

Farmakokinetické modelovanie II.

Doc. RNDr. Zuzana Vítková, PhD.¹, prof. Ing. Jarmila Pavlovičová, PhD.¹, doc. RNDr. Magdaléna Fulmeková, PhD.², prof. Ing. Ján Murgaš, PhD.¹, Ing. Marián Tárník, PhD.¹, prof. Ing. Anton Vítko, PhD.¹

¹Ústav robotiky a kybernetiky, Fakulta elektrotechniky a informatiky STU, Bratislava

²Katedra organizácie a riadenia farmácie, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava

Článok sa venuje syntéze matematických modelov rôznych spôsobov aplikácie liečiva, ako teoretického základu in-silico modelovania vo farmaceutickom výskume. Zo syntetizovaných modelov sú odvodené rovnice pre výpočet najdôležitejších farmakokinetických parametrov. Je zdôraznený princíp ekvivalentných plôch a jeho význam pre návrh dávkovacích režimov. Princíp je ilustrovaný na príkladoch dlhodobej infúzie a intravenózne opakovanej injekcie.

Kľúčové slová: farmakokinetické modely, spôsoby aplikácií liečiva, princíp ekvivalentných plôch

Pharmacokinetic modeling II.

The paper is devoted to the synthesis of mathematical models of various ways of the drug application as a theoretical basis of the in-silico modelling in the pharmaceutical research. From the synthesized models are derived equations for calculation of the most important pharmacokinetic parameters. The principle of equivalent areas is emphasized as a basis for the design of application regimes. The principle is illustrated by examples of the long-lasting intravenous infusion and the repeated intravenous injection.

Kľúčové slová: pharmacokinetic models, ways of drug applications, principle of equivalent areas

Prakt. lekár., 2020;10(3):81-86

Publikácia nadväzuje na predchádzajúci článok **Farmakokinetické modelovanie I.**, ktorý bol venovaný úlohe kompartmentových modelov vo farmaceutickom výskume. Opisuje základné princípy tvorby modelov a naznačuje problémy spojené s ich parametrickou identifikáciou z údajov získaných z *in-vivo* experimentu. Toto pokračovanie je zamerané na syntézu farmakokinetických modelov pre rôzne spôsoby jednorazovej a opakovanej aplikácie. Vychádza sa z jednodielneho kompartmentového modelu, ktorý napriek konceptuálnej jednoduchosti umožňuje určiť takmer všetky parametre potrebné pre určenie charakteru kinetiky. Sú to predovšetkým:

- Absorpčná a eliminačná konštanta k_a
- biologický polčas $t_{1/2}$
- plocha pod krivkou koncentrácie PPK
- klírens Cl a ďalšie

Predpokladá sa, že absorpčné, distribučné a eliminačné procesy sú lineárne, sú opisateľné lineárnymi diferenciálnymi rovnicami a teda platí princíp superpozície [1].

Intravenózna okamžitá aplikácia

V prípade okamžitej vnútrožilovej injekcie sa liečivo aplikuje jednorazovo a okamžite priamo do centrálného kom-

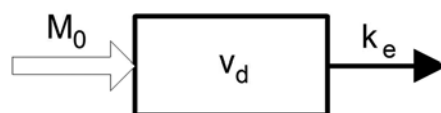
partmentu – krvného obehu. Pretože distribučný objem periférneho kompartmentu je oveľa väčší, je v ňom koncentrácia liečiva, ktoré do neho do daného okamihu stačilo preniknúť, mnohokrát menšia ako v centrálnom kompartmente, a teda spätný vplyv periférneho kompartmentu na centrálny kompartment je zanedbateľný. Toto oprávňuje na použitie jednodielneho kompartmentového modelu. Iným dôvodom je skutočnosť, že distribúcia liečiva krvným obehom je oveľa rýchlejšia ako absorpcia alebo eliminácia. V dôsledku toho sa telo pre väčšinu liečiv navonok správa ako jediný homogénny kompartment. Koncentrácia liečiva v krvi je priamo úmerná jej koncentrácii v miestach farmakologických receptorov a naopak, preto v praxi väčšinou stačí vyšetrovať len časovú závislosť krvnej, resp. plazmatickej koncentrácie. Blokové znázornenie jednodielneho kompartmentového modelu i.v. aplikácie je na obrázku 1.

Obrázok 1. Jednodielny kompartmentový model i.v. aplikácie

M_0 – podané množstvo liečiva

V_d – distribučný objem

k_e – rýchlostná konštanta eliminácie



Dvojitou šípkou na vstupe je zvýraznená skutočnosť, že sa celá dávka M_0 aplikuje v okamihu $t = 0$. V praxi však možno len ťažko merať okamžité množstvo liečiva, ktoré sa vo zvolenom okamihu nachádza v distribučnom priestore. Preto namiesto množstva meriame plazmatickú koncentráciu C_p v odobratých vzorkách krvi. Jedno-kompartmentový model i.v. aplikácie je základom väčšiny úvah vo farmakokinetike, preto sa mu budeme venovať viac. Modelom opisujúcim dynamiku časovej zmeny C_p v čase po okamžitej i.v. aplikácii je diferenciálna rovnica [1-3]

