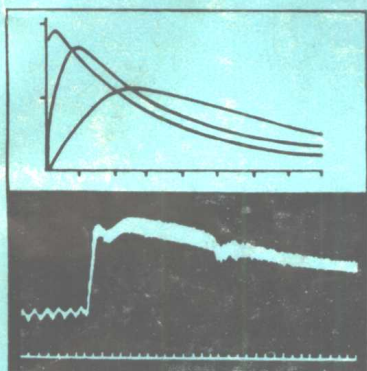


2

生物药剂学和临床药代动力学

S·尼兹著



南京药学院
南京军区后勤部卫生部



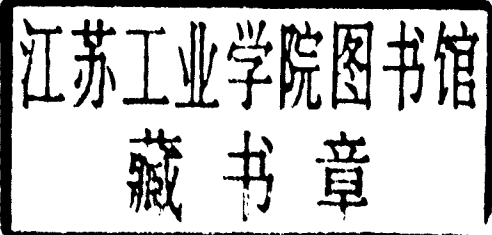
生物药剂学和临床药代动力学

〔美〕 Sarfaraz Niazi

陈 刚

合译

黄圣凯



南 京 药 学 院

南京军区后勤部卫生部

译 者 的 话

临床药学的实践和教学在近年来引起国内外学者浓厚兴趣，尽管发表了许多文章，但毕竟它是一个新的领域，其定义尚未最后确定。

本书内容从生物药剂学和临床药代动力学两门学科体系出发，其一，从研究生物效应的性质、强度与各种剂型因素之间关系；另一，从药物在体内动力学特性，求得的参数，设计给药方案，达到最有效的药物治疗作用，促进药学的知识异途同归，面向临床，使临床用药更安全、可靠。因此这两门学科作为临床药学内容日益受到人们的重视。

正如本书作者指出，一个活性化合物在成为药物的漫长历程中，迂到的问题是复杂的，这就需要很多学科的知识，包括制剂制作时的物理、物理化学和数学方面知识。在选择合适的给药途径时，丰富的药理和解剖学的知识，以及提供有效的药物浓度时，动力学原理，治疗学和分析化学也是不可缺少的。本书中很好贯撒了有关内容，使读者获得这方面综合性的知识。应该指出，作者所作的这种努力是极其宝贵的。

本书原文文学简洁，尽力避免繁琐的数学推导，书后有习题和术语，并附有参考文献，不仅是一本教材，尚可提供医学，药学和生物学科工作者作为教学和科研的参考书。

内容中有关生物药剂学由陈刚，有关药代动力学由黄圣凯译。

由于水平有限，译文难免有不妥之处，请读者批评指正。

南京军区医院 陈 刚

南京药学院 黄圣凯

1983年7月

目 录

第一章 生物药剂学与临床药代动力学	1
第二章 药物的释放： 引言与剂型因素	4
一、化学型式	8
二、介离常数	11
三、多晶型和无定型	15
四、溶剂化作用	16
五、络合作用	17
六、粒子大小	18
七、表面活性	19
练习题	21
第三章 药物的释放： 剂型及其评价	31
第一节 剂型	31
一、溶液	31
二、混悬剂	32
三、粉 剂	33
四、片 剂	33
五、可控释放剂型	34
第二节 剂型的评价	35
一、化学含量	35
二、含量的均匀性	36
三、污染的存在	36
四、崩解度试验	37
五、溶速试验	37
六、病人可接受性	39
七、生物利用度	40
八、测定生物利用度的研究要求	45
九、临床有效性试验	46
练习题	46
第四章 药物的释放： 给药途径	50
第一节 胃肠道给药	50
一、被动扩散	50

二、主动转运	51
第二节 舌下/口腔给药	55
第三节 直肠给药	55
第四节 静脉内给药	55
第五节 动脉内给药	56
第六节 肌肉给药	56
第七节 皮下注射	57
第八节 透皮给药	57
第九节 经肺给药	58
第十节 眼内给药	60
第十一节 其他给药途径	60
练习题	61
第五章 药物的分布	64
第一节 血液中的分布	64
第二节 血液房室以外分布	70
第三节 组织定位化	71
第四节 分布容积	72
练习题	73
第六章 药物作用的终止	78
第一节 排泄作用	78
一、肾脏排泄作用	78
二、胆汁排泄作用	82
三、肺部排泄作用	84
四、唾液排泄作用	84
五、乳汁排泄作用	85
六、皮肤排泄作用	86
七、胃肠道排泄作用	87
八、生殖器排泄作用	87
第二节 生物转化作用	87
第三节 组织间药物的再分布	91
练习题	92
第七章 药代动力学原理	95
第一节 瞬时分布模型	95
一、消除速率常数	99
二、分布容积	100
三、尿排泄速率数据	101

