

ĆWICZENIE 1

Farmakokinetyka podania dożylnego i pozanaczyniowego leku w modelu jednokompartmentowym

Cel ćwiczenia

Wyznaczenie parametrów farmakokinetycznych leków podanych w jednorazowych dawkach: dożylniej (ampicylina) i doustnej (nimesulid) jako przykłady procesu pierwszego rzędu w modelu jednokompartmentowym z wykorzystaniem programu TopFit 2.0.

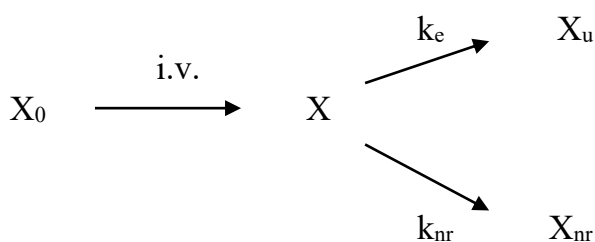
Wymagane zagadnienia

Pojęcie kompartmentu, farmakokinetyka podania dożylnego i doustnego w modelu jednokompartmentowym, podstawowe parametry farmakokinetyczne.

Wprowadzenie. Model jednokompartmentowy opisuje kinetykę takich leków, które po podaniu ulegają prawie natychmiastowej dystrybucji w organizmie (równowaga krwi-tkanki ustala się bardzo szybko). Organizm z kinetycznego punktu widzenia stanowi jeden kompartment. Obserwowany przebieg zmian stężenia leku we krwi po podaniu dożylnym odpowiada wyłącznie procesowi eliminacji leku, a po podaniu pozanaczyniowym procesowi wchłaniania i eliminacji.

Jednorazowa dawka dożylna w modelu jednokompartmentowym:

Model ten można przedstawić następująco:



gdzie:

X_0 – masa leku podana dożylnie (dawka) w postaci jednorazowego wstrzyknięcia,

X – masa leku we krwi w czasie t ,

X_u – masa leku wydalona do moczu w czasie t ,

X_{nr} – masa leku wydalona drogami pozanerkowymi w czasie t ,

k_e – stała szybkości wydalania leku przez nerki zgodnie z procesem pierwszego rzędu,

k_{nr} – stała szybkości pierwszego rzędu wydalania leku drogami pozanerkowymi, np. z żółcią po metabolizmie w wątrobie.

Stała szybkości eliminacji leku z organizmu (K) jest sumą wszystkich stałych szybkości wydalania leku z organizmu:

$$K = k_e + k_{nr}$$

Upraszczając powyższy model można zapisać:

$$-\frac{d[X]}{dt} = K[X]$$

Po rozwiązaniu tego równania otrzymujemy liniową postać równania pierwszego rzędu:

$$\ln X = \ln X_0 - Kt$$

natomiast masa leku we krwi jest malejącą funkcją wykładniczą czasu zgodnie z następującym równaniem wykładniczym:

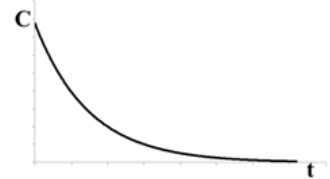
$$X = X_0 e^{-Kt}$$

Powyższe równania nie są praktycznie możliwe do sprawdzenia, ponieważ na drodze doświadczalnej wyznacza się stężenie leku we krwi, a nie jego masę. Aby otrzymać zależność zmian stężenia leku we krwi od czasu, należy wprowadzić pojęcie objętości dystrybucji (V_d): $X = V_d \cdot C$. Po wstawieniu tego wzoru do postaci wykładniczej równania przedstawionego powyżej otrzymujemy postać:

$$V_d C = V_d C_0 e^{-Kt}$$

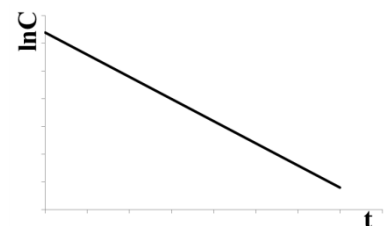
która jest równoznaczna z następującym równaniem wykładniczym pierwszego rzędu:

$$C = C_0 e^{-Kt}$$



Po zlogarytmowaniu powyższego równania otrzymujemy następującą postać liniowego równania pierwszego rzędu:

$$\ln C = \ln C_0 - Kt$$

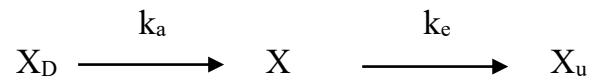


Współczynnik kierunkowy otrzymanej prostej równa się $-K$. Po zmianie znaku ujemnego współczynnika kierunkowego prostej na dodatni otrzymuje się wartość stałej szybkości eliminacji leku z krwi różnymi drogami, której wymiar stanowi odwrotność jednostki czasu (np. h^{-1}).

