

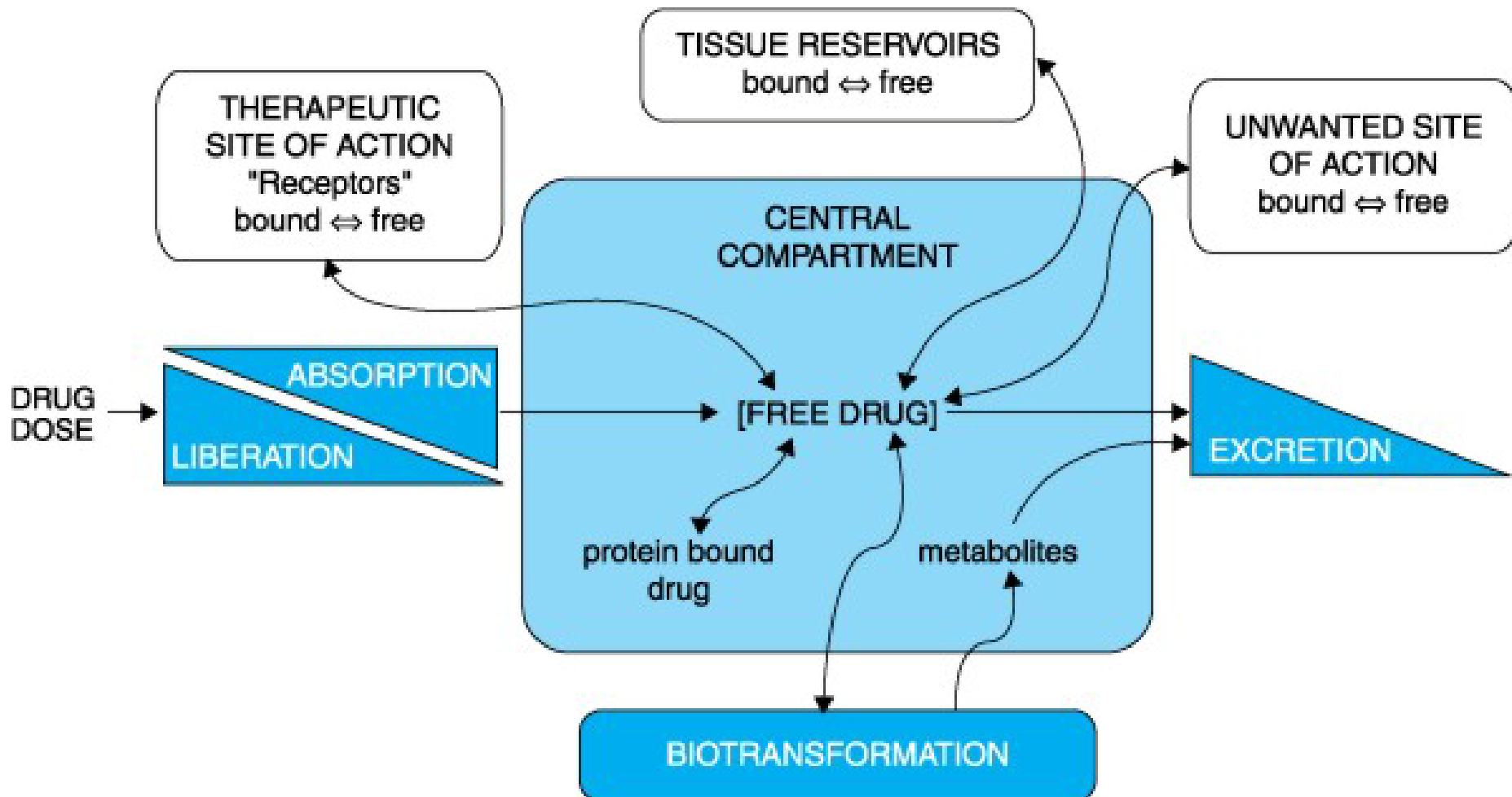
# Farmakokinetika

## Osnovni principi, absorpcija zdravil

Lovro Stanovnik

Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno  
toksikologijo

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani



Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

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

# Osnovna farmakokinetiska dogajanja (ADME)

- Absorpcija zdravila z mesta aplikacije
- Porazdelitev po telesu (distribucija)
- Metabolizem (biotransformacija)
- Izločanje iz organizma (ekskrecija, eliminacija)

# Faktorja, ki vplivata na koncentracijo zdravila na mestu delovanja

Organizem sestavljen iz več predelkov (kompartimentov) – enakomerna porazdelitev zdravila – enaka koncentracija

- Prehajanje molekul zdravila
- Kemijska transformacija.

# Prehajanje zdravil v organizmu

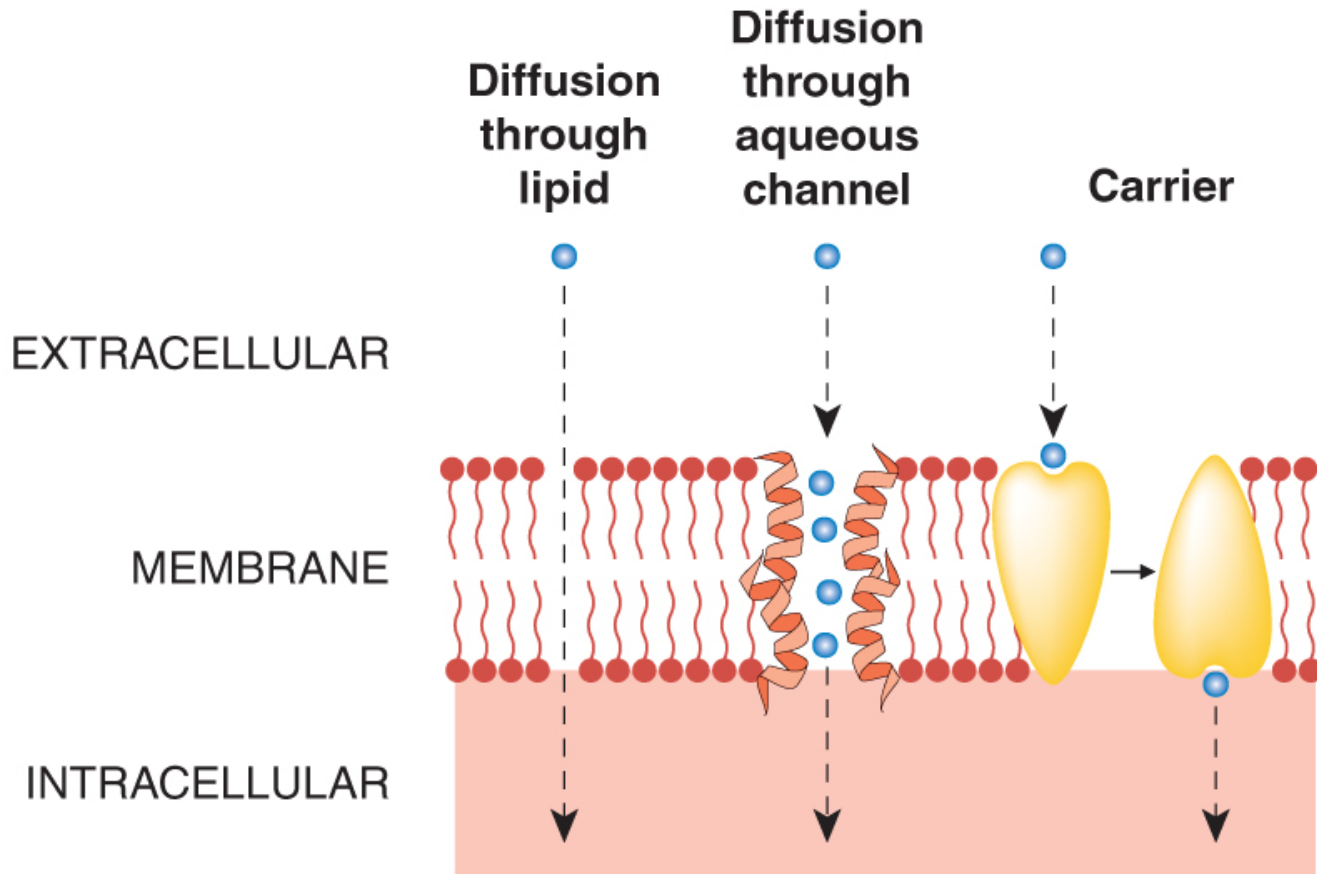
- Prenášanje s topilom (pretok krvi) – pomembno pri časovnem poteku razporeditve zdravil.
- Difuzija (posamezne molekule, kratke razdalje) – pomembna pri prehajanju zdravil preko barrier, ki ločujejo telesne kompartmente

# Barriere med kompartmenti

- Med znotrajcelično in zunajcelično tekočino – celična membrana
- Epitelne barriere (črevo, ledvice) – dve celični membrani
- Endotel žil – razlike med organi:
  - Pore med celicami – proteinski matriks – filter
  - Placenta in OŽ – med endotelnimi celicami tesni stiki + periciti – zelo omejena permeabilnost
  - Jetra, vranica, endokrine žleze – pore med endotelnimi celicami → fenestriran endotel
  - Postkapilarne venule – specializirana funkcija – migracija levkocitov

# Prehajanje zdravil preko celičnih membran

- Direktna difuzija skozi plasti lipidov.
- Difuzija skozi vodne pore – posebni transmembranski proteini ('akvaporini').
- Vezava na transmembranski prenašalni protein – sprememba konformacije – sprostitvev na drugi strani membrane.
- Pinocitoza.



