

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

## Cele ćwiczenia

Wyznaczenie podstawowych parametrów farmakokinetycznych D-amfetaminy na podstawie zmian jej stężenia w osoczu i skumulowanej ilości w moczu pacjenta po podaniu jednorazowej dawki doustnej.

## Wymagane zagadnienia

Pojęcie kompartmentu; założenia otwartego modelu jednokompartimentowego; farmakokinetyka dawkowania jednorazowego, dożylnego i pozanaczyniowego w modelu jednokompartimentowym.

**Opracowanie:** dr hab. Andrzej Czyrski, dr hab. Michał Romański

## Wprowadzenie

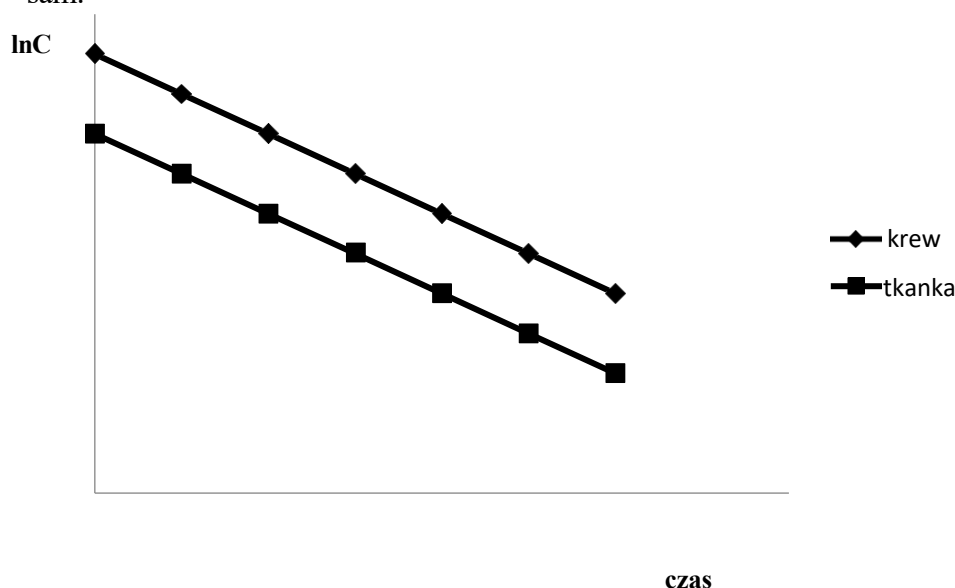
### 1. Farmakokinetyka podania jednorazowego w modelu jednokompartimentowym

Lek po podaniu drogą donaczyniową oraz pozanaczyniową ulega rozmieszeniu w płynach oraz narządach w organizmie. Proces ten jest charakterystyczny dla danego leku i aby ułatwić jego opis organizm ludzki można traktować jako system połączonych kompartmentów. Kompartymy te nie muszą mieć odzwierciedlenia w rzeczywistości fizjologicznej oraz anatomicznej. Jest to rodzaj uproszczenia, które pozwala nam interpretować otrzymane eksperymentalnie dane i na ich podstawie formułować równania kinetyczne, po których rozwiązaniu otrzymujemy parametry farmakokinetyczne.

Kompartym jest to ta część ustroju, w której lek pod względem kinetycznym zachowuje się tak samo. Oznacza to, że zmiany stężenia leku we wszystkich tkankach należących do danego kompartmentu opisują stałe szybkości o tych samych wartościach. Parametrami charakterystycznymi dla kompartmentu są jego objętość oraz stężenie leku. Transport leku pomiędzy poszczególnymi kompartmentami oraz jego eliminacja zachodzi z pewną mierzalną szybkością. Najczęściej jest ona opisywana przez kinetykę pierwszego rzędu. W większości przypadków mamy do czynienia z modelem jedno- oraz dwukompartimentowym. Profile farmakokinetyczne o wyższej liczbie kompartmentów stosuje się rzadko, w sytuacji, gdy opisanie parametrów farmakokinetycznych leku przy użyciu prostszych modeli nie jest możliwe. Taki rodzaj farmakokinetyki to farmakokinetyka modelowa. *Jeżeli lek występuje w układzie biologicznym w kilku rozróżnialnych formach lub miejscach organizmu i jeżeli przechodzi z jednej formy lub miejsca w inną formę lub do innego miejsca z mierzalną*

szybkością, to wtedy każda forma i (lub) miejsce traktowane są jako odmienne kompartmenty.

