

Metoda rezidualov

Vaje iz predmeta Biofarmacija s farmakokinetiko

doc. dr. Mojca Kerec Kos

Farmakokinetična analiza

- FK študija
 - Obnašanje FO/ZU v telesu
 - Hitrost, obseg LADME procesov
- Rezultat FK študije
 - $c = f(t)$
- Cilj FK študije
 - Postavitev FK modela

Farmakokinetična analiza

- Model: struktura, ki v bistvenih lastnostih zadovoljivo predstavlja dogajanje v sistemu, ki ga preučujemo
- Modeliranje:
 - Formulacija problema
 - Izgradnja modela
 - Preverjanje modela
 - Simulacija
 - Uporaba v praksi
- Model definirajo:
 - struktura
 - parametri



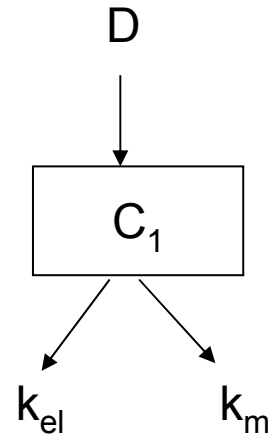
METODA REZIDUALOV

Delitev modelov

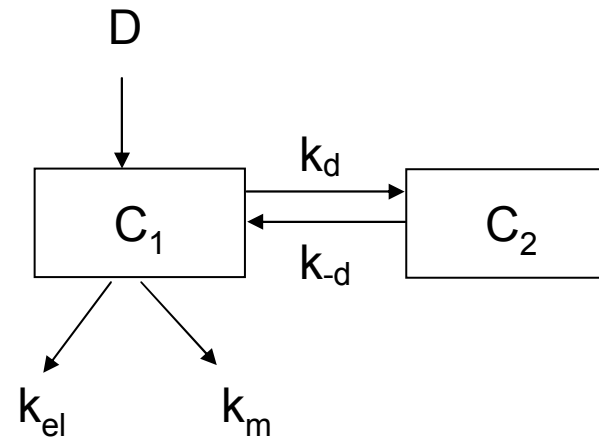
- **Empirični:** zmanjšanje količine podatkov
- **Eksplikativni:** pomemben mehanizem in notranja struktura modela
- **Statični:** časovno neodvisni pojavi (ravnotežja)
- **Dinamični:** čas kot neodvisna spremenljivka
- **Deterministični:** količine modela so enolično določene
- **Stohastični:** spremenljivi parametri (inter-, intrasubjektna variabilnost, eksperimentalne napake)
- **Linearni:** vrednosti in število parametrov se s časom ne spreminja
- **Nelinearni:** spremenljivi parametri

