

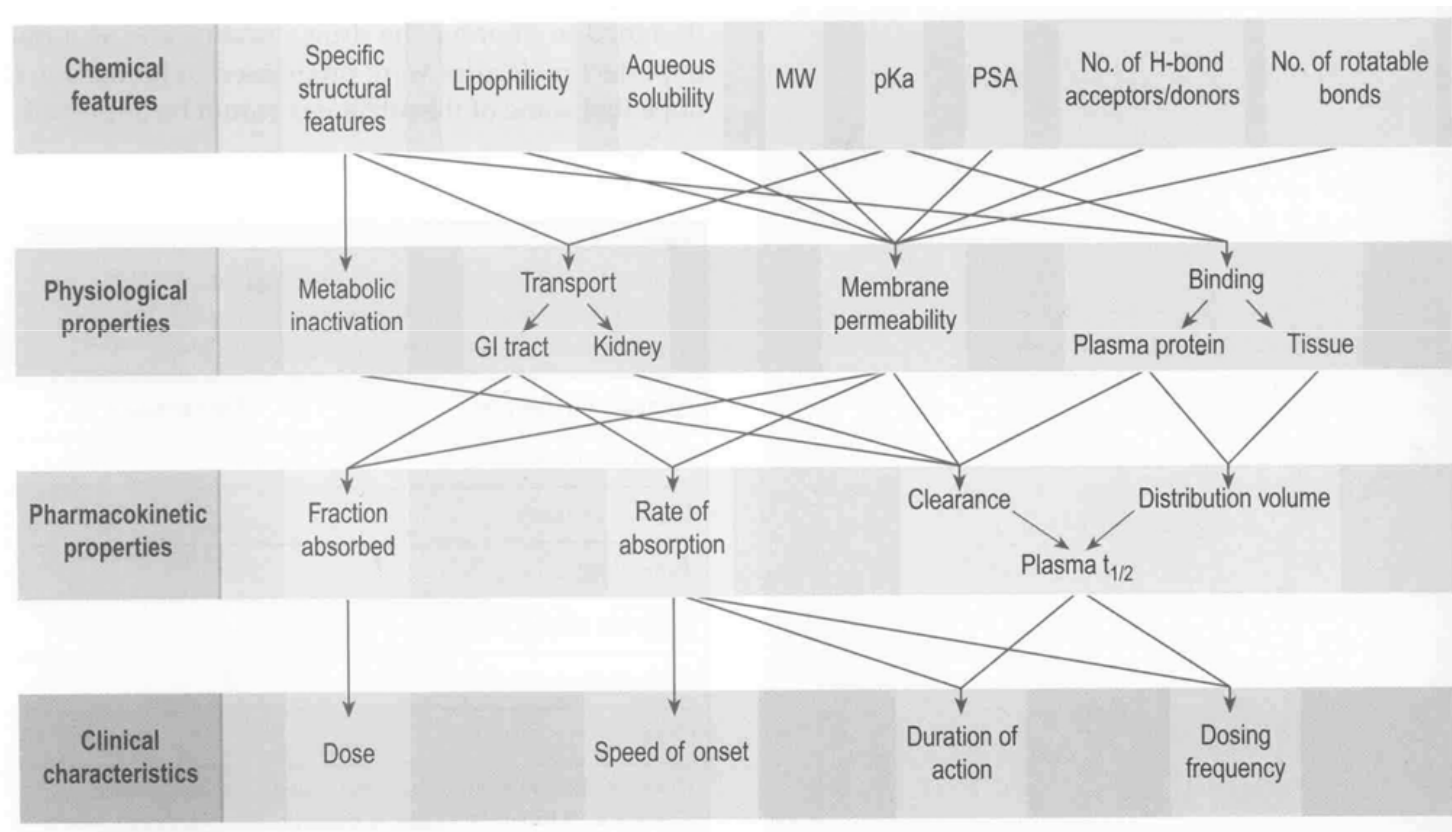
# Režimi odmerjanja zdravil

**Aleš Mrhar**

**Igor Locatelli**

**Iztok Grabnar**

# Lastnosti učinkovine in organizma, ki vplivajo na FK in FD ter klinično učinkovitost





# Farmakokinetični parametri

- Očistek (Cl)
- Volumen porazdelitve ( $V_d$ )
- Biološka razpolovna doba ( $t_{1/2}$ )
- Vezava na plazemske proteine ( $f_u$ )
- Biološka uporabnost ( $k_a$ , F)



## **Omogočajo odgovore na naslednja vprašanja:**

- Kako različni biološki dejavniki (funkcija organov, encimska aktivnost, vezava na plazemske proteine) vplivajo na koncentracijo učinkovine v krvi in urinu?
- Kako velikost odmerka, interval odmerjanja, način aplikacije in vrsta farmacevtske oblike vplivajo na koncentracijo učinkovine v krvi in urinu? Kako te prilagoditi posamezniku?
- Kakšne so prednosti farmacevtskih oblik s prirejenim (podaljšanim) sproščanjem učinkovine?
- Kaj se lahko zgodi pri sočasnem zdravljenju z več zdravili?



# *Očistek*

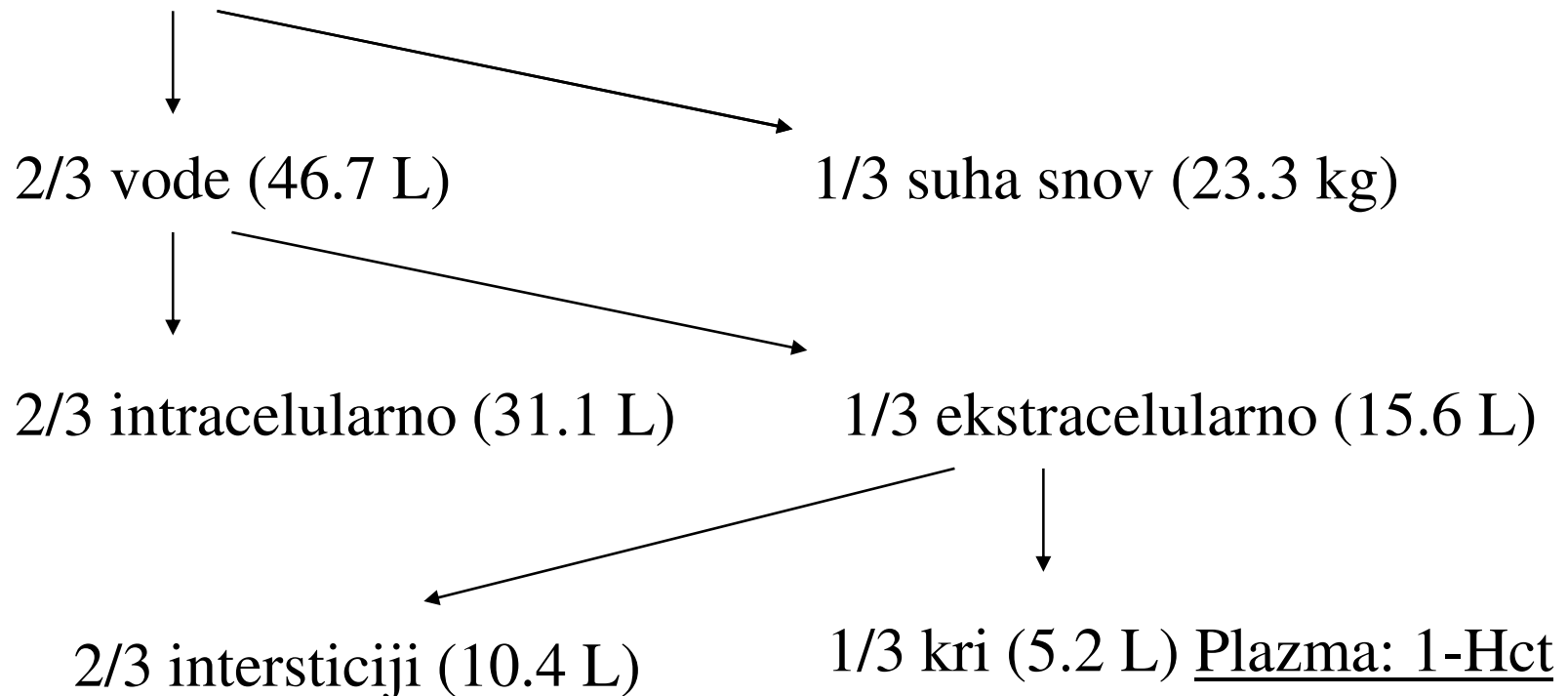
- Primarni farmakokinetični parameter
- Določa hitrost izločanja snovi iz telesa.
- Predstavlja volumen telesne tekočine, ki se v časovni enoti očisti snovi (L/h, mL/min).
- Odvisen samo od biološkega sistema
- Neodvisen od volumna porazdelitve, odmerka, intervala odmerjanja in načina dajanja zdravila, pri posamezniku je običajno konstanten, pri bolezenskih stanjih se spreminja.
- $Cl = dU_E/dt/C_p = k_e V_d = (F)D/AUC$

# *Telesne tekočine*

## **Pravilo tretjin**

---

Človek (70 kg)



# *Volumen porazdelitve*

- Primarni farmakokinetični parameter
- Neodvisen od očistka, odmerka, intervala odmerjanja in načina dajanja zdravila, pri posamezniku je običajno konstanten, pri bolezenskih stanjih se spreminja.
- Kvantitativen opis porazdelitve učinkovine v telesu; da informacijo o obsegu porazdeljevanja učinkovine v tkiva
- Opis odnosa med količino učinkovine v telesu in njeno koncentracijo v krvi (navidezni volumen porazdelitve)
- $V_d = D/C_p$
- Gentamicin (ECF)            0,25 L/kg
- Fenazon (TBW)            0,6 L/kg
- Ciprofloksacin            2,5 L/kg  
(kopiči se v tkivih, kjer dosega višje koncentracije kot v krvi)
- Azitromicin            31,0 L/kg  
(kopiči se v fagocitih, ki ga prenesejo na mesto okužbe, zato so njegove koncentracije v vnetih tkivih nekajkrat večje kot v zdravih)

