

*Кафедра органічної хімії Харківського національного
університету імені В.Н. Каразіна*

МЕДИЧНА ХІМІЯ

ФАРМАКОКІНЕТИКА. ОСНОВНІ ПОНЯТТЯ ТА
МОДЕЛІ

Д.х.н., проф. В.В. Ліпсон



Харків - 2020

Фармакокінетика – це знання про переміщення і перетворення ліків в організмі

ADME від англ. *absorption, distribution, metabolism, elimination*

Фармакодинаміка – специфічна дія лікарського засобу (ЛЗ)

Л.С.Штерн – вчення про гістогематичні бар'єри
Е. М. П. Відмарк, Т. Теорелл, Е. Крюгер-Тімер – перші фармакокінетичні моделі



**Штерн Л.С.
1878-1968**

Доза – встановлена кількість лікарської речовини (ЛР), яка надходить в організм

Ефективна доза (ED) – та, яка викликає бажаний ефект

Токсична доза (TD) – та, яка призводить до розвитку токсичних ускладнень

Летальна доза (LD) – кількість введеної ЛР, яка призводить до загибелі експериментальних тварин

ED₁ – мінімальна доза, що викликає терапевтичний ефект

LD₅₀ – доза, яка приводить до загибелі 50% тварин, що беруть участь в експерименті

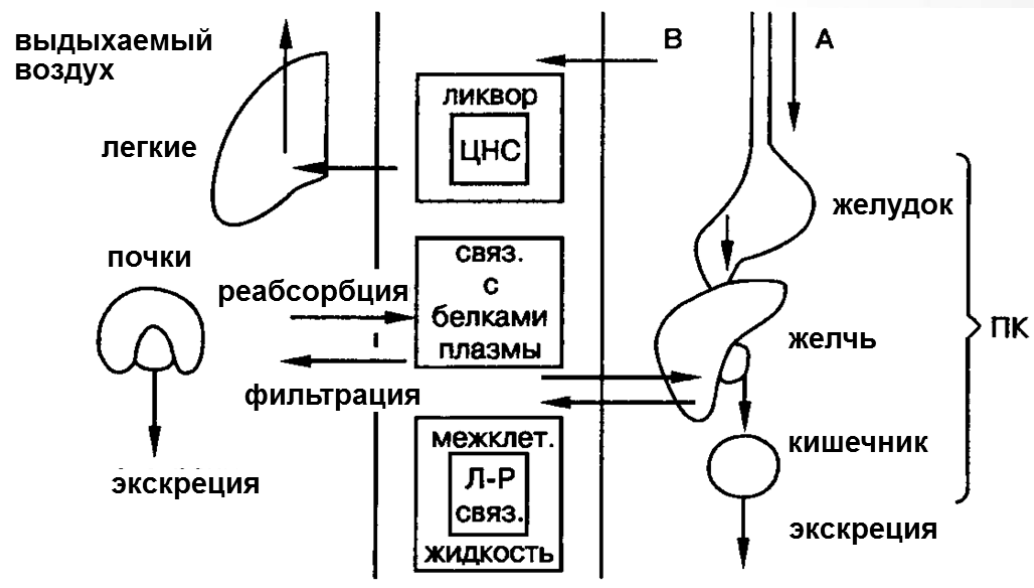
TD_{50} – середня токсична доза

Відношення LD_{50}/ED_{50} , а при клінічних випробуваннях – $TD_{50}/ED_{50} = TI$ визначають як терапевтичний індекс (широта терапевтичної дії)

Схема введення і переміщення ЛР в організмі

Ентеральний та парентеральний способи введення ЛР

Фармакокінетика розглядає організм як сукупність сполучених камер (*compartments*)



А - при введенні *per os*; **В** - при внутрішньовенному введенні

ФАРМАКОКІНЕТИКА ВИВЧАЄ:

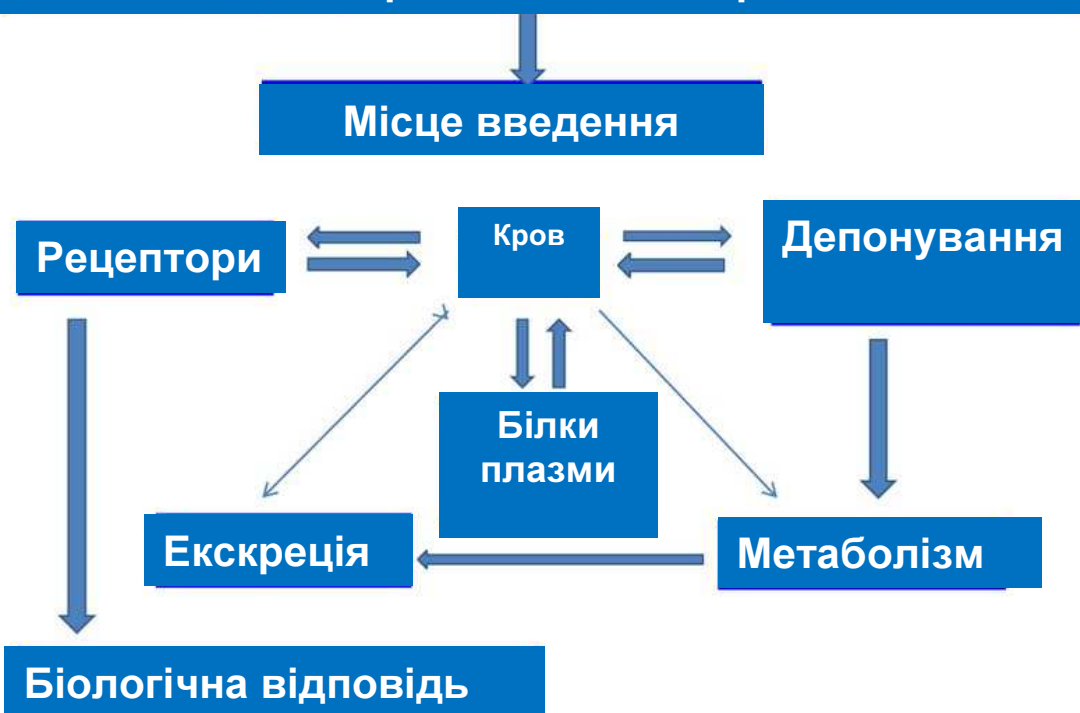
- Абсорбцію (всмоктування) ЛР
- Розподіл ЛР в організмі
- Біотрансформації ЛР (метаболізм)
- Виведення ЛР (екскрецію, елімінування) з організму



