

案例版



中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医药院校规划教材

供药学、药物制剂、临床药学、中药学、制药工程、
医药营销等药学类专业使用

生物药剂学与药物动力学

主编
印晓星
杨帆



 科学出版社
www.sciencep.com

中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医药院校规划教材

案例版™

供药学、药物制剂、临床药学、中药学、制药工程、
医药营销等药学类专业使用

生物药剂学与药物动力学

主 编 印晓星 杨 帆
副 主 编 程泽能 孙慧君 鲁澄宇 李晓天
编 委 (以姓氏笔画为序)

于 莲	佳木斯大学	李维凤	西安交通大学
田 燕	大连医科大学	来丽娜	长治医学院
丘明建	嘉应学院	吴云明	徐州医学院
印晓星	徐州医学院	张景勍	重庆医科大学
邢建峰	西安交通大学	房志仲	天津医科大学
刘玉雯	福建医科大学	孟胜男	中国医科大学
刘莉萍	南华大学	赵永星	郑州大学
许小红	成都医学院	高建青	浙江大学
孙慧君	大连医科大学	黄 静	贵阳医学院
杨 帆	广东药学院	程泽能	中南大学
李晓天	郑州大学	鲁澄宇	广东医学院

编写秘书 鲁 茜 徐州医学院

科 学 出 版 社

北 京

· 版权所有 侵权必究 ·

举报电话:010-64030229;010-64034315;13501151303(打假办)

郑 重 声 明

为顺应教育部教学改革潮流和改进现有的教学模式,适应目前高等医药院校的教育现状,提高医学教学质量,培养具有创新精神和创新能力的医药人才,科学出版社在充分调研的基础上,引进国外先进的教学模式,独创案例与教学内容相结合的编写形式,组织编写了国内首套引领医药教育发展趋势的案例版教材。案例教学在医学教育中,是培养高素质、创新型和实用型医药人才的有效途径。

案例版教材版权所有,其内容和引用案例的编写模式受法律保护,一切抄袭、模仿和盗版等侵权行为及不正当竞争行为,将被追究法律责任。

图书在版编目(CIP)数据

生物药剂学与药物动力学:案例版 / 印晓星,杨帆主编. —北京:科学出版社,2009

中国科学院教材建设专家委员会规划教材·全国高等医药院校规划教材
ISBN 978-7-03-026095-6

I. 生… II. ①印… ②杨… III. ①生物药剂学-医学院校-教材 ②药物代谢动力学-医学院校-教材 IV. R945 R969.1

中国版本图书馆CIP数据核字(2009)第214972号

策划编辑:胡治国 / 责任编辑:胡治国 / 责任校对:桂伟利
责任印制:刘士平 / 封面设计:黄超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

北京市文林印务有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2009年12月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2009年12月第一次印刷 印张:26 1/2

印数:1—4 000 字数:798 000

定价:45.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

前 言

《生物药剂学与药物动力学》是阐明药物的剂型因素、用药对象的生物因素与药物效应之间关系的学科,其研究目的是为了正确评价药剂质量,设计合理的剂型、处方及生产工艺,为临床合理用药提供科学依据。随着现代药学的飞速发展和药学服务理念的深入人心,药物新剂型的研发、药品质量评价以及临床合理用药在整个药学体系的意义愈发重要,其应用也日益广泛。在我国开设药学专业的 200 多所本科院校中,绝大多数都将其列为必修课程。

为顺应教育教学改革的趋势和改进现有的一些相对陈旧的教学模式,切实提高药学专业的课程质量,培养具有创造精神和创新能力的药学人才,在科学出版社的组织下,我们采用了案例与教学内容相结合的编写模式,组织编写此本供药学专业和药物制剂等专业使用的案例版教材。

本着“应用型药学人才”的人才培养目标,本书着重于概念的理解与应用,对内容的重点进行适当调整,对冗长的数学公式的推导进行适当的精简,尤其是对生物药剂学和药物动力学在新药研发、临床合理用药中的实际应用进行详细介绍。同时,力求从学生的需求出发,在内容和格式上编出特色,通过案例引导教学,丰富教学内容,提高学习效率;通过案例使学生在开始学习基本原理时即能产生感性认识,在学习的过程中提高主动学习的兴趣,并能通过案例将基本原理应用到实际工作中。

本书共分 18 章。前 6 章主要阐明生物药剂学的基本理论,从药物的体内过程出发详细介绍了药物的理化性质、剂型因素以及机体的生物因素对药物疗效的影响,讨论了生物药剂学对新药开发的指导作用。第 7 章到第 14 章主要介绍了药物动力学的基本原理,除了详细阐述药物动力学的传统理论,还对统计矩、群体药物动力学、药动学-药效学的相互关系等较新的药动学进展作了必要的介绍。第 15 章至第 18 章在生物药剂学与药物动力学的基本原理上,主要介绍药物动力学在新药研发和临床合理药物方面的具体应用,并对生物利用度和临床药学进行了着重的阐明。此外,本书在附录中还收录了常用的药物动力学符号和注释、拉普拉斯变换公式以及部分药物的药物动力学参数,供读者参考。

