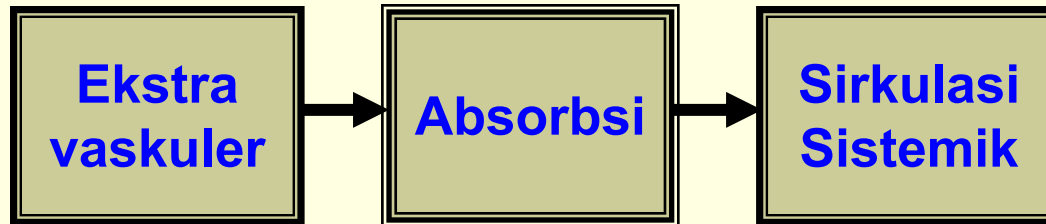


KINETIKA ABSORPSI OBAT

Pendahuluan



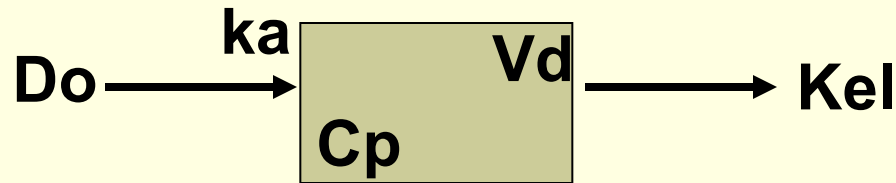
■ Mekanisme Absorpsi Obat

1. Filtrasi
2. Difusi pasif pH partisi
3. Difusi sederhana
4. Transport aktif
5. Transport pasangan ion
6. Pinositosis

■ Kinetika mekanisme absorpsi obat umumnya

Kinetika Orde 1

Kinetika Obat Model Satu Kompartemen Terbuka Peroral

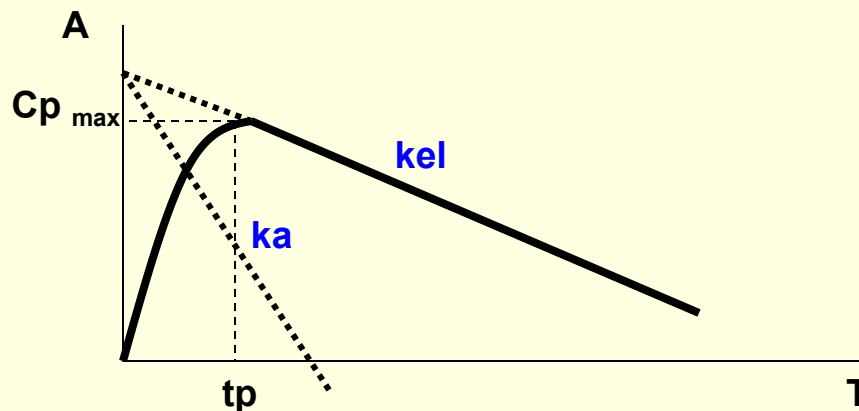
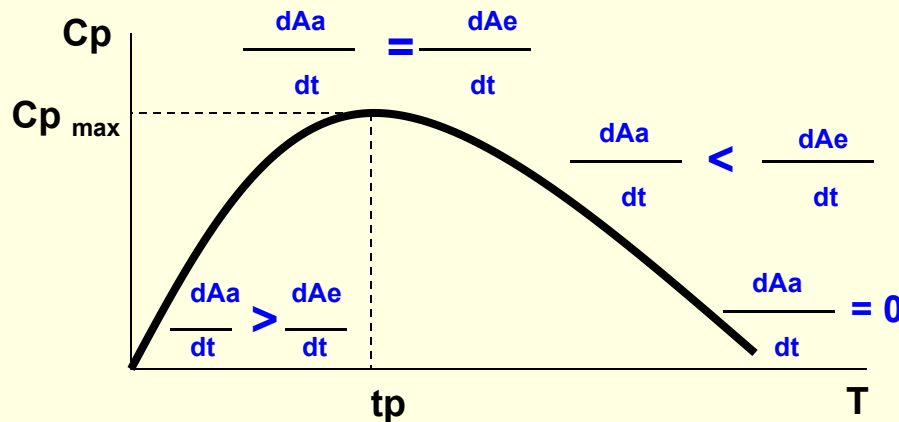