4

Зв'язок між фармакокінетикою і фармакодинамікою

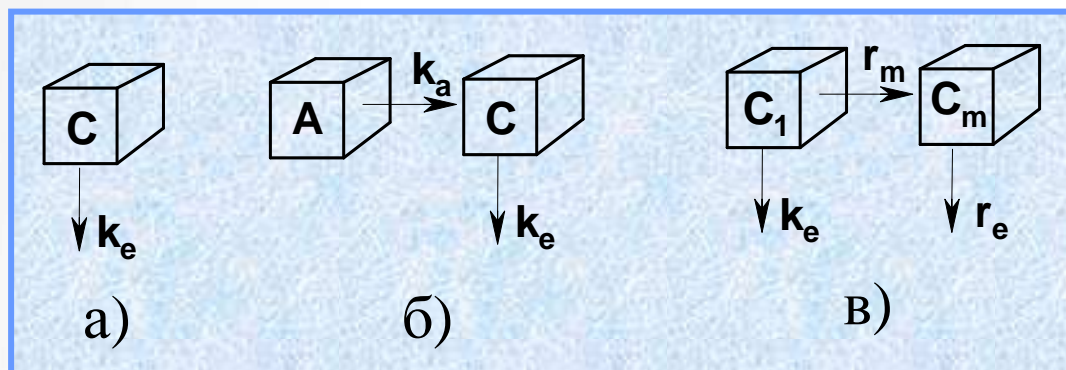
Шляхи переміщень ЛР в організмі



Фармакокінетичні моделі

5

Однокамерна фармакокінетична модель (одноразове введення ЛР)

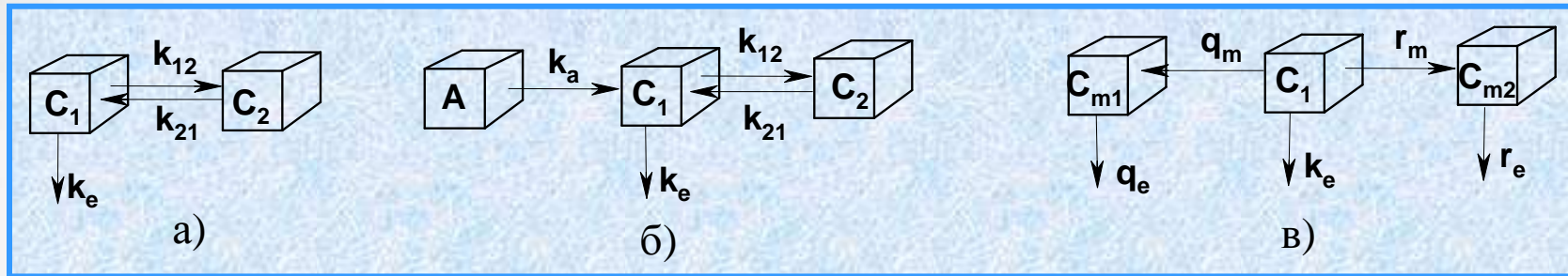


- а) внутрішньовенне введення ЛР (C – концентрація ЛР, k_e – константа швидкості елімінації ЛР);
- б) позасудинне введення ЛР (k_a – константа швидкості абсорбції ЛР з місця введення А);
- в) внутрішньовенне введення з урахуванням утворення одного метаболіту (C_1 – початкова концентрація ЛР, C_m – концентрація метаболіту, r_m – константа швидкості метаболізму, r_e – константа швидкості елімінації метаболіту)

Фармакокінетичні моделі

6

Багатокамерні кінетичні моделі (однократне введення ЛР)

