

FARMAKOKINETIKA 2018.

Prof. Dr. Gyires Klára



FARMAKOLÓGIA



Farmakodinámia

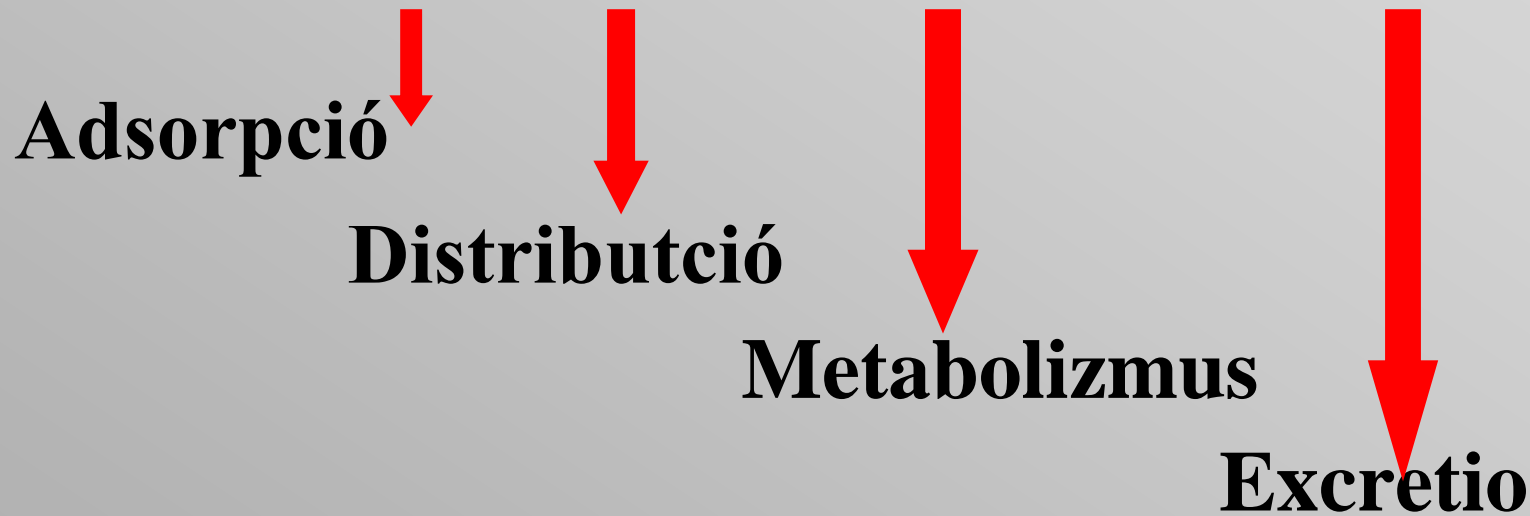
Amit a gyógyszer "tesz" a szervezettel



Farmakokinetika

Amit a szervezet „tesz” a gyógyszerrel

FARMAKOKINETIKA



(ADME)

FÜGG:

MEMBRÁN TRANSZPORT FOLYAMATOKTÓL

TRANSPORT MECHANIZMUSOK I. PASSZIV

1. VIZES DIFFÚZIÓ, FILTRÁCIÓ kevésbé jelentős

Hajtóerő: koncentrációkülönbség

Kis molekulák számára

Epitheliális membrán pórusain (aquaporinok)

Érendothel pórusokon

(Kivétel: agy, placenta)

FILTRÁCIÓ

Hajtóerő: nyomáskülönbség (pl. vese glomerulusok)

TRANSPORT MECHANIZMUSOK II. PASSZIV

2. LIPID-DIFFÚZIÓ!!!

lipid barrierék határolják a víztartalmú
kompartmeneket

FONTOS

**A GYÓGYSZER LIPID/VÍZ MEGOSZLÁSI
KOEFFICIENSE**

TRANSPORT MECHANIZMUSOK III.

AKTIV

3. CARRIER-MEDIÁLT TRANSPORT

telíthető, gátolható

Facilitált diffúzió



Aktiv transport



Nem-lipid oldékony, nagy molekulák transportja
pl. peptidek, aminosavak, glükóz, purin, pirimidin bázisok

- Carrierek száma változhat: pl. fehérje szintézis gátlók, inzulin szabályozza a cukor-carrierek számát izomban, zsírszövetben

TRANSPORT MECHANIZMUSOK IV.

