

FARMAKOKINETIKA DASAR

MODEL KOMPARTEMEN

apt. Chotijatun Nasriyah, M.Farm

MODEL KOMPARTEMEN

- Model kompartemen merupakan model matematika yang mengestimasi jumlah obat dalam berbagai kompartemen setelah obat dimasukkan ke dalam suatu kompartemen tertentu
- Organ yg memiliki afinitas tinggi terhadap obat ----- memiliki distribusi yg sama (hepar, ginjal, jantung, paru) ---- sebagai kompartemen sentral
- Sedangkan yg memiliki perfusi lebih rendah ---- jaringan lemak, otot, CSS ---- sebagai kompartemen perifer



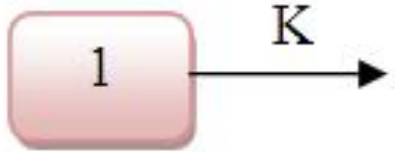
Model Kompartemen

- a) model Mammillary , meliputi :
 - kompartemen 1 dan 2 intravaskuler
 - kompartemen 1 dan 2 ekstrasvaskular
- b) model Caternary, terdiri atas kompartemen – kompartemen yang bergabung satu dengan yang lain menjadi satu deretan kompartemen
- c) model Fisiologik, didasarkan atas data anatomik dan fisiologik.

Model Kompartemen

- Model kompartemen yg lazim digunakan -----
mammillary ---- mengasumsikan eliminasi obat
terutama terjadi di dan dari kompartemen sentral

Model farmakokinetik



1. Model komp 1 terbuka, injeksi iv

Cara menggambarkan profil farmakokinetika obat di dalam tubuh ---- dg menganggap tubuh sebagai 1 sistem tunggal/satu ruang (kompartemen) yg homogen

model kompartemen satu terbuka iv menjelaskan proses obat dalam tubuh tidak mengalami absorpsi karena langsung melalui jalur vaskular sehingga obat langsung didistribusi merata



Kompartemen 1 terbuka

- Kompartemen 1 terbuka ----- mengikuti kinetika orde pertama ---- bahwa kec eliminasi obat dari tubuh setiap saat sebanding dg jumlah/kadar obat yg tersisa di dalam tubuh.
- Kinetika orde 1 ----- meski jumlah obat yg dieliminasi berubah ----- fraksi/persentase obat yg dieliminasi dari tubuh tetap setiap saat

Contoh

- Jika obat yg dieliminasi mengikuti orde 1 diberikan dosis 1000 mg maka jumlah dan fraksi obat sbb:

t pemberian obat (jam)	Jumlah obat dalam tubuh (mg)	Jumlah obat dieliminasi (mg)	Fraksi obat
0	1000	0	0
1	900	100	0,1
2	810	90	0,1
3	729	81	0,1
4	656	73	0,1

- Jika obat yg dieliminasi mengikuti orde 0 (nol) maka jumlah obat yg dieliminasi tetap dan tidak tergantung jumlah obat yg tersisa dalam tubuh, namun fraksi obat berubah ----- semakin lama akan semakin besar

Contoh :

t pemberian obat (jam)	Jumlah obat dalam tubuh (mg)	Jumlah obat dieliminasi (mg)	Fraksi obat
0	1000	0	0
1	900	100	0,1
2	800	100	0,11
3	700	100	0,13
4	600	100	0,14

Parameter

➤ Pemberian I.V dengan dosis tunggal diperoleh persamaan :

✓ $C_t = C_0 \cdot e^{-k \cdot t}$

$\ln C_t = \ln C_0 - k \cdot t$

✓ $V_d = D_{iv}/C_0$

✓ $t_{1/2} \text{ eliminasi} = 0,693/k$

✓ $AUC = C_0/k$

✓ $CL = D_{iv}/AUC$

✓ $t_{1/2} \text{ el} = 0,693 \cdot V_d/CL$

Keterangan:

- C_0 = kadar obat dalam darah pada waktu $t=0$
- k = kecepatan eliminasi
- V_d = volume distribusi --- vol obat terdistribusi
- D = jumlah obat yg masuk dalam tubuh
- $t_{1/2}$ = waktu paruh eliminasi
- AUC = luas daerah dibawah kurva
- CL = klirens ---- vol darah yang dibersihkan dari obat

