

生物药剂学



生物药剂学

屠锡德 等编著

出版：江苏科学技术出版社

发行：江苏省新华书店

印刷：江苏新华印刷厂

开本 787×1092 毫米 1/16 印张 21.75 插页 1 字数 526,000
1981年9月第1版 1981年9月第1次印刷
印数 1—5,300 册

书号：14196·073 定价：1.80 元

责任编辑 孙世光

序 言

生物药剂学是近十多年来迅速发展起来的药剂学新分支。它主要从药物在机体内的吸收、分布、代谢、排泄的规律来研究药物的安全性和有效性。它不仅阐明药物的“剂型因素”和人体“生物因素”与疗效的关系，而且还为正确评定药剂质量、合理制药以及临床合理用药，提供了科学依据。近年来，我国的教学、科研和生产单位，也在逐步开展生物药剂学方面的工作。

我们结合自己的教学和科研工作，收集了国内外的有关资料编成本书。全书正文分为绪论、吸收、分布、代谢、排泄、剂型与疗效、药物相互作用、生物利用度、药物动力学九章。考虑到有些读者对于生物药剂学所应用的一些数学工具(微积分、微分方程等)还不熟悉，特附有数学基础知识一章。书末并附有药物相互作用表，供临床参考用。

本书可供药师、临床医师、生产和研究单位的同志，以及药学院系的师生教学和参考用。在编写中，我们力求能通俗易懂地阐明本书内容，并尽量结合生产实际中的需要。如第二至五章联系人体的生理解剖基础进行阐述；药物动力学一章尽可能地结合实例来说明基本原理；生物利用度一章可供药品生产检验部门作为质量控制之参考。

欢迎读者对本书中出现的缺点以至错误，提出批评指正。

编 者

一九七九年

于南京药学院药剂教研室

目 录

第一章 绪 论	1
一、生物药剂学的定义、研究内容和目的	1
二、生物药剂学的实验设计	3
第二章 药物的吸收	6
第一节 消化管吸收	6
一、消化管上皮细胞膜及药物的吸收机制	6
(一) 消化管上皮细胞膜(6) (二) 药物的吸收机制(7)	
二、消化管的解剖与生理	9
(一) 消化管的结构(9) (二) 胃及肠内的pH(9) (三) 胃内容物的排出速度(10)	
(四) 小肠的运动(10) (五) 循环系统(11)	
三、消化管的药物吸收	11
四、消化管吸收试验法	13
(一) 体外法(13) (二) 在体法(15) (三) 体内法(15)	
第二节 口腔吸收	17
一、口腔的解剖与生理	17
二、口腔的药物吸收	17
第三节 直肠吸收	18
一、直肠的解剖与生理	18
二、直肠的药物吸收	18
(一) 脂溶性与解离度(18) (二) 栓剂中的药物吸收(18)	
(三) 与口服等给药方式的比较(19)	
第四节 注射部位吸收	20
一、给药部位与吸收途径	20
二、影响吸收的因素	21
(一) 药物理化因素(22) (二) 生理因素(23)	
三、吸收实验法	23
第五节 皮肤吸收	24
一、皮肤的解剖	24
二、皮肤的药物吸收途径	24
三、影响透皮吸收的因素	25
(一) 皮肤状况(25) (二) 皮肤部位(25) (三) 种属差异(26)	

(四) 水合作用(26)	(五) 温度(26)	(六) 药物浓度(26)
(七) 渗透物质的溶解特性(26)	(八) 渗透物质的分子特性(27)	
(九) 赋形剂(27)		
四、吸收促进剂	28
五、皮肤吸收试验法	29
第六节 其他剂型与吸收	31
一、肺吸收	31
二、眼吸收	32
第三章 药物的分布	38
第一节 体内分布	38
一、体内分布与药效	39
二、体内分布与化学结构	40
三、体内分布与蓄积	42
第二节 表观分布容积	43
第三节 影响药物分布的因素	44
一、体内循环与血管透过性的影响	44
二、药物与血浆蛋白结合的能力	45
三、药物的理化性质与药物透过生物膜的能力	50
四、药物与组织的亲和力	51
五、肝脏的首过作用	52
第四节 淋巴系统转运	53
一、淋巴循环与淋巴管构造	53
二、从血液向淋巴液的转运	54
三、从组织液向淋巴液的转运	54
四、从消化管向淋巴液的转运	55
第五节 脑内分布	55
一、血脑屏障的概念	55
二、脑脊液	57
三、从血液向中枢神经系统的转运	57
四、药物从中枢神经系统向血液的排出	62
第六节 血球内分布	63
一、红血球的组成与特性	63
二、药物的血球转运	64
第七节 胎儿内分布	69
一、胎盘构造与胎儿的血液循环	69
(一) 丛密绒毛膜及其绒毛(胎儿部分)(70)	(二) 基蜕膜(母体部分)与绒毛间隙(70)	
二、胎盘中的药物转运	70
三、胎儿内的分布	71

