



# Farmakokinetika

Dr. Poór Miklós

PTE GYTK Gyógyszerhatástani Tanszék

2017.

# Farmakológia

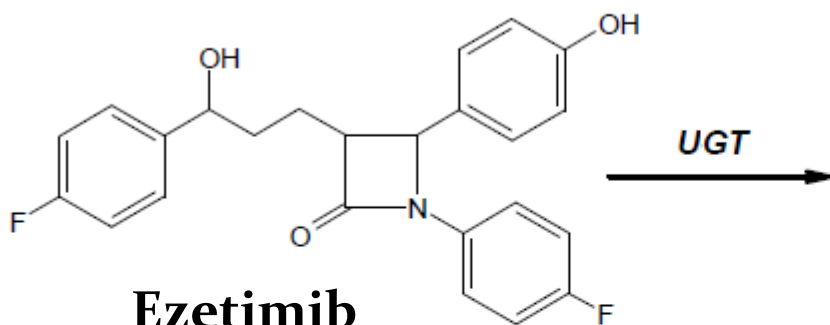
## A farmakológia két aspektusa:

- Farmakokinetika:

szervezet → gyógyszer

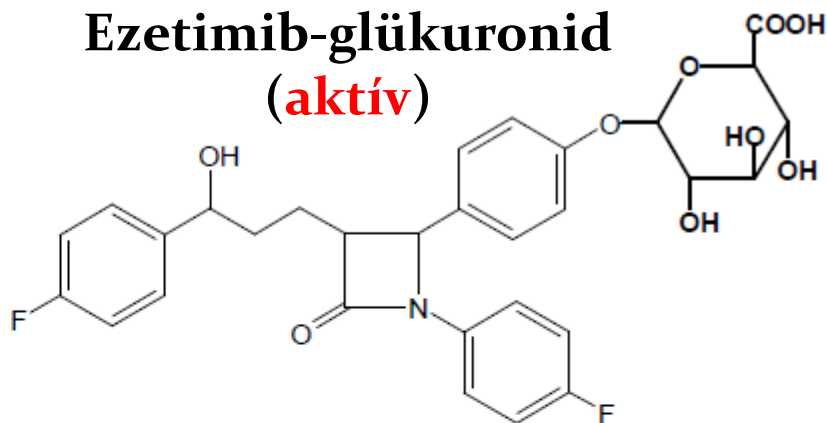
- Farmakodinámia:

gyógyszer → szervezet



**Ezetimib  
(inaktív)**

*UGT*



**Ezetimib-glükuronid  
(aktív)**

*Mrp-2*

**NPC1L1 gátlásával  
csökkenti a koleszterin  
intesztinális abszorpcióját**

**Béltraktus**

# Farmakokinetika

## ADME

A gyógyszer **sorsa, diszpozíciója** vagy „**mozgása**” a szervezetben.

A gyógyszernek az abszorpcióhoz, disztribúcióhoz és exkrécióhoz **át kell lépniük a sejtmembránokon!**

# A membrántraszport mechanizmusai

## Diffúzió

## Specializált transzport

*aquaporin csatornákon keresztül (AQP)*

*lipid mátrixon keresztül*

*kARRIER-MEDIÁLT TRANSZPORT*

*VEZIKULÁRIS TRANSZPORT*

Kicsi, hidrofil, töltéssel nem rendelkező molekulák:  
pl. glicerin, karbamid, arzenit:  $\text{As}(\text{OH})_3$

A legtöbb gyógyszer esetében nem releváns

**FONTOS**

a legtöbb gyógyszer  
abszorpciójában és  
disztribúciójában

**FONTOS**

számos gyógyszer  
*GI abszorpciójában és  
celluláris felvételében,*

valamint

sok gyógyszer és a  
legtöbb gyógyszer metabolit  
(pl. konjugátumok)  
*biliáris exkréciójában  
és renális tubuláris  
szekréciójában*

Fehérjék  
(receptor-mediált  
endocitózis,  
pl.: LDL, transferrin)

A legtöbb gyógyszer esetében nem releváns

DE kivétel pl.:  
-  $B_{12}$ -vit.: rec-med. EC

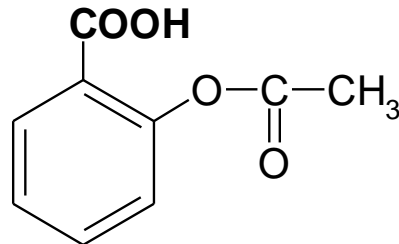
# Diffúzió

## a lipid mátrixon keresztül

A diffúzió mértéke 3 dologtól függ:

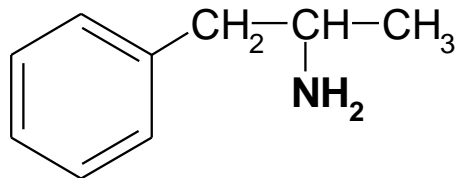
- Az abszorpciós **felület** nagysága
- A **koncentráció gradiens** nagysága (hajtóerő!)
- A gyógyszer **lipofilitása**

# Ionizáció mértéke



Acetilszalicilsav

**pKa ~ 3,5**



Amfetamin

**pKa ~ 10**

***pH és pKa viszonya***

**Henderson-Hasselbach egyenlet:**

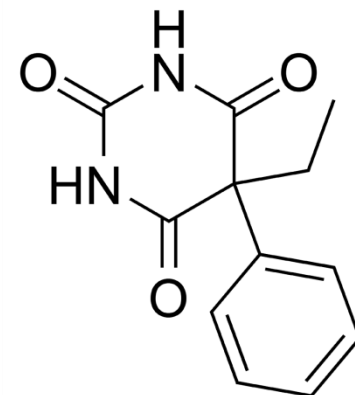
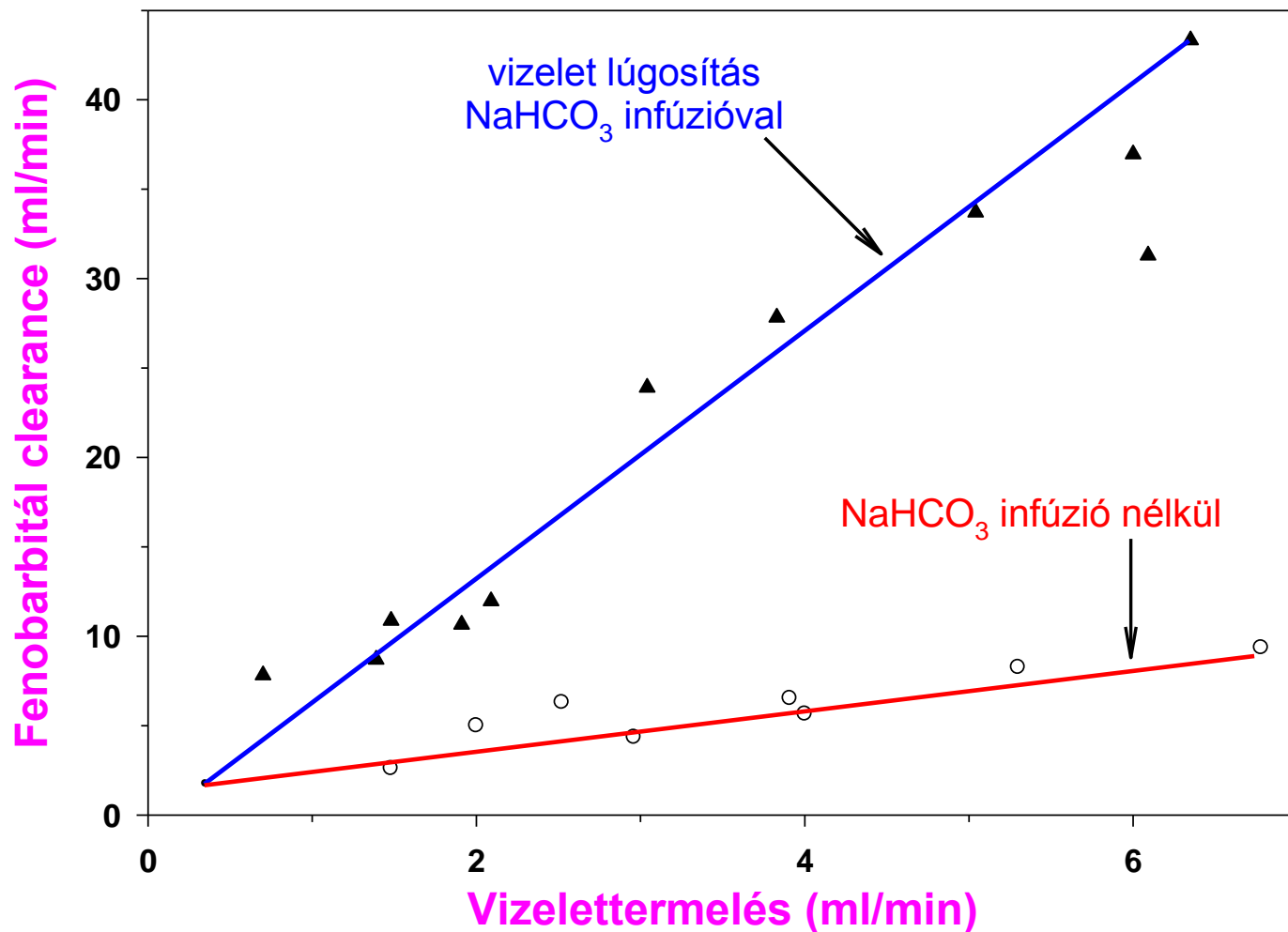
**Savakra**

$$\log \frac{[\text{nem-ionizált}]}{[\text{ionizált}]} = pK_a - pH$$

**Bázisokra**

$$\log \frac{[\text{nem-ionizált}]}{[\text{ionizált}]} = pH - pK_a$$

## Példa: vizelet lúgosítása



**pKa ~ 7,3**



# Abszorpció a bőrön keresztül

Mechanizmus: diffúzió

**Koncentráció (grádiens):**

Példa: **hexaklorofén a babahintőporban**

Tévedésből **6 %** az **1 %** helyett  
(feltehetően tartalmazott szennyezésként dioxint is)



