

Matematik i medicinudvikling

Af Ph.d-studerende Anna Helga Jónsdóttir, Ph.d-studerende Søren Klim, Ph.d-studerende Stig Mortensen og Professor Henrik Madsen, DTU Informatik

Hovedpinen banker i hovedet, og det er umuligt at tænke på andet. Du åbner medicinskabet, griber glasset med hovedpinepiller, sluger to piller og et glas vand. I starten sker der ingenting, men lidt efter begynder hovedpinen langsomt at forsvinde, og til sidst er den helt væk. Du sender måske en anerkendende tanke til pilleproducenten, men de fleste betragter i dag adgangen til effektiv medicin som en selvfølge.

Udviklingen af ny medicin bliver drevet af fremskridt og ny indsigt på mange fronter, bl.a. øget forståelse af menneskets opbygning, ny bioteknologi og bedre produktionsudstyr. Når medicin skal udvikles fra et molekyle i forsøgslaboratoriet til rigtig medicin på apoteket, skal mange forskellige faktorer fastlægges. Hvor meget skal man give af stoffet? Hvordan skal det gives? Er stoffet farligt for børn, gravide eller gamle? Har stoffet bivirkninger? For at besvare disse spørgsmål udføres normalt omfattende forsøg på både dyr og mennesker. Disse forsøg sikrer, at medicinen ikke har uventede og utilsigtede virkninger, når den engang er at finde på apotekets hylder.

Sådanne forsøg er både meget bekostelige og tidskrævende, og derfor leder både myndigheder og medicinalfirmaer konstant efter metoder, der kan afkorte godkendelsesprocessen samtidig med, at analysen forbliver så sikker som mulig. Det primære mål er at sikre, at ingen skadelige stoffer slipper igennem nåleøjet eller forsøgspersoner udsættes for unødige risici. Matematisk modellering er i denne sammenhæng et vigtigt værktøj, der kan bidrage til at få det optimale udbytte fra hvert enkelt forsøg. Matematisk modellering gør det muligt at omsætte viden fra forskellige videnskabelige grene til formler og tal, som kan analyseres og håndteres objektivt.

Forsøgsforløb effektiviseres med matematik

Ny medicin testes først på dyr – oftest mus, rotter, grise og aber. Disse forsøg bruges til at kortlægge, hvordan og hvor effektivt stoffet virker. Derefter udfører man forsøg på mennesker – i første omgang på raske frivillige mænd. De bliver doseret med meget små doser af stoffet for at undersøge, om stoffet er sikkert for mennesker. Hvis forsøgene på disse forsøgspersoner ikke afslører nogen uventede bivirkninger, kan dosis øges for at bestemme effekten af stoffet. Først når man efter flere forsøg har konstateret, at stoffet ikke er farligt, og at det virker på raske frivillige, begynder man at teste på rigtige patienter. I starten testes det på en lille patientgruppe, og til sidst udføres forsøg med mange patienter for at fastlægge, om den nye medicin rent faktisk virker bedre end produkter eller metoder, der allerede bruges.

Rækken af forsøg betyder, at tiden fra laboratorium til apotek i gennemsnit tager 8 år, men med matematisk modellering kan man effektivisere forsøgene og afkorte det samlede forløb. De videnskabelige discipliner, der handler om at bruge matematisk modellering af medicin, kaldes farmakokinetik og farmakodynamik. Begreberne bliver oftest anvendt på engelsk (pharmacokinetics/pharmacodynamics) og omtales ved forkortelsen PK/PD modellering. At der eksisterer to nært beslægtede discipliner skyldes, at samspillet mellem medicin og krop ønskes opdelt i ”hvad kroppen gør ved medicinen” og ”hvad medicinen gør ved kroppen”. Farmakokinetik beskriver, hvad kroppen gør ved medicinen, altså hvordan det bliver optaget, fordelt og til sidst igen udskilt fra kroppen. Farmakodynamik fokuserer på, hvad medicinen gør ved kroppen ved at beskrive, hvordan virkningen indtræder, hvornår og hvordan den relaterer sig til mængden af medicin i kroppen. I resten af dette kapitel vil fokus blive lagt på farmakokinetik modeller.

Medicinens vej gennem kroppen

Medicinens vej gennem kroppen opdeles normalt i 4 faser, der samlet beskriver, hvad kroppen gør ved medicinen.

- Absorption Medicinens optagelse i kroppen
- Distribution Fordelingen i kroppen
- Metabolisme Omdannelse til andre stoffer
- Elimination Udskillelse fra kroppen

Den første fase, absorption, kan variere meget afhængig af, hvilken måde medicinen bliver indført i kroppen. Den mest direkte metode er intravenøs (IV) dosering, hvor medicinen sprøjtes direkte ind i blodbanen. En nemmere indsprøjtning, hvor man ikke skal ramme så præcist, er i muskel (intramuskulær) eller fedtvæv (subcutan dosering). Her danner den doserede medicin en lille boble, som langsomt vil fordele sig ud i resten af vævet og derfra videre til blodet. Der findes også en lang række doseringsmetoder, som ikke involverer kanyler. Det kan f.eks. være som pille, næsespray, smeltetablet, stikpille eller blot en drikkelig væske. Fælles for disse er, at de på forskellig vis skal gennemtrænge kroppens naturlige barrierer, inden de når frem til blodbanen. Den mest anvendte metode er at spise en pille, hvilket kaldes oral dosering. Pillen opløses først i

væsken i mavesækken, og derefter trænger stoffet igennem mavesækkens eller tarmenes vægge ud i blodet.

