

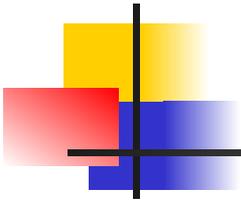


遵义医学院

第二章 药物代谢动力学

Pharmacokinetics

Body-Drug Interactions



Pharmacokinetics

The Dynamics of Drug **Absorption**
Distribution
metabolism
Elimination

- (1) Drug of choice
- (2) How much
- (3) How often
- (4) For how long

?

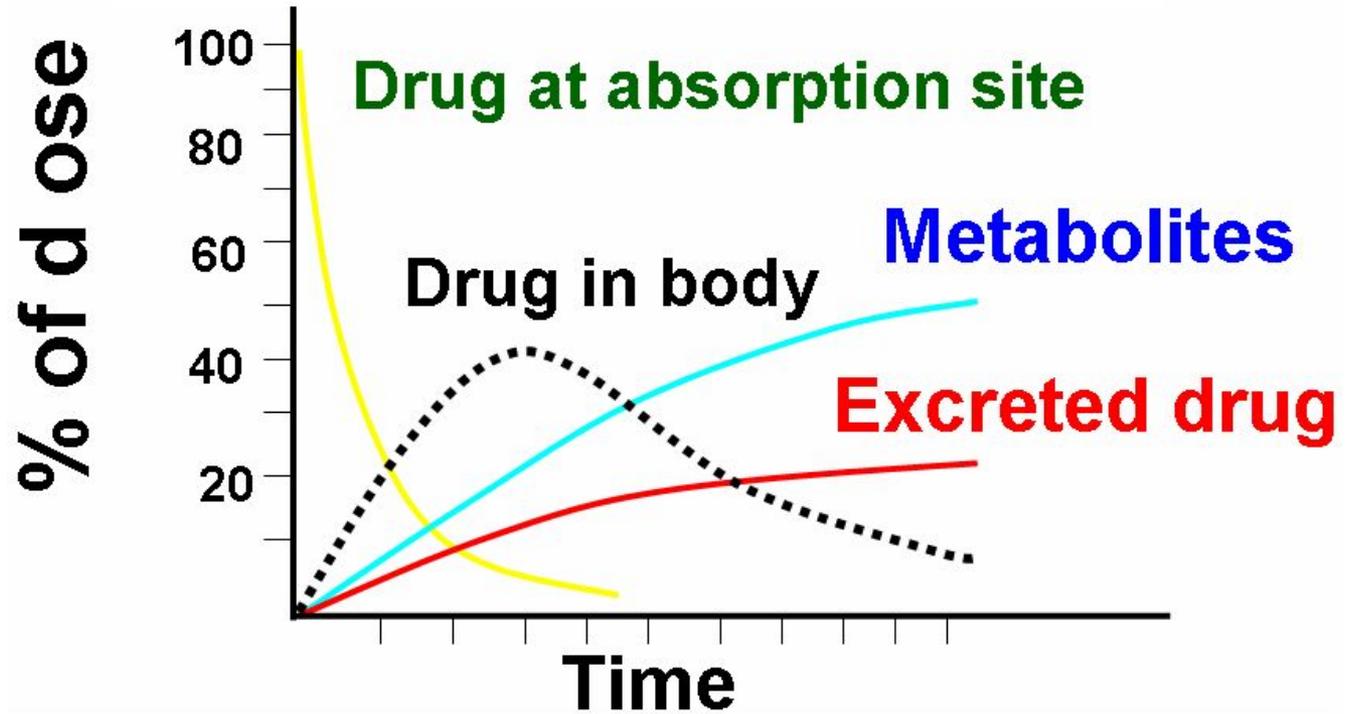


图2-1 用药后药物在体内量的变化曲线

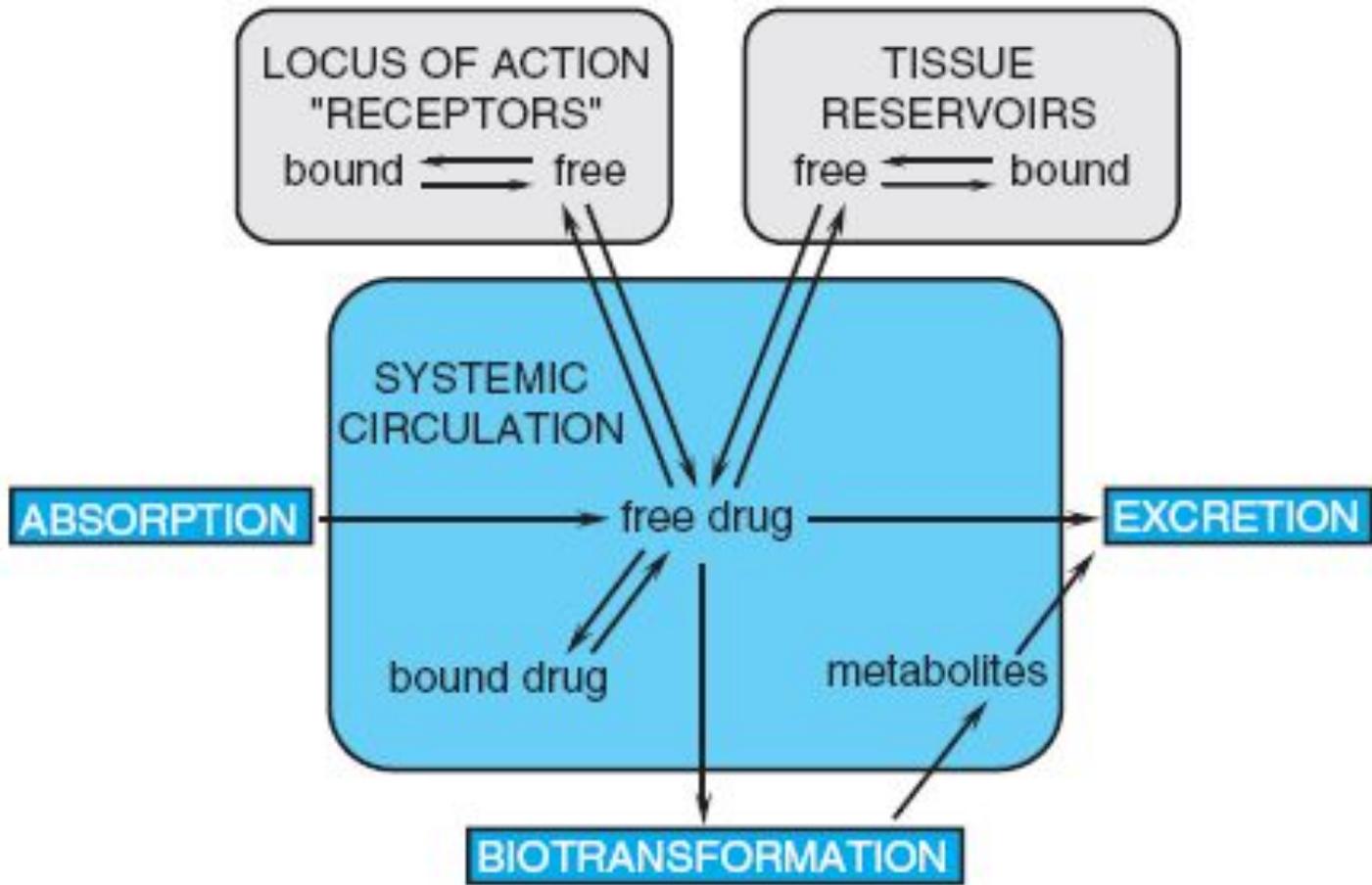


图2—2 药物的体内过程和作用部位药物浓度变化的关系

第一节 药物分子的跨膜转运

Transfer of Drugs Across Membranes

EXTRACELLULAR

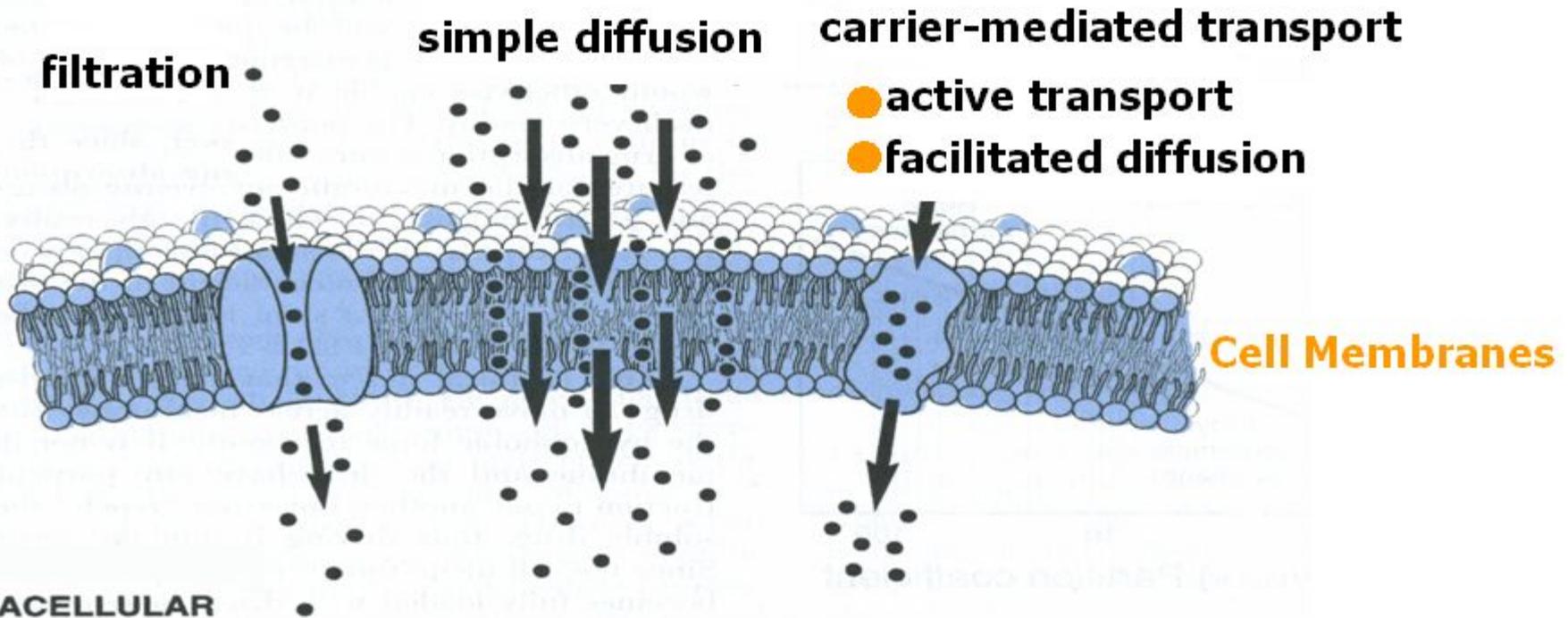


Fig. 2-3 Manners of drugs transport across membrane

一、药物通过细胞膜的方式

(一) 滤过 (filtration, aqueous diffusion), passive transport
水溶性小分子药物通过细胞膜的水通道, 受流体静压或渗透压的影响

1. 大多数细胞膜 (上皮细胞膜), 孔道 $4\sim 8\text{\AA}$ ($=10^{-10}\text{m}$), 允
小分子水溶性物质 (分子量 $< 100\text{-}150\text{D}$) 通过;

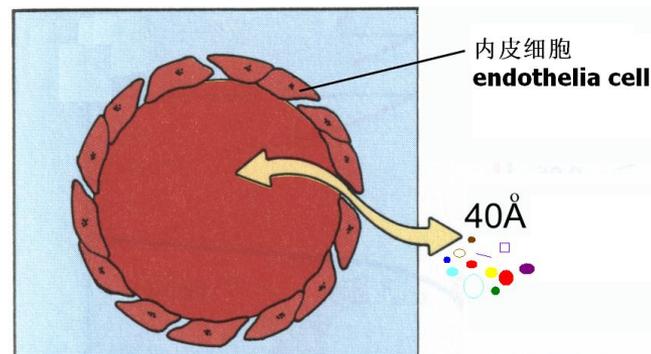
water、urea、 Li^+

2. 毛细血管内皮孔道约 40\AA 以上, 分子量 $20\text{-}30\text{kD}$ 者可通过,

肾小球毛细血管内皮, 除蛋白质外, 血浆中的溶质均能通过

most of drugs

某些脑组织毛细血管除外



(二) 简单扩散 (simple diffusion, lipid diffusion)

passive transport

脂溶性物质直接溶于膜的类型相而通过

特点:

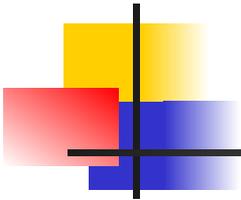
1. 转运速度与药物脂溶度 (Lipid solubility) 成正比;
2. 顺浓度差, 不耗能;
3. 转运速度与浓度差成正比;
4. 转运速度与药物解离度 (pK_a) 有关。

绝大多数药物以简单扩散方式通过生物膜

Most drugs are weak acids or bases that are present in solution as both the nonionized and ionized species.

The nonionized molecules are usually lipid-soluble and can diffuse across the cell membrane. In contrast, the ionized molecules are usually unable to penetrate the lipid membrane because of their low lipid solubility.

The pK_a is the pH at which half of the drug (weak electrolyte) is in its ionized form.



