

VŠB - Technická univerzita Ostrava
Fakulta elektrotechniky a informatiky

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2013

Adéla Zemanová

VŠB – Technická univerzita Ostrava
Fakulta elektrotechniky a informatiky
Katedra kybernetiky a biomedicínského
inženýrství

Model průniku léčiv biologickou membránou
Model of drugs penetration through biological
membrane

2013

Adéla Zemanová

VŠB - Technická univerzita Ostrava
Fakulta elektrotechniky a informatiky
Katedra kybernetiky a biomedicínského inženýrství

Zadání bakalářské práce

Student: **Adéla Zemanová**
Studijní program: B2649 Elektrotechnika
Studijní obor: 3901R039 Biomedicínský technik
Téma: **Model průniku léčiv biologickou membránou**
Model of Drugs Penetration through Biological Membrane

Zásady pro vypracování:

1. Studium problematiky farmakokinetiky.
2. Vytvoření matematického modelu průniku léčiv biologickou membránou.
3. Návrh a realizace funkčního SW modelu průniku léčiv biologickou membránou.
4. Návrh a realizace funkčního uživatelského rozhraní pro práci s modelem.
5. Ověření funkčnosti vytvořeného modelu.
6. Vytvoření laboratorní úlohy dle šablon a standardů BME VŠB – TUO v českém a anglickém jazyce včetně vzorového protokolu.
7. Zhodnocení dosažených výsledků.

Seznam doporučené odborné literatury:

- [1] KITTNAR, Otomar. *Lékařská fyziologie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2011. 790 s. ISBN 978-802-4730-684.
- [2] ALBERTS, Bruce. *Základy buněčné biologie: Úvod do molekulární biologie buňky*. Ústí nad Labem: Espero Publishing, 1998. 630 s. ISBN 80-902-9060-4.
- [3] PENHAKER, Marek, Petr TIEFENBACH a František KOBZA. *Lékařská kybernetika*. 1. vyd. Ostrava: VŠB - Technická univerzita Ostrava, 2007. 80 s. ISBN 978-80-248-1561-9.
- [4] KITTNAR, Otomar a Mikuláš MLČEK. *Atlas fyziologických regulací: 329 schémat*. 1. vyd. Praha: Grada, 2009. 316 s. ISBN 978-80-247-2722-6.
- [5] ECK, Vladimír a Miroslav RAZÍM. *Biokybernetika*. Vyd. 1. Praha: ČVUT, Elektrotechnická fakulta, 1996. 155 s.
- [6] WIJK VAN BRIEVINGH, Rogier P. a Dietmar MÖLLER. *Biomedical modeling and simulation on a PC: a workbench for physiology and biomedical engineering*. New York: Springer-Verlag, c1993. xvi, 517 p. ISBN 3-540-97650-7.

Formální náležitosti a rozsah bakalářské práce stanoví pokyny pro vypracování zveřejněné na webových stránkách fakulty.

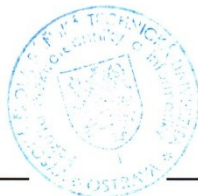
Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Martin Augustynek**

Datum zadání: 16.11.2012

Datum odevzdání: 07.05.2013



doc. Ing. Jiří Koziorek, Ph.D.
vedoucí katedry



prof. RNDr. Václav Snášel, CSc.
děkan fakulty

Prohlašuji, že jsem tuto bakalářskou práci vypracovala samostatně. Uvedla jsem všechny literární prameny a publikace, ze kterých jsem čerpala.

V Ostravě, 7. května 2013

A handwritten signature in blue ink, reading "Adella Zimová". The signature is written in a cursive style with a large initial 'A'.

Na tomto místě bych ráda poděkovala svému vedoucímu bakalářské práce Ing. Martinu Augustynkovi za veškerou pomoc, kterou mi poskytl.

Abstrakt

Předložená bakalářská práce se zabývá problematikou farmakokinetického modelování a následným sestavením těchto funkčních modelů. Ve skutečnosti se jedná o matematické 3 modely představující děje počínající intravaskulárním podáním léčiva až do doby vyloučení z organismu. Výstupem těchto modelů jsou grafické závislosti, jež poskytují rychlou představu o tom, jak se jednotlivé léčivo chová v organismu a za jakou dobu se zcela vyloučí. Hlavní model znázorňuje průnik léčiva přes biologickou membránu při uplatnění stejných principů, avšak model vypovídá o tom, jaké děje se probíhají na biomembráně a v jejím blízkém okolí.

Všechny 4 farmakokinetické modely jsou zpracovány v návaznosti na programové prostředí Matlabu a jeho nadstavbu Simulinku. Zde jsou modely zakresleny pomocí příslušných komponentů knihovny a jsou propojeny s programovacím jazykem Matlabu. Uživatelským ovládacím prostředím je grafické okno GUI, kde uživatel zadává příslušné hodnoty pro následnou aktivaci vytvořených modelů. V rámci zpracování bakalářské práce byla sestavena laboratorní úloha prezentující aplikaci farmakokinetických modelů.

Klíčová slova

Farmakokinetický model, kompartment, biologická membrána, intravaskulární aplikace, Matlab, Simulink

Abstract

The bachelor thesis deals with pharmacokinetics modeling and compilation of functional models. In fact, there are three mathematical models representing actions beginning intravascular drug administration until the elimination from the body. Graphics dependences are outputs of these models, provide a quick idea about behavior of drugs in the body and time period, when is medicine completely eliminated. The main model illustrates the penetration of drug across biological membrane using the same principles, but the model tells of what happens to take place on biomembranes and its surrounding area.

All four pharmacokinetic models are prepared in connection with Matlab and Simulink superstructure. These models are drawn using the appropriate components of library and connected with the programming language Matlab. Graphical GUI window is user control environment, where user insert values for activation of existing models. It was prepared laboratory job presenting the application of pharmacokinetic models during the preparation of this thesis.

Key words

The pharmacokinetic model, compartment, biological membrane, intravascular application, Matlab, Simulink

Seznam použitých zkratk

AE aplikace extravaskulární

AI aplikace intravaskulární

angl. anglicky

lat. latinsky

např. například

tj. to jest

Obsah

1. Úvod.....	- 1 -
2. Farmakokinetika	- 2 -
2.1 Úvod do farmakokinetiky.....	- 2 -
2.2 Způsoby podání léčiva.....	- 3 -
2.2.1 Aplikace intravaskulární (AI)	- 3 -
2.2.2 Aplikace extravaskulární (AE).....	- 3 -
2.3 Pohyb léčivé látky v organismu.....	- 4 -
2.3.1 Biologická membrána (biomembrána).....	- 5 -
2.4 Farmakokinetické pojmy a parametry	- 8 -
2.5 Farmakokinetické modelování.....	- 11 -
2.5.1 Kompartmentové modelování.....	- 11 -
3. Matematické modely	- 15 -
3.1 Model průniku léčiv biologickou membránou.....	- 15 -
3.2 Jednokompartmentový model intravaskulárního podání léčivé látky	- 17 -
3.3 Dvukompartmentový model intravaskulárního podání léčivé látky	- 18 -
4. Návrh realizace SW modelu	- 19 -
4.1 Jednokompartmentový model intravaskulárního podání léčivé látky	- 19 -
4.2 Dvukompartmentový model intravaskulárního podání léčivé látky	- 20 -
4.3 Model průniku léčiva biologickou membránou.....	- 22 -
4.4 Uživatelské ovládací rozhraní GUI a zpracování v Matlabu pro práci s modely	- 25 -
4.4.1 GUI	- 25 -
4.4.2 Kód v Matlabu	- 26 -

5. Ověření funkčnosti modelů	- 28 -
5.1 Zobrazení funkčnosti modelů	- 30 -
5.2 Závěr ověření.....	- 30 -
6. Závěr.....	- 31 -
7. Literatura.....	- 32 -
8. Seznam tabulek.....	- 33 -
9. Seznam grafů	- 34 -
10. Seznam obrázků	- 35 -
11. Seznam přílohy	- 36 -

1. Úvod

V současné době je oblast farmakokinetiky důležitým článkem nejen ve farmacii a lékařství, dotýká se dokonce i technického zaměření v oboru biomedicínské.

Předložená bakalářská práce se zabývá problematikou farmakokinetického modelování a následným sestavením těchto funkčních modelů. V počáteční fázi byly sestaveny matematické modely založené na 1. Fickově zákonu, který určuje hustotu a směr difúzního toku. Jedná se o 3 modely představující děje počínající intravaskulárním (injekčním) podáním léčiva až do doby vyloučení z organismu. Výstupem jsou grafické závislosti, jež poskytují rychlou představu o tom, jak se jednotlivé léčivo chová v organismu a za jakou dobu se zcela vyloučí.

Tyto 3 modely jsou předstupněm čtvrtého, hlavního modelu. Jedná se o model průniku léčiva přes biologickou membránu. Zde jsou uplatňovány stejné principy, avšak model vypovídá o tom, co probíhá na biomembráně a v jejím blízkém okolí.

Všechny 4 farmakokinetické modely jsou zpracovány v těsné návaznosti na programové prostředí Matlabu a jeho nadstavbu Simulinku. Zde jsou modely zakresleny pomocí příslušných komponentů obsáhlé knihovny a propojeny s programovacím jazykem Matlabu. Uživatelským ovládacím prostředím je grafické okno GUI, kde uživatel zadává příslušné hodnoty pro následnou aktivaci vytvořených modelů.

Jako aplikace na toto téma byla sestavena laboratorní úloha pro studijní účely v českém a anglickém jazyce společně s vypracovaným vzorovým protokolem.

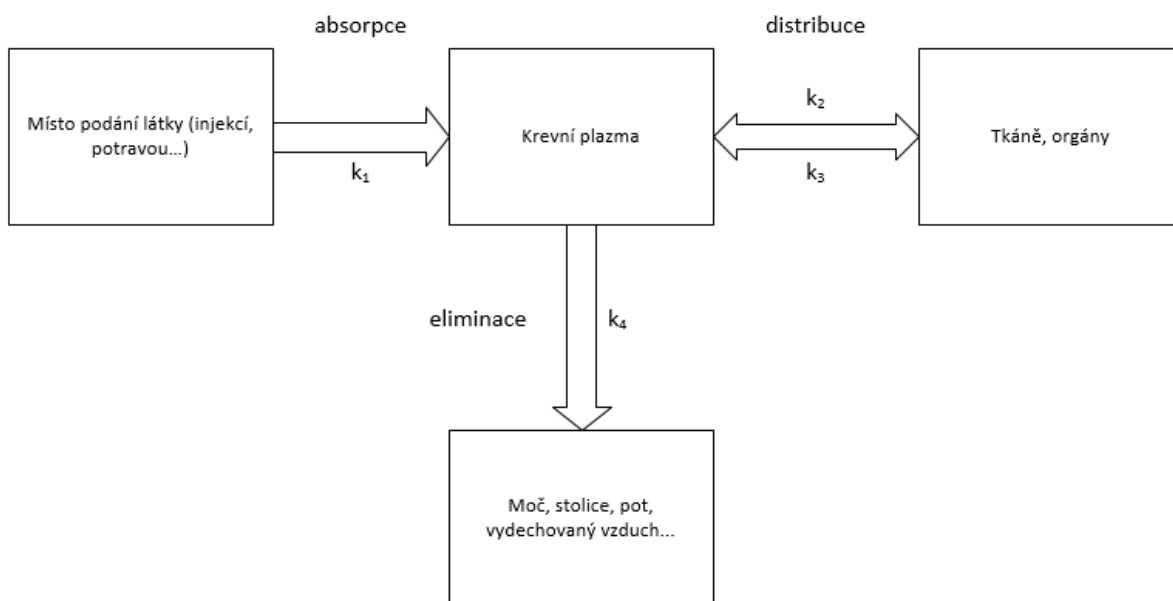
Využití těchto farmakokinetických modelů je možné v situacích, kde přichází do interakce organismus a medikament, pro podporu celkového zdravotního stavu nebo plánování aktivní léčby.

2. Farmakokinetika

2.1 Úvod do farmakokinetiky

Farmakokinetika se zabývá osudem léčiva v organismu po jeho podání a studuje procesy ovlivňující časový průběh koncentrace léčiva prostřednictvím příslušného popisu vhodnými farmakokinetickými parametry. Farmakologickou odpovědí je potom vypracování vhodných matematických modelů jako interpretace těchto údajů. [1], [4]

Léčivo nebo jakákoliv jiná látka, která je do živého organismu určitým způsobem vpravena, v něm po určitou dobu setrvává, buď nezměněná, nebo ve formě metabolitů, a následně je postupně vyloučena z organismu ven. Toto se děje různými cestami, např. ledvinami, plicemi, kůží, střevem, v menší míře mléčnou žlázou u kojících žen, potními žlázami atd. Osud léčiva lze vyjádřit z hlediska kinetického schématem, [4]



Obrázek 1: Farmakokinetické schéma osudu léčiva v organismu [4]

kde $k_1 - k_4$ jsou rychlostní konstanty příslušných farmakokinetických procesů.

Ve farmakokinetice se často využívá kompartmentový přístup, který považuje organismus za soustavu velmi dobře propojených bloků oddělených navzájem biologickými membránami. Za kompartment se pokládá oddíl organismu o jednotné koncentraci léčiva a uniformních podmínkách pro farmakokinetické procesy. [4], [6]

2.2 Způsoby podání léčiva

Účinek organismu na léčivou látku spočívá v jeho vlivu na jednotlivé úseky jejího pohybu v organismu, tj. vlivu na její farmakokinetiku. Tím organismus spolurozhoduje o tom, jak rychle a v jakém množství se léčivá látka dostane do cílové tkáně a o tom, zda se zde vytvoří a udrží koncentrace potřebné k jejímu účinku na receptory. [1]

Interakce léčivé látky s organismem začíná jejím podáním v určité dávce, v určité lékové formě a určitou aplikační cestou. [1]

Z hlediska farmakokinetiky lze podání léčivé látky rozdělit na dva základní druhy:

- a) aplikace intravaskulární
- b) aplikace extravaskulární

2.2.1 Aplikace intravaskulární (AI)

AI je významná tím, že je léčivo podáno přímo do krevního oběhu (z lat. *vascula*=céva, cévy jsou žíly = veny nebo tepny = arterie). Tento druh aplikace je však výjimečný. Jedná se o cestu vstupu léčiva do organismu, na níž nemá žádný podíl absorpce, jako je tomu u ostatních aplikačních cest. Realizována je nejčastěji skrze rychlou *nitrožilní injekci* nebo dlouhodobou *nitrožilní infuzi*. [6]

Tato aplikace má nesporně mnoho výhod, mezi které patří např. 100% biologická dostupnost, nulový vliv potravy, stav střevní stěny a jiné. Intravaskulární aplikace léčivé látky má také řadu nevýhod, např. injekční, tedy invazivní způsob podání. Při něm je poškozen kožní kryt. Proto je nutné, aby tento úkon prováděla výhradně kvalifikovaná osoba. Komplikace mohou nastat u starších či diabetických pacientů nebo narkomanů, kdy je znesnadněn přístup k cévě. Není možno opomenout ani fakt, že AI patří z technologických důvodů mezi finančně nákladnější. [2]

2.2.2 Aplikace extravaskulární (AE)

AE je opakem pro AI, kdy je léčivo podáno mimo krevní oběh. Aplikace je realizována např. *zažívacím ústrojím* (orálně), *konečníkem* (rektálně), *kůží*, *injekcí do svalů*, *pod jazyk do ústní sliznice*, *do nůžky*, *inhalačně* či *lokálně*. [6]

U tohoto druhu aplikace je nezbytná přítomnost absorpce. Ta zahrnuje děj, kdy se molekuly léku dostávají z místa podání do krevního oběhu.

Mezi jednoznačně nejčastější a nejpřirozenější aplikace patří podání perorální (z lat. *per os* = přes ústa/ústý). Podmínkou je však, že pacient spolupracuje s okolním prostředím. U nespolupracujících

nebo dětských pacientů je jistá výhoda v podání perrektálním (z lat. per rectum = přes konečník/konečníkem), kdy dojde k omezení efektu prvního průchodu játry. Dalšími výhodami perrektální aplikace je možnost podání větší dávky než v jedné perorální tabletě nebo také velmi rychlá absorpce po samotné aplikaci. Často se volí jako alternativa k aplikaci intravenózní. [2]

Speciálním případem, patřící do této skupiny je aplikace lokální. Léčivá látka se podává přímo na povrch kůže, sliznic nebo do preformovaných (předem určených) dutin. Vzhledem ke svým fyzikálně chemickým vlastnostem se významněji nevstřebává a vyvolává pouze místní účinek. [1]

2.3 Pohyb léčivé látky v organismu

Pohyb léčivé látky v organismu zahrnuje její:

- a) absorpci
- b) distribuci
- c) metabolismus
- d) exkreci

Jak bylo již dříve uvedeno, absorpce se uplatňuje jen při extravaskulárním podání léčivé látky. Léčivá látka, která se dostala do krve, se distribuuje krevním oběhem do jednotlivých částí organismu.

ad a) absorpce

Proces převodu léčiva z místa podání do krevního oběhu. [1]

ad b) distribuce

Proces, při kterém dochází k rozdělení nebo rozptýlení léčiva z krevního řečiště do jednoho nebo více kompartmentů. [1]

ad c) metabolismus

Přeměna léčiva v živém organismu na jinou sloučeninu (sloučeniny), většinou je tento děj podmíněn biochemickými procesy. [1]

ad d) exkrece

Proces, kterým se organismus zbavuje léčiva, ostatních přijatých látek a jejich metabolitů. Často se používá jako synonymum pro eliminaci. [1]

Léčivé látky jsou vystaveny při svém pohybu organismem, od absorpce přes distribuci až po eliminaci, řadě bariér. Tyto bariéry od sebe oddělují jednotlivé kompartmenty (tělesné prostory) a označují se jako biologické membrány. [1]

2.3.1 Biologická membrána (biomembrána)

Biomembrány lze rozdělit na tři hlavní kategorie.