Antabus mod indvoldsorm

Antabus, der giver kvalme ved indtagelse sammen med alkohol, blev fundet ved en tilfældighed i 1940'erne af Dr. Jacobsen og Dr. Hald. De arbejdede på at finde et middel mod indvoldsorm, og dengang var det ganske normalt at teste ny medicin på sig selv. Historien siger, at de to opdagere fik en cocktail til en fest efter selv at have afprøvet stoffet, og på den måde opdagede de effekten af at blande antabus og alkohol. I dag bruges antabus til afvænnning af alkoholmisbrug.

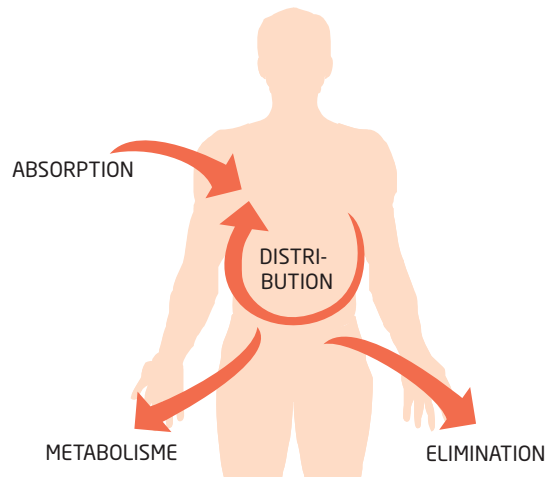
Valget af doseringsmetode afhænger af medicintypen og den pågældende situation. Fordelen ved IV-dosering er, at hele dosen kommer ud i blodet med det samme. På den måde kan man opnå hurtig effekt, som kan være ønskeligt ved f.eks. smertelindring ved et færdselsuheld. Når medicin gives oralt, opnår man en langsommere optagelse i kroppen. Medicinen skal først trænge ind i blodet, men til gengæld kan de fleste sluge en pille uden hjælp.

Den næste fase, distribution, er stoffets fordeling i kroppens væsker og væv. Efter som blodet konstant pumper rundt og hurtigt fordeles i hele kroppen, er det normalt tilstrækkeligt at foretage målinger på blodet fra et enkelt sted for at bestemme koncentrationen af medicin. Målinger af koncentrationer foretages altså typisk i blodet, men også koncentrationen inde i en muskel eller i fedtvævet kan være interessant at måle. Det er distributionsfasen, der gennem blodet bringer medicinen ud til det sted i kroppen, hvor den skal udøve sin effekt. Der er stor forskel på tidsforløbet afhængig af, om stoffet skal virke et sted med stor blodgennemstrømning, eksempelvis hjertet, eller et sted uden direkte blodgennemstrømning, eksempelvis knoglemarven.

Metabolisme er en proces, hvor medicinen kemisk omdannes til et andet stof i kroppen. Leveren spiller her en stor rolle, da mange af de kemiske stoffer, som kroppen bruger i metabolismen, netop produceres i leveren. Det aktive stof i medicinen kan omdannes til et inaktivt stof, hvilket svarer til at fjerne medicinen, eller det kan ændres til et andet aktivt stof. Nogle medicintyper udnytter netop metabolismen til at danne en række andre stoffer, som så har en virkning. Eksempelvis skyldes morfins virkning hovedsageligt et af de stoffer, som dannes gennem metabolismen, og ikke morfin selv. Det betyder, at når man skal undersøge virkningen af et stof, er det ikke nok at holde styr på stoffet, men også nødvendigt at kende produkterne af de kemiske processer, som medicinen gennemgår.

Eliminationen beskriver, hvordan medicinen udskilles fra kroppen. Her er ikke tale om en kemisk omdannelse, men om en direkte fjernelse fra kroppen. Mange stoffer ender i urinen efter at være blevet filtreret ud af blodet i nyrerne. Kort sagt fungerer nyrerne som en si, hvor store molekyler bliver siet fra og små molekyler slipper igennem. Elimination

og metabolisme af medicinen kan foregå samtidig og flere steder i kroppen. Hvordan og hvor meget, som den enkelte proces fjerner, kan ikke altid bestemmes. Derfor bliver den matematiske model ofte en simplificeret udgave af virkeligheden.



Figur 1. Schematisk tegning af de 4 faser.

Grundlæggende begreber

I modelleringen af medicin er det første spørgsmål ofte ”Hvad bliver koncentrationen af stoffet, hvis vi giver denne dosis?” For at besvare dette spørgsmål skal man først forstå, hvad koncentration er.

Koncentration er defineret som *mængde per volumen* og er interessant, da virkning og bivirkning af medicin ofte er forbundet til koncentrationen. Det er også kun koncentrationen, det er muligt at måle, når der tages en blodprøve. Koncentrationen (engelsk: Concentration) udregnes som

$$C = \frac{A}{V} \quad (1)$$

hvor A er stofmængden (engelsk: *Amount*) og V er distributionsvolumenen. Mængden af stoffet er enten målt i vægt (mg) eller direkte i antal molekyler (mol). Distributionsvolumenen repræsenterer den volumen, som stoffet skal fordele sig jævnt i for at give den observerede koncentration i blodet. Hvis stoffet udelukkende holder sig i blodet, er distributionsvolumenen det samme som blodvolumenen, men ofte ses det, at distributionsvolumenen er større end blodvolumenen. Det kan skyldes, at medicinen har passeret igennem blodårens vægge og ud i andre dele af kroppen, hvilket bevirker, at den målte medicinkoncentrationen i blodet bliver lavere. Den samlede mængde medicin er stadig uændret, men der er blot en mindre mængde tilgængelig i blodet. For at kunne opbygge en matematisk model, der skal kunne forudsige koncentrationen af et stof, er det nødvendigt at vide, hvor stort distributionsvolumenen er.