4. ENDOCYTOZIS, EXOCYTOZIS

ENDOCYTOZIS

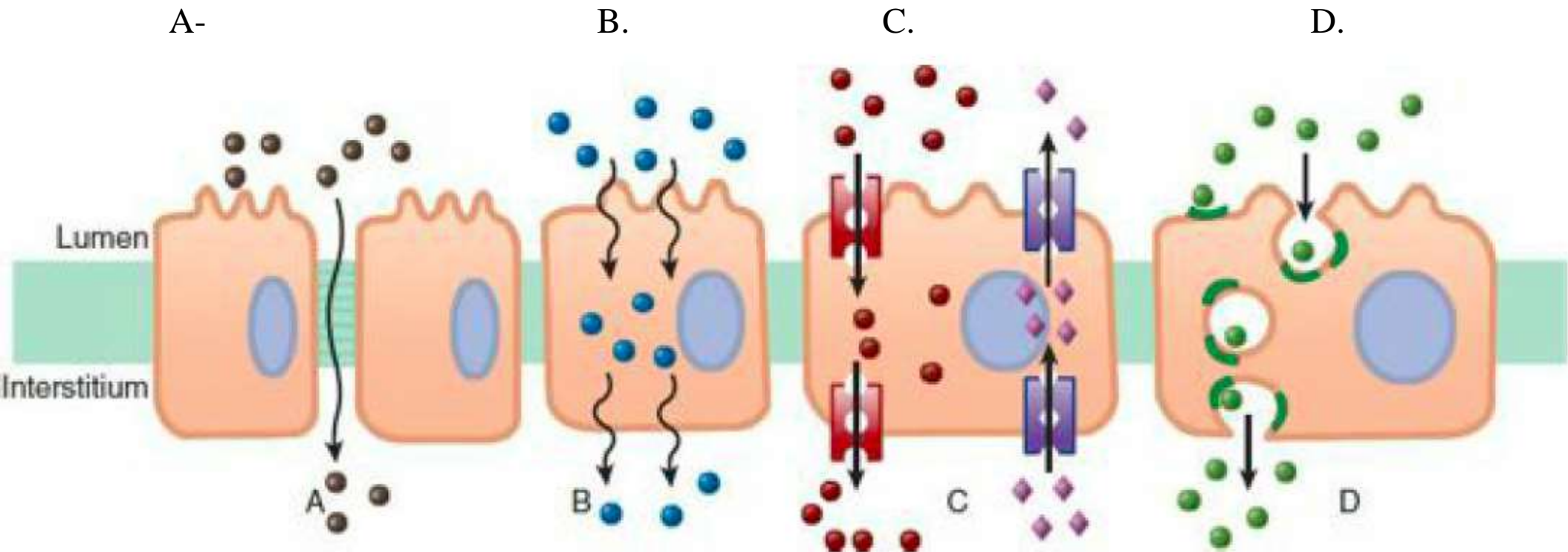
Nagy molekulák transzportja

- Vas-, B12 vitamin - fehérje komplex felszívódása a bél lumenből
- Liposomában zárt, monoklonális antitestekhez kapcsolt daganatanatellenes szerek

EXOCYTOZIS

Transzmitter felszabadulás vezikulákból, hiszó sejtek degranulációja

• TRANSPORT MECHANIZMS



From B. Katzung 13 Ed., 2014

- A: Aqueous diffusion B: **Lipid diffusion** C. **carrier-mediated**
- D. Endo-, exocytosis

LIPID-DIFFUZIÓ

A GYÓGYSZER IONIZÁCIÓJÁNAK JELENTŐSÉGE A MEMBRÁN TRANSPORTBAN

Ionizált molekulák: gyenge lipidoldékonyság

Nem-ionizált molekulák: lipidoldékonyak
(kivétel: aminoglikozidok)

Henderson-Hasselbach egyenlet

Gyenge savak:

$$pK_a - pH = \lg \left[\frac{\text{nem-ionizált}}{\text{ionizált}} \right]$$

Gyenge bázisok:

$$pK_a - pH = \lg \left[\frac{\text{ionizált}}{\text{nem-ionizált}} \right]$$

pK_a : az a pH, hol a gyógyszerek fele ionizált állapotban van; disszociációs konstans negatív logaritmus

PÉLDA 1.

Szalicilátok a gyomorban

pKa: 4.4 (szalicilat);

pH: 1.4 (gyomor)

$$\text{pKa-pH} = \lg \left[\frac{\text{nem-ionizált molekulák}}{\text{ionizált molekulák}} \right]$$

$$4.4 - 1.4 = 3 = \lg \frac{1000}{1}$$

PÉLDA 2.

Szalicilátok az epitheliális sejtekben

pKa: 4.4;

pH: 7.4 (epitheliális sejtek)

$$\text{pKa-pH} = \lg \left[\frac{\text{nem-ionizált molekulák}}{\text{ionizált molekulák}} \right]$$

$$4.4 - 7.4 = -3 = \lg \frac{1}{1000}$$

PÉLDA 3.

Szalicilátok a vizeletben

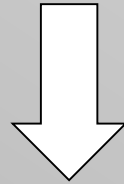
pK: 4.4;

pH: 8.4 (vizelet)

$$\text{pKa-pH} = \lg \left[\frac{\text{nem-ionizált molekulák}}{\text{ionizált molekulák}} \right]$$

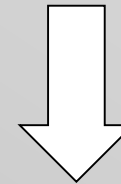
$$4.4 - 8.4 = -4 = \lg \frac{1}{10000} \quad \cdot$$

CARRIER-MEDIÁLT TRANSPORT TRANSZPORTEREK



ABC

(ATP binding casset)



SLC

(Solute carrier)

transzporter nagycsalád (superfamily)

- **Efflux**
- Energia: ATP
- 7 család

INFLUX, EFFLUX

ion gradiens

48 család

TRANSZPORTEREK

EFFLUX

ATP binding casset pumpák nagycsaládja – energia: ATP

„Multidrug resistance protein-1” (MDR1) – P-glycoprotein
(bél, agy, here, placenta).

„Multi resistance associated protein” (MRP)
(vese, epe kiválasztás)

„White” transporter: BCRP (Breast Cancer Resistance Protein
).

TRANSZPORTEREK

INFLUX

SLC- energia: membrán 2 oldalán fennálló elektrokémiai potenciálkülönbség

Organikus kation transzporterek (OCT).

Organikus anion transzporterek (OAT, OATP).

MDR1 - P-glycoprotein

BÉL EPITHELIALIS SEJTEK

MDR1 transzporter pumpa intestinalis lumen felé,

- pl. **Cyclosporin**

-MDR1 transzportert gátolja: pl. grapefruit, verapamil

Toxikus hatás nő

- pl. **Ritonavir** (anti-HIV, proteáz inhibitor):

és a ↓ egyéb proteáz inhibitorral kombinálva nő a felszívódás
és a ↓ terápiás hatás (e.g.: lopinavir+ritonavir; atazanavir+ritonavir)

Terápiás hatás nő

MDR1 - P-glycoprotein

Endotheliális sejtek

- **AGY-VÉR GÁT:** endotheliális sejteken;
pl. loperamide
- **PLACENTA**
- **HERE**

Transzport folyamatok összefoglalása

- A különböző kompartmentekben (pl. gyomor, plazma, vizelet, agy) a vegyület eloszlását a vegyület pKa értéke és a közeg pH-ja határozza meg.
- A nem ionizált vegyület a membránokon átlép, az ionizált nem!!
- A vegyület teljes koncentrációja különböző lesz az egyes kompartmentekben.
- A savas vegyületek koncentrálnak az alkalikus közegben, míg a bázikus vegyületek a savas közegben.

Gyakorlati felhasználás

- **Vizelet alkalizációja fokozza a gyenge savak kiválasztását, a vizelet acidifikációja fokozza a gyenge bázisok kiválasztását.**
- **Plazma pH csökkentése fokozza az enyhén savas vegyületek a KIR-be történő belépést.**

FELSZIVÓDÁS

Sublingvális: nitroglicerín

Orális:

Gyomorból: gyenge savak,
DE A BÉL FELSZIVÓ FELÜLETE SOKKAL NAGYOBB

Bélből: gyenge bázisok!!!

