

药物动力学

(第二版)

〔美〕M. 吉伯尔迪 D. 佩里尔 著

科学出版社

药 物 动 力 学

(第 二 版)

〔美〕 M. 吉伯尔迪 D. 佩里尔 著

朱家璧 译

科 学 出 版 社

1 9 8 7

内 容 简 介

药物动力学是研究药物及其它化学物质在体内各种体液、组织和排泄物中随时间变化的规律，它是药学领域里二十多年来迅速发展起来的一门重要学科。其原理对药理学、药剂学、毒理学、新药设计、临床最优给药方案的拟订等具有重要指导意义。本书通俗、系统地介绍了药物动力学的原理和实际应用，以及阐明上述原理所必需的数学分析基本知识，既可用作教材，也可供从事药学研究与教学者、临床医师、药剂师及药厂工程技术人员等参考。

本书是第二版，内容有较大幅度的充实与更新。

M. Gibaldi, D. Perrier

PHARMACOKINETICS

Second Edition, Revised and Expanded

Marcel Dekker, 1982

药 物 动 力 学

(第 二 版)

〔美〕M. 吉伯尔迪 D. 佩里尔 著

朱家璧 译

责任编辑：白明珠、林长青

科学出版社出版

北京朝阳门内大街 137 号

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1981 年 3 月第 一 版 开本：850×1168 1/32

1987 年 3 月第 二 版 印张：15 1/8

1987 年 3 月第二次印刷 字数：398,000

印数：6,001—8,400

统一书号：14031·105

本社书号：4412·14

定价：4.25 元

译 者 的 话

1981年,科学出版社出版了由我翻译的美国吉伯尔迪等著的《药物动力学》(Pharmacokinetics)第一版中译本。这本书对国内药物动力学的理论学习与具体应用发挥了应有的作用,获得了较好的评价,使我倍感欣慰。

的确,1975年初版的原书,是国际药物动力学界公认的一本权威性专著。该书的特点是内容完整,系统性强,说理严谨,深入浅出,在美、日等国可直接作为高等院校高年级选修课程的教学参考书、博士研究生的教材,并直接为大学教师、科研与药检工作者、临床医师和药剂师服务,甚至成了药物动力学家手头必备的资料。

药物动力学是一门较年轻的学科,由于它具有很大的理论与实用价值,因此近年来无论是在研究方面还是在应用方面都有很大发展。鉴于这种情况,原著者在1982年底出版了该书的修订版(第二版)。译者读了此版本后,深感其内容之新颖和丰富。在内容上,新版中有三分之一是新增写的,其中包括清除率的概念,生理药物动力学模型,非隔室的统计矩分析方法,以及临床药物动力学的一些基本知识等;有三分之一已改得面目皆非,基本上不留旧痕;只有三分之一大体上还保留了原来的内容,但著者的态度十分严谨,对文字逐字逐句作了修改,力求含义更确切、精炼和更具逻辑性。译者在必要处添加了注释,以利读者理解。书末附上主要药物的药物动力学参数表,以利读者应用;在本书开头,译者重新编写了“药物动力学简介”。以上努力,希望能为缩短我国与国际药物动力学界的理论与应用方面的差距作出一点贡献。

最后,感谢南京药学院的院、系领导以及药剂学教研室有关同志对本书翻译工作的热心支持,特别是对在炎热的暑假中给予许多帮助的陆振达同志深表感谢。

朱家璧 1984.8. 于南京

第二版序言

药物动力学研究药物吸收、分布、代谢与排泄的经时过程，并研究这种过程与药物及化学物质的药理(治疗和毒理)作用的强度和经时过程之间的关系。药物动力学是一门定量科学，它需要研究者至少具备微积分学的数学知识；它也是一门生物科学，给生物医学工作者以巨大的帮助。

