

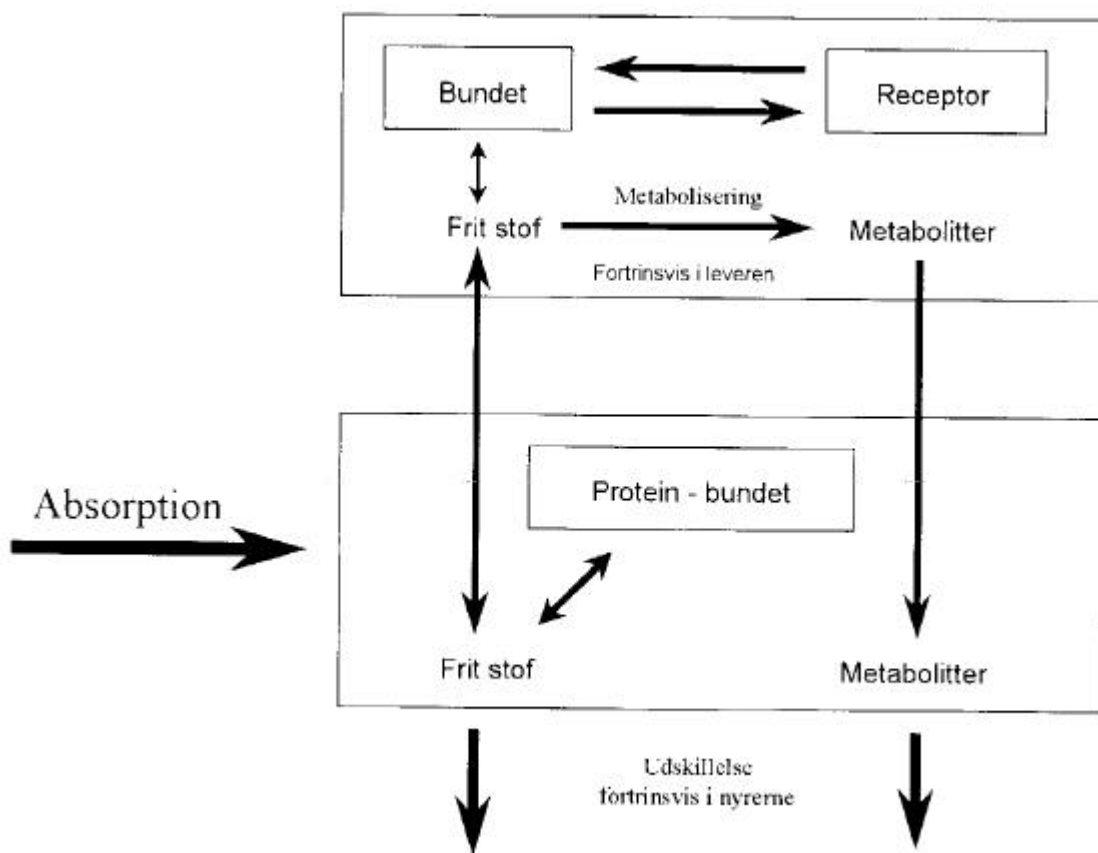
## VII. FARMAKOKINETIK

(Sven Edelfors)

Doseringen af et lægemiddel er i hvert enkelt tilfælde et lægeligt skøn, der udspringer af en syntese af lægens kliniske erfaring og teoretiske viden, herunder indsigt i farmakokinetik, selvom man benytter doseringsanvisningerne i Lægeforeningens Medicinfortegnelse eller lignende. Også disse doseringer baseres imidlertid også på farmakokinetisk viden og de anbefalede doseringsintervaller har ofte relation til lægemidlernes halveringstid i organismen.

Farmakokinetik er den gren af farmakologien, der beskæftiger sig med beskrivelsen af de mange processer, som tilsammen udgør lægemidlers skæbne i organismen. Farmakokinetikken beskriver kort sagt alt det, organismen "gør" ved et lægemiddel..

Rent skematisk kan farmakokinetikken anskueliggøres ved Brodie-Gillettes kassemodel (Fig.1).



ABSORPTIONEN omfatter alle de processer, der bringer stoffet fra applikationsstedet over i det systemiske kredsløb, hvorfra det kan fordeles i resten af organismen.

FORDELINGEN omfatter alle de transportprocesser, der spreder lægemidlet ud over større eller mindre dele af organismens vand- og/eller lipidfase, organer, celler osv.

ELIMINATIONEN omfatter alle de processer, der fjerner stoffet i den aktive form fra organismen. Eliminationen omfatter biotransformationsreaktioner og ekskretions- processer.

### **Fordeling og elimination forløber ligeså snart absorptionen er begyndt.**

På grundlag af dette system kan man ved hjælp af eksperimenter, modelbeskrivelser og den dermed forbundne matematik kortlægge lægemidlers skæbne i organismen. Ved hjælp af kassemodellen (fig.1) kan man beskrive de forandringer, der kendetegner et stofs skæbne i organismen. Hastigheden, hvormed en forskydning (symboliseret ved en pil i modellen) sker, kan for de fleste lægemidler beskrives ved hjælp af en hastighedskonstant. Det er nemlig erfaringen, at de fleste farmakokinetiske processer inden for visse grænser er

#### **reaktioner af første orden.**

Disse beskrives matematisk ved ligningen:

$$\frac{dX}{dt} = -K \cdot X$$

Ved en første ordens proces er koncentrationsændringen således ligefrem proportional med koncentrationen af den del af stoffet, der er tilgængelig for den pågældende proces.

