

生物药剂学的基本概念(三)

Robert E. Notari (美国、俄亥俄州大学药学院生物药剂学教授)

II、生物利用度

一、药物的胃肠道吸收

(一) 膜生理学; pH

胃肠道屏障是由夹于蛋白质之间的双分子脂质层组成, 其中脂质分子与细胞的表面相垂直。药物分子在胃肠道的吸收涉及到分子透过上皮细胞膜而进入血液或淋巴的转运作用。脂质膜上有半径约 4 \AA 的含水的微孔, 这种含水微孔不能用显微镜观察到。微孔这个专门术语是指膜的高度极性部位, 该部位的水性比其他脂质部位更甚, 半径相等或小于 4 \AA 的小分子可以通过微孔。这种小分子的透膜吸收速率与微孔数目以及微孔和药物分子本身的相对大小成函数关系。药物由微孔的吸收称为迁移性吸收 (Convective absorption)。通常认为过大的药物分子不能通过这种吸收途径, 故许多药物必须通过脂质膜吸收, 即药物分子从胃肠道一侧的水性层透过膜内主要的脂质层, 然后进入血液的水性环境。能影响这种吸收过程物理因素有扩散、油/水分配和离子化程度 (假如药物分子具有生理范围的 pK_a 值时)。因此, 在研究吸收过程时胃肠道生物膜的参考模型应是一种含有水性微孔通道的脂质生物相。

即使某些药物可能由胃吸收, 而小肠总是药物吸收的主要部位。通常, 任何增加药物从胃到肠排空速率的过程将导致药物吸收的净增加。相反, 延迟胃排空的过程, 将导致更加慢的吸收或减少总吸收量。小肠分为十二指肠、空肠和回肠。在人体, 小肠壁上形成突起的许多小绒毛极大地增加了有效吸收面积。吸收细胞存在于绒毛尖端的表面。从小肠吸收的观点而言, 这些是最特异的细胞。人体中这些细胞高约 $20 \sim 30 \mu$, 宽约 $8 \sim 10 \mu$, 并在肠腔内于药物与血液之间形成一单层屏障。绒毛可增加表面积八倍, 而微绒毛增加表面积的 $30 \sim 40$ 倍。但是药物吸收的有效面积总是低于肠粘膜的解剖学面积。

药物由胃进入肠时要受到周围 pH 变化的影响。人体中, 胃内容物 pH 的范围通常为 $1 \sim 3.5$, 而在饭后及夜间则酸度增高。十二指肠内的 pH 范围通常是 $5 \sim 7$ 。沿着胃肠道腔逐渐下移, pH 值逐渐增加, 在回肠下部 pH 可达 $7 \sim 8$ 。在下述各节中我们将见到 pH 对固体制剂药物的溶出是一个重要的因素, 即当药物的 pK_a 在胃肠道 pH 范围内时, 药物具有相对低的溶解度。

胃的 pH 在犹如溃疡病治疗那样, 临床上可应用制酸药物进行控制。但通过口服药物来改变肠道的 pH 并非易事。十二指肠内容物的酸度通常比肠的下段为高, 这是由于受胃排空的影响, 可因摄入液体或碱性药物而提高。可以预料, 液体从胃中排入肠内是最为迅速的。

