第一章　生物药剂学概述

本章要求

1. 掌握生物药剂学的定义与研究内容。
2. 掌握剂型因素与生物因素的含义。
3. 了解生物药剂学研究在新药开发中的作用。

一、生物药剂学的定义与研究内容

60年代以来，随着医药科学技术的发展，人们对药品的质量与疗效有了新的认识。含有相同量同样化学结构的药品，并不一定有相同的疗效。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。例如曾有报道，不同药厂生产的相同剂量的泼尼松片，一种临床应用有效，另一种无效。这二种片剂的崩解时限都未超过6分钟，后经溶出速率测定，临床上有效片剂药物溶出一半所需的时间是3～6分钟,而无效片则需50～150分钟。又如澳大利亚曾报道抗癫痫药苯妥英钠胶囊中毒事件，是生产厂家将赋型剂从原来的硫酸钙改为乳糖，药物的吸收增加，使苯妥英钠血药浓度超过了安全浓度引起中毒。1961年Wagner发表了一篇综述文章，总结了影响药物制剂疗效的因素，并提出了生物药剂学这一名词[1]。

生物药剂学(biopharmaceutics, biopharmacy)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疗效之间相互关系的科学。研究生物药剂学的目的是为了正确评价药剂质量，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。

生物药剂学研究的剂型因素不仅是指注射剂、片剂、胶囊剂、丸剂、软膏剂和溶液剂等药剂学中的剂型概念，而是广义地包括与剂型有关的各种因素。它主要包括：

(1)药物的某些化学性质，如同一药物的不同盐、酯、络合物或前体药物，即药物的化学形式和药物的化学稳定性等。

(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)制剂处方中所用辅料的性质与用量。

(5)处方中药物的配伍及相互作用。

(6)制剂的工艺过程、操作条件及贮存条件等。

生物药剂学中的生物因素主要包括：

(1)种族差异 是指不同的生物种类,如小鼠、大鼠、兔、狗、猴等不同的实验动物

需要全本请访问 www.ertongbook.com

和人的差异，及同一种生物在不同地理区域和生活条件下形成的差异，如不同人种的差异。

(2)性别差异：是指动物的雌雄和人的性别差异。

(3)年龄差异：新生儿、婴儿、青壮年和老年人的生理功能可能有差异，因此药物在不同年龄个体中的处置与对药物的反应可能不同。

(4)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能引起药物体内过程的差异。

(5) 遗传因素：人体内参与药物代谢的各种酶的活性可能存在着很大个体差异，这些差异可能是遗传因素引起。

二、药物的体内过程

与药剂学相比，生物药剂学着重研究药物给药后在体内的过程。除血管内给药以外，药物应用后，都要经过吸收(absorption)过程。吸收是药物从用药部位进入体循环的过程。这个过程受吸收部位解剖学和生理学性质的影响，不同剂型与给药方法可能有不同的体内过程，图 1-1 为不同剂型给药后药物的体内过程。

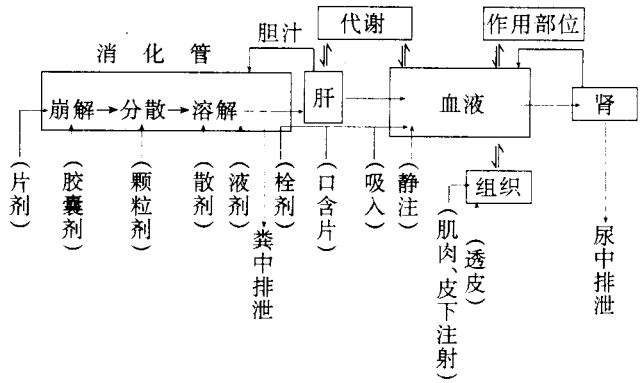


图 1-1 药物的体内过程

药物进入体循环后向各组织、器官或者体液转运的过程称分布（distribution）。药物在吸收过程或进入体循环后，受肠道菌丛或体内酶系统的作用，结构发生转变的过程称代谢(metabolism)或生物转化(biotransformation)。药物或其代谢产物排出体外的过程称排泄(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。

三、生物药剂学的研究现况

生物药剂学经过了三四十年的发展，已经成为一门完整的学科。长期以来认为只有药物的化学结构决定药效的观点已被改变，药物制成剂型不再仅仅是赋予一定的外形，而且普遍认识到药物制剂产生的药效不仅与药物的化学结构有关，同时还受到各种剂型因素和生物因素的影响，有时这些影响很重要。生物药剂学已经在保证药品质量、新药开发和临床合理用药等方面显示出重要作用。

现在生物药剂学的研究工作主要有以下几方面：

(1)固体制剂的溶出速率与生物利用度研究：已有大量的研究论文报道了片剂、胶囊、栓剂的处方组成、制备工艺等各种剂型因素对药物体外溶出速率的影响，对体内药物吸收快慢与吸收程度即生物利用度的影响。

(2)研究改进药物溶出速率与提高生物利用度的方法：难溶性药物溶出速率小，往往会影响药物的吸收，改善它们的溶出速率是生物药剂学的任务之一。已有很多成功的例子，如采用微粉化与固体分散体提高固体制剂的生物利用度，制备微乳与亚微乳改善液体与半固体制剂的吸收。

(3)研究生物药剂学的研究方法：研究溶出速率测定方法，如溶出度测定装置的改进，溶出介质等条件的控制，建立模拟体内吸收的体外模型。如以 Caco-2 细胞模型研究药物的小肠吸收[2]，研究以药物的理化参数预测机体的吸收[3],研究可以预测人体血药水平的动物实验模型[4]。

(4)根据机体的生理功能设计控释制剂：根据消化道各段的 pH 值、药物在肠道的转运时间、消化道中的酶与细菌对药物及辅料的作用，设计胃肠道定位给药系统[4]。如根据胃内容物相对密度，设计胃内漂浮制剂[5]。为了延长药物在胃肠道滞留时间，根据粘膜性质设计生物粘附制剂。