本教材以药学和药物制剂专业的本科学生为重点对象,并可兼顾其他专业



需求,同时可作为药学生毕业后参加执业药师考试和硕士研究生入学考试的复习参考书。

本书第1章由印晓星编写,第2章由房志仲、刘玉雯编写,第3章由田燕等编写,第4章由来丽娜编写,第5章由程泽能编写,第6章由吴云明编写,第7章由李晓天编写,第8章由孟胜男、黄静编写,第9章由邢建峰、李维凤编写,第10章由赵永星编写,第11章由于莲编写,第12章由张景就编写,第13章由鲁澄宇编写,第14章由丘明建编写,第15章由高建青编写,第16章由杨帆编写,第17章由许小红编写,第18章由孙慧君、刘莉萍编写。徐州医学院药学院鲁茜、翟云鹏、魏雅芹等做了大量的图片与文字修订工作。

由于编写时间紧迫,又是第一次尝试案例版教材,加之各位编者教学科研工作繁忙,书中定有不少错误与疏漏,我们衷心的期待着各位专家、广大读者的批评指教。

印晓星 杨帆

2009年8月

目 录

前言

第1章 生物药剂学概述	(1)	一、生物药剂学分类系统概述	(51)
第一节 生物药剂学的基本概念	(1)	二、BCS分类系统与剂型设计	(54)
第二节 药物体内过程及其与药物效 应之间的关系	(3)	三、缓、控释药物剂型设计	(56)
一、药物的体内过程	(3)	第六节 口服药物吸收的评价方法 ..	(58)
二、药物的体内过程与药物效应	(3)	一、体外法	(59)
第三节 生物药剂学的研究内容	(5)	二、在体法	(59)
第四节 生物药剂学与相关学科的 关系	(6)	三、体内试验方法	(59)
第五节 生物药剂学研究方法及其 进展	(7)	第3章 非口服给药的吸收	(62)
一、生物药剂学研究方法	(7)	第一节 注射给药	(62)
二、生物药剂学研究的新技术与新 方法	(9)	一、给药部位与吸收途径	(63)
第2章 口服药物的吸收	(13)	二、影响注射给药吸收的因素	(64)
第一节 药物的膜转运与胃肠道吸收	(13)	第二节 口腔黏膜给药	(66)
一、生物膜的结构与性质	(13)	一、口腔黏膜的特征	(67)
二、药物的细胞膜转运机制	(14)	二、口腔黏膜给药方式的分类及特 点	(67)
三、胃肠道的结构与功能	(17)	三、影响药物口腔黏膜吸收的因素	(68)
第二节 影响药物吸收的生理因素 ..	(19)	第三节 皮肤给药	(70)
一、消化系统因素	(19)	一、皮肤的结构与药物的转运	(70)
二、循环系统因素	(24)	二、影响药物经皮吸收的因素	(71)
三、疾病因素	(25)	三、经皮吸收的研究方法	(73)
第三节 影响药物吸收的物理化学 因素	(26)	第四节 鼻黏膜给药	(74)
一、pH分配学说	(26)	一、鼻腔的结构与生理特点	(75)
二、药物溶出速率	(28)	二、影响药物鼻黏膜吸收的因素 ..	(76)
三、药物在胃肠道中的稳定性	(34)	三、鼻黏膜给药的研究方法	(78)
第四节 剂型因素对药物胃肠道吸收 的影响	(34)	第五节 肺部给药	(79)
一、剂型对药物吸收的影响	(34)	一、呼吸器官的结构与生理	(79)
二、固体制剂的崩解和溶出	(37)	二、影响药物肺部吸收的因素	(79)
三、制剂处方对药物吸收的影响 ..	(44)	第六节 直肠与阴道给药	(81)
四、制备工艺对药物吸收的影响 ..	(49)	一、直肠黏膜给药	(81)
五、给药方式和药品储存对药物 吸收的影响	(51)	二、阴道黏膜给药	(83)
第五节 口服药物吸收与制剂设计 ..	(51)	第七节 眼部给药	(85)
		一、眼的结构与生理	(85)
		二、药物吸收途径	(86)
		三、影响药物眼部吸收的因素	(87)
		第4章 药物的分布	(91)
		第一节 概述	(91)
		一、药物的组织分布与药效	(91)



