

REVISTA DE ANALIZĂ NUMERICĂ ȘI TEORIA APROXIMATIEI

Volumul 2, Fascicola 1, 1973, pp. 5–30

**O APLICAȚIE A TEORIEI ECUAȚIILOR DIFERENȚIALE
LA EVALUAREA ACȚIUNII BIOLOGICE
A SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE ȘI LA
STUDIUL DOZĂRII OPTIME A MEDICAMENTELOR (I)**

DE

OLEG ARAMĂ

(Cluj)

§ 1. Introducere

După cum se știe din Farmacologie, substanțele medicamentoase, în mareea lor majoritate, administrate pe una din căile obișnuite de administrare (intravenos, intramuscular, subcutanat) intră în circuitul sanguin, iar apoi se elimină treptat din organism, cu o viteză aproximativ proporțională cu concentrația lor din plasmă. O parte din cantitatea variabilă de substanță medicamentoasă, care se află în circuitul sanguin reacționează chimic cu substanțe din organism, realizând prin aceasta un anumit efect farmacodinamic. Pe baza unor cercetări de toxicologie ([7a], [7b], [20a]), interpretate în cadrul Facultății de farmacie din Cluj, cu privire la acțiunea biologică a unor substanțe nocive (4-DAB, dietilnitrozamina, etc.), VIRGIL GALEA și NICOLAE PREDA [8], au apreciat următoarea proprietate interesantă:

Să presupunem că prin administrarea repetată a unei substanțe toxice date, în doze zilnice egale, animalelor unui lot experimental, se realizează, după un anumit număr de doze, un efect, concretizat prin apariția unor tumori, la jumătate din efectivul de animale ale lotului respectiv. În anumite cazuri, se poate obține un același efect, cu o cantitate totală *mai mică* de substanță, dacă însă administrarea substanței respective se efectuează în doze zilnice *mai mici*, repetitive de un număr suficient de mare de ori.

În lucrarea de față se încearcă o simulare a fenomenului semnalat, pe un model farmacocinetic, care se reduce în ultimă instanță, la un sistem de ecuații diferențiale și care descrie (cu o anumită aproximatie) activitatea biologică a unor substanțe medicamentoase. Preluînd o idee

exprimată de autorii citați [8], anume că în anumite condiții, efectele biologice ale tuturor dozelor administrate rămân ireversibile pe durata vieții și se însumează, obținem pe baza modelului considerat, o evaluare numerică a activității pe care o desfășoară o substanță dată, în decursul unui interval de timp, dat, $(0, T)$. Evaluarea respectivă se obține cu ajutorul unei funcționale liniare (în particular, cu ajutorul unei integrale definite, pe intervalul $(0, T)$), al cărei argument se înlocuiește cu funcția c (de variabilă independentă t), reprezentând concentrația substanței într-un anumit compartiment al sistemului biologic considerat. Pe baza evaluărilor obținute, se studiază în continuare, modul de variație al efectului biologic în funcție de concentrația dozelor parțiale care se administrează și se formulează unele concluzii referitoare la dozarea optimă a medicamentelor.

§ 2. Modele farmacocinetice

Pentru interpretarea datelor experimentale, referitoare la acțiunile biologice ale substanțelor medicamentoase asupra țesuturilor organismelor biologice s-au utilizat, în cercetările de farmacologie, diverse modele cibernetice, cu ajutorul cărora s-a încercat să se modeleze activitatea biologică a substanțelor respective. Cităm în această direcție lucrările [1 a], [2], [4], [7], [9 a], [9 b], [10] – [15], [21] – [25]. Un interes aparte îl prezintă modelele reprezentate schematic în fig. 1 (de exemplu, lucrarea [23]). Fiecare dintre aceste modele este prevăzut cu o „intrare”, care simbolizează un proces de pătrundere a substanței medicamentoase în interiorul sistemului biologic considerat. În ceea ce privește modul în care se realizează acest proces, vom distinge următoarele două posibilități:

1°. Întreaga cantitate de substanță se introduce în organism, simultan, sub forma unei singure doze, sau succesiv, sub forma unor fracții din doza totală, repetate la anumite intervale (date) de timp.

2°. Introducerea substanței în organism se efectuează printr-un flux continuu, pe durata unui interval dat de timp.

O astfel de situație intervine de exemplu, în cazul în care organismul este expus, pe o anumită durată, acțiunilor dăunătoare dintr-un mediu toxic, sau poluat.

Modelele considerate în fig. 1 dispun și de o „ieșire”, care simbolizează un proces de evacuare a substanței din organism. Din această cauză, modelele respective se numesc „deschise”.

În afară de sistemele de „intrare” și „ieșire”, modelele considerate conțin unul, două, sau trei compartimente, notate cu X_1, X_2, X_3 , care au următoarele semnificații:

X_1 reprezintă compartimentul din organism, în care se introduce substanța medicamentoasă. Vom presupune, pentru fixarea ideilor, că

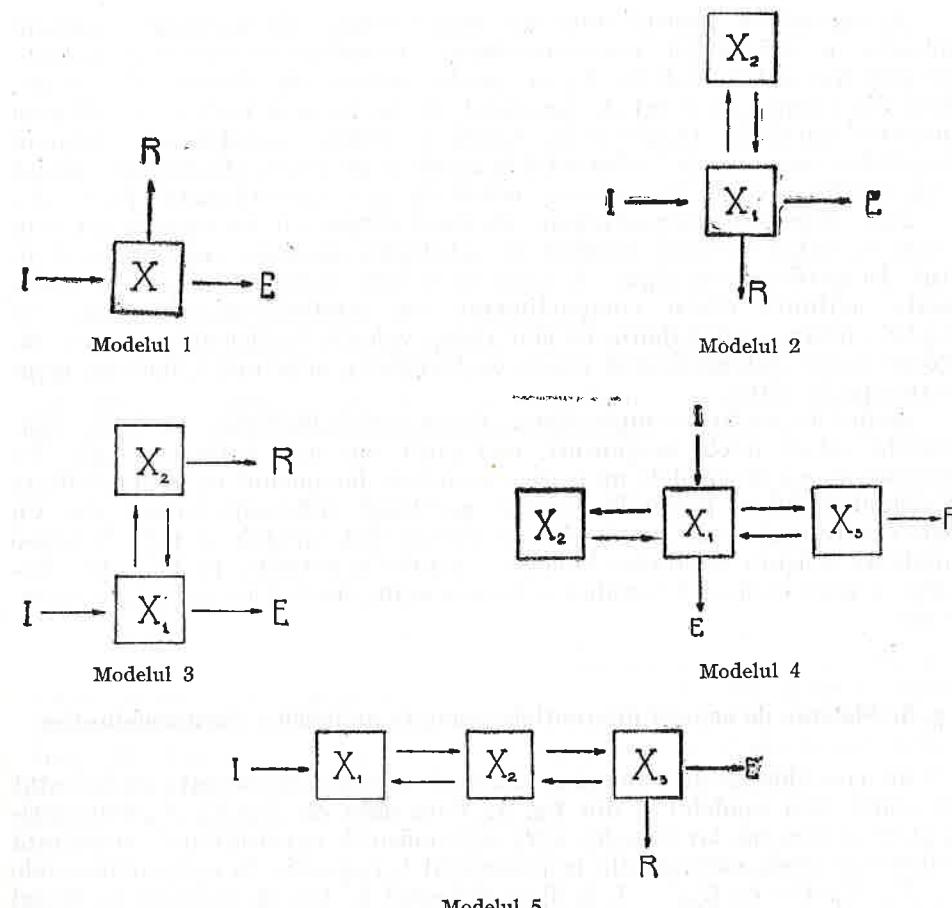


Fig. 1.

introducerea substanței în organism se efectuează prin injectarea unei soluții ce conține substanță respectivă, sau prin administrarea ei pe cale orală. În acest caz, compartimentul X_1 va reprezenta lichidul sanguin (plasma), care preia substanță și o transportă în diverse țesuturi.

