

LADME rendszer

DISZTRIBÚCIÓ

Pécsi Tudományegyetem

Gyógyszertechológiai és Biofarmáciai Intézet

Disztribúció

Az eloszlás definíciója

Eloszlás alatt azt a folyamatot értjük, amikor a gyógyszer a szisztémás keringésből a szövetekbe jut.

Disztribúció

Az eloszlást több tényező befolyásolhatja:

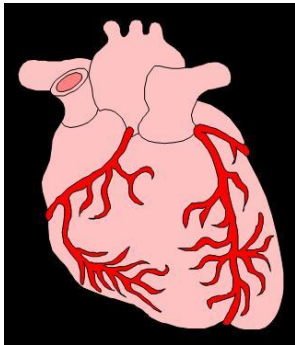
- a kapillárisok permeabilitása;
- a szövetek vérellátása, a perfúzió sebessége;
- a gyógyszerek plazma- és szövetfehérje kötődése;
- a lokális pH eltérései;
- a transzportmechanizmusok fajtái;
- a különböző szöveti membránok permeabilitási tulajdonságai.

Disztribúció

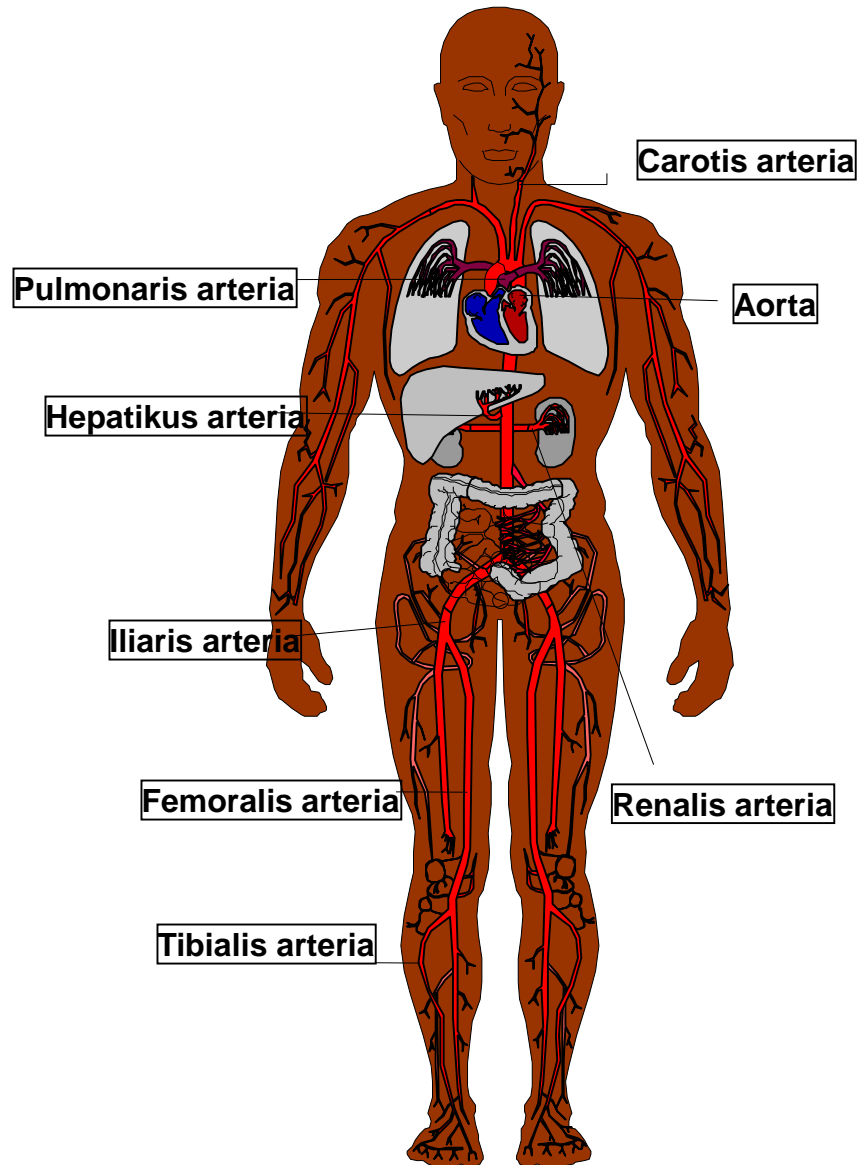
Az eloszlás főbb sajátosságai

- a gyógyszerek **nem egyenletesen oszlanak el a szervezetben**, hanem az egyes szervekben szelektíven halmozódnak fel
- a szelektív felhalmozódás függ részben a szervek szövettani, kémiai felépítésétől, részben a vérrellátásától

● véráramlás



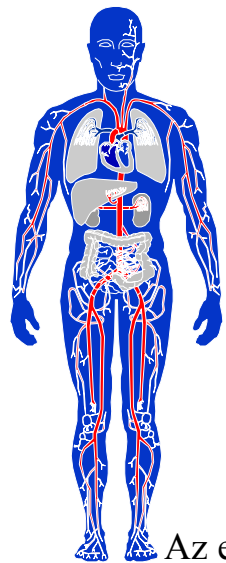
- **centrális,**
- **perifériás,**
- **mély kompartmentek**



Disztribúció

Az eloszlás főbb sajátosságai

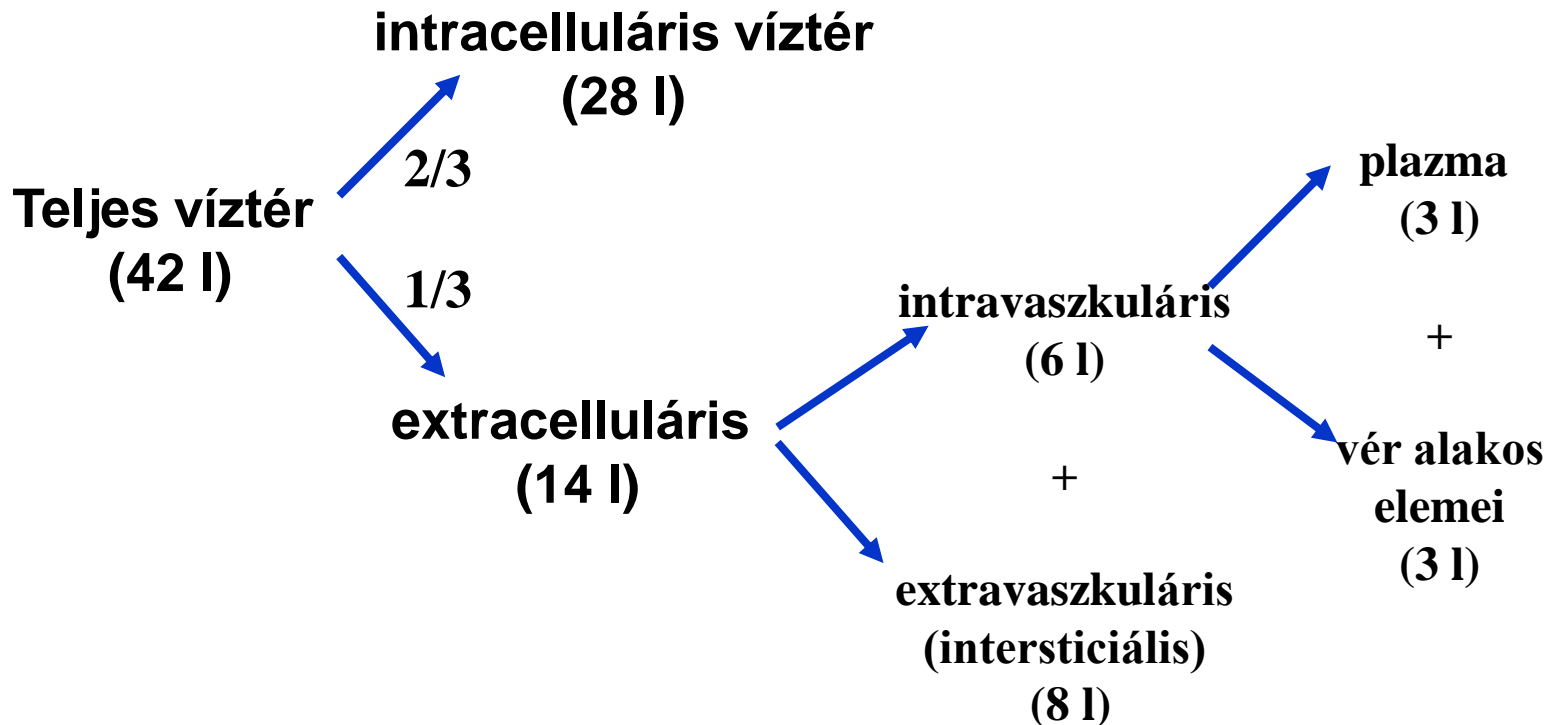
- a kapillárisok belső fala, endothelje (kivéve a központi idegrendszer endotheljét), laza felépítésű. Hézagjain a **fehérjéhez nem kötött, oldott molekulák méretük szerint és nem lipidoldékonyságuk folytán a vérnyomás erejével az interstitialis térbe filtrálódnak.**
- Különösen a máj- és a vesekapillárisok átteresztőképessége nagy.



