

Absorbția medicamentelor

*Larisa CHEREGI*¹

Abstract. In this Note we present a mathematical model about a drug's evolution concentration administrated to a patient. In this process we use two types of antibiotics, Beta-lactamase (Benzylpenicillin) and Cephalosporins (Cephalxin) to demonstrate a drug's efficacy.

Keywords: concentration, absorption, dose, antibiotic.

MSC 2010: 92C45.

Modul în care un medicament pierde din concentrație în sângele unui pacient este o problemă fundamentală în farmacologie. Relația „doză-răspuns” joacă un rol vital în determinarea dozajului și a timpului dintre doze pentru un anumit medicament.

Procesele cinetice importante sunt cele de distribuție, absorbție și eliminare a substanței medicamentoase. Eliminarea se realizează prin excreție și/sau metabolizare. Procesele sunt caracterizate prin constante de viteză proprii și evoluția lor este descrisă de ecuații matematice. Pe baza acestor ecuații și datelor experimentale se vor obține parametrii farmacocinetici caracteristici: constantele de viteză, volumul de distribuție, timpul biologic de înjumătățire. Informația referitoare la farmacocinetica substanței medicamentoase constituie baza rațională pentru stabilirea unor scheme corecte de administrare a medicamentelor [2]. Farmacocinetica este un instrument de lucru pentru medicul și farmacistul clinician, care permite o utilizare eficientă a medicamentelor.

Fie $y = y(t)$ concentrația medicamentului în fluxul sanguin la momentul t . Cea mai simplă modelare a variației concentrației medicamentului se obține presupunând că rata de schimbare a concentrației este proporțională cu concentrația medicamentului. În această ipoteză, suntem conduși la ecuația diferențială

$$(1) \quad \frac{dy}{dt} = -ky,$$

unde k este o constantă pozitivă specifică medicamentului studiat (valorile lui k pentru diferite medicamente se pot determina) [2]. Experimentele au arătat că modelul dat de (1) aproximează destul de bine fenomenul pentru cele mai multe dintre medicamente, printre care și penicilina.

Presupunem că pacientului i se administrează o doză inițială y_0 la momentul $t = 0$, care este absorbită instantaneu de sânge; timpul necesar absorbției este de obicei foarte mic în comparație cu timpul dintre doze. Așadar, presupunem că este îndeplinită condiția $y(0) = y_0$. Prin integrare, obținem că soluția ecuației (1) care satisface această condiție este

$$(2) \quad y = y_0 e^{-kt}, \quad t \geq 0,$$

formulă ce indică o descreștere exponențială a concentrației medicamentului.

¹Studentă, an II, Fac. de Științe, Universitatea din Oradea; e-mail: cheregi.larisa@yahoo.com

După un interval de timp T stabilit, este administrată o nouă doză de cantitate y_0 . Notând cu T_+ timpul imediat de după momentul T , pentru concentrația medicamentului în sânge avem [1]:

$$(3_1) \quad y(T_+) = y_0 + y(T) \stackrel{(2)}{=} y_0 + y_0 e^{-kT} = y_0(1 + e^{-kT}).$$

Procedăm la momentul $t = T$ așa cum am procedat la momentul $t = 0$, dar ținând seama de noua condiție inițială, dată de (3₁); ecuația diferențială (1) ne conduce la soluția

$$(2_1) \quad y(t) = y_0(1 + e^{-kT})e^{-k(t-T)}, \quad t \geq T.$$

Dând din nou pacientului o doză y_0 la momentul $t = 2T$, avem de integrat ecuația (1) cu condiția inițială

$$(3_2) \quad y(2T_+) = y_0 + y(2T) \stackrel{(2_1)}{=} y_0(1 + e^{-kT} + e^{-2kT}).$$

