

Katedra za biofarmacijo in farmakokinetiko

jurij.trontelj@ffa.uni-lj.si

ales.mrhar@ffa.uni-lj.si

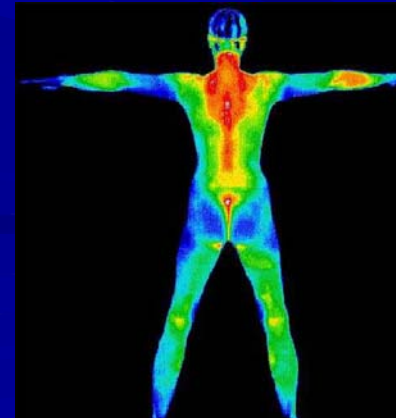
Katedra za biofarmacijo in farmakokinetiko

Transport, interakcije in metabolizem učinkovin v LADME sistemu

- določanje mehanizma procesov
- določanje kinetike procesov



PD
→
←
PK



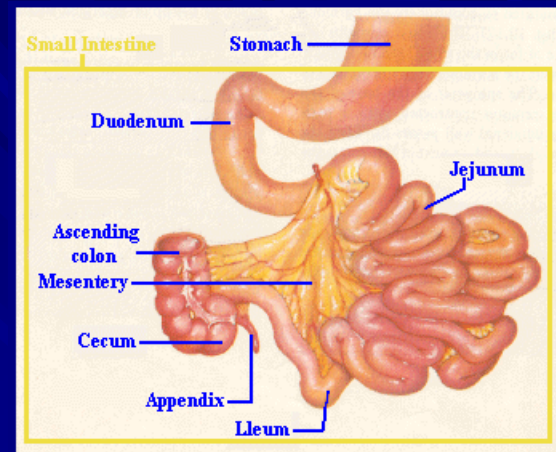
LADME sistem (L)iberation (A)bsorption (M)etabolism (D)istribution (E)limination