A szervezet vízterei

A víz a test összetevőinek legnagyobb része,
közel 60%-a teljes testsúlynak-
egy 70 kg-os emberben összesen 42 l víz van.

Az extracelluláris folyadékter a **vérplazmából**, a sejtközötti (**intersticiális**) folyadékból (és az ún. transzcelluláris folyadék-kompartimentekből (likvor, béllumen, stb.)) áll.



A megoszlási térfogat

- A megoszlási térfogat annak mértéke, hogy a hatóanyag a véráramból kikerülve milyen más helyekre kerül.

A megoszlási tér

- A szisztémás keringésbe jutott gyógyszerek első lépésben a vérben hígulnak fel.
- A végső hígulás mértéke az ún. megoszlási tér, ami a hatóanyagra jellemző, mert tulajdonságai (méret, polárosság) determinálják azt.
- A látszólagos megoszlási tér nem azonos semmiféle anatómiai-fiziológiai térrel.

A megoszlási tér

- A kapilláris pórusain méretük miatt átdiffundálni nem képes molekulák megoszlási térfogata az intravaszkuláris tér, ezért a látszólagos megoszlási terük kicsi.
- Ha a szer diffúzibilis, megoszlási tere sokkal nagyobb:
 - az erősen poláros anyagok az extracelluláris folyadékban hígulnak, míg az
 - apoláros szerek látszólagos megoszlási tere akár a test térfogatának többszöröse is lehet.

A megoszlási térfogat

$$V_d = \frac{D}{C}$$

V_d a látszólagos megoszlási térfogat
 D a beadott hatóanyag mennyisége
 C a mért hatóanyag koncentráció

Ha a mérés helyén (általában a vascularis tér)
kicsi a koncentráció V_d értéke nagy lesz.

A megoszlási térfogat meghatározása

- **Evan's kék** csak az intravaszkuláris térben
- **Inulin** csak az extracelluláris térben
- **Etanol** minden térben
- **Quinakrin** a sejtekben halmozódik el

Megoszlási térfogat értékek(liter)

70 kg-os ember

hatóanyag	V (liter)	megjegyzés
Warfarin	7	Kis megoszlási térfogat. Főleg a plazmában, kisebb részben a szövetekben
Sulfisoxazol	11,2	
Gentamicin	16	
Teofillin	35	Közepes megoszlási térfogat. Közel azonos a plazmában és a szövetekben
Cimetidin	140	
Diazepam	170	
Digoxin	490	Nagy megoszlási térfogat. Kevesebb a plazmában főleg a szövetekben
Mianserin	910	
Quinakrin	50000	

Disztribúció

Az eloszlás főbb sajátosságai

- **A gyógyszerek az érpályában reverzibilisen kötődnek a vér makromolekuláihoz, melyek közül a legjelentősebb az:**
 - » **albumin,**
 - » **globulinok,**
 - » **cöruoplazmin,**
 - » **glikoproteinek,**
 - » **alfa- és béta-lipoproteinek,**
 - » **transzferrin**
- **A kötődés befolyásolja a gyógyszer eloszlását, kiürülését, metabolizmusát, mert a makromolekulákhoz kapcsolódó vegyület gátolt abban, hogy elhagyja a vérpályát, így nem jut el a hatás és a metabolizmus helyére.**

Cataflam 50 mg drg.

A diklofenák **99,7%-ban** kötődik a plazmafehérjékhez, elsősorban az albuminhoz (99,4%). A látszólagos megoszlási térfogat 0,12-0,17 l/ttkg.

A plazma csúcskoncentráció elérése után 2 órával a hatóanyag koncentrációja nagyobbá válik a synovialis folyadékban mint a plazmában, és mintegy 12 órán át nagyobb is marad.

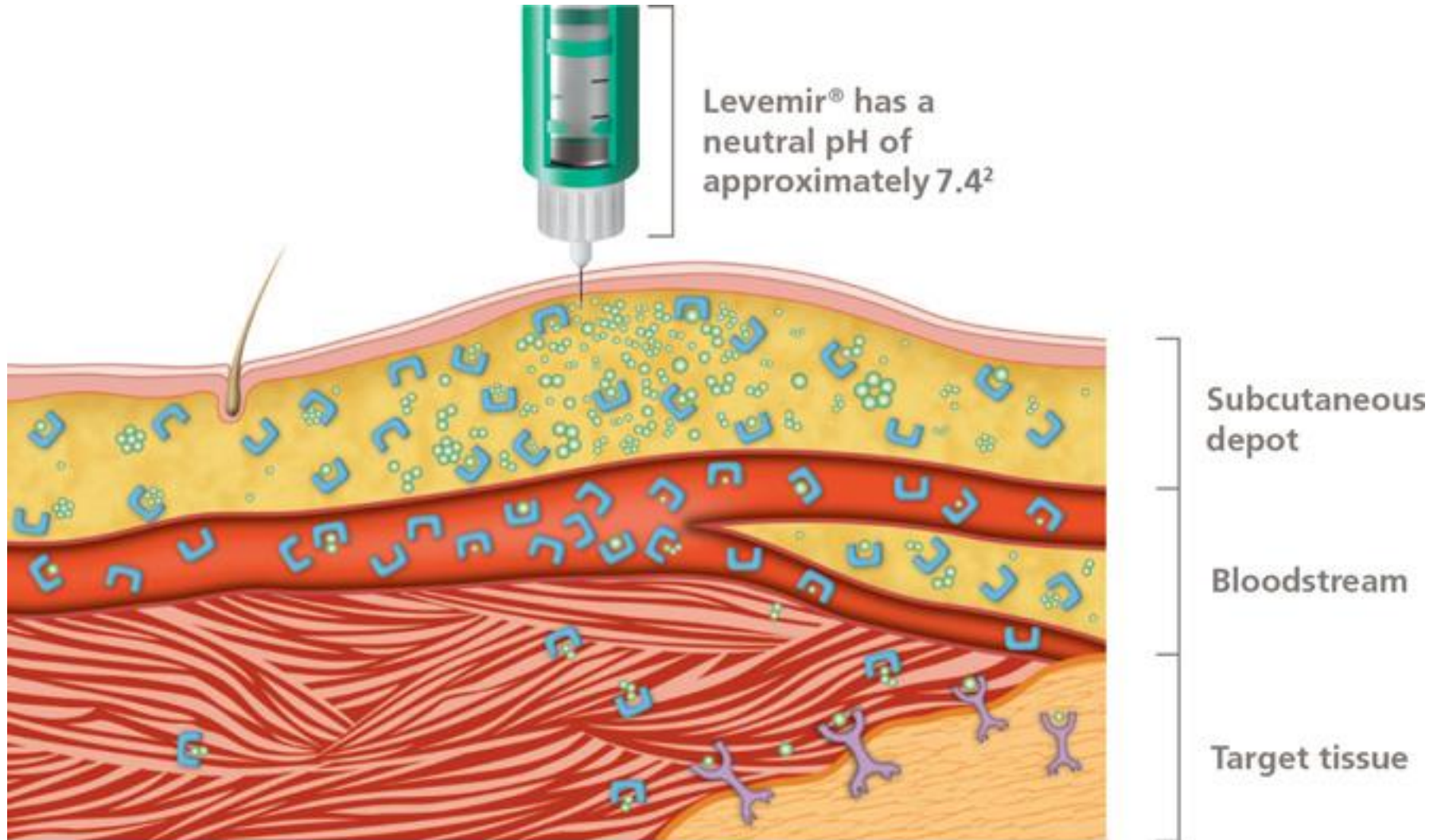


Syncumar mite 1 mg tbl.

Az acenokumarol 98%-a fehérjéhez - főként albuminhoz - kötött.