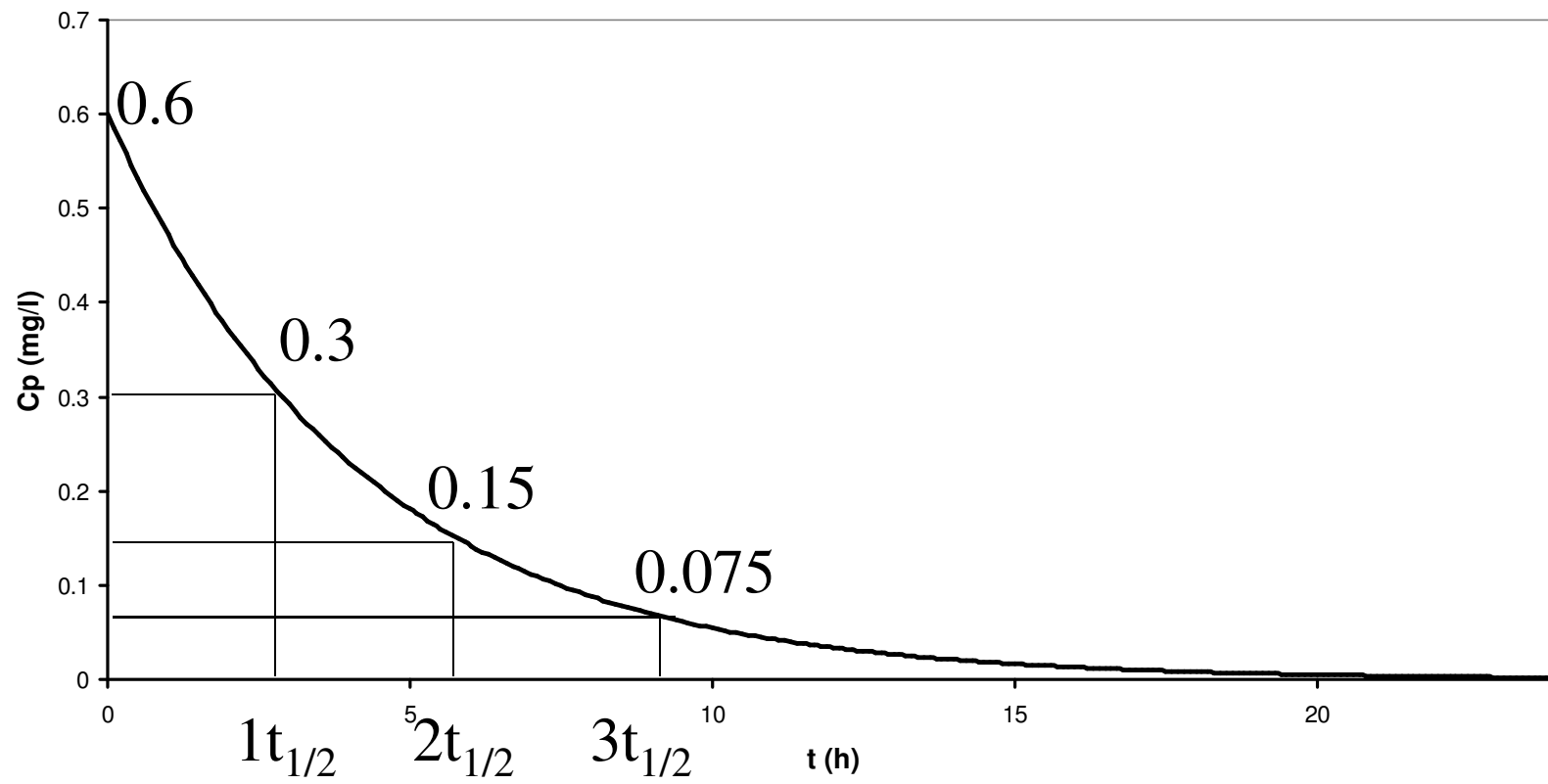
# *Hitrostna konstanta izločanja in biološka razpolovna doba*

- Kompleksna funkcija očiščka in volumna porazdelitve
- Od  $t_{1/2}$  je odvisno v kakšnem času se bo učinkovina izločila iz telesa; *po cca 5  $t_{1/2}$  je koncentracija v plazmi blizu 5% začetne koncentracije*
- Od  $t_{1/2}$  je odvisno kdaj nastopi stacionarno stanje; *po cca 5  $t_{1/2}$  je koncentracija v plazmi blizu 95%  $C_{ss}$*

- $Cl = k_e V_d$      $t_{1/2} = \ln 2 / k_e$      $t_{1/2} = \ln 2 V_d / Cl$

- Gentamicin                       $t_{1/2} = 2 \text{ h}, k_e = 0,347 \text{ h}^{-1}$
- Ciprofloksacin                 $t_{1/2} = 3 \text{ h}, k_e = 0,213 \text{ h}^{-1}$
- Azitromicin                     $t_{1/2} = 70 \text{ h}, k_e = 0,010 \text{ h}^{-1}$







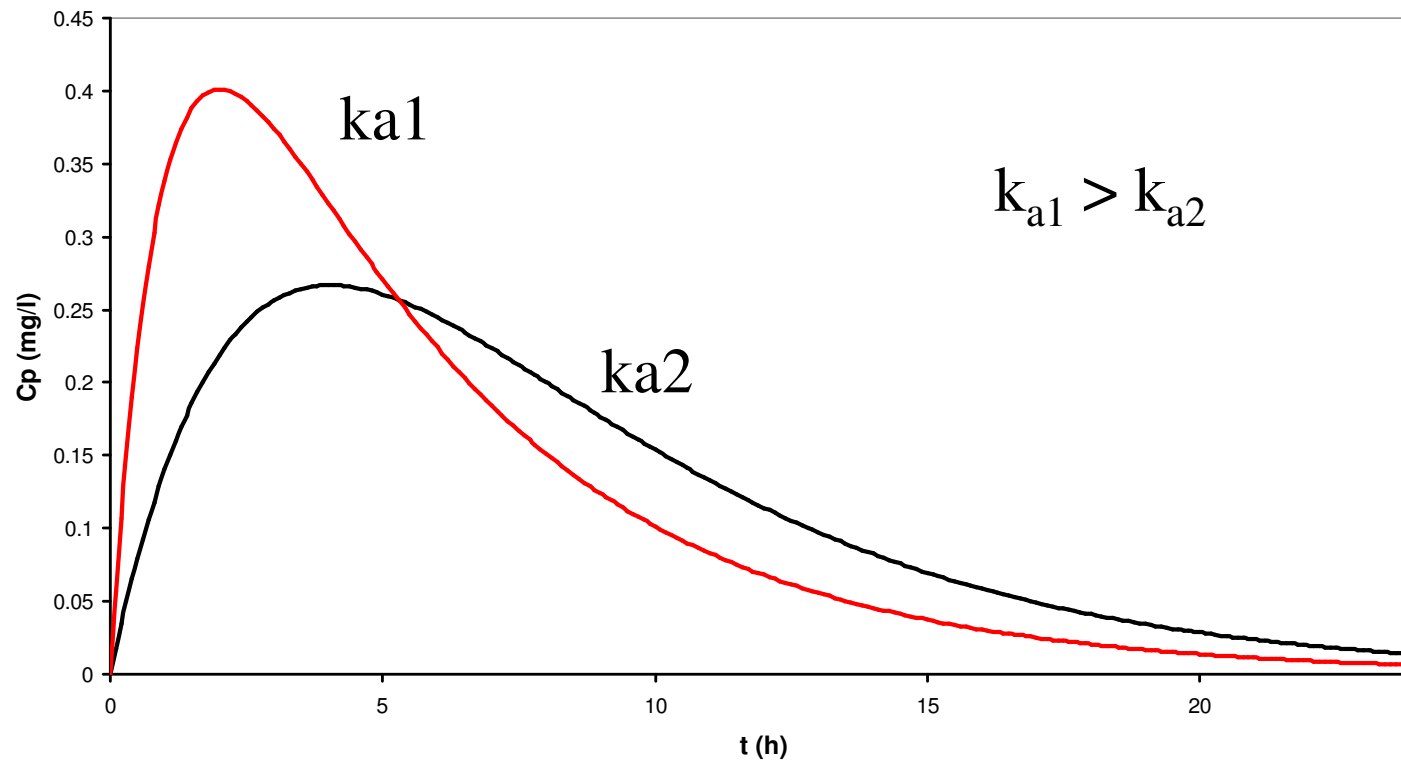
## *Vezava učinkovine v plazmi*

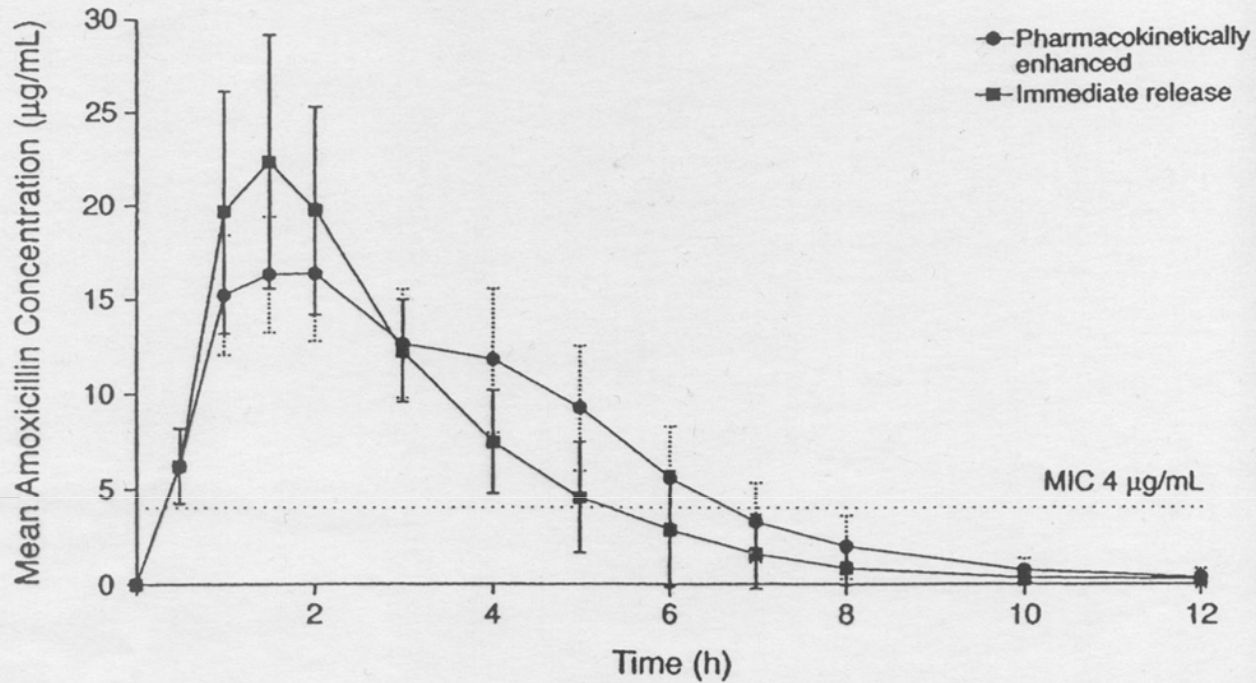
- Albumini
- A1-kisli glikoprotein (bazične učinkovine)
- Lipoproteini
- Učinkovit je samo prosti del učinkovine,  
(antikoagulant varfarin, frakcija nevezanega < 1%)



# *Biološka uporabnost ( $k_a$ , $F$ )*

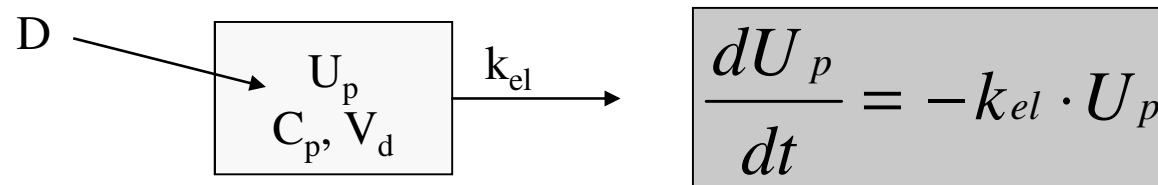
- Hitrost absorpcije ( $k_a$ )
- Obseg absorpcije ( $F$ )





Mean plasma concentration–time profile for amoxicillin after oral administration of pharmacokinetically enhanced amoxicillin/clavulanate 2000 mg compared with that of conventional immediate-release amoxicillin/clavulanate (N = 7). MIC = minimum inhibitory concentration.

