

**FAKULTETA ZA FARMACIJO
KATEDRA ZA BIOFARMACIJO IN FARMAKOKINETIKO**

**VAJE IZ BIOFARMACIJE S
FARMAKOKINETIKO**

DNEVNIKI

Ime in priimek: _____
Turnus: _____

Ljubljana, 2001

KAZALO

1. vaja: PORAZDELITVENI KOEFICIENT.....	2
2. vaja: KONSTANTA IONIZACIJE	6
3. vaja: ANTACIDI.....	9
4. vaja: DIFUZIJA IZ POLTRDNIH DERMALNIH FARMACEVTSKIH OBLIK	13
5. vaja: VEZAVA NA ALBUMINE.....	19
6. vaja: BIOADHEZIJA	24
7. vaja: METODA REZIDUALOV	25
8. vaja: FARMAKOKINETIČNA SIMULACIJA.....	30
9. vaja: HITROST ABSORPCIJE.....	44

**Izdala Katedra za biofarmacijo in farmakokinetiko
Fakultete za farmacijo Univerze v Ljubljani.**

1. vaja: PORAZDELITVENI KOEFICIENT

1. Uvod

2. Namen dela

3. Metode

4. Meritve in računi

Tabela 1: Absorbance, izmerjene v vodni fazi pred in po stresanju z n-oktanolom in ustrezna redčenja.

UČINKOVINA	natehta(mg)	A pred str.	redčenje *	A po str.	redčenje **
fenobarbiton, a					
b					
c					
barbiton, a					
b					
c					
sulfacetamid-Na,a					
b					
c					

* celotno redčenje raztopine, ki se ne stresa

** celotno redčenje raztopine, ki se je stresala

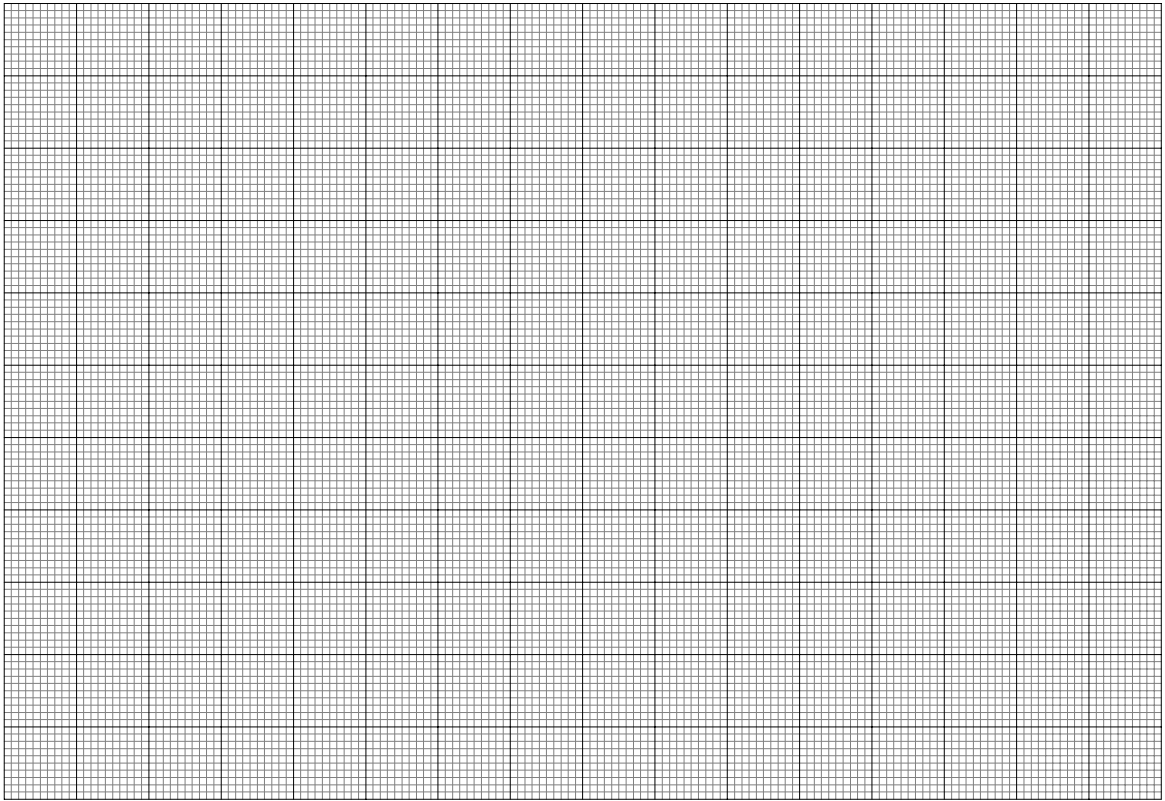
Izračuni porazdelitvenih koeficientov:

5. Rezultati

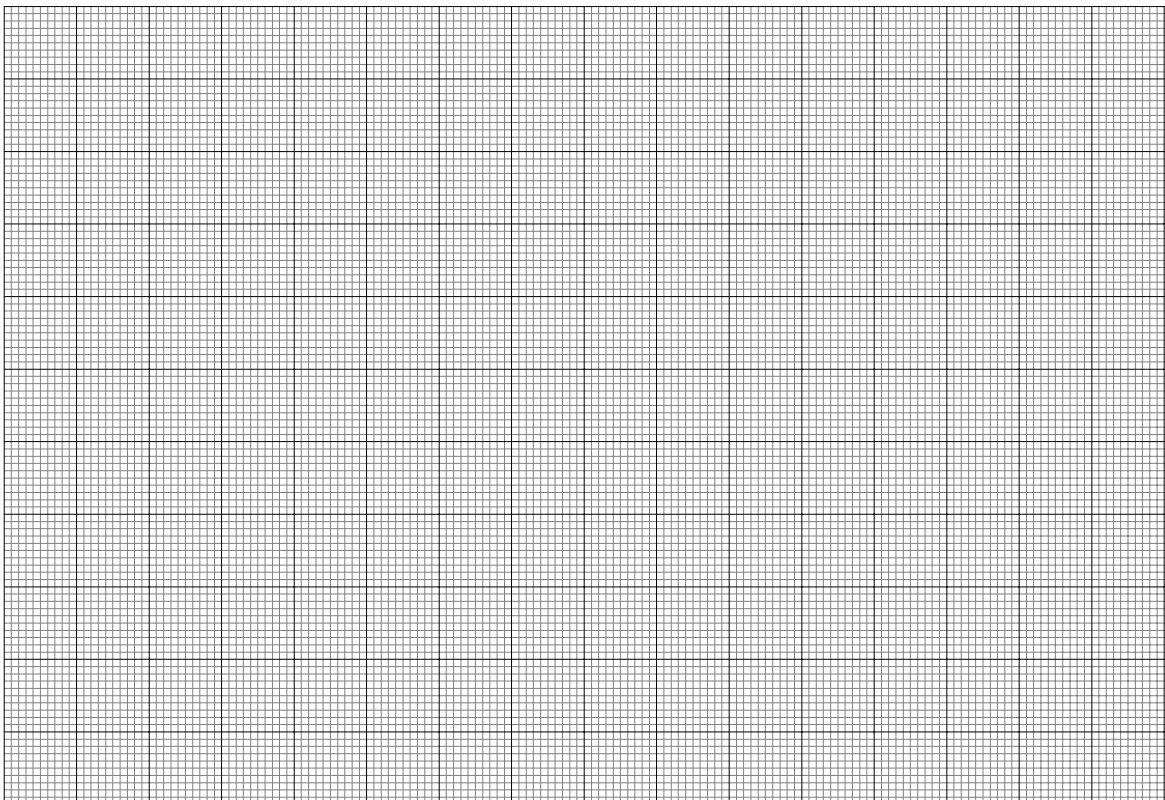
Tabela 2: Vrednosti porazdelitvenega koeficienta za posamezne paralelke (P izračunan) in povprečne vrednosti (P povprečni) za vsako učinkovino in literaturne vrednosti RSA.

UČINKOVINA	P(izračunani)	P(povprečni)	RSA(lit.)
fenobarbiton, a			3,3
b			
c			
barbiton, a			2,5
b			
c			
sulfacetamid, a			0,6
b			
c			

Graf: $\text{RSA} = f(P)$



Graf: $\log \text{RSA} = f(\log P)$



6. Diskusija

7. Zaključki

2. vaja: KONSTANTA IONIZACIJE

1. Uvod

2. Namen dela

3. Metode

4. Meritve in računi

Potenciometrično določanje K_a borne kisline:

Enačba:

- $T = \dots\dots$

- konc. $H_3BO_3 = \dots\dots\dots$

- moli $H_3BO_3 = \dots\dots\dots$

- dodajanje 1M NaOH po 0,1 ml = $\dots\dots$ mola

Tabela 1: Dodatki 1M NaOH, izmerjene pH vrednosti in izračuni pKa.

V NaOH (ml)	pH						pKa

Spektrofotometrično določanje K_a diazepama:

- $T = \dots\dots$
- natehta = $\dots\dots$
- $\lambda = \dots\dots$

Spektra:

Enačba:

Tabela 2: pH vrednosti pufrov in raztopin učinkovine v pufrih, absorbance in izračuni pK_a .

pH pufra	pH razt.	A					pK_a

5. Rezultati

borna kislina: $pK_a =$

diazepam: $pK_a =$

Literaturne vrednosti:

- $pK_a(\text{borna kislina}) = \dots\dots$

- $pK_a(\text{diazepam}) = \dots\dots$

6. Diskusija

7. Zaključki

3. vaja: ANTACIDI

1. Uvod

2. Namen dela

3. Metode

- preliminarni test:

- določanje nevtralizacijske kapacitete:

4. Meritve in računi

Tabela 1: Imena zdravil in njihove količine, učinkovine in količine, ki jih vsebujejo, pH pri preliminarnem testu in volumni porabljene NaOH pri določanju nevtralizacijske kapacitete.

zdravilo	količina zdravila	učinkovine	količina učinkovine	prel. test	določanje nevtralizac. kapac., V(NaOH(mL))		
				pH	a	b	c

Izračuni:

5. Rezultati

Tabela 2: Nevtralizacijska kapaciteta testiranih antacidov določena za v navodilu predpisano minimalno dozirano količino zdravila.

zdravilo	Nevtralizacijska kapaciteta (mekv)			
	a	b	c	povpr.

6. Diskusija

7. Zaključki

4. vaja: DIFUZIJA IZ POLTRDNIH DERMALNIH FARMACEVTSKIH OBLIK

1. Uvod

2. Namen dela

3. Materiali

3.1. Sestava poltrdne dermalne farmacevtske oblike:

3.2. Določi v katere skupine poltrdnih dermalnih farmacevtskih oblik sodijo spodaj našteje podlage:

Excip. ung. _____

Excip. ung. antibiot. _____

Excip. oculent. _____

Excip. emulsificans _____

Excip. emulsificans aqu. _____

Excip. lanalcoli _____

Excip. lanalcoli aqu. _____

Excip. macrogoli _____

Glycer. ung. _____

4. Metode

5. Meritve in računi

Tabela 1: Zunanji premeri in širine nevtralizacijskih con.

Podlaga:				
Čas [min]	D1 [mm]	D2 [mm]	D3 [mm]	y [mm]
10				
20				
30				
40				
50				
60				

Tabela 2: Sproščanje borne kisline v agarni gel kot funkcija časa.

Podlaga:		
čas [min]	\bar{y} [mm]	v agar sproščena H_3BO_3 [mmol]
10		
20		
30		
40		
50		
60		

6. Rezultati

Tabela 3: Širine nevtralizacijskih con za posamezne podlage.

