

Klinik Farmakokinetikte Bilgisayar Uygulaması 1 : İki Kompartımanlı Model Mikrohız Değişmezlerinin Saptanması

İlbeyi AĞABEYOĞLU (*)
Ömer H. OCAK (*)

Özet : İki kompartımanlı model parametrelerinin hesaplanması farmakokinetikte oldukça yoğun ve ayrıntılı hesap gerektirmektedir. Örneğin kan verilerinin, soyma yöntemi yoluyla çoküslü bir denklemlerle tanınmasından sonra da sistemi belirleyen mikrohız değişmezlerinin hesaplanması ayrı bir hesap gerektirmektedir. Bu hesapları doğru bir şekilde yapabilmek ve hata olasılığını ortadan kaldırmak için bir bilgisayar programı yazıldı ve denetlendi. Elde edilen sonuçların tutarlı ve doğru olduğu ve programın önemli bir boşluğu dolduracağı kanısına varıldı.

COMPUTER APPLICATIONS IN CLINICAL PHARMACOKINETICS I : THE CALCULATION OF MICRO-RATE CONSTANTS OF THE TWO-COMPARTMENT MODEL

Summary : In pharmacokinetics, the calculation of the model parameters requires a lot of computing and number crunching. For instance, after stripping the blood data to a polyexponential equation, there is still the problem of the calculation of micro rate constants, which calls for additional computing. This program was written and tested for the purpose of easing such calculations and thus avoiding mistakes. The results were found to be correct and convincing. It is believed that this program will fill an important gap.

Keywords : Equations for two-compartment model-Further calculations-IV data-Post infusion data-Oral data-Urinary data-Sustained release data-Computer program for computing-Examples.

(*) Gazi Üniv. Ecz. Fak., Eczacılık Teknolojisi Bölümü

Farmakokinetik, ilaçların organizmadaki davranışlarını matematik modellerle inceler. Doğrusal Farmakokinetiğe uyan ilaçlar, bir veya daha fazla kompartımanlı modellere göre tanımlanmaktadır. En çok kullanılan kompartımanlı model sayısı, bir ve iki kompartımanlı modellerdir. Modeldeki kompartıman sayısı arttıkça ve ilacın organizmaya verilmiş şekli basitten daha gelişmiş preparat şekillerine geçtikçe, kan veya idrar verilerini tanımlayan matematik denklemler büyümekte ve daha karmaşıklaşmaktadır.

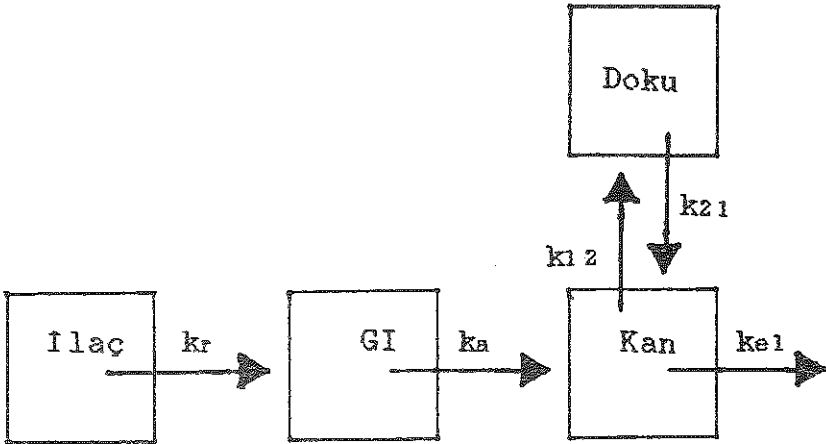
Birçok ilaç, çift kompartımanlı modele uyum göstermektedir. İlacın davranışını tanımlayan bu modelde bile matematik denklemler yeterince karmaşık, hesap işleminin de doğru bir şekilde yapılması o derece zordur. İşte biz bu

çalışmada bu zorluğun bir kısmını geliştirdiğimiz bir bilgisayar programı yoluyla gidermeye yöneldik. Program, soyma ve nonlinear regresyonla parametreleri bulunmuş olan kan veya idrar verileri çoklülü denklemden hareketle, iki kompartımanlı modeli tanımlayan mikrohız değişmezlerin ve ilgili diğer farmakokinetik parametreleri bulmaktadır.