Detemir inzulin



Disztribúció

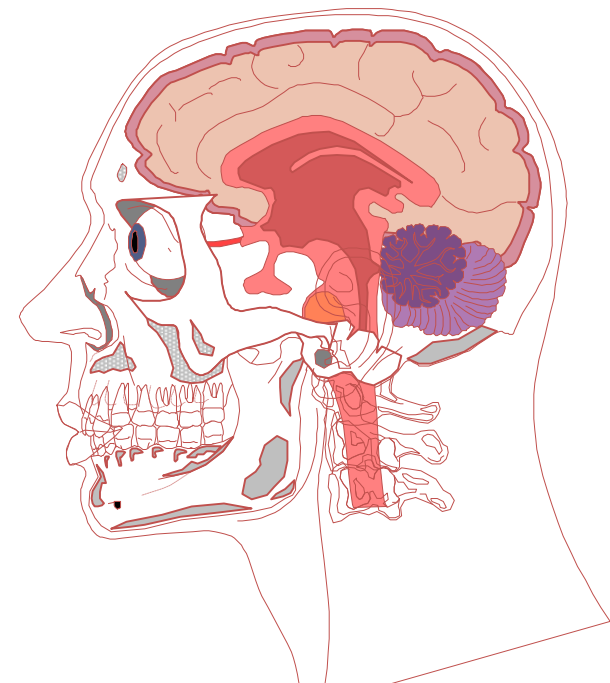
● központi idegrendszerbe

A vér-agy gát speciális sejtekből áll. Az erek falán van egy sejtréteg (glia), amely lezárja az ionos spontán diffúziót, és speciális aktív transzportjai vannak.

Az érzékeny idegsejteket képes megvédeni a vérkeringésből származó káros anyagoktól, de átengedi az agy számára fontos táplálékot jelentő oxigént, a fehérjeépítő elemeket és a cukrot. Egy antibiotikum ha átmegy a vér-agy gáton, akkor az agy szöveteiben is ki tudja fejteni hatását.

A vér-agy gát rendszer problémát jelenthet a gyógyszeres kezelésben:

- **antibiotikumok adása meningitis esetén,**
- **dopamin bevitel parkinsonizmusban,**
- **lipid oldékony h.a. pl. propranol bejutatásakor**

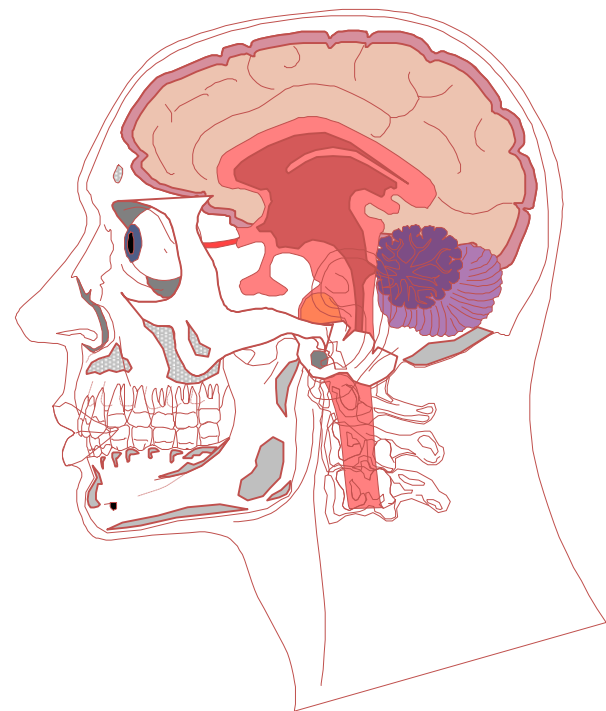


Disztribúció

● központi idegrendszerbe

Megoldási lehetőségek a vér-agy gáton keresztüli penetráció javítására:

- DMSO segítheti a penetrációt
- hiperozmoláris koncentráció alkalmazása
 - Pl. mannitol alkalmazása methotrexat abszorpció növeléséhez
 - prodrug-ok, mint dihidropiridin karrier, pl. ösztradiol prodrug LH gátlására



Disztribúció

● placenta transzfer

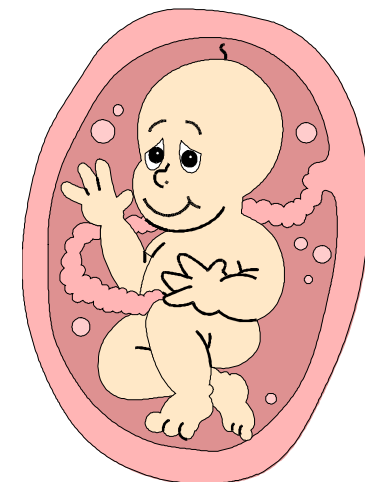
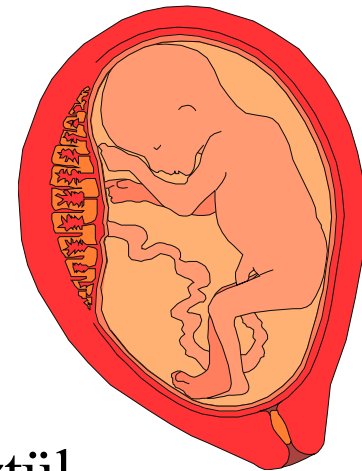
Az anyai és magzati vér a méhen belüli élet során nem keveredik (a szülés folyamán természetesen igen).

Az anyai vérben oldott anyagok számos rétegen keresztül – hámsejtek, kötőszövet - jutnak a magzatba.

A méhlepény működése, szűrő mégis van áteresztő funkciója is.

A gyógyszerek a legújabb kor termékei és felkészületlenül érihetik a méhlepényt.

A terhesség alatt alkalmazott gyógyszerek a magzatot közvetlenül károsíthatják toxikus, fejlődési rendellenességet vagy magzatelhalást okozó hatás révén.

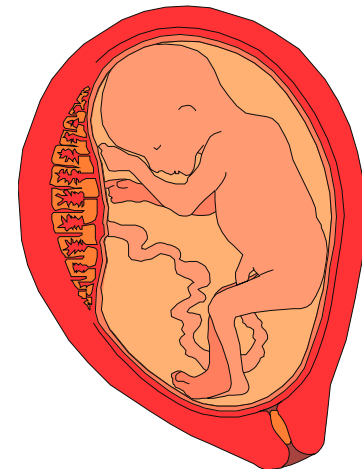


Thalidomid (ConterganTM) botrány



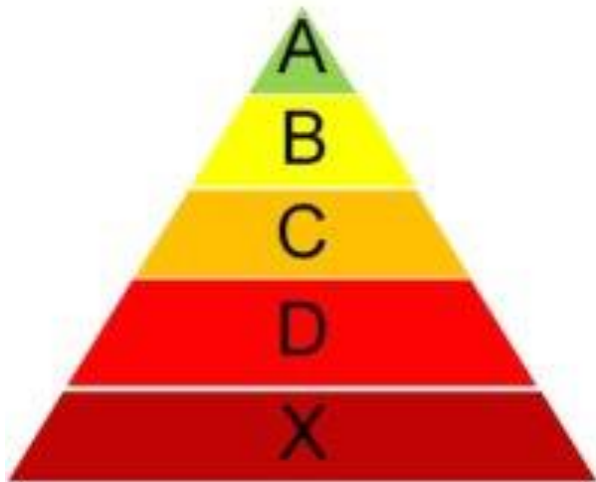
Disztribúció

● placenta transzfer

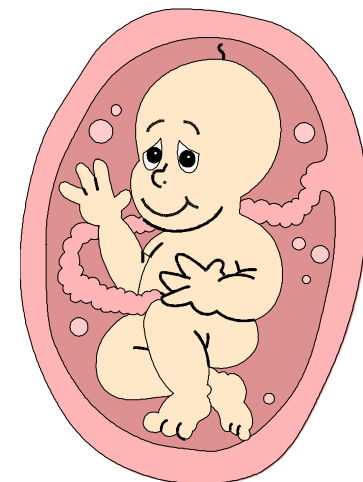


Nagy lipid oldékonyság segíti az átjutást

- szulfonamidok, barbiturátok, antikonvulsív szerek, narkotikumok, analgetikumok, szteroidok...



FDA Pregnancy Categories



LADME rendszer

Metabolizáció



Metabolizmus

A metabolizmus főbb jellegzetességei I.

- a gyógyszerek a szervezet számára idegen anyagok, melyeket a szervezet nem épít be szerkezeti elemeibe, nem használ fel energiaforrásként
- a hatóanyagok testidegen jellege miatt a gyógyszerektől a szervezetnek meg kell szabadulnia

Metabolizmus

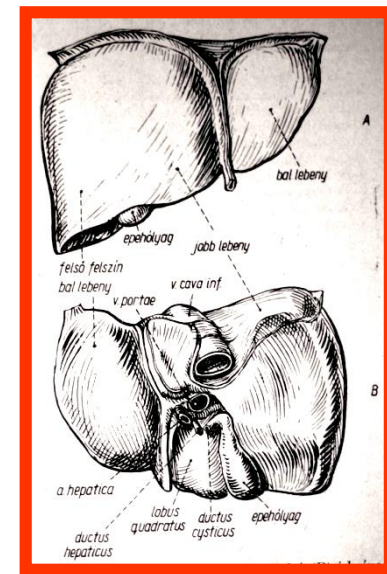
A metabolizmus főbb jellegzetességei II.

