

Własności ADMET w projektowaniu leków

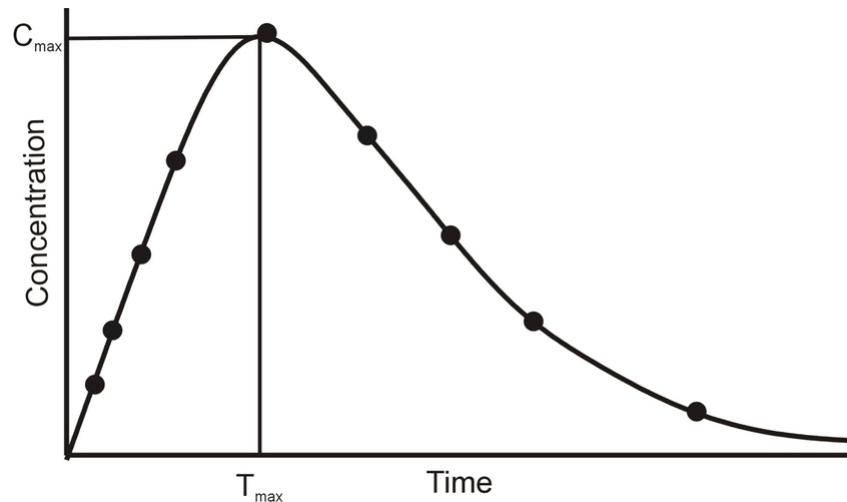
Dr hab. Sabina Podlewska

**Zakład Chemii Leków, Instytut Farmakologii im.
Jerzego Maja PAN,
ul. Smętna 12, 31-343 Kraków**

22.04.2024

Dostępność biologiczna

- charakteryzuje szybkość i stopień wchłaniania substancji leczniczej z preparatu farmaceutycznego. Określa ją:
 - AUC (Area Under the Curve) - pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu (informuje o całkowitej ilości leku, jaka została wchłonięta do organizmu).
 - C_{\max} - maksymalne stężenie leku, jakie jest osiągane we krwi po jego podaniu.
 - t_{\max} - czas, który mija od podania leku do osiągnięcia we krwi maksymalnego stężenia substancji aktywnej.



Rodzaje dostępności biologicznej

- **dostępność biologiczna bezwzględna** - ułamek dawki substancji leczniczej wchłoniętej po podaniu pozanaczyniowym do ilości, jaka dostaje się do krażenia po podaniu dożylnym
- **dostępność biologiczna względna** - ilość substancji leczniczej wchłoniętej po podaniu pozanaczyniowym w stosunku do preparatu referencyjnego i wielkości podanych dawek

System klasyfikacji biofarmaceutycznej

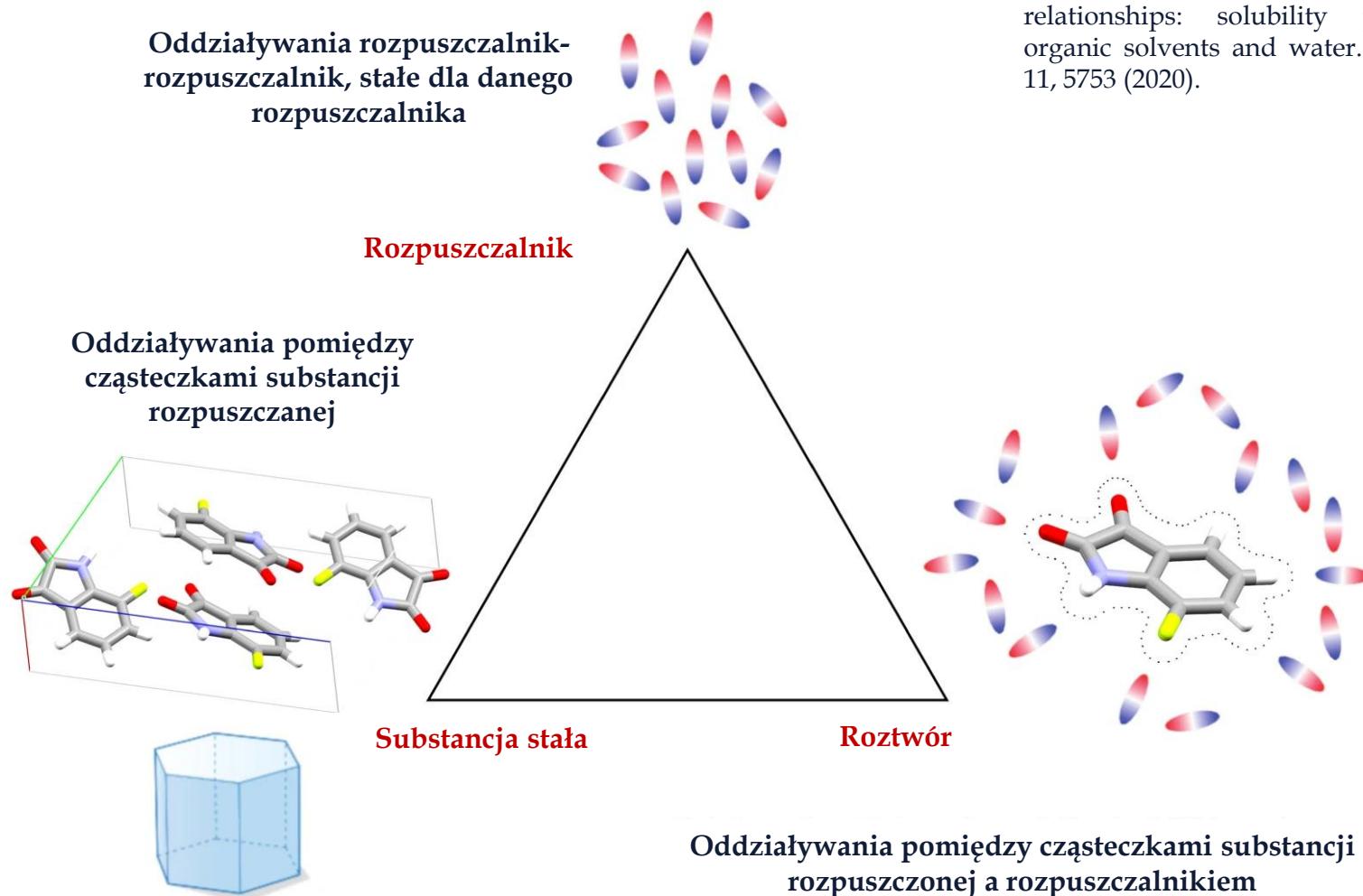
System klasyfikacji biofarmaceutycznej (ang. *Biopharmaceutics Classification System, BCS*) – system klasyfikacji substancji leczniczych pod względem ich właściwości biofarmaceutycznych, czyli pod względem rozpuszczalności w wodzie i przenikalności przez bariery biologiczne.