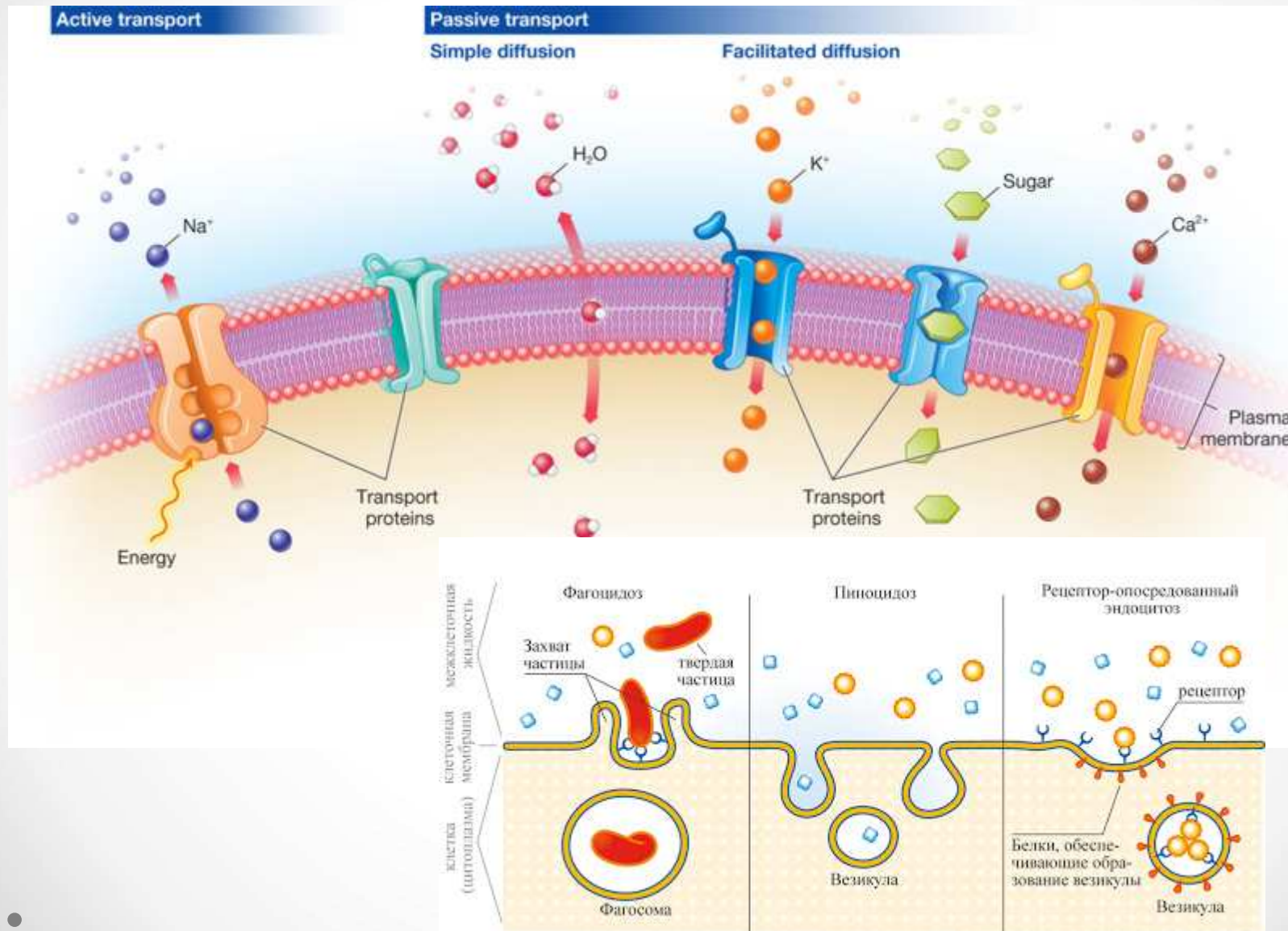


а) двокамерна модель, внутрішньовенне введення ЛР (C_1 – центральна камера (концентрація ЛР у системному кровообігу, C_2 – концентрація ЛР у периферичних тканинах, k_{12} , k_{21} – константи швидкості проникнення та елімінації ЛР у камеру C_2);

б) двокамерна модель, позасудинне введення ЛР з місця A ;

в) трикамерна модель, внутрішньовенне введення ЛР (C_1 – центральна камера, C_{m1} – концентрація першого метаболіту у плазмі, q_m , q_e – константи швидкості метаболізму та елімінації першого метаболіту, C_{m2} – концентрація другого метаболіту у плазмі, r_m , r_e – константи швидкості метаболізму та елімінації другого метаболіту)

Види трансмембранного транспорту



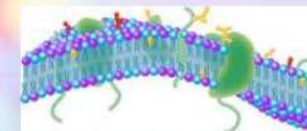
Фізико-хімічні властивості лікарських речовин і їх фармакокінетика

8

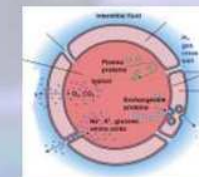


Процесс перехода ЛВ через биологические мембраны

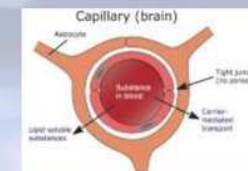
Клеточная мембрана: Проницаема для многих лекарственных молекул в зависимости от их липофильности. Небольшие поры (8 Å), проницаемые для малых молекул (алкоголь, вода).



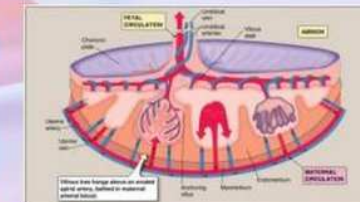
Стенка капилляра: Поры между клетками больше, чем молекул лекарств, поэтому проницаемость высокая вне зависимости от липофильности



Гематоэнцефалический барьер: Нет пор, скорость определяется липофильностью молекул



Плацентарный барьер: очень хорошо проницаем для липофильных молекул



Зв'язок між pH , константою дисоціації та ступенем іонізації:

$$pH = pK_a \pm \log(\alpha/(1-\alpha)),$$

де «+» – для кислот, «-» – для основ

$$\frac{C_1}{C_2} = \frac{1 + 10^{pH_1 - pK_a}}{1 + 10^{pH_2 - pK_a}} \quad (\text{для кислот})$$

$$\frac{C_1}{C_2} = \frac{1 + 10^{pK_a - pH_1}}{1 + 10^{pK_a - pH_2}} \quad (\text{для оснований})$$

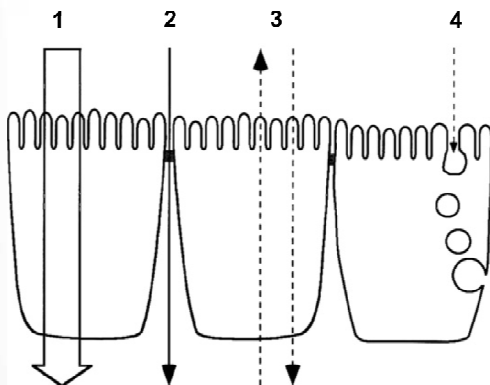
де C_1 та C_2 – концентрації з різних сторін мембрани

АБСОРБЦІЯ ЛР

На абсорбцію впливають:

- розмір молекул;
- водорозчинність / ліпофільність;
- рН середовища;
- pK_a речовини;
- швидкість проникнення через мембрану;
- форма, площа поверхні і тип кристалічної решітки (поліморфізм кристалів);
- фармацевтична форма (таблетки без покриття і покриті оболонкою, капсули, гранули, драже та ін.).

Перенос речовин крізь епітелій кишківника



- 1 – пасивний трансцелюлярний перенос; 2 – пасивний парацелюлярний перенос;
- 3 – трансцелюлярний активний транспорт; 4 – піноцитоз

Де абсорбується аспірин?