Absorptionen og den efterfølgende fordeling er for praktisk taget alle lægemidler en passiv diffusionsproces, der følger Fick lov:

$$\frac{dM}{dt} = -K \frac{dC}{dx}$$

hvor  $dM/dt$  udtrykker stoftransporten per tid,  $dC/dx$  er koncentrationsgradienten over membranens tykkelse og  $K$  er en konstant. For praktiske formål kan ligningen ved absorption simplificeres til:

$$\frac{dC}{dt} = -k_a \cdot C$$

hvor  $dC/dt$  er koncentrationsændringen per tid og  $C$  er den lokale stofkoncentrationen.

**Absorptionshastighedskonstanten  $k_a$  angiver den brøkdelt af den applicerede stofmængde, der optages per tidsenhed.**

Ved eliminationen kan koncentrationsændringerne tilsvarende udtrykkes ved:

$$\frac{dC}{dt} = -k_e \cdot C$$

**Eliminationshastighedskonstanten  $k_e$  angiver den brøkdelen af den i organismen tilbageværende stofmængde, der elimineres per tidsenhed**

Når absorptionsfasen er overstået kan de tidsmæssige ændringer i lægemiddel-koncentrationen ofte tilnærmes med en ret linje i et semilogaritmisk diagram, såvel i en 10tals logaritmisk afbildning (Fig.2) som i en afbildning med naturlig logaritme. I sidstnævnte tilfælde vil den rette linjes hældning være  $-k_e$ .

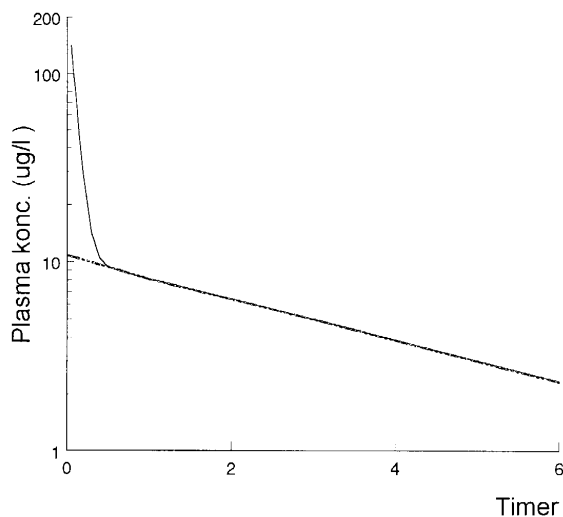


Fig. 2. Plasmakoncentrationen ( $\ln C_{pl}$ ) som funktion af tiden for et lægemiddel, der elimineres i et første ordens reaktionssystem.

Matematisk kan den rette linjes ligning beskrives med:

$$C_t = C_0 \cdot e^{-k_e t} \quad \text{eller} \quad \ln C_t - \ln C_0 = -k_e \cdot t$$

Denne ligning gælder **kun** hvis eliminationen sker efter 1. ordens kinetik. Ved højere stofkoncentrationer kan der indtræde mætningskinetik (blandet 0.- og 1. ordens kinetik, der ved højere koncentrationer kan overgå til ren 0. ordens kinetik, dvs. **samme mængde** stof omsat per tid). Eksempler herpå er etanol, phenytoin og acetylsalicylsyre (salicylatet).

## ABSORPTION

Ved intravenøs (i.v.) injektion er absorptionen pr definition fuldstændig og ved subkutan (s.c.) og intramuskulær (i.m.) injektion er den almindeligvis fuldstændig. Ved peroral (p.o.) administration er det undertiden kun en del af dosis, der bliver absorberet, og af det der absorberes, vil en større eller mindre del blive omdannet ved passage af tarmslimhinde (eks: ethinylestradiol) og især i leveren. Fænomenet kaldes **First pass effect**.

Den brøkdelen af en dosis, der efter peroral administration optages i tarmen, benævnes **Absorptionsfraktionen**. Den brøkdelen af en dosis, der efter peroral administration når det systemiske kredsløb i aktiv form, angiver stoffets **Biotilgængelighed**, symboliseret ved **F**.

Hvis plasmakoncentrationen afbildes som funktion af tiden i et dobbeltaritmisk diagram, fås kurveforløb som angivet i fig.3. Arealet under kurverne (**AUC**) angiver hvor meget af stoffet, der absorberes. For et givet præparat kan **F** beregnes ud fra forholdet mellem AUC efter henholdsvis peroral og intravenøs administration:

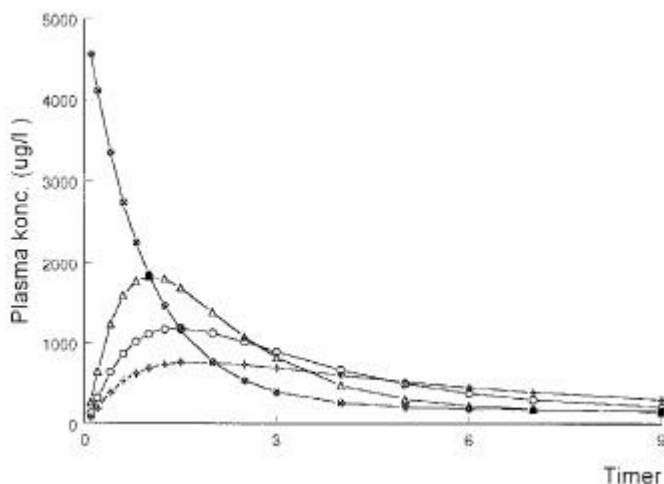


Fig.3. Plasmakoncentrationskurverne efter henh. intravenøs (udfyldte cirkler), intramuskulær (trekanter), subkutan (åbne cirkler) og peroral (krydser) administration af samme dosis af et lægemiddel. Biotilgængeligheden  $F$  er i alle tilfælde 1 og derfor er de integrerede arealer under graferne ens.

$$F = \frac{AUC_{p.o.}}{AUC_{i.v.}}$$

Hvis absorptionen fra mave-tarmkanalen er fuldstændig ved peroral administration af et lægemiddel og der ikke er nogen first pass effekt, vil arealerne under den perorale og intravenøse kurve være lige store. Såfremt kun halvdelen af den peroralt administrerede dosis når det systemiske kredsløb, bliver  $AUC_{p.o.}$  halvt så stort som  $AUC_{i.v.}$  osv. Ifølge definitionen kan  $F$  således antage værdier mellem 0 og 1.0.

## FORDELING.

Når absorptionen og fordelingen er overstået, er forholdet mellem plasmakoncentrationen og koncentrationerne i de forskellige væv konstant. Koncentrationen i de forskellige væv kan naturligvis være forskellig. Anvendes kassemodellen (Fig.1) som beregningsmodel, samles de væv beregningsmæssigt, der har tilnærmelsesvis samme koncentration i et såkaldt kompartment.

**Ved et kompartment forstås alle de områder af organismen, hvor koncentrationen af stoffet er tilnærmelsesvis identisk.**

**En-kompartiment systemet:** Efterhånden som et lægemiddel absorberes sker der en fordeling til vævene. Hvis fordelingsfasen (fra  $t = 0$  til afslutningen af den krumme del af kurven) afsluttes hurtigt i forhold til eliminationsfasen (Fig.2), kan samspillet mellem organisme og lægemiddel ofte beskrives ud fra en-kompartiment model (Fig.4).

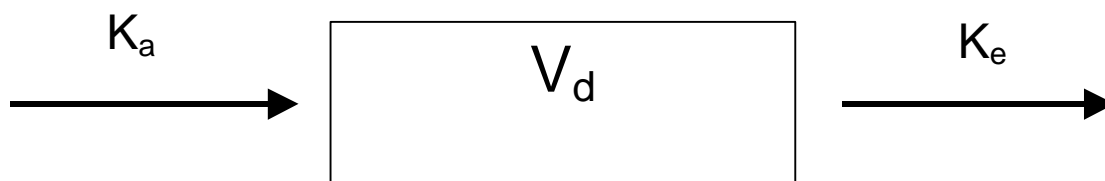


Fig.4. En-kompartiment model

Under eliminationsfasen kan den totale mængde  $M$  af lægemidlet i organismen til tiden  $t$  udtrykkes i forhold til plasmakoncentrationen  $C_{pl}$ :

$$M_t = V_d \cdot C_{pl_t}$$

hvor  $V_d$  kaldes stoffets **tilsyneladende fordelingsrum**.

**Det tilsyneladende fordelingsrum er det fiktive volumen, lægemidlet fordeles over, hvis koncentrationen i hele dette volumen er den samme som plasmakoncentrationen.**

Ved at dividere legemsvægten op i  $V_d$  fås det relative fordelingsrum i for eksempel liter per kg.

Det beregnede fordelingsrum kan overskride organismens samlede volumen adskillige gange hvis lægemidlet for eksempel bindes i fedtvæv. Teoretisk kan fordelingsrummet bestemmes ved at indgive en enkelt i.v. dosis. Afbildes plasmakoncentrationskurven som funktion af tiden i et semilogaritmisk diagram, kan plasmakoncentrationen til  $t = 0$  aflæses på Y-aksen ved ekstrapolation (Fig.2). Fordelingsrummet beregnes fra formelen:

$$V_d \cdot C_{pl_0} = D \times F$$

hvor  $D$  står for den indgivne dosis.

**To-kompartiment systemet:** Hvis fordelingen forløber som i fig.4, hvor fordelingsfasen beskrives af længere varighed end i Fig.2, må samspillet mellem lægemidlet og organismen beskrives med en to-kompartiment model (Fig. 5 og 6).