KLASA I Dobra rozpuszczalność Dobre przenikanie	KLASA II Mała rozpuszczalność Dobre przenikanie
KLASA III Dobra rozpuszczalność Słabe przenikanie	KLASA IV Mała rozpuszczalność Słabe przenikanie

Metody modyfikacji rozpuszczalności leku

Fizyczne	Chemiczne	Inne
<ul style="list-style-type: none">• Zmniejszenie wielkości cząstek, mikronizacja, nanozawiesiny• Modyfikacja form polimorficznych• Amorfizacja• Tworzenie kokryształów• Dyspersje w nośnikach	<ul style="list-style-type: none">• Modyfikacja pH• Kompleksowanie• Tworzenie soli• Derywatyzacja	<ul style="list-style-type: none">• Procesy w stanie nadkrytycznym• Wykorzystanie solubilizatorów• Wykorzystanie kosolwentów

Przewidywanie rozpuszczalności *in silico* - oddziaływanie brane pod uwagę podczas badania procesu rozpuszczania



Przewidywanie rozpuszczalności (S) *in silico*

Metody kwantowo-mechaniczne

- Przykład:
COSMO-RS
program
- Kosztowne
obliczeniowo

Wykorzystanie general solubility equation (GSE)

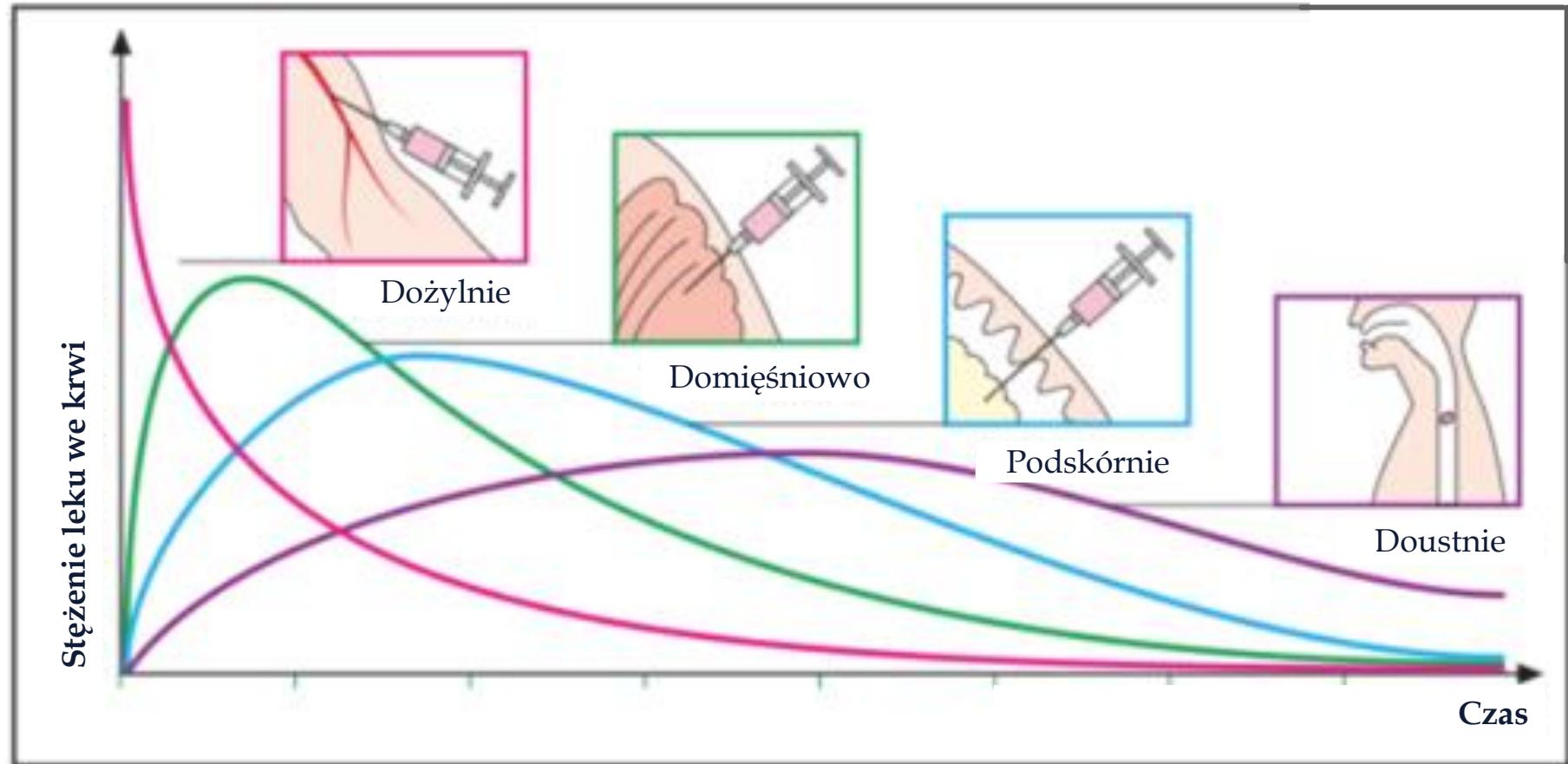
- Wykorzystuje temperaturę topnienia i logP substancji
- $\log S = 0.5 - 0.01 \cdot (\text{temp. topn.}^{\circ}\text{C} - 25) - \log P$
- Problem z aplikowalnością do substancji, dla których nie wyznaczono doświadczalnie temperatury topnienia
- Przykłady modyfikacji:
- $\log S = -0.7897 \cdot \log P - 1.3674$
- $\log S = -0.8877 \cdot \log P - 0.0083 (\text{temp. topn.}^{\circ}\text{C} - 25) - 0.3007$
- $\log S = -1.0377 \cdot \log P - 0.0210 \cdot \text{TPSA} + 0.4488$
- $\log S = -1.0144 \cdot \log P - 0.0056 (\text{temp. topn.}^{\circ}\text{C} - 25) - 0.0134 \cdot \text{TPSA} + 0.5134$

Uczenie maszynowe

Reprezentacje:

- SMILES
- grafy molekularne
- fingerprints
- deskryptory molekularne

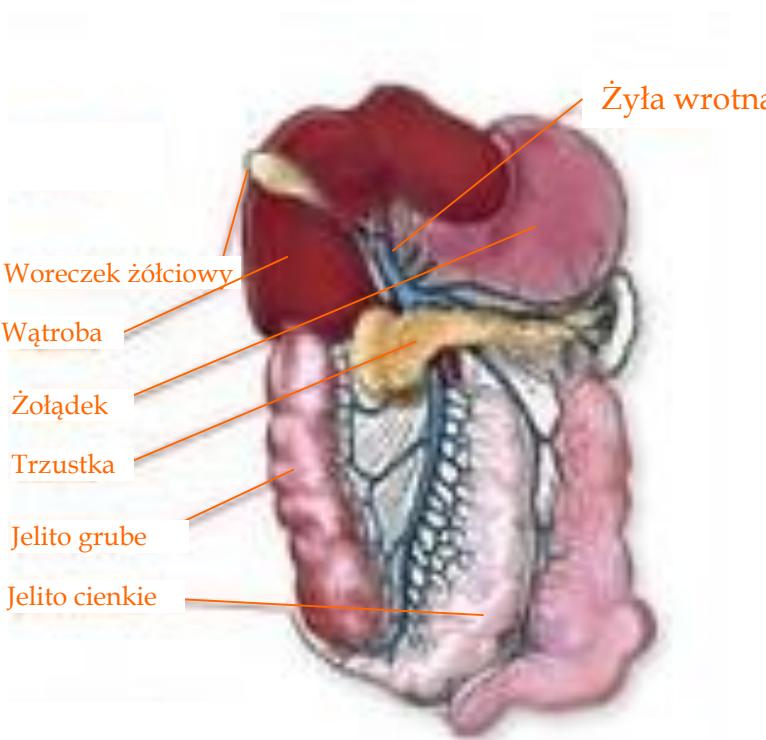
Stężenie leku w organizmie w zależności od drogi podania



Transport leku z krwią do tkanek organizmu

- Wymiana zachodzi przede wszystkim w naczyniach włosowatych (złożone zwykle z jednej warstwy komórek śródbłonka i błony podstawnej)
- Łożysko włośniczkowe dzięki małej szybkości przepływu zapewnia długi czas wymiany, a także tworzy dużą powierzchnię wymiany
- Różny stopień rozwinięcia bariery krew-tkanka w zależności od poszczególnych narządów