Čas (min)	Excip. ung.	Excip. ung. antibiot.	Excip. oculent.	Excip. emulsi-ficans	Excip. emulsi-ficans aqu.	Excip. lanalcoli	Excip. lanalcoli aqu.	Excip. macro-goli	Glycer. ung.
10									
20									
30									
40									
50									
60									

Izračun permeabilnostnega koeficienta:

$$c_0 =$$

$$A =$$

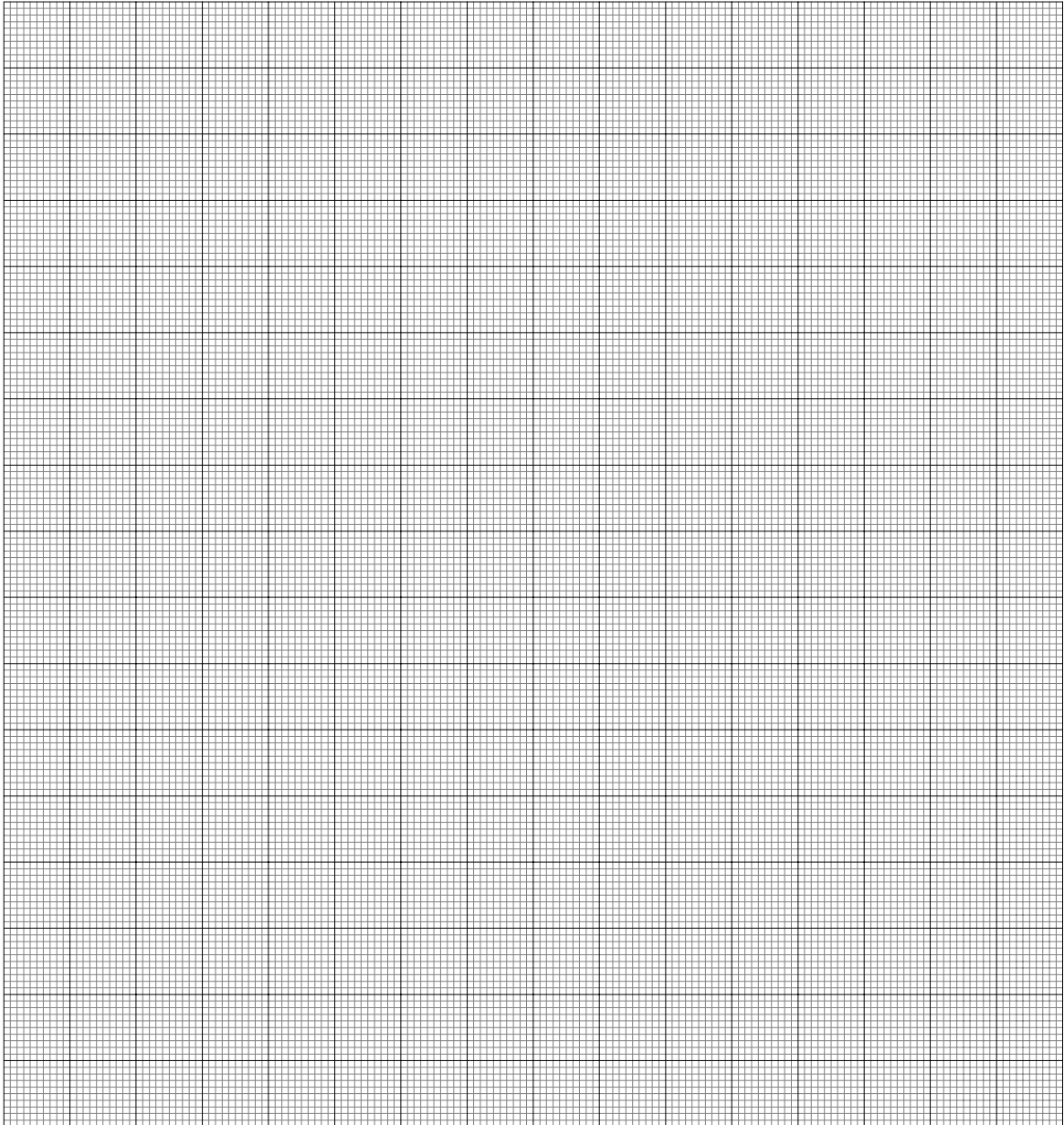
$$P_{eff}^1 =$$

$$P_{eff}^2 =$$

$$P_{eff}^3 =$$

$$\bar{P}_{eff} =$$

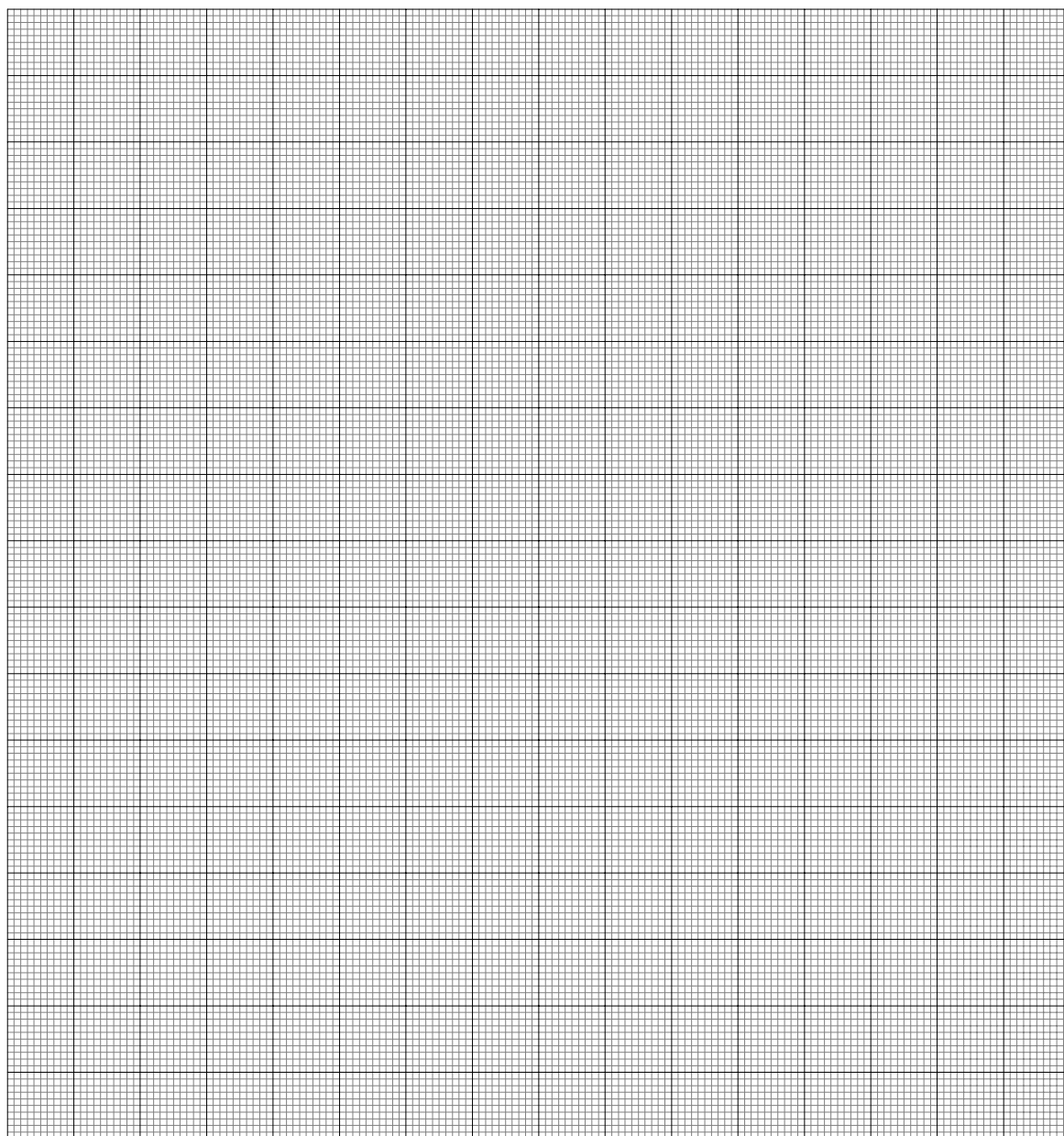
Graf 1: Hitrost sproščanja borne kisline v agarni gel v odvisnosti od uporabljene podlage.



Legenda:

- Excip. ung.
- Excip. ung. antibiot.
- Excip. oculent.
- Excip. emulsificans
- Excip. emulsificans aqu.
- Excip. lanalcoli
- Excip. lanalcoli aqu.
- Excip. macrogoli
- Glycer. ung.

Graf 2: V agarni gel sproščeni moli borne kisline v odvisnosti od časa.



7. Diskusija

8. Zaključki

5. vaja: VEZAVA NA ALBUMINE

1. Uvod

2. Namen dela

3. Metode

4. Meritve in računi

Tabela 1: Eksperimentalni podatki in izračunani parametri vezave piroksikama na albumine plazme.

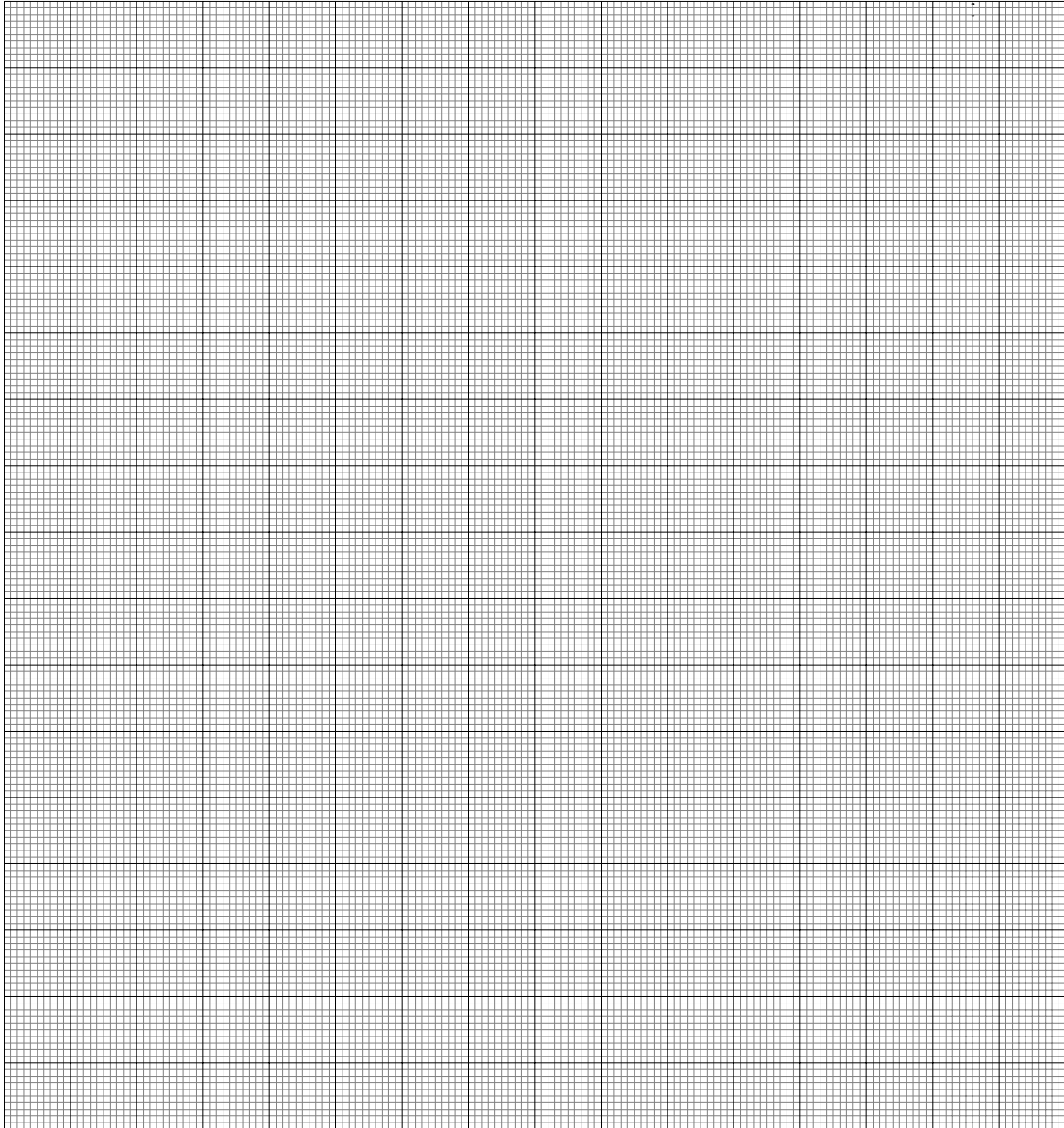
C _{tot} (mg/L)	C _{tot} (mol/L)	A	C _f (mol/L)	C _{pl} (mol/L)	C _b (mol/L)	% vezave	v	v/C _f

Tabela 2: Povprečne vrednosti parametrov vezave za posamezne začetne koncentracije piroksikama v raztopini albuminov.

