

食物对口服药物疗效的影响

王悦¹, 刘欢², 王成港^{2*}, 王杏林²

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193

摘要: 国内外的新药研究中, 逐渐强调食物对口服药物疗效的影响, 这对新开发药物的安全性以及有效性有着积极的作用。本文主要从食物对药物吸收、代谢的影响、对不同剂型及辅料的影响等方面阐述了食物对口服药物疗效的影响。这不仅为提高临床用药水平提出了合理的建议, 而且对用制剂技术改善食物对药物吸收代谢的影响有着重要的意义。

关键词: 食物; 药物疗效; 吸收; 代谢; 制剂技术

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2012)02 - 0167 - 04

Effect of food on efficacy of oral medicine

WANG Yue¹, LIU Huan², WANG Cheng-gang², WANG Xing-lin²

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: The effect of food on efficacy of oral medicine is more and more important for new medicine research both at home and abroad, which is to promote safety and effectiveness in the process of new medicine research and development. The article tried to discuss and analyze the food effect on drug from the following aspects: the effect of food on the absorption of drug, the metabolism of drug, and the choice of dosage form and excipients, etc. It is not only to provide some reasonable suggestions for clinical drug use level, but also be important in improving the influence of food on drug absorption and metabolism by using preparation technology.

Key words: food; drug efficacy; absorption; metabolism; preparation technology

大量的临床研究表明, 食物可以影响胃肠道内药物的吸收、代谢、排泄等过程, 从而影响口服药物的作用与疗效^[1]。近几年来, 食物对药物疗效的影响虽然在临床用药方面得到了一定的关注, 但是在新药研发中, 还没有受到足够的重视, 尤其是在试验设计时, 未能充分考虑食物对药物的吸收速率和吸收程度可能产生的影响^[2]。因此, 从制剂角度进一步研究食物对药物疗效的影响, 对提高合理用药水平有着重要的意义。本文查阅了国内外相关文献, 就食物对药物吸收、代谢以及不同剂型和辅料的影响等方面阐述了食物对药物疗效的影响。

1 影响药物吸收

食物对药物吸收的影响主要与进食前后胃肠道生理状态的改变有关, 如胃肠道 pH 值的变化, 胃排空速率的改变, 胃酸、胆汁、胰液分泌的变化等^[3]。

这些改变对于理化性质及作用机制不同的药物, 影响也不尽相同。

空腹时胃内 pH 值为 2, 进食后升至 6, 随着胃酸分泌的增加, 在进食约 1 h 内胃内 pH 值又重新降至 2, 这种变化对弱酸或弱碱性药物的溶出、吸收有着较大的影响。药物的吸收程度由其本身的 pKa 值和所在环境的 pH 值决定。细胞膜是由磷脂双分子层组成, 某些药物通过被动扩散透过上皮细胞膜, 而分子性的药物更易透过细胞膜而被吸收^[4]。因此, 胃肠道 pH 值的变化会影响药物的解离程度, 改变药物存在的状态, 从而影响药物在胃肠道内的吸收程度。

食物能降低胃排空速率, 增加药物在胃内的滞留时间, 从而导致某些药物达峰时间延迟。夏笔军等^[5]研究了进食对氟罗沙星片生物利用度的影响, 比

收稿日期: 2011-09-06

作者简介: 王悦, 硕士, 从事药物制剂研究工作。Tel: 13820366016 E-mail: aa19850928aa@yahoo.cn

*通讯作者 王成港, 硕士, 副研究员, 从事药物制剂研究工作。Tel: (022)23006879 E-mail: wcg666@gmail.com

较了健康受试者在空腹和进食条件下口服氟罗沙星片后尿药浓度的变化,并以尿药排泄量计算生物利用度。结果表明,食物的存在对氟罗沙星片生物利用度无明显影响,但可降低胃排空速率,延长该药在胃中停留的时间,从而延缓氟罗沙星的吸收速率。此外,药物的吸收方式不同,食物对其影响也不同。以在小肠吸收的药物为例,若药物在小肠以被动吸收方式吸收,食物则会减缓胃排空速率,从而减缓小肠吸收药物的速率,延长起效时间,降低其作用效果。然而,若药物在小肠以主动转运方式吸收,空腹服用则会大大提高药物到达小肠吸收部位的速度,加快吸收的饱和,因而大量药物被排出体外,导致药物的吸收总量降低;饭后服用则会延缓胃排空速率,使药物可持续到达小肠吸收部位,即使未达到饱和也会加大吸收总量,提高作用效果^[6]。