- a kiürülés esélyét a gyógyszer-metabolizmus növelheti, mivel a metabolitok vízoldékonysága nagyobb, mint az eredeti vegyületeké.
- a metabolizmus olyan biotranszformáció, amely általában csökkenti vagy megszünteti a gyógyszer-hatást. Egyes esetekben a metabolit hatékonyabb. Ezt **aktív metabolitnak** nevezzük, a beadott gyógyszer neve pedig **prodrug**.



Metabolizmus

A metabolizmus főbb jellegzetességei III.



- a metabolizmus növelheti is az eredeti vegyület toxicitását,
- a **májsejtek** különösen gazdagok gyógyszer-metabolizáló enzimekben, emiatt a máj a metabolizmus kulcsszerve. A vese, tüdő, bélnyálkahártya, a bőr, a placenta is részt vesznek a gyógyszer-metabolizmusban, de a májhoz viszonyítva jelentőségük csak másodlagos.

A metabolizmus módjai

- két lépésben

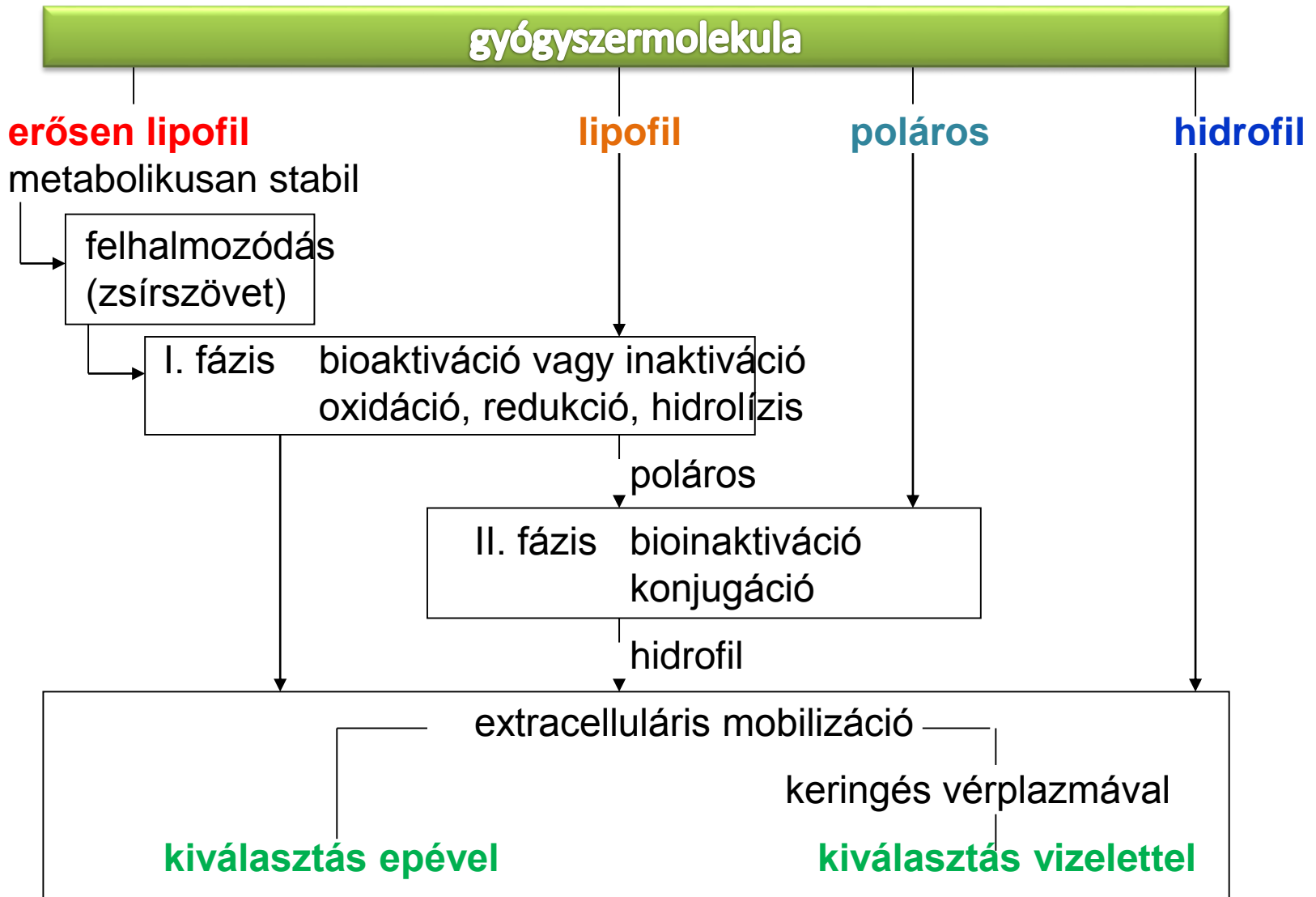
I. fázis:

- mikroszómális oxidáció
- nem mikroszómális oxidáció
- redukció
- hidrolízis
- hidratáció
- izomerizáció
- vegyes reakciók



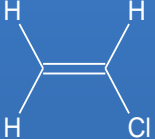
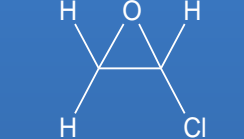

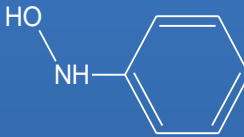
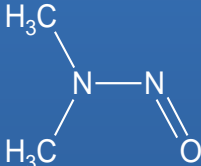
II. fázis – konjugációs reakciók

- Ezek a reakciók erősen fokozzák a hatóanyag ill. az I. fázisú metabolit vízoldékonyságát, ezzel előkészítve a következő lépést, az exkréciót!
- pl. glükuronid konjugáció

A biotranszformációs lépések áttekintése



Reaktív köztes termékek keletkezése xenobiotikumokból kevert funkciójú oxigenáz enzimek segítségével

Vegyület			
neve	képlete	feltételezett köztes termék	toxicitás típusa
bróm-benzol			májsejtek nekrozisa
vinil-klorid			májdaganat
anilin			methemoglobinémia
dimetil-nitrózamin		H_3C^+	karcinogenezis
szén-tetraklorid	CCl_4	$\cdot\text{CCl}_3$	májsejtek nekrozisa
kloroform	CHCl_3		vesesejtek nekrozisa

Néhány citokróm P-450 enzim jellemzője

CYP	1 A-1 (bél)	<ul style="list-style-type: none">• Indukálhatók: PAH, dohányfüst, de novo fehérjeszintézis• Gy.j.: nem genotox karcinogén (omeprazol ind., mégis forgalomban van)
CYP	1 A-2 (máj)	<ul style="list-style-type: none">• Szubszt.: teofillin, koffein, prekarcinogének aktiválása (karcinogének inaktiválása)• Int. akció: flavonoidok gátolják működésüket
CYP	2 A-6	<ul style="list-style-type: none">• Kis mennyiségben van, nem jelentős• Szubsztrátja: kumarin, nikotin
CYP	B-6	<ul style="list-style-type: none">• Rágcsálókban van nagyobb jelentősége• Szubsztrátja: ciklofoszfamid prodrug-aktív daganatellenes szer
CYP	2 C-9	<ul style="list-style-type: none">• Gyengén indukálható (fenobarbitál, rifampicin)• Szubsztrátja: tolbutamid, warfarin
CYP	2 C-19	<ul style="list-style-type: none">• Polimorf enzim• Szubsztrátja: mefenitoin

További citokróm P-450 enzimek jellemzői

CYP 2 D-6

- Polimorf (debrizokvint a kaukázusi populáció 8%-a gyengén metabolizálja – nincs elegendő aktív enzim)
- Nem indukálható
- Szubsztrátja: bétablokkolók (propranolol)
- Gy.j.: van-e más metabolikus út

CYP 2 E-1

- Indukálható: alk, aceton: fehérjét st., izoniazid mRNS stab.
- Szubsztrátja: kis molekulák, oldószerek

CYP 3 A

- ***Legtöbb gyógyszer átalakítása, legnagyobb mennyiségben jelen levő citokróm P-450***
- ***Indukálható: fenobarbitál, dexametazon, rifampicin***
- ***Bélfalban is nagyon aktív***

CYP 4 A

- Rágcsálókban indukálható peroxiszóma proliferátokkal (klofibrát), embernél: a fibrátok receptora nem fejlődik ki olyan mértékben, nincs jelentősége

Enzimindukció

- (1) Fenobarbitál (PB) típus
- (2) Policiklusos (PC) aromás – **benzpirén**
- (3) Etanol típus
- (4) Glükokortikoid típus
- (5) Autoindukálók – **karbamazepin, ciklofoszfamid**
(limitált kapacitás)

Enziminhibíció

MAO- bénítók, allopurinol, cimetidin, karbidopa...

