

Université de Montréal

MODÉLISATION DE LA CINÉTIQUE DE  
MÉDICAMENTS À ACTION RAPIDE

par

Patrick Lafrance

Département de mathématiques et de statistique  
Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de  
Maître ès sciences (M.Sc.)  
en mathématiques

Orientation mathématiques appliquées

Août 2001

© Patrick Lafrance, 2001



QA

3

U54

2002

V.004

**Université de Montréal**

Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé

**MODÉLISATION DE LA CINÉTIQUE DE  
MÉDICAMENTS À ACTION RAPIDE**

présenté par

**Patrick Lafrance**

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

*Robert Brunet*

---

(président-rapporteur)

*Jacques Bélair*

---

(directeur de recherche)

*Fahima Nekka*

---

(co-directeur)

*Jacques Turgeon*

---

(membre du jury)

Mémoire accepté le :

2001/10/31

## SOMMAIRE

---

Dans ce mémoire, nous nous intéressons à la description dans le temps des concentrations plasmatiques de différents médicaments à action rapide. Dans cette classe de médicaments, on retrouve les agents bloqueurs neuro-musculaires qui sont utilisés comme adjuvants aux anesthésiques lors de chirurgies. Administrés par bolus intravéneux, ces médicaments possèdent une cinétique particulière qui doit être comprise pour adapter la posologie.

Les méthodes conventionnelles de modélisation à l'aide de compartiments ne permettent pas de décrire adéquatement l'évolution dans le temps des concentrations de médicament à action rapide. Il se trouve qu'avec des temps de réponse aussi rapides, ces médicaments commencent à être éliminés avant d'être uniformément distribués dans l'organisme. D'autres modèles doivent être utilisés pour décrire la cinétique de ces médicaments. Dans ce travail, nous avons élaboré un modèle tenant compte de la distribution hétérogène du médicament dans la circulation sanguine. Parmi les deux modèles développés, celui basé sur le phénomène de diffusion a été retenu et est présenté dans l'article. Ce dernier décrit à la fois la distribution et l'élimination du médicament concerné. Grâce à une généralisation s'appliquant à la loi de diffusion que nous avons trouvée, le modèle possède une multitude de variantes et deux d'entre elles ont été spécifiquement étudiées au cours du mémoire.

Ainsi, le modèle présenté est simple, prend en considération des caractéristiques physiologiques et reste suffisamment flexible pour décrire la cinétique de

plusieurs médicaments. Il a finalement été validé à l'aide de données cliniques provenant de quelques médicaments et dans tous les cas, il décrit bien les différentes phases des profils de concentration. Les résultats sont comparables ou meilleurs que ceux obtenus avec d'autres méthodes de modélisation couramment utilisées.

# Table des matières

---

<b>Sommaire</b> .....	iii
<b>Liste des tableaux</b> .....	vii
<b>Table des figures</b> .....	viii
<b>Remerciements</b> .....	ix
<b>Chapitre 1. Introduction</b> .....	1
1.1. Historique .....	1
1.2. Modélisation pharmacocinétique classique .....	2
1.3. De nouvelles réalités .....	5
1.4. Une gamme de solutions .....	7
1.5. L'objectif .....	9
<b>Chapitre 2. Article</b> .....	11
<b>Chapitre 3. Discussion</b> .....	30
3.1. Résumé des modèles élaborés .....	30
3.1.1. Modèle caténaire à délai .....	30
3.1.2. Modèle recirculatoire à diffusion .....	32
3.2. Résultats complémentaires .....	33

3.3. Le modèle recirculatoire.....	35
3.4. Le meilleur modèle? .....	39
3.5. Conclusion.....	41
<b>Bibliographie .....</b>	<b>42</b>
<b>Annexe A. Résultats complémentaires.....</b>	<b>45</b>
A.1. Vecuronium.....	45
A.2. Mivacurium.....	47

## Liste des tableaux

---

3.2.1 Valeurs des paramètres pour la modélisation du vecuronium et du mivacurium .....	34
3.2.2 Temps d'apparition (en min) des pics de circulation pour le vecuronium et le mivacurium.....	34
3.3.1 Coefficients de détermination $R^2$ pour les modélisations du doxacurium, du vecuronium et du mivacurium .....	37

## Table des figures

---

1.2.1	Modèle compartimental mamillaire traditionnel .....	3
1.3.1	Profils de concentrations plasmatiques pour le vecuronium .....	6
1.4.1	Modèle compartimental physiologique .....	7
1.4.2	Modèle compartimental caténaire en boucle .....	8
1.4.3	Modèle compartimental semi-physiologique .....	9
3.1.1	Schéma d'un système caténaire modifié .....	30
3.1.2	Modèle compartimental caténaire .....	31
3.1.3	Modèle compartimental caténaire à délai .....	31
A.1.1	Courbes de modélisation pour le vecuronium - Patient B .....	45
A.1.2	Courbes de modélisation pour le vecuronium - Patient C .....	45
A.1.3	Courbes de modélisation pour le vecuronium - Patient D .....	46
A.1.4	Courbes de modélisation pour le vecuronium - Patient E .....	46
A.1.5	Courbes de modélisation pour le vecuronium - Patient F .....	46
A.2.1	Courbes de modélisation pour le mivacurium - Patient A .....	47

## REMERCIEMENTS

---

Les études graduées constituent une aventure longue et éprouvante, enfin ce fut le cas pour moi. Pour cheminer sur ce sentier parsemé d'incertitudes et atteindre mon but, j'ai pu compter sur plusieurs et je tiens ici à leur montrer ma gratitude. Tout d'abord, je désire remercier mes co-directeurs, Jacques et Fahima. Merci pour votre patience et la liberté que vous m'avez laissé pour gérer mon temps, mon projet, mes idées. Même si parfois ce fut plus difficile, avec une promotion au décanat pour Jacques et une adorable nouveau-née pour Fahima, vous avez toujours été disponibles pour répondre à mes questions et me guider dans l'inconnu de la recherche.

Dans cette longue liste, je ne veux oublier personne, car ce serait nier leur participation à cet énorme travail. Je pense au DMS, ses professeurs, ses secrétaires et au laboratoire, qui m'ont permis de réaliser ce projet. Je porte une petite attention à Véronique Hussin qui m'a consacré bien du temps pour régler de répétitives questions administratives. Merci au Dr Donati et à Mme Varin, pour avoir fourni la matière brute qui nous a permis de construire notre modèle. Grâce à Vincent, nous avons réussi à finir cet interminable article. Avec Mylène, le bureau n'était jamais vide.

Aussi, je veux remercier mes amis, Sébastien, Marc-André et tous les autres pour m'avoir évité de m'enraciner dans mon bureau. Merci à toute l'équipe de la Section santé et sécurité au travail pour leur amitié, leur support et tout le reste. Sans ma famille, tout cela n'aurait pu être, oui c'est enfin fini! Et finalement, merci à mon amour, Stéphanie, qui a vécu avec moi nos hauts, nos bas et qui a surtout accepté de partager avec moi ... sa vie.

*À mes parents, mes jumelles et ma Stéphanie*

# Chapitre 1

---

## INTRODUCTION

### 1.1. HISTORIQUE

Depuis toujours l'homme cherche à expliquer le monde qui l'entoure. C'est grâce à des simplifications, des représentations idéalisées, que les phénomènes de notre environnement ont été étudiés.

Le système héliocentrique de Copernic pour décrire le système solaire, la représentation de l'atome de Bohr et la structure en double hélice de l'ADN de Watson et Crick sont tous des modèles qui ont été développés pour expliquer notre univers. Bien que ces illustrations n'aient pas toujours été exactes, elles ont permis de mieux comprendre.

Dans tous les cas, un phénomène du monde réel a été traduit en langage mathématique pour comprendre et mesurer la situation observée. Chacun de ces modèles possède ses limites, car il est conçu et pensé dans un but très précis [Ben78]. La réalité reste beaucoup trop complexe pour pouvoir en décrire explicitement toutes les subtilités. Par contre, en définissant une problématique précise, il est possible d'en approximer le comportement. Pour cibler une problématique, il faut la diviser selon trois types de composantes : les éléments dont les effets peuvent être négligés, les éléments qui peuvent affecter le modèle mais qui ne sont pas d'intérêt direct dans l'étude du phénomène et finalement les éléments que le modèle doit étudier [Ben78]. En définissant de la sorte un phénomène, on peut construire

un modèle qui approximera raisonnablement la réalité. L'utilisation qui sera faite du modèle par la suite définira le niveau de complexité nécessaire. Un modèle, fut-il très complet, ne permettra pas de décrire toutes les facettes du phénomène étudié, il ne s'agit que d'une abstraction, d'une idéalisation, d'une partie de la réalité [AMc76].

Un modèle célèbre, et simple, reste celui du pendule, étudié largement par Galilée [New56]. Il s'agit d'un excellent exemple, permettant de mieux comprendre la construction d'un modèle. En effet, le modèle permet de décrire le caractère oscillatoire du pendule, dans un environnement sans contraintes. Il ne s'agit que d'une masse suspendue au bout d'un fil de masse négligeable. Il est alors possible de décrire les mouvements oscillatoires, selon les lois de Newton dans une foule de contextes possibles, sans se soucier des détails que constituent le frottement dans l'air, la pression, la masse du fil, etc. Ces éléments, qui sont eux-mêmes très complexes à décrire, peuvent facilement embrouiller la perception du principal phénomène étudié soit l'oscillation [Hab77]. Il est évident que si l'objectif est de simuler la réalité de façon très précise, le modèle du pendule doit être complété de ces éléments. Mais cela dépend toujours de l'utilisation qui sera faite du modèle car ces ajouts seront faits à un certain prix, de perte de simplicité et d'efficacité, car plus un modèle se rapprochera de la réalité, plus il sera complexe et coûteux, en temps et en ressources, d'en évaluer les paramètres [Ben78].

## 1.2. MODÉLISATION PHARMACOCINÉTIQUE CLASSIQUE

La médecine utilise, elle aussi, sa part de modèles pour décrire différents phénomènes physiologiques. Un des champs où la modélisation a laissé sa trace est la pharmacologie, et toute l'étude entourant les médicaments. Depuis ses débuts en 1937, définie dans deux articles de Theorell [GP82], la pharmacocinétique tente

de décrire l'ensemble des phénomènes qui se produisent suite à l'introduction de médicaments dans un organisme vivant. En effet, la compréhension et la prédiction de la cinétique des différents médicaments est essentielle pour utiliser efficacement ces derniers [Leb97]. L'évaluation des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, liés à la quantification de l'effet pharmacologique du médicament, dépend directement de la description des concentrations plasmatiques de médicament. Le développement et l'utilisation de modèles fait ainsi partie intégrante de la pharmacocinétique.

Les moyens utilisés au tout début de la pharmacocinétique pour décrire l'évolution des concentrations de médicaments étaient relativement simples. Le principe de base de ces modèles consiste à représenter un système par un nombre fini de parties interagissant entre elles par des échanges de matière. Ces parties, appelées compartiments, sont des espaces physiologiques ou abstraits où évolue le médicament étudié. Ces modèles sont ainsi dits *compartimentaux* [GP82]. Bien que très simples, ces modèles sont encore couramment utilisés de nos jours en pharmacocinétique. Un exemple de système compartimental simple est présenté à la Figure 1.2.1, où  $q_1$  et  $q_2$  sont respectivement les quantités de médicament présent dans les compartiments 1 et 2;  $k_{12}$  et  $k_{21}$  les constantes de transfert entre les compartiments et  $k_e$  la constante d'élimination du système. Différents agence-

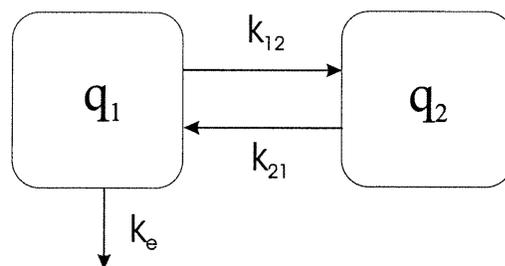


FIG. 1.2.1 –. *Modèle compartimental mamillaire, adapté de [GP82].*

ments de compartiments sont possibles. L'exemple précédent montre un modèle compartimental dit mamillaire dont la caractéristique principale est son compartiment central auquel sont rattachés directement tous les autres compartiments du système. Il est aussi à noter que dans un modèle mamillaire, les entrées et les sorties se font par le compartiment central seulement [DL84]. D'autres combinaisons possibles, quoique beaucoup moins fréquemment utilisées, pourront donner des modèles caténaux ou des modèles physiologiques [SY85].

