

临床药代动力学入门

〔日〕 后藤 茂著

江苏省医学情报研究所

临床药代动力学入门

黄圣凯 张既宣 储振华译

江苏省医学情报研究所

1982. 8

临床药代动力学入门

编辑者：江苏省医学情报研究所

印刷者：江苏南京三九〇八印刷厂

印次：1982年8月第一版第一次印刷

定价：1.00元

前 言

最近，开始强调药代动力学知识的重要性，认为药学学生和药剂师应该充分掌握并努力运用这门学科。但是，目前还有很多人不懂得什么叫药代动力学以及怎样学习它，他们面对着一大堆数学公式感到无措手足，因而渴望能出版一种简易的入门书。最近作者和同行们打算连续发表一些优秀论著，因此作者也大胆的提出本书，希望得到大家的批评指教。

本书的内容，包括去年历时六个月的对冈山大学药学院四年级学生所作的讲课和练习题。本书的出版得到了医齿药出版社有关人员的大力支持，表示感谢。

在完成本书时，参考并引用了以下文献，深表谢意。

John G. Wagner: Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics. Drug Intelligence Publications, Hamilton, Illinois, 1975, 461 pages.

John G. Wagner and M. Pernerowski: Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics. Drug Intelligence Publications, Hamilton, Illinois, 1971, 375 pages.

W. A. Ritschel: Handbook of Basic Pharmacokinetics. Drug Intelligence Publications, Hamilton, Illinois, 1976, 370 pages.

- Robert E. Notari, Joyce L. DeYoung and Raymond C. Anderson : Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, an introduction, second edition, revised and expanded. Marcel Dekker, New York, 1975, 285 pages.
- Milo Gibaldi : Introduction to Biopharmaceutics. Lea & Febiger, Philadelphia, 1971, 80 pages.
- Alfred N. Martin, James Swarbrick and Arthur Commarata : Physical Pharmacy. Lea & Febiger, Philadelphia, 1969, 637 pages.
- James Swarbrick : Current Concepts in the pharmaceutical Sciences, Biopharmaceutics. Lea & Febiger, Philadelphia, 1970, 304 pages.
- Robert Guntow, Donald Perrier, Jerry Heimiller, Patty Blakley and David Nicoletti : An In Vitro Pharmacokinetic System for Use in the Undergraduate Pharmaceutics Laboratory, General Considerations. *American Journal of Pharmaceutical Education*, 38: 560~566, 1974.
- L. Zathureky : Progress in Developing a Standard Terminology in Biopharmaceutics and Pharmacokinetics. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*, 11 : 281~296, 1977.

后藤 茂

1978年11月

目 录

绪 言	1
一、体内过程ADME的基本概念	5
1. 影响吸收的因素	5
2. 药物的分布过程	7
3. 血浆蛋白结合	12
4. 组织结合	17
5. 膜的通透作用	18
6. 代谢	26
7. 排泄	26
练习 1	29
二、线性房室模型	34
1. 一房室开放模型	35
1—1 简易的体外实验	35
1—2 快速静注和一房室开放模型	43
1—3 静脉滴注和一房室开放模型	47
1—4 口服和一房室开放模型	54
2. 二房室开放模型	57
2—1 简易的体外实验	57
2—2 滴注过程的二房室开放模型	64
2—3 一级吸收速率过程的二房室开放模型	65

2—4 复杂的二房室开放模型·····	69
3. 三房室开放模型·····	70
练习 2 ·····	72
三、吸收速率常数的测定法·····	78
1. Wagner-Nelson法 ·····	78
2. Loo-Riegelman法 ·····	86
练习 3 ·····	88
四、非线性房室模型·····	89
1. Michaelis-Menten 形式消除过程的一房室 开放模型·····	89
2. Michaelis-Menten形式消除过程的二房室 开放模型·····	92
练习 4 ·····	93
五、多次重复的给药方案·····	95
1. 简易的体外模拟多次给药的实验·····	95
2. 多次给药的一般原理·····	101
3. 简便的给药方案设计和实例·····	111
3—1 计算生物半衰期·····	111
3—2 静脉滴注·····	112
3—3 稳态时的平均血药浓度计算·····	113
3—4 稳态时的最低血药浓度计算·····	114
3—5 累积法或叠合原理·····	114
练习 5 ·····	116
六、血药浓度曲线和尿中排泄累积曲线·····	119
1. 血药浓度曲线下面积·····	119
2. 尿中排泄累积曲线·····	121

