

Vaja: FARMAKOKINETIČNA SIMULACIJA

UVOD

Simulacijo lahko v farmakokinetiki obravnavamo kot postopek napovedovanja, pri katerem s pomočjo izbranega modela in z uporabo ustreznega simulacijskega orodja preučujemo transportne lastnosti učinkovin. Simulacijska orodja so najpogosteje računalniški programi, ki omogočajo učinkovito reševanje matematičnih modelov. Simulacija omogoča preučevanje nekega sistema brez posebnih eksperimentalnih podatkov in je zato še posebej pomembna v primerih, ko bi bilo eksperimentalno vrednotenje sistema tehnično ali etično oteženo (npr. vzorčenje v tkivih, spreminjanje doze, iskanje odgovorov na vprašanja vrste "kaj če..."). Po drugi strani pa uporaba simulacije zahteva od raziskovalca določeno previdnost, saj je kvaliteta njenih rezultatov povsem odvisna od kvalitete vhodnih podatkov. Predpostavlja namreč določeno predznanje o sistemu, ki mora biti predhodno zagotovljeno s pomočjo eksperimentalnih študij. Če želimo na primer preučevati vpliv spremenjenega systemskega očistka na plazemske nivoje dane učinkovine, moramo v eksperimentalni farmakokinetični študiji z intravensko aplikacijo učinkovine in z merjenjem njenih koncentracij v plazmi najprej določiti ali vsaj oceniti njegovo vrednost. Na podoben način določimo vse osnovne farmakokinetične parametre ali pa jih, odvisno od primera, najdemo v literaturi. Nato lahko na primer z računalniško simulacijo ugotovljamo vpliv spremembe očistka (npr. 60% padec zaradi ledvične odpovedi) na plazemske oz. tkivne nivoje učinkovine. Simulacija je torej ena od metod farmakokinetične študije. Z njo lahko s spreminjanjem posameznih parametrov proučujemo oziroma opazujemo spremembo koncentracij učinkovine v posameznem prostoru farmakokinetičnega modela.

Strukturo modela določa število in razporeditev njegovih prostorov, parametri pa omogočajo številčno vrednotenje intenzivnosti transportnih procesov. Vrsto modela pogojuje fizikalna oz. fiziološka narava elementov modela. V prostorskem farmakokinetičnem modelu prostori predstavljajo imaginarne strukture z dokaj nedefiniranim razmerjem do stvarnih fizioloških lastnosti organizma. Tako na primer centralni prostor pri teh modelih poleg vaskularnega volumna zajema tudi volumen dobro prekravljenih organov. Parametri modela so kinetične konstante, ki imajo le omejen biološki pomen. Kljub temu so prostorski modeli v farmakokinetiki najpogosteje uporabljeni modeli, saj nudijo dokaj ugodno razmerje med računsko zahtevnostjo in sposobnostjo opisovanja transportnih procesov.

Za razliko od prostorskih imajo fiziološki pretočni modeli strukturo, ki je osnovana na realnih volumnih organov, na realnih porazdelitvenih koeficientih in na realnih krvnih pretokih (hitrosti perfuzije) skozi posamezen organ. Navkljub temu dejstvu pa imajo le omejeno vlogo v farmakokinetiki, saj vključujejo večje število parametrov in so računsko zahtevnejši.

PRAKTIČNA IZVEDBA

Z računalniško simulacijo ugotovljamo spremembo odziva izbranega prostornega farmakokinetičnega modela, medtem ko mu spreminjamo različne parametre. Izraz "odziv modela" označuje simulirani koncentracijski profil učinkovine v odvisnosti od časa.

1. MAXIM

Simulacijski programi, ki se uporabljajo v farmakokinetike, se med seboj razlikujejo po stopnji prilagojenosti farmakokinetični problematiki, kvaliteti uporabniškega vmesnika in stopnji odprtosti.

Delo v MAXSIMu poteka z meniji. Izberemo željen model in njegova struktura se nam prikaže na ekranu. Nato v vhodni razpredelnici, katere oblika je odvisna od vrste modela, spremenimo posamezne parametre modela. Ti parametri so lahko različni:

- makro konstante: α , β , A, B
- volumni porazdelitve: V_c , V_{ss}
- način aplikacije: intravenska ali peroralna (IV ali PO)
- biološka uporabnost: F
- konstanta hitrosti absorpcije: k_a
- odmerjanje: odmerek, število odmerkov, odmerni interval
- parametri simulacije: čas opazovanja in pogostost meritev oz. dolžina simulacijskega koraka
- učinek: koncentracija v krvi pri 90% maksimalnega učinka in faktor sigmoidnosti
- terapevtski interval: minimalna toksična in minimalna terapevtska koncentracija
- grafični prikaz: linearen ali logaritemski odnos na y osi
- in drugo

V strukturi izbranega modela spreminjamo vrednosti enega parametra ob nespremenjenih vrednostih ostalih parametrov. Ko imamo izbrane željene parametre, poženemo simulacijski tek in dobimo odziv modela. Gre za prikaz časovne odvisnosti koncentracij učinkovine v centralnem (plazemskem) prostoru in perifernem (tkivnem) prostoru. V tkivnem prostoru gre za simulacijo koncentracij, ker tu navadno ne izvajamo meritev. Nasprotno lahko simulacijski rezultat v plazemskem ali krvnem prostoru primerjamo z eksperimentalnimi podatki, ki jih sočasno vrišemo v diagram.

Dobljene koncentracijske profile vrednotimo v smislu vzporednosti krivulj, sprememb v naklonih krivulj, proporcionalnosti površin pod krivuljami in sprememb v položaju maksimumov koncentracij (C_{max} , t_{max}).

