

부록

울산의대 임상약리학과/마취통증의학과 교수 노규정

목차

부록 1. 잔차법(method of residuals)	3
부록 2. 단회정주 후 약물의 일부가 일차역학에 의하여 소변으로 배설되는 일구획 약동학 모형에서, 시간에 따르는 소변 약물량 함수 계산	6
부록 3. 흡수가 시간 지연(t_{lag})이 있는 일차역학을 따르고, 약물의 일부가 일차역학에 의하여 소변으로 배설되는 일구획 약동학 모형에서, 시간에 따르는 소변 약물량 함수 계산	8
부록 4. Michaelis-Menten 공식.....	10
부록 5. 단백질 결합 모델 식의 유도	13
부록 6. 가역적, 경쟁적 길항제의 작용과 Cheng-Prusoff 식의 유도	15
부록 7. 반응의 생성과 소실에 작용하는 서로 다른 $S(C)$ 와 $I(C)$ 함수에 의하여 최대점이 이동하는 현상에 대한 분석.....	16
부록 8. 반구획성 모형(semicompartmental modeling)	24

부록 1. 잔차법(method of residuals)¹

흡수 및 제거가 일차역학을 따르는 경구약물의 혈장농도는 다음과 같다.

$$Cp(t) = \frac{k_a \cdot Dose \cdot F}{V \cdot (k_a - k)} \cdot (e^{-k \cdot t} - e^{-k_a \cdot t})$$

$$A = \frac{k_a \cdot Dose \cdot F}{V \cdot (k_a - k)}$$

$$Cp(t) = A \cdot (e^{-k \cdot t} - e^{-k_a \cdot t}) = A \cdot e^{-k \cdot t} - A \cdot e^{-k_a \cdot t}$$

위 수식의 시간, 혈장농도 세미로그 그래프는 다음과 같다(Fig. 1). Fig. 1에서 농도 하강부의 직선은 두 지수항 중 하나(대개 $A \cdot e^{-k \cdot t}$)로 기술할 수 있다.

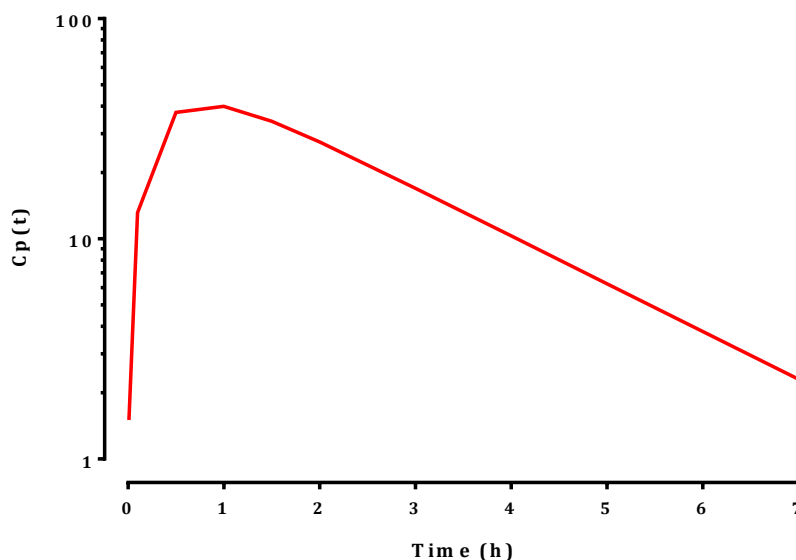


Fig. 1. Semi-log plot of time vs. plasma concentration after oral administration.

$$Cp(t) = A \cdot (e^{-k \cdot t} - e^{-k_a \cdot t}) = A \cdot e^{-k \cdot t} - A \cdot e^{-k_a \cdot t}$$

$$A = \frac{k_a \cdot Dose \cdot F}{V \cdot (k_a - k)}$$

k_a : absorption rate constant, k : elimination rate constant. F : bioavailability

두 속도상수 중 어느 하나가 다른 것보다 아주 크다면, 특히 그 차이가 5배 이상이라면 잔차법은 대단히 정확하다. 시간이 지날수록, 큰 속도상수가 들어가 있는 지수항(대개는 $A \cdot e^{-k_a \cdot t}$)의 값은 빠

¹ <https://www.boomer.org/c/p3/c18/c1802.html>, last access 2017-02-22

르게 0에 도달하게 되고, 이후부터는 이 지수항을 무시할 수 있게 되어, 이 때부터의 농도를 $Cp(t)_{late}$ 라고 할 때, 다음과 같이 적을 수 있다.

$$Cp(t)_{late} = A \cdot e^{-k \cdot t}$$

이를 세미로그 그래프로 그리면 Fig. 2의 초록색 실선처럼 직선이 된다. 초록색 직선이 농도축과 만나는 값은 A, 기울기는 $-k$ 이다.

