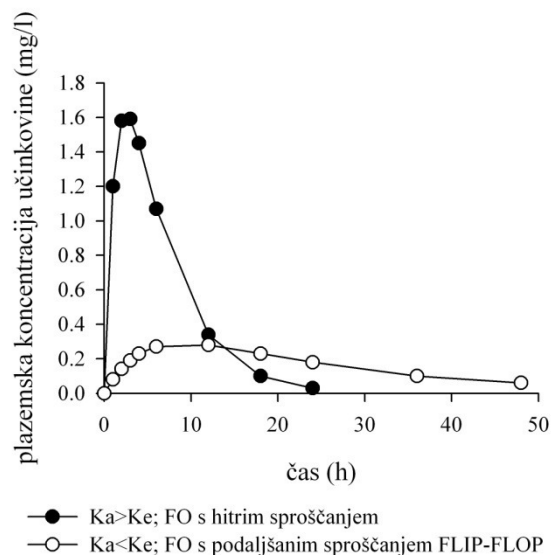

HITROST ABSORPCIJE

Biološka uporabnost je definirana kot merilo za obseg in hitrost absorpcije učinkovine od mesta aplikacije v centralni krvni obtok po ekstravaskularni (neintravenski) aplikaciji. **Obseg absorpcije** predstavlja delež aplicirane učinkovine, ki v nespremenjeni obliki doseže centralni krvni obtok. Časovni potek plazemske koncentracije učinkovine pa je odvisen tudi od kinetike procesa absorpcije. Na biološko uporabnost učinkovine tako vpliva tudi **hitrost absorpcije**, to je hitrost s katero učinkovina prihaja v centralni krvni obtok.

Obseg absorpcije zmanjšajo mnogi dejavniki, ki so lahko posledica lastnosti učinkovine (velikost, naboj, topnost/hitrost raztapljanja, permeabilnost), farmacevtske oblike ali bioloških dejavnikov (čas prehoda skozi gastrointestinalni trakt-GIT, pH, vnos hrane, encimi v lumnu GIT,...). Primeri:

- predsistemski metabolizem v prebavnem traktu ali jetrih;
- prisotnost t.i. "absorpcijskega okna";
- lastnosti farmacevtske oblike (FO s hitrim ali prirejenim sproščanjem);
- bolezni GIT;
- sočasne uporaba nekaterih zdravil;
- vpliv hrane.

Z različnimi pristopi v oblikovanju zdravil največkrat vplivamo na **hitrost sproščanja**, ki vodi do sprememb v hitrosti absorpcije. Glede na namen oblikovanja je možno hitrost absorpcije pospešiti ali zadržati (Slika 1).



SLIKA 1: Plazemski koncentracijski profil za farmaceutsko obliko s hitrim in prirejenim sproščanjem.

Določanje hitrosti absorpcije

Največkrat predpostavimo, da absorpcija po ekstravaskularni aplikaciji poteka v skladu s kinetiko prvega reda z različno vrednostjo konstante k_a ali z različno absorpcijsko razpolovno dobo $t_{1/2(\text{abs})} = \frac{\ln 2}{k_a}$.

Ocene za vrednosti k_a dobimo največkrat s pomočjo **metode rezidualov** iz plazemske koncentracijske krivulje ali iz urinske kumulativne količinske krivulje ob predpostavki, da se učinkovina porazdeljuje v skladu z zakonitostmi **enoprostornega** modela. Predpostavka o kinetiki absorpcije prvega reda je pogosto zelo slabo utemeljena, posebno pa to velja za primere, ko imamo opravka s farmacevtsko obliko, ki sprošča učinkovino z drugačno kinetiko. V teh primerih moramo postopati tako, da najprej poiščemo odvisnost deleža oziroma odstotka absorbirane učinkovine od časa, nato pa iz diagrama delež neabsorbirane količine učinkovine-čas (ničti red) ali logaritem deleža oziroma odstotka neabsorbirane količine učinkovine-čas (prvi red) ugotovimo kinetiko absorpcije in vrednost konstante k_a .

Pri računski metodi za določanje kinetika absorpcije izhajamo iz plazemskega koncentracijskega profila ali urinskega količinskega kumulativnega profila, ki ju dobimo po izvedbi farmakokinetične študije.