Parameter Farmakokinetik

► **Kompartemen 1 i.v**

- Hanya fase eliminasi

1) **ke (konstanta eliminasi)**

$$-ke = b \quad (/jam)$$

2) **Cp0 (konsentrasi plasma wkt 0)**

$$Cp0 = \text{anti Ln } a \quad (mg/L)$$

3) **t 1/2 (waktu paruh eliminasi)**

$$t_{1/2} = 0,693/ke \quad (jam)$$

4) **Vd (vol distribusi)**

$$Vd = D0/Cp0 \text{ atau } Vd = D0/(k.AUC) \quad (L)$$

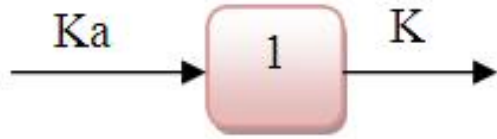
5) **AUC (area under curve)**

$$AUC = Cp0/ke \quad (mg.jam/L)$$

6) **Cl (klirens)**

$$Cl = Vd.ke \text{ atau } Cl = D0/AUC \quad (L/jam)$$

Model farmakokinetik



2. Model komp 1 terbuka, dengan absorpsi

model kompartemen satu terbuka ekstrasvaskular (dengan absorpsi) menjelaskan bahwa tubuh dianggap memiliki 1 ruang yakni kompartemen sentral dimana obat melalui proses distribusi yg sangat cepat ke jaringan sehingga proses distribusi dianggap tidak ada

Parameter

- Persamaan yang menjelaskan perubahan kadar obat dalam darah (ekstravaskuler):

- ✓
$$C_t = \frac{ka.F.Dev}{Vd.(ka-k)} (e^{-k.t} - e^{-ka.t})$$

misal jika : $\frac{ka.F.Dev}{Vd.(ka-k)} = I$ sehingga diperoleh persamaan, sbb:

$$C_t = I. e^{-k.t} - I e^{-ka.t}$$

- ✓ $T_{maks} = \ln.ka - \ln.k/ka-k$

- ✓ $C_{maks} = \frac{F.Dev}{Vd} . e^{-k.T_{maks}}$

- ✓ $Vd = F.Dev/k.AUC$

- ✓ $CL = F.Dev/AUC$

Keterangan:

- C_t = kadar obat dalam darah pada tiap wktu
- k = kecepatan (absorpsi, eliminasi)
- I = intersep (titik potong) garis
- F = ketersediaan hayati

$$t_{1/2} \text{ eliminasi} = 0,693/k$$

Parameter Farmakokinetik

➤ **Kompartemen 1 e.v**

➤ Persm farmakokinetik: $C_p = B \cdot e^{-k \cdot t} - A \cdot e^{-k_a \cdot t}$

dimana : A = intersep sumbu Y fase absorpsi

B = intersep sumbu Y fase eliminasi

— Fase absorpsi

$$k_a = -b \text{ (slope pd fase absorpsi)}$$

$$t_{1/2 a} = 0,693/k_a$$

- Fase eliminasi

$$k_e = -b \text{ (slope pd fase eliminasi)}$$

$$t_{1/2 e} = 0,693/k_e$$

$$Cl_{tot} = V_d \cdot k_e$$

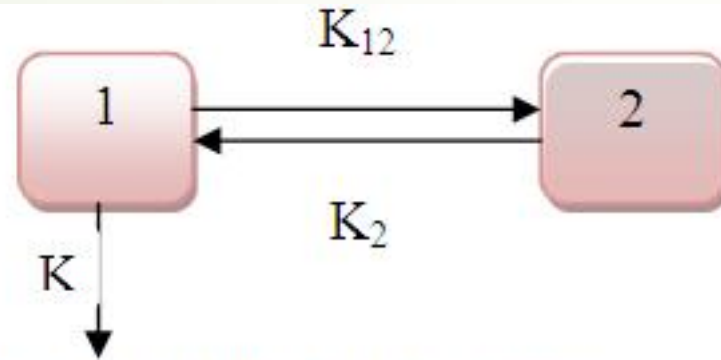
$$T_{max} = \ln(k_a/k_e) / k_a - k_e$$

$$C_{p \max} = C_{p0} (e^{-k_e \cdot t_{max}} - e^{-k_a \cdot t_{max}})$$

$$V_d = D_o \cdot F / k_e \cdot AUC \text{ atau } Cl_{tot} / k_e$$

$$AUC = (B/k_e) - (A/k_a)$$

Model farmakokinetik



3. Model komp 2 terbuka, injeksi i.v

model kompartemen dua iv ini tubuh tidak mengalami fase absorpsi dan dianggap memiliki 2 ruang/kompartemen yakni kompartemen sentral (1) dan perifer (2) sehingga obat akan terdistribusi dari kompartemen sentral ke kompartemen perifer (k_{12}) dan sebaliknya obat akan terdistribusi dari kompartemen perifer ke sentral (k_{21})