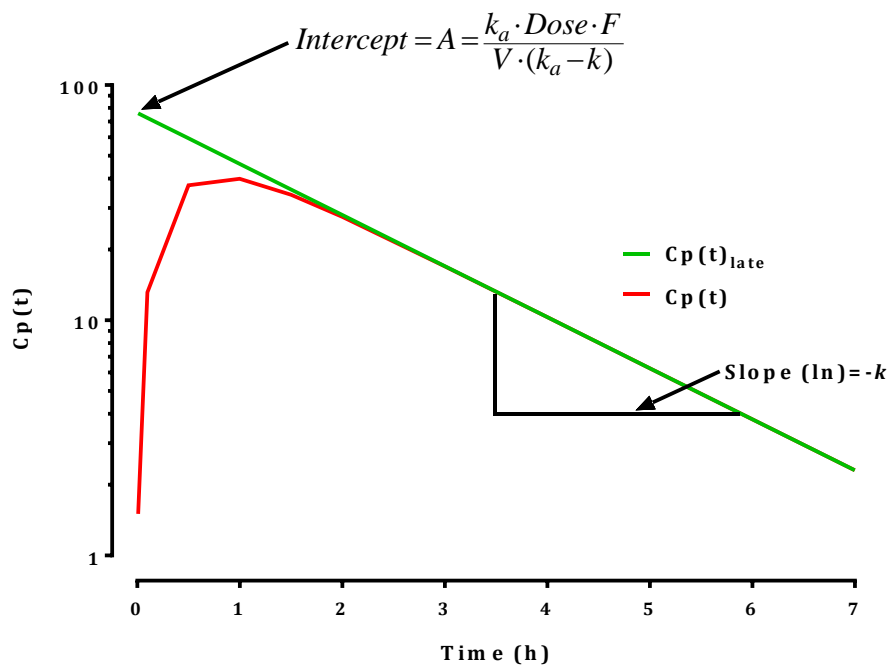


Fig. 2. Semi-log plot of $Cp(t)_{late}$.

$$Cp(t)_{late} = A \cdot e^{-k \cdot t}$$

위를 종합해 보면, 다음과 같이 기술할 수 있게 된다.

$$Cp(t) = A \cdot e^{-k \cdot t} - A \cdot e^{-k_a \cdot t} = Cp(t)_{late} - A \cdot e^{-k_a \cdot t}$$

$$\text{Difference}(t) \text{ or } \text{residual}(t) = Cp(t)_{late} - Cp(t) = A \cdot e^{-k_a \cdot t}$$

$$\ln(\text{residual}(t)) = \ln(A) - k_a \cdot t$$

Residual의 세미로그 그래프를 그려보면, 농도축과 만나는 점은 A이면서(위의 두 번째 식에서 $t=0$), 기울기는 $-k_a$ 인 직선이 된다(Fig. 3).

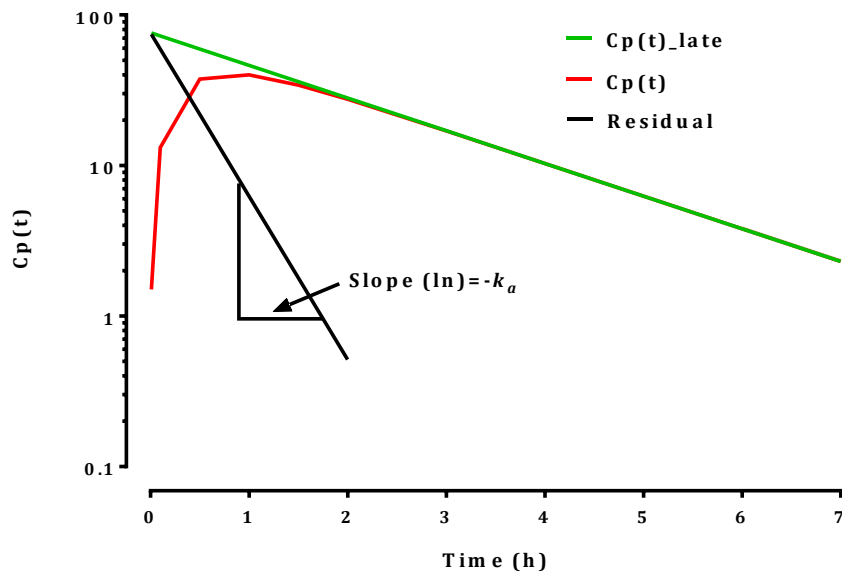


Fig. 3. Semi-log plot of residual(t).

$$\text{Difference}(t) \text{ or } \text{residual}(t) = Cp(t)_{late} - Cp(t) = A \cdot e^{-k_a \cdot t}$$

$$\ln(\text{residual}(t)) = \ln(A) - k_a \cdot t$$

이와 같이 k, k_a, A 의 값을 얻으면, 다음 식에서 Dose는 이미 알고 있는 값이므로

$$A = \frac{k_a \cdot \text{Dose} \cdot F}{V \cdot (k_a - k)}$$

V/F를 쉽게 계산할 수 있다. 이 방법을 잔차법이라고 하는데, 두 속도상수 중 하나가 다른 하나보다 5배 이상 크고, 흡수와 제거가 일차역학을 따를 때 가장 정확하다.

부록 2. 단회정주 후 약물의 일부가 일차역학에 의하여 소변으로 배설되는 일구획 약동학 모형에서, 시간에 따르는 소변 약물량 함수 계산

$$\frac{dX(t)}{dt} = -k \cdot X(t)$$

$$k_u = f_e \cdot k$$

$$\frac{dX_u(t)}{dt} = k_u \cdot X(t) = f_e \cdot k \cdot X(t)$$

$$sX(s) - X(0) = -k \cdot X(s)$$

$$sX_u(s) - X_u(0) = f_e \cdot k \cdot X(s)$$

$$X(0) = Dose$$

$$X_u(0) = 0$$

$$sX(s) - Dose = -k \cdot X(s)$$

$$sX_u(s) = f_e \cdot k \cdot X(s)$$

$$X(s) = \frac{Dose}{s+k}$$

$$sX_u(s) = f_e \cdot k \cdot X(s)$$

$$X_u(s) = \frac{f_e \cdot k \cdot Dose}{s \cdot (s+k)}$$

$X_u(s)$ 의 역라플라스 변환을 매트랩으로 수행하면 다음과 같다.

```
>> syms fe k Dose s t
```

```
>> ilaplace(fe*k*Dose/(s*(s+k)))
```

```
ans = Dose*fe - Dose*fe*exp(-k*t)
```

$$X_u(t) = f_e \cdot Dose \cdot (1 - e^{-k \cdot t})$$

$$k = \frac{Cl}{V}$$

$$X_u(t) = f_e \cdot Dose \cdot (1 - e^{-\frac{Cl}{V} \cdot t})$$

부록 3. 흡수가 시간 지연(t_{lag})이 있는 일차역학을 따르고, 약물의 일부가 일차역학에 의하여 소변으로 배설되는 일구획 약동학 모형에서, 시간에 따르는 소변 약물량 함수 계산

