

Bevezetés az általános farmakológiába

-

A farmakokinetika alapjai

Megyeri Attila

2018.09.11.


Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar

Főoldal Oktatás Kutatás Minőségbiztosítás Kapcsolat

Keresés...

Cégeinkat 3 vendég és 0 tag böngész



Debreceni Egyetem

Üdvözljük a Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet honlapján!

Elérhetőségeink:

Cím:	4032 Debrecen, Nagyterei krt. 98.
Központi telefon:	+36 (52) 411717 x 55210
Közvetlen telefon:	+36 (52) 427899
Fax:	+36 (52) 427899
Levelezési cím:	4012 Debrecen, Pt. 12., DE ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet
GPS	Szélesség: 47.55608 (47°33'21.894"N)
Koordináták:	Hosszúság: 21.62463 (21°37'28.675"E)

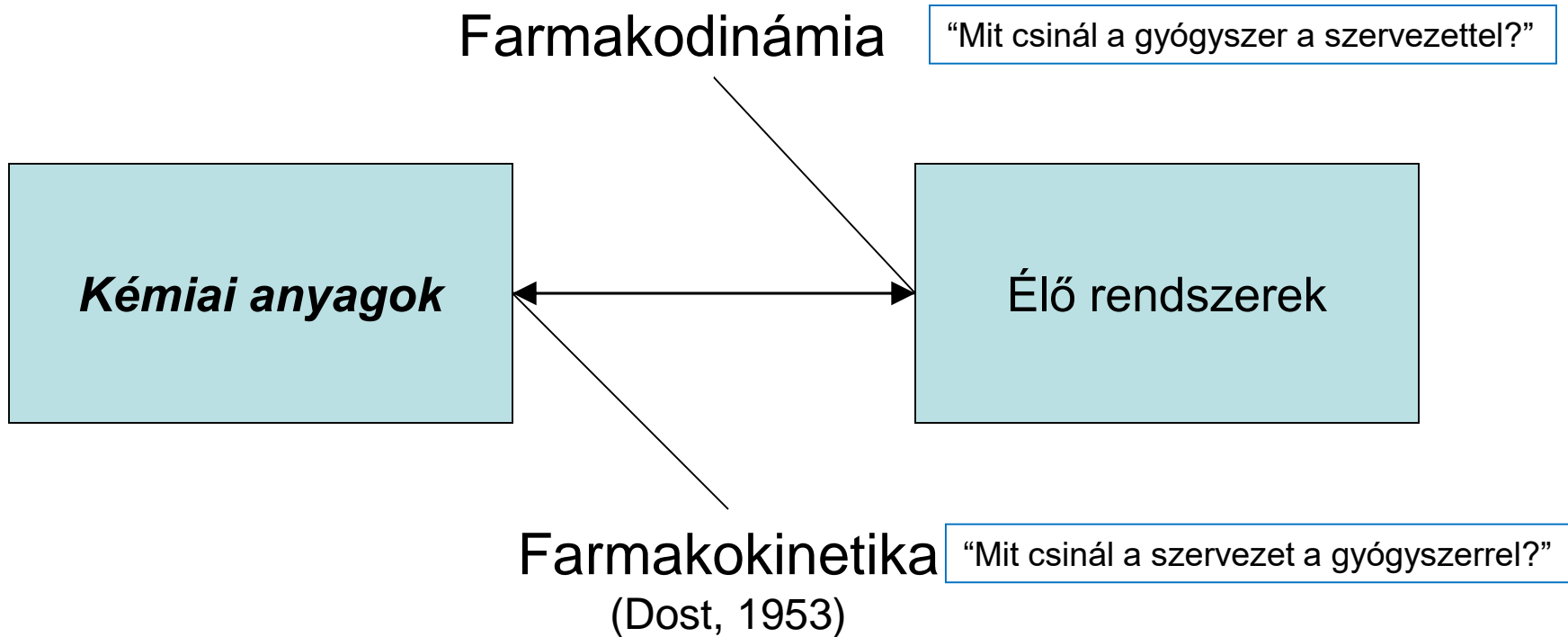
Ma	53
Tegnap	64
A héten	53
Ebben a hónapban	526
Múlt hónapban	1480
Összesen	187892

Your IP: 193.6.151.229
2018-09-10
Visitors Counter

Előadás diák:

<http://pharmacology.med.unideb.hu/>
Oktatás – Általános orvos
pdf - 12358

Farmakológia



KÖLCÖSÖNHATÁS

Farmakológia ≠ Farmácia

Gyógyszertan ≠ Gyógyszerészet

- **Farmakológia = Gyógyszertan**
 - Orvosi gyógyszer-tan
 - **Experimentális farmakológia** (nem emberen)
 - **Klinikai farmakológia** (emberen)
 - **Farmakoterápia** (betegség → gyógyszer)
- **Farmácia = Gyógyszerészet**
 - fizikokémia, inkompatibilitások, identifikálás ...

Általános vs. részletes farmakológia

- Általános farmakológia
 - általánosan alkalmazható alapelvek
- Részletes farmakológia
 - egyes gyógyszerekkel / gyógyszer csoportokkal kapcsolatos specifikus információk

Gyógyszer (farmakon) 1.

- farmakon (= „drug”)
 - az élő szervezetek működését befolyásoló anyag
 - az alkalmazás **célja**
 - **terápia**
 - prevenció
 - diagnosztika
- **drog ≠ drug** (pl. „multidrug resistance”)
 - pl. *Chamomillae anthodium*, *Tiliae flos*
 - opium (*Papaver somniferum*) ?
 - marijuana (*Cannabis sativa*) ?

betegséget **okozó** kémiai anyagok → toxikológia

Gyógyszer (farmakon) 2.

- jogi szempontok
 - **törzskönyvezett gyógyszer** (ld. OGYÉI, EMA, FDA)
 - vényköteles (hatáserősség jelzése)
 - recept nélkül is kiadható
 - gyógyszernek nem minősülő
 - élelmiszer kiegészítők
 - növényi kivonatok
 - vitaminok
 - homeopátiás szerek

Gyógyszer (farmakon) 3.

- mesterséges elhatárolás
 - tudományos medicina ↔ alternatív medicina
- minden anyag
 - károsíthat (toxikus lehet) – adag ...
 - vizsgálati módszerek =
 - statisztika ...
 - a hatékonyság / biztonságosság bizonyítása =
 - ideálisan pl. RCT
 - természetes eredet ≠ biztonság
 - kivonatok, keverékek
 - kémiai anyagok = , tisztaság ≠

nem csak gyógyszeres terápia létezik

Természetes eredet = biztonság ?

- *Amanita phalloides* (= gyilkos galóca): az α -amanitin ciklikus oktapeptid; medián letális adagja (LD50) egéren 0,3 mg/ttkg
- a *Clostridium botulinum* toxinja, a botulotoxin letális adagja kísérleti állatokon $<1 \mu\text{g/ttkg}$. Az ember is érzékeny: a botulotoxin orális halálos adagját emberen 10 μg -ra teszik, s ezt a mennyiséget a fertőzött étel 0,1 ml-e tartalmazhatja.

