

陆明盛 屠锡德 朱家璧编写

# 药剂的生物利用度

16  
3

民 卫 生 出 版 社

---

责任编辑 刘家菘

封面设计 刘玉忠

**药剂的生物利用度**

陆明盛 屠锡德 朱家璧 编写

人民卫生出版社出版  
(北京市崇文区天坛西里10号)

北京通县印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米32开本 8 $\frac{3}{8}$ 印张 210千字  
1983年5月第1版 1983年5月第1版第1次印刷

印数：00,001—7,9000

统一书号：14048·4281 定价：0.88元

〔科技新书目 44—81〕

# 前 言

用化学等值药物所制备的药剂，由于生产条件不同，可能发生药剂生物利用度不同的现象，这种现象已被过去十年来大量的研究工作所证实。药剂的生物利用度关系到临床治疗。急救用的药剂，治疗指标狭的药剂，以及剂量小、溶解度小的药剂，它们的生物利用度如有变动，对临床治疗的影响尤为严重。在用药治疗过程中，所用药剂的生物利用度由低变高时能引起中毒甚至危及生命，反之则达不到应有的疗效，也贻误病情。所以，对药剂的生物利用度，医生、药剂师、生产部门、质检部门以及卫生行政部门都必需重视。

本书内容分两部分。第一部分是总论，综述生物利用度的定义、历史、测定生物利用度的方法等。并举例说明测定方法。第二部分是 23 种药物制剂生物利用度科研成果的简要概括。这些专论是美国药学会组织美国药学专家所写的综述，综合了美国、加拿大最近 20 年来的生物利用度科研工作。综述内容有药物与制剂的通性，测定生物利用度的分析方法，生物利用度测定的文献综述与评论，临床意义，制剂规范与药政措施，美国食品药品监督管理局规定的生物利用度试验的准则，最后是美国一些制药厂向管理局提供的生物利用度试验资料。专论中有数据，有分析，有结论，有影响药剂生物利用度的具体因素如：药物原料的物理化学性质，处方设计与服药方法等等。这些专论可供生物利用度试验作参考。

本书由陆明盛主编。第一部分中的卷积法由屠锡德编

写；测定生物利用度的药理数据方法由朱家璧编写，其余由陆明盛编写。

由于我们水平有限，错误与不当之处，请读者提出宝贵的意见。

编者

# 目 录

## 第一部分 生物利用度总论

一、概述 .....	1
二、生物利用度试验方法 .....	5
(一) 生物利用度试验的一般设计 .....	5
(二) 测定生物利用度的方法 .....	5
三、药物动力学方法 .....	6
(一) 血药浓度法 .....	7
1. 单剂量给药后, 测定原形药的血浆(血清或全血)浓度 .....	7
2. 多剂量给药后, 在稳态期的剂量间隔期测定 原形药的血浆(血清或全血)浓度 .....	15
(二) 尿药浓度法 .....	17
1. 给予单剂量后, 测定尿中排泄原形药的总量 .....	17
2. 多剂量给药后, 在稳态期的剂量间隔期测定尿中排泄 原形药的量 .....	18
3. 单剂量给药后, 测定尿中排泄的代谢物的总量 .....	18
4. 多剂量给药后, 在稳态期的剂量间隔期, 测定尿中 代谢物的排泄量 .....	19
(三) 生物利用度测定举例 .....	22
例 1 土霉素胶囊剂的生物利用度 .....	24
例 2 四环素胶囊剂的生物利用度研究 .....	35
例 3 13种四环素片(250 mg)的生物利用度测定 .....	42
四、卷积法 .....	46
(一) 权函数 .....	48
(二) 卷积法的数值计算 .....	51
1. 代谢、排泄过程的黑箱化 .....	51

2. 观测物质的黑箱化 .....	52
3. 计算的简化 .....	53
4. 近似计算 .....	54
(三) 卷积法的应用 .....	69
1. 计算吸收速率 .....	69
2. 计算代谢速率 .....	72
3. 肝胆循环的计算 .....	72
五、测定生物利用度的药理数据方法 .....	74
(一) 概述 .....	74
(二) “剂量-作用”曲线及其意义 .....	77
1. “剂量-作用”曲线的概念及绘制方法 .....	77
2. “剂量-作用”曲线的形状及数学公式 .....	79
3. “剂量-作用”曲线的绘制方法及检查 .....	81
4. 利用“剂量-作用”曲线作为“作用强度”与 “相对生物相药浓度”之间的转换曲线 .....	84
(三) 理论依据 .....	86
(四) 举例 .....	90
六、生物利用度试验在药物发展中的作用 .....	99