酸性药 (Acidic drug):



碱性药 (Alkaline drug):



离子障 (ion trapping)

分子状态 极性低, 疏水, 溶于脂, 易通过膜

离子状态 极性高, 亲水, 不溶于脂, 不易通过

分子越多, 通过膜的药物越多

分子越少, 通过膜的药物越少

pH和pKa决定药物分子解离多少

Handerson-Hasselbalch 公式

弱酸性药



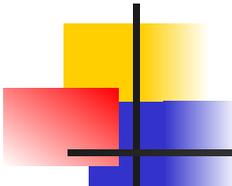
$$K_a = \frac{[\text{H}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

$$-\lg K_a = -\lg[\text{H}^+] - \lg \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

$$-\lg[\text{H}^+] = \text{pH}, \quad -\lg K_a = \text{p}K_a$$

$$\text{p}K_a = \text{pH} - \lg \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

$$10^{\text{pH} - \text{p}K_a} = \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$



弱碱性药



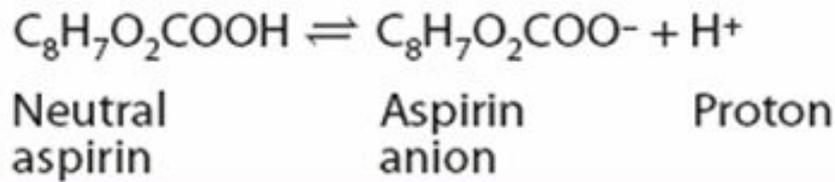
$$K_a = \frac{[\text{H}^+][\text{B}]}{[\text{BH}^+]}$$

$$-\lg K_a = -\lg[\text{H}^+] - \lg \frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]}$$

$$-\lg[\text{H}^+] = \text{pH}, \quad -\lg K_a = \text{p}K_a$$

$$\text{p}K_a - \text{pH} = \lg \frac{[\text{BH}^+]}{[\text{B}]}$$

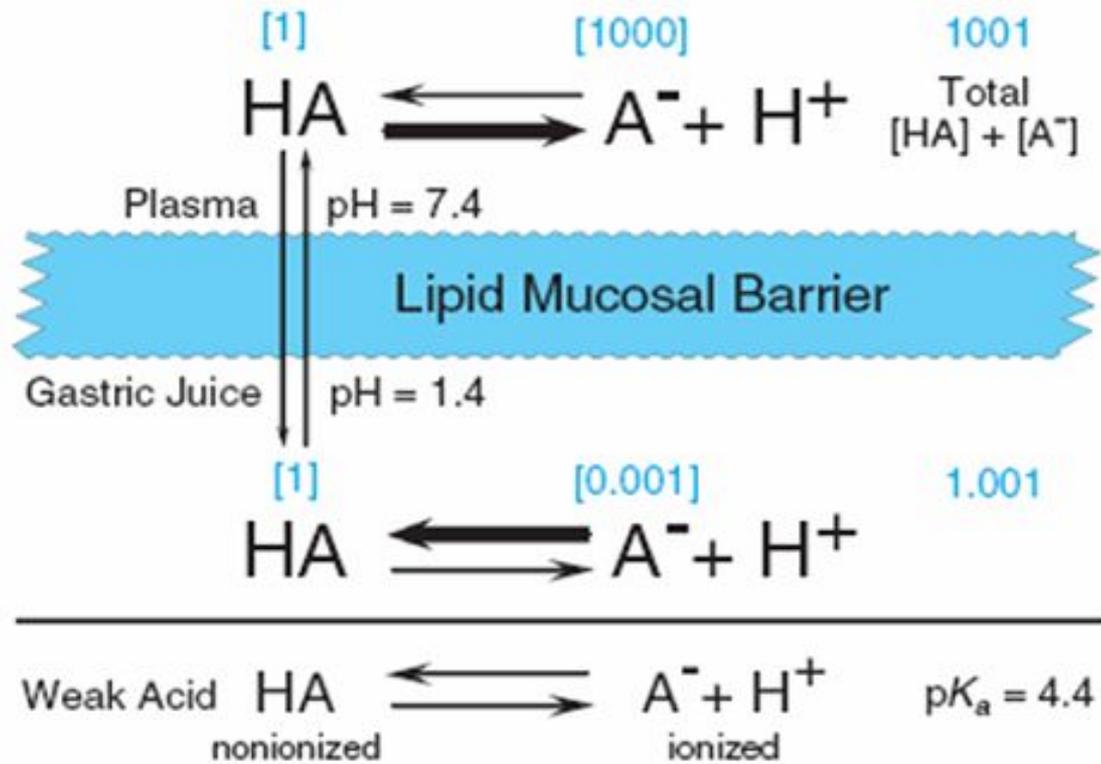
$$10^{\text{p}K_a - \text{pH}} = \frac{[\text{BH}^+]}{[\text{B}]}$$



$$10^{\text{pH}-\text{p}K_a} = \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

$$= 10^{7.4-4.4}$$

$$= 10^3$$

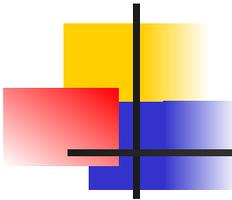


$$10^{\text{pH}-\text{p}K_a} = \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

$$= 10^{1.4-4.4}$$

$$= 10^{-3}$$

Fig. 2-4 Influence of pH on the distribution of a weak acid (aspirin) between plasma and gastric juice, separated by a lipid barrier.



（三）载体转运（carrier-mediated transport）

P-glycoprotein or multidrug-resistance type 1 (MDR1)

1. 主动转运（active transport）

需依赖细胞膜内特异性载体转运，如 5-氟脲嘧啶、甲基多巴、神经递质等

特点：

逆浓度梯度，耗能

特异性（选择性）

饱和性

竞争性

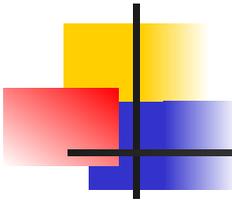
2. 易化扩散（facilitated diffusion） passive transport

Vitamin B12、甲氨喋呤、Glucose, Iron

与主动转运不同：

不耗能

顺浓度梯度



二、影响药物通透细胞膜的因素

1. Permeation

aqueous diffusion, lipid diffusion, special carriers, endocytosis and exocytosis (vitamine B12 and iron)

2. Fick's law

The passive flux of molecules down a concentration gradient

Flux (molecules per unit time)

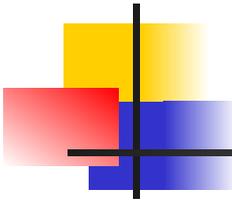
$$= (C_1 - C_2) \times \frac{\text{Area} \times \text{Permeability coefficient}}{\text{Thickness}}$$

Flux: 通透量, $C_1 - C_2$: 膜两侧的药物浓度差, Permeability coefficient: 通透系数

药物通过细胞膜的速率与膜两侧的药物浓度差、膜面积、药物分子的通透系数和细胞膜厚度等因素有关。

3. Weak Electrolytes and Influence of pH.

4. 血流量 (blood flow)



第二节 药物的体内过程

一、吸收(Absorption)

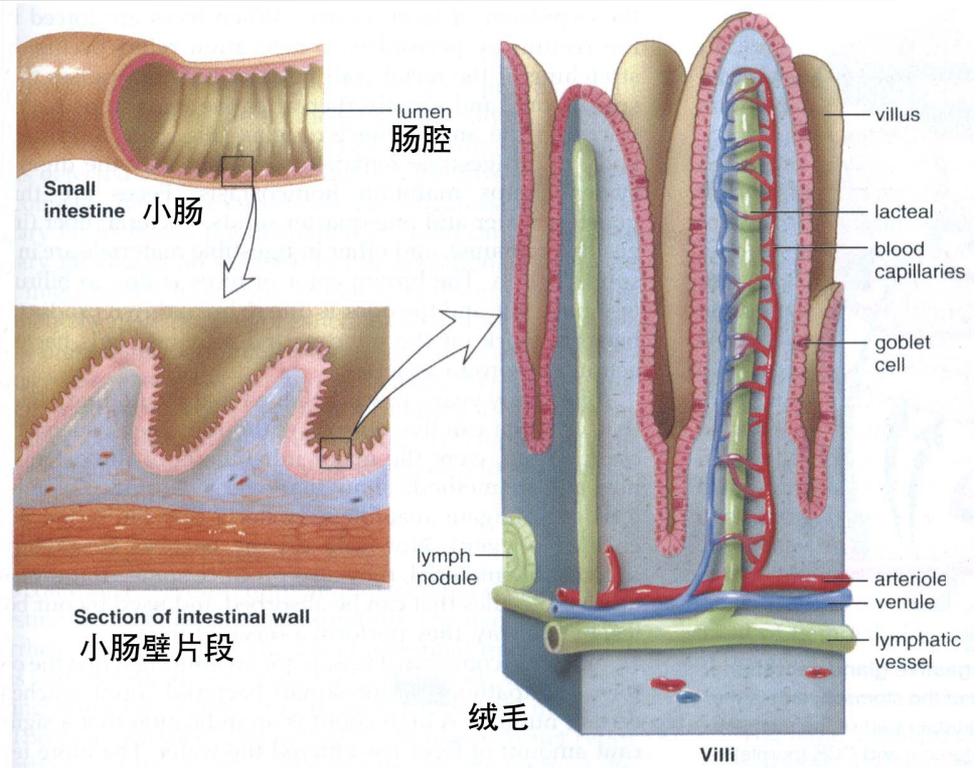
definition: 从用药部位进入血液循环的过程。

不同给药途径药物吸收特点:

(一) 口服给药 (Oral ingestion, **PO = per os**)

- 最常用的给药途径
- 吸收部位主要在小肠
- 停留时间长, 经绒毛吸收面积大
- 毛细血管壁孔道大, 血流丰富
- pH5-8, 对药物解离影响小

- 胃肠道各部位的吸收面大小 (m²)
- 口腔 0.5-1.0
- 直肠 0.02
- 胃 0.1-0.2
- 小肠 100
- 大肠 0.04-0.07



Controlled-Release Preparations (控释剂)

gastrointestinal tract factors affecting absorption

胃酸

stomach Acid

稀释
dilution

蠕动度

motility

Ascending colon

Mesentery

Cecum

消化酶

digestive enzymes

微生物群
microflora

Submucosa

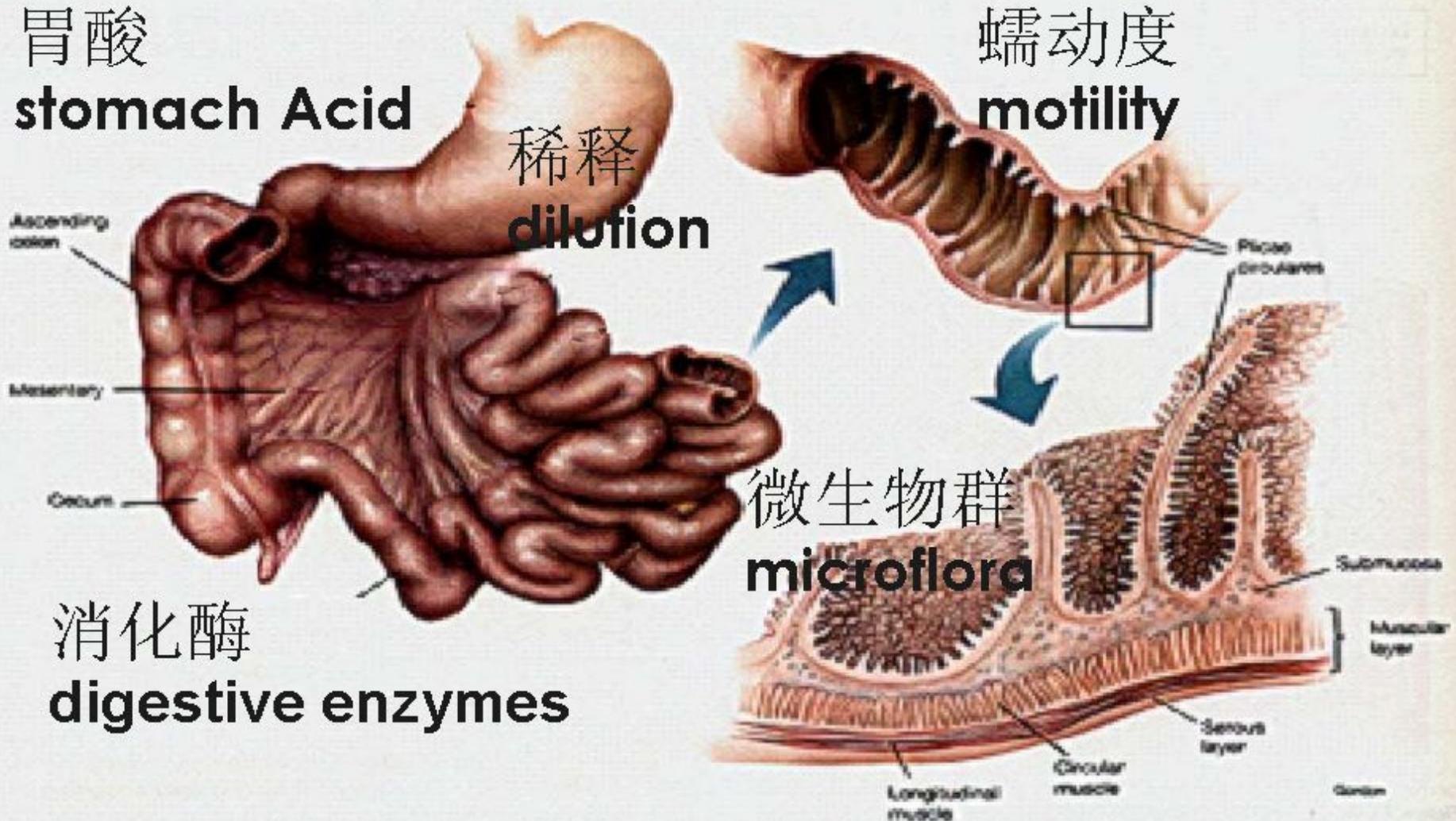
Muscular layer

Serous layer

Longitudinal muscle

Circular muscle

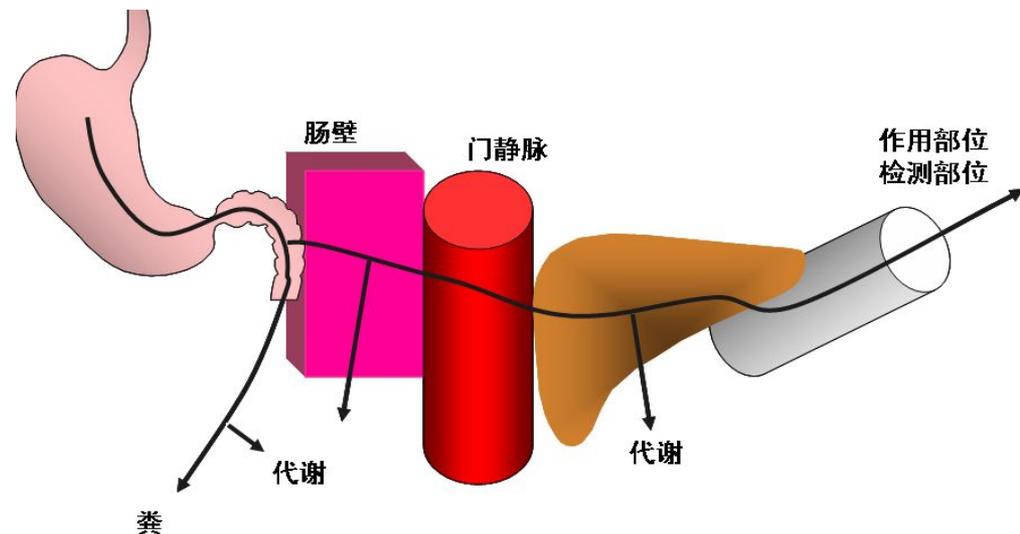
Colon

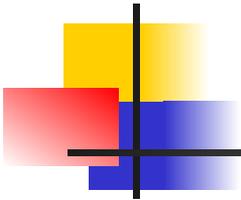


首过消除(first pass elimination, first pass effect)

