



卫生部“十一五”规划教材


全国高等医药教材建设研究会规划教材

全国高等学校配套教材 • 供药学类专业用

生物药剂学与药物动力学 学习指导与习题集

主 编 梁文权

副主编 李 高 刘建平

 人民卫生出版社

卫生部“十一五”规划教材
全国高等医药教材建设研究会规划教材
全国高等学校配套教材
供药学类专业用

生物药剂学与药物动力学 学习指导与习题集

主 编 梁文权

副主编 李 高 刘建平

编 者 (以姓氏笔画为序)

刘建平 (中国药科大学)

李 高 (华中科技大学同济药学院)

吴 伟 (复旦大学药学院)

张淑秋 (山西医科大学)

胡巧红 (广东药学院)

高 申 (第二军医大学)

高建青 (浙江大学药学院)

梁文权 (浙江大学药学院)

程 刚 (沈阳药科大学)

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

生物药剂学与药物动力学学习指导与习题集/梁文权
主编. —北京: 人民卫生出版社, 2007. 9

ISBN 978-7-117-09136-7

I. 生… II. 梁… III. ①生物药剂学-医学院校-教学参考资料②药物代谢动力学-医学院校-教学参考资料
IV. R945 R969.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 125717 号

生物药剂学与药物动力学学习指导与习题集

主 编: 梁文权

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京市燕鑫印刷有限公司(万通)

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 15

字 数: 343 千字

版 次: 2007 年 9 月第 1 版 2007 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-09136-7/R·9137

定 价: 22.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

前 言

《生物药剂学与药物动力学学习指导与习题集》是普通高等教育“十一五”国家级规划教材《生物药剂学与药物动力学》第3版的配套教材，可作为教材使用者学习及相关专业人员应试的参考用书。

本书的各章由学习要求、学习提要、习题及答案等部分组成。学习要求明确了应掌握和熟悉的内容，便于学生明确学习目的；学习提要部分浓缩归纳了教材中的主要内容，抓住学习要点，帮助学生学习和掌握生物药剂学与药物动力学的基本理论和基本知识，提高学习效率；习题可培养学生分析、综合和解决问题的能力；书后附有本科生考试试卷和硕士研究生入学考试试卷，学生可以进行自我水平测试。本书可帮助学生更好地理解 and 掌握《生物药剂学与药物动力学》第3版，指导学生出色地完成学习任务，也可作为教师备课、讲课、选题及各类考试命题时的参考。

本书由《生物药剂学与药物动力学》第3版编者共同编写完成，第一章由梁文权编写，第二章由李高编写，第三、五章由吴伟编写，第四章由高申编写，第六、十二章由程刚编写，第七、八章由刘建平编写，第九、十一章由张淑秋编写，第十、十三章由胡巧红编写，第十四章由高建青编写，第十五章由程刚、高申、李高、张淑秋和刘建平编写，全书由李高统稿。

本书在编写过程中参考《生物药剂学与药物动力学》第2版的配套教材（因故未出版）的初稿，在此对没有参加本书编写的蒋学华教授、方晓玲教授和邓树海教授表示衷心的感谢。

本书尚属初版，由于编写水平有限，各位编者教学科研工作繁忙，时间仓促，书中难免存在疏漏与错误，希望广大师生和读者在使用本书过程中，提出宝贵意见。

编 者

2007年6月

目 录

第一章 生物药剂学概述.....	1
学习要求.....	1
学习提要.....	1
习题.....	7
习题答案.....	7
第二章 口服药物的吸收.....	9
学习要求.....	9
学习提要.....	9
习题.....	25
习题答案.....	32
第三章 非口服给药的吸收.....	35
学习要求.....	35
学习提要.....	35
习题.....	48
习题答案.....	49
第四章 药物的分布.....	52
学习要求.....	52
学习提要.....	52
习题.....	62
习题答案.....	65
第五章 药物代谢.....	68
学习要求.....	68
学习提要.....	68
习题.....	74
习题答案.....	76
第六章 药物排泄.....	78
学习要求.....	78
学习提要.....	78

习题	85
习题答案	87
第七章 药物动力学概述	89
学习要求	89
学习提要	89
习题	93
习题答案	93
第八章 单室模型	95
学习要求	95
学习提要	95
习题	108
习题答案	111
第九章 多室模型	114
学习要求	114
学习提要	114
习题	122
习题答案	122
第十章 重复给药	126
学习要求	126
学习提要	126
习题	134
习题答案	136
第十一章 非线性药物动力学	141
学习要求	141
学习提要	141
习题	145
习题答案	145
第十二章 统计矩原理在药物动力学中的应用	148
学习要求	148
学习提要	148
习题	152
习题答案	153
第十三章 药物动力学在临床药学中的应用	156
学习要求	156