KURAMSAL KISIM

İki kompartımanlı modelin farmakokinetiğini tanımlayan temel matematik denklemler Wagner'in bir kitabında kapsamlı olarak verilmiştir (1). Biz bu programı, söz konusu kitabın modellerini esas alarak yaptık.

İki kompartımanlı modeli tanımlayan model Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1 : İki kompartımanlı model ve parametreleri

Buradaki parametreler şunlardır :

- k_{12} : Merkezi kompartımandan periferik kompartımana geçiş mik-
 rohız değişmezi.
 k_{21} : Periferik kompartımandan merkez komaprtımana geçiş mik-
 rohız değişmezi.
 k_{e1} : Merkezi kompartımandan uzaklaşma hız değişmezi.
 k_a : Emilmeli verilşte, merkezi kompartımana emilme hız değişmezi.
 k_o : İntravenöz infüzyon verilş hızı.
 k_r : Sürekli etkili preparatlardan birinci dereceden salım hız değiş-
 mezi.
 D : Doz.
 C_p : Merkezi kompartımandaki ilaç derişimi.
 V_p : Merkezi kompartıman görünür dağılma hacmi.
 V_{dalan} : Alandan hesaplanan görünür dağılma hacmi.
 V_{dext} : İV verilerle hesaplanan görünür dağılma hacmi.
 V_{dss} : Denge durumundaki görünür dağılma hacmi.
 alfa : İlacın dağılma hız değişmezi.
 beta : İlacın biyolojik uzaklaşma hız değişmezi.
 FF^* : Biyoyararlanım katsayısı.
 Au : İdrarla atılan yığılmalı değişmemiş ilaç miktarı.

A — İ.V. Enjeksiyon Verileri

İV enjeksiyon sonucunda elde edilen kan derişimleri şu denklemle ta-
 nımlanmaktadır :

$$C_p = I_3 e^{-\text{alfa} \cdot t} + I_4 e^{-\text{beta} \cdot t} \quad \text{Denklem 1}$$

Buradaki A, B, alfa ve beta parametreleri şöyle tanımlanmıştır :

$$I_3 = \frac{D (\text{alfa} - k_{12})}{V_1 (\text{alfa} - \text{beta})} \quad \text{Denklem 2}$$

$$I_4 = \frac{D (k_{21} - \text{beta})}{V_1 (\text{alfa} - \text{beta})} \quad \text{Denklem 3}$$

$$\text{alfa} = \frac{1}{2} \left[(k_{12} + k_{21} + k_{e1}) \sqrt{(k_{12} + k_{21} + k_{e1})^2 - 4k_{21} \cdot k_{e1}} \right] \quad \text{Denklem 4}$$

$$\text{beta} = \frac{1}{2} \left[(k_{12} + k_{21} + k_{e1}) \sqrt{(k_{12} + k_{21} + k_{e1})^2 - 4k_{21} \cdot k_{e1}} \right] \quad \text{Denklem 5}$$

Sıfırdan sonsuza toplam eğri altındaki alan,

$$AUC = I_3/\text{alfa} + I_4/\text{beta} \quad \text{Denklem 6}$$

olmaktadır. Sırasıyla diğer parametreler,

$$V_{dalan} = \frac{D}{\text{beta.AUC}} \quad \text{Denklem 7}$$

$$V_{dext} = D/I_4 \quad \text{Denklem 8}$$

$$V_p = \frac{D}{I_3 + I_4} \quad \text{Denklem 9}$$

$$V_{dss} = \frac{\text{alfa} + \text{beta} - k_{el}}{k_{21}} \cdot V_p \quad \text{Denklem 10}$$

