

# ZÁKLADNÉ FARMAKOKINETICKÉ PRINCÍPY I.

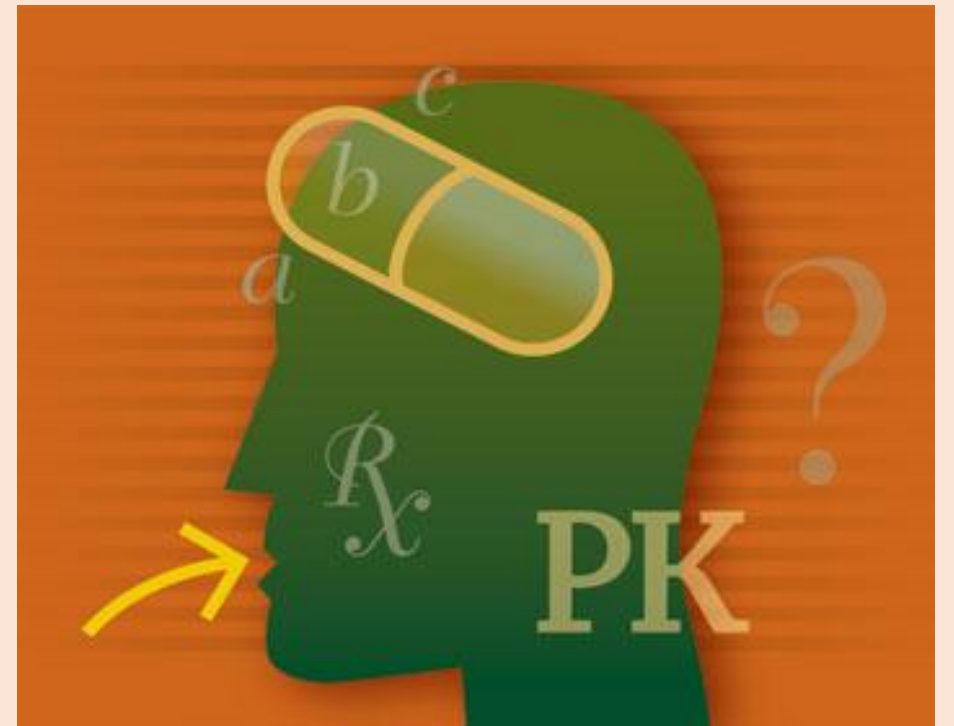
Ladislav Mirossay

Univerzita P. J. Šafárika

Lekárska fakulta

Ústav farmakológie

Košice



# VŠEOBECNÁ FARMAKOLÓGIA

Základné kategórie

## FARMAKOKINETIKA

FK

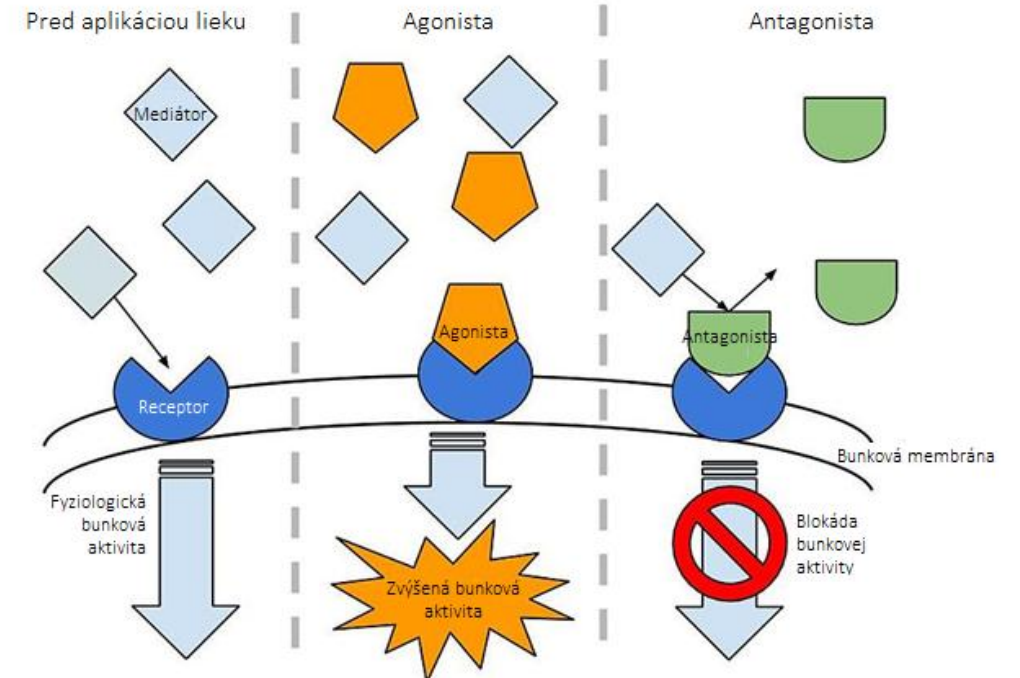
Ako sa lieky pohybujú v tele  
**Čo robí organizmus** s liekom



## FARMAKODYNAMIKA

FD

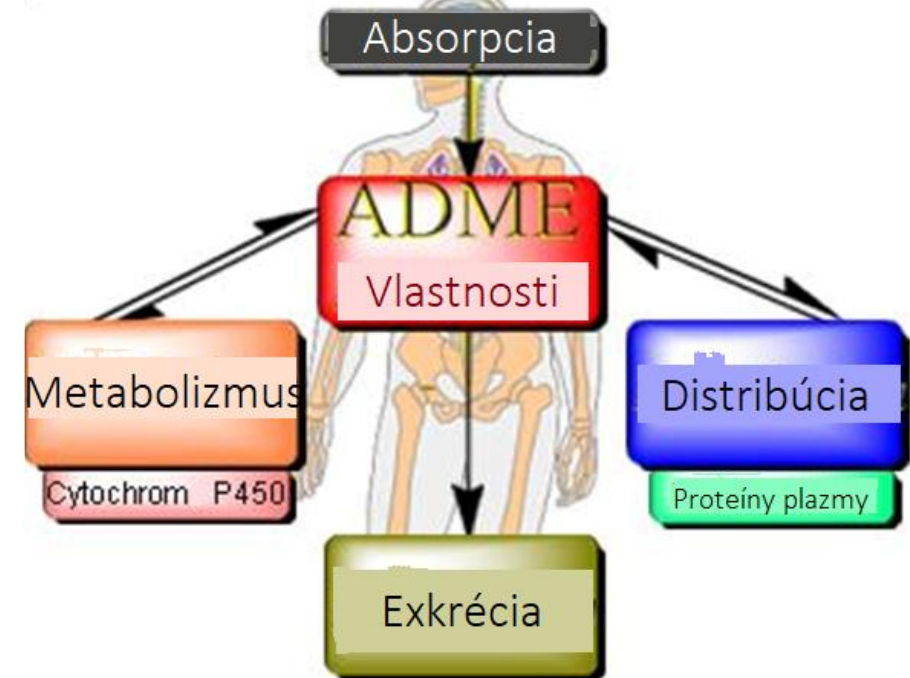
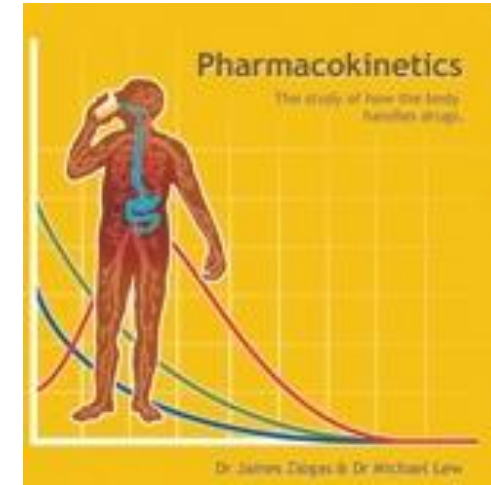
Ako lieky účinkujú v tele  
**Čo robí liek** s organizmom



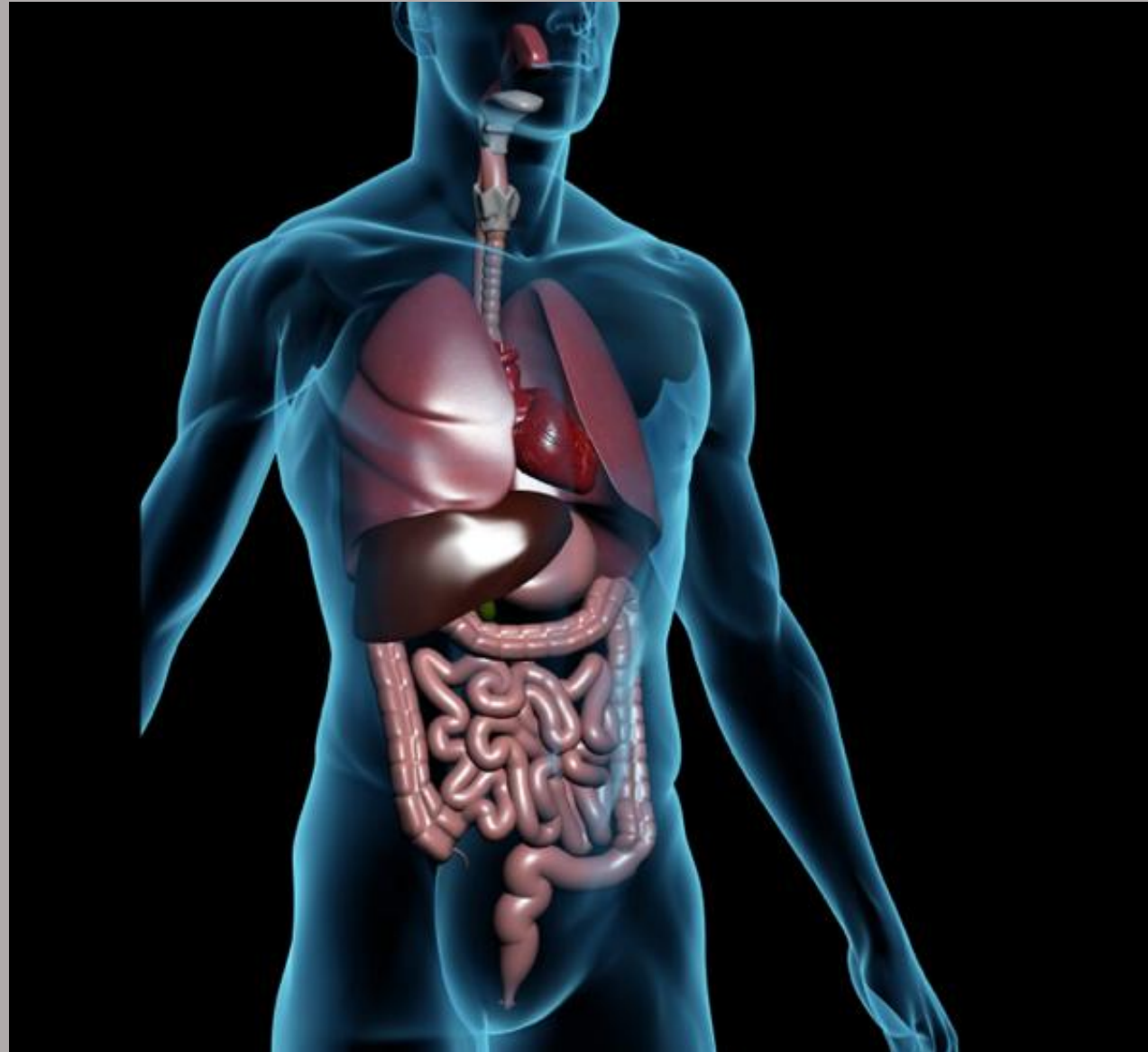
# FK

## Základné princípy

- **Pohyb liečiva** v telesných tekutinách (tkanivách)
- **Osud liečiva** v organizme:
  - Absorpcia
  - Distribúcia
  - Metabolizmus
  - Exkrécia



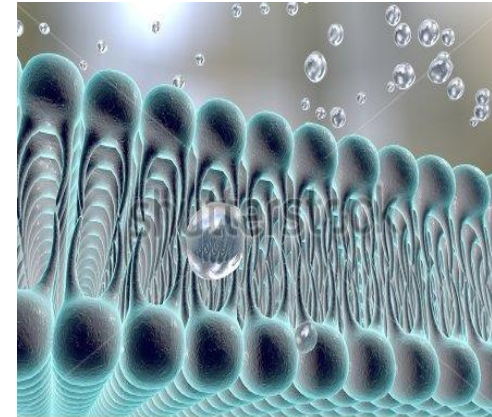
# ABSORPCIA LIEČIV



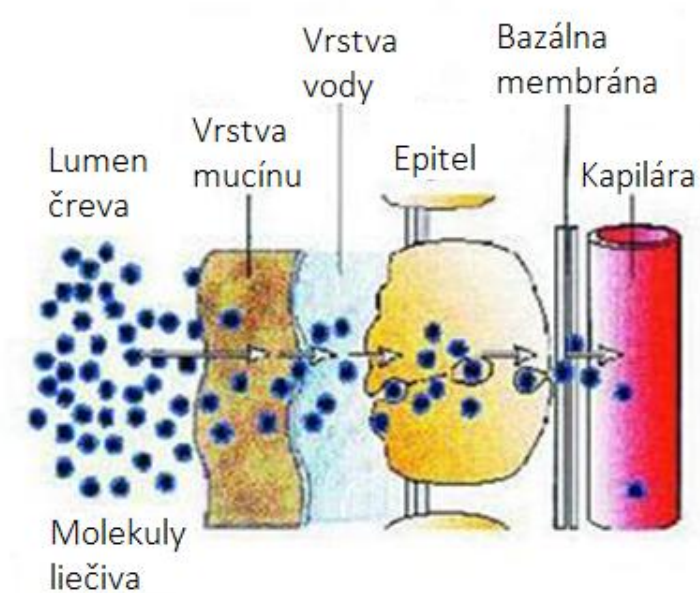
# Pohyb liečiva

## Ako to funguje?

- Zahŕňa vždy **prestup** cez zložitý systém membrán
- Pasáž môže byť:
  - pasívna
  - aktívna
- Závisí od množstva faktorov viazaných na:
  - liečivo
  - prostredie



