



全国高等院校药学类创新型系列“十三五”规划教材
供药学、药物制剂、临床药学、制药工程、中药学、医药营销及相关专业使用



附数字资源增值服务

生物药剂学与 药物动力学

余敬谋 黄建耿◎ 主编

SHENGWU YAOJIXUE YU
YAOWU DONGLIXUE



华中科技大学出版社
<http://www.hustp.com>



全国高等院校药学类创新型
系列“十三五”规划教材

药学导论
物理化学
物理化学实验
无机化学
无机化学实验
分析化学
分析化学实验
有机化学
有机化学实验
生物化学
药物分析
药物化学
药物化学实验
药剂学

药剂学实验
药事管理学
药物毒理学
药理学
生药学
药用植物学
临床药物治疗学

★ **生物药剂学与药物动力学**

生物技术制药
制药工程原理与设备
波谱解析
天然药物化学
天然药物化学实验
中医药学概论

策划编辑◎汪婷美 责任编辑◎曾奇峰 丁平 封面设计◎原色设计



本书附赠数字资源增值服务

1. 本书留白处附有对应二维码
2. 扫码即可获取相关数字资源

 清华大学出版社 医学图书分社

选用本教材的教师可以通过yhxustp@163.com联系获取数字课件



华中出版



天猫书城

ISBN 978-7-5680-5524-6



9 787568 055246 >

定价：69.80元



全国高等院校药学类创新型
系列“十三五”规划教材

供药学、药物制剂、临床药学、制药工程、中药学、医药营销及相关专业使用

生物药剂学与 药物动力学

主 编 余敬谋 黄建耿
副主编 辛洪亮 温预关 李钦青 吴彩胜
编 者 (按姓氏笔画排序)
王 纠 广东药科大学
王 梅 新疆医科大学
王 晶 陕西中医药大学
王彩虹 温州医科大学
左 岚 中国医科大学
叶威良 空军军医大学
李钦青 山西中医药大学
李瑞娟 内蒙古医科大学
吴彩胜 厦门大学
余敬谋 九江学院
辛洪亮 南京医科大学
沈 松 江苏大学
张丽芳 九江学院
赵 瑛 华中科技大学
黄建耿 华中科技大学
温预关 广州医科大学附属脑科医院
谢宝刚 南昌大学



华中科技大学出版社

<http://www.hustp.com>

中国·武汉

内 容 简 介

本书为全国高等院校药学类创新型系列“十三五”规划教材。

本书共分为十七章。前六章为生物药剂学,介绍了药物吸收、分布、代谢、排泄的基本规律,阐述了药物的剂型因素、机体生物因素与药物效应之间的关系。第七章至第十二章主要介绍药物动力学的基本原理和参数的计算。第十三章至第十六章主要介绍了药物动力学在新药研究和临床合理用药中的应用。第十七章介绍了药物动力学研究领域的新进展。此外,附录中收录了常用药物动力学符号注释、拉普拉斯变换。

本书供全国高等院校药学、药物制剂、临床药学等相关专业使用,也可作为临床医师和医药生产、科研单位研究人员的参考书,还可作为执业药师资格考试和硕士研究生入学考试的复习参考书。

图书在版编目(CIP)数据

生物药剂学与药物动力学/余敬谋,黄建耿主编. —武汉:华中科技大学出版社,2019.8
全国高等院校药学类创新型系列“十三五”规划教材
ISBN 978-7-5680-5524-6

I. ①生… II. ①余… ②黄… III. ①生物药剂学-高等学校-教材 ②药物代谢动力学-高等学校-教材 IV. ①R945 ②R969.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2019)第 170522 号

生物药剂学与药物动力学

余敬谋 黄建耿 主编

Shengwu Yaojixue yu Yaowu Donglixue

策划编辑:汪婷美

责任编辑:曾奇峰 丁平

封面设计:原色设计

责任校对:李琴

责任监印:周治超

出版发行:华中科技大学出版社(中国·武汉)

电话:(027)81321913

武汉市东湖新技术开发区华工科技园

邮编:430223

录排:华中科技大学惠友文印中心

印刷:武汉华工鑫宏印务有限公司

开本:880mm×1230mm 1/16

印张:22.75

字数:632千字

版次:2019年8月第1版第1次印刷

定价:69.80元



华中科大

本书若有印装质量问题,请向出版社营销中心调换

全国免费服务热线:400-6679-118 竭诚为您服务

版权所有 侵权必究

全国高等院校药学类创新型系列“十三五”规划教材 编委会



丛书顾问 朱依淳 澳门科技大学 李校堃 温州医科大学

委员 (按姓氏笔画排序)

