

## FARMAKOKINETIČNI PROSTORNI MODELI

Prof. dr. Aleš Mrhar, asist. Mitja Pišlar

V tem poglavju je podana sistematika farmakokinetičnih prostornih modelov, ki predstavljajo orodje za opis časovnih potekov plazemskih koncentracij in urinskih kumulativnih količin učinkovine po različnih načinih aplikacije učinkovine vgrajene v izbrano farmacevtsko obliko.

Analiza vsakega primera se prične s predstavitvijo farmakokinetičnega prostornega modela, ki je definiran s strukturo in parametri. Farmakokinetični model predstavlja osnovo za zapis v matematični obliki, ki jo predstavlja linearna diferencialna enačba prvega reda s konstantnimi parametri. Sledi reševanje diferencialne enačbe z analitičnim pristopom, na koncu pa so podane rešitve v obliki enačb, ki podajajo časovne poteke količin in v primeru plazemskih profilov tudi koncentracij učinkovine. Iz osnovnih enačb so izpeljane enačbe za izračun nekaterih farmakokinetičnih parametrov npr. AUC (površina pod krivuljo) in  $t_{1/2}$  (biološka razpolovna doba).

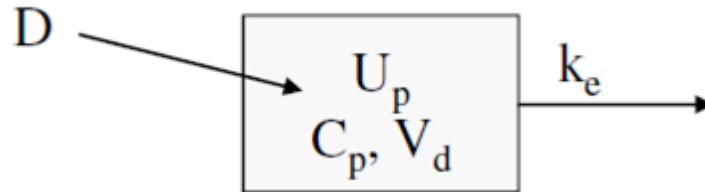
Od farmakokinetičnih modelov je obravnavan samo enoprostorni model, ki je najbolj enostaven in tudi (presenetljivo) najbolj uporaben, od načinov aplikacije pa intravenska injekcija ter kratkotrajna in dolgotrajna infuzija in ekstravaskularna (peroralna, rektalna, intramuskularna, transdermalna) aplikacija. Ker se zdravila uporabljajo za akutno in kronično zdravljenje, so podane enačbe tako za enkratno kot tudi večkratno odmerjanje.

Namen tega poglavja je povezati znanja o LADME procesih s kvantitativnim vrednotenjem vplivov mehanizma in kinetike procesov na (predvsem) plazemske koncentracijske profile učinkovine, upoštevajoč tudi dejavnike učinkovine oz. farmacevtske oblike ter biološkega sistema. Cilj tega pristopa je napovedati plazemske koncentracijske profile, ki predstavljajo osnovo za interpretacijo in napovedovanje klinične učinkovitosti in varnosti zdravil.

# I. ENKRATNO ODMERJANJE

## 1. Enkratna intravenska injekcija

### 1.1. Plazemski koncentracijski profil



Kinetiko izločanja učinkovine iz plazme v enoprostornem modelu opišemo z naslednjo diferencialno enačbo:

$$\frac{dU_p}{dt} = -k_e \cdot U_p \quad (\text{enačba 1})$$

$U_p$  predstavlja celokupno količino/maso učinkovine v plazmi (celotni sistem),  $k_e$  predstavlja konstanto celokupne eliminacije učinkovine iz plazme. Enačbo 1 preuredimo in obe strani enačbe integriramo od 0 do časa  $t$ :

$$\int_0^t \frac{1}{U_p} \cdot dU_p = \int_0^t -k_e \cdot dt \quad (\text{enačba 2})$$

Rešitev zgornjega integrala je:

$$\ln U_p \Big|_0^t = -k_e \cdot t \Big|_0^t \quad (\text{enačba 3})$$

Če meje vključimo v enačbo, dobimo:

$$\ln U_p^t - \ln U_p^0 = -k_e \cdot t - (-k_e \cdot 0) \quad (\text{enačba 4a})$$

$$\ln U_p^t = \ln U_p^0 - k_e \cdot t \quad (\text{enačba 4b})$$

$U_p^0$  predstavlja količino učinkovine v telesu v času nič, kar je enako apliciranemu odmerku ( $U_p^0 = D$ ). Enačbo 4b antilogaritmiramo:

$$U_p^t = U_p^0 \cdot e^{-k_e \cdot t} \quad (\text{enačba 5})$$

Celokupno količino učinkovine v telesu v času  $t$  ( $U_p^t$ ) lahko zapišemo kot zmnožek volumna distribucije ( $V_D$ ) in plazemske koncentracije ( $C_p^t$ ):

$$C_p^t = \frac{U_p^0}{V_D} \cdot e^{-k_e \cdot t} \quad (\text{enačba 6})$$

### Površina pod krivuljo (AUC)

Površino pod krivuljo ali *AUC* (angl. Area Under the Curve) izračunamo z integriranjem plazemske koncentracije učinkovine po času.

$$AUC_{0-t} = \int_0^t C_p^t \cdot dt = \int_0^t \frac{D}{V_D} \cdot e^{-k_e \cdot t} \cdot dt \quad (\text{enačba 7})$$

Zgornji integral rešimo:

$$AUC_{0-t} = \frac{D}{V_D} \cdot \frac{1}{-k_e} \cdot e^{-k_e \cdot t} \Big|_0^t \quad (\text{enačba 8})$$

$$AUC_{0-t} = \frac{D}{V_D} \cdot \frac{(e^{-k_e \cdot t} - e^{-k_e \cdot 0})}{-k_e} \quad (\text{enačba 9a})$$

$$AUC_{0-t} = \frac{D}{V_D \cdot k_e} \cdot (1 - e^{-k_e \cdot t}) \quad (\text{enačba 9b})$$

Celotni *AUC*, kjer integracija poteka od časa 0 do  $\infty$ , je enak:

$$AUC_{0-t} = \frac{D}{V_D} \cdot \frac{(e^{-k_e \cdot \infty} - e^{-k_e \cdot 0})}{-k_e} \quad (\text{enačba 10a})$$

$$AUC_{0-\infty} = \frac{D}{V_D \cdot k_e} \quad (\text{enačba 10b})$$

### Razpolovna doba ( $t_{1/2}$ )

Razpolovno dobo ( $t_{1/2}$ ) dobimo tako, da izračunamo čas, ki je potreben, da se količina učinkovine v plazmi razpolovi ( $U_p^{t_{1/2}} = \frac{1}{2} U_p^0$ ). Enačbo 4b preuredimo:

$$\ln \frac{U_p^0}{U_p^{t_{1/2}}} = k_{el} \cdot t_{1/2} \quad (\text{enačba 11})$$

Vključimo  $\frac{U_p^0}{U_p^{t_{1/2}}} = 2$ :

$$\ln 2 = k_e \cdot t_{1/2} \quad (\text{enačba 12a})$$

Oziroma:

$$k_e = \frac{\ln 2}{t_{1/2}} = \frac{0,693}{t_{1/2}} \quad (\text{enačba 12b})$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_e} = \frac{0,693}{k_e} \quad (\text{enačba 12c})$$

