

ĆWICZENIE 3. Farmakokinetyka po jednorazowym podaniu dożylnym i doustnym w modelu jednokompartmentowym

Cele ćwiczenia

Wyznaczenie podstawowych parametrów farmakokinetycznych ibuprofenu na podstawie zmian jego stężenia w osoczu po podaniu jednorazowej dawki doustnej.

Wymagane zagadnienia

Pojęcie kompartmentu; założenia otwartego modelu jednokompartmentowego; farmakokinetyka dawkowania jednorazowego, dożylnego i pozanaczyniowego w modelu jednokompartmentowym.

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

Wprowadzenie

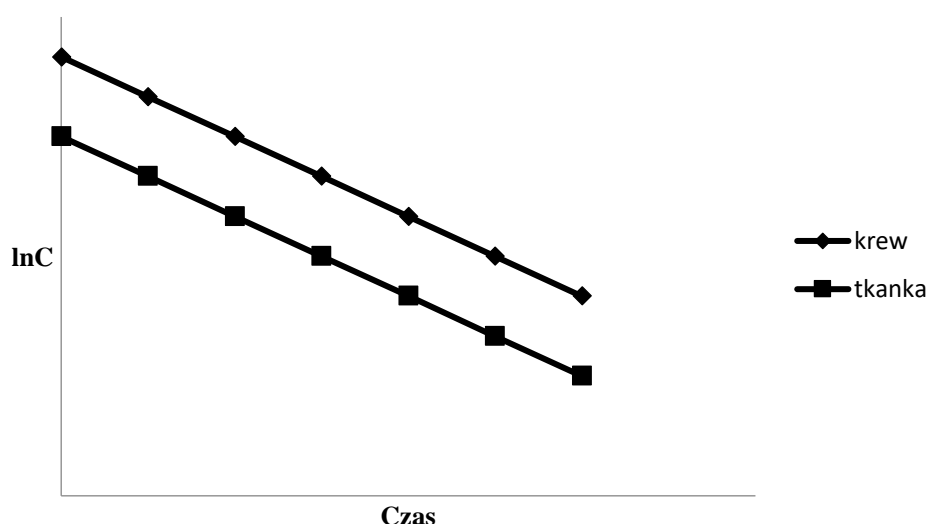
Farmakokinetyka podania jednorazowego w modelu jednokompartmentowym

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. Kompartmenty 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.

Kompartment 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 i jego eliminacja zachodzi z pewną mierzalną szybkością. Najczęściej procesy te opisywane są przez kinetykę pierwszego rzędu. W większości przypadków, analizując farmakokinetykę leków, mamy do czynienia z modelem jedno- oraz dwukompartmentowym. Modele farmakokinetyczne o większej liczbie kompartmentów stosuje się rzadko, w sytuacji gdy opisanie parametrów farmakokinetycznych

leku przy użyciu prostszych modeli nie jest możliwe. Taki rodzaj farmakokinyki to farmakokinyka 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 zachodzi proces eliminacji, który rozpoczyna 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 właściwości leku (np. lipofilowości). 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. 3.1). Pomimo różnicy stężeń ich zmiana zachodzi z tą samą dynamiką, tj. stopień zmiany jest wszędzie taki sam.



Ryc. 3.1. Zmiany stężenia leku we krwi oraz w tkance jako funkcja czasu w modelu jednokompartментowym (opracowanie własne)

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 kompartмент o objętości dystrybucji V_d .
- Po podaniu leku dochodzi do natychmiastowego rozmieszczenia leku w ustroju. Na wykresie zmian stężenia leku we krwi (osoczu, surowicy) nie obserwuje się fazy dystrybucji.
- Dawka dożylna jest natychmiast wprowadzona do kompartментu w czasie $t=0$.
- W przypadku dawki pozanaczyniowej należy brać pod uwagę uwalnianie leku z postaci oraz jego wchłanianie 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 stężenia leku we krwi.

Jednorazowa dawka dożylna

Podanie dożylnie w modelu jednokompartментowym 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.

Szybkość eliminacji leku opisuje równanie dla procesu pierwszego rzędu:

$$-\frac{dX}{dt} = k_e X \quad (3.1)$$

gdzie: t – czas.

