

EGYSZERI ADAGOLÁS

Egy kompartment, intravaszkuláris

$$c_p = c_p^0 \cdot e^{-k_e \cdot t} \quad (1)$$

$$c_p = \frac{D}{V_d} \cdot e^{-k_e \cdot t} \quad (2)$$

$$k_e = \frac{\ln c_{p1} - \ln c_{p2}}{t_2 - t_1} \quad (3)$$

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{k_e} \quad (4)$$

$$V_d = \frac{D}{c_p^0} \quad (5)$$

$$V_{d\text{area}} = \frac{D}{k_e \cdot \text{AUC}} \quad (6)$$

$$A_e = \frac{c_p^0 \cdot V_d}{k_e} (1 - e^{-k_e \cdot t}) \quad (7)$$

c_p = aktuális plazmakoncentráció

c_p^0 = t=0 időpontra extrapolált hipotetikus kiindulási koncentráció

D = dózis

k_{el} = elimináció sebességi állandó

t = idő

V_d = látszólagos megoszlási térfogat

AUC = (Area Under Curve) vérszint vs idő görbe alatti terület

A_e = a vizelettel változatlan formában ürült farmakon mennyisége

Egy kompartment, intravaszkuláris metabolizmussal

$$K = k_1 + k_3 \quad (8)$$

$$K = \frac{\ln c_{p1} - \ln c_{p2}}{t_2 - t_1} \quad (9)$$

$$c_p = c_p^0 \cdot e^{-K \cdot t} \quad (10)$$

$$c_p = \frac{D}{V_d} \cdot e^{-K \cdot t} \quad (11)$$

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{K} \quad (12)$$

$$V_{d\text{area}} = \frac{D}{K \cdot \text{AUC}} \quad (13)$$

$$m_p = \frac{c_p^0 \cdot k_1}{k_2 - K} \cdot (e^{-K \cdot t} - e^{-k_2 \cdot t}) \quad (14)$$

$$A_e = \frac{c_p^0 \cdot V_d \cdot k_3}{K} \cdot (1 - e^{-K \cdot t}) \quad (15)$$

$$M_u = \frac{c_p^0 \cdot V_d \cdot k_1}{K \cdot (k_2 - K)} \cdot \left[k_2 \cdot (1 - e^{-K \cdot t}) - K \cdot (1 - e^{-k_2 \cdot t}) \right] \quad (16)$$

K = összegzett elimináció sebességi állandó

m_p = metabolit koncentrációja a plazmában

M_u = kiválasztott metabolit mennyisége a vizeletben

Egy kompartment, extravaszkuláris

$$c_p = B \cdot e^{-k_e \cdot t} - A \cdot e^{-k_a \cdot t} \quad (17)$$

$$c_p = \frac{D \cdot f}{V_d} \cdot \frac{k_a}{k_a - k_e} \left(e^{-k_e \cdot t} - e^{-k_a \cdot t} \right) \quad (18)$$

$$k_e = \frac{\ln c_1 - \ln c_2}{t_2 - t_1} \quad (19)$$

$$k_a = \frac{\ln c_{1\text{diff}} - \ln c_{2\text{diff}}}{t_2 - t_1} \quad (20)$$

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{k_e} \quad (21)$$

$$V_d = \frac{D \cdot f}{B} \quad (22)$$

$$A_e = D \cdot f \cdot \left[1 - \frac{1}{k_a - k_e} \left(k_a \cdot e^{-k_e \cdot t} - k_e \cdot e^{-k_a \cdot t} \right) \right] \quad (24)$$

B = az eliminációs fázis t=0 időpontra extrapolált értéke (mg/ml)

