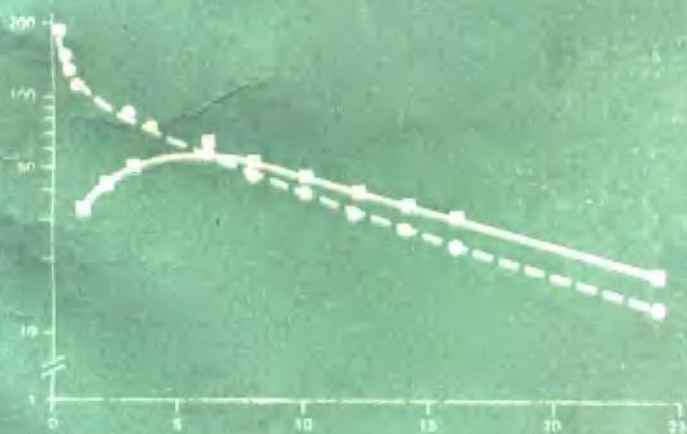


药物动力学 与生物药剂学

● 邓树海 张秀珍 邹立家 编著



天津科技翻译出版公司

药物动力学 与生物药剂学

主 编

邓树海 张秀珍 邹立家

天津科技翻译出版公司

药物动力学与生物药剂学

主 编 邓树海 张秀珍 邹立家

责任编辑 万家祯 许钟秀 杜永怡

天津科技翻译出版公司出版

(邮政编码 300192)

新华书店天津发行所发行

三河县科教印刷厂印刷

开本787×1092 1/32 印张: 18 字数: 405(千字)

1992年12月第1版 1992年12月第1次印刷

印数: 1—4000册

ISBN 7-5433-0429-5/R·113

定价: 10.00元

前 言

药物动力学(Pharmacokinetics)是研究药物及其制剂在体内的动态行为与量变规律,即研究体内药物存在的位置、数量(或浓度)与时间的关系,并提出解释这些数据的模型所需要的数学关系式的科学。是一门新兴药学与数学间的边缘学科。药物动力学虽然只有20多年的历史,但其原理和研究成果已经对推动临床药理学、生物药剂学、药物化学、毒理学等学科的发展和指导新药设计、优选给药方案,改进药物剂型,提供安全有效,毒副作用低的制剂发挥了重要的作用。

通过药物动力学的研究,可以为临床用药方案设计,选择最适剂量(负荷剂量与维持剂量),给药间隔和预测药物体内蓄积中毒等工作提供理论依据;可以为认识药物化学结构和作用特点及体内吸收、分布、代谢和排泄过程之间的关系提供科学依据;为指导新药设计和药物化学结构的改造以及新剂型、新工艺和新制剂的研究开发等都具有重要的指导作用。

生物药剂学(Biopharmacy或Biopharmaceutics)是60年代发展起来的一门药剂学新分支,是药物动力学与药剂学相结合的产物。它是研究药物及其剂型在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程,阐明药物的剂型因素和人体生物因素与药效关系的一门科学。其研究目的是为了正确评价药剂的质量,设计合理的剂型及处方工艺以及临床合理用药,保证用药的有效性和安全性提供科学依据。

生物药剂学的研究,改变了唯有药物结构决定药效的传

统观念，认识到药物的疗效不仅与本身的化学结构有关而且还受到剂型因素与生物因素的极大影响。为进一步解决药物制剂的剂型设计，给药方式，处方工艺，生物有效性及剂量等问题，提供了理论依据和可靠的实验方法。对保证药物制剂具备良好的外在质量和确切的体内有效性、安全性都具有重要的指导意义。

近年来，药物动力学和生物药剂学在理论和实验方法以及应用等方面都有了迅速的发展，并已成为广大医药工作者所必须具备的重要科学知识和有用的工具。但目前国内对这方面的专著和译著还比较缺乏，为了提高我国药学科学的发展，我们在总结了本科教育、科研实践和举办临床药学及制药工程技术人员培训班等工作的基础上，整理和编写了这本书。在编写过程中还征求了临床医师、药师、医药研究机构有关专家学者和工作在第一线的广大医药工作者的意见，力求理论联系实际，更具有实用性，以期使读者在理论和实践工作能力上都能有新收获。

本书上篇第一～九章比较系统地介绍了药物动力学的基本理论，实验方法及其在药学领域中的应用。下篇第十～十三章着重介绍了生物药剂学的基本理论和其在药物制剂研究工作中的重要作用。