$$\frac{dX_a(t)}{dt} = -k_a \cdot X_a(t)$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = k_a \cdot X_a(t) - k \cdot X(t)$$

$$k_u = f_e \cdot k$$

$$\frac{dX_u(t)}{dt} = k_u \cdot X(t) = f_e \cdot k \cdot X(t)$$

$$sX_a(s) - X_a(0) = -k_a \cdot X_a(s)$$

$$sX(s) - X(0) = k_a \cdot X_a(s) - k \cdot X(s)$$

$$sX_u(s) - X_u(0) = f_e \cdot k \cdot X(s)$$

$$X_a(0) = F \cdot Dose$$

$$X(0) = 0$$

$$X_u(0) = 0$$

$$sX_a(s) - F \cdot Dose = -k_a \cdot X_a(s)$$

$$sX(s) = k_a \cdot X_a(s) - k \cdot X(s)$$

$$sX_u(s) = f_e \cdot k \cdot X(s)$$

$$X_a(s) = \frac{F \cdot Dose}{s + k_a}$$

$$X(s) = \frac{k_a \cdot X_a(s)}{s + k} = \frac{k_a \cdot F \cdot Dose}{(s + k)(s + k_a)}$$

$$sX_u(s) = f_e \cdot k \cdot X(s)$$

$$X_u(s) = \frac{f_e \cdot k \cdot k_a \cdot F \cdot Dose}{s(s + k)(s + k_a)}$$

$X_u(s)$ 의 역라플라스 변환을 매트랩으로 수행하면 다음과 같다.

```
>> syms fe k ka F Dose s t
```

```
>> ilaplace(fe*k*ka*F*Dose/(s*(s+k)*(s+ka)))
```


ans =

$$\text{Dose} \cdot F \cdot f_e - (\text{Dose} \cdot F \cdot f_e \cdot k \cdot \exp(-k \cdot t)) / (k - k_a) + (\text{Dose} \cdot F \cdot f_e \cdot k_a \cdot \exp(-k \cdot t)) / (k - k_a)$$

$$\begin{aligned} X_u(t) &= f_e \cdot F \cdot \text{Dose} \cdot \left(1 - \frac{k \cdot e^{-k_a \cdot t}}{k - k_a} + \frac{k_a \cdot e^{-k \cdot t}}{k - k_a} \right) \\ &= f_e \cdot k_a \cdot F \cdot \text{Dose} \cdot \left(\frac{1}{k_a} - \frac{k \cdot e^{-k_a \cdot t}}{k_a \cdot (k - k_a)} + \frac{e^{-k \cdot t}}{k - k_a} \right) \\ &= f_e \cdot k_a \cdot F \cdot \text{Dose} \cdot \left(\frac{1}{k_a} + \frac{e^{-k \cdot t}}{k - k_a} - \frac{k \cdot e^{-k_a \cdot t}}{k_a \cdot (k - k_a)} \right) \end{aligned}$$

$$k = \frac{Cl}{V}$$

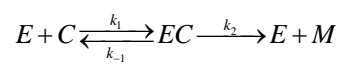
$$X_u(t) = f_e \cdot k_a \cdot F \cdot \text{Dose} \cdot \left(\frac{1}{k_a} + \frac{e^{-\frac{Cl}{V} \cdot t}}{\frac{Cl}{V} - k_a} - \frac{\frac{Cl}{V} \cdot e^{-k_a \cdot t}}{k_a \cdot (\frac{Cl}{V} - k_a)} \right)$$

위 식에서 시간 지연을 반영하면

$$X_u(t) = f_e \cdot k_a \cdot F \cdot \text{Dose} \cdot \left(\frac{1}{k_a} + \frac{e^{-\frac{Cl}{V} \cdot (t - t_{lag})}}{\frac{Cl}{V} - k_a} - \frac{\frac{Cl}{V} \cdot e^{-k_a \cdot (t - t_{lag})}}{k_a \cdot (\frac{Cl}{V} - k_a)} \right)$$

부록 4. Michaelis-Menten 공식

효소농도를 E, 약물농도를 C, 효소, 약물 복합체 농도를 EC, 대사체 농도를 M이라고 하자.



EC에 대한 미분방정식은 다음과 같다.

$$\frac{dEC}{dt} = k_1 \cdot E \cdot C - k_{-1} \cdot EC - k_2 \cdot EC$$

항정상태에서

$$\frac{dEC}{dt} = k_1 \cdot E \cdot C - k_{-1} \cdot EC - k_2 \cdot EC = 0$$

$$k_1 \cdot E \cdot C - (k_{-1} + k_2) \cdot EC = 0$$

$$\frac{E \cdot C}{EC} = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1} = K_m$$

한편 C에 대한 미분방정식은 다음과 같다.

$$\frac{dC}{dt} = k_{-1} \cdot EC - k_1 \cdot E \cdot C$$

$$k_1 \cdot E \cdot C - (k_{-1} + k_2) \cdot EC = 0$$

$$k_1 \cdot E \cdot C - k_{-1} \cdot EC = k_2 \cdot EC$$

따라서

$$\frac{dC}{dt} = k_{-1} \cdot EC - k_1 \cdot E \cdot C = -k_2 \cdot EC$$

총효소농도 E_T는 다음과 같다.

$$E_T = E + EC$$

시스템의 효소량은 한정되어 있기 때문에 약물 농도가 높을 경우 모든 효소가 EC 복합체로 될 것이다. 이때 효소는 완전하게 약물로 포화될 것이며 약물농도의 변화속도는 최대가 될 것이다. V_{\max} 를 약물농도의 최대변화속도라고 하였을 때 다음과 같다.