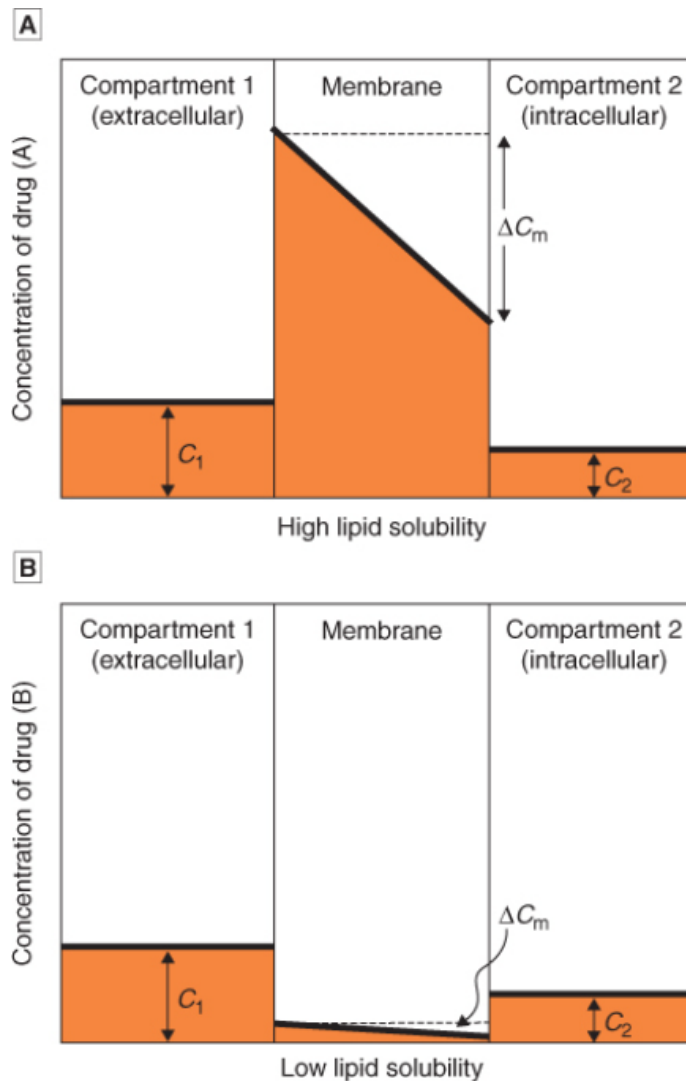
© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com

Figure 7-1 Routes by which solutes can traverse cell membranes. (Molecules can also cross cellular barriers by pinocytosis.)



# Prehajanje zdravil preko lipidnih membran

- Nepolarne molekule – večinoma topne v lipidih – prehajanje odvisno od:
  - koncentracijskega gradienta
  - koeficienta permeabilnosti – pretežno določen s porazdelitvenim koeficientom:
$$\frac{\textit{topnost v lipidih}}{\textit{topnost v vodi}}$$
  - večina zdravil – slabe kisline ali baze – za topnost v lipidih pomembna stopnja disociacije
  - nedisociiran del večinoma dobro topen v lipidih.

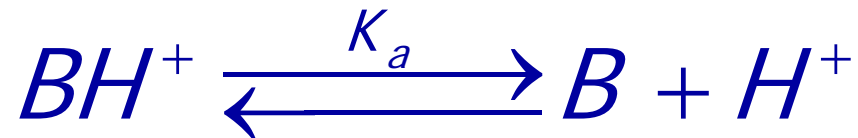


© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com

Figure 7-2 The importance of lipid solubility in membrane permeation. Figure shows the concentration profile in a lipid membrane separating two aqueous compartments. A lipid-soluble drug (A) is subject to a much larger transmembrane concentration gradient ( $\Delta C_m$ ) than a lipid-insoluble drug (B). It therefore diffuses more rapidly, even though the aqueous concentration gradient ( $C_1 - C_2$ ) is the same in both cases.

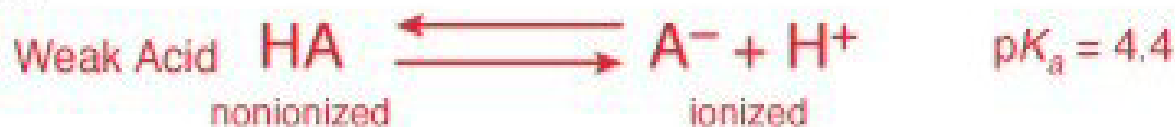
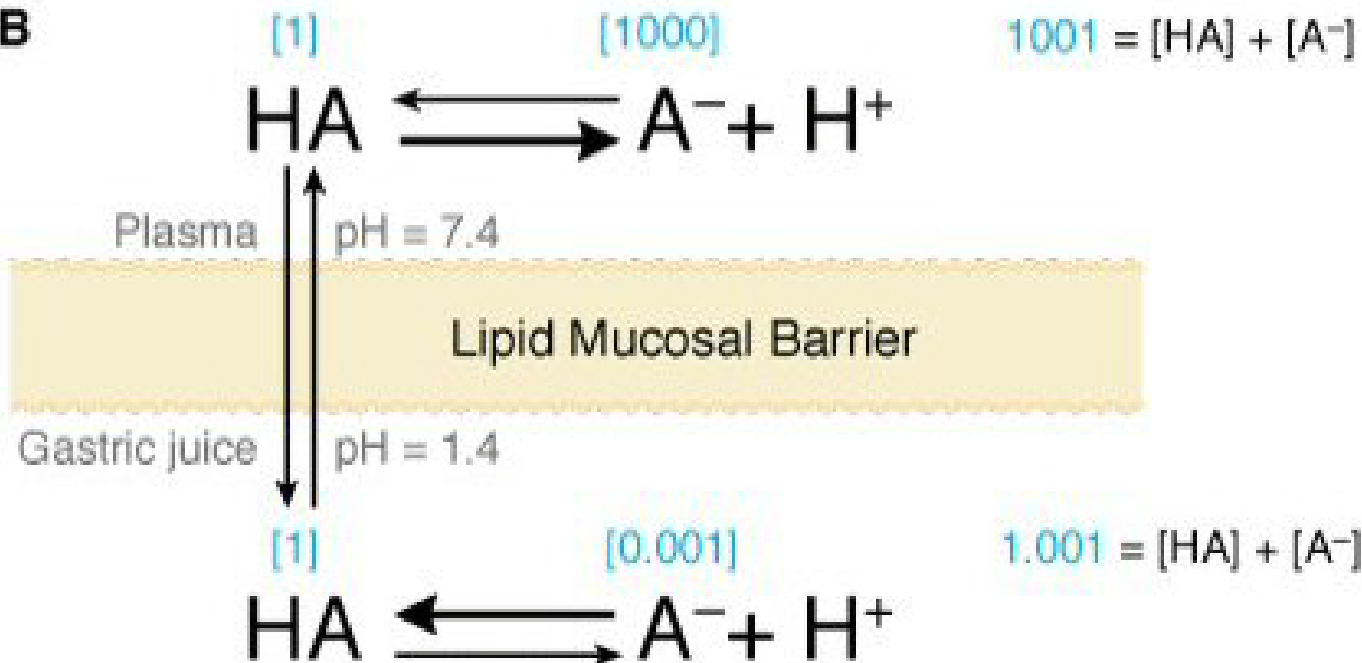
# pH in stopnja ionizacije

Za šibko bazo velja:



in: 
$$pK_a = pH + \log_{10} \frac{[BH^+]}{[B]}$$

(Henderson Hasselbachova enačba)

**A****B**

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.

Influence of pH on the distribution of a weak acid between plasma and gastric juice separated by a lipid barrier.

