

ĆWICZENIE 1

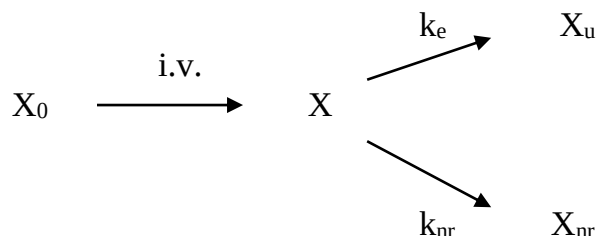
Farmakokinetyka podania dożylnego i pozanaczyniowego leku w modelu jednokompartmentowym

Celem ćwiczenia jest wyznaczenie parametrów farmakokinetycznych leków podanych w jednorazowych dawkach: dożylniej (ampicylina) i doustnej (nimesulid) jako przykłady procesu pierwszego rzędu w modelu 1-kompartmentowym z wykorzystaniem programu TopFit 2.0.

Wprowadzenie. Model jednokompartmentowy opisuje kinetykę takich leków, które po podaniu ulegają prawie natychmiastowej dystrybucji w organizmie (równowaga krew-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:

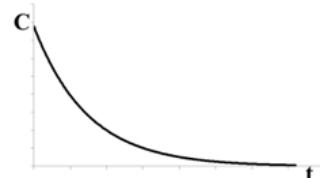
$$X = X_0 e^{-Kt}$$

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:

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

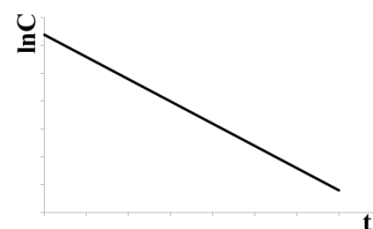
która jest równoznaczna z następującym równaniem wykładniczym pierwszego rzędu:

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



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

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

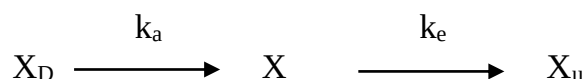


Współczynnik kierunkowy otrzymanej prostej równa się $-K$. Po zmianie znaku ujemnego współczynnika kierunkowego prostej na dodatni otrzymuje się wartość stałej szybkości eliminacji leku z krwi różnymi drogami, której wymiar stanowi odwrotność jednostki czasu (np. h^{-1}).

Jednorazowa dawka doustna w modelu jednokompartmentowym:

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 jednokompartmentowy:



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.

Wyznaczanie parametrów równania Batemana omów z asystentem.

Zagadnienia do przygotowania:

Farmakokinetyka podania dożylnego i doustnego w modelu jednokompartmentowym.

Podstawowe parametry farmakokinetyczne.

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 stężenie 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 dożylnej (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

Oblicz parametry farmakokinetyczne ampicyliny dla tej chorej w oparciu o program komputerowy TopFit 2.0.

Tabela 2. Wartości parametrów farmakokinetycznych ampicyliny w modelu 1-kompartmentowym po dożylnym podaniu leku

Parametr farmakokinetyczny	K	$t_{0,5}$	Cl_s	V_d	C_0	AUC
Jednostka						
Wartość						

Wnioski.....
.....
.....
.....

b) Jednorazowa dawka doustna w modelu jednokompartmentowym:

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 3.

Tabela 3. 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

Oblicz parametry farmakokinetyczne nimesulidu dla tego ochotnika w oparciu o program komputerowy TopFit 2.0.

Przedstaw uzyskane wyniki k_a , K , $t_{0,5}$, Cl_s , V_d , C_{max} , t_{max} , AUC i MRT oraz ich jednostki w Tabeli 4, podaj odpowiednie wzory, z których można obliczyć parametry farmakokinetyczne uzyskane w programie TopFit2.0, a następnie omów wyniki z asystentem prowadzącym ćwiczenie.

Tabela 4. Wartości parametrów farmakokinetycznych nimesulidu w modelu 1-kompartментowym po doustnym podaniu leku

Parametr farmakokinetyczny	k_a	K	$t_{0,5}$	Cl_s	V_d
Jednostka					
Wartość					
Parametr farmakokinetyczny	C_{max}	t_{max}	AUC	MRT	
Jednostka					
Wartość					

Wnioski.....

c) Rozwiązywanie zadań i przedyskutowanie wyników z asystentem.