3. 曲线拟合.....	123
七、临床药代动力学常用词注释.....	129
综合性练习.....	140

临床药代动力学入门

绪 言

有关临床药学的实践和教育问题，目前许多地方都在议论，尽管发表了许多论文，但与一般情况不同，其定义尚未最后确定。也就是说，尽管对药科大学的学生来讲，这是一个新的领域，强调这个领域无论现在还是将来是如何重要，但是，另一方面，问题有待于值班药师在医院药房等实际工作中，使医师容易接受，使患者对其价值有真正的认识。如果说这种教育已在进行，实质上几乎是尚未做到。本书的目的是药科大学的学生为对象的教材中，使临床药学更进一步接近临床实际。为此，虽然随时穿插了计算上的问题，但并非已经做到足够重视，对于这些问题，有待于今后的评价。

药学教育的根本任务是培养药师，从脱离患者的药学转向为患者服务的药学，这是无需讨论的当务之急。生物药剂学、药物情报活动，在日本经过相当长的岁月才纳入药学，如今进而“面向临床”，换言之即运用药学的知识“为患者服务”的临床药学正日益受到人们的重视。

在此，附加一言，就是临床药学和临床药理学的区别。当然，这是目前在发展过程中的两门学科体系，因此不能下一个统一的定义。然而两者的根本区别在于是以个人为对

象，还是以集体为对象这一点上。即临床药理学是以人为对象，研究药效和安全性，在进行评价时，应作统计学处理的比较试验。在这种情况下，作为药师参加的机会并不多。药师的主要工作是实验的设计，数据的统计学处理，受试药剂的制造、投药等。为此，所谓临床药学是纳入药物治疗学的范畴，所以药师有必要主动地接触临床实际，参加到药物治疗当中去。并且药师应该通过药物情报活动、药物相互作用以及药代动力学 (pharmacokinetics) 知识，为医师提供药物治疗的方针。

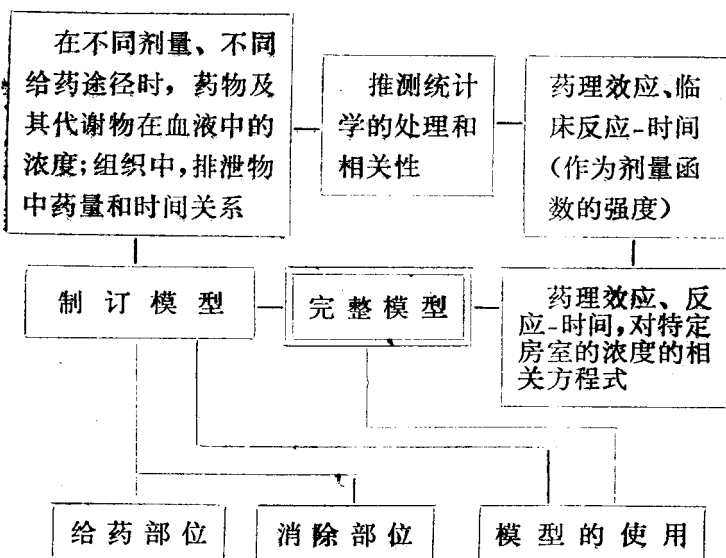
今后，上述药代动力学将成为临床药学当中的最主要问题之一。因此，必须就这个问题加以说明。pharmakon 是希腊文，药物或毒物的意思。药代动力学适用于有关这方面的动力学研究，其先驱者是知名的 Torsten Teorell。现在的另一位先驱者西德的 F. H. Dost 教授说：“药代动力学是定量解释机体与药物之间所发生的反应的科学”。明确地讲，是研究药物及其代谢在体液、组织、细胞外液中的量及药理反应随时间的变化；并且为了将所得资料恰当地表达出来而设计一种数学模型。

药学是与医药的生产和供应有关，它是有助于人类健康管理为目的的应用科学。因此，药学工作者必须致力于充分发挥药效，必须了解药物在体内释放的生理因素。另外，应通过计算了解药物吸收程度以及吸收速率。上述内容的学习可给患者投药时提出方案，也是临床药学实践的基础，为了进一步加以强调，援引纽约州立大学 G. Levy 教授的论文，大意如下：