# Enkratna intravenska injekcija



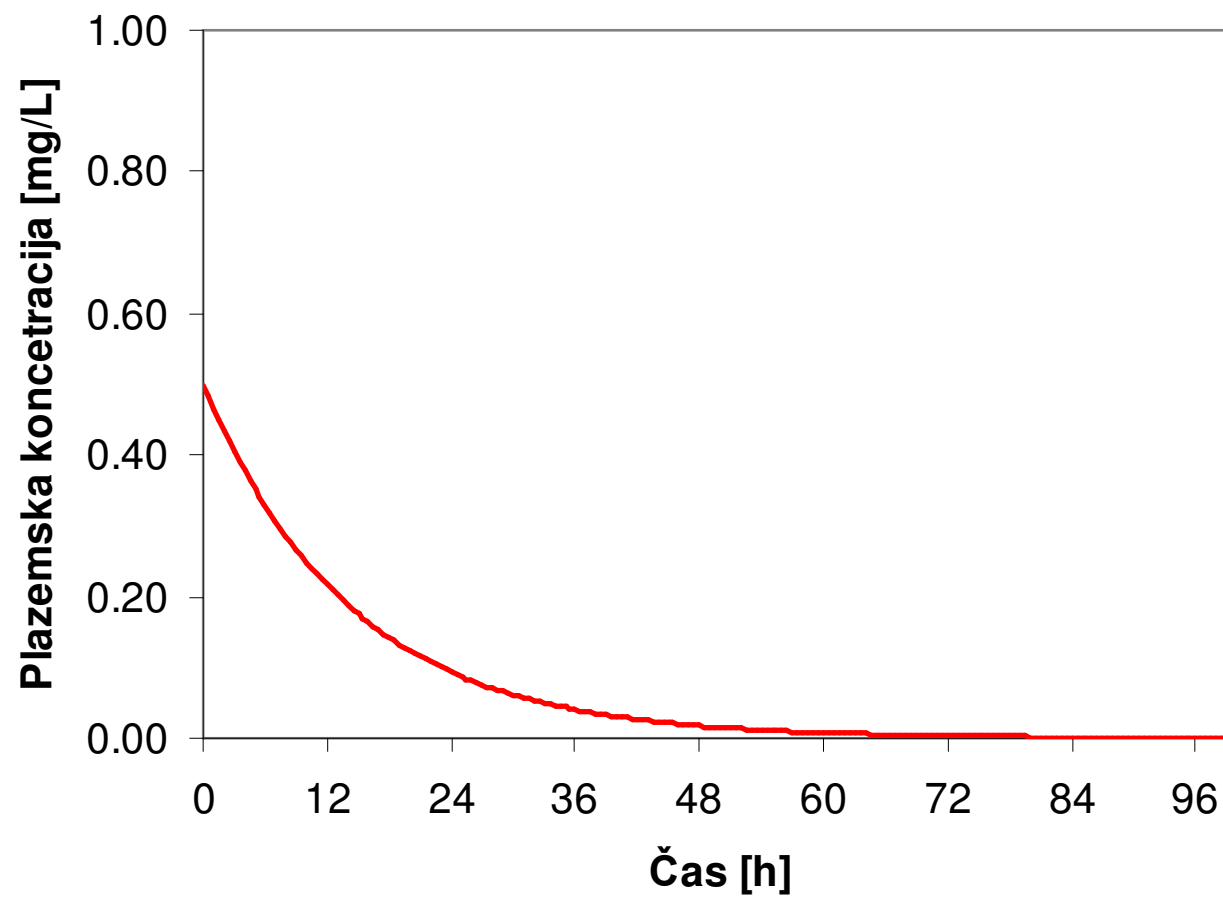
$$C_p = \frac{D}{V_d} \cdot e^{-k_{el} \cdot t}$$

$D$ ... začetna in vzdrževalna doza  
 $k_{el}$ ... eliminacijska konstanta [ $\text{h}^{-1}$ ]  
 $V_d$ ... volumen distribucije  
 $\tau$ ... dozirni interval

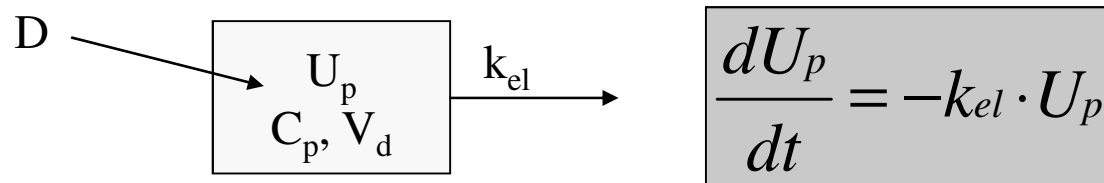
$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_{el}}$$



D (mg)	$V_D$ (L)	$k_{el}$ ( $h^{-1}$ )	$t_{1/2}$ (h)
50	100	0.07	10



# Večkratna intravenska injekcija



$$C_{pSS} = \frac{D}{V_d} \cdot \frac{1}{1 - e^{-k_{el} \cdot \tau}} \cdot e^{-k_{el} \cdot t}; 0 < t < \tau$$

$$C_{pSS}^{\max} = \frac{D}{V_d} \cdot \frac{1}{1 - e^{-k_{el} \cdot \tau}}$$

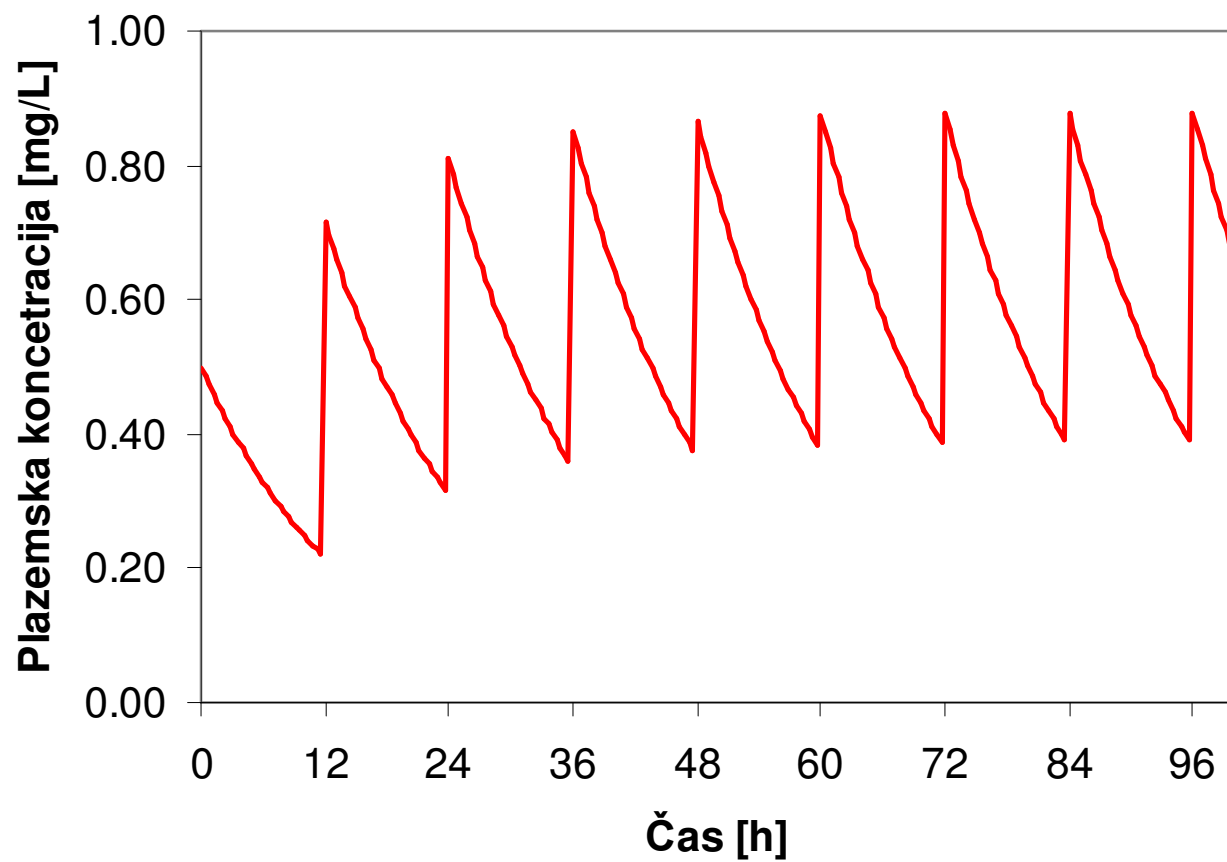
$$C_{pSS}^{\min} = \frac{D}{V_d} \cdot \frac{1}{1 - e^{-k_{el} \cdot \tau}} \cdot e^{-k_{el} \cdot \tau}$$

$$\overline{C_{pSS}} = \frac{D}{V_d \cdot k_{el} \cdot \tau}$$

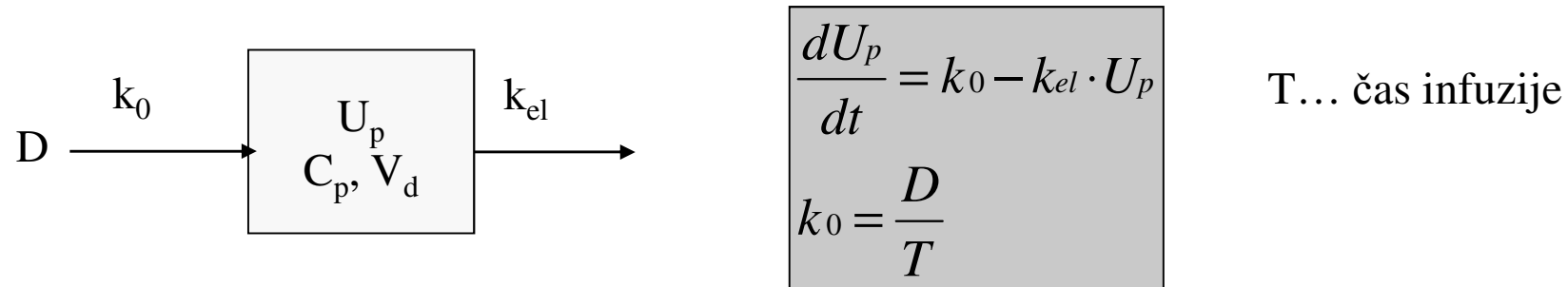




<b>D (mg)</b>	<b>V<sub>D</sub> (L)</b>	<b>k<sub>el</sub> (h<sup>-1</sup>)</b>	<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	<b>τ</b>
<b>50</b>	<b>100</b>	<b>0.07</b>	<b>10</b>	<b>12 h</b>



# Enkratna intravenska infuzija



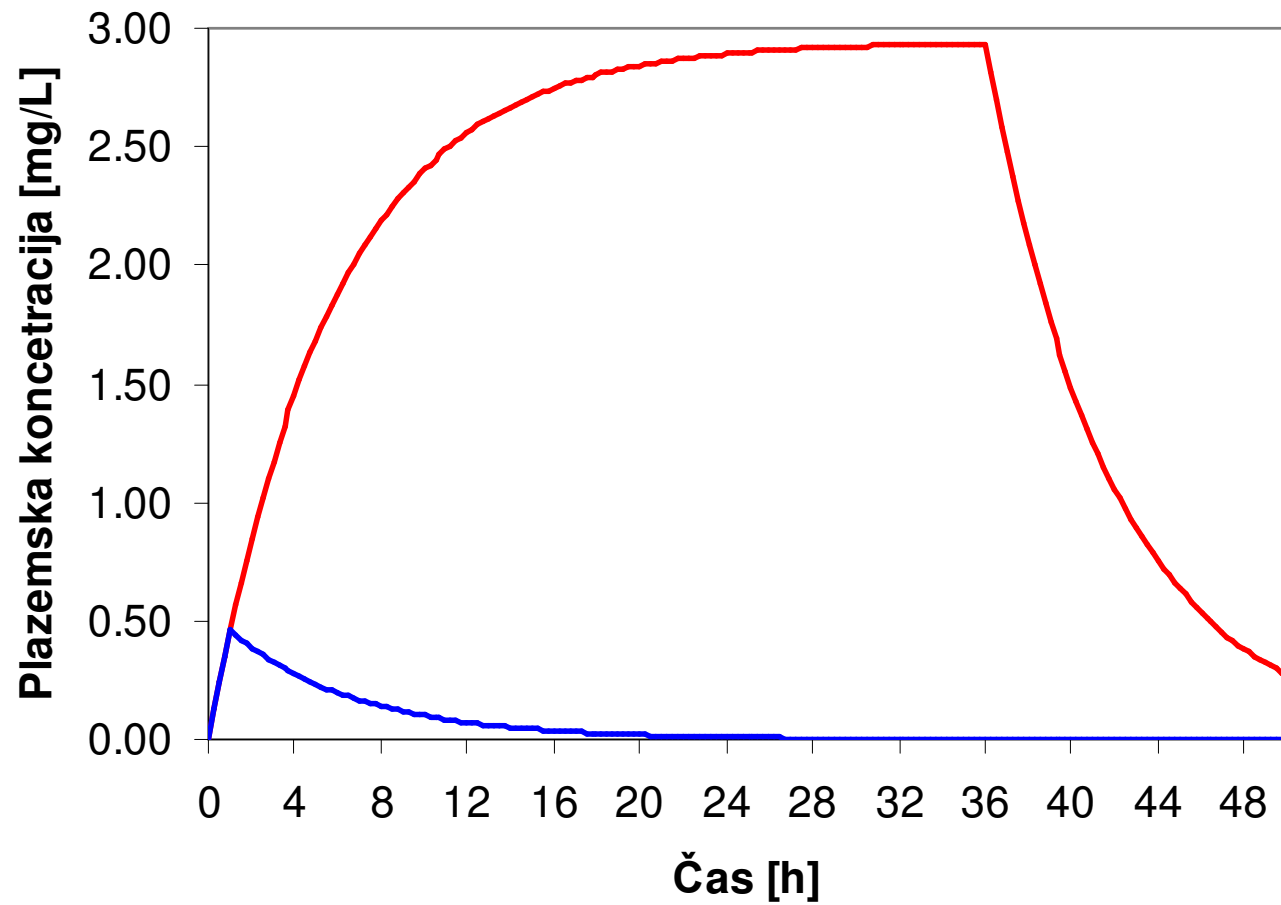
$$C_p = \frac{k_0}{V_d \cdot k_{el}} \cdot (1 - e^{-k_{el} \cdot t})$$