二、药物的体内分布与蓄积	(92)	第三节 影响药物代谢的因素	(125)
三、表观分布容积	(93)	一、影响药物代谢的剂型因素 ..	(125)
第二节 影响药物体内分布的因素 ..	(94)	二、影响药物代谢的生理因素 ..	(129)
一、组织器官血流量	(94)	第四节 药物代谢和制剂设计	(131)
二、血管的通透性	(95)	一、前体药物的制剂设计	(131)
三、药物与血浆蛋白结合率	(95)	二、药物代谢的饱和现象和制剂设	
四、药物与组织亲和力	(98)	计	(132)
五、药物相互作用	(98)	三、药酶抑制剂与制剂设计	(132)
六、物理化学性质	(98)	四、药物代谢和剂型改革	(133)
七、药物剂型因素	(99)	第6章 药物排泄	(134)
第三节 药物的淋巴系统转运	(100)	第一节 药物的肾排泄	(135)
一、药物从血液向淋巴液的转运 ..	(101)	一、药物经肾排出的方式和主要影	
二、药物从组织液向淋巴液的转运		响因素	(137)
.....	(101)	二、肾清除率	(141)
三、药物从消化道向淋巴液的转运		第二节 药物的胆汁排泄	(141)
.....	(102)	一、药物胆汁排泄的过程与特征 ..	(142)
第四节 药物的脑内分布	(102)	二、肝肠循环	(143)
一、药物由血液向中枢神经系统		第三节 药物的其他排泄途径	(144)
转运	(103)	一、药物从乳汁排泄	(144)
二、药物从中枢神经系统向外周的		二、药物从唾液排泄	(144)
转运	(104)	三、药物从肺排泄	(145)
第五节 药物的胎儿内分布	(105)	四、药物从汗腺排泄	(145)
一、胎盘的药物转运	(106)	第7章 药物动力学概述	(147)
二、胎儿体内的药物分布	(107)	第一节 药物动力学及其发展史 ..	(147)
第六节 药物在红细胞内的分布 ..	(107)	一、药物动力学的概念	(147)
一、红细胞的组成与特性	(107)	二、药物动力学发展史	(148)
二、药物的红细胞转运	(107)	第二节 药物动力学研究内容与	
第七节 药物的脂肪组织分布	(108)	其他相关学科的关系	(149)
第八节 药物的体内分布与制剂设计		一、研究内容	(149)
.....	(108)	二、与其他相关学科的关系	(150)
一、被动靶向制剂设计	(109)	第三节 药物动力学模型	(151)
二、主动靶向制剂设计	(110)	一、房室模型的基本概念	(151)
三、物理化学方法的主动靶向 ..	(111)	二、生理药物动力学模型	(152)
四、长循环微粒给药系统	(112)	三、药动学-药效学结合模型	(152)
第5章 药物代谢	(114)	第四节 药物在体内运动的速率论	
第一节 药物代谢反应的类型	(115)	(152)
一、药物代谢反应类型	(115)	一、一级速率过程	(153)
二、药物代谢途径的研究	(121)	二、零级速率过程	(153)
第二节 药物代谢酶及代谢部位 ..	(121)	三、非线性速率过程	(153)
一、药物代谢的酶系统	(121)	第五节 药物动力学参数	(154)
二、药物代谢的部位	(123)	一、速率常数	(154)
三、首过效应与肝提取率	(123)	二、生物半衰期	(154)
四、药物代谢酶催化机制研究方法		三、表观分布容积	(155)
.....	(124)	四、清除率	(156)



五、血药浓度-时间曲线下面积 … (157)	第 10 章 重复给药 … (240)
六、药峰时间和药峰浓度 … (158)	第一节 重复给药血药浓度与时间的关系 … (240)
七、生物利用度 … (159)	一、单室模型静脉注射给药 … (240)
第 8 章 单室模型 … (161)	二、单室模型间歇静脉滴注给药 … (244)
第一节 静脉注射给药 … (162)	三、单室模型血管外给药 … (248)
一、血药浓度 … (162)	四、二室模型 … (251)
二、尿药排泄数据 … (168)	五、利用叠加原理预测重复给药血药浓度 … (252)
第二节 静脉滴注 … (174)	第二节 平均稳态血药浓度 … (253)
一、血药浓度 … (174)	一、单室模型平均稳态血药浓度 … (253)
二、药物动力学参数的计算 … (177)	二、二室模型平均稳态血药浓度 … (255)
三、静脉滴注的负荷剂量 … (178)	第三节 重复给药体内药量的蓄积、血药浓度波动程度和负荷剂量 … (256)
第三节 血管外给药 … (180)	一、重复给药体内药量的蓄积 … (256)
一、血药浓度 … (181)	二、重复给药血药浓度的波动程度 … (258)
二、尿药浓度 … (198)	三、负荷剂量 … (259)
三、血管外给药后血药浓度和尿药浓度的相互关系 … (202)	第 11 章 非线性药物动力学 … (263)
第 9 章 多室模型 … (209)	第一节 非线性药物动力学简介 … (264)
第一节 二室模型静脉注射 … (212)	一、非线性药物动力学现象及含义 … (264)
一、血药浓度法 … (212)	二、非线性药物动力学的特点 … (264)
二、尿药排泄数据法 … (218)	三、产生非线性药物动力学的原因 … (265)
第二节 二室模型静脉滴注 … (221)	四、非线性药物动力学识别要素 … (267)
一、模型的建立 … (221)	第二节 非线性药物动力学方程 … (268)
二、药物浓度与时间的关系 … (222)	一、Michaelis-Menten 方程(米曼方程) … (268)
三、系数 R, S, R', S' 与 A, B 的关系 … (224)	二、药物 Michaelis-Menten 动力学过程的特征 … (269)
四、药动学参数的计算 … (225)	第三节 非线性药物动力学血药浓度与时间关系及参数计算 … (270)
五、静脉注射与静脉滴注同时给药 … (226)	一、血药浓度与时间关系 … (270)
第三节 二室模型血管外给药 … (228)	二、非线性药物动力学参数计算 … (271)
一、模型的建立 … (229)	第 12 章 统计矩原理及其在药物剂型研究中的应用 … (281)
二、血药浓度与时间的关系 … (229)	第一节 统计矩的概念及计算 … (281)
三、基本参数的估算 … (230)	一、零阶矩 … (282)
四、模型参数的求算 … (233)	二、一阶矩 … (283)
五、Loo-Riegelman 法测定吸收百分数 … (234)	三、二阶矩 … (284)
第四节 三室模型静脉注射 … (235)	第二节 矩量法计算药物动力学参数 … (284)
一、血药浓度与时间的关系 … (235)	一、生物半衰期 … (284)
二、药物动力学参数的计算 … (236)	
第五节 房室模型的判别 … (236)	
一、作图判断 … (237)	
二、用残差平方和判断 … (237)	
三、用拟合度(r^2)进行判断 … (238)	
四、AIC 法 … (238)	
五、 F 检验 … (239)	



