

Farmakokinetické modelovanie I. Kompartimentové modelovanie

**Doc. RNDr. Zuzana Vitková, PhD.¹, prof. Ing. Jarmila Pavlovičová, PhD.¹, prof. Ing. Ján Murgaš, PhD.¹,
prof. Ing. Anton Vitko, PhD.¹, Ing. Jarmila Oremusová, PhD.², Ing. Marián Tárnik, PhD¹**

¹Fakulta elektrotechniky a informatiky STU, Bratislava

²Farmaceutická fakulta UK, Bratislava

Motto:

The mind does not wish to acquire information for its own sake. It needs information for defend itself from reality and survive. Information is not about representing the world: it is rather a means to model it in such a way as to make sense of it and withstand its impact.

Luciano Floridi. The philosophy of information. Oxford Univ.Press, 2011. ISBN 978-0-1992338-3

Vďaka využívaniu moderných experimentálnych prístrojov, systémových prístupov a počítačového modelovania sa súčasná farmakokinetická analýza prudko rozvíja. Správne syntetizované kompartimentové modely môžu odhaliť explicitné aj skryté súvislosti medzi pomocnými látkami obsiahnutými v liekovej forme a účinnosťou liečiva. Práve systémové myslenie a synergia kybernetiky a farmaceutickej technológie sú faktory, umožňujúce vývoj inteligentných liekových foriem vyšších generácií. Článok charakterizuje lineárnu a nelineárnu farmakokinetiku ako takú, stručne vysvetľuje úlohu farmakokinetického modelovania a snaží sa osvetliť metafyziku kompartimentových modelov.

Kľúčové slová: lineárna a nelineárna farmakokinetika, kompartimentové modely, identifikovateľnosť

Pharmacokinetic modeling I.

Due to using modern experimental apparatuses, system thinking and computer modelling, the pharmacokinetic analysis is currently in a period of its rapid progressing. The correctly synthesized pharmacokinetic models can reveal both the explicit and hidden relationships between auxiliary substances contained in the dosage form and the *in-vivo* performance of the drug. Just the system thinking and synergy of cybernetics and pharmaceutical technology are factors which enable the development of smart dosage forms of higher generations. The paper characterizes linear and nonlinear pharmacokinetics as such, briefly explains the role of pharmacokinetic modelling and tries to throw light on the metaphysics of compartment models.

Key words: linear pharmacokinetics, nonlinear pharmacokinetics, compartment models, identifiability

Prakt. lekárn., 2020;10(1-2):32-38

Úvod

Používanie rôznych minerálov, rastlín alebo ich extraktov na hojenie rán a chorôb, či zmiernenie únavy s cieľom prežiť v drsnej prírode, siaha hlboko do histórie ľudstva. Stačí spomenúť známe mená starogréckych učencov, akými boli Hippokrates (cca 460 – 377 p.n.l.), Galén (cca 130 – 200 n.l.), či významná osobnosť renesančnej medicíny – Paracelsus (16. stor.), ktorí opisali početné liečivé rastliny, spôsoby ich zberu, sušenia, výroby odvarov a pod. S rozvojom ostatných disciplín, hlavne chémie a biológie, bolo postupne možné budovať skutočné vedecké základy výroby a aplikácie liekov. Všetky spôsoby vtedajšieho hodnotenia kvality a účinnosti, ako aj technológie spracovania možno označiť ako *predklinické*, pretože nevyužívali informáciu o koncentráciách účinných látok v reál-

nom živom organizme. To bolo postupne možné až v polovici 20. storočia, keď sa objavili prvé pokusy o *analytický opis* osudu liečiva v organizme a formulovanie zmyslu pojmov model a modelovanie.

Logické porozumenie štruktúre a sémantike dynamických modelov (teda aj farmakokinetických) je kľúčom k porozumeniu toho, čo sa deje s liečivom po jeho aplikácii do organizmu, ako organizmus vplyva nielen na farmakologický účinok, ale v širšom ponímaní aj k zabezpečeniu *efektívnej zdravotnej starostlivosti*.

Teoretickým základom pre pochopenie vzájomného vplyvu organizmu a liečiva na jeho kinetiku a účinky sú dve úzko súvisiace oblasti farmakológie, totiž farmakokinetika a farmakodynamika, ktoré sa snažia tento pohyb kvantitatívne opísať a následne analyzovať s ohľadom na pôso-

benie liečiva v miestach farmakologických receptorov. Nie sú samostatnými vednými disciplínami, ale patria do širšej lekárskej disciplíny – *farmakológie*, ktorá študuje aj mechanizmy účinku.

Okrem modelovo založenej analýzy existuje aj iný, rovnako hodnotný metodický prístup, v ktorom sa nepredpokladá žiadny štruktúrny model osudu liečiva v tele. Je založený na *pravdepodobnostne – štatistických úvahách*. Podobne ako *štruktúrovaný model*, aj štatistický model poskytuje informáciu o význačných determinantoch pohybu liečiva v živom organizme. Živý organizmus sa tu chápe ako by bol jediným objemom (kompartimentom), ktorý liečivo prijíma, transformuje a nakoniec eliminuje. Takýto prístup je jadrom *modelovo nezávislej (bezkompartimentovej) farmakokinetickej analýzy*, ktorá poskytuje kvalitatívne iný, ale tiež

mimoriadne cenný pohľad na osud liečiva v tele pacienta, totiž štatistický pohľad. Existujú úzke súvislosti medzi kompartmentovou a bezkompartmentovou farmakokinetickou analýzou, preto nie je dôvod pre uprednostňovanie jednej na úkor druhej. Informácie získané z obidvoch prístupov sú vzájomne komplementárne, dopĺňajú sa a poskytujú tak komplexnejší pohľad na skúmanú problematiku. Okrem farmakokinetických modelov sa v predikcii terapeutických (farmakologických) účinkov efektívne využívajú tzv. *farmakodynamické modely*, vyjadrujúce závislosť terapeutického účinku od krvnej (resp. plazmatickej) koncentrácie liečiva. Preto autori plánujú pripraviť ďalšie pokračovania z oblasti farmakokinetického modelovania tejto problematiky.