- a) multicelulární
- b) buněčné
- c) nitrobuněčné

ad a) multicelulární membrány

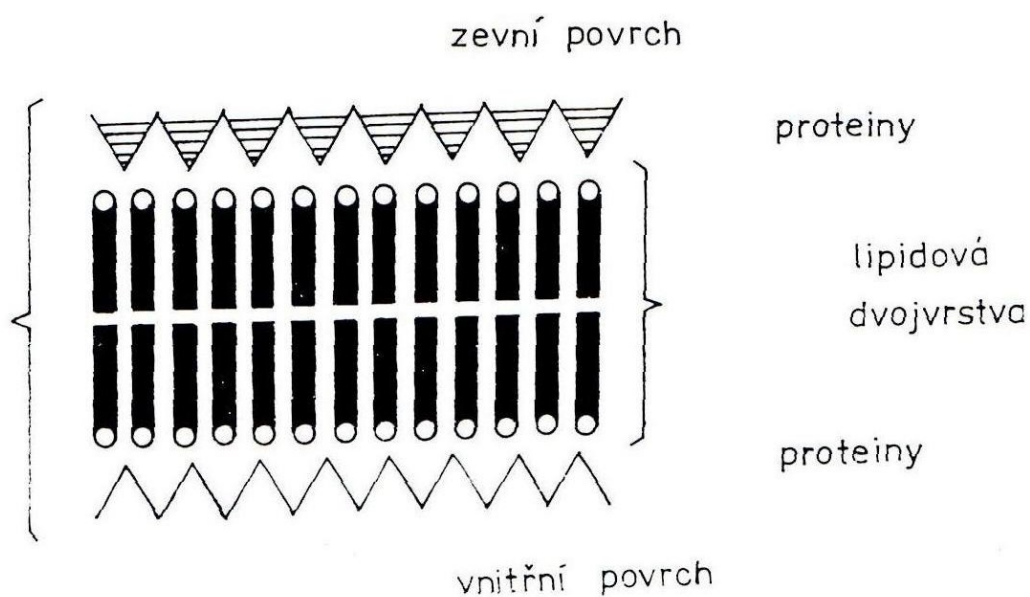
Jsou složeny z jedné nebo více vrstev buněk a mezibuněčné hmoty. Tato struktura membrány se nachází výhradně mezi zevním a vnitřním prostředím (kůže, střevní sliznice, stěna plicních sklípků...) a bariérami oddělující intravaskulární prostor od prostoru extravaskulárního (stěna krevních kapilár). [1]

ad b) buněčné membrány

Nebo též plasmatické či povrchové, oddělují prostor extracelulární od prostoru intracelulárního a tvoří tzv. buněčnou stěnu. [1]

ad c) nitrobuněčné membrány

Tvoří povrch intracelulárních organel. [1]



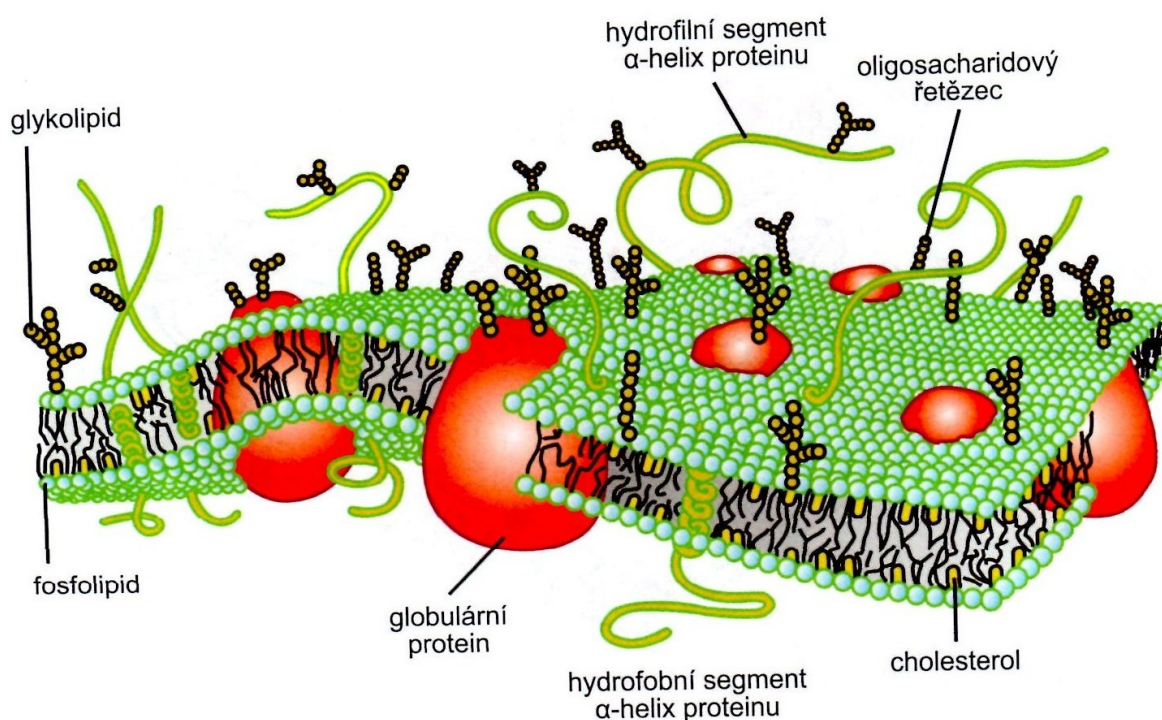
Obrázek 2: Schéma struktury biologické membrány [1]

Struktura biomembrány

Dle klasické představy o biologických membránách lze říci, že jsou tvořeny *mosaikovitě uspořádanými molekulami* lipidů a proteinů a póry naplněnými vodou. Lipidy jsou seřazeny v tzv. dvojvrstvě a proteiny se nacházejí z jedné i druhé strany (vnitřní a vnější) membrány. Tloušťka membrány se pohybuje v rozmezí zhruba 75-100 nm. [1]

Molekuly lipidů jsou k sobě přivráceny svými nepolárními hydrofóbními konci (odpužující vodu), naopak polární hydrofilní konce (schopné vázat vodu) jsou od sebe odvráceny a směřují k povrchům membrány. Tam jsou vázány s opačně nabitými skupinami proteinových molekul. Vnitřní vrstva obsahuje navíc vrstvu globulárně (složena z drobných kuliček) uspořádaných proteinových molekul. [1]

Je prokázáno, že se v biologické membráně nacházejí póry. Z experimentálních studií vyplývá, že velikost těchto pórů je do 4 nm. Tyto velikosti, ale i jejich počty však nejsou stejné u všech biomembrán z jednoho prostého důvodu. Biologická membrána totiž v širším slova smyslu zahrnuje nejen buněčné membrány, ale i bariéry vytvořené seskupením buněk. Je proto třeba počítat s existencí mezer mezi těmito skupinami buněk. [1]



Obrázek 3: Model tekuté mozaiky [5]

Nová představa o biomembráně je taková, že má charakter tzv. *tekuté mozaiky*. Toto uspořádání pak vypadá následovně: některé proteiny (zevní i vnitřní) se zanořují do vrstvy lipidů (fosfolipidů)

a nebo jí prostupují, zatímco jiné jsou na ní jen položeny. Lipidy a proteiny pak konají tzv. laterální pohyb v rovině membrány. [1]

Mechanismy prostupu léčiv přes biomembránu

Vzhledem k fyzikálně-chemickým vlastnostem biomembrán je možné uplatnit čtyři různé mechanismy prostupu léčiv skrz membránu. [1]

- a) prostá difuze
- b) prostup membránovými póry
- c) transport pomocí nosičů
- d) pinocytosa

ad a) prostá difuze

Patří mezi nejdůležitější transportní mechanismus. Tímto způsobem pronikají membránami *molekuly léčivých látek rozpustných v tucích*, prakticky nezávisle na své velikosti, a *neionizované části léčivých látek elektrolytové povahy*. [1]

Podmínkou tohoto děje je vytvoření rozdílných koncentrací léčiva na obou stranách membrány. Probíhá podle koncentračního spádu (gradientu) až do vyrovnání koncentrací (do vytvoření rovnovážného stavu). Prostá difuze není spojena s přesunem látky, ve které je léčivo rozpuštěno. [1]

ad b) prostup membránovými póry

Jedná se o prostup membránovými póry naplněnými vodou. Tento mechanismus však umožňuje pronikání *malých molekul a iontů rozpustných ve vodě* (např. K^+ , Cl^-). Důležitým faktorem je velikost pórů, jež dovolují prostup molekulám menším než je jejich průměr. [1]

ad c) transport pomocí nosičů

Tento mechanismus umožňuje přenos *některých velkých molekul nerozpustných* v biologické membráně a *některých anorganických a organických iontů*. Transport je realizován pomocí nosičů přítomných v membráně, na které se transportovaná látka reversibilně (vratně) naváže. Tento vzniklý komplex volně prochází membránou z jedné její strany na druhou. Pak se molekula z komplexu uvolní a nosič putuje zpět. [1]

Transport se dá rozdělit na dva druhy a sice, probíhá-li proti koncentračnímu spádu, znamená to, že je potřeba dodání energie. Pak hovoříme o aktivním transportu. Naopak je tomu tehdy, pokud transport neprobíhá proti koncentračnímu spádu. V tom případě není nutno dodávat energii a hovoří se o usnadněné (facilitované) difúzi. [1]

ad d) pinocytosa

Pinocytosa umožňuje přenos velkých molekul. Transport je realizován tak, že se vytvoří v biologické membráně výchlípká směrem dovnitř. Výchlípká zachytí molekulu a po jejím uzavření a odškrcení výchlípká od povrchu se dostane do tzv. vakuoly. Odsud je přenesena do nitra buňky, kde se uvolní nebo se přenesne na druhou stranu buněčné membrány směrem ven. [1]

2.4 Farmakokinetické pojmy a parametry

K jasné orientaci v problematice farmakokinetiky je nutno definovat nejčastěji používané pojmy a parametry. U těch, které jsou počitatelné, je nezbytné uvést způsob výpočtu. Vzorce pro jednotlivé farmakokinetické parametry jsou vztaheny k jednodokompartmentovému modelu.

Biologická dostupnost (F)

- je podíl léčiva, který se dostane po jiném než nitrožilním podání do systémového krevního oběhu (velký krevní oběh zásobující okysličenou krví jednotlivé orgány). Biologická dostupnost po nitrožilním podání je rovna jedné (100% podaného léčiva se dostane do systémového krevního oběhu). [4]

$$F = \frac{AUC_{e.v.}}{AUC_{i.v.}} \quad (1)$$

Dávka léčiva (D)

- [g]

- je odměřené množství látky podané do organismu

Distribuční objem (V_d)

- [l], [l/kg]

- odpovídá objemu, ve kterém by se muselo celkové množství léčiva přítomné v těle homogenně rozptýlit (rozpustit), aby bylo dosaženo stejné koncentrace léčiva jako v plazmě. Distribuční objem nepředstavuje objem reálný, jedná se o objem hypotetický. [4]

$$V_d = \frac{D}{c} \quad (2)$$

Distribuční objem centrálního kompartmentu (V_1)

- [l], [l/kg]

- odpovídá objemu, který by obsahoval celkové množství léčiva v koncentraci přítomné v plazmě ($c_{1,0}$) v čase $t=0$, tj. v okamžiku intravaskulárního podání. [4]

$$V_1 = \frac{D}{c_{1,0}} \quad (3)$$

Eliminační poločas ($t_{1/2}$)

- [h], [min]

- je doba, za kterou poklesne koncentrace látky v plazmě na polovinu výchozí hodnoty. [4]

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_e} \quad (4)$$

Kompartment

- nebo také distribuční prostor, je oddíl organismu, kde je jednotná koncentrace léčiva a uniformní podmínky pro farmakokinetické procesy [4]

Léčivo

- je látka nebo směs látek, která je určena k podávání člověku nebo zvířeti k léčení, mírnění, prevenci nebo diagnóze choroby, popřípadě tělesné abnormality nebo jejich symptomů a dále k obnovení, úpravě nebo ovlivňování fyziologických funkcí. [4]

Plazmatická clearance (Cl)

- [cm³/min]

- je teoretický objem plazmy, který je od léčiva úplně očištěn za jednotku času. [4]

$$Cl = \frac{k_e}{c} \quad (5)$$

Plazmatická koncentrace (c)

- [$\mu\text{g}/\text{cm}^3$], [mg/dm^3]

- je koncentrace léčiva v plazmě. Plazmatická koncentrace se číselně téměř rovná sérové koncentraci (koncentrace v krevním séru), ale je větší než krevní koncentrace, protože plazma zaujímá jen část objemu krve. [4]

$$c = \frac{m}{V_d} \quad (6)$$

Plocha pod křivkou koncentrací (AUC = area under the concentration curve)

- je plocha pod křivkou časového průběhu plazmatických koncentrací léčiva. Je nejdůležitějším parametrem míry biologické dostupnosti. [4]

$$AUC = \int_0^{\infty} c \, dt \quad (7)$$

Rychlostní konstanta eliminace (k_e)

- [hod^{-1}], [min^{-1}]

- míra rychlosti eliminace léčiva [4]

$$k_e = \frac{\ln 2}{t_{1/2}} \quad (8)$$

Rychlostní konstanta absorpce (k_a)

- [hod⁻¹], [min⁻¹]

- míra rychlosti absorpce léčiva [4]

$$k_a = \frac{\ln 2}{AUC} \quad (9)$$

2.5 Farmakokinetické modelování

Farmakokinetika si bere za cíl studium kvantitativních zákonitostí pohybu léčivých látek v organismu. Problém ale nastává ve složitosti systému jako živého organismu. Právě tehdy je nutná určitá abstrakce od vztahů, které nejsou podstatné z hlediska pohybu léčivých látek v organismu. [1]

Při tomto modelování je vytvářen abstraktní systém zobrazovaného jevu. Protože je tento náhradní systém vytvářen se zřetelem k pohybu léčivých látek v organismu, je označován jako farmakokinetický model, samotná činnost pak farmakokinetické modelování. [1]

2.5.1 Kompartmentové modelování

Formulace kompartmentových farmakokinetických modelů je založena především na skutečnosti, že je pohyb léčivých látek v organismu značně znesnadňován existencí různých bariér, kterými musí molekuly léčiv pronikat. Mezi významnou bariéru patří nepochybně biologické membrány. [1]

Protože je distribuce léčiva v organismu dějem velmi složitým, značně si farmakokinetika popis tohoto děje zjednodušila pomocí vytváření abstraktních modelů (kompartmentů). Zmíněné kompartmenty tvoří v organismu jednotlivé systémy, přičemž se předpokládá rovnoměrné rozptýlení léčiva v těchto oddílech. [2]

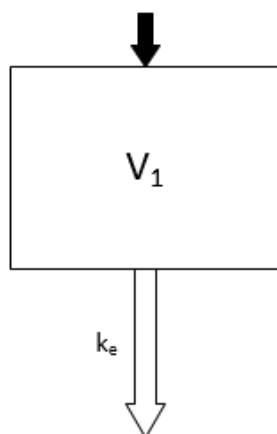
K popisu většiny léčiv slouží nejčastěji jednokompartmentový, dvoukompartmentový, případně vícekompartmentový farmakokinetický model. [2]

Jednokompartmentový model

U jednokompartmentového modelu je brán v potaz pouze jediný kompartment představující celý distribuční prostor farmakokinetického modelu. Ve své podstatě se proces pohybu léčivé látky děje

skrze eliminaci léčiva v případě intravaskulárního podání a podobně, s přidáním procesu absorpce do distribučního prostoru, při extravaskulárním podání. [1]

Přísun či výstup léčiva z kompartmentu je charakterizován skrze rychlostní konstanty - absorpční (k_a) a eliminační (k_e)



Obrázek 4: Schématické znázornění jednokompartimentového modelu[1]

kde:

V_1 distribuční prostor

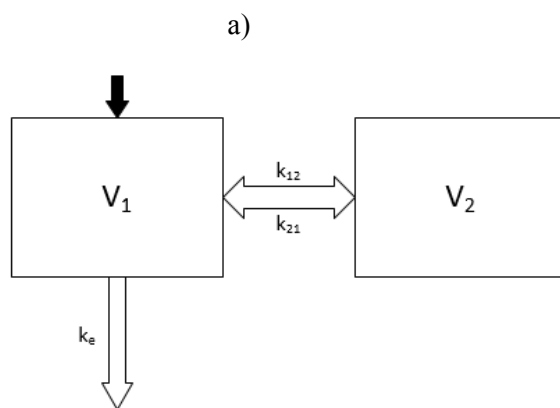
k_e rychlostní konstanta eliminace

Dvoukompartimentový model

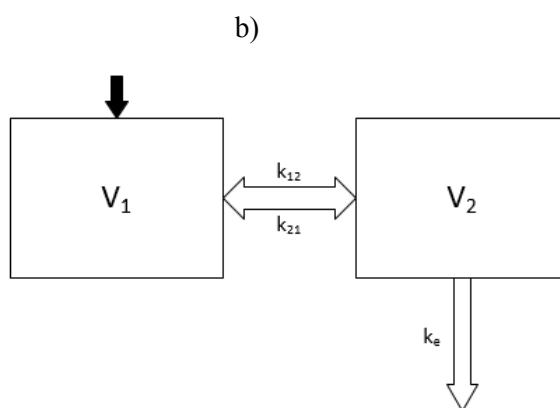
Dvoukompartimentový farmakokinetický model představuje jedinou možnost spojení dvou kompartmentů, ovšem nabízí rovnou tři varianty vyloučení léčiva. Tyto varianty se navzájem liší tím, odkud je předpokládána eliminace. Nabízí se eliminace z obou kompartmentů, z centrálního kompartmentu nebo z periferního kompartmentu, přičemž distribuční prostor je představován dvěma vratně propojenými kompartmenty. [1]

Obecně jsou rychlostní konstanty přestupu z jednoho kompartmentu do druhého označovány jako k_{12} a k_{21} , rychlostní konstanty eliminace a absorpce pak tak, jak je již známo (k_e a k_a).