就基础水平而言，药物动力学是优化药物和化学物质的生物学实验设计的工具。一切生物学家，当他们从事数据分析时，都可以从药物动力学的一些知识中获得教益。在新药的设计、开发以及老药的重新评价的工作中，药物动力学的重要性与日俱增。药物动力学的临床应用则使用药方案更加合理，直接造福于病人。

现已一致公认，药物动力学的诞生可溯源于1937年 Torsten Teorell 在“国际药效学志”(International Archives of Pharmacodynamics)上发表的题为“体内投用物质的分布动力学”的两篇文章。尽管这一开创性的工作在当时未得到重视与公认，但此后，药物动力学这门学科的确很快地发展成型，并因分析化学的重大突破(它已使人们能从极少量的生物样液中定量测出痕量的药物和化学物质的浓度)、数据处理的重大突破以及许多科学家的远见卓识，使该学科发展很快。Dost, Krüger-Theimer, Nelson, Wagner, Riegelman, 以及 Levy 是这些科学家中的代表，他们在药物动力学的发展史上占有特殊的地位。

我们着手修订本书的目的与本书初版写作时的动机是一致的。每当我们注意1975年以来发表的有关药物动力学方法和应用方面的文章及评论是如何大大扩展了我们的领域时，就感到有必要修订本书。现今清除率的概念，非隔室的方法，以及生理药物

动力学都成了经常听得到的“热门”术语。修订本书还为了使材料写得更加明晰与详尽。我们始终认为,《药物动力学》这本书既可作为正规院校的教程,也可供自学或参考用。

(以下从略)

目 录

译者的话	v
第二版序言	vii
药物动力学简介	1
第一章 单室模型	15
第一节 静脉注射	16
第二节 静脉输注	40
第三节 一级吸收	46
第二章 多室模型	56
第一节 静脉注射	59
第二节 静脉输注	73
第三节 一级吸收	90
第四节 药物动力学参数的测定	93
第三章 多剂量给药	117
第一节 静注给药	117
第二节 静脉输注	131
第三节 一级吸收	135
第四节 从多剂量给药的数据求药物动力学参数	146
第四章 吸收动力学与生物利用度	148
第一节 吸收速度	149
第二节 吸收程度	168
第三节 相对生物利用度研究中的统计学处理	186
第四节 缓释制剂	188
第五章 表观分布容积	194
第一节 分布容积、药物的结合和消除与解剖容积之间的关系	195
第二节 组织结合	203

第三节	表观分布容积的估算	205
第六章	药理反应的动力学	214
第一节	直接与可逆的药理反应的动力学	214
第二节	间接药理反应的动力学	237
第三节	不可逆药理反应的动力学	245
附录	对细胞周期有特异性作用的药物,其敏感细胞系统 的 C_s , C_r 及 C_T 的解	257
第七章	非线性药物动力学	260
第一节	Michaelis-Menten 动力学	260
第二节	Michaelis-Menten 过程的一些药物动力学特征	261
第三节	用体内试验估算 K_m 与 V_m	266
第四节	清除率,生物半衰期,表观分布容积	276
第五节	稳态药物浓度	278
第六节	稳态所需时间	280
第七节	曲线下的面积以及生物利用度	282
第八节	尿排泄产物的组成	286
第九节	其它非线性的消除过程	291
第十节	酶促作用	292
第十一节	非线性结合	296
第十二节	非线性药物动力学定量解析中的一些问题	302
第八章	清除率概念	305
第一节	器官清除率	305
第二节	总清除率	306
第三节	肝清除率	308
第四节	肝清除率与血中药物的结合	313
第五节	药物结合率与游离药物浓度	315
第六节	生物半衰期,固有清除率以及结合率	316
第七节	首过作用(效应)	317
第八节	肠壁清除率	322
第九节	肺清除率	323
第十节	肾清除率	326
第十一节	清除率概念在代谢方面的应用	329

