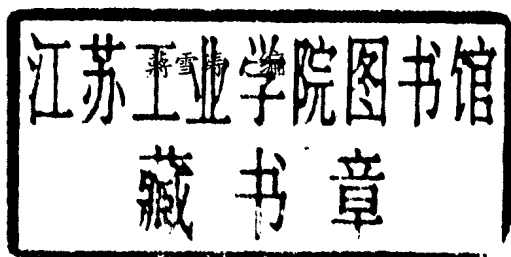


借

生物药剂学

中国人民解放军总后勤部卫生部

生物葯剂学



中国人民解放军总后勤部卫生部

1984年12月

封面设计：袁亚新

生物药剂学

中国人民解放军总后勤部卫生部

解放军出版社出版发行
中国人民解放军第一二〇二工厂印刷

开本：787×1092毫米·印张18.5·字数399,000

1985年3月第一版（北京）

1985年3月第一次印刷

前 言

生物药剂学是研究药物及其剂型在体内的吸收、分布、代谢与排泄过程所表现药物剂型因素、用药对象的生物因素与药效三者之间关系的科学，为正确评价药剂质量设计处方组成以及合理用药提供科学依据。为使部队医药工作者学习这方面内容，提高学术水平，根据总后卫生部的指示，在全军生物药剂学训练班讲议基础上重新修改，并请上海第一医学院药学系药剂教研组顾来仪副教授等进行了审阅。

编写时参阅了南京药学院、沈阳药学院、上海第一医学院药学系的材料，以及“临床药理”、“药物代谢——基础与临床”、“药物有害相互作用便览”等日文书刊。

由于编者水平有限，错误之处请批评指正。

第二军医大学药学系药剂教研室

一九八三年五月

目 录

第一章 绪 论.....	(1)
第一节 生物药剂学的产生及其定义	(1)
第二节 生物药剂学的内容和研究方法	(8)
第二章 药物的吸收和药效	(6)
第一节 概 述	(6)
第二节 消化道中药物的吸收机制	(9)
一、消化道上皮细胞膜的结构和功能	(10)
二、药物的吸收机制	(12)
(一) 被动扩散	(12)
(二) 主动转运	(16)
(三) 促进扩散	(20)
(四) 胞饮作用	(21)
第三节 消化道的结构功能与药物的吸收	(22)
一、胃的结构与药物的吸收	(23)
二、小肠与药物的吸收	(23)
三、大肠	(25)
第四节 影响药物吸收的生理因素	(26)
一、胃肠道pH对药物吸收的影响	(26)
二、胃空速率对药物吸收的影响	(27)
三、饮食的影响	(30)
四、循环系统对药物吸收的影响	(32)
五、消化道运动对药物吸收的影响	(33)
六、胃肠粘膜分泌液对药物吸收的影响	(34)
七、消化道中的代谢对药物吸收的影响	(34)
第五节 药物因素对消化道吸收的影响	(36)

一、脂溶性和解离度	(36)
二、溶解速度	(51)
(一) 粒子大小对药物溶解速度的影响	(53)
(二) 多晶型	(60)
(三) 无定型	(63)
(四) 溶媒化物	(64)
(五) 制成盐	(66)
(六) 固体分散体	(67)
三、药物在胃肠道中的稳定性	(70)
第六节 制剂工艺和附加剂对药物吸收的影响	(71)
第三章 药物分布与药效	(73)
第一节 概 述	(73)
第二节 表观分布容积	(75)
第三节 药物的血浆蛋白结合率	(77)
第四节 血液循环、血管通透性及组织结合和药物 分布	(88)
一、血液循环及血管通透性	(88)
二、药物与组织结合及蓄积	(91)
第五节 肝脏首次通过效应对分布的影响	(96)
第六节 药物的淋巴系统转运	(98)
一、淋巴循环和淋巴管的结构	(99)
二、药物向淋巴系统中的转运	(100)
(一) 药物由血液向淋巴系统中的转运	(100)
(二) 药物由组织液向淋巴液中的转运	(102)
(三) 药物由消化道向淋巴液中的转运	(103)
第七节 药物向中枢神经系统中的分布	(105)
一、血-脑屏障	(105)
二、血-脑脊液循环和屏障作用	(107)
三、药物因素对药物向中枢分布的影响	(107)
(一) PK _a 值大小	(108)
(二) 药物的分配系数	(109)