(5)研究微粒给药系统在血液循环中的命运，为靶向给药系统设计奠定基础。药物载体微粒进入体循环后主要被单核吞噬细胞系统中的白细胞、单核细胞以及巨噬细胞吞噬，从而影响药物到达所需的治疗靶区。为了避免吞噬作用，研究对微粒表面进行修饰，如以聚乙二醇类脂复合物结合于脂质体表面，形成长循环脂质体或隐形脂质体(stealth liposomes) ，可降低单核吞噬细胞系统的吞噬作用，提高对特殊靶组织的选择性[6]。又如骨髓是人体最大造血器官，又是人体重要的免疫器官，因存在骨髓-血屏障，药物难以进入骨髓。通过骨髓-血屏障结构的研究，发现血液循环中微粒可以通过细胞间和细胞内两种途径进入骨髓。有人将阿霉素制成聚氰基丙烯酸异乙酯毫微粒，小鼠尾静脉注射后能够广泛地分布于骨髓组织[7]。

(6)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医疗需要，粘膜给药与经皮给药等新的给药方法正在迅速发展，它们具有独特的优点。表 1-1 为硝酸甘油各种给药方法的作用特点。

表1-1　硝酸甘油各种给药方法的作用特点

给药途径	剂量(mg)	作用开始时间(min)	血药浓度达峰时(min)	作用持续时间
舌下	0.3～0.8	2～5	4～8	10～30min
颊	1～3	2～5	4～10	30～300min
缓释片	6.5～19.5	20～45	45～120	2～6h
软膏(2%)		15～60	30～120	3～8h
经皮给药系统	5～10	30～60	60～180	24h

开发药物的新的给药方法，需要对药物的体内过程进行详细的研究。如鼻腔给药要研究鼻粘膜中酶对药物的降解作用，及药物或辅料对鼻粘膜纤毛运动的毒性作用[8]。经皮给药研究中，需研究皮肤角质层的成分对药物转运的影响[9],及采用各种化学物理方法增加皮肤对药物的通透性。如研究离子导入和电穿孔等技术，改变角质层中类脂的排列，给药物渗透提供可逆的通道[10,11]。

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基础。药剂学的发展向生物药剂学提出新的要求。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。

生物药剂学研究需要有生理学、生物化学知识。生物药剂学与药理学及药物动力学也密切相关。生物药剂学不像药理学那样主要研究对机体某些部位的作用机制及方式，它主要研究药理学中已证明有效的药物，当制成某种剂型或以某种途径给药后的体内过程。药物动力学亦是一门新兴的学科，它是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。

思　考　题

1.何为生物药剂学？研究它有什么意义？
2.何为剂型因素与生物因素？
3.试述新剂型开发与生物药剂学研究的关系。
4.何为药物在体内的处置与消除？
5.口服片剂吸收的体内过程有哪些？

参 考 文 献

(1)Wagner JG. Biopharmaceuntics. Absorption aspects. J Pharm Sci, 1961, 50:359
(2)杨正管,朱家壁. 药物吸收和转运的研究模型. 药学进展,1998, 22:93
(3)梁文权,林武. 药物分子体积和油水分配系数与经皮吸收的关系药学学报, 1992, 27:684
(4)庞意冰,王春龙,石珍. 结肠靶向粘附释药系统的展望. 中国药学杂志, 1998, 33:456
(5)胡容峰,屠锡德,谢鹏雁. 呋喃唑酮胃漂控释片的研究. 中国医药工业杂志,1992, 23:10
(6)赵荣生, 严宝霞. 空间稳定脂质体与药物的靶向释放. 中国药学杂志,1998, 33:452
(7)Giband S, Demoy M, Andrenx JP, et al. Cell involved capture of nanoparticles in hematopoietic or

gans. J Pharm Sci, 1996, 85:944
(8)蒋新国，崔景斌，方晓玲等药物的鼻粘膜纤毛毒性及评价方法．药学学报，1995, 30:848
(9)梁文权，王伟朗，林武．盐酸普萘洛尔在角质层内的吸附与经皮渗透．药学学报，1992, 27:779
(10）徐庆，梁文权离子导入经皮给药研究．国外医药　合成药、生化药、制剂分册，1991, 12:230
(11)高建青，梁文权．促进药物经皮渗透的新方法——电穿孔技术．国外医学药学分册，1997, 24:42

（梁文权）

需要全本请访问 www.ertongbook.com

第二章　口服药物的吸收

本章要求

1. 了解生物膜的结构和掌握药物通过生物膜的转运机制。
2. 熟悉胃肠道的结构、功能及药物的吸收过程。
3. 掌握影响药物消化道吸收的生理性因素、药物因素和制剂因素。
4. 熟悉口服药物制剂产生不同药效，毒副反应及其作用快慢的主要原因。
5. 了解运用消化道药物吸收特性，设计和开发新的药物制剂的可能性。

第一节　药物的胃肠道吸收

物质通过生物膜的现象称为物质的膜转运（membrane transport）。膜转运是药物吸收、分布和排泄中的重要过程。药物的吸收是指药物从给药部位向血液循环系统转运的过程。药物吸收主要通过胃、小肠、大肠、直肠、肺泡、皮肤、鼻粘膜和角膜等各部位的上皮细胞（epithelial cell）进行的，其中小肠部位的吸收最为重要。口服给药时，药物透过消化道的上皮细胞，进入门静脉或淋巴管，再转运至循环系统，这就是口服药物的吸收过程。口服的药物必须有充分的吸收才能产生理想的疗效。为使药物充分吸收，就必须了解和掌握上皮细胞膜的结构和功能。