四、一级过程输入	103
五、一级过程输入尿排泄数据	106
六、药物吸收速率	108
七、体内剩留有效药量的分数值	110
八、持续滴注数据	110
九、多次给药	112
第二节 延滞平衡分布模型	117
第三节 非线性药代动力学模型	120
第四节 药代动力学的生理学模型	122
第五节 药代动力学的药理学模型	126
练习题	128
第八章 临床疗效差异的药代动力学基础	141
第一节 吸收作用	141
第二节 分布作用	146
一、机体组成份	146
二、血浆成分结合	147
三、血流动力学变化	149
四、药物相互作用	149
第三节 生物转化作用	150
一、酶的含量	150
二、年令	151
三、遗传效应	152
四、病态	152
第四节 排泄作用	158
第五节 总结	163
练习题	163
第九章 药物治疗的临床药代动力学基础	175
第一节 根据分布性质作剂量调整	176
第二节 根据处置功能作剂量调整	177
第三节 血药浓度作为剂量调整的依据	182
第四节 各论	186
一、强心剂	186
二、抗心律失常药	190
三、支气管扩张药	191
四、抗精神病药	192
五、抗凝血药	192
六、抗生素	192

七、抗抑郁药	193
八、抗癌药	194
九、抗风湿药	194
十、抗癫痫药	194
第五节 唾液中药物浓度监测法	197
练习题	198
附录A 定义	208
附录B 数学符号的注释	214
附录C 数学和计算的助手	217
一、计算的助手	220
二、HP-97程序用于二房室模型的分析	222

第一章 生物药剂学与临床药代动力学

引言

药物用于治疗疾病显然包括多方面的内容：首先要合成或者分离出具有药理活性的分子，根据其毒性和作用强度作合理使用；其次，制成含有并能释放规定剂量的剂型，经一定的用药途径，到达作用的部位或靶组织；最后选定一个能使体内达到需要浓度的给药方案。只有综合这些才能取得治疗的效果。例如一个具有很高治疗指数的止痛药，如果在胃肠道内很快分解，而且，当经非肠道用药时刺激性又很大，那么这个止痛药就没有什么用处。又如一个设计良好的、应用于子宫内能控制药物释放的用具，如果没有药理活性的药物，那也没有什么用处。

当一种药物服用后，能到达靶组织，此时合适的给药方案将成为达到治疗目的的主要因素。简言之，决定一个药物活性的大小，有很多因素起着作用，见图1.1，这表明了要使一种药物成功地达到治疗的目的是很复杂的。