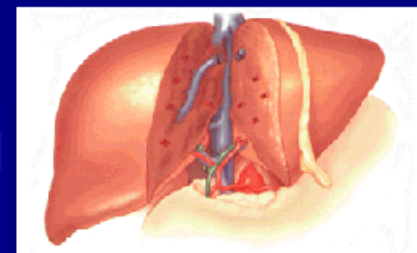
Sproščanje



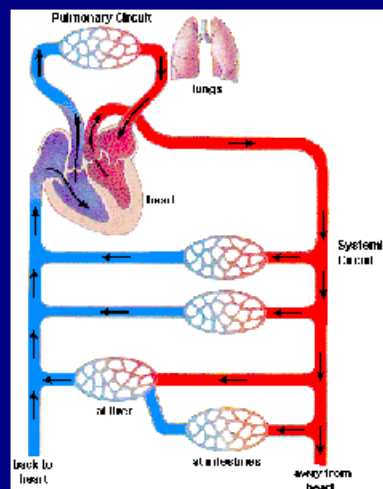
Raztapljanje



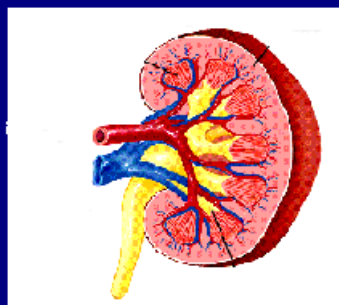
Absorpcija



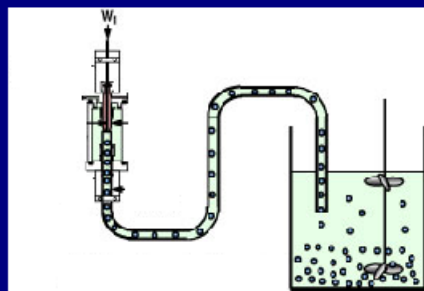
Metabolizem in eliminacija



Centralni krvni obtok



Eliminacija



Razvoj in izdelava zdravila

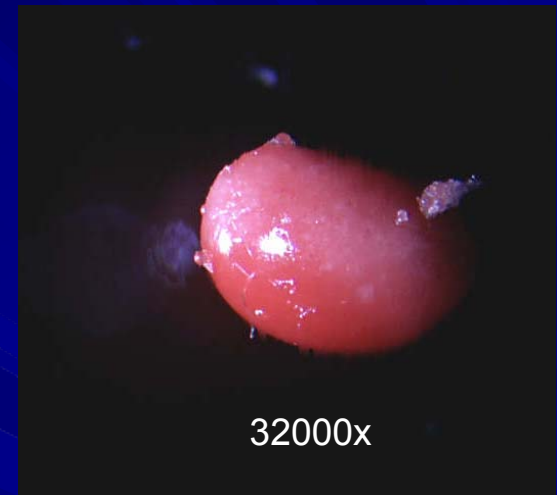
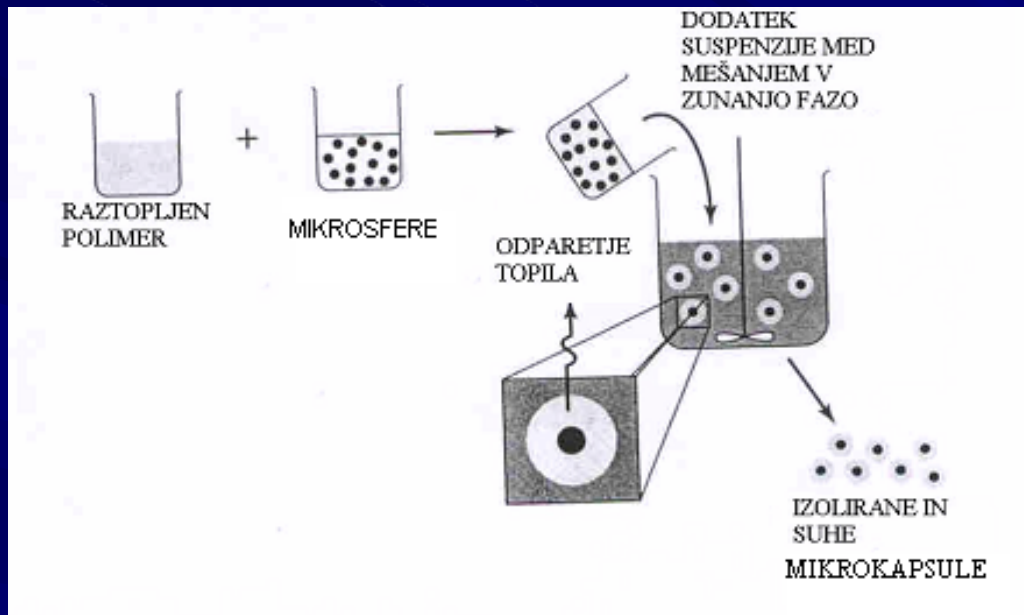
Ekspertize katedre

- Predformulacijske in formulacijske raziskave
- Transport skozi membrane
- Klinična farmakokinetika
- Preučevanje metabolizma zdravil
- Preučevanje stabilnosti zdravil
- Razvoj analitike
- Modeliranje in simulacija

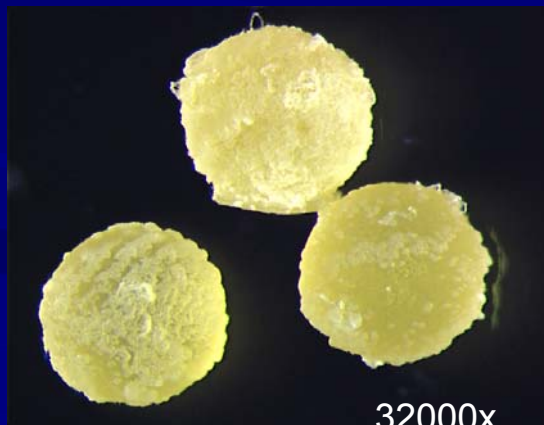
1. Predformulacijske in formulacijske raziskave

- Določanje pKa, logP, hitrosti raztapljanja
- Vezava na makromolekule
- Izdelava mikrokapsul, mikrosfer
- Spremljanje sproščanja
- Razvoj analitike (HPLC-UV, ECD, LC/MS)

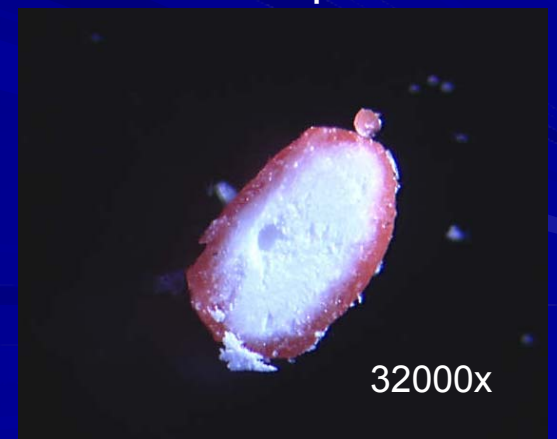
1. Predformulacijske in formulacijske raziskave