Krażenie wrotne



- Krew z układu pokarmowego, przed trafieniem do pozostałych części organizmu jest dostarczana do wątroby
- W wątrobie dochodzi do magazynowania chwilowego nadmiaru substratów energetycznych po posiłku (np. cukrów), które są uwalniane w chwili głodu
- Układ wrotny reguluje duże wahania stężeń niektórych składników pokarmowych
- Krażenie wrotne jest uniezależnione od akcji serca
- Układ wrotny ma na celu przetworzenie, zmagazynowanie lub odprowadzenie do krażenia obwodowego substancji dostarczonych do organizmu
- Krażenie wrotne zmniejsza biodostępność leków, które są wchłaniane z przewodu pokarmowego

Dystrybucja

- Rozmieszczanie leku w płynach i tkankach organizmu

Czynniki wpływające na dystrybucję:

- szybkość przepływu krwi przez poszczególne tkanki
- szybkość transportu przez błony biologiczne
- wiązanie z białkami

Kompartament

- Kinetycznie jednolity obszar zespołu tkanek lub narządów, w których lek lub jego metabolit jest rozmieszczony w sposób jednorodny i w których procesy farmakokinetyczne są funkcją stężenia leku lub jego metabolitów

KOMPARTMENTY ORGANIZMU

- Kompartament centralny: krew, płyn międzymiędzykomórkowy, narządy silnie ukrwione (płuca, nerki, wątroba, gruczoły wewnętrznego wydzielania)
- Kompartament tkankowy: tkanki i narządy słabiej ukrwione (mięśnie, szpik kostny, skóra, tkanka tłuszczowa, tkanka kostna, tkanka zębowa, włosy)

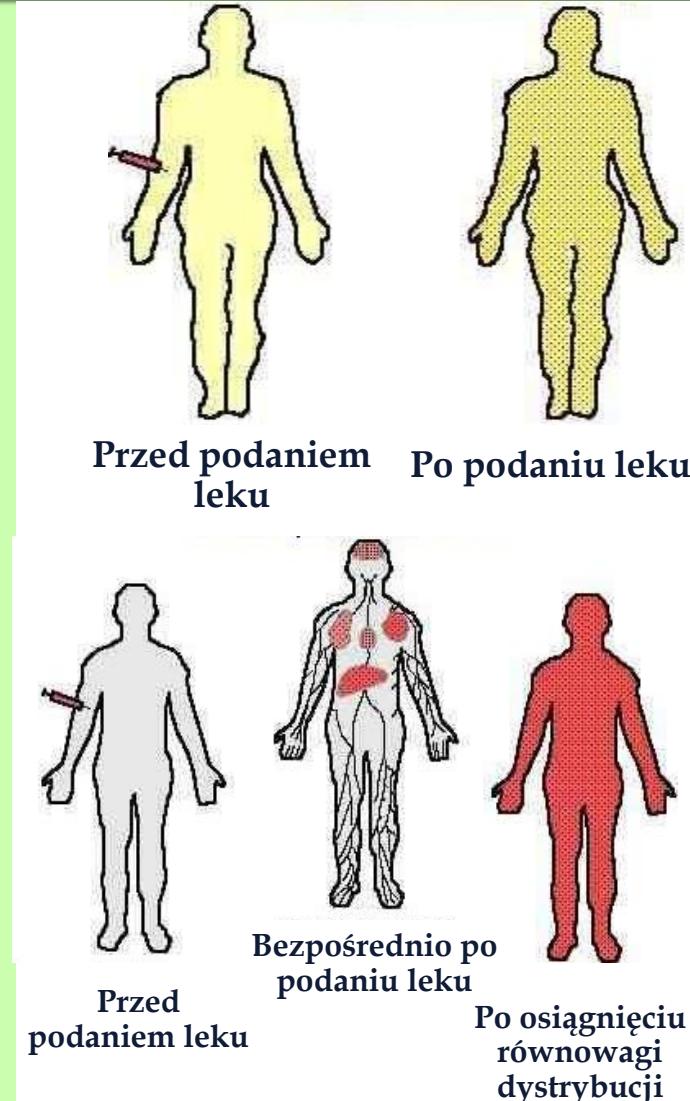
Modele farmakokinetyczne

■ Model jednokompartimentowy

Lek niezwłocznie po podaniu zostaje równomiernie rozmieszczony w dostępnej przestrzeni dystrybucji; stosowany gdy substancja lecznicza zostaje szybko i równomiernie rozmiieszczona w płynach ustrojowych i tkankach lub w przypadku gdy membrany rozdzielające poszczególne narządy są nieprzepuszczalne dla środka leczniczego (np. dekstran po podaniu dożylnym nie przenika poza układ krążenia, a krew jest układem jednokompartimentowym)

■ Model dwukompartimentowy

Rozmieszczanie leku do przestrzeni dystrybucyjnych zachodzi z różną prędkością; lek przechodzi z jednego miejsca do drugiego z mierzalną szybkością



Model jednokompartamentowy

- Lek jest absorbowany tylko do jednej przestrzeni, nie ulega mechanizmom dystrybucji i redystrybucji
- Stan równowagi ze stężeniem we krwi jest osiągany natychmiast
- Osocze i dobrze ukrwione narządy: mózg, serce, wątroba, nerki

Absorpcja leku



Lek w ustroju

Eliminacja leku z ustroju

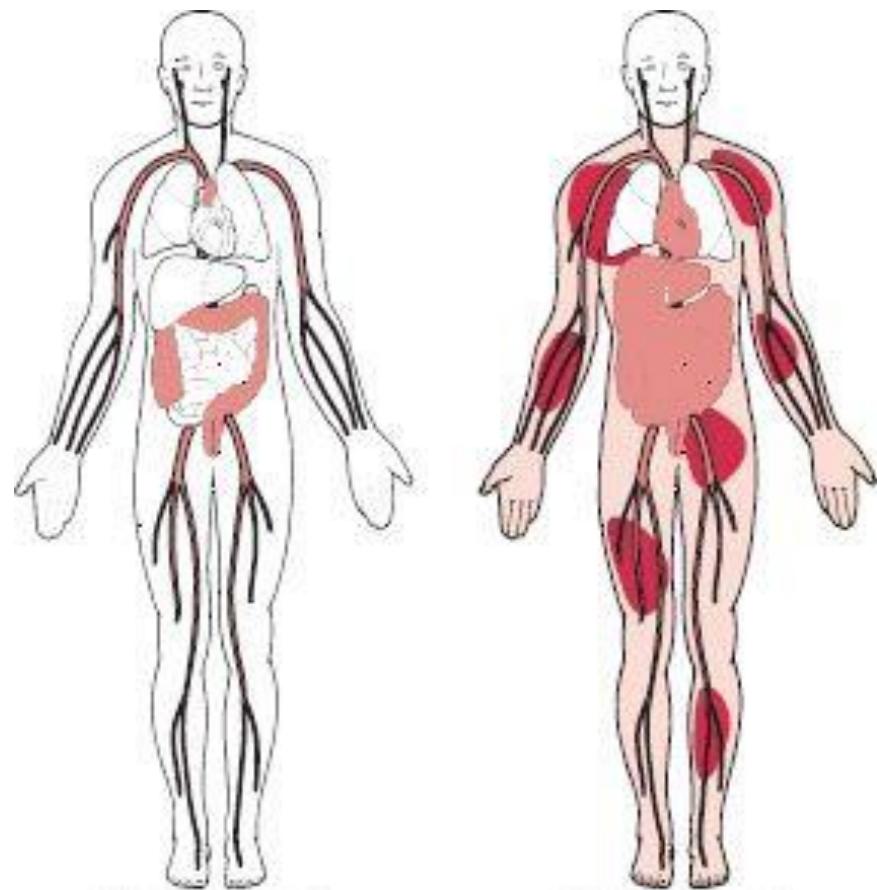
Model dwukompartamentowy

- Lek zostaje zaabsorbowany do dwóch przestrzeni A1 i A2
- Lek ulega procesom dystrybucji i redystrybucji
- Lek może podlegać eliminacji z ustroju z każdej z przestrzeni A1 i A2
- Stan równowagi z kompartmentem centralnym jest osiągany po upływie określonego czasu od zakończenia procesu dystrybucji
- Skóra, mięśnie, kości, tkanka tłuszczowa, inne słabo ukrwione tkanki