A gyógyszerek (farmakonok) eredete

- természetes
 - növényi (pl. atropin, morfin, kodein)
 - állati (pl. adrenalin, inzulin **DE nem kismolekula !!!**)
 - ásványi (pl. aluminium-hidroxid)
- félszintetikus (pl. metil-homatropin, heroin)
- szintetikus
 - kémiai szintézis (pl. tiotropium, metoprolol)
 - „biológiai szintézis” - „**biológiai**” gyógyszerek
 - **biotechnológiai előállítás**
 - jelenleg zömében **fehérjék**, móltömegük 10 kDa felett
 - pl. hormonok, növekedési faktorok, **antitestek**
 - eredet: természetes vagy nem természetes (ld. inzulin)
 - biohasonlóság („biosimilarity”) ↔ generikus

„kismolekulák”

Biological therapy ≠ targeted therapy

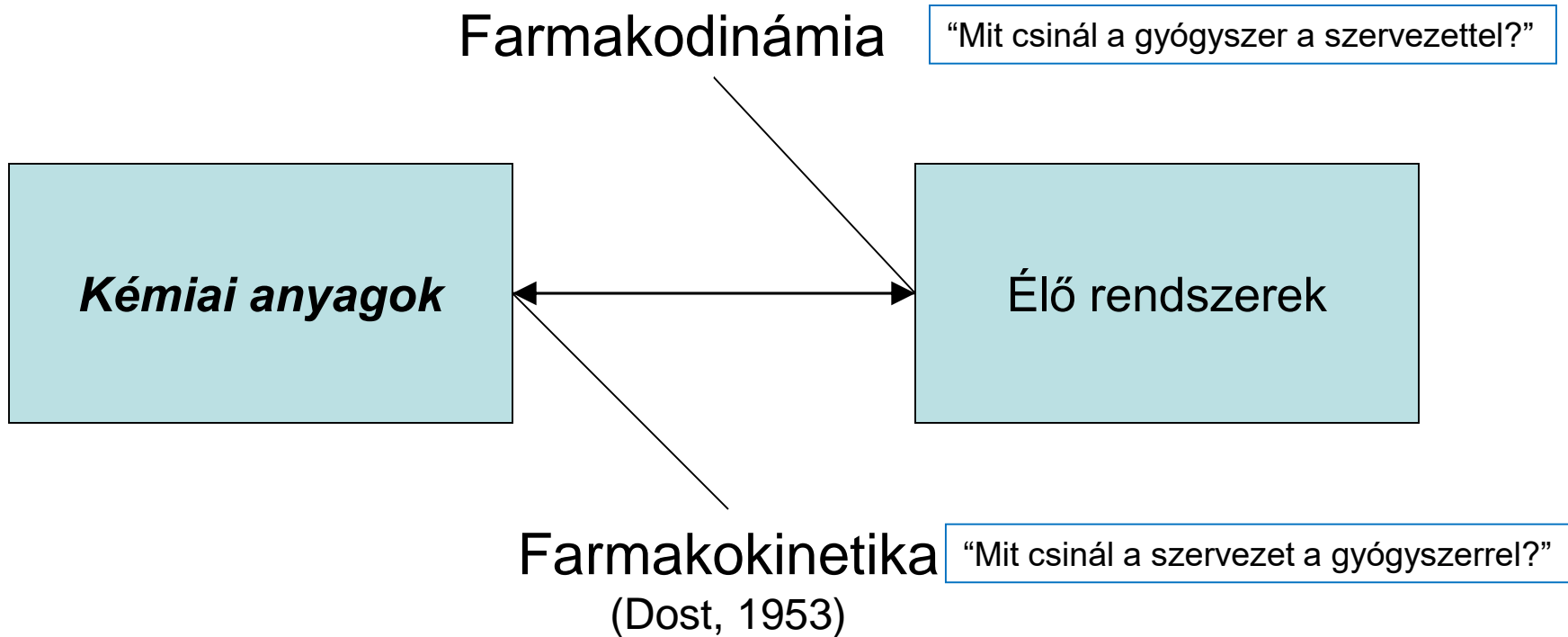
- anticancer molecularly targeted therapy
 - non-biologicals
 - tyrosine kinase inhibitors
 - e.g. imatinib, dasatinib, nilotinib (BCR-ABL kinase, CML)
 - epidermal growth factor receptor inhibitors
 - e.g. lapatinib (HER2+ breast cancer)
 - e.g. erlotinib (metastatic non-small cell lung cancer)
 - biologicals
 - epidermal growth factor receptor inhibitors
 - e.g. trastuzumab (HER2+ breast cancer)
 - e.g. cetuximab (EGFR+ metastatic colorectal cancer)
- DMARDs
 - non-biologicals
 - e.g. methotrexate, hydroxychloroquine, leflunomide
 - biologicals
 - e.g. infliximab, adalimumab, etanercept

Hatóanyag nevek

kémiai név	generikus név*	gyári név
sodium N-(2,3-dimethyl-5-oxo-1-phenyl-3-pyrazolin-4-yl)-N-methylaminomethanesulphonate monohydrate	metamizol (dipyrone, novamidazophen, noraminophenazonum natrium mesylicum)	Algopyrin Algozone ...
1-[(2S)-3-mercapto-2-methylpropionyl]-L-proline	captopril	Tensiomin Aceomel
(6R)-6-[α -D-(4-hydroxyphenyl)glycylamino]penicillanic acid	amoxicillin	Clonamox Ospamox ...

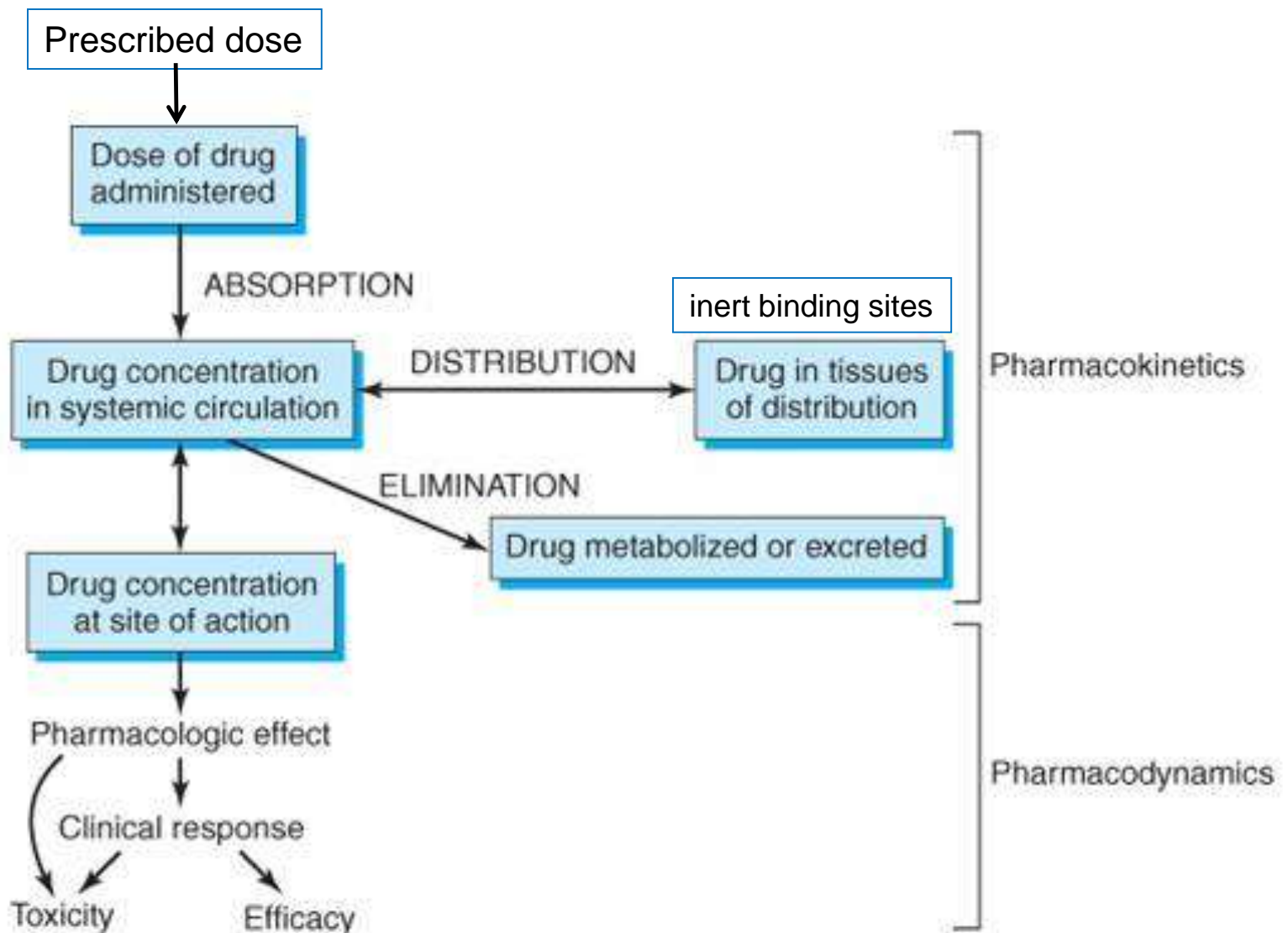
*INN (International Nonproprietary Name; Gyires-Fürst 1134. oldal)