第八节 脂肪组织分布	71
一、脂肪组织与药物的作用	72
二、脂肪组织与保护作用	72
第四章 药物的代谢	73
第一节 概述	73
第二节 药物代谢与药效	74
一、药物的代谢	74
二、药效与代谢	74
三、药物在体内进行代谢的部位	74
第三节 药物代谢的反应类型	75
一、氧化	75
(一) 醇、醛氧化(75)	
(二) 羟化(75)	
(三) 芳香族或杂环族化合物的侧链烷基氧化(77)	
(四) 氮、氧、硫烷基氧化(79)	
(五) N、S、P原子的氧化(81)	
(六) 脱氨基化(83)	
(七) 脱硫反应(83)	
(八) 氧化开环(84)	
(九) 氧化闭环(85)	
二、还原	86
(一) 酮、醛还原成醇(86)	
(二) 偶氮基还原(86)	
(三) 硝基化合物还原(87)	
(四) 烷基还原(87)	
(五) 磺酰基还原为巯基(87)	
(六) 双键还原(88)	
(七) 二硫化物的还原(88)	
(八) 羟肟酸还原(89)	
(九) S-氧化物、N-氧化物还原(89)	
(十) 脱羟化(89)	
三、水解	89
(一) 酯水解(89)	
(二) 酰胺水解(90)	
(三) 酰肼水解(91)	
(四) 腈水解(91)	
(五) 水解开环(91)	
四、结合	92
(一) 葡萄糖醛酸结合(93)	
(二) 甘氨酸结合(94)	
(三) 谷胱甘肽及其它特殊氨基酸结合(96)	
(四) 甲基结合(97)	
(五) 生成硫醇尿酸(N-乙酰半胱氨酸结合)(98)	
(六) 醋酸结合(101)	
(七) 硫酸结合(101)	
(八) 其他结合(102)	
第四节 代谢使药理作用活化与钝化	102
一、氧化生成活性代谢物例	102
(一) 乙酰苯胺(102)	
(二) 保泰松(103)	
(三) 去氧苯巴比妥(103)	
(四) 去氧安定(104)	
(五) 非那西丁(104)	
(六) 三甲双酮(104)	
(七) 丙咪嗪(105)	
(八) 导眠能(105)	
(九) 二甲基亚硝胺(105)	
(十) 苏铁索(105)	
(十一) 硫喷妥(106)	
二、还原生成活性代谢物例	106
(一) 百浪多息(106)	
(二) 水合氯醛(106)	
(三) 醋环己脲(106)	
第五节 药物代谢的影响	110
一、促进药物代谢	110
二、抑制药物代谢	110
三、药物对代谢的二相作用	111

四、耐药性	112
五、复合剂与药物代谢	112
第六节 生理因素对药物代谢的影响	113
一、年龄差异	113
二、性别差异	114
三、个体差异	115
四、种族差异	116
(一) 药物代谢速度的种族差异 (116)	(二) 药物代谢途径的种族差异 (116)
(三) 代谢与药效的种族差异 (119)	
五、饮食的影响	120
(一) 缺乏蛋白质的饮食 (120)	(二) 缺乏维生素的饮食 (120)
第七节 药物代谢与对寻找新药的意义	120
第五章 药物的排泄	123
第一节 概 述	123
第二节 肾的结构与生理	124
一、肾的结构	124
二、肾单位的结构与功能	125
三、肾的生理	127
第三节 肾排泄试验法	127
一、肾机能与肾清除率	127
(一) 肾清除率 (127)	(二) 肾小球滤过率(GFR)的测定 (128)
(三) 肾血浆流量 (129)	(四) 肾小管机能的测定 (130)
二、肾清除率试验法	132
(一) 体内法 (132)	(二) 离体肾灌注法 (135)
(三) 肾皮质切片蓄积法 (135)	(四) 截流分析 (136)
(五) 肾显微穿刺法 (136)	(六) 肾门循环法 (137)
第四节 肾排泄药物	138
一、药物在肾排泄的机制	138
(一) 肾小球滤过 (138)	(二) 肾小管分泌 (138)
(三) 肾小管重吸收 (140)	
二、药物在肾排泄的类型	142
(一) 滤过、主动分泌与被动重吸收 (142)	(二) 在同一肾小管部位的主动分泌与主动重吸收 (142)
(三) 在不同肾小管部位的主动分泌与主动重吸收 (142)	(四) 滤过与主动重吸收 (142)
(五) 滤过与主动分泌 (142)	(六) 滤过与被动重吸收 (142)
(七) 被动分泌 (143)	(八) 能被肾小管细胞代谢的物质 (143)
第五节 药物在肾以外排泄	143
一、药物在胆汁排泄	143
(一) 胆细胞与胆管 (143)	(二) 药物胆汁排泄的类型与机制 (144)
(三) 胆汁中排泄和化学结构 (150)	(四) 肠肝循环 (153)
(五) 影响胆汁排泄的因素 (156)	
二、其他排泄系统	158