一、生物膜的结构与功能

药物在体内的转运都要通过具有复杂分子结构与生理功能的生物膜（包括细胞膜及各种细胞器的亚细胞膜）。因此，必须了解药物通过生物膜的机制与影响因素。

细胞膜主要由磷脂质、蛋白质和少量糖类所组成，其结构形态多种多样。1935年 Danielli 与 Davson 发表的细胞膜经典模型，认为细胞膜是由脂质双分子层构成的，两个脂质分子尾尾相连，形成对称的膜结构，在中间形成了膜的疏水区，脂质分子的亲水头部分别分布在膜的内外侧，蛋白质（主要是球蛋白）分布在脂质层的两侧，膜上分布有许多带电荷的小孔，水分能自由通过，在膜结构中还存在许多特殊的载体与酶促系统，能与某些物质专一地结合，进行物质转运。1972 年 Singer 和 Nicolson 提出了生物膜液晶镶嵌模型，该模型仍有脂质双分子层结构，但假定了磷脂质与结构蛋白相聚集的状态，即将生物膜看成球形蛋白和脂质的二维排列的流体膜。其主要特点有：①膜结构的不对称性。膜的蛋白质、脂类及糖类分布的不对称，膜外层的蛋白质和脂类大部分为糖蛋白和糖脂，膜中的蛋白质有的附着于脂质双分子层的表面，有的嵌入甚至贯穿脂质双分子层。因此，根据蛋白质在脂质双子层的不同位置分为外在性蛋白（extrinsic proteins），该蛋白能溶于水，通过较弱的非共价键结合于脂质双分子

层表面；另一类嵌入膜的脂质内部，称为内在性蛋白（intrinsic proteins），有的甚至贯穿整个脂质双分子层，这类蛋白质约占膜蛋白量的70%～80%。②膜的流动性这是生物膜的一个基本特征。组成膜的脂质通常存在脂肪酸链的旋转异构化运动或沿长轴的伸缩和振动运动，也可整个磷脂分子沿长轴旋转运动及脂质分子在双分子层之间翻转运动。通常组成膜的磷脂分子的脂肪酸链的不饱和程度愈大，脂质的相变温度愈低，其流动性也愈大，而膜中含有的胆固醇可增加膜脂分子的有序性。膜中蛋白质也可发生侧向扩散运动和旋转运动。膜的这种流动性和不对称性与物质转运、细胞融合、细胞识别、细胞表面受体功能调节等有密切关系[1]。

二、药物通过生物膜的转运

药物通过生物膜的机制根据载体参与与否、透过过程中是否消耗能量及是否伴有膜的变形分为三类[2]，如表2-1：

表2-1　药物膜转运机制分类

转运机制		转运载体	机体能量	膜变形
被动扩散：	单纯扩散	无	不需要	无
	促进扩散	有	不需要	无
主动转运		有	需要	无
胞饮作用		无	需要	有

（一）被动扩散

存在于膜两侧的物质服从浓度梯度即从高浓度一侧向低浓度一侧的转运方式称被动扩散（passive transport）。被动扩散是受药物浓度、电位和渗透压梯度的制约但不消耗机体能量的一种自然进行的物质转运，大多数药物在消化道内的吸收都是以这种机制通过生物膜的。

被动扩散药物透过生物膜的速度（J）可用 Fick 方程表示：

$$J = D \cdot A \cdot \Delta C / L \qquad (2\text{-}1)$$

式中：D 为扩散系数，A 为膜的表面积，ΔC 是药物在膜两侧的浓度差，L 是膜的厚度。因 L 不易测得，故设 $D/L = P$，P 是渗透系数，则（2-1）式改写成（2-2）式：

$$J = P \cdot A\Delta C \qquad (2\text{-}2)$$

通常，药物以被动扩散透过脂质双分子层膜时，与药物的脂溶性有关，脂溶性大的药物透过快。大多数药物为有机弱电解质，在消化液 pH 下，有一部分可解离成离子态，与未解离的分子型呈平衡状态。未解离的分子型脂溶性大，易扩散通过生物膜，离子型药物脂溶性小，不易扩散透过生物膜，所以解离度小，脂溶性大的药物易被吸收。

被动扩散吸收的另一种形式是膜孔转运。大多数细胞膜上有约 0.4～0.8nm 的微孔。这些贯穿细胞膜且充满水的小孔，为水溶性小分子药物的吸收提供了途径。因此，孔径大小对药物吸收也有一定影响，分子小于微孔的药物吸收就快。

离子所带的电荷对微孔膜扩散也有影响。据认为，膜孔内有带正电荷的蛋白质或吸附有阳离子（如钙离子），每个正电荷形成一个球形静电空间电场，故阴离子比阳离子易于通过膜孔。某些季铵盐等高度解离的阳离子化合物，与胃肠道内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，仍能以被动扩散吸收。

（二）主动转运

生物体内一些必需的物质如 K^+、Na^+、葡萄糖、氨基酸等，通过生物膜转运时，借助载体或酶促系统，可以从膜的低浓度一侧向高浓度一侧转运，这种过程称为主动转运（active transport）。主动转运有如下特点：①逆浓度递度转运；②需要消耗机体能量，能量的来源主要由细胞代谢产生的 ATP提供；③主动转运药物的吸收速度与载体量有关，往往出现饱和现象（图 2-1）；④常与结构类似的物质发生竞争现象；⑤受代谢抑制剂的影响，如抑制细胞代谢的二硝基苯酚、氟化物等物质可以抑制主动转运；⑥主动转运有结构特异性，如单糖、α-氨基酸、嘧啶及某些维生素都有本身独立的主动转运特性；⑦主动转运还有部位特异性，例如胆酸和维生素 B_2 的主动转运只在小肠上段进行，而维生素 B_{12}则在回肠末端被吸收。

