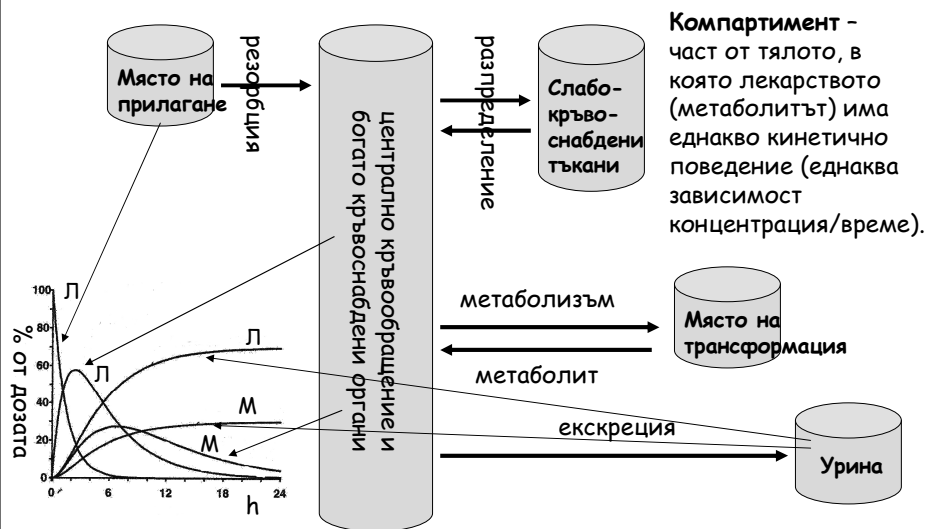


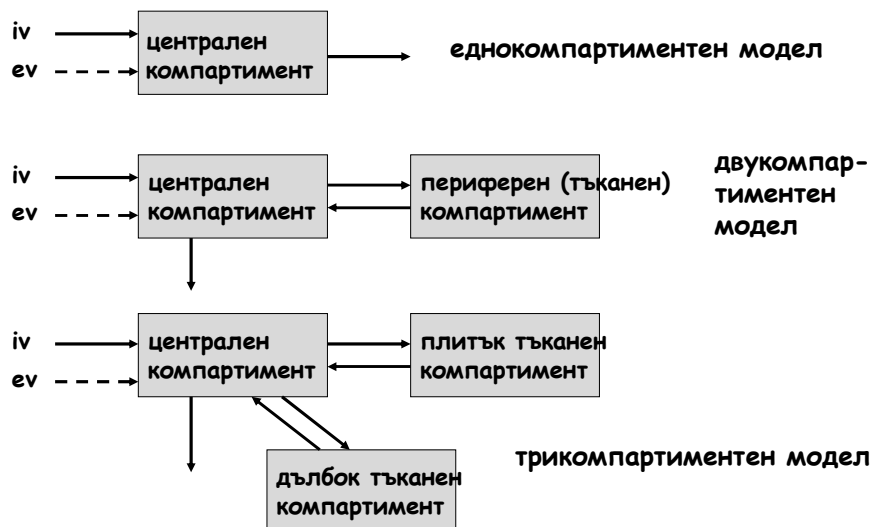
Фармакокинетика

втора лекция

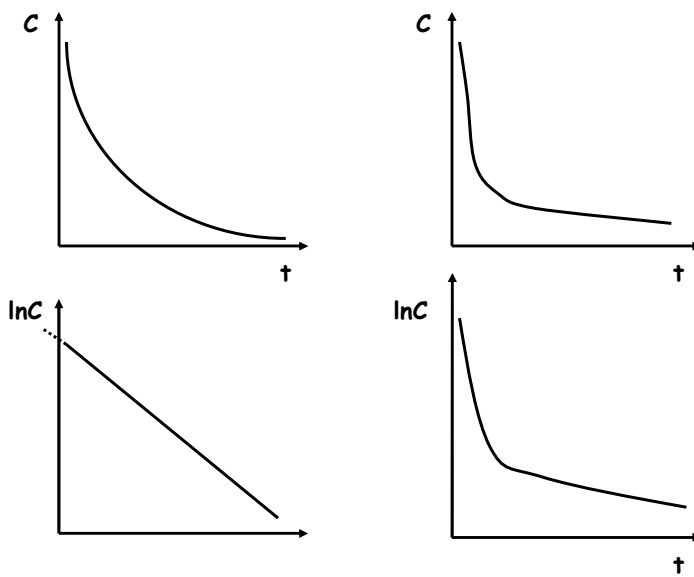
Компартимент



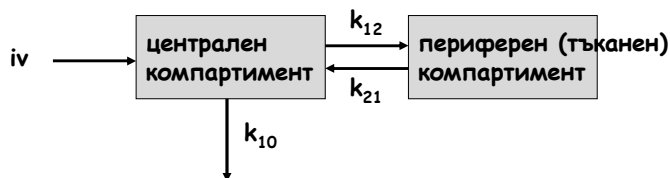
Компартиментни модели



Компартиментни модели



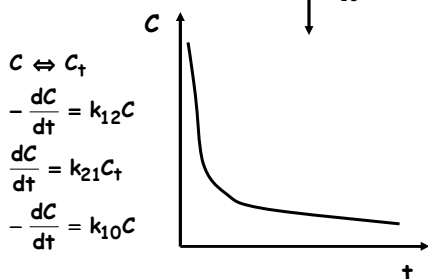
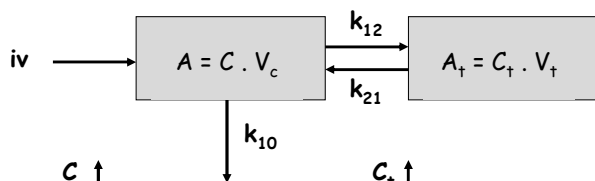
Двукомпартиментен модел след iv въвеждане на Л



Допускания:

1. Организмът се разглежда като съставен от **2 компартимента**: централен с обем V_c (кръв и богато кръвоснабдени органи) и тъканен (мускулна, съединителна и мастна тъкани) с обем V_t .
2. Л в доза D се въвежда **направо** в централния компартимент (iv), разпределя се между двата компартимента и се елиминира от централния.
3. Всички процеси са от **I порядък**. Скоростните константи на разпределение са k_{12} и k_{21} . Константата на елиминиране е k_{10} .

Двукомпартиментен модел след iv въвеждане на Л

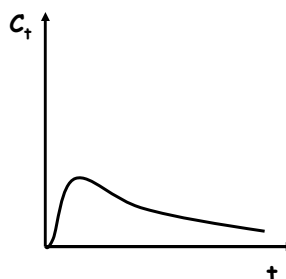


$$C \Leftrightarrow C_t$$

$$-\frac{dC}{dt} = k_{12}C$$

$$\frac{dC}{dt} = k_{21}C_t$$

$$-\frac{dC}{dt} = k_{10}C$$