C _{tot} (mg/L)	% vezave	v	v/C _f

5. Rezultati

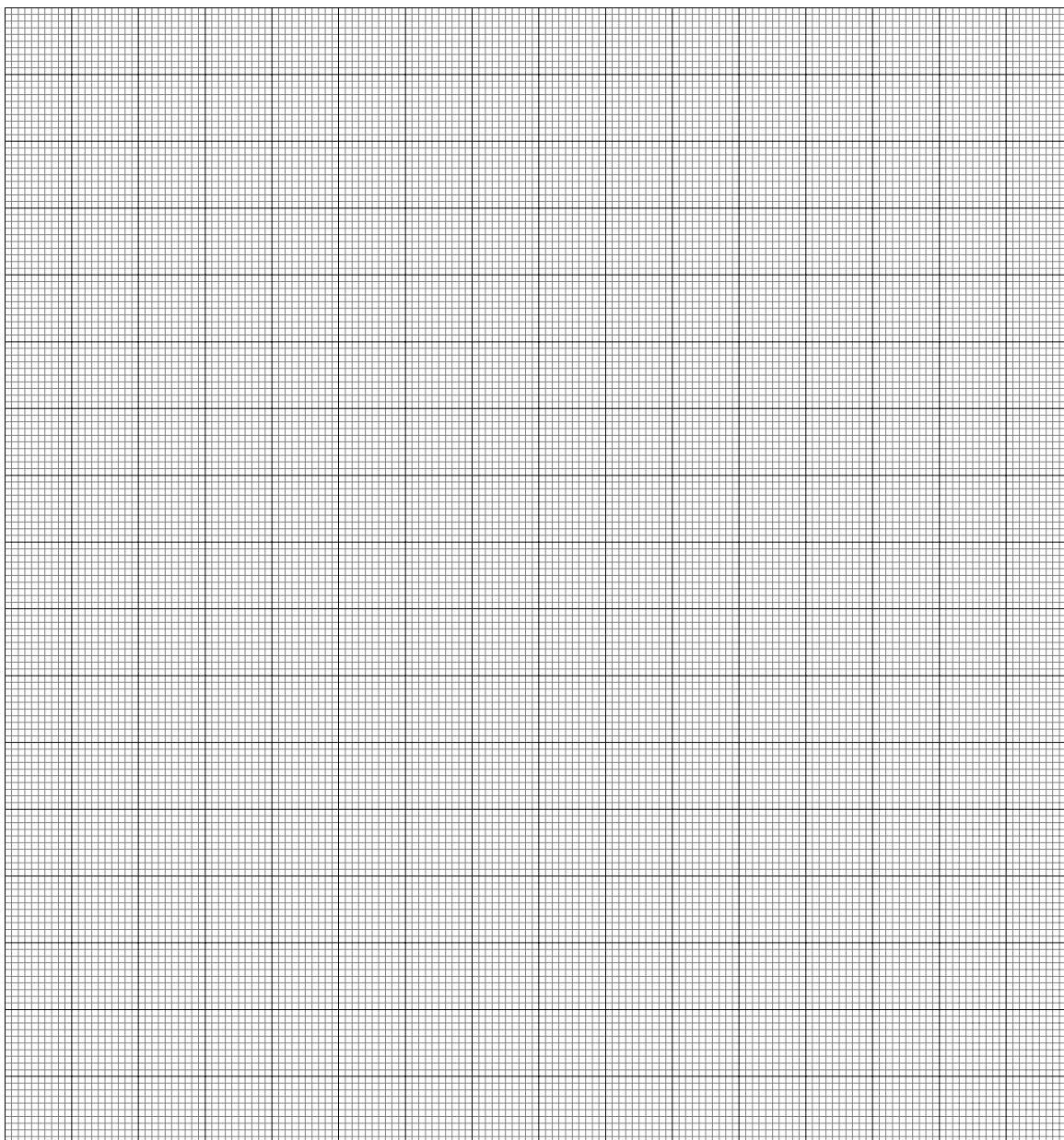
Graf 1: Scatchardov diagram



$K_a =$

$n =$

Graf 2: Odstotek vezave v odvisnosti od plazemske koncentracije.



6. Diskusija

7. Zaključki

6. vaja: BIOADHEZIJA

1. Naloga

2. Odgovor

3. Literatura

7. vaja: METODA REZIDUALOV

NALOGA:

Z metodo rezidualov določi koeficiente poliekspencialne enačbe za enoprostorni farmakokinetični model, ki ima na svojem vhodu absorpcijski proces s kinetiko I. reda (npr. peroralna aplikacija). x_u predstavlja kumulativno količino učinkovine v urinu.

t (h)	1	2	3	4	6	8
x_u (mg)	0,36	1,32	2,70	4,37	8,23	12,35

t (h)	12	18	24	36	∞
x_u (mg)	20,24	29,82	36,55	44,11	50,00

Za konstrukcijo premic uporabi grafično metodo ali linearno regresijo najmanjših kvadratov.

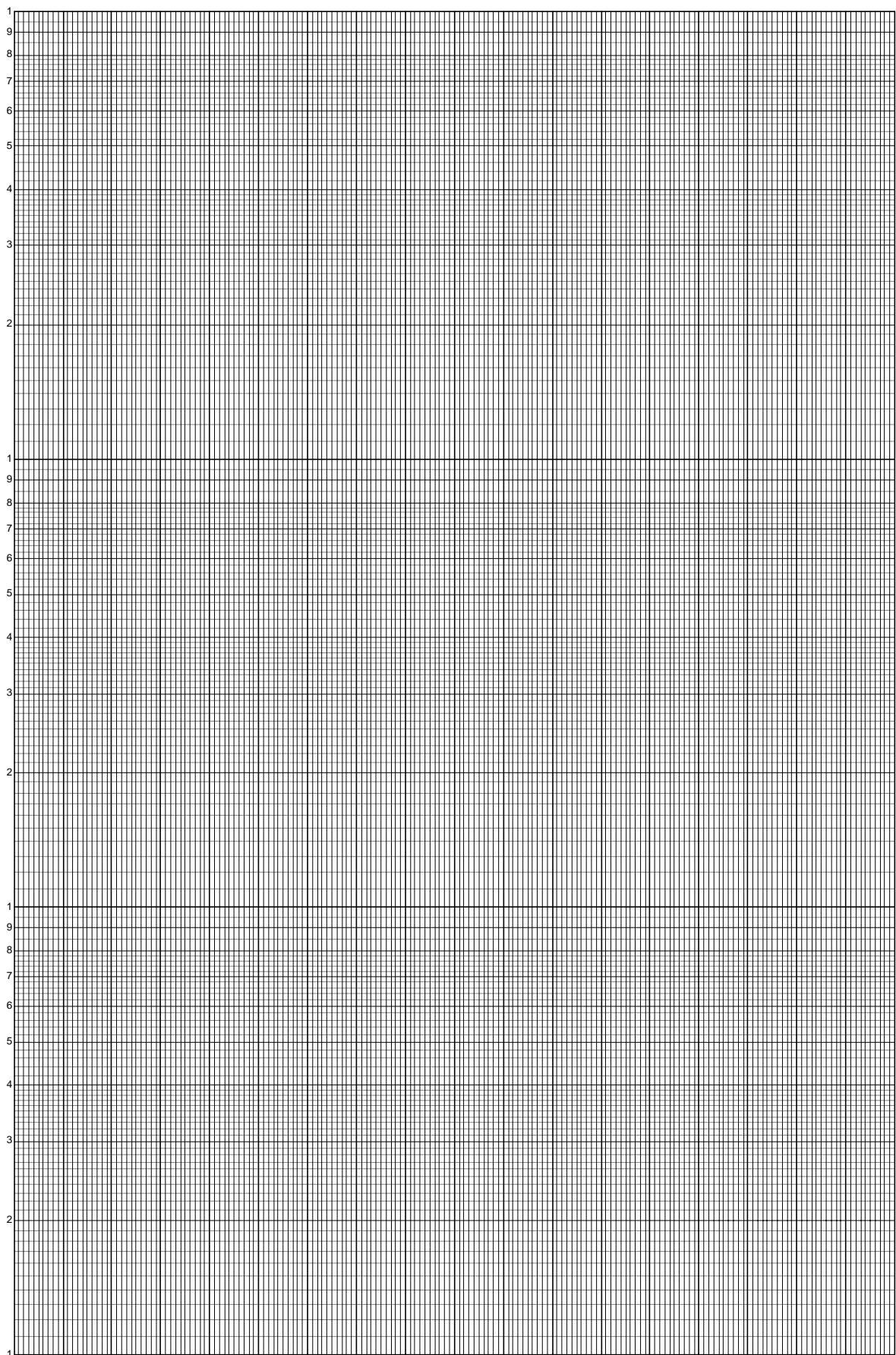
POROČILO:

1. Uvod

2. Namen dela

3. Metode

4. Računi



Slika 1: Semilogaritemski naris eksperimentalnih podatkov in rezidualov.

5. Rezultati

Tabela 1: Eksperimentalni podatki in izračun rezidualov ter odziva modela.

t (h)	x_u (mg)	$x_u^\infty - x_u$ (mg)	ekstrapolirane vrednosti (mg)	rezidualne vrednosti (mg)	odziv modelne funkcije (mg)	kvadrati odklonov

Tabela 2: Parametri modela.

parameter	vrednost	enota

Enačba modela:

6. Diskusija

7. Zaključki

8. vaja: FARMAKOKINETIČNA SIMULACIJA

NALOGA:

S pomočjo Excela in simulacijskega programa MAXSIM izvedi farmakokinetično simulacijo v skladu z navodili v skripti. Odzive modela na spreminjanje posameznih parametrov ustrezno ovrednoti.

POROČILO:

1. Uvod

2. Namen dela

3. Metode

4. Rezultati

MAXIM

4.1. Enoprostorni model, intravenska injekcija

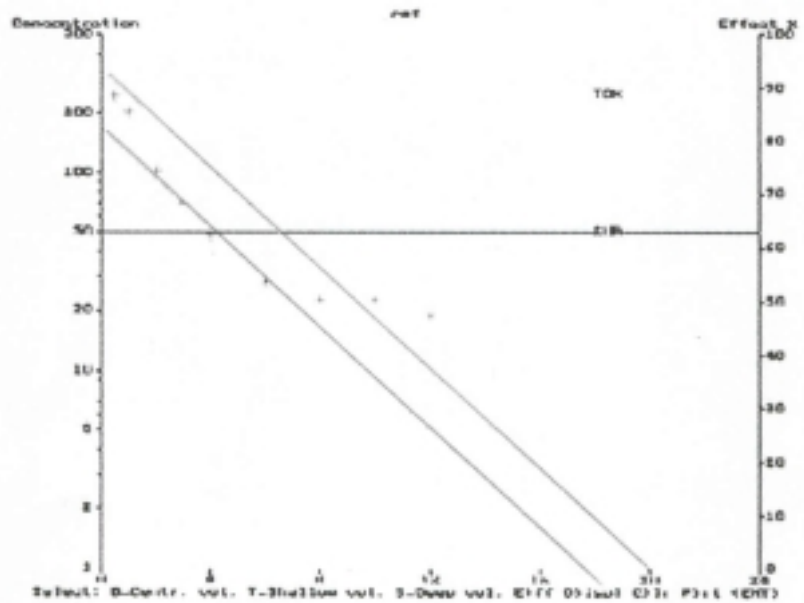
a) vpliv količine aplicirane učinkovine (D)

$$D_1 = 1500 \text{ mg}$$

$$D_2 = 3000 \text{ mg}$$

$$\uparrow D \Rightarrow \dots\dots\dots c_p$$

$$\uparrow D \Rightarrow \dots\dots\dots \text{AUC}$$



b) vpliv volumna porazdelitve (V_p)

$$V_{p1} = 8.93 \text{ L}$$

$$V_{p2} = 20 \text{ L}$$

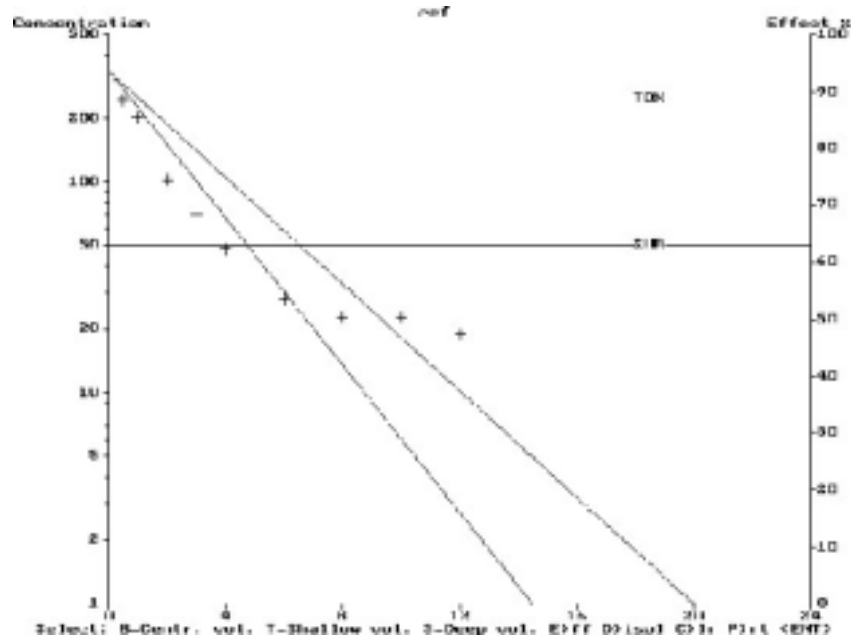
$$\uparrow V_p \Rightarrow \dots\dots\dots c_p$$

$$\uparrow V_p \Rightarrow \dots\dots\dots \text{AUC}$$

c) vpliv konstante hitrosti eliminacije (k_{el})