Po całkowaniu równania 3.1 otrzymujemy postać wykładniczą:

$$X = X_0 e^{-k_e t}, \quad (3.2)$$

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

Po zlogarytmowaniu otrzymujemy postać liniową:

$$\ln X = \ln X_0 - k_e t \quad (3.3)$$

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:

$$X = V_d \cdot C, \text{ a więc } C = \frac{X}{V_d} \quad (3.4)$$

Po podzieleniu ilości leku przez objętość dystrybucji otrzymujemy zależność wykładniczą, na podstawie której możemy śledzić zmiany stężenia leku we krwi (Ryc. 3.2a):

$$C = C_0 e^{-k_e t} \quad (3.5)$$

Natomiast równanie liniowe przyjmie następującą postać (Ryc. 3.2b):

$$\ln C = \ln C_0 - k_e t \quad (3.6)$$

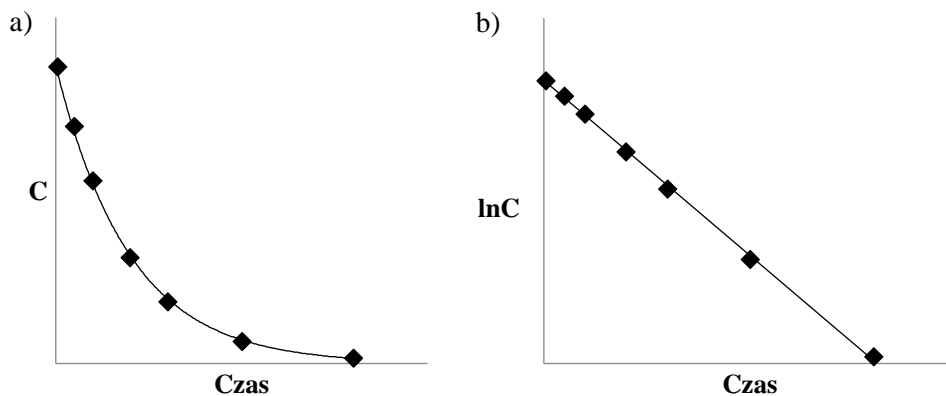
Wartość C_0 jest to stężenie leku we krwi w czasie $t = 0$. Wartości tej nie można wyznaczyć doświadczalnie, gdyż nie możemy wiarygodnie zmierzyć stężenia leku we krwi w czasie $t = 0$, czyli w momencie podania leku. Dokonuje się tego poprzez ekstrapolację wykresu $\ln C = f(t)$ do czasu $t = 0$. Wartość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

Po podaniu iniekcji dożylniej (bolus) w modelu jednokompartamentowym na wykresie stężenia leku we krwi jako funkcji czasu obserwowana jest jedynie faza eliminacji. Z równania 3.6 można również wyznaczyć stałą szybkości eliminacji leku:

$$k_e = \frac{\ln C_0 - \ln C}{\Delta t} \quad (3.7)$$

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

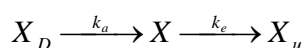
Stałą szybkości eliminacji leku (k_e) wyznaczamy na podstawie nachylenia prostej dla funkcji liniowej $\ln C = f(t)$, wiedząc, że $a = -k_e$.



Ryc. 3.2. Wykres zmian stężenia leku we krwi po podaniu dożylnym dla funkcji: a) wykładniczej, b) liniowej (opracowanie własne)

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.