$$C \Leftrightarrow C_t$$

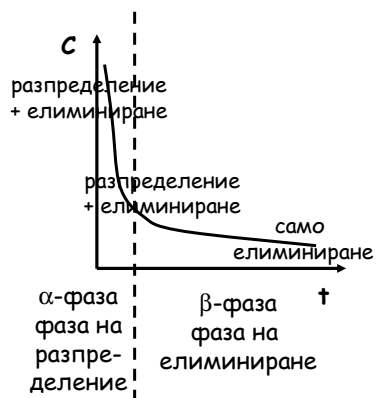
$$\frac{dC_t}{dt} = k_{12}C$$

$$-\frac{dC_t}{dt} = k_{21}C_t$$

$$\frac{dC}{dt} = -k_{12}C + k_{21}C_t - k_{10}C$$

$$\frac{dC_t}{dt} = k_{12}C - k_{21}C_t$$

Скоростни константи



$$C = C_1 e^{-\alpha t} + C_2 e^{-\beta t}$$

α - хибридна скоростна константа на разпределение

β - хибридна скоростна константа на елиминиране

C_1 и C_2 - хибридни концентрационни константи

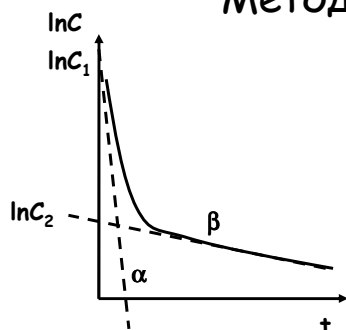
$$\alpha + \beta = k_{12} + k_{21} + k_{10}$$

$$\alpha\beta = k_{21}k_{10}$$

$$C_1 = C_0 \frac{\alpha - k_{21}}{\alpha - \beta}$$

$$C_2 = C_0 \frac{k_{21} - \beta}{\alpha - \beta}$$

Метод на остатъците



$$\alpha > \beta$$

$$C = C_1 e^{-\alpha t} + C_2 e^{-\beta t}$$

$$C_1 e^{-\alpha t} \ll C_2 e^{-\beta t}$$

$$C = C_2 e^{-\beta t}$$

$$\ln C = \ln C_2 - \beta t$$

$$C = C_1 e^{-\alpha t} + C_2 e^{-\beta t}$$

$$\varphi = C_1 e^{-\alpha t} = C - C_2 e^{-\beta t}$$

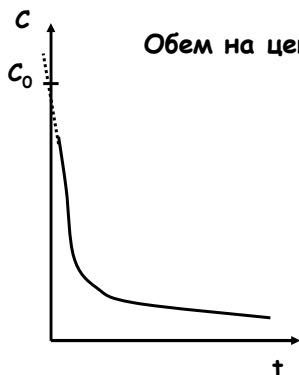
$$\ln \varphi = \ln C_1 - \alpha t = \ln(C - C_2 e^{-\beta t})$$