Кислотність у шлунку: рН 1-2.5

Для ацетилсаліцилової кислоти $pK_a = 3.5$

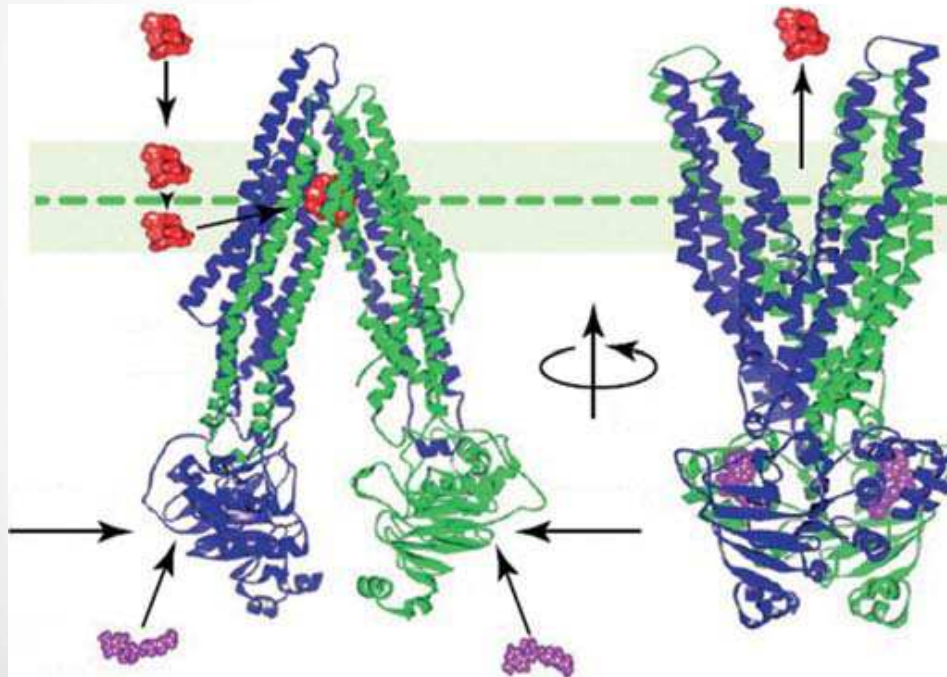
$$\text{Log}(C_f/C_{un}) = \text{pH} - pK_a = 2.0 - 3.5 = -1.5$$
$$C_f/C_{un} = 0.032$$

При рН = 2 3.2 % ЛР диссоційовано

Системи активного транспорту у кишківнику

транспортер олігопептидів PEPT1;
поліпептид В – переносник органічних аніонів;
транспортер монокарбонових кислот МСТ та ін.;
Р- глікопротеїн (Р-gp) а також АВС- транспортери
(працюють як зворотні насоси)

Схема роботи Р-gp



Субстрати Р-gp:

циклоспорин А ;
хінідин;
протираковинні антибіотики;
таксол;
вінкрисдин

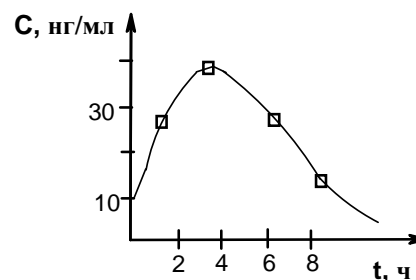
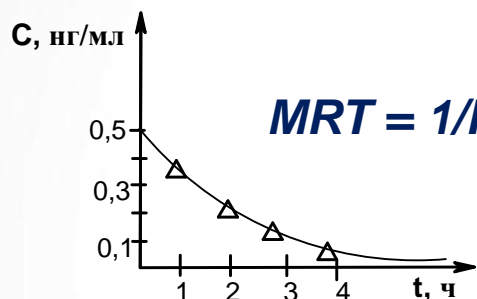
Кількісні характеристики абсорбції

Біодоступність та швидкість всмоктування

$$dC/dt = -k_e C, C = C_0 e^{-k_e t},$$

$$\ln(C_0/C) = k_e t, \ln C = \ln C_0 - k_e t$$

де C – концентрація в даний момент часу, C_0 – введена доза, k_e – константа елімінування, t – час



Залежність зміни концентрації ЛР з часом
а) внутрішньовенне введення; б) пероральне введення

AUC (area under the curve) $AUC = \int C dt$

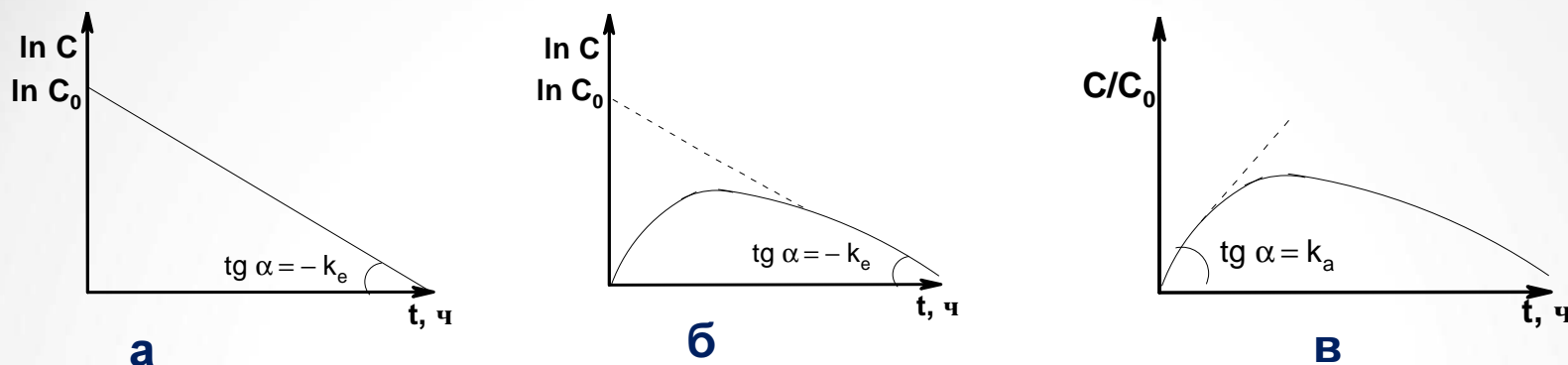
MRT (mean residence time) $MRT = AUMC / AUC$

AUMC (area under the moment curve) $AUMC = \int t C dt$

$$F_{abs} = ((AUC_{per os} / AUC_{iv})(C_{iv} / C_{per os}))100 \%,$$

$$F_{rel} = ((AUC_{per os (test)} / AUC_{per os (stand)})(C_{per os (stand)} / C_{per os (test)}))100 \%$$

Кількісні характеристики абсорбції



Зміна концентрації ЛР з часом:

а) внутрішньовенне введення; б) та в) пероральне введення

Причини неповної абсорбції:

- нестабільність речовини (гідроліз β -лактамного кільця антибіотиків пеніцилінового ряду у кислотному середовищі шлунка);
- недостатнього часу перебування на абсорбуючій поверхні кишківника;
- метаболізму під дією мікрофлори кишківника;
- метаболізму у кишківнику під дією перетравлювальних ферментів;
- первинного метаболізму в печінці;
- біофармацевтичних чинників

$$F = F_{gut} F_{int} F_{liver}$$

де F_{gut} , F_{int} , F_{liver} – частка ЛР, що потрапляє у системний кровообіг після проходження через шлунок, верхні відділи кишківника і печінку