$$-\frac{dC}{dt} = k_2 \cdot EC = V_{\max}$$

약물농도가 높을 경우

$$E_T = EC$$

$$-\frac{dC}{dt} = k_2 \cdot EC = k_2 \cdot E_T = V_{\max}$$

위에서

$$V_{\max} = k_2 \cdot E_T$$

$$-\frac{dC}{dt} = k_2 \cdot EC$$

이므로

$$\frac{V_{\max}}{-\frac{dC}{dt}} = \frac{k_2 \cdot E_T}{k_2 \cdot EC}$$

앞에서

$$K_m = \frac{E \cdot C}{EC}$$

$$E_T = E + EC$$

라고 하였으므로

$$K_m = \frac{(E_T - EC) \cdot C}{EC}$$

양변을 C로 나누어 주면

$$\frac{K_m}{C} = \frac{(E_T - EC)}{EC} = \frac{E_T}{EC} - 1$$

$$\frac{E_T}{EC} = 1 + \frac{K_m}{C} = \frac{C + K_m}{C}$$

앞에서

$$\frac{V_{\max}}{-\frac{dC}{dt}} = \frac{k_2 \cdot E_T}{k_2 \cdot EC} = \frac{E_T}{EC}$$

$$\frac{E_T}{EC} = \frac{C + K_m}{C}$$

따라서

$$\frac{V_{\max}}{-\frac{dC}{dt}} = \frac{C + K_m}{C}$$

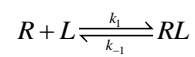
Michaelis-Menten 공식은 다음과 같다.

$$-\frac{dC}{dt} = \frac{V_{\max} \cdot C}{K_m + C}$$

부록 5. 단백질 결합 모델 식의 유도

수용체(R)가 리간드(L)로 포화될 수 있는 시스템을 생각해보자. 수용체가 리간드로 포화되면, 리간드, 수용체 복합체의 최대농도는 리간드가 들어 오기 전 초기 수용체 농도보다 높을 수는 없을 것이다.

수용체에 리간드가 결합된 상태는 다음과 같이 표현할 수 있다.



평형상태에서

$$k_1[R][L] = k_{-1}[RL]$$

$$\frac{[RL]}{[R][L]} = \frac{k_1}{k_{-1}} = K_a$$

리간드, 수용체 복합체의 농도를 B 라고 하면

$$B = [RL]$$

B_{max} 를 시스템에서 가능한 리간드, 수용체 복합체의 최대 농도라고 하면, 수용체 전체의 농도와 같을 것이다.

$$B_{max} = [RL] + [R]$$

$$\frac{B}{B_{max}} = \frac{[RL]}{[RL] + [R]}$$

$$[RL] = K_a[R][L]$$

이므로

$$\frac{B}{B_{\max}} = \frac{K_a[R][L]}{K_a[R][L] + [R]} = \frac{K_a[L]}{K_a[L] + 1} = \frac{K_a[L]}{K_a[L] + 1} = \frac{[L]}{[L] + \frac{1}{K_a}}$$

$$B = B_{\max} \frac{[L]}{[L] + \frac{1}{K_a}}$$

[L]을 유리약물 혈장농도(C_u)라고 하면 다음 식이 유도된다.

$$C_b = \frac{B_{\max} \cdot C_u}{\frac{1}{K_a} + C_u}$$

부록 6. 가역적, 경쟁적 길항제의 작용과 Cheng-Prusoff 식의 유도

수용체(R)에 결합하는 리간드(L)과 길항제(I)는 다음과 같은 관계가 있다.

$$[R_T] = [R] + [RL] + [RI]$$

K_d, K_i 는 각각 리간드와 길항제의 해리상수라고 하자.

$$K_d = \frac{[R] \cdot [L]}{[RL]}, [R] = \frac{K_d \cdot [RL]}{[L]}$$

$$K_i = \frac{[R][I]}{[RI]}, [RI] = \frac{[R][I]}{K_i}$$

$$[RI] = \frac{\frac{K_d \cdot [RL]}{[L]} \cdot [I]}{K_i} = \frac{K_d \cdot [RL] \cdot [I]}{K_i \cdot [L]}$$

$$[R_T] = [R] + [RL] + [RI]$$

$$[R_T] = \frac{K_d \cdot [RL]}{[L]} + [RL] + \frac{K_d \cdot [RL] \cdot [I]}{K_i \cdot [L]}$$

양변을 R_T 로 나누어 정리하면 다음과 같다.

$$\begin{aligned} 1 &= \frac{K_d \cdot [RL]}{[L] \cdot [R_T]} + \frac{[RL]}{[R_T]} + \frac{K_d \cdot [RL] \cdot [I]}{K_i \cdot [L] \cdot [R_T]} \\ &= \frac{[RL]}{[R_T]} \cdot \left(\frac{K_d}{[L]} + 1 + \frac{K_d \cdot [I]}{K_i \cdot [L]} \right) \\ &= \frac{[RL]}{[R_T]} \cdot \left(\frac{K_i \cdot K_d}{K_i \cdot [L]} + \frac{K_i \cdot [L]}{K_i \cdot [L]} + \frac{K_d \cdot [I]}{K_i \cdot [L]} \right) \\ &= \frac{[RL]}{[R_T]} \cdot \left(\frac{K_i \cdot K_d + K_i \cdot [L] + K_d \cdot [I]}{K_i \cdot [L]} \right) \end{aligned}$$

$$\frac{[RL]}{[R_T]} = \frac{K_i \cdot [L]}{K_i \cdot K_d + K_i \cdot [L] + K_d \cdot [I]} = \frac{[L]}{K_d + [L] + \left(\frac{K_d \cdot [I]}{K_i} \right)} = \frac{[L]}{[L] + K_d \cdot \left(1 + \frac{[I]}{K_i} \right)}$$

