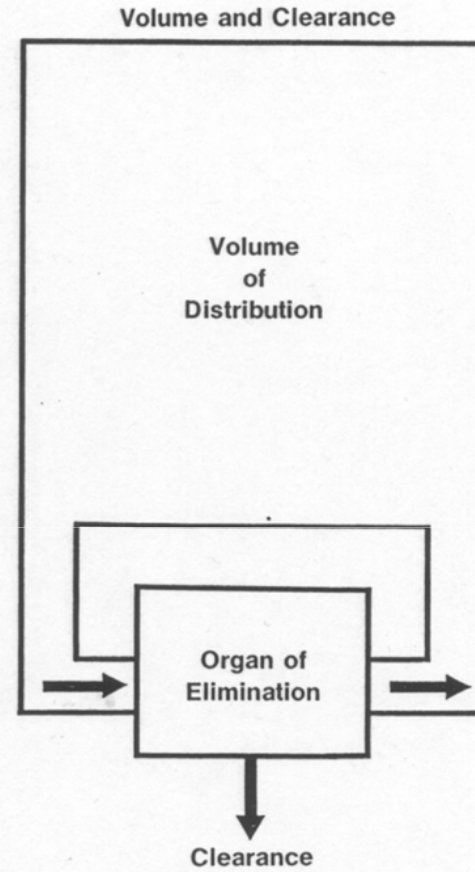
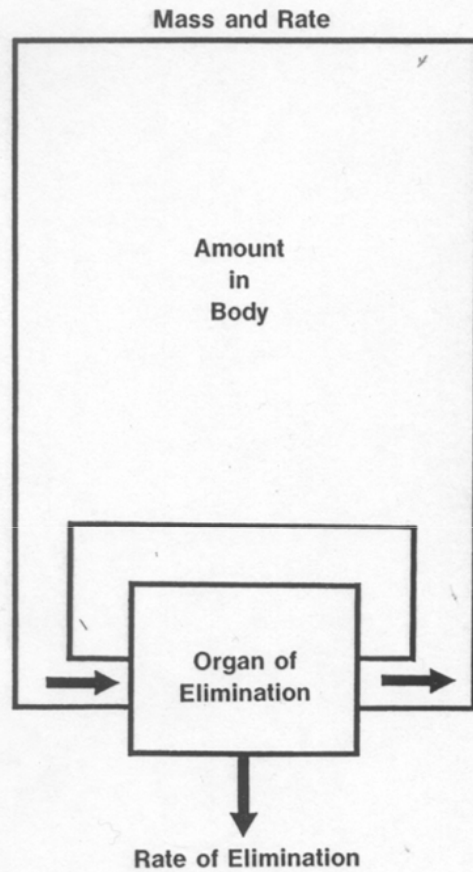


Izločanje zdravilnih učinkovin iz telesa: kinetični vidiki

Biofarmacija s farmakokinetiko

Aleš Mrhar



$$\text{Fractional Rate of Elimination} = \frac{\text{Rate of Elimination}}{\text{Amount in Body}} = \frac{\text{Clearance}}{\text{Volume of Distribution}}$$

The fractional rate of elimination of a drug can be thought of either as the fraction of the total amount in the body that is eliminated per unit time (left), or as the fraction of the total volume from which the drug is cleared per unit time (right).

Izločanje učinkovin

Izraženo s

- hitrostjo in maso, $dX/dt = k_e U$
- očistkom in volumnom, $Cl = k_e V$
- Hitrost eliminacije je količina učinkovine ki se eliminira iz telesa na enoto časa (mg/h) preko določenega organa, U je količina v telesu
- Očistek je volumen tekočine, iz katerega se izloči učinkovina na enoto časa (L/h) preko določenega organa, V je volumen telesa

Izločanje učinkovin

- $dX/dt = k_e U$, izločanje splošno
- $dU_E/dt = k_e U_P$, izločanje z urinom, blatom, znojem, izdihanim zrakom, skozi kožo, presnovo....
- $dU_{EU}/dt = k_{eu} U_P$, izločanje z urinom
 dU_{EU}/dt , hitrost izločanja v urin
- $dU_P/dt = - k_e U_P$
 dU_P/dt , hitrost izločanja iz plazme z urinom, blatom, znojem, izdihanim zrakom, skozi kožo, presnovo....

Povezava med enačbama

$$\mathbf{dX / dt = k_e U, \quad U = V C}$$

$$Cl = dX / dt / C$$

$$Cl = k_e U / C = k_e V C / C = k_e V$$

$$\mathbf{dX / dt = Cl C}$$

U je količina v telesu (plazmi)

C je koncentracija v telesu (plazmi)