Eksempel 1:

1000 mg af et stof gives ved en IV-indsprøjtning, så mængden af medicin i blodet kendes præcist. Derefter bliver koncentrationen målt til 200 mg/liter. Distributionsvolumenen kan nu udregnes til

$$V = \frac{A}{C} = \frac{1000 \text{ mg}}{200 \text{ mg/liter}} = 5 \text{ liter}$$

Dette indikerer, at stoffet fordeler sig i blodet, eftersom blodets volumen er ca. 5 liter.

Et andet stof, stadigvæk 1000 mg, gives igen ved IV-indsprøjtning. Denne gang bliver koncentrationen kun på 70 mg/liter.

$$V = \frac{A}{C} = \frac{1000 \text{ mg}}{70 \text{ mg/liter}} \approx 14 \text{ liter}$$

Så er det ikke længere kun blodet, som stoffet fordeles i. Stoffet er altså i stand til at passere igennem blodbanernes vægge og ud i resten af kroppen.

En normal voksen persons krop på 70 kg indeholder ca. 42 liter vand.

Denne mængde vand opdeles i afhængig af om den findes inden i eller uden for cellerne.

Inden i cellerne (Intracellulær): 28 liter

Uden for cellerne (Ekstracellulær): 14 liter

}	11 liter mellem cellerne i organerne 3 liter plasma i blodet
---	-----------------------------------------------------------------

Blod består af plasma og forskellige typer celler, hvoraf de røde blodceller udgør langt den største del af volumenen.

Matematisk vinkel

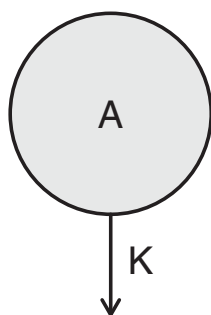
Det er kort blevet gennemgået, hvordan medicin kommer ind i kroppen, fordeler sig og bliver fjernet igen. Forløbet blev beskrevet gennem generelle farmaceutiske begreber, som nu skal omsættes til matematiske modeller. Målet med de matematiske modeller er bl.a. at kunne beskrive, hvordan koncentrationen af medicin vil udvikle sig over tid ved at tage udgangspunkt i den teori, der lige er blevet gennemgået.

For at kunne opbygge matematiske modeller for medicinens rejse gennem kroppen opdeles kroppen i enkeltdele. Disse enkeltdele skal være dele af kroppen, hvor medicinen opfører sig ens. Et eksempel på en sådan enkeltdele kunne være blodet. Et andet eksempel kunne være medicinboblen, som opstår efter en indsprøjtning. Disse enkeltdele betegnes med det engelske ord *compartment*, som betyder kammer. Når en model

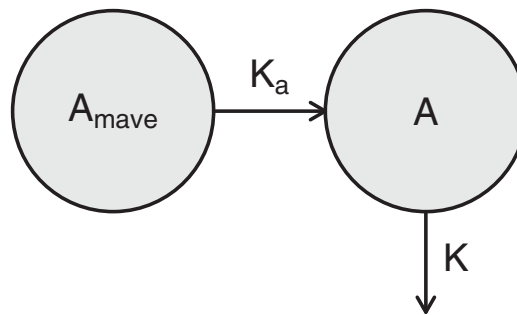
benytter denne opdeling af kroppen, betegnes den som en compartment model. Lige såvel som enkeltdele i kroppen kan være forbundne, så kan modellens compartments også forbindes med hinanden. Modellen består således både af compartments og deres forbindelser.

Det compartment i den matematiske model, som repræsenterer den enkeltdele, hvor målinger tages, er af særlig interesse og benævnes det centrale compartment. Mængden af medicin i det centrale compartment bliver modellens bud på koncentrationen, når der tages højde for distributionsvolumenen.

De mest grundlæggende modeller kaldes et-compartment systemer og indeholder kun det centrale compartment. Når man grafisk vil vise en compartment model, vises compartments som cirkler og forbindelserne som pile. I figur 2 kan man se en et-compartment model. En et-compartment model bruges ofte til at beskrive IV-indsprøjtning. Det ene compartment er tilstrækkeligt til at beskrive stoffet, hvis doseringen og målingen af koncentration foregår i samme compartment. Desuden skal det gælde, at medicinen ikke fordeles sig i andre dele af kroppen. Når medicinen tages oralt, er det nødvendigt at udvide modellen. Her skal modellen desuden indeholde et mave-compartment, som repræsenterer den medicin, som stadig befinder sig i mavesækken. En model af denne type kan ses i figur 3. Endnu mere komplicerede modeller kan indeholde mange compartments, som repræsenterer organer eller væv, som har andre egenskaber. For mange typer af medicin kan systemerne vist i figur 2 og 3 fint beskrive koncentrationsforløbet. Derfor vil disse modeller danne udgangspunkt for den matematiske beskrivelse af teorien. I figurerne er størrelserne af forbindelser benævnt med konstanterne K_a og K . Disse konstanter vil blive gennemgået senere.



Figur 2. Et-compartment model.



Figur 3. To-compartment model.

En simpel måde man kan antage, at medicin fjernes fra blodet, er ved en konstant hastighed. Hvis en dosis på 1000 mg bliver givet ved IV-indsprøjtning, og kroppen kan fjerne 100 mg pr. time, vil det være relativt nemt at forudsige mængden af medicin i kroppen, og efter 10 timer vil hele dosen være væk.

Desværre er det sjældent tilfældet, at medicin fjernes som en konstant mængde pr. tid. Den fjernede mængde er hyppigt afhængig af den totale mængde medicin. Det kan sammenlignes med vand, som løber ud af et hul i en spand. Hvis der er meget vand i spanden, vil det presse mere vand ud af hullet og gøre strålen kraftigere. Efterhånden som vandstanden falder, vil strålen blive mindre kraftig.

