



“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材
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、医药营销等专业使用

案例版™

生物药剂学与药物动力学

第2版

主 编 印晓星 杨 帆



科学出版社



“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材
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、医药营销等专业使用

案例版™

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 葛卫红
编 委 (按姓氏笔画排序)

印晓星 徐州医科大学
吕冬梅 徐州医科大学附属医院
朱 铤 厦门大学
刘莉萍 南华大学
许小红 成都医学院
孙慧君 大连医科大学
杨 帆 广东药科大学
李晓天 郑州大学
李维凤 西安交通大学
来丽娜 长治医学院
张景勍 重庆医科大学
孟胜男 中国医科大学
贾平平 包头医学院
葛卫红 南京鼓楼医院
程泽能 中南大学
鲁 茜 徐州医科大学
鲁澄宇 广东医科大学
周雪妍 徐州医科大学

编写秘书

科学出版社

北 京

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,适应目前高等医学院校的教育现状,提高医学教学质量,培养具有创新精神和创新能力的医学人才,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学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、创新型和实用型医学人才的有效途径。

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 / 印晓星,杨帆主编. —2版. —北京:科学出版社,2017.1

“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材·全国高等医药院校规划教材

ISBN 978-7-03-050574-3

I. ①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. ①R945②R969.1

中国版本图书馆CIP数据核字(2016)第271229号

责任编辑:胡治国 周 园 / 责任校对:张凤琴

责任印制:赵 博 / 封面设计:陈 敬

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

2017年1月第 二 版 印张:24 1/2

2017年1月第八次印刷 字数:677 000

定价:69.80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。随着现代药学技术的飞速发展和药学服务理念深入人心,药物新剂型的研发、药品质量评价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。中华人民共和国教育部于2015年年底颁布的《临床药学专业教学质量国家标准》中更是将“临床药物动力学”作为核心课程。

2009年在科学出版社的引导下,我们第一次尝试采用案例与教学内容相结合的编写模式,组织编写了这本《生物药剂学与药物动力学》案例版教材。本教材从“复合型应用型药学人才”的人才培养目标出发,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、药学服务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。

本教材自2009年出版以来,被许多院校的药学相关专业广泛使用,获得广大师生的良好评价,并于2012年获得“十二五”普通高等教育本科国家规划教材的荣誉。在此基础上,我们组织了本教材的再版,力图进一步突出“案例版”的特色,从新药研发和药学服务两大中心任务出发,使案例更加接近于实际工作,更具规范性和可读性。同时,根据使用七年以来各院校的反馈及本学科领域的发展,对本教材的部分内容进行了调整和更新。

本教材共十七章。前六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。第七章到第十三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、群体药物动力学等较新的药物动力学进展作了必要的介绍。第十四章至第十六章在生物药剂学与药物动力学的基本原理的基础上,主要介绍药物动力学在新药研发和

临床合理用药方面的具体应用,并对生物利用度和临床药学进行了着重的阐明。第十七章介绍了药物动力学研究领域的新进展新运用。此外,本教材在附录中还收录了常用的药物动力学符号和注释、拉普拉斯变换公式及部分药物的药物动力学参数,供读者参考。

本教材以药学、药物制剂、临床药学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。

本教材第一章由印晓星编写,第二章由孙慧君编写,第三章由孟胜男编写,第四章由来丽娜编写,第五章由程泽能编写,第六章由贾平平编写,第七章由李晓天编写,第八章由程泽能编写,第九章由鲁茜编写,第十章由朱铨编写,第十一章由葛卫红编写,第十二章由张景勍编写,第十三章由鲁澄宇编写,第十四章由李维凤编写,第十五章由杨帆编写,第十六章由吕冬梅、刘莉萍编写,第十七章由许小红编写。徐州医科大学附属医院药学部王涛、郭琳对全书的案例进行了专门的整理。徐州医科大学药学院张彦卓、李瑾、姜力群、李成林进行了大量的图片与文字修订工作。