本书在编写过程中，还吸收了国内外许多专家、学者的有关著作和译著的部分内容。特此致以衷心的感谢。由于编者水平所限，本书难免有不足或错误之处，望读者给予批评指正。

编者

1992年4月

目 录

上篇 药物动力学

第一章 概述	I
第一节 药物动力学的概念及其发展历史	1
一、药物动力学的概念.....	1
二、药物动力学的发展历史.....	3
第二节 药物动力学研究的内容和意义	6
一、药物动力学研究的内容.....	6
二、药物动力学研究的意义.....	8
1. 药物动力学在新药研制过程中的指导意义.....	8
2. 药物动力学在中草药有效成份研究中的意义.....	11
3. 药物动力学在药理学研究中的重要地位.....	12
4. 药物动力学对临床用药的指导意义.....	16
5. 药物动力学在药剂学、生物药剂学等学科领域中的重要地位.....	17
第三节 药物动力学研究中的基本概念	20
一、药物在体内的A、D、M、E过程.....	20
1. 吸收.....	20
2. 分布.....	21
3. 代谢.....	21
4. 排泄.....	22

二、 隔室模型理论	23
1. 隔室模型	23
2. 隔室划分的相对性、客观性和抽象性	25
3. 隔室模型的种类	26
三、 药物转运的速率过程	27
1. 一级速率过程	28
2. 零级速率过程	29
3. 受酶活力限制的速率过程	29
四、 速度常数	29
五、 生物半衰期($t_{1/2}$)	31
六、 平均稳态血药浓度(\bar{C}_{ss})	32
七、 血药浓度—时间曲线下面积(AUC)	33
八、 表观分布容积(V)	34
1. 单室模型表观分布容积(V_d)	34
2. 双室模型表观分布容积(V_β)	35
3. 多室模型稳态表观分布容积(V_{ss})	35
九、 体内总清除率(TBCL)	36
十、 肾清除率(Cl_r)	37
十一、 生物利用度(F)	37
十二、 首过效应	38
十三、 生理药物动力学模型	39
第二章 单室模型	41
第一节 单室模型静脉注射给药	42
一、 血药浓度法	42
1. 模型的建立	42
2. 求药物转运方程的解	43
3. 基本参数的求法	45

4. 其它参数的求法.....	47
二、尿药排泄数据的处理.....	50
三、亏量法.....	56
四、肾清除率(Clr).....	60
五、单室模型静脉注射给药实例.....	61
第二节 单室模型静脉滴注给药.....	64
一、血药浓度法.....	64
1. 模型的建立.....	64
2. 求方程的解.....	65
3. 稳态血药浓度(C_{ss}).....	66
4. 达坪分数 f_{ss} 与 $t_{1/2}$ 的关系.....	67
5. K_0 与 V_0 的求法.....	68
二、尿药排泄数据的处理.....	70
第三节 单室模型血管外给药.....	72
一、血药浓度法.....	72
1. 模型的建立.....	72
2. 给药部位的药物转运的动力学分析.....	72
3. 体内药物转运的动力学分析.....	73
4. 残数法.....	77
5. 其它参数的求法.....	81
6. 达峰时(T_{max})与峰浓度(C_{max})的求法.....	84
二、尿药排泄数据的处理.....	90
三、单室模型血管外途径给药实例.....	93
第三章 双室模型.....	108
第一节 双室模型静脉注射给药.....	110
一、血药浓度法.....	110
1. 模型的建立.....	110

2.	药物转运方程的解与药物浓度-时间的关系	112
3.	基本参数的估计方法	114
4.	模型参数的求法	116
5.	血药浓度-时间曲线下面积 (AUC)	117
6.	总体清除率(TBCL)	117
7.	总表观分布容积(V_{β})	118
8.	周边室表观分布容积(V_2)	118
二、	尿药排泄数据的处理	11
第二节	双室模型血管外途径给药	12
一、	模型的建立	124
二、	药物转运方程的解与药物浓度-时间关系	125
三、	基本参数的估计方法	127
四、	其它药物动力学模型参数的求法	132
1.	转运速度常数 K_{12} , K_{21} , K_{10} 的求法	132
2.	中央室表观分布容积的求法	132
3.	半衰期的求法	133
4.	血药浓度-时间曲线下面积的求法	133
5.	总表观分布容积的求法	133
6.	总清除率的求法	134
7.	达峰时(T_{max})和峰浓度(C_{max})的求法	134
8.	吸收速度常数 K_a 的另一种求法	136
第三节	双室模型静脉滴注给药	148
一、	模型的建立	148
二、	药物浓度与时间的关系	149
三、	同时快速静脉注射	157
第四章	非线性药物动力学	162