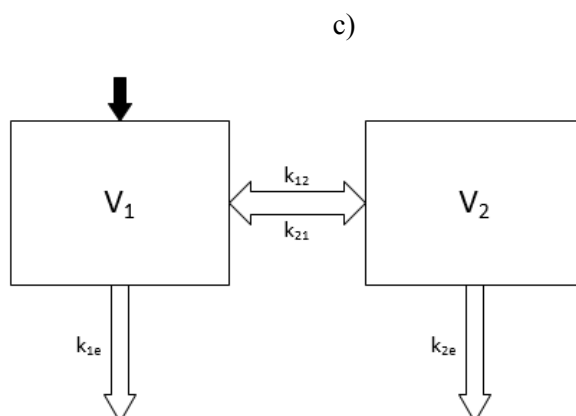
Nejčastěji používaný model je model s eliminací z centrálního kompartmentu. Vstupní kompartment je nazýván centrální (představuje např. krevní oběh), druhý jako periferní (ostatní tkáně). [1]



Obrázek 5: Schématické znázornění dvoukompartimentového modelu s vyměšováním z centrálního kompartmentu [1]



Obrázek 6: Schématické znázornění dvoukompartimentového modelu s vyměšováním z periferního kompartmentu [1]



Obrázek 7: Schématické znázornění dvoukompartimentového modelu s vyměšováním z obou kompartmentů [1]

kde jednotlivé varianty a), b), c) představují tyto parametry:

- V_1 distribuční prostor centrálního kompartmentu,
- V_2 distribuční prostor periferního kompartmentu,
- k_{12} rychlostní konstanta přestupu z centrálního do periferního kompartmentu
- k_{21} rychlostní konstanta přestupu z periferního do centrálního kompartmentu
- k_e rychlostní konstanta eliminace (v případě varianty c) potom k_{1e} jako rychlostní konstanta eliminace z centrálního kompartmentu a k_{2e} jako rychlostní konstanta eliminace z periferního kompartmentu

3. Matematické modely

3.1 Model průniku léčiv biologickou membránou

Aby se léčivá látka dostala do cílového místa v organismu, je pro ni podstatné překonávání biologických bariér, mezi které patří biologické membrány. Nejčastějším mechanismem tohoto přestupu je prostá difuze. [3]

Při matematickém modelování je nutno představit si dva kompartmenty oddělené membránou, přičemž jeden kompartment představuje prostředí před a druhý kompartment naopak prostředí za touto membránou. Tento jev lze matematicky modelovat za použití 1. Fickova zákona.

$$\frac{dX}{dt} = -D \cdot S \frac{dC}{dx} \quad (10)$$

kde:

dX množství látky, které difunduje během časového intervalu dt

S velikost plochy, přes kterou látka difunduje (membrána)

dC/dx koncentrační gradient, neboli změna koncentrace dC , která připadá na vzdálenost dx

D koeficient difúze (konstanta úměrnosti); záporné znaménko vyjadřuje úbytek látky z místa, odkud látka difunduje

Nutno uvažovat, že je léčivo v jednotlivých kompartmentech homogenně rozptýleno a jeho okamžité koncentrace jsou c_1 a c_2 . [3]

Z 1. Fickova zákona tedy plyne:

$$\frac{dX_1}{dt} = -PS(c_1 - c_2) \quad (11)$$

$$\frac{dX_2}{dt} = -PS(c_2 - c_1) \quad (12)$$

kde:

X_1, X_2 okamžitá množství léčiva v kompartmentech 1 a 2

S plocha membrány

c_1-c_2 poměr rozdílu koncentrací ke vzdálenosti dané tloušťkou membrány (nahrazeno za koncentrační gradient dC/dx)

P koeficient permeability

Je-li:

$$c_1 = \frac{X_1}{V_1} \quad (13)$$

a

$$c_2 = \frac{X_2}{V_2} \quad (14)$$

pak:

$$\frac{d X_1}{dt} = -\frac{PS}{V_1} X_1 + \frac{PS}{V_2} X_2 \quad (15)$$

a

$$\frac{d X_2}{dt} = -\frac{PS}{V_1} X_1 + \frac{PS}{V_2} X_2 \quad (16)$$

Při farmakokinetické analýze většinou nejsou známy velikosti objemů, v nichž je látka distribuována, proto se zahrnují do jedné konstanty spolu s P a S zvané rychlostní konstanta průniku k_{ij} (z i-tého kompartmentu do j-tého). [3]

$$\frac{PS}{V_1} = k_{12} \quad (17)$$

$$\frac{PS}{V_2} = k_{21} \quad (18)$$

Lineární rovnice se potom změní na:

$$\frac{dX_1}{dt} = -k_{12}X_1 + k_{21}X_2 \quad (19)$$

$$\frac{dX_2}{dt} = k_{12}X_1 - k_{21}X_2 \quad (20)$$

3.2 Jednokompartmentový model intravaskulárního podání léčivé látky

Jedná se o model s jedním kompartmentem, kde hraje zásadní roli eliminace.

Při modelování jednokompartmentového systému lze vyjít z diferenciální rovnice

$$\frac{dX}{dt} = -k_e X \quad (21)$$

kde:

X množství podané léčivé látky

k_e rychlostní konstanta eliminace

3.3 Dvoukompartmentový model intravaskulárního podání léčivé látky

Při tvoření dvoukompartmentového modelu nutno brát v potaz jeden centrální a druhý periferní kompartment. V tomto konkrétním případě se jedná o typ s vylučováním z centrálního kompartmentu.

Lze vyjít ze dvou diferenciálních rovnic:

$$\frac{dX_1}{dt} = -(k_e + k_{12})X_1 + k_{21}X_2 \quad (22)$$

a

$$\frac{dX_2}{dt} = k_{12}X_1 - k_{21}X_2 \quad (23)$$

kde:

X_1, X_2 okamžitá množství léčiva v kompartmentech 1 a 2

k_{12}, k_{21} rychlostní konstanty průniku

k_e rychlostní konstanta eliminace

4. Návrh realizace SW modelu

Tato část je tvořena v nadstavbovém prostředí programu Matlab, Simulinku. Jelikož samotný Simulink disponuje velmi obsáhlou knihovnou potřebných komponent k různorodému modelování a vytváření schémat, jsou i v tomto případě tyto komponenty plně využity pro sestavení blokových schémat jednotlivých modelových situací. Samotná realizace je potom zpracována v uživatelském grafickém rozhraní GUI.

4.1 Jednokompartmentový model intravaskulárního podání léčivé látky

Pro představu, co se děje s léčivem po jeho podání do organismu, je možné sestavit opět kompartmentové farmakokinetické modely, kde jsou významnou výstupní charakteristikou závislosti koncentrace léčiva na čase.

Pro vytvoření tohoto modelu je vycházeno z jedné rovnice:

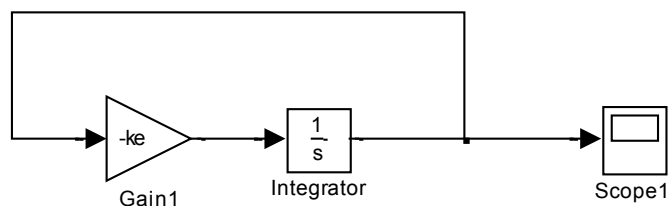
$$\frac{dX}{dt} = -k_e X \quad (24)$$

kde:

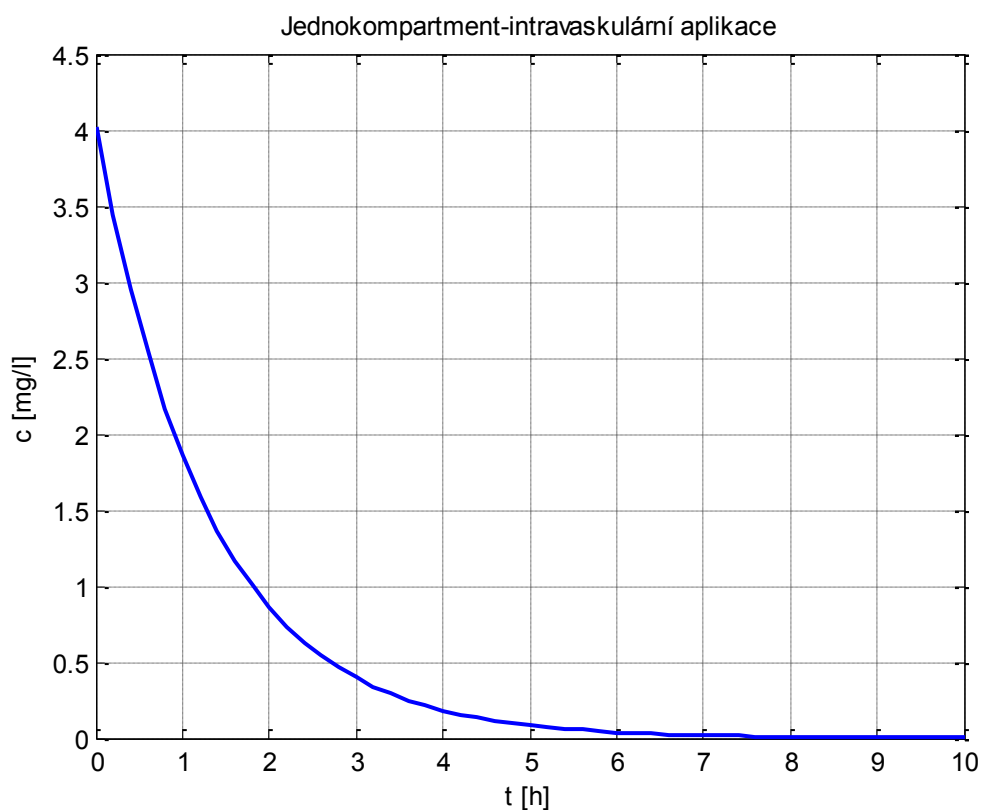
X okamžitě množství léčiva v kompartmentu

k_e rychlostní konstanta eliminace

Blokové schéma vytvořené v Simulinku vypadá následovně. Je složeno ze tří, respektive dvou bloků, přičemž blok Scope je výstupem. Je zde aplikována příslušná diferenciální rovnice se zpětnou vazbou. Na vstup integrátoru přichází hodnota, která je integrována a zpětnou vazbou poslána do bloku Gain, kde je přenásobena hodnotou, která se v něm nachází (záporně vzatá rychlostní konstanta eliminace). Blok Scope představuje možnost zobrazení/vykreslení signálu, který náleží zadaným skutečností.



Obrázek 8: Schéma jednokompartmentového modelu reprezentující intravaskulární podání léčiva



Obrázek 9: Výsledný graf jednokompartmentového modelu při intravaskulárním podání léčiva

Z grafu lze vidět, jak klesá koncentrace léčiva v čase od jeho podání. Přičemž počáteční koncentrace léčiva v čase nula byla číselně rovna 4,015 mg/l.

4.2 Dvoukompartmentový model intravaskulárního podání léčivé látky

Dvoukompartmentové farmakokinetické modelování zahrnuje již pokročilou znalost matematiky. Jeho matematické odvození je velmi složité. Pro představu, jak takový model vypadá,

Lze schematicky opět znázornit pomocí bloků, přičemž je brána v úvahu eliminace z centrálního kompartmentu.

Při sestavení blokového schématu v Simulinku je vycházeno ze dvou příslušných diferenciálních rovnic k tomuto modelu:

$$\frac{dX_1}{dt} = -(k_e + k_{12})X_1 + k_{21}X_2 \quad (25)$$

a

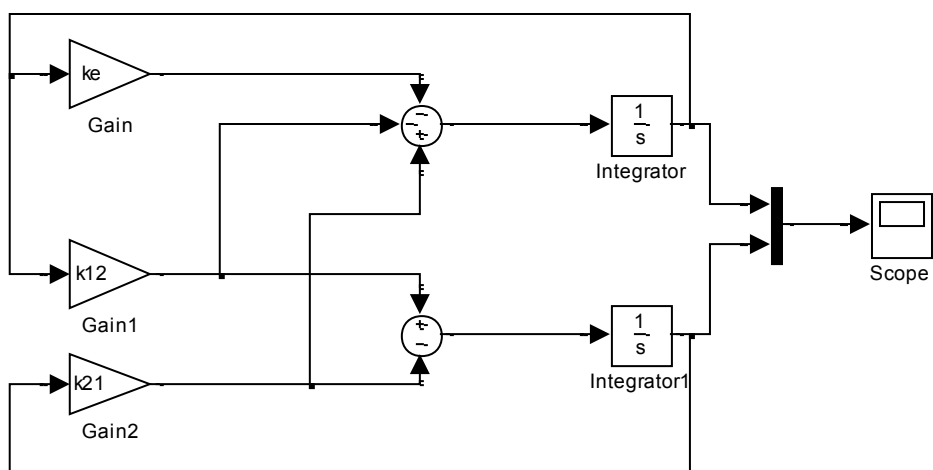
$$\frac{dX_2}{dt} = k_{12}X_1 - k_{21}X_2 \quad (26)$$

kde:

X_1, X_2 okamžitá množství léčiva v kompartmentech 1 a 2

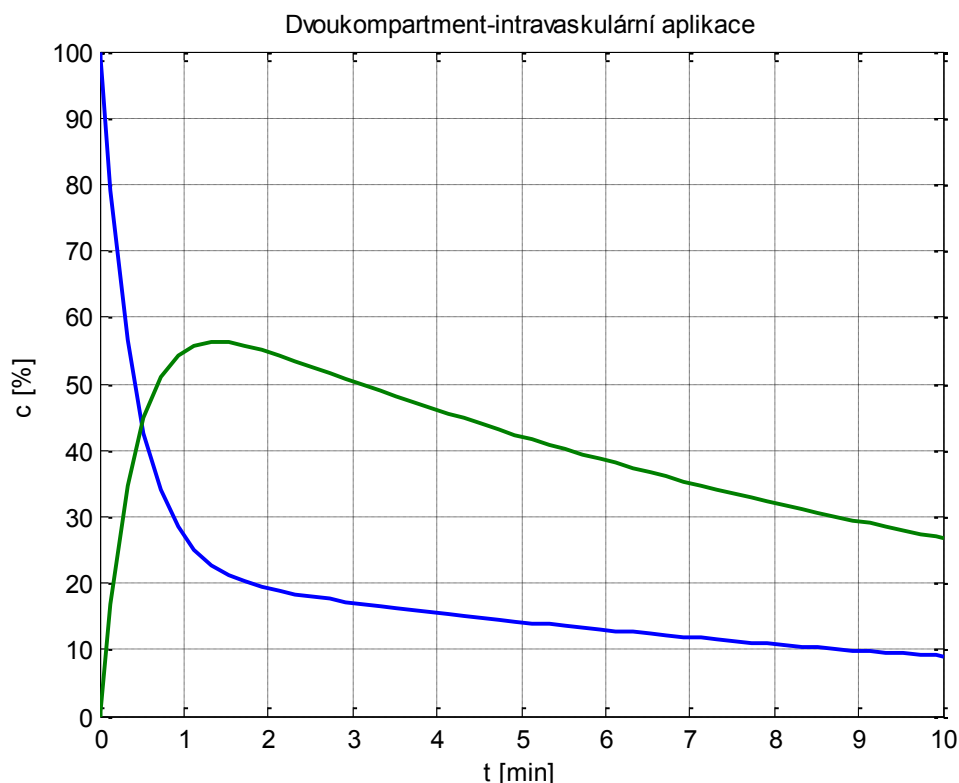
k_{12}, k_{21} rychlostní konstanty průniku

k_e rychlostní konstanta eliminace



Obrázek 10: Schéma dvoukompartmentového modelu reprezentující intravaskulární podání léčiva

Do jednotlivých bloků Gain jsou vloženy rychlostní konstanty. Jak rychlostní konstanta eliminace, tak i rychlostní konstanty přestupu z jednoho do druhého kompartmentu. Dle diferenciální rovnice je použita funkce sčítání a odčítání a blok Integrator opět upravuje hodnotu přicházející na vstup dX_1/dt , respektive dX_2/dt .



Obrázek 11: Výsledný graf dvoukompartmentového modelu při intravaskulárním podání léčiva

Z výsledného grafu lze vidět modrou křivku, jež představuje klesající koncentraci z centrálního kompartmentu a zelenou křivku, která charakterizuje průběh koncentrace v kompartmentu periferním. V periferním kompartmentu se v čase nula nenachází žádné množství léčiva, ale s postupem času se i do této částí dostává. Když zelená křivka dosáhne svého maxima, je v tomto bodě ukončen proces distribuce a nastává samotná eliminace.

4.3 Model průniku léčiva biologickou membránou

Návrh realizace modelu průniku léčiva biologickou membránou je vytvářen v jedné z knihoven programu Matlab, a sice Simulink.

Schematické znázornění jevu odpovídá dvoukompartmentovému modelu, kde není zahrnuta fáze eliminace. Jedná se čistě o přístup léčiva skrze membránu z kompartmentu X_1 do X_2 a naopak.

Pro vytvoření modelu je vycházeno ze dvou diferenciálních rovnic:

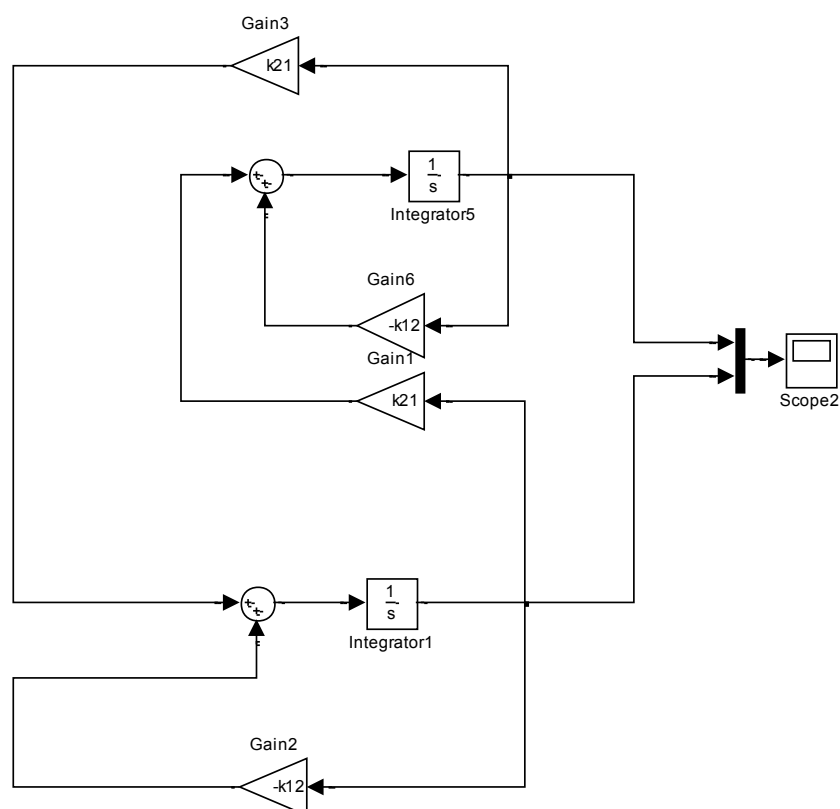
$$\frac{dX_1}{dt} = -k_{12}X_1 + k_{21}X_2 \quad (29)$$

$$\frac{dX_2}{dt} = k_{12}X_1 - k_{21}X_2 \quad (30)$$

kde:

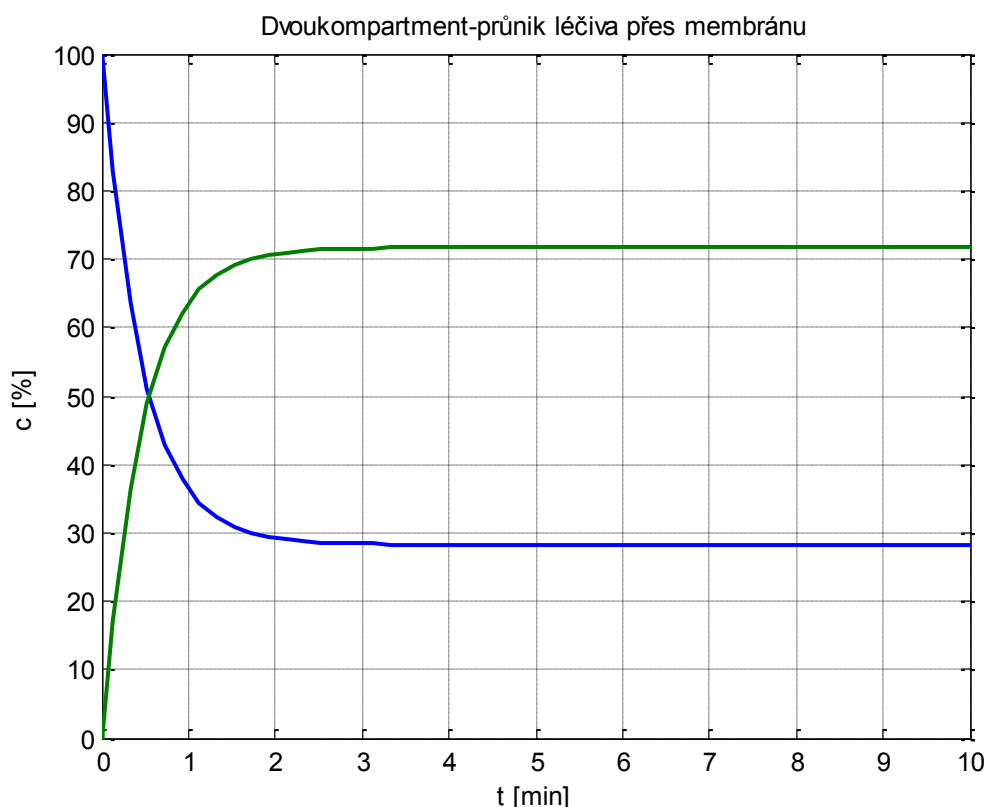
X_1, X_2 okamžitá množství léčiva v kompartmentech 1 a 2

k_{12}, k_{21} rychlostní konstanty průniku



Obrázek 12: Schéma modelu průniku léčiv biomembránou v Simulinku

Do jednotlivých Gainů jsou zadány rychlostní konstanty přestupu přes membránu, buďto kladně nebo záporně vzaté podle příslušné diferenciální rovnice. Jelikož je v tomto modelu použita pouze funkce sčítání, bylo nutné přiřadit konstantám příslušná znaménka (+ -). Funkce integrátoru je opět totožná jako v předchozích modelech, kdy integrují hodnoty přicházející na vstup (dX_1/dt , respektive dX_2/dt).



