

## 预判药物吸收与消除速率常数是否相等的一个简便方法

李进文、张才丽 (天津医学院药理教研室, 天津 300070, 中国)

### A simple method for predicting equality of absorption and elimination rate constants

LI Jin-Wen, ZHANG Cai-Li  
(Department of Pharmacology, Tianjin Medical College, Tianjin 300070, China)

**ABSTRACT** A new method is proposed by which one can predict whether absorption rate constant ( $K_a$ ) and elimination rate constant ( $K_e$ ) are equal in the one-compartment open model with first-order processes. The method used only blood drug concentration-time data in the terminal segment of concentration versus time curve is described as follows.

We defined  $A_i$  as

$$A_i = 2 / (t_{n+1} + t_n) + \ln(c_n / c_{n+1}) / (t_{n+1} - t_n) \quad [1]$$

( $i = 1, 2, 3, \dots$ )

where  $n$  is the number of sampling sequence,  $c_n$  and  $c_{n+1}$ ,  $t_n$  and  $t_{n+1}$  are any two consecutive blood drug concentration ( $c$ )-time ( $t$ ) data in the terminal segment of  $c-t$  curve, respectively.

If  $A_i$  was equal or approximate,  $K_a$  and  $K_e$  might be equal or approach each other. In addition, both  $K_a$  and  $K_e$  were equivalent to the arithmetic mean of  $A_i$ . If  $A_i$  was reduced gradually while  $(t_{n+1} + t_n) / 2$  was increased,  $K_a$  might not be equal to  $K_e$ .

**KEY WORDS** drug administration routes; blood chemical analysis; pharmacokinetics

**摘要** 提出了在一室模型及一级过程情况下, 利用血药浓度( $c$ )-时间( $t$ )曲线后段  $c-t$  数据, 预判药物吸收与消除速率常数是否相等或近似的一种简便方法。通过实例及模拟验证, 说明本法是可行的。

**关键词** 药物给药途径; 血化学分析; 药物动力学

在血管外途径给药的情况下, 大多数药物的动力学呈一室开放模型及一级吸收与消除的特征。当吸收速率常数( $K_a$ )与消除速率常数( $K_e$ )值相等或不等时, 血药浓度( $c$ )随时间( $t$ )而变

化的规律是不同的。故根据  $c-t$  数据判定  $K_a$  与  $K_e$  是否相等是必要的。Bialer<sup>(1)</sup>首先推导出一个公式作为判定  $K_a$  与  $K_e$  是否相等的标准。随后, Chan 等<sup>(2)</sup>提出了非线性回归法, Macheras<sup>(3)</sup>通过图解法以判定  $K_a$  与  $K_e$  是否相等。Patel<sup>(4)</sup>在已知  $K_a$  与  $K_e$  相等的条件下, 提出了计算速率常数的浓度比值法。本文提出一个较为简便的判定方法, 且可在判定  $K_a$  与  $K_e$  相等的前提下, 计算出  $K_a$  与  $K_e$  之值。

### METHODS

在一室开放模型及一级动力学吸收与消除过程的前提下, 我们定义

$$A_i = 2 / (t_{n+1} + t_n) + \ln(c_n / c_{n+1}) / (t_{n+1} - t_n) \quad [1]$$

( $i = 1, 2, 3, \dots$ )

其中  $n$  为取样先后的序号,  $c_n$  与  $c_{n+1}$  及  $t_n$  与  $t_{n+1}$  分别为  $c-t$  曲线后段两个相邻血药浓度及时间数据。

将  $c-t$  曲线后段  $c-t$  数据代入[1]式, 可得一系列  $A_i$  值, 然后, 按下述方法判定  $K_a$  与  $K_e$  是否相等或近似。

若  $A_i$  在某一确定值上下波动, 则  $K_a$  与  $K_e$  相等或近似, 且  $K_a$  与  $K_e$  均等于  $A_i$  算术均值。