学习提要	156
习题	172
习题答案	176
第十四章 新药的药物动力学研究	183
学习要求	183
学习提要	183
习题	195
习题答案	197
第十五章 药物动力学研究进展	200
第一节 群体药物动力学	200
学习要求	200
学习提要	200
习题	204
习题答案	204
第二节 生理模型药物动力学	205
学习要求	205
学习提要	206
习题	212
习题答案	212
第三节 药物动力学与药效动力学的相互关系	213
学习要求	213
学习提要	213
习题	218
习题答案	218
第四节 手性药物的药物动力学	219
学习要求	219
学习提要	219
习题	221
习题答案	221
第五节 时辰药物动力学	222
学习要求	222
学习提要	222
习题	224
习题答案	225
附录一 生物药剂学与药物动力学试卷(本科生考试模拟题)	226
附录二 生物药剂学与药物动力学试卷(硕士研究生入学考试模拟题)	230

第一章 生物药剂学概述

【学习要求】

1. 掌握生物药剂学的定义与研究内容。
2. 掌握剂型因素与生物因素的含义。
3. 熟悉生物药剂学研究在新药开发中的作用。
4. 了解生物药剂学的研究进展。

【学习提要】

一、生物药剂学的定义

20世纪60年代以来,随着医药科学技术的发展,人们对药品的质量与疗效的关系有了新的认识。长期以来,只有药物化学结构决定药效的看法有了改变,逐步认识到药物在一定剂型中所产生的效应不仅与药物本身的化学结构有关,而且还受到剂型因素、生物因素的影响,有的甚至影响巨大。含有等量同样化学结构药物的制剂,并不一定有相同的疗效。临床上发现,不同厂家生产的同一制剂,甚至同一厂家生产的不同批号的同一药品,都有可能产生不同的疗效。

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,以特定的方式和剂量被吸收、分布、代谢、消除,到达作用部位后又以特定的方式作用于靶点,达到治疗疾病的目的。药物发挥治疗作用的强弱与上述所有环节都密切相关。1961年Wagner发表了一篇综述文章,总结了影响药物制剂疗效的因素,并提出了生物药剂学这一名词。

生物药剂学(biopharmaceutics)是研究药物及其剂型在体内的吸收、分布、代谢与排泄过程,阐明药物的剂型因素、机体生物因素和药物疗效之间相互关系的科学。研究生物药剂学的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。

生物药剂学研究的剂型因素不仅是指注射剂、片剂、胶囊剂、丸剂、软膏剂和溶液剂等药剂学中的剂型概念,而是广义地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,如同一药物的不同盐、酯、络合物或前体药物,即药物的化学形式、药物的化学稳定性等。

- (2) 药物的某些物理性质,如粒子大小、晶型、晶癖、溶解度、溶出速率等。
- (3) 药物的剂型及用药方法。
- (4) 制剂处方中所用辅料的性质与用量。
- (5) 处方中药物的配伍及相互作用。
- (6) 制剂的工艺流程、操作条件及贮存条件等。

生物药剂学中的生物因素主要包括:

(1) 种族差异:指不同的生物种类,如小鼠、大鼠、兔、狗、猴等不同的实验动物和人的差异,及同一种生物在不同地理区域和生活条件下形成的差异,如不同人种的差异。

(2) 性别差异:指动物的雌雄和人的性别差异。

(3) 年龄差异:新生儿、婴儿、青壮年和老年人的生理功能可能有差异,因此药物在不同年龄个体中的处置与机体对药物的反应可能不同。

(4) 生理和病理条件的差异:生理因素,如妊娠及各种疾病引起的病理因素能引起药物体内过程的差异。

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

二、药物的体内过程

与药剂学相比,生物药剂学着重研究药物给药后在体内的过程。除血管内给药以外,药物应用后,都要经过吸收(absorption)过程。吸收是药物从用药部位进入体循环的过程。这个过程受吸收部位解剖学和生理学性质的影响,不同剂型与给药方法可能有不同的体内过程,图 1-1 为不同给药方法的药物体内过程。