$$k_{21} = \frac{\beta C_1 + \alpha C_2}{C_1 + C_2}$$

$$k_{10} = \frac{\alpha\beta}{k_{21}}$$

$$k_{12} = \alpha + \beta - k_{21} - k_{10}$$

Обеми на разпределение



Обем на централния компартимент

$$V_c = \frac{D}{C_0}$$

$$t = 0 \Rightarrow C_0 = C_1 e^{-\alpha \cdot 0} + C_2 e^{-\beta \cdot 0}$$

$$C_0 = C_1 + C_2$$

$$V_c = \frac{D}{C_1 + C_2}$$

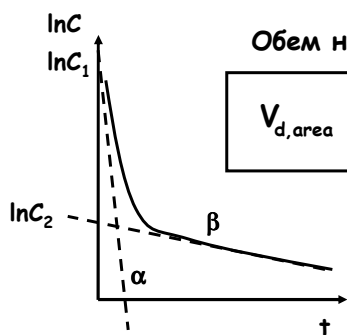
Обем на тъканния компартимент

$$V_t = V_c \frac{k_{12}}{k_{21}}$$

Обеми на разпределение

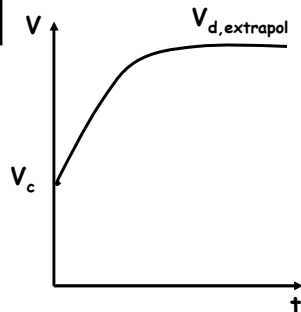
Екстраполиран обем на разпределение
(обема в β -фаза)

$$V_{d,extrapol} = \frac{D}{C_2}$$



Обем на разпределение, изчислен от AUC

$$V_{d,area} = \frac{D}{\beta AUC} = \frac{CL}{\beta}$$



$$V_{d,extrapol} > V_{d,area} > V_t > V_c$$

Клирънс CL

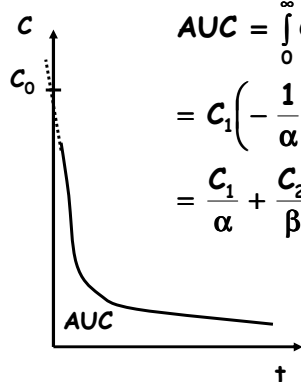
$$CL = \frac{D}{AUC} = V_{d,area} \cdot \beta$$

Време на полуелиминирание
(биологичен полуживот) $t_{1/2(\beta)} = \frac{\ln 2}{\beta}$

Време на полуразпределение $t_{1/2(\alpha)} = \frac{\ln 2}{\alpha}$

Площ под кривата плазмени
концентрации/време AUC

табличен интеграл
 $\int e^{ax} dx = \frac{1}{a} e^{ax} + const$


$$\begin{aligned} AUC &= \int_0^{\infty} C dt = C_1 \int_0^{\infty} e^{-\alpha t} dt + C_2 \int_0^{\infty} e^{-\beta t} dt = \\ &= C_1 \left(-\frac{1}{\alpha} e^{-\alpha \cdot \infty} + \frac{1}{\alpha} e^{-\alpha \cdot 0} \right) + C_2 \left(-\frac{1}{\beta} e^{-\beta \cdot \infty} + \frac{1}{\beta} e^{-\beta \cdot 0} \right) = \\ &= \frac{C_1}{\alpha} + \frac{C_2}{\beta} \end{aligned}$$

Двукомпартиментен iv модел (обобщение)

ПОТАБЕНЕ

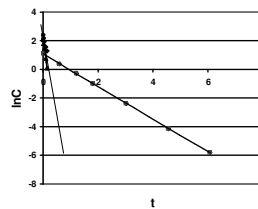
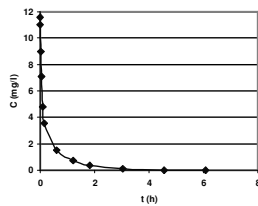
$$C = C_1 e^{-\alpha t} + C_2 e^{-\beta t}$$

$$V_c = \frac{D}{C_1 + C_2} \quad V_t = V_c \frac{k_{12}}{k_{21}} \quad V_{d,area} = \frac{D}{\beta AUC} = \frac{CL}{\beta}$$

$$AUC = \frac{C_1}{\alpha} + \frac{C_2}{\beta} \quad CL = \frac{D}{AUC} = V_{d,area} \cdot \beta$$

$$t_{1/2(\alpha)} = \frac{\ln 2}{\alpha} \quad t_{1/2(\beta)} = \frac{\ln 2}{\beta}$$

Двукомпартиментен iv модел (пример)