Obrázek 13: Výsledný graf modelu průniku léčiv biomembránou

Výsledný graf reprezentuje průchod léčiva membránou, kdy přechází léčivá látka z centrálního kompartmentu do kompartmentu periferního. Modrá křivka zastupuje látku podanou do centrálního kompartmentu a zelená křivka reprezentuje látku, která se dostává do periferního kompartmentu z centrálního. V nulovém čase lze vidět rozdíl koncentrací na membráně. Ze strany, kde je látka podaná, je maximální, naopak na druhé straně nulová. Z nulové hodnoty koncentrace narůstá, zatímco z maximální hodnoty klesá. S přibývajícím časem se ale hodnoty koncentrací ustálí.

4.4 Uživatelské ovládací rozhraní GUI a zpracování v Matlabu pro práci s modely

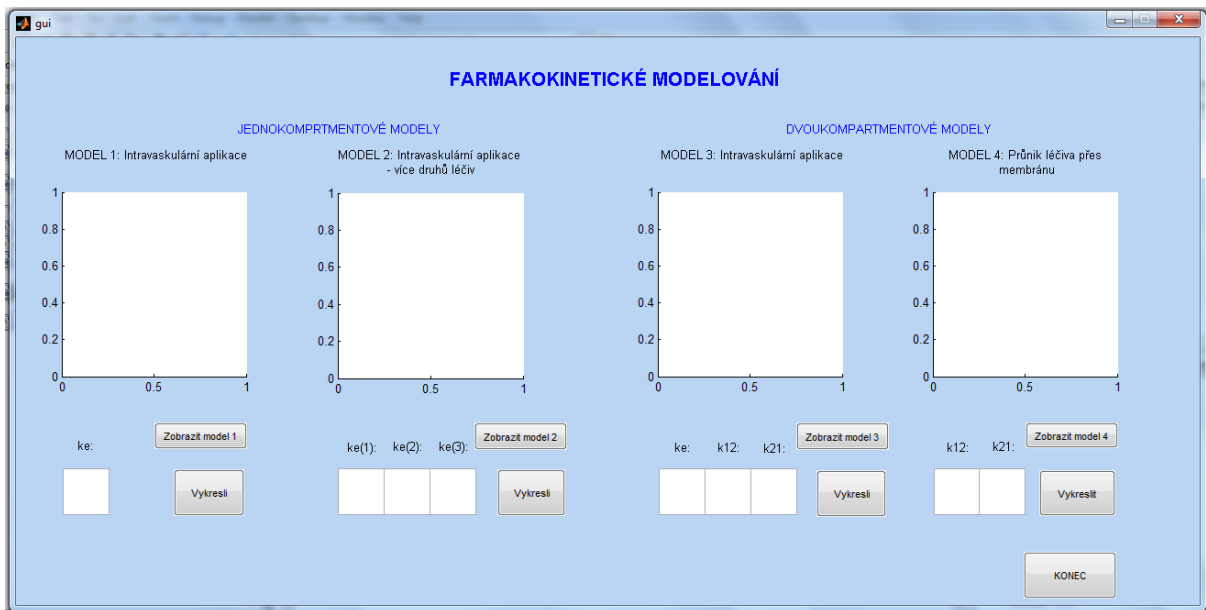
4.4.1 GUI

Neboli grafické uživatelské rozhraní, angl. Graphical User Interface, je prostředí, kde dochází k ovládání předem programovaných prvků. Na monitoru počítače je zobrazováno jedno nebo více oken, které slouží pro grafické vykreslování příslušných výstupů.

Ovládání GUI je intuitivní, kdy uživatel pouhým doplněním, v konkrétním případě jednotlivých rychlostních konstant, do políček k tomu určených vepíše danou hodnotu a následně potvrdí stiskem tlačítka. Tímto se vepsané hodnoty aplikují do modelu a zároveň vykreslí do příslušných grafů.

Konkrétní okno GUI je přizpůsobeno tak, že uživatel do volných políček (edit boxů) vyplňuje číselnou hodnotu. Tato hodnota je často ve formě desetinného čísla, proto je nutno brát zřetel na jeho zápis. Matlab akceptuje pouze desetinnou tečku, nikoliv čárku. Následným stiskem tlačítka „Vykresli“ (pushbutton) se vepsaná hodnota aktivuje v blokovém schématu k příslušnému modelu, přepíše se v něm a na jejím základě se vykreslí i daná závislost do grafu (axes). Mimo vykreslení do grafu se také otevře zvláštní okno (figure), kde je možno si detailněji prohlédnout vykreslenou závislost. Každý model pak disponuje ještě jedním tlačítkem „Zobrazit model“ (pushbutton), kdy se po jeho stisknutí zobrazí kompletní blokové schéma jednotlivých modelů vytvořené v Simulinku. Zde si uživatel může tyto modely prohlédnout, ale také má možnost doplnit nebo změnit parametry v nich. To ovšem není doporučováno ve chvíli, kdy si uživatel není jist tím, co pozmění. Mohlo by to omezit nebo úplně vyrušit správnou funkci samotného modelu.

Ve všech čtyřech modelech jsou obsaženy výše zmíněné funkce tlačítek, či políček s tím rozdílem, že u některých je nutno zadat více konstant.

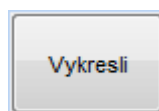


Obrázek 14: Náhled na ovládací prostředí v GUI

4.4.2 Kód v Matlabu

Pro synchronizaci prostředí GUI a Simulinku je nutno dopomoci si kódováním. Ovládání samotného GUI se děje přes Matlab. Aby vše fungovalo tak jak má, je tedy třeba zvolit správné, pokud možno co nejjednodušší kódování.

Pro názornou ukázkou, jak kódování ve skutečnosti vypadá, je představen příklad pro 1. model a tlačítko:



Obrázek 15: Ukázka tlačítka „Vykresli“

```
function Vykresli_model1_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject    handle to Vykresli_model1 (see GCBO)
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles    structure with handles and user data (see GUIDATA)

cla(handles.axes1)                                % vymazání okna grafu

c=str2double(get(handles.edit1,'String')); % převod z řetězce na číslo v
políčku edit1
if isnan(c)                                       % jestliže není do políčka
edit1 vyplněna číselná hodnota, hlásí chybu
    error('zadejte číselnou hodnotu ke')
```

```

end

load_system('jednokompartment') % načtení souboru
jednokompartment
set_param('jednokompartment/Gain1','Gain',num2str(-c)); % nastavení cesty
ke změně parametrů
sim('jednokompartment'); % spuštění
simulace

plot(handles.axes1,model1.time,model1.signals.values); % vykreslení
závislosti do okna grafu (axes1)

xlabel(handles.axes1,'čas [h]');ylabel(handles.axes1,'c [mg/l]'); %
pojmenování os

figure(1); % otevření nového
okna figure(1)

plot(model1.time,model1.signals.values, 'LineWidth',2) % vykreslení
závislosti do nového okna figure(1)
xlabel('t [h]'), ylabel('c [mg/l]') % pojmenování os
v novém okně figure(1)
title('Jednokompartment-intravaskulární aplikace'), grid on; % název
grafu v okně figure(1)

```

5. Ověření funkčnosti modelů

Funkčnost modelu bude ověřena pomocí jiné zobrazovací metody a srovnána s metodou zpracování v programu Matlab a nadstavbovém prostředí Simulink.

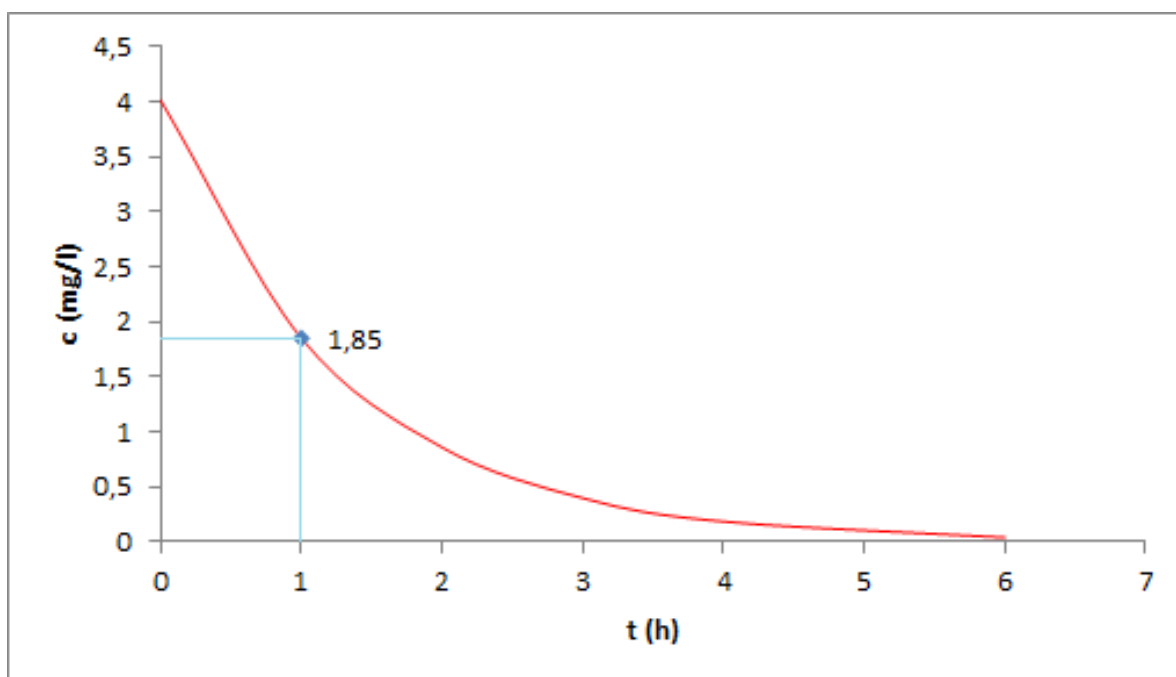
Pro vykreslování jednotlivých závislostí koncentrace léčiva na čase byl použitý program Simulink, v němž byly sestaveny jednotlivé modely dle diferenciálních rovnic. Jelikož všechny modely pracují na tomtéž základě modelování pomocí rovnic, lze skrze jiné zobrazení závislostí porovnat správnost výsledků.

K tomuto porovnání byl vybrán tabulkový procesor Microsoft Excel. Na základě totožných vstupních parametrů v programu Matlab, Simulink a tabulkovém procesoru Microsoft Excel lze porovnat vykreslené závislosti jednotlivými způsoby.

Konkrétní ověřování funkčnosti je založeno na příkladu 1 z příložené laboratorní úlohy. Byly použity právě tyto hodnoty a na nich založeno vykreslení průběhu v tabulkovém procesoru.

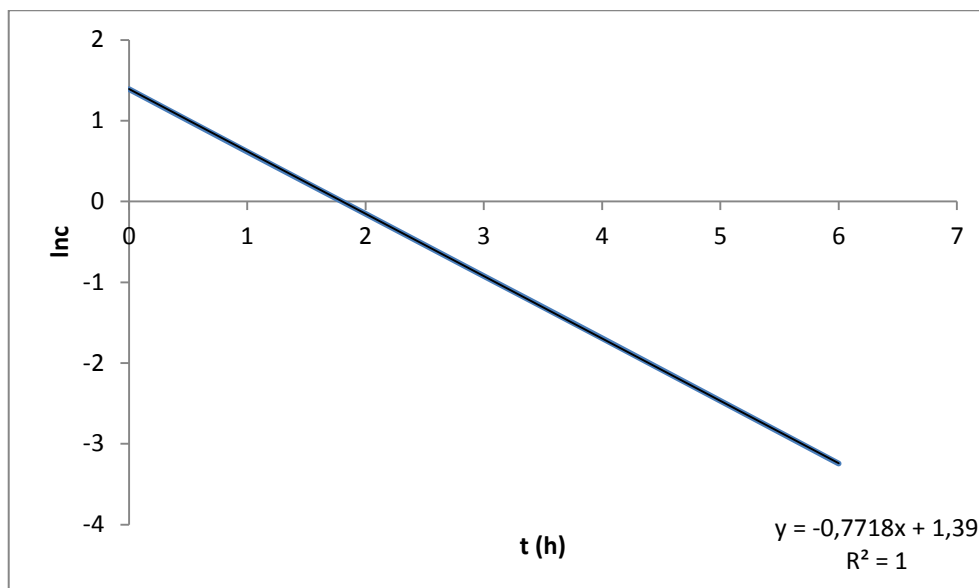
Tabulka 1: Pomocné hodnoty pro vykreslení průběhu v tabulkovém procesoru Microsoft Excel

t [h]	0	1	2	3	4	6
c [mg·dm ⁻³]	4,015	1,85	0,858	0,397	0,184	0,039



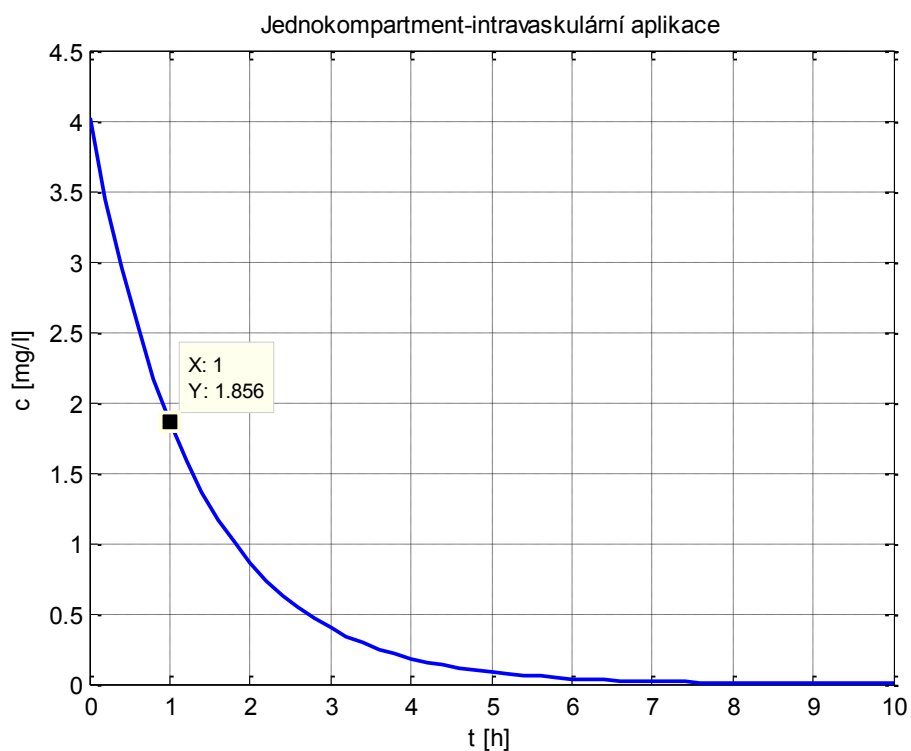
Graf 1: Část ověření pro koncentraci v čase 1 hodina od podání léčiva tabulkovým procesorem

Za pomoci rovnice regrese byla stanovena rychlostní konstanta eliminace.



Graf 2: Logaritmická závislost s rovnicí regrese

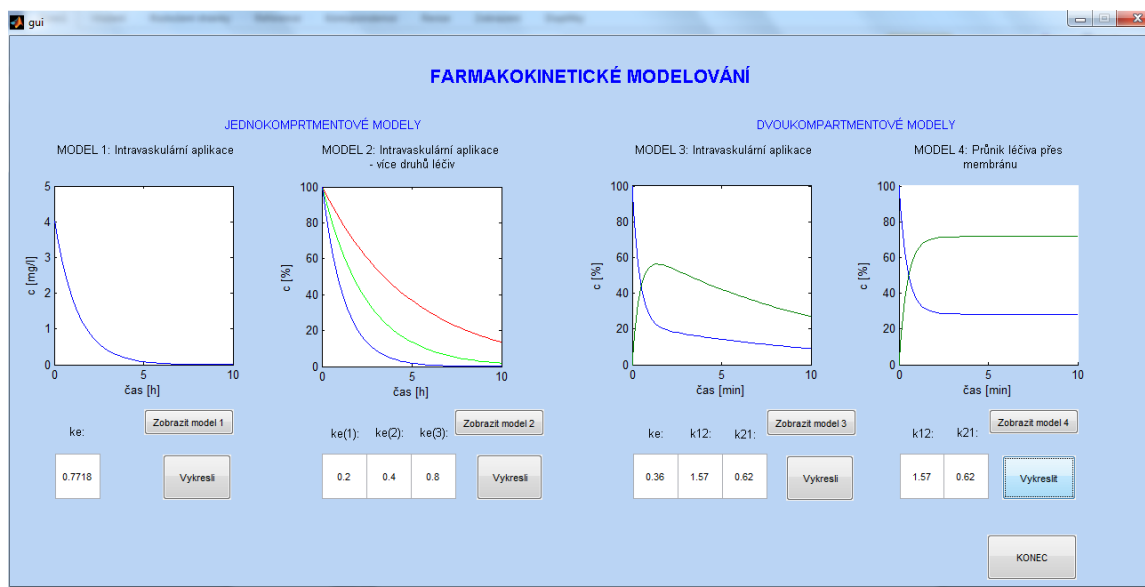
Rychlostní konstanta eliminace byla stanovena na hodnotu $0,7718 \text{ h}^{-1}$. Dále byla vložena do jednokompartmentového modelu v ovládacím prostředí GUI a následně vykreslena.