简单来讲，临床药代动力学是为了对每个患者都能提供

安全、有效的治疗方案，也就是应用药代动力学作健康管理的技术方法。具体说来包括如下各问题：（a）可确定对每个患者的给药方法（用量、用法、给药间隔时间、给药途径、用药剂型）；（b）可以重新审查给药计划；（c）可对不良反应做出定量的解释；（d）对正在进行血液、腹膜透析的患者，有助于按计划暂时中止给药及作必要的紧急解毒措施；（e）容易发现生物同等性（bioequivalence）和未知药物的相互作用（drug interaction）；（f）根据生物同等性算出的有关特殊药物的动力学参数，可得出给患者投药时的有用的数值。

根据上述内容可以理解本书的目的，在绪言的最后引用的图1，这是密西根大学 J. G. Wagner 教授所设计的“药代动力学概貌”的图解，供参考。



- | | | |
|--------|---------------------------|----------------|
| 零级反应 | 线性模型 | 1. 预测合适的剂量 |
| 单纯一级反应 | 1. 一房室开放模型 | 2. 确定给药方案 |
| 序贯一级反应 | 2. 二房室开放模型 | 3. 病态时合适的给药量 |
| | 3. 三房室开放模型 | 4. 疾病的辅助诊断 |
| | 非线性模型 | 5. 药物结构-效应相关性 |
| | 1. 血浆-蛋白结合模型 | 6. 预测急性中毒，过量给药 |
| | 2. 流速限制模型 | 7. 对体系影响的因素 |
| | 3. Michaelis-Menten 动力学模型 | |
| | 4. 组织结合模型 | |
| | 5. 混合模型 | |

图1 药代动力学概貌

一、体内过程ADME的基本概念

1. 影响吸收的因素

在绪言所示的图1中，把与给药有关的因素概括为：

(a) 给药途径、给药方法。(b) 剂量、用法。(c) 剂型的种类。在生物药剂学的教材中，上述分类都是必然记载的项目，其中(c)如表1，还可进一步细分。这些项目同样都是非常熟悉的。所以，在此就不一一列举了。所给的药物到达体循环时起即开始代谢，以及药物从尿、粪便、呼气、汗等排出的过程合称为消除过程。关于此过程，将在下面叙述。

表1 与给药有关的因素（影响吸收）

I、药物的物理化学性质

(一) 影响溶解度的因素：

(1) 结晶形、无定形、溶媒和化合物；(2) 游离酸、硷、盐；(3) 解离常数；(4) 复合体、固溶体、共融混合物；(5) 表面活性剂。

(二) 影响膜通透的因素：

(1) 解离常数；(2) 电荷；(3) 分配系数；(4) 分子体积、单量体或微胶粒(Micelles)；(5) 扩散系数。

II、制剂学的因素：

〈固型制剂〉

(1) 颗粒直径、表面积；(2) 静电性质；(3) 剂型的种类；(4) 医用药品添加物的种类(赋形剂、粘合剂等)；(5) 颗粒大小的分布；(6) 制造工艺；(7) 成型压力、成型速率；(8) 包衣；(9) 基质；(10) 表面活性剂；(11) 贮存条件。

〈注射剂〉

(1) 注射剂的液量；(2) 浓度；(3) 透明质酸酶等酶的存在；(4) 渗透压；(5) 颗粒大小分布；(6) 包衣；(7) 医用药品添加物的种类和量(混悬剂等)；(8) 血管收缩剂的存在；(9) 流变学(rheology)性质；(10) 塑料容器对药物的分解和吸着；(11) 输液中的大颗粒(纤维、玻璃碎片、金属、橡皮)。

〈软膏剂〉

(1) 热力学的活化能(有效浓度、基质的性质以及与其他成份形成复合物所致的活化能变化)；(2) 扩散系数；(3) 适用范围、时间、次数；(4) 医用药品添加物，基质剂的型和量。

〈栓剂〉

(1) 熔点；(2) 表面活性剂；(3) 诱电率。

Ⅱ、生理学的因素(由胃肠道吸收时)：

(1) 在胃肠道内的移动时间；(2) 胃内容排出的时间；(3) 特异的吸收部位；(4) 吸收部位的表面积；(5) 吸收部位的血流速率和血流量；(6) 内容物的pH；(7) 酶活性(胃肠道内的加水分解)；(8) 电解质浓度；(9) 表面张力；(10) 胆酸盐的

影响；(11) 温度；(12) 静水压；(13) 缓冲值；
(14) 渗透压；(15) 食物的存在；(16) 绒毛的活动；
(17) 粘液；(18) 体位、运动；(19) 胃肠道内壁的完整性。