(一) 皮肤的排泄 (158)	(二) 肺脏的排泄 (158)	
第六节 合并用药与排泄		159
一、影响肾小球的滤过		159
二、影响分泌		159
三、重吸收的影响		160
第六章 剂型与疗效		163
第一节 概述		163
第二节 剂型与疗效的关系		165
一、固体剂型(丸、片、颗粒、散剂、浸膏等)		165
(一) 包衣制剂的衣层溶解(165)	(二) 药物的溶解(165)	(三) 固体的溶解速率(167)
二、液体剂型		174
第七章 药物相互作用		176
第一节 概述		176
第二节 吸收过程中的药物相互作用		177
一、药物理化性质等所引起的吸收改变		177
二、消化管pH变化所引起的吸收改变		179
三、胃排出所引起的吸收改变		179
第三节 分布过程中的药物相互作用		180
一、血浆蛋白的结合与药物相互作用		181
二、药物与受体部位相互作用的改变		183
第四节 代谢过程中的药物相互作用		183
一、合并用药引起的代谢促进		183
二、合并用药引起的代谢抑制		185
三、消除过程中的反应型式与药物的相互作用		187
第五节 排泄过程中的药物相互作用		188
一、尿液pH的变化与药物的相互作用		188
二、肾小管的排泄与药物的相互作用		190
第六节 体液电解质的浓度变化与药物相互作用		191
第八章 生物利用度		194
第一节 概述		194
第二节 生物利用度试验法		196
一、一般设计		196
二、评价方法		196
第三节 生物利用度测定举例		205
一、土霉素胶囊剂的生物利用度研究		207
二、四环素胶囊剂生物利用度研究		214
三、十三种商品四环素片的生物利用度测定		217
第四节 一些药剂的生物利用度专论		218

一、狄戈辛(地高辛)	218
二、磺胺异噻唑	222
第九章 药物动力学	227
第一节 概述	227
一、基本概念	227
二、药物动力学的研究内容及其与生物药剂学的关系	230
第二节 药物的生物半衰期	231
第三节 单室模型	233
一、静脉注射	233
二、口服吸收	239
(一) 血药浓度(239) (二) 尿药排泄数据的处理(245)	
第四节 双室模型	248
一、静脉注射	249
(一) 血药浓度(249) (二) 尿药排泄数据的处理(255)	
二、口服吸收	258
第五节 多剂量给药	262
一、多剂量给药后血药浓度的计算方法(“多剂量函数”法)	262
二、稳态血药浓度的概念	265
三、关于“平均”稳态血药浓度(或称“平均”坪浓度)的概念	267
第六节 药物动力学的研究近况	273
附：数学基础知识	277
第一节 微积分学概要	277
一、导数的概念和微分法的基本运算	277
二、求极值问题	282
三、积分概念和积分法的基本运算	283
四、定积分及其运算	289
五、函数的泰勒(Taylor)级数展开式	292
第二节 常微分方程及方程组的解法	297
一、一般性方法	297
二、拉普拉斯变换法	299
第三节 曲线下面积的计算方法	304
一、公式推算法	305
二、近似的“数值积分”法	306
第四节 指数函数的一种近似非线性回归法	315
一、公式推证	316
二、举例	323
第五节 方差分析	327

第一章 绪 论

一、生物药剂学的定义、研究内容和目的

生物药剂学 (Biopharmaceutics; Biopharmacy) 是六十年代迅速发展起来的药剂学新分支, 它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、生物因素与药效 (这里指的“药效”, 包括疗效、副作用及毒性, 下同) 之间的关系, 为正确评价药剂质量、合理制药与临床合理用药提供依据。

生物药剂学作为一门体内的药效学, 它与医药学中其他一些学科, 如药理学、生物化学等有密切的联系, 在内容上互相渗透, 互有补充, 共同阐明药物及其他生理有效物质与机体的关系。但生物药剂学毕竟是药剂学的一个分支, 它与药理学、生物化学在研究重点上是有区别的。它既不象药理学那样主要研究药物对机体某些部位的作用方式和机制, 也不象生物化学那样把药物如何参加机体复杂的生化过程作为中心内容。生物药剂学主要是研究药理上已证明为有效的药物, 当制成某些剂型、以某些方式用药后, 能否很好吸收与转运, 及时分布到体内某些特定的组织及器官 (这些组织和器官, 习惯上称为“靶组织”或“靶器官”), 发挥预期的疗效, 并进一步探讨药剂在吸收、分布、代谢、排泄方面的数学规律, 尽可能搞清楚用药后药物在体内各部位的数量 (或浓度) 随时间而变化的全过程。

生物药剂学的核心部分是辩证地研究药物的剂型因素、用药对象的生物因素与药效三者之间的关系。

这里所指的“剂型因素”, 不仅是指的针、片、酏水、丸散、软膏等狭义的剂型概念, 而是广义地包括:

1. 药物的某些化学性质。
2. 药物的某些物理性质 (如粒径、表面积、溶解速度、晶型、结晶习惯等);
3. 处方中所加辅料、附加剂的性质及其用量;
4. 药物的剂型及用药方法;
5. 处方中其他药物的性质, 与主药是否有体外和体内的相互作用;
6. 制剂的工艺过程, 包括操作条件等等。

关于用药对象的“生物因素”, 主要包括:

1. 种族差异: “种族差异”可指两种概念: 大范围讲是指不同种的生物体 (如兔、鼠、猫、犬、人等) 之间的差异; 小范围讲也可指同一种生物体 (如人) 在不同地理区域、生活习俗等条件下形成的差异 (如人种、肤色等)。

2. 性别差异: 指动物的雌雄, 人的性别的差异。

3. 年龄差异: 一般从年龄上可分别婴幼儿期、青年期、中壮年期以及老年期这样几个阶段, 其中尤应注意婴幼儿期以及老年期的生物体, 其药物的吸收、分布、代谢、排泄方面均可能与青、壮年期的情况有较大差异。

4. 生理、病理条件的差异：主要指健康体质与患病体质的不同，以及妊娠、产后等特殊情况，常可导致药物体内过程有明显差异。

“药效”：是指某药物及其制剂的临床疗效及副作用、毒性方面的总评价，而欲客观地评价“药效”，应该掌握药物在体内的吸收、分布、代谢及排泄的规律性。

生物药剂学正是在人们日益认识并重视药物的剂型因素、生物因素与药效三者之间不是各自孤立无关，而是密切相关的前提下，才会在近年来获得如此迅猛的发展。我们不妨简单回顾一下生物药剂学的发展史。本世纪五十年代前期，在人们的印象中，仍认为药剂学纯粹是一门药品加工学、调配学与工艺学，认为制剂的疗效与副作用纯粹是由药物的化学结构所决定的，至于将药物制成一定的剂型，仅仅是使药物具有美观的外形，或者掩盖一些不良嗅味等，以方便服用而已，这种似是而非的观点曾长期地束缚了人们的认识境界，束缚了药剂学的理论发展。但是，近几十年来，特别是五十年代到六十年代，随着医药学的不断发展，新药的筛选方法有很大改进，制药设备与工艺大为高效化，出现了许多新药物、新制剂、新的用药方法，这既大大方便了临床上的药物治疗，同时也从临床医疗实践中提出了许多新问题。特别是一些意外的医疗事故的发生给人的教育最深刻，迫使人们在事实面前最终不得不放弃了“化学结构唯一地决定药效”的片面观念，认识到剂型因素、生物因素对药效也是有影响的，有时甚至起着重要的影响，若不注意这个问题，就会影响制剂的临床疗效。比方说，当一个发挥全身作用的药物，尽管药理作用很可靠，但若某生产部门提供的制剂口服后不吸收，药效等于零，而同样的药物，换了其他制药厂生产，改变了它的生产条件，则可能发挥高效；又如本来副作用与毒性不大的药物，由于提供的制剂不当或用药方法不妥，过多地蓄积于体内，结果造成中毒。这种例子很多，我们仅举其中的一两例如下：据报导^[1]，国外某厂生产了十七年抗凝血药——双香豆素片，临床疗效一直是肯定的。后因医师反映，某些轻症病人常只要服用半片，用时不便，该厂就把片子做大，以便分服。但提供临床后，很快发现此药无效，病人的凝血酶原无明显下降。工厂将新旧两种片剂对照，重新做了试验，确认含量和崩解度以及当时药典规定的其他项目都一致合格，后来在人工肠液中做溶解速率试验后，才察觉新片剂的溶解速率比原来的慢。于是，该厂增加了溶解速率试验作指标，改良了处方及生产工艺，提供第三种片剂供应。不久，用户又反映该片药效太强，病人服用后凝血酶原下降过多，出现了出血的倾向，必须减少服用剂量。上例说明，即使同一药物，由于制剂生产条件的变更，往往给药效带来影响。类似的例子还有不少，如抗炎药消炎痛，现已证明其疗效似保泰松而副作用比保泰松低，是一个比较理想的解热镇痛药。但一开始在临床试验中，采用了劣质片剂，其水溶性差，吸收不规则，使该药几乎被淘汰。后来改用了胶囊剂才发现消炎痛是个好药。类似上述的剂型与疗效密切有关的例子还有：安体舒通、甲磺丁脲、强的松、灰黄霉素、青霉素V、保泰松、对氨基水杨酸、以及苯妥英钠等。

在国外，Krüger-Thiemer, E.Nelson, J.G.Wagner, J.Levy, M.Gibaldi, T.L.Loo 及 S.Riegelman, 野上 寿, 挂见喜一郎等都为生物药剂学的开创和发展做了大量工作，他们是生物药剂学的奠基人与开拓者。

在国内，也开展了药效学及生物药剂学的研究。1962年报导了金箔口服后吸收与排泄以及“金银薄荷汤”的分析研究^[2]，从兔血、人血、人粪的测定中证明金箔不被吸收。王德成等^[3]研究了黄花夹竹桃甙在豚鼠十二指肠的吸收、蓄积性及消除速度，表明黄花夹竹桃甙在豚鼠十二指肠的吸收无规律性，无蓄积性。李淑云等^[4]研究了大鼠体内双氢氯噻嗪的吸收、分布、