Najprostszym modelem farmakokinetycznym jest otwarty model jednokompartментowy. Określenie „otwarty” oznacza, że do organizmu (czyli kompartmentu) wprowadzamy lek donaczyniowo lub pozanaczyniowo oraz to, że proces eliminacji zaczyna się natychmiast po jego wprowadzeniu. Eliminacja leku może zachodzić wieloma drogami, najczęściej przez nerki z moczem. Inne drogi eliminacji to przewód pokarmowy (z żółcią), płuca z wydychanym powietrzem, wątroba (metabolizm), a także z mlekiem matki, przez włosy, paznokcie oraz skórę. W modelu jednokompartментowym zakładana jest natychmiastowa dystrybucja leku do tkanek. Na uwagę zasługuje fakt, że chociaż organizm traktuje się jako jeden kompartment to nie musi oznaczać, że w każdym miejscu organizmu stężenie leku jest takie samo. Poziom leku może być różny w poszczególnych tkankach i wynika to z jego właściwości. Ustala się stan równowagi pomiędzy krwią a tkankami i chociaż stężenia nie są sobie równe, to stosunek stężeń w tkance oraz krwi jest stały, a wykresy zależności  $\ln C = f(t)$  są równoległe (Ryc. 2.1). Pomimo różnicy stężeń ich zmiana zachodzi z tą samą dynamiką, tj. stopień zmiany jest wszędzie taki sam.



Ryc. 2.1. Zmiany stężenia leku we krwi oraz w tkance jako funkcja czasu w modelu jednokompartментowym.

Model jednokompartментowy dotyczy zarówno podania dożylnego, jak i pozanaczyniowego. Może służyć do analizy podania jednokrotnego oraz wielokrotnego.

Założenia dla modelu jednokompartментowego:

- Organizm człowieka to jeden kompartment o objętości dystrybucji  $V_d$ .
- Po podaniu leku dochodzi do natychmiastowego rozmieszczenia leku w ustroju. Na wykresie stężenie leku we krwi (osoczu, surowicy) nie obserwuje się fazy dystrybucji.

- Dawka dożylna jest natychmiast wprowadzona do kompartmentu w czasie  $t=0$ .
- W przypadku dawki pozanaczyniowej należy brać pod uwagę uwolnienie leku z postaci oraz jego wchłonięcie z miejsca podania do krążenia ogólnego.
- We krwi (osoczu, surowicy) mierzymy stężenie niezmienionego leku.
- Proces eliminacji jest procesem pierwszego rzędu i na stałą eliminacji leku z osocza ( $k$ ) składają się stała eliminacji leku drogą nerkową ( $k_r$ ) oraz pozanerkową ( $k_{nr}$ ):

$$k = k_r + k_{nr}$$

Należy pamiętać, że w farmakokinetyce liniowej zwiększenie dawki zawsze pociąga ze sobą proporcjonalną zmianę w stężeniu leku w osoczu.

## 2.1. Jednorazowa dawka dożylna

Podanie dożylne w modelu jednokompartmentowym jest najprostszym z analizowanych przypadków. Lek po natychmiastowym rozmieszczeniu w organizmie i po ustaleniu się równowagi pomiędzy krwią a poszczególnymi tkankami jest eliminowany z organizmu wszystkimi możliwymi drogami. Przedstawia to poniższy zapis:



gdzie:  $X$  – ilość leku w ustroju,  $k_e$  – stała szybkości eliminacji leku z ustroju. Zmiany ilości leku w ustroju w zależności od czasu można opisać funkcją wykładniczą:

$$X = X_0 e^{-k_e t}, \quad (2.1)$$

gdzie  $X_0$  – ilość leku w ustroju w czasie  $t = 0$  (odpowiada to dawce leku).