X_2 reprezintă țesutul unui organ, sau al unui complex de organe, expus acțiunii biologice a substanței care se introduce. În desfășurarea circulației sanguine, o parte din substanță medicamentoasă pătrunde în țesutul X_2 , localizându-se temporar sau definitiv în acest țesut. Dacă între timp concentrația din sângel a substanței a scăzut, datorită eliminării ei treptate prin rinichi, pori, etc., se poate întâmpla să apară un flux în sens invers, adică un transfer de substanță din țesutul X_2 , în sângel (compartimentul X_1).

că la acest moment, în celelalte compartimente X_2 și X_3 nu se află substanță respectivă, atunci condițiile inițiale se vor scrie astfel:

$$(3) \quad x_1(0) = c_0, \quad x_2(0) = 0, \quad x_3(0) = 0.$$

Absența vreunui flux de substanță, din mediul exterior în compartimentul X_1 se va exprima prin egalitatea $k_{01} = 0$, sau prin egalitatea $\phi(t) = 0$, ($t < 0$), ceea ce aduce simplificarea formei primei dintre ecuațiile sistemului diferențial atașat modelului.

3° Dacă introducerea substanței medicamentoase sau toxice se efectuează în mod discontinuu, prin mai multe doze parțiale $c_0, c_1, c_2, \dots, c_n$, administrate respectiv la momente date $t_0 = 0, t_1, t_2, \dots, t_n$ ($t_0 < t_1 < t_2 < \dots < t_n$), atunci se va integra sistemul diferențial respectiv, succesiv pe fiecare dintre intervalele de timp $[t_0, t_1], [t_1, t_2], \dots, [t_{n-1}, t_n]$, precum urmează:

În cazul intervalului $[t_0, t_1]$ se vor considera condițiile

$$(3') \quad x_1(0) = c_0, \quad x_2(0) = 0, \quad x_3(0) = 0.$$

Fie $x_{1,1}, x_{2,1}, x_{3,1}$ soluția sistemului diferențial, pe primul interval de timp, soluție care verifică condițiile inițiale (3'). Cunoscind aceste funcții, se integrează același sistem diferențial, pe intervalul $[t_1, t_2]$, considerind pentru funcțiile necunoscute x_1, x_2, x_3 următoarele condiții inițiale:

$$(4) \quad \begin{aligned} x_1(t_1) &= \lim_{t \rightarrow t_1^-} x_{1,1}(t) + c_1 \\ x_2(t_1) &= \lim_{t \rightarrow t_1^-} x_{2,1}(t); \quad x_3(t_1) = \lim_{t \rightarrow t_1^-} x_{3,1}(t). \end{aligned}$$

Fie $x_{1,2}, x_{2,2}, x_{3,2}$ soluția sistemului diferențial, pe al 2-lea interval de timp, soluție care verifică condițiile inițiale (4). Cunoscind funcțiile $x_{1,2}, x_{2,2}, x_{3,2}$, se integrează același sistem diferențial, pe al 3-lea interval de timp, adică pe intervalul $[t_2, t_3]$, cu condițiile inițiale:

$$(5) \quad \begin{aligned} x_1(t_2) &= \lim_{t \rightarrow t_2^-} x_{1,2}(t) + c_2 \\ x_2(t_2) &= \lim_{t \rightarrow t_2^-} x_{2,2}(t); \quad x_3(t_2) = \lim_{t \rightarrow t_2^-} x_{3,2}(t). \end{aligned}$$

În mod analog se determină soluția sistemului diferențial pe al 4-lea interval de timp, adică pe intervalul $[t_3, t_4]$ etc. ... Din aproape în aproape se ajunge să se integreze sistemul diferențial pe al n -lea interval, adică pe intervalul $[t_{n-1}, t_n]$, determinându-se soluția corespunzătoare $x_{1,n}, x_{2,n}, x_{3,n}$ pe intervalul respectiv.

Vom considera ca soluție a sistemului diferențial, pe *intregul* interval de timp $[t_0, \infty)$, vectorul — funcție $\{x_1, x_2, x_3\}$, al cărui componente se definesc astfel:

$$(6) \quad \begin{aligned} x_1(t) &= \begin{cases} x_{1,1}(t), & \text{dacă } t \in [t_0, t_1] \\ x_{1,2}(t), & \text{dacă } t \in [t_1, t_2] \\ \dots & \dots \\ x_{1,n}(t), & \text{dacă } t \in [t_{n-1}, \infty) \end{cases} \\ x_2(t) &= \begin{cases} x_{2,1}(t), & \text{dacă } t \in [t_0, t_1] \\ x_{2,2}(t), & \text{dacă } t \in [t_1, t_2] \\ \dots & \dots \\ x_{2,n}(t), & \text{dacă } t \in [t_{n-1}, \infty) \end{cases} \\ x_3(t) &= \begin{cases} x_{3,1}(t), & \text{dacă } t \in [t_0, t_1] \\ x_{3,2}(t), & \text{dacă } t \in [t_1, t_2] \\ \dots & \dots \\ x_{3,n}(t), & \text{dacă } t \in [t_{n-1}, \infty) \end{cases} \end{aligned}$$

Un exemplu concret în acest sens va fi prezentat în § 5. Modelul matematic considerat în § 5 va fi utilizat la studiul acumulării substanței medicamentoase în compartimentul X_1 al sistemului biologic considerat și implicit, la estimarea efectelor biologice pe care o implică o astfel de acumulare.

Menționăm faptul că problema privind studiul acumulării substanțelor medicamentoase într-un organism viu, în cazul în care administrarea se efectuează sub formă indicată la punctul 3°, a făcut obiectul mai multor lucrări, dintre care menționăm lucrările [1], [6], [17], [18], [19].

§ 4. O metodă de evaluare a acțiunii biologice, în cazul unor substanțe medicamentoase date

În lucrarea [23], v. G. WAGNER, pe baza modelelor 1—5 (fig. 1) studiază acțiunea farmacodinamică a unor substanțe medicamentoase, în ipoteza că administrarea acestora se efectuează sub formă indicată la punctul 2° din § precedent, adică sub formă unei singure doze, introduse instantaneu la momentul initial, $t = 0$. În această ipoteză, autorul exprimă răspunsul biologic, R , sub formă unei funcții liniare de concentrația substanței respective în anumite compartimente ale modelului considerat: $R = \alpha + \beta c$. În această formulă c reprezintă concentrația substanței în plasmă, respectiv într-un anumit țesut, iar α, β sunt constante.

Dacă introducerea unei substanțe medicamentoase în organism se efectuează prin procedeul indicat la punctul 3° din § precedent, adică sub forma mai multor doze parțiale $c_0, c_1, c_2, \dots, c_n$ administrate succesiv la momente $t_0 = 0 < t_1 < t_2 < \dots < t_n$ date (tratamente în cazul unor maladii cronice), atunci, aşa cum au arătat V. GALEA și N. PREDA [8], acțiunea biologică pe care o realizează substanța respectivă, nu mai poate fi exprimată numai cu ajutorul concentrației (maxime) a substanței respective în diversele compartimente ale modelului. Pentru a avea o estimare veridică, va trebui să tinem seamă de durata intervalului de timp care a trecut din momentul începerii administrării, pînă la momentul în care se face aprecierea efectului biologic. De asemenea va trebui să tinem seamă și de concentrațiile substanței respective în diversele compartimente ale sistemului biologic considerat. Acest deziderat se poate realiza, dacă se încearcă să se exprime răspunsul biologic R , nu sub forma unei simple funcții liniare de variabila c , ci printr-o anumită funcțională $\mathcal{F}[c]$, unde c trebuie considerat nu o constantă, ci o funcție de variabila t , definită pe un interval dat de timp $[0, T]$.

În acord cu ideile exprimate de autorii V. Galea și N. Preda în lucrarea citată, vom adopta următoarea definiție, care va constitui un punct de plecare în prezența cercetare:

Definiția 1. Convenim să acceptăm ca măsură a acțiunii biologice pe care o realizează în decursul unui interval dat de timp $(0, T)$ o substanță dată S , administrată sub o formă oarecare, dată, — măsura acelei cantități de substanță (din cantitatea totală administrată), care în decursul intervalului de timp $(0, T)$ a intrat în reacție chimică, cu substanțe organice dintr-un anumit compartiment al sistemului biologic, compartiment precizat prin natura problemei.

Avînd în vedere complexitatea fenomenului biologic, această definiție este departe de a fi exhaustivă, putînd să ofere doar o estimare *aproximativă* a acțiunii unei substanțe medicamentoase. Spre exemplu, în definiția prezentată, nu se ține seamă de creșterea capacitații de apărare și de capacitatea de adaptare a organismului la acțiunile toxice ale unor substanțe, precum și de viteza de refacere a eventualelor țesuturi atacate.

