

生物利用度的研究进展

赖珺^{1,2}, 廖正根^{1*}, 杨明福², 梁新丽¹

(1. 江西中医学院现代中药制剂教育部重点实验室, 南昌 330004;

2. 赣州市人民医院药剂科, 江西 赣州 341000)

[摘要] 通过检索关于药物生物利用度近年来的国内外文献, 从生物利用度的定义与分类、提出与发展、影响口服药物生物利用度的因素和提高口服药物生物利用度方法等方面进行综述。

[关键词] 生物利用度; 生物利用程度; 生物利用速度

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2010)18-0226-04

Research and Progress of Bioavailability

LAI Jun^{1,2}, LIAO Zheng-gen^{1*}, YANG Ming-fu², LIANG Xin-li¹

(1. Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, JiangXi University of Traditional

Chinese Medicine, Ministry of Education, Nanchang 330004, China; 2. Department of Pharmacy,

The People's Hospital of Ganzhou, Ganzhou 341000, China)

[Abstract] Related literature about drug bioavailability was retrieved and analyzed, and the article reviewed from different aspects, such as the definition and classification of the bioavailability, the suggestion and development of it, and the influencing factors on oral drug bioavailability and the methods to improve it.

[Key words] bioavailability; biological utilization degree; biological utilization rate

1 生物利用度的定义与分类

生物利用度是指制剂中药物被吸收进入人体循环的速度与程度。生物利用度是反映所给药物进入人体循环的药量比例, 它描述口服药物由胃肠道吸收, 及经过肝脏而到达体循环血液中的药量占口服剂量的百分比。包括生物利用程度与生物利用速度。生物利用的程度(EBA)系指试验制剂与参比制剂吸收药物总量的比值, 用以衡量药物吸收程度的大小。可用两者的血药浓度-时间曲线下的面积(AUC)之比来求算。生物利用的速度(RBA)反映了口服后血药浓度峰值的出现时间及幅度。主要决定于药物制剂的因素, 如片剂或胶囊剂等固体剂型的溶出速率快, 药物颗粒表面迅速溶出而扩散到肠黏膜, 则血药浓度的峰值出现早, 峰值的绝对值亦大。通常用血药浓度达峰时间或用吸收速度常数

来衡量药物吸收的快慢^[1]。

生物利用度分为绝对生物利用度与相对生物利用度。绝对生物利用度是药物吸收进入体循环的量与给药剂量的比值, 实际工作中以血管外给药制剂与静脉注射的药-时曲线下面积(AUC)的比值; 相对生物利用度是同一种药物不同制剂之间比较吸收程度与速度而得到的生物利用度。二者的计算公式分别为:(脚注 T 与 R 分别代表受试制剂与参比制剂, iv 表示静脉注射给药, D 表示给药剂量)^[2]。

$$\text{绝对生物利用度} = \frac{\text{AUC}_T \times D_{iv}}{\text{AUC}_{iv} \times D_T} \times 100\%$$

$$\text{相对生物利用度} = \frac{\text{AUC}_T \times D_R}{\text{AUC}_R \times D_T} \times 100\%$$

2 生物利用度的提出与发展

生物利用度这一概念在 1945 年就被 oser 提出, 60 年代后由于发现一些药物制剂符合当时的药典规定, 化学成分相同、含量相等, 但用于动物和人体时,

血药浓度和吸收速率不一样而屡次发生药剂生物利用度问题而出现严重的医疗事故, 才被人们充分认识和承认, 如 1968 年澳大利亚生产的苯妥英钠片剂, 病人服用疗效一致很好。后来, 有人将处方中的辅料 CaSO₄ 改为乳糖, 其他

[收稿日期] 20100802(013)

[第一作者] 赖珺, 硕士, 研究方向: 药物新剂型与新技术, Tel: 13479998092, E-mail: laijunfiend2002@yahoo.com.cn

[通讯作者] * 廖正根, 博士, 教授, 从事药物新剂型与新技术研究, Tel: 0791-7119011, E-mail: lyzlyg@163.com

未变, 结果临床应用时连续发生中毒事件, 引起人们特别注意。经研究发现, 将处方中的 CaSO_4 改为乳糖以后, 压制的片剂体外释放和体内吸收都大大提高, 使血药浓度超过了最低中毒浓度, 因此发生中毒事件, 因此对其研究也日渐被人们重视。

