



国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材  
全国高等医药教材建设研究会“十二五”规划教材  
全国高等学校临床药学专业第二轮规划教材  
供临床药学专业用



# 生物药剂学

主 编 高 申 程 刚

副主编 张奇志 肖学风



人民卫生出版社

国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划  
全国高等医药教材建设研究会“十二五”规划教材  
全国高等学校临床药学专业第二轮规划教材  
供临床药学专业用

# 生物药剂学

主 编 高 申 程 刚

副 主 编 张奇志 肖学风

编 者 (以姓氏笔画为序)

丁雪鹰 (上海交通大学附属第一人民医院)

王 卓 (第二军医大学)

肖学风 (天津中医药大学)

吴玉波 (哈尔滨医科大学)

张良珂 (重庆医科大学)

张奇志 (复旦大学药学院)

陈勇川 (第三军医大学)

党大胜 (沈阳军区总医院)

高 申 (第二军医大学)

唐景玲 (哈尔滨医科大学)

程 刚 (沈阳药科大学)

焦 正 (复旦大学附属华山医院)

人民卫生出版社

## 图书在版编目(CIP)数据

生物药剂学 / 高申, 程刚主编. —北京: 人民卫生出版社,  
2014

ISBN 978-7-117-19998-8

I. ①生… II. ①高…②程… III. ①生物学—药剂  
学—高等学校—教材 IV. ①R945

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 262498 号

|       |                                                  |                                         |
|-------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 人卫社官网 | <a href="http://www.pmph.com">www.pmph.com</a>   | 出版物查询, 在线购书                             |
| 人卫医学网 | <a href="http://www.ipmph.com">www.ipmph.com</a> | 医学考试辅导, 医学数<br>据库服务, 医学教育资<br>源, 大众健康资讯 |

版权所有, 侵权必究!

## 生物药剂学

主 编: 高 申 程 刚

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: [pmph@pmph.com](mailto:pmph@pmph.com)

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 三河市博文印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 13

字 数: 316 千字

版 次: 2014 年 12 月第 1 版 2014 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-19998-8/R · 19999

定 价: 29.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: [WQ@pmph.com](mailto:WQ@pmph.com)

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

## 出版说明

随着医药卫生体制改革不断深化,临床药学快速发展,教育教学理念、人才培养模式等正在发生着深刻的变化。为使教材建设跟上教学改革步伐,更好地满足当前临床药学的教学需求,在广泛调研的基础上,全国高等医药教材建设研究会、人民卫生出版社于2013年5月全面启动了全国高等学校临床药学专业第二轮规划教材的论证、修订与出版工作。

全国高等学校临床药学专业第二轮规划教材充分借鉴国际临床药学教育教学的发展模式,积极吸取近年来全国高等学校临床药学专业取得的教学成果,进一步完善临床药学专业教材体系和教材内容,紧密结合临床药学实践经验,形成了本轮教材的编写特色,具体如下:

### (一) 切合培养目标需求,突出临床药学专业特色

本套教材作为普通高等学校临床药学专业规划教材,既要确保学生掌握基本理论、基本知识和基本技能,满足本科教学的基本要求,同时又要突出专业特色,紧紧围绕临床药学专业培养目标,以药学、医学及相关社会科学知识为基础,充分整合医药学知识,实现临床知识与药学知识的有机融合,创建具有鲜明临床药学专业特色的教材体系,更好地服务于我国临床药学课程体系,以培养能够正确开展合理用药及药物治疗评估、从事临床药学及相关工作、融药学与医学为一体的综合性和应用型临床药学人才。

### (二) 注重理论联系实践,实现学校教育 with 药学临床实践有机衔接

本套教材强调理论联系实践,基础联系临床,特别注重对学生临床药学实践技能的培养。尤其是专业核心课程的编写,如本轮新编的教材《临床药物治疗学各论》,由内、外、妇、儿等临床课程与药物治疗学课程内容整合而成,将临床知识与药物治疗学知识有机融合,同时与国家卫生和计划生育委员会临床药师培训基地的专科要求紧密对接,充分吸收临床药师继续教育工作的宝贵经验,实现学校教育 with 药学临床实践的有机衔接,为学生在毕业后接受继续教育和规范化培训奠定良好基础。

### (三) 引入案例与问题的编写形式,强化理论知识与药学临床实践的联系

本套教材特别强调对药学临床实践案例的运用,使教材编写更贴近药学临床实践,将理论知识与岗位实践有机结合。在编写形式上,既有实际案例或问题导入相关知识点的介绍,使得理论知识的介绍不再是空泛的、抽象的阐述,更具针对性、实践性;也有在介绍理论知识后用典型案例进行实证,使学生对于理论内容的理解不再停留在凭空想象,而是源于实践。案例或问题的引入不仅仅是从编写形式上丰富教材的内容,更重要的是进一步