Farmakokinetični modeli - prostorski

Enoprostorni model

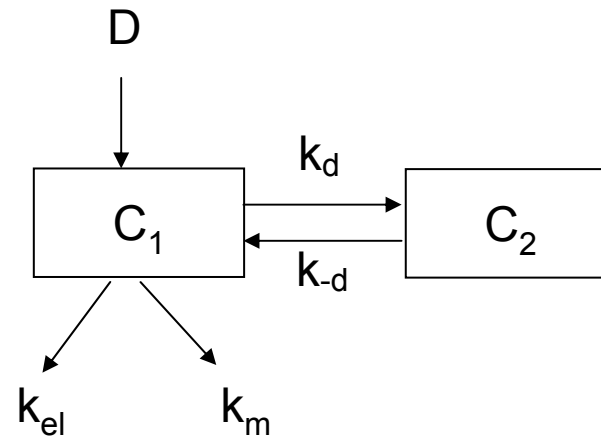


Dvoprostorni model

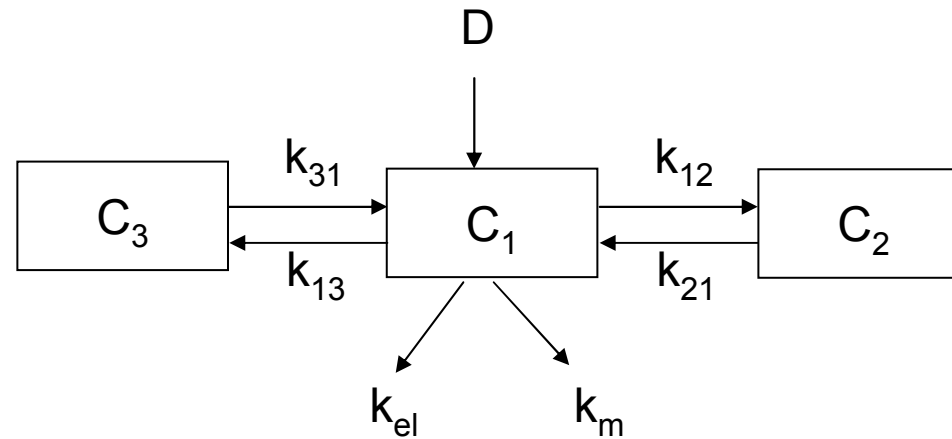


Farmakokinetični modeli - prostorski

Dvoprostorni model



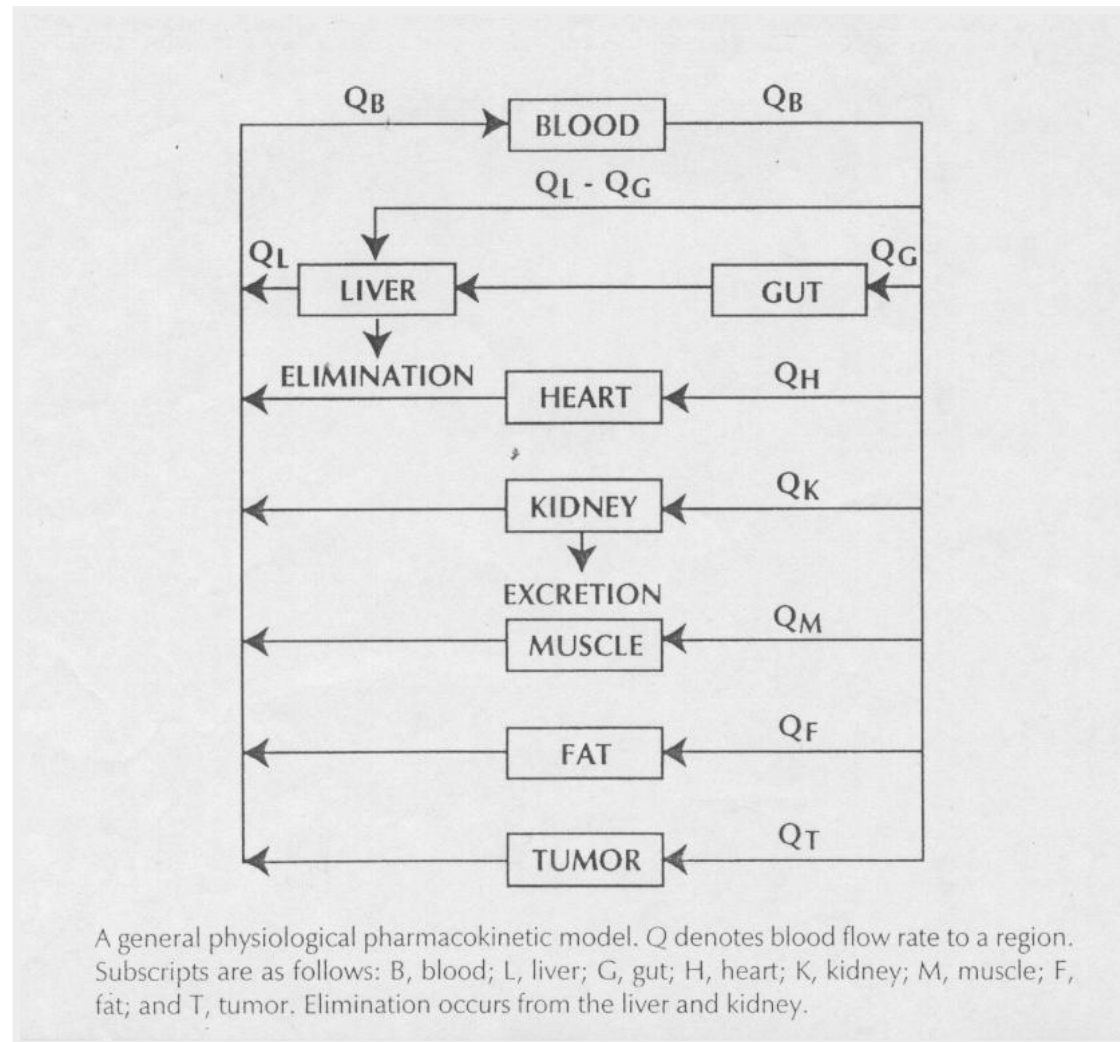
Troprostorni model



Farmakokinetični modeli - prostorski

- eksplikativni (pomembni tudi mehanizmi in notranja struktura)
- dinamični (čas kot neodvisna spremenljivka)
- deterministični (količine modela so enolično določene)
- linearni (vrednosti in število parametrov se s časom ne spreminja)

Farmakokinetični modeli - fiziološki



Metoda rezidualov

- Pridobivanje FK parametrov modela iz eksperimentalnih podatkov
- Omogoča napovedovanje C_p , U_{eu}
- Uporabna za različne farmacevtske oblike, načine aplikacije

Prostorski modeli - predpostavke:

- homogeni prostori, ki so med seboj povezani z dinamičnim ravnotežjem
- vsi procesi v modelu so 1. reda