$$C_{pSS} = \frac{k_0}{V_d \cdot k_{el}}$$

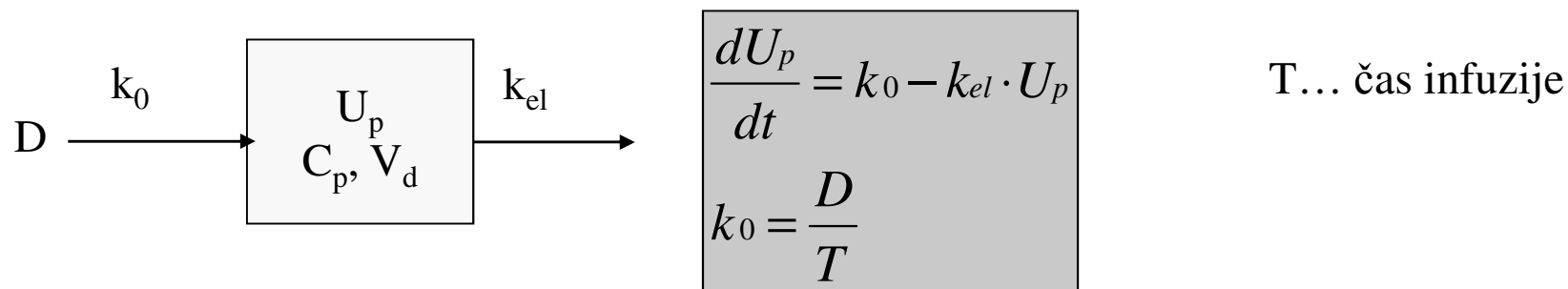
$$C_p^{post} = \frac{k_0}{V_d \cdot k_{el}} \cdot (1 - e^{-k_{el} \cdot T}) \cdot e^{-k_{el} \cdot (t-T)}$$

$$C_{pSS}^{post} = \frac{k_0}{V_d \cdot k_{el}} \cdot e^{-k_{el} \cdot (t-T)}$$

	$k_0$ (mg/h)	$V_D$ (L)	$k_{el}$ (h <sup>-1</sup> )	T (h)	$t_{1/2}$ (h)
<b>A</b>	<b>50</b>	<b>100</b>	<b>0.18</b>	<b>36</b>	<b>4</b>
<b>B</b>	<b>50</b>	<b>100</b>	<b>0.18</b>	<b>1</b>	<b>4</b>



# Večkratna intravenska infuzija

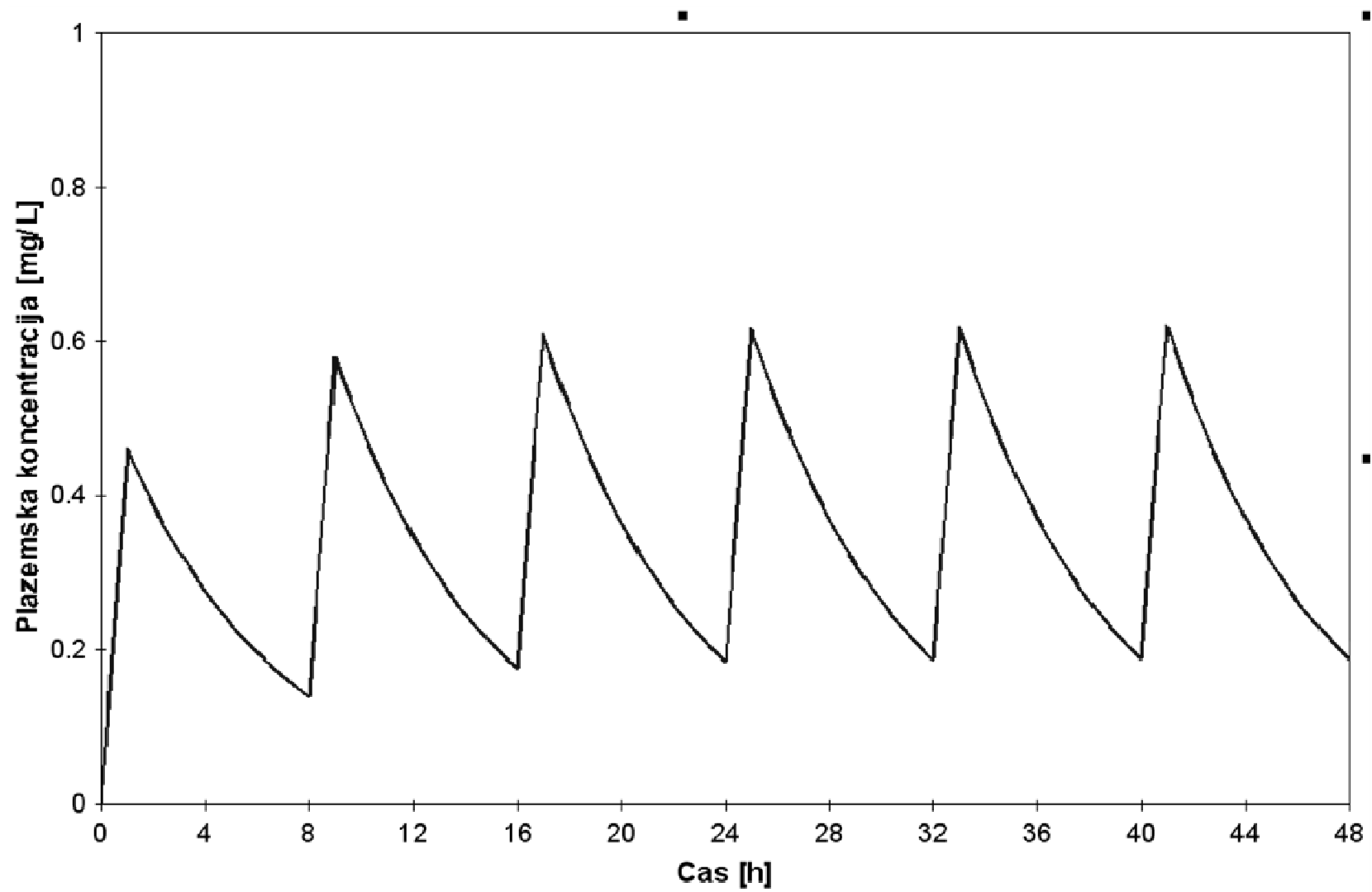


$$C_{pSS} = \frac{k_0}{V_d \cdot k_{el}} \cdot \left(1 - e^{-k_{el} \cdot T}\right) \cdot \frac{1}{1 - e^{-k_{el} \cdot \tau}} \cdot e^{-k_{el} \cdot (t - T)}; T < t < \tau$$

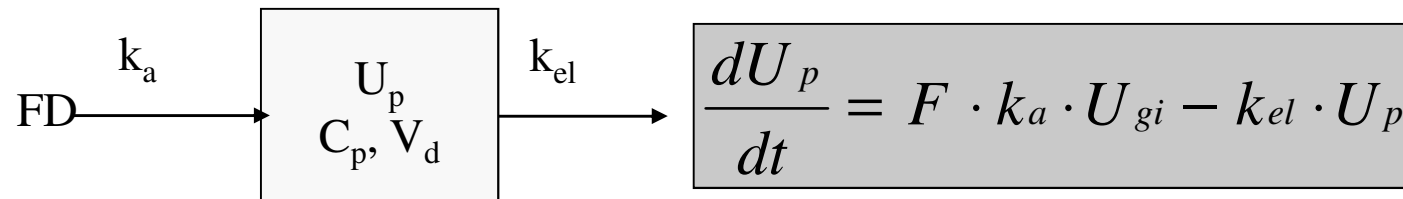
$$C_{pSS}^{\max} = \frac{k_0}{V_d \cdot k_{el}} \cdot \left(1 - e^{-k_{el} \cdot T}\right) \cdot \frac{1}{1 - e^{-k_{el} \cdot \tau}}$$

$$C_{pSS}^{\min} = \frac{k_0}{V_d \cdot k_{el}} \cdot \left(1 - e^{-k_{el} \cdot T}\right) \cdot \frac{1}{1 - e^{-k_{el} \cdot \tau}} \cdot e^{-k_{el} \cdot (\tau - T)}$$

$k_0$ (mg/h)	$V_D$ (L)	$k_{el}$ (h <sup>-1</sup> )	T (h)	$t_{1/2}$ (h)	$\tau$
50	100	0.18	1	4	8 h



# Enkratna ekstravaskularna aplikacija (peroralna, intramuskularna)



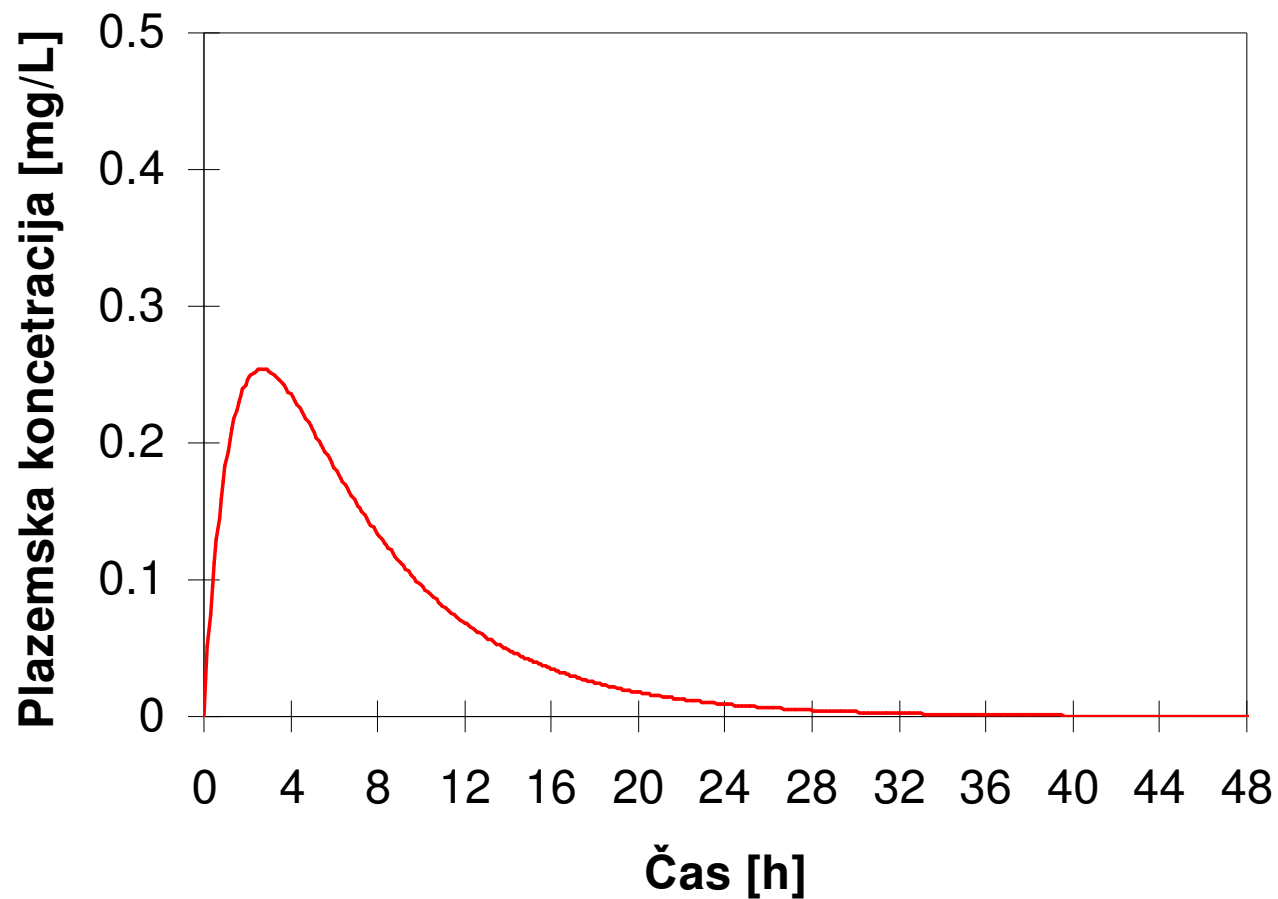
$$C_p = \frac{F \cdot D}{V_d} \cdot \left( \frac{k_a}{k_a - k_{el}} \right) \cdot \left( e^{-k_{el} \cdot t} - e^{-k_a \cdot t} \right)$$

