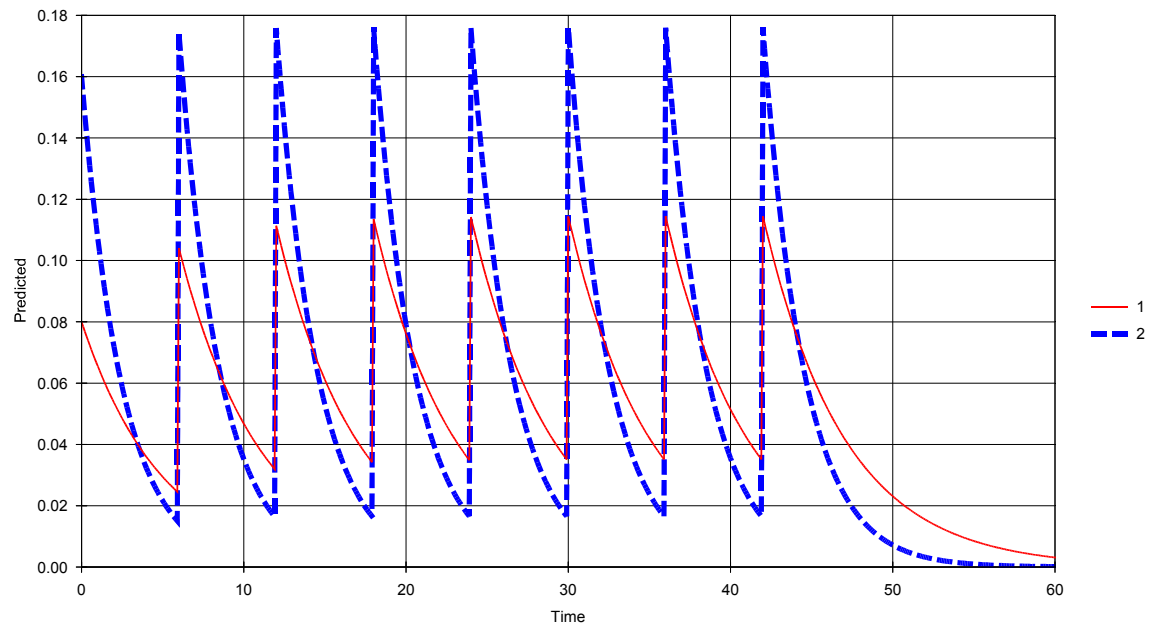


## NALOGE

1) V diagramu sta prikazana plazemska koncentracijska profila po večkratnem intravenskem odmerjanju učinkovine v dveh različnih primerih (1 in 2).



Primeri 1 in 2 se razlikujeta **samo** v enem parametru ( $D$ ,  $\tau$ ,  $n$ ,  $V_d$ ,  $Cl$ ). Ugotovi kakšen je bil režim odmerjanja pri načinu 2 (izpolni spodnjo preglednico). Rezultat **komentiraj!** (1 točka)

Odmerjanje			Plazemski profil	
	1	2	1	2
$D$ (mg)	16		$C_{av,ss}$ (mg/l)	0.0667
$\tau$ (h)	6		$C_{max,ss}$ (mg/l)	0.114
$n$	8		$C_{min,ss}$ (mg/l)	0.034
$V_d$ (l)	200		$k_e$ ( $h^{-1}$ )	0.2
$Cl$ (l/h)	40		$r$	1.43
				1.10

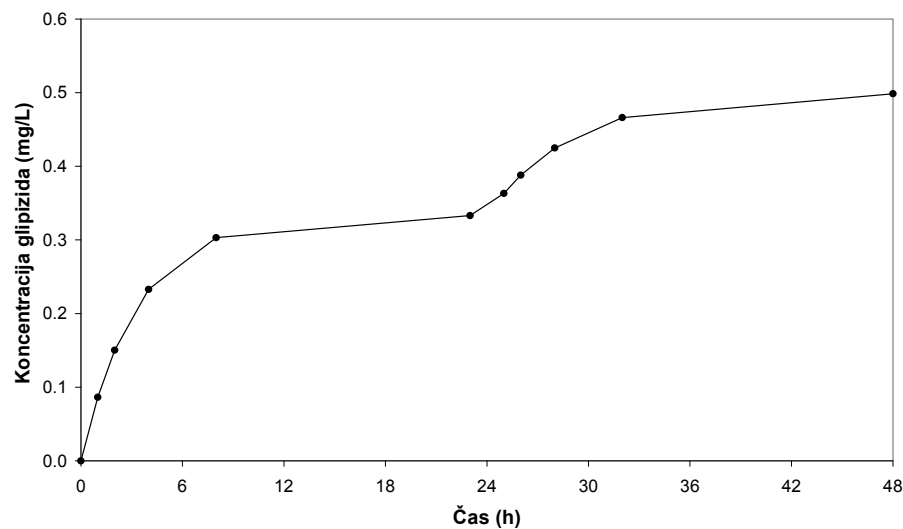
$C_{av,ss}$  – povprečna koncentracija v stacionarnem stanju  
 $C_{max,ss}$  – maksimalna koncentracija v stacionarnem stanju  
 $C_{min,ss}$  – minimalna koncentracija v stacionarnem stanju  
 $k_e$  – hitrostna konstanta izločanja  
 $r$  – faktor akumulacije