Cu toate aceste neajunsuri, definiția introdusă este suficient de adevarată realității, pentru a putea surprinde laturile esențiale ale fenomenului biologic studiat în cadrul prezentei lucrări.

Bazîndu-ne pe definiția adoptată, vom stabili o formulă de calcul măsurii acțiunii biologice pe care o desfășoară o substanță menită să fie administrată sub o formă dată, pe durata unui interval dat de timp.

Să considerăm în acest scop un interval infinitesimal de timp, avînd ca origine, un moment t , ulterior momentului începerii operațiilor de administrare a substanței medicamentoase. Fie dt durata acestui interval de timp. Deoarece prin ipoteză, această durată este relativ scurtă, vom putea presupune, fără a greși prea mult, că reacția chimică la care participă substanța

medicamenteasă S , în plasmă, respectiv în țesuturile vreunui organ (compartiment al modelului) se desfășoară în mod uniform. Aceasta înseamnă că în decursul intervalului infinitesimal de timp $(t, t + dt)$, măsura dQ a cantității de substanță S , care a reacționat cu substanțe organice din compartimentul X_i al sistemului biologic considerat este direct proporțională cu următoarele mărimi:

1°. Măsura $x_i(t)$ a cantității de substanță S existentă în compartimentul X la momentul t . Dacă această cantitate se raportează la unitate de volum (de amestec de plasmă și substanță S , respectiv, de țesut al compartimentului considerat și substanță S), atunci $x_i(t)$ va reprezenta concentrația substanței S în compartimentul X_i .

2°. Măsura $y_i(t)$ a cantității de substanță organică existentă în compartiment la momentul t , capabilă să intre în reacție cu substanța S . Dacă această cantitate se raportează la unitate de volum (de amestec menționat la punctul anterior), atunci $y_i(t)$ va reprezenta concentrația substanței organice în compartimentul X_i .

3°. Durata dt a intervalului considerat de timp. Vom putea deci scrie formula

$$(7) \quad dQ_i = \alpha_i x_i(t) y_i(t) dt.$$

Pentru motive de simplicitate, vom presupune că reacția chimică la care participă substanța medicamenteasă în plasmă, respectiv în țesuturile vreunui compartiment X_i al sistemului biologic considerat este o reacție ireversibilă, de ordinul 1 (monomoleculară). O astfel de ipoteză poate fi admisă în cazul în care masa substanței organice, cu care reacționează substanța medicamenteasă în compartimentele sistemului, este preponderentă în raport cu masa cantității de substanță medicamenteasă, care se introduce în organism. În acest caz, mărimea $y_i(t)$ poate fi considerată constantă și înglobată în constanta α_i , iar relația (7) va avea următoarea formă mai simplă

$$(8) \quad dQ_i = \lambda_i x_i(t) dt \quad (\lambda_i = \text{constantă})$$

Cunoșcînd măsura activității biologice a substanței S , relativă la un interval infinitesimal de timp $(t, t + dt)$ și adoptînd o idee exprimată de autorii V. GALEA și N. PREDA în lucrare [8], anume că în anumite condiții, efectele biologice ale tuturor dozelor rămîn ireversibile pe durata vieții și se însumează în decursul desfășurării timpului, vom putea estima efectul total, relativ la întregul interval de timp $(0, T)$, prin următoarea formulă:

$$(9) \quad R = \int_0^T dQ_i = \int_0^T \lambda_i x_i(t) dt,$$

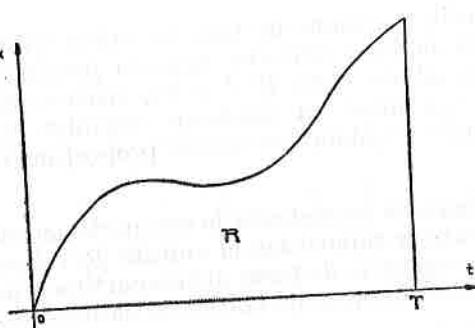


Fig. 2

axa Ot și între paralele la axa Ox , de abscise $t = 0$, respectiv $t = T$ (fig. 2). Pentru a obține o estimare mai precisă, ar trebui să considerăm în locul formulei (8), formula (7), cu ajutorul căreia obținem evaluarea

$$(10) \quad R = \int_0^T \alpha_i x_i(t) y_i(t) dt.$$

În cele ce urmează ne propunem să studiem variația mărimii R în funcție de durata T a intervalului considerat de timp, precum și în funcție de diverse „forme” de administrare a substanței S . Pentru simplicitatea expunerii, ne vom limita în această lucrare la studiul problemei, numai în cazul primului model, considerat în fig. 1.

§ 5. Studiul problemei în cazul unui model unicompartmental

Să considerăm modelul 1 din fig. 1. Sistemul de ecuații diferențiale, asociat acestui model, se reduce la o singură ecuație, care se scrie astfel:

$$(11) \quad \frac{dx_1}{dt} = -k_{10}x_1 + k_{01}\varphi(t).$$

În această ecuație, funcția necunoscută x_1 reprezintă concentrația substanței S în compartiment, φ este o funcție cunoscută (funcția de flux) iar k_{01} , k_{10} reprezintă coeficienții de viteză în cazul transferului de substanță S , din mediul exterior în sistemul biologic considerat, respectiv din sistem în exterior ($k_{01}, k_{10} > 0$).

Să presupunem întâi, că introducerea substanței S în sistemul biologic se realizează numai printr-o singură doză c_0 , administrată instantaneu, la momentul inițial $t = 0$. De asemenea să presupunem că pe întreaga durată

a desfășurării fenomenului biologic, nu are loc nici un fel de flux de substanță S , din exterior, în interiorul sistemului, ceea ce se exprimă prin egalitatea $k_{01} = 0$, sau prin egalitatea $\varphi(t) \equiv 0$ ($t > 0$). Notând funcția necunoscută x_1 , mai simplu, cu x , iar coeficientul k_{10} cu k și ținând seamă de egalitatea $k_{01} = 0$, ecuația (11) se transcrie astfel:

$$(12) \quad \frac{dx}{dt} = -kx \quad (k > 0).$$

Pentru a obține o soluție unică, va trebui să scriem alături de ecuația (12), o condiție, care să exprime situația în compartiment, la momentul inițial $t = 0$. Condiția respectivă se scrie

$$(13) \quad x(0) = c_0$$

Soluția ecuației (12), care verifică condiția (13) va fi dată de formula

$$(14) \quad x_1(t) = c_0 e^{-kt}.$$

Graficul ei este o curbă exponentială de forma aceleia desenată în fig. 3. Din expresia (14) a funcției x se constată că eliminarea substanței S din compartiment este completă numai în cazul cînd $e^{-kt} = 0$, adică pentru $t = \infty$.

Pentru orice valoare finită a variabilei t , în compartimentul $X = X_1$ (adică în plasmă) va continua să rămînă o anumită cantitate de substanță S , din cantitatea totală administrată. Exceptînd cazul eliminării lente, concentrația reziduală existentă, după administrarea unei singure doze, va deveni practic neglijabilă la sfîrșitul unui interval de timp, de durată relativ scurtă.

Să presupunem acum că această procedură de administrare se repetă de $n - 1$ ori succesiv, la intervale egale de timp, de durată τ , introducîndu-se de fiecare dată o aceeași doză c_0 de substanță S (0 astfel de situație intervine de exemplu în tratamentul unor maladii cronice).

În acest caz, dacă eliminarea substanței S din compartiment (plasmă) se efectuează relativ lent și dacă numărul natural n este relativ mare, atunci ar putea avea loc un proces de acumulare a concentrațiilor reziduale, astfel încît la sfîrșitul celui de al n -lea interval de timp, adică la momentul $t = n\tau$, concen-

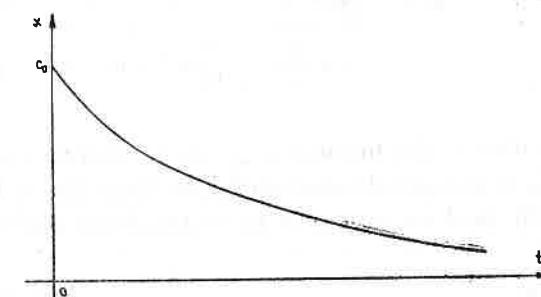


Fig. 3

trația reziduală din compartiment să devină foarte mare. De această acumulare trebuie să se țină seamă, după cum se arată în lucrarea [5].