mikrokapsule



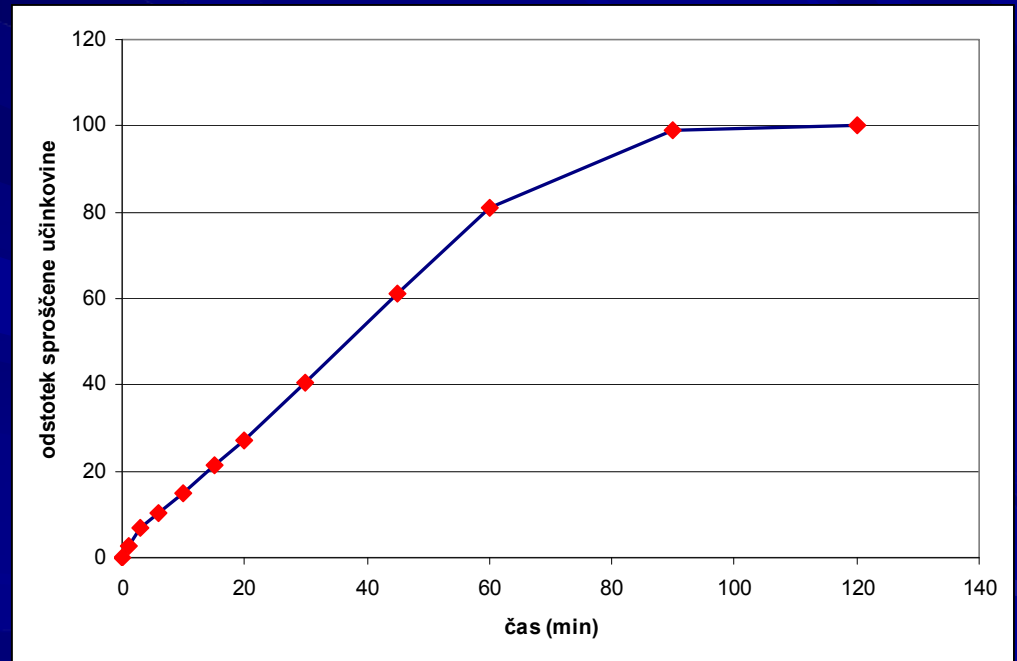
mikrosfere



1. Predformulacijske in formulacijske raziskave

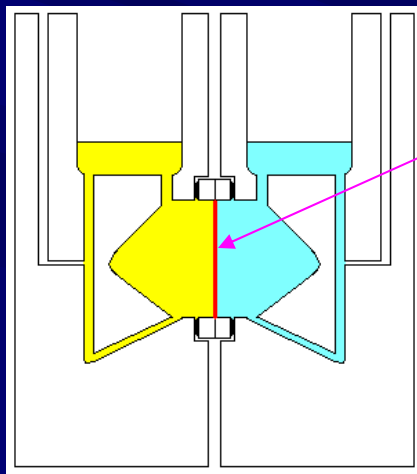


Spremljanje sproščanja
s tako imenovanim
“dissolution testerjem”