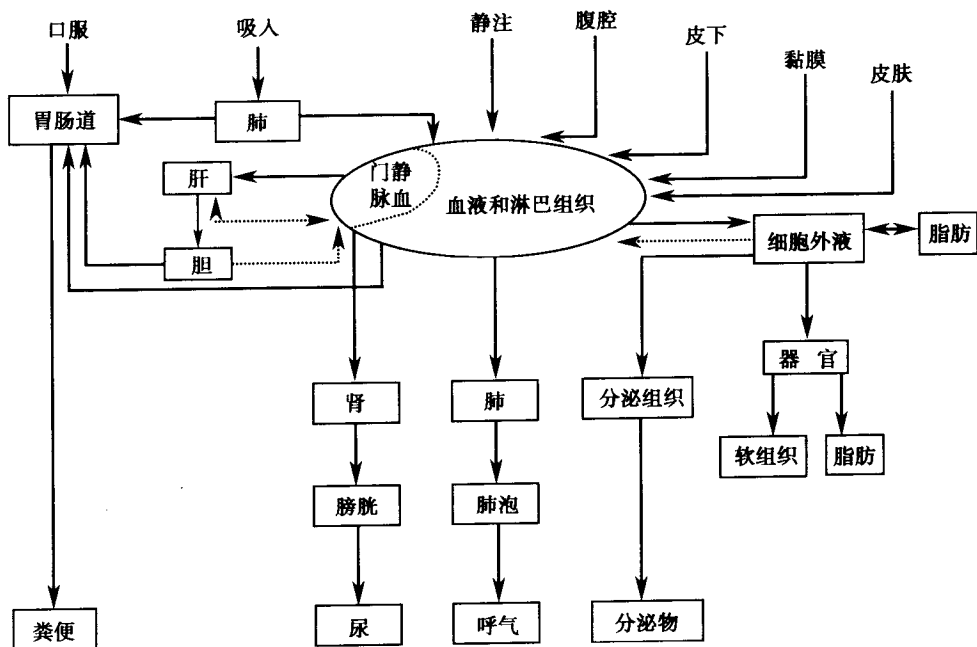


图 1-1 不同给药方法的药物体内过程

药物进入体循环后向各组织、器官或者体液转运的过程称分布 (distribution); 药物在吸收过程或进入体循环后, 受肠道菌群或体内酶系统的作用, 结构发生转变的过程称代谢 (metabolism) 或生物转化 (biotransformation); 药物或其代谢产物排出体外的过程称排泄 (excretion); 药物的吸收、分布和排泄过程统称为转运 (transport), 而分布、代谢和排泄过程称为处置 (disposition); 代谢与排泄过程药物被清除, 合称为消除 (elimination)。

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。

三、生物药剂学的研究内容

生物药剂学的研究工作主要有以下几方面:

1. 研究药物的理化性质与体内转运的关系 药物在体内的转运特征与药物的化学结构及物理状态有关, 改变药物的理化性质, 可以提高药物的疗效。制成前体药物是优化药物传输、提高治疗效果的重要手段。前体药物是活性药物经过化学修饰后得到的化合物, 在体内通过酶的作用又转化为原来的药物而发挥药效, 以利于药物的吸收、分布、代谢和排泄。

药物的生物活性亦受物理性质的影响, 如粒径、晶型、晶癖可能会影响溶解度或溶出速率, 进而影响制剂在体内的吸收, 因而研究药物的物理性质是制剂处方前工作的重要内容。如药物的晶型不同时, 由于多晶型自由能之间差异和分子间的作用力不同往往导致样品溶解度间存在差异, 可造成药物溶出度和生物利用度的不同, 从而影响药物在体内的吸收过程, 继而使药物疗效产生差异。

2. 研究剂型、制剂处方和制剂工艺对药物体内过程影响 不同剂型可能产生不同的药理作用和疗效, 同一剂型不同制剂的疗效差异亦是普遍存在的现象。研究制剂处方和工艺对药物体内过程影响是制剂研究的主要内容。如固体制剂的处方和工艺会影响药物溶出速率, 测定固体制剂溶出度能间接反映药物在体内吸收速度。难溶性药物溶出速率小, 往往会影响药物的吸收, 改善它们的溶出速率是生物药剂学的任务之一。研究各种剂型因素对药物体外溶出速率的影响, 可为合理制药提供科学依据。