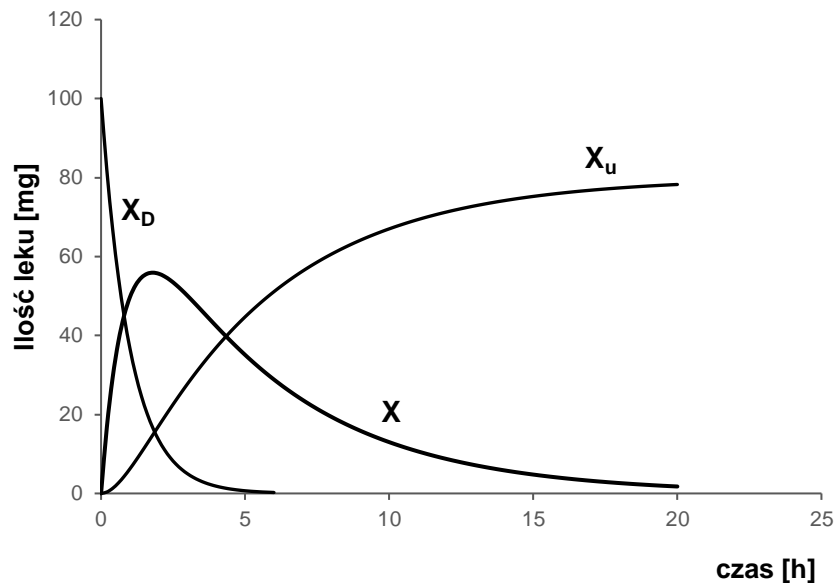
Szybkość zmian (a) ilości leku w miejscu wchłaniania (np. żołądka lub jelicie cienkim po podaniu doustnym), (b) ilości leku w organizmie (kompartencie) i (c) skumulowanej ilości leku w moczu opisują równania różniczkowe:

$$a) \quad -\frac{dX_D}{dt} = k_a \cdot X_D \quad (\text{szybkość wchłaniania}) \quad (3.8)$$

$$b) \quad \frac{dX}{dt} = k_a \cdot X_D - k_e \cdot X \quad (3.9)$$

$$c) \quad \frac{dX_u}{dt} = k_e \cdot X \quad (\text{szybkość eliminacji}) \quad (3.10)$$

Typowy przebieg zmian ilości leku w miejscu wchłaniania, organizmie i moczu przedstawia Ryc. 3.3.



Ryc. 3.3. Krzywe zmian ilości leku w miejscu wchłaniania, np. żołądka, (X_D); ilości leku w organizmie (X) oraz skumulowanej ilości leku w moczu (X_u) po podaniu pozanaczyniowym, np. doustnym, w modelu jednokompartmentowym. Wykres przedstawia sytuację, gdy lek o $F = 0,8$ eliminowany jest tylko w formie niezmienionej drogą nerkową, stąd końcowa ilość leku w moczu (80 mg) stanowi 80% podanej dawki 100 mg (opracowanie własne)

Ilość leku w miejscu wchłaniania, uzyskaną w wyniku całkowania równania 3.8, opisuje jednowykładnicze równanie pierwszego rzędu:

$$X_D = X_{D_0} \cdot e^{-k_a \cdot t} \quad (3.11)$$

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

Ilość leku w organizmie, otrzymaną przez całkowanie równania 3.9, wyraża dwuwykładnicze równanie pierwszego rzędu:

$$X = \frac{k_a \cdot X_{D_0}}{k_a - k_e} \cdot (e^{-k_e \cdot t} - e^{-k_a \cdot t}) \quad (3.12)$$

Skumulowaną ilość leku wydaloną z moczem można wyprowadzić, korzystając z bilansu masy: $X_u = X_{D_0} - X_D - X$.

Zależności 3.11 i 3.12 mają charakter teoretyczny, gdyż nie mierzy się ilości leku w miejscu podania (np. żołądka) ani w całym organizmie. Jednakże dzieląc ilość leku w

organizmie (X) przez V_d (zależność 3.4), uzyskuje się równanie o znaczeniu praktycznym, opisujące stężenie leku we krwi (C), zwane **równaniem Batemana**:

$$C = \frac{k_a \cdot X_{D_0}}{V_d \cdot (k_a - k_e)} \cdot (e^{-k_e \cdot t} - e^{-k_a \cdot t}) \quad (3.13)$$

Równania 3.12 i 3.13 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 (efektu pierwszego przejścia w jelicie lub wątrobie). Wówczas w powyższych równaniach należy uwzględnić F (zamiast X_{D_0} występuje iloczyn $X_{D_0} \cdot F$).