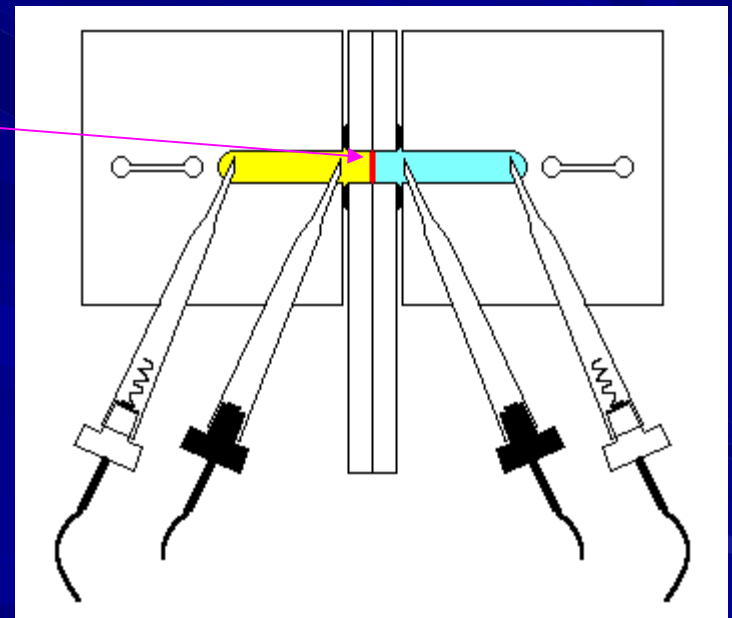
2. Transport skozi membrane

Tanko črevo → stena → krvni obtok



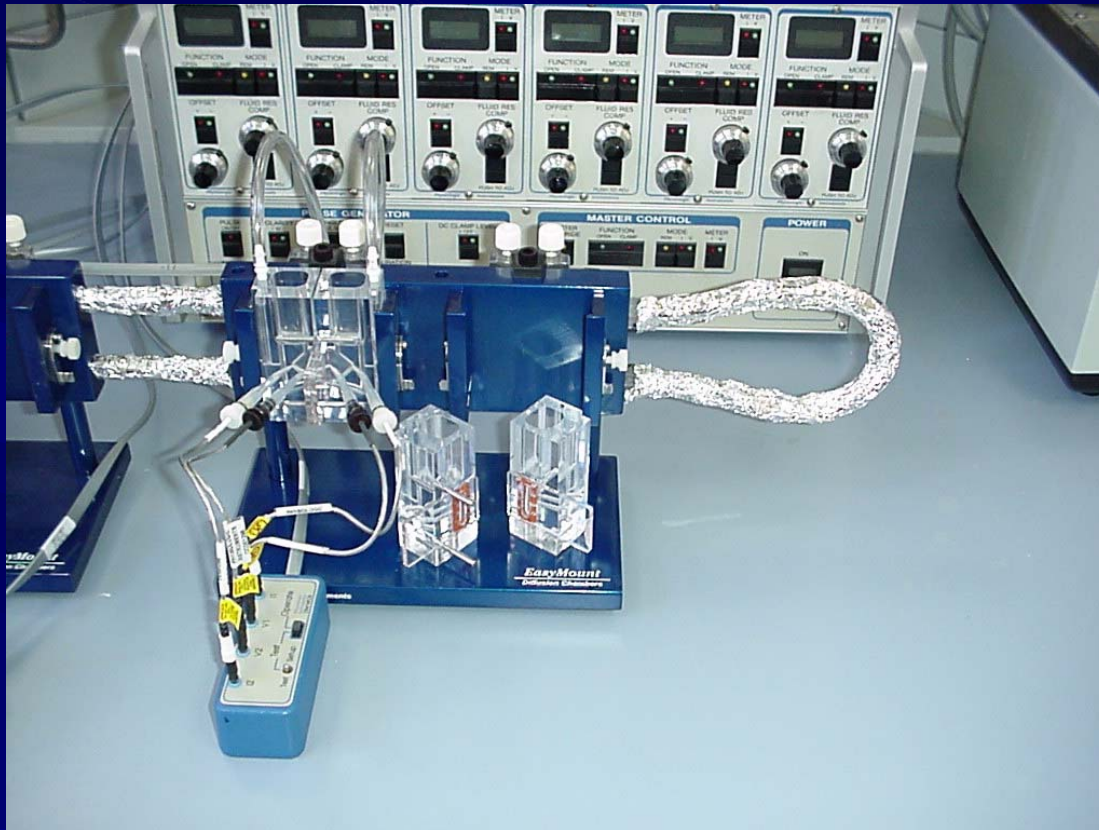
Difuzijske celice -
Prečni prerez

Tanko črevo
podgane ali plast
CaCo-2 celic



Difuzijske celice –
pogled z vrha

2. Transport skozi membrane

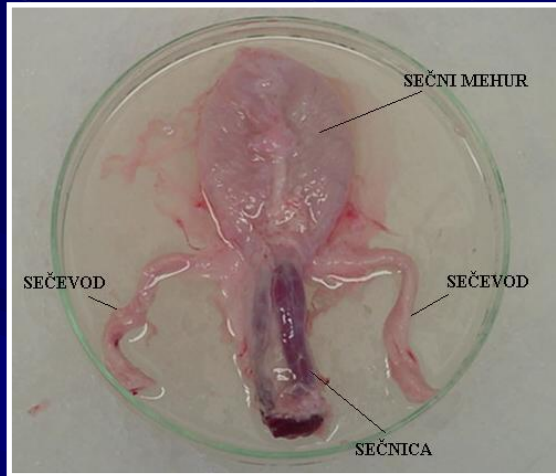


Sweetana gras difuzijske celice in v ozadju Voltage-clamp –
Aparat za merjenje elektrofizioloških parametrov

Preučujemo:

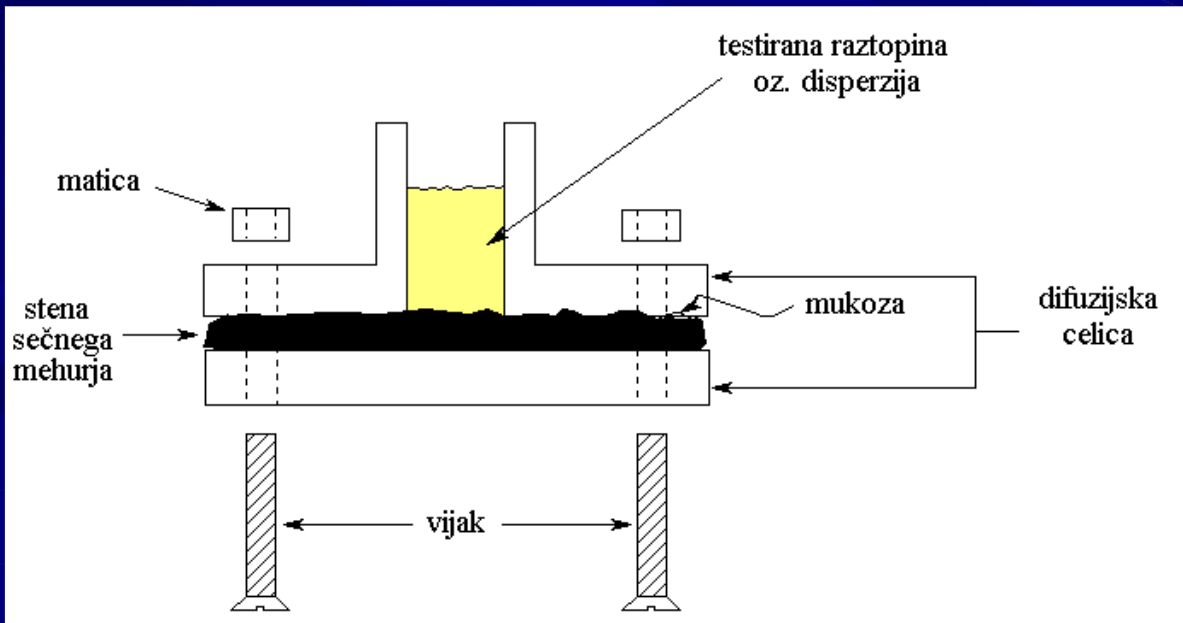
- permeabilnost učinkovine
 - pasivna difuzija
 - aktivni transport
 - metabolizem
 - vpliv učinkovine na sluznico
 - vitalnost tkiva
 - funkcionalnost
- sluznice kot bariere za prehod spojin

2. Transport skozi membrane



Preučujemo:

- Permeabilnost tkiva
- Vpliv polimernih pospeševalcev absorpcije
- Vpliv vgradnje v farmacevtske oblike (bioadhezivne mikrosfere)



3. Klinična farmakokinetika

■ Vsebina:

Raziskave farmakokinetičnih in farmakodinamičnih lastnosti učinkovin v povezavi z učinkovitostjo in varnostjo.