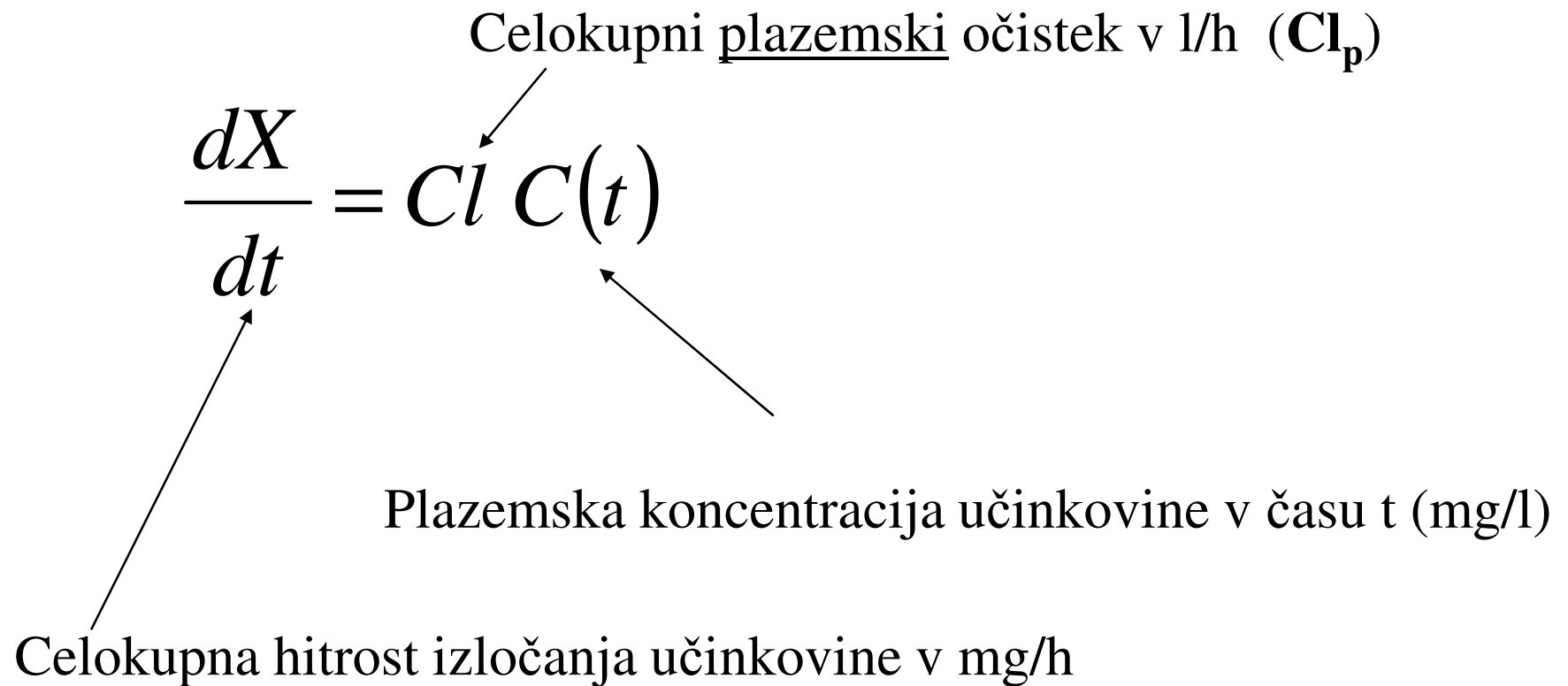
Osnovna farmakokinetična enačba

$$\frac{dX}{dt} = Cl \cdot C(t)$$

Celokupni plazemski očistek v l/h (Cl_p)

Celokupna hitrost izločanja učinkovine v mg/h

Plazemska koncentracija učinkovine v času t (mg/l)



$\frac{dX}{dt}$ Hitrost izločanja skozi ledvica Cl_R Renalni očistek

$\frac{dX}{dt}$ Hitrost izločanja skozi jetra Cl_H Hepatični očistek

.....

$$Cl_P = Cl_R + Cl_H$$

$$\frac{dX}{dt} = Cl_P C(t)$$

Površina pod krivuljo, ki prikazuje odvisnost plazemske koncentracije od časa, AUC

$$\int_0^{\infty} dX = X_0 = Cl_P \int_0^{\infty} C(t) dt$$

celotna količina učinkovine, ki se je iz centralnega krvnega obtoka izločila iz telesa

$$Cl_P = \frac{X_0}{AUC}$$

$$X_0 = D_{iv} = FD_{po}$$

Intravenski odmerek

$$Cl_P = \frac{D_{iv}}{AUC_{iv}}$$

Neintravenski odmerek

$$Cl_P = \frac{F D_{po}}{AUC_{po}}$$

Biološka uporabnost

Obseg absorpcije

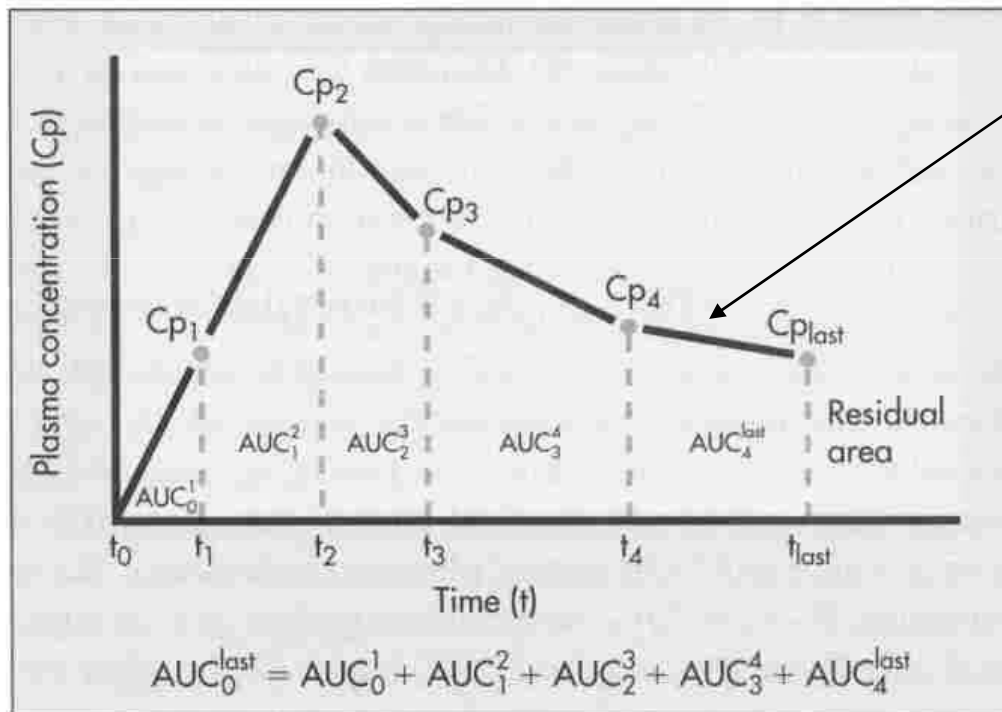
Delež odmerka ki pride v
centralni krvni obtok

$$0 \leq F \leq 1$$

Predsistemski metabolizem, nepopolna absorpcija, razgradnja učinkovine na mestu aplikacije

