



Φαρμακομετρία

Αριστείδης Δοκουμετζίδης

Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Αθηνών

Τι είναι φαρμακομετρία

Η **Φαρμακομετρία** (Pharmacometrics) είναι ο κλάδος που μελετά με εργαλεία **μαθηματικής μοντελοποίησης και προσομοίωσης** (modelling and simulation, M&S) την **φαρμακοκινητική** και την **φαρμακοδυναμική** κατά την **ανάπτυξη των φαρμάκων** αλλά και την βελτιστοποίηση της θεραπείας.

Θα αναφέρουμε τα παρακάτω:

- Η έννοια του μαθηματικού μοντέλου
- Φαρμακοκινητική και Φαρμακοδυναμική
- Πληθυσμιακή ΦΚ
- Παραδείγματα – Εφαρμογές
- Πρακτική άσκηση

Η έννοια του μαθηματικού μοντέλου

Η **Φαρμακοκινητική** είναι ο κλάδος που μελετά την πορεία του φαρμάκου στον οργανισμό συναρτήσει του χρόνου.

Δηλαδή τις διαδικασίες της απορρόφησης, κατανομής, μεταβολισμού και απέκκρισης του φαρμάκου (ADME).

Η μελέτη γίνεται ποσοτικοποιώντας με βιοαναλυτικές μεθόδους τη συγκέντρωση του φαρμάκου σε βιολογικά υγρά ή ιστούς.

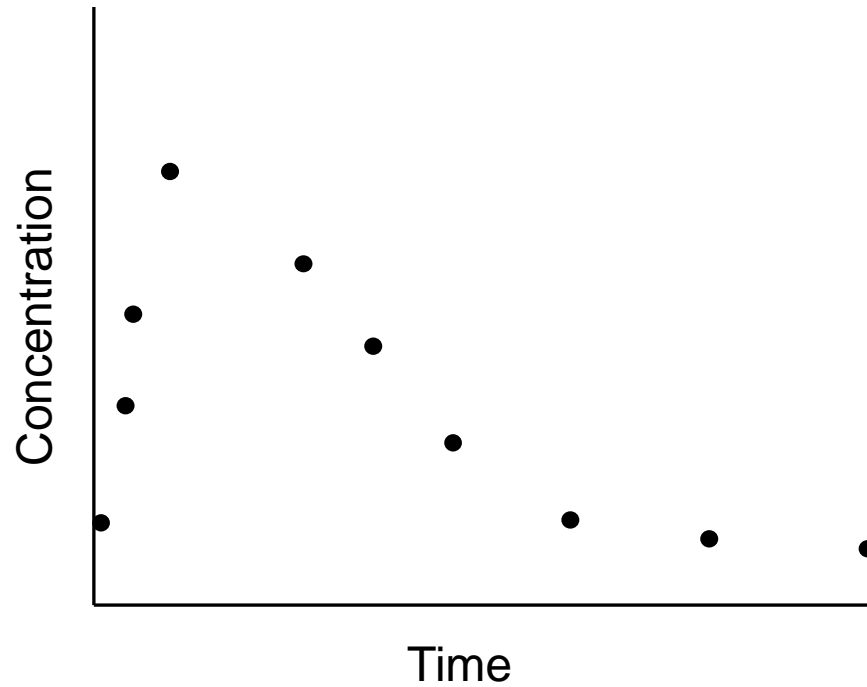
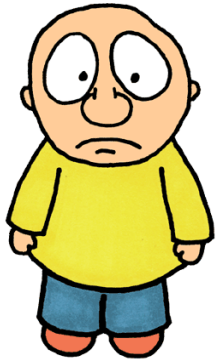
Η **φαρμακοδυναμική** είναι ο κλάδος που μελετά το αποτέλεσμα της χορήγησης του φαρμάκου συναρτήσει του χρόνου

Η μελέτη γίνεται ποσοτικοποιώντας βιοδείκτες ή απευθείας κλινικούς δείκτες (endpoints) π.χ. διαστολική πίεση, pain score, συνήθως συναρτήσει του χρόνου, αλλά μπορεί να είναι και άλλης φύσης π.χ time-to-event (survival)

*“Φαρμακοκινητική είναι τι κάνει το σώμα στο φάρμακο
ενώ*

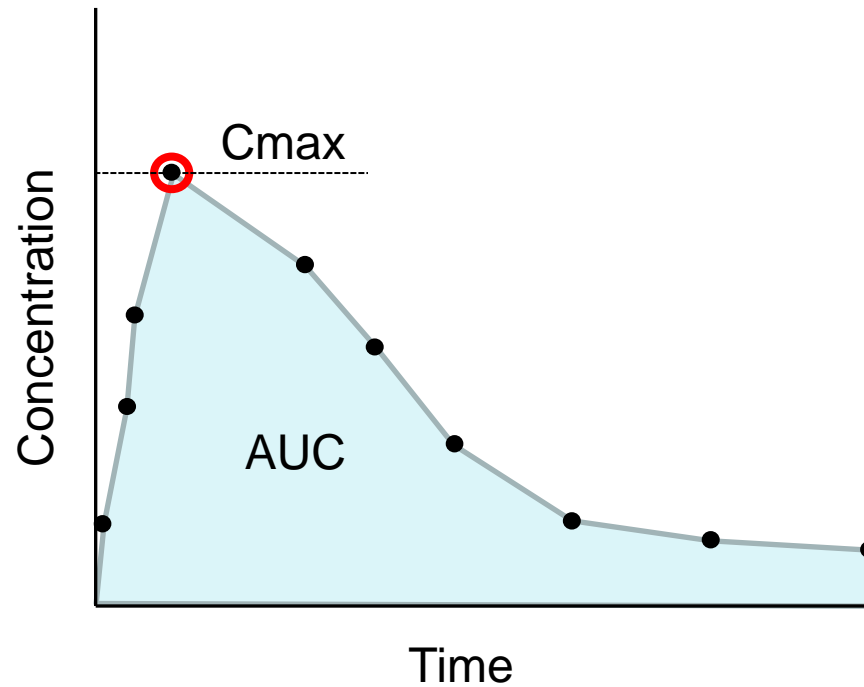
Φαρμακοδυναμική είναι το κάνει το φάρμακο στο σώμα”

Φαρμακοκινητικό προφίλ ενός ασθενούς



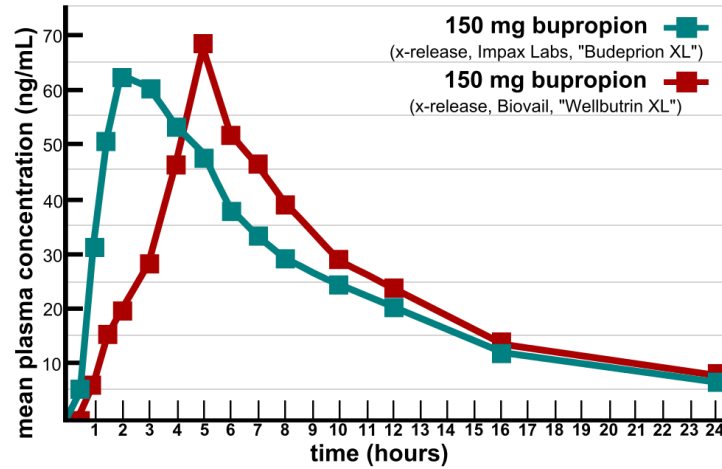
Μια χρονοσειρά συγκεντρώσεων στο αίμα.

Η φαρμακοκινητική πληροφορία περιγράφεται



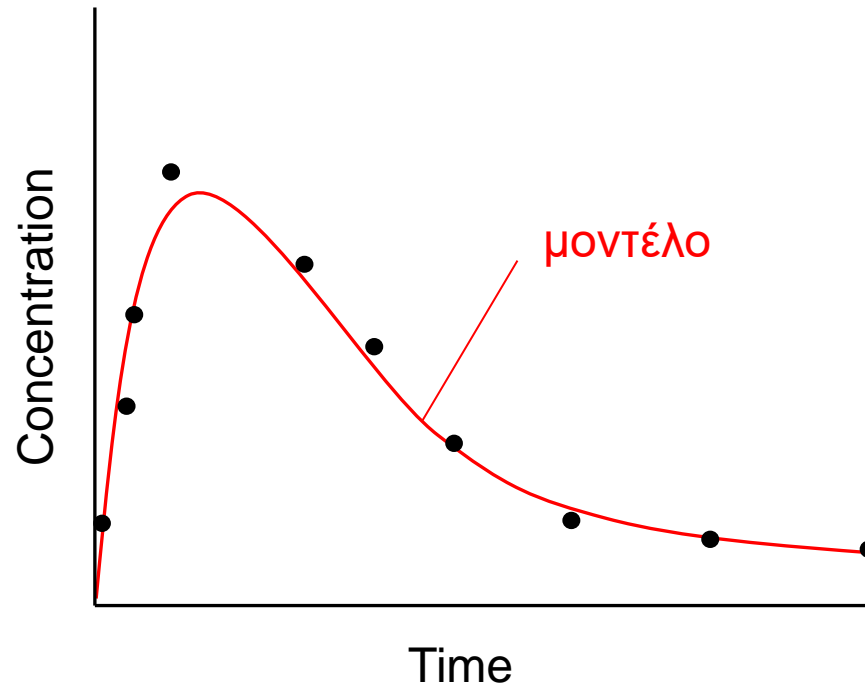
Συχνά με παραμέτρους όπως το AUC (Area Under the Curve) και το Cmax

Παράδειγμα : μελέτες βιοισοδυναμίας



- Υπό εξέταση γενόσημο σκεύασμα (Test) συγκρίνεται με το πρωτότυπο προϊόν (reference)
- μελετώνται τα φαρμακοκινητικά προφίλ σε 2 περιόδους όπου εθελοντές λαμβάνουν τα διαδοχικά και τα 2 προϊόντα
- Υπολογίζονται οι παράμετροι AUC και C_{max}
- Γίνεται ANOVA όπου ελέγχεται αν τα 90% CI των λόγων των παραμέτρων των 2 προϊόντων βρίσκονται ανάμεσα στο διάστημα 80-125%.
- Τότε το υπό έλεγχο προϊόν θεωρείται βιοισοδυναμο με το πρωτότυπο

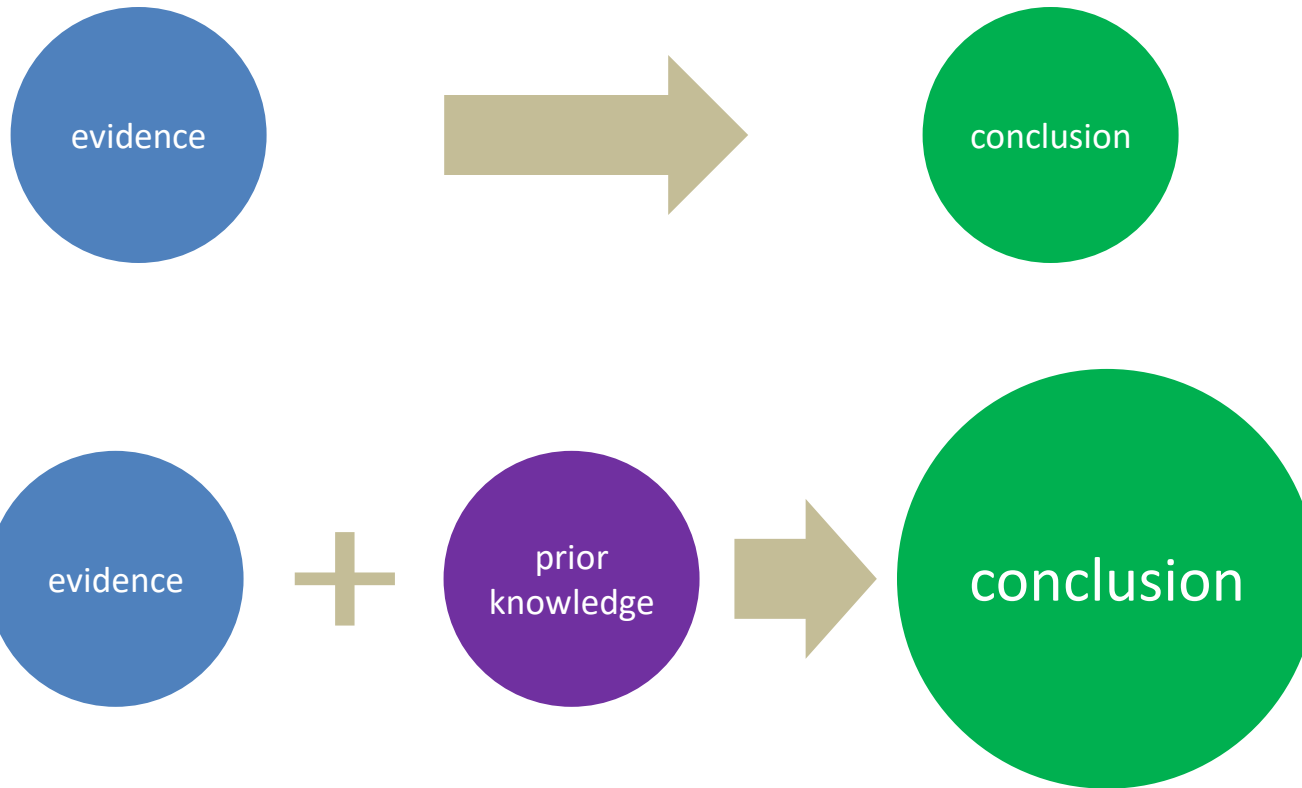
Εναλλακτικά χρησιμοποιούνται παραμετρικά μαθηματικά μοντέλα



παράμετροι CL , V , k_a

$$C = \frac{D \cdot k_a}{k_a \cdot V - CL} \left(e^{-\frac{CL}{V}t} + e^{-k_a t} \right)$$

Τι είναι η μοντελοποίηση;



Τα παραμετρικά μοντέλα:

- Συνοψίζουν την πληροφορία που περιέχεται στα δεδομένα στις τιμές των παραμέτρων
- Παρέχουν επιπλέον ισχύ γιατί περιλαμβάνουν προγενέστερη γνώση. Περιέχουν υποθέσεις που βασίζονται σε βιολογικές αρχές. Πχ νόμος διάχυσης

προϋποθέτουμε κάτι που ξέρουμε ...

... για να μάθουμε από τα δεδομένα κάτι που δεν ξέρουμε

π.χ. προϋποθέτουμε ότι «η συγκέντρωση πέφτει εκθετικά» προκειμένου να υπολογίσουμε το *χρόνο ημιζωής*

Φυσικοί νόμοι vs μοντέλα

Δεν πρέπει να συγχέουμε τα μοντέλα με τους φυσικούς νόμους παρόλο που και τα 2 αποτελούν **μαθηματικές περιγραφές φυσικών φαινομένων**.

Η διαφορά είναι ότι τα μοντέλα είναι προσεγγιστικά και αναπτύσσονται πάντα με σκοπό να απαντήσουν σε κάποιο ερώτημα, και εξαρτώνται από τα διαθέσιμα δεδομένα

Για την ίδια διαδικασία μπορούμε να έχουμε διαφορετικά μοντέλα που απαντούν σε διαφορετικά ερωτήματα.

“All models are wrong but some are useful”

George Box 1978

Τι μοντέλα χρησιμοποιούνται;

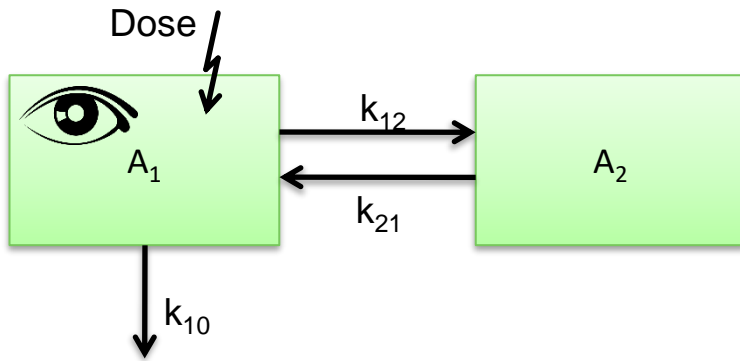
2 κύρια είδη

Εμπειρικά	Μηχανιστικά
Data driven	Knowledge driven
Top-down	Bottom-up
Χρήσιμα για interpolation	Χρήσιμα για extrapolation
Μικρός αριθμός παραμέτρων που εκτιμώνται από τα δεδομένα	Μεγάλος αριθμός παραμέτρων με τιμές από διάφορες πηγές
Κλινική ανάπτυξη	Προκλινική ανάπτυξη
<ul style="list-style-type: none">• PopPK• PKPD	<ul style="list-style-type: none">• PBPK• Systems Pharmacology

Το είδος του μοντέλου που είναι κατάλληλο για κάθε εφαρμογή εξαρτάται από το σκοπό της εφαρμογής και τα διαθέσιμα δεδομένα