위 식에서 $[I]=0$ 이라면

$$\frac{[RL]_0}{[R_T]} = \frac{[L]}{[L] + K_d \cdot \left(1 + \frac{0}{K_i}\right)} = \frac{[L]}{[L] + K_d}$$

$$[RL]_0 = \frac{[L] \cdot [R_T]}{[L] + K_d}$$

$[I] = IC_{50}$ 이라면

$$\frac{[RL]_i}{[R_T]} = \frac{[L]}{[L] + K_d \cdot \left(1 + \frac{IC_{50}}{K_i}\right)}$$

$$[RL]_i = \frac{[L] \cdot [R_T]}{[L] + K_d \cdot \left(1 + \frac{IC_{50}}{K_i}\right)}$$

$[I] = IC_{50}$ 일 때, 리간드와 결합한 수용체는 100%에서 50%로 감소한다.

$$[RL]_i = \frac{[RL]_0}{2}$$

$$\frac{[L] \cdot [R_T]}{[L] + K_d \cdot \left(1 + \frac{IC_{50}}{K_i}\right)} = \frac{[L] \cdot [R_T]}{2 \cdot ([L] + K_d)}$$

위 식을 정리하면 다음과 같다.

$$[L] + K_d \cdot \left(1 + \frac{IC_{50}}{K_i}\right) = 2 \cdot ([L] + K_d)$$

$$[L] + K_d = \frac{IC_{50} \cdot K_d}{K_i}$$

$$\frac{[L]}{K_d} + 1 = \frac{IC_{50}}{K_i}$$

$$K_i = \frac{IC_{50}}{\left(\frac{[L]}{K_d} + 1\right)}$$

부록 7. 반응의 생성과 소실에 작용하는 서로 다른 $S(C)$ 와 $I(C)$ 함수에 의하여 최대점이 이동하는

현상에 대한 분석

다음의 내용은 아래 논문을 참고하였다.

Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Vol. 32, Nos. 3-4, August 2005, DOI: 10.1007/s10928-005-0047-x

모형 1

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot I(C) - k_{out} \cdot R$$

모형 2

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot I(C) \cdot R$$

모형 3

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot S(C) - k_{out} \cdot R$$

모형 4

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot S(C) \cdot R$$

여기서 약동학 모형은 일구획 단회정주 혹은 일구획 단회 경구투여 모형이다. 즉,

$$C(t) = Dose \cdot e^{-k \cdot t}$$
$$C(t) = Dose \cdot (e^{-k \cdot t} - e^{-k_a \cdot t}), k_a > k$$

자극형 약물기전함수는 다음과 같다.

비선형 자극 함수

$$S(C) = 1 + \frac{E_{\max} \cdot C}{EC_{50} + C}$$

선형 자극 함수

$$S(C) = 1 + a \cdot C$$

억제형 약물기전함수는 다음의 선형, 비선형 수식을 가정하자.

비선형 억제함수

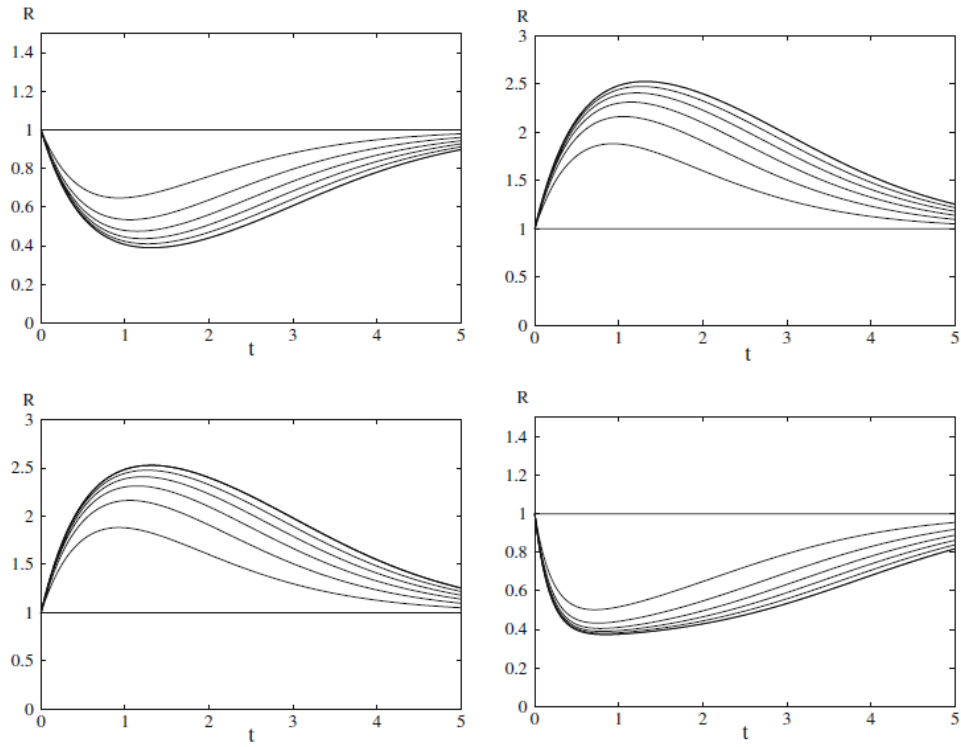
$$I(C) = 1 - \frac{I_{\max} \cdot C}{IC_{50} + C}$$

선형 억제함수

$$I(C) = 1 - a \cdot C$$

선형 억제함수의 경우 a 와 C 가 작은 값이라야 $I(C)$ 가 음수가 되지 않으므로, 실제 상황에 적용하기에 대단히 제한이 심하다는 것을 알아 두자.

위의 네 모형에서 약물기전함수 $I(C)$, $S(C)$ 가 비선형 함수라고 할 때, 최대 혹은 최저 반응의 다음과 같이 나타난다. 모형 1,2는 억제형 반응, 모형 2,4는 자극형 반응이다.