A = a különbségképzés módszerével megszerkesztett segédegyenes metszéspontja (mg/ml)

k_a = abszorpció sebességi állandó

D = dózis

f = felszívódási faktor

Egy kompartment, extravaszkuláris metabolizmussal

$$K = k_1 + k_3 \quad (25)$$

$$c_p = \frac{D \cdot f}{V_d} \cdot \left(\frac{k_a}{k_a - K} \right) \cdot (e^{-K \cdot t} - e^{-k_a \cdot t}) \quad (26)$$

$$\frac{D \cdot f}{V_d} = c_p^0 = B \quad (27)$$

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{K} \quad (28)$$

$$V_d = \frac{D \cdot f}{B} \quad (29)$$

$$V_{d_{\text{area}}} = \frac{D \cdot f}{K \cdot \text{AUC}} \quad (30)$$

$$m_p = \frac{D \cdot f}{V_d} \cdot k_a \cdot k_1 \cdot \left\{ \left[\frac{e^{-K \cdot t}}{(k_a - K) \cdot (k_2 - K)} - \frac{e^{-k_a \cdot t}}{(k_a - K) \cdot (k_2 - k_a)} \right] + \frac{e^{-k_2 \cdot t}}{(k_2 - k_a) \cdot (k_2 - K)} \right\} \quad (31)$$

$$A_e = D \cdot f \cdot \frac{k_3}{K} \cdot \left[1 - \frac{1}{k_a - K} \cdot (k_a \cdot e^{-K \cdot t} - K \cdot e^{-k_a \cdot t}) \right] \quad (32)$$

$$M_u = D \cdot f \cdot \frac{k_1}{K} \cdot \left\{ 1 - \left[\left(\frac{k_a \cdot k_2 \cdot e^{-K \cdot t}}{(k_a - K) \cdot (k_2 - K)} - \frac{k_2 \cdot K \cdot e^{-k_a \cdot t}}{(k_a - K) \cdot (k_2 - k_a)} + \frac{k_a \cdot K \cdot e^{-k_2 \cdot t}}{(k_2 - k_a) \cdot (k_2 - K)} \right) \right] \right\} \quad (33)$$

Két kompartment, intravaszkuláris

$$c_p = B \cdot e^{-\beta \cdot t} + A \cdot e^{-\alpha \cdot t} \quad (34)$$

$$c_p = \frac{D}{V_c \cdot (\alpha - \beta)} \cdot \left[(k_{21} - \beta) \cdot e^{-\beta \cdot t} - (k_{21} - \alpha) \cdot e^{-\alpha \cdot t} \right] \quad (35)$$

$$\beta = \frac{\ln c_1 - \ln c_2}{t_2 - t_1} \quad (36)$$

$$\alpha = \frac{\ln c_{1\text{diff}} - \ln c_{2\text{diff}}}{t_2 - t_1} \quad (37)$$

$$c_p^0 = B + A \quad (38)$$

$$k_{12} = \frac{A \cdot B \cdot (\beta - \alpha)^2}{c_p^0 \cdot (A \cdot \beta + B \cdot \alpha)} \quad (39)$$

$$k_{21} = \frac{A \cdot \beta + B \cdot \alpha}{c_p^0} \quad (40)$$

$$k_{13} = \frac{c_p^0}{A / \alpha + B / \beta} \quad (41)$$

$$t_{1/2\alpha} = \frac{0,693}{\alpha} \quad (42)$$

$$t_{1/2\beta} = \frac{0,693}{\beta} \quad (43)$$

$$V_c = \frac{D}{c_p^0} \quad (44)$$

$$V_{d_{ss}} = V_c + V_t \quad (45)$$

$$V_{d_{ss}} = \frac{k_{12} + k_{21}}{k_{21}} \cdot V_c \quad (46)$$

$$B = \frac{D \cdot (k_{21} - \beta)}{V_c \cdot (\alpha - \beta)} \quad (47)$$

$$V_{d_{extrap.}} = \frac{D}{B} = \frac{V_c \cdot (\alpha - \beta)}{(k_{21} - \beta)} \quad (48)$$

$$V_{d_{area}} = V_{d_{ss}} + \frac{k_{13} - \beta}{k_{21}} \cdot V_c \quad (49)$$

$$A_2 = \frac{D \cdot k_{12}}{(\alpha - \beta)} (e^{-\beta \cdot t} - e^{-\alpha \cdot t}) \quad (50)$$