Po zlogarytmowaniu otrzymujemy postać liniową:

$$\ln X = \ln X_0 - k_e t \quad (2.2)$$

Wyznaczenie ilości leku w ustroju jest niemożliwe, należy więc zamienić ilość leku na jego stężenie we krwi. Umożliwia to objętość dystrybucji ( $V_d$ ), która jest współczynnikiem proporcjonalności pozwalającym dokonać tej transformacji:

$$X = V_d \cdot C, \text{ a więc } C = \frac{X}{V_d} \quad (2.3)$$

Po podzieleniu ilości leku przez objętość dystrybucji otrzymujemy zależność wykładniczą, na podstawie której możemy śledzić zmiany stężenia leku we krwi (Ryc. 2.2a):

$$C = C_0 e^{-k_e t} \quad (2.4)$$

Natomiast równanie liniowe przyjmie następującą postać (Ryc. 2.2b):

$$\ln C = \ln C_0 - k_e t \quad (2.5)$$

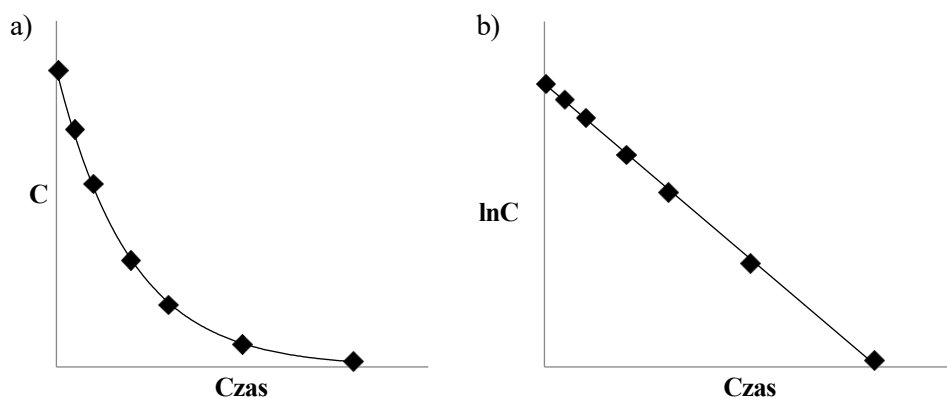
Wartość  $C_0$  jest to stężenie leku we krwi w czasie  $t = 0$ . Wartości tej nie można wyznaczyć doświadczalnie. Dokonuje się tego poprzez ekstrapolację wykresu  $\ln C = f(t)$  do czasu  $t = 0$ . Wartość ta odpowiada wyrazowi wolnemu (b) w równaniu liniowym. Po odlogarytmowaniu powyższej wartości otrzymujemy wartość  $C_0$ .

Po podaniu dożylnym w modelu jednokompartamentowym na wykresie stężenia leku we krwi jako funkcji czasu obserwowana jest jedynie faza eliminacji. Z równania 2.5 można również wyznaczyć stałą szybkości eliminacji leku:

$$k_e = \frac{\ln C_0 - \ln C}{\Delta t} \quad (2.6)$$

Znając jej wartość, możemy następnie obliczyć biologiczny okres półtrwania leku.

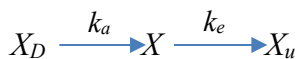
Stała szybkości eliminacji leku odpowiada nachyleniu prostej dla funkcji liniowej  $\ln C = f(t)$ .



Ryc. 2.2. Wykres zmian stężenia leku we krwi po podaniu dożylnym dla funkcji: a) wykładniczej, b) liniowej.

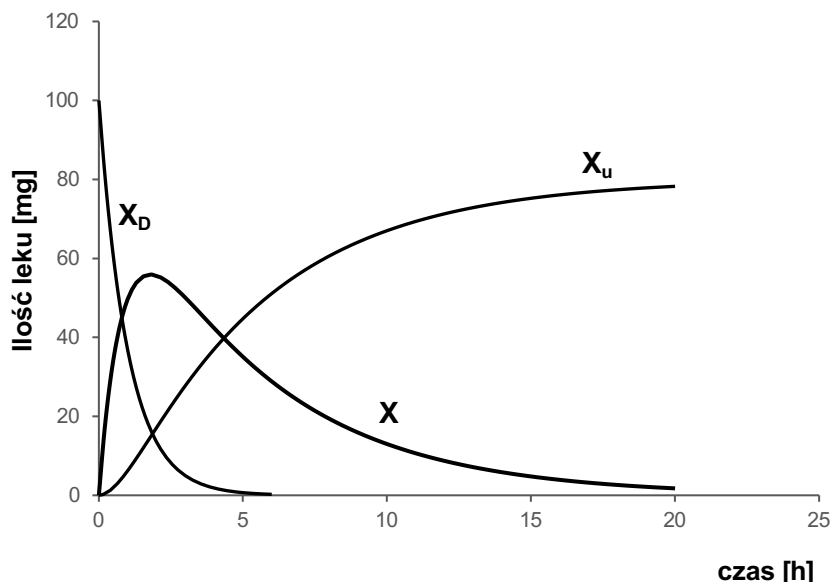
## 2.2. Jednorazowa dawka pozanaczyniowa