Gátolják a májenzimeket. A legtöbb inhibitor nem specifikus⁴⁰



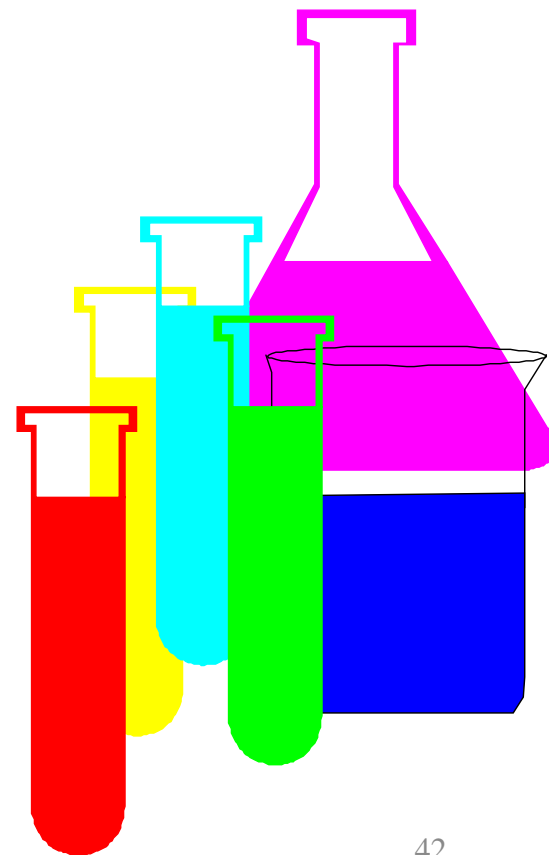
Sztereoszelektív gyógyszermetabolizmus

A sztereoizomerek különbözhetnek
abszorpcióban, eloszlásban és metabolizmusban.

R - warfarin - gyorsabb elimináció
S - warfarin - 5 x hatásosabb

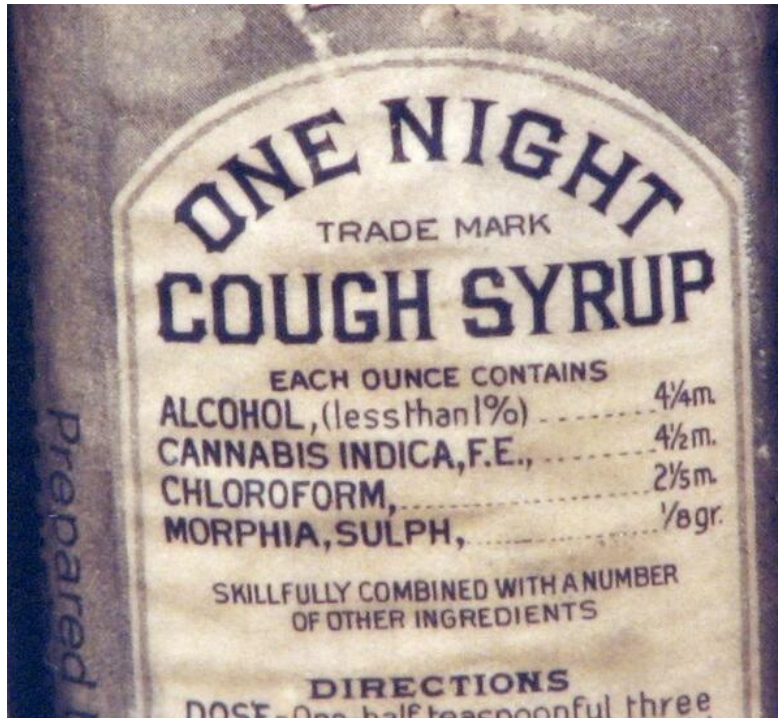
l - hexobarbital - gyorsabb elimináció
d- hexobarbital

R- ibuprofen
S- ibuprofen - 160 x hatásosabb





Morfin-Heroin



Am. J. Ph.]

01

BAYER Pharmaceutical Products HEROIN—HYDROCHLORIDE

is pre-eminently adapted for the manufacture of cough elixirs, cough balsams, cough drops, cough lozenges, and cough medicines of any kind. Price in 1 oz. packages, \$4.85 per ounce; less in larger quantities. The efficient dose being very small (1-48 to 1-24 gr.), it is

The Cheapest Specific for the Relief of Coughs

(In bronchitis, phthisis, whooping cough, etc., etc.)