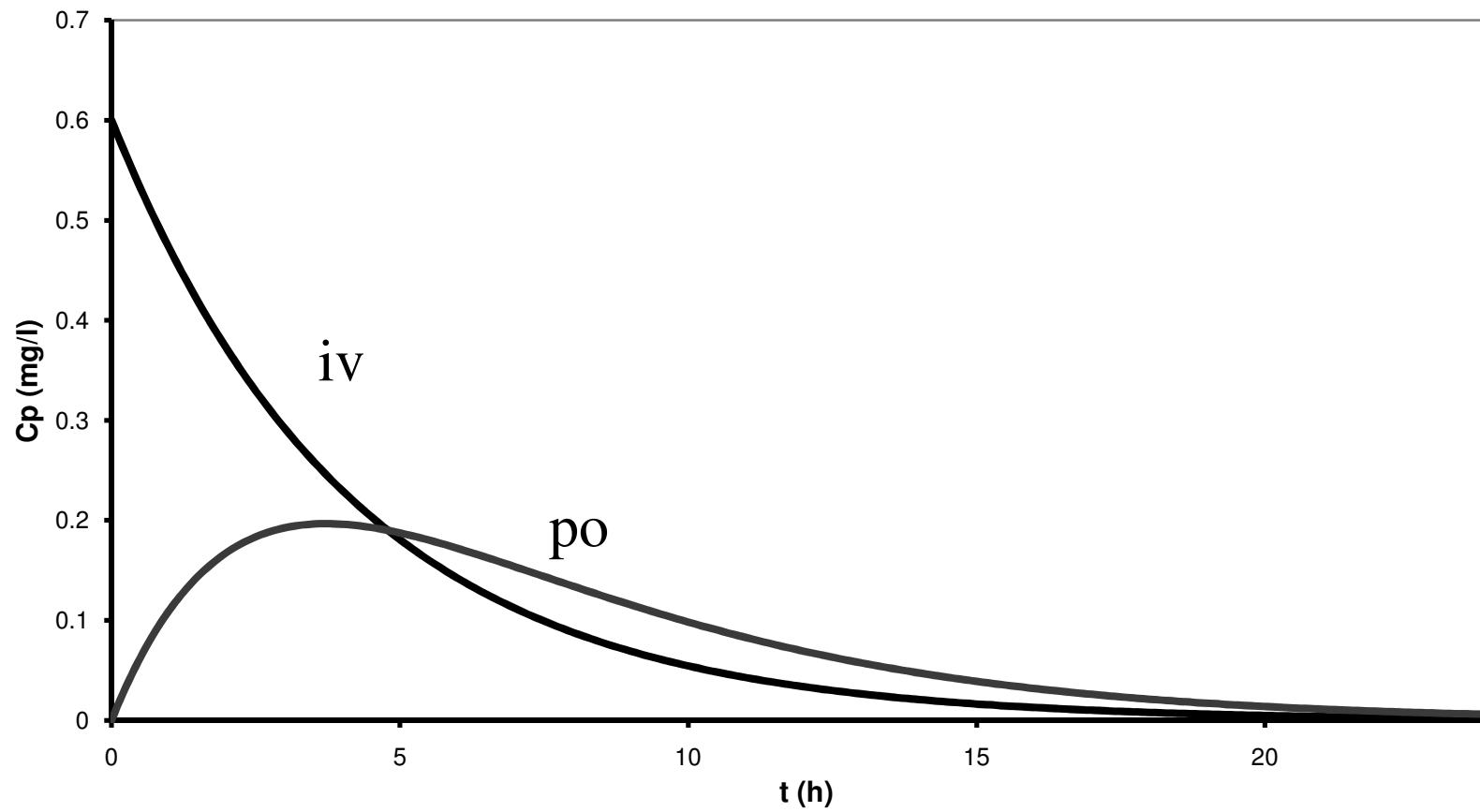
Določanje AUC

β naklon terminalnega dela krivulje



$$AUC_1^2 = \frac{Cp_1 + Cp_2}{2} (t_2 - t_1)$$

$$AUC_0^\infty = AUC_0^{\text{last}} + \frac{Cp_{\text{last}}}{\beta}$$

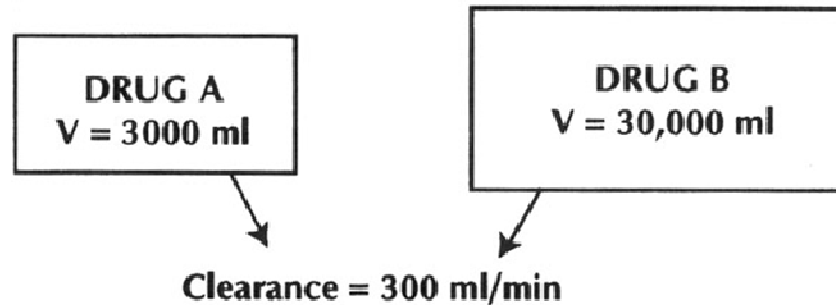


Očistek

- Primarni farmakokinetični parameter
- Določa hitrost izločanja snovi iz telesa.
- Predstavlja volumen telesne tekočine, ki se v časovni enoti očisti snovi (L/h, mL/min).
- Odvisen samo od biološkega sistema
- Neodvisen od volumna porazdelitve, odmerka, intervala odmerjanja in načina dajanja zdravila, pri posamezniku je običajno konstanten, pri bolezenskih stanjih se spreminja.
- $Cl = dU_E/dt/C_p = k_e V_d = (F)D/AUC$

Očistek (Cl)

Biološka razpolovna doba, volumen porazdelitve



- (A) 10% of volume cleared of drug each minute.
- (B) 1% of volume cleared of drug each minute.

Relationship between distribution volume, clearance, and elimination rate.

Influence of Distribution Volume on Drug Half-Life

Cl_p	Drug Half-Life in Plasma (h)		
	$V = 5 L$	$V = 25 L$	$V = 100 L$
50 mL/min (reabsorption)	1.2	5.8	23.1
130 mg/min (filtration)	0.4	2.2	8.9
650 mL/min (secretion)	0.09	0.44	1.8

Note: Cl_p denotes plasma clearance.

Klinični pomen

Od očistka je odvisen vzdrževalni odmerek v stacionarnem stanju.