Parameter Farmakokinetik

► **Kompartemen 2 i.v**

✓ fase distribusi + eliminasi jadi persamaan yg diperoleh :

✓ $C_s = A \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B \cdot e^{-\beta \cdot t}$

dimana, $A = \frac{D_{iv} (\alpha - k_{21})}{V_s (\alpha - \beta)}$

$$B = \frac{D_{iv} (k_{21} - \beta)}{V_s (\alpha - \beta)}$$

Dimana,

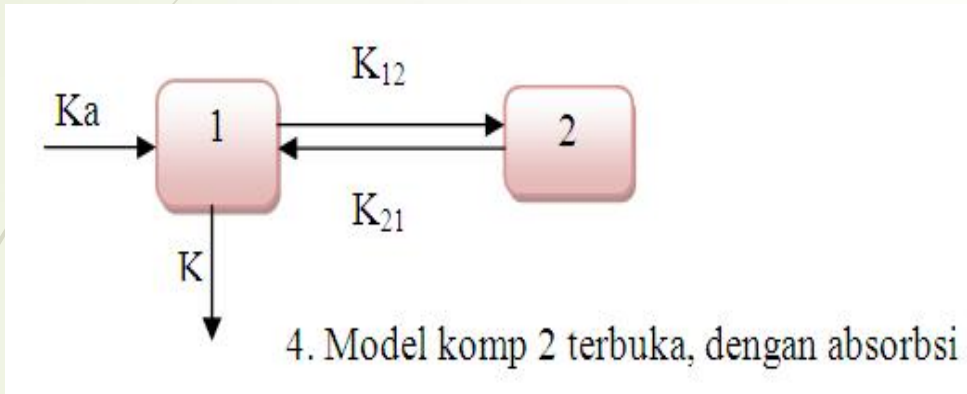
harga A; B; α ; β didapat dari metode residual antara kadar obat dalam darah (C_s) terhadap waktu

B = intersep pada sumbu y fase eliminasi, dengan slope β

A = intersep sumbu y garis residual, dengan slope α

✓ $t_{1/2} \text{ eliminasi} = 0,693 / \beta$

Model farmakokinetik



model kompartemen dua ekstrasvaskular ini tubuh dianggap memiliki 2 ruang/kompartemen yakni kompartemen sentral (1) dan perifer (2) sehingga obat akan terdistribusi dari kompartemen sentral ke kompartemen perifer (k_{12}) dan sebaliknya obat akan terdistribusi dari kompartemen perifer ke sentral (k_{21})



Parameter Farmakokinetik

► **Kompartemen 2 e.v**

✓ Fase distribusi + eliminasi – absorpsi, jadi diperoleh persamaan

✓ $C_s = A.e^{-\alpha t} + B.e^{-\beta t} - C.e^{-k_a t}$

dimana : C_s = kadar obat dlm darah

C = intersep pd sumbu y ketika garis fase absorpsi (dg slope k_a)

A = intersep pd sumbu y ketika garis fase distribusi (dg slope α)

B = intersep pd sumbu y ketika garis fase eliminasi (dg slope β)

C_{max} = kadar maks dlm darah

t_{max} = wkt dimana kadar mencapai kadar max

Dbt = jml obat dlm darah persatuan wkt, dg rumus $Dbt = C_s \times V_d \text{ area}$ (mg/L)

1) Fase absorpsi :

$$T_{max} = \ln(k_a/\alpha) / k_a - \alpha$$

$$AUC = A/\alpha + B/\beta - C/k_a$$

$$C_{max} = A.e^{-\alpha.t_{max}} + B.e^{-\beta.t_{max}} + C.e^{-k_a.t_{max}}$$

Parameter Farmakokinetik

2) Fase distribusi :