Treba povedať, že *fúziu* farmakokinetických a farmakodynamických modelov s cieľom exaktne analyzovať vplyv modifikácií liekovej formy (tablety, dražé, masti a pod.) na jeho farmakologický účinok možno v istom zmysle považovať za „*svätý grál*“ farmakoterapie. Ide o to, že pri každej zmene zloženia liekovej formy (napr. pomocných látok), či parametrov výroby sa bude lekár zaujímať o to, ako tieto zmeny ovplyvnia farmakologický účinok. To je presne prípad generických liekov. Logický, ale aj praktický zmysel má aj opačná implikácia: Keď lekár pre liečbu istej choroby požaduje konkrétny časový účinkový profil, musí vedieť, akú liekovú formu a/alebo režim dávkovania má pre dané liečivo predpísať, aby sa požadovaný časový účinkový profil dosiahol. Sila myšlienky *fúzie* modelov je v tom, že nielen *informácie*, ale aj *poznatky* (teda vedomosti o tom, čo z experimentu vyplýva resp. nevyplýva) je možné z takýchto združených modelov priamo „*vydolať*“. Ide o špecifický prípad širšej oblasti výskumu v oblasti bio-kybernetiky známej pod anglickým názvom *data and knowledge mining*, teda „*do-ľovanie*“ údajov a *poznatkov*.

Lineárny versus nelineárny model

Bez znalosti časových závislostí uvoľňovania liečiva z liekovej formy (napr. tablety), jeho absorpcie z miesta apliká-

cie, metabolizácie a distribúcie, až po elimináciu z organizmu nie je možné cielene a efektívne formulovať liečivo do liekovej formy tak, aby sa zabezpečila očakávaná biologická dostupnosť a terapeutický účinok.

Farmakokinetika skúma priestorovú a časovú distribúciu liečiva v organizme. Inak povedané, skúma *kinetiku farmaka* – teda pohyb liečiva v tele. S tým súvisí výskum metód získavania informácií o časových závislostiach koncentrácie liečiva, tzv. koncentračných profiloch vo vybraných miestach organizmu. Sú to buď jednotlivé orgány, alebo fiktívne objemy v tele, o ktorých predpokladáme, že liečivo je v nich rovnomerne rozptýlené, tzv. *kompartmenty*. Informácie o kinetike farmaka získava jednak z *in-vitro/in-vivo* experimentov, jednak z matematických modelov, ktoré sa pre tento účel snaží syntetizovať. Sú to *matematické modely*, ktoré, ako ukážeme, sú schopné predikovať vlastnosti a generovať poznatky, ktoré nemožno extrahovať z *in-vitro* ani *in-vivo* experimentov.

Liečivo podané do organizmu v konkrétnej liekovej forme vyvoláva novú situáciu, ktorá je dôsledkom vzájomného pôsobenia dvoch agentov – živého organizmu a liečiva. V dôsledku tejto interakcie prechádza systém organizmus-liečivo do nového *stavu*, ktorý je v tomto prípade charakterizovaný aktuálnymi koncentraciami liečiva v jednotlivých kompartmentoch. Vo všeobecnosti je rýchlosť zmeny okamžitého stavu systému, teda zmeny hodnôt veličín charakterizujúcich systém, (napr. telesnej teploty, frekvencie tepov srdca, kyslosti žalúdočnej tekutiny, koncentrácie liečiva resp. metabolitov a pod.) daná charakterom a parametrami väzieb – kanálov cez ktoré liečivo prúdi medzi kompartmentmi. Intenzita, ale aj orientácia (t.j. smer kauzálneho pôsobenia) vzájomných interakcií medzi liečivom a živým organizmom je závislá nielen od týchto dvoch entít, ale aj od liekovej formy (tableta, dražé, roztok a pod.), spôsobu aplikácie a mnohých ďalších faktorov. Vzájomné pôsobenie liečiva a organizmu je teda veľmi mnohotvárne a to je hlavným dôvodom, prečo si jeho analýza vyžaduje *systémový* a do istého stupňa aj *holistický* prístup.

V živom systéme pôsobí množstvo hierarchicky usporiadaných regulačných procesov, ktoré aj pri pôsobení vonkajších vplyvov zabezpečia, že systém ostáva *stabilný*, teda je schopný vrátiť sa z narušeného (patologického) stavu do normálneho stavu po odstránení príčin, ktoré ho z normálneho stavu vyviedli. Úlohou liečiva je teda podporiť účinok v organizme už existujúcich regulačných mechanizmov tak, aby procesy čo najrýchlejšie dosiahli normálny stav a čo je dôležité, aby sa vyvolal požadovaný terapeutický efekt.

Lieková forma, technológia výroby, spôsob aplikácie, dávkovanie a ďalšie faktory rozhodujú o koncentrácii liečiva v tele a determinujú, koľko liečiva sa dostane do blízkosti receptorov a aký farmakologický účinok vyvolajú. Žiadny pohyb v prírode sa nedeje bez príčiny, čo nemožno v kinetických úvahách opomenúť. Tým, že analýza kinetiky zohľadňuje aj príčiny jeho pohybu, termín kinetický naberá aj *dynamický akcent*. Grécke slovo *dynamis* označuje silu, silové pôsobenie, ktoré vo fyzike považujeme za všeobecnú príčinu pohybu. Aj vo farmakokinetike je príčinou pohybu liečiva silové pôsobenie. Je to silové pôsobenie na molekuly liečiva vznikajúce v dôsledku energetickej (termodynamickéj) nerovnováhy medzi stranami biologickej membrány oddeľujúcej kompartmenty. Príčinu pohybu nemožno obísť ani pri formulácii *pohybových rovníc* opisujúcich kinetiku liečiva. Pri ich odvedení sa využíva *symbolické (matematické)* vyjadrenie relácie medzi rýchlosťou prestupu liečiva cez biologickú membránu a príčinou tohoto pohybu tj. silového pôsobenia v dôsledku energetickeho (koncentračného) spádu. Ide predovšetkým o matematickú formuláciu 1. *Fickovho zákona*, podľa ktorého je *vektor rýchlosti prestupu* liečiva cez membránu je kolmý na plochu membrány a má opačný smer ako *gradient koncentrácie*. Gradient je v tomto prípade vektor kolmý na plochu membrány a je orientovaný od strany membrány s nižšou koncentraciou ku strane s vyššou koncentraciou. Zjednodušene možno písať $dM/dt = k$ (-grad c), kde časová derivácia dM/dt predstavuje vektor rýchlosti prestupu, a k je konštanta úmernosti. Keďže násobenie

konštantou je lineárna operácia, všetky modely vychádzajúce z platnosti Fickovho zákona patria do kategórie *lineárnych modelov* resp. *lineárnej farmakokinetiky*.

