



普通高等教育“十三五”规划教材
全国高等医药院校药学类系列规划教材

生物药剂学与药物动力学

主编 鲁卫东 张景勍



科学出版社

普通高等教育“十三五”规划教材
全国高等医药院校药学类系列规划教材

生物药剂学与药物动力学

主 编 鲁卫东 张景勍
副主编 王 凌 陈 文 李维凤 唐富山
编 委 (以姓氏笔画顺序)
王 凌 (四川大学)
兰 轲 (四川大学)
李芸霞 (成都中医药大学)
李维凤 (西安交通大学)
李 楠 (成都中医药大学)
张 全 (成都医学院)
张景勍 (重庆医科大学)
陈 文 (石河子大学)
赵韞琦 (昆明医科大学)
罗 雷 (西南大学)
周 玥 (川北医学院附属医院)
贾 乙 (第三军医大学)
高会乐 (四川大学)
高秀蓉 (成都医学院)
唐富山 (遵义医学院)
鲁卫东 (昆明医科大学)
编写秘书 逯 荻 (昆明医科大学)

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本教材分为两篇,第一篇为生物药剂学。该篇第一章为有关生物药剂学概论,之后依据药物进入体内的过程,按药物的吸收、分布、代谢和排泄四章编排,系统地阐述药物在体内过程以及影响因素。第二篇为药物动力学内容,首先阐述药物动力学相关概念,之后三章按单次和多次给药叙述,接着叙述了非线性药物动力学、统计矩以及药物动力学在临床实践和药物设计中的应用。在章节内容编写上,注重理论与实践的结合,书中引用大量例子有利于对所阐述理论知识的理解。本教材注重有关新进展的介绍,同时注重科学性、严谨性、实用性以及启发性。

本教材适合药学、药物制剂、临床药学以及相关专业本科教学使用,同时也可作为药学相关从业人员的参考用书。

图书在版编目(CIP)数据

生物药剂学与药物动力学 / 鲁卫东, 张景勍主编. —北京: 科学出版社, 2017.1

普通高等教育“十三五”规划教材·全国高等医药院校药学类系列规划教材
ISBN 978-7-03-050460-9

I. ①生… II. ①鲁… ②张… 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. ①R945 ②R969.1

中国版本图书馆CIP数据核字(2016)第262337号

责任编辑: 赵炜炜 李国红 / 责任校对: 李 影

责任印制: 赵 博 / 封面设计: 陈 敬

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>

三河市骏志印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2017年1月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2017年1月第一次印刷 印张: 18 1/4

字数: 501 000

定价: 65.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

普通高等教育“十三五”规划教材
全国高等医药院校药学类系列规划教材

专家委员会

主任委员 张志荣 四川大学华西药学院

副主任委员 (按姓氏笔画排序)

王玉琨 第四军医大学

刘卫东 第三军医大学

杨 竹 重庆医科大学

宋流东 昆明医科大学

胡华强 中国科技出版传媒股份有限公司

傅 强 西安交通大学

委 员 (按姓氏笔画排序)

叶 云 西南医科大学

包保全 内蒙古医科大学

李 莉 新疆医科大学

沈祥春 贵州医科大学

张立明 宁夏医科大学

张仲林 成都医学院

陈 文 石河子大学

陈 旭 桂林医学院

陈朝军 内蒙古医科大学

周旭美 遵义医学院

周春阳 川北医学院

胡昌华 西南大学

饶高雄 云南中医学院

柴慧芳 贵阳中医学院

黄 园 四川大学华西药学院

傅超美 成都中医药大学

前 言

本教材共包括十三章。第一至五章为生物药剂学，第六至十三章为药物动力学内容。系统地介绍了生物药剂学与药物动力学的基本概念、基本理论、基本的研究方法以及应用。

本教材注重理论知识与临床实践以及药理学学科进展相结合。力求做到语言简明易懂，重点突出，详略得当，名词定义言简意赅，知识阐述由浅入深。

本书的特色主要体现在以下方面：

1. 根据多年教学经验，结合学科最新进展，新增加了一些内容。如第六章药物动力学概述中增加了药物动力学相关学科的基本知识；第十章非线性药物动力学部分，增加了容量-限制药动学、时间-依从药动学两节的内容，使读者能在更加广义和深刻的层面认识和理解非线性药物动力学过程的产生及特点；第十三章，增加了药物动力学在靶向制剂中的应用和生物技术药物的药物动力学；章中增加了“知识拓展”内容，既是对正文知识的补充，也扩展了学生的知识面。

2. 在内容的编排上做了适当调整。如将口服以及非口服药物的吸收归为第二章，简洁明了；药物动力学基本知识的介绍按单剂量和多剂量给药划分，单剂量给药药物动力学内容按血管内以及血管外给药分类，符合学生以及老师阅读习惯，易教易学；第八章，调整了一室模型药物动力学参数计算部分公式的顺序，使其更具有逻辑性和条理性。

3. 关注进展，联系临床应用。本着理论服务实践的特点，本教材引用了大量的药物在临床应用的数据和实例。如第十章非线性药物动力学，大量引用具有非线性药物动力学特征的药物在临床应用的数据及实例，如阿司匹林、水杨酸盐、乙醇、维拉帕米、卡马西平、尼卡地平、苯妥英钠等，从消除、转运和蛋白结合方面系统阐述了引起非线性药物动力学的药物体内过程，并对临床用药过程中出现非线性药物动力学过程时的用药方案选择提出建议，将基础理论与临床实践相互印证，反映了非线性药物动力学知识在临床应用中的重要作用。