卫建琮 山西医科大学	闵 清 湖北科技学院
马 宁 长沙医学院	沈甫明 同济大学附属第十人民医院
王 文 首都医科大学宣武医院	宋丽华 长治医学院
王 薇 陕西中医药大学	张 波 川北医学院
王车礼 常州大学	张宝红 上海交通大学
王文静 云南中医药大学	张朔生 山西中医药大学
王国祥 滨州医学院	易 岚 南华大学
叶发青 温州医科大学	罗华军 三峡大学
叶耀辉 江西中医药大学	周玉生 南华大学附属第二医院
向 明 华中科技大学	赵晓民 山东第一医科大学
刘 浩 蚌埠医学院	项光亚 华中科技大学
刘启兵 海南医学院	郝新才 湖北医药学院
汤海峰 空军军医大学	胡 琴 南京医科大学
纪宝玉 河南中医药大学	袁泽利 遵义医科大学
苏 燕 包头医学院	徐 勤 桂林医学院
李 艳 河南科技大学	凌 勇 南通大学
李云兰 山西医科大学	黄 昆 华中科技大学
李存保 内蒙古医科大学	黄 涛 黄河科技学院
杨 红 广东药科大学	黄胜堂 湖北科技学院
何 蔚 赣南医学院	蒋丽萍 南昌大学
余建强 宁夏医科大学	韩 峰 南京医科大学
余细勇 广州医科大学	薛培凤 内蒙古医科大学
余敬谋 九江学院	魏敏杰 中国医科大学
邹全明 陆军军医大学	

网络增值服务使用说明

欢迎使用华中科技大学出版社医学资源服务网 yixue.hustp.com

1. 教师使用流程

(1) 登录网址: <http://yixue.hustp.com> (注册时请选择教师用户)



(2) 审核通过后, 您可以在网站使用以下功能:



2. 学员使用流程

建议学员在PC端完成注册、登录、完善个人信息的操作。

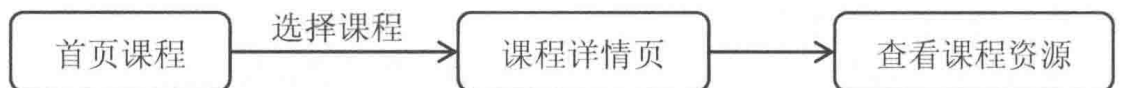
(1) PC端学员操作步骤

① 登录网址: <http://yixue.hustp.com> (注册时请选择普通用户)

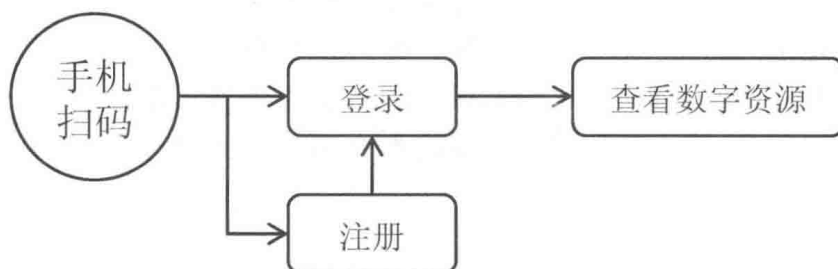


② 查看课程资源

如有学习码, 请在个人中心-学习码验证中先验证, 再进行操作。



(2) 手机端扫码操作步骤



总序

Zongxu

教育部《关于加快建设高水平本科教育 全面提高人才培养能力的意见》(“新时代高教 40 条”)文件强调要深化教学改革,坚持以学生发展为中心,通过教学改革促进学习革命,构建线上线下相结合的教学模式,对我国高等药学教育和药学专业人才的培养提出了更高的目标和要求。我国高等药学类专业教育进入了一个新的时期,对教学、产业、技术融合发展的要求越来越高,强调进一步推动人才培养,实现面向世界、面向未来的创新型人才培养。

为了更好地适应新形势下人才培养的需求,按照《中国教育现代化 2035》《中医药发展战略规划纲要(2016—2030 年)》以及党的十九大报告等文件精神要求,进一步出版高质量教材,加强教材建设,充分发挥教材在提高人才培养质量中的基础性作用,培养合格的药学专业人才和具有可持续发展能力的高素质技能型复合人才。在充分调研和分析论证的基础上,我们组织了全国 70 余所高等医药院校的近 300 位老师编写了这套全国高等院校药学类创新型系列“十三五”规划教材,并得到了参编院校的大力支持。