Vom obține

$$(2_2) \quad y(t) = y_0(1 + e^{-kT} + e^{-2kT})e^{-k(t-2T)}, \quad t \geq 2T.$$

Continuând să administrăm doza y_0 la momentele $3T, 4T$ etc., vom obține

$$(3_n) \quad y(nT_+) = y_0(1 + e^{-kT} + e^{-2kT} + \dots + e^{-nkT}),$$

adică

$$y(nT_+) = y_0 \frac{1 - e^{-(n+1)kT}}{1 - e^{-kT}}.$$

Cum $e^{-(n+1)kT} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} 0$, rezultă că $y(nT_+) \xrightarrow{n \rightarrow \infty} \frac{y_0}{1 - e^{-kT}}$, adică, pe măsură ce numărul dozelor administrate crește, cantitatea de medicament tinde la un nivel de saturație

$$(4) \quad y_s = \frac{y_0}{1 - e^{-kT}}.$$

Această formulă poate fi utilizată pentru a determina: i) intervalul de timp T necesar între doze, pentru o doză inițială și un nivel de saturație prescrise;

ii) nivelul dozei y_0 necesar pentru a obține nivelul de saturație y_s cu un interval de timp T prescris.

Abordarea precedentă are dezavantajul că nivelul y_s necesar de medicament este atins lent.

O altă abordare, sugerată de însuși nivelul de saturație care trebuie atins, constă în a porni cu o doză egală cu y_s . La momentul T , pacientului i se administrează o a doua doză y_d , calculată astfel încât nivelul de concentrație să crească din nou la y_s : $y_s = y(T_+) = y_d + y_s e^{-kT}$ (am luat $y_0 = y_s$), adică

$$(5) \quad y_d = y_s(1 - e^{-kT})y_s.$$

Se continuă în mod evident.

Această metodă are avantajul că nivelul cerut este atins imediat, dar multe medicamente pot provoca efecte secundare nedorite. În practică se face un compromis între cele două metode ilustrate mai sus: pacientul începe cu o doză dublă $2y_0$, urmată de doze regulate y_0 ; sunt folosite astfel avantajele celor două metode, iar dezavantajele sunt minimizează [1].

Studiu de caz

Am ales două tipuri de antibiotice aparținând unor grupe diferite, *beta-lactarnice* și *cefalosporine*, relativ la care ne interesează concentrația la care se ajunge în organism după 7 zile de administrare și determinarea antibioticului care este cel mai eficient din punct de vedere al relației efect-timp.

Convenim asupra notațiilor: $T = \text{interval de administrare}$, $T_{1/2} = \text{timpul de înjumătățire}$ (timpul necesar pentru scăderea concentrației plasmatice a unei substanțe medicamentoase cu 50%), $y_0 = \text{doza de medicament inițială}$, $k = \text{constanta de epurare specifică substanței medicamentoase}$.

Menționăm faptul că, pentru ambele antibiotice considerate, valorile acestor parametri țin de natura medicamentului și de practică medicală, cât și de calea de administrare. Benzilpenicilina se administrează intravenos, pe când Cefalexinul în acest caz se administrează per os (pe cale orală).

I Benzilpenicilina (Penicilina G): $T = 8$ ore, $T_{1/2} = 0,5$ ore, $Y_0 = 10^6 u$ [sau $y_0 = 600 \text{ mg} = 0,6 \text{ g}$ ($0,6 \mu \text{ g} = 1u$)].

Calculăm constanta k pentru acest medicament: $k = \frac{\ln 2}{T_{1/2}} = \frac{0,6931}{0,5} = 1,3863$.

Nivelul de saturație este: $y_s \stackrel{(4)}{=} \frac{10^6}{1 - e^{-1,3863 \cdot 8}} = 1000015,2583$.