Кількісні характеристики абсорбції

13

Відповідно до **BCS – Biopharmaceutics Classification System** усі ЛР за біодоступністю розподіляють на 4 групи:

- високорозчинні, високопроникні;
- низькорозчинні, високопроникні;
- високорозчинні, низькопроникні;
- низькорозчинні, низькопроникні

Швидкість розчинення: $dC/dt = kS(C_s - C)$,
де S – площа поверхні речовини, C_s – розчинність,
 C – концентрація у момент часу t ,
 k – коефіцієнт, пропорційний в'язкості середовища

Випробування всмоктування *in vitro*

$$P_{app} = (V_A / A(C_D - C_A)) dC_A/dt,$$

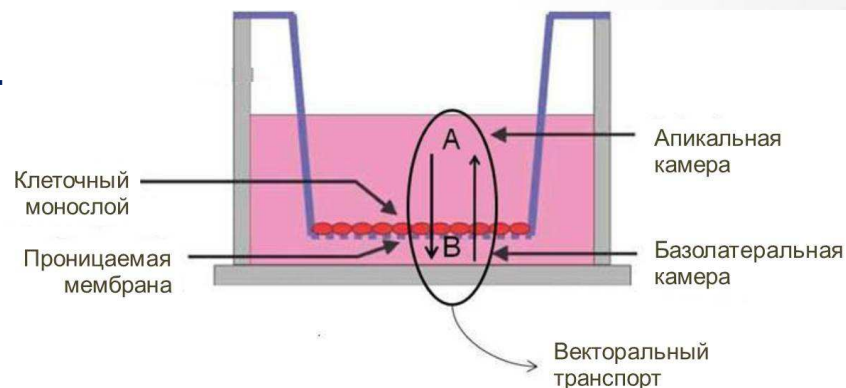
де dC_A/dt – зростання концентрації речовини в акцепторній камері через певний проміжок часу ($мг \cdot с^{-1} \cdot мл^{-1}$), A – площа поверхні мембрани ($см^2$), V_A – об'єм розчинника в акцепторній камері ($мл$), C_A – початкова концентрація ЛР в акцепторній камері ($мг/мл$) та C_D – початкова концентрація ЛР у донорній камері ($мг/мл$)

Оцінка всмоктування ЛР з використанням Caco-2-клітин

$P_{app} > 1 \times 10^{-5}$ висока

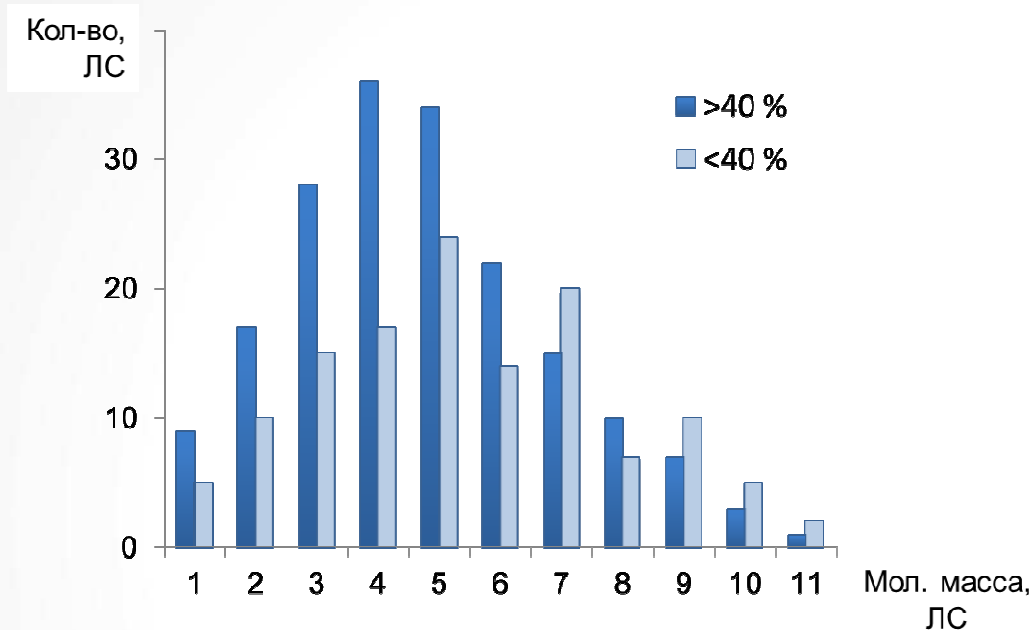
$P_{app} 10^{-6} - 10^{-5}$ помірна

$P_{app} < 1 \times 10^{-6}$ $см/с$ низька



Залежність молекулярної маси ЛР і біодоступності

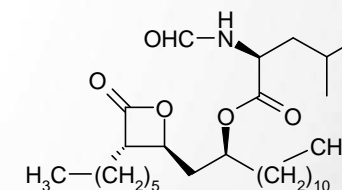
(% від введеної перорально дози ЛР)



Оксацилін (33 %)
 Анаприлін (26 %)
 Ампіцилін (62 %)
 Каптоприл (65 %)
 Вольтарен (54 %)
 Індометацин (98 %)
 Кофеїн (100 %)
 Аспірин (100 %)

1-11 – групи ЛЗ з мол. масою у відповідному інтервалі од. маси (Da)

1. 100-150	4. 250-299	7. 400-449	10. 550-599
2. 199-149	5. 300-349	8. 450-499	11. 600-6499
3. 200-249	6. 350-399	9. 500-549	



орлістат

РОЗПОДІЛ ЛР

15

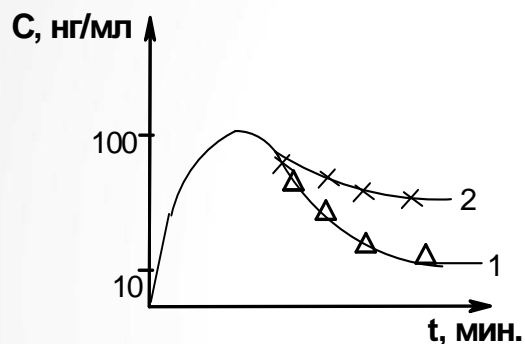
Об'єм розподілу: $V_d = C/C_0$,

де C_0 – концентрація ЛР у плазмі, C загальна кількість ЛР в організмі

$$V_d = C / (AUC \cdot \lambda_z),$$

де λ_z – тангенс кута нахилу кривої «концентрація ЛР – час» на кінцевій стадії

ВИВЕДЕННЯ ЛР З ОРГАНІЗМУ:



метаболізм;
ниркову та печінкову
екскрецію;
виведення через легені,
потовиділення, лактацію

Залежність концентрації нікотину у плазмі від часу при різних значеннях pH сечі: 1) $pH < 6.5$; 2) $pH > 7.5$

Видова специфічність печінкової екскреції речовин з різною молекулярною масою

Вид	Молекулярна маса, Да
Щури	325
Собаки	325
Мурчаки	400
Кролики	475
Примати	500
Людина	500

Ниркова екскреція:

$$V_{RE} = V_{filtr} + V_{secr} - V_{reabs}$$

Кліренс

$$CL = CL_{ren} + CL_{bil} + CL_m$$

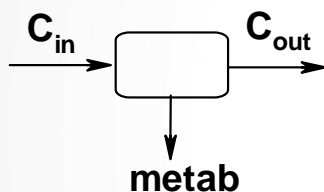
$$CL_{ren} = U_t / AUC_t$$

де U_t – кількість речовини, що виводиться нирками в незмінному вигляді в одиницю часу t ,
 AUC_t – площа під кривою залежності концентрації у крові або плазмі за той же проміжок часу

$$f_e = (CL_{ren} / CL) 100 \%$$

кількість ЛР, що незмінною виводиться з сечею

Екстракційне співвідношення



$$ER = (C_{in} - C_{out}) / C_{in}$$

$$C_{out} \sim C_{in}, ER \sim 0$$

де C_{in} – концентрація ЛР в артеріальній крові,
 C_{out} – концентрація ЛР у венозній крові

$$C_{out} = 0, ER = 1$$

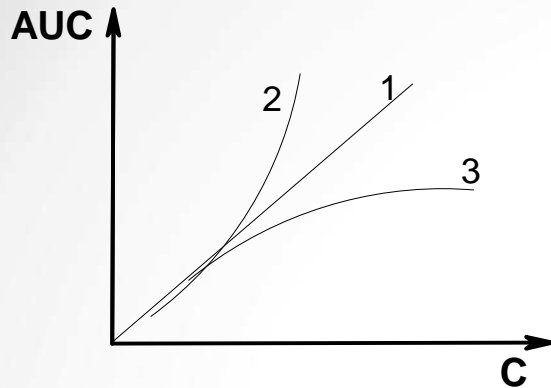
$$F = 1 - ER, \text{ або } F \% = 100 \% - ER \%$$

де F – частка ЛР, що надходить у системний кровообіг після першого проходження через печінку

$$CL = dQ/dt ER, \text{ де } dQ/dt \text{ швидкість кровотоку}$$

$$CL = C / AUC \quad k_e = CL / V_d \quad CL = k_e / C$$

Види кінетичних кривих



1 – лінійна залежність *AUC* від концентрації ЛР;
2 – виділення з насиченням, **3** – всмоктування з насиченням при пероральному введенні або зв'язування з білками плазми з насиченням при внутрішньовенному введенні

Період напіввиведення

$$\ln(C_0/2) = \ln C_0 - k_e t_{1/2};$$

$$k_e = \ln 2 / t_{1/2} = 0,693 / t_{1/2};$$

$$t_{1/2} = 0,693 V_d / CL$$

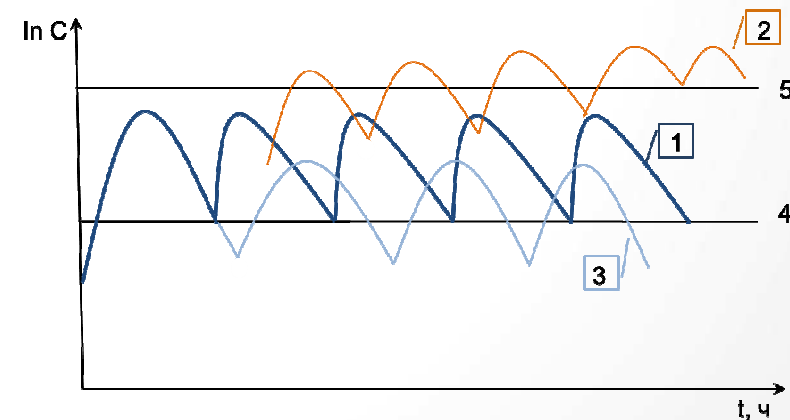
17

Екстраполяція експериментальних показників на людину

$$Par = k (\text{маса тіла})^x$$

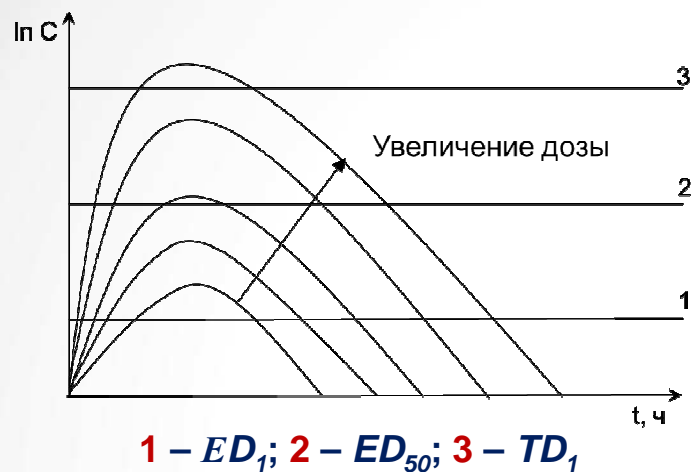
$x = 1$ для V_d , для CL $x = 0.75$, $t_{1/2}$ $x = 0.25$

Зміна концентрації ЛР в системному кровообігу



1 – оптимальна зміна; **2** – кумуляція ЛР; **3** – введення в низькій дозі або рідкісне введення; **4** – мінімальна терапевтична концентрація EC_1 ; **5** – мінімальна токсична концентрація TC_1