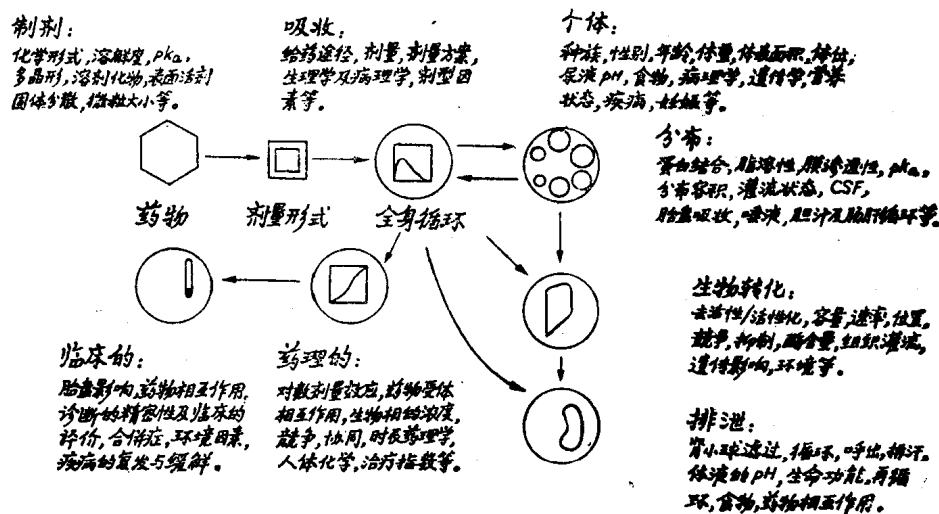


图1.1 确定药物疗效的因素

要弄清楚，一个活性化合物在成为药物的漫长过程中，所迁到的一些复杂变化，往往涉及到很多学科知识。例如，在制作剂型时，物理、物理化学及化工原理和数学等知识颇重要；在选择合适的给药途径时，丰富的病理、药理及解剖学的知识是很需要的；在给靶组织或药物作用部位提供一个有效的药物浓度时，动力学的原理、治疗学及分析化学也是不可缺少的。只有掌握与应用这些原理才能取得成效。三十年代后期 Torsten Toerell 首先发表了药物分布动力学的文章，但只有在近15~20年来，综合了上述提到的各领域的知识，才使这个新学科取得了重大的突破，并为形成一个内容丰富的学科打下了基础。

生物药剂学是一门研究生物效应的性质、强度与各种剂型因素间关系的学科。剂型因素

是指药物的化学性质、制剂中的附加剂及制剂的工艺过程（更合适称之为药物释放系统 Drug Delivery Systems）等。

生物效应的性质与强度一般与体内有效药物总量成比例，所以药物释放的速率及剂型的有效性，可由药物在体内作用效果来判断。在图1.2中，制剂B在体内达不到最小的有效浓度，因而是无效的。假如两种制剂能达到相同的血液水平，则认为它们是等效，或者说其生物有效性相等。生物利用度不同，或称药物从制剂中被吸收的程度不同，是由于制剂的不同所致，也由于病人的生理及病理状态的不同而造成。要在临床应用，评价一种药物的生物利用度是很困难的，甚至是不可能的，所以建立了体内、体外测定药物生物利用度的方法间的各种关系，以便通过体外方法来估计体内的情况。一般说研究生物药剂学的目的是制成一种能提供生物利用度保持一致，并有合适的吸收速率的剂型，这种速率并不总是要求很快。生物利用度能保持一致是重要的，假如一种药物的治疗指数很窄，生物利用度稍高一些就可能引起中毒反应，稍低一些就可能使体内达不到最小有效浓度。

药物的吸收是由一定的物理、化学及生物学原理所决定的，当药物一旦进入全身循环后，也是由这些原理决定药物分子在体内的命运，这就可能建立数学模型来表达药物在体内的吸收与处置（分布与消除），有关数学方面的问题将在药代动力学中讨论，这也可称为药物与有机体间相互作用的定量分析的科学。研究药代动力学的目的是了解药物及其代谢物在体液、组织、尿、粪便、汗液、呼出的气体及乳汁等中的浓度的时间过程，并提出了合适的数学模型来说明吸收、分布、生物转化及排泄过程。最近在定量药理效应方面也取得了某些成功，这些研究也包括在药代动力学范畴中。

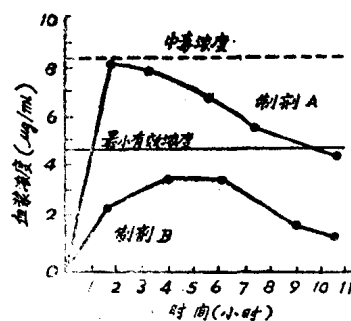


图1.2 服用相同剂量的两种不同制剂后的血浆浓度—时间图

药代动力学研究的应用有：生物利用度的测定；人体生理及病理状态对吸收与处置的影响；在疾病状态时剂量的调节；剂量与药理效应的相关关系；药物相互作用的评价等。在临床上，药代动力学最重要的用途是：应用药代动力学参数设计给药方案，以便用药个体化，达到最有效的药物治疗作用，这也称之为临床药代动力学。其内容是给药方案的初步设计（包括剂量、用药间隔时间、给药途径、剂型等的选定），然后根据血浆或其他体液中药物浓度的监测，对方案进行修改，有时根据临床效应的直接评定来修改方案。临床药代动力学也包括确定药物反应异常的原因、病人服从治疗的情况、生物利用度问题、错误用药、药物的相互作用、药物的非正常分布与消除动力学、或某些药物的遗传效应（如受体灵敏度的异常和代谢酶的异常水平）等。本学科的一般概念可从下列一些问题的回答中得到：苯妥英钠的服法能不能每日一次而不是三次？肾功能损害的病人使用庆大霉素时，如何调整剂量？阿司匹林按一定给药方案服用，几天后才能达到最大的抗炎效果？儿童对茶碱代谢很快，当患有哮喘而服用茶碱时，采用间隔时间为六小时，剂量大于平均量呢，还是采用平均剂量而缩短间隔时间？当心脏病患者服用狄戈辛后，什么时候取血监测其血药浓度？高血压病人服用肼苯哒嗪后，产生狼疮样症状的可能性是什么？

