

FARMAKOKINETIK OCH FARMAKODYNAMIK
FÖR ACETAZOLAMID

WLADYSLAW BOLANOWSKI

RE -165 oktober 1975
Inst.för Reglerteknik
Lunds Tekniska Högskola

FARMAKOKINETIK OCH FARMAKODYNAMIK

FÖR ACETAZOLAMID

EXAMENSARBETE I REGLERINGSTEKNIK; LTH LUND

UTFÖRT AV WLADYSLAW BOLANOWSKI, HANDLEDNING: PER HAGANDER

LUND OKT 1975

PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS FOR ACETAZOLAMIDE

This work contains a description and analysis of the model for distribution of acetazolamide in the body. Pharmacokinetics and pharmacodynamics are considered in connection to treatment of glaucoma.

One of the ways in which the model is examined is with simulation of the system on UNIVAC 1108 using the interactive simulation program SIMNON.

A linear as well as a nonlinear model is examined.

Using SIMNON programs which are listed here it is possible to determine the dose for individual therapy and the therapeutic index for side effects can be studied.

FARMAKOKINETIK OCH FARMAKODYNAMIK FÖR ACETAZOLAMID

Detta arbete innefattar beskrivning och undersökning av modellen för distribution av acetazolamid i kroppen. Farmakokinetik och farmakodynamik för acetazolamid betraktas i anknytning till behandling av glaucoma.

Element i modellen studeras bl.a. genom att simulera systemet på UNIVAC 1108 med användning av simulationsprogrammet SIMNON.

Såväl en linjär som en olinjär modell studeras.

Med hjälp av här presenterade SIMNON program kan dosen för individuell terapi bestämmas och det terapeutiska indexet för biverkningar kan studeras.

Innehållsförteckning

	sid.
Allmänt.	1
Linjär kinetisk modell.	1
Olinjär kinetisk modell.	7
Dosering.	10
Samband mellan trycket och plasmakoncentrationen	11
Inverkan av störningar.	14
Sammanfattande kommentarer.	17
Referenser	19
APPENDIX A	20
APPENDIX B	21

ALLMÄNT

Glaucoma är en sjukdom som innebär anfallsvist påkommen stegring av det intraokulära trycket ledande till starka smärtor, synnervsexakavation och synförlust.

I behandlingen av glaucoma inriktar man sig på att reducera aktiviteten av enzymer HCA B och HCA C vilka finns i sekretoriska celler. Inhibitionen av enzymaktiviteten leder till minskade flödet av sekret till ögonkammaren och följaktligen resulterar i minskning av trycket på ögat.

Acetazolamid visar sig vara en nära nog ideal drog användbar i behandlingen. Den metaboliseras inte i kroppen och en mängd av 7 mg per kg kroppsvikt tagen genom munnen ger som effekt en minskning av det intraokulära trycket med ca 50%.

Som biverkning av acetazolamiden kan nämnas respiratorisk acidosis som uppträder då koncentrationen av drogen i blodplasma är större än ca 120 μM (aktiviteten av röda blodkroppar hämmas då avsevärt).

LINJÄR KINETISK MODELL

För beskrivning av kinetiken för distribution av acetazolamid i kroppen kan följande modell användas:

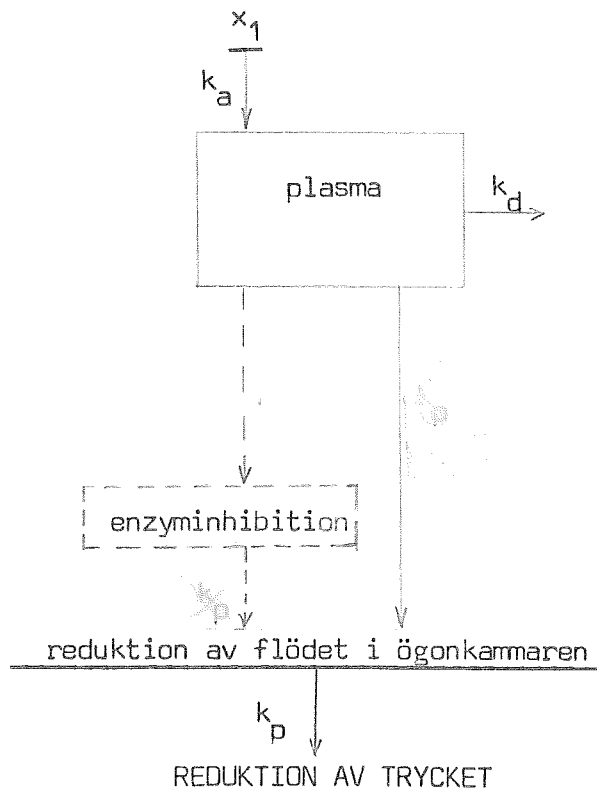


Fig.1 Distribution och effekt av drogen i kroppen med linjär modell.

Drogen tages per oralt. Den antas lösa upp sig momentant i magen och fördela sig homogent i magtarmkanalen, så att koncentrationen x_1 av drogen i magtarmkanalen är:

$$x_1 = \frac{D_0}{V_m} \quad \text{per kg kroppsvikt}$$

där D_0 anger dosen per kg kroppsvikt och V_m är volymen av hela magtarmkanalen. Det antas att drogen absorberas till blodet med hastigheten proportionell mot x_1 (första ordningens kinetik) med proportionalitetskonstanten k_a som kan kallas för absorptionskoefficienten. Absorptionshastigheten för drogen till plasma antas vara lika med eliminationshastigheten för drogen från magtarmkanalen eller med andra ord: hela dosen passerar genom plasma. Från blodplasma elimineras drogen till urinen. Även här förutsättes en linjär första ordningens process dvs. eliminationshastigheten är proportionell mot koncentrationen av drogen i plasma med proportionalitetskonstanten k_d (eliminationskonstant).

Detta kan skrivas i ekvationsform:

$$(1) \quad \frac{dx_1}{dt} = -k_a \cdot x_1 + \frac{D}{V_m}$$

$$(2) \quad \frac{dx_2}{dt} = k_a \cdot x_1 \cdot \frac{V_m}{V_d} - k_d \cdot x_2$$

I ekvationerna ovan har införts distributionsvolymen för drogen i plasma V_d samt D vilket betecknar den kontinuerligt tillförda dosen per kg kroppsvikt. Här intresserar vi oss för doseringen:

$$D(t) = D_0 \cdot \delta(t)$$

där δ står för Dirac funktionen:

$$\delta(t) = \begin{cases} 1 & \text{för } t=0 \\ 0 & \text{för } t \neq 0 \end{cases}$$

Dosering kan anges också som initialvärde till ekv. (1) :

$$D = 0 : x_1(0) = \frac{D_0}{V_m}$$

Ekvationssystem (1), (2) kan lösas explicit och då erhålles ekv. framförd i [2]:

$$x_2 = \frac{D_0 \cdot k_a}{V_d \cdot (k_a - k_d)} \cdot (\exp(-k_d \cdot t) - \exp(-k_a \cdot t))$$

Storheter k_a , k_d och V_d kan bestämmas för varje person [2] genom mätningar av plasmakoncentrationen vid olika tidpunkter efter intagandet av drogen. Anpassningen av k_a , k_d och V_d har gjorts i [2] med ett FORTRAN program som har angivits i [3].

Medelvärden för 10 personer undersökta enl. [2] är:

$$k_a = 1.23 \text{ h}^{-1}$$

$$k_d = 0.17 \text{ h}^{-1}$$

$$V_d = 0.185 \text{ l}$$

Ekvationer (1) och (2) har simulerats med SIMNON med $D_0 = 7$ mg per kg kroppsvikt och k_a , k_d och V_d enl. ovan, och kurva i fig.2 har erhållits.