Farmakológia



KÖLCÖSÖNHATÁS

- Farmakodinámia
 - **Hatásmechanizmus** / hatás helye
 - Gyógyszer-receptor interakciók (receptor fogalma, inert kötő helyek)
 - **Dózis-hatás összefüggések**
 - Farmakokinetika
 - **Felszívódás** (**A**bszorpció) – alkalmazási hely → vér
 - **Megoszlás** (**D**isztribúció)
 - Biotranszformáció (**M**etabolizmus)
 - Kiválasztás (**E**xkréció)
- } **Elimináció**

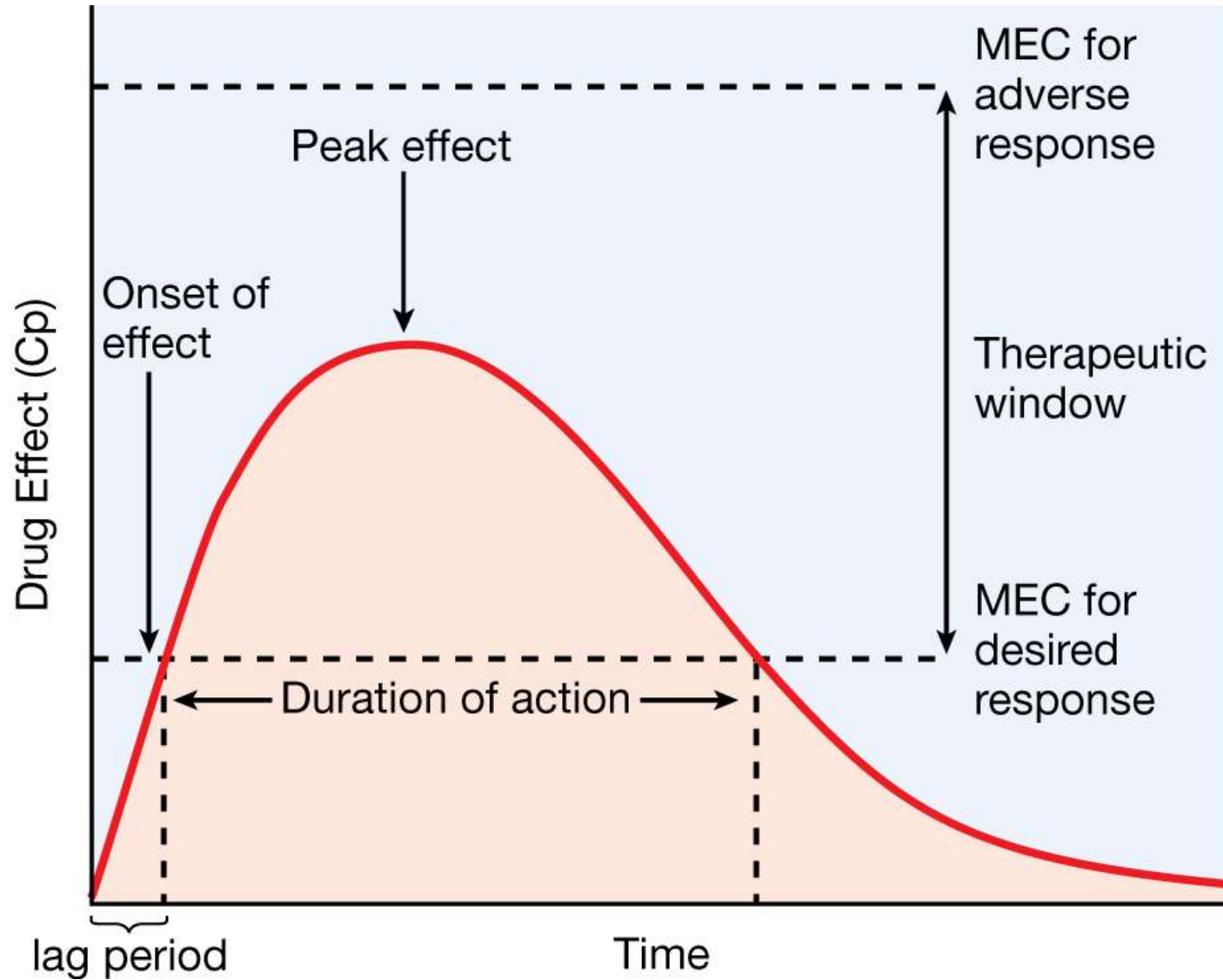


hatás (kedvező vagy toxikus) ~ koncentráció

farmakogenetika: PK/PD variáció

MEC = minimum effective concentration

plasma concentration (C_p) ~ effect



oral administration

A farmakokinetika jelentősége

- gyógyszerfejlesztésben
 - megfelelő adag / adagolási séma kiválasztása
- gyógyszerek hatásági engedélyezésében
 - bioekvivalencia (közel = C_{\max} , t_{\max} , AUC)
- klinikai gyakorlatban
 - optimális gyógyszerhasználat - alapelvek
 - gyógyszerkölcsonhatások
 - terápiás gyógyszerszint monitorozás

Terápiás gyógyszer szint monitorozás a klinikumban

gyógyszer	kategória
ciclosporin, tacrolimus	immunszuppresszív
digoxin	cardiovascularis
theophylline	légúti
lithium, antiepileptikumok	központi idegrendszeri szerek
aminoglikozidok, vancomycin	antibakteriális
methotrexate, carboplatin	daganat ellenes

A farmakokinetika korlátai

- plazma cc \neq cc a hatás helyén
 - intracelluláris target
 - vér-agy gát (egyéb „menedékhelyek”)
- hatás \neq cc a hatás helye körül
 - irreverzibilis kötődés
 - időbeli eltolódás
 - tolerancia / fiziológiás adaptáció

Gyógyszerek mozgása a kompartmentek között

- felszívódás, megoszlás, kiválasztás
 - membránokon, egyéb határoló rétegeken át kell hatolni
- az áthaladás függ
 - méret
 - a legtöbb gyógyszer mol. tömege 100-1000 → lipid diffúzió
 - de vannak kisebbek / nagyobbak
 - a spektrum két vége
 - Li^+ ion (MW=7)
 - alteplase (MW=59050), antitestek (biológiai terápiák)
 - permeabilitás jelentősen különbözik
 - elektromos töltés
 - ionitálható gyógyszerek (gyenge savak vagy bázisok) esetén
 - pH különbségek → megváltozott ionizáció → megváltozott diffúzió / exkrécio
 - alak

Gyógyszerek membránokon keresztüli permeációja

- **passzív** (koncentráció különbség)
 - diffúzió
 - vizes
 - testfelszín: “tight junctions” (MW < 150, Li⁺, methanol)
 - legtöbb kapilláris (MW < 20000-30000, “védett helyek”: e.g. agy, herék)
 - lipid
 - lipid:víz megoszlási hányados (gyenge savak/bázisok)
 - facilitált
 - speciális carrier-ek, pl. aminosavak, peptidek
 - telíthető, gátolható
- **aktív** (energia igény)
 - aktív transzport
 - pinocytosis
 - MW >1000, B12 vitamin+intrinsic factor, Fe+transzferrin

Lipid diffúzió

- Fick törvény
 - $J = P \cdot A \cdot (C_1 - C_2) / T$
- gyenge savak és bázisok ionizációja
 - Henderson-Hasselbalch equation
 - $\log ([\text{protonált forma}] / [\text{nem protonált forma}]) = \text{pK}_a - \text{pH}$

aspirin (gyenge **sav**) $\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_2\text{COOH} \leftrightarrow \text{C}_8\text{H}_7\text{O}_2\text{COO}^- + \text{H}^+$

pyrimethamine (gyenge **bázis**) $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_3\text{NH}_3^+ \leftrightarrow \text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_3\text{NH}_2 + \text{H}^+$

