

<<生物技术药物药代动力学与药效动>>

图书基本信息

书名：<<生物技术药物药代动力学与药效动力学>>

13位ISBN编号：9787509137673

10位ISBN编号：7509137675

出版时间：2010-5

出版时间：人民军医出版社

作者：迈博姆

页数：287

译者：程远国

版权说明：本站所提供下载的PDF图书仅提供预览和简介，请支持正版图书。

更多资源请访问：<http://www.tushu007.com>

<<生物技术药物药代动力学与药效动>>

前言

近年来,生物技术来源的药物(生物技术药物),包括蛋白质类、肽类、单克隆抗体和抗体片段,以及用于基因治疗的反义寡核苷酸和DNA制剂,已经成为制药工业研究和开发的焦点。

生物技术药物已经在临床实践用药中占相当大的部分。

药代动力学(PK)和药效动力学(PD)概念,影响着从先导化合物优化至 期关键性试验的整个药物开发过程的每个阶段。

PK和PK/PD评价被认为是新药产品开发的基石,并且通常被深深地植根于开发和发展计划中。

工业界、学术界和管理当局,以及最近获得通过的FDA新药产品关键路径动议和基于整合模型的开发药物的观点,反复推动了PK/PD概念在药物开发所有阶段中的广泛应用。

对于任何药物,包括生物技术产品,了解其PK和PD以及相关的剂量-浓度-效应关系都是至关重要的,因为它们是设计给药方案和合理应用于临床的基础。

虽然适用于传统小分子药物的一般PK和PD原理同样适用于生物技术产品,但是生物技术产品的PK和PK/PD分析经常面临一些额外的挑战,这与它们与内源性分子和(或)营养素具相似性、它们本身的免疫原性等性质有关。

本书对生物技术药物的PK和PD进行了全面阐述,指出了与这类药物的PK和PK/PD评价有关的特殊要求和挑战,列举了它们在临床前和临床药物开发中应用的实例。

编写此书的动力是因为在此之前尚没有公开出版专门讨论该问题的专著。

对生物技术药物进行简短介绍之后,本书分成三篇展开讨论:“基础知识”篇分别讨论了多肽、单克隆抗体、反义寡核苷酸和基因递送载体的药代动力学。

“挑战和机遇”篇对所选择的论题进行了更详细的讨论,包括技术挑战,如生物分析方法学、非房室数据分析和暴露量-反应评价,生物药剂学的挑战,并以递送寡核苷酸类、肽类和蛋白质至肺部为例进行了举例说明,对生物技术药物进行化学修饰的机遇,以及与以后的生物制品有关的法规挑战。

最后一篇列举了“将药代动力学与药效动力学概念整合入生物技术药物开发计划中”的例子,包括tasidotin的临床前和早期临床开发,以及西妥昔单抗和聚乙二醇化非格司亭的临床开发项目。

本书介绍了临床药理学、PD和PK、临床药物开发的基本知识。

笔者希望本书能为研究生、博士后和青年科学家提供参考,同时也期望能为那些对生物技术药物的PK和PD评价缺少经验,并希望了解这方面知识的资深药物专家提供借鉴。

<<生物技术药物药代动力学与药效动>>

内容概要

本书为Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Biotech Drugs : Principles and Case Studies in Drug Development中译本，由军事医学科学院程远国研究员主持翻译。

全书分为4篇，共15章，首先对生物技术药物的药代动力学(pharmacokinetics, PK)和药效动力学(pharmacodynamics, PD)研究进行了系统的回顾和展望；然后重点论述了当前科研人员比较感兴趣的生物技术药物的基础理论及其PK/PD特点(包括小肽/蛋白、单克隆抗体、反义寡核苷酸、病毒/非病毒基因递送载体等)；接着集中分析和阐释了生物技术药物PK/PD分析所面临的机遇和挑战；最后，列举了PK/PD在生物技术药物临床前和临床研究开发中的应用实例，加深读者的理解。

本书既全面地阐述了基本理论，又突出介绍本领域的前沿发展，取材新颖，内容系统，层次清晰，是一部集理论性、先进性和实用性为一体的著作；适用于从事生物技术药物研究开发的科研人员及生物技术药物PK/PD评价的药学工作者，同时也可供相关专业的研究生参考。