第一节 概述	162
一、非线性药物动力学的特点和识别	162
二、米氏动力学	164
第二节 米氏动力学参数的测定	168
一、半衰期的求法	168
二、稳态血药浓度	169
三、曲线下面积	172
四、 K_m 和 V_m 的体内测定	174
1. Lineweaver-Burk 公式	174
2. Hanes-Woolf公式	174
3. Woolf-Augustinsson-Hofstee公式	175
4. 静脉注射给药后以 $\lg c \rightarrow t$ 作图法求 V_m 和 K_m 参数	175
第三节 Aspirin的临床药物动力学	184
一、Aspirin的吸收动力学特性	185
1. 口服吸收	185
2. 直肠吸收	186
3. 皮肤吸收	187
二、Aspirin的消除动力学特征	187
1. Aspirin及其代谢产物的肾脏排泄	188
2. 尿液pH对肾脏排泄的影响	189
3. Aspirin体内消除动力学的特点	189
三、Aspirin动力学模型研究的发展	192
四、Aspirin在婴幼儿与儿童体内的动力学特点	194
五、其它非线性动力学过程的药物	195
1. 非线性吸收的药物	195
2. 非线性分布的药物	195

3.	非线性代谢的药物	195
4.	非线性肾排泄的药物	195
5.	非线性胆汁排泄的药物	195
第五章	生理药物动力学模型	198
一、	血流速率-限度模型	201
二、	实验按排	207
三、	血液清除率	209
四、	肺清除率	211
五、	表观分布容积	213
六、	非线性处置作用	214
七、	模限度模型	215
八、	种属相似性和比例扩大	218
第六章	临床给药方案设计	223
第一节	概述	223
一、	临床药物动力学与临床药师的基本任务	224
二、	给药方案个体化与血药浓度监测	225
1.	给药方案个体化	225
2.	血药浓度监测	225
3.	血药浓度监测在给药方案个体化中的地位	225
4.	哪些情况需要血药浓度监测	226
三、	生物利用度与临床用药剂型的选择	227
四、	药物与蛋白结合的临床意义	230
1.	药物与蛋白结合的意义	231
2.	药物与蛋白结合的临床意义	231
五、	临床药物动力学参数对临床用药的指导作用	232
第二节	单剂量给药方案的设计	233
一、	单剂量快速 t_D 给药方案设计	233

二、单剂量口服或肌肉注射给药方案设计	234
第三节 多次重复给药方案设计	237
一、多次重复静脉注射给药方案设计	237
1. 多剂量函数	237
2. 稳态血药浓度	239
3. 稳态最大血药浓度(C_{\max}^{ss})	240
4. 稳态最小血药浓度(C_{\min}^{ss})	241
5. 坪幅	241
6. 达坪分数($f_{ss(n)}$)	242
7. 积蓄系数(R)	244
8. 最佳给药周期(τ)	245
9. 安全剂量	246
10. 有效剂量	246
11. 安全有效剂量	246
12. 负荷剂量	247
13. 多剂量重复 <i>iv</i> 给药方案实例	248
二、多次重复口服或肌肉注射给药方案设计	252
1. 血药浓度计算	252
2. 坪浓度	254
3. 最大坪浓度与达峰时	255
4. 最小坪浓度与坪幅	256
5. 达坪分数	257
6. 积蓄系数(R)	259
7. 维持剂量的计算	260
8. 负荷剂量的计算	263
第四节 静脉注射给药方案设计	265
一、恒速静脉滴注给药方案	265