$$\frac{dC_p}{dt} + k_e C_p = 0 \quad (1)$$

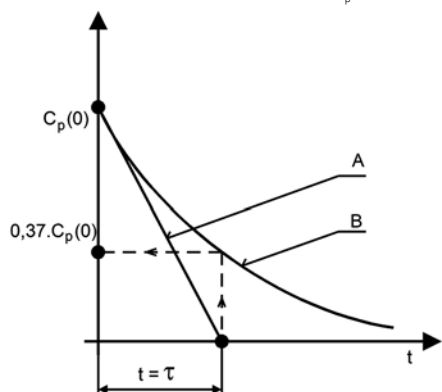
Jej riešením je exponenciálna závislosť koncentrácie C_p od času – časový profil $C_p(t)$.

$$C_p(t) = C_p(0) \cdot \exp(-k_e t) \quad (2)$$

Hodnota $C_p(0) = M_p(0) / V_d$ predstavuje koncentráciu v čase $t = 0$, t.j. v okamihu aplikácie. Nemožno ju experimentálne namerať, možno ju však získať extrapoláciou experimentálnej závislosti $C_p(t)$ do času $t=0$. Grafické $C_p(t)$ je na obrázku 2. Dotyčnica zostrojená v bode $(0, C_p(0))$ vytína na časovej osi úsek $t = \tau$,

známy ako časová konštanta kinetiky prvého poriadku. Ako ukazuje obrázok 2, za čas rovný jednej časovej konstante klesne koncentrácia o cca 37 % (teda na 63 %) svojej začiatkovej hodnoty. Čím je k_e väčšie, tým je τ menšie, a teda tým rýchlejšie sa liečivo eliminuje z organizmu.

Obrázok 2. $C_p(t)$ po okamžitej i.v. aplikácii
A – dotyčnica ku krivke $C_p(t)$;
B – samotná exponenciálna funkcia $C_p(t)$



Začiatočnú koncentráciu $C_p(0)$ a eliminačnú konštantu k_e možno určiť z nameraných vzoriek na základe rovnice (2) takto: Logaritmovaním rovnice (2) postupne získa rovnica

$$\ln C_p(t) = \ln C_p(0) - k_e t$$

resp. pre desiatkový logaritmus dostaneme

$$2,3 \log C_p(t) = 2,3 \log C_p(0) - k_e t$$

z čoho vyplýva rovnica:

$$\log C_p(t) = \log C_p(0) - \frac{1}{2,3} k_e t \quad (3)$$

V semi-logaritmickom zobrazení predstavuje rovnica (3) priamku so smernicou

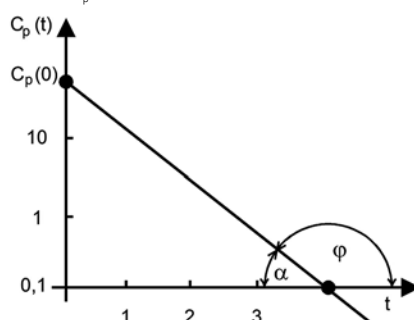
$$\operatorname{tg} \varphi = -\frac{k_e}{2,3} \quad \text{resp.} \quad \operatorname{tg} \alpha = +\frac{k_e}{2,3} \quad (4)$$

ktorá na zvislej osi definuje hodnotu fiktívnej počiatočnej koncentrácie $C_p(0)$, znázornenú na obrázku 3. Stačí teda experimentálne namerané vzorky koncentrácií vynášať na semi-logaritmický papier a hodnoty $C_p(0)$ a k_e odčítať priamo z grafu. Poznamenajme, že namiesto časovej konstanty τ sa v tradičnej deterministickej farmakokinetike častejšie používa jej recipročná hodnota $k_e = 1/\tau$. Časová konštanta τ sa prevažne používa len ako miera rýchlosti rozpúšťania *in vitro* v prípade, že proces rozpúšťania je opísaný tzv. WEIBULL-ovou funkciou [1].

$$M(t) = M_0 [1 - \exp(-t/\tau)^\beta] \quad (5)$$

Exponent β je daný mechanizmom procesu rozpúšťania. Význam časovej konstanty τ však naberá na dôležitosť v štatistickej farmakokineticko-analýze, ktorá môže byť nasledujúcou témou tejto série.

