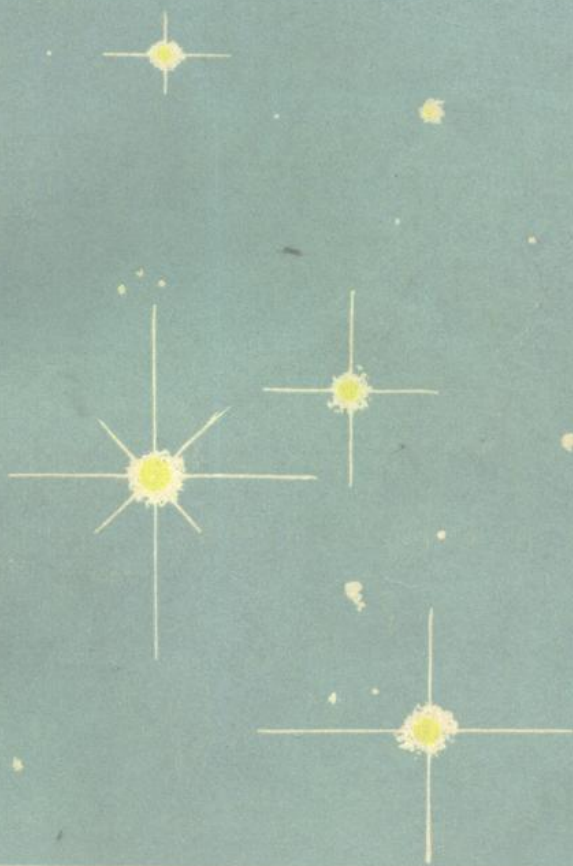


生物药剂学



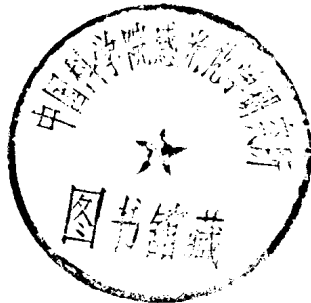
人民卫生出版社

生物药剂学

药 学 博 士 村 田 敏 郎 编
药 学 博 士 有 田 隆 一

朱 家 璧 屠 钊 德 译
陆 振 达 吴 光 辰

刘 国 杰 评 阅



人 民 卫 生 出 版 社

生 物 药 剂 学

朱 家 璧 等 译

人 民 卫 生 出 版 社 出 版

人 民 卫 生 出 版 社 印 刷 厂 印 刷

新 华 书 店 北 京 发 行 所 发 行

850 × 1168毫米32开本 12印张 4插页 330千字

1979年10月第1版第1次印刷

印数：1—30,250

统一书号：14048·3684 定价：1.35元

执 笔 者

村田敏郎	静岡药科大学
有田隆一	北海道大学药学部
中野真汎	北海道大学药学部
濑崎仁	京都大学药学部
村西昌三	京都大学药学部
柴崎寿一郎	长崎大学药学部
堀了平	广岛大学医学部药学科
后藤茂	冈山大学医学部药学科
粟津庄司	东京大学药学部
花野学	东京大学药学部
小泉保	富山大学药学部
北泽式文	京都大学医学部药剂科

1103951

译 者 的 话

生物药剂学主要研究药剂在体内的吸收、分布、代谢和排泄，是近十余年来发展起来的药剂学新内容，目前在国内外受到广泛重视。生物药剂学这一内容的研究和应用不仅阐明了药物剂型因素、生物因素与疗效的关系，还为正确评价药剂质量、确保药物治疗效果以及临床合理用药提供了依据。

尽管生物药剂学具有重大的理论和应用价值，但目前国内这方面的专著和译著还很缺乏，有不少工作急需我们去做。为了共同学习和讨论生物药剂学内容，从而进一步提高我们药剂学科的发展，在院党核心组和药学专业党总支及院教务处的领导和关怀下，我们翻译了这本书，以供同志们学习时参考。本书翻译过程中虽经多次修改，但限于水平，缺点和错误在所难免，希望同志们多多批评指正。