## 第二部分

七、二十三种药物制剂的生物利用度专论 .....	107
(一) 狄戈辛 .....	108
(二) 洋地黄毒甙 .....	116
(三) 硫酸奎尼丁 .....	122
(四) 氢氯噻嗪 .....	129
(五) 氨苄青霉素 .....	133
(六) 青霉素V钾 .....	139
(七) 四环素 .....	145
(八) 土霉素 .....	149

(九) 红霉素 .....	153
(十) 磺胺异噁唑 .....	161
(十一) 呋喃妥因 .....	165
(十二) 泼尼松 .....	173
(十三) 氢化泼尼松 .....	181
(十四) 甲状腺激素制剂 .....	187
(十五) 丙氧酚 .....	190
(十六) 乙酰水杨酸 .....	197
(十七) 对乙酰氨基酚, 醋氨酚 .....	208
(十八) 保泰松 .....	216
(十九) 苯妥英 .....	221
(二十) 安宁 .....	227
(二十一) 延释盐酸罂粟碱 .....	234
(二十二) 硫酸亚铁 .....	238
(二十三) 华法令 .....	244
文 献 .....	253

# 第一部分 生物利用度总论

## 一、概 述

生物利用度(Bioavailability)这一术语的提出迄今已卅多年<sup>[1]</sup>。以后在文献中出现了很多术语如“Physiologic availability”, “Systemic availability”, “Bioavailobility”, “Biologic availability”等,目前用得最多的是“Bioavailability”,中文译名也未统一,如:生物有效度,生物有效率及生物利度(率)。

生物利用度是生物药剂的一项重要内容。它的定义在不同文献中有不同的叙述,生物药剂国际会议正在制订统一定义<sup>[2]</sup>,目前比较一致的为:服用药剂后,药剂中药物吸收入大循环的数量与在大循环中出现的速率。

临床上应用的制剂往往不是同一制药厂生产的,因此,同样的药剂在临床上可能观察到不一样的效果。这种现象六十年代已发现了一些,但直到七十年代初人们才认识并承认它。

近来文献报导了很多化学等值的药品,例如:四环素、无味氯霉素<sup>[3]</sup>等的制剂有生物利用度差异。生物不等效的现象不但是不同药厂生产的、含化学等值的同一制剂中有,而且在同一药厂中生产的、同种制剂的不同批号间也存在着。如在研究洋地黄毒甙的生物利用度时就发现了这一现象。生物利用度不同的制剂,用于临床治疗病人时就能引起重大的问题,特别是剂量安全范围小的制剂更如此,如狄戈辛制



剂。

1969年，在处方因素影响药剂的医疗特性的讨论会<sup>[4]</sup>上，讨论到药物的物理因素与药剂的处方因素，二者不但影响药物从剂型中释放的速率，而且也影响到药物在血液中出现速率与程度(即药剂的生物利用度)。大家都同意，要控制药物的生物利用度，但遗憾的是一些最广用的药物，它们的吸收性质、最适宜的血药浓度、剂量方案与疗效之间的关系等方面还缺乏有价值的资料。大家认为一些药物如氯霉素、灰黄霉素、四环素、双氢香豆素、苯磺丁脲、抗菌素类、磺胺类等都需要控制它们的生物利用度。

1970年美国药典<sup>Ⅷ</sup>规定了七种片剂需做溶出试验，这些制剂是：氢氯噻嗪片，眠尔通片，呋喃妥因片，氢泼尼松片，泼尼松片，甲苯磺丁脲片，磺胺异噁唑片；美国处方集<sup>Ⅷ</sup>(NF)规定五种片剂与一种胶囊剂需做溶出试验，如：乙烯六胺片，甲雄甾酮片，甲基氢泼尼松片，磺胺甲基异噁唑片，苯巴比妥片以及消炎痛胶囊剂。规定制剂的溶解指标是用来控制生物利用度的，但溶出试验的规定不详尽，如试验中的液流变化，搅拌，药粒在溶解仪中的位置都可引入变化。