A. Plazemski koncentracijski profil (Metoda po Wagner-Nelsonu)

$$f_a = \frac{U_A^t}{U_A^\infty} = \frac{C_p^t + k_e \int_0^t C_p \cdot dt}{k_e \int_0^\infty C_p \cdot dt} \quad \text{/Enačba 1/}$$

f_a	...	delež absorbirane učinkovine	
U_A^t	...	masa absorbirane učinkovine v času t	
U_A^∞	...	masa absorbirane učinkovine v času ∞	$U_A^\infty = F \cdot D$
F	...	obseg absorpcije	
D	...	odmerek učinkovine	
C_p^t	...	koncentracija učinkovine v plazmi v času t	
k_e	...	celokupna konstanta hitrosti eliminacije	

$$\int_0^t C_p \cdot dt \quad \dots \quad \text{površina pod plazemsko krivuljo od 0-t (AUC}_{0-t}\text{)}$$

$$\int_0^\infty C_p \cdot dt \quad \dots \quad \text{površina pod plazemsko krivuljo od 0- ∞ (AUC}_{0-\infty}\text{)}$$

B. Urinski količinski kumulativni profil (Metoda po Nelsonu)

$$f_a = \frac{U_A^t}{U_A^\infty} = \frac{\left(\frac{dU_{eu}}{dt}\right)_t + k_e \cdot U_{eu}^t}{k_e \cdot U_{eu}^\infty} \quad \text{/Enačba 2/}$$

f_a	... delež absorbirane učinkovine	
U_a^t	... masa absorbirane učinkovine v času t	
U_a^∞	... masa absorbirane učinkovine v času ∞	$U_a^\infty = F \cdot D$
F	... obseg absorpcije	
D	... odmerek učinkovine	
k_e	... celokupna konstanta hitrosti eliminacije	
U_{eu}^t	... masa v urin izločene učinkovine v času t	
U_{eu}^∞	... masa v urin izločene učinkovine v času ∞	
$\left(\frac{dU_{eu}}{dt}\right)_t$... hitrost izločanja učinkovine v urin na intervalu od t_1 in t_2	

C. Določanje hitrosti absorpcije in kinetike absorpcije

Vrednost konstante k_a izračunamo z metodo parov ali z metodo linearne regresije s pomočjo enačb (3) in (4), odvisno od tega ali daje linearni odnos logaritem frakcije neabsorbirane količine učinkovine ($\ln(1-f_a)$) ali frakcija neabsorbirane količine učinkovine ($1-f_a$) v odvisnosti od časa. V prvem primeru dobimo vrednost k_a , ki je konstanta prvega reda z enoto h^{-1} , v drugem primeru pa dobimo vrednost k_a , ki je konstanta ničtega reda z enoto mg/h.

Kinetika absorpcije 1. reda

$$\ln(1 - f_a) = -k_a \cdot t \quad k_a [h^{-1}] \quad \text{/Enačba 3/}$$

Kinetika absorpcije 0. reda

$$U_A^t = k_a \cdot t$$
$$f_a = \frac{k_a}{U_A^\infty} \cdot t \quad \text{/Enačba 4/}$$

Primer

Postopek za določanje kinetike absorpcije bomo prikazali na naslednjem primeru. Plazemske koncentracije učinkovine in mase v urin izločene učinkovine po zaužitju 500 mg učinkovine so prikazane v preglednici 1.

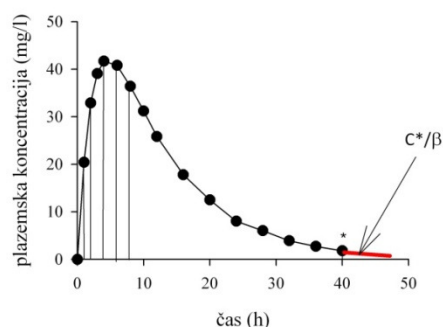
PREGLEDNICA 1: Rezultati farmakokinetične študije.

t (h)	C _p (mg/l)	U _{eu} t (mg)
0	0	0
1	20.4	10
2	32.9	23
3	39.1	46
4	41.7	70
6	40.8	119
8	36.4	166
10	31.2	206
12	25.8	242
16	17.8	293
20	12.5	325
24	8	352
28	6	366
32	3.9	378
36	2.7	383
40	1.8	389
48		400
56		400

A. Plazemski koncentracijski profil (Metoda po Wagner-Nelsonu)

S pomočjo plazemskih koncentracij učinkovine v vsakem času izračunamo parametre Wagner-Nelsonove enačbe.

1. Najprej določimo celokupno konstanto eliminacije (k_e) z metodo parov ali z metodo linearne regresije iz naklona terminalnega dela v diagramu $\ln(C_p)_t = f(t)$. Pomagamo si z uporabo semilogaritemskega papirja.
2. Površino pod plazemsko krivuljo na intervalu od 0-t izračunamo s trapezoidno metodo (slika 2).