### 1.2. Urinski kumulativni količinski profil

Kinetiko izločanja učinkovine v urin lahko opišemo z naslednjo diferencialno enačbo:

$$\frac{dU_{EU}}{dt} = k_{eu} \cdot U_p \quad (\text{enačba 13})$$

$U_{EU}$  predstavlja celokupno količino/maso učinkovine v urinu,  $k_{eu}$  predstavlja konstanto eliminacije učinkovine iz plazme v urin. Če vključimo izraz za  $U_p$  (enačba 5), dobimo:

$$\frac{dU_{EU}}{dt} = k_{eu} \cdot U_p^0 \cdot e^{-k_e \cdot t} \quad (\text{enačba 14})$$

Enačbo preuredimo in obe strani enačbe integriramo od 0 do  $t$  ( $k_e$  in  $U_p^0$  sta konstanti, zato ju lahko izpostavimo iz integrala):

$$\int_0^t 1 \cdot dU_{EU} = k_{eu} \cdot U_p^0 \cdot \int_0^t e^{-k_e \cdot t} \cdot dt \quad (\text{enačba 15})$$

Rešitev zgornjega integrala je:

$$U_{EU} \Big|_0^t = k_{eu} \cdot D \cdot \frac{1}{-k_e} \cdot e^{-k_e \cdot t} \Big|_0^t \quad (\text{enačba 16})$$

Če meje vključimo v enačbo in upoštevamo, da je v času nič  $U_{EU} = 0$ , dobimo naslednje:

$$U_{EU}^t = -D \cdot \frac{k_{eu}}{k_e} \cdot (e^{-k_e \cdot t} - e^{-k_e \cdot 0}) \quad (\text{enačba 17a})$$

$$U_{EU}^t = D \cdot \frac{k_{eu}}{k_e} \cdot (1 - e^{-k_e \cdot t}) \quad (\text{enačba 17b})$$

Enačbo 17b lahko napišemo s pomočjo celokupne količine v urinu v neskončnosti. Najprej izračunamo koliko učinkovine se izloči v urin v času  $\infty$ :

$$U_{EU}^\infty = D \cdot \frac{k_{eu}}{k_e} \cdot (1 - e^{-k_e \cdot \infty}) \quad (\text{enačba 18a})$$

$$U_{EU}^\infty = D \cdot \frac{k_{eu}}{k_e} \quad (\text{enačba 18b})$$

Če združimo enačbi 17b in 18b, dobimo:

$$U_{EU}^t = U_{EU}^\infty \cdot (1 - e^{-k_e \cdot t}) \quad (\text{enačba 19})$$

Enačbo 19 lahko preuredimo do naslednjega:

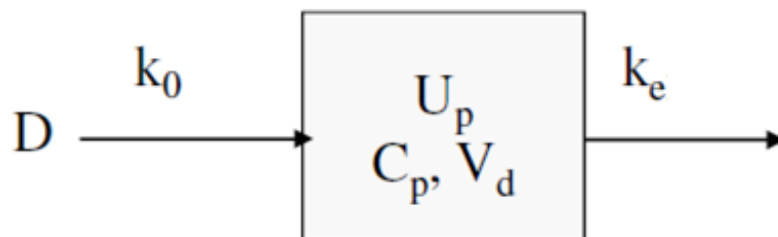
$$U_{EU}^\infty - U_{EU}^t = U_{EU}^\infty \cdot e^{-k_e \cdot t} \quad (\text{enačba 20})$$

Logaritmiramo ter dobimo:

$$\ln(U_{EU}^\infty - U_{EU}^t) = \ln(U_{EU}^\infty) - k_e \cdot t \quad (\text{enačba 21})$$

## 2. Intravenska infuzija

### 2.1. Plazemski koncentracijski profil



Infuzija je definirana kot konstantna hitrost dovajanja učinkovine v centralni prostor  $k_0 = \frac{D}{T}$ , kjer  $T$  predstavlja čas infuzije. Ta model lahko uporabljamo tudi v primeru ekstravaskularne aplikacije učinkovine v farmacevtski obliki, ki učinkovino sprošča s

kinetiko ničelnega reda. Hitrost dovajanja je v tem primeru definirana z enačbo  $k_0 = \frac{FD}{T}$ , kjer F pomeni obseg absorpcije v sistemski krvni obtok.

Kinetiko dovajanja in izločanja učinkovine opišemo z naslednjo diferencialno enačbo:

$$\frac{dU_p}{dt} = k_0 - k_e \cdot U_p \quad (\text{enačba 22})$$

Uvedemo novo spremenljivko  $Y = k_0 - k_e \cdot U_p$ , za katero velja:

$$dY = -k_e \cdot dU_p \quad (\text{enačba 23a})$$

$$\frac{1}{-k_e} \cdot dY = dU_p \quad (\text{enačba 23b})$$

Enačbo 22 zapišemo s pomočjo novo uvedene spremenljivke (Y):

$$\frac{1}{-k_e} \cdot \frac{dY}{dt} = Y \quad (\text{enačba 24a})$$

$$\frac{dY}{Y} = -k_e \cdot dt \quad (\text{enačba 24b})$$

Enačbo 24b integriramo od časa 0 do t:

$$\int_{Y^0}^{Y^t} \frac{dY}{Y} = \int_0^t -k_e \cdot dt \quad (\text{enačba 25})$$

Zgornji integral rešimo:

$$\ln Y \Big|_{Y^0}^{Y^t} = -k_e \cdot t \Big|_0^t \quad (\text{enačba 26a})$$

$$\ln \frac{Y^t}{Y^0} = -k_e \cdot t \quad (\text{enačba 26b})$$

Za novo spremenljivko torej velja  $Y^t = k_0 - k_e \cdot U_p^t$  in  $Y^0 = k_0 - k_e \cdot U_p^0$ . Slednje vključimo v enačbo 26b in pri tem upoštevamo, da pri intravenski infuziji  $U_p^0 = 0$ :

$$\ln \frac{k_0 - k_e \cdot U_p^t}{k_0} = -k_e \cdot t \quad (\text{enačba 27})$$

Zgornjo enačbo antilogaritmiramo in preuredimo:

$$k_0 - k_e \cdot U_p^t = k_0 \cdot e^{-k_e \cdot t} \quad (\text{enačba 28a})$$

$$k_e \cdot U_p^t = k_0 \cdot (1 - e^{-k_e \cdot t}) \quad (\text{enačba 28b})$$

Splošno analitično rešitev enačbe 22 je:

$$U_p^t = \frac{k_0}{k_e} (1 - e^{-k_e \cdot t}) \quad (\text{enačba 29})$$

V primeru plazemske koncentracije analogno velja:

$$C_p^t = \frac{k_0}{k_e \cdot V_D} (1 - e^{-k_e \cdot t}) \quad (\text{enačba 30})$$

Če infuzijo prekinemo pred nastopom stacionarnega stanja, lahko kinetiko učinkovine opišemo s pomočjo enačbe 6. Pri tem velja  $U_p^0 = \frac{k_0}{k_e} (1 - e^{-k_e \cdot T})$ , kjer  $T$  predstavlja čas trajanja infuzije. Slednje upoštevamo in dobimo:

$$C_p^t = \frac{k_0}{k_e \cdot V_D} (1 - e^{-k_e \cdot T}) \cdot e^{-k_e \cdot t} \quad (\text{enačba 31})$$

V enačbi 31  $t$  predstavlja čas od trenutka prekinitve infuzije dalje.