1971年，在美国华盛顿举行的药物生物利用度会议上着重指出，在药物的质量标准上，生物利用度应作为药物质量的重要项目<sup>[5]</sup>。

1972年，美国药学会、药剂科学学会、药剂生物性能委员会出版了一本“Guideline for Biopharmaceutical Studies in Man”，其中有生物利用度内容，对药师与其它医务工作者都是重要的资料。同年世界卫生组织成立了一个生物利用度科学小组，该组织承担的工作有综合药品试验方面的知识，研究现况和提供进一步研究的路线、方法。1973年6

月该组织在日内瓦开会，考虑了生物药剂与药力学因素影响药物血浓度与尿排泄，并确定了应该进行生物利用度试验的药物以及试验的先后次序。也注意到了试验方法中的实验设计，列出了药物生物利用度试验的基本原则。

1974年，在生物药剂与药物动力学的第二次国际会议上，讨论了药物生物利用度的理论与实验，评论了生物利用度试验的原则与方法，并增添了新数据，到会者还指出，美国对药物的生物利用度已相当重视，但在其它国家还未得到重视。

1972年美国药学会制订了生物利用度试点计划，组织全国药学工作者编写药物生物利用度专题文章，先后在1975~1977年三年内在JAPhA上发表了23篇专论。

1977年7月美国FDA规定了110种药物的口服制剂在市场出售前必需有生物利用度数据<sup>[6]</sup>。

1977年，英国制药工业药师会议上讨论了<sup>[7]</sup>“用体外试验方法来评价制剂的生物等效问题”。到会药师们的意见，认为产品中生物利用度的问题不能忽视。但对药厂来说要进行体内试验，存在着一系列的问题，如：人体试验需要大量受试者，动物试验中应用的动物，技术与相应的设备等等都是问题；而体外溶出速率(溶解速率)试验所得数据精确，体内试验常常因试验设计，病人因素或测定体液内药物浓度方法的精确性等等的因素所得数据差异很大。因此建议用适宜地设计的体外溶解速率试验来测定制剂的生物等效性。英国药典(BP)委员会组织了溶出试验小组，考虑制订药物的溶解速率试验。

在BP(1980年)中首次规定了18种制剂需做溶出试验，其中4种是胶囊剂。USP XX(1980)要做溶解试验的制品

增加到 59 种，其中 14 种是胶囊剂。

药物品种繁多，不可能都做生物利用度试验，并且也不必要。要做生物利用度试验的药物有三类<sup>[8]</sup>：(1)用于预防，治疗严重疾病的药品；(2)剂量-反应曲线陡峭的，治疗剂量与中毒剂量很接近的药，或具有不良副作用的药；(3)不溶解的或在肠胃道成为不溶解的药物，水溶解度(pH 1~8)小于 1%。

常用术语：

化学等值(Chemical Equivalent)，系指用数量和疗效均相同的主药、制成相同的剂型，其质量符合现行法定标准。

药剂等效(值)(Pharmaceutical Equivalent)，系指用数量和疗效均相同的主药制成相同剂型后，制剂的质量符合最新现行标准。这种标准是根据目前能提出的最好的技术所建立的。