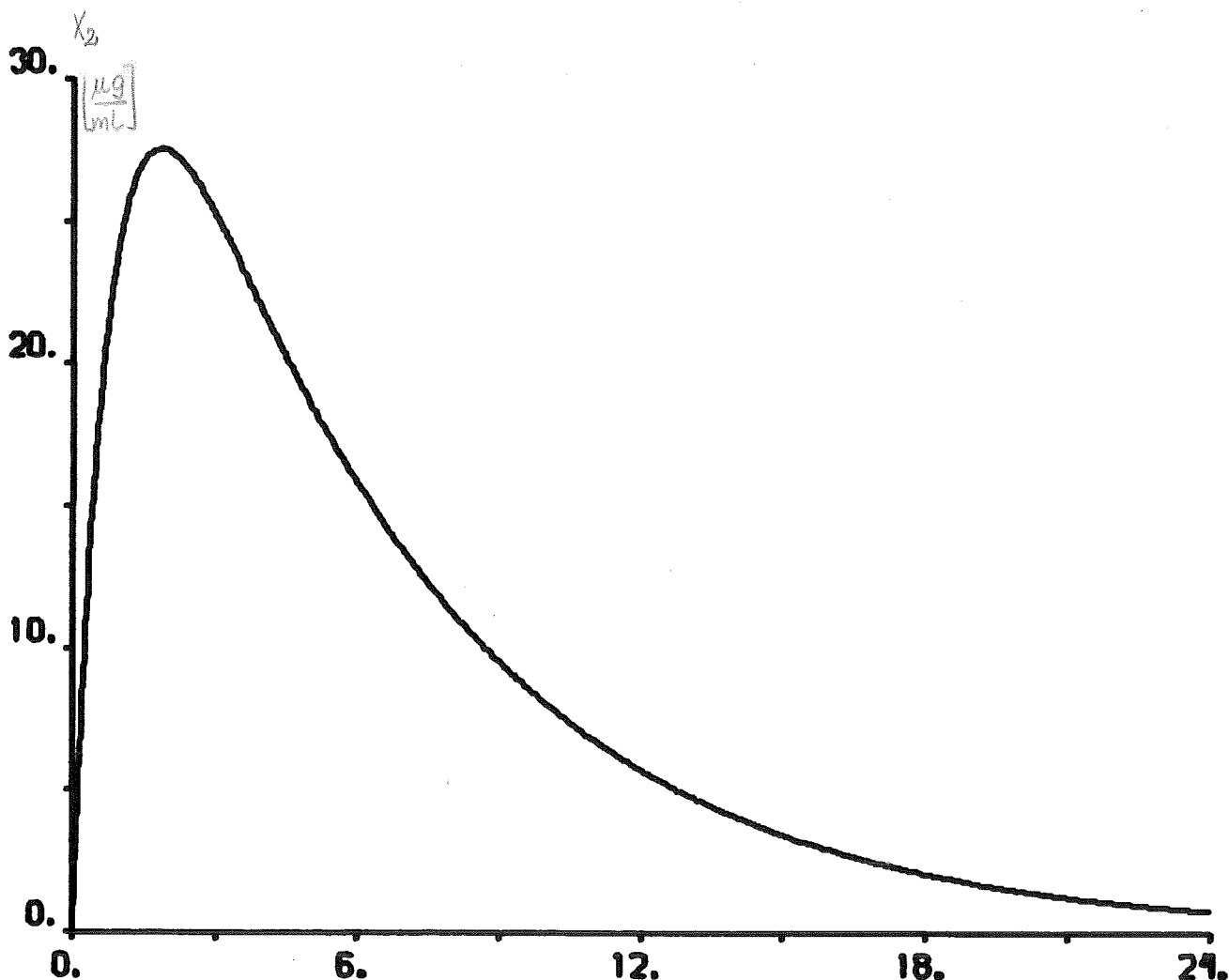


Fig.2 Plasmakoncentration x_2 som funktion av tiden t . Dosen $D_0 = 7$ mg/kg.

I fig.2 kan observeras att maximal plasmakoncentration erhålles efter ca 2 timmar från doseringstidpunkten räknat och efter 24 timmar blir plasmakoncentrationen ca 2.5% av det maximala värdet.

Från plasman distribueras drogen bl.a. till de celler som utsöndrar sekret till ögonkammaren. Aktiviteten av enzymer HCA B och HCA C vilka finns i de cellerna hämmas och det leder till reducering av vätskeflöde till ögonkammaren och följaktligen reduceras även det intraokulära trycket.

I fig.2 i [1] har angivits värden för reduktion av vätskeflöde x_3 för 5 olika värden på plasmakoncentration x_2 . Till de 5 punkterna har anpassats en kurva vars ekvation är:

$$(3) \quad x_3 = 34.54 + 19.8 \cdot 10^{\log x_2}$$

där
$$x_3 = \frac{(\text{flöde före behandlingen}) - (\text{flöde vid tidpkt. } t \text{ efter doseringen})}{(\text{flöde före behandlingen})} \cdot 100\%$$

Ekvationer (1) , (2) och (3) har simulerats med SIMNON och som resultat har erhållits kurva i fig.3 .

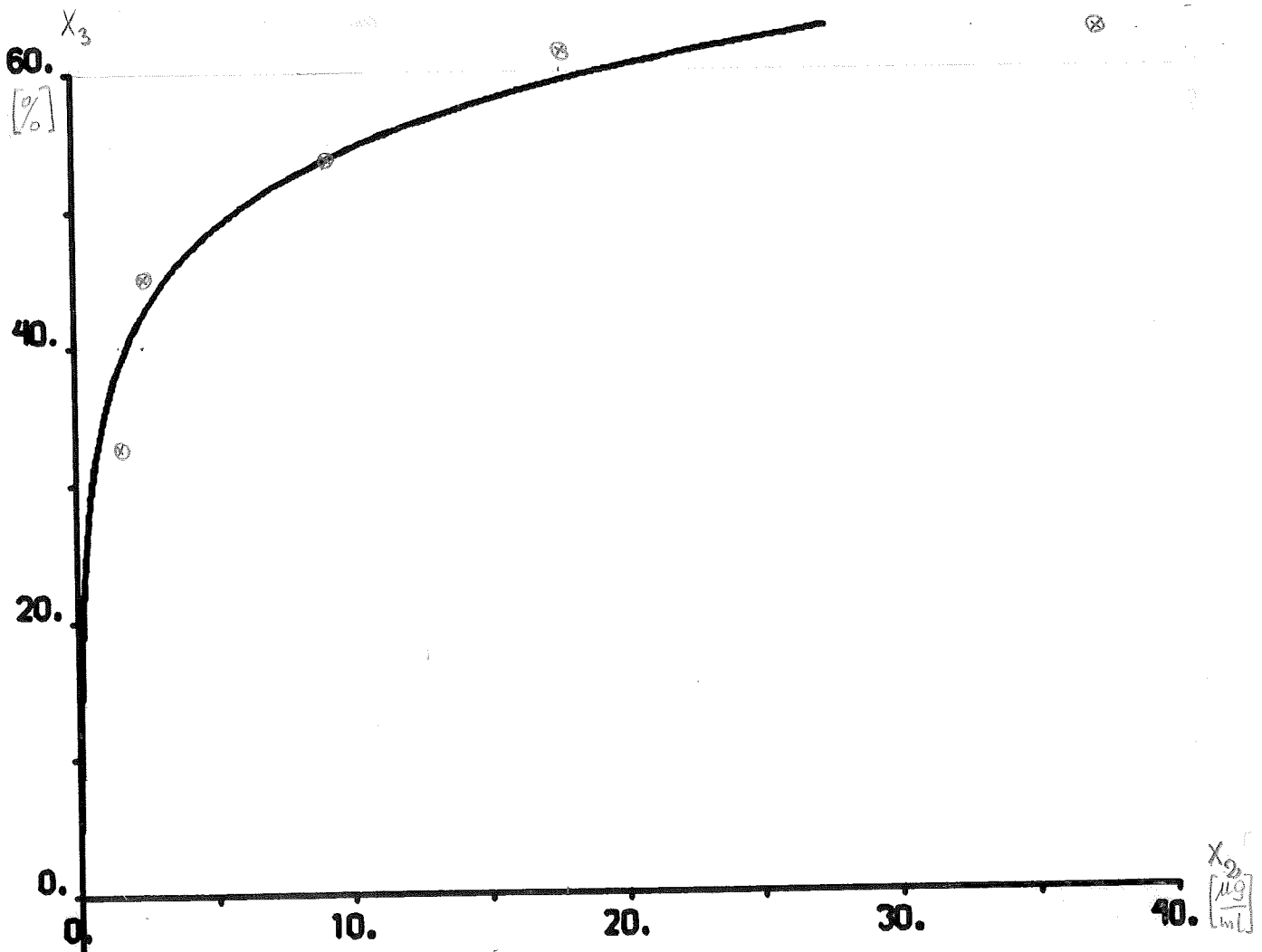


Fig.3 Reduktion av flödet som funktion av plasmakoncentrationen. I figuren har införts punkter som finns angivna i [1] och som har varit grunden till approximationen i ekv. (3) .

I ovanstående resonemang om sambandet mellan plasmakoncentrationen och flödet har förutsatts att ändring i x_2 medför en momentan ändring av flödet; hastigheten för flödesändring är mycket större än hastigheten för ändring av x_2 . Det statistiska sambandet mellan flöde F och trycket är enl. [2] :

$$P_0 - P_v = F \cdot R$$

där P_0 = det intraokulära trycket
 P_v = det episklerala venösa trycket
 R = resistansen mot vätskeutflöde

R ökar med ökande flödet men ökningen är liten för normala individer och förmodligen ingen alls för patienter med glaucoma enl. [2]. I fortsättningen antas att R är konstant.

P_v varierar för olika individer och därför är det befogat att undersöka det relativa trycket $P = P_0 - P_v$ och inte det absoluta P_0 . Det statistiska sambandet mellan flödesreduktion x_3 och reduktion av trycket (definierad analogt med flödesreduktion) blir då:

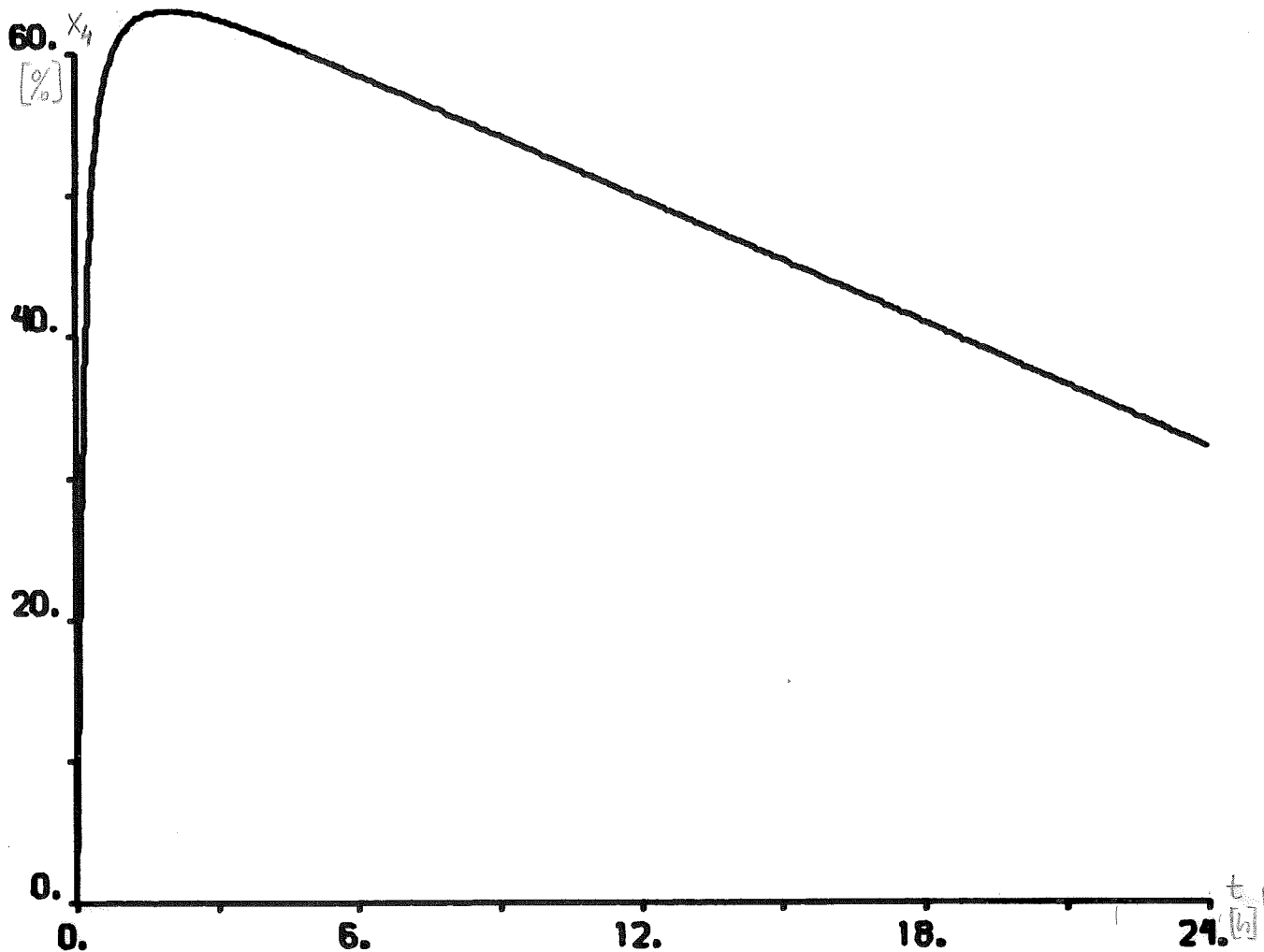
$$x_4 = x_3$$

Enl. [1] är tidskonstanten för ändring i trycket pg.a. en ändring av x_2 5 - 7 minuter. Om en linjär första ordningens process förutsättes för det dynamiska sambandet mellan x_4 och x_3 erhålles följande ekv.:

$$(4) \quad \frac{dx_4}{dt} = -k_p x_4 + k_p x_3$$

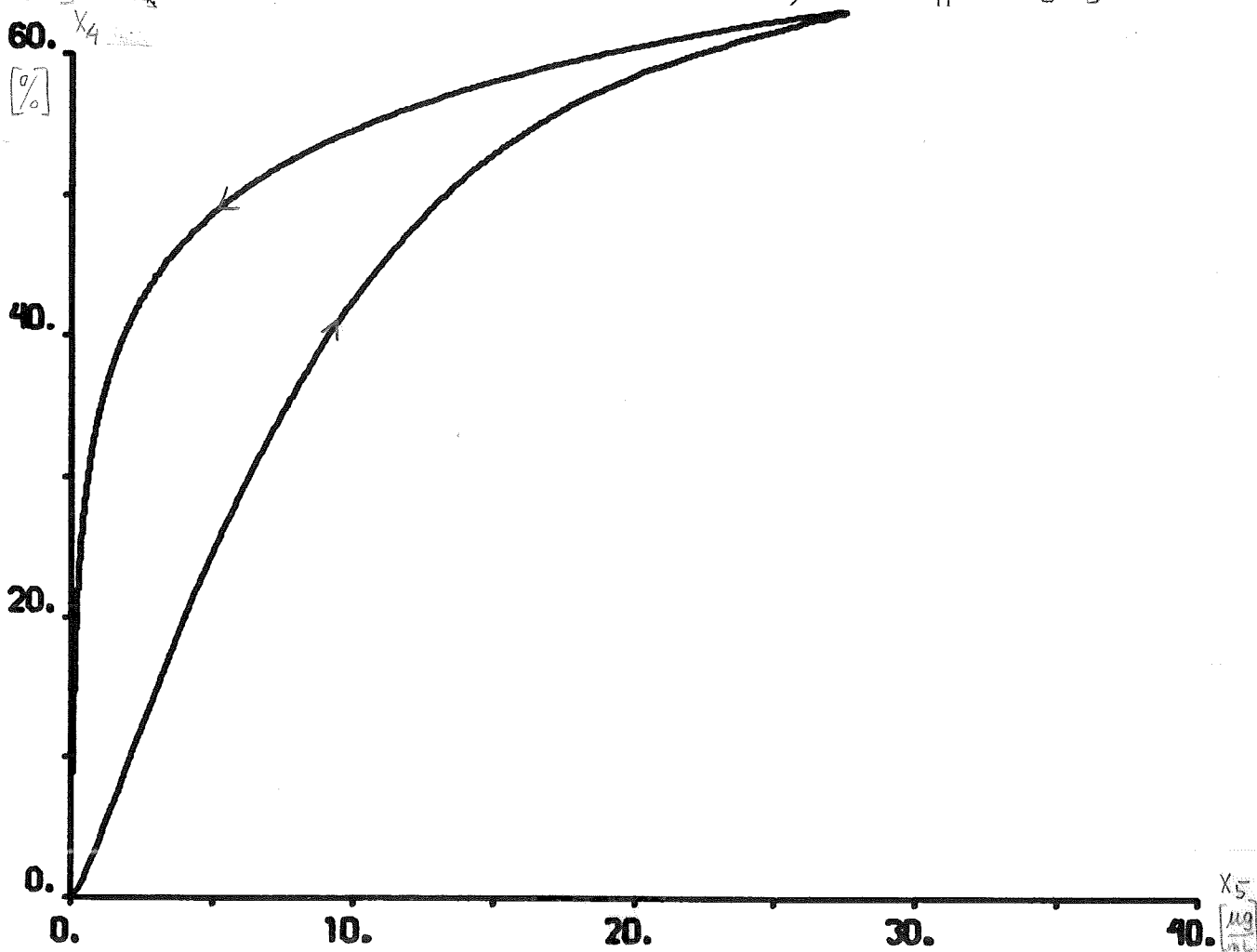
där $k_p = 7.5 \text{ h}^{-1}$

Ekvationer (1), (2), (3) och (4) har simulerats med SIMNON och kurvor i fig. 4 och fig. 5 har erhållits. I fig. 4 observeras att maximal effekt erhålles efter ca 2 timmar och blir $x_4 = 63\%$. Efter 24 timmar minskar x_4 till ca 32%. I fig. 5 observeras hystereseeffekten. Den visar "trögheten" i tryckminskningen relativt koncentrationsminskningen.



↑ Fig. 4 Reduktion av trycket som funktion av tiden t . Dosen $D_0 = 7$ mg/kg.

↓ Fig. 5 Reduktion av trycket som funktion av konc. x_2 . Dosen $D_0 = 7$ mg/kg.



OLINJÄR KINETISK MODELL

Såväl bindning av drogen till plasmaproteiner som till enzymer är icke linjär och därför, för att innefatta dessa element i modellen, måste en olinjär modell användas:

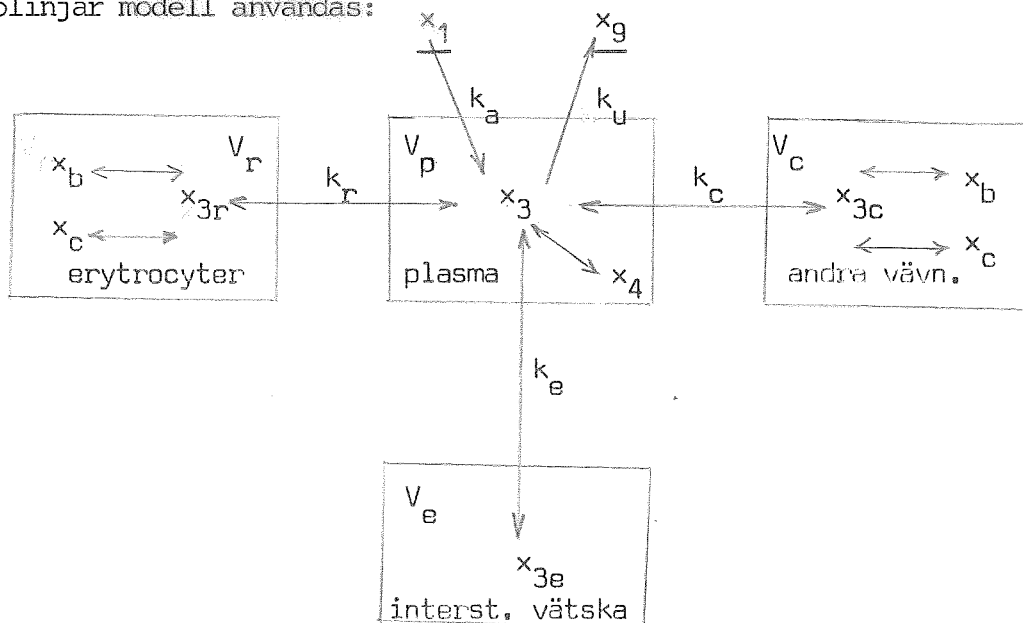


Fig.6 Modell för distribution av acetazolamid i kroppen.