Lineárnosť Fickovho zákona, kde vektor rýchlosti prestupu dM/dt substancie cez biologickú membránu je úmerný (lineárnosť!) zápornému gradientu koncentrácie na membráne, implikuje platnosť tzv. *princíp superpozície*. Podľa neho n -krát väčšej aplikovanej dávky liečiva zodpovedajú aj n -krát väčšie koncentrácie liečiva v jednotlivých kompartmentoch. Miera rýchlosti očisťovania sa organizmu od liečiva, tzv. *klírens* (clearance - CL) je daná rýchlosťou očisťovania vztiahnutou na aktuálnu koncentráciu liečiva, teda $CL = [dM(t)/dt]/c(t)$. Zdôraznime, že klírens je v lineárnej kinetike konštantná veličina.

Ak je derivácia dM/dt nelineárne závislá od koncentrácie, ide o *nelineárny model*, ktorý je často odrazom prítomnosti rôznych iných procesov napr. metabolizácie liečiva. V nelineárnom modeli neplatí princíp superpozície. Teda n -násobnej aplikovanej dávky liečiva nezodpovedá n -násobný nárast krvnej koncentrácie liečiva. Príkladom nelineárnej kinetiky môže byť Wagnerov model eliminácie etanolu alebo fenytoínu [1]. Rýchlosť dM/dt zmeny množstva liečiva v krvi (resp. plazme) je opísaná nelineárnou diferenciálnou rovnicou (1). Že ide o nelineárnu rovnicu a nie nelineárnu funkciu indikuje skutočnosť, že $M = V \cdot c$ (V je v tomto výraze distribučný objem kompartmentu), teda na ľavej strane rovnice (1) sa v skutočnosti vyskytuje derivácia koncentrácie c .

$$\frac{dM}{dt} = -\frac{V_{max}}{K_m + c} \cdot c \quad (1)$$

V rovnici (1) predstavuje V_{max} maximálnu rýchlosť eliminácie a K_m je konštanta. Rýchlosť očisťovania sa organizmu od liečiva je teda nelineárne závislá od jeho koncentrácie v krvi.

Z toho vyplýva, že klírens (clearance - CL) nie je v nelineárnej kinetike konštantná. Zopakujme, že klírens je daná rýchlosťou očisťovania organizmu od liečiva vzhľadom na okamžitú koncentráciu liečiva, teda $CL = (dM(t)/dt)/c(t)$, čo je v tomto prípade hodnota závislá od koncentrácie c .

Nelineárnu kinetiku opísal (v súvislosti s modelovaním enzýmovej kinetiky) aj nemecký biochemik Leonor Michaelis spolu s kanadskou lekárkou Maud Mentenovou. Model je známy ako *Michaelis-Mentenovej rovnica*. Je formálne rovnaká ako rovnica (1), len význam symbolov je rozdielny. Na ľavej strane nie je rýchlosť dM/dt prestupu cez membránu, ale rýchlosť metabolizácie V . Michaelis-Mentenovej rovnica má tvar:

$$\text{rýchlosť metabolizácie } V = \frac{V_{max}}{K_m + c} \cdot c \quad (2)$$

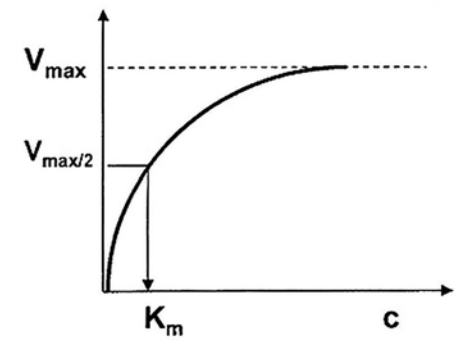
Grafom tejto závislosti je nelineárna funkcia znázornená na obrázku 1.

Parameter K_m (*Michaelisova konštanta*.) má význam koncentrácie, pri ktorej je rýchlosť metabolizácie rovná práve polovici svojej maximálnej hodnoty.

Mimoriadna poznávací sila modelov lineárnej farmakokinetikkej analýzy je v ich názornosti a takmer rutinných postupoch pri ich stavbe a analýze. Analýzu možno realizovať buď *in-silico* (teda „na kremíku“ - simuláciou na počítači), alebo priamym analytickým riešením rovníc. Dôležité je, že po získaní istej rutiny získa používateľ schopnosť predvídať (!), ako sa bude liečivo v organizme správať a bude schopný na základe opisujúcich rovníc toto správanie kvalitatívne aj kvantitatívne hodnotiť. Takáto expertná schopnosť je nevyhnutná pri návrhu zložitejších systémov dodávky liečiva do organizmu, napr. systémov s riadeným uvoľňovaním liečiva s cieľom dosiahnuť predpísaný časový priebeh terapeutického účinku.