Metoda rezidualov – princip

$$c_p(t) = A_1 \cdot e^{-\lambda_1 \cdot t} + A_2 \cdot e^{-\lambda_2 \cdot t} + A_3 \cdot e^{-\lambda_3 \cdot t} + \dots + A_n \cdot e^{-\lambda_n \cdot t}$$

$$\lambda_1 > \lambda_2 > \lambda_3 > \dots > \lambda_n$$

$$t > t^* \Rightarrow$$

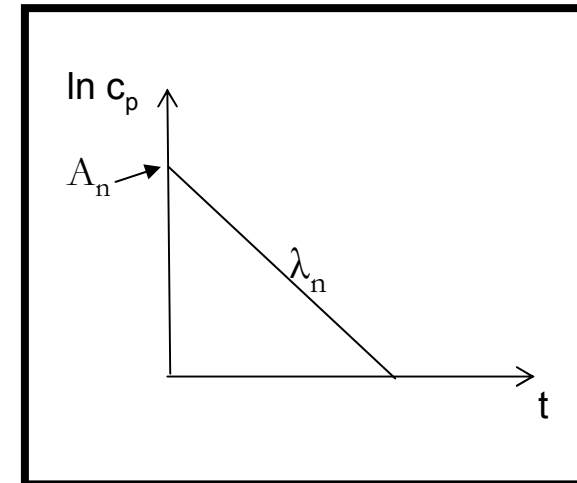
$$c_p(t) = A_n \cdot e^{-\lambda_n \cdot t}$$

$$\ln(c_p(t)) = \ln(A_n) - \lambda_n \cdot t \Rightarrow A_n, \lambda_n$$

$$c_p(t)^r = c_p(t) - A_n \cdot e^{-\lambda_n \cdot t}$$

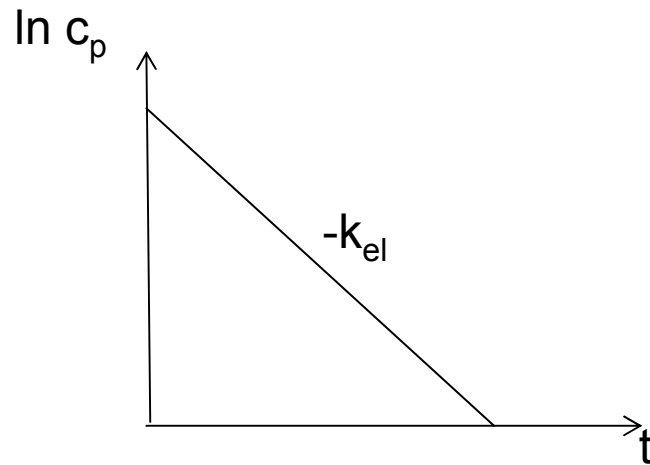
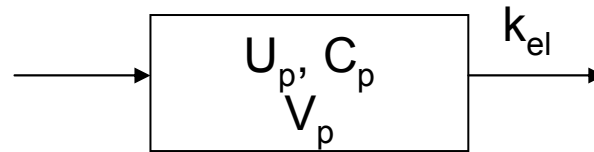
$$c_p(t)^r = A_1 \cdot e^{-\lambda_1 \cdot t} + A_2 \cdot e^{-\lambda_2 \cdot t} + \dots + A_{n-1} \cdot e^{-\lambda_{n-1} \cdot t}$$

.....



Intravenska injekcija – plazma

Enoprostorni model

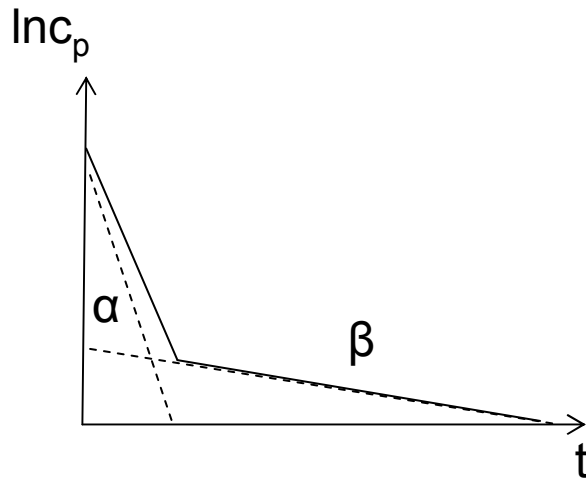


$$\frac{dU_p}{dt} = -k_{el} \cdot U_p$$
$$\ln C_p = \ln C_p^0 - k_{el} \cdot t$$
$$C_p = C_p^0 \cdot e^{-k_{el} \cdot t}$$

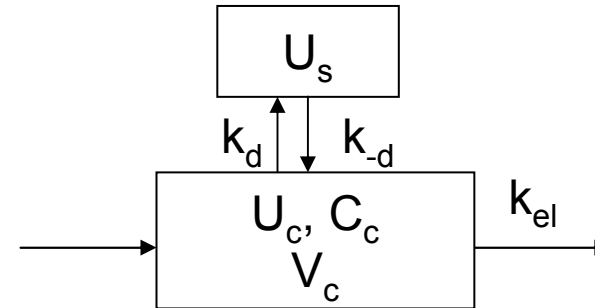
Metoda rezidualov ni potrebna!