### Stacionarno stanje

Z intravensko infuzijo lahko dosežemo stacionarno stanje. Koncentracijo učinkovine v stacionarnem stanju ( $C_p^{ss}$ ) lahko izračunamo s pomočjo enačbe 30, kjer čas gre proti neskončnosti ( $t \rightarrow \infty$ ):

$$C_p^{ss} = C_p^\infty = \frac{k_0}{k_e \cdot V_D} (1 - e^{-k_e \cdot \infty}) \quad (\text{enačba 32a})$$

$$C_p^{ss} = \frac{k_0}{k_e \cdot V_D} \quad (\text{enačba 32b})$$

Če infuzijo prekinemo, ko je stacionarno stanje že doseženo, kinetiko učinkovine lahko opišemo s pomočjo enačbe 6. Pri tem velja  $U_p^0 = \frac{k_0}{k_e}$ :

$$C_p^t = \frac{k_0}{k_e \cdot V_D} \cdot e^{-k_e \cdot t} \quad (\text{enačba 33})$$

V enačbi 33  $t$  predstavlja čas od trenutka prekinitve infuzije dalje.

### Čas za doseg stacionarnega stanja

Teoretično je stacionarno doseženo v neskončnosti ( $C_p^{ss} = C_p^\infty$ ), toda v praksi je sprejeto, da stacionarno stanje velja, ko plazemska koncentracija doseže 95%  $C_p^\infty$  ( $C_p^t = 0,95 \cdot C_p^\infty$ ).

$$\frac{C_p^t}{C_p^\infty} = 0,95 = (1 - e^{-k_e \cdot t_{95\%}}) \quad (\text{enačba 34a})$$

$$e^{-k_e \cdot t_{95\%}} = 0,05 \quad (\text{enačba 34b})$$

Enačbo logaritmiramo:

$$-k_e \cdot t_{95\%} = \ln(0,05) \quad (\text{enačba 35a})$$

$$t_{95\%} = -\frac{\ln(0,05)}{k_e} \quad (\text{enačba 35b})$$

Če upoštevamo enačbo 12b, ki prikazuje zvezo med razpolovno dobo in konstanto eliminacije, dobimo:

$$t_{95\%} = -\frac{\ln(0,05)}{0,693} \cdot t_{1/2} \quad (\text{enačba 36a})$$

$$t_{95\%} = 4,32 \cdot t_{1/2} \quad (\text{enačba 36b})$$

## 3. Ekstravaskularna aplikacija

### 3.1. Plazemski koncentracijski profil



Absorpcija učinkovine poteka po kinetiki 1. reda s konstanto  $k_a$ . Kinetika učinkovine v centralnem prostoru je definirana z diferencialno enačbo:

$$\frac{dU_p}{dt} = k_a \cdot F \cdot U_{GI} - k_e \cdot U_p \quad (\text{enačba 37})$$

$F$  predstavlja obseg absorpcije, t.j. delež učinkovine, ki se iz gastrointestinalnega trakta (GIT) absorbira v centralni krvni obtok,  $U_{GI}$  pa predstavlja učinkovino v GIT. Slednje



lahko obravnavamo kot prostor, iz katerega se učinkovina izloča po kinetiki 1. reda, zato velja  $U_{GI} = D \cdot e^{-k_a \cdot t}$ .

Enačbo 37 lahko rešimo po naslednjem postopku. Člen  $k_e \cdot U_p$  damo na levo stran enačaja in množimo z  $e^{+k_e \cdot t}$ :

$$\frac{dU_p}{dt} \cdot e^{k_e \cdot t} + k_e \cdot U_p \cdot e^{k_e \cdot t} = k_a \cdot F \cdot D \cdot e^{(k_e \cdot t - k_a \cdot t)} \quad (\text{enačba 38})$$

Vemo, da  $\frac{d(e^{k_e \cdot t})}{dt} = k_e \cdot e^{k_e \cdot t}$ , zato:

$$\frac{1}{dt} \cdot [dU_p \cdot e^{k_e \cdot t} + U_p \cdot d(e^{k_e \cdot t})] = k_a \cdot F \cdot D \cdot e^{(k_e \cdot t - k_a \cdot t)} \quad (\text{enačba 39})$$

Člen  $dt$  damo na drugo stran enačaja. Opazimo, da je člen v oglatem oklepaju enak diferencialu produkta  $U_p \cdot e^{k_e \cdot t}$  (ponovi odvod produkta):

$$d[U_p \cdot e^{k_e \cdot t}] = k_a \cdot F \cdot D \cdot e^{(k_e \cdot t - k_a \cdot t)} dt \quad (\text{enačba 40})$$

Po integraciji dobimo:

$$U_p \cdot e^{k_e \cdot t} = \frac{k_a \cdot F \cdot D}{k_e - k_a} \cdot e^{(k_e - k_a) \cdot t} + C \quad (\text{enačba 41})$$

Člen  $e^{k_e \cdot t}$  damo na desno stran enačaja:

$$U_p = \frac{k_a \cdot F \cdot D}{k_e - k_a} \cdot e^{-k_a \cdot t} + C \cdot e^{-k_e \cdot t} \quad (\text{enačba 42})$$

Če upoštevamo začetni pogoj diferencialne enačbe, da v času  $t_0 = 0$  velja  $U_p = 0$ , lahko izračunamo vrednost konstante  $C$ :

$$C = -\frac{k_a \cdot F \cdot D}{k_e - k_a} \quad (\text{enačba 43})$$

Splošna analitična rešitev enačbe 37 je:

$$U_p^t = \frac{k_a \cdot F \cdot D}{k_e - k_a} \cdot (e^{-k_a \cdot t} - e^{-k_e \cdot t}) \quad (\text{enačba 44})$$

Oziroma izražena s plazemskimi koncentracijami:

$$C_p^t = \frac{k_a \cdot F \cdot D}{(k_e - k_a) \cdot V_D} \cdot (e^{-k_a \cdot t} - e^{-k_e \cdot t}) \quad (\text{enačba 45a})$$

Enačba 45a velja za tako imenovani »flip-flop« primer, kjer je konstanta eliminacije večja od konstante absorpcije ( $k_e > k_a$ ). Če pomnožimo z  $-1$  tako oklepaj v imenovalcu kot oklepaj v števcu, dobimo:

$$C_p^t = \frac{k_a \cdot F \cdot D}{(k_a - k_e) \cdot V_D} \cdot (e^{-k_e \cdot t} - e^{-k_a \cdot t}) \quad (\text{enačba 45b})$$

Enačba 45b velja za običajni primer, kjer je konstanta absorpcije večja od konstante eliminacije ( $k_a > k_e$ ).