代谢和排泄,测定了动物组织器官及尿液、粪便和胃内容物中药物含量的变化。吴寿金等^[5]研究了中草药板兰根和大青叶中有效成分吡啶吡啶在家兔、大鼠和健康人体内的吸收、分布和排泄情况,结果给家兔口服100mg/Kg的吡啶吡啶,3小时血浓度最高,给大鼠(体重250~350g/只)100毫克后,以肝、肾、肌肉及肠胃内的分布最多,其他器官仅含微量;健康人口服100毫克后,尿中排出量以服药后3、4、5小时为最高,排泄速度很快,无蓄积作用。陈琼华等^[6]研究了大黄蒽醌衍生物在体内的吸收、排泄和分布。此外还有苯乙肼及呋喃西林的体内过程。^[7]^[8]一叶秋碱的代谢^[9]。山茛菪碱的吸收、分布、代谢和排泄^[10]。常山碱乙在大鼠体内的吸收、分布和排泄^[11]。葛根中有效成分之一黄豆甙元(daidzein)在大鼠及小鼠体内代谢及口服给药后从人体的排泄^[12]。无味氯霉素原料晶型、制剂与疗效关系的研究^[13]。四环素原料制剂的体内过程及生物利用度的测定^[14]^[15]。北京制药厂等单位^[16]研究了解热镇痛药阿司匹林的溶解速度和生物利用度的关系,结果表明,溶解速率快的生物利用度高,溶解速率慢的生物利用度也低。翁帽英等^[17]研究了低血钾症的治疗药薄膜衣骨架型缓释钾片体外溶解速率及犬体内的溶解速率。最近中国科学院上海药物研究所等单位研究了新抗疟药磷酸咯啉与伯喹合用对大鼠血浆伯喹浓度的影响及常咯啉的体内过程^[18]。徐州汉肌松协作研究小组^[19]以¹⁴C-汉肌松在小鼠体内的吸收、分布和排泄的初步观察。无锡市医学研究所等单位^[20]应用³⁵S对穿心莲内脂在大鼠体内吸收、分布和排泄的研究。

鉴于以上事实,说明理想的制剂,除需外观美洁,服用方便外,更必须具备安全、有效与稳定三个条件。药剂工作者不仅应该注意制剂的外观及含量指标,提高生产效率,降低生产成本以及制剂在贮存期内的理化稳定性(属于“物理药剂学”的研究范畴),更应该注意制剂应用后的体内效应,从而推动了生物药剂学的研究和发展。

二、生物药剂学的实验设计

一些生物药剂学的文献,用一定篇幅叙述了生物药剂学的实验方法的特点、注意事项、实验动物的选取、操作程序、数据取舍及处理等等,读者可参考井口定男,竜原,徹·訳的药剂学^[21],这篇文献是迄今世界上公认的有关生物药剂学实验指导方针的经典文献,已译成了许多国家的文字。

生物药剂学实验中主要是测定血药浓度、尿药浓度以及体内的微量代谢产物,或某些组织、器官、体液内的药物浓度。由于体内各部分或排泄物中的药物浓度均很低,一般在 $10^{-2} \sim 10^{+2} \mu\text{g/ml}$ 数量级的范围内,所以应选用灵敏度和精密度高,专属性好,尽可能方便快捷的方法。已报导的方法大致有:普通分光光度法、荧光分光光度法、火焰分光光度法、薄层层析法、柱层析法、气相层析法、质谱法、核磁共振法、同位素法等等^[12]。

放射性同位素标记化合物的方法适用范围比较广,测定也很方便,但必须进行严密的实验设计,以克服专属性差的缺点。同时放射性同位素实验一般不应该用于人体,单靠这种测定就不能得出药物在人体中的结果。为此,目前发展了另两种方法,一种是放射免疫法,该法在体外进行,这是一种灵敏度相当高,不影响人体健康的好方法。另一种是稳定性同位素标记化合物的方法,稳定性同位素(如¹³C等)没有放射性,是人体本来就存在的正常成分,所以无毒。作过稳定性同位素标记的药物用于人体后,其检出手段不是采用放射性闪烁仪器,而应该用质谱仪来追踪^[22]。

文献指出^[23],同位素测定的方法由于专属性差,应用上有其局限性,经常要配合其他的测定方法,才能作出慎重的结论。

已报导的生物药剂学的实验对象除人外,有鼠、兔、狗、猴、猫、牛等哺乳类动物。一般选择健康对象若干,测定投药后不同时间的血药浓度、尿药量或某些内脏组织器官中的浓度等。为克服对象间的个体差异,往往需要选取较多的对象,在平行条件下进行实验,同时选取不服药的动物进行对照组试验,最后将服药组与对照组的結果进行方差分析或其他显著性试验,以获得较可靠的结论,同时为克服用药对象在间断性的多次试验时(如需试验多种药物的优劣),其生理状况变动造成的药效指标的差异(一般称作“自体差异”),应该在每一个用药对象身上交叉性地先后试完各种受试制剂,不允许遗漏,最后的数据可进行总的大范围的方差分析。