本书前五章承中国医科大学药理教研组赵乃才主任，后三章承沈阳药学院药剂教研组协助校阅。本书还承我院生化组主任陈琼华教授、南京医学院病理生理组徐柯同志提供宝贵意见，在此特表谢忱。

译者启 1978年1月31日

原 序

无疑，科学总是不断发展进步的。但若有人笼统地问起“科学在向什么方向进展”的问题时，除了十分抽象地说一句“为人类的和平与幸福服务”而外，无言可答。所以人们真正要探讨的科学，应该也是比较具体的、与自己本行业务有关的科学知识。

日本自从提倡改革药理学教育以来，许多人做了大量工作，最近都强烈认为药理学事业应该努力向“临床药理学”的方向发展过渡。

而“生物药剂学”真正可以说是一门临床药理学。这本书是由那些从事临床药理学多年，对开创与发展生物药剂学作出过贡献，至今仍在这门学科领域内工作的人们共同撰写而成的。

编者是想把这本书编得通俗些，以便使这门崭新的“生物药剂学”内容，不仅为研究工作者、也能为从事具体工作的药师、甚至也能为学生们理解掌握。本书的各位撰写人理解了编者的意图，他们不顾任务之艰巨，给编者很大的协助。这本书的问世，与他们的努力是分不开的。

本书得以出版，还有赖于出版社的南江堂、柏原彻两位先生以及其他有关各位的辛勤劳动，在此对他们深表谢意！

村田敏郎 有田隆一

1975年6月20日

目 录

第1章 总论	[村田敏郎]	1
1.1 生物药剂学的定义		1
1.2 药物的体内命运		2
1.3 药物的吸收、分布、代谢和排泄		3
1.3.1 血药浓度		3
1.3.2 体内分布		5
1.3.3 药物代谢		6
1.4 新药研制与生物药剂学		10
1.4.1 稳定性同位素标记化合物		10
1.4.2 人体的代谢研究		11
1.4.3 人体的生物药剂学研究的指导原则		11
1.5 结语		11
第2章 吸收	[有田隆一、中野真汎、濑崎 仁]	15
2.1 消化管吸收		15
2.1.1 消化管上皮细胞膜及药物的吸收机制		15
2.1.2 消化管的解剖生理		19
2.1.3 药物的物理性质对消化管吸收的影响		27
2.1.4 食物和附加剂的影响		37
2.1.5 口服给药的特点		42
2.1.6 口腔吸收		43
2.1.7 直肠吸收		44
2.1.8 消化管吸收实验法		47
2.2 非口服制剂的吸收		53
2.2.1 注射部位的吸收		53
2.2.2 皮肤吸收		65
2.2.3 其它剂型与吸收		73
第3章 分布概论	[村西昌三]	79
3.1 前言		79

3.2	表观分布容积	81
3.3	影响分布的因素	82
3.3.1	血液循环及血管透过性	85
3.3.2	血浆蛋白结合	87
3.3.3	组织结合	90
3.3.4	透过细胞膜及屏障	93
3.3.5	蓄积	95
3.3.6	肝脏的首过作用	97
3.3.7	药物方面的药剂学因素	99
3.4	淋巴系统转运	101
3.4.1	淋巴循环与淋巴管结构	102
3.4.2	从血液向淋巴液的转运	104
3.4.3	从组织液向淋巴液的转运	107
3.4.4	从消化管向淋巴液的转运	109
3.5	脑内转运	111
3.5.1	脑的结构与脑脊液	111
3.5.2	从血液向中枢神经系统的转运	113
3.5.3	从中枢神经系统向血液排出	116
3.6	向胎儿的转运	119
3.6.1	胎盘的结构与胎儿循环	119
3.6.2	胎盘中的药物通过	121
3.6.3	胎儿内分布	122
3.7	脂肪组织的分布	124
3.7.1	脂肪组织与药物的作用	125
3.7.2	脂肪组织与抗毒作用	126
第4章	代谢	132
		〔柴崎寿一郎〕
4.1	代谢和药物代谢	132
4.2	药物代谢概述	133
4.2.1	代谢反应进行的部位	134
4.2.2	代谢反应的类型	135
4.2.3	代谢物检出的方法	151
4.3	与生物药剂学关系密切的药物代谢	154
4.3.1	药物的活性代谢物	154