WRITE FOR LITERATURE TO

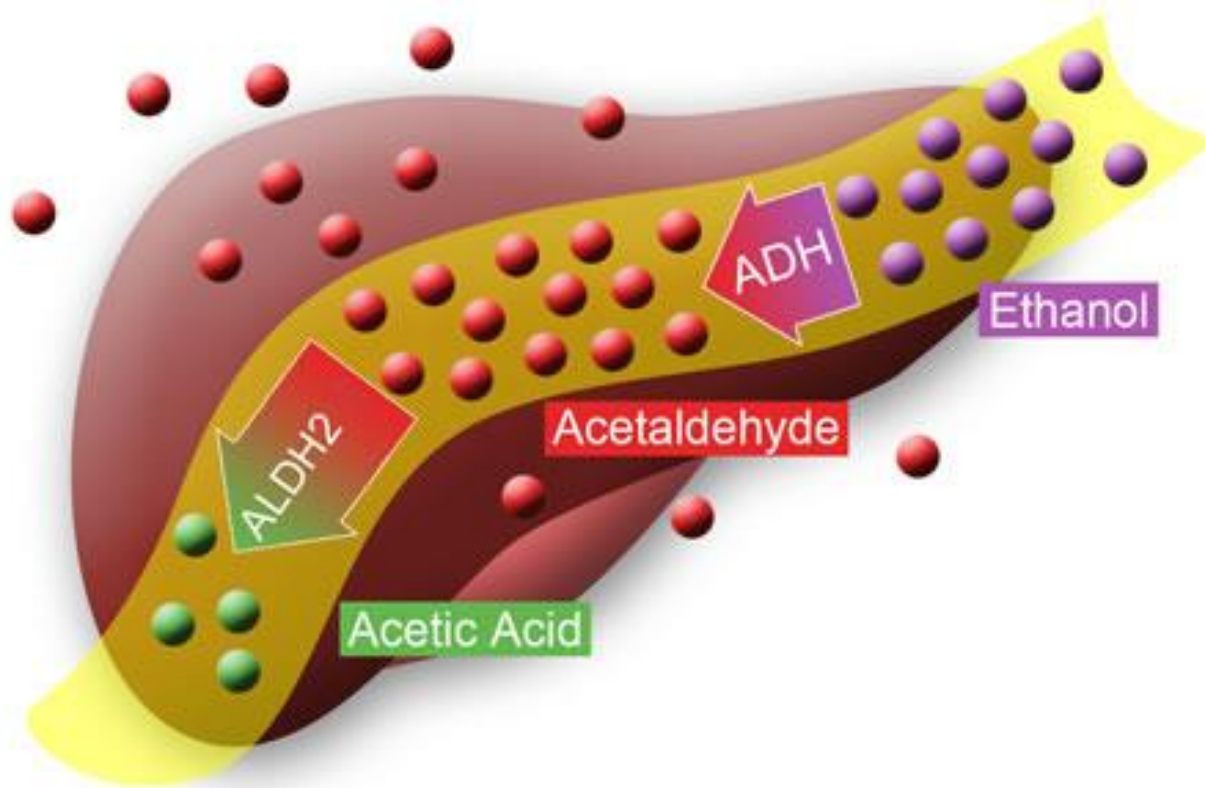
FARBENFABRIKEN OF ELBERFELD COMPANY

SELLING AGENTS

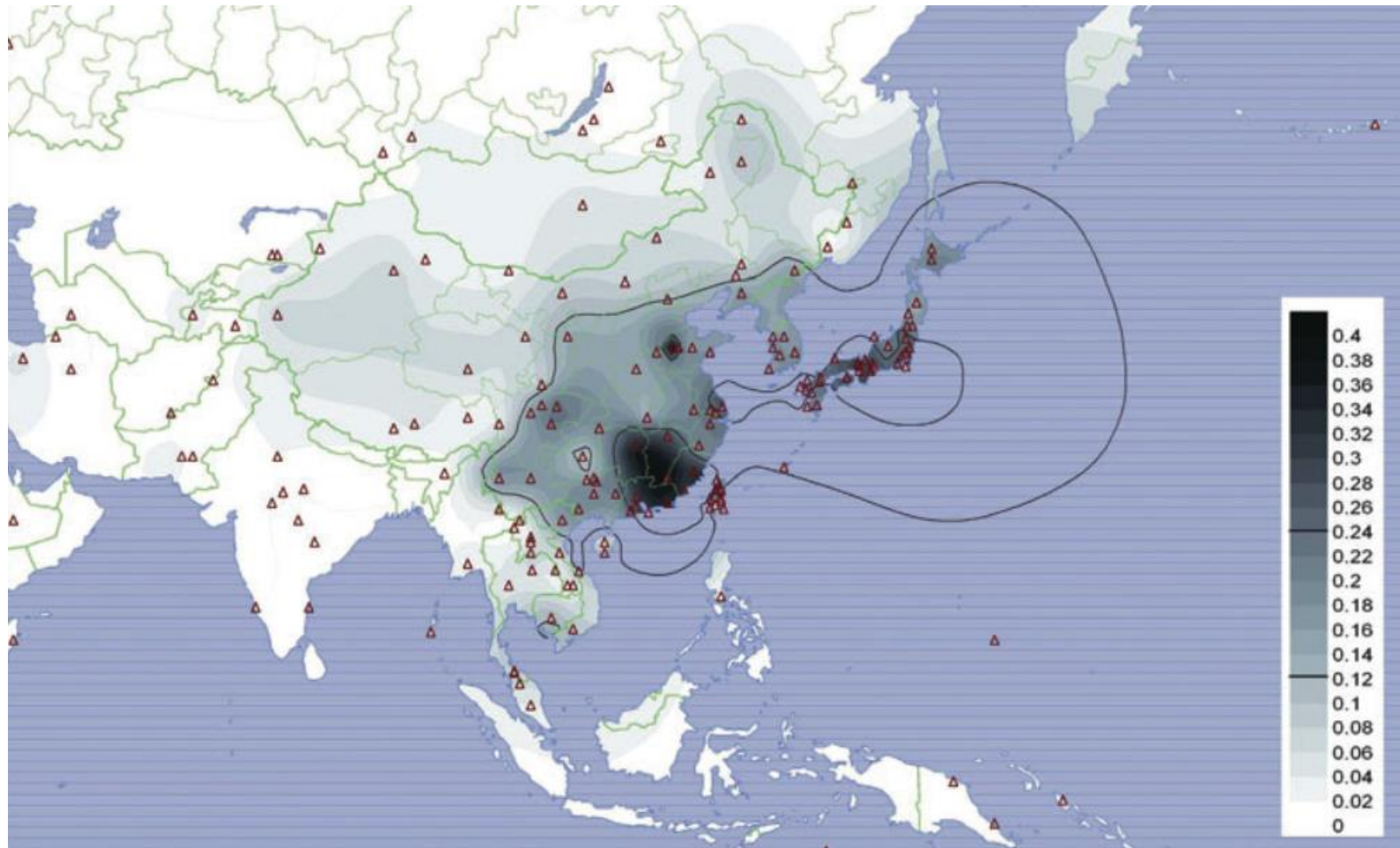
P. O. Box 2160

40 Stone Street, NEW YORK

Alcohol



ALDH2*504Lys gyakoriság



LADME rendszer

EXKRÉCIÓ



Pécsi Tudományegyetem

Gyógyszertechológiai és Biofarmáciai Intézet

Exkréció

Definíció:

Az az élettani folyamat, mely során az élő szervezet a feleslegessé vált anyagoktól megszabadul (gyógyszer/metabolit kiürülése).

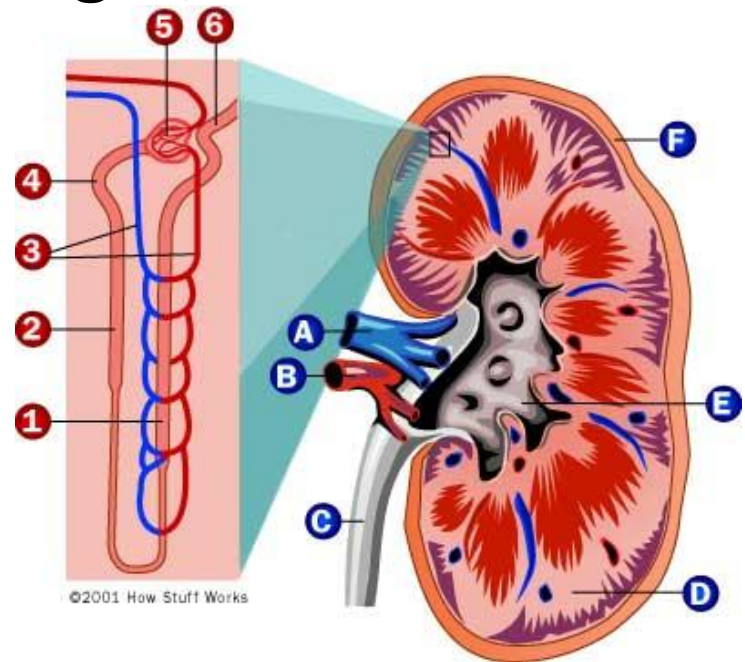
Exkréció

Az exkréció főbb jellegzetességei

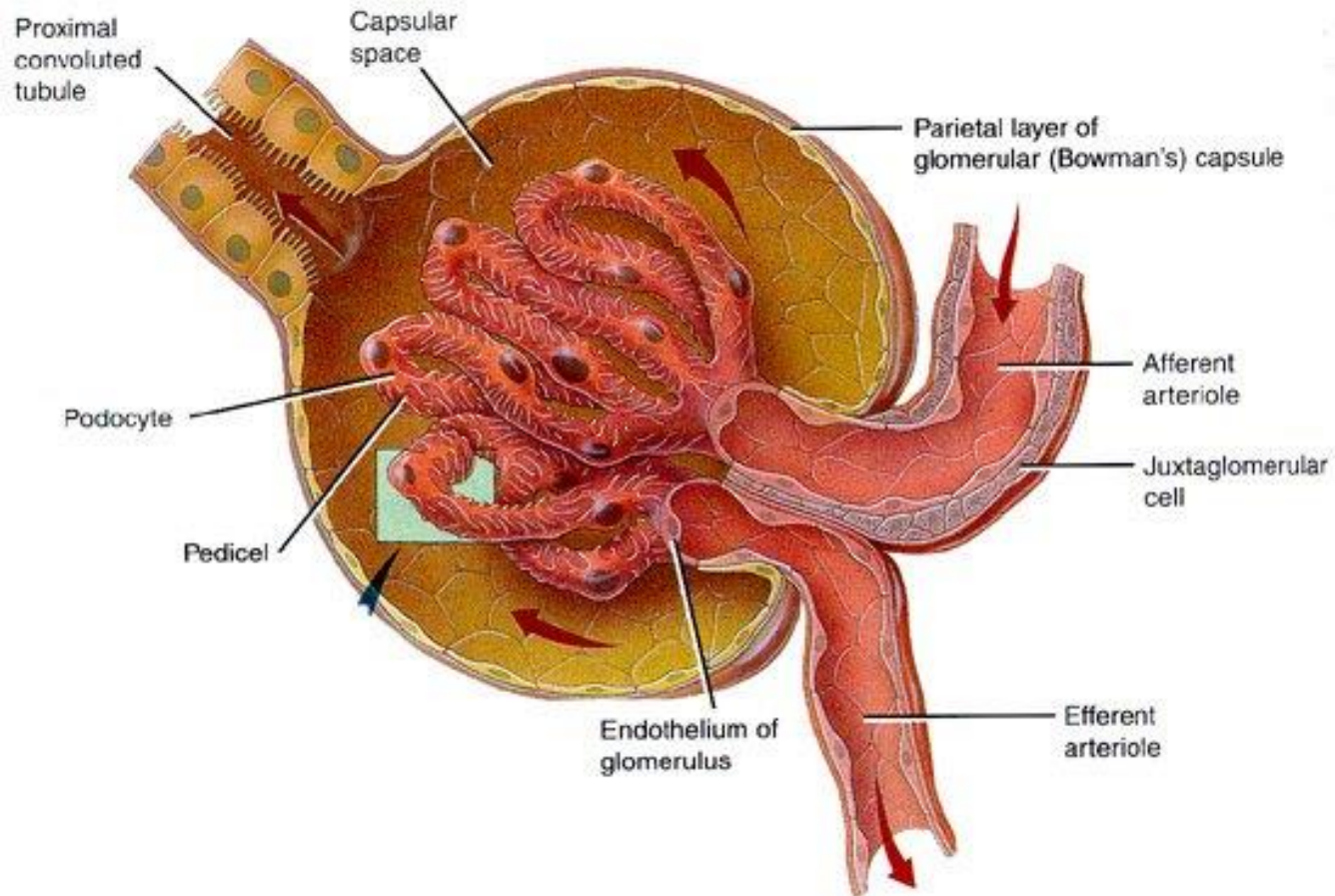
- A kiürülési folyamatban a gyógyszereknek ugyanúgy **biológiai membránokon kell áthaladniuk**, mint az abszorpciónál, ezért az eliminációt is ugyanazok a fizikai-kémiai tulajdonságok befolyásolják.
- Az exkréció során a vegyületek polárossá válásával, a töltéssel rendelkező savanyú vagy bázikus vegyületek transzportjában **az aktív transzport sokkal jelentősebb szerepet játszik** az eliminációban, mint az abszorpció esetén.
- A gyógyszerek kiürülésében a **vese** játssza a legfontosabb szerepet, de fontos az **epe**, a **bélcsatorna** és a **tüdő** is. Kisebb a **nyál**, az **izzadságmirigyek** és a **tejmirigyek** jelentősége.