$$AUC_{0 \rightarrow \infty} = \frac{F \cdot D}{V_d \cdot k_{el}}$$

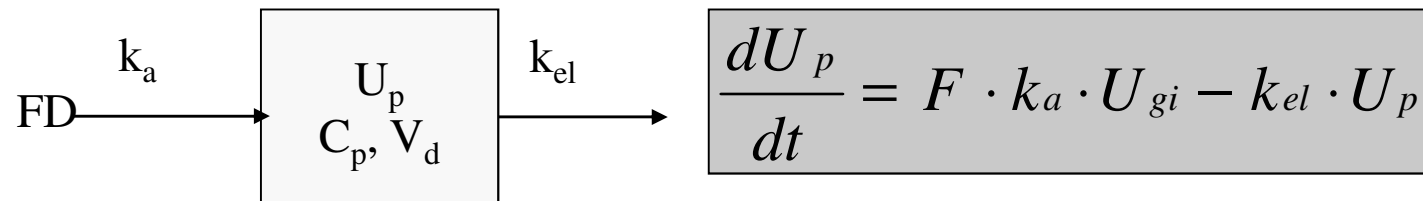
$$\overline{C_{pSS}} = \frac{F \cdot D}{V_d \cdot k_{el} \cdot \tau}$$

$$AUC_{0 \rightarrow \tau} = \frac{F \cdot D}{V_d \cdot k_{el}}$$

<b>D (mg)</b>	<b>F</b>	<b>Vd (L)</b>	<b>k<sub>a</sub> (h<sup>-1</sup>)</b>	<b>k<sub>el</sub> (h<sup>-1</sup>)</b>
<b>50</b>	<b>0.8</b>	<b>100</b>	<b>0.72</b>	<b>0.18</b>
	<b>T<sub>max</sub></b>	<b>C<sub>max</sub></b>	<b>t<sub>1/2 ka</sub> (h)</b>	<b>t<sub>1/2 kel</sub> (h)</b>
	<b>2.7</b>	<b>0.25</b>	<b>1</b>	<b>4</b>



# Večkratna ekstravaskularna aplikacija



$$C_{pSS} = \frac{F \cdot D}{V_d} \cdot \left( \frac{k_a}{k_a - k_{el}} \right) \cdot \left[ \left( \frac{1}{1 - e^{-k_{el} \cdot \tau}} \right) \cdot e^{-k_{el} \cdot t} - \left( \frac{1}{1 - e^{-k_a \cdot \tau}} \right) \cdot e^{-k_a \cdot t} \right]$$

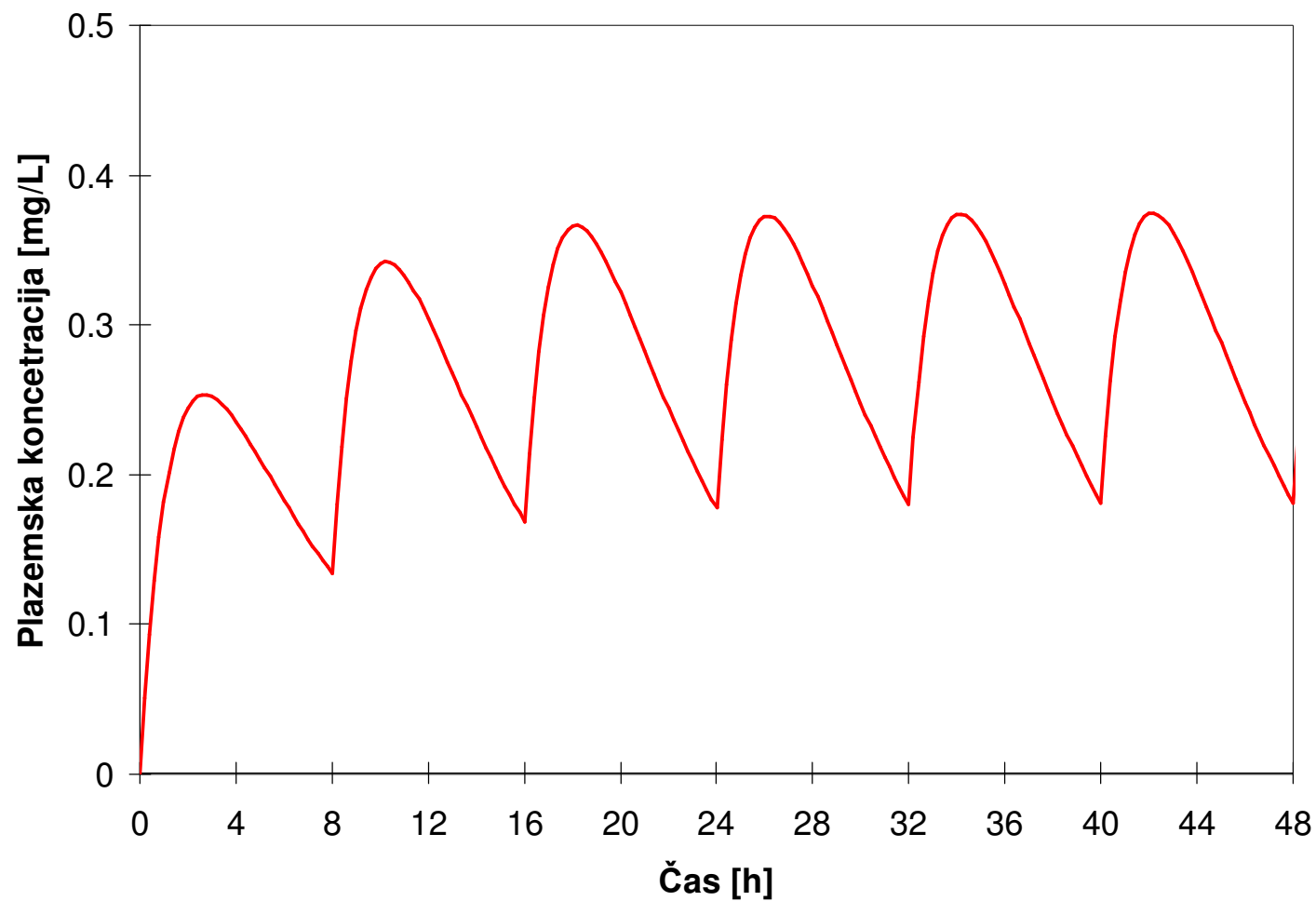
$$C_{pSS}^{\max} = \frac{F \cdot D}{V_d} \cdot \left( \frac{1}{1 - e^{-k_{el} \cdot \tau}} \right) \cdot \left[ \left( \frac{k_a \cdot (1 - e^{-k_{el} \cdot \tau})}{k_{el} \cdot (1 - e^{-k_a \cdot \tau})} \right) \right]^{-k_{el}/(k_a - k_{el})}$$

$$C_{pSS}^{\min} = \frac{F \cdot D}{V_d} \cdot \left( \frac{k_a}{k_a - k_{el}} \right) \cdot \left[ \left( \frac{e^{-k_{el} \cdot \tau}}{1 - e^{-k_{el} \cdot \tau}} \right) - \left( \frac{e^{-k_a \cdot \tau}}{1 - e^{-k_a \cdot \tau}} \right) \right]$$

$$t_{SS}^{\max} = \frac{1}{k_a - k_{el}} \cdot \ln \left[ \frac{k_a \cdot (1 - e^{-k_{el} \cdot \tau})}{k_{el} \cdot (1 - e^{-k_a \cdot \tau})} \right]$$



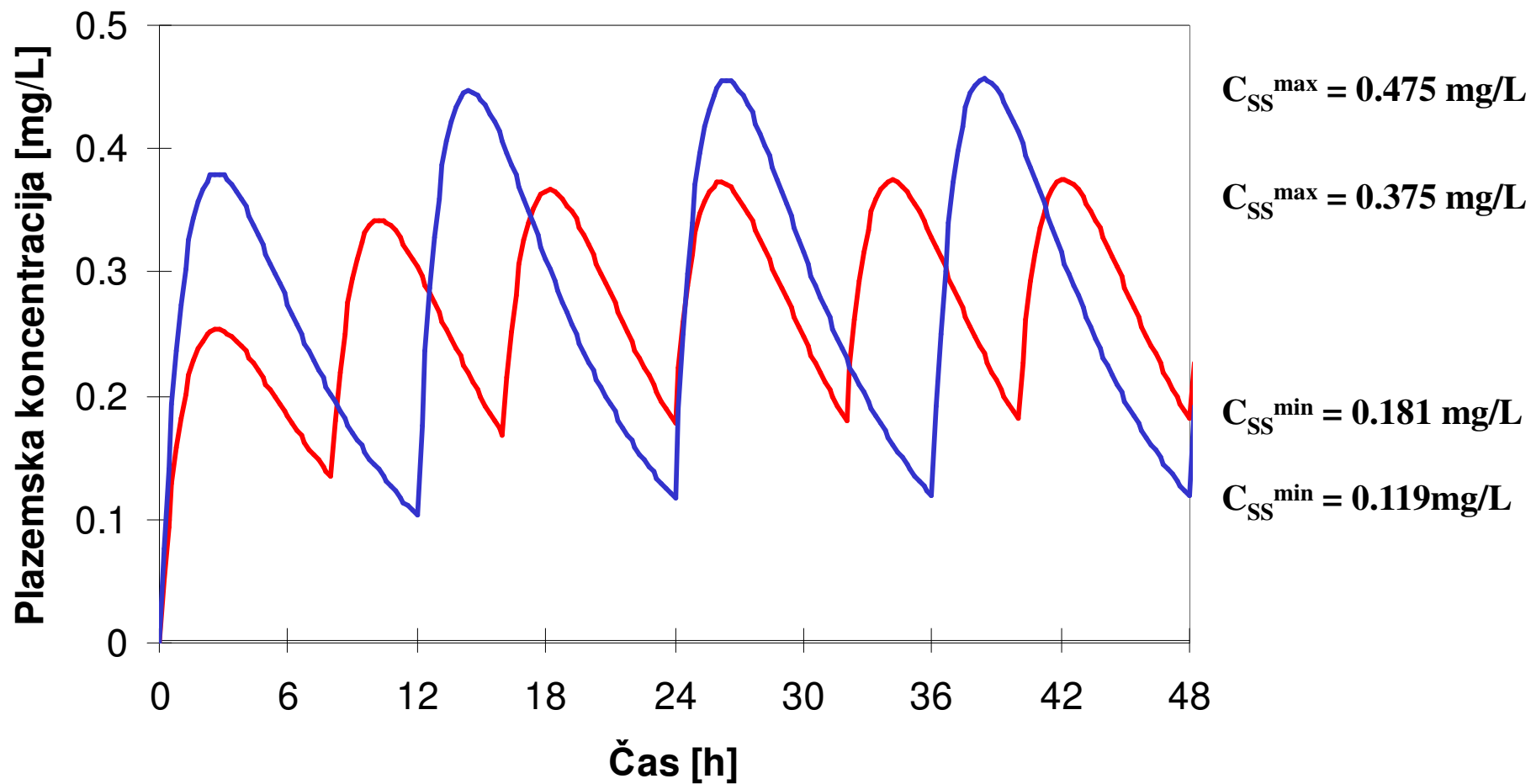
D (mg)	F	Vd (L)	$k_a$ (h <sup>-1</sup> )	$k_{el}$ (h <sup>-1</sup> )	$\tau$	$t_{1/2 ka}$ (h)	$t_{1/2 kel}$ (h)
50	0.8	100	0.72	0.18	8 h	1	4