encephalopathia, fekélyek a bőrön



**204** kezelt gyermekből **36 meghalt** a következő pár nap alatt



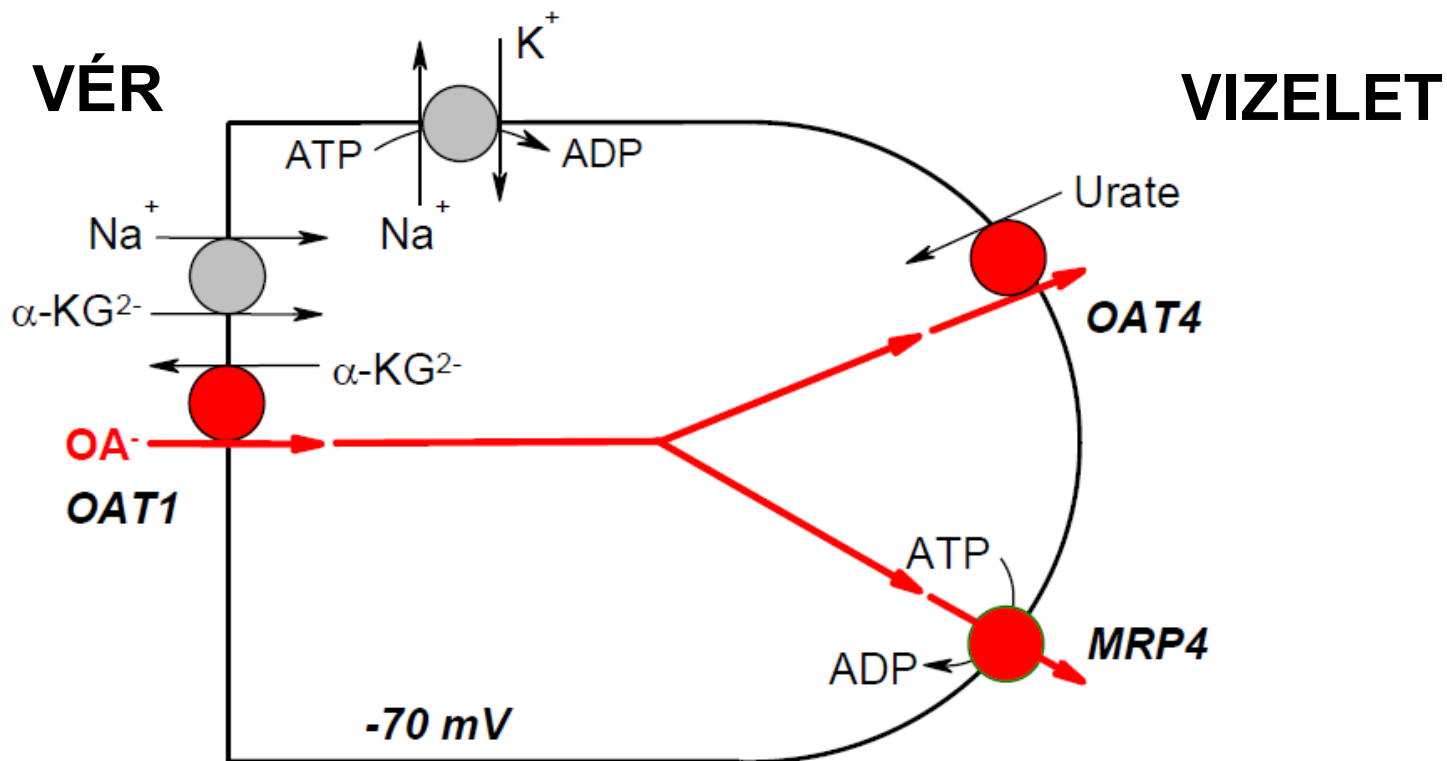
# **Karrier-mediált transzport**

## Szerves anionok (savak) tubuláris szekréciója

pl.: penicillinek, fluorokinolonok, NSAID-ok, tiazidok, furoszemid, paracetamol-glükuronid, paracetamol-szulfát, szalicil-glicin, stb.

**Kompetíció (OAT1):** probenecid ↔ penicillin vagy cidofovir

NSAID-ok ↔ metotrexát

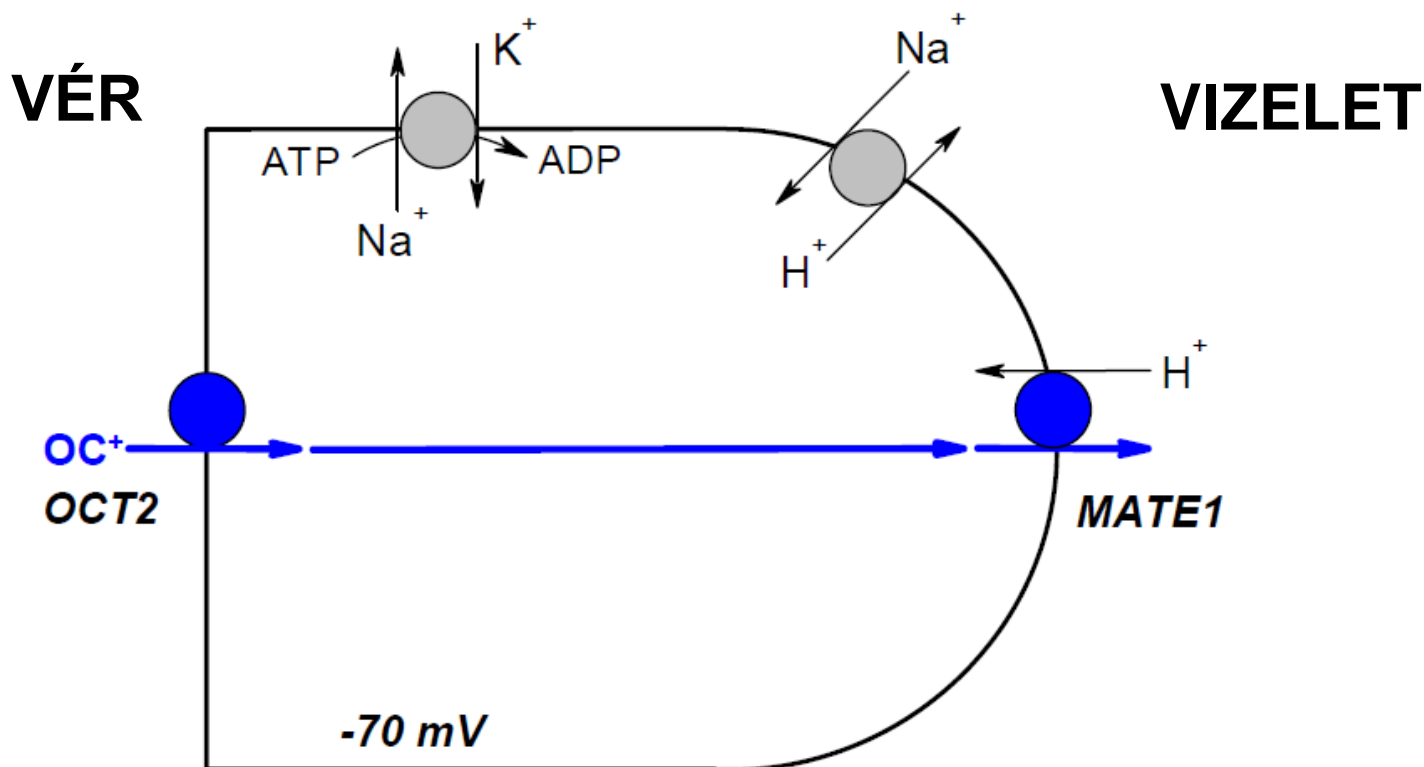


## Szerves kationok (bázisok) tubuláris szekréciója

pl.: neosztigmin, tubokurarin, metformin, amilorid, amantadin, stb.

**Kompetíció:** trimetoprim  $\leftrightarrow$  prokainamid

pirimetamin  $\leftrightarrow$  metformin



# Pgp szubsztrátok

## Pgp-kock-out egér:

Gyógyszer neve	AGY : PLAZMA koncentráció	
	mdr1a (+/+)	mdr1a (-/-)
Ciklosporin A (Immunszupresszáns)	0.276	3.296
Digoxin (Kardiotinikum)	0.060	1.67
Ivermectin (Féregellenes szer)	0.0938	2.52
Loperamid (Székletfogó)	0.308	2.07
Kinidin (Antiarritmiás szer)	0.087	0.773
Vinblasztin (Daganatellenes szer)	1.67	18.7

## Pgp-szubsztrátok CNS hatások nélkül:

- Fexofenadin, cetirizin: *Nem-szedáló antihisztaminok*
- Difenoxilát, loperamid: *Opioidok hasmenés kezelésére, de nincs fájdalomcsillapító hatás!*
- Vinblasztin, adriamycin: *Daganatellenes szerek, melyek nem alkalmasak agytumorok kezelésére!*

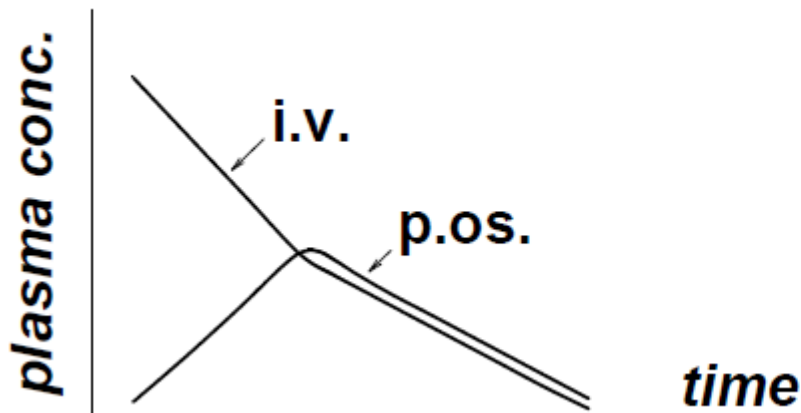
# Abszorpció a GI traktusból

## **Mechanizmus:**

1. a legtöbb esetben **DIFFÚZIÓ**
2. számos esetben **KARRIER-MEDIÁLT TRANSZPORT:**
  - Amino acid transporter (L-DOPA, gabapentin)
  - Purine nucleoside transporter (ribavirin)
  - Phosphate transporter (foscarnet)
  - Monocarboxylate transporter (szalicilátok, valproát)
  - Peptide transporter (ceftibuten, captopril)
  - Divalent metal transporter ( $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ )
  - OATP (fexofenadin, digoxin)
3. néha **RECEPTOR-MEDIÁLT ENDOCITÓZIS:**
  - $\text{B}_{12}$  vitamin – IF komplex

# Orális biohasznosulás

Az orálisan beadott dózisnak azon frakciója (F), amely változatlan formában éri el a **szisztémás** keringést.