Les relations entre les compartiments définissent le degré de complexité du modèle. Les plus simples sont les équations linéaires. Pour le système de la Figure 1.2.1, les relations suivantes peuvent être établies :

$$\frac{dq_1}{dt} = -k_{12}q_1 - k_e q_1 + k_{21}q_2, \quad (1.2.1)$$

$$\frac{dq_2}{dt} = -k_{21}q_2 - k_{12}q_1. \quad (1.2.2)$$

L'analyse compartimentale est basée sur différents postulats dont les principaux sont : l'homogénéité, la linéarité et la stationarité [DiS89]. L'homogénéité suppose que le médicament est instantanément et uniformément distribué à l'intérieur de chacun des compartiments. Les systèmes sont aussi considérés comme linéaires, à savoir que les relations dose-concentration sont additives. Finalement, la stationarité, ou invariabilité dans le temps, suppose que les composantes du système ne peuvent changer dans le temps. Sur ces bases, on peut résoudre le système d'équations différentielles précédent comme suit [Jac96]:

$$q_1(t) = \frac{q_1(0)(\lambda_1 + k_{12})}{\lambda_1 - \lambda_2} e^{\lambda_1 t} - \frac{q_1(0)(\lambda_2 + k_{12})}{\lambda_1 - \lambda_2} e^{\lambda_2 t}, \quad (1.2.3)$$

$$q_2(t) = \frac{q_1(0)k_{21}}{\lambda_1 - \lambda_2} e^{\lambda_1 t} - \frac{q_1(0)k_{21}}{\lambda_1 - \lambda_2} e^{\lambda_2 t}; \quad (1.2.4)$$

avec

$$\lambda_1 = \frac{1}{2} \left[ -(k_e + k_{12} + k_{21}) + \sqrt{(k_e + k_{12} + k_{21})^2 - 4k_e k_{12}} \right], \quad (1.2.5)$$

$$\lambda_2 = \frac{1}{2} \left[ -(k_e + k_{12} + k_{21}) - \sqrt{(k_e + k_{12} + k_{21})^2 - 4k_e k_{12}} \right]; \quad (1.2.6)$$

ou de façon plus générale

$$q_1(t) = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}, \quad (1.2.7)$$

$$q_2(t) = Ce^{-\alpha t} + De^{-\beta t}. \quad (1.2.8)$$

Pour des modèles mamillaires, les solutions seront de la forme des équations (1.2.7) et (1.2.8), soit des sommes de fonctions exponentielles négatives [Jac96].

Sur ces bases, la modélisation compartimentale s'est largement répandue en pharmacocinétique. Sa vaste utilisation est due principalement à sa simplicité. En effet, la théorie qui soutend la modélisation compartimentale est simple, uniforme et systématique, ce qui la rend facile à utiliser. De plus, les modèles produits sont intuitivement clairs, ce qui les rend accessibles [GP82].

### 1.3. DE NOUVELLES RÉALITÉS

La cinétique de la plupart des médicaments peut être décrite à l'aide des modèles compartimentaux conventionnels présentés plus tôt. Par contre, de nouvelles molécules ont été développées pour répondre à de nouveaux besoins pharmaceutiques. Certains de ces médicaments de dernière génération sont caractérisés par leur très rapide élimination, combinée à un temps d'action court. L'élimination en est tellement rapide que l'on a recourt à des prélèvements artériels plutôt que veineux, pour préserver plus d'information et éviter le délai du transport artérioveineux [DV91]. Ainsi, des profils de concentrations dans le temps prennent des formes similaires à la Figure 1.3.1. De telles distributions de concentration

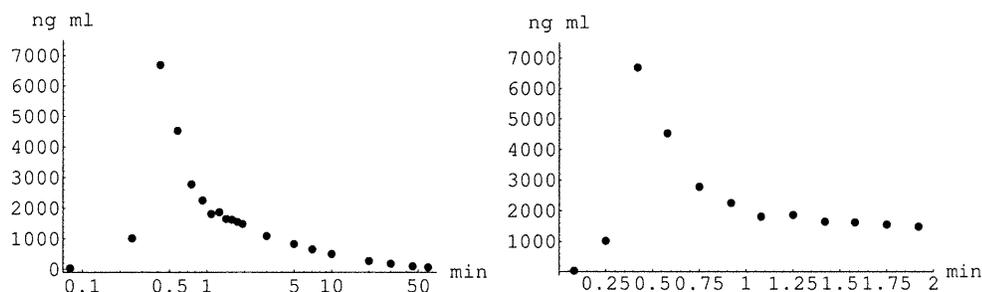


FIG. 1.3.1 –. *Profils de concentrations plasmatiques pour le vecuronium sur échelle logarithmique (gauche) et linéaire (droite).*

ne peuvent être décrites par les modèles compartimentaux présentés. En effet, des sommes de fonctions exponentielles ne peuvent, de façon simple, décrire la phase initiale de distribution (temps inférieur à deux minutes) qui est à la fois ascendante et descendante (voir Figure 1.3.1). Une raison de cette faille du modèle compartimental mamillaire est que les données recueillies ne satisfont pas les hypothèses de linéarité et d'homogénéité. La linéarité est absente à cause du phénomène de recirculation; l'homogénéité est perdue car des temps de prélèvements aussi rapides empêchent le médicament de se distribuer uniformément [Kre96]. Ainsi, les données obtenues décrivent non seulement l'élimination, mais aussi la phase de distribution de la molécule, dépassant les limites des modèles mamillaires traditionnels.

Les agents bloqueurs neuromusculaires représentent une classe particulière de médicaments où l'on rencontre de tels phénomènes. Ces produits, utilisés en anesthésie lors de chirurgies, se doivent d'être d'action très rapide et très spécifique, entraînant une élimination aussi rapide [DV91]. Il devient alors important d'en prédire la cinétique pour éventuellement en contrôler la posologie [Leb97]. Ainsi, des méthodes alternatives pour modéliser la cinétique de tels médicaments doivent être élaborées.

## 1.4. UNE GAMME DE SOLUTIONS

De nombreuses équipes se sont penchées sur le problème posé par les médicaments à action rapide. Les modèles élaborés pour décrire leur cinétique sont variés. À première vue, les modèles compartimentaux physiologiques semblent les plus appropriés. Comme présenté à la Figure 1.4.1, un modèle physiologique définit explicitement tous les organes, ou les volumes biologiques, liés à la métabolisation du médicament étudié. Par contre, les modèles physiologiques ont

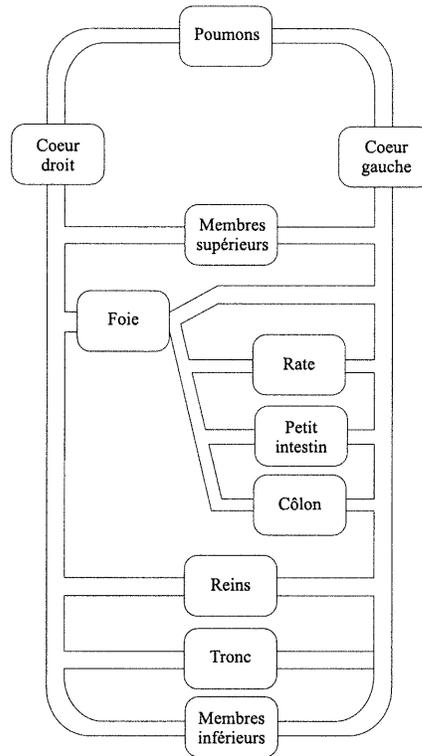


FIG. 1.4.1 -. *Modèle compartimental physiologique, adapté de [Bis86].*

la désagréable contrainte de ne fonctionner qu'en connaissance de tous les paramètres et pour le simple exemple de la Figure 1.4.1, on peut en compter plus de

20. Cet élément constitue un obstacle considérable autant pour la cueillette des données que pour l'évaluation des paramètres [LPC83].

Les modèles compartimentaux caténaire offrent aussi des possibilités. En effet, les modèles caténaire, en boucle fermée comme présenté à la Figure 1.4.2, ont été largement utilisés pour décrire des mécanismes de contrôle rétroactif [Goo65]. Ce modèle, aussi appelé oscillateur biochimique, permet de générer des courbes d'élimination comme celles recherchée pour décrire la phase ascendante de la cinétique des médicaments à action rapide.

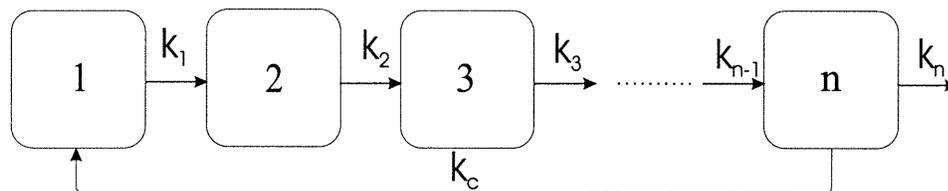


FIG. 1.4.2 -. *Modèle compartimental caténaire en boucle, adapté de [Oth76].*

D'autres modèles, développés plus récemment, permettent aussi de bien représenter les phénomènes observés. Ces modèles ont un caractère semi-physiologique, à savoir qu'ils séparent et définissent des composants de l'organisme en compartiments (voir Figure 1.4.3) [Hen92].

De plus, certains ont aussi élaboré des modèles hybrides, combinant les caractéristiques des modèles caténaire et semi-physiologiques. Ce raffinement a permis une définition de courbes beaucoup plus précises tout en définissant plus en détails les compartiments [Hen82, Kre97, Avr97].

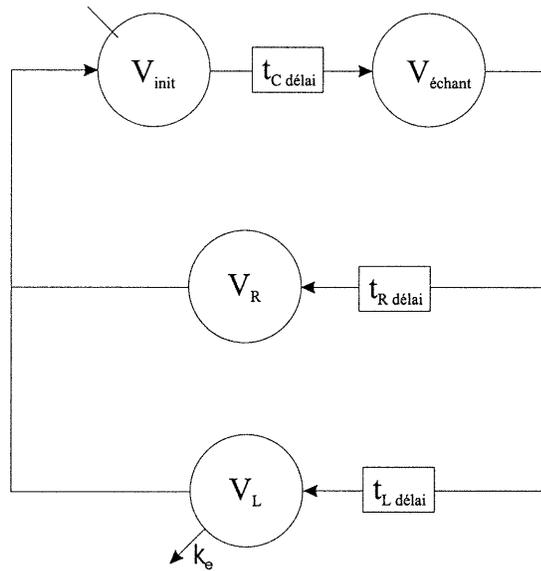


FIG. 1.4.3 –. *Modèle compartimental semi-physiologique, adapté de [Hen92].*

## 1.5. L'OBJECTIF

Le but du présent travail est de formuler un modèle permettant de décrire la phase initiale des profils de concentration plasmatique de médicaments à action rapide.

Un élément ayant attiré notre attention lors de l'étude du problème est la présence d'un deuxième maximum dans les profils de concentration (voir Figure 1.3.1 droite). Ce maximum peut être expliqué par deux phénomènes physiologiques : la recirculation ou la séquestration. La séquestration suppose la rétention d'une molécule à l'intérieur d'un organe spécifique suivi d'un relâchement graduel dans la circulation [Gor84]. La recirculation, quant à elle, repose seulement sur la circulation du flot sanguin à travers l'organisme. Les temps auxquels sont enregistrés les seconds pics étant incompatibles avec le phénomène de séquestration [Gor84], l'hypothèse de la recirculation demeure la meilleure explication.

Ainsi, de façon similaire aux modèles déjà existants, nous adoptons l'approche d'un système en boucle, pour simuler l'effet de la recirculation, pour développer notre modèle. La recirculation n'étant toutefois pas un phénomène instantané, il devient essentiel d'introduire des éléments provoquant des délais [Hei79, MR78] pour obtenir des résultats concluants.

Tous les autres modèles sont utilisés pour décrire un flot circulatoire en utilisant des traceurs physiologiques, en combinaison avec les médicaments. Nous avons décidé d'utiliser, pour valider nos modèles, des données cliniques provenant de protocoles n'utilisant pas de marqueurs physiologiques, s'assurant que ce sont les médicaments eux-mêmes qui sont mesurés. Nous évitons ainsi d'avoir à décrire des interactions complexes et parfois inconnues entre les marqueurs et les médicaments.