Równanie Batemana przyjmuje wówczas postać:

$$C = \frac{k_a \cdot X_{D_0} \cdot F}{V_d \cdot (k_a - k_e)} \cdot (e^{-k_e \cdot t} - e^{-k_a \cdot t}) \quad (3.14)$$

Przekształcenie równania 3.14 prowadzi do wyrażenia:

$$C = \frac{k_a \cdot X_{D_0} \cdot F}{V_d \cdot (k_a - k_e)} \cdot e^{-k_e \cdot t} - \frac{k_a \cdot X_{D_0} \cdot F}{V_d \cdot (k_a - k_e)} \cdot e^{-k_a \cdot t} \quad (3.15)$$

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):

$$C = B \cdot e^{-k_e \cdot t} - A \cdot e^{-k_a \cdot t} \quad (3.16)$$

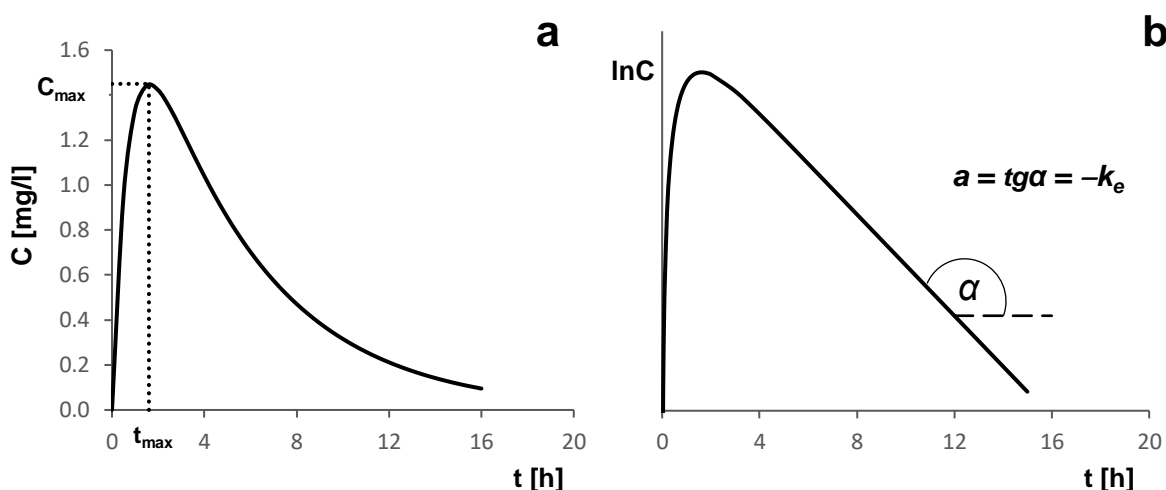
Po podaniu pozanaczyniowym początkowo stężenie leku we krwi rośnie (Ryc. 3.4a), ponieważ szybkość wchłaniania leku przewyższa szybkość jego eliminacji ($v_a > v_e$), zgodnie z równaniami 3.8 i 3.10. W chwili, gdy obie szybkości zrównają się ($v_a = v_e$), stężenie leku we krwi osiąga wartość maksymalną 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. 3.4b) 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 różniczkując równanie opisujące zmiany stężenia leku we krwi i znajdując czas, dla którego pochodna dC/dt przyjmuje wartość zero. Korzystając z równania 3.16, uzyskuje się:

$$t_{max} = \frac{\ln \frac{A \cdot k_a}{B \cdot k_e}}{k_a - k_e} \quad (3.17)$$

Wartość C_{max} można z kolei obliczyć podstawiając do równania 3.16 wartość t_{max} za t .