从胃肠道吸收入门静脉的药物在到达全身循环前先通过肝脏，在肝脏代谢较多或由胆汁排泄量大，使进入全身血液循环内有效药物量减少，这种作用称首过消除

硝酸甘油——舌下含服
避免first pass effect





(二) 吸入 (inhalation)

气体和挥发性药物 (全麻药) 直接进入肺泡, 吸收迅速

肺泡表面积大 (**100-200m²**)

血流量大(肺毛细血管面积**80 m²**)

沙丁胺醇吸入

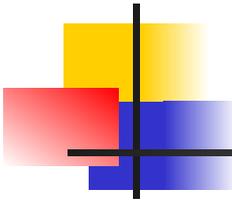
(三) 局部用药

skin, eye, nose, throat, vagina

rectal administration

局部作用

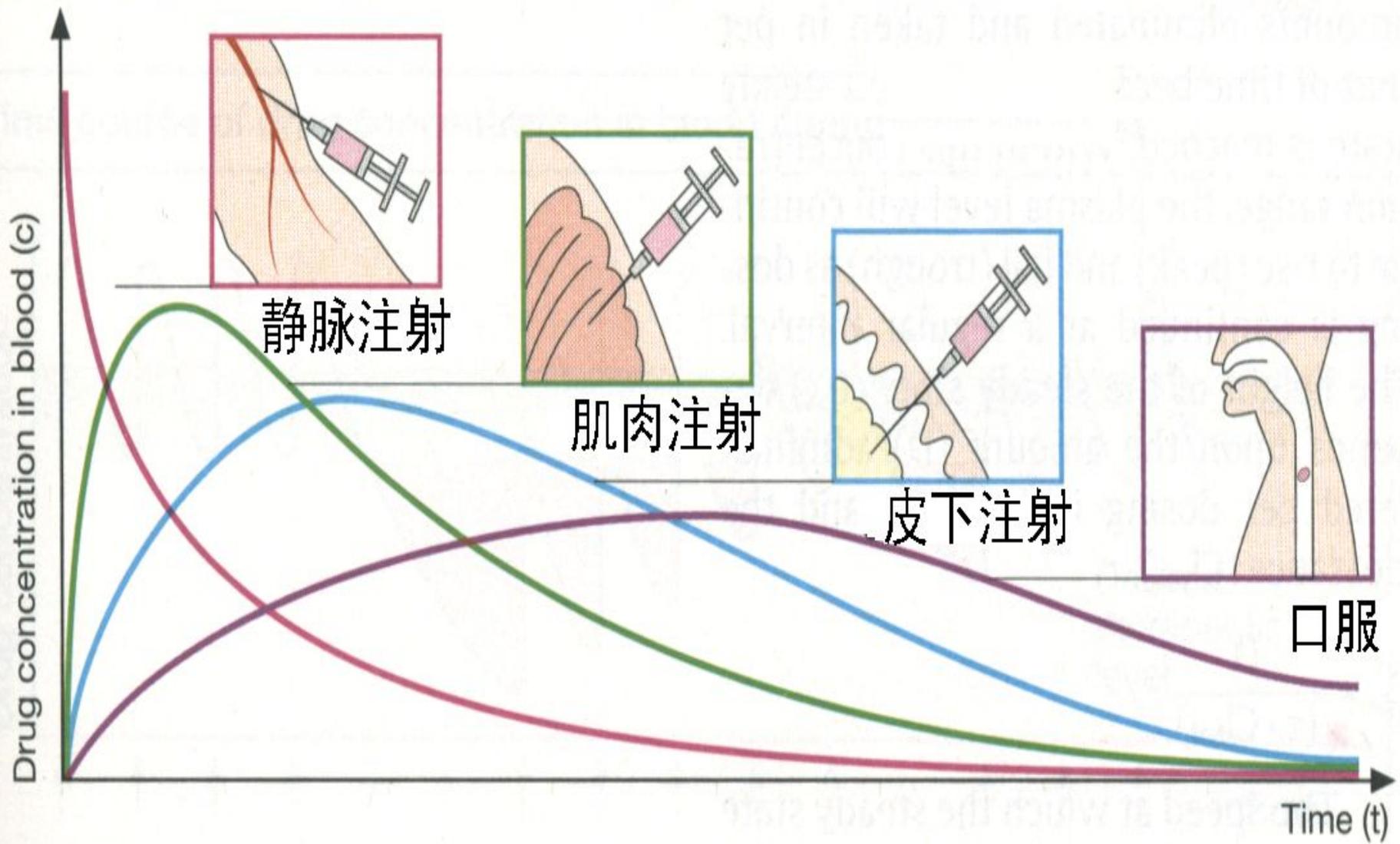
脂溶性药物可通过皮肤进入血液 (硝苯地平贴皮剂、硝酸甘油)



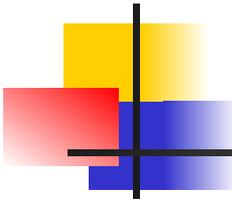
（四）舌下给药（ Sublingual Administration ）

（五）注射给药

1. 静脉注射给药(Intravenous, i. v.): 直接将药物注入血管;
2. 肌肉注射 (Intramuscular, i. m): 被动扩散+过滤, 吸收快而全; 毛细血管壁孔半径 40\AA , 大多水溶性药可滤过
3. 皮下注射 (subcutaneous, S.C)
4. 腹腔注射 (intraperitoneal , I.P)
脑室内给药 (i ntracerebroventricular, icv)



The relationship between drugs concentration in blood and some characteristics of common routes of drugs administration



二、分布(Distribution)

药物从血循环到达机体各个部位和组织的过程。

Factors modulating drug distribution:

药物的脂溶性

组织通透性

转运蛋白量和功能

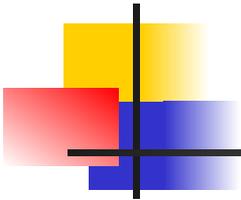
毛细血管通透性

(一) 血浆蛋白结合(plasma protein binding)



$$\frac{[DP]}{[P_T]} = \frac{[D]}{K_D + [D]}$$

- 可逆性 (reversible equilibrium), 结合量与D、 P_T 和 K_D 有关
- 可饱和性 (saturable)
- DP不能通过细胞膜
- 非特异性和竞争性 (nonspecific and competitive)



(二) 器官血流量

不均一

再分布 (redistribution) 巴比妥类

Fat as a reservoir

(三) 组织细胞结合 (tissue/cell binding)

药物与组织细胞的特殊亲和力

(四) 药物 pK_a 和局部 pH

巴比妥类药物中毒解救措施之一 —— PO 碳酸氢钠

升高血液pH值可使药物由细胞内向细胞外转运

（五）体内屏障

1. 血脑屏障（blood—brain barrier, BBB）

Central Nervous System（CNS）

大分子、水溶性、解离型**drugs**不能通过
只有脂溶性高的药物才能以简单扩散的方式通过
载体转运

P-glycoprotein, 葡萄糖

炎症时，通透性↑

大剂量青霉素有效

blood—cerebrospinal fluid (CSF) barrier

2. 胎盘屏障（placental barrier）

大多数药物均能进入胎儿

简单扩散

胎盘有代谢（如氧化）药物的功能

孕妇用药——畸胎或胎儿毒性

• 血眼屏障（blood—eye barrier）

脂溶性高、小分子、局部使用

三、代谢（Metabolism）

生物转化（Biotransformation）：机体使药物发生化学结构的改变

（一）药物代谢的作用

1. 代谢是药物在体内消除的重要途径

—— more polar, inactive metabolites that are readily excreted from the body.

2. 代谢后药理作用和毒性

metabolites with potent biological activity or toxicity are generated.

（二）部位：主要在肝脏（liver）

Other organs : gastrointestinal tract, kidneys, skin and lung

代谢酶位于内质网、线粒体、胞质液、核膜和质膜上

most drug metabolizing activity : the endoplasmic reticulum, the cytosol, although drug biotransformations also can occur in the mitochondria, nuclear envelope and plasma membrane.

(三) 药物代谢步骤

1. **Phase I reactions**
I相反应
oxidation/reduction/ hydrolysis
inactive metabolites
enhancement or decrease of activity
 2. **Phase II conjugation**
II相结合反应
glucuronic acid/ sulfate
glutathione/amino acids
/acetate
inactive polar conjugates — excretion
- isoniazid — acetylation — 肝毒性 (hepatotoxicity)