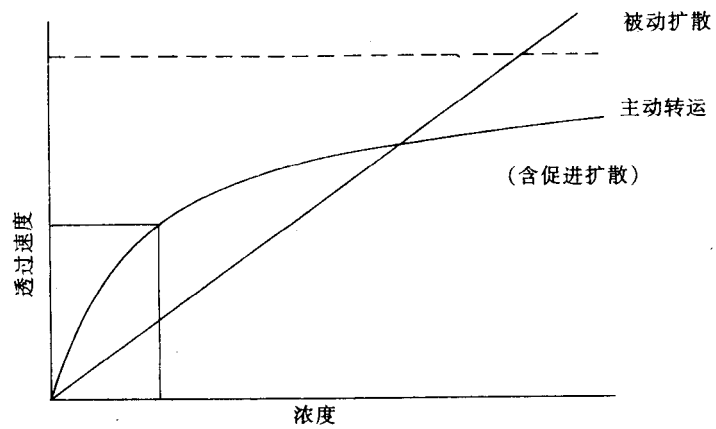


图 2-1　主动转运与被动扩散吸收速度示意图

在细胞膜主动转运中，研究较充分的是离子泵（ion pump），它是由镶嵌在质膜脂质双分子层上的内在蛋白，即称为 ATP 酶的分子构象变化实现的。离子泵有多种，且有专一性。故不同的 ATP 酶转运不同的离子，转运 Na^+、K^+的称为钠-钾泵，转运 Ca^{2+} 的称为钙泵。钠-钾泵不仅对 Na^+、K^+本身转运是非常重要的，还是非电解质如单糖类、氨基酸等主动转运的基本机制，该过程为 当钠-钾泵蛋白质处于磷酸化状态时，其上的离子结合点转向膜外，对钠的亲和力减弱，对钾的亲和力增强，于是把所结合的 Na^+解离而与膜外的 K^+结合，完成 Na^+、K^+ 的双向主动转运；与此同时，形成 Na^+ 浓度梯度，使单糖等非电解质逆着浓度梯度转运成为可能。

主动转运是人体重要的物质转运形式之一，除钠泵这种普遍存在于各种细胞膜

的主动转运系统外，人体不同类型的细胞膜或细胞内的膜性结构中还具有其他物质或离子的主动转运系统。它们都是一类特殊的蛋白质，如肌细胞内的肌网膜上存在的“钙泵”蛋白质，甲状腺细胞膜上存在的“碘泵”蛋白质等。肠道中的一些消化产物及一些无机盐也要通过小肠上皮细胞才能吸收，在这些过程中，主动转运也起着重要作用。

（三）促进扩散

促进扩散（facilitated difusion）又称易化扩散，是指一些物质在细胞膜载体的帮助下，由膜的高浓度一侧向低浓度一侧扩散或转运的过程。细胞膜中的特殊载体暂时与药物结合而提高其脂溶性，使药物易于通过细胞膜。促进扩散也具有结构特异性和饱和现象，一种载体蛋白质只能转运某种结构的物质，且载体蛋白的数量或与药物结合的部位数有一定限度，药物浓度超过该限度时出现饱和现象；结构类似的物质在促进扩散中往往会有竞争性抑制作用，结果一种物质的促进扩散往往被另一种物质所抑制。促进扩散不违背浓度梯度的吸收规律，不消耗机体能量。促进扩散的速度要比单纯扩散速度快得多，某些高度极性的药物由于促进扩散而跨膜转运速度很快，如葡萄糖及中性氨基酸透过红细胞膜及甲氨蝶呤进入白细胞等属于促进扩散。

（四）胞饮作用

胞饮作用（pinocytosis）是细胞摄取物质的另一种形式，一些蛋白质、甘油三酸酯等高分子化合物被认为按这种机制转运。首先细胞外液中的质粒吸附在细胞表面的某特异部位，接着细胞膜下陷，进而离断、微粒化进入细胞内。该过程的机理据认为与细胞表面存在特殊受体以及被内吞物质所带电荷和粗糙程度有关。

现已证明，哺乳动物的肠细胞具有以胞饮作用吸收某些物质的能力。多数动物在出生初期以胞饮作用吸收某些物质。胞饮作用也有部位特异性，如蛋白质和脂肪颗粒在小肠的下段吸收较为明显。

三、胃肠道的结构与功能

胃肠道主要包括胃、小肠和大肠三部分。了解它们的结构与功能，有助于掌握口服药物的吸收规律及设计高效的制剂。

（一）胃

胃为消化道中最为膨大的部分，与食管相接的部位为贲门，与十二指肠相连的为幽门，中间部分为胃体部，胃控制内容物向肠管转运。胃壁由粘膜、肌层和浆膜层组成。

胃粘膜表面层是上皮柱状细胞，在收缩状态时有长的纵褶壁和短的横褶壁。粘膜面上分布有无数深度约 0.1～0.5mm 的胃小窝，其下分布有胃腺，每天分泌约 2L 胃液。胃液含以胃蛋白酶为主的酶类和 0.4%～0.5% 的盐酸，具有稀释、消化食物的作用。上皮细胞的表面覆盖着一层 1.0～1.5mm 厚的粘液层，它主要由粘多糖组成，为细胞表面提供了一层保护层。口服的药物在胃内的停留过程中大部分可被崩解、分散和溶解。胃粘膜表面虽然有许多褶壁，但由于缺乏绒毛，故吸收面积有限，除