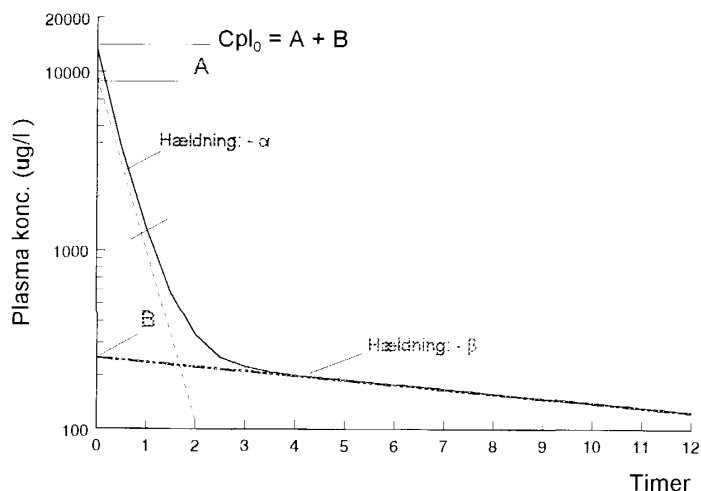


Fig. 5. Forløbet af plasmakoncentrationen efter enkelt intravenøs dosis af et lægemiddel, der fordeles langsomt (to-kompartiment).

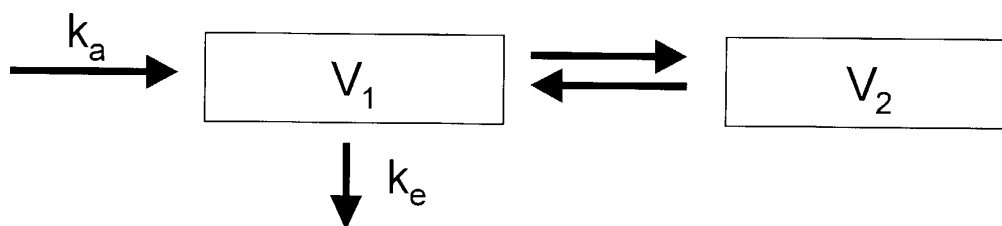


Fig. 6. To-kompartiment model

Under absorptionen af lægemidlet sker der ikke blot en elimination, men også en transport af lægemiddel fra  $V_1$  til  $V_2$ . Eliminationsprocesserne vil efterhånden sænke lægemiddelkoncentrationen i  $V_1$  så meget, at koncentrationen i  $V_2$  er blevet højere. Derfor transporteres lægemidlet nu fra  $V_2$  til  $V_1$ , hvorfra eliminationen foregår. Det er derfor kun den sidste rette del af plasmakurven, der er en ren eliminationsfase. Hvis man beregner  $V_d$  fra en plasmakoncentration aflæst ved ekstrapolation af første del af kurven, får man en værdi, der er for lille (i virkeligheden svarende til  $V_1$ ), og hvis man beregner  $V_d$  ud fra en plasmakoncentration, der er fundet ved ekstrapolation af den sidste, retliniede del af kurven, får man en for stor værdi.  $V_d$  kan altså kun bestemmes indirekte. Den sidste rette del af det semilogaritmiske kurveforløb er den rene eliminations- fase. Hældningen for denne kaldes  $\beta$ . Denne konstant er ikke identisk med eliminationshastighedskonstanten  $k_e$ .

**Plasmaproteinbinding:** De fleste lægemidler er i større eller mindre udstrækning bundet til plasmaproteiner, som også findes i interstitielrummet om end i lavere koncentration end i plasma. Plasmaproteinbindingen influerer ligesom bindinger i den øvrige del af organismen på fordelingen og dermed på et stofs kinetik. Uanset dette er det normalt i kinetiske beregninger den totale plasmakoncentration, inklusivt det til plasmaproteiner bundne lægemiddel, der benyttes.

Plasmaproteinbindingsgraden af et stof kan mindskes, hvis to stoffer konkurrerer om bindingsstederne, derved øges den fri koncentration af stoffet. Når den mindskede plasmaproteinbindingsgrad kun sjældent får kliniske konsekvenser, hænger det sammen med, at et lægemiddel, der frigøres fra plasmaproteinbindingen, fordeles sig over hele organismen, således at den momentane stigning i plasmakoncentrationen af frit lægemiddel bliver beskeden. Derudover vil en øget fri fraktion af lægemidlet øge dets elimination.

## ELIMINATION.

**Biologisk halveringstid:** I de tilfælde, hvor lægemidlet fordeles hurtigt, kan samspillet som tidligere nævnt beskrives udfra en en-kompartiment model (fig. 2 og 3). Under disse omstændigheder kan eliminationshastigheden udtrykkes ved eliminations-hastighedskonstanten  $k_e$ . Imidlertid foretrækker man ofte at angive hastigheden af eliminationen ved den **biologiske halveringstid**  $t_{1/2}$ . Det er den tid, det tager organismen at eliminere halvdelen af den tilbageværende stofmængde og den kan findes ved hjælp af den semilogaritmiske afbildning af plasmakonzentrationens tidsafhængighed.  $t_{1/2}$  og  $k_e$  er matematisk forbundne:

$$\ln 2 = k_e \cdot t_{1/2} \Rightarrow t_{1/2} = \frac{0,693}{k_e}$$

Foregår fordelingen i et to-kompartiment system, kan eliminationshastigheden beskrives ved  $\beta$ , der er mindre end  $k_e$ . Halveringstiden kan beregnes udfra:

$$\ln 2 = \beta \cdot t_{1/2}$$

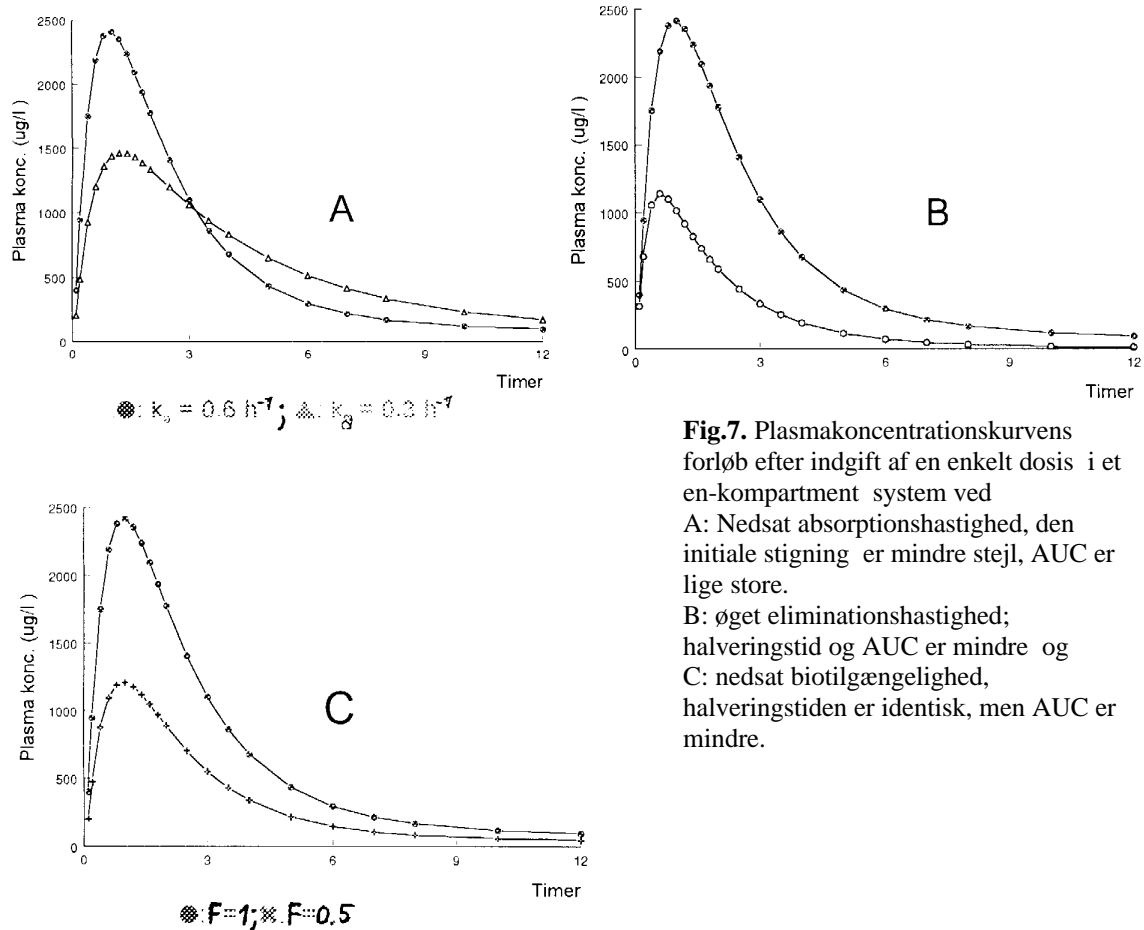
**Clearance:** I farmakokinetikken anvendes begrebet den **totale clearance** ( $Cl_{total}$ ), der er summen af den renale clearance ( $Cl_{ren}$ ) plus eventuel metabolisk clearance  $Cl_{(met)}$ . Clearancebegrebet er normalt knyttet til nyrefunktionen, hvor clearance udtrykker det plasmavolumen, der "renses" per tidsenhed. Overføres clearance begrebet til farma- kokinetikken ændres dette til den del af fordelingsrummet, der "renses" per tidsenhed af **alle** ekskretionsmekanismerne. Clearance er fundamentalt i farmakokinetikken fordi clearance er en fysisk realitet, modsat fordelingsvoluminet. Clearance nedsættes således ved nedsat gennemblødning af nyrerne og ved nedsat metabolisme (lever cirrhose).

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

Clearance kan også beskrives under anvendelse af AUC:

$$Cl_{total} \cdot AUC = D \cdot F$$

Forløbet i plasmakoncentrationen efter en enkelt dosis er således bestemt af absorptionshastigheden, absorptionsfraktionen, det tilsyneladende fordelingsrum og eliminationshastigheden. Fig.7 viser nogle beregnede plasmakoncentrationer, der demonstrerer, hvorledes en ændring i  $k_a$ ,  $k_e$ , og  $F$  influerer på forløbet i et en-kompartiment system.



**Fig.7.** Plasmakoncentrationskurvens forløb efter indgift af en enkelt dosis i et en-kompartiment system ved  
A: Nedsat absorptionshastighed, den initiale stigning er mindre stejl, AUC er lige store.  
B: øget eliminationshastighed; halveringstid og AUC er mindre og  
C: nedsat biotilgængelighed, halveringstiden er identisk, men AUC er mindre.

#### GENTAGEN DOSERING (STEADY STATE)

Ved gentagen dosering vil plasmakoncentrationen stige i begyndelsen, indtil der efter et antal doser indtræder en ligevægtskoncentration, kaldet steady state. Principielt ses steady state når indgift og elimination er lige store. Hvis der indgives lige store doser med lige store intervaller, er tidspunktet for indtræden af steady state udelukkende bestemt af clearance og ved konstant fordelingsvolumen af halveringstiden. Ved gentagen dosering kan det beregnes at 75% af steady state koncentrationen af et lægemiddel nås efter 2 halveringstider og 98,5% (i praksis 100%) nås efter 6 halveringstider.

