

# Primjena diferencijalnih jednadžbi u farmakokinetici

---

**Minga, Katarina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:306483>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-31**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET  
STUDIJ FARMACIJE**

**KATARINA MINGA**

**PRIMJENA DIFERENCIJALNIH JEDNADŽBI  
U FARMAKOKINETICI**

**DIPLOMSKI RAD**

**Akadska godina:**

**2023./2024.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Sanja Tipurić-Spužević**

**Split, listopad 2024.**

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

**Kemijско-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet Integrirani preddiplomski i diplomski studij  
Farmacija Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska**

**Znanstveno područje:** Biomedicinske znanosti

**Znanstveno polje:** Farmacija

**Tema rada:** prihvaćena je na sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na 11. sjednici Fakultetskog vijeća Kemijско tehnološkog fakulteta i 2. sjednici Fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta

**Mentor:** prof. dr. sc. Sanja Tipurić-Spužević

### PRIMJENA DIFERENCIJALNIH JEDNADŽBI U FARMAKOKINETICI

Katarina Minga, broj indeksa: 201917

#### Sažetak:

**Cilj:** Cilj ovog rada je istražiti primjenu diferencijalnih jednadžbi u farmakokinetici, s naglaskom na modeliranje i analizu farmakokinetičkih procesa, kao što su apsorpcija, distribucija, metabolizam i eliminacija lijekova.

**Materijali i metode:** U ovom radu korišteni su različiti matematički modeli i simulacije kako bi se ilustrirali farmakokinetički procesi. Analizirani su podaci iz relevantne literature, uključujući znanstvene članke i knjige o farmakokinetici. Diferencijalne jednadžbe korištene su za modeliranje dinamike koncentracije lijeka u plazmi i tkivima tijekom vremena.

**Rezultati:** Rezultati analize pokazali su da diferencijalne jednadžbe omogućuju precizno modeliranje promjene koncentracije lijeka u tijelu. Prikazani su grafovi koji ilustriraju kako se koncentracija lijeka mijenja tijekom vremena za različite putove primjene (intravenska, oralna, itd.). Također, prikazani su rezultati simulacija koje pokazuju učinak različitih doza na koncentraciju lijeka u plazmi.

**Zaključak:** Diferencijalne jednadžbe su, stoga, neizostavni dio farmakokinetike, pružajući strukturu i matematičku preciznost potrebnu za razumijevanje dinamike lijekova u tijelu. One su ne samo alat za istraživanje i razvoj, već i za praktičnu primjenu u kliničkim okruženjima, čime direktno doprinose poboljšanju zdravstvene skrbi i ishoda liječenja pacijenata.

**Ključne riječi:** farmakokinetika, diferencijalne jednadžbe, kinetički modeli, farmaceutska matematika, apsorpcija, distribucija, metabolizam, eliminacija

**Rad sadrži:** 71 stranica, 4 slike, 6 shema, 16 grafova, 2 tablice, 21 referencu

**Jezik izvornika:** hrvatski

#### Sastav Povjerenstva za obranu:

1.doc.dr.sc. Doris Rušić, predsjednica

2.doc.dr.sc. Josipa Bukić, član

3. doc.dr.sc. Sanja Tipurić-Spužević, član-mentor

**Datum obrane:** 14.listopada 2024.

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Medicinskog fakulteta u Splitu.

Šoltanska 2A

## BASIC DOCUMENTATION CARD

GRADUATE THESIS

**Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine  
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy  
University of Split, Croatia**

**Scientific area:** Biomedical sciences

**Scientific field:** Pharmacy

**Thesis subject:** was approved by Council Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, no. 11 as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, and session no. 2 Faculty Council of School of Medicine, session no. 24

**Mentor:** Asst. prof. Sanja Tipurić-Spužević, PhD

### APPLICATION OF DIFFERENTIAL EQUATIONS IN PHARMACOKINETICS

Katarina Minga, index number: 201917

#### **Summary:**

**Objectives:** The aim of this paper is to investigate the application of differential equations in pharmacokinetics, with a focus on the modeling and analysis of pharmacokinetic processes such as drug absorption, distribution, metabolism, and elimination.

**Material and methods:** In this paper, various mathematical models and simulations were used to illustrate pharmacokinetic processes. Data from relevant literature, including scientific articles and books on pharmacokinetics, were analyzed. Differential equations were employed to model the dynamics of drug concentration in plasma and tissues over time.

**Results:** The results of the analysis showed that differential equations allow for precise modeling of changes in drug concentration within the body. Graphs were presented to illustrate how drug concentration changes over time for different routes of administration (intravenous, oral, etc.). Additionally, simulation results were shown, demonstrating the effect of different doses on drug concentration in plasma.

**Conclusion:** Differential equations are, therefore, an essential part of pharmacokinetics, providing the structure and mathematical precision needed to understand the dynamics of drugs in the body. They serve not only as a tool for research and development but also for practical application in clinical settings, directly contributing to the improvement of healthcare and patient treatment outcomes.

**Keywords:** pharmacokinetics, differential equations, kinetic models, pharmaceutical mathematics, absorption, distribution, metabolism, elimination

**Thesis contains:** 71 pages, 4 pictures, 6 schemes, 16 graphs, 2 tables and 21 references

**Original in:** Croatian

#### **Defense committee:**

1. Doris Rušić, asst. prof., PhD – chair person
2. Josipa Bukić, asst. prof., PhD – member
3. Sanja Tipurić-Spužević prof, PhD- supervisor

**Defense date:** 14th of October 2024

Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in Library of School of Medicine Split

Šoltanska 2A

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. MATEMATIČKO MODELIRANJE.....	3
2.1. Primjeri matematičkih modela u farmaciji.....	6
2.1.1. Razvoj novog lijeka.....	7
3. DIFERENCIJALNE JEDNADŽBE.....	9
3.1. Diferencijalne jednadžbe prvog reda.....	10
3.2. Linearne diferencijalne jednadžbe drugog reda sa konstantnim koeficijentima .....	13
3.3. Temelj farmakokinetičkog modeliranja.....	14
4. FARMAKOKINETIKA .....	16
4.1. Pasivna difuzija .....	17
4.2. Apsorpcija.....	18
4.2.1. Per os primjena.....	19
4.2.2. Sublingvalna primjena.....	20
4.2.3. Transdermalna primjena .....	20
4.2.4. Rektalna primjena .....	20
4.2.5. Parenteralna primjena.....	21
4.2.6. Ostali načini primjene .....	22
4.3. Distribucija .....	23
4.3.1. Vežanje za proteine plazme .....	24
4.3.2. Vežanje za tkiva.....	24
4.3.3. Redistribucija .....	25
4.3.4. Krvno-moždana barijera.....	25
4.3.5. Prolaz lijekova kroz placentu .....	26
4.4. Metabolizam.....	26
4.5. Eliminacija .....	28
4.5.1. Renalna ekskrecija.....	28
4.5.2. Bilijarna ekskrecija.....	29
4.6. Farmakokinetički parametri .....	29
5. FARMAKOKINETIČKI MODELI .....	31

5.1. Prostorni model .....	32
5.1.1. Jednoprostorni model .....	32
5.1.2. Višeprostrorni model .....	49
5.2. Neprostrorni model.....	55
6. ZAKLJUČAK .....	56
7. LITERATURA .....	58
8. SAŽETAK.....	61
9. SUMMARY .....	63
10. ŽIVOTOPIS .....	65

## **1. UVOD**

Farmakokinetika (od starogrčkih riječi *pharmakon* "lijek" i *kinetikos* "kretanje, pokretanje") grana je farmakologije koja se bavi opisivanjem kako tijelo djeluje na lijek nakon njegove primjene sve do izlučivanja iz organizma. Proučava sudbinu lijeka u smislu njegove apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije. Razumijevanje farmakokinetičkih modela nužno je kako bi se omogućila pravilna primjena lijekova i izbjegla njihova toksičnost ili potencijalna nedjelotvornost (1,2).

Učinak lijeka često je povezan s njegovom koncentracijom na mjestu djelovanja. Receptori, kao ciljno mjesto djelovanja većine lijekova, su široko distribuirani u tijelu i nepristupačni za promatranje, stoga izravno mjerenje koncentracije lijeka na tim mjestima nije praktično. Međutim, možemo mjeriti koncentraciju lijeka u krvi ili plazmi, urinu, slini i drugim lako uzorkovanim tekućinama. Kinetička homogenost opisuje predvidljivu vezu između koncentracije lijeka u plazmi i koncentracije na mjestu receptora gdje određeni lijek postiže svoj terapijski učinak. Promjene u koncentraciji lijeka u plazmi odražavaju promjene u koncentraciji lijeka na mjestu receptora, kao i u drugim tkivima. Svojstvo kinetičke homogenosti važna je pretpostavka farmakokinetike (3).

U farmakokinetici, diferencijalne jednadžbe se koriste za modeliranje ponašanja lijekova unutar tijela nakon njihove primjene. Ove jednadžbe uzimaju u obzir različite parametre poput protoka krvi, propusnosti staničnih membrana te vezanja lijekova za proteine plazme. Rješavanjem ovih jednadžbi, moguće je analizirati i predvidjeti promjene koncentracije lijeka u organizmu. Dobiveni rezultati su temelj za optimizaciju doziranja lijeka, što omogućuje prilagođavanje terapije prema individualnim potrebama pacijenata. Ovaj pristup pomaže u učinkovitijem i sigurnijem liječenju (4).



## **2. MATEMATIČKO MODELIRANJE**

Matematičko modeliranje je proces stvaranja matematičkih reprezentacija stvarnih sustava kako bismo razumjeli i predvidjeli njihovo ponašanje. Predmet ili proces od interesa obično se naziva sustavom. Kako bismo ga znanstveno proučili moramo napraviti niz pretpostavki o tome kako funkcionira. Ove pretpostavke, koje obično imaju oblik matematičkih ili logičkih odnosa, čine model koji se koristi kako bi se pokušalo steći razumijevanje o tome kako se sustav ponaša. Ako su odnosi koji čine model dovoljno jednostavni, moguće je koristiti matematičke metode (kao što su algebra ili teorija vjerojatnosti) kako bismo dobili točne informacije o pitanjima od interesa (5,6). Modeli mogu biti vrlo isplativi i učinkoviti alati kada god ih je moguće primijeniti.

Ključni elementi matematičkog modeliranja su :

1. **Formulacija Problema:** identifikacija ključnih varijabli i određivanje međusobne interakcije.
2. **Izrada Modela:** na temelju definiranog problema, model se konstruira tako da matematički izrazi oponašaju stvarne procese. Ovo može uključivati korištenje diferencijalnih jednadžbi, statističkih metoda, algoritama strojnog učenja i drugih matematičkih alata.
3. **Validacija Modela:** nakon izrade modela, važno je provjeriti njegovu točnost usporedbom predviđanja modela s stvarnim, eksperimentalno dobivenim podacima. Ovaj korak osigurava da model adekvatno reflektira stvarnost.
4. **Implementacija:** ako je model valjan, može se koristiti za daljnje istraživanje, donošenje znanstvenih zaključaka ili kao podrška u odlučivanju u praktičnim primjenama.

Modeli se kategoriziraju kao kvalitativni ili kvantitativni. Za potrebe ovog diplomskog rada fokus je na kvantitativne modele. Oni se mogu klasificirati u tri glavna područja: mehaničke, empirijske i hibridne modele. Kao što je prikazano na shemi 1, ukupno razumijevanje i potrebne informacije rastu od empirijskih do mehaničkih modela (7).

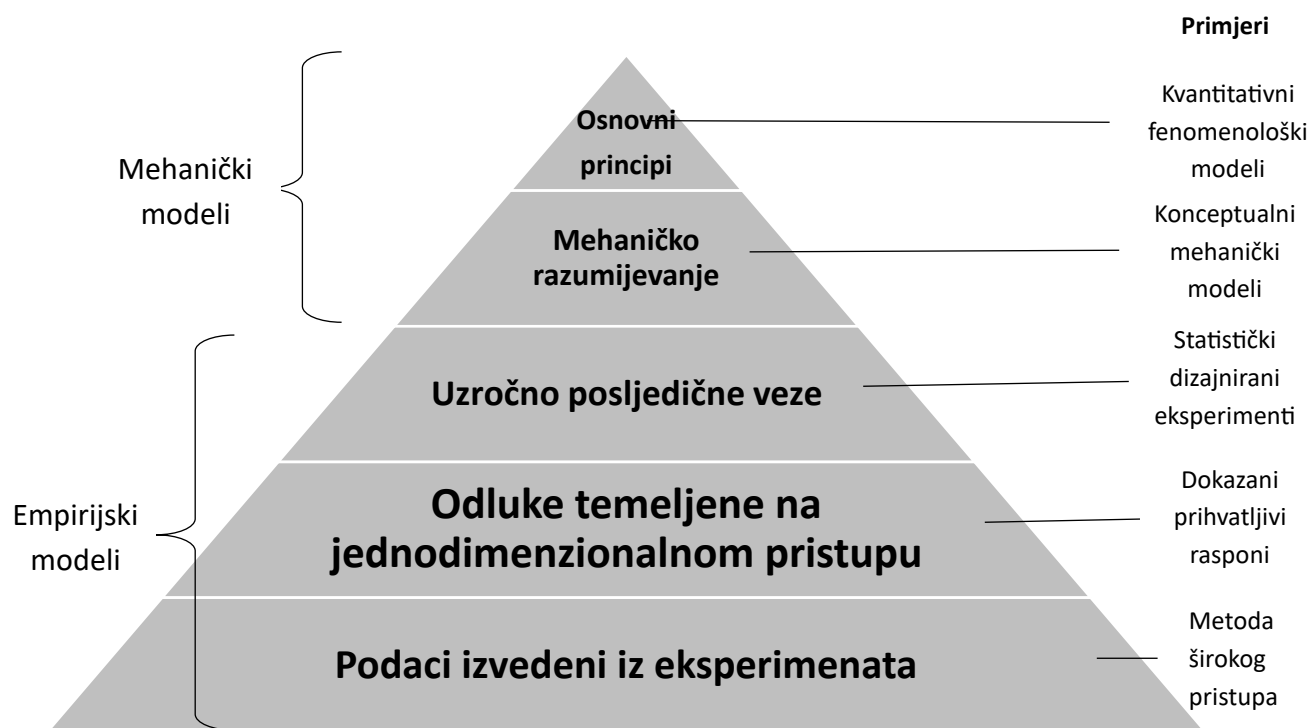
Mehanički modeli se razvijaju na temelju fundamentalnih principa mehanike i termodinamike, koristeći se skupovima jednadžbi za opisivanje osnovnih fizičkih i kemijskih fenomena. Ovi modeli mogu biti statički, gdje su nezavisni o vremenu, ili dinamički, gdje se vremenska promjena stanja sustava modelira kroz dinamiku ulaznih i izlaznih tokova. U dinamičkim modelima, promjene unutar sistema opisuju se pomoću diferencijalnih jednadžbi koje detaljno modeliraju kako se ulazni tokovi transformiraju u izlazne tokove tijekom vremena.

Mehanički modeli su neophodni za razumijevanje složenih inženjerskih i znanstvenih problema, pružajući temelje za inovacije i optimizaciju u mnogim tehničkim disciplinama (6).

Empirijski pristupi modeliranju također se mogu koristiti za predstavljanje dinamike ulaza i izlaza. Ovi modeli obično ne opisuju temeljne fizičko-kemijske fenomene, već predstavljaju dinamiku ulaza i izlaza sustava isključivo na temelju promatranih podataka. Jedno od ograničenja empirijskih modela je to što je opseg njihove primjenjivosti ograničen na varijacije prikazane u podacima koji su korišteni za razvoj modela. Stoga, predikcije iz tih modela ne mogu se pouzdano ekstrapolirati izvan raspona pokrivenog ulaznim podacima. S druge strane, prednost empirijskih modela je ta što ih je relativno lako sastaviti i riješiti, u usporedbi s mehaničkim modelima. U farmaceutskoj industriji, empirijski modeli obično se koriste za razumijevanje i kontrolu procesa (6,7).

Postoji malo pravih mehaničkih ili empirijskih modela. Svi mehanički modeli imaju određeni stupanj empirizma u sebi (npr. pretpostavke modeliranja), dok svi empirijski modeli imaju mehanički element (npr. obrazloženje za odabir ulaznih parametara koji se koriste za razvoj modela). Stoga se modeli također mogu klasificirati kao poluempirijski ili hibridni ako imaju relativno jednak omjer mehaničkih i empirijskih elemenata (6,7).

Hibridni modeli su kombinacija mehaničkih i empirijskih modela. Pristup je uključiti sve dostupno znanje o procesu u model temeljen na osnovnim principima, gdje se praznine u znanju o procesu potom predstavljaju na temelju empirijskih (tj. podacima vođenih) pristupa koji koriste dostupne eksperimentalne podatke. Primjeri hibridnih modela su korelacije za skaliranje, gdje je oblik jednadžbe izveden iz temeljnih odnosa, dok su konstante prilagođene na temelju eksperimentalnih podataka (6,7).



Shema 1: Piramida potrebnog znanja za razvoj matematičkih modela.

Značaj matematičkog modeliranja je u tome što matematički modeli omogućuju znanstvenicima da predvide ishode pod različitim uvjetima bez potrebe za skupim i vremenski zahtjevnim eksperimentima. U biologiji, ekologiji, ekonomiji, i drugim područjima, matematički modeli pomažu u razumijevanju kompleksnih interakcija unutar sustava. U inženjerstvu i tehnologiji, modeliranje je neophodno za dizajn i razvoj novih proizvoda i tehnologija (5).