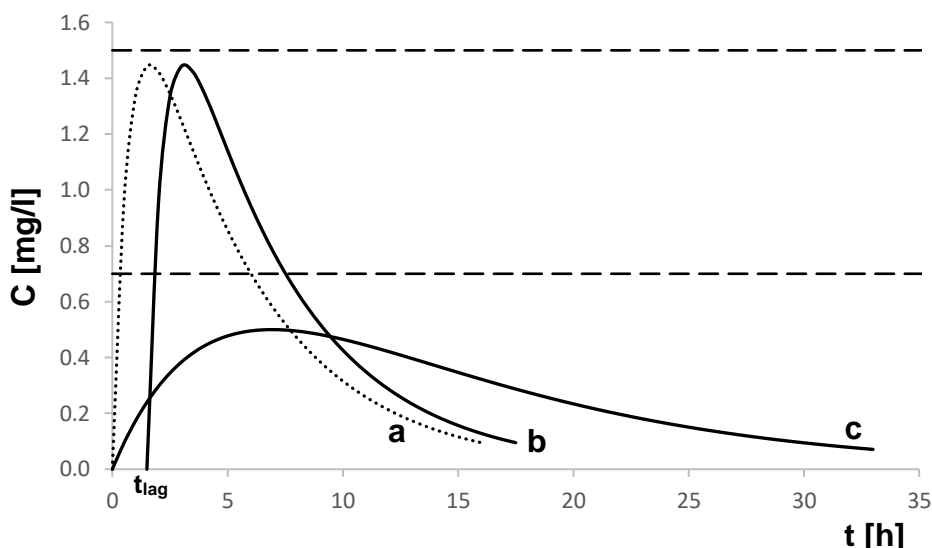


Ryc. 3.4. Krzywe zmian stężenia (a) i logarytmu stężenia (b) leku we krwi (osoczu, surowicy) po podaniu pozanaczyniowym w modelu jednokompartmentowym ($D = 100$ mg; $F = 0,8$; $k_a = 1,4$ h $^{-1}$; $k_e = 0,2$ h $^{-1}$; $V_d = 40$ l). Opracowanie własne

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 o natychmiastowym uwalnianiu (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 postaciach leku, które nie są biorównoważne. 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 substancja aktywna uwalnia się z postaci leku, ulega rozpuszczeniu w płynach ustrojowych i dociera do miejsca wchłaniania (np. jelita cienkiego po podaniu doustnym). 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 może wchłaniać się do krwi dopiero po jego uwolnieniu z postaci leku i rozpuszczeniu (np. w płynie żołądkowym lub jelitowym). 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. 3.5), 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. 3.5). 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 (natychmiastowym) 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 i wielkości „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. 3.5. Krzywe zmian stężenia leku we krwi (osoczu, surowicy) po podaniu dawki 100 mg w postaci doustnej: (a) o natychmiastowym 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). Opracowanie własne

Wyznaczanie stałej k_a metodą odejmowania

Metoda odejmowania może być stosowana do wyznaczania 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 zero ($e^{-k_a} \rightarrow 0$). Równanie 3.16 przyjmuje zatem postać:

$$C' = B \cdot e^{-k_e \cdot t} \quad (3.18)$$

Po zlogarytmowaniu:

$$\ln C' = \ln B - k_e \cdot t \quad (3.19)$$

Równanie 3.19 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 3.18 oblicza się ekstrapolowane stężenia C' w fazie wchłaniania (Ryc 3.6). W kolejnym etapie, stanowiącym sedno metody odejmowania, rzeczywiste stężenia obserwowane we krwi pacjenta w fazie wchłaniania odejmuje się od wartości C' obliczonych z równania 3.18 ($C' - C$). Korzystając z równań 3.16 i 3.18, różnicę ($C' - C$) można wyrazić w następujący sposób:

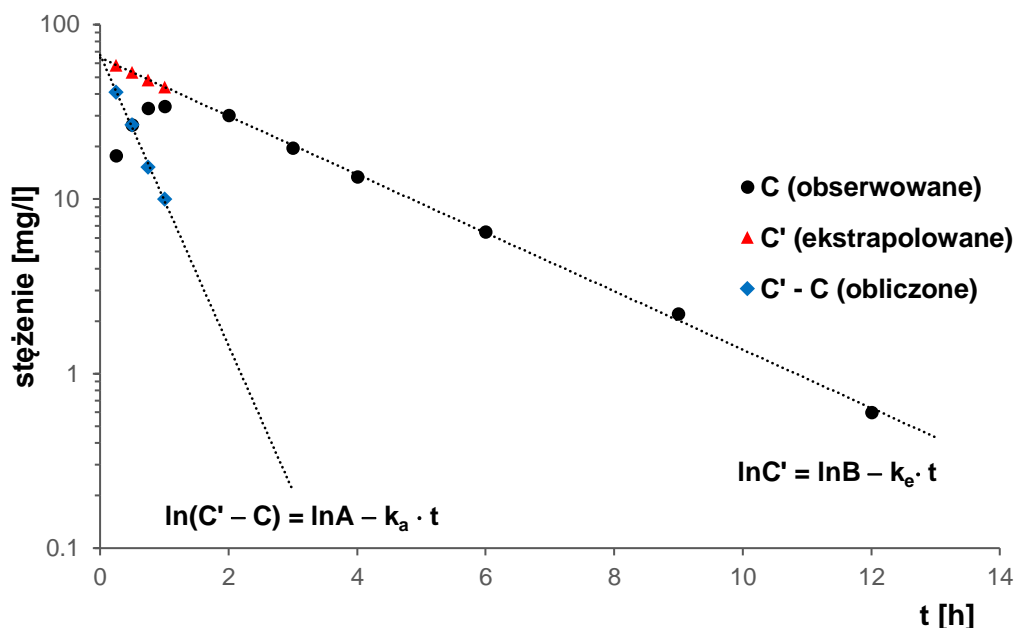
$$C' - C = B \cdot e^{-k_e \cdot t} - (B \cdot e^{-k_e \cdot t} - A \cdot e^{-k_a \cdot t})$$