Jednorazowa dawka doustna w modelu jednokompartamentowym:

Po podaniu leku drogą pozanaczyniową (doustnie, domięśniowo, doodbytniczo) lek musi uwolnić się z postaci w jakiej został podany a następnie wchłania się z określoną szybkością z miejsca podania do krążenia ogólnego ulegając natychmiastowej dystrybucji. W takim modelu transport leku do krążenia ogólnego jest określony przez stałą szybkości wchłaniania k_a .

W przypadku pozanaczyniowego podania leku można przyjąć następujący model jednokompartamentowy:



gdzie: X_D – masa (ilość) leku w żołądku (mięśniu, jelicie grubym itp.),

X_u – ilość leku w moczu,

k_a – stała szybkości pierwszego rzędu wchłaniania leku (absorpcji) do krwi.

Po rozwiązaniu odpowiednich równań różniczkowych opisujących szybkości zmian ilości leku w żołądku i krwi oraz po podzieleniu ilości leku przez V_d uzyskuje się wzór Batemana na stężenie leku we krwi:

$$C = \frac{k_a F D}{V_d (k_a - K)} (e^{-Kt} - e^{-k_a t})$$



Na wykresie $C = f(t)$ początkowo stężenie leku rośnie, ponieważ szybkość wchłaniania leku znacznie przewyższa szybkość jego eliminacji. W chwili, gdy obie szybkości zrównają się, stężenie leku we krwi osiąga wartość maksymalną C_{max} , po czym maleje, co wskazuje na przewagę procesu eliminacji.

Wykonanie ćwiczenia

a) Jednorazowa dawka dożylna w modelu jednokompartmentowym:

Chora o masie ciała 50 kg otrzymała dożylnie 500 mg ampicyliny. Próbkę krwi pobierano w ciągu 8 godzin i oznaczono w otrzymanej surowicy stężenia ampicyliny przedstawione w Tabeli 1.

Tabela 1. Stężenie ampicyliny w surowicy krwi (C) [mg/l] oznaczone w różnym czasie t [h], po podaniu jednorazowej dawki dożylniej (500 mg)

t [h]	0,05	0,5	1	2	3	5	8
C [mg/l]	60,0	48,0	37,0	21,5	12,5	4,5	0,9

1. Przedstaw zmiany stężenia ampicyliny w surowicy (C) oraz $\ln C$ jako funkcję czasu, wykorzystując arkusz programu Excel.
2. Na podstawie równania fazy eliminacji wyznacz stałą szybkości eliminacji leku ($K = -a$) oraz wartość C_0 .
3. Oblicz parametry farmakokinetyczne ampicyliny dla tej chorej korzystając z równań:
 - Biologiczny okres półtrwania: $t_{0,5} = \frac{0,693}{K}$
 - Objętość dystrybucji: $V_d = \frac{D}{C_0}$
 - Klirens: $Cl = V_d \cdot K$
 - Pole powierzchni pod wykresem $C=f(t)$: $AUC = \frac{C_0}{K}$
4. Oblicz parametry farmakokinetyczne leku korzystając z programu komputerowego TopFit 2.0.

Instrukcja obsługi programu TopFit

1. Uruchomić program TopFit. Otwiera się strona MENU SELECTION a na niej MAIN MENU, z którego należy wybrać opcję 4 – EDIT HEADER. Otwiera się strona HEADER, którą należy opisać, zmieniając okienka tabulatorem, a następnie wcisnąć klawisz F1 (Save).
2. Z MAIN MENU wybrać opcję 5 – EDIT DATA.
3. Otwiera się strona FORMULATION DATA. Po wciśnięciu klawisza spacji wybiera się sposób podania leku: Bolus/Infusion.
4. Wcisnąć klawisz F7. Otwiera się strona DOSING TABLE. Przy pomocy spacji należy rozwinąć listę jednostek czasu i podanej dawki i sprawdzić, czy wartości są zgodne z danymi z analizowanego przykładu. W tabelce należy wpisać czas $t = 0$ i podaną dawkę leku a następnie zatwierdzić klawiszem F1.
5. Wcisnąć klawisz F8. Otwiera się strona DATA SETS. Po jej opisanii należy zatwierdzić klawiszem F1.