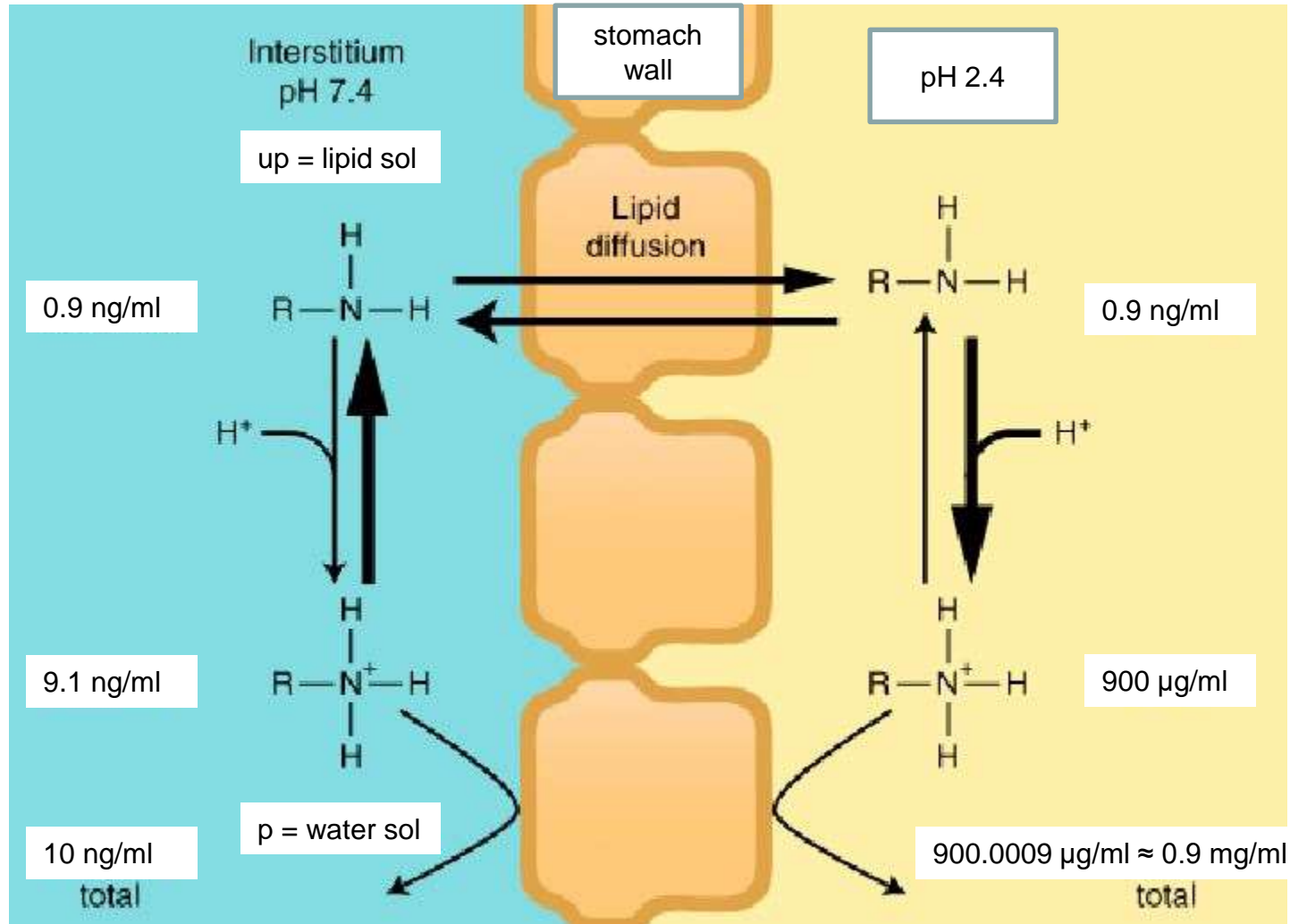
savak	protonált	nem ionizált	apoláros	lipid oldékony
bázisok	protonált	ionizált	poláros	vízoldékony

Gyenge sav pH függő reabszorpciója

(phenobarbital gyenge sav - $pK_a=7.4$)

	pH=6.4	pH=7.4	pH=8.0
$pK_a - pH = 7.4 - pH$	1	0	-0.6
$\text{antilog}(pK_a - pH) = 10^{(pK_a - pH)}$	10	1	0.25
protonált/nem protonált forma aránya (visszaszívódó/nem visszaszívódó)	10/1	1/1	1/4
reabszorpció a vesetubulusokban	gyors		lassú
kiválasztás a vizeletben	lassú		gyors

Az „ion csapda”



$$\log [p]/[up] = pK_a - pH = 8.4 - 7.4 = 1$$

$$[p]/[up] = 10^1 = 10$$

$$[p] = 10 \times [up]$$

$$\log [p]/[up] = pK_a - pH = 8.4 - 2.4 = 6$$

$$[p]/[up] = 10^6 = 1000000$$

$$[p] = 1000000 \times [up]$$

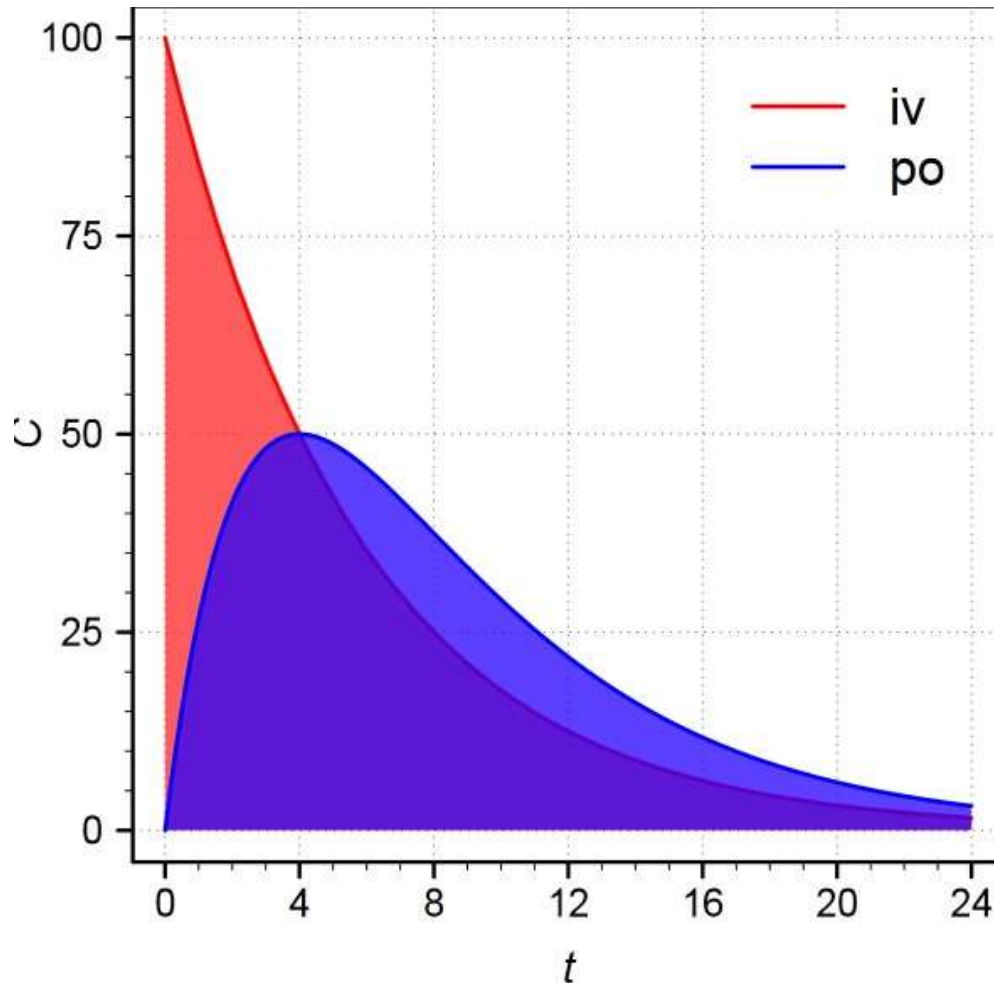
Fontosabb farmakokinetikai paraméterek

- a vér, illetve plazma koncentrációk klinikailag is releváns kvantitatív jellemzésére
- **biohasznosíthatóság (bioavailability)** → felszívódás
- **látszólagos megoszlási térfogat** → megoszlás
- **clearance** → elimináció