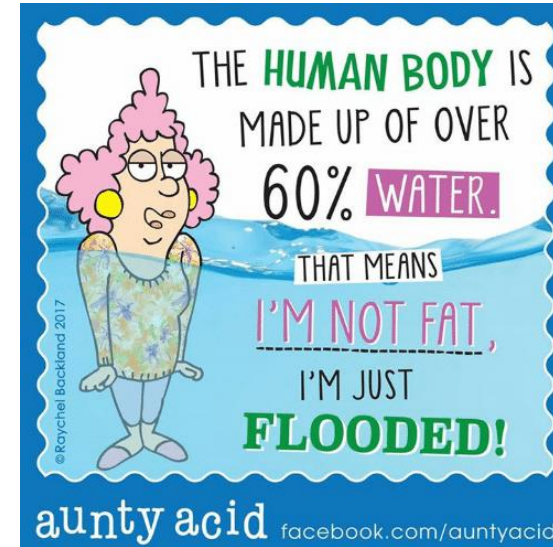
www.shutterstock.com · 291666776



# Rozpustnosť liečiva samotného

Lipo/hydro-solubilita

- Každé liečivo je:
  - do určitej miery **rozpustné v tukoch** (vstup a výstup z kapilár a buniek)
  - do určitej miery **rozpustné vo vode** (absorpcia, dosiahnutie miesta účinku)
- Organizmus = **lipidy/voda**
- Rozdelenie liečiv – **nepravidelné** (podľa rozpustnosti v *oktanole* (tuku) resp. *vode*)
- **Rozdeľovací koeficient** (distribučná konštanta tuk/voda) je:
  - ❖ pre **danú látku** v **daných podmienkach** **konštantný**:  $C_1/C_2 = K$



n-oktanol (tuk)

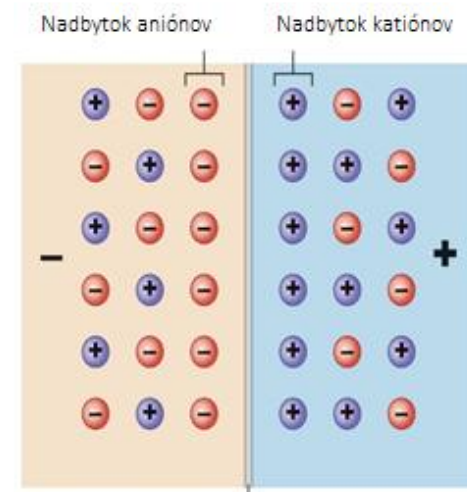
voda

$$P = \frac{\text{Koncentrácia liečiva v oktanolovej (tukovej) fáze}}{\text{Koncentrácia liečiva vo vodnej fáze}}$$

# Ionizovaná a neionizovaná forma liečiv

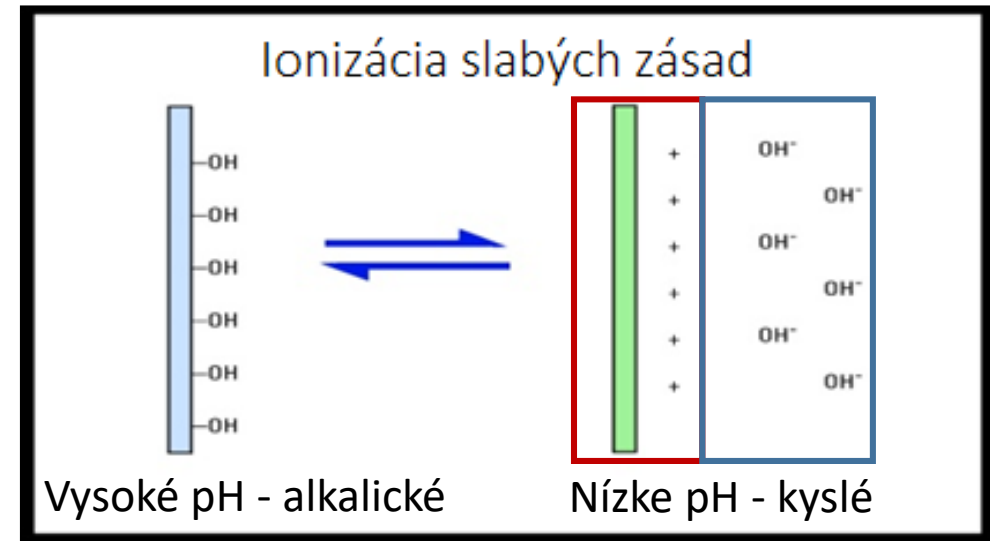
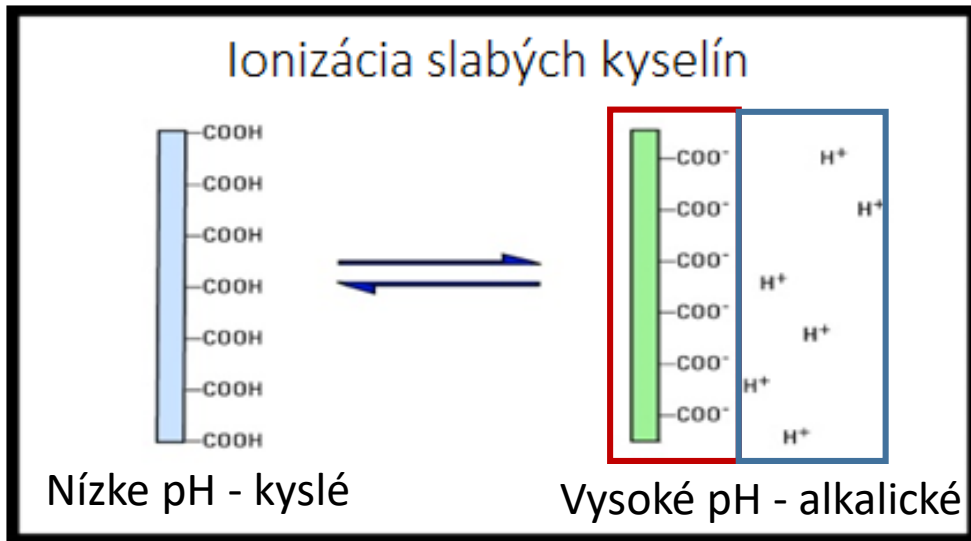
Vzťah disociácie liečiva a pH

- Používané lieky sú len: **slabé kyseliny** alebo **slabé zásady**
- Tieto slabé kyseliny alebo zásady budú v roztoku prítomné v rôznej kombinácii:
  - ❖ **ionizovanej**
  - ❖ **neionizovanej** formy
- Z týchto dvoch foriem jednej substancie:
  - **bude neionizovaná** forma **liposolubilná** (prechádza membránou)
  - kým **ionizovaná** forma **nebude** (neprechádza membránou)
- Pomer ionizovaných a neionizovaných molekúl je **stále v rovnováhe**
- **Tento pomer** je pre každé liečivo pri danom pH **konštantný - pKa**
- Hodnota disociačnej konštanty - pKa je rovná hodnote pH, pri ktorom je pomer:
  - ionizovanej ↔ neionizovanej formy rovnaký - 1:1 (50% : 50%)



# Disociačná konštanta

- Pomer ionizovaných/neionizovaných molekúl teda závisí:
  - od **pH** roztoku
  - a od **pKa** liečiva
- Keďže pKa liečiva je konštantná, tento pomer sa **bude meniť len pri zmenách pH**



nízke → **pH**  
vysoká **koncentrácia H<sup>+</sup>**  
strata ← **náboj**

← vysoké  
nízka  
→ zisk

vysoké → **pH**  
nízka **koncentrácia H<sup>+</sup>**  
strata ← **náboj**

← nízke  
vysoká  
→ zisk

# Lipo/hydro-solubilita

## Zhrnutie

- Liečivo sa stane **viac rozpustným v tukoch** (lipofilnejším) v takom roztoku, ktorého pH je bližšie k pH vlastnostiam liečiva:
  - **slabá kyselina** je liposolubilnejšia v kyslom roztoku Menej ionizovaných molekúl – lepší prechod membránou
  - **slabá zásada** je liposolubilnejšia v alkalickom roztoku

---

- **slabá kyselina** je hydrosolubilnejšia v alkalickom roztoku Viac ionizovaných molekúl – horší prechod membránou
- **slabá zásada** je hydrosolubilnejšia v kyslom roztoku

# pKa lokálnych anestetík

% neionizovanej formy – nástup účinku

pKa = rovnovážny bod = pH kde  $[B] = [BH^+]$  - 50%/50%

Liečivo	pKa	% neionizovanej formy pri pH = pKa	% neionizovanej formy pri pH 7,4	Nástup účinku (min)
<i>Mepivakaín</i>	7.7	50	33	2 - 4
<i>Artikaín</i>	7.8	50	29	2 - 4
<i>Lidokaín</i>	7.9	50	25	2 - 4
<i>Prilokaín</i>	7.9	50	25	2 - 4
<i>Bupivakaín</i>	8.1	50	17	5 - 8

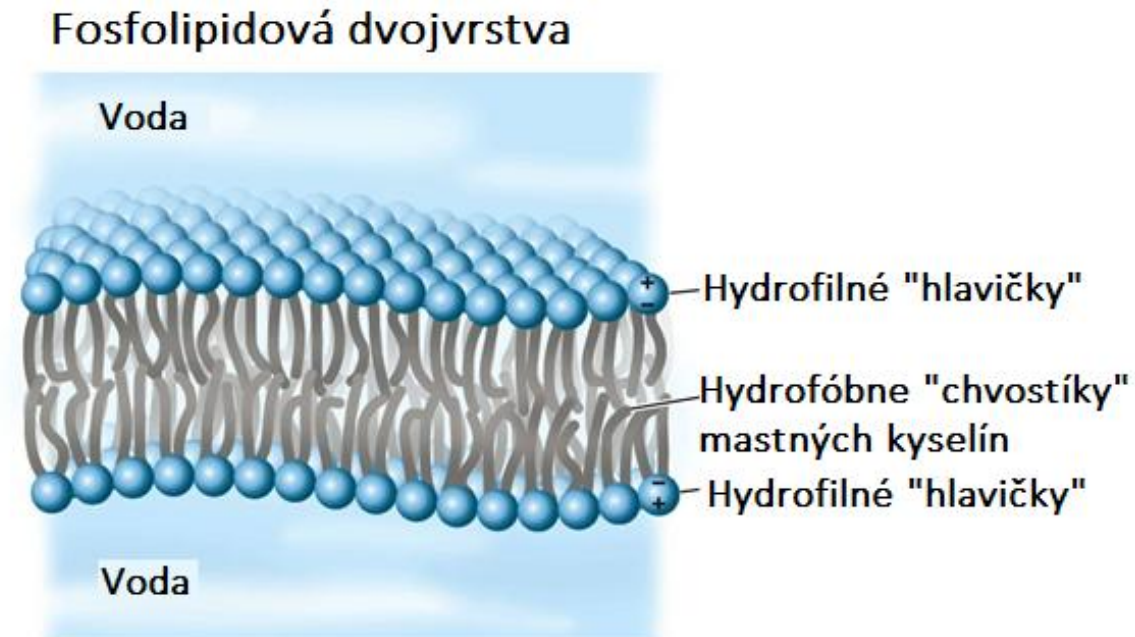
**Nižšie pKa** (bližšie k fyziologickému pH 7,4) **spôsobí:**

- Vyššie % neionizovanej formy
- Rýchlejšiu difúziu liečiva
- Rýchlejší nástup blokády nervu

# Prechod liečiv cez membrány

## Úvod

- **Biotransport** – pohyb alebo presun liečiva z jednej strany biologickej bariéry na druhú
- **Transportný mechanizmus** – mechanizmus umožňujúci tento presun liečiva



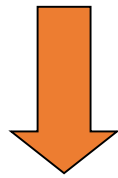
LIFE 8e, Figure 3.20 (Part 2)

LIFE: THE SCIENCE OF BIOLOGY, Eighth Edition © 2007 Sinauer Associates, Inc. and W. H. Freeman & Co.

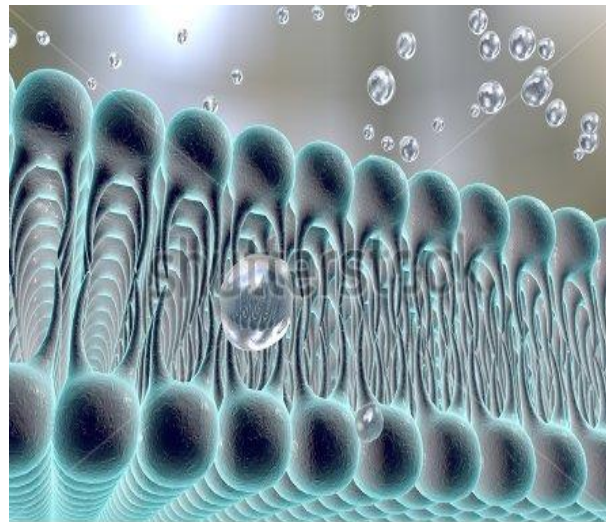
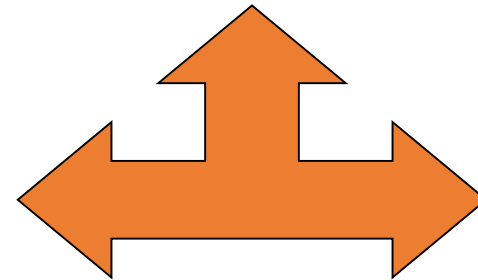
# Možnosti prieniku membránami

## Transport

Pasívny



- pasívna difúzia
- uľahčená difúzia
- kanál
- pór



www.shutterstock.com · 291666776

Aktívny



- pumpy a prenášače
- endo/exocytóza

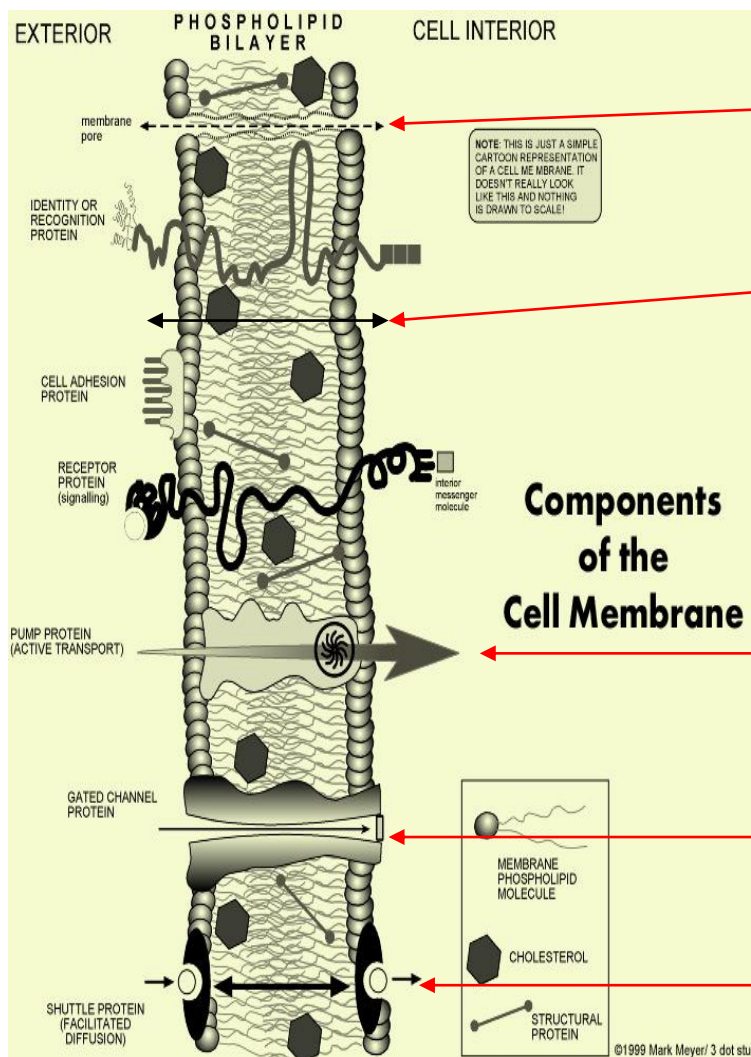
# Hlavné transportné mechanizmy

## Bez spotreby energie:

- Pasívna difúzia
- Uľahčená difúzia (pasívny prenášačom sprostredkovaný transport)
- Kanál
- Filtrácia