在动物实验的模型上,国外近年来,有一些关于采用鱼体来进行生物药剂学中一些项目测定的报导^{[24][25][26]}引起人们的关注。据报,象金鱼等鱼类,药物透过鱼体表面的吸收状况与透过人体生物膜的吸收情况十分相似,一些对人体有毒的药物对这些鱼体同样有毒,而且这些鱼类也似人一样能感染结核、真菌病、吸虫病、癌肿、多发性神经炎、贫血、肝硬变、白内障之类许多疾病,这种相似于人体的性质,有可能使我们通过测定这些鱼类的透皮吸收速度来代替药物在人体吸收状况的研究,并能提供多种病理模型供药物的疗效及毒性试验用。金鱼实验的方法尚处于研究阶段,若可推广应用,可简化生物药剂学的测定手续。

在结束绪论这章前,我们想略微提一下:对任何一门新兴学科及其内容,既要看到它的重要性与发展前途,也应注意它本身的适用范围。对待生物药剂学也应这样,生物药剂学在研究药物剂型与生物体的疗效方面意义十分重大,但是,它有它自身的研究范畴,不能用它来代替药理学、生物化学、以及临床药物治疗学等医药学科。因此,生物药剂学测出的任何指标(包括本书中专门要叙述的“溶解速率”、“生物利用度”等指标)既不是判断某药在临床上有效或无效的最终指标,更不是唯一指标,必须综合各种药理学指标,特别是临床疗效观察的指标一起考虑,才能对某药的优劣作出全面判断。所以生物药剂学的方法固属重要,但它必须有临床疗效的依据为后盾。对新药的剂型与处方设计,一般不是生物药剂学的研究在前,而是药理试验工作在前。当通过大量的动物试验与临床观察,确已证明某药基本上安全有效后,才进一步进行生物药剂学的定量研究,以鉴别与选出适合该药的最合理剂型、处方组成、用药剂量和方法等。生物药剂学的发展今后亦将深刻影响药检部门的工作内容。目前已发现不少药剂单靠含量测定、崩解度测定等检验项目不足以反映这些药剂的内在质量,国外有些药物制剂已规定要做溶解速率试验或生物利用度的测定,国内这方面亦已开始试行,例如《中国药典》(1977年版)规定三硝酸甘油酯片要做溶解速率试验。

参 考 文 献

- 【1】 北川晴雄等: くすりの代謝 第二章 1971.南江堂,第一版
- 【2】 胡绍添: 中国药学会1962年学术会议论文文摘集 300页
- 【3】 王德成等: 同上 307页
- 【4】 李淑云等: 同上 328页
- 【5】 吴寿金等: 同上 347页

- 【6】 陈琼华等：药学学报10(9),525,1963
- 【7】 卞如濂等： 同上 11(8),531,1964
- 【8】 卞如濂等： 同上 11(9),596,1964
- 【9】 姚佩佩等：中华医学杂志,4,229,1973
- 【10】 中国医学科学院药物所药理室：同上 5,274,1973
- 【11】 宋振玉等：药学学报11(7),437,1964
- 【12】 岳天立等：中国科学(中)2,182,1977
- 【13】 南京药学院等：南京药学院药学资料2,3期,4,1977
- 【14】 南京药学院药剂组：1978年毕业专题汇编
- 【15】 李屯等：1978年全国针片剂质量交流会议资料
- 【16】 北京制药厂等： 同上 资料之一和之二
- 【17】 翁帼英等： 同上
- 【18】 中国科学院上海药物研究所等：中国药学会上海分会1977年度年会论文资料,1978
- 【19】 徐州汉肌松协作研究小组：中麻通讯3:33,1975
- 【20】 无锡市医学研究所等单位：中成药研究1978.2,P.15
- 【21】 井口定男,竜原 徹・訳：药剂学(日)34,1,1974
- 【22】 村田敏郎等：生物药剂学(日)第1章1975,南江堂
- 【23】 M·Gibaldi et al: Pharmacokinetics, copyright,1975. by Marcel Dekker,Inc.P.27
- 【24】 崎谷阳子等：药学杂志(日),94,1123,1974
- 【25】 崎谷阳子等： 同上 ,95,1405,1975
- 【26】 内藤俊一：生物药剂学P.205,1972,广川书店

编写人 屠锡德 朱家璧

第二章 药物的吸收

药物被机体摄取的过程，称为吸收。换句话说，吸收就是药物从用药部位进至循环系统的过程。药物在消化管吸收时，是通过消化管上皮细胞进入血液和淋巴的。药物的吸收部位有胃、肠以及口腔、直肠；还可以从注射、皮肤、肺、眼、鼻等部位被吸收。由于口服较其他给药途径方便，应用最广，故首先讨论消化管中药物的吸收机制及其影响因素。