代谢

I期

II期

药物

无活性

结合

排泄

活性↑或↓

结合

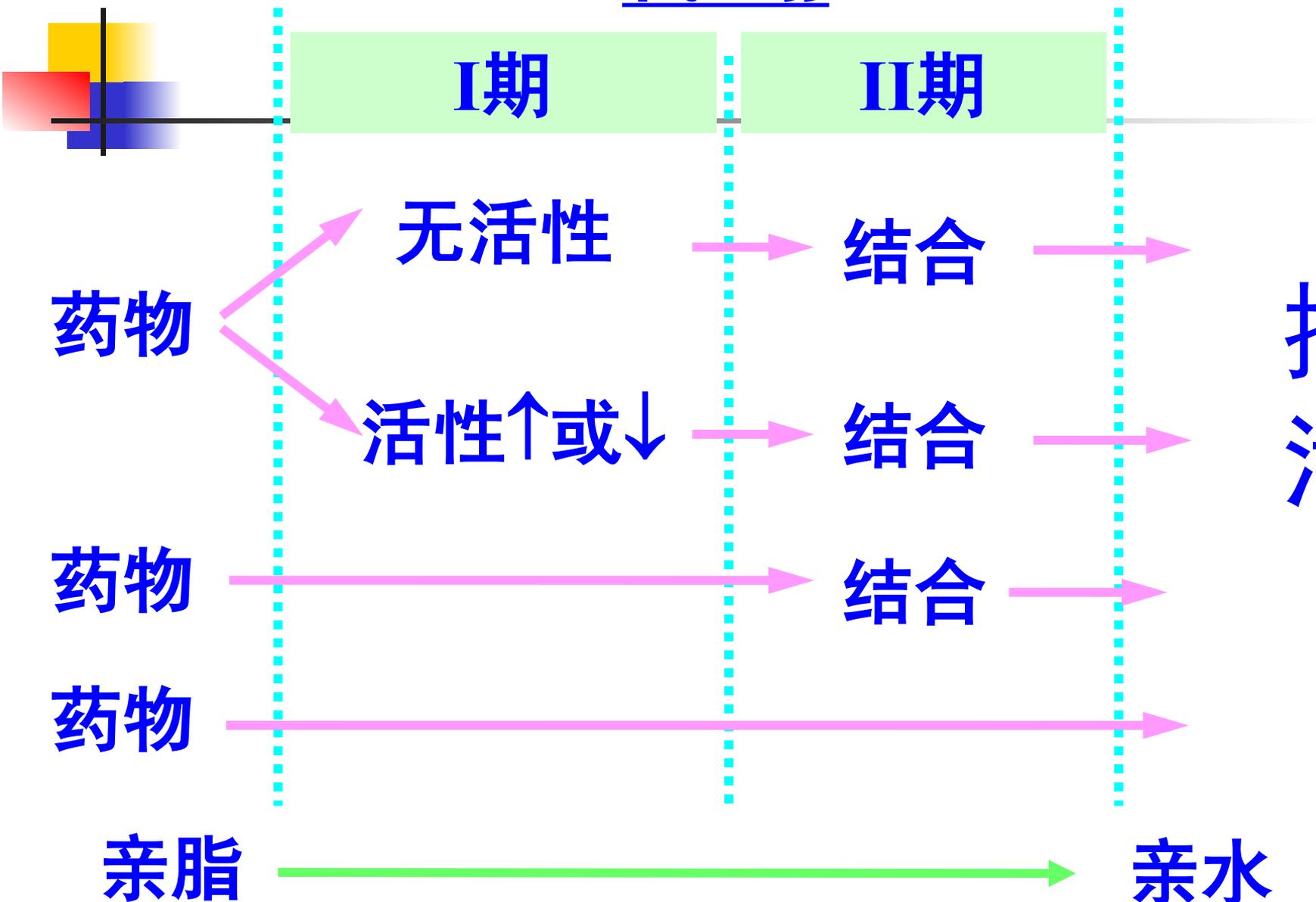
药物

结合

药物

亲脂

亲水



细胞色素P450单氧化酶系

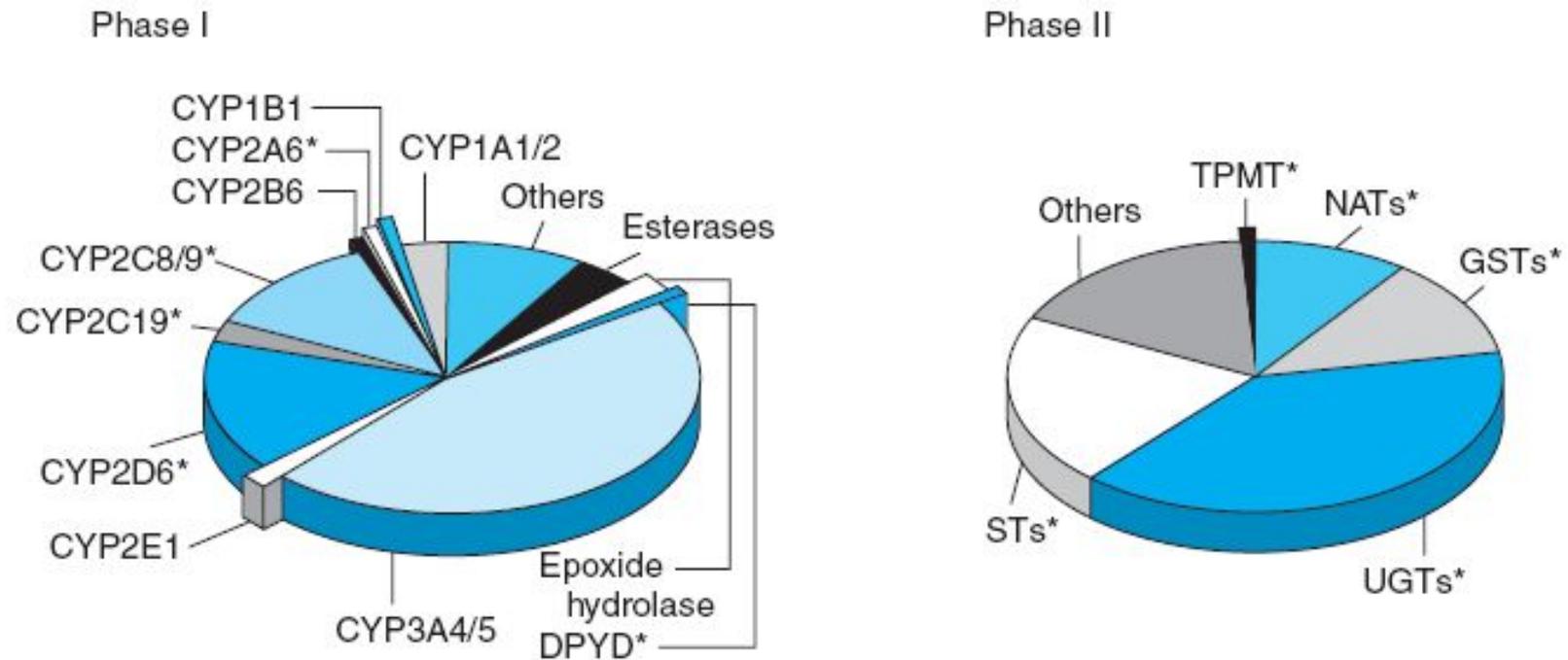


Figure 1-3. The proportion of drugs metabolized by the major phase I and phase II enzymes.

The relative size of each pie section indicates the estimated percentage of phase I (*left panel*) or phase II (*right panel*) metabolism that each enzyme contributes to the metabolism of drugs based on literature reports. Enzymes that have functional allelic variants are indicated by an asterisk. In many cases, more than one enzyme is involved in a particular drug's metabolism: CYP, cytochrome P450; DPYD, dihydropyrimidine dehydrogenase; GST, glutathione *S*-transferases; NAT, *N*-acetyltransferases; ST, sulfotransferases; TPMT, thiopurine methyltransferase; UGT, UDP-glucuronosyltransferases.

（四）细胞色素P₄₅₀单氧化酶系

Cytochrome P₄₅₀ Monooxygenase System

细胞色素P₄₅₀（CYP₄₅₀）为一类亚铁血红素—硫醇盐蛋白（heme-thiolate proteins）的超家族，参与内源性物质和药物、环境化合物等外源性物质的代谢。

endogenous, drugs, environmental chemicals and other xenobiotics

the approximately 1000 CYP₄₅₀

50 CYP₄₅₀ are functionally active in human beings

17 families and many subfamilies

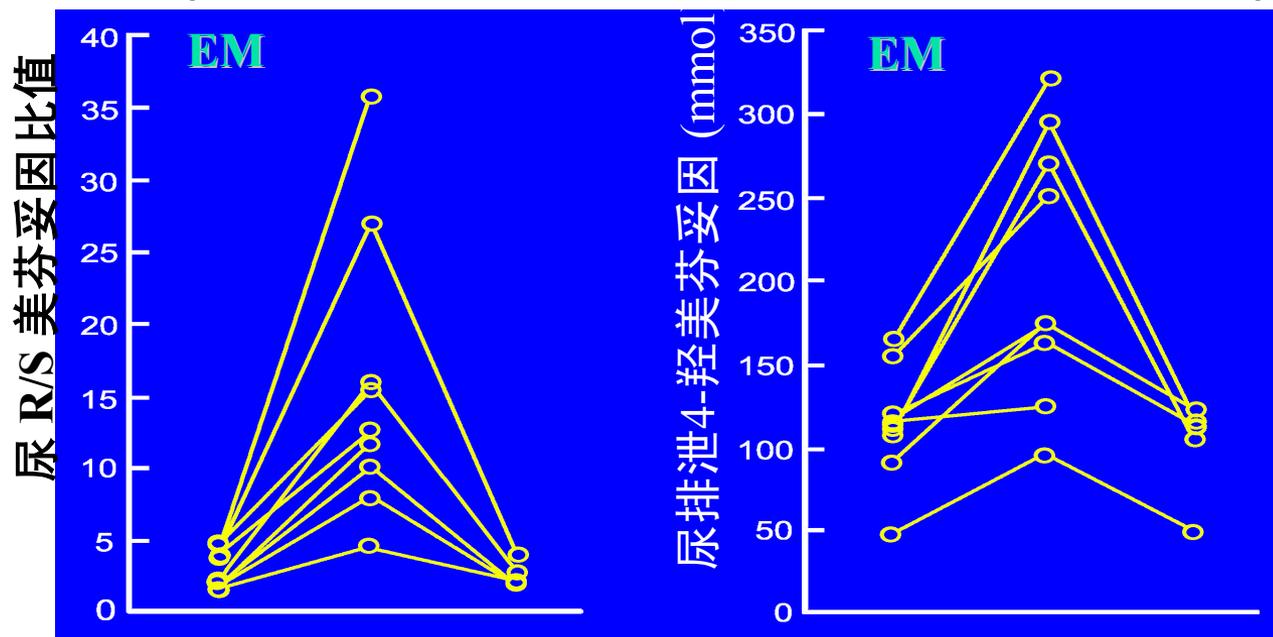
主要存在于线粒体和微粒体中

(五) 药物代谢酶的诱导和抑制

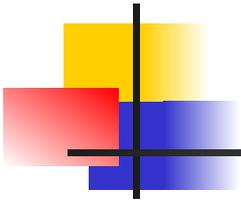
induction and inhibition of drug metabolism

1. **Induction:** 某些药物反复用药后，可导致药酶活性增高，而导致药物代谢加快，药物作用和毒性反应增强或减弱。

利福平 (rifampicin)、乙醇 (ethanol)、卡马西平 (carbamazepine)



利福平诱导CYP2C9活性，促进美芬妥英代谢



自身诱导

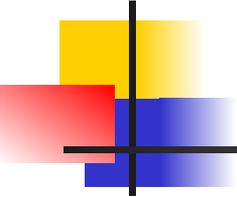
苯巴比妥 (penobarbital)、苯妥英(phenytoin)、保太松 (phenylbutazone)——耐受性

2. Inhibition: 某些药物反复用药后，可导致药酶活性减弱，而导致药物代谢减慢，药物作用和毒性反应增强。

西米替丁——**CYP2C19**

氯丙嗪——**CYP2C19**

红霉素——**CYP3A4**



四、排泄 (excretion)

Drugs are eliminated from the body either unchanged by the process of excretion or converted to metabolites.

药物以原型或其代谢产物通过排泄器官或分泌器官排出体外的过程。

(一) 肾脏排泄

kidney is the most important organ for excretion

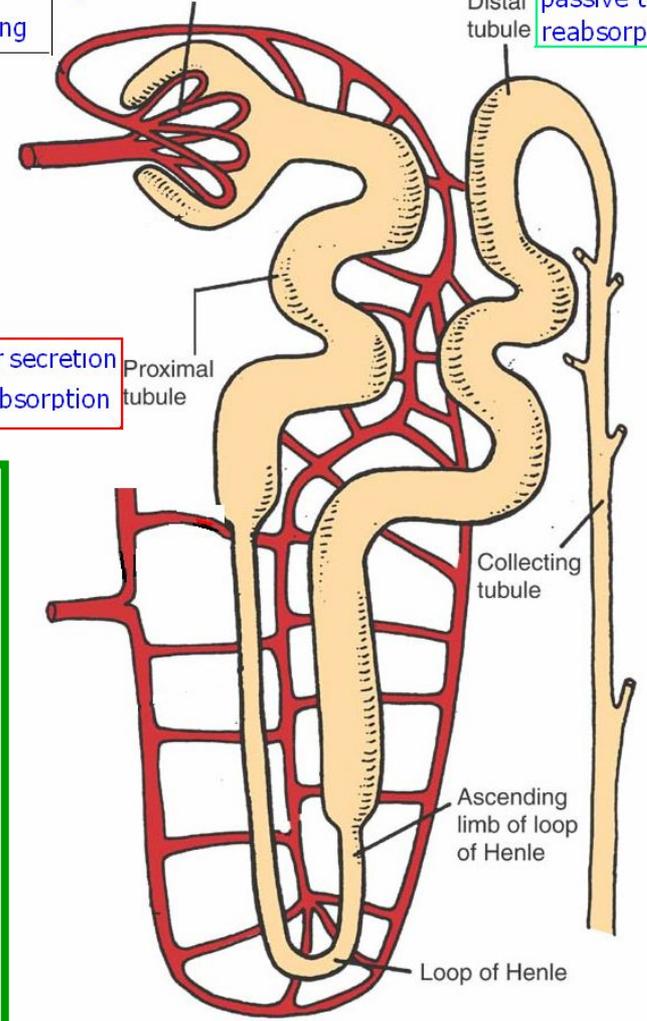


glomerular filtration rate
plasma protein binding

glomerular filtration

Distal tubule
passive tubular reabsorption

active tubular secretion
passive tubular reabsorption



1. 肾小球滤过

未结合游离型药物

2. 肾小管分泌

竞争分泌（丙磺舒——青霉素、对氨基水杨酸）

3. 肾小管重吸收（ ）

未解离型、脂溶性药物，顺浓度差重吸收

尿液酸性增高，碱性药物解离程度增加，重吸收减少
酸性药物则重吸收增加

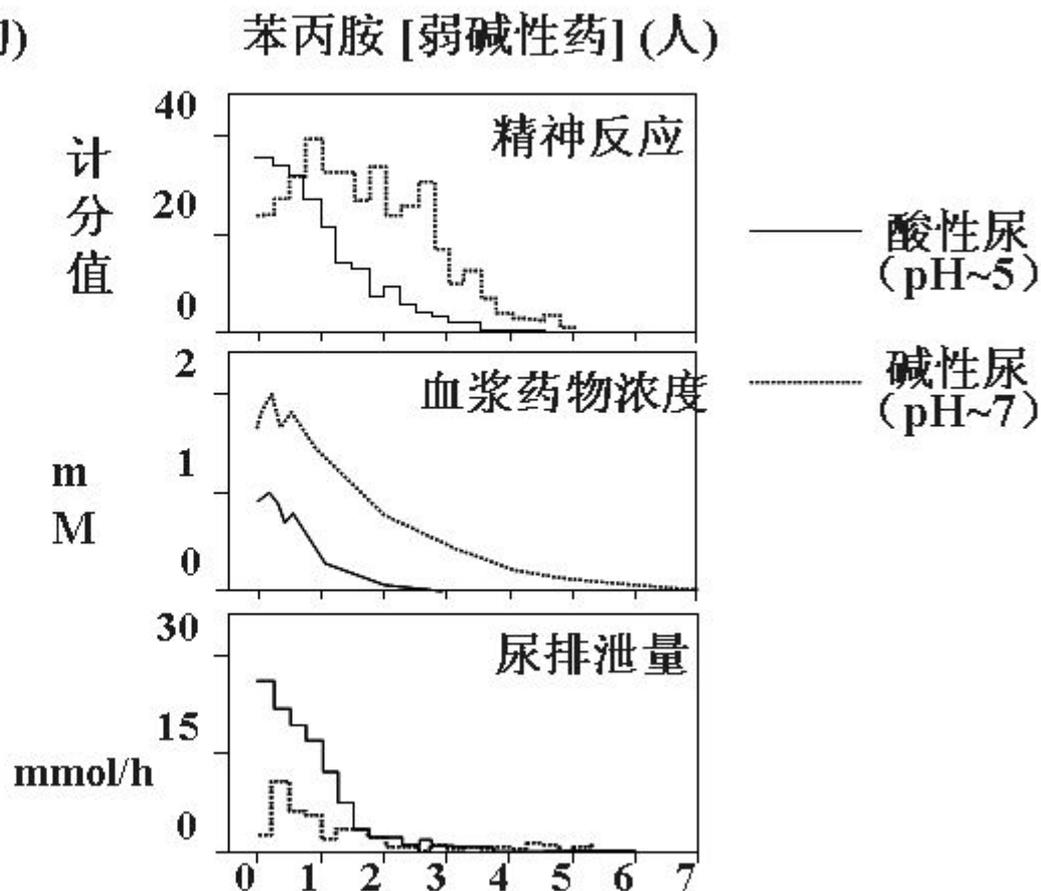
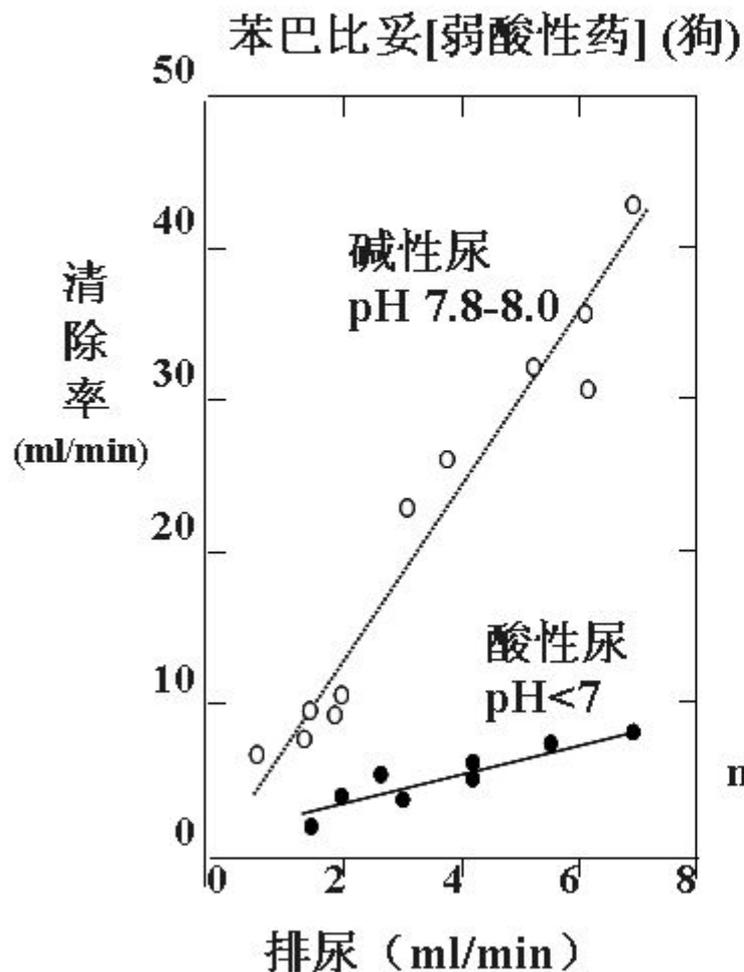
磺胺类药物 + 碳酸氢钠

