

生物药剂学的基本概念（一）

Robert E. Notari (美国, 俄亥俄州大学药学院生物药剂学教授)

I、药物在体内的经时过程

一、给药途径的影响

(一) 快速静脉注射

当一种药物快速注入血浆时, 它将经受多种生理过程, 所有这些生理过程将引起血浆浓度的降低。静脉注射后, 抽取血样, 可发现药物浓度的下跌将是时间的函数, 直至药物在血浆中消失殆尽。通常, 血中药物的除消速度是取决于浓度。当药物刚注入血液中时, 可观测到其衰减迅速。但随着时间的推移, 这种衰减速度渐渐变慢, 这是由于血浆中药物浓度下降之故。因而, 反映血浆药物浓度—时间的曲线往往是呈指数形式(图1 A), 这种曲线表明在持续的消除过程中, 机体除消一定分数的药物所需的时间将逐渐变长。药物在血浆中的经时过程是既复杂又多样的, 但经验表明, 血药浓度数据经过一个简单的变换常可获得一个线性座

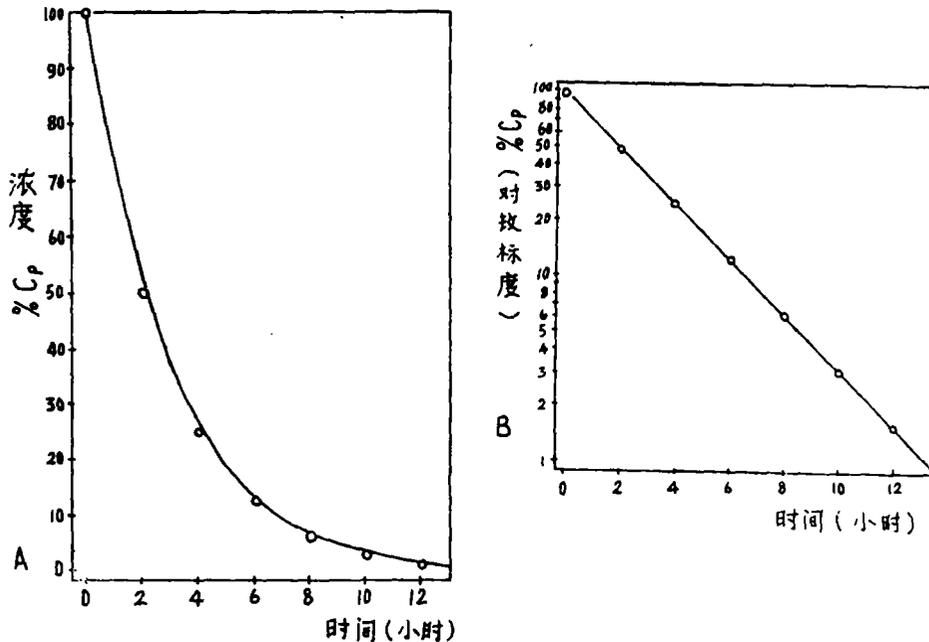


图1 (A)表示快速静注后血中药物的相对浓度。曲线描述了 $C_p = C_p^0 e^{-kt}$, $C_p\%$ 表示为零时间截距 C_p^0 的百分值。图中每个数据是前一个值的一半。从而显示了半衰期恒定为2小时。
(B)是以(A)中的数据所作的半对数图。

标图。这种线性座标图的特征可提供药师或临床医师对药物的治疗应用作出一定的预测和评价。这种变换仅是数学上的，不应误作任何生理上的解释。

我们现用最简单的例子即单指数衰减来论证。假设一组形式为 $y = y_0 \cdot e^{-Kt}$ 的数据，按此可作出代表单指数衰减的座标图。将这些数据在半对数座标中作图（图1B），它们就等于转换成 $\ln y = \ln y_0 - Kt$ ，这种座标图将是线性的。同样， $C_p = C_p^0 \cdot e^{-Kt}$ 形式的曲线（ C_p 是药物浓度）当转换为 C_p 对 t 的半对数座标图时亦将是一条直线。若能获得这种线性图，即说明该组数据的特性是符合于一隔室模型，这是意味着应用对数形式的公式时，药物浓度对时间的曲线已被线性化了。如果人们相信这种图形特征能全面反映药物在体内的生理处置状况的话，那正是这种半对数图过份简单化所造成的误解。不过，用作血药浓度-时间曲线的图解运算，这种图还是合适的。这种图解法对临床的药物治疗是十分有用的。