Wśród form podania pozanaczyniowego leków można wyróżnić m.in. podanie doustne, doodbytnicze, domięśniowe, przezskórne, podskórne, czy dootrzewnowe. Ze względów praktycznych większość produktów leczniczych podawana jest drogą doustną. Wchłanianie substancji leczniczej z miejsca podania pozanaczyniowego (żołądka, jelita, tkanki mięśniowej, tkanki podskórnej, czy jamy otrzewnej) do krwi można najczęściej opisać za pomocą kinetyki pierwszego rzędu. Model jednokompartamentowy z wchłanianiem zachodzącym zgodnie z kinetyką pierwszego rzędu i eliminacją niezmiennego leku tylko do moczu przedstawia następujący schemat blokowy:



gdzie:  $X_D$  – ilość (np. masa) leku w miejscu wchłaniania;  $k_a$  – stała szybkości pierwszego rzędu wchłaniania (absorpcji) leku,  $X_u$  – ilość leku w moczu.

Typowy przebieg zmian ilości leku w miejscu wchłaniania, organizmie i moczu przedstawia Ryc. 2.4.



Ryc. 2.4. Krzywe zmian ilości leku w miejscu wchłaniania, np. żołądku, ( $X_D$ ); ilości leku w organizmie ( $X$ ) oraz skumulowanej ilości leku w moczu ( $X_u$ ) po podaniu pozanaczyniowym, np. doustnym, w modelu jednokompartmencie. Wykres przedstawia sytuację, gdy lek o  $F = 0,8$  eliminowany jest tylko w formie niezmięnionej drogą nerkową, stąd końcowa ilość leku w moczu (80 mg) stanowi 80% podanej dawki 100 mg.

Ilość leku w miejscu wchłaniania, opisuje jednowykładnicze równanie pierwszego rzędu:

$$X_D = X_{D_0} \cdot e^{-k_a t} \quad (2.6)$$

Gdzie,  $X_{D_0}$  - oznacza początkową ilość leku w miejscu wchłaniania ( $t = 0$ ), którą można utożsamiać z dawką leku ( $D$ ).

Ilość leku w organizmie wyraża dwuwykładnicze równanie pierwszego rzędu:

$$X = \frac{k_a \cdot X_{D_0}}{k_a - k_e} \cdot (e^{-k_e t} - e^{-k_a t}) \quad (2.7)$$

Dzieląc ilość leku w organizmie ( $X$ ) przez  $V_d$ , uzyskuje się równanie o znaczeniu praktycznym, opisujące stężenie leku we krwi ( $C$ ), zwane **równaniem Batemana**:

$$C = \frac{k_a \cdot X_{D_0}}{V_d(k_a - k_e)} \cdot (e^{-k_e t} - e^{-k_a t}) \quad (2.8)$$

Równania 2.7 – 2.8 dotyczą sytuacji, w której cała pozanaczyniowa dawka leku osiągnęła krążenie ogólnoustrojowe, tzn. biodostępność leku  $F = 1$ . Często jednak wartość  $F$  jest mniejsza od 1 z powodu niecałkowitego wchłonięcia leku do krwi lub metabolizmu presystemowego wchłoniętego leku. Wówczas w powyższych równaniach należy uwzględnić  $F$ .

$$C = \frac{k_a \cdot X_{D_0} \cdot F}{V_d(k_a - k_e)} \cdot (e^{-k_e t} - e^{-k_a t}) \quad (2.9)$$

Przekształcenie tego równania prowadzi do wyrażenia:

$$C = \frac{k_a \cdot X_{D0}}{V_d(k_a - k_e)} \cdot e^{-k_e t} - \frac{k_a \cdot X_{D0}}{V_d(k_a - k_e)} \cdot e^{-k_a t} \quad (2.10)$$

w którym występują czynniki przedwykładnicze o tej samej wartości.