加强临床药学教材理论与实践的有机融合。

#### （四）优化编写团队，搭建院校师资携手临床专家的编写平台

临床药学专业本科教育课程，尤其是专业核心课程的讲授，多采用学校教师与临床一线专家联合授课的形式。因此，本套教材在编写队伍的组建上，不但从全国各高等学校遴选了具有丰富教学经验的一线优秀教师作为编写的骨干力量，同时还吸纳了一大批来自医院的具有丰富实践经验的临床药师和医师参与教材的编写和审定，保障了一线工作岗位上实践技能和实际案例作为教材的内容，确保教材内容贴近临床药学实践。

#### （五）探索教材数字化转型，适应教学改革与发展需求

本套教材为更好地满足广大师生对教学内容数字化的需求，积极探索教材数字化转型，部分教材配套有网络在线增值服务。网络在线增值服务采用文本、演示文稿、图片、视频等多种形式，收录了无法在教材中体现的授课讲解、拓展知识、实际案例、自测习题、实验实训、操作视频等内容，为广大师生更加便捷、高效的教学提供更加丰富的资源。

本轮规划教材主要涵盖了临床药学专业的核心课程，修订和新编主干教材共计15种（详见全国高等学校临床药学专业第二轮规划教材目录）。其中，《临床药物化学》更名为《药物化学》，内科学基础、外科学总论等临床课程不再单独编写教材，而是将相应内容整合到临床药物治疗学中，按照《临床药物治疗学总论》、《临床药物治疗学各论》进行编写。全套教材将于2014年7月起，由人民卫生出版社陆续出版发行。临床药学专业其他教材与医学、药学类专业教材共用。

本套教材的编写，得到了第二届全国高等学校临床药学专业教材评审委员会专家的热心指导和全国各有关院校与企事业单位骨干教师和一线专家的大力支持和积极参与，在此对有关单位和个人表示衷心的感谢！更期待通过各校的教学使用获得更多的宝贵意见，以便及时更正和修订完善。

全国高等医药教材建设研究会

人民卫生出版社

2014年6月

## 成 员 名 单

主任委员 杨宝峰 哈尔滨医科大学  
吴永佩 中国医院协会药事管理专业委员会

副主任委员 颜 青 中国医院协会药事管理专业委员会  
蔡映云 复旦大学附属中山医院  
李 俊 安徽医科大学  
蒋学华 四川大学华西药学院  
朱 珠 北京协和医院

### 委 员 (以姓氏笔画为序)

丁建平 首都医科大学宣武医院  
于世英 华中科技大学同济医学院附属同济医院  
于 锋 中国药科大学  
万朝敏 四川大学华西第二医院  
王长连 福建医科大学附属第一医院  
王建六 北京大学人民医院  
王建华 新疆医科大学第一附属医院  
卢晓阳 浙江大学医学院附属第一医院  
田成功 南京医科大学附属鼓楼医院  
史录文 北京大学药学院  
印晓星 徐州医学院  
吕迁洲 复旦大学附属中山医院  
刘克辛 大连医科大学  
许建华 福建医科大学  
孙建平 哈尔滨医科大学  
劳海燕 广东省人民医院  
李勤耕 重庆医科大学  
杨 帆 广东药学院  
杨静玉 沈阳药科大学  
张毕奎 中南大学湘雅二医院  
郑 波 北京大学第一医院

|     |              |
|-----|--------------|
| 胡 欣 | 北京医院         |
| 徐群为 | 南京医科大学       |
| 高 申 | 第二军医大学       |
| 梅 丹 | 北京协和医院       |
| 崔一民 | 北京大学第一医院     |
| 韩 英 | 第四军医大学附属西京医院 |
| 甄健存 | 北京积水潭医院      |
| 蔡卫民 | 复旦大学药学院      |
| 魏敏杰 | 中国医科大学       |

# 前言

生物药剂学是 20 世纪 60 年代迅速发展起来的药剂学的新兴分支,主要研究药物及其剂型在生物体内吸收、分布、代谢与排泄过程及其转运机制,它与医学课程,如病理生理学、生物化学以及药学前期基础课程有密切的联系,在内容上互相渗透、互为补充,是一门联系医学和药学、基础和应用的桥梁课程。生物药剂学通过阐明药物及其剂型因素、用药对象的生物因素与药效三者之间的关系,为正确评价药物制剂质量、设计合理的剂型和制备工艺以及指导临床合理用药提供科学依据,以确保用药的有效性和安全性。它对指导给药方案的设计,探讨人体生理及病理状态对药物体内过程的影响,疾病状态时的剂量调整,剂量与药理效应间的相互关系以及对药物相互作用的评价等有着重要的作用。