Intravenska injekcija – plazma

Dvoprostorni model



α – distributivna faza
 β – eliminativna faza



$$c_p(t) = A_1 \cdot e^{-\lambda_1 \cdot t} + A_2 \cdot e^{-\lambda_2 \cdot t}$$

$$c_p(t) = A \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B \cdot e^{-\beta \cdot t}$$

$$\alpha = \lambda_1$$

$$\beta = \lambda_2$$

$$\alpha > \beta$$

Intravenska injekcija – plazma

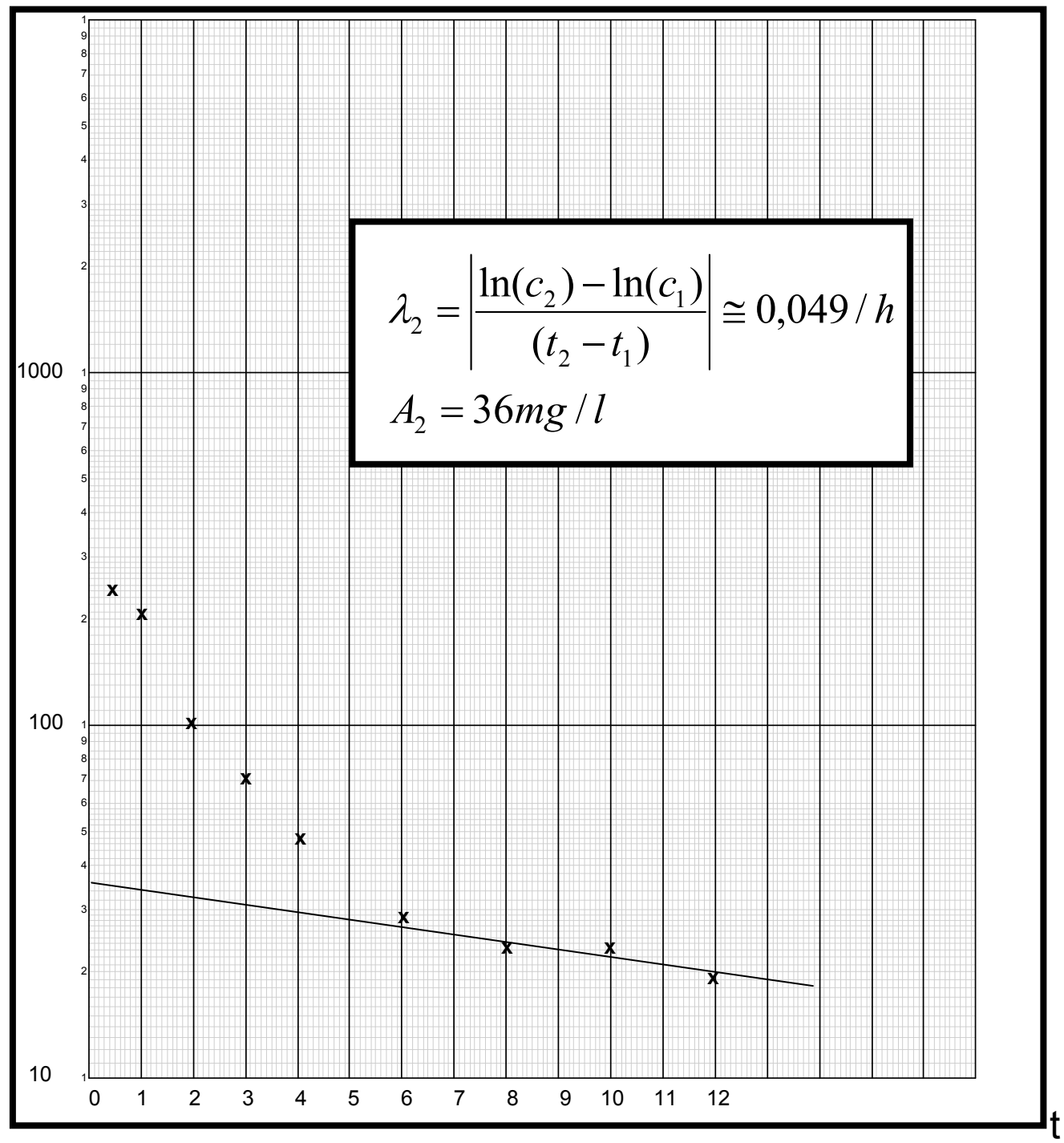
Dvoprostorni model - PRIMER

t (h)	C _p (mg/l)
0,5	244
1	203
2	102
3	70
4	48
6	28
8	23
10	23
12	19

- Nariši v semilogaritemski papir $c_p = f(t)$!
- Določi λ_2 (terminalni del krivulje)
 - Grafična metoda
 - Linearna regresija: $x=t$ ter $y=\ln(C_p)$

Logaritemaska os
Vpiši C_p , ne $\ln C_p$!!!