生物利用度的体外研究一般口服药物的溶出度研究为其控制指标, 如 1970 年的《美国药典》(USP) 就规定了一些制剂需做体外溶出试验, 作为控制生物利用度的指标, 在以后的各国药典中越来越多收录的制剂需做体外溶出试验, 《中国药典》自 1975 年版(二部) 附录记录了片剂、胶囊剂和固体剂型的溶出度测定方法, 1995 年版已有半数以上的片剂及胶囊剂需做溶出度测定。

生物利用度体内研究通常是以血浆药物浓度-时间曲线 ($C-t$ 曲线) 下面积 (AUC) 和用药后所能达到的最高血药浓度 (峰浓度, 峰值, C_{\max}) 以及到达最高血药浓度的时间 (达峰时间 t_{\max}) 来表示。

3 影响生物利用度的因素

影响口服药物生物利用度的因素很多^[3], 例如: 化合物的理化特性: 立体化学结构(包括手性)、进入细胞膜的比例、分子量、分子体积、 pK_a 、溶解度、渗透性、亲水亲脂性、化合物稳定性、分配系数、剂型特性(如崩解时限、溶出速率)及一些工艺条件等。胃肠道环境和解剖生理状态: 胃肠道内液体的作用(肠 pH 值、胆汁的影响、淋巴液流量等), 药物在胃肠道内的转运情况(小肠上皮细胞中各种特异性转运系统和多药耐药性(MDR)、 p -糖蛋白等), 吸收部位的表面积与局部血流, 药物代谢的影响, 肠道菌株等。其他因素: 病理状态、基因差异、个体差异、种族差异、药物相互作用、药物与饮食、营养的相互作用等。

4 提高药物生物利用度的方法

口服药物生物利用度低下的原因大致可归纳为 3 种: 药物溶解度和溶出速率较少; 药物的胃肠道黏膜渗透性较差以及药物在体内快速消除。基于药物的溶解度和溶出速率较少导致口服药物生物利用度低下的改进方法主要围绕在增加药物的表面积、提高药物的溶解度或两种手段联合应用等方法上, 如传统的成盐、增加增溶剂、助溶剂等方法。除此之外, 通过改变难溶性药物的分子结构, 选用合适的载体和制剂技术改善其理化性质, 提高其与胃肠道黏膜的亲合性和透过性等, 也是改善其口服生物利用度的有效途径, 如近代发展起来的超微粉碎技术、固体分散技术、分子包合技术和乳化技术等。基于药物胃肠道黏膜渗透性较差导致口服药物生物利用度低下的改进方法主要围绕在使用吸收促进剂及延长药物在胃肠道的滞留时间等方法上, 如选择表面活性剂, 制成胃滞留制剂等, 一些在胃肠道特定部位主动吸收的药物尚可制成定位释药制剂。由于药物的消除大多都与药物的浓度成正比, 因此减慢药物的释放, 使血药浓度维持在相对较低的浓度可以减慢药物的消除速度, 故对体内快速消除的药物, 制成缓控释制剂可能可以提高生物利用度。此

外, 其中一些方法, 如微乳技术可能兼有增加药物的表面积、提高药物的溶解度, 促进药物的吸收等多种作用, 但微乳技术需要使用大量的对人胃肠道黏膜有损伤作用的表面活性剂, 限制了微乳技术的广泛使用。

4.1 增加药物的溶解度和溶出速率

4.1.1 药物的结构修饰

4.1.1.1 合成水溶性前体 药物通过成酯、成盐, 或进行分子结构修饰形成以共价键结合亲水性大分子的前体药物, 可增加难溶性药物的水溶性, 有利于在胃肠道的吸收。前体药物在体内通过酶解或水解等作用转化为原药而发挥疗效。药物与无机酸成酯或成盐可显著改善其在水中的溶解性, 进而改善其生物利用度和提高疗效。依托泊苷为一抗癌药物, 难溶于水, 影响其临床应用, chabot 等^[4] 比较了其磷酸酯前药与原药在人体内的吸收, 发现无论在高剂量 ($>100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 或低剂量 ($<100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 下, 前药较之原药的生物利用度皆有约 19% 的提高。