Εμπειρικά και μηχανιστικά φαρμακοκινητικά μοντέλα

Διαμερισματικά (εμπειρικά) μοντέλα

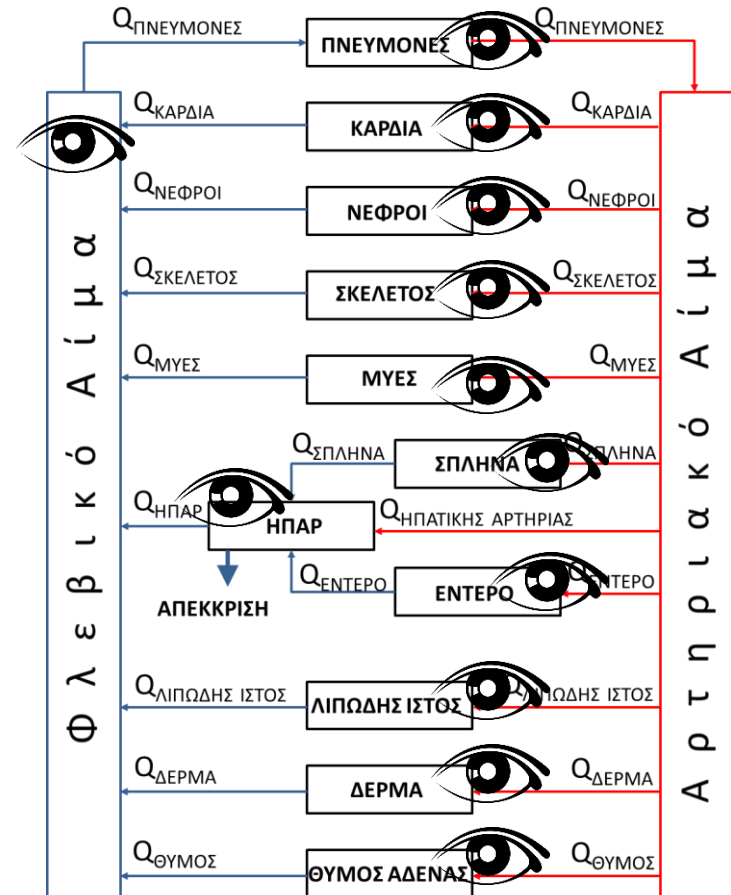


$$\frac{dA_1(t)}{dt} = -k_{12} \cdot A_1(t) + k_{21} \cdot A_2(t) - k_{10} \cdot A_1(t)$$

$$\frac{dA_2(t)}{dt} = k_{12} \cdot A_1(t) - k_{21} \cdot A_2(t)$$

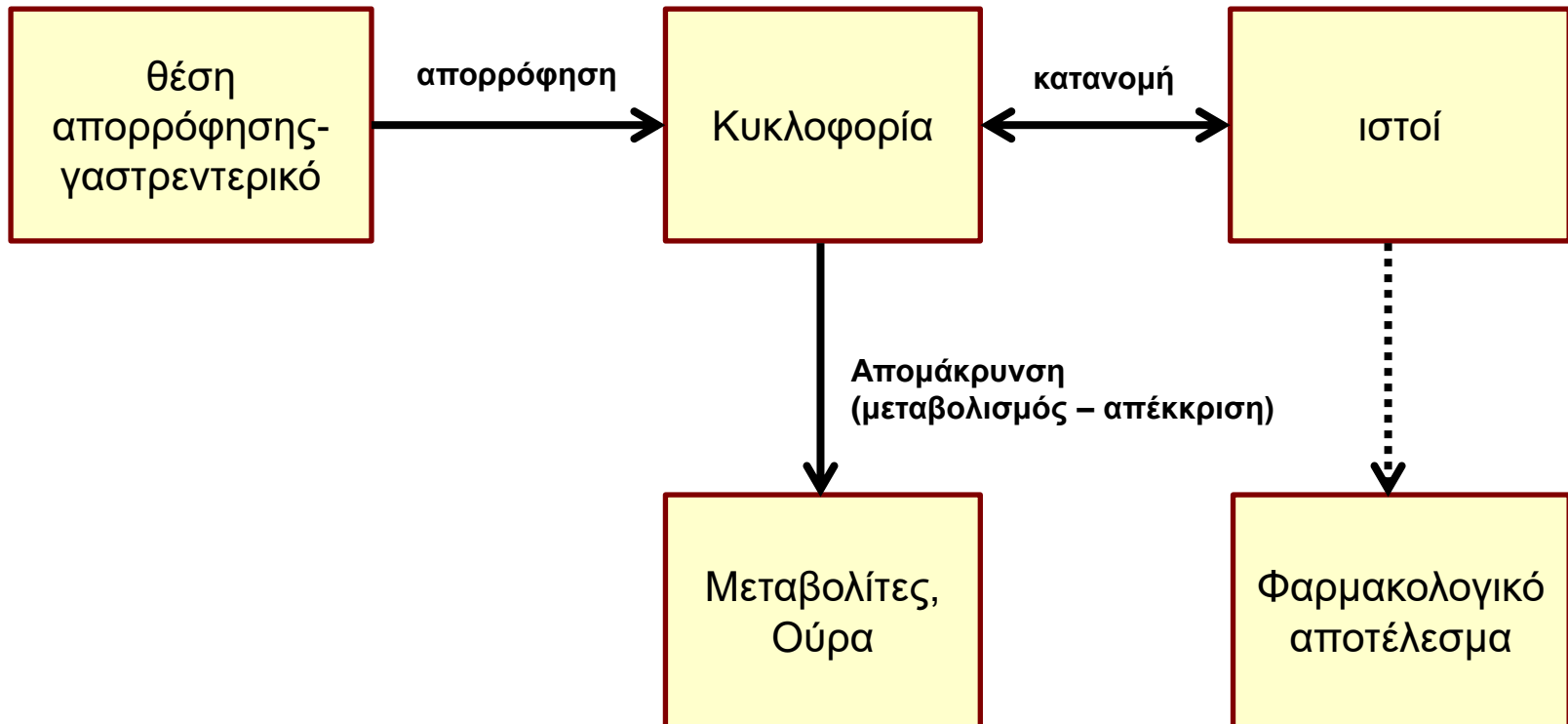
$$A_1(0) = dose, \quad A_2(0) = 0$$

Φυσιολογικά ΦΚ μοντέλα (PBPK)



Φαρμακοκινητική

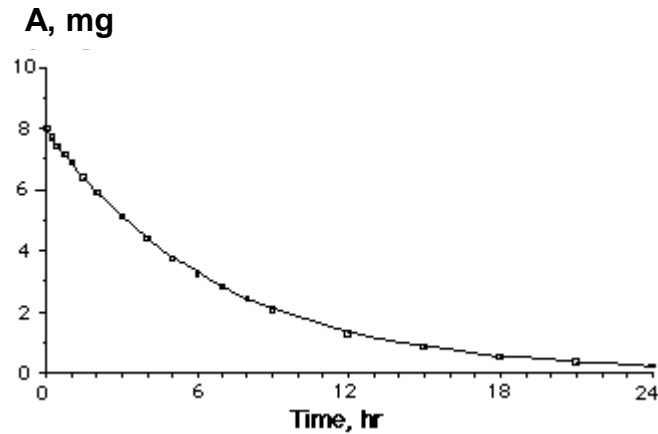
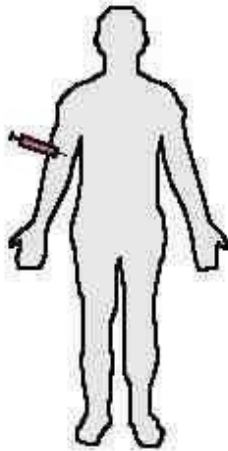
Η πορεία του φαρμάκου στον οργανισμό



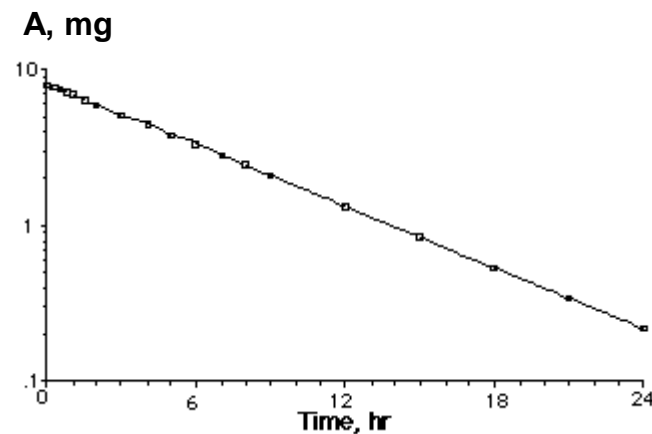
Στην ΦΚ χρησιμοποιούμε μαθηματικά μοντέλα

Απλό ΦΚ μοντέλο

Ενδοφλέβια χορήγηση



Ημιλογαριθμικό διάγραμμα



Απομάκρυνση από:

- νεφρά
- ήπαρ
- άλλες οδούς όπως χολή

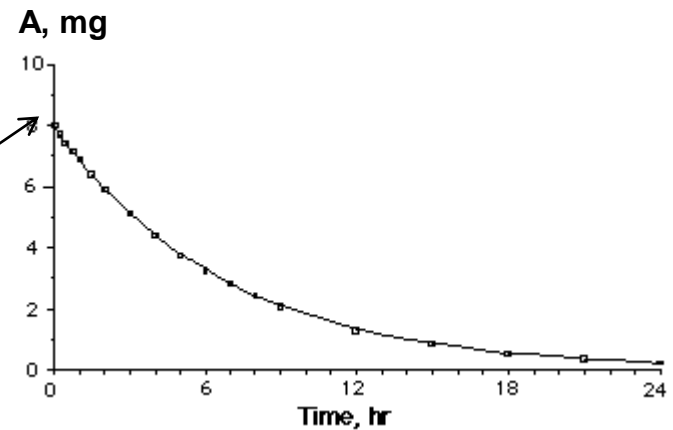
$$\frac{dA}{dt} = -k_e A \quad A(0) = \text{dose}$$

Ρυθμός απομάκρυνσης της ποσότητας είναι ανάλογος της τιμής της

k_e : σταθερά ρυθμού απομάκρυνσης

$$A(t) = A_0 e^{-k_e t}$$

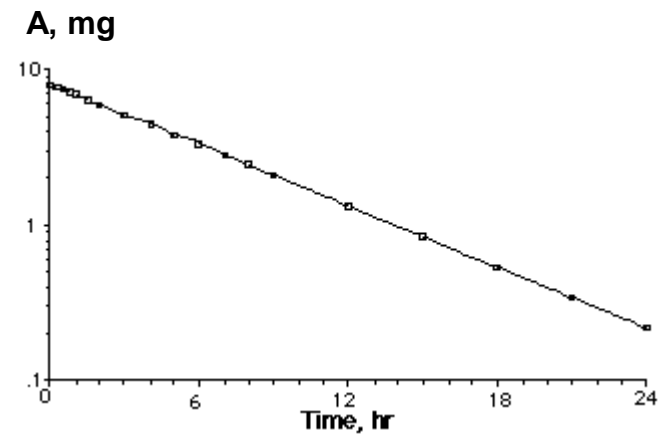
$$A_0 = A(0) = \text{Dose}$$



$$A(t) = \text{dose} \cdot e^{-k_e t}$$

$$\ln A(t) = \ln \text{dose} - k_e t$$

$$\text{Κλίση} = -k_e$$



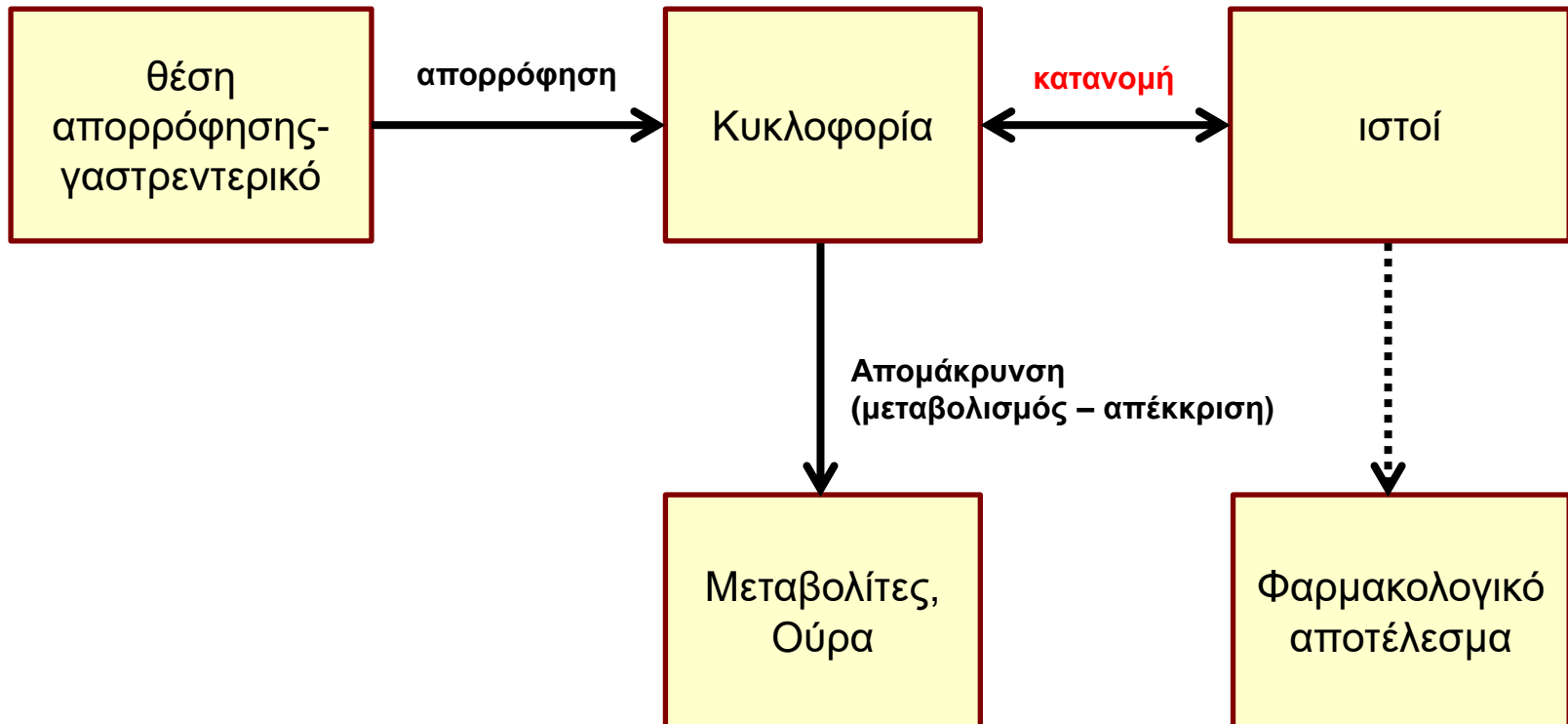
$$\text{Έστω } A_1(t_1) = \text{dose} \cdot e^{-k_e t_1}$$