4. 注重可读性。药物动力学部分每一个主要的公式都有相关例题，通过例题引导教学，丰富教学内容，提高学习效率；每章开头提出“能力要求”，每章结尾进行“小结”并列出了“思考题”，力求做到语言简明易懂，易读。

正是由于本教材编委的热情与投入，以及出版社的大力支持，才使得本教材能顺利完成，衷心地表示感谢！

鉴于时间以及编者水平有限，书中如存在疏漏之处还恳请各位读者批评指正。

鲁卫东 张景勃

2016年6月

目 录

| | |
|----------------------|-----|
| 第一篇 生物药剂学 | |
| 第一章 生物药剂学概述 | 1 |
| 第一节 生物药剂学的概念 | 1 |
| 第二节 生物药剂学的应用 | 5 |
| 第三节 生物药剂学的地位 | 6 |
| 本章小结 | 7 |
| 思考题与习题 | 7 |
| 第二章 药物的吸收 | 8 |
| 第一节 药物的膜转运 | 8 |
| 第二节 口服给药的药物吸收 | 12 |
| 第三节 注射给药的药物吸收 | 35 |
| 第四节 皮肤给药的药物吸收 | 38 |
| 第五节 眼部给药的药物吸收 | 41 |
| 第六节 黏膜给药的药物吸收 | 43 |
| 本章小结 | 50 |
| 思考题与习题 | 51 |
| 第三章 药物的分布 | 52 |
| 第一节 分布的概念 | 52 |
| 第二节 药物的血液系统转运 | 55 |
| 第三节 药物的淋巴系统转运 | 60 |
| 第四节 药物的脑内分布 | 61 |
| 第五节 药物的胎盘和胎儿转运 | 63 |
| 第六节 药物微粒递送系统的体内分布 | 64 |
| 本章小结 | 68 |
| 思考题与习题 | 68 |
| 第四章 药物代谢 | 69 |
| 第一节 代谢的概念 | 69 |
| 第二节 代谢反应和代谢酶 | 70 |
| 第三节 影响药物代谢的因素 | 77 |
| 第四节 药物代谢在新药开发中的应用 | 82 |
| 第五节 药物代谢的研究方法 | 86 |
| 本章小结 | 88 |
| 思考题与习题 | 89 |
| 第五章 药物排泄 | 90 |
| 第一节 排泄的概念 | 90 |
| 第二节 药物的肾排泄 | 91 |
| 第三节 药物的胆汁排泄 | 99 |
| 第四节 药物的其他排泄途径 | 101 |
| 本章小结 | 102 |
| 思考题与习题 | 103 |
| 第二篇 药物动力学 | |
| 第六章 药物动力学概述 | 104 |
| 第一节 药物动力学定义及发展 | 104 |
| 第二节 药物动力学相关学科 | 107 |
| 第三节 基础药物动力学和药物动力学模型 | 108 |
| 第四节 药物动力学中的数学基础 | 111 |
| 本章小结 | 115 |
| 思考题与习题 | 115 |
| 第七章 单剂量血管内给药药物动力学 | 116 |
| 第一节 静脉推注 | 117 |
| 第二节 静脉滴注 | 139 |
| 本章小结 | 152 |
| 思考题与习题 | 152 |
| 第八章 单剂量血管外给药药物动力学 | 154 |
| 第一节 一室模型 | 154 |
| 第二节 二室模型 | 171 |
| 第三节 隔室模型的判别 | 175 |
| 本章小结 | 179 |
| 思考题与习题 | 181 |
| 第九章 多剂量给药药物动力学 | 182 |
| 第一节 多剂量给药的血药浓度与时间的关系 | 184 |
| 第二节 平均稳态血药浓度 | 193 |
| 第三节 体内药量的蓄积与血药浓度的波动 | 196 |

| | | | |
|----------------------------|------------|--------------------------|------------|
| 本章小结····· | 202 | 第三节 治疗药物监测····· | 238 |
| 思考题与习题····· | 203 | 第四节 生物利用度与生物等效性····· | 245 |
| 第十章 非线性药物动力学····· | 204 | 第五节 群体药物动力学····· | 250 |
| 第一节 非线性药物动力学概述····· | 204 | 本章小结····· | 252 |
| 第二节 非线性药物动力学方程····· | 209 | 思考题与习题····· | 252 |
| 第三节 容量-限制药物动力学····· | 215 | 第十三章 药物动力学在药物设计中的 | |
| 第四节 时间-依从药物动力学····· | 216 | 应用····· | 253 |
| 第五节 引起非线性药物动力学的 | | 第一节 药物动力学在新药开发中 | |
| 体内过程及其临床意义····· | 217 | 的应用····· | 253 |
| 本章小结····· | 219 | 第二节 药物动力学在缓控释制剂 | |
| 思考题与习题····· | 220 | 设计中的应用····· | 263 |
| 第十一章 统计矩理论及其应用····· | 221 | 第三节 药物动力学在靶向制剂设 | |
| 第一节 统计矩理论基本概念····· | 221 | 计中的应用····· | 270 |
| 第二节 统计矩理论的应用····· | 223 | 第四节 生物技术药物的药物动 | |
| 本章小结····· | 227 | 力学····· | 273 |
| 思考题与习题····· | 228 | 本章小结····· | 275 |
| 第十二章 药物动力学在临床实践中的 | | 思考题与习题····· | 276 |
| 应用····· | 229 | 参考文献····· | 277 |
| 第一节 给药方案个体化····· | 229 | 索引····· | 281 |
| 第二节 给药方案设计····· | 230 | | |