약물기전함수가 비선형 함수인 전환주도형모형의 시간반응곡선. 좌측상단 모형 1, 우측상단 모형 2, 좌측하단 모형 3, 우측하단 모형 4. $k_{in}=2, k_{out}=1, I_{max}=0.8, E_{max}=2, IC_{50}=1, EC_{50}=1, Dose=2, 4, 6, 8, 10, 12$.

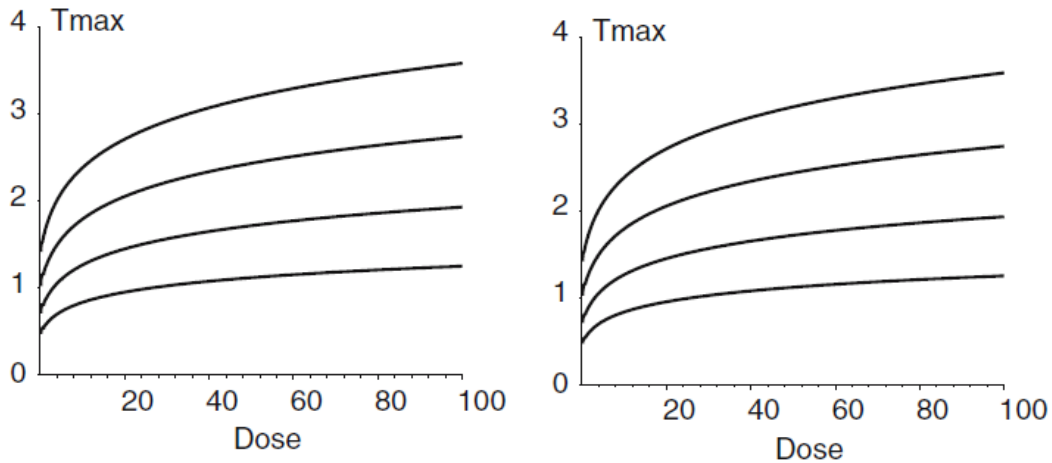
모형 1: $\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot I(C) - k_{out} \cdot R$, 모형 2: $\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot I(C) \cdot R$

모형 3: $\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot S(C) - k_{out} \cdot R$, 모형 4: $\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot S(C) \cdot R$

$$S(C) = 1 + \frac{E_{max} \cdot C}{EC_{50} + C}, \quad I(C) = 1 - \frac{I_{max} \cdot C}{IC_{50} + C}$$

상황 1

약물기전함수가 비선형일 경우 모형 1, 3의 t_{peak} 는 다음과 같다. 투여량이 증가하면 t_{peak} 가 증가한다.



약물기전함수가 비선형일 경우, 모형 1(좌측곡선), 3(우측곡선)에서 투여량에 따르는 t_{peak} (여기서는 Tmax)의 변화.

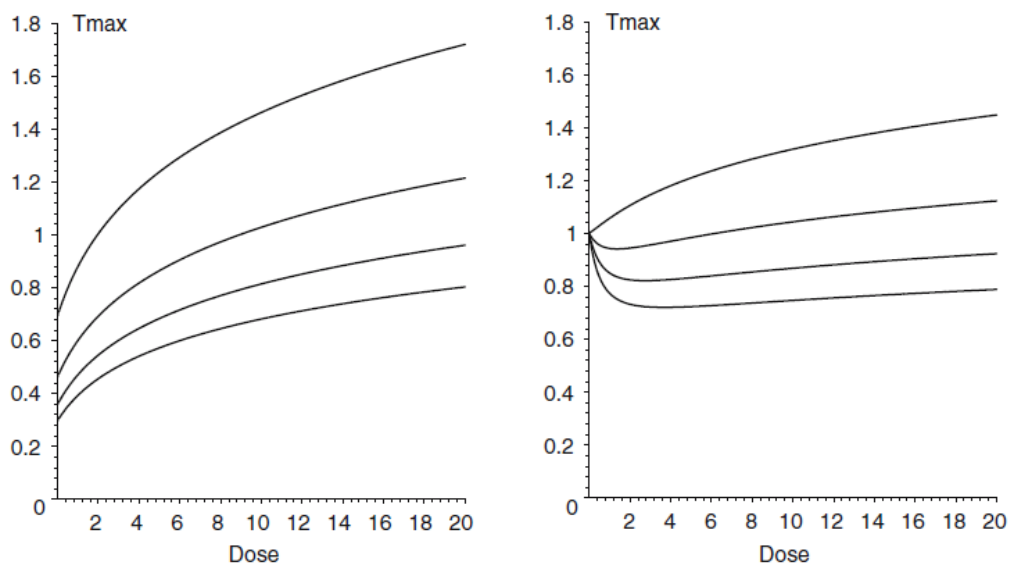
$$\text{모형 1: } \frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot I(C) - k_{out} \cdot R, \text{ 모형 3: } \frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot S(C) - k_{out} \cdot R$$

$$S(C) = 1 + \frac{E_{max} \cdot C}{EC_{50} + C}, \quad I(C) = 1 - \frac{I_{max} \cdot C}{IC_{50} + C}$$

$\kappa = k_{out}/k$ 라고 할 때, 좌우측 곡선 모두에서 상단곡선에서 하단곡선으로 가면서 각각 $\kappa = 0.5, 1, 2, 3$ 이다. 두 모형은 그래프가 동일하며, 그래프는 E_{max} 및 I_{max} 값과 무관하다.

상황 2

약물기전함수가 비선형일 경우 모형 2, 4의 t_{peak} 는 다음과 같다. 모형 4의 경우, I_{max} 가 작을 때($I_{max}=2$)는 투여량이 증가하면 t_{peak} 가 증가한다. 그러나 I_{max} 가 클 때($I_{max}=3, 6, 8$)는 투여량이 증가하면 처음에는 t_{peak} 가 감소하다가, 투여량이 더 커지면서 나중에는 증가한다. 투여량이 증가하면 모형 2, 4는 결국에는 t_{peak} 가 증가한다.