本书的范围是扼要地介绍生物药剂学与药代动力学的基本原理及其在剂型设计和临床上

的应用。本书中的一些习题是这些原理应用的示范，书内也列出了一些常用药物的数据，供读者参考。

参 考 文 献

- [1] Teorell T: Kinetics of distribution of substances administered to the body
I: The extravascular modes of administration, Arch Int Pharmacodyn
Ther 57:205, 1937
- [2] Levy G: An orientation to clinical pharmacokinetics. In Levy G (ed):
Clinical Pharmacokinetics, Washington, Am Pharm Assoc, 1974, p1
- [3] Gibaldi M, Levy G: Pharmacokinetics in clinical practice I: Concepts.
JAMA 235: 1864, 1976

第二章 药物的释放：引言与剂型因素

从发现一个有活性药理分子到生产出有效的药品有一个漫长的历程。为了使活性物质能经释放而达到靶组织或作用部位，从一开始就应选择合适理化型式的药物，根据给药途径（见图2.1）配成所需的剂型。药物的理化型式、剂型与给药途径的选择是相互关联的，并由下列因素决定：

1. 作用的发生 大多数情况下，药物直接进入全身循环中，立即发生作用，这在生命受到威胁时是非常需要的。但是血管内给药很不方便，尤其门诊病人。并且对很多药物来说，也不一定需要采用。静脉注射碳酸氢钠及肾上腺素后可以使停跳的心脏立即发生作用；羧苄青霉素静注给药也立即发生作用，而口服极少应用；但心得安通常是口服给药，静脉注射后有付作用，不宜采用。

2. 作用的持续时间 使用某些剂型作肌肉给药可以使药物缓慢释放，如延时释放的阿司匹林、睾丸酮油剂肌肉给药、或丙酸缩去炎松滑液内给药等例子中，给药途径是药物治疗的关键。欲取得期望的释放速率，只有通过剂型设计来实现，如放在眼中的 Occusert，或节育用的 Progestasert，都是药物在作用部位的释放速率受到严格控制。

3. 药物的性质 不是所有的药物都能按各种途径给药，例如静注的药物，必须能制成溶液，并与血液相混合时，在静脉内不产生沉淀，这样有一些强效的药物就不一定能配成静脉注射液。同时刺激性强的或化学性质不稳定的药物如各种青霉素与前列腺素，都不能供口服使用。约有80%以上的药物都是以固体剂型给药，因为它们很稳定，配制容易，使用方便。

但有些药物如水溶性差，而又需要快速发挥作用时，就很难制成一种合适剂型。

4. 生物利用度 某些药物由于理化性质所致生物利用度差，不适于口服给药，如丝裂霉素硫酸盐、新霉素硫酸盐及磺胺脒等。某些药物如水杨酰胺在胃肠道中会发生生物转化而不能口服。除了血管内给药外，其他给药途径都不能使药物100%进入全身循环。虽然这对阿司匹林或抗坏血酸不是主要考虑因素，但对作用强而治疗指数窄的药物，由于生物利用度的变异而引起药理效应与毒性反应很大差异时必须考虑（见图2.2）。作用强的药物其剂量一般是很小的，为了克服低的生物利用度，有时在剂型中适当增加药物的量，但这很危险，当发生不正常吸收时，会引起毒性反应。

5. 用药的方便性 当治疗偶发性的头痛、食欲不振或节育时，静脉给药既不方便也没有必要；另一方面，虽然口服很方便，但对易引起恶心的病人及小儿则不适宜。给药途径通常由疗程的长短、每次给药量是否需要准确等来决定。