本套教材充分反映了各院校的教学改革成果和研究成果,教材编写体例和内容均有所创新,在编写过程中重点突出以下特点。

(1) 服务教学,明确学习目标,标识内容重难点。进一步熟悉教材相关专业培养目标和人才规格,明晰课程教学目标及要求,规避教与学中无法抓住重要知识点的弊端。

(2) 案例引导,强调理论与实际相结合,增强学生自主学习和深入思考的能力。进一步了解本课程学习领域的典型工作任务,科学设置章节,实现案例引导,增强自主学习和深入思考的能力。

(3) 强调实用,适应就业、执业药师资格考试以及考研的需求。进一步转变教育观念,在教学内容上追求与时俱进,理论和实践紧密结合。

(4) 纸数融合,激发兴趣,提高学习效率。建立“互联网+”思维的教材编写理念,构建信息量丰富、学习手段灵活、学习方式多元的立体化教材,通过纸数融合提高学生个性化学习和课堂的利用率。

(5) 定位准确,与时俱进。与国际接轨,紧跟药学类专业人才培养,体现当代教育。

(6) 版式精美,品质优良。

本套教材得到了专家和领导的大力支持与高度关注,适应当下药学专业学生的文化基础



和学习特点,并努力提高教材的趣味性、可读性和简约性。我们衷心希望这套教材能在相关课程的教学发挥积极作用,并得到读者的青睐;我们也相信这套教材在使用过程中,通过教学实践的检验和实际问题的解决,能不断得到改进、完善和提高。

全国高等院校药学类创新型系列“十三五”规划教材
编写委员会

前言

Qianyan

生物药剂学与药物动力学作为药学分支学科,研究药物及其制剂在机体的吸收、分布、代谢、排泄过程,阐明药物的剂型因素、机体生物因素与药物效应三者之间的相互关系,以及药物体内过程的动态变化规律。它对于药物制剂的合理设计、药品质量评价与控制、临床合理用药、新药的研究与开发等都有非常重要的理论与实践意义,现已成为医药院校药学类专业的重要专业课程。

本教材采用案例导入、在线阅读,以及配套编写 PowerPoint 的模式,突出信息化教学要求,兼顾学生与教师的“易学易教”原则。通过案例导入、知识链接引导教学,丰富教师的教学内容,提高学生主动学习的兴趣和学习效率,将基本原理应用到实际工作中。另外,课程的学习目标、本章小结、能力检测、在线答题等模块可以巩固课堂学习的知识要点。

本教材由十七章组成,前六章为生物药剂学,介绍了药物吸收、分布、代谢、排泄的基本规律,阐述了药物的剂型因素、机体生物因素与药物效应之间的关系,还介绍了药物递送系统的设计及其体内过程。第七章至第十二章主要介绍药物动力学的基本原理,详细阐述了药物动力学的理论与相关参数的计算。第十三章至第十六章在生物药剂学与药物动力学的基本原理基础上,主要介绍药物动力学在新药研究和临床合理用药中的应用,对生物利用度和生物等效性进行了具体阐述,并单独设一章介绍药物动力学研究的常用软件。第十七章介绍了药物动力学研究领域的新进展。此外,附录中收录了常用药物动力学符号注释、拉普拉斯变换,供读者参考。

本教材第一章由余敬谋编写,第二章由辛洪亮编写,第三章由左岚编写,第四章由李钦青编写,第五章由王梅编写,第六章由李瑞娟编写,第七章由赵瑛编写,第八章由谢宝刚编写,第九章由王晶编写,第十章由叶威良编写,第十一章由沈松编写,第十二章由王彩虹编写,第十三章由张丽芳编写,第十四章由王纠、温预关编写,第十五章由吴彩胜编写,第十六章由温预关编写,第十七章由黄建耿编写,附录部分由余敬谋编写。

本教材供全国高等院校药学、药物制剂、临床药学等相关专业使用,也可作为临床医师和医药生产、科研单位研究人员的参考书,还可作为执业药师资格考试和硕士研究生入学考试的复习参考书。