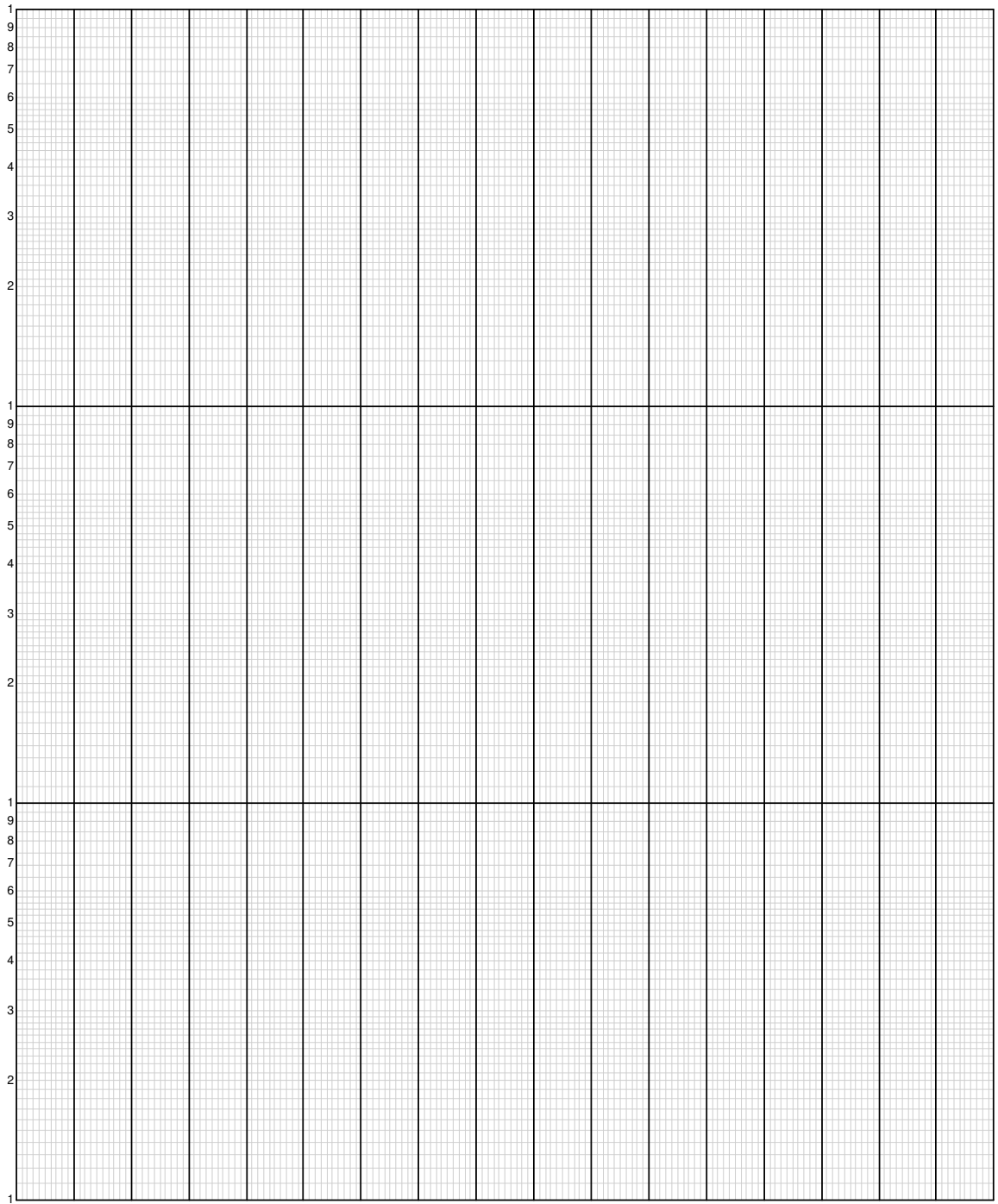


$$P = (a + c) \cdot \frac{v}{2}$$

$$AUC_{t_1 \rightarrow t_2} = (C_1 + C_2) \cdot \frac{(t_2 - t_1)}{2}$$

$$AUC_{0 \rightarrow \infty} = AUC_{0 \rightarrow t^*} + \frac{C^*}{\beta}$$

SLIKA 2: Trapezoidna metoda.

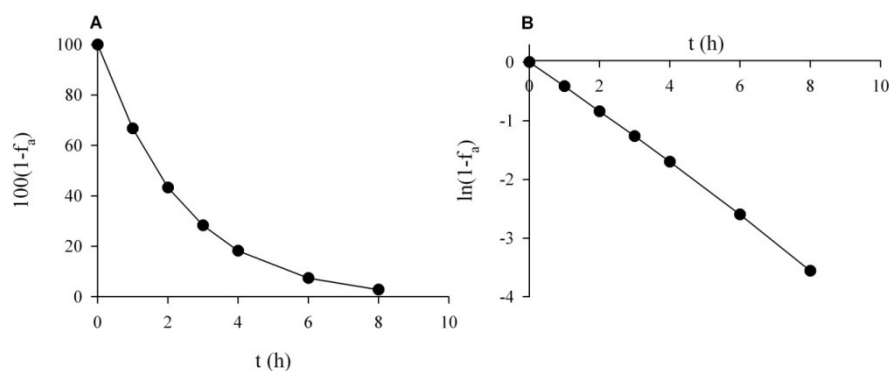


PREGLEDNICA 2: Izračuni po Wagner-Nelsonovi metodi.