符合一室模型特征的药物可作出一张在化学中称为一级过程的座标图。图中浓度的对数值对时间的图形是线性的。这种线性图具有简单而实用的特点。最简单的便是测定生物半衰期。生物半衰期可定义为对任意给定的血浆浓度减少该浓度至一半值所需要的时间。由于单指数衰减的数学特征，药物半衰期在用半对数图描述时，在整个过程中自始至终保持恒定不变。验证图1B可表明半衰期与计算所选的开始点无关。如果一个始点为零时间，那末，半衰期可规定为到达零时间血浆浓度值的一半所需的时间（即从 $100\% C_p$ 至 $50\% C_p$ ）。假如开始点是另一个时间，例如在4小时，那末，半衰期可规定为减少4小时的浓度值（即 $25\% C_p$ ）至该值一半时所需的时间。半衰期的时间间期在这两种情况中正好相等（即2小时）。表1采用在逐个半衰期时体内残留药量的百分值来总结了这一概念。

表1 当半衰期为2小时，且衰减符合一级速度时残留药量的百分数

半衰期顺序	时间(小时)	残留药量百分数
0	0	100
1	2	50
2	4	25
3	6	12.5
4	8	6.25
5	10	3.125

如果图1B是表示某药给予一个特定病人后的血药浓度-时间图，那末第二次用同一药物给予同一病人后，可期望获得相似的结果。事实上，用相同药物给予同一病人后，血浆浓度往往观测到某些误差。不过若把这种实验重复几次，即可得到该种药物在该病人体内的平均半衰期。这种半衰期能确切而合理地反映该药在该病人体内的特性。在大量健康志愿受试者身上测定药物血浆浓度的经时过程，无疑将在更大范围内获得一组生物半衰期值。通过这些半衰期的平均值，就可以为本试验以外的某一个体在静注给药后，对该药的体内特征提供一个有用的预测值。

许多因素能影响病人的生物半衰期，例如“正常”肝或肾功能的改变。平均半衰期值显

然只是一种平均值,虽然它对每个人并不是一个精确的表征数值,但它确实提供了一个估值。事实上,常常可发现,对于非经代谢消除的药物,在正常个体身上,其平均半衰期值颇为一致的。表2是某些经报道的精选药物的半衰期。

表2 经精选的下列药物在正常成人体内的生物半衰期的平均值

药 名	半衰期(小时)	药 名	半衰期(小时)
青霉素类(一般)	~0.5—1.0	氟派啶醇	20
头孢菌素类(一般)	~0.5—2.0	异戊巴比妥	24
甲磺丁脲	2	氯丙丙脲	36
扑热息痛	3	磺胺对甲氧嘧啶	36
甲基多巴	4	华法令	42
新诺明	10	地高辛	43
四环素类(一般)	~10—20	乙琥胺	56
茶 硷	~3—20	巴比妥	72
阿 霉 素	15	普鲁替林	74
多虑平	17	洋地黄毒甙	192