Når eliminationen er direkte afhængig af mængden af medicin, kaldes eliminationen 1. ordens. Den konstante elimination kaldes 0. ordens.

Matematisk beskrivelse af compartment systemer

Tidligere blev det omtalt, hvordan eliminationen af medicin er afhængig af den tilbageværende mængde af medicin. Den type modeller beskrives ofte med differentialligninger, som kan beskrive sammenhængen mellem stofmængden A i blodet og ændringen pr. tid dA/dt . Herunder er vist ligningerne for både 0. og 1. ordens elimination, men det er kun den sidstnævnte, som vi vil arbejde videre med.

$$0. \text{ ordens} \quad \frac{dA}{dt} = -K \cdot A^0 = -K \quad (2)$$

$$1. \text{ ordens} \quad \frac{dA}{dt} = -K \cdot A^1 = -K \cdot A \quad (3)$$

I ligningerne repræsenterer K eliminationsprocessen. Parameteren K er altid positiv, og dens størrelse bestemmer hastigheden for eliminationen. Hvis man skal genbruge eksemplet med en spand fra før, så kan K betragtes som arealet af hullet. Når K er positiv og mængden af medicin er positiv, kan man se, at ændringen af medicin altid vil være negativ ($-K \cdot A$). Løsningen til ligning (3) er en funktion, som beskriver stofmængden i blodet til ethvert tidspunkt t .

$$A(t) = A_0 \exp(-K \cdot t) \quad (4)$$

I ligningen er A_0 stofmængden til tiden $t=0$, hvilket for IV-dosering er lig dosis-mængden.

Ved oral dosering skal modellen også indeholde et mave-compartment som vist i figur 3. Overførslen af medicin fra mavesækken til blodbanen kan beskrives på samme måde som eliminationen i et-compartment modellen. Det kan skrives som i ligning (3), men nu gældende for mængden af medicin i maven:

$$\frac{dA^{MAVE}}{dt} = -K_a \cdot A^{MAVE} \quad (5)$$

hvor A^{mave} er mængden af medicin i maven og K_a bestemmer hastigheden for absorptionen fra maven. Det antages, at K_a er større end K , dvs. at medicinen kommer hurtigere ud i blodet, end eliminationen kan nå at fjerne den. Den omvendte situation kan ske, men vil ikke blive behandlet her i kapitlet.

Når medicin bliver doseret uden for selve blodbanen, er der en risiko for, at en brøkdell vil gå tabt. Mulige forklaringer er, at medicinen nedbrydes i mavesyren eller omdannes via kemiske processer. Den brøkdell, der reelt bliver optaget, kaldes et stofs biotilgængelighed og betegnes med bogstavet F . Biotilgængeligheden er et tal mellem 0 og 1, hvor 1 betyder, at 100 % af dosen blev optaget. Ved oral dosering er mængden af medicin i blodet afhængig af både tilførslen og fjernelsen. Dvs. man kan opskrive den samlede æn-

dring af medicin i blodet som den mængde, der tilføres fra maven minus den mængde, der elimineres. Det giver ligningen nedenfor

$$\frac{dA}{dt} = \overbrace{F \cdot K_a \cdot A^{MAVE}}^{\text{Fra maven}} - \overbrace{K \cdot A}^{\text{Elimination}} \quad (6)$$

Denne ligning (6) sammen med ligning (5) udgør det system, som skal løses for at finde en funktion for medicinmængden $A(t)$. Løsningen er givet herunder og er ikke gennemgået nærmere her.

$$A(t) = \frac{K_a F A_0}{(K_a - K)} (\exp(-K \cdot t) - \exp(-K_a \cdot t)) \quad (7)$$

Med ligning (4) og (7) kan man nu bestemme mængden af stof i blodet til ethvert tidspunkt for henholdsvis IV og oral dosering. Normalt er man mest interesseret i at bestemme koncentrationen, og ifølge ligning (1) fås denne direkte ved at dividere mængden med distributionsvolumenen. Det giver for IV-dosering

$$C(t) = \frac{A(t)}{V} = \frac{A_0}{V} \cdot \exp(-K \cdot t) \quad (8)$$

og for oral dosering

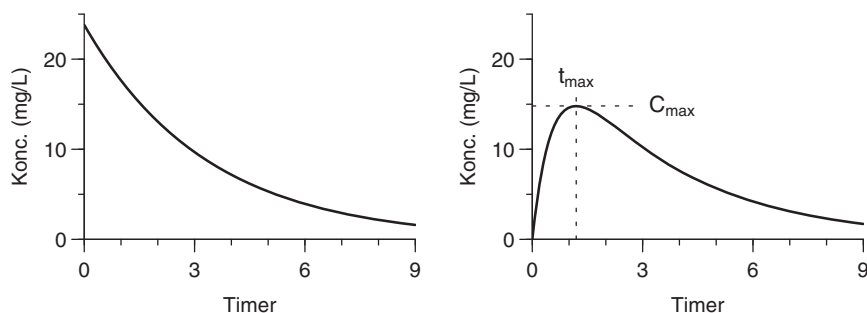
$$C(t) = \frac{A(t)}{V} = \frac{K_a F A_0}{V(K_a - K)} (\exp(-K \cdot t) - \exp(-K_a \cdot t)) \quad (9)$$

Indtagelse af en hovedpinepille

I starten af kapitlet blev situationen med en hovedpinepille beskrevet. Et meget almindeligt stof mod hovedpine er stoffet paracetamol, der i Danmark f.eks. sælges under navnet Panodil. Paracetamol hæmmer de stoffer, som nerverne bruger til at sende beskeder om smerte. Paracetamol er ikke helt ufarligt, da det kan give varige skader på leveren ved for høje doser. Anbefalingen er at tage doser af 1000 mg højst 3-4 gange dagligt og aldrig mere end 4 gram pr. døgn.