2 影响药物代谢

食物对药物代谢的影响主要是由于不同食物成分可改变胃肠道环境或直接与药物发生相互作用。高脂类食物会增加胆汁分泌,胆汁中的胆酸离子具有表面活性作用,能增加药物(尤其是脂溶性药物)的溶解度,促进其吸收^[7];同时,由于饭后内脏器官和淋巴血流量增加,提高了某些首关效应高的药物的生物利用度。但高脂类食物也会减少某些药物的吸收, Persson 等^[8]利用猪小肠灌注模型,将环孢素通过空肠等渗溶液和含有 P-糖蛋白抑制剂(维拉帕米)或内源性油脂的等渗溶液灌注,结果环孢素与维拉帕米同时服用比单独给予环孢素等渗溶液的吸收率增加了 1.6 倍,提示维拉帕米增加了环孢素的空肠吸收;然而,食物中增加油脂的摄入使得环孢素的吸收下降了 50%,表明食物中的油脂抑制了环孢素的吸收。高蛋白的食物会与氨基酸类药物发生竞争,延迟氨基酸类药物的吸收。以左旋多巴为例,该药为抗震颤麻痹药,用于原发性震颤麻痹症及非药源性震颤麻痹综合征。左旋多巴通过小肠的主动转运吸收,食物中的芳香氨基酸能与其竞争同一载体,从而导致该药的吸收减少,疗效降低。故服用左旋多巴时应避免同时进食高蛋白食物^[9]。此外,食物中的蛋白质对药物的氧化代谢有着显著影响,高蛋白食物可加速药物在肝脏的代谢,而低蛋白食物的作用则恰恰相反。唐玲等^[10]研究了高蛋白饮食对犬体内莫昔沙星药动学的影响,结果表明,高蛋白饮食可减少莫昔沙星的吸收,加快其消除,明显影响其药动学。

食物中的金属离子也会影响药物的作用效果,有的药物能使体内某一离子浓度增加或减少,从而可以提高药物疗效或增加毒性。如强心苷的毒性剂量会引起心脏中 Na^+ 的增加和 K^+ 的严重减少,因此,增加血浆中 K^+ 的浓度可以缓解强心苷毒性剂量引起的中毒症状^[11]。此外,有的药物可与金属离子形成配合体或螯合物,影响药物吸收。张维琴等^[12]对促排铜系元素的螯合药物 HBED 与金属离子螯合能力进行了研究,结果表明,HBED 与生物体内某些必须的金属离子有较大的螯合能力,从而影响生物细胞的正常代谢,增加对生物体细胞的毒性。四环素类药物可以和食物中的 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Al^{3+} 等离子形成络合物最终导致该类药物的吸收减少^[13]。

食物中的活性成分可改变药物在体内的代谢过程。如机体摄入葡萄柚汁后,小肠和肝脏中的某些药物代谢酶的活性受到抑制,如可以抑制肠道细胞色素 P4503A4 (CYP3A4) 的作用,使某些药物在胃肠道的代谢程度降低,增加药物的吸收。Mangano 等^[14]给大鼠同时灌胃环孢素 A (5 mg/kg) 和葡萄柚汁或水,计算血药浓度-时间曲线下面积 (AUC) 和达峰血药浓度。结果表明,环孢素 A 的 AUC 与达峰血药浓度同服葡萄柚汁组比同服水组分别提高 31%、20%。

3 对不同制剂的影响

3.1 辅料因素

食物对药物的作用效果受制剂辅料的影响,即使是同一种药物的同一剂型,如果辅料不同,食物对其影响也不同。Gai 等^[15]研究了食物对不同辅料的碳酸锂缓释片的影响,结果表明进食后亲油型缓释片的相对生物利用度较进食前明显降低,而亲水型缓释片受其影响较小。

