1.Félév5. Szeminárium

Dr. Varga Balázs

DE ÁOK Farmakológia és Farmakoterápia tanszék

Tételek

9.

- Gyógyszerek eloszlása a szervezetben, a Vd
- A szimpatikus idegrendszer általános jellemzése farmakológiai szempontból (neurotranszmitter, receptorok)
- Kinidin, lidokain és amiodaron jellemzése
- Végbélkúpok és hüvelygolyók

10.

- Gyógyszerek eliminációja a féléletidő (T1/2)
- Szimpatikus neurotranszmisszió befolyásolásának farmakológiai eszközei
- Köptetők, köhögéscsillapítók
- Lágy gyógyszerformák

Gyógyszerek eloszlása a szervezetben, a Vd

Farmakokinetika

- "Szervezet hatása a gyógyszerre"
- A gyógyszer sorsa 4 szakaszra bontható, amelyet az 'ADME' betűszó jelöl:
- Abszorpció az alkalmazás helyéről
- Disztribúció a szervezetben.
- Metabolizmus
- Exkréció



Elimináció

A gyógyszerek eloszlása

VÉR → szervekbe, szövetekbe, sejtekbe (hatás helye)

- Az eloszlási folyamat addig tart, amíg a gyógyszernek a plazmában és szövetekben lévő szabad koncentrációja egy dinamikus egyensúlyt el nem ér.
- Szöveti koncentráció nincs mindig kapcsolatban a hatással

(pl.: halothan koncentrációja magasabb a zsírszövetben, mint az agyban, ahol kifejti hatását)

Elsődleges eloszlás és másodlagos eloszlás

Első fázis

Beadást követően, a szövetek és szervek véráramlása determinálja

- 1. Centrális kompartmentek: vese, máj, tüdő, szív esetleg agy víztereinek együttese
- 2. Perifériás kompartmentek: zsírszövet, bőr, vázizom nyugalomban
- 3. Mély kompartmentek: csont, porc, ízületi üregek

(Elimináció viszont fordítottan arányos!)

Második fázis

(Újraeloszlás/redisztribúció)

A gyógyszereknek a szövetkehez, illetve a szervekhez való affinitásától fúgg.

A gyógyszer először oda megy, ahol nagy a vérellátottság. De később pl dúsulhat a zsírban. Új egyensúly alakul ki (zsírakkumulációval) = re-disztribúció

A plazmafehérjékhez való kötődés

- Albumin!
- Globulinhoz csak pár kötődik (szteroidok, pajzsmirigyhormonok)
- Kötés: reverzibilis (ionos, H-híd-képződés, van der Waals erők..stb)
- Növeli a gyógyszerek eliminációs féléletidejét
- A kötésben lévő gyógyszer inaktív! (pl.: nalidixsav- 99,9%)
- Folyamatos egyensúly van a szabad és a kötött forma között.
- A kötődés telíthető → telítődés után hirtelen nő a szabad vérkoncentráció → veszély
- Máj termeli a plazmafehérjéket → májbetegség → csökken → szabad gyógyszerszint nő
- A kötőhelyek nem specifikusak
 2 szer egyidejű használata esetén kompetíció jöhet létre

PI. ha egy gyógyszer 97 %-ban kötődik a fehérjékhez, egy másik 3 %-ot leszorít, marad 94 %... DE Szabad forma 3%-ról 6%-ra emelkedik, ami 100%-os változás, hatásemelkedés

Leszoríthatják egymást,
 megnövelve ezzel a gyógyszer szabad (hatékony) koncentrációját

Egyes szervek és szövetek szerepe az eloszlásban

Szelektív akkumuláció

MÁJ

- Máj-sinusoidok fala relatíve könnyen átjárható
- Raktárfunkció (pl. glükóz, zsírban oldódó vitaminok, de akkumulálódnak testidegen anyagok is)

