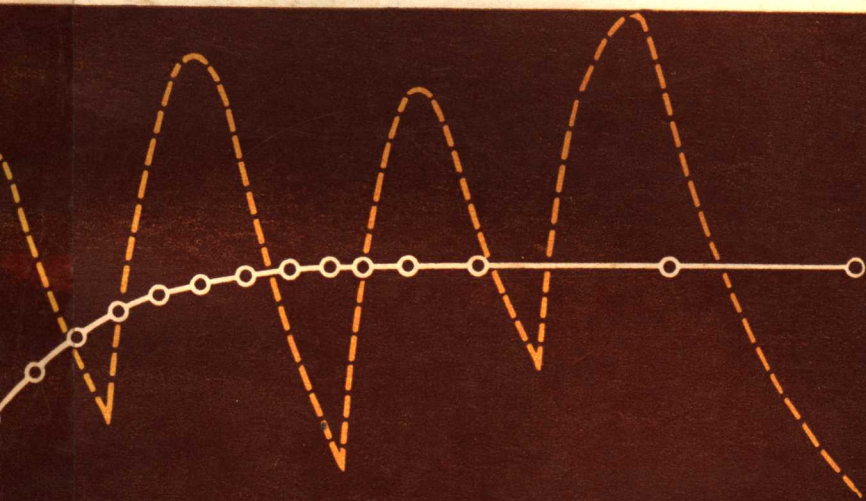


0170

药物动力学

〔美〕 M. 吉伯尔迪 D. 佩里尔 著



科学出版社

药 物 动 力 学

〔美〕 M. 吉伯尔迪 D. 佩里尔 著

朱家璧 译



科 学 出 版 社

1981

内 容 简 介

药物动力学研究药物和代谢物在体内——各种体液、组织和排泄物中随时间的量变规律。它是药学领域近二十年来迅速发展起来的一门重要的分支学科。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较大指导意义。本书通俗、详细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、临床医师及药厂工程技术人员等参考。

M. Gibaldi, D. Perrier

PHARMACOKINETICS

Marcel Dekker, 1975

药 物 动 力 学

[美] M. 吉伯尔迪 D. 佩里尔 著

朱家璧 译

*

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：787×1092 1/32
1981年3月第一次印刷	印张：10 5/8
印数：0001—6,000	字数：234,000

统一书号：14031·27

本社书号：2082·14

定价：1.65 元

译 者 的 话

药物动力学(pharmacokinetics)是近二十年来才获迅速发展的药学新领域,是研究药物在体内的量变规律的学科。它从速度论的观点出发,通过数学模式来系统地分析和阐明药物在体内的位置(隔室)、数量(或浓度)与时间的关系,这门学科近年来的发展和应用日益证明了它在药学中所占的特殊重要地位。首先,药物动力学作为一门用数学分析手段来处理药物在体内的过程的学科,具有重大的理论价值,是“数学药学”的重要组成部分,它的基本分析方法现已渗入临床药理学、药物治疗学、生物药剂学、生物化学、分子药理学、药理学及毒理学等多种医药学科领域中。同时,药物动力学还有着极为广泛的实用意义,它的发展将大大有助于对现有药物的客观评价、新药的能动设计以及指导临床合理用药,包括如何选择剂型、剂量、给药法等等,使药物充分发挥疗效,并尽量避免或减低副作用。

美国 M. Gibaldi 教授等编写的这本《药物动力学》,构思严谨,内容深入浅出,条理清晰,数学公式的推导很详细,材料也比较丰富,是药物动力学领域中一本比较好的书,本来是供美国大专院校作教科书以及有志于该方面工作的人自学或参考的。为了适应我们国家科技教育事业加速发展的形势,我们把这本书介绍到国内来,可供从事药学科研究的同志,医药院校教师,药厂工程技术人员,药检所检验师,以及临床医师等在自己的教学业务或工作中参考。从事理论工作的同志当然可系统阅读全书;从事实际工作的同志也可结合自己的工作