固体的排空速度是缓慢且无法预计。半固体食物的排空据信是接近一级速度或具有一个初始快速部份的单指数形式。

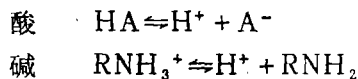
(二) 被动吸收

大多数药物的吸收属被动吸收。被动吸收是基于透膜的Fick扩散定律。处于浓溶液中的药物可因浓度梯度而通过扩散向较稀的溶液中移动。假如以胃肠道中相当有限的容积作为药物的施供溶液，则显然该溶液的浓度将大于膜的血液一侧的药物浓度，因为血液是在不断地流动，药物在向全身分布的同时被消除，胃肠道内的剂量药物，起初在屏障膜的施供一侧存在一个很浓的溶液。按照示意图 1 所示，生物药剂学相具有比病人相为高的浓度，从而药物可借助浓度梯度而透膜扩散。称此过程为被动吸收是因为生物膜未起任何作用，而只是防止了被其分隔的两种水相的混合。药物透过生物膜抵消了浓度梯度。当膜两侧浓度相等时，从膜的一侧向另一侧不再显示出净转运，但可说是处于平衡状态。由于机体是一种开放系统，血液又不断地清除药物，因而转运过程不可能达成真正的平衡。从注入血流的药物亦能扩散进入胃肠道内这一事实，显而易见，药物转运是由于浓度梯度，且这种转运并非单向转运系统。

由于大多数药物不能通过含水微孔，所以势必发生被动吸收过程，即药物从水性介质进入胃肠道的脂质屏障，而且进一步从脂质屏障进入血流的水性介质中。用水溶液如糖浆剂、酏剂或溶液剂给药为例，可表明药物在溶液和脂质屏障之间的分配系数对药物的吸收是何等重要。如果药物对脂质屏障不具亲和性，药物溶液势必停留在胃肠道中。因此药物对非水性胃肠道膜具有一定的亲和性是必需的。相反，在膜的血液一侧，药物必须从脂质屏障重新分配进入水性环境中，对脂质屏障具有高度亲和力的药物将滞留于肠壁并阻止分配进入血流。甚至可以预见，若药物从胃肠道内溶液进入脂质壁，而从脂质壁中极其缓慢地释放进入血流，则血中药物的经时过程不能满足于治疗的需要。因此，为了使药物吸收进入脂质壁就需要具有一定的亲脂性，同时为了使药物能从脂质壁中转运入血液又需要具有一定亲水性。无论如何，任何一种极端情况其吸收都低于理想值，从而也说明了为什么在涉及一系列同类物吸收的研究中要观测最佳油/水分配系数。因此大多数药物当它们具有良好均衡的油/水溶解度特性时，则增进了药物的浓度梯度从而通过被动过程被机体吸收。

(三) pH—分配理论

pH—分配理论已成功地解释了pH对解离型药物被动吸收的透膜效应。许多药物是质子酸或碱，可用下面的图式描述。



图式 III

在图式中，酸和碱两者之解离被表示为失去一个质子，故用简单的Henderson—Hasselbalch等式即可表示两者：

$$\text{pH} = \text{pK}_a - \log \frac{\text{质子化}}{\text{非质子化}} \quad (7)$$

方程式(7)可应用于弱酸和弱碱。显而易见，降低弱酸溶液的pH将增加质子化的或中性物的浓度。HA和RNH₃⁺被定义为酸性形式，它遵循下面规则，即降低溶液的pH，对质子酸

溶液将增加HA浓度，在质子碱的溶液中则增加RNH₃⁺的浓度。在前节已强调过，被动吸收的药物，在从水性环境透过脂质膜时需要药物具有适宜的分配系数。人们很容易地明白，大的有机药物分子由于脂溶性较大，故其吸收优于解离形式。按图式Ⅲ中描述的弱酸弱碱，羧酸的质子化形式和胺碱的非质子化形式均将优先吸收。必须牢记的是这个理论适用于溶液中的有机药物分子的透膜分配。这个理论对预测pH对药物吸收的影响是十分有用的。这种预测可用动物扩散模型进行研究，该模型中使溶液经动物的小肠转运。只要记住lg10为1，lg100为2，利用方程式（7）即能迅速得出近似值。因此根据pH单位数等于或不等于pKa就能很快地估算出质子化与非质子化物的比率。例如下面的小结表明，质子化形式对非质子化形式的比率在pKa上下二个单位的pH范围内。

$$\text{〔质子化/非质子化〕比率} = \frac{\text{pH} = (\text{pKa} - 2)(\text{pKa} - 1)(\text{pKa})(\text{pKa} + 1)(\text{pKa} + 2)}{100 \quad 10 \quad 1 \quad 0.10 \quad 0.01}$$