V súčasnosti existuje veľa *softvérových nástrojov* pre spracovanie „surových“ údajov, ktoré sú voľne sťahuteľné na internete. Dokonca aj Microsoft Excel má zabudované rutiny pre výpočet rýchlostných konštánt absorpcie k_a , eliminácie k_e , plochy pod krivkou koncentrácie nad konečným časovým intervalom PPK_{0-t} , resp. nekonečným časovým intervalom $PPK_{0-\infty}$, prípadne plôch pod momentovými krivkami (Area Under Moment Curve $AUMC_{0-t}$ resp. $AUMC_{0-\infty}$) a iné. Cieľom tohto príspevku však nie je vysvetľovať elementárne princípy farmaceutického modelovania [4,5], resp. ako treba spomínaný softvér používať, ale hlbšie

Obrázok 1. Závislosť rýchlosti metabolizácie liečiva od koncentrácie



osvetliť samotnú filozofiu kompartmentového modelu a modelovania.

Z historického hľadiska môže byť zaujímavé poznamenať, že termín *farmakokinetika* prvýkrát použil Nemecký F.H. Dost, ktorý v roku 1945 označil týmto termínom všetky procesy, determinujúce pohyb liečiva v organizme. Jeho prácu [2] spolu s Wagnerovými prácami z obdobia 60 až 70-tych rokov minulého storočia možno považovať za pionierske práce v tejto oblasti. Postupne s rozvojom metód a nástrojov farmakokinetického modelovania sa rozvíjala aj adekvátna terminológia vo svetovom meradle. Príslušné slovenské termíny sa udomáčňovali v slovenskej odbornej literatúre najmä vďaka prácam prof. Ladislava Zathureckého [3].

Lineárny kompartmentový model, jeho štruktúra a parametre

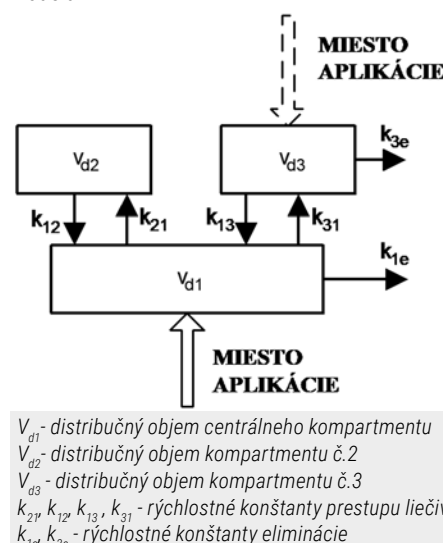
Vo všeobecnosti možno povedať, že modelom je každá fyzikálna, grafická, programová, alebo matematická realizácia predstáv o štruktúre a správaní sa originálu. Štruktúru kompartmentového modelu definujeme v tomto príspevku jednoducho (teda bez zbytočného matematického rigoru), ako sieť vzájomne prepojených kompartmentov, ktoré si liečivo vzájomne odovzdávajú, až kým sa nevyľúči z organizmu. V ďalšom sa však na štruktúru pozrieme zo systémového hľadiska a ukážeme, čo zo štruktúry môžeme doslova „vyčítať“. Kompartmentový model je zadaný svojou štruktúrou a parametrami. Ich znalosť je dôležitým determinantom exaktného prístupu k analýze a následného návrhu (*optimálneho*) riadenia dodávky liečiva do organizmu.

Počet kompartmentov je daný zvolenou rozlišovacou úrovňou. V prvom priblížení môže byť kompartmentom celý organizmus; vtedy hovoríme o *jednokompartimentovom* modeli. Dvokompartimentový model pozostáva z *centrálneho kompartmentu*, v ktorom si predstavujeme lokalizovaný predovšetkým krvný obeh spolu so silne prekrvenými tkanivami a orgánmi, ako sú pečeň, obličky a mozog. *Periférny kompartment* tvorí zvyšok organizmu. Treba však povedať, že kompartment nemusí byť vymedzený len lokalizáciou liečiva, ale napr. aj jeho metabolitmi.

Otázka štruktúry farmakokinetickeho modelu, t.j. spôsobu vzájomných prepojení jednotlivých kompartmentov, alebo čo je to isté, spôsobu vzájomných prepojení rovníc priradených k jednotlivým kompartmentom, má zásadný význam. Štruktúra modelu rozhoduje o jeho vlastnostiach z hľadiska možnosti identifikácie parametrov modelu, jeho riaditeľnosti, a pozorovateľnosti a nakoniec aj syntézy riadiacich algoritmov. Príklad štruktúry trojkompartimentového modelu je znázornený na obrázku 2, kde sa predpokladá existencia centrálneho kompartmentu s *distribučným objemom* V_{d1} a dvomi periférnymi kompartmentmi. Samotný kompartment sa zvyčajne označuje obdĺžnikom (obrázok 2), alebo krúžkom (obrázok 3). Potenciálne miesta aplikácie sú znázornené dvojitémi, alebo jednoduchými ale tučnými šípkami. Vystupujúca čiarka s malým krúžkom na konci označuje kompartment, z ktorého sa odoberajú vzorky koncentracie liečiva (obrázok 5). Je to výstup modelu, ktorý označujeme symbolom y . Štruktúra uvedená na obrázku 2 je známa ako *hviezdicová (mamilárna)*. Okrem nej je bežná *reťazová (katenárna)* štruktúra, kde sú kompartmenty radené za sebou, prípadne kombinácie obidvoch štruktúr.

Štruktúra modelu musí odrážať smery *kauzálnych väzieb*, ktoré sú dané zreťazením príčin a následkov. Zmena koncentracie liečiva vo vybranom kompartmente je dôsledkom zmeny koncentracie v iných kompartmentoch, resp. okolím systému. Eliminácia liečiva sa môže realizovať jednak z centrálneho, jednak z periférneho kompartmentu, podobne ako aplikácia liečiva môže byť

Obrázok 2. Štruktúra trojkompartimentového modelu



realizovaná do centrálneho alebo periférneho kompartmentu.