(二) 连续静脉输注

当一个已知药物溶液给病人连续静脉输注时,其血浆浓度和体内总药量将逐渐增加,直至最后达到一个恒定的稳态浓度。在血浆浓度上升期间,药物输入病人体内的速度大于该药消除的速度。在稳态或在其血浆浓度保持恒定不变的期间,药物静脉输入的速度等于药物从病人体内排出的速度。这个概念很容易地用方程式(1)来描述:

$$K_0 = (C_p)_{ss} Cl$$

式中 K_0 为单位时间内药物静脉输注的速度(mg/min), $(C_p)_{ss}$ 为稳态时药物血浆浓度, Cl 为机体总清除率(ml/min)。

对于简单的一室模型药物,机体总清除率可用方程式(2)表示:

$$Cl = K \cdot V_d \quad (2)$$

式中 K 为表观一级消除速度常数, V_d 为表观分布容积。表观分布容积多半认为是转换血浆浓度为体内总药量的一个因子。如方程式(3)所示,因为它可以把浓度形式(C_p)转变为药量,故它的单位是容量。

$$\text{体内药量} = C_p \cdot V_d \quad (3)$$

当静脉输注结束时,其血浆浓度的下降方式与快速静注所描述的相似(见图2)。在这种一室模型的情况下,血浆浓度的下降可用单指数方程式来表示,从而可获得一个负斜率等于 K 的一级线性图。就一室模型药物而言,一级速度常数(K)与半衰期相关。可用简单公式 $K = 0.693/t_{0.5}$ 表示。将式(2)的清除率 Cl 代入(1)式中,就获得(4)式,该式也可用半衰期来表达:

$$K_0 = (C_p)_{ss} K \cdot V_d = 0.693(C_p)_{ss} V_d / t_{0.5} \quad (4)$$

因此,假如知道清除率或表观分布容积以及半衰期或消除速度常数,就可以利用方程式(1)和

(4)计算出为获得任一期望的稳态血浆浓度所需的静脉输注速度。假如稳态血浆浓度对某一特定临床治疗是最佳的浓度，那末达稳态浓度所需要的时间可视为治疗的开始时间，至于维持稳态浓度 $(C_p)_{ss}$ 的时间间隔就可作为治疗的持续时间。关于单纯的一室模型，稳态血浆浓度减去任意时间血浆浓度的差值对时间作一级坐标图，将是一种线性图，其负斜率等于 K ，这种坐标图相似于图1所示的图形，唯一不同之处仅是Y轴的值是任意时间稳态浓度与血药浓度之间的差值，而不是单纯的血浆浓度值。因此，该图形的斜率等于图1中的斜率即表观一级速度常数。从该图求得的半衰期也就是该药本身的半衰期。联系表1所讨论的特点，可以看出，在第一个半衰期期间，可达到血浆稳态浓度的50%，第二个半衰期期间可达到血浆稳态浓度的75%，第三个半衰期期间就可达到血浆稳态浓度的87.5%，而第四个半衰期期间将可达到血浆稳态浓度的93.75%。

如果以90%的血浆稳态浓度作为疗治浓度的理想估计值，那末，药物产生临床疗效的时间则需要3.3个半衰期。若某药的生物半衰期为4小时，就需要13.2小时才能达到期望的稳态浓度的90%。若药物的半衰期为6小时，则需要20小时才达到血浆稳态浓度的90%，因此十分明显，通过缓慢的静脉滴注通常不能获得快速的治疗效果。即使是半衰期约为1小时的药物，在达到稳态浓度90%之前亦需要3.3小时。这个问题可由通常称作负荷剂量来解决。负荷剂量的大小可通过快速静注计算提供的稳态浓度来估算。负荷剂量可以用方程式(3)计算，将式(3)中的 C_p 值用所需的稳态血浆浓度 $(C_p)_{ss}$ 代入。图2表明的是快速静注同时连续输注同一药物所得的结果。人们不难理解，十分缓慢的静脉输注不能补足快速静注途径药量的衰减，以致无法充分地保持血浆浓度的恒定。为解决这个问题，曾经提出了若干更为复杂的建议，其中包括这样一种见解，例如经过计算尽可能接近稳态血浆浓度的几个恒速输注同步给药。通常，这种技术在理论上是讲得通的，但却不能得到广泛的推广，因为在临床上推广这种精密化的技术是很复杂的事。