一些弱酸性药物有较好吸收外，大多数药物吸收较差。

（二）小肠

小肠由十二指肠、空肠和回肠组成，全长约 2～3m，十二指肠与胃相接，胆管和胰腺管开口于此，排出胆汁和胰液，帮助消化和中和部分胃酸使消化液 pH 升高。

小肠粘膜面上分布有许多环状褶壁，并拥有大量指状突起的绒毛。绒毛是小肠粘膜表面的基本组成部分，长度约 0.5～1.5mm，每一根绒毛的外面是一层柱状上皮细胞，其顶端细胞膜的突起称为微绒毛。因此，小肠粘膜拥有很大的表面积，约达 $70m^2$ 左右（图 2-2），具有与药物接触的广大面积。药物通过微绒毛后，进入固有层。固有层含有毛细血管、淋巴管以及神经纤维。药物吸收的途径可以通过毛细血管被血液带走，也可通过乳糜淋巴管到淋巴管，但绒毛中的血流速度比淋巴液快 500～1000 倍，故在吸收过程中淋巴系统的作用只占一小部分。小肠是药物的主要吸收部位，也是药物主动转运吸收的特异性部位。小肠液的 pH 约 5～7，是弱碱性药物吸收的理想环境。

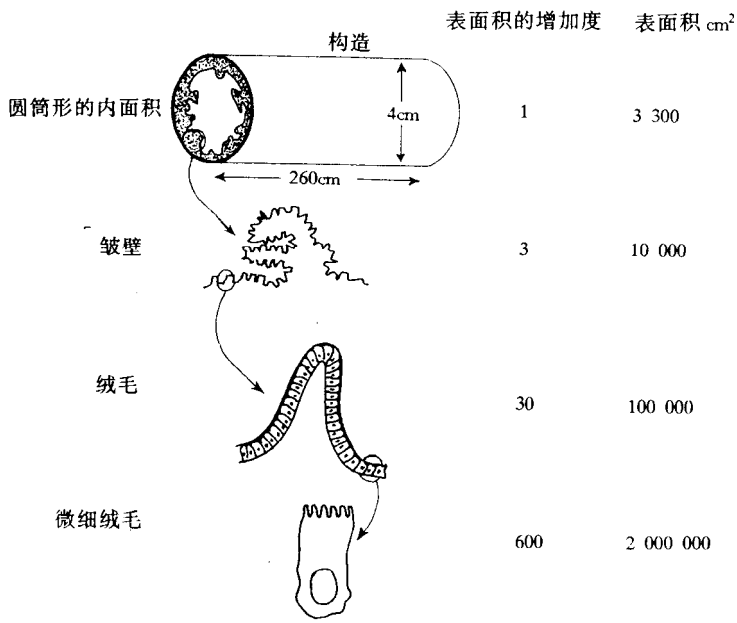


图 2-2　增加小肠表面的三种机理和人的推测值

（三）大肠

大肠是由盲肠、结肠（升结肠、横结肠、降结肠、乙状结肠）和直肠组成。大肠比小肠粗而短（约 1.7m），粘膜上有皱纹但没有绒毛，有效吸收表面积比小肠少得多，药物吸收也比小肠差。大肠的主要功能是储存食物糟粕、吸收水分、无机盐及形成粪便，除直肠给药和结肠定位给药外，只有一些吸收很慢的药物，在通过胃与小肠未被吸收时，才呈现药物吸收功能。

结肠是特殊的给药部位，是治疗结肠疾病的释药部位，多肽类药物可以结肠作为口服的吸收部位。结肠有 400余种细菌，主要是厌氧菌。物质通过结肠的速度较慢。在结肠中分泌液量少，因而药物释放后可得较高的浓度梯度，有利于药物的吸收。影响结肠运动的因素很多，富含纤维的食物成分使内容物通过结肠的时间缩短。

表 2-2 系统介绍了胃肠道生理和药物吸收的有关情况。

表 2-2 胃肠道生理和药物吸收

部位	pH	膜	血流量	表面积	转运时间	是否绕过肝
口腔	约 7	较薄	低剂量吸收好，迅速	小	短，不易控制	是
食管	5～6	很厚，无吸收	—	小	短	—
胃	1～3	正常	丰富	小	30～40min	否
十二指肠	6～6.5	正常	丰富	很大	很短(6s)	否
小肠	5～7	正常	丰富	很大 $80cm^2/cm$	约 3～5h	否
大肠	5.5～7	—	丰富	不很大	长达 24h	直肠是

第二节　影响药物吸收的生理因素

除直接血管内给药外，其他给药途径和给药方法都存在吸收问题，只有吸收的药物，才能产生预期的治疗作用。熟悉和掌握影响药物吸收的各种生理性因素，无论对药物制剂的设计还是提高药物制剂的生物利用度及使用安全性都是非常重要的。

一、胃肠液的成分和性质

人每日分泌的胃液量约为 1.5～2.5L。胃液的 pH约 1.0左右，有利于弱酸性药物吸收。水和食物会影响胃液 pH，空腹时胃液 pH约为 0.9～1.5，食后 pH可上升到 3.0～5.0 左右。疾病也会影响胃液 pH，如十二指肠溃疡患者因迷走神经过度活动，使胃液分泌亢进，胃液 pH显著下降；而无酸症和低酸症患者的胃液 pH增高。一些药物也会影响胃液的分泌和胃液的 pH，组胺是一种很强的促进胃液分泌的刺激物，它主要作用于壁细胞，使胃液量增多 pH下降。乙酰胆碱和毛果芸香碱等副交感神经兴奋药，也是很强的促进胃液分泌的药物，而胆碱能神经阻断药阿托品则抑制胃液分泌；阿司匹林也有抑制胃液分泌作用，氢氧化铝凝胶等制酸剂能中和胃酸使 pH上升。有些中药也能影响胃液分泌：鸡内金、山楂等有促进胃液分泌作用；乌贼骨、甘草等则抑制胃酸分泌，胃液 pH增高。胃液 pH变化，可使弱酸性药物在胃中吸收发生变化。胃液的表面张力较低，有利于湿润药物粒子及水化片剂的包衣，促进体液渗透。

从胃排出的酸性液到了十二指肠后，受胰腺分泌的胰液（pH7.6～8.2）中的碳酸氢根离子中和，故小肠的 pH较胃液高得多，通常为 5～7，有利于弱碱性药物的吸收。大肠粘膜分泌的肠液的 pH更高，约为 8.3～8.4。