I den totala distributionsvolymen V_w ingår:

- V_p = plasmavolym $V_p = 0.043$ l
- V_r = volymen av erythrocyter $V_r = 0.030$ l
- V_c = volymen av andra vävnader som innehåller enzymer HCA Bⁿ, HCA C; $V_c = 0.039$ l
- V_e = volymen av den interstitiella vätskan $V_e = 0.488$ l

Från magtarmskanalen absorberas drogen i plasma där den finns dels som fritt diffunderande och dels är bunden till plasmaproteiner. Bindningen till plasmaproteiner är snabb jämfört med andra förlopp och jämvikten antas inställa sig momentant. Samband mellan koncentrationen av den fritt diffunderande mängden och koncentrationen av drogen bunden till plasmaproteiner (de båda koncentrationerna definieras med avseende på samma volym V_p) är enl. [2] :

$$(5) \quad x_4 = w \cdot x_3 = \frac{B \cdot P \cdot x_3}{x_3 + K_d}$$

- där x_3 = fri plasmakoncentration
- x_4 = konc. av mängden bunden till plasmaproteiner
- w = den del av plasmavolym där den fria drogen finns
- B = specifika adsorption av drogen till plasmaproteiner
- P = konc. av plasmaproteiner i V_p

K_d = koncentrationskonstant för drogen i plasmaproteiner

$$\begin{aligned} w &= 0.95 \\ B &= 4.6 \mu\text{M/g} \\ P &= 70 \text{ g/l} \\ K_d &= 16 \mu\text{M} \end{aligned}$$

Från plasman distribueras drogen till erythrocyter, till det interstitiella rummet och övriga vävnader, där av speciell intresse är de vävnader som innehåller enzymer HCA B och HCA C.

Distributionshastighet till V_r är betydligt större än absorptionshastighet i plasman och eliminationshastighet till urinen ($k_r \gg k_a$, $k_r \gg k_u$) och därför kan antas att jämvikten mellan x_3 och x_{3r} (x_{3r} = fri konc. i erythrocyter) inställes momentant och följaktligen:

$$x_{3r} = x_3$$

Uppgifter om storleken på k_c och k_e saknas, men det är rimligt att anta att de är av samma storleksordning som k_r och följaktligen:

$$x_{3c} = x_{3e} = x_3$$

Koncentration av enzymerna i erythrocyter och i V_c kan anses vara lika och ekvibrering mellan fri koncentration och konc. av drogen bunden till enzymer sker mycket snabbt.

Om koncentration av enzymer betecknas med E_b (för HCA B) och E_c (för HCA C) och motsvarande drogkonc. i enzymerna betecknas med x_b och x_c erhålles för "totalconc." av drogen i enzymerna följande ekv.:

$$(6) \quad x_b = \frac{E_b \cdot x_3}{K_{i1} + x_3}$$

$$(7) \quad x_c = \frac{E_c \cdot x_3}{K_{i2} + x_3}$$

$$(8) \quad x_6 = x_b + x_c$$

där K_{i1} och K_{i2} betecknar koncentrationskonstanter för enzymer HCA B och HCA C respektive.

$$\begin{aligned} E_b &= 136 \mu\text{M} \\ E_c &= 20 \mu\text{M} \\ K_{i1} &= 1.0 \mu\text{M} \\ K_{i2} &= 0.1 \mu\text{M} \end{aligned}$$

Den "totala drogkoncentrationen" i hela distributionsvolymen blir då:

$$(9) \quad x_2 = x_3 + \frac{V_p}{V_w} \cdot x_4 + \frac{V_r + V_c}{V_w} \cdot x_6$$

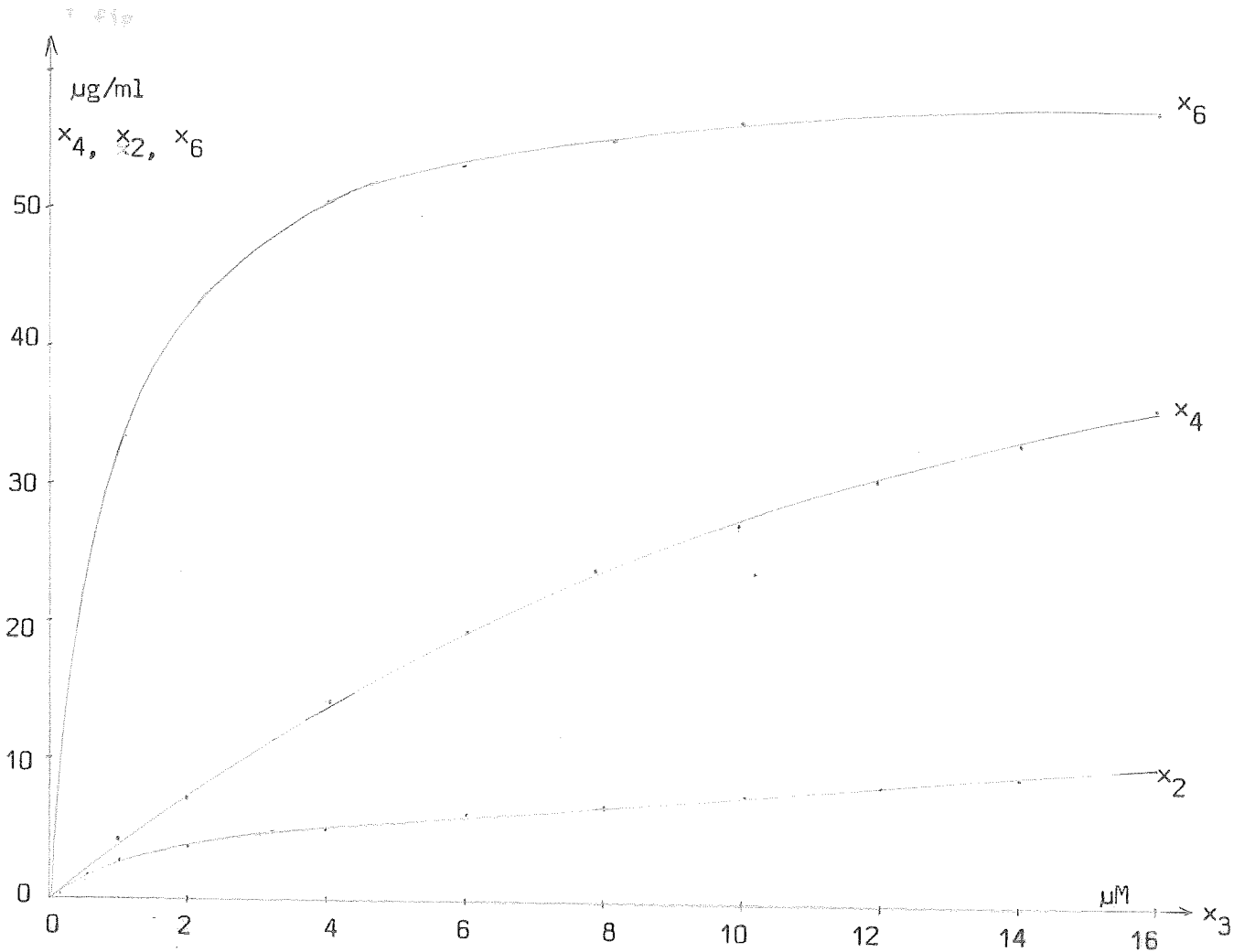


Fig.7 Samband mellan totala koncentrationen, koncentrationen i plasmaproteiner och i V_c och den fria koncentrationen.

Dynamiska ekvationen för totala konc. x_2 blir:

$$(10) \quad \frac{dx_2}{dt} = k_a \cdot x_1 \cdot \frac{V_m}{V_w} - k_u \cdot x_3$$

där x_1 är koncentrationen i magtarmskanalen och k_u eliminationskonstant till urinen. Elimination till urinen sker enl. ekv.:

$$\frac{dx_3}{dt} = k_u \cdot x_3 \cdot V_w \quad (\text{obs. att } x_3 \text{ är mängd av drogen i urinen})$$

Ekvationer (5), (6), (7), (8), (9) och (10) har simulerats med värden för konstanter k_a och k_u föreslagna i [2]: $k_a=1.23$, $k_u=0.45$ men kurva som har erhållits överensstämmer dåligt med experimentella mätpunkter enl. fig.7 i [2]. En ändring av konstanter till $k_a=0.9$ och $k_u=0.7$ ger betydlig förbättring (se fig.8). I fig. 8 har införts storhet total plasmakoncentration x_5 som definieras följande:

$$x_5 = x_4 + \frac{V_p}{V_w} \cdot x_3$$

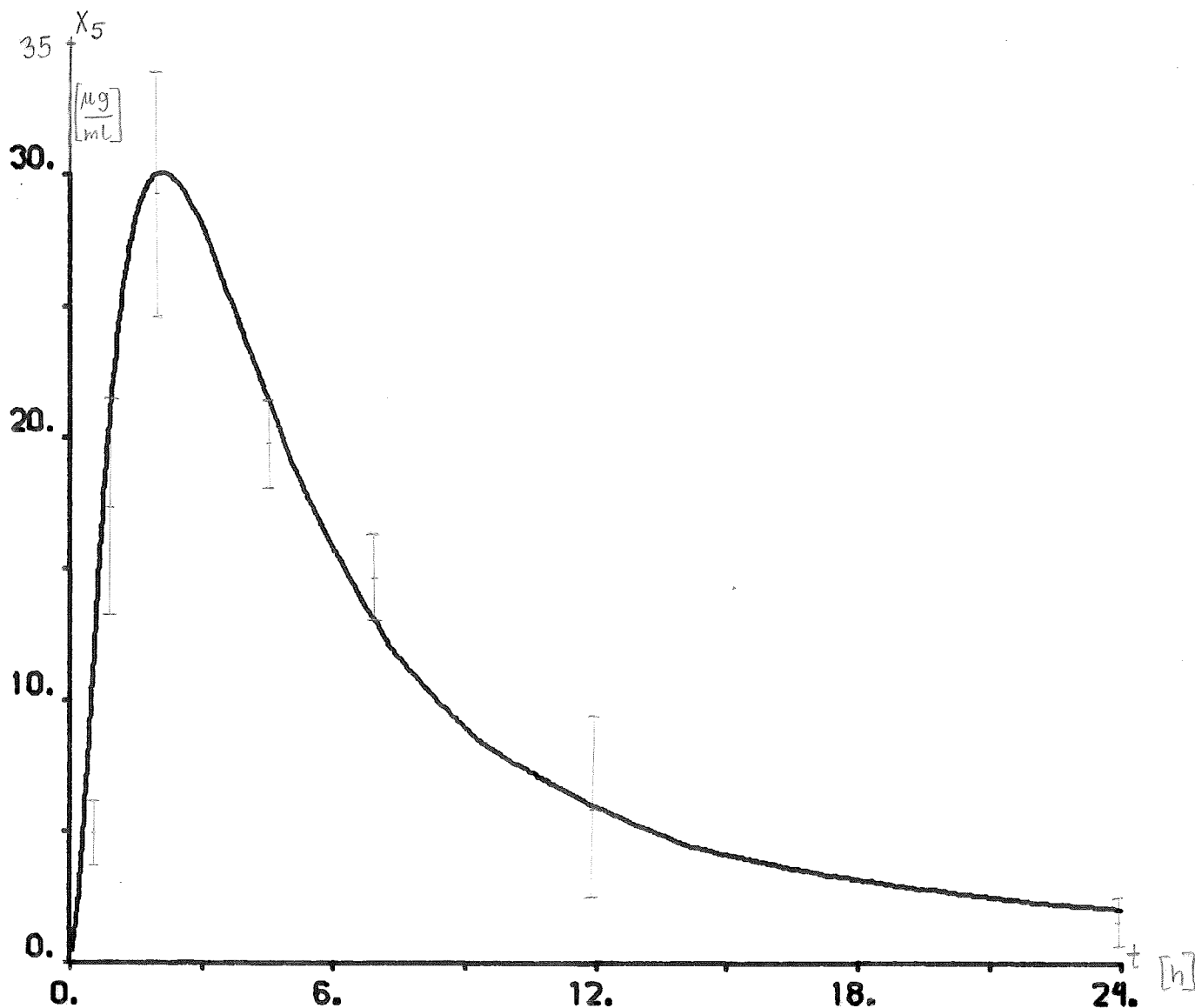


Fig.8 Total plasmakoncentration som funktion av tiden. Dosen $D_0 = 7 \text{ mg/kg}$.
 $k_a = 0.9 \text{ h}^{-1}$, $k_d = 0.7 \text{ h}^{-1}$.

Relation mellan flödesreduktion x_7 och tryckreduktion x_8 och plasmakonc. x_5 är med nya beteckningar:

$$(11) \quad x_7 = 34.54 + 19.8 \cdot 10^{\log x_5}$$

$$(12) \quad \frac{dx_8}{dt} = -k_p \cdot x_8 + k_p \cdot x_7$$

DOSERING

Den intressanta doseringen är impulser av storleken D_1 som applicerade med jämna tidsintervall t.ex. 6 eller 8 timmar ger en eftersträvd minimeffekt. I ekvationsform kan dosen skrivas:

$$(13) \quad D(t) = D_0 \cdot \delta(t) + D_1 \sum_{i=1}^{n} \delta(t-i \cdot 6)$$

där tidsintervallet mellan doser är 6 timmar och "startdos" D_0 .

Simulering av hela systemet inkl. ekv. (13) har gett kurvor ifig. 9 och fig.10. I fig.9 observeras att vid långtidsdosering varierar koncentrationen från $x_{5\min}=12 \mu\text{g/ml}$ till $x_{5\max}=24 \mu\text{g/ml}$.

I fig.10 är variation hos trycket från $x_{8\min}=56\%$ till $x_{8\max}=62\%$.

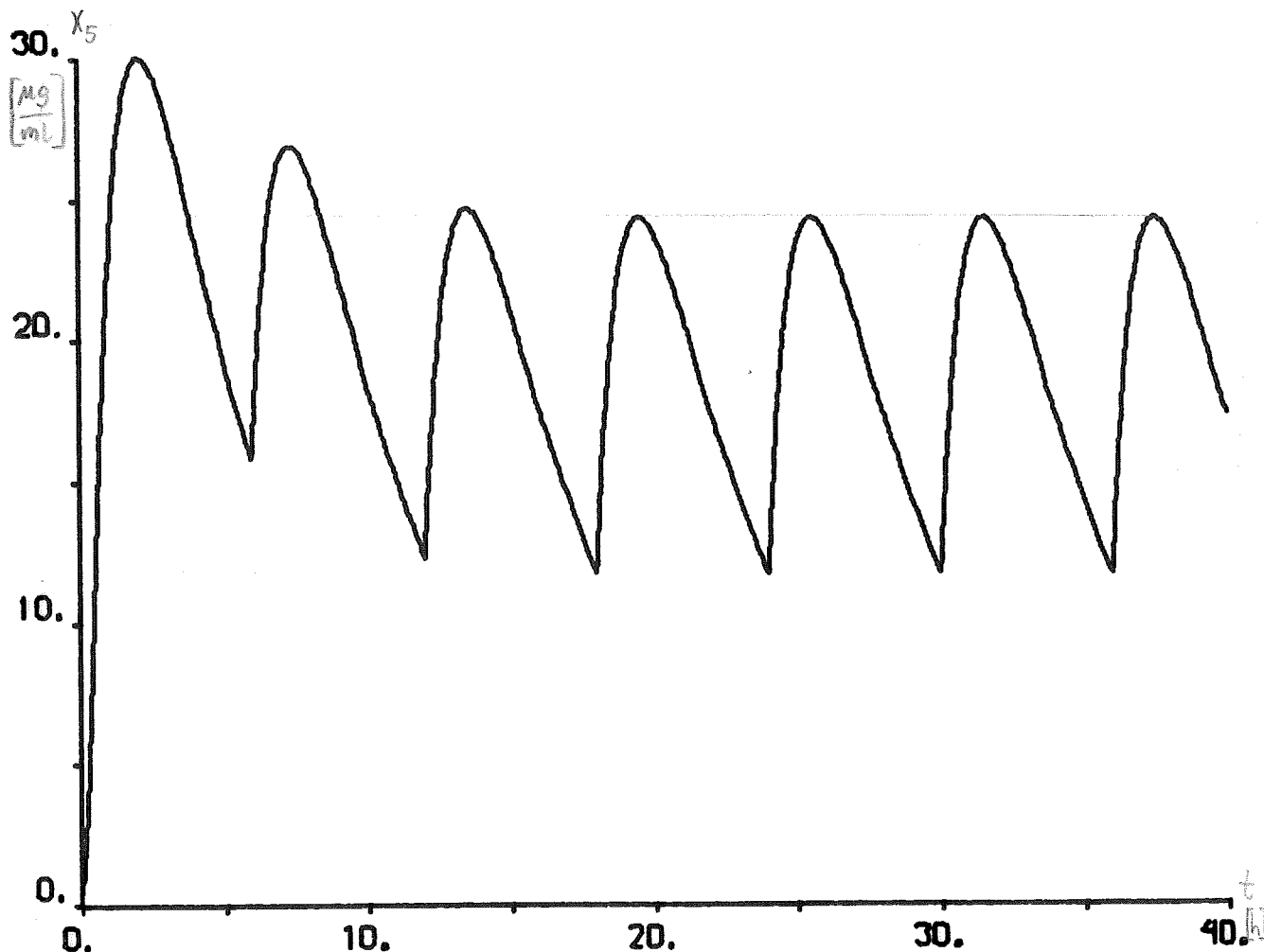
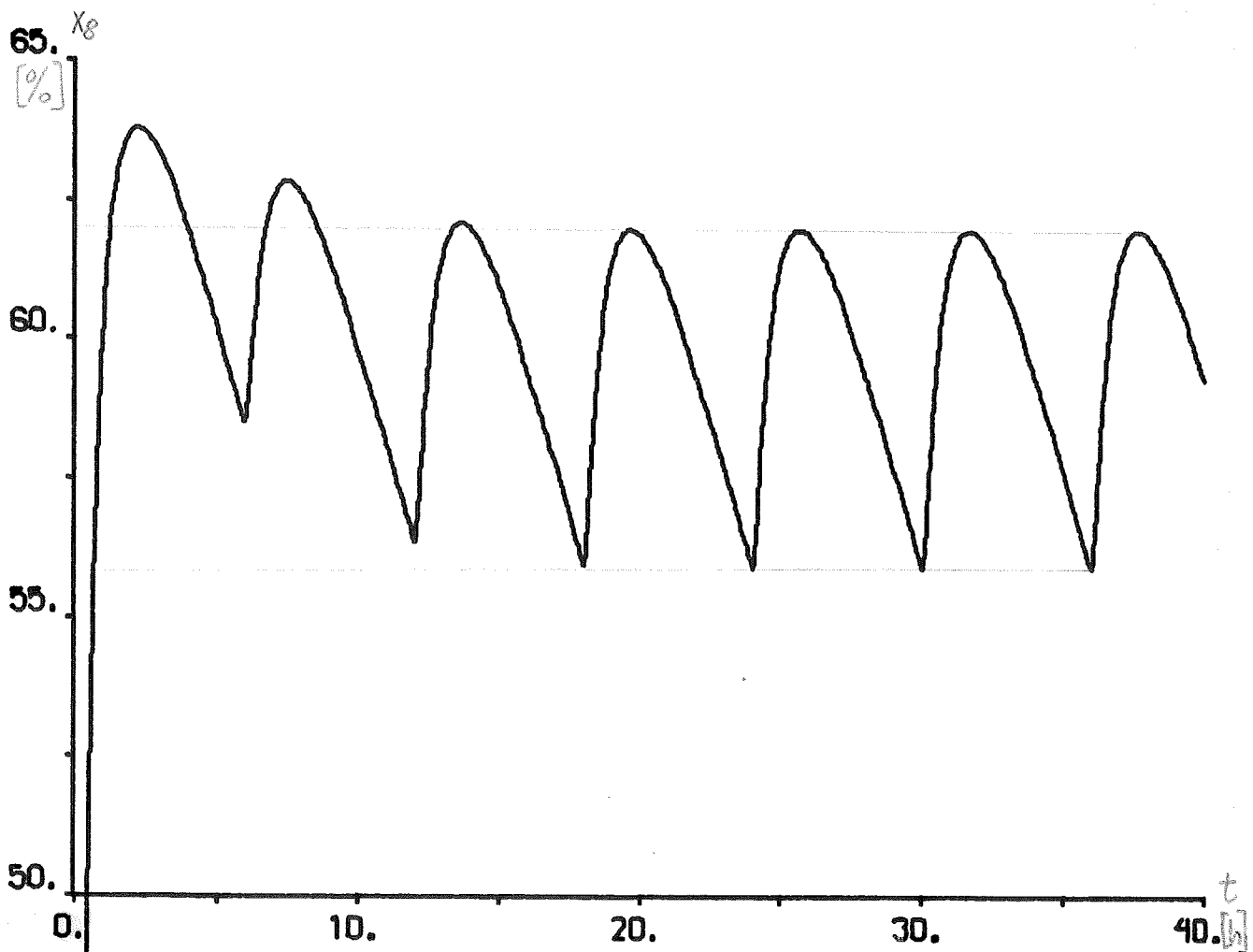