第一篇 生物药剂学

第一章 生物药剂学概述



能力要求

1. 掌握生物药剂学的定义。
2. 熟悉生物药剂学的应用。
3. 了解生物药剂学的地位。

第一节 生物药剂学的概念

一、定义

生物药剂学 (biopharmaceutics) 是研究药物及其制剂在体内的吸收、分布、代谢与排泄过程, 阐明生物因素、剂型因素与药物效应之间关系的学科。

药物的吸收 (absorption) 过程反映药物从给药部位进入体循环的速度和程度; 药物进入体循环后向组织器官的转运过程称为分布 (distribution), 涉及血药浓度变化和靶部位的浓度; 药物吸收后在体内发生的化学结构变化称为药物代谢 (metabolism); 体内药物或其代谢物排出体外的过程称为排泄 (excretion)。药物的转运 (transport) 包括吸收、分布和排泄过程。处置 (disposition) 包括分布、代谢和排泄过程。消除 (elimination) 包括代谢与排泄过程, 影响药物效应的强弱和持续时间。不同剂型的体内过程差异较大, 见图 1-1。

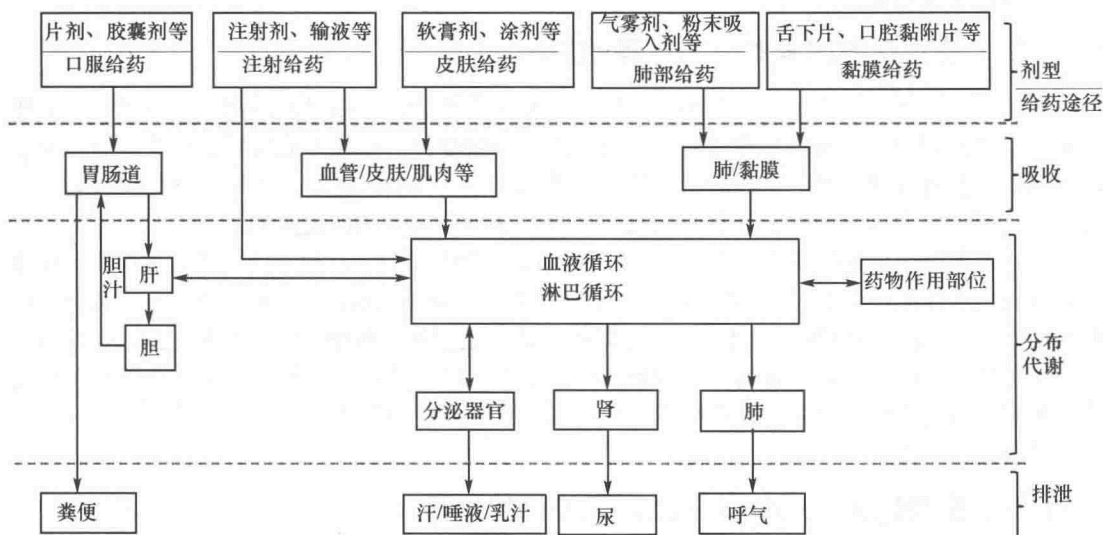


图 1-1 不同药物剂型的吸收、分布、代谢和排泄过程

生物因素主要包括如下几种。

- (1) 种族差异：指生物种类的差异，以及同种生物因地理区域或生活条件不同形成的差异，如鼠、兔、犬、猴与人的差异，或黄种人和白种人之间的差异。
- (2) 性别差异：指动物的雌雄差异及人的男女差异。
- (3) 年龄差异：指动物或人因生存的年龄不同带来的生理功能差异。
- (4) 生理差异：生理条件改变（如妊娠）导致的药物体内过程差异。
- (5) 病理差异：疾病引起的病理变化导致的药物体内过程差异。
- (6) 遗传多样性：同种生物内个体之间的遗传变异可能会导致药物体内过程差异。

剂型因素主要包括如下几种。

- (1) 药物的理化性质：如药物粒径、溶解度、化学结构等。
- (2) 药物的剂型和给药途径：如口服用的片剂、皮肤用的软膏剂和静脉给予的注射剂等。
- (3) 制剂辅料的种类、性质和用量。
- (4) 制剂的配方及工艺过程。
- (5) 制剂的储存条件等。

药物效应指药物对机体的作用，是机体对药物作用的反映，包括治疗效果、副作用和毒性反应。

二、研究内容及进展

（一）物理化特性对体内过程的影响

药物粒径和晶型等物理性质影响溶解性能。难溶性药物通常溶出速度低，吸收不好，生物利用度不高。通过微粉化等方式减小药物粒径可提高药物溶出，进而改善体内过程和提高药物效应。药物的基本结构与药效密切相关，不改变药物原有的基本化学结构，仅对化学结构中的某些官能团进行化学修饰后，可以改善药物的理化性质，进而提高药效。

糖、蛋白质和脂质等构成生物系统的基本成分和激素、神经递质等内源性物质均具有手性特征。药物对映体的不同光学异构体虽然理化性质和旋光度相同，但旋光方向不同，因而在吸收和处置过程及药物与体内作用靶点结合等方面存在较大差异。活性高的对映体称为优对映体，无活性或活性低的对映体称为劣对映体，劣对映体有时会部分抵消优对映体的药效，有时还会产生严重的毒副反应。

