

Farmakokinetiska modeller

Olof Breuer



Karolinska
Institutet

KAROLINSKA
Universitetssjukhuset

Modeller

Är matematiska beskrivningar av observerade data

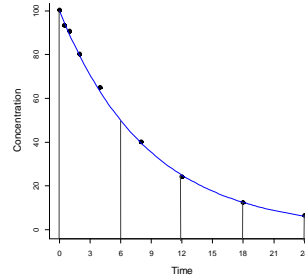
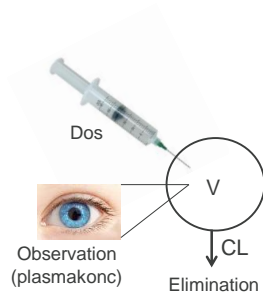
Kan användas för att för att förstå, analysera och simulera sambandet tid-koncentration-effekt

Oftast används kompartmentella modeller

Ett rum (kompartiment) är en hypotetisk volym med en homogen läkemedelskoncentration som oftast **inte** motsvarar någon verklig fysiologisk volym

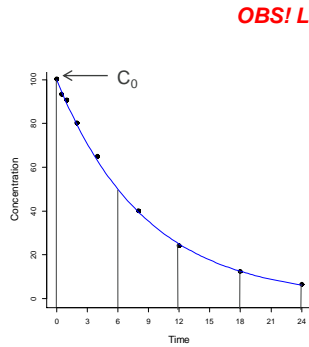
Vanligen används modeller med 1, 2 eller 3 rum

En-kompartiment-modellen

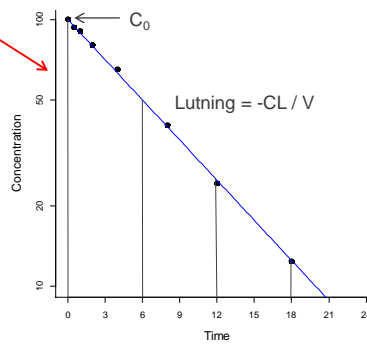


Tänk fysiologiskt: Hur är CL jmf leverblodflöde, GFR el cardiac output?
 Hur är V jmf plasmavolym, TBW, etc?

