Absorptionskinetik

Jeppe Revall Frisvad

Oktober 2009

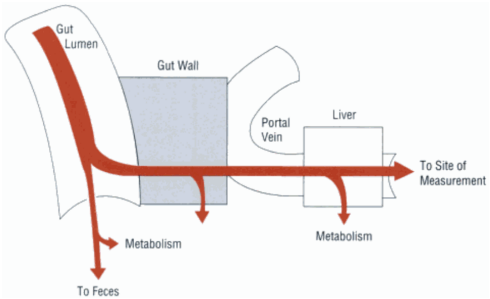
Farmakokinetik

- Farmakokinetik er beskrivelse af et lægemiddels
  - absorption (optagelse)
  - fordeling
  - elimination (metabolisme og udskillelse)

  i kroppen over tid.
- Processerne beskrives sædvanligvis med differentialligninger (mere specifikt: kompartmentmodeller).
- I det følgende skal vi kigge på absorptionskinetik.
- Vi betragter oralt administrerede lægemidler.
- Vi antager at kroppen kan betragtes som en enkelt kompartment.

Absorptionskinetik

- Absorption er processen, hvor et lægemiddel går uændret fra administrationssted til stedet i kroppen, hvor det bliver målt.
- Absorptionskinetik (analyse og beskrivelse af absorption) er derfor vigtig for udvikling og korrekt dosering af lægemidler.



Kilde: M. Rowland and T. N. Tozer. *Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications*, third edition, Lippincott Williams & Wilkins, 1995.

Parametre i absorptionskinetik

- A er mængde af lægemiddel i kroppen [mg].
- A_a er mængde af indtaget lægemiddel, som endnu ikke er absorberet [mg].
- V er volumen af fordelt lægemiddel baseret på plasmakoncentrationen [L].
- $C = A/V$ er plasmakoncentration af et lægemiddel i blodplasmaet [mg/L].
- F er et lægemiddels biotilgængelighed (hvor let det optages af levende organismer).
- Dose er den administrerede mængde [mg].
- k_a er absorptionsraten [pr. time].
- k er eliminationsraten [pr. time].
- Kompartmentmodellen er givet ved differentialligningerne:

$$\begin{aligned} \frac{dA}{dt} &= -kA + k_a A_a \\ \frac{dA_a}{dt} &= -k_a A_a \ . \end{aligned}$$

Løsningen for førsteordens absorption

- Kompartmentmodellen er givet ved differentialligningerne:

$$\begin{aligned} \frac{dA}{dt} &= -kA + k_a A_a \\ \frac{dA_a}{dt} &= -k_a A_a \ . \end{aligned}$$

- Følgende løsning kan bestemmes:

$$A(t) = A_a(0)\frac{k_a}{k_a - k}\left(e^{-kt} - e^{-k_a t}\right) \ .$$

- Til tiden $t = 0$ har vi: $A_a(0) = F \cdot \mathrm{Dose}$.
- Givet $C = A/V$, har vi følgende udtryk for plasmakoncentrationen:

$$C(t) = \frac{F \cdot \mathrm{Dose}}{V}\frac{k_a}{k_a - k}\left(e^{-kt} - e^{-k_a t}\right) \ .$$

Softwarebehov

- Forestil dig at du er med i processen, hvor et nyt lægemiddel skal udvikles og testes (Fase III).
- Du ønsker at bestemme de absorptionskinetiske konstanter for et givent lægemiddel, for at kunne angive den optimale dosering for forskellige befolkningsudsnit.
- Mange forsøg må gøres, hvor test-personer/"prøvekaniner" indtager lægemidlet.
- For hver person måles plasmakoncentration af lægemidlet i forløbet efter oral administrering af lægemidlet.
- Ud fra de målte data skal du bestemme de absorptionskinetiske konstanter.
- Dette skal gøres mange gange og kræver et stort arbejde, hvis det skal gøres på papir.
- Softwarebehovet er i denne situation åbenlyst. Målet er at omskrive den manuelle fremgangsmåde til en algoritme, der kan implementeres på computer.

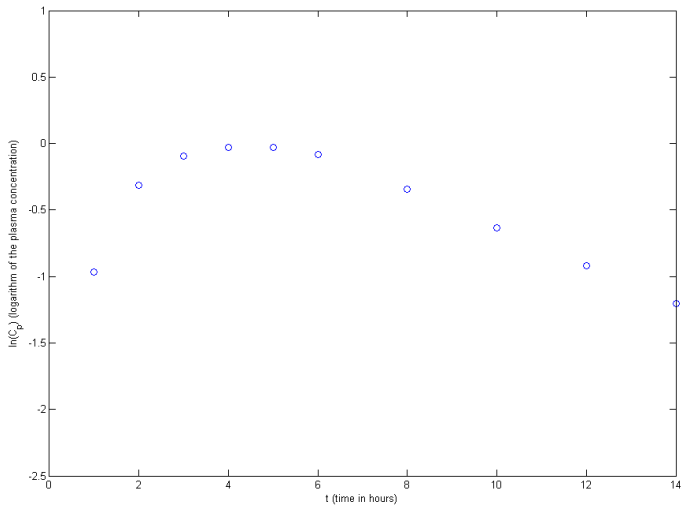
Plasmakoncentrationsdata

- Efter indtagelse gennem munden af et lægemiddel på 100 mg måles stoffets plasmakoncentrationen løbende.

Observation	
Tid	Plasmakoncentration
t (timer)	C (mg/L)
1	0.38
2	0.73
3	0.91
4	0.97
5	0.97
6	0.92
8	0.71
10	0.53
12	0.40
14	0.30

Plasmakoncentrationsdata

- Efter indtagelse gennem munden af et lægemiddel på 100 mg måles stoffets plasmakoncentrationen løbende.