$$D_m [\text{mg/h}] = C_{ss} [\text{mg/l}] Cl [\text{l/h}]$$

Vzdrževalni odmerek



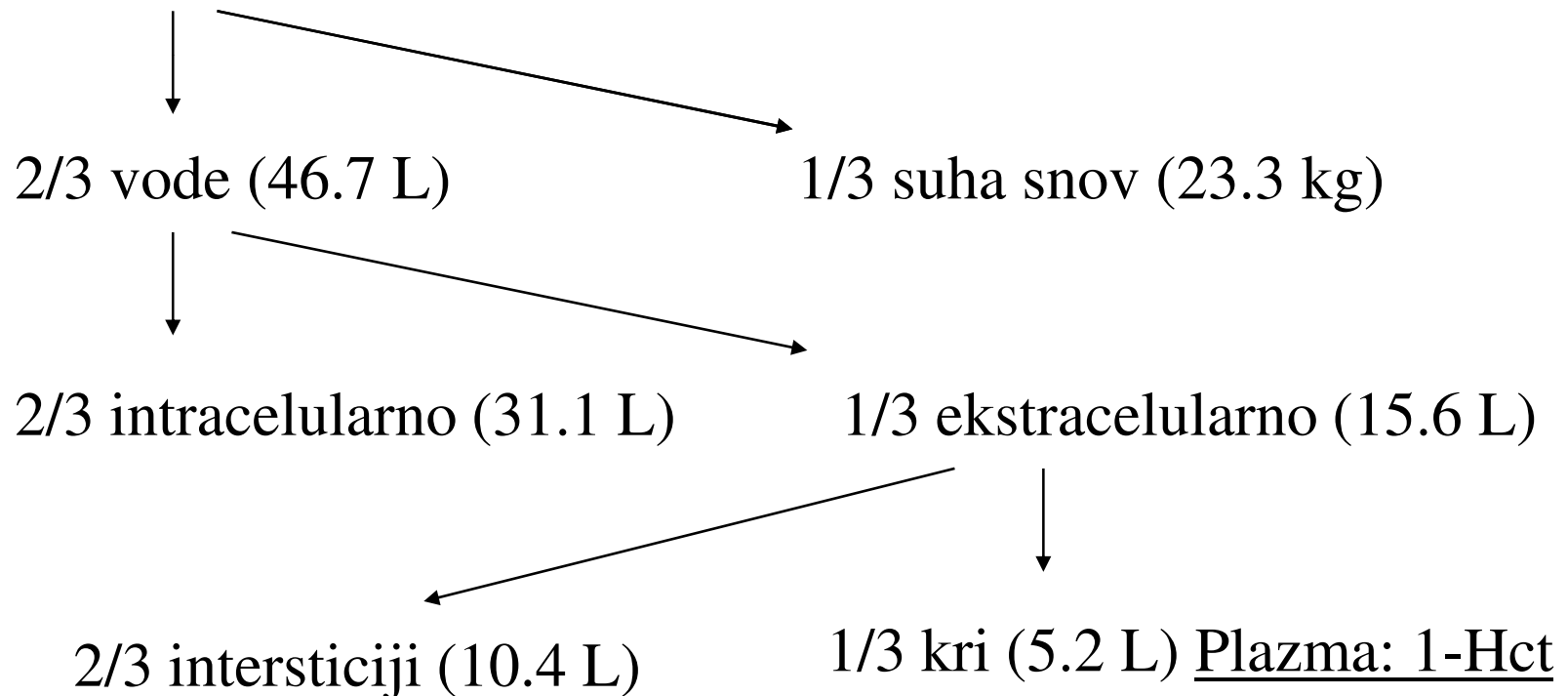
Željena koncentracija v stacionarnem stanju



Telesne tekočine

Pravilo tretjin

Človek (70 kg)



Volumen porazdelitve

- Primarni farmakokinetični parameter
- Kvantitativen opis porazdelitve učinkovine v telesu; da informacijo o obsegu porazdeljevanja učinkovine v tkiva
- Opis odnosa med količino učinkovine v telesu in njeno koncentracijo v krvi (navidezni volumen porazdelitve)
- Neodvisen od očistka, odmerka, intervala odmerjanja in načina dajanja zdravila, pri posamezniku je običajno konstanten, pri bolezenskih stanjih se spreminja.
- $V_d = D/C_p$
 - Gentamicin (ECF) 0,25 L/kg
 - Fenazon (TBW) 0,6 L/kg
 - Ciprofloksacin 2,5 L/kg
 - (kopiči se v tkivih, kjer dosega višje koncentracije kot v krvi)
 - Azitromicin 31,0 L/kg
 - (kopiči se v fagocitih, ki ga prenesejo na mesto okužbe, zato so njegove koncentracije v vnetih tkivih nekajkrat večje kot v zdravih)

Klinični pomen

V nekaterih situacijah želimo takoj doseči želeno koncentracijo učinkovine v plazmi.

$$D_i [\text{mg}] = C [\text{mg/l}] V_d [\text{l}]$$

Začetni odmerek



The diagram consists of two arrows pointing upwards from text labels to variables in the equation above. One arrow points from 'Začetni odmerek' to D_i , and the other points from 'Željena koncentracija' to C .