二、清除率	(285)
三、表观分布容积	(285)
第三节 矩量法在药物剂型研究中的应用	(286)
一、释放动力学	(286)
二、吸收动力学	(288)
第 13 章 群体药物动力学	(291)
第一节 概述	(291)
一、群体药物动力学的基本概念	(291)
二、群体药理学研究的主要内容及步骤	(291)
第二节 NONMEM 法	(293)
第三节 群体药物动力学应用实例	(296)
一、NONMEM 法估算群体药物动力学参数的实例	(296)
二、个体给药方案的制定——Bayesian 反馈法	(301)
第 14 章 药物动力学与药效动力学的相互关系	(304)
第一节 概述	(304)
第二节 血药浓度和药效之间的定量关系	(304)
一、药效指标的选择	(305)
二、血药浓度与药理效应的关系	(305)
三、血药浓度和半衰期以及药理作用持续时间的关系	(310)
第三节 药效学模型	(311)
一、固定效应模型	(311)
二、线性模型	(312)
三、对数线性模型	(312)
四、最大效应模型(E_{\max} model)	(313)
五、Sigmoid E_{\max} 模型	(313)
第四节 药动学与药效学结合模型	(314)
一、药动学-药效学研究的前提条件	(314)
二、药效的经时变化公式	(314)
三、药效持续时间	(315)
四、效应室的确定	(315)
五、单室 PK-PD 模型	(316)
六、药动学和药效学参数的估算方法及其意义	(317)
七、药动学—药效学结合模型的应用	(318)
第 15 章 药物动力学在新药开发中的应用	(323)
第一节 药物动力学在新药开发中的作用	(323)
第二节 新药临床前药物动力学研究	(323)
一、新药临床前药物动力学研究的基本要求	(325)
二、新药临床前药物动力学研究的内容	(326)
第三节 新药临床药物动力学的研究	(327)
一、新药临床药物动力学研究的基本要求	(327)
二、新药临床药物动力学研究的内容	(329)
第四节 新药药物动力学研究中生物样品的测定方法	(330)
第五节 计算机在药物动力学研究中的应用	(333)
一、3P87/3P97 实用药物动力学计算程序	(333)
二、WinNonlin 软件	(334)
三、DAS 统计软件	(335)
第 16 章 生物利用度与生物等效性	(338)
第一节 生物利用度	(338)
一、生物利用度的概念	(339)
二、研究生物利用度的意义	(339)
三、影响生物利用度的因素	(339)
四、生物利用度的研究方法	(339)
五、绝对生物利用度	(340)
六、相对生物利用度	(341)
第二节 制剂的生物等效性评价	(342)
一、生物等效性概念	(343)
二、生物利用度与生物等效性试验原则	(344)
三、生物等效性评价的评价方法	(346)
第三节 中药制剂的生物利用度与生物等效性评价	(349)
一、中药制剂的生物等效性评价	(350)



二、影响中药制剂生物利用度的因素 (350)	二、决定给药方案的因素 (366)
第 17 章 药物动力学在缓、控释制剂研究 中的应用 (352)	三、制定给药方案的步骤 (366)
第一节 缓、控释制剂的药物选择和 设计要求 (352)	第二节 临床给药方案设计的基本 方法 (367)
一、概述 (352)	一、生物半衰期与给药方案设计 (367)
二、缓、控释制剂药物选择的一般 原则 (353)	二、平均稳态血药浓度与给药方案 设计 (368)
三、缓、控释制剂设计的药物动力学 及生物药剂学原理 (354)	三、稳态血药浓度与给药方案设计 (369)
第二节 缓、控释制剂的生物利用度与 生物等效性研究 (356)	四、非线性药物动力学给药方案设计 (372)
一、单次给药双周期交叉试验 ... (356)	第三节 治疗药物监测与个体化给药 (373)
二、多次给药双周期交叉试验 ... (357)	一、影响血药浓度的因素 (373)
三、食物影响试验 (357)	二、治疗药物监测与个体化给药 (375)
第三节 缓、控释制剂体内外相关性 评价 (358)	第四节 患者的给药方案调整 (378)
一、缓、控释制剂的体外释放度评 价 (358)	一、肾功能减退患者的给药方案 调整 (378)
二、缓、控释制剂的体内评价 (359)	二、肝功能改变患者给药剂量的 调整 (386)
三、体外释放与体内吸收相关性评 价 (360)	第五节 特殊人群的药物动力学 ... (387)
第 18 章 药物动力学在临床药学中的 应用 (365)	一、老年人的药物动力学 (387)
第一节 给药方案设计 (365)	二、妊娠期药物动力学特点 (389)
一、临床最佳给药方案 (366)	三、小儿药物动力学特点 (390)
附录 (394)	
一、数学符号注释 (394)	
二、拉普拉斯变换 (396)	
三、一些药物的动力学参数 (399)	
中英文名词对照索引 (409)	

第 1 章 生物药剂学概述



学习目标

1. 掌握生物药剂学的定义与研究内容。
2. 熟悉生物药剂学与相关学科的关系。
3. 了解生物药剂学研究方法的发展。

案例 1-1

国外某药厂生产抗凝血药双香豆素片 17 年,疗效一直受到肯定。后因药师反映,某些轻症病人常要服用半片,用时不便,该厂就将药片做大,中间刻上线条,以便分服。但应用后很快发现此药无效,病人的凝血酶原无明显下降。该厂遂将新旧两种片剂进行试验,结果发现两种片剂在含量、崩解度以及当时药典规定的其他所有项目指标都是一致的,且全部合格。之后在人工肠液中进行溶出度试验,发现新片剂的溶出速度比原制剂慢。于是该厂增加溶出度试验为观察指标,改良了处方辅料及生产工艺,提供第三种片剂。不久,病人又反映该片剂药效太强,服用后凝血酶原下降过多,出现出血倾向,必须降低服用剂量。

问题:

1. 药物是否只要化学结构不变,药效就不会改变?
2. 同一药物,同一厂家生产,为什么会出现不同的治疗效果?
3. 制剂生产条件的改变对药效有没有影响?