这里讨论的恒速静脉输注速度是属于零级输注。零级输注表明其动力学过程不依赖于浓度，因此零级过程在直角坐标纸上得到一个线性的浓度-时间图。与一级过程正相反，零级过程没有一个恒定的半衰期，它的半衰期可用方程式(5)来描述：

$$(t_{0.5})_{n=0} = 0.5 C_p^0 / K. \quad (5)$$

按恒速进行的零级过程是与已完成过程的分数的（即输入体内的药量分数）无关的。在一级过程中，我们已注意到下降的速率是按照指数式进行的。这就是说，当过程连续时体内药物消

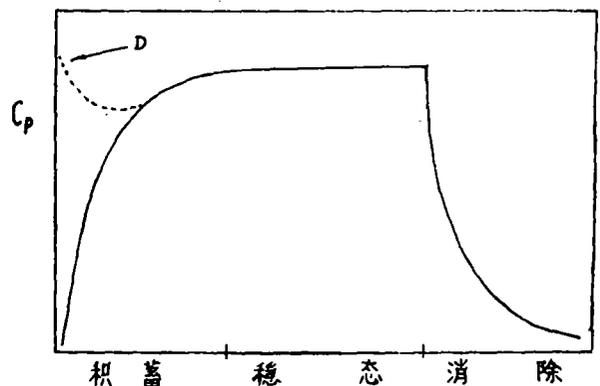


图2 实线代表恒速静脉输注期间（累积阶段及稳态期）和输液停止后（消除相）血中药物浓度 C_p ，虚线代表静脉输注和同时快速静注负荷剂量的复合经时过程。

除速度变得越来越慢。相反，静脉输注将保持恒速，而不管在输液瓶或容器内尚存留着多少溶液。

假如药物在体内是通过主动过程被除消，正如有时观测到的那些代谢程度高的药物，消除引起代谢系统的饱和，那末，这时药物亦几乎以恒定速度从体内消除。这就意味着体内留存药量对时间所作的图形在普通坐标纸上呈线性的。

在这种情况下，论及一个具体药物的半衰期是不适当的。因为正如方程式(5)所示，半衰期不是恒定的，而取决于初始浓度。虽然这种情况通常被归类于非线性动力学，因为在普通坐标纸上它的图形是线性的，但这是一种用词不当。这种概念确切地应归属于依赖剂量的动力学范畴。方程式(5)表明了零级速度常数在分母项中代表一个恒定值，因而初浓度越大其表观半衰期就越长，所以具有这种特性的药物，其半衰期是随剂量的增加而增加。在低剂量时，酶系统未被药物饱和，故药物的消除似按单纯的一级速度过程进行。但是当剂量增加时，这类药物的动力学数据可从表观一级过程改变为表观零级过程。这样药物的血浆浓度就不会是剂量的线性函数。正由于这种理由，它们的动力学称为非线性的。这类药物给予单剂量后，由于在高浓度时的饱和变成低浓度时的不饱和，从而其动力学亦由表观零级变成表观一级过程。应强调的是，非线性动力学并不完全是表现为零级或一级过程。

表3收集了一些已知具有非线性特征（依赖剂量）动力学的药物。讨论这些药物的生物半衰期是无何意义的。我们只能说成是这些药物在一定的剂量范围内的表观生物半衰期。此类药物的表观生物半衰期值是在正常剂量条件下或具体规定的剂量下的表观数值。

表 3 具有剂量依赖关系的药物动力学特征的药物

乙 醇	羧苯磺胺
双香豆素	普鲁卡因胺
胆 影 酸	心 得 安
氨甲喋呤	水 杨 酸
对氨基水杨酸	茶 硷
保 泰 松	硫 喷 妥
苯 妥 英	

(三) 血管外给药

与快速静注和连续静脉输注给药方式相反，血管外给药途径首先要了解药物经吸收进入体循环的过程。吸收可定义为药物从血管外给药部位进入血流的转运过程。当一个药物由口服、直肠、局部或者肌肉内或皮下注射给药，药物在血中的经时过程开始是增高，如图3所示。这种图形可分三段来考虑。在初始阶段，进入血液的速度（吸收）大于药物从血中的排出速度（消除），其血浆浓度可看到是上升的。在最后阶段，其血浆浓度作为时间的函数下降，这表明此时药物吸收速度慢于药物的消除速度。在峰值或最大值的瞬间，其药物进入机体的速度等于药物排出速度。这时的血浆浓度常称为 $C_{p,max}$ 或最大血药浓度。到达峰值的时间称为 t_{max} 或称最大血浆浓度时间（峰时）。