$$k_e = 0,095 \text{ h}^{-1}$$

t (h)	Cp (mg/l)	AUC t ₁ -t ₂	AUC _{0-t}	ke*AUC	števec	fa	100(1-fa)	ln(1-fa)
0	0	0	0	0	0	0.00	100.0	0.00
1	20.4	10.20	10.20	0.97	21.37	0.33	66.7	-0.41
2	32.9	26.65	36.85	3.50	36.40	0.57	43.3	-0.84
3	39.1	36.00	72.85	6.92	46.02	0.72	28.3	-1.26
4	41.7	40.40	113.25	10.76	52.46	0.82	18.2	-1.70
6	40.8	82.50	195.75	18.60	59.40	0.93	7.4	-2.60
8	36.4	77.20	272.95	25.93	62.33	0.97	2.8	-3.56
10	31.2	67.60	340.55	32.35	63.55	0.99	-	-
12	25.8	57.00	397.55	37.77	63.57	0.99	-	-
16	17.8	87.20	484.75	46.05	63.85	1.00	-	-
20	12.5	60.60	545.35	51.81	64.31	1.00	-	-
24	8	41.00	586.35	55.70	63.70	0.99	-	-
28	6	28.00	614.35	58.36	64.36	1.00	-	-
32	3.9	19.80	634.15	60.24	64.14	1.00	-	-
36	2.7	13.20	647.35	61.50	64.20	1.00	-	-
40	1.8	9.00	656.35	62.35	64.15	1.00	-	-
∞	-	18.95	675.30	64.15	-	-	-	-

Iz preglednice 2 je razvidno, da se do konca prve ure absorbira 33% učinkovine (še 67% neabsorbirane). Enako velja za drugo uro (57% absorbirane, 43% neabsorbirane), tretjo uro (72% absorbirane, 28% neabsorbirane), preko četrte in šeste do konca osme ure, ko se absorbira 97% učinkovine, neabsorbirane pa ostane samo 2,8%. Deleži so podani glede na celotno količino absorbirane učinkovine.



SLIKA 3: Določanje kinetike absorpcije – plazma.

Na sliki 3 je predstavljena odvisnost frakcije neabsorbirane količine učinkovine $[1-f_a]$ (A) v odvisnosti in logaritma frakcije neabsorbirane količine učinkovine $[\ln(1-f_a)]$ (B) od časa. Opazimo, da $\ln(1-f_a)=f(t)$ predstavlja linearno krivuljo, iz česar sledi, da je kinetika absorpcije **prvega reda**. V kasnejših časih, so že opazna odstopanja od linearnosti, saj takrat poleg absorpcije potekajo še drugi procesi. Iz naklona $\ln(1-f_a)$ v odvisnosti od časa določimo konstanto hitrosti absorpcije $k_a=0,44 \text{ h}^{-1}$.

