

## 生物药剂学的基本概念(四)

Robert E. Notari(美国、俄亥俄州大学药学院生物药剂学教授)

### (四) 离子的吸收

当pH—分配理论应用于适当的场合,可认为是一种合理的一级近似值。在文献中已产生一些困惑,就是人们把pH—分配理论曲解为临床上离子型药物不能被吸收。

实际上,大多数药物或是因整个胃肠道的pH而解离,或是成为不受pH影响而解离的四价化合物。固然这类化合物在吸收效果上存在很大的差异,不过它们用作口服药物吸收尚够充分,因此离子是可以吸收的,只不过其吸收机理还不清楚。如先前所述,通常药物分子太大,无法通过直径约为4 Å的所谓含水微孔。带电粒种如何通过被动吸收,常用离子对的形式来解释。离子对的形成在体外已有大量的论证。但尚不能明确地证明,口服给药后药物是与反离子结合并以离子对形式透过胃肠道壁而转运的。虽说这是一种有兴趣和有吸引力的解释,而其临床现实性尚有待于证实。

有许多两性离子药物在整个胃肠道pH范围内带有电荷。氨基青霉素、羟氨基青霉素及四环素就是著名的例子。这些药物虽是离子型的,但有时可发现它们按pH—分配理论进行被动吸收。已有报道,这种两性离子药物当化合物的净电荷呈最小值时则显示最大的分配系数,并且常发现在此pH时吸收得最好。两性离子在电场变动极轻微时的pH称为等电点或称为表观中性pH。不过在这种场合下,此化合物由一个或多个正和负电荷结合而成,因此实际上该化合物是以离子形式被吸收。

简言之,通过被动吸收途径,离子在胃肠道中被吸收是无疑的。临床上所用药物的离子形式(或因pH解离或本身仅以离子形式存在)在小肠中可以被吸收。其吸收过程的机理仍然不清楚。这种情况并不意味着pH—分配理论失去作用。若某种药物的离子特性确实不存在,那末人们据此可预测该药物的吸收是很差的。半合成的羧苄青霉素具有两个羧基,由于这种基团在胃肠道的大部区域是以阴离子存在的,人们可据此推测这种药物吸收的可能性是十分差的。事实上也已观察到这种药物在口服给药后,其吸收很不完全,难以奏效。再应用pH—分配理论也可预计到,若将一个羧基进行酯化,必会改进该药的分配系数而有助于吸收。羧苄青霉素就是这样一种衍生物。它就称为前体药物,因为药物吸收进入血流后酯将水解。在此例中,酯化使口服不能吸收的离子药物转化成仅含一个游离羧基的低极性药物,从而可以口服吸收。同时也要提出,这种前体药物本身仍然是一个离子,因为其酸性基团的pka大约为3。但在临床应用中这种化合物的吸收是足够了。

### (五) 有限能力的吸收

大多数药物是通过由高浓度部位向低浓度部位被动扩散而吸收。这种吸收的推动力是在膜两侧之间的药物浓度差或称浓度梯度。因此,转运的速率与涉及转运两隔室之间的可转运成分的浓度梯度呈正比。当膜两侧可转运成分的浓度相等时即称为达至平衡,其时药物的净

转运为零。不管是以带电或不带电形式存在的药物，主要作为中性成分而转运，正是这种中性成分必会达至平衡。

与被动过程大不相同，有些物质能够通过主动过程透膜转运。在主动过程中，药物或物质从膜的一边转运到另一边则涉及到载体，由于此过程依赖于活性酶系统，其特性完全不同于被动过程。此时药物逆着浓度梯度从低浓度部位向高浓度部位一侧转运。在这种单向转运过程中酶充当载体，这就不依赖于浓度梯度，因而这种过程要消耗能量。因为酶系统转运工作需要能量。正因为这种系统取决于酶，那就容易受到任何能干扰正常酶活性或竞争有效酶的物质的抑制。酶类稍具特异性，它们不能鉴识两种类似的结构。由于酶的数量有限，从而导致运载物的竞争。酶数量有限意味着这种转运系统的能力是有限的。假如可转运药物分子的总数超过酶转运点的利用度，那末这系统将称为饱和。这可想象为酶系统正按全部能力转运，而药物分子恰好等待在酶要转运的供体一侧。显然，这些等待的药物分子正如前述可自由地参与被动吸收。然而主动转运的特点之一是其吸收速度有很大的增加（在临床上可以直接测定），并超过单纯被动扩散所期望的那样。假设酶的转运比扩散快得多，那末在饱和过程时将呈现为零级速度。因为酶是以恒速转运药物，只要药物分子超过酶的可利用点，就会出现这种情况，并不取决于药物利用度。

虽说大多数药物是通过简单扩散被吸收，而在某些场合证实为主动吸收。人们可以设想，活性酶的利用度意味着机体借此保证必需物质吸收的能力。因此，看起来许多维生素类、矿物质、氨基酸、糖类和嘧啶类是借助载体-传递转运系统而被吸收的。抗肿瘤药物5-氟尿嘧啶和5-溴尿嘧啶是通过嘧啶转运系统而主动吸收，因为它们的结构类似于天然的嘧啶：尿嘧啶和胸腺嘧啶。从而人们为了确保建造DNA和RNA用的基本材料的吸收，就可以设想出一种系统，它也涉及到与结构相似的药物的吸收。结构十分相似的嘧啶类物质，在动物体内已经证明对此主动吸收过程有竞争现象。例如尿嘧啶的吸收就受到胸腺嘧啶、5-溴尿嘧啶、5-氟尿嘧啶和其他物质的抑制。在维生素中，硫胺、烟酸、B<sub>6</sub>、B<sub>12</sub>和核黄素是主动吸收物质的著名例子。