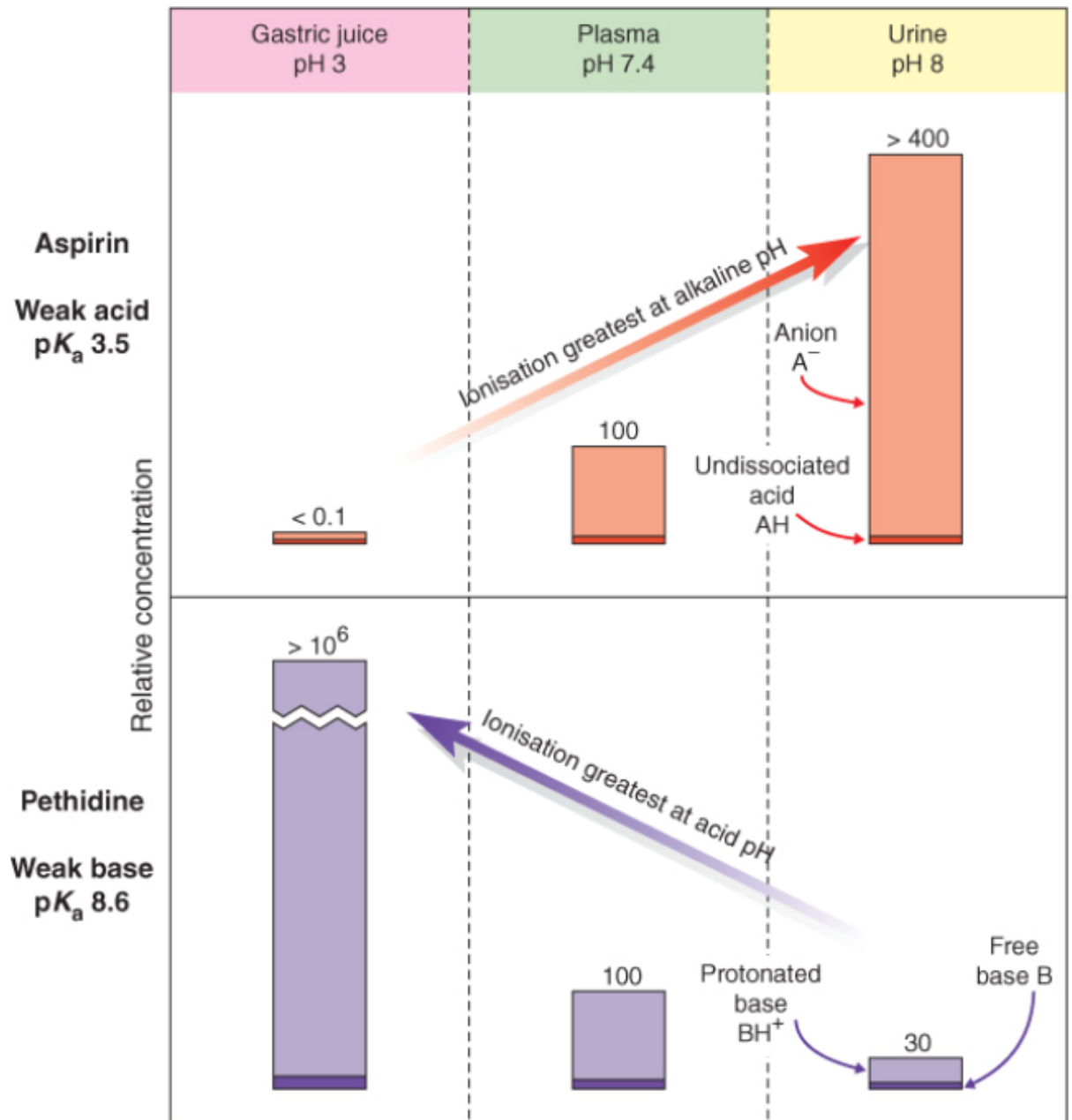
A. The dissociation of a weak acid,  $pK_a = 4.4$ .

B. Dissociation of the weak acid in plasma (pH 7.4) and gastric acid (pH 1.4). The uncharged form, HA, equilibrates across the membrane. Blue numbers in brackets show relative concentrations of HA and A<sup>-</sup>;

Figure 7-3 Theoretical partition of a weak acid (aspirin) and a weak base (pethidine) between aqueous compartments (urine, plasma and gastric juice) according to the pH difference between them.

Numbers represent relative concentrations (total plasma concentration = 100). It is assumed that the uncharged species in each case can permeate the cellular barrier separating the compartments, and therefore reaches the same concentration in all three. Variations in the fractional ionisation as a function of pH give rise to the large total concentration differences with respect to plasma.

IONIC TRAPPING



# Posledice vpliva pH na porazdelitev zdravil

- Nakisanje urina pospeši izločanje šibkih baz in upočasni izločanje šibkih kislin.
- Naalkaljenje urina ima nasproten učinek.
- ↑ pH plazme (npr. z Na bikarbonatom)  
↑ prehajanje šibke kisline iz OŽ v plazmo.
- ↓ pH plazme (npr. z inhibitorjem karbonske anhidraze, acetazolamidom) → koncentriranje šibke kisline v OŽ (povečanje nevrotoksičnosti)  
npr. salicilati
- Sprememba pH urina – možnost vpliva na izločanje šibkih kislin oz. baz .

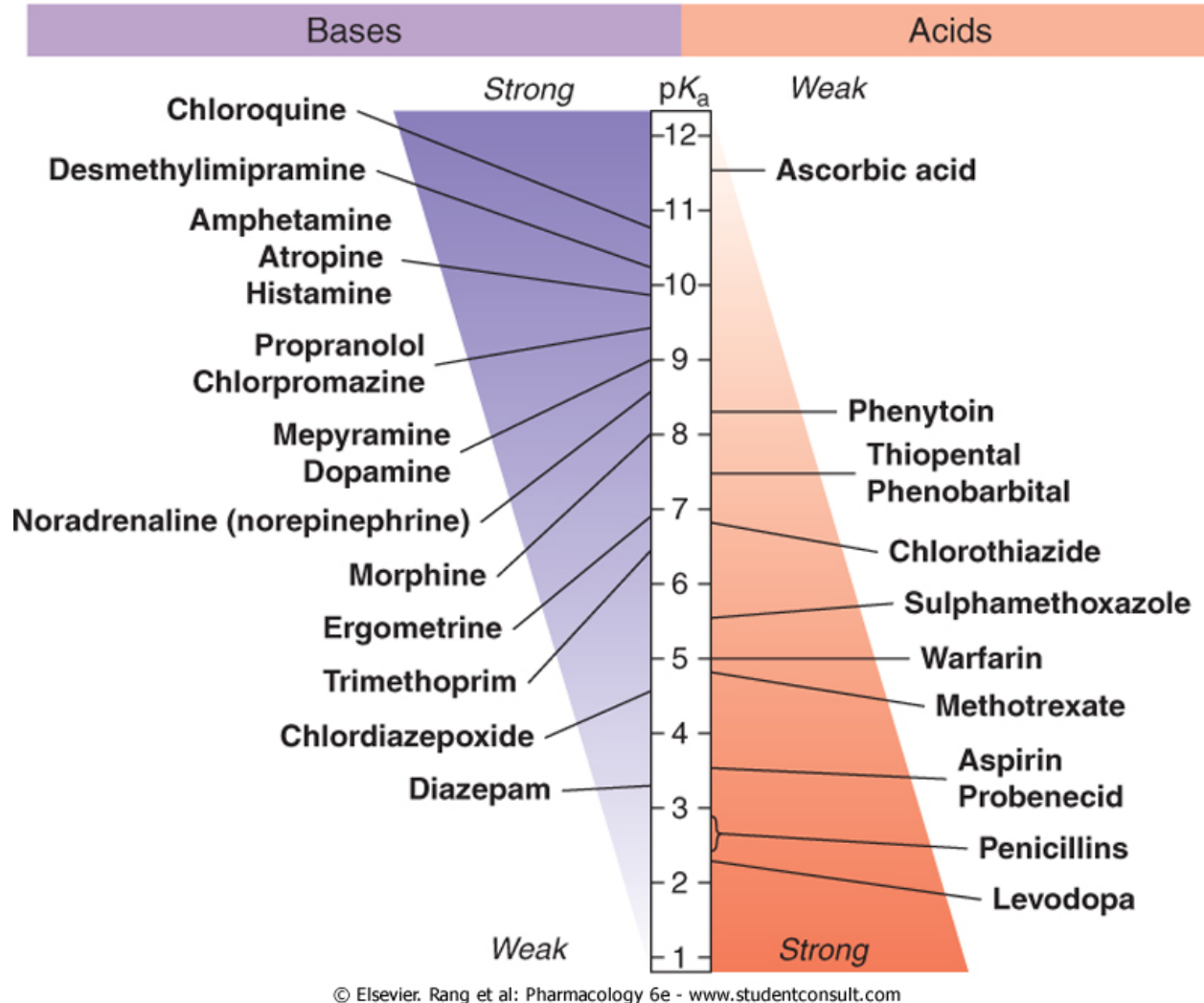


Figure 7-4 pKa values for some acidic and basic drugs.

# Prenašalci

- Prenos fiziološko pomembnih molekul (sladkorji, aminske kisline, ioni, transmitorji ...)
- Pomen za zdravila, podobna endogenim snovem
- Facilitirana difuzija – v smeri gradienta.
- Prenos sklopljen z  $\text{Na}^+$  - elektrokemičnim gradientom – aktivni transport.
- Možnost saturacije – visoka koncentracija liganda
- Kompeticija za vezavno mesto



# Farmakokinetično pomembna mesta s prenašalci

- Hematoencefalna bariera
- Gastrointestinalni trakt
- Ledvični tubuli
- Biliarni trakt
- Placenta

**Glikoprotein P** – rezistenca na zdravila – vloga pri absorpciji in distribuciji številnih zdravil. Lokalizacija:

- GIT
- Astrociti ob žilah v možganih
- Ledvični tubuli
- Biliarni sistem

# Vpliv na porazdelitev zdravil

- Vezava na plazemske beljakovine
- Porazdelitev v maščevju in drugih tkivih

# Vezava na plazemske beljakovine

- Najpomembnejša vezava na plazemske albumine (kislila in nekatera bazična zdravila)
- vezava na  $\beta$ -globulin
- kisli glikoprotein

Vezava odvisna od:

- koncentracije prostega zdravila
- njegove afinitete za vezavna mesta
- koncentracije proteinov