- Kecepatan perubahan jumlah obat dalam tubuh (dA_b/dt) tergantung pada kecepatan absorpsi dan kecepatan eliminasi

$$\frac{dA_b}{dt} = \frac{dD_a}{dt} - \frac{dD_e}{dt} \quad \text{atau} \quad \frac{dA_b}{dt} = \frac{dA_a}{dt} - \frac{dA_e}{dt}$$

Kadar Obat dalam Plasma

- Perubahan kadar obat sebagai fungsi waktu, menggambarkan kecepatan proses absorpsi dan eliminasi yang dapat digambarkan sbb:



$$C_p^t = A \cdot e^{-K_{el} \cdot t} - A \cdot e^{-K_a \cdot t}$$

$$C_p^t = A (e^{-K_{el} \cdot t} - e^{-K_a \cdot t})$$

$$A \neq C_{p0}$$

Kadar Obat dalam Plasma

■ Persamaan Kadar Obat dalam Plasma

$$\begin{aligned}\frac{dA_b}{dt} &= \frac{dA_a}{dt} - \frac{dA_e}{dt} \\ &= f_a \cdot k_a \cdot A_{a_t} - K_{el} \cdot A_{b_t} \\ &= f_a \cdot k_a \cdot D \cdot e^{-k_a \cdot t} - K_{el} \cdot A_{b_a} \cdot e^{-K_{el} \cdot t} \\ &= f_a \cdot k_a \cdot D \cdot e^{-k_a \cdot t} - K_{el} \cdot f_a \cdot K_a \cdot D \cdot e^{-k_a \cdot t} \cdot e^{-K_{el} \cdot t}\end{aligned}$$

$$A_{b_t} = \frac{f_a \cdot k_a \cdot D}{k_a - K_{el}} (e^{-K_{el} \cdot t} - e^{-k_a \cdot t})$$

$$C_{p_t} = \frac{f_a \cdot k_a \cdot D}{V_d(k_a - K_{el})} (e^{-K_{el} \cdot t} - e^{-k_a \cdot t}) \dots \text{jika } A = \frac{f_a \cdot k_a \cdot D}{V_d(k_a - K_{el})}, \text{ maka:}$$

$$C_{p_t} = A(e^{-K_{el} \cdot t} - e^{-k_a \cdot t})$$

Waktu Puncak Absorbsi

- Waktu untuk mencapai kadar obat dalam plasma mencapai maksimum
- Pada waktu C_p max dicapai, maka kecepatan absorpsi obat sama dengan kecepatan eliminasi obat, sehingga perubahan kadar obat = 0.

$$C_{pt} = \frac{f_a \cdot k_a \cdot D}{V_d(k_a - k_{el})} (e^{-k_{el}t} - e^{-k_a t})$$

$$\frac{dC_{pt}}{dt} = \frac{f_a \cdot k_a \cdot D}{V_d(k_a - k_{el})} (-k_{el} \cdot e^{-k_{el}t} + k_a \cdot e^{-k_a t}) = 0$$

$$(-k_{el} \cdot e^{-k_{el}t} + k_a \cdot e^{-k_a t}) = 0$$

$$\ln k_a - k_a \cdot t_p = \ln k_{el} - k_{el} \cdot t_p$$

$$t_p = \frac{\ln k_a - \ln k_{el}}{k_a - k_{el}} = \frac{\ln (k_a / k_{el})}{k_a - k_{el}}$$