### Površina pod krivuljo (AUC)

Podobno kot v primeru intravenske injekcije *AUC* izračunamo z integracijo plazemske koncentracije krivulje:

$$AUC_{0-t} = \int_0^t C_p^t \cdot dt = \int_0^t \frac{k_a \cdot F \cdot D}{(k_e - k_a) \cdot V_D} \cdot (e^{-k_a \cdot t} - e^{-k_e \cdot t}) \cdot dt \quad (\text{enačba 46})$$

Zgornji integral rešimo:

$$AUC_{0-t} = \frac{k_a \cdot F \cdot D}{(k_e - k_a) \cdot V_D} \cdot \left[ \frac{1}{-k_a} \cdot e^{-k_a \cdot t} \Big|_0^t - \frac{1}{-k_e} \cdot e^{-k_e \cdot t} \Big|_0^t \right] \quad (\text{enačba 47a})$$

$$AUC_{0-t} = \frac{k_a \cdot F \cdot D}{(k_e - k_a) \cdot V_D} \cdot \left[ \frac{1}{-k_a} \cdot (e^{-k_a \cdot t} - 1) - \frac{1}{-k_e} \cdot (e^{-k_e \cdot t} - 1) \right] \quad (\text{enačba 47b})$$

Celokupni *AUC*, kjer integracija poteka od časa 0 do  $\infty$ , je enak:

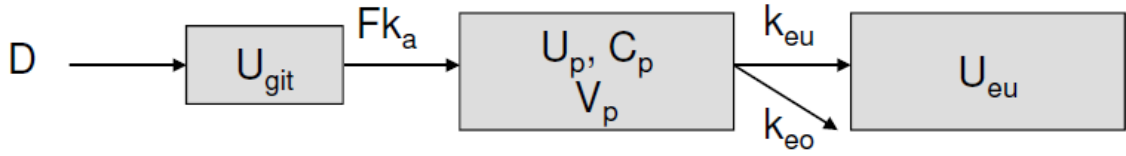
$$AUC_{0-\infty} = \frac{k_a \cdot F \cdot D}{(k_e - k_a) \cdot V_D} \cdot \left[ \frac{1}{k_a} - \frac{1}{k_e} \right] \quad (\text{enačba 48a})$$

$$AUC_{0-\infty} = \frac{k_a \cdot F \cdot D}{(k_e - k_a) \cdot V_D} \cdot \left[ \frac{k_e - k_a}{k_a k_e} \right] \quad (\text{enačba 48b})$$

Kar je enako:

$$AUC_{0-\infty} = \frac{F \cdot D}{k_e \cdot V_D} \quad (\text{enačba 49})$$

### 3.2. Urinski kumulativni količinski profil



Kinetiko izločanja učinkovine v urin opišemo z diferencialno enačbo 13. Če  $U_p$  nadomestimo z izrazom v enačbi 44, dobimo:

$$\frac{dU_{EU}}{dt} = k_{eu} \cdot \frac{k_a \cdot F \cdot D}{k_e - k_a} \cdot (e^{-k_a \cdot t} - e^{-k_e \cdot t}) \quad (\text{enačba 50})$$

Člen  $dt$  damo na drugo stran enačaja ter obe strani enačbe integriramo od 0 do časa  $t$ :

$$\int_0^t 1 \cdot dU_{EU} = k_{eu} \cdot \frac{k_a \cdot F \cdot D}{k_e - k_a} \cdot \left[ \int_0^t e^{-k_a \cdot t} \cdot dt - \int_0^t e^{-k_e \cdot t} \cdot dt \right] \quad (\text{enačba 51})$$

Rešitev zgornjega integrala je:

$$U_{EU} \Big|_0^t = k_{eu} \cdot \frac{k_a \cdot F \cdot D}{k_e - k_a} \cdot \left[ \frac{1}{-k_a} \cdot e^{-k_a \cdot t} \Big|_0^t - \frac{1}{-k_e} \cdot e^{-k_e \cdot t} \Big|_0^t \right] \quad (\text{enačba 52a})$$

$$U_{EU}^t = k_{eu} \cdot \frac{k_a \cdot F \cdot D}{k_e - k_a} \cdot \left[ \frac{1}{-k_a} \cdot (e^{-k_a \cdot t} - 1) - \frac{1}{-k_e} \cdot (e^{-k_e \cdot t} - 1) \right] \quad (\text{enačba 52b})$$

$$U_{EU}^t = k_{eu} \cdot \frac{k_a \cdot F \cdot D}{k_e - k_a} \cdot \left[ \frac{1}{k_e} \cdot (e^{-k_e \cdot t} - 1) - \frac{1}{k_a} \cdot (e^{-k_a \cdot t} - 1) \right] \quad (\text{enačba 52c})$$

Zgoraj smo upoštevali, da v času nič  $U_{EU} = 0$ . Iz oglatega oklepaja v enačbi 52c izpostavimo  $\frac{1}{k_e}$  in  $\frac{1}{k_a}$ :

$$U_{EU}^t = \frac{k_{eu} \cdot F \cdot D}{(k_e - k_a) \cdot k_e} \cdot [k_a \cdot (e^{-k_e \cdot t} - 1) - k_e \cdot (e^{-k_a \cdot t} - 1)] \quad (\text{enačba 53})$$

Zgornjo enačbo lahko napišemo s pomočjo celokupne v urinu izločene količine v neskončnosti ( $U_{EU}^\infty$ ). Najprej izračunamo koliko učinkovine se je izločilo v času  $\infty$ :

$$U_{EU}^\infty = \frac{k_{eu} \cdot F \cdot D}{(k_e - k_a) \cdot k_e} \cdot [k_a \cdot (e^{-k_e \cdot \infty} - 1) - k_e \cdot (e^{-k_a \cdot \infty} - 1)] \quad (\text{enačba 54a})$$

$$U_{EU}^{\infty} = \frac{k_{eu} \cdot F \cdot D}{(k_e - k_a) \cdot k_e} \cdot [k_e - k_a] \quad (\text{enačba 54b})$$