Nous nous sommes donc penchés sur la description initiale du phénomène, d'un point de vue physiologique et physique. Les deux avenues que nous avons explorées sont la modification d'un modèle compartimental caténaire par ajout de délais et l'élaboration d'un modèle non-linéaire de diffusion.

Le corps du présent travail prend la forme de l'article *Spatial effect in modeling pharmacokinetics of rapid action drugs* soumis à la revue "Bulletin of Mathematical Biology". Il présente les résultats finaux obtenus lors de l'étude du problème posé plus haut. On y retrouve un modèle de diffusion qui tient compte des effets spatiaux liés à la distribution d'un médicament dans le flot sanguin. Le modèle y est élaboré et validé à l'aide de données cliniques. À cause des contraintes liées à la publication, il n'y est présenté que les résultats les plus concluants. Les conclusions des autres avenues expérimentées seront présentées plus en détail dans la discussion.

## Chapitre 2

---

### ARTICLE

Le présent chapitre présente une copie intégrale de l'article *Spatial effect in modeling pharmacokinetics of rapid action drugs* tel que soumis au "Bulletin of Mathematical Biology" en novembre 2001 dont le premier auteur est aussi l'auteur du présent mémoire.

# Spatial effects in modeling pharmacokinetics of rapid action drugs

PATRICK LAFRANCE<sup>1</sup>, VINCENT LEMAIRE<sup>2,3</sup>,  
FRANCE VARIN<sup>4</sup>, FRANÇOIS DONATI<sup>5</sup>,  
JACQUES BÉLAIR<sup>\*1,2,6,7</sup> AND FAHIMA NEKKA<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>*Département de mathématiques et de statistique, Université de Montréal,  
C.P. 6128, succursale centre-ville, Montréal, Québec, H3C 3J7, Canada*

<sup>2</sup>*Centre de recherches mathématiques, Université de Montréal*

<sup>3</sup>*Département de physique, Université de Montréal*

<sup>4</sup>*Faculté de pharmacie, Université de Montréal*

<sup>5</sup>*Département d'anesthésiologie, Université de Montréal*

<sup>6</sup>*Institut de génie biomédical, Université de Montréal*

<sup>7</sup>*Centre for Nonlinear Dynamics in Physiology and Medicine, McGill  
University, Montréal, Québec, Canada*

## Abstract

We develop a model to describe the time course of plasma concentration of neuromuscular blocking agents used as anesthetics during surgery. This model, which overcomes the limitations of the classical compartment models routinely used in pharmacokinetics, incorporates spatial effects due to heterogeneity in the circulation: it takes the form of a dispersion equation on a circular domain, with a time-dependent leakage term. This term is fitted to the functional form desired once first-stage transients have died out. Comparisons are made with clinical data by adjusting three parameters in the model.

## 1. Introduction

Neuromuscular blocking agents are rapid action drugs which are used in anesthesia during surgery. Employed to insure suitable conditions for intubation, the onset of their effect should occur as rapidly as possible after intravenous administration, typically 60 to 90 seconds. With such rapid action, predictions

\*Author to whom correspondence should be addressed

of early plasma concentrations following administration are essential to evaluate accurately pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters (Ducharme, 1993).

Conventional pharmacokinetic models, however, cannot provide satisfactory results for this prediction of the early phase. Compartmental models are unable to appropriately describe the very fast initial rise in the concentration curve of these rapidly acting drugs, because of non uniform mixing in the compartment. One remedial approach is to split the compartment playing the role of plasma in two parts, and to try to fit the ensuing model piecewise (Henthorn, 1992). Although an acceptable statistical fit can be reached by this procedure, making predictions in continuous time is unwieldy and complex.

We present, in this paper, an alternate approach which incorporates a more physiological treatment of the initial, high velocity transients in the drug concentration. The model we propose can be used, as we shall, to describe the plasma concentration of the drug from the initial moment of injection of the bolus all the way to its elimination down to detectable levels. This model takes into account the initial physiological and spatial heterogeneity of the drug concentration in the plasma, and is therefore set as a partial differential equation.

The model is derived in detail in the next section, where it is compared to alternative approaches from the literature. Its solution is then determined, analytically, and a comparison is made with clinical data previously published on two particular agents, vecuronium and doxacurium, by adjusting some of the parameters in the model.

The model we propose here provides a better description of the time course of concentration profiles of fast-acting agents, and could therefore be used to better understand their pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics.

## 2. Derivation of the modeling equations

The limitations of classical compartmental pharmacokinetic models have long been recognized, when the fundamental assumptions of **a.** homogeneity of the drug concentration in each compartment (“well-stirred”) and **b.** constant elimination rates (“first-order kinetics”) are not satisfied (Bischoff, 1986; DiStefano, 1989). Different avenues have been explored in the past few years to overcome these limitations:

- *Semi-physiological models* : In these models, the concept of recirculation is introduced with a distinction between fast and slow circulation of blood through the body (Henthorn, 1992).
- *Chains of compartments (catenary)* : In these models, chains of compartments are used to introduce delay effects, as the biochemical oscillator of MacDonald (1978).

- *Combination of both* : In these models, recirculation is used in conjunction with chains of compartments, to represent the effect of a delay (Krejcie, 1996).

These models were developed on the basis of a blood marker used to quantify the recirculatory process, so that all estimations of concentration and timing depend on the specific blood marker.

A significant advantage of the drugs studied here is that arterial samples of plasma are used (Donati, 1991), so that no additional indicators are needed and, thus, properties of the marker itself cannot interfere with the blocker kinetics. Most of the data collected by Donati (1991) display an obvious second peak of distribution, with an amplitude of lesser importance. Two of the simplest possible explanations for this time course involve **i.** recirculation and **ii.** sequestration, also known as trap-and-release, (Goresky, 1984). However, because the time of appearance of the second peak (about 1 to 2 minutes) is too short to be compatible with a sequestration phenomenon, we build upon the recirculation hypothesis to describe and quantitatively explain the whole kinetic behavior of the drug.

Use of compartmental models is somewhat misleading in this case. One of the major assumption allowing use of compartmental models is that, in each compartment, drug is uniformly and instantaneously distributed, which obviously cannot take place here. We thus need to substitute an alternative to compartmental models, or better yet, a complementary description to take into account heterogeneous distribution.

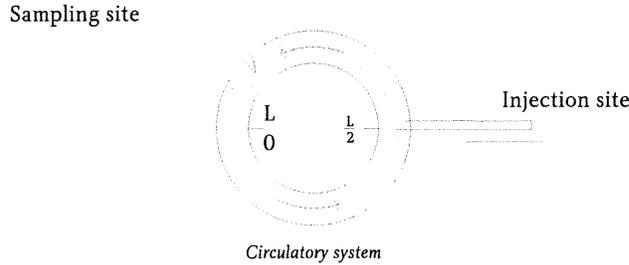
A number of models have been developed in this direction. Tracers are used to evaluate blood flow through the heart using thermal indicators (Cassot, 1978), for example. Radioactive tracers have also been used to ascertain flow in different tissues (Goresky, 1985). These models are all based on a process of diffusion, which is seen as the main mechanism for the distribution of substance in medium. A major advantage of this form of modeling is its allowing for heterogeneous distribution effects.

In the present study, we describe the diffusion of a solid, here a drug, immersed in a circulating fluid, the blood. Although we shall not dwell on fluid mechanical considerations, we do assume that blood is an incompressible fluid, neglecting problems arising from variations in the velocity, and, to simplify further, represent blood circulating in only one dimension, neglecting any turbulence-like phenomena.

### 2.1. System without elimination

We first consider the diffusion equation without elimination, so that we are only concerned with distribution of material, and not with its degradation, or absorption.

Consider the concentration  $c(x, t)$  of a product to be a function of time  $t$  and position  $x$  around the circumference of a ring; assume that this function evolves



**Figure 1:** Circulatory system model.

under the influence of a dispersion process (Roberts, 1986), with  $D$  being a dispersivity coefficient :

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} . \quad (1)$$

Using the same expression as the Fickian diffusion, the dispersion process describes as a whole the variability in concentrations due to molecular diffusion, the radial variations of the flow velocity, the variations in element path lengths occurring along the travelling and the mixing of blood at the connections points between vessels (producing a convective mixing in the direction of the flow).

The circular geometry of the ring, and its periodicity in particular, imposes the boundary conditions

- $c(0, t) = c(L, t)$
- $\frac{\partial c}{\partial x}|_{(0,t)} = \frac{\partial c}{\partial x}|_{(L,t)}$

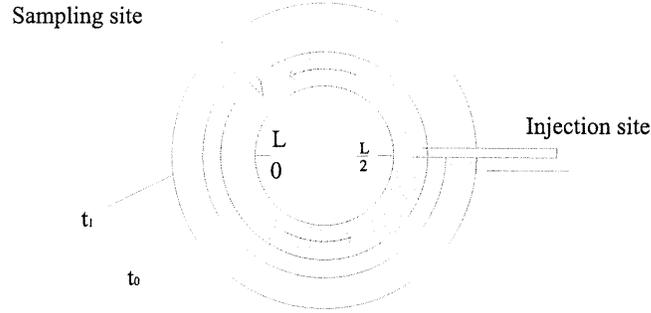
and an initial bolus administration, supposed to take place at the midpoint around the ring, yields the initial condition  $c(x, 0) = m_0 * \delta(x - \frac{L}{2})$  where  $\delta$  is the Dirac distribution,  $m_0$  is the initial amount of the drug injected and  $L$  is the length of the system, represented in Figure 1.

The general solution of the initial and boundary value problem can be written as

$$c(x, t) = c_\infty + 2c_\infty \sum_{n=1}^{\infty} \left[ (-1)^n e^{-\frac{4Dn^2\pi^2 t}{L^2}} \cos\left(\frac{2n\pi x}{L}\right) \right] , \quad (2)$$

where  $c_\infty = \frac{m_0}{L}$  is the concentration in the system after complete homogenization.

Since all blood samples are taken at the same retrieving site, associated to a fixed position on the ring, the circulating blood can be considered in a rotating coordinate system, moving at a constant speed  $v$ . Assuming a constant



**Figure 2:** Positioning of the sampling site and timing of the first two peaks.

velocity, an analytical solution can be computed at first, under this simplifying assumption. This amounts to making the substitution

$$x = x(t) = vt + \eta L, \quad (3)$$

where  $\eta \in [0, 1]$  is the initial relative position of the sampling site. In this moving coordinate system, the solution of eq. (1) can be written as

$$c(t) = c_\infty + 2c_\infty \sum_{n=1}^{\infty} \left[ (-1)^n e^{-\frac{4Dn^2\pi^2 t}{L^2}} \cos\left(\frac{2n\pi(vt + \eta L)}{L}\right) \right]. \quad (4)$$

The same expression would be obtained by adding to eq. (1) a convection term  $v \frac{dC}{dx}$ : we would then be spared the change of coordinates of eq. (3).

To render the system dimensionless, we substitute in equation (2)

$$\mathcal{R} = \frac{c}{c_\infty}, \quad (5)$$

$$\mathcal{T} = \frac{Dt}{L^2}, \quad (6)$$

and

$$\mathcal{X} = \frac{x}{L}, \quad (7)$$

so that equation (2) becomes

$$\mathcal{R}(\mathcal{X}, \mathcal{T}) = 1 + 2 \sum_{n=1}^{\infty} \left[ (-1)^n e^{-4n^2\pi^2\mathcal{T}} \cos(2n\pi\mathcal{X}) \right]. \quad (8)$$

Since the fourth representation of the theta function is defined (Whittaker,

1996) as

$$\vartheta_4(z, q) = 1 + 2 \sum_{n=1}^{\infty} \left[ (-1)^n q^{n^2} \cos(2nz) \right], \quad (9)$$

we can rewrite (8) as

$$\mathcal{R}(\mathcal{X}, T) = \vartheta_4 \left( \pi \mathcal{X}, e^{-4\pi^2 T} \right). \quad (10)$$

Notice that the mathematical difficulties in representing a bolus administration using a Dirac delta distribution is "conserved" in the representation of the solution. Neither eq. (8), where the series does not converge for  $t = 0$ , nor eq. (9), which is only defined for  $|q| < 1$ , should be considered explicitly when  $t = 0$ : a limiting process should rather be employed.