- Besar t_p tidak tergantung dosis, tetapi tergantung pada besar k_a dan k_{el}

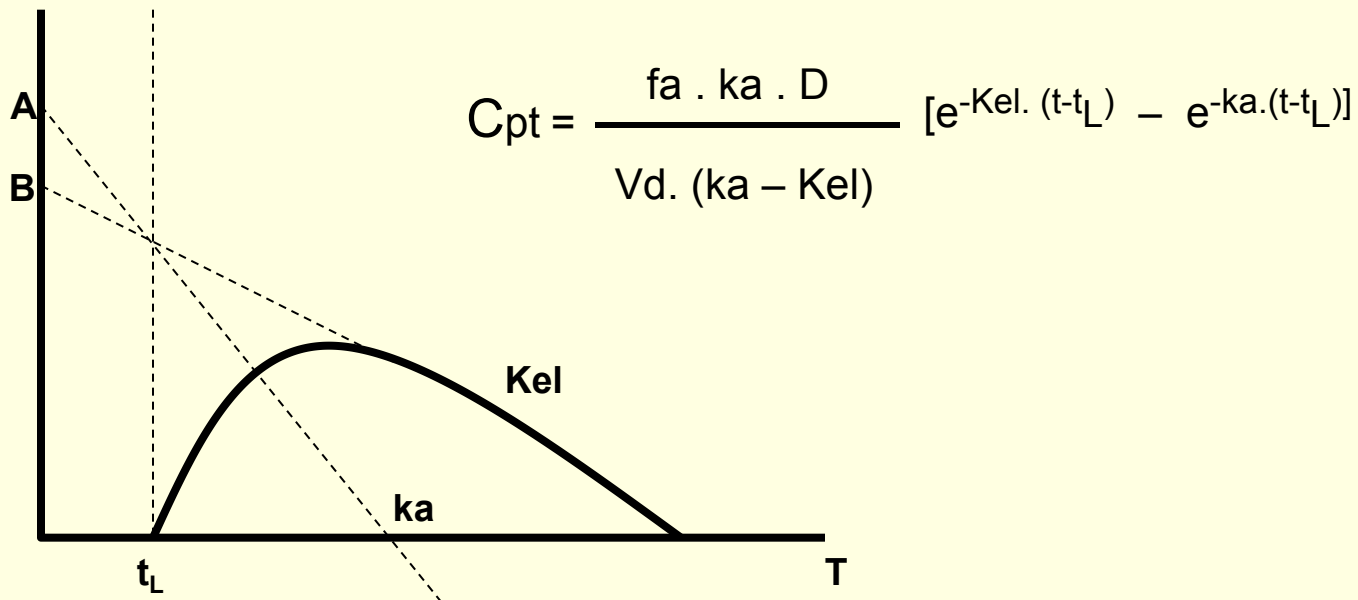
Kadar Puncak Absorpsi Obat ($C_{p_{\max}}$)

- Kadar obat maksimum darah yang dapat diabsorpsi yaitu pada waktu t_p

$$\begin{aligned} C_{p_{\max}} &= \frac{f_a \cdot k_a \cdot D}{V_d(k_a - K_{el})} (e^{-K_{el} \cdot t_p} - e^{-k_a \cdot t_p}) \\ &= A (e^{-K_{el} \cdot t_p} - e^{-k_a \cdot t_p}) \end{aligned}$$

Lag Time (t_L)

- Penundaan waktu absorpsi obat
- Penundaan absorpsi (peroral) ini dapat terjadi pada beberapa individu, disebabkan karena:
 - Faktor fisiologik (waktu pengosongan lambung, peristaltik usus)
 - Bentuk sediaan obat (larutan, padatan)
- Lag time obat berbeda dengan onset obat



Lag Time (t_L)

- Lag time obat dihitung dengan cara perpotongan dua garis residual pada sumbu x.