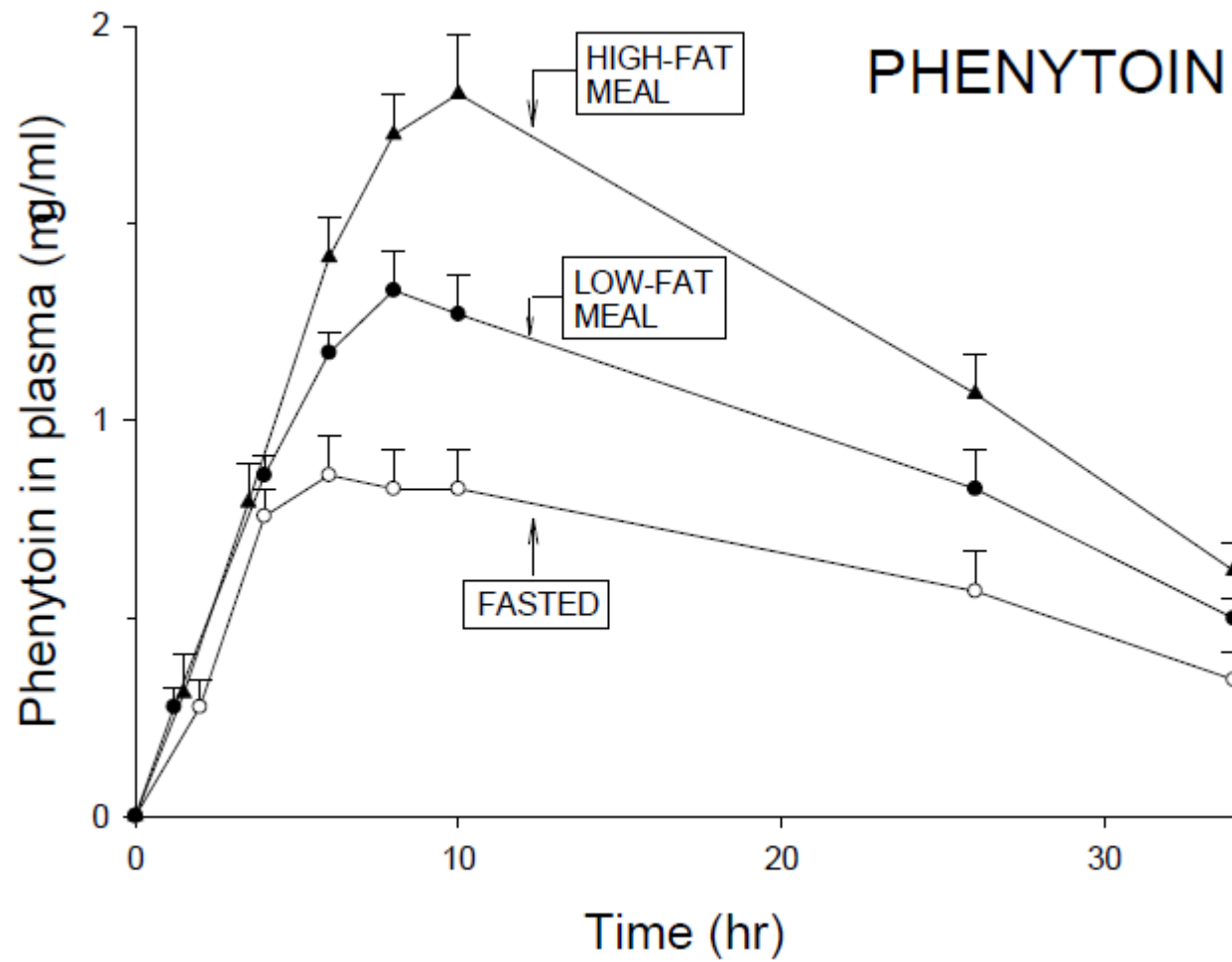


$$F = AUC_{p.o.} : AUC_{i.v.}$$

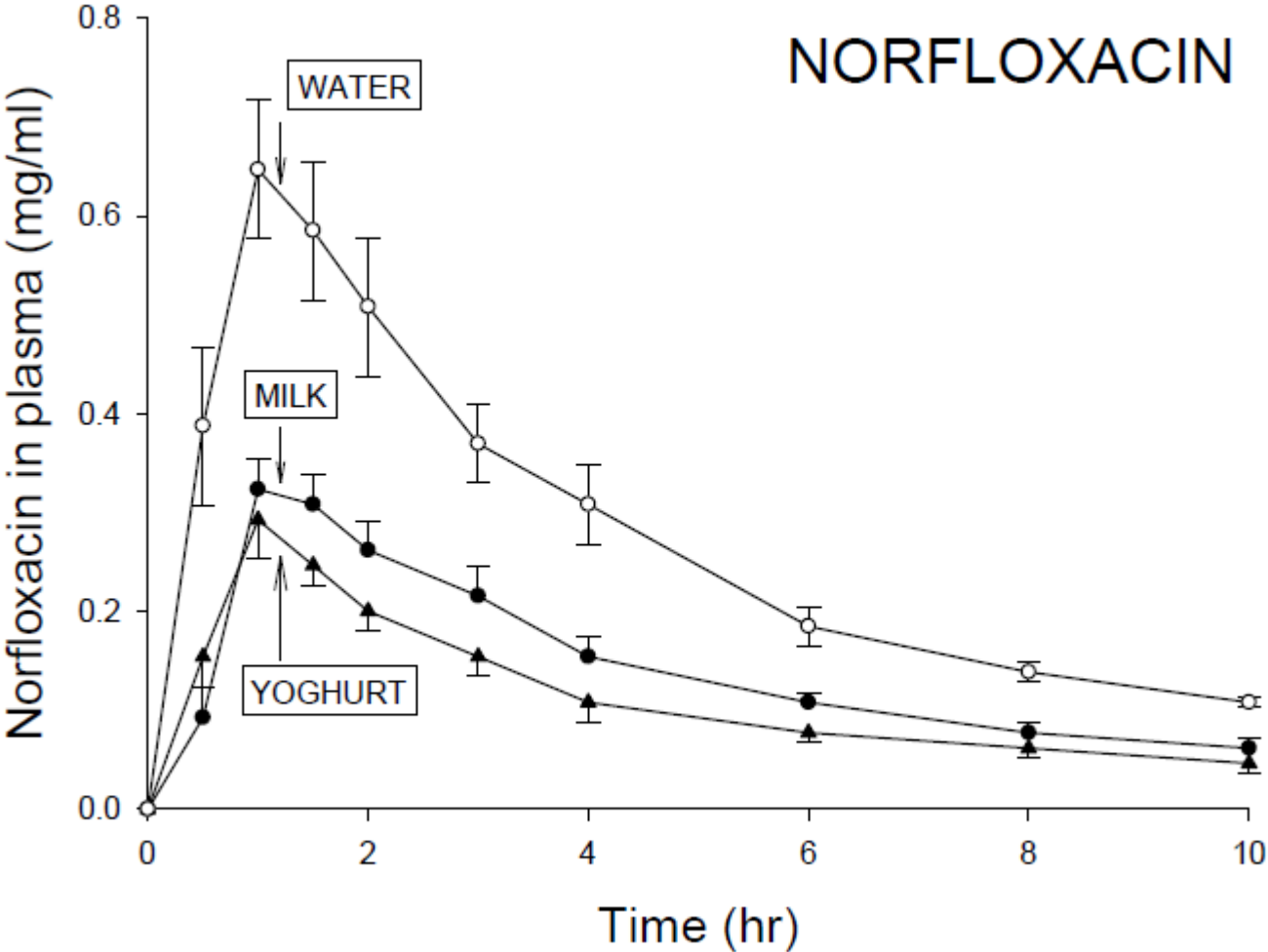
# Preszisztémás elimináció („first-pass effect”)

- a **bélben**:
  - biotranszformáció által:
    - CYP3A4: ciklosporin ( $F = 0,3$ ), midazolam ( $F = 0,4$ )
    - MAO: tiramin (MAO-A gátlók  $\rightarrow$  „sajt-reakció”)
    - SULT: terbutalin ( $F = 0,1$ )
  - export pumpák által:
    - Pgp (vagy MRP2): digoxin ( $F = 0,6$ ), verapamil ( $F = 0,2$ )
- a **májban**: uptake  $\rightarrow$  biotranszformáció, pl.:
  - lidokain: N-deetiláció ( $F = 0,3$ )
  - verapamil: N-demetiláció ( $F = 0,2$ )

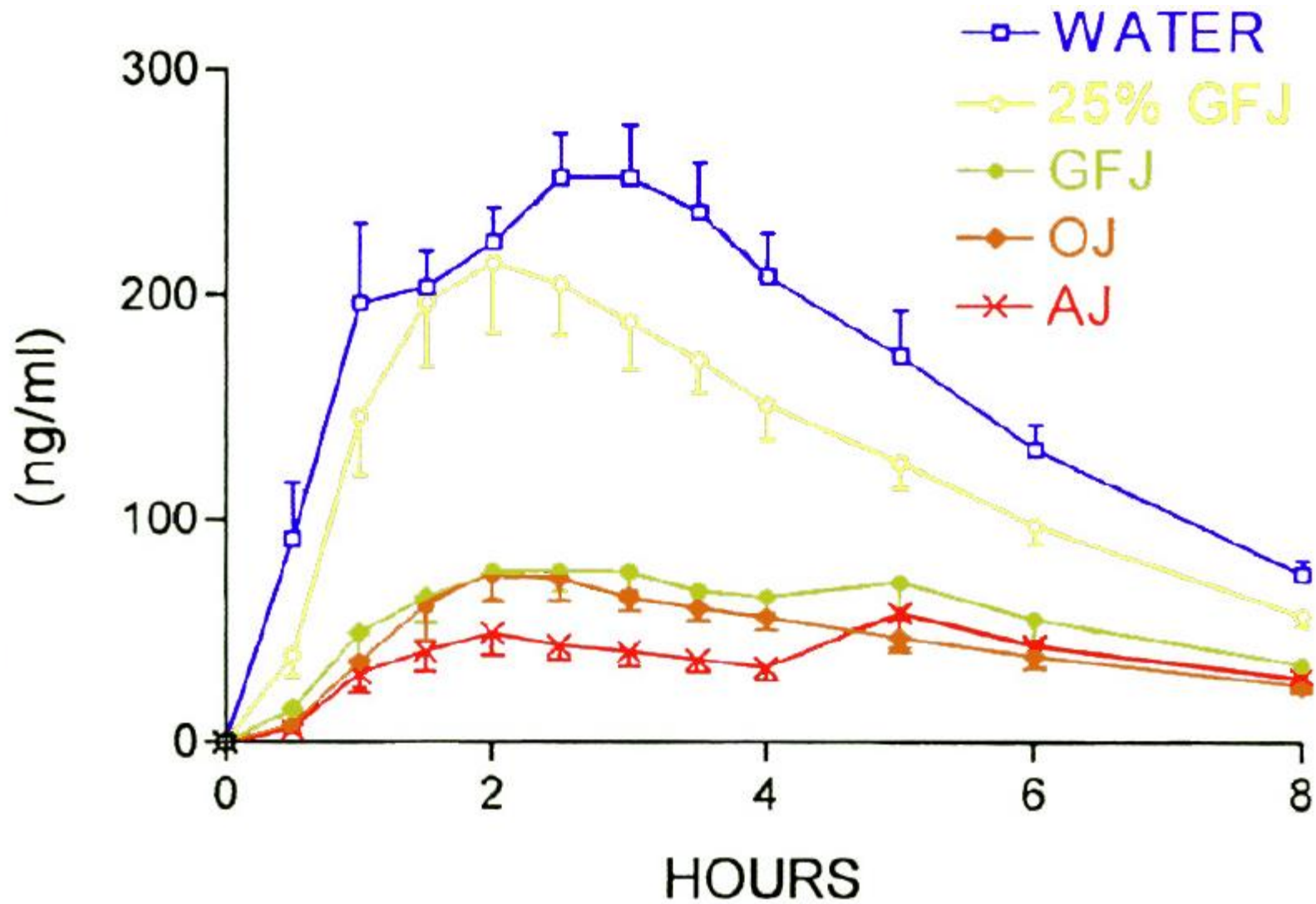




# NORFLOXACIN



FEXOFENADINE CONC.  
(ng/ml)



# Disztribúció

- **Szervek vérellátása** (elsődleges eloszlás)

Centrális kompartment (pl. vese, máj, tüdő, szív, agy)

Perifériás kompartment (pl. zsírszövet, bőr)

Mély kompartment (pl. csont, porc)

- **Szövetek iránti affinitás** (redisztribúció)

**Ezek az elimináció kapcsán is fontosak!!!**

# A magas plazmafehérje- kötődés fő következményei

A plazmafehérje egy ún. „néma kötőhely” → **depot hatás**

- a kötött gyógyszer inaktív
- a szabad (nem-kötött) gyógyszer elhagyhatja az érpályát és így terápiás hatást fejthet ki a célstruktúrán



**Lassabb (akár elégtelen) hatás**  
**Lassabb elimináció**

# Disztribúció a szövetekben

## Zsírszövet

Erősen lipofil anyagok akkumulációja, tárolása

- amiodaron, probucol, terbinafin, fulvestrant
- halogénezett szénhidrogének (halotán) és éterek (metoxiflurán)
- DDT (biomagnifikáció)
- gyógyszerek hosszú szénláncú zsírsavakkal képezett észterei
  - depot készítmények, prodrugok (pl. pipotiazin-palmitát, tesztoszteron-cipionát)

## Csont

Beépülés a kalcium-apatitba:

- tetraciklinek → fogak elszíneződése
- ólom ( $Pb^{2+}$ ) → tárolódik a csontban
  - immobilizáció pl. terhesség alatt!!!