A vese

- A vese mikroszkópos szerkezetére ér- és csatornarendszerek sajátos összefonódása jellemző. Ez a rendszer közösen hozza létre a vese funkcionális alapegységét, a **nephronokat**.

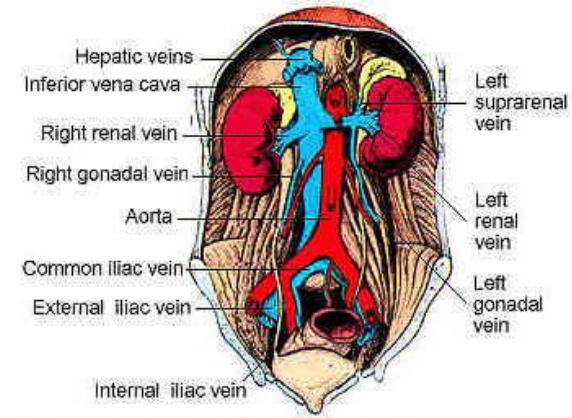


Malpighi test



Exkréció

- Exkréció a vesén át



- **A folyamatot elsősorban három (+1) tényező határozza meg:**

- **glomerulusfiltráció,**
- **aktív tubuláris szekréció,**
- **passzív rediffúzió,**
- **ritkán az aktív reabszorpció.**

Exkréció a vesén át

- A glomeruláris filter fiziológiás körülmények között 5.000-50.000 dalton molekulatömeg között csak korlátozottan engedi át a molekulákat. 50.000 dalton feletti molekulák számára a filter átjárhatatlan.
- A legkisebb fehérje molekulatömege 70.000 dalton.
- Glomeruláris filtrációval azok a gyógyszerek választódnak ki, amelyek fehérjéhez nem kötött formában, szabadon vannak jelen a plazmában.

Clearance

- Definíció:
 - clearance az a plazmamennyiség, amely a hatóanyagtól 1 perc alatt megtisztul.

Exkréció

Exkréció a vesén át

- A **vizelet pH-ja** a tubulusokban (pH 4,5-8 között) erősen befolyásolja a gyógyszerek reabszorpcióját.
- **Savanyú pH gátolja, lúgos fokozza a bázikus vegyületek visszaszívódását**, megváltoztatva ezzel a vizeletürítésüket. A gyakorlatban ki is használják ezt a mechanizmust, amikor a túladagolt bázikus vegyület ürítését **NH₄Cl** adagolásával gyorsítják (*forszírozott diurézis*).
- A savanyú karakterű vegyületek esetében az ürítés fokozására **NaHCO₃**-at adnak.
- Számos gyógyszer, különösen az erős organikus bázisok (tolazolin, hexamethonium) és savak (penicillin, szalicilát), melyek ionizálódnak a vér 7,4-es pH-ján és emiatt nem diffúzibilisek, aktív szekrécióval választódnak ki a proximális tubulusok lumenébe. Ez történik a vízóldékony konjugátumokkal is (glükuronidok, szulfátok stb.).
- A **lipoidoldékony**, nem ionizált gyógyszerek **passzív módon** reabszorbeálódnak a tubulusból.

A vizeletet savanyító gyógyszervegyületek:

- Ammónium-klorid
- Szalicilátok
- Aszkorbinsav
- Ciklamát

A vizeletet alkalizáló gyógyszervegyületek:

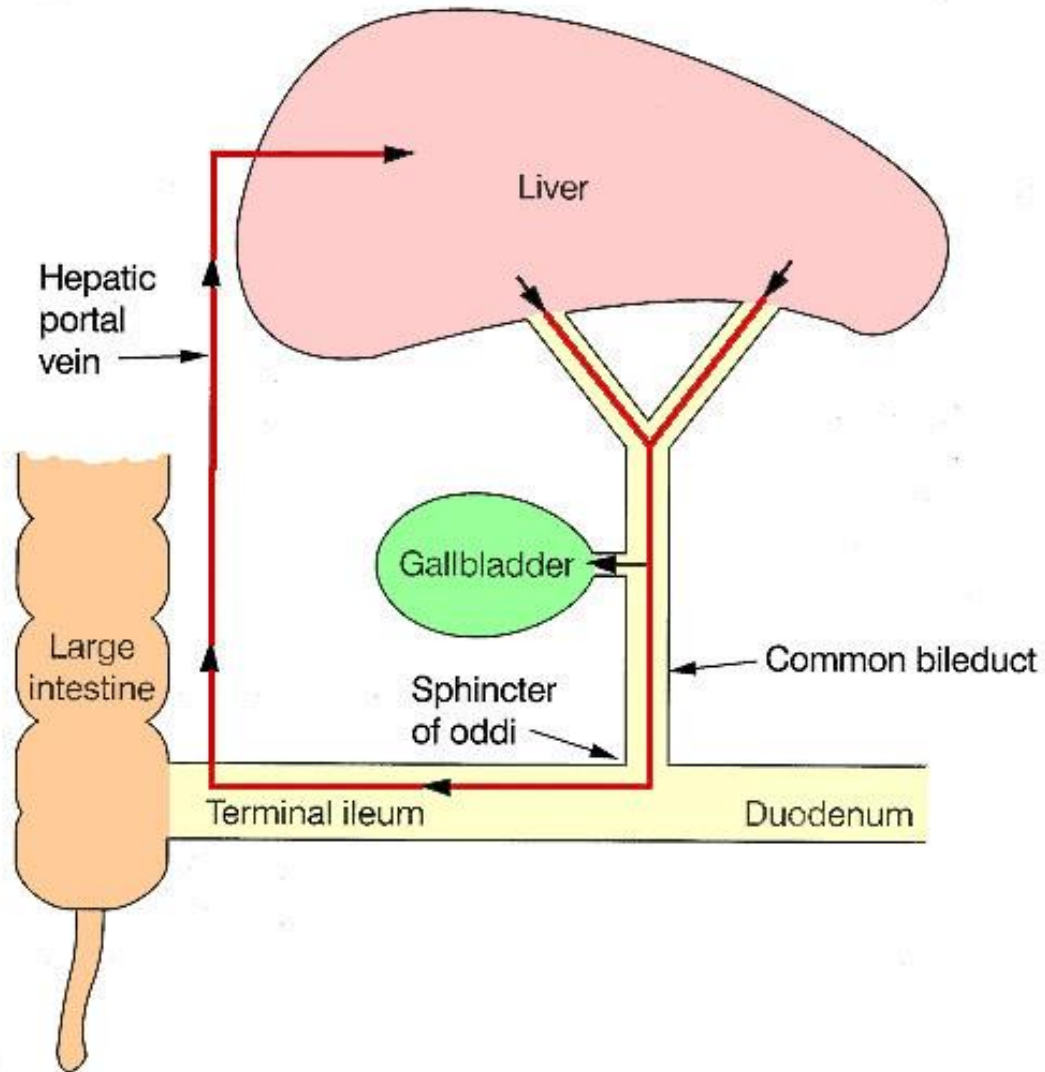
- Nátrium-hidrogénkarbonát
- Antacidumok
- Acetazolamid
- Na-glutamát
- Tiazid típusú vizelethajtók

