

对Saunders法计算药代动力学参数的改进

陈国神* 姜念朱 (上海第一医学院药理学系, 上海200032)

提要 提出了一个计算药代动力学参数的改进 Saunders法, 适用于非静脉给药两室模型动力学参数的计算。本改进法可籍微型计算机使用自编的 PKP II (2) 程序(BASIC语言)加以实现。经实例运算证明, 本法具有迅速、简便、精密度高等优点。

关键词 药代动力学参数; 初值; 两室模型; 微型计算机; 程序

有关药代动力学参数计算, 已按 Gauss-Newton法编制出多种程序, 如 NONLIN、SAAM、BMDX-85 及 IG-IMM-PK(I) 等⁽¹⁻³⁾, 它们均需使用具有一定容量的计算机。微型计算机(微机)容量小, 以上程序无法使用。近年来, 国外出现了使用简化程序用微机计算的趋向⁽⁴⁾, 国内最近也有这方面的报道。Saunders提出的计算方法⁽⁵⁾, 步骤较少, 可另编程序, 使用微机计算。但是 Saunders法本身, 在初值的估算方面还有一定的局限性, 使结果的准确性受到影响。针对这一问题, 我们提出: (1) 包括一个系统筛选步骤的改进 Saunders法, 使结果精度提高; (2) 根据改进法编制了一个包括以两室模型为基础的尿药、血药(非血管途径给药)动力学参数计算在内的适用于微机的计算程序, 定名为 PKP II (2) 程序。

理论部分

Saunders法初值估算的局限性 Saunders法 β 和 B 值是通过 $c-t$ 曲线上后 $1/3$ 时间段内的 c/t 数据作线性回归来估算的, 然后用剩余法求算 α 的初值, 最后通过 Newton 迭代法求得最佳拟合参数。Newton 迭代法在解非线性方程组时, 关键的问题是要有较好的初值。已经证明, 当初值充分接近于真解时, Newton 迭代过程是按平方收敛速度收敛的。否则很可能发

散而得不到结果⁽⁶⁾。事实上, 每个实验数据都不可避免地带有不同程度的误差。显然, Saunders法计算得到的参数中就包含了这种误差, 计算 α 时, 误差又有了进一步的传递。这样, 往往由于某几个实验数据的误差, 使求得的 β 、 α 等值远离于真实值, 即使经 Newton法反复迭代, 也难于取得满意的效果。我们在实验中, 经反复摸索, 对 Saunders法作了改进, 采用系统筛选初值的方法, 可大大扩大初值的选择范围, 从而使迭代结果达到满意的精度。

初值系统筛选法 药物在体内的吸收、分部和消除过程几乎是同时发生的。因此, 在用剩余法计算各个处置过程的动力学参数时, 为保证结果可靠, 所用数据的选择应限制在一定的范围内。一般而言, 一个赋予机体以两室模型特性药物的吸收和快处置速度过程, 进行了 5—7 个半衰期后, 计算得出的动力学参数 α 和 β 才能较正确地反映药物在体内的快处置与慢处置速度过程。因此, 根据这一性质, 我们可以系统选取该时间范围内的实验数据, 按每 3 对、4 对、5 对……编为 1 组(如计算 β 时编得 M 组、计算 α 时编得 N 组), 经最小二乘法回归与剩余法处理, 每 1 组均可得到 1 个初值(即 M 个 β 初值、 N 个 α 初值)。然后, 再把每 1 个 β 初值与另一个 α 初值组合为 1 个迭代方案, 这样就得到 $M \times N$ 个迭代方案。最后, 我们把各个迭代方案的拟合精密度进行比较, 从中选取最佳拟合方案(加权残差平方和 S_w 最小或 r_1^2 最大)的各项参数值作为本实验的最终结果。虽然这种系统筛选初值的方法将增加不少计算量, 但由于我们采用了微机计算, 一般只需数分钟就可得出最佳拟合结果。

改进 Saunders法计算步骤

基本公式⁽⁵⁾:

1982年5月8日收稿 1983年1月24日修回

* 现在浙江人民卫生实验院药物研究所

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} - (A + B)e^{-Ka t} \quad [1]$$

其中 α 为快处置速度常数, β 为慢处置速度常数, Ka 为吸收速度常数, A 和 B 为常数。

步骤:

1. 滞后时间(lag time): 由最初 3 对 c/t 数据拟合二次多项式求解。在以后的计算中, 均需对原始时间数据 t_0 减去滞后时间加以修正。

2. $T_{1/2}(Ka)$ 、 $T_{1/2}(\alpha)$ 粗估值: 按剩余法⁽⁷⁾进行。

3. β 、 B 初值: 在 5—7 个 $T_{1/2}(\alpha)$ 后的 c/t 数据中作系统筛选, 经最小二乘非线性回归法⁽⁸⁾求得(详见实例)。

4. α 初值: 在 5—7 个 $T_{1/2}(Ka)$ 后的数据中作系统筛选, 按剩余法进行。

5. T_m 、 C_m 值: 由最大值及相邻的二对 c/t 数据, 拟合二次多项式求解。

6. Ka 初值: 将 T_m 代入经验式 $Ka = 1.5/T_m$ 求得。

7. AUC 值: 按梯形法则求 $c-t$ 曲线下的面积, 另加尾部面积。

8. A 初值: 将 β 、 B 、AUC 代入经验式 $A + B = 4\beta \text{AUC}$ 求得。

9. 将系统筛选所得的各 α 、 β 初值一一配对, 组合成几个拟合方案, 分别按下列 Newton 迭代法反复调整。

10. Newton 迭代法:

(1) Ka 调整: 通过反复调整 Ka 使 $\left(\frac{dc}{dt}\right)_{tm} = 0$ 来实现。将[1]式改写为微分形式:

$$\frac{dc}{dt} = (A + B)Ka e^{-Ka t} - A\alpha e^{-\alpha t} - B\beta e^{-\beta t} \quad [2]$$

当 $t = tm$ 时:

$$\begin{aligned} SLM = \left(\frac{dc}{dt}\right)_{tm} &= (A + B)Ka e^{-Ka tm} - A\alpha e^{-\alpha tm} \\ &\quad - B\beta e^{-\beta tm} \end{aligned} \quad [3]$$

$$\begin{aligned} DSLM &= \frac{\partial(SLM)}{\partial Ka} \\ &= (A + B)(1 - Katm)e^{-Katm} \end{aligned} \quad [4]$$

$$Ka(\text{新}) = Ka(\text{初}) - \frac{SLM}{DSLM}$$

(2) α 调整: 通过反复调整 α 使 $\int_0^{tm} Cdt$ 理论值与 $AUC_{0 \rightarrow tm}$ 实测值之差等于零来实现。

$$\begin{aligned} SLM &= \int_0^{tm} Cdt - AUC_{0 \rightarrow tm} \\ &= \frac{A}{\alpha} (1 - e^{-\alpha tm}) + \frac{B}{\beta} (1 - e^{-\beta tm}) \\ &\quad - \frac{A + B}{Ka} (1 - e^{-Ka tm}) \\ &\quad - AUC_{0 \rightarrow tm} \end{aligned} \quad [5]$$

$$DSLM = \frac{\partial(SLM)}{\partial \alpha} = \frac{A}{\alpha^2} [(1 + \alpha tm)e^{-\alpha tm} - 1] \quad [6]$$

$$\alpha(\text{新}) = \alpha(\text{初}) - \frac{SLM}{DSLM}$$

(3) A 调整: 将 β 、 B 、 C_m 、 T_m 及调整后的 Ka 、 α 代入下式求得:

$$A = \frac{Ka C_m - B e^{-\beta T_m} (Ka - \beta)}{(Ka - \alpha) e^{-\alpha T_m}} \quad [7]$$

以上迭代过程可反复进行, 直至最后所得的各项参数代入[1]式求得的计算值(\hat{C}_i)与实测值(C_i)之间的残差平方和(S)或加权残差平方和(Sw)达到预先规定的精密度(ϵ)。

$$S = \sum_{i=1}^n (\hat{C}_i - C_i)^2 \leq \epsilon \quad [8]$$

或

$$Sw = \sum_{i=1}^n (\hat{C}_i - C_i)^2 W_i \leq \epsilon \quad [9]$$

上式中 W_i 为权数。

11. K_{21} 、 K_{12} 、 K_{el} 值: 将最佳拟合方案所得的各项参数代入下列公式求得:

$$K_{21} = \frac{A\beta(Ka - \alpha) + B\alpha(Ka - \beta)}{A(Ka - \alpha) + B(Ka - \beta)} \quad [10]$$

$$K_{el} = \frac{\alpha\beta}{K_{21}} \quad [11]$$

$$K_{12} = \alpha + \beta - K_{el} - K_{21} \quad [12]$$

运算实例

例 1. 某一属于两室模型的药物, po 1 g 后, 测得血药浓度-时间数据⁽⁷⁾见表 1。

Tab 1. Plasma concentration-time data obtained following oral administration of a drug that confers the characteristics of a two-compartment model on body

Time (h)	Plasma concentration ($\mu\text{g/ml}$)
0.1	4.7
0.3	13.2
0.5	20.8
1	36.3
2.5	61.4
5	68.1
7.5	61.1
10	52.1
15	37.3
20	27.5
25	21.1
30	16.9
35*	13.7
40	11.4
45*	9.7
50	8.2
55*	7.0
60	5.9

* Data supplemented by author

首先用图解法粗估 $T_{1/2}(K_a)$ 、 $T_{1/2}(\alpha)$ 值, 分别约为 2 h 与 5 h. 按药物在体内转运 7 个半衰期计算, β 可在 35—60 h 范围内筛选, α 可在 15—30 h 范围内筛选. 因此, 可以得到下列组合:

Tab 2. Comparison of pharmacokinetic parameters computed by Saunders method and improved Saunders method