Levodopa $D = 50\text{mg}$ iv

$$\ln C_2 = 1,083 \Rightarrow C_2 = 2,954$$

$$\ln C_1 = 2,156 \Rightarrow C_1 = 8,637$$

$$\beta = 1,137\text{h}^{-1} \quad \alpha = 13,268\text{h}^{-1}$$

$$k_{21} = 4,229\text{h}^{-1} \quad k_{10} = 3,567\text{h}^{-1}$$

$$k_{12} = 6,609\text{h}^{-1}$$

$$t_{1/2(\alpha)} = 0,052\text{h} \quad t_{1/2(\beta)} = 0,609\text{h}$$

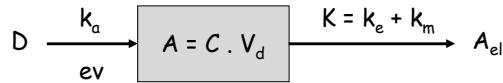
$$AUC = 3,249\text{mgh} / \text{l}$$

$$CL = 15,389\text{l} / \text{h}$$

$$V_c = 4,314\text{l} \quad V_t = 6,741\text{l}$$

$$V_{d,area} = 13,535\text{l} \quad V_{d,extrapol} = 16,926\text{l}$$

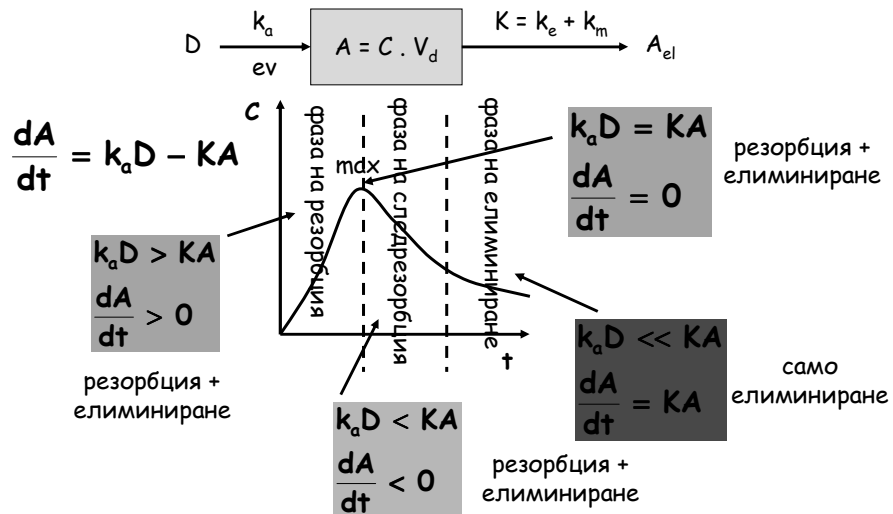
Еднокомпартиментен модел след ev въвеждане на Л



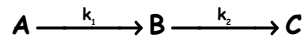
Допускания:

1. Организмът се разглежда като съставен от **1 компартимент** с обем V_d .
2. Л в доза D се въвежда **дистално** от компартимента (ev), резорбира се в него, разпределя се само в него и се елиминира от него.
3. Резорбцията и елиминирането протичат като реакции от **I порядък**. Резорбцията протича със **скоростна константа k_a** , а елиминирането - със **скоростна константа K** . Елиминирането се осъществява чрез метаболизъм със **скоростна константа на метаболизиране k_m** и/или бъбречна екскреция със **скоростна константа на екскрециране k_e** .

Еднокомпартиментен модел след ev въвеждане на Л

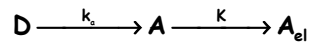
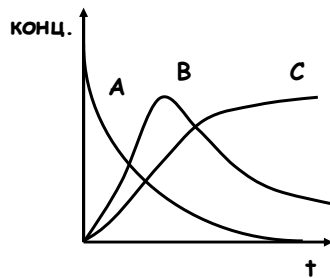


Еднокомпартиментен модел след еп въвеждане на Л



$$\frac{db}{dt} = k_1 a - k_2 b$$

$$b = \frac{k_1 a_0}{k_1 - k_2} (e^{-k_2 t} - e^{-k_1 t})$$



$$\frac{dA}{dt} = k_a D - KA$$

$$A = \frac{fk_a D}{k_a - K} (e^{-Kt} - e^{-k_a t}) \cdot V_d$$

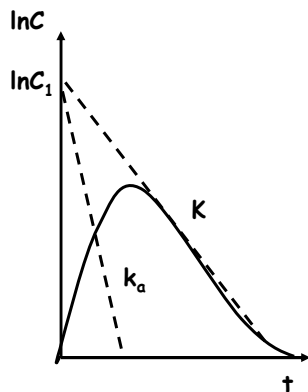
$$C = \frac{fk_a D}{(k_a - K)V_d} (e^{-Kt} - e^{-k_a t})$$

$$C = C_1 (e^{-Kt} - e^{-k_a t})$$

f - частта от дозата, достигнала до централното кръвообръщение в непроменен вид след резорбцията на лекарството и след първото му преминаване през черния дроб (абсолютна бионаличност)

Скоростни константи (метод на остатъците)