需要酌情选阅一些重点章节,如药厂和药检所同志可重点阅读本书第四章,临床医师和临床药理学工作者可重点阅读第三、六、八、九等章。

原书书末本来还附有作者索引和题目索引,考虑到意义不大,译文中已删去。书中个别错误的地方我们在译文中已作了修改。

为便于初学的读者顺利阅读本书,译者特地撰写了“药物动力学简介”一文,列于正文之前。由于译者水平有限,译文中一定有不少错误或不妥之处,希望读者批评指正。

这本书的中译本得以问世,是与南京药学院党委与各级领导以及药剂学教研室的各位老前辈及全体同志对译者近年来工作的大力支持分不开的。

本书初译时,附录 VII 曾请南京大学数学系何旭初教授校对;在排印稿的最后清样校对过程中,书中又有数处请教了日本国立富山医科药科大学小泉保教授,他们都提出了十分中肯而宝贵的意见,使译者获益匪浅,在此特表感谢!

朱家璧

1980. 9. 10

于日本国研修期间

药物动力学简介

药物动力学是一门较年轻的药学学科，它致力于研究药物用于生物体后在体内的量变规律，寻找数学公式来阐明药物在体内的位置、数量(或浓度)与时间三者之间的关系，提供估算用药后体内各隔室(隔室概念请见下文有关说明)药量是如何随时间而变化的，亦即估算药物在体内各隔室的“经时过程”的理论基础。由此可见，这门学科对于临床药理学、药效学、药物设计以及生物药剂学等具有巨大的指导意义，同时，它也是数学原理成功地应用于药学领域的一个典范学科。

药物动力学的英文原名为 pharmacokinetics，对该词，药物动力学的著名创建人之一，J. G. Wagner 有一个很好的说明，他指出^[1]，pharmacokinetics 一词是指将动力学(kinetics)原理应用于 pharmakon，而 pharmakon 一词源出于希腊文，意指药物和毒物。鉴于此，我们把 pharmacokinetics 译为“药物动力学”，但请读者注意以下两点说明：

1. 它与化学反应动力学不同。凡探讨药物在体外的化学稳定性以及体外相互作用的动力学时，我们完全可以抽却药物作为治病或有特殊生理效应的“药”的属性，仅仅把药物看作一般的化学物质，仅注意它的化学结构属性和化学反应的快慢，故它完全属于化学反应动力学的研究范畴。而药物动力学，它着眼的不是一般的与机体无关的化学物质，而是对机体有关的“药物”，所以这种动力学必然与用药的机体有关，是研究药物的体内过程的动力学性质的。详言之，药物动力学是将动力学原理应用于药物在体内的吸收、分布、代谢和

排泄等过程,即如本文开头所述,是研究与阐明药物在体内的“量变”规律[即药物在体内的存在隔室、数量(或浓度)与时间三者间的关系]的学科。

2. 目前国内对 pharmacokinetics 一词的译法颇乱,除称为“药物动力学”外,尚有称作“药物代谢动力学”、“药代动力学”、“药效动力学”、“药理动力学”以及“药力学”等名称的,总之,该名称的译法暂未统一,希读者注意这些译语往往是出自同一概念,指的是同一门学科,不要误解。特别是采用“药物代谢动力学”以及“药代动力学”的作者,他们在该词中所指的“代谢(metabolism)”概念是广义性的,包括了药物在体内的吸收、分布、代谢(生物转化)与排泄。但考虑到国外在 pharmacokinetics 领域中,metabolism 一词多半都是狭义的概念,仍然仅指生物转化而言,而英文词的“biotransformation(生物转化)”却较少应用;况且,在 pharmacokinetics 领域中确实又存在着“pharmacokinetics of metabolism(代谢,即生物转化的药物动力学)”这样一部分内容,而这部分内容显然远不能代表整个 pharmacokinetics。所以为避免混淆起见,我们参考了上述的 Wagner 对于 pharmacokinetics 的词义剖析以及日本国内一概把此词译作“薬動力学”,我们采用了“药物动力学”作为 pharmacokinetics 的中译名。实际上,如前所述,既然药物不同于一般的化学物质,它是通过与机体打交道、并且在体内最终确有生理效应时才称为药物的,所以可从这个意义上来理解药物动力学不同于一般的化学反应动力学,必然是牵涉到物质的体内过程、关系到物质的体内效应的动力学。