由于药物必须由给药部位转运进入血流，故与此过程关联的有两个参数：(1) 进入血流

的吸收速度及(2)被吸收的药物总量。关于吸收速度和吸收量两者的变化的原因是很多的,将在“生物利用度”一节中讨论。当符合线性动力学时,血浆浓度曲线就与给药剂量成比例。因而,当给药剂量为原来剂量的双倍时,如图3所示的数据,每个时间点上的浓度也将是双倍的高度。吸收速度对这种曲线形状的影响是十分复杂的,将在“影响血药浓度曲线的因素”一节中讨论。

假如图3中的数据转换成半对数坐标图(在前面1图中已讨论过),则该曲线的尾段部分通常化为线性的斜率,如图4所示。当药物吸收速度很快时,则此曲线的斜率将代表消除速度常数。因此药物的半衰期能够从下式计算:

$$t_{0.5} = 0.693/K \quad (6)$$

此式适用于任何表观一级过程的速度常数 K ,但是,如果药物的吸收太缓慢,那末,如图4中曲线的尾段斜率将代表吸收过程本身的速度常数。这种情况称为限速吸收或定速吸收。在血管外给药后所计算的药物半衰期,常在某些文献中造成混淆。因此,如没有更充分的资料,我们就不应该假定某药的生物半衰期在该药给予口服后从尾段斜率就能加以测定。该药准确的半衰期应考虑由快速静注给药后测定,因该时药物特征是符合线性动力学的。当口服给药后观测到的半衰期比报道的(快速静注测得)长时,这就是缓慢吸收或者所谓“触发”(flip-flop)现象的证明。

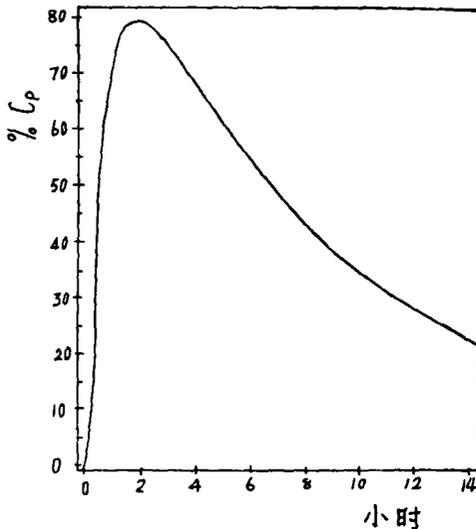


图3 此图描述了当吸收完全并相应快于消除时口服给药的血药浓度。

浓度百分率 $\%C_p$ 是根据理论值 C_p^0 算出, C_p^0 是以相同药物以相等剂量快速静注后所获得的零时间的截距。快速静注的经时过程如图1所示,但图3中药物的半衰期为6小时。

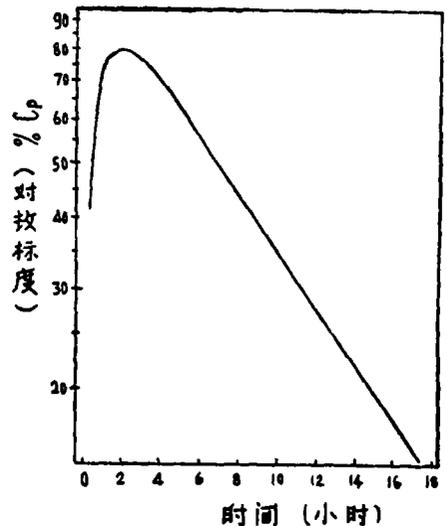


图4 图3中数据的半对数图。此图中的尾段直线部分外推至零时的截距得出〔截距〕 $=K_{abs}F \cdot [C_p^0] / \Delta$,这里 C_p^0 是快速静注获得的截距, F 是吸收分数, K_{abs} 是表观一级吸收速度常数, Δ 是吸收速度常数和消除速度常数之差的绝对值。在图3和图4中, $F=1$ 。口服给药的外推截距比快速静注法求得的 C_p^0 可能大些或小些,但很少是相等的。