Parameter	Saunders method	Improved Saunders method
Ka	0.3158	0.3286
α	0.1867	0.1943
β	0.0334	0.0328
A	216.5099	229.5324
B	43.7022	42.3948

β (4 组) α (3 组)

35, 40, 45, 50, 55, 60 15, 20, 25, 30

40, 45, 50, 55, 60 20, 25, 30

45, 50, 55, 60 15, 20, 25

50, 55, 60

拟合方案数 = $4 \times 3 = 12$ 个

Tab 3. Comparison of pharmacokinetic parameters of observed values and calculated values obtained by Saunders method and improved Saunders method

Observed value	Calculated value	
	Saunders method	Improvd Saunders method
4.7	3.94	4.23
13.2	11.30	12.11
20.8	18.00	19.26
36.3	32.17	34.25
61.4	57.83	60.68
68.1	68.48	70.26
61.1	63.06	63.46
52.1	53.72	53.24
37.3	37.37	36.39
27.5	27.12	26.32
21.1	20.90	20.37
16.9	16.83	16.50
13.7	13.89	13.70
11.4	11.62	11.51
9.7	9.77	9.72
8.2	8.25	8.23
7.0	6.97	6.98
5.9	5.99	5.92
Sw	0.0844	0.0327
r_1^2	0.9976	0.9989

$$\text{Note: } r_1^2 = \frac{\sum_{i=1}^M C_i^2 - \sum_{i=1}^M (C_i - \hat{C}_i)^2}{\sum_{i=1}^M C_i^2}$$

Tab 4. Amounts excreted in urine after oral administration of 15 mg riboflavin tablets

Time interval (h)	Amounts excreted (mg)
0-1	0.792
1-2	1.047
2-3	0.743
3-4	0.451
4-6	0.619
6-8	0.375
8-10	0.258
10-12	0.169
12-14	0.098
14-16	0.077
16-24	0.069

以上12个方案经系统筛选后,再作牛顿法迭代。比较各个方案的拟合程度,选取最佳拟合方案的结果作为本实验的解。运算结果及与Saunders法的比较见表2、3。

例2. 某胃大部分切除后恢复健康的受试者服用15 mg核黄素片后,用荧光法测得尿中核黄素排药量,见表4。

核黄素在体内的转运过程可用两室模型描述。对表中数据作平均尿排药速度-中点时间转换后,按本法运算,结果及与Saunders法比较见表5、6。

Tab 5. Comparison of pharmacokinetic parameters computed by Saunders method and improved Saunders method

Parameter	Saunders method	Improved Saunders method
Ka	1.1484	1.1986
α	0.7077	0.9059
β	0.2187	0.2202
A	3373.9353	6734.0530
B	913.8079	930.8014

Tab 6. Comparison of pharmacokinetic parameters of observed values and calculated values obtained by Saunders method and improved Saunders method

Observed value	Calculated value	
	Saunders method	Improved Saunders method
0.792	0.676	0.797
1.047	1.064	1.140
0.743	0.875	0.870
0.451	0.643	0.610
0.619	0.795	0.739
0.375	0.447	0.425
0.258	0.270	0.264
0.169	0.170	0.168
0.098	0.109	0.108
0.077	0.070	0.069
0.069	0.093	0.092
Sw	0.3074	0.2219
r^2	0.9663	0.9783

PRP II (2)程序略。

致谢 得到上海第一医学院电子计算机室金丕焕主任和吴培德讲师的支持与帮助

参 考 文 献

- 1 Morselli PL. *Drug disposition during development*. 1st ed. NY: Spectrum Publ Inc, 1977: 43-6
- 2 Wagner JG. *Fundamentals of clinical pharmacokinetics*. 1st ed. Hamilton: Drug Intell Publ Inc, 1975:397
- 3 江乃雄、曾衍霖. 计算技术通讯 1977年4月; 4: 58
- 4 Brown RD, Manno JE. *J Pharm Sci* 1978 Dec; 67 (12): 1687
- 5 Saunders L. *The absorption and distribution of drug*. 1st ed. London: Bailliere Tindall, 1974: 264-8
- 6 冯康. 数值计算方法. 第1版. 北京: 国防工业出版社. 1978: 360
- 7 Gibaldi M, Perrier D. *Pharmacokinetics*. 1st ed. NY: Marcel Dekker Inc, 1975: 281-91
- 8 朱家璧. 生物药剂学(附录部分). 第1版. 南京: 江苏科学技术出版社, 1981:315

AN IMPROVEMENT ON SAUNDERS METHOD FOR COMPUTING PHARMACOKINETIC PARAMETERS

CHEN Guo-shen, XI Nian-zhu

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Shanghai First Medical College, Shanghai 200032)

ABSTRACT An improved Saunders method for computing pharmacokinetic parameters for two-compartment model for extravenuous administration based on the systematic screening of initial estimated values, was developed. A new BASIC program PKP II (2), which can be

run on a microcomputer, was presented. The advantages of this method were confirmed by practical use.

KEY WORDS pharmacokinetic parameters; initial estimated value; two-compartment model; microcomputer; program

* * * * *