■ Metode:

- bioanalitične (HPLC z UV, EC ali MS detekcijo, GC, genotipiziranje*),
- biostatistične (bioekvivalenčna statistika, metaanaliza),
- modeliranje in simulacija (PK in PK/PD modeli),
- “*in vivo*” fiziološki in patološki modeli

* V povezavi s Katedro za klinično biokemijo in Inštitutom za biokemijo MF

3. Klinična farmakokinetika

Primer:

Vpliv polimorfizma *CYP2C9* na vzdrževalni odmerek in metabolični očistek varfarina

Cilji raziskave:

- Raziskati variabilnost plazemskega očistka varfarina in potrebni dnevni odmerek v odvisnosti od:
 - genetskih dejavnikov (*CYP2C9*),
 - negenetskih dejavnikov,
 - interakcij

Možnost načrtovanja individualnih režimov terapije

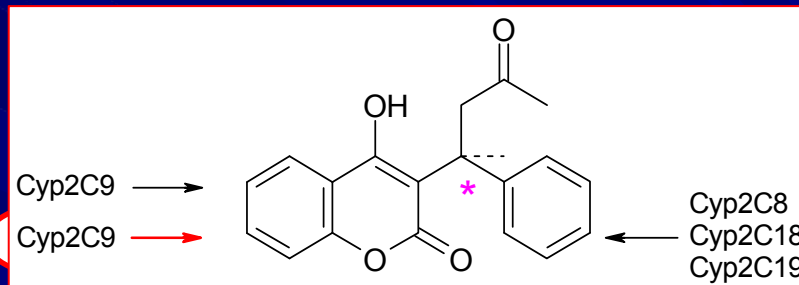
$$BAYES_j = \sum_{i=1}^m \frac{(C_{Ui} - f_{PK}(t_i, D, \theta))^2}{\sigma_{PK}^2} + \sum_{k=1}^K \frac{(par_k - par_k^{pop})^2}{\omega_k^2}$$

3. Klinična farmakokinetika

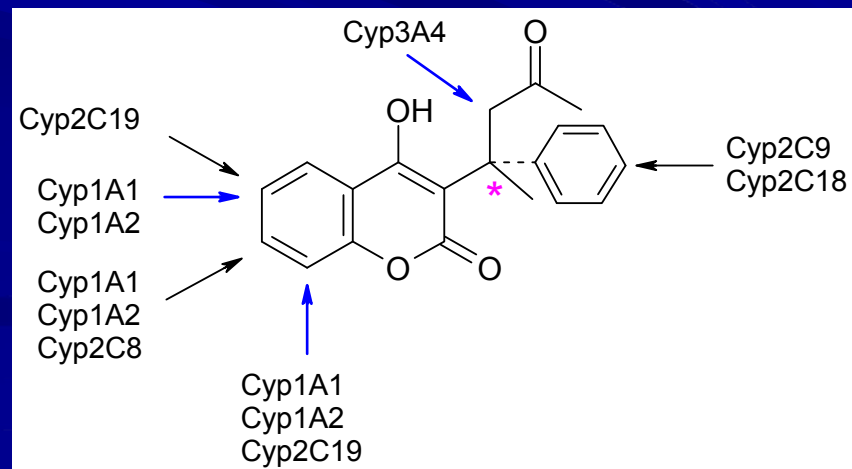
S - varfarin

Kompleksna farmakokinetika:

- razlike v učinkovitosti
- razlike v presnovi obeh enantiomerov

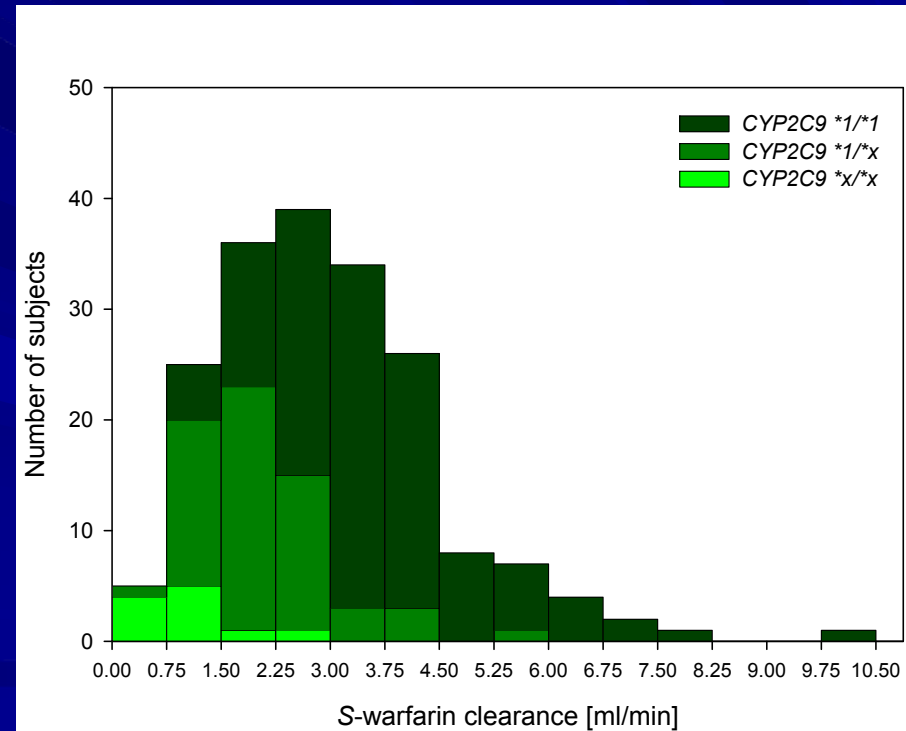
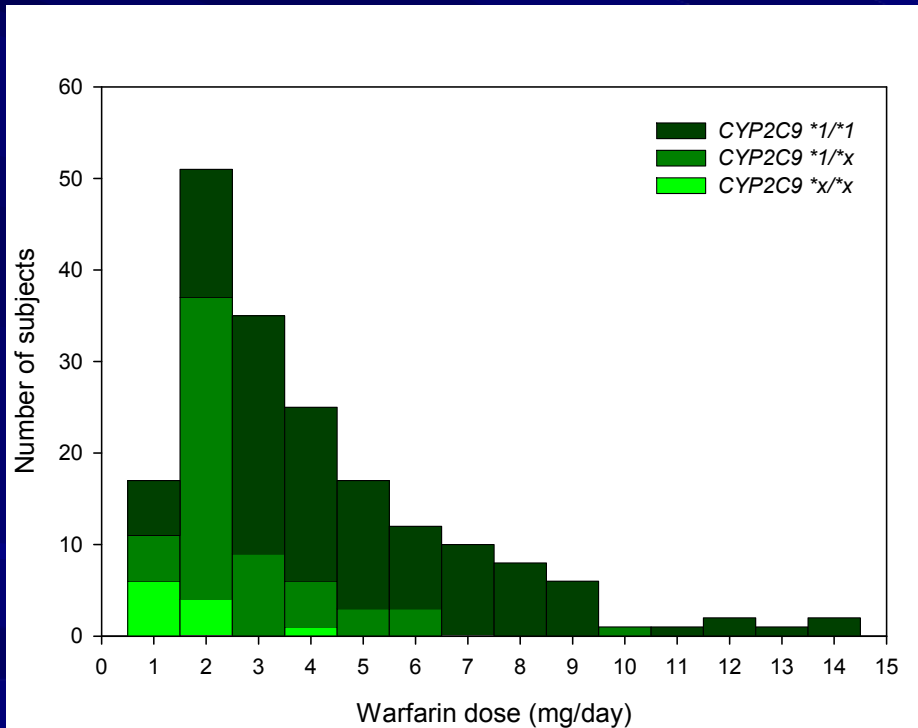