$$C' - C = A \cdot e^{-k_a \cdot t} \quad (3.20)$$

Po zlogarytmowaniu równania 3.20 uzyskuje się:

$$\ln(C' - C) = \ln A - k_a \cdot t \quad (3.21)$$

Zgodnie z równaniem 3.21, współczynnik kierunkowy prostej $\ln(C' - C) = f(t)$ (Ryc. 3.6) wskazuje wartość stałej szybkości wchłaniania ($k_a = -a$).



Ryc. 3.6. Wykres półlogarytmiczny przedstawiający wyznaczanie stałej szybkości wchłaniania k_a metodą odejmowania na podstawie zmian stężenia leku we krwi (osoczu, surowicy). Opracowanie własne

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 $k_a \geq 3 k_e$.

Farmakokinetyka ibuprofenu

Wskazania: Bóle o nasileniu od słabego do umiarkowanego, gorączka, reumatoidalne zapalenie stawów.

Postacie leku: Ibuprofen występuje w postaci tabletek i kapsułek w dawkach 200, 400 i 600 mg, zawiesiny (20 i 40 mg/ml), czopków (60 i 125 mg) oraz preparatów stosowanych na skórę (żel, krem).

Dawkowanie: U osób dorosłych najczęściej stosuje się dawkę doustną 200–400 mg co 4–6 godzin. W przypadku niewystarczającego efektu można zastosować 600 mg, którą można powtórzyć co 6–8 godzin. W przypadku samodzielnego stosowania dobową dawkę ibuprofenu nie powinna przekraczać 1200 mg. Pod nadzorem lekarza i na jego zalecenie (w zależności od wskazań) stosowane są większe dawki, nawet do 3600 mg.

Farmakokinetyka. *Wchłanianie:* Po podaniu doustnym następuje szybkie wchłanianie z przewodu pokarmowego. Stężenie maksymalne uzyskiwane jest po 1–2 godzinach, a w przypadku kapsułek rozpadających się w żołądku i uwalniających roztwór leku stężenie maksymalne obserwuje się po 30 minutach. Biodostępność wynosi 80–90%. *Dystrybucja:* Objętość dystrybucji wynosi 0,1–0,2 l/kg. Ibuprofen w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza (99%), ma wysokie powinowactwo do albumin. *Metabolizm:* Ibuprofen jest szybko metabolizowany w wątrobie do nieaktywnych metabolitów. W postaci niezmienionej wydalany jest w niewielkim stopniu. *Eliminacja:* Biologiczny okres półtrwania wynosi około 2 h.

Piśmiennictwo:

1. Hermann TW. 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. 5th Edition. Churchill Livingstone Elsevier, London 2012.
5. Ibuprofen – Charakterystyka Produktu Leczniczego.

CZEŚĆ PRAKTYCZNA

Wyznaczenie podstawowych parametrów farmakokinetycznych ibuprofenu na podstawie zmian jego stężenia w osoczu pacjenta po podaniu jednorazowej dawki doustnej.

Pacjent otrzymał 400 mg ibuprofenu w jednorazowej dawce doustnej (tabletki). Stężenia leku oznaczone w osoczu przedstawiono w Tabeli 3.1.