本教材中难免存在不足之处,我们衷心期待着各位专家、广大读者的批评指教。

印晓星 杨帆

2016年7月

目 录

第一章 生物药剂学概述	(1)
第一节 生物药剂学的基本概念	(1)
第二节 药物体内过程及其与药物效应之间的关系	(3)
第三节 生物药剂学的研究内容	(5)
第四节 生物药剂学与相关学科的关系	(6)
第五节 生物药剂学研究方法及其进展	(7)
第二章 口服药物的吸收	(12)
第一节 药物的膜转运与胃肠道吸收	(12)
第二节 影响药物吸收的生理因素	(18)
第三节 影响药物吸收的物理化学因素	(25)
第四节 剂型因素对药物胃肠道吸收的影响	(33)
第五节 口服药物吸收与制剂设计	(52)
第六节 口服药物吸收的评价方法	(60)
第三章 非口服药物的吸收	(63)
第一节 注射给药	(63)
第二节 口腔黏膜给药	(68)
第三节 皮肤给药	(71)
第四节 鼻黏膜给药	(77)
第五节 肺部给药	(81)
第六节 直肠与阴道给药	(84)
第七节 眼部给药	(89)
第四章 药物的分布	(93)
第一节 概述	(93)
第二节 影响药物体内分布的因素	(95)
第三节 药物的淋巴系统转运	(101)
第四节 药物的脑内分布	(104)
第五节 药物的胎儿内分布	(106)
第六节 药物在红细胞内的分布	(108)
第七节 药物的脂肪组织分布	(108)
第八节 药物的体内分布与制剂设计	(109)
第五章 药物代谢	(113)
第一节 药物代谢反应的类型	(114)
第二节 药物代谢酶及代谢部位	(119)
第三节 影响药物代谢的因素	(123)
第四节 药物代谢和制剂设计	(129)
第六章 药物排泄	(132)
第一节 药物的肾排泄	(133)

第二节 药物的胆汁排泄	(136)
第三节 药物的其他排泄途径	(138)
第七章 药物动力学概述	(140)
第一节 药物动力学及其发展史	(140)
第二节 药物动力学研究内容及其与相关学科的关系	(141)
第三节 药物动力学模型	(144)
第四节 药物在体内运动的速率论	(146)
第五节 药物动力学参数	(147)
第八章 单室模型	(153)
第一节 静脉注射给药	(154)
第二节 静脉滴注	(165)
第三节 血管外给药	(172)
第九章 多室模型	(197)
第一节 二室模型静脉注射	(199)
第二节 二室模型静脉滴注	(205)
第三节 二室模型血管外给药	(207)
第四节 三室模型静脉注射	(214)
第五节 隔室模型的判别	(215)
第十章 重复给药	(219)
第一节 重复给药血药浓度与时间的关系	(219)
第二节 平均稳态血药浓度	(232)
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	(235)
第十一章 非线性药物动力学	(241)
第一节 非线性药物动力学简介	(241)
第二节 非线性药物动力学方程	(247)
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	(249)
第十二章 统计矩原理在药物研究中的应用	(260)
第一节 统计矩的概念及计算	(260)
第二节 矩量法计算药物动力学参数	(263)
第三节 矩量法在药物剂型研究中的应用	(265)
第十三章 群体药物动力学	(269)
第一节 概述	(269)
第二节 群体药物动力学的分析模型	(270)
第三节 PPK 参数的测算方法及研究步骤	(272)
第四节 NONMEM 法简介	(275)
第五节 PPK 的应用	(277)
第十四章 药物动力学在新药开发中的应用	(285)
第一节 药物动力学在新药开发中的作用	(285)
第二节 新药临床前药物动力学研究	(285)
第三节 新药临床药物动力学的研究	(290)
第四节 新药药物动力学研究中生物样品的测定方法	(293)
第五节 计算机在药物动力学研究中的应用	(296)
第十五章 生物利用度与生物等效性	(299)
第十六章 药物动力学在临床药学中的应用	(313)

第一节	给药方案设计	(313)
第二节	临床给药方案设计的基本方法	(315)
第三节	治疗药物监测与个体化给药	(323)
第四节	患者的给药方案调整	(326)
第五节	特殊人群的药物动力学	(337)
第十七章	药物动力学研究进展	(344)
第一节	手性药物的药物动力学	(344)
第二节	蛋白多肽类药物的药物动力学	(347)
第三节	缓、控释制剂的药物选择和设计要求	(350)
参考文献	(362)
附录	(367)
中英文名词对照索引	(379)

第一章 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

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,某些轻症患者常常只需要服用半片,服药时不方便,该厂就将药片体积做大,中间刻上线条,以便分服。但应用后很快发现此药无效,患者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、崩解度及《中国药典》规定的其他所有项目指标都是一致的,且全部合格。但是,在人工肠液(pH 6.8)中进行溶出度试验,发现新片剂的溶出速度比原制剂慢;在大鼠体内进行在体小肠吸收实验,表明新片剂的吸收速度也比原制剂减慢。于是,该厂增加了溶出度及在体小肠吸收试验为观察指标,改良了处方辅料及生产工艺,获得了良好的治疗效果。

问题:

同一药物,同一厂家生产,为什么会出现不同的治疗效果?