4·3·2	药物的分子改造与代谢·····	157
4·3·3	合并用药与代谢·····	161
4·3·4	影响生理物质代谢的药物·····	164
4·3·5	给药量与代谢·····	168
4·3·6	给药方法与代谢·····	170
4·3·7	药物的代谢速度·····	173
4·3·8	临床检查与代谢·····	176
4·3·9	影响药物代谢的机体方面的因素·····	177
4·4	药物代谢与排泄·····	180
第5章	排泄 ·····〔堀了平、村西昌三〕	184
5·1	前言·····	184
5·2	肾脏排泄·····	185
5·2·1	肾脏的结构与功能·····	185
5·2·2	实验方法·····	193
5·2·3	药物的肾排泄机制·····	201
5·2·4	药物的肾排泄类型·····	208
5·2·5	影响药物在肾脏排泄的因素·····	209
5·3	胆汁排泄·····	214
5·3·1	肝脏的构造与胆汁的生成·····	215
5·3·2	药物从胆汁中排泄的形式·····	218
5·3·3	向胆汁被动扩散·····	219
5·3·4	向胆汁主动分泌·····	222
5·3·5	影响胆汁排泄的因素·····	234
第6章	药物相互作用 ·····〔后藤茂〕	245
6·1	前言·····	245
6·2	定义和分类·····	245
6·3	生物药剂学中药物相互作用的研究方向·····	246
6·4	吸收过程与药物相互作用·····	248
6·4·1	与附加剂的相互作用(制剂工艺中的诸问题)·····	249
6·4·2	溶解、释放速度以及溶解度和药物相互作用·····	250
6·4·3	pH变化与消化管吸收·····	251
6·4·4	胃排出与药物相互作用·····	252
6·4·5	其它主要因素·····	253

6.5	分布过程与药物相互作用	254
6.5.1	血浆蛋白结合的置换现象与药物相互作用	255
6.5.2	血浆蛋白结合的置换现象与临床问题	257
6.5.3	药物与受体结合能力的改变	261
6.6	代谢过程与药物相互作用	262
6.6.1	合并用药促进代谢	262
6.6.2	合并用药抑制代谢	263
6.6.3	消除过程的反应形式与药物相互作用	265
6.7	排泄过程与药物相互作用	267
6.7.1	尿液 pH 的变化与药物相互作用	268
6.7.2	肾小管分泌和药物相互作用	268
6.8	体液电解质平衡的变化与药物相互作用	269
6.9	结语	269
第 7 章	药物动力学 〔粟津庄司、花野 学、小泉 保〕	272
7.1	总论	272
7.1.1	前言	272
7.1.2	一级速度模型	273
7.1.3	隔室 (Compartment) 理论	278
7.1.4	非线性型 (Nonlinear model)	292
7.1.5	给药方案	298
7.1.6	药物的生物利用度 (Bioavailability)	303
7.2	各论	313
7.2.1	套模法	313
7.2.2	单独用血液数据的分析	318
7.2.3	单独尿数据处理分析	326
7.2.4	血、尿数据共同处理分析	333
第 8 章	药物的有效性 〔北泽式文〕	342
8.1	药物	342
8.1.1	药物的定义	342
8.1.2	药物的分类 (法律上)	343
8.1.3	药物的药效分类	344
8.1.4	药物的剂型	345
8.1.5	药物的含量	346

8·1·6	药物的用量	346
8·1·7	药物的用法	347
8·1·8	药物的包装容器	348
8·1·9	药物的标签	349
8·2	药物的剂型	350
8·2·1	剂型的特点	353
8·2·2	剂型与吸收	355
8·2·3	制剂试验法	361
8·2·4	药效的非等效性	364
8·3	药物治疗实践	365
8·3·1	药物的研制	365
8·3·2	药物消费的倾向	368
8·3·3	从处方调剂看剂型的倾向	369
索引		373