B, A = makrokonstansok

α, β = hibrid állandók

k_{12} = megoszlás sebességi állandó (centrális kompartmentből a perifériás felé)

k_{21} = megoszlás sebességi állandó (perifériás kompartmentből a centrális felé)

k_{13} = elimináció sebességi állandó

A_2 = hatóanyag mennyisége a perifériás kompartmentben

Két kompartment, extravaszkuláris

$$c_p = B \cdot e^{-\beta t} + A \cdot e^{-\alpha t} - c_p^0 \cdot e^{-k_a t} \quad (51)$$

$$\beta = \frac{\ln c_1 - \ln c_2}{t_2 - t_1} \quad (52)$$

$$\alpha = \frac{\ln c_{1\text{diff}} - \ln c_{2\text{diff}}}{t_2 - t_1} \quad (53)$$

$$k_a = \frac{\ln c_{a_1} - \ln c_{a_2}}{t_2 - t_1} \quad (54)$$

$$C = c_p^0 = B + A \quad (55)$$

$$k_{12} = \frac{A \cdot B \cdot (\beta - \alpha)^2}{c_p^0 \cdot (A \cdot \beta + B \cdot \alpha)} \quad (56)$$

$$k_{21} = \frac{A \cdot \beta + B \cdot \alpha}{c_p^0} \quad (57)$$

$$k_{13} = \frac{c_p^0}{A / \alpha + B / \beta} \quad (58)$$

$$t_{1/2\alpha} = \frac{0,693}{\alpha} \quad (59)$$

$$t_{1/2\beta} = \frac{0,693}{\beta} \quad (60)$$

$$V_c = \frac{D \cdot f}{c_p^0} \quad (61)$$

$$V_{d_{ss}} = V_c + V_t \quad (62)$$

$$V_{d_{ss}} = \frac{k_{12} + k_{21}}{k_{21}} \cdot V_c \quad (63)$$

$$V_{d_{extrap.}} = \frac{V_c \cdot (\alpha - \beta)}{(k_{21} - \beta)} \quad (64)$$

$$V_{d_{area}} = V_{d_{ss}} + \frac{k_{13} - \beta}{k_{21}} \cdot V_c \quad (65)$$

$$c_p = \frac{D \cdot f \cdot k_a}{V_c} \left[\left(\frac{k_{21} - \alpha}{(k_a - \alpha) - (\beta - \alpha)} \right) \cdot e^{-\alpha \cdot t} + \left(\frac{k_{21} - \beta}{(k_a - \beta)(\alpha - \beta)} \right) \cdot e^{-\beta \cdot t} + \left(\frac{k_{21} - k_a}{(\alpha - k_a)(\beta - k_a)} \right) \cdot e^{-k_a \cdot t} \right] \quad (66)$$

$$A_2 = D \cdot f \cdot k_a \cdot k_{12} \cdot \left[\frac{e^{-\alpha \cdot t}}{(k_a - \alpha)(\beta - \alpha)} + \frac{e^{-\beta \cdot t}}{(k_a - \beta)(\alpha - \beta)} + \frac{e^{-k_a \cdot t}}{(\alpha - k_a)(\beta - k_a)} \right] \quad (67)$$

ISMÉTELT ADAGOLÁS

Iv. ismételt

$$c_{\max}^{ss} = \frac{c_0}{1 - e^{-k_{el} \cdot \tau}} \quad 22.16$$

$$c_{\min}^{ss} = \frac{c_0 \cdot e^{-k_{el} \cdot \tau}}{1 - e^{-k_{el} \cdot \tau}} = c_{\max}^{ss} \cdot e^{-k_{el} \cdot \tau} \quad 22.17$$

$$c_{av}^{ss} = \frac{D}{V_d \cdot k_{el} \cdot \tau} \quad 22.18$$

Extravaszkuláris ismételt

"A" módszer (Dost)

$$c_{\max}^{ss} = \frac{c_0 \cdot k_a}{k_a - k_{el}} \cdot \left[\frac{e^{-k_{el} \cdot t_{\max}^{ss}}}{1 - e^{-k_{el} \cdot \tau}} - \frac{e^{-k_a \cdot t_{\max}^{ss}}}{1 - e^{-k_a \cdot \tau}} \right] \quad 22.29$$