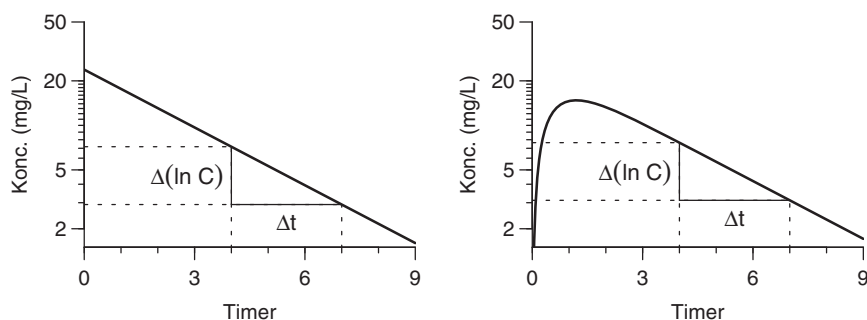
Paracetamol er blevet undersøgt i en række forsøg, og det kan vises, at paracetamol tilnærmelsesvist følger en model med 1. ordens eliminationen fra blodet, og ligeledes at det optages fra maven med en 1. ordens absorption. Paracetamol kan derfor modelleres med systemerne vist i figur 2 og 3 for IV og oral dosering, da det fordeler sig hurtigt og jævnt i hele kroppens væske. Forsøgene har vist, at paracetamols eliminationskonstant er $K=0,3 \text{ timer}^{-1}$, og distributionsvolumenen for en gennemsnitsperson er 42 liter. Absorptionen styres af en absorptionskonstant på $K_a = 1,80 \text{ timer}^{-1}$. Biotilgængeligheden, altså den andel som reelt kommer ud i blodet, af paracetamol er $F = 0,89$. Bemærk, at antagelsen om, at $K_a > K$, er opfyldt. Det betyder, at paracetamol optages hurtigere i blodet, end det fjernes.

Ud fra de tal, der lige er oplyst for paracetamol, er det muligt at beregne koncentrationen som funktion af tiden på baggrund af ligning (8) og (9). Grafen af koncentration over tid kaldes en koncentrationsprofil, og i figur 4 er de vist for både IV og oral dosering.



Figur 4. Koncentrationsprofiler ved først IV og dernæst oral dosering af 1000 mg paracetamol.

Koncentrationsprofilerne kan også med fordel vises med naturlig logaritmisk skala på y-aksen. Det gør det muligt at aflæse $-K$ direkte som hældningen på linjen ved IV-dosering. Ved oral dosering findes $-K$ som hældningen på den sidste del af kurven, der minder mest om en ret linje. Grunden til at man kan aflæse $-K$ på den sidste del af linjen skyldes, at absorptionen er helt færdig på det tidspunkt, så der kun er medicin tilbage i blodet.



Figur 5. Koncentrationsprofiler på log-skala ved IV og oral dosering.

Hældning på linjen, der er lig med eliminationskonstanten med modsat fortegn, er givet ved

$$-K = \frac{\Delta(\ln C)}{\Delta t} \quad (10)$$

I figur 5 ses, hvordan $-K$ aflæses fra de to grafer. Det er også muligt at aflæse K_a , men dette kræver en mere besværlig procedure, som ikke vil blive gennemgået her.

Eksempel 2:

Eliminationskonstanten kan beregnes fra koncentrationsprofilen for oral dosering vist i figur 5 ved aflæsning af følgende værdier

$$K = -\frac{\Delta(\ln C)}{\Delta t} \approx -\frac{\ln 3 - \ln 7,5}{7 \text{ timer} - 4 \text{ timer}} \approx 0,305 \text{ timer}^{-1}$$

hvilket er meget tæt på den rigtige værdi for K .

Bestemmelse af maksimumkoncentration

I mange tilfælde er det vigtigt at kende den maksimale koncentration, et stof kan opnå ved en given dosis, samt hvornår denne koncentration nås. For IV-dosering vil den maksimale koncentration opnås, lige efter medicinen er givet, og den beregnes som

$$C_{\max}^{IV} = \frac{A_0}{V} \quad (11)$$

Eksempel 3:

Den maksimale koncentration ved IV-dosering af 1000 mg paracetamol bliver

$$C_{\max}^{IV} = \frac{A_0}{V} = \frac{1000 \text{ mg}}{42 \text{ liter}} = 23,8 \text{ mg/liter}$$

For oral dosering vil koncentrationen først toppe efter et stykke tid på grund af absorptionen. Tidspunktet for den maksimale koncentration (t_{\max}) kan findes ved at differentiere ligning (9) med hensyn til t og sætte udtrykket lig 0. Ved at differentiere (9) får man

$$\frac{dC}{dt} = \frac{K_a^2 FA_0}{V(K_a - K)} \exp(-K_a \cdot t) - \frac{KK_a FA_0}{V(K_a - K)} \exp(-K \cdot t) \quad (12)$$

For at finde t_{\max} sættes ligning (12) lig 0 og løses for $t=t_{\max}$

$$\frac{K_a^2 FA_0}{V(K_a - K)} \exp(-K_a \cdot t_{\max}) = \frac{KK_a FA_0}{V(K_a - K)} \exp(-K \cdot t_{\max}) \quad (13)$$