Pregled knjižnice farmakokinetičnih modelov programa MAXIM

- prostorski model
- fiziološki model
- placentarni model
- pljučni model

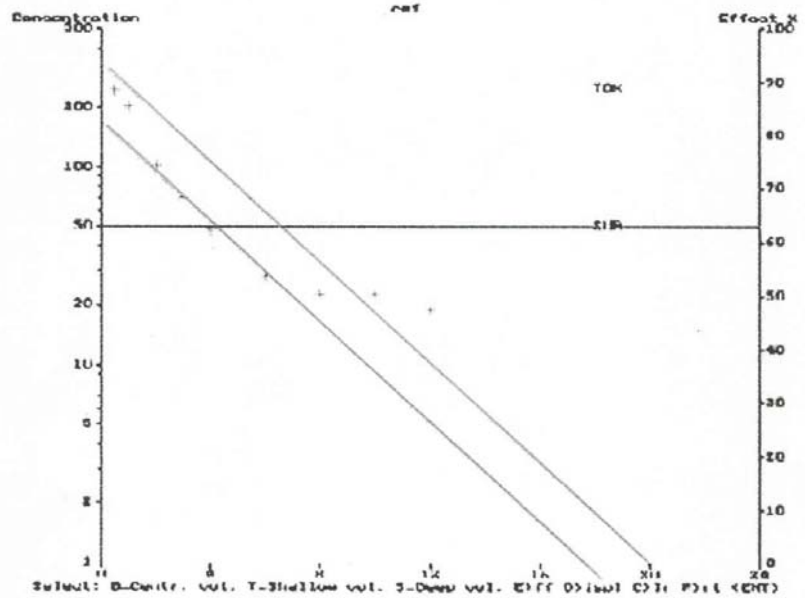
1.1. Enoprostorni model, intravenska injekcija

a) vpliv količine aplicirane učinkovine (D)

$$D_1 = 1500 \text{ mg}$$

$$D_2 = 3000 \text{ mg}$$

- ↑ D ⇒ c_p
- ↑ D ⇒ AUC
- ↑ D ⇒ k_{el}



b) vpliv volumna porazdelitve (V_p)

$$V_{p1} = 8.93 \text{ L} (k_{el1} = 0.29 \text{ h}^{-1})$$

$$V_{p2} = 20 \text{ L} (k_{el2} = 0.13 \text{ h}^{-1})$$

- ↑ V_p ⇒ c_p^0
- ↑ V_p ⇒ k_{el}
- ↑ V_p ⇒ AUC

c) vpliv konstante hitrosti eliminacije (k_{el}) – posledica spremembe klirensa

$$k_{el1} = 0.29 \text{ h}^{-1}$$

$$k_{el2} = 0.4 \text{ h}^{-1}$$

$$\uparrow k_{el} \Rightarrow \dots\dots\dots c_p^0$$

$$\uparrow k_{el} \Rightarrow \dots\dots\dots c_p$$

$$\uparrow k_{el} \Rightarrow \dots\dots\dots \text{AUC}$$

d) vpliv konstante hitrosti eliminacije (k_{el}) – posledica spremembe volumna porazdelitve