Fig.9 Total plasmakoncentration vid långtidsdosering av acetazolamid.
Dosen $D_0 = 7 \text{ mg/kg}$ tagen vid $t=0$ och $D_1 = 3 \text{ mg/kg}$ tagen med tidsintervall av 6 timmar.

SAMBAND MELLAN TRYCKET OCH PLASMAKONCENTRATIONEN

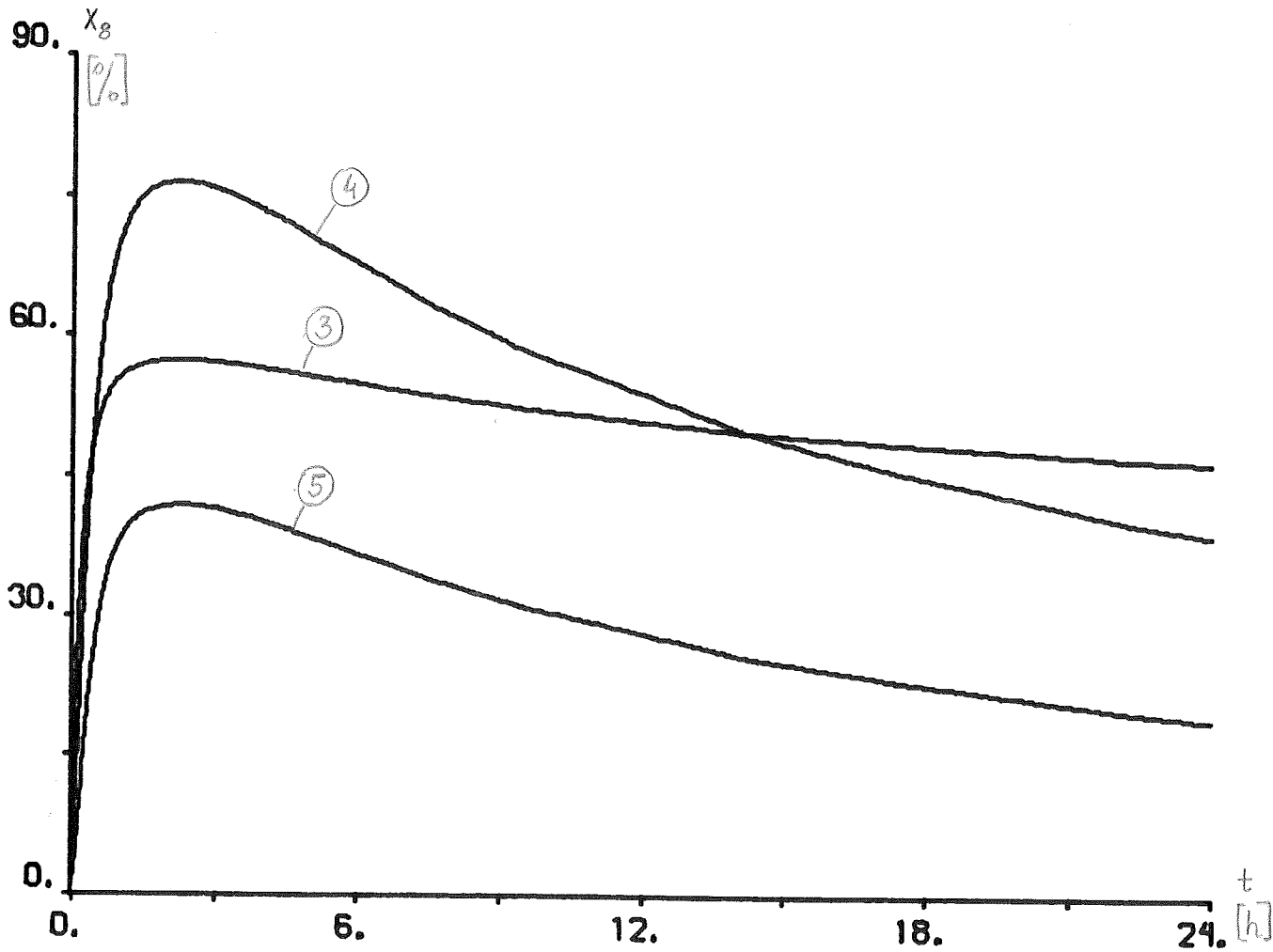
Relation mellan plasmakoncentration och reduktion av flödet diskuterad på sid.4 har betraktats med utgångspunkt från medelvärden för mätresultat för en grupp patienter.

För att åskadliggöra variation av reaktionen på acetazolamid för olika individer tre patienters mätdata har behandlats. För de tre patienterna har anpassats tre funktioner $x_7(x_5)$ som approximativt ansluter sig till mätvärden.



↑ Fig.10 Tryckreduktion som funktion av tiden vid tillförsel av drogen med tidsintervall 6 timmar. $D_0=7$ mg/kg, $D_1=3$ mg/kg.

↓ Fig.11 Tryckreduktion vid engångsdosering av acetazolamid för tre patienter.



Dessa funktioner som numreras här enl. nummerordningen hos patienter i [2] är:

$$(13) \quad \begin{aligned} (3) \quad x_7 &= 43.78 + 9.22 \cdot 10^{\log x_5} \\ (4) \quad x_7 &= 28.63 + 32.37 \cdot 10^{\log x_5} \\ (5) \quad x_7 &= 12.81 + 19.69 \cdot 10^{\log x_5} \end{aligned}$$

Variation i responsen på acetazolamid mellan olika patienter är alltså stor och bäst illustreras i fig. 11 och 12 som är kurvor upptagna vid simulering av systemet med ekvationer (13) inkluderade.

Relation plasmakoncentration-tryckreduktion kan följaktligen inte generaliseras och måste bestämmas för varje individ.

