

ANALIZA DATELOR ÎN FARMACOCINETICĂ ȘI FARMACODINAMIE CU PROGRAMUL *TOPFIT*

PREZENTARE GENERALA .

“TopFit” versiunea 2.0 a fost inițiat în 1989, reprezintă rezultatul unei cooperări între 2 companii farmaceutice și a fost conceput pentru a răspunde necesităților de azi atât farmacocinetice cât și farmacodinamice din cadrul ramurii de tip “drug discover” (descoperire a medicamentelor). Programul pentru PC e proiectat în scopul analizei datelor necompartimentate și a modelelor compartimentate liniare și neliniare, iar rezultatele sale conțin toate informațiile despre datele introduse de către utilizator cât și documentații grafice și tabelare ale datelor experimentale introduse sau deduse pe parcursul experimentului. Principalele intenții în dezvoltarea acestui program au fost de a realiza:

- un meniu cu interfață autoexplicativă
- interfețele de date bine definite
- grafice interactive
- algoritmi stabili pentru estimarea parametrilor neliniari
- analiza necompartimentată a datelor, modelarea compartimentată liniară și neliniară
- modelele compartimentate standard și definite de utilizator
- legătura între farmacodinamie și farmacocinetică
- software la îndemâna celor fără experiență în programare și ecuații diferențiale
- un program validat.

Farmacocinetica poate fi definită ca studiul cineticii de absorbție, distribuție, metabolism și excreție a medicamentelor împreună cu răspunsul farmacologic, terapeutic sau toxic corespunzător pentru om sau animale. Ea descrie procesul dependent de timp al controlului moleculei de medicament și a metabolismului ei în perioada de trecere prin corp din momentul administrării dozei medicamentoase și până la părăsirea moleculelor țesutului. Principiile farmacocineticii se bazează pe ecuații și modele matematice care caracterizează absorbția medicamentului, distribuția, biotransformarea, excreția lor și suportul terapiei medicamentoase .

Soft-ul „ TopFit ” conține trei segmente de program :

- interfața cu utilizatorul (ce permite generarea și editarea datelor utilizatorului, selecția tipurilor de analiză și de prezentare a rezultatelor)
- analiza necompartimentată (realizată în același modul cu primul segment)
- analiza compartimentată (realizat într-un modul de program separat).

Analiza necompartimentată aplică proceduri care nu recurg la un algoritm iterativ și determină parametri necompartimentați (**CTHX** - concentrația maximă, **tEX** - timpul corespunzător excreției, **t_{1/2}** -timpul de înjumătățire al dozei, **λ**- constanta ratei de eliminare, **AUC** renal și total, **V**- volumul distribuției, punctul de clearance și profilul de absorbție obținut prin metoda Wagner-Nelson) ; În final se obțin reprezentări grafice – curbe de tip „timp-concentrație” , „timp-excreție” , „timp-valoare absorbită cumulată” (prin metoda Wagner-Nelson).

Analiza compartimentată utilizează metodele matematice ce descriu în termenii unui model comportamentul biologic al unui sistem. Compartimentele reprezintă locații fizice în corpul uman sau animal, ce pot fi simplificate în timpul modelării ; *exemple* : tractul gastrointestinal împreună cu segmentele lui (suprafețe de absorbție localizate după administrare intramusculară sau subcutantă și sunt denumite compartimente de intrare), spațiul biologic lichid (sânge, plasmă, denumite compartimente centrale), alte locații fiziologice în care medicamentul se poate distribui după absorbție și să persiste în sânge (spațiul extracelular din țesuturi și organe), parteneri de reacție biologică (receptorii, enzimele și proteinele) cât și „valorile” medicamentelor excretate în urină și fecale (cele implicate în distribuție, biotransformări și excreție se numesc compartimente de

dispoziție). Practic toate medicamentele trec prin faza de biotransformare în produse metabolice, fiecare produs își expune comportamentul de distribuție și de aceea adesea apare cazul când o mulțime sau mai multe de compartimente periferice și centrale sunt necesare pentru reprezentarea cinetică a metabolismului într-un model. Modelele compartimentate încearcă să descrie următoarele procese matematizate : absorbția medicamentului administrat, intrarea în circulația sistemică, distribuția către organe și țesuturi unde apare metabolismul și subsecvența de excreție. Una dintre condițiile ce trebuiesc îndeplinite ale modelului compartimentat este echilibrul maseilor, adică, suma valorilor dozelor medicamentului în toate compartimentele după dozare e constantă și egală cu valoarea dozei administrată. Pe de altă parte, concentrațiile medicamentului în compartimentele individuale se vor schimba cu timpul datorită transferului de medicament de la un compartiment la altul, atâta timp cât starea staționară e realizată. Fiecare rată de transfer într-un model compartimentat e reprezentată matematic de un coeficient diferențial dc/dt .