t (h)	C_p (mg/l)
0,5	244
1	203
2	102
3	70
4	48
6	28
8	23
10	23
12	19

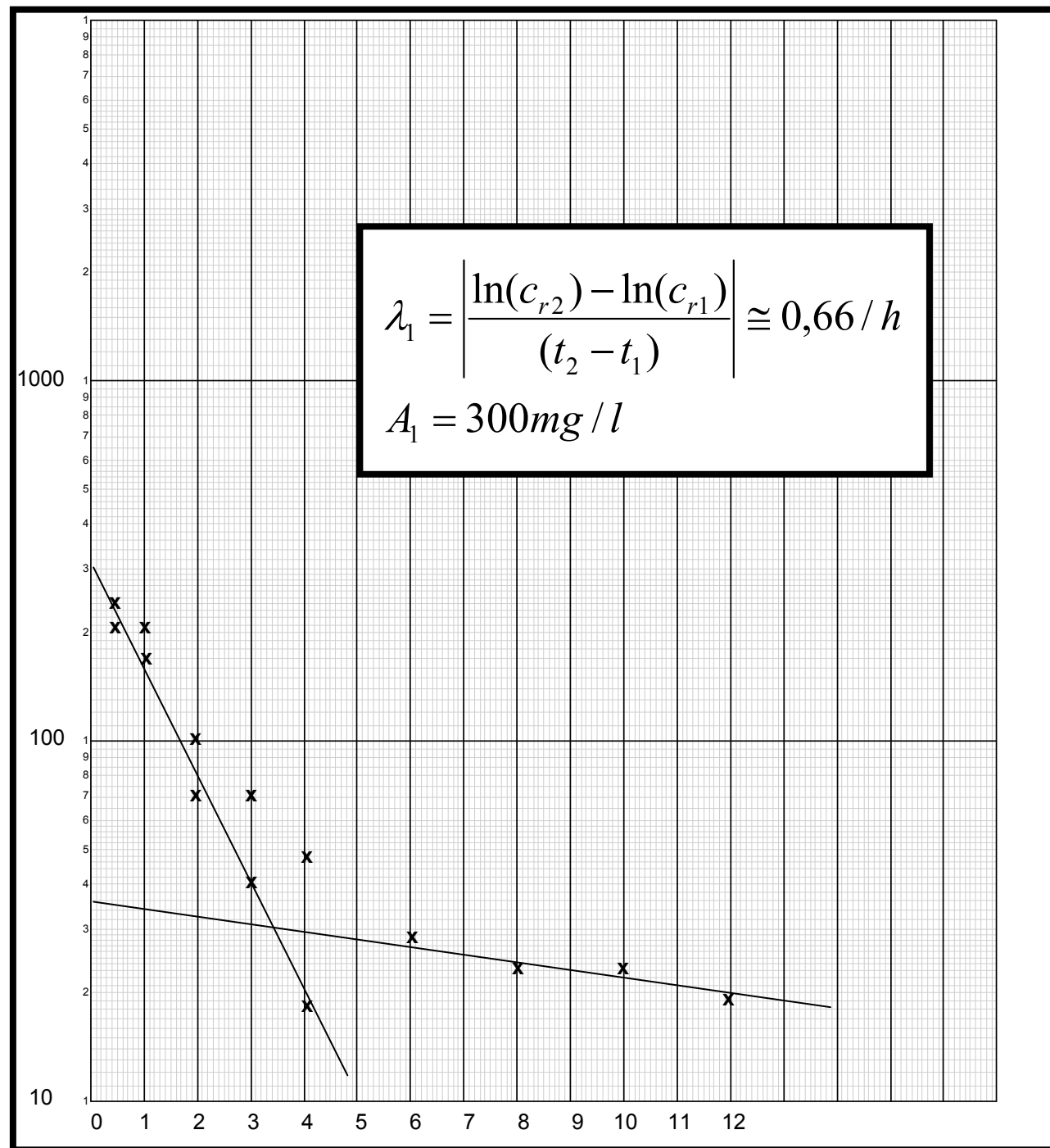


t (h)	C_p (mg/l)	Ekstrapolirane vrednosti $36 \cdot e^{-0,049 \cdot t}$	Rezidual (Cr)
0,5	244	35	209
1	203	34	169
2	102	33	69
3	70	31	39
4	48	30	18
6 (t*)	28	/	/
8	23	/	/
10	23	/	/
12	19	/	/

- Izračunaj reziduale (razlika med plazemskimi in ekstrapoliranimi vrednostmi)
- Določi λ_1 (iz rezidualnih vrednosti)

Logaritemaska os
Vpiši C_p , ne $\ln C_p$!!!

t (h)	rezidual C_r (mg/l)
0,5	209
1	169
2	69
3	39
4	18
6	/
8	/
10	/
12	/



t

Bieksponencialna enačba

$$c_p(t) = A_1 \cdot e^{-\lambda_1 \cdot t} + A_2 \cdot e^{-\lambda_2 \cdot t}$$

$$\lambda_2 = 0,049 / h$$

$$A_2 = 36 mg / l$$

$$\lambda_1 = 0,66 / h$$

$$A_1 = 300 mg / l$$

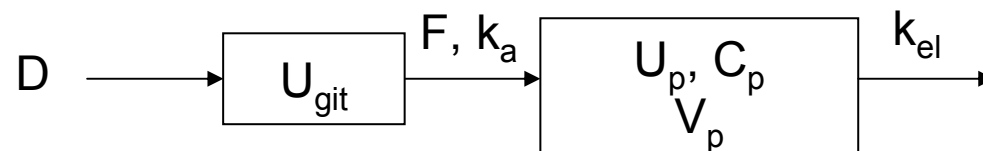
$$c_p(t) = 300 \cdot e^{-0,66 \cdot t} + 36 \cdot e^{-0,049 \cdot t}$$