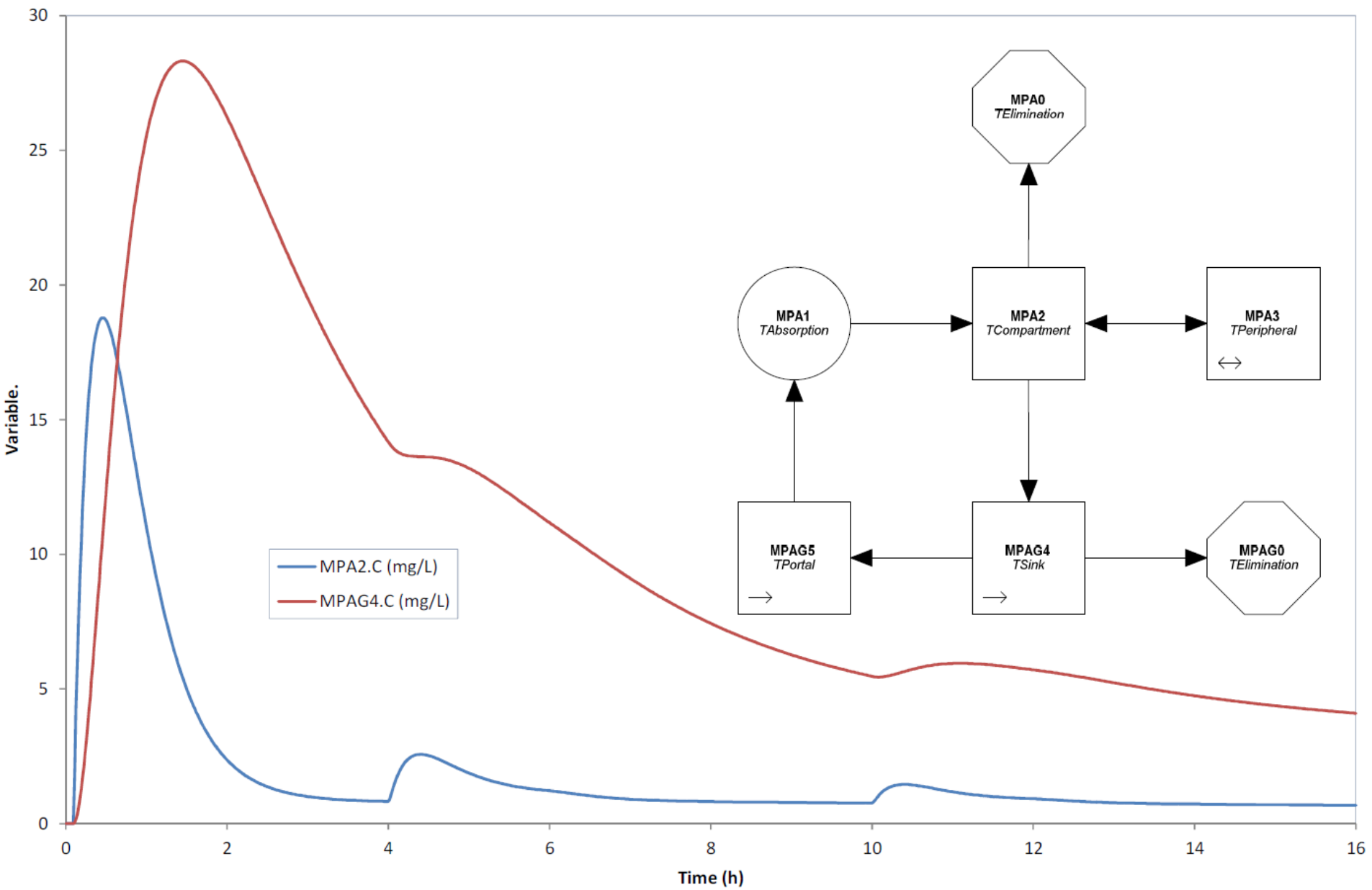
Exkréció

Exkréció epével

● Naponta kb. **1 l epe** ürül a duodenumba. Az epe a duodenumba történő ürülése után végighalad a béltraktuson, ahonnan a szervezet számára fontos anyagok: az epesavak, vitaminok visszaszívódhatnak a bélből az **enterohepatikus recirkuláció** révén. Olyan gyógyszerek, amelyek fokozzák az epeürülést (spiranolakton, fenobarbitál), fokozzák a gyógyszerek kiürülését.

Enterohepatikus körforgás



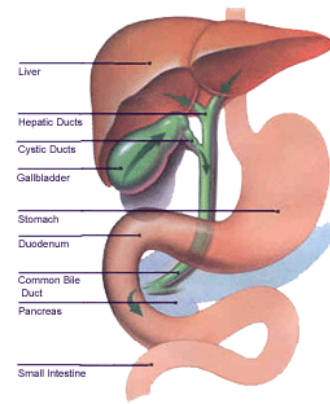


Epével választódnak ki

- Epesavak
- Penicillin
- Prokainamid-etobromid
- Szteroid hormonok részben
- Tetraciklinek
- Sztreptomycin
- Eritromicin
- Furoszemid
- Kinidin
- Doxorubicin

Exkréció epével

- Nagymértékben ürülnek az epével azok az anyagok, amelyek **-OH és/vagy =O** csoporttal rendelkező heterociklusok, továbbá olyan molekulák, amelyek **cukor** komponenst tartalmaznak (pl.: glükuronidok), ill. olyan vegyületek, amelyek molekulatömege bizonyos küszöbérték felett van.



Exkréció



Exkréció a tüdőn át

- A **gázok és más illékony anyagok**, valamint az **alkohol** kiválasztódhatnak a tüdőn keresztül. A tüdőben semmilyen speciális transzport nem épült ki ezen anyagok kiválasztására, mindössze a tüdő alveoláris levegőjében levő **parciális nyomás** határozza meg, hogy egy anyag a levegőből a vérbe, vagy a vérből a levegőbe kerül.
- A mechanizmus a **passzív diffúzió** szabályai szerint folyik.
- Ha egy gáz rosszul oldódik a vérben, mint pl. a nitrogénoxidul, úgy a tüdőn keresztül átfolyó vér teljesen megtisztul tőle. Ilyenkor a **keringési térfogat növelése** fokozni tudja a kiürülést.



Exkréció

- Exkréció testnedvekkel
 - A gyógyszerek vagy metabolitjaik kiválasztódnak az *izzadság-* és a *nyálmirigyek* exkrétumai útján. A kiválasztódás *passzív diffúzióval* történik. A *nyálmirigyek* által kiválasztott gyógyszer nem feltétlenül ürül ki, mivel a nyálat a beteg újra lenyeli.

Exkréció a nyálba

- **Higany** (következménye a stomatitis mercurialis)
- **Szacharin** (duodenum szondán át adott és felszívódott szacharin édes-keserű érzetet kelt a szájban a kiválasztása során. Ez a jelenség a felszívódás sebességének mérésére is alkalmazható.)
- **Lítium**
- Számos gyógyszer koncentrációja a nyálban azonos a plazmában mért koncentrációval, ez lehetővé teszi a hatóanyag plazmaszintjének megfigyelését vérvétel nélkül.

Exkréció a bőrön keresztül

- A verejtékkal **konyhasó, karbamid, húgysav** választódik ki olyan koncentrációban, mint amilyen a vérben található.
- Verejtékkal kiválasztódó egyéb anyagok:
 - Bróm
 - Illóolajok (hagyma, fokhagyma)

Exkréció az anyatejjel

- Az anyatejbe való kiválasztás **passzív diffúzióval**, elsősorban a **pH függvényében** történik. Mivel a **tej savanyúbb, mint a plazma**, a **gyenge bázisok** koncentrációja némileg **magasabb** a tejben, mint a plazmában, a gyengén savas anyagoké viszont alacsonyabb.

Exkréció az anyatejjel

- Az anyatejjel kiválasztódó anyagok a tejjel bejutnak a csecsemő tápcsatornájába, onnan felszívódnak, és a koncentrációjukkal arányos biológiai hatást hoznak létre.

Anyatej

- Allergének
- **Ampicillin**
- Antikoagulánsok
- Antihisztaminok
- **Aszpirin**
- Atropin
- Bromidok
- **Ciprofloxacín**
- **Digoxin**

Anyatej

- Ergot alkaloidok
- **Etanol**
- **Tetraciklinek**
- **Eritromicin**
- Ginseng
- Hidroklorotiazid
- Imipramin
- Kanamicin

Anyatej

- Nitrofurantoin
- **Fenobarbitál**
- Fenilbutazon
- **Kinin**
- **Ösztrogének (nagy dózisban)**
- Rifampicin
- Szkopolamin
- **Szulfonamidok**
- **Teofillin**

Anyatej - a tejelválasztást csökkentik

- **Diuretikumok**

Köszönöm a figyelmet!