# ELIMINÁCIÓ

- **Csak metabolizmussal/biotranszformációval**
  - ilyenkor a metabolit exkretálódik
  - pl.: TCAD, fenotiazinok, chloramfenikol
- **Metabolizmussal és exkrécióval is**
  - pl.: szalicilátok, paracetamol, fenobarbitál
- **Csak exkrécióval**
  - a vegyület egyáltalán nem metabolizálódik
  - pl.: aminoglikozidok, metformin, benzilpenicillin

# A biotranszformáció helye

- **Máj** (preszisztémás és szisztémás elimináció)
- **Bélhám** (főleg preszisztémás elimináció)
- Tüdő
- Vese
- Bőr
- Placenta
- Bélbaktériumok

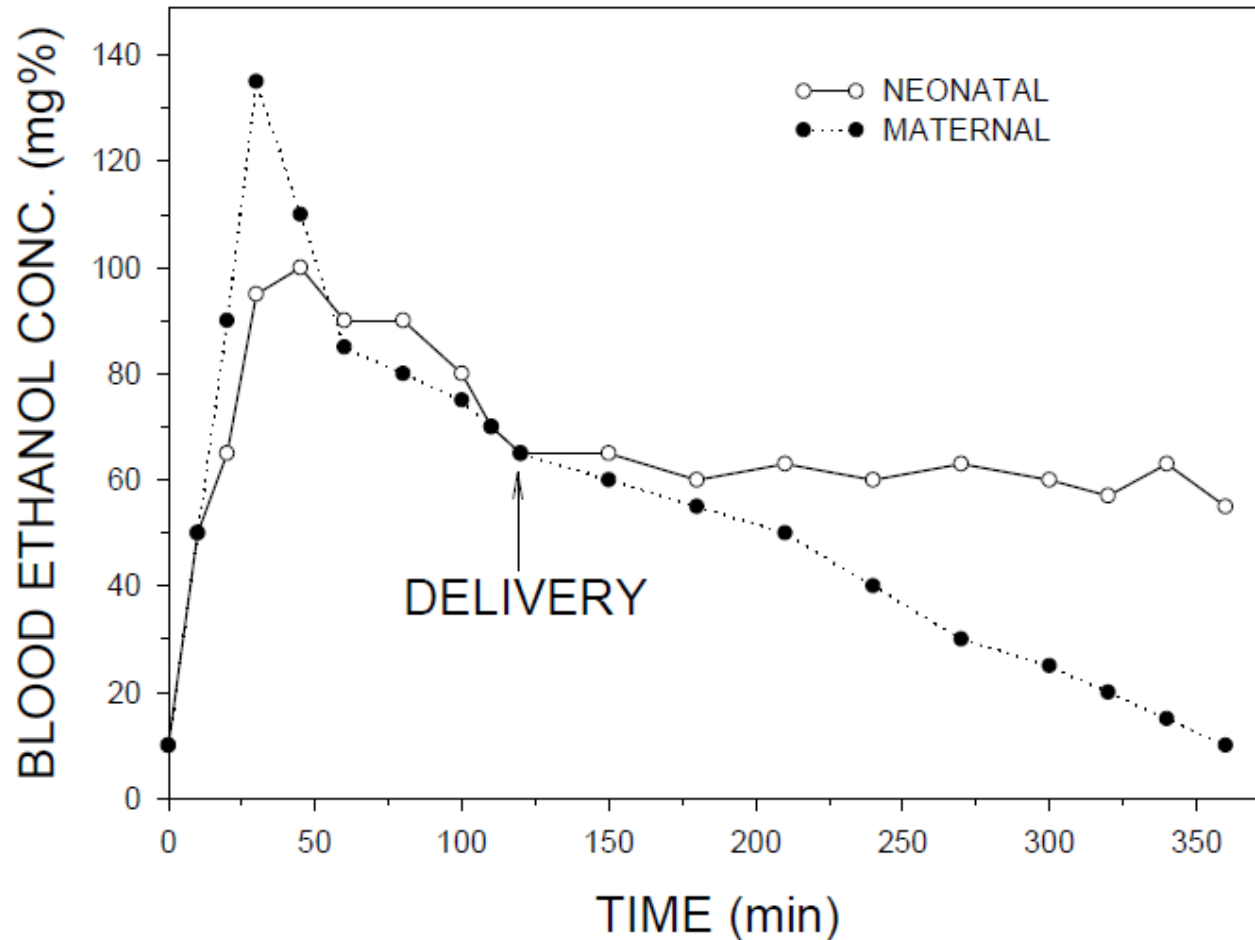


# Farmakológiai hatást tekintve

- **Aktív → Inaktív**
- **Aktív → Aktív**
- **Inaktív → Aktív (PRODRUG)**
- **Inaktív/Aktív → Toxikus**

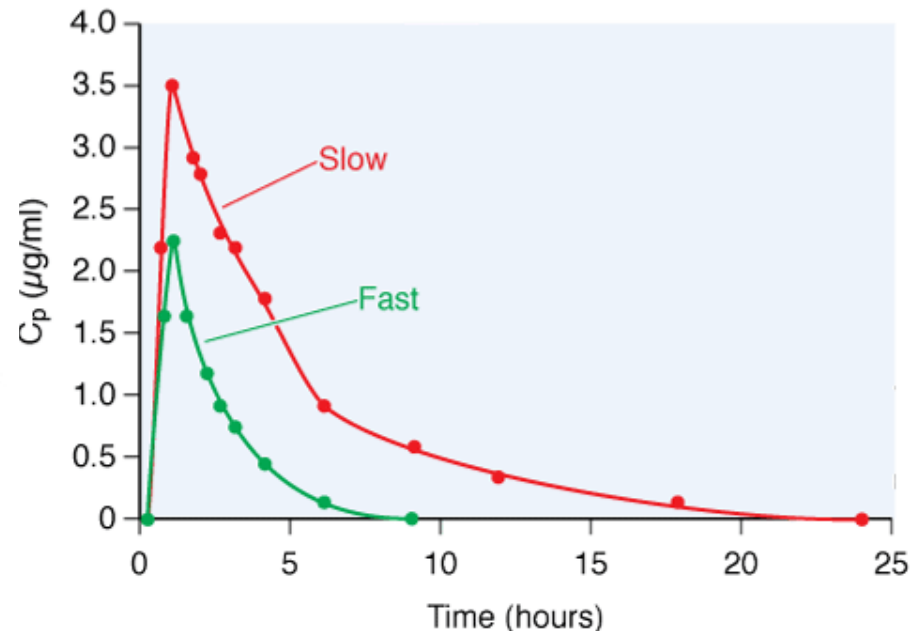
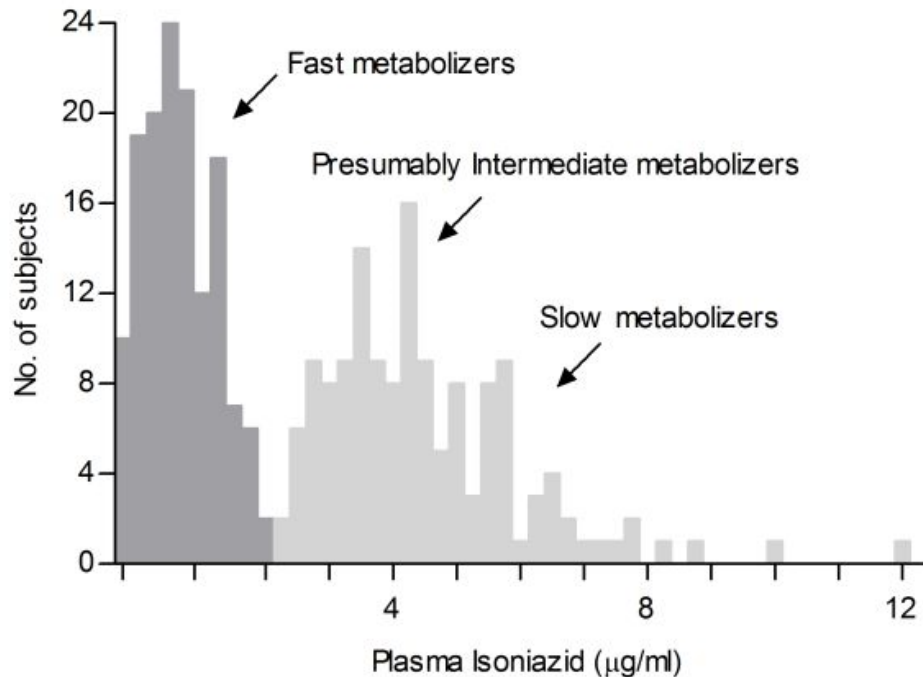
# Csecsemők

(fejletlen enzimrendszer és/vagy alacsony koszubsztrát koncentráció)



**Majmokon  
végzett  
kísérlet**

# Genetikai eltérések – lassú és gyors acetilálók



Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition*: [www.accessmedicine.com](http://www.accessmedicine.com)