From eq. (3), we also have

$$\mathcal{X} = \mathcal{V}T + \eta \quad (11)$$

with

$$\mathcal{V} = \frac{vL}{D}, \quad (12)$$

which transforms eq. (10) into

$$\mathcal{R}(T) = \vartheta_4 \left( \pi(\mathcal{V}T + \eta), e^{-4\pi^2 T} \right). \quad (13)$$

The first circulation peak occurs at  $x_0 = \frac{L}{2}$  and the following peaks at  $\frac{3L}{2}$ ,  $\frac{5L}{2}$ , ... which respectively correspond to the dimensionless positions  $\mathcal{X}_0 = \frac{1}{2}$ ,  $\mathcal{X}_1 = \frac{3}{2}$ ,  $\mathcal{X}_2 = \frac{5}{2}$ , ... Using the preceding notations, we can easily deduce the two important relations :

$$\mathcal{T}_n = \frac{n + \frac{1}{2} - \eta}{\mathcal{V}}, \quad (14)$$

$$\mathcal{T}_{n+1} - \mathcal{T}_n = \frac{1}{\mathcal{V}}. \quad (15)$$

Notice that

$$L = v(t_1 - t_0), \quad (16)$$

and thus from eq. (12)

$$D = \frac{v^2(t_1 - t_0)}{\mathcal{V}}. \quad (17)$$

If we substitute eqs. (16) and (17) back in (4) to obtain

$$c(t) = c_{\infty} \left[ 1 + 2 \sum_{n=1}^{\infty} \left[ (-1)^n e^{-\frac{4n^2\pi^2 t}{\mathcal{V}(t_1-t_0)}} \cos \left( 2n\pi \left( \frac{t}{t_1-t_0} + \eta \right) \right) \right] \right], \quad (18)$$

or, using the theta function,

$$c(t) = c_{\infty} \cdot \vartheta_4 \left( \pi \left( \frac{t}{t_1-t_0} + \eta \right), e^{\frac{-4\pi^2 t}{\mathcal{V}(t_1-t_0)}} \right), \quad (19)$$

we are left with three remaining parameters in the system:  $\mathcal{V}$  and  $\eta$ , which are dimensionless, and  $c_{\infty}$ , which is a concentration.

## 2.2. System with elimination

We now build upon the calculations of the previous section to incorporate an elimination process for the drug in the circulating loop. In general, a time-dependent elimination process added to eq. (1) yields an equation of the form

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} - g(t)C(x,t), \quad (20)$$

where  $g(t)$  is the function describing the elimination rate. As we show in the Appendix, an appropriate choice of the function  $g(t)$  leads to a solution of (20) with one of the forms

$$C(t) = [c_{\infty} (P'e^{-\rho t} + Q'e^{-\sigma t})] \vartheta_4 \left( \pi \left( \frac{t}{t_1-t_0} + \eta \right), e^{\frac{-4\pi^2 t}{\mathcal{V}(t_1-t_0)}} \right) \quad (21)$$

or

$$C(t) = \left[ \frac{c_{\infty}}{(t+1)^{\phi}} \right] \vartheta_4 \left( \pi \left( \frac{t}{t_1-t_0} + \eta \right), e^{\frac{-4\pi^2 t}{\mathcal{V}(t_1-t_0)}} \right), \quad (22)$$

the proper choice being  $g(t) = \frac{\rho P'e^{-\rho t} + \sigma Q'e^{-\sigma t}}{P'e^{-\rho t} + Q'e^{-\sigma t}}$  for eq. (21) and  $g(t) = \frac{\phi}{t+1}$  for eq. (22), where  $P', Q', \rho, \sigma$  and  $\phi$  are parameters. For notation purposes, we let  $P = c_{\infty} * P'$  and  $Q = c_{\infty} * Q'$ .

These solutions allow for the consideration of solutions which are asymptotically either a sum of two exponential functions, as is most common in pharmacokinetic modeling (Leblanc, 1997) or an algebraically decaying power function as suggested more recently (Jacquez, 1996; Norwich, 1997). In addition to these regimes, which are observed for large values of  $t$ , the series obtained as solution of the diffusion equation *without* elimination provides a number of parameters to adjust the transient regime, with multiple maxima, which are observed in clinical tests. This more general form of the solutions can therefore better reproduce the time course of the observed drug concentrations, as we show in the next section.

### 3. Applications to the kinetics of vecuronium and doxacurium

We now evaluate the predictive power of our model on concentration profiles recorded in a clinical environment. The drugs considered are vecuronium and doxacurium, which are neuromuscular blocking agents (Zhu, 1997; Ducharme, 1993). The data we used came from analysis done on samples withdrawn on anesthetized patients receiving one of the drugs. The samples were drawn uninterruptedly in the first 2 minutes, each sample being taken for 10 seconds, for a total of 12 samples for the first 2 minutes. The time assigned to each of these samples was the midpoint of the interval over which the sample was drawn. Other samples were then collected regularly at 3, 5, 7, 10, 20 minutes and until the end of the surgery.

No complex procedure is needed to determine the value of parameter  $\eta$  from the data. Indeed, from eq. (14), with  $n = 0$  and  $n = 1$  we use the ratio  $\frac{T_1}{T_0}$  to deduce the relation

$$\eta = \frac{0.5t_1 - 1.5t_0}{t_1 - t_0} \pmod{1} . \quad (23)$$

We can approximate, from the data, the values of  $t_0$  and  $t_1$ , which correspond to the time of appearance of the first and second peaks respectively. We estimate  $t_0 = 0.50$  and  $t_1 = 1.35$  for vecuronium, which give  $\eta_v = 0.9118$  using (23), and  $t_0 = 0.60$  and  $t_1 = 1.75$  for doxacurium, which give  $\eta_d = 0.9783$ . Remark that these values of  $\eta$ , associated with sampling in the arterial system, correspond to positions on the ring opposite to the site of injection, which is done in the venous system.

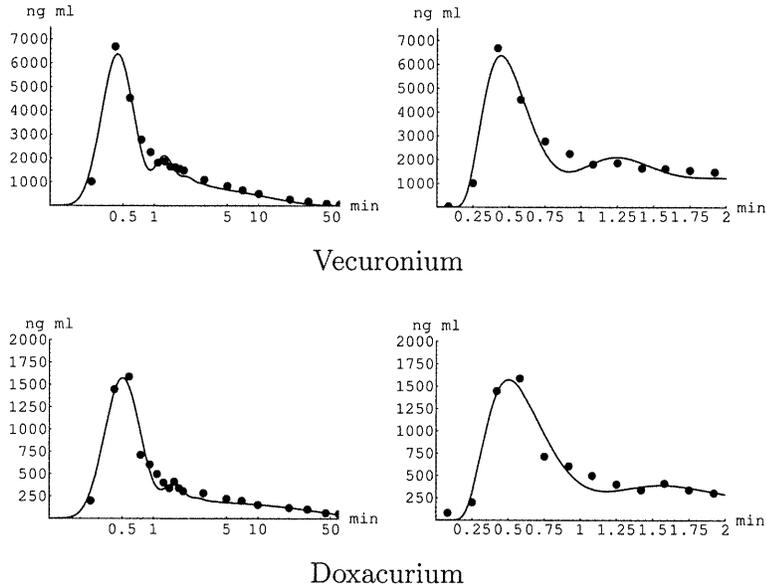
We present two slightly different methods for the determination of the remaining model parameters. The first one, which we call the two-step method, is the more natural. Since the solutions given by (21) and (22) are products of two functions associated with distinct processes, distribution and elimination, we determine the parameters corresponding to each process in turn. First, we evaluate the parameters of the elimination function denoted by  $F(t)$  in the Appendix from raw clinical data previously described, here denoted

$$D_1 = \{(t^i, c^i); i = 1, \dots, n\} . \quad (24)$$

More specifically, in the notation of eqs. (21) and (22), the parameters of the function  $F(t)$  are  $P$ ,  $Q$ ,  $\rho$  and  $\sigma$  for (21) and  $c_\infty$  and  $\phi$  for (22). These estimated parameters are then used to construct a new data set:

$$D_2 = \left\{ \left( t^i, \frac{c^i}{F(t^i)} \right); i = 1, \dots, n \right\} . \quad (25)$$

and  $D_2$  is used to determine the value of  $\mathcal{V}$  in  $\vartheta_4$ .



**Figure 3:** Curves obtained with exponential functions elimination modeling with the two-step method for vecuronium and doxacurium arterial concentrations (ng/ml) as a function of time (min). Graphs on the left are drawn on a logarithmic time scale.

The second method used to estimate the parameters is called the one-step method, and it does not as closely exploit the inherent structure of the model as the two-step method. It is a more direct method which simply performs a nonlinear regression fit on the whole concentration functions (21) and (22).

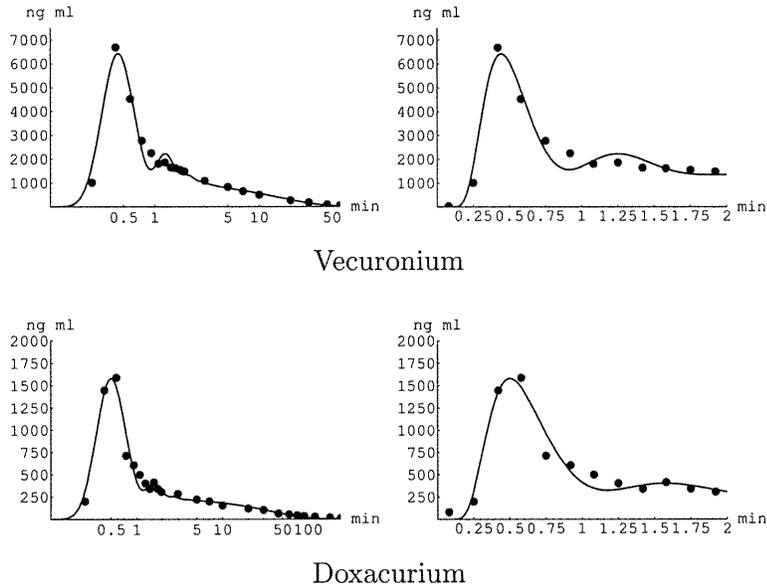
Whenever evaluation of parameters is performed, a nonlinear regression method, namely the Levenberg-Marquardt algorithm, is used.

For comparison purposes, we use both methods for eq. (21), and the one-step method for eq. (22). In Table 1 and Figure 3 we present the results for model equation (21) (when the elimination is described with a sum of two exponential functions) and the parameters determined from the two-step method. In Table 2 and Figure 4 we present the results for the same model equation (21), but this time the determination of the parameters is done with the one-step method. The

**Table 1:** Results for exponential functions elimination modeling with two-step method for vecuronium and doxacurium data.

Drugs	$P$	Parameters			
		$\rho$	$Q$	$\sigma$	$\nu$
Vecuronium	4246.230	1.215	1010.330	0.084	24.815
Doxacurium	1282.197	1.302	200.136	0.025	21.770

parameters obtained for the fit of model equation (22) (when the elimination



**Figure 4:** Curves obtained with exponential functions elimination modeling with the one-step method for vecuronium and doxacurium arterial concentrations (ng/ml) as a function of time (min). Graphs on the left are drawn on a logarithmic time scale.

is described with a negative power function) are listed in Table 3 and results are illustrated in Figure 5 for both vecuronium and doxacurium. This time the parameter estimation is done using the one-step method only.

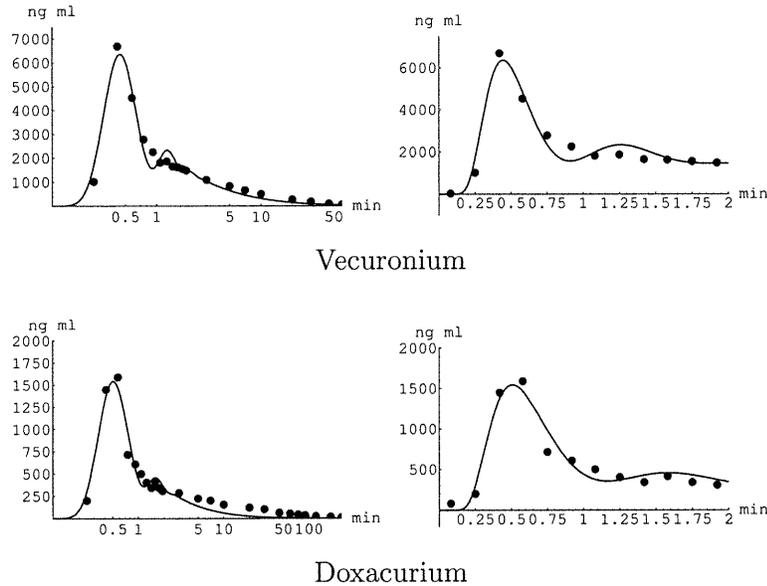
**Table 2:** Results for exponential functions elimination modeling with one-step method for vecuronium and doxacurium data.