$k_{el1} = 0.29 \text{ h}^{-1}$
 $k_{el2} = 0.4 \text{ h}^{-1}$

$\uparrow k_{el} \Rightarrow \dots\dots\dots c_p$
 $\uparrow k_{el} \Rightarrow \dots\dots\dots \text{AUC}$

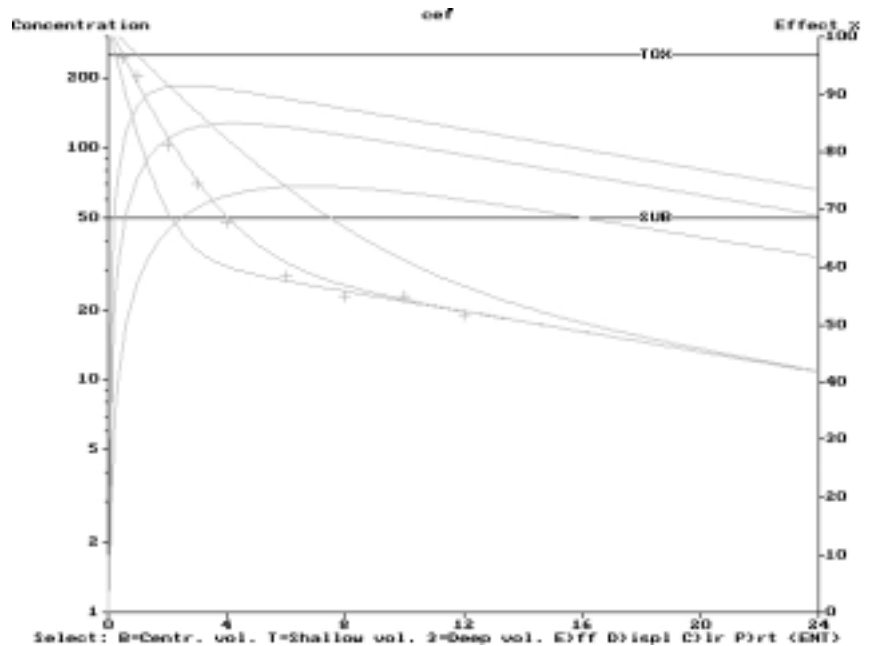


4. 2. Dvoprostorni model, intravenska injekcija

a) vpliv makro konstante α

$\alpha_1 = 0.66$
 $\alpha_2 = 0.33$
 $\alpha_3 = 1.32$

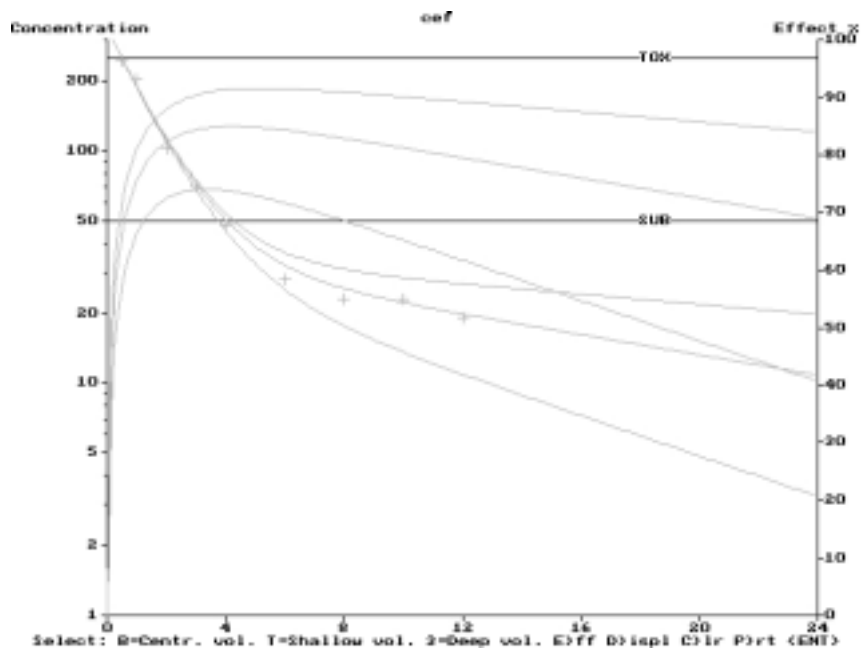
$\uparrow \alpha \Rightarrow \dots\dots\dots c_{max}$
 $\uparrow \alpha \Rightarrow \dots\dots\dots t_{max}$
 $\uparrow \alpha \Rightarrow \dots\dots\dots \text{AUC}$



b) vpliv makro konstante β

$\beta_1 = 0.05$
 $\beta_2 = 0.025$
 $\beta_3 = 0.1$

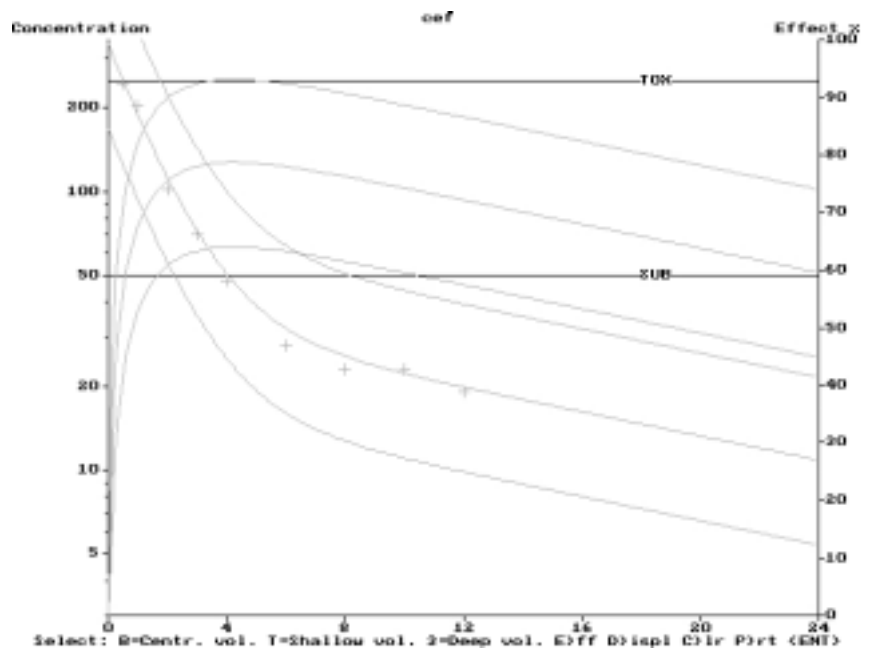
$\uparrow \beta \Rightarrow \dots\dots\dots c_{\max}$
 $\uparrow \beta \Rightarrow \dots\dots\dots t_{\max}$
 $\uparrow \beta \Rightarrow \dots\dots\dots \text{AUC}$



c) vpliv volumna centralnega prostora (V_c)

$V_{C,1} = 8.93 \text{ L}$
 $V_{C,2} = 4.5 \text{ L}$
 $V_{C,3} = 18 \text{ L}$

$\uparrow V_c \Rightarrow \dots\dots\dots c_{\max}$
 $\uparrow V_c \Rightarrow \dots\dots\dots t_{\max}$
 $\uparrow V_c \Rightarrow \dots\dots\dots \text{AUC}$



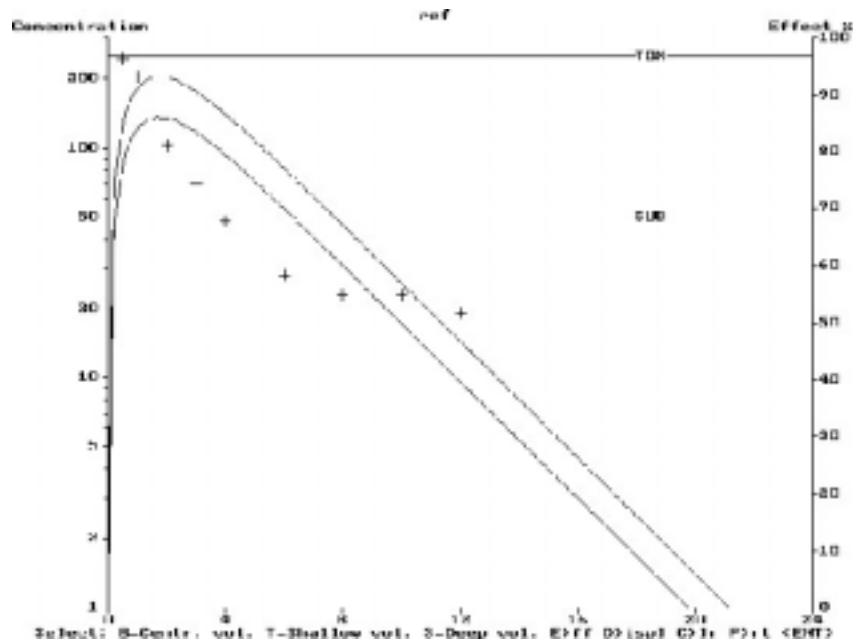
4.3. Enoprostorni model, peroralna aplikacija

a) vpliv količine aplicirane učinkovine (D)

$$D_1 = 2000 \text{ mg}$$

$$D_2 = 3000 \text{ mg}$$

- $\uparrow D \Rightarrow \dots\dots\dots c_{\max}$
- $\uparrow D \Rightarrow \dots\dots\dots t_{\max}$
- $\uparrow D \Rightarrow \dots\dots\dots \text{AUC}$



b) vpliv faktorja absorpcije (F)

$$F_1 = 1$$

$$F_2 = 0.6$$

- $\uparrow F \Rightarrow \dots\dots\dots c_{\max}$
- $\uparrow F \Rightarrow \dots\dots\dots t_{\max}$
- $\uparrow F \Rightarrow \dots\dots\dots \text{AUC}$

c) vpliv volumna porazdelitve (V_p)

$$V_{p1} = 8.93 \text{ L}$$

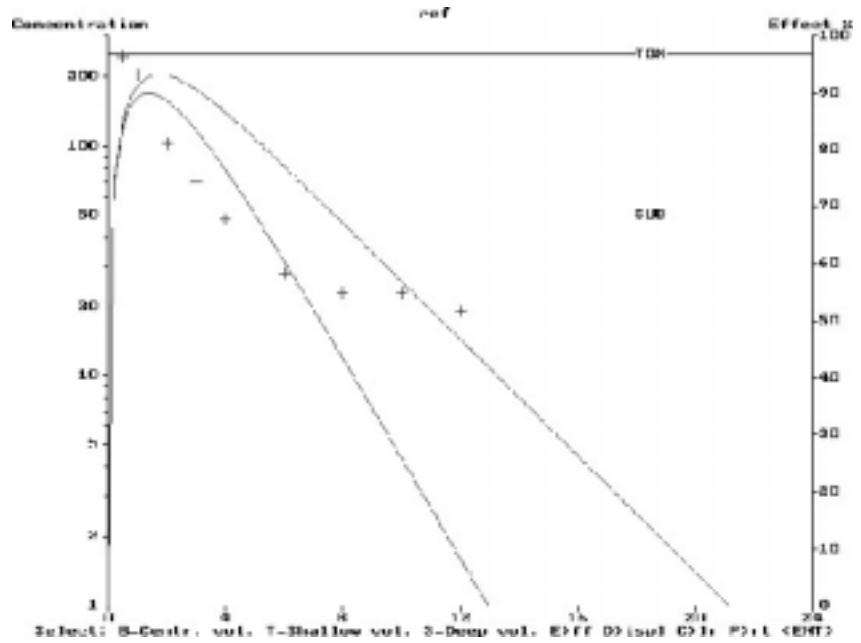
$$V_{p2} = 20 \text{ L}$$

- $\uparrow V_p \Rightarrow \dots\dots\dots c_{\max}$
- $\uparrow V_p \Rightarrow \dots\dots\dots t_{\max}$
- $\uparrow V_p \Rightarrow \dots\dots\dots \text{AUC}$

d) vpliv konstante hitrosti eliminacije (k_{el})