R - varfarin



3. Klinična farmakokinetika

- Frekvenčna porazdelitev dnevnega odmerka in očistka S-warfarina po različnih genotipih CYP2C9



$$Cl = \frac{F \cdot D}{\tau \cdot C_{SS}}$$

3. Klinična farmakokinetika

Multiple regression analysis for R- and S-warfarin clearance

<i>S-warfarin clearance</i>					<i>R-warfarin clearance</i>				
<i>Predictors</i>	<i>b</i>	<i>SE(b)</i>	<i>Sig.</i>	<i>Adj. R²</i>	<i>Predictors</i>	<i>b</i>	<i>SE(b)</i>	<i>Sig.</i>	<i>Adj. R²</i>
Constant	1.431	0.515	p < 0.001		Constant	3.194	0.643	p < 0.001	
*1/*x	-1.321	0.191	p < 0.001	0.150	INDUC	0.961	0.235	p < 0.001	0.088
*x/*x	-2.316	0.374	p < 0.001	0.298	AGE (years)	-0.0174	0.004	p < 0.001	0.155
INDUC	2.398	0.541	p < 0.001	0.367	INHp	-0.294	0.095	p = 0.005	0.183
LBW (kg)	0.0392	0.009	p < 0.001	0.413	LBW (kg)	0.0107	0.004	p = 0.018	0.210
INHp	-0.450	0.218	p = 0.043	0.424	ALB (g/L)	-0.0239	0.011	p = 0.021	0.223
					*1/*x	-0.170	0.082	p = 0.017	0.237