Brøken $\frac{K_a FA_0}{V(K_a - K)}$ går ud på begge sider, og tilbage haves

$$\begin{aligned} K_a \exp(-K_a \cdot t_{\max}) &= K \exp(-K \cdot t_{\max}) \\ \Downarrow \\ \frac{K_a}{K} &= \frac{\exp(-K \cdot t_{\max})}{\exp(-K_a \cdot t_{\max})} = \exp(-K \cdot t_{\max} - K_a \cdot t_{\max}) \end{aligned} \quad (14)$$

Ved at tage den naturlige logaritme på begge sider fås

$$\ln\left(\frac{K_a}{K}\right) = -K \cdot t_{\max} - K_a \cdot t_{\max} \quad (15)$$

som giver

$$t_{\max} = \frac{1}{K_a - K} \ln\left(\frac{K_a}{K}\right) \quad (16)$$

Når tidspunktet for den maksimale koncentration kendes, kan selve den maksimale koncentration findes ved at indsætte t_{\max} i udtrykket for $C(t)$, hvilket kan reduceres til

$$C_{\max}^{\text{oral}} = \frac{FA_0}{V} \exp(-K \cdot t_{\max}) \quad (17)$$

Eksempel 4:

Tiden til den maksimale koncentration ved oral indtagelse af 1000 mg paracetamol kan bestemmes som

$$\begin{aligned} t_{\max} &= \frac{1}{K_a - K} \ln\left(\frac{K_a}{K}\right) \\ &= \frac{1}{1,80 \text{ timer}^{-1} - 0,3 \text{ timer}^{-1}} \ln\left(\frac{1,80 \text{ timer}^{-1}}{0,3 \text{ timer}^{-1}}\right) \\ &= 1,19 \text{ timer} \end{aligned}$$

og dermed fås den maksimale koncentration til

$$\begin{aligned} C_{\max}^{\text{oral}} &= \frac{FA_0}{V} \exp(-Kt_{\max}) \\ &= \frac{0,89 \cdot 1000 \text{ mg}}{42 \text{ L}} \exp(-0,3 \cdot 1,19) = 14,83 \text{ mg/L} \end{aligned}$$

OPGAVER

- 1) Vis ved at differentiere, at ligning (4) er løsning til differentialligningen i ligning (3).
 - 2) Prøv selv at opstille udtrykket i ligning (17).
- Tip: Indsæt ligning (16) i ligningen for $C(t_{\max})$, og brug ligning(14) til at forkorte.*



Flere hovedpinepræparater medfører varige leverskader ved indtagelse af for store koncentrationer. Med matematiske modeller kan man bl.a. beskrive, hvordan koncentrationen af medicin i kroppen udvikler sig over tid.

Halveringstid

En vigtig egenskab, når der tales om medicin, er dets halveringstid. Halveringstiden ($t_{1/2}$) er defineret som den tid, der går, inden kroppen har elimineret halvdelen af stoffet i blodet. Det er lettest at bestemme halveringstiden, når der ikke bliver tilført ny medicin til blodet, så det gøres lettest ud fra et IV-forsøg.

Eksempel 5:

Hvis man starter med 100 % og venter 4 halveringstider, vil der være $100 \% \cdot (1/2)^4 = 6,25 \%$ tilbage i blodet.

Vi kan bruge ligning (4) til at finde halveringstiden for en IV-dosering. For $t=t_{1/2}$ fås

$$A(t_{1/2}) = A_0 \exp(-K \cdot t_{1/2}) \quad (18)$$

Og da halvdelen af medicindosen er tilbage efter en halveringstid, gælder det, at

$$\frac{1}{2} A_0 = A_0 \exp(-K \cdot t_{1/2}) \quad (19)$$

Udtrykket forkortes, og den naturlige logaritme tages på begge sider, hvilket giver

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{K} \quad (20)$$

I praksis bruger man også ligning (20) om halveringstiden ved oral dosering, da eliminationen fra blodet styres af det samme system. Reelt skal man dog være opmærksom på, at det først gælder, efter at absorptionen er ophørt.

Eksempel 6:

Halveringstiden for paracetamol kan beregnes som

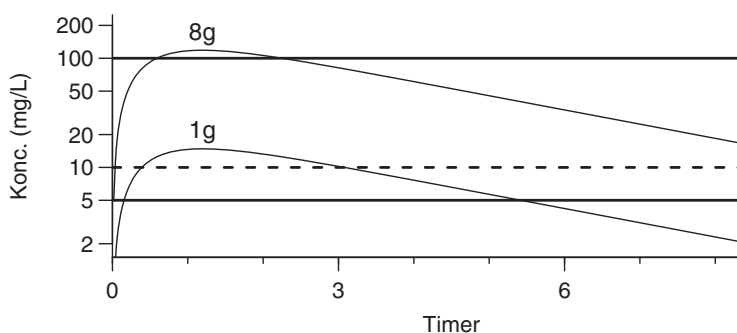
$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{K} = \frac{\ln 2}{0,3 \text{ timer}^{-1}} = 2,31 \text{ timer} = 2 \text{ timer og } 19 \text{ min}$$

Behandlingsvindue

Når man åbner en pakke hovedpinepiller med paracetamol og læser vejledningen som omtalt tidligere, vil der typisk stå, at en voksen må spise ”1g paracetamol 3-4 gange dagligt, dog max 4g dagligt”. Ved at sluge pillerne på tidspunkter fordelt over hele dagen opnår man, at der hele tiden er et vist niveau af paracetamol til stede i kroppen. En potentiel farlig situation kan opstå, hvis man tager alle pillerne på samme tid. Man ved, at paracetamol kan medføre alvorlige og varige skader på leveren, hvis koncentrationen bliver for høj. Allerede omkring en koncentration på 100 mg/liter er der øget risiko for

leverskade. På den anden side er det også klart, at hvis koncentrationen bliver for lav, er der ingen smertestillende virkning. For paracetamol kan man gå ud fra, at feberreduktion opnås ved koncentrationer over 5 mg/L, mens smertestillende virkning kan først opnås ved en koncentration på omkring 10 mg/L. Man betegner disse grænser som medicinens behandlingsvindue, dvs. de grænser man skal holde sig inden for for at sikre en effekt, men samtidig undgå bivirkninger.