3. 根据机体的生理功能设计缓控释制剂 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。如根据胃内容物比重, 设计胃内漂浮制剂。为了延长药物在胃肠道滞留时间, 根据黏膜性质设计生物黏附制剂。结肠的 pH 值为 6.5 ~ 7.5, 利用 pH 值敏感的高分子材料能制得结肠释药的制剂。结肠有些细菌能产生独特的酶系, 能降解一些高分子材料, 用这些高分子材料作载体, 能使药物在结肠定位释放。

4. 研究微粒给药系统在血液循环中的命运, 为靶向给药系统设计奠定基础 微粒进入循环后, 被血浆调理素的蛋白吸附, 调理素能吸附外来物质并加速网状内皮系统 (RES) 对这些物质的吞噬, 最主要的调理素为补体和免疫球蛋白。由于 RES 对调理素具有特异的识别能力, 因此吸附了调理素的微粒大部分被 RES 识别, 并被具有吞噬功

能的细胞所吞噬而达不到靶器官。为了避免吞噬作用,研究对微粒表面进行修饰,如以聚乙二醇修饰脂质体表面,形成长循环脂质体或隐形脂质体(stealth liposomes),可降低RES的吞噬作用,提高对特殊靶组织的选择性。靶向给药是改变微粒在体内的自然分布,避免巨噬细胞的摄取,微粒表面的亲水性、亲脂性与表面电荷影响到微粒与体内分布,用某种具有特殊亲和力的载体把药物定向输送到靶器官发挥作用。药物对靶细胞的特异性定位分布是生物药剂学的新研究领域。

5. 研究新的给药途径与给药方法 传统剂型与给药方法已经不能满足现代医疗需要,黏膜给药与经皮给药等新的给药方法正在迅速发展,它们具有独特的优点。开发药物新的给药方法,需要对药物的体内过程进行详细的研究,研究药物的转运机制、影响药物吸收的因素。如鼻腔给药要研究鼻黏膜中酶对药物的降解作用及药物或辅料对鼻黏膜纤毛运动的毒性作用。经皮给药研究中,需研究皮肤角质层的成分对药物转运的影响,及采用各种化学或物理方法增加皮肤对药物的通透性。如研究离子导入和电穿孔等技术,改变角质层中类脂的排列,给药物渗透提供可逆的通道。

6. 研究中药制剂的溶出度和生物利用度 对中药制剂的体外释放度和生物利用度进行研究,这是中药制剂趋向现代化的标志之一。生物药剂学在中药领域的研究对中药新药的研制、开发、合理用药起着指导作用。

7. 研究生物药剂学的研究方法 研究溶出速率测定方法,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。

四、生物药剂学的发展

新药的开发与药物质量研究,离不开生物药剂学的工作。新给药系统与新给药途径的研究,更需要对药物体内过程有详细的了解。生物药剂学已经在合理用药、正确评价药品质量与研究新剂型、新给药方法等方面发挥着越来越大的作用。生物药剂学的理论与研究方法、研究内容正在不断发展与更新。

(一) 生物药剂学分类系统

根据药物的溶解度和膜渗透性,将药物分成溶解度大渗透性好、溶解度小渗透性好、溶解度大渗透性差和溶解度小渗透性差四类,形成生物药剂学分类系统,用于指导制剂研究。如对于溶解度大渗透性好的药物制成的速释制剂,可以不必做生物利用度研究;而对于溶解度小渗透性好的药物,为提高生物利用度,应进行制剂的溶出度研究。

(二) 药物的吸收预测

在新药开发过程中有近40%的化合物是由于生物药剂学与药物动力学性质不适,而在进一步的研究中被淘汰。研究药物在剂型中的理化性质与药物吸收之间的关系,在临床阶段前预测药物的吸收,可节约研究经费,促进有效口服药物的发现。

最常用预测药物吸收的参数是药物在正辛醇和水中的分配系数的对数值($\log P$),该参数适用于同系物或结构差异不大的类似物。Lipinski等研究了200个左右候选药物的理化性质,如形成氢键能力、分子大小和脂溶性与药物通过生物膜的渗透性的关系,提出了“The rule of five”,即当化合物的理化参数满足下列任意两项时,化合物在小肠中的吸收就差。具体参数为:分子量大于500;氢键给体数大于5个;氢键受体数大