4.1.1.2 合成磷脂复合物 药物与磷脂结合形成药物磷脂复合物可使药物的溶解度等理化性质发生显著改变。难溶性药物与磷脂形成复合物, 可使药物的脂溶性显著增强, 尽管药物在水中的溶解度并没有提高, 但是由于磷脂与细胞膜的高度亲和性, 可促进药物分子与细胞膜结合而促进吸收, 提高药物的口服生物利用度。苦参素具有抗癌、抗病毒、抗寄生虫、抗炎、抗心律失常及明显升高白细胞作用, 具有广阔的开发前景。该药口服后吸收较差, 生物利用度低, 将其制成磷脂复合物, 大鼠体内口服给药药物动力学研究表明: 给予复合物后苦参素的曲线下面积 (AUC) 较单纯给予苦参素有显著提高, 从 $4.52 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 提高到 $6.21 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 复合物的生物利用度提高了 1.4 倍^[5]。可见将苦参素制成磷脂复合物, 可促进苦参素吸收, 提高血浆中药物浓度。

4.1.2 制备成环糊精包合物 难溶性药物与环糊精形成包合物后, 药物分子被包含于环糊精分子空腔中, 具有很高的分散度, 同时由于环糊精的亲水性, 使包合物具有良好的可润湿性, 药物得到了增溶, 其体外溶出特性和人体生物利用度从而改善。如酮洛芬的 β -CD 包合物在 5 min 内全部溶出, 而原药粉末在相同溶出介质中 60 min 内只溶出 50.1%; 口服给药后, 包合物的 C_{\max} , $\text{AUC}_{0-8 \text{ h}}$ 分别较原药粉末提高了 6 倍和 3 倍^[6]。肖莉^[7] 等利用羟丙基- β -环糊精包合技术, 制成水飞蓟素与羟丙基- β -环糊精包合物, 以增加水飞蓟素的溶解性能并对其制备工艺作了系统的研究。体外实验表明, 水飞蓟素与羟丙基- β -环糊精包合物的溶解度增加了 27 倍, 体外溶出度增加了 1 倍。动物体内吸收实验结果表明: 分别服用相同剂量的复合物和水飞蓟素制剂, 服用复合物组鼠血浆中水飞蓟素的生物利用度比服用水飞蓟素制剂组提高了 $(142.0 \pm 38.4)\%$, 显著提高了水飞蓟素口服制剂的生物利用度。

4.1.3 制备成固体分散体 难溶性药物与适宜载体形成的固体分散体中, 药物以微晶态、无定型态、胶体分散态或分子

分散态存在,具有很大的分散度,当与胃肠液接触后,药物的溶出速度加快,可促进药物的吸收,提高生物利用度。制备固体分散体常选用亲水性或两亲性载体材料,以不同载体材料制成的固体分散体对药物溶出的影响不同^[8]。如以 PEG 为载体,随着 PEG 用量增加,药物的溶出速率增加,PEG 的增加可提高药物的吸收量,但药物的吸收速率不受影响。以磷脂为载体制备的固体分散体可提高药物的峰浓度,缩短达峰时间,但药时曲线下面积无显著差异。制备固体分散体的关键在于形成并保持药物的高度分散状态,一般采用熔融法和溶剂法;对于热稳定性差和难溶于常用有机溶剂的药物,则可使用增溶剂、混合溶剂以及喷雾干燥、冷冻干燥等制剂技术。如王展等^[9]以 PEG 6000 为载体,用熔融法制备了葛根素的固体分散体,药物的体外溶出速率和溶解度显著增大。

4.1.4 共研磨技术的应用 1960 年初药物与辅料共同研磨技术开始在药学领域应用,它通过降低药物的结晶度、增加表面积、改善可润湿性等作用促进难溶性药物的溶出。这种技术具有简便易行、成本低廉、无毒无害及效果明显等特点。储茂泉等^[10]将难溶性药物丹参酮(Tanshinone, TAN)与预胶化淀粉(pregelatinized starch, PGS)共研磨制备成共研磨混合物,测定了 TAN 原料药和共研磨混合物的溶出度,通过扫描电镜分析了丹参酮的存在状态。结果表明共研磨混合物的溶出度较 TAN 原料药有显著提高,共研磨 3 h 的研磨混合物中, TAN 以无定形态或超微颗粒附着于载体表面,提高了生物利用度。

4.1.5 超微粉碎技术 超微粉碎技术是 20 世纪 70 年代以后为适应现代高新技术的发展而派生的一种物料加工新技术,可将中药材从传统粉碎工艺得到的中心粒径为 150 ~200 目的粉末(75 μm 以上)粉碎到中心粒径达 5 ~10 μm 以下。在该细度条件下,一般药材细胞的破壁率 95%,细胞内的有效成分可直接被吸收,达到快速、高效的治疗效果。此外,超微粉碎在低温状态下进行粉碎和速度快的特点,可最大程度地保留中药材中各种活性成分。桂卉等^[11]对超微粉碎与常规粉碎下茯苓药材中茯苓多糖溶出量和溶出速度进行了对比研究,结果表明,超微粉与常规细粉的溶出度参数之间存在极显著性($P < 0.01$),超微粉碎可提高茯苓药材的茯苓多糖溶出量和溶出速度。