在食物的影响下,药物制剂中的辅料通过不同的方式影响药物的释放曲线和生物利用度。制剂辅料中崩解剂磷酸钙,在高 pH 值条件下是不溶解的,进食后胃肠道 pH 值升高,使磷酸钙的溶解降低,从而影响药物的释放。交联甲羧纤维素(填充剂)在 pH 2~8 内可与弱碱类药物络合,进食改变胃内 pH 值,可以影响弱碱类药物的吸收。聚氧乙烯蓖麻油、聚乙二醇辛基苯基醚、普罗沙姆等作为表面活性剂可消除由于多次用药产生的耐药性,最大程度的使药物不受食物影响。增溶剂甘油一酯、二酯、三酯在食物作用下,增加胆酸和胰液的分泌,使油脂降解成脂肪酸和单酸甘油酯,暂时性的提高膜通

透性, 促进淋巴转运, 提高药物的吸收^[16]。

3.2 剂型因素

药物的疗效是否能受到食物的影响, 还与剂型因素有关。食物对剂型不同的药物的影响也不同。米莉莉等^[17]采用药尿法研究了食物对呋喃妥因肠溶包衣片 (NF-TA)、呋喃妥因缓释微丸 (NF-PE) 2 种不同剂型吸收的影响。结果表明, 进食条件下, NF-TA 平均累积尿药排泄率由空腹时 31.34% 提高至 41.46% ($P < 0.05$)。然而, 无论是在空腹还是在进食条件下, NF-PE 均无明显变化, 这说明 NF-TA 的吸收受食物的影响较大, 而 NF-PE 的吸收受食物影响不明显。

与普通制剂相比, 缓释制剂载药量较大^[18], 故研究食物对此类制剂的影响更为重要。Wildner 等^[19]研究了食物对苯妥英钠缓释胶囊吸收的影响。结果表明, 进食后再服用缓释胶囊, 可使苯妥英钠血药浓度明显增加, 从而增加该药物的不良反应。但情况也不尽于此, 以渗透泵片为例, 片心是由主药和辅料构成, 外由一半透膜包裹。在半透膜上有一个激光造成的小孔, 水透过半透膜使溶解的药物从小孔中释放出来。该剂型可在较长的时间内维持控速释放, 减少了服药的次数和血药浓度的波动。由于口服渗透泵制剂是零级释药过程, 因而不受释放环境 pH 值和胃肠道内其他因素的影响。渗透泵片的释药速度是吸收的限速因素, 如此一来, 即使首过效应大的药物在进食后也不会影响其生物利用度。Berg 等^[20]进行了食物对美托洛尔生物利用度影响的研究, 结果发现进食前后美托洛尔渗透泵片的 AUC 和达峰血药浓度无明显变化, 这就表明, 进食对美托洛尔渗透泵片无显著影响

3.3 包衣因素

食物与药物的相互作用还受到药物包衣的影响。肠溶性包衣材料 (如丙烯酸树脂), 溶解度受 pH 值影响, 从而达到肠溶的目的。这些材料在酸性环境中基本不溶, 但在各自特异的 pH 值范围中迅速溶解。进食后, 胃肠道 pH 值的变化会影响这类药物在胃和小肠内的释放, 从而使药物的生物利用度降低。刘芸等^[21]研究了食物对双氯芬酸钠肠溶微粒胶囊在人体内药动学的影响, 结果表明, 进食后服用该药可延长药物的达峰时间, 减小 AUC 和达峰血药浓度, 降低了该药物的生物利用度, 提示食物可以改变双氯芬酸钠肠溶微粒胶囊在人体内的药动学特性, 在确定给药方案时, 应充分考虑食

物的影响。

食物负作用即食物和药物之间的相互作用会降低餐后所服药物的生物利用度。Tanno 等^[22]设计了可以在小肠中下段开始崩解的肠包衣片, 并检测其是否可以减少狗体内的食物负作用。包衣片中含有模型药物曲恩汀, 包衣层为羟丙甲纤维素醋酸琥珀酸酯, 且考察不同琥珀酰基团数值对药物生物利用度的影响。在 pH 6.8 的肠液中, 随着琥珀酰基团的比例减少, 从肠包衣片中溶出药物推迟的时间增加。给饱食犬灌胃曲恩汀水溶性液体后, 曲恩汀的 AUC 为空腹犬的 1/8, 而采用曲恩汀肠包衣片给药未观察到食物的负作用, 可以提高该药物在饱食犬体内的吸收。实验结果表明, 通过制剂技术, 改变药物的吸收部位可以减少或消除食物对药物的影响。