Stoga je matematičko modeliranje nezaobilazan dio modernih znanstvenih istraživanja. Svojom sposobnošću da integrira različite podatke i predvidi buduće događaje, modeliranje igra ključnu ulogu u napretku znanosti i tehnologije.

## 2.1. Primjeri matematičkih modela u farmaciji

Razvoj novih lijekova i njihova učinkovita primjena oduvijek su predstavljali izazove u farmaceutskoj industriji. U suvremenom kontekstu, posebice u području imunologije, inovativne terapije sve više se oslanjaju na napredne matematičke modele. Ovi modeli imaju ključnu ulogu u optimizaciji procesa i poboljšanju učinkovitosti tretmana (7).

Uvođenje matematičkih modela u imunoterapiju označava revolucionarni korak prema personaliziranoj medicini, otvarajući nove mogućnosti za preciznije terapijske pristupe koji su

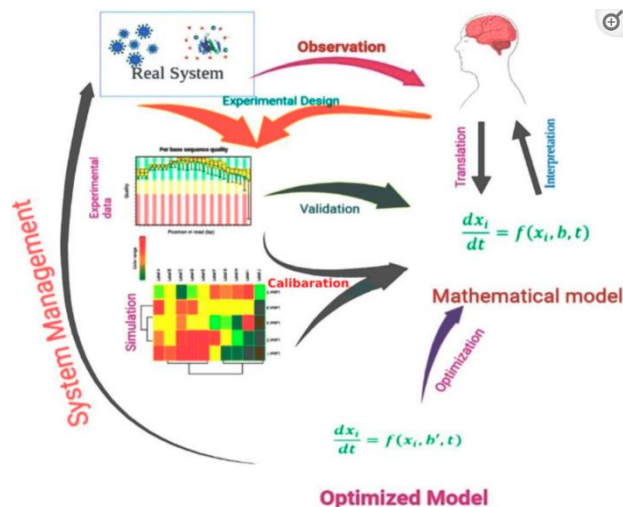
prilagođeni individualnim potrebama pacijenata. U farmaceutskoj industriji, primjena matematičkih modela proteže se kroz sve faze razvoja lijekova – od dizajna formulacije i razvojnih procesa do kontrole komercijalne proizvodnje (8).

Korištenje matematičkih modela nudi brojne prednosti, uključujući poboljšano razumijevanje bioloških i kemijskih procesa, smanjenje troškova eksperimentiranja te povećanje produktivnosti i kvalitete konačnih proizvoda. Ove prednosti dovode do bržeg i učinkovitijeg razvoja novih terapijskih rješenja, što je ključno u dinamičnom okruženju farmaceutske industrije (9).

### **2.1.1. Razvoj novog lijeka**

Lijek je vrsta prirodnog ili sintetskog spoja koja se koristi za prevenciju, liječenje ili dijagnosticiranje bolesti. Razvoj lijeka dugotrajan je proces koji zahtijeva odgovarajuću infrastrukturu i laboratorijske resurse. Započinje identifikacijom odgovarajuće ciljane mete nakon čega slijedi njena validacija, identifikacija potencijalnih kandidata za lijek te optimizacija najboljeg kandidata, kao i pretklinička i klinička istraživanja. Matematičke tehnike za otkrivanje lijekova imaju veliku vrijednost zbog predviđanja učinka potencijalnog lijeka i niske cijene u usporedbi s pretkliničkim studijama. Korištenje matematičkih modela, kao i računalnih simulacija, može biti od velike pomoći za sustavno određivanje važnosti određenog cilja ili za cjelokupno ponašanje biološkog sustava. Prvo, nedosljednosti između ponašanja predviđenog matematičkim modelom i ponašanja opaženog u stvarnim ispitivanjima mogu ukazati na komponente koje nedostaju, u kojima matematički model omogućuje razvoj kraće slike biološkog mehanizma. Iako nije jasno koji spojevi nedostaju u sustavu koji se razmatra, nalazi istraživanja matematičkog modela mogu se koristiti za utjecaj na konstrukciju dodatnih istraživanja za rješavanje problema (8-10).

Također, matematički modeli omogućuju sustavnu analizu i praćenje koncentracije lijeka u krvi. Slika 1 prikazuje proces korištenja matematičkog modela u procesu dizajna lijeka (11).



Slika 1. Shematski prikaz matematičkog modela (11).

U suvremenoj farmaceutskoj industriji, značajna pažnja posvećuje se studijama otapanja lijeka i farmakokinetским istraživanjima oslobađanja aktivnih sastojaka. Regulatorna tijela sve češće zahtijevaju detaljne podatke o brzini i profilu otpuštanja lijeka iz formulacije kako bi osigurali njegovu učinkovitost i sigurnost. U tom kontekstu, matematičko modeliranje postaje ključni alat koji omogućava precizno predviđanje stope otpuštanja lijeka iz čvrstih farmaceutskih oblika (12).

Primjena kinetičkih modela, poput onih koji opisuju količinu otopljenog lijeka  $C$  kao funkciju vremena  $f = C(t)$ , omogućava istraživačima da detaljno razumiju kako se lijek postupno oslobađa i apsorbira u organizmu. Ovi modeli su neophodni za razvoj visoko učinkovitih formulacija koje maksimiziraju terapijsku korist lijekova. Također, kinetičko modeliranje pomaže u oblikovanju točnih režima doziranja, optimizirajući time tretman i minimizirajući rizike povezane s predoziranje ili nedovoljnom učinkovitosti lijeka (13).

Kroz matematičke modele, moguće je simulirati različite scenarije i uvjete koji bi u stvarnim eksperimentima zahtijevali znatno više vremena i resursa. Ovo ne samo da ubrzava proces razvoja novih lijekova već i značajno smanjuje troškove povezane s kliničkim ispitivanjima. Istraživači mogu ažurirati i prilagoditi svoje modele temeljem realnih eksperimentalnih podataka kako bi dodatno povećali preciznost svojih predviđanja (13).

### **3. DIFERENCIJALNE JEDNADŽBE**

### 3.1. Diferencijalne jednađbe prvog reda

Ovdje ćemo iznijeti sažet pregled osnovnih pojmova diferencijalnih jednađbi, koji su nužni za razumijevanje ovog rada. Važno je napomenuti da je teorija diferencijalnih jednađbi znatno složenija i obuhvaća daleko širi spektar koncepata i metoda, no za potrebe ovog rada ograničit ćemo se na temeljne aspekte.

*Definicija 1.:* Derivacija opisuje brzinu promjene funkcije u odnosu na jednu od njezinih varijabli.

*Definicija 2:* Diferencijalna jednađba je jednađba koja povezuje nezavisnu varijablu  $x$ , nepoznatu realnu funkciju  $y$  i derivaciju nepoznate funkcije (ili njen diferencijal). Diferencijalna jednađba je obična diferencijalna jednađba ako je nepoznata funkcija, funkcija samo jedne nezavisne varijable.

Opći oblik obične diferencijalne jednađbe je

$$F \left( x, y, \frac{dy}{dx}, \frac{d^2y}{dx^2}, \dots, \frac{d^ny}{dx^n} \right) = 0$$

Diferencijalna jednađba je parcijalna diferencijalna jednađba ako je nepoznata funkcija, funkcija više nezavisnih varijabli (12).

Opći oblik parcijalne diferencijalne jednađbe je

$$\Phi \left( x, y, z, \frac{\partial z}{\partial x}, \frac{\partial z}{\partial y}, \frac{\partial^2 z}{\partial x^2}, \frac{\partial^2 z}{\partial x \partial y}, \dots, \frac{\partial^n z}{\partial y^n} \right) = 0$$

*Definicija 3:* Red diferencijalne jednađbe je red najviše derivacije (ili diferencijala) koja se pojavljuje u jednađbi.

*Definicija 4:* Funkciju  $y : I \rightarrow R$  nazivamo rješenjem diferencijalne jednađbe prvog reda

$$\varphi(x, y, y') = 0$$

na intervalu  $I \subseteq R$ , ako je  $\varphi(x, y, y') = 0$  za svaki  $x \in I$ .



Ako postoji funkcija  $f$  tako da se svako rješenje diferencijalne jednačbe  $\varphi(x, y, y') = 0$  može prikazati u obliku  $y = f(x, C)$ , za neku vrijednost konstante  $C \in R$ , onda se  $y = f(x, C)$  naziva opće rješenje te diferencijalne jednačbe. Geometrijski interpretirano, opće rješenje je familija krivulja u ravnini dana jednačbom.

Općenito možemo napisati diferencijalnu jednačbu prvog reda kao

$$\frac{dy}{dx} = f(x, y) \quad (1)$$

ili kao

$$M(x, y)dx + N(x, y)dy = 0 \quad (2)$$

Za potrebe ovog diplomskog rada ćemo navesti nekoliko karakterističnih tipova diferencijalnih jednačba:

1. diferencijalna jednačba koja se rješava metodom direktne integracije

Mali broj diferencijalnih jednačbi možemo riješiti samo direktnom integracijom. Međutim, kad tad, nakon primjene raznih metoda, diferencijalnu jednačbu dovodimo u oblik za direktno integriranje

2. diferencijalna jednačba koja se rješava metodom separacije varijabli

Ako možemo napisati (1) kao

$$dy/dx = g(x)h(y) \quad (3)$$

tada je jednačba separabilna i rješenje je dano s

$$\int dy/h(y) = \int g(x)dx + c \quad (4)$$

gdje je  $c$  konstanta.

3. linearna diferencijalna jednačbe

Opći oblik linearne diferencijalne jednačbe glasi

$$\frac{dy}{dx} + p(x)y = q(x)$$

gdje su  $p(x)$  i  $q(x)$  neprekidne funkcije. Sva rješenja  $y = y(x)$  linearne diferencijalne jednačbe imaju oblik

$$y(x) = e^{-\int p(x)dx} \left( C + \int q(x)e^{\int p(x)dx} dx \right)$$

#### 4. Bernoullijeva diferencijalna jednačba

Bernoullijeva diferencijalna jednačba ima oblik

$$\frac{dy}{dx} + p(x)y = q(x)y^n$$

Ako je  $n = 0$  ili  $n = 1$ , tada je ovo linearna diferencijalna jednačba. Ako je  $n \neq 0,1$ , tada se supstitucijom  $u = y^{1-n}$  svodi na linearnu jednačbu.

#### 5. egzaktna diferencijalna jednačba

Diferencijalna jednačba

$$M(x, y)dx + N(x, y)dy = 0$$

se naziva egzaktna ako postoji funkcija  $f(x, y)$  tako da  $\partial f / \partial x = M(x, y)$  i  $\partial f / \partial y = N(x, y)$ .

*Teorem:*

Jednačba

$$M(x, y)dx + N(x, y)dy = 0$$

je egzaktna ako i samo ako  $\partial M / \partial y = \partial N / \partial x$ .

Egzaktan diferencijalna jednačba se rješava pronalaženjem  $f(x, y)$ . Integracija  $M(x, y)$  s obzirom na  $x$  daje  $f(x, y)$  i nepoznatu funkciju  $g(y)$ . Derivacija  $f(x, y)$  obzirom na  $y$  jednaka je  $N(x, y)$  i na taj način nađemo nepoznatu funkciju  $g(y)$ . Rješenje pišemo u obliku

$$f(x, y) = C.$$

#### 6. Diferencijalna jednačba homogenog stupnja

Diferencijalna jednačba

$$M(x, y)dx + N(x, y)dy = 0$$

je homogenog stupnja ukoliko se može svesti na oblik  $\frac{dy}{dx} = h\left(\frac{y}{x}\right)$ . Rješavamo je uvođenjem supstitucije  $z = y/x$  te se početna jednačba svodi na oblik rješiv metodom separacije varijabli (13).

### 3.2. Linearne diferencijalne jednačbe drugog reda s konstantnim koeficijentima

Linearne diferencijalne jednačbe drugog reda s konstantnim koeficijentima su jedna od najvažnijih klasa diferencijalnih jednačbi koje se koriste u matematičkom modeliranju različitih fizikalnih, inženjerskih i drugih prirodnih pojava.

Opći oblik:

$$a \frac{d^2y}{dx^2} + b \frac{dy}{dx} + c y = f(x) \quad (*)$$

gdje su:

-  $a$ ,  $b$  i  $c$  konstante,

-  $y = y(x)$  nepoznata funkcija,

-  $f(x)$  funkcija koja može biti 0 (homogena jednačba) ili neka funkcija (nehomogena jednačba).

Za homogenu jednačbu, rješenje se obično pronalazi pomoću karakteristične jednačbe.

Kvadratna jednačba

$$a r^2 + b r + c = 0$$

se naziva karakteristična jednačba jednačbe (\*)

Vrste rješenja ovisno o diskriminanti. Ovisno o vrijednosti diskriminante  $\Delta = b^2 - 4ac$ ,

postoje tri vrste rješenja:

1.  $\Delta > 0$  : dva različita realna korijena, rješenje oblika:

$$y(x) = C_1 e^{r_1 x} + C_2 e^{r_2 x}$$

2.  $\Delta = 0$  : jedan dvostruki realni korijen, rješenje oblika:

$$y(x) = (C_1 + C_2x) e^{rx}$$

3.  $\Delta < 0$  : kompleksni konjugirani korijeni, rješenje oblika:

$$y(x) = e^{ax} (C_1 \cos(\beta x) + C_2 \sin(\beta x))$$

Za nehomogenu jednadžbu  $a \frac{d^2y}{dx^2} + b \frac{dy}{dx} + c y = f(x)$ , rješenje se sastoji od dva dijela:

1. Opće rješenje homogene jednadžbe  $y_h(x)$ .
2. Partikularno rješenje  $y_p(x)$ , koje ovisi o obliku funkcije  $f(x)$  (12).

### 3.3. Temelj farmakokinetičkog modeliranja

Izraz  $C(t)$  koji se spominje u kontekstu kinetičkih modela obično predstavlja funkciju koja opisuje koncentraciju otopljenog lijeka u ovisnosti o vremenu  $t$  i opisuje kako se koncentracija lijeka mijenja s vremenom. Međutim, ako želimo modelirati i analizirati promjene te koncentracije koristimo diferencijalne jednadžbe. Diferencijalna jednadžba koja bi opisala kako se koncentracija mijenja s vremenom glasi  $\frac{dC}{dt} = f(C, t)$ , gdje je  $\frac{dC}{dt}$ , derivacija koncentracije  $C$  po vremenu  $t$ , a  $f(C, t)$  je funkcija koja opisuje brzinu promjene koncentracije, ovisno o trenutnoj koncentraciji i vremenu. Ova funkcija može uključivati različite farmakokinetičke i farmakodinamičke parametre te utjecaje vanjskih faktora. Dakle,  $C(t)$  u sebi nosi informacije o koncentraciji lijeka, dok se diferencijalne jednadžbe koriste za detaljnije modeliranje dinamike te koncentracije kroz vrijeme u sklopu farmakokinetičkih studija.

Diferencijalne jednadžbe su temelj farmakokinetičkog modeliranja iz više razloga:

- omogućuju matematički precizan opis procesa apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije lijekova. Svaki od ovih procesa može biti opisan jednom ili sustavom jednadžbi koje uzimaju u obzir fiziološke faktore.
- temelj su za modeliranje koncentracijsko-vremenskih profila lijekova te omogućuju izračunavanje koncentracija lijeka u krvnoj plazmi, tkivima i organima u različitim vremenskim točkama, što je ključno za optimizaciju doziranja i minimalizaciju nuspojava.

- pomažu u predviđanju mogućih interakcija lijekova i potencijalnih nuspojava, omogućujući razvoj sigurnijih i učinkovitijih terapijskih režima.
- ključne su u personaliziranoj medicini, jer omogućavaju prilagodbu doza lijeka prema individualnim karakteristikama pacijenta, kao što su starost, masa, genetski profil i postojeće zdravstveno stanje što smanjuje rizik od predoziranja i optimizira terapijski učinak.
- u ranim fazama razvoja lijeka, kada se biraju najbolje formulacije za klinička ispitivanja, pomažu u procjeni kako različite formulacije lijeka i načini primjene utječu na njegovu farmakokinetiku
- smanjuju potrebu za opsežnim kliničkim i laboratorijskim ispitivanjima, jer omogućavaju simulaciju i predviđanje rezultata te tako značajno smanjuju troškove i vrijeme potrebno za razvoj i odobrenje novih lijekova (20).

## **4. FARMAKOKINETIKA**

Farmakokinetika je grana farmakologije koja proučava sudbinu lijeka u tijelu, odnosno proces koji lijek prolazi nakon primjene. Obuhvaća apsorpciju, distribuciju, metabolizam i eliminaciju te prikazuje promjene koncentracije lijeka u tijelu tijekom vremena. Razumijevanje načela farmakokinetike nužno je za pravilnu primjenu lijekova, njihovu sigurnost i učinkovitost. Iz terapijske perspektive, koncentracije lijeka trebaju biti dovoljno visoke da mogu proizvesti dovoljan odgovor, ali isto tako ne dovedu do toksičnosti i nuspojava. Čimbenici poput dobi, spola, genske varijabilnosti, interakcija s drugim lijekovima ili hranom također mogu znatno utjecati na farmakokinetiku (14).

Svi procesi apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije uključuju prijelaz lijeka preko staničnih membrana. Membrana se sastoji od fosfolipidnog dvosloja gdje su lanci ugljikovodika usmjereni prema središtu dvosloja te tvore kontinuiranu hidrofobnu fazu, dok su njihove hidrofilne glave usmjerene prema van. Pojedinačne lipidne molekule u dvosloju razlikuju se ovisno o određenoj membrani i mogu se pomicati bočno i organizirati s kolesterolom (npr. sfingolipidi), dajući membrani fluidnost, fleksibilnost, organiziranost, električnu otpornost i relativnu nepropusnost za visoko polarne molekule. Proteini ugrađeni u membranu u dvosloju služe kao receptori, ionski kanali i transporter za transdukciju električnih ili kemijskih signalnih putova. Mnogi od tih proteina su mete za lijekove. Stanične membrane su relativno propusne za vodu i veliki protok vode može nositi sa sobom male molekule lijeka (15).