若  $A_i$  随  $(t_{n+1} + t_n) / 2$  的增大而呈减少趋势, 则  $K_a$  与  $K_e$  不等。

### DERIVATION OF FORMULAS

在一室模型、一级吸收与消除情况下, 若  $K_e$  与  $K_a$  相等, 则单剂量血管外给药后血药浓度随时间变化的规律为<sup>(5)</sup>:

$$c = KFDt e^{-Kt} / V \quad [2]$$

其中  $K = K_a = K_e$ ,  $F$  的给药剂量  $D$  中被吸收进入体循环的分数即吸收分数,  $V$  为表现分布容积,  $c$  为时间  $t$  的血药浓度。

c 对 t 求导后得一阶导数 dc / dt:

$$dc / dt = KFDe^{-Kt} / V - K^2FDtc^{-Kt} / V \quad [3]$$

由[2]及[3]式, 有

$$1 / c \cdot dc / dt = 1 / t - K \quad [4]$$

$$\text{因 } 1 / c \cdot dc / dt = d \ln c / dt \quad [5]$$

故由[4]式得

$$1 / t - d \ln c / dt = K \quad [6]$$

由于微商近似地等于差商<sup>(6)</sup>, 即

$$d \ln c / dt \approx \Delta \ln c / \Delta t = \ln(c_{n+1} / c_n) / (t_{n+1} - t_n) \quad [7]$$

式中  $c_n$  与  $c_{n+1}$  及  $t_n$  与  $t_{n+1}$  分别为任意两相邻血药浓度及时间数据, n 为取样先后序号.

[6]式中 t 为  $t_n$  与  $t_{n+1}$  之间中点的时间, 以  $(t_{n+1} + t_n) / 2$  表示, 从而可得

$$2 / (t_{n+1} + t_n) + \ln(c_n / c_{n+1}) / (t_{n+1} - t_n) = K \quad [8]$$

根据[8]式, 因 K 为一定值, 故若左端各值在某一定值上下波动, 则  $K_a$  与  $K_e$  相等或近似, 且  $K_a$  与  $K_e$  均等于左端各值之算术均值.

在一室模型、一级过程的情况下, 若  $K_a$  与  $K_e$  不等, 则 c 随 t 变化的规律由下式描述<sup>(5)</sup>.

$$c = M(e^{-K_e t} - e^{-K_a t}) \quad [9]$$

这里,  $M = FDK_a / V(K_a - K_e)$ , 各符号含义如前述.

若  $K_a > K_e$ , 则当 t 足够大时,  $e^{-K_a t}$  较  $e^{-K_e t}$  先趋近于零. 此时, 可认为

$$c = Me^{-K_e t} \quad [10]$$

c 对 t 求导, 然后除以 c, 得

$$1 / c \cdot dc / dt = -K_e \quad [11]$$

类似地, 由[11]式可得

$$2 / (t_{n+1} + t_n) + \ln(c_n / c_{n+1}) / (t_{n+1} - t_n) = 2 / (t_{n+1} + t_n) + K_e \quad [12]$$

同理, 若  $K_a < K_e$ , 当 t 足够大时, 可得

$$2 / (t_{n+1} + t_n) + \ln(c_n / c_{n+1}) / (t_{n+1} - t_n) = 2 / (t_{n+1} + t_n) + K_a \quad [13]$$

在[12]和[13]式中,  $c_n$  与  $c_{n+1}$  及  $t_n$  与  $t_{n+1}$

均指 c-t 曲线后段的 c-t 数据.

根据[12]与[13]式, 因右端各值随  $(t_{n+1} + t_n) / 2$  的增大而减小, 故若左端各值随  $(t_{n+1} + t_n) / 2$  的增大而呈减小趋势, 则判定  $K_a$  与  $K_e$  值不等.

注意到[8]、[12]和[13]式, 其左端均相同, 若仅利用 c-t 曲线后段 c-t 数据, 且以  $A_i$  代表三式左端之值, 即可得到[1]式及判定方法.

### EXAMPLES

以下用实例及模拟数据对本法加以验证和说明.

Example 1 单剂量口服某药后所获 c-t 数据<sup>(5)</sup>及分析见 Tab 1.

Tab 1. Plasma drug concentration-time data after a single oral dose of 500 mg.

n	Time (h)	Concentration ( $\mu\text{g} / \text{ml}$ )	$A_i$ *
1	0.5	5.36	
2	1.0	9.95	0.096
3	2.0	17.18	0.120
4	4.0	25.78	0.130
5	8.0	29.78	0.131
6	12.0	26.63	0.128
7	18.0	19.40	0.119
8	24.0	13.26	0.111
9	36.0	5.88	0.101
10	48.0	2.56	0.093
11	72.0	0.49	0.086

\* Calculated by formula [1]

由 Tab 1 可见, 在 c-t 曲线后段(从 12.0 h 计起), 随  $(t_{n+1} + t_n) / 2$  的增大,  $A_i$  逐渐减少, 故可判定  $K_a$  与  $K_e$  不等. 事实上, 根据残数法求得  $K_a$  为  $0.231 \text{ h}^{-1}$ ,  $K_e$  为  $0.0693 \text{ h}^{-1}$ , 说明[12]、[13]及[1]式均是正确的.