尿液碱性增高，酸性药物解离程度增加，重吸收减少
碱性药物则重吸收增加。

renal function——excretion——drug 蓄积

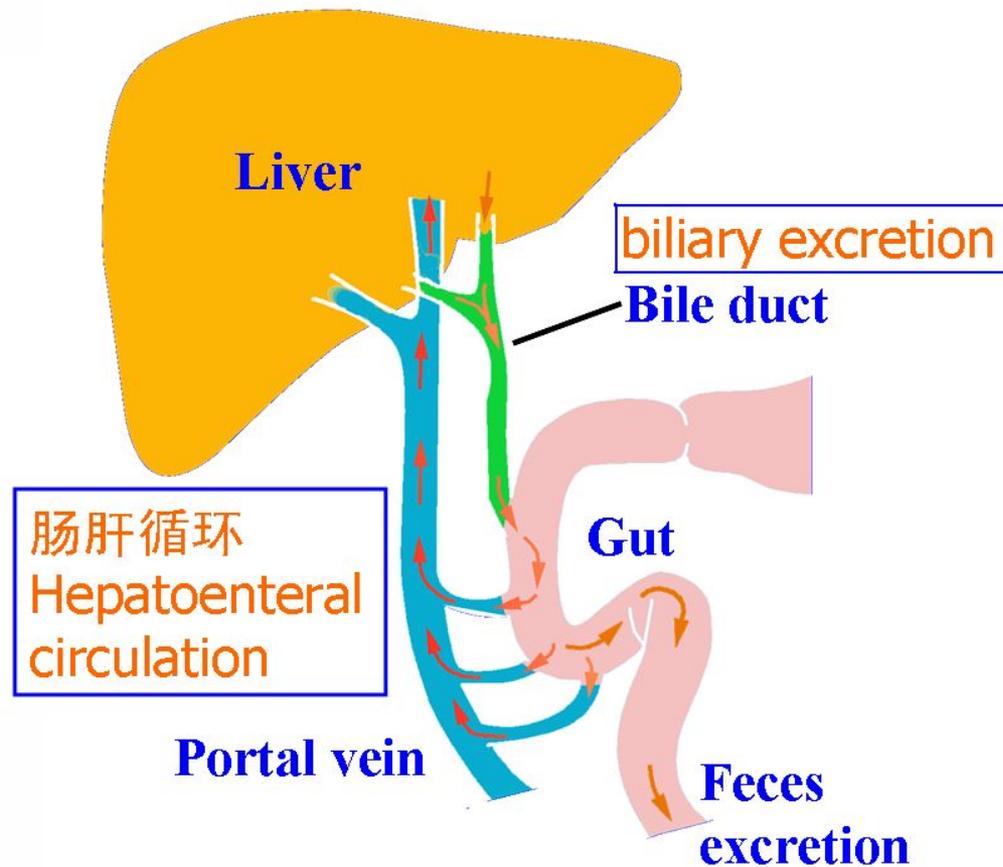
a slow decline in renal function (1% per year)

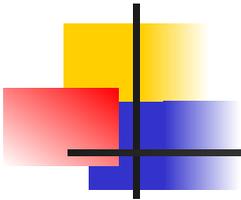
尿pH值对药物排泄的影响



(二) 消化道排泄

胆汁和粪便排泄 (Biliary and Fecal Excretion)





(三) 其他

肺 (lung)

皮肤 (skin) : sweat

唾液 (saliva)

乳汁 (milk)

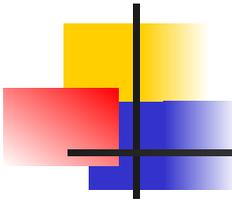
tears等

the nonionized

lipid-soluble form

pH.

the epithelial cells of the glands



第三节 房室模型

Compartment model

1. definition

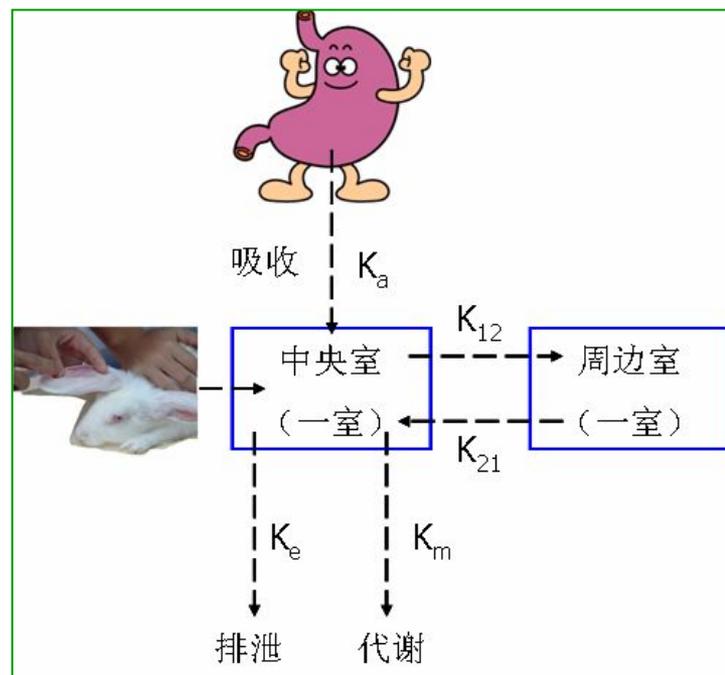
- 视身体为一系统，按动力学特点分若干房室
- 为假设空间，与解剖部位或生理功能无关
- 转运速率相同的部位均视为同一房室
- 因药物可进、出房室，故称开放性房室系统

2. typing

一房室模型 (one-compartment-open model): 体内药物瞬时在各部位达到平衡，即给药后血液中依度和全身各组织器官部位浓度迅即达到平衡。

二房室模型 (two-compartment-open model): 药物在某些部位的药物浓度和血液中的浓度迅速达平衡，而在另一些部位中的转运有一延后的、彼此近似的速率过程，前者被归并为中央室，后者则归并成为外周室。

三房室模型: 转运到外周室的速率过程有较明显快慢之分



3. 二室模型计算公式: $C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$

C: t 时血浆药物浓度

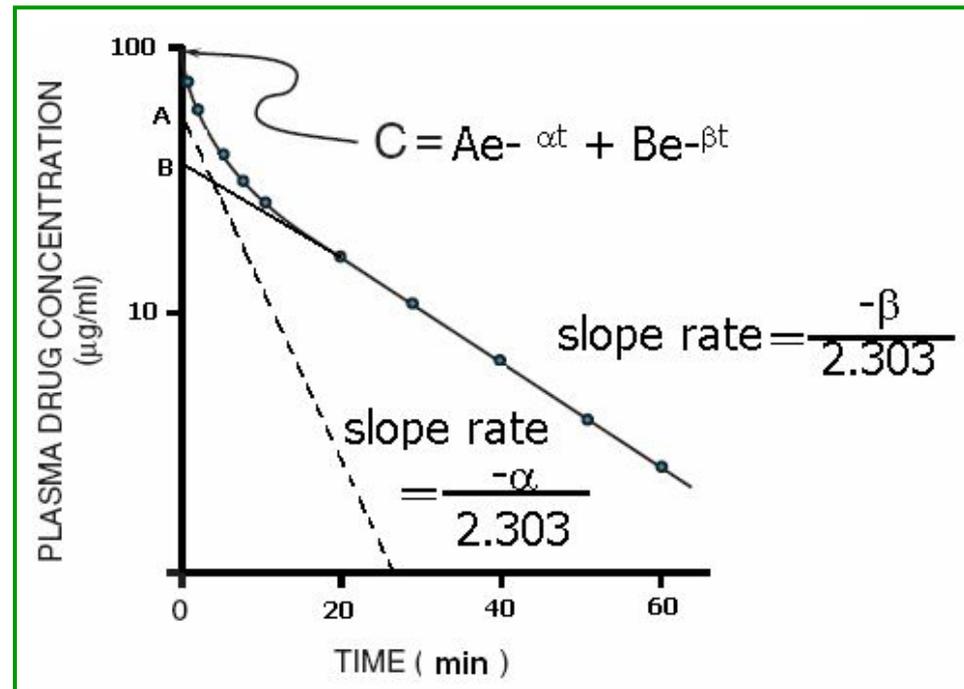
α : 分布速率常数

β : 消除速率常数

B β 相外延至纵轴的截距

A 实测浓度和 β 相各相应 t 时浓度之差形成的直线在纵轴上的截距

e: 自然对数之底 = 2.718



第四节 药物消除动力学

Elimination kinetics

一、一级消除动力学 (First-order elimination kinetics)

单位时间内消除的药物量与血浆药物浓度成正比，药一时曲线在半对数坐标图上为直线，呈指数衰减，半衰期固定不变。

体内药物浓度因不断消除而随时间不断变化

$$dC/dt = -k_e C^n$$

消除速率常数
(Rate constant for elimination)

First-order elimination kinetics
n = 1 **dC/dt = - k_eC**

zero-order elimination kinetics
n = 0 **dC/dt = - k_e**

C 体内可消除的药物

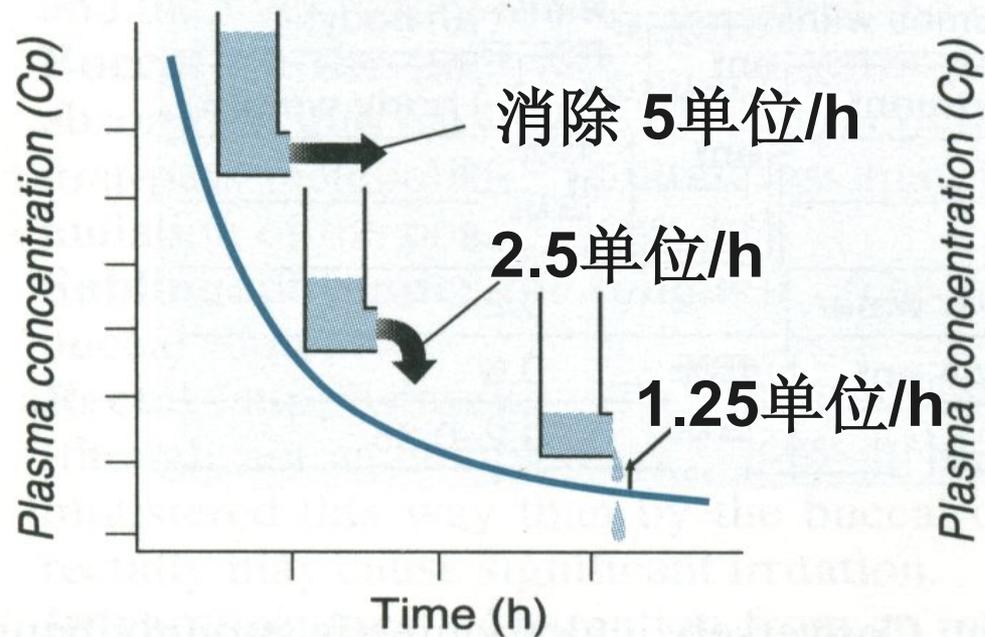
K_e 为消除速率常数

二、零级消除动力学 (zero-order elimination kinetics)