Kar je enako:

$$U_{EU}^{\infty} = F \cdot D \cdot \frac{k_{eu}}{k_e} \quad (\text{enačba 55})$$

Če združimo enačbi 53 in 55, dobimo:

$$U_{EU}^t = \frac{U_{EU}^{\infty}}{(k_e - k_a)} \cdot [(k_a \cdot e^{-k_e \cdot t} - k_e \cdot e^{-k_a \cdot t}) + (k_e - k_a)] \quad (\text{enačba 56})$$

Oziroma:

$$U_{EU}^t - U_{EU}^{\infty} = \frac{U_{EU}^{\infty}}{(k_e - k_a)} \cdot (k_a \cdot e^{-k_e \cdot t} - k_e \cdot e^{-k_a \cdot t}) \quad (\text{enačba 57})$$

Ko enačbo 57 pomnožimo z  $-1$ , dobimo:

$$U_{EU}^{\infty} - U_{EU}^t = \frac{U_{EU}^{\infty}}{(k_a - k_e)} \cdot (k_a \cdot e^{-k_e \cdot t} - k_e \cdot e^{-k_a \cdot t}) \quad (\text{enačba 58})$$

### 3.3. Določevanje kinetike absorpcije

#### **Wagner-Nelsonova enačba**

Celokupno količino učinkovine v telesu ( $U_P$ ) lahko v vsaki časovni točki definiramo kot razliko med celokupno količino absorbirane učinkovine v telo ( $U_A$ ) in celokupno količino eliminirane učinkovine iz telesa ( $U_E$ ):

$$U_P = U_A - U_E \quad (\text{enačba 59})$$

Če slednje diferenciramo po  $dt$ , dobimo:

$$\frac{dU_P}{dt} = \frac{dU_A}{dt} - \frac{dU_E}{dt} \quad (\text{enačba 60a})$$

$$\frac{dU_A}{dt} = \frac{dU_P}{dt} + \frac{dU_E}{dt} \quad (\text{enačba 60b})$$

$\frac{dU_A}{dt}$  predstavlja hitrost absorpcije učinkovine v telo in  $\frac{dU_E}{dt}$  predstavlja hitrost eliminacije učinkovine iz telesa. Velja enakost  $U_p^t = V_D \cdot C_p^t$  in  $\frac{dU_E}{dt} = k_e \cdot U_p^t = k_e \cdot V_D \cdot C_p^t$ . Slednje vključimo v enačbo 60b:

$$\frac{dU_A}{dt} = V_D \cdot \frac{dC_p}{dt} + k_e \cdot V_D \cdot C_p^t \quad (\text{enačba 61})$$

Enačbo integriramo po času od 0 do časa  $t$ :

$$U_A^t = V_D \cdot C_p^t + k_e \cdot V_D \cdot \int_0^t C_p^t \cdot dt \quad (\text{enačba 62})$$

V času  $t = \infty$  dobimo:

$$U_A^\infty = k_e \cdot V_D \cdot \int_0^\infty C_p^t \cdot dt \quad (\text{enačba 63})$$

Enačbo 62 delimo z enačbo 63, pri tem se  $V_D$  okrajša, in dobimo delež absorpcije  $FA(t)$ :

$$FA(t) = \frac{U_A^t}{U_A^\infty} = \frac{C_A^t + k_e \cdot \int_0^t C_p^t \cdot dt}{k_e \cdot \int_0^\infty C_p^t \cdot dt} \quad (\text{enačba 64a})$$

$$FA(t) = \frac{U_A^t}{U_A^\infty} = \frac{C_A^t + k_e \cdot AUC_{0-t}}{k_e \cdot AUC_{0-\infty}} \quad (\text{enačba 64b})$$

### Nelsonova enačba

Hitrost izločanja učinkovine v urin v času  $t$   $\left(\frac{dU_{EU}}{dt}\right)^t$  lahko izrazimo kot produkt konstante eliminacije učinkovine v urin ( $k_{eu}$ ) in celokupne učinkovine v telesu ( $U_p$ ) (glej enačbo 13). Če izpostavimo  $U_p$ , dobimo:

$$U_p^t = \frac{\left(\frac{dU_{EU}}{dt}\right)^t}{k_{eu}} \quad (\text{enačba 65a})$$

Celokupno učinkovino v telesu izrazimo kot produkt volumna distribucije in koncentracije učinkovine v plazmi:

$$C_p^t = \frac{\left(\frac{dU_{EU}}{dt}\right)^t}{k_{eu} \cdot V_D} \quad (\text{enačba 66})$$

Zgornji izraz za  $C_p^t$  vključimo v enačbo 62:

$$U_A^t = \frac{1}{k_{eu}} \cdot \left(\frac{dU_{EU}}{dt}\right)^t + \frac{k_e}{k_{eu}} \cdot \int_0^t \frac{dU_{EU}}{dt}(t) \cdot dt \quad (\text{enačba 67})$$

Rešimo integral:

$$U_A^t = \frac{1}{k_{eu}} \cdot \left( \frac{dU_{EU}}{dt} \right)^t + \frac{k_e}{k_{eu}} \cdot U_{EU}^t \quad (\text{enačba 68})$$

V času  $t = \infty$  velja:

$$U_A^\infty = \frac{1}{k_{eu}} \cdot \left( \frac{dU_{EU}}{dt} \right)^\infty + \frac{k_e}{k_{eu}} \cdot U_{EU}^\infty \quad (\text{enačba 69a})$$

$$U_A^\infty = \frac{k_e}{k_{eu}} \cdot U_{EU}^\infty \quad (\text{enačba 69b})$$

Enačbo za delež absorpcije  $FA(t)$  dobimo z deljenjem enačbe 68 z enačbo 69b:

$$FA(t) = \frac{U_A^t}{U_A^\infty} = \frac{\left( \frac{dU_{EU}}{dt} \right)^t + k_e \cdot U_{EU}^t}{k_e \cdot U_{EU}^\infty} \quad (\text{enačba 70})$$

## II. VEČKRATNO ODMERJANJE

### 1. Večkratna intravenska injekcija

#### 1.1. Plazemski koncentracijski profil

Režim odmerjenja je poleg načina aplikacije in odmerka ( $D$ ) definiran tudi z odmernim intervalom ( $\tau$ ). Pri večkratni intravenski injekciji je koncentracija učinkovine v prvem odmernem intervalu ( $0 \leq t < \tau$ ) definirana z enačbo 6. Plazemska koncentracija ima maksimum na začetku, pri  $t = 0$ , ko apliciramo odmerek. Minimum pa doseže tik pred aplikacijo naslednjega odmerka, pri  $t = \tau$ . Za prvi odmerni interval potemtakem veljajo naslednje enačbe:

$$C_{p_1}^t = \frac{D}{V_D} \cdot e^{-k_e \cdot t} \quad (\text{enačba 71a})$$

$$C_{p_1}^{max} = \frac{D}{V_D} \quad (\text{enačba 71b})$$

$$C_{p_1}^{min} = \frac{D}{V_D} \cdot e^{-k_e \cdot \tau} \quad (\text{enačba 71c})$$