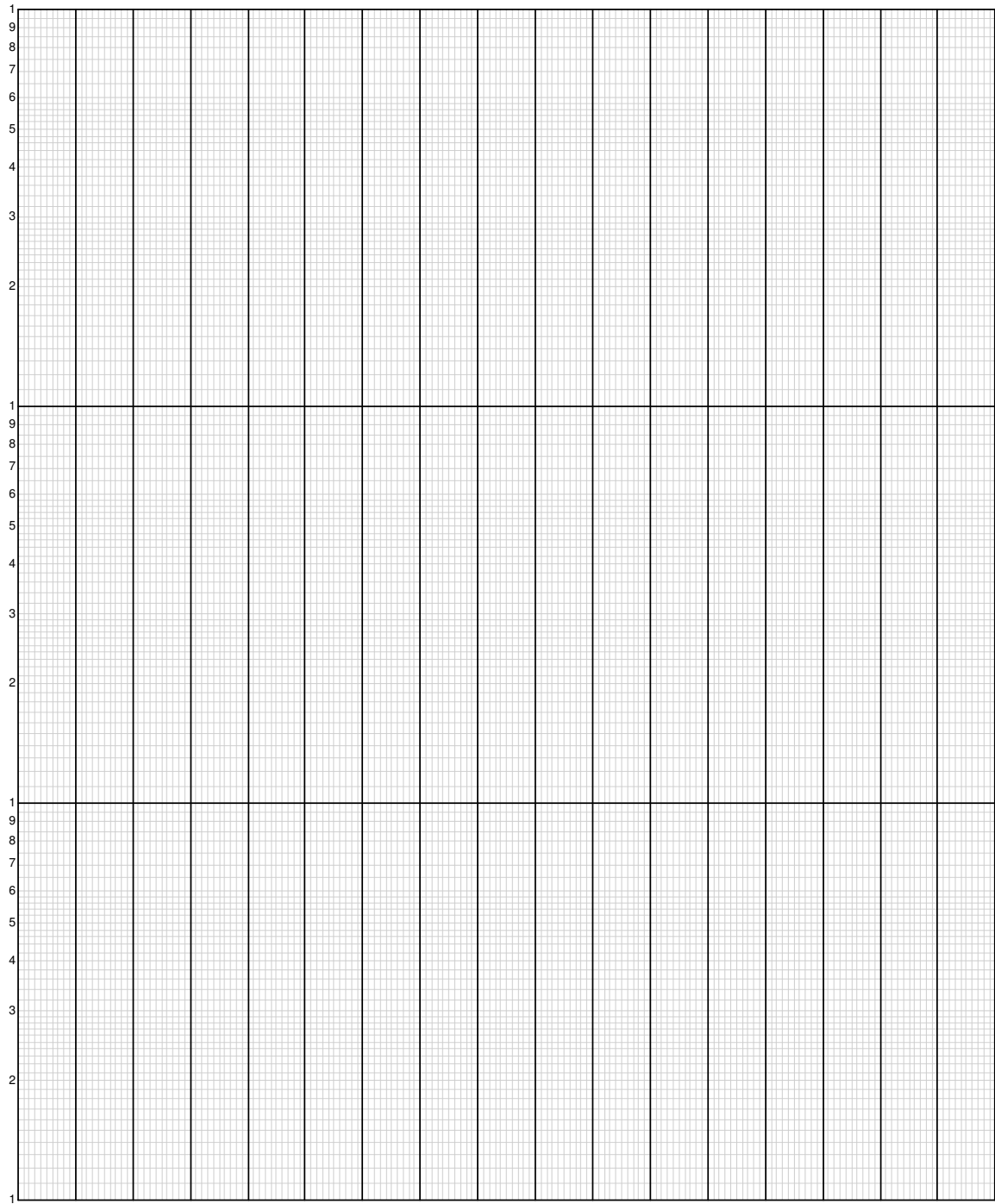
B. Urinski količinski kumulativni profil (Metoda po Nelsonu)

S pomočjo mas v urinu izločene učinkovine v vsakem času izračunamo parametre Nelsonove enačbe.

1. Najprej določimo celokupno konstanto eliminacije (k_e) z metodo parov ali z metodo linearne regresije iz naklona terminalnega dela v diagramu $\ln(U_{eu}^{\infty} - U_{eu}^t) = f(t)$. Pomagamo si z uporabo semilogaritemskega papirja.
2. Časovno odvisnost diferenciala $(dU_{eu}/dt)_t$ izračunamo iz mas v urinu izločene učinkovine tako, da so srednji časi intervalov, v katerih računamo hitrost izločanja učinkovine v urin enaki časom odvzema urinskih vzorcev (preglednica 3). Časovni interval za izračun hitrosti izločanja učinkovine v urin naj bi bil čim ožji.

PREGLEDNICA 3: Primer izračuna hitrost izločanja učinkovine v urin po metodi središčenja.

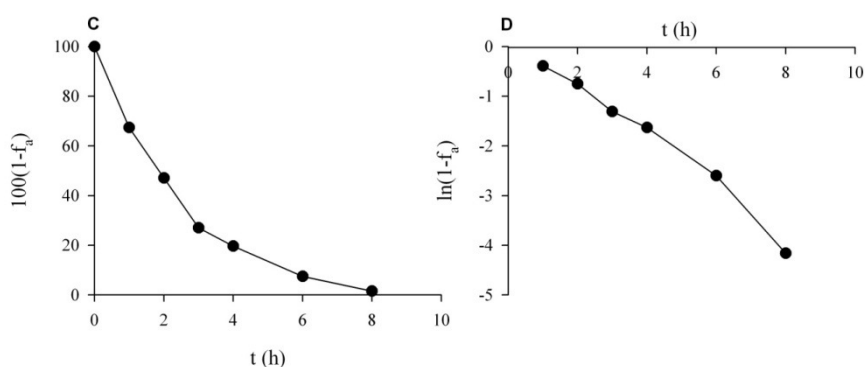
t (h)	U_{eu} (mg)	interval	hitrost $\frac{\Delta U_{eu}}{\Delta t} = \frac{U_{eu} \text{ na mejah intervala}}{\text{širina intervala}}$
0	0	-	-
1	2	0-2	$\frac{(5 - 0)}{(2 - 0)} = 2,5$
2	5	1-3	$\frac{(10 - 2)}{(3 - 1)} = 4$
3	10	2-4	$\frac{(18 - 5)}{(4 - 2)} = 6,5$
4	18



PREGLEDNICA 4: Izračuni po Nelsonovi metodi.