(三) 蛋白质的结合率	(112)
(四) 主动转运的药物	(113)
四、脑内分布与疗效	(114)
第八节 药物向胎儿中的转运	(115)
一、药物透过胎盘	(116)
二、药物在胎儿内的分布	(117)
第九节 药物及制剂因素与分布	(118)
第十节 分布与制剂设计(靶向转运)	(122)
一、水溶性大分子物质	(124)
二、前体药物	(124)
三、脂质体(又称类脂小球)	(126)
四、乳剂	(129)
第四章 药物代谢与药效	(133)
第一节 概 述	(133)
第二节 药物代谢部位和药物代谢酶	(134)
一、肝微粒体药物代谢酶系统	(134)
二、非微粒体酶	(136)
(一) 细胞浆可溶部分的酶系	(137)
(二) 线粒体中的酶系	(137)
(三) 血浆中的酶系	(137)
第三节 药物代谢反应的类型	(137)
一、氧化反应	(138)
(一) 非微粒体酶系的药物氧化	(138)
1. 醇和醛的氧化	(138)
2. 嘌呤类的氧化作用	(138)
3. 单胺氧化酶(MAO)和二胺氧化酶(DAO)	(139)
(二) 微粒体酶系的药物氧化	(140)
1. 侧链烷基的氧化	(140)
2. O、N、S-烷基的氧化	(142)
3. 芳环、非芳环的羟化	(145)
4. N-氧化、S-氧化	(147)

5. 脱氨基化	(148)
6. 脱硫作用	(149)
7. 开环反应	(150)
二、还原反应	(151)
(一) 羰基的还原	(152)
(二) 硝基的还原	(152)
(三) 偶氮化合物的还原	(153)
三、水解作用	(154)
(一) 酯的水解	(154)
(二) 酰胺的水解	(155)
四、结合反应	(156)
(一) 葡萄糖醛酸结合	(156)
1. UDPGA的合成	(156)
2. 醚型葡萄糖醛酸甙	(157)
3. 酯型葡萄糖醛酸甙	(158)
4. N-葡萄糖醛酸甙	(158)
(二) 硫酸结合	(159)
(三) 甘氨酸结合	(161)
(四) 醋酸结合	(162)
(五) 谷胱甘肽结合	(164)
(六) 甲基结合	(167)
1. N-甲基化	(168)
2. O-甲基化	(169)
3. S-甲基化	(171)
第四节 与生物药剂学有密切关系的药物代谢问题	(172)
一、药物的活性代谢物	(172)
二、肾代谢和维生素D ₃ 的活性	(174)
三、改变药物分子结构与代谢	(176)
(一) 延长作用时间	(176)
(二) 缩短作用时间	(179)
(三) 变成肝脏难以灭活的衍生物	(180)
(四) 减轻副作用	(181)

四、合并用药与代谢	(182)
(一) 促进代谢	(183)
(二) 抑制代谢	(183)
(三) 代谢酶活性中的二相性变动	(184)
五、影响生物物质代谢的药物	(185)
(一) 促进代谢	(185)
(二) 抑制代谢	(185)
六、剂量与代谢	(189)
七、给药方法、途径与代谢过程的差异	(191)
八、药物的代谢速度	(193)
(一) 只有顺序反应组成的情况	(193)
(二) 含竞争反应的情况	(195)
第五节 影响药物代谢的机体因素	(197)
一、性别	(197)
二、年龄	(198)
三、个体	(200)
四、病理状态、环境等引起的代谢变动	(202)
五、饮食	(202)
(一) 糖、酯类及蛋白质的影响	(202)
(二) 维生素的影响	(203)
(三) 金属元素的影响	(204)
六、代谢和排泄	(204)
第六节 药物代谢和制剂设计	(206)
一、药物代谢和前体药物类制剂	(206)
二、药物代谢的饱和现象和制剂设计	(209)
三、代谢抑制剂与制剂设计	(211)
四、药物代谢和剂型改革	(213)
第五章 排泄和药效	(215)
第一节 概 述	(215)
第二节 肾脏的结构和功能	(216)
一、肾脏的结构	(217)
二、肾单位的结构与功能	(218)

(一) 肾小球和滤过作用	(220)
(二) 肾小管和集合管的重吸收	(222)
1. 被动重吸收	(223)
2. 主动转运重吸收	(224)
(三) 分泌	(225)
三、肾功能	(226)
(一) 肾清除率(廓清率)	(226)
(二) 肾小球滤过率	(228)
(三) 肾血浆流量、滤过分数和提出率	(230)
第三节 药物的肾排泄机制和类型	(232)
一、药物的肾排泄机制	(233)
(一) 肾小球滤过	(233)
(二) 肾小管分泌	(233)
1. 有机阴离子转运系统	(233)
2. 阳离子转运系统	(236)
(三) 肾小管重吸收	(237)
1. 药物的脂溶性	(237)
2. 尿的pH对重吸收的影响	(238)
3. 尿量	(241)
二、药物的肾排泄类型	(243)
三、影响药物肾排泄的因素	(245)
(一) 尿量	(245)
(二) 尿的pH	(245)
(三) 药物与蛋白的结合率	(246)
(四) 药物的脂溶性	(246)
(五) 药物代谢对肾排泄影响	(246)
(六) 合并用药	(248)
(七) 病态	(248)
1. 肾脏疾病	(248)
2. 肝病	(249)
第四节 胆汁排泄	(250)
一、肝脏和胆汁	(250)