I случай
елиминирането е скоростоопределящ етап



$$k_a > K$$

$$C = C_1 e^{-Kt} - C_1 e^{-k_a t}$$

$$e^{-Kt} \gg e^{-k_a t}$$

$$C = C_1 e^{-Kt}$$

$$\ln C = \ln C_1 - Kt$$

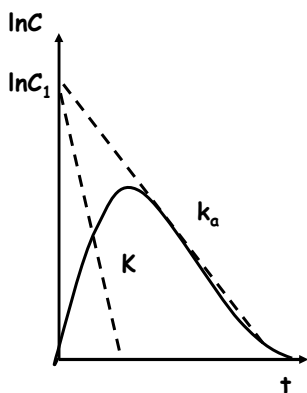
$$C = C_1 e^{-Kt} - C_1 e^{-k_a t}$$

$$\varphi = C_1 e^{-k_a t} = C_1 e^{-Kt} - C$$

$$\ln \varphi = \ln C_1 - k_a t = \ln(C_1 e^{-Kt} - C)$$

Скоростни константи (метод на остатъците)

II случай
резорбцията е скоростоопределящ етап



$$k_a < K$$

$$C = C_1 e^{-k_a t} - C_1 e^{-Kt}$$

$$e^{-Kt} \ll e^{-k_a t}$$

$$C = C_1 e^{-k_a t}$$

$$\ln C = \ln C_1 - k_a t$$

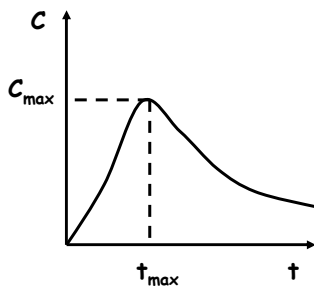
$$C = C_1 e^{-k_a t} - C_1 e^{-Kt}$$

$$\varphi = C_1 e^{-Kt} = C_1 e^{-k_a t} - C$$

$$\ln \varphi = \ln C_1 - Kt = \ln(C_1 e^{-k_a t} - C)$$

t_{\max} и C_{\max}

таблична производна
(e^{ax}) = ae^{ax}



$$C = C_1 e^{-Kt} - C_1 e^{-k_a t}$$

$$\frac{dC}{dt} = C_1 e^{-Kt} dt - C_1 e^{-k_a t} dt =$$

$$= -C_1 K e^{-Kt} + C_1 k_a e^{-k_a t}$$

$$\text{при } t = t_{\max} \quad \frac{dC}{dt} = 0$$

$$K e^{-Kt_{\max}} = k_a e^{-k_a t_{\max}}$$

$$\ln K - Kt_{\max} = \ln k_a - k_a t_{\max}$$

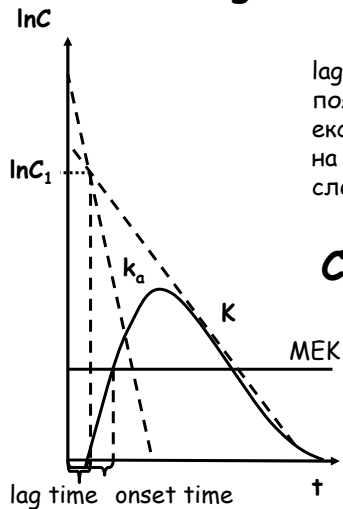
$$t_{\max} (k_a - K) = \ln \frac{k_a}{K}$$

$$t_{\max} = \frac{\ln(k_a / K)}{k_a - K}$$

$$C_{\max} = C_1 (e^{-Kt_{\max}} - e^{-k_a t_{\max}})$$

t_{\max} зависи само от k_a и K

lag time и onset time



lag time е времето от въвеждането на Л до появата му в кръвта. Не може да се определи експериментално, а се изчислява по метода на остатъците: ако двете прави се пресичат след $t=0 \Rightarrow$ lag time

$$C = C_1 \left(e^{-k_a(t-t_{lag})} - e^{-K(t-t_{lag})} \right)$$

onset time е времето от въвеждането на Л до достигането на MEK.

Други фк параметри

Обем на разпределение V_d $V_d = \frac{CL}{K} = \frac{fD}{KAUC}$

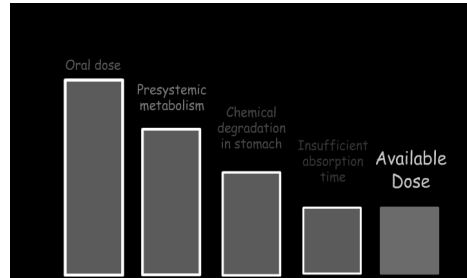
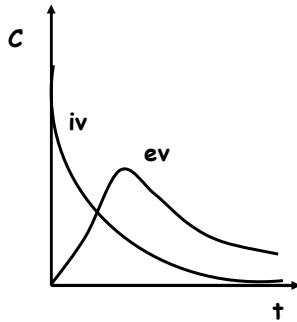
Клирънс CL $CL = KV_d = \frac{fD}{AUC}$

Време на полуелиминиране (биологичен полуживот) $t_{1/2}$ $t_{1/2} = \frac{\ln 2}{K}$