$$k_e = 0,096 \text{ h}^{-1}$$

t (h)	U_{eu}^t	interval	$\frac{\Delta U_{eu}^t}{\Delta t}$	$k_e \cdot U_{eu}^t$	števec	f_a	100(1- f_a)	ln(1- f_a)
0	0			0			100	-
1	10	0-2	11.50	0.96	12.46	0.33	67.40	-0.39
2	23	1-3	18.00	2.20	20.20	0.53	47.13	-0.75
3	46	2-4	23.50	4.39	27.89	0.73	26.98	-1.31
4	70	2-6	24.00	6.69	30.69	0.80	19.67	-1.63
6	119	4-8	24.00	11.36	35.36	0.93	7.42	-2.60
8	166	6-10	21.75	15.85	37.60	0.98	1.56	-4.16
10	206	8-12	19.00	19.67	38.67	1.01	-	-
12	242	8-16	15.88	23.11	38.99	1.02	-	-
16	293	12-20	10.38	27.98	38.36	1.00	-	-
20	325	16-24	7.38	31.04	38.41	1.01	-	-
24	352	20-28	5.13	33.62	38.74	1.01	-	-
28	366	24-32	3.25	34.95	38.20	1.00	-	-
32	378	28-36	2.13	36.10	38.22	1.00	-	-
36	383	32-40	1.38	36.58	37.95	0.99	-	-
40	389	32-48	1.38	37.15	38.52	1.01	-	-
48	400	40-56	0.69	38.20	38.89	1.02	-	-
56	400	-	-	38.20	38.20	1.00	-	-

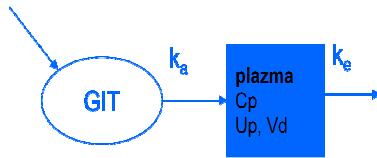


SLIKA 4: Določanje kinetike absorpcije – urin.

Za določitev kinetike absorpcije narišemo odvisnost frakcije neabsorbirane količine učinkovine $[1-f_a]$ (C) v odvisnosti in logaritma frakcije neabsorbirane količine učinkovine $[\ln(1-f_a)]$ (D) od časa (slika 4). Opazimo, da $\ln(1-f_a)=f(t)$ predstavlja linearno krivuljo, iz česar sledi, da je kinetika absorpcije **prvega reda**. V kasnejših časih, so že opazna odstopanja od linearnosti, saj takrat poleg absorpcije potekajo še drugi procesi. Iz naklona $\ln(1-f_a)$ v odvisnosti od časa določimo konstanto hitrosti absorpcije $k_a=0,44 \text{ h}^{-1}$. Rezultati analize kinetike absorpcije po Nelsonovi metodi so primerljivi rezultatom Wagner-Nelsonove analize. Tako hitrost absorpcije kot tudi red kinetike lahko torej določimo neodvisno od vrste podatkov.

DODATEK

A. Plazemski koncentracijski profil (Metoda po Wagner-Nelsonu)



Model absorpcije in eliminacije učinkovine po peroralni aplikaciji

$$\frac{dU_p}{dt} = \frac{dU_A}{dt} - \frac{dU_e}{dt}$$

$$\frac{dU_e}{dt} = k_e \cdot U_p$$

$$dU_A = V_d \cdot dC_p + k_e \cdot V_d \cdot C_p \cdot dt$$

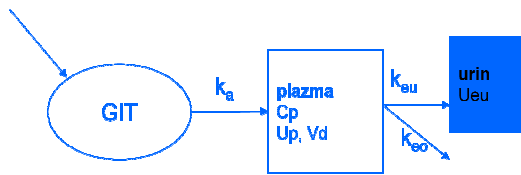
$$U_A^t = V_d \cdot C_p^t + k_e \cdot V_d \cdot \int_0^t C_p \cdot dt$$

$$U_A^\infty = k_e \cdot V_d \cdot \int_0^\infty C_p \cdot dt$$

$$f_a = \frac{U_A^t}{U_A^\infty} = \frac{V_d \cdot C_p^t + k_e \cdot V_d \cdot \int_0^t C_p \cdot dt}{k_e \cdot V_d \cdot \int_0^\infty C_p \cdot dt}$$

$$f_a = \frac{U_A^t}{U_A^\infty} = \frac{C_p^t + k_e \int_0^t C_p \cdot dt}{k_e \int_0^\infty C_p \cdot dt}$$

B. Urinski količinski kumulativni profil (Metoda po Nelsonu)



Model absorpcije in eliminacije učinkovine po peroralni aplikaciji

$$\frac{dU_p}{dt} = \frac{dU_A}{dt} - \frac{dU_e}{dt}$$

$$\frac{dU_e}{dt} = k_e \cdot U_p$$

$$\frac{dU_{eu}}{dt} = k_{eu} \cdot U_p = k_{eu} \cdot V_d \cdot C_p \longrightarrow C_p = \frac{1}{k_{eu} \cdot V_d} \cdot \frac{dU_{eu}}{dt}$$

$$dU_A = V_d \cdot dC_p + k_e \cdot V_d \cdot C_p \cdot dt$$

$$dU_A = \frac{d\left(\frac{dU_{eu}}{dt}\right)}{k_{eu}} + \frac{k_e}{k_{eu}} \cdot dU_{eu}$$