I steady state situationen er den optagne og udskilte stofmængde lige store:

$$\frac{M}{T} = C_{ss} \cdot Cl_{total} \quad \text{eller} \quad C_{ss} = \frac{M}{T \cdot Cl_{total}}$$

hvor "M/T" er dosis per tid og  $C_{ss}$  er steady state koncentrationen af lægemidlet. Normalt administreres et stof ikke ved infusion, men ved gentagne doseringer. Hvis døgndosis ved infusion i stedet gives som gentagne, lige store doser (D) med lige store tidsintervaller ( $\tau$ ) og biotilgængelighed (F) omdannes udtrykket til:

$$C_{ss} = \frac{D \cdot F}{t \cdot Cl_{total}}$$

For et en-kompartiment system kan  $Cl_{total}$  erstattes med  $V_d \cdot k_e$  og  $k_e$  med  $0,693/t_{1/2}$ . Ligningen ændres derved til:

$$C_{ss} = \frac{D \cdot F \cdot t_{1/2}}{t \cdot V_d \cdot 0,693}$$

Denne formel kaldes **van Rossums** formel.

Som det demonstreres i Fig.8 afhænger middelpasmakoncentrationen af  $t_{1/2}$  uanset om dosis og dosis-intervallet holdes konstante.

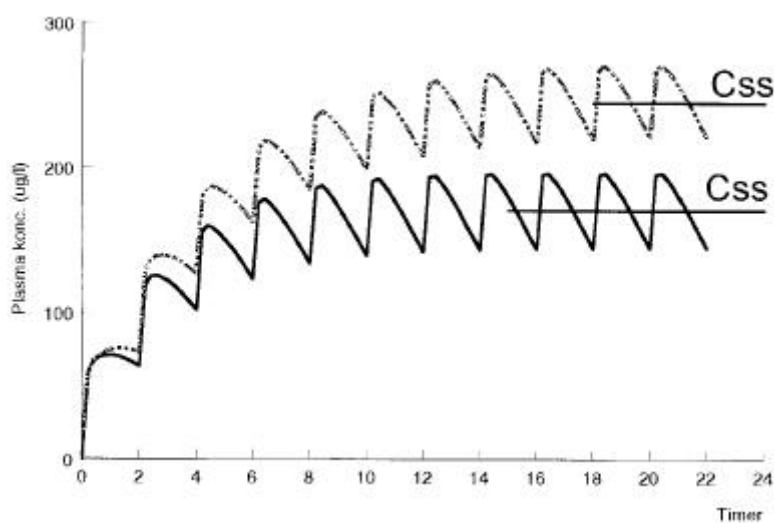


Fig. 8. Plasmakoncentrationskurvens forløb ved gentagen peroral dosering af et lægemiddel. Den stiplede linie angiver kurveforløbet, hvis halveringstiden øges med 50%.

Hvis halveringstiden ændres (ændret nyrefunktion) og middelpasmakoncentrationen skal holdes konstant, må dosis eller dosis-intervallet ændres.

Ændringer i biotilgængeligheden (F) vil selvsagt også influere på C<sub>ss</sub>, som derimod ikke påvirkes af ændringer i absorptionshastigheden (Fig. 9).

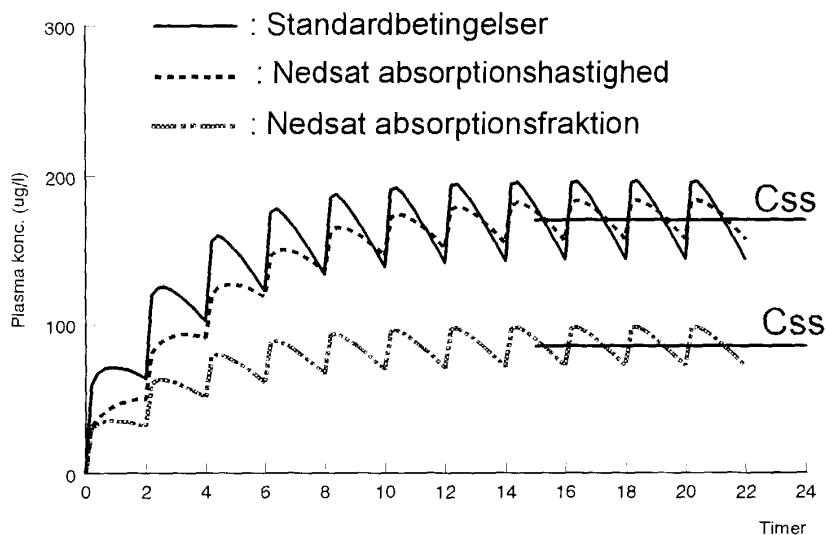


Fig.9. Plasmakoncentrationskurvens forløb ved gentagen dosering under standardbetingelser, ved nedsat absorptionshastighed og ved nedsat absorptionsfraktion