Drugs	$P$	Parameters			
		$\rho$	$Q$	$\sigma$	$\nu$
Vecuronium	4080.405	1.143	1056.041	0.064	24.747
Doxacurium	1285.533	1.413	237.344	0.027	21.863

**Table 3:** Results for power function elimination modeling with the one-step method for data from vecuronium and doxacurium data.

	Parameters		
	$c_\infty$	$\phi$	$\nu$
Vecuronium	5282.135	1.179	25.063
Doxacurium	1446.964	1.321	21.897

Fits obtained with the two-step method are slightly better than those obtained with the one-step method (compare Figures 3 and 4). In the two-step method, parameters are divided in two groups representing two distinct processes in the



**Figure 5:** Curves obtained with power function elimination modeling with the one-step method for vecuronium and doxacurium arterial concentrations (ng/ml) as a function of time (min). Graphs on the left are drawn on a logarithmic time scale.

model and are evaluated separately. This method respects the structure of the model and allows for a better fit for the first two minutes. That is why the two-step method is preferred. With both methods, however, the model shows excellent fit with both sets of data. The position of the peaks, the upstroke of the first peak and the recirculation peak are particularly well described (see Figure 3, graphs on the right), as well as the tail (graphs on the left). The description of the pharmacokinetic profile of either vecuronium or doxacurium when the elimination function  $g(t)$  (in eq. (20)) takes the form of a negative power function is obviously not as good as when  $g(t)$  is a sum of exponential functions (compare Figures 4 and 5). The form of eq. (21) for the model needs two more parameters than the Form of eq. (22), but it gives in return a better description of the data.

We notice in Figures 3 to 5 that the data points do not lie perfectly on the curves. The data points seem to be randomly distributed around the model curves. However, the difference between the observed data and the model curves can be explained by two main reasons: first, the method of measurement has a degree of accuracy that is not negligible. The true values should actually lie within 10 to 15 % of the measured data. Second, all concentrations correspond to an average concentration over a 10 second blood flow sample. This last effect is particularly noticeable at the beginning of the experiment where a blood sample was taken every 10 seconds for the first two minutes. Moreover, we notice another fluctuation that does not seem to be of stochastic origin: the evolution of the

concentration between the first peak and the second peak (recirculation peak) seems to follow a two-stage profile. The rapid decrease in the concentration is followed by a slower linear decrease (see graphs on the right). This variation does not appear in the model curves in which the decrease between the two peaks takes place at approximatively the same speed. This discrepancy between the model and the data certainly reflects that the pharmacokinetic profile of a drug IV-injected is more complex than just diffusion in a circulating ring with elimination. There are secondary processes involved in the distribution of the drug that are not taken into account in the model. Nevertheless we think that our model gives an excellent description of the whole pharmacokinetic profile of the drugs tested here. The goodness of our results allow us to believe that diffusion in a circulating loop with rapid initial elimination is the *main* process accounting for the distribution of a drug with recirculation effects.

#### 4. Discussion

We have presented a model incorporating spatial heterogeneity to explain non-monotonicity of the concentration curve of a fast-acting drug. When a drug is injected into the blood stream, it usually undertakes two successively dominant processes: distribution and elimination. Our model has been formulated on the basis of these two phenomena as reflected in the mathematical representation (see Appendix). The early stage of distribution is represented using a theta function (solution of the dispersion equation (1)), and this function is fitted to the data by two parameters,  $\mathcal{V}$  and  $\eta$  (which is given by relation (23)). The elimination phase is represented using two different functional forms: a negative power function and a decreasing exponential function, alternatively. Figures 3 to 5 illustrate these fits.

Other models have successfully incorporated the diffusion equation in the description of distributions of residence times for tracers in the blood stream (Knapp, 1979). These and other studies tend to confirm the value of models based on the diffusion equation to represent experimental data as well as evaluating residence times. We have used a similar approach, but we were more interested in the time evolution of the drug plasma concentration as a function of time.

The spatial component we have introduced has also been used to represent the time lag occurring in the bolus administration of longer acting drugs. In the words of Chiou (1979), "The most obvious shortcoming of conventional pharmacokinetic concept is its failure to recognize the existence of a lag between the moment of the drug's entry into the blood stream (usually from a peripheral vein) and that of the drug's appearance at the site of blood sampling, usually from a peripheral vein or artery." Modern models have introduced an explicit delay in the equations (usually by increasing the number of compartments) to simulate the effect of the time lag mentioned above. In our study, there is no such explicit, artificial delay, but a time lag is naturally induced from the circulation and homogenization of the drug in the circulatory system.

When a model is ill-conceived, and the ensuing equations misspecified, no statistical treatment of parameter estimation can recuperate its value. The model described here has two significant advantages over attempts using the more traditional approach of adding more compartments. First, it is closer to a physiological description of the concentration fluctuations of the first few (less than 5) minutes following an intravenous bolus injection. Second, it allows for a goodness-of-fit of the time course in the concentration curves that is as good as, and often superior to, classical pharmacokinetic models with numerous added compartments.

The number of parameters we have to evaluate can make a difference in the choice of models. With a maximum of five parameters, our model has a direct advantage over the so-called physiological models (Avram, 1990) which require an average of ten parameters to obtain the same kind of description.

Physiological models present another disadvantage: they are based on *a priori* knowledge of blood flows which may be difficult to estimate (Norwich, 1997). Recirculatory models were constructed to overcome this difficulty. Unfortunately, they require use of appropriate markers for each group of tissue which render the procedure complex and invasive (Avram, 1997).

Our model takes a more physiological description of the circulation problem than most other models in the literature: whereas traditional compartment models only consider homogeneous distributions of plasma or organ concentration (Jacquez, 1996), we can describe heterogeneous, spatially dependent drug concentrations. In addition, we are not restricted to discrete positions in space since we use a continuous flow distribution of the drug around the circulatory loop.

Model building is intertwined with the purpose of the model: different refinements can lead to better fit at the cost of losing, in part, simplicity. In the quest for a model that was not drug specific, but could rather encompass a class of medications, we discarded elimination functions that could not account well for both vecuronium and doxacurium. As we discussed in the preceding section, many processes, that we labelled as secondary distribution processes, were not implemented in the model. For example, early sequestration, protein binding, and intravascular mixing were discarded. The geometry of the circulatory system has been simplified too. We represent it as a ring but in reality it contains many junctions and loops. We are aware that, in a future version of the model, we should probably use a position-dependant velocity, to take into account variations of the blood flow along the circulation system. Considering such enhancements to our model will lead to the need for numerical evaluations instead of the analytical solutions we found. The necessity of numerical calculations is cumbersome for routine usage in pharmacokinetic research or during clinical trials. Many pharmacokineticists consider the need for numerical programs annoying, and they are in general reluctant to use such tools which sometimes appear to them as black boxes. They prefer to use functional expressions which can easily be fitted to their experimental data. Our primary purpose in developing a model was thus to obtain an analytical expression for the concentration profile of the drugs. We

feel that our model offers a good compromise between simplicity and efficiency. It is both simple enough to represent the solution as an explicit analytical expression that is immediately usable (e.g. eq. (21)), and yet, it is complex enough to describe the complete pharmacokinetic profile (after IV injection) of a large number of drugs.

Local estimation of the parameters *in vivo* cannot be easily extrapolated to the determination of the parameters of our model. The latter represents the whole circulatory system, at the level of the organism, and it is therefore difficult to obtain realistic values for blood velocity  $v$  or circulatory system length  $L$ : these parameters represent values averaged from specifically located measurements. The dispersivity coefficient  $D$ , of crucial importance in describing the complex mixing process taking place during the blood flow, was found, as expected, to have a value much greater than that of a simple diffusion coefficient.

Power functions have been used as an alternative to the multi-exponential functions in many models and with different substances. They have been related to diffusive or random walk processes governed by time-dependent rate coefficients, and recently to fractal processes (Norwich, 1997). We notice that the power function elimination form used in our model needs three parameters while the exponential function form requires five. This could be considered an advantage if emphasis is placed on the reduction of the number of parameters. Power functions are becoming more popular because of their power to describe heterogeneous phenomena and the relative small number of parameters they require. However, there is still a need for a deeper investigation of their use and interpretation, especially in pharmacokinetics, where their link to physiological processes is not totally clear.

One variable of crucial importance in conventional pharmacokinetic is the area under the curve (AUC). In conventional pharmacokinetic, homogeneity of the drug is generally assumed. Under this hypothesis, AUC is related to the total quantity of drug that has been administered. AUC is also correlated with many other pharmacokinetic constants of interest like clearance, dose and bioavailability (Leblanc, 1997). Our model describes the drug concentration before homogeneity is reached. AUC is thus meaningless because the concentration at the sampling site is not representative of the concentration in the rest of the system.

A final remark on the limitations of the model: if the data are such that  $t_1 - t_0 < t_0$  then the model cannot be applied as it stands. In this case the model should be modified to allow  $v$  to depend on time ( $v$  should be an increasing function of time) but then, as mentioned before, we have no longer an analytical solution, only a numerical one.

Our model offers the possibility of adaptation to other classes of intravenously administered drugs. Indeed, any drug that goes through a distribution process following a bolus administration in the blood stream can be described within this framework. Of course, the models we elaborate in eqs. (21) and (22) are not the only ones that can take the form of the product of a time and space dependent function which multiplies a purely time dependent function: a large

spectrum of functions can be designed to play the role of the representation of the elimination phase, as we show in the Appendix.

The next step of our modeling effort will be to determine the relationship between the plasma concentration of the drug and its pharmacological effect, particularly during the first five minutes after injection. We also want to be able to estimate the model parameters  $\eta$  and  $\mathcal{V}$  from patient characteristics such as the cardiac output. Ultimately, we want to describe major, classical pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters within our modeling framework, making our model as useful as possible to the pharmacokinetic community.

## 5. Conclusion

We have presented a model to describe the time course of plasma concentration of neuromuscular blocking agents used in anesthesia during surgery. The model is based on the dispersion equation with transport on a circular domain, with a time-dependent elimination term. The solution takes the form of an explicit, analytical expression depending on three dimensionless parameters, that is immediately usable. The model has a large degree of adaptability since the choice of the elimination function is left to the user (although common choices are proposed). We have tested the model on concentration profiles of vecuronium and doxacurium that were recorded in a clinical environment. The elimination function for which we obtained the best results (from the two we tested) was a sum of two exponential functions, reminiscent of classical compartmental modeling with two distribution compartments. The model showed excellent results for both sets of data. The position of the peaks, the upstroke of the first peak and the recirculation peak were particularly well described, as well as the tail of the pharmacokinetic profiles. The model is simple but offers potential for growth: in particular, we think it is well suited to develop a complete pharmacodynamic framework that will, for example, assist in the determination of the dosing of anesthetic drugs.

## 6. Acknowledgements

This work has been supported financially by the Natural Sciences and Engineering Research Council (NSERC grant OGP-8806, Canada), le Fonds pour la Formation de Chercheurs et l'Aide à la recherche (FCAR grant 98ER1057, Québec), the Canadian Institute of Health Research (CIHR grant MOP10274, Canada) and CEDAR (Université de Montréal). We thank the referees for comments leading to an improved presentation in the manuscript.