Obrázok 3. Semi-logaritmické znázornenie koncentrácie $C_p(t)$



Ďalšími dôležitými parametrami, ktoré možno určiť z nameraných vzoriek závislosti $C_p(t)$, sú biologický polčas $t_{1/2}$, distribučný objem V_d , plocha pod krivkou PPK a klírens Cl , ktoré určíme nasledovne:

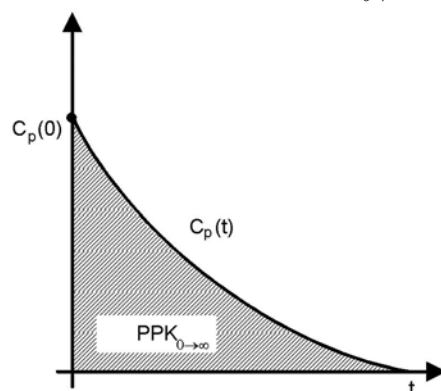
$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_e} = \frac{0,693}{k_e} \quad (6)$$

Je to čas potrebný na to, aby koncentrácia liečiva klesla na polovicu svojej začiatkovej hodnoty. Distribučný objem V_d je fiktívny objem, o ktorom predpokladáme, že liečivo je rovnomerne rozptýlené.

$$V_d = \frac{M_0}{C_p(0)} \quad (7)$$

Plocha pod krivkou (nad nekonečným časovým intervalom) $PPK_{0 \rightarrow \infty}$ je znázornená na obrázku 4.

Obrázok 4. Plocha pod krivkou $PPK_{0 \rightarrow \infty}$



Jej veľkosť je daná určitým integrálom z časovej závislosti koncentrácie a pre okamžitú intravenóznú aplikáciu platí:

$$\begin{aligned} PPK_{0 \rightarrow \infty} &= \int_0^{\infty} C_p(t) dt = \int_0^{\infty} C_p(0) e^{-(k_e t)} dt = C_p(0) \left[\frac{e^{-(k_e t)}}{-k_e} \right]_0^{\infty} = \\ &= C_p \left[0 - \left(-\frac{1}{k_e} \right) \right] = \frac{C_p(0)}{k_e} \end{aligned} \quad (8)$$

Ak je hodnota distribučného objemu známa, možno $PPK_{0 \rightarrow \infty}$ vypočítať aj takto:

$$PPK_{0 \rightarrow \infty} = \frac{C_p(0)}{k_e} = \frac{M_0}{V_d \cdot k_e} = \frac{M_0}{V_d \cdot k_e} \quad (9)$$

Mierou rýchlosti očisťovania distribučného objemu celého tela resp. orgánu je totálna resp. orgánová klírens. Pre totálnu klírens Cl_{tot} , možno odvodiť výraz $Cl_{tot} = V_d \cdot k_e [1-3]$. Preto s ohľadom na (9) možno písať:

$$Cl_{tot} = V_d \cdot k_e = \frac{M_0}{PPK_{0 \rightarrow \infty}} \quad (10)$$

S ohľadom na malý rozsah článku v súvislosti s orgánovou klírens odkážeme čitateľa na literatúru [1].

Dlhodobá infúzia

Pri intravenózne aplikácii formou dlhodobej infúzie sa liečivo do krvného obehu postupne dopravuje konštantnou rýchlosťou. Blokové znázornenie modelu je rovnaké ako na obr. 1, len s tým rozdielom, že vstupom do kompartmentu je rýchlosť infúzie K , teda množstvo ktoré vstúpilo do krvného obehu za časovú jednotku. Keďže súčasne sa liečivo eliminuje, z materiálnej bilancie dostávame model vo forme diferenciálnej rovnice (11).

$$\frac{dM_p}{dt} = K - k_e M_p \quad (11)$$

Ľavá strana rovnice predstavuje rýchlosť, akou sa mení množstvo liečiva v krvi resp. plazme. Po vydelení distribučným objemom dostávame diferenciálnu rovnicu pre plazmatickú koncentráciu:

$$\frac{dC_p}{dt} = \frac{K}{V_d} - k_e C_p \quad (12)$$

Priamym dosadením sa možno presvedčiť, že riešením rovnice (12) je časový profil plazmatickej koncentrácie vyjadrený vzťahom:

$$C_p(t) = \frac{K}{k_e V_d} \left[1 - \exp(-k_e t) \right] \quad (13)$$

Grafické znázornenie závislosti (13) je na obrázku 5. Podobne ako predtým definujeme časovú konštantu $\tau = 1/k_e$ ako čas, za ktorý by koncentrácia dosiahla svoju ustálenú hodnotu $C_{p,ust}$, keby narastala podľa dotýčnice zostrojenej v začiatku súradnicového systému.

Ako ukazuje obrázok 5, za čas rovný jednej časovej konštante dosiahne koncentrácia cca. 63 % svojej ustálenej hodnoty, a možno ukázať, že za dve časové konštanty dosiahne 86 % ustálenej hodnoty. Proces sa považuje za ustálený po uplynutí troch časových konštánt, kedy hodnota koncentrácie dosiahne 98 % ustálenej hodnoty. Presnú hodnotu ustálenej koncentrácie možno vypočítať z (13) ako limitu pre čas t narastajúci do nekonečna, teda:

$$C_{p,ust} = \lim_{t \rightarrow \infty} C_p(t) = \frac{K}{k_e V_d} = \frac{K}{Cl_{tot}} \quad (14)$$

Ak sa infúzia v čase $t = T$, (viď obr.5) preruší, bude koncentrácie v tomto okamihu rovná hodnote:

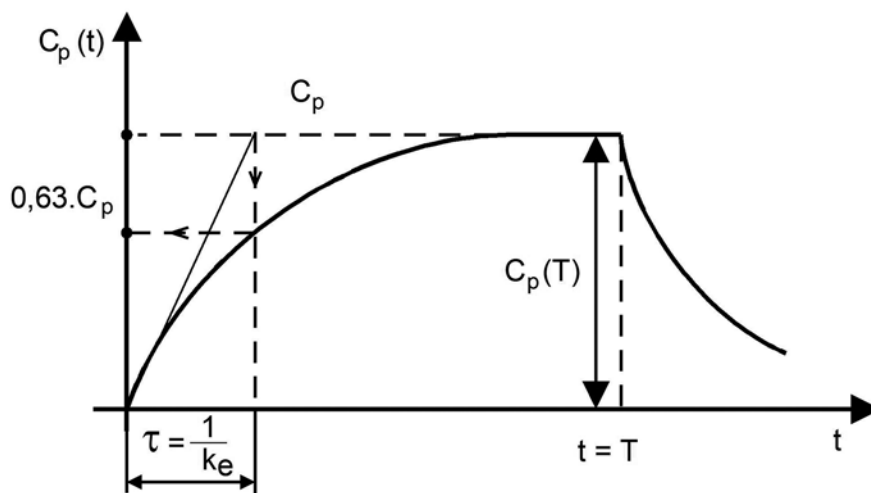
$$C_p(T) = \frac{K}{k_e V_d} \left[1 - \exp(-k_e \cdot T) \right] \quad (15)$$

Z hodnoty $C_p(T)$ koncentrácia začne klesať, pričom kinetika tohto procesu je opäť riešením rovnice (12) pre $K = 0$ a začiatočnú podmienku $C_p(0) = C_p(T)$. Pretože pre $K = 0$ je rovnica (12) totožná s rovnicou (11) a klesajúca časť bude mať opäť tvar exponenciálny podľa obr.4. Po krátkom výpočte možno dospieť k zaujímavému a možno aj prekvapivému výsledku, že plocha pod krivkou $PPK_{0 \rightarrow \infty}$ je vyjadrená rovnakým výrazom ako pri i.v. aplikácii jednorazovou injekciou, teda

$$PPK_{0 \rightarrow \infty} = \frac{M_0}{k_e V_d} \quad (16)$$

kde za M_0 treba dosadiť celkové množstvo liečiva, ktoré bolo za čas T infúziou dopravené do krvného obehu - $M_0 = K \cdot T$. Plochy pod krivkou sú teda rovnaké bez ohľadu na to, či množstvo liečiva M_0 bolo podané jednorazovo alebo dlhodobou infúziou. Je dôsledok tzv.

Obrázok 5. Závislosť koncentrácie od času pri dlhodobej infúzii



zákona ekvivalentných plôch ktorý platí nielen vo farmakokinetike, ale vo fyzike a technických vedách vôbec [6].

Extravaskulárna aplikácia (e.v)

Liečivo je v prípade e.v. aplikácie podané mimo systémového krvného obehu, teda chýba „nositeľ“, ktorý by ho okamžite distribuoval do celého krvného obehu. Liečivo istý čas zotrúva v pomerne vysokej (ale klesajúcej) koncentrácii v mieste aplikácie, odkiaľ sa postupne absorbuje. Táto skutočnosť ihneď evokuje myšlienku považovať miesto aplikácie spolu s jeho blízkym okolím za jeden kompartment (obrázok 6) a zvyšok organizmu za druhý kompartment. Ukážeme však, že z matematického hľadiska je v podstate jednokompartmentovým systémom. Keďže liečivo sa do krvného obehu len postupne absorbuje z miesta aplikácie, znamená to, že v okamihu aplikácie je v krvnom obehu jeho koncentrácia nulová a postupne sa zvyšuje, až kým dosiahne svoju maximálnu hodnotu z ktorej (po prevládnutí eliminačných mechanizmov) postupne klesá k nule. Podobne ako v predchádzajúcom prípade možno z materiálnej bilancie priamo písať „pohybové“ rovnice:

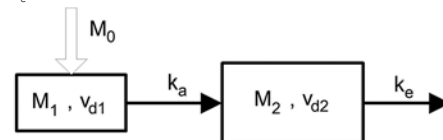
$$\frac{dM_1}{dt} = -k_a M_1 \quad (17)$$

$$\frac{dM_2}{dt} = k_a M_1 - k_e M_2 \quad (18)$$

Ako vidno, rovnica (17) neobsahuje premennú M_2 . Nie je teda previazaná s druhou rovnicou a opisuje len pomery v mieste aplikácie. Jej riešením je, pre začiatočný stav $M_1(0) = M_0$, funkcia $M_1(t)$ daná výrazom (19), ktorý predstavuje

Obr. 6 Model e.v. aplikácie

M_0 – podané množstvo liečiva
 M_1 – okamžité množstvo liečiva v mieste aplikácie
 M_2 – okamžité množstvo liečiva v distribučnom objeme
 V_{d1} – distribučný objem miesta aplikácie
 V_{d2} – distribučný objem organizmu
 k_a – rýchlostná konštanta absorpcie
 k_e – rýchlostná konštanta eliminácie



časovú závislosť okamžitého množstva liečiva v mieste aplikácie.

