用和毒性产生的物质基础。

有些参数还是评价药物制剂质量的重要指标，在药剂学和新药的开发研究中常常用于制剂的体内质量评价

#### 四. 各种给药方式的动力学特征

一房室模型的动力学特征：

1. 药物进入体内迅速在各组织间达平衡

2. 各组之间转运的速度相同，但达平衡后各组织部位药量不一定相等。

3. 消除和转运属于一级过程。

4. 静脉给药后 C-t 曲线呈典型的单指数函数特征，即血药浓度的半对数与时间呈直线关系。

#### 一、单剂量给药动力学

##### 1、静注给药动力学

$$c = c_0 e^{-kt}$$

$$\ln c = \ln c_0 - kt \quad \ln c = \ln c_0 - \frac{c_0 k}{V} t$$

拉式逆变换拉式变换据此可以得出该直线的斜率和截距，得出 k 和 c<sub>0</sub>。

$$k = \frac{0.693}{t_{1/2}}, \quad c_0 = \frac{AUC}{kV}$$

★动力学特征：

1) 血药浓度以恒定的速率随时间递减。

2) 消除半衰期与初浓度 c<sub>0</sub> 无关。

3) AUC 与给药剂量 x<sub>0</sub> 成正比。



#### 4、血管外给药动力学

血管外给药一般指静脉以外的给药途径，给药后，药物不直接进入血循环，需经过一个吸收过程。药物以一级过程从吸收部位吸收，血药浓度  $c$  随时间的增加而递增，直到  $c_{max}$ ，而后药物按一级过程从体内消除。

$$\frac{dx}{dt} = k_a x - k x$$

$$k_a x - k x = \frac{F x_0}{V} e^{-k t}$$

$$k_a x - k x = \frac{F x_0}{V} e^{-k t} \quad (1)$$

将下式代入上式整理得 (1)

$$\frac{dx}{dt} + (k - k_a) x = \frac{F x_0}{V} e^{-k t} \quad (2)$$

#### ★动力学特征：

1) 血药浓度-时间曲线为一条双指数曲线，这条双指数曲线可以看成是由两条具有相同截距的直线相减而成，

$$c = \frac{F x_0}{V} (e^{-k t} - e^{-k_a t})$$

在这条双指数曲线中，因为  $k_a > k$ ，当  $t$  充分大时， $e^{-k_a t}$  先  $\rightarrow 0$ 。

3) 血药浓度-时间曲线可分为三相，吸收分布相、平衡相和消除相。

#### 二、多剂量给药动力学

##### 静注多剂量给药动力学 P76

1. 临床上为达到期望的疗效常常采用多剂量给药以维持有效的血药浓度，按一级过程处置的药物连续多次给药后，血药浓度呈现规律的波动。

2. 随着给药次数的增加，血药浓度不断递增，但递增的速度逐渐减慢，直至达到稳态水平，此时若继续给药则血药浓度在稳态水平上下波动。

3. 稳态时的平均血药浓度：稳态时的“坪”血药浓度表示稳态间隔  $\tau$  期间的“坪”血药浓度。

4. 达到稳态某一百分比所需的时间和药物半衰期成正比，而与给药次数和给药间隔无关。

5. 负荷剂量：凡首次剂量即可使血药浓度达到稳态的剂量称为负荷剂量。)

6. 积累系数  $R$ ：稳态平均血药浓度与第一次给药的平均血药浓度之比。

$$R = \frac{1}{1 - e^{-k\tau}}$$

## 11 第五章 非线性药物动力学

(一) 试从米氏方程说明非线性药物消除的动力学特征 米氏方程：

$c$

$K_m \ll c$  ①当  $K_m \ll c$ ， $\frac{dc}{dt} = -k c$ ，相当于一级过程，低浓度时  $\lg c \sim t$  为一直线。②当  $K_m \gg c$ ， $\frac{dc}{dt} = -\frac{V_m}{V} c$ ，相当于零级过程，高浓度时  $\lg c$  几乎不随  $t$  变化，原因是酶的作用出现饱和，此时  $\frac{dc}{dt} = -\frac{V_m}{V}$ 。

③当剂量或浓度适中时，则米氏方程不变，此时药物在体内的消除呈现混合型， $\lg c \sim t$  为一曲线。

综上所述，非线性药物动力学的动力学特征总结如下：

- (1) 高浓度时为零级过程
- (2) 低浓度时为近似的一级过程
- (3) 消除速率和半衰期不再为常数，而与初浓度  $c_0$  有关
- (4) AUC 与剂量不成比例

(二) 若某药物存在非线性消除现象，应如何通过试验予以证实？  
(作图，AUC )

①  $\lg c-t$  图形观察法：药物静注后，作  $\lg c-t$  图，若呈明显的上凸曲线可考虑为非线性动力学，若为直线或下凹曲线则可初步判断为线性动力学

② 面积法：对同一受试者给予不同的剂量，分别计算 AUC 值，若 AUC 与  $X_0$  间呈比例，说明为线性，否则为非线性。若 AUC 随剂量增加较快，可考虑为非线性消除；若 AUC 随剂量增加较慢，血管外给药的情况下可考虑为吸收出现饱和，即非线性吸收。

(三) 对于非线性消除的药物，试分别列出口服，静注和静滴给药后血药浓度变化的速度方程 P88, 90

(四) 若药物在体内存在非线性吸收, 非线性结合或非线性消除, 分析大剂量给药后血液浓度分别会出现什么样的变化?