（二）药物剂型因素对体内过程的影响

同一药物的不同剂型，同一剂型的不同处方和工艺均会影响制剂的溶出度。例如，通常散剂的溶出较片剂快，素片的溶出较包衣片快，溶出较快时体内吸收可能较好。某些制剂口服后能将药物选择性输送至特定部位释放，提高吸收和疗效。例如，复方非诺贝特胃漂浮微囊可在胃中迅速释放一定剂量后再以维持剂量缓慢释放，延长在胃内的滞留时间。

药物纳米制剂具有提高药物稳定性、缓释和毒副作用低等优点。根据体内转运过程进行修饰可提高其递送效率。例如，以聚乙二醇修饰纳米粒表面可减少网状内皮系统的吞噬，延长药物在血液中的循环时间；以叶酸等配体修饰纳米粒可将药物定向转运至肿瘤等靶组织，提高药物疗效。

中药依据中医理论组方和应用，制剂中成分复杂，研究其有效成分的溶出度及其对转运过程的影响，有助于质量控制及提高临床疗效，制剂因素对中药各成分体内过程的影响是生物药剂学研究的新热点。

（三）生物因素对药物效应及剂型设计的影响

利用肠液 pH 较胃液明显提高的生理特点设计的肠溶制剂可使药物在胃中不释放，到达肠

道后才释放、利用结肠内糖苷酶等独特酶及大量细菌可降解高分子载体设计的胶囊制剂可实现结肠定向给药,更好地发挥疗效。

(四) 预测药物转运和处置等体内过程

生物药剂学分类系统 (**biopharmaceutics classification system, BCS**) 根据溶解性和渗透性特征将所有药物分为 4 种类型, BCS 可预测药物在胃肠道的吸收及体内外的相关性。定量生物药剂学分类系统 (**quantitative biopharmaceutics classification system, QBCS**) 是以明确定量的渗透性和剂量数为标准的 BCS 系统, 建立药物在体内的平均溶出时间、肠道转运时间及吸收时间的关系。用药物代谢程度替代 BCS 的渗透性标准得到生物药剂学药物处置分类系统 (**biopharmaceutics drug disposition classification system, BDDCS**), 预测药物处置的全过程。基于渗透系数的分类系统 (**permeability-based classification system, PCS**) 通过建立人小肠、肝和肾等部位的体外被动渗透性与体内吸收分数的关系, 预测药物在不同脏器的吸收和分布。Lipinski 等发现当药物具有五规则 (**the rule of five**) 中任两项性质时, 吸收较差: 相对分子质量 > 500 , 氢键供体数 > 5 , 氢键受体数 > 10 , 油水分配系数 $\lg P > 5$, 可旋转的连接键 < 10 。

根据配体与受体相互作用的原理, 通过计算机辅助药物设计 (**computer-aided**) 进行定量构效关系 (**quantitative structure-activity relationship, QSAR**) 与定量构动关系 (**quantitative structure-pharmacokinetics relationship, QSPR**) 的研究, 对药物的生物活性或体内动力学与其结构之间的关系进行理论计算和统计分析, 可快速设计和筛选具有适宜体内转运和处置参数的目标化合物, 大大减少新化合物的合成量, 加快新药开发。

(五) 新的给药途径和给药方法

治疗脑部疾病时为克服血-脑屏障可考虑鼻腔给药, 需考察鼻黏膜中酶对药物的降解及药物对鼻黏膜的刺激性。肺部给药可减少治疗肺部疾病的用药剂量, 并减少药物的全身毒副作用, 是治疗呼吸系统疾病可选择的给药途径。采用离子导入技术改变皮肤角质层通透性, 可提高经皮给药时药物转运效果。

(六) 分子生物药剂学

分子生物药剂学 (**molecular biopharmaceutics**) 从分子和细胞学水平研究制剂特性和体内处置过程, 分析剂型因素对药物疗效的影响。

通过剂型设计可实现药物细胞内靶向并调控细胞内动力学过程。药物作用靶点通常是位于细胞内的核酸、蛋白质、受体和酶等生物分子, 药物靶向的细胞器有细胞核、胞浆、线粒体和高尔基体等。细胞药代动力学关注细胞上的渗透、分布、降解和外排, 药物在细胞内的处置结果与其在整个机体的药动学密切相关。

细胞膜上存在多种转运蛋白。介导药物内流的转运蛋白, 如离子转运多肽和多药耐药相关蛋白 1, 可转运药物进入细胞; 介导药物外排的转运蛋白, 如 P-糖蛋白和多药耐药相关蛋白 2, 可将药物泵出细胞。研究药物转运蛋白可明确药物吸收机制, 有利于改善药物处置和减少药物相互作用。

基因治疗依靠遗传物质来纠正人类基因结构或功能, 病毒载体和非病毒载体递送基因时需要克服各种生物学屏障, 在尽可能降低载体毒性的同时, 提高基因的组织 and 细胞特异性, 增加胞内转运和细胞核摄取。研究基因载体的胞内外转运和处置过程有助于实现安全、高效的临床基因治疗。