Okamžité množstvo liečiva v mieste aplikácie teda exponenciálne klesá z hodnoty M_0 k nule.

$$M_1(t) = M_0 \exp(-k_a t) \quad (19)$$

Dosadením (19) do (18) dostávame diferenciálnu rovnicu (20), opisujúcu kinetiku liečiva v druhom kompartmente.

$$\frac{dM_2}{dt} = k_a \cdot M_0 \cdot \exp(-k_a t) - (k_e M_2) \quad (20)$$

Stojí za povšimnutie, že existuje istá analógia tohto prípadu s dlhodobou infúziou. Porovnaním rovnice (20) s rovnicou (11) je ihneď zrejmé, že výraz (21) zodpovedá rýchlosti infúzie danej konštantou K .

$$k_a \cdot M_0 \cdot \exp(-k_a t) \quad (21)$$

Z toho vyplýva, že e.v. aplikácia množstva M_0 vyvoláva (pri absorpčnej konštante k_a) rovnaký časový priebeh množstva liečiva ako keby bola aplikovaná nekonečne dlhá infúzia s časovo premenlivou rýchlosťou K , danou rovnicou (22).

$$K = k_a \cdot M_0 \cdot \exp(-k_a t) \quad (22)$$

Vydelením distribučným obje-
mom sa získa diferenciálna rovnica (23)
opisujúca dynamiku zmien plazmatickej
koncentrácie.

$$C_p \frac{dC_p}{dt} = k_a \frac{M_0}{V_d} \exp(-k_a t) - k_e C_p \quad (23)$$

Jej riešením je jeden z najdôle-
žitejších výrazov vo farmakokinetikej
analýze, ktorý na počesť významného
anglického matematika, ktorý význam-
ne prispel k rozvoju nukleárnej medicíny
Harryho Batemana (1882–1946), nesie ná-
zov Batemanova funkcia. Táto zohráva zá-
sadnú úlohu pri tvorbe zložitejších predik-
tívnych modelov ktoré slúžia ako náhrada
vybraných in-vivo experimentov [4,5].

$$C_p(t) = \frac{M_0}{V_d} \cdot \frac{k_a}{k_a - k_e} [\exp(-k_e t) - \exp(-k_a t)] \quad (24)$$

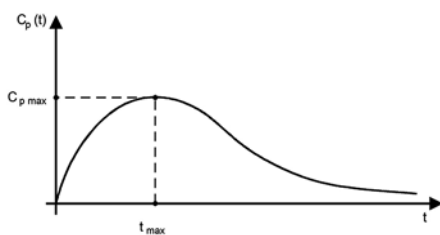
Grafické znázornenie Batemanovej
funkcie je na obr.7, kde t_{max} je čas
v ktorom koncentrácia dosahuje ma-
ximálnu hodnotu. Analýzou funkcie
Batemanovej funkcie sa ľahko zistí, že

$$t_{max} = \frac{1}{k_a - k_e} \ln \frac{k_a}{k_e} \quad (25)$$

pričom koncentrácia v čase t_{max}
dosahuje maximálnu hodnotu C_{pmax} danú
výrazom (26).

$$C_{pmax} = \frac{M_0}{V_d} \left(\frac{k_a}{k_e} \right)^{\frac{k_e}{k_a - k_e}} \quad (26)$$

Obrázok 7. Batemanova funkcia



Pretože absorpčná konštanta je
závislá od liekovej formy aj od miesta *e.v.*
aplikácie, môže farmaceut či lekár ich
vhodnou voľbou dosiahnuť zvýšenie ale-
bo zníženie maximálnej koncentrácie.
Výpočtom sa možno presvedčiť, že plo-
cha $PPK_{0 \rightarrow \infty}$ má, podobne ako po *i.v.* apli-
kácii, aj v tomto prípade hodnotu:

$$PPK_{0 \rightarrow \infty} = \frac{M_0}{k_e \cdot V_d} = \frac{M_0}{Cl_{tot}} \quad (27)$$

Ako v (16) aj tu sa stretávame s pre-
kvapivým výsledkom, platným nielen pre
jednorazové, ale aj opakované intramus-
kulárne, subkutánne, sublinguálne, pe-
rorálne, inhalačne, intraperitoneálne,
intrarektálne, transdermálne a iné apli-
kácie. Je to opäť prirodzeným dôsledkom
tzv. *princípu ekvivalentných plôch* [1,6]
dobře známeho v teórii dynamických
systémov. Voľne možno podstatu princípu
ekvivalentných plôch formulovať nasle-
dovne: Mohutnosť odpovede (teda výstu-
pu) systému na dve budenia (teda vstupy)
ktoré majú rovnakú mohutnosť ale rôzne
rozloženie „hustoty“ vstupnej veličiny je
rovnaká. Za mohutnosť vstupnej veličiny
možno považovať aplikované množstvo
liečiva a za mohutnosť odpovede systému
plochu pod krivkou koncentrácie. Tvary
plôch uzavretých krivkou koncentrácie
sú zrejme rôzne v závislosti od spôsobu
aplikácie. Vo farmakokinetike je princíp
ekvivalentných plôch známy ako *Dostov
zákon korešpondujúcich plôch* [2]. Podľa
neho nezáleží na tom, akým spôsobom
bola dávka liečiva do krvného obehu do-
pravená – pri rovnakých dávkach budú
plochy pod krivkou plazmatickej koncen-
trácie rovnaké.