În cazul cineticii liniare masa transferată între compartimente poate fi descrisă printr-o rată de creștere sau descreștere a concentrației unui medicament, rată care e direct proporțională cu concentrația medicamentului în acel compartiment. Astfel modelele liniare reprezintă farmacocinetica dozelor proporționale în care rata transferului de medicament de la compartimentul i la j reprezintă produsul dintre constanta ratei și valoarea concentrației dozei în compartimentul i . Modelul compartimentat standard determină următorii parametri primari: b_1 , b_2 (părți ale funcției exponențiale ce reprezintă legătura „timp-concentrație”), k_{ij} (constanta masei de transfer între compartimentele i, j), k_e (constanta de eliminare din compartimentul central). Modelul compartimentat definit de utilizator este tot liniar și prezintă avantajele :

-nu e necesar să dezvolte soluții analitice generale pentru un număr mare de modele

-construirea modelelor și accesul la programe se face ușor

-utilizatorul nu necesită cunoștințe speciale de matematică sau programare

Compartimentele sunt descrise sub forma :

C#	A	D	E	D#	SM	EFF.
nr. compart	D=doza F=fracțiune	* compart. comun	compart. elimin. plasmă și urină	nr. form	nr. submod	

În cazul cineticii neliniare nu avem proporționalitate directă între rata transferului dozei și concentrația ei; ea apare ca o consecință a procesului de transfer saturat (capacitatea de transfer limitată), iar modelul poate fi descris utilizând expresia de tip Michaelis-Menten (în reprezentare intervine rata de transfer maximă ce descrie capacitatea procesului saturat, și o constantă ce reprezintă afinitatea de transfer). Principalele cauze de neliniaritate în cadrul modelului compartimentat neliniar sunt limitările impuse valorilor sau concentrațiilor din cadrul reacțiilor biologice partenere ce se implică în dispunerea medicamentului (de exemplu, enzimele, receptorii sau proteinele plasmei). Câteva exemple ce ilustrează cazurile în care capacitatea sistemelor fiziologice implicate în dispunerea medicamentului poate fi depășită, conducând la cinetici neliniare sunt :

- supradozarea (apare efectul toxic ca rezultat al depășirii capacității de eliminare hepatică și extrahepatică a medicamentului)
- repetarea dozelor (scade efectul medicamentului)
- interacțiunile dintre medicamente.

EXEMPLIFICĂRI PRACTICE .

Vă propunem să vizualizați un exemplu construit deja, care utilizează un fișier denumit **EXEMPLE.TOP**. Pentru aceasta e necesar a se parcurge pașii:

Lansați în execuție programul Topfit

Load TopFit file (opțiunea 1)

View header & data (op. 6)

Edit data (op. 5)

Enter methods menu (op. 8)

Standard compartment models (op. 2)

One compartment (op. 1)

Start iteration (op. 6)

View results (op. 1)

View graphics (op.2)

În continuare creați un fișier de date pe baza căruia vom simula un proces de reglare simultană a 2 mulțimi de date ce reprezintă concentrațiile plasmiei pentru compusul părinte și produsul metabolic utilizând pentru prima formulare (compusul părinte) modelul standard iar pentru cea de-a doua formulare (produsul metabolic) modelul compartimentat definit de utilizator. În final se compară rezultatele ambelor modele.

Vă propunem să parcurgeți etapele :

Edit Header (op. 4)

File ID: Exemplu **Project ID** : IP.No.999.99

Title : Medicamentul părinte și produsul metabolic

Description : Soluție i.v. 5mg/10minute nivelurile plasmatice ale medicam. și prod. metabolic

Name of subject : 9 voluntari

Operator : Introduceți numele

F1 (save)

Edit data (op. 5)

Type of input : Bolus/Infusion

Name of formulation : Medicamentul părinte

F7

Unit of time : hour

Unit of dosing : mg/individual

Index	Time	Dose	Duration
0	5		0.167

*F1 (save)**F8*

Data set code : 9 voluntari/medicament

Dosing type : infuzie intravasculară Date : 29.05.2000

Sample matrix : Plasma

Relative data set weight : 1

Type of weighting function : w=1

Type of effect : 0

Unit of measurement : mcg/ml (se alege din listă cu tasta „Space bar”)