Graf 3: Část ověření pro koncentraci v čase 1 hodina od podání léčiva Matlabem

5.1 Zobrazení funkčnosti modelů

Pro názornou představu, jak vypadá okno GUI při aktivování všech modelů.



Obrázek 16: Náhled na ovládací prostředí v GUI ve stavu všech aktivovaných modelů

5.2 Závěr ověření

Jak je možno vidět výše na ověření, v čase 1 hodina od samotného podání léčiva se v konkrétním případě hodnota koncentrace pohybuje ve stejném rozmezí. U tabulkového procesoru Microsoft Excel je to 1,85 mg/l a prostřednictvím Matlabu zaokrouhleno o jedno desetinné místo výše 1,856 mg/l.

Lze tedy konstatovat, že funkčnost modelů zpracovaných v prostředí Matlab, Simulink funguje správně.

6. Závěr

V bakalářské práci jsem studovala problematiku farmakokinetických dějů a modelování. Přes studium teorie obecné farmakokinetiky jsem přistoupila k řešení matematických modelů, které jsou předstupněm pro vytvoření blokových schémat jednotlivých kompartmentových modelů. Na jejich základě je celé modelování založeno. Přesněji se jedná o odvozené diferenciální rovnice z 1. Fickova zákona, který určuje směr a hustotu difúzního toku. Tato teorie je aplikovaná právě na léčiva, jež procházejí skrze biologické membrány právě procesy difúze.

Příslušné diferenciální rovnice se staly základem pro vytvoření blokových schémat k jednotlivým čtyřem modelům, byly sestaveny v nadstavbovém prostředí Matlabu, Simulinku.

Tři vytvořené modely řeší situaci, kdy je léčivo do organismu aplikováno injekčně a sleduje jeho koncentraci v těle od samotného podání až po vyloučení z organismu ven. Čtvrtý, hlavní model této práce se zabývá osudem léčiva na biologické membráně a v jejím blízkém okolí. Výstupem tohoto bodu je grafické zobrazení děje.

Na všechny čtyři modely jsem aplikovala laboratorní úlohu v českém i anglickém jazyce, kde jsou modely ovládány přes uživatelské rozhraní GUI. Toto ovládání je intuitivní a snadné. Uživatel zadává potřebné konstanty do jednotlivých políček a následně potvrzuje tlačítkem jejich uložení a následné vykreslení do grafů. Vypracováním této laboratorní úlohy dostává řešitel obecný přehled o tom, jak se mohou jednotlivá léčiva chovat v organismu na základě příslušných rychlostních konstant, které jsou pro ně specifické. Je schopen vyhodnotit rychlost distribuce a eliminace léčiva v těle.

Nesnadná úloha se ukázala ve smyslu zjištění reálných rychlostních konstant pro konkrétní léčiva. Zde nelze využít ani experimentálního měření. Proto je toto řešení zobecněno za použití odborné literatury, jelikož si farmaceutické firmy tyto informace pečlivě hlídají.

Bakalářská práce mě obohatila o zkušenosti s programem Matlab. Vzájemné propojení funkcí Matlabu a Simulinku v rámci těchto dynamických systémů je velmi příjemnou alternativou složitějších programovacích jazyků.

Body mé bakalářské práce jsou splněny i ověřeny, farmakokinetické modely s uživatelským ovládacím prostředím v GUI je plně funkční. Dalším rozšířením této práce by mohlo být obohacení ve smyslu definování nežádoucích procesů, které se na pohybu léčiva uvnitř organismu mohou podílet. Využití je pak možné nalézt zejména v lékařských oborech v situacích, kdy je nezbytně důležité hlídat koncentraci léčiva v těle a znát přesný okamžik jeho úplného vyloučení, např. v oblasti anestezie.

7. Literatura

- [1] ZÁTHURECKÝ, Ladislav a kol. *Biofarmácia a farmakokinetika*. 1. vyd. Martin: Osveta, 1989. 561 s. ISBN 80-217-0068-8.
- [2] DOSTÁLEK, Miroslav a kol. *Farmakokinetika*. 1. vyd. Praha: Grada, 2006. 220 s. ISBN 80-247-1464-7.
- [3] POTŮČEK, Jiří. *Metodologie modelování biologických systémů*. ČVUT Praha, 2009. 191 s. ISBN 978-80-01-04412-4.
- [4] CÍDLOVÁ, Hana, ŠTĚPÁN, Jiří. *Příklady z fyzikální chemie IVb*. Masarykova univerzita Brno, 2008. 165 s. ISBN 978-80-210-4604-7.
- [5] KITTNAR, Otomar a kol. *Lékařská fyziologie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2011. 800 s. ISBN 978-80-247-3068-4.
- [6] KOMERS, Karel a kol. *Základy farmakokinetiky*. Univerzita Pardubice, 2011. 88 s. ISBN 978-80-7395-437-6.
- [7] WIJK VAN BRIEVINGH, R a Dietmar MÖLLER. *Biomedical modeling and simulation on a PC: a workbench for physiology and biomedical engineering*. New York: Springer-Verlag, c1993. xvi. 517 p. ISBN 35-409-7650-7.
- [8] ECK, Vladimír a Miroslav RAZÍM. *Biokybernetika*. 1. vyd. Praha: ČVUT, Elektrotechnická fakulta, 1996. 155 s.
- [9] PENHAKER, Marek, Petr TIEFENBACH a František KOBZA. *Lékařská kybernetika*. 1. vyd. Ostrava: VŠB - Technická univerzita Ostrava, 2007. 80 s. ISBN 978-80-248-1561-9.

8. Seznam tabulek

Tabulka 1 Pomocné hodnoty pro vykreslení průběhu v tabulkovém procesu Microsoft Excel

9. Seznam grafů

- Graf 1 Část ověření pro koncentraci v čase 1 hodina od podání léčiva tabulkovým procesorem
- Graf 2 Logaritmická závislost s rovnicí regrese
- Graf 3 Část ověření pro koncentraci v čase 1 hodina od podání léčiva Matlabem

10. Seznam obrázků

Obrázek 1	Farmakokinetické schéma osudu léčiva v organismu
Obrázek 2	Schématické znázornění jednokompartmentového modelu
Obrázek 3	Schématické znázornění dvoukompartmentového modelu s výhradním vylučováním z centrálního kompartmentu V_1
Obrázek 4	Schématické znázornění dvoukompartmentového modelu samotného průniku léčiva přes biomembránu
Obrázek 5	Schématické znázornění dvoukompartmentového modelu s vyměšováním z centrálního kompartmentu
Obrázek 6	Schématické znázornění dvoukompartmentového modelu s vyměšováním z periferního kompartmentu
Obrázek 7	Schématické znázornění dvoukompartmentového modelu s vyměšováním z obou kompartmentů
Obrázek 8	Schéma jednokompartmentového modelu reprezentující intravaskulární podání léčiva
Obrázek 9	Výsledný graf jednokompartmentového modelu při intravaskulárním podání léčiva
Obrázek 10	Schéma dvoukompartmentového modelu reprezentující intravaskulární podání léčiva
Obrázek 11	Výsledný graf dvoukompartmentového modelu při intravaskulárním podání léčiva
Obrázek 12	Schéma modelu průniku léčiv biomembránou v Simulinku
Obrázek 13	Výsledný graf modelu průniku léčiv biomembránou
Obrázek 14	Náhled na ovládací prostředí v GUI
Obrázek 15	Ukázka tlačítka „Vykesli“
Obrázek 16	Náhled na ovládací prostředí v GUI ve stavu všech aktivovaných modelů

11. Seznam přílohy

Příloha 1 – Laboratorní úloha – česky

Příloha 2 – Laboratorní úloha – anglicky

Příloha 3 – Laboratorní úloha – vzorový protokol

Příloha 4 – Příloha CD

Přílohy

Příloha 1 - Laboratorní úloha – česky

1. Farmakokinetické modelování

1.1 Cíl úlohy

Prostřednictvím této laboratorní úlohy se naučíte:

- pracovat s farmakokinetickým modelem
- vykreslovat závislost koncentrace léčiva v čase za účelem pochopení rozdílů klesajícího účinku různých látek
- vykreslit křivky přestupu léčiva přes biologickou membránu z jedné strany na druhou
- vypočítat důležité farmakokinetické parametry
- vyhodnocovat konkrétní grafy pomocí software

1.2 Zadání

1. Prostudujte teoretickou část k laboratorní úloze.
2. Pro jednotlivé modely si připravte potřebné výpočty (viz pracovní postup) k tomu, abyste byli schopni vykreslit závislost koncentrace na čase.
3. V posledním bodu zadání použijte zjištěné konstanty k vykreslení samotného průniku léčiva přes membránu.
4. Veškeré výpočty a výstupní závislosti okomentujte a přiložte k protokolu.
5. Na závěr vypracujte kontrolní otázky.

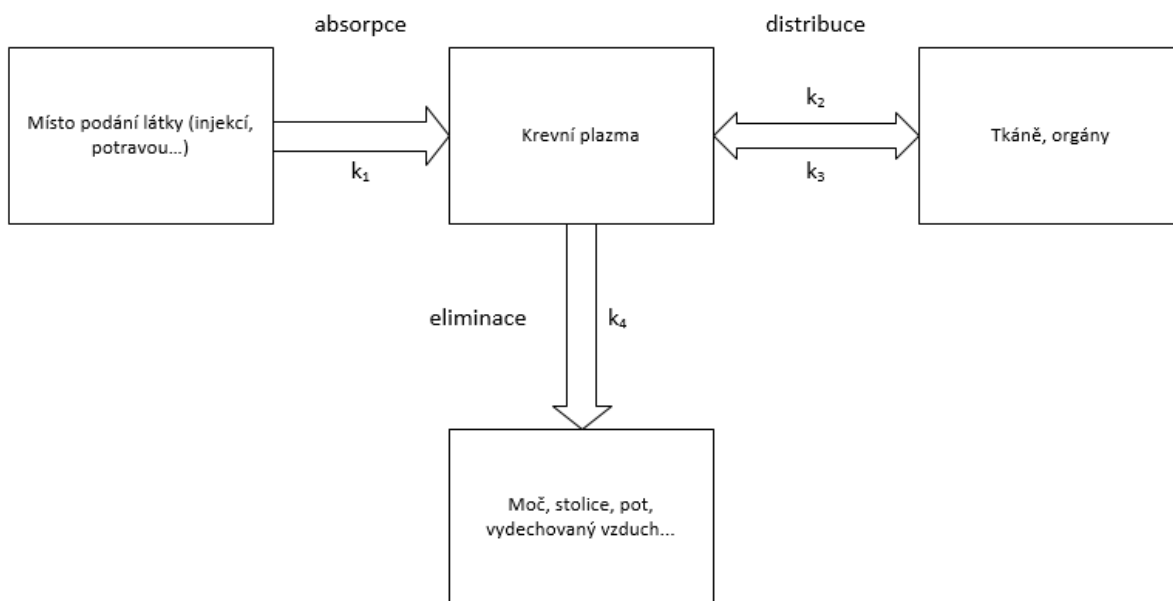
1.3 Použité vybavení

- PC pracoviště s programem Matlab a tabulkovým procesorem Excel

1.4 Teoretický rozbor

Farmakokinetika se zabývá osudem léčiva v organismu po jeho podání a studuje procesy ovlivňující časový průběh koncentrace léčiva prostřednictvím příslušného popisu vhodnými farmakokinetickými parametry. Farmakologickou odpovědí je potom vypracování vhodných matematických modelů jako interpretace těchto údajů. [1], [4]

Látka (léčivo či jakákoliv jiná látka), která je do živého organismu určitým způsobem vpravena, v něm po určitou dobu setrvává, buď nezměněná, nebo ve formě metabolitů, a následně je posupně vyloučena z organismu ven. Toto se děje různými cestami, např. ledvinami, plicemi, kůží, střevem, v menší míře mléčnou žlázou u kojících žen, potními žlázami atd. Osud léčiva lze vyjádřit z hlediska kinetického schématem, [4]



Obrázek 1: Farmakokinetické schéma osudu léčiva v organismu [4]

kde:

k_1 - k_4 jsou rychlostní konstanty příslušných farmakokinetických procesů.

Ve farmakokinetice se často využívá kompartmentový přístup, který považuje organismus za soustavu velmi dobře propojených kompartmentů oddělených navzájem biologickými membránami. Za kompartment se pokládá oddíl organismu o jednotné koncentraci léčiva a uniformních podmínkách pro farmakokinetické procesy. [4]

1.4.1 Důležité farmakokinetické parametry

K jasné orientaci v problematice farmakokinetiky je nutno definovat nejčastěji používané pojmy a parametry. U těch, které jsou počitatelné, je nezbytné uvést způsob výpočtu. Vzorce pro jednotlivé farmakokinetické parametry jsou vztaheny k jednokompartmentovému modelu.

- Biologická dostupnost (F)

- je podíl léčiva, který se dostane po jiném než nitrožilním podání do systémového krevního oběhu (velký krevní oběh zásobující okysličenou krví jednotlivé orgány). Biologická dostupnost po nitrožilním podání je rovna jedné (100% podaného léčiva se dostane do systémového krevního oběhu). [4]

$$F = \frac{AUC_{e.v.}}{AUC_{i.v.}} \quad (1)$$

- Dávka léčiva (D)

- [g]

- je odměřené množství látky podané do organismu

- Distribuční objem (V_d)

- [l], [l/kg]

- odpovídá objemu, ve kterém by se muselo celkové množství léčiva přítomné v těle homogenně rozptýlit (rozpustit), aby bylo dosaženo stejné koncentrace léčiva jako v plazmě. Distribuční objem nepředstavuje objem reálný, jedná se o objem hypotetický. [4]

$$V_d = \frac{D}{c_0} \quad (2)$$

- Eliminační poločas ($t_{1/2}$)

- [h], [min]

- je doba, za kterou poklesne koncentrace látky v plazmě na polovinu výchozí hodnoty. [4]

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_e} \quad (3)$$

- Plazmatická clearance (Cl)

- [cm³/min]

- je teoretický objem plazmy, který je od léčiva úplně očištěn za jednotku času. [4]

$$Cl = k_e \cdot V_d \quad (4)$$

- Plazmatická koncentrace (c)

- [$\mu\text{g}/\text{cm}^3$], [mg/dm^3]

- je koncentrace léčiva v plazmě. Plazmatická koncentrace se číselně téměř rovná sérové koncentraci (koncentrace v krevním séru), ale je větší než krevní koncentrace, protože plazma zaujímá jen část objemu krve. [4]

$$c = \frac{m}{V_d} \quad (5)$$

- Plocha pod křivkou koncentrací (AUC = area under the concentration curve)

- je plocha pod křivkou časového průběhu plazmatických koncentrací léčiva. Je nejdůležitějším parametrem míry biologické dostupnosti. [4]

$$AUC = \int_0^{\infty} c \, dt \quad (6)$$

- Rychlostní konstanta eliminace (k_e)

- [hod^{-1}], [min^{-1}]

- míra rychlosti eliminace léčiva [4]

$$k_e = \frac{\ln 2}{t_{1/2}} \quad (7)$$

1.4.2 Farmakokinetické modelování

Farmakokinetika si bere za cíl studium kvantitativních zákonitostí pohybu léčivých látek v organismu. Problém ale nastává ve složitosti systému jako živého organismu. Právě tehdy je nutná určitá abstrakce od vztahů, které nejsou podstatné z hlediska pohybu léčivých látek v organismu. [1]

Formulace kompartmentových farmakokinetických modelů je založena především na skutečnosti, že je pohyb léčivých látek v organismu značně znesnadňován existencí různých bariér, kterými musí molekuly léčiv pronikat. Mezi významnou bariéru patří nepochybně biologické membrány. [1]

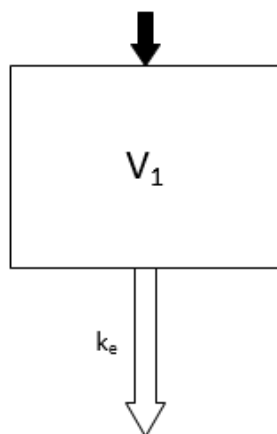
Protože je distribuce léčiva v organismu dějem velmi složitým, značně si farmakokinetika popis tohoto děje zjednodušila pomocí vytváření abstraktních modelů (kompartmentů). Zmíněné kompartmenty tvoří v organismu jednotlivé systémy, přičemž se předpokládá rovnoměrné rozptýlení léčiva v těchto oddílech. [2]

K popisu většiny léčiv slouží nejčastěji jednkompartmentový, dvoukompartmentový, případně vícekompartmentový farmakokinetický model. [2]

Jednkompartmentový model

U jednkompartmentového modelu je brán v potaz pouze jediný kompartment představující celý distribuční prostor farmakokinetického modelu. Ve své podstatě se proces pohybu léčivé látky děje skrze eliminaci léčiva v případě intravaskulárního podání a podobně, s přidáním procesu absorpce do distribučního prostoru, při extravaskulárním podání. [1]

Přísun či výstup léčiva z kompartmentu je charakterizován skrze rychlostní konstanty - absorpční (k_a) a eliminační (k_e)



Obrázek 2: Schématické znázornění jednkompartmentového modelu [1]

kde:

V_1 distribuční prostor

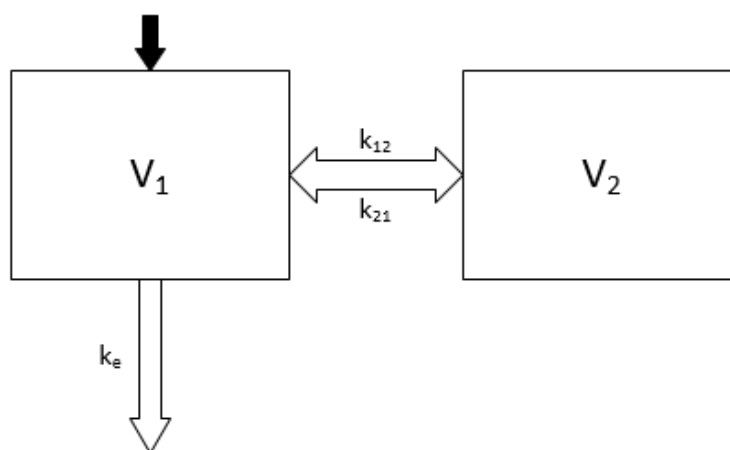
k_e rychlostní konstanta eliminace

Dvoukompartimentový model

Dvoukompartimentový farmakokinetický model představuje jedinou možnost spojení dvou kompartmentů, ovšem nabízí rovnou tři varianty vyloučení léčiva. Tyto varianty se navzájem liší tím, odkud je předpokládána eliminace. Nabízí se eliminace z obou kompartmentů, z centrálního kompartmentu nebo z periferního kompartmentu, přičemž distribuční prostor je představován dvěma vratně propojenými kompartmenty. [1]

Obecně jsou rychlostní konstanty přestupu z jednoho kompartmentu do druhého označovány jako k_{12} a k_{21} , rychlostní konstanty eliminace a absorpce pak tak, jak je již známo (k_e a k_a).