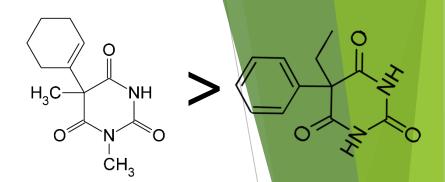


KIR

- Liquor cerebrospinalisba nehezen jutnak be a gyógyszerek
- Az agyi kapillárisok fala a legkevésbé átjárható: endothel sejtek szoros kapcsolata, a kapillárisok bazális membránja vastag, ezt szinte teljesen befedik a gliasejtek talpai ("vér-agy gát")

VÉR-AGY GÁT

- Lipidoldékonyság a döntő tényező (hexobarbitál>fenobarbitál)
- Legtöbb kemoterápiás szer se jut be
- Az area postrema területén a gát nem tökéletes (sok gyógyszer okoz hányingert hányást)
- lonos formájú gyógyszerek (pl. neostigmin vagy tubocurarin) be se jutnak
- Gyulladás (pl. meningitis) esetén a permeábilitás fokozódik
- Még a cukrok, aminosavak vagy analógjaik is karriermediált transzporttal jutnak be
- Egyéb barrier-ek:
 - Vér-placenta gát
 - Vér-here gát
 - Vér-retina gát



Egyes szervek és szövetek szerepe az eloszlásban

Zsírszövet

- Változó, testtömeg 4-32 %-a
- Vérellátása alacsony
- Lipofil vegyületek farmakokinetikája: lassan akkumulálódnak a zsírszövetben, eliminációjuk lassú, hirtelen lesoványodás → gyógyszer szisztémás keringésbe → toxikus tünetek

Csontok

- ► Tetraciklinek, ólom, stroncium stb. felhalmozódhat
- Testidegen anyagok nehezen távoznak el onnan

Placenta

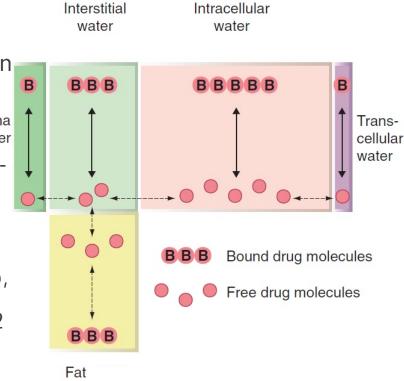
- Még a terhesség végén is az anyai perctérfogatnak csak az 5-10 %-át kapja
- Kapilláris falvastagság terhesség elején 25 μm, végén 2μm
- Lipofil anyagok könnyen átjutnak
- Az etanolt és némely gyógyszert metabolizálja a placenta
- Krónikus szedésnél nem véd

Retina

 Retinális pigment epithelium pigmentjéhez (Melanin) Fenotiazinok, chloroqun nagy affinitással kötődik-> látási zavarok

A szervezet vízterei (folyadékterei)

- a. összvíztér: a testtömeg mintegy 60%-a (70 kg-s egyén esetén kb. 42 l) - nők esetében kisebb
- b. vér: az összvíztér kb. 12%-a (42 l esetén kb. 5 l)
 fontos, mert itt tudjuk mérni a gyógyszerkoncentrációt
- c. intersticiális tér: az összvíztér kb. 25%a (42 l esetén kb. 10 l)
- d. intracelluláris tér: az összvíztér kb. 50%-a (42 l esetén kb. 20 l)
- e. zsírszövet: mennyisége nagyon változó, általában a fennmaradó mennyiség nagy részét teszi ki (az összvíztér kb. 12%-a; 42 l esetén kb. 5 l)
- f. transzcelluláris tér: a megmaradt kb 1% (max 2 l). A cerebrospinális, a peritoneális, a pleurális, a synoviális folyadék, a szem csarnokvize valamint az emésztőnedvek tartóznak ebbe a kategóriába.