Unit of time : hour

*F8 (vizualizare)**F3 (introduceți datele)*

(y1)

time	parent drug
0.167	648.4
0.2	618.5
0.25	499.5
0.333	380.3
0.417	346.2
0.5	315.2
0.667	264.3
0.917	220.1
1.167	174.6
1.667	126.9

2.167	104.8
3.137	44.2
4.167	26
5.167	19.7
6.167	13.7
7.167	11.5
8.167	10.3
10.167	7.5
12.167	4.9

F4 (export)

salvați fișierul sub forma : „nume.dat”

F1 (save)

F1 (save)

F8 (New)

Type of input: Bolus/infusion

Name of formulation: produs metabolic

F7 (Dosing)

Unit of time : hour

Unit of dosing : mg/individual

<u>Time</u>	<u>Dose</u>	<u>Duration</u>
0	5	0.167

F1 (save)

F8

Data set code : 9 voluntari/produs metabolic

Dosing type : intravascular infusion Date : 29.05.2000

Sample matrix : plasma

Relative data set weight : 1

Weighting function: $w=1/y^2$

Unit of dosing: mcg/ml Unit of time : hour

F8 (vizualizare)

F3 (importăm prima coloană din fișierul „nume.dat”) și completăm cea de-a doua coloană :

(y2) –pe coloană se introduc datele pt. „metabolite” :
 25.06 , 39.83 , 69.94 , 101.17 , 121.37 , 137.06 , 139.11 , 130.33 , 117.94 ,
 107.11 , 94.56 , 53.06 , 40.11 , 27.78 , 19.44 , 16.38 , 13.38 , 7.52 , 3.13 ,
 0.18

F1 (save)

F1 (save)

F1 (save)

Save TopFit File (op. 2)

Enter maintenance menu (op. 9)

Edit output setup (op. 3)

Plot setup: for iteration : 400

F1 (save)

Edit model parameter setup

lower limit

initial value

upper limit

1.E-6

1

1.E6

F4

Section: BASO

Description: One compartment disposition

Parameter: bl : 0.01 20 30

Pt. „two compartments” :

B1	0.01	20	30
B2	0.01	2	30
B31	0.01	5	30

Pt. „three compartments” :

B1	0.01	20	30
B2	0.01	2	30
B3	0.01	0.2	30
B31	0.01	5	30
B41	0.01	0.5	30

Pt. „four compartments” :

B1	0.01	20	30
B2	0.01	2	30
B3	0.01	0.2	30
B4	0.01	0.02	30
K31	0.01	5	30
K41	0.01	0.5	30
K51	0.01	0.05	30

F1 (save)

Edit results sections setup

Statistical rests on model

F1 (save)

(return to main menu)

Pt. „one compartment ” efectuați algoritmul

Enter methods menu (op.8)

Standard compartment models (op. 2)

One compartment (op. 1)

Prima formulare – medicam. părinte (op.1)

F1 (save

Edit model parameter (op. 2)

t_lag : 0.0001 0.001 0.0167

F1 (save)

Start iteration (op. 6)

View graphics (op. 2)

Specify plot attributes (F3)

<u>A</u> xis	<u>M</u> in	<u>T</u> ics	<u>T</u> yp	<u>S</u>
Y	0.1	9	log	Y

F1 (view graphic)

Save TopFit File (op. 2)

Analog, pt. 2, 3 și 4 compartimente

CONCLUZIE

S-a ales acest exemplu pentru faptul că în studiile farmacologice, toxicologice și clinice ale terapiei moderne interesează tot mai mult informațiile privind legătura între compusul părinte și profilurile plasmei reprezentate sub forma „concentrație-timp”. Astfel :

- efectul farmacologic poate fi cauzat numai de produsul metabolic, caz în care substanța administrată e un „prodrug”.
- produsele metabolice prezintă activitate farmacologică similară compusului părinte, deci ei contribuie la eficacitatea terapeutică
- produsele metabolice sunt responsabile de efectele secundare
- apar schimbări în compoziția microbiană a tractului gastrointestinal
- se produc schimbări în concentrațiile plasmatice după o administrare îndelungată.

ÎN ACEASTĂ LECȚIE AȚI ÎNVĂȚAT:

- ce reprezintă modelele farmacologice necompartimentate și compartimentate
- ce știe să realizeze programul TopFit în general
- să exemplificați noțiunile teoretice prin simularea unui proces de reglare simultană a două seturi de date utilizând modele farmacologice diferite pentru fiecare dintre ele.