于10个;计算得到的 $\log P$ 值大于5.0。

在药物吸收的数学模型研究中,已有较多的研究预测药物经皮吸收。这些研究从应用油水分配系数和熔点等实验参数到量子化学参数等理论参数,从费时的实验过渡到应用计算机计算,对指导经皮给药药物的筛选与预测经皮渗透系数有一定的指导意义。同样,近来亦有一些预测药物通过角膜和血脑屏障的数学模型。

在分子生物学的研究过程中,模型必不可少。它主要包括生物和数学模型。生物模型主要指含各种生物屏障的细胞培养模型。这些模型被用于研究药物在体外的转运与代谢。目前常用的有:血脑屏障、胎盘屏障、小肠黏膜和肺部黏膜模型。通过研究药物或载体分子的化学结构、理化参数,通过构建合适的模型,一些简单方法(如数氢键个数)、复杂计算(回归或神经网络模型)都可以解释化合物结构特征和ADME(吸收、分布、代谢、排泄)过程的关系,快速预测其ADME过程,高通量筛选候选化合物,指导下一步的剂型选择和设计。

(三) 多肽及蛋白类药物非注射给药研究

随着生物技术的发展,生物大分子在药学领域应用越来越广泛,随着大量多肽和蛋白类药物用于临床,给药剂学带来了新的机遇和挑战。注射途径给药是多肽及蛋白类药物主要的给药方式。由于多肽及蛋白类药物在体内生物半衰期一般很短,需长期反复给药,因此注射途径往往给病人带来痛苦和不便。随着近几年制剂工业的发展,出现了许多多肽及蛋白类药物非注射给药途径的新剂型,主要包括口服给药新剂型、非胃肠道黏膜给药系统(如:口腔黏膜给药,鼻黏膜给药,直肠黏膜给药,眼黏膜给药等)、肺内给药系统、透皮给药系统、皮下埋植系统等。与注射给药相比,多肽及蛋白类药物经非胃肠道黏膜给药后生物利用度仍然较低,因此有大量的研究考察影响多肽及蛋白类药物吸收的因素,并力求寻找促进其吸收的方法。

(四) 分子生物药剂学

分子生物药剂学是一门新兴的分支学科,它建立在分子生物学、细胞生物学、材料学等学科飞速发展的基础之上。分子生物药剂学在分子和细胞水平解释制剂特性、体内处置过程,研究剂型因素对药物作用的影响。生物技术的发展,基因工程和多肽合成技术的工业化带来了药物的新品种。疫苗、人源化单克隆抗体、细胞因子、活性多肽、寡核苷酸等生物技术药物有水溶性大、稳定性差、半衰期短、作用靶点的特异性等特点,要求有相适应的给药新技术,推动了分子生物药剂学的发展。

分子生物药剂学是在分子与细胞水平研究生物药剂学问题,其研究的主要内容包括:阐明药物或给药系统与生物大分子的相互作用;设计、制备、评价药物给药的新策略、新方法和新剂型;阐明药物在给药系统中的分子状态对药物吸收、分布、代谢和排泄的影响及药物分子发挥活性的体内过程;评价药物靶向机理及治疗药物到达有关作用位点的能力;建立分子生物药剂学研究方法。

1. 药物与生物膜和生物大分子的相互作用 生物膜上相关大分子及特殊膜转运体显著影响着药物的体内过程。阐明药物与膜转运体的相互作用机制,为剂型与制剂的设计提供理论依据。

2. 载体的结构对药物生物转运的影响 载体是靶向给药制剂的基础,载体的结构和特性决定靶向效率。

3. 药物的细胞内靶向与胞内动力学 随着对疾病认识水平由组织学水平逐渐向细胞学水平的转变,要求药物的释放系统由传统的定位于血液、组织为主,转变为定向于细胞内的各种细胞器。

4. 根据药物的分子结构预测药物的吸收 根据药物的分子片段、原子贡献、分子容积、氢键等,计算药物通过各种生物膜的渗透性,使预测药物吸收的研究取得很大进步。形成氢键能力、分子大小、分子所带电荷和极化率等因素影响药物透过小肠的渗透系数。

5. 基因给药 基因治疗对药剂学提出的要求是如何将基因稳定、有效地引入靶细胞、靶部位(细胞核等)。实现基因给药过程有许多屏障需要克服。首先,需要解决在体液中环境中的稳定性和靶向性问题,即如何将基因药物从注射部位定向地输送到病变的组织和细胞,并且能够维持基因在体内的稳定性和最大程度地降低各种调理素对基因的清除作用。基因传输到靶部位后,具有高水溶性、电负性质的核酸大分子要跨过同样带负电但具有脂质双分子层结构的细胞膜,即细胞膜屏障。提高细胞膜的亲和性和靶细胞摄取效率,避免内体的吞噬和减少溶酶体的降解,增加核的摄取,是分子生物药剂学研究的内容。