(四) 多剂量给药方案

许多药物的治疗应用需要有一个作为时间函数的相对恒定的体内药量。因为血液是体内容易采样和进行分析的组织。因而，最普通的是采用药物在血中的最佳浓度来表示。常用的术语是最小有效浓度 (MEC) 或对抗生素而言为最小抑菌浓度 (Minimum inhibitory concentration, MIC)。恒速静脉注射 (如图 2 所示)，被认为是保持稳态 MEC 和 MIC 浓度的最简便方法。但却不可能采用这种方法来给药。毫无疑问，对于门诊和住院病人采用口服剂型是更为方便的。当然在这种情况下，药物可以按多次重复的原则给药。对于处方中所制定的推荐剂量方案，对于普通病人来说是一个标准平均值。他们按固定的时间间隔重复给予分次剂量或者每天以固定数目的剂量给药。当一个剂量重复给药后，不论是快速静注或者是血管外给药，如果在前一剂量完全消除之前再给予一个剂量，其血药浓度曲线就可显示出药物的蓄积。按照图 1 或图 3 表明，两剂量之间的时间间隔 t 应小于 C_p 下降至无治疗作用所需的时间。在这种情况下，若剂量按每 t 时间给予一次，那末病人体内将蓄积较高的浓度，而这种较高的血浆浓度将高于单次剂量如图 1 和图 3 所示的观测浓度。这一点由图 5 和图 6 分别图示了快速静注和口服给药的情况。

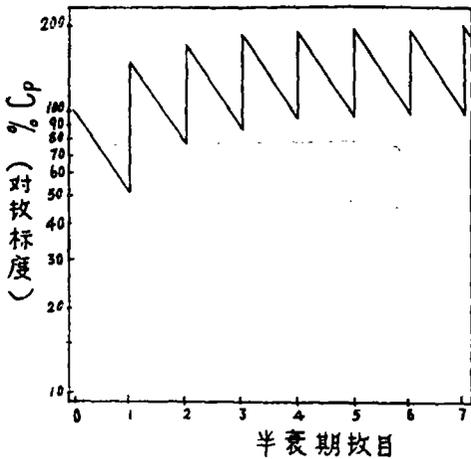


图5 本图是图 1 中所表明的具有单次剂量静注后典型血浆浓度曲线的药物，在每个半衰期的终端重复给予相同剂量后的曲线图。Y轴为对数标度，其中 $\%C_p = 100C_p/C_p^0$ 。