$$k_{el1} = 0.29 \text{ h}^{-1} (V_{p1} = 8.93 \text{ L})$$

$$k_{el2} = 0.4 \text{ h}^{-1} (V_{p2} = 6.47 \text{ L})$$

$$\uparrow k_{el} \Rightarrow \dots\dots\dots c_p^0$$

$$\uparrow k_{el} \Rightarrow \dots\dots\dots \text{AUC}$$

1.2. Dvoprostorni model, intravenska injekcija

a) vpliv makro konstante α

$$\alpha_1 = 0.66$$

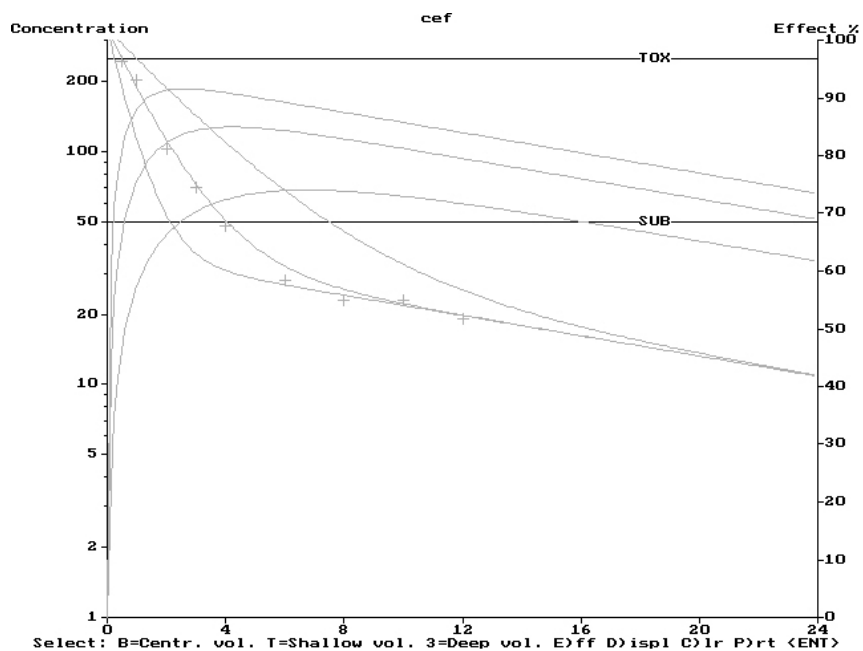
$$\alpha_2 = 0.33$$

$$\alpha_3 = 1.32$$

$\uparrow \alpha \Rightarrow \dots\dots\dots c_{\max}$

$\uparrow \alpha \Rightarrow \dots\dots\dots t_{\max}$

$\uparrow \alpha \Rightarrow \dots\dots\dots \text{AUC}$



b) vpliv makro konstante β

$$\beta_1 = 0.05$$

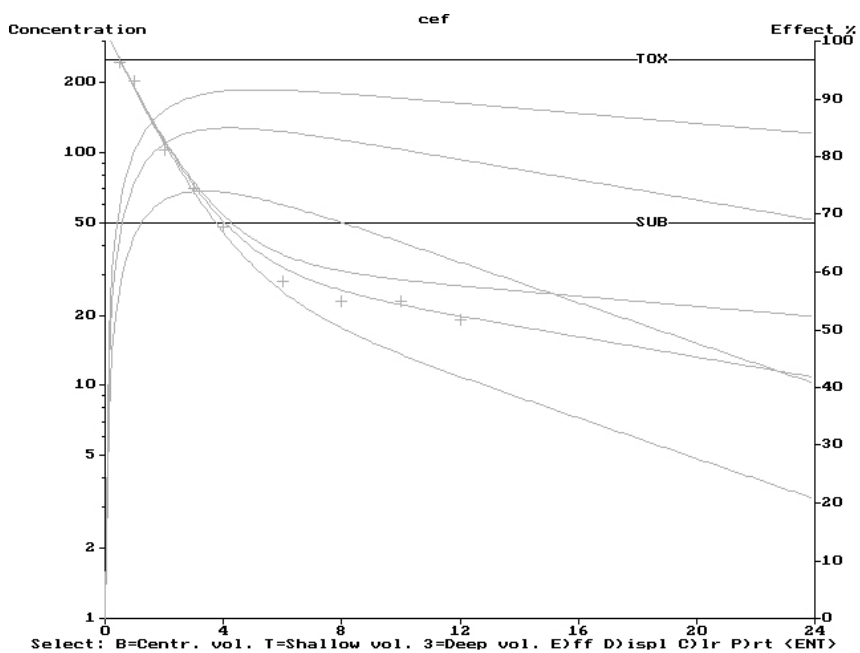
$$\beta_2 = 0.025$$

$$\beta_3 = 0.1$$

$\uparrow \beta \Rightarrow \dots\dots\dots c_{\max}$

$\uparrow \beta \Rightarrow \dots\dots\dots t_{\max}$

$\uparrow \beta \Rightarrow \dots\dots\dots \text{AUC}$



c) vpliv volumna centralnega prostora (V_C)

$V_{C1} = 8.93 \text{ L}$ ($k_{el1} = 0.29 \text{ h}^{-1}$)

$V_{C2} = 18 \text{ L}$ ($k_{el2} = 0.14 \text{ h}^{-1}$)

- $\uparrow V_c \Rightarrow \dots\dots\dots c_p^0$
- $\uparrow V_c \Rightarrow \dots\dots\dots c_{max}$
- $\uparrow V_c \Rightarrow \dots\dots\dots t_{max}$
- $\uparrow V_c \Rightarrow \dots\dots\dots AUC$

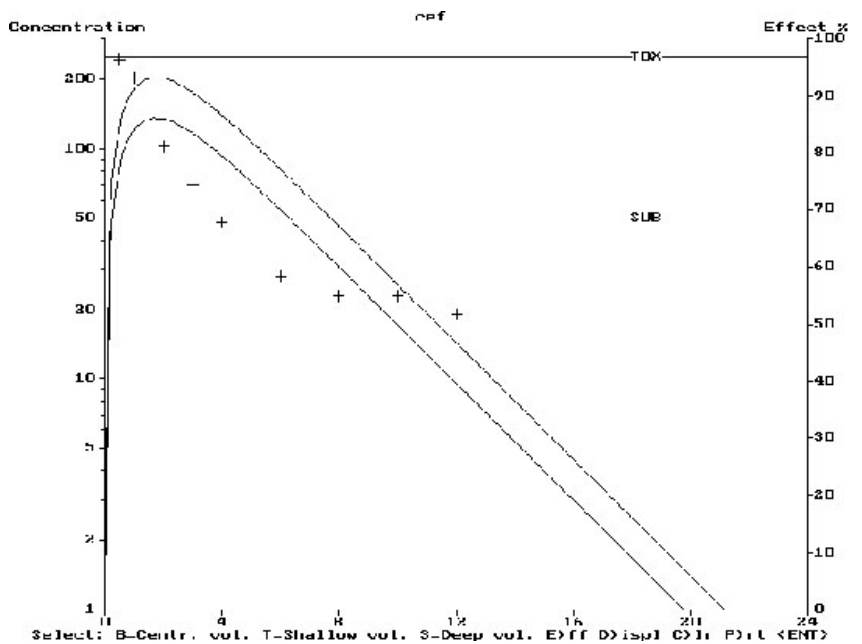
1.3. Enoprostorni model, peroralna aplikacija

a) vpliv odmerka (D)

$D_1 = 2000 \text{ mg}$

$D_2 = 3000 \text{ mg}$

- $\uparrow D \Rightarrow \dots\dots\dots c_{max}$
- $\uparrow D \Rightarrow \dots\dots\dots t_{max}$
- $\uparrow D \Rightarrow \dots\dots\dots AUC$



b) vpliv faktorja absorpcije (F)

$$F_1 = 1$$

$$F_2 = 0.6$$

$\uparrow F \Rightarrow \dots\dots\dots c_{\max}$

$\uparrow F \Rightarrow \dots\dots\dots t_{\max}$

$\uparrow F \Rightarrow \dots\dots\dots \text{AUC}$

c) vpliv volumna porazdelitve (V_p)