$$A_2(t_2) = \frac{A_1}{2} = \text{dose} \cdot e^{-k_e t_2}$$

$$t_{1/2} = t_2 - t_1 = \frac{\ln 2}{k_e} = \frac{0.693}{k_e}$$

Χρόνος ημιζωής

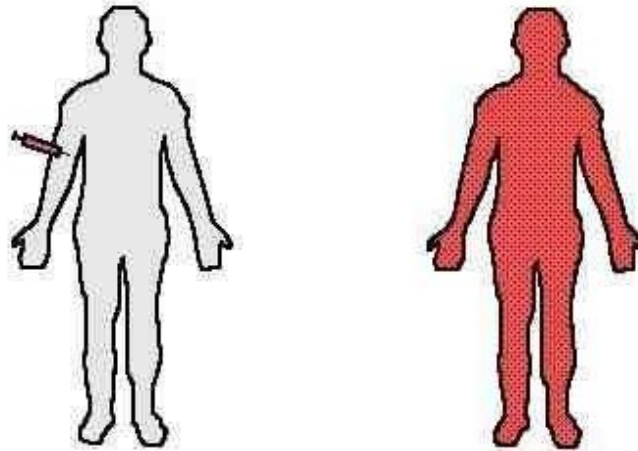
Η πορεία του φαρμάκου στον οργανισμό



Διαμερισματικά μοντέλα

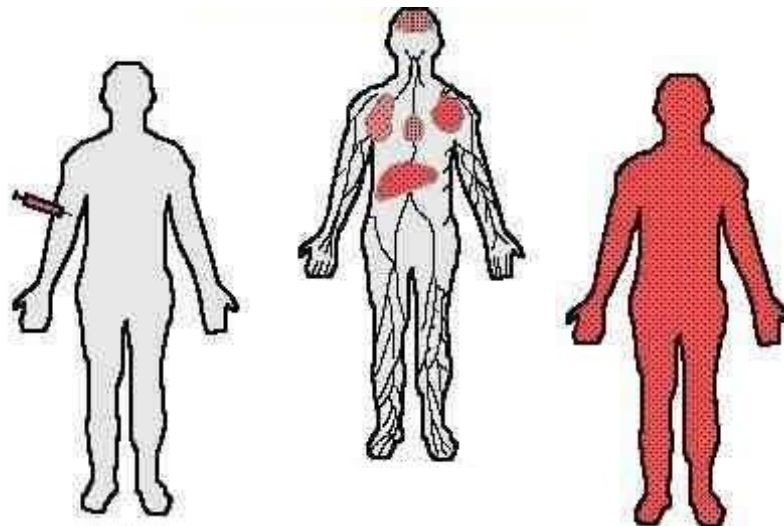
Γρήγορη
- πρακτικά ακαριαία -
κατανομή

Μονοδιαμερισματική
κινητική



Αργή κατανομή

Πολυδιαμερισματική
κινητική



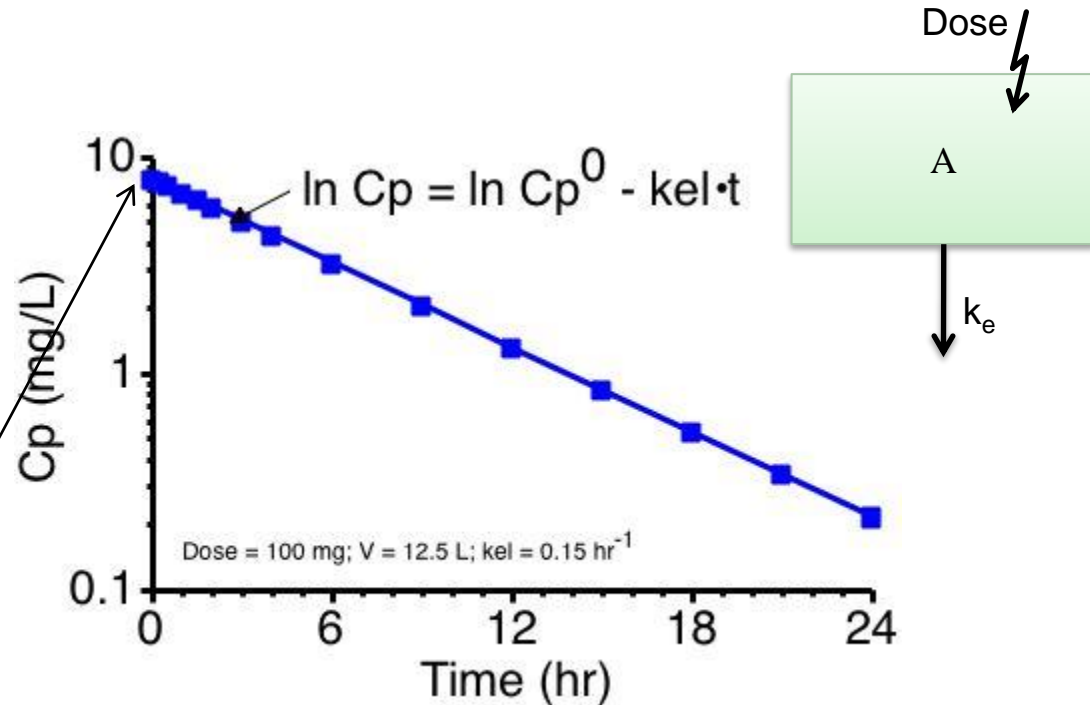
Ακαριαία – μονοδιαμερισματική κατανομή

$$A(t) = A_0 e^{-k_e t}$$

$$C(t) = \frac{A(t)}{V}$$

$$C(t) = C_0 e^{-k_e t}$$

$$C_0 = \frac{\text{dose}}{V}$$



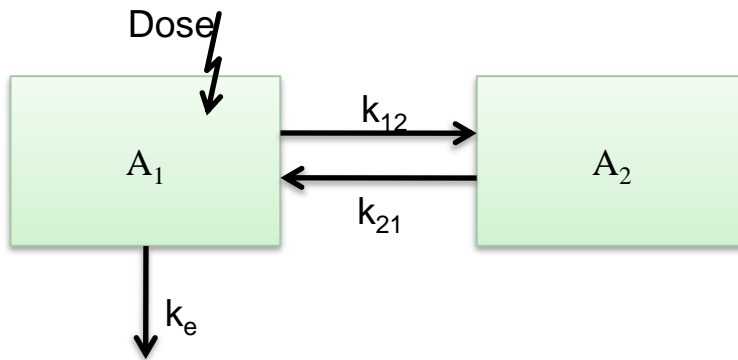
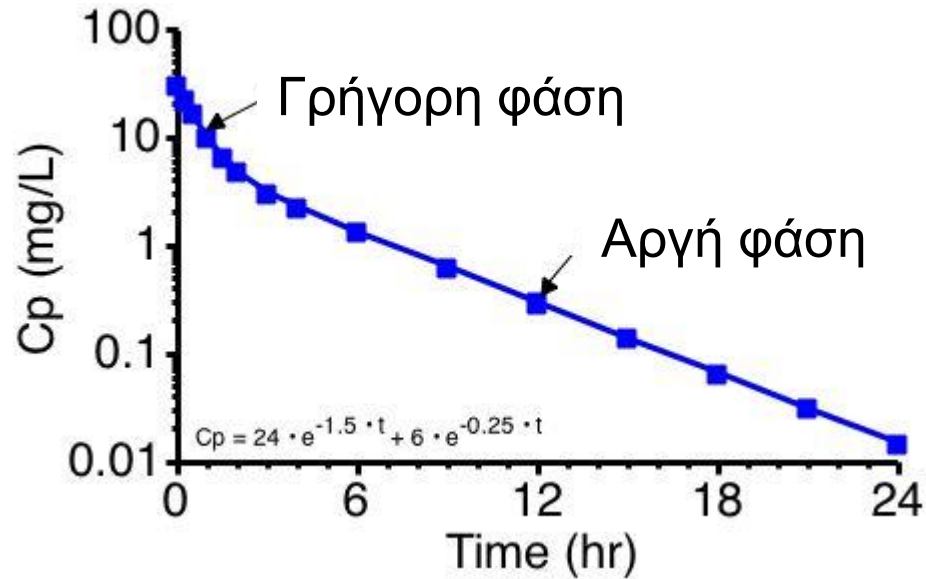
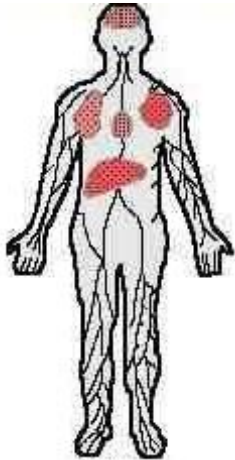
V: όγκος κατανομής

Σταθερά αναλογίας ποσότητας / συγκέντρωση

CL: κάθαρση (clearance)

$$k_e = CL/V$$

Αργή – πολυδιαμερισματική κατανομή



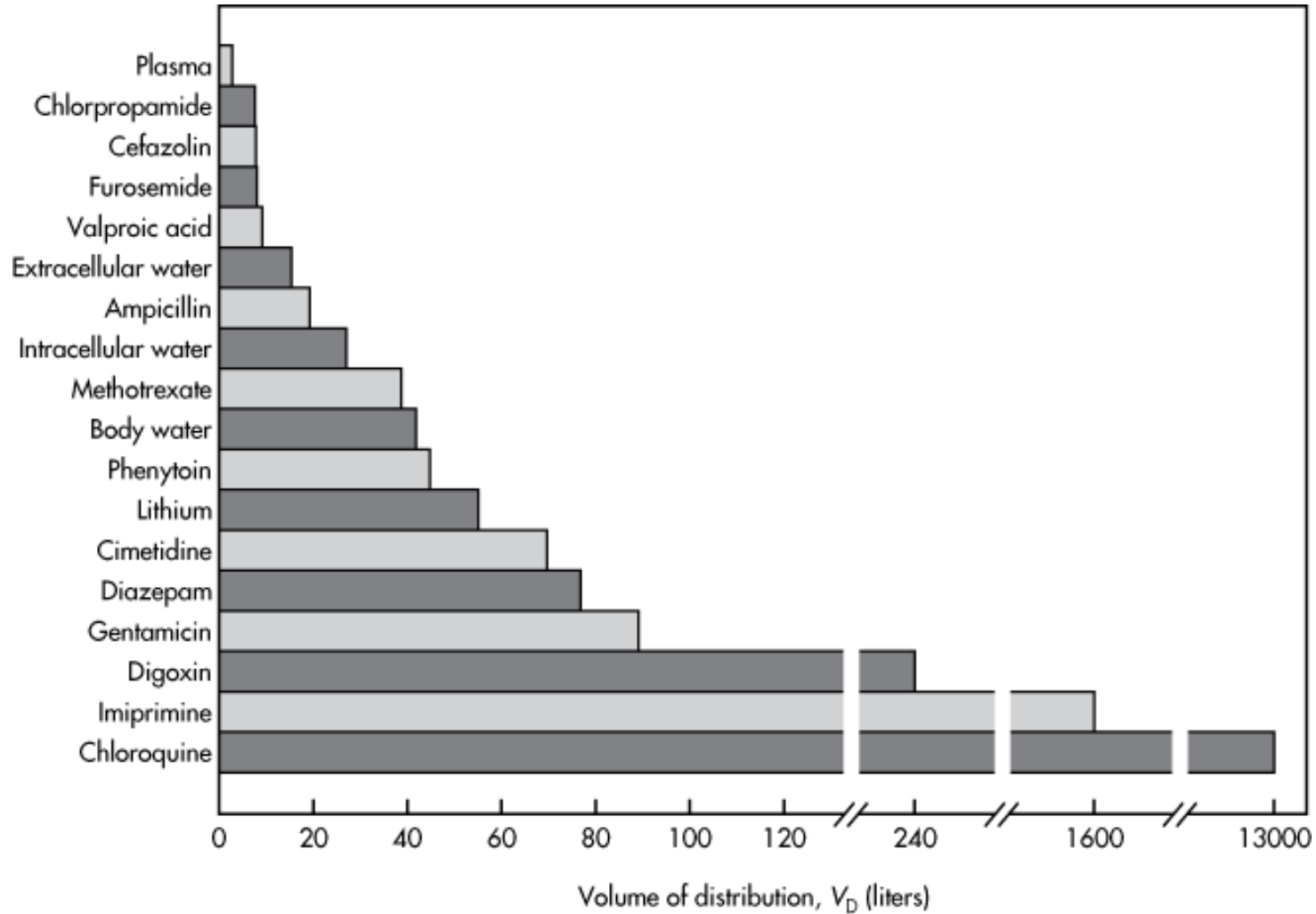
$$C_p = A e^{-\alpha \cdot t} + B e^{-\beta \cdot t}$$

Εμπειρικά μοντέλα:

- Τα διαμερίσματα δεν έχουν ανατομική σημασία
- Διαχωρίζουν διαφορετικές χρονικές κλίμακες
- Φαινόμενος όγκος κατανομής, $V_D = A_1 / C_p$

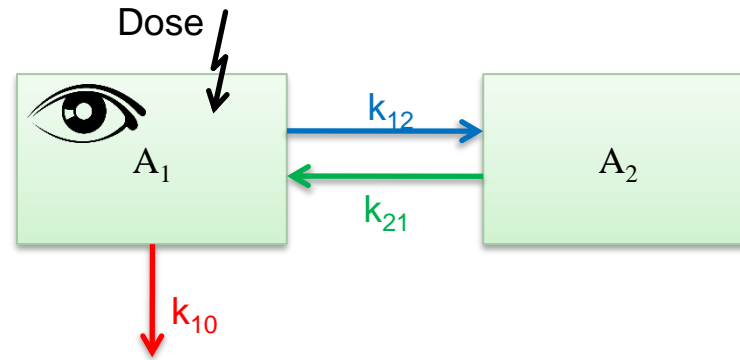
Φαινόμενος όγκος κατανομής

Συχνά πολύ μεγαλύτερο από τα τυπικά 70 L του σώματος



Πολυδιαμερισματικά μοντέλα

Mass balance !!!



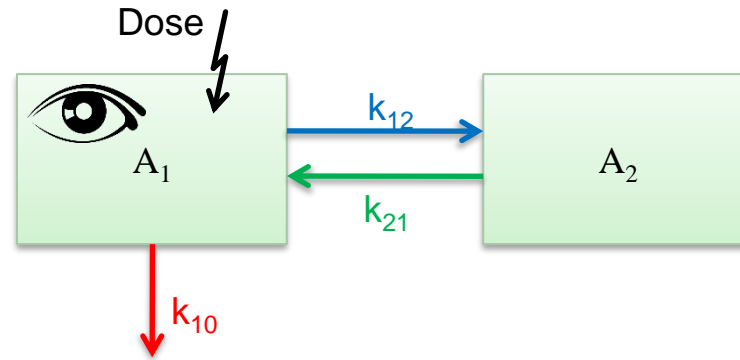
$$\frac{dA_1(t)}{dt} = -k_{10}A_1(t) - k_{12}A_1(t) + k_{21}A_2(t)$$

$$\frac{dA_2(t)}{dt} = k_{12}A_1(t) - k_{21}A_2(t)$$

$$A_1(0) = dose \quad A_2(0) = 0$$

Μετράμε συγκέντρωση στο αίμα $C(t) = \frac{A_1(t)}{V_1}$

Πολυδιαμερισματικά μοντέλα



Πιο συνήθης παραμετροποίηση: αντι για τα k_{10} , k_{12} , k_{21} , V_1

$$k_{10} = CL/V_1$$

$$k_{12} = Q/V_1$$

$$k_{21} = Q/V_2$$

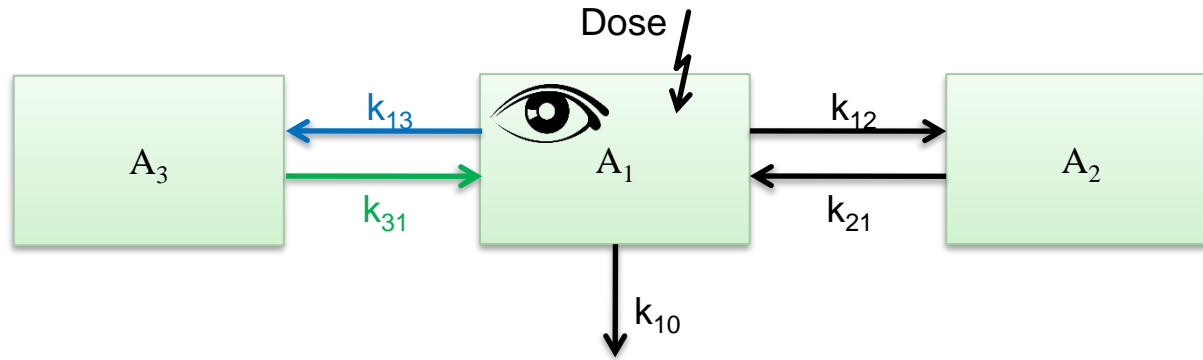
CL: κάθαρση

V_1 : όγκος κεντρικού διαμ.

Q: intercompartmental clearance

V_2 : όγκος περιφερικού διαμ.

Πολυδιαμερισματικά μοντέλα



$$\frac{dA_1(t)}{dt} = -k_{10}A_1(t) - k_{12}A_1(t) + k_{21}A_2(t) - k_{13}A_1(t) + k_{31}A_3(t)$$

$$\frac{dA_2(t)}{dt} = k_{12}A_1(t) - k_{21}A_2(t)$$

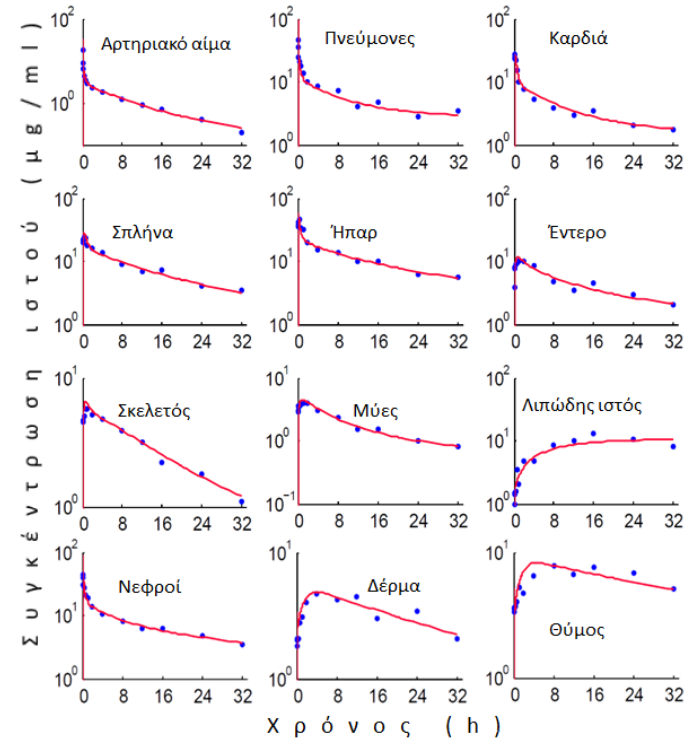
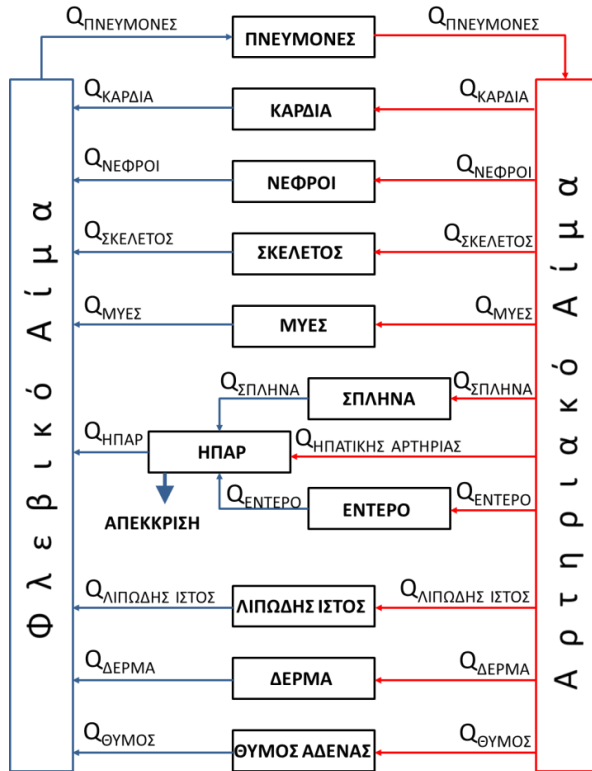
$$\frac{dA_3(t)}{dt} = k_{13}A_1(t) - k_{31}A_3(t)$$

$$A_1(0) = \text{dose}$$

$$A_2(0) = A_3(0) = 0$$

Μετράμε συγκέντρωση στο αίμα $C(t) = \frac{A_1(t)}{V_1}$

Φυσιολογικά ΦΚ μοντέλα



Συγκεκριμένοι ιστοί

Δεδομένα από όλους τους ιστούς (από ζώα)

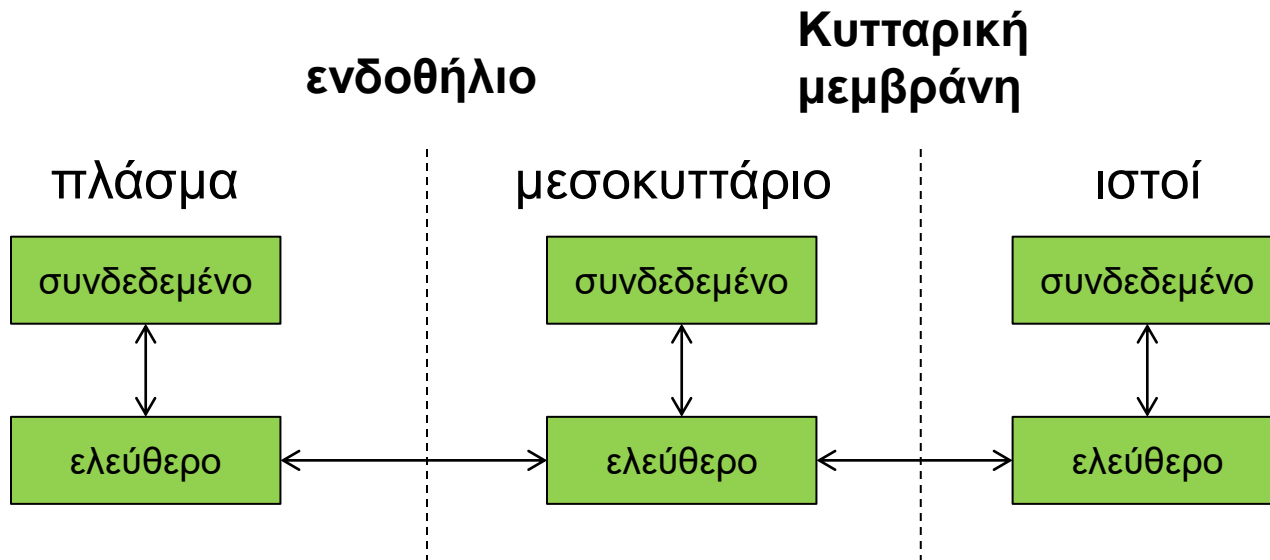
Πρωτεϊνική σύνδεση

Το φάρμακο συνδέεται με πρωτεΐνες σε σύμπλοκα.