4.2 增加药物的吸收

4.2.1 加入吸收促进剂 在影响口服药物生物利用度的各种因素中,药物透过性差的问题非常重要。通常大分子和极性药物很难透过生物膜,如口服肽类及蛋白质的生物利用度仅为 2% ~3%,可使用吸收促进剂来提高药物通过肠黏膜吸收的能力。目前研究较多的吸收促进剂主要包括生物黏附性高分子聚合物如壳聚糖及其衍生物、卡波姆,表面活性剂,胆酸盐,脂肪酸及其盐等。吸收促进剂的促吸收机制主要是增加细胞膜通透性或旁细胞途径吸收,但促进剂的毒性往往与其作用机制有关。当促进剂用量过大或使用方法不

当时,促进剂就会转化为对局部或全身产生毒性的有害物质。前者通过增加细胞膜通透性往往引起膜损伤,具有不可逆性,毒性较大;后者通过调节紧密连接的孔径促进吸收,往往具有可逆性,毒性较小^[12]。对促进剂安全性的担忧,主要是因为促进剂扰乱肠黏膜屏障层后,肠道内毒素及其他化学物质有可能被吸收进入血循环而致副反应。所以运用加入吸收促进剂方法来提高生物利用度时要同时兼顾安全性问题。廖正根等^[13]研究了复合吸收促进剂对葛根素肠吸收及毒性的影响,表明复合吸收促进剂:1% 壳聚糖、0.02% 白芷挥发油、0.06% 冰片配伍具有协同作用,葛根素在大鼠十二指肠、空肠、回肠以及结肠的吸收渗透系数分别提高到 1.8, 3.0, 5.6, 1.6 倍,且复合吸收促进剂对大鼠无肠黏膜毒性。

4.2.2 改变吸收途径 制备纳米级微粒,通过派伊尔结(peyer's patches)和其他肠系淋巴组织吸收是提高高分子量药物吸收的一种常用方法。但纳米级微粒的粒径并非越小越好,只有粒径适宜的粒子才能在肠中有明显的吸收^[14],而且吸收部位也具特异性,如回肠是人参皂苷 Rd 固体脂质纳米粒的最佳吸收部位^[15]。

4.2.3 制成胃内滞留制剂 研究认为大多数口服药物主要在小肠中上部(十二指肠至回肠远端)的无菌部位吸收,药物通过此处以后,在结肠部位将被逐渐增多的细菌所分解,在该部位只有极少量药物和代谢物被吸收。在小肠中上部释放药物的量越大,药物被吸收的就越多;在该部位滞留时间越长,吸收时间也越长。胃内滞留型控缓释制剂,是一类能延长药物在胃内滞留时间增加药物在胃或十二指肠的吸收程度,降低毒副作用,稳定血药浓度,减少服药次数,提高临床疗效的新剂型^[16-17]。胃内滞留型制剂在胃内的停留时间较一般制剂长(通常 D 4 h),通过制剂中聚合物的作用缓慢释放药物,从而提高药物的生物利用度。Davis 等人为了克服病人服药时产生的哽气和作呕现象,于 1968 年首先提出这种相对密度小于 1,可漂浮于液面上的新型制剂概念。此后,随着亲水凝胶材料的发展和制备工艺的改进,胃滞留给药系统的研究获得了长足的进步,成为缓控释制剂中能够在特定部位促进药物有效吸收的“生物有效制剂”。

4.2.4 制成生物黏附制剂 生物黏附给药系统是利用材料对生物黏膜表面的黏附性能,使给药系统在生物膜的特定部位滞留时间延长,或达到药物在特定部位吸收的目的。将药物制成生物黏附制剂,可提高药物生物利用度,如胃肠黏附能延长给药系统在胃肠的滞留时间,提高药物生物利用度。尹莉芳等^[18]将氧化苦参碱制成生物黏附缓释片,并考察了其在 Beagle 犬体内的药动学过程。结果表明,黏附系统生物利用度较胶囊提高了,为 110.9。Bernkop-Schnurch 等^[19]将甲壳胺和乙二胺四乙酸二钠盐先进行偶联,再将蛋白酶抑制剂通过 EDTA 和甲壳胺偶联成复合物。体外实验表明复合物有较好的酶抑制作用,其酶抑制力随酶抑制剂在甲壳胺分子中的比例量增加而增强,但复合物的黏附能力随着酶抑制剂比例量的增加而快速降低。甲壳胺-EDTA-酶抑制剂复合