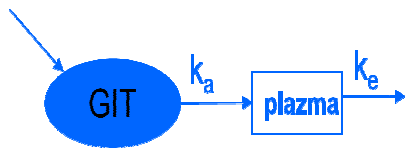
$$U_A^t = \frac{1}{k_{eu}} \cdot \left(\frac{dU_{eu}}{dt}\right)_t + \frac{k_e}{k_{eu}} \cdot U_{eu}^t$$

$$U_A^\infty = \frac{k_e}{k_{eu}} \cdot U_{eu}^\infty$$

$$f_a = \frac{U_A^t}{U_A^\infty} = \frac{\frac{1}{k_{eu}} \cdot \left(\frac{dU_{eu}}{dt}\right)_t + \frac{k_e}{k_{eu}} \cdot U_{eu}^t}{\frac{k_e}{k_{eu}} \cdot U_{eu}^\infty} = \frac{\left(\frac{dU_{eu}}{dt}\right)_t + k_e \cdot U_{eu}^t}{k_e \cdot U_{eu}^\infty}$$

$$f_a = \frac{U_A^t}{U_A^\infty} = \frac{\left(\frac{dU_{eu}}{dt}\right)_t + k_e \cdot U_{eu}^t}{k_e \cdot U_{eu}^\infty}$$

C. Določanje hitrosti absorpcije in kinetike absorpcije

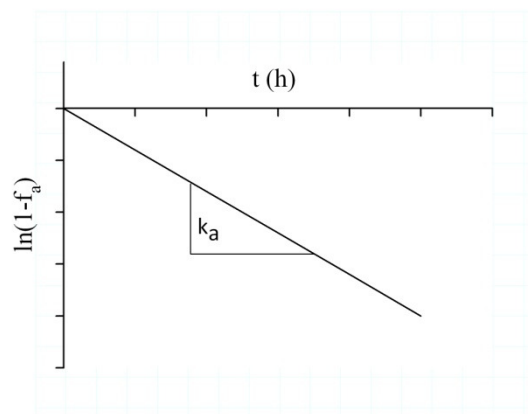


Kinetika absorpcije 1. reda

$$\frac{dU_{gi}}{dt} = -k_a \cdot U_{gi}$$

$$\ln \frac{U_{gi}^t}{U_{gi}^0} = -k_a \cdot t$$

$$\ln(1 - f_a) = -k_a \cdot t$$



Kinetika absorpcije 0. reda

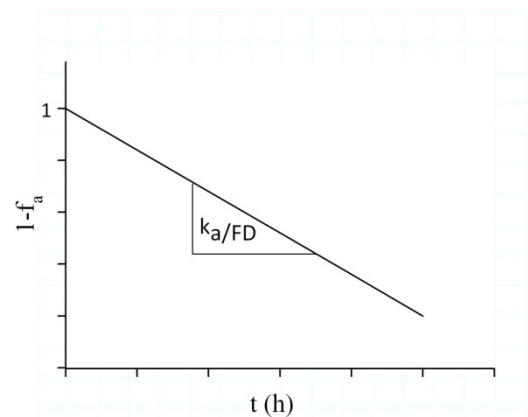
$$\frac{dU_{gi}}{dt} = -k_a$$

$$U_{gi}^t - U_{gi}^0 = -k_a \cdot t$$

$$U_A^t = k_a \cdot t$$

$$f_a = \frac{k_a}{U_A^\infty} \cdot t$$

$$1 - f_a = 1 - \frac{k_a}{F \cdot D} \cdot t$$



Literatura:

1. Shargel L, Wu-Pong S, Yu ABC. Chapter 7: Pharmacokinetics of oral absorption. In: *Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics*. McGraw-Hill. New York; 2004:161-184.