Aby bolo možné pohyb liečiva vo zvolenej štruktúre modelu matematicky opísať, je treba jednotlivým kompartmentom aj ich prepojeniam priradiť atribúty – parametre, ktoré budú reprezentovať mieru intenzity vzájomných interakcií. V tomto duchu sú na obrázku 2 orientované spojnice označené konštantami $k_{12}, k_{21}, k_{13}, k_{31}$. Tieto majú rozmer prevrátenej hodnoty sekundy (s^{-1}) a sú mierami rýchlostí výmeny liečiva (nie sú to prietoky!) medzi kompartmentmi. Odtiaľ je aj pomenovanie *rýchlostné konštanty*. Prietok ako taký je rovný súčinu koncentrácie v kompartmente, z ktorého šípka vychádza a príslušnej rýchlostnej konštanty. Ide o tzv. *donorovo riadený transport* – DCT (Donor Controlled Transport). Podobný význam majú rýchlostné konštanty k_{1e} a k_{3e} , ktoré predstavujú mieru rýchlostí eliminácie liečiva z centrálneho, resp. periférneho kompartmentu.

Matematický opis kompartmentového modelu

N-kompartimentový farmakokinetickeý model [1,5] je opísaný sústavou diferenciálnych rovníc

$$\frac{dM_i}{dt} = F_i(M_1, M_2, \dots, M_n, q_1, q_2, \dots, q_m), \quad i=1, \dots, n \quad (3)$$

kde $M_i(t)$ je aktuálne množstvo liečiva v i -tom kompartmente, $i=1, 2, \dots, n$ je F_i -ty parameter, je vo všeobecnosti nelineárna funkcionálna závislosť medzi jednotlivými $M_i, i=1, \dots, n; q_i, i=1, 2, \dots, n$ na jed-

nej strane, a časovou deriváciou (dM_i/dt) na druhej strane. Symbol n je počet kompartmentov, m je počet parametrov a t je čas.

Príklad 1

Predpokladajme, že v prípade okamžitej *per-orálnej* aplikácie vodného roztoku liečiva sa toto čiastočne metabolizuje v mieste aplikácie, čo je v modeli (obrázok 3) zohľadnené rýchlostnou konštantou *inaktivácie* k_i , (resp. „miznutia“) pôvodného nemetabolizovaného liečiva. Z materiálovej bilancie možno pre okamžité množstvá liečiva v jednotlivých kompartmentoch napísať nasledovné diferenciálne rovnice:

$$\begin{aligned} \frac{dM_1(t)}{dt} &= -k_a M_1(t) - k_i M_1(t) + u(t) \\ \frac{dM_2(t)}{dt} &= -k_e M_2(t) + k_a M_1(t) \end{aligned} \quad (4)$$

$M_1(t), M_2(t)$ sú okamžité množstvá liečiva v jednotlivých kompartmentoch v čase t , k_a, k_e, k_i sú rýchlostné konštanty absorpcie, eliminácie a inaktivácie. Symbol $u(t)$ je vstupný signál do modelu, ktorý v tomto prípade vyjadruje veľkosť jednorázovej aplikovanej dávky M_0 . Príslušný kompartmentový model je znázornený na obrázku 3.

Vnútorň a vonkajší opis kompartmentového modelu

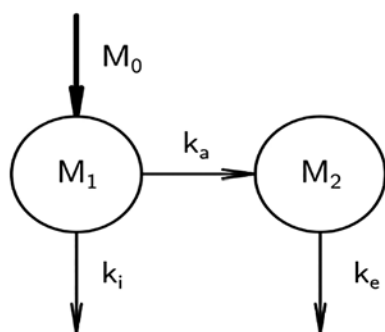
Z dôvodu stručnosti sa vyhneme exaktnej definícii pojmu *systém*. Konštatujeme však, že každý model je systém v tom zmysle, ako ho intuitívne chápeme v každodennej komunikácii. Lineárny deterministický kompartmentový model je možné vo všeobecnosti zapísať buď v tvare *vnútorného opisu* – *stavovej reprezentácie* (5) alebo v tvare *vonkajšieho opisu* tzv. *vstupno-výstupnej reprezentácie* (7).

Stavová reprezentácia (vnútorný opis) každého lineárneho a stacionárneho systému (modelu) s jedným vstupom a jedným výstupom je formálne zapísaná tzv. stavovými rovnicami.

$$\begin{aligned} \frac{dx(t)}{dt} &= Ax(t) + bu(t) \\ y(t) &= c^T x(t) \end{aligned} \quad (5)$$

Vektor $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)^T$ je tzv. *stavový vektor*. Symbol T označuje transpozíciu vektora a n je počet kompartmentov. Vektor x je stĺpcový vector,

Obrázok 3. Schéma dvojkompartmentového modelu. Ľavý kompartment reprezentuje miesto aplikácie (napr. centrálny kompartment), v ktorom sa liečivo čiastočne inaktivuje metabolizáciou, pravý reprezentuje zvyšok organizmu. Z centrálného kompartmentu sa liečivo absorbuje do periférneho, z ktorého sa postupne eliminuje.



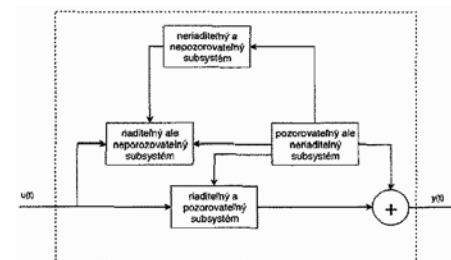
hoci z dôvodov stručnosti zápisu sme jeho komponenty napísali do riadku. Podobne v druhej rovnici je napísané c^T , čo znamená, že stĺpcový vektor c treba (tentokrát z dôvodov konzistentnosti požadovaných matematických operácií) v konkrétnej úlohe zapísať ako riadkový vektor, ako to vidno v Príklade 2. Jeho komponenty predstavujú okamžité množstvá resp. koncentrácie liečiva v jednotlivých kompartmentoch, teda vektor c reprezentuje (vnútorný) stav systému. Pripomeňme, že stav systému možno definovať kombináciou ľubovoľných vzájomne nezávislých veličín, ktoré však musia byť zvolené tak, aby bolo možné pomocou nich vyjadriť evolúciu stavu v čase. Aby bol opis správania sa systému úplný, možno rovnice (5) ešte doplniť informáciou o začiatočnom stave $x(t=0) = x_0$, t.j. o stave, v ktorom sa systém nachádzal v čase $t=0$, keď začal pôsobiť vstup (napr. kedy bola podaná tableta, kedy bola spustená infúzia a pod). Systém je v rovnovážnom stave x_e (index „e“ je od slova „equilibrium“), ak sa jeho stav nemení, teda $dx/dt=0$. Stabilný systém má schopnosť vrátiť sa do rovnovážneho stavu akonáhle pomíne vonkajšie pôsobenie $u(t)$, ktoré ho z tohto stavu vyviedlo. Symbolom A je označená tzv. systémová matica. Táto rozhoduje o stabilite modelu a spolu s vektormi b resp. c rozhoduje o riaditeľnosti resp. pozorovateľnosti systému. V prípade, že (5) opisuje kompartmentový model, je matica A Metzlerovou maticou (viď ďalej). Vektor b predstavuje tzv. riadiaci

