

药物动力学 概论

刘昌孝、刘定运编著



中国学术出版社

药物动力学概论

刘昌孝 刘定远 编著

*

中国学术出版社出版

北京朝阳门内大街 137 号

海淀北下关印刷厂印刷

北京市新华书店发行

*

1984年6月第 一 版 开本: 850×1168 1/32

1984年6月第一次印刷 印张: 16 $\frac{1}{2}$

印数: 0001—0,000 字数: 400 千字

统一书号: 14262·005

本社书号: 000·018

定价: 2.70 元

内 容 简 介

药物动力学是药学领域近二十年迅速发展起来的一门重要学科，研究药物用于生物体后的体内量变规律及其理论基础，对于药理学、药剂学、毒理学、临床治疗学和药物设计等具有重要意义。

本书对药物动力学的基本概念，各种药物动力学的数学模型以及临床应用、制剂设计和新药设计的动力学原理及应用作了较详细的介绍。书末附有各章的大量参考文献。

本书内容系统、广泛、新颖，数学推演有一定特点，理论与实际结合较好，可供从事药学研究、临床医生、医药院校师生以及药厂技术人员参考。

序

药物动力学是一门仅有四十来年历史的较年轻的学科,开始它是作为药理学的一个分支出现的,而只在最近十年才发展成为一门独立学科。它是研究药物在体内吸收、分布、代谢和排泄的量变规律的学科,是将动力学原理应用于体内过程,并用数学公式阐明药物在不同部位(方位)、浓度(量)与时间三者关系的学科。这一门学科,在临床上,对监测治疗效果、设计合理治疗方案,计算给药剂量、控制药物毒副作用、减少或避免药物的相互干扰,在药学上,对新药设计和现有药物化学结构的改造、对制剂剂型设计和改良,均有重要的理论和实际意义。它的发展,与数学和药理学的相互渗透分不开,也与气相色谱、高速液相色谱、质谱以及放射免疫测定等新技术的出现和应用有着密切的关系。

虽然药物动力学已有四十来年的历史,但是只在最近十年,其概念、原理、方法和应用才得到迅速发展。而在国内,真正为医学和药学工作者所了解仅是最近三、五年的事情。为使国内广大医药工作者、医药院校师生熟悉这一学科的知识及其发展,药理工作者、湖南医药工业研究所工程师刘昌孝同志和数学工作者、四川医学院讲师刘定远同志密切合作写了《药物动力学概论》这本书。本书内容系统、广泛、新颖,数学推演有一定特点,理论实际结合得比较好。本书相当多的内容曾在卫生部举办的两次全国临床药学讨论班上讲述过,得到许多药学工作者的好评,收到较好的效果。相信,本书的问世,将对更多同行掌握这一学科的基本理论并应用有关知识于临床治疗、医药科研、医

药生产和医药教学有一定帮助。对发展我国药物动力学有着积极的作用。

韩 锐

1982年3月5日于

中国医学科学院药物研究所

前 言

药物动力学是近二十年得到迅速发展的一门药理学-数学的边缘学科。药物的动力学研究是药理学、毒理学、药物化学和药剂学的基本任务之一。药物动力学用数学模型研究药物吸收、分布、代谢转化和消除等体内过程随时间变化的规律。通过药物动力学研究,可以为确定给药方案,选择最适剂量、时间间隔和预测药物的积蓄毒性提供依据;通过药物动力学研究,可以为认识药物化学结构和作用的关系提供依据,从而指导新药设计和分子结构改造;通过药物动力学研究,还可以为认识药物制剂对发挥药物治疗作用的重要性,从而应用动力学原理,指导新剂型、新制剂的研究和设计。总之,药物动力学对于临床用药、新药设计和新制剂设计都具有理论和实践意义。由于这些原因,药物动力学越来越成为药理、毒理、药化和药剂研究者以及临床医生所必须具备的知识。近些年来,这一边缘学科在我国有了迅速发展,受到了广泛重视。在举办的几次全国性的临床药学和药物设计研究讨论班或讨论会上,药物动力学占有重要位置,宣读了一些有价值的学术论文,在学术刊物上这方面的论文也越来越多,另外,全国一些重点医药院校还开设了这一课程。为适应我国药物动力学的发展,较全面系统地介绍这一学科,讨论其理论和应用问题是很有必要的。为此,我们编著了这本书,如果本书能对从事药物研究、临床和药物生产的读者以及医药院校师生有所帮助,也就达到我们编写本书的目的了。