Залежність «концентрація ЛР – час» при поступовому підвищенні доз

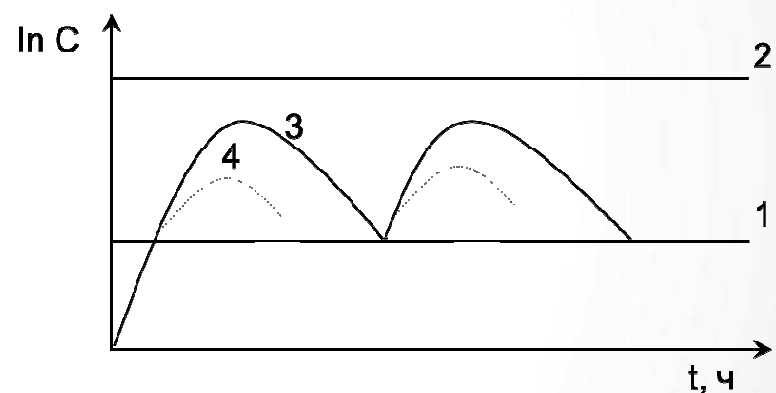


$$\Delta t = t_{1/2}$$

$$\Delta t = 2^m t_{1/2}$$

$$1-2 t_{1/2} \leq \Delta t \leq 3-4 t_{1/2}$$

Залежність «концентрація ЛР – час» при повторному введенні ЛР через певний проміжок часу



1 – ED_{1} ; 2 – TD_{1} ; 3 – дворазове введення;
4 – чотириразове введення

ФАРМАКОКІНЕТИКА ОКРЕМИХ ГРУП ЛЗ

19

Фармакокінетичні показники окремих антидіабетичних засобів

Препарат	f_u^* , %	CL , мл/хв	V_d , л	$t_{1/2}$, год	Виведення
Глімепірид	0.6	48	9	5-8	2 метаб., 1 активн., 40-50 % екскретується нирками
Гліпізид	2.0	50	10-12	1-4	неактивн. метаб., 65-70 % екскретується нирками
Глібенкламід	< 3	101	8	2-5, при ІНЗЦД (8-13)	2 метаб, 1 активн., 25-50 % екскретується нирками
Гліклазид	3-15	13	15	8-21	2 метаб, неактивн. 60-70 % екскретується нирками

* f_u , % – кількість речовини, не зв'язаної з білками плазми

Глімепірид: 1 мг $V_d = 8.8$ л, $CL = 48$ мл/хв ;

в дозі 2-8 мг $t_{1/2} = 5.2-7.2$ год, 4-8 мг $t_{1/2} = 7.8-8.8$ год

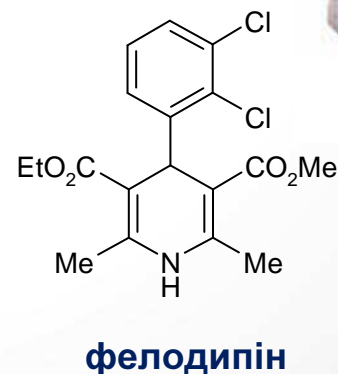
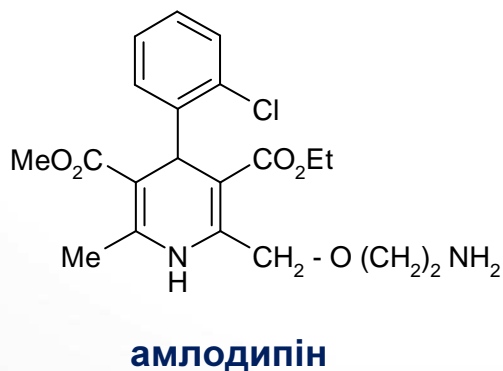
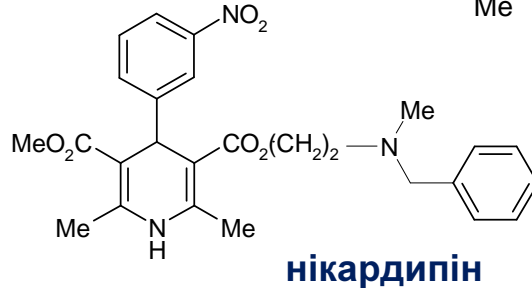
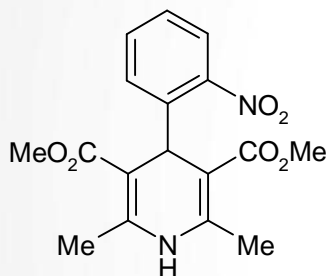
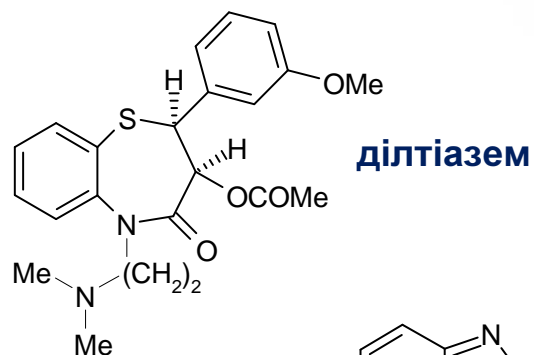
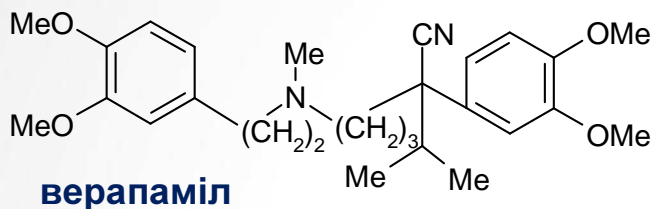
Розчинність 0.03 мг/л при рН=1.2 та 7.4 мг/л при рН=7.4