在全国高等学校第二轮临床药学专业课程体系建设中,考虑到临床药学的专业特点和知识结构的需求,将生物药剂学独立出来,作为一门重要的专业基础课程,本教材就是针对生物药剂学课程的教学需要而精心设计和编写的。为突出临床药学专业的教学特点,满足未来学生的知识需求,本教材邀请了国内一些资深的临床药师参与编写。在教材的编排中,结合生物药剂学的理论,插入了大量的临床实际用药案例,旨在培养学生的临床药学思维,注重提高观察、分析、综合和解决实际问题的能力。教材编写侧重于为临床合理用药、发挥药物最佳疗效、防治不良反应提供理论依据;为发现药物新用途及为其他生命科学研究探索提供重要的科学依据和研究方法。

全书共分 6 章。第一章生物药剂学概述,简要介绍生物药剂学的基本概念,包括定义、意义、主要研究内容及其进展等。考虑到药物体内转运的重要性,第二章专门对药物体内各种跨膜转运的机制和特点进行阐述。第三章至第六章全面阐述药物体内吸收、分布、代谢和排泄的机制和规律,并结合临床案例,讨论药物的给药途径、理化性质、剂型因素是如何影响药物的体内过程,如何影响临床疗效和诱发不良反应的。

本书主要作为高等学校临床药学专业以及相关专业的教材使用,也可作为临床药师、临床医师以及其他临床一线专业技术人员的参考书,还可作为医药生产和科研单位的研究人员的参考书。

本书在编写过程中参考了已出版的高等学校的教材和有关著作,从中借鉴了许多有益的内容,在此向相关作者和出版单位表示感谢。

由于作者编写水平有限,难免有不当之处,敬请专家和读者批评指正。

编者

2014 年 10 月

# 目 录

|                   |     |
|-------------------|-----|
| 第一章 生物药剂学概述       | 1   |
| 一、生物药剂学的基本概念和研究内容 | 1   |
| 二、药物的体内过程及其临床意义   | 5   |
| 三、生物药剂学的研究方法和发展   | 7   |
| 第二章 药物的跨膜转运       | 12  |
| 第一节 细胞膜的结构与功能     | 12  |
| 第二节 药物跨膜转运机制      | 13  |
| 一、被动转运            | 14  |
| 二、主动转运            | 15  |
| 三、膜动转运            | 16  |
| 第三节 载体介导的跨膜转运     | 17  |
| 一、载体介导跨膜转运的动力学    | 20  |
| 二、转运蛋白的转运特征与亚型    | 20  |
| 第三章 药物的吸收         | 25  |
| 第一节 口服给药          | 25  |
| 一、消化道的解剖与生理       | 25  |
| 二、消化道的吸收机制和特点     | 29  |
| 三、影响口服吸收的主要因素     | 32  |
| 四、消化道吸收的评价与预测     | 60  |
| 第二节 非口服给药         | 66  |
| 一、注射给药            | 66  |
| 二、皮肤给药            | 71  |
| 三、肺部给药            | 80  |
| 四、口腔和舌下给药         | 83  |
| 五、直肠给药            | 87  |
| 六、眼部给药            | 89  |
| 七、耳部给药            | 93  |
| 八、鼻腔给药            | 95  |
| 九、阴道给药            | 99  |
| 十、植入给药和介入治疗       | 101 |
| 第四章 药物的分布         | 105 |
| 第一节 概述            | 105 |

|                     |     |
|---------------------|-----|
| 一、药物的组织分布过程         | 105 |
| 二、影响药物分布的主要因素       | 108 |
| 第二节 脑内转运和血脑屏障       | 118 |
| 一、药物的脑内转运过程和血脑屏障    | 118 |
| 二、影响药物在脑内转运的因素      | 120 |
| 第三节 胎儿内转运及血液-胎盘屏障   | 123 |
| 一、血液-胎盘屏障及药物通过胎盘的机制 | 123 |
| 二、药物在胎儿体内的分布及其影响因素  | 125 |
| 第四节 淋巴系统转运          | 127 |
| 一、药物向淋巴系统的转运        | 128 |
| 二、影响药物从消化管向淋巴转运的因素  | 129 |
| 第五节 脂肪组织转运          | 130 |
| 第六节 药物在红细胞内的分布      | 131 |
| 一、红细胞的组成与特性         | 131 |
| 二、药物的红细胞转运          | 131 |
| 第五章 药物的代谢           | 134 |
| 第一节 概述              | 134 |
| 第二节 药物代谢的部位和代谢酶     | 135 |
| 一、药物代谢的部位           | 135 |
| 二、药物代谢酶             | 136 |
| 第三节 药物代谢反应的类型       | 139 |
| 一、I相反应              | 139 |
| 二、II相反应             | 144 |
| 第四节 影响药物代谢的因素       | 147 |
| 一、种属差异对代谢的影响        | 147 |
| 二、性别差异对代谢的影响        | 147 |
| 三、年龄差异对代谢的影响        | 148 |
| 四、个体差异对代谢的影响        | 148 |
| 五、疾病对代谢的影响          | 149 |
| 六、饮食对代谢的影响          | 149 |
| 七、给药剂量和剂型对代谢的影响     | 150 |
| 八、给药途径和首过效应对代谢的影响   | 151 |
| 九、合并用药对代谢的影响        | 152 |
| 第五节 药物代谢酶的基因多态性     | 154 |
| 一、概述                | 154 |
| 二、对新药研发和药品说明书的影响    | 158 |
| 三、对临床药物治疗方案的影响      | 160 |
| 第六节 药物代谢与临床用药案例     | 162 |