2) Glipizid je derivat sulfonil sečnine, ki se uporablja v terapiji sladkorne bolezni tipa 2. Po peroralni aplikaciji se glipizid hitro in skoraj v celoti absorbira, je močno vezan na plazemske albumine (>98%), iz telesa pa se izloča s presnovo v jetrih ( $t_{1/2}$  je 2 – 4 ure). Periodična poročila o varnosti zdravil z glipizidom nakazujejo povečano tveganje za hipoglikemijo pri bolnikih, ki se zaradi okužbe spodnjih sečil sočasno zdravijo s sulfametoksazolom (sulfonamid). Domnevajo, da gre za interakcijo med zdraviloma.

Domnevo so preverili z naslednjo klinično raziskavo.

Zdravemu prostovoljcu so dajali glipizid 48 ur s kontinuirano intravensko infuzijo (1 mg/h). 24 ur po začetku infuzije z glipizidom so pacientu začeli dajati sulfametoksazol (bolus intravenska injekcija 500 mg, nato intravenska infuzija, 40 mg/h, 24 ur). 48 ur po začetku poskusa so obe infuziji prekinili. Podatki o časovnem poteku celokupne plazemske koncentracije glipizida so v preglednici in prikazani v diagramu.

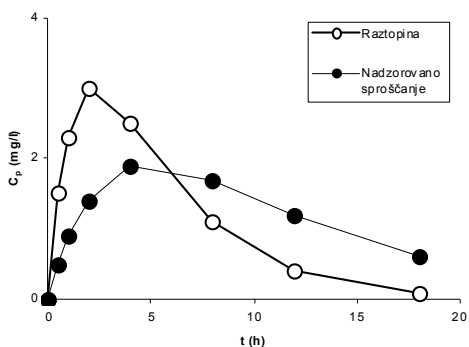
Čas (h)	Celokupna koncentracija glipizida
0	0.000
1	0.086
2	0.150
4	0.233
8	0.303
23	0.333
25	0.363
26	0.388
28	0.425
32	0.466
48	0.499



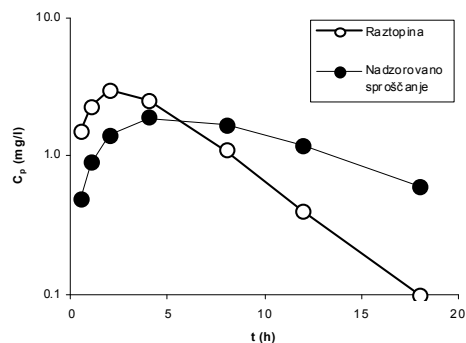
- Izračunaj navidezni volumen porazdelitve, očistek in biološko razpolovno dobo glipizida pred in po aplikaciji sulfametoksazola.
- Ali so s tem poskusom uspeli pokazati, da je vzrok hipoglikemije pri sočasnem zdravljenju interakcija med zdraviloma?
- Zakaj so v poskusu sulfametoksazol odmerjali s kombinacijo bolus intravenske injekcije in infuzije)? Kaj so dosegli s takim načinom odmerjanja?
- Na osnovi rezultatov poskusa razložite mehanizem interakcije.

(2 točki)

3) Razvili smo farmacevtsko obliko z nadzorovanim sproščanjem za peroralno aplikacijo učinkovine FFA-2003/2. Zanima nas biološka uporabnost, zato smo naredili pilotni klinični test, v katerem smo šestim zdravim prostovoljcem 200 mg učinkovine najprej aplicirali peroralno v obliki raztopine in po enemu tednu še 300 mg s farmacevtsko obliko z nadzorovanim sproščanjem. Spremljali smo časovni potek plazemske koncentracije učinkovine. Povprečna plazemska profila sta podana v Tabeli 1 in prikazana na Sliki 1 in Sliki 2.



**Slika 1** Časovni potek plazemske koncentracije FFA-2003/2.



**Slika 2** Časovni potek plazemske koncentracije FFA-2003/2 (semilogaritmski prikaz).

- a) Kakšno je razmerje med biološko uporabnostjo FFA2003/2 po aplikaciji oblike z nadzorovanim sproščanjem in po aplikaciji raztopine? (0,6 točke)
- b) Kakšna je biološka razpolovna doba eliminacije FFA2003/2! (0,4 točke)

	Raztopina	Nadzorovano sproščanje
t (h)	(mg/l)	(mg/l)
0	0.0	0.0
0.5	1.5	0.5
1	2.3	0.9
2	3.0	1.4
4	2.5	1.9
8	1.1	1.7
12	0.4	1.2
18	0.1	0.6