Elimination

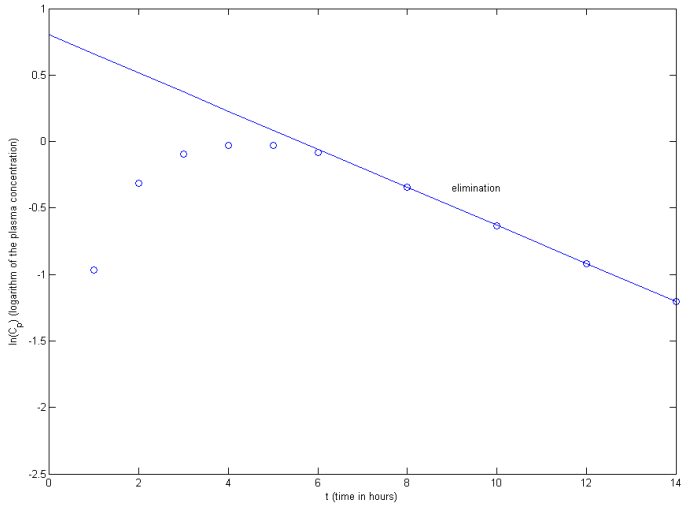
- Absorption er oftest en hurtigere process end elimination.
- Det betyder at $k_a > k$ og efter et stykke tid $e^{-k_a t} \approx 0$.
- Når absorptionen ophører, er kun elimination tilbage. Vi har

$$\overleftarrow{C} = \frac{F \cdot \mathrm{Dose}}{V} \frac{k_a}{k_a - k} e^{-kt} \quad .$$

- Hvis vi kan identificere den "hale" af datapunkter, som udviser en lineær sammenhæng i et semilogaritmisk plot, kan vi bestemme k som hældningen på linien.
- Tommelfingerregel: Forbind 2 datapunkter med en ret linie. Først når alle datapunkterne imellem de 2 yderpunkter ikke er på samme side af linien, har vi fundet "halen".

Plasmakoncentrationsdata

- Efter indtagelse gennem munden af et lægemiddel på 100 mg måles stoffets plasmakoncentrationen løbende.



Residualmetoden

- Når "halen" som udviser en lineær sammenhæng er fundet, har vi en linie $\overleftarrow{C}$, som beskriver eliminationsprocessen.
- Ved at ekstrapolere linien bagud og trække C fra, fås residualerne

$$\overleftarrow{C} - C = \frac{F \cdot \mathrm{Dose}}{V} \frac{k_a}{k_a - k} e^{-k_a t} \quad .$$

- Til residualerne tilpasses en ret linie i det semilogaritmiske koordinatsystem. Hældningen er k_a, som beskriver absorptionsprocessen.
- Tiden t_{lag} for skæringen mellem $\overleftarrow{C}$ og residualerne $\overleftarrow{C} - C$ angiver tiden det tager fra indtagelse til absorptionen begynder.

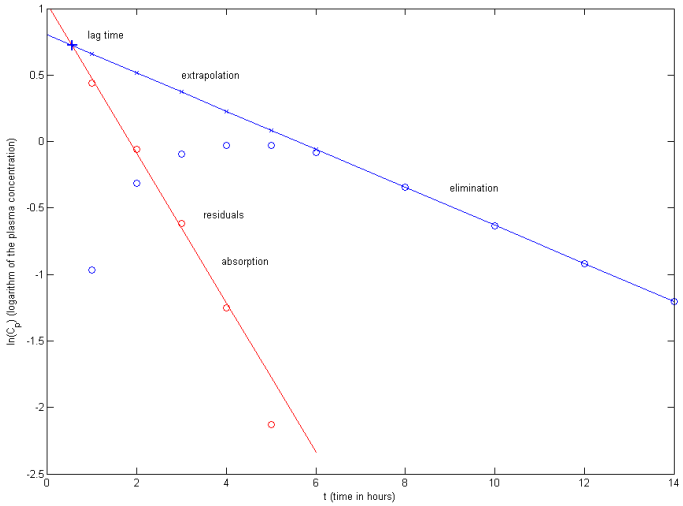
Plasmakoncentrationsdata

- Efter indtagelse gennem munden af et lægemiddel på 100 mg måles stoffets plasmakoncentrationen løbende.

Observation		Databehandling	
Tid	Plasmakoncentration	Ekstrapolation	Residualer
t (timer)	C (mg/L)	$\overleftarrow{C}$ (mg/L)	$\overleftarrow{C} - C$ (mg/L)
1	0.38	1.90	1.52
2	0.73	1.65	0.92
3	0.91	1.40	0.49
4	0.97	1.23	0.26
5	0.97	1.07	0.10
6	0.92	0.95	0.03
8	0.71	0.71	–
10	0.53	0.53	–
12	0.40	0.40	–
14	0.30	0.30	–

Plasmakoncentrationsdata

- Efter indtagelse gennem munden af et lægemiddel på 100 mg måles stoffets plasmakoncentrationen løbende.



Software til bestemmelse af absorptionskinetik

- Ved at implementere residualmetoden, kan en softwarepakke udvikles, som kan bestemme de absorptionskinetiske konstanter for en absorptionsprocess af første orden.
- Softwaren kan tillige producere de grafer, som er nødvendige for at give et hurtigt overblik over absorptionskinetikken efter oral administration af et lægemiddel.
- Ved funktionsbaseret implementering kan de absorptionskinetiske konstanter beregnes hurtigt for mange test-personer.
- Følgende bør være input til en funktion:
  - Tidspunkter efter administrering af et lægemiddel `t`.
  - Målte plasmakoncentrationer på hvert tidspunkt `C`.
- Konstanterne vil efterfølgende være tilgængelige digitalt og nemme at analysere yderligere.