În lucrarea [17], având ca autori pe T. POSTELNICU și P. TĂUTU se prezintă un studiu detaliat al acestui proces de acumulare a concentrației reziduale, în cazul unui model unicompartmentat. Întrucât vom utiliza în cele ce urmează rezultatele acestui studiu, ne permitem să redăm, sub o formă puțin modificată aceste rezultate.

Observăm întii, că la sfîrșitul primului interval de timp, adică la momentul $t = \tau$, concentrația reziduală a substanței S în compartiment va fi egală cu $r_1 = c_0 e^{-k\tau}$. La momentul administrării celei de a doua doze, concentrația substanței S în compartimentul X (plasmă) va fi $c_1 = c_0 + c_0 e^{-k\tau} = c_0(1 + e^{-k\tau})$.

Pentru a obține expresia funcției x_2 pe cel de al doilea interval, vom integra ecuația diferențială pe intervalul $[\tau, 2\tau]$, cu condiția inițială $x_2(\tau) = \lim_{t \rightarrow \tau^-} x_1(t) = c_0 + c_0 e^{-k\tau}$. Vom obține

$$x_2(t) = c_0(1 + e^{-k\tau}) e^{-k(t-\tau)}, \quad t \in [\tau, 2\tau].$$

Cu ajutorul funcției x_2 vom afla concentrația reziduală a substanței S , la sfîrșitul celui de al doilea interval de timp, adică la momentul $t = 2\tau$. Vom obține

$$r_2 = c_0(1 + e^{-k\tau}) e^{-k\tau}.$$

Din aproape în aproape, vom obține, relativ la al n -lea interval de timp (adică, relativ la intervalul, care urmează după momentul administrării celei de a n -a doze parțiale) funcția:

$$(15) \quad x_n(t) = c_0(1 + e^{-k\tau} + e^{-2k\tau} + \dots + e^{-(n-1)k\tau}) e^{-k[t-(n-1)\tau]} = \\ = c_0 \frac{1 - e^{-nk\tau}}{1 - e^{-k\tau}} e^{-k[t-(n-1)\tau]}, \quad t \in [(n-1)\tau, n\tau].$$

Pentru a afla măsura c_{n-1} a concentrației substanței S , în compartimentul X , la începutul intervalului de timp $[(n-1)\tau, n\tau]$, vom înlocui în formula (15) pe t cu valoarea $(n-1)\tau$. Vom obține

$$(16) \quad c_{n-1} = c_0 \frac{1 - e^{-nk\tau}}{1 - e^{-k\tau}}.$$

Concentrația reziduală la sfîrșitul celui de al n -lea interval parțial de timp se poate afla cu ajutorul formulei (15), înlocuind pe t cu valoarea $n\tau$. Se obține ([17], pag. 97–103) valoarea

$$(17) \quad r_n = c_0 \frac{e^{-k\tau}(1 - e^{-nk\tau})}{1 - e^{-k\tau}} = c_{n-1} e^{-k\tau}.$$

Dacă numărul dozelor parțiale, administrate, este relativ mare, $n \geq N$, atunci termenul $e^{-nk\tau}$ este relativ mic (în sensul apropierii de numărul zero), iar variabilele c_n și r_n iau valori apropriate respectiv de valorile

$$(18) \quad c = \frac{c_0}{1 - e^{-k\tau}},$$

$$(19) \quad r = c_0 e^{-k\tau} \frac{1}{1 - e^{-k\tau}} = c_0 e^{-k\tau},$$

care reprezintă limitele superioare ale variabilelor c_n , respectiv r_n , atunci cînd $n \rightarrow \infty$.

Dacă se administrează acum o nouă doză, atunci concentrația substanței S la începutul celui de al $(n+1)$ -lea interval va fi egală aproximativ cu valoarea

$$c_n = c_0 + r_n \approx c_0 + r = \frac{c_0}{1 - e^{-k\tau}} = c.$$

Această valoare a concentrației va scădea în decursul intervalului de timp $[n\tau, (n+1)\tau]$ în conformitate cu legea exponențială

$$x_{n+1}(t) = c_n e^{-k(t-n\tau)},$$

iar la sfîrșitul intervalului respectiv (adică la momentul $t = (n+1)\tau$), valoarea reziduală va fi:

$$r_{n+1} = c_n e^{-k\tau} \approx c e^{-k\tau} = r.$$

Se constată astfel că, dacă n ia valori mari, atunci concentrația substanței medicamentease S în compartimentul X (plasmă) va oscila între concentrația maximă c și o constantă r , reprezentind valoarea concentrației reziduale (care devine, practic, constantă după administrarea unui număr mare de doze). Fenomenul este reprezentat grafic în fig. 4.

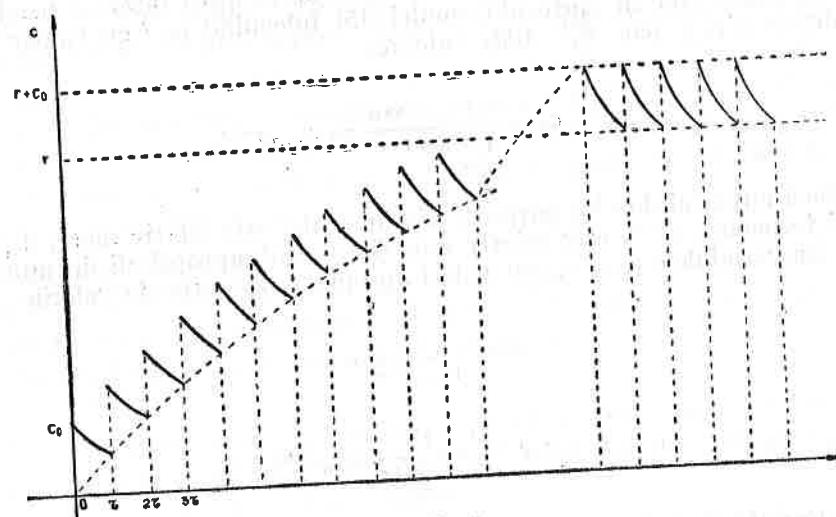


Fig. 4

Valoarea reziduală r poate fi realizată însă și într-un alt mod, anume, prin administrarea la începutul primului interval, a unei doze egale cu c , tratamentul continuându-se apoi prin administrarea unor doze egale cu c_0 , la intervale de timp de o aceeași durată τ . În practica medicală se alege unul sau celălalt mod, în funcție de obiectivele tratamentului și în funcție de efectele secundare.

§ 6. O formulă de evaluare a acțiunii biologice a unei substanțe medicamentoase date

În cele ce urmează, vom presupune că administrarea substanței S se realizează numai sub formă unor doze parțiale c_0, c_1, \dots, c_{n-1} , care se introduc în compartimentul X , succesiv, la momente date $t_0 = 0, t_1, \dots, t_{n-1}$ ($t_0 < t_1 < t_2 < \dots < t_{n-1}$). O astfel de formă de administrare este complet determinată, dacă se cunoște valorile dozelor parțiale c_0, c_1, \dots, c_{n-1} , precum și momentele t_0, t_1, \dots, t_{n-1} , la care se introduc dozele respective în compartimentul X . De aceea, vom utiliza pentru o astfel de formă, notația matricială

$$(20) \quad \mathcal{T} = \begin{pmatrix} c_0 & c_1 & c_2 & \dots & c_{n-1} \\ t_0 & t_1 & t_2 & \dots & t_{n-1} \end{pmatrix}$$

Convenim să considerăm că un astfel de simbol reprezintă *programul unui tratament*, sau mai simplu, *un tratament*, cu substanța medicamentoasă

S. În cele ce urmează, vom spune că un tratament \mathcal{T} este dat (cunoscut), dacă se indică substanța medicamentoasă S , cu ajutorul căreia se efectuează tratamentul respectiv, precum și matricea (20), care definește programul tratamentului.

Cu aceste definiții și notații, fie dat un tratament \mathcal{T} cu o substanță medicamentoasă S , definit prin matricea (20) și fie T un moment ulterior momentului t_{n-1} (la care se introduce în compartimentul X ultima doză de substanță S , prevăzută în programul tratamentului respectiv).