$$t_{\max}^{ss} = \frac{1}{k_a - k_{el}} \cdot \ln \left[\frac{k_a \cdot (1 - e^{-k_{el} \cdot \tau})}{k_{el} \cdot (1 - e^{-k_a \cdot \tau})} \right] \quad 22.30$$

$$c_{\min}^{ss} = \frac{c_0 \cdot k_a}{k_a - k_{el}} \cdot \left(\frac{1}{1 - e^{-k_{el} \cdot \tau}} - \frac{1}{1 - e^{-k_a \cdot \tau}} \right) \quad 22.31$$

t_{\max}^{ss} = az egyensúlyi állapotban a maximális plazmakoncentráció elérésének ideje az n -dik dózis után

"B" módszer (Doluisio & Dittert)

$$c_{\max}^{ss} = \frac{c_0 \cdot e^{-k_{el} \cdot t_{\max}}}{1 - e^{-k_{el} \cdot \tau}} \quad 22.32$$

$$t_{\max} = \frac{2,303}{k_a - k_{el}} \cdot \log \frac{k_a}{k_{el}} \quad 22.33$$

$$c_{\min}^{ss} = \frac{c_0 \cdot e^{-k_{el} \cdot \tau}}{1 - e^{-k_{el} \cdot \tau}} \quad 22.34$$

$c_0, k_{el}, k_a, t_{\max}$ = az egyszeri adagolás farmakokinetikai paraméterei
 τ = ismételt adagolás adagolási idő-intervalluma

"C" módszer (Ritschel)

$$c_0 = \frac{c_{p_x}}{e^{-k_{el} \cdot t_x}} \quad 22.35$$

$$c_{\max}^{ss} = \frac{\frac{c_{p_x}}{e^{-k_{el} \cdot t_x}} \cdot e^{-k_{el} \cdot t_{\max}}}{1 - e^{-k_{el} \cdot \tau}} \quad 22.36$$

$$c_{\min}^{ss} = \frac{\frac{c_{p_x}}{e^{-k_{el} \cdot t_x}} \cdot e^{-k_{el} \cdot \tau}}{1 - e^{-k_{el} \cdot \tau}} \quad 22.37$$

$$c_{av}^{ss} = \frac{D \cdot f}{V_d \cdot k_{el} \cdot \tau} \quad 22.38$$

c_{p_x} = az egyszeri adagolás során vett utolsó minta koncentrációja
 t_x = az az időpont, amikor az egyszeri adagolás az során utolsó mintát vettük

"D" módszer (Schumacher)

$$c_{\max}^{ss} = c_{\max} + \frac{c_{\tau} \cdot 10^{-0,3 \cdot t_{\max}/t_{1/2}}}{1 - 10^{-0,3 \cdot \tau/t_{1/2}}} = c_{\max} + \frac{c_{\tau} \cdot 10^{-0,43 \cdot k_{el} \cdot t_{\max}}}{1 - 10^{-0,43 \cdot k_{el} \cdot \tau}} \quad 22.39$$

$$c_{\min}^{ss} = c_{\tau} + \frac{c_{\tau} \cdot 10^{-0,3 \cdot \tau/t_{1/2}}}{1 - 10^{-0,3 \cdot \tau/t_{1/2}}} = c_{\tau} + \frac{c_{\tau} \cdot 10^{-0,43 \cdot k_{el} \cdot \tau}}{1 - 10^{-0,43 \cdot k_{el} \cdot \tau}} \quad 22.40$$

$t_{1/2}$ = biológiai felezési idő

$c_{\tau} = c_{\min}$ = az első adagból maradt hatóanyag a vérben, mikor a következő dózist beadjuk

Megfontolások (II.)