Ved hjælp af formlen for maksimumkoncentrationen ved oral dosering i ligning (17) er det muligt at bestemme den maksimale koncentration, der opnås efter indtagelse af flere piller med paracetamol samtidigt. I figur 6 er koncentrationsprofilen vist på naturlig logaritmisk skala for doserne af 1g og 8g, der svarer til henholdsvis den anbefalede dosis og dobbelt maksimale daglig dosis indtaget på en gang. Fra figuren ses, at patienter først ved indtagelse af dobbelt daglig dosis på en gang kommer i farezonen for leverskader. Det kan også ses ud fra figuren, at grænserne for feberreduktion (5 mg/L) og smertestillende virkning (10 mg/L) er nået ved indtagelse af en enkelt pille på 1 gram, og at koncentrationen falder under grænserne igen efter henholdsvis $5\frac{1}{2}$ og 3 timer.



Figur 6. Koncentrationsprofiler for paracetamol i forhold til behandlingsvinduet.

Ved normal brug af hovedpinepiller kommer man ikke i nærheden af grænsen for øget risiko for leverskade, men for patienter, som har leverskade, er situationen anderledes. Deres nedsatte leverfunktion gør, at paracetamol elimineres langsommere fra kroppen. Da patienterne allerede har leverskade, skal de nødvendigvis udsættes for yderligere skader på leveren, så ved dosering af paracetamol til leverpatienter skal man være meget varsom.

OPGAVE

Hvad bliver maksimumkoncentration af paracetamol for en leverpatient? Antag, at leverfunktionen er stærkt nedsat, så halveringstiden er dobbelt så lang som hos et raskt menneske. Udregn først den nye eliminationskonstant, og brug så den til at bestemme den maksimale koncentration.

Multipel dosering

I mange situationer er det ikke nok for en patient at have virkning af medicin i det tidsrum, en enkelt pille eller en enkelt IV-dosis er aktiv i kroppen. I nogle tilfælde kan man forlænge virkningen ved at give en højere dosis første gang, men da meget høje koncentrationer kan give bivirkninger, er det sjældent den bedste metode.

En anden mulighed for at forlænge virkningen er ved at give en såkaldt konstant infusion, hvor der tilføres medicin med en konstant hastighed via et drop direkte ind i blodbanen. Dette er den bedste måde til at kontrollere tilførslen af medicin, men patienten behøver hjælp for at kunne bruge denne metode, så den anvendes udelukkende på hospitaler.

Det mest almindeligt brugte alternativ er at tage flere piller med et fast interval. Denne form for medicinering kaldes multipel dosering. Her er det igen vigtigt at være sikker på, at man ikke tager dem så ofte, at man får bivirkninger på grund af en overdosis, men samtidigt dog er omkring den ønskede koncentration i blodet.

Når man foretager multipel dosering, vil man normalt give den næste pille, før det tidligere medicin er helt ude af kroppen. Derved får man en ophobningseffekt, hvor koncentrationen efter et stykke tid vil begynde at svinge omkring et middelniveau. Dette middelniveau kaldes også *steady state* koncentrationen eller C_{ss} , og den opstår, når den tilførte mængde medicin er lig med den mængde, der elimineres fra kroppen. For at bestemme steady state niveauet må man først se på, hvor meget der i gennemsnit tilføres til blodet. Hvis der gives et antal piller med dosis A_0 med et interval τ , og vi ved, at kun brøkdelen F når blodet, vil den gennemsnitlige tilførselsrate R_{ind} blive

$$R_{ind} = \frac{F \cdot A_0}{\tau} \quad (21)$$

Vi ved ifølge ligning (3), at der bliver fjernet mængden $K \cdot A$ pr. tid. I steady state skal det være lig R_{ind} , da den tilførte mængde medicin skal være lig den eliminerede mængde. Ved at bruge den viden og ligning (1) fås

$$R_{ind} = K \cdot A = K \cdot V \cdot C_{ss} \quad (22)$$

Ved at isolere C_{ss} og bruge R_{ind} fra ligning (21) fås

$$C_{ss} = \frac{R_{ind}}{K \cdot V} = \frac{F \cdot A_0}{\tau \cdot K \cdot V}$$

Ved indtagelse af flere piller med paracetamol i løbet af en dag vil der også her ske en ophobning af stoffet i kroppen som følge af halveringstiden på over to timer. Patienten vil derfor opnå højere C_{max} værdier sammenlignet med indtagelse af en enkelt dosis. Hvis der eksempelvis tages en dosis på 1000 mg hver 4. time, vil koncentrationen svinge omkring ca. 17 mg/L, hvilket skal ses i forhold til eksempel 4, hvor C_{max} for en enkelt dosis på 1000 mg blev bestemt til ca. 15 mg/L.