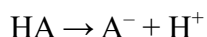
#### **4.1. Pasivna difuzija**

U pasivnom transportu, molekula lijeka bez potrebe za energijom, pasivno, prolazi kroz staničnu membranu iz područja više koncentracije u područje manje koncentracije. Proces se temelji na gradijentu koncentracije, zahvaljujući topljivosti lijeka u lipidnom dvosloju. Takav prijenos izravno je proporcionalan veličini gradijenta koncentracije, koeficijentu raspodjele lijeka između lipida i vode i površini membrane kojoj je lijek izložen. Za neionizirane lijekove, nakon stacionarnog stanja koncentracija lijeka je ista s obje strane membrane. Za ionske spojeve, koncentracija u stacionarnom stanju ovisi o elektrokemijskom gradijentu i pH vrijednosti kroz membranu, što može utjecati na različitu raspodjelu lijeka s druge membrane. Većina lijekova su slabe kiseline ili baze koje su prisutne kao topljive, difuzibilne u lipidima i u neioniziranom obliku. Stoga se transmembranska distribucija slabog elektrolita izražava s njegovim pKa (pH pri kojem je 50% elektrolita u ioniziranom obliku) i pH gradijentom (15).

Omjer neioniziranog i ioniziranog lijeka pri svakom pH lako se izračunava iz Henderson-Hasselbalchove jednadžbe:

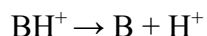
$$\log \frac{[\textit{protonirani oblik}]}{[\textit{neprotonirani oblik}]} = pK_a - pH$$

Ova jednadžba povezuje pH medija oko lijeka, konstantu kisele disocijacije lijeka ( $pK_a$ ) sa omjerom protoniranih ( $HA$  ili  $BH^+$ ) i neprotoniranih ( $A^-$  ili  $B$ ) oblika. Disocijacija kiseline se prikazuje kao



$$K_a = \frac{[A^-][H^+]}{[HA]}$$

Disocijacija protoniranog oblika baze



$$K_a = \frac{[B][H^+]}{[BH^+]}$$

U stacionarnom stanju, kiseli lijek se nakuplja na bazičnijoj strani membrane, a bazični lijek na više kiseloj strani. To je fenomen koji se naziva hvatanje iona (15).

## 4.2. Apsorpcija

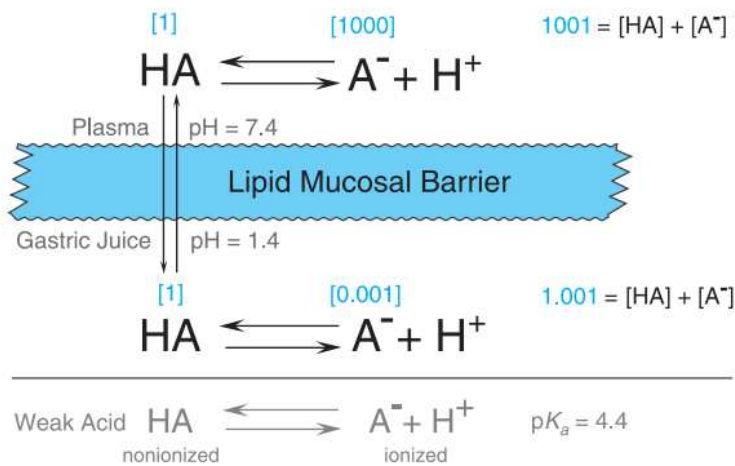
Apsorpcija je proces ulaska lijeka s mjesta unosa u sistemsku cirkulaciju. Za krute oblike, poput tableta ili kapsula apsorpciji prethodi otapanje ili disolucija. Na taj način se lijek oslobađa kako bi se apsorbirao u lokalnu cirkulaciju iz koje će se distribuirati na mjesto djelovanja. Bioraspoloživost označava dio ukupne primijenjene doze lijeka koji je nepromijenjen došao do mjesta djelovanja. Anatomski, fiziološki i patološki čimbenici mogu utjecati na bioraspoloživost te se stoga izbor načina primjene lijeka mora temeljiti na razumijevanju ovih uvjeta. Bioekvivalencija označava podudarnost dva lijeka koji sadržavaju istu djelatnu tvar u jednakoj jačini/koncentraciji i



u jednakom obliku te čija je bioraspoloživost nakon primjene jedne doze slična do te mjere da su njihova djelotvornost i sigurnost jednake (17).

#### 4.2.1. Per os primjena

Uzimanje lijeka na usta najprirodniji je i najčešći put unosa. Bioraspoloživost nakon oralne primjene lijeka uvijek je manja u odnosu na bioraspoloživost nakon intravenske primjene. Čimbenici koji u najvećoj mjeri utječu na smanjenje bioraspoloživosti nakon oralne primjene su apsorpcija lijeka i presustavni metabolizam. Apсорpcija iz gastrointestinalnog trakta je određena čimbenicima kao što su površina apsorpcije, protok krvi do mjesta apsorpcije, fizičke karakteristike lijeka (otopina, suspenzija ili čvrsti oblik), njegova topljivost u vodi i koncentracija na mjestu apsorpcije. Za lijekove u čvrstom obliku, brzina otapanja može biti ograničavajući faktor u njihovoj apsorpciji. Budući da se najveći dio apsorpcije lijeka iz gastrointestinalnog trakta odvija pasivnom difuzijom, apсорpcija je favorizirana kada je lijek u neioniziranom i lipofilnom obliku (slika 2). Bilo koji faktor koji ubrzava pražnjenje želuca vjerojatno će povećati stopu apsorpcije lijeka, dok će bilo koji čimbenik koji odgađa pražnjenje želuca imati suprotan učinak. Lijekovi koji uzrokuju iritaciju želuca ponekad se daju u oblicima za doziranje s enteričkom ovojnicom koja sprječava otapanje u kiselom želučanom sadržaju. Korištenje crijevnih obloga korisno je za lijekove poput acetilsalicilatne kiseline koji mogu izazvati značajnu iritaciju želuca (17).



Slika 2. Utjecaj pH na raspodjelu slabe kiseline između plazme i želučanog soka odvojenih lipidnom barijerom.

Presustavni metabolizam za manji broj lijekova započinje već u sluznici crijeva, a njegov veći dio zbiva se u jetri (učinak prvog prolaska kroz jetru). Lijek nakon apsorpcije iz probavne cijevi ne ide direktno u sustavnu cirkulaciju već ulazi u portalni krvotok kojim apsorbirani lijek prvo dolazi u jetru i tek nakon što tamo prođe neki metabolički put, ulazi u sustavnu cirkulaciju. Kod nekih lijekova presustavni metabolizam je zanemariv, ali kod nekih je vrlo izražen. Niska bioraspoloživost prisutna je kod lijekova s jako izraženim presustavnim metabolizmom. Neki od njih ni unatoč visokim dozama ne postižu zadovoljavajuću koncentraciju u krvi nakon peroralne primjene te se taj put unosa kod takvih lijekova i ne rabi (1,20).

#### **4.2.2. Sublingvalna primjena**

Primjena lijeka 'pod jezik' koristi se za visoko topljive lijekove i tako ih štiti od brzog metabolizma prvog prolaza. Venska drenaža iz usta vodi do gornje šuplje vene i na taj način omogućava ulaz u sustavnu cirkulaciju. Primjer je nitroglicerina, gdje je kod per os primjene presustavni metabolizam u jetri toliko izražen da onemogućava pojavu aktivnog oblika nitroglicerina u sustavnoj cirkulaciji. Međutim, većina lijekova se ne može uzimati na ovaj način jer se mogu apsorbirati nepotpuno ili pogrešno (1,20).

#### **4.2.3. Transdermalna primjena**

Primjenom lijeka kroz kožu transdermalnim flasterom postiže se kontrolirano oslobađanje lijeka, smanjuje učestalost doziranja, zaobilazi prvi prolazak kroz jetru te gastrointestinalna inaktivacija. Terminacija terapije je jednostavna, a postiže se uklanjanjem flastera. Apsorpcija lijekova ovisi o njihovoj topljivosti u lipidima te površini kože na kojoj se primjenjuju. Dermis je slabo propustan za mnoge tvari, stoga se apsorpcija lijekova događa mnogo lakše kod upaljene kože, ogoljele kože ili kože s opeklinama. Do neželjenih učinaka dolazi ako su apsorbirane tvari visoko topljive u lipidima (1,2).

#### **4.2.4. Rektalna primjena**

Mnogi lijekovi koji se primjenjuju oralno se također mogu primjenjivati rektalno u obliku supozitorija (čepića). Supozitoriji se propisuju kod povraćanja, zatvora, pacijentima koji ne mogu gutati ili imaju ograničenja prehrane te stoga ne mogu uzeti lijek na usta. Budući da je stijenka rektuma tanka, a opskrba krvlju bogata, lijek se lako apsorbira. Otprilike 50% lijeka koji je apsorbiran iz rektuma zaobilazi jetru, čime je smanjen učinak prvog prolaska (17).

#### 4.2.5. Parenteralna primjena

Primjena injekcijom (parenteralna primjena) uključuje sljedeće puteve:

- Intravenski (u venu)
- Subkutano (pod kožu)
- Intramuskularno (u mišić)
- Intratekalno (oko leđne moždine)

Lijek može biti pripremljen ili proizveden na načine koji produžavaju apsorpciju lijeka satima ili danima iz mjesta injiciranja. Takvi lijekovi se ne moraju davati toliko često kao lijekovi s bržom apsorpcijom.

Kod intravenske primjene otopina koja sadrži lijek se daje u jednokratnoj bolus dozi ili kontinuiranom infuzijom. Bitni čimbenici za apsorpciju se zaobilaze intravenskom injekcijom jer je bioraspoloživost lijekova brza i potpuna te praktički iznosi 100%. Također, distribucija lijeka je kontrolirana i može se prilagoditi odgovoru pacijenta. Otopine koje nadražuju mogu se davati samo na ovaj način jer lijek, ako se ubrizgava polako, jako se razrjeđuje krvlju, dok bi subkutane ili intramuskularne injekcije uzrokovale bol. Neželjene reakcije mogu se pojaviti kada se u plazmi i tkivu brzo postignu prolazno visoke koncentracije lijeka. Stoga postoje terapijske okolnosti u kojima je savjetuje se primjena lijeka bolusnom injekcijom (npr. primjena tkivnog aktivatora plazminogena) i okolnosti u kojima se savjetuje sporija primjena lijeka (npr. antibiotici) (18).

Kod subkutane ili potkožne primjene, nakon ubrizgavanja lijek prolazi u kapilare i putuje krvotokom ili u krvotok dospijeva limfom. Ova primjena se koristi za lijekove koji sadrže proteine koji bi se inače kod oralne primjene razgradili u probavnom sustavu. Injekcija lijeka u potkožno mjesto može se koristiti samo za lijekove koji ne iritiraju tkivo; inače može doći do jake boli, nekroze i ljuštenja tkiva. Stopa apsorpcije je nakon subkutane injekcije često stalna i spora stoga daje produljeni učinak lijeku (17,18).

Intramuskularna primjena poželjnija je od potkožne kada su potrebne veće količine lijeka ili kad su lijekovi hidrosolubilni. Lijekovi se obično ubrizgavaju u deltoid, vastus lateralis i gluteus maximus. Koliko brzo se lijek apsorbira u krvotok ovisi o brzini protoka krvi kroz mišiće i udjelu

masnog tkiva na mjestu injektiranja. Apsorpcija se može stimulirati grijanjem, masažom i vježbanjem (17,18).

Intratekalna primjena se koristi kada lijek treba postići brze ili lokalne učinke na moždanoj ovojnici ili cerebrospinalnoj osovini, jer krvno-moždana barijera i barijera krv-cerebrospinalna tekućina često sprječavaju ili usporavaju ulazak lijekova u središnji živčani sustav. Anestetici i analgetici (kao što je morfin) ponekad se daju na ovaj način. Tumori mozga mogu se liječiti izravnom intraventrikularnom primjenom lijeka (17,18).

#### **4.2.6. Ostali načini primjene**

U ostale načine primjene spadaju pulmonarni put primjene i topikalna primjena lijeka.

Plinoviti i hlapljivi lijekovi mogu se udahnuti i apsorbirati kroz plućni epitel i sluznice respiratornog trakta. Pristup cirkulaciji ovim putem je brz jer je površina pluća velika i izbjegava se metabolizam prvog prolaza. Pod pulmonarnu primjenu podrazumijevamo inhalacijski put i nebulizaciju (17,18).

Lijekovi koji se primjenjuju inhalacijom kroz usta moraju se atomizirati u manje kapljice tako da mogu proći kroz dušnik i dospjeti u pluća. Manje kapljice prodiru dublje, što povećava količinu apsorbiranog lijeka. Unutar pluća se apsorbiraju u krvotok. Ova metoda se obično koristi za liječenje astme korištenjem inhalatora te kod primjene opće anestezije (17,19).

Nebulizacija zahtijeva upotrebu posebnih uređaja, najčešće ultrazvučnih ili mlaznih nebulizatora. Pravilno korištenje uređaja pomaže povećati količinu lijeka koja se isporučuje u pluća. Pravilno korištenje uređaja pomaže prevenciji nuspojava (19).

Lijekovi se primjenjuju topikalno radi njihovih lokalnih učinaka. Primjena može biti na sluznice nazofarinksa, orofarinksa, vagine, debelog crijeva, uretre i mokraćnog mjehura, na kožu i u oko (19).

Da bi se lijek mogao udahnuti i apsorbirati kroz tanku nosnu sluznicu, mora se atomizirati u sitne kapljice. Nakon apsorpcije ulazi u krvotok. Lijekovi koji se primjenjuju ovim putem obično djeluju brzo, a neki od njih mogu nadražiti nosne puteve (18).

Određeni lijekovi se ženama daju vaginalno u obliku otopina, tableta, kreme, gela, supozitorija ili prstena. Lijek se polako apsorbira kroz vaginalnu stijenku. Ovaj put se često koristi

za davanje estrogena ženama tijekom menopauze za ublažavanje vaginalnih simptoma kao što su suhoća, bol i crvenilo (18).

Lijekovi koji se primjenjuju na kožu se obično primjenjuju zbog lokalnih učinaka i stoga se najčešće koriste za liječenje površinskih poremećaja kože, kao što su psorijaza, ekcem, različite infekcije kože, virusne, bakterijske ili gljivične, svrbež te kod suhe kože. Ovisno o konzistenciji raznih pomoćnih tvari, pripravak može biti mast, krema, losion, otopina, prašak ili gel (18).

Oftalmološki lijekovi koriste se zbog svojih lokalnih učinaka koji zahtijevaju apsorpciju lijeka kroz rožnicu. Infekcija ili trauma rožnice dovode do brže apsorpcije. Ovisno o pomoćnim tvarima pripravci postoje u obliku kapi, masti i gela. Kapi za oko, iako najjednostavnije za upotrebu, mogu dovesti do nepotpune apsorpcije. Pripravci gela i masti ostvaruju duži kontakt lijeka s površinom oka, ali mogu zamutiti vid. Na raspolaganju su i čvrsti umetci koji osiguravaju kontinuirano i polagano otpuštanje lijeka (18).

### **4.3. Distribucija**

Nakon apsorpcije ili intravenske primjene lijeka, nastupa distribucija ili raspodjela u tkiva ovisno o određenim fizikalno-kemijskim svojstvima lijeka. Srčani minutni volumen, lokalni protok krvi, propusnost kapilara, lokalne vrijednosti pH, volumen tkiva i particijski odnosi između krvi i tkiva određuju brzinu distribucije i potencijalnu količinu lijeka raspodijeljenog u tkiva. Distribucijska ravnoteža između krvi i tkiva nastupa kad je brzina ulaska jednaka brzini izlaska te se postiže brže u bogato prokrvljenim područjima, ali limitirajući čimbenik može biti difuzija kroz membrane. Primarno jetra, bubrezi, mozak i drugi dobro prokrvljeni organi primaju većinu lijeka, dok do mišića, masnog tkiva i kože stižu sporije. Ova druga faza distribucije može zahtijevati nekoliko minuta do nekoliko sati prije nego što koncentracija lijeka u tkivu bude u ravnoteži s onom u krvi. Nakon uspostavljanje ravnoteže, koncentracija lijeka u tkivu i izvanstaničnoj tekućini ovisi o plazmatskoj koncentraciji. Druga faza također uključuje daleko veći udio tjelesne mase nego početna faza i općenito čini većinu ekstravaskularno distribuiranog lijeka. Uz iznimke poput mozga, difuzija lijeka u intersticijsku tekućinu događa se brzo. Raspodjelom lijeka između krvi i tkiva se određuje koeficijent raspodjele. Metabolizam i izlučivanje događaju se istodobno s distribucijom, što cijeli proces čini dinamičnim i složenim (19).