作者简介

Bernd Meibohm, 田纳西大学健康科学中心药学院药物科学副教授。

在德国不伦瑞克大学获得医学博士学位, 并在佛罗里达大学从事过临床药理学博士后研究。

他的研究方向是药代动力学(PK)、药效动力学(PD)和药物基因学(PG), 尤其是PK、PD、PG之间的相互关系。

Meibohm教授是美国临床药理学学会(ACCP)会员, 曾获得过多种奖项, 其中包括2000年获得美国药理学科学家协会(AAPS)的“PK、PD和药物代谢青年科学家奖”。

他目前还担任“Journal of Clinical Pharmacology” PK和PD方面的编辑, 以及“Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutica”和“DiePharmazie”编辑部编辑。

书籍目录

第一篇 总论 第1章 药代动力学与药效动力学在生物技术药物研发中的作用 一、生物技术药物与制药工业 二、药物研发中的药代动力学与药效动力学 三、PK和PKPD评价生物技术药物的局限性 四、管理指导原则 五、展望第二篇 基础知识 第2章 肽类和蛋白质类药物的药代动力学 一、给药途径 二、给药途径和免疫原性 三、分布 四、消除 五、种间类推 六、结论 第3章 单克隆抗体类药物的药代动力学 一、人免疫系统 二、生理抗体 三、治疗性抗体 四、抗体的效应子功能和作用方式 五、单克隆抗体治疗的必要条件 六、抗体生物分析中存在的问题 七、抗体的分解代谢 八、单克隆抗体的药代动力学特征 九、单克隆抗体的药代动力学模型 十、单克隆抗体的药效动力学 十一、结论 第4章 反义寡核苷酸类药物的药代动力学与药效动力学 一、药代动力学 二、药效动力学 三、总结 第5章 病毒和非病毒基因递送载体类药物的药代动力学 一、概述 二、解剖学因素 三、裸露DNA 四、非病毒载体 五、病毒载体 六、总结第三篇 机遇和挑战 第6章 用于生物技术大分子药物药代动力学评价的生物分析方法：问题、分析方法和局限性 一、大分子药物分析使用的生物分析方法的常见问题 二、主要生物分析方法 三、个案研究 四、展望：出现定量法 五、结论 第7章 生物技术药物非房室药代动力学分析的局限性 一、分布容积的概念 二、 V_{ss} 的计算 三、计算 V_{ss} 时易犯的错误 四、结果和讨论 五、结论 第8章 生物制品的生物等效性 一、主流观点：科学、经济和政治 二、生物制品：免疫原性的时间过程 三、药剂等效性 四、生物等效性：生物制品的度量和方法 五、个案研究：低分子量肝素 六、结论 第9章 生物药剂学挑战：蛋白质和肽类药物的肺部给药 一、肺系统的结构和生理学 二、肺吸收蛋白质和肽类药物的屏障 三、肺部给药的策略 四、实验模型 五、肺部递送肽和蛋白质 六、气雾剂给药的局限性 七、总结 第10章 生物药剂学的挑战：寡核苷酸的递送 一、ASO：理化性质 二、局部给药 三、全身给药 四、结论 第11章 生物技术药物化学改造后的特异性药代动力学与药效动力学 一、生物技术药物聚乙二醇化中使用的聚合物 二、PEG作为药物载体的优点 三、对药物结合物药代动力学特征非常关键的化学性质 四、胰岛素 五、干扰素 六、抗生物素蛋白 七、非肽类药物连接 八、结束语 第12章 治疗用生物制品的暴露量-反应关系 一、药代动力学及药效动力学概述 二、激素 三、细胞因子 四、生长因子 五、可溶性受体 六、单克隆抗体(mAbs) 七、结论第四篇 应用实例 第13章 Tasidotin, 一种缩五肽抗肿瘤药物的临床前和临床开发 一、海兔毒素(Dolastatins) 二、Tasidotin的发现和临床前药代动力学 三、Tasidotin和ILX651-C-羧酸盐的临床前药理学 四、Fasidotin的毒理学 五、Tasidotin的临床药理学及实体瘤患者中的研究 六、ILX651-D-羧酸盐的临床药理学 七、暴露量-反应关系 八、讨论 九、总结 第14章 西妥昔单抗(一种单克隆抗体)的临床药物开发 一、肿瘤药物开发中的特殊考虑 二、西妥昔单抗的临床药代动力学介绍 三、鉴定西妥昔单抗的药代动力学特征的早期尝试 四、合并所有研究获得的数据后得出的西妥昔单抗药代动力学数据 五、利用群体药代动力学方法鉴定西妥昔单抗的药代动力学特征 六、药物间相互作用研究 七、结论 第15章 培非司亭(一种聚乙二醇化蛋白)开发过程药代动力学与药效动力学的整合 一、非格司亭药代动力学概述 二、非格司亭的构成 三、培非司亭的临床前药代动力学与药效动力学 四、药代动力学与药效动力学模型 五、培非司亭的临床药代动力学与药效动力学 六、固定剂量理论基础 七、固定剂量的临床评价 八、总结