|                            |            |
|----------------------------|------------|
| 一、临床常见与药物代谢相关的问题·····      | 162        |
| 二、肝功能损害患者用药选择及剂量调整·····    | 163        |
| 三、临床应用和案例·····             | 164        |
| <b>第六章 药物的排泄·····</b>      | <b>172</b> |
| 第一节 药物的肾排泄·····            | 172        |
| 一、肾小球滤过·····               | 173        |
| 二、肾小管重吸收·····              | 173        |
| 三、肾小管主动分泌·····             | 177        |
| 四、肾清除率·····                | 178        |
| 五、肾脏排泄对临床用药的影响·····        | 178        |
| 第二节 药物的胆汁排泄·····           | 181        |
| 一、药物胆汁排泄的过程与特性·····        | 181        |
| 二、肠肝循环·····                | 183        |
| 三、胆汁排泄对临床用药的影响·····        | 183        |
| 第三节 药物的其他排泄途径·····         | 184        |
| 一、药物的乳汁排泄·····             | 184        |
| 二、药物的唾液排泄·····             | 186        |
| 三、药物的肺排泄·····              | 187        |
| 四、药物的汗腺排泄·····             | 187        |
| 五、消化道内排泄·····              | 187        |
| 第四节 透析患者的药物排泄·····         | 187        |
| 一、间歇性血液透析的药物清除及其剂量调整·····  | 187        |
| 二、持续肾脏替代治疗的药物清除及其剂量调整····· | 189        |
| 三、腹膜透析患者排泄特点及常用药物剂量调整····· | 190        |

# 第一章 生物药剂学概述

## 一、生物药剂学的基本概念和研究内容

### (一) 生物药剂学的基本概念和起源

1. 生物药剂学的基本概念 生物药剂学(biopharmaceutics, biopharmacy)是研究药物在体内吸收、分布、代谢与排泄过程的机制,阐明药物剂型因素和机体生物因素以及药物效应之间相互关系的一门科学。它通过研究药物在体内上述四个过程的跨膜转运机制和生物转化机制,揭示药物在体内生物转运和转化的规律,分析和解释影响药物治疗效果和导致药物不良反应的各种因素,从生物药剂学的角度为临床合理用药提供科学依据,提高临床药物治疗的有效性与安全性。同时也为准确评价药物制剂的体内质量、研究体内外质量的相关性、科学设计合理的剂型和制备工艺,奠定理论基础。

正确认识生物药剂学的概念,对临床药师参与临床药物治疗工作具有重要意义。重点在于对其定义中药物效应、剂型因素和生物因素等三个要素的正确理解。

药物效应是指药物作用的结果,是机体对药物作用的反应。由于药物作用的两重性特点,药物的效应必然包括药物的治疗作用和药物的不良反应两个方面。临床药师观察患者用药后的反应并提供相应的药学监护,通常也是从这两个方面考虑的。

剂型因素在生物药剂学中具有广义的概念,是指药物及其特定制剂所具有的所有内在和外在的性质。剂型因素既包含各种药物制剂如片剂、胶囊剂、注射剂等所具有的剂型特性,包括制剂的处方组成(如处方成分、性质、用量、处方中的联合用药方案等)、制备工艺、贮存条件、给药途径和给药方法等,也包括该药物本身的各种化学性质(如酸、碱、盐、络合物、立体结构、前体药物以及药物所存在的化学形式及其化学稳定性等)和物理性质(如粒径、晶型、溶出速率、溶解度、体积、颜色等)。所有这些,在临床药物治疗中表现为对具体的药物产品特点及使用注意事项的关注。

生物药剂学中的生物因素主要是指用药对象的特征差异。如果仅讨论以人为用药对象的情况,则应考虑其种族差异(包括不同遗传背景、不同生活环境、不同生活习惯等影响因素)、性别差异、年龄差异、特殊生理期(妊娠期、哺乳期、月经周期等)差异以及不同病理条件的差异等。临床上开展个体化针对性的药物治疗,主要应该考虑上述特征的差异,从而进行合理的药物选择及具体给药方案的设计调整。