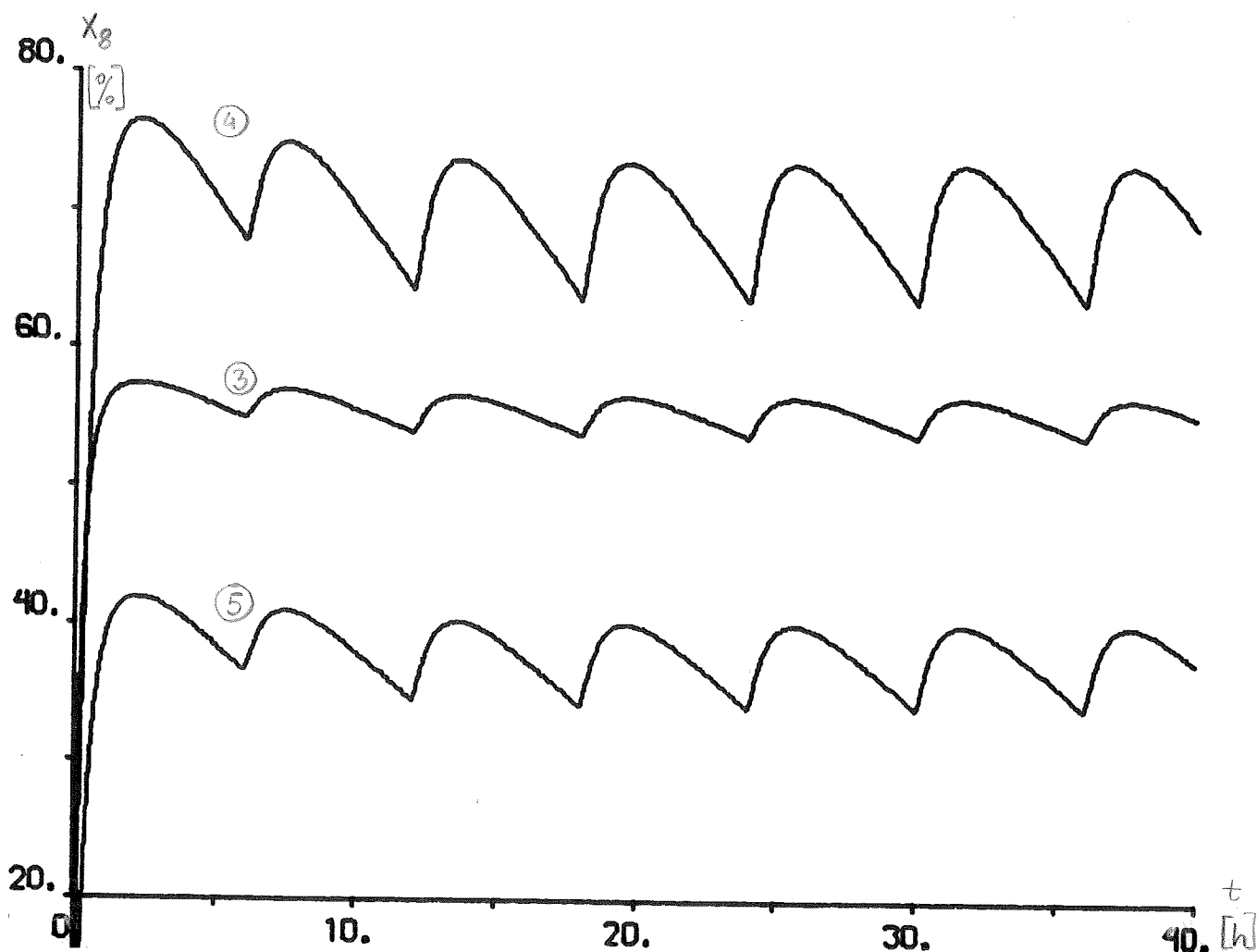


Fig.12 Tryckvariation hos tre patienter vid flergångsdosering av drogen med tidsintervall 6 timmar. $D_0 = 7 \text{ mg/kg}$, $D_1 = 3 \text{ mg/kg}$.

INVERKAN AV STÖRNINGAR

På grund av att ekvationen (10) är olinjär kan man vänta sig att störningar i ingångssignalen (här: dosen) applicerade vid olika tidpunkter blir eliminerade med olika hastigheter. Som exempel på detta har undersökts inverkan av störningar i tidpunkter $t_0 = 2h$ och $t_0 = 18h$ efter systemets start.

Tillämpad dos har varit:

$$D = D_0 \cdot \delta(t) + d \cdot \delta(t - t_0)$$

I $t = 2h$ är enl. fig.8: $x_5 = 30 \mu\text{g/ml}$. I fig.7 kan då bestämmas motsvarande värde för den fria koncentrationen: $x_3 = 10 \mu\text{M}$.

I närheten av $x_3 = 10 \mu\text{M}$ kan funktionen $x_3(x_2)$ lineariseras till följande uttryck:

$$x_3 = -2.5 + 0.6 \cdot x_2$$

Insättning i ekv. (1) och (10) ger:

$$(14) \quad \begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= -k_a \cdot x_1 + D \\ \frac{dx_2}{dt} &= k_a \cdot x_1 \cdot \frac{V_m}{V_w} - 0.6 \cdot k_u \cdot x_2 + 2.5 \cdot k_u \end{aligned}$$

eller, efter ins. av $V_m = 1$:

$$\frac{dx}{dt} = \begin{bmatrix} -k_a & 0 \\ \frac{k_a}{V_w} & -0.6 \cdot k_u \end{bmatrix} x + \begin{bmatrix} D \\ 2.5 k_u \end{bmatrix}$$

Eigenvärden till systemet (14) är $\lambda_1 = -k_a = -0.9$ och $\lambda_2 = -0.6 \cdot k_u = -0.42$

Analogt i punkten $t = 18h$ erhålles:

$$x_5 = 3.2 \mu\text{g/ml} \quad x_3 = 0.7 \mu\text{M}$$

Linearisering i närheten av $x_3 = 0.7 \mu\text{M}$ ger:

$$x_3 = 0.070 \cdot x_2$$

Ins. i (1) och (10) ger:

$$(15) \quad \begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= -k_a \cdot x_1 + D \\ \frac{dx_2}{dt} &= \frac{k_a \cdot x_1}{V_w} - 0.070 \cdot k_u \cdot x_2 \end{aligned}$$

Skrivet i matrisform blir (15):

$$\frac{dx}{dt} = \begin{bmatrix} -k_a & 0 \\ \frac{k_a}{V_w} & -0.07 \cdot k_u \end{bmatrix} x + \begin{bmatrix} D \\ 0 \end{bmatrix}$$

Egenvärden till systemet (15) är $\lambda_1 = -k_a = -0.9$ och $\lambda_2 = -0.07 \cdot k_u = -0.049$. Egenvärde för syst. (14) är större än för syst. (15) och följaktligen elimineras störningen snabbare i punkten $t_0 = 2h$ än i $t_0 = 18h$. Detta illustreras i fig.13 och 14 som är kurvor upptagna vid simuleringen av system (14) resp. system (15).

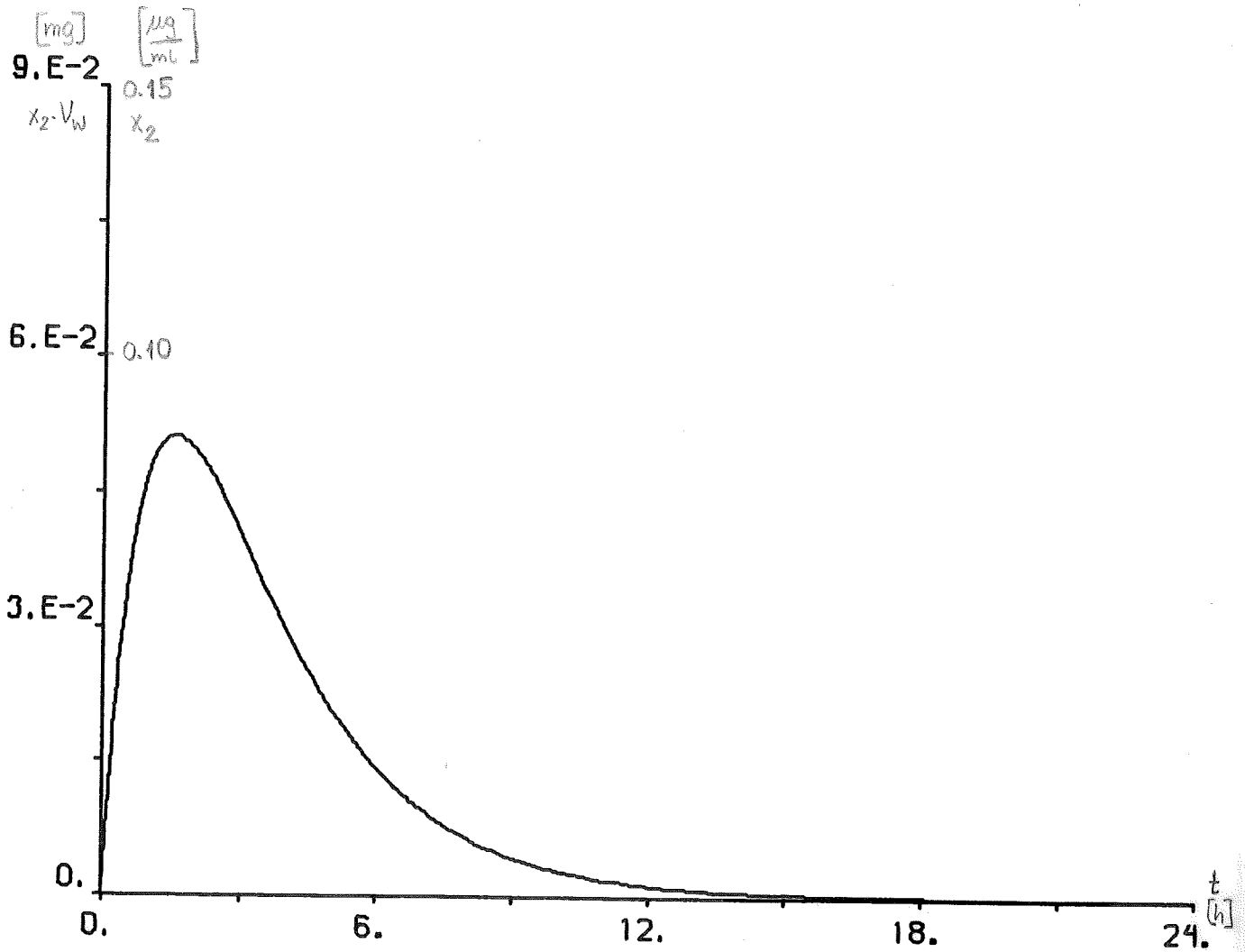


Fig.13 Total koncentration som funktion av tiden för system (14). $t_0 = 2h$, $d = 0.1 \text{ mg/kg}$.