生物等效(值)(Bioequivalent)，系指同一人给药方案相同，服用化学等值的制剂后，将有相同的生物利用度。

治疗等效(值)(Therapeutic Equivalent)系指同一人用同一给药方案，服用化学等值的制剂后，将有同样的效应或毒性。

临床等效(值)(Clinical Equivalent)，系指服用数量相同的、化学等值的制剂后，根据症状或病情的控制，将得到相同的治疗效果。

## 二、生物利用度试验方法<sup>9,10</sup>

### (一) 生物利用度试验的一般设计

1. 在健康、正常的成年人身上进行，并应有一定的健康标准；

2. 用单次给药，用参比产品作对照，有时也进行多剂量方法测定；

3. 评价标准条件下制成的制剂；

假设的条件与受试者的任何改变都会影响制剂的生物利用度。

4. 作好试验记录，记录中必需有：

(1) 受试者的年龄；

(2) 受试者的体重；

(3) 受试者应有临床指标，如健康、正常成人，体格检查，临床化学与血液检查；

(4) 至少二周前停药其它药品，以排除药物诱致的肝酶系的可能影响；

(5) 一般早上空腹服药，服药后 2~4 小时进食标准餐；如采尿，在采尿期须饮一定量的水以利采尿；

(6) 应用适宜的交叉设计，随机给予受试者一种制剂，以便使所有试验制剂之间可能有的逐日变异能相等地遇到；

(7) 记录采血期、采血技术、血浆分离的方法以及血样贮存的方法等；记录采尿时间和尿量。

### (二) 测定生物利用度的方法

测定制剂生物利用度的方法有：1. 药物动力学方法，

应用单剂量给药或多剂量给药后测定血药浓度与时间的关系或药物的排泄率；2. 卷积法；3. 药理数据法。也可应用临床试验中一些能定量的指标来测定药剂的疗效。

### 三、药物动力学<sup>[11]</sup>方法

药物动力学（药理学）方法中常用的有血浓度法与尿浓度法。一般都要有一个假定条件作为前题，最后测得的生物利用度与很多因素有关，特别是最后的测定结果要与假定相符。因为一定的方法与规定的一组假定对某一药物有效，但不是对所有药物都有效。这就使药物的不同剂型，或不同药厂生产的同一药物的同样剂型，在测定生物利用度时变得复杂化了，因此对具体药物的药物动力学知道得愈多，对测得的结果信心就愈大。

所有评价生物利用度的药理学方法是以模型与假定为依据的。要评价生物利用度必需应用方程式，方程式的应用包括：假定一个或多个“常数”对给定的受试者（参加一次试验或另一次试验）保持不变；或者，对给定的一组受试者（从一次试验到另一次试验）的一个或多个常数的平均值保持不变。

一般地说，评价生物利用度，用药理学方法比临床方法敏捷、易辨别。如果用几个受试者，用药理学方法评价二种制品，它们的生物利用度有 25% 差异，用临床方法要得到同样的结果就要上千病例，如果临床上观察了 50 病例而看不到差异，并不是不存在生物利用度差异，只能说明要区别二种制剂应用的病例还不够。

## (一) 血药浓度法

### 1. 单剂量给药后，测定原形药的血浆（血清或全血）浓度

(1) 按统计学意义，平均血药浓度曲线叠合。

在交叉试验中，有适当数目的受试者，给予二种或多种制剂的单剂量后，测定血（血浆、血清、全血）中原形药的浓度。采血时间必须选择恰当<sup>[12]</sup>，分析方法必需灵敏，其灵敏度必需能落在血药浓度曲线的上、下范围内。一般采用的灵敏度应当在平均血浓度峰值的  $1/10 \sim 1/20$  内，并适当考虑到个体差异。

小量生物液中含量极小的药物浓度可应用气液色谱法、高压液体色谱法、荧光分析、质谱分析、放射免疫分析与微生物效价测定等方法。这些方法必需灵敏、准确，还应该有专属性，能选择性地存在有代谢产物与内分泌物的存在下进行含量测定。如果没有足够灵敏度的化学方法检查主药，可采用放射性标记化合物，但是完整的药物必需能与它的代谢物分开，还应注意剂型中放射性标记的主药与剂型中未标记的主药在物理化学性质方面应相同。

二种待试品的交叉试验，每组中每一人在不同时期服待试品可以作自身比较，同时注意两药之间的服药间隔期以避免受体内还未消除尽的药浓度影响。为了克服这种影响，开始给药时用一半受试者。有时，一次试验中常常要比较两种以上的制剂，每一受试者应有适当的服药次序。三种以上时，同一受试者服三种以上制剂不现实，必需用不完全的区组设计<sup>[13]</sup>。

用统计学方法分析交叉试验中每一血药浓度的差异。例

如两次试验中，每次血药浓度平均值之间无显著性差异，在三次或多次试验中，每次平均值之间也无显著性差异（一般标准  $P > 0.05$ ），这样就可合理地作出安全的结论，即二种制剂或多种制剂的生物利用度相等。

生物利用度的研究设计例子：如三种不同批号的制剂，用十二个受试者，设计六次试验，具体安排如下：

受 试 者 (编 号)	试验顺序(三种制剂 A, B, C)		
	I	II	III
1, 2	A	B	C
3, 4	B	C	A
5, 6	C	A	B
7, 8	A	C	B
9, 10	B	A	C
11, 12	C	B	A

采用气体色谱法测定血样中原形药的浓度。采血时间：0, 0.5, 1, 2, 3, 5, 7, 9 与 12 小时，假定这样的采血期对该药能作出很好的曲线。分析交叉试验中的每一血药浓度平均值之间的差异不显著 ( $P > 0.05$ )，并且血浓度曲线基本上叠合。这样就可以合理地下结论：同一药厂生产的三个不同批号的制剂，用十二个受试者进行交叉试验的结果，它们的生物利用度相等。