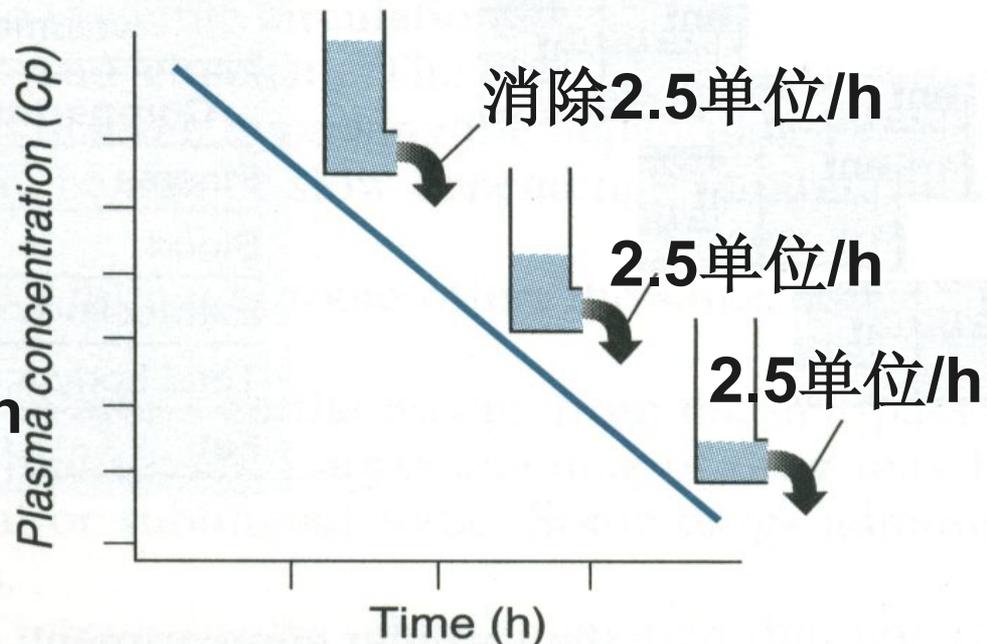
药物达一定浓度，机体消除能力达最大后的消除动力学；单位时间消除药量不变（恒定的速率消除），体内药物消除速度与药物浓度无关，其药-时曲线在半对数坐标图上为曲线。

通常由药物在体内消除能力达到饱和所致。

First-order elimination



Zero-order elimination



一级消除动力学

$$dC/dt = -k_e C$$

积分: $C_t = C_0 e^{-k_e t}$

自然对数: $\ln C_t = \ln C_0 - k_e t$

常用对数: $\lg C_t = \frac{-k_e t}{2.303} + \lg C_0$

$$t = \lg C_t \times \frac{2.303}{k_e}$$

$$\text{当 } C_t = \frac{1}{2} C_0, t = t_{1/2}, t_{1/2} = \lg 2 \times \frac{2.303}{k_e}$$

$$= 0.301 \times \frac{2.303}{k_e}$$

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{k_e}$$

零级消除动力学

$$dC/dt = -k_0$$

积分: $C_t = -k_0 t + C_0$

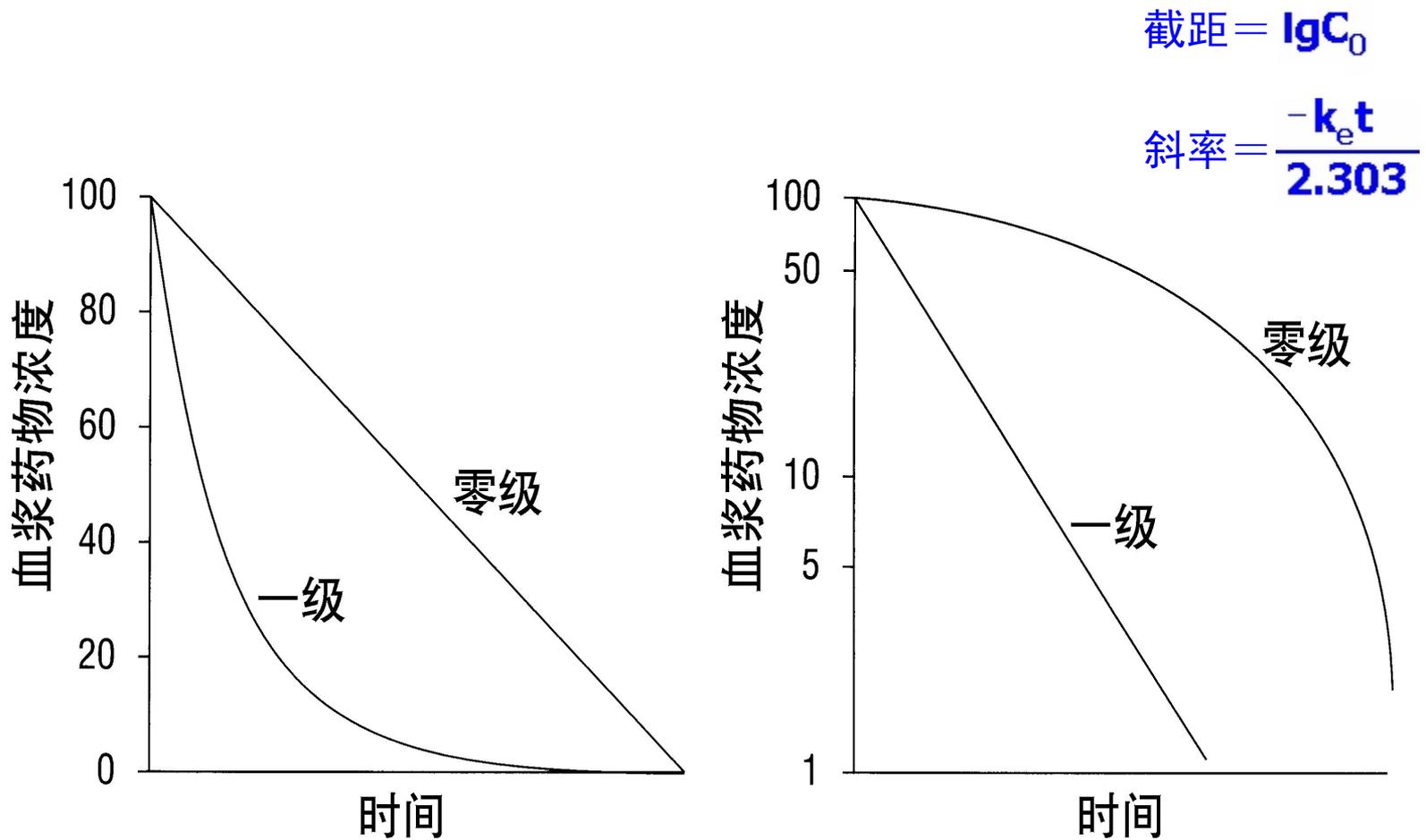


图2—8 零级消除动力学和一级消除动力学的药—时曲线

左图胃常规坐标图，右图为半对数坐标图

三、混合消除动力学

低浓度或低剂量时，按一级动力学消除

高浓度或高剂量时，则按零级动力学消除。

米—曼方程式（Michaelis Menten）

$$\frac{dC}{dt} = \frac{V_{\max} \cdot C}{K_m + C}$$

V_{\max} 最大消除速率

K_m 米氏常数，50%最大消除速率时的药物浓度

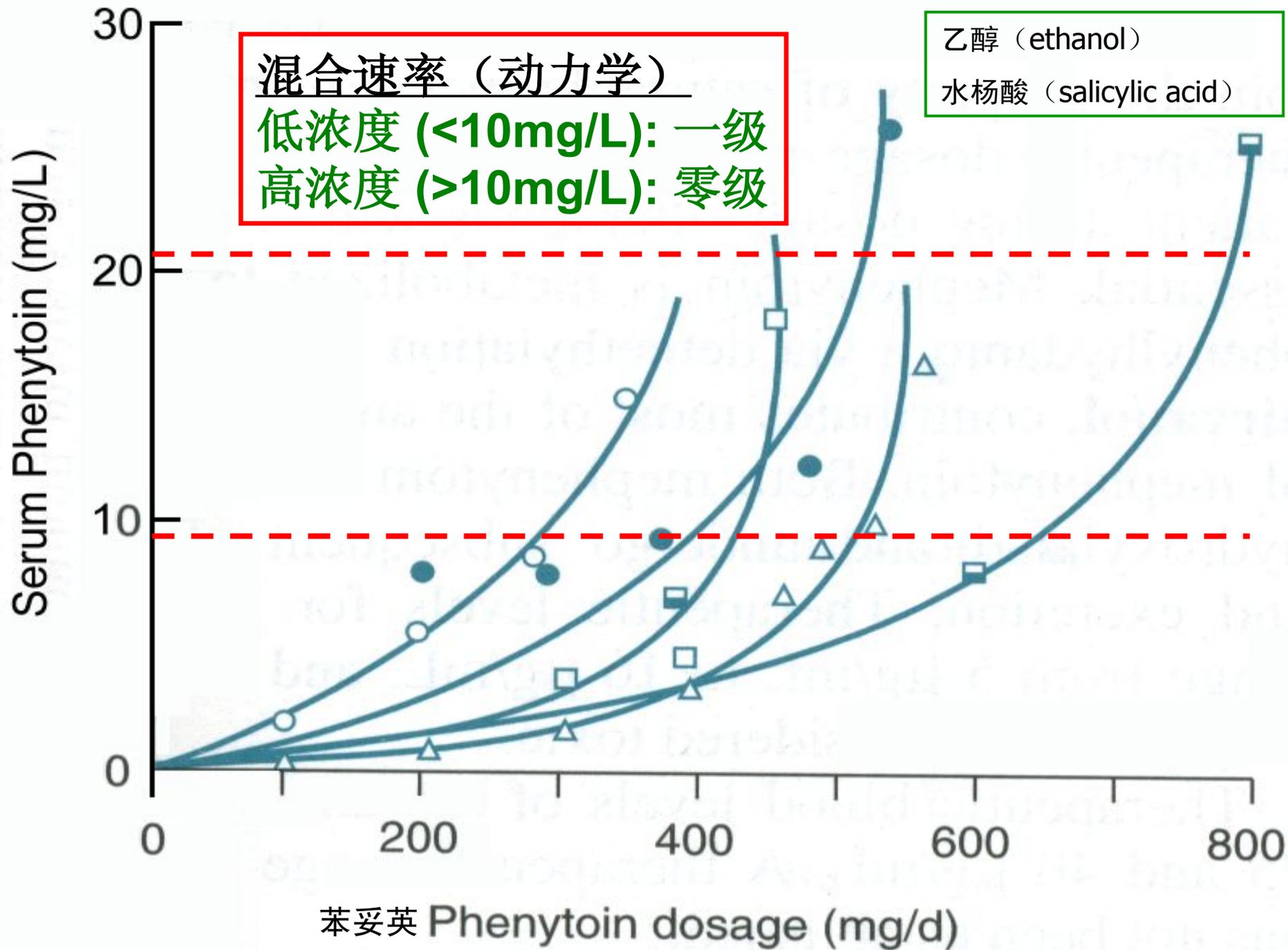
C 药物浓度

$K_m \gg C$ ，体内药物消除能力远大于药物浓度，一级动力学消除

$$\frac{dC}{dt} = \frac{V_{\max}}{K_m} = K_e$$

$K_m \ll C$ ，体内药物消除能力远小于药物浓度，零级动力学消除

$$\frac{dC}{dt} = -V_{\max}$$



第五节 体内药物的药量—时间关系

药—时曲线(dose-time curve): 给药后不同时间的血浆药物浓度变化。

一、一次给药的药—时曲线下面积

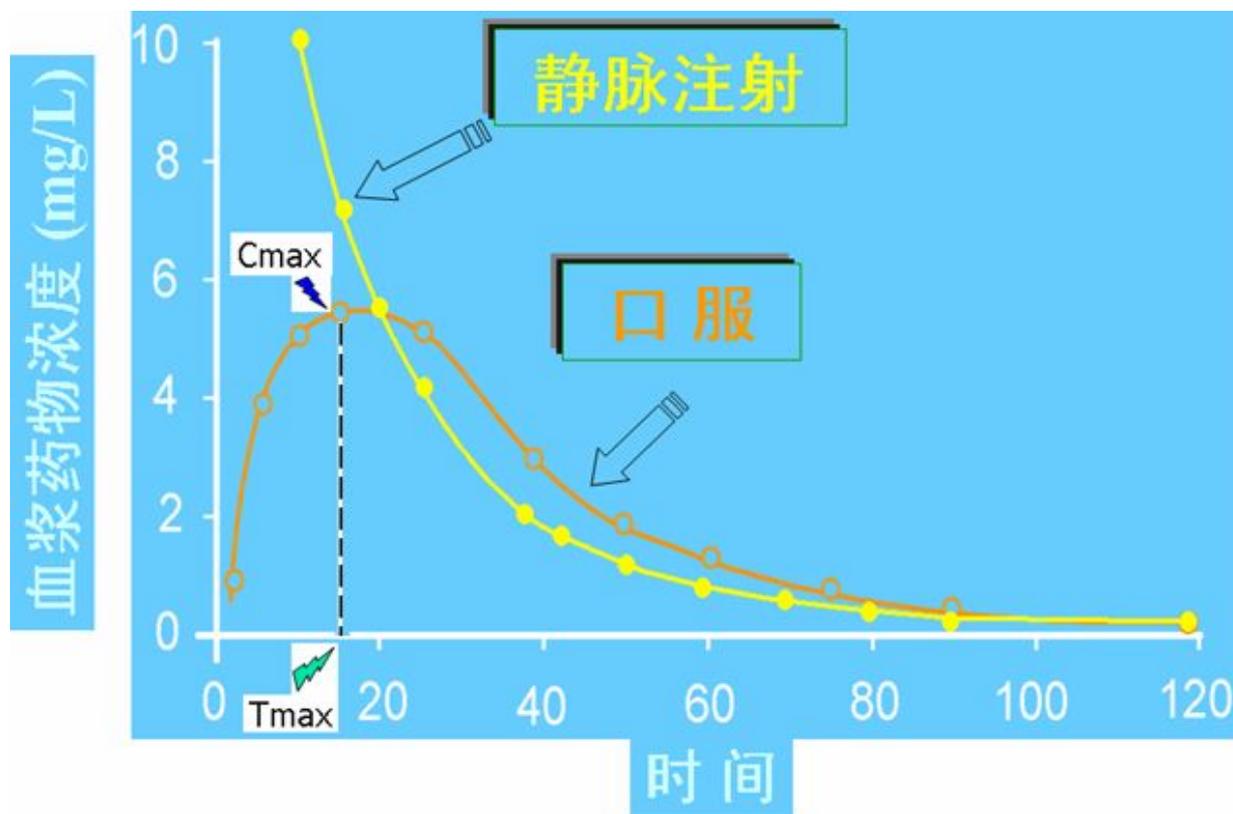
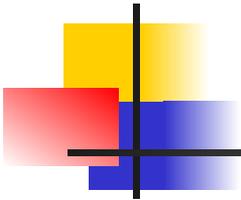