## S potrebou energie:

- Aktívny transport (prenášačom sprostredkovaný)
- Pinocytóza alebo fagocytóza



Pór – pasívny transport (filtrácia)

Pasívna difúzia

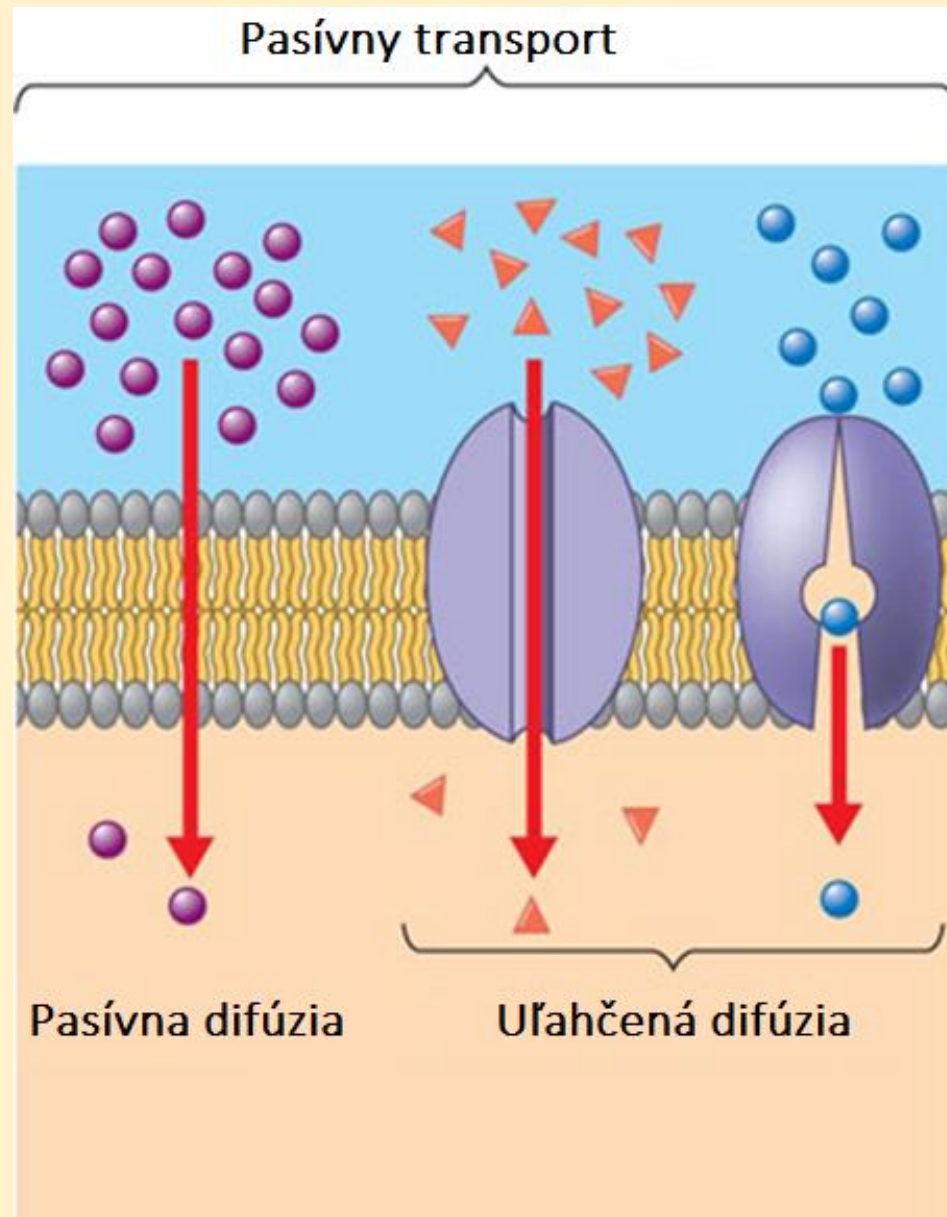
Pumpa – aktívny transport

Kanál – pasívny transport

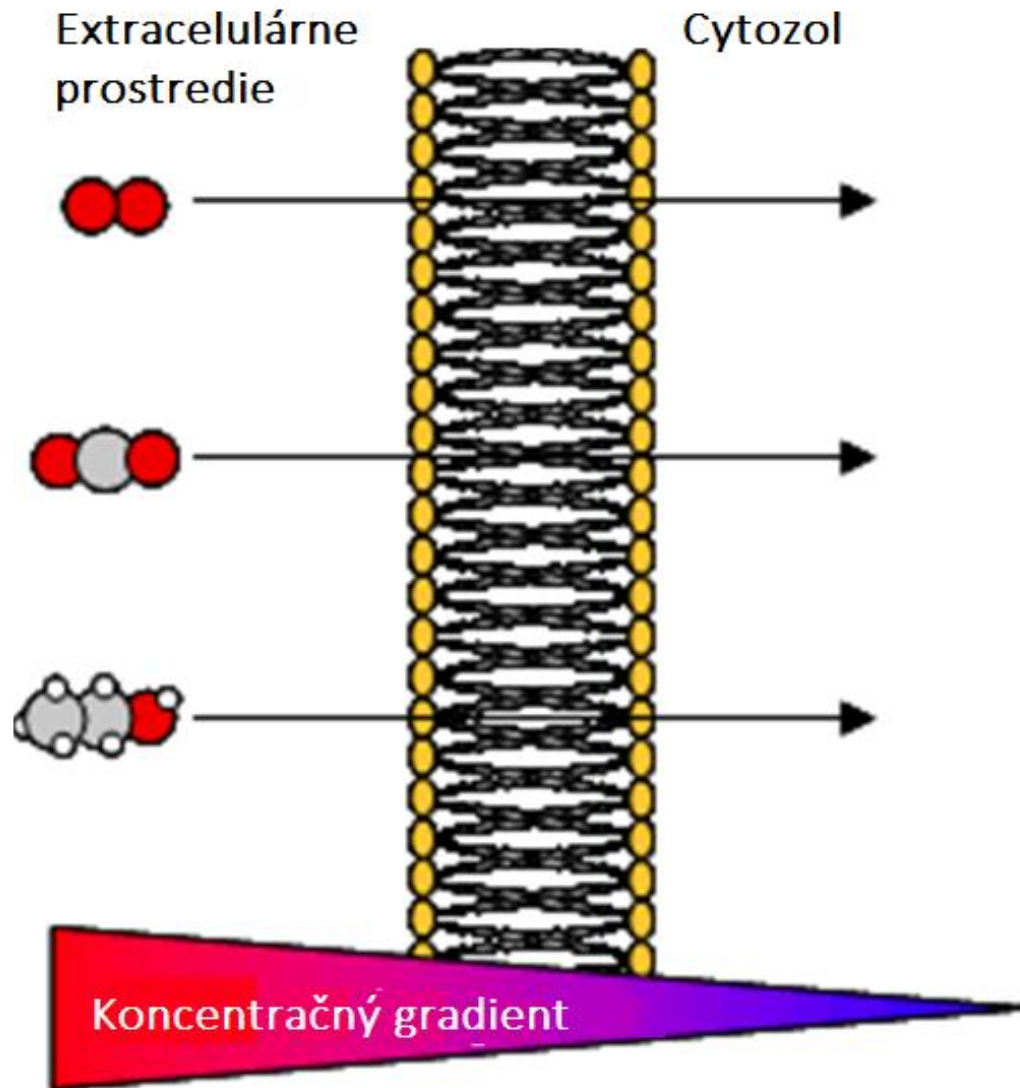
Transportér – uľahčená difúzia

# Pasívny transport

Hlavné mechanizmy



# Pasívna difúzia



Závisí od:

- Rozdielu koncentrácií na oboch stranách membrány (gradient)
- Liposolubility liečiva
- Ionizácie molekúl

ktorá závisí od:

- pH prostredia
- pKa liečiva



# Uľahčená difúzia

## Facilitovaná

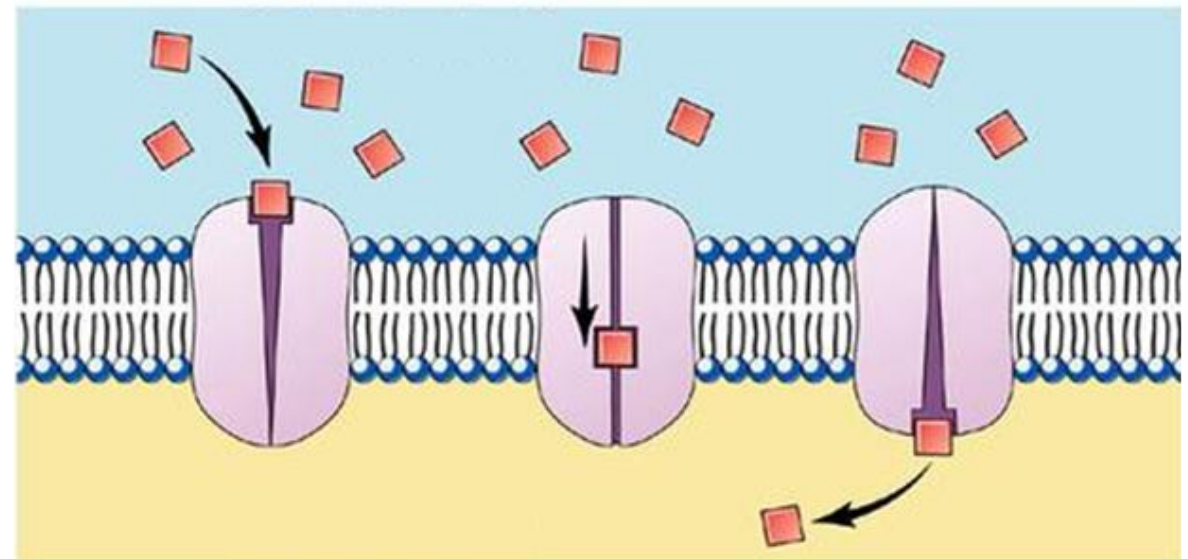
- Transportérom sprostredkovaný prenos z vyššej do nižšej koncentrácie bez potreby energie
- Cez špecifické transmembránové integrálne proteíny
- Prenáša substrát len v smere elektrochemického gradientu (molekuly a ióny sa pohybujú v smere ich koncentračného spádu)
- Nevyžaduje priamo chemickú energiu z hydrolýzy ATP
  - napr. GLUT4 zvyšuje priepustnosť pre glukózu cez membránu svalových buniek

# Uľahčená difúzia

- Je vykonávaná špecializovanými proteínmi
- Môže byť špecifická pre prenášanú molekulu

- Je rýchlejšia (ako pasívna difúzia) a saturovateľná
- Môže byť regulovaná (inhibovaná, blokovaná)