$$k_{13} = \frac{Cl_{\text{tot}}}{V_c} \quad 22.41$$

$$k_{21} = \frac{\alpha \cdot \beta}{k_{13}} \quad 22.42$$

$$B = \frac{D \cdot (k_{21} - \beta)}{V_c \cdot (\alpha - \beta)} \quad 22.43$$

Többszöri adagolás alap faktorai

Perzisztencia faktor: $e^{-k_e \cdot \tau}$

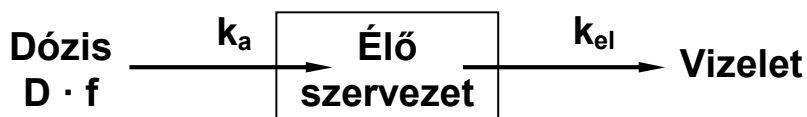
Veszteségi faktor: $1 - e^{-k_e \cdot \tau}$

Akkumulációs faktor: $\frac{1}{1 - e^{-k_e \cdot \tau}}$

Az egyszeri adagolás farmakokinetikája

Egykompartmentes nyitott modell

Általános koncepció



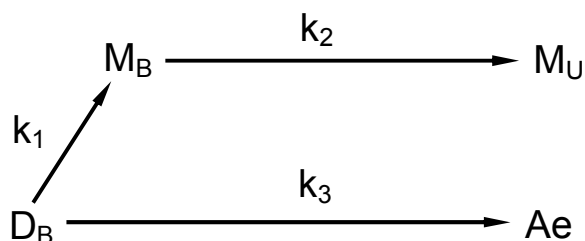
Gyors *intravaszkuláris* adagolás.

Feltételezés: a hatóanyag egésze vagy zöme változatlan formában ürül.



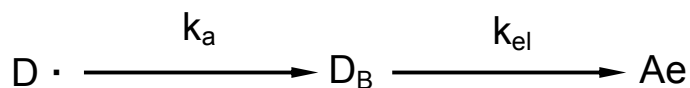
Gyors *intravaszkuláris* adagolás.

Feltételezés: a hatóanyag zöme metabolit formájában ürül.



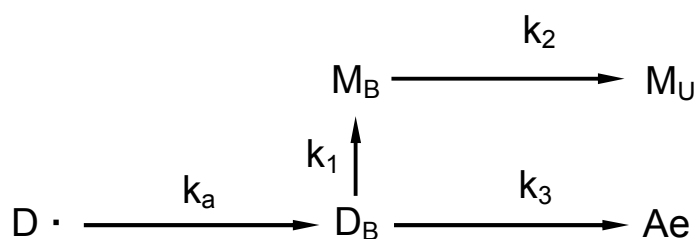
Extravaszkuláris adagolás.

Feltételezés: a hatóanyag egésze vagy zöme változatlan formában ürül.



Extravaszkuláris adagolás.

Feltételezés: a hatóanyag zöme metabolit formájában ürül.



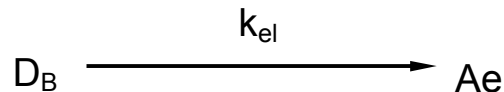
Pharmacokinetics of single dose administration

Open One-Compartment Model

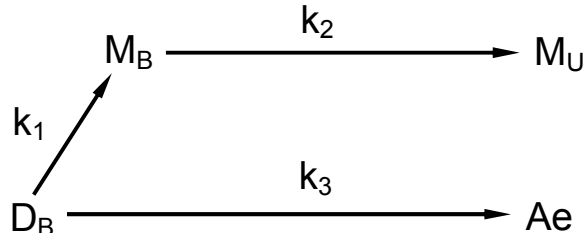
General concept



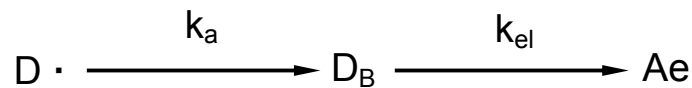
Rapid *intravascular* administration, assuming all or most of the drug is eliminated in unchanged form