第十二节 器官清除率的物理模型	332
第十三节 全血清除率与血浆清除率	334
第九章 生理药物动力学模型	337
第一节 血流限速模型	340
第二节 实验设计	345
第三节 血液清除率	347
第四节 肺清除率	349
第五节 表观分布容积	351
第六节 非线性配置	351
第七节 膜限速模型	353
第八节 种族的相似与类比	356
第十章 药物动力学原理的应用	364
第一节 多剂量给药	364
第二节 肾病患者的剂量调整法	371
第三节 血液透析	374
第四节 测定个体病人参数的方法	379
第十一章 基于统计矩理论的非隔室分析	383
第一节 统计矩	383
第二节 生物利用度	385
第三节 清除率	385
第四节 半衰期	386
第五节 吸收动力学	387
第六节 表观分布容积	387
第七节 代谢分数	388
第八节 预估诸稳态浓度	388
第九节 预估到达稳态的时间	389
小结	389
附录 A. 拉普拉斯变换法	391
参考文献	395
附录 B. 线性乳突模型解法	396
参考文献	401
附录 C. 残数法	402

附录 D. 面积估算法	412
参考文献	416
附录 E. 用叠加原理来预估多剂量给药后的血药浓度	416
参考文献	421
附录 F. 速度值的估算法	422
参考文献	426
附录 G. 一些推导	426
Michaelis-Menten 方程	426
按并行一级与饱和速度过程消除的药物,达到稳态的某一分数所需时间的公式的推导	427
参考文献	434
附录 H. 电子计算机程序	434
参考文献	436
附表 1. 一些药物的动力学参数	438
附表 2. 一些代表性药物的治疗浓度、中毒浓度及致死浓度	452
参考文献	454

药物动力学简介

药物动力学 (Pharmacokinetics) 是将动力学 (kinetics) 原理应用于 Pharmakon (希腊文, 意指药物和毒物) 的一门学科, 它致力于研究药物及其它化学物质在体内动态行为的量变规律, 即研究体内药物的存在位置, 数量(或浓度)与时间之间的关系; 近年来也研究这种动态行为如何影响药效, 其本身又如何受药物输入方式(如剂型、剂量、给药途径等)以及机体条件(种族、性别、年龄、疾病等)的影响。这门学科溯源于临床医学、药剂学、药理学、生化学等医药学科向纵深的“体内药物定量化”研究的需要, 但于 70 年代初, 它已脱颖而出, 发展为独立的工具学科。其原理正在普遍指导生物药剂学, 临床药学, 实验药理及毒理学, 分子药理学, 制剂学, 生物化学等学科的实验设计及数据处理, 对新药研制, 药物制剂的体内质量控制, 特别是临床合理用药具有重大的实用价值。

一、药物在体内运动的速度论特征

动力学即速度论, 所以国外也有人称药物动力学这门学科为“药物体内过程速度论”。可见要研究药物动力学, 开宗明义, 必须要搞清药物的体内运动具有什么样的速度论特征。在这里, 我们不妨回顾一下化学反应动力学中是如何将各种反应速度进行分类的。

若反应速度与反应物的量(或浓度)成正比, 则称为一级反应, 用数学式表示, 即为

$$\frac{dX}{dt} = -K \cdot X = -K \cdot X^1 \quad (0.1)$$

上式中 X 为反应物的量, 左边的 dX/dt 表示反应速度, K 为比例常数, 称为速度常数, 负号是表示反应是朝反应物量减少的方向进

行的。

若反应速度不受反应物量的影响而始终恒定,则称为零级反应,用数学式表示,应为

$$\frac{dX}{dt} = -K = -K \cdot X^0 \quad (0.2)$$

若反应速度与反应物量的二次方成正比,这种反应称为二级反应

$$\frac{dX}{dt} = -K \cdot X^2 \quad (0.3)$$

若某反应的反应速度符合下式

$$\frac{dX}{dt} = -K \cdot X^N \quad (N \geq 0) \quad (0.4)$$

则称该反应为 N 级反应, N 不一定是整数,可以是任何非负的实数。

药物动力学虽一般不把反应机制的研究作为中心课题,但药物在体内运动变化的速度,亦可借鉴以上反应动力学的(0.4)式来区分类型,若吸收部位或体内某一部位的药物,其移去(排泄,就地代谢,或转运到其它部位)速度(dX/dt)与该部位药量(X)的关系,当符合(0.4)式时,称这种速度过程为 N 级速度过程,简称 N 级速度或 N 级过程,比例常数 K 称为 N 级速度常数。