为了便于读者阅读本书,下面介绍药物动力学中的一些基本概念。

1. 吸收

指药物由机体用药部位进入体内大静脉血液循环的过程。药物静注或静滴给药时,由于直接进入体循环,所以无需吸收过程。而肌注、皮下注射、腹腔注射等则需有药物在注射部位的扩散、进入周围毛细血管或淋巴管、再进入血液循环的“吸收”过程。但一般讨论吸收过程主要是在口服给药的场合,这时候药物的吸收是指药物口服后经胃肠道吸收部位进入“肝-门”静脉系统的过程。处于吸收过程中的药物称为处在“吸收相”,吸收过程完成后,进入“吸收后相”。

2. 分布

指药物吸收并进入体循环后向机体各有关组织、器官或体液转运的过程。一旦药物在血浆与机体的这些组织、器官或体液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“分布相”进入了“分布后相”。

3. 代谢

是指药物用于机体后,在体内酶系统或肠道菌丛等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。药物经代谢后的产物——代谢物一般都丧失了药理活性,称为“灭活”;但有时候代谢物也可能有强力的药理活性,甚至有一类称为“前体药物 (prodrugs)”的药物,它们本身没有药理活性,到体内代谢为活性代谢物后方发挥疗效。药物代谢物可以从体内排除,也可以进一步被代谢。一般药物代谢主要在肝脏内进行。

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,主要有“肾脏——尿液”的排泄,其次为“胆汁——粪便”的排泄,其它还有肺呼气排泄、皮肤的腺体排泄等。

5. 消除

指体内某区域(或整个机体)内的原形药物消失与不复存在的过程,实际上,它包括代谢作用与排泄作用的总和。

6. 配置

用药后,根据药物和剂型特点、用药途径以及机体条件等,其体内的吸收、分布与消除状况错综复杂。药物在体内的吸收、分布与消除的状况与特点,称为药物在体内的“配置状态”,简称药物的配置。

7. 速度类型

动力学即速度论,药物动力学是药物体内过程的速度论。在研究化学反应动力学时,从考虑反应速度与反应物的量(或浓度)之间的关系出发,分为零级、一级或多级反应等。在体内研究药物动力学时,虽一般不考虑反应速度,但要考虑“移出”速度,于是,与化学反应动力学相对应,假若机体内某部位的药物的“移出”(可以指转运到其它部位,也可能是消除掉)速度与该部分药物量的一次方成正比,则称为一级速度过程;假若与零次方成正比,称为零级速度过程;除上述以外的其它速度过程则统称为非线性速度过程。

在通常的用药剂量下,大多数药物在体内属于一级速度过程,它也称为线性速度过程。本书中主要探讨这种线性速

度过程的动力学，而第七章则概要介绍了非线性速度过程的药物动力学。

8. 配置模型与隔室

上面已谈到药物在体内的配置状况是复杂的，为了从数学上较方便地推导出药物体内配置状况的量变规律，需要作抽象化的处理——也就是建立体内配置“模型”的问题。现在一般采用“隔室模型”理论。根据这种理论，把药物在体内的配置状况按转运速度不同而分成若干个“隔室”。凡在一个隔室内的这部分区域与那部分区域的药物都处于动态平衡的状况，即一个隔室内的药物视作分布已经完成；而不同隔室之间则继续在进行转运、分布。

按隔室理论给出的配置模型，称为“隔室模型”，简称“室型”。体内只有一个隔室的模型称为单室模型，类似地可定义双室或多室模型。

室型描述了药物在体内空间的配置状况，而速度类型则表明药物在体内空间“来去”速度的特点，它们是药物动力学的两大基本要素。

隔室只是药物动力学中的抽象划分，不一定有直观的生理解剖学意义。

9. 开室与闭室；开模型与闭模型

既有药物“来”（可指从体外吸收进入，也可指从体内其它隔室运入）、又有药物“去”（可以从本隔室消除，也可以运入其它隔室）的隔室称为“开室”或“开放隔室”，本书中则称为“传动隔室”；反之，若只有药物“来”、没有药物“去”（如若将尿液看作一个隔室时）的隔室则称为“闭室”或“闭合隔室”。把以上概念引伸到整个隔室系统（模型），则既有药物进入模型，又有