图2—9 同一病人分别口服和静脉注射阿司匹林650mg后的药时曲线

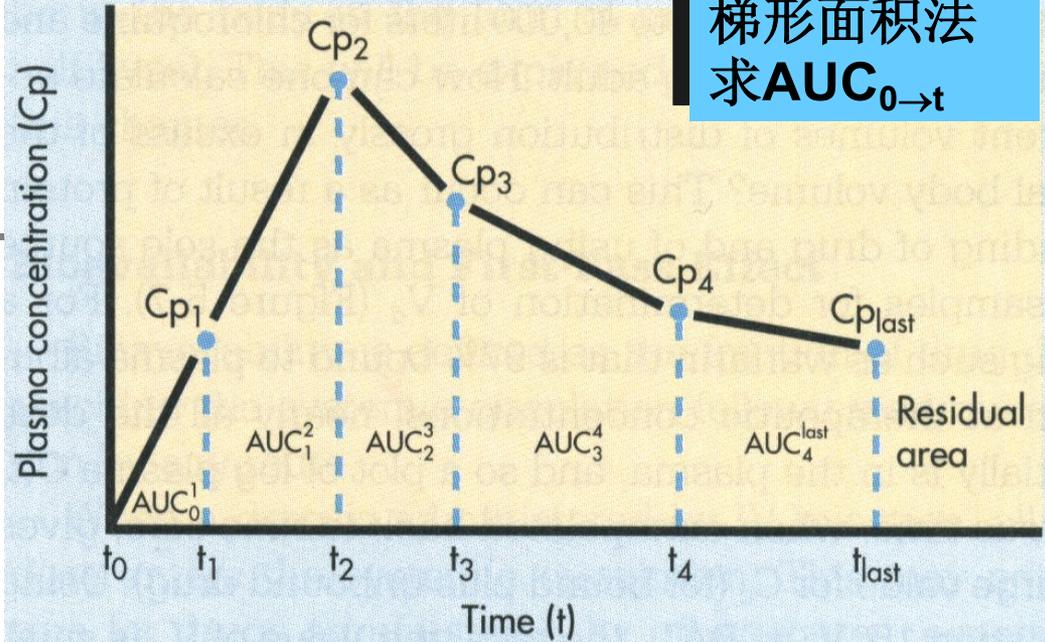


C_{\max} : 峰浓度 (peak concentration) , 口服给药的药一时曲线最高点, 此时吸收和消除达平衡。

T_{\max} : 达峰时间 (peak time) , 达到峰浓度的时间 (1-3h)

AUC (area under curve) : 药一时曲线下所覆盖的面积, 其大小反应药物进入血循环的总量
(单位: ng·h/mL) 。

梯形面积法 求 $AUC_{0 \rightarrow t}$



$$AUC_0^{last} = AUC_0^1 + AUC_1^2 + AUC_2^3 + AUC_3^4 + AUC_4^{last}$$

$AUC_{0 \rightarrow \infty}$: 药物从零时至所有原型药物全部消除的**AUC**

$$AUC_{0 \rightarrow \infty} = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}$$

二、多次给药的稳态血浆药物浓度

Constant repeated administration of drugs

(1) 稳态血药浓度 (Steady-state concentration, C_{ss})

按一级动力学消除的药物，其体内药物总量随着不断给药逐步增多，直到体内消除药量与进入体内的药量相等，体内药量不再增加达到稳定状态时的血浆药物浓度。

目的：多次给药使血药浓度达有效范围

剂量和给药间隔不变时，约经4-5个半衰期可达到 C_{ss} 的94~97%
达到稳态的时间与剂量无关

C_{ss}
与给药间隔 (τ) 和剂量 (D) 相关
与生物利用度 (F) 和清除率 (CL) 相关

$$C_{ss} = \frac{F \cdot D}{CL \cdot \tau}$$

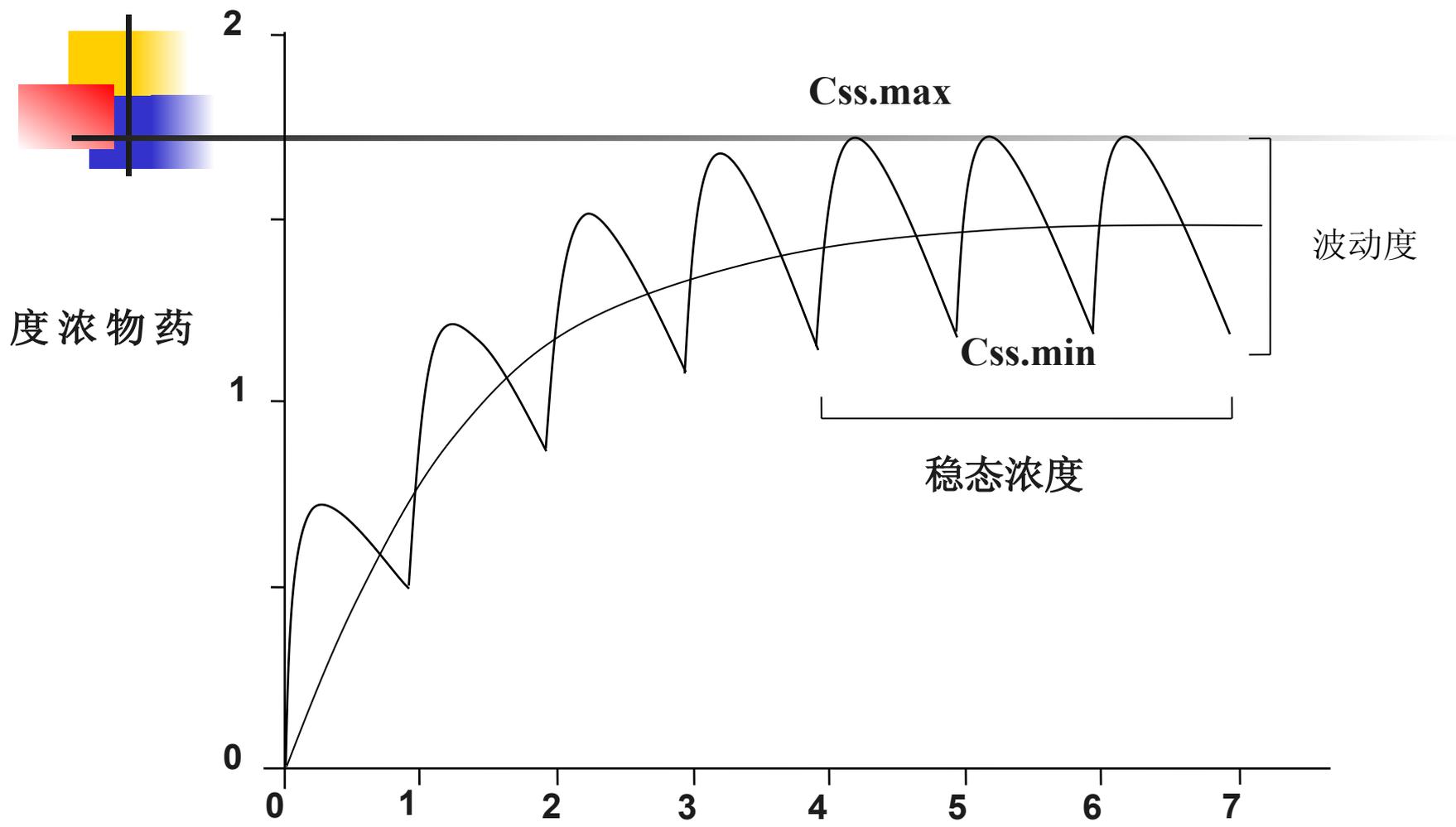
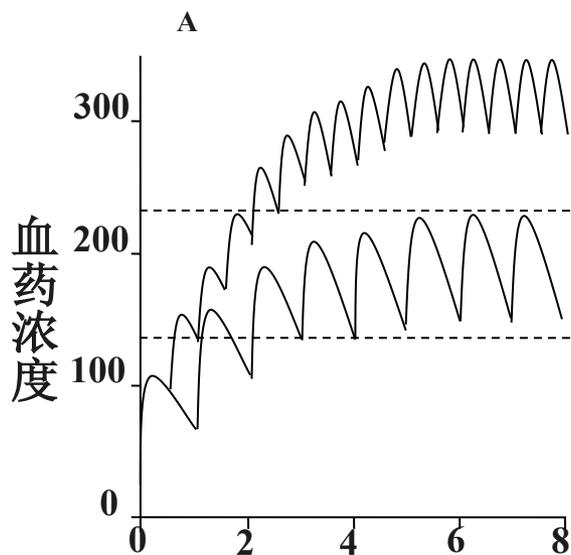


图2—10 多次给药的时-量曲线 ($C_{ss,max}$, 峰浓度, $C_{ss,min}$, 谷浓度)

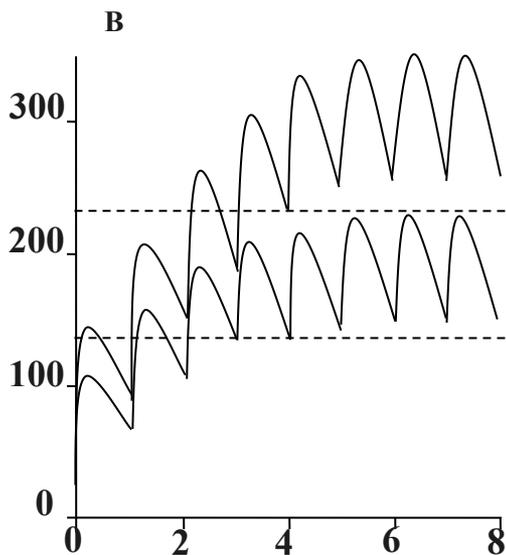
2. 三种不同给药方案对稳态浓度的影响

A. 缩短给药时间 B. 增加给药剂量 C. 负荷量给药



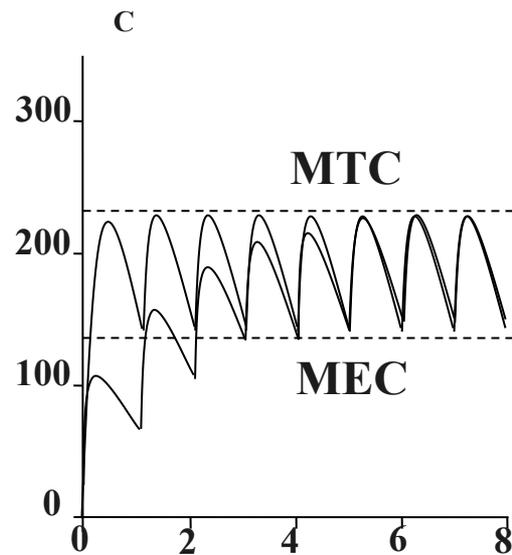
Css水平或 C_{max} 提高

Css.max - Css.min 差值缩小



Css水平或 C_{max} 提高

Css.max - Css.min 差值增大



Css水平或 C_{max} 不变

迅速达到Css

心肌梗死——利多卡因

加大首次给药剂量

第六节 药物代谢动力学重要参数

Important Parameters in Pharmacokinetics

一、消除半衰期 (Half-life, $t_{1/2}$) 血浆药物浓度消除一半所需时间。

The half-life ($t_{1/2}$) is the time it takes for the plasma Concentration or the amount of drug in the body to be reduced by 50%.

其长短反应药物消除的速度。

一级消除动力学消除药物:

- $t_{1/2} = 0.693/k_e$
 $t_{1/2}$ 与浓度无关，为恒定值

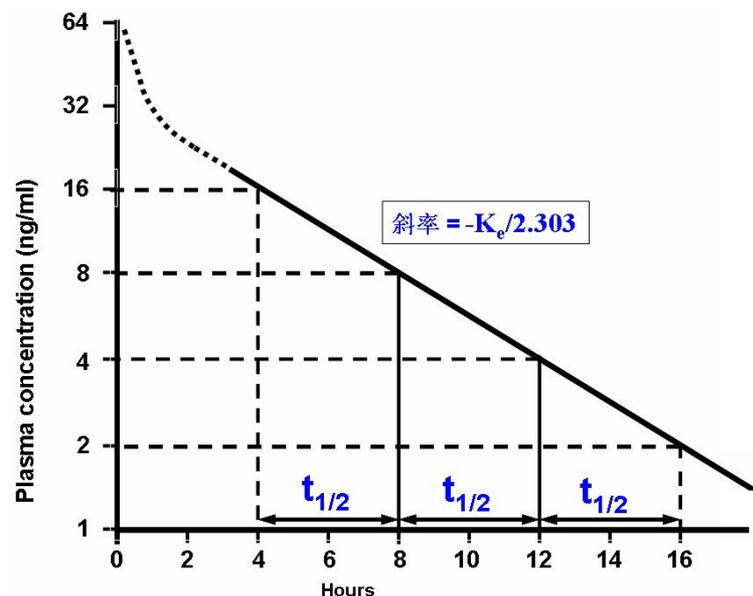
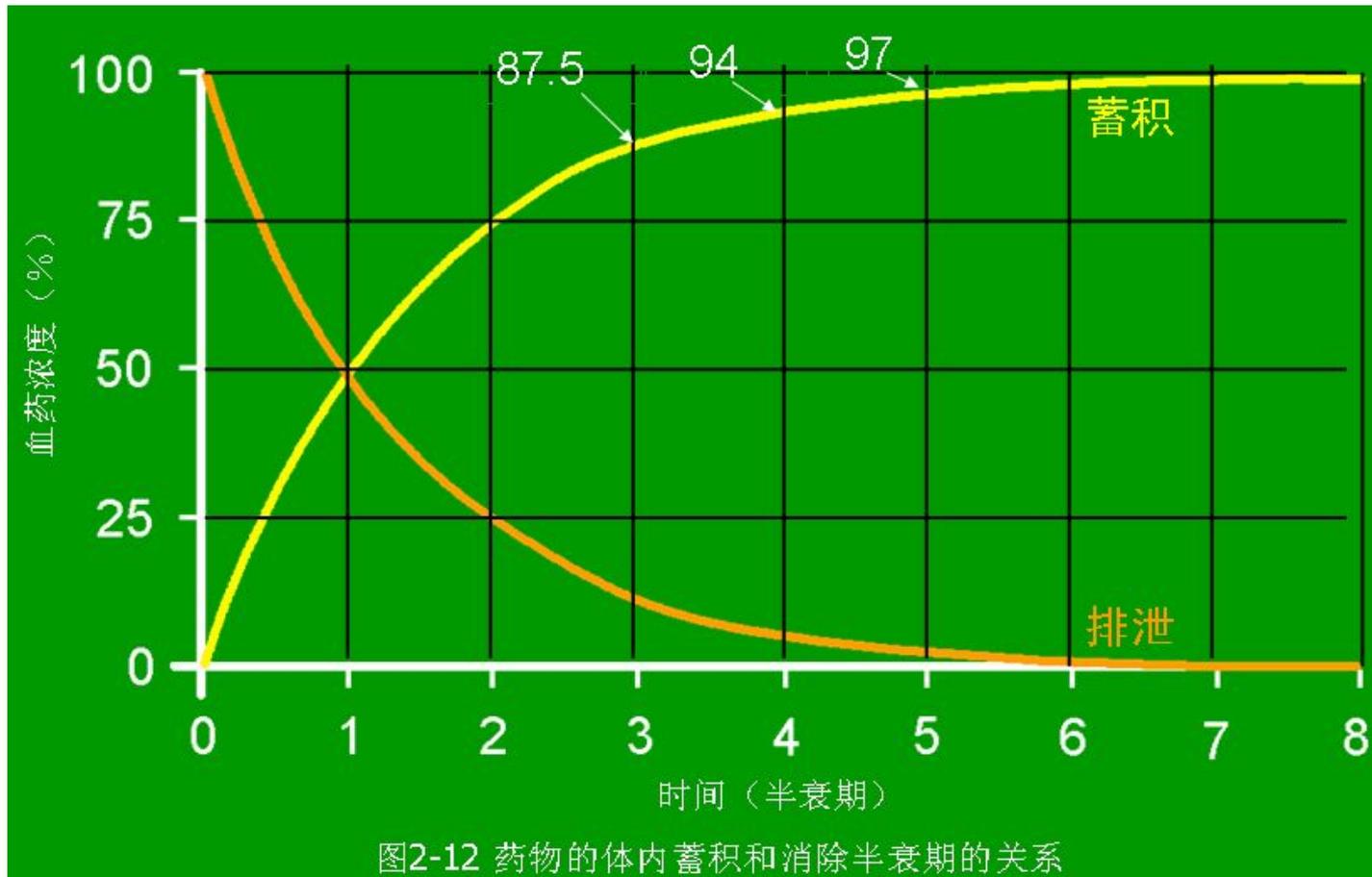


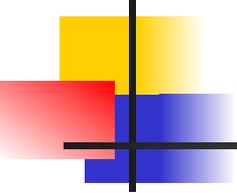
图2-11 药物消除半衰期和指数衰减曲线

2. 确定给药间隔、预测连续用药达到 C_{ss} 的时间和停药后药物的消除时间

3. 按一级消除动力学消除的药物，经过5个 $t_{1/2}$ ，体内药物基本消除。

4. 固定给药剂量和间隔时间给药或恒速静脉滴注，经过4—5个 $t_{1/2}$ 基本可达 C_{ss}



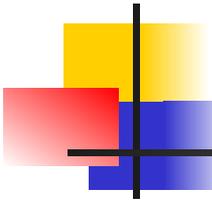


零级动力学消除药物的 $t_{1/2}$

药物达一定浓度，机体消除能力达最大后的消除动力学。

因消除能力饱和，单位时间消除药量不变，消除速度不再与药物浓度有关

$$t_{1/2} = 0.5 \times C_0 / k_0$$



二、清除率 (*Clearance, CL*)

单位时间内清除药物的血浆容积。

单位: **L/h**或**ml/min**

$$CL = CL_{\text{肾脏}} + CL_{\text{肝脏}} + CL_{\text{其它}}$$

plasma CL (total body CL)

计算公式: $CL = A / AUC_{0-\infty}$

肝肾功能

三、表观分布容积

(Volume of distribution, V_d)

1. 定义：血浆和组织内药物分布达到平衡后，体内药物按血浆药物浓度在体内分布所需的体液容积。

体内药物总量和血浆药物浓度之比

$$V_d = A/C_0$$

A 体内药物总量

C_0 血浆和组织内药物达到平衡时的血浆药物浓度

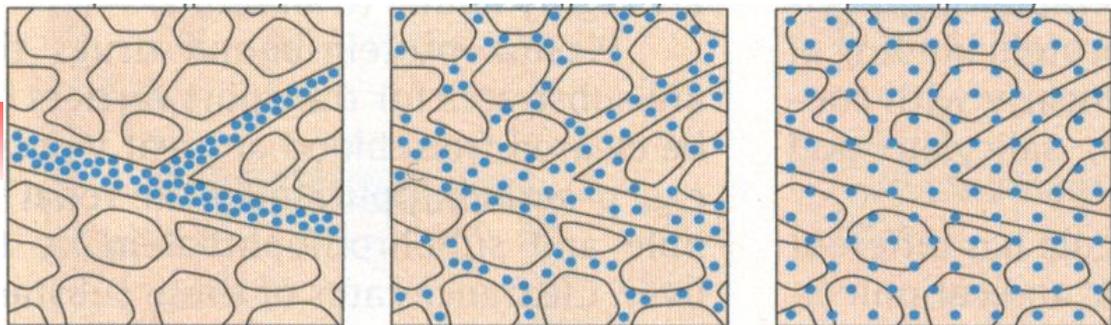
2. 意义

(1) 推测药物在体内的分布情况

Digoxin: 0.5mg, 0.78 ng/ml—— $V_d = 645$ L

主要分布于肌肉（包括心肌，其浓度为血浓30倍）和脂肪组织

(2) 计算产生预期药物浓度（C）所需的给药剂量



血浆3L

细胞间液11L

细胞内液32L

70kg体重,

全身总体液量: 46L

	Drug	Volume (±L/70kg)
组织	氯喹 (<i>Chloroquine</i>)	17 000
组织	普萘洛尔 (<i>Propranolol</i>)	250
血浆	甲苯磺丁脲 (<i>Tolbutamide</i>)	6

四、生物利用度(Bioavailability,

F)

1. 定义

指一定剂量的药物到达全身血液循环内药物的百分率，即药物进入全身循环的速度。

$$\text{Bioavailability} = \frac{A}{D} \times 100\%$$

i.v——F=100%

PO——first pass effect

绝对生物利用度 = $\frac{\text{AUC}_{\text{血管外给药}}}{\text{AUC}_{\text{静脉给药}}} \times 100\%$

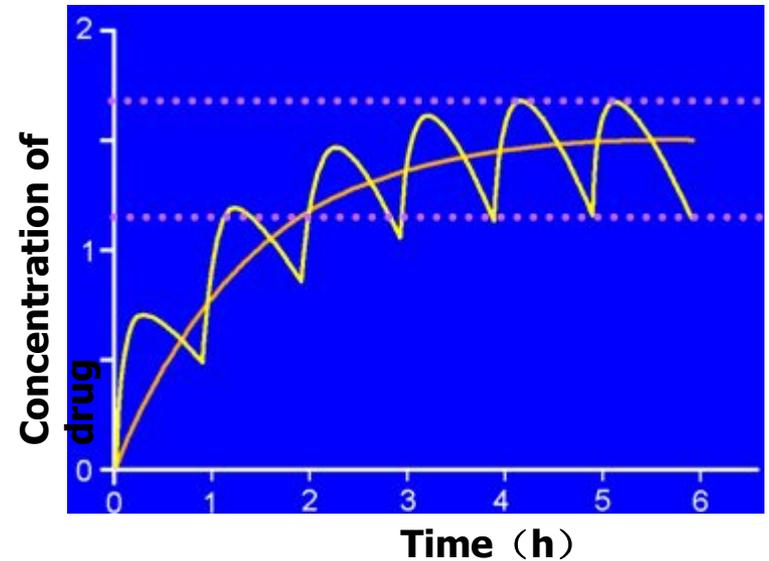
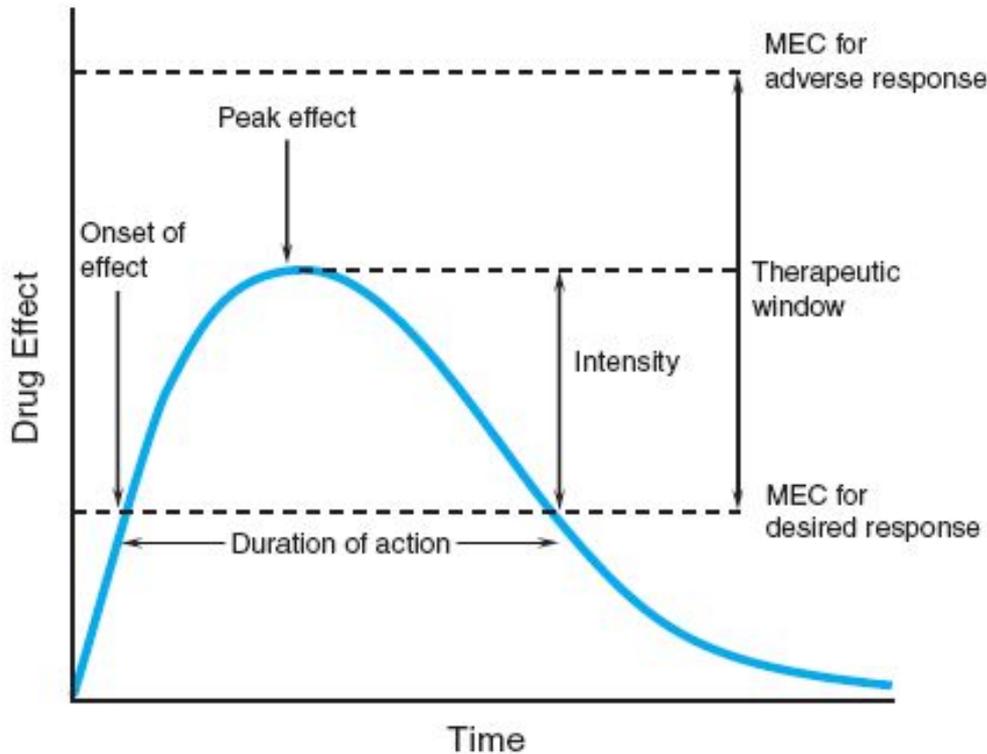
相对生物利用度 = $\frac{\text{AUC}_{\text{受试剂型}}}{\text{AUC}_{\text{静脉给药标准剂型}}} \times 100\%$
(同药、不同剂型、不同药厂)

2. 生物等效性 (bioequivalence)

两个药学等同的药品，所含有效成分的生物利用度无显著差别——生物等效。

第七节 药物剂量的设计和优化

Dosage design and Optimization



$C_{ss-max} < MTC$
 $C_{ss-min} > MEC$

Figure 1-6. Temporal characteristics of drug effect and relationship to the therapeutic window. minimum effective concentration (MEC)

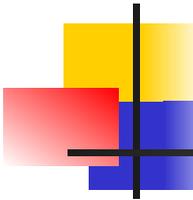
一、维持量 (maintenance dose)

临床多采用多次间歇给药或是持续滴注，以使稳态血浆药物浓度维持在一个治疗浓度范围。因此，要计算药物维持剂量。如以靶浓度表示，则为：

$$\text{给药速度} = \frac{CL \times C_{SS}}{F}$$

给药速度(Dosing rate): 单位间隔时间的给药量

$$\begin{aligned} \text{Dosing rate} &= \text{Target } C_p \cdot CL/F \\ &= 1.5 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \times 1.6/0.7 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1} \\ &= 3.43 \text{ ng} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1} \\ &= 236 \text{ ng} \cdot \text{min}^{-1} \text{ for a 69-kg patient} \\ &= 236 \text{ ng} \cdot \text{min}^{-1} \times 60 \text{ min} \times 24 \text{ hr} \\ &= 340 \mu\text{g} = 0.34 \text{ mg}/24 \text{ hr} \end{aligned}$$



二、负荷量 (Loading dose)

首次剂量加大，然后再给予维持剂量，使稳态治疗浓度提前产生

$$\text{Loading dose} = \text{target concentration (Cp)} \times V_{ss} / F$$

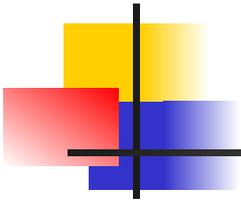
Example. “Digitalization,”

$$\begin{aligned} \text{Loading dose} &= 1.5 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \times 580 \text{ liters} / 0.7 \\ &= 1243 \mu\text{g} \sim 1 \text{ mg} \end{aligned}$$

0.5-mg dose——0.25-mg dose at 6 to 8 hours later——final 0.25-mg
careful monitoring of the patient——avoid overdigitalization

三、个体化治疗 (Individualizing Dosage)

F , CL , V_{ss} , $t_{1/2}$, rates of absorption and distribution of the drug



思考题:

1. 某人过量服用苯巴比妥（**Phenobarbital** $pK_a=7.4$ ，弱酸性药）中毒，有何办法加速脑内药物排至外周,并从尿内排出？
2. 某病人病情危急，需立即达到稳态浓度以控制，应如何给药？加大剂量？缩短给药间隔时间？其它方法？
3. 某药 $t_{1/2}=4h$, **iv**, 最低有效浓度**2.5mg/L**，给药后，零时血药浓度**100mg/L**, 问作用可维持多长时间？