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

# Enzimgátlás

**CYP1A2:** acyclovir,  
fluvoxamin

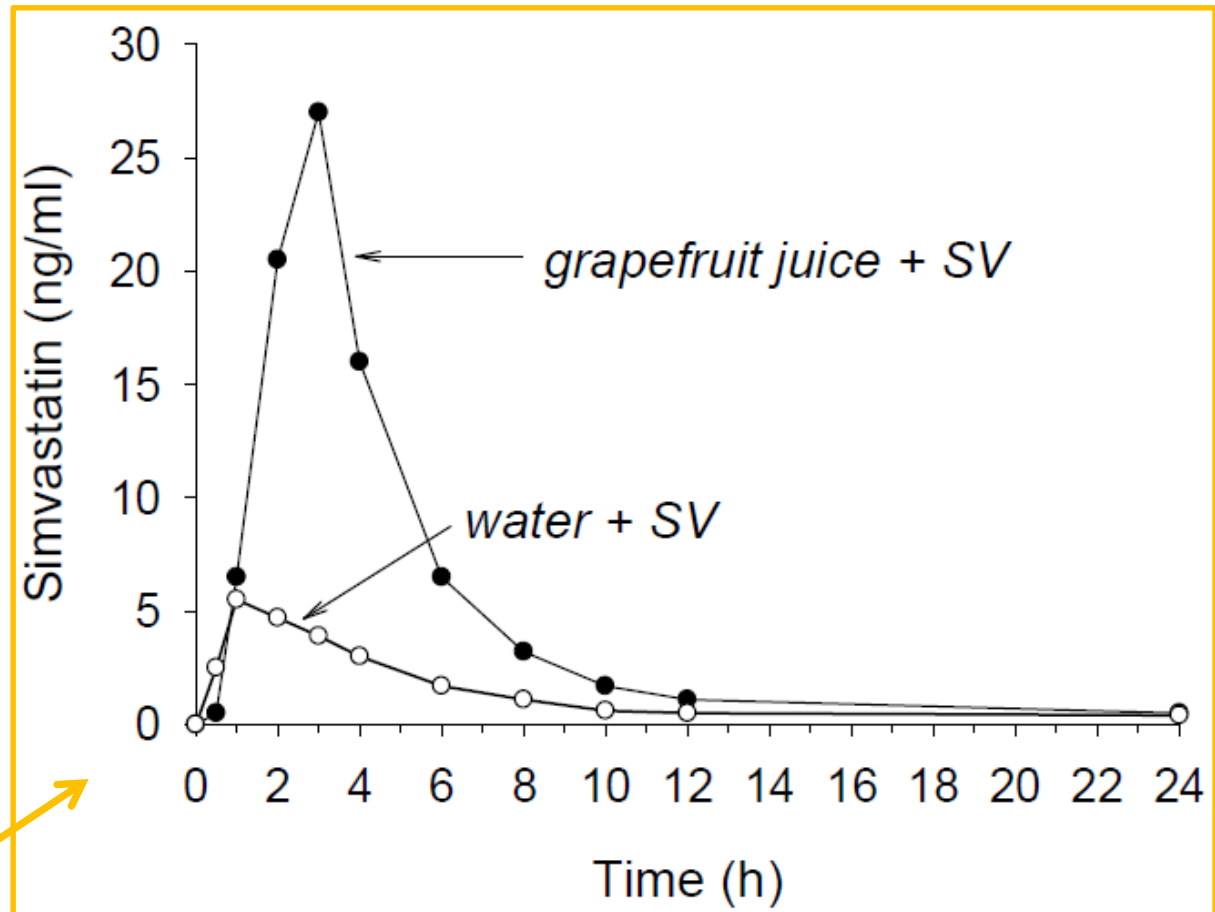
**CYP2B6:** clopidogrel,  
ticlopidin

**CYP2C9:** amiodaron,  
flukonazol

**CYP2C19:** moclobemid

**CYP2D6:** kinidin,  
terbinafin

**CYP3A4:** makrolidok,  
naringenin,  
bergamottin



# Renális exkréció

## I. Glomeruláris filtráció

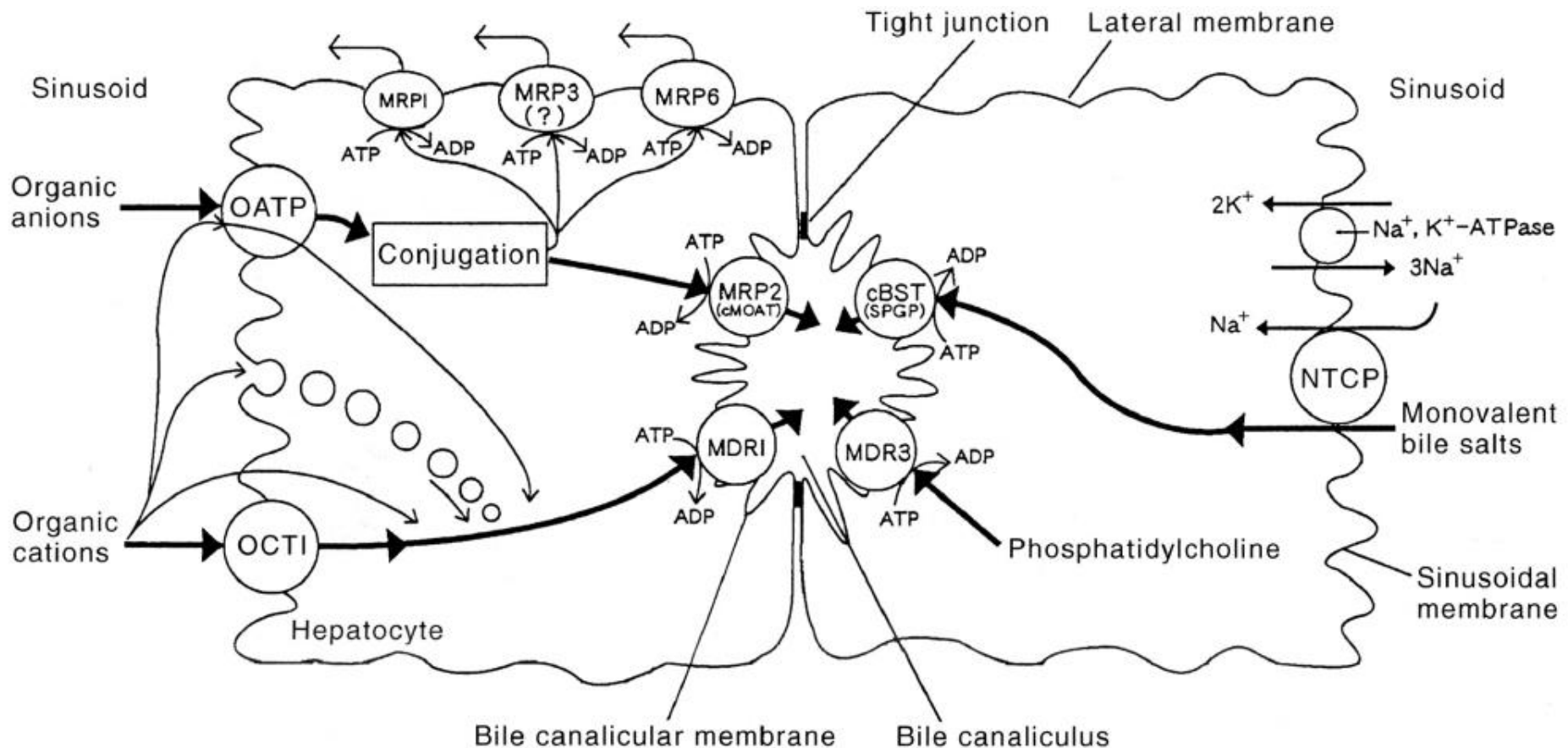
- Előfeltételei:
  - vízoldékonyság
  - alacsony plazmafehérjekötődés
- Sebesség meghatározó faktorok
  - a gyógyszer **szabad** koncentrációja a plazmában
  - GFR
- Maximális elérhető clearance (Cl):
  - $GFR = Cl_{\text{kreatinin}}$  (PPB = 0% és nincs reabszorpció)

# Renális exkréció

## II. Tubuláris szekréció

- A tubuláris szekréció miatt előfordulhat, hogy a renális  $Cl > GFR$   
(ha a gyógyszer glomeruláris filtrációval és tubuláris szekrécióval is ürül)
- Sebesség meghatározó faktor
  - a BLM és BBM transzportereinek kapacitása
- Maximális elérhető clearance (Cl):
  - $RBF = Cl_{PAH}$

# Biliáris exkréció



# Enterohepatikus körforgás (EHC)

1. gyógyszer abszorpciója
  2. felvétel a májba, majd glükuronidáció
  3. gyógyszer-glükuronid exkréciója epén keresztül a bélbe
  4. gyógyszer-glükuronid hidrolízise a bélben (pl. colon mikroflóra)
- 
- ```
graph TD; A[1. gyógyszer abszorpciója] --> B[2. felvétel a májba, majd glükuronidáció]; B --> C[3. gyógyszer-glükuronid exkréciója epén keresztül a bélbe]; C --> D[4. gyógyszer-glükuronid hidrolízise a bélben (pl. colon mikroflóra)]; D --> A;
```

**Következmény: a gyógyszer lassú eliminációja**



# Kvantitatív farmakokinetika

Abszorpció

Disztribúció

**Elimináció**

Matematikai módszerekkel  
történő leírása



*Plazmakoncentráció ábrázolása  
az idő függvényében*

# Hogyan változik a plazmakoncentráció az idő függvényében?

- Elsőrendű kinetika

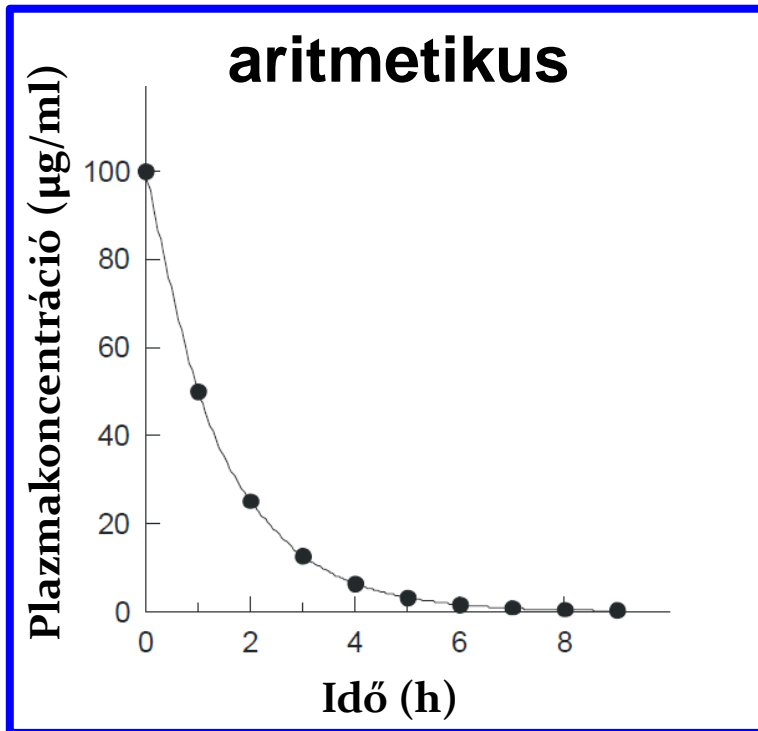
$$\Delta c / \Delta t = -k \cdot c^1 = -k \cdot c$$

- Nulladrendű (zérórendű) kinetika

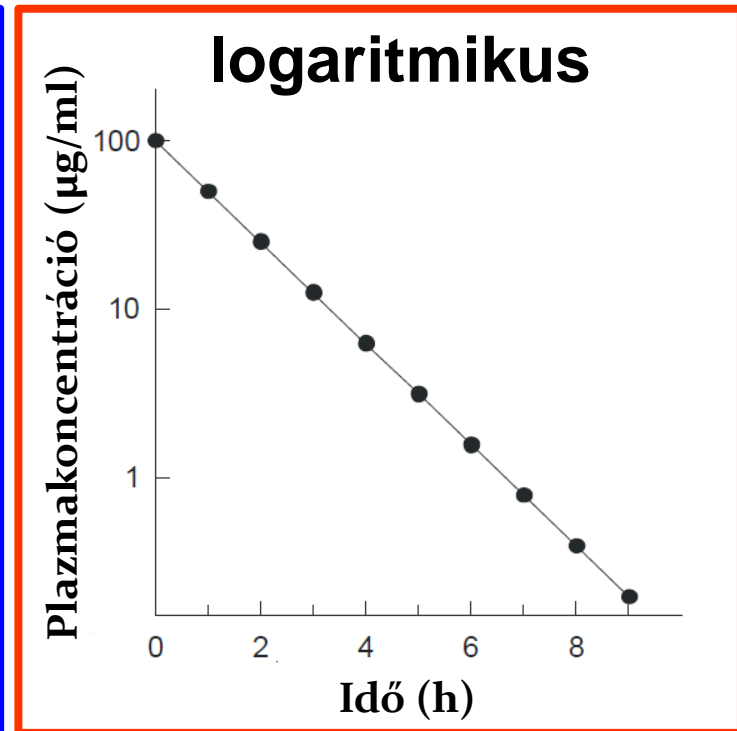
$$\Delta c / \Delta t = -k \cdot c^0 = -k$$

# Elsőrendű (eliminációs) kinetika

- **aritmetikus** skálán: **exponenciális** (konkáv) függvény
- **logaritmikus** skálán: **lineáris** függvény



abszolút csökkenés  
koncentráció dependens



relatív csökkenés  
állandó

# Elsőrendű (eliminációs) kinetika

## 1. A plazmakonc. abszolút csökkenése **koncentráció-** **dependens:**

Gyorsan csökken – ha magas a koncentráció (közvetlenül beadás után)  
Lassan csökken – ha alacsony a koncentráció (később)

Pl.: 1. órában: -50 mg/L, 2. órában : -25 mg/L, 3. órában : -12.5 mg/L, stb.