Ne propunem să prezentăm o formulă de calcul, cu ajutorul căreia să se poată estima (dintr-un anumit punct de vedere) eficiența tratamentului considerat, referitoare la intervalul de timp $(0, T)$. Formula respectivă urmează să fie stabilită pe baza unor considerații și rezultate, prezentate în cadrul paragrafului 4 al prezentei lucrări. După cum se va arăta în paragraful următor, cu ajutorul formulei respective se va putea întreprinde un studiu comparativ al diverselor tratamente (care se efectuează cu o aceeași substanță medicamentoasă), sub aspectul eficienței lor biologice.

Pentru simplicitatea expunerii, vom presupune că măsurile dozelor parțiale prescrise în cazul tratamentului considerat, \mathcal{T} , sunt egale toate cu c și în plus, că aceste doze se administreză la intervale egale de timp, de durată τ . Aceste ipoteze se exprimă în scris prin egalitățile

$$(21) \quad \begin{aligned} c_0 &= c_1 = c_2 = \dots = c_{n-1} = c, \\ t_0 &= 0, t_1 = \tau, t_2 = 2\tau, \dots, t_{n-1} = (n-1)\tau. \end{aligned}$$

Pentru aceleași motive de simplicitate, vom mai presupune că factorul λ_i , care apare în formula (9) este egal cu unitatea. O astfel de ipoteză nu influențează în mod esențial concluziile, în cazul în care se urmărește studiul comparativ al diverselor programe de tratament, sub aspectul eficienței lor biologice. (Presupunem că tratamentele respective se efectuează cu o aceeași substanță).

Cu aceste precizări, să considerăm programul de tratament

$$(22) \quad \mathcal{T} = \begin{pmatrix} c & c & c & \dots & \dots & \dots & c \\ 0 & \tau & 2\tau & \dots & \dots & \dots & (n-1)\tau \end{pmatrix}$$

Ne propunem să estimăm eficiența tratamentului, relativ la un interval de timp $(0, T)$, T fiind un număr, verificînd inegalitatea $T > (n-1)\tau$. Pentru concretizare, vom presupune că $T = n\tau$. Aplicăm în acest scop formula (9), pe care o transcriem sub următoarea formă, corespunzătoare noilor notații:

$$R[\mathcal{T}, T] = \lambda \int_0^T x(t) dt \quad (\lambda > 0).$$

În această formulă $x(t)$ reprezintă concentrația substanței S în comparțimentul X , la momentul t . Având în vedere faptul că x este o funcție definită pe porțiuni (intervale), vom descompune integrala care intervine în membrul al doilea al formulei precedente, într-o sumă de n integrale, după cum urmează:

$$R(\mathcal{T}, T) = \lambda \left[\int_0^{\tau} x_1(t) dt + \int_{\tau}^{2\tau} x_2(t) dt + \dots + \int_{(n-2)\tau}^{(n-1)\tau} x_{n-1}(t) dt + \int_{(n-1)\tau}^{n\tau} x_n(t) dt \right].$$

În această egalitate, x_1, x_2, \dots, x_n reprezintă restricțiile funcției x , pe intervalele $[0, \tau], [\tau, 2\tau], \dots, [(n-2)\tau, (n-1)\tau], [(n-1)\tau, n\tau]$.

Tinând seamă de formula (15), care ne dă expresia funcției x_n pe intervalul $[(n-1)\tau, n\tau]$, obținem prin integrare

$$\int_{(n-1)\tau}^{n\tau} x_n(t) dt = \frac{c}{k} (1 - e^{-nk\tau}).$$

În mod analog se calculează celelalte integrale care intervin în expresia lui $R(\mathcal{T}, T)$. Prin adunarea valorilor obținute, se ajunge la formula

$$(23) \quad R[\mathcal{T}, T] = \lambda \frac{c}{k} [(1 - e^{-k\tau}) + (1 - e^{-2k\tau}) + \dots + (1 - e^{-nk\tau})] = \\ = \lambda \frac{c}{k} \left[n - \frac{e^{-k\tau}(1 - e^{-nk\tau})}{1 - e^{-k\tau}} \right] \quad (n = 1, 2, \dots).$$

Din prima dintre aceste egalități se constată că R este o funcție crescătoare de variabilele c și n .

§ 7. Studiul variației efectului biologic R , în funcție de mărimea dozei parțiale, precum și în funcție de durata tratamentului

Vom studia în continuare următoarele două probleme, care de altfel sunt în strânsă legătură.

PROBLEMA 1. Presupunând că se indică măsura cantității totale de substanță, care urmează să fie administrată pe durata tratamentului, adică, pe durata intervalului de timp $(0, n\tau)$, se cere să se studieze modul în care variază efectul biologic R , atunci cind măsura c a dozei parțiale și numărul n al acestor doze variază, iar durata τ a intervalului de timp dintre două administrații consecutive este constantă.

PROBLEMA 2. Presupunând că efectul biologic R este prescris (constant), se cere să se studieze modul în care variază cantitatea totală de substanță medicamentoasă, necesară realizării efectului prescris, atunci cind doza c și numărul n al dozelor parțiale variază, iar τ este constant.

1°. Referindu-ne la prima dintre aceste probleme, să notăm cu a măsura cantității de substanță medicamentoasă prescrisă. Presupunând că această cantitate se administrează în n etape succesive, sub forma unor doze parțiale, egale între ele, de măsură c , vom putea scrie relația $nc = a$ (const.). Înlocuind în formula (23) pe c cu $\frac{a}{n}$ obținem

$$(24) \quad R(\mathcal{T}, T) = \lambda \frac{a}{k} \frac{1}{n} \left[n - \frac{e^{-k\tau}(1 - e^{-nk\tau})}{1 - e^{-k\tau}} \right] = R_1(n).$$

Pentru rezolvarea problemei, va trebui să studiem modul în care variază valorile funcției R_1 , atunci cind n variază pe mulțimea numerelor naturale.

Se constată cu ușurință că au loc egalitățile

$$R_1(1) = \lambda \frac{a}{k} (1 - e^{-k\tau}), \quad \lim_{n \rightarrow \infty} R_1(n) = \lambda \frac{a}{k}.$$

Utilizând formula evidentă

$$R_1(n) = \lambda \frac{a}{k} \frac{1}{n} [(1 - e^{-k\tau}) + (1 - e^{-2k\tau}) + \dots + (1 - e^{-nk\tau})],$$

se verifică cu ușurință egalitățile

$$R_1(1) < R_1(2) < R_1(3) < \dots$$

Aceste inegalități ne arată că funcția R_1 este crescătoare pe mulțimea numerelor naturale, fapt, care confirmă proprietatea menționată în cadrul paragrafului introductiv. Ajungem astfel la următoarea concluzie:

În cazul tratamentelor cu doze parțiale egale, repetată la intervale de timp, de aceeași durată τ , efectul biologic R , crește atunci cind administrarea substanței medicamentoase se efectuează prin doze parțiale $c = \frac{a}{n}$, din ce în ce mai mici, tinzind în măsură către valoarea zero, și deci cind numărul n al dozelor parțiale este din ce în ce mai mare, tinzind către infinit.

Mai clar, această proprietate se poate enunța astfel:

Fie date două forme de tratament \mathcal{T}_1 și \mathcal{T}_2

$$(25) \quad \mathcal{T}_1 = \begin{pmatrix} c_1 & c_1 & c_1 & \dots & c_1 \\ 0 & \tau & 2\tau & \dots & (n_1 - 1)\tau \end{pmatrix}, \quad \mathcal{T}_2 = \begin{pmatrix} c_2 & c_2 & c_2 & \dots & c_2 \\ 0 & \tau & 2\tau & \dots & (n_2 - 1)\tau \end{pmatrix}$$

primul tratament efectuindu-se în n_1 etape, iar al doilea, în n_2 etape.

Să presupunem că pentru aplicarea acestor tratamente este necesară o aceeași cantitate de substanță medicamentoasă, adică $n_1 c_1 = n_2 c_2$. Să notăm cu $R(\mathcal{T}_1, n_1\tau)$, $R(\mathcal{T}_2, n_2\tau)$ efectele biologice ale tratamentelor \mathcal{T}_1 , \mathcal{T}_2 , referitoare la intervalele de timp $(0, n_1\tau)$, respectiv $(0, n_2\tau)$. În aceste ipoteze, dacă $c_1 < c_2$ (inegalitate echivalentă cu inegalitatea $n_1 > n_2$), atunci $R(\mathcal{T}_1, n_1\tau) > R(\mathcal{T}_2, n_2\tau)$.