Biohasznosíthatóság - Bioavailability (F)

- A bevitt gyógyszernek az a **hányada** (vagy százaléka) ami **kémiai átalakulás nélkül** bejut a **szisztémás keringésbe** (mérték)
 - $0 \leq F \leq 1$ (lásd iv. adás ill. “prodrug”)
- függ
 - alkalmazás helyétől – ld. beadási módok
 - a felszívódás mértékétől
 - pl. formula / lipid oldékonyság / transzporterek (MDR1/P-gp) / metabolizáció a bélfalban
 - **első passzázs effektus (first pass elimination)**
 - metabolizáció: máj, portális keringés / epe exkréción

Measuring bioavailability



if doses are equal

$$F = \frac{AUC_{po}}{AUC_{iv}}$$

if doses are not equal

$$F = \frac{AUC_{po} * D_{iv}}{AUC_{iv} * D_{po}}$$

unit of AUC: mg/l h

Oral bioavailability of some drugs

drug	oral bioavailabilty (%)
lidocaine	35
atropine	50
captopril	65
digoxin	70

Lidocaine is NOT available for oral admininstration!

$$C = \frac{F * D}{V}$$

Megoszlás

időfüggő és meghatározzák

- **Átjutás** a membránokon
 - méret, alak, ionizáció
 - az elhatároló réteg tulajdonságai (pl. HEB, placenta)
- **Szöveti affinitás**
 - lipophil molekulák (KIR, zsírszövet)
 - specifikus kötődés (I – pajzsmirigy, As – epidermis, köröm, haj)
- **Vérátáramlás**
 - thiopental (ld. iv általános anesztetikumok)
- **Plazma fehérje kötődés**
 - csak a szabad gyógyszer
 - tud interkációba lépni a receptorokkal – hatás
 - tud átjutni a membránokon – megoszlás / elimináció

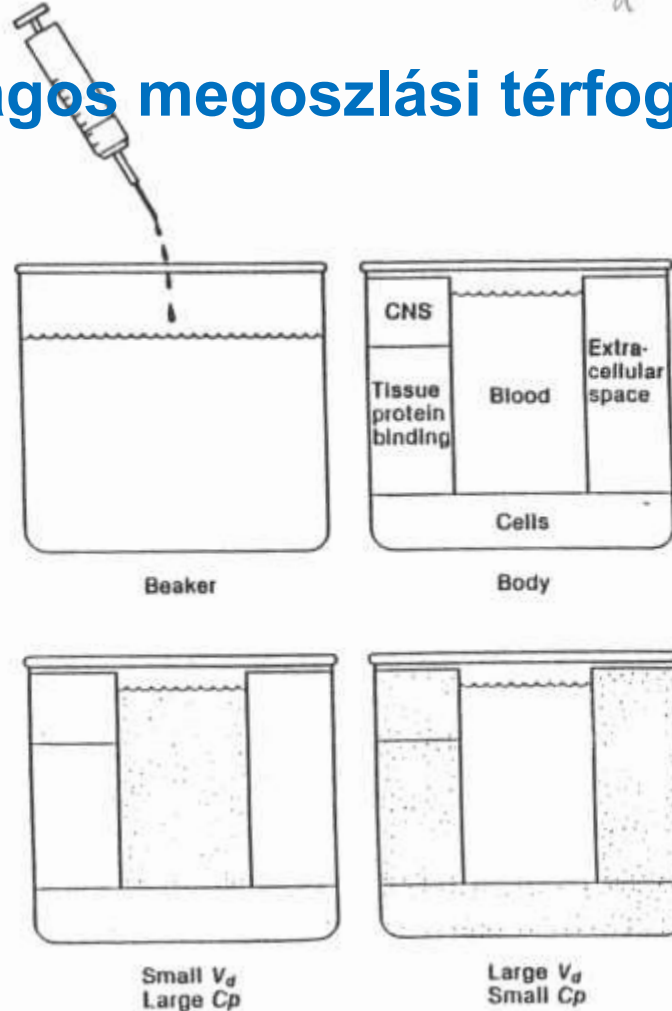
**A gyógyszer valamely szövetben történő felhalmozódása
nem feltétlenül jelzi a hatás helyét!**

Látszólagos megoszlási térfogat (V_d)

conc. = dose / volume

$$C = \frac{D}{V_d}$$

$$V_d = \frac{D}{C}$$



Where C is measured?
in blood or plasma?

apparent volume of distribution

distribution is
not restricted to blood / plasma
not homogenous

Látszólagos megoszlási térfogat (Vd)

Blood ~ 0.08 l/kg

Plasma ~ 0.04 l/kg

Total body water ~ 0.6 l/kg

Extracellular water ~ 0.2 l/kg

Drug	Volume of distribution (L/70 kg)
Chlorpropamide	6.8
Furosemide	7.7
Valproic acid	9.1
Warfarin	9.8
Morphine	230
Digoxin	500
Nortriptyline	1300
Imipramine	1600
Fluoxetine	2500
Chloroquine	13000

Az a virtuális térfogat amiben ha **ugyanannyi** gyógyszert **homogéne**n elosztatnánk akkor a koncentrációja azonos lenne a vérben, illetve a plazmában mért koncentrációval.

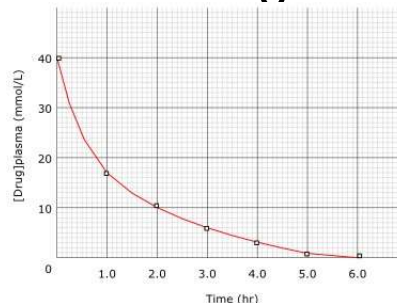
A V_d klinikai haszna

- Ha ismert
 - a célkoncentráció (C_0)
 - a látszólagos megoszlási térfogat (V_d)