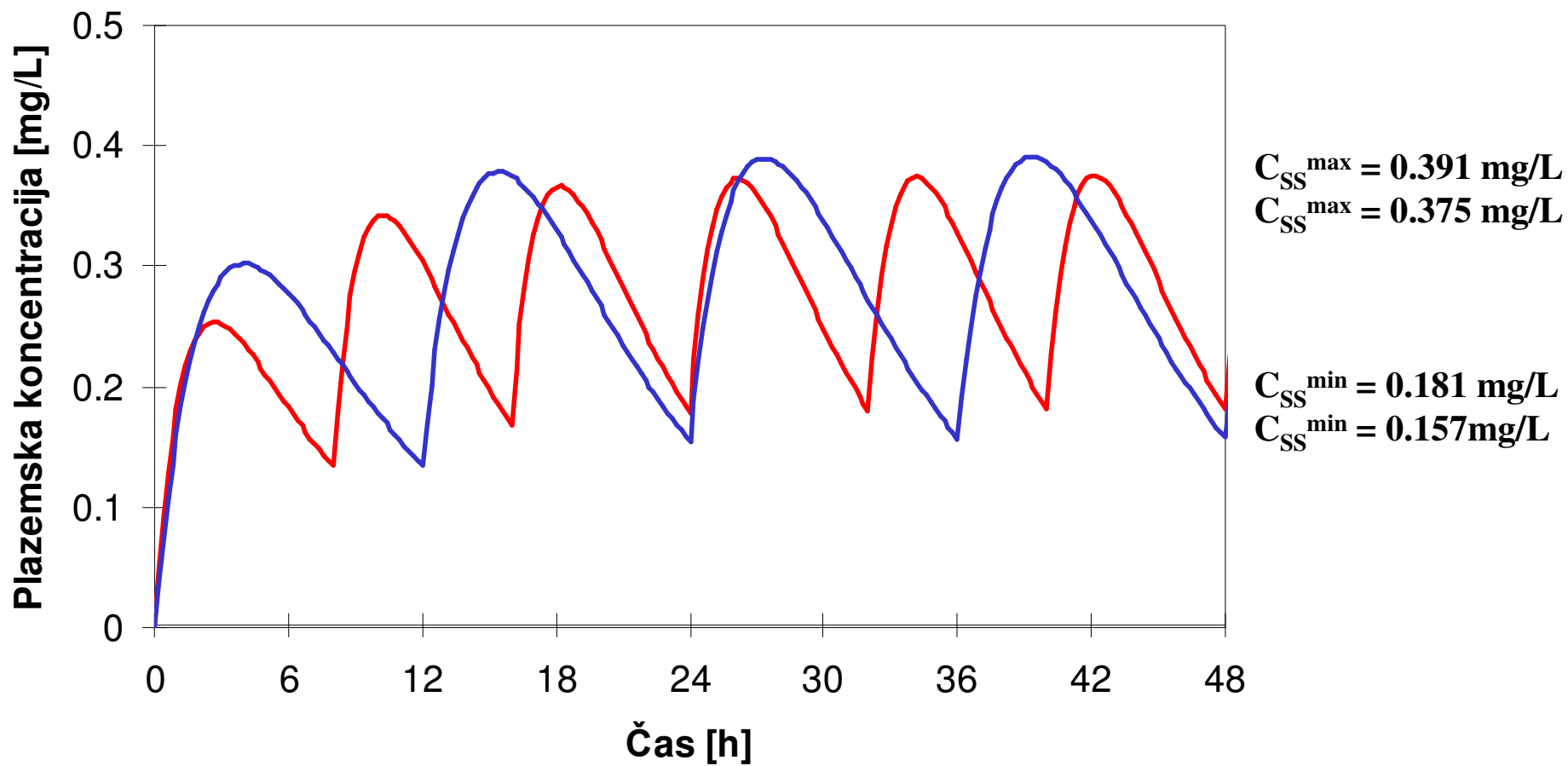
$C_{SS}^{max} = 0.375$  mg/L

$C_{SS}^{min} = 0.181$  mg/L

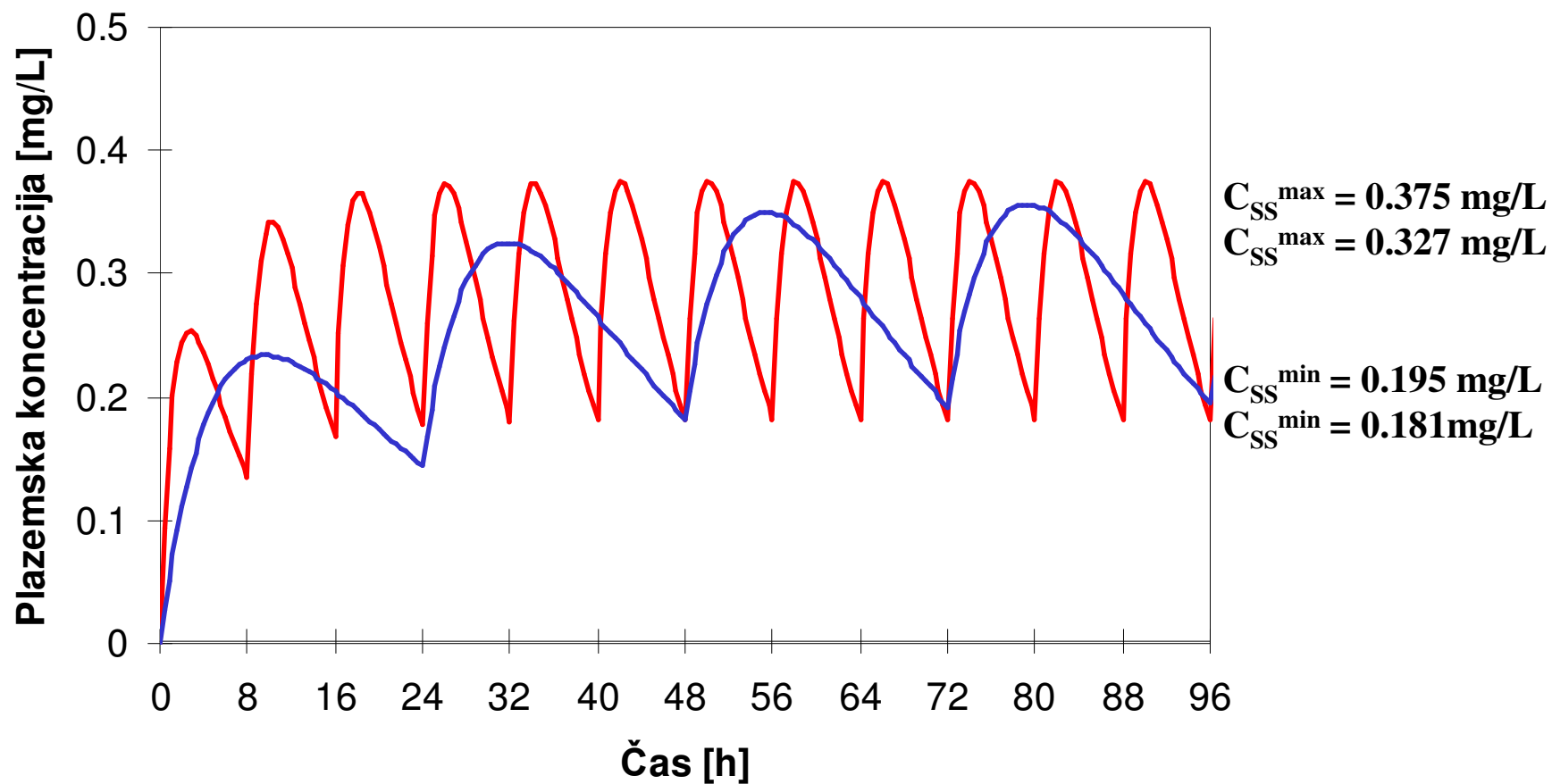
<b>Aplikacija</b>	<b>D (mg)</b>	<b><math>\tau</math></b>	<b><math>k_a</math> (h<sup>-1</sup>)</b>	<b><math>V_D</math> (L)</b>	<b><math>k_{el}</math> (h<sup>-1</sup>)</b>	<b><math>t_{1/2}</math> (h)</b>
<b>3 x dnevno</b>	<b>3 x 50</b>	<b>8 h</b>	<b>0.72</b>	<b>100</b>	<b>0.17</b>	<b>4</b>
<b>2 x dnevno</b>	<b>2 x 75</b>	<b>12 h</b>	<b>0.72</b>	<b>100</b>	<b>0.17</b>	<b>4</b>



<b>Aplikacija</b>	<b>D (mg)</b>	<b><math>\tau</math></b>	<b><math>k_a</math> (h<sup>-1</sup>)</b>	<b><math>V_D</math> (L)</b>	<b><math>k_{el}</math> (h<sup>-1</sup>)</b>	<b><math>t_{1/2}</math> (h)</b>
<b>3 x dnevno</b>	<b>3 x 50</b>	<b>8 h</b>	<b>0.72</b>	<b>100</b>	<b>0.17</b>	<b>4</b>
<b>2 x dnevno</b>	<b>2 x 75</b>	<b>12 h</b>	<b>0.36</b>	<b>100</b>	<b>0.17</b>	<b>4</b>



Aplikacija	D (mg)	$\tau$	$k_a$ (h <sup>-1</sup> )	$V_D$ (L)	$k_{el}$ (h <sup>-1</sup> )	$t_{1/2}$ (h)
3 x dnevno	3 x 50	8 h	0.70	100	0.17	4 (el.)
1 x dnevno	1 x 150	24 h	0.06	100	0.17	12 (abs.)





# Primer 1

- 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.



## Primer 2

Bakterijsko infekcijo zdravimo z betalaktamskim antibiotikom ( $V_D = 15L$ ,  $k_e = 0,2h^{-1}$ ,  $\tau = 12h$ ).

- Izračunajte čas, ko je koncentracija antibiotika v plazmi v stacionarnem stanju po dajanju 250mg odmerkov v intravenski injekciji znotraj odmernega intervala večja od MIK (4mg/L). Ali lahko pričakujemo ustrezno učinkovitost?
- Ali je intravenska infuzija alternativni pristop? Kakšen bi moral biti režim odmerjanja v tem primeru?



