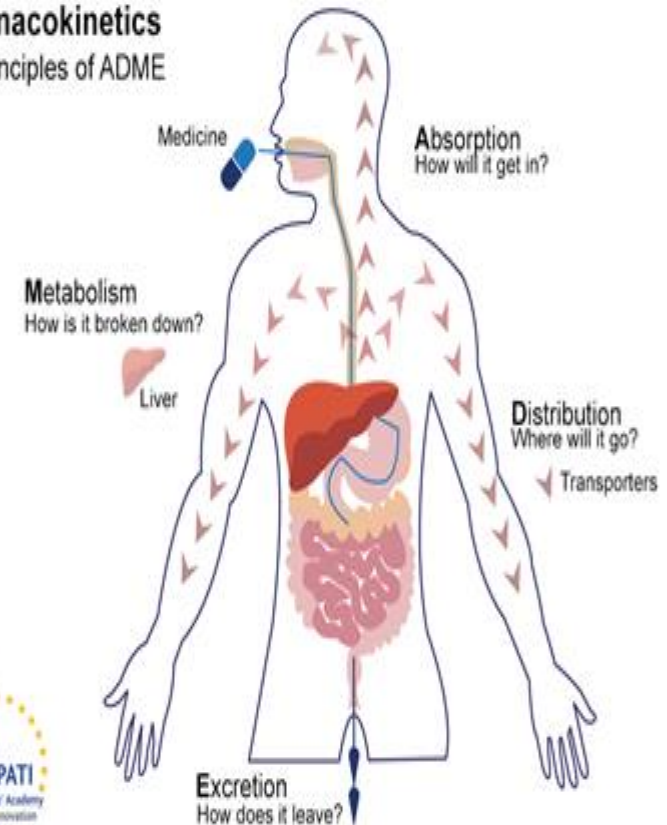


FARMAKOKINETIKA

- BIOTRANSFORMACIJA
- EKSKRECIJA
- BIOLOŠKA RASPOLOŽIVOST
- EKVIVALENTNOST LEKOVA

Pharmacokinetics

The principles of ADME



Docent dr Đorđe S. Marjanović

• Biotransformacija (metabolizam) lekova

Po definiciji je proces kojim se lek enzimskim reakcijama pretvara u metabolite.

1. Stvaranje metabolita koji su farmakološki neaktivni

- Penicilin - peniciloińska kiselina
- Morfin - morfin-3-glukuronat

2. Pretvaranje neaktivnih u aktivne forme lekova

febantel-fenbendazol

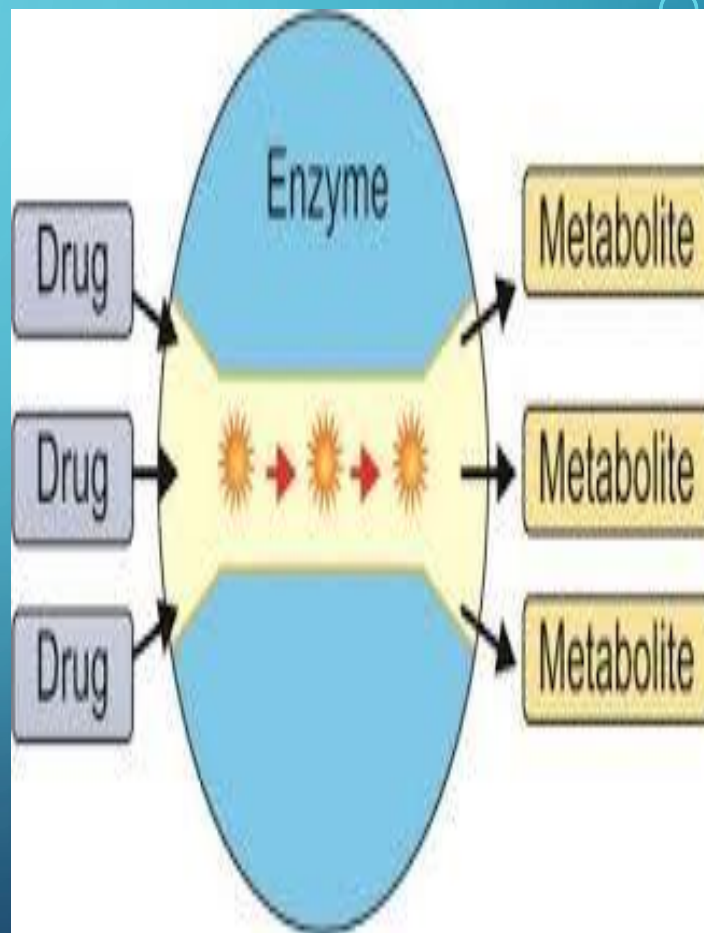
netobimin-albendazol

3. Pretvaranje aktivnog leka u aktivni metabolit

enrofloksacin-ciprofloksacin

kodein-morfin

fenacetin-paracetamol



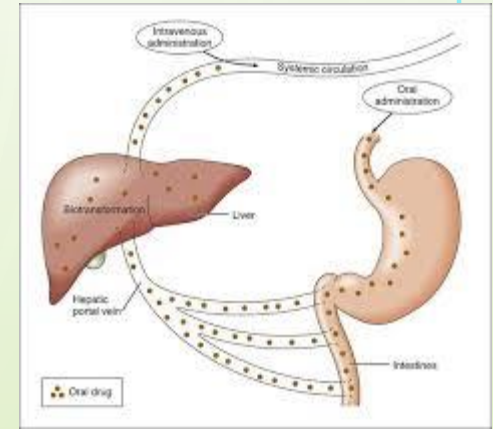
BIOTRANSFORMACIJA

- 4. Proces „Letalne sinteze“ gde se iz aktivnog leka stvara toksični metabolit

metilalkohol-formaldehid+mravlja kiselina

etilenglikol-oksalna kiselina

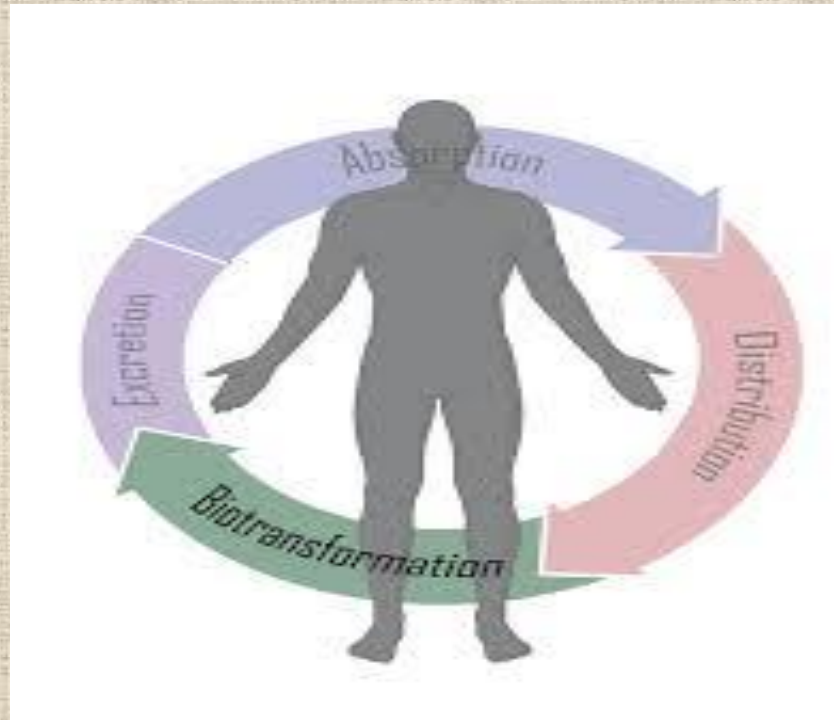
paration-paraokson



- Jedan broj lekovitih supstanci je aktivan u nepromenjenom obliku !