$$V_{p1} = 8.93 \text{ L (} k_{el1} = 0.29 \text{ h}^{-1}\text{)}$$

$$V_{p2} = 20 \text{ L (} k_{el2} = 0.13 \text{ h}^{-1}\text{)}$$

$\uparrow V_p \Rightarrow \dots\dots\dots c_{\max}$

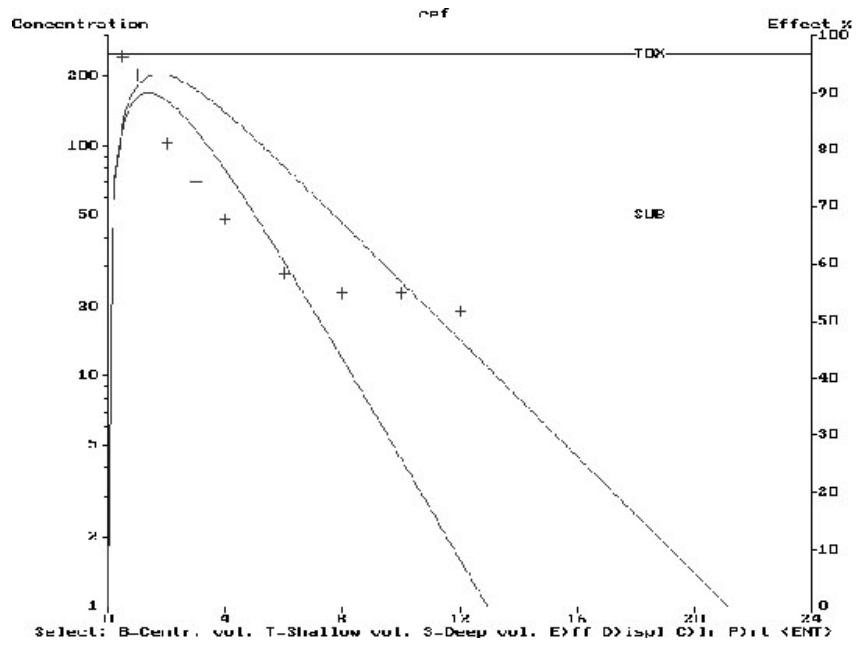
$\uparrow V_p \Rightarrow \dots\dots\dots t_{\max}$

$\uparrow V_p \Rightarrow \dots\dots\dots \text{AUC}$

d) vpliv konstante hitrosti eliminacije (k_{el}) – posledica spremembe klirensa

$k_{el1} = 0.29 \text{ h}^{-1}$
 $k_{el2} = 0.5 \text{ h}^{-1}$

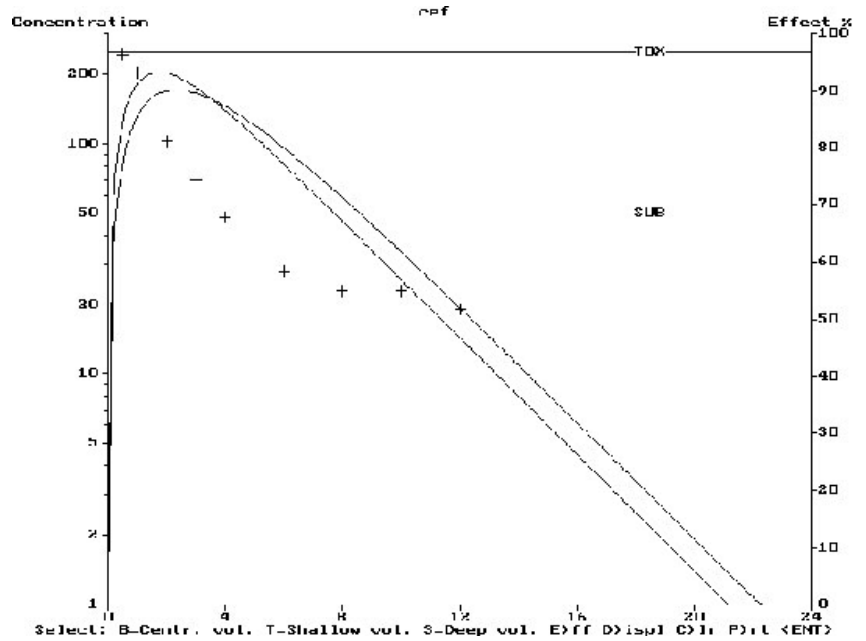
- $\uparrow k_{el} \Rightarrow \dots\dots\dots C_{max}$
- $\uparrow k_{el} \Rightarrow \dots\dots\dots t_{max}$
- $\uparrow k_{el} \Rightarrow \dots\dots\dots AUC$



e) vpliv konstante hitrosti absorpcije (k_a)

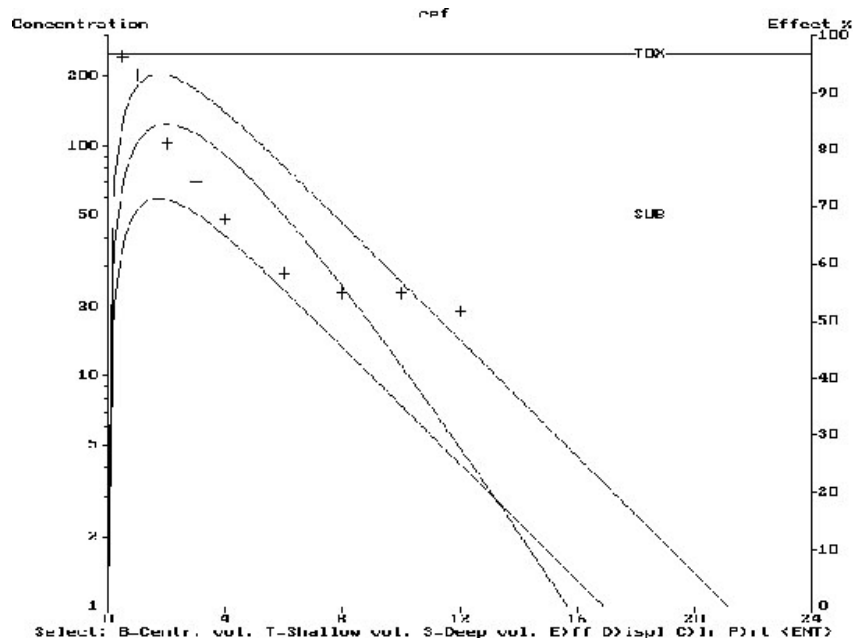
$k_{a1} = 1 \text{ h}^{-1}$
 $k_{a2} = 0.6 \text{ h}^{-1}$

