

• 北京医科大学药学院陆直等用冷冻干燥法制备苯妥英 (DPH) - $\beta$ CD包合物, 并通过实验证明生物利用度优于苯妥英钠。

#### 4. 降低毒性和副作用

口服药物中对胃肠引起副作用的屡见不鲜, 众所周知的有阿司匹林, 为防止其副作用, 现有微囊阿司匹林制剂商品。CD包接是分子状态的, 有“分子胶囊”之称, 它可发挥微囊、毫微囊所不及的特殊作用, 由于CD的包接缓和了对胃肠粘膜的接触而减轻胃肠的副作用。

• Szejtli等报道消炎痛CD包合物对鼠给药较消炎痛形成溃疡的程度显著减轻。

表11 鼠口服药物原粉或包合物后出现的胃副作用

药 物	口 服 量 (mg/kg)	胃副作用程度(P<0.01)	
		原 粉	包接化合物
布洛芬	2.5	4.0±0	4.0±0
布洛芬	12.5	3.8±2.0	3.4±0.4
氟灭酸	100	1.0±0.3	1.4±0.3
保泰松	100	2.3±0.5	0.6±0.2

• 南部直树等报道 $\beta$ -CD包接非甾体抗炎药经口服对鼠胃副作用可显著减轻(表11)。

• 天津中药三厂钟述华等用 $\beta$ -CD与冰片、薄荷脑、羌活油进行包接, 避免了冰片与薄荷脑的共熔现象, 遮盖了羌活油的异臭, 保护了它的挥发性, 并大大降低了苦味, 解决了该厂多年来生产“脑立清片”和“天津感冒冲剂”的老大难问题。

• 国外很多厂商利用CD的这种性质制成香浴液或制成安定的食用香料, 并可调节释放香味。

### 结 束 语

综上所述, 环糊精生产采用天然原料—资源极为丰富的淀粉, 且生产过程是生物合成, 产品极为安全。鉴于其分子结构的特殊性决定了上述的种种理化、药理等卓越性质。环糊精是一种很有希望的新辅料, 但其应用尚待开发, 特别是包接技术、检测、鉴定等方面急待去探索和实践。

(参考文献25篇略)

## 清除率的基本概念

milo Gibaldi(美国, 华盛顿大学药系)

临床药师或临床药理师很关键的一点是将测得的药物在人体内的生物特性与作用的大量数据, 进行整理归纳分析使之条理化, 从中找出主要项目。例如, 需要找出一特征值以描述一组资料并和其他科学统计资料相对照; 还要找出常用的药物动力学的参数: 生物利用度、半衰期、表观分布容积和清除率。幸运的是有一个单一直可以描述大量资料。

某种条件下药物的单剂量或持续使用

后, 可测其血液中浓度并用此数据计算出药物清除率(CL)。清除率是药物特有的参数; 但同一个体由于给药方式不同而是可变的, 而个体间差异也相当大, 并受疾病与药物相互作用的影响。清除率表示药物从体内消除, 实际是药物在体内保留时间的粗略估计。清除率单位不是时间单位而是流量单位, 即ml/min或L/hr。

为了理解清除率的概念, 设想药物占据一定的、数值上可能比体重大或小若干倍的

体内空间和体积。给药后若药物经代谢和排泄，必须进一步假设药物在整个空间浓度不是均匀地减少，或宁可说容积的单元是药物的连续耗尽。药物每单位时间从总的假设容积中的恒定部份完全消除，所以药物是以每分钟若干ml或每小时若干升清除。

清除率代表某些器官（如肝、肾等）代谢和排泄药物的能力及这些器官血流速度两者的内在能力。这一概念的最好理解可以考虑为一单纯通过离体灌流器官系统并具有一清除药物的器官。

由动脉进入器官的药物浓度保持恒定，而药进入器官的速度也是恒定并且等于血流量〔Q〕与动脉药物浓度〔Ca〕的积。由于一部分药物流经器官时被消除，所以离开器官的静脉血中药物浓度〔Cv〕低于动脉血中药物浓度。

$$\text{消除速度} = Q [Ca - Cv]$$

消除速度与输入（动脉）药物浓度的比率即为药物清除率〔CL〕：

$$CL = Q [Ca - Cv] / Ca$$

当试图将药物清除率的概念扩大到整个动物，我们遇到两个重要难题。其一，药物几乎总是经一个以上器官消除。其二，通过适当器官的药物浓度的动静脉差异难以按常规测量。

我们只要通过改变定义就可解决第一个问题。整体动物的药物CL（总清除率）反映了所有消除药物的器官的清除率总和。只有特定器官的CL能以常规测定的为肾脏CL，采取同时测血液和尿液中药物浓度获得。有时当我们充分理解药物的处置后，就可以安全地假定总的CL与肾脏CL两者之差称为非肾脏清除率，主要反映药物的肝脏CL。