在某些国家应用标准品作对比，测定不同厂生产的同样制剂或不同处方的同样制剂的生物利用度，上述方法是一个满意的方法。

但这个方法也有明显的缺点。如果一个或几个血药浓度出现统计学的显著差异，则真正的生物利用度还未能得出。

就是说该法只能表示某一制剂对另一制剂（标准为 100%）而言生物利用度是 100%，但并不能指出低于 100% 的生物利用度，如果血药浓度平均值之间的差异确实具有统计学的显著性，为了能确定生物利用度值还必需应用其他方法。

(2) Wagner's 法<sup>[14]</sup>

① 一隔室开模型

如图 1 所示：



图 1 一隔室开模型

图 1 中：F 为吸收的剂量分数；D 为剂量；F·D 是吸收的量；C 为浓度；V 为分布容积；K 为机体中一级总消除速率常数。

按下列方程式平衡：

$$F \cdot D = V \cdot K \cdot A \quad (1)$$

式 (1) 中， $A = \int_0^{\infty} C(t) dt = AUC^{0 \rightarrow \infty}$  (血药浓度曲线 0 → ∞ 下的面积)。

如式 (1) 左右两边都用体重 W 除，并应用  $K = 0.693 / t_{1/2}$  ( $t_{1/2}$  = 从末端血药浓度估算的消除半衰期) 则方程式 (1) 可写成：

$$\frac{K \cdot A}{D/W} = \frac{0.693 A}{(t_{1/2})(D/W)} = \frac{F}{(V/W)} \quad (2)$$

② 双隔室开模型

双隔室开模型是以图 2 为根据的。在图 2 中  $C_p$  与  $V_p$  是中室的药浓度与容积， $k_{21}$ ， $k_{12}$  是一级分布速率常数， $k_{e1}$  是



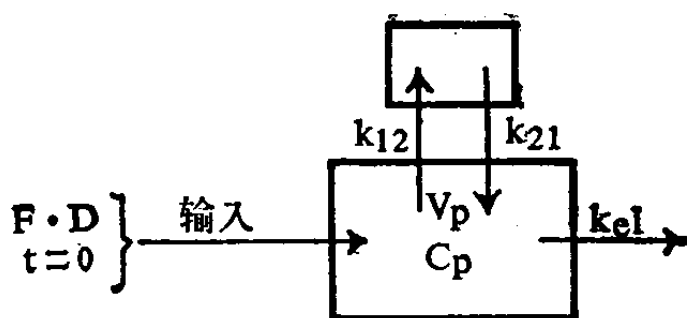


图 2 双隔室开模型

从中室中总消除的一级速率常数。

$F \cdot D$  与单隔室开模型的意义同。

此模型可按下方程式平衡，

$$F \cdot D = V_p \cdot k_{e1}, A = V_d \cdot \beta \cdot A \quad (3)$$

式中： $A = \int_0^{\infty} C_p(t) dt$  = 中室血药浓度曲线  $0 \rightarrow \infty$  下的面积，

$V_d$  为表观分布容积， $\beta$  为慢配置速率常数。方程式 (3) 两边用体重  $W$  除，应用恒等式  $\beta = 0.693/t_{1/2}$ ，

$$\left[ \frac{d \ln C_p}{dt} \right]_{t \rightarrow \infty} = -\beta, \text{ 则得方程式 (4),}$$

$$\frac{\beta \cdot A}{(D/W)} = \frac{0.693 A}{(t_{1/2})(D/W)} = \frac{F}{(V_d/W)} \quad (4)$$

此法应用于血药浓度（血浆、血清、全血）实数据时，要计算每次试验中每一受试者每一血样的血药浓度数据。首先用半对数纸，以  $C_p$  对  $t$  作图得一直线，从线上任选几点数据估算  $\beta$  与（或） $t_{1/2}$ 。应用最小二乘法于这些数据点，得方程式

$$\ln C_p = \ln B - \beta t \quad (5)$$

或 
$$C_p = B e^{-\beta t} \quad (6)$$

设  $C_p'$ ， $t'$  为末端血药浓度的坐标值，则  $C_p' = B e^{-\beta t'}$ ，