长期以来,人们对药品的质量和疗效认识都存在一个误区,片面地认为药品的疗效只取决于药物的化学结构。至于将药物制成一定的剂型,仅仅是为了使药物具有美观的外形或者掩盖一些不良臭味等,以方便服用而已。“化学结构决定药效”的观点曾在长时间内束缚了药剂学理论的发展。近几十年来,随着医药科学技术的不断发展,人们越来越清醒地认识到,药物在一定剂型中所产生的效应除了与药物本身的化学结构有关外,还受剂型因素与生物因素的影响,有时这种影响对药物疗效的发挥起着至关重要的作用。因此,具有相同化学结构和含量的药品,其临床疗效并不一定相同。案例 1-1 说明即使同一药物,由于制剂生产条件的变更,往往给药效带来举足轻重的影响。每一种药物都以一定的形式存在,它被赋予一定的剂型,由特定的途径给药,以特定的方式和量被吸收、分布、代谢、排泄,到达作用部位后又以特定的方式和靶点作用,起到治疗疾病的目的。药物发挥治疗作用的好坏与上述所有环节都密切相关。因此,生物药剂学在新药研发和临床合理用药方面都起着十分重要的指导作用。

第一节 生物药剂学的基本概念

生物药剂学(biopharmaceutics, biopharmacy)是 20 世纪 60 年代后,随着药物化学和药剂学研究的深入、药物动力学的产生和发展而形成的药学新学科。它是研究药物及其制剂在体内的吸收、分布、代谢与排泄过程,阐明药物的剂型因素、用药对象的生物因素与药物效应间关系的学



科。其研究目的是为了正确评价药剂质量,设计合理的剂型、处方及生产工艺,为临床合理用药提供科学依据,使药物发挥最佳的治疗作用。因此,生物药剂学的产生,积极地影响着药学工作者的研究思路与工作方法,为提高药物研究水平与临床药物应用水平产生积极的作用。

对生物药剂学学科的理解,有赖于对其定义中的药物效应、剂型因素、生物因素三个要素的理解。

1. 药物效应 指药物作用的结果,是机体对药物作用的反应。由于药物对机体的作用具有两重性特征,用药之后既可产生防治疾病的有益作用,亦会产生与防治疾病无关、甚至对机体有害的作用,因此,药物效应既包括治疗作用也包括毒副作用,表现为药物临床应用的有效性与安全性问题,这也是所有药学学科共同关注的焦点。

2. 剂型因素 生物药剂学中所指的剂型因素是一个广义的概念,不仅仅是指注射剂、片剂、胶囊剂等狭义的剂型概念,而是包括与剂型有关的各种因素。它主要包括:

(1) 药物的某些化学性质(如酸、碱、盐、络合物、立体结构、前体药物等,即药物存在的化学形式及其化学稳定性等)。

(2) 药物的某些物理性质(如粒径、晶型、溶出速率及溶解度等)。

(3) 制剂处方组成(如处方中辅料的种类、性质及用量,处方中联合用药方案等)。

(4) 制备工艺、储存条件和给药方法等。

剂型因素在很大程度上对药物的疗效产生影响。相同的给药途径而剂型不同,有时会有不同的血药浓度水平,从而表现出疗效的差异。例如,抗癫痫药物丙戊酸钠的普通片剂与缓释片剂,在体内具有不同的药物动力学过程,它们的达峰时间、达峰浓度不同,体内有效血药浓度维持的时间也不同,临床上可以根据需要选择不同的剂型,以达到期望的疗效。另一方面,不同药厂生产的同一剂型,甚至同一药厂生产的不同批号的同一药品之间,也可能会有不同的血药浓度水平,导致不同的治疗效果。例如,不同厂家生产的头孢氨苄胶囊溶出速度存在着显著性差异。B厂生产的3批胶囊不符合药典规定的45 min溶出80%的标准,这可能与头孢氨苄在水中溶解度很小、疏水性强有关。A厂生产的头孢氨苄胶囊的溶出参数 T_{50} (药物溶出50%所需的时间)和 $T_{63.2}$ (药物溶出63.2%所需的时间)均比片剂小,说明胶囊工艺较为合理。生物药剂学通过剂型因素对药物疗效影响的研究,可以为药物及其制剂的处方筛选、工艺优化、给药方式改进等提供科学依据,从而使药物及其制剂不仅具备良好的体外质量,而且还可以满足临床药物的应用要求,达到安全、有效、经济的用药目的。因此,充分关注药物及其制剂的性质对药物效应的影响,有助于研究开发出更加安全有效的新药品种,更深入地进行药品质量控制。