全书共分十章。第一章扼要介绍药物动力学的几个基本概念;第二至第七章讨论各种药物动力学模型的数学分析方法,对于每一模型既有理论推证,又有实例计算;第八章讨论药物动力学与临床用药;第九章讨论药物动力学与药物设计;第十章讨论

药物动力学与制剂设计。我们希望尽量做到理论联系实际,而且尽可能地结合我国药学工作者和临床医生的需要来讨论药物动力学的理论和应用问题。我们认为通过这十章的讨论,基本能对药物动力学有较全面和系统的认识。

本书是我们——药理工作者和数学工作者合作的产物。在写作过程中,得到了专家们的支持、指导和帮助。国家医药管理局高级工程师金蕴华博士,中国医学科学院药物研究所韩锐副研究员,首都医院陈兰英副教授和李大魁同志,四川医学院李正化教授、祝绍琪教授、周邦元副教授、王浴生副教授和李屯讲师等审阅了本书各章,提出了不少宝贵意见,付出了辛勤劳动。前六章在1980年和1981年卫生部举办的两次临床药学讨论班的讲述过程中还听取了一些药学界老同志的意见和建议。中国医学科学院药物研究所副所长韩锐副研究员还在繁忙的科研工作中抽空为本书作序。对于诸位专家的关心、指导和帮助,作者在此一并致谢。

虽然作者为写作本书进行了密切合作,但由于作者学识浅薄,对于这一飞速发展的边缘学科掌握资料有限,认识欠深,因此本书错误之处在所难免,我们热忱欢迎读者提出宝贵意见,使我们得到更广泛的学习机会。

作者

一九八二年三月

目 录

序	I
前言	III
第一章 药物动力学的基本概念	1
§ 1.1 一门新兴学科:药物动力学	1
§ 1.2 药物动力学模型	2
§ 1.3 速率过程	4
1.3.1 一级速率过程	5
1.3.2 零级速率过程	7
1.3.3 受酶活力限制的速率过程	8
§ 1.4 药物动力学参数	10
1.4.1 生物半衰期	10
1.4.2 血浓度-时间曲线下的面积	13
1.4.3 表观分布容积	13
1.4.4 体内总清除率	14
1.4.5 平均稳态血浆浓度	16
1.4.6 生物利用度	17
1.4.7 首次通过效应	18
第二章 线性动力学分析:一室模型	20
§ 2.1 引言	20
§ 2.2 一次静脉推注的一室模型	20
2.2.1 模型的建立	20
2.2.2 药物转运方程的解与药物浓度-时间曲线	22
2.2.3 参数的计算	24
2.2.4 实例	28
§ 2.3 一次血管外给药一室模型	31
2.3.1 模型的建立	31
2.3.2 药物转运方程的解与药物浓度-时间关系	33
2.3.3 参数的计算	36

2.3.4 实例	46
§ 2.4 周期性静脉推注给药的一室模型	54
2.4.1 药物浓度-时间关系	55
2.4.2 坪浓度、维持剂量与给药周期	57
2.4.3 达坪分数	61
2.4.4 积累系数与药物的冲击量	63
§ 2.5 静脉滴注给药的一室模型	66
2.5.1 模型的建立与药物浓度-时间关系	66
2.5.2 静脉滴注与周期性静脉推注给药的关系	69
§ 2.6 周期性血管外给药的一室模型	72
2.6.1 药物浓度-时间关系	72
2.6.2 坪浓度、维持剂量与给药周期	76
2.6.3 达坪分数	80
2.6.4 积累系数与药物的冲击量	82
第三章 线性动力学分析：二室模型	86
§ 3.1 引言	86
§ 3.2 一次静脉推注给药的二室模型	87
3.2.1 模型的建立	87
3.2.2 药物转运方程的解与药物浓度-时间关系	89
3.2.3 参数的计算	93
3.2.4 实例	104
§ 3.3 一次血管外给药的二室模型	109
3.3.1 模型的建立	109
3.3.2 药物转运方程的解与药物浓度-时间关系	111
3.3.3 参数的计算	117
3.3.4 实例	129
§ 3.4 周期性静脉推注给药的二室模型	138
3.4.1 药物浓度-时间关系	139
3.4.2 坪浓度、维持剂量与给药周期	141
3.4.3 达坪分数	144
3.4.4 积累系数和药物冲击量	145
§ 3.5 静脉滴注给药的二室模型	147
3.5.1 模型的建立与药物浓度-时间关系	147
3.5.2 静脉滴注与周期性静脉推注给药的关系	154