$k_{el1} = 0.29 \text{ h}^{-1}$
 $k_{el2} = 0.5 \text{ h}^{-1}$

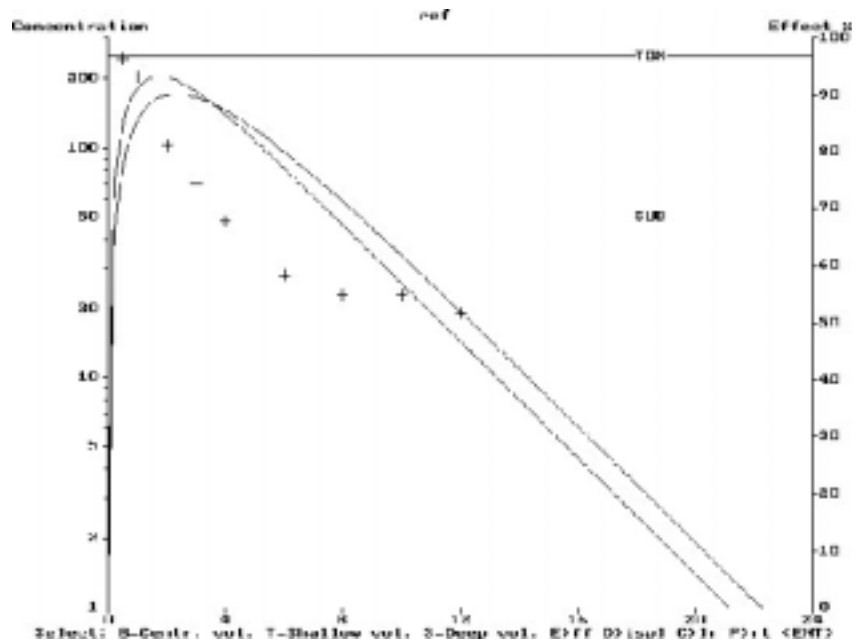
- $\uparrow k_{el} \Rightarrow \dots\dots\dots C_{max}$
- $\uparrow k_{el} \Rightarrow \dots\dots\dots t_{max}$
- $\uparrow k_{el} \Rightarrow \dots\dots\dots AUC$



e) vpliv konstante hitrosti absorpcije (k_a)

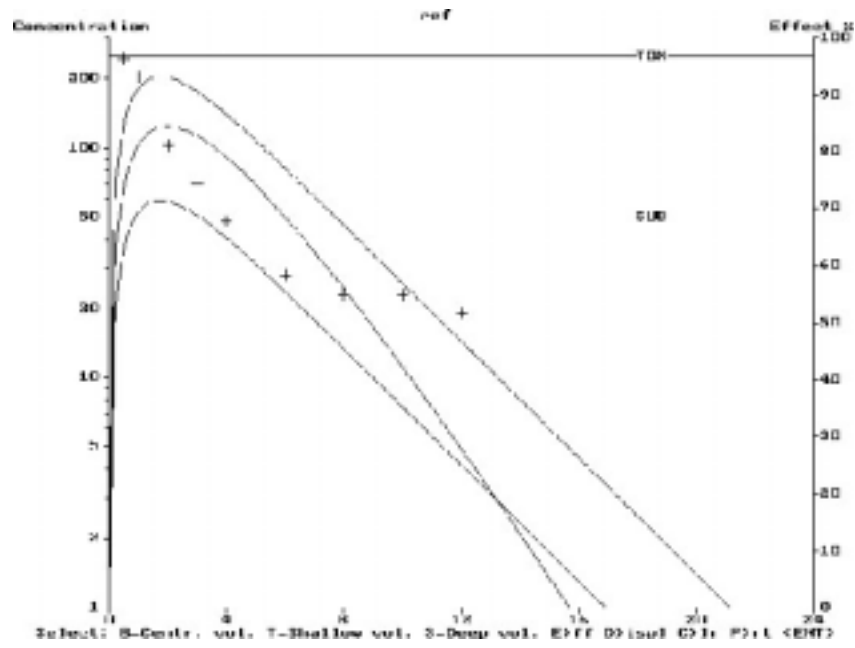
$k_{a1} = 1 \text{ h}^{-1}$
 $k_{a2} = 0.6 \text{ h}^{-1}$

- $\uparrow k_a \Rightarrow \dots\dots\dots C_{max}$
- $\uparrow k_a \Rightarrow \dots\dots\dots t_{max}$
- $\uparrow k_a \Rightarrow \dots\dots\dots AUC$



f) flip – flop učinek

$k_a > k_{el}$ ($k_a = 1 \text{ h}^{-1}$, $k_{el} = 0.29 \text{ h}^{-1}$)
 $k_a < k_{el}$ ($k_a = 0.29 \text{ h}^{-1}$, $k_{el} = 1 \text{ h}^{-1}$)
 $k_a \cong k_{el}$ ($k_a = 0.5 \text{ h}^{-1}$, $k_{el} = 0.5 \text{ h}^{-1}$)

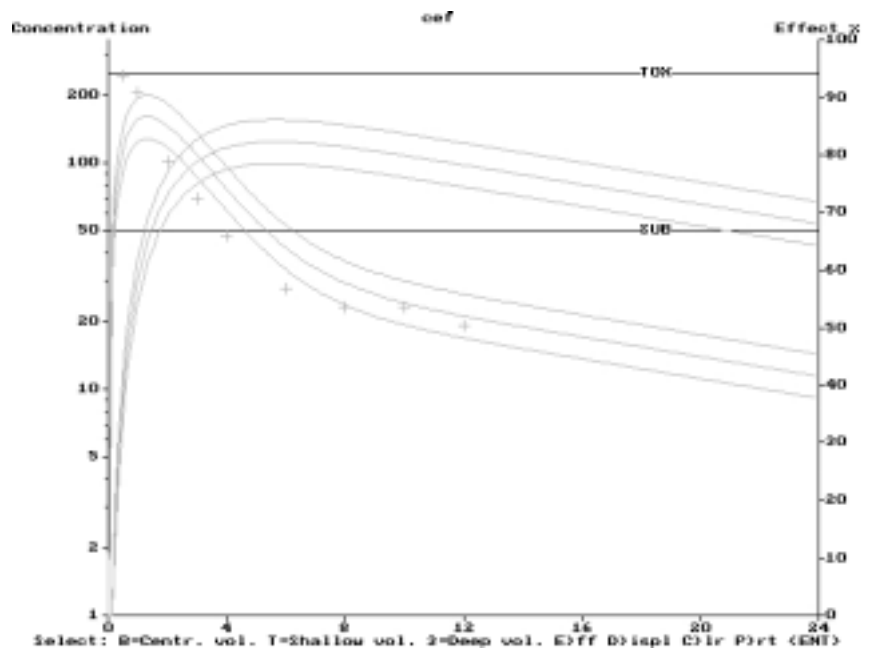


4.4. Dvoprostorni model, peroralna aplikacija

a) vpliv faktorja absorpcije (F)

$F_1 = 1$
 $F_2 = 0.8$
 $F_3 = 0.5$

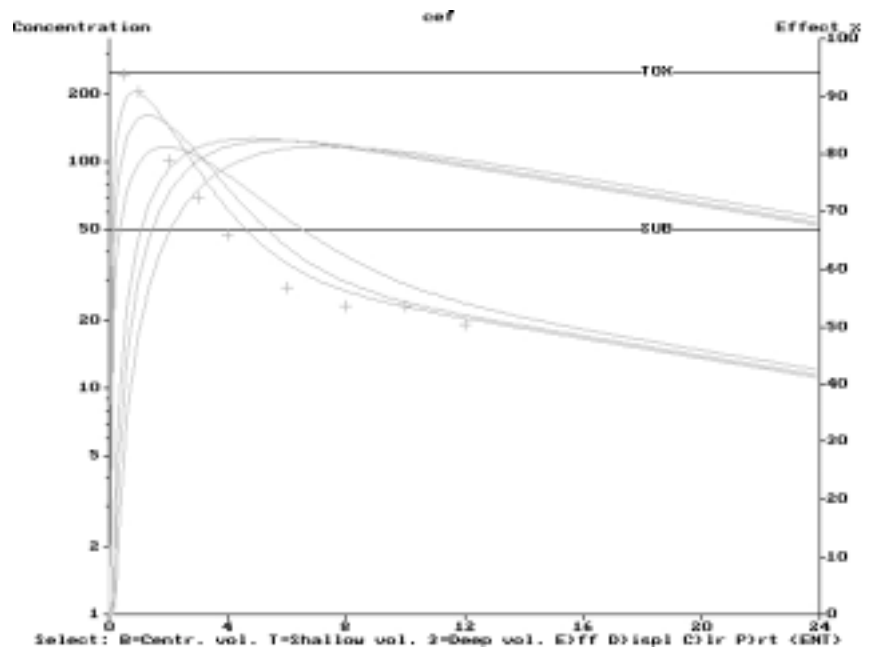
$\uparrow F \Rightarrow \dots\dots\dots C_{max}$
 $\uparrow F \Rightarrow \dots\dots\dots t_{max}$
 $\uparrow F \Rightarrow \dots\dots\dots AUC$



b) vpliv konstante hitrosti absorpcije (k_a)

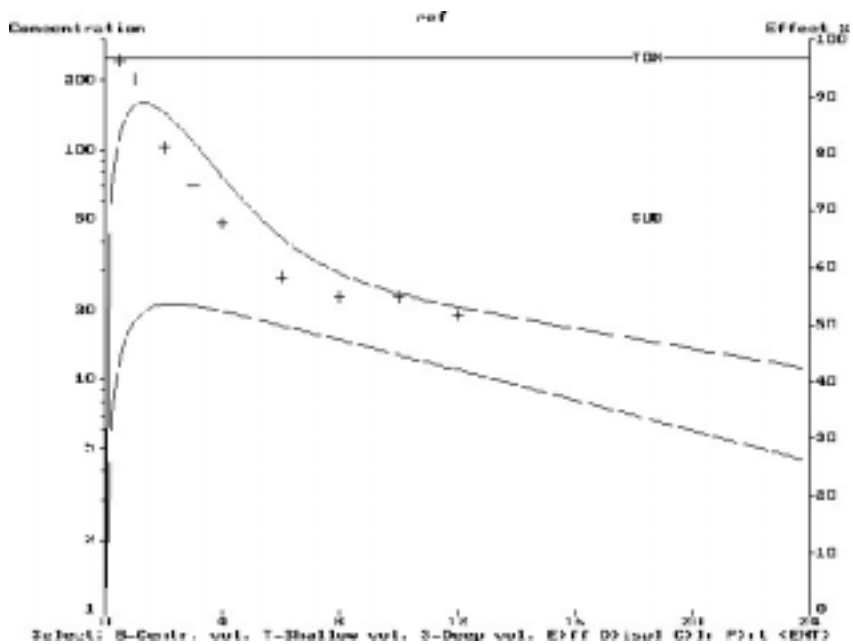
$k_{a,1} = 1 \text{ h}^{-1}$
 $k_{a,2} = 0.5 \text{ h}^{-1}$
 $k_{a,3} = 2 \text{ h}^{-1}$

$\uparrow k_a \Rightarrow \dots\dots\dots C_{\max}$
 $\uparrow k_a \Rightarrow \dots\dots\dots t_{\max}$
 $\uparrow k_a \Rightarrow \dots\dots\dots \text{AUC}$



c) flip – flop učinek

$k_a > k_{el} \quad (k_a = 1 \text{ h}^{-1}, k_{el} = 0.29 \text{ h}^{-1})$
 $k_a < k_{el} \quad (k_a = 0.1 \text{ h}^{-1}, k_{el} = 1 \text{ h}^{-1})$