2. 生物药剂学的起源 生物药剂学的概念是随着人类医药历史的发展逐步建立起来的。1847年,德国的药师莫尔(Mohr)出版了第一本药剂学的教科书《药剂工艺学》,宣告药剂学成为一门独立的学科。20世纪50年代后,人们开始重视用体外的一些指标评价药物制剂的质量,例如,利用物理化学原理研究和解释药物制造和储存过程中的一些现象和规律,应用界面化学、流体力学以及动力学的理论和概念描述和考察药物制剂的特性,并随之产生了物理药剂学(physical pharmaceutics)。20世纪60~70年代以后,随着体内分析等技术的发展进步,评价药剂质量的手段扩展至体内,随之产生了生物药剂学。这使人

们认识到,药物制剂的应用对象是人,因此研究的内容不仅在于药物制剂本身,而且包含了药物在人体内的行为过程,因而生物药剂学交叉包含了药剂学、药理学和生理学等多门学科。

促使生物药剂学产生和发展的主要因素来源于药物实际应用中遇到的问题。过去认为药物的药效决定于药物的化学结构,但人们发现,有时候不同厂家生产的、甚至同一厂家生产的不同批号的同一种化学结构的药品,其在临床实际中产生的疗效或不良反应会有明显差别。经典的例子有很多,例如,有人报道 A 厂和 B 厂生产的治疗风湿性关节炎的泼尼松片效果差别很大, A 厂的用量加大到 B 厂的 4 倍仍不能发挥临床疗效。经过测定,虽然两种制剂的崩解时限均为 2.5 分钟,但进一步溶出度测试结果表明, A 厂的片剂药物释放一半所需时间( $T_{50}$ )长达 150 分钟;而 B 厂片剂的  $T_{50}$  仅为 4.3 分钟。另一则例子是,1968 年澳大利亚报道了一起苯妥英钠制剂造成中毒的事件,经过调查发现是由于药厂改进工艺,将片剂中的原辅料硫酸钙替换为乳糖,从而明显增加了药物的体外释放和体内吸收,以致产生毒性反应。这样的事例时至今日依然屡见不鲜,例如,有人发现进口盐酸胺碘酮片的抗心律失常效果优于国产品种,于是测定 6 种不同品牌含量相同的盐酸胺碘酮片剂的溶出曲线,发现国产品种的溶出度明显低于进口品种,差异显著。由此,认识到药物在一定剂型中所产生的效应不仅与药物本身的化学结构有关,而且还受到剂型因素与生物因素的影响,有的甚至有很大的影响。1961 年, Wagner 发表了一篇综述,总结了影响药物制剂实际疗效的因素,并提出了生物药剂学这一名词。

## (二) 生物药剂学的主要研究内容

1. 研究药物的理化性质与体内转运的关系 药物的理化性质会影响药物制剂的处方设计和制备工艺,从而可以影响药物制剂的吸收、分布、代谢或排泄过程,甚至可以直接影响药效和安全性。

影响药物的药剂学特点的理化性质有很多,包括原料药的色泽、嗅味、 $\text{pH}$ 、 $\text{pK}_a$ 、熔点、水分、溶解度、油水分配系数等,还包括药物的粒度、晶型、比旋度、光学异构体等等。药物的剂型设计和制备工艺必须考虑到上述理化性质特点,同时也要考虑这些性质对药物的体内转运过程的影响。

很多时候,药物固有的理化性质并不完全符合药物制剂的需要或体内转运的需要,为此必须按照它们之间的关系和规律,合理地改造药物的理化性质,从而达到实际的需求。据报道,在新药研发过程中,有近 40% 的药物由于体内药动学性质不适而被淘汰;而通过先导化合物结构修饰,改善其生物药剂学性质,可以使其中很多有用的药物,重新被利用和研发。

例如,很多药物因为溶解性不好、脂溶性较差、在胃肠道中的稳定性不够或在肠道上皮细胞中被转运体外排等原因,造成其口服吸收性能较差。改善水溶性的常用结构修饰方法包括成盐、磺化和糖基化等。将芒果苷的 3- 酚羟基转化成酚钠盐,即可明显提高口服生物利用度,增强疗效;将丹皮酚改造成丹皮酚磺酸钠,则水溶性和活性均明显增强;抗排异新药西罗莫司因水溶性差、生物利用度低无法口服给药,经过对 C42 位羟基修饰得到其丙酸酯类衍生物,口服明显增强。

又如,抗肿瘤药氟尿嘧啶极性很大,口服不吸收,在其 N1 位上连接一个四氢呋喃,脂溶性增加,吸收增加,成为临床常用的口服抗肿瘤药替加氟;在其 N3 位上再接

一个四氢呋喃,可得到双喃氟啶,脂溶性更强,口服更易吸收。上述衍生物在体内可以转化成为氟尿嘧啶而发挥药效。氨苄西林在胃酸中不稳定,无法口服给药,将其制成前体药物酞氨西林,对胃酸稳定,进入肠道后,可被非特异性酯酶水解转化成氨苄西林而吸收。

