

**Б. А. УРМАШЕВ\***, **А. Т. ТУРСЫНБАЙ**, **А. Б. АМАНТАЕВА**, **М. М. МУХАТОВ**

*КазНУ им. аль-Фараби, Алматы, Казахстан*

## ПРИЕМЫ СОЗДАНИЯ ЗАДАННОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛИНЕЙНЫХ КАМЕРНЫХ МОДЕЛЕЙ ФАРМАКОКИНЕТИКИ

Одним из основных проблем фармакокинетики является определение терапевтического эффекта для лекарственных средств. При знании применения численных методов не составляет большого труда определения шага дозирования. В данной работе приводятся основные приемы создания заданной концентрации лекарственных средств. Приводятся основные теоретические доказательства по созданию заданных концентраций. Приведенные доказательства подтверждаются численными расчетами и графиками.

**Ключевые слова:** лекарственные средства, фармакокинетика, нагрузочная доза, поддерживающая доза, концентрации препарата, камерные модели, интервал дозирования.

Схема двухкамерной фармакокинетической модели (ФКМ), описывающей внесосудистое введение лекарственных средств (ЛС), состоит из трех частей: камеры, отвечающей всасыванию препарата в кровь, ее также называют *подкамерой* или *местом введения ЛС* центральной камеры; периферической камеры.

Графическое изображение этой модели, представленное ниже, связывает направление перемещения ЛС и константы скорости изменения концентраций.

Препарат, согласно этой модели, из места его введения с константой скорости  $k_a$  поступает в центральную камеру, обратимо обменивается с периферической камерой, константы скорости этого обмена соответственно равны  $k_{12}$  и  $k_{21}$ , и затем он выводится только из центральной камеры с константой скорости элиминации, равной  $k_{e1}$ .



Кинетические системы уравнений для этой модели, как и ранее для других, могут быть представлены в двух видах:

\* E-mail корреспондирующего автора: [baidaulet.urmashev@kaznu.kz](mailto:baidaulet.urmashev@kaznu.kz)

$$\frac{dm_A(t)}{dt} = -k_A m(t), \quad m_A(t=0) = m_0, \quad (1)$$

$$\frac{dm_1(t)}{dt} = k_A m_A(t) - k_{12} m_1(t) + k_{21} m_2(t) - k_{el} m_1(t), \quad m_1(t=0) = 0, \quad (2)$$

$$\frac{dm_2(t)}{dt} = k_{12} m_1(t) - k_{21} m_2(t), \quad m_2(t=0) = 0, \quad (3)$$

где  $m_A, m_1, m_2$  – количество ЛС в месте введения и камерах 1 и 2, соответственно. Уравнения (1-3) приведем в следующем виде:

$$\frac{dC_A(t)}{dt} = -k_A C_A(t), \quad C_A(t=0) = C_0, \quad (4)$$

$$\frac{dC_1(t)}{dt} = k_A C(t) - k_{12} C_1(t) + k_{12} C_2(t) - k_{el} C_1(t), \quad C_1(t=0) = 0, \quad (5)$$

$$\frac{dC_2(t)}{dt} = k_{12} C_1(t) - k_{21} C_2(t), \quad C_2(t=0) = 0, \quad (6)$$

где  $C_A, C_1, C_2$  – концентрация ЛС в месте введения и в камерах 1 и 2.

Следует обратить внимание на одну особенность ФК исследований, вносящую дополнительную трудность в и без того очень непростую задачу – это тот факт, что в организм вводится известное количество ЛС –  $m_0$  (его доза), а в исследуемой ткани экспериментально определяется его текущая концентрация –  $C(t)$ . При этом переход от количества к концентрации требует знания объема, в котором препарат распределен. В силу того, что экспериментально определяются значения концентраций ЛС, то интегральные уравнения, используемые для описания характера распределения ЛС в организме, естественно, представлены в виде зависимостей  $C = f(t)$ , включающих в себя соответствующее число экспонент. В общем виде зависимость  $C_1 = f(t)$ ,  $C_2 = f(t)$  для этого типа модели достаточно проста:

$$C_1(t) = A_1 e^{-\alpha t} + A_2 e^{-\beta t} - (A_1 + A_2) e^{-k_a t}, \quad C_2(t) = B_1 e^{-\alpha t} + B_2 e^{-\beta t} - (B_1 + B_2) e^{-k_a t},$$