Primeri za to su : fenobarbiton, furosemid, gentamicin, mebendazol, sotalol

Glavni ciljevi procesa biotransformacije lekova jesu u stvaranju metabolita koji su hidrosolubilni, jonizovani, slabo se vezuju za proteine plazme, slabo prolaze ćelijsku membranu i na KRAJU DA SE LAKO IZLUČE IZ ORGANIZMA



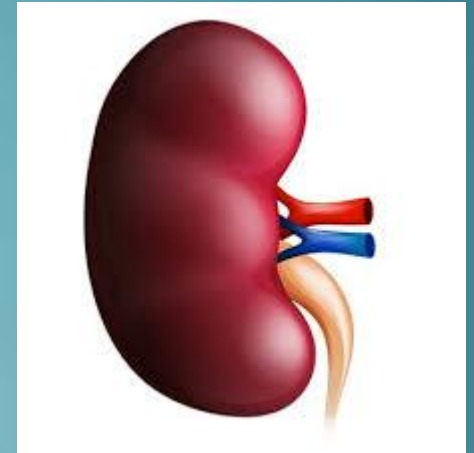
Ceo proces biotransformacije lekova – jedan od glavnih faktora koji utiče na intenzitet farmakološkog efekta leka!!!

Proces biotransformacije odvija se u sledećim sistemima organa:

1. JETRI



2. BUBREZIMA



3. PLUĆIMA



4. KRVI



5. CREVNOM SISTEMU



6. SADRŽAJ CREVA



BIOTRANSFORMACIJA U JETRI

- **Glavni enzimi biotransformacije lekova u jetri :**

Monooksigenaze, reduktaze, hidrolaze

glukuronil transferaza

- **Najvažniji enzimski sistem:**

- **Citohrom P450 (CYP)**- superfamilija enzima odgovornih za procese oksidacije, redukcije i hidroksilacije organskih supstanci.

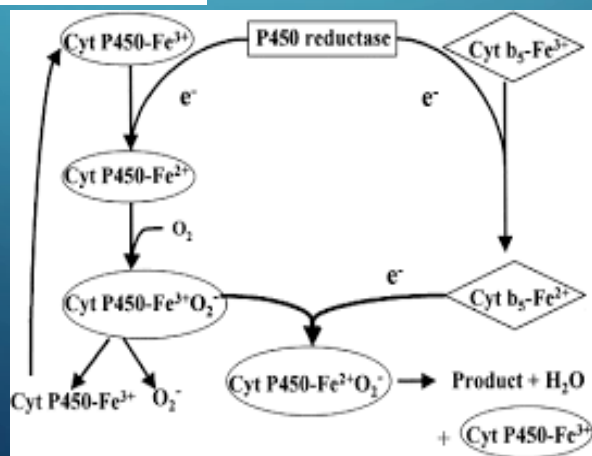
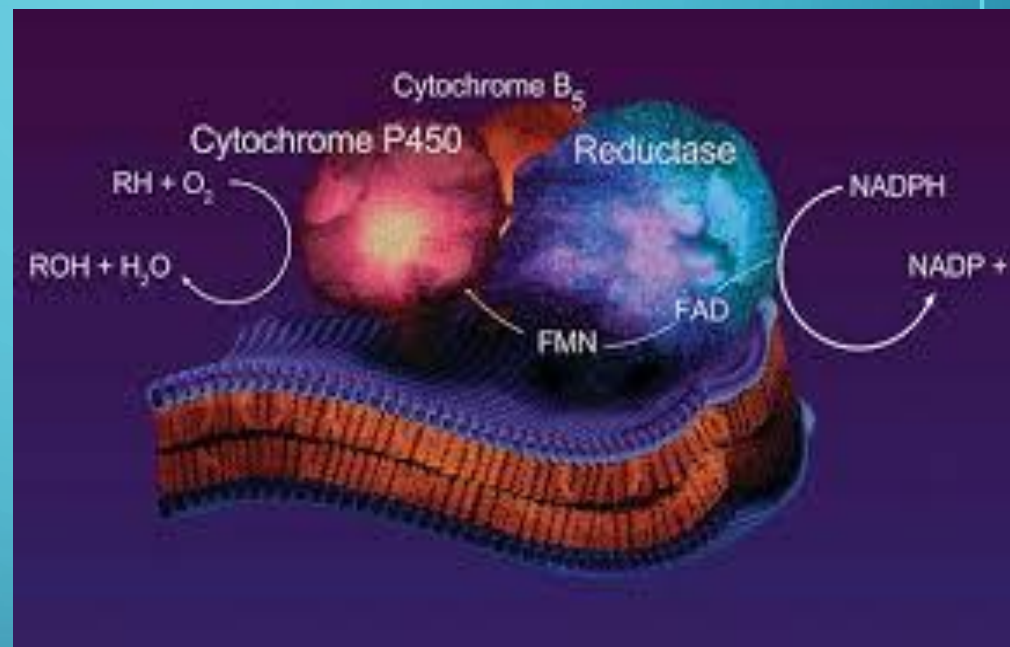
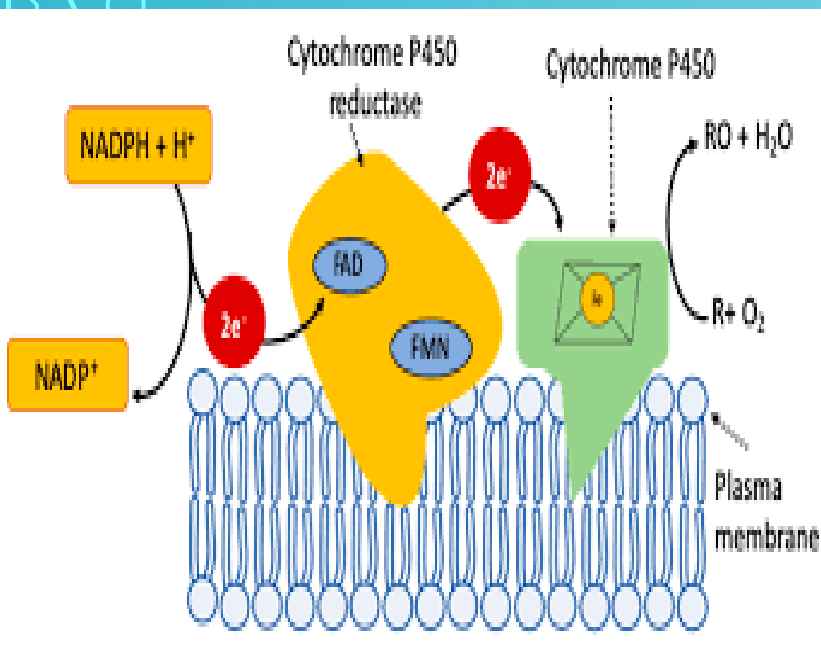
- Oni su deo multikomponentnog lanca transfera elektrona

- Citohrom P450 (CYP)- imaju svi živi organizmi

- Svaka vrsta ima svoj specifični Citohrom P450

Enzimi u sklopu Citohroma P450 imaju monooksigenaznu aktivnost.