尽管药物在机体内的消长变化牵涉到药物从生物膜的通透,血流的运送,与机体成分的结合与释放,以及酶反应等十分复杂的物理化学与生理学等过程,但在常用剂量的范围内,药物在机体某一部位的移去运动,除少数药物外,基本上都服从或近似地服从浓差扩散原理,即: 机体某部位中的药物量(浓度)越大,则药物从该部位移去的速度越快,于是符合(0.1)式表示的一级速度过程, K 称为一级速度常数。机体有各种不同的代表性区域,有各种不同的一级速度移除过程,因而可以有各种各样的 K 值。

一级速度又称线性速度,这种线性速度可以很好地反映通常剂量下药物体内运动的速度规律,故经典药物动力学主要与线性

速度打交道,也称为线性药物动力学。

在药物动力学中也往往研究零级速度(主要是研究零级输入或超大剂量用药使酶系统完全处于饱和状态时)以及其它的非线性速度(如一些药物在代谢过程中应该用非线性的 Michaelis-Menten 型速度来表征)等,在本书第七章详述。

总之,迄今尚未发现药物在体内的运动变化有高于一级的速度,都是界于0—1级之间的速度,在图0.1中可看得很清楚。

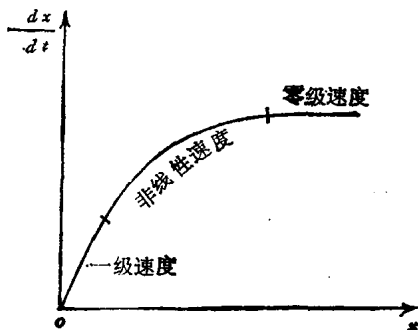


图 0.1

二、药物体内过程的药物动力学观点

凡学习过生物药剂学的同志,都了解药物在体内大致可区分为吸收(输入),分布,代谢及排泄这样四个主要过程,现从药物动力学观点分述如下:

1. 吸收(输入)

指药物由机体用药部位进入体内大静脉(或大动脉)的过程。药物从静(动)脉快速推注或输液时,由于直接进入体循环,不存在吸收,只能叫“输入”。而当以口服,肌注,皮下注射,腹腔内注射,直肠给药或舌下给药等方式用药时,药物要进入体内的大静(动)脉多有一定的通路,需要一定的时间,这种过程均称为吸收。

许多普通口服制剂与肌肉注射剂在用药后,药物的吸收基本符合一级吸收过程。静脉输液时,除特殊情况下采用程序控制式变速输入外,一般多采用零级(恒速)输入。还有一些优质的口服缓释制剂,如骨架片,定量渗透泵等,口服后也属于零级释放与吸收(零级输入)。

关于零级与一级输入(吸收)的动力学,都可以方便地推出计

算公式。但仍有不少制剂中药物的吸收并不严格符合一级或零级速度,这种制剂中药物的吸收动力学就比较复杂,尽管如此,考虑到评价制剂内在质量优劣归结于药物吸收的速度与程度,因此专门有一个“生物利用度”的研究领域,用来评价制剂的吸收速度与程度,详见本书第四章。

从吸收的时程来说,处于吸收过程中的药物称为处于“吸收期”,吸收过程基本完成后,进入“吸收后期”。

从吸收的位置情况看,经典药物动力学常常以吸收来区别“体外”与“体内”的概念,只有药物吸收以后进入的机体部位才称作“体内”,而通常并不把胃肠道等消化吸收部位归入体内部分。在这一点上,经典药物动力学与解剖生理学有原则区别。