2. 药物的分布过程

药物进入循环系统，即借助血流输送到机体的各个角落。然而，各个组织的血流速率不同。在脂肪少的的心脏、肺、肝门脉、内分泌器官、脑脊髓迅速地进行循环，药物很快分布到组织内。从药代动力学的角度来看，可将这些脏器概括为中央房室，根据药物的种类，有时就有必要将上述脏器之一作为完全另一房室来处理；还可以将肌肉、皮肤、脂肪组织以及骨等概括为另一个房室，将这些组织总起来作为低循环群来处理。此外还有非循环群中的牙齿、韧带、软骨、食道、毛发等。但林可霉素在大鼠的骨中分布的浓度几乎和血清中相同，时间的推移也很相似。即这种抗菌物质可向骨中渗透。然而，苯海拉明、亚甲蓝、氯苯吡胺和扑疟喹啉等药物都可与组织非常牢固地结合，而乙醇和磺胺类药物几乎不与组织结合，这样情况富有多样性。

在此，设药物跟血浆蛋白和机体组织结合，在某一时刻内的药物分布可用(1)式表达

$$D_t = [D_f] V_f + \sum_{i=1}^n [D_{a_i}] \cdot V_{a_i} + \sum_{j=1}^n [D_{b_j}] \cdot V_{b_j} \cdots (1)$$

式中， D_t 为药物的总分布量， $[D_f]$ 为血浆中游离(非结合)形式的药物浓度， V_f 为游离形式药物的分布容积。右边

的第二项表示与血浆中各种蛋白质及红细胞等结合量的总和。右边第三项表示与机体内某些组织结合量的总和。这样可用(2)式表示分布容积(V_d)。

$$V_d = V_f + \sum_{i=1}^n V_{ai} + \sum_{j=1}^n V_{bj} \dots\dots\dots (2)$$

可是(1)和(2)式都不太实用,之所以如此乃是因为实际必须求出机体各部位、各组织中的药物浓度及其容积,但像这样的做法是完全不可能的。所谓实用的分布容积系指静脉注射药物,经时测定血中(血浆或血清)浓度,在半对数座标纸上描点,将各点连成直线,经外推,求出与纵轴相交点,所得的交点表明注射瞬间的血药浓度,分布容积(V')可用(3)和(4)式算出。

$$V' = \frac{\text{剂量}}{C_0} \dots\dots\dots (3)$$

$$V = \frac{\text{剂量/体重}}{C_0} \dots\dots\dots (4)$$

C_0 指延长线交点求得的血药浓度。

此外,血药浓度的变化一般可用(5)式表示。

$$\ln C = \ln C_0 - \beta t \dots\dots\dots (5)$$

将其换算成常用对数时,便成(6)式。根据 $\ln x = 2.303 \log x$ 的关系变成(6)式,这就容易理解。在(5)和(6)式中, β 的单位为(时间) $^{-1}$ 。用自然对数作图,其直线斜率为 β ,它是一种一级速率过程常数。

$$\log C = \log C_0 - \beta t / 2.303 \dots\dots\dots (6)$$

用常用对数作图,其斜率乘以2.303就等于 β 。因为血

中药物浓度的衰减，按上所述的一级过程来处理，所以，药量衰减的半衰期 $t_{0.5}$ 可由（7）式求得。

$$t_{0.5} = \frac{0.693}{\beta} \dots\dots\dots (7)$$

式中，0.693的数值等于 $\ln 2$ 。

通过例题可对具体解法进行理解。

例题1 某药物静脉注射后，测定第1小时及第4小时的血药浓度，测得的结果为26及 $18\mu\text{g/ml}$ ，求该药的生物半衰期（浓度衰减的半衰期）是多少以及多少小时后血药浓度下降到 $10\mu\text{g/ml}$ ？

解：直接使用公式（6），即

$$\log 18 = \log 26 - \frac{\beta}{2.303} \times (4 - 1)$$

$$\beta = 0.123 (\text{小时})^{-1}$$

$$t_{0.5} = \frac{0.693}{0.123} = 5.6 (\text{小时})$$

同样处理，血药浓度下降到 $10\mu\text{g/ml}$ 的时间为

$$\log \frac{26}{10} = \frac{0.123}{2.303} \times (t - 1)$$

$$t = 8.8 \text{小时}$$

例题2 静脉注射磺胺异噁唑（SIZ） 1m mol 后，测定血中磺胺异噁唑，得出如图所示的结果。试算出消除速率常数 β 和分布容积 V' 。