где  $\alpha + \beta = k_{12} + k_{21} + k_{el}$ ,  $\alpha \cdot \beta = k_{21} \cdot k_{el}$ ,

$$A_1 = \frac{C_0 k_a (\alpha - k_{21})}{(\alpha - \beta)(k_a - \alpha)} \quad A_2 = \frac{C_0 k_a (k_{21} - \beta)}{(\alpha - \beta)(k_a - \beta)} \quad -A = -\frac{(k_{21} - k_a) k_a m_0}{V(k_a - \alpha)(k_a - \beta)}$$

$$B_1 = -\frac{C_0 k_a k_{12}}{(k_a - \alpha)(\alpha - \beta)} \quad B_2 = \frac{C_0 k_a k_{12}}{(k_a - \beta)(\alpha - \beta)} \quad B_1 + B_2 = \frac{-k_a k_{12} C_0}{(k_a - \alpha)(k_a - \beta)}$$

Сопоставление уравнений, имеющих в работах [1-8], выявило, что не все они согласуются между собой и, кроме того, ряд из них, видимо, содержит опечатки. Кроме того, в работах большей частью представлена только зависимость  $C_1 = f(t)$ , и от-

существует уравнение концентрационно-временного профиля ЛС для периферической камеры. Учитывая это, проведено независимое полное математическое описание данной ФКМ. Это дало возможность не только избежать последствий в неточности уравнений, которые сказались бы на работе при создании ПО и анализе результатов численного эксперимента, но и получить промежуточные соотношения, дающие дополнительную возможность проверки как математического аппарата модели, так и всех расчетных данных для нее.

Одним из основных приемов создания и поддержания заданной концентрации ЛС является интермиттирующие (повторяющиеся) введения [1]. В литературе отмечается, что основными параметрами в этом случае являются: нагрузочная доза ( $D^*$ ); поддерживающая доза ( $D'$ ); интервал дозирования ( $\tau$ ); минимальный ( $C_{min}$ ) и максимальный ( $C_{max}$ ) уровни концентрации препарата.

Если предположить, что фармакокинетику данного препарата можно описать однокамерной моделью, то после введения нагрузочной дозы концентрация ЛС в момент  $t$  будет равна:  $C(t) = C_0 e^{-k_{el}t}$ , здесь  $C_0 = \frac{D^*}{V}$ .

В момент повторного введения через интервал  $\tau$  она будет складываться из величины  $C(\tau)$  и  $D'/V$  ( $V$  – объем) и далее концентрация будет меняться следующим образом:

$$C(\tau + t) = \left[ C(\tau) + \frac{D'}{V} \right] e^{-k_{el}t}.$$

Теперь  $t$  – время после повторного введения ЛС.

После  $n$  введений дозы  $D'$  через одинаковые интервалы, равные  $\tau$ , получим:

$$C(n\tau + t) = \left\{ \left[ D' + D' e^{-k_{el}\tau} + D' e^{-k_{el}2\tau} + \dots + D' e^{-k_{el}(n-1)\tau} \right] + D^* e^{-k_{el}n\tau} \right\} \frac{e^{-k_{el}t}}{V} \quad (7)$$

После преобразований уравнение (7) можно записать в более компактной форме:

$$C(t) = \left[ D' \frac{(1 - e^{-k_{el}n\tau})}{(1 - e^{-k_{el}\tau})} + D^* e^{-k_{el}n\tau} \right] \cdot \frac{e^{-k_{el}t}}{V}. \quad (8)$$

При достаточно больших  $n$  уравнение (8) можно преобразовать в более простую форму:

$$C(t) = \frac{D' e^{-k_{el}t}}{V(1 - e^{-k_{el}\tau})}.$$

Для расчета максимальных и минимальных величин концентрации ЛС необходимо принять значения времени  $t$  равными соответственно:  $t = 0$  и  $t = \tau$ :

$$C_{max} = \frac{D'}{V(1 - e^{-k_{el}\tau})}, \quad C_{min} = \frac{D' e^{-k_{el}\tau}}{V(1 - e^{-k_{el}\tau})}, \quad C_{el}(t_{1/2}) = C_0 / 2.$$

Создано ПО, позволяющее изучать влияние многократного введения ЛС в организм путем последовательных введений препарата равной величины через одинаковые интервалы времени. Ниже, в качестве примера, представлены уравнения для более сложного варианта, двухкамерной модели при различных способах введения ЛС.

1. Внутрисосудистое введение.

$$C_1(t) = A_1 \frac{1 - e^{-n\alpha\tau}}{1 - e^{-\alpha\tau}} e^{-\alpha t} + A_2 \frac{1 - e^{-n\beta\tau}}{1 - e^{-\beta\tau}} e^{-\beta t} .$$

2. Внесосудистое введение.

$$C_1(t) = A_1 \frac{1 - e^{-n\alpha\tau}}{1 - e^{-\alpha\tau}} e^{-\alpha t} + A_2 \frac{1 - e^{-n\beta\tau}}{1 - e^{-\beta\tau}} e^{-\beta t} - A_3 \frac{1 - e^{-nk_a\tau}}{1 - e^{-k_a\tau}} e^{-k_a t}$$

На рисунках 1-2 представлены ФК профили для различных  $\tau$  для внутрисосудистого и внесосудистого двухкамерных линейных моделей.