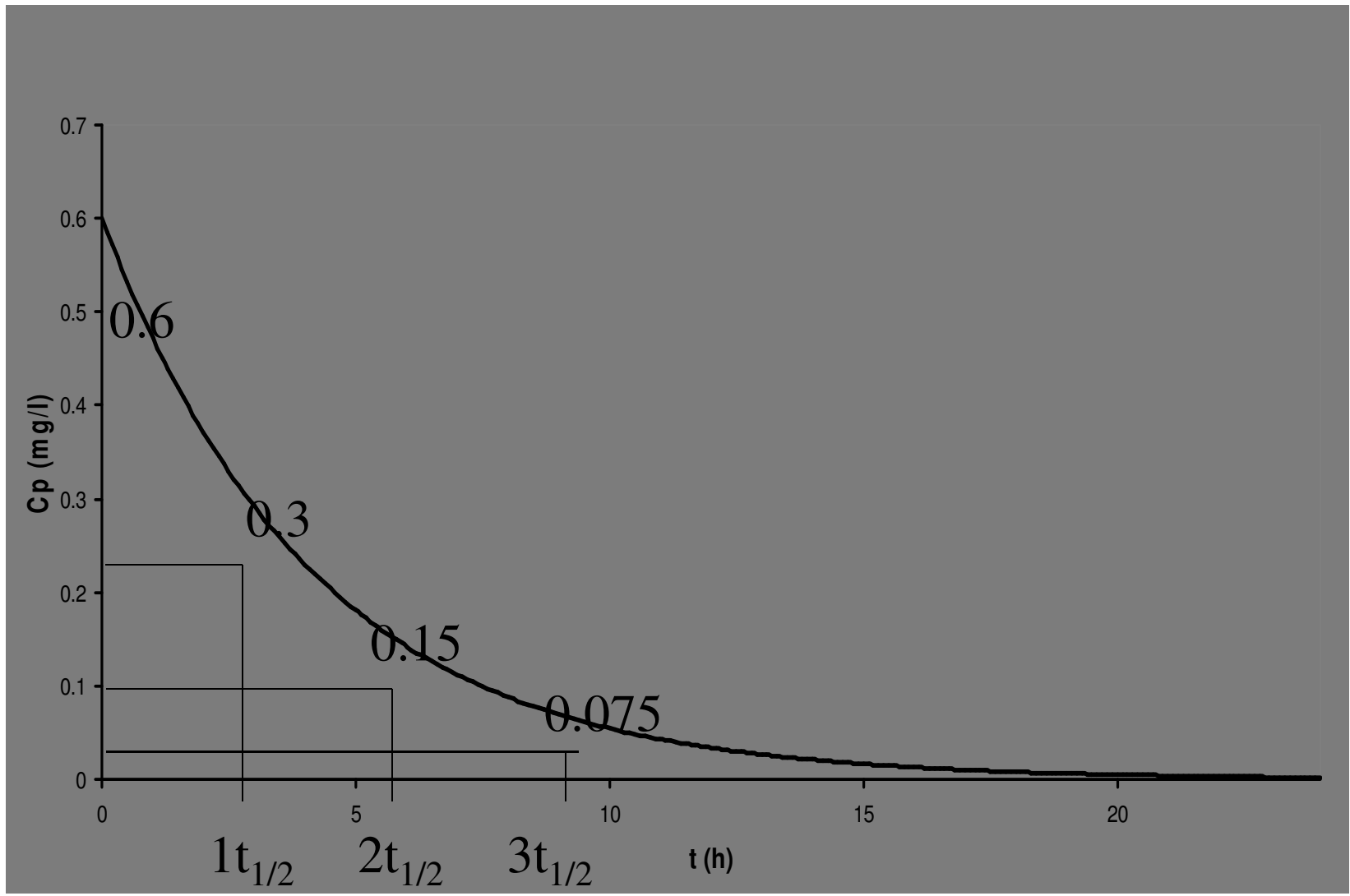
Željena koncentracija

Hitrostna konstanta izločanja in biološka razpolovna doba

- Kompleksna funkcija očiščanja in volumna porazdelitve
- Od $t_{1/2}$ je odvisno v kakšnem času se bo učinkovina izločila iz telesa; *po cca 5 $t_{1/2}$ je koncentracija v plazmi blizu 0*
- Od $t_{1/2}$ je odvisno kdaj nastopi stacionarno stanje; *po cca 5 $t_{1/2}$ je koncentracija v plazmi blizu 95% C_{ss}*

- $Cl = k_e V_d$ $t_{1/2} = \ln 2 / k_e$ $t_{1/2} = \ln 2 V_d / Cl$

- Gentamicin $t_{1/2} = 2 \text{ h}, k_e = 0,347 \text{ h}^{-1}$
- Ciprofloksacin $t_{1/2} = 3 \text{ h}, k_e = 0,213 \text{ h}^{-1}$
- Azitromicin $t_{1/2} = 70 \text{ h}, k_e = 0,010 \text{ h}^{-1}$



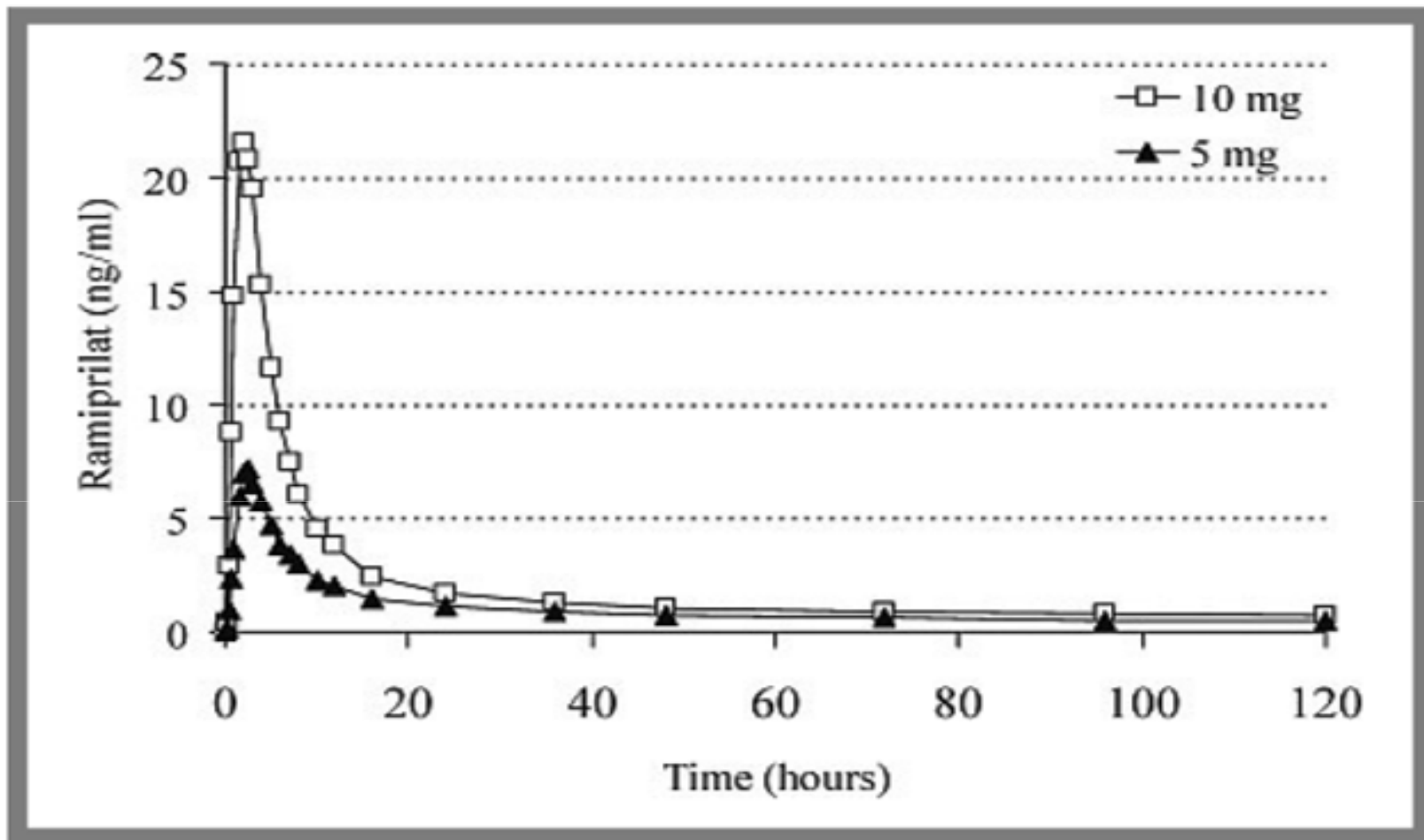


Fig. 1: Overlaid mean plasma concentration-time profile of ramiprilat (ng/ml) measured in 32 subjects after oral administration of ramipril 5 and 10 mg tablets.

Table 1: Half-lives of ramiprilat obtained by various authors, LLOQ and time-course of blood sampling.

Reference	LLOQ (ng/ml)	Time course of blood sampling (h)	Dose (mg)	$t_{1/2}$ (h)	Bioassay
Lu <i>et al.</i> [13]	0.25	72	10	19.81	LC-MS-MS
Mendes <i>et al.</i> [14]	1.0	36	5	36.59	LC-MS-MS
Marzo [unpublished data]	0.1	120	10	100	LC-MS-MS
	1.0 ^a	48		38	
	2.0 ^a	16		7	
	3.0 ^a	12		4	
	5.0 ^a	8		3	
Thuillez <i>et al.</i> [10]	0.05	48	10	49.3	Enzymatic
Witte <i>et al.</i> [11]	0.05	72	10	113	Enzymatic
Eckert <i>et al.</i> [15]	–	520 (data from urine)	10	127	Radioactivity
Gilchrist <i>et al.</i> [12]	0.05	48	20	23.45	Enzymatic

^a Simulated data.