### 4.3.1. Vezanje za proteine plazme

U krvotoku se lijekovi prenose kao slobodni (nevezani) lijek ili vezani za proteine plazme ili krvne stanice. Tkivna distribucija lijeka ovisi o stupnju njegovog vezanja za proteine plazme i o vezanju u tkivima. Samo nevezani dio lijeka raspoloživ je za pasivnu difuziju u ekstravaskularno područje ili tkiva, gdje dolazi do farmakoloških učinaka. Stoga koncentracija nevezanog lijeka u sustavnom krvotoku određuje koncentraciju lijeka na mjestu djelovanja pa stoga i djelotvornost. Albumin je glavni prijenosnik kiselih lijekova, dok  $\alpha 1$ -kiselni glikoprotein veže bazične lijekove. Udio ukupnog vezanog lijeka za proteine plazme određen je koncentracijom lijeka, afinitetom veznih mjesta za lijek te brojem veznih mjesta. Za većinu lijekova terapijski raspon koncentracija u plazmi je ograničen; stoga su udio vezanog i slobodnog lijeka relativno konstantni. Udio vezanog lijeka za proteine plazme može biti pod utjecajem bolesti kao što je hipoalbuminemija. Stanja poput raka, artritisa ili Crohnove bolesti, u svojim akutnim fazama mogu dovesti do povišenih razina  $\alpha 1$ -kiselog glikoproteina i na taj način pojačanog vezanja bazičnih lijekova (18,19).

Mnogi se lijekovi natječu s endogenim tvarima ili s lijekovima sličnih fizikalno-kemijskih karakteristika kako bi se vezali za proteine. Toksičnost lijekova temeljena na konkurenciji za vezna mjesta među lijekovima nije od kliničkog značaja za većinu terapeutika. Međutim, za lijekove s uskim terapijskim indeksom, kao što je varfarin, nakon primjene doze konkurentnog lijeka može nastupiti zabrinjavajuća promjena koncentracije slobodnog lijeka koja može dovesti do glavne nuspojave, krvarenja (17,19).

Važno je da vezanje lijeka za proteine plazme ograničava njegovu koncentraciju u tkivima i na taj način djelovanje jer samo slobodna frakcija lijeka može prijeći preko staničnih membrana. Nakon postizanja ravnoteže, koncentracija aktivnog, nevezanog lijeka u unutarstaničnoj tekućini je jednaka onaj u plazmi, ako se radi o pasivnom transportu. Vežanje lijeka za proteine plazme također ograničava glomerularnu filtraciju lijeka, njegov metabolizam te klirens (19).

### 4.3.2. Vežanje za tkiva

Mnogi se lijekovi nakupljaju u tkivima u višim koncentracijama od onih u ekstracelularnim tekućinama i krvi. Lijekovi se najčešće vežu za stanične proteine, fosfolipide ili nukleinske kiseline. Veliki dio lijeka u tijelu može biti vezan na ovaj način i služiti kao rezervoar koji može produžiti učinak lijeka jer tkiva otpuštaju nakupljeni lijek kako mu koncentracija u plazmi opada. Lijek u stanici u ravnoteži je s onim u plazmi; kako se lijek eliminira iz organizma, tako se i stanični

dio premješta u plazmu. Mnogi lijekovi topljivi u lipidima pohranjuju se u mastocitima. Kako je masno tkivo slabo prokrvljeno, uspostavljanje ravnoteže traje dugo, osobito ako je lijek jako lipofilan (19).

#### **4.3.3. Redistribucija**

Redistribucija ili preraspodjela lijeka s mjesta njegova djelovanja u druga tkiva može dovesti do prestanka njegovog učinka. Redistribucija se uzima u obzir kod izrazito liposolubilnih lijekova koji djeluju na mozak ili kardiovaskularni sustav, ali se primjenjuju brzo intravenskom injekcijom ili inhalacijom. Lijek koji je visoko topljiv u lipidima postiže svoju maksimalnu koncentraciju u mozgu unutar nekoliko sekundi nakon intravenske injekcije, zatim koncentracija u plazmi pada kako lijek difundira u druga tkiva, poput mišića. Koncentracija lijeka u mozgu prati koncentraciju u plazmi jer se lijekovi slabo vežu za stanične komponente mozga. Na primjer, tiopental, brzo ulazi u mozak nakon jednokratne intravenske injekcije i ima izražen i brz anestetski učinak; učinak mu završava u roku od nekoliko minuta, jer se lijek preraspodjeljuje u slabije prokrvljeno masno tkivo. Potom se sporo otpušta iz masnih depoa, zadržavajući subanestetske razine u plazmi. Ove razine mogu postati značajne ako se doze tiopentala ponavljaju jer se velike količine lijeka pohranjuju u masnom tkivu. Stoga pohrana u masno tkivo u početku smanjuje trajanje učinka lijeka, ali ga nakon toga produljuje (17).

#### **4.3.4. Krvno-moždana barijera**

Posebna građa kapilara središnjeg živčanog sustava, koja se bitno razlikuje od građe kapilara u drugim dijelovima tijela, osnova je krvno-moždane barijere. Zbog takve građe cerebralnih kapilara transport se mora zbivati transcelularno. Mehanizmi pomoću kojih se odvija transport su: pasivna difuzija liposolubilnih lijekova niz koncentracijski gradijent, transportni sustavi koji omogućuju ulazak hidrofilnijih i većih molekula i transportni sustavi koji omogućuju povratak molekula iz intersticija mozga i likvora u krv. Dakle, neto ulazak u mozak ovisi o razlici između količine lijeka koji ulazi u mozak i količini lijeka koji se ponovno vraća iz intersticija mozga u krv. Fosfolirani glikoprotein (P-glikoprotein; P-gp) i polipeptidni transporter organskih aniona dva su najvažnija transportna sustava koji omogućuju izbacivanje različitih molekula iz intersticija mozga natrag u krv i na taj način štite mozak. Ulazak lijeka u likvor, ovisi najviše o vezanju za proteine plazme, stupnju ionizacije te o lipidno/vodenom particijskom koeficijentu lijeka. Brzina ulaska u mozak manja je kod lijekova koji se opsežno vežu za proteine plazme i

gotovo ne postoji za ionizirane oblike slabih kiselina i lužina. Budući da je središnji živčani sustav jako dobro prokrvljujen, brzina raspodjele lijeka najviše ovisi o propusnosti krvno-moždane barijere (17,18).

#### **4.3.5. Prolaz lijekova kroz placentu**

Placenta je organ koji čini jedinstveni membranski sustav koji odvaja krv majke i fetusa. Funkcije placente su respiracijske, nutritivne, filtracijske i eliminacijske. Prijenos lijekova kroz placentu od ključne je važnosti jer lijekovi mogu uzrokovati anomalije u razvoju fetusa. Glavni čimbenici koji mogu utjecati na prijenos lijeka kroz placentu su: liposolubilnost, volumen vezanja za proteine plazme, molekularna masa i stupanj ionizacije. Fetalna plazma je nešto kiseliya (pH 7,0–7,2 naspram 7,4), tako da dolazi do „hvatanja iona“ osnovnih lijekova. Teorija da je placenta apsolutna prepreka za lijekove je potpuno netočna. Lijekovi većinom prolaze pasivnom difuzijom, ali postoje i inluksni transporteri koji olakšavaju ulazak lijeka u krv fetusa te je fetus u određenoj mjeri izložen svim lijekovima koje uzima majka (18,19).

#### **4.4. Metabolizam**

Metabolizam ili biotransformacija lijeka neophodan je proces za njegovu eliminaciju iz tijela te za prekid biološke i farmakološke aktivnosti. Općenito, reakcije biotransformacije stvaraju polarnije, neaktivnije metabolite koji se lako izlučuju iz tijela. Međutim, u nekim slučajevima nastaju metaboliti s jakim biološkim djelovanjem ili toksičnim svojstvima. Prolijek je neaktivna ili slabo aktivna molekula koja ima aktivni metabolit s ciljem da se što učinkovitije dostavi na mjesto djelovanja (20).

Metabolizam lijeka ili reakcije biotransformacije klasificiraju se kao dvije faze. Reakcije prve faze uključuju stvaranje nove ili modificirane funkcionalne skupine ili razgradnju (oksidacija, redukcija, hidroliza, dezaminacija). Najvažniji enzimski sustav za metabolizam I. faze je citokrom P-450. Riječ je o mikrosomskoj superporodici izoenzima koji kataliziraju oksidiranje mnogih lijekova. Interakcije lijekova na razini metabolizma su bazirane na indukciji ili inhibiciji ovih enzima. Induktori CYP enzima dovode do ubrzanog metabolizma i na taj način smanjuju učinkovitost drugih lijekova, dok inhibitori CYP enzima usporavaju metabolizam drugog lijeka čime mogu dovesti do njegove toksičnosti i nuspojave (20,21).



Metabolički kapacitet CYP450 se starenjem snižava zbog smanjenja volumena i prokrvljenosti. Stoga, lijekovi koji se metaboliziraju na ovaj način postižu više koncentracije lijeka i imaju produljeni poluživot. Budući da je jetra u novorođenčadi samo djelomično razvijena i u ovoj dobnoj skupini javljaju se poteškoće s metabolizmom mnogih lijekova (21).

Reakcije druge faze ili biosintetske reakcije se odnose na konjugaciju molekule lijeka s endogenom tvari kao što su aminokiselina glicin, glukuronska ili sumporna kiselina. Metaboliti nastali sintetskim reakcijama su polarniji i brže se izlučuju bubrezima (putem urina) i jetrom (putem žuči). Glukuronidacija je najčešća reakcija II. faze. Glukuronidi se izlučuju u žuč i eliminiraju putem urina. Stoga konjugiranje pretvara većinu lijekova u topljivije spojeve, koje bubrezi lakše izlučuju. Konjugacijom s aminokiselinama glutaminom ili glicinom nastaju konjugati koji se brzo izlučuju putem urina, ali slabije putem žuči. Konjugacija se također može postići acetilacijom ili sulfatacijom. Sulfatni esteri su polarni i dobro se izlučuju urinom (20).

Neki lijekovi podliježu reakcijama samo jedne od ove dvije faze. Broj "jedan" i "dva" odražava funkcionalnu klasifikaciju te ne znači da reakcije moraju ići nužno ovim redoslijedom. Enzimski sustavi uključeni u biotransformaciju lijekova lokalizirani su prvenstveno u jetri, iako svako ispitano tkivo ima neke metaboličke aktivnosti (21).

Brzina metabolizma pojedinih lijekova se razlikuje među pacijentima. Na te individualne razlike utječu genetski čimbenici, prateće bolesti (posebno kronične bolesti jetre i uznapredovalo popuštanje funkcije srca) te interakcije lijekova. Ovisno o genskim varijacijama razlikujemo sljedeće fenotipove:

- spori metabolizatori – zbog smanjenog metabolizma i stoga povišenih koncentracija lijeka u organizmu može nastati više nuspojava kod prosječnih doza, ali i izostanak djelovanja kod primjene prolijekova zbog neaktivnosti enzima
- srednje brzi metabolizatori – doziranje lijekova treba prilagoditi, moguće su nuspojave u nešto manjem opsegu
- brzi/normalni metabolizatori – pokazuju očekivani učinak kod primjene prosječnih doza lijeka
- vrlo brzi metabolizatori – zbog ubrzanog metabolizma i prebrze razgradnje je moguć izostanak postizanja terapijskih koncentracija i učinkovitosti lijeka, a postoji i rizik od nuspojava kod uzimanja prolijekova zbog predoziranja

Svrha genske analize je kako bi se optimizirala terapija lijekovima te imala najbolji učinak uz minimalne nuspojave.

## **4.5. Eliminacija**

Eliminacija lijeka je uklanjanje lijeka iz tijela. Lijekovi se izlučuju nepromijenjeni ili nakon niza metaboličkih kemijskih reakcija. Većina lijekova i njihovi metaboliti, posebno hidrofilni, eliminiraju se putem bubrega u urin, dok se ostali eliminiraju izlučivanjem u žuč, slinu, znoj, majčino mlijeko te izdahnuti zrak. Izlučivanje lijekova u majčinom mlijeku je značajno samo zbog toga što lijek može utjecati na dojenče. Izlučivanje u izdahnutom zraku je glavni način eliminacije inhalacijskih anestetika (17,21).

### **4.5.1. Renalna ekskrecija**

Izlučivanje lijekova i metabolita urinom uključuje tri različita procesa: glomerularnu filtraciju, aktivnu tubularnu sekreciju i pasivnu tubularnu reapsorpciju. Promjene u ukupnoj bubrežnoj funkciji utječu na sva tri procesa u sličnoj mjeri. U novorođenčadi, bubrežna funkcija je niska u usporedbi s tjelesnom masom, ali brzo sazrijeva nakon rođenja. Tijekom odrasle dobi dolazi do polaganog opadanja bubrežne funkcije, tako da u starijih bolesnika može biti prisutan značajan stupanj funkcionalnog oštećenja. Funkcija bubrega može biti narušena visokim krvnim tlakom, šećernom bolešću i ponavljajućim infekcijama bubrega. Kod ljudi sa smanjenom bubrežnom funkcijom, "normalna" doza lijeka koji se prvenstveno eliminira putem bubrega može biti previsoka i izazvati nuspojave. Stoga se smanjuje doza lijeka na temelju iznosa smanjenja bubrežne funkcije pacijenta (21).

Količina lijeka koja filtracijom ulazi u lumen tubula ovisi o brzini glomerularne filtracije i volumenu vezanja lijeka u plazmi jer se filtrira samo slobodni lijek. Membranski transporteri su odgovorni za reapsorpciju lijeka iz lumena tubula natrag u sistemsku cirkulaciju. U proksimalnim i distalnim tubulima, neionizirani oblici slabih kiselina i baza prolaze pasivnom reapsorpcijom. Budući da su tubularne stanice manje propusne za ionizirane oblike, pasivna reapsorpcija tih tvari ovisi o pH. Kada urin postaje lužnatiji, slabe kiseline su u velikoj mjeri ionizirane i stoga se izlučuju brže i u većoj mjeri. Kada se urin zakiseli, udio ioniziranog lijeka se smanjuje, a izlučivanje se također smanjuje. Alkalizacija i zakiseljavanje urina imaju suprotne učinke na izlučivanje slabih baza. U liječenju trovanja lijekovima, izlučivanje nekih lijekova može se ubrzati odgovarajućom alkalizacijom ili zakiseljavanjem urina (20).

#### 4.5.2. Bilijarna ekskrecija

Određeni lijekovi se iz jetre izlučuju u žuč odakle se uklanjaju iz organizma fecesom ili reapsorbiraju u krvotok enterohepatičkom cirkulacijom. Bilijarna ekskrecija je bitna za određene kiseline, baze, liposolubilne lijekove te nastupa nakon konjugacije. Ako jetra ne funkcionira normalno, potrebno je prilagoditi dozu lijeka koji se eliminira na taj način. Međutim, ne postoje jednostavni načini za procjenu koliko dobro će jetra metabolizirati (a time i eliminirati) lijekove, kao što postoje za procjenu funkcije bubrega (21).

Lijek izlučen u žuč i tanko crijevo, može se reapsorbirati u crijevima zbog enterohepatičke cirkulacije. Konjugat iz jetre i žuči ide u crijevo, gdje ga dekonjugiraju bakterije crijevne flore. Dekonjugirani lijek se vraća portalnim krvotokom natrag u jetru i ponovno biva konjugiran i izlučen putem žuči u crijevo. Cijeli ciklus se opet ponavlja – lijek kruži na relaciji crijevo-jetra. Na taj način se produljuje djelovanje određenih lijekova te može doći do njihovog nakupljanja. Enterohepatička cirkulacija je važan mehanizam očuvanja tvari poput vitamina D, B12, folne kiseline i steroida, ali je prisutna i kod primjene oralnih kontraceptiva ili indometacina. Potreban je oprez kod istovremene primjene s antibioticima jer oni mogu poremetiti crijevnu floru koja je zadužena za dekonjugaciju i samim time enterohepatičku cirkulaciju (17).

#### 4.6. Farmakokinetički parametri

Farmakokinetički parametri pobliže opisuju kako lijek djeluje u tijelu. Najvažniji su:

- $C_{max}$  -maksimalna koncentracija lijeka u plazmi
- $t_{max}$  - vrijeme potrebno da lijek postigne svoju maksimalnu koncentraciju u plazmi
- AUC (*area under curve*; površina ispod krivulje) - površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme, koja predstavlja ukupnu izloženost lijeku
- $t_{1/2}$  (poluvrijeme) - vrijeme potrebno da se koncentracija lijeka u plazmi smanji za pola
- CL (klirens) - volumen plazme koji je u potpunosti eliminirao lijek po jedinici vremena; odražava brzinu eliminacije lijeka podijeljenu s koncentracijom u plazmi
- $V_d$  (volumen distribucije) - omjer između količine lijeka u tijelu (dana doza) i koncentracije lijeka (C) izmjerene u krvi ili plazmi; prividni volumen distribucije u kojem bi se lijek rasporedio ako bi se koncentrirao u cijelom tijelu kao u plazmi

Kinetika lijeka ovisi o kemijskim karakteristikama lijeka i osobinama pacijenta. Neki čimbenici poput bubrežne funkcije, genetskih osobina, dobi i spola, mogu se upotrijebiti za predviđanje farmakokinetičkih parametara u populaciji. Primjerice, poluvijek nekih lijekova može biti značajno dulji u starijih osoba. Utjecaji individualnih čimbenika kao što su zatajenje bubrežne funkcije, pretilost, zatajenje jetrene funkcije ili dehidracija mogu biti predvidljivi. Zbog individualnih razlika, primjena lijeka mora biti utemeljena na potrebama svakog pojedinog pacijenta. Poznavanje farmakokinetičkih načela omogućava točniju i bržu prilagodbu doze, a njihova primjena s ciljem individualizacije farmakoterapije se naziva terapijsko praćenje koncentracije lijeka (20).