$$Cp_t \text{ eliminasi} = Cp_t \text{ absorpsi}$$

$$Cp_0 \text{ (eliminasi)} \cdot e^{-Kel.t} = Cp_0 \text{ (absorpsi)} \cdot e^{-ka.t}$$

$$B \cdot e^{-Kel.t} = A \cdot e^{-ka.t}$$

$$t \rightarrow t_L$$

Sehingga, mencari TL dapat dilakukan dengan menjabarkan rumus secara matematis

Metode Residual

- Jika $k_a > k_{el}$
- Jika absorpsi sudah mendekati nol (hampir tidak ada) yang ada tinggal fase eliminasi

$$C_{pt} = A (e^{-k_{el}.t} - e^{-k_a.t}) \dots\dots\dots (I)$$

$$C_{pt} = A (e^{-k_{el}.t} - 0)$$

$$C_{pt} = A \cdot e^{-k_{el}.t} \dots\dots\dots (II) \rightarrow \text{Fase eliminasi}$$

Jadi kadar obat yang diabsorpsi = $C_{p_{residu}}$

$C_{p_{residu}}$ = Kadar obat yang dieliminasi – kadar obat yang ada dalam tubuh

$$C_{p_{residu}} = I - II$$

$$= A \cdot e^{-k_{el}.t} - [A (e^{-k_{el}.t} - e^{-k_a.t})]$$

$$= A \cdot e^{-k_a.t}$$

Jadi persamaan kinetika absorpsi ditentukan dengan data $C_{p_{residu}}$

Analisa Data

- Analisa selalu dimulai dari fase eliminasi

No	T (waktu)	Cp	Cp (eliminasi)	Cp (residu) = Cp(eliminasi) - Cp
1				
2				
3				
4				
5				
.				
.				
dst				

Parameter Farmakokinetika

Parameter	Persamaan
Waktu Paruh	$\text{Eliminasi, } T_{1/2} = \frac{0,693}{K_{el}}$ $\text{Absorbsi, } T_{1/2} = \frac{0,693}{k_a}$
Volume Distribusi	$V_d = \frac{f_a \cdot K_a \cdot D}{A (k_a - K_{el})}$
AUC ^{0 - ∞}	$AUC^{0 - \infty} = \frac{f_a \cdot D}{V_d \cdot K_{el}}$
Klirens Total	$Cl_t = \frac{f_a \cdot D}{AUC^{0 - \infty}} = V_d \cdot K_{el}$

Contoh kasus :

Tablet obat A diberikan secara peroral dengan dosis 50 mg. Kadar obat dalam plasma ditetapkan secara berkala sbb.

No.	Waktu (jam)	Cp ($\mu\text{g/ml}$)
1	0	0
2	0,5	23,58
3	1,0	28,47
4	1,5	27,09
5	2,0	23,92
6	3,0	17,37
7	4,0	12,32
8	6,0	6,13
9	8,0	3,04
10	10	1,51

Analisa data tersebut jika diketahui ketersediaan hayati tablet obat A sebesar 0,8.

a. Bagaimana persamaan farmakokinetika obat A

b. Hitunglah parameter farmakokinetika obat A : $T_{1/2}$ eliminasi, $T_{1/2}$ absorpsi, V_d , CL_T , $AUC^{0-\infty}$, T_p , $C_{p_{max}}$,

Contoh kasus :

Phenitoin 200 mg diberikan secara oral pada beberapa pasien dan dipantau kadar obat dalam plasmanya. Diperoleh hasil kadar plasma rata-rata sbb:

No.	Waktu (jam)	Cp ($\mu\text{g/ml}$)
1	1	13
2	2	40
3	5	71
4	10	81
5	15	72
6	20	64
7	30	40
8	40	24
9	50	15

- gambarkan profil farmakokinetika obat dengan lengkap disertai persamaan model kompartemennya.
- Hitunglah parameter farmakokinetika obat A : C_p max, waktu puncak absorpsi dan lag time waktu absorpsi

**Terima kasih dan
Sukses selalu!!**