在大多数情况下，上述这类特殊吸收系统在小肠壁的特殊部位似乎是十分密集的。通常在肠道的上部，但所有的载体系统并非相同。由于载体系统在一个有限的面积内最为密集，故它常被称为“橱窗”。从临床观点看，这种橱窗是十分重要的。在小肠上部经由橱窗途径吸收的物质可按预先设计的剂型制备成控释制品来延滞它的利用度，使其恰好通过橱窗时吸收。因而，假如物质通过优先吸收部位后被释放的话，那末，一种用于长时间保护部份剂量的缓释制品就可获致生物利用度降低的结果。某些情况下，缓释维生素类和铁制剂已表明可形成生物利用度降低的结果。

某些物质已表明其吸收速度大大超过按被动扩散所能解释的速度。该作用可假设为小肠上皮中某些载体所促使的。这种吸收过程称为促进扩散，它似乎涉及一种载体，但看来又没有逆浓度梯度而转运的能力。不过在药物浓度高而能超过载体的利用度时，这一过程显示出有限能力的特性。因此，有限能力吸收通常可检验在给定时间内吸收速度或吸收药量作为剂量函数的座标图来证明的。对于被动吸收，在一定时间内的吸收药量对剂量应为线性关系。事实上，在被动过程中，给药后某段时间内的血药浓度正如期望的那样，与所给的剂量呈正比。虽然有生理差异，但其理论座标图应是线性函数。与此对比，通过载体传递过程的吸收将渐逼近有限界限，在该处增加剂量并不显示出吸收呈正比增加。这可由图8表明之。

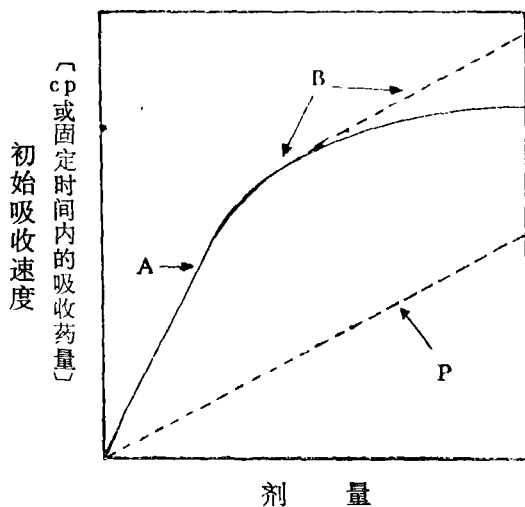


图 8 为被动吸收和主动吸收与两种过程共同作用的理论图示的比较。在各种情况下,吸收相完成后其吸收药量可以相同,故本图示依据早期时间点上所取血药浓度进行比较。虚线P仅表示血药浓度与剂量呈正比时的被动吸收。实线A只表示主动吸收,其吸收速度逐渐增加,但当载体系统接近饱和时则达极限。当两种过程共同作用时,则实线持续上升正如虚线B表示的那样,这说明共同作用中的被动成分恰等于P线所示。

### (六) 胃肠道运动

通过给食试验,表明胃排空接近单指数函数(表现一级速度),具有一个初始快速相。显然,胃排空常会出现大量的生理变异以及受许多因素的影响,如空腹或饱腹和饮食的性质、胃内容物的pH以及其它药物的影响。给予大容量的液体可引起胃排空的加快。某些难溶性制酸药物,例如氢氧化铝已表明可延滞胃排空,而一些硷性药物则能加速胃排空。某些有增加或减弱胃肠运动的药理作用的药物可影响胃排空的时间。胃排空也可受到下列因素影响,如各种疾病状况、机体活动状态、病人情绪的喜怒、食物的粘稠或脂肪性食物等。这些不同情况无疑引起口服药物吸收发生很大的差异。由于小肠一般是药物有效的吸收体,故常认为增加胃排空速率就会增加药物的吸收。胃排空速率仅是一个一级近似值,毋须对所有物质都要求保持准确。但重要的是认识到生物利用度的任何评价或各种产品优劣的任何比较,都必须考虑到胃肠运动对最终结局的潜在影响。

[ Gilbert S. Banker and Robert K. Chalmers: *Pharmaceutics and Pharmacy Practice* 《药剂学与药学实践》, 105~107, 1982 (英文) ]

孙其荣译 张紫洞校

## · 药物相互作用文摘 ·

### 锂剂和氟哌丁醇、氟奋乃静癸酸酯、三氟噻吨

一篇涉及锂剂相互作用的简短评论提及:“锂剂和氟哌丁醇、氟奋乃静癸酸酯及三氟噻吨中任一种药合并应用可产生以锥体外系为主要特症的神经过乱是十分明显的”。这是对文献已报道病例综述的结果。一般说停药约一周后症状可缓解,而在蓄积疗法中症状消除约需2~3周。

作者认为:“这三种药物(特别是大剂量)与锂合用所产生的不良反应,表明这种合并用药是不

可取的,如必须合并应用,应特别小心,密切监督用药剂量及每个患者临床状况”。为了获得更好的疗效,在开始用锂剂预防之前,可先控制狂躁症状。

[ AJP 《澳大利亚药学杂志》, 64 (759): 408, 1983 (英文) ]

曾慎健译 戴诗文校