En-kompartiment-modellen, forts



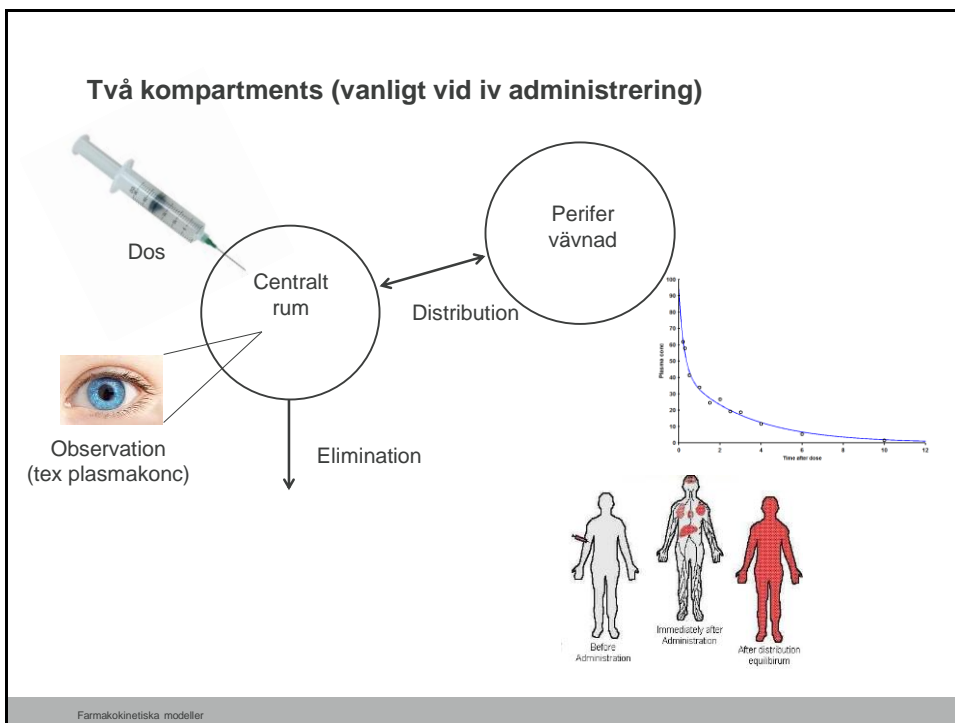
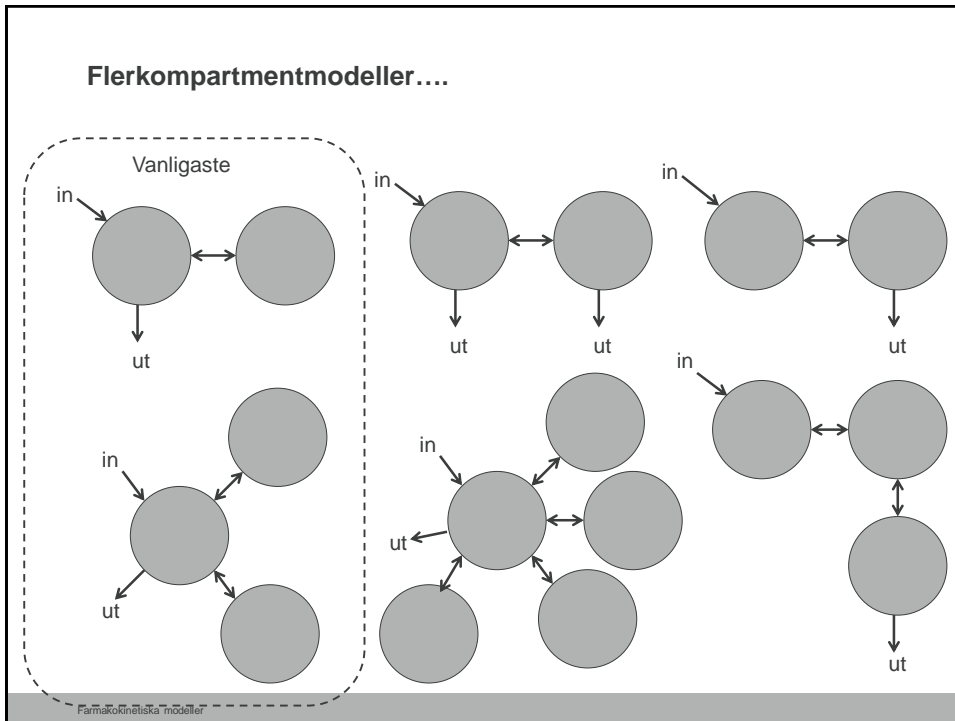
OBS! Log-skala