Parametry opisujące proces dystrybucji

- Objętość dystrybucji (V_d)
- Współczynnik dystrybucji
- Stopień wiązania leku z białkami



Objętość dystrybucji (V_d)

- Hipotetyczna objętość płynów ustrojowych, do której dociera lek (z definicji jest to objętość płynów ustrojowych, w której lek, po równomiernym rozmieszczeniu, osiągałby takie samo stężenie jak we krwi).
- Objętość dystrybucji dostarcza informacji o stopniu rozmieszczenia leku w poszczególnych częściach organizmu
- $$V_d = \frac{A}{C}$$

A - ilość leku w organizmie (mg)

C - stężenie leku we krwi (mg/l)

Interpretacja:

- $V_d < 7\text{ l}$ (ok. 10% masy ciała): lek ulega dystrybucji jedynie w łożysku naczyniowym;
- $V_d = 7\text{--}20\text{ l}$ (ok. 30% masy ciała): lek przenika do przestrzeni pozanaczyniowej i ulega rozmieszczeniu w płynach pozakomórkowych;
- $V_d = 20\text{--}40\text{ l}$ (ok. 60% masy ciała): lek ulega rozmieszczeniu w całkowitej wodzie organizmu;
- $V_d > 40\text{ l}$ (nawet powyżej 100% masy ciała): lek w znacznym stopniu wiąże się ze strukturami wewnętrzkomórkowymi i kumuluje się w organizmie.

Przykłady:

- Pacjenci odwodnieni lub wykrwawieni – wysokie stężenie substancji leczniczej, które może prowadzić do wystąpienia skutków ubocznych
- Noworodki – większe V_d z uwagi na większą objętość płynu zewnątrzkomórkowego

Współczynnik dystrybucji (względna objętość dystrybucji) Δ'

- Charakterystyczny dla danego leku
- Dla większości leków jest < 1 (wartości powyżej 1 przyjmuje tylko dla leków, które silnie wiążą się z białkami, tkanką kostną lub tłuszczową)
- Określa ułamek objętości ciała, do której dociera lek

$$\Delta' = \frac{V_d}{BW}$$

BW – masa ciała

Wiązanie leku z białkami osocza

- Stopień wiązania białek (Extend of Protein Binding)

$$EPB = \frac{\text{stężeenie leku związanego z białkiem}}{\text{całkowite stężeenie leku w osoczu krwi}} \times 100$$

- Aktywność terapeutyczną wykazuje tylko wolny lek
- Po związaniu leku z białkami nie może on penetrować przez błony, nie jest w stanie opuścić łożyska naczyniowego, nie ulega zatem dystrybucji, biotransformacji ani filtracji kłębusekowej
- Przykłady leków o dużym stopniu wiązania z białkami: pochodne kumaryny, fenylobutazon, salicylany, sulfonamidy, penicyliny

Białka osocza

- **Albuminy** – wiążą przede wszystkim leki o charakterze kwaśnym (np. warfaryna, fenytoina, fenylbutazon)
- **Globuliny** (alfa i beta) – wiążą witaminy A, D, E, K, B12, a także hormony
- **Kwaśna alfa-1 glikoproteina, lipoproteiny** – wiążą leki o charakterze zasadowym (np. propranolol, imipramina, lidokaina)

Implikacje kliniczne wiązania leku z białkami osocza

- Silne wiązanie leku z białkami osocza wymusza dużą dawkę początkową, ale mniejsze dawki podtrzymujące
- W przypadku leków o małym indeksie terapeutycznym istotne jest potencjalne wypieranie jednego leku przez drugi z połączeń z białkami (wywoływanie potencjalnych efektów toksycznych)
- Zakwaszenie krwi zwiększa stopień wiązania leków będących słabymi kwasami, z kolei alkalizacja krwi zwiększa stopień wiązania leków, które mają charakter słabych zasad

Zmiany stężenia białek osocza

- Całkowite stężenie białka w osoczu wynosi 65-80 g/l
- **Niedobory białek osocza:** kłębuszkowe zapalenie nerek, cukrzyca, toczeń rumieniowaty, nowotwory złośliwe w obrębie układu pokarmowego, rozległe oparzenia, dermatozy, sepsa, marskość wątroby, biegunki bakteryjne, mukowiscydoza, niedożywienie, proces nowotworowy w obrębie szpiku kostnego
- **Nadmiar białek osocza:** szpiczak mnogi, nowotwory układu chłonnego, choroba reumatyczna, wirusowe zapalenie wątroby, sarkoidoza, odwodnienie

Czynniki wpływające na dystrybucję

- Stopień wiązania leku z białkami krwi i tkanek
- pH krwi
- Transport przez błony biologiczne
- Właściwości fizykochemiczne substancji
- Przepływ krwi przez tkanki
- Pojemność wyrzutowa serca

Zmiana dystrybucji leków w otyłości

- czynniki, które mogą wpływać na wzrost objętości dystrybucji leków u osób otyłych:
 - wzrost masy tkanki tłuszczowej
 - wzrost wielkości organów wewnętrznych
 - wzrost masy organów wewnętrznych
 - wzrost objętości krwi krążącej
 - wzrost objętości płynu międzykomórkowego
 - wzrost bez tłuszczowej masy ciała (kości, mięśnie, woda)
 - zmiana stopnia wiązania leku z receptorami w tkankach i narządach
 - wzrost stężenia kwaśnej alfa-1 glikoproteiny
- substancje lipofilne łatwiej gromadzą się w tkance tłuszczowej
- substancje hydrofilne również mogą mieć zwiększone V_d w przypadku osób otyłych z uwagi na dodatkową ilość płynu międzykomórkowego w organizmie

Przenikanie leków do mleka matki

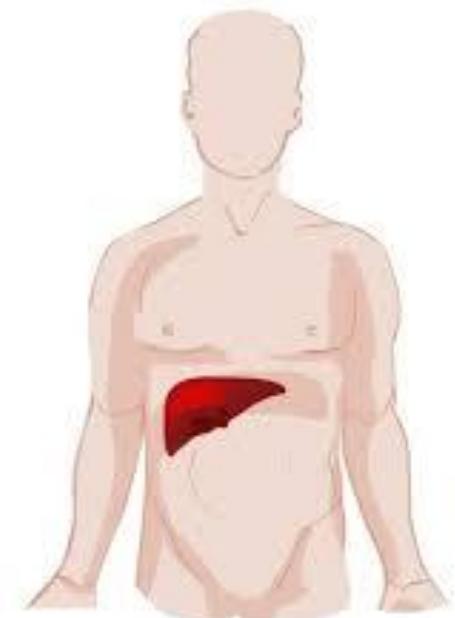
Niskie stężenie w mleku matki mają leki:

- O niskiej wchłanialności (o działaniu miejscowym, skórne, wziewne)
- O dużych cząsteczkach (leki o masie pow. 1000 daltonów rzadko przenikają do mleka w ilościach klinicznie znaczących)
- Silnie wiążące się z białkami
- Słabe kwasy (tylko mała jego część pozostaje niezjonizowana i przechodzi przez błony komórkowe)
- Rozpuszczalne w wodzie (słabo przenikają przez błony lipidowe)
- Słabo wnikające do ośrodkowego układu nerwowego
- Mające krótki okres półtrwania (szynko znikają z mleka)
- **Przykłady leków łatwo przenikających do mleka matki:** erytromycyna, etanol, nikotyna, dioksyna, insektycydy, tyreostatyki, wziewne środki znieczulenia ogólnego, leki przeciwhistaminowe, salicylany, kofeina



Metabolizm

- Szereg procesów biochemicalczych, których głównym celem jest unieczynnienie leku oraz ułatwienie jego eliminacji z organizmu
- Podstawowe miejsce metabolizmu: **wątroba** (ale również: jelita, nerki, śledziona, skóra, płuca, osocze i mięśnie)
- Wyróżniamy dwie fazy metabolizmu: reakcje I i II fazy
- Reakcje I fazy: utlenianie, redukcja, hydroliza
- Reakcje II fazy: sprzęganie z kwasem glukuronowym, siarkowym i glicyną, acetylowanie, metylowanie
- Biotransformacja leków ma na celu przekształcenie związków apolarnych, rozpuszczalnych w tłuszczach w związki polarne rozpuszczalne w wodzie, które mogą być wydalone przez nerki

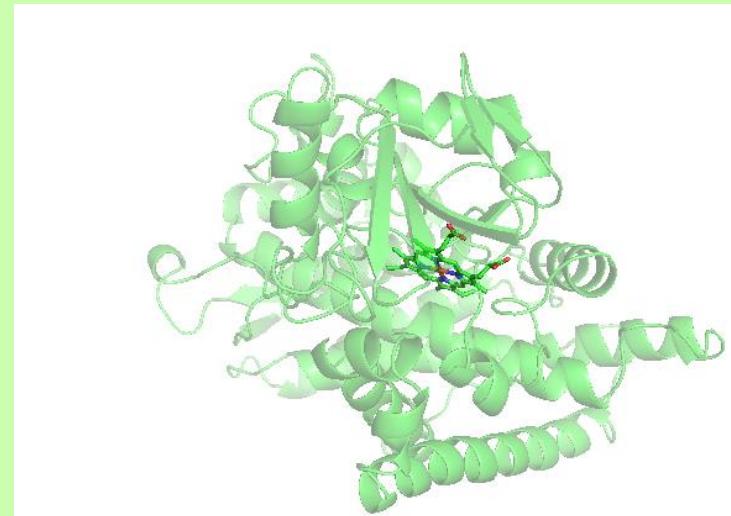


Rodzaje powstających metabolitów

- Metabolit jest związkiem nieaktywnym
- Metabolit jest związkiem aktywnym
- Metabolit jest związkiem toksycznym dla organizmu (np. n-acetylo-p-benzochinoimina, która jest metabolitem paracetamolu wykazuje silną hepatotoksyczność)

Metabolizm - reakcje I fazy

- Biorą w nich udział enzymy cytochromu P450
- Obecnie znanych jest 58 podtypów CYP
- **Najważniejsze podtypy:**
 - CYP3A4 (odpowiedzialny za metabolizm ponad 50% ksenobiotyków)
 - CYP1A2
 - CYP2C9
 - CYP2C8
 - CYP2D6



Wpływ leków na cytochromy P450

Inhibitory	Induktory
Atypowe leki przeciropsychotyczne	Karbamazepina
Benzodiazepiny	Rifampicycna
Cyklosporyna	Insulina
Statyny	Etanol
Warfaryna	Izoniazyd
Amiodaron	Wyciąg z dziurawca
Leki przeciwpadaczkowe	
Leki przeciwgruźlicze	
Makrolidy i ketolidy	

Niekorzystne interakcje leków związane z modyfikacją aktywności cytochromu P450:

Karbamazepina + neuroleptyki

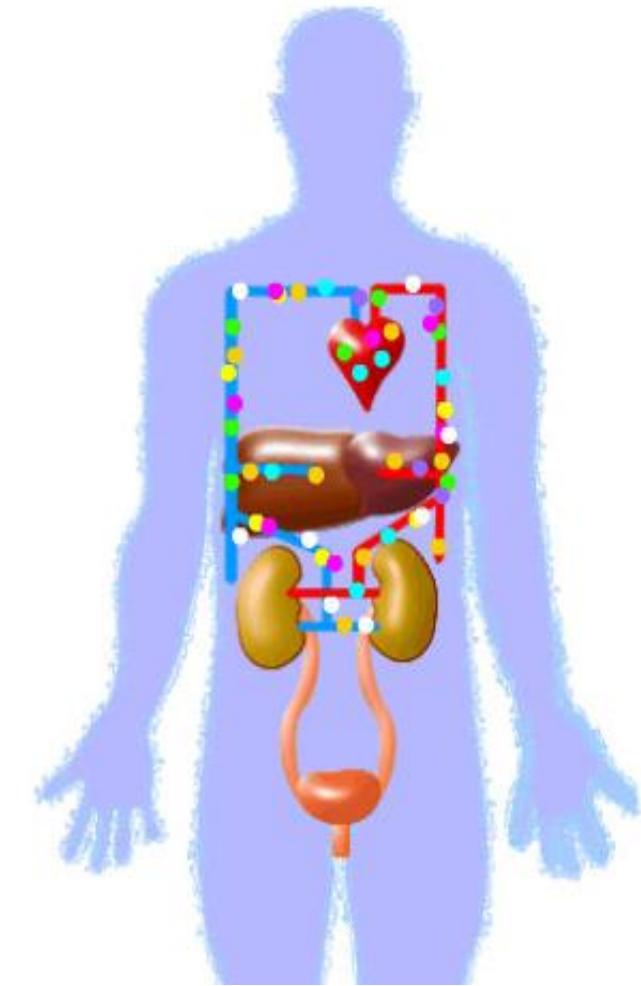
pobudzenie aktywności izoenzymu CYP 3A4 -> nasilenie metabolizmu neuroleptyków
-> nasilenie objawów psychotycznych

Metabolizm - reakcje II fazy

- zwykle obejmują sprzęganie ze związkami endogennymi
- prowadzą do powstania związków zazwyczaj nieaktywnych, przygotowanych do wydalenia z organizmu z moczem lub żółcią
- zachodzą głównie przy udziale UDP-glukuronyltransferazy, metylotransferazy i N-acetyltransferazy (NAT)
- Celem metabolizmu I i II fazy jest zwiększenie rozpuszczalności leków w wodzie i ułatwienie ich wydalania

Wydalanie

- **Droga nerkowa** (większość leków; zależy od stopnia czynnościowego nerek, pH moczu i resorpcji zwrotnej w kanalikach nerkowych)
- **Z żółcią** (makrolidy, glikozydy)
- **Ze śliną** (fenytoina)
- **Z wydychanym powietrzem** (alkohol, środki znieczulenia ogólnego)
- **Z potem** (witamina B1)



Parametry charakteryzujące eliminację leku z organizmu

- Klirens (Cl; clearance)
- Stała szybkości eliminacji (K_{el}; elimination rate constant)
- Biologiczny okres półtrwania (t_{1/2}, biological half-lifetime)

Klirens (Cl)