物可作为肽类药物口服给药的载体,复合物中酶抑制剂可抑制蛋白水解酶对肽类药物的降解。其黏附性可使给药系统和胃肠上皮细胞紧密接触,这样可降低给药系统和上皮细胞界面之间的间隙,有利于吸收,也可延长给药系统在胃肠道的滞留时间,提高生物利用度。

5 结语

近年来,研究者发现的难溶性药物越来越多,尤其是天然药物的有效成分多为难溶性,许多药物的溶解度为 $1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 以下。增加难溶性药物的溶解度,改善其溶出度,从而促进药物在人体的吸收,提高药物的临床疗效,已成为当代药物制剂开发的研究重点。随着药学领域中新技术、新材料的发展,难溶性药物通过口服给药也可获得较好的吸收和生物利用度。

[参考文献]

- [1] 陆明盛,屠锡德,朱家璧. 药剂的生物利用度 [M]. 北京:人民卫生出版社, 1983: 1, 74.
- [2] 梁文权. 生物药剂学与药物动力学 [M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2005: 329.
- [3] Hillgren K M, Kato A, Bocharde R T. *In vitro* system for studying intestinal drug absorption [J]. *Med Res Rev*, 1995, 15: 83.
- [4] Chabot G G, Arm and J P, Terret C, et al. Etoposide bioavailability after oral administration of the prodrug etoposide phosphate in cancer patients during a phase I study [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 14(7): 2020.
- [5] 韩玉梅,鄢丹,袁海龙. 苦参素磷脂复合物在大鼠体内的生物利用度研究 [J]. *中国中药杂志*, 2007, 32 (23): 2508.
- [6] Ahn K J, Him K M. Effects of cyclodextrin derivatives on bioavailability of Ketoprofen [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1997, 23(4): 397.
- [7] 肖莉,翟所迪,赵荣生,等. 水飞蓟素羟丙基-β-环糊精包合物在大鼠体内的生物利用度 [J]. *中国医院药学杂志*, 2006, 26(2): 140.
- [8] Teđilo V, Bruno S, Paulo C. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs [J]. *Drug Discovery Today*, 2007, 12 (23/24): 1068.
- [9] 王展,韩立炜,任天池. 葛根素-聚乙二醇 6000 固体分散体的制备及其溶解性能的研究 [J]. *北京中医药大学学报*, 2007, 30(5): 346.
- [10] 储茂泉,古宏晨,刘国杰. 丹参酮/预胶化淀粉共研磨混合物的研究 [J]. *中国现代应用药学杂志*, 2001, 18(5): 359.
- [11] 桂卉,梁少瑜,雷志钧,等. 超微粉碎对茯苓多糖溶出特性的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2009, 20(11): 2808.
- [12] Thanou M, Verhoef J C, Junginger H E. Chitosan and its derivatives as intestinal absorption enhancers [J]. *Adv Drug Del Rev*, 2001, 50: s91.
- [13] 廖正根,赖珺,梁新丽,等. 复合吸收促进剂对葛根素肠吸收及毒性的影响 [J]. *中草药*, 2009, 40(7): 1099.
- [14] 李春,冯祎飞,赵鹰,等. 纳米粒的制备方法在药物制剂中的应用概况 [J]. *天津药学*, 2009, 21(6): 59.
- [15] 罗德凤,叶建涛,张毅珊,等. 人参皂苷 Rd 固体脂质纳米粒的体外释放和大鼠的在体吸收 [J]. *中国药理学通报*, 2009, 25(7): 923.
- [16] 曲莉,王智民,仝燕. 胃滞留漂浮型缓控释制剂的研究概况 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2006, 12(7): 66.
- [17] 王锐利,张淑秋. 胃漂浮片的研究进展 [J]. *山西医科大学药学院*, 2003, 36(2): 260-262.
- [18] 尹莉芳,王广基,张陆勇,等. 氧化苦参碱生物黏附缓释片在 Beagle 犬体内的药动学 [J]. *中国药科大学学报*, 2008, 39(6): 523.
- [19] Bemkop-Schnurch A. Intestinal peptide and protein delivery: Novel bioadhesive drugcarrier matrix shielding from enzymatic attack [J]. *J Pharm Sci*, 2003, 87 (4): 430.

[责任编辑 邹晓翠]