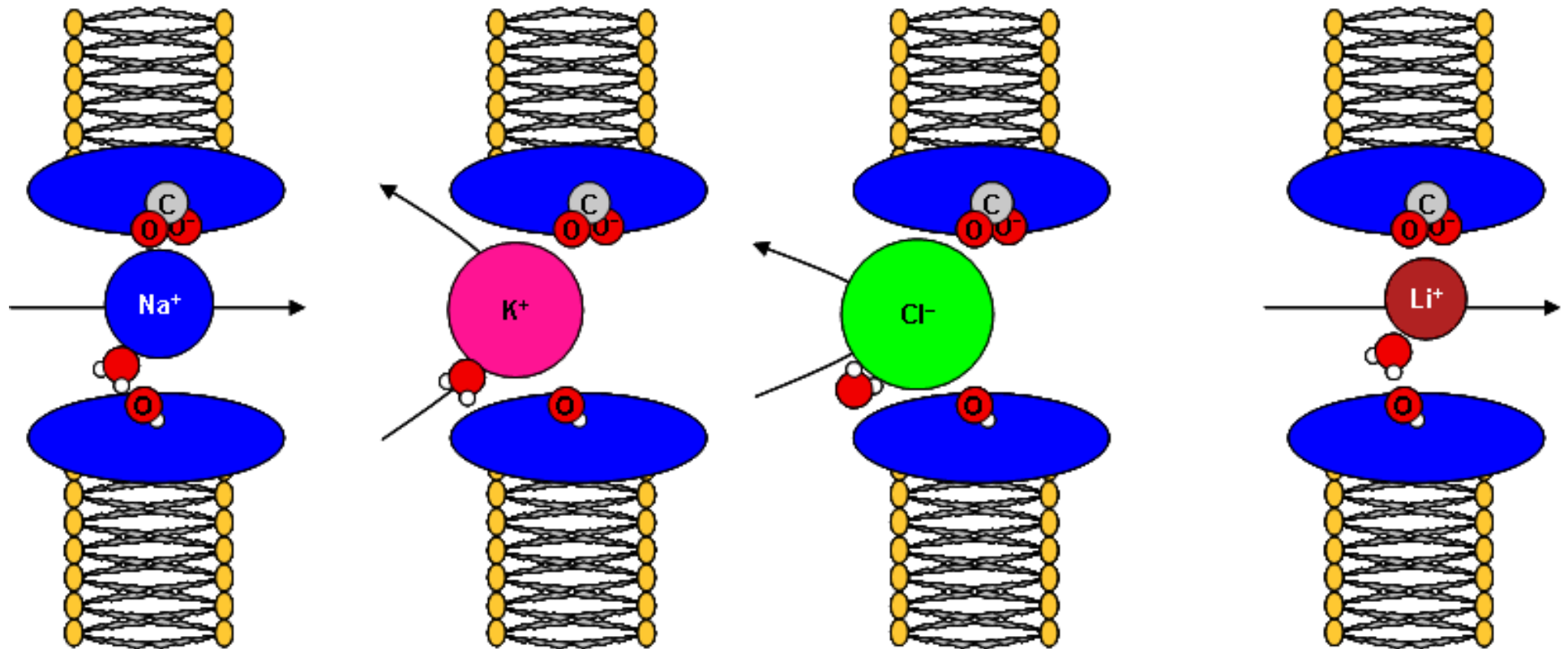
Uľahčená difúzia



# Iónové kanály

Pasívny prechod

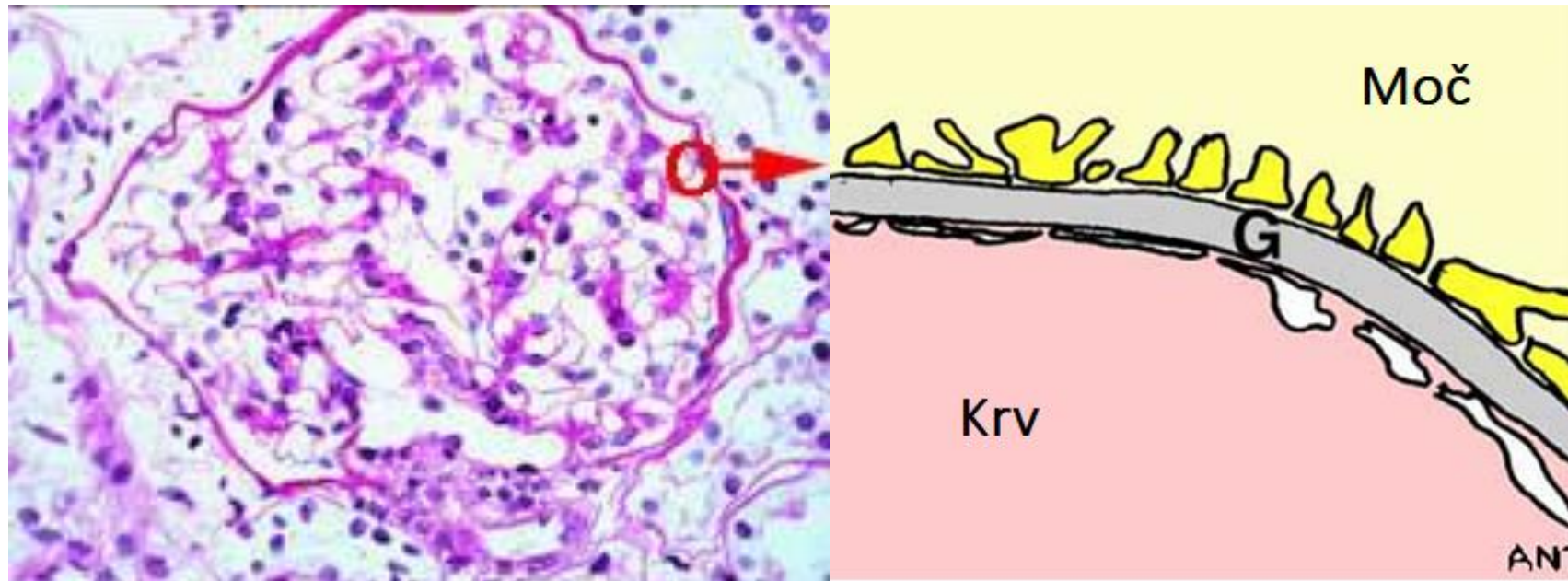
- **Otváranie kanálov** (napäťovo-závislé alebo receptorové)
- **Len po koncentračnom gradiente**
- **Prechod iónov** (nabité častice)



# Póry - filtrácia

Pasívny prechod

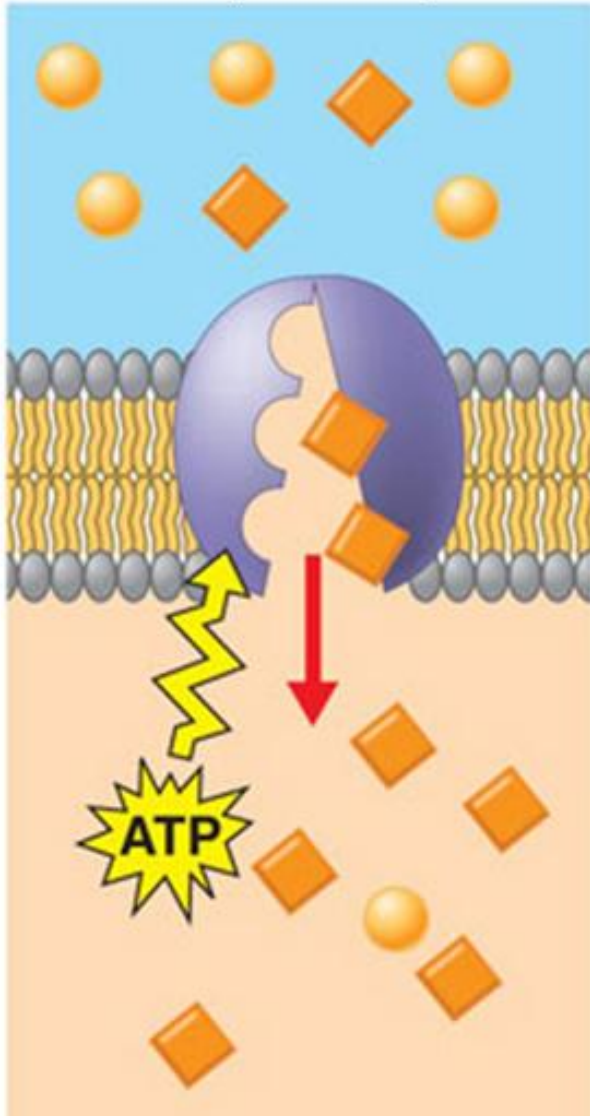
- Typické pre glomerulárnu filtráciu
- Významnejšie pre exkréciu liečiv ako pre absorpciu
- Limitujúca je **rozpustnosť vo vode** a **veľkosť molekuly**



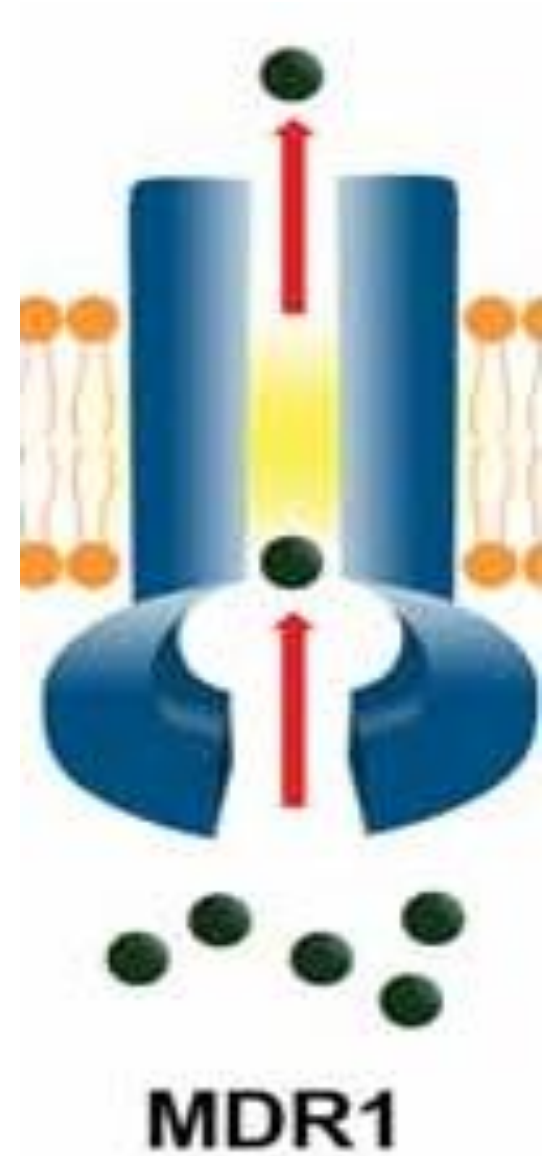
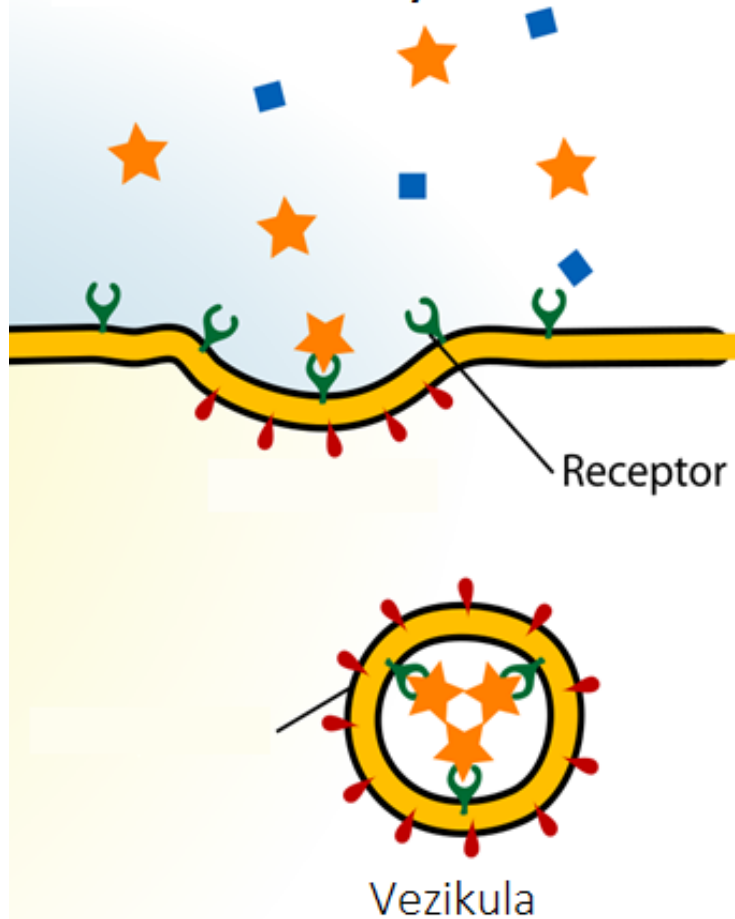
# Aktívny transport

Základné mechanizmy

Aktívny transport



Receptorom  
sprostredkovaná  
endocytóza



# Aktívny transport

Prenáša **proti gradientu**:

- prirodzené látky: *aminokyseliny, glukóza, mediátory, neurotransmitery...*
- liečivá (podobné prirodzeným látkam):  
 *$\alpha$ -metyLDOPA, L-DOPA*



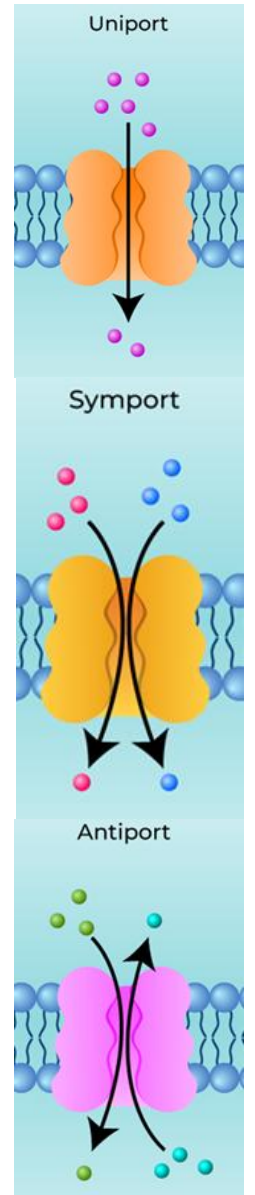
Pasívny transport



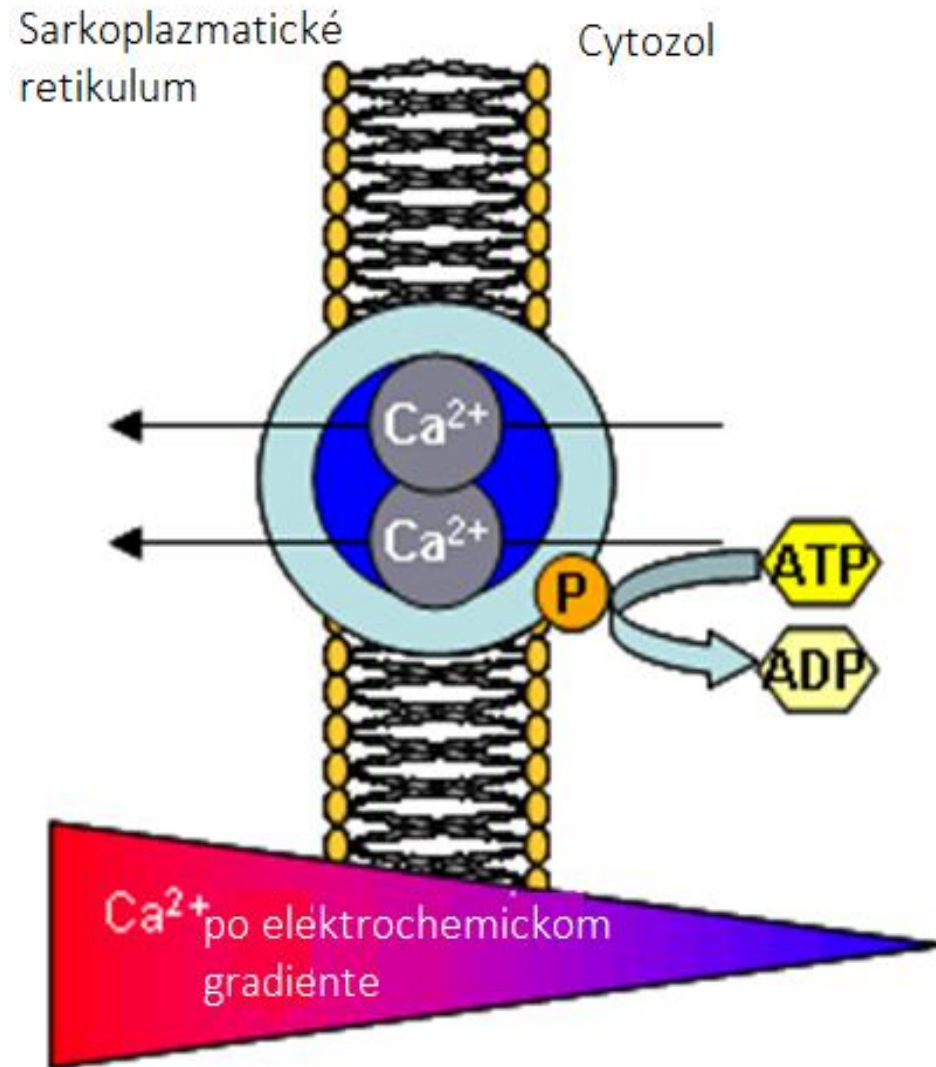
Aktívny transport

Typy aktívneho transportu:

- **uniport** – 1 látka rovnakým smerom
- **symport** - 2 látky rovnakým smerom, často 1. proti a 2. po gradiente
- **antiport** - 2 látky opačným smerom, často 1. proti a 2. po gradiente