本教材在编写过程中得到了各编委所在院校领导的大力支持;教材中引用了诸多药学研究工作者的有价值的成果,限于体例原因未能一一标注,上海中医药大学郑青山教授、北京创腾科技有限公司梁武工程师在编写药物动力学研究的常用软件内容中给予了大量帮助,在此一并表示感谢。本书在编写过程中参考了已出版的高等院校教材和有关著作,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。本教材的出版得到了华中科技大学出版社领导和责任编辑的大力支持与帮助,也表示衷心感谢。

由于编者编写水平有限,书中难免有疏漏或者不妥之处,敬请各位专家和读者批评指正。

编者

目录

Mulu

第一章	生物药剂学概述	/1
第二章	口服药物的吸收	/9
第一节	药物的膜转运	/9
第二节	影响口服药物吸收的因素	/17
第三节	口服药物吸收与制剂设计	/31
第四节	口服药物吸收的研究方法与技术	/38
第三章	非口服给药的吸收	/48
第一节	注射给药	/48
第二节	口腔黏膜给药	/51
第三节	皮肤给药	/53
第四节	肺部给药	/58
第五节	鼻腔给药	/61
第六节	直肠与阴道给药	/64
第七节	眼部给药	/66
第四章	药物分布	/71
第一节	概述	/71
第二节	影响分布的因素	/73
第三节	药物的淋巴系统转运	/77
第四节	药物的脑内分布	/79
第五节	药物的胎儿内分布	/81
第六节	药物的红细胞内分布	/83
第七节	药物的脂肪组织分布	/84
第八节	药物的体内分布与制剂设计	/84
第五章	药物代谢	/88
第一节	概述	/88
第二节	药物代谢酶和代谢部位	/90
第三节	药物代谢反应的类型	/95
第四节	肝提取率	/98
第五节	影响药物代谢的因素	/100
第六节	药物代谢在新药研发中的应用	/104
第七节	药物代谢研究方法	/107



第六章 药物排泄	/111
第一节 药物的肾排泄	/111
第二节 药物的胆汁排泄	/117
第三节 药物的其他排泄途径	/122
第四节 影响药物排泄的因素	/124
第五节 药物排泄的研究方法	/130
第七章 药物动力学概述	/133
第一节 药物动力学概念与发展概况	/133
第二节 药物动力学的研究内容及与相关学科的关系	/136
第三节 药物动力学的基本模型	/138
第四节 药物动力学的速率过程与基本参数	/140
第八章 单室模型	/145
第一节 静脉注射	/146
第二节 静脉滴注给药	/153
第三节 血管外给药	/156
第九章 多室模型	/169
第一节 双室模型血管内给药	/170
第二节 双室模型血管外给药	/175
第三节 隔室模型的判别	/179
第十章 多剂量给药	/182
第一节 单室模型的多剂量给药	/182
第二节 双室模型的多剂量给药	/191
第三节 负荷剂量与体内药物蓄积	/192
第四节 血药浓度的波动	/195
第十一章 非线性药物动力学	/198
第一节 概述	/198
第二节 非线性药物动力学方程	/201
第十二章 统计矩分析	/209
第一节 统计矩的基本概念	/210
第二节 药物动力学参数的计算	/212
第三节 统计矩在药物制剂研究中的应用	/215
第十三章 药物动力学在新药研究中的应用	/217
第一节 新药药物动力学的研究内容	/217
第二节 药物动力学在缓(控)释制剂研究中的应用	/224
第三节 中药制剂的药物动力学研究	/233
第十四章 药物动力学在临床药学研究中的应用	/237
第一节 给药方案设计	/237
第二节 治疗药物监测与个体化给药	/258
第十五章 生物利用度与生物等效性	/269
第一节 概述	/269
第二节 生物利用度和生物等效性的研究方法	/271
第三节 临床生物等效性研究方案设计	/273

第四节	生物等效性研究需要特殊考虑的几个问题	/276
第十六章	药物动力学研究的常用软件	/280
第十七章	药物动力学的研究进展	/328
第一节	药物动力学与药效动力学的关系	/328
第二节	群体药物动力学	/331
第三节	生理药物动力学模型	/335
第四节	时辰药物动力学	/340
第五节	药物动力学研究的新理论与新技术	/343
附录 A	常用药物动力学符号注释	/347
附录 B	拉普拉斯变换	/350