6. 药物对映体的生物药剂学研究 药物对映体是指分子结构中具有一个或一个以上手性因素的化合物。构成对映体的两个光学异构体在普通条件下的理化性质和旋光相同,但是旋光方向不同,因而生理生化作用也不同。药物对映体往往只有一种对映体有显著药理活性,而另一对映体没有活性或活性较弱,加上在体内的立体选择性结合,导致其体内过程发生改变。如对映体之间的空间构型不同,造成某些药物对映体在口服吸收上的差别、与血浆蛋白的结合程度代谢作用不同。

(五) 生物药剂学研究中的新技术和新方法

1. 细胞培养模型在生物药剂学研究中的应用 建立细胞培养模型是近年来药物吸收研究方面取得的重要成就。药物设计与开发过程中应用细胞模型可以测定候选药物的渗透性,研究药物的转运途径和代谢,研究主动转运过程中结构活性的关系,评价被动扩散过程中最佳物理化学性质等。

用于肠吸收研究的 Caco-2 细胞系来源于人体结肠腺癌细胞,细胞内有代谢酶,保持了 P 糖蛋白高表达的特征。Caco-2 细胞模型可作为研究小肠上皮细胞药物转运和代谢的体外模型,可在体外研究药物的摄取、代谢、排放和跨细胞转运。

呼吸道上皮细胞模型用于肺部给药研究,其模型有肺上皮细胞 A549、支气管细胞 HBE4/E6/E7 和 Calu-3 等。TR146 细胞可作为颊黏膜模型。

2. 生物物理实验技术在生物药剂学研究中的应用 近代物理学的实验技术的发展及其与生物科学的结合和相互渗透,使得生物药剂学的研究进入细胞与分子水平。例如,电子显微技术以及近年研制成功的扫描隧道显微技术,使人们能直观地观察亚细胞的构造,甚至可以得到生物大分子的形象,可用来研究大分子药物和靶细胞的相互作用。中子衍射方法可用来研究药物分子在磷脂双分子层中的位置,将小分子药物进行氘氢交换,可以给出它们在生物膜中的精确位置。振动光谱可用来研究生物膜与药物及其他膜外分子的相互作用,包括膜脂与药物的相互作用、膜蛋白与药物的相互作用等。

红外光谱(IR)研究药物对脂质体相行为影响及其分子机理,拉曼和红外光谱研究抗体与脂质体相互作用机理,另外利用DSC,IR,NMR等方法能研究药物和脂质体相互作用分子机理,用拉曼光谱可以研究脂质体的结构。通过原子力显微镜研究脂质体膜结构及对药物转运的影响。

3. 微透析技术在生物药剂学研究中的应用 微透析技术是以透析原理作为基础的在体取样技术,是在非平衡条件下,灌注液在组织中微透析探针,组织中待测化合物沿浓度梯度逆向扩散进入透析液,被连续不断地带出,从而达到从活体组织中取样的目的。这是一种动态连续的取样方法。微透析系统一般由微透析探针、连接管、收集器、灌流液和微量注射泵组成。

微透析技术可连续跟踪体内多种化合物量随时间的变化;取样无需匀浆过程,可真实代表取样位点目标化合物的浓度,提供不含蛋白质等大分子物质的游离态小分子化合物,可不经预处理直接用于测定。

4. 人工神经网络在生物药剂学中的应用 人工神经网络(artificial neural network, ANN)是利用以计算机来模拟生物神经网络的某些结构和功能的一种技术。人工神经网络是由类似于神经细胞的相互紧密联系的处理单元组成,它具有模式识别、系统优化、结果预测乃至联想记忆等方面的能力。人工神经网络不仅能用于生物药剂学研究,而且可以用于制剂处方的筛选,近来也出现在药物动力学和药效学研究方面。

五、生物药剂学与相关学科的关系

生物药剂学作为药剂学的一门分支学科,它与药剂学有密切的关系。药剂学中新剂型的开发,需要生物药剂学研究作基础。药剂学的发展向生物药剂学提出新的要求。生物药剂学研究为处方筛选、工艺设计及制剂质量保障提供依据。