$$k_{21} = \frac{I_3 \cdot \text{beta} + I_4 \cdot \text{alfa}}{I_3 + I_4} \quad \text{Denklem 11}$$

$$k_{el} = \text{alfa} \cdot \text{beta} / k_{21} \quad \text{Denklem 12}$$

$$k_{12} = \text{alfa} + \text{beta} - k_{21} - k_{el} \quad \text{Denklem 13}$$

olmaktadır. Diğer taraftan ilacın, denge durumunda merkezi kompartımandaki limit kesri (fc), periferik kompartımandaki limit kesri (ft) ile, merkezi kompartımanda bulunan ilaç miktarının periferdeki ilaç miktarına limit oranı (A2/A1),

$$\lim [f_c]_{t \rightarrow \infty} = \text{beta} / k_{el} \quad \text{Denklem 14}$$

$$\lim [f_t]_{t \rightarrow \infty} = 1 - f_c \quad \text{Denklem 15}$$

$$\lim \left[\frac{A_2}{A_1} \right]_{t \rightarrow \infty} = k_{12} / (k_{21} \cdot \text{beta}) \quad \text{Denklem 16}$$

olmaktadır. Her iki kompartımandaki ilaç miktarının birbirine eşit olduğu an, t*

$$t^* = \frac{\ln \left[\frac{\text{alfa} - k_{21} + k_{12}}{k_{12} - k_{21} + \text{beta}} \right]}{\text{alfa} - \text{beta}} \quad \text{Denklem 17}$$

şeklinde hesaplanabilmektedir. Periferik kompartımandaki ilaç miktarının en yüksek olduğu an, t_{max}

$$t_{max} = \ln (\text{alfa} / \text{beta}) / (\text{alfa} - \text{beta}) \quad \text{Denklem 18}$$

denklemden bulunabilmektedir.

B — Emilme Verileri

1 — Kan :

Burada, oral, İ.M., rektal veya transdermal gibi emilmeli bir veriliş söz konusudur. Kan verilerini tanımlayan denklem üç üslüdüdür :

$$C_p = I_3.e^{-\alpha t} + I_4.e^{-\beta t} + I_2.e^{-k_e t} \quad \text{Denklem 19}$$

Buradaki A, B ve C katsayıları oldukça karmaşıktır ve ilgili kaynaktan verildiği için, biz tekrar etmiyoruz.

Parametrelerin hesabına gelince,

$$V_p/FF^* = \frac{ka.D}{I_3(k_a - \alpha) + I_4(k_a - \beta)} \quad \text{Denklem 20}$$

Burada V_p/FF^* terimi, görünür plazma hacmi olmaktadır. Diğer parametreler ise, 21., 12. ve 13. denklemlerle bulunmaktadır.

$$k_{21} = \left[\frac{I_3.\beta.k_a + I_4.\alpha.k_a + I_2.\alpha.\beta}{k_a} \right] \frac{V_p}{FF^*.D} \quad \text{Denklem 21}$$

2 — İdrar :

İdrar verilerinden iki kompartımanlı model farmakokinetik parametreler hesaplanabilir. Bunun için idrarla ilaç atılma hız değerleri zamana karşı yarı-logaritmik grafiğe geçirilmeli ve bu veriler önce soyma, sonra nonlinear regresyonla üç üslü denkleme dönüştürülmelidir. Bu denklemler aşağıdaki şekildedir :

$$\frac{dAu}{dt} = I_3.e^{-\alpha t} + I_4.e^{-\beta t} + I_2.e^{-k_e t} \quad \text{Denklem 22}$$

Buradaki katsayılardan ara parametrelere geçilir :

$$P = I_3/k_a \quad \text{Denklem 23}$$

$$Q = I_4/k_a \quad \text{Denklem 24}$$

$$R = I_2/k_a \quad \text{Denklem 25}$$

$$k_{el} = \frac{P.(k_a - \alpha) + Q.(k_a - \beta)}{Au} \quad \text{Denklem 26}$$

olmaktadır. Au değeri gerek deneysel olarak veya gerekse deneysel veri + kestirim hesabı (2) yoluyla bulunmaktadır. Bir kere k_{el} bulunduğundan sonra k_{21} ve k_{12} ve 13. denklemlerden hesaplanabilir.