案例 1-1 分析:

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。因此,即使同一药物,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。

长期以来,人们对药品质量和疗效的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。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。然而,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。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,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 (absorption)、分布 (distribution)、代谢 (metabolism) 和排泄 (excretion) 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, 使药物发挥最佳的治疗作用。因此, 生物药剂学, 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、生物因素等三个要素的理解。

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。它主要包括如下几种。

(1) 药物的某些化学性质 (如酸性、碱性、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影响药物的疗效。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。另外, 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。生物药剂学研究剂型因素对药物疗效的影响, 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 (如犬、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, 这些差异可能是由遗传因素引起的)。

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及肾脏对药物的排泄能力均随年龄增长而逐渐降低, 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进行严格监控,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对比剂型因素、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、分布、代谢和排泄过程。其中,药物在吸收、分布和排泄过程没有化学结构的变化,只有在体部位的改变,统称为转运(transport)。而代谢与排泄过程反映原形药物从体循环中的消失,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)(图1-1)。

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及影响体内过程的因素。

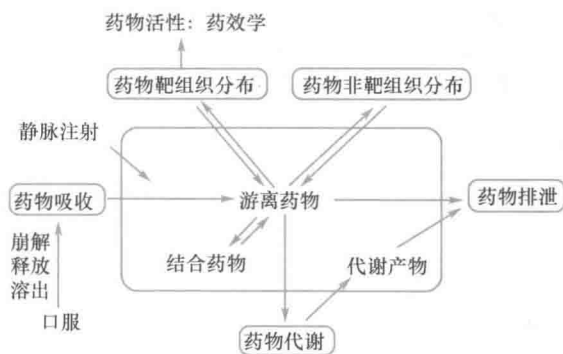


图 1-1 药物的体内转运与转化过程

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量有关,其在不同时间的浓度水平,决定了药物效应产生的快慢、效应持续的时间及药物效应的强弱。由于分析检测技术的限制,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年澳大利亚某药企生产的苯妥英钠胶囊,临床应用疗效良好。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

多柔比星是临床广泛使用的抗肿瘤药物,对乳腺癌、肝癌、肺癌、淋巴瘤等都有着很好的治疗效果,但这种药物在治疗的同时会给患者带来心脏毒性、脱发等副作用,严重影响患者的生活质量。如果把多柔比星设计成微粒给药系统——脂质体(里葆多),可以改变多柔比星的体内分布,靶向于病灶部位,减少其向心脏的分布,既可以提高药物的疗效,还可以降低药物的毒性。

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 中多柔比星在进入人体后并没有目的性,而是相对均匀地分布在人体的各个组织,因此在治疗疾病的同时,药物也会伤害到正常的组织。脂质体多柔比星采用脂质体技术后,把多柔比星包裹在一个微囊结构中,其主要作用是达到减毒增效的目的,改变药物在人体内的分布,进而达到既杀伤肿瘤细胞又不伤害正常组织,减少传统化疗药物的毒副作用。

案例 1-4

患者,男,50岁,劳累后出现心前区疼痛,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,从而产生疗效。例如,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日入院。经查:体重68 kg,血压160/100 mm-Hg,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,诊断为慢性心力衰竭,医生给予地高辛0.5 mg 每日1次,连续用药14日。临床诊断:慢性心力衰竭、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,是制订治疗方案的基础,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。例如,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,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,以避免胃酸对药物的破坏;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体内的处置,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,是近年来药理学领域的研究热点。根据不同性质与粒径的微粒在组织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单核吞噬细胞系统;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、表面疏水性性质和表面吸附大分子等性质对其靶向性也有影响。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地控制药物的质量,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,部分药物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。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. 探索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。例如,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。