## References

- M J Avram, T C Krejcie, T K Henthorn, (1990). The relationship of age to the pharmacokinetics of early drug distribution : the concurrent disposition of thiopental and indocyanine green, *Anesthesiol.*, **72**, 403–411.
- M J Avram, T C Krejcie, C U Niemann, C Klein, W B Gentry, C A Shanks, T K Henthorn, (1997). The effect of halotane on the recirculatory pharmacokinetics of physiologic markers, *Anesthesiol.*, **87**, 1381–1393.
- K B Bischoff, (1986). Physiological pharmacokinetics, *Bull. Math. Biol.*, **48**, 309–322.
- F Cassot, A Saadjan, C McKay, (1978). Heat and mass transfer of a thermal indicator in a pulsatile flow through the cardio-pulmonary system, *Med. Progr. Technol.*, **5**, 203–214.
- W L Chiou, (1979). Potential pitfalls in the conventional pharmacokinetic studies : effects of the initial mixing of drug in blood and the pulmonary first-pass elimination, *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **7**, (5) 527–536.
- J J DiStefano III, (1989). Hormone Kinetic Analysis, *Endocrinology, 2nd edition*, **3**, L.J. DeGroot, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 2726–2740.
- F Donati, F Varin, J Ducharme, S S Gill, Y Théorêt, D R Bevan, (1991). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium obtained with arterial and venous blood samples, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **49**, (8) 515–522.
- J Ducharme, F Varin, D R Bevan, F Donati, (1993). Importance of early blood sampling on vecuronium pharmacokinetics and pharmacodynamic parameters, *Clin. Pharmacokinet.*, **24**, (6) 507–518.
- L Edelstein-Keshet, (1988). *Mathematical models in biology*, Random House, New York,
- C A Goresky, (1984). The modeling of tracer exchange and sequestration in the liver, *Federation Proc.*, **43**, (2) 154–160.
- C A Goresky, G G Bach, A W Wolkoff, C P Rose, D Cousineau, (1985). Sequestered tracer outflow in multipleindicator dilution experiments, *Hepatology*, **5**, (5) 805–814.
- T K Henthorn, M J Avram, T C Krejcie, (1989). Intravascular mixing and drug distribution: The concurrent disposition of thiopental and indocyanine green, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **45**, (1) 56–65.

- T K Henthorn, M J Avram, T C Krejcie, C A Shanks, A Asada, D A Kaczynski, (1992). Minimal compartmental model of circulatory mixing of indocyanine green, *Am. J. Physiol.*, **262**, H903–H910.
- J A Jacquez, (1996). *Compartmental analysis in biology and medicine, third edition*, The University of Michigan, Ann Arbor,
- W H Knapp, H J Lüdecke, J Doll, (1979). Calculation of residence time distributions of intravascular radioactive tracer in fields of external registration, *Eur. J. Nuclear Medicine*, **4**, 471–477.
- T C Krejcie, T K Henthorn, C U Niemann, C Klein, D K Gupta, W B Gentry, C A Shanks, M J Avram, (1996). Recirculatory pharmacokinetics models of markers of blood, extracellular fluid and total body water administered concomitantly, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **278**, (3) 1050–1057.
- P P Leblanc, J M Aiache, J G Besner, P Buri, M Lesne, and coll., (1997). *Traité de biopharmacie et pharmacocinétique, 3rd edition*, Les Presses de l'Université de Montréal, Montréal,
- N MacDonald, (1978). *Time lags in biological models*, Springer-Verlag, New York,
- K H Norwich, (1997). Noncompartmental models of whole-body clearance of tracers : A Review, *Ann. of Biomed Eng.*, **25**, (3) 421–439.
- M S Roberts, M Rowland, (1986). A dispersion model of hepatic elimination : 1. Formulation of the model and bolus considerations, *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **14**, (3) 227–260.
- E T Whittaker, G N Watson, (1996). *A course of modern analysis, fourth edition*, Cambridge University Press, Cambridge,
- M E Wise, (1985). Negative power functions of time in pharmacokinetics and their implications, *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **13**, (3) 309–346.
- Y Zhu, G Audibert, F Donati, F Varin, (1997). Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of doxacurium: effect of input rate, *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **25**, (1) 23–37.

## Appendix

We derive the consequence of adding to the dispersion equation a general additive removal term, such as was done in eqs. (21) and (22). In particular, we show that, in some cases, a multiplicative factor results in the solution of the modified equation.

Assume that  $c(x, t)$  is a solution of the dispersion equation without elimination, namely

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2}, \quad (\text{A.1})$$

and let  $C(x, t)$  be defined by

$$C(x, t) = F(t)c(x, t) \quad (\text{A.2})$$

where  $F(t)$  is any function of time. Computing partial derivatives of  $C(x, t)$ , we obtain successively

$$\frac{\partial C}{\partial t} = F'c + F \frac{\partial c}{\partial t}, \quad (\text{A.3})$$

where  $F'$  is the time derivative of  $F$ , and

$$\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} = F \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \quad (\text{A.4})$$

so we can write

$$\frac{\partial C}{\partial t} - D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} = F'c + F \frac{\partial c}{\partial t} - DF \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \quad (\text{A.5})$$

$$= F \left( \frac{\partial c}{\partial t} - D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \right) + F'c \quad (\text{A.6})$$

$$= F'c. \quad (\text{A.7})$$

We thus get

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + F'c \quad (\text{A.8})$$

$$= D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{F'}{F}C \quad (\text{A.9})$$

$$= D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} - g(t)C, \quad (\text{A.10})$$

where  $g(t) = -F'(t)/F(t)$ .

The dynamical difference between the two functions  $c(x, t)$  and  $C(x, t)$  related to one another by (A.2) can then be understood by a proper interpretation of the last equation: the *rate* of elimination of the concentration  $C(x, t)$  is given by a function of time which is computable from the function  $F(t)$ , namely as  $\frac{F'}{F} = -g$ . In the case of an exponential function with a constant rate  $\alpha$ ,  $e^{-\alpha t}$ , we recuperate the rate of elimination  $\alpha$ .

# Chapitre 3

---

## DISCUSSION

### 3.1. RÉSUMÉ DES MODÈLES ÉLABORÉS

#### 3.1.1. Modèle caténaire à délai

La première avenue explorée pour arriver à décrire la cinétique de médicaments à action rapide consistait à développer un système d'apport contrôlé, lié à un système compartimental conventionnel selon le schéma présenté à la Figure 3.1.1. Nous avons ainsi étudié les formes possibles pour la fonction d'apport d'un tel système.

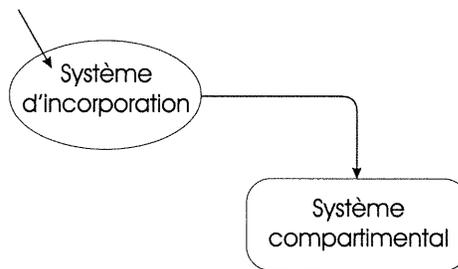


FIG. 3.1.1 -. Schéma d'un système caténaire modifié.

La forme imaginée repose sur l'utilisation d'un modèle caténaire, méthode reconnue pour introduire de façon explicite un délai dans le temps. Le système d'apport prend alors la forme générale présentée à la Figure 3.1.2.

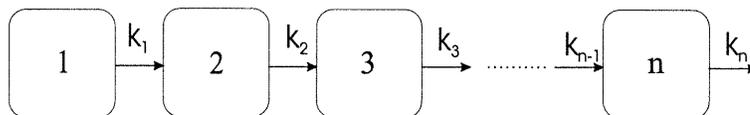


FIG. 3.1.2 –. *Modèle compartimental caténaire utilisé comme système d'incorporation.*

En prenant toutes les constantes d'éliminations  $k_i$  égales, et de valeur  $\lambda$ , on peut mettre ce système sous la forme de la Figure 3.1.3 pour chaque  $n$  fixé [Jac96].

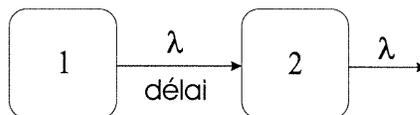


FIG. 3.1.3 –. *Modèle compartimental caténaire à délai utilisé comme système d'incorporation.*

Les équations décrivant ce système prennent alors la forme

$$\begin{aligned} \frac{dC_1}{dt} &= -\lambda C_1 \\ \frac{dC_2}{dt} &= -\lambda C_2 + \lambda \int_0^t C_1(\tau) \frac{\lambda^n (t-\tau)^{n-1} e^{-\lambda(t-\tau)}}{((n-1)!)} d\tau, \end{aligned}$$

et leur solution s'écrit

$$C_1(t) = C_{10} e^{-\lambda t} \quad (3.1.1)$$

$$C_2(t) = C_{10} e^{-\lambda t} \frac{\lambda^{n+1} t^{n+1}}{(n+1)!}, \quad (3.1.2)$$

où  $C_{10}$  est la concentration initiale de médicament dans le compartiment 1.

Il est alors possible d'utiliser  $C_2(t)$  comme fonction d'administration dans un système compartimental. L'utilisation d'un système d'incorporation permet d'introduire un délai raisonnable, pour atteindre un état quasi-homogène, condition nécessaire pour l'emploi d'un système compartimental. Ainsi pour ce modèle,

la distribution physiologique du médicament se produit dans un compartiment distinct de celui où se déroule l'élimination.

Bien que cette méthode soit théoriquement valable et que les résultats préliminaires obtenus pour des profils de concentration étaient prometteurs, nos investigations n'ont pas été poussées plus avant. En effet, même si les profils de concentration obtenus avec la fonction  $C_2(t)$  présentent des pics similaires à ceux observés pour les médicaments à action rapide, on remarque l'absence d'un deuxième pic de concentration. De plus, l'intégration de la fonction  $C_2(t)$  dans un autre système compartimental et la résolution du nouveau système sont des processus assez longs, et les résultats obtenus ne sont pas d'une grande transparence.

Sans pour autant rejeter définitivement cette option, nous nous sommes donc plutôt penché sur le développement d'un système circulatoire, qui permettrait une meilleure description physiologique des phénomènes observés.

### 3.1.2. Modèle recirculatoire à diffusion

La littérature nous fournit une grande quantité de courbes décrivant un phénomène de distribution. L'utilisation de traceurs radioactifs [Gor85] ou thermiques [CSM78] dans l'évaluation du flot sanguin offre des modèles intéressants basés sur des procédés de diffusion. Ces méthodes permettent une description de la distribution omettant des hypothèses d'homogénéité.

Tel que présenté dans l'article, nous avons élaboré un modèle qui décrit la diffusion d'un médicament dans un fluide en mouvement, le sang. Nous avons restreint la complexité du modèle en omettant les éléments liés explicitement à la mécanique des fluides considérant ainsi le sang comme un liquide incompressible voyageant dans une seule dimension sur une boucle fermée. De la sorte, nous

négligeons les problèmes dus aux variations de vitesse ainsi qu'aux phénomènes de turbulence. Le modèle développé permet donc de décrire simultanément la distribution et l'élimination d'un médicament dans la circulation sanguine.

### 3.2. RÉSULTATS COMPLÉMENTAIRES

En plus des résultats présentés dans l'article, nous avons tenté de valider le modèle recirculatoire à diffusion sur d'autres données cliniques. Nous avons ainsi tenté de décrire des profils de concentrations de vecuronium pour cinq autres patients et un profil pour un autre médicament, le mivacurium (isomère trans-trans). Les résultats, obtenus par la méthode *one-step* avec somme de fonctions exponentielles seulement, sont présentés à l'Annexe A. Les paramètres obtenus lors des régressions non-linéaires sont présentés aux Tableaux 3.2.1 et 3.2.2.

TAB. 3.2.1 –. Valeurs des paramètres pour la modélisation de données pour le vecuronium et pour le mivacurium pour des données cliniques supplémentaires.

	Paramètres				
	$\nu$	$A$	$\alpha$	$B$	$\beta$
Vecuronium					
Patient B	20,122	4659,364	2,670	1382,106	0,095
Patient C	15,958	3204,779	3,208	2013,747	0,141
Patient D	13,106	3054,362	2,654	1264,635	0,104
Patient E	18,705	2399,765	0,857	759,024	0,050
Patient F	24,941	2654,879	0,514	660,235	0,029
Mivacurium					
Patient A	31,259	10968,317	5,094	1060,861	0,644

TAB. 3.2.2 –. Temps d'apparition (min) des pics de circulation du vecuronium et du mivacurium pour des données cliniques supplémentaires.

	Paramètres	
	$t_0$	$t_1$
Vecuronium		
Patient B	0,65	1,85
Patient C	0,60	1,50
Patient D	0,55	1,35
Patient E	0,50	1,55
Patient F	0,65	1,92
Mivacurium		
Patient A	0,50	1,30

### 3.3. LE MODÈLE RECIRCULATOIRE

La solution du modèle à diffusion prend la forme

$$C(t) = F(t)c(x,t), \quad (3.3.1)$$

où  $F(t)$  décrit l'élimination du médicament du système et  $c(x,t)$  la distribution du médicament.