3. 生物因素

(1) 种属差异(如狗、兔、鼠和人的差异)。

(2) 种族差异(同一种生物体,如人,不同的遗传背景、在不同生活环境和生活习惯等条件下形成的差异等)。

(3) 性别差异(动物的雌雄,人的男性、女性的差异)。

(4) 年龄差异(一般分为新生儿、婴儿、青壮年和老年人,其中应注意新生儿、婴儿和老年人在药物的吸收、分布、代谢、排泄方面均可能与青壮年有较大差异)。

(5) 病理和生理条件的差异(健康体质与患病体质的不同,妊娠、产后、病后恢复期等特殊情况,常可引起药物的体内过程有明显差异)。

(6) 遗传因素(人体内参与药物代谢的各种酶的活性可能存在很大的个体差异,这些差异可能是遗传因素引起的)。

生物因素通过对药物体内过程的显著影响,也可引起药物效应的改变。例如,由于基因多态性的原因,个别新生儿的肝脏缺乏分解、破坏氯霉素的葡萄糖醛酸转移酶,因此在使用氯霉素时药物可在血液中蓄积,导致血中氯霉素浓度过高,损害心肌组织,引起循环衰竭,导致“灰婴综合征”。又如,肝脏对药物的生物转化功能以及肾脏对药物的排泄能力均随年龄增长而降低,老



年人使用主要经肝脏代谢灭活的药物或主要经肾脏排泄的药物时,血药浓度可能会升高,从而引起药物的中毒。因此,新生儿与老人的临床用药应严格进行监控,充分考虑并依据其生理特征进行给药方案的设计,包括药物的选择、给药途径与剂型的选择、给药剂量与给药间隔的确定。因此,充分关注生物因素对药物效应的影响,有助于临床用药个体化,使药物治疗方案更加合理。

总之,生物药剂学的任务是通过剂型因素、生物因素对药物效应影响规律的认识,提高药物研究开发的水平、药品质量控制水平及临床药物应用水平,为药物应用的安全性及有效性提供理论基础。

第二节 药物体内过程及其与药物效应之间的关系

一、药物的体内过程

药物进入机体后,一方面作用于机体而影响某些器官组织的功能;另一方面药物在机体的影响下,可以发生一系列的运动和体内过程,这也正是生物药剂学所要研究的内容。药物自用部位被吸收进入(静脉注射则直接进入)血液循环,然后分布于各器官组织、组织间隙或细胞内,有些药物则在血浆、组织中与蛋白质结合,或在各组织(主要是肝脏)发生化学反应而被代谢,最后药物可通过各种途径离开机体,即吸收(absorption)、分布(distribution)、代谢(metabolism)和排泄(excretion)过程。其中,药物的吸收、分布和排泄过程没有结构的变化,只有部位的变化,统称为转运(transport)。而代谢与排泄过程反映原形药物从循环中的消失,合称为消除(elimination)。另外,分布、代谢和排泄过程常被统称为处置(disposition)。

药物的体内过程决定药物的血液浓度和靶部位的浓度,进而影响疗效。药物的吸收过程决定药物进入体循环的速度与数量,分布过程影响药物是否能及时到达与疾病相关的组织和器官,代谢与排泄过程关系到药物在体内存在的时间。生物药剂学研究各种剂型给药后药物体内过程的规律以及影响体内过程的因素(图1-1)。

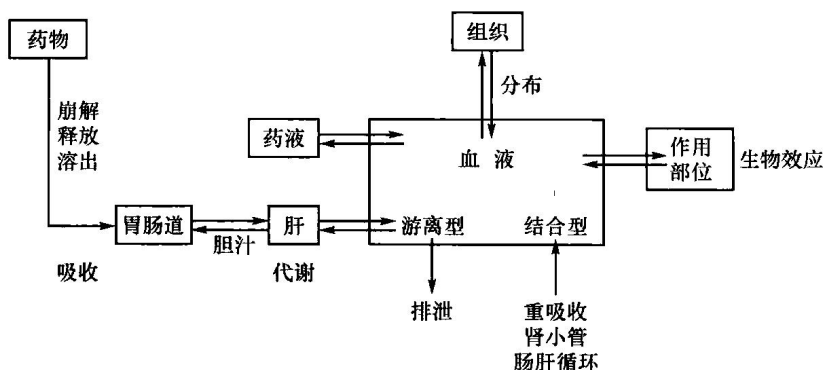


图1-1 药物的体内转运与转化过程

二、药物的体内过程与药物效应

药物的体内过程与药物效应有着不可分割的联系。

药物效应产生是有其物质基础的。通常,药物效应的产生与药物作用部位的药物量有关,其不同时间的浓度水平,决定了药物效应产生的快慢、效应持续的时间以及药物效应的强弱。由于分析测定技术的限制,目前很难直接测定作用部位的药物浓度变化,药物的体内过程通常只能以血药浓度的变化进行表征。因此,药物的体内过程决定了不同时间的血药浓度水平,间



接地表征了不同时间作用部位的药物浓度水平,从而影响着药物效应产生的快慢、持续时间及效应强弱。

案例 1-2

1968年澳大利亚生产的苯妥英钠胶囊,病人服用疗效一直很好。后来,有人将处方中的辅料硫酸钙改为乳糖,其他未变,结果临床应用时连续发生中毒事件。经研究发现,将处方中的硫酸钙改为乳糖以后,其体外释放和体内吸收都大大提高,使血药浓度超过了最低中毒浓度,因此发生中毒事件。

药物的吸收过程决定药物进入体循环的速度与数量,药物吸收过程的改变可以影响药物的效应。案例1-2中将抗癫痫药苯妥英钠胶囊的辅料由硫酸钙换为乳糖后,药物的吸收速度加快,致使苯妥英钠的血药浓度超过安全浓度而导致用药者中毒。控、缓释制剂就是通过调控药物从制剂中释放的速度与量,来影响药物吸收进入体内的速度与数量,进而表现其药物的作用特征。

案例 1-3

利什曼病是由利什曼虫引起的一种原虫性疾病,典型的症状包括不规则发热,肝脾肿大,全血减少。临床上通常使用五价锑剂如葡萄糖酸锑钠或甲基葡萄糖胺锑治疗,该药毒性大,可引起心肌炎和肾炎,而将其制成脂质体后,用药剂量减少,毒性降低,疗效得到了很大改善。

问题:

为什么将药物制成脂质体后可提高疗效,减少不良反应?