- $\uparrow k_a \Rightarrow \dots\dots\dots C_{max}$
- $\uparrow k_a \Rightarrow \dots\dots\dots t_{max}$
- $\uparrow k_a \Rightarrow \dots\dots\dots AUC$



f) flip – flop učinek

$k_a > k_{el}$ ($k_a = 1 \text{ h}^{-1}$, $k_{el} = 0.29 \text{ h}^{-1}$)
 $k_a < k_{el}$ ($k_a = 0.29 \text{ h}^{-1}$, $k_{el} = 1 \text{ h}^{-1}$)
 $k_a \cong k_{el}$ ($k_a = 0.5 \text{ h}^{-1}$, $k_{el} = 0.5 \text{ h}^{-1}$)

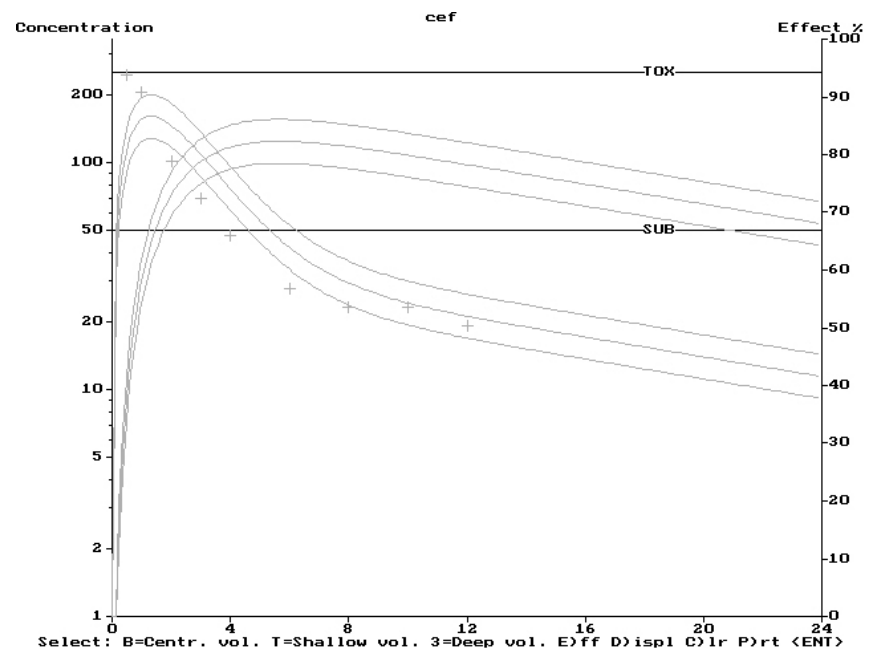


1.4. Dvoprostorni model, peroralna aplikacija

a) vpliv faktorja absorpcije (F)

$F_1 = 1$
 $F_2 = 0.8$
 $F_3 = 0.5$

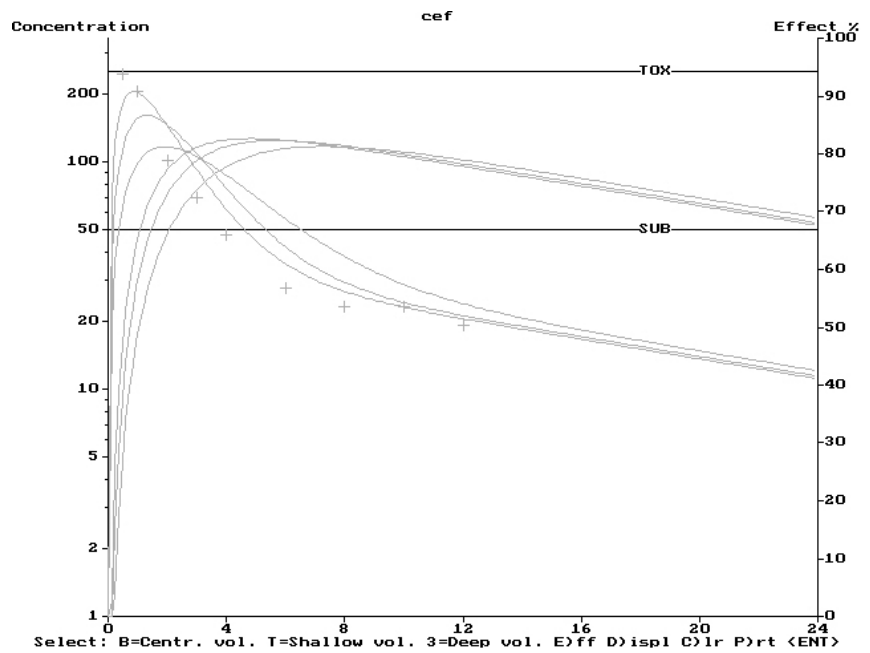
$\uparrow F \Rightarrow \dots\dots\dots c_{max}$
 $\uparrow F \Rightarrow \dots\dots\dots t_{max}$
 $\uparrow F \Rightarrow \dots\dots\dots AUC$



b) vpliv konstante hitrosti absorpcije (k_a)