Pour en arriver à formuler l'équation 3.3.1, nous avons employé un résultat important, présenté à l'Annexe de l'article. Ce résultat montre qu'un terme de perte  $g(t)$ , fonction du temps, facteur de la concentration dans l'équation de diffusion, qui devient donc

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} - g(t)C, \quad (3.3.2)$$

se traduit par la multiplication d'un second terme  $F(t)$  dans l'expression de  $C(t)$  (eq. (3.3.1)). La relation explicite entre les deux termes est donnée par

$$g(t) = \frac{-F'(t)}{F(t)}, \quad (3.3.3)$$

qui justifie l'utilisation de la multiplication pour introduire un terme de perte.

Ce calcul montre qu'en principe, il est possible d'utiliser n'importe quelle fonction du temps pour introduire un terme d'élimination dans le système à diffusion qui est à l'origine fermé. Dans notre cas, nous avons étudié deux fonctions déjà utilisées dans la description de la pharmacocinétique des médicaments, soient une somme de fonctions exponentielles ( $Pe^{-\rho t} + Qe^{-\sigma t}$ ) et une fonction de puissance ( $\frac{1}{(t+1)^\phi}$ ).

Les deux modèles ainsi créés ont été validés avec des données cliniques provenant de trois médicaments : le vecuronium, le doxacurium et le mivacurium.

L'évaluation des paramètres s'est faite par régression non-linéaire sur les données, suivant deux algorithmes, soit à une ("one-step") ou encore à deux ("two-step") étapes. Bien que les deux algorithmes permettent une bonne description des pics et des phases finales (voir les Figures A.1.1, A.1.2, A.1.3, A.1.4, A.1.5, A.2.1 et les Figures 2.3, 2.4 et 2.5 de l'article), la méthode "two-step" fournit une meilleure caractérisation de la cinétique pour les deux premières minutes. Ce résultat concorde avec la construction de la méthode "two-step", beaucoup plus proche de la structure même du modèle. Les deux fonctions d'élimination étudiées donnent des résultats similaires, mais comme on le remarque dans le Tableau 3.3.1, la somme de fonctions exponentielles fournit des profils de concentration qui sont mieux corrélés avec les données.

En observant les paramètres, on remarque que  $\mathcal{V}$  et  $\eta$  semblent être caractéristiques du médicament (dans le cas du vecuronium), alors que les paramètres de la fonction d'élimination varient d'un patient à l'autre.

Différentes raisons pourraient expliquer le manque de précision parfois observé dans les résultats obtenus. En premier lieu, la méthode utilisée pour quantifier la concentration de médicament possède une marge d'erreur qui n'est pas négligeable et devient importante à de faibles concentrations. Ensuite, les prélèvements sont effectués continûment pendant 10 secondes, la concentration étant fixée au point milieu de l'intervalle de temps. Ce fait prend toute son importance durant les deux premières minutes suivant l'injection, où les prélèvements sont très fréquents. Par ailleurs, la détermination précise du temps auquel surviennent les différents pics de concentration est cruciale dans la définition des paramètres du modèle. De même, l'exactitude de la description de l'amplitude des pics est importante car le phénomène de recirculation est principalement caractérisé non seulement par la position mais aussi par l'amplitude de ces pics. Finalement,

TAB. 3.3.1 –. Coefficients de détermination  $R^2$  pour les différentes modélisations du doxacurium, du vecuronium et du mivacurium pour l'ensemble des patients.

	$R^2$
Fonctions de puissance	
Méthode "one-step"	
Doxacurium-A	0,96952
Vecuronium-A	0,97983
Fonctions exponentielles	
Méthode "two-step"	
Doxacurium-A	0,97963
Vecuronium-A	0,98203
Méthode "one-step"	
Doxacurium-A	0,97985
Vecuronium-A	0,98243
Vecuronium-B	0,98052
Vecuronium-C	0,99556
Vecuronium-D	0,99451
Vecuronium-E	0,99645
Vecuronium-F	0,96783
Mivacurium-A	0,98625

les profils de concentration semblent affectés par la présence d'un phénomène de distribution conséquent à la diffusion, qui semble de moindre importance et que nous n'avons pas décrit ici.

Bien que différente de la représentation traditionnelle [GP82], notre description des phénomènes de distribution à l'aide d'un système à diffusion n'est pas nouvelle. Knapp *et al.* [Kna79], entre autres, ont utilisé l'équation de diffusion

pour décrire des temps de résidence de traceurs dans le flot sanguin. Même si notre intérêt n'est tant lié aux temps de résidences qu'à l'évolution de la concentration de médicament dans le temps, notre approche est similaire et apparaît au moins aussi efficace.

L'utilisation d'une composante spatiale, la recirculation, nous a permis d'introduire un effet de délai essentiel à la description du phénomène de distribution [Chi79]. Cette méthode induit un effet de délai plus uniformément distribué, donc plus réaliste, que l'utilisation de délais explicites comme dans d'autres modèles modernes.

Le modèle développé présente aussi deux avantages majeurs sur les modèles conventionnels utilisant des systèmes compartimentaux. En premier lieu, le modèle propose une représentation plus physiologique du phénomène de distribution du médicament dans les premiers moments suivant l'administration. Ensuite, il permet d'obtenir des régressions sur les données qui sont aussi bonnes, sinon meilleures, que les modèles avec un grand nombre de compartiments. En particulier, il est à noter que sur de longues périodes de temps, les formes du modèle utilisant des fonctions exponentielles pour décrire l'élimination présentent des résultats comparables à ceux obtenus avec des modèles compartimentaux. Ce fait s'explique justement par l'utilisation de fonctions exponentielles autant pour notre modèle que pour les modèles compartimentaux.

Remarquons que le nombre de paramètres utilisés dans notre modèle, soit cinq, peut devenir plus avantageux que les modèles dits physiologiques qui nécessitent en moyenne dix paramètres pour obtenir des résultats similaires [Avr90]. Les modèles physiologiques présentent aussi le désavantage d'être basés sur une connaissance *a priori* du flot sanguin, ce dernier pouvant s'avérer difficile à évaluer

[Nor97]. Les modèles recirculatoires, élaborés pour surmonter cette difficulté, nécessitent quant à eux des marqueurs physiologiques pour chaque groupe de tissu étudié, rendant ainsi la procédure complexe et invasive [Avr97].

En revanche, notre modèle adopte une approche plus physiologique que la plupart des modèles de la littérature, notamment parce que le traditionnel modèle compartimental considère seulement les concentrations de médicament uniformément distribué dans le plasma ou dans les tissus [Jac96]. Nous proposons plutôt une méthode décrivant des concentrations hétérogènes et distribuées dans l'espace. De plus, nous ne sommes pas contraints à des positions spécifiques dans l'espace, puisque la distribution suit un flot continu le long d'une boucle. Nous considérons ainsi notre modèle comme un excellent complément, voire une alternative, aux modèles couramment utilisés.

### 3.4. LE MEILLEUR MODÈLE ?

Quelques questions restent à approfondir, suite aux résultats obtenus. Par exemple, l'utilisation de fonctions de puissance, comme fonction d'élimination, mérite une analyse plus poussée. Nous savons que les fonctions de puissance sont reliées à la description de processus diffusifs et plus récemment de processus fractals [Nor97]. Bien que l'utilisation de ces fonctions d'élimination puisse représenter un avantage quant au nombre de paramètres utilisés, leur interprétation physiologique demeure ambiguë. De plus, les fonctions de puissance décroissent plus rapidement dans le temps que les fonctions exponentielles, les rendant moins efficaces pour décrire le comportement des médicaments à très long terme. Il faut donc rester prudent lorsque l'on a recours aux fonctions de puissance.

La modélisation mathématique se veut un fragile équilibre entre la simplicité et la réalité. Dans le cas présent, nous avons opté pour la simplicité en développant le modèle recirculatoire à diffusion. Ainsi, n'étant pas spécifique à un seul médicament, le modèle reste plus général et peut s'adapter à différents médicaments, comme le montrent les résultats. Par contre, pour y arriver, il a fallu sacrifier certains éléments dans le modèle. Nous n'avons pas tenu compte des phénomènes de séquestration, de liaison protéinique ou de mélange intravasculaire qui pouvaient avoir lieu lors de la distribution du médicament. Il faut aussi se satisfaire d'une simple boucle fermée pour représenter un système circulatoire en réalité beaucoup plus complexe. Malgré tout, le modèle est suffisamment complet pour décrire le profil pharmacocinétique des médicaments en restant assez simple pour que sa solution puisse être utilisée facilement.

Différentes variations du modèle restent à étudier. En effet, avec les résultats obtenus dans l'Annexe de l'article, on peut utiliser toute forme de fonction explicite du temps comme fonction d'élimination. Les possibilités restent immenses.

La prochaine étape dans le processus de modélisation sera de déterminer les relations possibles entre la concentration plasmatique et l'effet pharmacologique du médicament. L'objectif sera alors d'obtenir un modèle complet permettant la description de l'effet pharmacologique lui-même. Nous espérons aussi être en mesure d'estimer la valeur de certains paramètres du modèle, comme  $\eta$  et  $\mathcal{V}$ , à partir de caractéristiques physiologiques connues du patient, comme le débit cardiaque ou la pression sanguine.

### 3.5. CONCLUSION

Le présent travail nous a permis d'étudier l'évolution dans le temps des concentrations de médicaments à action rapide. L'objectif était de décrire les profils de concentration de ces médicaments lors d'une administration par bolus intravéneux. L'emphase a été mise sur les concentrations pour des temps inférieurs à deux minutes, soient les prélèvements où la distribution du médicament dans le système circulatoire n'est pas encore complétée. Des deux modèles élaborés, le système recirculatoire à diffusion a été préféré au système caténaire. Les caractéristiques plus physiologiques du modèle recirculatoire le rendent plus général et plus réaliste.

Le modèle présente explicitement deux parties, la première décrivant la distribution du médicament dans le corps et la deuxième permettant l'élimination du système circulatoire. La distribution, basée essentiellement sur un phénomène de diffusion en une dimension sur une boucle fermée, est complètement déterminée par trois paramètres adimensionalisés. L'élimination peut quant à elle être représentée par une fonction quelconque du temps, donnant au modèle des formes de toutes sortes. Parmi les équations d'élimination que nous avons testées, la somme de deux fonctions exponentielles négatives reste la plus appréciable. La validation du modèle, avec des données cliniques de différents agents bloqueurs neuromusculaires, produit d'excellents résultats. Le modèle décrit admirablement les pics de circulation, les phases ascendantes et descendantes et même assez bien la phase terminale des profils de concentration plasmatique. Nous comptons intégrer ce modèle simple, mais versatile, dans un modèle pharmacologique complet, pour permettre éventuellement la détermination de posologies pour des médicaments à action rapide.

## BIBLIOGRAPHIE

---

- [AMc76] J.G. ANDREWS ET R.R. MCLONE, *Mathematical Modelling*, Butterworth, Scarborough, Ontario, 1976.
- [Avr90] M.J. AVRAM, T.C. KREJCIE ET T.K. HENTHORN, *The relationship of age to the pharmacokinetics of early drug distribution: the concurrent disposition of thiopental and indocyanine green*, *Anesthesiology*, 1990, 72, 403-411.
- [Avr97] M.J. AVRAM, T.C. KREJCIE, C.U. NIEMANN, C. KLEIN, W.B. GENTRY, C.A. SHANKS, T.K. HENTHORN, *The effect of halothane on the recirculatory pharmacokinetics of physiologic markers*, *Anesthesiology*, 1997, 87 (6), 1381-1393.
- [Ben78] E.A. BENDER, *An introduction to mathematical modelling*, John Wiley & Sons, Toronto, Ontario, 1978.
- [Bis86] K.B. BISCHOFF, *Physiological pharmacokinetics*, *Bull. Math. Biol.*, 1986, 48, (3/4), 309-322.
- [CSM78] F. CASSOT, A. SAADJAN ET C. MCKAY, *Heat and mass transfer of a thermal indicator in a pulsatile flow through the cardio-pulmonary system*, *Med. Progr. Technol.*, 1978, 5, 203-214.
- [Chi79] W.L. CHIOU, *Potential pitfalls in the conventional pharmacokinetic studies: effects of the initial mixing of drug in the blood and the pulmonary first-pass elimination*, *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 1979, 7 (5), 527-536.
- [DL84] J.J. DISTEFANO III ET E.M. LANDAW, *Multiexponential, multicompartmental, and noncompartmental modelling. I. Methodological limitations and physiological limitations*, *Am. J. Physiol.*, 1984, 246, R651-R664.
- [DiS89] J.J. DISTEFANO III, *Hormone kinetic analysis*, pp. 2726-2740 in LJ De Groot, *Endocrinology*, vol. 3, W.B. Saunders Company.

