

## Ćwiczenie 1

### Farmakokinetyka jednorazowego podania doustnego w modelu 1-kompartmentowym na przykładzie D-amfetaminy

Pacjent z ADHD otrzymał 30 mg D-amfetaminy w jednorazowej dawce doustnej. Stężenie leku oznaczone we krwi i w moczu przedstawiono w tabelach 1 i 2.

Tabela 1. Zmiany stężenia D-amfetaminy w osoczu

Czas [h]	Stężenie [ng/ml]
0,5	4,68
1	8,57
2	14,44
4	20,78
6	22,85
8	22,74
12	19,92
24	10,47
48	2,61
72	0,65
96	0,16

Tabela 2. Zmiany stężenia D-amfetaminy w moczu

Czas [h]	Stężenie [ng/ml]	Objętość [ml]
4	4600	80
6	16362	120
10	13536	250
12	14842	98
24	46222	135
48	4298	1234
96	812	2560

1. Przedstaw zmiany stężenia amfetaminy w osoczu (C) oraz  $\ln C$  jako funkcję czasu, wykorzystując arkusz programu Excel.
2. Z punktów leżących na terminalnym odcinku krzywej  $\ln C = f(t)$ , w tzw. fazie eliminacji, wyznacz stałą szybkości eliminacji leku ( $k_e = -a$ ) oraz wartość czynnika przedwykładniczego B w równaniu 2.14 ( $B = e^b$ ).

Punkty 3 – 5 obejmują wyznaczanie stałej szybkości wchłaniania leku ( $k_a$ ) metodą odejmowania:

3. Podstawiając do równania 2.13, opisującego fazę eliminacji, wartości czasu  $t$  odpowiadające fazie wchłaniania leku, oblicz wartości stężenia na ekstrapolowanej części krzywej ( $C'$ ).
4. Od teoretycznych wartości  $C'$  odejmij wartości doświadczone  $C$  obserwowane w fazie wchłaniania leku w tych samych punktach czasowych.
5. Zlogarytmuj otrzymane różnice stężeń  $C' - C$ . Obliczone wartości  $\ln(C' - C)$  przedstaw jako funkcję czasu w arkuszu programu Excel i wyznacz równanie uzyskanej prostej, analogiczne do równania 2.16. Wyznacz stałą szybkości wchłaniania leku ( $k_a = -a$ ) oraz wartość czynnika przedwykładniczego  $A$  ( $A = e^b$ ).
6. Wyznacz wartość  $C_0$  – teoretyczne stężenie leku w osoczu w czasie  $t = 0$ , zakładając natychmiastowe wchłanianie i dystrybucję leku. W tym celu posłuż się równaniem 2.12.
7. Stosując wartość  $C_0$ , wyznacz pole powierzchni pod krzywą stężenia D-amfetaminy jako funkcji czasu (AUC) z zależności znanej z farmakokinetyki podania dożylnego:

$$AUC = \frac{C_0}{K}$$

Wiedząc, że wartość AUC uzyskana metodą trapezów wynosi 616,8 ng·h/ml, oceń możliwość stosowania teoretycznej (ekstrapolowanej) wartości  $C_0$  do wyznaczania AUC leku po podaniu pozanaczyniowym.

8. Zakładając dostępność biologiczną D-amfetaminy równą 100%, wyznacz objętość dystrybucji i klirens leku, korzystając z równań:

$$V_d = \frac{F \cdot D}{AUC \cdot K}$$

$$Cl = V_d \cdot K$$

9. Wyznacz  $t_{max}$ , korzystając równania 2.12.
10. Podstawiając do równania 2.11 za  $t$  wartość  $t_{max}$ , oblicz wartość  $C_{max}$  D-amfetaminy w osoczu.
11. Oblicz skumulowaną ilość D-amfetaminy wydaloną z moczem w poszczególnych czasach ( $X_u$ ).
12. Ustal graniczną wartość skumulowanej ilości D-amfetaminy w moczu ( $X_{u\infty}$ ).
13. Na podstawie wartości  $X_{u\infty}$  oblicz ułamek dawki D-amfetaminy wyeliminowanej drogą nerkową w formie niezmienionej ( $f_u$ ):  $f_u = X_{u\infty}/D$ . Wyciągnij odpowiedni wniosek (o czym świadczy uzyskana wartość?).
14. Wyznacz parametry farmakokinetyczne D-amfetaminy, stosując zamiast metody odejmowania, program komputerowy TopFit 2.0. Pamiętaj o wybraniu odpowiedniego zestawu parametrów farmakokinetycznych, odpowiadającego podaniu tabletki o szybkim (niemodyfikowanym) uwalnianiu, tj. bez zjawiska flip-flop ( $k_a > k_e$ ).

## 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: Absorption (Tablet).
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. Należy ją wypełnić w punktach dotyczących matrycy, w której oznaczono stężenie (plasma), funkcji ważenia (weighting function:  $1/y^2$ ) oraz jednostek stężenia (ng/ml) i czasu (h), a następnie zatwierdzić klawiszem F1.
6. Podwójnie wcisnąć klawisz F8. Do tabeli należy wpisać dane z Tabeli 1 dotyczące stężeń D-amfetaminy w osoczu oznaczonych w odpowiednich punktach czasowych. Nacisnąć dwukrotnie F1.
7. Otwiera się strona FORMULATION DATA. Wcisnąć F6 (New) i postępować dalej wg punktów od 3 do 7, wprowadzając dane dotyczące kumulacyjnych ilości D-amfetaminy w moczu (pkt. 5 – jako matrycę wybieramy – „urine” zamiast „plasma”; jako jednostkę wybieramy [mg/none] zamiast [ng/ml]).
8. Wcisnąć 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. Wcisnąć F10, wrócić do MAIN MENU. Wybrać opcję 0 – Exit TopFit.