Площ под кривата плазмени концентрации/време AUC

$$\begin{aligned} AUC &= \int_0^{\infty} C dt = C_1 \int_0^{\infty} e^{-Kt} dt - C_1 \int_0^{\infty} e^{-k_a t} dt = \\ &= C_1 \left(-\frac{1}{K} e^{-K \cdot \infty} + \frac{1}{K} e^{-K \cdot 0} \right) - C_1 \left(-\frac{1}{k_a} e^{-k_a \cdot \infty} + \frac{1}{k_a} e^{-k_a \cdot 0} \right) = \frac{C_1}{K} - \frac{C_1}{k_a} \end{aligned}$$

Абсолютна бионаличност

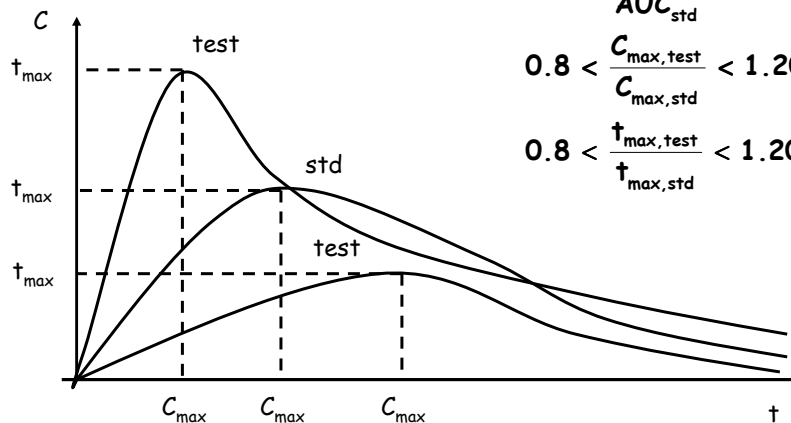


$$f\% = \frac{AUC_{ev} D_{iv}}{AUC_{iv} D_{ev}} \cdot 100$$

$$f = f_a f_{fp} \text{ при po въвеждане}$$

f - частта от D , достигнала централното кръвообращение в непроменен вид след резорбцията (f_a) и след първото преминаване през черния дроб (first pass effect) (f_{fp})

Биоеквивалентност



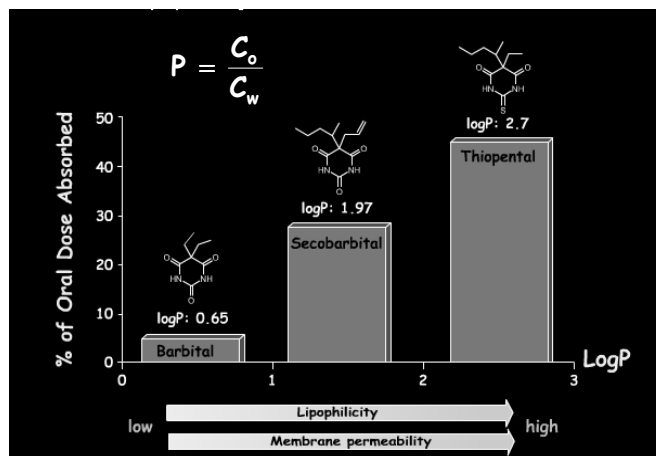
$$0.8 < \frac{AUC_{test}}{AUC_{std}} < 1.20$$

$$0.8 < \frac{C_{max, test}}{C_{max, std}} < 1.20$$

$$0.8 < \frac{t_{max, test}}{t_{max, std}} < 1.20$$

ФХ свойства на Л, влияещи върху резорбцията

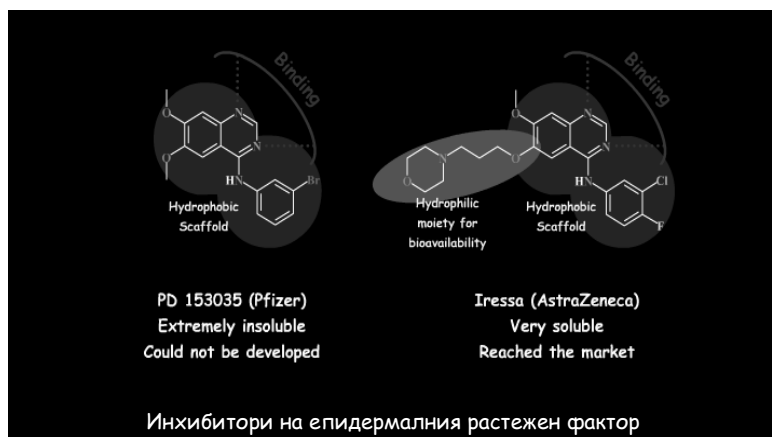
Липофилност



Липофилните лекарства се резорбират по-лесно от хидрофилните.