二、药物胆汁排泄的形式	(252)
三、药物向胆汁中转运的机制	(254)
(一) 向胆汁排泄中的被动扩散	(254)
(二) 向胆汁排泄中的主动转运	(257)
1. 主动分泌的物质	(257)
2. 分泌过程的特点	(263)
四、影响药物胆汁排泄的因素	(271)
(一) 药物因素	(271)
1. 药物分子量	(271)
2. 药物或代谢物的极性	(273)
(二) 生物因素	(275)
1. 种族差异	(275)
2. 代谢	(276)
3. 肠肝循环	(277)
4. 胆汁流量	(280)
第六章 合用药和药物相互作用	(282)
第一节 概 述	(282)
第二节 胃肠道中的药物相互作用	(285)
一、药物在胃肠道中的物理化学变化产生的药物相互作用	(285)
二、消化道pH变化和药物相互作用	(293)
三、改变胃空速率或肠蠕动产生的药物相互作用	(296)
四、肠道酶系对药物吸收的影响	(301)
五、饮食对药物吸收的影响	(302)
第三节 血浆蛋白和受体部位的药物相互作用	(303)
一、血浆蛋白结合部位的相互作用	(303)
二、在受体结合部位的药物相互作用	(310)
第四节 代谢过程中的药物相互作用	(317)
一、并用药物引起的代谢促进	(317)
二、并用药物产生的代谢抑制	(325)
第五节 排泄过程中的药物相互作用	(334)
一、尿的pH和药物相互作用	(334)
二、肾小管主动分泌与药物相互作用	(339)

第六节	电解质平衡变化和药物相互作用	(341)
第七章	剂型与疗效	(345)
第一节	概 述	(355)
第二节	制剂的生物利用度和释放度概念	(350)
	一、制剂的生物利用度	(350)
	二、固体制剂的释放度	(352)
第三节	剂型与疗效的关系	(353)
	一、同一药物, 剂型不同, 药物作用不同的情况	(354)
	二、剂型对药物作用强度、作用快慢的影响	(355)
	三、剂型不同, 药物的毒副作用的差异	(364)
	四、长效剂型	(366)
第四节	片剂与药物吸收	(370)
	一、辅料对片剂释放度及吸收的影响	(372)
	二、表面活性剂对药物吸收的影响	(379)
	三、包衣制剂的特性与吸收的关系	(384)
	四、片剂制备工艺对药物吸收的影响	(388)
	五、口腔片和口腔粘膜吸收的特点	(391)
第五节	其他固体制剂与吸收	(396)
	一、散剂	(396)
	二、胶囊剂	(397)
	三、颗粒剂	(399)
	四、滴丸剂	(399)
第六节	液体制剂与药物吸收	(400)
	一、溶液剂	(400)
	二、乳剂	(401)
	三、水性混悬剂	(402)
	四、其他液体制剂	(404)
第七节	注射剂的吸收	(405)
	一、注射剂吸收的特点	(405)
	二、注射部位与药效	(407)
	三、影响注射剂吸收的因素	(408)

(一) 药物的物理化学性质和制剂因素	(408)
(二) 生理性因素	(413)
第八节 栓剂和直肠吸收	(415)
一、直肠的结构特点	(415)
二、栓剂的直肠吸收	(417)
(一) 脂溶性与解离度	(418)
(二) 栓剂基质对药物吸收的影响	(419)
第九节 气雾剂与肺的吸收	(425)
一、呼吸器官的结构特点	(425)
二、肺部的药物吸收及影响吸收的因素	(427)
(一) 脂溶性	(427)
(二) 吸入药物颗粒大小	(427)
第十节 眼用制剂及眼的吸收	(433)
一、眼的结构特点与药物吸收的关系	(433)
二、血-房水屏障	(435)
三、眼内药物的吸收	(436)
第十一节 皮肤用药及透皮吸收	(440)
一、皮肤结构与吸收关系	(440)
二、皮肤吸收的途径和机制	(441)
三、影响透皮吸收的因素	(443)
(一) 生理性因素	(443)
1. 皮脂膜和皮肤屏障	(443)
2. 皮肤部位	(446)
3. 种族差异	(446)
4. 皮肤的机能状态	(447)
(二) 涂布面积、药物浓度和接触时间对透皮吸收的影响	(449)
1. 涂布面积	(450)
2. 皮肤用药的剂量和浓度	(451)
3. 药物与皮肤的接触时间及给药次数	(452)
(三) 给药方法-密闭与开放	(453)
(四) 药物因素	(453)