章节摘录

插图：1.运输单克隆抗体透过细胞或者组织是利用跨细胞运输或细胞旁运输完成的，涉及的过程包括扩散、对流和细胞摄取。

由于受理化性质限制，在跨细胞运输中传统单克隆抗体通过被动扩散跨过细胞膜的比例很小。

作为液体运动中分子运输方式的对流是细胞旁通道的主要方式。

将含有单克隆抗体的液体从：血液转运至组织间隙；或者经由淋巴系统从组织间隙转运至血液的驱动力是流体静压力和（或）渗透压。

另外，细胞旁孔道的尺寸和特性决定细胞旁运输的速率和程度。

淋巴系统中的孔道尺寸大于血管内皮中的孔道。

对流也受曲折因子影响，曲折因子是扩散过程障碍的量度，其定义为，分子在人体液（即体内）内移动比在水溶液（即体外）中移动多走的距离。

细胞摄取单克隆抗体是通过胞吞作用实现的，可以是受体介导的胞吞作用，也可以是非受体介导的胞吞作用。

胞吞作用是极性大分子（例如：单克隆抗体）的一种吸收过程，包括从细胞膜上形成胞内囊泡的过程。

此过程可以分为3种不同的亚型。

（1）吞噬作用（形象地称为“细胞进食”）：细胞膜围绕细胞外的大分子（例如：单克隆抗体）折叠从而包围它们。

被称为“吞噬体”的囊泡通过内陷形成亚细胞器。

这种吞噬体可以与其他胞内囊泡合并，例如溶酶体（它含有蛋白水解酶）。

以这种方式，内摄的单克隆抗体可以被降解。

（2）胞饮作用（形象地称为“细胞饮水”）：通过内陷，细胞膜形成一个充满间隙液的“深坑”。间隙液中的所有分子（包括单克隆抗体）都将进入这个深坑，然后它与细胞膜分离，形成胞内囊泡。

<<生物技术药物药代动力学与药效动>>

编辑推荐

根据对PK和PD涵盖范围的全面理解，《生物技术药物药代动力学与药效动力学:药物开发指导原则与应用实例》的主题从早期药物开发延伸到了后期临床试验，并将PK和PD概念引入生物技术药物的开发过程后，对包括肽类、单克隆抗体、反义寡核苷酸及病毒和非病毒基因递送载体药代动力学基础知识进行了介绍。

随后对生物技术药物开发的挑战和机遇进行了讨论与分析，其中包括与生物分析方法、生物等效性和暴露量-反应评价及药物递送有关的内容。

最后一部分以Tasidotir及西妥昔单抗和培非司亭的临床前和临床药物开发过程为例进行说明，对PK和PD概念与生物技术药物开发计划的整合进行了思考。

对药代动力学特性和暴露量-反应关系的评价和优化是生物技术来源的药物开发过程中极其重要的部分。

直至近期，我们对药代动力学（PK）和药效动力学（PD）的认识还仅限于“传统”的小分子非生物技术药物。

随着生物技术药物的蓬勃发展，人们迫切需要了解这类特殊药物的药代动力学和药效动力学特征。这也是《生物技术药物药代动力学与药效动力学:药物开发指导原则与应用实例》写作的目的所在。

对于致力于生物技术药物研究的科研工作者，这是一本非常重要和有用的读物。

版权说明

本站所提供下载的PDF图书仅提供预览和简介，请支持正版图书。

更多资源请访问:<http://www.tushu007.com>