C — Sürekli Etkili İlaç Şekilleri :

Bu tarz veriliste farmakokinetik sistem dört üslü davranış göstermektedir. Bunlar sırasıyla preparat, mide-barsak kanalı, kan ve periferik kompartımanlar olmaktadır. Dolayısıyla, kan derişimlerini tanımlayan denklem dört üslü olmakta ve çok üslü denklemden dördüncü terim, preparattan etken maddenin birinci dereceden salınım hız değişmezi olmaktadır.

$$C_p = I_3.e^{-\alpha t} + I_4.e^{-\beta t} + I_2.e^{-k_e t} + I_1.e^{-k_r t} \quad \text{Denklem 27}$$

Görüldüğü üzere denkleme ilave bir terim girmiştir. Buradan farmakokinetik parametrelerin hesabı şöyle olmaktadır :

$$AUC = I_3/\alpha + I_4/\beta + I_2/k_a + I_1/k_r \quad \text{Denklem 28}$$

$$C_0 = \frac{(k_r - \alpha)(k_a - \alpha)(k_r - \beta)(k_a - \beta)}{k_r^2 \cdot k_a^2 - k_r \cdot k_a \cdot \alpha \cdot \beta} \quad \text{Denklem 29}$$

$$k_{e1} = C_0/AUC \quad \text{Denklem 30}$$

$$k_{21} = \alpha \cdot \beta / k_{e1} \quad \text{Denklem 31}$$

$$k_{12} = \alpha + \beta - k_{21} - k_{e1} \quad \text{Denklem 32}$$

DENEYSEL KISIM

Yukarıdaki kuramsal kısımda yeralan matematik modeller gözönüne alınarak bir program geliştirildi. Hazırlanan program, popülar bilgisayarlar gözönüne alınarak, üç ayrı makine için üç türlü uyarlandı :

1 — IBM XT/PC uyumlu + Epson FX-105 yazıcı için Microsoft GW-BASIC'te.

2 — Commodore 128/1571 Disk Sürücü + Epson GX-80 yazıcı için BASIC 7.0'da.

3 — Commodore 64/1541 Disk Sürücü + Epson GX-80 yazıcı için BASIC 2.0'da.

Programın genel akış şeması Şekil 2'de görülmektedir :

BULGULAR

Program, iki kompartımanlı modelde beş değişik tarz girişe göre çalışmaktadır :

1 — İ.V. veriler.

2 — İntravenöz infüzyon sonrası verileri.