Tehát az elimináció sebességét a koncentráció határozza meg,  
időegységenként egyre kevesebb eliminálódik.

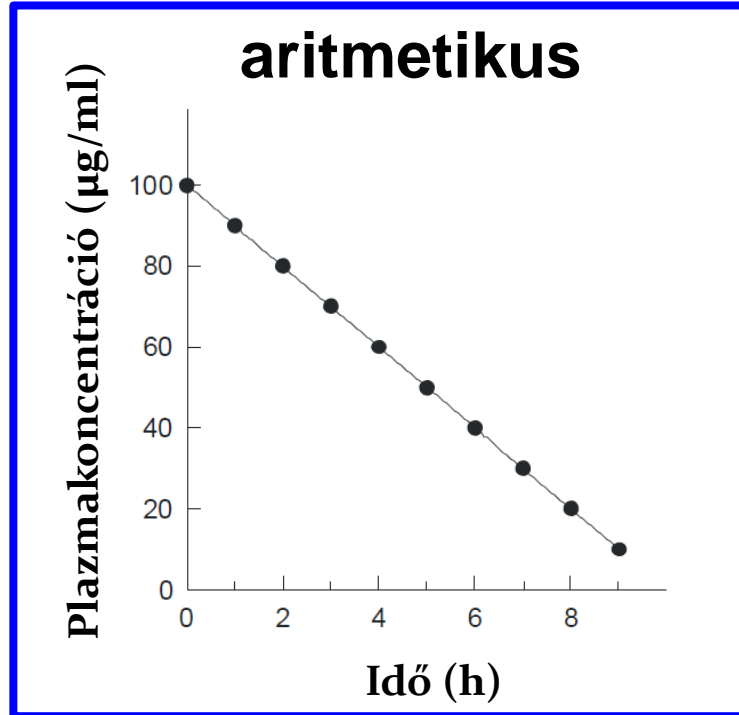
## 2. A plazmakoncentráció relatív csökkenése állandó:

1. órában: -50%, 2. órában: -50%, 3. órában: -50%, stb.

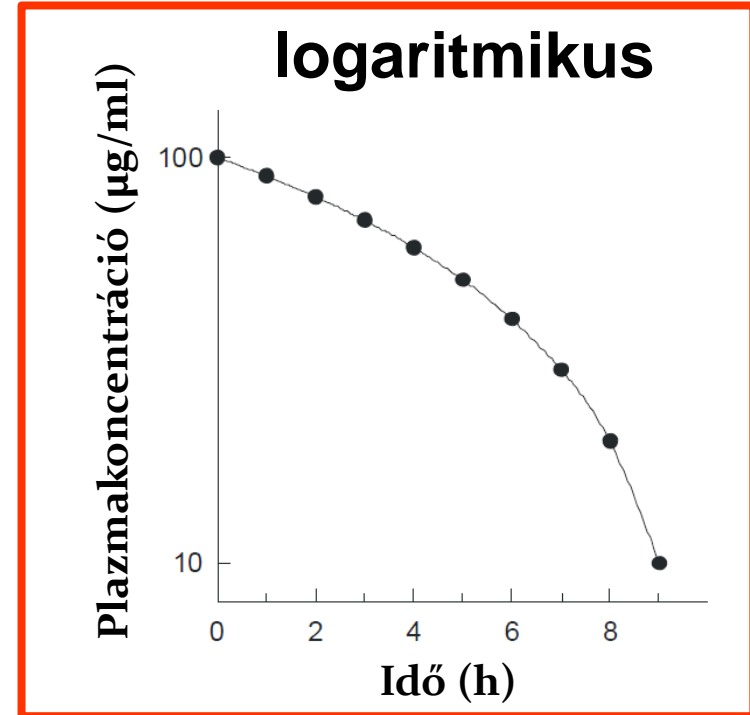
Tehát időegységenként ugyanakkora frakciók eliminálódnak.

# Nulladrendű (eliminációs) kinetika

- **aritmetikus** skálán: **lineáris** függvény
- **logaritmikus** skálán: **konvex** függvény



abszolút csökkenés  
állandó



relatív csökkenés  
koncentráció dependens

# Nulladrendű (eliminációs) kinetika

**1. A plazmakoncentráció abszolút csökkenése állandó, tehát **nem koncentráció-dependens**:**

Pl.: 1. órában: -10 mg/L, 2. órában : -10 mg/L, 3. órában : -10 mg/L, stb.

Tehát az elimináció sebességére a koncentráció nincs hatással, az időegységenként állandó.

**2. A plazmakoncentráció relatív csökkenése nem állandó (gyorsul):**

1. órában: -10% (100 → 90), ... , 6. órában: -20% (50 → 40)

Tehát időegységenként egyre nagyobb relatív frakció eliminálódik.

# De mi határozza meg egy gyógyszer eliminációs kinetikáját?

Az elimináció **mechanizmusa** és egyes esetekben a **kapacitása**.

# 1. Passzív diffúzió és filtráció:

- Mindig **elsőrendű** kinetikát követnek



**koncentráció dependens** folyamatok

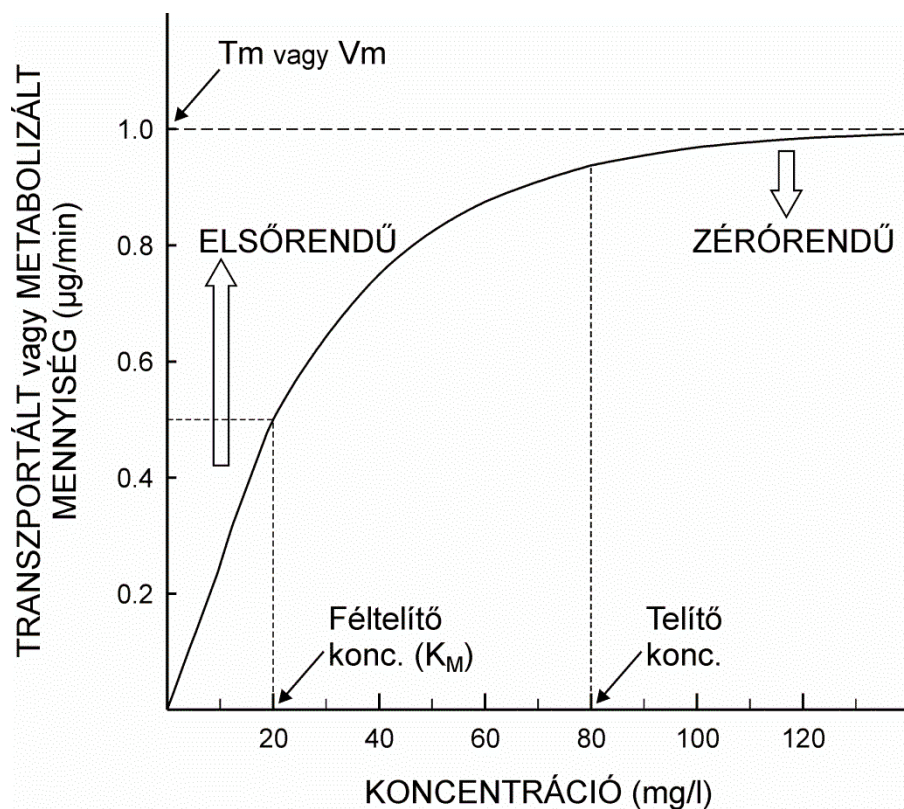
Pl.:  $N_2O$  eliminációja exhalációval

aminoglikozid típusú antibiotikumok glomeruláris filtrációja



## 2. Karrier-mediált transzport általi exkréció vagy enzim-katalizált biotranszformáció:

kinetika: a koncentráció és a  $K_M$  viszonyának függvénye



ha a **konc.  $\leq K_M$   $\rightarrow$  elsőrendű kinetika (konc.-dependens)**

Pl.:

**Penicillin:**

elimináció mechanizmusa: tubuláris szekréció (OAT1  $\rightarrow$  MRP2)

OAT1: magas kapacitás (3 M U/h)

a penicillin átlag dózisa (1 M U/nap) nem szaturálja az OAT1-et

**Lidokain:**

elimináció mechanizmusa: N-deetiláció (CYP3A4)

a CYP3A4 szintje a májban magas

magas kapacitás

a lidokain terápiás dózisa nem szaturálja a CYP3A4 enzimet

ha a **konc.  $\gg K_M$**   $\rightarrow$  **nulladrendű kinetika**  
(NEM konc.-dependens)

Pl.:

### **Fenitoin:**

elimináció mechanizmusa: 4-hidroxiláció (CYP2C9)

a CYP2C9 mennyisége alacsony a májban

a CYP2C9  $K_M$  értéke fenitoin esetében 6 mg/L

a fenitoin terápiás koncentrációja 10-20 mg/L

CYP2C9 kapacitása szaturálódhat  $\rightarrow$  kapacitás limitálttá válik az elimináció

### **Szalicilsav:**

elimináció mechanizmusa : konjugáció glicinnel (salicilursav)

celluláris glicin-kínálat limitált  $\rightarrow$  az elimináció zérórendűvé válhat (>2g Aspirin)