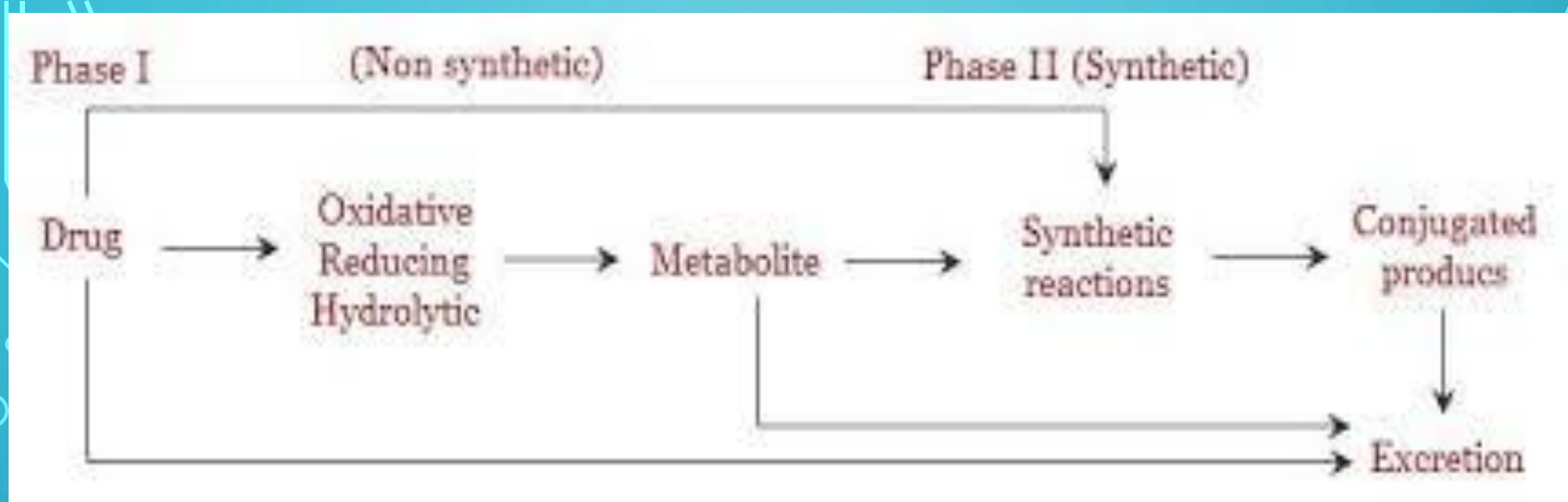
Po svojoj lokaciji smatra se da su enzimi smešteni u membrani endoplazmatskog retikuluma hepatocita, ali i mnogih drugih ćelija u organizmu.



FAZE BIOTRANSFORMACIJE LEKOVA

• I faza

- stvaranje **manje aktivnog** ili **neaktivnog** metabolita.
- Odvija se hemijskim procesima : oksidacijom, redukcijom, hidrolizom kada se u molekul leka uvode reaktivne grupe (-OH, -NH, -COOH, -SH), koje služe za konjugaciju u II fazi.



Oksidacija je proces u kome učestvuju :

Monooksigenaze

Molekularni kiseonik

CYP 450

NADH (nikotinamid-adenin-dinukleotid fosfat) NADPH (redukovani NADH)

Alkoholna dehidrogenaza

Ksantin oksidaza Monoaminooksidaza (MAO)

Liposolubilne supstance lako prodiru u endoplazmatski reticulum npr:

Etanol, pentobarbiton, morfin, i mnoge druge.

REDUKCIJA

- Proces u kome učestvuju enzimi reduktaze. One služe da prevode lekove koji su po svojoj hemijskoj strukturi aldehidi i ketoni i da ih pretvaraju u primarne i sekundarne alkohole.
- Npr: kortizon keton se prevodi u hidroksikortizon
- Procesu redukcije podležu lekovi koji sadrže nitro ili azo grupu i kao takvi se redukuju u amine
- Npr: hloramfenikol od koga nastaje neaktivni amin

• HIDROLIZA

- Proces kome podležu lekovi koji sadrže estarsku i amidnu grupu esteraze, amidaze

Npr: Acetilholin pod dejstvom acetilholin esteraze prelazi u holin + sirćetna kiselina

esteraznom razlaganju podležu i prokain, sukcinilholin, acetilsalicilna kiselina...

Amidaznom razlaganju podležu lidokain, indometacin, prokainamid...

II FAZA

BIOTRANSFORMACIJE

- **Proces stvaranja hidrosolubilnih jedinjenja, koja se mogu izlučiti preko bubrega i žuči.**
- Reakcija konjugacije
- -**Glukuronidacija** – vezivanje za glukuronsku kiselinu
- (morfin, diazepam, digoksin, hloralhidrat...)
- -**Acetilacija** – vezivanje za acetat (sulfonamidi, klonazepam)
- -**Konjugacija sa glicinom** (salicilna, benzoeva i nikotinaska kiselina)
- -**Konjugacija sa sumpornom kiselinom** (metil-DOPA, hidroksikumarin)
- -**Metilacija** (kateholamini, histamin, nikotin, tiouracil, derivati morfina, teški metali)
- -**Konjugacija sa glutationom** (paracetamol, epoksidi)