Pri večkratnem odmerjanju  $t$  predstavlja čas znotraj odmernega intervala ( $0 \leq t < \tau$ ). V drugem odmernem intervalu je plazemska koncentracija učinkovine na začetku

odmernega intervala ( $U_{p_2}^0$ ) enako seštevku dveh prispevkov. Prvi prispevek je ostanek plazemske koncentracije učinkovine po prvi aplikaciji, drugi pa je prispevek drugega apliciranega odmerka ( $U_{p_2}^0 = \frac{D}{V_D} \cdot e^{-k_e \cdot \tau} + \frac{D}{V_D}$ ). Za koncentracijo učinkovine v drugem odmernem intervalu velja:

$$C_{p_2}^t = \left[ \frac{D}{V_D} \cdot e^{-k_e \cdot \tau} + \frac{D}{V_D} \right] \cdot e^{-k_e \cdot t} \quad (\text{enačba 72})$$

Izpostavimo  $\frac{D}{V_D}$  in dobimo:

$$C_{p_2}^t = \frac{D}{V_D} \cdot [1 + e^{-k_e \cdot \tau}] \cdot e^{-k_e \cdot t} \quad (\text{enačba 73a})$$

$$C_{p_2}^{max} = \frac{D}{V_D} \cdot [1 + e^{-k_e \cdot \tau}] \quad (\text{enačba 73b})$$

$$C_{p_2}^{min} = \frac{D}{V_D} \cdot [e^{-k_e \cdot \tau} + e^{2 \cdot (-k_e \cdot \tau)}] \quad (\text{enačba 73c})$$

Za tretji odmerni interval velja podobno:

$$C_{p_3}^t = \frac{D}{V_D} \cdot [1 + e^{-k_e \cdot \tau} + e^{2 \cdot (-k_e \cdot \tau)}] \cdot e^{-k_e \cdot t} \quad (\text{enačba 74a})$$

$$C_{p_3}^{max} = \frac{D}{V_D} \cdot [1 + e^{-k_e \cdot \tau} + e^{2 \cdot (-k_e \cdot \tau)}] \quad (\text{enačba 74b})$$

$$C_{p_3}^{min} = \frac{D}{V_D} \cdot [e^{-k_e \cdot \tau} + e^{2 \cdot (-k_e \cdot \tau)} + e^{3 \cdot (-k_e \cdot \tau)}] \quad (\text{enačba 74c})$$

Analogno dobimo za  $n$ -ti odmerni interval:

$$C_{p_n}^t = \frac{D}{V_D} \cdot [1 + e^{-k_e \cdot \tau} + \dots + e^{(n-1) \cdot (-k_e \cdot \tau)}] \cdot e^{-k_e \cdot t} \quad (\text{enačba 75a})$$

$$C_{p_n}^{max} = \frac{D}{V_D} \cdot [1 + e^{-k_e \cdot \tau} + \dots + e^{(n-1) \cdot (-k_e \cdot \tau)}] \quad (\text{enačba 75b})$$

$$C_{p_n}^{min} = \frac{D}{V_D} \cdot [e^{-k_e \cdot \tau} + e^{2 \cdot (-k_e \cdot \tau)} + \dots + e^{n \cdot (-k_e \cdot \tau)}] \quad (\text{enačba 75c})$$

Enačbe od 75a do 75c lahko poenostavimo s pomočjo naslednje enakosti, kjer  $x$  predstavlja  $e^{-k_e \cdot \tau}$ :

$$(1 + x + x^2 + x^3 + \dots + x^n) = \frac{(1 - x^{n+1})}{(1 - x)} \quad (\text{enačba 76})$$

Nadalje dobimo:

$$C_{p_n}^t = \frac{D}{V_D} \cdot \left[ \frac{1 - e^{-n \cdot k_e \cdot \tau}}{1 - e^{-k_e \cdot \tau}} \right] \cdot e^{-k_e \cdot t} \quad (\text{enačba 77a})$$

$$C_{p_n}^{max} = \frac{D}{V_D} \cdot \left[ \frac{1 - e^{-n \cdot k_e \cdot \tau}}{1 - e^{-k_e \cdot \tau}} \right] \quad (\text{enačba 77b})$$

$$C_{p_n}^{min} = \frac{D}{V_D} \cdot \left[ \frac{1 - e^{-n \cdot k_e \cdot \tau}}{1 - e^{-k_e \cdot \tau}} \right] \cdot e^{-k_e \cdot \tau} \quad (\text{enačba 77c})$$

V stacionarnem stanju, ko gre  $n \rightarrow \infty$ , velja:

$$C_{p_{ss}}^t = \frac{D}{V_D} \cdot \frac{e^{-k_e \cdot t}}{(1 - e^{-k_e \cdot \tau})} \quad (\text{enačba 78a})$$

$$C_{p_{ss}}^{max} = \frac{D}{V_D} \cdot \frac{1}{(1 - e^{-k_e \cdot \tau})} \quad (\text{enačba 78b})$$

$$C_{p_{ss}}^{min} = \frac{D}{V_D} \cdot \frac{e^{-k_e \cdot \tau}}{(1 - e^{-k_e \cdot \tau})} \quad (\text{enačba 78c})$$

### Površina pod krivuljo (AUC)

$AUC_{0-\tau}$  predstavlja površino pod krivuljo znotraj odmernega intervala. V stacionarnem stanju je definiran kot:

$$AUC_{0-\tau} = \int_0^{\tau} C_{p_{ss}}^t \cdot dt = \frac{D}{V_D} \cdot \frac{1}{(1 - e^{-k_e \cdot \tau})} \cdot \int_0^{\tau} e^{-k_e \cdot t} \cdot dt \quad (\text{enačba 79})$$