Hver enkelt dosering giver anledning til en stigning i plasmakoncentrationen. Stigningen er afhængig af dosis, forholdet mellem absorptions- og eliminationshastigheden og fordelingsrummet. Når absorptionshastigheden er stor i forhold til eliminationshastigheden (for eksempel i.v. injektion) er stigningstakten størst. Omvendt vil stigningstakten være beskedene, hvis absorptionshastigheden er mindre end eliminationshastigheden. Betragtes stigningen i plasmakoncentrationen efter intravenøs injektion, hvor absorptionshastigheden er uendelig stor, vil denne være  $D/V_d$  i et en-kompartment system. Med tilnærmelse kan plasmakoncentrationen højst variere

$$\text{Fra } C_{ss} - \frac{1}{2} \cdot \frac{D \cdot F}{V_d} \quad \text{til } C_{ss} + \frac{1}{2} \cdot \frac{D \cdot F}{V_d}$$

Rent praktisk kan reglen anvendes ved vurderingen af, om plasmakoncentrationen under udsvingene, når enten op i et område, hvor der er risiko for bivirkninger eller bevæger sig under det terapeutiske niveau. Hvis udsvingene efter en intravenøs injektion bevæger sig indenfor disse grænser, vil udsvingene efter andre administrationsformer være mindre.

Ønskes en hurtigt indtrædende effekt, kan det være nødvendigt at indlede terapien med en dosis større end vedligeholdelsesdosis (booster-dosis). Dette gælder især hvis lægemidlet har lang halveringstid.

I praksis er mere end tre daglige doseringer u hensigtsmæssigt, fordi patienterne, specielt de ældre, glemmer at tage tabletterne hvis tabletindtagelsen ikke følger et simpelt mønster, typisk morgen, middag, aften. Doseringsproblemerne kan eventuelt løses ved anvendelsen af depotpræparater. En depottablet er opbygget således, at stoffet afgives over en længere periode. Eksempelvis anvendes et morfin depotpræparat (Contalgin), der doseres 2 gange i døgnet med langsom afgivelse af lægemidlet.

Selvom et lægemiddels effekt principielt er afhængig af koncentrationen omkring virkningsstedet kendes denne næsten aldrig. Det forventes imidlertid at plasmakoncentrationen afspejler koncentrationen ved receptoren. Forudsigelser af terapeutisk eller toksisk effekt hos en givet patient baseret på dennes plasmakoncentration er sikrere end forudsigelser baseret på dosisstørrelsen. Det er vigtigt at understrege, at tiden mellem sidste dosis og plasmakoncentrationsmålingen skal være veldefineret (lithium).

Ved at bestemme plasmakoncentrationen kan man korrigere for individuelle forskelle i absorption, fordeling og navnlig eliminationen. Dette er relevant når:

- 1) Den sædvanlige dosering er uden effekt eller resulterer i uventede bivirkninger.
- 2) Hos patienter med svære gastro-intestinale, kardiovaskulære, hepatiske eller renale sygdomme, hvor relationen mellem dosis og plasmakoncentration er uforudsigelig.
- 3) Ved indgift af mange farmaka samtidig med mulighed for metabolisk interaktion.
- 4) Ved langvarig kronisk og profylaktisk behandling.

Hvis der ved eksamen i farmakologi stilles beregningsopgaver i farmakokinetik vil nedenstående liste med farmakokinetiske formler blive udleveret. (Lommeregner og lineal skal altid medbringes). De kvalitative sammenhænge mellem de farmakokinetiske variable skal kendes til eksamen uden brug af formelarket.

$$C_t = C_0 \cdot e^{-k_e t} \quad \text{eller} \quad \ln C_t - \ln C_0 = -k_e \cdot t$$

$$F = \frac{AUC_{p.o.}}{AUC_{i.v.}}$$

$$V_d \cdot C_{pl_0} = D \cdot F$$

$$\ln 2 = k_e \cdot t_{1/2} \Rightarrow t_{1/2} = \frac{0,693}{k_e}$$

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

$$Cl_{total} \cdot AUC = D \cdot F$$

$$C_{ss} = \frac{D \cdot F}{t \cdot Cl_{total}}$$

$$C_{ss} = \frac{D \cdot F \cdot t_{1/2}}{t \cdot V_d \cdot 0,693}$$

$$\text{Fra } C_{ss} - \frac{1}{2} \cdot \frac{D \cdot F}{V_d} \quad \text{til} \quad C_{ss} + \frac{1}{2} \cdot \frac{D \cdot F}{V_d}$$

## OPGAVER

1.

Nedenstående tabel viser resultatet af en eksperimentel undersøgelse over tre antikolinerge stoffers hæmmende effekt på spytksekretionen.

Tegn de tre kurveforløb i et Log dosis-respons kurve og diskuter kurveforløbene i relation til potens og maksimal effekt.

Tabel 1.

$C_{\text{plasma}}$ mg/L plasma	Response % hæmning		
	A	B	C
2	3	0	0
2.5	7.5	1.5	1.5
3	12.5	2.5	2.5
4	27.5	6.5	5.5
5	40	12	10
6	46	19	17
8	53	37	32
10	55	60	42
15	57	83	52
20	57	95	56
25	57	-	57
30	57	99	57
40	-	99	57

2.

Et lægemiddel indgives som enkelt intravenøs injektion. Dosis er 300 mg. Der udtages blodprøver til forskellige tider og plasmakoncentrationen bestemmes.

