

Part III-B: Medicine Outline

Lecture by 邓军

Note by THF

2024 年 10 月 23 日

目录

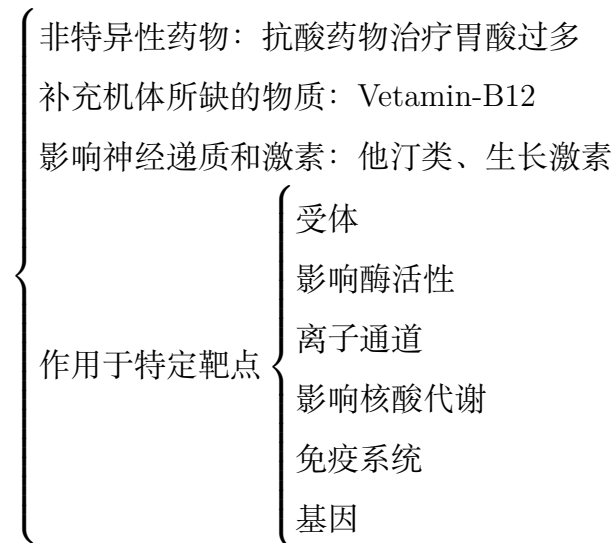
0.0.1	受体	2
0.0.2	药物分布	3
0.0.3	代谢	4
0.0.4	排泄	5
0.0.5	代谢动力学	5
0.0.6	毒理学	5
0.1	药物分析学的研究内容	6
0.1.1	中国药典与主要国外药典	7
0.2	药品质量管理与监督	7
0.2.1	药品检验工作的基本内容	8
0.2.2	药房制剂快速化学检验	9

Lecture 10

10.18

Notation. 药物效应和作用机制：
药物为什么起作用、如何起作用

药物以机理分类:



0.0.1 受体

Notation. 受体学说:

药效学的基本理论之一, 从分子层面解释药理、作用机制、药效关系的基本理论

Definition. 受体: 能与药物结合相互作用发动细胞反应的大分子或大分子复合物

药物 + 内源性配体 + 受体 $\xrightarrow{\text{信息放大系统}}$ 生理、药理学反应.

1878: Langley 发现受体与药物作用的现象

1908: Ehrlic 提出 receptor (受体) 概念, 提出抗体的概念

1905: Langley 命名受体 (receptive substance), 受体具有特异性和高亲和力

1933: Alfred J Clark 用数学提出占领理论

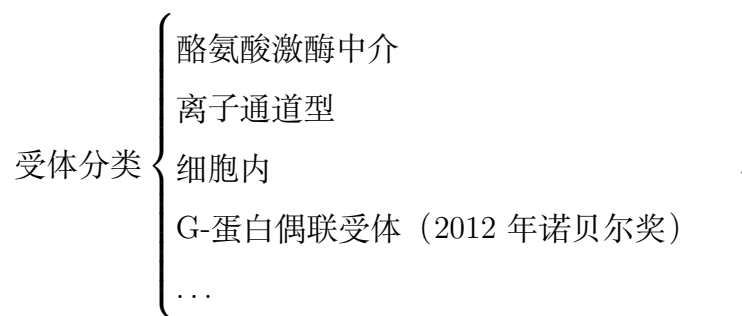
Notation. 受体的特征:

1. 灵敏性: 低浓度配体产生大效应
2. 特异性: 引起受体兴奋反应的配体化学结构相似 (合成相似效应的配体)
3. 饱和性: 受体数目一定

4. 可逆性: 配体 + 受体 $\xrightleftharpoons[\text{解离}]{\text{结合}}$ 结合体
5. 多样性: 同一受体可分布到不同细胞, 产生不同效应

Notation. 作用于受体的药物:

1. 激动剂 (agonist): 产生最大效应
2. 拮抗剂 (antagonist): 与受体结合但不产生效应, 降低抗体反应活性, 可再分为竞争性与非竞争性



Notation. G-蛋白偶联受体: 最大的膜受体家族

0.0.2 药物分布

Notation. 药理效应与剂量在一定范围内成一定比例: 剂量-效应关系

1. 量反应: 过量
2. 质反应: 过敏

Notation. 半数量/浓度:

EC_{50} : 半数有效浓度

ED_{50} 半数有效剂量

LC_{50} : 半数致死浓度

LD_{50} 半数致死剂量

有效浓度越小越好, 致死浓度越大越好

Notation. 1. 治疗指数 TI(therapeutic index):

$$TI = \frac{LD_{50}}{ED_{50}}.$$

2. 安全指数 $\frac{LD_5}{ED_{95}}$

3. 强化安全指数 $\frac{LD_1}{ED_{99}}$

Notation. 药物的体内过程:

吸收 → 分布 → 代谢 → 排泄 (ADME)

转运方式:

1. 被动转运: 类似渗透, 由浓度差驱动, 不消耗 ATP; 共三种类型: 简单扩散、易化扩散、滤过
2. 主动转运

Definition. 吸收: 药物从给药位置进入血液循环

静脉内给药不经过吸收过程: 直接循环

按速度排序给药方式:

静脉注射 → 吸入 → 舌下 → 直肠 → 肌注 → 皮下 → 口服 → 皮肤

Notation. 首过效应

口服药物在肠腔内未被破坏, 进入肝脏不被吸收, 经肠道转化排出体内

口腔吸收、直肠吸收无首过效应

药物在体内分布大多数不均匀

Notation. 再分布: 首先到血流丰富的器官, 再朝容量大的组织转移

Notation. 屏障效应

1. 血脑屏障: 阿托品季铵转化为甲基阿托品后不能通过血脑屏障
2. 胎盘屏障

血浆蛋白结合力、局部器官血流量也会影响分布

0.0.3 代谢

狭义的药物代谢: 药物在体内化学结构改变

1. 第一时相反应: 氧化还原水解
 2. 第二时相反应: 结合葡萄糖醛酸、乙酰基、氨基酸等
- 意义: 促进药物排泄, 改变药理活性

0.0.4 排泄

可以从肾、胆汁、肺、腺体排出

Notation. 肝肠循环: 肝脏 \rightarrow 胆汁 \rightarrow 肠腔 $\xrightarrow{\text{重吸收 (有时不利)}}$

0.0.5 代谢动力学

用量时曲线表示: 治疗和毒性的作用, 剂量和给药时间

Notation. 静脉注射 \rightarrow 肌肉注射 \rightarrow 口服: 血药浓度逐渐降低

Definition. 半衰期 $t_{\frac{1}{2}}$: 药物在体内消耗一半的时间

Definition. 生物利用度: 非血管给药时实际吸收与总药量的比值: $F = \frac{A}{D} \times 100\%$

$$\text{绝对利用度} = \frac{\text{AUC}_{\text{口服}}}{\text{AUC}_{\text{静脉注射}}} \times 100\%$$

$$\text{相对利用度} = \frac{\text{AUC}_{\text{待测}}}{\text{AUC}_{\text{已知}}} \times 100\%$$

Notation. 连续恒速给药: 等剂量等时间间隔多次重复给药, 约 4-5 个半衰期后达到血液药物浓度平衡

0.0.6 毒理学

Definition. 毒理学: 研究药物代谢、入侵途径、中毒机理、病理过程

一般药理学/安全药理学: 观察新药对机体的影响

毒理学方法: 半数致死量测量试验

长期毒性: 在动物上观察蓄积与慢性毒性

特殊毒理学方法:

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{致突变} \\ \text{生殖毒性} \\ \text{致癌} \\ \text{药物依赖性} \\ \text{毒物代谢动力学} \end{array} \right.$$

药理学研究方法: 生物化学、行为心理学等

Example. 乙酰水杨酸:

小肠吸收, 关节分布, 血液转运, 尿液排出

临床应用: 略

不良反应: 凝血等

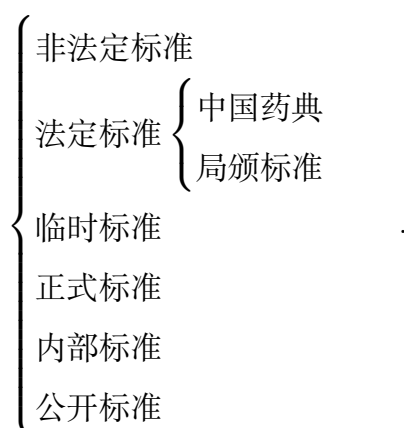
Lecture 11

10.23

0.1 药物分析学的研究内容

Notation. 药品质量标准:

国家对药物质量规格和检验方法制定的规定标准



Notation. 中华人民共和国药典: 简称**中国药典** (ChP), 由国家药典委员会编撰, 由 NMPA(CFDA) 颁布实施的**记载药品标准的法典**, 是国家监督管理药品质量的技术标准

Notation. 国家药品监督管理局药品标准: 简称局颁标准: 主要收载**新药标准**、新版药典未收载但尚未淘汰的药品标准和原地方标准经规范后适用于全国范围的药品标准

省 (自治区、直辖市) 药品标准: 与 2001 年取消

Notation. 临床研究用药品质量标准: 非公开的药品标准, 仅在临床试验期间 (1,2,3 期) 有效

暂行和试行药品质量标准: 4 期使用暂行药品质量标准, 经稳定后成为试行药品质量标准, 正式生产后两年稳定后成为局颁标准

Notation. 企业标准：非公开标准，非法定标准，用于控制内部质量

0.1.1 中国药典与主要国外药典

中国药典分为凡例、正文和通则三部分，现行 2020 版（第 11 版，共 11 版，5 年更新一次），具有法律效应

Notation. 凡例：对正文和通则的规定

Notation. 正文：检测药品质量是否达到用药要求并衡量质量是否稳定统一的技术规定

正文包括：品名、来源、处方、制法、性状等

Notation. 通则：包括制剂通则、通用检测方法、指导原则，按分类编码包括：一般杂质检查方法、一般鉴别试验等

其他药典：

表 1: 外国药典

美国	美国国家处方集、美国药典
英国	英国药典
日本	日本药局方
欧洲	欧洲药典
国际	国际药典

0.2 药品质量管理与监督

国际上的：《国际人用药品注册技术协调会》

中国的：GLP 等

Notation. 药品质量监督管理行政机构：

- NMPA/CFDA：负责全国
- 省级食品药品监督管理局：负责省级以下
- 市、县级食品药品监督管理局

Notation. 药品质量监督管理技术机构：国家药典委员会等

0.2.1 药品检验工作的基本内容

1. 药品的质量检验

Notation. 基本程序：取样、性状鉴别、检查、含量测定、检验报告

取样要求：均匀合理，样品总件数为 n ， $n \leq 3$ 每件都取， $n \in [4, 300]$ 时抽样量为 $\sqrt{n} + 1$

性状：测定物理常数

鉴别：化学方法测定离子反应、IR、UV、官能团等

检查：纯度要求、一般/特殊杂质

含量测定：化学分析、仪器分析、生物鉴别

检验报告：完整清晰的原始记录，不得随意涂改，若更改：画两条细线并在右上角写出正确内容并签名

Notation. 制剂检验包含性状到含量测定 4 步

检查：无需检查原料药相关的检查项目

常规性检查：崩解时限（片剂、胶囊），装量（注射液），溶出度（难溶性片剂），释放度（缓控释、肠溶制剂），含量均匀度（小剂量片剂）

制剂的主要成分含量限度较原料药宽：片剂含量限度 [95.0%, 105.0%]，原料药 [99.0%, 100%]，小剂量 [90.0%, 110.0%]

测定含量：UV, HPLC 等

Notation. 中药制剂：多一个指纹图谱

鉴别：贵重药、毒剧药、君药、臣药，使用显微鉴别法（含原生药粉末的中药制剂）、化学鉴别法（荧光法、显色法、沉淀/升华/结晶）、色谱法（TLC、GC、HPLC 等）

检查：水分、灰分、酸不溶性灰分、砷盐、重金属、农药残留、有毒组分

含量测定：HPLC（高灵敏度）

指纹图谱：HPLC 图谱内有相对稳定的色谱信号、GC、TLC、MS 等

Notation. 生化药物：

分子量测定（一个范围）、生物活性、安全性检查（热源、过敏等）

鉴别：酶法、电泳法（糖凝胶）、生物法

检查：胰蛋白酶

安全性检查：残留异性蛋白质（过敏）、致病微生物、降压物质等

含量测定/效价测定：百分含量表示（小分子药物）、生物效价和酶活力单元（酶类、蛋白质类）

酶活力：酶催化一定化学反应的能力

0.2.2 药房制剂快速化学检验

速度快