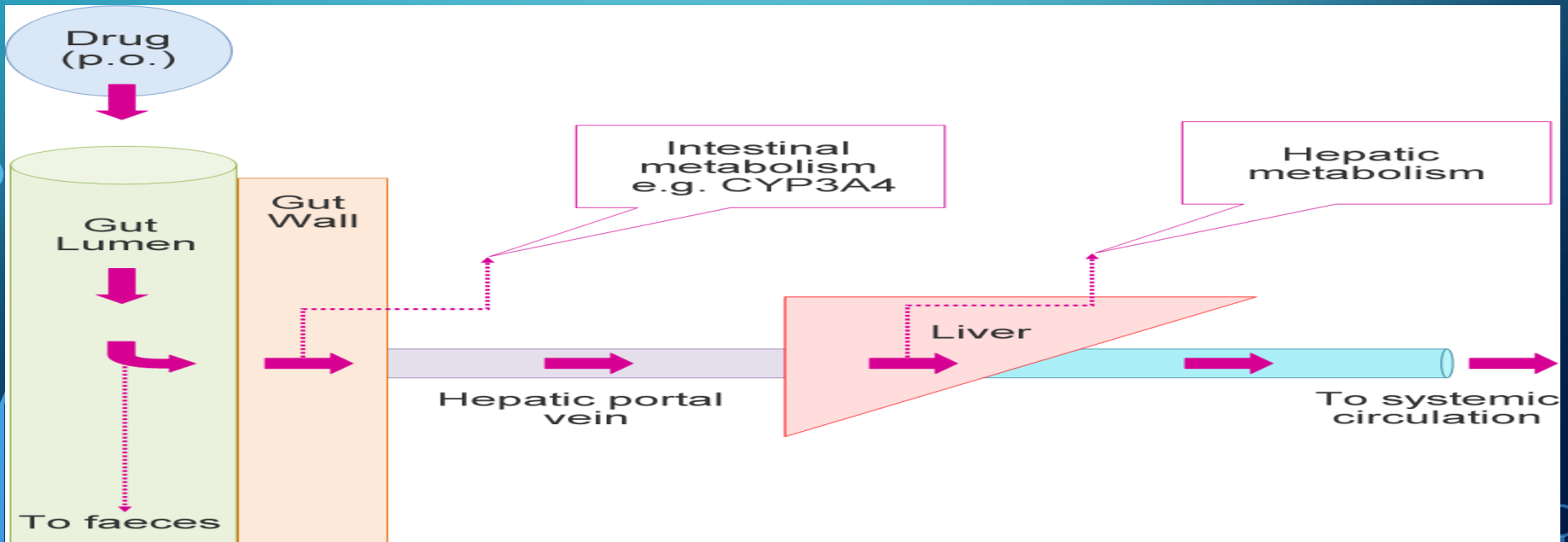
• Metabolizam prvog prolaza

Proces kome podležu lekovi dati p.o. koji se putem v. porte distribuiraju u jetru.

Kao rezultat nastaje **inaktivacija leka** ili aktivacija proleka.

Primeri lekova za metabolizam prvog prolaza su :

Aspirin, kodein, kortizon, morfin, testosteron, progesteron, febantel, netobimin, triklabendazol...



• Faktori koji utiču na biotransformaciju

- - Vrsta životinje - Rasa
- - Starost - Pol
- - Patološko stanje
- - Genetički polimorfizam
- - Interakcije lekova, kao i lekova i hrane

Uticaj lekova na proces biotransformacije

Induktori metabolizma

- - barbiturati, fenitoin, rifamapicin, kantarion, kortikosteroidi...

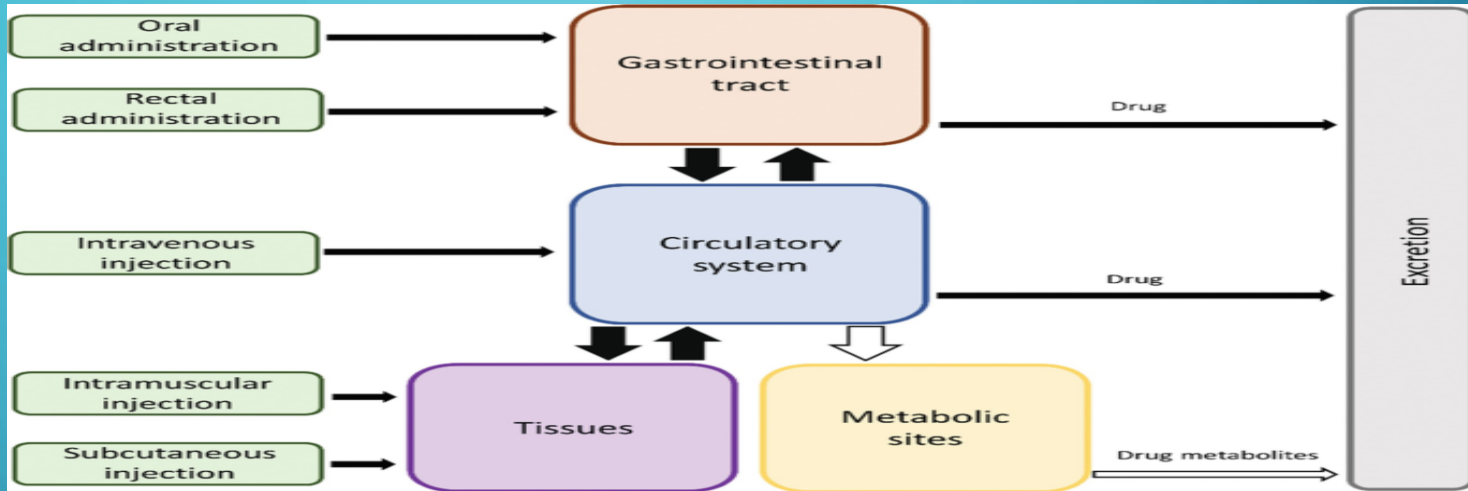
Inhibitori metabolizma

- - alkohol, cimetidin, hloramfenikol, fenilbutazon, ketokonazol, dikumarol...

EKSKRECIJA LEKOVA

U sistemu farmakokinetike lekova smatra se da biotransformacija i ekskrecija čine proces ELIMINACIJE lekova iz organizma.

Ekskrecija (izlučivanje) lekova



Cilj eliminacije leka je smanjenje koncentracije leka na mestu delovanja do konačnog nestanka iz organizma.

