

Michaelis-Menten 消除动力学平均稳态特性的数学研究

周怀梧 (浙江医科大学药学院, 杭州 310027)

提要 导出了米氏消除动力学的平均稳态浓度方程及达到稳态的时间的表达式, 分析了生物利用度与稳态药-时曲线下的面积的关系, 平均稳态清除率与剂量的关系, 提出了临床实用参数及其估计方法, 并引进了“生物利用效率”的概念。

关键词 米氏消除动力学; 平均血浆药物稳态浓度; 达到稳态的时间; 生物利用度; 平均稳态清除率; 生物利用效率; 数学; 吸收; 药物动力学

Michaelis-Menten 消除动力学(下称米氏型消除)是非线性药物动力学中常见而重要的一类。为拟订最佳剂量方案, 从理论上研究其稳态动力学特性是必要的。在一室模型、恒速 iv gtt 的情况下, 问题已基本解决⁽¹⁾, 快速 iv 的平均稳态浓度方程已被导出⁽²⁾, 本文主要报道有关 po 或 im(下以 po 为代表)下的平均稳态特性的数学研究结果。

平均稳态浓度及达到稳态的时间

假定每间隔一段时间 τ , po 某药一个剂量 D , 当达到稳态时, 可以导出(见附录), 一个给药间隔时间内的平均稳态浓度 \bar{C}_{ss}^{po} 为

$$\bar{C}_{ss}^{po} = \frac{FD(1 - e^{-K_a\tau})K_m}{\tau Vv_m - FD(1 - e^{-K_a\tau})} \quad [1]$$

其中 F 为生物利用度, K_a 为一级吸收速率常数, V 为表观分布容积, v_m 为药物消除过程的理论最大速率, K_m 为米氏常数。

对于迅速吸收的制剂, $e^{-K_a\tau} \approx 0$, [1]式简化为

$$\bar{C}_{ss}^{po} = \frac{FDK_m}{\tau Vv_m - FD} \quad [2]$$

在 iv 的情况下, $F=1$, $K_a \rightarrow +\infty$, 由[1]

或[2]式得平均稳态浓度为

$$\bar{C}_{ss}^{iv} = \frac{DK_m}{\tau Vv_m - D} \quad [3]$$

在 iv gtt 的情况下, 令 $K_0 = D/\tau$, 又 $F=1$, $K_a \rightarrow +\infty$ 由[1]或[3]式得

$$C_{ss} = \frac{K_0 K_m}{Vv_m - K_0} \quad [4]$$

这里, C_{ss} 表示 iv gtt 达到稳态时的坪水平。

需强调指出, 若记

$$F_a = F(1 - e^{-K_a\tau}) \quad [5]$$

则 $F_a D$ 表示所给剂量 D 中在 $[0, \tau]$ 内被吸收的部分药量; 对于 iv 来说, $F_a D = FD = D$, 从而[1]式就转变为[3]式。由此推知, 在 po、米氏型消除的情况下, 一个给药间隔时间内对平均稳态浓度作出贡献的, 不是全部可吸收的药量 FD , 仅是在此时间内实际所吸收的部分药量 $D_a = F_a D$ 。我们把 F_a 称为“生物利用效率”(bioavailable efficiency), 以便与生物利用度 F 相区别。

由[1]式可见, 当在 $[0, \tau]$ 内吸收的药量 $F_a D$ 趋近于在此段时间内可消除的最大药量 τVv_m 时, \bar{C}_{ss}^{po} 将趋于无穷大; 当 $F_a D$ 大于 τVv_m 时, \bar{C}_{ss}^{po} 则变成负数, 意味着药物将在体内不断地蓄积, 始终达不成稳态, 因而稳态浓度不存在。[3]和[4]式同样显示这种规律性。这是与呈一级消除的线性动力学不同的一个重要特点。

实际应用中, 并不要求百分之百地达到稳态浓度, 只需达到稳态浓度的给定分数 f_{ss} , 其所需时间为 t_{ss} 。在恒速 iv gtt 时, 有⁽¹⁾

$$t_{ss} = \frac{f_{ss} C_{ss}}{(K_0/V) - v_m} - \frac{K_m v_m}{[(K_0/V) - v_m]^2} \cdot \ln(1 - f_{ss}) \quad [6]$$