Το ελεύθερο κλάσμα στο αίμα: $f_u = C_u/C$ είναι γενικά σταθερό αλλά σε κάποια φάρμακα υπόκειται σε κορεσμό

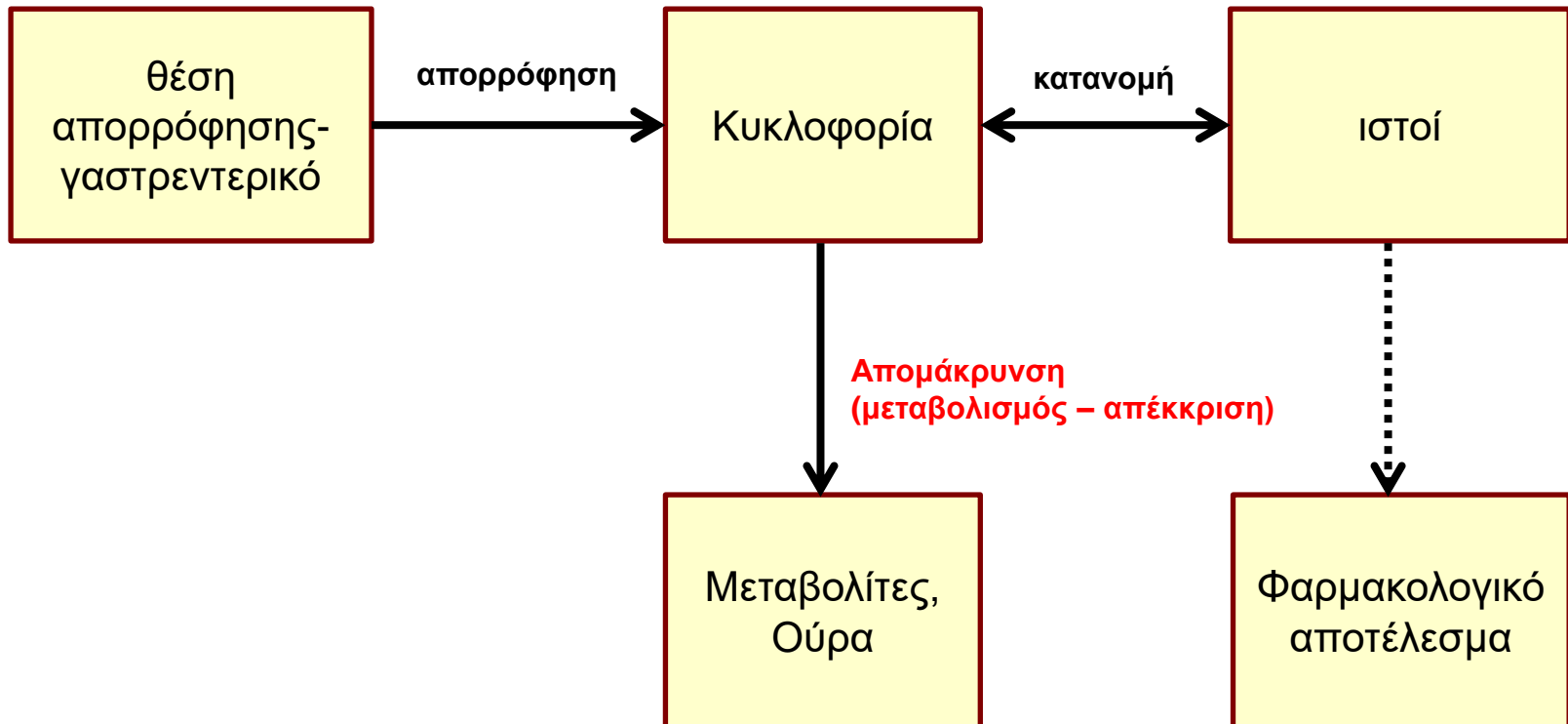
Μόνο το ελεύθερο φάρμακο

- Διαπερνά τις μεμβράνες
- Συνδέεται με υποδοχείς
- Μεταβολίζεται ή απεκκρίνεται



Αν μετρούσαμε το ελεύθερο δεν θα είχε σημασία, αλλά μετράμε το **ολικό**

Η πορεία του φαρμάκου στον οργανισμό



Απομάκρυνση του φαρμάκου - Κάθαρση

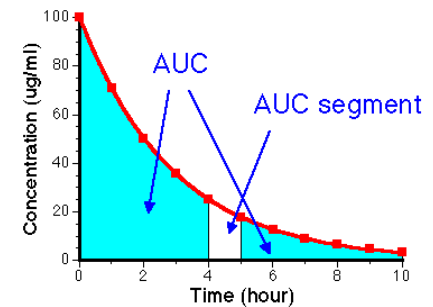
Μονοδιαμετρισματικό μοντέλο: $k_e = \frac{\text{ρυθμός απομακρυνσης}}{\text{ποσότητα}} = \frac{-dA/dt}{A}$

Ορισμός κάθαρσης:

$$CL = \frac{\text{ρυθμός απομακρυνσης}}{\text{συγκεντρωση}} = \frac{-dA/dt}{C} \quad \text{μοναδες: } \frac{\text{ογκος}}{\text{χρόνος}}$$

Μονοδιαμετρισματικό μοντέλο: $CL = k_e V$

Ανεξαρτήτως μοντέλου ισχύει: $CL = \frac{\text{Dose}}{\text{AUC}_\infty}$

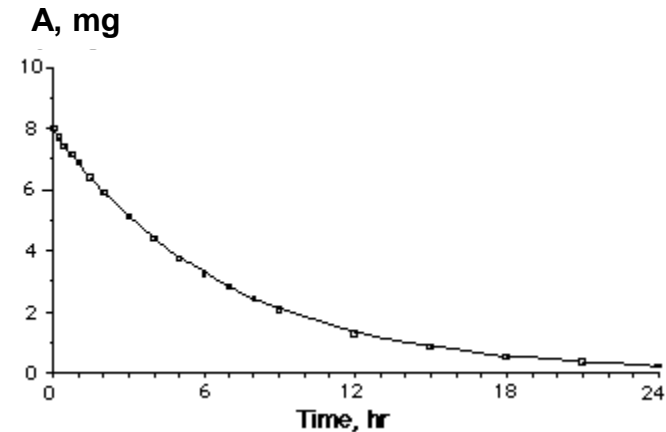


Οδοί απομάκρυνσης του φαρμάκου

Απομάκρυνση από:

- νεφρά
- ήπαρ
- άλλες οδούς όπως χολή

$$\frac{dA}{dt} = -k_e A$$

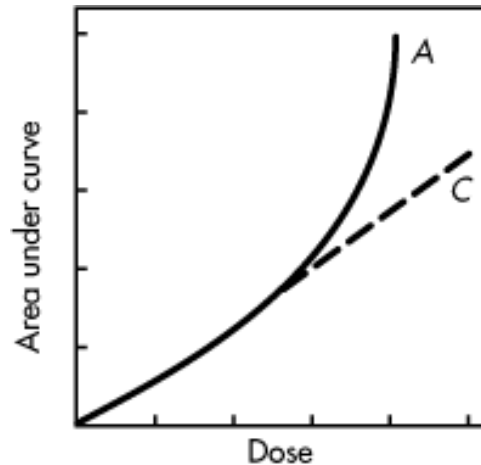


Χρειάζονται δεδομένα από αίμα + ούρα για να διακριθούν οι σταθερές

$$\begin{aligned}\frac{dA}{dt} &= -k_{e,νεφρα}A - k_{e,ηπαρ}A \\ &= -(k_{e,νεφρα} + k_{e,ηπαρ})A = -k_e A\end{aligned}$$

$$k_e = k_{e,νεφρα} + k_{e,ηπαρ}$$

Μη γραμμική κινητική



AUC δεν είναι ανάλογο της δόσης

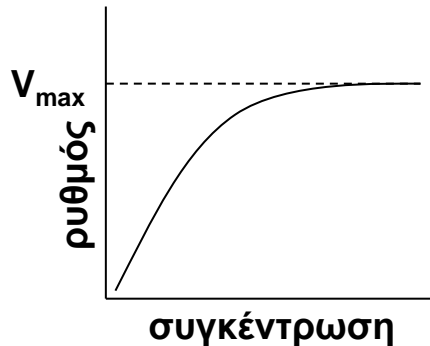
- Λόγοι:
- απορρόφηση λόγω κορεσμένης μεταφοράς
 - μεταβολισμός λόγω κορεσμένων ενζύμων
 - κορεσμένη πρωτεϊνική σύνδεση

Κινητική Michaelis - Menten

$$rate = \frac{V_{max}C}{K_M + C}$$

$C \ll K_M$ $rate = \frac{V_{max}C}{K_M + \cancel{C}} = \frac{V_{max}}{K_M} C$ πρωτοταξική

$C \gg K_M$ $rate = \frac{V_{max}C}{\cancel{K_M} + C} = \frac{V_{max}\cancel{C}}{\cancel{C}} = V_{max}$ μηδενοταξική



$$K_M: rate = \frac{V_{max}K_M}{K_M + K_M} = \frac{V_{max}}{2}$$

Απομάκρυνση Michaelis - Menten

Σε μονοδιαμερισματικό μοντέλο

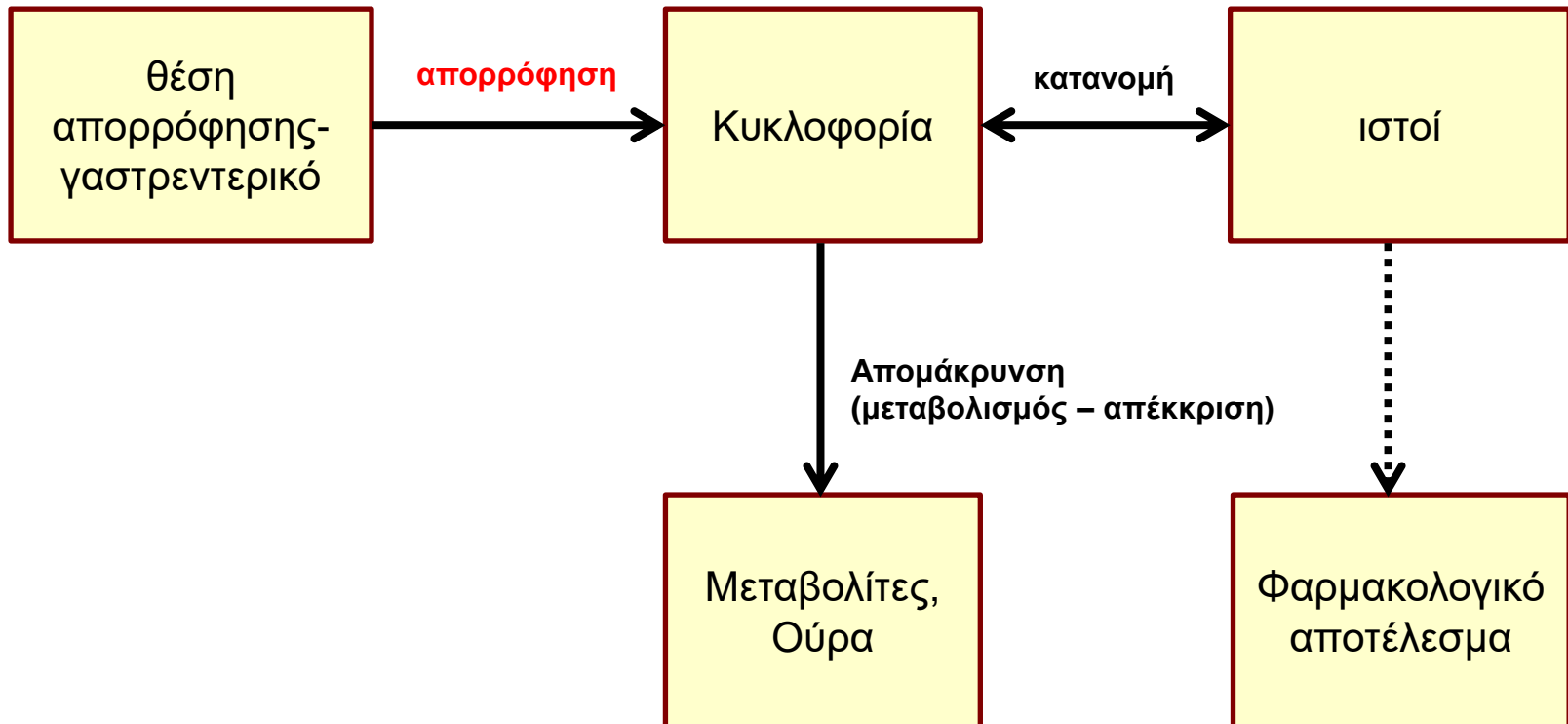
$$\frac{dA}{dt} = -\frac{V_{max}C}{K_M + C}$$

Σε δι-διαμερισματικό μοντέλο

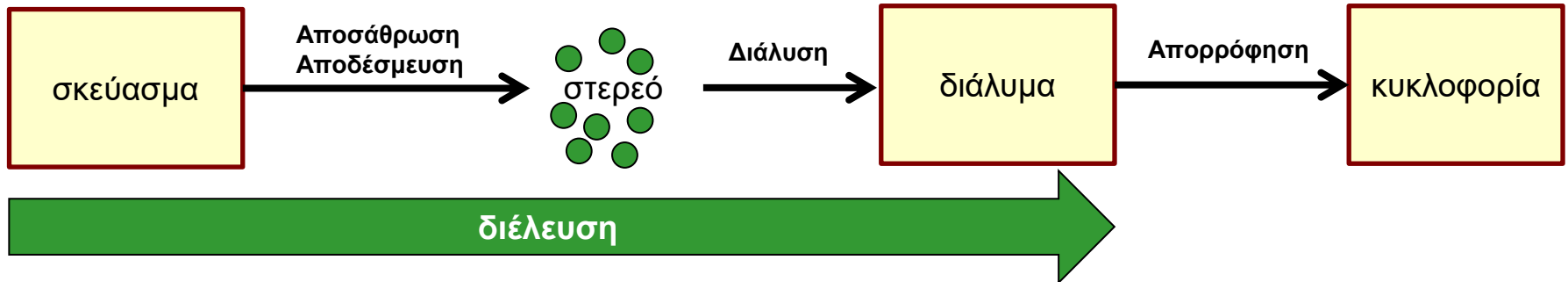
$$\frac{dA_1(t)}{dt} = -\frac{V_{max}C_1(t)}{K_M + C_1(t)} - k_{12}A_1(t) + k_{21}A_2(t)$$

$$\frac{dA_2(t)}{dt} = k_{12}A_1(t) - k_{21}A_2(t)$$

Η πορεία του φαρμάκου στον οργανισμό



Απορρόφηση



Πολλές διαδικασίες που γίνονται ταυτόχρονα

Επικεντρώνουμε

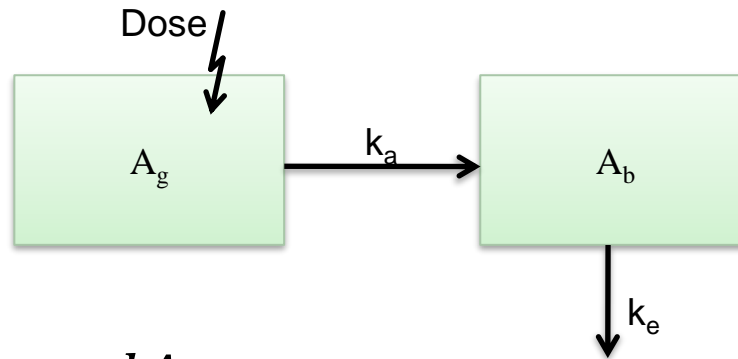
(α) στον ρυθμό απορρόφησης
(β) στη έκταση της απορρόφησης

Συνήθως τις μοντελοποιούμε συνολικά σαν μια πρωτοταξική διαδικασία

$$\frac{dA_g}{dt} = -k_a A_g \quad A_g(0) = F \cdot dose$$

$$A_g(t) = F \cdot dose \cdot e^{-k_a t}$$

F, το ποσοστό της δόσης που περνάει στη γενική κυκλοφορία

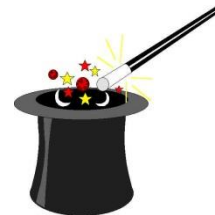


$$\frac{dA_b}{dt} = \text{input} - k_e A_b$$

$$\text{input} = k_a A_g(t) = F \cdot \text{dose} \cdot k_a e^{-k_a t}$$

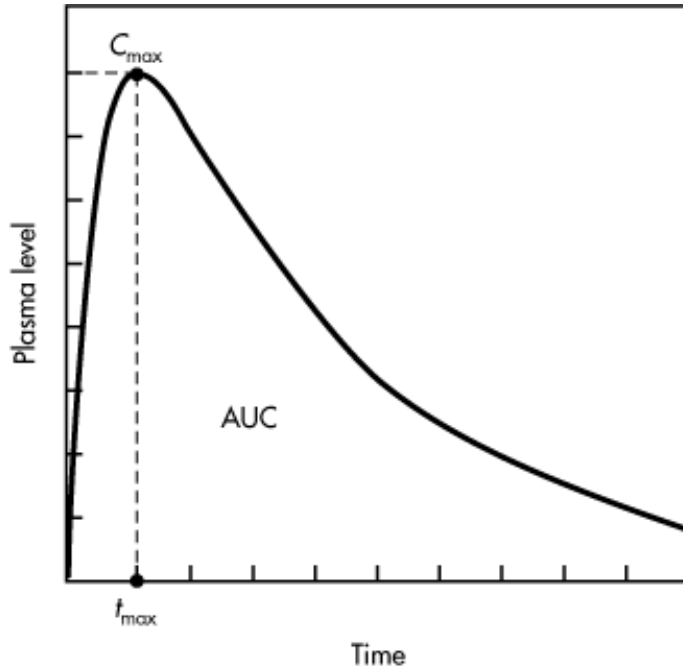
$$\frac{dA_b}{dt} = F \cdot \text{dose} \cdot k_a e^{-k_a t} - k_e A_b$$