6. Podwójnie wcisnąć klawisz F8. Do tabeli należy wpisać dane z Tabeli 1 dotyczące stężeń leku w surowicy oznaczonych w odpowiednich punktach czasowych.
8. Wciskając F1, wrócić do MAIN MENU.
9. Z MAIN MENU wybrać opcję 8 – ENTER METHODS MENU, a z METHODS MENU opcję 2 – STANDARD COMPARTMENT MODELS.
10. Z SELECT DISPOSITION MODEL należy wybrać opcję 1 – ONE COMPARTMENT.
11. Ze STANDARD COMPARTMENT MODELS należy wybrać opcję 1 – SELECT DATA SETS.
12. Na stronie LIST SELECTION należy zaznaczyć myszą ► z lewej strony przy pozycji 1 i wcisnąć F1.
13. Ze STANDARD COMPARTMENT MODEL wybrać opcję 6 – START ITERATION.
14. Na stronie RESULTS MENU wybrać opcję 2 – VIEW GRAPHICS.
Przeanalizować przebieg wykresów z asystentem.
15. Nacisnąć F3 – otwiera się strona GRAPHIC PARAMETERS, na osi y w miejsce „lin” wprowadzić „log” i nacisnąć F1. Przeanalizować przebieg wykresu $\ln C = f(t)$ z asystentem.
16. Po naciśnięciu F10 na ekranie ponownie pojawia się RESULTS MENU, z którego należy wybrać opcję 1 – VIEW RESULTS.
17. Otwiera się strona LIST SELECTION. Za pomocą klawisza enter zaznaczyć: Residuals, Parameters, eigenvalues and coefficients oraz Statistical tests on model. Wcisnąć F1.
18. Wciskając F10, wrócić do MAIN MENU. Wybrać opcję 0 – Exit TopFit.

Porównaj wartości parametrów farmakokinetycznych obliczonych za pomocą kalkulatora oraz za pomocą programu TopFit.

b) Jednorazowa dawka doustna w modelu jednokompartmowym:

Zdrowy ochotnik w wieku 34 lat, o masie ciała 78 kg, przyjął jednorazową dawkę doustną w postaci tabletki, 100 mg nimesulidu. Od tego ochotnika pobierano próbki krwi w ciągu 12 h i oznaczono w otrzymanej surowicy stężenie nimesulidu metodą HPLC. Wyniki przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2. Stężenie nimesulidu w surowicy krwi ochotnika (C) [mg/l] oznaczone w różnym czasie t [h], po podaniu jednorazowej dawki doustnej (tabl. 100 mg)

t [h]	0,5	1,0	1,5	2,0	3,0	6,0	9,0	12,0
C [mg/l]	2,6	3,95	3,88	3,55	2,83	1,27	0,44	0,17

1. Przedstaw zmiany stężenia nimesulidu w surowicy (C) oraz $\ln C$ jako funkcję czasu, wykorzystując arkusz programu Excel.

2. Na podstawie równania fazy eliminacji wyznacz stałą szybkości eliminacji leku ($K = -a$). Oblicz $t_{0,5}$.
3. Oblicz parametry farmakokinetyczne leku korzystając z programu komputerowego TopFit 2.0, zgodnie z przedstawioną wcześniej instrukcją. UWAGA: na stronie FORMULATION DATA, po wciśnięciu klawisza spacji wybiera się sposób podania leku: Absorption (Tablet).

Wyciągnij wnioski odnośnie przebiegu wykresów $C=f(t)$ i $\ln C=f(t)$ dla obu typów podań leku. Zwróć uwagę na różnice w obliczaniu parametrów farmakokinetycznych.

c) Rozwiązywanie zadań i przedyskutowanie wyników z asystentem.