vektor a vyjadruje spôsob rozdelenia vstupnej (riadiacej) veličiny u do jednotlivých kompartmentov. Samotný súčin $c^T x$ je skalárny súčin vektorov c a x , teda jeho hodnotami sú čísla.

Konkrétna množina $\{A, b, c, d\}$ parametrov definuje konkrétnu štruktúru systému – tzv. realizáciu, ktorá môže s ohľadom na riaditeľnosť a pozorovateľnosť obsahovať štyri nezávislé typy podsystémov [13] s nasledovnými vlastnosťami: 1. riaditeľný a pozorovateľný podsystém, 2. riaditeľný ale nepozorovateľný podsystém, 3. pozorovateľný ale neriaditeľný podsystém 4. neriaditeľný a nepozorovateľný podsystém, ako ukazuje tzv. kanonický rozklad systému znázornený na obrázku 4. Znamienko „+“ v krúžku označuje sčítanie signálov. Kanonický rozklad [13] systému je dôležitý najmä pri tvorbe zložitejších štruktúr kompartmentových modelov, napr. pri modelovaní intra a inter bunkových procesov, ako sú metabolické siete, signálne siete a pod. Z pohľadu riadenia je dôležité, aby bolo správanie sa systému ako celku riaditeľné vstupom $u(t)$ a pozorovateľné na (merateľnom) výstupe $y(t)$. Teda systém ako celok musí byť riaditeľný a pozorovateľný. Vtedy sa na formovaní výstupu podieľajú koncentrácie vo všetkých kompartmentoch a vstupom $u(t)$ je možné tieto koncentrácie ovládať. Ak systém obsahuje niektorý z troch zostávajúcich podsystémov, tieto sú buď neriaditeľné vstupom $u(t)$, alebo nepozorovateľné na výstupe $y(t)$. Zrejme najkritickejší je neriaditeľný a súčasne nepozorovateľný podsystém. Tento ostáva pre vonkajšieho pozorovateľa skrytý a navyše, zo vstupnej strany nie je na naš dosah, takže ani prípadným riadením ho nemožno ovládať. Ak je nestabilný, môže destabilizovať celý systém.

Problematiku riaditeľnosti, pozorovateľnosti a stability, hoci majú zásadný význam z pohľadu možnosti riadenia modelu, nebudeme z dôvodu malého rozsahu článku analyzovať. V prípade okamžitej aplikácie nadobúda vstup $u(t)$ hodnotu dávky M_0 , kým napr. pri dlhodobej infúzii je to časová závislosť okamžitého prítoku liečiva do organizmu a pod. Výstup $y(t)$ modelu nesie informáciu o časovej závislosti množstva resp. koncentrácie liečiva vo vybranom výstupnom (meranom) kompartmente.

Obrázok 4. Kanonický rozklad systému



Preto sa napr. v úvahách o robustnosti systému označuje ako meraný výstup. Dôležité je pripomenúť, že na to, aby rovnice (5) skutočne predstavovali kompartmentový model, musia parametre príslušných vektorov a matic vyhovovať týmto podmienkam:

$b_i, c_i \geq 0$ – všetky komponenty vektorov b , c sú nezáporné

$a_{ii} \leq 0$ – diagonálne prvky matice A sú záporné alebo nulové

$a_{ij} \geq 0, i \neq j$ – mimodiagonálne prvky matice A sú nezáporné (Metzlerova matica)

$|a_{ii}| - \sum_{j \neq i} a_{ji} \geq 0, j=1, \dots, n$

– matica A je (po stĺpcoch) diagonálne dominantná

Podmienky vyplývajú jednak z predpokladu, že všetky parametre (s výnimkou diagonálnych prvkov matice A) musia byť nezáporné (teda nulové alebo kladné). Vyplýva to z už spomenutého princípu donorovej riaditeľnosti.

Treba povedať, že stavový opis deterministického, stochastického alebo symbolického systému je veľmi komplexným opisom jeho správania sa systému a je základom systémového prístupu k analýze jeho vlastností a návrhu algoritmov riadenia. Kompartmentové systémy patria do kategórie tzv. pozitívnych systémov a ich špeciálnou vlastnosťou je vnútorná pozitívnosť. To znamená, že pre nezáporný vstup a nezáporný začiatočný stav $x(t=0)$ musí byť výstup y aj všetky zložky stavového vektora $x(t)$ trvale nezáporné. Je to prirodzená požiadavka, keďže množstvo či koncentrácia liečiva v žiadnom kompartmente nemôže dosiahnuť zápornú hodnotu. Táto skutočnosť však značne komplikuje syntézu riadiacich algoritmov.

V tomto príspevku sú opísané kompartmentové modely s jedným vstupom a jedným výstupom, ktoré sú známe

ako SISO systémy (Single Input /Single Output). Komplexnejšie modely môžu reprezentovať prípady súčasnej aplikácie liečiva dvomi a viacerými cestami, napr. súčasnej intravaskulárnej aj extravaskulárnej aplikácie a výstupy sa môžu snímať súčasne z viacerých kompartmentov. Iná možnosť je súčasná aplikácia viacerých liečiv rôznymi spôsobmi aplikácie, čo umožňuje analyzovať prípadné interakcie. Vtedy pôjde o MIMO systémy (Multiple Input-Multiple Output).