## Primer 3

Imamo betalaktamski antibiotik, ki ga damo v enem odmerku v farmacevtski obliki s takojšnjim sproščanjem ( $D=500\text{mg}$ ,  $V_D=15\text{L}$ ,  $k_e=0,5\text{h}^{-1}$ ,  $k_a=2,5\text{h}^{-1}$ ,  $F=0,9$ ).

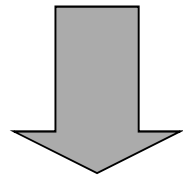
- Ocenite čas, ko je plazemska koncentracija antibiotika nad MIK ( $4\text{mg/L}$ )
- Z izračunom in ustrezno obrazložitvijo pokažite, kako bi ta čas podaljšali?

# AMOKSICILIN S KLAVULANSKO KISLINO

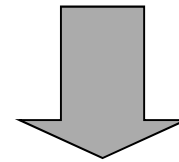
- Trikrat dnevno odmerjanje (500mg A + 125mg KK)
- Dvakrat dnevno odmerjanje (800mg A + 125mg KK)

Klinična študija na bolnikih z okužbo spodnjih dihal

Klinična študija na otrocih z vnetjem srednjega ušesa

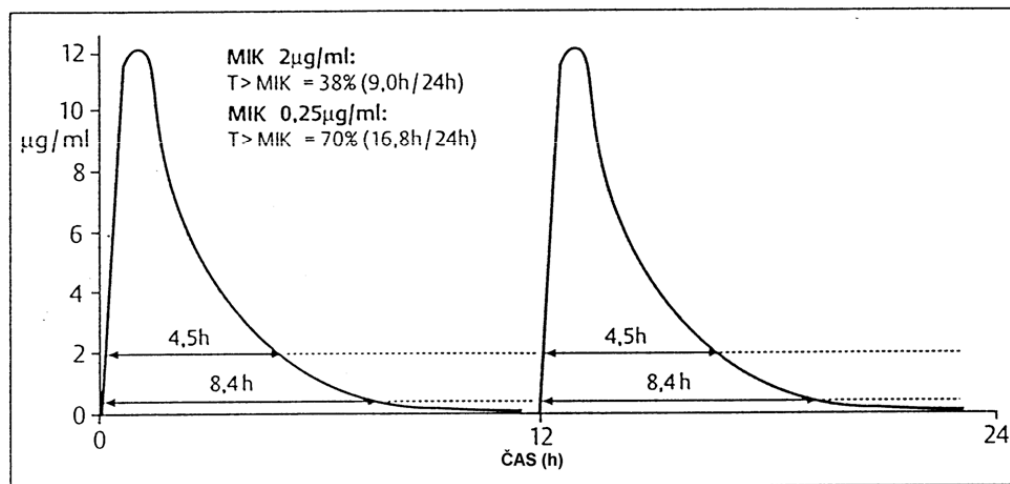
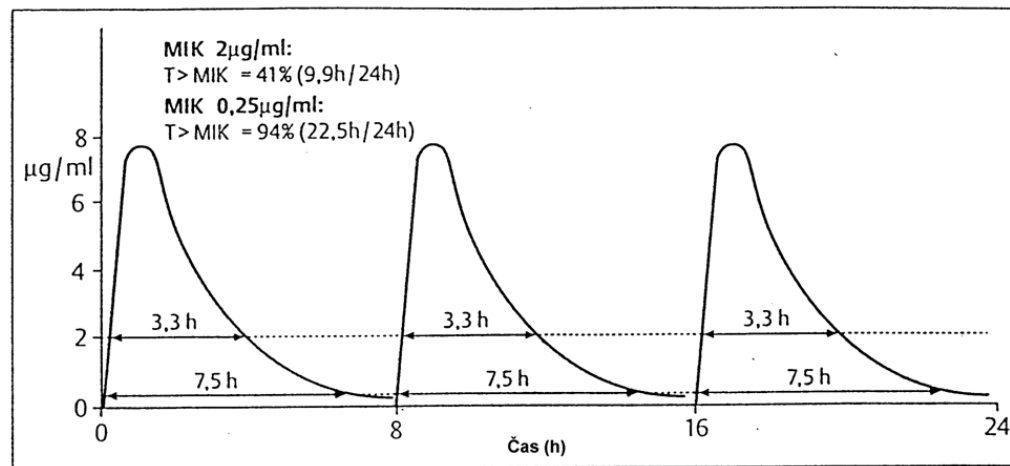


**ENAK klinični uspeh**



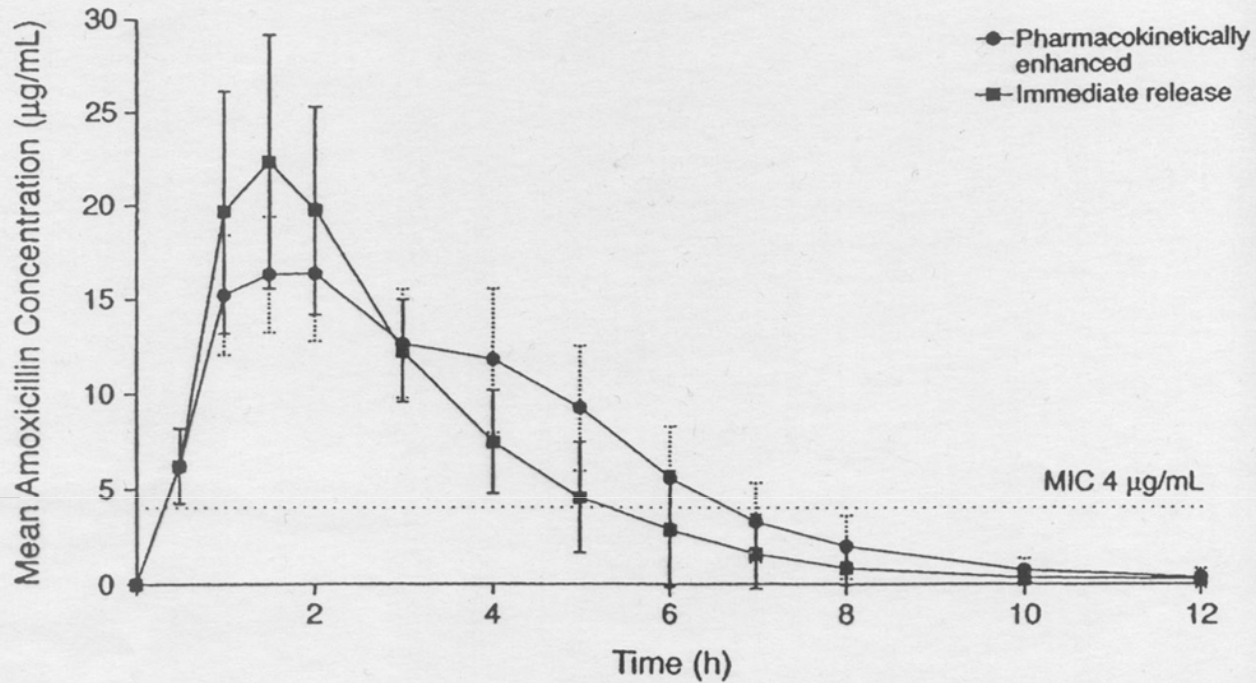
**MANJ neželenih učinkov pri 2-krat dnevnem jemanju**





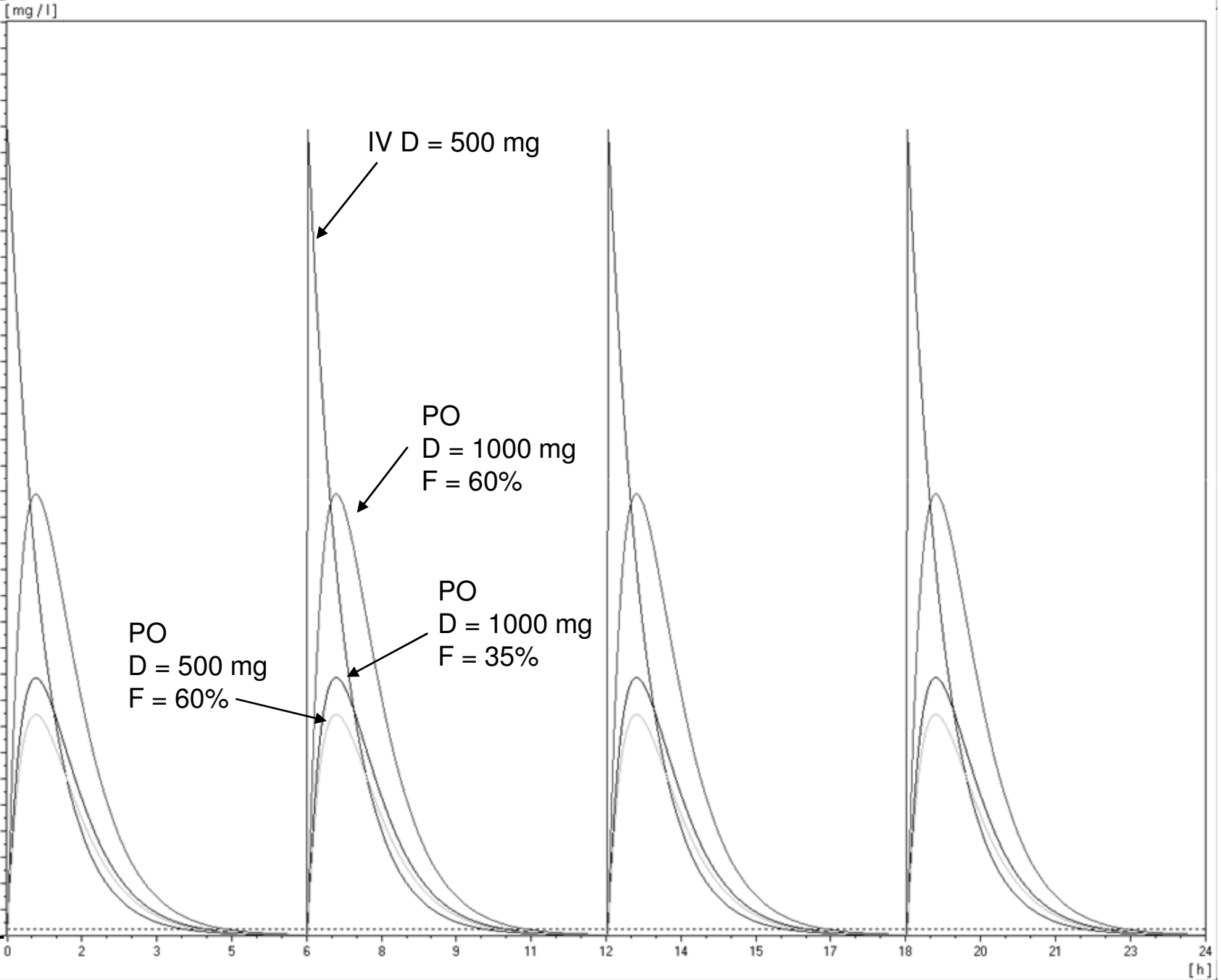
**Trikrat dnevno in dvakrat dnevno jemanje amoksicilina in klavulanske kisline**

**Pri bolj odpornih mikroorganizmih je lahko dvakrat dnevno odmerjanje manj učinkovito ( $t > \text{MIK}$  pod 40%), zato je potrebno uporabiti farmacevtsko obliko s podaljšanim sproščanjem!**