Látszólagos eloszlási térfogat V_d

Az az elméleti térfogat, amelyben ha a beadott gyógyszermennyiség eloszlana, koncentrációja megegyezne a plazma-koncentrációval

$$V_d = \frac{Q}{Cp}$$

i.v. beadott gyógyszermennyiséget elosztjuk a plazmaszinttel egy olyan időpontban, amikor az eloszlási egyensúly beállt

Vd: látszólagos eloszlási térfogat (liter)

Q: teljes gyógyszermennyiség, dózis (mg)

Cp: plazma koncentráció (mg/L)

Látszólagos eloszlási térfogat V_d

Virtuális, nem reális jellemző, kiszámításánál azt feltételezzük, hogy a beadott szer nem metabolizálódik, nem ürül, és a koncentráció meghatározásának pillanatában beállt az egyensúly. (i.v. bolus)

Következtetések:

- Ha pl a V_d kisebb, mint 5 L a szer csak a vérben oszlott el (jelenthet erős fehérjekötődést)
- Ha az érték pl. 12 L, akkor a szer bejutott az extracelluláris térbe is
- ► Ha nagyobb, mint 15 L, intracelluláris térbe is bejutott
- Ha a V_d nagyobb mint a szervezet összvíztere.....?
- ➤ akkumuláció lép fel vmelyik kompartmentben

Látszólagos eloszlási térfogat V_d egy lehetséges alkalmazása

- Egyes farmakológia kézikönyvek közlik a gyógyszerek Vd értékeit, ennek ismeretében megbecsülhető a gyógyszer mennyisége a szervezetben
- ► $Vd = Q/Cp \rightarrow Q=Vd*Cp$

75 kg súlyú páciens ismeretlen mennyiségű paracetamolt vett be, bevétel után 4 órával a paracetamol koncentrációja a plazmában 200 mg/l (Vd= 1 L/kg)

Q= 1L/kg * 75 kg * 0,2 g/L, tehát <u>15 g</u> (hepatotoxikus mennyiség)

Néhány gyógyszer megoszlási tere (V_d)

Vegyület/gyógyszer	V _d (L/kg)	Megoszlási tér
dextrán	0,04	Plazma-víztér
acetilszalicilsav	0,15	
inzulin	0,17	Extracelluláris víztér
gentamicin	0,28	
etanol	0,57	Össz-víztér
diazepám	1,1	
thiopentál	3	Szöveti kumuláció

72 kg-os beteg:

Dextrán: 0,04*72= 2,88L→ csak a vérben oszlott el

Acetilszalicilsav: 0,15*72→10,8 → >5L

Inzulin: 0,17*72= 12,24 ~ 12 L

Gentamicin: 0,28*72= 20,16 → >15L

Etanol: 0,57*72= 41,04 L ~42L

Diazepam: 1,1*72= 79,2 → >42L

Thiopentál: 3*72 =216 >>> 42L → szöveti kummuláció

Az eloszlást befolyásoló tényezők

A gyógyszerek szövetek közé való kijutását befolyásoló tényezők:

- a kapillárisok permeabilitása
- a szövetek vérellátása, a perfúzió sebessége
- a gyógyszerek plazma- és szöveti-fehérje kötődése
- a helyi pH eltérések
- a transzportmechanizmusok fajtái
- a különböző szöveti membránok permeabilitása

Gyógyszerek eliminációja: a féléletidő (t_{1/2})

Gyógyszerek eliminációja és a féléletidő (t_{1/2})

- A gyógyszerek eliminációja (eltávolítása) az a folyamat, amelynek során a gyógyszerek metabolizálódnak és/vagy kiválasztódnak (távoznak) a szervezetből, ezáltal hatásuk végleg megszűnik. (részletesen lásd későbbi szemináriumokon)
- A féléletidő (eliminációs féléletidő): Az az időtartam, amely alatt a maximális plazmaszint a felére csökken.
 - A felezési idő egyenesen arányos az eloszlási térfogattal és fordítottan arányos a clearence-szel (utóbbit lásd következő szeminárium)

