

Nelineární regrese – Uvolňování dexamethasonu z nosiče na bázi hyaluronanu

Licenční studium chemometrie
Pythagoras
Marcela Foglarová
říjen 2010

Provedení experimentu

Dexamethason – steroidní léčivo používané mimo jiné k prevenci tvorby fibrozní tkáně

1 mg léčiva byl začleněn do nosiče na polymerní bázi a sledována kinetika jeho uvolňování do okolního prostředí

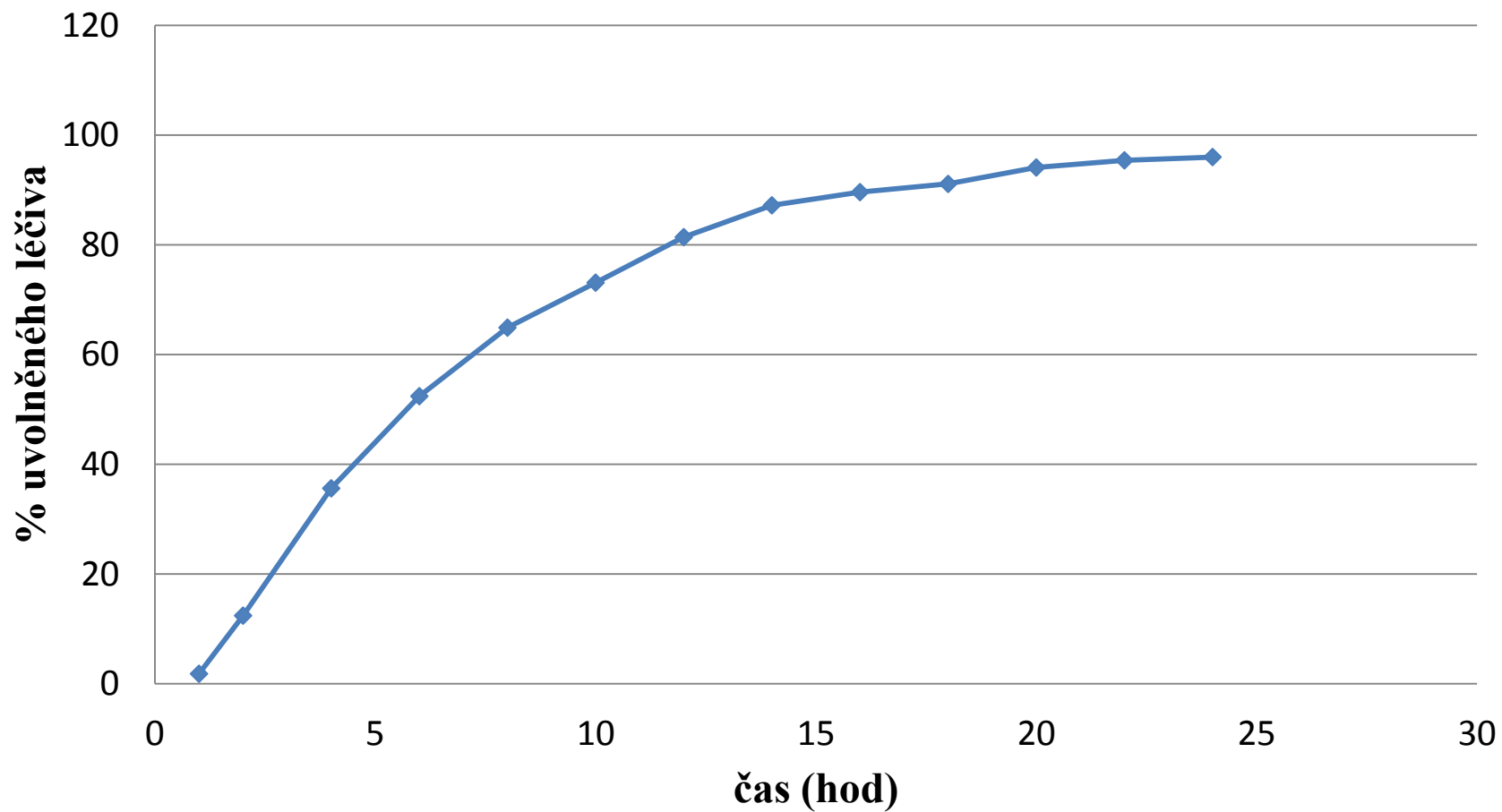
Prostředí simulováno jako 0,1M PBS, pH 7,4 – 1 ml roztoku