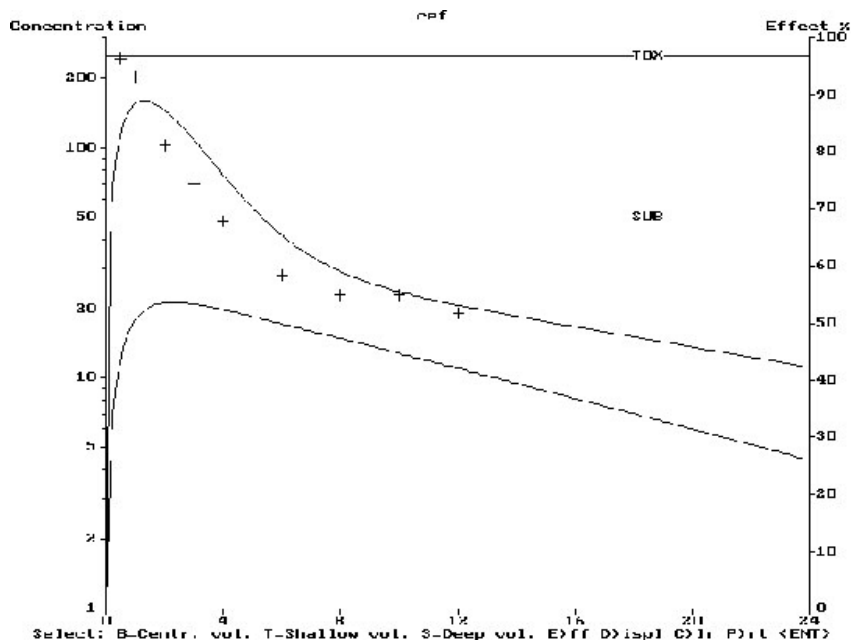
$k_{a1} = 1 \text{ h}^{-1}$
 $k_{a2} = 0.5 \text{ h}^{-1}$
 $k_{a3} = 2 \text{ h}^{-1}$

$\uparrow k_a \Rightarrow \dots\dots\dots C_{\max}$
 $\uparrow k_a \Rightarrow \dots\dots\dots t_{\max}$
 $\uparrow k_a \Rightarrow \dots\dots\dots \text{AUC}$



c) flip – flop učinek

$k_a > k_{el} \quad (k_a = 1 \text{ h}^{-1}, k_{el} = 0.29 \text{ h}^{-1})$
 $k_a < k_{el} \quad (k_a = 0.1 \text{ h}^{-1}, k_{el} = 1 \text{ h}^{-1})$



2. EXCEL

2.1. Enoprostorni model, intravenska infuzija

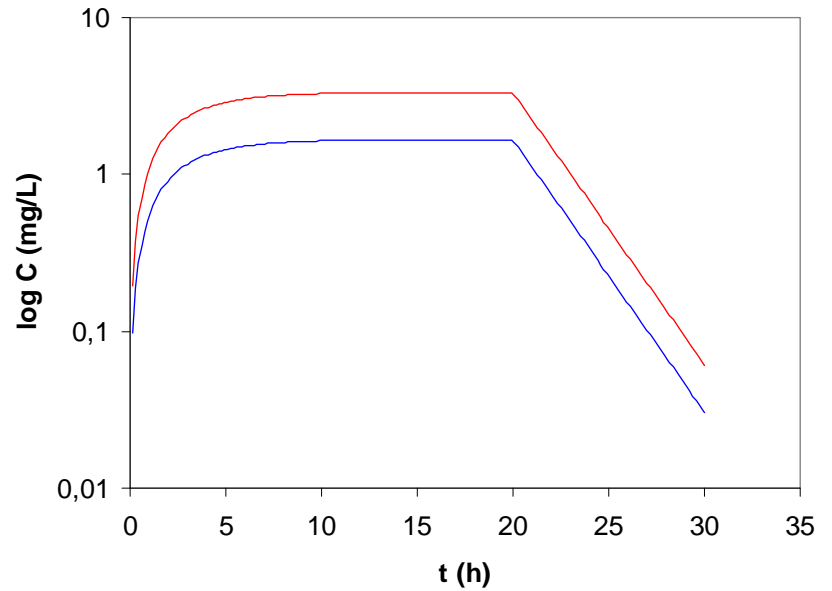
a) vpliv hitrosti dovajanja infuzije (k_0)

$$k_{01} = 10 \text{ mg/h}$$

$$k_{02} = 30 \text{ mg/h}$$

$$\uparrow k_0 \Rightarrow \dots\dots\dots c^{ss}$$

$$\uparrow k_0 \Rightarrow \dots\dots\dots t^{ss}$$



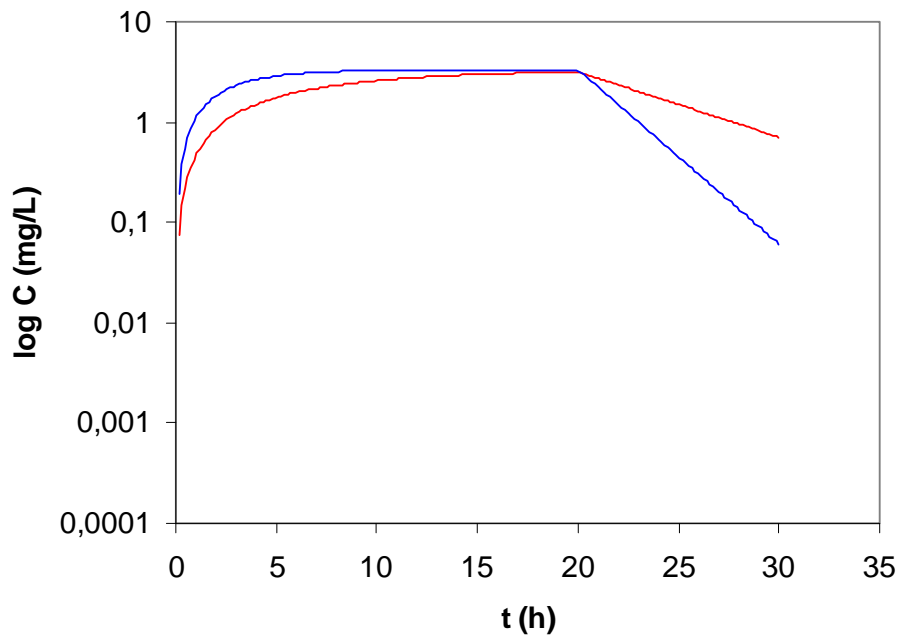
b) vpliv volumna porazdelitve (V_p)