§ 3.6 周期性血管外给药二室模型·····	157
3.6.1 药物浓度-时间关系 ·····	157
3.6.2 坪浓度、维持剂量与给药周期 ·····	160
3.6.3 达坪分数·····	166
3.6.4 积累系数与药物的冲击量·····	167
第四章 线性动力学分析:三室模型·····	170
§ 4.1 引言·····	170
§ 4.2 一次静脉推注给药的三室模型·····	172
4.2.1 模型的建立·····	172
4.2.2 药物转运方程的解与药物浓度-时间关系 ·····	174
4.2.3 参数的计算·····	180
4.2.4 实例·····	192
§ 4.3 一次血管外给药的三室模型·····	199
4.3.1 模型的建立·····	199
4.3.2 药物转运方程的解与药物浓度-时间关系 ·····	201
4.3.3 参数的计算·····	207
4.3.4 实例·····	222
§ 4.4 周期性静脉推注给药的三室模型·····	232
4.4.1 药物浓度-时间关系 ·····	232
4.4.2 坪浓度、维持剂量与给药周期 ·····	234
4.4.3 达坪分数 ·····	237
4.4.4 积累系数和药物的冲击量 ·····	239
§ 4.5 静脉滴注给药的三室模型·····	240
4.5.1 模型的建立·····	240
4.5.2 药物转运方程的解与药物浓度-时间关系 ·····	242
4.5.3 静脉滴注与周期性静脉推注的关系 ·····	252
§ 4.6 周期性血管外给药的三室模型·····	254
4.6.1 药物浓度-时间关系 ·····	254
4.6.2 坪浓度、维持剂量与给药周期 ·····	256
4.6.3 达坪分数 ·····	263
4.6.4 积累系数与药物的冲击量 ·····	265
第五章 一般线性多室模型的动力学分析 ·····	267
§ 5.1 引言·····	267
§ 5.2 一次给药的一般线性模型·····	269

§ 5.3 基本参数的估计·····	276
§ 5.4 周期性给药的一般线性模型·····	279
§ 5.5 静脉滴注给药的一般线性模型·····	281
5.5.1 滴注过程中的药物浓度-时间关系·····	281
5.5.2 滴注完成后的药物浓度-时间关系·····	282
第六章 尿排泄量的药物动力学分析·····	284
§ 6.1 引言·····	284
§ 6.2 消除模型·····	285
§ 6.3 一室模型尿中原药量的分析·····	289
6.3.1 静脉推注给药一室模型尿中原药量的分析·····	290
6.3.2 血管外给药一室模型尿中原药量的分析·····	293
§ 6.4 多室模型尿中原药量的分析·····	298
6.4.1 静脉推注给药模型尿中原药量的分析·····	299
6.4.2 血管外给药模型尿中原药量的分析·····	305
6.4.3 实例·····	311
§ 6.5 尿中代谢产物量的分析·····	321
6.5.1 静脉推注模型尿中代谢产物的分析·····	321
6.5.2 血管外给药模型尿中代谢产物量的分析·····	325
第七章 非线性药物动力学·····	329
§ 7.1 引言·····	329
§ 7.2 非线性动力学的特点和识别·····	330
§ 7.3 药物代谢的酶学基础·····	331
§ 7.4 Michaelis-Menten 学说及其发展·····	333
§ 7.5 酶抑制动力学·····	337
7.5.1 竞争性抑制动力学·····	338
7.5.2 非竞争性抑制动力学·····	339
§ 7.6 酶诱导动力学·····	341
§ 7.7 药物按 Michaelis-Menten 过程消除的动力学·····	342
7.7.1 血浆浓度-时间曲线下的面积·····	343
7.7.2 分布容积·····	344
7.7.3 稳态浓度·····	345
7.7.4 用积分方程估计药物积累和达到稳态浓度的时间·····	348