P (октанол/вода) = 100 або $lgP = 2$ при рН = 7.0, $pK_a = 6.2$

ФАРМАКОКІНЕТИКА ОКРЕМИХ ГРУП ЛЗ

20

Антагоністи Ca²⁺-каналів



Фармакокінетичні параметри окремих антагоністів Ca²⁺-каналів

21

Препарат	<i>F</i> , %	<i>f_u</i> , %	<i>T C_{max}</i> у плазмі, год	<i>CL</i> , мл/хв	<i>V_d</i> , л	<i>t_{1/2}</i> , год	Виведення
Верапаміл	20-35 ¹⁾	10	1-2	17	1.8-6.8	2.8-7.4 ²⁾ ; 4.5-12 ³⁾	2 активн. метаболіта; 70 % екскр. нирками і 16 % з жовчю
Ділтіазем	45-50 ¹⁾	15-30	2-3	11.5-21	5.3	3-9	1 активн. метаболіт; 35 % екскр. нирками і 65 % з жовчю
Ніфедипін	65-70 ¹⁾	2-8	0.5-5	8.4	1.0	2-4	3 неактивн. метаболіта; 80 % екскр. нирками і 15 % з жовчю
Нікардипін	7-30 ¹⁾	0.5-2	1	-	-	4-5	Метаболізується з насиченням Φ систем печінки
Ісрадипін	15-24 ¹⁾	5	2	-	283	8.4	метаболіти неактивн.; 65 % екскр. нирками і 30 % з жовчю
Нітрендипін	60-70	2	2	21	3.8	7-8	4 неактивн. метаболіта; 20 % екскр. нирками і 60 % з жовчю
Амлодипін	60-65	2-3	6-12	7.0	21.4	35-50	неактивн. метаболіти; екскр. нирками і з жовчю
Фелодипін	15-25 ¹⁾	1	-	11.8	9.7	2.5-14	7 неактивн. метаболітів

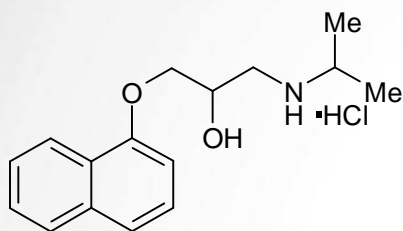
1) Зазнає досистемного метаболізму

2) При одноразовому введенні.

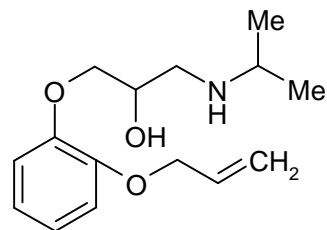
3) При хронічному введенні.

ФАРМАКОКІНЕТИКА ОКРЕМИХ ГРУП ЛЗ

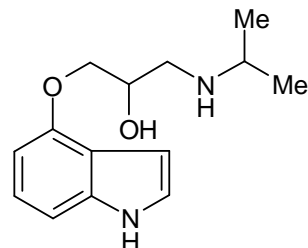
β-адреноблокатори



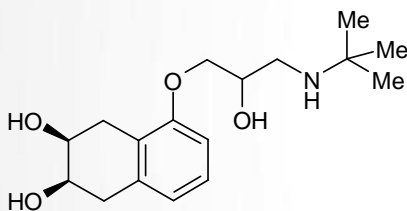
пропронолол



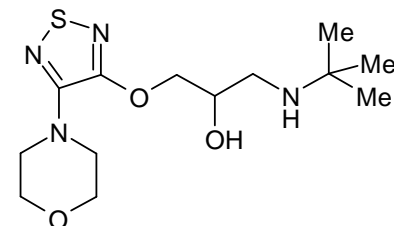
окспренолол



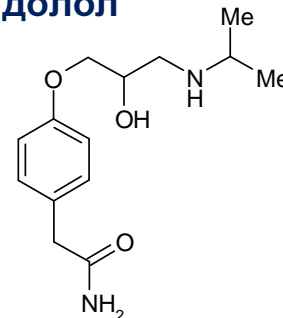
піндолол



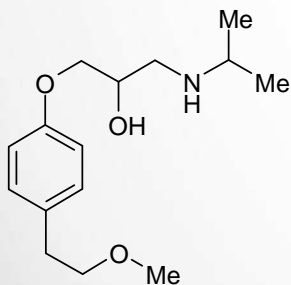
надолол



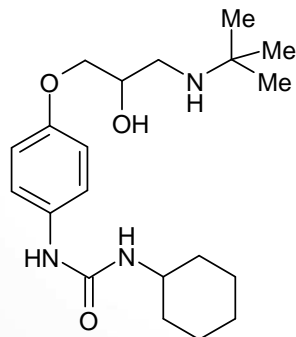
ТИМОЛОЛ



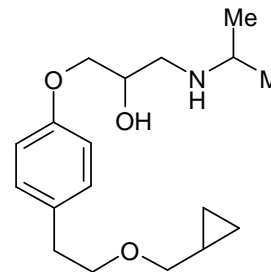
атенолол



метопролол



талінолол



бетаксоллол



Фармакокінетичні параметри окремих β -адреноблокаторів

23

Препарат	$F, \%$	$f_u, \%$	$T C_{max} U$ плазмі, год	$CL,$ л/хв	$V_d, л$	$t_{1/2}, год$	Виведення
Пропранолол	20-50 ¹⁾ -	4-10	1-1.5	1.2	4	2-5	20 активн. метаболітів екскр. нирками ; <1 % в незмін. вигляді
Оксспренолол	24-60 ¹⁾	20	-	-	-	1-4	невелика кількість метаболітів екскрет. з жовчю
Піндолол	90	30-50	-	-	-	2.5-4	метаболіти неактивні; 35-50 % екскрет. нирками у незмін. вигляді
Надолол	>30	70-80	1-4	-	-	10-24	20 % екскрет. нирками , 70 % екскрет. жовчю; утворює стійкі спол. з жовчними кислотами
Тимолол	50 ¹⁾	90	1-2	-	-	2-4	20 % незмін. вигляді та 45 % метаболітів екскрет. почками
Атенолол	50-60	85-95	-	-	-	6-9	85-90 % екскрет. нирками у незмін. вигляді
Метопролол	50 ¹⁾	88-90	-	-	-	3-7	утворює багато метаболітів, екскрет. нирками
Бетаксоллол	80		-	-	-	14-22	

¹⁾Зазнає досистемного метаболізму

ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ДОЗВОЛЯЮТЬ:

- **встановити режим прийому препарату для того, щоб виключити або мінімізувати негативні побічні ефекти;**
- **оптимізувати дози ЛЗ, які відповідають особливостям захворювання або віковим групам;**
- **розробити рекомендації щодо небажаної взаємодії з іншими препаратами;**
- **створювати нові ЛЗ шляхом покращання фармакокінетичних показників вже відомих препаратів;**
- **виявити речовини, що піддаються метаболічним перетворенням до досягнення біологічної мішені**