- Objętość osocza całkowicie oczyszczonego z danej substancji w jednostce czasu
- Klirens całkowity leku = klirens nerkowy + klirens nienerkowy

$$Cl = K \times V_d$$

- Klirens nerkowy leku (Cl_r) - objętość osocza przepływająca przez nerki, która zostaje oczyszczona z leku w jednostce czasu
- Klirens nerkowy jest uzależniony od szybkości przesączania kłębuzkowego leku, wydalania cewkowego i wchłaniania zwrotnego leku

$$Cl_r = K_{el} \times V_d$$

K_{el} - stała szybkości wydalania leku z moczem

V_d - objętość dystrybucji

- Klirens wątrobowy Cl_H

Klirens wątrobowy zależy od szybkości przepływu krwi przez wątrobę, aktywności enzymów mikrosomalnych, stopnia wiązania leku z białkiem

$$Cl_H = Q \times ER$$

Q - przepływ wątrobowy

ER - współczynnik ekstrakcji (frakcja leku wychwytywana przez wątrobę; 0-1); **duża wartość ER** - Cl_H zależy głównie od przepływu wątrobowego, **niska wartość ER** - Cl_H zależy od wewnętrznej zdolności metabolicznej wątrobę oraz od stopnia wiązania leków z białkami

Przykłady leków o różnych sposobach wątrobowej eliminacji

LEKI KTÓRYCH ELIMINACJA ZALEŻY OD WYDOLNOŚCI METABOLICZNEJ WĄTROBY

(nie zależy od przepływu wątrobowego ani do wiązania z białkami krwi)

Paracetamol, kofeina, teofilina, fenazon

LEKI KTÓRYCH ELIMINACJA ZALEŻY OD AKTYWNOŚCI ENZYMÓW MIKROSOMALNYCH WĄTROBY I OD STOPNIA WIĄZANIA Z BIAŁKAMI

(nie zależy od przepływu wątrobowego)

Diazepam, oksazepam,
warfaryna,
chlorpromazyna,
rifampicyna

LEKI KTÓRYCH ELIMINACJA ZALEŻY OD PRZEPŁYWU WĄTROBOWEGO

Propranolol, lidokaina, morfina, nortryptylina

Stała szybkości eliminacji leku K_{el}

- określa szybkość usuwania określonej porcji leku z kompartmentu centralnego jako konsekwencji metabolizmu i wydalania
- pozwala na ustalenie wielkości dawki podtrzymującej

$$K_{el} = \frac{\ln \frac{C}{C_0}}{t}$$

gdzie

C jest stężeniem leku w krwi w chwili t , a C_0 jest jego stężeniem początkowym

Okres półtrwania ($T_{1/2}$)

- Czas, po upływie którego stężenie substancji maleje do połowy jego wartości wyjściowej
- $T_{1/2}$ ulega wydłużeniu przy niskim klirensie leku, a także przy dużej objętości dystrybucji

$$T_{1/2} = \frac{0.693}{K}$$

$$T_{1/2} = \frac{0.693 \times V_d}{Cl}$$

Wpływ spozywanego pokarmu na wydalanie

- Modyfikacja wchłaniania zwrotnego leków poprzez zmianę pH moczu na skutek diety
- **Pokarmy zakwaszające mocz:** kiszona kapusta, owoce cytrusowe, rabarbar, duże ilości białka -> nasilenie działania leków o odczynie kwaśnym (salicylany, sulfonamidy)
- **Pokarmy alkalizujące mocz:** warzywa, owoce, mleko -> nasilenie działania leków o charakterze słabych zasad (chininy, chinidyny)



Interakcje leków - przykłady

Interakcje niesteroidowych leków przeciwwzpalnych:

- **ibuprofen + kwas acetylosalicylowy** -> ibuprofen może osłabiać działanie kardioprotekcyjne ASA; rekomendowanym lekiem przeciwbólowym I rzutu u pacjentów przyjmujących profilaktycznie małe dawki ASA jest paracetamol
- **Kwas acetylosalicylowy + alkohol** -> nasilenie destrukcyjnego działania ASA na błonę śluzową żołądka



Dziurawiec:

- **Dziurawiec + inhibitory zwrotnego wychwytu serotonininy** -> zwiększenie ryzyka zespołu serotoninowego lub senność
- **Dziurawiec + benzodiazepiny** -> zmniejszenie stężenia benzodiazepin w surowicy do 50%
- **Dziurawiec + doustne środki antykoncepcyjne** -> zmniejszenie skuteczności środków antykoncepcyjnych



Interakcje leków - przykłady

- Rumianek pospolity hamuje wchłanianie żelaza
- Czosnek w połączeniu z lekami przeciwickrzepowymi takimi jak **warfaryna, aspiryna** czy **tiklopidyna** może prowadzić do zaburzeń krzepnięcia krwi, co może prowadzić do występowania krwawień
- Żeń-szeń w połączeniu z lekami **przeciwdepresyjnymi** może prowadzić do nadmiernego pobudzenia psychomotorycznego i bezsenności
- Miłorząb dwuklapowy obniża skuteczność **omeprazolu**, poprzez pobudzenie CYP2C19, który go metabolizuje
- Jeżówka purpurowa – silny immunostymulant – osłabia działanie substancji o działaniu **immunosupresyjnym**



Interakcje leków z alkoholem etylowym

- **Inhibitory MAO** – znaczny wzrost ciśnienia tętniczego krwi
- **Beznzodiazepiny** – nasilenie depresyjnego leków przeciwlękowych
- **Kwas acetylosalicylowy** – nasilenie uszkadzającego działania ASA na błonę śluzową żołądka
- **Paracetamol** – nasilenie toksycznego działania metabolitów paracetamolu na wątrobę
- **Leki przeciwkrzepliwe** – nasilenie działania leków przeciwwzakrzepowych

Czynniki wpływające na podstawowe parametry farmakokinetyczne

- **Stany chorobowe:**
 - w przypadku **chorób wątroby i nerek** może dochodzić do **zmiany syntezy białka** -> mniejsza ilość białek osocza może prowadzić do zwiększenia ilości wolnego leku
 - **choroby nerek** - wpływają na wydłużenie biologicznego okresu półtrwania leków tym bardziej, w im większym stopniu lek jest wydalany drogą nerkową; jeśli lek jest wydalany jedynie w niewielkim stopniu drogą nerkową, to nawet przy ciężkiej niewydolności nerek $T_{1/2}$ wydłuży się nieznacznie (np. neuroleptyki czy antydepresanty)
 - w przebiegu **chorób wątroby**, również może zmniejszać się klirens leków. Zależność ta nie jest jednak tak oczywista jak w przypadku chorób nerek
- **Wiek dziecięcy:**
 - Mała powierzchnia przewodu pokarmowego, mniejsze wytwarzanie kwasu solnego, pepsynogenu, żółci, mniejsza aktywność enzymów trzustkowych, wolniejsza perystaltyka żołądka i jelit, a jednocześnie większa przepuszczalność błony śluzowej przewodu pokarmowego. Enzymy jelitowe (np. CYP3A4), które biorą udział w metabolizmie pierwszego przejścia, są niedojrzałe, mniejsza sprawność enzymów wątrobowych

Czynniki wpływające na podstawowe parametry farmakokinetyczne

■ Podeszły wiek

- zmniejszenie objętości wody tkankowej, przy jednoczesnym zwiększeniu ilości tkanki tłuszczowej (leki hydrofilne mogą osiągać wyższe stężenie w osoczy, a leki lipofilne - niższe),
- maleje stężenie albumin (zwiększenie frakcji leku wolnego)
- zmniejszony klirens metaboliczny większości leków