Nejčastěji používaný model je model s eliminací z centrálního kompartmentu. Vstupní kompartment je nazýván centrální (představuje např. krevní oběh), druhý jako periferní (ostatní tkáně). [1]



Obrázek 3: Schématické znázornění dvoukompartimentového modelu s výhradním vylučováním z centrálního kompartmentu V_1 [1]

kde jednotlivé varianty a), b), c) představují tyto parametry:

V_1 distribuční prostor centrálního kompartmentu,

V_2 distribuční prostor periferního kompartmentu,

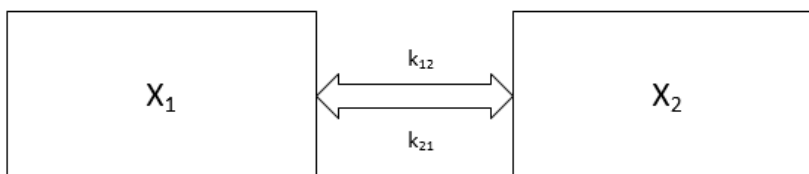
k_{12} rychlostní konstanta přestupu z centrálního do periferního kompartmentu

k_{21} rychlostní konstanta přestupu z periferního do centrálního kompartmentu

k_e rychlostní konstanta eliminace (v případě varianty c) potom k_{1e} a k_{2e} , jelikož se rychlostní eliminační konstanty vyskytují dvakrát)

Dvoukompartmentový model – průnik léčiva přes membránu

Schematické znázornění jevu odpovídá dvoukompartmentovému modelu, kde není zahrnuta fáze eliminace. Jedná se čistě o prostup léčiva skrze membránu z kompartmentu X_1 do X_2 a naopak.



Obrázek 4: Schématické znázornění dvoukompartmentového modelu samotného průniku léčiva přes biomembránu [1]

kde:

X_1, X_2 centrální a periferní kompartment

k_{12}, k_{21} rychlostní konstanty průniku

1.5 Pracovní postup

1.5.1 Postup k bodu č.1 zadání: Jednokompartmentový model – intravaskulární aplikace

Dle zadaných skutečností vypracujte následující (bod a) až e)):

Pacient dostal nitrožilně dávku 200 mg léku. Koncentrace tohoto léčiva se mění v čase viz. Tabulka 1.

Tabulka 1: Tabulka zadaných hodnot

t [h]	0	1	2	3	4	6
c [mg·dm ⁻³]	4,015	1,85	0,858	0,397	0,184	0,039

- Vykreslete pomocí MS Excel semilogaritmický graf, tj. graf závislosti $\ln c = f(t)$ a hodnoty doplňte do tabulky.
- Ze semilogaritmického grafu určete konstantu eliminace (k_e) a počáteční koncentraci léčiva

v plazmě ($\ln c_0$) tak, že v MS Excel zobrazíte rovnici regrese (přidat spojnicí trendu – lineární – zobrazit rovnici regrese nebo použijete v novějších verzích příslušné rozložení grafu č. 9). Protože rovnice regrese odpovídá v základním tvaru rovnici

$$\ln c = -k_e t + \ln c_0 \quad (8)$$

přičemž konstanta eliminace je vzata vždy záporně, jsme schopni určit dva hledané parametry.

- c) Na základě zjištěných potřebných hodnot doplňte nutné (k_e), abyste byli schopni na základě zadaného příkladu spustit funkční farmakokinetický model 1 a vykreslit závislost klesající koncentrace léčiva na čase.
- d) Dopočítejte distribuční objem (V_d), eliminační poločas ($t_{1/2}$) a plazmatickou clearance (Cl). Pozor na jednotky!
- e) Na základě vypočtené clearance a distribučního objemu rozhodněte, o jaké léčivo by se mohlo jednat (z orientačního hlediska). S použitím přiložené tabulky léčiv.
- f) Veškeré výpočty a výsledky vložte do protokolu, stejně tak přiložte vykreslenou závislost modelem.

1.5.2 Postup k bodu č.2 zadání: Jednokompartmentový model – více druhů léčiv (intravaskulární podání)

Jsou dána jednotlivá léčiva 1, 2 a 3 s odlišnými hodnotami eliminačních konstant i poločasů rozpadů. Podaná dávka je stanovena na 100 mg u všech.

- a) Zadejte do modelu 2 příslušné hodnoty a vykreslete závislosti koncentrace léčiva na čase.
- b) Dle vykreslených závislostí posuďte a okomentujte chování jednotlivých léčiv v organismu, jejich účinek v čase a vyhodnoťte, které léčivo je nejvhodnější použít (rychlost účinku, respektive rychlost eliminace z organismu).

Tabulka 2: Parametry pro léčivo 1-3

	k_e [h^{-1}]	$t_{1/2}$ [h]
Léčivo 1	0,2	3,47
Léčivo 2	0,4	1,73
Léčivo 3	0,8	0,87

- c) Graf se závislostmi vložte do protokolu a vhodně okomentujte.

1.5.3 Postup k bodu č.3 zadání: Dvoukompartmentový model – intravaskulární aplikace

Na základě známých farmakokinetických parametrů,

$$D = 125 \mu\text{g}$$

$$A = 8,628 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$$

$$B = 7,312 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$$

$$\alpha = 1,1084 \text{ min}^{-1}$$

$$\beta = 0,2005 \text{ min}^{-1}$$

kde:

D velikost podané dávky léčiva

A, B koeficienty biexponenciální rovnice, koeficient B má význam zdánlivé počáteční koncentrace v centrálním kompartmentu

α, β hybridní konstanty – převrácené hodnoty jednotek času, rychlost poklesu koncentrace - rychlá fáze beta (distribuční) a pomalá fáze alfa (eliminační).

dopočítejte potřebné k tomu, abyste byli schopni vykreslit pomocí modelu závislost koncentrace léčiva na čase za pomoci těchto platných vzorců vztahující se k dvoukompartmentovému modelu:

$$k_{21} = \frac{\alpha B + \beta A}{A + B} \quad (9)$$

$$k_{12} = \alpha + \beta - k_e + k_{21} \quad (10)$$

$$k_e = \frac{\alpha\beta}{k_{21}} \quad (11)$$

- Vložte potřebné hodnoty do modelu 3 a spusťte.
- Závislost přiložte do protokolu.
- Pokuste se co nejpřesněji vyjádřit k vykresleným křivkám, co která znamená a co z ní vyplývá.

1.5.4 Postup k bodu č.4 zadání: Dvoukompartmentový model – průnik léčiva přes membránu

Použijte vypočtené rychlostní konstanty průniku z jednoho kompartmentu do druhého z příkladu výše a pomocí modelu 4 vykreslete závislost týkající se samotného průniku léčivé látky přes biologickou membránu.

- a) Vysvětlete co se děje na membráně a v jejím blízkém okolí.
- b) Pokuste se zaměnit rychlostní konstanty dle vlastní volby, opět vykreslit grafy pomocí modelu 4 a pozorovat měnící se tvary křivek. Popřemýšlejte, co se při těchto změnách děje v okolí membrány.

Do protokolu uveďte veškeré vykreslené závislosti s komentáři.

1.6 Vypracování a výsledky

1.7 Kontrolní otázky

1. Objasněte, co je kompartment?
2. Co je rychlostní konstanta eliminace a v jakém modelu hraje zásadní roli?
3. Jaké a kolik možností vyloučení léčiva nám nabízí dvoukompartmentový farmakokinetický model?

1.8 Použitá literatura

[1] ZÁTHURECKÝ, Ladislav a kol. *Biofarmácia a farmakokinetika*. 1. vyd. Martin: Osveta, 1989. 561 s. ISBN 80-217-0068-8.

[2] DOSTÁLEK, Miroslav a kol. *Farmakokinetika*. 1. vyd. Praha: Grada, 2006. 220 s. ISBN 80-247-1464-7.

[4] CÍDLOVÁ, Hana, ŠTĚPÁN, Jiří. *Příklady z fyzikální chemie IVb*. Masarykova univerzita Brno, 2008. 165 s. ISBN 978-80-210-4604-7.

1.9 Příloha

Látka	F (%)	Vyloučení močí (%)	Vazba na proteiny (%)	CL (ml/min)	V _D (L)	t _{1/2} (h)
nortriptylin	51±5	2±1	92±2	500±130	1300±300	31±13
pravastatin	18±8	47±7	43–48	3,5±2,4 ¹	0,46±0,04 ²	1,8±0,8
prazosin	68±17	< 1	95±1	210±20	42±9	2,9±0,8
prokainamid	83±16	67±8	16±5	350–840	130±20	3,0±0,6
propranolol	26±10	< 0,5	87±6	840±210	270±40	3,9±0,4
pyridostigmin	14±3	80–90	–	600±120	77±21	1,9±0,2
ranitidin	52±11	69±6	15±3	730±80	91±28	2,1±0,2
ribavirin	45±5	35±8	0	5±1 ¹	9,3±1,5 ²	28±7
rifampicin	–	7±3	89±1	240±110	68±25	3,5±0,8
ritonavir	< 5	–	–	–	–	~ 3
saquinavir	< 5	–	–	–	–	7–12
simvastatin	< 5	–	94	7,6 ¹	–	1,9
sotalol	90–100	> 75	0	2,6±0,5	2,0±0,4	12±3
sulfametoxazol	100	14±2	62±5	22±3	15±1,3	10±5
sulfisoxazol	96±14	49±8	91±1	23±3,5	10,5±1,4	6,6±0,7
sumatriptan	14±5	22±4	14–21	16±2	0,65±0,1	1,9±0,3
tamoxifen	–	< 1	> 98	1,4 ¹	50–60 ²	4–11 dnů
tetracyklin	77	58±8	65±3	120±20	105±6	11±1,5
teofylin	96±8	18±3	56±4	48±21	35±11	8,1±2,4
tobramycin	–	90	< 10	77	18±6	2,2±0,1
tokainid	89±5	38±7	10±15	180±35	210±15	14±2
tolbutamid	93±100	0	96±1	17±3	7±1	5,9±1,4
trimetoprim	100	69±17	44	150±40	130±15	11±1,4
tubokurarin	–	63±35	50±8	135±42	27±8	2,0±1,1
vankomycin	–	79±11	30±10	98±7	27±4	5,6±1,8
verapamil	22±8	< 3	90±2	15±6 ¹	5,0±2,1 ²	4,0±1,5
warfarin	93±8	< 2	99±1	3,2±1,7	9,8±4,2	37±15
zidovudin	63±13	18±5	< 25	26±6 ¹	1,4±0,4 ²	1,1±0,2

Obrázek 5: Tabulka některých farmakokinetických parametrů 1

Látka	F (%)	Vyloučení močí (%)	Vazba na proteiny (%)	CL (ml/min)	V _D (L)	t _{1/2} (h)
ganciklovir	3	73±31	1–2	4,6±1,8 ¹	1,1±0,3 ²	4,3±1,6
gentamicin	–	> 90	< 10	90±25	19±6	2–3
hydralazin	20–60	1–15	87	3900±900	105±70	1,0±0,3
chloramfenikol	75–90	25±15	53±5	170±14	66±4	2,7±0,8
chlordiazepoxid	100	< 1	96,5±1,8	38±34	21±2	10±3
chlorochin	89±16	61±4	61±9	750±120	13000±4600	8,9±3,1
chlorpropamid	> 90	20±18	96±1	2,1±0,4	6,8±0,8	33±6
chinidin	80±15	18±5	87±3	330±130	190±80	6,2±1,8
imipramin	40±12	< 2	90,1±1,4	1050±280	1600±600	18±7
indinavir	–	–	–	–	–	~ 3
indometacin	98	15±8	90	140±30	18±5	2,4±0,4
kaptopril	65	38±11	30±6	840±100	57±13	2,2±0,5
karbamazepin	> 70	< 1	74±3	89±37	98±26	15±5
klonidin	95	62±11	20	210±84	150±30	12±7
kys. salicylová	100	2–30	80–90	14	12±2	10–15
kys. valproová	100±10	1,8±2,4	93±1	7,7±1,4	9,1±2,8	14±3
labetalol	18±5	< 5	50	1750±700	660±240	4,9±2,0
lidokain	35±11	2±1	70±5	640±170	77±28	1,8±0,4
lithium	100	95±15	0	25±8	55±24	22±8
lovastatin	< 5	–	95	4–18 ¹	–	1,1–1,7
meperidin	52±3	1–25	58±9	1200±350	310±60	3,2±0,8
metotrexát	70±27	48±18	34±8	150±60	39±13	7,2±2,1
metoprolol	38±14	10±3	11±1	1050±210	290±50	3,2±0,2
metronidazol	99±8	10±2	10	90±20	52±7	8,5±2,9
mexiletin	87±13	4–15	63–3	6,3–2,7	4,9±0,5	9,2±2,1
midazolam	44±17	56±26	95±2	460±130	77±42	1,9±0,6
morfin	24±12	6–10	35±2	1600±700	230±60	1,9±0,5
netilmicin	–	80–90	< 10	1,3±0,2 ¹	0,2±0,02 ²	2,3±0,7
nifedipin	50±13	0	96±1	490±130	55±15	1,8±0,4

Obrázek 6: Tabulka některých farmakokinetických parametrů 2

Látka	F (%)	Vyloučení moči (%)	Vazba na proteiny (%)	CL (ml/min)	V _D (L)	t _{1/2} (h)
acetaminofen	88±15	3±1	0	350±100	67±8	2,0±0,4
aciklovir	15–30	75±10	15±4	330±80	48±13	2,4±0,7
alendranat	0,58–0,98	–	–	–	–	–
alprazolam	88±16	20	71±3	0,74±0,14	0,72±0,12	12±2
altepláza	–	–	–	10±4	0,1±0,01	0,08±0,04
amikacin	–	98	4	91±42	19±4	2,3±0,4
amoxicilin	93±10	86±8	18	180±28	15±2	1,7±0,3
amfotericin B	–	2–5	> 90	32±14	53±36	18±17
ampicilin	62±17	82±10	18±2	270±50	20±5	1,3±0,2
atenolol	56±30	94±8	< 5	170±14	67±11	6,1±2,0
atropin	50	57±8	14–22	410±250	120±49	4,3±1,7
ciprofloxacín	60±12	65±12	40	420±84	130±28	4,1±0,9
cyklosporin	23,7	< 1	93±2	410±70	85±15	5,6±2
diazepam	100	< 1	98,7±0,2	27±4	77±20	43±13
digitoxin	> 90	32±15	97±1	3,9±1,3	38±10	6,7±1,7
digoxin	70±13	60±11	25±5	130±67	440±150	39±13
diltiazem	44±10	< 4	78±3	840±280	220±85	3,7±1,2
diflunisal	90	6±3	99,9±0,01	0,1±0,0,2 ¹	0,1±0,02 ²	11±2
erytromycin	35±25	12±7	84±3	640±290	55±31	1,6±0,7
erythropoetin	–	–	–	7,88	3,7 ³	4,92
etambutol	77±8	79±3	< 5	600±60	11±14	3,1±0,4
etosuximid	–	25±15	0	0,19±0,04 ¹	0,72±0,16 ²	45±8
famciklovir	77±8	74±9	< 20	8,0±1,5	0,98±0,13	2,3±0,4
famotidin	45±14	67±15	17±7	7,1±1,7 ¹	1,3±0,2 ²	2,6±1,0
fenobarbital	100±11	24±5	51±3	4,3±0,9	38±2	4,1±0,8
fenytoin	90±3	2	89±23	–	45±3	–
fluoxetin	> 60	< 2,5	94	9,6±6,9 ¹	35±21 ²	53±41
furosemid	61±17	66±7	98,8±0,02	140±30	7,7±1,4	1,5±0,1

Obrázek 7: Tabulka některých farmakokinetických parametrů 3

Příloha 2 - Laboratorní úloha – anglicky

1. Modeling in pharmacokinetic

1.1 Objective of labor

Through this labor, you will be able to:

- work with pharmacokinetic model
- plot dependence of the concentration-time for understanding differences the falling effect of various substances
- plot transfer curves drugs through the biological membrane from one side to the other side
- calculate important pharmacokinetic parameters
- evaluate concrete graphs using by software

1.2 Assignment

4. Study the theoretical part of laboratory task in the first point.
5. Prepare the necessary calculations (see workflow) for each model and be able to plot concentration dependence on time in the second point.
6. Use the found constants for plot drug penetration through the membrane in the last point.
7. Describe all calculates and output dependency and insert to report.
8. Answer the control questions at the end.

1.3 Used equipment

- PC workstation with Matlab and Excel spreadsheet

1.4 Theoretical analysis

Pharmacokinetic studies fate of the drug in the body after its injected and processes affecting the time course of drug concentration. This all is described with pharmacokinetic parameters. Mathematic models are responses to these parameters and indications. [1], [4]

Substance (drug or any other substance), which is injected into the organism has two options behavior – staying for some time in the origin form or metabolite form in the organism and then is eliminated from the body. This is happening by various ways such as the kidneys, lungs, skin, intestine, mammary gland in lactating women, sweat glands, etc. The fate of medicine can be described by the kinetic scheme, [4]

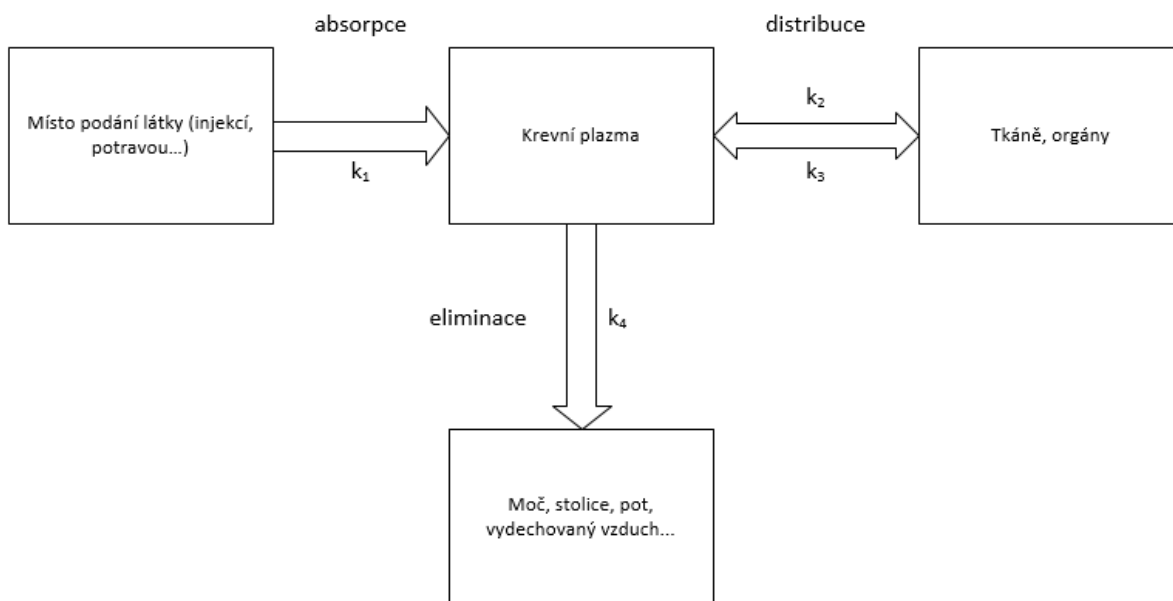


Figure 1: Diagram pharmacokinetic fate of the drug in the body [4]

where:

k_1 - k_4 rate constants of the pharmacokinetic processes.