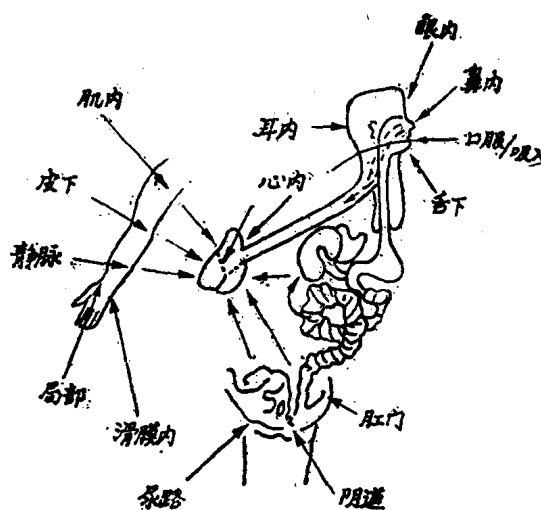


图2.1 药物的给药途径

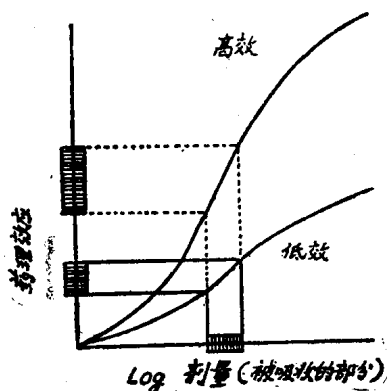


图2.2 高效与低效药物的 log 剂量-效应曲线和生物利用度变异的相关图，对高效药物的药理效应比低效药物的影响要大。

6. 给药途径 每一剂型必须与各种给药途径的要求相一致，如溶液可供静脉注射，喷雾剂可供吸入，软膏剂可供局部应用等。

对于能使药物迅速释放的给药途径，在发挥临床疗效中限速因素很少。但对大多数给药途径，限速因素是很多的（如图2.3及1.1所示）

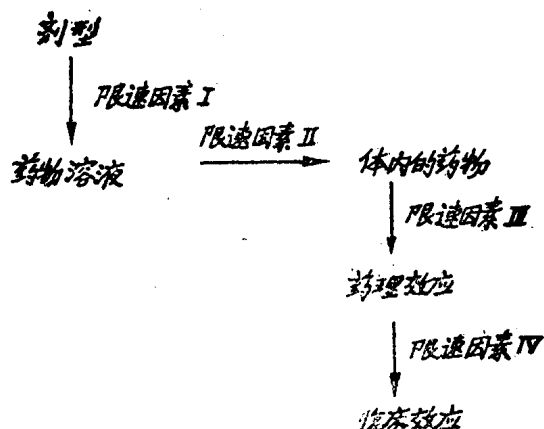


图2.3 给一定剂型后到临床效果有四类限速因素

在药物吸收中，主要的限速因素是在给药部位周围水相中药物的溶介作用，增加及降低溶介速率由 Noyes—Whitney公式决定（图2.4）：

$$dC/dt = (K \cdot D \cdot S / h) (C_s - C_t) \quad (2.1)$$

式中 dC/dt = 溶解速率

K = 溶解常数

D = 扩散系数

h = 扩散层厚度

$(C_s - C_t)$ = 浓度梯度，指饱和溶解度 C_s 与在 t 时浓度 C_t 之差

S = 表面积

显然有很多剂型因素可以用来调整药物的溶解速率，这将在以后讨论。但必须指出，单纯溶解作用不足以说明药物的吸收作用，药物分子必须具有穿透各种类脂层的特性，以便进入全身循环（图2.5）。水溶性差通常是溶解过程中的限速因素，而亲脂性不足是穿透脂质

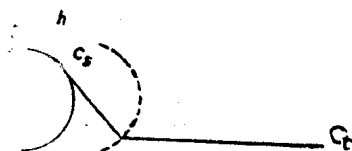


图2.4 扩散层溶解模型 微粒周围扩散层浓度等于饱和溶解度，饱和溶解度与微粒浓度 (C_t) 之差是微粒溶解的驱动力

屏障中的限速因素，因此调整溶解问题也就导致调整膜的转运问题，反之亦然，亲水与亲脂间的良好平衡，是使药物以合适的速度释放到作用部位所需要的。

在制剂配制中，药物的生物利用度得首先考虑，应该尽量设法改变理化性质来增加生物利用度。生物利用度的变异几乎与所有药理作用及化学结构有关（表2.1），改变化学结构以获得合适的生物利用度不是简短的叙述所能说清楚的。除了改变化学结构外，制剂的工艺也有显著影响，例如安体舒通的不同制剂，吸收速率可以有60倍之差。美国食品和药物管理局（FDA）对生物利用度及生物等效性的报告书中，指出有些药物具有潜在的生物等效性问题，这些药物列于表2.2中，它们中大多数是作用很强，log剂量—效应曲线很陡（见图2.2）。有些显示“全或无”的反应，这使生物利用度的考虑显得更为重要。