1. 药物的溶解性对透皮吸收的影响	(453)
2. 药物分子特性对透皮吸收的影响	(454)
3. pH对透皮吸收的影响	(455)
(五) 制剂因素对透皮吸收的影响	(457)
1. 软膏基质的种类和性质	(460)
2. 软膏基质对药物吸收的影响	(460)
(1) 基质-药物的亲和力对主药释放的影响	(460)
(2) 药物与皮肤的接触	(461)
(3) 对水合作用的影响	(463)
(六) 助渗剂对透皮吸收的影响	(463)
四、东莨菪碱透皮吸收系统	(467)
第八章 生物药剂学的一般实验方法	(472)
第一节 药物的吸收实验技术和方法	(472)
一、膜透过法	(473)
(一) 固体膜方法	(474)
(二) 液体膜方法	(474)
二、皮肤吸收的实验方法	(476)
(一) 离体方法	(477)
1. 膜透过测定装置	(477)
2. 侧臂采样试验装置	(477)
3. 杯形膜测定装置	(478)
(二) 体内方法	(480)
三、粘膜吸收实验方法	(481)
(一) 口腔粘膜吸收	(481)
1. 舌下粘膜吸收	(481)
2. 面颊内粘膜吸收	(481)
(二) 直肠粘膜吸收	(481)
1. 离体方法	(481)
2. 在体方法	(482)
3. 体内方法	(482)
(1) 测定血中浓度或尿中排泄量方法	(482)
(2) 放射性同位素方法	(483)

(3) 利用最终产生的药理作用方法	(484)
四、消化道吸收	(485)
(一) 离体方法	(485)
1. 离体循环回流法	(485)
2. 外翻肠囊法	(486)
(二) 在体方法	(486)
1. 肠袢法	(486)
2. 在体连续注入法	(487)
3. 永久性肠瘘法	(488)
4. 胃中的吸收实验法	(489)
(三) 体内法	(490)
1. 给予供试料的方法	(491)
2. 血药浓度	(491)
3. 尿排泄量	(492)
4. 胆汁中的排泄量	(492)
(四) 用金鱼研究吸收的方法	(493)
第二节 药物体内分布实验方法	(495)
一、摘出脏器, 分离提取测定方法	(496)
二、脏器灌流法	(496)
三、同位素的应用	(497)
四、药物的蛋白结合率研究方法	(499)
第三节 药物代谢的实验方法	(503)
一、体内法	(503)
二、放射性同位素方法	(506)
三、离体法	(507)
(一) 灌注试验	(507)
(二) 脏器切片或组织匀浆法	(508)
第四节 肾清除率试验法	(509)
一、体内法	(510)
(一) 定型清除率法	(510)
(二) 非定型清除率法	(512)
二、离体肾灌流法	(513)

三、肾皮质切片蓄积法	(514)
四、截流分析法	(514)
五、肾显微穿刺法	(515)
六、肾门循环法	(516)
附表1 常用药物相互作用一览表	(518)
附表2 一些常用药物的PKa值表.....	(566)

第一章 绪 论

第一节 生物药剂学的产生及其定义

利用制剂工艺的方法提高药物的疗效及其适用性已有相当悠久的历史。随着制剂技术的进步，新制剂的不断出现，使一些吸收不良造成疗效不确实的药物得到了新生，为一些效果好，但副作用大，难以应用于临床的药物找到了新的出路。因此，通过药剂学的研究及工艺改革，可以增强药物的治疗效果，提高药物的安全性，降低药物的毒副作用；同时，通过制剂加工，为临床提供了大批优良的药物制剂，在防病治病、保障人民的身体健康方面发挥了重要作用。

从制剂的应用角度看，药剂学是属于工艺学和药物应用学科范畴的综合性应用技术科学。其任务是研究药物制剂的处方、配制理论、配制工艺操作以及剂型的质量控制等，力图将药物配制成均一性好，性质稳定的制剂，并使其符合药典、部颁标准或地方标准的规定。在药剂学中，对制剂质量的控制通常以药品检验，即药剂的含量测定或固体制剂的硬度、崩解度等测定控制的。如果所检定项目的指标符合药典规定的范围，就认为是质量合格的制剂。而对于病人服用该制剂后的吸收情况，进入循环系统后的血药浓度、转运途径、分布范围的广窄、作用部位药物浓度的高低，代谢排泄情况的改善、生物利用度的优劣则研