Befolyásolja: GI motilitás
vérátáramlás
fizikokémiai jellemzők (tetracyclin-Ca)
részecske nagyság, kiszűrés (pl. digoxin)

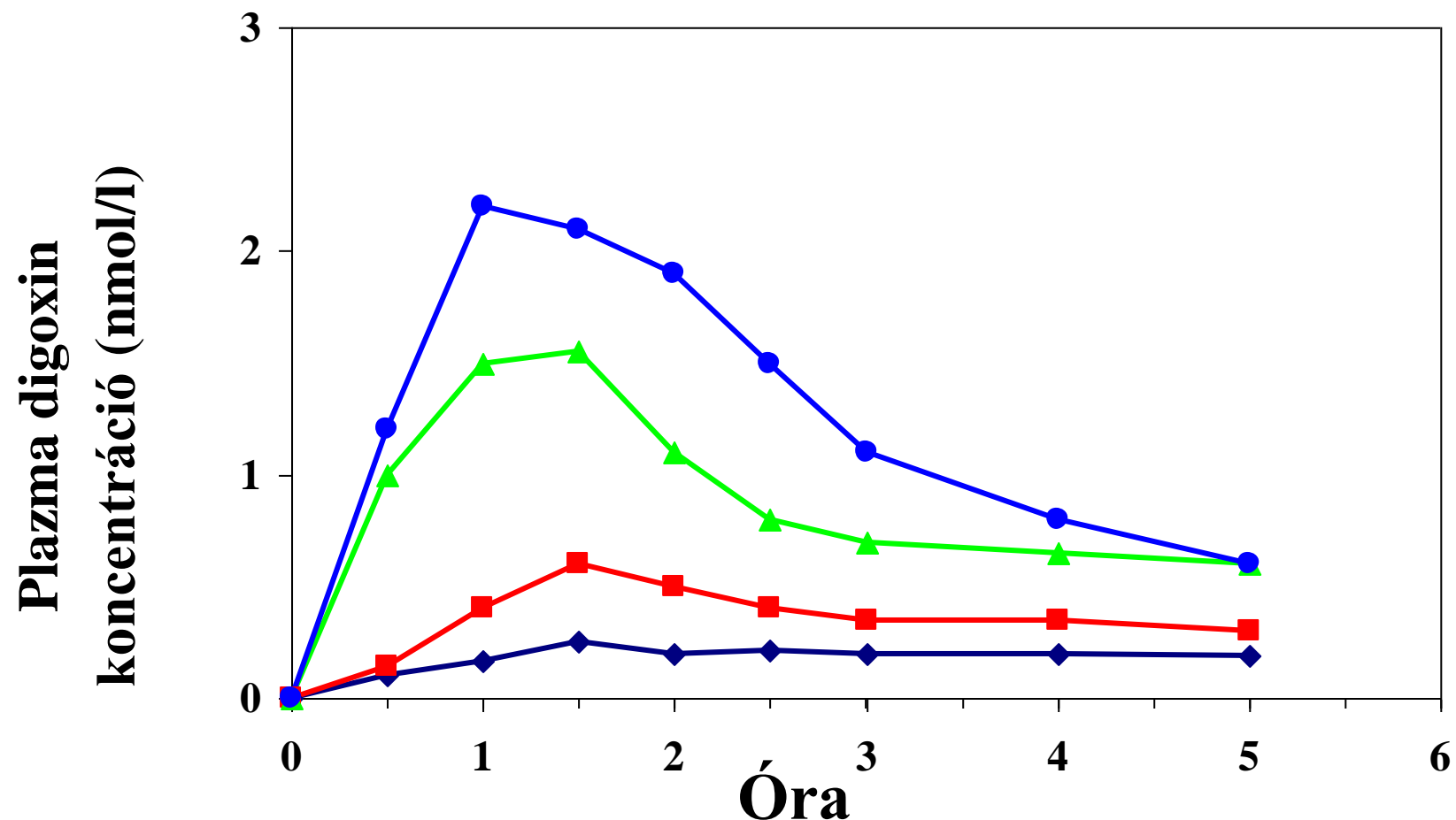
FELSZÍVÓDÁS

**Ugyanazon hatóanyag, különböző kiszerezése esetén
(vivőanyag, kristályforma) eltérő orális felszívódás,**

pl. ampicillin, teracyclin, chloramphenicol, aspirin, digoxin

GÖRBE ALATTI TERÜLET (AUC)

Plazmaszint csúcsmagassága eléréséhez szükséges idő: felszívódás sebessége
Görbe alatti terület: felszívódás mértéke



FELSZIVÓDÁS

Bél

Carrier-mediált transzport

Felszívódás: L-DOPA , Flurouracil

P-glycoprotein-mediált reverz trasport:
bélfalból bél-lumenbe

FELSZÍVÓDÁS

Rectális: portális keringés kikerülése

Epitheliális: bőr: organophosphatok, nitroglicerín, ösztrogén

Nazális: ADH

Szemcsepp: pilocarpin, timolol,

Inhalációs: salbutamol, ipratropium, glükokortikoidok

Injectiós: intracutan, subcutan, i.muscularis, i.vénás, intrathecalis

FELSZÍVÓDÁS

Újabb, speciális lehetőségek

- **Pro-drug:** pl. levodopa, cyclophosphamid, zidovudine
- **Állandó gyógyszer szintet biztosító kiszárlás:** inzulin pumpa
- **Antites-antigén konjugátum**
a cytostatikum - ellenanyaghoz konjugátum kötődik a tumor felszínén elhelyezkedő tumor-specifikus antigénhez
- **Liposzómákban zárt gyógyszerkészítmény**
(szférikus lipidmembrán burok – vezikulum – diszpergált gyógyszer)
- **Implantátumokból helyi gyógyszer felszabadulás**
Méh, coronáriák

2. ELOSZLÁS

ELOSZLÁSI TEREK

40 LITER

5 litert vér,

10 litert az interstitialis

20 litert az intracelluláris tér.