Example 2 在给定  $K_a$  与  $K_e$  相等, 且  $FD / V$  已知的条件下, 模拟 c-t 数据及结果分析见 Tab 2.

由 Tab 2 可见, 在给予血药浓度 5% 随机

Tab 2. Simulated concentration-time data obtained from formula [2] and analysis of results (FD/V = 100,  $K = K_a = K_e = 0.5$ ).

n	Time	Concn	Concentration with 5% random error	$A_i^*$
1	0.25	11.03	11.03	
2	0.5	19.47	20.44	0.199
3	1.0	30.33	28.81	0.647
4	2.0	36.79	36.79	0.422
5	4.0	27.07	25.72	0.512
6	6.0	14.94	15.69	0.447
7	8.0	7.33	7.70	0.499
8	10.0	3.37	3.54	0.500
9	12.0	1.49	1.42	0.548
10	16.0	0.27	0.28	0.477
11	20.0	0.05	0.05	0.486
12	24.0	0.01	0.01	0.448

\* Calculation using formula[1] according to concentration with 5 % random error

误差后, 在 c-t 曲线后段(从 6.0 计起), 各  $A_i$  值均与 0.5 近似, 各  $A_i$  之算术平均值为 0.493, 此值即为  $K_a$  与  $K_e$  值, 与预定真值 0.5 的相对误差为 1.4%, 证明[1]式及判定方法是正确的。

通过上述例证, 说明本法是可行的. 本法无需求出 c-t 曲线下面积(AUC)、达峰时

( $t_{max}$ )和峰浓度( $c_{max}$ ), 亦无需利用计算机进行非线性回归及通过作图法以判定  $K_a$  与  $K_e$  是否相等, 且本法在判定  $K_a$  与  $K_e$  相等条件下, 可较准确地计算出速率常数, 故本法较为简便. 本法为应用[2]或[9]式提供了一个依据。

REFERENCES

- 1 Bialer M. A simple method for determining whether absorption and elimination rate constants are equal in the one-compartment open model with first-order processes. *J Pharmacokinet Biopharm* 1980; 8 : 111
- 2 Chan KKH, Miller KW. Nonlinear regression approach for determining whether absorption and elimination rate constants are equal in the one-compartment open model with first-order processes. *J Pharm Sci* 1983; 72 : 574
- 3 Macheras PE. Graphical approach for determining whether absorption and elimination rate constants are equal in the one-compartment open model with first-order processes. *Ibid* 1985; 74 : 582
- 4 Patel IH. Concentration ratio method to determine the rate constant for the special case when  $k_a = k_e$ . *J Pharm Sci* 1984; 73 : 859
- 5 Gibaldi M, Perrier D. *Pharmacokinetics*. 2nd ed. NY: Marcel Dekker, 1982 : 33-6, 37-9, 433-5
- 6 李庆扬、王能超、易大义. 数值分析. 第3版. 武昌: 华中理工大学出版社, 1988 : 152-4

中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1990 Sep; 11 (5) : 394-400

6β-乙酰氧基去甲托烷的毒蕈碱样受体动力学<sup>1</sup>

俞霭瑶、孙琛 (上海第二医科大学药理教研室, 上海 200025, 中国)

6β-Acetoxy nortropine and its muscarinic receptor kinetics

YU Ai-Yao, SUN Chen (Department of Pharmacology, Shanghai Second Medical University, Shanghai 200025, China)

ABSTRACT Bao Gong Teng A (BGT-A), a cholinergic tropane, was first separated from *Erycibe obtusifolia* Benth in China in 1978. 6β-Acetoxy nortropine (6β-AN), a new tropane analogue of BGT-A, was synthesized in 1983, in our university. Tropanes are generally known as M-cholinoceptor blockers, but 6β-AN is a M-cholinoceptor agonist. The levorotatory 6β-AN is an active form that has been proved in biological and competitive binding test.

The receptor binding experiment of 6β-AN were compared with those of M-receptor agonists (oxotremorine, carbachol, BGT-A and

Received 1989 Jul 28 Accepted 1990 May 24

<sup>1</sup>Projected supported by the National Natural Science Foundation of China, № Bio (86) 3860913