药物从模型出去时,该种模型称为“开模型”或“开放型模型”;反之,药物进而不出的模型则称为“闭模型”或“闭合型模型”。

在药物动力学的数学处理中,闭室一般都处于无足轻重、甚至可有可无的状态,所以如无特殊说明,一般我们所指的 N 室模型,不把闭室计算在 N 之内。

10. 药物动力学模型参数

药物动力学模型参数(简称“药物动力学参数”;在不致引起误解的情况下亦简称为“模型参数”、“动力学参数”及“参数”等)是指足以代表与决定模型特征的一些常数。主要有:吸收速度常数,室间转运的速度常数,消除速度常数,生物半衰期,表观分布容积,中室的表观容积,消除清除率,排泄清除率等。上述各个参数的详细意义,请见本书正文中的有关章节。

11. 药-时曲线或药-时半对数曲线

是指以时间为横坐标,以药物的一些数量特征(如血中药量,血药浓度,尿药排泄速度,累计尿药量,待排泄的尿药量等等)为纵坐标作出的各种曲线。而若纵坐标单方面取对数坐标时作出的图,则称为半对数曲线,这种半对数曲线在药物动力学分析中特别有用。在药物动力学的实验中大多是通过血样或尿样的测定,绘制各种各样的药-时曲线或半对数曲线,借助对这些曲线的分析最终究明某药的药物动力学特征。

12. 混杂参数

药-时曲线、特别是药-时半对数曲线上有一些特征常数,如半对数曲线尾段的斜率,外推线的斜率,残数线(请见本书附录)的斜率与截距等。这些常数尽管不属于药物动力学模

型参数,但它们与上述的药物动力学参数密切有关,实际上它们中的许多常数均可以由好几个药物动力学参数混杂构成(可以用几个动力学参数通过数学式来表达这些常数),所以又称为混杂参数。

但实际工作中,常常是在先了解混杂参数之后,再通过混杂参数来推出药物动力学模型参数的。

药物动力学从 1937 年^[2,3]有人提出隔室模型的设想起,至今已有四十余年的历史了,但当时这种设想并未引起人们的重视.直到六十年代,药理学与临床药理学发展中提出的一系列课题唤起了人们对药物动力学的关注,而当时在生物实验及药物含量测定的方法手段等方面均有很大进步,从而保证了药物动力学能以较快的速度发展.所以药物动力学的真正奠基与获得飞速发展仅仅是晚近二十年内的事情,而它在七十年代初才被国际上公认为独立学科^[4].德、美、日等国的药学家 F. H. Dost, E. Krüger-Thiemer, J. G. Wagner, G. Levy, E. Nelson, M. Gibaldi, 掛見喜一郎、花野学等都为创建本学科作出了很大贡献。

药物动力学就其研究内容来看,目前大致可分为如下十个方面的工作:

1. 提出各种切合实际的配置模型与求出模型的解. 所谓模型的解,主要是指求出各隔室中药物量(有时可为浓度)的时间函数的解析表达式;若模型没有解析的解,则应寻求数值积分等替代办法给出近似的数值解。

2. 探讨求出模型解的各种简便方法. 如本书所介绍的拉普拉斯(Laplace)变换法,“输入函数”与“配置函数”法,多剂量给药时的“多剂量函数”法等. 近年来有人^[5]提出了一种处理隔室模型的新颖方法,称为“流程图”法,它广泛适用于各种复杂的隔室模型,通过编制所谓“流程图”,一步步使模型删