药物的分布过程影响药物到达作用部位的速度与数量,分布过程的改变也可以影响药物的效应。靶向药物制剂就是通过对药物体内分布的影响,使药物在作用部位的浓度增加而提高药物的治疗效果,同时,使药物在毒靶器官的量减少而降低药物的毒性。案例1-3中治疗利什曼病所用的锑剂毒性较大,用药后药物全身分布,易产生严重的毒副作用。将其制成靶向制剂,如用脂质体将其包裹,由于脂质体无毒性和无免疫原性,选择性高,靶向性强,能使药物浓集于靶器官、靶组织、靶细胞,而减少其他部位的分布,从而减轻全身反应,降低毒性,提高疗效。

案例 1-4

患者,男,50岁,劳累后出现胸前区疼痛,疼痛主要位于胸骨上段,向左上肢放射,疼痛时呈绞痛样或紧缩样剧痛,持续3~5min后缓解。入院诊断为心绞痛急性发作,给予硝酸甘油治疗,每次0.5mg,发作时舌下含服。

问题:

硝酸甘油治疗心绞痛为何要舌下含服?口服是否也能取得较好疗效?

药物在体内的代谢和其药理作用密切相关。如果药物的代谢速度快,在体内很快被清除,疗效就不能持久或不能发挥应有的药效。但有的药物本身没有药理活性,在体内经代谢后产生有活性的代谢产物,如硝酸异山梨酯在体内需脱硝基成为活性代谢物单硝酸异山梨酯而产生药效。案例1-4中,硝酸甘油是治疗心绞痛急性发作的常用药物,该药口服虽然能完全吸收,但由于该药主要在肝脏代谢,首过效应大,90%被谷胱甘肽和有机硝酸酯还原酶系统灭活,起不到疗效。而经舌下给药,可直接由口腔黏膜吸收后进入上腔静脉,再到体循环,不经肝脏就可发挥疗效,避免了肝脏的首过效应。因此硝酸甘油临床上多采用舌下含服。



案例 1-5

患者,男,55岁,因恶心、呕吐、眩晕、心悸3 d入院。经查:体重68 kg,血压160/100 mmHg,心率138次/分,黄视、谵妄;心电图提示室性心律失常、房室传导阻滞。追问病史,患者入院前在当地诊所就医,诊断为慢性心功能衰竭,医生给予地高辛0.5 mg 每日1次,连续用药7 d。临床诊断:慢性心功能衰竭、洋地黄中毒。入院后查血药浓度为 $3.5 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$,血肌酐 $40 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

问题:

患者出现洋地黄中毒的原因是什么?

药物的排泄与药效、药效维持时间及毒副作用等密切相关。当药物的排泄速度增大时,血液中药物量减少,药效降低;由于药物相互作用或疾病等因素的影响,排泄速度降低时,血液中药物量增大,此时如不调整剂量,往往会产生毒副作用。案例1-5中,地高辛76%原药经肾排泄,当肾功能不全时(患者血肌酐浓度高于正常)容易造成地高辛蓄积,引起地高辛中毒。因此,研究药物排泄的规律,是制定治疗方案的基础,是提高治疗效果、减少不良反应的前提条件。

第三节 生物药剂学的研究内容

在生物药剂学产生与发展的过程中,人们已经逐渐摒弃了“化学结构决定药效”的狭隘观点,注重将药物质量评价从体外扩展到体内,把药学推进到生物药剂学的新时代。生物药剂学通过定量研究不同药物或不同药物制剂在不同个体内的吸收、分布、代谢和排泄规律及其影响因素,揭示了药物的剂型因素、人体的生物因素与药效之间的关系。生物药剂学主要的研究工作包括以下几方面:

1. 根据药物的剂型因素进行剂型设计 生物药剂学中剂型因素与药物效应关系的研究,对适宜给药途径与剂型的选择、剂型设计、工艺优化、制剂质量评价等都具有积极的指导意义。已有大量的研究报道了片剂、胶囊、栓剂的处方组成、制备工艺等各种剂型因素对药物体外溶出速率的影响,对体内药物吸收快慢与吸收程度即生物利用度的影响。难溶性药物由于从固体制剂中溶出的速度慢,往往会影响药物的吸收,进而影响药物效应。生物药剂学的这一研究结果提示,改善难溶性药物溶出速度是难溶性药物固体制剂研究开发时应该重点考虑的问题,由此推动了药剂学中一些新剂型或新技术的快速发展,如制备微乳与亚微乳以改善液体与半固体制剂的吸收,采用微粉化技术与固体分散体制备技术以提高固体制剂的溶出度等。