在 po 的情况下, 当[1]式所决定的 \bar{C}_{ss}^{po} 被达到时, 整个动力学过程也就进入稳态, 故达到 \bar{C}_{ss}^{po} 所需的时间就是达到稳态的时间 t_{ss}^{po} 。同时, 注意到[1]式可从[4]式中令 $K_0 = F_1 D / \tau$ 而得, 所以在[6]式中将 K_0 换为 $F_1 D / \tau$, 便得达到稳态的给定分数所需时间的表达式为

$$t_{ss}^{po} = \frac{f_{ss} \bar{C}_{ss}^{po}}{[F_1 D / (\tau V)] - v_m} - \frac{K_m v_m}{\{[F_1 D / (\tau V)] - v_m\}^2} \ln(1 - f_{ss}) \quad [7]$$

如将 $F_1 D$ 换为 D , 便得 t_{ss}^{iv} 的表达式。

生物利用度与稳态药-时曲线下的面积

因为一个间隔时间 τ 内的平均稳态浓度 \bar{C}_{ss} 就是相应的药-时曲线下的面积 $AUC_{0-\tau}$ 除以 τ , 即

$$\bar{C}_{ss} = \frac{1}{\tau} \int_0^{\tau} C_{ss} dt = \frac{AUC_{0-\tau}}{\tau}$$

所以, 由[1]和[3]式分别可得 po 和 iv 达到稳态以后, 一个给药间隔时间内药-时曲线下的面积为

$$AUC_{0-\tau}^{po} = \frac{\tau FD(1 - e^{-K_s \tau}) K_m}{\tau V v_m - FD(1 - e^{-K_s \tau})} \quad [8]$$

$$AUC_{0-\tau}^{iv} = \frac{\tau D K_m}{\tau V v_m - D} \quad [9]$$

两者之比显然不等于生物利用度 F , 这是与线性动力学又一个不同点。然而, 注意到 τ 越大, $AUC_{0-\tau}^{po}$ 和 $AUC_{0-\tau}^{iv}$ 便分别越接近整个面积 AUC^{po} 和 AUC^{iv} , 于是, 令 $\tau \rightarrow +\infty$, 由[8]、[9]式得到稳态时一次给药可产生的药-时曲线下的总面积:

$$AUC^{po} = \lim_{\tau \rightarrow +\infty} \frac{\tau FD(1 - e^{-K_s \tau}) K_m}{\tau V v_m - FD(1 - e^{-K_s \tau})} = \frac{FD K_m}{V v_m} \quad [10]$$

$$AUC^{iv} = \lim_{\tau \rightarrow +\infty} \frac{\tau D K_m}{\tau V v_m - D} = \frac{D K_m}{V v_m} \quad [11]$$

此时, 两者之比等于 F , 故

$$F = AUC^{po} / AUC^{iv} \quad [12]$$

平均稳态清除率与剂量

米氏型消除时, 药物的总清除率为⁽¹⁾

$$\bar{cl}_t = \frac{V v_m}{K_m + C} \quad [13]$$

稳态时, 取 $C = \bar{C}_{ss}$, 便得平均稳态清除率:

$$\bar{cl}_t = \frac{V v_m}{K_m + \bar{C}_{ss}} \quad [14]$$

可见 \bar{cl}_t 依赖于 \bar{C}_{ss} , 乃是一个变量; 仅当 $\bar{C}_{ss} \ll K_m$ 时, \bar{cl}_t 才是一个常数, 近似等于 $V v_m / K_m$ 。

从方程[4]解出 K_0 , 并利用[14]式, 可得 iv gtt 速率与稳态清除率之间的关系:

$$K_0 = \bar{cl}_t \cdot C_{ss} \quad [15]$$

同理可得 iv 剂量 D 的表达式:

$$D = \frac{\tau V v_m \bar{C}_{ss}^{iv}}{K_m + \bar{C}_{ss}^{iv}} \quad [16]$$

及 D 与一个间隔时间内的平均稳态清除率之间的关系:

$$D = \tau \cdot \bar{cl}_t \cdot \bar{C}_{ss}^{iv} \quad [17]$$

关于 po 剂量 D , 可从方程[1]解得

$$D = \frac{\tau V v_m \bar{C}_{ss}^{po}}{F(1 - e^{-K_s \tau})(K_m + \bar{C}_{ss}^{po})} \quad [18]$$

利用[14]式即得 po 剂量与一个间隔时间内的平均稳态清除率之间的关系:

$$D = \tau \cdot \bar{cl}_t \cdot \bar{C}_{ss}^{po} / F \quad [19]$$

将[15]、[17]及[19]式与线性一室模型中相应的结果作一对照, 可发现在静脉给药下结果相仿, 给药速率都是等于清除率与平均稳态浓度之乘积; 可是, 在 po 的情况下却不同, 仅当 $F_1 = F$, 即吸收迅速且给药间隔时间足够长时两者才相仿。