2°. Referindu-ne la a doua problemă, să presupunem pentru moment că R este o mărime constantă. Rezolvând ecuația (23) în raport cu necunoscuta c , vom obține formula

$$c = \frac{hR}{\lambda} [(1 - e^{-k\tau}) + (1 - e^{-2k\tau}) + \dots + (1 - e^{-n_k\tau})]^{-1} = c(n, R),$$

cu ajutorul căreia se constată că funcția c este descrescătoare în raport cu variabila n .

Pentru a afla cantitatea totală Q , de substanță medicamentoasă necesară aplicării tratamentului respectiv, vom înmulți numărul n al acestor doze, cu măsura $c(n, R)$ a unei doze parțiale. Obținem formula

$$Q(n, R) = n \cdot c(n, R) = \frac{hR}{\lambda} n [(1 - e^{-k\tau}) + (1 - e^{-2k\tau}) + \dots + (1 - e^{-n_k\tau})]^{-1}.$$

Cu ajutorul acestei formule se verifică cu ușurință inegalitățile

$$Q(1, R) > Q(2, R) > Q(3, R) > \dots$$

Aceste inegalități ne arată că funcția Q este descrescătoare în raport cu variabila n . Ajungem astfel la următoarea concluzie:

În cazul tratamentelor cu doze parțiale egale, repetate la intervale egale de timp, de durată dată τ , cantitatea totală de substanță medicamentoasă necesară obținerii, unui efect biologic dat R , descrește, atunci cind administrarea substanței medicamentoase se efectuează prin doze parțiale, din ce în ce mai numeroase și implicit, din ce în ce mai mici.

Mai clar, această proprietate se enunță astfel:

Fie date două forme de tratament \mathcal{T}_1 și \mathcal{T}_2 , reprezentate respectiv prin matricile (25), primul tratament efectuându-se în n_1 etape, iar al doilea în n_2 etape. Să presupunem că prin cele două tratamente se obțin, în intervalele de timp $(0, n_1\tau)$, respectiv $(0, n_2\tau)$, un același efect farmacodinamic:

$$R(\mathcal{T}_1, n_1\tau) = R(\mathcal{T}_2, n_2\tau).$$

Fie Q_1 și Q_2 cantitățile totale de substanță medicamentoasă, necesare aplicării tratamentelor \mathcal{T}_1 , respectiv \mathcal{T}_2 . Dacă are loc inegalitatea $c_1 < c_2$ (care, în baza formulei (25) este echivalentă cu inegalitatea $n_1 > n_2$), atunci $Q_1 < Q_2$.

§ 8. Cazul în care introducerea substanței medicamentoase în sistem se realizează sub formă unui flux continuu

Să reluăm problema studiată în cadrul paragrafulor 5, 6, 7, cu singura deosebire că introducerea substanței medicamentoase din exterior, în compartimentul X (modelul 1) se realizează printr-un flux continuu, de viteza constantă c ($c > 0$). În acest caz, ecuația diferențială pe care o verifică funcția x (care exprimă starea în compartimentul X , în decursul desfășurării timpului) se va obține din (11), înlocuind termenul $k_{01}\varphi(t)$ cu constanta c :

$$(26) \quad \frac{dx}{dt} = -kx + c \quad (k > 0, c > 0).$$

Vom presupune că la momentul inițial, $t = 0$, în compartimentul X nu se află substanță medicamentoasă, fapt care se exprimă prin egalitatea $x(0) = 0$.

Soluția x a ecuației diferențiale (26), soluție care verifică condiția inițială $x(0) = 0$ este

$$(27) \quad x(t) = \frac{c}{k} (1 - e^{-kt}).$$

Graficul funcției x este o curbă de saturare (fig. 5). Pentru a estima acțiunea biologică pe care o desfășoară substanța medicamentoasă, pe durata unui interval dat de timp, $(0, T)$, vom aplica formula (9). Obținem următoarea evaluare, care se asemănă întreacă cu evaluarea (23), referitoare la cazul discret.

$$(28) \quad R(c, T) = \lambda \int_0^T x(t) dt = \\ = \lambda \frac{c}{k} \left[T + \frac{1}{k} (e^{-kT} - 1) \right] \quad (\lambda > 0).$$

Această egalitate ne definește mărimea R , ca funcție de variabilele independente c și T .

Din formula (28) se constată că această funcție este crescătoare în raport cu variabila c .

Prin metode ale calculului diferențial, se constată ușor că funcția R este crescătoare și în raport cu variabila independentă T .

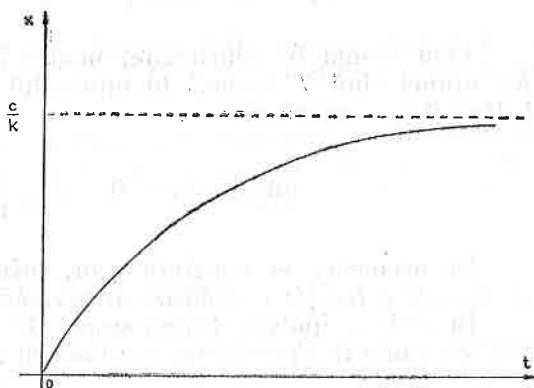


Fig. 5

§ 9. Studiul variației efectului biologic R , în funcție de intensitatea fluxului de substanță medicamentoasă și în funcție de durata tratamentului

Ne propunem să studiem în continuare următoarele 2 probleme, analoage cu problemele 1 și 2 din cadrul § 7.

PROBLEMA 1*. Presupunem că se indică măsura Q a cantității totale de substanță, care urmează să fie administrată pe durata tratamentului, adică pe durata intervalului de timp $(0, T)$. Se cere să se studieze modul în care variază efectul biologic R , atunci cind variabilele c și T variază astfel, încât să fie verificată tot timpul egalitatea $cT = Q$ (constant).

PROBLEMA 2*. Efectul biologic R fiind prescris (constant), se cere să se studieze modul în care variază cantitatea totală de substanță, necesară pentru a realiza efectul prescris, atunci cind variabila independentă c , reprezentând viteza fluxului de substanță (din exterior, în compartimentul X) variază în intervalul $(0, \infty)$.

1°. Referindu-ne la prima problemă, vom scrie întâi relația $cT = Q$. Datorită acestei relații, care leagă între ele variabilele c și T , rezultă că numai una dintre ele poate fi considerată independentă. În cele ce urmează, vom presupune că T este variabilă independentă. Din aceeași relație $cT = Q$, mai rezultă că, dacă $T \rightarrow 0$, atunci $c \rightarrow \infty$ și dacă $T \rightarrow \infty$ atunci $c \rightarrow 0$.

Înlocuind în formula (28) pe c cu valoarea $\frac{Q}{T}$, obținem formula

$$(29) \quad R\left(\frac{Q}{T}, T\right) = \frac{\lambda Q}{k} \frac{1}{T} \left[T + \frac{1}{k} (e^{-kT} - 1) \right] = R_1(T).$$

Vom studia în continuare, modul în care variază valoarea funcției R_1 , atunci cind T variază în intervalul $(0, \infty)$. Cu ajutorul regulei lui L'Hospital se arată că

$$\lim_{T \rightarrow 0} R_1(T) = 0 \quad \text{și} \quad \lim_{T \rightarrow \infty} R_1(T) = \frac{\lambda Q}{k}.$$

De asemenea se constată ușor, prin metodele calculului diferențial, că R_1 este o funcție crescătoare de variabila T , pe intervalul $(0, \infty)$. În aceleși ipoteze, înțînd seamă de relația $cT = Q$, și considerind pe c ca variabilă independentă, să înlocuim în formula (28) pe T cu valoarea $\frac{Q}{c}$. Vom obține astfel o exprimare a variabilei R , în funcție de variabila c : $R = R_2(c)$. Înțînd seamă de proprietatea stabilită anterior, rezultă că

funcția R_2 de variabila independentă c este descrescătoare pe intervalul $0 < c < \infty$. Ajungem astfel la o concluzie analoagă cu aceea referitoare la variația acțiunii biologice, în cazul în care administrarea substanței medicamentoase se efectuează în mod discret (problemă 1, § 7).