Odziv modela

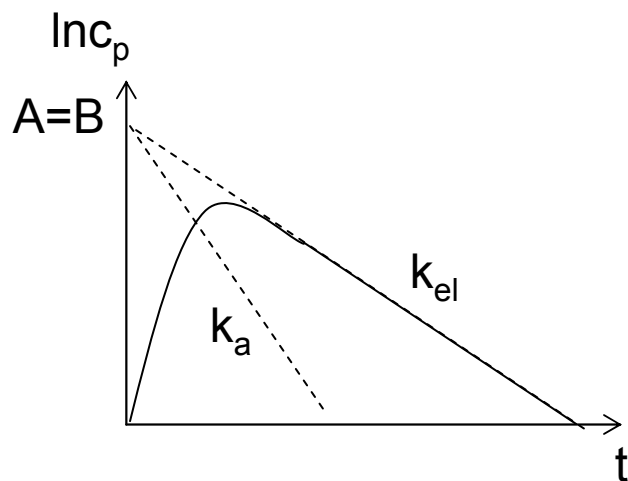
t (h)	Cp (mg/l)	Odziv modela Cp (mg/l)
0,5	244	251
1	203	189
2	102	113
3	70	73
4	48	51
6	28	33
8	23	26
10	23	22
12	19	20

Peroralna aplikacija – plazma

Enoprostorni model



Navadno: $k_a \gg k_{el}$



$$c_p(t) = A_1 \cdot e^{-\lambda_1 \cdot t} + A_2 \cdot e^{-\lambda_2 \cdot t}$$

$$c_p(t) = B \cdot e^{-k_{el} \cdot t} - A \cdot e^{-k_a \cdot t}$$

$$\lambda_1 = k_a$$

$$\lambda_2 = k_{el}$$

$$A = B = \frac{F \cdot D \cdot k_a}{V_d \cdot (k_a - k_{el})}$$

Peroralna aplikacija – plazma

Posebnosti:

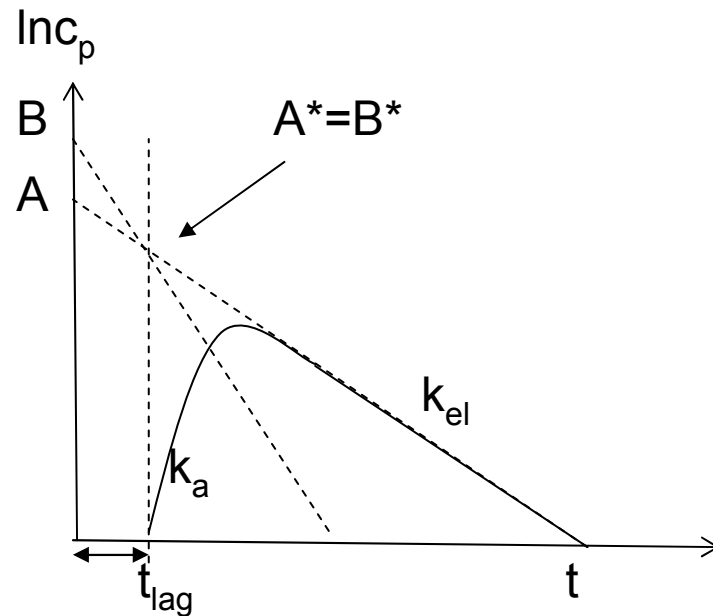
1. Flip-flop: $k_{el} \gg k_a$

$$c_p(t) = A \cdot e^{-k_a \cdot t} - B \cdot e^{-k_{el} \cdot t}$$

$$\lambda_1 = k_{el}$$

$$\lambda_2 = k_a$$

2. Zakasnitveni čas (t_{lag}): $A \neq B$



$$t_{lag} = \frac{\ln \frac{A}{B}}{k_a - k_{el}}$$

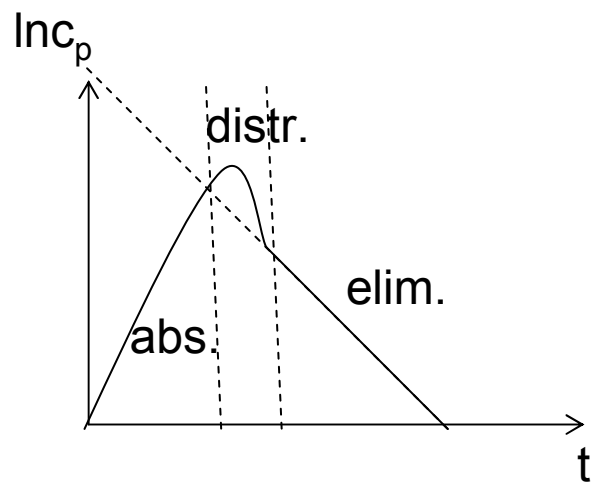
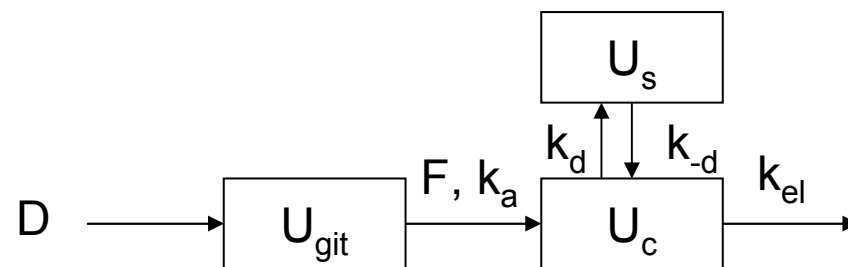
$$B^* = B \cdot e^{-k_{el} \cdot t_{lag}}$$