临床实用参数及其估计

呈米氏型消除的药物,如苯妥英,常需实施个体化给药。为此,只有测知病人个体的动力学参数,才能拟订最佳剂量方案。显然,临床上必需测定的参数宁少不宁多。鉴此,令

$$A = Vv_m \quad Q = A/F_a \quad [20]$$

将[18]式简化为

$$D = \frac{\tau Q \bar{C}_{ss}^{po}}{K_m + \bar{C}_{ss}^{po}} \quad [21]$$

于是,需估计的参数只有 Q 和 K_m 。因 A 表示单位时间可消除的最大药量, F_a 为生物利用效率,故 Q 是由吸收和消除两种因素所决定的一个混杂参数。

假如在临床治疗中给同一名病人先后试验两个剂量 D_1 和 D_2 , 给药间隔 τ 不变,测得相应的平均稳态浓度为 \bar{C}_{ss1} 和 \bar{C}_{ss2} , 则由[21]式可得

$$Q = \frac{D_1 D_2 (\bar{C}_{ss2} - \bar{C}_{ss1})}{\tau (D_1 \bar{C}_{ss2} - D_2 \bar{C}_{ss1})}$$

$$K_m = \frac{\bar{C}_{ss1} \bar{C}_{ss2} (D_2 - D_1)}{D_1 \bar{C}_{ss2} - D_2 \bar{C}_{ss1}} \quad [22]$$

如将方程[21]转化为如下直线型方程

$$\frac{Q}{(D/\tau)} + \frac{K_m}{(-\bar{C}_{ss})} = 1 \quad [23]$$

则可仿照直接直线图法⁽³⁾来估计 Q 和 K_m 。

应当指出, Q 和 K_m 必须是正数,不妨设 $D_1 < D_2$, $\bar{C}_{ss1} < \bar{C}_{ss2}$, 此时下列条件必须满足:

$$D_1 \bar{C}_{ss2} - D_2 \bar{C}_{ss1} > 0$$

$$\text{即 } \frac{\bar{C}_{ss2}}{\bar{C}_{ss1}} > \frac{D_2}{D_1} \quad [24]$$

可见,与线性动力学不同,平均稳态浓度不与剂量成比例;当剂量加大时,相应的平均稳态浓度将更急剧地升高。因此,[24]式可作为非线性动力学的一个判据:若肯定此式成立,则判为非线性;若该式左右两边在试验误差范围

内相等,便可作线性动力学处理。

讨 论

1. 苯妥英是呈米氏型消除的典型药物,其 po 剂量方案的拟订,目前多以下式为依据⁽⁴⁾:

$$R_0 = \frac{v_m C}{K_m + C} \quad [25]$$

其中 C 为治疗血药水平(相当于本文的 \bar{C}_{ss}^{po}), R_0 为给药速率。[25]式没有反映吸收因素对稳态浓度的影响,实质上相当于[16]式,即把 po 当作 iv 来近似处理。可是,关于苯妥英钠的生物药剂学研究表明,不同厂家生产的该药,其体内吸收速率可有很大差别,相应的稳态浓度可有显著性差异^(5,6)。当 $F_a < F$ 时,按[25]式估得的不是真正的 v_m 值,而是 Q 值。本文[1]式表达了剂量方案(τ, D)、吸收因素(F, K_a)、分布及消除因素(V, v_m, K_m)三方面对稳态浓度的影响,是理论上比较全面的公式。同时, Wagner⁽²⁾ 导出的[3]式及容易直接从动力学方程得出的[4]式,都可作为[1]式的特例,故[1]式具有一般性。一些研究者^(2,6)以为将 iv 下的[3]或[16]式中的 D 改为 FD , 便适用于 po , 这是不妥的。

2. 由[5]式可知,在 τ 值固定(比方 $\tau = 8h$)的条件下,一种制剂吸收越完全,越迅速,则生物利用效率 F_a 值便越接近 1 (即 100%), 反之,如吸收很不完全,或很缓慢,则 F_a 值就远小于 1。 F_a 表示在特定的一段时间 $[0, \tau]$ 内药物吸收的分数,它综合反映了吸收速率 (K_a) 和吸收程度 (F) 两个指标,实质上是广义的生物利用度。对于米氏型消除来说, F_a 值越高,所达到的平均稳态水平就越高,而为了达到预定治疗水平所需剂量则越低,这与我们日常关于“效率”的观念是吻合的。