需要全本请访问 www.ertongbook.com

大多数有机药物都是弱酸性和弱碱性物质，故消化道中的不同 pH 或其变化，都会影响药物的解离状态，而消化道上皮细胞膜是一种类脂膜，分子型药物比离子型药物易于吸收，从而消化道内分泌液 pH 值会影响药物的吸收。

主动转运吸收的药物是在特定部位由载体或酶促系统进行的，一般不受消化道 pH 变化的影响。

胃肠道中的酸、碱性环境可能对药物的稳定性造成影响，有些药物如红霉素在酸性条件下分解，因此需制成肠溶制剂给药。

胃肠液中含有胆盐、酶类及粘蛋白等物质，它们可能会影响药物的吸收。胆盐是表面活性剂，能增加难溶性药物的溶解度，因而提高药物的吸收速率和程度；胆盐也可与一些药物形成难溶性盐，从而降低药物吸收，如新霉素、制霉菌素和多粘菌素 E 等口服不吸收，只用于治疗肠道疾病。

肠液中含有各种酶类，它们可以消化食物，也可对一些药物起作用，如使多肽与蛋白类药物口服无效。粘膜上粘液中含有的粘蛋白亦有可能与药物结合，而影响药物的吸收。

二、胃排空

胃内容物从胃幽门部排至小肠上部称为胃排空。胃排空的快慢对药物在消化道中的吸收有一定影响。胃排空速率慢，药物在胃中停留时间延长，与胃粘膜接触机会和面积增大，主要在胃中吸收的弱酸性药物吸收会增加，相反则可减少；由于小肠表面积大，大多数药物的主要吸收部位在小肠，故胃排空加快，到达小肠部位所需的时间缩短，有利于药物吸收，产生药效时间也加快。对乙酰氨基酚胃排空时间与血药浓

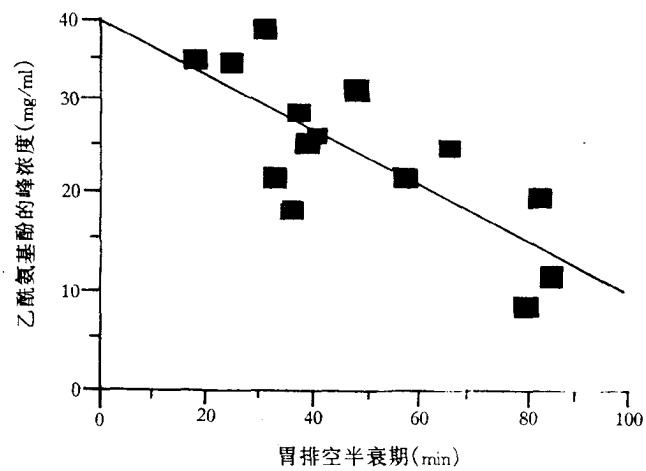


图 2-3　胃排空半衰期与乙酰氨基酚峰浓度的相关关系

度峰值的相关性良好，如图 2-3。需立即产生作用的药物，如止痛药，胃排空延迟会影响药效的及时发挥。胃排空缓慢亦将延迟肠溶制剂疗效的出现。对主动吸收药物

如核黄素等在十二指肠由载体转运吸收，胃排空速度快，大量的核黄素同时到达吸收部位，吸收达到饱和，因而只有一小部分药物被吸收。若饭后服用，胃排空缓慢，核黄素连续不断缓慢地通过十二指肠，主动转运不会产生饱和，使吸收增多。对于一些会被胃酸或酶降解的药物，胃排空迟缓，将增加药物的降解程度。

胃排空速率随胃内容物体积的增大而增大。当胃中充满内容物时，对胃壁产生较大的压力，胃所产生的张力也大，因而促进胃排空。实验证明，胃排空是一级速率过程，即胃排空速率与胃内容物体积呈比例，符合下式：

$$\lg Vt = \lg V_0 - K_{em} \cdot t / 2.303 \qquad (2\text{-}3)$$

式中：V_t 为时间 t 时胃内容物的体积，V_0 为胃内容物初期体积，K_{em} 为胃内容物的排出速率常数。

影响胃排空速率的因素很多（表 2-3），与食物的物理性状和化学组成有关。稀的软体食物较稠的或固体食物的胃排空为快，肠衣片由于在胃中不崩解，常常在胃中滞留相当长的时间。胃内容物的粘度、渗透压也会影响胃排空速度，随着内容物的粘度和渗透压增高时，胃排空速率减小，胃内滞留时间延长。服药时饮用大量水，也可促进胃排空而有利于药物的吸收。例如口服阿司匹林时饮水量由 75ml 增加至 150ml 吸收速度亦增加一倍。因为增加饮水量，胃内容物体积增大和渗透压降低，加快了胃排空速度，进入小肠后药物的稀溶液可与肠壁充分接触，也有利于药物的吸收。各类食物中，糖类的排空时间较蛋白质为短，蛋白质又较脂肪为短，混合食物由胃全部排空通常需要 4～6h。

表 2-3　影响胃排空的因素

影响因素	胃排空情况
胃内容物的体积	随胃内容物增加，开始胃排空速率增加，继而又减慢。大块食物较流体排空慢
食物类型	
脂肪类食物	使胃排空速率减慢
碳水化合物	使胃排空速率减慢
身体位置	向左侧躺，降低胃排空速率。站立较卧姿慢
药物	
抗胆碱药（如阿托品）	使胃排空速率减慢
麻醉药（如吗啡）	使胃排空速率减慢
止痛药（如阿司匹林）	使胃排空速率减慢
β-肾上腺素受体激动剂（如异丙肾上腺素）	使胃排空速率减慢
β-受体阻滞剂（如普萘洛尔）	加速胃排空