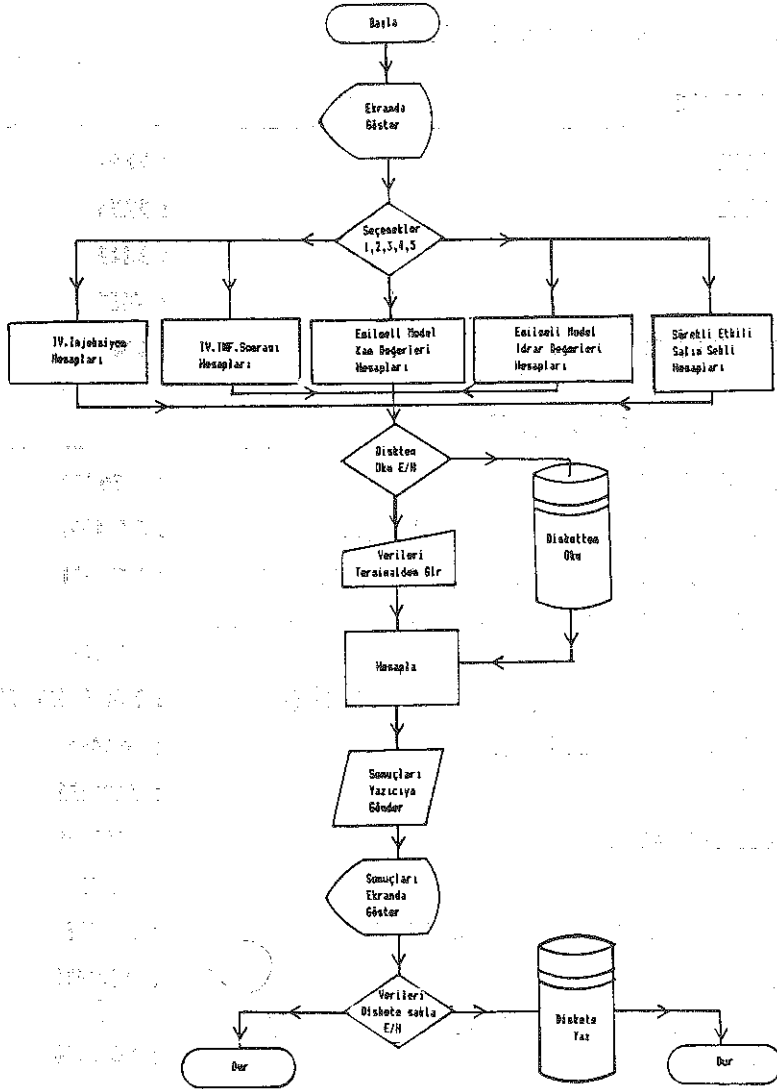
3 — Emilmeli model verileri (Oral, rektal, transdermal, vb.).

4 — Emilmeli model idrar verileri.

5 — Sürekli etkili preparat emilmeli model verileri.

Program, sözkonusu verilerin soyma yöntemiyle soyulmuş ve tercihan nonlineer regresyondan geçirilmiş çoküslü denklemin üs ve katsayıları girdi olarak verilmektedir. Program bu şekilde elde edilmiş olan genel çoküslü denklemden pratiğe dönük ve değişmezlerini hesaplayarak kullanıcıya çıktı olarak verir. İstendiği takdirde program girilmiş olan verileri diske sıradan erişimli bir kütük şeklinde saklar. Keza önceden bu şekilde saklanmış verileri kütükten geri okuyabilmektedir.

Aşağıda tipik örnek olarak bazı verilerin işlenmesi gösterilmiştir :



Şekil 2 : Programın genel akış şeması.

Örnek 1 : Wagner İV. enjeksiyonla 200 mg warfanini bir deneye vererek farmakokinetiğini incelemiştir (1). Yazarın kitabında elle

çözülmüş olan bu verileri programa girdi olarak verdik ve aşağıdaki çıktıyı aldık :

Tablo 1 : Warfarin verilerinin hesabı

GİRDİLERİNİZ

1. KATSAYI	: 29.99
2. KATSAYI	: 27.74
ALFA	: 3.149
BETA	: .0157
UYGULANAN DOZ	: 208

IV — İNJEKSİYON SONUÇLARI

AUC (0—SONSUZ)	: 1776.403
1. KOMPARTMANIN DAĞILMA HACMİ (V1)	: 3.464404
2. KOMPARTMANA GEÇİŞ HIZ DEĞİŞMEZİ (k_{12})	: 1.610911
2. KOMPARTMANDAN 1.'YE GEÇİŞ HIZ DEĞİŞMEZİ (k_{21})	: 1.52129
1. KOMP'DAN UZAKLAŞIM HIZ DEĞİŞMEZİ (k_{e1})	: 3.249826E—02
BİYOLOJİK YARI ÖMRÜ ($t_{1/2}$)	: 44.1495
VD AREA	: 7.171152
VD EXTRAPOLATED	: 7.209806
VDSS DENGE DURUMUNDAKİ DAĞILMA HACMİ	: 10.88979
DENGE DERİŞİMİNE ERİŞME SÜRESİ	: 1.093381
KLİRENS (Cl)	: .1125871
2. KOMPARTMANIN TEPE DERİŞİMİNDE ERİŞME SÜRESİ	: 1.691884
T SONSUZA GİDERKEN 1. KOMP. DAKİ İLAÇ KESRİ	: .4831028
T SONSUZA GİDERKEN 2. KOMP. DAKİ İLAÇ KESRİ	: .5168973
T SONSUZA GİDERKEN A2/A1 ORANI	: .95336608

Örnek 2 : 2 mg/kg dozda İ.M. verilmiş bir ilacın kan verileri elde edilmiş ve bu veriler soyularak üç üslü denklem elde edilmiştir (1).