Vom urmări momentul în care se ajunge la concentrația de saturație:

- $t = 0, y = y_0 = 10^6$, ce reprezintă concentrația medicamentoasă din sânge la doza inițială administrată (concentrația, fapt știut, descrește rapid; de exemplu, după 7 ore de la administrare, adică la $t = 7, y = 10^6 e^{-1,3863 \cdot 7} = 61,0327$);
- $t = T = 8, y = 10^6(1 + e^{-1,3863 \cdot 8}) = 1000015,2581007$, ce reprezintă concentrația la prima doză administrată după cea inițială;
- $t = 2T = 16, y = 10^6(1 + e^{-1,3863 \cdot 8} + e^{-1,3863 \cdot 16}) = 1000015,258335$;
- $t = 3T = 24, y = 10^6(1 + e^{-1,3863 \cdot 8} + e^{-1,3863 \cdot 16} + e^{-1,3863 \cdot 24}) = 1000015,258335036$.

Așadar, observăm că momentul în care se atinge concentrația de saturație pentru *Benzilpenicilina* este $2T$, după acest timp valorile rămânând aproximativ aceleași.

Concentrația la care se ajunge după 7 zile este dată de $y = 10^6 \frac{1 - e^{-21 \cdot 1,3863 \cdot 8}}{1 - e^{-1,3863 \cdot 8}} \cong 1000015,2583(e^{-21 \cdot 1,3863 \cdot 8}$ fiind neglijabil), deci nivelul de saturație este y_s .

Urmând a doua abordare, se administrează pacientului la momentul $t = 0$ doza $y_s = 1000015,2583$ și apoi, la momentele $t = T, 2T, \dots$, doza

$$y_d \stackrel{(5)}{=} 100015,2583(1 - e^{-1,3863 \cdot 8}) \cong 1000000 = y_0.$$

Putem calcula timpul de după încetarea tratamentului în care antibioticul perisistă în organism punând condiția $y_0 = \frac{y_0}{1 - e^{-kT}} \cdot e^{-kt}$, echivalentă cu $e^{kt} = \frac{1}{1 - e^{-kT}}$. Logaritmând, se obține $t = 1,100643$.

II Cefalexin: $T = 6$ ore, $T_{1/2} = 1$ oră, $y_0 = 250$ mg.

$$\text{Obținem: } k = \frac{\ln 2}{T_{1/2}} = 0,6931, \quad y_s = \frac{250}{1 - e^{-0,6931 \cdot 6}} = 253,96939.$$

- $t = 0$ $y = y_0 = 250,$
- $t = T = 6$ $y = 250(1 + e^{-0,6931 \cdot 6}) = 253,9073559,$
- $t = 2T = 12$ $y = 250(1 + e^{-0,6931 \cdot 6} + e^{-0,6931 \cdot 12}) = 253,9684256,$
- $t = 3T = 18$ $y = 250(1 + e^{-0,6931 \cdot 6} + e^{-0,6931 \cdot 12} + e^{-0,6931 \cdot 18}) = 253,9693801.$

$$\text{Concentrația după 7 zile: } 4y = 250 \cdot \frac{1 - e^{-28 \cdot 0,6931 \cdot 6}}{1 - e^{-0,6931 \cdot 6}} \cong 253,96939 = y_s.$$

O altă abordare: se administrează pacientului la momentul $t = 0$ doza $y_s = 253,96939$, iar la momentele $t = T, 2T, \dots$ doza

$$y_d = 253,96939 \cdot (1 - e^{-0,6931 \cdot 6}) \cong 250 = y_0.$$

Calculăm timpul de după încetarea tratamentului în care antibioticul perisistă în organism în același mod și obținem: $t = 0,022728$.

Concluzie. Momentul în care se atinge concentrația de saturație pentru *Benzilpenicilina* este $2T$, pentru *Cefalexin* este $3T$. Așadar, este mai eficientă *Benzilpenicilina*.

Bibliografie

1. **D.N. Burghes, M.S. Borrie** – *Modelling with Differential Equation*, Ellis Horwood Limited, 1981.
2. **A.A. Ciupa, R.V. Ciupa** – *Modele matematice în biomedicină*, Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca, 2001.