## **5. FARMAKOKINETIČKI MODELI**

Farmakokinetički modeli su teorijski prikazi koji olakšavaju razumijevanje kako se lijek ponaša u tijelu nakon njegove primjene. Približavaju procese apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije. Predviđaju koncentraciju lijeka u raznim tjelesnim tekućinama (plazmi, tkivima, urinu) i pružaju korelaciju između koncentracije lijeka i njegove farmakološke aktivnosti. Na taj način omogućuju izračun optimalnog režima doziranja za pojedinog pacijenta te sprječavaju mogućnost nakupljanja samog lijeka ili njegovog metabolita u organizmu. Procjenjuju bioekvivalenciju između različitih farmaceutskih oblika lijeka i pomažu pri odabiru najboljega te također opisuju interakcije lijekova (16).

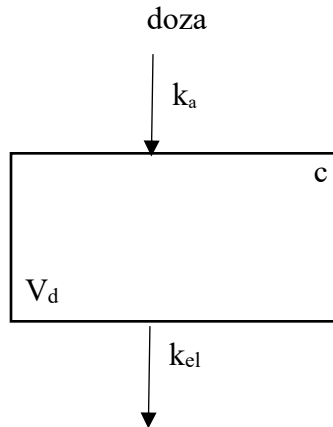
## **5.1. Prostorni model**

Prostor je skupina tkiva sa sličnim protokom krvi i afinitetom lijeka za tkivo. On nije anatomski ni fiziološki već teoretska regija. Smatra se da se naše tijelo sastoji od nekoliko prostora koji su međusobno reverzibilno povezani. Ovaj model pruža vizualni prikaz procesa uključenih u raspodjelu lijeka te pomoću jednadžbi opisuje promjene koncentracije lijeka u svakom prostoru. Međutim, vrsta prostornog modela može ovisiti o putu primjene, stoga lijek primijenjen intravenski se može ponašati prema jednodimenzionalnom modelu, dok taj isti lijek primijenjen oralnim putem može slijediti dvodimenzionalni model (1,9).

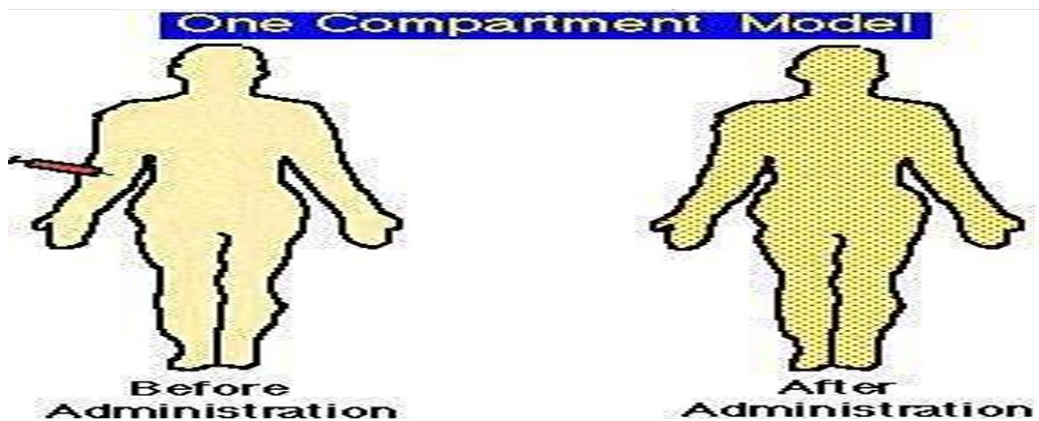
Postoje dvije vrste prostora („odjeljaka“), centralni i periferni. Centralni prostor uključuje plazmu i dobro prokrvljena tkiva, poput srca, mozga, bubrega i jetre, dok periferni prostor obuhvaća slabo prokrvljena tkiva kao što su masno i koštano tkivo (9).

### **5.1.1. Jednodimenzionalni model**

Jednodimenzionalni model je najjednostavniji i najčešće rabljeni model. Predstavlja brzu i ravnomjernu raspodjelu lijeka i njegovo ravnomjerno izlučivanje iz jednog cjelovitog prostora, tj. teoretske homogene regije, što može biti plazma ili izvanstanična tekućina. Ovaj model pojednostavljuje stvarne fiziološke procese pretpostavkom da se lijek distribuira brzo i ravnomjerno kroz sve tjelesne tekućine i tkiva, uspostavlja se ravnoteža između plazme i izvanstaničnog prostora te u bilo kojem trenutku nakon primjene lijeka, koncentracija lijeka u prostoru je jednolika, kao što je prikazano na shemi 2 i slici 3 (1,9).

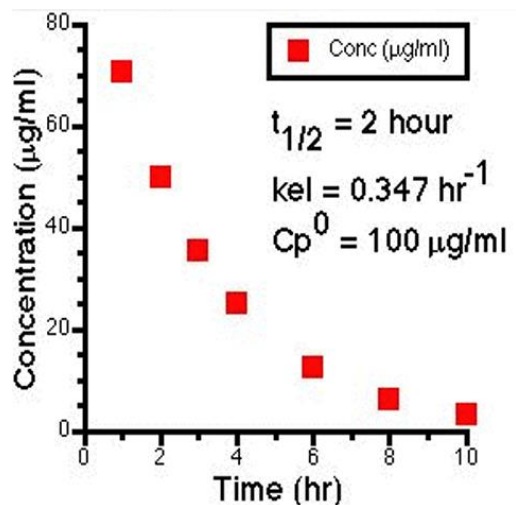


Shema 2: Određena doza lijeka ulazi u prostor, njegova apsorpcija ovisi o konstanti apsorpcije,  $k_a$  (za intravensku primjenu  $k_a = 1$ ). Istodobno se lijek iz prostora izlučuje te stupanj izlučivanja ovisi o konstanti eliminacije,  $k_{el}$ . Lijek se ravnomjerno raspoređuje po cijelom volumenu prostora te volumen distribucije lijeka ( $V_d$ ) odgovara veličini prostora. Koncentracija lijeka u prostoru ( $c$ ) ovisi o prethodna tri parametra.

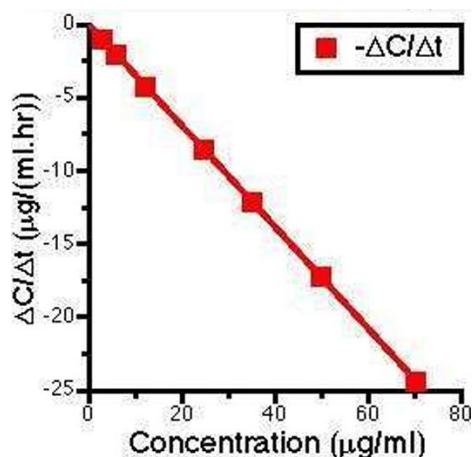


Slika 3. Prikaz jednodprostornog modela te jednolike raspodjele u cijelom prostoru (1).

Mehanizmi jednodprostornog modela su kinetika prvog reda, dakle kinetika koja ovisi o koncentraciji lijeka te linearna kinetika što znači da se brzina metabolizma i eliminacije lijeka mijenja proporcionalno s preostalom koncentracijom lijeka u organizmu (graf 1 i 2).



Graf 1. Koncentracija lijeka u organizmu se s vremenom smanjuje radi eliminacije.



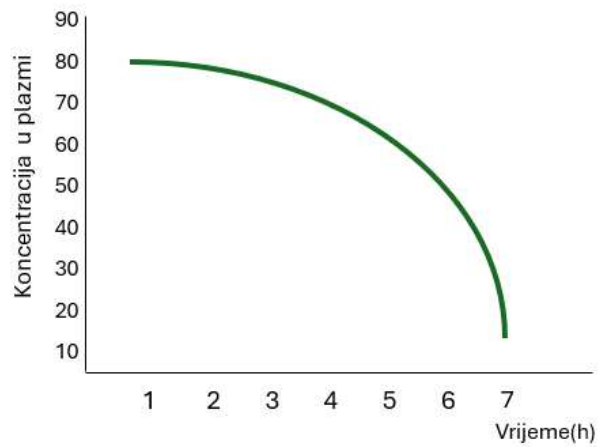
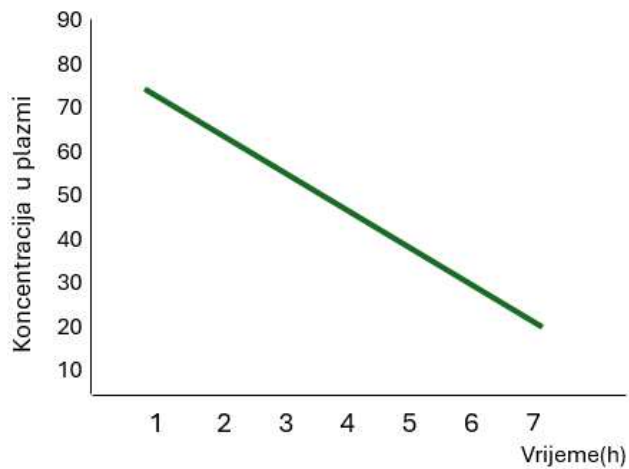
Graf 2. Linearna kinetika: brzina promjene koncentracije lijeka u vremenu je proporcionalna koncentraciji.

Međutim, postoje lijekovi koji su iznimke te se izlučuju kinetikom nultog reda. Ta kinetika je ovisna o kapacitetu nekog enzimskog sustava, crpke i slično. Količina izlučenog lijeka u jedinici vremena uvijek je ista bez obzira na njegovu koncentraciju u plazmi (1). Stoga je kod nulte kinetike na aritmetičkom grafu linearni prikaz, dok semilogaritamski prikaz daje krivulju konveksnog oblika (graf 3). Primjer takvog lijeka je alkohol. Proces se opisuje sljedećom jednačinom:

$$V_p = \frac{dC}{dt}$$

gdje je  $V_p$  - kapacitet procesa





Graf 3. Kinetika nultog reda.

Krivulja koncentracije lijeka u plazmi u funkciji vremena prikazana je aritmetički (gore) i semilogaritamski (dolje).

Konzentracija se smanjuje linearno. Nagib krivulje je ovisan o kapacitetu procesa ( $V_p$ ).

Određeni lijekovi poput fenitoina imaju vrlo varijabilnu konstantu eliminacije stoga je kretanje njihovih koncentracija u krvi dosta nepredvidljivo unatoč konstantnom režimu doziranja te ne pripadaju nijednoj kinetici izlučivanja (1).

### 5.1.1.1. Intravenska primjena

Promjena koncentracije lijeka u vremenu definira se kao:

$$\frac{dX}{dt} = \text{stopa apsorpcije} - \text{stopa eliminacije}$$

s obzirom na to da je kod intravenske primjene apsorpcija potpuna slijedi:

$$\frac{dX}{dt} = -\text{stopa eliminacije}$$

Stopa eliminacije slijedi kinetiku prvog reda te je opisuje diferencijalna jednačba prvog reda koja ima rješenje u obliku eksponencijalne funkcije:

$$\frac{dX(t)}{dt} = -k_{el} \cdot X(t) \quad (1)$$

gdje je:

$k_{el}$  – konstanta eliminacije,

$X(t)$  - koncentracija lijeka u prostoru u vremenu  $t$ ,

$\frac{dX(t)}{dt}$  - brzina promjene koncentracije lijeka u vremenu  $t$

Prema kinetici prvog reda promjena koncentracije lijeka u prostoru proporcionalna je trenutnoj koncentraciji, a negativni predznak ukazuje na pad koncentracije s vremenom.

Integriranjem jednačbe (1) dobijemo sljedeće:

$$\ln X = \ln X_0 - k_{el} \cdot t \quad (2)$$

gdje je  $X_0$  - početna količina lijeka u prostoru u vremenu  $t = 0$ , odmah nakon primjene lijeka.

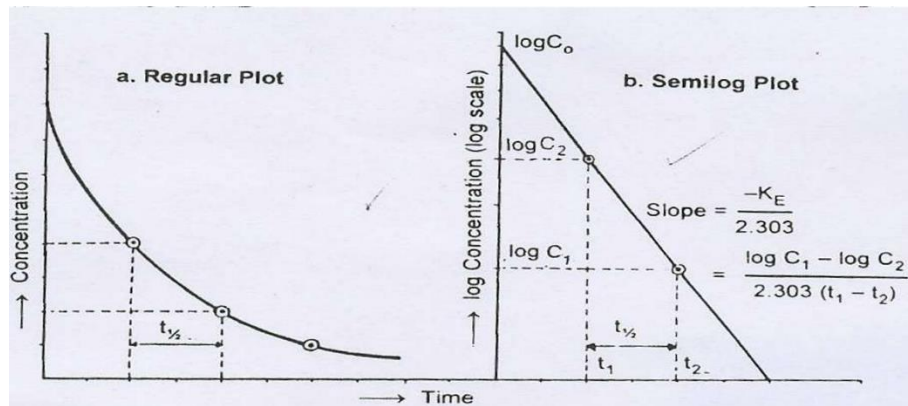
Daljnijim izvodima se dobije:

$$X(t) = X_0 \cdot e^{-kt} \quad (3)$$

Logaritmiranjem (3) se dobije:

$$\log X = \log X_0 - \frac{k_{el} \cdot t}{2,303} \quad (4)$$

Jednadžbe (2) i (4) prikazuju jednadžbu pravca gdje je u semilogaritamskom prikazu nagib pravca ovisan o konstanti eliminacije,  $k_{el}$ . Što je konstanta veća, veći je nagib i brža je eliminacija i obratno. Ako je u semilogaritamskom prikazu korišten prirodni logaritam ( $\ln$ ), konstanta eliminacije ( $k_{el}$ ) potpuno odgovara nagibu pravca, kao što je prikazano u jednadžbi (2), dok kod korištenja logaritma po bazi 10 ( $\log$ ) je potrebna korekcija kao što prikazuje jednadžba (4).



Slika 4. a. Prikaz grafa ovisnosti koncentracije o vremenu za lijekove koji prate jednodimenzionalni model  
b. semilogaritamski prikaz stope eliminacije (17).

Iz krivulje eliminacije lako je odrediti poluvrijeme eliminacije lijeka,  $t_{1/2}$ , tj. vrijeme nakon kojeg početna koncentracija lijeka padne na polovicu. S obzirom na to da je stupanj izlučivanja konstantan, potpuno isto vrijeme je potrebno da se ta polovina koncentracije ponovno smanji za pola itd. Stoga, sa nekoliko određivanja koncentracije lijeka u plazmi moguće je točno izračunati konstantu eliminacije intravenski primijenjenog lijeka u pacijenta (14).

Ako se u jednadžbu (1) umjesto  $t$  uvrsti  $t_{1/2}$  dobije se vrijeme poluvrijeme eliminacije:

$$\frac{dC(t_{1/2})}{t_{1/2}} = k_{el} \cdot C(t_{1/2})$$

$$t_{1/2} = \frac{dC(t_{1/2})}{k_{el} \cdot C(t_{1/2})}$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_{el}}$$

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{k_{el}} \quad (5)$$

Poluvrijeme eliminacije lijeka u plazmi važan je parametar jer se smatra da je izlučivanje nekog lijeka završeno nakon razdoblja od 5 poluvremena eliminacije tog lijeka (tablica 1). Također omogućuje pravilno doziranje i izbjegavanje nakupljanja lijeka i njegovih metabolita u organizmu.

**Tablica 1:** Odnos između izlučenog dijela ukupne doze i vremena.

Broj poluvremena eliminacije ( $t_{1/2}$ )	Preostali % doze koji se još treba izlučiti
0	100
1	50
2	25
3	12,5
4	6,25
5	3,125
6	1,56

Poluvrijeme eliminacije je sekundarni parametar koji ovisi o primarnim parametrima kao što su volumen distribucije i klirens (1).

Volumen distribucije je omjer između količine lijeka u tijelu (ukupna doza) i koncentracije lijeka ( $C$ ) izmjerene u krvi ili plazmi.

$$V_d = \frac{X}{C} \quad (6)$$

gdje je:

$X$  - količina lijeka u tijelu (dana doza),

$C$  - koncentracija lijeka u krvi ili plazmi

Volumen distribucije ovisi o osobinama lijeka i pacijenta (tjelesna masa, koncentracija proteina plazme, količina tjelesne tekućine i masnog tkiva). Kod osoba s povećanim udjelom masnog tkiva

volumen distribucije se povećava za liposolubilne lijekove, a smanjuje za hidrosolubilne. Klirens označava volumen plazme koji je u potpunosti eliminirao lijek po jedinici vremena; odražava brzinu eliminacije lijeka podijeljenu s koncentracijom u plazmi i definira se jednažbom:

$$Cl = \frac{dX/dt}{C} \quad (7)$$

Uvrštavanjem (1) u (7) :

$$Cl = \frac{k_{el} \cdot X}{C}$$

Uzimajući u obzir jednažbu (6) dobije se :

$$Cl = k_{el} \cdot V_d \quad (8)$$

Kod jednodimenzionalnog modela izlučivanje lijeka iz plazme je potpuno analogno izlučivanju lijeka iz cjelokupnog prostora. Klirens je proporcionalan volumenu distribucije i konstanti eliminacije.