Eliminációs féléletidő

$$(t_{1/2})$$

$$ightharpoonup C = C_o e^{-k_{el} t} - exponenciális csökkenés$$

ha
$$C/C_0 = 0.5$$

akkor $t = t_{1/2}$

a kiindulási konc fele

$$\sim 0.5 = e^{-k_{el} t_{1/2}}$$

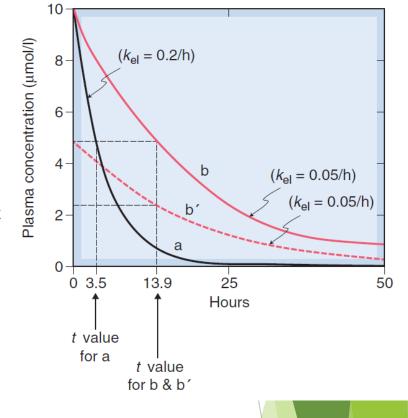
vegyük ennek a logaritmusát:

$$\blacktriangleright$$
 In 0,5 = - k_{el} $t_{1/2}$

$$-0.693 = -k_{el} t_{1/2}$$

$$\triangleright$$
 0,693 = $k_{el} t_{1/2}$

$$t_{1/2} = 0.693 / k_{el}$$



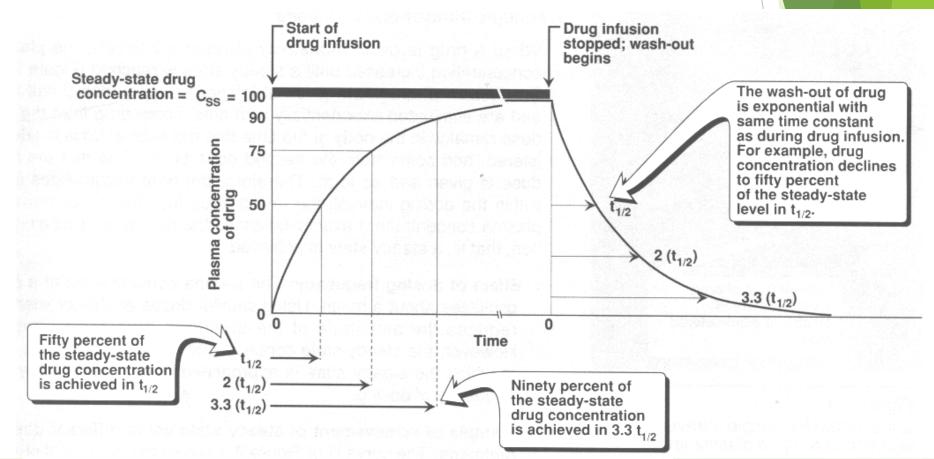
e = Euler-szám, egy matematikai állandó (2,718281828459) k_{el} = eliminációs konstans (az adott gyógyszerre jellemző) In = természetes logaritmus VAGY e alapú logaritmus

Eliminációs féléletidő (t_{1/2}) alkalmazása

- A t_{1/2} értékből megbecsülhető, hogy a szervezet mennyi idő alatt képes a szert gyakorlatilag teljesen eliminálni (ez 4-5 féléletidő)
 - egy t_{1/2} alatt a koncentráció 50%-kal csökken (a kiindulási felére)
 - ▶ kettő alatt → 75%-kal, (a kiindulási konc negyedére)
 - ► három alatt → 87,5%-kal (a kiindulási nyolcadára)
 - ▶ négy alatt → 93,75%-kal
 - b öt alatt → 96,875 %...
- t ½ tájékoztatást ad a hatásos dózis megduplázásával járó hatástartam-növekedéséről (+ t ½)
- sőt (köv dia)

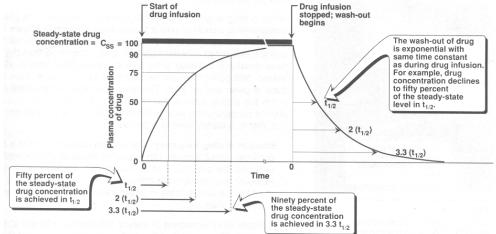
Féléletidő

- krónikus adagolás alatt minél hosszabb a féléletidő, annál hosszabb idő alatt éri el a gyógyszer a steady-state szintjét:
- egy féléletidő alatt eléri a steady state 50%-át
- kettő alatt 75%-át
- három alatt 87.5%-át és így tovább.