$$k_{12} = \frac{AB(\beta - \alpha)^2}{(A+B)(A\beta + B\alpha)}$$

$$k_{21} = \frac{A\beta + B\alpha}{A+B}$$

$$k = \frac{\alpha \cdot \beta}{k_{21}}$$

$$V_d \text{ area} = \frac{Cl}{\beta}$$

$$V_s = \frac{F \cdot \text{Dev}}{k_e \cdot \text{AUC}}$$

$$V_p = \frac{V_s \cdot k_{12}}{k_{21}}$$

$$V_{dss} = V_s + \left(\frac{k_{12}}{k_{21}} \cdot V_s \right)$$

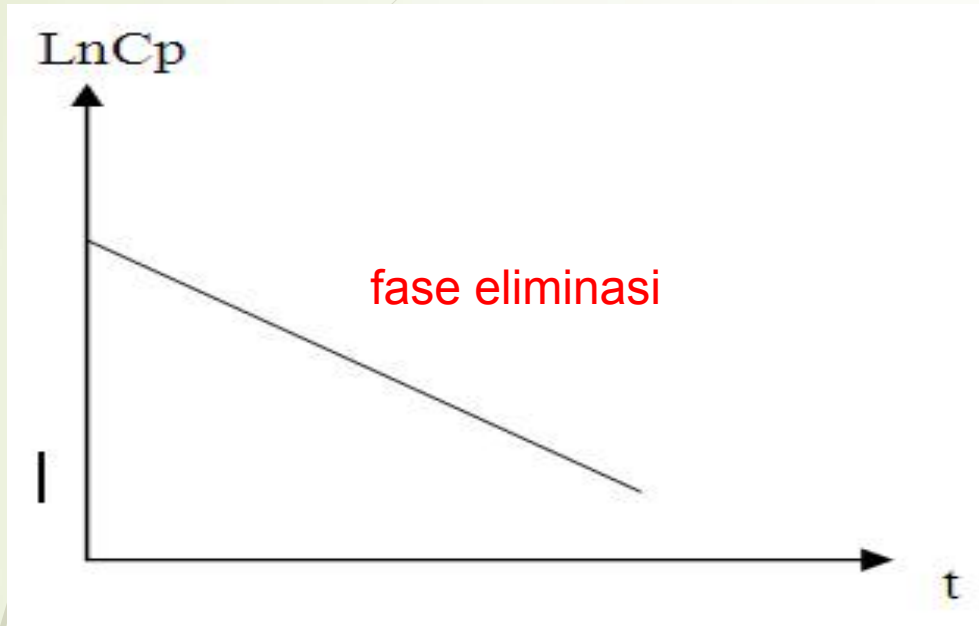
3) Fase eliminasi

$$t_{1/2 \text{ el}} = \frac{0,693}{\beta}$$

$$Cl = \frac{F \cdot \text{Dev}}{\text{AUC}}$$

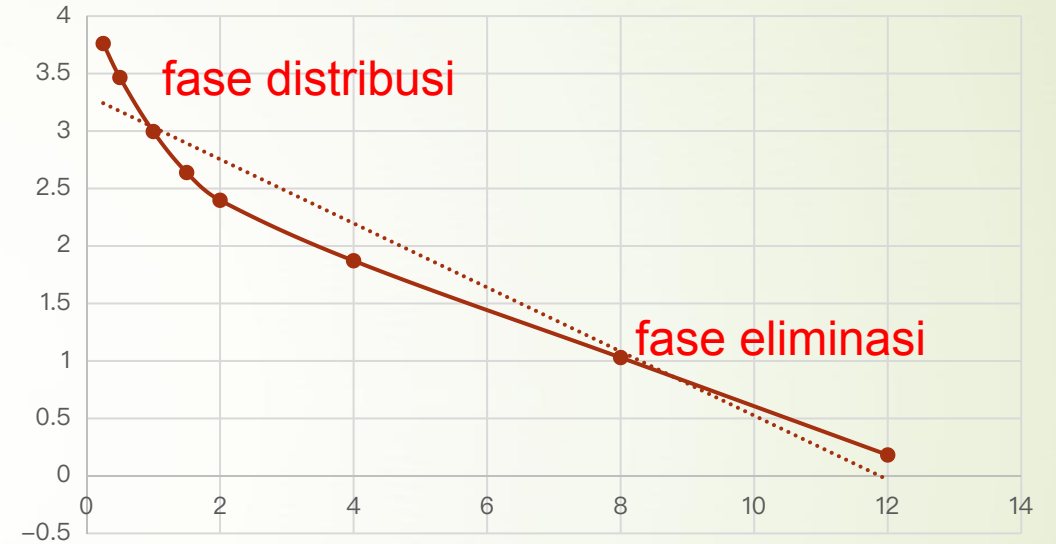
Kurva model kompartemen

i)



ket: dari kurva (i) diatas merupakan model terdapat 1 fase saja yakni fase eliminasi