3. 在线性动力学中,可按 Dost 相应面积律估计生物利用度 $F^{(3,7)}$, Martis 等⁽⁸⁾ 证明对米氏型消除则不适宜。本文[8]与[9]式之比不等于 F , 也证明 Dost 相应面积律不再成立。然

而, [12]式表明, 当给药间隔 τ 足够大时, 在稳态条件下仍可按 Dost 面积律估计。须指出, 此时米氏型消除实质上已变为一级消除, 从而非线性动力学已转化为线性动力学。

附 录

在一室模型、一次 p_o 给药下, 米氏型消除动力学方程为⁽³⁾

$$\frac{dC}{dt} = \frac{K_a FD}{V} e^{-K_a t} - \frac{v_m C}{K_m + C} \quad [A.1]$$

假定每间隔一段时间 τ , 给予一个剂量 D , 当达到稳态时, 每一间隔 $[0, \tau]$ 内的平均血药浓度 $\bar{C}_{ss}^{p_o}$ 保持不变, 故 $d\bar{C}_{ss}^{p_o}/dt = 0$ 。

注意到方程[A.1]右边第一项表示单位时间内输入体内的药物浓度(乘以 V 便是单位时间内吸收的药量), 在 $[0, \tau]$ 内的平均值为

$$\frac{1}{\tau} \int_0^\tau \frac{K_a FD}{V} e^{-K_a t} dt = \frac{FD}{\tau V} (1 - e^{-K_a \tau}) \quad [A.2]$$

同时, 方程[A.1]右边第二项表示单位时间内输出体内的药物浓度(乘以 V 便是单位时间内消除的药量), 在 $[0, \tau]$ 内的平均值为 $v_m \bar{C}_{ss}^{p_o} / (K_m + \bar{C}_{ss}^{p_o})$ 。稳态时, 一个间隔时间内平均吸收的药量应等于平均消除的药量, 故有

$$\frac{FD}{\tau V} (1 - e^{-K_a \tau}) = \frac{v_m \bar{C}_{ss}^{p_o}}{K_m + \bar{C}_{ss}^{p_o}} \quad [A.3]$$

从中解出 $\bar{C}_{ss}^{p_o}$, 便得[1]式。

参 考 文 献

- 1 Gibaldi M, Perrier D. *Pharmacokinetics*. 2nd ed. NY: Marcel Dekker, 1982: 271-315
- 2 Wagner JG. Time to reach steady-state and prediction of steady-state concentrations for drugs obeying Michaelis-Menten elimination kinetics. *J Pharmacokin Biopharm* 1978; 6: 209
- 3 周怀梧. 数理医药学. 第1版. 上海: 上海科学技术出版社, 1983: 140-4, 149-56, 201-7
- 4 Ludden TM, Allen JP, Valutsky WA, et al. Individualization of phenytoin dosage regimens. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 21: 287
- 5 Shah VP, Presad VK, Alston T, Cabana BE, Gural RP, Meyer MC. *In vitro-in vivo* correlation for 100 mg phenytoin sodium capsules. *J Pharm Sci* 1983; 72: 306
- 6 Sawchuk RJ, Rector TS. Steady-state plasma concentrations as a function of the absorption rate and dosing interval for drugs exhibiting concentration-dependent clearance. *J Pharmacokin Biopharm* 1979; 7: 543
- 7 Vaughan DP. A model-independent proof of Dost's law of corresponding areas. *Ibid* 1977; 5: 271
- 8 Martis L, Levy RH. Bioavailability calculation for drugs showing simultaneous first-order and capacity-limited elimination kinetics. *Ibid* 1973; 1: 283

Acta Pharmacologica Sinica 1986 Sep; 7 (5): 385-389

Mathematical study on characteristics of average steady-state for drugs obeying Michaelis-Menten elimination kinetics

ZHOU Huai-wu

(Department of Pharmacy, Zhejiang Medical University, Hangzhou 310027)

ABSTRACT Some equations with regard to average plasma concentrations [1-4], and the time to reach steady-state [7] were

derived. The relationship between the bioavailability and area under the plasma concentration-time curve, and the relationship

between the average clearance and dose, were described. The parameters applied to clinical drug therapy and the method to estimate them were suggested [20-22], and the concept of "bioavailable efficiency" was introduced.

KEY WORDS Michaelis-Menten elimination kinetics; average plasma drug concentrations at steady-state; time to reach steady-state; bioavailability; average clearance at steady-state; bioavailable efficiency; mathematics; absorption; pharmacokinetics.

* * * * *