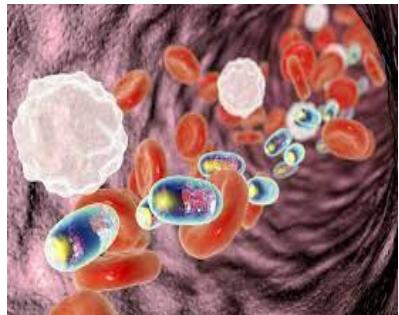
■ Ciąża

- zmniejszona motoryka przewodu pokarmowego
- zwiększona objętość dystrybucji

■ Polimorfizm genetyczny

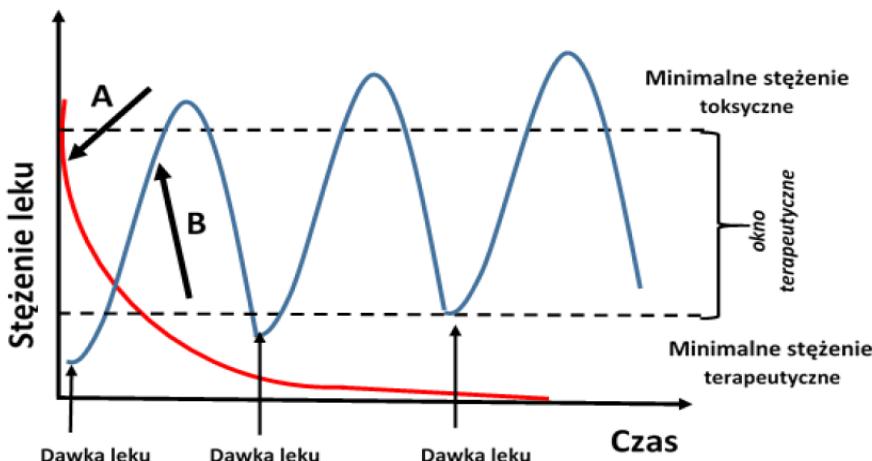
Nośniki leków

- Systemy docelowego wprowadzania leku do tkanek
- Uzupełniają cechy fizyczne leku lub osłabiają działania niepożądane, ograniczają toksyczność, a także pozwalają na kontrolowane dozowanie
- Mogą pełnić funkcję ochronną dla dostarczanych substancji, prowadząc do wydłużenia czasu ich życia w środowisku fizjologicznym (możliwe dostarczanie specyficznych przeciwciał, białek, czy oligonukleotydów zapobiegając ich degradacji przez enzymy i inne czynniki środowiskowe)

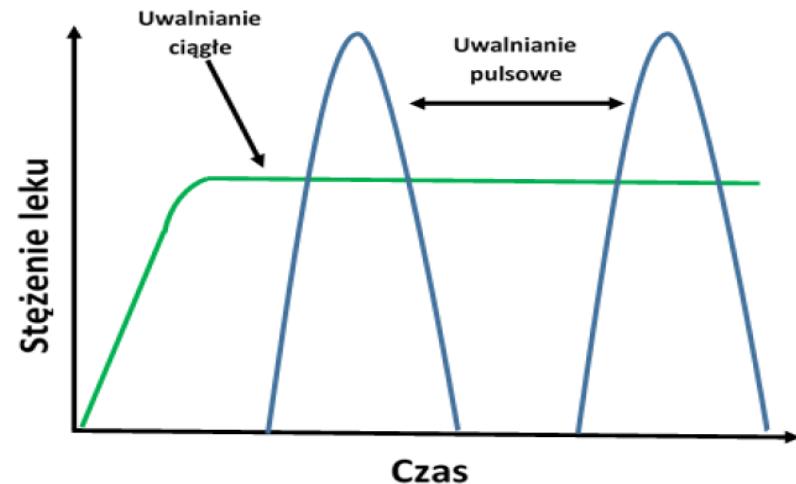


Nośniki leków jako sposób na uzyskanie i utrzymanie odpowiedniego stężenia leku w miejscu docelowego działania

- Standardowe podanie leku drogą doustną - stężenie stopniowo wzrasta do osiągnięcia wartości maksymalnej, po czym maleje
- Dożylne podanie leku - gwałtowny wzrost stężenia substancji, a następnie jego szybki ekspotencjalny spadek
- Zastosowanie nośników: uwalnianie ciągłe - substancja czynna uwalnia się stopniowo, po osiągnięciu stężenia terapeutycznego utrzymuje się ono przez długie okresy czasu (np. nośniki polimerowe: mikro- i nanokapsułki, implanty)
- Zastosowanie nośników: uwalnianie pulsowe - dostarcza lek w postaci impulsów w zmiennych przedziałach czasu (stosowane przede wszystkim w przypadku terapii hormonalnych)



A - podanie dożylne, B - podanie doustne



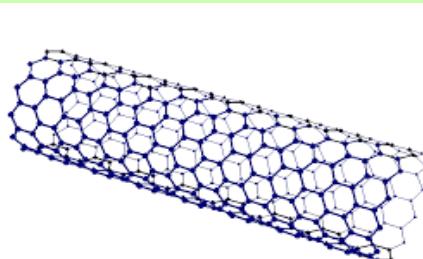
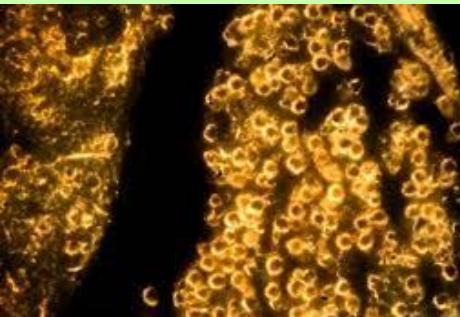
Wykorzystanie nośników leków

Pożądane cechy nośnika leków

- Obojętność biochemiczna (brak toksyczności)
- Brak wyzwalania swoistej odpowiedzi immunologicznej organizmu
- Stabilność fizyczna i chemiczna
- Kontrolowana i przewidywalna szybkość uwalniania
- Biodegradowalność (ułatwienie eliminacji z ustroju)
- Łatwość w przygotowaniu
- Niska cena wytwarzania

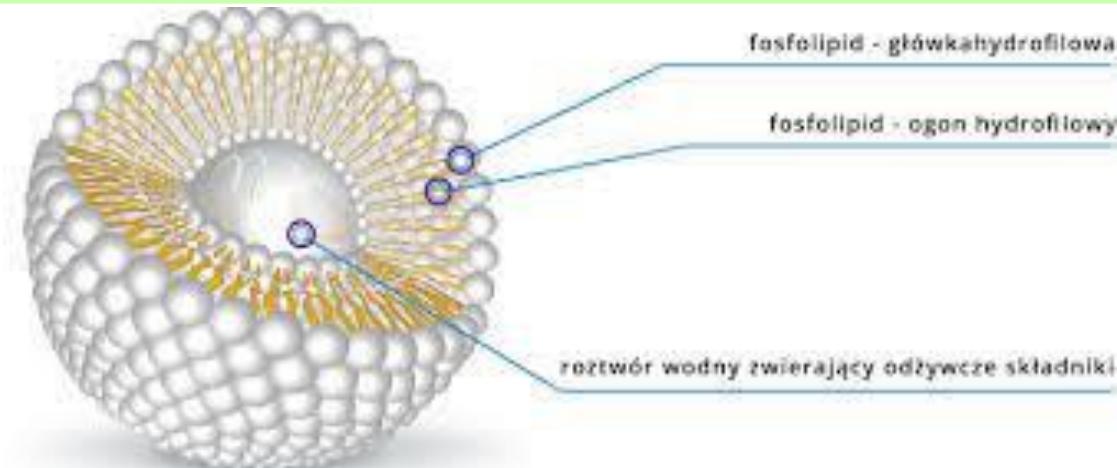
Przykłady nośników leków - nośniki nieorganiczne