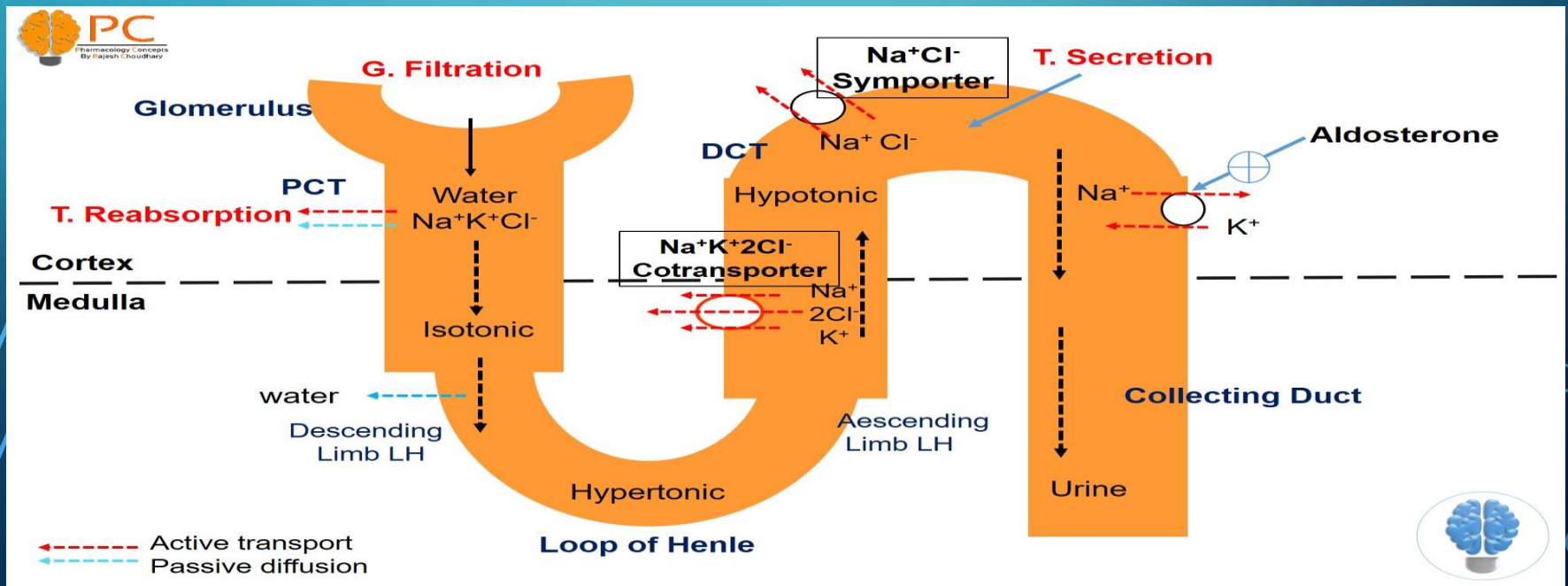
Klirens leka – efikasnost smanjenja koncentracije leka u krvnoj plazmi.

Ekskrecija lekova preko pluća

Inhalacioni anestetici i isparljivi rastvarači

• Ekskrecija lekova preko bubrega

- Glomerularnom filtracijom **vrši se ekskrecija** hidrosolubilnih slobodnih molekula **molekulske mase manje ili jednako ≤ 300 g/mol**.
- **Tubularnom sekrecijom** vrši se ekskrecija organskih kiselina i baza u ionizovanom stanju.
- Tubularna reapsorpcija- vraćanje liposolubilnih lekova iz glomerularnog ultrafiltrata u cirkulaciju.



• Faktori ekskrecije lekova preko bubrega

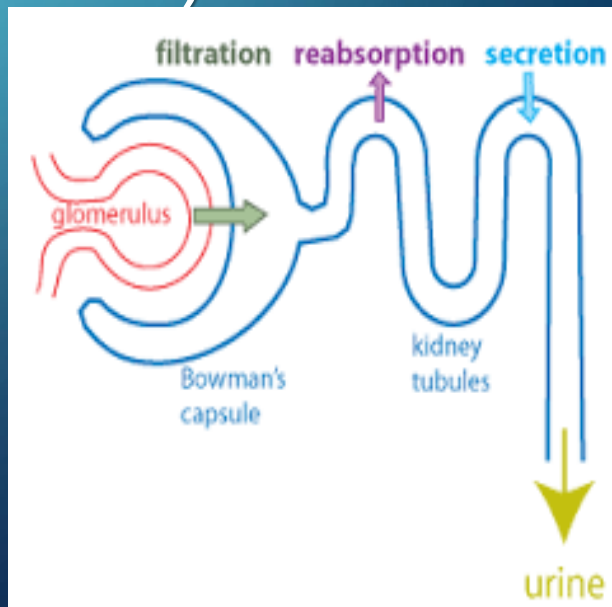
- pH mokraće
- pKa leka
- rastvorljivosti leka u ultrafiltratu
- brzina protoka krvi kroz bubrege

• **Bubrežni klirens**- zapremina plazme koja se aktivnošću bubrega oslobodi od leka u jedinici vremena.

$$Cl \rightarrow \frac{\text{Količina leka izlučenog u minutu}}{\text{Koncentracija leka u plazmi}} \quad \text{ml/min}$$

Brzina glomerularne filtracije se meri klirensom inulina (prebiotik)*
($Cl_{in} = 120 \text{ ml/min}$).

- $Cl_{in}/Cl_f = 1$ Izlučivanje glomerularnom filtracijom (GF)
- $Cl_{in}/Cl_f < 1$ Reapsorpcija ili nedovoljno izlučivanje GF
- $Cl_{in}/Cl_f > 1$ Izlučivanje aktivnom tubularnom sekrecijom

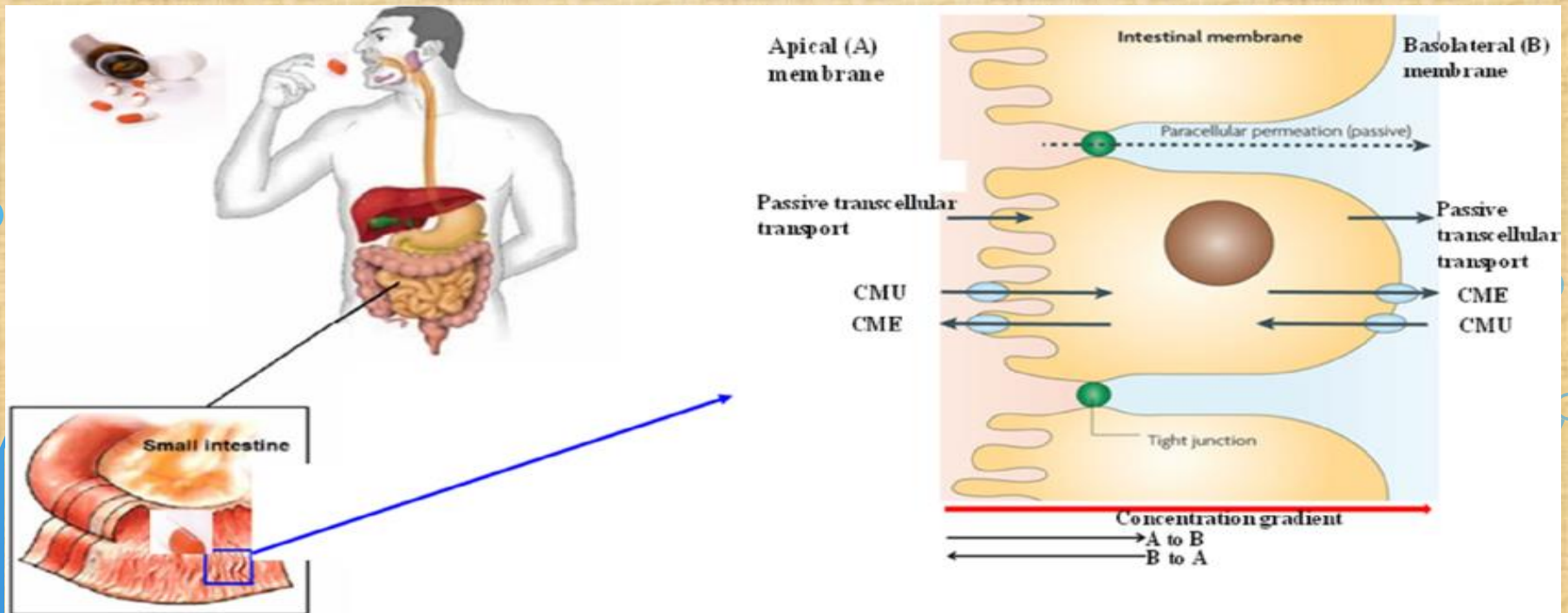


EKSKRECIJA LEKOVA PUTEM CREVA

- Ekskrecija lekova preko creva se vrši:
- kroz zid creva , izlučivanjem preko žuči, preko sekrecije u crevima, aktivnim transportom kroz zid creva