此外,多巴胺是治疗帕金森病的首选药物,但其很难通过血脑屏障,将其修饰成前体药物左旋多巴则可依赖脑组织中的芳香族氨基酸转运体进入脑部,再被脱羧酶脱去羧基转化为多巴胺而发挥作用。

通过结构修饰,改变药物理化性质,从而满足制剂需求和临床治疗需求的例子很多。除了化学结构的改造之外,药物粒度的改变也能起到意想不到的效果。例如,中药微粉是以先进的物理或化学手段将中药制备成微米及其以下的粉体。粒径 $1\sim 75\mu\text{m}$ 的粉体称为“微粉”,粒径 $0.1\sim 1\mu\text{m}$ 的细粉称“超微粉”。经过微粉化的中药将具有以下特点:细胞级粉碎,有利于药物溶出;增大药物吸收,提高生物利用度;超微粉碎可在不同温度下进行,有利于保留药物活性成分,提高临床疗效;由于吸收增加,还可以减少剂量,节省药材资源,等等。

探究和利用理化性质与体内转运过程之间的联系和规律,就是生物药剂学研究的重要内容之一。

2. 研究药物的剂型、处方工艺对体内过程的影响 除了药物的各种理化性质以外,影响药物的体内过程的主要因素就是药物的剂型因素。剂型因素包括给药途径、处方设计、制备工艺以及储存条件等。

(1) 给药途径:同一药物可以制成不同给药途径的制剂,但其特点和用途不尽相同;例如,长春瑞滨是长春碱类抗肿瘤化疗药物,在肺癌及乳腺癌等疾病中具有重要的临床应用价值,但是由于具有强烈的细胞毒性,该药物常用的静脉给药注射剂在临床应用时很容易引起药物性静脉炎和局部组织渗漏,往往造成严重的局部组织坏死,严重制约了该药物的临床应用。为此,一方面,临床工作者千方百计研究对该类静脉炎的防治措施,其中将普通的外周静脉穿刺给药的途径改为外周中心静脉置管(peripherally inserted central catheter, PICC)化疗给药,通过给药途径的调整减少其不良反应;另一方面,许多研发机构也正积极研发其口服给药制剂,试图改换给药途径而避免此类不良反应。

(2) 处方设计:例如辅料的种类和用量将明显影响制剂的各种重要参数,例如崩解、溶出特点及生物利用度等。临床上,不同厂家同类产品出现疗效或安全性差别,往往可能与各自产品的处方组成有一定关系;某些情况下,关键辅料的组成不同将直接影响制剂的质量。例如,临床常用的抗血小板一线用药硫酸氢氯吡格雷,其处方中含有氢化蓖麻油作为润滑剂使用,可以使其活性成分具有很高的稳定性;2007年,该产品的专利和行政保护过期之后,国内很多企业开始仿制该产品,但因国内无符合药用辅料标准的氢化蓖麻油,许多仿制品的质量出现了问题。

(3) 制备工艺:不同制剂的制备工艺差别很大,即使剂型规格完全相同的两个制剂,如果工艺过程中某些重要参数有差别,也可能造成制剂特点及其体内过程发生重大改变。例如压片力对固体制剂药物的崩解、溶出具有明显影响。中药制剂中的某些工艺过程对中药制剂质量和疗效的影响更加明显。例如,板蓝根水提物采用不同的干燥工艺,不仅会影响其各组分的含量和生物热力学参数,而且会直接影响其临床抑菌活性。

(4) 储存条件: 如湿度对固体制剂的影响可以直接影响到药物的疗效, 而药品的包装材料、储运条件等都可能影响湿度而影响其疗效。除了改善上述外界条件外, 还可通过改进制剂的处方和工艺来提高产品的稳定性。例如, 硝苯地平是一种对光敏感的药物, 其见光分解的动力学依赖于光源的强度和光谱的分布。实验发现其对大于 475nm 波长的光稳定, 而在 400~450nm 最容易发生光解; 姜黄素的吸收光谱能很好地覆盖硝苯地平溶液在 300~450nm 间的吸收区, 在硝苯地平溶液中加入等摩尔的姜黄素, 可以使其在日光下的稳定性提高 60 倍。因此, 采用与光敏感药物吸收光谱相重叠的遮光剂, 可以达到对药物的光保护作用。