$$A^* = A \cdot e^{-k_a \cdot t_{lag}}$$

$$c_p(t) = B^* \cdot e^{-k_{el} \cdot (t - t_{lag})} - A^* \cdot e^{-k_a \cdot (t - t_{lag})}$$

Peroralna aplikacija – plazma

Dvoprostorni model



$$c_p(t) = B \cdot e^{-\beta \cdot t} + A \cdot e^{-\alpha \cdot t} - C \cdot e^{-k_a \cdot t}$$

$$A + B = C$$

$$k_a > \alpha > \beta$$

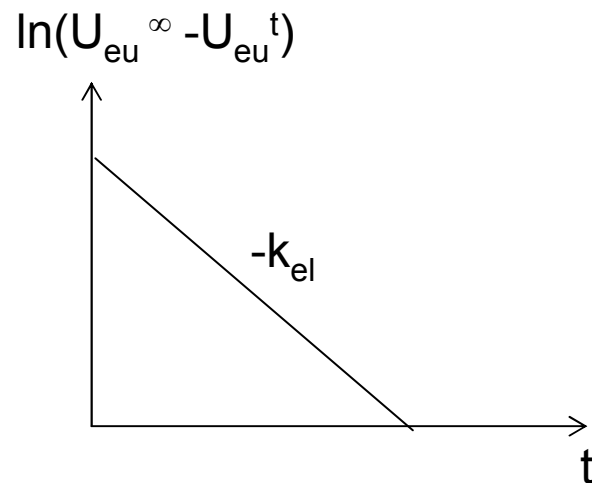
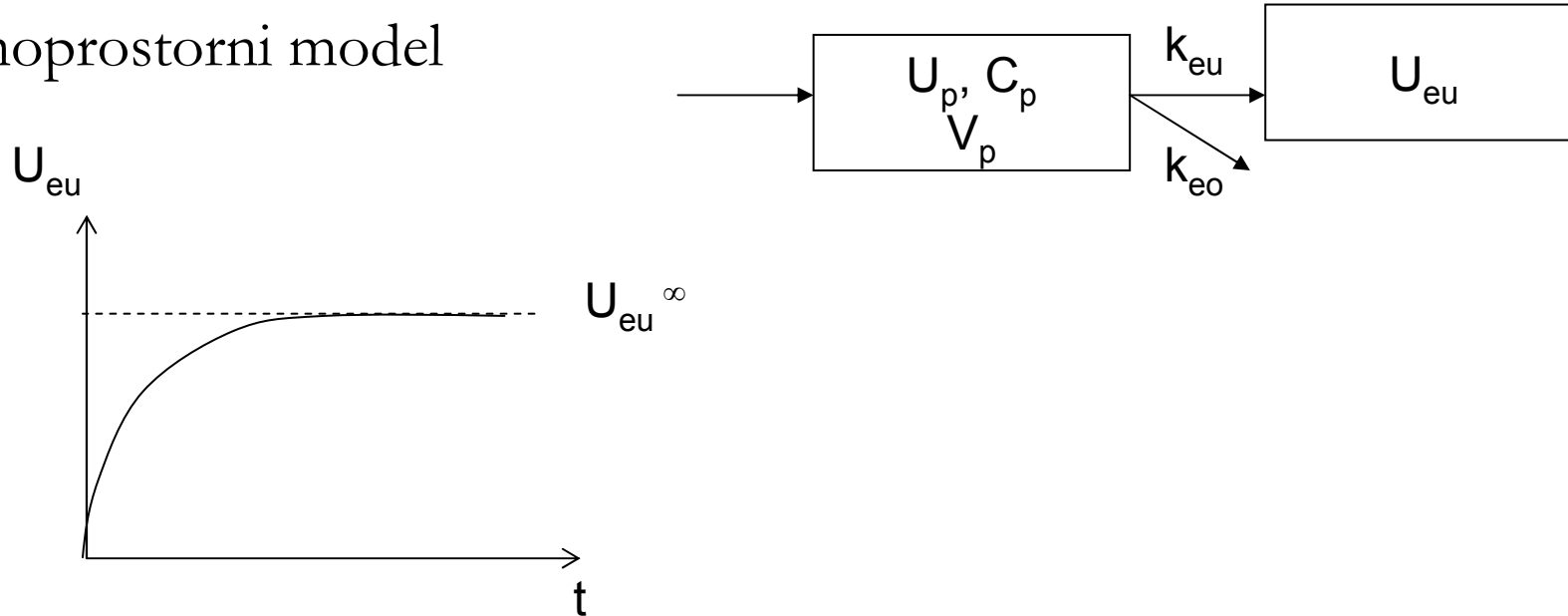
$$\lambda_1 = k_a$$