Uvrštavanjem (5) u (8) dobije se:

$$Cl = 0,693 \cdot \frac{V_d}{t_{1/2}} \quad (9)$$

Ukupni klirens je zbroj klirensa iz svih organa:

$$Cl_t = Cl_r + Cl_h + Cl_{other}$$

$Cl_t$  - ukupni klirens

$Cl_r$  - bubrežni klirens (renalna ekskrecija)

$Cl_h$  - jetreni klirens (bilijarna ekskrecija)

$Cl_{other}$  - klirens ostalih organa

Bubrežni i jetreni klirens se opisuje sljedećim linearnim izrazima:

$$Cl_r = k_e \cdot V_d$$

$$Cl_h = k_m \cdot V_d$$

gdje je :

$k_e$  - eliminacijska konstanta za bubrežni klirens

$k_m$  - konstanta eliminacije kroz jetru

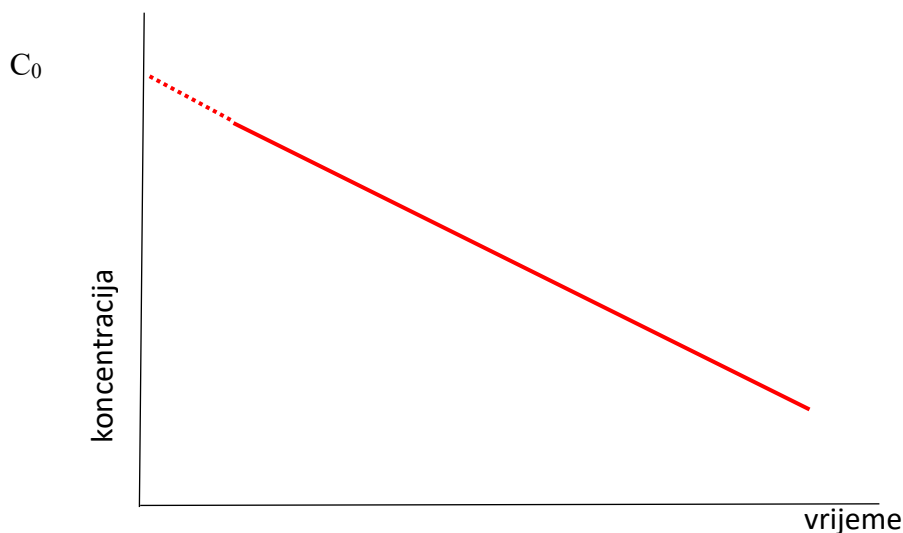
### 5.1.1.2. Jednokratna bolus doza

Nakon jednokratne intravenske primjene bolus doze, cjelokupna doza lijeka se za nekoliko sekundi nađe u cirkulaciji. Odmah nakon ulaska u cirkulaciju započinje njegova raspodjela u prostor (odjeljak). Za većinu lijekova cirkulacija je dio cjelokupnog prostora raspodjele lijeka. Ukupni prostor teoretski odgovara volumenu distribucije ili raspodjele lijeka ( $V_d$ ). Međutim, za lijekove velike molekularne mase kao što su čimbenici plazme ili plazma ekspanderi, cirkulacija je jedini i stoga glavni prostor raspodjele. Kako bi se izračunao volumen distribucije, potrebno je poznavati vrijednost koncentracije lijeka u plazmi prije početka eliminacije,  $C_0$  ( $t=0$ ). S obzirom na to da je nemoguće izmjeriti,  $C_0$  je teoretska vrijednost koja se određuje matematički, ekstrapolacijom pravca eliminacije do presjeka s y-osi (graf 4). Volumen distribucije se računa pomoću sljedeće jednadžbe:

$$V_d = \frac{d}{C_0}$$

$d$  - ukupna dana doza lijeka

$C_0$  - teoretska koncentracija lijeka u nultom vremenu,  $t = 0$ .

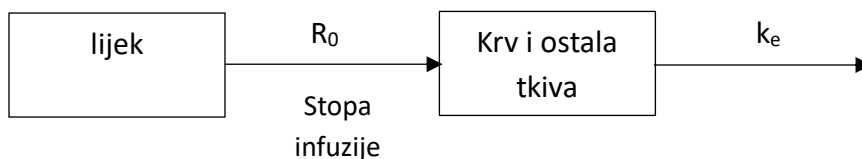


Graf 4. Ekstrapolacija početnog dijela eliminacijske krivulje u semilogaritamskom prikazu do vremena  $t=0$  gdje siječe ordinatu u točki  $C_0$ .

### 5.1.1.3. Kontinuirana infuzija

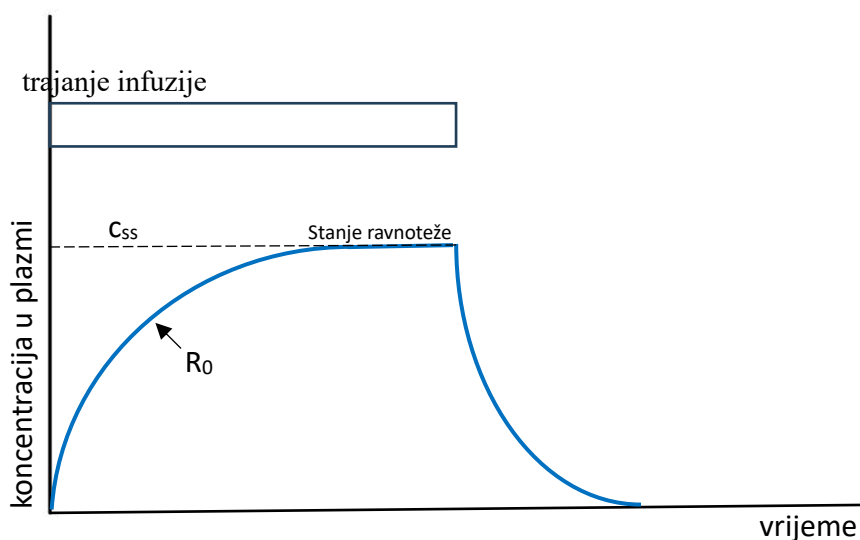
Kod primjene kontinuirane infuzije, koncentracija lijeka u plazmi ovisi o brzini infuzije.

Model se prikazuje na sljedeći način, prema shemi 3 i grafu 5:



$R_0$  - stopa infuzije

$k_e$  - konstanta eliminacije



Graf 5. Koncentracija lijeka u plazmi tijekom trajanja kontinuirane intravenske infuzije i nakon prestanka trajanja infuzije.

Kao što je prikazano, u vremenu  $t = 0$  koncentracija lijeka je nemjerljiva, tj. iznosi nula. Zatim, nakon primjene infuzije dolazi do brzog rasta koncentracije što ovisi o stopi infuzije,  $R_0$ . Nakon toga koncentracija lijeka postiže plato i označava se sa  $c_{ss}$ . Plato označava stanje ravnoteže

gdje su stupanj ulaska lijeka u plazmu i stupanj eliminacije iz plazme jednaki. Za to vrijeme promjena koncentracije lijeka u plazmi iznosi nula. Nakon prestanka infuzije, odvija se isključivo eliminacija te krivulja pada i dostiže koncentraciju nula te se na taj način podrazumijeva da je eliminacija potpuna.

Kao što je ranije prikazano, promjena koncentracije lijeka u prostoru ovisi o stupnju ulaska i izlaska lijeka iz prostora:

$$\frac{dX}{dT} = \text{stupanj ulaska} - \text{stupanj izlaska}$$

i opisuje se diferencijalnom jednačbom prvog reda koja opisuje dinamičku ravnotežu između ulazne brzine tvari  $R_o$  i eliminacije tvari s konstantom  $k_e$ .

$$\frac{dX}{dT} = R_o - k_e \cdot X \quad (10)$$

Rješenje ove diferencijalne jednačbe je:

$$X = \frac{R_o}{k_e} - \frac{R_o}{k_e} \cdot e^{-k_e \cdot t}$$

$$X = \frac{R_o}{k_e} \cdot (1 - e^{-k_e \cdot t}) \quad (11)$$

Uvrštavanjem (6) u (11):

$$C = \frac{R_o \cdot (1 - e^{-k_e \cdot t})}{k_e \cdot V_d}$$

Prema (8) gdje je  $Cl = k_e \cdot V_d$  dobije se:

$$C = \frac{R_o \cdot (1 - e^{-k_e \cdot t})}{Cl} \quad (12)$$

U stanju ravnoteže gdje je promjena koncentracije u vremenu 0, (10) postaje:

$$R_o - k_e \cdot X_{ss} = 0$$



$$R_o = k_e \cdot X_{ss}$$

Kao što tvrdi (6) da je  $X = V_d \cdot C$  slijedi:

$$R_o = k_e \cdot V_d \cdot c_{ss}$$

$$c_{ss} = \frac{R_o}{k_e \cdot V_d}$$

$$c_{ss} = \frac{R_o}{cl} \quad (13)$$

Dakle, koncentracija lijeka u ravnotežnom stanju ovisi o stopi infuzije i klirensu. Klirens je gotovo uvijek naveden u farmakokinetičkom profilu pojedinog lijeka, stoga se lako može izračunati potrebna doza (stopa infuzije) kako bi se održavala željena koncentracija lijeka u plazmi.

Koncentraciju lijeka u prostoru u bilo kojem trenutku možemo izračunati na sljedeći način primjenjujući jednadžbe (12) i (13):

$$c_{ss} = \frac{R_o}{\frac{R_o \cdot (1 - e^{-k_e \cdot t})}{c}}$$

$$c_{ss} = \frac{c}{(1 - e^{-k_e \cdot t})}$$

$$c(t) = c_{ss} \cdot (1 - e^{-k_e \cdot t}) \quad (14)$$

Kako bi se olakšao grafički prikaz preuređenjem (14) dobije se:

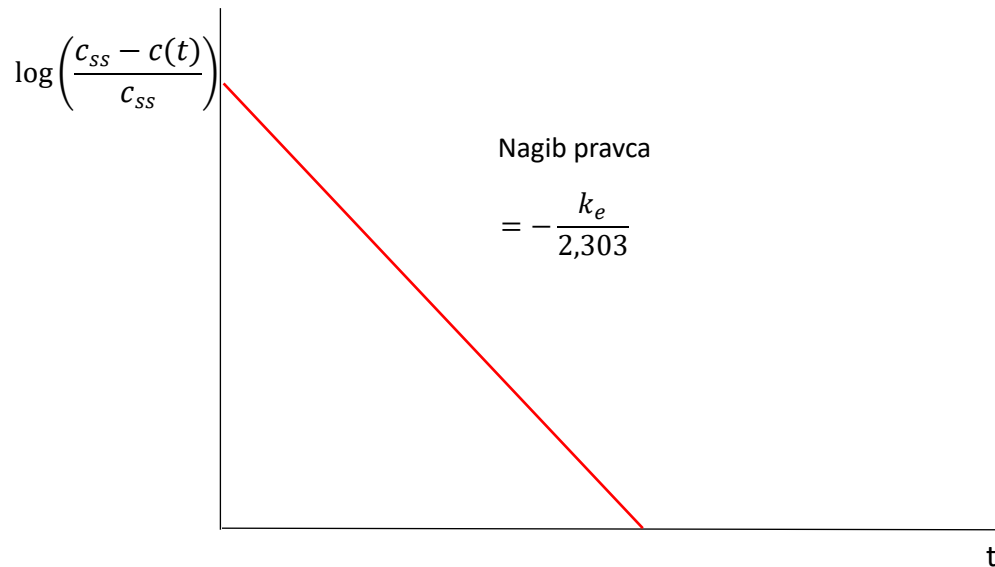
$$(1 - e^{-k_e \cdot t}) = \frac{c(t)}{c_{ss}}$$

$$e^{-k_e \cdot t} = 1 - \frac{c(t)}{c_{ss}}$$

$$e^{-k_e \cdot t} = \frac{c_{ss} - c(t)}{c_{ss}}$$

Logaritmiranjem posljednje jednadžbe dobije se odnos prikazan grafom 6.

$$\log\left(\frac{c_{SS}-c(t)}{c_{SS}}\right) = -\frac{k_e}{2,303} \cdot t \quad (15)$$



Graf 6. semilogaritamski prikaz odnosa ravnotežne koncentracije lijeka i koncentracije lijeka ovisno o vremenu t

Ako se jednađba (14) izrazi preko poluvremena eliminacije,  $t_{1/2}$  iz jednađbe (5) :

$$c = c_{SS} \cdot (1 - e^{-0,693 \cdot \frac{t}{t_{0.5}}})$$

Ako vrijedi da je  $n = \frac{t}{t_{1/2}}$  te da je  $e^{-0,693} = \frac{1}{2}$  onda se prethodna jednađba pretvara u oblik te se prikazuje tablicom 2:

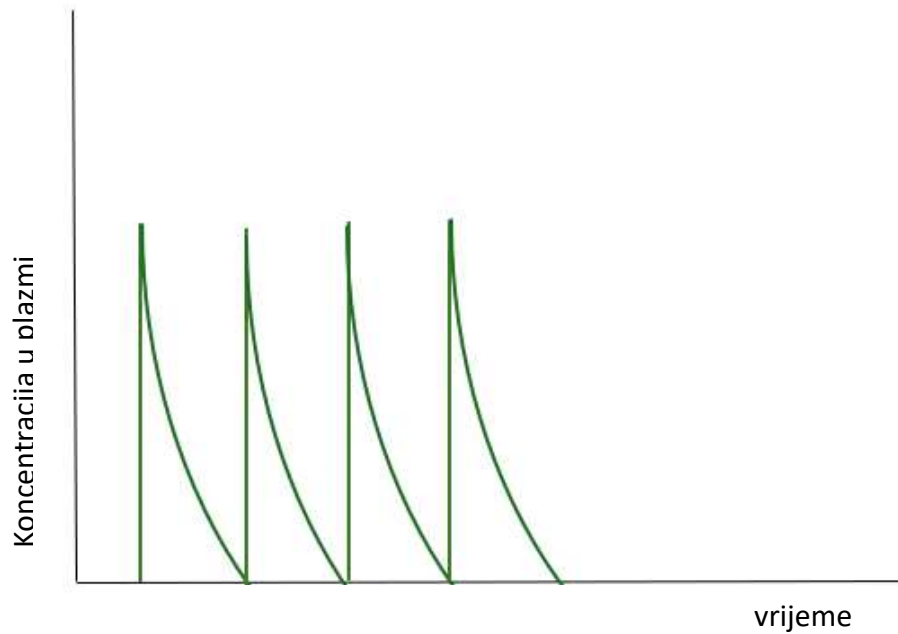
$$c = c_{SS} \cdot [1 - \left(\frac{1}{2}\right)^n] \quad (16)$$

**Tablica 2.** : Postignuti postotak ravnotežne koncentracije nakon određenog poluvremena eliminacije

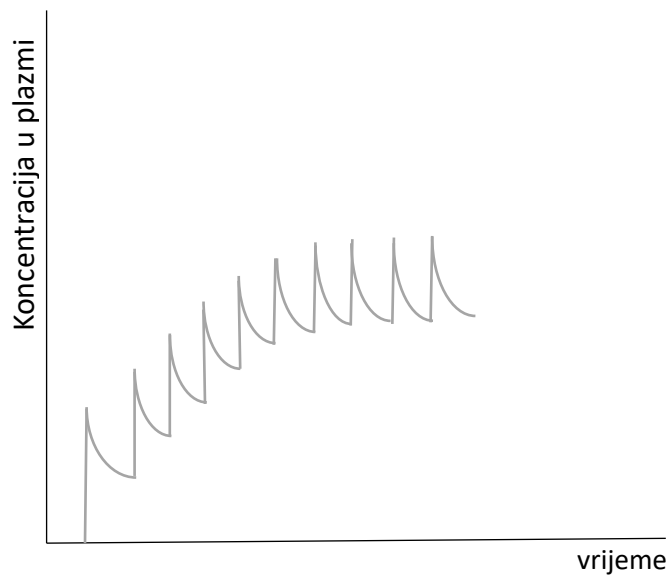
Broj poluvremena eliminacije ( $t_{1/2}$ )	Preostali postotak lijeka od početne doze	Postignuti postotak ravnotežne koncentracije
1	50	50
2	25	$50+25=75$
3	12,5	$75+12,5=87,5$
4	6,25	$87,5+6,25=93,75$
5	3,125	$93,75+3,125=96,875$
6	1,562	$96,875+1,562=98,437$
7	0,781	$98,437+0,781=99,218$

#### 5.1.1.4. Ponavljano doziranje

Pri ponavljanom doziranju, konačna koncentracija lijeka u organizmu predstavlja zbroj svih koncentracijskih promjena koje se javljaju nakon primjene svake doze te je rezultat niza ponovljenih ciklusa apsorpcije i eliminacije lijeka (graf 8). Ako se lijek dozira u razmacima dužima od poluvijeka eliminacije ( $t_{1/2}$ ), rijetko će se postići plato s ravnotežnom koncentracijom u terapijskom rasponu. U takvim slučajevima će se postići plato na nižoj koncentraciji, najčešće ispod terapijske koncentracije. Ako su vremenski razmaci veći, neće se postići nikakav plato već će se izmjenjivati razdoblja visoke koncentracije lijeka s razdobljem bez lijeka (graf 7). Za neke lijekove to može biti prihvatljivo, no za ostale može biti opasno jer je potrebna kontinuirana prisutnost terapijske koncentracije. To je posebno važno za lijekove uske terapijske širine, kod kojih i mala promjena u koncentraciji, veći  $c_{max}$  može dovesti do neželjenih toksičnih učinaka. Također treba uzeti u obzir aktivne metabolite i njihovu kinetiku eliminacije koja je u većini slučajeva drugačija i sporija u odnosu na početni lijek (1,9).