3. 根据机体的生理或病理特点设计新剂型及给药途径 许多新剂型及给药途径是为了满足临床需求而设计的, 但设计的原理巧妙地应用了机体的某些生理或病理特点。

例如, 常用的抑酸药质子泵抑制剂(PPI)多数在酸性条件下不稳定, 因此其口服制剂一般都制成肠溶制剂, 该制剂一般在空腹时服用, 在胃内不受胃酸 pH 影响, 当药物到达肠内时, 因 pH 升高, 肠溶衣破裂, 药物开始释放和吸收。这样的制剂有效避免了药物在胃内酸性条件下的降解, 但却因药物释放速度有赖于胃排空速度而个体差异较大、吸收速度较慢、起效时间较晚。临床上有时希望药物迅速吸收和起效, 研究人员又根据胃酸 pH 低的特点, 设计 PPI 与碳酸氢钠的复方胃溶制剂, 服用后碳酸氢钠可中和胃酸, 升高胃液 pH, 使药物迅速释放而不致降解, 并可较快吸收起效。此外, 还有其他一些制剂正是利用了人体不同组织或器官存在 pH 的差异和生理或病理特点, 而制成了特定释放部位的定位和靶向递释制剂。

又如, 粒径在 6~12 $\mu\text{m}$  的微球在静脉注射后可被分布在肺组织的网状内皮系统所吞噬, 或者被肺部毛细血管机械性地截留。利用此特点, 可以制作肺部被动靶向制剂, 使药物富集于肺组织, 增加肺部起效药物的靶组织浓度, 降低全身毒副作用。与此相反, 有些微粒制剂在到达靶器官之前, 是想避开体内的单核-吞噬作用, 以免被体内免疫系统识别与破坏, 则可对进入体内的微粒制剂进行修饰, 如以聚乙二醇修饰脂质体的表面, 形成长循环脂质体或者隐形脂质体(*stealth liposomes*), 可达到此目的, 从而提高制剂对特殊靶组织的选择性。因此, 药物对靶细胞的特异性定位分布及其规律是生物药剂学研究的新领域。

还有一些研究致力于克服生理条件对特定给药途径的阻碍。例如, 透皮给药系统(*transdermal drug delivery system, TDDS*)以其独特的优势成为研究热点。该类制剂在克服皮肤角质层的屏障作用时, 除了制备微乳、纳米粒等药剂学手段, 使用化学促渗剂或其他促进透皮的辅料等方法外, 还可以借助一些物理技术或手段, 改善药物的透皮效率, 例如采用微针、电穿孔和离子导入技术等, 均可克服生理或病理因素造成的皮肤屏障, 达到透皮给药的目的。

4. 研究药物制剂质量的体内外评价问题 对药物的剂型因素、生物因素和药物效应之间关系和规律的研究, 使人们认识到对药物体内过程的评价, 比体外质量评价具有更加重要、更高层次的意义。一些药物制剂, 特别是口服剂型, 体外质量一致, 但体内却因吸收问题, 存在较大的差异。因此, 对药物制剂质量的体内评价及其体内外相关性研究也是生物药剂学研究的重要内容。

口服制剂的生物利用度是评价制剂质量的重要指标, 该指标取决于药物的理化性

质、制剂特点和机体的生理学性质。在药物制剂的生产过程中,往往不可能直接测定体内的生物利用度来进行质量控制和评价,因此建立与体内外相关性强的体外研究模型,是重要的研究手段。体外溶出度测定,是最常用的体外相关性评价手段,但是传统的转篮法、桨法、往复筒法、流通池法等都具有一定局限,不能很好地反映体内生理学技能,因此,人们运用计算机技术建立了许多体外研究模型,如体内-体外相关(in vitro-in vivo correlation, IVIVC)模型、群体药动学(population pharmacokinetics, PopPK)模型、生理药动学(physiologically based pharmacokinetics, PBPK)模型等,以更好地体现体内外的相关性。

已有的一些体外质量评价指标在实际应用中也在不断发展和完善。例如,一些特殊的固体制剂,单靠特定条件下的一条溶出曲线并不能反映其在体内的实际过程。因此,有些国家已经建立了固体制剂溶出曲线数据库,通过不同介质或不同溶出条件下测得的多条溶出曲线,更有针对性地比较在体内特定过程中的溶出特征,从而更加全面地评价制剂的体内质量。

5. 研究药物临床应用的方法及相关问题 药物的特定制剂一般都是根据临床用药的具体需求而设计研制的。但是,药物研究的思路是否与临床药物治疗的实际相吻合,临床实际应用时又是否依照制剂设计的初衷来使用,这都是生物药剂学结合临床药学研究的新内容。

临床用药者在使用特殊制剂时,应该对该制剂的特点有较全面的认识,否则就可能出现使用中的各种问题。例如,某些医师对缓释、控释制剂缺乏足够的了解,就可能出现错误。双氯芬酸钠缓释片正确给药方法是每天1次,每次1片,但某些医师却会开出每次1片,每日3次;或每次半片,每日3次的处方。某些医师给重症监护不能自行口服药物的患者,一律采用经鼻饲管喂药的方式,不论药物的制剂是否适合掰开或研碎,则很可能破坏了药物制剂本身的设计特点,轻则影响疗效的发挥,重则直接造成药物的不良反应增加。