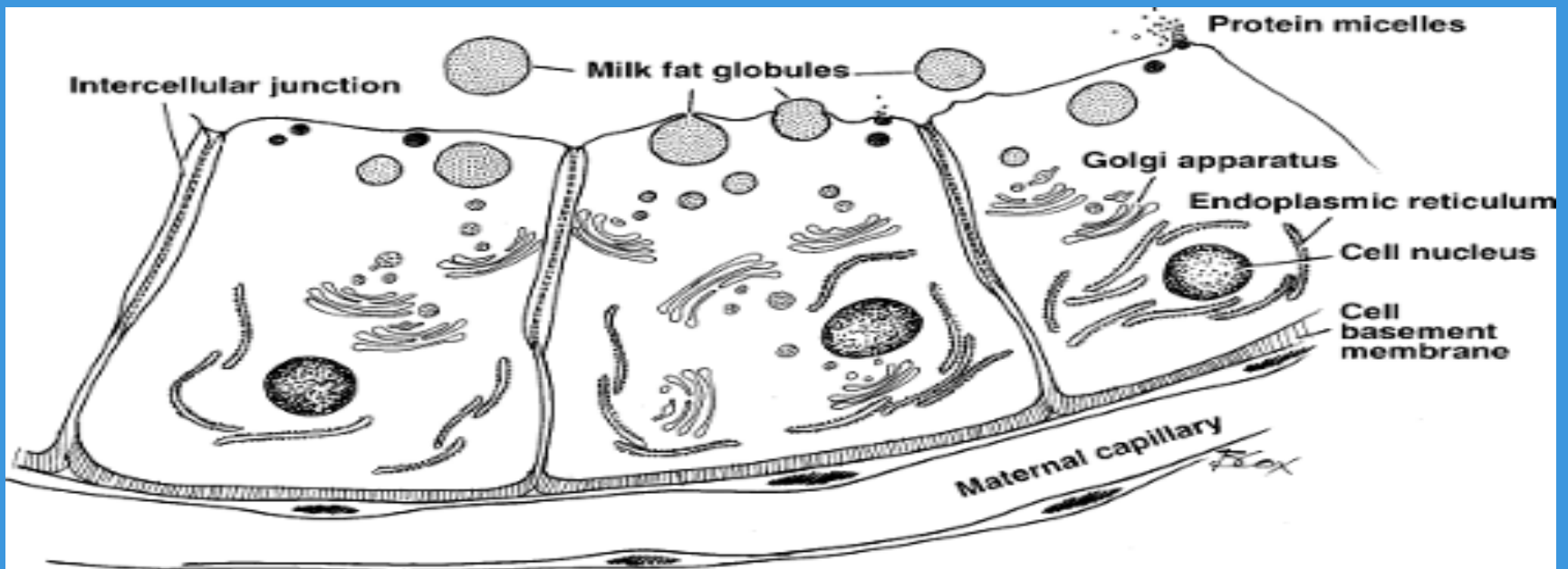
Enterohepatična cirkulacija (prazikvantel, etorfin)

Ekskrecija putem žuči (salicilanilidi, kambendazol)



EKSKRECIJA LEKOVA PUTEM MLEKA

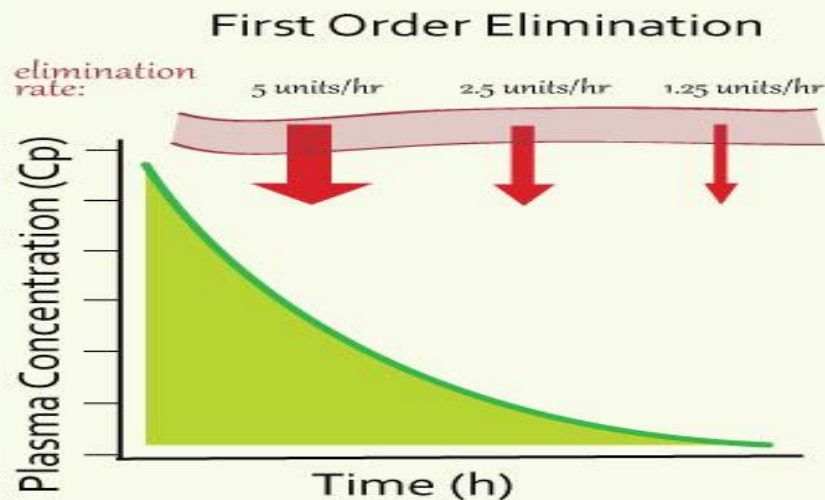
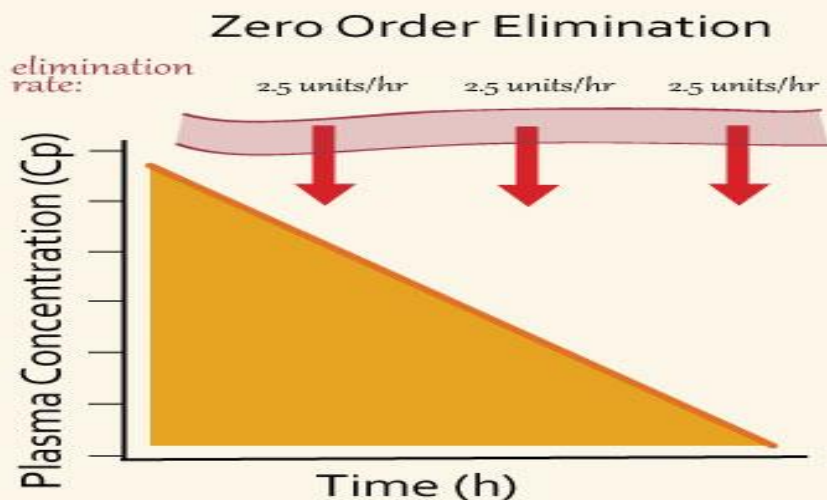
- Mnoge supstance se izlučuju putem mleka kao na primer hemioterapeutici i antibiotici (penicilini, cefalosporini, fluorirani hinoloni, tetraciklini i mnogi drugi)
- Mleko krava pH 6,5-6,9, kiselost plazme pH 7,2-7,4), lako izlučivanje baznih liposolubilnih lekova što je izuzetno korisno kod lečenja mastitisa. Problem vezan za rezidue lekova u mleku !!!!!!!!!!!