生物药剂学与药物动力学有着密切的关系,两者的研究方法类似,共同为药物体内过程的规律揭示发挥着积极作用。生物药剂学侧重于药物体内过程的各环节规律研究,重点考察剂型因素、生物学因素对这些过程的影响及其与药物效应之间的关系。药物动力学侧重于药物体内过程动态变化规律研究,重点考察药物在体内不同部位、不同时间药物的量变规律,为生物药剂学提供

理论基础与研究手段。两个学科通常结合在一起,共同完成一些特定的研究工作。

生物药剂学与药理学、临床药理学也有着密切联系。它既不像药理学那样主要研究药物对机体某些部位的作用方法与机制,也不像临床药理学那样主要研究药物的疗效、体内转运与转化规律、毒副作用的性质,以及药物相互作用及其作用机制。生物药剂学常以药理学、临床药理学研究证明有效的药物及其制剂为研究对象,以体内指标解决制剂问题,重点是定量研究药物制剂的体内过程,探讨药物制剂的剂型因素、人体生物因素与药效之间的关系。但是,生物药剂学实验测得的任何指标都不能直接判断某药在临床上的有效或无效,还必须综合考虑各种药理学指标,特别是临床疗效观察的指标。

总之,生物药剂学作为一门定量的体内药效学,与医药学领域中的药剂学、生物化学、药物动力学、药理学、临床药理学等学科有密切的联系,在内容上相互渗透、相互补充,以求阐明药物与机体的内在关系,但与其他学科在研究重点上是有原则区别的。

第五节 生物药剂学研究方法及其进展

一、生物药剂学研究方法

生物药剂学经过了四十余年的发展,已经成为一门较为系统的药学学科,并逐渐渗透到了药物研究开发、质量评价及临床应用等各个环节。生物药剂学通过研究不同的药物或相同药物的不同剂型的体内过程特征与药物效应之间的关系,揭示药物作用规律。常用的研究方法如下所示。

(一) 建立药物质量评价方法

随着生物药剂学的发展,药品的质量评价不再局限于药物的化学结构、主药的含量或杂质的限量等基本内容,而是进一步深入考虑到影响药物体内过程的有关性质上,这不仅使药品质量概念有了深化,也由此提出了更加合理的药品质量控制指标与方法。因此,从生物药剂学角度出发,建立相应的药物质量评价方法,能够更好的保证临床用药的安全性和有效性。

1. 口服固体制剂溶出度与释放度测定方法研究 口服固体制剂溶出度与释放度反映了在规定介质中,药物从固体制剂中溶出(或释放)的速度与程度,是评价口服固体制剂质量的重要指标之一。由于难溶性药物的溶出过程是其吸收过程的限速因素,因此溶出度是口服固体制剂质量控制中不可缺少的指标之一,对于研究开发早期的处方筛选、工艺优化等也有着重要意义。口服缓释与控释制剂可较持久地传递药物,减少给药频率,降低血药浓度峰谷现象,并在用药过程中较长时间维持适宜的血药浓度水平,就是通过控制药物从制剂中释放的速度而实现的。因此在口服缓释与控释制剂的研究中,释放度是起决定性作用的质量评价指标。溶出度与释放度测定方法的研究内容,通常包括溶出度测定装置的改进;溶出介质等试验条件的控制;影响溶出度与释放度测定结果的因素考察;体外溶出度、释放度与体内吸收过程相关性考察等。

2. 微粒靶向制剂的粒径及其分布 根据机体不同组织或器官的生理学特性不同,具有不同性质与粒径的微粒在体内的滞留性或通透性也不同,可使药物选择性地聚集于不同部位发挥疗效。因此,微粒的粒径大小直接影响靶向制剂的体内分布,是微粒靶向给药系统质量评价的一个非常重要的指标。测定微粒粒径的大小及分布的方法有多种,如光学显微镜法、电子显微镜法、激光衍射法、库尔特计数法、Stoke's 沉降法、吸附法等。其中电子显微镜法是应用传统的图像分析方法,先拍摄电镜照片,然后逐一测量粒子的尺寸再做统计。而激光衍射法所使用的仪器是激光粒度分析仪,它具有扫描速度快、测定粒子多、代表性强、给出信息量多等优点,与人工测定电镜照片进而计算微粒粒径大小及其分布相比,激光粒度分析仪能更全面、准确地反映出所测微粒的粒径大小。