第二个问题通过辨清整体动物的药物消除速度与其血液中浓度的比率等于药物最终消除量与药物浓度时间曲线下总面积（AUC）的比率来解决。因为静脉注射后，药物消除量等于给药剂量故清除率按下式计算：

$$CL = \text{静脉剂量} / AUC$$

当药物持续、恒速经静脉输注则清除率可按下式计算：

$$CL = \text{输注速度} / C_{ss}$$

式中C<sub>ss</sub>为稳态的血药浓度。若口服给药时，常常由于完全的生物利用度无法确定，故剂量对AUC比率可称为药物表现CL。

需要了解药物CL的主要原因是为了预计在稳态时的药物浓度或预计在稳态时获得给药浓度的需要剂量。随着一定时间间隔内重复给予一定剂量药物，在稳态时的平均药物浓度〔C(av)〕是与该药给药速度〔DR〕、药物生物利用度及其清除率有关：

$$C(av) = F [DR] / CL$$

式中F（生物利用度）为所给药物剂量实际达到血液的部分。如果每8h给400mg剂量的药物，那么DR为50mg/h。特别有意义的是，清除率与生物利用度比率实际上是药物的表现清除率，因此正规的生物利用度研究不需要由口服单剂量后所获得的数据来预计稳态的条件。

显然特殊病人了解药物的清除率或表现清除率有重要意义，不论我们究竟是否理解其定义。病人中CL的差异为调整剂量个体化或为特殊疾病如肝病或肾衰、年轻或年老，代谢弱或强等病人的剂量方案提供依据。基于CL不同的剂量调整将导致类似的平均稳态药浓。普遍的设想是在药物安全和有效方面等量的血液浓度将趋向于产生相同的反应。

当药物非肾CL等于其肝脏CL的假设成立的话，了解药物CL的好处是明显的。药物在肝脏代谢的各种动力学模型已经发展，例如有关肝脏清除率与肝脏血流、肝脏本身的代谢能力及药物的血浆蛋白结合率。这些关系在生物利用度、药物相互作用及疾病对药动学的影响诸方面有极大帮助。

口服给药后肝脏代谢的动力学模型可预示药物是否受到大量代谢还是可忽略的首

代谢。这样就很容易理解并在某种情况下预测药物相互作用包括药物代谢的抑制或兴奋及从血浆蛋白结合部位置换的动力学结果。这些模型也可较深地提供关于肝脏疾病是如何影响药物动力学的。

### 结束语

总之，一种药物的CL或表观CL通常简

单地测量和代表了药物最重要的动力学特征。药物CL的计算不仅适用于健康年轻受试者而且还适用于各种病人群体，因此调节剂量有了依据，药物应用就更为明智合理。

[ J Clin pharmacol《临床药理学杂志》，26: 330~331, 1986(英文) ]

郭涛译 张紫洞校

## 扑热息痛注射液生物利用度研究

江苏省军区苏州长征制药厂

阎政 樊启荣 孙长富

肌肉注射是药物迅速发挥疗效的重要给药途径，其吸收速度仅次于静脉注射<sup>(1)</sup>。但也有些药物的注射液肌注的疗效往往低于口服剂型。生物利用度研究证明，这些药物（安定、地高辛等）由于水溶性低，使用丙二醇-水混合溶媒制成的注射液，在给药局部体液稀释，溶剂分散，pH改变等因素影响下析出结晶是其吸收差的主要原因<sup>(2)</sup>。扑热息痛水溶性较低（1:70），笔者选用PEG 400-水混合溶媒系统及合理的处方组成和制备方法，现已制备出理化性质稳定的注射液<sup>(3)</sup>。本文介绍采用家兔血药浓度测定方法<sup>(4)</sup>，以符合法定标准的扑热息痛片剂作参比制剂<sup>(1)(5)</sup>。探讨扑热息痛注射液肌注的生物利用度和药物动力学。

### 材料与方 法

#### 一、材 料

扑热息痛注射液：2ml：0.25g，本厂生产，批号841220

扑热息痛片：0.5g/片，苏州第一制药厂，批号840821Ba(OH)<sub>2</sub>、ZnSO<sub>4</sub>均为A、R规格。

751型分光光度计：上海分析仪器厂。

#### 二、方 法

1. 给药与采血：健康雄性家兔六只，体重2.25~2.5kg，给药前禁食20小时，随机分两组，分别肌肉注射液和口服片剂，肌注于后腿股四头肌，口服以片剂送入咽部吞服为准，剂量均按100mg/kg，间隔两周作自身交叉给药，每只动物给药前采血一次，给药后15、30、45min、1、1.25、1.5、2、2.5、3、4、6、8、hr各采血一次，分别收集于10ml离心试管，于水浴37℃保温2hr，以3000转/分离心15min，取血清1ml入50ml三角瓶加蒸馏水使成6ml，以下操作同标准曲线项下。

2. 标准曲线：精取扑热息痛精品20mg，置100ml容量瓶以新鲜蒸馏水溶解并稀释至刻度，分别取0.2、0.4、0.6、0.8、1.0、1.2、1.4ml入50ml三角瓶，各加入1ml兔血清，分别加蒸馏水使成6ml混匀，分别加.12N Ba(OH)<sub>2</sub>液4.5ml，摇匀并静置2min，各加2% ZnSO<sub>4</sub>溶液4.5ml和蒸馏水5ml摇和，用双层滤纸过滤，取此滤液于751型分光光度计245nm波长测吸收度A，用试剂加血清作空白对照，将数据按直线回归，求得直线方程： $\mu g = 339.25A - 3.7975$  ( $r = 0.9988$ )，将动物实验所测A代入回归方程求出血药浓度数据。