Féléletidő

- krónikus adagolás alatt minél hosszabb a féléletidő, annál hosszabb idő alatt éri el a gyógyszer a steady-state szintjét:
- egy féléletidő alatt eléri a steady state 50%-át
- kettő alatt 75%-át
- három alatt 87.5%-át és így tovább



- Matematikailag: képzeljük el, hogy injekciós bolusokban adagoljuk a szert (egyszerűbb ezzel számolni, de ugyanaz a végeredmény folyamatos infúzióval is)
 - Először adunk 1 dózist (100%)
 - egy t_{1/2} alatt a koncentráció 50%-kal csökken (a kiindulási felére)
 - De megint adunk 1 dózist (100%) így már a rendszerben 100% + 50% (a maradék) van
 - Egy újabb t_{1/2} alatt a koncentráció 50%-kal csökken → 150/2 = 75%
 - +1 dózis → 100% + 75% = 175%
 - Egy újabb $t_{1/2}$ alatt \rightarrow 175/2 = 87,5% stb. Ugyanazok a számok, mint az elimináció esetén!

A t ½ és az k_{el} használata gyógyszerfejlesztésnél

- Ha a gyógyszer túl rövid hatású, tervezz nagyobb t ½ és kisebb k_{el}-ú gyógyszert
- Ha a gyógyszer túl toxikus, tervezz gyógyszert kisebb t _{1/2}
 -del és nagyobb k_{el}-el

Gyógyszerészet

Végbélkúpok és hüvelykúpok, hüvelygolyók és hüvelyhengerek

Suppositorium, ovulum, globulus vaginalis, globulus vaginalis longiformis

- <u>Def.:</u> Szilárd halmazállapotú, a test hőmérsékletén megolvadó vagy a testnedvekben feloldódó készítmények.
- A hatóanyagot a megolvasztott alapanyagban oldják vagy finom por, illetve folyadék formájában oszlatják el
- Formába öntéssel vagy préseléssel készítik el a kúpokat, golyókat







Végbélkúpok és hüvelykúpok, hüvelygolyd és hüvelyhengerek

Suppositorium, ovulum, globulus vaginalis, globulus vaginalis longifor

- Legfontosabb alapanyagok:
 - ▶ Butyrum cacao: Theobroma cacao pörkölt és hámozott magvaiból készült zsiradék, olvadáspontja 31-34 °C→ elsősorban préselt kúpokhoz
 - Adeps solidus: Telített zsírsavak mono-, di-, trigliceridjeinek elegye, olvadáspontja 33-36 °C → elsősorban öntött kúpokhoz
 - Adeps solidus compositus: Szilárd zsír és Polysorbatum keveréke
 elsősorban nagy poranyag-tartalmú kúpokhoz
 - Massa macrogoli: Különböző polimerizációs fokú és konzisztenciájú polioxietilének összeolvasztása. Hidrofil kúpalapanyag. Olv.pontja 70°C, de testnedvekben felóldódik → elsősorban hüvelyi készítmények alapanyagaként használják.
- Gyógyszeres kúpok készítésekor a készítményalapot általában úgy kell megválasztani, hogy hidrofil (vízoldékony) hatóanyaghoz lipofil alapot, vízben nem oldódó hatóanyagokhoz pedig hidrofil alapot használunk.
- A hatóanyagokat finom por formájában szuszpendáljuk.