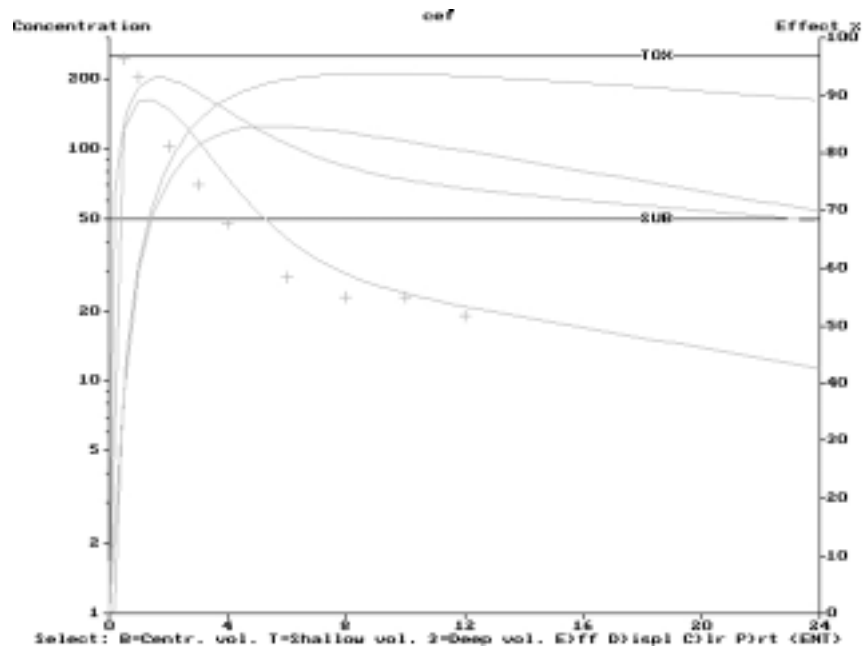


4.5. Spreminjanje kinetike eliminacije učinkovine

Michaelis – Mentenova kinetika: konc. učinkovine v plazmi in tkivu

$\uparrow k_m \Rightarrow \dots\dots\dots C_{max}$

$\uparrow v_{max} \Rightarrow \dots\dots\dots C_{max}$



EXCEL

4.6. Enoprostorni model, intravenska infuzija

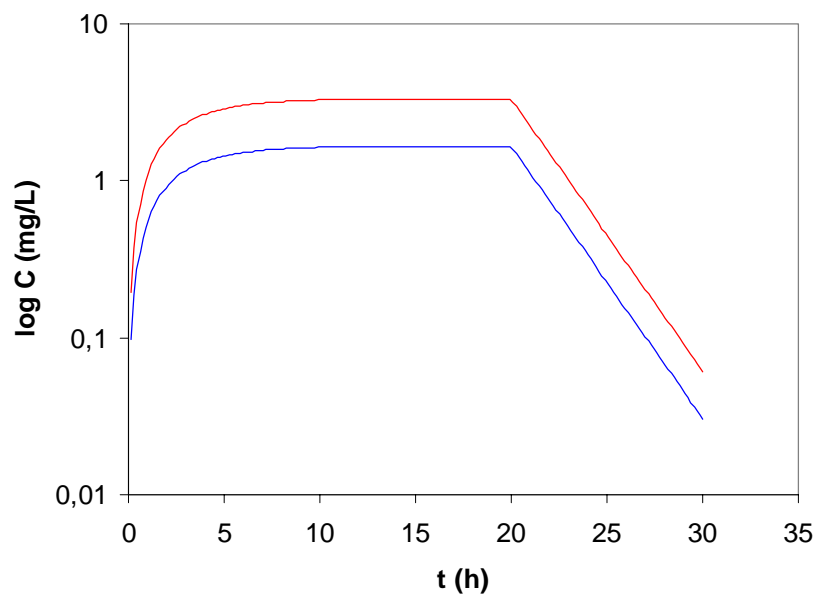
a) vpliv hitrosti dovajanja infuzije (k_0)

$k_{01} = 10 \text{ mg/h}$

$k_{02} = 20 \text{ mg/h}$

$\uparrow k_0 \Rightarrow \dots\dots\dots c^{ss}$

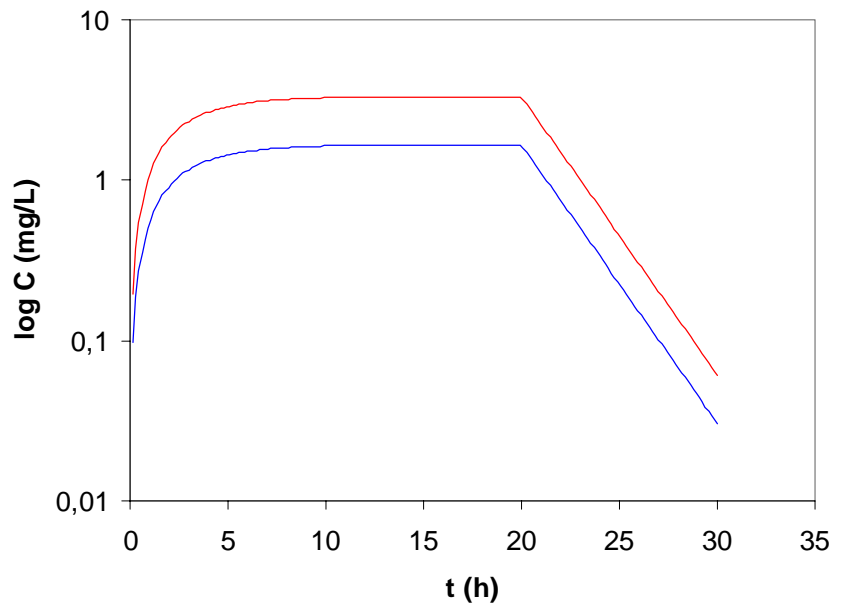
$\uparrow k_0 \Rightarrow \dots\dots\dots t^{ss}$



b) vpliv volumna porazdelitve (V_p)

$V_{p1} = 15 \text{ L}$
 $V_{p2} = 20 \text{ L}$

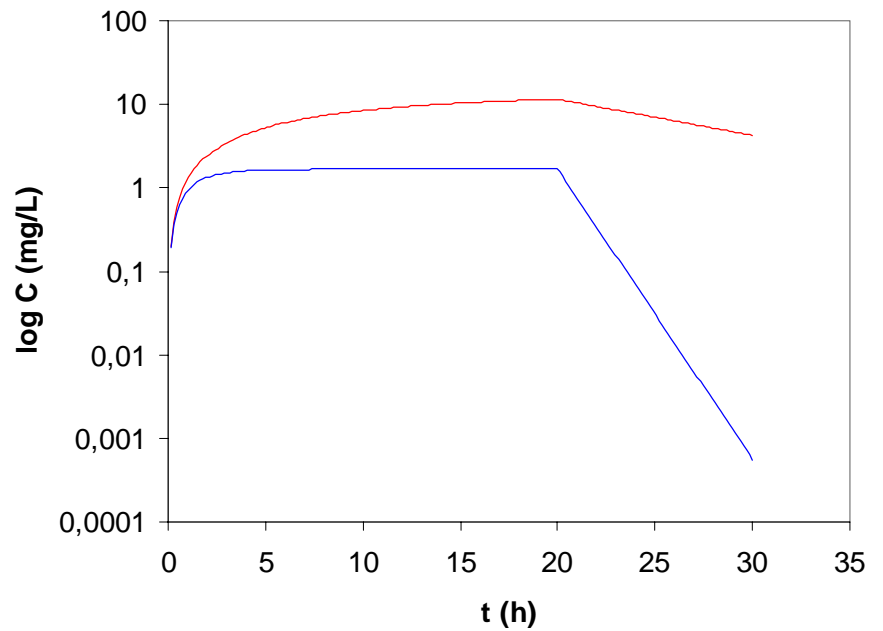
$\uparrow V_p \Rightarrow \dots\dots\dots c^{ss}$
 $\uparrow V_p \Rightarrow \dots\dots\dots t^{ss}$



c) vpliv konstante hitrosti eliminacije (k_{el})

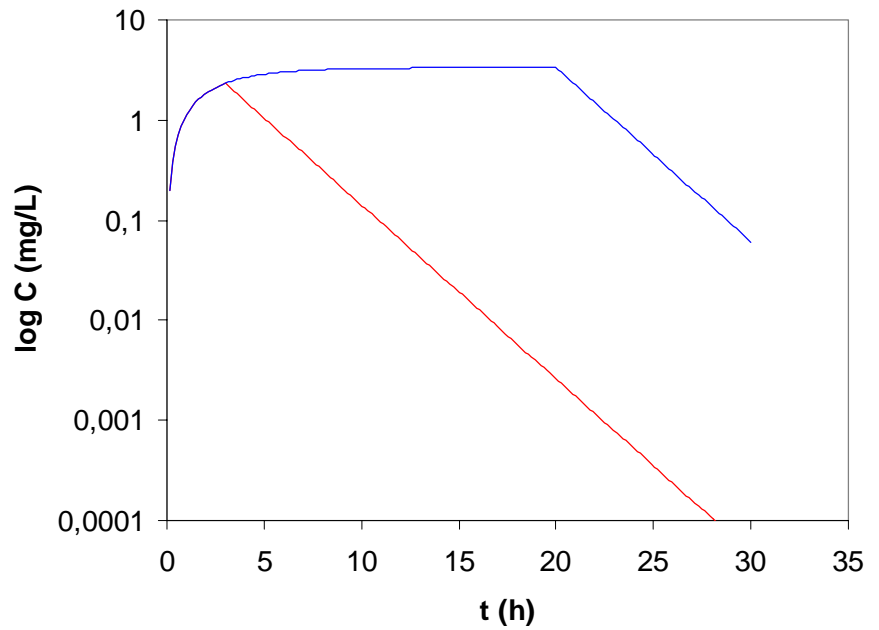
$k_{el1} = 0.1 \text{ h}^{-1}$
 $k_{el2} = 0.8 \text{ h}^{-1}$

$\uparrow k_{el} \Rightarrow \dots\dots\dots c^{ss}$
 $\uparrow k_{el} \Rightarrow \dots\dots\dots t^{ss}$



d) vpliv časa prekinitve infuzije (T)

$T_1 = 3 \text{ h}$
 $T_2 = 20 \text{ h}$

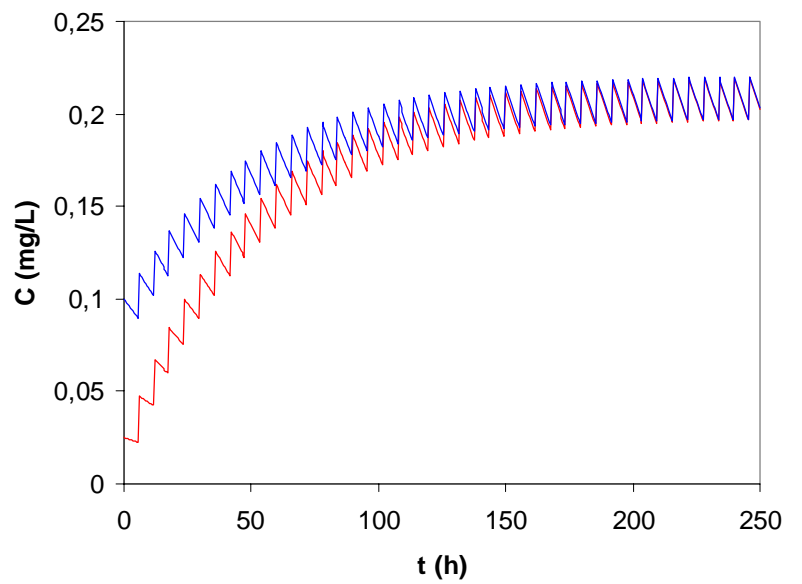


4.7. Enoprostorni model, intravenska injekcija, večkratna aplikacija

a) vpliv inicialne (začetne) doze (D_i)

$D_{i1} = 5 \text{ mg}$
 $D_{i2} = 20 \text{ mg}$

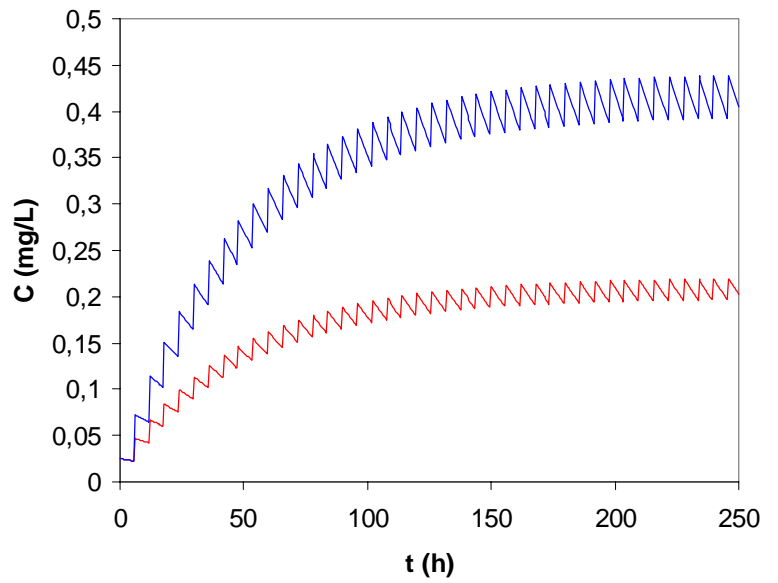
$\uparrow D_i \Rightarrow \dots\dots\dots c^{ss}$
 $\uparrow D_i \Rightarrow \dots\dots\dots t^{ss}$
 $\uparrow D_i \Rightarrow \dots\dots\dots c_{max}^{ss} - c_{min}^{ss}$



b) vpliv vzdrževalne doze (D_m)

