

对计算药物吸收速率常数的Wagner-Nelson 法的一点改进

周 怀 梧

(浙江医科大学药理学系, 杭州)

在口服(或其他静脉外途径, 下同)给药的情况下, 多数药物的体内过程显示一室开放形模型(图1)的特征, 计算所给药物未经变化而到达体循环的速率——吸收速率(一般用一级速率常数 k_a 表征), 最常用的方法是Wagner-Nelson法。

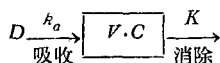


图1 一室开放形模型

(D : 给药剂量; V : 表现分布容积; C : 在时刻 t 的血药浓度; k_a 和 K 分别为药物吸收和消除一级速率常数。)

下面是著名的Wagner-Nelson吸收方程^[1,3]:

$$\frac{(X_a)_T}{V} = C_T + K \int_0^T C dt \tag{1}$$

式中 $(X_a)_T$ 表示在时间 $t=T$ 时, 由口服给药被吸收到体循环中去的药量; C_T 表示此时的血药浓度; V 、 K 及 C 的意义见图1下的说明。在(1)式中, 如 $T=\infty$ (即给药后经过充分长的时间) C_T 应为零, 得:

$$\frac{(X_a)_\infty}{V} = K \int_0^\infty C dt \tag{2}$$

式中 $(X_a)_\infty$ 表示最终所吸收的总药量。用(2)式除(1)式, 得到药物吸收分数(相对于最终所吸收的总药量):

$$\frac{(X_a)_T}{(X_a)_\infty} = \frac{C_T + K \int_0^T C dt}{K \int_0^\infty C dt} \tag{3}$$

考察药物未吸收的百分数, 即 $100 \left[1 - \frac{(X_a)_T}{(X_a)_\infty} \right]$ 对时间 T 的半对数图; 若此散点图呈一直线散布, 该直线的斜率便是 $-k_a/2.303$, 由此即可算得吸收速率常数 k_a 。这就是通常所用的Wagner-Nelson法。现在, 对此法作一点改进, 可使计算较为简便。

不难推证*下列等式成立:

$$\int_0^\infty C dt = \frac{FD}{VK} \tag{4}$$

和

$$C_T + K \int_0^T C dt = \frac{FD}{V} (1 - e^{-k_a T}) \quad (5)$$

式中 F 是相对于所给剂量 D 最终被吸收到体循环中去的吸收分数。由 (4) 式, 有:

$$\frac{FD}{V} = K \int_0^{\infty} C dt \quad (6)$$

代入 (5) 式, 得:

$$C_T + K \int_0^T C dt = K \int_0^{\infty} C dt \times (1 - e^{-k_a T}) \quad (7)$$

整理后, 有:

$$K \int_T^{\infty} C dt - C_T = K \int_0^{\infty} C dt \times e^{-k_a T} \quad (8)$$

两边取对数, 得:

$$\lg \left(K \int_T^{\infty} C dt - C_T \right) = \lg \left(K \int_0^{\infty} C dt \right) - \frac{k_a}{2.303} T \quad (9)$$

可见: 在半对数纸上, $(K \int_T^{\infty} C dt - C_T)$ 对 T 作图, 得一直线, 其斜率为 $-k_a/2.303$ 。由此即可求得 k_a 。

方程 (9) 的推导与方程 (1) 无关。可是, 按 (9) 式计算 k_a 的步骤与 Wagner-Nelson 法相仿, 结果的精确度相同, 其优点在于比后者简便。且看下例。

例: 一个男性志愿者接受口服 3 g 剂量的氨基甲酸氯酚醚 (Chlorphenesin Carbamate) 的试验, 测得各时刻 T 的血清药物浓度 C_T 的数据见表 1。

表 1 用 Wagner-Nelson 法求 k_a 的计算步骤 ($K=0.161/\text{hr}$)

(1) $T(\text{hr})$	(2) $C_T(\mu\text{g}/\text{ml})$	(3) $\int_0^T C dt$	(4) $K \int_0^T C dt$	(5) $C_T + K \int_0^T C dt$	(6) $(X_a)_T / (X_a)_{\infty}$	(7) $100 \left[1 - \frac{(X_a)_T}{(X_a)_{\infty}} \right]$
0	0	0	0	0	0	100
1	10.2	5.10	0.8211	11.0211	0.3764	62.36
2	19.3	19.85	3.1959	22.4959	0.7682	23.18
3	21.4	40.20	6.4722	27.8722	0.9518	4.82
4	17.7	59.75	9.6198	27.3198		
5	16.4	76.80	12.3648	28.7648		
6	13.8	91.90	14.7959	28.5959		
8	9.8	115.50	18.5955	28.3955		
10	7.4	132.70	21.3647	28.7647		
12	5.3	145.40	23.4094	28.7094		
15	3.7	158.90	25.5829	29.2829		
∞	0	181.88	29.2827	29.2827		

用电子计算机拟合一个双指数方程, 求得药物消除速率常数 $K=0.161/\text{hr}$, 吸收速率常数 $k_a=1.04/\text{hr}$ [2]。

现在, 分别用基于 (3) 式和 (9) 式的两种方法来计算 k_a 值, 有关计算步骤分别见表 1 和表 2。定积分 $\int_0^T C dt$ 按梯形法则作近似计算, 但从最后一个采样时间至 $T=\infty$ 的积分按