§ 7.8 一级速率消除和 Michaelis-Menten 过程	
消除并行的一室开放式模型·····	351
§ 7.9 非线性组织结合·····	355
§ 7.10 非线性药物动力学的发展 ·····	356
第八章 临床用药与药物动力学 ·····	358
§ 8.1 引言·····	358
§ 8.2 药物通过生物膜的转运·····	358
8.2.1 被动扩散·····	360
8.2.2 主动转运·····	364
8.2.3 促进扩散·····	365
§ 8.3 药物生物利用度及其临床意义 ·····	365
8.3.1 生物利用度的指标·····	368
8.3.2 生物利用度与临床用药剂型的选择 ·····	372
8.3.3 不同给药途径的生物利用度 ·····	374
§ 8.4 药物蛋白结合对药物动力学的影响·····	377
8.4.1 药物与蛋白结合的药理和临床意义 ·····	379
8.4.2 影响药物蛋白结合的因素 ·····	380
8.4.3 蛋白结合的动力学分析 ·····	381
§ 8.5 药物动力学参数对临床用药的指导作用·····	391
8.5.1 药物浓度-时间曲线是药物动力学分析的基础 ·····	399
8.5.2 药物的有效浓度 ·····	401
8.5.3 药物的生物半衰期与给药方案的制定 ·····	405
§ 8.6 病态对药物动力学参数的影响·····	411
8.6.1 器官清除的生理模型 ·····	411
8.6.2 心脏病对药物动力学的影响 ·····	412
8.6.3 肝脏病对药物动力学的影响 ·····	413
8.6.4 肾功能对药物动力学的影响 ·····	417
§ 8.7 实验药物动力学的预测意义·····	421
第九章 药物设计与药物动力学 ·····	423
§ 9.1 引言·····	423
§ 9.2 通过药物分子结构改造改善药物的吸收·····	424
9.2.1 改变溶解度有利于吸收·····	427
9.2.2 改变药物的首次通过效应,提高药物的生物利用度 ·····	430
§ 9.3 通过药物分子结构改造改善药物的选择性分布·····	435

9.3.1 通过结构改造改变药物的亲脂性和亲水性	436
9.3.2 药物结构改造和选择性分布	441
9.3.3 药物结构改造与蛋白结合	444
§ 9.4 通过药物分子结构改造改变药物的消除	446
9.4.1 药物结构对肾排泄的影响	447
9.4.2 药物结构对血中药物浓度衰变的影响	449
9.4.3 药物结构改造对代谢的影响	453
第十章 药物制剂设计的动力学原理	459
§ 10.1 引言	459
§ 10.2 药物制剂剂型的特点及其与吸收的关系	460
10.2.1 全身作用剂型的药物吸收	460
10.2.2 局部作用剂型的药物吸收	463
§ 10.3 长效制剂的特点	463
§ 10.4 药物从制剂中的释放	466
§ 10.5 固体长效制剂的药物动力学	469
10.5.1 药物的速释与缓释	469
10.5.2 药物释放的动力学计算	471
§ 10.6 非口服长效制剂的药物动力学	474
§ 10.7 长效制剂工艺原理的分析	479
10.7.1 降低溶出速度	479
10.7.2 降低扩散速度	481
10.7.3 长效制剂总剂量的计算	481
§ 10.8 药物制剂研究的最近发展	483
10.8.1 眼用治疗体系	484
10.8.2 子宫内用药体系	485
10.8.3 透皮治疗体系	486
10.8.4 口服治疗体系	486
参考文献	489

第一章

药物动力学的基本概念

§ 1.1 一门新兴学科：药物动力学

药物动力学(pharmacokinetics)是一门新的学科,是应用动力学原理,研究药物进入机体后的吸收、分布、代谢转化和排泄等体内过程的动态变化规律,并用数学的方法描述这些过程以及机体因素或其他物质对这些过程的影响的学科。也就是说,药物动力学是应用动力学原理研究药物体内过程的量变规律的学科。

在药物动力学研究中,药物体内过程的特征是以药物动力学参数来表示的。研究药物动力学的目的是多方面的,其原理已应用于临床药理学、药物代谢学、制剂学、药物化学、毒理学和药理学等多门学科之中。特别对于临床,通过药物动力学特征的研究,可以更好地了解药物作用,为确定临床用药方案,运用药物动力学更能合理地用药,根据治疗所需有效血浓度,选择最适剂量、给药时间间隔,也可预视药物在连续给药时是否会在体内发生蓄积,也可根据用药对象的机体机能状态考虑如何合理有效地用药。