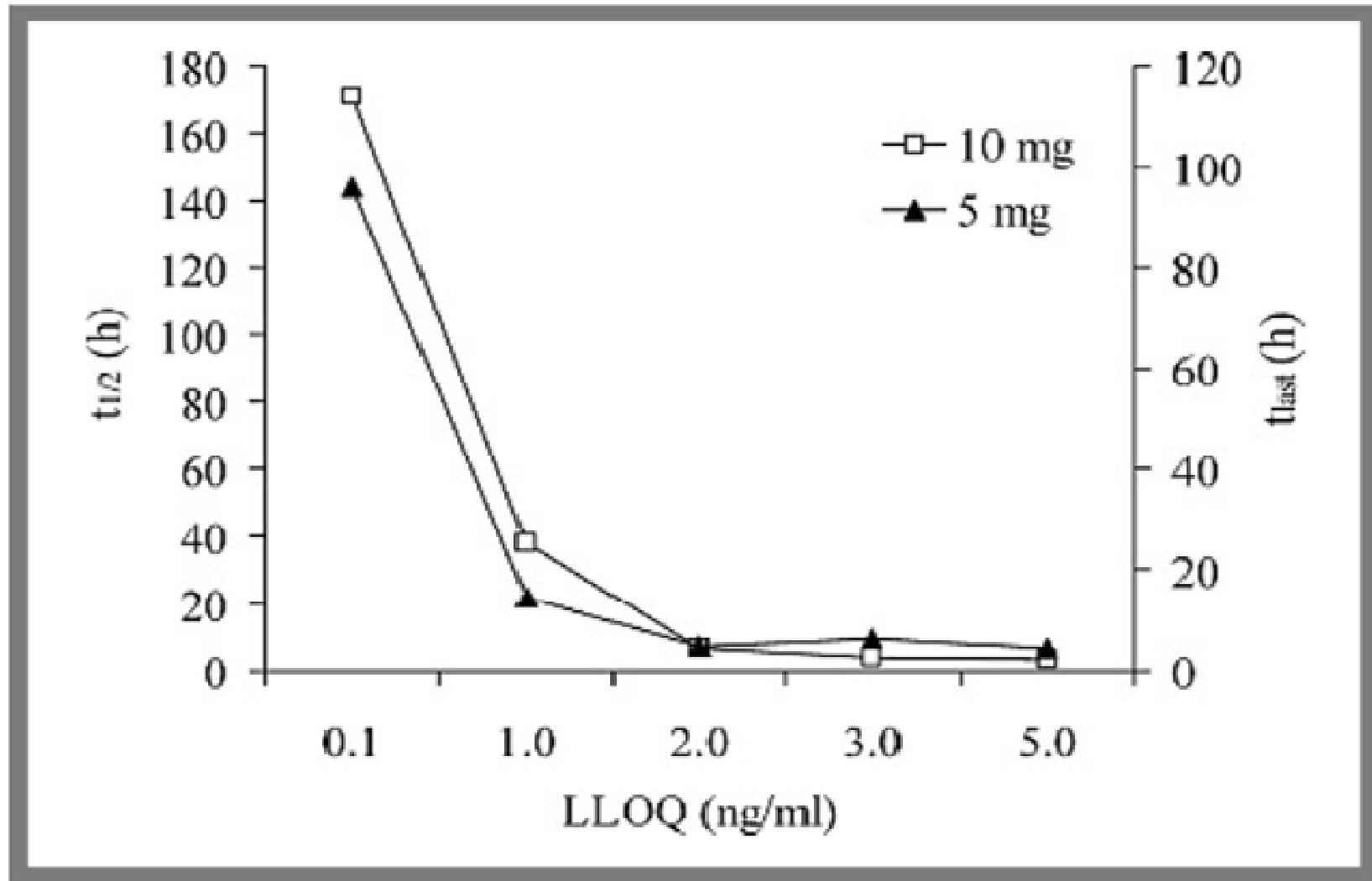


Fig. 2: Relationship between LLOQ, $t_{1/2}$ and t_{last} of plasma concentrations of ramiprilat after oral administration of ramipril 5 and 10 mg tablets to healthy volunteers.

Cl učinkovine z nelinearno eliminacijo

- ↑ kon. uč., metabolizem in/ali renalna sekrecija ⇒ nelinearna eliminacija
- Cl uč. opišemo z Michaelis-Mentenovo kinetiko

$$Cl \neq k_{el}V_D \quad \Rightarrow \quad Cl = \frac{V_{\max}}{K_m + C}$$

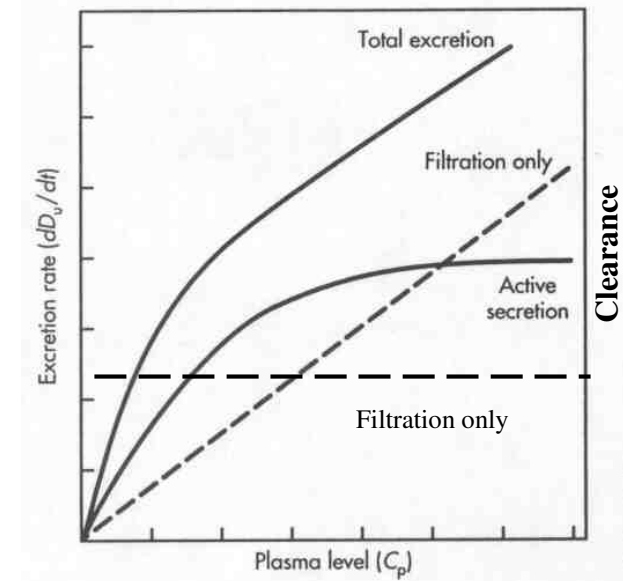
$$\text{Hitrost eliminacije} = \frac{V_{\max} C}{K_m + C}$$