It is used compartment access in the pharmacokinetic, which considers the body as a set of very well-connected compartments separated by other biological membranes. Compartment is an organism section with single drug concentration and uniform conditions for pharmacokinetic processes. [4]

1.4.1 Important pharmacokinetic parameters

It is necessary define the pharmacokinetics frequently used terms and parameters and method of calculation. These formulas are related to one-compartment model.

- The bioavailability (F)

- is proportion of drug, which comes after a non-intravenous administration into the systemic circulation (pulmonary circulation). Bioavailability after intravenous administration is equal to one (100% of the administered drug reaches the systemic circulation). [4]

$$F = \frac{AUC_{e.v.}}{AUC_{i.v.}} \quad (1)$$

- Dose of drug (D)

- [g]

- is measured amount of a substance injected into the organism

- The volume of distribution (V_d)

- [l], [l/kg]

- is volume, in which would have the total amount of drug present in the body homogeneously disperse (dissolve) to achieve the same concentration as the drug in plasma. The volume of distribution volume is not real, this is a hypothetical volume. [4]

$$V_d = \frac{D}{c_0} \quad (2)$$

- Half-life of elimination ($t_{1/2}$)

- [h^{-1}], [min^{-1}]

- is the time in which the decrease concentration of a substance in plasma to half the default value. [4]

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_e} \quad (3)$$

- The plasma clearance (Cl)

- [cm^3/min]

- is the theoretical volume of plasma, which is completely cleared of drug per unit time. [4]

$$Cl = k_e \cdot V_d \quad (4)$$

- The plasma concentration (c)

- [$\mu g/cm^3$]

- is the concentration of drug in plasma. Plasma concentration is numerically almost equal serum (concentration in blood serum), but is bigger than the concentration of blood, because plasma occupies only part of the blood volume. [4]

$$c = \frac{m}{V_d} \quad (5)$$

- The area under the concentration curve (AUC)

- is the area under the curve of plasma drug concentrations. It is the most important parameter of bioavailability. [4]

$$AUC = \int_0^{\infty} c \, dt \quad (6)$$

- Elimination rate constant (k_e)

- [min^{-1}], [s^{-1}]

- measure of the rate of elimination of drugs [4]

$$k_e = \frac{\ln 2}{t_{1/2}} \quad (7)$$

1.4.2 Modeling in pharmacokinetic

Aim pharmacokinetics is study of quantitative regularities movement of medicinal substances in the body. The problem is often in the complexity of the organism. Abstraction from relationships that are essential for movement of medicinal substances in the body is necessary. [1]

Compartment formulation is mainly based on existence various barriers and drug has to overcome these barriers. One of the significant barrier are biological membranes. [1]

Distribution of drugs is very complication action. It is reason, why is simplification good. It happens through the creating abstract models. Compartments mean individual systems with uniform dispersion of the drug in these sections (in organism). [2]

The most commonly used are one-compartment, two-compartment or three-compartment models for the description of drugs. [2]

The one-compartment model

There is only one compartment, which represents whole distribution area in the pharmacokinetic model. Movement of drug is represented only by elimination in the case of intravascular administration and with the addition of absorption process in the case of extravascular administration. [1]

Intake or output of the drug from compartment is characterized by the rate constants - absorption (k_a) and elimination (k_e).

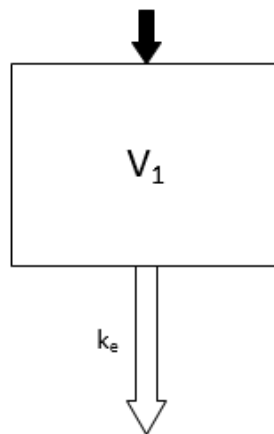


Figure 17: Schematic representation of the one-compartment model [1]

where:

V_1 distribution area

k_e elimination rate constant

Two-compartment model

Two-compartment model represents possibility of connection two compartments, but the offers three variants exclusion medicines. These variants are different according to place of elimination – from both compartments, from central compartment or from peripheral compartment. Distribution area presents place between two reversibly connected compartments. [1]

Generally, the rate constant transfer from one compartment to another, known as k_{12} and k_{21} , elimination rate constant and absorption then known as k_e and k_a . The most used model is the model with elimination from the central compartment. The input compartment is called the central (eg a blood circulation), the second as a peripheral (other tissues). [1]

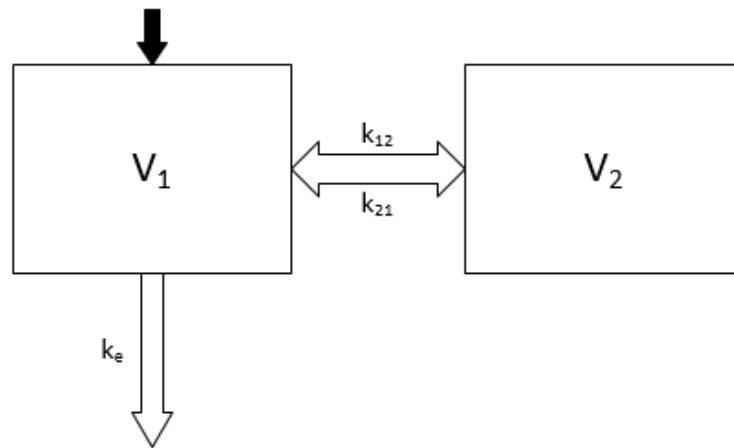


Figure 3: Schematic representation of a two-compartment model with an exclusive elimination from the central compartment V_1 [1]

where each variant a), b), c) represent the following parameters:

V_1 distribution area of the central compartment

V_2 distribution area of peripheral compartment

k_{12} transfer rate constant from the central to the peripheral compartment

k_{21} transfer rate constant from the peripheral to the central compartment

k_e elimination rate constant (in the case of variant c), and then k_{1e} k_{2e} , since the elimination rate constants occur twice)

Two-compartment model – drug penetration through the membrane

Schematic illustration corresponds the two-compartment model, in which is not included elimination. This is pure for drug penetration through the membrane of the compartment X_1 to X_2 and conversely.

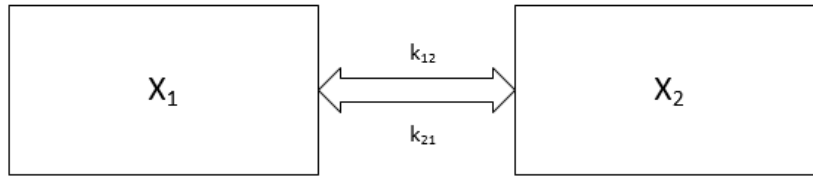


Figure 4: Schematic representation of the two-compartment model alone pharmaceuticals penetration across biomembranes [1]

where:

X_1, X_2 central and peripheral compartment

k_{12}, k_{21} rate constants of penetration

1.5 Workflow

The user interface to all the tasks found in the file gui2, running gui.m (green play button). You enter all the values. Note that when writing numerical values with decimal comma is used exclusively decimal point! Otherwise, the program writes an error.

1.5.1 The procedure to the point number 1: One-compartment model – intravascular application

Work the following (point a) to e)):

The patient got an intravenous dose of 200 mg medicine. The concentration of the drug changes over time, seen at Table 1.

Table 1: Table of input values

t [h]	0	1	2	3	4	6
c [mg·dm ⁻³]	4,015	1,85	0,858	0,397	0,184	0,039

- g) Draw using MS Excel semi-logarithmic graph, a graph of $\ln c = f(t)$, and add value to the table.
- h) Determine the elimination rate constant (k_e) and the initial drug concentration in plasma ($\ln c_0$) from the semi-logarithmic graph. These tasks you make with display the regression equation (add trendline - linear - show regression equation or use the distribution of Figure 9 in newer versions). Regression equation in the basic form,

$$\ln c = -k_e t + \ln c_0 \quad (8)$$

the constant elimination is always taken negatively. We are able to determine two search parameters.

- i) When you will have find out these parameters, you must be able to run pharmacokinetic model 1 and plot the whole decreasing dependence of drug concentration on time, on the base the example above.
- j) Calculate the volume of distribution (V_d), elimination half-life ($t_{1/2}$) and plasma clearance (Cl) and compare them with the values in the attached table of drugs. Comment your results. Pay attention to the unit!
- k) All calculations, results and plotted dependencies by the model insert into a report.

1.5.2 The procedure to the point number 2: One-compartment model - more types of drugs (intravascular administration)

There are individual drugs 1, 2 and 3 with difference values of the elimination rate constants (k_e) and half-life of elimination ($t_{1/2}$).

- d) Enter the relevant values into the model 2 and plot dependences of drugs concentrations over the time.
- e) Comment the plotted dependences and their behavior in organism. Evaluate which drug is the most appropriate to use (impact velocity, or the rate of elimination from the body).

Table 2: Parameters for drugs 1-3

	k_e [h^{-1}]	$t_{1/2}$ [h]
Drug 1	0,2	3,47
Drug 2	0,4	1,73
Drug 3	0,8	0,87

- f) Comment on the graph with dependences and insert into the report.

1.5.3 The procedure to the point number 3: Two-compartment model – intravascular application

On the basis of known pharmacokinetic parameters

$$D = 125 \mu\text{g}$$

$$A = 8,628 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$$

$$B = 7,312 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$$

$$\alpha = 1,1084 \text{ min}^{-1}$$

$$\beta = 0,2005 \text{ min}^{-1}$$

where:

- D dose
A, B coefficients biexponential equation, the coefficient B has the meaning apparent initial concentration in the central compartment
 α, β hybrid constants - the inverse of the units of time, the rate of decrease in concentration - quick beta phase (distribution), and slow alpha phase (elimination).

calculate necessary parameters for plot dependence of drug concentration over the time by model 3. Use these valid formulas, which are related to the two-compartment model:

$$k_{21} = \frac{\alpha B + \beta A}{A + B} \quad (9)$$

$$k_{12} = \alpha + \beta - k_e + k_{21} \quad (10)$$

$$k_e = \frac{\alpha\beta}{k_{21}} \quad (11)$$

- d) Insert required values into the model 3 and run.
- e) Dependence insert into the report.
- f) Try to comment precisely drawn curves, what that each means and what it shows.

1.5.4 The procedure to the point number 4: Two-compartment model – drug penetration through the membrane

Use calculated rate constants from the task 3 and plot dependence by the model 4. It will be dependence on actual penetration of the drug through the biological membrane.

- c) Explain what is happening on the membrane and its surrounding area.
- d) Try to replace the rate constant of your choice, plot the graphs again by the model 4 and watch the changing shapes of the curves. Think about changes around the membrane.

Provide all plotted dependences with comments in the report!

1.6 Results

1.7 Control questions

1. Explain, what is the compartment?
2. What is the elimination rate constant and in which the model plays a critical role?

3. What and how much possibility of elimination offers two-compartment pharmacokinetic model?

1.8 References

- [1] ZÁTHURECKÝ, Ladislav a kol. *Biofarmácia a farmakokinetika*. 1. vyd. Martin: Osveta, 1989. 561 s. ISBN 80-217-0068-8.
- [2] DOSTÁLEK, Miroslav a kol. *Farmakokinetika*. 1. vyd. Praha: Grada, 2006. 220 s. ISBN 80-247-1464-7.
- [4] CÍDLOVÁ, Hana, ŠTĚPÁN, Jiří. *Příklady z fyzikální chemie IVb*. Masarykova univerzita Brno, 2008. 165 s. ISBN 978-80-210-4604-7.

1.9 Annex

Látka	F (%)	Vyloučení močí (%)	Vazba na proteiny (%)	CL (ml/min)	V _D (L)	t _{1/2} (h)
nortriptylin	51±5	2±1	92±2	500±130	1300±300	31±13
pravastatin	18±8	47±7	43–48	3,5±2,4 ¹	0,46±0,04 ²	1,8±0,8
prazosin	68±17	< 1	95±1	210±20	42±9	2,9±0,8
prokainamid	83±16	67±8	16±5	350–840	130±20	3,0±0,6
propranolol	26±10	< 0,5	87±6	840±210	270±40	3,9±0,4
pyridostigmin	14±3	80–90	–	600±120	77±21	1,9±0,2
ranitidin	52±11	69±6	15±3	730±80	91±28	2,1±0,2
ribavirin	45±5	35±8	0	5±1 ¹	9,3±1,5 ²	28±7
rifampicin	–	7±3	89±1	240±110	68±25	3,5±0,8
ritonavir	< 5	–	–	–	–	~ 3
saquinavir	< 5	–	–	–	–	7 – 12
simvastatin	< 5	–	94	7,6 ¹	–	1,9
sotalol	90–100	> 75	0	2,6±0,5	2,0±0,4	12±3
sulfametoxazol	100	14±2	62±5	22±3	15±1,3	10±5
sulfisoxazol	96±14	49±8	91±1	23±3,5	10,5±1,4	6,6±0,7
sumatriptan	14±5	22±4	14–21	16±2	0,65±0,1	1,9±0,3
tamoxifen	–	< 1	> 98	1,4 ¹	50–60 ²	4–11 dnů
tetracyklin	77	58±8	65±3	120±20	105±6	11±1,5
teofylin	96±8	18±3	56±4	48±21	35±11	8,1±2,4
tobramycin	–	90	< 10	77	18±6	2,2±0,1
tokainid	89±5	38±7	10±15	180±35	210±15	14±2
tolbutamid	93±100	0	96±1	17±3	7±1	5,9±1,4
trimetoprim	100	69±17	44	150±40	130±15	11±1,4
tubokurarin	–	63±35	50±8	135±42	27±8	2,0±1,1
vankomycin	–	79±11	30±10	98±7	27±4	5,6±1,8
verapamil	22±8	< 3	90±2	15±6 ¹	5,0±2,1 ²	4,0±1,5
warfarin	93±8	< 2	99±1	3,2±1,7	9,8±4,2	37±15
zidovudin	63±13	18±5	< 25	26±6 ¹	1,4±0,4 ²	1,1±0,2

Figure 518: Table of some pharmacokinetic parameters 1

Látka	F (%)	Vyloučení močí (%)	Vazba na proteiny (%)	CL (ml/min)	V _D (L)	t _{1/2} (h)
ganciklovir	3	73±31	1-2	4,6±1,8 ¹	1,1±0,3 ²	4,3±1,6
gentamicin	–	> 90	< 10	90±25	19±6	2-3
hydralazin	20-60	1-15	87	3900±900	105±70	1,0±0,3
chloramfenikol	75-90	25±15	53±5	170±14	66±4	2,7±0,8
chlordiazepoxid	100	< 1	96,5±1,8	38±34	21±2	10±3
chlorochin	89±16	61±4	61±9	750±120	13000±4600	8,9±3,1
chlorpropamid	> 90	20±18	96±1	2,1±0,4	6,8±0,8	33±6
chinidin	80±15	18±5	87±3	330±130	190±80	6,2±1,8
imipramin	40±12	< 2	90,1±1,4	1050±280	1600±600	18±7
indinavir	–	–	–	–	–	~ 3
indometacin	98	15±8	90	140±30	18±5	2,4±0,4
kaptopril	65	38±11	30±6	840±100	57±13	2,2±0,5
karbamazepin	> 70	< 1	74±3	89±37	98±26	15±5
klonidin	95	62±11	20	210±84	150±30	12±7
kys. salicylová	100	2-30	80-90	14	12±2	10-15
kys. valproová	100±10	1,8±2,4	93±1	7,7±1,4	9,1±2,8	14±3
labetalol	18±5	< 5	50	1750±700	660±240	4,9±2,0
lidokain	35±11	2±1	70±5	640±170	77±28	1,8±0,4
lithium	100	95±15	0	25±8	55±24	22±8
lovastatin	< 5	–	95	4-18 ¹	–	1,1-1,7
meperidin	52±3	1-25	58±9	1200±350	310±60	3,2±0,8
metotrexát	70±27	48±18	34±8	150±60	39±13	7,2±2,1
metoprolol	38±14	10±3	11±1	1050±210	290±50	3,2±0,2
metronidazol	99±8	10±2	10	90±20	52±7	8,5±2,9
mexiletin	87±13	4-15	63-3	6,3-2,7	4,9±0,5	9,2±2,1
midazolam	44±17	56±26	95±2	460±130	77±42	1,9±0,6
morfin	24±12	6-10	35±2	1600±700	230±60	1,9±0,5
netilmicin	–	80-90	< 10	1,3±0,2 ¹	0,2±0,02 ²	2,3±0,7
nifedipin	50±13	0	96±1	490±130	55±15	1,8±0,4

Figure 19: Table of some pharmacokinetic parameters 2

Látka	F (%)	Vyloučení močí (%)	Vazba na proteiny (%)	CL (ml/min)	V _D (L)	t _{1/2} (h)
acetaminofen	88±15	3±1	0	350±100	67±8	2,0±0,4
aciklovir	15-30	75±10	15±4	330±80	48±13	2,4±0,7
alendranat	0,58-0,98	–	–	–	–	–
alprazolam	88±16	20	71±3	0,74±0,14	0,72±0,12	12±2
altepláza	–	–	–	10±4	0,1±0,01	0,08±0,04
amikacin	–	98	4	91±42	19±4	2,3±0,4
amoxicilin	93±10	86±8	18	180±28	15±2	1,7±0,3
amfotericin B	–	2-5	> 90	32±14	53±36	18±17
ampicilin	62±17	82±10	18±2	270±50	20±5	1,3±0,2
atenolol	56±30	94±8	< 5	170±14	67±11	6,1±2,0
atropin	50	57±8	14-22	410±250	120±49	4,3±1,7
ciprofloxacín	60±12	65±12	40	420±84	130±28	4,1±0,9
cyklosporin	23,7	< 1	93±2	410±70	85±15	5,6±2
diazepam	100	< 1	98,7±0,2	27±4	77±20	43±13
digitoxin	> 90	32±15	97±1	3,9±1,3	38±10	6,7±1,7
digoxin	70±13	60±11	25±5	130±67	440±150	39±13
diltiazem	44±10	< 4	78±3	840±280	220±85	3,7±1,2
diflunisal	90	6±3	99,9±0,01	0,1±0,0,2 ¹	0,1±0,02 ²	11±2
erytromycin	35±25	12±7	84±3	640±290	55±31	1,6±0,7
erythropoetin	–	–	–	7,88	3,7 ³	4,92
etambutol	77±8	79±3	< 5	600±60	11±14	3,1±0,4
etosuximid	–	25±15	0	0,19±0,04 ¹	0,72±0,16 ²	45±8
famciklovir	77±8	74±9	< 20	8,0±1,5	0,98±0,13	2,3±0,4
famotidin	45±14	67±15	17±7	7,1±1,7 ¹	1,3±0,2 ²	2,6±1,0
fenobarbital	100±11	24±5	51±3	4,3±0,9	38±2	4,1±0,8
fenytoin	90±3	2	89±23	–	45±3	–
fluoxetin	> 60	< 2,5	94	9,6±6,9 ¹	35±21 ²	53±41
furosemid	61±17	66±7	98,8±0,02	140±30	7,7±1,4	1,5±0,1

Figure 7: Table of some pharmacokinetic parameters 3

Příloha 3 - Laboratorní úloha – vzorový protokol

1. Zadání

1. Prostudujte teoretickou část k laboratorní úloze.
2. Pro jednotlivé modely si připravte potřebné výpočty (viz pracovní postup) k tomu, abyste byli schopni vykreslit závislost koncentrace na čase.
3. V posledním bodu zadání použijte zjištěné konstanty k vykreslení samotného průniku léčiva přes membránu.
4. Veškeré výpočty a výstupní závislosti okomentujte a přiložte k protokolu.
5. Na závěr vypracujte kontrolní otázky.