三、研究方法及进展

(一) 体外研究方法及进展

系指测定理化参数预测体内行为, 或通过在体外模拟体内条件开展研究。

1. 理化性质和特性参数预测体内行为 某些口服固体制剂在模拟胃肠液中的溶出度与体内生物利用度具有相关性,溶出度合格不仅是保证这些制剂生产工艺合理、质量稳定的重要手段,也是在体外对体内生物利用度进行评价的有效替代方法。测定药物在正辛醇/水系统中的油水分配系数可初步预测药物对细胞膜的通透性及生物膜转运。采用色谱法、平衡透析法、超滤法、光谱法、毛细管电泳法、微透析及超速离心法等方法测定血浆蛋白结合率,可研究药物与血浆蛋白的结合作用及对膜转运的影响。近年来,人工神经网络 (artificial neural network) 技术被用于构建剂型的释放度等体外性质与体内生物利用度间的关系,以及模拟药物的构效关系,或预测药物的经皮渗透性和穿透血-脑屏障能力。

2. 应用细胞模型和人工生物膜进行研究 细胞模型应用范围广,实验条件可控,时间短,重复性好,准确度高。

(1) Caco-2 细胞模型是最常见的体外筛选模型,可用于快速研究药物口服后吸收特性及其机制,如跨膜转运和转运机制。Caco-2 细胞模型还可用于研究药物的细胞内代谢。若在模型中引入表达细胞色素 P450 的 DNA 片段,则可用于研究药物的首过代谢。Caco-2 来源于人结肠腺癌细胞系。

(2) Calu-3 细胞模型在评价药物肺部吸入或口服后向肺细胞的分布转运方面,优于 Caco-2 细胞模型。Calu-3 来源于人黏膜下层腺癌细胞。

(3) MDCK-MDR1 细胞模型是理想的评价药物肾脏内相互作用的细胞模型,也可作为药物肠道黏膜和血-脑屏障通透的快速筛选模型。MDCK-MDR1 是用人 *mdrl* 基因稳定转染犬肾上皮细胞 (Madin-Darby canine kidney, MDCK) 建立的细胞系,高表达 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp)。

(4) 模拟生物膜色谱 (mimetic biomembrane chromatography) 包括脂质体色谱 (liposome chromatography) 和胶束液相色谱 (micellar liquid chromatography),分别利用在凝胶或硅胶上固定的脂质体或胶束模拟生物膜,考察药物在不同 pH 下的保留行为,可预测药物的小肠黏膜吸收情况。若采用线性溶剂化能量方法 (linear solvation energy relationships) 可分析药物与生物膜的作用强度和机制,并用于高通量筛选药物的生物药剂学性质。

(5) 平行人工膜渗透分析 (parallel artificial membrane permeation assay) 方法基于含药物的缓冲液与含多种磷脂成分的十二烷或十六烷溶液混合时会自组装形成人工膜,可代替 Caco-2 细胞模型进行药物的膜渗透性研究,反映被动扩散药物的吸收情况。该法经济高效,在药物研发中应用广泛。

(二) 体内研究方法及进展

体内研究方法指对整体动物进行药物吸收、分布、代谢与排泄过程及其影响因素的研究。选择健康大鼠、家兔、比格犬等哺乳动物分为对照组和用药组后,在相同条件下进行试验,给药后不同时间取血样、尿样或组织器官,测定体液及组织中的药物浓度及其代谢物,再进行数理统计分析,计算生物利用度和主要药动学参数,进行生物等效性评价。可通过增加实验动物数来减小实验对象间的个体差异,或通过交叉受试药物来减小实验动物的个体差异。近年来,斑马鱼模型已开始用于生物药剂学研究,鱼体模型具有体积小、周期短、费用低且结果可靠等优势。

体内药物浓度测定方法要求准确性高、灵敏度高、专属性好,常用高效液相色谱法、放射性同位素标记法、气相色谱法、质谱法、荧光分光光度法、原子分光光度法、同位素法和磁共振法。近年来,表面等离子共振技术 (surface plasmon resonance) 已应用于药物-蛋白质间的结合特异性、亲和力和动力学分析,药物与靶标之间的构效关系评估及体内过程监测。正电子发射断层显影术 (positron emission tomography) 能动态地定量显示正电子标记的放射性药物在动物体内的分布和代谢情况。微透析 (microdialysis) 技术可进行活体组织取样,脑微透析法可

用于研究药物向脑肿瘤部位的分布,眼微透析法可以获得药物在眼局部的处置情况,静脉内微透析可连续监控血液中药物浓度的实时变化。

第二节 生物药剂学的应用

一、在新药开发中的应用

生物药剂学评价始于药物的发现阶段,贯穿药物筛选、处方设计、临床前和临床有效性研究和安全性评价等全部研发过程。中国 1999 年起实施的《新药审批办法》中明确规定,新药临床前研究的内容包括制备工艺、处方筛选、剂型、稳定性、质量标准、药理、毒理、动物药代动力学等研究。

(一) 新药的合成和筛选中需考虑药物的吸收和处置

筛选以先导化合物为基础合成的衍生物时,好的候选药物应具备口服吸收良好,易转运到靶部位,有效血药浓度范围较宽,药动学参数适宜等特点。此外,候选药可考虑设计成前药(prodrugs)、硬药(hard drugs)或软药(soft drugs),在保证疗效的同时降低药物毒副作用。前药本身无药理活性,但在体内经过代谢被转化为有活性的药物,如环磷酰胺对肿瘤细胞无效,在体内经磷酸酯酶催化生成具有抗癌活性的去甲氮芥。硬药本身具有治疗活性,体内不代谢,故无毒性代谢物产生,使用安全,如防治骨质疏松症的双磷酸盐类药物,硬药主要通过肾排泄。软药是本身具有治疗活性的药物,在体内发挥作用后再经可预料的代谢转变成无活性或无毒性物质排出体外,如吗啡-6-葡萄糖醛酸镇痛效果好,但不产生与吗啡有关的恶心等副作用。