- srebro, złoto, żelazo, tlenki metali
- Postać: nanocząstki, nanopręty, nanoklatki, formy nieregularne
- Zalety **nanocząstek złota**: niska toksyczność, łatwa synteza chemiczna, duże możliwości modyfikacji powierzchni
- **Kropki kwantowe** – zbudowane głównie z siarczków, selenków i tlenków nieorganicznych, takich jak CdS, CdSe, ZnS, TiO₂, itd.; zbudowane z centralnie umieszczonych półprzewodnikowych nanokryształów i ochronnej warstwy (najczęściej ZnS); dzięki możliwościom emisyjnym umożliwiają monitorowanie dystrybucji leku w organizmie; wady: toksyczność jonów metali ciężkich, które budują kropki kwantowe
- **Materiały węglowe** – nanorurki węglowe, fullereny, nanodiamenty, grafen, nanowłókna



Przykłady nośników leków - nośniki lipidowe

- Najpopularniejsze: liposomy -> pęcherzyki wypełnione roztworem i otoczone podwójną warstwą lipidową
- Otoczka liposomów - skład i struktura analogiczne do naturalnych błon biologicznych (łatwość przenikania do wnętrza komórek, możliwość wykorzystania jako nośników substancji aktywnych)
- Liposomy posiadają w swojej budowie zarówno fragmenty hydrofilowe, jak i hydrofobowe (charakter amfifilowy)

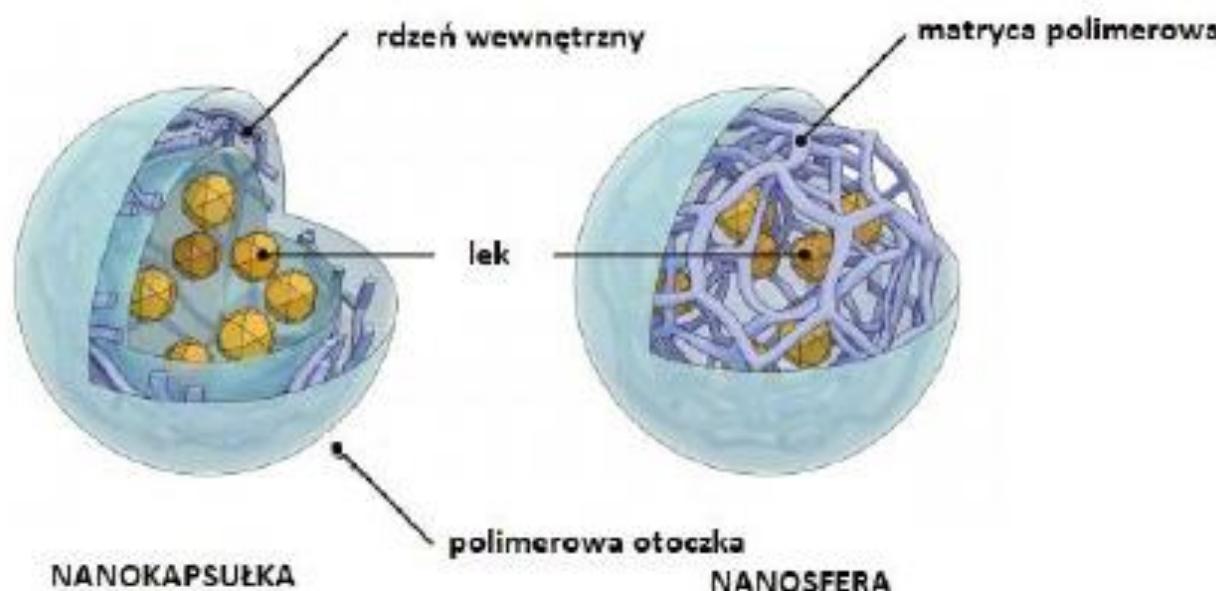


Przykłady nośników leków - polimery

- W przeciwieństwie do nośników nieorganicznych zwykle posiadają zdolność do biodegradacji (brak akumulacji w organizmie, ułatwione wydalanie)
- Wykorzystuje się zarówno **polimery syntetyczne** (poliglikol etylenowy (PEG), kwas polimlekowy (PLA), polimetakrylan metylu (PMMA)) , jak i **naturalne** (alginian, chitosan, hialuronian)
- Różne mechanizmy uwalniania leku: dyfuzja, pęcznienie, degradacja chemiczna bądź enzymatyczna, uwalnianie na skutek zmian strukturalnych wynikających z modyfikacji warunków środowiskowych (pH, temperaturę, potencjał redoks; inteligentne polimery (ang. *smart polymers*))

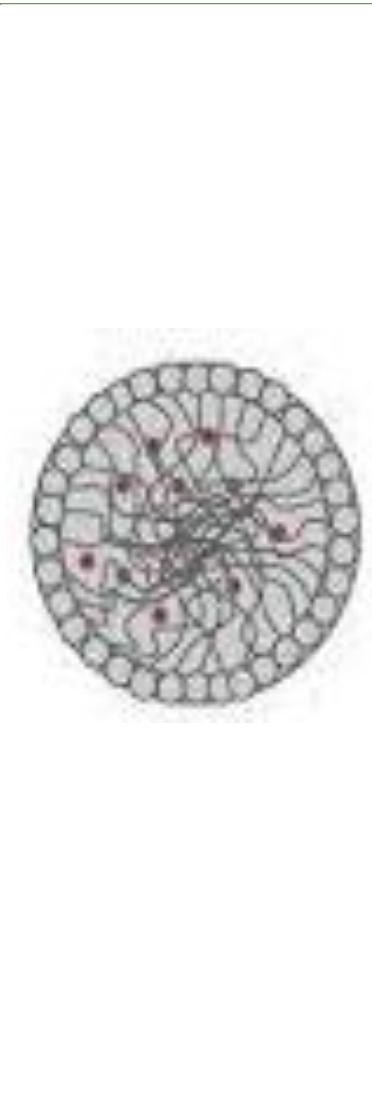
Nośniki polimerowe – nanocząstki polimerowe

- **nanosfery** z substancją aktywną rozproszoną wewnątrz sieci polimerowej
- **nanokapsułki** – substancja aktywna jest umieszczona w rdzeniu otoczonym powłoką



Nośniki polimerowe - micele polimerowe

- Struktury złożone z **amfifilowych polimerów** ulegających samoorganizacji w środowisku wodnym (hydrofilowa zewnętrzna otoczka + hydrofobowy rdzeń)
- Formowanie miceli następuje po przekroczeniu tzw. krytycznego stężenia micelizacji (CMC)
- Najczęściej zbudowane z **glyku polietylenowego (PEG)**
- Efektywnie akumulują leki hydrofilowe i hydrofobowe (pozwalają na terapię lekami, które są słabo rozpuszczalne i słabo biodostępne)
- Możliwość powierzchniowej modyfikacji ligandami, które nakierowują je na określone receptory



Nośniki polimerowe - dendrymery

- Posiadają rozgałęzioną trójwymiarową strukturę
- Budowa: rdzeń, rozgałęzione wnętrze i powierzchnia zewnętrzna
- Przykład wykorzystania dostarczanie aplikacyjnego cis-platyny (lek przeciwnowotworowy) dendrymerem PAMAM (większa akumulacja leku w miejscu guza, mniejsza cytotoxiczność ustrojowa)