Vstupno-výstupná reprezentácia (vonkajší model)

Aplikáciu Laplaceovej transformácie [5] na rovnice (5) dostávame nasledovný vzťah medzi Laplaceovými obrazmi výstupu $y(s)$ a vstupu $u(s)$:

$$y(s) = [c^T (sI-A)^{-1}b]u(s) \quad (6)$$

Vstupno-výstupná reprezentácia zodpovedajúca stavovej reprezentácii (5) je vždy len jedna, (naopak to však neplatí) a je daná tzv. *prenosovou funkciou* $H(s)$. Prenosová funkcia $H(s)$ je definovaná pomerom Laplaceových obrazov výstupu $y(s)$ a vstupu $u(s)$ za predpokladu, že pred pôsobením vstupu bol systém v nulovom rovnovážnom stave [5,12].

$$H(s) = \frac{y(s)}{u(s)} = c^T (sI-A)^{-1}b \quad (7)$$

Symbol I je jednotková matica. Symbol -1 nad zátvorkou predstavuje inverziu matice v zátvorke a s je Laplaceov komplexný operátor. Vidíme, že v prenosovej funkcii (7) sa už nevyskytuje stavový vektor x . To znamená, že $H(s)$ neobsahuje informáciu o množstvách resp. koncentráciách liečiva v jednotlivých kompartmentoch. Je to púha relácia medzi Laplaceovými obrazmi výstupnej a vstupnej veličiny systému. Prenosová funkcia „vidí“ systém ako celok, (na obrázku 4 je zarámovaný trhaným rámčekom), ale „nevidí“ ako je systém vnútorne usporiadaný.

Význam prenosovej funkcie pre farmakokinetické modelovanie spočíva v tom, že pri absolútne presnom meraní je množstvo informácie (v bitoch) extrahovanej z *in-vivo* experimentu rovnako veľké ako množstvo informácie obsiahnutej v prenosovej funkcii $H(s)$. Je to preto, že prenosová funkcia je reláciou medzi vstupom a výstupom a nič nehov-

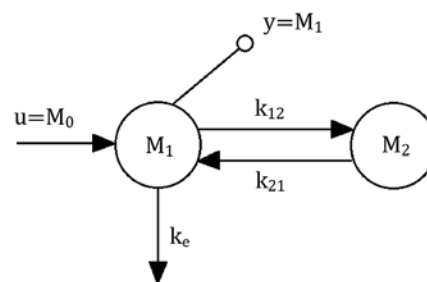
orí o tom, čo sa deje vo vnútri systému, práve tak ako samotný *in-vivo* experiment. Totiž aj *in-vivo* experiment poskytuje len informáciu o relácii medzi tým, koľko liečiva experimentátor aplikoval pokusnému subjektu a tým, aké krvné koncentrácie liečiva namerá. Nič však nehovorí o tom, čo sa počas experimentu dialo vo vnútri (v tele) experimentálneho subjektu. Preto prenosová funkcia môže obsahovať maximálne toľko (bitov) informácie, koľko experimentátor extrahoval z experimentu. Táto informácia je zrejme skrytá v množinách vstupných a výstupných vzoriek. To je dôvod prečo z *in-vivo* údajov možno identifikovať len vonkajší model $H(s)$. Hoci výsledky tejto identifikácie nie sú nikdy absolútne presné, mali by byť čo najpresnejšie, lebo, ako ukážeme, z $H(s)$ budeme musieť následne identifikovať (lepšie povedané vypočítať) parametre vnútorného modelu (5).

Problém je však v tom, že k už identifikovaným parametrom prenosovej funkcie chceme určiť parametre stavového modelu (5), ktorý je však informačne bohatší ako $H(s)$. Vzniká teda problém *potenciálnej (ne)možnosti* jednoznačne určiť parametre vnútorného modelu (5) zo známych parametrov $H(s)$. Inak povedané, je otázne, či z $H(s)$ možno extrahovať jednoznačnú informáciu o štruktúre a parametroch vnútorného (kompartmentového) modelu (5). V kybernetike ide o známy *problém realizácie* prenosovej funkcie [12, 13]. Bežne sa stáva, že z $H(s)$ je možné pre konkrétnu štruktúru - realizáciu určiť viac množín parametrov, ale len jedna zodpovedá biologickej skutočnosti. Totiž správny kompartmentový model musí jednak odrážať biologickú realitu a súčasne musí byť identifikovateľný z *in-vivo* experimentu, teda z $H(s)$. Je to otázka tzv. *apriórnej*, (tiež „štruktúrnej“) identifikovateľnosti parametrov kompartmentového modelu. V nasledujúcom odstavci demonštrujeme tento problém na konkrétnom príklade.

Identifikovateľnosť kompartmentového modelu

Z uvedeného vyplýva, že problém štruktúrnej identifikovateľnosti [6-9] je vyriešený, ak vieme jednoznačne určiť vektory b , c a maticu A z nameraných *in-*

Obrázok 5. Kompartmentový model



in-vivo vstupno-výstupných údajov. Treba zdôrazniť, že analýza štruktúrnej identifikovateľnosti zvoleného kompartmentového modelu je vždy nutná a musí sa urobiť ešte pred *in-vivo* experimentom.