- $C \gg K_m \rightarrow$ hitrost el. 0. reda

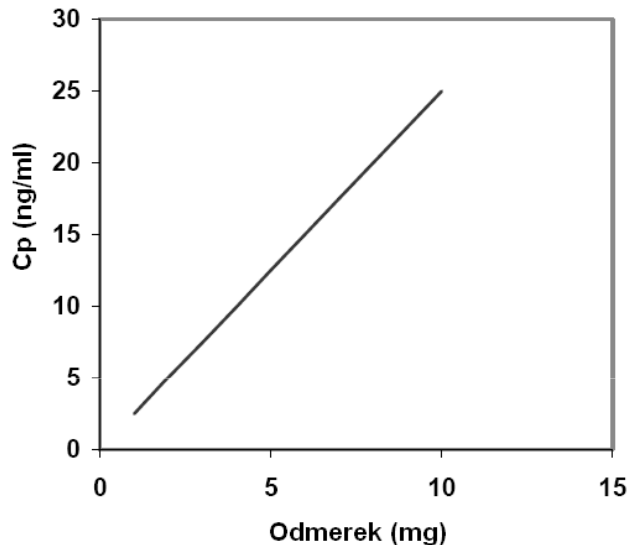
$$\text{Hitrost eliminacije} \approx V_{\max}$$

- $C \ll K_m \rightarrow$ hitrost el. 1. reda

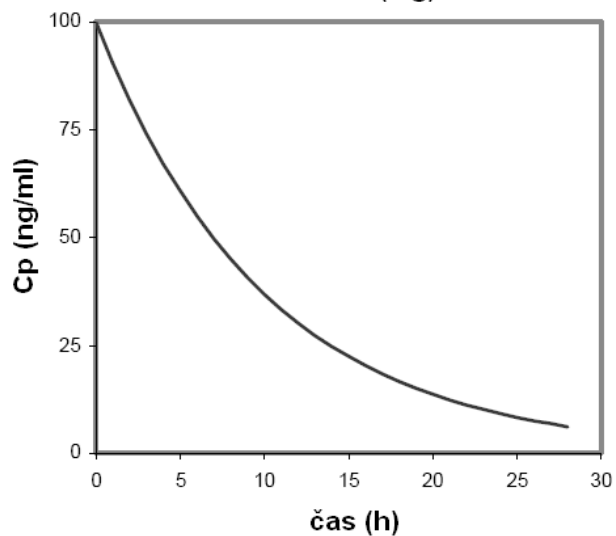
$$\text{Hitrost eliminacije} \approx \frac{V_{\max} C}{K_m} = K' C$$



Linearna farmakokinetika

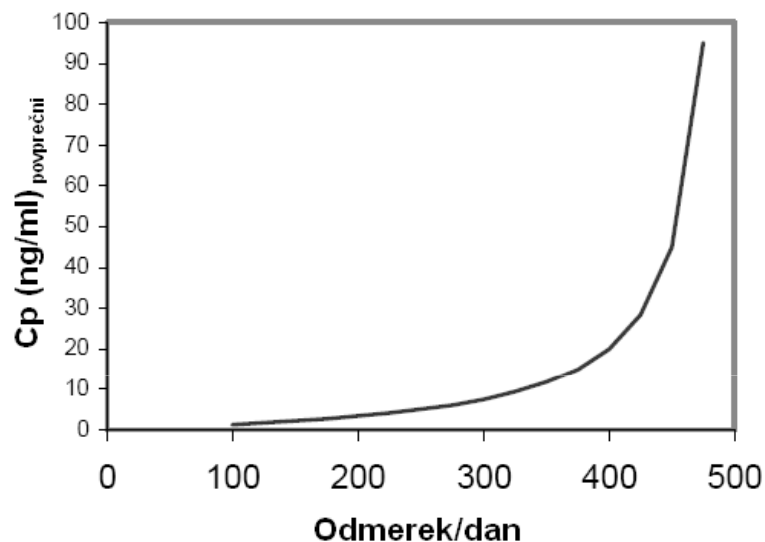


- krvna koncentracija je **PROPORCIONALNA** odmerku

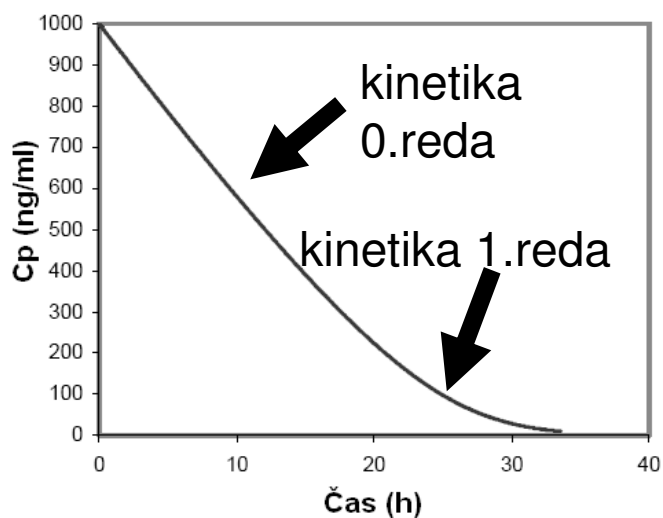


- hitrost izločanja je **PROPORCIONALNA** koncentraciji

Nelinearna farmakokinetika



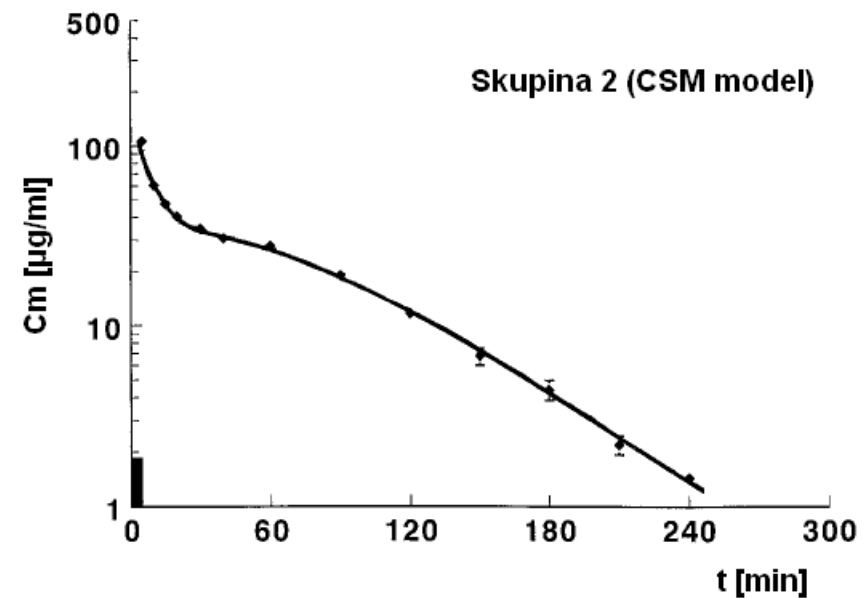
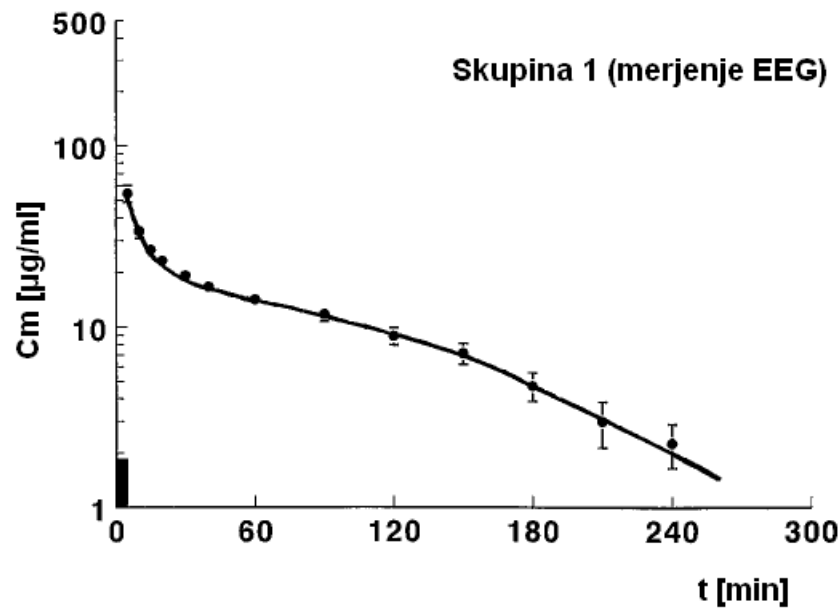
- krvna koncentracija NI PROPORCIONALNA odmerku

