ภาคผนวก ก.

สมการแสดงความสัมพันธ์ของ two-compartment open model หลังให้ยาทางแอ่งเลือด

แบบจำลองดังกล่าวนี้กำหนดให้เลือดหรือ hemolymph เป็น compartment 1 (central compartment) และ กล้ามเนื้อเป็น compartment 2 (Peripheral compartment) ส่วนใน digestive gland นั้นเป็น compartment 0 ตามลำดับ (พิจารณารูปที่ 16 ประกอบ)

อัตราการเปลี่ยนแปลงของยา $\left(\frac{dx_i}{dt}\right)$ ใน compartment 1 และ compartment 2 แสดงใน สมการที่ 1 และ 2 ตามลำดับ (Rescigno, 2004)

(1) $$\frac{dx_1}{dt} = -k_1 x_1 + k_{21} x_2$$

(2) $$\frac{dx_2}{dt} = +k_{12} x_1 - k_2 x_2$$

โดยที่ k_1 และ k_2 คือค่าคงที่อัตราการไหลออกจาก compartment 1 และ compartment 2 โดยที่ค่า k_1 เกิดจากผลรวมของ $k_{10} + k_{12}$ และ k_2 เกิดจากผลรวมของ $k_{20} + k_{21}$ ตามลำดับ (k_{10} และ k_{20} คือค่าคงที่อัตราการไหลจากเลือดเข้าสู่ digestive gland และจากกล้ามเนื้อเข้าสู่ digestive gland k_{12} และ k_{21} คือค่าคงที่อัตราการไหลจาก compartment 1 เข้าสู่ compartment 2 และค่าคงที่อัตราการไหลจาก compartment 2 เข้าสู่ compartment 1 แบบจำลองจะใช้อธิบายความสัมพันธ์ได้ถูกต้องภายใต้สภาวะที่ $0 \le k_{12} \le k_1$ และ $0 \le k_{21} \le k_2$ กระบวนการขับยา (elimination) ในกล้ามเนื้อนั้นเกิดขึ้นน้อยมาก $(k_{20} \approx 0)$ ทำให้ k_2 เท่ากับ k_{21}

เมื่อพิจารณาที่สภาวะเริ่มต้นนั้น $x_1(0) = x_0 = Dose$ และ $x_2(0) = 0$ ทำการอินทิเกรต สมการที่ 1 และ 2 ได้เป็นสมการที่ 3 และ 4 ซึ่งอธิบายความสัมพันธ์ของยาในเลือดและกล้ามเนื้อกับเวลา ตามลำดับ

(3) $$C_1(t) = \frac{x_0}{V_1(\beta - \alpha)}\left[(k_2 - \alpha)e^{-\alpha . t} + (\beta - k_2)e^{-\beta . t}\right]$$

(4) $$C_2(t) = \frac{x_{0.} k_{12}}{V_2(\beta - \alpha)}\left[e^{-\alpha . t} - e^{-\beta . t}\right]$$

โดยที่ C_1 และ C_2 คือความเข้มข้นของยาในเลือดและกล้ามเนื้อที่เวลา (t) ใดๆ V_1 และ V_2 คือปริมาตรการกระจายยาในเลือดและกล้ามเนื้อ α คือค่าคงที่อัตราการกระจายยา β คือค่าคงที่อัตราการกำจัดยา ซึ่งความสัมพันธ์ระหว่างค่าคงที่ต่างๆ กับ components และ coefficients มีดังนี้

$$\alpha = \frac{1}{2}\left[(k_{12} + k_{21} + k_{10}) + \sqrt{(k_{12} + k_{21} + k_{10})^2 - 4k_{21}k_{10}} \right]$$

$$\beta = \frac{1}{2}\left[(k_{12} + k_{21} + k_{10}) - \sqrt{(k_{12} + k_{21} + k_{10})^2 - 4k_{21}k_{10}} \right]$$

$$\alpha + \beta = k_{21} + k_{12} + k_{10}$$

$$\alpha * \beta = k_{21} + k_{10}$$

จากสมการที่ 3 และ 4 เพื่อความสะดวกได้จัดรูปสมการเสียใหม่ โดยสมการที่ 3 เป็นสมการที่ 5 สมการที่ 4 เป็นสมการที่ 7

(5) $$C_1 = Ae^{-\alpha.t} + Be^{-\beta.t}$$

โดยที่ $A = \left[\frac{x_0}{V_1} * \frac{(k_{21} - \alpha)}{\beta - \alpha} \right]$ และ $B = \left[\frac{x_0}{V_1} * \frac{(k_{21} - \beta)}{\alpha - \beta} \right]$