Suppositorium



- 1-3 cm hosszú hengeres kúp, alapja 0,5-1 cm átmérőjű
- Gyerekméret tömege: 1-1,5 g
- Felnőtt: 2-3 g
- Helyi hatás: végbél gyulladásos betegségei (aranyér, proctitis), nyálkahártya izgatása révén székelési inger kiváltása (glicerin-kúp)
- Szisztémás hatás: per os akadályozott, gyomor kímélése a cél, portális rendszer kikerülése kívánatos
- A hatóanyag az anális régióbol szívódik fel, a vv anales és haemorhoidales-ek útján közvetlenül a vena cava inferiorba jut (megkerülve a portális keringést)

Ovulum, globulus vaginalis, globulus vaginalis longiformis

- Csak lokális hatás céljából rendelünk (bakteriális, gombás vagy parazitás fertőzés okozta gyulladások kezelésére).
- A hüvelyből rossz a felszívódás, de gondolni kell arra, hogy a gyulladt vagy hámfosztott nyálkahártyáról az erős hatású szerek felszívódhatnak, mérgezést okozhatnak.
- A hüvelykúp: henger vagy lapított mandula alakú, tömege: 2-3 g
- A hüvelygolyó: golyó alakú, tömege: 1-4g
- A hüvely henger 4-6 cm hosszú, 1,5 cm átmérőjű kúpos végű henger, tömege: 7-9 g.





Példa: Az ún. CNS-kúp (gyakran rendelt hüvelykúp)

```
Rp./
    Chloramphenicoli
    Nystatini
    Sulfadimidini
    Ana centigrammata decem (aa g 0,1)
    Massae macrogoli
    Quantum satis (qu.s.)
    Misce fiat ovuli
    Dentur tales doses No. X (decem)
    Da ad scatulam
    Signetur: Hüvelykúp! Hűvös helyen
    tartandó! Naponta egy kúpot a hüvelybe
    helyezni hüvelygyulladás kezelésére.
```

Kötelelzően tudandó receptek a témából

Simaizomgörcs oldására alkalmas kombináció rendelése kúpban

1 kúp hatóanyag tartalma:

Belladonnae folium extractum siccum normatum 0,05 g

Papaverinum hydrochloridum 0,1g

Metamizolum natricum 0,5g

Vehiculum?

Diszpenzált forma:

Rp./

Belladonnae folii extracti sicci normati

centigrammata quinque (g 0,05)

Papaverini hydrochloridi

centigrammata decem (g 0,10)

Metamizoli natrici

gramma semis (g 0,5)

Vehiculi

quantum satis (qu.s.)

Misce fiat suppositorium.

Dentur tales doses No. X (decem)

Detur ad scatulam

Signetur: Végbélkúp! Hűvös helyen tartandó! Fájdalom esetén 1 kúpot a végbélbe

helyezni!

Simaizomgörcs oldására alkalmas kombináció rendelése kúpban

1 kúp hatóanyag tartalma:

Belladonnae folium extractum siccum normatum 0,05 g

Papaverinum hydrochloridum 0,1g

Metamizolum natricum 0,5g

Vehiculum?

Dividált forma:

Rp./

Belladonnae folii extracti sicci normati

gramma semis (g 0,5)

Papaverini hydrochloridi

gramma unum (g 1,0)

Metamizoli natrici

Grammata quingue (g 5,0)

Vehiculi

quantum satis (qu.s.)

Ut fiant suppositoria.

Divide in doses aequales No. X (decem)

Detur ad scatulam

Signetur: Végbélkúp! Hűvös helyen tartandó! Fájdalom esetén 1 kúpot a végbélbe

helyezni!