- [DV91] F. DONATI, F. VARIN, J. DUCHARME, S.S. GILL, Y. THÉORET, D.R. BEVAN, *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium obtained with arterial and venous blood samples*, Clin. Pharmacol. Ther., 1991, 49, 515-522.
- [GP82] M. GIBALDI ET D. PERRIER, *Pharmacokinetics, second edition*, Marcel Dekker, New York, NY, 1982.
- [Goo65] B.C. GOODWIN, *Oscillatory behavior in enzymatic control processes*, Adv. Enzyme Regulation, 1965, 3, 425-439.
- [Gor84] C.A. GORESKEY, *The modeling of tracer exchange and sequestration in the liver*, Federation Proc., 1984, 43 (2), 154-160.
- [Gor85] C.A. GORESKEY, G.G. BACH, A.W. WOLKOFF, C.P. ROSE ET D. COUSINEAU, *Sequestered tracer outflow in multiple indicator dilution experiments*, Hepatology, 1985, 5 (5), 805-814.
- [Hab77] R. HABERMAN, *Mathematical models; Mechanical vibrations, population dynamics and traffic flow*, Prentice-Hall, Englewood cliffs, New Jersey, 1977.
- [Hei79] U. AN DER HEIDEN, *Delays in physiological systems*, J. Math. Biol., 1979, 8, 345-364.
- [Hen82] T.K. HENTHORN, M.J. AVRAM, M.C. FREDERIKSEN ET A.J. ATKINSON, *Heterogeneity of interstitial fluid space demonstrated by simultaneous kinetic analysis of the distribution and elimination of inulin and gallamine*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1982, 222 (2), 389-394.
- [Hen92] T.K. HENTHORN, M.J. AVRAM, T.C. KREJCIE, C.A. SHANKS, A. ASADA ET D.A. KACZYNSKI, *Minimal compartmental model of circulatory mixing of indocyanine green*, Am. J. Physiol., 1992, 262, H910-H922.
- [Jac96] J.A. JACQUEZ, *Compartmental Analysis in Biology and Medicine, third edition*, BioMedWare, Ann Arbor, MI., 1996.
- [Kna79] W.H. KNAPP, H.J. LÜDECKE ET J. DOLL, *Calculation of residence time distributions of intravascular radioactive tracer in fields of external registration*, Eur. J. Nuclear Medicine, 1979, 4, 471-477.
- [Kre96] T.C. KREJCIE, T.K. HENTHORN, C.U. NIEMANN, C. KLEIN, D.K. GUPTA, W.B. GENTRY, C.A. SHANKS ET M.J. AVRAM, *Recirculatory pharmacokinetic models of*

- markers of blood, extracellular fluid and total body water administered concomitantly*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 278 (3), 1050-1057.
- [Kre97] T.C. KREJCIE, M.J. AVRAM, W.B. GENTRY, C.U. NIEMANN, M.P. JANOWSKI ET T.K. HENTHORN, *A recirculatory model of the pulmonary uptake and pharmacokinetics of lidocaine based on analysis of arterial and mixed venous data from dogs*, J. Pharmacokin. Biopharm., 1997, 25 (2), 169-190.
- [LPC83] M.S. LEANING, H.E. PULLEN, E.R. CARSON ET L. FINKELSTEIN, *Modelling a complex biological system: the human cardiovascular system -1. Methodology and model description*, Trans. Inst. M. C., 1983, 5 (2), 71-86.
- [Leb97] P.P. LEBLANC, J.M. AIACHE, J.G. BESNER, P. BURI, M. LESNE ET COLL., *Traité de biopharmacie et pharmacocinétique, troisième édition*, Les Presses de l'Université de Montréal, Montréal, Canada, 1997.
- [MR78] A.I. MEES ET P.E. RAPP, *Periodic metabolic systems: oscillations in multiple-loop negative feedback biochemical control networks*, J. Math. Biol., 1978, 5, 99-114.
- [New56] J.R. NEWMAN, *The world of mathematics*, vol. 2, George Allen and Unwin Ltd, London, Grande-Bretagne, 1956.
- [Nor97] K.H. NORWICH, *Noncompartmental models of whole-body clearance of tracers: A Review*, Ann. of Biomed. Eng., 1997, 25 (3), 421-439.
- [Oth76] H.G. OTHMER, *The qualitative dynamics of a class of biochemical control circuits*, J. Math. Biol., 1976, 3, 53-78.
- [SY85] L. SHARGEL ET A.B.C. YU, *Applied Biopharmaceutics and pharmacokinetics, second edition*, Appleton-Century-Crofts, East Norwalk, Connecticut, 1985.

# Annexe A

## RÉSULTATS COMPLÉMENTAIRES

### A.1. VECURONIUM

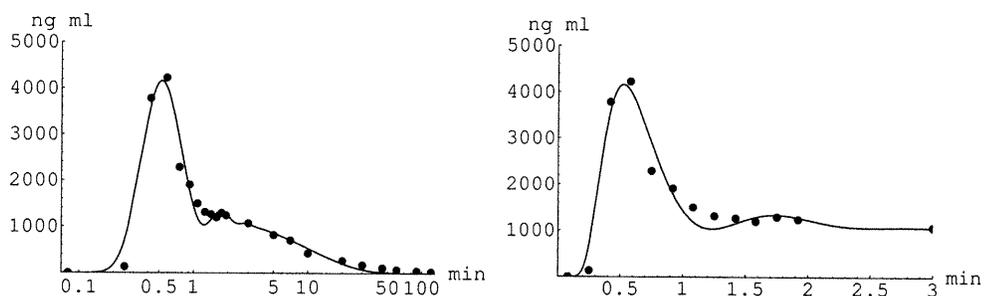


FIG. A.1.1 -. Courbes obtenues en modélisant avec la fonction exponentielle d'élimination les concentrations artérielles de vecuronium (ng/ml) en fonction du temps (min) sur des échelles logarithmique (gauche) et linéaire (droite) (Patient B).

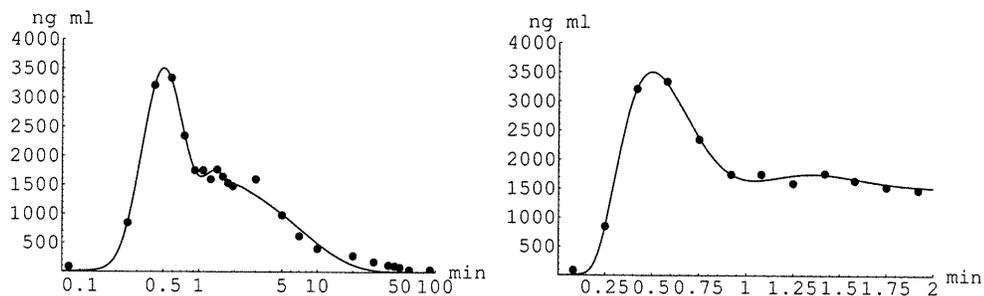


FIG. A.1.2 -. Courbes obtenues en modélisant avec la fonction exponentielle d'élimination les concentrations artérielles de vecuronium (ng/ml) en fonction du temps (min) sur des échelles logarithmique (gauche) et linéaire (droite) (Patient C).

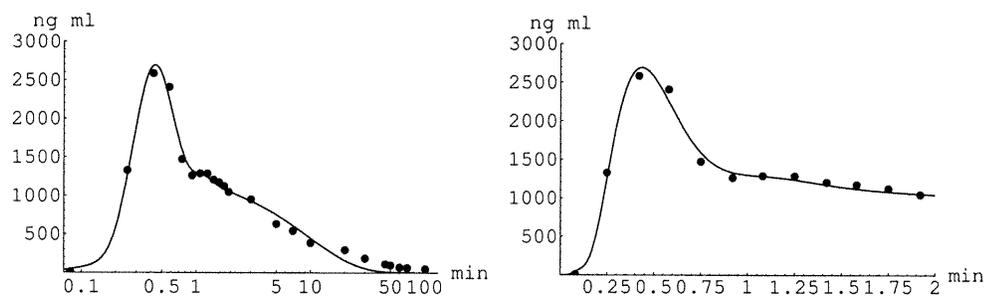


FIG. A.1.3 -. Courbes obtenues en modélisant avec la fonction exponentielle d'élimination les concentrations artérielles de vecuronium (ng/ml) en fonction du temps (min) sur des échelles logarithmique (gauche) et linéaire (droite) (Patient D).

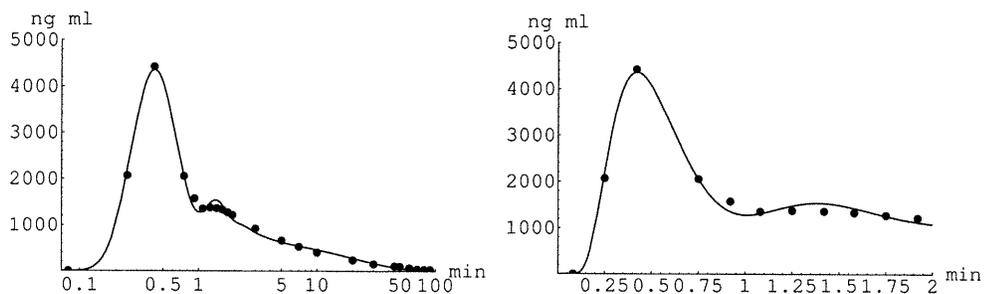


FIG. A.1.4 -. Courbes obtenues en modélisant avec la fonction exponentielle d'élimination les concentrations artérielles de vecuronium (ng/ml) en fonction du temps (min) sur des échelles logarithmique (gauche) et linéaire (droite) (Patient E).

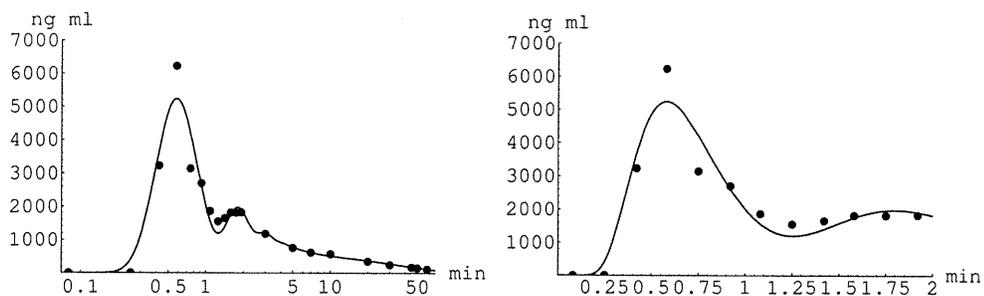


FIG. A.1.5 -. Courbes obtenues en modélisant avec la fonction exponentielle d'élimination les concentrations artérielles de vecuronium (ng/ml) en fonction du temps (min) sur des échelles logarithmique (gauche) et linéaire (droite) (Patient F).

## A.2. MIVACURIUM

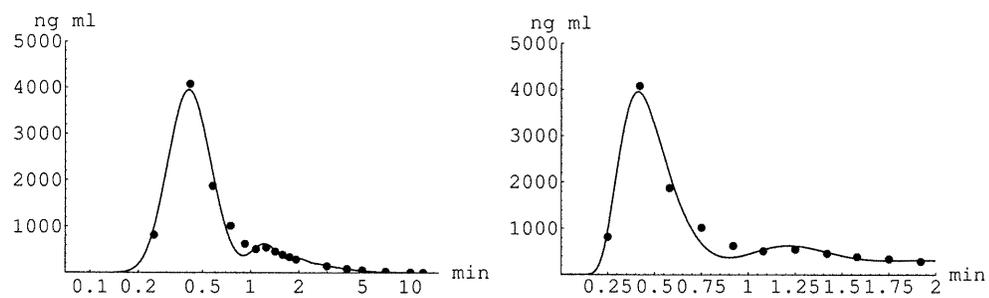


FIG. A.2.1 — Courbes obtenues en modélisant avec la fonction exponentielle d'élimination les concentrations artérielles de mivacurium (ng/ml) en fonction du temps (min) sur des échelles logarithmique (gauche) et linéaire (droite) (Patient A).