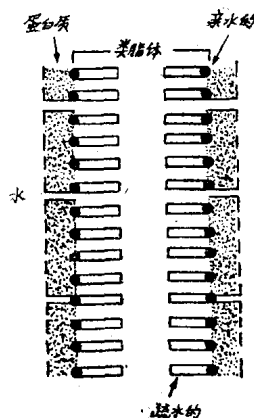


图2.5 细胞膜的Davson-Danielli简图
双层类脂体分子外覆一层蛋白质，分子的疏水部份指向内部，而分子的亲水部分面向外部。

表2.1 一些常用药物的生物利用度

药 物	给药途径	原药吸收的%
氨苄青霉素	po (无水)	53
	po (含水)	49
	im (钠盐)	85
羧苄青霉素	im	64
	po	50
邻氯青霉素	po	77
粘菌素M	po	0
双氯青霉素	im	75
	po	80
狄戈辛	po	45~100
庆大霉素	po	0.2
卡那霉素	po	0.7
	im	40~80
林可霉素	po	30
甲烯土霉素	po	58
乙氧萘青霉素	po	50
新霉素	po	0.6
苯唑青霉素	po	67
青霉素G	po (钠盐)	<30
心得安	po	0.4
四环素	po	77

注：po 口服；im 肌内注射

表2.2 求要生物等效的药物

乙酰唑胺	双氢氯噻嗪	异丙嗪
洋地黄毒甙	甲氟噻嗪	丙硫氧嘧啶
萝芙西隆	甲咪嗪	乙胺嘧啶
氨茶碱	异丙肾上腺素	噻乙噻嗪
氨基水杨酸	三碘甲状腺氨酸	奎尼丁
苄氟噻嗪	维生素K ₃	萝芙木蛇根碱
苄噻嗪	3-甲基苯乙妥因	利血安
培他米松	甲醋唑胺	利血平
双香豆素	甲氯噻嗪	柳氮磺胺吡啶
苯丁酸氮芥	甲基泼尼松龙	大艾松
利眠宁	甲睾酮	安替舒通
氯噻嗪	呋喃坦啶	磺胺嘧啶
氯丙嗪	胆茶碱	磺胺二甲氧嘧啶
醋酸可的松	对氨基水杨酸	磺胺甲嘧啶
去甲氧利血平	对甲双酮	磺胺苯吡唑
地塞米松	奋乃静	磺胺二甲异嘧啶
二氯磺胺	苯乙酰脲	磺胺异噻唑
已烷雌酚	苯琥胺	茶碱
已烯雌酚	对氨基水杨酸苯酯	硫醚嗪
喘定	苯妥英钠	甲苯磺丁脲
炔雌醇	维生素K ₁	去炎松
乙琥胺	多噻嗪	三氯噻嗪
乙基苯妥因	强的松龙	三氟拉嗪
乙氧苯唑胺	扑痫酮	氟丙嗪
氟氢可的松	丙磺舒	异丁嗪
氟奋乃静	普鲁卡因酰胺	三甲双酮
氟强的松龙	甲哌氯丙嗪	尿嘧啶氮芥
胍苯哒嗪	丙嗪	华法令

尽力提高生物利用度的原因如下：

1. 价格 药物不能被利用的部分是浪费，虽然这对阿司匹林或磺胺类来说并不重要，但对价格昂贵的激素、类固醇及抗菌素来说则很重要。例如灰黄霉素的一个新制剂由于提高了生物利用度，价格降低了25%。

2. 局部反应 不能完全被吸收的药物，长期停留在用药部位，能引起局部的刺激性（表2.3），及改变局部环境一如改变胃肠道内的微生物区系。对胃肠道的刺激是应重视与考虑的，因为它能引起出血、恶心、呕吐及痉挛；对可能引起胃肠道内的灭菌也值得重视，因为它能引起严重的维生素缺乏。另一方面，当需要药物产生局部作用或消毒肠道时，如新霉素的作用那样，使药物不吸收也是必须的。