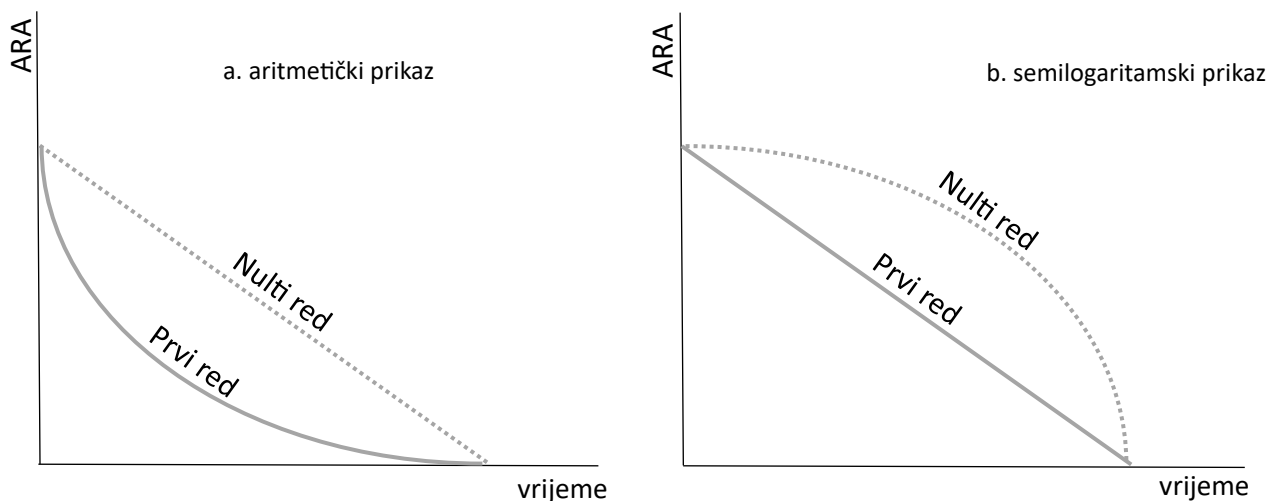
Graf 7. Ponavljano doziranje pojedinačnih bolusnih doza lijeka u vremenskim razmacima većim od  $t_{1/2}$  toga lijeka.



Graf 8. Ponavljano doziranje pojedinačnih bolus doza lijeka u vremenskim razmacima koji odgovaraju  $t_{1/2}$  toga lijeka.

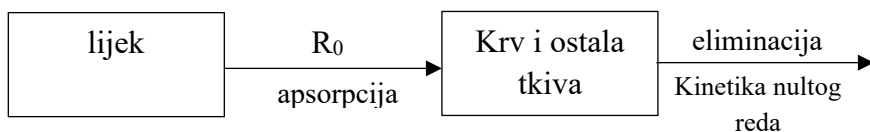
### 5.1.1.5. Ekstravaskularna primjena

Kod ekstravaskularne primjene lijeka (npr. per os, intramuskularno, rektalno,...) apsorpcija čini preduvjet za terapijsku djelotvornost tog lijeka. Stoga je u ranije prikazani matematički model (shema 3) potrebno uključiti i proces apsorpcije lijeka u cirkulaciju, odnosno središnji prostor. Proces apsorpcije može slijediti kinetiku nultog ili prvog reda, kao što je prikazano na grafu 9.



Graf 9. Razlika između kinetike nultog i prvog reda u procesu apsorpcije. Prikaz a. je u aritmetičkom sustavu dok je prikaz b. u semilogaritamskom. ARA predstavlja količinu lijeka koja se treba apsorbirati (*amount of drug remaining to be absorbed*).

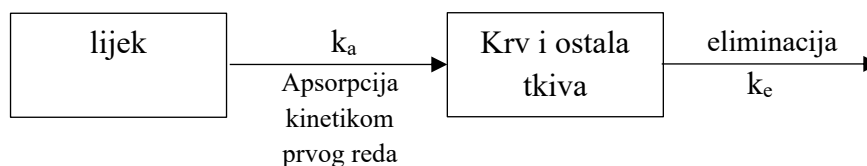
Kad apsorpcija prati kinetiku nultog reda model je sličan kao i kod intravenske infuzije (shema 4).



Shema 4. Ekstravaskularna primjena

Brzina apsorpcije lijeka je konstantna i traje sve dok se ne potroši sva količina lijeka na mjestu apsorpcije (npr. u probavnom traktu). Na taj način se održava stalna koncentracija lijeka u krvi u određenom vremenskom razdoblju, čime se potencijalno poboljšava učinkovitost i smanjuju nuspojave u usporedbi s lijekovima koji se oslobađaju odjednom ili u nepravilnim intervalima. Sve jednačbe koje opisuju kontinuiranu intravensku infuziju lijeka primjenjive su i na ovaj model.

Za lijek koji se apsorbira kinetikom prvog reda, distribuira prema jednodimenzionalnom modelu i eliminira kinetikom prvog reda vrijedi sljedeća shema 5, jednačina i graf 10.



Shema 5. Ekstravaskularna primjena s apsorpcijom kinetike prvog reda

$$C(t) = \frac{k_a \cdot F \cdot C_0}{V_d \cdot (k_a - k_e)} * [e^{-k_e t} - e^{-k_a t}]$$

Gdje je:

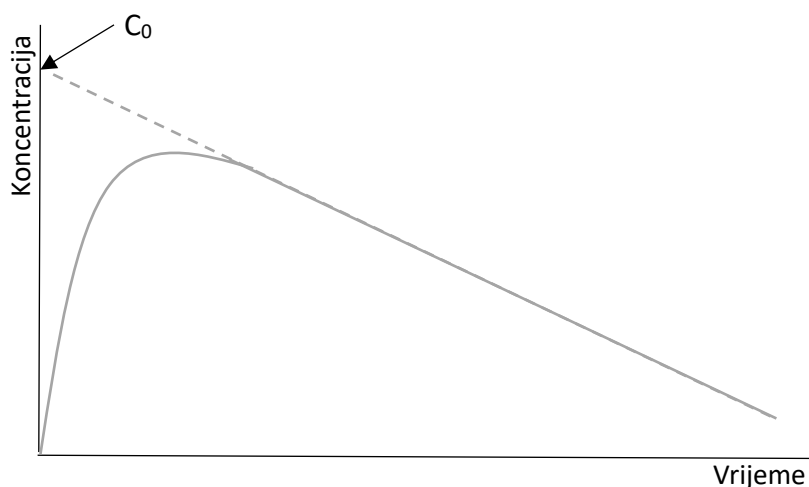
$F$  - biološka dostupnost lijeka, omjer količine lijeka u sistemskej cirkulaciji nakon primjene, u odnosu na količinu koja bi bila dostupna kod potpune apsorpcije, tj. intravenske primjene

$C_0$  - početna koncentracija lijeka u organizmu

$V_d$  - volumen distribucije

$k_e$  - konstanta brzine eliminacije lijeka

$k_a$  - konstanta brzine apsorpcije lijeka u krvotok



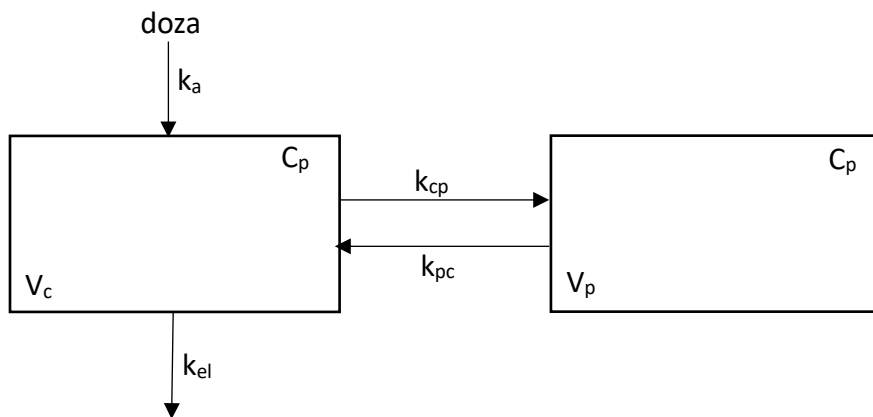
Graf 10. Kretanje koncentracije lijeka u plazmi nakon oralne primjene prikazano semilogaritamski jednodimenzionalnim modelom.

### 5.1.2. Višeprostrorni model

U višeprostrornom modelu uz središnji prostor (odjeljak) postoji još najmanje jedan periferni prostor distribucije lijeka, koji ima drugačiju kinetiku od središnjeg prostora. Lijek se i dalje brzo i homogeno distribuira u središnji prostor (odjeljak) i zatim postepeno difundira u periferni prostor koji je slabije prokrvljen ili za kojega pojedini lijekovi imaju posebni afinitet (masno tkivo, središnji živčani sustav, kosti, mišići i slično). U periferni prostor lijek lako ulazi, ali se iz njega teško eliminira. Model se bazira na sljedećim pretpostavkama:

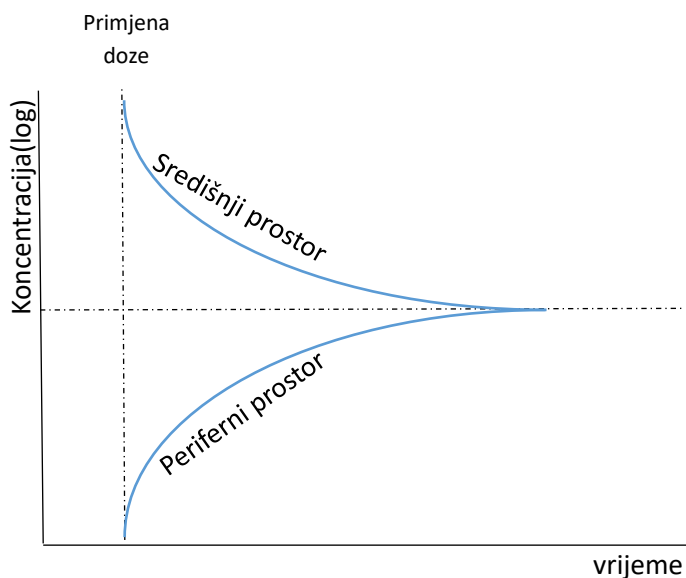
1. Ulazak i eliminacija lijeka iz perifernog prostora slijede kinetiku prvog reda.
2. Metabolizam lijeka se odvija u središnjem prostoru i stoga je potreban povratak lijeka iz perifernog prostora u središnji kako bi se mogao metabolizirati, a kasnije izlučiti.
3. Određivanje koncentracije lijeka vrši se većinom samo u središnjem prostoru.

Kao što je prikazano na shemi 6, lijek nakon primjene doze ulazi u središnji prostor. Za ostale načine primjene lijeka osim intravenske, koncentracija lijeka u središnjem prostoru ovisi o procesu apsorpcije, a samim tim o  $k_a$ , konstanti apsorpcije. Istovremeno započinje eliminacija koja ovisi o konstanti eliminacije,  $k_{el}$ . Određeni dio lijeka prelazi iz središnjeg prostora u periferni, što je određeno konstantom prelaska,  $k_{cp}$ , dok je povratak iz perifernog lijeka u središnji određen konstantom povratka,  $k_{pc}$ . Volumen distribucije lijeka određen je formulom  $V_d = V_c + V_p$ .



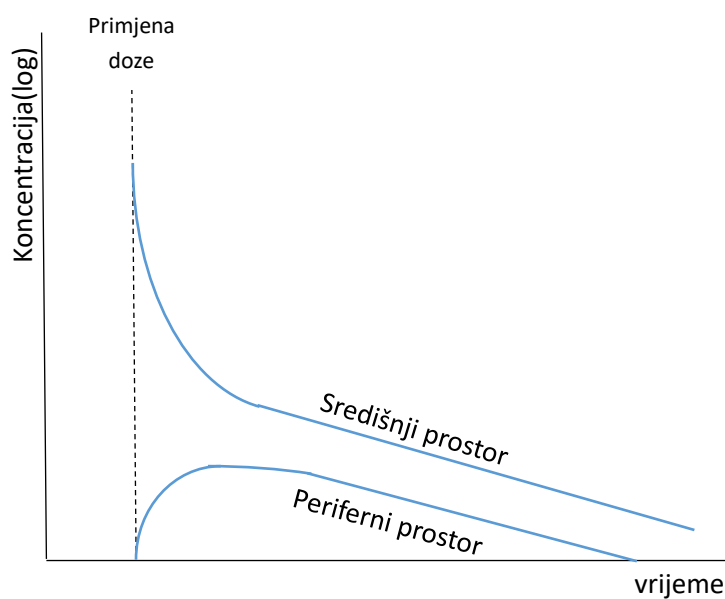
Shema 6 : Dvoprostrorni model.

Kad bi se zanemario proces eliminacije, nakon difuzije lijeka iz središnjeg u periferni prostor postiglo bi se stanje ravnoteže i jednake koncentracije među odjeljcima kao na grafu 11.



Graf 11. Koncentracije u odjeljcima bez eliminacije.

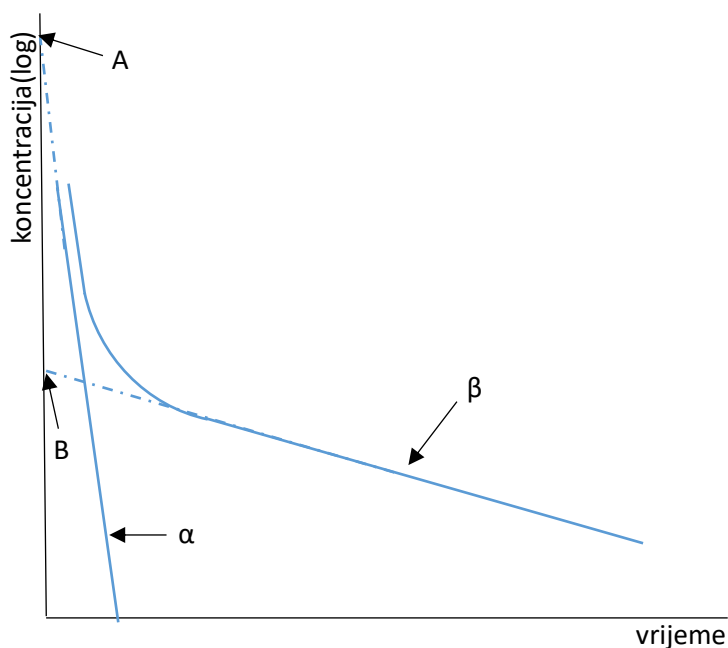
Ako se lijek eliminira iz središnjeg prostora brzinom koja ovisi o koncentraciji, model postaje složeniji. Pretpostavimo da je brzina difuzije između prostora brža od brzine eliminacije. U tom slučaju, graf koncentracije (graf 12) će imati dvije faze: brzu inicijalnu distribuciju i sporiju eliminaciju.



Graf 12. Prikaz kretanja koncentracije lijeka u središnjem i perifernom prostoru na semilogaritamskoj skali nakon intravenske primjene.



Na grafu 13 koncentracije lijeka u središnjem prostoru uočavamo početni brzi pad koncentracije većinom zbog prelaska lijeka iz središnjeg u periferni prostor. Nakon toga se postiže pseudoravnotežno stanje, iako su koncentracije lijeka različite. Tada pad koncentracije postaje sporiji i krivulja označava eliminaciju lijeka te poprima linearni oblik.