第一章 生物药剂学概述



学习目标

1. 掌握生物药剂学概念、剂型因素与生物因素的含义。
2. 熟悉生物药剂学的研究内容。
3. 了解生物药剂学的发展与研究方法。

随着药物化学和药剂学的发展,人们对药物的质量与疗效的关系有了新的认识。药物的疗效不单纯取决于药物的化学结构,药物的质量也不再局限于药物的理化性质、制剂因素,而应考虑药物体内过程的生物因素。1961年Wagner提出了生物药剂学这一概念,总结了影响药物制剂疗效的因素,并且从生物药剂学角度出发,建立了更合理的药物质量评价方法,更好地保证临床用药的安全性和有效性。因此,生物药剂学在新药开发与临床合理用药方面具有重要指导作用。

知识链接

临床上发现,不同厂家生产的同一制剂,甚至同一厂家生产的不同批号的同一药品,都有可能产生不同的疗效。如澳大利亚曾报道抗癫痫药苯妥英钠胶囊中毒事件,是生产厂家将处方中的辅料硫酸钙改为乳糖,导致药物的吸收增加,进而使苯妥英钠血药浓度超过了安全浓度引起中毒。

一、生物药剂学的基本概念

生物药剂学(biopharmaceutics)是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、机体生物因素和药物效应三者之间相互关系的学科。生物药剂学中的药物效应是指药物作用的结果,是机体对药物作用的反映。研究生物药剂学的目的是正确评价药物制剂质量,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,确保用药的有效性和安全性。

生物药剂学着重研究药物的体内过程及其影响因素,不同剂型或给药途径可产生不同的体内过程(图1-1)。

吸收(absorption)是药物从用药部位进入体循环的过程。药物进入体循环后向各组织、器官或者体液转运的过程称为分布(distribution)。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,结构发生转变的过程称为代谢(metabolism)或生物转化(biotransformation)。药物和(或)其代谢产物排出体外的过程称为排泄(excretion)。其中,药物的吸收、分布和排泄过程统称为转运(transport),此时药物的化学结构没有变化,只有分布部位的改变。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,



本章 PPT

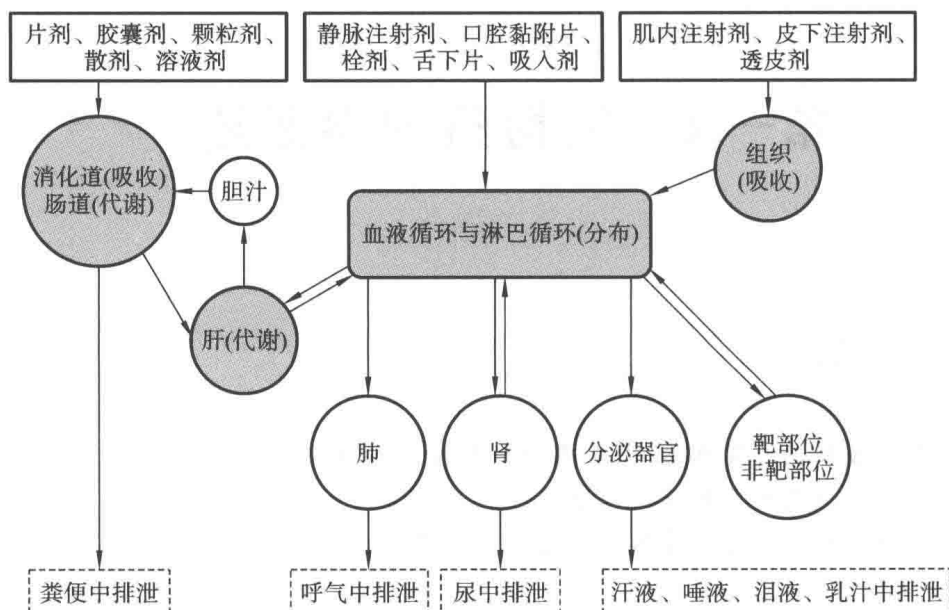


图 1-1 不同剂型的药物体内过程

合称为消除(elimination)。

药物的体内过程决定药物在血液和靶部位的浓度,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。



案例导入 1-1

利什曼病是由利什曼虫引起的一种原虫性疾病,典型的症状包括不规则发热、肝脾大、全血减少。临床上通常应用五价锑剂如葡萄糖酸锑钠或甲基葡萄糖胺锑治疗,但是五价锑剂毒性大,可引起心肌炎和肾炎,将其制成脂质体后,用药量减少,毒性降低,疗效得到提高。

问题:为什么将药物制成脂质体后可提高疗效,降低不良反应?