表2.3 能引起胃肠道刺激的药物

醋磺环己脲	消炎痛
阿司匹林	硝异梨醇
别嘌呤醇	甲灭酸
氨茶碱	灭滴灵
氨甲丁尿嘧啶	萘啶酸
阿嗟吡丁	呋喃坦啶
乌拉胆碱	羟基保泰松
盐酸二环己丙醇	苯乙双胍
氮川三乙酸铋钠	保泰松
水合氯醛	苯妥英钠
氯苯氧胺	氯化钾
氯磺丙脲	开马君
氯噻酮	萝芙木蛇根碱
环戊丙醇	利血平
噻唑青胺	磺胺甲氧嗪
强力霉素	磺胺吡嗪
葡萄糖酸亚铁	噻苯哒唑
硫酸亚铁	甲磺氮基脲
痢特灵	甲磺丁脲
灰黄霉素	氨苯喋啶

3. 全身作用 生物利用度低的药物制品更易在个体之间,甚至个体自身上产生药理作用的差异,这是由于在剂型中加入了过量的药物,以补偿不能被利用的部分而引起的。

在剂型的配方中,有大量的物理化学及技术改进的问题存在,有些将在下面讨论,以说明复杂性。

化 学 型 式

为了取得期望的生物利用度,选择药物的适当化学型式是很重要的。改变药物化学的结构,可以得到一个与原来有显著不同型式的物质,但具有相似的治疗作用,因为它进入体内后分解成有活性的物质。一个理想的药物分子应有较大的水溶性以便溶介;应有合适的油/水分配系数,以便扩散通过几个双类脂层;有稳定的能在受体位置作用的基团。但实际上一个理想的分子并不常常存在,经化学结构的改变,可以直接改造分子中阻碍吸收的部分。有时为了使磺胺药在胃肠道中产生局部作用,要限制其吸收,这可在其化学结构中引进一个游离的羧酸结构,使它在肠道中介离,降低油/水分配系数,减少了吸收,这类磺胺药有琥珀酰磺胺噻唑、羧基甲酰磺胺噻唑、酞磺醋酐及柳氮磺胺吡啶等,仅当其酰胺结构被水介释放

出游离而有活性的磺胺结构时才显示抗菌活性。另一方面，降低介离度可以改善吸收，如季胺离子型神经节阻断剂六甲胺，如将其变成叔胺类美加明及五甲呱啉后，其吸收将更加平稳且完全。

四环素的衍生物强力霉素，由于改变了化学结构，增加了脂溶性，它在肠中的吸收比四环素要好。除了有良好的脂溶外性外，另一部分原因是降低了四环素与钙和磷酸根结合生成不溶性络合物的倾向。增加吸收也就降低了对肠道微生物的扰乱和肠道二重感染的危险性。

改变了化学结构可以改变脂溶性，而影响到肠道吸收的另一例子是巴比妥类，增加巴比妥类的脂溶性，直接影响到结肠中的吸收（表2.4）。同样，有些维生素增加了脂溶性也就改善了吸收。例如硫胺，噻唑环经打开后分子重新排列，四价结构消失，其他如核黄素-2, 3, 4, 5-四丁酯、三胺基苯甲酸吡多辛、2-O-苯甲基-1-抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯等都是。

表2.4 巴比妥类的脂溶性对其在鼠结肠内被吸收的影响

巴比妥类	吸收	分配系数(氯仿/水)
巴比妥	12	0.7
阿朴巴比妥	17	4.9
苯巴比妥	20	4.8
异丁巴比妥	23	10.5
正丁巴比妥	24	11.7
环己烯巴比妥	24	13.9
戊巴比妥	30	28.0
速可巴比妥	40	50.7
己烷巴比妥	44	>100

红霉素丙酸十二烷基硫酸盐（无味红霉素）的混悬液比红霉素乙基琥珀酸酯的吸收更有效，也比红霉素盐基、盐或其他酯都好。

氮杂尿苷是一个抗代谢剂，用于癌的化疗及牛皮癣的治疗，应用其三乙酰基衍生物可以增加吸收；林可霉素与灰黄霉素也都可以改变化学结构而增加其肠道吸收。如在水溶性极好的林可霉素中引入丙酸酯、硬脂酸脂及乙基碳酸脂等亲脂性分子；在水溶性非常差的灰黄霉素中引入琥珀酸及肟等亲水性分子，都可改善它们在胃肠道中的吸收。