2. 分布

指药物吸收并进入体循环后向机体可布及各组织、器官或体液转运的过程。一俟药物在血浆与机体各有关组织间的分布达到了动态平衡后,就认为分布过程已经“结束”。药物从“分布期”进入了“分布后期”。

药物由于主要受结构本性、兼受机体条件的影响,从速度论的观点看,它们在机体内的分布情况可分为两种类型。一类药物在吸收后,能立即遍布到各有关部位,亦即瞬即完成分布(或者说“跳过”了分布阶段),直接进入分布后期,这时整个机体用药物动力学观点看是一个各部位间的药物转运均处于动态平衡的“均一”体,即可以把整个机体看作为一个“隔室”,这种药物称为“单室模型”的药物;相反,另一类药物在吸收后,只能很快进入机体的某些部位(主要是血流丰富的某些组织,如肝、肾等),但较难进入另一些部位(特别如脂肪、骨骼等血流匮乏的组织),药物要完成向这些部位的分布,需要不容忽视的一段时间,这时机体就可以用速度论划分为两个隔室:第一隔室包括血液以及瞬间分布的组织,称为“血液室”,“中室”;第二隔室则综合了那些慢分布的区域,称为“组织室”或“外室”。若第二隔室中又有一部分组织、器官或细胞内药物的分布特别慢,则还可以从第二隔室中划出第三隔室,分布稍快些的称

为“浅外室”，分布最慢的则称为“深外室”。综上所述，所谓“隔室”，完全是从速度论、亦即从药物的分布速度与完成分布所需的时间来分档、划分的。

关于“隔室”概念，我们还要着重强调以下几点：

首先，隔室的划分具有相对性。当实验条件比较精密，实验数据比较准确与充足时，药物的体内分布就有条件把速度分档分得细一些，从而把机体划分成多个隔室；相反，当实验条件比较粗糙，实验数据较少或误差较大时，体内分布的速度分档就不可能细，这时只能把机体看作单一的或少数个隔室。若实验条件差而盲目追求多分隔室时，必将给数据分析带来困难，处理结果的可信程度极低，反而得不偿失。综上所述，同一药物，对同种机体，由于实验条件或数据处理能力的不同，有的文献上报道在体内为单室，有的文献则报道为两室或多室，要理解与容忍这种分室的相对性。尽管在理论上，药物动力学可处理任何多室系统，但从实用角度看，隔室模型的体内主要隔室数不宜多于三个。

隔室划分还具有时间上的相对性。不管给药开初体内有多少个隔室，经过或长或短的一段时间后，药物向全身任何部位的分布过程终归要完成（即达到全身的动态平衡），这时候，整个机体就可以统一地视作一个大隔室，从而可采用“单室模型”的方法来处理。

第二，隔室的划分具有客观性。我们在前面所谈的相对性，不是说一个药物在体内的隔室完全可以根据主观意愿任意臆想、随意划分的。一个药物在体内的全部动态，包括分布特征，必须以科学实验的数据为依据，依据这些数据来反映和阐明。今天，实验药物动力学已经相当成熟，特别是电子计算机的应用日益普及，我们完全可以将观测到的血、尿等样本中药物的实验情报，通过图解法或非线性最小二乘法模型嵌合方法等作解析处理，最终不仅能了解药物在体内究竟划分为几个室最为恰切，而且能把包括分布在内的全部体内动态的经时变化用包含若干参数的数学公式定量地表征出来。

第三，隔室的划分具有抽象性。前已述及，隔室，完全是从速

度论,而不是从生理解剖部位上来划分的,因此,隔室一般不具有解剖学的实体意义。解剖上完全相隔成两地的不同器官,如肝、肾等常常归并在同一隔室里,相反,若同一组织里间杂镶嵌着两种分布速度不同的细胞实体,则该组织中的这两种细胞应分别归入两个隔室。