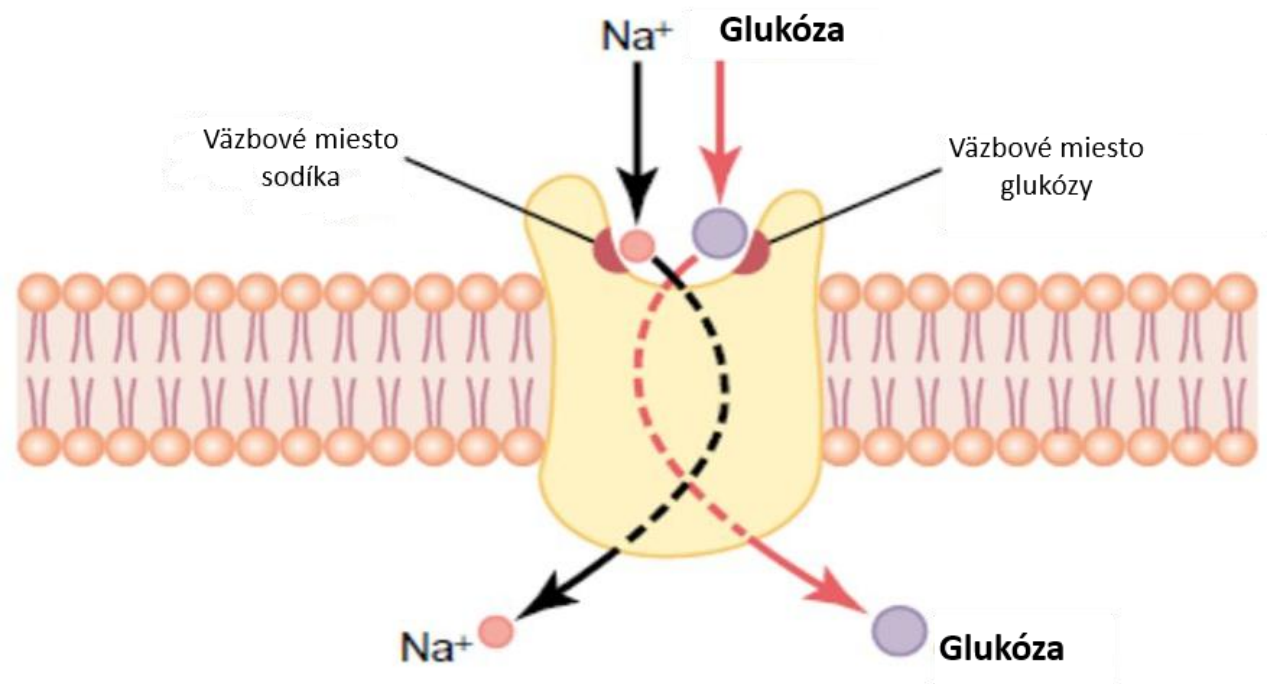
# Uniport



- **Uniport** (Ca<sup>2+</sup> pumpa-ATP-áza):
  - membrána sarkoplazmického retikula
  - 2 Ca<sup>2+</sup> (na 1 molekulu ATP)
  - intracelulárna homeostáza Ca<sup>2+</sup>
  - experimentálne liečivá (napr. *tapsigargin* ↓)

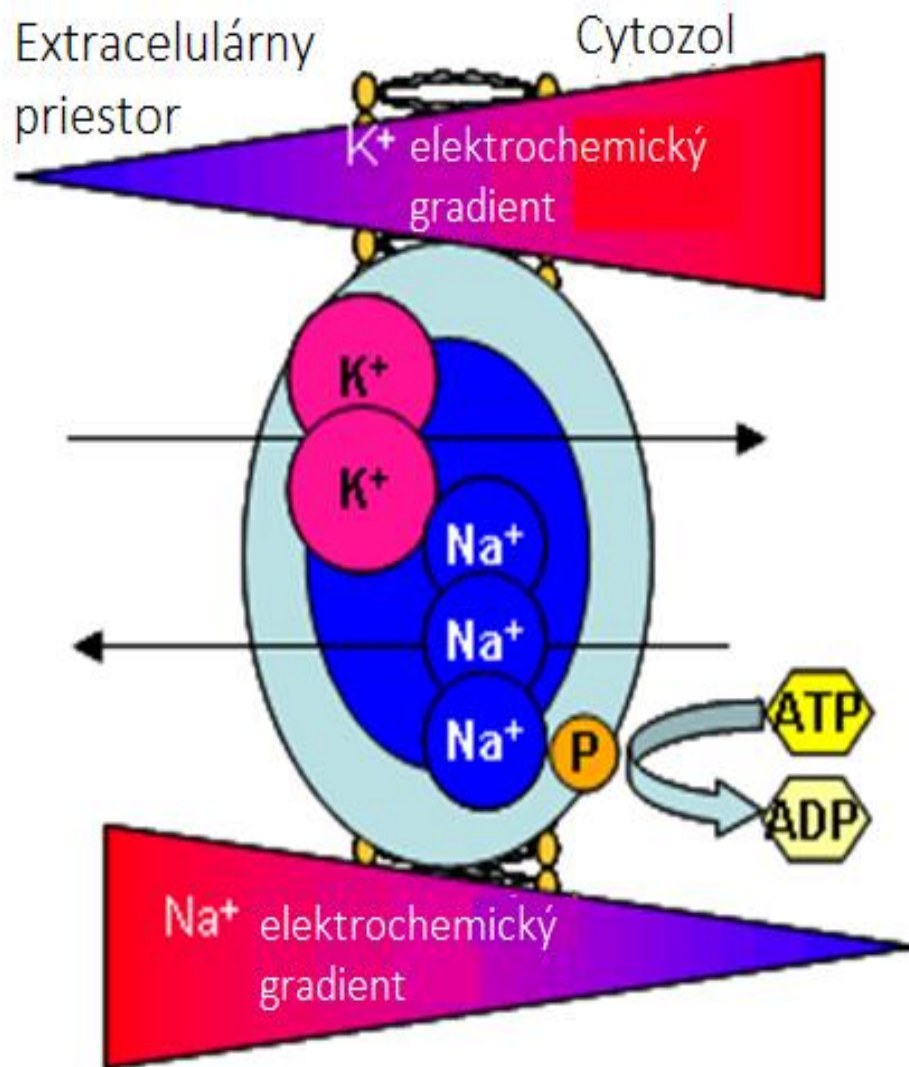
# Symport

- **Symport** (glukóza/Na<sup>+</sup> v nefróne):



- súčasť membrán bb
- 1 Na<sup>2+</sup> + 1 molekula glukózy
- reabsorpcia glukózy z primárneho moču
- *gliflozíny* ↓

# Antiport



- **Antiport** (Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPáza v srdci):

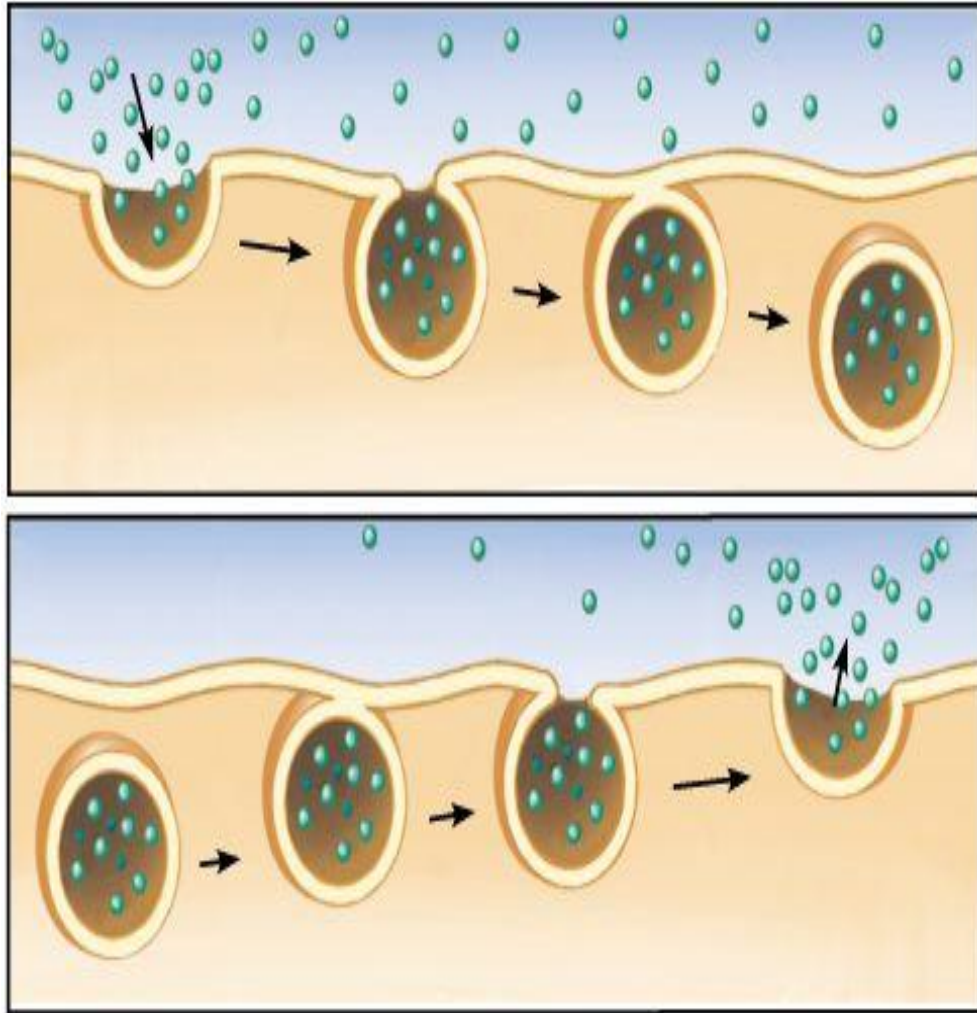
- výmena 3 Na<sup>+</sup> za 2 K<sup>+</sup> (na 1 molekulu ATP)

- udržiavanie membránového potenciálu

- ↓ kardioglykozidy

# Endocytóza/exocytóza

Pinocytóza a fagocytóza



- Nerozpustné čiastočky
  - *vitamín B12/vnútorý faktor* (komplex)
  - *Broncho-vaxom, Uro-vaxom*
- **Neurotransmitery** (*epinefrín*) – sú uskladňované vo vezikulách nervových zakončení a uvoľňované exocytózou

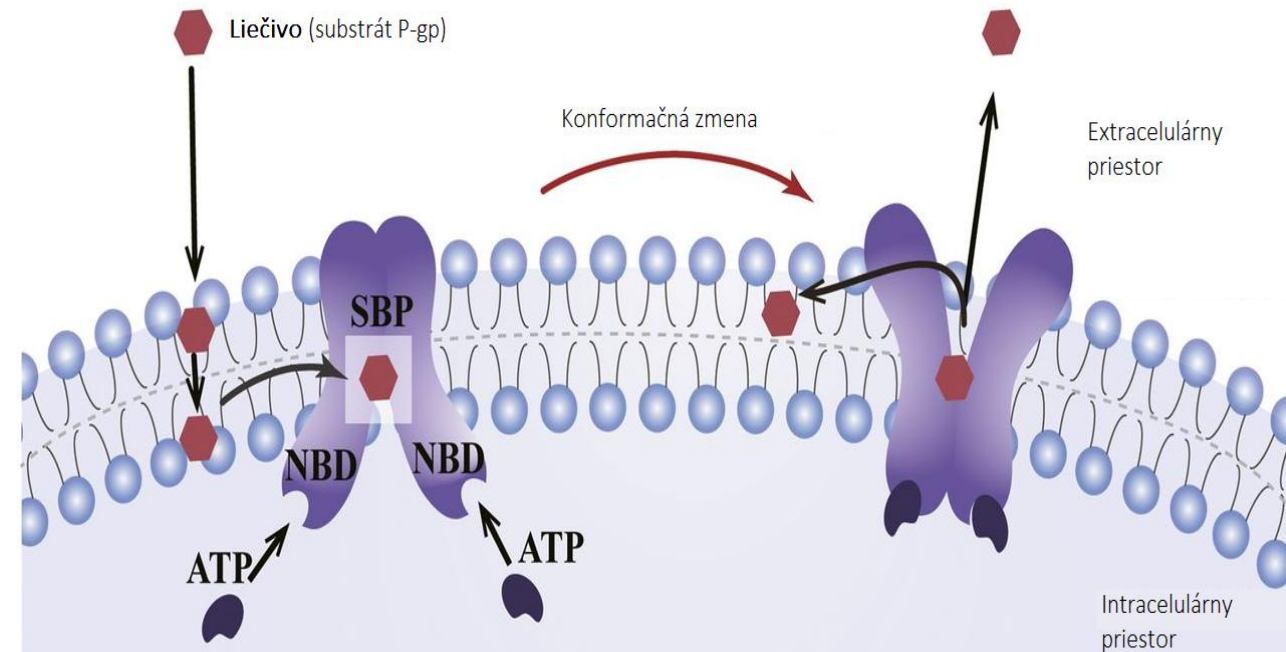
# MDR – sprostredkovaný transport liečiv

- **P-glykoproteín 1** (permeability glycoprotein - P-gp)
  - tiež známy ako **proteín mnohopočetnej liekovej rezistencie 1** (MDR1)
  - je kódovaný *ABCB1* genóm
  - prenáša rôzne molekuly cez extra- a intracelulárne membrány

- **Fyziologické substráty P-gp:**

- *lipidy*
- *steroidy*
- *peptidy*
- *bilirubín*

- Niektoré liečivá *xenobiotiká*:
  - chemoterapeutiká
  - kardioglykozidy
  - imunosupresíva
  - HIV-ty 1 antiretrovirálne látky



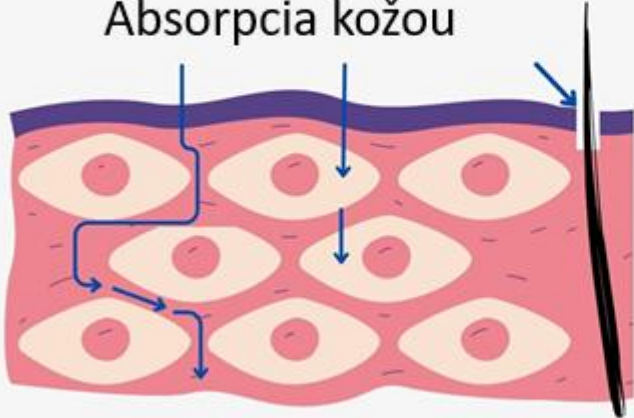
# Absorpcia

## Závisí od:

- Aplikačnej cesty
- Koncentrácie liečiva
- Prekrvenia
- Veľkosti resorpčnej plochy
- Schopnosti liečiva prenikáť membránami
- Rozpustnosti liečiva
- Expresie P-gp

## Absorpcia


Absorpcia kožou



Čo je absorpcia?