案例导入 1-1

解析

二、剂型因素与生物因素

生物药剂学研究的剂型因素不仅指注射剂、片剂、胶囊剂、丸剂、透皮剂等各种剂型,而广义地包括与剂型有关的各种因素,主要包括以下因素。

(1) 药物的某些化学性质,如药物的不同盐、酯、络合物或者衍生物,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,如粒子大小、晶型、晶癖、溶解度、溶出速率等。

(3) 药物的剂型及用药方法。

(4) 制剂处方中辅料的性质与用量,药物的配伍及相互作用。

(5) 制剂的制备工艺过程、操作条件、储存条件等。

剂型因素在很大程度上对药物的疗效产生影响。给药途径相同而剂型不同,有时会有不同的血药浓度水平,从而表现出疗效和安全性的差异。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、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。

生物药剂学研究的生物因素主要包括如下几点。

1. 种属差异 如犬、兔、猴、鼠等不同的实验动物与人的差异。
2. 种族差异 同一种生物体在不同地理区域、生活环境和生活习惯等条件下形成的差异,如不同人种之间的种族差异。
3. 性别差异 动物的雌雄、人的男女差异。
4. 年龄差异 新生儿、婴儿、青壮年和老年人的生理功能存在的差异。
5. 生理和病理条件的差异 生理因素(如妊娠)及各种疾病引起的病理因素(如肝肾功能不全)能引起药物体内过程的差异。
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等。

生物因素通过影响药物体内过程引起药物效应强度的变化。如肝脏对药物的代谢以及肾脏对药物的排泄能力均可能随年龄增长而降低;老年人若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,血药浓度可能会升高,容易产生药物中毒。

三、生物药剂学的研究内容

在生物药剂学的发展过程中,人们逐渐摒弃“化学结构决定药效”的狭隘观念,注重药物质量的体内评价,开展药物体内过程及其影响因素研究。生物药剂学在保证药物质量、新药开发和临床合理用药等方面显示出重要作用,其研究工作主要有以下几个方面。

1. 研究药物的理化性质对体内转运过程的影响 药物在体内的转运特征和药物的化学结构与物理性质有关。药物的生物活性亦受物理性质的影响,如粒径、晶型、晶癖可能会影响溶解度或溶出速率,进而影响药物在体内的吸收。药物的晶型不同时,多晶型自由能之间的差异和分子间的作用力不同往往导致溶解度存在差异,可造成药物溶出度和生物利用度的不同,从而影响药物在体内的吸收过程,继而使药物效应产生差异。例如,利福平的晶型有 I 型、II 型、SV 型和无定型,受试者进行血药浓度和尿药排出量的试验结果表明,利福平 I 型、II 型结晶的溶出度及生物利用度稳定,而 SV 型则仅为前两者的 1/3 左右。因而,研究药物的物理性质是制剂处方前研究的重要内容。

难溶性药物溶出度小,往往会影响药物的吸收,改善它们的溶出度是生物药剂学的任务之一。例如,灰黄霉素为难溶性药物,普通片剂溶出度小,药效差。采用微粉化减小粒径,制成微粉片后其溶出度提高,30~80 h 内吸收 44.3%,药效增加;采用 PEG6000 为载体,药物/载体比为 0.1~0.2 制成固体分散物,然后制成滴丸,在人体内 2 h 几乎完全吸收,吸收量比微粉片提高一倍。通过研究药物的理化性质与体内转运的关系,可合理指导制剂处方的设计。

2. 研究剂型、制剂处方和制剂工艺对药物体内过程的影响 同一药物的不同剂型可能产生不同的药理作用,同一剂型的不同制剂也会出现疗效的差异。研究制剂处方和制剂工艺对药物体内过程的影响是生物药剂学研究的主要内容。固体制剂的处方和工艺会影响药物溶出速率,测定固体制剂的溶出度能间接反映药物在体内的吸收速度。用 PEG6000 为载体制备灰黄霉素固体分散体,载体用量越多(如 60%、80%、90%),药物溶出速率越快;PEG6000 含量为 60%时,灰黄霉素用量高达 40%,其溶出速率远比微粉快,比原粉及其制剂(普通片剂、胶囊)更快。研究各种剂型因素对药物体外溶出速率的影响可为合理制药提供科学依据。