Merjenje koncentracij – običajno: celokupno zdravilo

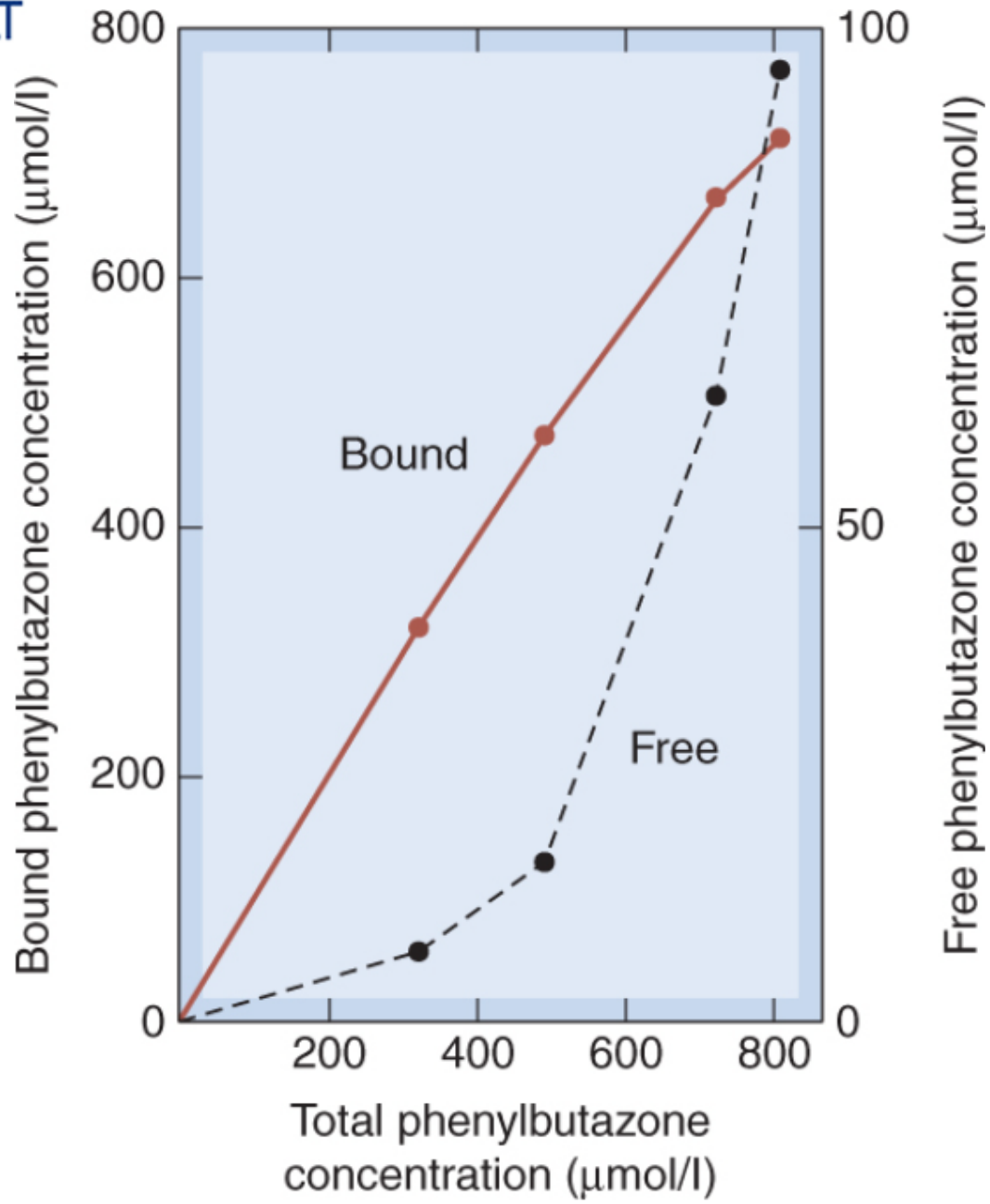
# Vezava na plazemske beljakovine

- Podobne zakonitosti kot pri vezavi zdravila na receptor:



- Koncentracija albumina v plazmi 0,6 mmol/l (4 g/100 ml) – 2 vezavni mesti/molekulo → kapaciteta 1,2 mmol/l plazme → kapaciteta presega terapevtske koncentracije večine zdravil → ni saturacije.
  - Izjeme: tolbutamid, sulfonamidi, fenibutazon .....

Figure 7-5 Binding of phenylbutazone to plasma albumin. The graph shows the disproportionate increase in free concentration as the total concentration increases, owing to the binding sites approaching saturation. (Data from Brodie B, Hogben C A M 1957 J Pharm Pharmacol 9: 345.)



# Porazdelitev v maščevju in drugih tkivih

- Porazdelitveni koeficient  $\frac{\textit{topnost v lipidih}}{\textit{topnost v vodi}}$
- Le malo zdravil dovolj lipofilnih
  - izjema tiopental
- Majhen pretok krvi skozi maščevje – pomen pri dolgotrajni aplikaciji (ksenobiotiki)
- Nalaganje v drugih tkivih:
  - klorokvin → melanin → retinopatija
  - tetraciklini → kosti in zobje
  - amiodaron → jetra in pljuča

# Osnovna farmakokinetiska dogajanja (ADME)

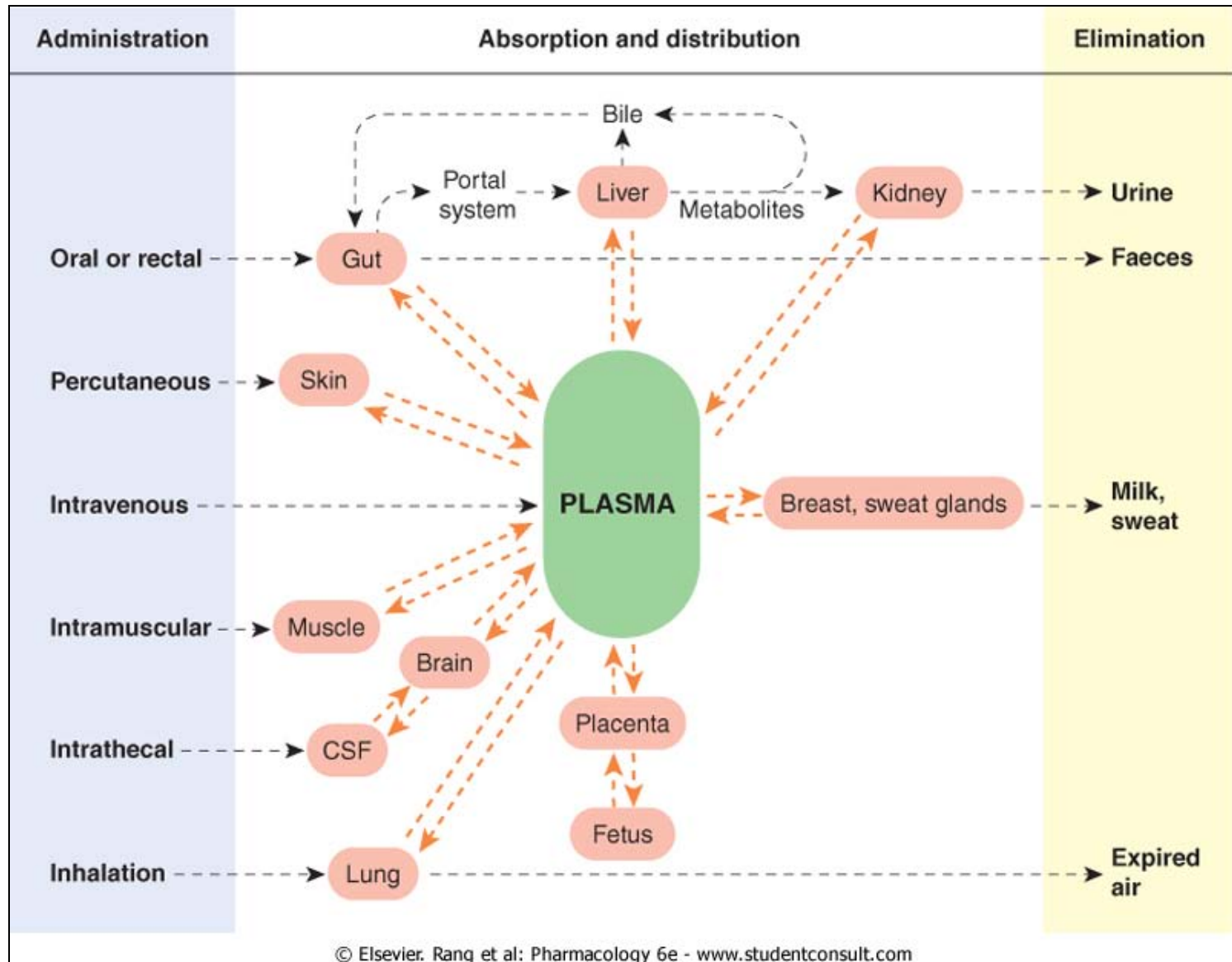
- Absorpcija zdravila z mesta aplikacije
- Porazdelitev po telesu (distribucija)
- Metabolizem (biotransformacija)
- Izločanje iz organizma (ekskrecija, eliminacija)

# Absorpcija zdravil

## Mesta aplikacije

- **Peroralna**
- Sublingvalna
- Rektalna
- Aplikacija na druge epitelne površine (koža, kornea, vagina in nazalna mukoza)
- Inhalacija
- Injekcija (parenteralna aplikacija):
  - Subkutana
  - Intramuskularna
  - Intravenska
  - Intratekalna.





© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com

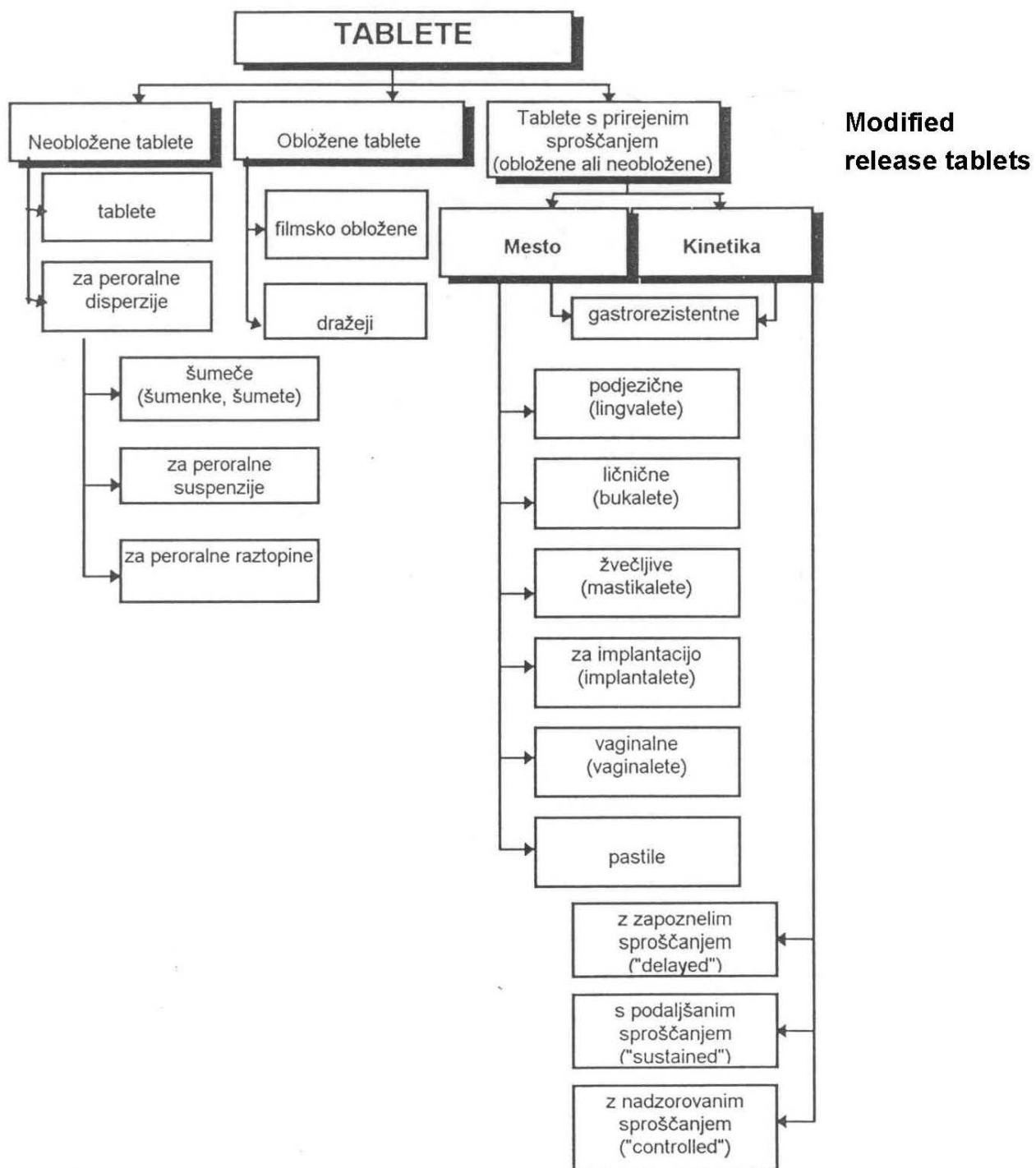
Figure 7-6 The main routes of drug administration and elimination.

# Absorpcija ob peroralni aplikaciji

- Večinoma – difuzija skozi lipidne plasti (pH,  $pK_a$ );
- Prenos s prenašalci (l-dopa, 5-FU, Fe, Ca)
- Približno 75% peroralno danega zdravila se absorbira v 1-3 urah
- Faktorji ki vplivajo na hitrost absorpcije:
  - gastrointestinalna motiliteta (zdravila, bol. stanja)
  - pretok krvi skozi splahnhično področje (vplivi)
  - fizikalno kemijski faktorji (interakcije)
  - velikost delcev in oblika zdravila (posebne farmacevtske oblike – prirejeno sproščanje, lokalno delovanje).

# Značilnosti posameznih delov prebavil

- Usta – venska kri mimo jeter – hitra pasaža
- Želodec – nizek pH (1 – 3), možnost razpada zdravila (pH, encimi), hitra pasaža
- Duodenum, jejunum, ileum – pH med 6 in 7, velika absorptivna površina (villi), glavno mesto enteralne absorpcije zdravil
- Rektum – venska kri mimo portalnega obtoka



**Figure 6: Comparative plasma profiles of phenylpropranolamine (PPA) in 18 healthy human volunteers resulted from oral administration of PPA in solution formulation and delivery by sustained – release Dexatrim or controlled – release Acutrim.**