$$V_{p1} = 15 \text{ L} \quad (k_{el1} = 0,4 \text{ h}^{-1})$$

$$V_{p2} = 40 \text{ L} \quad (k_{el2} = 0,15 \text{ h}^{-1})$$

$$\uparrow V_p \Rightarrow \dots\dots\dots c^{ss}$$

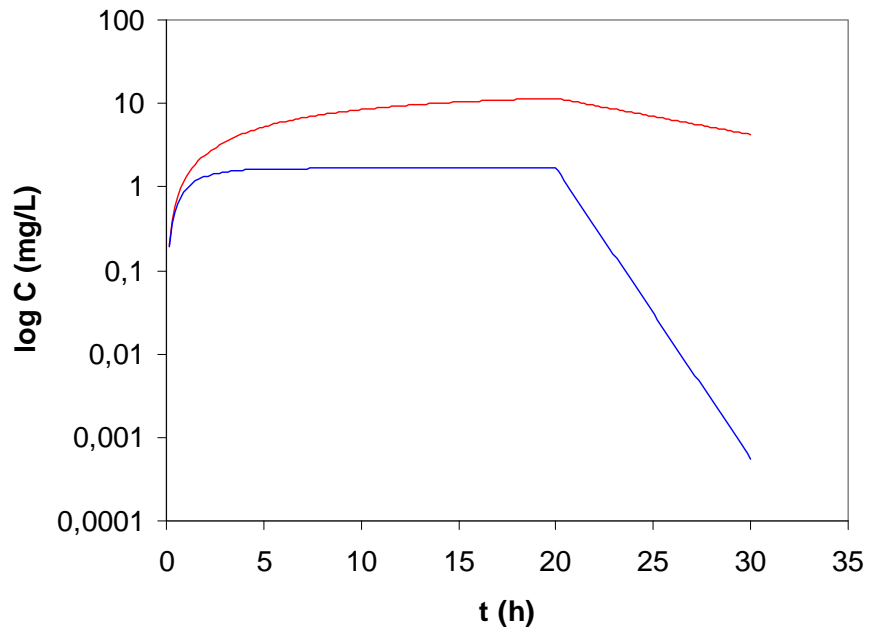
$$\uparrow V_p \Rightarrow \dots\dots\dots t^{ss}$$



c) vpliv konstante hitrosti eliminacije (k_{el}) - posledica spremembe klirensa

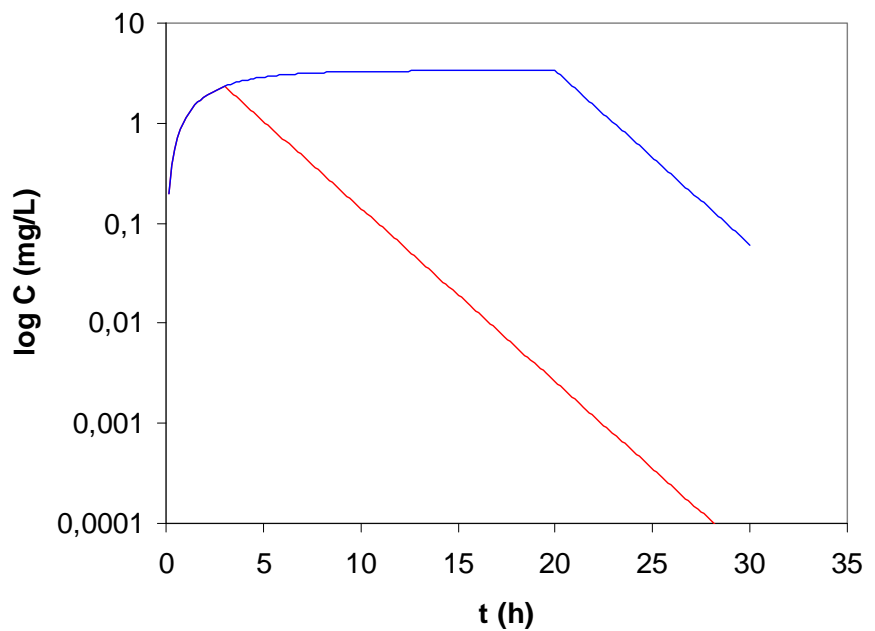
$k_{el1} = 0,1 \text{ h}^{-1}$
 $k_{el2} = 0,8 \text{ h}^{-1}$

$\uparrow k_{el} \Rightarrow \dots\dots\dots c^{ss}$
 $\uparrow k_{el} \Rightarrow \dots\dots\dots t^{ss}$



d) vpliv časa prekinitve infuzije (T)

$T_1 = 3 \text{ h}$
 $T_2 = 20 \text{ h}$



2.2. Enoprostorni model, intravenska injekcija, večkratna aplikacija

a) vpliv odmerka (D)