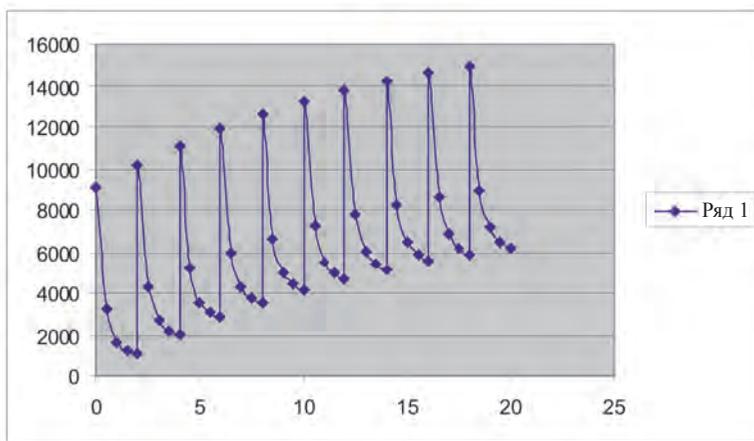


Рисунок 1 –  $A_1 = 7816.06$ ;  $A_2 = 1237.23$ ;  $\alpha = 2.67531$ ;  $\beta = 0.07078$

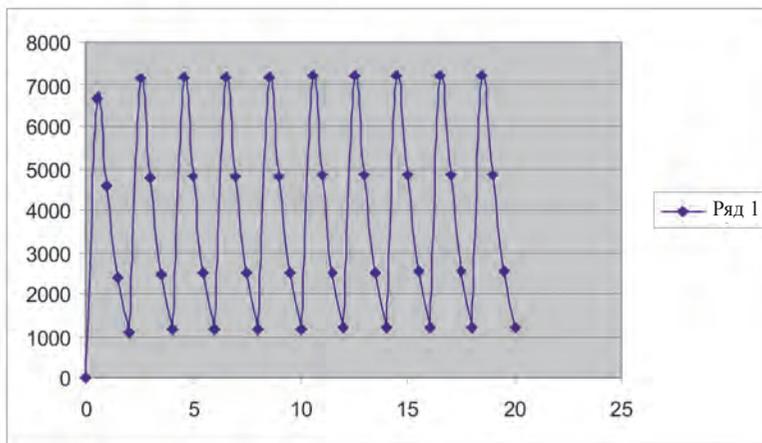


Рисунок 2 –  $A_1 = 57779.6$ ;  $A_2 = 16.5096$ ;  $\alpha = 1.83607$ ;  $\beta = 0.06236$ ;  $k_A = 2.51373$

**Заключение.** 1. Проведен анализ математического аппарата по приемам создания заданной концентрации. Внесосудистое введение для этой же модели предполагает использование значительных упрощений, снижающих точность расчетов. Для других моделей необходимые параметры могут быть получены только численными методами.

2. Создано ПО, позволяющее рассчитывать зависимости  $C - t$  для линейных камерных моделей с заданными фармакокинетическими параметрами и способом введения лекарственных средств.

3. Анализ кривых  $C - t$ , рассчитанных для случая  $\tau = t_{1/2}$  и  $D = D^*$ , позволил выявить, что:

1) Для однокамерной модели при внутрисосудистом введении вид кривых определяется константой скорости элиминации.

2) При внесосудистом введении ЛС стадией адсорбции можно пренебречь только при 500-кратном превышении  $k_a$  над  $k_{el}$ . В остальных случаях она снижает граничные уровни концентрацией ЛС.

3) Для двухкамерных моделей вид кривых  $C - t$  зависит не только от величины константы скорости элиминации, как это принято считать, но и от соотношения констант скорости взаимного обмена ткань-кровь  $k_{12}/k_{21}$ . Рост  $k_{12}$  значительно снижает уровень препарата в крови. Внесосудистое введение ЛС оказывает такое же действие.

4) Уменьшение абсолютных величин констант скорости при сохранении соотношения между ними не меняет предельных значений  $C_{max} - C_{min}$ , увеличивается только время их достижения.

5) Создано ПО, позволяющее решать как задачи исследовательского плана – изучение влияния ФКП, нагрузочной и поддерживающей доз, интервала дозирования на вид кривых  $C - t$ , так и задачи обратного плана – подбор величин  $D'$ ,  $D^*$  и  $\tau$  для создания заданного диапазона  $C_{max} - C_{min}$ .