5 liter zsírszövet

2. ELOSZLÁS

ELOSZLÁSI TÉRFOGAT(V_d):

az a folyadékmennyiség, mely szükséges lenne a plazmában mért koncentráció eléréséhez

$$V_d = \frac{\text{Iv. beadott mennyiség (mg)}}{\text{Plazma koncentráció (mg/ml)}}$$

V_d (< 5) kicsi: csak a vérben oszlott el a gyógyszer

V_d nagy: extravaszkuláris térben is eloszlott a gyógyszer

Pl. Digoxin V_d : 500l; Aszpirin V_d :11l

2. ELOSZLÁS KOMPARTMENEK perfúzió mértéke alapján

Centrális kompartmentek: plazma
jó vérellátású szervek
(**vese, szív, máj, tüdő, agy**)

Perifériás kompartmentek: rossz vérellátású szövetek
(**zsírszövet, bőr, zsigerek, izom**)

Mély kompartmentek: igen alacsony vérellátású szövetek
(**csont, porc, ízület**)

2. ELOSZLÁS

FONTOSABB ELOSZLÁSI KOMPARTMENEK

TELJES VIZTÉR (0.6 l/kg):

kis vízoldékony molekulák, pl. etanol, phenitoin, diazepam

EXTRACELLULÁRIS VÍZ (0.2 l/kg):

nagyobb vízoldékony molekulák, pl. gentamicin, tubocurare

VÉR (0.08L/KG), **PLAZMA** (0.04 l/kg):

plazma fehérjékhez kötődő és igen nagy molekulák (heparin)

ZSÍRSZÖVET (0.2-0.35 l/kg):

erősen lipidoldékony vegyületek, pl. DDT, thiopental

CSONTSZÖVET (0.07 l/kg): ionok, pl. ólom, fluor, tetraciklin

EGYÉB SZÖVETEK: retina (chloroquin), tüdő, máj (amiodaron)

2. ELOSZLÁS

PLAZMAFEHÉRJÉHEZ KÖTÖDÉS JELENTŐSÉGE

Van der Waals-, ionos-, hidrogén –kötés
Nem specifikus kötés

Gyógyszerek kompetíciója a kötőhelyekért

Pl. **97% kötött** ↓ **3% szabad**

egy másik gyógyszer leszorit 3%-t

94% kötött - 6% szabad

Pl. NSAID- warfarin, szulfonamid-bilirubin;

2. ELOSZLÁS

PLAZMAFEHÉRJÉHEZ KÖTÖDÉS JELENTŐSÉGE

Vegyület	%-is kötődése a plazmafehérjéhez	Elfoglalt kötőhely %-ban
----------	-------------------------------------	-----------------------------

DICLOFENAC	99.5	<1
------------	------	----

DIAZEPAM	95-98	<1
----------	-------	----

TOLBUTAMID	90-95	50-60
------------	-------	-------

ASZPIRIN	50	50
----------	----	----

SULPHISOXAZOL	90-95	50-60
---------------	-------	-------

2. ELOSZLÁS

PLAZMAFEHÉRJÉHEZ KÖTÖDÉS JELENTŐSÉGE

**CSAK A NEM-KÖTÖTT GYÓGYSZER AKTIV
FARMAKOLÓGIÁLAG!!**

**FELSZÍVÓDÁS, METABOLIZMUS, EXCRÉCIÓ
LASSULHAT**

DE: az elimináció során gyorsan csökken a szabad frakció,
következésképp a gyógyszer-fehérje komplexből
ledisszociál a gyógyszer

2. ELOSZLÁS

KÖZPONTI IDEGRENDSZERBEN

FUNKCIONÁLIS BARRIEREK:

ENDOTHÉL SEJTEK SZOROSAN → **transzcelluláris**
• **transzport**



NEM-IONIZÁLT, LIPID OLDÉKONY
MOLEKULÁK JUTNAK BE A KIR-be

Gyógyszertervezésnél figyelembe veszik, pl.:

- Első - második generációs antihisztaminok
- atropin, benztropin – ipratropium
- Fizostigmin - neostigmin

2. ELOSZLÁS KÖZPONTI IDEGRENDSZERBEN

- **KIFELÉ IRÁNYULÓ TRANSZPORT**

kapilláris endothelen carrier (P-glikoprotein)

pl. loperamid

2. SPECIÁLIS UPTAKE MECHANIZMUS:

tápanyagok, endogén anyagok

Gyulladásban (meningitis): permeabilitás fokozódik

2. ELOSZLÁS PLACENTÁBAN

A magzati plazma pH értéke savasabb

(7 vs. 7.2) → bázikus vegyületek visszatartása

Kapilláris endothel sejtek szorosan

vízoldékony molekulák nem jutnak be

P-glikoprotein a placentában is

→ kifele irányuló transzport

2. ELOSZLÁS

Zsirszövet

Thiopental: zsirszövetben akkumulálódik



Az altatás során nem alkalmas gyors indukcióra

Retina

**Melaninhez kötődik számos gyógyszer
(chloroquin, phenotiazin)**

3. BIOTRANSZFORMÁCIÓ

1. Apoláros vegyület → poláros

2. Inaktiválás

3. BIOTRANSZFORMÁCIÓ METABOLIZMUS REAKCIÓI

I. Fázisú reakciók

Képződő metabolit lehet aktív ill. toxikus!!!