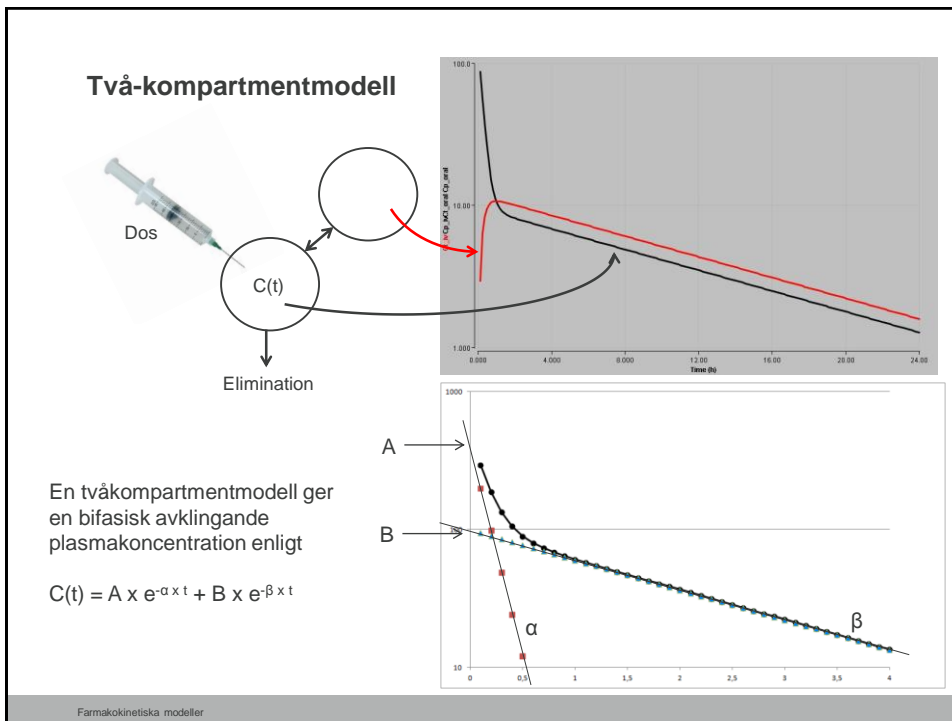


$$C_t = C_0 \times e^{-k_e \times t}$$

$$t_{1/2} \approx 0,693 \times \frac{V_d}{CL}$$

$$\ln(2) \approx 0,693$$





Forts, två-kompartimentmodell

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

Modellen kan specificeras med de primära parametrarna A, B, α och β . De kallas även makro-konstanter.

Problem: Makro-konstanter är svårtolkade ur ett fysiologiskt perspektiv. De gäller bara vid en given dos.

Lösning: Man kan räkna om makro-konstanter till fysiologiska parametrar, dvs volymer och clearance. De används oftast för att specificera modeller i nyare publikationer.

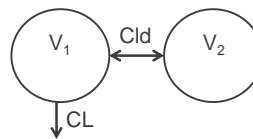
$$CL = D \times \frac{1}{\frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}}$$

$$V_1 = D \times \frac{1}{A + B}$$

$$Cl_d = D \times \frac{A \times B \times (\alpha - \beta)^2}{(A \times \beta + B \times \alpha) \times (A + B)^2}$$

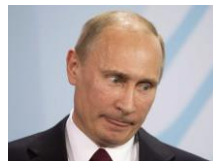
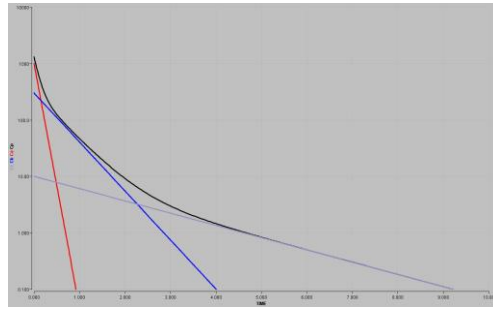
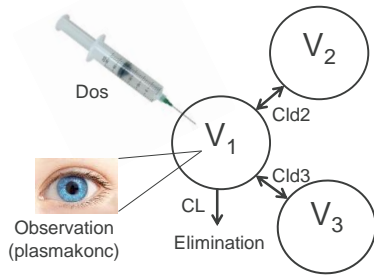
$$V_2 = D \times \frac{A \times B \times (\alpha - \beta)^2}{(A \times \beta + B \times \alpha)^2 \times (A + B)}$$

Grov överkurs!



Cl_d är ett sk interkompartimentellt clearance

Tre-kompartimentmodell

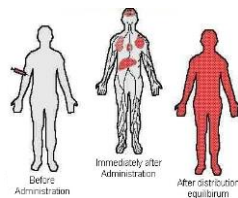


$$C_{pl}(t) = A \times e^{-\alpha \times t} + B \times e^{-\beta \times t} + C \times e^{-\gamma \times t}$$

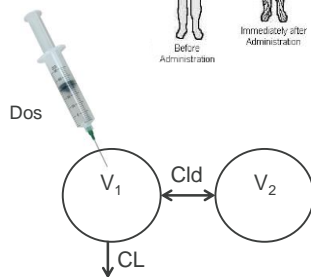
Komplexiteten ökar.....

Farmakokinetiska modeller

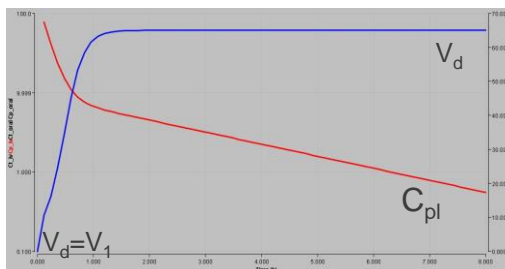
Distributionsvolymen (V_d) ändras över tiden



$$V_d = \frac{\text{Totalmängd läkemedel}}{\text{Plasmakoncentration}} = \frac{A_{tot}}{C_{pl}}$$