ФХ свойства на Л, влияещи върху резорбцията

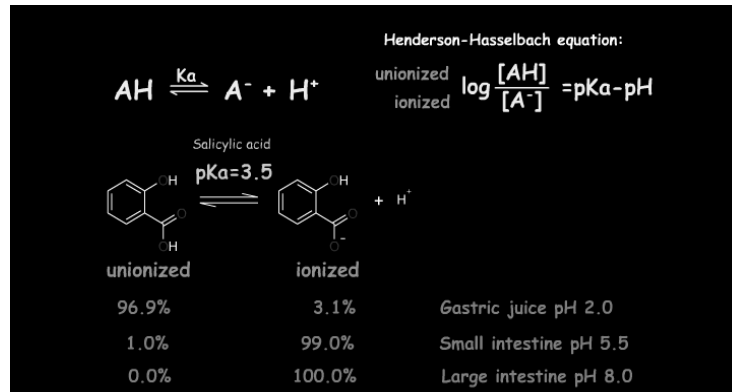
Водоразтворимост



Водонеразтворимите вещества не стават лекарства.

ФХ свойства на Л, влияещи върху резорбцията

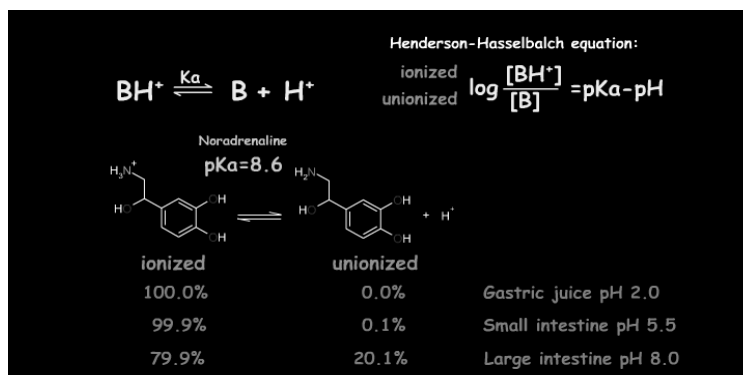
Степен на йонизация



Нейонизираните молекули се резорбират по-добре от йонизираните.

ФХ свойства на Л, влияещи върху резорбцията

Степен на йонизация



Нейонизираните молекули се резорбират по-добре от йонизираните.

ФХ свойства на Л, влияещи върху резорбцията

За да има едно лекарство добра резорбция,
трябва да са изпълнени следните правила:

Правило на Lipinski (rule of 5):

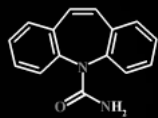
1. Мм < 500
2. logP € (-2; +5)
3. Донори на Н-връзка < 5
4. Акцептори на Н-връзка < 10

Правило на Veber:

1. Ротабилни връзки < 10
2. Полярна молекулна повърхност < 140 Å²
3. Общ брой на донори и акцептори на Н-връзка < 12

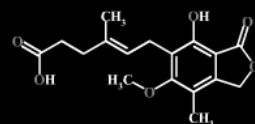
ФХ свойства на Л, влияещи върху резорбцията

Tegretol
Anticonvulsant



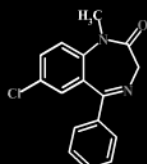
logP = 2.5
HB Donors = 1
HB Acceptors = 3

Melbex
Antiviral



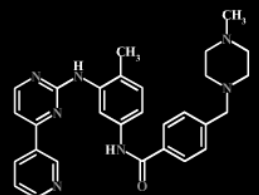
logP = 2.0
HB Donors = 2

Diazepam
Anxiolytic



logP = 2.7
HB Donors = 0
HB Acceptors = 3

Gleevec
Anticancer



logP = 4.2
HB Donors = 2
HB Acceptors = 8

Еднокомпартиментен еv модел (обобщение)

ПОТАВЕНЕ

$$C = C_1 e^{-kt} - C_1 e^{-k_a t}$$

$$V_d = \frac{CL}{K} = \frac{fD}{KAUC}$$

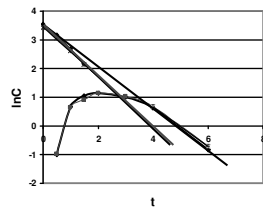
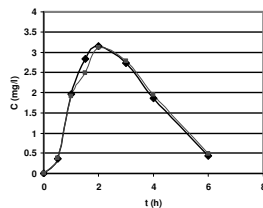
$$AUC = \frac{C_1}{K} - \frac{C_2}{k_a}$$

$$CL = KV_d = \frac{fD}{AUC}$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{K}$$

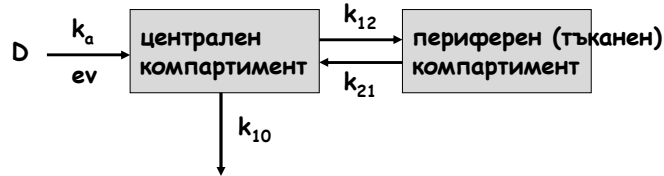
$$f\% = \frac{AUC_{ev} D_{iv}}{AUC_{iv} D_{ev}} \cdot 100$$

Еднокомпартиментен еv модел (пример)



	Lederle	Bristol	Lederle/ Bristol
K	0.732	0.691	
k_a	0.922	0.869	
t_{max}	1.214	1.287	0.943
C_{max}	2.947	2.598	1.134
AUC	9.796	9.154	1.070