OXIDÁCIÓ, HIDROLIZIS, REDUKCIÓ

Oxidatív reakciókat a kevert funkciójú oxigenáz rendszer végzi, a legfontosabba Cytochrom P-450 haem-protein

3. BIOTRANSZFORMÁCIÓ

AKTÍV VEGYÜLET KÉPZŐDÉSE

Aktív vegyület – aktív metabolit

Diazepam → oxazepam

Codein → morphin

Phenacetin → paracetamol

Inaktív vegyület (PRO-DRUG) – aktív vegyület

Enalapril → Enalaprilát

L-DOPA → Dopamin

Aktív vegyület – toxikus metabolit

Paracetamol → N-acetilbenzoquinon

CYP450 FÜGGŐ ÉS FÜGGETLEN OXIDATIV REACTIOK

- FÜGGŐ:

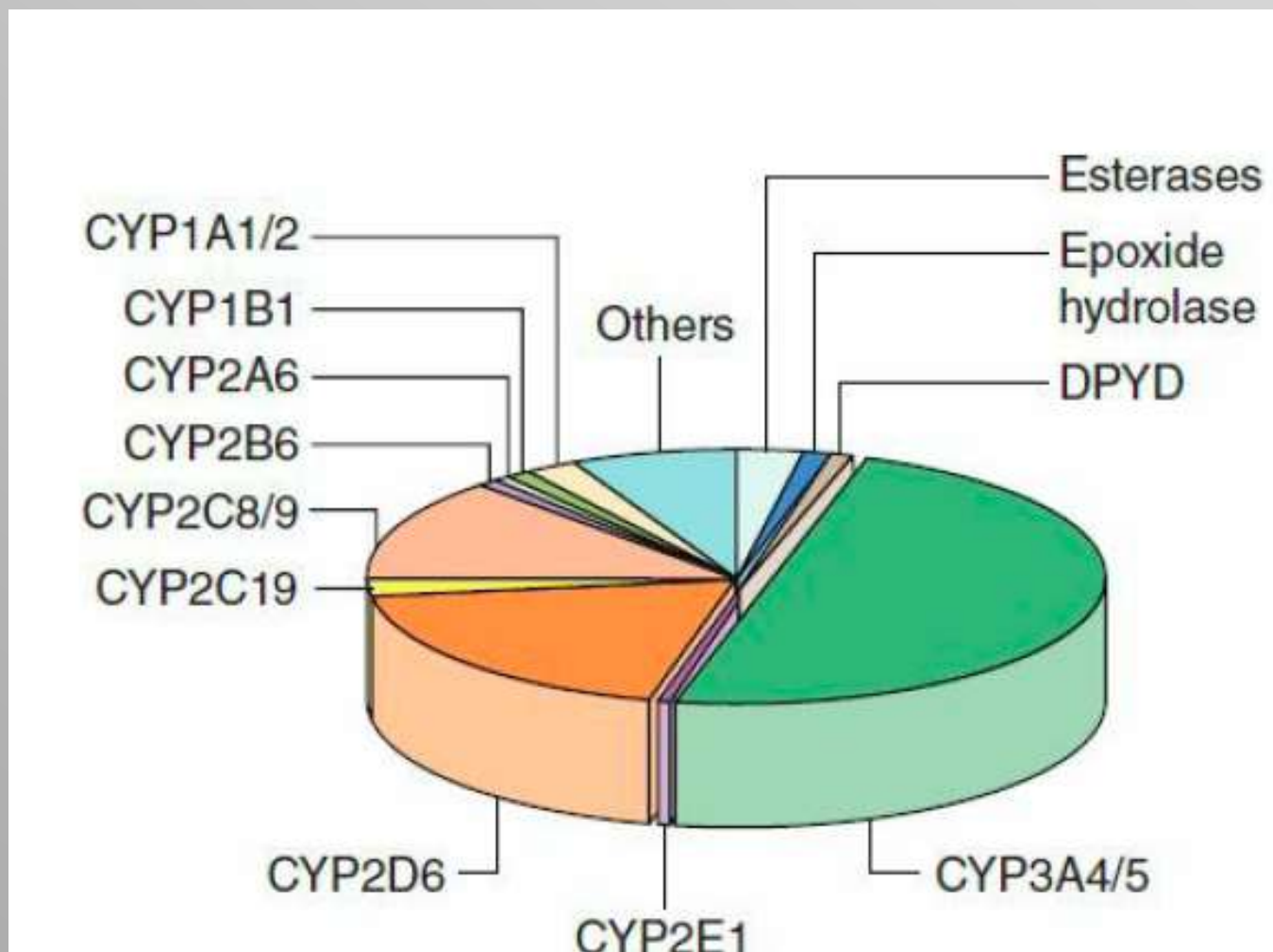
Aromás hydroxylatio, alifás hydroxylatio, epoxidatio, N-dealkylatio, O-dealkylatio, N-oxydatio, S-oxydatio, desulfuratio, dechlorinatio, deaminatio

- FÜGGETLEN:

Flavin monooxygenas, amine oxydase, dehydrogenasok

A CYP450 különböző isoformái

- CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2E1, **CYP2C8**, CYP2D6, **CYP 3A4!**



REDUCTIO, HYDROLYSIS

- **REDUCTIO:** Azo-, nitro- carbogen reductio
- **HYDROLYSIS:** esterek. amidok

3. BIOTRANSZFORMÁCIÓ

METABOLIZMUS REAKCIÓK 2.

II. Fázisú reakció:

KONJUGÁCIÓ

(glükoronid, szulfát, acetil, metil, glikol)

KÉPZŐDŐ METABOLIT INAKTÍV, VÍZOLDÉKONY!!!

Kivétel:

morfin-6-glükoronid konjugáció

minoxidil szulfát konjugáció

izonicid N-acetiláció

3. BIOTRANSZFORMÁCIÓ

ENZIM INDUKCIÓ, GÁTLÁS

Enzim indukció: megnőtt gén transzkripció
degradáció gátlás

fenobarbital, rifampicin, etanol, dohányfüst, légszennyeződés

Enzim gátlás: cimetidine, ketokonazol, kloramfenikol,
etiniloestradiol

CYP3A, P-glycoprotein gátlása a bélben:
klaritromicin, nicardipin, verapamil, grapefruit

3. BIOTRANSZFORMÁCIÓ

FIRST-PASS (pre-szisztémás) METABOLIZMUS

Orális adagolás során a májban, bélben metabolizálódik a gyógyszer

Májban: aszpirin, morfin, lidokain (toxikus metabolit), verapamil, propranolol

Portális keringés kikerülése: szublinguális, rectális, transzdermális

Bélben: clonazepam, midazolam, polipeptidek (emésztőenzimek)