(二) 剂型设计和工艺研究时需进行生物药剂学评价

口服剂型多希望药物能被充分吸收,血药浓度-时间曲线下面积、峰浓度和达峰时间等参数可以反映药物在胃肠道的吸收速度和程度。常见的血管外给药系统的剂型设计、制备方法和工艺参数的合理性都可以通过血药浓度进行评价。采用生物药剂学的多种指标,结合临床观察和验证可以确认药物制剂的临床疗效。生物药剂学研究有助于确定药物的适宜剂型、处方组成、给药途径和用药剂量。

(三) 新药临床前和临床试验中需进行体内过程研究

新药临床前研究中必须提供比格犬等动物的吸收、分布、代谢和排泄过程资料。新药 I 期临床试验中必须提供正常健康志愿者用药后药物吸收和转运的主要参数。新药 II 期、III 期临床试验中提供患者用药后的生物利用度、体内药效学与安全性资料。体内毒性反应往往与血药浓度相关而不与剂量相关,此外,药物的组织分布,如药物是否有蓄积作用,也是毒性试验常需考虑的因素。

二、在临床药学中的应用

药品上市后,在临床应用中需要进行生物药剂学评价。临床药学(clinical pharmacy)主要研究如何使药物在患者体内发挥最好疗效,直接涉及药物本身、用药对象和给药方式。应根据患者生理、病理情况和制剂的生物药剂学特性,选择合适的药物品种、给药剂量、给药间隔时间等,拟定合理的治疗方案,实现合理用药。

（一）临床给药途径和方法需考虑药物体内过程

药物制剂经不同途径给药后体内的吸收、分布、代谢和排泄过程均不相同，会在很大程度上影响药效。口服给药方便经济，安全性高，是某些药物的最佳给药途径。若药物口服吸收很差或不规则时，可考虑其他给药方式。例如，硝酸甘油舌下片含服可避免药物的肝首过效应，从口腔黏膜迅速吸收起效。

药物在某些制剂中的存在状态与药效密切相关，要达到发挥预期药效必须服用完整制剂。例如，盐酸二甲双胍凝胶骨架缓释片必须整片吞服，使药物以扩散的形式从双亲水聚合物骨架系统中缓慢释放。肠溶性胶囊、缓释胶囊等须含胶囊壳服用。

（二）临床用药时间和剂量选择需考虑生物因素和剂型因素

药物效应与人的生物节律密切相关，应根据人体对药物的反应制定给药时间，以提高疗效并降低不良反应。人体血压的峰值在 9:00~11:00 和 16:00~18:00，降压药物多在服药后 0.5h 起效，2~3h 达到血药浓度峰值，故高血压患者的服药时间可考虑为 7:00 和 14:00，使药物达峰时间与血压波动双峰一致，达到最佳降压效应。有些药物的给药剂量与其生物利用度密切相关，成人类风湿性关节炎患者需服用大剂量甲氨蝶呤，分次服药的生物利用度可能比单次服药高 28%。

（三）监测药物浓度指导临床用药方案

通过对患者血液、尿液等体液中的药物浓度进行治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring)，获得不同个体用药时药物的吸收和处置情况，制定最佳给药方案，可提高药物治疗水平，防止药物过量中毒，提高患者依从性，实现安全、合理、有效用药。肝或肾受损严重患者或心力衰竭患者，治疗指数低和个体差异大的药物，可考虑治疗药物监测。

（四）临床联合用药时需考虑药物的体内过程变化

联合用药 (drug combination) 是指同时或先后应用两种或两种以上药物进行治疗。若药物可促进或抑制与吸收和代谢相关的转运蛋白或酶系，就可能改变联合使用的其他药物的体内处置，影响药物的有效性和安全性。例如，甘遂与甘草联合使用时，甘草诱导细胞色素氧化酶 P450 的活性增强，故可促进甘遂所含成分转化为致癌物和毒物，导致对机体毒性增强。

第三节 生物药剂学的地位

一、在药学学科中的地位

生物药剂学是一门重要的药学学科，促进了药学各学科的发展。

（一）生物药剂学促进了对新制剂处方工艺的研究

生物药剂学是药剂学的分支学科，与药剂学关系密切、相辅相成。生物药剂学的理论和方法可用于制剂的体内质量考察，为制剂处方筛选和工艺设计提供依据，而药剂学的发展又向生物药剂学提出新的要求，推动其发展。

（二）生物药剂学促进了对药品质量的研究

生物药剂学需要深入地研究影响药物体内过程的有关药品性质，使药品质量不再局限于药物含量和杂质限量等内容，深化了人们对药品质量概念的认识，并由此提出了更合理的药品质

量控制指标与方法。

（三）生物药剂学促进了对药物效应的研究

药理学与生物药剂学互相渗透和补充。两者均研究药物与机体的关系，前者侧重研究药物在体内的作用方式和机制，后者主要研究药物制剂以某种途径给药后吸收、分布、代谢和排泄过程，阐述剂型因素和生物因素对药物效应的影响。

二、与其他学科的关系

生物药剂学发展迅速，与其他学科互相关联。例如，生理学主要研究机体的正常生命活动规律，生物化学研究药物参与机体的生化过程，而生物药剂学研究药物的体内过程，三者交叉介入，相互影响。