### **Etanol:**

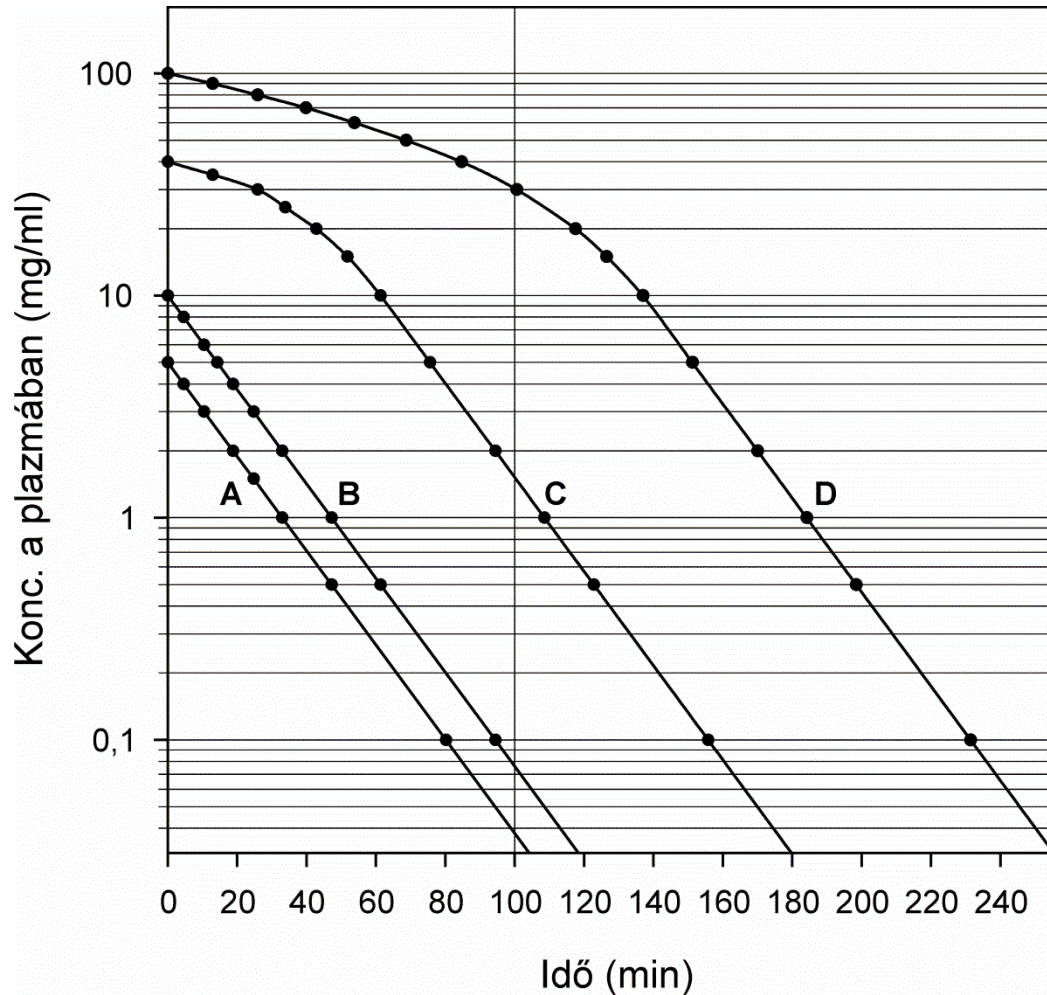
elimináció mechanizmusa :  $NAD^+$ -dependens dehidrogenáció (ADH)

a celluláris  $NAD^+$ - kínálat limitált

az etanol eliminációja már kisebb mennyiség esetén is zérórendűvé válik

kapacitás: ~10 g/h [vérszint csökkenése: 0,15 – 0,20 g/L (‰) óránként]

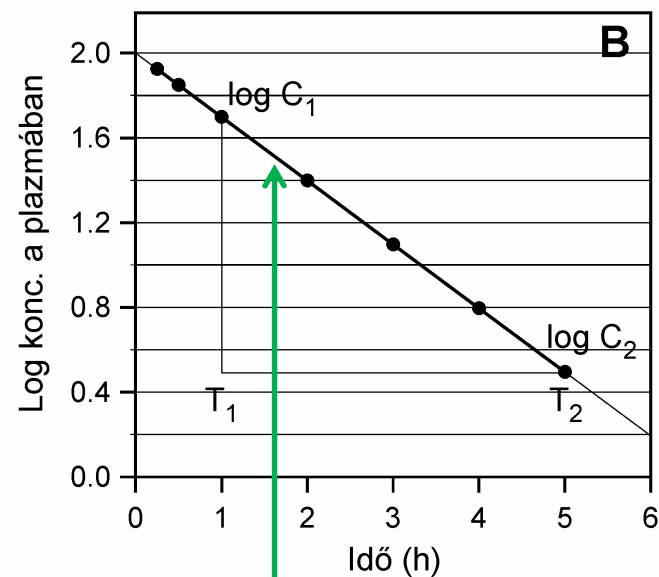
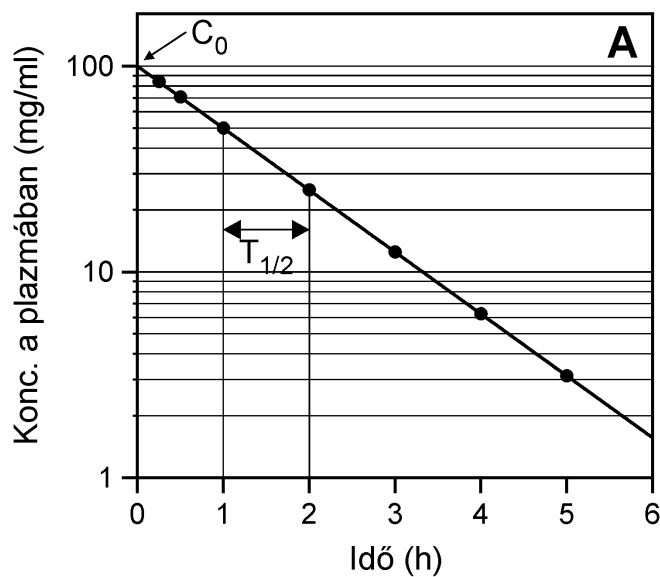
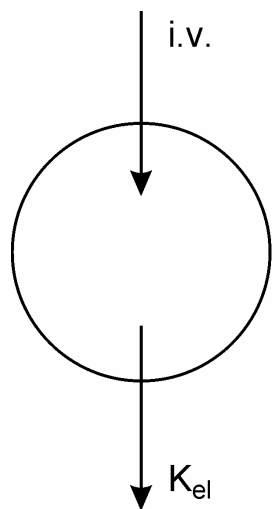
# Miért fontos az előzőek ismerete és megértése?



| Dózis<br>mg/kg | $C_0$<br>mg/L | $C_{100}$<br>mg/L |
|----------------|---------------|-------------------|
| 5              | 5             | 0.038             |
| 10             | 10            | 0.076             |
| 40             | 40            | 1.7 !             |
| 100            | 100           | 30 !              |

**Farmakológiai mellett  
akár toxikológiai  
jelentősége is lehet!**

# I. i.v. adás, egy-kompartmentes modell



$C_0, V_d, T_{1/2}, Cl$

$$m = \frac{x}{y} = \frac{\lg C_1 - \lg C_2}{T_1 - T_2}$$

$C_0$  = a gyógyszer plazmakoncentrációja  $t = 0$  időpontban  
(extrapolációval könnyen meghatározható)

**$V_d$  = volume of distribution = megoszlási térfogat**

Az a látszólagos térfogat, amely a szervezetben lévő szert tartalmazná, ha az mindenütt a plazmakoncentrációéval azonos koncentrációban lenne jelen.

$$V_d = \frac{D_{iv}}{C_0}$$

**$V_d$  jelentősége:**

1. A magas  $V_d$  rendszerint hosszabb eliminációt jelent.
2. A  $V_d$  értéke információt ad azzal kapcsolatban, hogy egy adott gyógyszer **mely víztérben/vízterekben oszlik meg.**

| Gyógyszer      | Vd (L/kg) | Megoszlási tér                 |
|----------------|-----------|--------------------------------|
| <i>Dextran</i> | 0.04      | <i>Plazma</i>                  |
| Heparin        | 0.06      |                                |
| Furosemide     | 0.13      |                                |
| Leflunomide    | 0.13      |                                |
| Aspirin        | 0.15      |                                |
| <i>Inulin</i>  | 0.17      | <i>Extracelluláris tér</i>     |
| Carbenicillin  | 0.18      |                                |
| Gentamicin     | 0.28      |                                |
| <i>Ethanol</i> | 0.57      | <i>Összvíztér</i>              |
| Phenytoin      | 0.64      |                                |
| Paracetamol    | 0.95      |                                |
| Diazepam       | 1.10      |                                |
| Thiopental     | 3         |                                |
| Digoxin        | 6         |                                |
| Donepezil      | 12        | <i>Szöveti<br/>akkumuláció</i> |
| Imipramine     | 18        |                                |
| Amiodarone     | 66        |                                |
| Chloroquine    | 200       |                                |

## $K_{el}$ = eliminációs sebességi állandó

A gyógyszer azon frakciója, ami a szervezetből időegység alatt eliminálódik. ( $K_{el}$  értéke elsőrendű kinetika esetében állandó.)

$$K_{el} = - m \cdot 2.3$$

ha  $K_{el} = 0,1 h^{-1}$ , akkor az azt jelenti,

hogy a gyógyszer 10 %-a eliminálódik óránként

## $T_{1/2}$ = eliminációs felezési idő

Azon időtartam, ami alatt a gyógyszer plazmakoncentrációja az elimináció eredményeként 50 %-kal csökken.

(A  $T_{1/2}$  értéke elsőrendű kinetika esetében állandó.)

$$T_{1/2} = \frac{0.693}{K_{el}}$$



## **$T_{1/2}$ jelentősége:**

**1. Ismeretében megállapítható, hogy mennyi idő kell egy gyógyszer teljes eliminációjához → 4-5  $T_{1/2}$**

| Adagolást követően eltelt idő | Szervezetben jelen lévő dózis (%) | Szervezetből eliminálódott dózis (%) |
|-------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| 1 $T_{1/2}$                   | 50                                | 50                                   |
| 2 $T_{1/2}$                   | 25                                | 75                                   |
| 3 $T_{1/2}$                   | 12.5                              | 87.5                                 |
| 4 $T_{1/2}$                   | 6.25                              | 93.75                                |

**2. Ismeretében megjósolható a várható hatástartam**

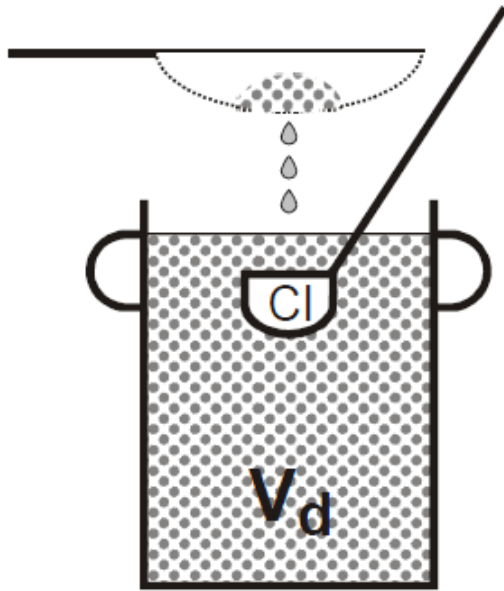
Vajon a dózis megduplázása 2x hosszabb hatást eredményez?