除复杂因素,化为简单易处理的模型。

3. 研究药物动力学实验中实测数据的数学处理方法。它包括图解法(以“残数”法应用最广)、线性回归法等,更精密的方法是采用非线性最小二乘法回归分析,但需要借助于电子计算机编程序处理解决。目前许多药物动力学家对电子计算机的程序设计发生了浓厚兴趣。

4. 应用上述方法,通过实验,求出各种具体药物的动力学参数。按世界上发表的主要文献看,迄今已有数百个药物作过全面或部分的药物动力学分析,现在差不多每一、两个月总要发表几个药物的药物动力学分析数据。

5. 研究药物制剂的生物利用度(见本书第四章)及其测定、计算的原理和方法,以便给出药剂内在质量较为客观的评价指标。近几年来正在发展“非模型化”及药理作用方法求算生物利用度的新方法。

6. 研究用药物动力学参数解决合理用药的问题,寻求各种类型的最佳给药方案,用以指导临床用药,计算出诸如首剂剂量、维持剂量、剂量间隔时间、以及两种以上途径的复合用药方案等。从药物动力学角度研究药物在体内的相互作用。

7. 研究药剂在体外的物理动力学特性(如崩解速度、溶解速度等)与体内的药物动力学特性之间的关系,寻找比较便捷的体外测定方法来合理地反映药剂的体内指标。

8. 指导与评价药物的剂型设计与生产,特别是根据对于体内血药浓度曲线的人为要求,反过来计算出所需要的药剂的释放规律,指导长效、中效或速效制剂的研制。

9. 探讨化学结构与药物动力学的特征之间的关系,在这个问题上若能找到普遍规律,对指导在原有药物的母体上通过结构改造定向寻找高效、低毒的新药具有很大意义。

10. 在了解某药基本符合某种药物动力学配置模型后,

进一步研究分析该配置模型究竟蕴含着什么样的生理和生物化学意义,搞清这些问题,有助于分子药理学、量子化学等学科的工作。

总的来说,迄今,以上述第1—6方面的研究工作开展较多,取得了不少进展,不少研究成果已付诸临床医疗、药品生产及检验部门实际应用,这从本书的丰富内容中也可以看出来,但第1—6方面仍有大量课题需进一步深入研究。至于第7—10方面研究工作的难度比较大,是七十年代以来药物动力学领域正在崛起的探讨方向。

译 者

1978年8月

参 考 文 献

- [1] Wagner, J. G., "Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics", p. 237, The Hamilton Press (1971).
- [2] Teorell, T., *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **57**, 205 (1937).
- [3] Teorell, T., *ibid.*, **57**, 226 (1937).
- [4] Gibaldi, M., *et al.*, "Pharmacokinetics", Marcel Dekker, p. v—vii (1975). 本书第xiv—xvi页.
- [5] 津田恭介等: 医薬品開発基礎講座 IX, 製剤设计法(1), Biopharmacy, 2-Ed., 地人書館 (1975).

序

药物动力学研究体内各种体液、组织和排泄物中药物和代谢物水平的经时过程 (time course)*, 并研究为提出解释这些数据的模型所需要的数学关系式。研究药物动力学的目的是多方面的——它的原理现已应用于临床科学, 特别是临床药理学, 以及药物代谢学、制剂学、药理学、统计学、毒理学等多门学科之中。但就其最终目的而言, 有人是用它来阐明药理或毒理反应与体液中的药物或代谢物水平之间的关系; 另一些人是通过研究药物吸收、分布、代谢、排泄的动力学以增进对于这些过程的基本机制的认识; 还有一些人则是用药物动力学的方法去改进乃至完善治疗各别病人的方案。

1972 年由国际卫生科学研究中心 (International Center for Advanced Study in the Health Sciences) 的 J. E. Fogarty 发起, 在美国马里兰州波兹大的国立卫生研究所(N. I. H.) 召开了药理学与药物动力学国际会议。应该看到, 这次会议确实有历史性意义, 会上第一次有 N. I. H. 这样的权威性机构正式承认了药物动力学是一门独立学科, 会议还第一次使药物动力学界的领导权威济济一堂, 讨论共同关心的问题。引人注目的是, 有三位药物动力学上卓有贡献的人竟未能出席这一次会议, 其中一位是 F. H. Dost 教授, 他因健康不佳而缺席**, 另两位 E. Krüger-Thiemer 博士和 E. Nelson 博士