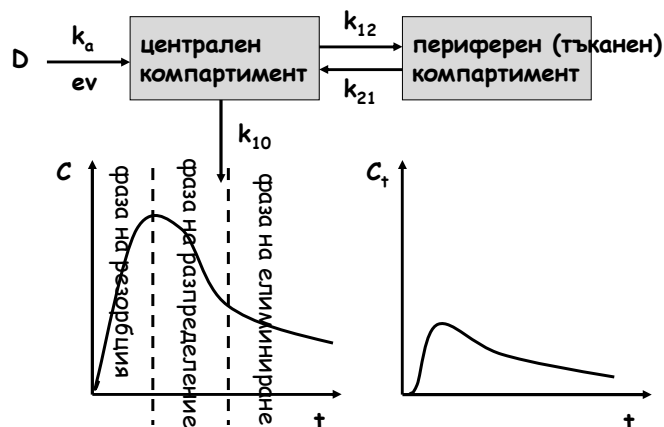
Двукомпартиментен модел след ev въвеждане на Л



Допускания:

1. Организмът се разглежда като съставен от **2 компартимента**: централен с обем V_c (кръв и богато кръвоснабдени органи) и тъканен (мускулна, съединителна и мастна тъкани) с обем V_t .
2. Л в доза D се въвежда **дистално** от централния компартимент (ev), резорбира се в него, разпределя се между двата компартимента и се елиминира от централния.
3. Всички процеси са от **I порядък**. Скоростната константа на резорбция е k_a , на разпределение - k_{12} и k_{21} , на елиминиране - k_{10} .

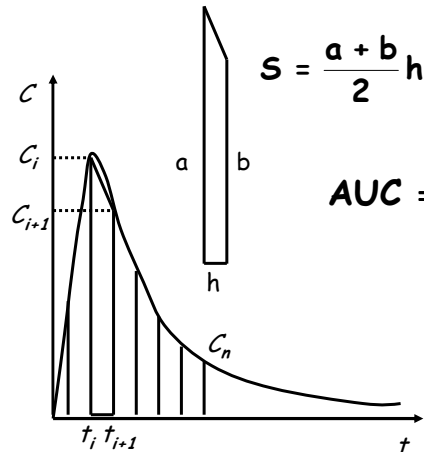
Двукомпартиментен модел след ev въвеждане на Л



$$\frac{dC}{dt} = k_a \frac{fD}{V_d} - k_{12}C + k_{21}C_t - k_{10}C$$

$$\frac{dC_t}{dt} = k_{12}C - k_{21}C_t$$

Некомпартиментен анализ

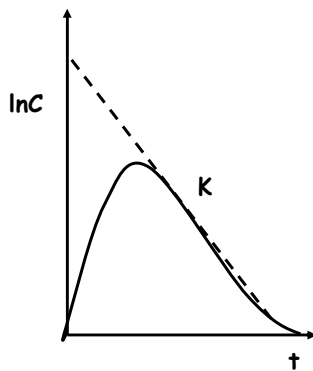


$$AUC = \sum_{i=1}^n \frac{C_i + C_{i+1}}{2} (t_{i+1} - t_i) + \frac{C_n}{K}$$

Правило на трапците

Площта под кривата плазмени концентрации/време се представя като сума от лицата на трапците, които се обособяват при измерването на концентрацията през определени интервали от време.

Некомпартиментен анализ



$$CL = \frac{fD}{AUC}$$

$$V_d = \frac{CL}{K} = \frac{fD}{KAUC}$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{K}$$

**Фк модели
(обобщение)**

модел	AUC	$t_{1/2}$	CL	V_d	други параметри
I iv	$\frac{C_0}{K}$	$\frac{\ln 2}{K}$	$KV_d = \frac{D}{AUC}$	$\frac{D}{K \cdot AUC}$	
II iv	$\frac{C_1}{\alpha} + \frac{C_2}{\beta}$	$\frac{\ln 2}{\beta}$	$\beta V_d = \frac{D}{AUC}$	$\frac{D}{\beta \cdot AUC}$	$V_c = \frac{D}{C_1 + C_2}$ $V_r = V_c \frac{k_{12}}{k_{21}}$
I ev	$\frac{C_1}{K} - \frac{C_1}{k_a}$	$\frac{\ln 2}{K}$	$KV_d = \frac{fD}{AUC}$	$\frac{fD}{K \cdot AUC}$	$t_{1/2(k_e)} = \frac{\ln 2}{k_a}$ $f\% = \frac{AUC_{ev} D_{iv}}{AUC_{iv} D_{ev}} \cdot 100$ $t_{max} = \frac{1}{k_a - K} \ln \frac{k_a}{K}$
некомпаратиментен	$\sum_{i=1}^n \frac{C_i + C_{i+1}}{2} (t_{i+1} - t_i) + \frac{C_n}{K}$	$\frac{\ln 2}{K}$	$\frac{fD}{AUC}$	$\frac{fD}{K \cdot AUC}$	