Eksempel 7:

Steady state niveauet for paracetamol ved at tage en pille på 1000 mg hver 4. time beregnes som

$$C_{ss} = \frac{R_{ind}}{K \cdot V} = \frac{F \cdot A_0}{\tau \cdot K \cdot V} = \frac{0,89 \cdot 1000 \text{ mg}}{4 \text{ timer} \cdot 0,3 \text{ timer}^{-1} \cdot 42 \text{ L}} = 17,66 \text{ mg/L}$$

Hvis man i stedet for tager pillen hver 6. time beregnes steady state niveauet som

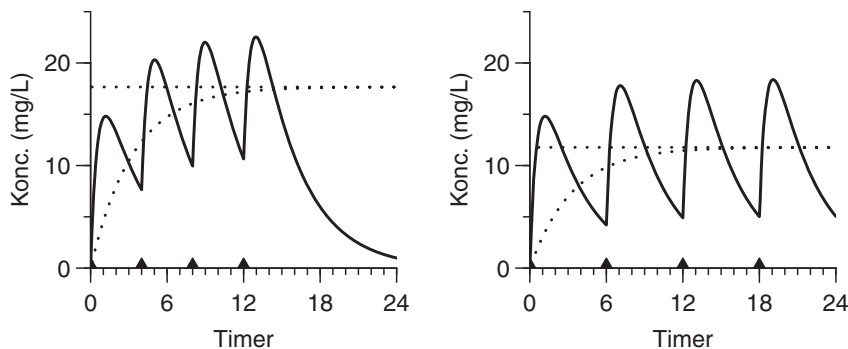
$$C_{ss} = \frac{R_{ind}}{K \cdot V} = \frac{F \cdot A_0}{\tau \cdot K \cdot V} = \frac{0,89 \cdot 1000 \text{ mg}}{6 \text{ timer} \cdot 0,3 \text{ timer}^{-1} \cdot 42 \text{ L}} = 11,77 \text{ mg/L}$$

Det er relativt lettil at bestemme koncentrationsprofilen ved multipel dosering, når man på forhånd har fundet profilen for en enkelt oral dosis. Efter dosis nummer to beregnes den samlede koncentration som summen af bidraget fra den første og den anden dosis og fra alle følgende doser. På den måde bliver den samlede koncentrationsprofil en sum af de enkelte koncentrationsprofiler, hvor hver er forskudt med tiden mellem indtagelse af medicinen. Matematisk kan den samlede koncentrationsprofil C_{MD} skrives som

$$C_{MD}(t) = C^{oral}(t-t_1) + C^{oral}(t-t_2) + \dots + C^{oral}(t-t_N) = \sum_{i=1}^N C^{oral}(t-t_i) \quad (23)$$

hvor $t_1, t_2, t_3, \dots, t_N$ er de N doseringstidspunkter, og $C^{oral}(t)$ er som defineret i ligning (9), hvor der gælder den naturlige begrænsning, at $C^{oral}(t) = 0$ når $t < 0$.

I figur 7 er koncentrationsprofilerne fra de to doseringsintervaller i eksempel 7 for 1g taget 4 gange med enten 4 eller 6 timers mellemrum vist, hvor de begge er beregnet ved summen af forskudte profiler. Den vandrette stiplede linje i figuren viser det beregnede steady state niveau, mens den stigende stiplede linje viser, hvordan koncentrationen ville stige i patienten, hvis den tilførte mængde blev givet ved konstant infusion i stedet for som her med piller.



Figur 7. Koncentrationsprofil ved multipel dosering af 1g paracetamol 4 gange.

Det kan vises, at man ved fortsat multipel dosering vil nå i nærheden af steady state niveauet efter 3-4 halveringstider uafhængigt af doseringsintervallet. I eksempel 6 blev halveringstiden for paracetamol bestemt til 2 timer og 19 minutter, så her vil det forventes at nå i nærheden af steady state niveauet i løbet af 7-9 timer. Ud fra de to koncentrationsprofiler i figur 7 virker dette ganske rimeligt.

Et naturligt mål ved multipel dosering med paracetamol vil være at holde patienten smertefri i en kortere eller længere periode. Hvis man går ud fra grænsen om 10 mg/L for smertestillende virkning, kan man ved at studere de to profiler se, at der er nødvendigt at tage medicinen hver fjerde time for at holde sig over denne grænse. Man skal dog huske, at der kun bør tages i alt 4g i løbet af et døgn. Hvis man vil fordele virkningen jævnt over 24 timer, er det derfor nødvendigt at dosere med 6 timers mellemrum og så leve med en mindre virkning i nogle perioder eller evt. at benytte en anden medicin som supplement. Fra en sikkerhedsmæssig synsvinkel kan koncentrationsprofilerne også bruges til at undersøge, hvor meget koncentrationen svinger omkring de beregnede steady state niveauer. I de to viste tilfælde ses, at de maksimale koncentrationer ikke når i nærheden af den øvre grænse af behandlingsvinduet, som det blev beskrevet tidligere. Det er dog vigtigt at pointere, at der er andre bivirkninger, som man ikke kan kortlægge ved hjælp af koncentrationsprofilen, og derfor er det altid vigtigt at følge vejledningen i pakken.

Dette kapitel har beskrevet nogle af de grundlæggende koncepter inden for matematisk modellering af medicin i kroppen. Ved analyse af data fra rigtige medicinske forsøg er det også nødvendigt at opstille modeller for målesikkerheden og for den naturlige variation mellem personer. Dette kræver et vist kendskab til statistik, men det er samtidigt lige så vigtigt at have et godt fundament inden for fysiologi og farmakologi. Denne tværfaglige kombination er med til at fremme udviklingen af mere præcise modeller, der i sidste ende vil komme patienten til gode.

OPGAVER



- 1) Middelprofilen ved multipel dosering er givet ved $C(t) = R_{ind}/(K \cdot V)(1 - \exp(-K \cdot t))$. Vis, at den vil tilnærme sig C_{ss} efter et stykke tid. Hint: Se hvad der sker, når t bliver meget stor.
- 2) I teksten bliver det nævnt, at man når 90 % af C_{ss} efter 3-4 halveringstider. Bestem ved hjælp af formlen fra øvelsen ovenover præcist, hvornår det ifølge teorien sker.