Gyomorban: penicillin

3. BIOTRANSZFORMÁCIÓ

BIOLÓGIAI HOZZÁFÉRHETŐSÉG

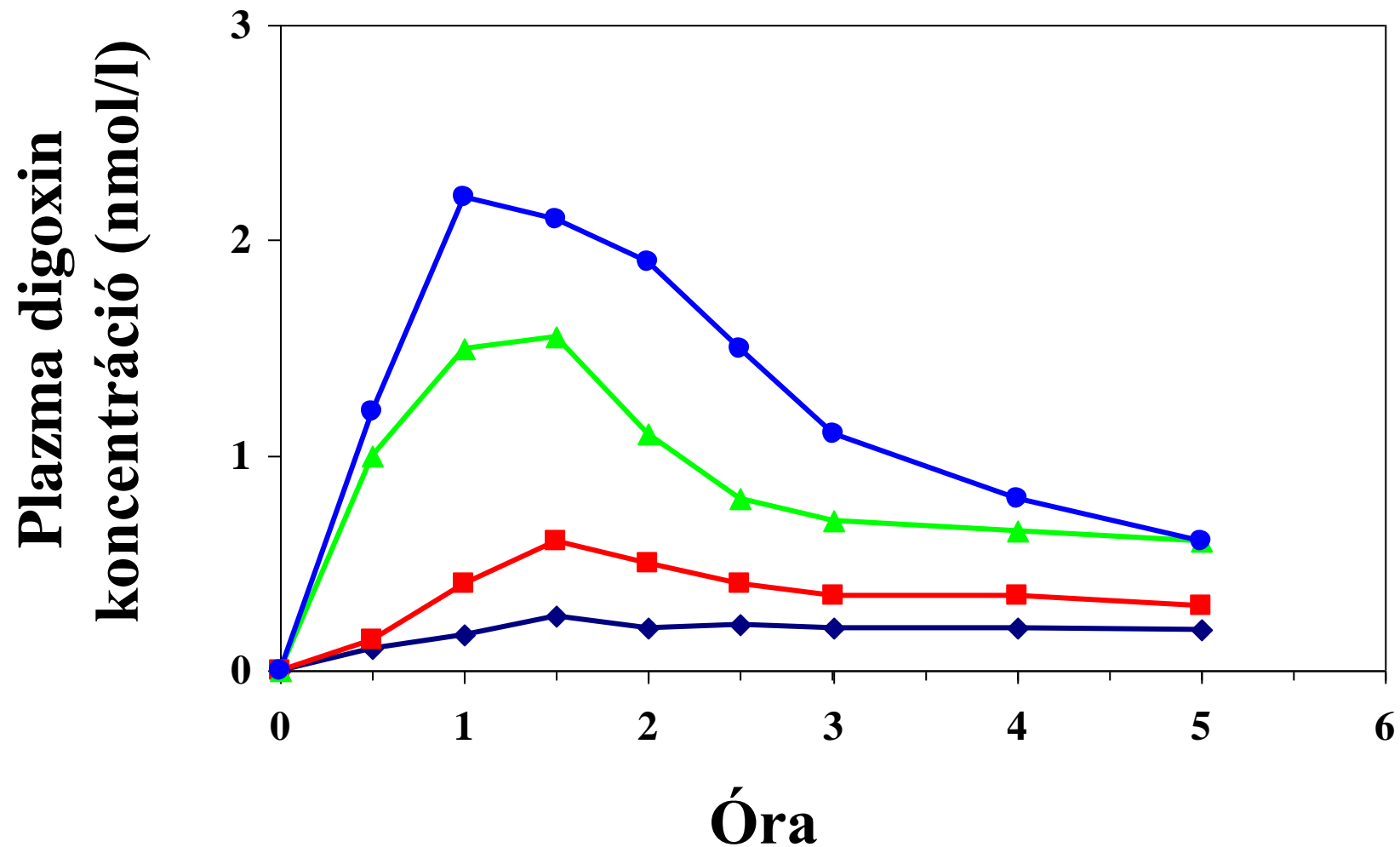
A szisztémás keringésbe jutó gyógyszer mennyisége

Iv. beadás esetén	100%
Im., sc. „ „	75 - 100%
Orális „ „	5 - < 100%
Rectalis „ „	30 - < 100%
Transdermalis „ „	80 - 100%

BIOEKVIVALENCIA

Két azonos hatóanyag és dózis esetében a biológiai hasznosulás azonossága

GÖRBE ALATTI TERÜLET (AUC)



4. KIVÁLASZTÁS

1. VESE

- glomeruláris filtráció
- aktív tubuláris szekréció/reabszorpció (carrier mediált)

(penicillin – probenacid)

- passzív tubuláris diffúzió

(pH függő; apoláris vegyület reabszorbeálódik, polárosak tubulusban maradnak)