Graf 13. Prikaz kretanja koncentracije lijeka u plazmi na semilogaritamskoj skali

Prva faza je faza distribucije koja prikazuje brzi pad koncentracije. Naziva se još i  $\alpha$  faza. Druga faza je faza eliminacije koja prikazuje spori pad koncentracije te se održava redistribucijom, a naziva se još i  $\beta$  faza. Za izračun koncentracije u središnjem odjeljku nakon završene distribucije potrebno je ekstrapolirati linearnu  $\beta$  fazu do  $y$  – osi, tj.  $t = 0$  i na taj način se dobije hipotetska koncentracija B. Kako bi se odredio stupanj raspodjele lijeka u periferni prostor u nekom vremenu potrebno je oduzeti B od koncentracije lijeka u odjeljku u tom vremenu. Kad se to napravi za više vremenskih točki i dobivene točke spoje, dobije se pravac s obzirom na to da raspodjela u periferni prostor prati kinetiku prvog reda. Nagib krivulje  $\alpha$  određuje stupanj prelaska lijeka u u periferni prostor, a ekstrapolacijom dijela krivulje do  $t = 0$  dobije se hipotetska koncentracija A, tj. koncentracija lijeka u prostoru prije nego je započeo proces distribucije i eliminacije. Poluvrijeme eliminacije se posebno računa za obje faze i prema (5) iznosi:

$$t_{1/2} \cdot \alpha = 0,693$$

$$t_{1/2} \cdot \beta = 0,693$$

$\beta$  nije ekvivalentan  $k_{el}$  u jednodimenzionalnom modelu jer se u dvodimenzionalnom modelu lijek iz perifernog prostora vraća u središnji i na taj način usporava proces. Stupanj povratka lijeka iz perifernog prostora ( $V_p$ ) u središnji ( $V_c$ ) određen je konstantom  $k_{pc}$ . Koncentracija lijeka u središnjem prostoru izračunava se na način:

$$C_c(t) = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t}$$

Dok se koncentracija lijeka u perifernom prostoru izračunava:

$$C_p(t) = \frac{k_{cp}}{k_{pc}} (A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t})$$

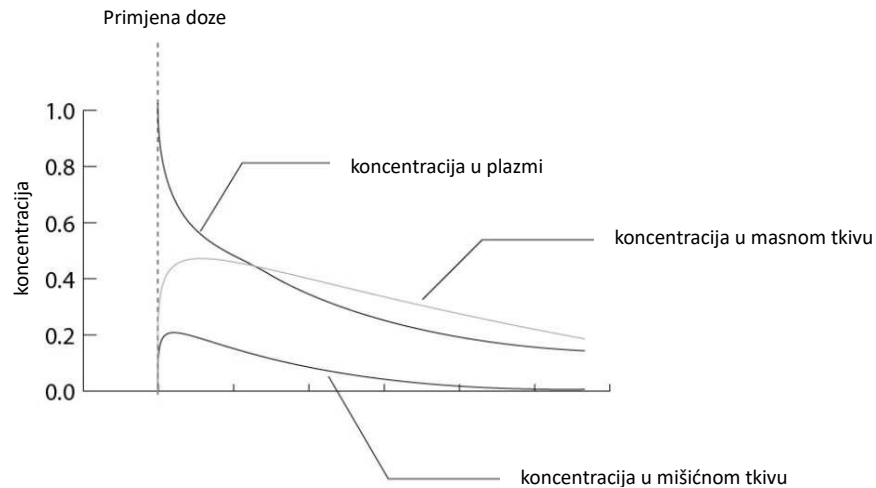
Eliminacija lijeka iz središnjeg odjeljka:

$$\frac{dC_s}{dt} = -k_{el} \cdot C_s(t) - k_{cp} \cdot C_s(t) + k_{pc} \cdot C_p(t)$$

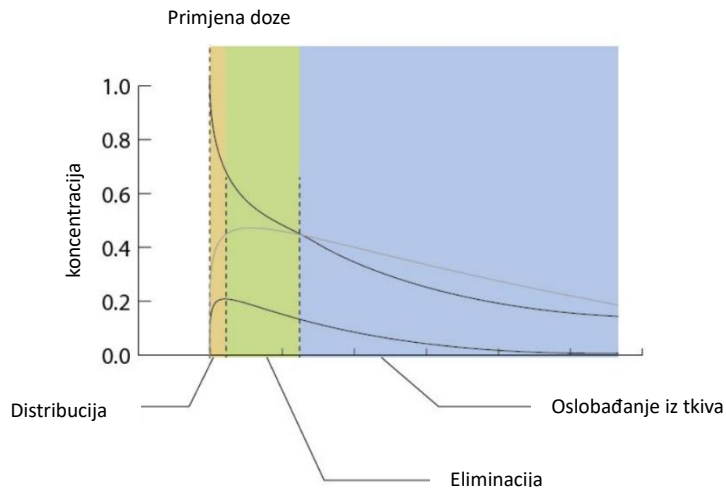
Eliminacija lijeka iz perifernog odjeljka:

$$\frac{dC_p}{dt} = k_{cp} \cdot C_s(t) - k_{pc} \cdot C_p(t)$$

Prilikom davanja anestezije obično se uzima u obzir trodimenzionalni model. Za liposolubilne lijekove kao što je prikazano na grafu 14, prilikom bolus primjene, brzo nastupa distribucija u sva tkiva, uključujući mišić i masno tkivo. Međutim, mišićno tkivo je loš rezervoar za pohranu lijeka. Lijek se iz tog prostora uklanja otprilike istom brzinom kao i iz krvi. S druge strane, masno tkivo apsorbira veliku količinu lijeka. Nakon nekog vremena, većina lijeka uklonjena je iz cirkulirajuće krvi i mišićnog tkiva; u toj fazi masno tkivo počinje djelovati kao izvor lijeka, obnavljajući razine u serumu dok se eliminacija nastavlja. U ovom modelu postoje tri različite faze: distribucija, eliminacija i sporo otpuštanje iz tkiva što prikazuje graf 15 (9).



Graf 14. Semilogaritamski prikaz koncentracije u vremenu u različitim prostorima



Graf 15. Prikaz tri različite faze.

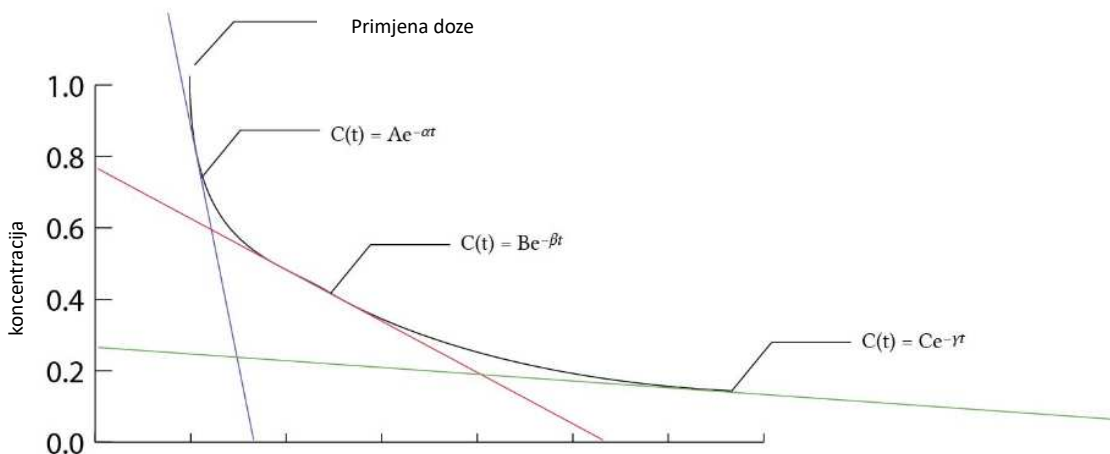
"Faza distribucije" završava kada koncentracije dostignu svoje vrhunce u perifernim prostorima.

"Faza eliminacije" nije u potpunosti točan naziv, ali to je razdoblje tijekom kojeg eliminacija predstavlja glavni učinak na koncentraciju lijeka. Ova faza završava kada koncentracija u "sporom prostoru" (npr. masnom tkivu) postane viša od koncentracije u središnjem prostoru, a ukupni klirens se usporava postupnom redistribucijom lijeka u središnji prostor.

Posljednja faza naziva se "terminalna" faza, koja se ponekad zbunjujuće naziva fazom eliminacije. U ovoj fazi eliminacija je zapravo prilično spora jer je koncentracija lijeka u središnjem

prostoru minimalna. Glavni faktor koji utječe na koncentraciju lijeka tijekom ove faze je redistribucija pohranjenog lijeka iz sporog prostora.

Ovako složen graf naziva se poliekspencijalna krivulja, jer krivulja ima više eksponenata (graf 16).



Graf 16. Poliekspencijalna krivulja.

Koncentracija lijeka opisuje se sljedećom jednačinom:

$$C(t) = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t} + C \cdot e^{-\gamma t}$$

$A, B, C$  - koeficijenti koji opisuju eksponencijalne funkcije svake faze

$\alpha, \beta, \gamma$  - eksponenti koji opisuju oblik krivulje za svaku fazu

Kao i kod dvoprostornog modela, svaka faza ima svoje poluvrijeme eliminacije. Međutim, najviše se uzima u obzir ono najduže, terminalno poluvrijeme koje može produžiti učinak lijeka u organizmu. Primjer takvog lijeka je već spomenuti anestetik tiopental, kojem se koncentracija u krvi nakon primjene brzo smanji, međutim učinak mu i dalje ostaje prisutan radi redistribucije u periferna masna tkiva (21).

## 5.2. Neprostoreni model

S obzirom na složenost prostornih modela razvijen je neprostoreni model koji na jednostavniji način pristupa izračunavanju raspodjele lijeka u organizmu. Neprostorena farmakokinetička analiza bazira se samo na terminalnom dijelu sudbine lijeka u organizmu i svi prostori su svedeni na eliminaciju lijeka. Konstanta eliminacije lijeka u neprostorenom modelu označava se s  $\lambda$  (lambda) (1,21). Bioraspoloživost lijeka se prikazuje uz pomoć površine ispod krivulje kretanja koncentracije lijeka u vremenu. Bitni su sljedeći matematički izrazi:

$$Cl = \frac{\text{doza}}{AUC}$$

$$Cl = V_d \cdot \lambda$$

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{\lambda}$$

U neprostorenom modelu cirkulacija je jedino mjesto uklanjanja lijeka. Stoga je moguće odrediti klirens, odnosno stupanj uklanjanja lijeka iz cirkulacije kao i udio svakog organa koji sudjeluje u uklanjanju. Kao što je već spomenuto, najčešći organi za koje se računa klirens su bubrezi i jetra. Za određivanje bubrežnog klirensa ( $Cl_r$ ) izmjeri se količina nepromijenjenog lijeka izlučenog u urinu i podijeli s površinom ispod krivulje za određeni vremenski interval (1,21).

$$Cl_r = \frac{(C_{ur} \cdot V)}{AUC}$$

$C_{ur}$  - koncentracija nepromijenjenog lijeka izlučenog u urinu tijekom određenog razdoblja  
 $V$  - volumen urina sakupljen tijekom tog vremena

Poznavanje bubrežnog klirensa je važno radi prilagodbe doze lijeka kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

Neprostoreni model prihvaćen je kao najčešći model izračunavanja farmakokinetičkih parametara iako može imati određena odstupanja, posebno kad postoji znatna eliminacija iz perifernih prostora.

## **6. ZAKLJUČAK**

Primjena diferencijalnih jednadžbi u farmakokinetici omogućava razumijevanje osnovnih procesa kroz koje lijek prolazi nakon njegove primjene. Korištenjem diferencijalnih jednadžbi prati se promjena koncentracije lijeka u krvi i tkivima tijekom vremena te se tako postiže cilj optimalne koncentracije lijeka s ciljem maksimizacije terapijskog učinka, a minimizacije toksičnosti i nuspojava.

Razrađeni farmakokinetički modeli prikazani u radu omogućuju uvid u raspodjelu lijeka, a njihova primjena pruža fleksibilnost i preciznost u opisivanju različitih režima doziranja, uključujući intravensku bolus dozu, kontinuiranu infuziju i ponavljane doze.

Pokazana je važnost ključnih farmakokinetičkih parametara, poput maksimalne koncentracije lijeka u plazmi ( $C_{max}$ ), vremena do postizanja maksimalne koncentracije ( $t_{max}$ ), poluvremena eliminacije ( $t_{1/2}$ ), volumena distribucije ( $V_d$ ) i klirensa ( $CL$ ). Ovi parametri, izračunati putem diferencijalnih jednadžbi, olakšavaju prilagodbu doziranja specifičnim potrebama pacijenata, uzimajući u obzir faktore poput dobi, spola, bubrežne i jetrene funkcije.

Naglašena je uloga diferencijalnih jednadžbi u personaliziranoj medicini povezivanjem matematičkih modela s individualnim karakteristikama pacijenata. Na taj se način pristup terapiji mijenja iz statičkog u dinamički.

Dakle, diferencijalne jednadžbe predstavljaju osnovno sredstvo u farmakokinetici, čineći ključne procese farmakoterapije transparentnijima, sigurnijima i učinkovitijima. Daljnji razvoj ovih metoda otvara nove perspektive u optimizaciji i personalizaciji farmakoterapije, što će značajno unaprijediti kvalitetu zdravstvene skrbi.

## **7. LITERATURA**



1. Mosby. Pharmacokinetics. In: Mosby's Dictionary of Medicine, Nursing & Health Professions. Philadelphia, PA: Elsevier Health Sciences; 2006.
2. Francetić I, Vitezić D. Klinička farmakologija. 2. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. ISBN: 978-953-176-626-5.
3. Ogilvie RI. An introduction to pharmacokinetics. J Chronic Dis. 1983;36(1):121-7.
4. Lutz RJ, Dedrick RL. Implications of pharmacokinetic modeling in risk assessment analysis. Environ Health Perspect. 2011;76:97-106.
5. Bender EA. An Introduction to Mathematical Modeling. New York: Dover Publications; 2000.
6. Law AM. Simulation Modeling and Analysis. 5. izdanje. New York: McGraw-Hill; 2015.
7. Chatterjee S, Moore CMV, Nasr MM. An overview of the role of mathematical models in implementation of quality by design paradigm for drug development and manufacture. In: Reklaitis GV, Seymour C, García-Munoz S. Comprehensive Quality by Design for Pharmaceutical Product Development and Manufacture. 1. izdanje. Wiley; 2017:25-42.
8. Atanasov AG, Zotchev SB, Dirsch VM, Orhan IE, Banach M, Rollinger JM i sur. Natural products in drug discovery: advances and opportunities. Nat Rev Drug Discov. 2021;20:200-16.
9. Panotopoulos GP, Haidar ZS. Mathematical modeling for pharmaco-kinetic and -dynamic predictions from controlled drug release nanosystems: A comparative parametric study. ResearchGate. 2023.
10. Hughes JP, Rees SS, Kalindjian SB, Philpott KL. Principles of early drug discovery. Br J Pharmacol. 2011;162:1239-49.
11. Lin X, Li X, Lin X. A review on applications of computational methods in drug screening and design. Molecules. 2020;25:1375.
12. Boyce WE, DiPrima RC. Elementary Differential Equations and Boundary Value Problems. 11. izdanje. Hoboken (NJ): Wiley; 2017.
13. Gotovac B. Matematika 2. Zagreb: Školska knjiga; 2010.
14. Marino S, Baxter NT, Huffnagle GB, Petrosino JF, Schloss PD. Mathematical modeling of primary succession of murine intestinal microbiota. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014.

15. Hasan MR, Alsaiari AA, Fakhurji BZ, Molla MHR, Asseri AH i sur. Application of mathematical modeling and computational tools in the modern drug design and development process. *Molecules*. 2022;27(13):4169.
16. Panotopoulos GP, Haidar ZS. Mathematical modeling for pharmaco-kinetic and -dynamic predictions from controlled drug release nanosystems: A comparative parametric study. *BioMAT'X*, Universidad de Los Andes. 2019.
17. Laurence LB, Goodman LS, Gilman AG, Brunton LL, Knollmann BC. Goodman i Gilmanov priručnik farmakologije i terapije. 12. izdanje. New York: McGraw-Hill; 2014.
18. Ghosh AK, Bracken MB. Basic Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: An Integrated Textbook and Computer Simulations. 1. izdanje. Hoboken (NJ): Wiley; 2018.
19. Rowland M, Tozer TN. Clinical Pharmacokinetics. 4. izdanje. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
20. Gupta BKS. Pharmacokinetics: Principles and Applications. 1. izdanje. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2016.
21. Brunton LL, Knollmann BC, de Lange AJ. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12. izdanje. New York: McGraw-Hill; 2017.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj:**

Cilj ovog rada je istražiti primjenu diferencijalnih jednadžbi u farmakokinetici, s naglaskom na modeliranje i analizu farmakokinetičkih procesa, kao što su apsorpcija, distribucija, metabolizam i eliminacija lijekova.

**Materijali i metode:**

U ovom radu korišteni su različiti matematički modeli i simulacije kako bi se ilustrirali farmakokinetički procesi. Analizirani su podaci iz relevantne literature, uključujući znanstvene članke i knjige o farmakokinetici. Diferencijalne jednadžbe korištene su za modeliranje dinamike koncentracije lijeka u plazmi i tkivima tijekom vremena.

**Rezultati:**

Rezultati analize pokazali su da diferencijalne jednadžbe omogućuje precizno modeliranje promjene koncentracije lijeka u tijelu. Prikazani su grafovi koji ilustriraju kako se koncentracija lijeka mijenja tijekom vremena za različite putove primjene (intravenska, oralna, itd.). Također, prikazani su rezultati simulacija koje pokazuju učinak različitih doza na koncentraciju lijeka u plazmi.

**Zaključak:**

Diferencijalne jednadžbe su, stoga, neizostavni dio farmakokinetike, pružajući strukturu i matematičku preciznost potrebnu za razumijevanje dinamike lijekova u tijelu. One su ne samo alat za istraživanje i razvoj, već i za praktičnu primjenu u kliničkim okruženjima, čime direktno doprinose poboljšanju zdravstvene skrbi i ishoda liječenja pacijenata.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Application of differential equations in pharmacokinetics

**Objective:**

The objective of this paper is to investigate the application of differential equations in pharmacokinetics, with an emphasis on modeling and analyzing pharmacokinetic processes such as drug absorption, distribution, metabolism, and elimination.

**Materials and Methods:**

Various mathematical models and simulations were used in this paper to illustrate pharmacokinetic processes. Data from relevant literature, including scientific articles and books on pharmacokinetics, were analyzed. Differential equations were applied to model the dynamics of drug concentration in plasma and tissues over time.

**Results:**

The results of the analysis showed that differential equations enable precise modeling of changes in drug concentration within the body. Graphs were presented to illustrate how the drug concentration changes over time for different routes of administration (intravenous, oral, etc.). Additionally, simulation results were presented to demonstrate the effect of different doses on plasma drug concentration.

**Conclusion:**

Differential equations are, therefore, an essential part of pharmacokinetics, providing the structure and mathematical precision needed to understand the dynamics of drugs in the body. They are not only a tool for research and development but also for practical application in clinical settings, directly contributing to improved healthcare and patient treatment outcomes.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**Osobni podaci:**

- Ime i prezime: Katarina Minga
- Datum i mjesto rođenja: 2.12.2000. Split
- Državljanstvo: hrvatsko
- E-mail: katminga2000@gmail.com

**Obrazovanje:**

- Osnovna škola kraljice Jelene, Solin (2007. – 2015.)
- Matematička gimnazija, Split (2015. – 2019.)
- Medicinski i Kemijsko-tehnološki fakultet Sveučilišta u Splitu, integrirani studij Farmacija (2019. – 2024.)

**Radno iskustvo:**

- Stručno osposobljavanje u Ljekarnama Splitsko – dalmatinske županije (veljača 2024. – kolovoz 2024.)

**Aktivnosti:**

- Član: CPSA (Udruga studenata farmacije i medicinske biokemije Hrvatske) (2023. – 2024.)
- Volonter: Programu student mentor (2023. – 2024.)