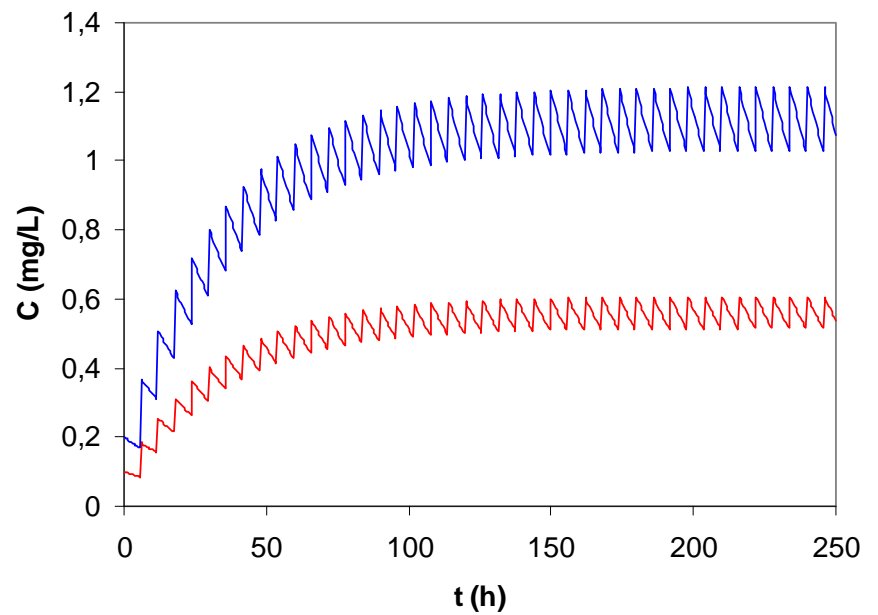
$$D_1 = 10 \text{ mg}$$

$$D_2 = 20 \text{ mg}$$

$$\uparrow D \Rightarrow \dots\dots\dots c^{ss}$$

$$\uparrow D \Rightarrow \dots\dots\dots t^{ss}$$

$$\uparrow D \Rightarrow \dots\dots\dots c_{\max}^{ss} - c_{\min}^{ss}$$



b) vpliv volumna porazdelitve (V_p)

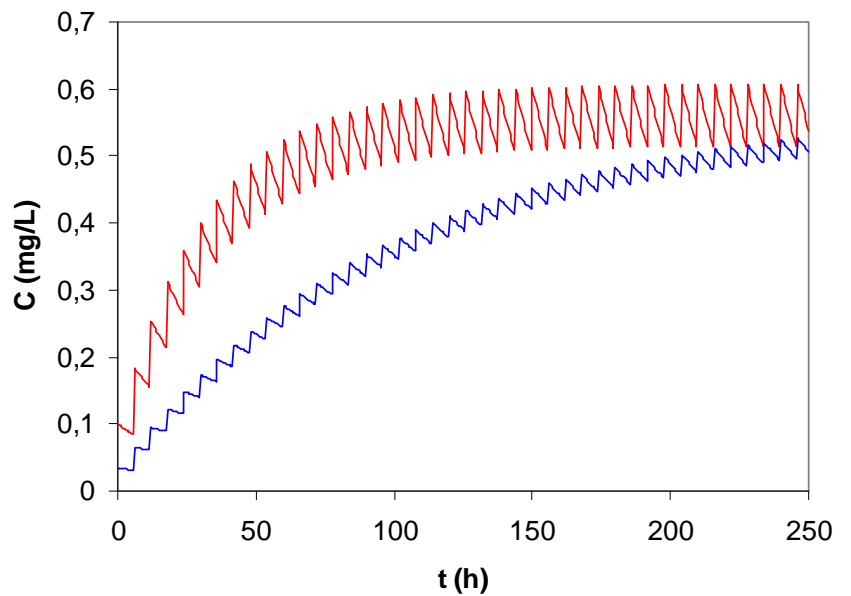
$$V_{p1} = 100 \text{ L} (k_{el1} = 0,03 \text{ h}^{-1})$$

$$V_{p2} = 300 \text{ L} (k_{el2} = 0,01 \text{ h}^{-1})$$

$$\uparrow V_p \Rightarrow \dots\dots\dots c^{ss}$$

$$\uparrow V_p \Rightarrow \dots\dots\dots t^{ss}$$

$$\uparrow V_p \Rightarrow \dots\dots\dots c_{\max}^{ss} - c_{\min}^{ss}$$

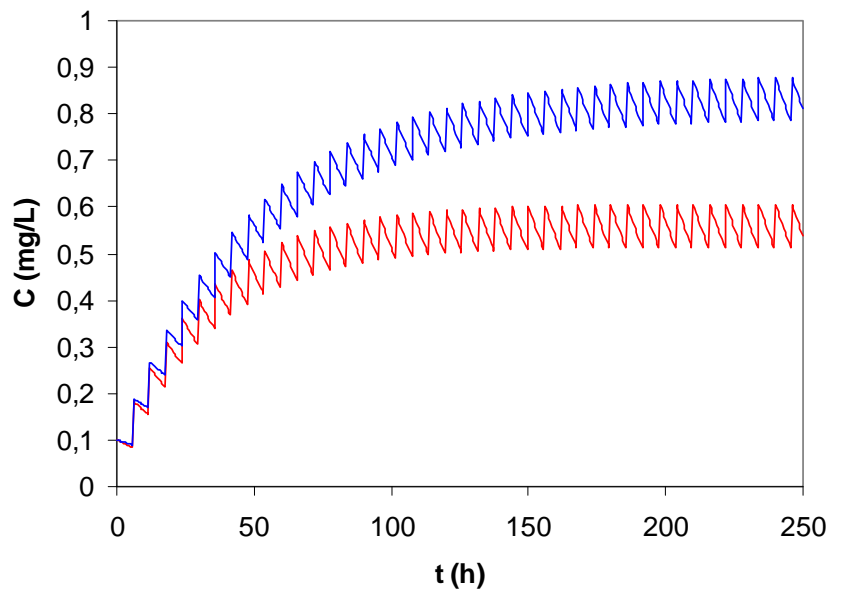


c) vpliv konstante hitrosti eliminacije (k_{el}) - posledica spremembe klirensa

$$k_{el1} = 0,03 \text{ h}^{-1}$$

$$k_{el2} = 0,02 \text{ h}^{-1}$$

$\uparrow k_{el} \Rightarrow \dots\dots\dots c^{ss}$
 $\uparrow k_{el} \Rightarrow \dots\dots\dots t^{ss}$
 $\uparrow k_{el} \Rightarrow \dots\dots\dots c_{max}^{ss} - c_{min}^{ss}$



d) vpliv odmernega intervala (τ)

$$\tau_1 = 8 \text{ h}$$

$$\tau_2 = 6 \text{ h}$$

$\uparrow \tau \Rightarrow \dots\dots\dots c^{ss}$
 $\uparrow \tau \Rightarrow \dots\dots\dots t^{ss}$
 $\uparrow \tau \Rightarrow \dots\dots\dots c_{max}^{ss} - c_{min}^{ss}$