Absorpcia je proces prechodu substancií do buniek alebo cez tkanivá a orgány

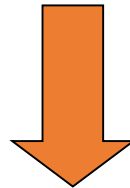
Liečivo vstupuje do organizmu cez kožu



# ABSORPCIA

Vzťah k liečivu a jeho účinku

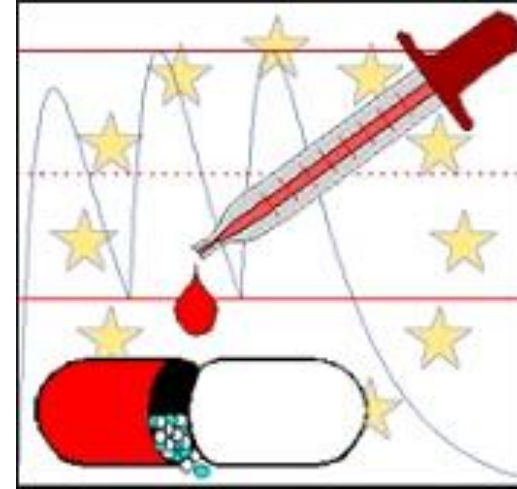
Úplnosť a rýchlosť absorpcie  
určuje



rýchlosť nástupu, intenzitu a dĺžku trvania účinku liečiva (*p.o., i.v., i.m., s.c...*)

# Aplikačné cesty

- **Enterálna** – možno limitovať na *p.o.*  
(*sublinguálna, per rectum* sa líšia v niektorých ukazovateľoch)



- **Parenterálna**
  - injekčná: *s.c., i.m., i.v., i.a., i.t., i.p....*
  - iná: inhalačná, transkutánná, lokálna  
(*dermálna, intravaginálna, intravezikálna...*)



# Vplyv aplikačnej cesty na účinok liečiva

Účinok liečiva sa  
spomaľuje, zmierňuje a predlžuje  
v tomto poradí aplikačných ciest:

*i.v.* > *inhalačne* > *i.m.* >

> *rektálne* > *s.c.* > *p.o.*

Aplikačné cesty, biologická dostupnosť, základná charakteristika		
Cesta podania	Biologická dostupnosť %	Charakteristika
Intravenózna - <i>i.v.</i>	100	Najrýchlejší nástup, neobmedzený objem
Intramuskulárna - <i>i.m.</i>	75 až ≤ 100	Možné relatívne veľké objemy, môže byť bolestivá
Subkutánna - <i>s.c.</i>	75 až ≤ 100	Menšie objemy ako <i>i.m.</i> , môže byť bolestivá, pomalší nástup účinku ako <i>i.v.</i> alebo <i>i.m.</i>
Perorálna - <i>p.o.</i>	5 až < 100	Najjednoduchšia, efekt prvého prechodu môže byť výrazný
Rektálna - <i>p.r.</i>	30 až < 100	Vhodná pre pacientov s nemožnosťou <i>p.o.</i> aplikácie, menšia pravdepodobnosť efektu prvého prechodu
Transdermálna	80 až ≤ 100	Väčšinou veľmi pomalá absorpcia, bez efektu prvého prechodu, predĺžená účinnosť liečiva

# Aplikačná cesta *p.o.*, *sublingválna*, *rektálna*

## Výhody:

- veľká absorpčná plocha
- jednoduchosť aplikácie
- minimálne technické riziko
- možnosť regulácie rýchlosti

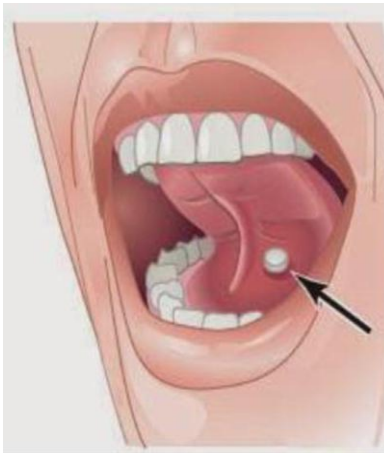


## Nevýhody:

- najvyššie riziko inaktivácie lieku (lúmen GIT, pečeň - efekt 1. prechodu)
- dráždenie sliznice GIT
- iregularita absorpcie (zmeny motility)
- interakcie liekov pri absorpcii

## Výhody:

- možnosť regulovanej absorpcie
- jednoduchosť aplikácie
- obídenie efektu 1. prechodu
- rýchly nástup účinku



## Výhody:

- možnosť aplikácie (deti, bezvedomie, vracanie)
- jednoduchosť aplikácie
- obídenie efektu 1. prechodu
- eliminácia nepríjemných vnemov (chuť)

## Nevýhody:

- nepríjemná chuť, pach
- lokálne dráždenie

## Nevýhody:

- malá absorpčná plocha
- malý objem



# Aplikačná cesta *i.v.*, *i.m.*, *s.c.*

- **Výhody:**

- možnosť aplikácie (deti, bezvedomie, vracanie)
- neobmedzený objem
- obídenie efektu 1. prechodu
- rýchly nástup účinku
- kontinuálne udržiavanie  $C_{\max}$  (infúzia)

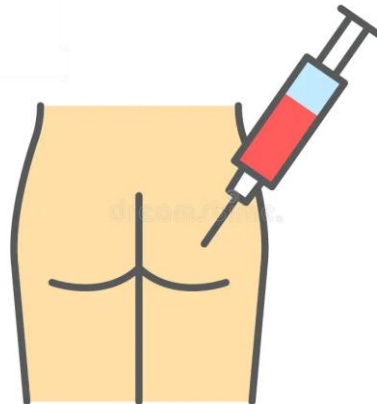


- **Nevýhody:**

- zložitosť aplikácie
- možnosti infekcie, dráždenia
- krátke trvanie účinku

- **Výhody:**

- možnosť aplikácie (deti, bezvedomie, vracanie)
- možnosť regulácie absorpcie
- obídenie efektu 1. prechodu



- **Výhody:**

- možnosť aplikácie (deti, bezvedomie, vracanie)
- možnosť regulácie absorpcie (vazokonstrikcia)
- možnosť prevahy lokálneho účinku

- **Nevýhody:**

- nebezpečie infekcie
- možnosti poškodenia tkaniva
- pomalší nástup účinku



- **Nevýhody:**

- nebezpečie infekcie, krvácania
- možnosti poškodenia tkaniva (nerv, cieva)

# Inj. parenterálne formy a ostatné aplikačné cesty

Pre parenterálne inj. podanie:

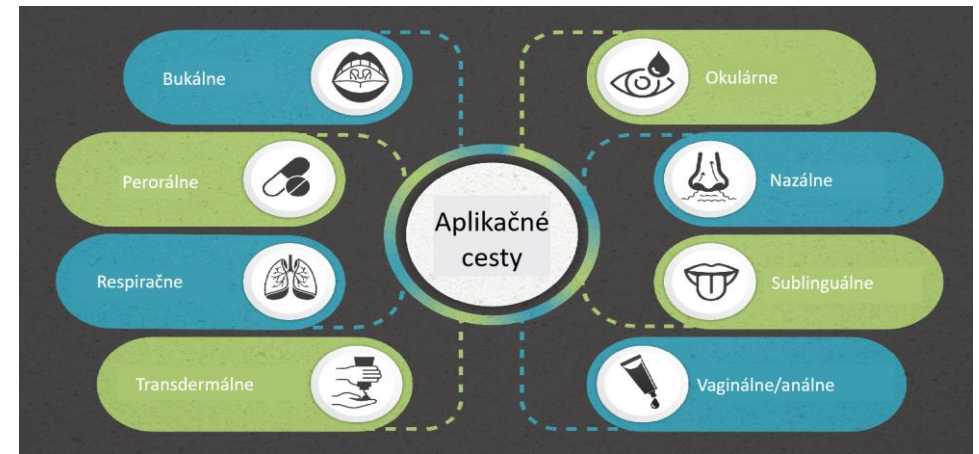
- sterilita
- apyrogenita
- izoacidita
- izotonicita

Pre intravaskulárne podanie:

- pravý roztok
- neolejovitá tekutina

Ostatné aplikačné cesty:

- respiračná
- superficiálna
- intrakutánná
- transkutánná
- intraarteriálna
- intraartikulárna
- subarachnoidálna
- intratekálna



# Faktory ovplyvňujúce absorpciu

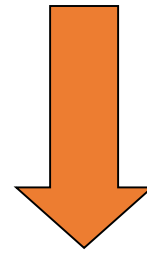
Koncentrácia liečiva a prekrvenie v mieste aplikácie

Absorpcia je tým rýchlejšia  
čím je väčšia koncentrácia podaného  
prípravku:



lokálne anestetiká - toxicita

Absorpcia je tým rýchlejšia  
čím je väčšie prekrvenie v mieste  
podania:



zápal - lokálne anestetiká - toxicita

# Faktory ovplyvňujúce absorpciu

Veľkosť absorpčnej plochy a rozpustnosť liekovej formy

Čím väčšia je resorpčná plocha  
tým rýchlejšia je resorpcia:



kortikoidy v masti – NÚ

Čím pomalšie sa lieková forma rozpúšťa  
tým dlhšia je absorpcia aj účinok:



Formy s pomalým uvoľňovaním, formy s  
regulovaným uvoľňovaním, retardované  
formy (*p. o.*), depotné formy (*s. c., i. m...*)



Ťažko rozpustné liekové formy!

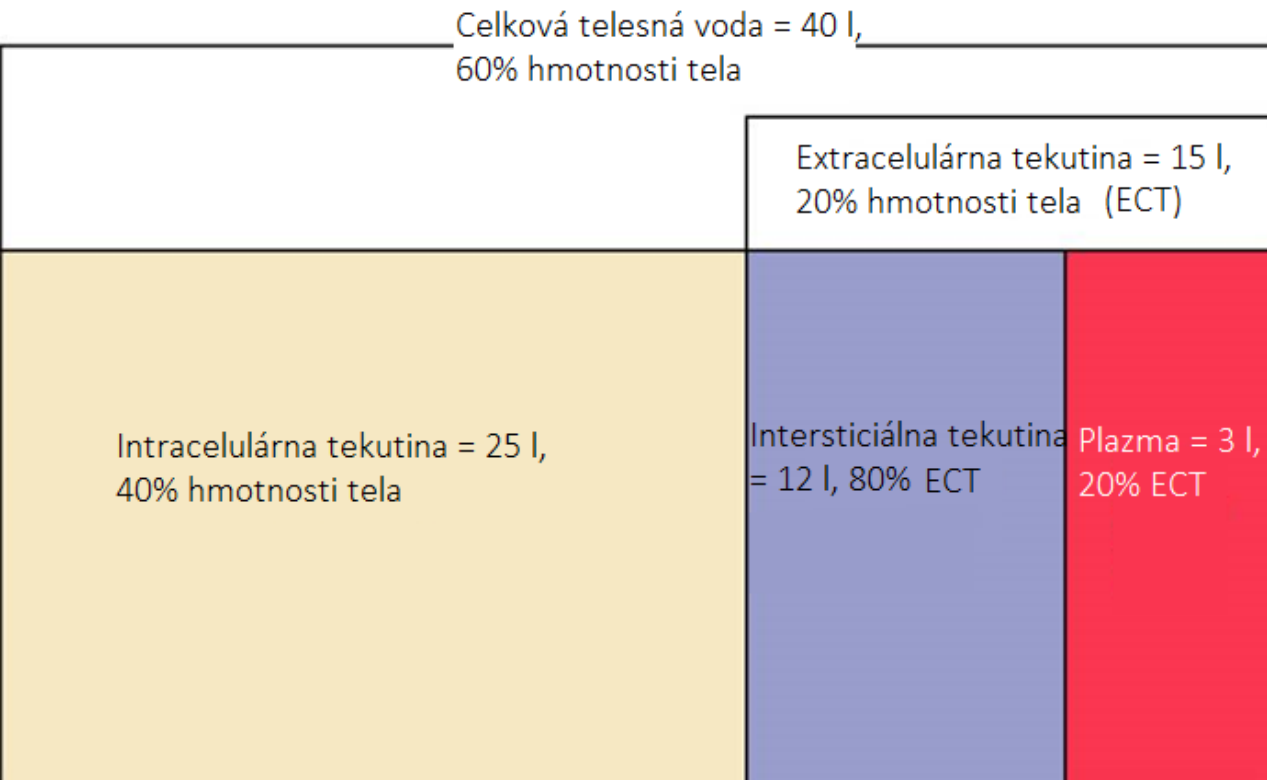
# DISTRIBÚCIA



# Kompartment a distribúcia liečiv

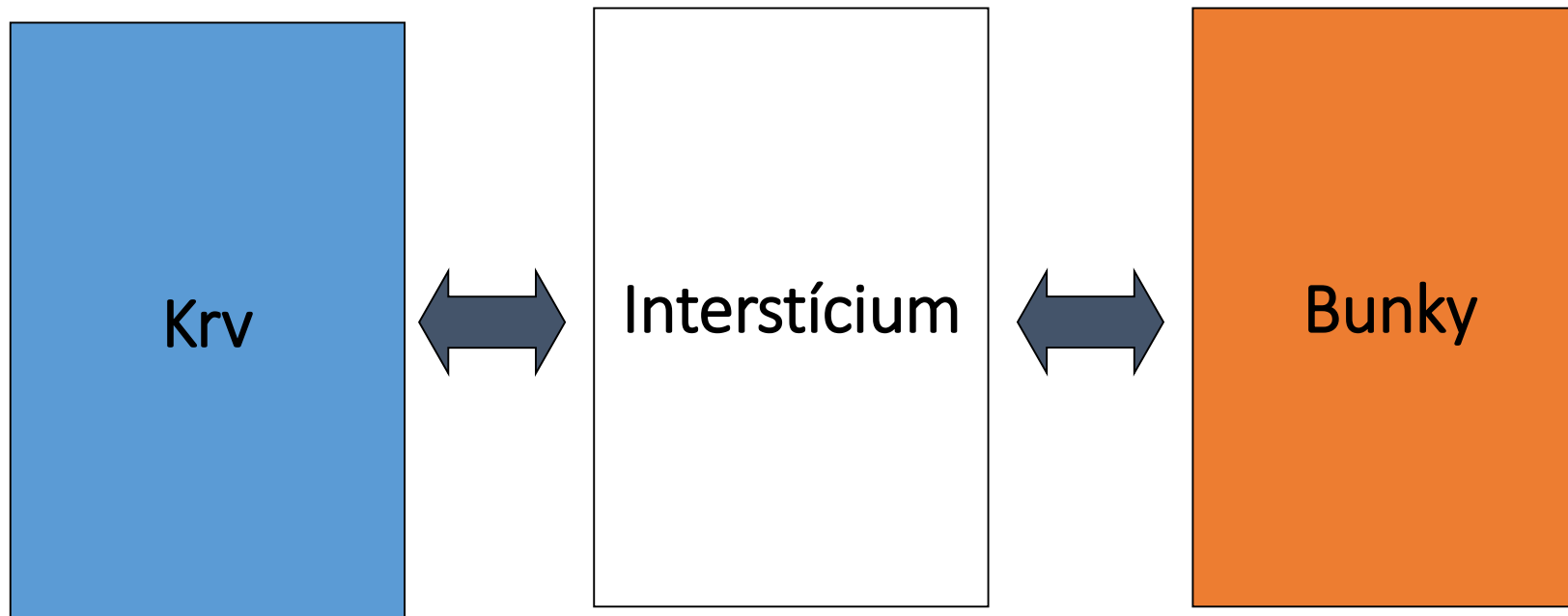
- Oddiely tela oddelené sústavami membrán – **kompartmenty**
  - Všetky aplikované liečivá sa primárne distribuujú v centrálnom kompartmente - **krv**
- Hovorí o rozdelení liečiva v organizme medzi:

- krvou (heparín, dextran)
- extracelulárnou tekutinou (penicilíny)
- intracelulárnou tekutinou (makrolidy)
- špeciálnymi priestormi:
  - mozog (HEB)
  - plod (PB)



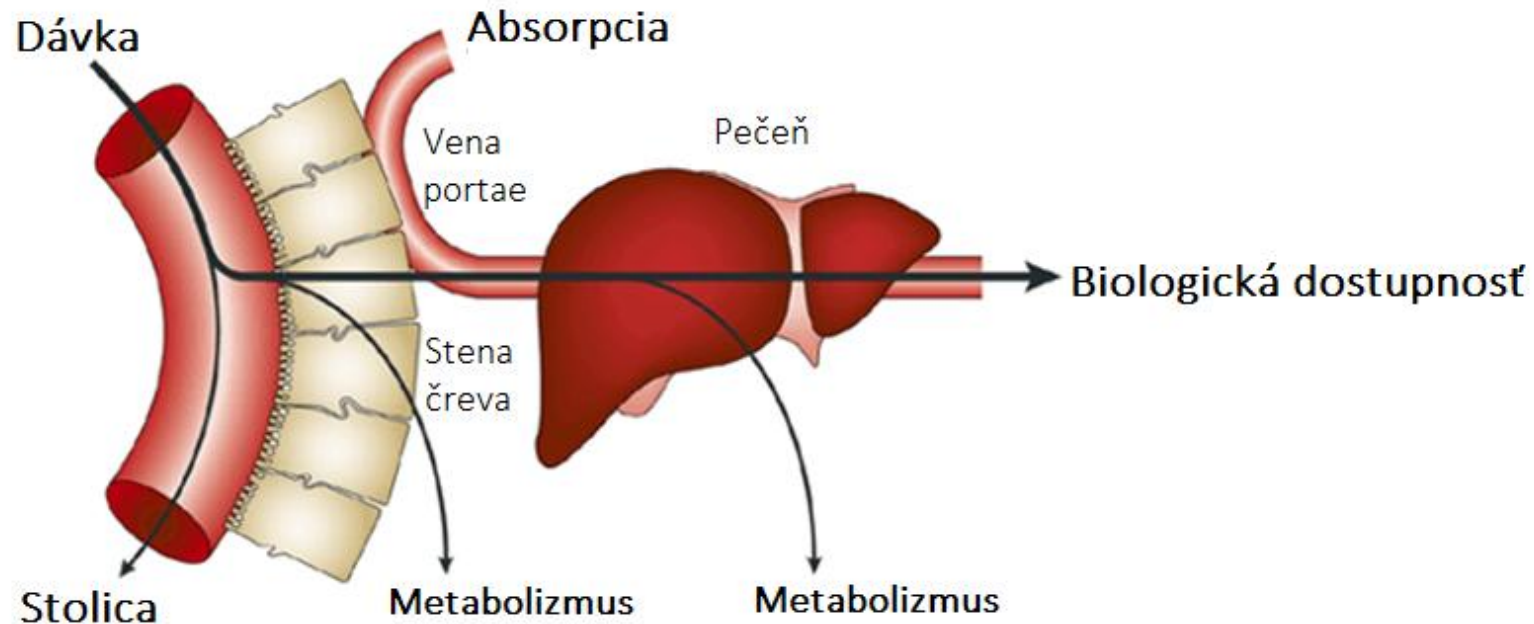
# Dynamická rovnováha

- Účinky liečiva sú zvyčajne **proporcionálne koncentrácii v mieste pôsobenia**
- Koncentrácia v mieste pôsobenia je zvyčajne **proporcionálna koncentrácii v krvi**
- Existujú výnimky, napr. *glukokortikoidy*



# Biologická dostupnosť

- Frakcia nezmeneného liečiva absorbovaná do **systemovej cirkulácie**:



Nature Reviews | Drug Discovery

- Účinkovať môže len ten podiel liečiva, ktorý bol absorbovaný a transportovaný **k cieľovému tkanivu**

# Absolútna – $B_A$ a relatívna – $B_R$ biologická dostupnosť

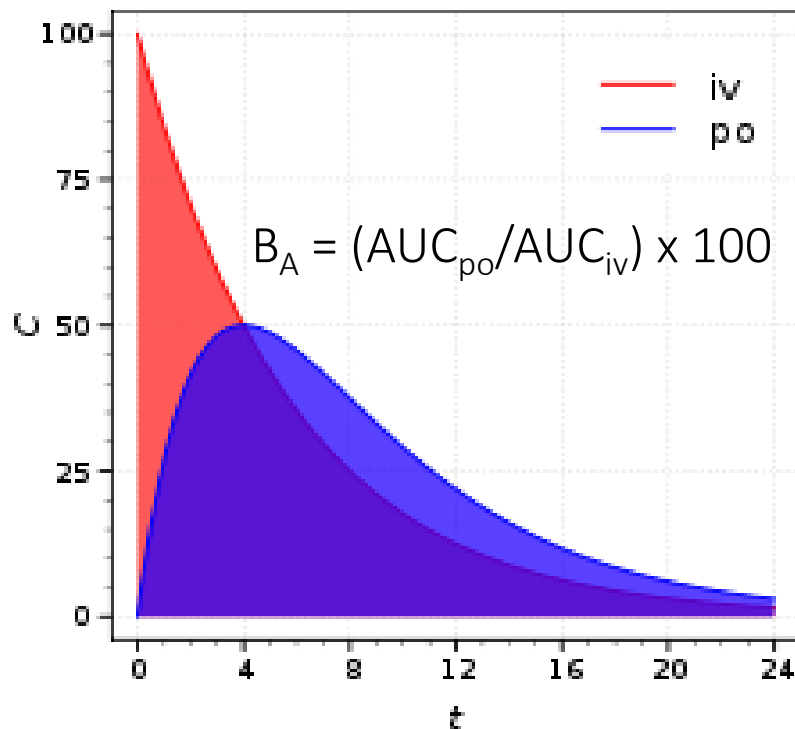
$B_A$ : frakcia podanej dávky, ktorá je absorbovaná v nezmenenej forme do systémovej cirkulácie:

- *i.v.* forma sa považuje za 100%

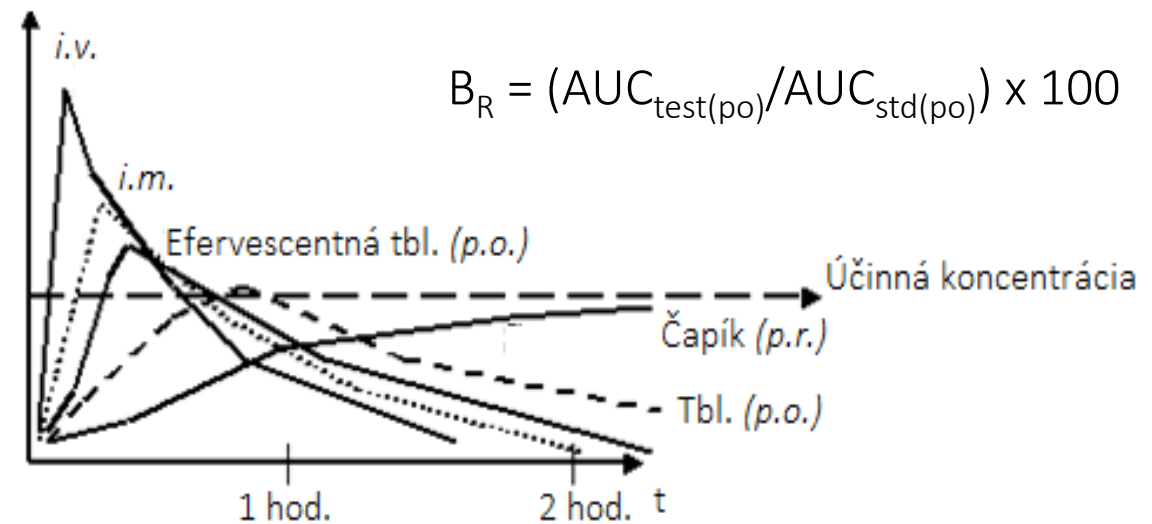
$B_R$ : frakcie podanej látky, ktoré sú absorbované v nezmenenej forme do systémovej cirkulácie z:

- určitej liekovej formy
- pri určitej aplikačnej ceste

(porovnané s uznávanou štandardnou liekovou formou alebo inou aplikačnou cestou tej istej látky)

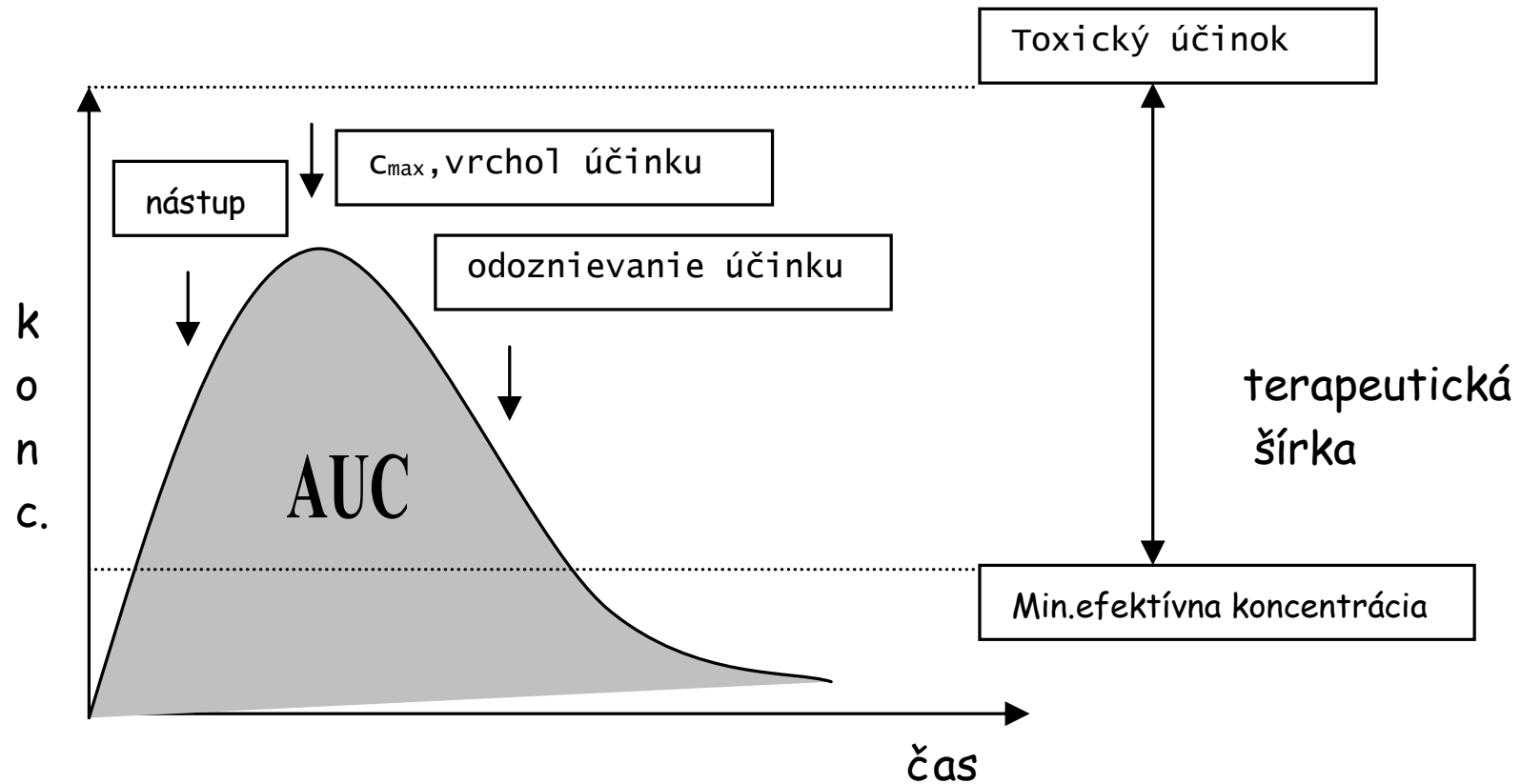


C - koncentrácia v krvi



# Plocha pod krivkou

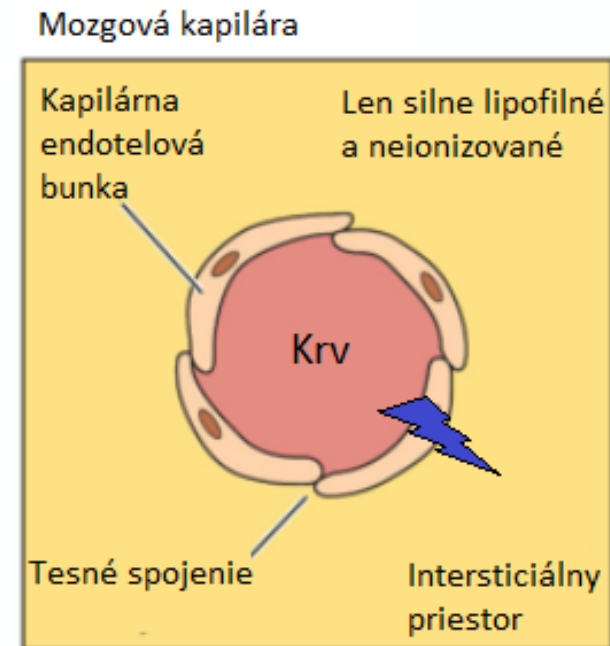
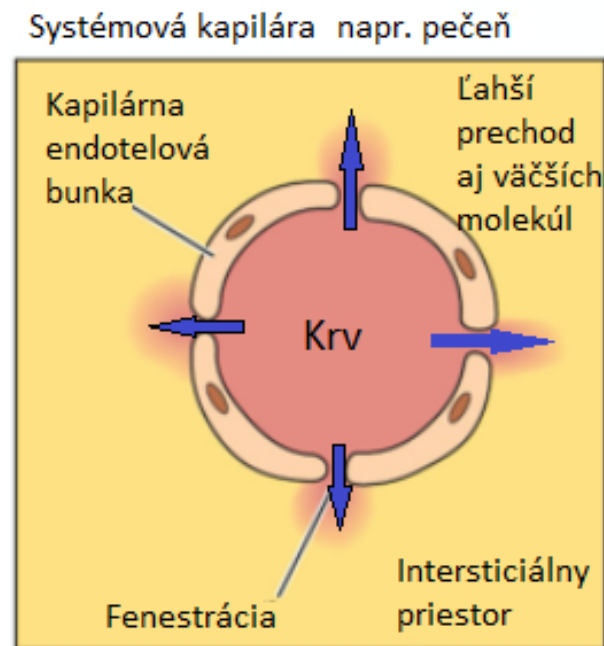
AUC - Area Under the Curve