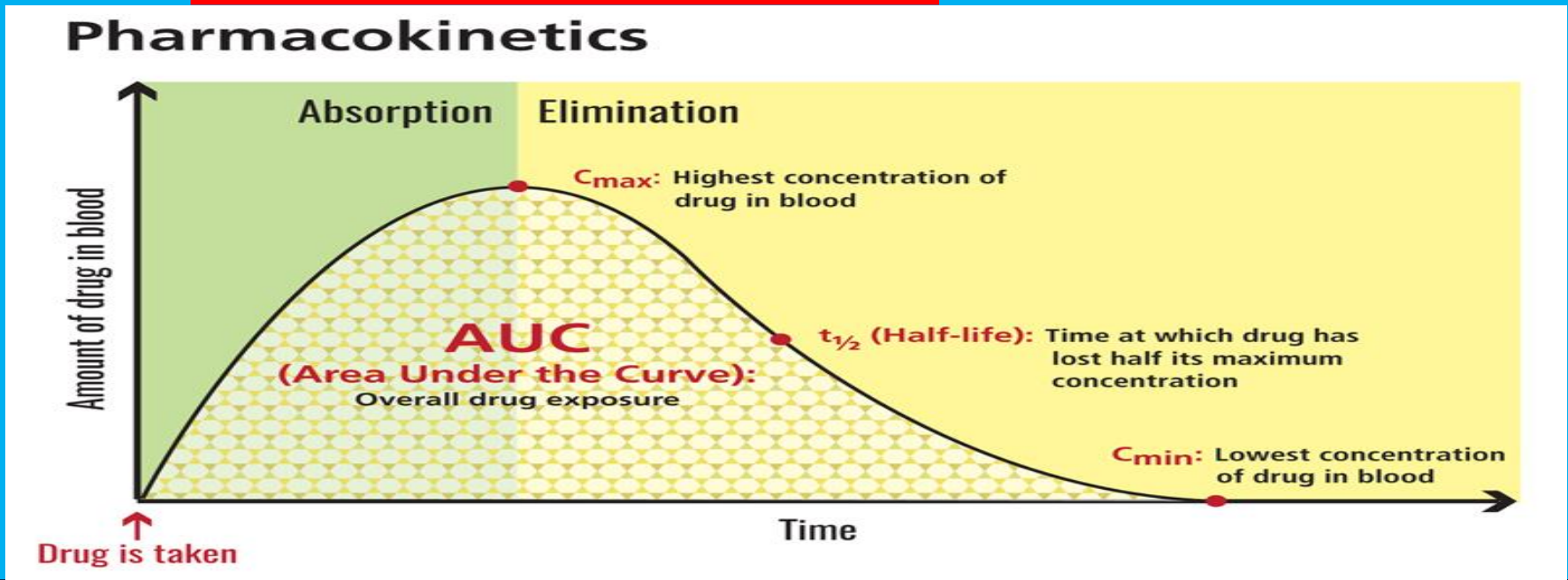
KINETIKA ELIMINACIJE LEKA

- Brzina eliminacije leka (direktno proporcionalna koncentraciji leka u krvi)
- Eksponencijalna eliminacija: u određenoj jedinici vremena eliminiše se po 50% od prisutne koncentracije leka u krvi - kinetika prvog reda.
- **Linearna ili konstantna eliminacija** – u istim vremenskim intervalima eliminiše se ista količina leka - kinetika nultog reda.

Drug Elimination



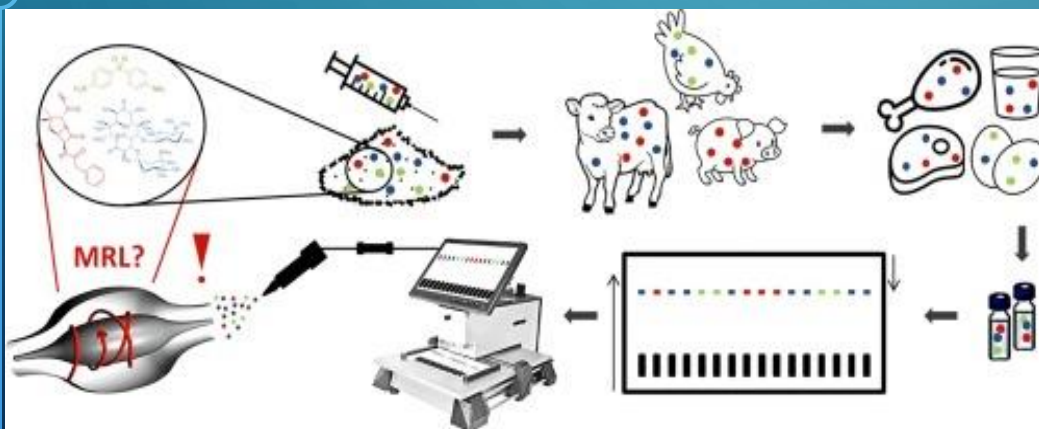
- Poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$)- vremenski interval za koji se početna koncentracija leka u plazmi smanji za 50%.
- $t_{1/2}$ – bitan parametar za:
 - procenu dužine trajanja dejstva leka
 - određivanje učestalosti primene
 - određivanje konstantne terapijske koncentracije leka u krvi
- odnosno KONSTANTE ELIMINACIJE



REZIDUE LEKOVA

- Rezidue leka-karenca leka

- To su ostaci lekova u tkivima (mišići, bubrezi, jetra, koža/masno tkivo) sekretima (mleko), proizvodima životinja (jaja, med)
- Karenca leka-vremenski interval od poslednje primene doze leka do momenta kada je nivo rezidua u tkivima (mišići, jetra, bubrezi, koža/masno tkivo) ili produktima (mleko, jaja, med) niži ili jednak vrednosti određenog MRL-a.



- Za vreme trajanja karence životinjska tkiva, produkti i proizvodi nisu dozvoljeni za ljudsku ishranu!!
- MRL (maximum residue limit) je maksimalna koncentracija rezidua veterinarskog leka u prehrambenom proizvodu dobijenom od životinja koje su tretirane lekom, koja je zakonski dozvoljena.
- Period karence je naveden u uputstvu za upotrebu i sažetku karakteristika leka. DVM je dužan da evidentira i propiše odgovarajuću karencu posle upotrebe leka.