(6) $$C(t) = D\left[e^{-\alpha.t} - e^{-\beta.t} \right]$$

โดยที่ $D = \left[\frac{x_0}{V_2} * \frac{k_{12}}{(\beta - \alpha)} \right]$

(7) $$k_{21} = \frac{A\beta - B\alpha}{A + B}$$

เมื่อพิจารณาจาก pharmacokinetics model ใน digestive gland (compartment 0) พิจารณาภายใต้สมมุติฐานที่ว่ายาจาก compartment 1ไหลเข้า digestive gland อย่างเดียวโดยไม่มีการย้อน

กลับ ($k_{10} >> k'_{10}$) และถูกกำจัดโดย digestive gland อย่างมีประสิทธิภาพสูงสุดทำให้ k เท่ากับ k'_0 (Rescigno, 2004) สมการแสดงความสัมพันธ์ของยากับเวลาในdigestive glandเป็นดังสมการที่ 8

$$C'_0(t) = \frac{x_0}{V'_0}.k'_{10}t.e^{-k.t} \qquad (8)$$

โดยที่ k'_{10}, k และ V'_0 คือค่าคงที่อัตราการไหลจากเลือดเข้าสู่ digestive gland ค่าคงที่อัตราการกระจายยาออกจาก digestive gland และปริมาตรการกระจายยาใน digestive gland

ภาคผนวก ข.

สมการแสดงความสัมพันธ์ของ oral two-compartment open model หลังให้ยาโดยการป้อน

แบบจำลองดังกล่าวนี้กำหนดให้เลือดเป็น compartment 1 (central compartment) และกล้ามเนื้อเป็น compartment 2 (Peripheral compartment) ส่วนใน digestive gland นั้นเป็น compartment 0 ตามลำดับ (พิจารณารูปที่ 24 ประกอบ)

อัตราการเปลี่ยนแปลงของยา $\left(\frac{dx_i}{dt}\right)$ ใน compartment 0, compartment 1 และ compartment 2 ดังแสดงในสมการที่ 1, 2 และ 3 ตามลำดับ (Gorski, 2005)

(1) $$\frac{dx_0}{dt} = -k_a x_0$$

(2) $$\frac{dx_1}{dt} = k_a x_0 + k_{21} x_2 - k_{12} x_1 - k_{10} x_1$$

(3) $$\frac{dx_2}{dt} = -k_{12} x_1 - k_{21} x_2$$

อินทิเกรต สมการที่ 1, 2 และ3 โดยใช้วิธีของ Laplace เพื่อหาสมการของความสัมพันธ์ของยาทั้ง 3 compartment และแทนค่า x_i ด้วย $\overline{A_i}$ โดยที่ i คือ 0, 1 และ 2 ตามลำดับ สอดคล้องกับสมการที่ 4-6 อธิบายความสัมพันธ์ของยาใน compartment 0, 1 และ 2 ตามลำดับ

(4) $$\overline{A_0} = \frac{FA_0}{(S + k_a)}$$

(5) $$\overline{A_1} = \frac{k_a FA_0 (s + k_{21})}{(s + k_a)(s + \alpha)(s + \beta)}$$

(6) $$\overline{A_2} = \frac{k_{21}\overline{A_1}}{s + k_{21}}$$

โดยความสัมพันธ์ระหว่างค่าคงที่ต่างๆดังแสดงใน สมการที่ 7-9

(7) $$\left[s^2 + s(k_{21} + k_{12} + k_{10}) + k_{21}k_{10}\right] = (s + \alpha)(s + \beta)$$

(8) $\alpha + \beta = k_{21} + k_{12} + k_{10}$

(9) $\alpha * \beta = k_{21} + k_{10}$

หลังจากแทนค่าคงที่ Laplace กลับ (invert Laplace) จะได้สมการความสัมพันธ์ของยากับเวลาใน compartment 1 ดังสมการที่ 10

(10) $$C_1(t) = \frac{k_a FD(k_{21} - k_a)}{V_1(\alpha - k_a)(\beta - k_a)} e^{-k_a t} + \frac{k_a FD(k_{21} - \alpha)}{V_1(k_a - \alpha)(\beta - \alpha)} e^{-\alpha t} + \frac{k_a FD(k_{21} - \beta)}{V_1(k_a - \beta)(\alpha - \beta)} e^{-\beta t}$$

จากสมการที่ 10 เพื่อความสะดวกได้จัดรูปสมการเสียใหม่ เป็นสมการที่ 11

(11) $C_1(t) = C' e^{-k_a t} + A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t}$

โดยที่