4. KIVÁLASZTÁS

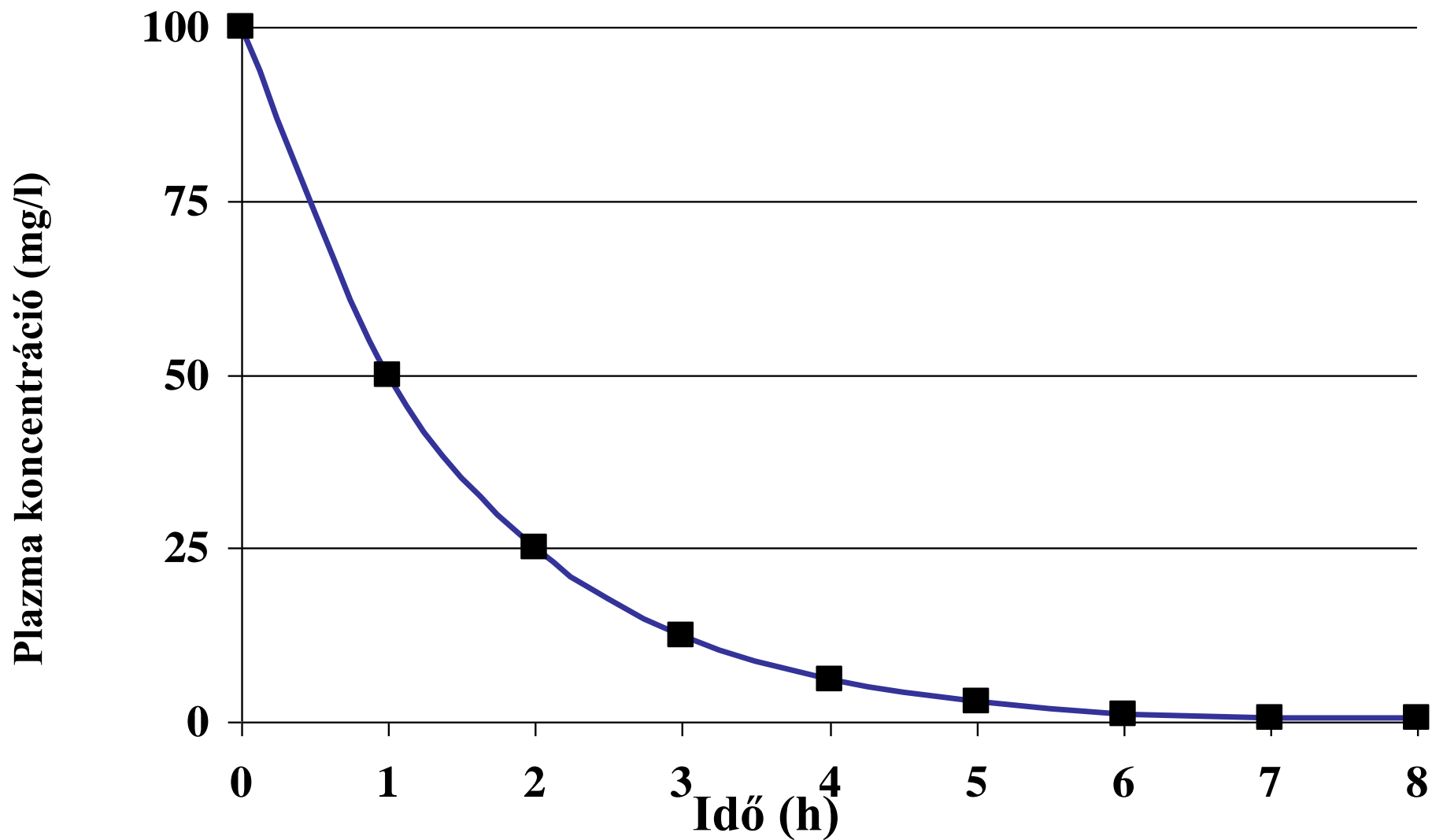
2. BILIÁRIS EXCRÉCIÓ/ENTERO-HEPATIKUS CIRKULÁCIÓ

pl. digoxin, morfin, kloramfenikol, etinilösztadiol
ezetimib

3. EGYÉB

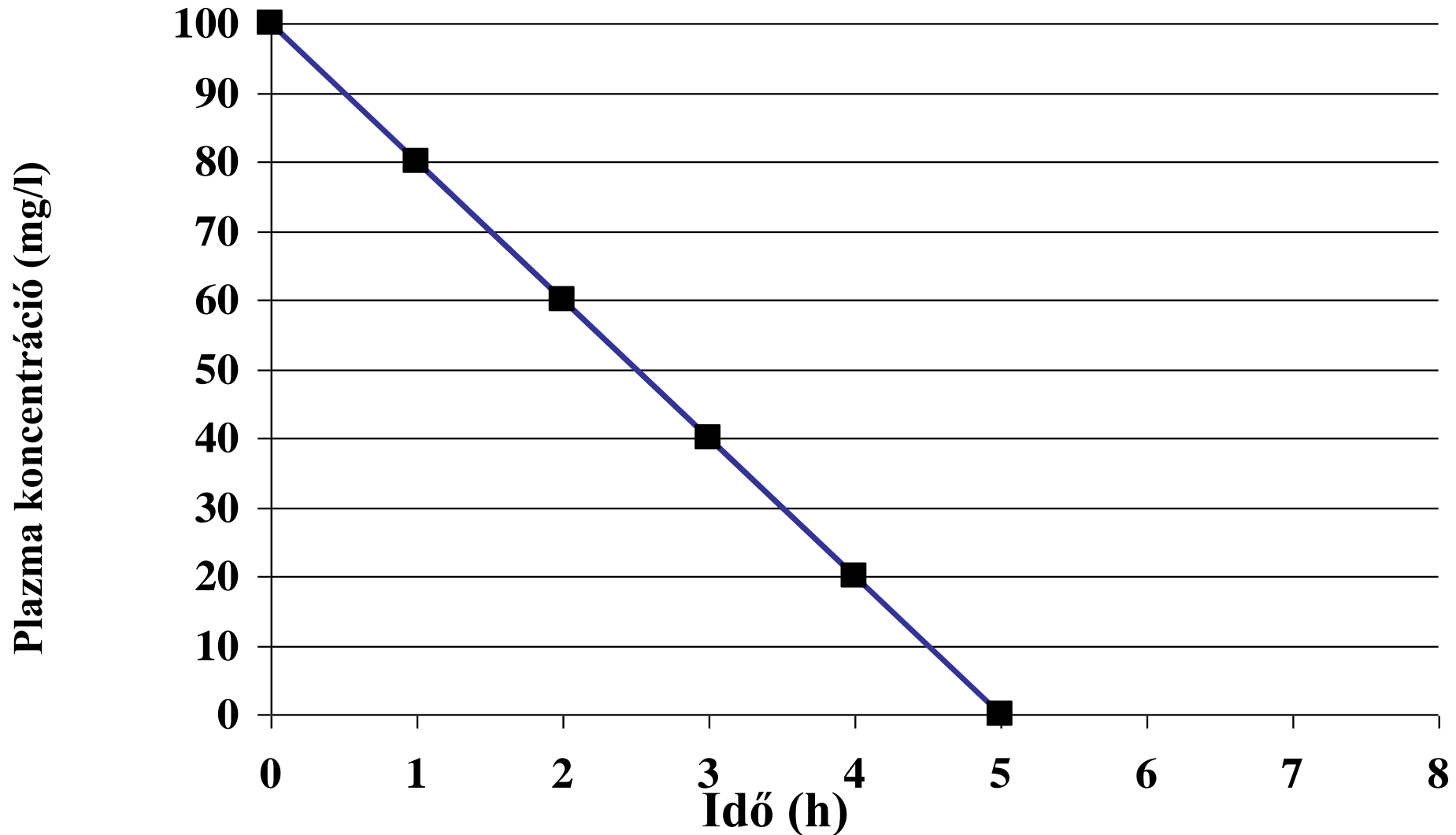
nyál, tej (alkohol, atenolol)