Elde edilen denklemin üs ve katsayıları programa verilince aşağıdaki çıktı elde edilmiştir :

Tablo 2 : İ.M. verilerin hesabı

GİRDİLERİNİZ

1. KATSAYI	: -1.027
2. KATSAYI	: 8.057
3. KATSAYI	: -7.03
ALFA	: 13.5
BETA	: .2031
KA	: 1.562
UYGULANAN DOZ	: 2
BIYOYARARLANIM KATSAYISI	: 1

EMİLMELİ MODEL SONUÇLARI

AUC (0—SONSUZ)	: 35.0934
1. KOMPARTMANIN DAĞILMA HACMİ (V1)	: .1346031
2. KOMPARTMANA GEÇİŞ HIZ DEĞİŞMEZİ (k1 2)	: 6.803892
2. KOMPARTMANDAN 1.'YE GEÇİŞ HIZ DEĞİŞMEZİ (k2 1)	: 6.47581
1. KOMP'DAN UZAKLAŞIM HIZ DEĞİŞMEZİ (kEL)	: .4233988
BIYOLOJİK YARI ÖMRÜ (t1/2)	: 3.412836
KLİRENS (Cl)	: 5.699078E-02
T=0'DA 1. KOMP. DERİŞİMİ=	: 14.8585

Örnek 3 : Sülfisoksazol ile yaptığımız bir biyoyararlılık çalışmasında (2) elde ettiğimiz idrar verilerini ele alarak önce idrarla atılma hızlarını zamana karşın üç üslü

soymaya tabi tuttuk. Soyma sonucunda elde edilen çöküslü denklemin parametrelerini programımıza vererek işledik. Elde edilen çıktı aşağıdadır :

Tablo 3 : İdrar verilerinin hesaba

GİRDİLERİNİZ

1. KATSAYI	:	45.53879
2. KATSAYI	:	12.45306
3. KATSAYI	:	-57.88671
ALFA	:	.2730364
BETA	:	.0208069
KA	:	.7057476
UYGULANAN DOZ	:	500
BİYOYARARLANIM KATSAYISI	:	1

İDRAR SONUÇLARI

1. KOMPARTMANIN DAĞILMA HACMİ (V1)	:	12.49785
2. KOMPARTMANA GEÇİŞ HIZ DEĞİŞMEZİ (k1 2)	:	.1296908
2. KOMPARTMANDAN 1.YE GEÇİŞ HIZ DEĞİŞMEZİ (k2 1)	:	4.958827E-02
1. KOMP'DAN UZAKLAŞIM HIZ DEĞİŞMEZİ (kEL)	:	.1145642
BİYOLOJİK YARI ÖMRÜ (t1/2)	:	33.31333
İDRARLA SONSUZDA ATILAN İLAÇ MİKTARI	:	349.2091

SONUÇ

Yukarıdaki örneklerde de görüldüğü üzere program istendiği gibi çalışmaktadır. İlgili örnekler ayrıca elle de hesaplanarak sonuçlar denetlenmiştir. Bu programın, farmakokinetik çalışmalarda hata yapılmasını azaltacağı ve araştırmacının vaktini daha iyi değerlendirmesine yardımcı olacağı kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Wagner, J.G., Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics, 2. baskı, Drug Intelligence Pub., Inc., Hamilton, Illinois 62341, A.B.D., 1979, s. 82-114.
2. Ağabeyoğlu, İ., Kaynar, N., **Dissolution Rate and Bioavailability of Two Different Formulations of Sulfisoxazole**, FIP/81, Viyana 1981.