3. 手性药物的限量控制 常用的合成药物中有40%以上为手性药物,然而药物对映体中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很弱或具有不同的药理活性,加

上在体内的立体选择性结合,导致其体内过程存在显著差异。因此,手性药物的立体化学特征及体内酶、受体等生物大分子的立体特异性是影响手性药物疗效的重要因素之一。手性药物的质量标准应能充分体现其立体化学特征。选用具有立体选择性的方法对手性药物进行定性鉴别、定量纯度检查,以及定量检测异构体杂质的含量是手性药物质量控制的重要手段之一。随着现代分析技术的不断发展和完善,对手性药物的研究也越来越重视。手性药物的分析方法有很多,如比旋度测定法、手性色谱法(手性 HPLC 及毛细管电泳等)、手性衍生法等。

(二) 建立新型给药途径的实验方法

传统给药途径与剂型已经不能满足现代医疗需要,黏膜给药及经皮给药等新型给药途径正在迅速发展。开发新的给药方法,需要对药物的体内过程,特别是药物的转运机制及影响药物体内过程的因素,进行准确、详细的研究。在研究的过程中必须选择合适的实验装置与材料,建立正确的研究方法。例如,经皮给药研究中,需建立体外药物经皮扩散实验方法,用于了解药物在皮肤内透过的过程、研究影响经皮透过的因素和筛选经皮给药系统的处方组成等。鼻腔给药需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。

(三) 建立模拟体内过程的研究方法

1. 药物吸收试验方法 药物经给药部位吸收进入体循环的速度与程度是药物发挥治疗作用的关键。药物的口服吸收试验主要研究药物在胃肠道的吸收动力学、有效吸收部位、吸收机制、影响吸收的因素等,对剂型的设计、制备工艺的改进、临床给药方案的制订都具有重要的指导意义。常用的评价药物吸收的研究方法有体外法、在体法和体内法三种。体外研究方法通常采用离体实验模型,有组织流动室法、外翻肠囊法、外翻环法及细胞培养模型。在体研究方法通常采用原位实验模型,主要有肠道灌流法、肠道血管灌流技术、肠肝血管灌流技术等。体内法通常是在口服给予药物后,测定体内药量求算药物动力学参数,来评价药物的吸收速度和程度。

2. 血浆蛋白结合试验方法 进入血液中的药物,一部分与血浆蛋白结合成为结合型药物,另一部分在血液中呈非结合型的游离状态存在。通常只有游离型药物才能透过毛细血管向各组织器官分布,因此药物的血浆蛋白结合是影响药物体内分布的重要因素。血浆蛋白结合试验主要研究药物与血浆蛋白结合的机制、潜在的药物相互作用、血浆蛋白结合对膜转运的影响等内容。在新药的血浆蛋白结合研究中,主要是测定血浆蛋白结合率。研究药物与血浆蛋白结合的方法主要有平衡透析法、超滤法、超速离心法、凝胶过滤法等。根据药物的理化性质及实验室条件,应选用一种方法至少进行3个药物浓度(包括有效浓度在内)的血浆蛋白结合率试验,每个浓度至少应重复试验3次,以了解药物的血浆蛋白结合率是否具有浓度依赖性。

3. 药物代谢试验方法 药物进入机体后,在体内酶和体液环境作用下,可发生一系列化学反应,导致药物化学结构上的转变,这就是药物代谢过程。药物代谢不仅影响药物作用的强弱和持续时间的长短,而且还会影响药物治疗的安全性,具有重要的现实意义。药物代谢试验主要研究药物代谢途径、代谢速率、代谢过程的影响因素及其影响规律,代谢与药物活性和安全性的关系等。通过对药物代谢的研究,掌握药物代谢规律,对于设计更合理的给药途径、给药方法、给药剂量,以及对制剂处方的设计、工艺改革和临床给药方案的制订都具有指导意义。

目前研究药物代谢的方法主要有体外和体内两种方法。药物代谢的体外试验方法有离体肝脏灌流法、肝组织切片法、肝微粒体温孵法、肝细胞体外培养法等。其中,离体肝脏灌流法使肝脏具有独立并接近于生理条件的循环体系,具有器官水平的优势,兼具体试验与整体试验的优点,是经典的研究药物代谢的方法;肝组织切片法不破坏肝脏的细胞构成和组织结构,完整保留了所有肝药酶及各种细胞器的活性,因而更能反映药物在体内生理条件下的实际代谢情况。体外代谢法可以比较方便地控制某些代谢条件,在短时间内可得到大量的代谢产物,易于尽快确定药物代谢途径及结构变化情况,但是其不能全面反映体内的综合代谢情况,与生物体内的真实代谢情况存在一定差异。而体内代谢法可以综合地考虑各种体内因素对药物的影响,能够真实全面地反映药