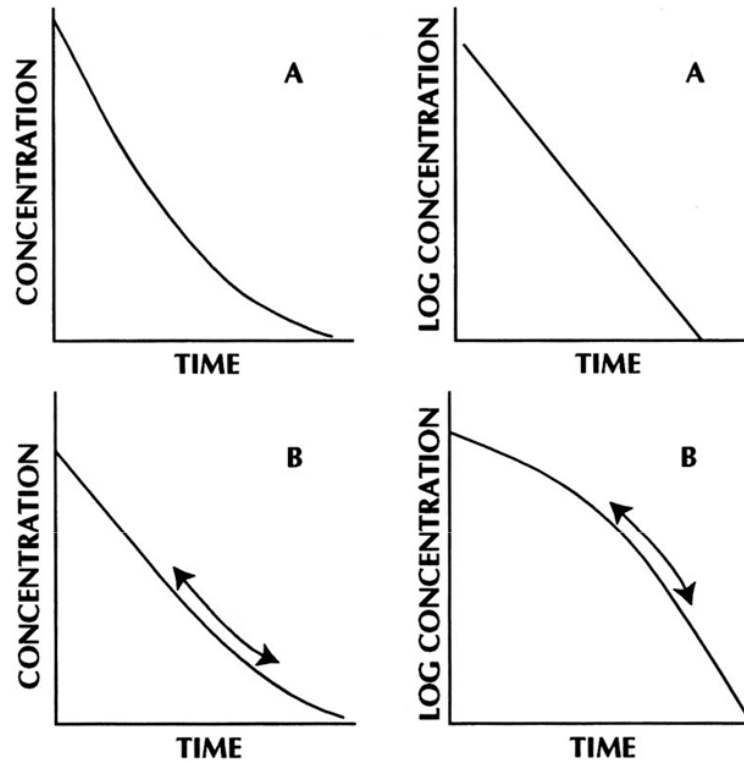


- hitrost izločanja NI PROPORCIONALNA koncentraciji \Rightarrow Michaelis-Mentenova encimska kinetika

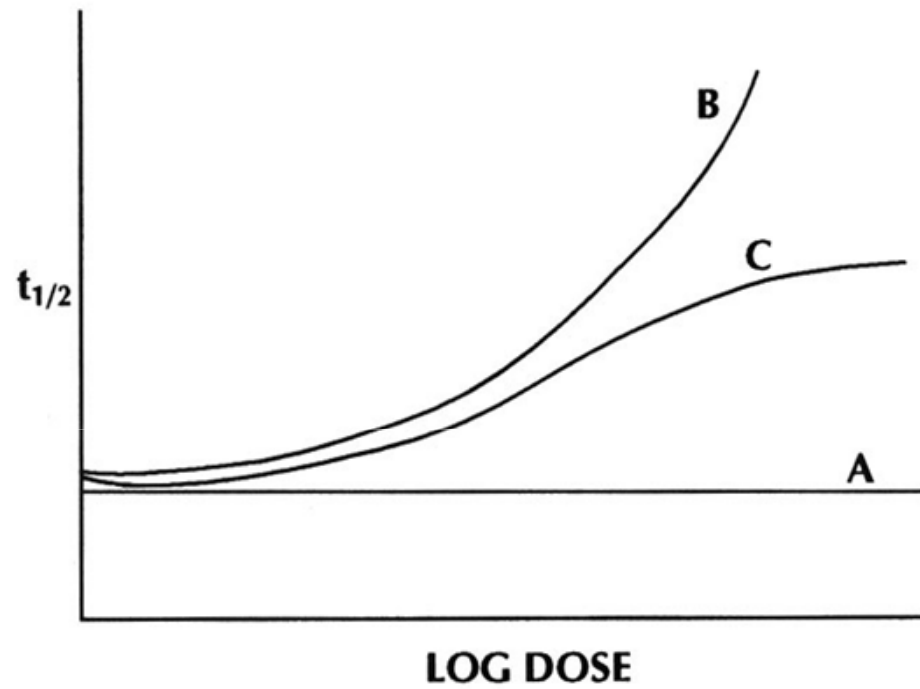
Odvisnost koncentracije fenitoina od časa

Odvisnost koncentracije fenitoina od časa
(točke predstavljajo povprečne vrednosti vsaj sedmih podatkov)





Blood concentration vs. time profiles of a drug that is eliminated by first-order kinetics (A), and by Michaelis–Menten kinetics (B). In (A), the profile is convex-curved when plotted on a linear scale and linear when plotted on a semilogarithmic scale (see Figure 13.1). In (B) the profile is initially linear at high drug concentrations, when elimination is essentially zero-order, and then curvilinear on a linear scale. On a semilogarithmic scale, the profile is initially convex-curved and then linear. The arrows indicate the transition concentration range between apparent zero-order and first-order elimination kinetics.



Changes in apparent elimination half-life with increasing dose for drugs that are cleared from the body by A, nonsaturable; B, saturable; and C, parallel saturable and nonsaturable pathways.