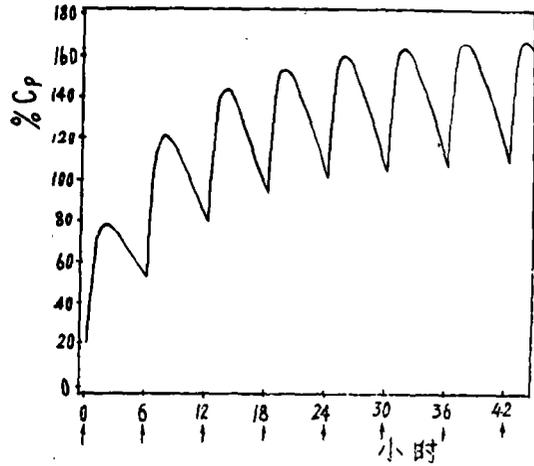


图6 本图表示重复口服给药得到的 $\%C_p$ 对时间的曲线图。该药的单剂量曲线如图 3 所示 (半对数图见图 4)。箭头表示每隔 6 小时给予一次相等剂量。

在连续静脉输注情况中，病人的血药浓度最终将达到稳态。但与静脉输注不同的是这种稳态浓度 (图 5 和图 6 所示) 围绕着平均稳态浓度值呈峰和谷的上下波动。一个最佳的剂量方案应该保持最低值高于该药的 MEC，其最大值应低于该药毒性或副作用浓度。在这种伪稳态期间，病人不会有如早期那样的药物蓄积，而其极大值与极小值的差值相等于前次所给予的剂量。由于血药浓度并不显示净增加，所以药物的摄入量必须等于药物的排出量。因而在每次剂量间隔内，被病人吸收一个单剂量也就相当于被病人消除一个单剂量。因此可说该病人体内的药量处于稳态期。

如果这种动力学是属于线性的，则药物剂量增加时，在座标图中作为结果所示的血浆浓度将成比例地增高些。当再度达到稳态时，病人在每次时间间隔内亦会再度消除一个剂量。不过，剂量增大后的新的稳态血浆浓度将与剂量直接成比例地增高。同样道理，药物剂量可更加频繁地给药，若以很短的时间间隔给予一个剂量，病人体内的净摄入量也因此而增加。例如，某病人正在按每 8 小时接受一个剂量，现改为每 4 小时一个剂量，那末药物进入病人体内的速率就会加倍。假设为线性动力学，人们将观测到在每 4 小时给药情况下其稳态血浆浓度值将会高至两倍。但在稳态期的每 4 小时周期内，给予一个剂量，病人将消除一个剂量。其药效发生的时间可按前述的连续静脉输液情况那样考虑，若假设稳态血浆浓度为治疗所需的有效浓度，那末，药效发生的时间可按到达稳态血浆浓度所需的时间去进行计算。就可以采用连续静脉输注所做的相同方法去求得近似值。疗效发生时间（即达稳态的时间）仅取决于给予的特定药物的生物半衰期。正象前面曾讨论的那样，3.3 个半衰期可达稳态血浆浓度的 90%。这样若一个药物具有很长的半衰期，该药发生作用的时间也许在临床上无法应用。正如前述，负荷剂量必须作为首剂剂量给药。这种剂量方案应用的最为普遍的例子也许是磺胺类药物。这种典型给药法即是首次立即给予两个剂量后，接着每个半衰期给予一个剂量。在该药的生物半衰期给予一个剂量后，则稳态浓度将发现是单次口服剂量的血浆浓度的两倍那么高。因此，首剂给予两个剂量可望获得双倍的血浆浓度（假设是线性动力学），从而避免开始时间延长的问题。表 4 选择了某几种药物的典型有效血药浓度以及其通常的剂量方案。

表 4 肾功能正常的普通成人的口服给药方案及某些选定药物所产生的典型血药浓度

药 物	负荷剂量	维持剂量	剂量间隔时间 (小时)	血药浓度
氨基青霉素	无	250 mg	6	2 mcg/ml
羟氨基青霉素	无	250 mg	8	3.5 mcg/ml
地 高 辛	0.5—0.75 mg	0.125—0.5 mg	24	0.7—1.5 ng/ml
去甲金霉素	无	300 mg	12	2.2 mcg/ml
强力霉素	200 mg (每12小时给100 mg)			1.6 mcg/ml
乙胺丁醇	无	25 mg/kg	24	2—5 mcg/ml
二甲胺四环素	200 mg	100 mg	12	3 mcg/ml
苯唑青霉素	无	500 mg	4—6	4 mcg/ml
苯 妥 因*	无	100 mg	8	10—20 mcg/ml
磺胺乙氧嘧啶	500 mg	250 mg	6	17 mcg/ml
磺胺对甲氧嘧啶	1500 mg	500 mg	24	10 mg/dl
磺胺甲基异恶唑	2 g	1 g	12	6 mg/dl

* 由于病人有很大的个体差异和狭窄的安全范围，故剂量方案的个体化通常是必需的。

[Gilbert S. Banker and Robert K. Chalmers: *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*
《药剂学与药学实践》，P.85~94, 1982 (英文)] 孙其荣译 张紫洞校