二、静脉滴注与静脉注射同时给药方案·····	269
三、先静脉注射，后静脉滴注给药方案·····	270
四、间歇静脉滴注给药方案·····	271
五、负荷剂量的计算·····	272
六、双室模型药物静脉滴注给药方案·····	273
第五节 平均稳态血药波度与给药方案设计·····	275
一、单室模型多次重复血管外给药·····	275
二、双室模型多次重复血管外给药·····	280
第六节 Ritschel一点法与重复一点法的原理 与应用·····	281
一、Ritschel一点法·····	282
1. Ritschel一点法的原理·····	282
2. 从血清肌酐百分率 C_c 计算病人消除速度常 数 K'_e ·····	283
3. 从一个血液标本的血药浓度计算稳态血药 浓度公式·····	285
二、Ritschel重复一点法·····	285
三、重复一点法在静脉滴注中的应用·····	286
第七节 肾功能不良患者给药方案设计·····	288
一、平均稳态血药浓度·····	288
二、肾病患者给药方案设计·····	289
三、某些药物的 $t_{1/2}$ 与 CL_{cr} 的关系·····	292
第八节 $t_{1/2}$ 与给药方案设计·····	294
一、 $t_{1/2}$ 与给药方案设计·····	294
二、生物半衰期的变动·····	300
1. 剂量效应·····	300
2. 尿液的pH的影响·····	300

3. 个体差异.....	300
4. 年龄的影响.....	301
5. 药物的相互作用.....	301
6. 疾病的影响与生理因素的影响.....	301
第九节 老年人药物动力学的特点.....	302
一、年龄增加引起的生理变化.....	302
1. 机体成分的某些变化.....	302
2. 心脏功能.....	303
3. 肝脏的变化.....	303
4. 肾脏的变化.....	303
5. 胃肠道的变化.....	303
6. 其它方面的变化.....	303
二、老年人药物动力学的改变.....	304
1. 吸收.....	304
2. 分布.....	304
3. 代谢.....	304
4. 排泄.....	305
第十节 药物动力学在抗菌素临床用药中的指导	
作用.....	305
一、同类品种的药理及药物动力学特性的比较.....	307
二、制订合理的给药方案.....	310
三、预测毒性反应的发生.....	313
四、生物利用度的测定.....	318
第七章 生物利用度.....	323
一、生物利用度的概念.....	323
1. 绝对生物利用度.....	323
2. 相对生物利用度.....	323

二、生物利用度的指标	234
1. 峰浓度(C_{max})	324
2. 达峰时(T_{max})	326
3. 血药浓度-时间曲线下面积(AUC)	326
三、生物利用度的测定方法	326
1. 血药浓度法	327
2. 尿药浓度法	328
四、生物利用度与临床疗效的关系	329
五、生物利用度的实验设计	331
六、给药安排	331
七、影响生物利用度的因素	333
八、生物利用度实验与实验研究举例	334
第八章 非房室模型分析	358
一、统计矩	358
二、生物利用度	360
三、清除率	360
四、半衰期	361
五、吸收动力学	362
六、表观分布容积	363
七、代谢分数	363
八、预估稳态血药浓度	364
九、预估到达稳态血药浓度的时间	364
第九章 电子计算机在药物动力学中的应用	366
第一节 计算机的基础知识	366
一、计算机的一般知识	366
1. 硬件	366
2. 软件	367

二、IBM PC微机的操作初步	368
1. 输入BASIC程序的基本步骤	368
2. 程序的编辑	371
3. 功能键	373
4. 磁盘的初始化和复制	374
5. 常用的文件操作命令	376
第二节 BASIC语言简介	377
一、赋值(LET) 语句	378
1. 格式	378
2. 功能	378
二、计算输出(PRINT) 语句	378
1. 格式	378
2. 功能	378
3. 说明	378
三、键盘输入(INPUT) 语句	379
1. 格式	379
2. 功能	380
3. 说明	380
四、成批赋值 (READ/DATA) 语句	380
1. 格式	380
2. 功能	380
五、无条件转移(GOTO) 语句	381
1. 格式	381
2. 功能	381
六、条件转向(IF-THEN) 语句	381
1. 格式	381
2. 功能	381

3. 说明.....	381
七、内部函数.....	382
1. 平方根函数SQR (x)	382
2. 指数函数EXP (x)	382
3. 对数函数LOG (x)	382
4. 绝对值函数ABS (x)	382
5. 三角函数.....	382
八、循环 (FOR-NEXT) 语句	383
1. 格式.....	383
2. 功能.....	383
3. 说明.....	383
4. 应用举例.....	383
九、下标变量和数组.....	384
1. 下标变量.....	384
2. 数组.....	385
十、数组说明(DIM) 语句	385
1. 格式.....	385
2. 功能.....	385
3. 说明.....	385
十一、转子程序 (GOSUB) 语句和返回	
(RETURN) 语句	386
1. 格式.....	386
2. 功能.....	386
3. 说明.....	386
第三节 电子计算机在药物动力学中的应用	
程序.....	386
一、基本数学理论及概念.....	386