3. 根据机体的生理功能设计缓、控释制剂 根据胃肠道各段的 pH 值、药物在肠道的转运时间、胃肠道中的酶与细菌对药物及辅料的作用,设计胃肠道定时、定位给药系统。如根据胃内容物比重设计胃内漂浮制剂。为了延长药物在胃肠道滞留的时间,根据黏膜性质设计生物黏附制剂。利用胃和小肠吸收部位的 pH 值差异,设计 pH 值敏感定位释药制剂,如普萘洛尔控释片。结肠的 pH 值为 6.5~7.5,其中的细菌能产生独特的可降解一些高分子材料的酶,利用 pH 值敏感的高分子材料或采用可降解高分子材料作载体使药物在结肠定位释放。

4. 研究微粒给药系统在血液循环中的命运 微粒给药系统进入循环后,容易被网状内皮



系统(reticuloendothelial system, RES)识别、血浆蛋白吸附或者酶降解,当被具有吞噬功能的细胞吞噬后,其不能到达靶器官产生药效。靶向给药是改变微粒给药系统在体内的自然分布,避免巨噬细胞的摄取。微粒表面的亲水性、亲脂性与表面电荷影响粒子在体内的分布;用具有特殊亲和力的载体如叶酸、透明质酸、转铁蛋白,可将药物定向输送到靶器官发挥作用。例如,用聚乙二醇、吐温 80 或者泊洛沙姆等修饰脂质体,制得长循环脂质体或隐形脂质体(stealth liposomes),可降低网状内皮系统的吞噬作用,提高脂质体对特殊靶组织的选择性。药物在靶器官、靶细胞、靶向亚细胞器的特异性定位分布是生物药剂学的新研究领域。

5. 研究新的给药途径与给药方法 传统剂型与给药方法已经不能满足现代临床药物治疗的需要,黏膜给药与经皮给药等新的给药途径与方法正在迅速发展。开发新的给药途径与方法,需要对药物体内过程的影响因素进行详细的研究。例如:鼻腔给药要研究鼻黏膜中酶对药物的降解作用、药物或辅料对鼻黏膜纤毛运动的毒性作用;经皮给药需研究皮肤角质层的成分对药物转运的影响,以及采用各种化学或物理方法增加皮肤对药物的通透性。

6. 研究生物药剂学的研究方法 药物在生物体内的各个过程需要相应的生物药剂学研究方法。给药途径与给药方法不同,药物制剂的生物药剂学的评价方法也有不同。例如,利用体外溶出速率测定方法研究体内吸收的相关性,通过溶出度测定装置的改进、溶出介质等条件的控制,反映药物在胃肠道中的溶出变化。

依据营养学原理设计的动态胃模型、人体胃模拟器可以体外模拟胃 pH 值的变化、酶消化、胃混合、剪切力速率和强度、胃蠕动和胃排空,预测药物在胃部的行为及体外预测结果与体内药物动力学过程之间的相关性。此外,建立模拟体内吸收的体外模型(如 Caco-2 细胞模型、MDCK-MDR1 细胞模型等)研究药物的小肠吸收,研究通过药物的理化参数预测机体的吸收。另外,建立模拟体内吸收的体外实验方法,如鼻腔给药、口腔黏膜给药、经皮给药等实验方法,已有很多研究试图用体外实验或动物实验反映人体内的药物吸收。

四、生物药剂学与相关学科的关系

生物药剂学作为药剂学的一门分支学科,它与工业药剂学、物理药剂学有密切的关系。药剂学中新剂型的开发需要生物药剂学研究作为指导。生物药剂学研究为处方筛选、工艺设计及保证制剂质量提供依据,药剂学中新剂型与新技术的研究和发展推动了生物药剂学理论和方法的完善和升华。

生物药剂学与医药学中其他一些学科,如药理学、临床药理学、生物化学等有密切的联系,在内容上互相渗透、互相补充,共同研究药物及其他生理有效物质与机体的关系。药理学主要研究药物对机体的作用与机制;临床药理学主要研究药物的疗效、体内转运与规律、毒副作用、药物之间的相互作用及其机制;生物化学在药学的研究侧重于药物对机体复杂的生化过程;生物药剂学主要研究药理上已证明有效的药物制成某种剂型时,以某种途径给药后的体内吸收、分布、代谢和排泄过程,从而评价制剂的质量。生物药剂学研究需要有生理学、人体解剖学、药物分析和药物化学等知识作为基础。生物药剂学与药物动力学密切相关。药物动力学是借助动力学的原理和数学处理的方法,研究药物体内过程的量变规律,为生物药剂学提供理论基础与研究手段,探究药物及其制剂在体内过程的内在关系。