第1章 总 论

1.1 生物药剂学的定义

生物药剂学,是由英语词汇 biopharmaceutics 或 biopharmacy (最近,后一词应用较多)译过来的。

1961年 Wagner^[1]在美国药学杂志的“综述性论文”一栏中称 biopharmaceutics 一词,是他给 G. Levy 的私人信中拟造的新词,并说,该词从广义上可定义如下:

生物药剂学是研究药物及其剂型的物理、化学性质与用药(可以用种种剂型给药)后呈现的生物效应之间的关系的学科。更具体地说,生物药剂学是研究动物或人体呈现的生物效应的性质及强度与如下各种因素的关系,这些因素包括:

1. 吸收部位上有效药物的物理性状、粒径及表面积等的变化。
2. 药物形成酯、盐或复盐等简单的衍生物。
3. 在给药的剂型中是否存在附加剂。
4. 剂型类别。
5. 制剂工艺。

Wagner 的这一叙述,充分表达了生物药剂学这门新学科的概貌。也可以说,生物药剂学的研究目的,是为了帮助设计合理的剂型、处方及给药方法,以使用药后充分发挥预期的疗效。这门学科按过去的分类属于药剂学的领域,与物理药剂学同属药剂学的两大分支。

由此容易理解,其研究手段乃测定药物的吸收、体内分布、代谢及排泄。

但随着生物药剂学研究的进展,已使这门学科获得了比上述原来的目的更为深广的意义。可以说,它作为药剂学的一门分支,逐渐发展到研究极为重要的、触及药物本质的问题。

上述 Wagner 的定义中使用的“生物效应”一词，确切地体现了生物药剂学的本质。这个概念与“药理作用”的概念是两回事。譬如说，设有 A 药物具有中枢抑制作用，显然，抑制中枢的作用是 A 的药理作用，故应用 A 以期获得中枢抑制作用时，可称 A 为中枢抑制剂。

但谈到 A 的生物效应，则是 A 药在用于动物或人体后，以何种形式发挥其中枢抑制作用的问题。换言之，牵涉到采用某种剂型、以某种给药法投药后，以何种强度、多少时间发挥其中枢作用的问题。在副作用方面也一样，需要了解的是，A 药投药后，产生已知的副作用的程度如何。

生物药剂学的特点之一，还在于它并不是要观察用药后脏器、组织及动物行动等生物方面的变化，而是以药物消长等动态的资料为线索去求得上述问题的解决。故可以说，生物药剂学自始至终是站在物质的角度上，致力于研究药物的消长、转化（代谢），从药物的体内动向看出药物对机体的效应。

总之，生物药剂学无非是站在“药学”的立场，致力于确保药物及其制剂的有效性与安全性。

1.2 药物的体内命运

可以说，旧有的“药剂学”，其最终目标在于探讨人体用药前药剂面临的各种问题，而“生物药剂学”却致力于机体用药后直至排出体外这个时期内的问题，从这个意义上讲，“生物药剂学”亦可称作研究“药物体内命运”的学科。

今天，对我们来说，研究药物体内命运的最重要目的，就是上述的为了确保药物的有效性与安全性。通过这类体内研究获得的知识，最后还是回到解决制剂、给药法、剂量等诸问题，甚至也能为新药的创制提供资料。生物药剂学的进展，使上述任务得以实现。完全可以说：生物药剂学本身作为研究药物本质的手段，已在医药学科中占有重要的地位。

为使上述意义明朗化，作者认为 biopharmacy 一词似应译作“生体药剂学”更妥。在日本已习用了“生物药剂学”这一名

称，故本书仍沿用该名称。

1.3 药物的吸收、分布、代谢和排泄

上述药物的体内动向，可表示如图(1.1)。亦即，药物以种种剂型、途径给药后，首先需经过吸收过程，吸收后的药物再向体内分布，或者，其中一部分被代谢掉；终于，具有药理活性的药物或代谢物抵达靶器官(target organ)，在这个作用部位上只要有一定的浓度以及在一定时间内维持该浓度，就能有效地发挥药理作用。