药物动力学的发展仅几十年的历史,1913年 Michaelis 和 Menten 提出的动力学方程,1924年 Widmark 和 Tandberg 提出的开放式一室动力学模型,以及1937年 Teorell 提出的二室动力学模型的假设,为研究药物动力学奠定了基础^[1-3]。从此以后对几乎所有的临床药物都进行过动力学研究,利用数学模型,推导出一系列计算公式,测定了许多药物的

动力学参数。大量的药物动力学研究,在理论上和实践上推动了新药设计和药物治疗。现在认为,药物动力学概念是进行药物研究和药物治疗所必需的知识。所以应用药物动力学知识可以极大地改善药物治疗,提高临床效果。现代研究已经表明,许多药物的治疗作用和毒性作用的强度和持续性,与药物的体内处置密切相关,这一点也充分说明了药物动力学研究的理论和应用意义。

这一章的目的是对药物动力学的某些基本概念作一介绍,这些基本概念对于讨论以后各章的问题都是必要的,同时这些基本概念,在药物研究和药物临床工作中也许能够起到有价值的作用。

国外已有不少著作和文章论述药物动力学的基本概念^[4-15]。这一章只作简要介绍。

§ 1.2 药物动力学模型

药物动力学的宗旨是研究各种药物体内过程的规律以及这些规律对药效学(pharmacodynamic)作用的更全面的了解。为此目的研究者便提出了各种动力学模型。药物动力学模型是对实验资料进行动力学处理的必要的假设条件,用房室模型模拟药物或其代谢产物在某一房室(compartment)的动力学过程。

房室可看成是描写药物在其中或多或少是均匀分布的身体腔这样一个理论的、虚拟的容积,而不是代表解剖学上或生理学上的一个器官或一组器官那样的系统。药物动力学模型繁简不一。最简单的模型是一室模型(single compartment model),为使动力学数据处理较符合实际情况,提出较为复杂的动力学模型,如二室模型(two compartment model)和多室模型(multic compartment model)。这些模型中一室和二室模型较为常用,因为这两种模型的数学处理较为简单。多室

模型由于数学处理相当繁琐，因而应用不很普遍。

在一室模型中，身体被认为是一个均匀的贮蓄器，模型假设给药后药物立即均匀地分布于全身的体液和组织中。该模型的优点是处理简单。此模型对于口服给药和肌肉注射给药后的血浆浓度和尿排泄药量数据的药物动力学方法分析有用，因为在吸收过程中，药物分布相是隐蔽的。但有时应用一室模型分析体内过程所得结果误差大，不能对数据作出准确地解释，这时所观察到的药物浓度变化就不能用一室模型来处理。在这种情况下，一室模型的应用就受到了限制，只有用其他模型来处理才较为合理。

二室模型，假设身体可分为两个部分，即表观容积较小的中心室(central compartment)和表观容积较大的周边室(peripheral compartment)，假定药物进入体内瞬间即均匀分布到中心室和以较慢的速度分布到周边室是二室模型的基础。中心室的容积相当于充满体液的组织和血浆之总和，可包括血浆或全血，以及血流供应充足的组织的细胞外液，如心、肝、肾、脾、肺、内分泌腺等等，周边室可能包括血流不足的组织，如肌肉、皮肤、体脂等等。中心室和周边室并不一定代表特定的组织部位，它们是理论上的空间组合，用来说明药物以不同速率分布到体内各组织的实验结果。各种药物的中心室和周边室的表观容积都不相同，决定于各组织的血流特征、组织摄取药物的能力、药物对组织的亲合力。二室模型假设简明，其数学处理的结果，符合药物特征的直观概念，能较切实地反映药物的体内过程。二室模型既阐明了药物进入机体与离开机体的规律，又描述了药物在系统内二室之间的转运关系，药物只经中心室进入系统，并又从中心室清除，不管是经肾或胆途径还是以代谢过程清除，都假设在中心室发生。在中心室和周边室之间药物进行着可逆性的转运，因而周边室的作用好似一个与中心室相连接的贮蓄器。