五、生物药剂学的新进展

生物药剂学在新药的开发、药物质量研究与临床应用中发挥越来越大的作用,药物的合理使用、新剂型与新型给药方法研究极大地推动了生物药剂学的发展,让生物药剂学的新理论和内容更加完善与新颖。

(一) 生物药剂学分类系统

许多药物缺乏合适的生物药剂学性质,如溶解度小和通过黏膜的渗透性差,导致口服生物利用度低,难以进入临床研究。根据药物的体外溶解度和通过肠壁的膜渗透性,将药物分成四类,即溶解度大渗透性好(I类)、溶解度小渗透性好(II类)、溶解度大渗透性差(III类)和溶解度小渗透性差(IV类),形成生物药剂学分类系统(biopharmaceutics classification system,BCS),预测药物在体内、外的相关性,用于指导制剂研究。为提高分类系统的准确性,用药物代谢程度部分或者完全替代BCS中的渗透性标准,形成了一种生物药剂学药物处置分类系统(biopharmaceutics drug disposition classification system,BDDCS),可以弥补BCS分类标准不易准确区分难溶性的II类和IV类药物的缺点。

(二) 药物的吸收预测

药物通过吸收过程到达体循环,然后分布到作用部位发挥作用。化合物的理化性质会影响其在体液中的溶解度、对生物膜的渗透性以及药物转运体之间的相互作用。预测药物吸收的常用参数是药物在正辛醇和水中的分配系数的对数值($\lg P$ 值),该参数适用于同系物或结构差异不大的类似物。

Lipinski等提出了成药五规则(rule of five,RO5),即当化合物的理化参数满足下列任意两项时,化合物呈现较差的吸收性质:相对分子质量大于500、氢键给体数大于5、氢键受体数大于10、计算得到的 $\lg P$ 值大于5.0。Veber等建议在此基础上增加一些参数,例如动力学分子极化表面积大于 140 \AA^2 、氢键供体数和给体数的总和大于12、可旋转的连接键数小于10等,可以提高该规则的预测性。

类药性的定量评估(quantitative estimate of drug-likeness,QED)是一种基于对已经市场销售的药物的理化性质进行计算,从而对化合物的类药性进行定量评估的方法。通过对化合物的相对分子质量、油/水分配系数、动力学分子极化表面积、可旋转连接键数目、芳香环数、警示结构数、氢键供体数和氢键给体数8个重要特性进行考察,判断化合物与市场药物是否匹配。

(三) 分子生物药剂学

分子生物药剂学(molecular biopharmaceutics)是在分子生物学、细胞生物学、材料学等学科基础上发展起来的一门新兴分支学科。分子生物药剂学是从分子和细胞水平研究剂型因素对药物作用的影响。药剂学侧重于应用物理学、化学和生物学研究药物的剂型设计和制备;分子生物药剂学侧重从分子和细胞水平解释制剂特性和药物处置过程,研究剂型因素对药物作用的影响。随着基因转染等分子机制的深入研究和影像学技术的高效应用,微粒制剂克服生物屏障、进入细胞器的转运机制逐渐阐明,为基因给药系统的设计提供了合理的依据。分子生物药剂学的主要研究内容包括以下几点:①阐明药物或给药系统与生物体分子的相互作用和影响;②在细胞和分子水平,研究药物或给药系统对吸收、分布、代谢和排泄的影响;③评价药物和给药系统在生物体中的靶向作用机制;④设计、制备、评价药物给药的新策略、新方法和新剂型;⑤建立分子生物药剂学研究方法。

1. 药物的细胞内靶向与胞内动力学 药物作用的靶点通常是蛋白质、核酸、酶和受体等功能性分子,这些分子通常分布在细胞中,因此需要设计靶向递药系统将药物转运到靶器官、靶组织、靶细胞,甚至特定的细胞器。一般地,细胞内靶向递药系统需要完成以下三个过程:①递药系统通过配体-受体介导、抗原抗体的结合、阴阳离子吸附等机制,靶向到达作用的细胞膜;②以内吞、融合、扩散、磷脂交换等途径穿透细胞膜到达胞质;③递药系统释放药物于各种细胞器。药物靶向的细胞器主要有线粒体、高尔基体等。通过剂型设计使递药系统在细胞内靶向与调控药物在细胞内的动力学过程是分子生物药剂学研究的主要内容之一。