NEM! A dózis megduplázásával a hatás hossza 1  $T_{1/2}$ -nyi idővel nő.

## Cl = Clearance

Az a látszólagos térfogat (a  $V_d$  azon része), amit a szervezet eliminációs mechanizmusai egységnyi idő alatt megtisztítanak a szertől. Mértékegysége: L/h



*modell-független*

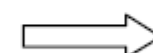
$$Cl = \frac{D_{iv}}{AUC_{0-\infty}}$$

*csak egy-kompartmentes modellben érvényes*

$$Cl = V_d \cdot K_{el}$$



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



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

# **Clearance jelentősége:**

## **1. Felhasználható a dose rate (DR) kiszámításához.**

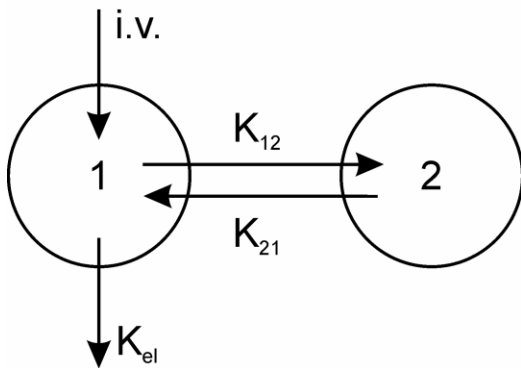
*DR: a szer időegységenként adandó mennyisége az állandó plazmakoncentráció fenntartása érdekében (az eliminálódott frakciót kompenzálendő).*

$$DR = Cl \cdot C_{ss}$$

## **2. Ismeretében kiszámítható a steady-state koncentráció ( $C_{ss}$ ).**

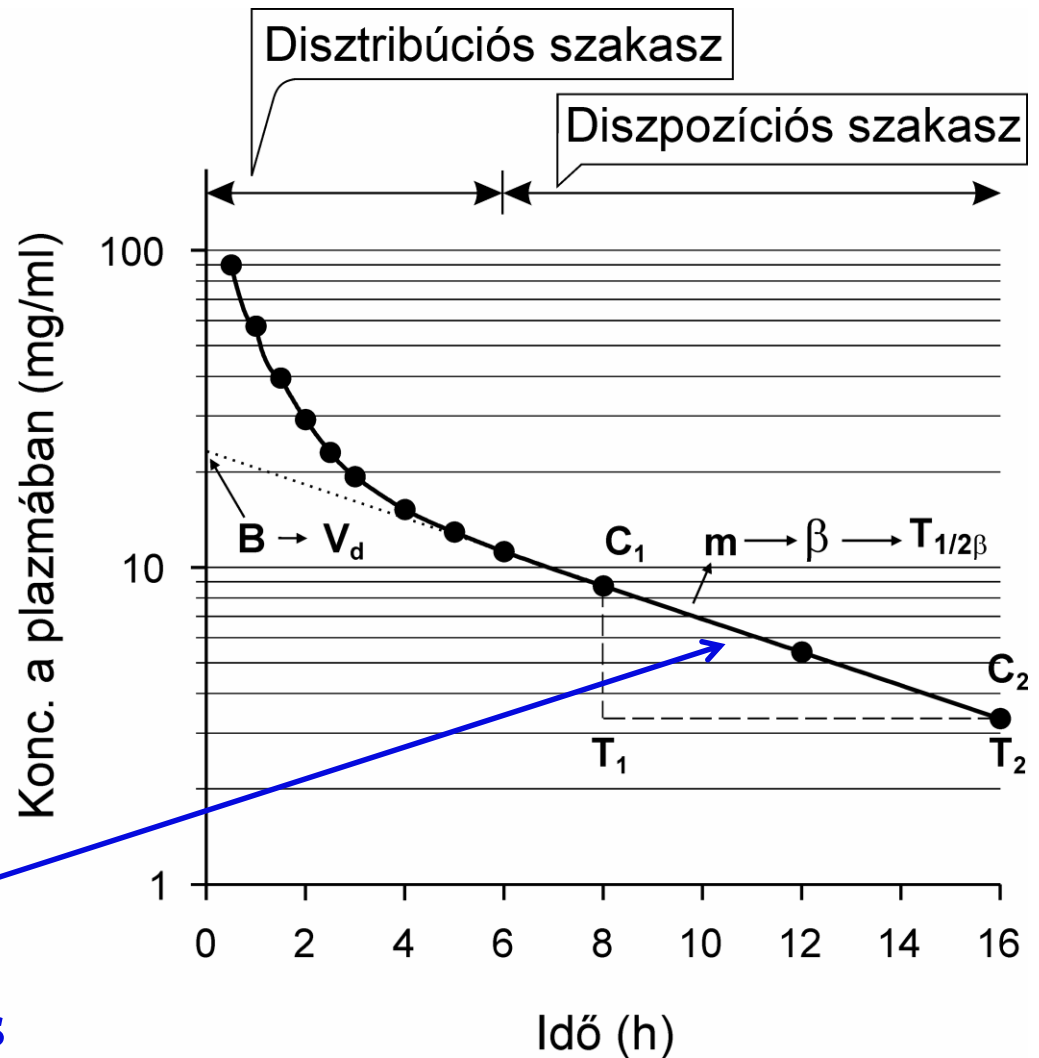
$$C_{ss} = \frac{DR}{Cl}$$

# III. i.v. adás, két-kompartmentes modell



$$\beta = -m \cdot 2.3$$

diszpozíciós konstans



# Diszpozíciós szakasz

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

diszpozíciós féléletidő

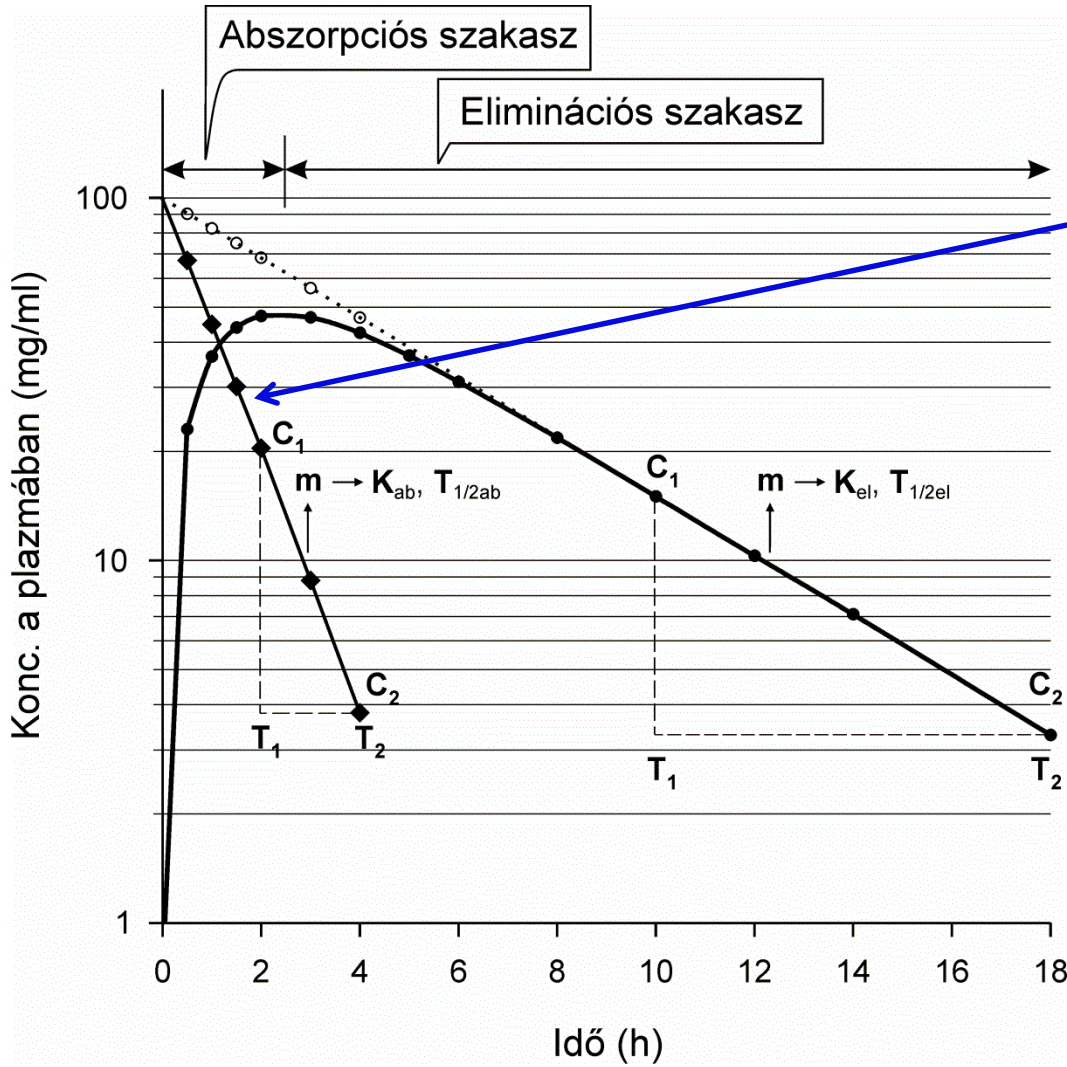
$$V_d = \frac{D_{iv}}{B}$$

$$Cl = \frac{D_{iv}}{AUC_{0-\infty}}$$

$$\left( K_{el} = \frac{A + B}{(A/\alpha) + (B/\beta)} \right)$$

| Gyógyszer      | Vd (L/kg) | Megoszlási tér                 |
|----------------|-----------|--------------------------------|
| <i>Dextran</i> | 0.04      | <i>Plazma</i>                  |
| Heparin        | 0.06      |                                |
| Furosemide     | 0.13      |                                |
| Leflunomide    | 0.13      |                                |
| Aspirin        | 0.15      |                                |
| <i>Inulin</i>  | 0.17      | <i>Extracelluláris tér</i>     |
| Carbenicillin  | 0.18      |                                |
| Gentamicin     | 0.28      |                                |
| <i>Ethanol</i> | 0.57      | <i>Összvíztér</i>              |
| Phenytoin      | 0.64      |                                |
| Paracetamol    | 0.95      |                                |
| Diazepam       | 1.10      |                                |
| Thiopental     | 3         |                                |
| Digoxin        | 6         |                                |
| Donepezil      | 12        | <i>Szöveti<br/>akkumuláció</i> |
| Imipramine     | 18        |                                |
| Amiodarone     | 66        |                                |
| Chloroquine    | 200       |                                |

# II. per os adás, egy-kompartmentes modell



$$m = \frac{x}{y} = \frac{\lg C_1 - \lg C_2}{T_1 - T_2}$$

$$K_{ab} = -m \cdot 2.3$$

$$T_{1/2} = \frac{0.693}{K_{ab}}$$

**abszorpciós szakasz**

# Eliminációs szakasz

$$K_{el} = -m \cdot 2.3$$

$$T_{1/2} = \frac{0.693}{K_{el}}$$

$$Cl = \frac{F \cdot D_{p.o.}}{AUC_{0-\infty}}$$

$$V_d = \frac{Cl}{K_{el}}$$

**orális biohasznosulás**

$$F = \frac{AUC_{p.o.}}{AUC_{i.v.}}$$