Je faktom, že *in-vivo* experimentom možno ku známemu vstupu $u(t)$ určiť len diskkrétne hodnoty krvnej koncentrácie v rôznych časoch, teda len postupnosti výstupných hodnôt y a z nich určiť vstupno-výstupný model (7). Je to relácia buď v tvare diferenciálnej rovnice n -tého rádu (tu ju neuvádzame), ktorú možno aplikáciou Laplaceovej transformácie [10] prepísať do tvaru racionálnej lomenej funkcie - *prenosovej funkcie* systému. [11,12]

Príklad 2

Uvažujme kompartmentový model podľa obrázku 5. [9]

Z obrázku 4 vyplýva vnútorný (stavový) model

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -k_{12} - k_e & k_{21} \\ k_{12} & -k_{21} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \end{pmatrix} u$$

$$y = (1, 0) \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \end{pmatrix} \quad (8)$$

Po dosadení matice A a vektorov b , c z (8) do (7) získame prenosovú funkciu $H(s)$ medzi vstupom $u(t)$ a výstupom $y(t)$ [9]

$$H(s) = \frac{s+k_{21}}{s^2+(k_{21}+k_{12}+k_e)+k_e k_{21}} = \frac{\beta_2 s + \beta_1}{s^2 + \alpha_2 s + \alpha_1} \quad (9)$$

Predpokladajme teda, že $H(s)$ už máme (dostatočne presne) identifikovanú, teda poznáme parametre α_1 , α_2 , β_1 , β_2 . Z porovnania rovnolahlých koeficientov čitateľa a menovateľa $H(s)$ vyplývajú nasledujúce podmienky (rovnice), ktorým majú vyhovovať parametre vnútorného modelu:

$$\begin{aligned} \beta_1 &= k_{21}, \beta_2 = 1 \\ \alpha_2 &= k_{11} + k_{12} + k_e \\ \alpha_1 &= k_e k_{21} \\ \alpha_2, \beta_1 &= k_{12} + k_e \end{aligned} \quad (10)$$

Riešením týchto rovníc pre neznáme modelové parametre kompartmentového modelu z obrázka 5 ihneď dostávame (11):

$$\begin{aligned} k_9 &= \frac{\beta_1}{\alpha_1} \\ k_{21} &= \beta_1 \\ k_{12} &= \alpha_2 - \beta_1 - \frac{\beta_1}{\alpha_1} \end{aligned} \quad (11)$$

Môžeme teda prehlásiť, že pre známe parametre α_1 , α_2 , β_1 , β_2 prenosovej funkcie (9), sú jednoznačne určené aj všetky parametre k_{11} , k_{21} , k_e a teda kompartmentový model znázornený na obrázku 4 je štruktúrne aj *parametricky* identifikovateľný. Ak by uvedené podmienkové rovnice (10) mali viac riešení pre neznáme k_{11} , k_{21} , k_e znamenalo by to, že kompartmentový model je *len* štruktúrne identifikovateľný. Ak by rovnice (10) nemali riešenie, kompartmentový model z obrázka 5. by nebol štruktúrne a tým viac ani *parametricky* identifikovateľný, čo by znamenalo, že jeho štruktúra nezodpovedá nameraným *in-vivo* údajom. Išlo by o zlý model.

Záver

Farmakokinetické modelovanie je nevyhnutnou súčasťou procesu návrhu liekových foriem vyšších generácií, čo sú predovšetkým liekové formy s riadeným

a optimálnym uvoľňovaním liečiva. Sú to liekové formy, ktoré zaručia optimálny a bezpečný terapeutický účinok. Článok vysvetľuje filozofiu kompartmentového modelovania všeobecne a špeciálne s aplikáciou na farmakokinetiku. Je formulovaný rozdiel medzi lineárnou a nelineárnou farmakokinetikou. Zvláštna pozornosť je venovaná vnútornému a vonkajšiemu opisu, ich súvislostiam, ako aj štruktúrnej a parametrickej identifikovateľnosti. Na príklade liekovej formy pre *per-orálnu* aplikáciu je demonštrovaný spôsob stavby modelu a príslušné rovnice. Teoretické riešenia sú demonštrované na príkladoch.

Podakovanie

Článok je jedným z výstupov výskumnej práce projektu s názvom *Centrum výskumu závažných ochorení a ich komplikácií, ITMS projektu: 26240120038. Projekt je spolufinancovaný zo zdrojov EÚ. „Podporujeme výskumné aktivity na Slovensku.“*

Literatúra

1. Wagner J.G. Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics, Hamilton, Drug Intelligence Publications, Inc;1975: 461 s.
2. Dost F.H. Grundlagen der Pharmakokinetik, Stuttgart, Georg Thieme; 1968: 449s.
3. Zathurecký L, et al. Biofarmácia a farmakokinetika, Martin, Osveta; 1980: 389s.

4. Z. Vitková. Úvod do farmakokinetickéj analýzy. Vydavateľstvo STU, Bratislava; 2002: 121 s.
5. Vitková Z, Herdová P, Vitko A. Farmakokinetika a farmakodynamika z pohľadu farmaceutickej technológie (prístup in-silico). FELIA s.r.o., Bratislava; 2016: 219s.
6. Meshkat N, Er-zen Kuo CH, Distefano J. On finding and using identifiable parameter combinations in nonlinear dynamic systems in biology models and COMBOS. A novel webimplementation. PLoS ONE 9(10): e110261, 9(2014), Issue 10, DOI:10.1371/journal.pone0110261
7. Gross E, Harrington H, Meshkat HN, Shiu A. Linear compartmental models: Input-output equations and operations that preserve identifiability. SIAM J. Appl. Math; 79(4):2423-1447. <https://arxiv.org/pdf/1810.05575>
8. Vitková Z, Murgaš J, Vitko A, Babinec A, et al. System-based analysis of conditions for using in-silico modelling as a surrogate for in-vivo studies, AT&P Žurnál Plus. 2019: 1-6.
9. Vitková Z, Tárnik M, Miklovičová E, Murgaš J, Oremusová J, Vitko A. System-based approach to prediction of surfactants' influences on pharmacokinetics and pharmacodynamics. Tenside Surf. Det., 57(2020,) 1-7 DOI: org/10.3139/113.01404
10. Čemodanov BK. Matematické osnovy teorii avtomatičeskogo regulirovania II. , Izd. Vysšaja škola; 1977 (v ruštine)
11. Driels M. Linear control systems engineering. Mc. Graw. Hill. Inc. New York; 1996.
12. Boršč M, Hurtha F, Vitko A. Systémy automatického riadenia. Trenčianska univerzita; 2001.
13. Brogan WL. Modern control theory. Prentice hall, Inc. New Jersey; 1971.

Doc. RNDr. Zuzana Vitková, PhD.

Fakulta elektrotechniky a informatiky STU, Bratislava