2. Použité vybavení

- PC pracoviště s programem Matlab a tabulkovým procesorem Excel

3. Vypracování

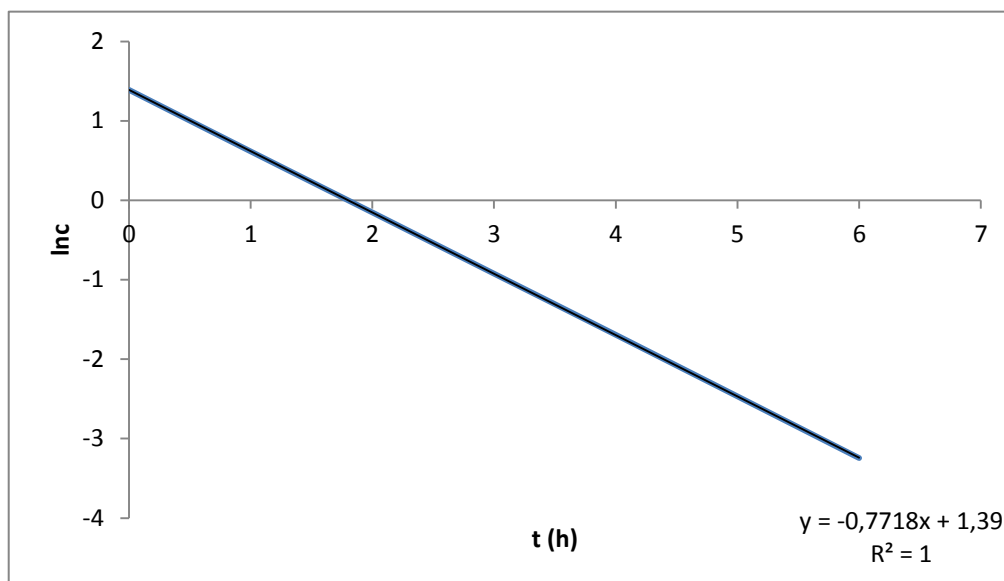
3.1 Bod zadání č. 1

Na základě zadaných hodnot v tabulce byly dopočítány hodnoty $\ln c$ a následně vykreslen semilogaritmický graf s rozložením, v tabulkovém procesoru Microsoft Excel, 9. Tak je možno zobrazit rovnici regrese a z ní následně určit potřebné pro vykreslení závislosti v GUI.

Tabulka 1: Tabulka zadaných hodnot doplněna o potřebné parametry

t [h]	0	1	2	3	4	6
c [mg·dm ⁻³]	4,015	1,85	0,858	0,397	0,184	0,039
$\ln c$	1,390037	0,615186	-0,15315	-0,92382	-1,69282	-3,24419

a)



Graf 1: Semilogaritmický graf

b)

Rovnice regrese je:

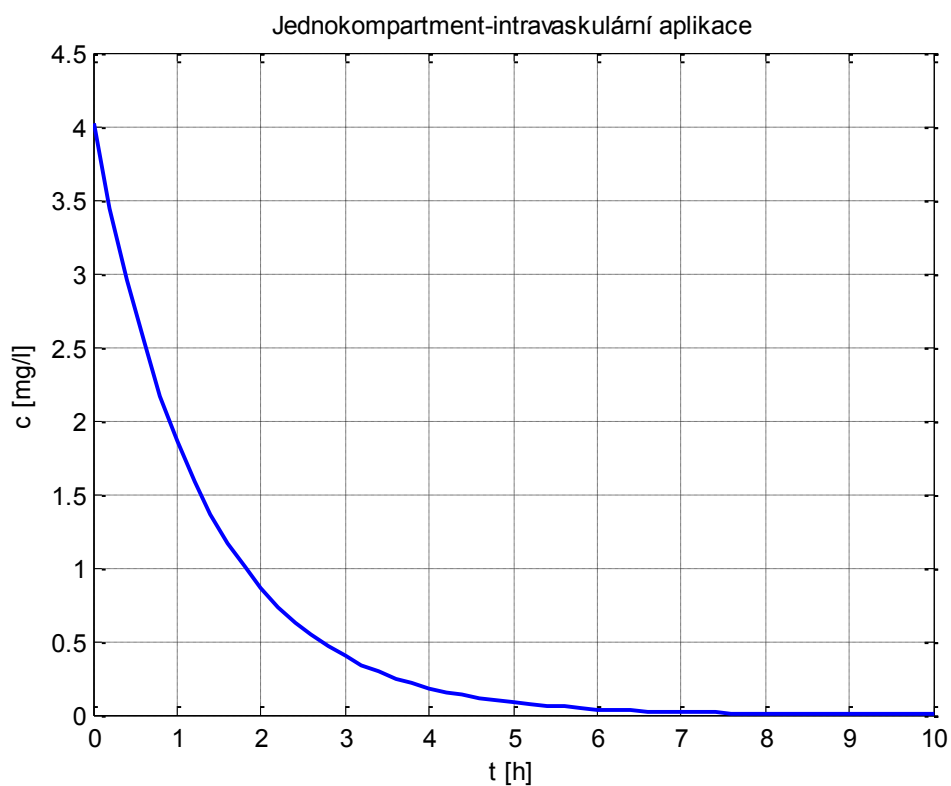
$$y = -0,7718x + 1,39$$

Jelikož je vycházeno z obecné rovnice

$\ln c = -k_e t + \ln c_0$, lze stanovit rychlostní konstantu eliminace k_e a $\ln c_0$.

k_e tedy náleží hodnota **0,7718 h⁻¹** a $\ln c_0$ náleží hodnota **1,39**.

c)



Graf 2: Výsledná závislost koncentrace léčiva na čase

d)

$$V_d = \frac{D}{c_0} = \frac{200}{4,015} = 49,8 \text{ l}$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_e} = \frac{0,69}{0,7718} = 0,89 \text{ h}$$

$$Cl = k_e \cdot V_d = 0,7718 \cdot 49,8 = 38,4 \text{ l/hod}$$

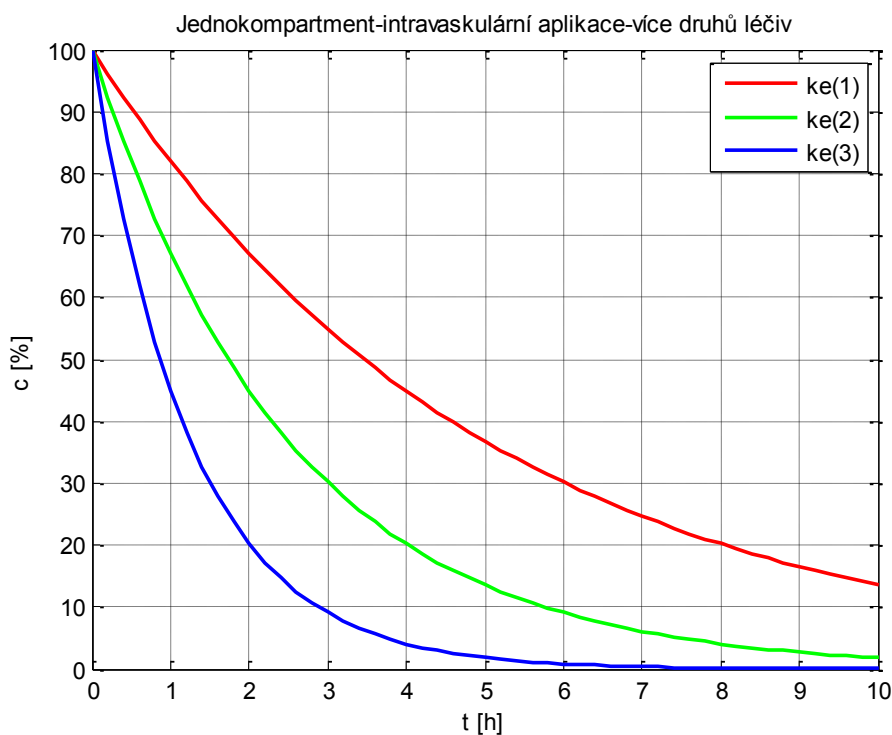
e)

Jelikož by měla být výsledná clearance přibližně 38,4 l/hod a distribuční objem 49,8 l, náleží tyto hodnoty léčivu s názvem **amfotericin B**. Nachází se zde ale problém, že tomuto léčivu nenáleží rozmezí hodnot pro $t_{1/2}$.

3.2 Bod zadání č. 2

Snadným vyplněním rychlostních eliminačních konstant do modelu 2 byly získány následující tři závislosti léčiv.

a)



Graf 3: Výsledné závislosti modelu 2

b)

O jednotlivých křivkách lze říci, že:

- Modrá – léčivo 3 je nejrychleji eliminováno z organismu, cca během 7 hodin po podání se v organismu nacházejí jen zlomky léčivé látky.
- Zelená – léčivo 2 je „mezičlánkem“, kdy jeho rychlost eliminace je pomalejší než u léčiva 3, ale rychlejší než u léčiva 1.
- Červená – léčivo 1 má nejpomalejší rychlost eliminace. Je pozvolná a v čase 10 hodin po podání látky se koncentrace v organismu pohybuje okolo 13%.

Z hlediska eliminačních rychlostí jsou křivky popsány výše. Jednoznačný závěr však nelze podat, jelikož v tuto chvíli nevíme, pro jaký účel by bylo léčivo využito. Pokud by bylo třeba ale dostat

do organismu léčivou látku v co nejkratším čase, bylo by tedy vhodné použít léčivo 3, kdy se rychle vstřebává a tudíž i rychle vylučuje.

3.3 Bod zadání č. 3

Potřebné výpočty pro dosažení do modelu 3:

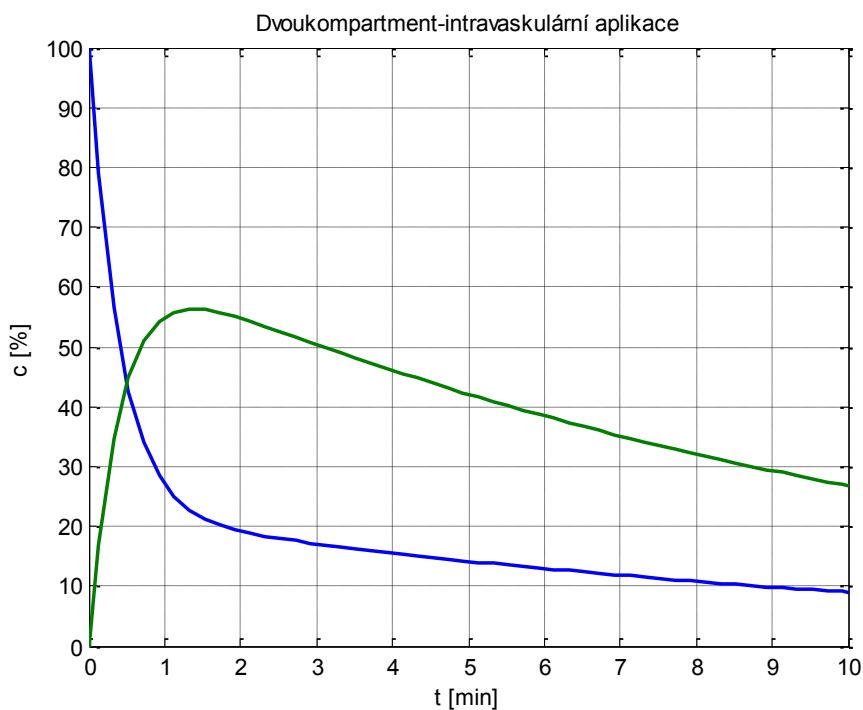
a)

$$k_{21} = \frac{\alpha B + \beta A}{A + B} = \frac{1,1084 \cdot 7,312 + 0,2005 \cdot 8,628}{8,628 + 7,312} = \frac{9,83}{15,94} = 0,62 \text{ min}^{-1}$$

$$k_e = \frac{\alpha\beta}{k_{21}} = \frac{1,1084 \cdot 0,2005}{0,62} = 0,36 \text{ min}^{-1}$$

$$k_{12} = \alpha + \beta - k_e + k_{21} = 1,1084 + 0,2005 - 0,36 + 0,62 = 1,57 \text{ min}^{-1}$$

b)



Graf 4: Výsledná závislost modelu 3

c)

Modrá křivka znázorňuje změny koncentrace léčiva v centrálním kompartmentu a v počáteční fázi má prudký pokles.

Zelená křivka potom znázorňuje změny koncentrace léčiva v periferním kompartmentu. Je zde vidět okamžik, jak se koncentrace zvyšuje z původní nulové hodnoty, tedy z okamžiku, kdy se léčivo dostává do periferie.

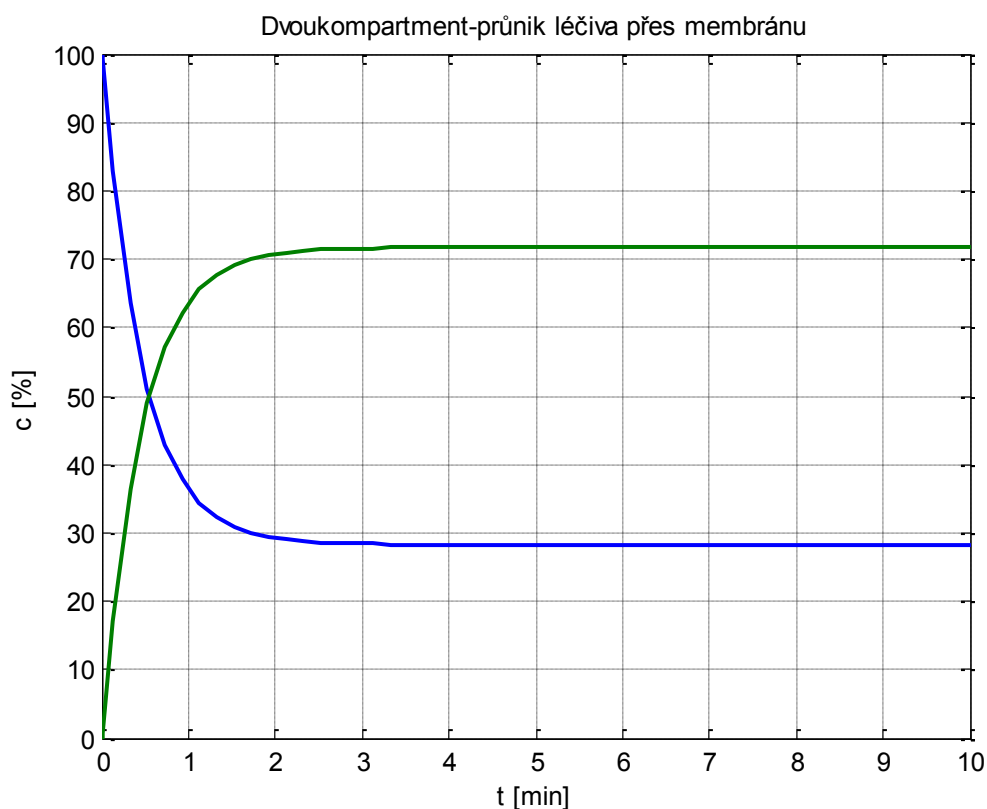
V okamžiku, kdy koncentrace léčivé látky dosáhne maxima, je ukončena tzv. distribuční fáze. Od toho okamžiku se pak děje eliminace.

3.4 Bod zadání č. 4

Pro vykreslení modelu 4 byly použity tytéž rychlostní konstanty přestupu jako v bodu zadání 3, tedy:

$$k_{12}=1,57 \text{ min}^{-1}$$

$$k_{21}=0,62 \text{ min}^{-1}$$



Graf 5: Výsledná závislost modelu 4

Modrá křivka zobrazuje děj, kdy je léčivo podáno, přítomno na membráně a připraveno ji prostoupit. Na druhé straně je situace opačná – bez přítomnosti léčiva v okamžiku podání (zelená křivka). Tento děj je velice rychlý. Jakmile začíná pronikat léčivo skrze bariéru, začne se na jedné straně jeho koncentrace snižovat, zatímco na straně druhé narůstá z nulové hodnoty.

Jak je možno vidět ve výsledném Grafu 5, po určité době se koncentrace ustálí v nekonečnu.

Tento děj závisí na druzích léčiv a jejich rychlostních konstantách přestupu, ale také na propustnosti bariéry – membrány.

4. Kontrolní otázky

1. Objasněte, co je kompartment?

Kompartment je v podstatě prostor, ve kterém je léčivo homogenně rozptýleno. Vzájemná výměna léčiva zde probíhá stejnou rychlostí.

2. Co je rychlostní konstanta eliminace a v jakém modelu hraje zásadní roli?

Je to míra rychlosti eliminace léčiva z organismu a zásadní roli hraje v jednokompartmentovém modelu. Jiné konstanty se v tomto modelu neobjevují, jelikož je to ta nejsnadnější varianta, je také tato konstanta tou nejdůležitější.

3. Jaké a kolik možností vyloučení léčiva nám nabízí dvoukompartmentový farmakokinetický model?

Dvoukompartmentový model nabízí celkem 3 varianty vyloučení léčiva. Je to vylučování z centrálního kompartmentu, z periferního kompartmentu a nebo z obou kompartmentů najednou. V této laboratorní úloze se objevuje eliminace z centrálního kompartmentu (bod zadání č.3).

Příloha 4 –Příloha CD