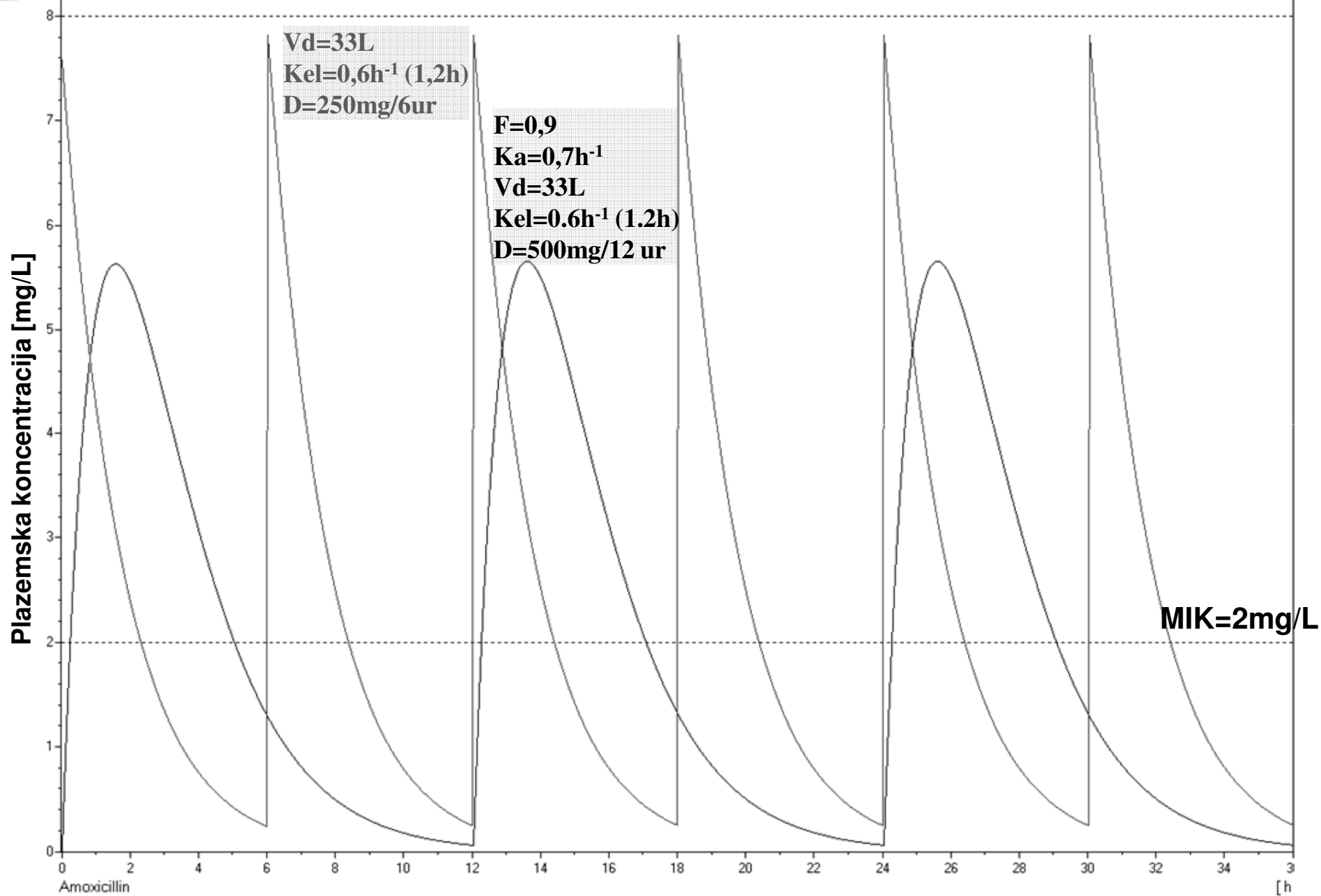


Mean plasma concentration–time profile for amoxicillin after oral administration of pharmacokinetically enhanced amoxicillin/clavulanate 2000 mg compared with that of conventional immediate-release amoxicillin/clavulanate (N = 7). MIC = minimum inhibitory concentration.

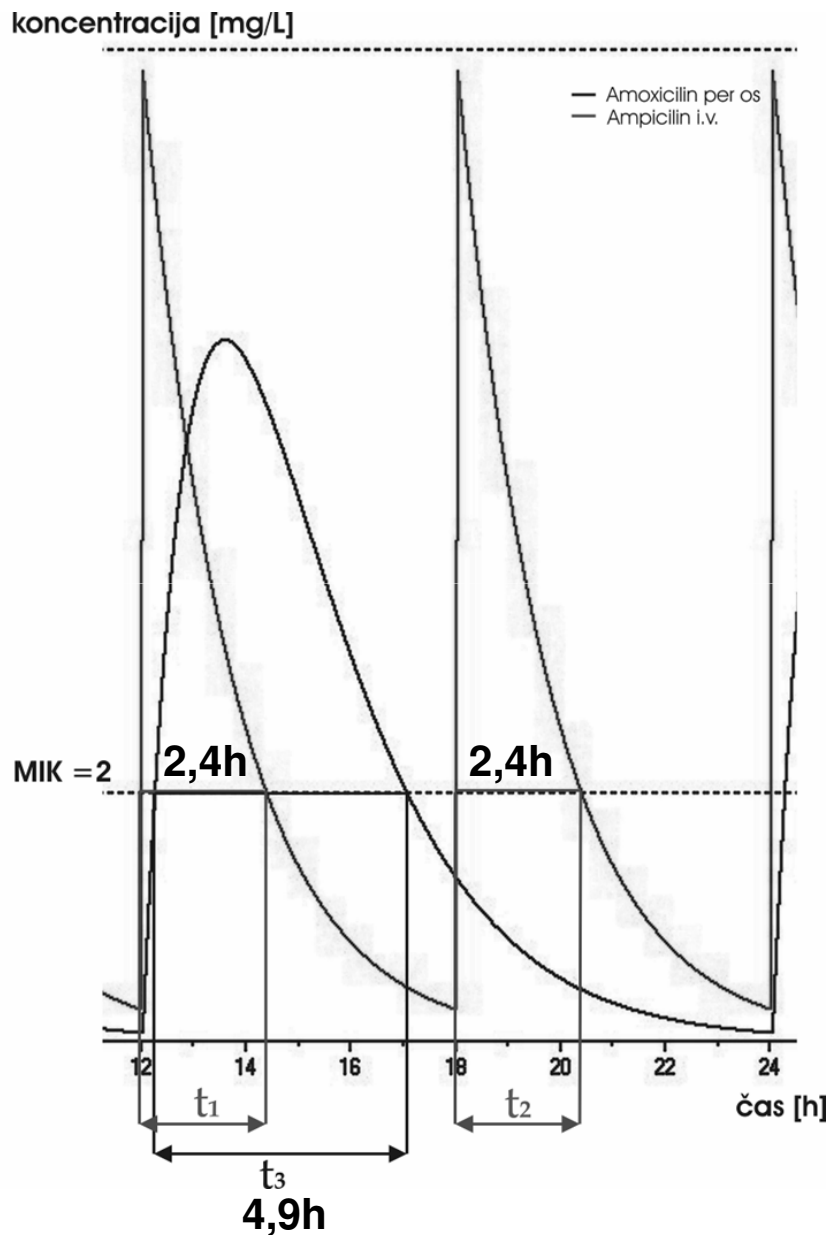
volume  
8.1 [L]  
half-life  
0.5 [h]  
absorption rate const.  
2.2 [1/h]  
bioavailability  
0.60 0.1  
administration  
extravascul  
dose  
500 [mg]  
dose interval  
6 [h]  
# repetitions  
4



# Ampicilin IV bolus injekcija – Amoksicilin per os



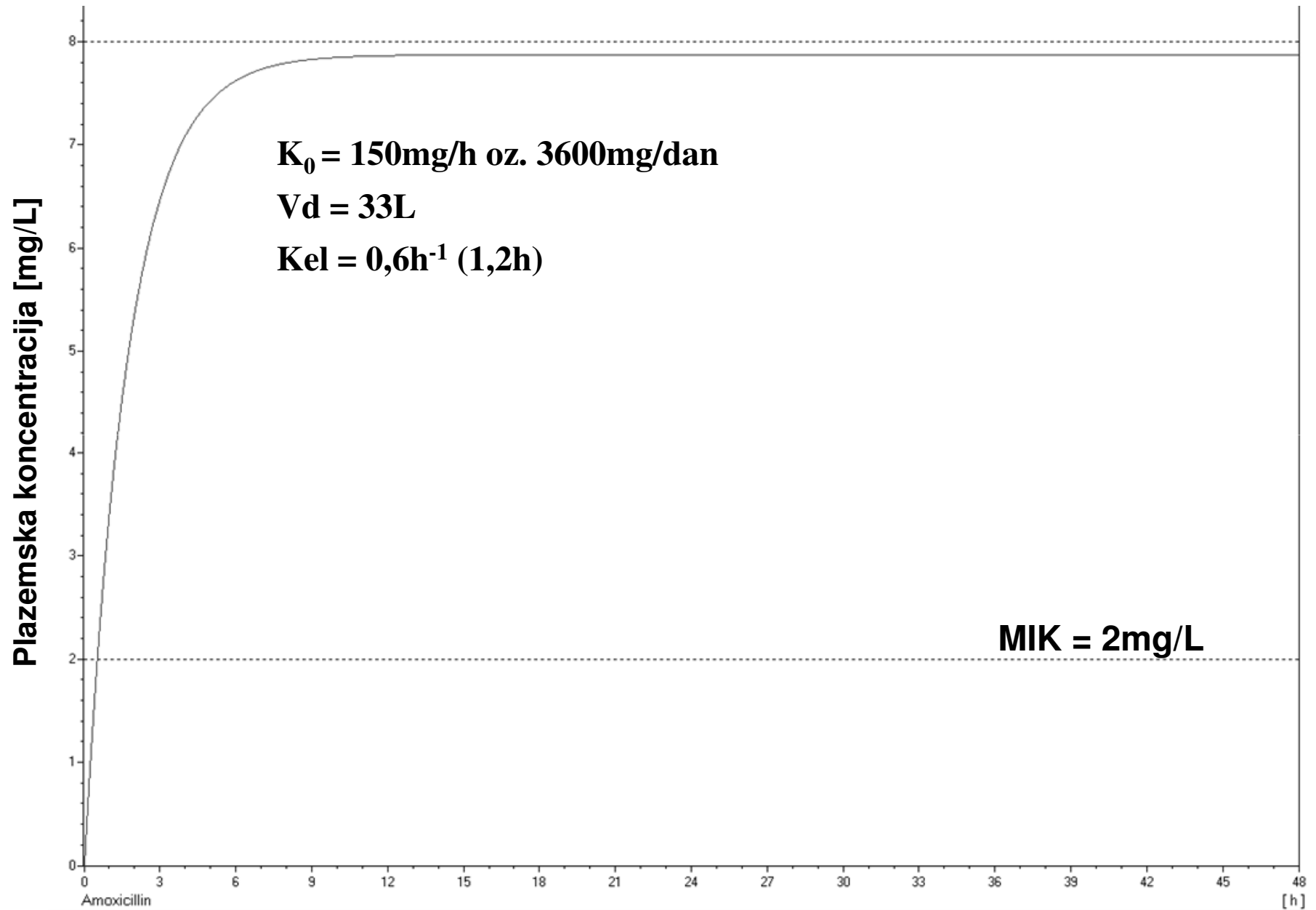
## Primerjava učinkovitosti obeh aplikacij z $t > \text{MIK}$



Čas nad MIK tekom 12 ur:

- za amoksicilin per os:  $t_3 = 4,9\text{h}$  (41%)
- za ampicilin IV bolus:  $t_1 + t_2 = 4,8\text{h}$  (40%)

## Amoksicilin IV infuzija





# Pogoji za preklop intravenska/peroralna aplikacija

- Bolnik ni v kritičnem stanju
- Bolnik nima zvišane temperature in vnetnih parametrov
- Bolnik nima malabsorpcijskega sindroma
- Antibiotik ima visoko biološko uporabnost
- Antibiotik dosega primerljive koncentracije v krvi s tistimi po intravenski aplikaciji
- Primeri: klindamicin, metronidazol, trimetoprim/sulfometoksazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, doksiciklin, levofloksacin, moksifloksacin, linezolid, betalaktamski antibiotiki, makrolidni antibiotiki



# Vprašanje

- Ali so te vsebine relevantne za uporabo v rutinski klinični praksi?
- Ali so te vsebine relevantne za odkrivanje in razvoj zdravil v farmacevtski industriji?