## ЛИТЕРАТУРА

- 1 Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филов В.А. Фармакокинетика. М.: Медицина, 1980, 423 с.
- 2 Мирошниченко И.И. Основы фармакокинетики. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002, 192 с.
- 3 Линберг Д.Ф., Цирлина Л.А. и др. Фармакокинетика доксицилина. Хим-фарм. журнал, 1989, 23, №1, С. 23-26.
- 4 Прокопов А.А., Котлова Л.И., Берлянд А.С. Экспериментальная фармакокинетика тетраметазина, Хим-фарм. журнал, 2005, 39, №7, С. 8-13
- 5 Rescigno A. Fundamental concepts in pharmacokinetics. Pharmacological Research. 1997, 35, № 5, С. 363-390.
- 6 Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств. “Литерра”, М.:2005, 288 с.
- 7 Сергиенко В.И., Джеллифф Р., Бондарева И.Б. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение. – М.: Издательство РАМН, 2003, 208 с.
- 8 Прокопов А.А., Костебелов Н.В., Берлянд А.С. Экспериментальная фармакокинетика альбикара, Хим-фарм. журнал, 2002, 36, №3, С. 13-16.

## REFERENCES

- 1 Solov'ev V.N., Firsov A.A., Filov V.A. Farmakokinetika. M.: Medicina, 1980, 423 s.
- 2 Miroshnichenko I.I. Osnovy farmakokinetiki.- M.: GEOTAR-MED, 2002, 192 s.

3 Linberg D.F., Cirlina L.A. i dr. Farmakokinetika doksicilina. Him-farm. zhurnal, 1989, 23, №1, S. 23-26.

4 Prokopov A.A., Kotlova L.I., Berlyand A.S. Eksperimental'naya farmakokinetika tetromezina, Him-farm. zhurnal, 2005, 39, №7, S. 8-13.

5 Rescigno A. Fundamental concepts in pharmacokinetics. Pharmacological Research. 1997, 35, № 5, С. 363-390.[ Rescigno A. Fundamental concepts in pharmacokinetics. Pharmacological Research. 1997, 35, № 5, S. 363-390.

6 Belousov YU.B., Gurevich K.G. Klinicheskaya farmakokinetika. Praktika dozirovaniya lekarstv. "Littera", M.:2005, 288 s.

7 Sergienko V.I., Dzhelliff R., Bondareva I.B. Prikladnaya farmakokinetika: osnovnye polozheniya i klinicheskoe primenenie. -M.: Izdatel'stvo RAMN, 2003, 208 s.

8 Prokopov A.A, Kostebelov N.V., Berlyand A.S. Eksperimental'naya farmakokinetika al'bikara, Him-farm. zhurnal, 2002, 36, №3, S. 13-16.

**Б. А. УРМАШЕВ, А. Т. ТҰРСЫНБАЙ, А. Б. АМАНТАЕВА, М. М. МУХАТОВ**

*ал-Фараби атындағы ҚазҰУ,  
baidaulet.urmashev@kaznu.kz*

### **ФАРМАКОКИНЕТИКАНЫҢ СЫЗЫҚТЫҚ КАМЕРАЛЫҚ МОДЕЛЬДЕРІНЕ АРНАЛҒАН ДӘРІЛІК ЗАТТАРДЫҢ ҚАЖЕТТІ КОНЦЕНТРАЦИЯСЫН ҚҰРУ ӘДІСТЕРІ**

*Фармакокинетиканың негізгі мәселелерінің бірі – дәрілік заттардың емдік әсерін анықтау. Сандық әдістерді қолдану туралы біле отырып, мөлшерлеу кезеңін анықтау қиын емес. Бұл жұмыста дәрілік заттардың берілген концентрациясын құрудың негізгі әдістері келтірілген. Көрсетілген концентрацияларды құрудың негізгі теориялық дәлелдері келтірілген. Берілген дәлелдер сандық есептеулер мен графиктермен расталады.*

***Түйін сөздер:** дәрі-дәрмектер, фармакокинетика, жүктеме мөлшері, ұстау мөлшері, дәрілік заттардың концентрациясы, камералық модельдер, мөлшерлеу аралығы.*

**B. A. URMASHEV, A. T. TURSUNBAI, A. B. AMANTAIEVA, M. M. MUKHATOV**

*al-Farabi KazNU  
baidaulet.urmashev@kaznu.kz*

### **METHODS FOR CREATING A PRESCRIBED DRUG CONCENTRATION FOR LINEAR CHAMBER MODELS OF PHARMACOKINETICS**

*One of the main problems of pharmacokinetics is the determination of the therapeutic effect for drugs. With knowledge of the application of numerical methods, it is not difficult to determine the dosing step. In this work, the main techniques for creating a given concentration of drugs are presented. The main theoretical evidence for the creation of specified concentrations is presented. The given evidence is supported by numerical calculations and graphs.*

***Key words:** Medicines, pharmacokinetics, loading dose, maintenance dose, drug concentrations, chamber models, dosing interval.*