本章小结

生物药剂学（biopharmaceutics）是研究药物及其制剂在体内的吸收、分布、代谢与排泄过程，阐明生物因素、剂型因素与药物效应之间关系的学科。

生物药剂学主要研究药物理化特性和剂型因素对药物体内过程的影响，生物因素对药物效应及剂型设计的影响，预测药物转运和处置等体内过程，新的给药途径和给药方法。分子生物药剂学从分子和细胞学水平研究制剂特性和体内处置过程，分析剂型因素对药物疗效的影响。

生物药剂学体外研究是通过测定理化参数预测体内行为，或在体外模拟体内条件进行研究。体内研究系指对整体动物进行研究，计算生物利用度和主要药动学参数，进行生物等效性评价。

新药的合成和筛选、剂型设计和工艺考察、新药临床前和临床试验等新药开发中均需考虑药物的吸收和处置等体内过程，进行生物药剂学评价。临床用药途径和方法、用药时间和剂量选择、联合用药时应考虑药物体内过程、生物因素和剂型因素等。

生物药剂学是重要的药学学科，促进了药学各学科的发展，并与其他学科互相关联。

思考题与习题

1. 生物药剂学是一门什么样的学科？
2. 生物药剂学在新药开发中有哪些应用？
3. 生物药剂学在临床实践中有哪些应用？
4. 生物药剂学的主要研究内容是什么？
5. 生物药剂学的主要方法有哪些？

（张景勍）

第二章 药物的吸收



能力要求

1. 掌握药物的膜转运机制及影响药物胃肠道、皮肤、眼部、肺部、直肠黏膜吸收的生理因素和剂型因素。
2. 熟悉生物膜结构特性，不同途径给药的特点，影响注射给药及口腔、鼻、阴道黏膜给药药物吸收的因素。
3. 了解药物的生物药剂学分类，口服药物的吸收研究方法，以及运用药物吸收特性进行药物新制剂开发和合理用药的方法。

第一节 药物的膜转运

生物中除某些病毒外，都具有生物膜。真核细胞除质膜（细胞膜）外，还具有分隔各种细胞器的膜系统，包括核膜、线粒体膜、内质网膜等。细胞外表面的质膜与各种细胞器的亚细胞膜统称为生物膜，它不仅将细胞内容物和细胞周围环境分隔开来，维持内环境的稳定，同时也是细胞与外界进行物质交换的门户。物质通过生物膜的现象叫做膜转运（membrane transport）。膜转运是重要的生命现象之一，在药物的体内转运过程包括吸收、分布及排泄中起着十分重要的作用。

一、生物膜的结构与性质

（一）生物膜结构

生物膜形态上都呈双分子层的片层结构，厚度为 5~10nm。其组成成分主要是脂质和蛋白质，脂类主要包括磷脂、糖脂和胆固醇三种类型。另有少量糖类通过共价键结合在脂质或蛋白质上。

生物膜的结构形态多种多样，取决于膜中物质分子的排列形式。20 世纪 30 年代以来，先后有许多模型用来阐述膜的结构。1935 年 Danielli 与 Dayson 提出生物膜经典模型，认为生物膜是由脂质双分子层构成的，两个脂质分子亲脂性的尾部尾尾相连构成对称的膜结构并形成膜的中间疏水区，脂质分子的亲水头部分别分布于膜的内外侧。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，能与某些物质特异性结合，进行物质转运。

在此基础上，1972 年 Singer 和 Nicolson 提出生物膜液态镶嵌模型。该模型仍以脂质双分子层为基本结构，认为流动的脂质双层分子构成膜的连续主体，蛋白质分子以不同程度镶嵌于脂质双分子层中。膜上含有少量的糖类，主要是寡糖和多糖链，绝大多数糖链存在于膜的外表面，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。模型强调了膜的流动性，认为流动的脂类分子层构成膜的连续整体，既有固体分子排列的有序性，又有液体的流动性；同时强调了膜的不对称性，认为膜中球形蛋白质分子不同程度地镶嵌在脂类双分子层中，蛋白

质分子的非极性部分嵌入脂类双分子层的疏水尾部，极性部分露于膜的表面。然而它忽视了蛋白质分子对脂类分子流动性的控制作用，忽视了膜的各个部分流动性的不均匀性等。

1975年 Wallach 提出的晶格镶嵌模型(图 2-1)认为膜的流动性是由脂质可逆地进行液态(无序)和晶态(有序)的相变过程引起的。但具有流动性的脂质呈小片的点状分布，膜蛋白能控制脂质分子的活动。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，这就进一步解释了膜的流动性和稳定性特征。

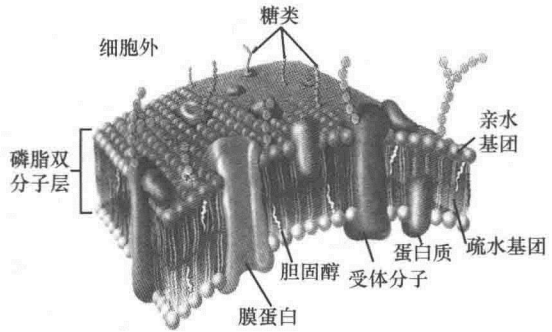


图 2-1 细胞膜晶格镶嵌模型

(二) 生物膜性质

生物膜具有流动性、不对称性及半透性。这些特性与物质转运、细胞融合、细胞分裂、细胞表面受体功能等有密切的关系。

1. 膜的流动性 构成膜的磷脂分子能可逆地进行液态(无序)和晶态(有序)的相变。其脂肪酸链不饱和程度越大，脂质的相变温度越低，流动性也越大。膜中的胆固醇能增加膜脂质分子的有序性。膜中的蛋白质也可发生侧向扩散运动和旋转运动。