V časových intervalech odebíráno 5 μ l roztoku a nahrazeno roztokem čerstvým

V odebraných vzorcích stanovena koncentrace dexamethasonu (spektrofotometricky + ELISA)

Navrženo několik modelů – first order, model B, Weibullův model

Graf



Navržené modely

Kinetika prvního řádu – model A

$$\%Q_t = \%Q_{\max} (1 - \exp(-k_1(t - t_l)))$$

Model B (v literatuře nazýván jako second order)

$$\%Q_t = \%Q_{\max} ((t - t_l) / (t_{50} + (t - t_l)))$$

Weibullův model – model C

$$\%Q_t = \%Q_{\max} (1 - \exp(-((t - t_1) / t_d)^{\beta_3}))$$

Nejdůležitější kritéria

Akaikeho informační kritérium – čím nižší hodnota, tím lépe

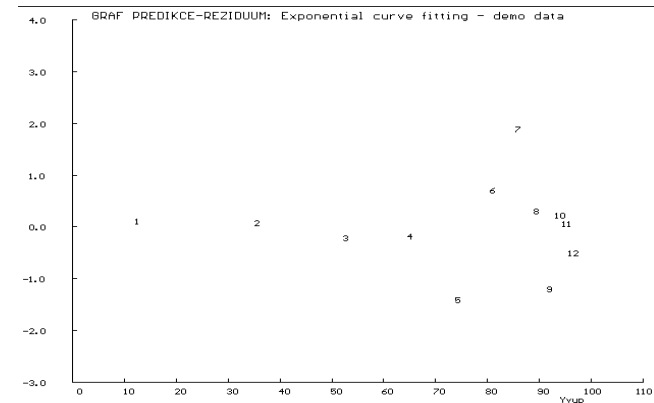
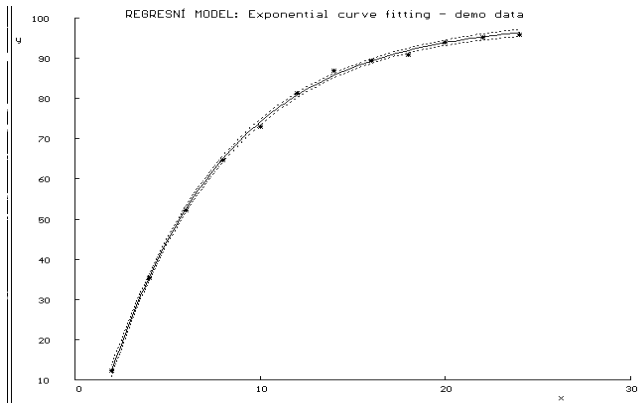
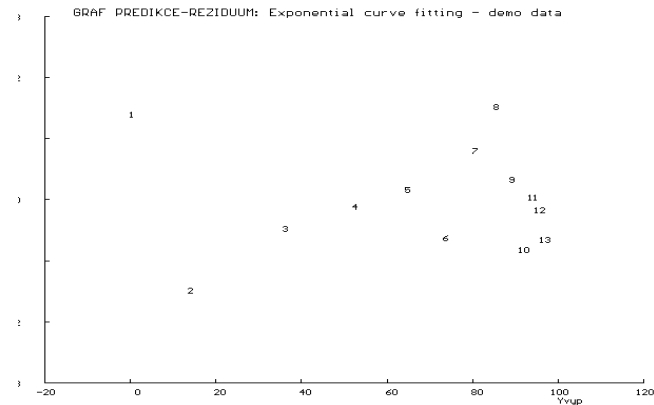
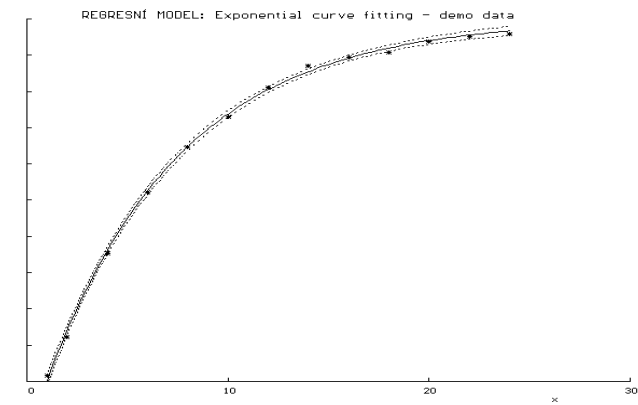
Regresní rabat – čím více se blíží číslo 100, tím lépe