4 结语

食物对药物的影响是多方面的, 如对药物吸收、代谢以及对不同剂型及辅料的影响等。因此, 应充分了解食物影响药物疗效的各种因素, 并在新药研发中充分考虑到这些因素, 利用制剂技术改善药物在体内的吸收代谢, 把食物对其影响降到最低。

参考文献

- [1] Evans A M. Influence of dietary components on the gastrointestinal metabolism and transport of drugs [J]. *Ther Drug Monit*, 2000, 22(1):131-136.
- [2] Gu C H, Li H, Levons J, *et al*. Predicting effect of food on extent of drug absorption based on physicochemical properties [J]. *Pharm Res*, 2007, 24(6): 1118-1130.
- [3] Singh B N. Effects of food on clinical pharmacokinetics [J]. *Clin Pharmacokinet*, 1999, 37(3): 213-255.
- [4] 梁文权. 生物药剂学与药代动力学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 13.
- [5] 夏笔军, 万新祥. 食物对氟罗沙星生物利用度的影响 [J]. *中国抗生素杂志*, 2003, 28(7): 438-448.
- [6] Welling P G. Effects of food on drug absorption [J]. *Annu Rev Nutr*, 1996, 16: 383-415.
- [7] Sugano K, Kataoka M, Mathews Cda C, *et al*. Prediction of food effect by bile micelles on oral drug absorption considering free fraction in intestinal fluid [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2010, 40(2): 118-124.
- [8] Persson E M, Nordgren A, Forsell P, *et al*. Improved understanding of the effect of food on drug absorption and bioavailability for lipophilic compounds using an intestinal pig perfusion model [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2008, 34(1): 22-29.

- [9] 钟春玖. 帕金森病药物治疗的个性化方案选择及其思考 [J]. 中国临床医学, 2004, 11(3): 275-277.
- [10] 唐玲, 向萍, 金梅, 等. 高蛋白饮食对犬体内莫昔沙星药动学的影响 [J]. 中国药房, 2010, 21(33): 3107-3109.
- [11] 邱碧丽, 程永现, 杜晓曦. 强心苷中毒机制及规避措施 [J]. 亚太传统医药, 2010, 6(4): 8-10.
- [12] 张维琴, 时明. 促排铜系元素的螯合药物 HBED 与金属离子螯合能力的研究 [J]. 山东医科大学学报, 1991, 29(4): 344-347.
- [13] 齐平, 孙定人, 靳颖华. 临床用药详解 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 21.
- [14] Mangano N G, Cutuli V M, Caruso A, *et al.* Grapefruit juice effects on the bioavailability of cyclosporine-A in rats [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2001, 5(1): 1-6.
- [15] Gai M N, Ferj S, Garcia E, *et al.* Evaluation of the *in vitro* and *in vivo* performance of two sustained-release lithium carbonate matrix tablets. Effect of different diets on the bioavailability [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1999, 25(2): 131-140.
- [16] Gokhale R. Food effects on drug formulation performance *in vivo* [J]. *Drug Del Technol*, 2006, 6(4): 62-72.
- [17] 米莉莉, 张少辉, 孙淑英. 食物对呋喃妥因不同剂型吸收的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2002, 11(6): 338-341.
- [18] 田振, 张晶, 周欣, 等. 口服中药多组分同步缓释制剂的研究进展 [J]. 中草药, 2011, 42(10): 2130-2134.
- [19] Wilder B J, Leppik I, Hietpas T J, *et al.* Effect of food on absorption of Dilantin Kapsels and Mylan extended phenytoin sodium capsules [J]. *Neurology*, 2001, 57(4): 582-589.
- [20] van den Berg G, van Steveninck F, Gubbens-Stibbe J M, *et al.* Influence of food on the bioavailability of metoprolol from an OROS system: a study in healthy volunteers [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1990, 39(3): 315-316.
- [21] 刘芸, 王曼丽, 徐辰, 等. 双氯芬酸钠肠溶微粒胶囊餐前、餐后药物动力学比较 [J]. 中国新药杂志, 2000, 9(8): 552-553.
- [22] Tanno F K, Sakuma S, Masaoka Y, *et al.* Site-specific drug delivery to the middle-to-lower region of the small intestine reduces food-drug interactions that are responsible for low drug absorption in the Fed State [J]. *J Pharm Sci*, 2008, 97(12): 5341-5353.