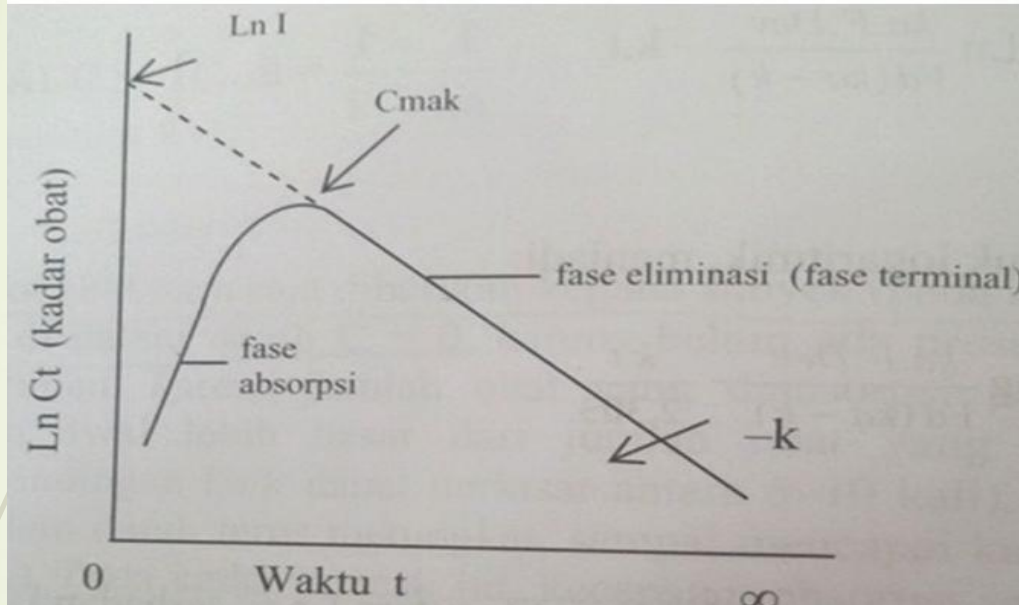
ii)



kompartemen 1 intravaskular, hanya

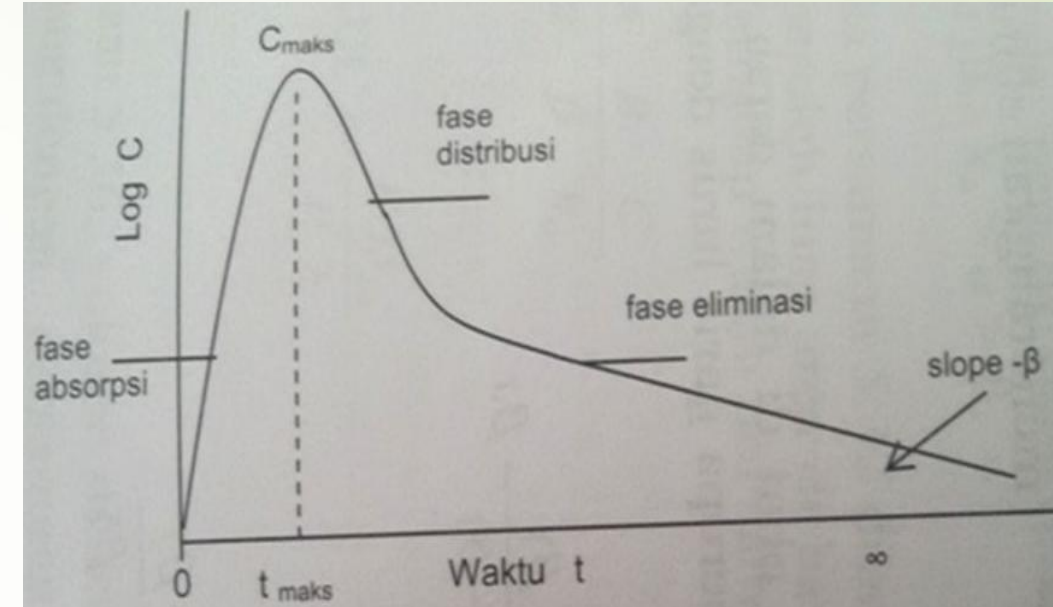
Kurva model kompartemen

iii)