* 意指随时间而变化的过程。——译者注

** Dost 教授已去世。——译者注

则已在前几年去世。Dost 博士是世界上第一部药物动力学教科书的作者^[1]；Krüger-Thiemer 博士写了大量药物动力学的科学论文，而且，奠定多剂量给药的现代方法基础的一些公式也是他导出的^[2,3]；Nelson 博士同样有不少著作，并写了第一篇药物动力学的英文综述^[4]。会议的参加者从世界各地云集波兹大，在 T. Teorell 教授的主持下开会。Teorell 教授做会议主席是当之无愧的，因为大家一致公认他在 1937 年发表的文献是药物动力学的创始性文献^[5,6]。

尽管药物动力学这门学科已有 35 年历史，但最近 15 年来其概念、方法和应用才有了飞速进展。鉴于这种情况，我们觉得很有必要出一本新的教科书，尽量全面地收集药物动力学的基本原理、数学方法和实际应用。于是我们编写了这本书。书中尽量明确和详细地介绍了有关的数学基本知识和假设，用来为现今广为应用的各种药物动力学公式、参数和处理方法打下坚实基础。因此，我们相信这本书既可列为正式教材，也可作为有志于学习药物动力学基础知识的人的自修读本。同时，我们也相信本书还有益于在药物动力学方面有些经历的人和鉴赏药物动力学资料的人，可给他们收藏的文献中加进一本有用的书。

我们知道，一些娴熟药物动力学文献的读者会恰当地指出这本书缺少有关药物动力学模型设计的生理学和解剖学基础的章节。我们确认，这方面的进展很可能成为将来药物动力学中最活跃的领域，而且事实上目前已经有不少文献^[7-10]开始着手这项工作。但最终我们仍清楚地认为，要想以一定水平（能与本书其他章节希望达到的水平相比拟）介绍这方面的材料之前，还有大量的基础研究工作要做。我们希望本书再版时能开辟一章来介绍这一重要领域的内容。

最后，由于承蒙 J. Herman 夫人出色地为本书手稿打

字,而且极其耐心地处理了我们在各次草稿和最后打印稿中的多次修改,我们对她表示感谢。

M. 吉伯尔迪

D. 佩里尔

参 考 文 献

- [1] Dost, F. H., *Der Blutspiegel*, Leipzig, Thieme (1953).
- [2] Krüger-Theimer, E., Dosage schedule and pharmacokinetics in chemotherapy, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **49**, 311 (1960).
- [3] Krüger-Theimer, E., Formal theory of drug dosage regimens, *J. Theoret. Biol.*, **13**, 212 (1966).
- [4] Nelson, E., Kinetics of drug absorption, distribution, metabolism and excretion, *J. Pharm. Sci.*, **50**, 181 (1961).
- [5] Teorell, T., Kinetics of distribution of substances administered to the body I. The extravascular modes of administration, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **57**, 205 (1937).
- [6] Teorell, T., Kinetics of distribution of substances administered to the body II. The intravascular modes of administration, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **57**, 226 (1937).
- [7] Bischoff, K. B., and Brown, R. G., Drug distribution in mammals, *Chem. Eng. Prog. Symp. Ser. No. 66*, 62, 33 (1966).
- [8] Bischoff, K. B., Dedrick, R. L., Zaharko, D. S., and Longstreth, J. A., Methotrexate pharmacokinetics, *J. Pharm. Sci.*, **60**, 1128 (1971).
- [9] Dedrick, R. L., Forrester, D. D., and Ho, D. H. W., *In vitro in vivo* correlation of drug metabolism—Deamination of 1- β -D-arabinofuranosylcytosine, *Biochem. Pharmacol.*, **21**, 1 (1972).
- [10] Dedrick, R. L., Animal scale-up, *J. Pharmacokinetics Biopharm.*, **1**, 435 (1973).