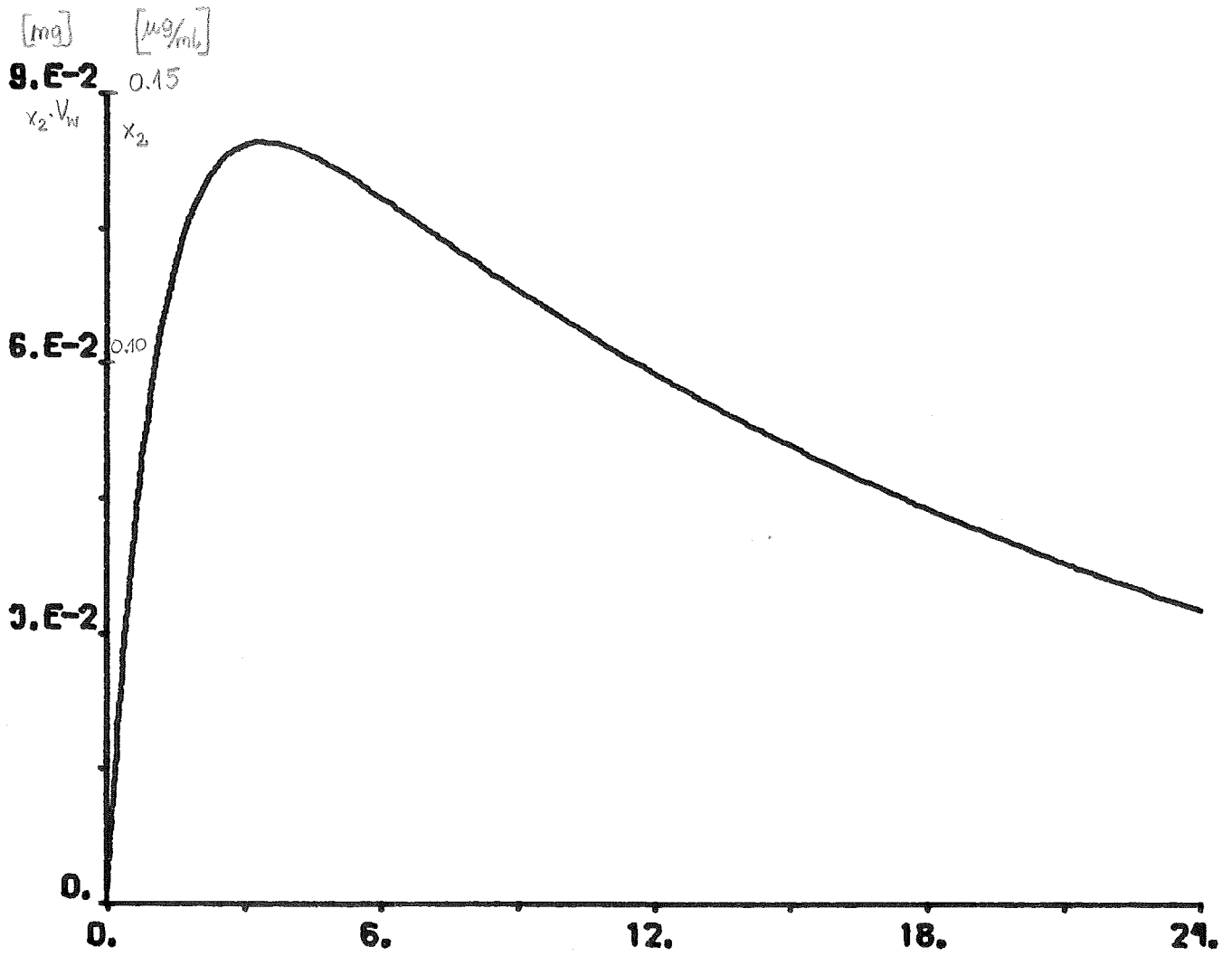


fig.14 Total koncentration som funktion av tiden för system (15). $t_0 = 18h$,
 $d = 0.1 \text{ mg/kg}$.

SAMMANFATTANDE KOMMENTARER

Som framgår av fig.9 är vid terapi av glaucoma det intressanta plasmakoncentrationsintervall mellan 12 och 24 $\mu\text{g/ml}$. Det motsvarar fri koncentration mellan 3 och 8 μM . I fig.7 observeras att inom detta intervall är funktion $x_2(x_3)$ approximativt linjär. Den linjära approximationen enl. ekv.14 återger alltså sambandet $x_2(x_3)$ tillfredställande inom det terapeutiska området. Den kan däremot inte, p.g.a. den konstanta termen, användas vid simulation av systemet.

Å andra sidan är den linjära modellen inte tillfredsställande eftersom den inte återger sambanden mellan den fria och den totala plasmakoncentrationen samt mellan den fria koncentrationen och koncentrationen i enzymer.

Biverkningar av acetazolamid är redan nämnd respiratorisk acidosis som uppträder vid plasmakoncentration större än 27 $\mu\text{g/ml}$. Detta värde överskrids obetydligt vid "startdosen" $D_0=7\text{mg/kg}$. För det terapeutiska området är $x_{5\text{max}}=24 \mu\text{g/ml}$. Effekten blir emellertid tillfredställande stor även efter en betydlig sänkning av dosen.

Den undersökta doseringen har varit för tidsintervall 6 timmar mellan varje dosering medan det i praktiken är 8 timmar som är det mest realistiska tidsintervallet. Det terapeutiska området hos plasmakoncentrationen blir då något större och stationaritetsförhållanden m.a.p. "underhållsdos" uppnås efter något längre tid än i fig.9.

Individuell terapi bör innefatta följande moment:

- 1) Mätning av plasmakoncentration vid flera tidpunkter efter engångsdosering av acetazolamid. Av speciellt intresse är mätningar mellan 1 och 5 timmar efter dosering.
- 2) Anpassning av kinetiska konstanter k_a och k_u med simulering av systemet FUNCL AZKIK LINK (FUNCL är ett program för linjär approximation av funktionssambandet angivet i NY16, se appendix B) till mätpunkter enl.1).

- 3) Mätning av trycket för olika värden på plasmakoncentrationen.
- 4) Bestämning av det explicita approximativa sambandet mellan plasmakoncentration och flödesreduktion.
- 5) Bestämning av "startdosen" och "underhållsdosen" m.h.a. simulering av systemet FUNCI AZKIK SAMP LINK.

Referenser:

- [1] P.J.Wistrand, "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of acetazolamide in relation to its use in the treatment of glaucoma". In "Pharmacology and Pharmacokinetics". (Ed. T.Teorell, R.L.Dedrick, P.G.Condliffe)
- [2] B.Lehman, E.Linnér and P.J.Wistrand, 1969, "The pharmacokinetics of acetazolamide in relation to its use in the treatment of glaucoma and to its effects as an inhibitor of carbonic anhydrases", in "Advances in the Biosciences" Vol.5, pp. 197-217 (G.Raspé, ed.), Pergamon Press, Oxford.
- [3] R.G.Wiegand, P.G.Sanders "Calculation of kinetics constants from blood levels of drugs", J. Pharm. Exp. Ther. 146, 271-275, 1964.

Program för SIMNON-simulation av den linjära modellen

```
CONTINUOUS SYSTEM AZKIN
TIME T
STATE X1 X2 X4
DER DX1 DX2 DX4
OUTPUT X2 X3
X3 = 19.8*LOG( IF X2<1.E-6 THEN 1.E-6 ELSE X2 ) + 34.54
DYNAMICS
DX1 = -KA*X1 + D
DX2 = KA*X1/VD - KD*X2
DX4 = -KP*X4 + KP*X3
X1:7
D:0
KA:1.23
KD:0.17
KP:7.5
VD:0.185
END
```

Program för SIMNON-simulation av den linjära modellen

Program för SIMNON-simulation av den olinjära modellen

CONTINUOUS SYSTEM AZKIK

TIME T

STATE X1 X2 X8 X9

DER XLX2 X8 X9

INPUT X3

OUTPUT X4 X5 X6 X7

 $X4 = B \cdot P \cdot X3 / (4.5 \cdot (X3 + KD))$ $X5 = X4 + X3 \cdot VP / VW$ $X6 = X3 / 4.5 \cdot (EB / (KI1 + X3) + EC / (KI2 + X3))$ $X7 = A1 \cdot \text{LOG}(\text{IF } X5 < 1.E-6 \text{ THEN } 1.E-6 \text{ ELSE } X5) + A2$

DYNAMICS

 $DX1 = -KA \cdot X1 + D$ $DX2 = KA \cdot X1 / VW - KU \cdot X3$ $DX8 = -KP \cdot X8 + KP \cdot X7$ $DX9 = KU \cdot X3 \cdot VW$

X1:7

D:0

A1:19.8

A2:34.54

KA:0.9

KU:0.7

KP:7.5

KD:16

P:70

B:4.6

KI1:1.0

KI2:0.1

VP:0.043

VC:0.039

VR:0.030

VW:0.6

EB:136

EC:20

END

CONNECTING SYSTEM LINK

U[FUNCL] = X2[AZKIK]

X3[AZKIK] = Y[FUNCL]

END

DISCRETE SYSTEM SAMP

TIME T

TSAMP TS

TS=T + DT

DT:6

 $X1[AZKIK] = X1[AZKIK] + D1$

D1:3

END

MACRO NY16

PAR UI1AFUNC1A:0.38

*UI2AFUNC1A:0.72

*UI3AFUNC1A:1.11

*UI4AFUNC1A:1.40

*UI5AFUNC1A:1.64

*UI6AFUNC1A:2.29

*UI7AFUNC1A:2.75

*UI8AFUNC1A:3.44

*UI9AFUNC1A:4.00

*UI10AFUNC1A:4.25

*UI11AFUNC1A:4.72

*UI12AFUNC1A:5.15

*UI13AFUNC1A:5.55

*UI14AFUNC1A:5.94

*UI15AFUNC1A:6.31

*UI16AFUNC1A:6.67

*GI1AFUNC1A:0.1

*GI2AFUNC1A:0.25

*GI3AFUNC1A:0.5

*GI4AFUNC1A:0.75

*GI5AFUNC1A:1

*GI6AFUNC1A:2

*GI7AFUNC1A:3

*GI8AFUNC1A:5

*GI9AFUNC1A:7

*GI10AFUNC1A:8

*GI11AFUNC1A:10

*GI12AFUNC1A:12

*GI13AFUNC1A:14

*GI14AFUNC1A:16

*GI15AFUNC1A:18

*GI16AFUNC1A:20

END