# Distribúcia liečiv

## Faktory ovplyvňujúce distribúciu

- Distribúcia do ostatných oddielov (kompartimentov) organizmu závisí od:
  - lipofility (lipofilné  $\uparrow$  - hydrofilné  $\downarrow$ )
  - prietoku krvi (mozog  $\uparrow$  - koža  $\downarrow$ )
  - permeability kapilár (pečeň  $\uparrow$  - mozog  $\downarrow$ ):
    - ❖ fenestrácie (slit junction)
    - ❖ tesné spojenie (tight junction - *zonula occludens*)
  - väzby na proteíny plazmy (silná väzba  $\downarrow$ )



# Väzba na bielkoviny plazmy

- *Albumíny*, kyslé glykoproteíny,  $\beta$ -globulín

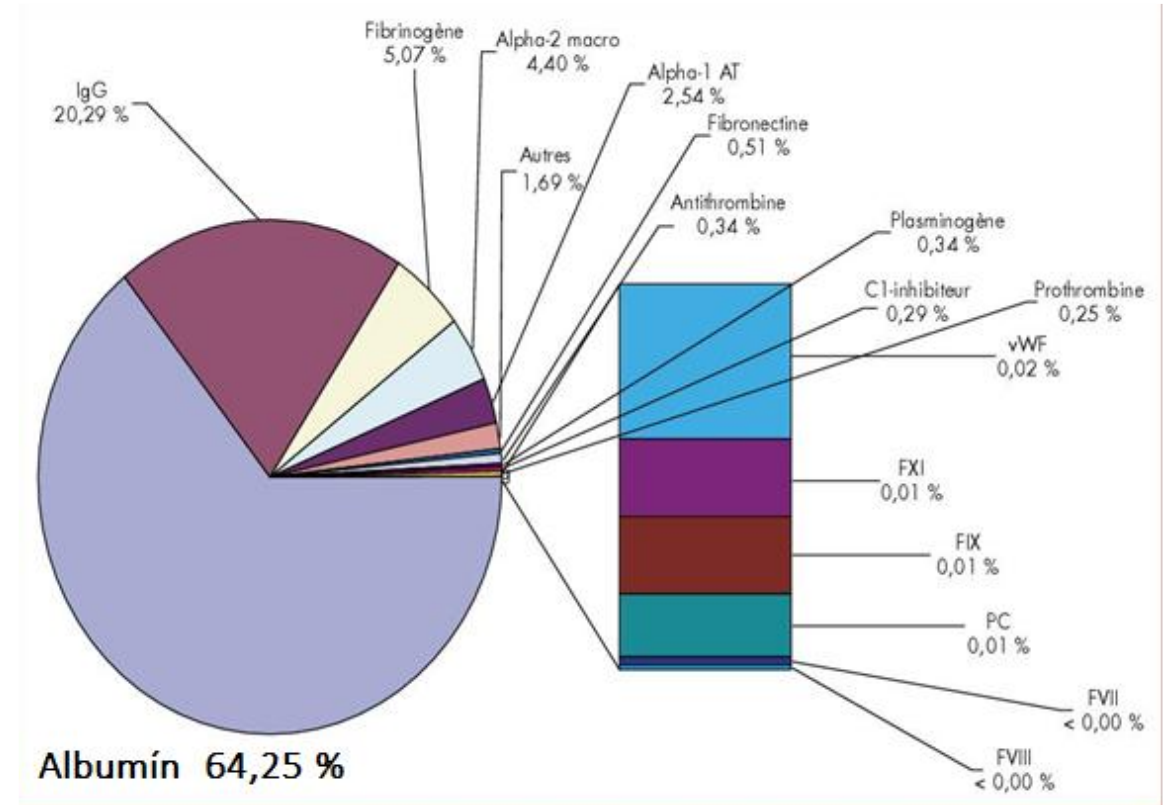
Počas transportu (distribúcie) je v krvi väčšina liečiv viazaná v rôznom množstve na bielkoviny plazmy



Hlavnou väzbovou bielkovinou je



*ALBUMÍN*



- Množstvo naviazaného liečiva závisí od:
  - koncentrácie voľného liečiva
  - afinity k väzbovým miestam
  - koncentrácie proteínu

# Interakcie pri väzbe na albumíny

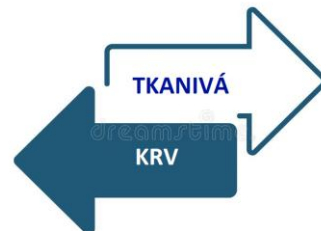
Liečivá viazané na *albumín* sú:

- nemetabolizovateľné
- nevylúčiteľné
- neúčinné

Účinkujú len **VOLNÉ** molekuly liečiva:



- môžu prechádzať membránami
- môžu sa viazať na receptory



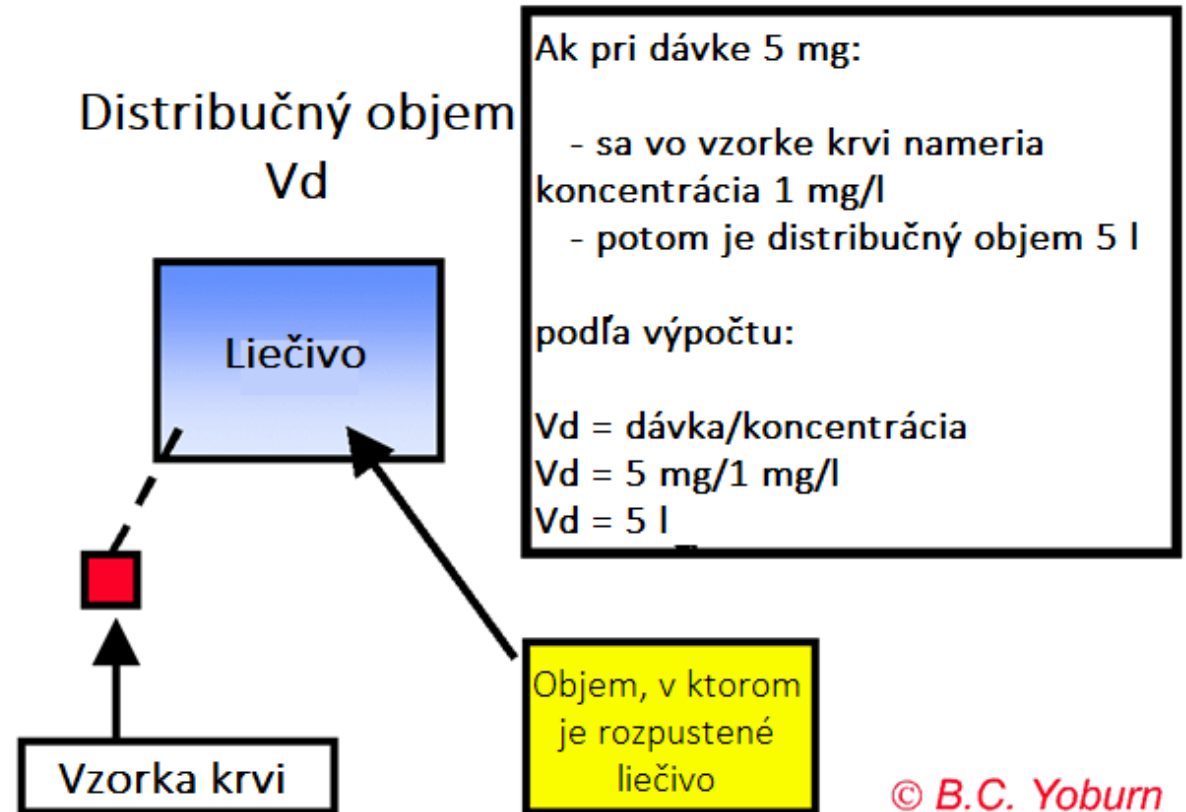
- Niektoré liečivá (*warfarín, sulfonamidy...*) účinkujú pri plazmatických koncentráciách, pri ktorých **sa väzba na proteíny blíži saturácii**
- **Podanie vyššej dávky** (alebo iného liečiva s podobne vysokou väzbou na albumín) **↑ množstvo naviazaného liečiva relatívne menej ako množstvo voľného liečiva**



- **Interakcie s nepredvídateľným výsledkom**

# Distribučný objem

- **Distribučný objem ( $V_d$ )** = celkový objem, v ktorom je liečivo rovnomerne rozdelené (čo nikdy nie je)
- Vzťah medzi  $V_d$ , množstvom ( $M$ ) a koncentráciou ( $c$ ) liečiva :  
$$V_d = M/c$$
- V praxi reálne meriame koncentrácie liečiva **len v krvi**



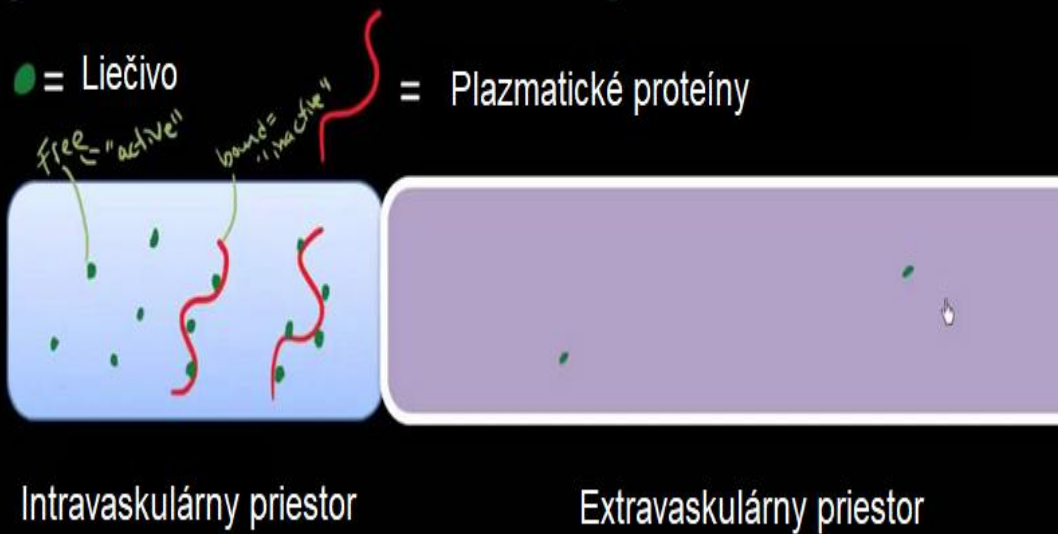
# Príklady výpočtov Vd

- $M = 100 \text{ mg}$   
 $c = 20 \text{ mg/l}$   
 $Vd = 100/20 = 5 \text{ litrov}$  (liečivo ostáva v krvi)
- $M = 100 \text{ mg}$   
 $c = 10 \text{ mg/l}$   
 $Vd = 100/10 = 10 \text{ litrov}$  (liečivo je v krvi a v extracelulárnej tekutine)
- $M = 100 \text{ mg}$   
 $c = 0,01 \text{ mg/l}$   
 $Vd = 100/0,01 = 10\,000 \text{ litrov}$  (liečivo sa nenachádza v krvi, uniklo do tkanív, presahuje celkový objem tela, niekde sa koncentruje)

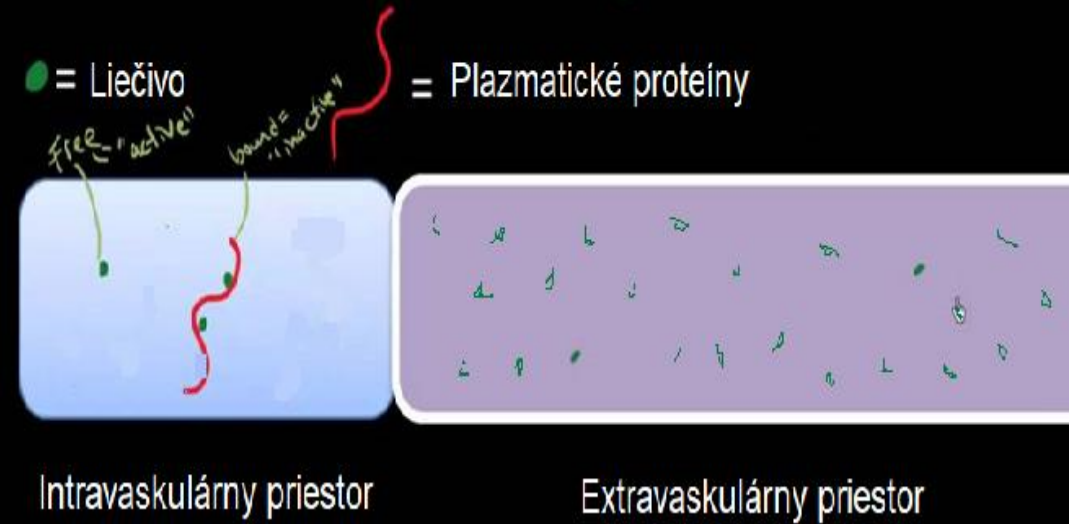
# Malý a veľký Vd

## Príklady

Malý Vd

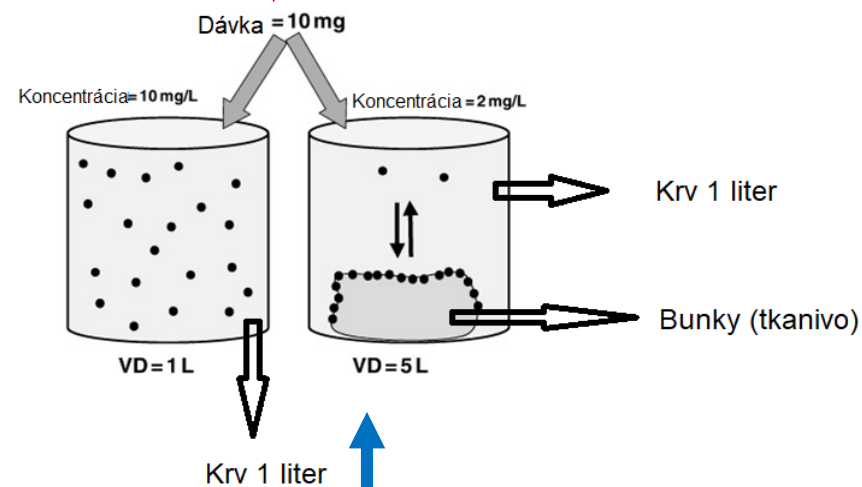


Veľký Vd



# Význam Vd

- Je to teoretický objem udávajúci, **v akom priestore sa liečivo nachádza** (nie je **možné** presne stanoviť kde)
- Zmeny Vd – väzba na albumín, tkanivá  
- zápal, zmeny pH...



- Veľký Vd = liečivo je koncentrované (viazané) niekde v tkanivách = **nedialyzovateľné**

➤ Hlavný význam – **určenie počiatkovej dávky** → Čím väčší Vd tým  $\uparrow$  dávka, aby sa v mieste pôsobenia dosiahla účinná koncentrácia