약물기전함수가 비선형일 경우, 모형 2(좌측곡선), 4(우측곡선)에서 투여량에 따르는 t_{peak} (여기서는 Tmax)의 변화.

$$\text{모형 2: } \frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot I(C) \cdot R, \quad \text{모형 4: } \frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot S(C) \cdot R$$

$$S(C) = 1 + \frac{E_{max} \cdot C}{EC_{50} + C}, \quad I(C) = 1 - \frac{I_{max} \cdot C}{IC_{50} + C}$$

$\kappa = k_{out}/k$ 라고 할 때, 좌측 곡선은 $E_{max}=0.5$, 상단곡선에서 하단곡선으로 가면서 $\kappa=0.5, 1, 2, 3$, 우측곡선은 $\kappa=1$, 상단곡선에서 하단곡선으로 가면서 $I_{max}=2, 3, 6, 8$ 이다.

상황 3

약물기전함수가 선형일 경우, 모형 1, 3은 투여량에 따라서 t_{peak} 가 변하지 않는다.

모형 1

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot I(C) - k_{out} \cdot R$$

모형 3

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot S(C) - k_{out} \cdot R$$

선형함수는 다음과 같다.

$$S(C) = 1 + a \cdot C$$

$$I(C) = 1 - a \cdot C$$

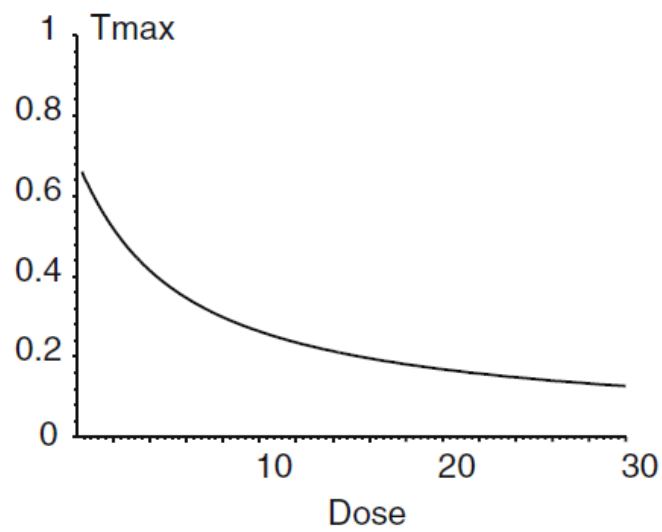
상황 4

모형 2는

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot I(C) \cdot R, \quad I(C) = 1 - a \cdot C$$

투여량이 아주 작을 경우, t_{peak} 는 증가한다. a , C 가 대단히 작은 값이라야 $I(C) \geq 0$ 이므로, 이 모형을 고용량에는 적용시킬 수 없다.

다음은 모형 4의 t_{peak} 이다. 투여량이 증가할수록 t_{peak} 는 감소한다.



약물기전함수가 선형일 때, 모형 4에서 투여량에 따르는 t_{peak} (여기서는 Tmax)의 변화.

모형 4: $\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot S(C) \cdot R$, $S(C) = 1 + a \cdot C$

$\kappa = k_{out}/k$ 라고 할 때, $\kappa=2$, $a=1$.

부록 8. 반구획성 모형(semicompartmental modeling)

피닉스의 반구획성 모형은 주어진 시간, 혈장농도, k_{e0} 값에 대하여 효과구획농도를 추정한다. 이 모형은 혈장농도효과곡선에 시계반대 방향(억제형 반응일 경우 시계방향)의 이력고리가 보일 때만 사용하여야 한다. 효과구획농도효과곡선에서는 이력고리가 허탈된다.

자료와 가정

투약 후 시간경과에 따라서 여러 번 혈장농도를 개체별로 측정한다. 효과구획농도 추정에 편차를 최소화하려면, 채혈을 적절하게 해야 하는데, 비구획분석으로 AUC를 정확하게 추정할 수 있는 정도면 된다. 혈장농도 함수를 구간적 선형모형(piecewise linear model), 로그선형모형(piecewise log-linear model) 혹은 이 두 가지의 혼합형으로 가정한다.

계산방법

$$\frac{dC_e}{dt} = k_{e0} \cdot (C_p - C_e) \quad (1)$$

위 식에서 시간에 따르는 혈장농도함수는 일반적으로 구획약동학모형의 함수이다. 반구획성 모형에서는 구획약동학모형 함수가 아닌 구간적 선형모형(piecewise linear model, linear method로 표현), 구간적 로그선형모형(log method로 표현), 이 둘의 혼합형(t_{\max} 까지는 선형, 그 이후는 로그선형, log/linear method로 표현) 함수를 혈장농도함수로 사용한다. 효과자료는 효과구획농도 계산에 이용되지 않으며, 혈장농도효과곡선이나 효과구획농도효과곡선을 그리는데 사용한다.

먼저 구간적 선형함수를 사용할 경우, 시간농도직선의 기울기는 다음과 같다.

$$\lambda_j = \frac{C_p(t_j) - C_p(t_{j-1})}{t_j - t_{j-1}}$$

그러면 혈장농도는 다음과 같다.

$$C_p(t) = C_p(t_{j-1}) + \lambda_j \cdot (t_{j-1} - t_j) \quad t_{j-1} < t < t_j \quad (2)$$

식 (1)과 (2)를 합쳐서 효과구획농도 함수를 만들 수 있다.

$$C_e(t_j) = C_e(t_{j-1}) \cdot e^{-k_{e0} \cdot (t_j - t_{j-1})} + \left(C_p(t_{j-1}) - \frac{\lambda_j}{k_{e0}} \right) \cdot \left(1 - e^{-k_{e0} \cdot (t_j - t_{j-1})} \right) + \lambda_j \cdot (t_j - t_{j-1}) \quad (3)$$

초기조건에서는 다음과 같다.