局部应用的可的松化合物中如引入戊酸盐等亲脂分子可增强其透皮吸收，其他如水杨酸酯可用作外用抗风湿搽剂，菸酸酯可用作皮肤的发赤剂。

基于对百浪多息及红色百浪多息的了解，为了增加药物的水溶性，可将磺胺药改造成磺胺羧基柯衣定（Sulfacarboxychrysoidine）。在分子结构中引入双羧基或糖，可以增加结核抑制剂氨硫脲、异菸肼的水溶性。在雌三醇、去甲羟安定、灰黄霉素、红霉素及氯霉素中引入半分子的琥珀酸也能增加其水溶性，其他列于见表2.5。

很多重要的药物是弱酸或弱碱，其盐的溶介度与原来不同，故其生物利用度也不同。弱酸的钠盐或钾盐比其游离酸溶解要快得多，不管介质的 pH 是多少。弱碱的盐酸盐或其他强

酸盐，如盐酸四环素或硫酸阿托品等比弱碱的溶解要快。

但是提高溶解速率及生物利用度并不一定需要生成盐。例如阿司匹林的铝盐在胃肠道中溶解极慢，以致吸收也不完全。溶解慢归咎于在固体微粒表面形成水不溶性铝化合物；苯巴比妥的游离酸制成的片剂比其钠盐制成的片剂，在酸性介质中的溶解速率要高得多，这是因为含有游离酸的片剂在酸性介质中迅速崩介，而含有钠盐的片剂却崩介很慢，仅仅溶胀并从表面开始慢慢溶解；抗高血压药Su-17770的游离基，在0.1N 盐酸中，由于同离子 效应之故，比其单盐酸盐有较大的溶解速率。

表2.5 改变结构增加药物水溶性的举例

化合物	水溶性大的衍生物
四环素	吡甲四环素，羟哌四环素，tetralysine
氨茶硷	二羟丙茶硷，soluphyllin
可可豆硷	isobromin
泼尼松龙	Soludcotin, ultrten, 氢化考的松，magnadelt
去氧皮甾酮	docaquosum, 已烯雌酚，idroestril
睾酮	睾酮磷酸盐
氨苯磺胺	rubiazole I, amebesid, septosil, 葡糖基磺胺
甲萘二酚	甲萘二酚二磷酸酯，甲萘二酚二硫酸酯 hemodol T
维生素E	维生素E半琥珀酸酯
氯霉素	氯霉素半琥珀酸酯/半磷苯甲酸酯
雌三醇	雌三醇半琥珀酸酯
乙氧苯胺	乙氧苯胺半琥珀酸酯
去甲羟安定	去甲羟安定半琥珀酸酯
羟二酮	羟二酮二半琥珀酸酯

应用酸性或碱性的盐是否能增加溶解速率及生物利用度，依赖于溶解机制。例如四环素基在碱性介质中很易溶解，但其相应的盐在 pH 3 以上时溶解度反而下降，这是同离子 效应抑制的结果。所以在酸性介质中，金霉素的溶解速率比其盐酸盐要高。

巴比妥的钠盐极易溶于水，这能解释为什么庚巴比妥钠盐的胶囊剂吸收速率快。一般地说，盐比其相应的分子型药物在任何 pH 时溶解速率要高，即使药物及其盐的最终平衡溶解度是一样的。关于这一点，可以用这样的实事来介释，就是假如产生沉淀，结果生成细小微粒的混悬液，而这些微粒却具有迅速重新溶解的特性（见图2.6）。这对巴比妥来说，其钠盐在胃内酸性介质中沉淀，但比其相应游离酸的吸收速率要快得多。例如庚巴比妥的片剂口服1.5~5 小时血浆中浓度达高峰，而其钠盐的吸收更快，服药后仅0.4~2 小时血浆中浓度即达峰值。但是庚巴比妥盐的生物利用度比其盐基要低17%，这可能是用其盐时，药物沉淀生成较粗结晶之故。

所以盐的生成并不总是有利的，如苄甲苯异丙胺双羟萘酸盐及华法令钠盐等都是。在酸性溶液中，胺从药丸中释放的一般模式是，此丸药应由胺的弱酸盐制成，此弱酸将在丸药的