三、循环系统转运

由消化道上皮细胞吸收的药物经循环系统转运至身体各部位，因此，循环系统的循环途径和其流量的大小都对药物吸收及血药浓度产生影响。

被胃吸收的药物经胃冠状静脉、胃网膜左静脉等进入肝门静脉，吸收到小肠绒毛内毛细血管中的药物经过十二指肠静脉、小肠静脉、上肠系膜静脉进入肝门静脉，由大肠吸收的药物经过上肠系膜静脉、下肠系膜静脉进入肝门静脉，药物由肝门静脉，进入肝继而进入体循环。药物吸收通过胃肠道粘膜时，可能被粘膜中的酶代谢。进入肝后，亦可能被生物转化，药物进入体循环前的降解或失活称为“首过代谢”或“首过效应”(first pass effect)。药物的首过效应愈大，药物被代谢越多，其血药浓度也愈小，药效受到明显的影响。

在胃的吸收中，血流量可影响胃的吸收速度，饮酒的同时服用苯巴比妥，其吸收量增加。但这种现象在小肠中不起显著作用，因为小肠粘膜有充足的血流量。

药物从消化道向淋巴系统转运，也是药物吸收转运的途径之一。淋巴液的流速比血流慢得多,约为血流的 1/500～1/200。通常药物在消化道中的吸收主要通过毛细血管向循环系统转运，淋巴系统的转运几乎可忽略，但它对大分子药物的吸收起着重要作用。大分子量药物从上皮细胞中排出后，穿过基膜进入结缔组织间隙，毛细血管被一层不间断的基膜遮蔽，这些物质透过基膜的能力差，进入毛细血管的速度慢；淋巴管没有基膜，加上肠组织不断蠕动及绒毛的唧筒运动，使毛细淋巴管的内皮细胞不时分离，大分子物质就容易进入毛细淋巴管。淋巴液是由胸导管注入左锁骨下静脉进入全身循环，经淋巴系统吸收的药物不经肝，不受肝首过作用的影响。脂肪能加速淋巴液流，使药物淋巴系统的转运量增加。淋巴系统转运对在肝中易受代谢的药物的吸收及一些抗癌药的定向淋巴系统吸收和转运有很大的临床意义。

四、消化道运动

胃本身的运动有两种，一种是全胃性的慢紧张性收缩，另一种是以波形向前推进的蠕动运动。胃蠕动可使食物和药物充分混合，同时有分散和搅拌作用，使与胃粘膜充分接触，有利于胃中药物的吸收，同时将内容物向十二指肠方向推进。

小肠的固有运动有以下几种：分节运动使小肠内容物不断分开又不断混合，并反复与吸收粘膜接触；蠕动运动使内容物缓缓向前推进，到达一个新的肠段，再开始分节运动。粘膜与绒毛的运动是由局部刺激而发生的粘膜肌肉层收缩造成的。肠的固有运动可促进固体制剂进一步崩解，使之与肠液充分混合溶解，增加溶解了的药物与吸收粘膜表面的接触，有利于药物的吸收。一般所给药物与吸收部位的接触时间越长，药物吸收越好。肠运动亢进的患者对主动转运吸收的药物和对溶解极慢的药物的消化道吸收差。

五、食物的影响

饭后服用药物时，除影响胃排空速率之外，食物对药物吸收的影响也是多种多样的。食物可以使药物的吸收减少或吸收速度减慢，也可以二者均有之。食物可以使某些药物的吸收增多，也可以没有影响。

由于食物的存在，食物要消耗胃肠内水分，使胃肠道内的体液减少，固体制剂的

崩解、药物的溶出变慢。食物的存在还可增加胃肠道内容物的粘度，妨碍药物向胃肠道壁的扩散，使药物吸收变慢。

图 2-4 是饮食对服用解热镇痛药扑热息痛的影响。由图 2-4 可知，空腹服用扑热息痛在 20 分钟以内就能达到最高血药浓度，而早饭后服用则需要在 2 小时后才能达到最高血药浓度，且禁食时血药浓度峰值比非禁食时要高。饮食延缓了扑热息痛的吸收速度，降低了生物利用度。

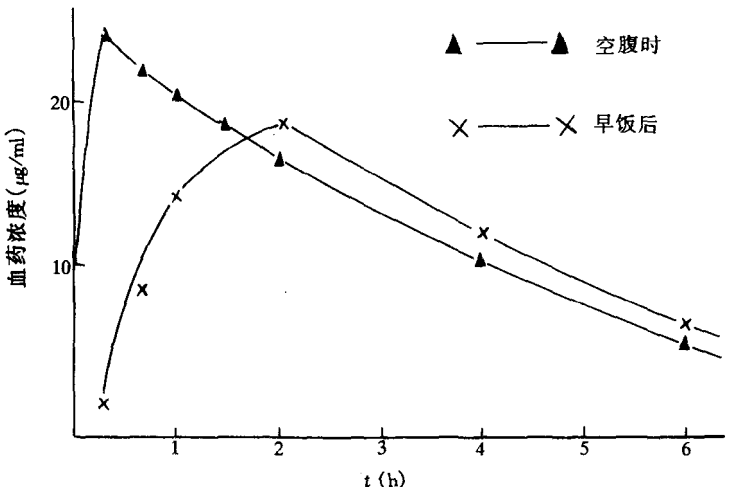


图 2-4　空腹及早饭后服用扑热息痛 1 克后的血药浓度

食物可减慢苯巴比妥的吸收并能达到不起催眠作用的程度，如表 2-4。当药物与食物同时摄入，吡呋西林的血药浓度-时间曲线下的面积几乎减半。氨苄青霉素、林可霉素、红霉素、先锋霉素 Ⅳ等也有类似情况。