Λύνουμε...



$$k_a \neq k_e$$

$$A_b(t) = \frac{F \cdot \text{dose} \cdot k_a}{k_a - k_e} (e^{-k_e t} - e^{-k_a t})$$



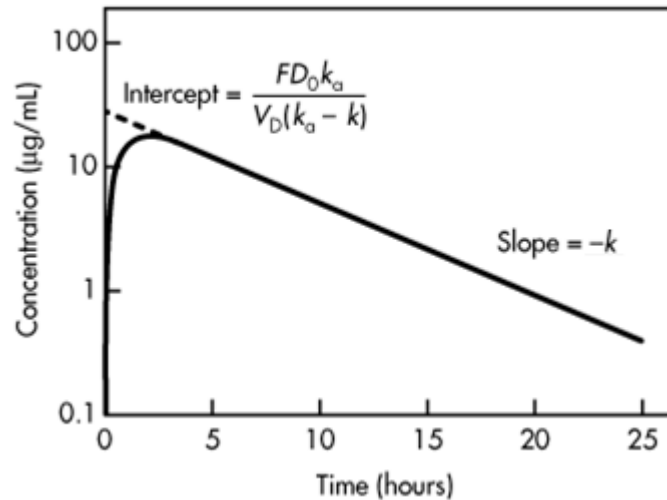
$$\frac{dA_b}{dt} = \text{input} - \text{elimination}$$

$$C(t) = \frac{F \cdot \text{dose} \cdot k_a}{V(k_a - k_e)} (e^{-k_e t} - e^{-k_a t})$$

$$\left. \frac{dC}{dt} \right|_{t=t_{max}} = 0$$

$$t_{max} = \frac{\ln\left(\frac{k_a}{k_e}\right)}{k_a - k_e}$$

ημιλογαριθμικό



$$C(t) = \frac{F \cdot \text{dose} \cdot k_a}{V(k_a - k_e)} (e^{-k_e t} - e^{-k_a t})$$

Αν $k_a > k_e$ για μεγάλα t , $e^{-k_a t} \rightarrow 0$

$$C(t) = \frac{F \cdot \text{dose} \cdot k_a}{V(k_a - k_e)} e^{-k_e t}$$

Όμως αν $k_a < k_e$ για μεγάλα t , $e^{-k_e t} \rightarrow 0$ (flip-flop)

Η τελική κλίση δεν είναι πάντα το k_e , χρειάζονται IV data για να βεβαιωθούμε

Βιοδιαθεσιμότητα

Απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα, F , το ποσοστό της δόσης που περνάει στη γενική κυκλοφορία

$$CL = \frac{F \cdot \text{Dose}}{AUC_{\infty}} \longrightarrow AUC_{\infty} = \frac{\text{Dose}}{CL/F}$$

$F=1$ για ενδοφλέβια

$$F = \frac{AUC_{oral} \text{ Dose}_{iv}}{AUC_{iv} \text{ Dose}_{oral}}$$

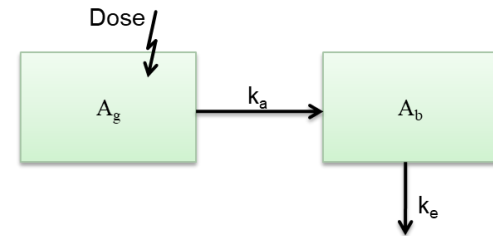
Σχετική βιοδιαθεσιμότητα μεταξύ δύο σκευασμάτων A και B του ίδιου φαρμάκου

$$\frac{F_A}{F_B} = \frac{AUC_A \text{ Dose}_B}{AUC_B \text{ Dose}_A}$$

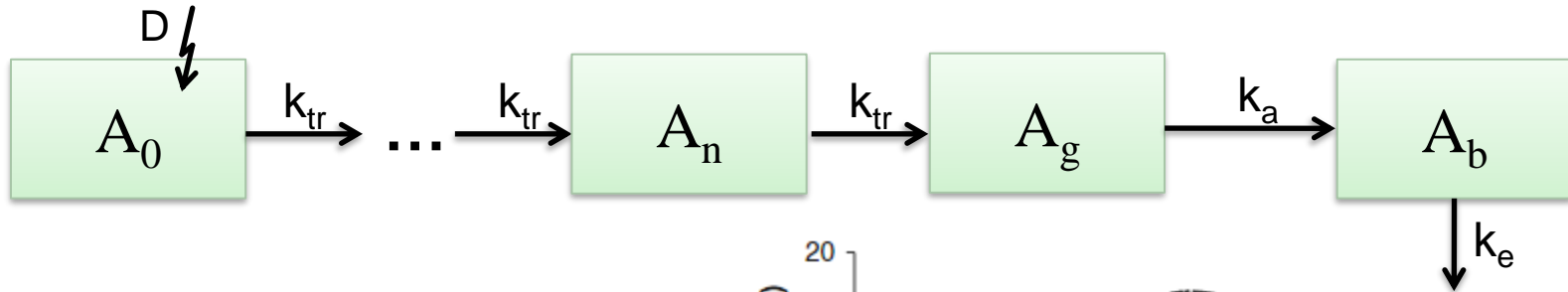
Πιο σύνθετες μαθηματικές σχέσεις για την απορρόφηση

Lag-time

$$\frac{dA_g}{dt} = -k_a A_g \quad A_g(T_{lag}) = \text{Dose}$$

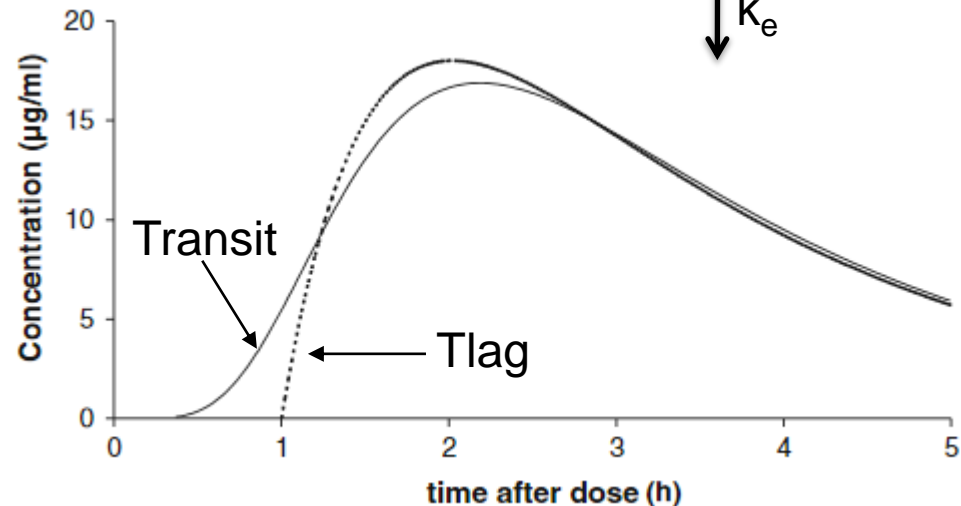


Transit compartments



$$\frac{dA_g}{dt} = D \cdot k_{tr} \underbrace{\frac{(k_{tr}t)^n e^{-k_{tr}t}}{\sqrt{2\pi} \cdot n^{n+0.5} e^{-n}}}_{n!} - k_a A_g$$

$A_g(0) = 0$



Φαινόμενο πρώτης διόδου

Οι φλέβες από όλο το γαστρεντερικό πλην του τελικού τμήματος του ορθού, εκβάλουν στην πυλαία φλέβα.

Τα φάρμακα που χορηγούνται από το στόμα υπόκεινται σε μεταβολισμό πρώτης διόδου

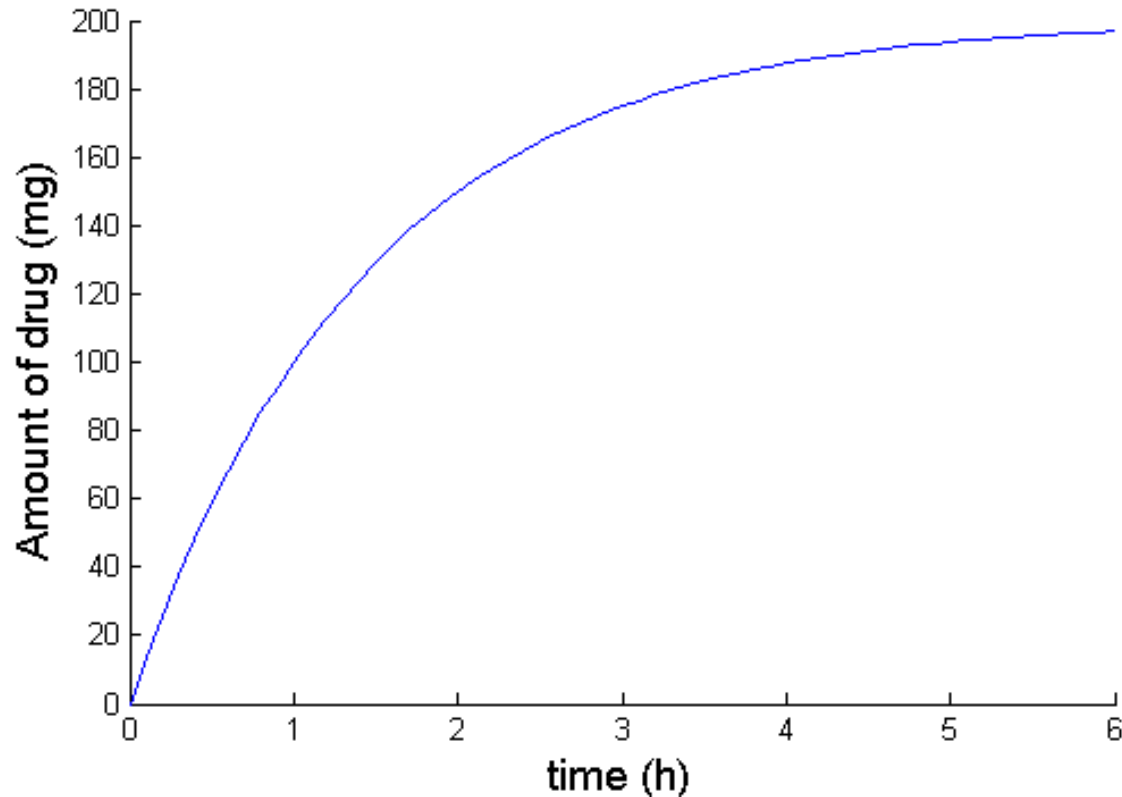
Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα περιλαμβάνει και αυτή την απώλεια φαρμάκου

Για ένα φάρμακο που απορροφάται πλήρως και έχει ΦΠΔ η βιοδιαθεσιμότητά του είναι

$$F = 1 - ER = 1 - \frac{CL_h}{Q}$$

Δεν ισχύει για τα υπόθετα

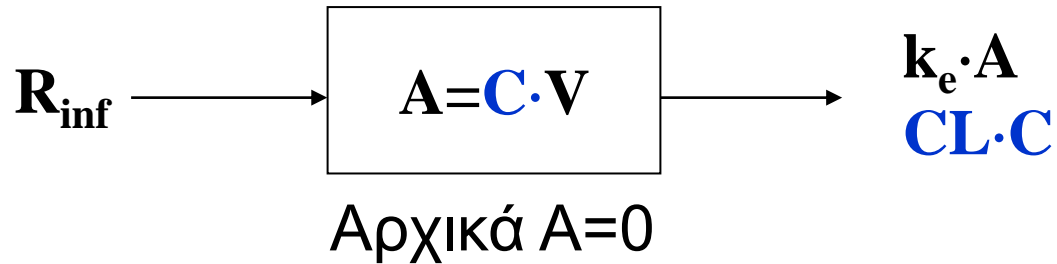
Έγχυση με σταθερό ρυθμό



2 ερωτήματα:

Συνθήκες κατά τη σταθεροποιημένη κατάσταση (SS)

Πόσο γρήγορα φτάνει στην SS



$$\frac{dA}{dt} = R_{inf} - k_e A$$

Ρυθμός μεταβολής
Του φαρμάκου

Σταθερός ρυθμός
έγχυσης

Ρυθμός
απομάκρυνσης

$$V \frac{dC}{dt} = R_{inf} - CL \cdot C$$

C: συγκέντρωση στο πλάσμα

Σταθεροποιημένη κατάσταση

Ρυθμός εισόδου = Ρυθμός εξόδου

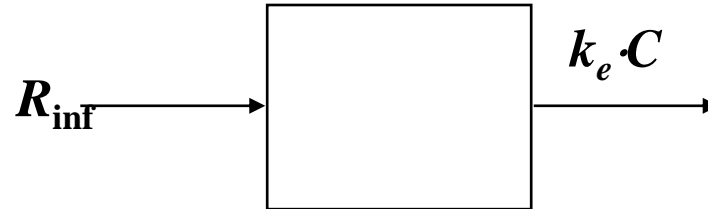
Ρυθμός εισόδου = Ρυθμός έγχυσης = R_{inf}

Ρυθμός εξόδου = $k_e \cdot A_{ss} = CL \cdot C_{ss}$

$$A_{ss} = \frac{R_{inf}}{k_e} = \frac{R_{inf} t_{1/2}}{\ln 2} = 0.693$$

$$C_{ss} = \frac{R_{inf}}{k_e V} = \frac{R_{inf}}{CL}$$

Λύση διαφορικής εξίσωσης



$$\frac{dA}{dt} = R_{inf} - k_e A$$

$$\frac{dC}{dt} = \frac{R_{inf}}{V} - k_e C$$

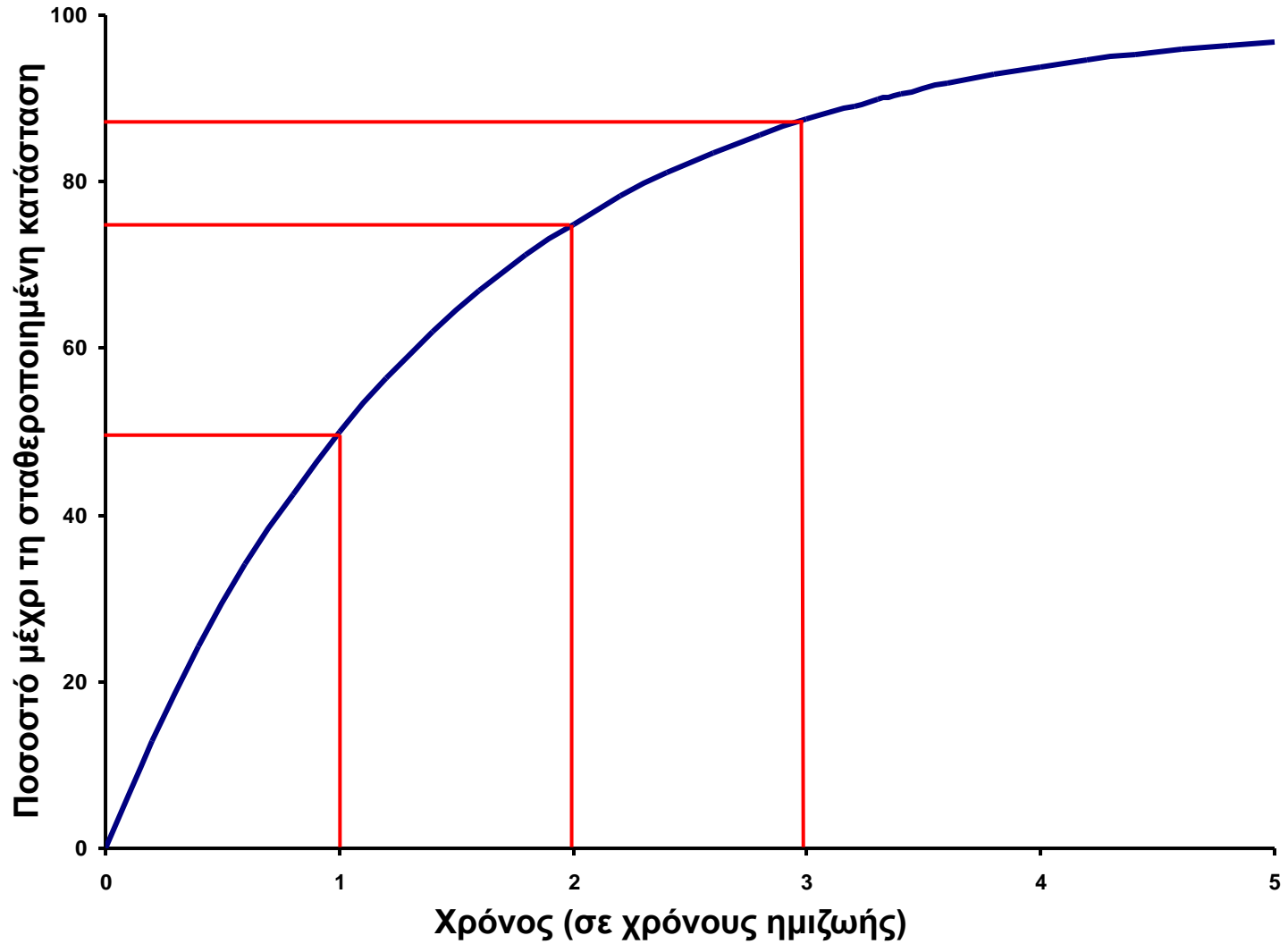
Λύνουμε...