2. 根据机体的生理功能进行剂型设计 从生物学因素影响药物效应的角度出发进行剂型设计具有重要的意义。如口服药物制剂设计,首先要考虑药物制剂所处的生理环境、环境因素将会影响药物的溶出过程、药物的存在状态与药物的稳定性等。在剂型设计时应根据消化道各段的pH值,药物在肠道的转运时间、消化道中的酶与细菌对药物及辅料的作用,设计胃肠道定位给药系统。对于胃中酸性条件下不稳定的药物应选择肠溶制剂,以避免胃酸的破坏;为提高某些弱酸性药物的吸收,可根据胃内容物的比重,设计胃内漂浮制剂;为了延长药物在胃肠道滞留时间、控制药物的释放、增加药物与吸收部位生物膜接触的时间,设计生物黏附制剂;结肠的pH为6.5~7.5,利用pH敏感的高分子材料制成结肠释药制剂。在缓释与控释制剂研究开发时,应考虑药物吸收部位,应进行pH对释放度的影响试验等。这些建立在生物药剂学研究结果基础上的基本观点,在药物制剂研究开发中都已经得到了成功的应用。

3. 研究微粒给药系统在血液循环中的处置,为靶向给药系统设计奠定基础 药物载体微粒进入人体循环后,主要被单核巨噬细胞系统吞噬,从而影响药物到达所需的治疗靶区。为了避免吞噬作用,利用靶细胞的特异识别能力,采用对微粒表面进行修饰的方法达到靶向给药的目的。靶向给药系统具有能将药物定向输送到靶区,使靶区药物浓度增加,减少药物在正常组织



中的分布,提高疗效,降低毒副作用等优点,是近年来药学领域的研究热点。根据不同性质与粒径的微粒在其中的滞留性或通透性不同,可使靶向制剂在体内的分布不同,其所载药物可选择性地聚集于不同部位发挥疗效。例如:粒径大于 $7\ \mu\text{m}$ 的微粒通常被肺毛细血管机械性滤阻而在肺部释药;粒径小于 $7\ \mu\text{m}$ 的微粒,易被肝、脾中的单核巨噬细胞摄取后聚积于网状内皮系统;而粒径小于 $0.2\ \mu\text{m}$ 的载药纳米粒,被单核巨噬细胞摄取的机会大大降低,通过毛细血管上的孔隙逃逸重新进入体循环的机会大大增加,可向大脑、骨髓等组织转运。由此可见,微粒的大小及分布将直接影响靶向微粒制剂的靶向性,另外,微粒表面电荷、表面疏水性质和表面吸附大分子等性质对其靶向性也有影响^[1]。了解微粒给药系统的体内过程,能够为靶向给药系统的设计奠定基础。

4. 药物质量评价 人们在对生物药剂学研究的过程中发现,有时不同厂家生产的制剂虽然含等量的相同活性成分,具有相同的剂型,符合同样的质量标准,但是在体内产生的药效却不同。因此对药物体内过程的评价较体外评价能更好的控制药物的质量,保障临床用药的有效性和安全性。生物药剂学通过对药物剂型因素、生物因素和药物效应之间关系及其规律的研究,从药物体内过程的改变影响药物效应的角度出发,为口服固体制剂、控、缓释制剂及靶向制剂等多种新、老剂型提供了新的、更为合理的评价指标,如溶出度、释放度、靶向微粒的粒径及分布、生物利用度等,从而使等效性问题不再仅仅是药剂等效性,而是这类药物临床治疗效果一致的生物等效性。

5. 研究新的给药途径与给药方法 在药物临床应用中,传统剂型与给药方法已经不能满足现代医疗需要,黏膜给药、经皮给药等新给药途径的出现,不仅满足了现代医疗的需要,同时也为临床合理用药提供了更多的选择。

研究新的给药途径与给药方法,需要对药物的体内过程进行详细的研究。口服药物从胃肠道吸收后,都要经过门静脉进入肝脏,部分在代谢酶的作用下失活,使进入体循环的量减少,药效降低。硝酸甘油口服后经肝脏可灭活约90%的药物,导致口服无效,而采用舌下给药、经皮给药等给药途径则可改善其吸收。随着现代制剂技术的发展,人们研制出多种新的给药途径,不同的给药途径可以有不同的药物体内过程。蛋白质、多肽类药物常温下稳定性差,在体内易降解,半衰期很短,经口服给药时大部分会在胃肠道失活,生物利用度差。如将其制成乳剂、脂质体、微囊、微球、纳米粒等,则借助载体系统进行递送,可有效地经胃肠道吸收进入血液循环,提高生物利用度^[2]。此外,尚可采用鼻腔给药、经皮给药和肺部给药等方式来提高蛋白质、多肽类药物的生物利用度。

因此,充分考虑剂型因素、生物学因素对药物效应的影响,对选择适宜的给药途径和给药方法具有重要的指导意义。

6. 研究生物药剂学的研究方法 研究溶出速度测定方法,如溶出度测定装置的改进,溶出介质等条件的控制;建立各种新给药途径体外实验方法;建立模拟体内吸收的体外模型。如以Caco-2细胞模型研究药物的小肠吸收,研究以药物的理化参数预测机体的吸收,研究可以预测人体血药水平的动物实验模型等。

第四节 生物药剂学与相关学科的关系

生物药剂学作为药学的一门新学科,与药学相关学科有着密切的关系。

生物药剂学与药剂学有着最直接的密切关系。生物药剂学研究为处方筛选、工艺优化及制剂质量控制提供依据。生物药剂学研究结果已经成为药剂学理论的重要基础。药剂学研究的制剂是生物药剂学研究的最主要对象,药剂学的发展也向生物药剂学提出新的要求。两个学科相互促进,密不可分。

生物药剂学与药动学有着密切的关系,二者的研究方法类似,共同为药物体内过程的规律