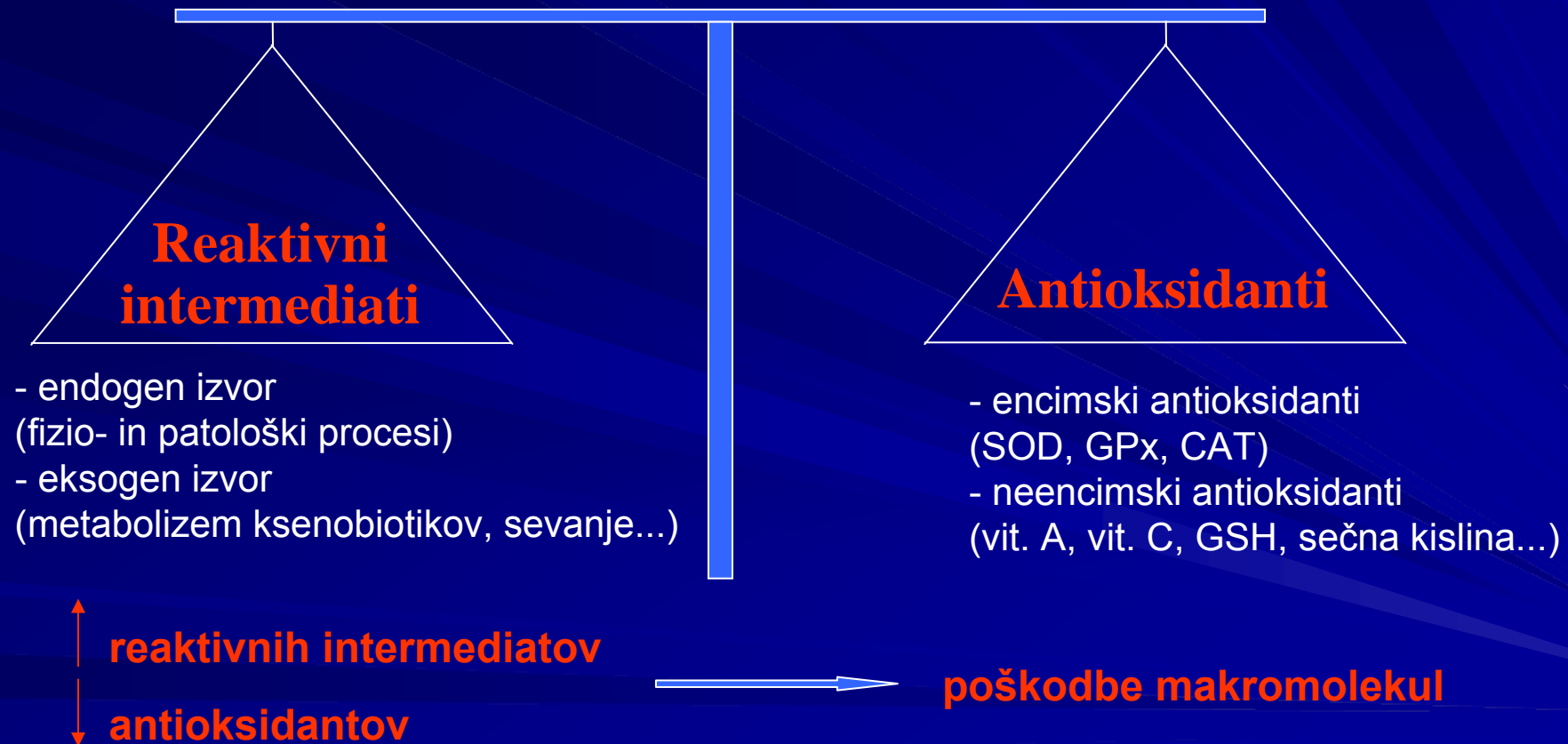
$$S\text{-warfarin clearance [ml/min]} = 1.43 - 1.32 \cdot (*1/*x) - 2.32 \cdot (*x/*x) + 2.40 \cdot INDUC + 0.0392 \cdot LBW - 0.450 \cdot INHp$$

$$R\text{-warfarin clearance} = 3.194 + 0.961 \cdot INDUC - 0.0174 \cdot AGE - 0.294 \cdot INHp + 0.0107 \cdot LBW - 0.0239 \cdot ALB - 0.170 \cdot (*1/*x)$$