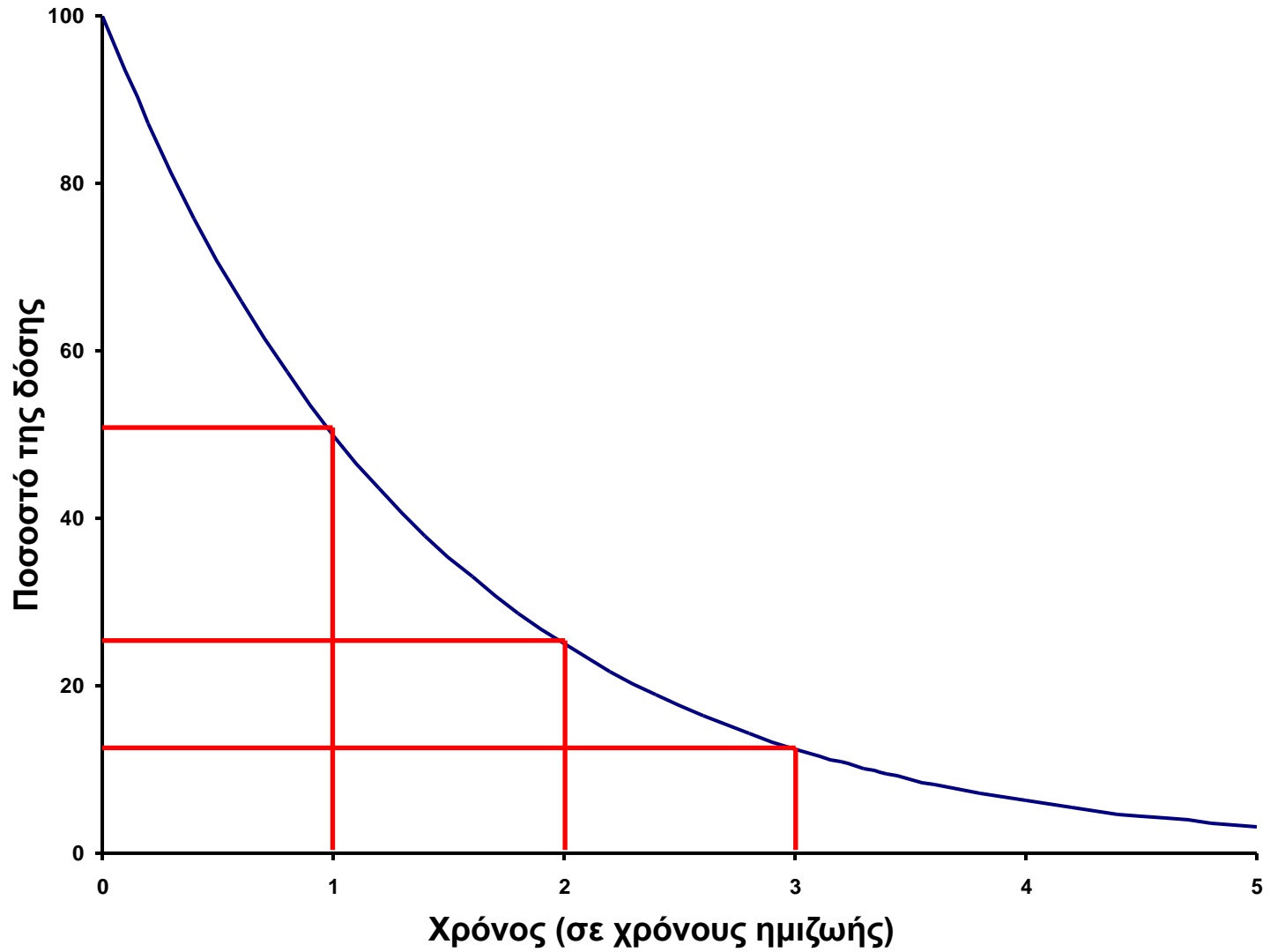
$$C(t) = C_{ss} (1 - e^{-k_e t})$$

$$C_{ss} = \frac{R_{inf}}{k_e V}$$

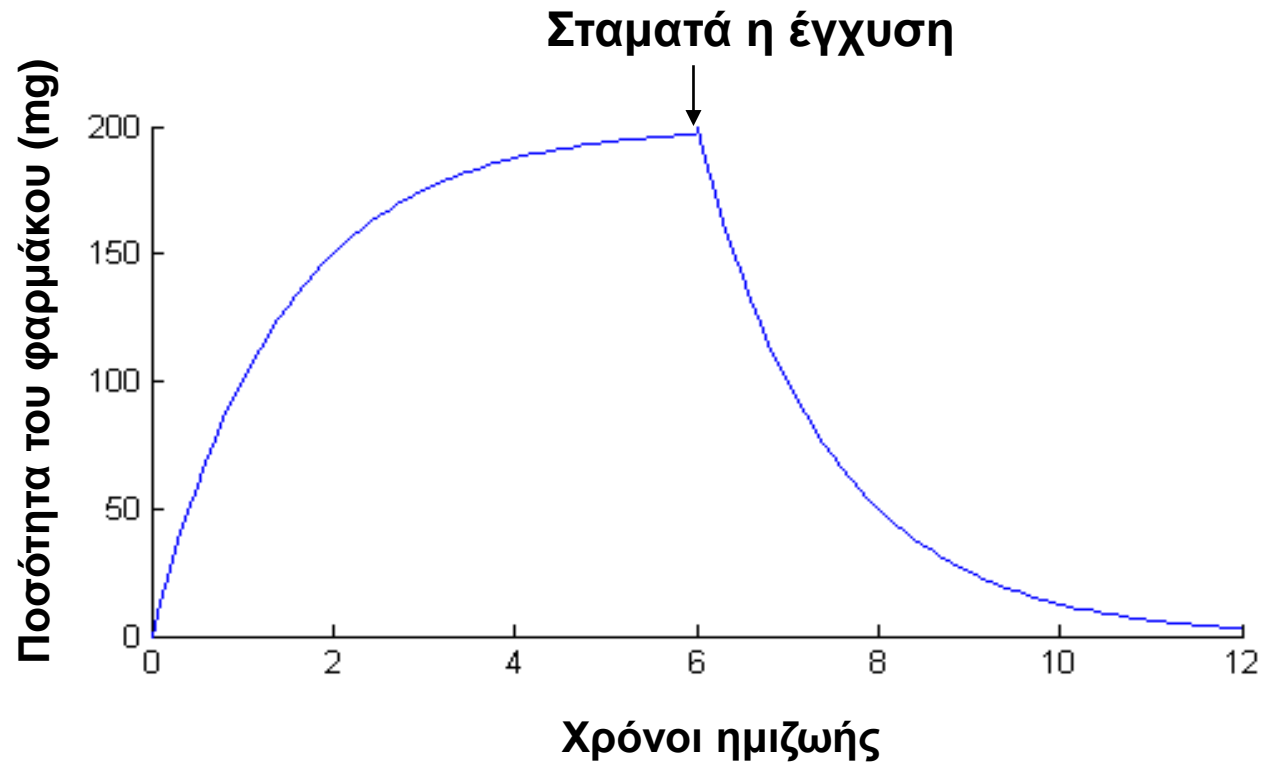
Χρόνος ημιζωής συσσώρευσης



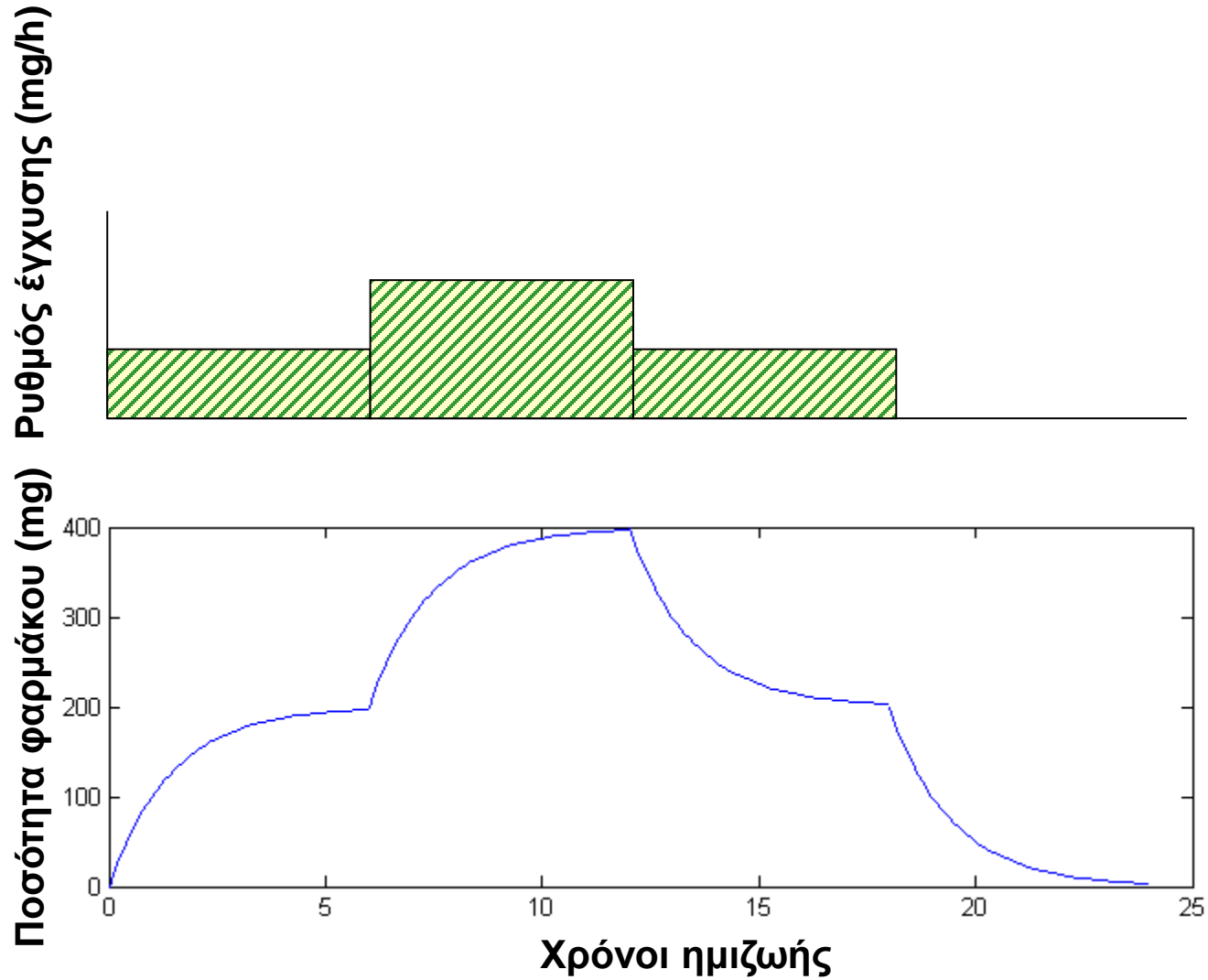
Χρόνος ημιζωής απομάκρυνσης



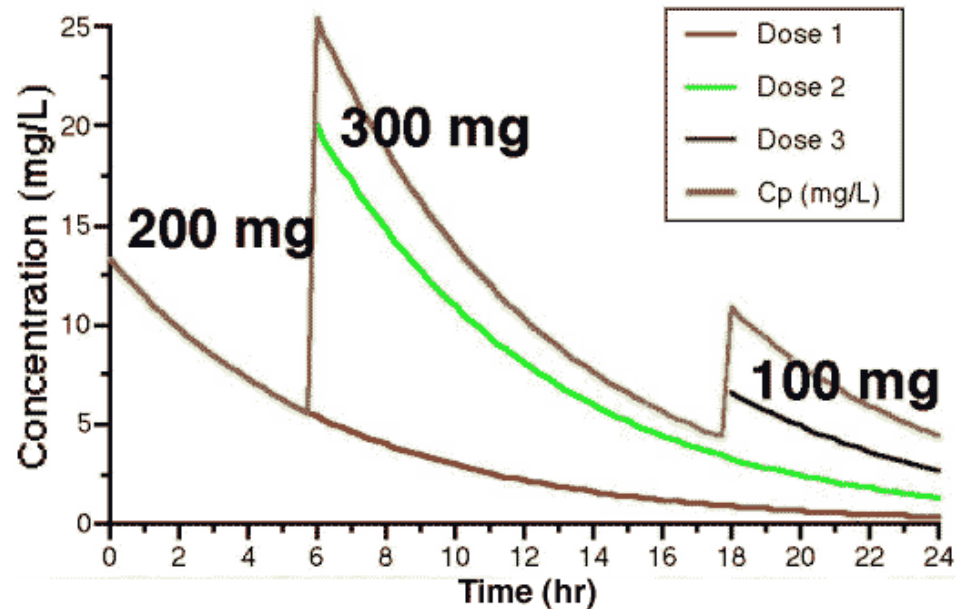
Μετά την έγχυση



Αλλαγή ρυθμού έγχυσης



Επαναλαμβανόμενη χορήγηση – συσσώρευση

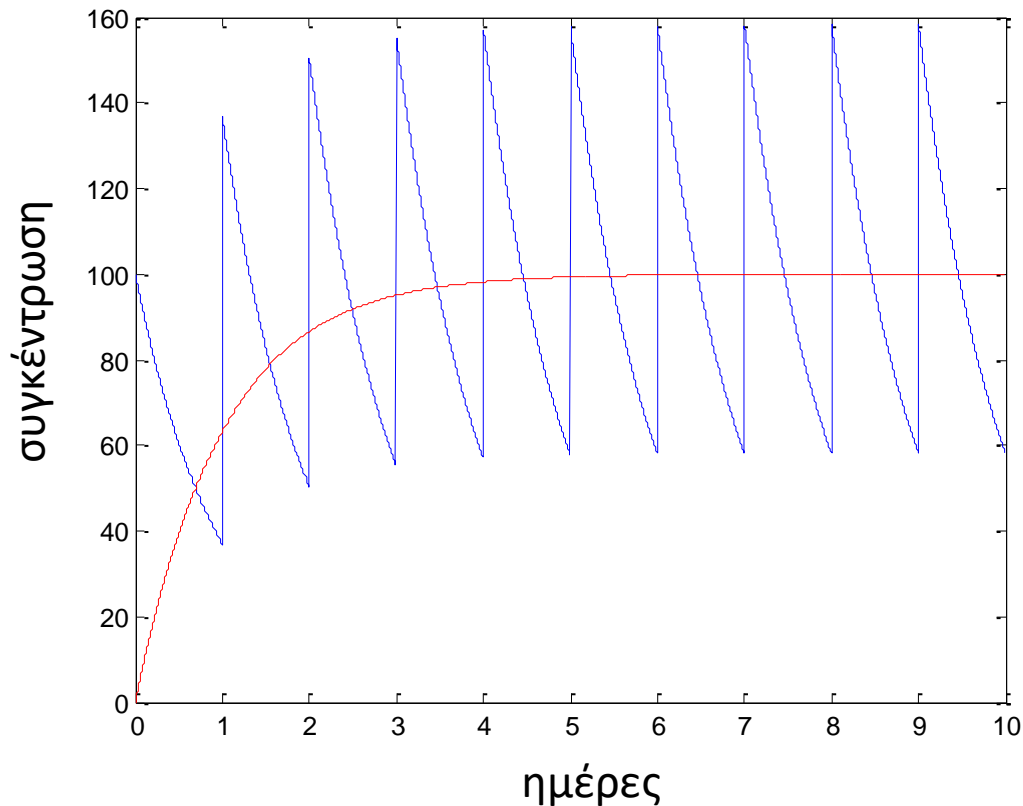


Η δεύτερη δόση χορηγείται πριν προλάβει να απομακρυνθεί η πρώτη

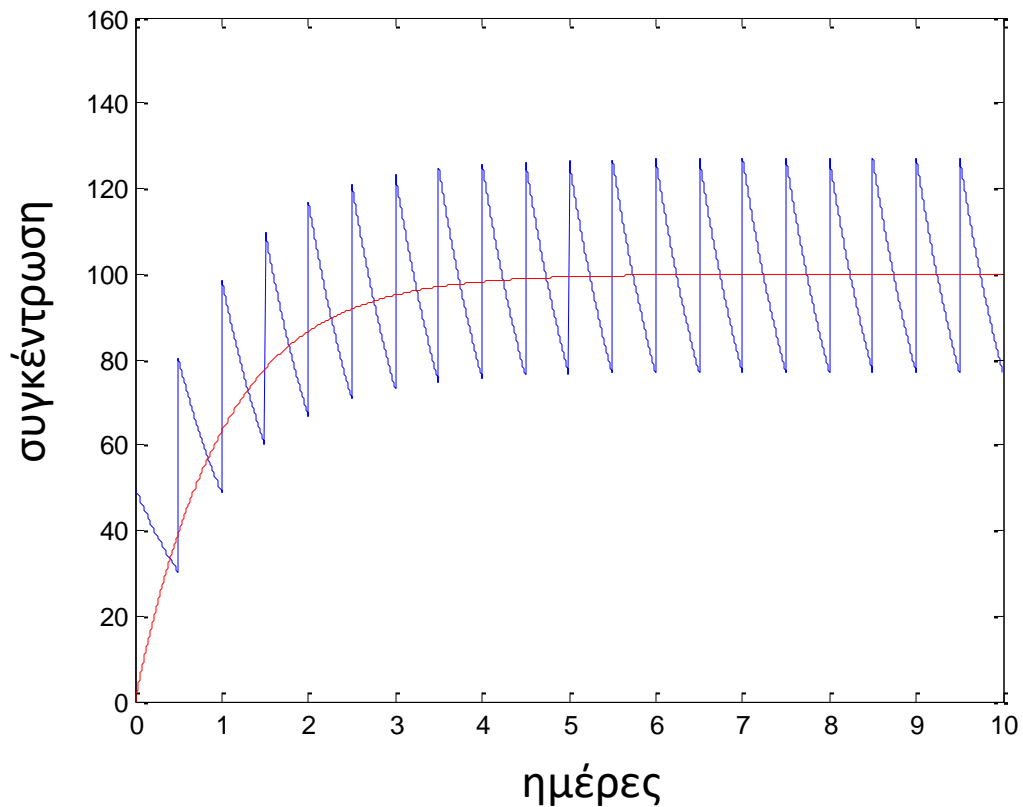
Αν έχουμε γραμμική κινητική ισχύει η **αρχή της υπέρθεσης**

$$C_p = C_{dose_1} + C_{dose_2} + C_{dose_3}$$

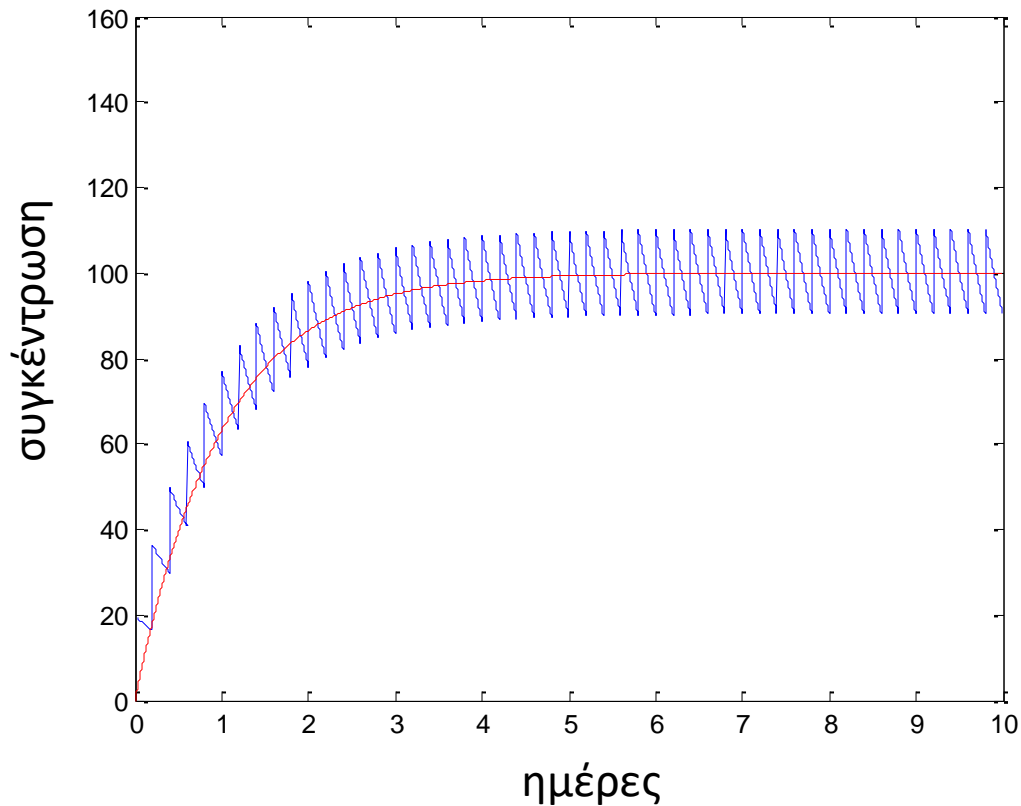
Ότι είπαμε για την έγχυση με σταθερό ρυθμό
ισχύει για την σταθεροποιημένη κατάσταση της
επαναλαμβανόμενης χορήγησης