Dnevnik

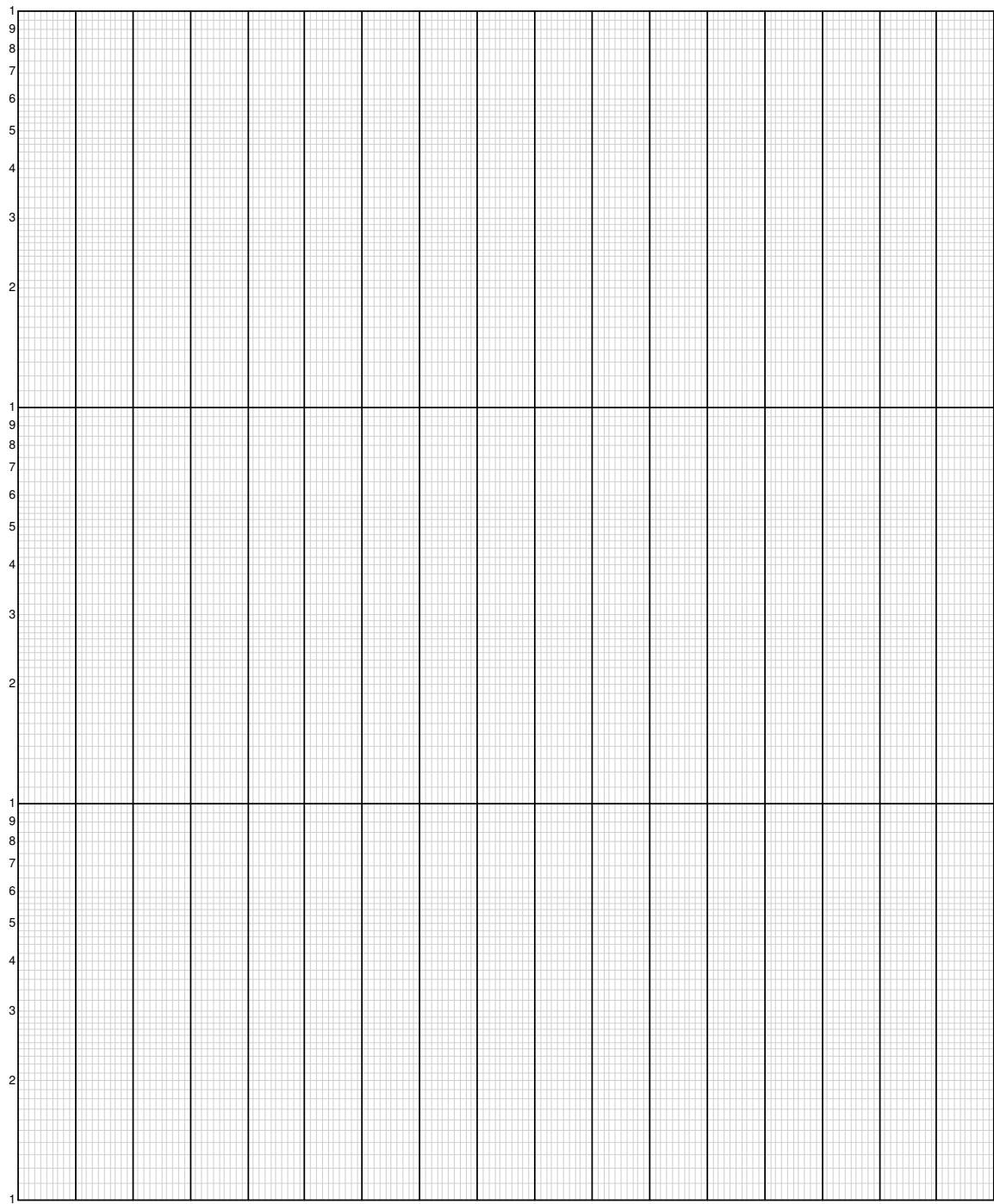
1. Po peroralni aplikaciji učinkovine, ki se porazdeljuje v skladu z zakonitostmi enoprostornega modela smo dobili spodnje plazemske koncentracije učinkovine.

- Ugotovi kinetiko absorpcije in izračunaj konstanto hitrosti absorpcije.
- Določi obseg absorpcije (F), če veš, da je $AUC_{0-\infty}$ po intravenski injekciji enakega odmerka učinkovine 126,1 mg/L*h.
- Določi delež učinkovine, ki se je absorbiral v 90 minutah po aplikaciji farmacevtske oblike.

t (h)	Cp (mg/l)	AUC t ₁ -t ₂	AUC _{0-t}						
0	0								
0.25	1.79								
0.5	3.19								
0.75	4.27								
1	5.10								
2	6.78								
4	6.90								
6	6.07								
10	4.44								
14	3.22								
20	1.99								
36	0.555								

Dopolni (enote!!!):

k_e	
$t_{1/2}$	
k_a	
$t_{1/2(abs)}$	
$AUC_{0-\infty}$ (per os)	
$AUC_{0-\infty}$ (i.v.)	126,1 mg/L*h
F	
f_a (90 min)	



2. Po peroralni aplikaciji učinkovine, ki se porazdeljuje v skladu z zakonitostmi enoprostornega modela smo dobili spodnje kumulativne mase v urin izločene učinkovine. Ugotovi kinetiko absorpcije in izračunaj konstanto hitrosti absorpcije.

t (h)	U_{eu} (mg)	interval	$\frac{\Delta U_{eu}^t}{\Delta t}$						
0	0								
1	0,36								
2	1,32								
3	2,70								
4	4,37								
6	8,23								
8	12,35								
12	20,24								
18	29,82								
24	36,55								
36	44,11								
∞	50,00								

Dopolni (enote!!!):

k_e	
t_{1/2}	
(U_{eu})_∞	50 mg
k_a	
t_{1/2(abs)}	