图 1-1 和图 1-2 表示一室模型和二室模型的示意图。从这

两示意图可看出药物在一室模型和二室模型中的转运特点。

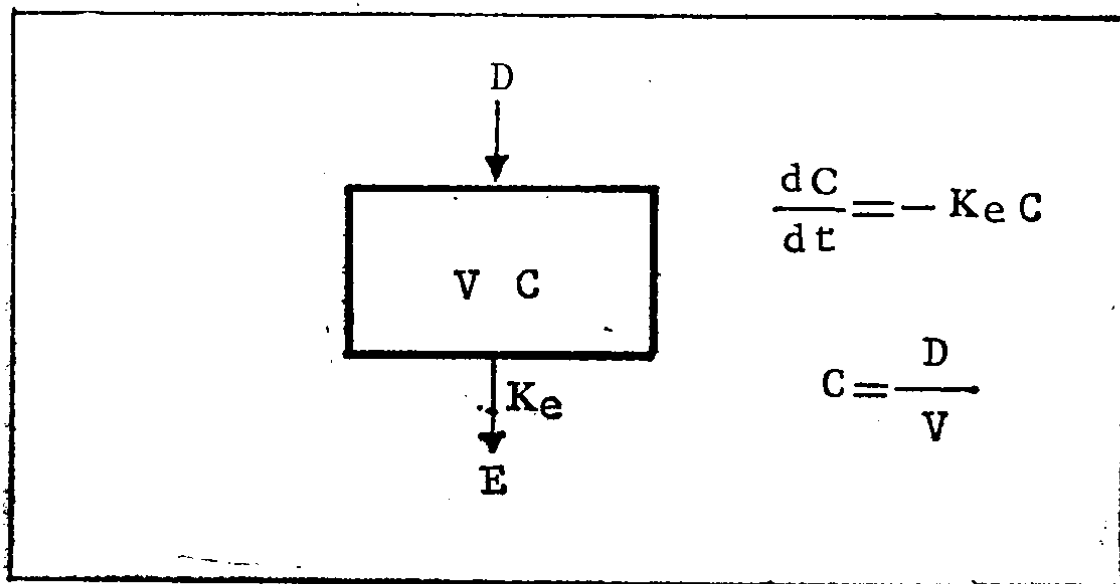


图1-1 一室模型

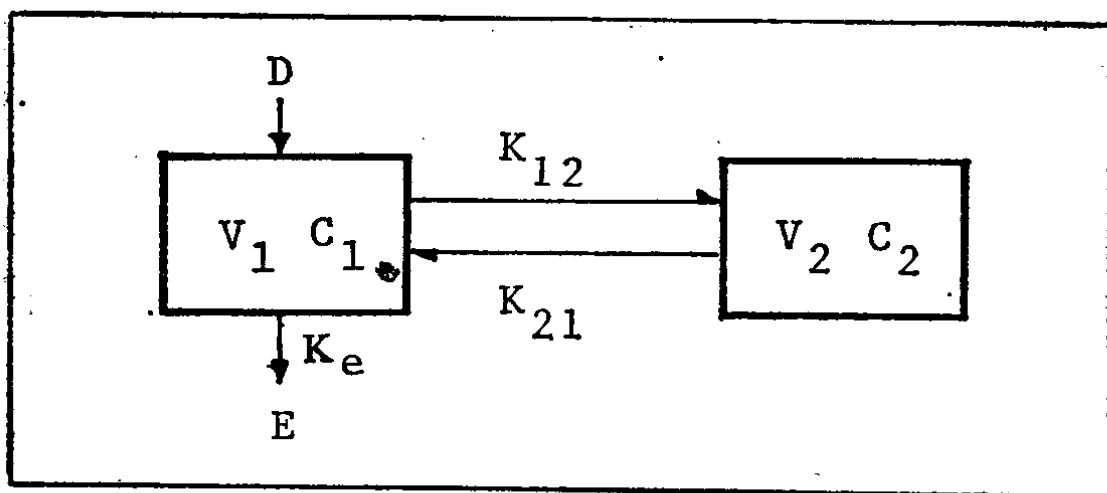


图1-2 二室模型

除在药物动力学中经常运用的一室模型和二室模型外，多室模型在最近的研究中也被揭示。实际上，对每一情况都可以根据所得数据和生物学特性来考虑，发展多室药物动力学模型，这一点对于研究药物的吸收、分布和消除都是很重要的。此外，还可依靠现有的数据和实际需要，运用不同的药物动力学模型去研究每一个药物的体内过程。

§ 1.3 速率过程

在药物的体内过程中，药物在不同时间内发生量的变化，就