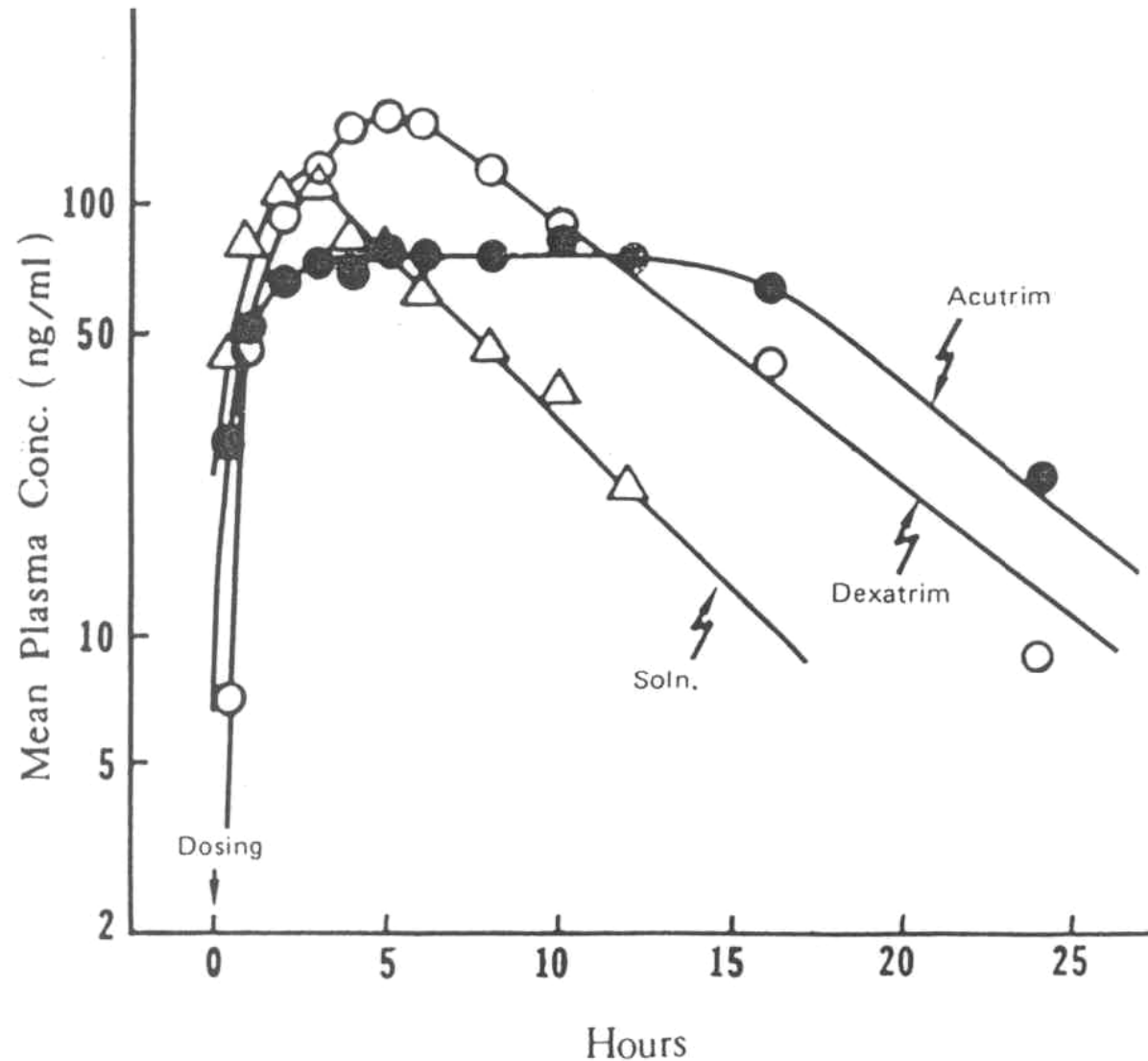
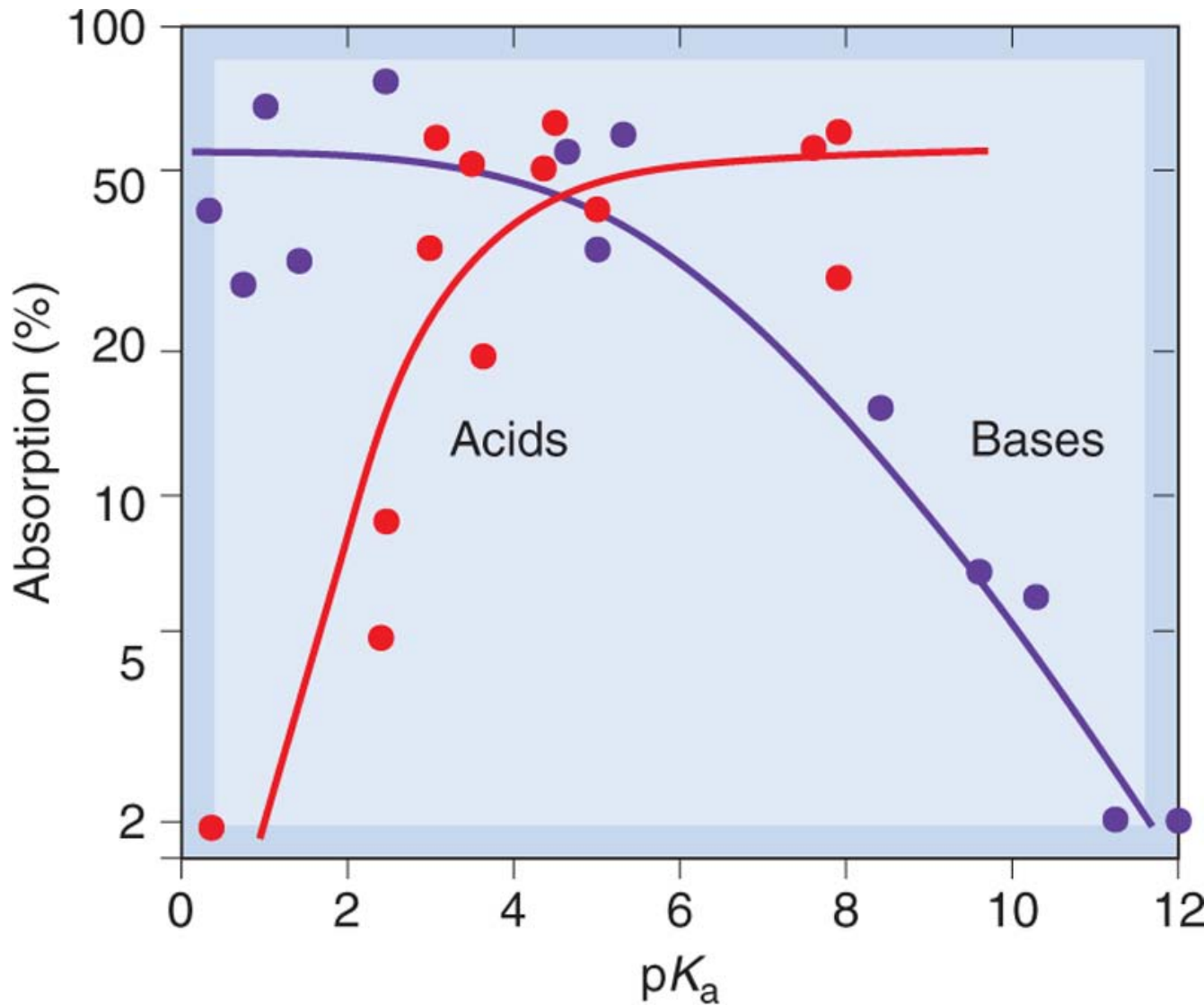
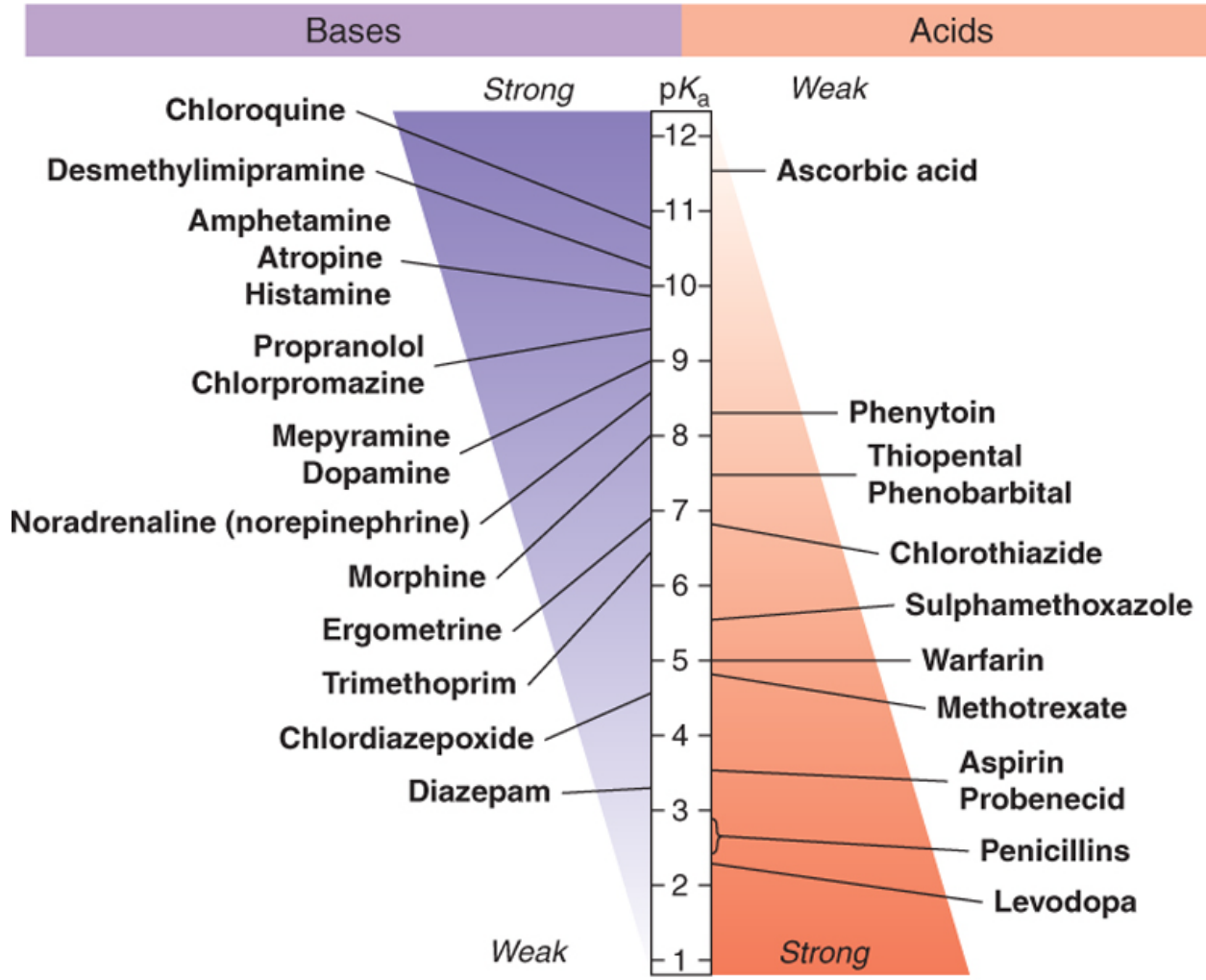


Figure 7-7 Absorption of drugs from the intestine, as a function of pK<sub>a</sub>, for acids and bases. Weak acids and bases are well absorbed; strong acids and bases are poorly absorbed. (Redrawn from Schanker L S et al. 1957 J Pharmacol 120: 528.)



© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com

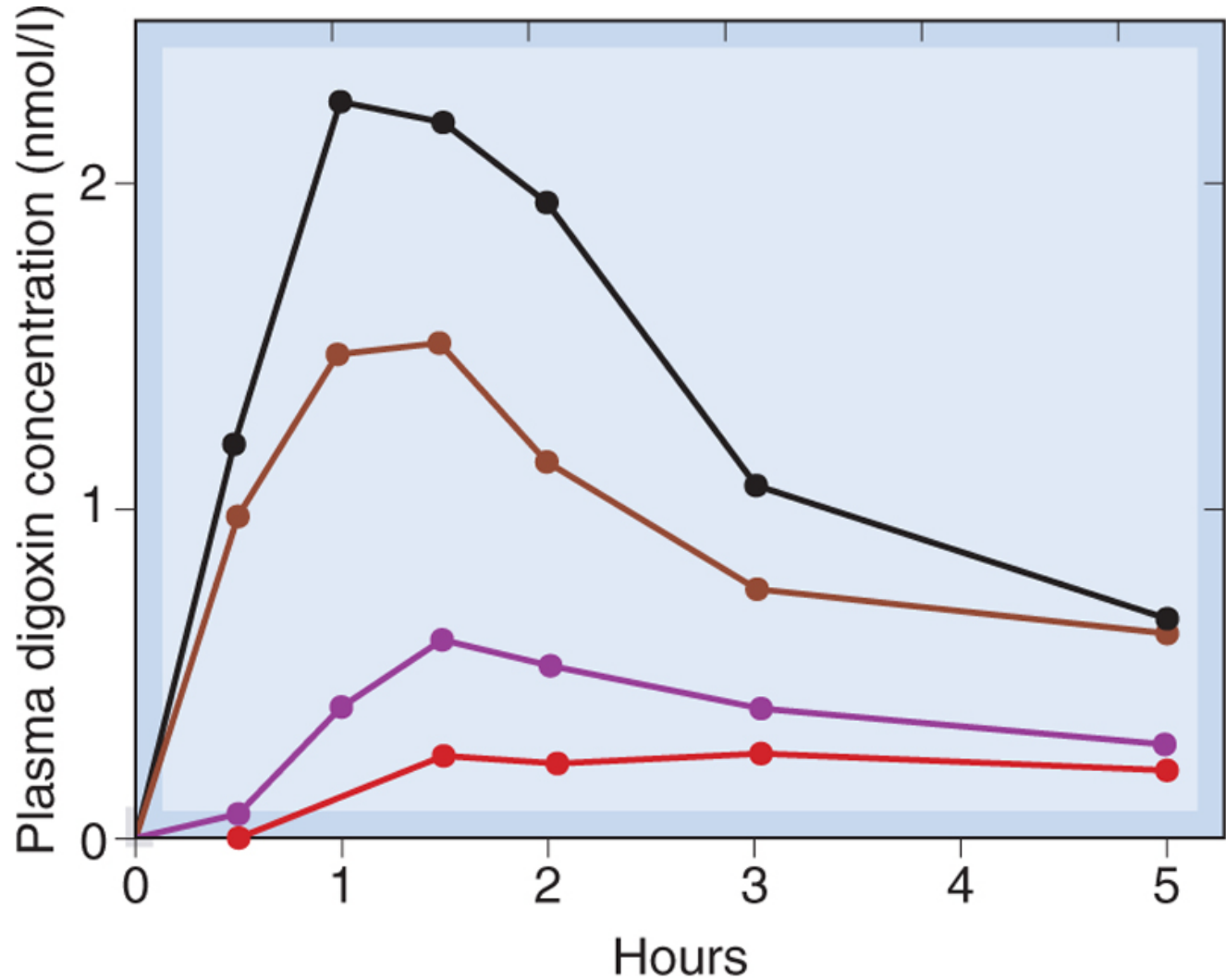


© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com

Figure 7-4 pKa values for some acidic and basic drugs.



Figure 7-8 Variation in oral absorption among different formulations of digoxin. The four curves show the mean plasma concentrations attained for the four preparations, each of which was given on separate occasions to four subjects. The large variation has caused the formulation of digoxin tablets to be standardised since this study was published. (From Lindenbaum J et al. 1971 N Engl J Med 285: 1344.)



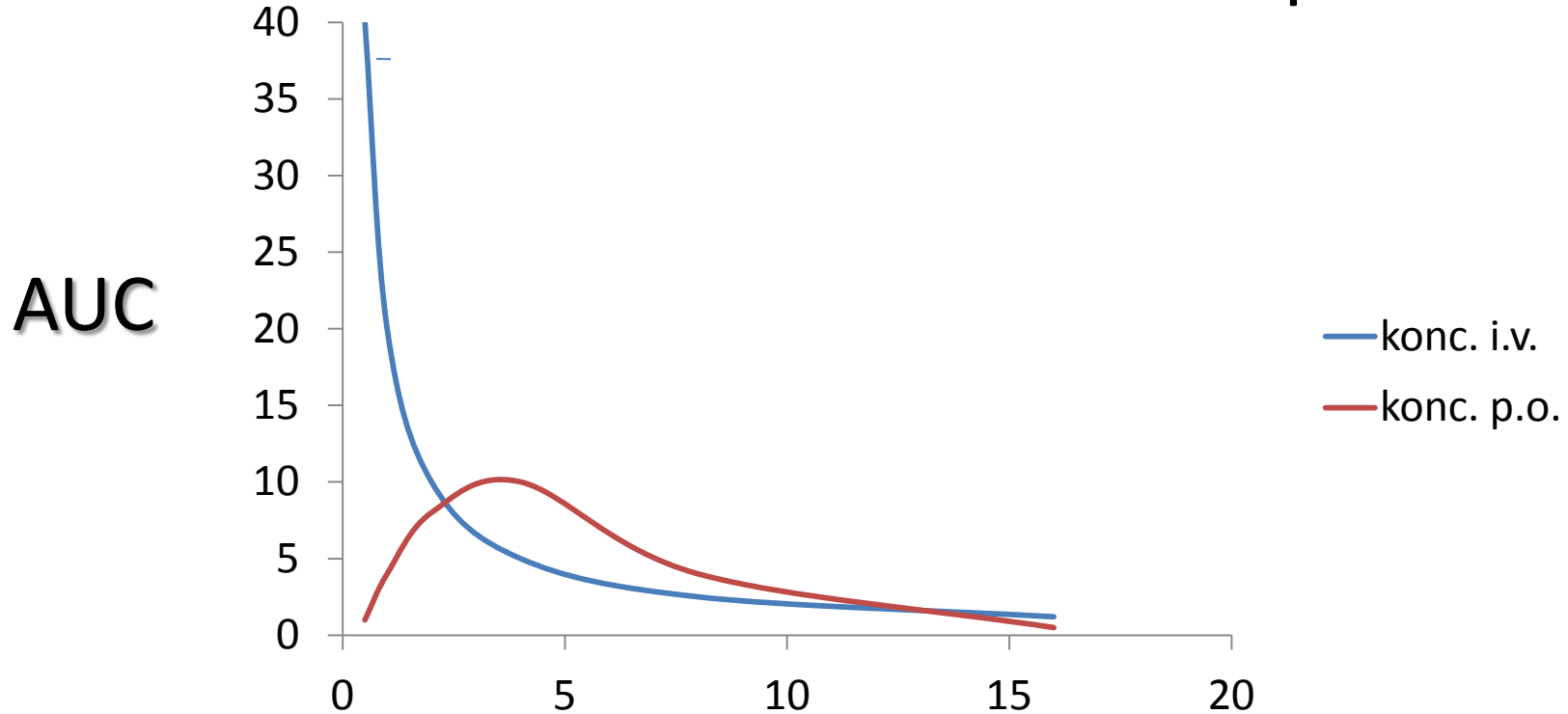
© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com