3. 代谢

指药物用于机体后,在体内体液的 pH, 酶系统, 或肠道菌丛的作用下发生结构转化的过程,有时也称为体内的“生物转化”。药物经代谢后一般都丧失了生理活性,称为“灭活”,但有时代谢物也可能有强力的生理活性,还有所谓“前体”(prodrugs)之类药物,本身在体外无生理活性,仅到体内被代谢为活性物质后方发挥药效,这种过程称为“赋活”。药物代谢物可以直接排泄出体外,也可以进一步代谢。药物代谢主要在肝脏中进行。

药物动力学仅研究代谢变化的速度特征,众所周知,药物代谢反应必须有药酶系统的参与,本质上是一种酶反应,需要用非线性的酶反应动力学来阐明。但多数药物在治疗剂量下,药物的体内浓度不甚高,在代谢部位的药酶系统无论从数量或能力上都处于相对优势,故此时代谢也近似地遵从一级反应动力学。

药物动力学不分担究明代谢反应机理或药酶系统的构成等生化课题,不看重代谢反应的化学分类,主要从速度论观点研究诸代谢物在体内从生成到消失的量变规律。即使在研究代谢物的体内动态时,一般也不是为代谢物去研究代谢物的,只是把代谢看作药物从体内消除的一条重要途径,力图通过掌握代谢物在体内的动态变化规律,去托映或补充说明药物本身在体内动态变化的规律性。绝大多数无活性代谢物的动态研究只是间接手段,决不能跟药物的动态研究相提并论。药物动力学工作者还经常把代谢与排泄过程合在一起称为“消除”,用一揽子方式研究消除,不单独研究代谢过程的速度论。我们认为药物动力学决不是单纯研究代谢一种过程的动力学,而是综合研究药物在体内的所有过程,即吸收、分布、代谢和排泄的动力学特征的学科。何况对代谢物体内动态

的了解，既不是必不可少，也不是最终目的。该学科的英文名为 Pharmacokinetics，日文名为“薬物动力学”、“薬动力学”，它们没有任何“代谢”的寓意。

4. 排泄

指吸收进入体内的药物或经代谢后的产物排除到体外的过程。主要排泄途径为肾—尿排泄，其次为胆汁—肠道—粪便排泄。其它如肺脏呼气排泄，皮肤汗腺的分泌排泄，以及产妇的乳汁分泌排泄等，其重要性一般不如前两种。

口服后未被吸收而直接从粪便排除的药物，药物动力学上不称为排泄，而视为未被机体“利用”。

肾排泄是最重要的排泄途径。药物的肾排泄主要包括肾小球滤过、肾小管分泌以及与此有关的肾小管重吸收这三个方面。肾小球可滤过血浆中的游离型药物，而不能滤过蛋白结合型药物或高分子药物，这种滤过作用属于单纯扩散，符合一级反应动力学。

许多结合型的药物可通过肾小管的能动分泌来排泄。肾小管中存在着阳离子分泌机制与阴离子分泌机制。能动作用实质上尽管是非线性的，但多数药物在常用剂量下，上述的能动分泌仍近似符合一级反应动力学。

肾小管的重吸收作用是一种抵制排泄的要因，也不容忽视。许多利尿药就是由于抑制了肾小管对水、电解质的重吸收而产生利尿的。重吸收机制有主动与被动之分，但常用剂量下，多数药物的重吸收也属于被动与线性的过程。

综上所述，多数药物在常用剂量下的肾排泄举动是近似地符合于一级反应动力学的。但也有少数能动分泌型的药物（如核黄素等），其肾排泄最好用非线性药物动力学来表征。

以上从药物动力学角度分析了药物吸收、分布、代谢与排泄的全过程。下面顺便谈一下与上述后两过程有关的“消除”的概念。

5. 消除

前已谈及这个词汇，它是指体内某区域(或整个机体)中的原形药物消失与不复存在的过程，实际上它包括所有代谢与排泄作