物代谢的体内整体特征。体内代谢法是指在动物或人服药之后,测定药物及其代谢产物在血液、尿液和胆汁等生物样品中的浓度,计算有关代谢速度参数,分离鉴定可能的代谢产物,解析药物代谢途径。目前常用的体内代谢法有药物探针法和体内指标法。其中药物探针法是借助于探针药物测定其清除率,以反映同工酶的活性,研究与该同工酶有关的其他药物的代谢。而体内指标法利用某些内源性物质及其代谢物的水平变化,反映药物代谢酶或代谢途径的变化。体内代谢法与体外法相比难度比较大,许多药物在生物体内的分布都比较广,使药物及其代谢产物在体内的浓度都比较低,代谢产物的检测具有一定的难度。但是,随着现代分析技术的不断提高,体内代谢法逐渐被广泛应用。

(四) 生物利用度及生物等效性研究方法

生物利用度是指制剂中药物被吸收进入体循环的速度与程度,它已经成为血管外给药制剂开发研究时必须考虑的重要质量评价指标。生物利用度与溶出度和释放度相比,更能反映药物的体内过程。即使溶出度或释放度相同的药物,其吸收的速度也不一定相同,而生物利用度则考虑了药物透膜吸收过程及其影响因素。此外,生物利用度的研究方法主要有血药浓度法、尿药浓度法及药理效应法,其测定结果与药物效应的关系更加密切。对生物利用度的研究,主要有实验设计方法、实验方法、实验结果处理、影响制剂生物利用度的因素考察等。

生物等效性是指一种药物的不同制剂在相同的试验条件下,给予相同剂量,其吸收程度和速度无明显差异。药学等效性与生物等效性不同,药学等效性是指同一药物相同剂量制成同一制剂,但非活性成分不一定相同,在含量、纯度、含量均匀度、崩解时间、溶出速度等方面符合同一规定标准的制剂。药学等效性没有反映药物制剂在体内的情况,这是两者的主要区别。生物等效性指标的提出和应用,为药物应用于临床的有效性和安全性提供了进一步的保证。目前,药物制剂生物等效性已经成为国内外药物仿制或移植品种的重要评价内容,也作为药物制剂开发研究中最有价值的评价指标而被广泛应用。

(五) 临床药物应用方法研究

在药物临床应用中,通过对药物体内过程规律的研究,尤其是对影响药物体内过程的各种因素的研究,可以指导合理给药方案的拟定和对临床用药问题进行合理解释。例如,通过食物对药物吸收的影响研究和人体生物节律性对药物体内过程的影响研究等,可以确定最佳给药时间;通过不同生理、病理条件下药物体内过程的差异研究,可以制订个体化给药方案;通过联合用药对药物体内过程的影响考察,可以为临床联合用药提供依据等。

二、生物药剂学研究的新技术与新方法

(一) 定量构效关系及定量构动关系研究

定量构效关系(quantitative structure-activity relationship, QSAR)与定量构动关系(quantitative structure-pharmacokinetics relationship, QSPR),是一种借助分子的理化性质参数或结构参数,通过数学模式来探讨化合物的分子结构及性质与其在人体内的过程及药物动力学参数之间的定量关系。根据配体与受体间相互作用的原理,计算机辅助药物设计(computer-aided drug design, CADD)运用计算机进行 QSAR 和 QSPR 的研究,可以快速地设计和筛选目标化合物,有效地节省因化学合成和体内外实验而耗费的大量时间及资金,提高新药开发效率,缩短开发进程。

(二) 生物物理实验技术

近代物理实验技术的发展及其在生物药剂学领域的应用,促使生物药剂学的研究进入到细胞和分子水平。这类实验技术种类繁多,但就其本质来说,大部分都是通过对所研究的生物体系(组织、亚细胞、生物大分子等)施加电磁辐射、电子束、中子束、离子束等物理作用,使外来微粒流与生