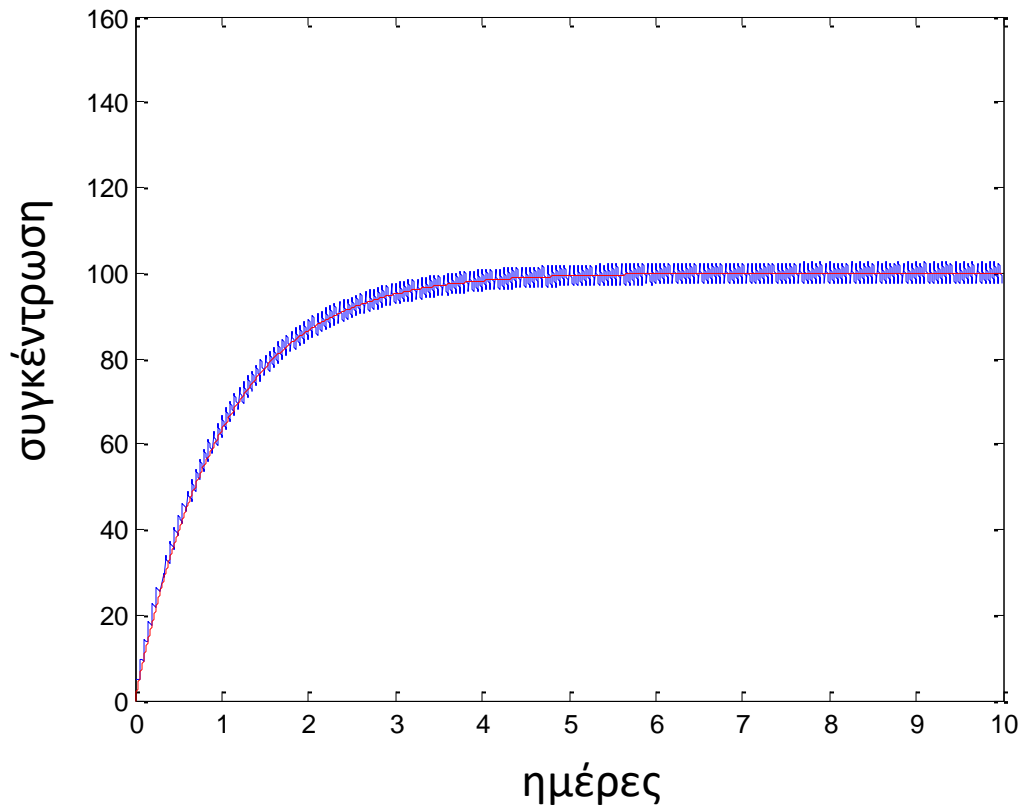
Επαναλαμβανόμενη: 100 mg μία φορά τη μέρα
Σταθερή έγχυση: 100 mg / ημέρα = 100/24 mg/h



Επαναλαμβανόμενη: 50 mg 2 φορές τη μέρα
Σταθερή έγχυση: 100 mg / ημέρα

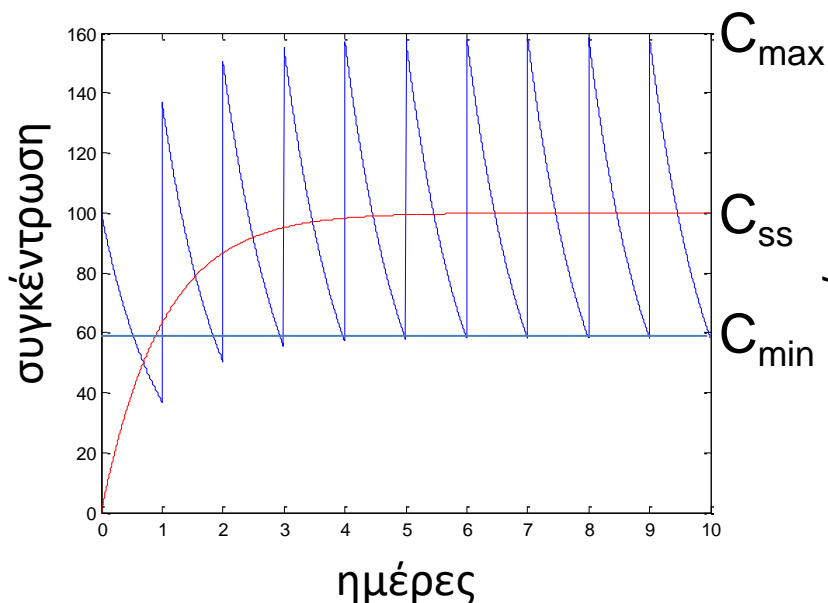


Επαναλαμβανόμενη: 20 mg 5 φορές τη μέρα
Σταθερή έγχυση: 100 mg / ημέρα



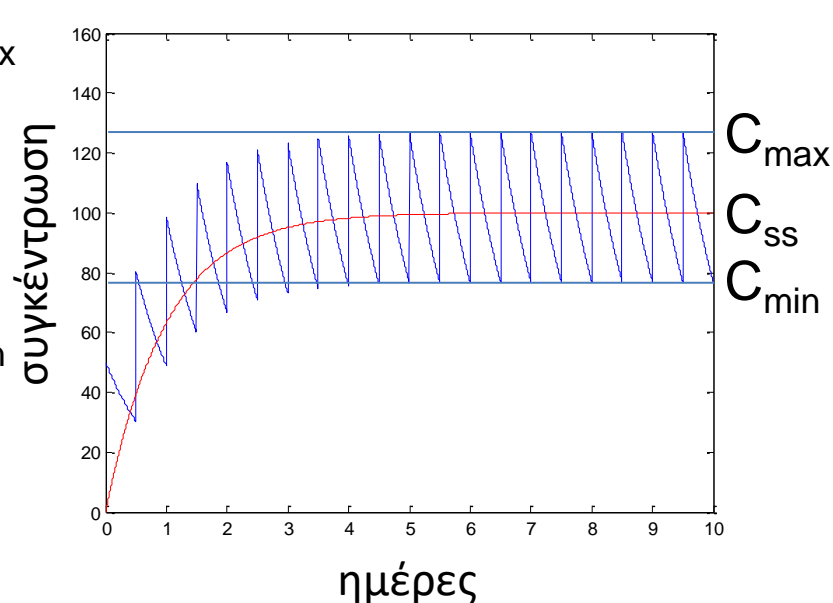
Επαναλαμβανόμενη: 5 mg 20 φορές τη μέρα
Σταθερή έγχυση: 100 mg / ημέρα

Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση είναι ουσιαστικά χορήγηση με σταθερό ρυθμό ίσο με την ημερήσια δόση /24 h, με επιπλέον παράμετρο το διάστημα μεταξύ των δόσεων, τ



100 mg μία φορά τη μέρα

Ημερήσια δόση 100 mg
Διάστημα δόσης, $\tau=24$ h

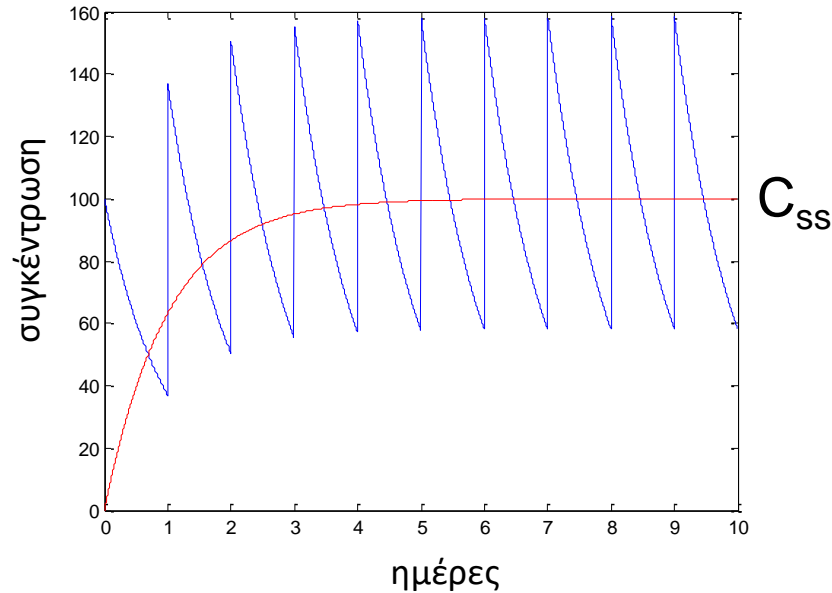


50 mg 2 φορές τη μέρα

Ημερήσια δόση 100 mg
Διάστημα δόσης, $\tau=12$ h

Η επιλογή του σχήματος γίνεται με κλινικά κριτήρια

Χωρίς να υποθέσουμε συγκεκριμένο μοντέλο Μέση C_{SS}



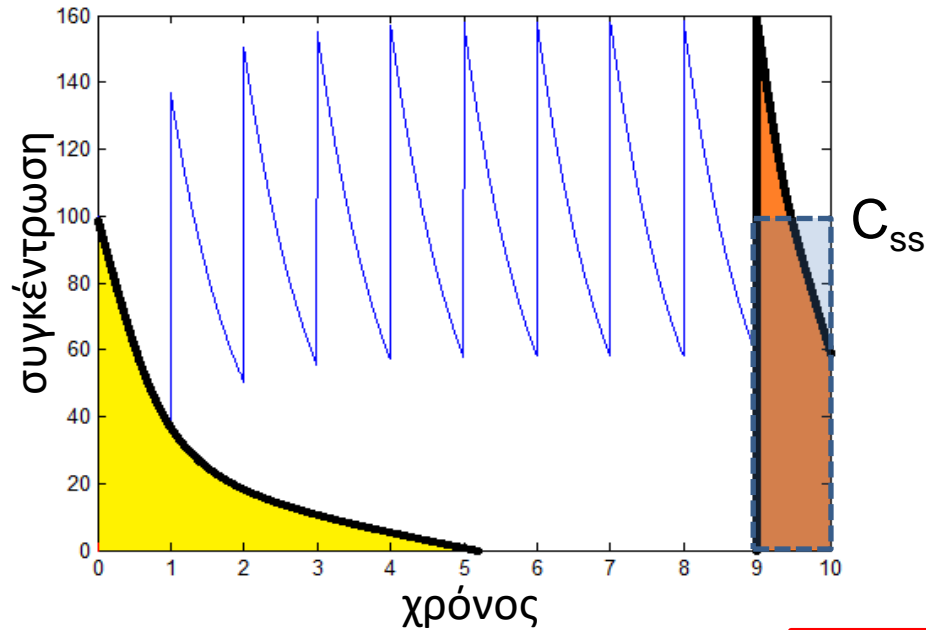
Μέση συγκέντρωση στη
σταθεροποιημένη κατάσταση:

$$C_{SS} = \frac{R}{CL} = \frac{F \cdot \text{Dose}}{CL \cdot \tau}$$

Χρόνος για την C_{SS} :

2 $t_{1/2}$ για το 75% του C_{SS}
3.3 $t_{1/2}$ για το 90% του C_{SS}
6-7 $t_{1/2}$ για ~100% του C_{SS}

AUC στη σταθεροποιημένη κατάσταση

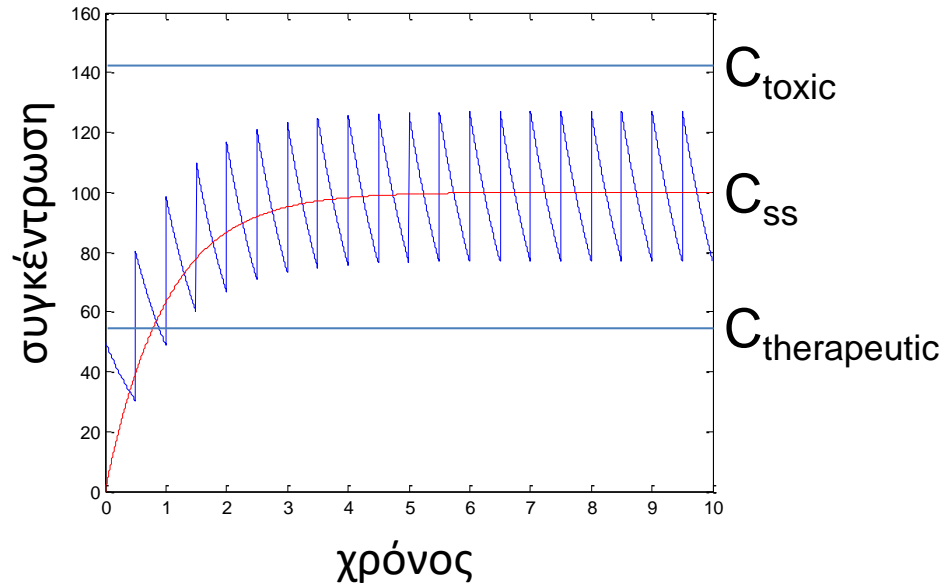


$$AUC_{\infty, \text{dose}} = \int_0^{\infty} C_p dt = \frac{F \cdot \text{Dose}}{CL}$$

$$AUC_{\tau, SS} = \int_{t_1}^{t_2} C_p dt = C_{SS} (t_2 - t_1) = C_{SS} \cdot \tau$$

$$= \frac{R}{CL} \tau = \frac{\frac{F \cdot \text{Dose}}{\cancel{\tau}}}{CL} \cancel{\tau} = \frac{F \cdot \text{Dose}}{CL}$$

Θεραπευτικό παράθυρο



$$AUC_{\tau,SS} = C_{SS} \cdot \tau$$

Αφορά drug exposure όχι στιγμιαία συγκέντρωση

AUC busulfan με δόση 3.2mg/Kgr , εύρος 3600 - 5400 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$

C_{ss} . Βαλπροϊκό , εύρος 50-100 $\mu\text{g}/\text{ml}$

Αλλαγή δόσης

Όπως και με την έγχυση σταθερού ρυθμού,
η αλλαγή είτε της δόσης είτε του διαστήματος ανάμεσα στις δόσεις (τ) θα οδηγήσει σε νέα

$$C_{SS} = \frac{F \cdot \text{Dose}}{CL \cdot \tau}$$

Η οποία θα επιτευχθεί σε χρόνο:

2 $t_{1/2}$ για να καλυφθεί το 75% της διαφοράς των δύο C_{SS}

3.3 $t_{1/2}$ για να καλυφθεί το 90% της διαφοράς των δύο C_{SS}

6-7 $t_{1/2}$ για να καλυφθεί ~100% της διαφοράς των δύο C_{SS}

Φαρμακοδυναμική

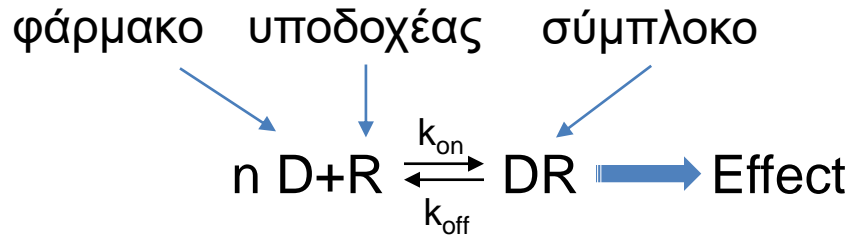
Σε αντίθεση με την ΦΚ, που σχεδόν πάντα η μέτρηση είναι συγκέντρωση στο αίμα, οι ΦΔ μετρήσεις είναι εξαιρετικά ετερογενείς ανάλογα με το clinical endpoint που μας ενδιαφέρει

- Συνεχείς μεταβλητές (biomarkers)
- Ordinal μεταβλητές ως scores (πόνος)
- Binary μεταβλητές (ανταπόκριση ή μη)
- Time to event (survival κλπ)
- Count data (συχνότητα γεγονότων)
- και άλλα...