生物药剂学与医药学中其他一些学科,如药理学、生物化学有着密切的联系,在内容上互相渗透、互相补充、共同研究药物及其他生理有效物质与机体的关系。生物药剂学主要是研究药理上已证明有效的药物,当制成某种剂型,以某种途径给药后是否很好的吸收,从而及时分布到体内所需作用的组织及器官(或称靶器官,靶组织)。

【习题】

1. 什么是生物药剂学? 它的研究意义及内容是什么?
2. 何为剂型因素与生物因素?
3. 何为药物在体内的排泄、处置与消除?
4. 片剂口服后的体内过程有哪些?
5. 简述生物药剂学研究在新药开发中的作用。
6. 什么是分子生物药剂学? 它的研究内容是什么?

【习题答案】

1. 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,阐明药物的剂型因素,机体生物因素和药物疗效之间相互关系的科学。

研究内容有:研究药物的理化性质与体内转运的关系;研究剂型、制剂处方和制剂

工艺对药物体内过程影响;根据机体的生理功能设计缓控释制剂;研究微粒给药系统在血液循环中的命运,为靶向给药系统设计奠定基础;研究新的给药途径与给药方法;研究中药制剂的溶出度和生物利用度。

2. 生物药剂学中的剂型因素包括:

(1) 药物的化学性质,如同一药物的不同盐、酯、络合物或前体药物,药物的化学稳定性等。

(2) 药物的物理性质,如粒子大小、晶型、晶癖、溶解度、溶出速率等。

(3) 药物的剂型及用药方法。

(4) 制剂处方中所用的辅料的性质与用量。

(5) 处方中药物的配伍及相互作用。

(6) 制剂的工艺流程、操作条件及贮存条件等。

生物药剂学中的生物因素主要包括:

(1) 种族差异:是指不同的生物种类的差异,及不同人种的差异。

(2) 性别差异:男性和女性的差异。

(3) 年龄差异:新生儿、婴儿、青壮年和老年人的生理功能的差异。

(4) 生理和病理条件的差异:生理因素如妊娠及各种疾病引起的病理因素能引起药物体内过程的差异。

(5) 遗传因素:人体内参与药物代谢的各种酶活性的个体差异。

3. 药物或其代谢产物排出体外的过程称排泄。药物的分布、代谢和排泄过程称为处置。代谢与排泄过程药物被清除,合称为消除。

4. 片剂口服后的体内过程有:片剂崩解、药物的溶出、吸收、分布、代谢、排泄。

5. 生物药剂学研究在新药开发中的作用:

(1) 研究药物的理化性质与体内转运的关系,设计新药或提高制剂的质量。

(2) 研究剂型、制剂处方和制剂工艺对药物体内过程影响,设计合理与优质的新制剂。

(3) 研究机体的生理功能对药物吸收的影响,设计缓控释制剂。

(4) 研究微粒给药系统在血液循环中的命运,为靶向给药系统设计奠定基础。

(5) 通过对药物体内过程的研究,研究药物的转运机制、影响药物吸收的因素,开发药物的新的给药方法。

(6) 研究中药制剂的溶出度和生物利用度,指导中药新药的开发、研制。

6. 分子生物药剂学是在分子与细胞水平研究生物药剂学问题。其研究的主要内容包括:

(1) 阐明药物或给药系统与生物大分子的相互作用。

(2) 设计、制备、评价药物给药的新策略、新方法和新剂型。

(3) 阐明药物在给药系统中的分子状态对药物吸收、分布、代谢和排泄的影响及药物分子发挥活性的体内过程。

(4) 评价药物靶向机理及治疗药物到达有关作用位点的能力。

(5) 建立分子生物药剂学研究方法。

(梁文权)

第二章 口服药物的吸收

【学习要求】

1. 掌握药物通过生物膜的几种转运机制。
2. 掌握影响药物胃肠道吸收的生理因素、药物因素和制剂因素。
3. 熟悉胃肠道的结构、功能和药物的吸收过程。
4. 熟悉药物生物药剂学分类系统及其应用。
5. 熟悉运用胃肠道药物吸收特性,设计和开发药物新制剂。
6. 了解口服药物吸收的研究方法。

【学习提要】

第一节 概 述

一、药物的膜转运与胃肠道吸收

膜转运(membrane transport)是重要的生命现象之一,在药物的体内吸收、分布及排泄过程中起着十分重要的作用。药物的吸收(absorption)是指药物从给药部位进入体循环的过程。胃肠道吸收部位包括胃、小肠、大肠,其中以小肠吸收最为重要。药物透过胃肠道上皮细胞后进入血流,随体循环系统分布到各组织器官而发挥疗效。