Tabela 3.1. Stężenia ibuprofenu oznaczone w osoczu pacjenta

Czas pobrania krwi od momentu przyjęcia leku [h]	Stężenie ibuprofenu w osoczu [mg/l]
0,25	17,8
0,5	26,6
0,75	33,2
1	34,0
2	30,4
3	19,7
4	13,5
6	6,5
9	2,2
12	0,6

1. Przedstaw zmiany stężenia ibuprofenu w osoczu (C) oraz $\ln C$ jako funkcję czasu, wykorzystując arkusz programu Excel. Przeanalizuj, który fragment wykresu dotyczy fazy wchłaniania, a który fazy eliminacji.
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 3.18 ($B = e^b$).

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

3. Podstawiając do równania 3.18, 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 3.21. 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 3.18.
7. Wyznacz objętość dystrybucji i klirens ibuprofenu, korzystając z poniższych równań. Przyjmij dostępność biologiczną równą 100% oraz wartość AUC 134,8 mg·h/l (wynik uzyskany metodą trapezów).

$$V_d = \frac{D \cdot F}{AUC \cdot k_e} \qquad Cl = V_d \cdot k_e$$

8. Wyznacz t_{max} , korzystając równania 3.17.
9. Podstawiając do równania 3.16 za t wartość t_{max} , oblicz wartość C_{max} ibuprofenu w osoczu.
10. Wyznacz parametry farmakokinetyczne ibuprofenu, stosując zamiast metody odejmowania program komputerowy TopFit 2.0. Pamiętaj o wybraniu odpowiedniego zestawu parametrów farmakokinetycznych, odpowiadającego podaniu tabletki o natychmiastowym (niemodyfikowanym) uwalnianiu, tj. bez zjawiska *flip-flop* ($k_a > k_e$).
11. Porównaj wartości parametrów farmakokinetycznych uzyskanych metodą odejmowania oraz za pomocą programu TopFit. Wyciągnij odpowiedni wniosek dotyczący stosowalności i dokładności metody odejmowania.

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 wybrać metodę ważenia danych („weighting function”) $1/y^2$, matrycę „plasma” i jednostkę [mg/l]. Zatwierdzić klawiszem F1.
6. Podwójnie wcisnąć klawisz F8. Do tabeli należy wpisać dane dotyczące stężeń ibuprofenu w osoczu oznaczonych w odpowiednich punktach czasowych.
7. Wciskając F1, wrócić do MAIN MENU.
8. Z MAIN MENU wybrać opcję 8 – ENTER METHODS MENU, a z METHODS MENU opcję 2 – STANDARD COMPARTMENT MODELS.
9. Z SELECT DISPOSITION MODEL należy wybrać opcję 1 – ONE COMPARTMENT.
10. Ze STANDARD COMPARTMENT MODELS należy wybrać opcję 1 – SELECT DATA SETS.
11. Na stronie LIST SELECTION należy zaznaczyć myszą ► z lewej strony wyświetlonej pozycji. Wcisnąć F1.
12. Ze STANDARD COMPARTMENT MODEL wybrać opcję 6 – START ITERATION.
13. Na stronie RESULTS MENU wybrać opcję 2 – VIEW GRAPHICS. Przeanalizować przebieg wykresów z asystentem.
14. 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.
15. Po naciśnięciu F10 na ekranie ponownie pojawia się RESULTS MENU, z którego należy wybrać opcję 1 – VIEW RESULTS.
16. Otwiera się strona LIST SELECTION. Wcisnąć F1. Przeanalizować wyniki z asystentem i wpisać je do protokołu.
17. Wciskając F10, wrócić do MAIN MENU. Wybrać opcję 0 – Exit TopFit.

Pytania

1. Pacjent otrzymał w dwóch kolejnych dniach tę samą dawkę doustną leku pochodzącego od dwóch różnych producentów. Obie postaci leku różniły się biodostępnością (F); pozostałe parametry farmakokinetyczne były takie same. Zastanów się, jak będą wyglądały wykresy zmian stężenia leku jako funkcja czasu.
2. U chorego otrzymującego stałą dawkę doustną leku zaobserwowano objawy nieprawidłowej czynności nerek, w wyniku czego znacznie obniżył się klirens nerkowy leku oraz stała szybkości eliminacji k_e (pozostałe parametry farmakokinetyczne pozostały niezmienione). Jak wpłynęło to na zmiany stężenia leku we krwi?