Opakovaná aplikácia

Aby sa dosiahol dlhodobý účinok,
liečivo sa často aplikuje v opakovaných
dávkach – vždy po uplynutí dávkovacieho
intervalu T . Správne navrhnutý dávkov-
ací režim má udržiavať terapeuticky
efektívnu koncentráciu, nikdy sa však
nesmie prekročiť toxická koncentrácia.
Nasledujúca dávka je aplikovaná skôr než
sa predchádzajúca dávka úplne elimino-
vala. To má za následok kumuláciu liečiva
v krvnom obehu a postupné zvyšovanie
strednej hodnoty koncentrácie kým sa
nedosiahne istá ustálená *stredná hod-
nota* koncentrácie – tzv. *koncentračné
plató*. Za koncentračným plató sa aplikujú
už len udržiavacie dávky. Podrobnejšie tu
prezentujeme len opakovanú *i.v.* aplika-
ciu. Odvodenie rovníc pre opakovanú *e.v.*
aplikáciu nájde čitateľ napr. v [1].

Opakovaná intravaskulárna aplikácia

Proces kumulácie liečiva pri opa-
kovanej *i.v.* aplikácii je znázornený na
obrázku 8. Krivky, podľa ktorých liečivo

po každej aplikácii klesá, majú exponen-
ciálny priebeh. Z obrázku je však zrej-
mé, že *stredná hodnota* koncentrácie
po aplikácii každej dávky postupne na-
rastá, až dosiahne *koncentračné plató*.
Potom koncentrácia kolíše okolo ustá-
lenej *strednej hodnoty* v rozmedzí C_{pmax}
– C_{pmin} . S ohľadom na rovnicu (2) bude
počas prvého dávkovacieho intervalu
koncentrácia $C_{p1}(t)$ klesať podľa funkcie
(28).

$$C_{p1}(t) = C_{p1}(0) \exp(-k_e t) \quad (28)$$

Na obrázku 8 je koniec každého
intervalu znázornený bodkou. Pritom za
koniec dávkovacieho intervalu sa pova-
žuje okamih $t = n \cdot T$, kým okamih
v ktorom sa liečivo aplikovalo, je znázor-
nený vykrojením a predstavuje začiatok
nasledujúceho intervalu. Na začiatku
druhého dávkovacieho intervalu sa do-
siahne koncentrácia $C_{p2}(0)$ daná výrazom
(29).

$$C_{p2}(0) = C_{p1}(T) + C_{p1}(0) = C_{p1}(0) \exp(-k_e T) + C_{p1}(0) \quad (29)$$

Pritom predpokladáme, že apli-
kované dávky sú rovnaké a dávkovací in-
terval je konštantný. Definujme pomocný
parameter q ako pomer koncentrácie na
konci každého intervalu ku koncentracii
na jeho začiatku, čiže:

$$q = \frac{C_{p1}(T)}{C_{p1}(0)} = \frac{C_{p1}(0) \exp(-k_e T)}{C_{p1}(0)} = \exp(-k_e T) \quad (30)$$

To znamená, že pre dávkovací in-
terval T rovný biologickému polčasu $t_{1/2}$,
bude koncentrácia na konci intervalu
rovná práve polovici hodnoty na jeho
začiatku. Preto vhodnou voľbou dávkov-
acieho intervalu T môžeme definovať
rozsah kolísania koncentrácie. Aj obrázok
8 je nakreslený pre prípad voľby $T = t_{1/2}$.
S použitím pomocného parametra – kvo-
cientu q , nadobudnú vzťahy (28) a (29)
nasledujúci tvar (31).

$$C_{p1}(T) = C_{p1}(0)q \quad (31)$$

$$C_{p2}(0) = C_{p1}(0)q + C_{p1}(0)$$

Pre koncentráciu na konci druhého
dávkovacieho intervalu dostávame:

$$C_{p2}(T) = [C_{p1}(0)q + C_{p1}(0)]q \quad (32)$$

Na začiatku tretieho intervalu bude opäť aplikovaná dávka $C_{p1}(0)$ a koncentrácia dosiahne hodnotu

$$C_{p3}(0) = [C_{p1}(0)q + C_{p1}(0)]q + C_{p1}(0) \quad (33)$$

a na konci tretieho intervalu dosiahne hodnotu:

$$C_{p3}(T) = \{[C_{p1}(0)q + C_{p1}(0)] + C_{p1}(0)\}q \quad (34)$$

Vo všeobecnosti pre začiatok n -tého intervalu platí

$$C_{pn}(0) = C_{p1}(0) + C_{p1}(0)q + C_{p1}(0)q^2 + \dots + C_{p1}(0)q^{n-1} \quad (35)$$

a pre koniec n -tého intervalu dostávame:

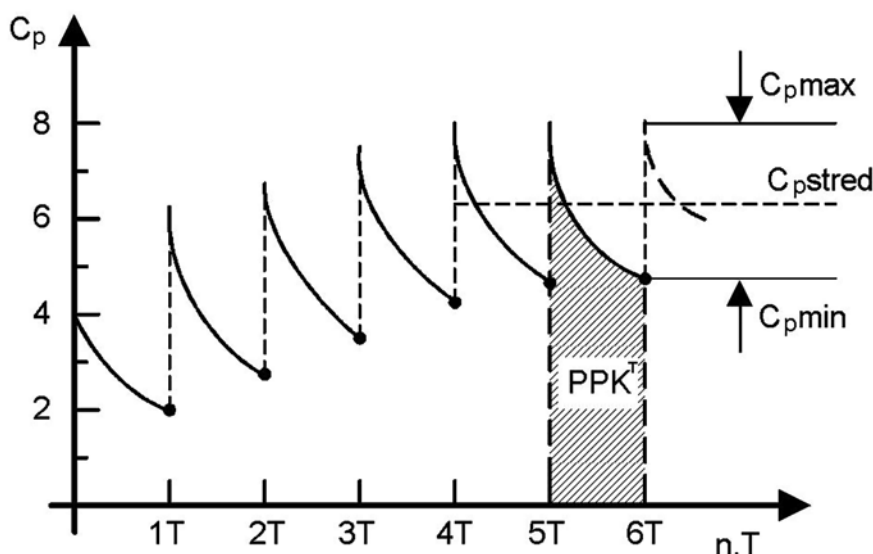
$$C_{pn}(T) = C_{p1}(0)q + C_{p1}(0)q^2 + C_{p1}(0)q^3 + \dots + C_{p1}(0)q^n \quad (36)$$

Je zrejmé, že koncentrácia je na konci každého intervalu vždy nižšia ako bola na jeho začiatku, preto parameter „ q “ je menší ako 1 a teda jeho n -tá mocnina q^n sa s narastajúcim „ n “ znižuje. Ak napr. $q = 1/2$ a $n = 10$, potom $q^n = 1/1024 = 0.0009765$, čo je už tak zanedbateľná hodnota, že ku celkovému súčtu takmer neprispieva. Teda jednotlivé sčítance, ktoré sú vo výrazoch (35) a (36) násobené narastajúcimi mocninami parametra „ q “ nadobúdajú s narastajúcou hodnotou „ n “ stále menšie hodnoty. Pretože hodnota „ n “ udáva poradové číslo aplikácie znamená to, že čím má aplikácia vyššie poradové číslo, tým menší je jej príspevok ku týmto súčtom. To je dôvod, prečo sa začiatočné aj konečné hodnoty koncentrácie s narastajúcim počtom aplikácií postupne ustávajú na konštantných hodnotách. Konkrétne na obrázku 8. je znázornený prípad kedy $q = 1/2$, (t.j. $T = t_{1/2}$) a $C_{p1}(0) = 4 \mu\text{g/ml}$. Hodnoty $C_{pn}(0)$ a $C_{pn}(T)$ sú v nasledujúcej tabuľke:

Ako z tabuľky vyplýva, maximálna koncentrácia sa už po 10-tej aplikácii ustálila na hodnote $C_{p\text{max}} = 8 \mu\text{g/ml}$, zatiaľ čo minimálna koncentrácia sa ustálila na hodnote $C_{p\text{min}} = 4 \mu\text{g/ml}$. Ich Stredná hodnota koncentrácie dosiahla ustálenú hodnotu danú v (37).

$$C_{p\text{stred}} = C_{p\text{min}} + 0,5(C_{p\text{max}} - C_{p\text{min}}) \quad (37)$$

Obrázok 8. Závislosť $C_p(t)$ pri opakovanej i.v. aplikácii s dávkovacím intervalom $T = t_{1/2}$. $C_{p\text{min}}, C_{p\text{max}}, C_{p\text{stred}}$ - minimálna, maximálna, stredná plazmatická koncentrácia po dosiahnutí plató. PPK^T - plocha pod krivkou nad intervalom aplikácie T



Tabuľka 1.

n	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
$C_p(0)$	4	6	7	7,5	7,75	7,88	7,94	7,97	7,99	8,00	8,00
$C_p(T)$	2	3	3,5	3,75	3,88	3,94	3,97	3,99	4,00	4,00	4,00