第一节 消化管吸收

一、消化管上皮细胞膜及药物的吸收机制

(一) 消化管上皮细胞膜

药物在消化管内是透过上皮细胞组织，进入循环系统而被吸收的，故药物自消化管吸收的难易，决定于消化管上皮细胞的性质。图2-1a为1935年 Danielli 提出的消化管上皮细胞膜(生物膜)结构模式图，它主要由类脂及蛋白质构成的脂蛋白。类脂形成一列双分子层，夹在二层蛋白质之间，二层类脂分子中的非极性端向内紧紧地互相连接着，而极性端朝外面向蛋白质层，外侧为蛋白质层所覆盖。膜上到处含有小孔，水分能自由透过，其极性部分有阳电基和阴电基，其中阴电荷靠外排，阳电荷靠内排。

五十年代用电子显微镜观察结果支持此模式，以后又发现膜上蛋白质有两类，一类为外在性蛋白质如 ATP 酶，己糖激酶等；另一类为内在性蛋白质如细胞色素 C，药物的受体，特

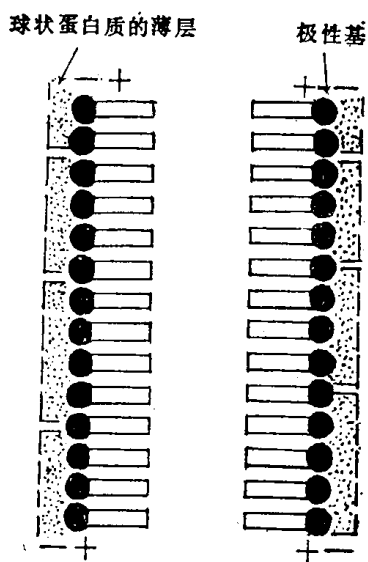


图 2-1 a 细胞膜结构Danielli模式

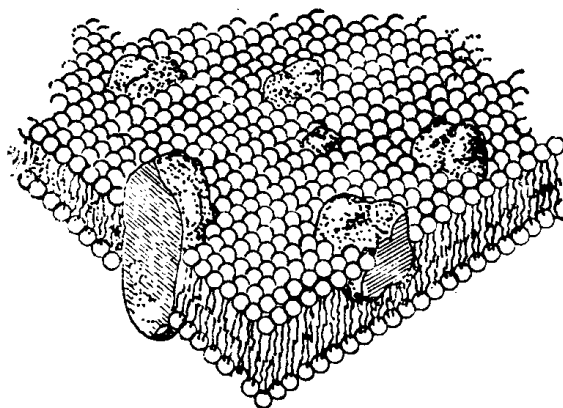


图 2-1 b 细胞膜结构流动镶嵌模式

异性载体等。随后证明细胞膜中类脂双分子层和蛋白质并非静置不动,而是不停地运动着。七十年代提出了流动镶嵌模式(见图2—1b),生物膜是以液晶态的类脂双层为基本骨架,镶嵌和衬垫着可以活动的球状蛋白团块或微丝、微管等。

(二) 药物的吸收机制

1. 被动扩散 药物透过细胞膜时,是按物理化学的性质进行扩散而透过者称被动扩散。大多数药物自消化管的吸收属于被动扩散过程。它是药物分子通过胃肠屏障从浓度较高的区域(吸收部位)往浓度较低的区域(血液)扩散,电动势高的向电动势低的区域移动,不消耗生物体的能量,只与浓度有关,其扩散速率与膜两侧的浓度差成正比。Fick 方程式定量地描述了这一过程:

$$-\frac{dQ}{dt} = DKS \frac{C - C_b}{X} = PS \frac{C - C_b}{X} \quad (1)$$

式中 dQ/dt 为分子型药物的透过速度; S 为膜的面积; D 为膜内的扩散速度常数; K 为膜物质/水溶液的分配系数; C 为消化液中药物浓度(外部浓度); C_b 为在血液中药物浓度(内部浓度); X 为膜的厚度。 $P = D \cdot K$ 称为透过常数。

一般药物进入循环系统后,立即转运至全身,故药物在吸收部位循环液中的浓度相当低,可忽略不计。因此,透过速度与消化液中的药物浓度成比例。若设 $PS/X = K$ (常数),则(1)式可简化如下:

$$-\frac{dQ}{dt} = \frac{P S}{X} C = K C \quad (2)$$

由上式说明药物的透过速度属于表观一级速度过程。若以消化液中药物浓度的变化 dc/dt 表示透过速度,则如下式所示:

$$-\frac{dc}{dt} = K' C \quad (3)$$

式中 K' 称为透过速度常数。将式(3)积分,

$$\log C = \log C_0 - \frac{K'}{2.303} t \quad (4)$$

式中 C_0 为初浓度。由上式可知消化管内残存药物浓度的对数对时间作图应为一直线。

被动扩散是消化管吸收的最重要的途径,有很多例子能说明这一问题。例如,将山梨糖置入在体的大鼠小肠的结扎肠襻中,测定从肠襻的吸收率时,发现在很大的浓度范围内吸收率和肠腔中的浓度成正比。又如根据 Fick 定律,证明尿素的吸收率是浓度差的直线函数。对一系列糖的类似的研究,未发现这些糖被逆浓度梯度地主动性转运,它们是以扩散的方式被吸收的。菊粉和淀粉不被吸收,分子量为 200~400 的化合物刚刚能够穿过细胞。