2. 膜的不对称性 生物膜的蛋白质、脂类及糖类物质呈不对称分布。根据蛋白质在脂质双分子层的位置，膜中蛋白质可分为“外周蛋白”(peripheral proteins)和“内在蛋白”(integral proteins)。前者通过较弱的非共价键结合于脂质双分子层的表面，可溶于水，后者贯穿于整个脂质双分子层，占膜蛋白总量的 70%~80%。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. 膜的半透性 生物膜具有半透性，某些药物能顺利通过，另一些药物则不能通过。由于生物膜的脂质结构特征，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，作为载体进行药物转运。水溶性的小分子药物可经含水小孔转运。

二、膜转运途径及机制

(一) 膜转运途径

根据物质转运的不同途径，膜转运可分为以下两种形式。

1. 细胞通道转运 (transcellular pathway) 是指物质借助脂溶性或膜内蛋白的载体作用，穿过生物膜的过程。上皮细胞膜以脂质双分子层为基本骨架，骨架中镶嵌有多种药物转运蛋白，这是脂溶性药物及一些经主动转运机制药物吸收的通道，也是多数药物吸收的主要途径。

2. 细胞旁路通道转运 (paracellular pathway) 是指小分子物质经过细胞间连接处的微孔进行转运的过程。水溶性的小分子药物可通过该通道转运吸收。

(二) 膜转运机制

从生物膜结构和性质可知，生物膜具有复杂分子结构和生理功能。药物的跨膜转运机制呈多样性，见图 2-2。按药物的跨膜转运机制，可将其分为被动转运、载体媒介转运和膜动转运。

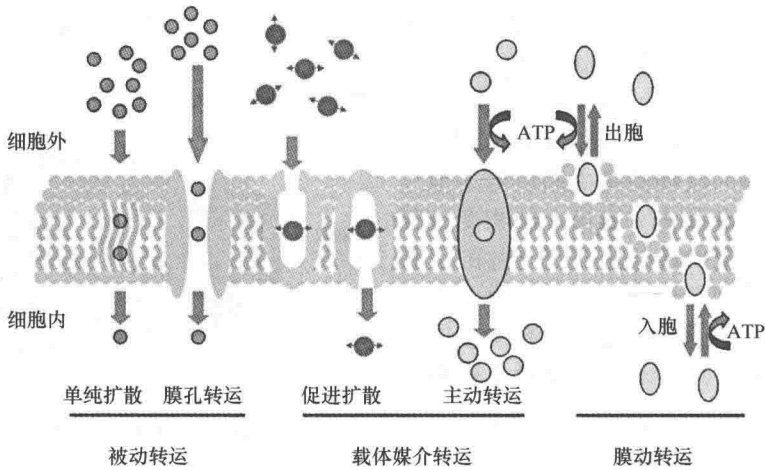


图 2-2 药物跨膜转运机制示意图

1. 被动转运 (passive transport) 是指存在于生物膜两侧的物质顺浓度梯度，从高浓度一侧向低浓度一侧转运的过程，分为单纯扩散和膜孔转运两种形式。生物膜是被动转运的屏障，物质的透膜量大小可用扩散通量 (diffusion flux) 表示。物质的透膜转运方向和扩散通量不仅取决于膜两侧的浓度梯度、电位梯度和渗透压梯度，也与膜对该物质的屏障作用有关。

(1) 单纯扩散 (simple diffusion): 是指物质从生物膜的高浓度一侧向低浓度一侧跨膜转运的过程。由于生物膜为脂质双分子层，非解离的脂溶性药物，容易透过生物膜。绝大多数有机弱酸或有机弱碱类化合物都是以单纯扩散机制通过生物膜。单纯扩散属于一级速率过程，服从 Fick 扩散定律，下面以胃肠道吸收为例说明药物的扩散速率计算公式：

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

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

口服药物在吸收前，胃肠道中的浓度大于血中的药物浓度，此时 C 可以忽略不计。在给予某一药物于某一个体的特定转运过程中，其 D 、 A 、 k 、 h 都为定值，定义透过系数 $P = \frac{DAk}{h}$ ，则式 (2-1) 可简化为

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

即药物在胃肠道的单纯扩散速度与药物在胃肠道吸收部位的浓度成正比。

(2) 膜孔转运 (membrane pore transport): 是被动转运的另一种形式。在生物膜上存在着 0.4~0.8nm 大小的微孔。这些贯穿细胞膜且充满水的微孔是小分子的水溶性物质的转运通路。分子小于微孔的水溶性物质，如水、乙醇、尿素等能通过微孔进行转运，大分子物质则不能通过。膜孔内含有带正电荷的蛋白质或吸附有阳离子 (如钙离子等)，其正电荷形成的球形静电空间电场能排斥阳离子，有利于阴离子通过。

被动转运的特点是：物质从高浓度侧向低浓度侧的顺浓度梯度转运；不消耗能量，扩散过程与细胞代谢无关，不受细胞代谢抑制剂的影响；不需要载体，膜对药物无特殊选择性；不存在转运饱和现象和同类物竞争抑制现象。

2. 载体媒介转运 借助生物膜上的载体蛋白作用，使物质透过生物膜而被转运的过程称为载体媒介转运 (carrier-mediated transport)，分为促进扩散和主动转运两种形式。

(1) 促进扩散 (facilitated diffusion): 又称为易化扩散，是指某些物质在生物膜上载体的