Všeobecné výrazy pre výpočet $C_{p\text{max}}$ a $C_{p\text{min}}$

Všimnime si, že pravé strany výrazov (35) a (36) predstavujú *geometrické rady* s kvocientom $q < 1$. Ako vieme, súčet „ s “ nekonečného počtu členov geometrického radu je:

$$s = \frac{a_1}{1 - q} \quad (38)$$

kde a_1 je prvý člen radu. Pre hodnoty $C_{p\text{max}}$ a $C_{p\text{min}}$ po dosiahnutí plató možno vo všeobecnosti písať:

$$C_{p\text{max}}^{\text{plató}} = \frac{C_{p1}(0)}{1 - q}$$

$$C_{p\text{min}}^{\text{plató}} = \frac{q \cdot C_{p1}(0)}{1 - q} \quad (39)$$

Z podrobnejšej analýzy posledných výrazov vyplýva, že počet aplikácií potrebných na dosiahnutie plató s chybou menšou ako 1 % z $C_{p\text{stred}}$ je daný nerovnosťou (40).

$$n \geq 7 \cdot \frac{t_{1/2}}{T} \quad (40)$$

Platnosť tejto nerovnosti nározorne demonštruje aj tabuľka. Keďže $T = t_{1/2}$, po siedmich aplikáciách koncentrácie dosahuje hodnoty $C_{p\text{max}} =$

7,94, $C_{p\text{min}} = 3,97$. Aplikáciou výrazov (38) a (39) zistíme, že *konečné hodnoty* maximálnej a minimálnej koncentrácie (hodnoty dosiahnuté po nekonečne veľa aplikáciách) by boli $C_{p\text{max}} = 8 \text{mg/ml}$, $C_{p\text{min}} = 4 \text{mg/ml}$. Teda skutočne v praxi postačuje sedem aplikácií na dosiahnutie plató. Priamym výpočtom možno ukázať, že plocha pod krivkou koncentrácie nad jedným dávkovacím intervalom je po dosiahnutí plató daná výrazom (41).

$$PPK_{\text{plató iv}}^T = \int_0^T C_p(t) dt = \frac{M_0}{k_e V_d} = \frac{M_0}{Cl_{\text{tot}}} \quad (41)$$

Je teda rovnaká ako $PPK_{0 \rightarrow \infty}$ po jednorazovej dávke M_0 (viď. rovnicu (27)), čo je opäť dôsledkom platnosti *principu ekvivalentných plôch*. Je prirodzené, že vhodným zvýšením niekoľkých dávok, resp. skrátením niekoľkých začiatočných intervalov podania, možno plató dosiahnuť aj po menšom počte dávok, ako udáva vzťah (40).

Poznámka: Z doteraz uvedeného vyplýva, že ak $q = 1/2$ (t.j. $T = t_{1/2}$) bude maximálna koncentrácia po dosiahnutí plató rovná dvojnásobku počiatkovej koncentrácie $C_p(0)$. Preto, ak bude začiatočná dávka vzhľadom na všetky

nasledujúce dvojnásobná, začiatková koncentrácia nadobudne hodnotu maximálnej ustálenej koncentrácie hneď po prvej dávke a čas nábehu na ustálený stav sa úplne odstráni. Táto skutočnosť sa v lekárskej praxi často využíva tak, že lekár predpíše dvojnásobnú nárazovú dávku a tzv. *udržiavacie dávky* potom majú polovičnú hodnotu nárazovej dávky [5]. Podobným postupom by sme odvodili matematické modely pre opakovanú e.v. aplikáciu. Z dôvodov malého rozsahu tejto publikácie odkazujeme na citovanú literatúru.

PodĎakovanie

Článok je jedným z výstupov výskumnej práce projektu s názvom

Centrum výskumu závažných ochorení a ich komplikácií, ITMS projektu: 26240120038. Projekt je spolufinancovaný zo zdrojov EÚ. „Podporujeme výskumné aktivity na Slovensku“.

Výskum je tiež podporovaný grantom MŠVVaŠ SR, VEGA 1/0049/20 - *Modelovanie a riadenie biosystémov.*

Literatúra

1. Vitková Z., Herdová P., Vitko A.: Farmakokinetika a farmakodynamika z pohľadu farmaceutickej technológie - prístup in-silico. Felia s.r.o., Bratislava, 2016 ISBN 9 788089 824038
2. Dost F.H.: Grundlagen der Pharmakokinetik, Georg Thieme, Stuttgart, 1968
3. Gassi M., Grassi G.: Mathematical Modeling and Controlled Drug Delivery; Matrix Systems. Current Drug Delivery. 2 (2005), 97-116.
4. Vitková Z., Murgaš J., Vitko A., Babinec A., Tárnik M.: System - based Analysis of Conditions for Using In-silico Mo-

del as a Surrogate of In-vivo Studies. ATP Journal 2(2019), 8-14, ISSN1336-5010

5. Vitková, Z., Vitko, A.: Výpočet biologickej dostupnosti liečivej látky z modelu ustálených stavov distribúcie v organizme. Lékař a technika, 23(1992b), 78 – 81

6. Power, H.M., Simpson R.J.: Introduction to Dynamics and Control. McGraw-Hill, London, 1978

Doc. RNDr. Zuzana Vitková, PhD.

Oddelenie biokybernetiky, Ústav robotiky a kybernetiky, Fakulta elektrotechniky a informatiky STU
 Il'kovičova 3, 812 19 Bratislava
 zuzana.vitkova@stuba.sk