* (4) 式见文献[3]第 36 页; (5) 式的推导见附录。

表 2 用改进法求 k_a 的计算步骤 $(K=0.161/\text{hr})$

(1) $T(\text{hr})$	(2) $C_T(\mu\text{g/ml})$	(3) $\int_0^T C dt$	(4) $\int_T^\infty C dt$	(5) $K \int_T^\infty C dt$	(6) $K \int_T^\infty C dt - C_T$
0	0	0	181.88	29.2827	29.2827
1	10.2	5.10	176.78	28.4616	18.2616
2	19.3	19.85	162.03	26.0868	6.7868
3	21.4	40.20	141.68	22.8105	1.4105
4	17.7	59.75	122.13		
5	16.4	76.80	105.08		
6	13.8	91.90	89.98		
8	9.8	115.50	66.38		
10	7.4	132.70	49.18		
12	5.3	145.40	36.48		
15	3.7	158.90	22.98		
∞	0	181.88			

下列外推公式计算^[3]:

$$\int_{T^*}^{\infty} C dt = \frac{C_{T^*}}{K} \quad (10)$$

式中 T^* 表示最后一个采样时间, C_{T^*} 为相应的血药浓度。在本例, $T^* = 15\text{hr}$, $C_{T^*} = 3.7 \mu\text{g/ml}$ 。

此外, 计算定积分 $\int_T^\infty C dt$, 利用了下列等式:

$$\int_T^\infty C dt = \int_0^\infty C dt - \int_0^T C dt \quad (11)$$

将表 1 第 (7) 列数据对 T 在半对数纸上作图, 并用最小二乘法拟合一条直线, 得直线斜率为 -0.4381 , 从而吸收速率常数 $k_a = 0.4381 \times 2.303 = 1.009/\text{hr}$ 。

将表 2 第 (6) 列数据对 T 在半对数纸上作图, 并用最小二乘法拟合一条直线, 得直线斜率为 -0.4381 , 从而也有: $k_a = 1.009/\text{hr}$ 。

把表 2 与表 1 作一对照, 可见: 前三列完全相同; 从运算方法的角度来讲, 表 2 的第 (5)、(6) 列相当于表 1 的第 (4)、(5) 列; 表 2 的第 (4) 列数值, 系由第 (3) 列的最后一个值依次减去该列前头的各个值而得, 运算很简便, 而表 1 的第 (6) 列数值, 系由第 (5) 列各个值依次除以第 (4) 列的最后一个值而得, 运算较烦; 最后, 表 1 比表 2 多了第 (7) 列。因此, 两者比较起来, 用本文提出的方法较好。

附 录

文中 (5) 式的推导如下:

口服给药时, 一室模型、一级吸收和消除的血药浓度曲线方程为^[3]:

$$C = \frac{k_a F D}{V(k_a - K)} (e^{-Kt} - e^{-k_a t}) \quad (a)$$

当 $t = T$ 时, 有:

$$C_T = \frac{k_a F D}{V(k_a - K)} (e^{-KT} - e^{-k_a T}) \quad (b)$$

而

$$\begin{aligned}
 K \int_0^T C dt &= K \int_0^T \frac{k_a F D}{V(k_a - K)} (e^{-Kt} - e^{-k_a t}) dt \\
 &= \frac{K k_a F D}{V(k_a - K)} \int_0^T (e^{-Kt} - e^{-k_a t}) dt \\
 &= \frac{K k_a F D}{V(k_a - K)} \left[-\frac{e^{-Kt}}{K} + \frac{e^{-k_a t}}{k_a} \right]_0^T \\
 &= \frac{K k_a F D}{V(k_a - K)} \left(-\frac{e^{-KT}}{K} + \frac{e^{-k_a T}}{k_a} + \frac{1}{K} - \frac{1}{k_a} \right) \\
 &= \frac{k_a F D}{V(k_a - K)} \left(-e^{-KT} + \frac{K}{k_a} e^{-k_a T} + 1 - \frac{K}{k_a} \right) \quad (c)
 \end{aligned}$$

将(b)、(c)两式相加, 即有:

$$\begin{aligned}
 C_T + K \int_0^T C dt &= \frac{k_a F D}{V(k_a - K)} \left(\frac{K}{k_a} e^{-k_a T} - e^{-k_a T} + \frac{k_a - K}{k_a} \right) \\
 &= \frac{k_a F D}{V(k_a - K)} \left(\frac{K - k_a}{k_a} e^{-k_a T} + \frac{k_a - K}{k_a} \right) \\
 &= \frac{F D}{V} (1 - e^{-k_a T}).
 \end{aligned}$$

参 考 文 献

- [1] Wagner J G, et al: *J Pharm Sci*, 52:610, 1963.
 [2] Forist, A A, et al: *ibid*, 60:1686, 1971.
 [3] Gibaldi M. et al: *Pharmacokinetics*, 130, 33, New York, 1975.

AN IMPROVEMENT ON THE WAGNER-NELSON METHOD FOR COMPUTING DRUG ABSORPTION RATE CONSTANT

Zhou Huaiwu

(Department of Pharmacy, Medical College of Zhejiang, Hangzhou)

ABSTRACT

For one-compartment open model, an equation for computing drug absorption rate constant (k_a) is described [equation (9) in the text]. The derivation of the equation is independent of the Wagner-Nelson equation. However, the computational procedure of the k_a is similar to the Wagner-Nelson method, the accuracy, is the same, but the computation is simpler.