Lepsze dopasowanie modelu do rzeczywistych stężeń leku oznaczonych u pacjenta można uzyskać poprzez zastosowanie równania, w którym czynniki przedwykładnicze związane z fazą wchłaniania i eliminacji mogą przyjmować różne wartości (odpowiednio  $A$  i  $B$ ):

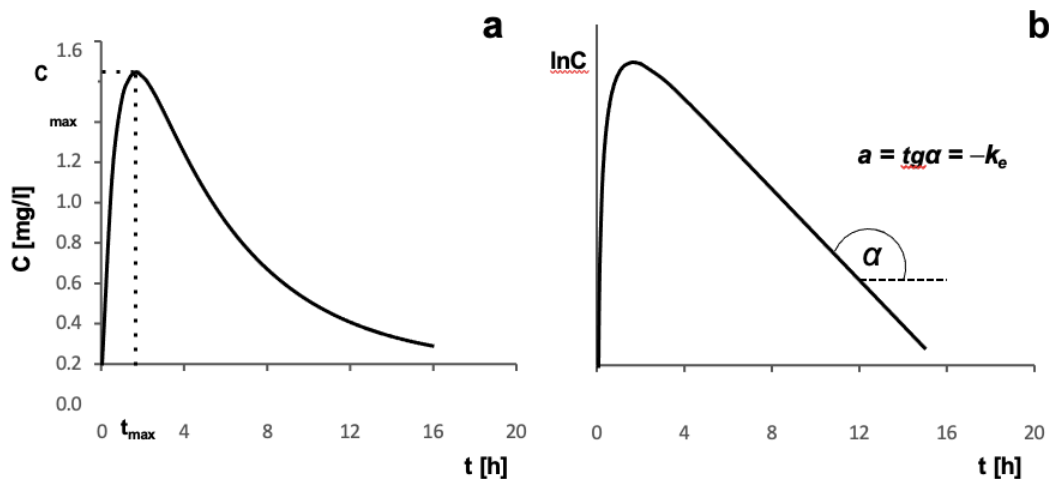
$$C = B \cdot e^{-k_e t} - A \cdot e^{-k_a t} \quad (2.11)$$

Po podaniu pozanaczyniowym początkowo stężenie leku we krwi rośnie (Ryc. 2.5a), ponieważ szybkość wchłaniania leku przewyższa szybkość jego eliminacji ( $v_a > v_e$ ). W chwili, gdy obie szybkości zrównają się ( $v_a = v_e$ ), stężenie leku we krwi osiąga wartość maksymalną  $C_{max}$ , po czym maleje ze względu na przewagę procesu eliminacji ( $v_a < v_e$ ). Zakończenie procesu wchłaniania ( $v_a \rightarrow 0$ ) odpowiada początkowi prostoliniowego przebiegu zależności  $\ln C = f(t)$  (Ryc. 2.5b) i stanowi podstawę dzielenia wykresu zmian stężenia leku we krwi na tzw. fazę wchłaniania i fazę eliminacji. Należy jednak zaznaczyć, że jest to podział umowny, gdyż w organizmie procesy wchłaniania i eliminacji zachodzą równocześnie, tylko z różną szybkością. Nachylenie terminalnego prostoliniowego odcinka krzywej (współczynnik kierunkowy) odzwierciedla wartość stałej szybkości eliminacji leku ( $k_e = -a$ ).

Stosunek stałych szybkości wchłaniania ( $k_a$ ) i eliminacji leku ( $k_e$ ) wpływa na wartość  $C_{max}$  oraz na czas  $t_{max}$ , w którym to stężenie jest osiągnięte we krwi. Wartość  $t_{max}$  można wyznaczyć z równania:

$$t_{max} = \frac{\ln \frac{A \cdot k_a}{B \cdot k_e}}{k_a - k_e} \quad (2.12)$$

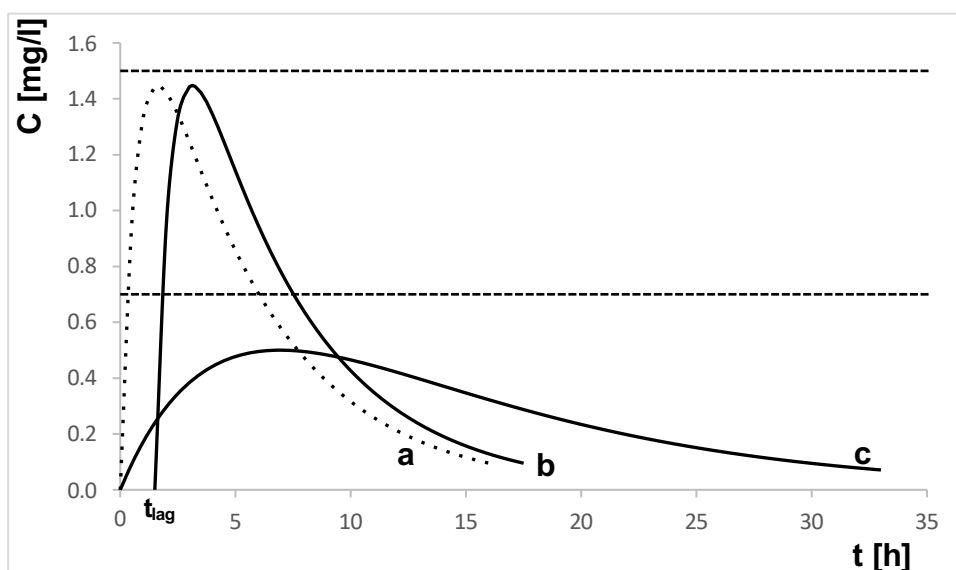
Wartość  $C_{max}$  można z kolei obliczyć podstawiając do równania 2.11 wartość  $t_{max}$  za  $t$ .



Ryc. 2.5. Krzywe zmian stężenia (a) i logarytmu stężenia (b) leku we krwi (osoczu, surowicy) po podaniu pozanaczyniowym w modelu jednokompartmencie ( $D = 100$  mg;  $F = 0,8$ ;  $k_a = 1,4$  h<sup>-1</sup>;  $k_e = 0,2$  h<sup>-1</sup>;  $V_d = 40$  l).

Z reguły wchłanianie leku jest procesem szybszym niż jego eliminacja ( $k_a > k_e$ ). W przypadku większości doustnych postaci leku o niemodyfikowanym uwalnianiu, określanych również jako postaci szybko uwalniające (ang. *immediate release* – IR), wartość  $t_{max}$  mieści się w zakresie 1 – 2 h. Zwolniony proces wchłaniania leku powoduje wydłużenie  $t_{max}$  i zmniejszenie wartości  $C_{max}$ . W skrajnym przypadku może dojść do sytuacji, w której stężenie leku we krwi nie osiągnie stężenia terapeutycznego. W ten sposób, ten sam lek, charakteryzujący się taką samą bezwzględną dostępnością biologiczną ( $F$ ), podany choremu w tej samej dawce i tą samą drogą, lecz pochodzący od dwóch różnych producentów, może osiągać różne stężenia we krwi wskutek różnic w szybkości wchłaniania. Jeśli różnice te są istotne statystycznie, możemy mówić o dwóch różnych postaciach leku. Wolny proces eliminacji leku powoduje wydłużenie  $t_{max}$  i zwiększenie  $C_{max}$ . Należy zaznaczyć, że po pozanaczyniowym podaniu leku, na wykresie zależności  $C = f(t)$  i  $\ln C = f(t)$  niejednokrotnie obserwuje się czas opóźnienia wchłaniania  $t_{lag}$  (ang. *lag time*), związany z przesunięciem całego wykresu w prawo. Opóźnienie to obejmuje czas, w którym lek dociera do miejsca wchłaniania (np. żołądka lub jelita cienkiego po podaniu doustnym) i ulega rozpuszczeniu w obecnych tam płynach ustrojowych. W przypadku postaci leku o niemodyfikowanym uwalnianiu  $t_{lag}$  przyjmuje z reguły wartości rzędu kilku minut.