Első-rendű kinetika



Az elimináció sebessége arányos a plazma koncentrációval

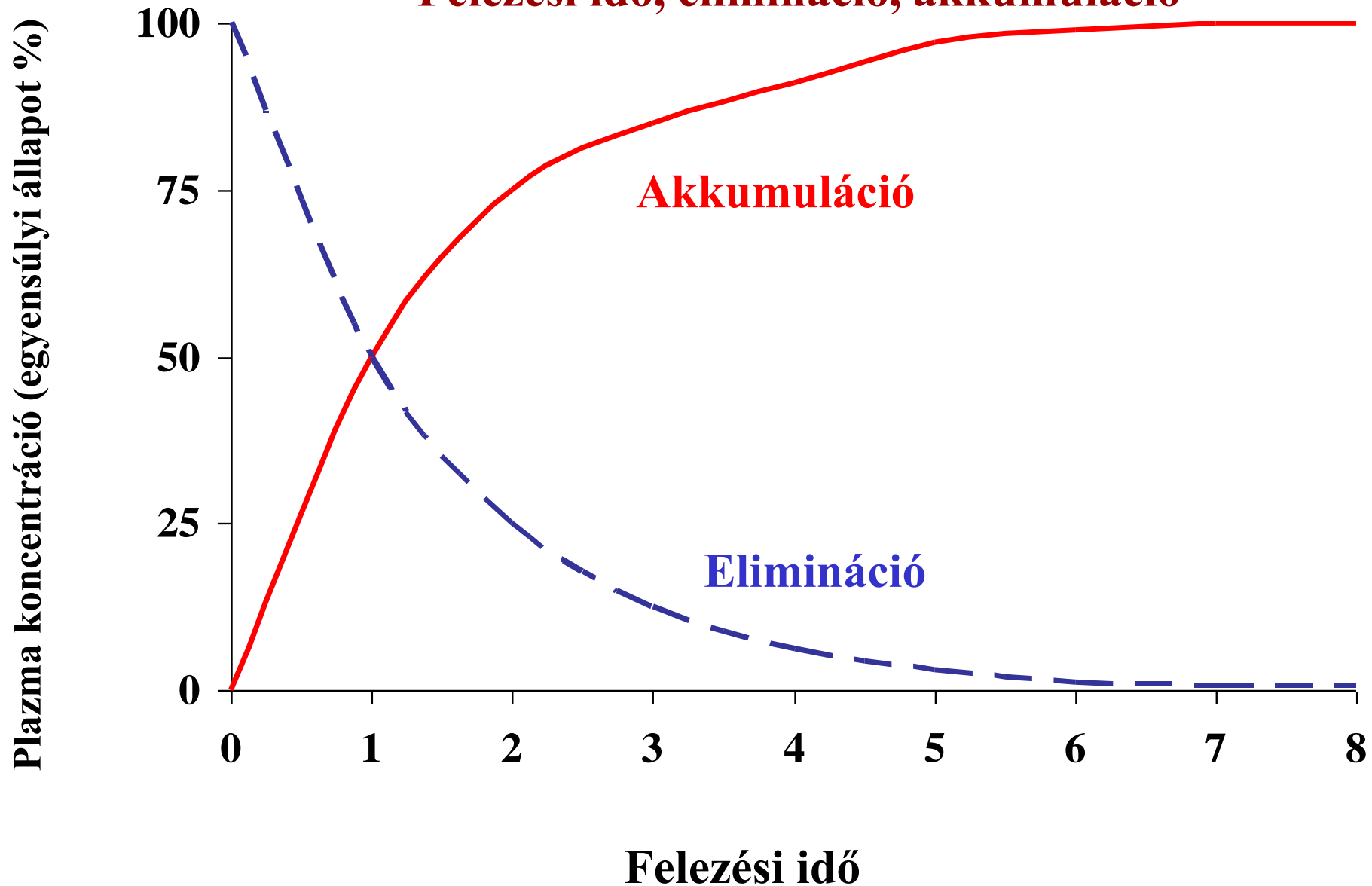
Nullad-rendű kinetika



Időegység alatt azonos gyógyszer mennyiség eliminációja

KLINIAI FARMAKOKINETIKA

Felezési idő, elimináció, akkumuláció



6. FARMAKOGENETIKA

Enzim polimorfizmusok

Oxidáció - CYP2D6!

antidepresszánsok, antipszichotikumok (haloperidol),
kardiovaszkuláris vegyületek (propafenon)

Extenziv metabolizálók (EM)

Gyengén metabolizálók (PM)

Ázsiai populációban 1-2%: PM

Kaukázusi populációban: 5-10% PM

→NAGY RIZIKÓJÚ BETEGCSOPORT

6. FARMAKOGENETIKA

Enzim polimorfizmusok

Oxidáció - CYP2C19
diazepam, omeprazol

Ázsiai populációban 14-22%: PM
Kaukázusi populációban: 2-6% PM

6. FARMAKOGENETIKA

Enzim polimorfizmusok

N-acetiláció:

isoniazid, procainamid, nitrazepam, hidralazin

Lassú acetilálók: Egyiptom: 90%

Ázsiai populáció: 10-20%

Kaukázusi populáció: 40-70%

**Mellékhatás (isoniazid): hepatotoxicitás,
SLE**

„TAKE HOME MESSAGE”

- 1. Gyógyszer passzív és kARRIER medált transzporttal jut át a membránokon.
Passzívan nem-ionizált, lipidoldékony molekulák jutnak át.**
- 2. V_d : Gógyszermennyiség/plazma cc.**
- 3. I. fázisú reakció (oxidáció, redukció, hidrolízis) eredményezhet
aktív/toxikus metabolitok, II. fázisú (konjugáció) igen ritkán**
- 4. „First-pass” metabolizmus - biológiai hozzáférhetőség**
- 5. Kiválasztás a vesében aktív tubuláris szekréció, passzív tubuláris diffúzió
és glumelurális filtráció**
- 6. Egyensúlyi állapot, ill. hatás megszűnés: 4-5 t ½ után**