

Tiedekunta/Osasto – Fakultet/Sektion	Laitos – Institution
Matematiske-naturvetenskapliga fakulteten	Farmaceutiska institutionen
Tekijä – Författare Siv Eriksson (f. Fagerlund)	
Työn nimi – Arbetets titel Klodonatabsorbering <i>in vitro</i>	
Oppiaine – Läroämne Farmakologi	Työn laji – Arbetets art Pro gradu
Aika – Datum December 1996	Sivumäärä – Sidoantal 67 sidor
Tiivistelmä – Abstract	
<p>Klodonats, liksom andra bisfosfonaters farmakokinetik, präglas av dålig absorption vid oral administrering. Det är ett hydrofilt ämne som förekommer i joniserad form vid fysiologiska pH-värden. Den biologiska tillgängligheten är endast 1-2% och varierar starkt både mellan och inom individer. Absorberingen minskas av divalenta katjoner såsom kalcium och järn. Ett sätt att försöka förbättra absorptionen av läkemedel är samadministrering av absorptionshjälpmidlen. Absorptionshjälpmidlen kan ha trans- och/eller paracellulära verkningsmekanismer. För att få preliminär information om läkemedels absorbering och absorptionshjälpmidlets inverkan på absorptionen behövs en lämplig <i>in vitro</i> metod. I arbetet undersöktes en metod med omvända tarmringar (EIR). Samtidigt utreddes olika absorptionshjälpmidlets inverkan på klodonatabsorberingen samt klodonatabsorbering i olika tarmområden. I metoden mättes läkemedelsackumulering i enterocyterna. Ett tarmsegment från anestesierad råtta klipptes i 3-5mm breda ringar. Ringarna vändes om så att mucosan kom utåt. Ringarna placerades i separata provrör med kall syresatt buffert. Vid inkuberingen flyttades ringarna till provrör innehållande 37°C 14C-klodonat, med eller utan absorptionshjälpmidne. Efter inkuberingen mättes den mängd läkemedel som upptagits till ringarna med hjälp av scintillationsräknare. Metoden testades genom att ackumuleringen av 10mM 14C-propylenglykol (<i>in vivo</i> absorption ca. 0%) och 10mM 3H-propranolol (<i>in vivo</i> absorption ca. 100%) jämfördes med klodonatackumuleringen. Resultaten följde rangordningen <i>in vivo</i>. Ackumuleringen av 10mM klodonat bestämdes också efter olika inkuberingstider. Upptagningen av klodonat skedde snabbt, ackumuleringen var maximal redan efter 1 minuts inkubering. Ackumuleringen av 10mM klodonat var lika stor vid inkuberingstemperaturen 4°C som vid 37°C efter 5 minuters inkubering. Histologisk examinering av tarmringspreparaten visade att cellbarriären var intakt efter 5 minuters preinkubering och 5 minuters inkubering i 37°C under fortlöpande syresättning. Vid inkubering utan syresättning hade preparatens morfologi ändrats. Kalciumkelateraren EDTA (50mM och 100mM), ytaktiva ämnet natrium lauryl sulfat (40mM och 80mM), fettsyrsaltet natrium kaprat (5mM), sockret glucos (20mM och 200mM) och aminosyran alanin (100mM) påverkade inte klodonatackumuleringen efter 5 minuters inkubering. Aminosyran leucin (100mM) ökade klodonatackumuleringen i ett experiment, men detta skedde inte vid upprepning av experimentet. Sockeralkoholerna 100mM sorbitol och 10mM xylitol hade ingen effekt på klodonatackumuleringen. Xylitol 50mM, 100 mM och 200mM orsakade en liten ökning av klodonatackumuleringen i alla experiment men skillnaderna var inte statistiskt signifikanta. Undersökningar gällande klodonatackumuleringen i olika tarmområden gav inga entydiga resultat. EIR metoden fungerade inte tillfredsställande. Den stora variationen i resultaten är ett problem. EIR metoden kan grovt reflektera <i>in vivo</i> absorptionens rangordning men är inte tillräckligt sensitiv för att reflektera små förändringar i absorption.</p>	
Asiasanat – Ämnesord bisfosfonat, klodonat, absorbering, absorptionshjälpmidne, <i>in vitro</i> , tarmringar, EIR	
Säilytyspaikka – Förvaras	
Muuta tietoja – Övriga uppgifter	