Kenőcsök (Unguentum)

- Def.: A kenőcsök bőr és nyálkahártya kezelésére szánt plasztikus gélek, melyek a szilárd vagy folyékony hatóanyagot rendszerint zsírnemű alapanyagban oldva vagy egyenletesen eloszlatva tartalmazzák.
- A kenőcsök helyi hatást fejtenek ki (pl.: szárító, összehúzó, érzéstelenítő, hűsítő, antimikrobiális stb.)
- Rossz penetráció a bőr mélyebb rétegeibe, emulgensekkel javítható.
- ► Pl.: Unguentum haemorrhoidale

UNGUENTUM HAEMORRHOIDALE

(Ung. haemorrhoid.)

I. Lidocainum	2,0	g
II. Unguentum oleosum	16,0	g
III. Cliochinolum	0,50	g
IV. Ephedrinium chloratum	0,30	g
IV. Aluminium aceticum tartaricum		
solutum	1,0	g
V. Aetheroleum chamomillae	III	gtt

CREMOR AQUOSUS

(Crem. aquos.)

Cremor

A *krém* általában nagy víztartalmú, lágy konzisztenciájú rendszer.

Pl.: Cremor aquosus

I. Paraffinum microcrystallicum	
vel	
Paraffinum solidum 6,0	g
I. Paraffinum liquidum 10,0	g
I. Alcoholum cetylstearylicum 8,0	g
I. Glycerinum 5,0	g
II. Natrium laurylsulfuricum 1,0	g
III. Solutio conservans	g
III. Aetheroleum citri III	gtt
IV. Aqua destillata	g

Linimentum

A kenet, krémnél is hígabb állományú készítmény

Pl. Linimentum scabicidum

LINIMENTUM SCABICIDUM

(Linim. scabicid.)

I. Triaethanolaminum	1,0	g
L Acidum oleinicum	4,0	g
II. Benzylium benzoicum	25,0	g
III. Aqua destillata	25,0	g
IV. Δαμα destillata	ດດ໌ດ	ď

Pasta

- 30-40 % szilárd alkotórészt is tartalmazhat
- Kenőcsöknél jobban tapad
- Bőr fedésére használják
- Váladékot adszorbeálják, szárító hatás
- ▶ Pl.: Pasta antirheumatica

PASTA ANTIRHEUMATICA

(Past. antirheum.)

I. Solutio iodi alcoholica	0,80 0,05	•
II. Acidum boricum	1,2	•
III. Aetheroleum eucalypti	0,20	•
III. Aetheroleum menthae piperitae	0,20	g
III. Methylium salicylicum	0,40	g
IV. Acidum salicylicum	0,25	g
IV. Alcoholum dilutum 70%	2,5	g
V. Bolus alba	72,2	g
V. Talcum	72,2	g
VI. Glycerinum	200,0	g

Oculentum

A szem kezelésére szánt steril, lágy kenőcs. Sterilezett alapanyaggal aszeptikus módon készítik a szemkenőcsöket, melyeket 5-20 g összmennyiségben rendelünk.

- Alapanyagként steril Oculentum simplex vagy Oculentum hydrosum szerepel
- Csőrrel ellátott steril tubusban expediálják
- Tartósabb hatás a szemcsepphez képest
- Látást elhomályosítja



Kötelelzően tudandó receptek a témából

Szalicilsavat tartalmazó keratolítikus kenőcs

Acidum salicylicum 1,5g Unguentum simplex ad 30g Rp./

Acidi salicylici

gramma unum et semis (g 1,5)

Unguenti simplicis

ad grammata triginta (ad g 30,0)

Misce fiat unguentum.

Detur ad tubum.

Signetur: Külsőleg. 5%-os acetilszalicilsav tartalmú kenőcs. Keratolítikum.

Szalicilsavat tartalmazó antiszeptikus kenőcs

Rp./

Acidum salicylicum 0,9g Unguentum simplex ad 30g Acidi salicylici

centigrammata nonaginta (g 0,90)

Unguenti simplicis

ad grammata triginta (ad g 30,0)

Misce fiat unguentum.

Detur ad tubum.

Signetur: Külsőleg. 3%-os acetilszalicilsav tartalmú kenőcs. Antiszeptikum.