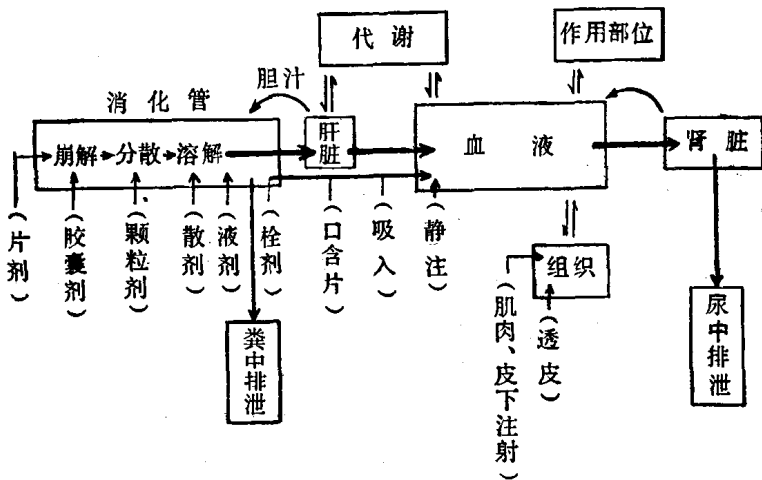


图 1.1 药物的体内命运

图(1.1)表明：吸收、向组织转运(分布)、代谢、排泄过程中的药量及速度，乃是决定上述有效浓度及其维持时间的主要因素。从图中还可以看出，不管剂型与给药途径如何，药物都是通过血流这个渠道向作用部位直接转运的，故血药动态能够很好地反映作用部位的药物动态。

1.3.1 血药浓度

欲直接测定作用部位的药物浓度，几乎都很困难。若作用部位所在的体内脏器、组织中有足够的血流量，且流速甚快，则因药物是通过血流运入作用部位的，故此时血药浓度可作为作用部

位药物浓度的可靠指标。

表 (1.1)^[2] 记载了人的一些脏器、组织中的血液流速。

表 1.1 人的脏器、组织中的血液流速

脏 器、组 织	流速 ml/100 g 组织/分钟
肾上腺	550
肾	450
肝	20
心	70
脑	55
皮 肤	5
肌 肉	3
脂 肪	1

该表中，血流速度快的脏器、组织内，血药浓度与药物作用部位的浓度具有很好的相关性。比如：现已知巴比妥酸类催眠药的血药浓度与催眠作用有平行关系，这说明血药浓度与脑内作用部位的浓度亦具有很好的平行关系。

当然，并不是所有药物都有这种关系的，例如单胺氧化酶抑制剂 N-异丙基异烟肼 (Iproniazid) 或 β -异烟肼 (N-苯乙基) 丙酰胺 (Nialamide) 即使在体内完全消除后，其作用仍长期维持下来。[Brodie^[3] 提议称这种药物为“有后遗症作用”(hit-and-run) 的药物。]

又如有些脂溶性高的药物能积蓄于脂肪组织，连续用药后，其组织内浓度有时远比血浓度高。这种倾向还显著地表现于那些与组织蛋白结合能力强的药物上，比如据报，抗疟药阿的平在连续用药后组织内浓度高达血药浓度的 1000 倍以上^[4]。

此外，在给药初期，吸收状况直接影响血药浓度，此时不仅是附加剂，有时甚至连药理上无活性的矫味剂、赋形剂亦能影响吸收，这种情况务必注意。

这里虽单称“血药(中)浓度”，但决不能认为血液中药物的存在形式是单一的，其中有的溶在血浆水(plasma water)里，

可以自由地向其它组织转运；有的也可能与血浆蛋白结合，或者进入血球中，等等。而且，它们相互间的量比是随时间而变的。

因此，至少对于能向红血球转运的药物来说，以血浆浓度作指标是不合适的，应测定全血中的浓度。

1.3.2 体内分布

包括上述的血药浓度在内，测定药物及其代谢物在组织、脏器内的分布量，是衡量药物有效性、安全性的极重要指标。动物实验（临床前的试验）的重要意义之一，也正在于能进行这种破坏性试验。