- akkor

$$D = C_0 * V_d$$

- D adag egyszeri iv. bolus beadása után a max. koncentráció C_0 lesz

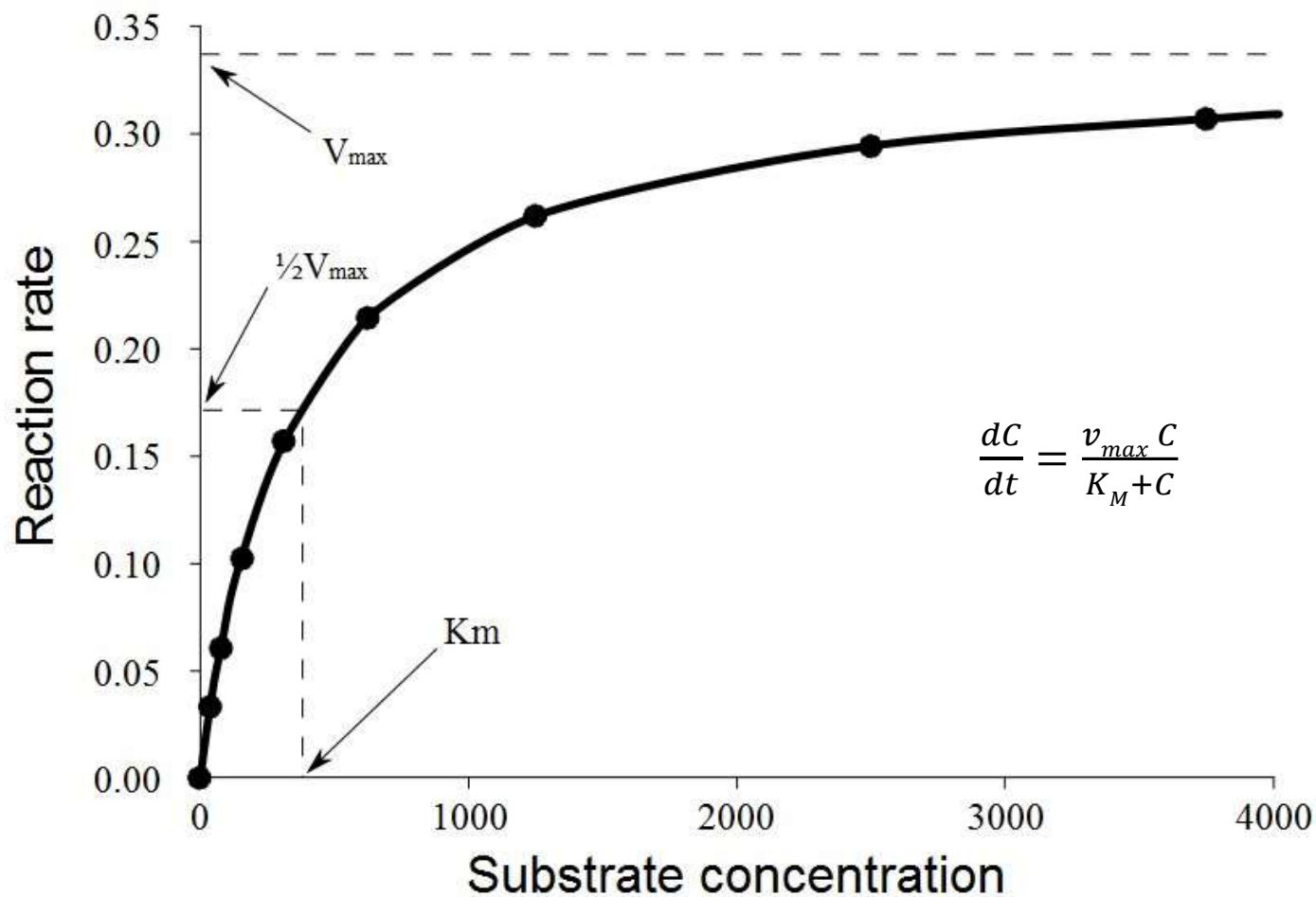


telítő adag – a terápiás koncentráció „azonnali” elérésére

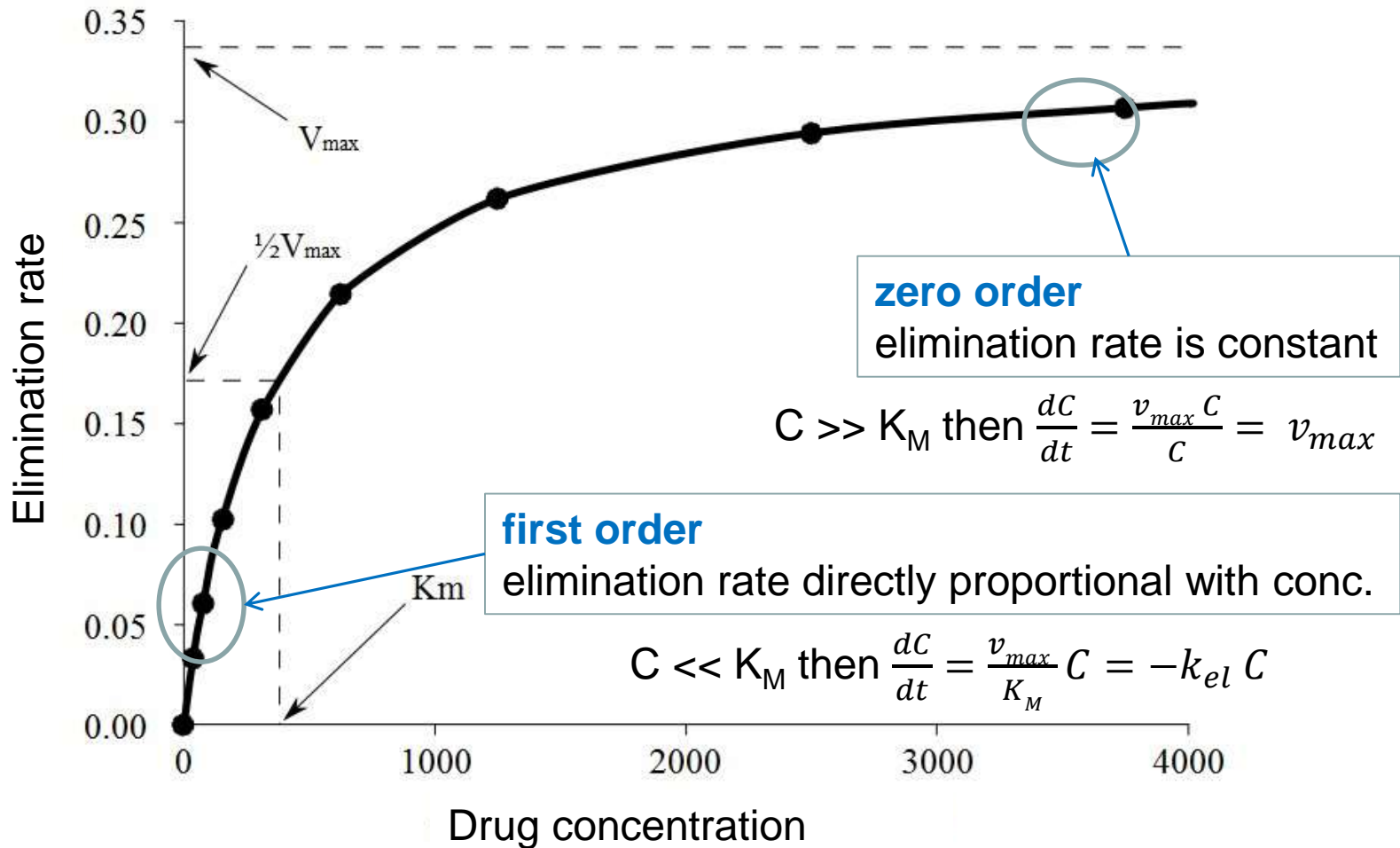
Elimináció

- bármely folyamat ami a gyógyszer mennyiségét (koncentrációját) csökkenti
 - biotranszformáció (= metabolizáció)
 - exkréció (= kiválasztás)
 - helyei: **vese** (filtráció – szekréció – reabszorpció) / máj / GI traktus / tüdő / verejtékmirigyek / anyatej, tejmirigyek
- lehet
 - **telíthető** (pl. enzimek általi biotranszformáció / aktív szekréció)
 - nem telíthető (pl. glomeruláris filtráció)