2°. Referindu-ne la a doua problemă, să presupunem pentru moment că R este constant. Atunci relația (28), interpretată ca o ecuație în necunoscuta T , ne definește pe T ca funcție (implicită) de variabila independentă c , pe intervalul $0 < c < \infty$. Dacă facem ca R să varieze, atunci T va fi o funcție și de variabila R . Vom scrie $T = T(c, R)$. Această funcție este descrescătoare în raport cu varianbila independentă c . Într-adevăr, considerind pe R constant, să presupunem prin absurd că ar exista o perche de valori c_1 și c_2 ale variabilei independente c , astfel încât să aibă loc, simultan, inegalitățile $c_1 < c_2$ și $T_1 < T_2$, unde $T_1 = T(c_1, R)$, $T_2 = T(c_2, R)$. Înțînd seamă că prin definiție, valoarea $T = T(c, R)$ reprezintă rădăcina reală a ecuației (28) în necunoscuta T , vom putea scrie egalitățile $R(c_1, T_1) = R$ și $R(c_2, T_2) = R$. Din compararea acestor egalități rezultă

$$(30) \quad R(c_1, T_1) = R(c_2, T_2).$$

Această egalitate exprimă faptul că efectul biologic, care se realizează prin administrarea substanței medicamentoase, cu o viteză de flux c_1 și pe o durată de timp T_1 este același cu efectul care se realizează prin administrarea aceleiași substanțe, cu o viteză de flux c_2 , pe o durată de timp T_2 .

Pe de altă parte, înțînd seamă de faptul stabilit în cadrul paragrafului anterior, anume că funcția $R(c, T)$ este crescătoare în raport cu fiecare dintre variabilele c și T , și înțînd seamă de inegalitățile $c_1 < c_2$, $T_1 < T_2$, presupuse adevărate prin ipoteză, va rezulta inegalitatea

$$(31) \quad R(c_1, T_1) < R(c_2, T_2).$$

Această inegalitate contrazice însă egalitatea (30). Rezultă deci că nu pot avea loc simultan inegalitățile $c_1 < c_2$ și $T_1 < T_2$ (ceea ce era de demonstرات).

Pentru a afla cantitatea totală $Q(c, R)$ de substanță medicamentoasă, necesară realizării unui efect biologic dat R , cu un flux de substanță medicamentoasă, de viteză dată c , vom înmulții pe c cu durata $T = T(c, R)$. Obținem

$$(32) \quad Q(c, R) = cT(c, R).$$

Se constată prin metode ale calculului diferențial, că dacă se presupune R constant, iar c variabil, atunci valorile funcției Q descresc, cind valorile variabilei c descresc. Cu alte cuvinte, funcția Q este crescătoare în raport cu variabila independentă c .

Într-adevăr, din (28) se obține:

$$c = \frac{kR}{\lambda \left[T + \frac{1}{k} (e^{-kT} - 1) \right]}$$

și deci

$$Q = cT = \frac{kRT}{\lambda \left(T + \frac{1}{k} e^{-kT} - \frac{1}{k} \right)} = \frac{kR}{\lambda} \varphi(T).$$

Întrucit, după cum s-a demonstrat anterior, T este o funcție descrescătoare de variabila c , pentru demonstrarea proprietății în cauză va fi suficient să verificăm că funcția φ , de variabilă T , este crescătoare în raport cu această variabilă. Într-adevăr, prin derivare obținem:

$$\frac{d\varphi}{dT} = \left(\frac{1}{k} e^{-kT} - \frac{1}{k} + Te^{-kT} \right) \left(T + \frac{1}{k} e^{-kT} - \frac{1}{k} \right)^{-2}.$$

Notând numărătorul fracției cu $\psi(T)$, se verifică cu ușurință relațiile

$$\lim_{T \rightarrow 0} \psi(T) = 0, \quad \lim_{T \rightarrow \infty} \psi(T) = -\frac{1}{k} < 0$$

$$\frac{d\psi}{dT} = -kTe^{-kT} < 0 \quad (T \in (0, \infty)).$$

Din aceste relații se deduce că funcția ψ este negativă pe intervalul $0 < T < \infty$, de unde, rezultă că $\frac{d\varphi}{dT} < 0$ pe intervalul $0 < T < \infty$. Deci funcția φ , de variabilă T este crescătoare în raport cu variabila T , de unde rezultă că *funcția Q este crescătoare în raport cu variabila c* (aceea ce era de demonstrat).

Ajungem astfel la o concluzie analoagă cu aceea referitoare la variația cantității Q de substanță medicamentoasă, necesară realizării unui efect biologic prescris, în cazul în care administrarea substanței medicamentoase se efectuează în mod discret, prin doze parțiale successive (problemă 2, § 7).

Cunoscind proprietatea funcției Q de a fi crescătoare în raport cu variabila c , se poate afla cantitatea minimă de substanță medicamentoasă, necesară pentru realizarea unui efect prescris (dat) R_0 . Măsura acestei

cantități (minime) va fi $\lim_{c \rightarrow 0} Q(c, R_0)$. Pentru calculul acestei limite, vom utiliza relația (28), din care rezultă egalitatea

$$cT(c, R_0) = \frac{kR_0}{\lambda} - \frac{c}{k} (e^{-kT} - 1).$$

La limită, cînd $c \rightarrow 0$, obținem

$$\lim_{c \rightarrow 0} cT(c, R_0) = \frac{kR_0}{\lambda}$$

deoarece, așa cum rezultă tot din (28), are loc egalitatea

$$\lim_{c \rightarrow 0} T(c, R_0) = +\infty \quad (R_0 \text{ fiind o constantă}).$$

Dacă intervalul de timp în decursul căruia se efectuează tratamentul este finit, anume intervalul $(0, T_0)$, atunci cantitatea minimă de substanță medicamentoasă, cu ajutorul căreia se poate realiza un efect biologic prescris, R_0 , poate fi determinată cu ajutorul formulei (32), în care $T(c, R)$ se înlocuiește cu T_0 , iar c — cu valoarea

$$c_0 = \frac{kR_0}{\lambda} \left[T_0 + \frac{1}{k} (e^{-kT_0} - 1) \right]^{-1},$$

obținută din (28) prin înlocuirile $R = R_0$ și $T = T_0$.

§ 10. Concluzii

Rezultatele teoretice prezentate în cadrul prezentei lucrări au fost confruntate cu rezultate experimentale interpretate de colectivul Catedrei de toxicologie a Facultății de farmacie din Cluj, cu privire la efectul cancerigen al substanței denumită 4-DAB, sau cu privire la efectul substanței dietilnitrozamina, $(C_2H_5)_2N-NO$. Ultima dintre aceste substanțe a fost administrată la șobolani, sub forma unor doze zilnice egale, înregistrîndu-se numărul de zile, după care 50% din șobolanii lotului considerat, au prezentat tumoră. S-a repetat experiența, considerîndu-se doza zilnică din ce în ce mai mică. Rezultatele experimentale obținute, concordă cu rezultatele teoretice prezentate în cadrul prezentei lucrări. Asupra acestei concordanțe ne propunem să revenim într-o viitoare lucrare.

Cu toată aceasta concordanță relativ bună, rezultatele teoretice prezentate în cadrul acestei lucrări, trebuie considerate ca orientative, avînd doar un caracter principal — aceasta datorită simplicității modelului cibernetic considerat. Reluînd acest studiu teoretic pe baza unor modele mai complete și mai fine se pot obține rezultate mai apropiate de datele experimentale. Într-o viitoare lucrare ne propunem să aducem noi contribuții în această direcție.