在典型的灌注法研究中，假如吸收速度与药物的非解离型成比例，则随pH变化，上述的那些计算能预示出相应的吸收速度。这种计算虽很成功地解释了解离型药物的被动转运是pH的函数，但与此同时在临床上多少还存在不正确的应用。由于胃肠道pH值是有差别的，粗略地说，胃内pH为1~3，十二指肠内pH为5~7，小肠的最下部分的pH为7~8。因而弱酸弱碱类药物口服吸收的位置是可以预测。当然这种预测光靠几个数据是不能成立的，正如前面所述，由于小肠的表面积比胃大得多，大多数药物吸收的主要部位仍是小肠。弱酸性药物，若pKa为5或更高，则基本上呈中性形式。但其溶液可相当快地从胃流入小肠，以致药物溶液在胃中来不及被吸收。依此人们预言pKa 5的弱酸性药物在胃中的吸收是差的。但临床结果一般与这种预言不符。不管不带电荷（中性）形式在小肠中生物利用减小，亦总可发现有吸收发生；反之，若不带电荷形式在较快的速度下被吸收，这也并不暗示带电荷或离子化形式的就不被吸收。与pH—分配理论的错误应用恰恰相反的是药物的离子形式往往是被吸收的。在pH和pKa有利于离子形式的条件下，大量带电形式物的吸收主要是通过缓慢吸收。但要记住的是这种理论应用于溶液中药物的被动吸收。对于非溶液剂型或促进扩散或主动转运的药物剂型不适用这种理论。

总之，pH—分配理论可认为是一般性描述溶液中药物的被动吸收与pH的函数关系，而不是对各种吸收方式都适用的普遍规律。人们可以作出初步估计，例如pKa较低（例如2或3）的弱酸很可能属于缓慢吸收或吸收不完全，因为这些酸在大部份肠道内是完全电离的。相反，pKa 8或更高的弱碱也可预料它们的吸收差而缓慢，因为它们在小肠内也是完全解离的。这种预测仅是一种初步的估计。尽管如此，某些解离形式完全被吸收也是可能的。肠道是一个最佳的吸收部位，以致许多作者指出，若能促使胃排空加速，将即可增加药物的吸收。这种说法也许是正确的或不正确的。然而在此要强调的是临床的情况不类似于符合pH—分配假设的灌注法的研究。某些弱酸弱碱药物的典型pKa值可参见表6。

表 6 经选择的解离型弱酸或弱碱药物的典型 pKa 值 (25°C)

酸	pKa	碱	pKa
阿司匹林	3.5	苯丙胺	9.8
巴比妥类	~7.5	阿托品	9.6
速尿	3.7	可待因	7.9
茶啉酸	6.7	阿糖胞苷	4.2
青霉素类	~2.6	苯海拉明	8.3
苯妥英	8.3	麻黄碱	9.4
水杨酸	3.0	氟苯丙胺	9.9
磺胺嘧啶	6.4	普鲁卡因	5.2
甲磺丁脲	5.4	利血平	6.1
		甲氧苄氨嘧啶	6.4
		尿素	0.2

[Gilbert S. Ban Ker and Robert K. Chalmers; *Pharmaceutics and Pharmacy Practice* 《药剂学与药学实践》; 101~105, 1982 (英文)]

孙其荣译 张奕栋校

临床药物动力学: 概念和应用 (一)

M. Rowland (英国, 曼彻斯特大学药系)

T. N. Tozer (美国, 加利福尼亚大学药系)

序 言

我们在加利福尼亚大学共同负责讲授药物动力学的基础课程已有八年了。学生是来自各种专业, 包括药专业学生、临床药理学进修生及学院研究生。由于他们对于课程的反馈作用, 使得我们在选材方面作了极大的变动。多年来已将重点从提供概念化基础的动力学和建造模型转移至如何运用药物动力学去实施合理的药物治疗。我们坚信重新调整安排这些课程