被动扩散有两条途径:(1)类脂途径:由于生物膜为类脂双层结构,它象一种脂溶性筛。弱有机酸与弱有机碱的非离子型均可溶于液态类脂质膜中透过生物膜。(2)微孔途径:生物膜类脂质不是连续的,膜上布有各种大小含水小孔(今认为是结合蛋白中亲水基团之间构成的孔隙),其大小约 4~10 Å。水分子及水溶性小分子可通过此微孔扩散而被吸收。

许多药物,虽然它们的分子大小不适宜于通过微孔,然而由于其脂溶性强,吸收还都相当迅速。表 2—1 为大鼠结肠吸收巴比妥酸盐的研究,虽然分子量增大,而吸收率仍增大。它们是非离子型的扩散,与分子大小无关,而与脂溶性程度有关。

表 2-1 脂溶性对巴比妥酸衍生物吸收的影响

化 合 物	氯仿/水分配系统	吸收的百分数
巴 比 妥	0.7	12
丁 巴 比 妥	11.7	24
己 巴 比 妥	>100	44

2. 主动转运 是指那些使物质逆浓度梯度通过膜的运动,而且需要由细胞代谢供能的过程。即主动转运是需要消耗能量的逆浓度梯度的“上坡”运动。 K^+ 、 Na^+ 、氨基酸、糖类、水溶性维生素、有机酸、碱等弱电解质的离子型均是以主动转运方式通过细胞膜吸收的。这类化合物的分子可从浓度低的向浓度高的区域移动,从电动势低的向电动势高的区域移动。主动转运必须要膜上含有载体,药物先在胃肠道粘膜的一侧,与载体结合成脂溶性复合物,然后在膜内扩散,穿过膜而到达膜的另一侧,进而复合物解离,卸下药物质,载体又返回原处再起作用。载体学说与目前的细胞膜结构学说的概念不相符合。按现在的观点,药物与膜上载体有特异的亲和力,并发生可逆结合,生成复合物。载体蛋白或载体蛋白与转运物质(也称底物)结合的复合物可在膜内外两侧摆动,它在任何一侧都可结合或释放底物。在结合或释放底物时,由于载体发生变构现象,降低了载体与底物的亲和力,同时载体蛋白结合部位就转至膜的内侧,并在此处释放底物,恢复原来具有高亲和力的载体蛋白的构型,重复上述循环。

一般认为载体的量是有限的,在吸收部位药物达到某一临界浓度时,转运系统变成饱和,浓度再增大也不能加快药物吸收的速度,而不象被动扩散时吸收速度与浓度梯度成正比。主动转运中的饱和现象常常产生下列结果,即当药物剂量增大时,吸收率常递减。因此,对主动转运的药物可能存在某一最适剂量,超过此剂量不会有更高的治疗效应。从胸腺嘧啶浓度对鼠小肠的吸收实验可知,当给药浓度超过一定值时,其吸收率随浓度的升高而降低。主动转运中除出现上述的饱和现象外,还出现另外一些现象,诸如供能反应抑制时,转运便抑制;具有共同吸收途径的类似化合物发生竞争性抑制以及低温时发生抑制等现象。

在消化管中存在的已知的各种主动转运系统,对一些药物的结构有高度的专属性。例如,单糖、 α -氨基酸、嘧啶、胆盐以及某些维生素都有各自独立的主动转运特性。其他药物的化学结构,如与上述的天然底物相似时,则也能按同一方式被吸收。

主动转运还存在一定程度的“部位特性”,例如胆盐和维生素 B_{12} 的主动转运只在回肠段进行。这种部位特性,要求药物在它到达这特定的吸收位置时应充分有效。

有些化合物也可能是通过被动扩散和主动转运两种机制吸收的。

3. 促进扩散 促进扩散是非脂溶性药物或亲水性物质,借助于膜上一定载体的帮助而进行的扩散过程,如葡萄糖,氨基酸等。促进扩散具有类似于主动转运的某些特征,如饱和现象和竞争性抑制现象,而且特定的载体只能转运特定的被转运物质。与主动转运的不同点在于它不需要消耗机体的能量或消耗能量极少,且不能逆浓度梯度转运。

4. 离子对转运^[1] 高度解离的药物,如季铵盐与磺酸等有机阳离子化合物,与胃肠道内源性物质有机阴离子粘蛋白形成电中性离子对复合物,既溶于油,又溶于水,其电荷埋藏在离子对复合物内,故以被动方式吸收。