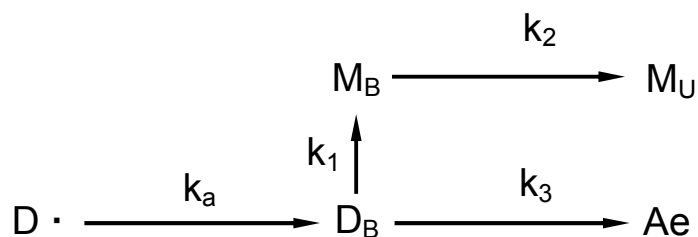
Rapid *intravascular* administration, assuming a considerably large amount of drug is eliminated in form of a metabolite



Extravascular administration, all or most of the drug is eliminated in unchanged form



Extravascular administration, assuming a considerably large amount of drug is eliminated in form of a metabolite

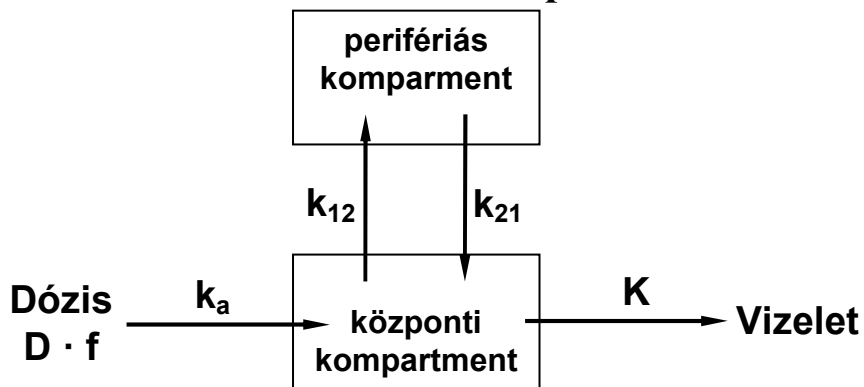


- D_B = (drug in body) hatóanyag a szervezetben
 k_{el} = (elimination rate constant) elimináció sebességi állandó
 A_e = (amount excreted) vizelettel változatlan formában ürült hatóanyag mennyiség
 M_B = (metabolite amount in body) metabolit a szervezetben
 f = (fraction absorbed) felszívódott hányad
 M_U = (metabolite in urine) metabolit mennyisége a vizeletben
 k_a = (absorption rate constant) felszívódás sebességi állandó
 k_1 = (metabolite formation rate constant) metabolit képződés sebességi állandója
 k_2 = (metabolite excretion rate constant) metabolit kiválasztás sebességi állandója
 k_3 = (elimination rate constant of unchanged drug) a nem metabolizálódott farmakon kiürülés sebességi állandója

Az egyszeri adagolás farmakokinetikája

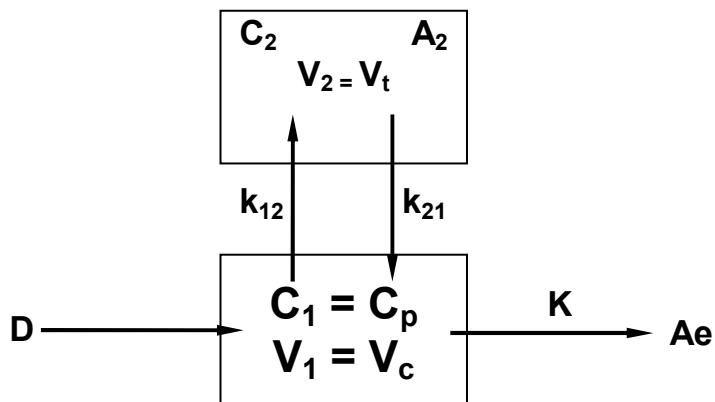
Kétkompartmentes nyitott modell

Általános koncepció



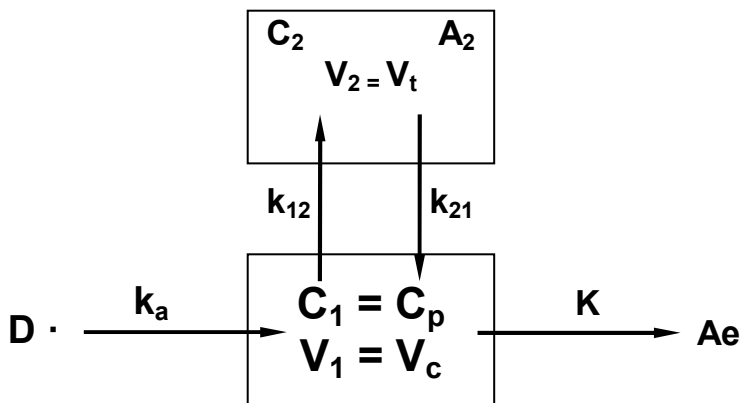
Gyors *intravaszkuláris* adagolás.