(一) 生物膜的结构与性质

1. 生物膜结构 细胞膜主要由磷脂、蛋白质和少量糖类组成。细胞膜的结构形态多种多样,取决于膜中物质分子的排列形式。

(1) 细胞膜经典模型:细胞膜是由脂质双分子构成的,两个脂质分子尾尾相连形成对称的膜结构,在中间形成膜的疏水区,脂质分子的亲水头部分别分布在膜的内外侧,膜蛋白分布在脂质层的两侧,膜上分布有许多带电荷的小孔,水分能自由通过。在膜结构中还存在许多特殊载体和酶促系统,能与某些物质特异结合,进行物质转运。

(2) 生物膜液态镶嵌模型:以脂质双分子层为基本结构,磷脂质与结构蛋白相聚集、形成球形蛋白和脂质的二维排列的流体膜。流动的脂质双分子层构成细胞膜的连续主体,蛋白质分子以不同的方式和不同的深度嵌入磷脂双分子层中。细胞膜的外表

侧上有少量的糖类,以共价键的形式与膜内脂质或蛋白质结合,形成糖脂和糖蛋白。膜具流动性和不对称性,但该模型不能说明具有流动性的膜质在变化过程中如何保持膜的相对完整性和稳定性。

(3) 晶格镶嵌模型:解释了膜流动性是由于脂质能可逆地进行无序(液态)和有序(晶态)的相变过程。膜蛋白对脂质分子的活动具有控制作用,具有流动性的脂质是呈小片的点状分布,因此脂质的流动性是局部的,并不是整个脂质双分子层都在流动,该模型解释了生物膜的相对稳定性。

2. 生物膜性质

(1) 膜的流动性:构成的脂质分子层是液态的,具有流动性。但膜中含有的胆固醇可增加膜脂质分子的有序性。

(2) 膜结构的不对称性:膜的蛋白质、脂类及糖类物质分布不对称。膜外的蛋白质和脂类大部分以糖蛋白和糖脂的形式存在。

(3) 膜结构的半透性:由于膜的液体脂质结构特征,脂溶性药物容易透过,脂溶性很小的药物难以通过。镶嵌在膜内的蛋白质具有不同的结构和功能,能与药物可逆性结合,起到药物载体转运的作用。小分子水溶性药物可经含水小孔转运。

(二) 膜转运途径

1. 细胞通道转运(transcellular pathway) 药物借助其脂溶性或膜内蛋白的载体作用,穿过细胞而被吸收的过程。是脂溶性药物及一些经主动机制吸收药物的通道,是多数药物吸收的主要途径。

2. 细胞旁路通道转运(paracellular pathway) 指一些小分子物质经过细胞间连接处的微孔进入体循环的过程。小分子水溶性药物可通过该通道转运吸收。

二、药物转运机制

(一) 被动转运

被动转运(passive transport)是指存在于膜两侧的药物服从浓度梯度扩散的过程,分为单纯扩散和膜孔转运两种形式。被动转运的通透屏障是生物膜,扩散通量表示药物透膜量的能力。膜两侧的浓度梯度、电位梯度和渗透压梯度对药物透膜的运行方向和通量有影响,药物的渗透性(permeability)决定了药物的吸收能力。

1. 单纯扩散 指药物的跨膜转运受膜两侧浓度差限制过程。绝大多数有机弱酸或有机弱碱药物在消化道内的吸收都是以被动扩散机制通过生物膜的。单纯扩散属于一级速率过程,服从 Ficks 扩散定律:

$$dC/dt = -DAk(C_{GI} - C)/h \quad (2-1)$$

式中 dC/dt 为扩散速度, D 为扩散系数, A 为扩散表面积, k 为油水分配系数, h 为膜厚度, C_{GI} 为胃肠道中的药物浓度, C 为血药浓度。

当药物口服后, $C_{GI} \gg C$, 则 C 可以忽略不计;用透过系数 P 表示 DAk/h , 则式(2-1)可简化为:

$$dC/dt = PC_{GI} \quad (2-2)$$

即药物的扩散速度等于透过系数与胃肠道药物浓度的乘积。

2. 膜孔转运 系物质通过细胞膜上的微孔转运过程。在胃肠道上皮细胞膜上有