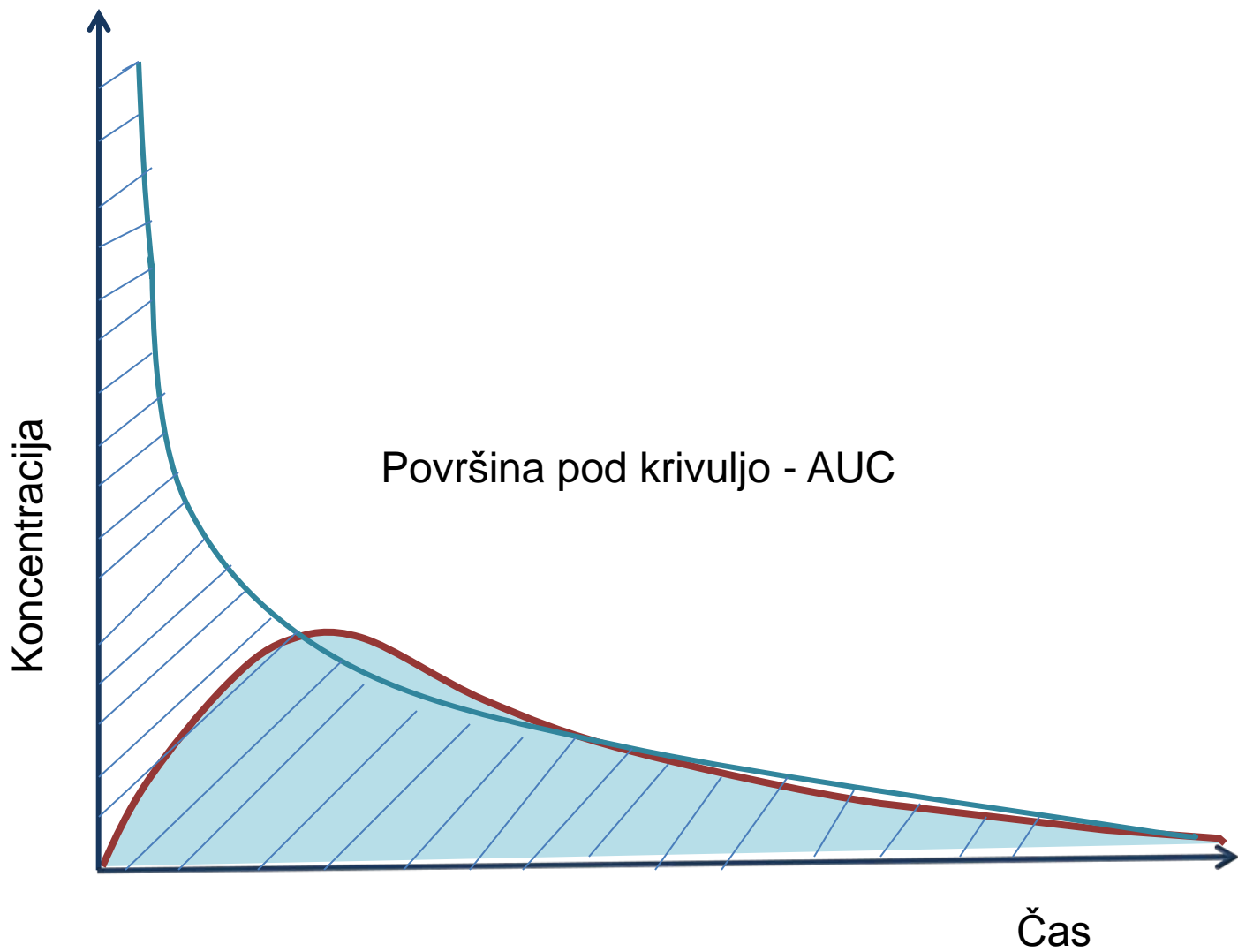


# Biološka uporabnost zdravil (bioavailability, F)

Delež zdr., ki pride iz prebavil v sistemsko cirkulacijo

Konc. zdravila v plazmi





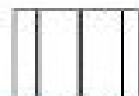
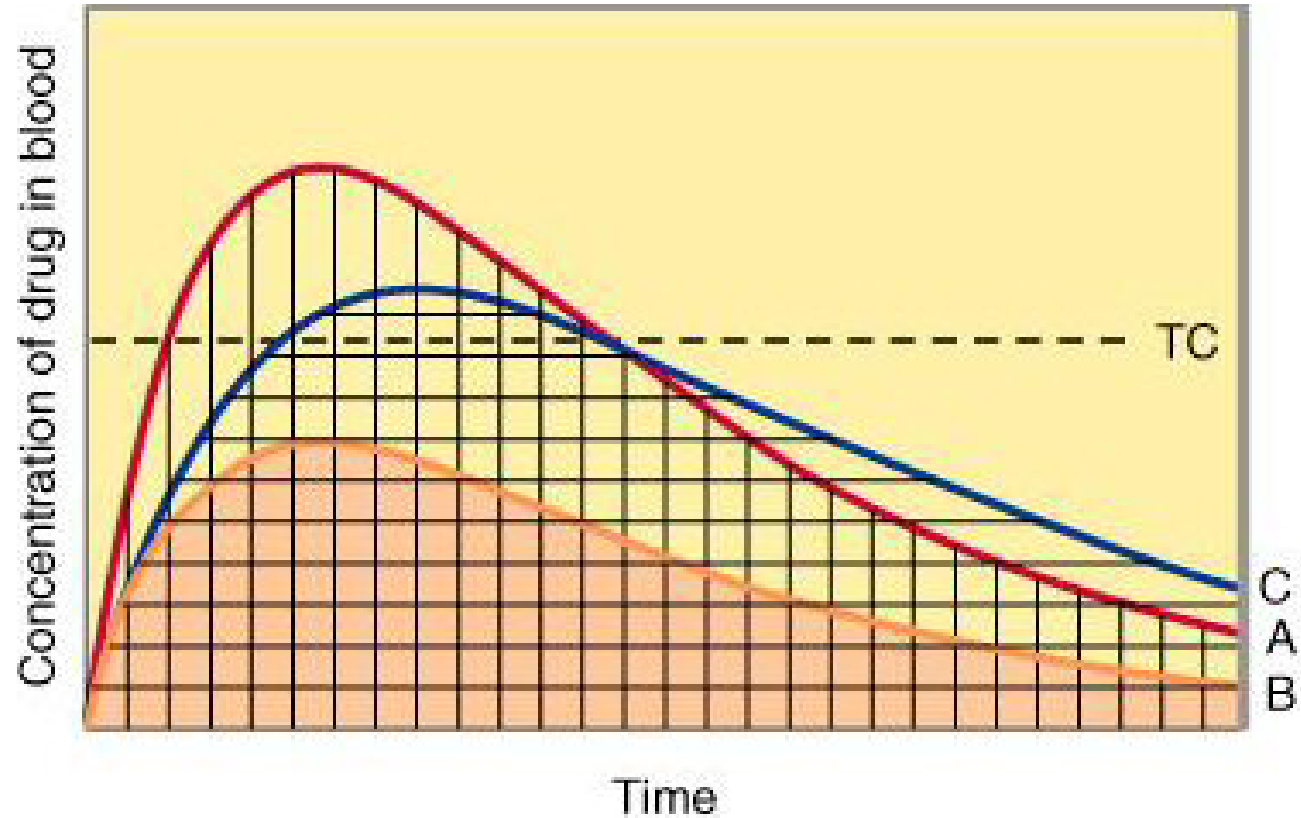
# Biološka uporabnost zdravila

## Faktor absorpcije zdravila

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

Biološko uporabnost omejuje:

- Absorpcija z mesta aplikacije (večinoma peroralna)
- Metabolizem v črevesni steni oz. v jetrih pred prihodom v sistemsko cirkulacijo (metabolizem prvega prehoda)



A: Drug rapidly and completely available



B: Only half of availability of A but rate equal to A



C: Drug completely available but rate only half of A

Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

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

# Drugi načini aplikacije zdravil

- **APLIKACIJA NA EPITELNE POVRŠINE**
  - Kutana aplikacija
  - Nazalni sprayi
  - Očesne kapljice
  - Inhalacija
- **ADMINISTRACIJA Z INJICIRANJEM**
  - Metode za zakasnitev absorpcije
  - Intratekalno injiciranje

# Koža

Skozi kožo prehajajo zdravila z difuzijo – (zakonitosti difuzije) vplivi:

- vodotopne molekule v glavnem ne prehajajo
- stanje kože (nepoškodovana, hiperemična, opekline, rane, vnetja, obliži, ...)

Kutana aplikacija – pomen:

- za lokalno delovanje
- za sistemsko delovanje – absorpcija (gliceril trinitrat, estradiol, nikotin, morfin ... aplikacija z obliži)
- možnost absorpcije toksičnih snovi ( $\text{CCl}_4$ , organska topila, tetraetilsvinec, živo srebro, lokalni anestetiki, organofosfatni insekticidi, ...)

## KOŽA – absorpcija, otroci

Otroci so posebno dovzetni za neželene učinke snovi!

**Spreminjanje razmerja med povprečno površino in maso s starostjo.**

	Otrok (1 mesec)	Otrok (5let)	Odrasel
Površina [m <sup>2</sup> ]	0,25	0,67	1,9
Teža [kg]	5,0	20,0	70
m <sup>2</sup> /kg x 100	5	3,4	2,7

# Nazalna aplikacija

- Snovi z lokalnim učinkom (dekongestivi , .... )
- Sistemski učinek:
  - Analogi peptidnih hormonov (GnRH, kalcitonin,... )

## Aplikacija na očesno veznico

- Lokalno delovanje brez sistemskih učinkov (midriatiki, inhibitorji karboanhidraze); možnost sistemskih učinkov



# Inhalacija – respiratorni sistem

- Pljuča izpostavljena vplivom:
  - preko vdihanega zraka
  - preko cirkulacije

Učinkovito absorbtivno področje

- Sistemsko delovanje (inhalacijski anestetiki)
- Lokalno delovanje:
  - na gladko muskulaturo bronhijev
  - na konsistenco bronhialne sluzi
  - pomembna velikost delcev – mesto odlaganja
  - možnost sistemskih učinkov.

# Aplikacija z injiciranjem

- Intravensko – najbolj direkten vnos v centralni kompartment – najhitrejši učinek
- Intradermalno – lokalni anestetiki (trajanje učinka, zakasnitev učinka)
- Intramuskularno ali subkutano:
  - Hitrost vstopa v obtok je omejena z  
lipidotopnostjo  
prekrvljenostjo mišic  
običajno absorpcija v 10 – 30 min., lahko pa hitrejša ali počasnejša; depo preparati
- Intratekalna administracija: lokalni anestetiki, snovi, ki slabo prehajajo v OŽ (aminoglikozidi)

## Some Characteristics of Common Routes of Drug Administration I

ROUTE	ABSORPTION PATTERN	SPECIAL UTILITY	LIMITATIONS AND PRECAUTIONS
Intravenous	Absorption circumvented	Valuable for emergency use	Increased risk of adverse effects
	Potentially immediate effects	Permits titration of dosage	Must inject solutions slowly as a rule
	Suitable for large volumes and for irritating substances, or complex mixtures, when diluted	Usually required for high-molecular-weight protein and peptide drugs	Not suitable for oily solutions or poorly soluble substances
Subcutaneous	Prompt, from aqueous solution  Slow and sustained, from repository preparations	Suitable for some poorly soluble suspensions and for instillation of slow-release implants	Not suitable for large volumes. Possible pain or necrosis from irritating substances

## Some Characteristics of Common Routes of Drug Administration II

ROUTE	ABSORPTION PATTERN	SPECIAL UTILITY	LIMITATIONS AND PRECAUTIONS
Intramuscular	Prompt, from aqueous solution	Suitable for moderate volumes, oily vehicles, and some irritating substances	Precluded during anticoagulant therapy
	Slow and sustained, from repository preparations	Appropriate for self-administration (e.g., insulin)	May interfere with interpretation of certain diagnostic tests (e.g., creatine kinase)
Oral ingestion	Variable, depends on many factors	Most convenient and economical; usually more safe	Requires patient compliance Bioavailability potentially erratic and incomplete