Rešitev zgornjega integrala je:

$$AUC_{0-\tau} = \frac{D}{V_D} \cdot \frac{1}{(1 - e^{-k_e \cdot \tau})} \cdot \frac{1}{-k_e} \cdot e^{-k_e \cdot t} \Big|_0^{\tau} \quad (\text{enačba 80a})$$

$$AUC_{0-\tau} = \frac{D}{V_D} \cdot \frac{1}{(1 - e^{-k_e \cdot \tau})} \cdot \frac{(e^{-k_e \cdot \tau} - 1)}{-k_e} \quad (\text{enačba 80b})$$

$$AUC_{0-\tau} = \frac{D}{V_D \cdot k_e} \quad (\text{enačba 80c})$$



Ugotovimo, da je  $AUC_{0-\tau}$  pri večkratnem odmerjanju intravenske injekcije v stacionarnem stanju (enačba 80c) enak  $AUC_{0-\infty}$  pri enkratnem odmerjanju intravenske injekcije (enačba 10b).  $AUC_{0-\tau}$  za tiste odmerne intervale, ko še ni doseženo stacionarno stanje, velja:

$$AUC_{0-\tau} = \int_0^{\tau} C_{pn}^t \cdot dt = \frac{D}{V_D} \cdot \left[ \frac{1 - e^{-n \cdot k_e \cdot \tau}}{1 - e^{-k_e \cdot \tau}} \right] \cdot \int_0^{\tau} e^{-k_e \cdot t} \cdot dt \quad (\text{enačba 81})$$

$$AUC_{0-\tau} = \frac{D}{V_D \cdot k_e} \cdot (1 - e^{-n \cdot k_e \cdot \tau}) \quad (\text{enačba 82})$$

### Povprečna koncentracija

Povprečna koncentracija v stacionarnem stanju je:

$$\overline{C_{pss}} = \frac{AUC_{0-\tau}}{\tau} = \frac{D}{V_D \cdot k_e \cdot \tau} = \frac{D}{Cl_p \cdot \tau} \quad (\text{enačba 83})$$

$Cl_p$  predstavlja celokupni očistek učinkovine iz centralnega prostora in velja  $Cl_p = V_D \cdot k_e$ . Za povprečno koncentracijo v odmernem intervalu, ko še ni doseženo stacionarno stanje, velja:

$$\begin{aligned} \overline{C_{pn}} &= \frac{AUC_{0-\tau}}{\tau} = \frac{D}{V_D \cdot k_e \cdot \tau} \cdot (1 - e^{-n \cdot k_e \cdot \tau}) \\ &= \frac{D}{Cl_p \cdot \tau} \cdot (1 - e^{-n \cdot k_e \cdot \tau}) \end{aligned} \quad (\text{enačba 84})$$

### Nihanje koncentracije v stacionarnem stanju

V stacionarnem stanju izračunamo nihanje koncentracije po naslednji enačbi:

$$C_{pss}^{max} - C_{pss}^{min} = \frac{D}{V_D} \cdot \left[ \frac{1}{(1 - e^{-k_e \cdot \tau})} - \frac{e^{-k_e \cdot \tau}}{(1 - e^{-k_e \cdot \tau})} \right] = \frac{D}{V_D} \quad (\text{enačba 85})$$

### Čas za doseg stacionarnega stanja

Teoretično je stacionarno stanje doseženo po neskončnem številu odmerkov, podobno kot je pri intravenski injekciji po neskončnem času. Vendar je v splošnem sprejeto, da

praktično dosežemo stacionarno stanje, ko velja  $\overline{C_{p_n}} = 95\% \overline{C_{p_{ss}}}$ . Doseg stacionarnega stanja, z vidika števila apliciranih odmerkov ( $n$ ), izračunamo po naslednji formuli:

$$\frac{\overline{C_{p_n}}}{\overline{C_{p_{ss}}}} = 0,95 = \frac{\frac{D}{Cl_p \cdot \tau} \cdot (1 - e^{-n \cdot k_e \cdot \tau})}{\frac{D}{Cl_p \cdot \tau}} = 1 - e^{-n \cdot k_e \cdot \tau} \quad (\text{enačba 86})$$

Izpostavimo  $n$  po naslednjem postopku:

$$e^{-n \cdot k_e \cdot \tau} = 1 - 0,95 \quad (\text{enačba 87a})$$

$$\ln e^{-n \cdot k_e \cdot \tau} = \ln 0,05 \quad (\text{enačba 87b})$$

$$n \cdot k_e \cdot \tau = -\ln 0,05 \quad (\text{enačba 87c})$$

$$n = \frac{\ln 20}{k_e \cdot \tau} \quad (\text{enačba 88})$$

V enačbi 88 ugotovimo, da je »čas« ( $n$ ) za doseg stacionarnega stanja odvisen samo od konstante eliminacije učinkovine ( $k_e$ ) in od odmernega intervala ( $\tau$ ). Če preuredimo in vključimo izraz za  $k_e$  v enačbi 12b, dobimo:

$$n \cdot \tau = \frac{\ln 20}{k_e} = \frac{\ln 20}{\ln 2} \cdot t_{1/2} = 4,32 \cdot t_{1/2} \quad (\text{enačba 89})$$

## Kumulacija

Faktor kumulacije ( $R$ ), nam pove za koliko se poveča plazemska koncentracija učinkovine v primeru, da namesto enkratnega odmerka uporabimo režim večkratnega odmerjanja enakega odmerka:

$$R = \frac{\overline{C_{p_{ss}}}}{C_{p_1}} = \frac{C_{p_{ss}}^{max}}{C_{p_1}^{max}} = \frac{C_{p_{ss}}^{min}}{C_{p_1}^{min}} = \frac{1}{1 - e^{-k_e \cdot \tau}} \quad (\text{enačba 90})$$

V enačbo 90 vključimo  $\varepsilon$  »epsilon«, faktor, ki poda razmerje med odmernim intervalom in razpolovno dobo učinkovine  $\left(\varepsilon = \frac{\tau}{t_{1/2}}\right)$ . Za  $\varepsilon$  velja:

$$\varepsilon = \frac{\tau}{t_{1/2}} = \frac{k_e \cdot \tau}{\ln 2} \quad (\text{enačba 91})$$

Slednje vključimo v izraz za faktor akumulacije (enačba 90):

$$R = \frac{1}{1 - e^{-k_e \tau}} = \frac{1}{1 - e^{-\varepsilon \ln 2}} = \frac{1}{1 - e^{\ln 2^{-\varepsilon}}} = \frac{1}{1 - 2^{-\varepsilon}} \quad (\text{enačba 92})$$

## 2. Večkratna ekstravaskularna aplikacija

### 2.1. Plazemski koncentracijski profil

Podobno kot pri večkratni intravenski injekciji so plazemske koncentracije obravnavane po odmernih intervalih. Za prvi odmerni interval ( $0 \leq t < \tau$ ), kjer še ni prisotne kumulacije, velja enačba 45b, enako kot pri aplikaciji enoodmerne ekstravaskularne farmacevtske oblike. Za nadaljnje odmerne intervale velja enačba:

$$C_{p_n}^t = \frac{k_a \cdot F \cdot D}{(k_a - k_e) \cdot V_D} \cdot \left[ \left( \frac{1 - e^{-n \cdot k_e \tau}}{1 - e^{-k_e \tau}} \right) \cdot e^{-k_e t} - \left( \frac{1 - e^{-n \cdot k_a \tau}}{1 - e^{-k_a \tau}} \right) \cdot e^{-k_a t} \right] \quad (\text{enačba 93})$$