$$\lambda_2 = \alpha$$

$$\lambda_3 = \beta$$

Intravenska injekcija – urin

Enoprostorni model



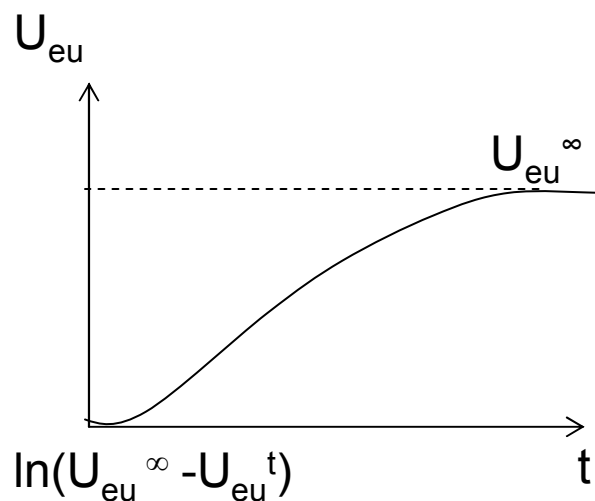
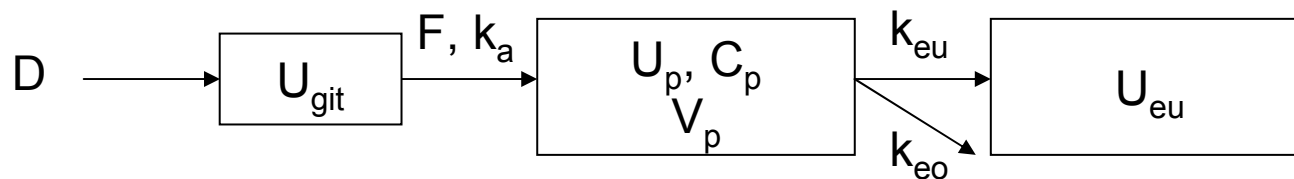
$$\ln(U_{eu}^{\infty} - U_{eu}^t) = \ln U_{eu}^{\infty} - k_{el} \cdot t$$

Metoda rezidualov ni potrebna!

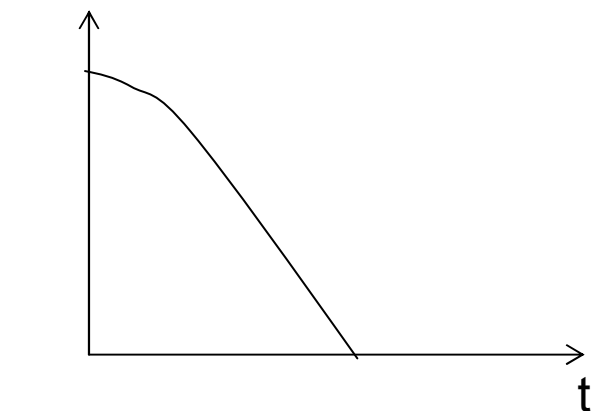
Peroralna aplikacija – urin

Enoprostorni model

DNEVNIK!



$$k_a \gg k_{el}$$



$$U_{eu}^{\infty} - U_{eu}^t = B \cdot e^{-k_{el} \cdot t} - A \cdot e^{-k_a \cdot t}$$

$$\lambda_1 = k_a$$

$$\lambda_2 = k_{el}$$

$$U_{eu}^{\infty} = \frac{D \cdot k_{eu}}{k_{el}}$$

$$t = 0 \Rightarrow U_{eu}^{\infty} = A - B$$

Primer iz skripte

$$D = 200\text{mg}$$

$$V_d = 12\text{L}$$

$$k_a = ?$$

$$k_e = ?$$

$$t_{1/2} = ?$$

$$F = ?$$

t (h)	Cp (mg/l)
0	0
0,25	3,9
0,5	6,13
1	7,67
2	6,36
3	4,24
4	2,66
5	1,63
6	0,99
8	0,37

$$c_p(t) = A_1 \cdot e^{-\lambda_1 \cdot t} + A_2 \cdot e^{-\lambda_2 \cdot t}$$

$$c_p(t) = B \cdot e^{-k_{el} \cdot t} - A \cdot e^{-k_a \cdot t}$$

$$\lambda_1 = k_a = 1,6/h$$

$$\lambda_2 = k_{el} = 0,49/h$$

$$A = B = 19\text{mg/l}$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_{el}} = 1,4\text{h}$$

$$A = B = \frac{F \cdot D \cdot k_a}{V_d \cdot (k_a - k_{el})}$$

$$F = 0,76$$