ket: kurva (iii) merupakan model kompartemen 1 **absorpsi** dan eliminasi

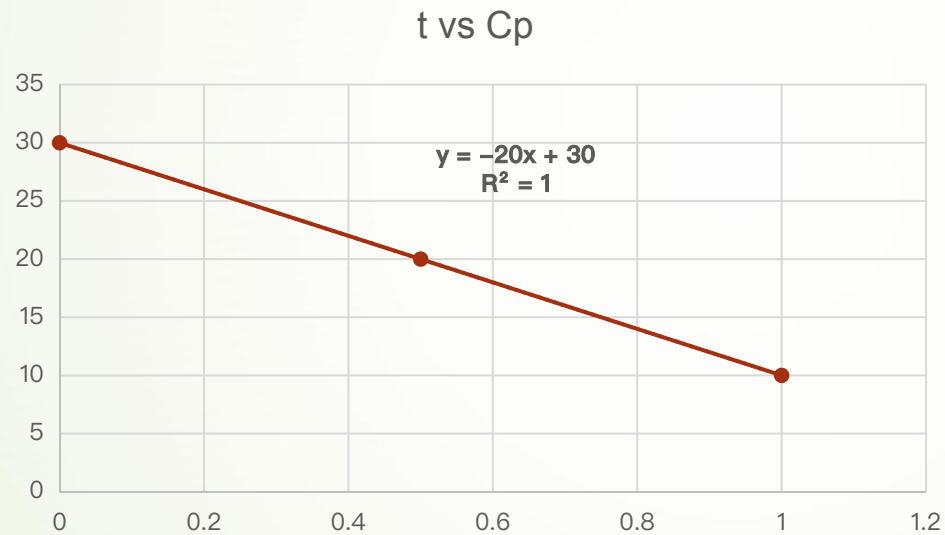
iv)



ekstravaskular, terdapat 2 fase yakni fase

Orde Reaksi

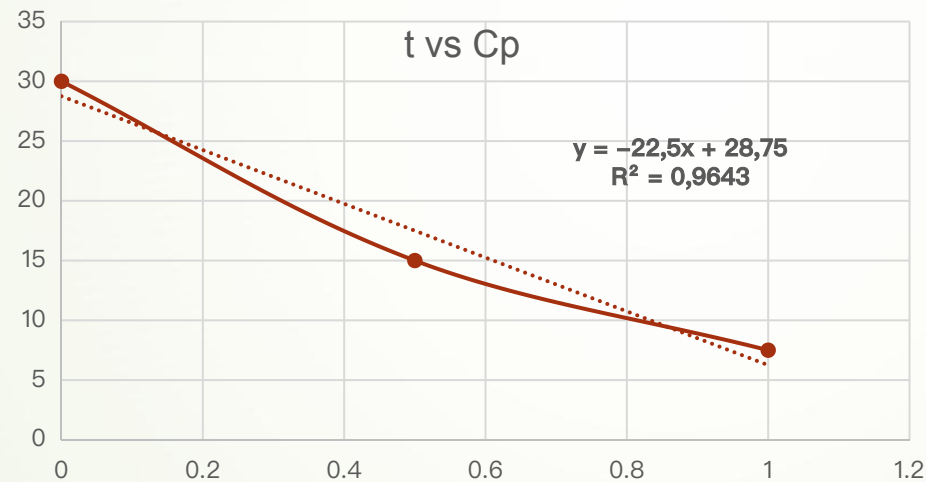
a) Orde 0 ----- obat dianggap memiliki laju distribusi yang sangat cepat



$$C_p = -kt + C_{p0}$$

Orde Reaksi

b) Orde 1 ----- bahwa jumlah obat yang hilang sebanding dengan jumlah obat yang tersisa



$$\ln C_p = -kt + \ln C_{p0}$$

Parameter Farmakokinetik

Parameter farmakokinetik dibagi menjadi:

1) **Parameter primer**, meliputi:

- a) Clearance (**Cl**) menunjukkan berapa banyak urin yang dikeluarkan per waktu / kemampuan mengeliminasi (satunya: volume/waktu)
- b) Volume distribusi (**Vd**) menggambarkan volume teoritis dimana obat terdistribusi pada plasma darah
- c) Tetapan Kecepatan absorpsi (**Ka**) dipengaruhi oleh enzim, luas permukaan, filum dan fisiologi usus

2) **Parameter sekunder**,

- a) waktu paruh ($t_{1/2}$), jika terjadi gangguan pada ginjal yang menyebabkan clearance terganggu maka waktu paruh juga terpengaruh

3) **Parameter turunan**,

parameter ini dipengaruhi oleh parameter primer, sekunder maupun besaran lainnya, contoh *Area Under Curve* (**AUC**) yang dipengaruhi oleh Clearance

Jika fungsi eliminasi turun maka AUC akan naik dan sebaliknya.



TERIMA KASIH