UNE APPLICATION DE LA THÉORIE DES ÉQUATIONS DIFFÉRENTIELLES À L'ÉVALUATION DE L'ACTION BIOLOGIQUE DES SUBSTANCES MÉDICAMENTEUSES ET À L'ÉTUDE D'UN DOSAGE OPTIMUM DES MÉDICAMENTS (I)

RÉSUMÉ

Conformément aux données pharmacologiques, les substances médicamenteuses dans leur grande majorité, administrées par un des moyens usuels d'administration (piqûre intraveineuse, intramusculaire, sous-cutané) entrent dans le circuit sanguin et ensuite elles sont éliminées graduellement de l'organisme, avec une vitesse approximativement proportionnelle à leur concentration dans le plasma. Une partie de la quantité variable de la substance médicamenteuse, qui existe dans le circuit sanguin, réagit chimiquement aux substances de l'organisme, en réalisant un certain effet pharmacodynamique. Sur la base de quelques recherches toxicologiques, ([7a], [7b], [20 a]), interprétées dans le cadre de la Faculté de Pharmacie de Cluj, concernant l'action biologique de certaines substances nocives (4-DAB, diethylntrozamine, etc) VIRGIL GALEA et NICOLAE PREDA [8] ont mis en évidence la propriété intéressante suivante :

On suppose, que par l'administration répétée, aux animaux d'un lot expérimental, d'une substance toxique dans un dosage quotidien égal, on peut réaliser après un certain nombre de dosages, un effet concrétisé par l'apparition de certaines tumeurs à la moitié de l'effectif des animaux du lot respectif. Dans certains cas, on peut obtenir le même effet, avec une quantité totale réduite de la substance, à condition que l'administration de la substance respective soit effectuée en doses quotidiennes réduites, répétées en nombre suffisant.

Dans le travail présent, on a essayé une simulation du phénomène signalé, sur un modèle pharmacodynamique, qui se réduit en dernière instance à un système différentiel et qui décrit (avec une certaine approximation) l'activité biologique de certaines substances médicamenteuses. En adoptant une idée exprimée par les auteurs cités [8], notamment que dans certaines conditions, les effets biologiques de toutes les doses administrées, restent irréversibles pour la vie, en s'ajoutant, on obtient sur la base du modèle considéré, une évaluation numérique de l'activité biologique, déployée par la substance donnée, pendant un intervalle de temps donné ($0, T$). L'évaluation respective peut être obtenue à l'aide d'une fonctionnelle linéaire (en particulier à l'aide d'une intégrale définie sur l'intervalle $(0, T)$), dont l'argument se remplace par la fonction c (de la variable indépendante t), représentant la concentration de la substance médicamenteuse dans un certain compartiment du système biologique considéré. Sur la base des évaluations obtenues, on étudie par la suite, le

mode de variation de l'effet biologique, en fonction de la concentration des doses partielles administrées et on formule certaines conclusions concernant le dosage optimum des médicaments.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Augsberger, A., Quantitatives zur Therapie mit Herzglykosiden. II. Kumulation und Abklingen der Wirkung. Klin. Wschr., **32**, 945 (1954).
- [1a] Bellman, R., Jacquez, J., Kalaba, R., Some mathematical aspects of chemotherapy. I: one-organ models. Bull. Math. Biophys. **22**, 181–198 (1960) II: the distribution of a drug in the body. Bull. Math. Biophys. **22**, 309–322 (1960).
- [2] Bischoff, K. B. and Dedrick, R. L., Thiopental Pharmacokinetics. J. Pharm. Sci., **57**, 1346–1351 (1968).
- [3] Bünger, P., Diller, W., Führ, J., Krüger-Thiemer, E., Vergleichende Untersuchungen an neueren Sulfonamiden. Arznei. Forsch., **11**, 247–255 (1961).
- [4] Dedrick, R. L. and Bischoff, K. B., Pharmacokinetics in Applications of the Artificial Kidney. Chemical Engineering Progress Symposium Series, **64**, 32–34 (1968).
- [5] Defares, J. G., Sneddon, J. N., An Introduction to the Mathematics of Medicine and Biology. North-Holland Publ. Comp., Amsterdam, 1964.
- [6] Dettli, L., Spring, P., Simulation of dosage equations. Proc. 3rd Intern. Congress Cybern. Medicine, Naples, 1964, 98–103.
- [7] Dost, F. H., Die blutspiegel-Kinetik der Konzentrationsbläufe in der Kreislaufflüssigkeit. G. Thieme, Leipzig, 1953.
- [7a] Drückrey, H., Pharmacological Approach to Carcinogenesis. In volumul: „Ciba Foundation Symposium on Carcinogenesis Mechanisms of Action”, Ed. Churchill, London, 110–127, 1959.
- [7b] Drückrey, H., Schmalzl, D., Z. Naturforsch., **7b**, 353–356 (1952).
- [8] Galea, V., Preda, N., Cu privire la aprecierea asupra acțiunii toxice-cancerigene a substanțelor. Farmacia (București), **XVIII**, 193–198 (1970).
- [9] Galea, V., Preda, N., Evaluarea toxicității cancerigene a substanțelor străine din alimente. Contribuții metodologice. Clujul Medical, **XLI**, 3, 347–353 (1968).
- [9b] Комисаров, И. В., Элементы теории рецепторов в молекулярной фармакологии. Изд. „Медицина“, Москва, 1969.
- [10] Krüger-Thiemer, E., Diller, W. and Bünger, P., Pharmacokinetic Models Regarding Protein Bindings of Drugs. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1965, 183, 1966.
- [11] Krüger-Thiemer, E., Die Lösung Pharmakologischer Probleme durch Rechenautomaten. Arzneim-Forsch., **16**, 1431–1442 (1966).
- [12] — Pharmacokinetics and Dose-Concentration Relationships. Proceedings of the 3rd International Pharmacological Meeting, July 24–30, 1966, in Vol. 7 of Physico-Chemical Aspects of Drug Actions. Pergamon Press, New York, 1968, 63–113.
- [13] — Nonlinear Dose-Concentration Relationships. Il Farmaco, Ed. Sci., **23**, 718–756 (1968).
- [14] Levy, G., Gibaldi, M. and Jusko, W. J., Multicompartment Pharmacokinetic Models and Pharmacologic Effects. J. Pharm. Sci., **58**, 422–424 (1969).
- [15] Lundquist, F. and Wolthers, G., The Kinetics and Alcohol Elimination in Man. Acta Pharmacol. Toxicol., **10**, 265–289 (1958).

30

- [16] Parker, R. B. and Waud, D. R., *Pharmacological Estimation of Drug-Receptor Dissociation Constants. Statistical Evaluation I. Agonists.* J. Pharm. Exptl. Therap., **177**, 1–12 (1971).
- [17] Postelnicu, T., Tăutu, P., *Metode matematice în medicină și biologie.* Edit. Tehnică, București, 1971, 95–103.
- [18] Rashevsky, N., *Mathematical Biophysics. Physico-Mathematical Foundations of Biology.* Dover Publ., New York, 1960 (3 red Ed.).
- [18a] Schwartz, D., Flamant, R., Lellouch, J., *L'essai thérapeutique chez l'homme.* Paris, Édit. Médicales Flammarion, 1970.
- [19] Tăutu, P., Voiculeț, N., *Continuous Recording of Endoxan-P³² and TSPA-P³² in Experimental Tumors.* Bioschem. Pharmacol., **12** (Suppl., abstr.), 30 (1963).
- [20] Tomoiji Yanagita, *The Effect of Dose Regimen on Drug Toxicity and Efficacy.* Jurnal Mond. de Pharm., **4**, 14, 313–327 (1971).
- [20a] Truhaut, R., *Aliment. et vie.* **50**, 4–6, 76–185 (1962).
- [21] Wagner, J. G., *Pharmacokinetics. Notes Supplied by John G. Wagner, J. M. Richards Laboratory.* Grosse Pointe Park, Michigan, 1969.
- [22] — *Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics.* Drug Intelligence Publications, Hamilton Press, Inc., Hamilton, Illinois, 1971.
- [23] — *Relations Between Drug Concentration and Response.* J. Mond. Pharm., **4**, 14, 279–310 (1971).
- [24] Waud, D. R., Parker, R. B., *Pharmacological Estimation of Drug-Receptor Dissociation Constants. Statistical Evaluations, II. Competitive Antagonists.* J. Pharm. Exptl. Therap., **177**, 13–24 (1971).
- [25] Widmark, E., Tandberg, J., *Über die Bedingungen für die Akkumulation Indifferenter Narkotika. Theoretische Berechnungen.* Biochem. Z., **147**, 358–369 (1924).

Primit la 21. VIII. 1971.

ADAOS CU OCAZIA CORECTURII

- [9a] Grégoire, Fr., *Pharmacocinétique et analyse compartimentale.* Journ. Pharm. de Belgique, **27**, 98–110, 355–370, 631–647 (1972).

Institutul de calcul din Cluj
al Academiei Republicii Socialiste România
și
Institutul de Medicină și Farmacie din Cluj,
Facultatea de farmacie