$$C_p(0) = C_e(0) = 0$$

다음으로 구간적 로그선형함수를 사용할 경우, 시간로그농도직선의 기울기는 다음과 같다.

$$\lambda_j = \frac{\ln C_p(t_{j-1}) - \ln C_p(t_j)}{t_j - t_{j-1}}$$

$$C_e(t_j) = C_e(t_{j-1}) \cdot e^{-k_{e0} \cdot (t_j - t_{j-1})} + C_p(t_{j-1}) \cdot \frac{k_{e0}}{k_{e0} - \lambda_j} \cdot \left(e^{-\lambda_j \cdot (t_j - t_{j-1})} - e^{-k_{e0} \cdot (t_j - t_{j-1})} \right) \quad (4)$$

$C_p(0) = C_e(0) = 0$ 라는 가정 하에서 λ_1 과 $C_e(t_i)$ 은 선형회귀로 추정한다.

이 방법은 다음의 NONMEM 코드(direct PD fit)로도 구현되어 있다.

```
$PROBLEM
; with Ke0 fit, without PK fit
; CONNECT-THE-DOTS WITH THE CONCENTRATIONS
; This control file permits the user to very quickly estimate ke0 and the
; parameters of the pharmacodynamic model directly from measurements of
; concentration and effect. The concentrations do not need to be measured
; at the same time as the effect. When there are measurements of
; concentration without corresponding measures of effect, set the MDV
; (missing dependent variable) item to 1 to tell NONMEM not to try and
; predict the effect at that point in time. The key to this file is
; making sure that you have enough concentration measurements
; so that a "connect the dots" line through concentrations would look
; like the real concentration time course. If the real concentration time
; course doesn't resemble what you would get by connecting the dots, then
; this approach won't work.
```

```

$DATA
$INPUT
$PRED

E0 = THETA(1)
EMAX = THETA(2)
CE50 = THETA(3) * EXP(ETA(1))
GAM = THETA(4)
KE0 = THETA(5)*EXP(ETA(2))

IF (TIME.EQ.0) THEN
    CE = 0
    PTIME = 0
    PCP = 0
    PCE = 0
ENDIF

DT = TIME-PTIME;  $t_j - t_{j-1}$ 

IF (DT.EQ.0) THEN
    DT1 = 1
ELSE
    DT1 = DT
ENDIF

IF(CP.GE.PCP) THEN
    SLOPE = (CP-PCP)/DT1

 $CP = C_p(t_j), \quad PCP = C_p(t_{j-1})$ 

 $\lambda_j = \frac{C_p(t_j) - C_p(t_{j-1})}{t_{j-1} - t_j}$ 

DELTA = DT1*SLOPE + (KE0*PCP-SLOPE) * (1-EXP(-KE0*DT1)) / KE0

```

$$C_e(t_j) = C_e(t_{j-1}) \cdot e^{-k_{e0} \cdot (t_j - t_{j-1})} + (t_j - t_{j-1}) \cdot \lambda_j + \left(k_{e0} \cdot C_p(t_{j-1}) - \lambda_j \right) \cdot \left(1 - e^{-k_{e0} \cdot (t_j - t_{j-1})} \right) / k_{e0}$$

$$C_e(t_j) = C_e(t_{j-1}) \cdot e^{-k_{e0} \cdot (t_j - t_{j-1})} + \left(\underset{\uparrow}{C_p(t_{j-1})} - \frac{\lambda_j}{k_{e0}} \right) \cdot \left(1 - e^{-k_{e0} \cdot (t_j - t_{j-1})} \right) + \lambda_j \cdot (t_j - t_{j-1}) \quad (3)$$

ELSE

SLOPE = (LOG (CP) -LOG (PCP)) /DT1

$$\lambda_j = \frac{\ln C_p(t_{j-1}) - \ln C_p(t_j)}{t_j - t_{j-1}} \text{이므로, 위 수식은 } -\lambda_j = \frac{\ln C_p(t_j) - \ln C_p(t_{j-1})}{t_j - t_{j-1}} \text{이다.}$$

DELTA = PCP*KE0 / (KE0+SLOPE) * (EXP (DT1*SLOPE) -EXP (-KE0*DT1))

Slope의 부호가 반대가 되었으므로 위 수식은 식 (4)에서 다음과 같다.

$$C_e(t_j) = C_e(t_{j-1}) \cdot e^{-k_{e0} \cdot (t_j - t_{j-1})} + \frac{C_p(t_{j-1}) \cdot k_{e0}}{k_{e0} + \lambda_j} \cdot \left(e^{(t_j - t_{j-1}) \cdot \lambda_j} - e^{-k_{e0} \cdot (t_j - t_{j-1})} \right)$$

↑

$$C_e(t_j) = C_e(t_{j-1}) \cdot e^{-k_{e0} \cdot (t_j - t_{j-1})} + C_p(t_{j-1}) \cdot \frac{k_{e0}}{k_{e0} - \lambda_j} \cdot \left(e^{-\lambda_j \cdot (t_j - t_{j-1})} - e^{-k_{e0} \cdot (t_j - t_{j-1})} \right) \quad (4)$$

ENDIF

IF (DT.GT.0) THEN

CE = PCE*EXP (-KE0*DT) +DELTA

위 식에서 우변 첫 항은 식 (3), (4) 우변의 $C_e(t_{j-1}) \cdot e^{-k_{e0} \cdot (t_j - t_{j-1})}$ 이다. DELTA는 식 (3), (4) 우변의 나머지 항이다.

ELSE

CE = PCE

ENDIF

IPRED = E0+ (EMAX-E0) *CE**GAM/ (CE**GAM+CE50**GAM)

W = 1

IRES = DV-IPRED

IWRES = IRES/W

Y = IPRED + W*EPS(1)

PTIME = TIME; Prior Time

PCP = CP; Prior plasma concentration

PCE = CE; Prior effect site concentration