Pri tem je z  $n$  opredeljen odmerni interval in  $t$  predstavlja čas po aplikaciji  $n$ -tega odmerka. V stacionarnem stanju velja, da gre  $n \rightarrow \infty$ , zato velja:

$$C_{p_{ss}}^t = \frac{k_a \cdot F \cdot D}{(k_a - k_e) \cdot V_D} \cdot \left[ \frac{e^{-k_e t}}{1 - e^{-k_e \tau}} - \frac{e^{-k_a t}}{1 - e^{-k_a \tau}} \right] \quad (\text{enačba 94})$$

Maksimalne in minimalne koncentracije v stacionarnem stanju določimo z naslednjima enačbama:

$$C_{p_{ss}}^{max} = \frac{F \cdot D}{V_D} \cdot \frac{1}{1 - e^{-k_e \tau}} \left[ \frac{k_a \cdot (1 - e^{-k_e \tau})}{k_e \cdot (1 - e^{-k_a \tau})} \right]^{\left( \frac{k_e}{k_e - k_a} \right)} \quad (\text{enačba 95a})$$

$$C_{p_{ss}}^{min} = \frac{k_a \cdot F \cdot D}{(k_a - k_e) \cdot V_D} \cdot \left[ \frac{e^{-k_e \tau}}{1 - e^{-k_e \tau}} - \frac{e^{-k_a \tau}}{1 - e^{-k_a \tau}} \right] \quad (\text{enačba 95b})$$

Znotraj odmernega intervala v stacionarnem stanju plazemska koncentracija doseže maksimum v času:

$$t_{ss}^{max} = \frac{1}{k_a - k_e} \ln \left[ \frac{k_a \cdot (1 - e^{-k_e \tau})}{k_e \cdot (1 - e^{-k_a \tau})} \right] \quad (\text{enačba 96})$$

### Površina pod krivuljo (AUC)

Površina pod krivuljo znotraj odmernega intervala ( $AUC_{0-\tau}$ ) je v stacionarnem stanju definirana kot:

$$\begin{aligned} AUC_{0-\tau} &= \int_0^{\tau} C_{p_{ss}}^t \cdot dt \\ &= \frac{k_a \cdot F \cdot D}{(k_a - k_e) \cdot V_D} \cdot \left[ \frac{\int_0^{\tau} e^{-k_e \cdot t} \cdot dt}{1 - e^{-k_e \cdot \tau}} - \frac{\int_0^{\tau} e^{-k_a \cdot t} \cdot dt}{1 - e^{-k_a \cdot \tau}} \right] \end{aligned} \quad (\text{enačba 97})$$

Rešitev zgornjega integrala je:

$$AUC_{0-\tau} = \frac{F \cdot D}{V_D \cdot k_e} = \frac{F \cdot D}{Cl_p} \quad (\text{enačba 98})$$

### Povprečna koncentracija

Enako kot pri večkratni intravenski injekciji je povprečna koncentracija v stacionarnem stanju izračunana iz  $AUC_{0-\tau}$ :

$$\overline{C_{p_{ss}}} = \frac{AUC_{0-\tau}}{\tau} = \frac{F \cdot D}{V_D \cdot k_e \cdot \tau} = \frac{F \cdot D}{Cl_p \cdot \tau} \quad (\text{enačba 99})$$

### Čas za doseg stacionarnega stanja in kumulacija

Enačbe za čas dosega stacionarnega stanja in kumulacijo pri večkratni ekstravaskularni aplikaciji so enake kot enačbe za čas dosega stacionarnega stanja (enačba 89) in kumulacijo (enačba 90) pri večkratni intravenski injekciji. Do razlik prihaja le v primeru flip-flop modela ( $k_e > k_a$ ), kjer v obeh enačbah nadomestimo konstanto eliminacije ( $k_e$ ) s konstanto absorpcije ( $k_a$ ). Za flip-flop model dobimo:

$$n \cdot \tau = \frac{\ln 20}{k_a} = 4,32 \cdot t_{1/2} \quad (\text{enačba 100})$$

$$R = \frac{\overline{C_{p_{ss}}}}{C_{p_1}} = \frac{1}{1 - e^{-k_a \cdot \tau}} \quad (\text{enačba 101})$$

Kjer razpolovna doba definirana kot  $t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_a} = \frac{0,693}{k_a}$ .

### 3. Interpretacija pomena farmakokinetičnih parametrov v primeru flip-flop modela

3.1. Pri flip-flop modelu je  $t_{1/2} = \ln \frac{2}{k_a}$ .

3.2. Očistek ( $Cl_p$ ) je neodvisen od hitrosti absorpcije in ga izračunamo z enačbo  $Cl_p = \frac{F \cdot D}{AUC_{0-\infty}}$ .

3.3. Očistek je tudi produkt  $V_D$  in  $k_e$ , oboje pridobljeno po intravenski injekciji.

3.4. V primeru peroralne aplikacije imamo dve možnosti.

3.4.1.  $k_a > k_e$ : očistek se izračuna na enak način kot po iv injekciji (produkt  $V_D$  in

$$k_e), t_{1/2} \text{ se izračuna iz } k_e, \text{ kumulacija se izračuna po enačbi } R = \frac{1}{1 - e^{\left(-\tau \cdot \frac{0,693}{t_{1/2}}\right)}}$$

povprečna koncentracija v stacionarnem stanju ( $\overline{C_{p_{ss}}}$ ) pa se izračuna kot

$$\overline{C_{p_{ss}}} = \frac{F \cdot D}{Cl_p \cdot \tau}.$$

3.4.2.  $k_a < k_e$  (flip-flop model): očistek se izračuna na osnovi podatkov po iv injekciji oz. na osnovi podatkov FO s takojšnjim sproščanjem,  $t_{1/2}$  se izračuna iz terminalnega naklona (v tem primeru je to  $k_a$ ), kumulacija se izračuna po enačbi

$$R = \frac{1}{1 - e^{\left(-\tau \cdot \frac{0,693}{t_{1/2}}\right)}}, \overline{C_{p_{ss}}} \text{ pa se izračuna kot } \overline{C_{p_{ss}}} = \frac{F \cdot D}{Cl_p \cdot \tau}.$$

3.5. Čas za doseg stacionarnega stanja se vedno izračuna na osnovi  $t_{1/2}$ .

### LITERATURA

1. Welling PG. Pharmacokinetics: processes, mathematics, and applications. 2nd Edition, American Chemical Society, Washington DC, 1997.
2. Shargel L, Wu-Pong S, Yu ABC. Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics. 6th Edition, McGraw-Hill (Medical), New York, 2012.