Γενικά οι σχέσεις που χρησιμοποιούνται είναι ακόμα πιο «εμπειρικές» από ότι στη ΦΚ

Υπάρχουν όμως και μηχανιστικά μοντέλα systems pharmacology

Συνεχής μεταβλητή, Emax model



$$\frac{d[\text{DR}]}{dt} = k_{\text{on}}[\text{D}]^n[\text{R}] - k_{\text{off}}[\text{DR}]$$

$$\frac{d[\text{DR}]}{dt} = k_{\text{on}}[\text{D}]^n([\text{R}_{\text{tot}}] - [\text{DR}]) - k_{\text{off}}[\text{DR}] \cong 0 \text{ steady state}$$

$$[\text{DR}] = \frac{[\text{D}]^n[\text{R}_{\text{tot}}]}{[\text{D}]^n + \frac{k_{\text{off}}}{k_{\text{on}}}}$$

Effect είναι ανάλογο του [DR]

$$E = \frac{C^n E_{\text{max}}}{C^n + EC_{50}^n}$$

← Μέγιστο αποτέλεσμα
← Συγκέντρωση φαρμάκου
← Συγκέντρωση φαρμάκου που δίνει όπου $E = E_{\text{max}}/2$

Εμπειρική χρήση του μοντέλου E_{max}

PKPD

$$E(t) = \frac{E_{max}C_p^n(t)}{C_p^n(t) + EC_{50}^n}$$

PKPD
n=1

$$E(t) = \frac{E_{max}C_p(t)}{C_p(t) + EC_{50}}$$

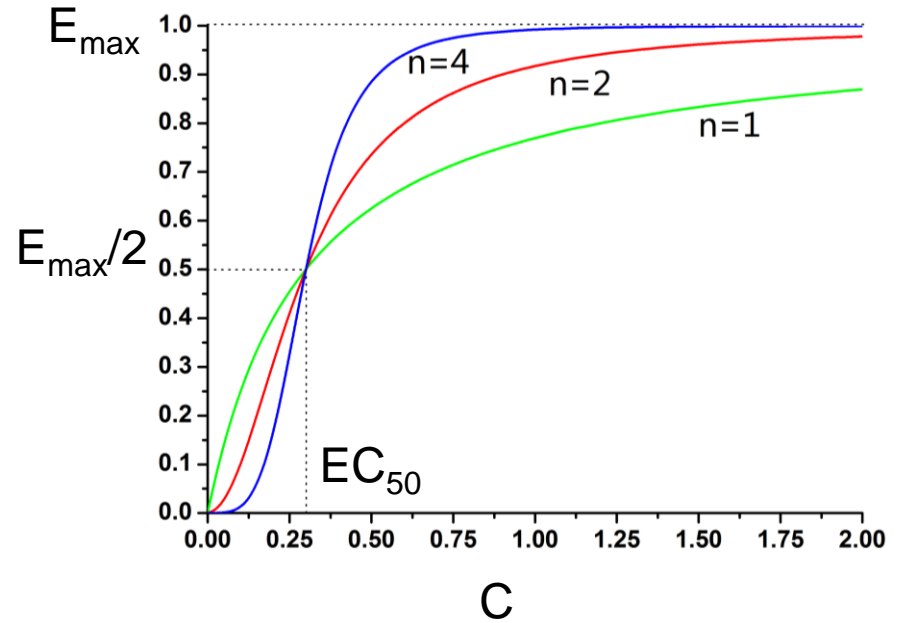
Dose-Response

$$E = \frac{E_{max}D}{D + ED_{50}}$$

Exposure-Response

$$E = \frac{E_{max}C_{SS}}{C_{SS} + EC_{50}}$$

$$E = E_{baseline} + \frac{E_{max}C_{SS}}{C_{SS} + EC_{50}}$$



E_{max} : efficacy, αποτελεσματικότητα

EC₅₀: potency, δραστηκότητα

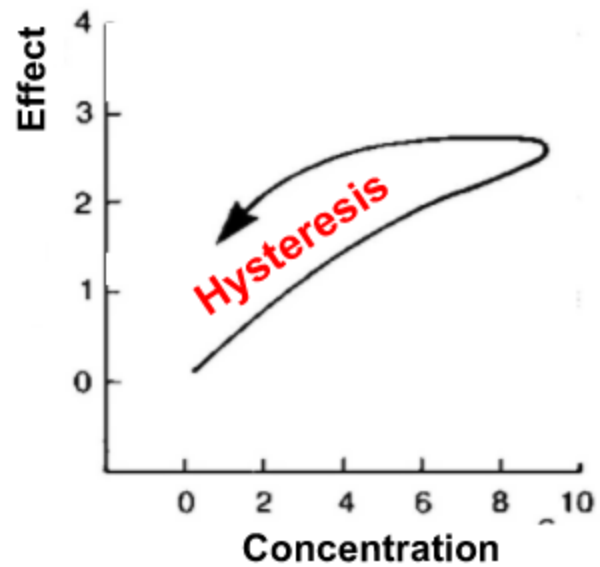
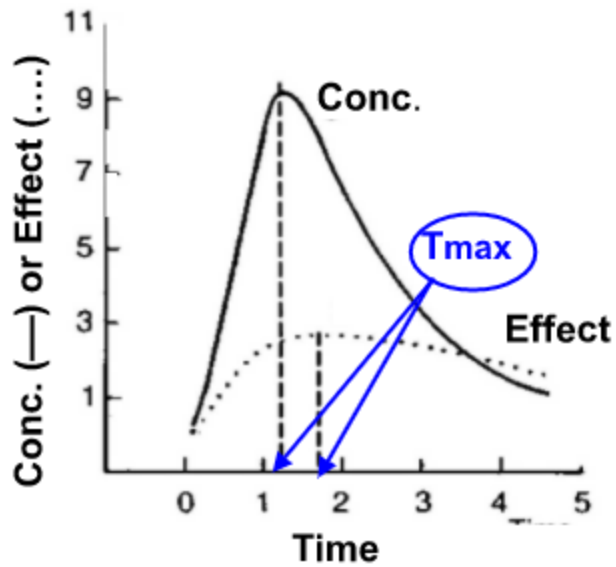
n: πιο σιγμοειδής

Χρονική καθυστέρηση της απόκρισης

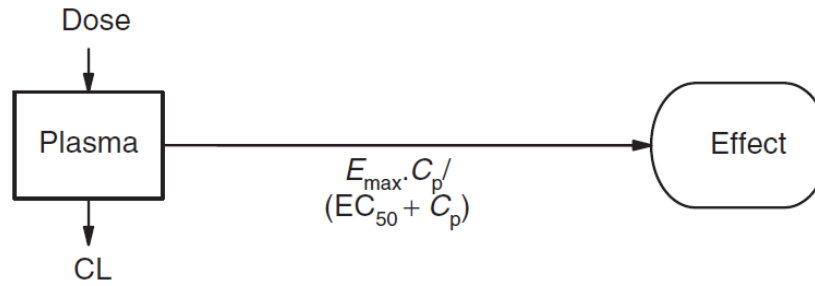
Φάρμακο

πολύπλοκες
διαδικασίες

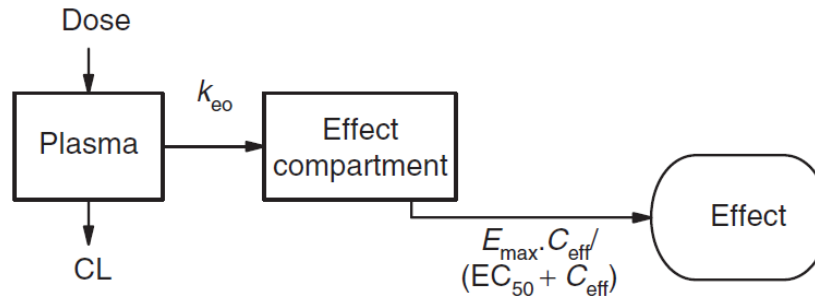
Απόκριση



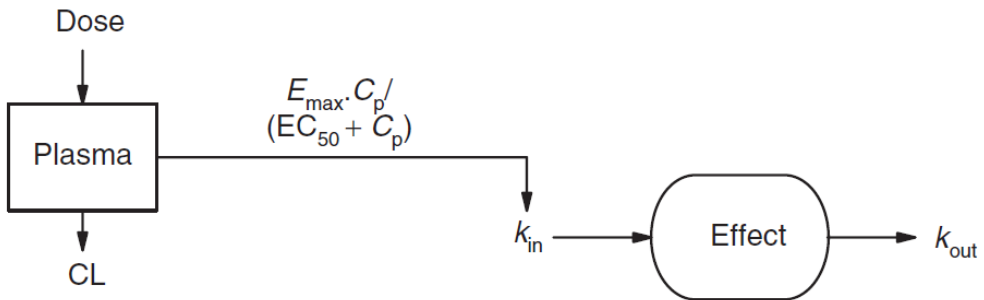
Direct link



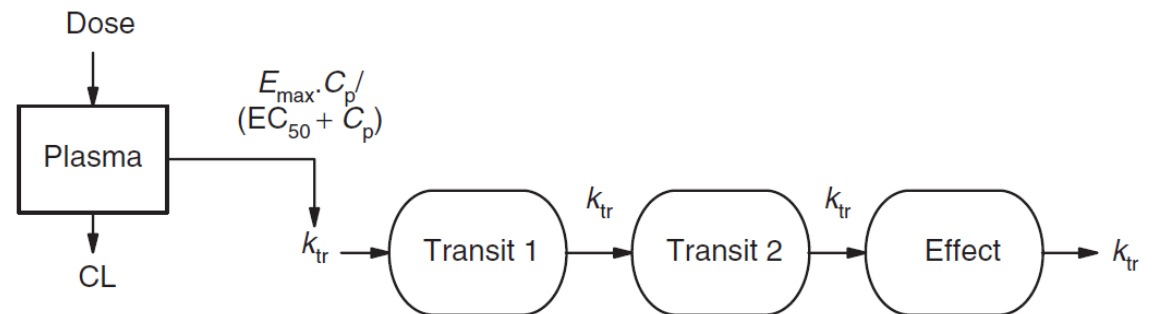
Indirect link
Effect compartment



Indirect response



Transit model



Φαρμακοδυναμικό παράδειγμα 1, Enalapril, αντιυπερτασικό

$$\frac{dA_g}{dt} = -k_a A_g$$

$$\frac{dA_c}{dt} = k_a A_g - \frac{Q}{V_c} A_c + \frac{Q}{V_p} A_p - \frac{CL}{V_c} A_c$$

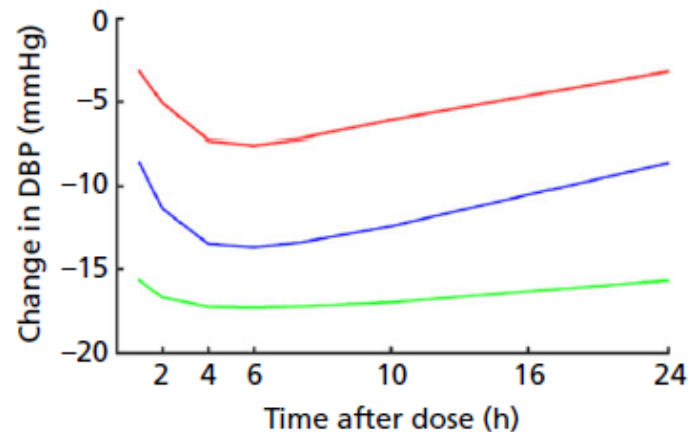
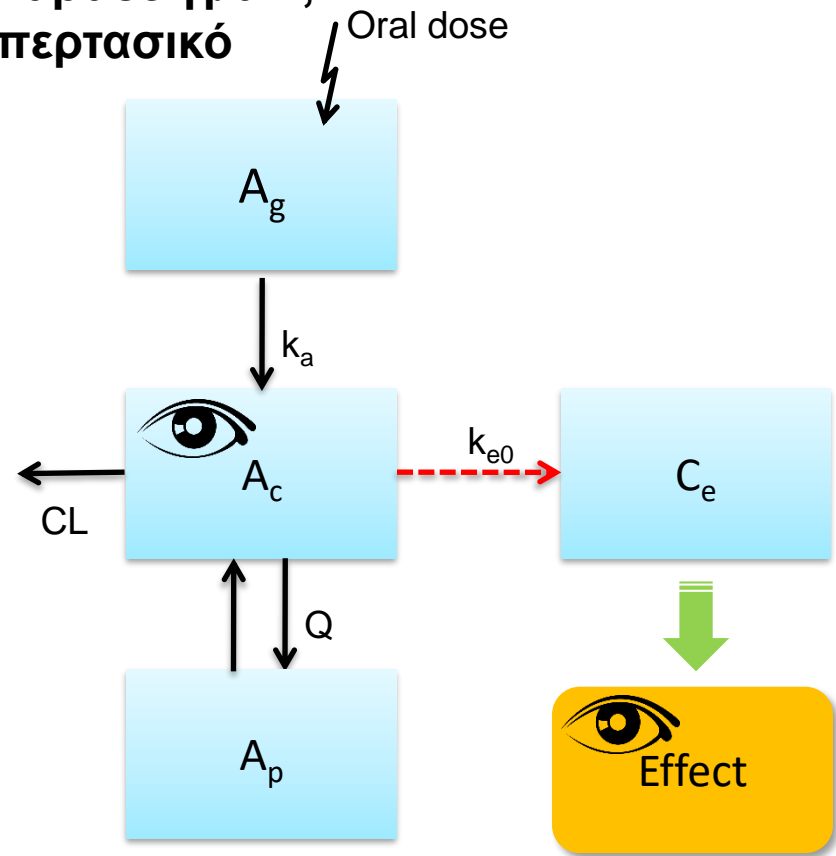
$$\frac{dA_p}{dt} = \frac{Q}{V_c} A_c - \frac{Q}{V_p} A_p$$

$$C_b = \frac{A_c}{V_c}$$

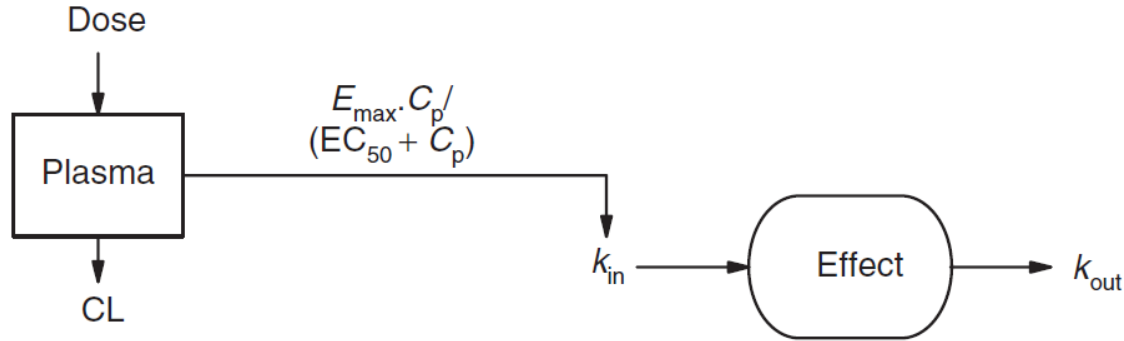
$$\frac{dC_e}{dt} = k_{e0}(C_b - C_e)$$

Effect compartment

$$E = \frac{E_{max} C_e}{C_e + EC_{50}}$$



Φαρμακοδυναμικό παράδειγμα 2, Warfarin, αντιπηκτικό



Συγκέντρωση φαρμάκου
από ΦΚ μοντέλο

Αναστολή

Indirect
response

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} * \left(1 - \frac{I_{max} * C_p}{C_p + IC_{50}} \right) - k_{out} * R$$

**Ρυθμός
μεταβολής
παραγόντων
πήξης**

**Ρυθμός
παραγωγής
παραγόντων
πήξης**

**Ρυθμός
απομάκρυνσης
παραγόντων
πήξης**

Binary ή categorical δεδομένα

Μία μεταβλητή ordinal, αν οι κατηγορίες είναι αρκετές (>7) μπορούμε να τη διαχειριστούμε ως συνεχή

Σε αντίθετη περίπτωση μοντελοποιούμε την πιθανότητα να πάρει μία τιμή την οποία πιθανότητα μετασχηματίζουμε συνήθως με την συνάρτηση LOGIT

Binary data

Έστω απόκριση φάρμακου =1 και μη απόκριση =0

Όσο πιο μεγάλη δόση D τόσο πιο μεγάλη πιθανότητα απόκρισης
αλλά με μία σιγμοειδή σχέση

Probability $P = \frac{D^\gamma}{D^\gamma + D_{50}^\gamma}$

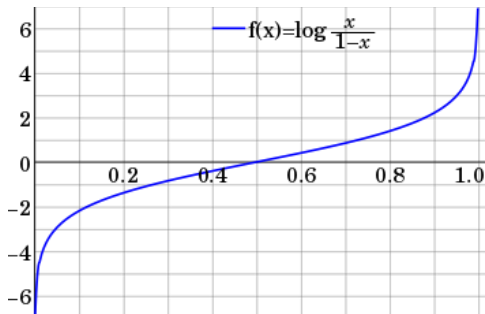
D : dose

D_{50} : δόση για $P=0.5$

γ : sigmoidicity

$$P = \frac{\left(\frac{D}{D_{50}}\right)^\gamma}{1 + \left(\frac{D}{D_{50}}\right)^\gamma} \xrightarrow{\left(\frac{D}{D_{50}}\right)^\gamma = e^{\gamma \log D - \gamma \log D_{50}}} P = \frac{e^{\gamma \log D - \gamma \log D_{50}}}{1 + e^{\gamma \log D - \gamma \log D_{50}}}$$

Odds ratio $\frac{P}{1-P} = e^{\gamma \log D - \gamma \log D_{50}} \longrightarrow \log \frac{P}{1-P} = \gamma \log D - \gamma \log D_{50} = \beta_1 \log D + \beta_0$



$\text{logit}(P) = \log \frac{P}{1-P}$ Μετασχηματισμός Logit

Time to event data

Μοναδικό γεγονός: π.χ θάνατος

Πολλαπλά γεγονότα, π.χ. επιληπτικές κρίσεις

Hazard function: συχνότητα γεγονότων, ουσιαστικά είναι σταθερά ρυθμού όπως το k_e ή το k_a στην φαρμακοκινητική

Πχ. Σταθερή $h(t)=\lambda$ ή Gompertz $h(t) = \lambda \cdot e^{\beta_1 t}$

Cumulative hazard function,

$$H(t) = \int_0^t h(u) du$$

Survival function, πιθανότητα να μην έχει συμβεί το γεγονός μέχρι χρόνο t

$$S(t) = e^{-H(t)}$$