表 2-4　食物对大鼠胃排空速率和苯巴比妥催眠作用的影响

给药方法	开始作用(分)	作用持续时间(分)	给药 30 分钟后胃内剩余剂量(%)
禁食	28±7.2	227±24	7.7
未禁食	无作用	无作用	40.5

食物除减缓一般药物的吸收外，尚能提高一些主动转运及有部位特异性转运药物的吸收率。前者如核黄素，后者如呋喃妥因，禁食时药物的排泄率分别为 22% 或 36%，而在非禁食时药物排泄率分别为 40% 或 46%。

胃肠道中的食物，特别是脂肪，由于促进胆汁分泌能增加一些难溶性药物的吸收量。这是由于胆汁中的胆酸离子具有表面活性作用，增加了难溶性药物的溶解速度，从而促进了其吸收。如服用灰黄霉素的同时进食高脂肪或高蛋白食物，前者的血药浓度可达 3μg/ml，而后者仅为 0.6μg/ml。食物对药物吸收的影响已有较多的研究，表 2-5 为食物对一些药物吸收的不同影响。

表 2-5　食物对药物吸收的影响

药　　物	食物的影响
维生素 C	增加吸收量
阿司匹林	降低吸收速率，不影响吸收量
溴苄铵托西酸盐	降低吸收速率与吸收量
卡托普利	降低吸收速率与吸收量
卡普脲	降低吸收速率，不影响吸收量
头孢呋辛	增加吸收量
头孢拉定	降低吸收速率，不影响吸收量
对氯苯氧基异丁酸	增加吸收量
克林霉素	降低吸收速率，不影响吸收量
氯巴占	降低吸收速率，不影响吸收量
地高辛	降低吸收速率，不影响吸收量
乙醇	降低吸收速率与吸收量
非诺洛芬	降低吸收速率
芬维 A 胺	增加吸收量，不影响吸收速率
吲哚美辛	降低吸收速率
异烟肼	降低吸收速率，减少吸收量
异维 A 酸	增加吸收量
酮康唑	减少吸收量，不影响吸收速率
林可霉素	降低吸收速率，减少吸收量
甲基地高辛	降低吸收速率，不影响吸收量
甲基多巴	无影响
呋喃妥因	降低吸收速率，增加吸收量
保泰松	无影响
丙基硫氨嘧啶	无影响
普伐他汀	降低吸收速率，减少吸收量
核黄素	增加吸收量
利福平	降低吸收速率，减少吸收量
磺胺异二甲嘧啶	无影响
齐多夫定	降低吸收速率，减少吸收量

第三节　　影响药物吸收的物理化学因素

由于药物本身的理化性质不同，通常在消化道中的吸收也是各不相同的。药物的解离度大小、非离子型药物的油/水分配系数，药物分子的大小、晶型及药物颗粒大小以及成盐、形成络合物等对药物消化道的吸收有明显的影响。

一、脂溶性和解离度

消化道上皮细胞膜是药物被动扩散吸收的屏障，故药物吸收速度与药物透过膜的性能有关。通常脂溶性大的药物易于透过细胞膜，且未解离的分子型药物比离子

型药物易于透过细胞膜，因此消化道内已溶解药物的吸收速度常会受未解离型药物的比例及其未解离型药物脂溶性大小的影响，而未解离型药物的比例由吸收部位 pH 支配。这种药物吸收受随 pH 变化而产生的未解离型和解离型药物的比例及油/水分配系数所支配的假说，称为 pH-分配假说。

消化道吸收部位的药物分子型比例是由吸收部位的 pH 和药物本身的 pKa 决定的。弱电解质的这种关系可根据 Henderson-Hasselbalch 方程式求出，即：

酸性药物：
$$pKa\text{-}pH = \lg(Cu/Ci) \tag{2-4}$$

碱性药物：
$$pKa\text{-}pH = \lg(Ci/Cu) \tag{2-5}$$

式中，Cu、Ci 分别表示未解离型和解离型药物的浓度。由（2-4）式可知，酸性药物的 pKa 值大于消化道体液 pH 时（pKa > pH），分子型药物所占比例高 当 pKa = pH 时，未解离型和解离型药物各占一半；当 pH 变动一个单位时，[未解离型／离子型]的比例也随即变动 10 倍。通常酸性药物在 pH 低的胃中、碱性药物在 pH 高的小肠中的未解离型药物量增加，吸收也增加，反之都减少，如图 2-5 和 2-6 所示。

例如，弱酸水杨酸的 pKa 为 3.0，在胃（pH = 1.0）中未解离型和解离型的比例为：

$$3.0 - 1.0 = \lg(Cu/Ci)$$
$$Cu/Ci = 100\ 1$$

即水杨酸在胃中解离型和未解离型的比例为 1∶100，有 99% 以上的水杨酸在胃中呈分子型，故水杨酸易被胃吸收。

弱碱性药物奎宁的 pKa = 8.4，在胃中的未解离型只有千万分之一，几乎全部呈解离状态，不被吸收。在小肠中（pH = 5～7.0），随着 pH 上升，分子型比例增加。

$$8.4 - 7.0 = \lg(Ci/Cu)$$
$$Ci/Cu = 25/1$$

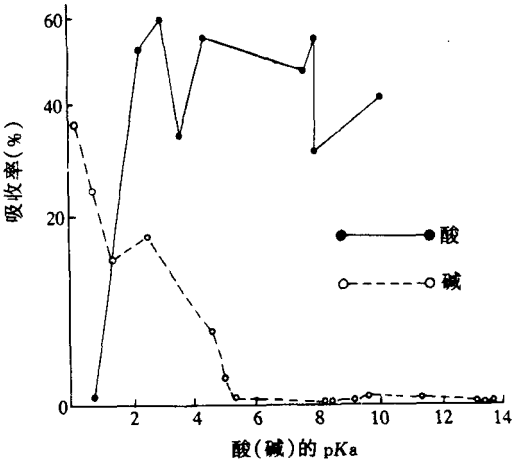


图 2-5　药物 pKa 值和大鼠胃内吸收关系

需要全本请访问 www.ertongbook.com