若 AUC 随剂量增加较快, 可考虑为非线性消除, 若 AUC 随剂量增加较慢, 血管外给药的情况下可考虑为吸收出现饱和, 即非线性吸收。

## 第六章 非房室模型的统计矩方法

1. 平均驻留时间: 对于线性药物动力学过程, 符合指数函数衰减, 其停留时间遵从“对数正态分布”。理论上, 正态分布的累积曲线, 平均值在样本总体的 50% 处, 对数正态分布的累积曲线则在 63.2%。静注后 MRT 就表示消除给药量的 63.2% 所需要的时间, 但输入存在吸收项, MRT 大于消除给药量的 63.2% 所需要的时间。

2. 平均驻留时间和半衰期的关系:

MRT 为所有分子在体内停留的平均时间, 全局参数, 半衰期为药物消除一般所需的时间, 为局部参数。

(1) 一般情况下,  $t_{1/2} < \text{MRT}$

(2) 对于二房室以上的模型, 末端相的  $t_{1/2\beta}$  的增加可以大于 MRT 的增加, 所以有可能  $\text{MRT} < t_{1/2\beta}$ 。目前有看法用 MRT 代替半衰期, 不可行。因为 MRT 是总体的参数, 末端相半衰期是局部参数, 不能替换。

3. 稳态浓度的计算: 当药物以某一剂量、用相等的间隔时间作多剂量给药后, 在稳态时一个剂量间期内 AUC 等于单剂量给药时 AUC。

稳态坪浓度: 对稳态各个时间点浓度的时间长度权重平均,  $\tau \text{AUC}$

$$c_{ss} = \frac{\text{AUC}_{ss}}{\tau}$$

4. 生物利用度: 生物利用度通常是指非静脉给药剂量实际达到血液循环的分数 F, 用于指药物经血管外给药后, 药物被吸收进入血液循环的速度和程度的一种量度, 是评价制剂吸收程度的重要指标。分为绝对生物利用度和相对生物利用度。绝对生物利用度  $F = \frac{\text{AUC}_{iv}}{\text{AUC}_{ext}} \times 100\%$

相对生物利用度  $F = \frac{\text{AUC}_{iv, ext}}{\text{AUC}_{iv, T}} \times 100\%$

清除率:  $CL = \frac{D}{\text{AUC}}$ , 用于评价两种制剂的吸收差异。

指单位时间内多少表观分布容积内的药物被清除掉。

$AUC = \int_0^{\infty} c dt$  最终消除的药物总量

对于非静脉给药, 则  $AUC = \frac{D}{CL}$

对于静脉给药, 则  $AUC = \frac{D}{CL}$

对于静滴, 则  $AUC = \frac{D}{CL}$

6. AUC: 血药浓度-时间曲线下面积, 常用于评价药物的吸收程度。

$AUC = \int_0^{\infty} c dt$

7.  $T_{1/2}$  (消除半衰期): 指血药浓度下降到一半所需要的时间;  $k$  是药物从体内消除的一级速率常数, 两者都是反应药物从体内消除的速率常数。

8. 稳态表观分布容积: p101

## 第七章 药物制剂生物利用度及生物等效性评价

1. 药学等效 (溶出等效), 生物等效, 临床等效之间的关系, 举例

药学等效是指含量相同的药物在体外溶出实验中  $f_2$  值在 50-100 之间。生物等效是指在人体内药物的吸收速度和程度等效。临床等效是指在临床实验中药物的响应, 包括临床疗效和不良反应等效。溶出等效和生物等效之间没有必然的关系, 但是对于 BCS I 类的药物可以免除生物等效性实验, 只要进行溶出等效实验。生物等效用于替代临床实验, 前提是药物经血液循环到达效应部位。随着溶出等效, 生物的等效, 临床等效的顺序, 花费的金钱和时间增加, 所得结论可靠性也递增。例如, 枸橼酸铋钾, 在胃肠道直接发挥作用就无法通过生物利用度研究和等效性评价来代替临床试验。

分析生物等效性试验和临床等效性实验各自的优缺点:

生物等效性是指在人体内药物的吸收速度和程度等效。临床等效是指在临床实验中药物的响应, 包括临床疗效和不良反应等效。前者比后者需要的病例少, 花费少, 时间短, 更客观, 但是属于替代指标。后者属于直接指标, 但是病例多, 花费多, 时间长。

2. AUC AUMC  $D$  MRT  $Cl$   $V_v$   $i$   $ss$   $?$   $?$   $=$

## 2.生物等效性实验原则和方法

### (1) 受试者的选择

生物利用度实验中对受试者有何要求:

- a)性别。男性
- b)年龄，18~50 岁
- c)体重与身高。标准体重+/-10%，身高控制在 160~180cm
- d)不吸烟不嗜酒
- e)身体健康，无心、肝、肾、消化道、代谢异常等病史，并进行健康体检（心电图、血压、胸透、肝肾功能和血糖等）
- f)无药物过敏史、神经系统疾病史和低血糖史。
- g)无体位性低血压史，心率在 60~90 次/min
- h)2 周前至实验期间未服用过其他任何药物，
- i)无影响药物吸收，分布，排泄，代谢等因素。
- j)3个月内未用过已知对某脏器有损害的药物
- k)签订知情同意书（要点：全面告知，充分理解，自主选择）

### (2) 受试者的例数

### (3) 参比制剂选择:

a.生物等效性中对受试制剂的要求:

- 1.体外释放度，稳定性和含量合格
- 2.安全性符合要求
- 3.必须有主管部门的批文
- 4.受试制剂应为中试放大产品，经稳定性检查合格，报送生产的同批制剂。

b.生物等效性实验中参比制剂的选取标准:

进行绝对生物利用度研究时，选静脉注射剂为参比制剂，进行相对生物利用度研究时，首先应考虑选择国内已上市的同机型的市场主导制剂或被仿制的制剂作为标准参比制剂。只有在国外没有相应制剂时，才考虑选用其他类型的制剂为参比制剂。

### (4) 实验设计

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/248001053066007000>