Enzimreakció kinetika



Telíthető elimináció



Első rendű eliminációs kinetika

$$C_t = C_0 e^{-kt}$$

C_t – vér/plazma koncentráció t időpontban

C_0 - vér/plazma koncentráció 0 időpontban

e – természetes logaritmus alapszáma

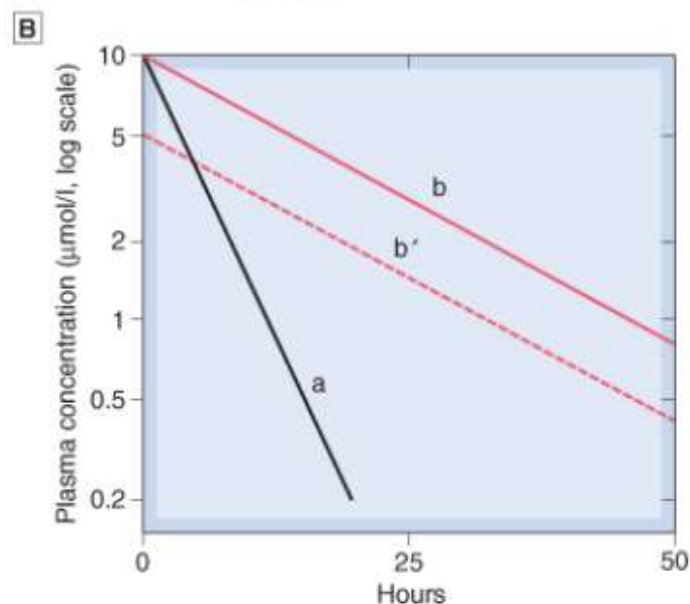
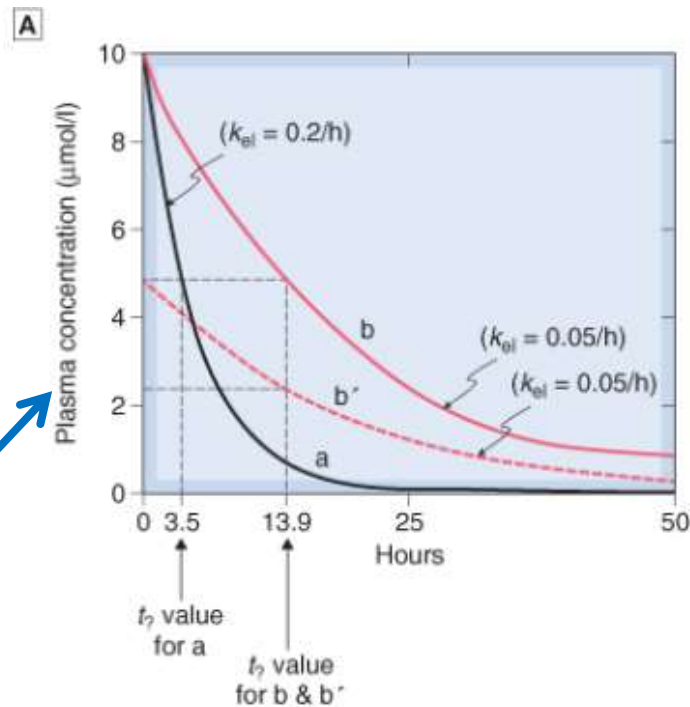
k – eliminációs sebességi állandó

t – idő

Lineáris grafikon (C vs. t)

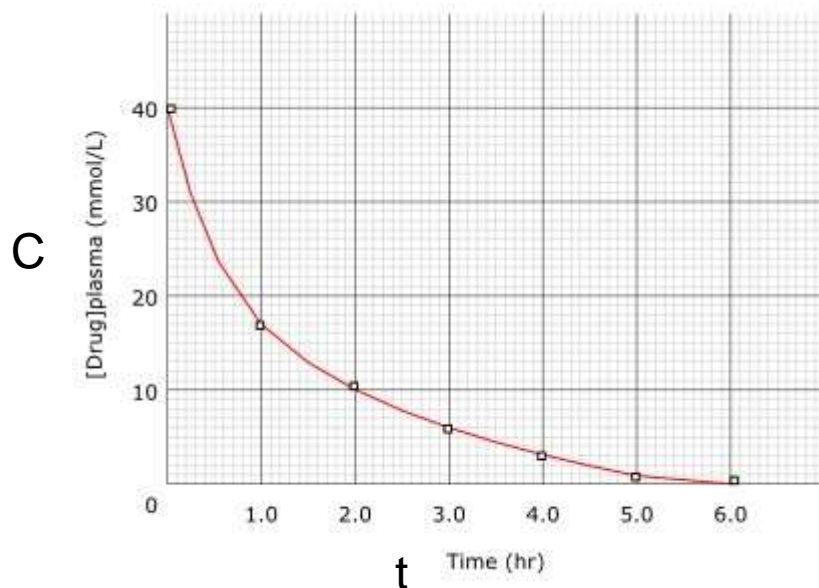
felezési idő állandó

Semilogaritmikus grafikon (ln C vs. t)



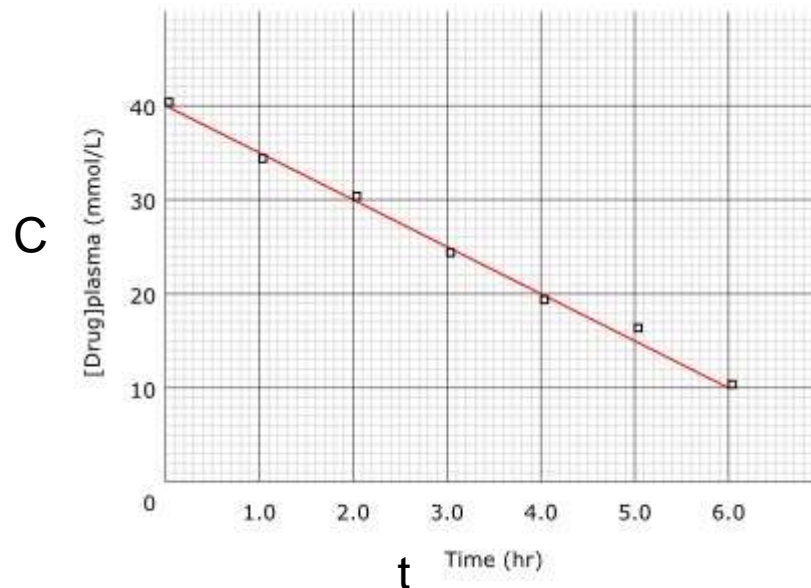
Eliminációs kinetikák

Első rendű



legtöbb gyógyszer
nem telített
felezési idő állandó

Nullad rendű



pl. ethanol / phenytoin / nagy adag Aspirin
telített
felezési idő NEM állandó

Clearance

- Vese clearance: $CL = (U * V) / P$
 - U : vizelet koncentráció (mg/ml)
 - V : percenkénti vizelet térfogat (ml/min)
 - P: plazma koncentráció (C_p) (mg/ml)
 - $U * V$ = elimináció sebesség (mg/min)
- **$CL = \text{elimináció sebesség} / C_p$** (ml/min)
- Ha az elimináció **nem telített** akkor
 - elimináció sebesség = $k_{el} * C * V_d$
 - $CL = (k_{el} * C * V_d) / C = k_{el} * V_d = (\ln 2 / t_{1/2}) * V_d$

Measurement of clearance

- $clearance = \frac{\text{rate of elimination}}{\text{concentration}}$

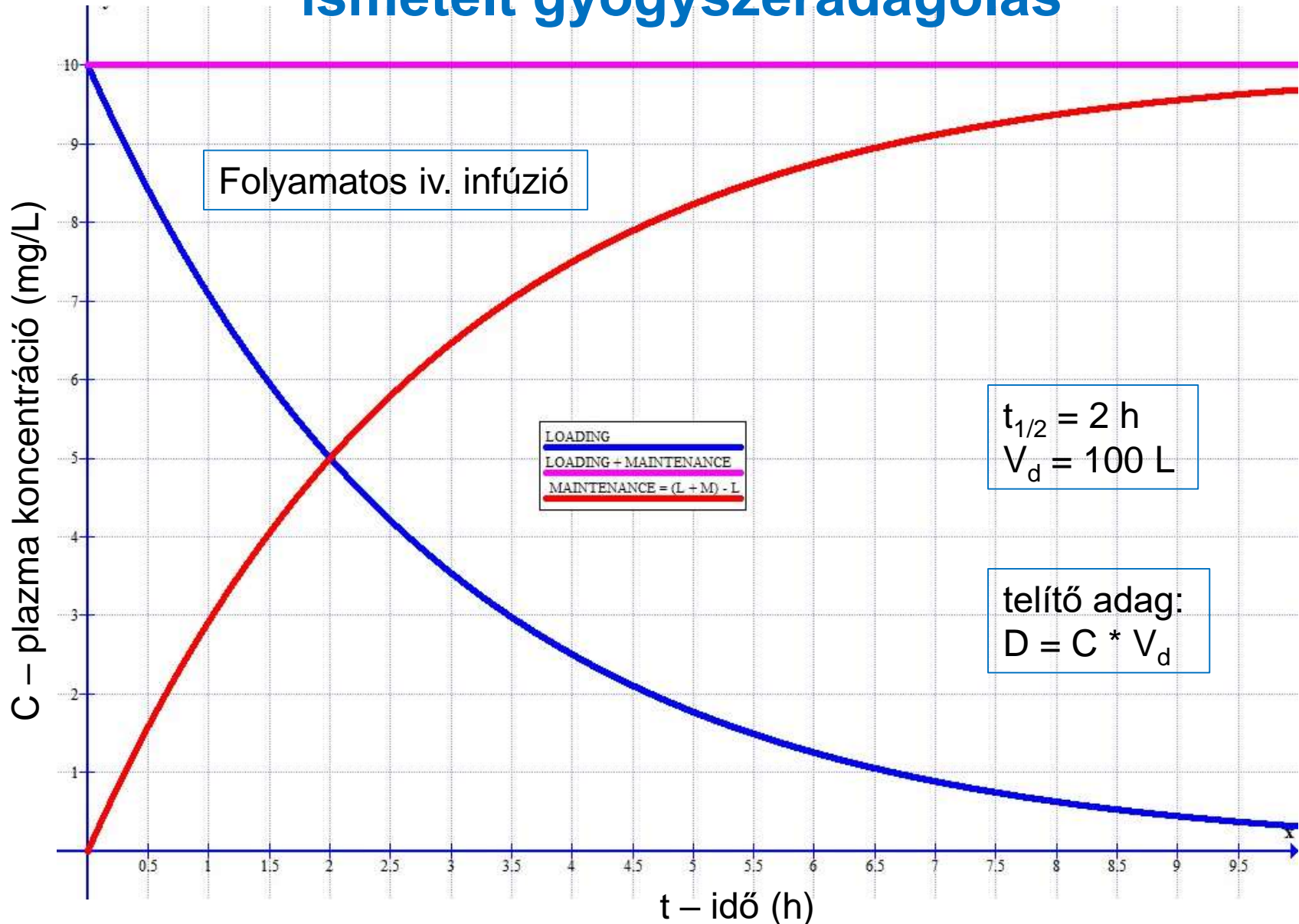
- $CL = \frac{k_{el} V_d C}{C} = k_{el} V_d = \frac{\ln 2}{t_{1/2}} V_d \approx \frac{0.693}{t_{1/2}} V_d$