Střední kvadratická chyba predikce – čím nižší hodnota, tím lépe

Model	AIC	Regresní rabat (%)	MEP
<i>First - order</i>	-5.59000E+00	9.9942E+01	5.5395E-01
<i>Model B</i>	2.5298E+01	9.9543E+01	1.4987E+01
<i>Weibull</i>	5.6665E+00	9.9914E+01	4.3750E+00

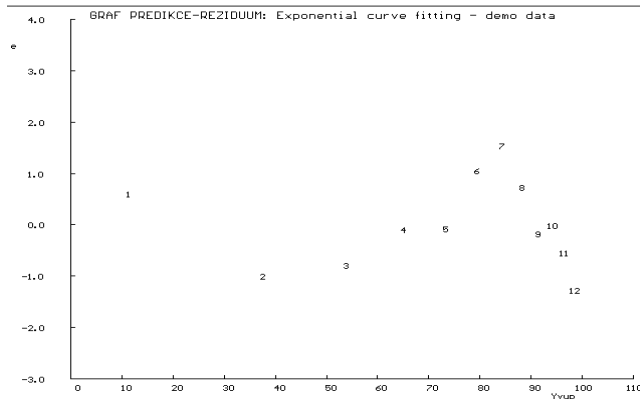
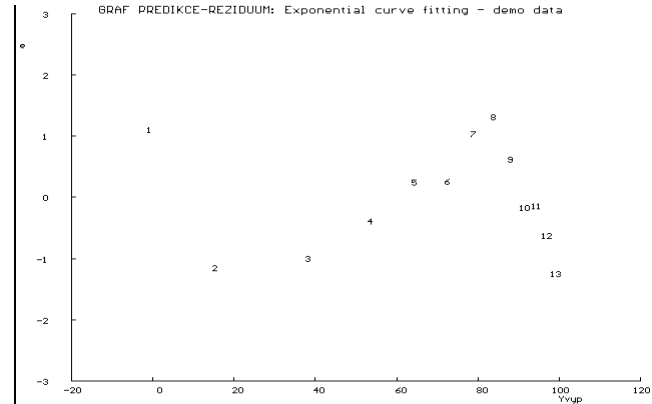
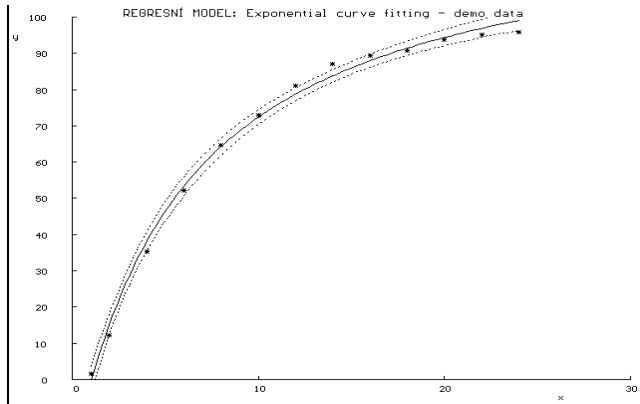
Kinetika prvního řádu

- Vlivný bod programem indikován nebyl, přesto vyloučen bod 1 – zapříčinil trend v reziduích
- zlepšily se statistické charakteristiky regrese – nejlepší ze všech modelů



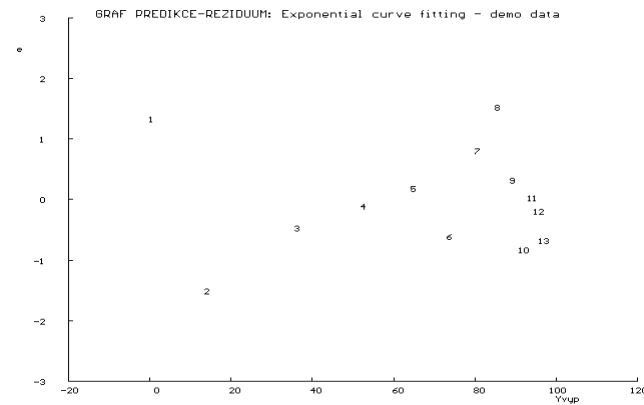
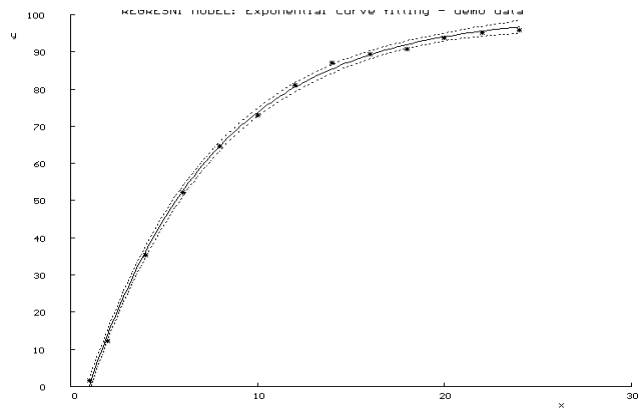
Model B