Type of antibiotic	Muscles	Liver	Kidney
Tetracycline	100	300	600
Penicillin G	50	50	50
Streptomycin	500	500	1000
Gentamicin	50	200	750



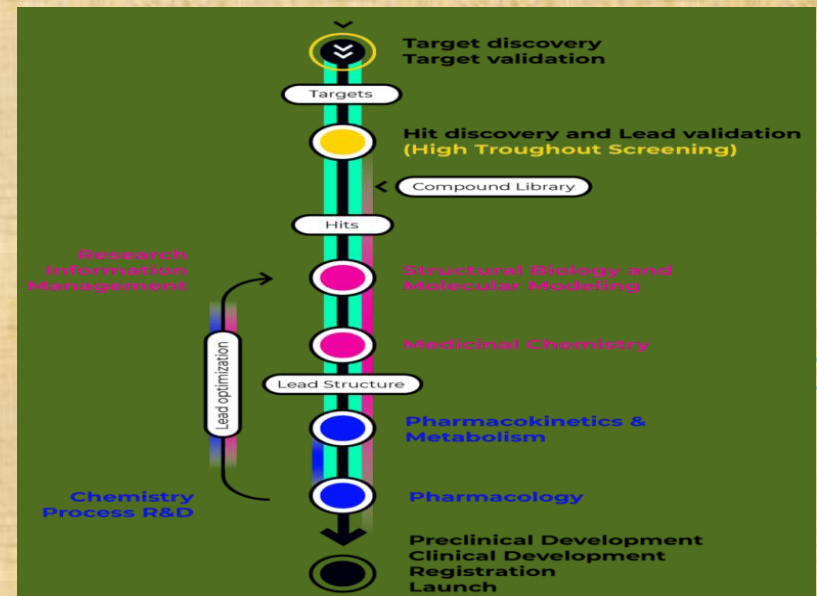
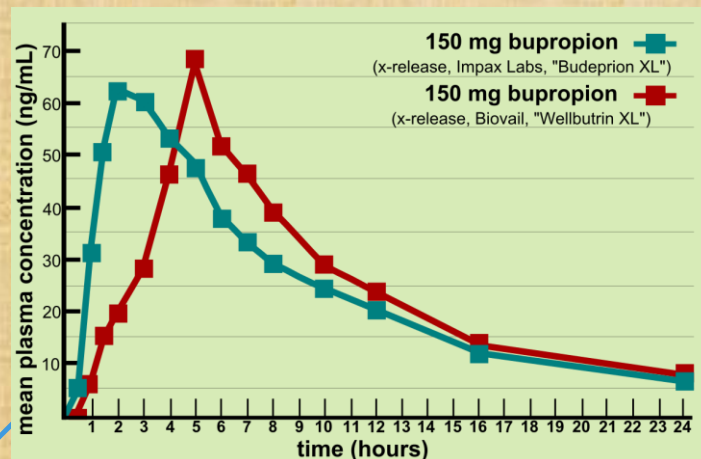
BIORASPOLOŽIVOST LEKOVA

- Bioraspoloživost lekova je termin koji se koristi za opisivanje količine i brzine kojom aktivni sastojak leka ulazi u sistemsku cirkulaciju, odnosno koliko efikasno lek dospeva do mesta delovanja u telu. Bioraspoloživost može značajno uticati na efikasnost terapije i može varirati u zavisnosti od različitih faktora, uključujući:
 - **1. Način primene leka :** Oralni lekovi često imaju nižu bioraspoloživost zbog metabolizma u jetri (prvi prolaz). Lekovi koji se primenjuju intravenski imaju 100% bioraspoloživost.
 - **2. Formulacija leka:** Različite formule (tablete, kapsule, tečnosti, injekcije) mogu imati različite stope oslobađanja i apsorpcije.
 - **3. Fizičko-hemijska svojstva:** Različiti lekovi imaju različite karakteristike kao što su rastvorljivost, stabilnost i pH, što može uticati na njihovu apsorpciju.
 - **4. Individualne karakteristike pacijenta:** Metabolizam, starost, pol, genetski faktori i prisustvo drugih bolesti mogu uticati na bioraspoloživost.
 - **5. Interakcije s drugim lekovima:** Neki lekovi mogu uticati na apsorpciju ili metabolizam drugih lekova.

Razumevanje bioraspoloživosti je ključno za pravilno doziranje i primenu lekova, kao i za optimizaciju terapijskih režima.

EKVIVALENTNOST LEKOVA

- Termin koji se koristi da se opiše odnos dva leka koji sadrže istu aktivnu supstancu.
- Dva su proizvoda „bioekvivalentna“ ako su im, nakon primene u istoj molarnoj dozi, na isti način, opseg i brzina bioraspoloživosti ekvivalentni – tj. slični u toj meri da se može očekivati da je njihovo delovanje, u pogledu efikasnosti i sigurnosti, suštinski isto (Birkett, 2003).

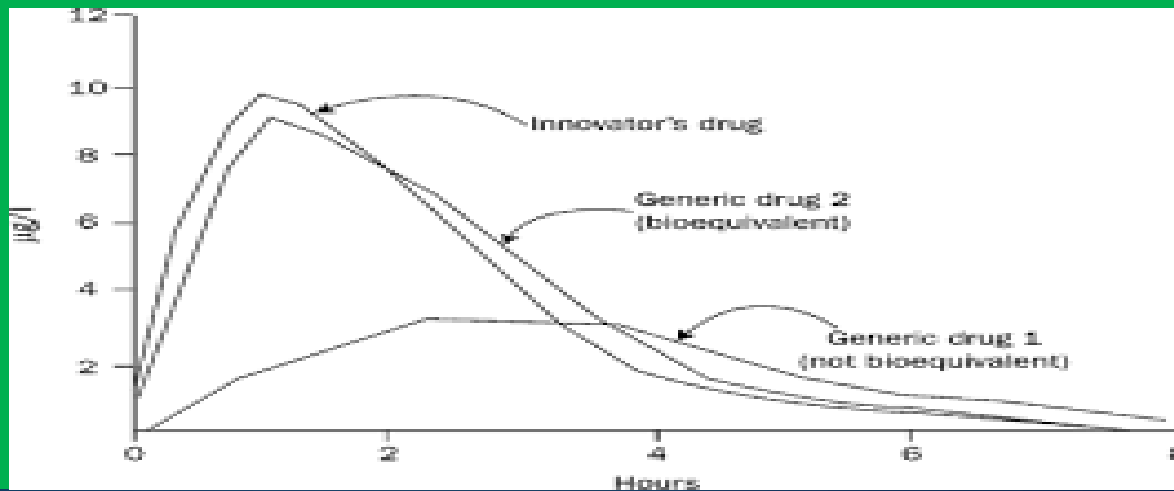


USLOVI ZA EKVIVALENTNOST LEKOVA

- Glavni preduslovi potrebni da bi postojala terapijska bioekvivalentnost dva leka su:

Farmaceutski ekvivalent – **dva leka su farmaceutski ekvivalenti ako dolaze u istom farmaceutskom obliku, sadrže istu količinu iste aktivne supstance.**

Terapijski ekvivalent – **dva leka su terapijski ekvivalenti ako su im delotvornost i sigurnost (za istu indikaciju) ekvivalentne (ne mnogo različite).**



PITANJA ???

PHARMACOKINETICS

↳ MOVEMENT & MODIFICATION of a DRUG
or MEDICATION INSIDE BODY

- 1 ADMINISTERED
- 2 ABSORPTION
- 3 DISTRIBUTION
- 4 METABOLISM
- 5 ELIMINATION