Na proces wchłaniania leku można istotnie wpływać poprzez modyfikację jego uwalniania z preparatu lub rozpuszczania, a więc przez odpowiednią technologię produkcji. Wynika to z faktu, że lek podany pozanaczyniowo w postaci stałej lub półstałej nie może wchłaniać się do krwi szybciej niż ulega uwolnieniu z postaci leku i rozpuszczeniu. Ma to praktyczne znaczenie w przygotowaniu doustnych produktów leczniczych o opóźnionym uwalnianiu (ang. *delayed release*, DR) oraz przedłużonym uwalnianiu (ang. *prolonged* lub *extended release*, PR, ER). Pierwsze z nich wyróżniają się długim czasem  $t_{lag}$  (krzywa b na Ryc. 2.6), gdyż substancja lecznicza uwalniana jest dopiero, gdy tabletkę albo kapsułkę dotrze do jelita cienkiego lub grubego. Dobrym przykładem są kapsułki dojelitowe zawierające budesonid, stosowane w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna ( $t_{lag}$  około 3 h), czy tabletki dojelitowe zawierające małe dawki kwasu acetylosalicylowego o działaniu przeciwpłytkowym. Podczas stosowania postaci typu *prolonged release* wchłanianie leku rozpoczyna się od razu po ich podaniu (krótka  $t_{lag}$ ), ale przebiega z małą szybkością, czego objawem jest długi  $t_{max}$  (krzywa c na Ryc. 2.6). Wówczas lek może wchłaniać się na tyle wolno, że stała  $k_a$  jest mniejsza niż  $k_e$ . Sytuacja ta jest odwróceniem relacji typowej dla postaci leków o niemodyfikowanym (szybkim) uwalnianiu ( $k_a > k_e$ ), stąd określana jest mianem zjawiska *flip-flop*. Nachylenie terminalnego odcinka krzywej  $\ln C = f(t)$  zależy wówczas od wartości  $k_a$ , a nie  $k_e$ . W efekcie, stężenia leku we krwi po podaniu postaci *prolonged release* są niższe niż po podaniu tej samej dawki w postaci *immediate release*. W praktyce jednak dawki leków stosowane w postaciach *prolonged release* są często większe niż w postaciach o niemodyfikowanym uwalnianiu, przez co stężenie leku dłużej utrzymuje się w oknie terapeutycznym, a to z kolei pozwala na rzadsze dawkowanie, np. raz na dobę. Dodatkową korzyścią jest również zmniejszenie fluktuacji stężeń leku we krwi (liczby „skoków” stężenia w ciągu doby). Należy również wspomnieć, że zastosowanie nowoczesnych postaci leku, takich jak doustne czy transdermalne systemy terapeutyczne, pozwala uzyskać limitowane uwalnianiem wchłanianie leku ze stałą szybkością, czyli zgodnie z kinetyką zerowego rzędu.



Ryc. 2.6. Krzywe zmian stężenia leku we krwi (osoczu, surowicy) po podaniu dawki 100 mg w postaci doustnej: (a) o szybkim uwalnianiu ( $k_a = 1,4 \text{ h}^{-1}$ ;  $k_e = 0,2 \text{ h}^{-1}$ ); (b) opóźnionym uwalnianiu ( $k_a = 1,4 \text{ h}^{-1}$ ;  $k_e = 0,2 \text{ h}^{-1}$ ;  $t_{lag} = 1,5 \text{ h}$ ); (c) przedłużonym uwalnianiu ( $k_a = 0,1 \text{ h}^{-1}$ ;  $k_e = 0,2 \text{ h}^{-1}$ ); w modelu jednokompartamentowym. W sytuacji c występuje zjawisko *flip-flop*. Poziomymi liniami przerywanymi zaznaczono okno terapeutyczne (0,7 – 1,5 mg/l).

### Wyznaczanie stałej $k_a$ metodą odejmowania

Metoda odejmowania może być stosowana do wyznaczenia stałej  $k_a$  pod warunkiem, że  $k_a \geq 3 k_e$ . Wówczas po upływie odpowiedniego czasu od momentu pozanaczyniowego podania leku, w tzw. fazie eliminacji, wartość  $e^{-k_a t}$  jest bliska zeru ( $e^{-k_a t} \rightarrow 0$ ). Równanie 2.11 przyjmuje zatem postać:

$$C' = B \cdot e^{-k_e t} \quad (2.13)$$

Po zlogarytmowaniu:

$$\ln C' = \ln B - k_e \cdot t \quad (2.14)$$

Równanie 2.14 jest równaniem liniowym odnoszącym się do terminalnego odcinka krzywej  $\ln C = f(t)$ . Ze współczynnika kierunkowego tego równania wyznacza się stałą szybkości eliminacji ( $k_e = -a$ ), a z wartości przesunięcia uzyskuje się wartość stałej  $B$  ( $B = e^b$ ). Następnie z równania 2.13 oblicza się ekstrapolowane stężenia  $C'$  w fazie wchłaniania (Ryc 2.7).

W kolejnym etapie, stanowiącym sedno metody odejmowania, rzeczywiste stężenia obserwowane we krwi pacjenta w fazie wchłaniania odejmuje się od wartości  $C'$  obliczonych z równania 2.13 ( $C' - C$ ).