Tegn plasmakoncentrationsforløbet på kurvepapir og beregn:

- halveringstiden  $t_{1/2}$
- eliminationshastighedskonstanten  $k_e$
- det tilsyneladende fordelingsrum  $V_d$
- den totale clearance  $Cl_{\text{total}}$

Tid (h)	Plasmakoncentration ( $\mu\text{g/ml}$ )
5	4.7
10	3.65
15	3.05
20	2.40
30	1.45
40	0.93
50	0.61

3.

Baggrund:

Et nyt antihypertensivt virkende lægemiddel skal gennemprøves i forbindelse med en registrering.

På nedenstående figur er angivet stoffets akkumulerede log koncentrations-virkningskurve og log koncentrations-bivirkningskurve. Stoffets bivirkninger er hovedpine og svimmelhed.

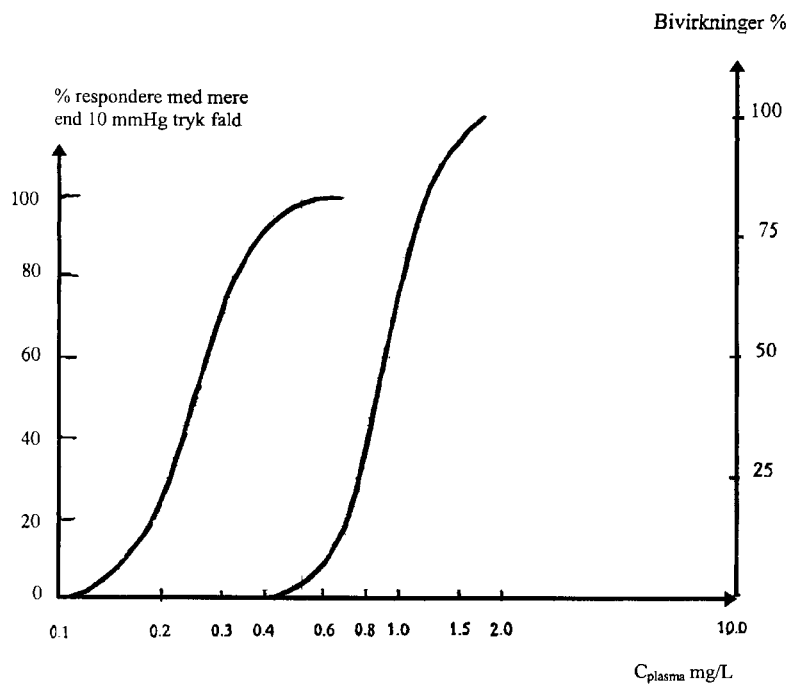
(Ved en akkumuleret kurve forstås den kurve, der angiver den procentdel af patientgruppen, der opnår effekt/bivirkning ved en given dosis).

Om stoffets kinetik vides desuden at  $V_d = 70$  liter og  $t_{1/2} = 8$  timer.

Biotilgængeligheden ved peroral administration er 0.90. Stoffet skal administreres tre gange dagligt. Det forudsættes at der er tale om 1. ordens kinetik. Det vides desuden at udsvingene omkring middelplassmakoncentrationen ( $C_{ss}$ ) ved peroral administration er 75% af udsvinget ved intravenøs injektion.

a) Find den steady state plasmakoncentration ( $C_{ss}$ ), der sikrer, at samtlige patienter i den behandlede gruppe opnår et blodtryksfald på 10 mmHg, og beregn den dosis, der ved fortsat dosering giver denne plasmakoncentration.

b) Beregn udsvinget omkring steady state og giv en vurdering af anvendelsen af stoffet under de givne forudsætninger.



Procent respondere/procent m/bivirkninger  
Som funktion af log plasmakoncentrationen

4.

Et medicinalfirmas lægemiddelkonsulent henvender sig til den hospitalsafdeling, hvor du er ansat. Konsulenten anmoder om en gennemprøvning af et nyt (formodet) antirheumatisk lægemiddel. Det er første gang, stoffet skal gennemprøves på patienter for den formodede, antirheumatiske effekt (fase 2).

Konsulenten ønsker afprøvningen foretaget igennem flere uger og med den højst mulige dosering, der ikke giver gener for patienterne. Han foreslår 2 mg/kg peroralt tre gange dagligt. Den højst mulige dosering ønskes, fordi man ikke har nogen sikker viden om forholdet mellem antirheumatisk virkning og plasmakoncentrationen.

Konsulenten ønsker, at doseringen er beregnet ved hjælp af van Rossums formel og data fra fase 1 undersøgelser, hvorunder frivillige forsøgspersoner fik stoffet i enkelt-doser på 4 mg/kg, dels intravenøst, dels peroralt. Plasmakoncentrationskurverne fra de enkelte forsøgspersoner var ret overensstemmende. De gennemsnitlige kurver er vedlagt. Alle forsøgspersoner fik efter intravenøs dosering hovedpine og svimmelhed i tidsrummet fra 15-30 min. efter injektionen til godt 2 timer efter. Ved peroral dosering sås ingen gener.

- er konsulentens doseringsforslag rimeligt? I modsat fald giv et bedre forslag.
- angiv forudsætninger for og vanskeligheder ved beregningen.
- vil du acceptere gennemprøvningen, forudsat doseringen er rimelig mht. bivirkningerne?