- v reziduách je trend, statistické charakteristiky regrese horší než model A
- trend se nezlepšil ani vyloučením bodu 1



Weibullův model

- parametry p_3 a p_4 nedávají smysl, jsou špatně určeny
- ani vyloučením bodu 1 se tyto nezlepší, spíše naopak



Vyhodnocení

- Nejlepším modelem je kinetika prvního řádu, je relativně nejjednodušší
- Kinetika prvního řádu popisuje uvolňování léčiva z porézní matrice, přičemž rychlost uvolňování je závislá na aktuální koncentraci léčiva v nosiči. Je logické, že v tomto případě probíhá uvolňování látky právě v souladu s kinetikou prvního řádu, neboť na začátku je léčivo díky své vysoké úvodní koncentraci uvolňováno velmi rychle a s poklesem jeho koncentrace dochází ke zpomalení procesu.
- Odhady parametrů, které byly pomocí modelu vypočítány, lze objasnit takto: hodnota **p1** je rovna 99,98% léčiva, které se maximálně do roztoku může uvolnit. Hodnota **p2** naproti tomu indikuje rychlostní konstantu (s^{-1}), která určuje rychlost uvolňování léčiva do roztoku. Znamená, že rychlost uvolňování léčiva je přímo úměrná této konstantě a koncentraci látky, která v nosiči zbývá. Parametr **p3** objasňuje, za jakou dobu od chvíle prvního kontaktu s kapalinou se začne léčivo do okolního roztoku uvolňovat. V našem případě je to doba, kdy je polymerní matrice hydratována natolik, že může dojít k uvolnění látky (konkrétně čas 0,98 hod).

Vyhodnocení

- Weibullův model není používán konkrétně proto, aby popisoval uvolňování léčiva z matrice, ale spíše z toho důvodu, aby byly srovnávány tzv. "dissolution profiles" různých léčiv z porézních matric. Parametry Weibullova modelu p_1 a p_2 vychází smysluplně, v souladu s regresní křivkou. Avšak parametry p_3 a p_4 nedávají fyzikální smysl a jsou v rozporu s regresní křivkou (např. čas, za který se uvolní 62,3% léčiva byl spočítán jako 1,1 hodiny, přičemž z regresní křivky vyplývá čas okolo 6 hodin). Parametr p_4 rovněž vyšel nesmyslný.
- Bohužel toto se nezlepšilo ani vyloučením bodu 1

Vyjádření k oponentnímu posudku

- Konkrétně bylo řešeno uvolňování dexametasonu z nosiče, který by mohl být zabudován do kardiovaskulární sondy (zabrání vytvoření fibrózní tkáně a tak snížení životnosti sondy)
- Tato problematika je známá – ve většině případů uspořádání takové, že je uvolňována rozpustná forma dexametasonu z hydrofobní matrice (silikonu)
- My jsme zvolili přístup podobný, avšak určitým způsobem modifikovaný (zakotvení léčiva v hydrofilní matrici)
- Modely byly převzaty z literatury

Vyjádření k oponentnímu posudku

- Diferenciální rovnice pro **kinetiku nultého řádu**
 - $dA/dt = k$ → rychlost reakce se nemění, je dána konstantou k
- Diferenciální rovnice pro **kinetiku prvního řádu**
 - $dA/dt = k \cdot A$ → rychlost reakce se je úměrná koncentraci reaktantu, konstantou úměrnosti je k
- Pokud bude čas t menší než t_1 – vyjde opravdu záporná hodnota, aproximuji na nulovou hodnotu uvolněné látky, protože to tak skutečně bude (koncentrace léčiva v roztoku nulová reálně je, nemůže být jiná)

Děkuji za pozornost