Korzystając z równań 2.11 i 2.13, różnicę ( $C' - C$ ) można wyrazić w następujący sposób:

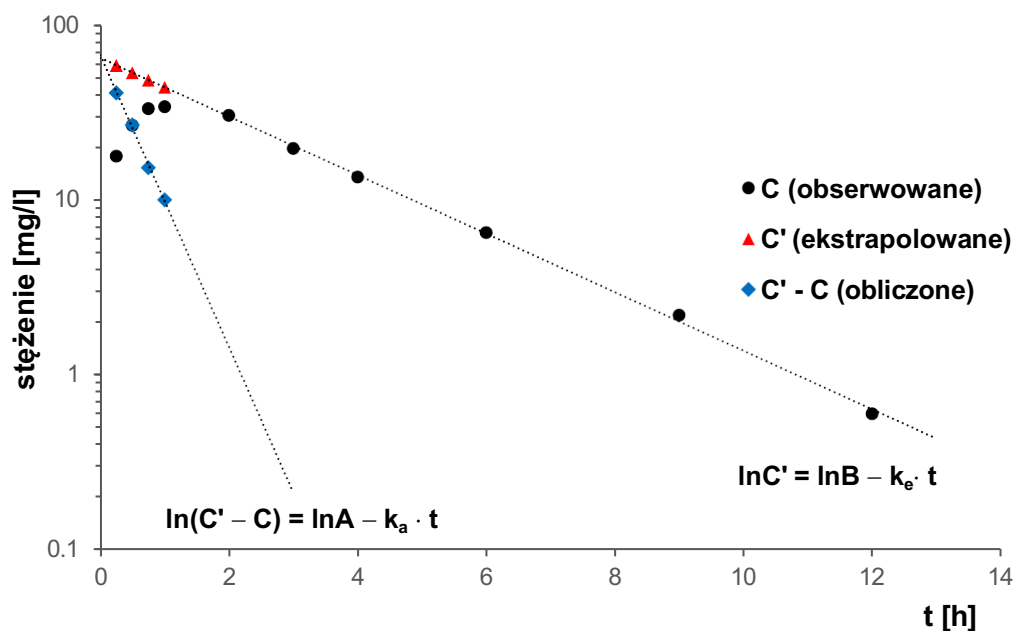
$$C' - C = B \cdot e^{-k_e \cdot t} - (B \cdot e^{-k_e \cdot t} - A \cdot e^{-k_a \cdot t})$$

$$C' - C = A \cdot e^{-k_a \cdot t} \quad (2.15)$$

Po zlogarytmowaniu równania 2.15 uzyskuje się:

$$\ln(C' - C) = \ln A - k_a \cdot t \quad (2.16)$$

Zgodnie z równaniem 2.16, współczynnik kierunkowy prostej  $\ln(C' - C) = f(t)$  (Ryc. 2.7) wskazuje wartość stałej szybkości wchłaniania ( $k_a = -a$ ).



Ryc. 2.7. Wykres przedstawiający wyznaczenie stałej szybkości wchłaniania  $k_a$  metodą odejmowania na podstawie zmian stężenia leku we krwi (osoczu, surowicy).

Jeśli występuje zjawisko *flip-flop*, metodą odejmowania wyznacza się wartość  $k_e$ . Podczas korzystania z programów komputerowych do analizy farmakokinetycznej (np. TopFit), zastosowanie do obliczeń modelu jednokompartamentowego z dawką pozanaczyniową skutkuje uzyskaniem dwóch zestawów parametrów farmakokinetycznych, z których jeden odpowiada podaniu konwencjonalnej postaci leku, a drugi postaci o przedłużonym uwalnianiu (*flip-flop*). Ponadto warto nadmienić, że programy farmakokinetyczne wykonują obliczenia w oparciu o modele regresji nieliniowej i numeryczne metody oszacowania parametrów (procedury iteracyjne), które nie wymagają spełnienia warunku  $k_a \geq 3 k_e$ .

Piśmiennictwo:

1. Hermann T.W.: Farmakokinetyka. Teoria i praktyka. Wydanie I. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002.
2. Wyska E. (Red.): Farmakokinetyka. Podstawy i znaczenie praktyczne. Podręcznik dla studentów farmacji. Wydanie I polskie. MedPharm Polska, Wrocław 2013.
3. Janicki S., Fiebig A., Sznitowska M. (Red.): Farmacja stosowana. Wydanie IV popr. i uzupeł. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006.
4. Walker R., Whittlesea C (Eds.): Clinical pharmacy and therapeutics. 5<sup>th</sup> Edition. Churchill Livingstone Elsevier, London 2012.