某些药物临床应用的安全性也与药物的制剂因素有关。例如抗肿瘤化疗药物紫杉醇,由于其水溶性差,在制剂时加入了聚氧乙烯基蓖麻油作为增溶剂,而这种辅料具有较大的免疫原性,故常常导致该制剂在临床应用过敏反应的发生率很高。为减少此类不良反应,一方面可从临床应用角度出发,采取相应的预防措施。另一方面也可以从生物药剂学角度出发,设计更好更合理的剂型。目前临床为了预防紫杉醇注射液的不良反应,采取了比较复杂的药物预防方案,分别在给药前的12小时和6小时,先给予口服地塞米松20mg,再在给药前的30~60分钟,给予苯海拉明50mg和西咪替丁300mg静脉注射。这一预处理方案能够较好地预防临床上的一些过敏反应,但操作较繁琐,依从性较差。为了改进,研发人员又利用生物药剂学原理设计研发了紫杉醇的脂质体、胶束、白蛋白纳米粒等新剂型,如白蛋白纳米粒已成功研制上市,新剂型中不含聚氧乙烯基蓖麻油,较好地解决了难溶性药物紫杉醇的制剂问题,使临床应用更加安全。

## 二、药物的体内过程及其临床意义

### 1. 药物体内过程的定义

(1) 药物的吸收: 吸收(absorption)是指药物从给药部位进入体循环的过程。除血管内

给药以外,其他给药途径给药后,药物都要经过吸收过程。该过程的特点因受吸收部位解剖学和生理学性质的影响,以及不同剂型与给药方法的影响而异。

(2) 药物的分布: 药物进入体循环后,随血运向各组织、器官或者体液转运的过程称为分布(distribution)。药物的脂溶性、蛋白结合率以及组织器官的生理生化特性是影响体内分布的主要因素。

(3) 药物的代谢: 药物在吸收过程或进入体循环后,受肠道菌群或体内酶系统的作用,发生结构转变的过程称代谢(metabolism)或生物转化(biotransformation)。

(4) 药物的排泄: 药物或其代谢产物排出体外的过程称为排泄(excretion)。

药物的吸收、分布和排泄过程统称为转运(transport),而分布、代谢和排泄过程称为处置(disposition)。代谢与排泄过程药物被清除,合称为消除(elimination)。

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滞留的时间。

2. 药物的体内过程与药物效应 药物的体内过程与药物效应具有密切联系。药物效应的产生是具有其物质基础的。一般来说,药物在发挥作用的靶组织或靶部位的浓度及维持时间,可以决定相应部位药物效应的强弱、持续时间以及起效速度。然而,受分析测定技术的限制以及有创采样方式的局限,人们一般很难直接测定作用部位的药物浓度及其变化;但由于特定部位的药物浓度及其变化通常会与细胞外液中的药物浓度或血液中的药物浓度相关。因此,临床上针对特定患者,常常通过测定患者的血药浓度,间接地反映了作用部位的药物浓度水平,进而调整给药方案,改变药物的体内过程,获得理想的药物治疗效果。

3. 药物的体内过程与合理用药 临床药物的合理使用,力求药物治疗达到安全、有效、经济的目标。因此临床实践中,药物治疗效果的分析和评估是非常重要的。而生物药剂学体内过程的机制及其影响因素,是分析评估的主要依据。如何根据体内过程来分析药物效应强弱的原因,如何根据体内过程来设计合理的给药方案,是临床合理用药的重要研究内容。

临床药物治疗中提倡治疗方案合理,主要应合药之理、合病之理、合人之理。合药之理,是指用药方案要充分体现所用药物的特点,包括药物药理作用的特点以及剂型等生物药剂学特点,这样才能正确发挥特定药物及其制剂的优点。合病之理,是指符合特定疾病状态的治疗需求以及特定病理条件对药物体内过程的改变特点。例如,蛋白结合率高的药物在病理性低蛋白血症条件下,游离药物浓度增高,此时若不及时调整给药剂量,则可能引起药物毒性反应的出现。合人之理,是指给药应结合机体的个体化特点,这主要是用药者的年龄、性别、身高、体重等生理学特征,以及其与药物体内过程相关的生理、病理及遗传性特征。例如,氯吡格雷是抗血小板治疗的一种前体药物,其给药后依赖体内 P450 酶代谢成为活性代谢物而发挥作用。对于特定慢代谢型的代谢酶基因型个体,该药物给药后可能很少产生活性代谢物而不能及时发挥应有的抗血小板作用,可能产生“氯吡格雷抵抗”现象,造成治疗失败。

因此,合理的临床药物治疗,需要生物药剂学的理论思维和最新研究成果指导,才能更加科学地实现目标。