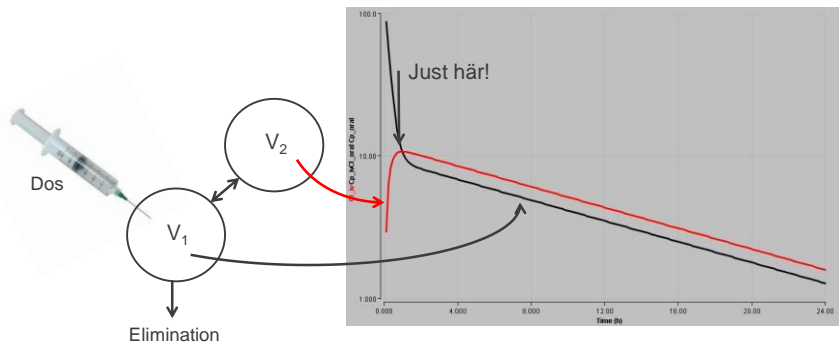


$$V_1 = \text{Dos} / C_0$$



Farmakokinetiska modeller

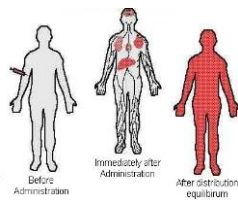
När infaller jämvikt mellan centralt och perifert rum?



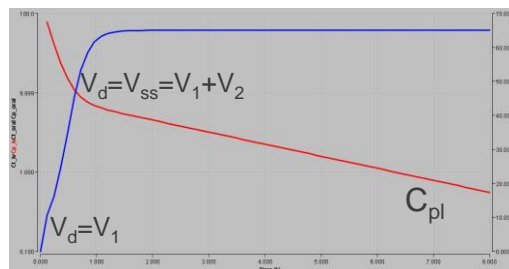
V_{ss} = distributionsvolym vid jämvikt, är samma som summan av alla delvolym
 $V_{ss} = V_1 + V_2$

Farmakokinetiska modeller

Distributionsvolymen ändras över tiden

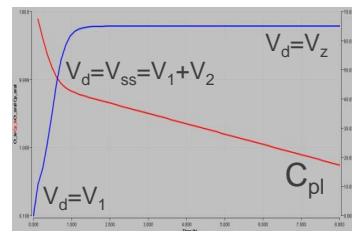
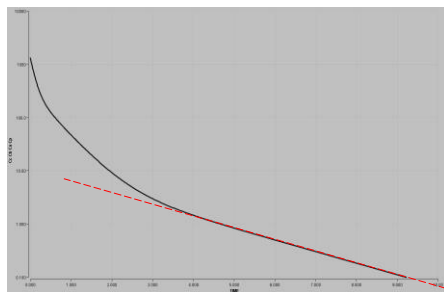


$$V_d = \frac{A_{total}}{C_{pl}}$$



Farmakokinetiska modeller

Terminal halveringstid ($t_{1/2}$ eller terminal half-life) och V_z



Terminal
halveringstid

V_z är den distributionsvolym som kan beräknas ur den terminala halveringstiden
 $t_{1/2} = 0,693 \times V_z / CL \Leftrightarrow V_z = CL \times t_{1/2} / 0,693$

Så V_z kan beräknas ur $t_{1/2}$ och CL

OBS!! Terminal halveringstid kan sakna farmakologisk betydelse (och då kan även betydelse av V_z ifrågasättas)

Farmakokinetiska modeller

Sammanfattning - distributionsvolym som ofta nämns

V_1 (eller V eller V_c) är volymen hos det skenbara centrala rummet. Kan bestämmas ur C_0 vid iv-bolus

$$V_1 = D / C_0$$

V_{ss} är distributionsvolymen vid jämvikt (steady-state). Kan beräknas ur en plasma-koncentration-tid-kurva. Den är summan av alla delvolym, dvs $V_{ss} = V_1 + V_2$ (tvåkompartment).

V_z är den distributionsvolym som är beräknas ur terminala halveringstiden ($t_{1/2}$)
 Kan sakna relevans. Är samma som V_{ss} hos en enkompartiment-modell

$$V_z = CL \times t_{1/2} / 0,693$$

När någon snackar distributionsvoym - håll koll på vad som avses!

Farmakokinetiska modeller