但是，不管这种实验多么精密，所得数据不过是孤立的各测定时间上的数据而已。单靠连接这些点的数据是不可能精确地了解药物的在体动态的。为此，研究体内分布，看来与研究吸收、排泄一样，以采用动力学方法为有效。

测定分布时，应按药物的药理作用、理化性质、实验目的等，在实验规定的范围内选择合适的被测脏器、组织。自然，通常总是首先选择药物的靶器官；口服给药时，作为吸收部位的消化管，代谢脏器的肝脏，排泄器官的肾脏等都是必须测定的对象。

从安全性检查的角度看，则以脑、内分泌脏器、生殖器等为重要。尤其当连续用药2~3周后，有药物或其代谢物在甲状腺、肾上腺、卵巢、子宫、睾丸等处积蓄的报告。此时，有必要与致畸性（指某些药物使胎儿变成畸形的性质——译者注）试验，繁殖试验等其它临床前试验的结果加在一起综合考虑之。

Adams 等人⁽⁵⁾对于布洛芬 (Ibuprofen) 的研究是上述研究中的典范。他们通过观察 I^{131} 的摄取来研究甲状腺的积蓄，通过 ACTH 给药后尿中皮质激素的排泄来看肾上腺的积蓄，如此等等。并对这些脏器的功能作了检索。

最近有关慢性毒性的检查中更倾向于要求细致精密地测定分布。如在测定睾丸中的药物分布时进一步测定精囊、前列腺中的分布等。

历来关于分布的研究，几乎都采用了放射性同位素的标记化合物。用这种方法，可预先对全身进行放射自显影，再从中选出

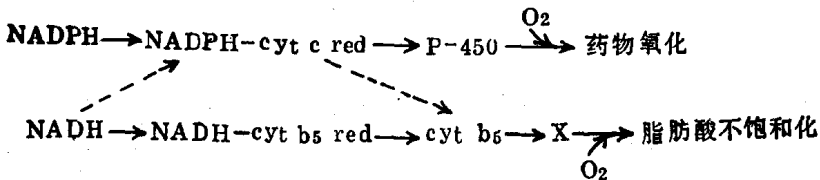
那些应当定量测定分布的脏器、组织，这往往也是一种有效手段。

1.3.3 药物代谢

a) 肝内代谢

给药后肝重量略有增加时，主要可能是由于肝微粒体中的滑面内质网 (smooth-surfaced endoplasmic reticulum, SER) 的增加所致。这种滑面内质网中存在有所谓的“药酶”系统。故可以设想，通过给药，加强了这些与药物代谢有关的酶的活性，亦即药物对药酶产生了诱导作用。

现已搞清，存在于这种内质网膜上的电子传递体系，对药物的氧化代谢起着重要的作用。在这种膜上结合有细胞色素 b_5 以及 P-450 这样两种铁卟啉类蛋白；还有黄酶系统的还原型辅酶 I - 细胞色素 b_5 还原酶 (NADH-cytochrome b_5 reductase)，它能使还原型辅酶 I (NADH) 还原细胞色素 b_5 ；还有仍属于黄酶系统的还原型辅酶 II - 细胞色素 C 还原酶 (NADPH-cytochrome c reductase)，它能催化还原型辅酶 II 去还原 P-450。它们共同构成了如图 (1.2) 所示的电子传递体系，各自执行着药物氧化以及脂肪酸脱氢的任务。



cyt c.....细胞色素 c; cyt b_5细胞色素 b_5 ; NADPH-cyt c red.....NADPH-细胞色素 c 还原酶; NADH-cyt b_5 red.....NADH-细胞色素 b_5 还原酶; X.....HCN 感受性因子; \longrightarrow 快反应 \dashrightarrow 慢反应

图 1.2 肝内质网膜的电子传递系统

大村、佐藤等人^[6-8]弄清了 P-450 为细胞色素 b 型的铁卟啉类蛋白，其还原型与 CO 结合，由于在 450nm 处有最大吸收，故名。现已一致公认这种 P-450 为狭义的药酶。但它究竟是一种还是有多种，尚有许多争论。