$D_{m1} = 5 \text{ mg}$
 $D_{m2} = 10 \text{ mg}$

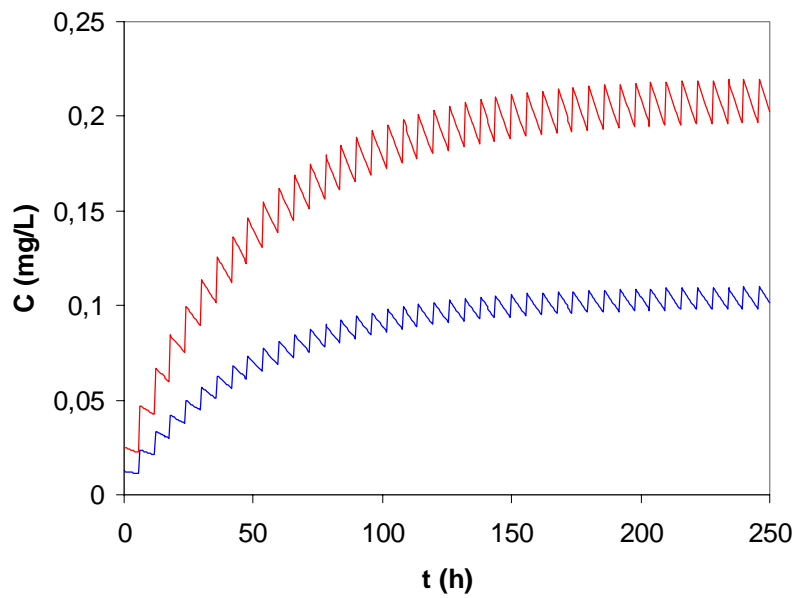
$\uparrow D_m \Rightarrow \dots\dots\dots c^{ss}$
 $\uparrow D_m \Rightarrow \dots\dots\dots t^{ss}$
 $\uparrow D_m \Rightarrow \dots\dots\dots c_{\max}^{ss} - c_{\min}^{ss}$



c) vpliv volumna porazdelitve (V_p)

$V_{p1} = 200 \text{ L}$
 $V_{p2} = 400 \text{ L}$

$\uparrow V_p \Rightarrow \dots\dots\dots c^{ss}$
 $\uparrow V_p \Rightarrow \dots\dots\dots t^{ss}$
 $\uparrow V_p \Rightarrow \dots\dots\dots c_{\max}^{ss} - c_{\min}^{ss}$

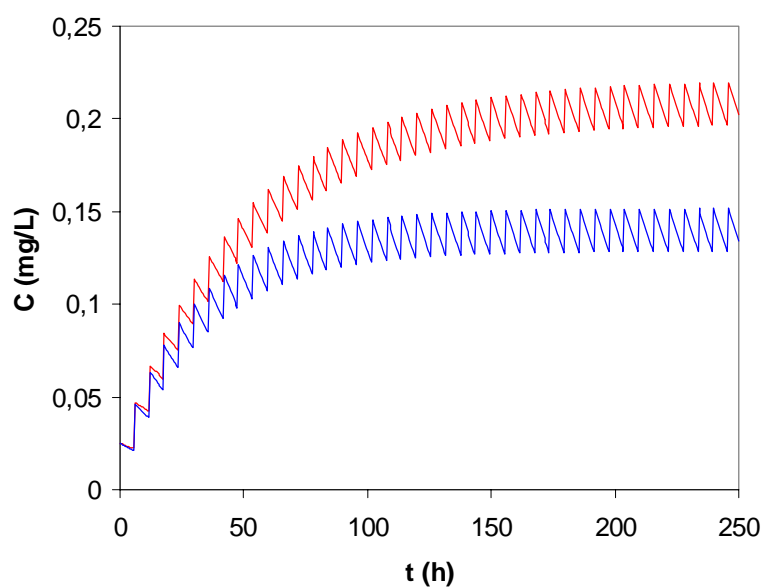


d) vpliv konstante hitrosti eliminacije (k_{el})

$k_{el1} = 0.02 \text{ h}^{-1}$

$k_{el2} = 0.03 \text{ h}^{-1}$

- $\uparrow k_{el} \Rightarrow \dots\dots\dots c^{ss}$
- $\uparrow k_{el} \Rightarrow \dots\dots\dots t^{ss}$
- $\uparrow k_{el} \Rightarrow \dots\dots\dots c_{max}^{ss} - c_{min}^{ss}$

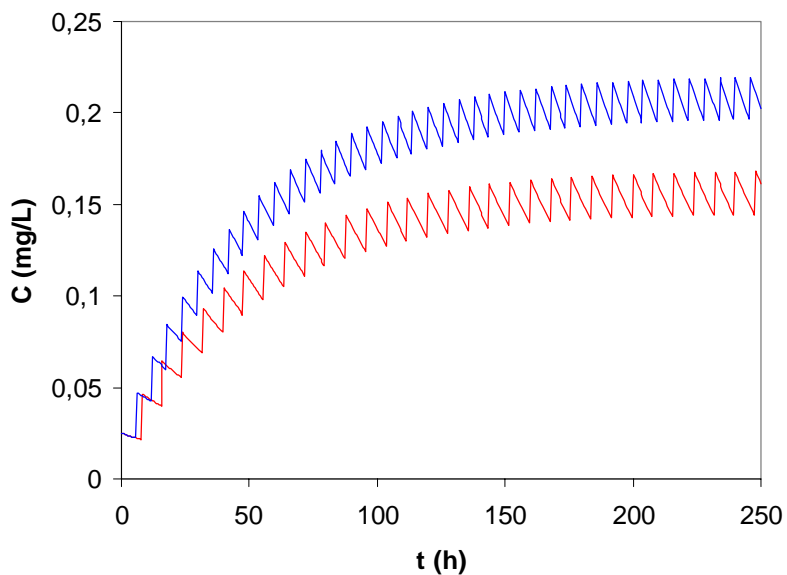


e) vpliv dozirnega intervala (τ)

$\tau_1 = 8 \text{ h}$

$\tau_2 = 6 \text{ h}$

- $\uparrow \tau \Rightarrow \dots\dots\dots c^{ss}$
- $\uparrow \tau \Rightarrow \dots\dots\dots t^{ss}$
- $\uparrow \tau \Rightarrow \dots\dots\dots c_{max}^{ss} - c_{min}^{ss}$



5. Diskusija

6. Zaključki

9. vaja: HITROST ABSORPCIJE

1. Uvod

2. Namen dela

3. Metode

4. Meritve in računi

1. Po peroralni aplikaciji učinkovine, ki se porazdeljuje v skladu z zakonitostmi enoprostornega modela smo dobili v tabeli 1 navedene kumulativne količine v urin izločene učinkovine. Ugotovi kinetiko absorpcije in izračunaj konstanto hitrosti absorpcije.

Tabela 1:

t (h)	$(U_{EU})_t$ (mg)	t_1-t_2 (h)	$(\Delta U_{EU}/\Delta t)_t$ (mg/h)	$k_{el}(U_{EU})_t$ (mg/h)	$(U_A)_t \cdot k_{eu}$ (mg/h)	$(U_A)_t/(U_A)_\infty$	$100[1 - (U_A)_t/(U_A)_\infty]$ (%)
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						

2. Po peroralni aplikaciji učinkovine, ki se porazdeljuje v skladu z zakonitostmi enoprostornega modela smo dobili v tabeli 2 navedene koncentracije učinkovine v plazmi. Ugotovi kinetiko absorpcije in izračunaj konstanto hitrosti absorpcije.

Tabela 2:

t (h)	$C_p(t)$ (mg/l)	$\int_0^t c_p dt$	$k_{el} \int_0^t c_p dt$	$(U_A)_t/V$ (mg/L)	$(U_A)_t/(U_A)_\infty$	$100[1-(U_A)_t/(U_A)_\infty]$ (%)
0	0					
1	2,28					
2	3,69					
3	5,52					
4	5,52					
5	5,08					
6	4,91					
8	4,10					
10	3,38					
12	3,33					
15	2,66					
24	0,80					
28	0,49					
32	0,31					

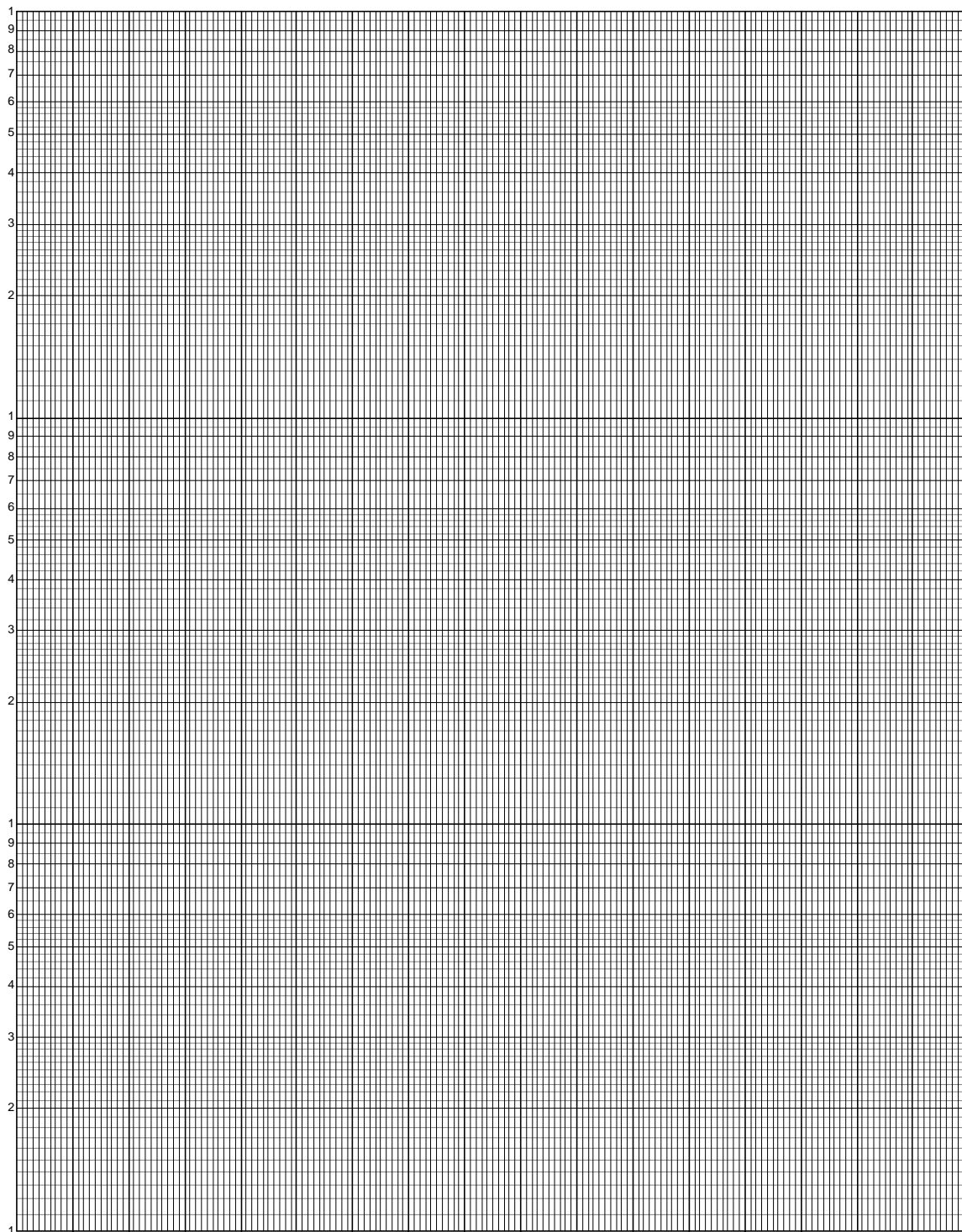
3. Po peroralni aplikaciji učinkovine, ki se porazdeljuje v skladu z zakonitostmi enoprostornega modela smo dobili v tabeli 3 navedene koncentracije učinkovine v plazmi. Ugotovi kinetiko absorpcije in izračunaj konstanto hitrosti absorpcije.