- $CL = \frac{\text{dosing rate}}{\text{steady state concentration}} = \frac{DR}{C_{ss}} \text{ at SS}$

- $CL = \frac{D}{AUC}$

A clearance klinikai haszna

ismételt gyógyszeradagolás



A clearance klinikai haszna

ismételt gyógyszeradagolás

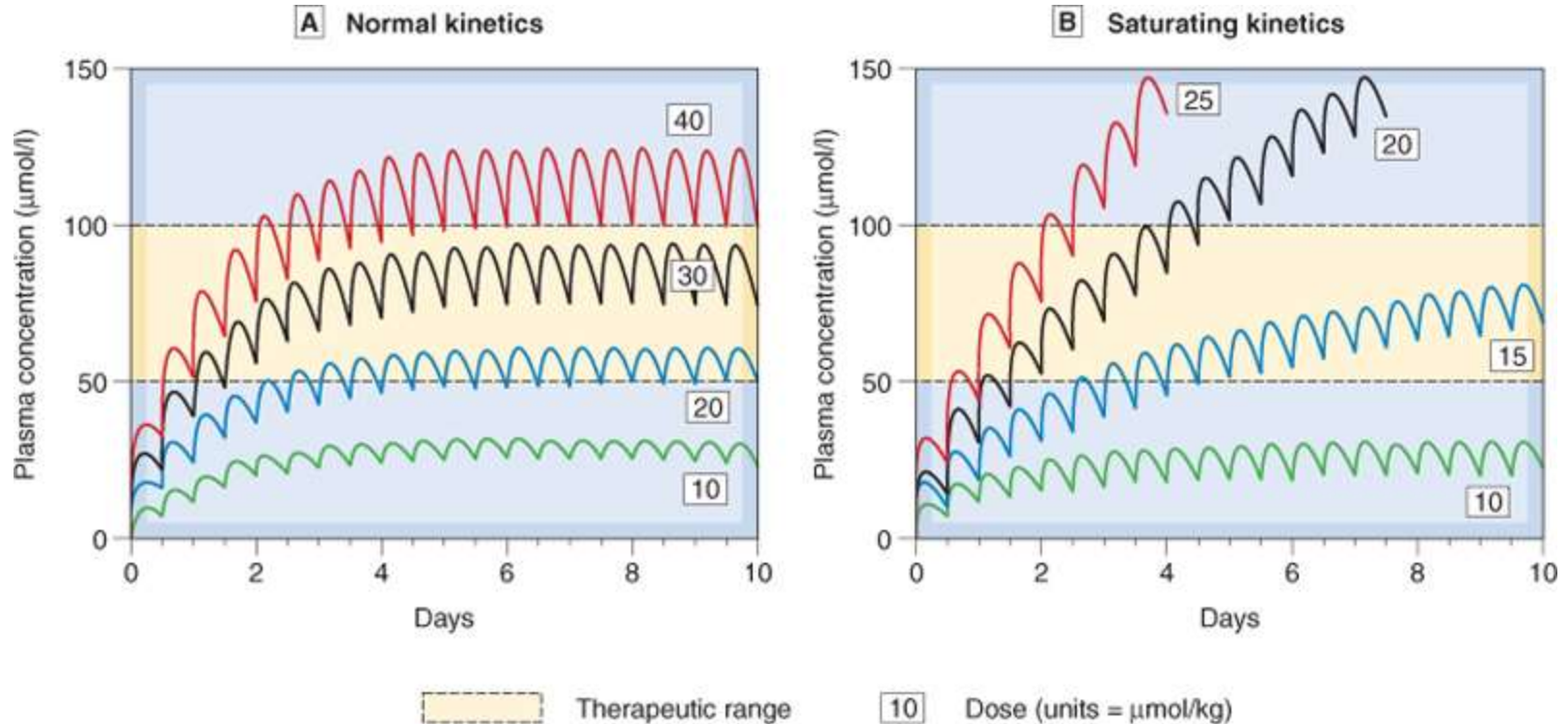
- Állandó adagolási sebesség esetén a **C** mikor éri el az **egyensúlyt** (C_{ss})? – **csak a felezési időtől ($t_{1/2}$) függ**
 - $1 \times t_{1/2}$ – C_{ss} 50%-a
 - $2 \times t_{1/2}$ – C_{ss} 75%-a
 - $3 \times t_{1/2}$ – C_{ss} 87.5%-a
 - **$4 \times t_{1/2}$ – C_{ss} 93.75%-a**
 - **$5 \times t_{1/2}$ – C_{ss} 96.88%-a**
- **Mekkora lesz a C_{ss}** egy adott állandó adagolási sebesség (DR) mellett?
 - $C_{ss} = DR / CL$
- **Milyen adagolási sebesség (DR) tart fenn egy adott C_{ss} -t (cél koncentráció)?**
 - $DR = C_{ss} * CL$

$$CL = \frac{\text{elimináció sebesség}}{C}$$

ha egyensúly → elimináció sebesség = adagolási sebesség (DR)

$$CL = \frac{DR}{C_{ss}} \quad \rightarrow DR = CL * C_{ss}$$

$$\rightarrow C_{ss} = \frac{DR}{CL}$$



Összefoglalás 1.

Bevezetés

- **Farmakológia?**
- **Gyógyszer?**
- **Biológiai terápia**
- **Farmakodinámia / Farmakokinetika**

Összefoglalás 2.

Farmakokinetika

- Gyógyszerek membránokok keresztüli **permeációja**
 - Az **ion csapda** mechanizmusa és jelentősége.
- Alapvető farmakokinetikai paraméterek és klinikai hasznuk
 - **biológiai hozzáférhatóság (bioavailability)**
 - **látszólagos megoszlási térfogat**
 - **clearance**
- Eliminációs kinetikák
 - nem telített (**elsőrendű** / lineáris PK)
 - telített (**nulladrendű** / nem-lineáris PK)
- Conc. - idő görbék folyamatos iv. infúzió után
 - C_{ss} elérésének ideje ($4 * t_{1/2}$)
 - C_{ss} kiszámítása ($C_{ss} = DR / CL$)