Farmakokinetični model

4. Preučevanje metabolizma zdravil

■ Preučevanje oksidativnega stresa

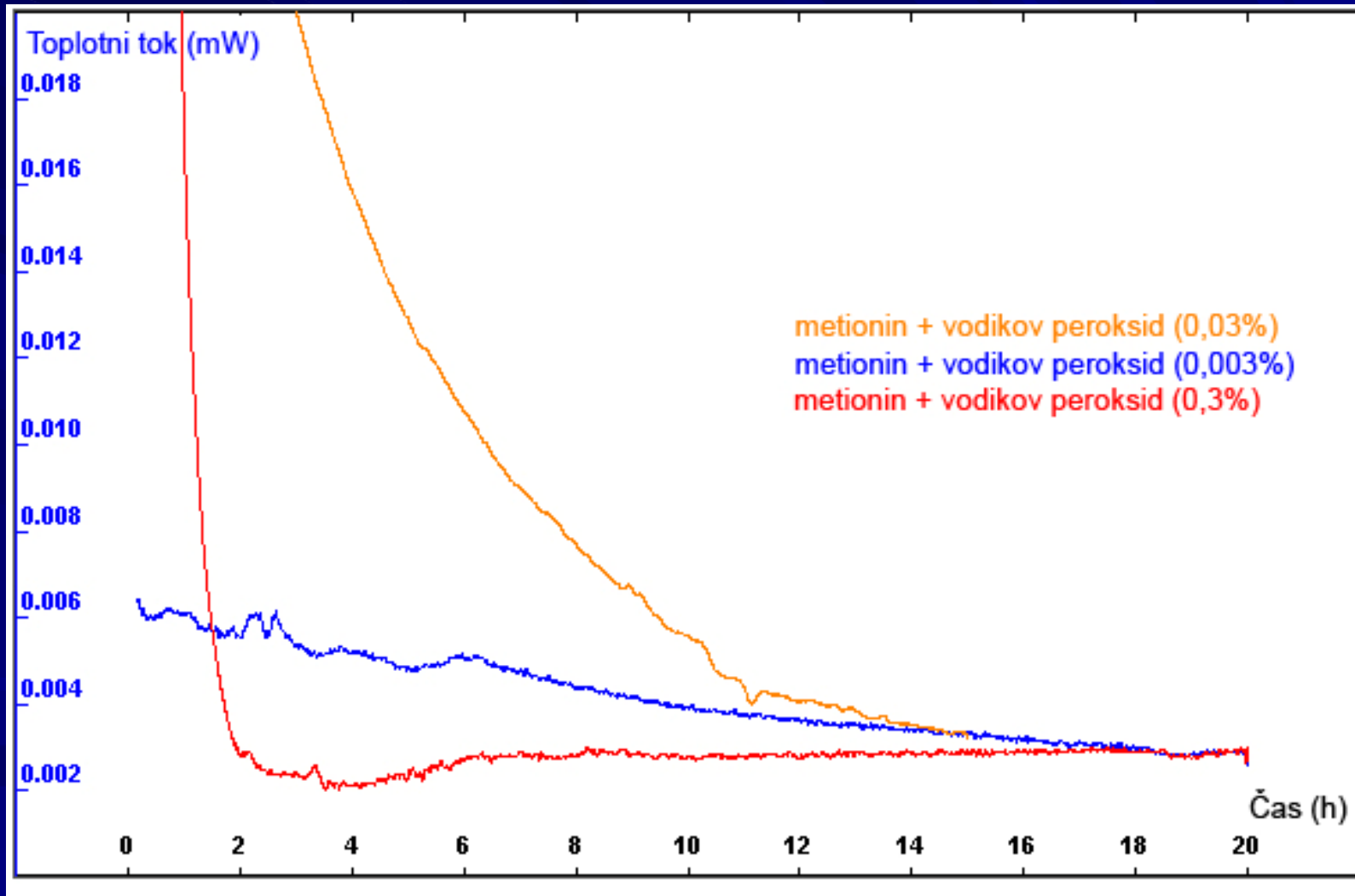


- modeli oksidativnega stresa v sečnem mehurju

5. Preučevanje stabilnosti zdravil

- Stabilnost
 - aminokislin in peptidov
 - farmacevtskih oblik
- razvoj novih analiznih metod
 - Kromatografske
 - Spektroskopske
 - Termične metode
- Vplivi zunanjih dejavnikov na stabilnost
- Razvoj novih modelov stabilizacije

5. Preučevanje stabilnosti zdravil



6. Razvoj analitike

■ Za enostavne in biološke vzorce



Micro DSC



Dvožarkovni UV
Spektrofotometer
Perkin-Elmer

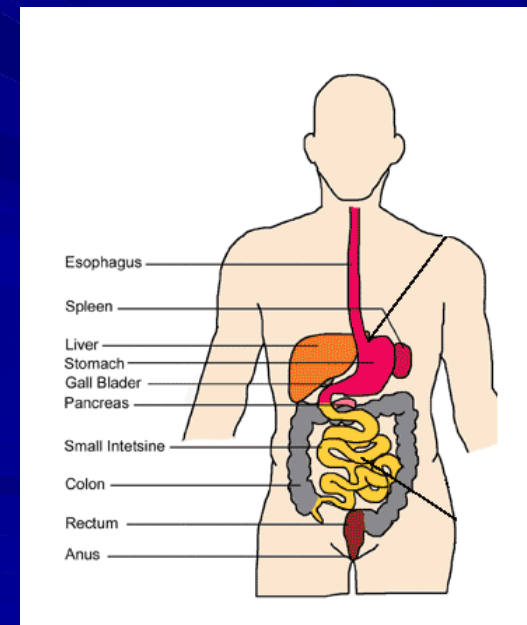
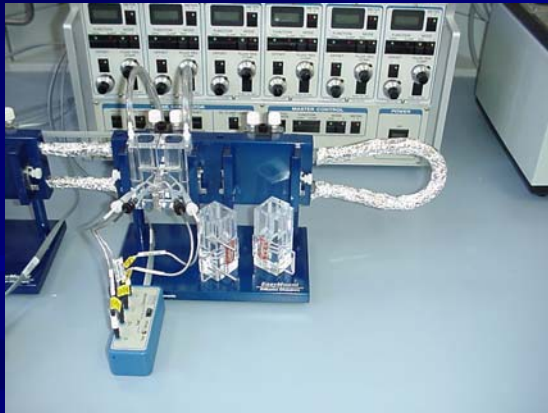
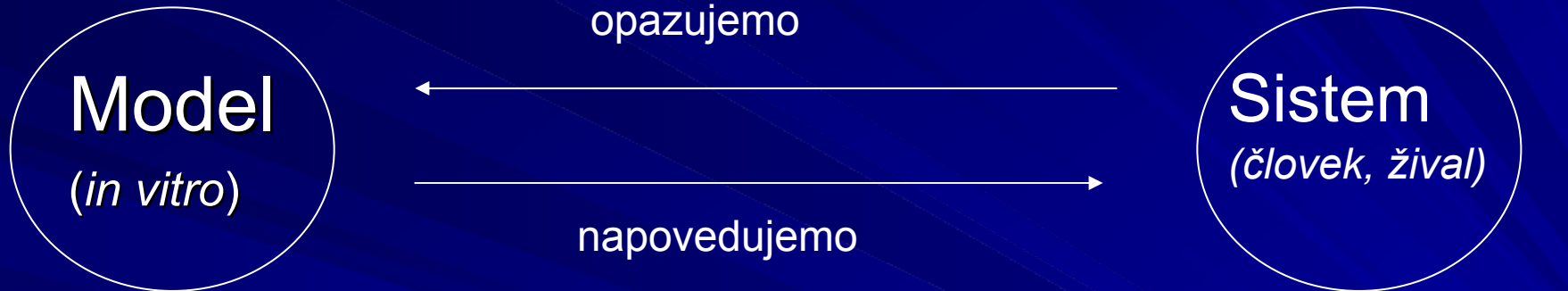


HPLC sistem
HP Agilent 1100



HPLC / MS / MS
Varian 1200L

7. Modeliranje in simulacija



Katedra za biofarmacijo in farmakokinetiko