Feltételezés: a hatóanyag egésze vagy zöme változatlan formában ürül.



Extravaszkuláris adagolás.

Feltételezés: a hatóanyag egésze vagy zöme változatlan formában ürül.

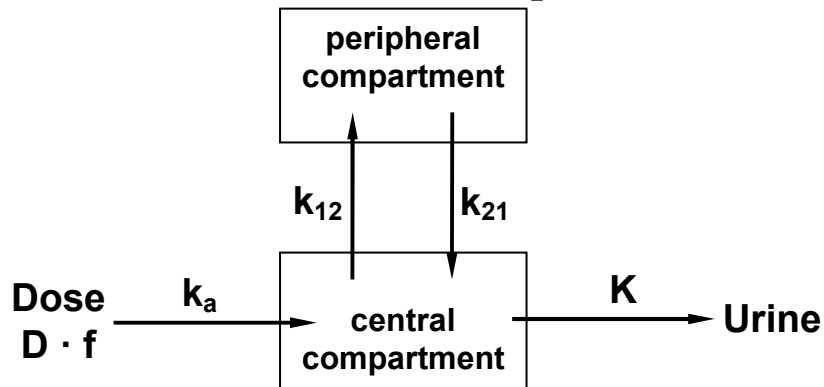


- D = (drug in body) hatóanyag a szervezetben
- K = (elimination rate constant) elimináció sebességi állandó
- Ae = (amount excreted) vizelettel változatlan formában ürült hatóanyag mennyiség
- f = (fraction absorbed) felszívódott hányad
- k_a = (absorption rate constant) felszívódás sebességi állandó
- k_{12} = (distribution rate constant from central compartment into peripheral compartment)
megoszlási sebességi állandó a centrális kompartmentból a perifériás felé
- k_{21} = (distribution rate constant from peripheral compartment into central compartment)
megoszlási sebességi állandó a perifériás kompartmentból a centrális felé
- c_1 = (concentration in central compartment) plazmakoncentráció a központi kompartmentben (c_p)
- c_2 = (concentration in peripheral compartment) plazmakoncentráció a perifériás kompartmentben
- V_1 = (volume of distribution in central compartment) a központi kompartment látszólagos megoszlási állandója (V_c)
- V_2 = (volume of distribution in peripheral compartment) a perifériás kompartment látszólagos megoszlási állandója (V_t)

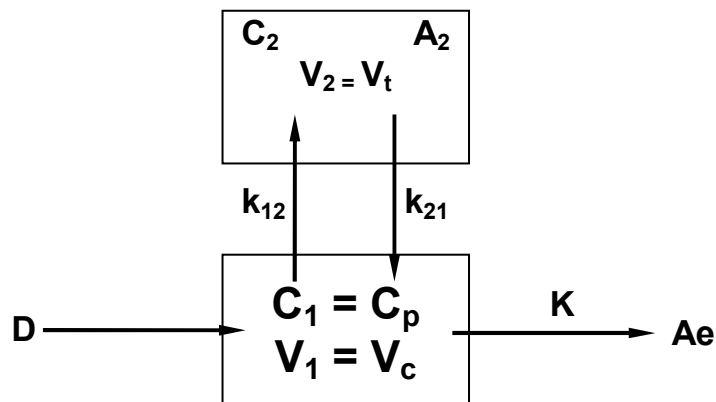
Pharmacokinetics of single dose administration

Open Two-Compartment Model

General concept



Rapid *intravascular* administration, assuming all or most of the drug is eliminated in unchanged form



Extravascular administration, assuming all or most of the drug is eliminated in unchanged form