Tabela 3:

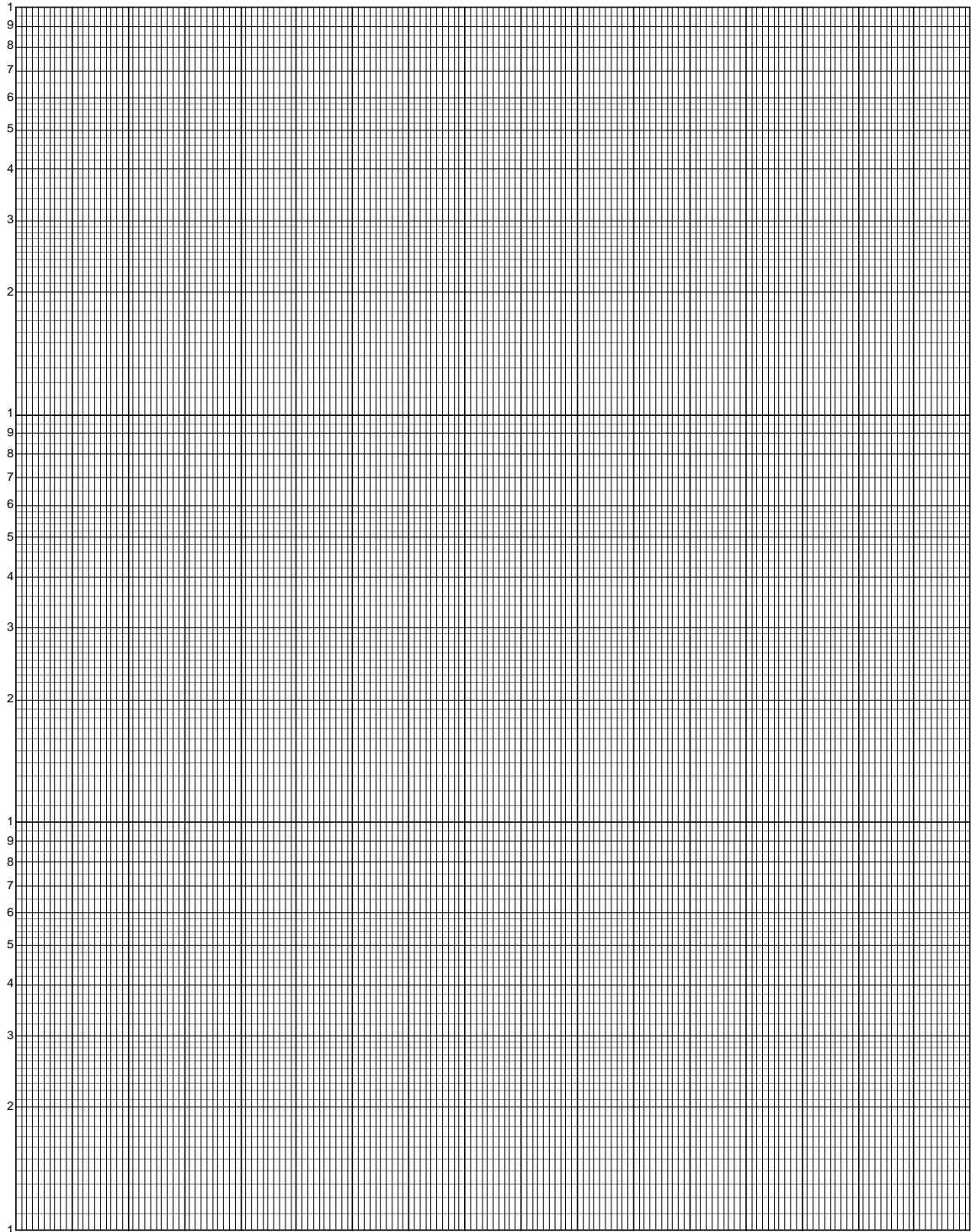
t (h)	$C_p(t)$ (mg/l)	$\int_0^t c_p dt$	$k_{el} \int_0^t c_p dt$	$(U_A)_t/V$ (mg/L)	$(U_A)_t/(U_A)_\infty$	$100[1-(U_A)_t/(U_A)_\infty]$ (%)
0,5	5,36					
1	9,95					
2	17,18					
4	25,78					
8	29,78					
12	26,63					
18	19,40					
24	13,26					
36	5,88					
48	2,56					
72	0,49					

5. Rezultati

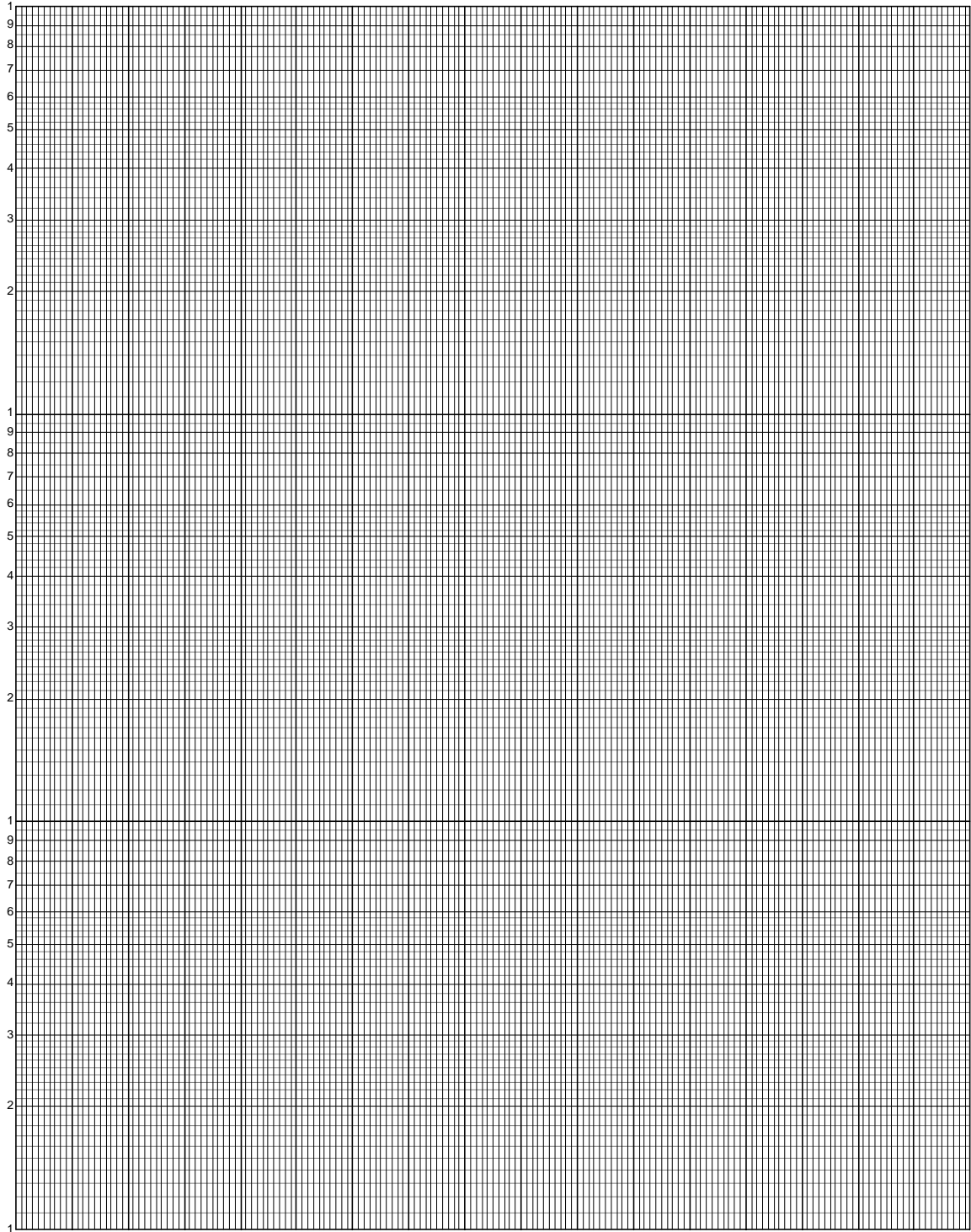
Graf 1: $\log C_p = f(t)$



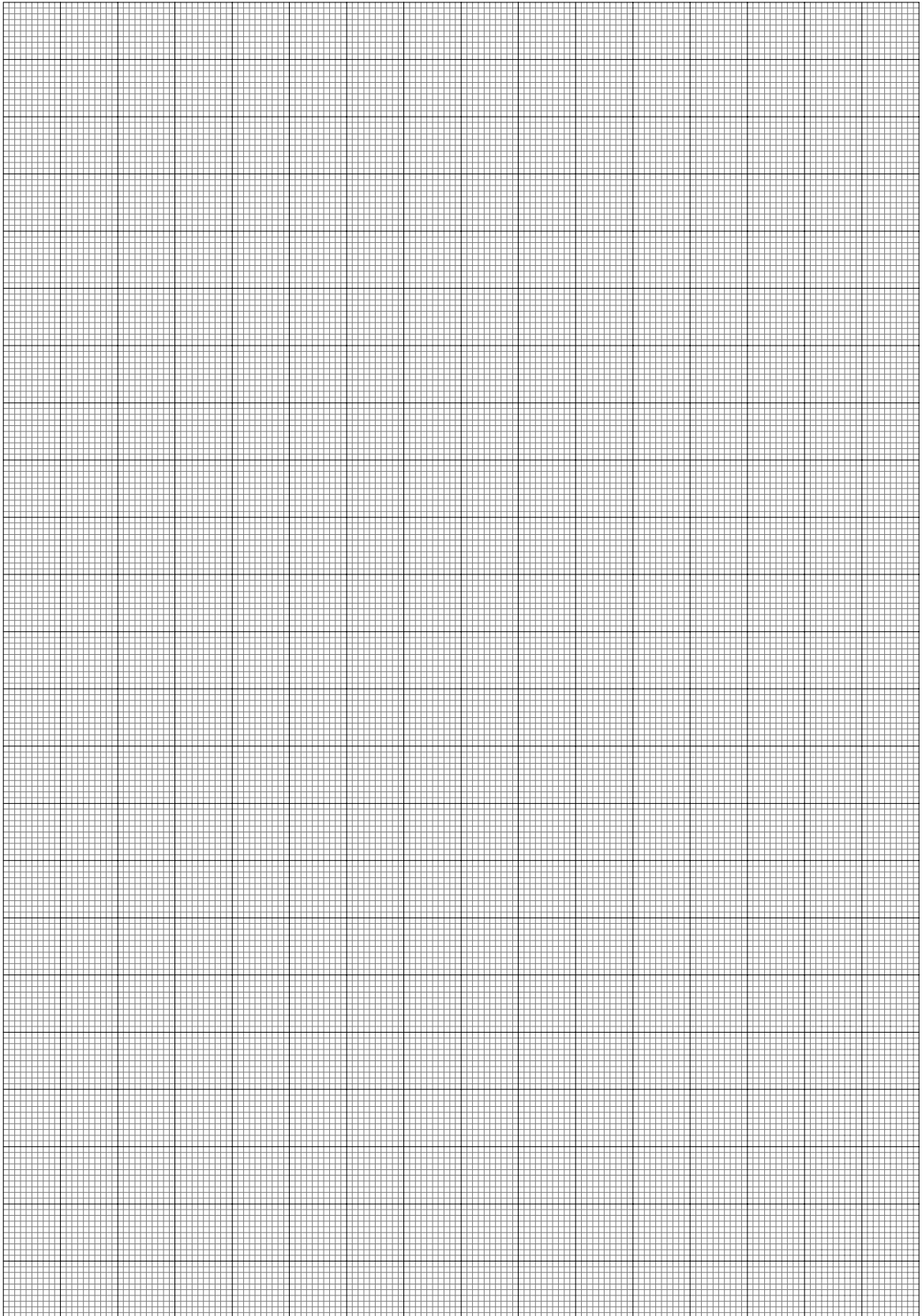
Graf 2: $\log[(U_{EU})_{\infty} - (U_{EU})_t] = f(t)$



Graf 3: $\log \left[1 - \frac{(U_A)_t}{(U_A)_\infty} \right] = f(t)$



Graf 4: $\frac{(U_A)_t}{(U_A)_\infty} = f(t)$



6. Diskusija

7. Zaključki