Podstawowe pojęcia biofarmaceutyczne i farmakokinetyczne – losy substancji leczniczej w ustroju (LADME).

Prof. dr hab. Ewa Chabielska

Zakład Biofarmacji i Radiofarmacji

Kierownik Zakładu – dr hab. Anna Gromotowicz-Popławska

ELEMENTY BIOFARMACJI W KOSMETOLOGII – program seminariów – rok akademicki 2023/2024

	Tematy seminariów
1.	**Podstawowe pojęcia biofarmaceutyczne i farmakokinetyczne – losy substancji leczniczej w ustroju (LADME).**
2.	**Skóra jako droga podania kosmetyku i produktu leczniczego - dostępność farmaceutyczna i biologiczna substancji czynnych zawartych w produktach leczniczych i kosmetycznych.**
3.	**Czynniki fizjologiczne wpływające na proces na dostępność biologiczną substancji czynnej wchłaniania - wiek, płeć, stopień nawilżenia skóry, temperatura, pora dnia, czynniki środowiskowe, patologiczne zmiany skóry. ARTYKUŁ *KOLOKWIUM***
4.	**Wpływ formy i sposobu podania produktu leczniczego lub kosmetycznego na losy substancji czynnej w organizmie. Systemy nośnikowe stosowane w produktach leczniczych i kosmetycznych. ARTYKUŁ**
5	**Wpływ formy i sposobu podania produktu leczniczego lub kosmetycznego na losy substancji czynnej w organizmie – cz. II. Zabiegi wpływające na proces wchłaniania. *KOLOKWIUM***

1.Sznitowska M., Kaliszan R.: Biofarmacja. Urban&Partner, Polska, 2014
2.Martini M-C., Płacek W.: Kosmetologia i farmakologia skóry. PZWL, Warszawa 2014

Literatura uzupełniająca:
1.Dover J.S., Draelos Z.D.: Kosmeceutyki. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2011
2.Artykuły publikowane w czasopismach naukowych, związane z tematyką przedstawioną w opisie przedmiotu.

Farmakologia jest to nauka o lekach

(*farmakon – lek, logos – nauka*)

Farmakologia zajmuje się

- właściwościami fizycznymi i chemicznymi leków
- losem leku w organizmie
- mechanizmem działania
- zastosowaniem w lecznictwie
- działaniami niepożądanymi

FARMAKOLOGIĘ dzielimy na :

- farmakologię ogólną – naukę o podstawowych prawach decydujących o działaniu leków

- farmakologię szczegółową – naukę o właściwościach, działaniu i zastosowaniu poszczególnych leków

- biofarmację /farmakokinetykę – naukę zajmującą się losem leku w organizmie i matematyczną oceną losów leku w organizmie

- farmakodynamikę – naukę o działaniu leku na poszczególne narządy i mechanizmie tego działania

- toksykologię – naukę o działaniu toksycznym leku (w zasadzie trudno rozgraniczyć działanie lecznicze leku od toksycznego; każdy lek jest trucizną, a działanie toksyczne pojawia się w zależności od dawki leku i reaktywności organizmu)

- farmakologię doświadczalną – naukę zajmującą się działaniem leku w różnych modelach doświadczalnych (zwierzęta, izolowane narządy, hodowle komórkowe)

- farmakologię kliniczną – naukę o działaniu leku w przypadku, gdy obiektem badań jest człowiek

Co to jest lek?

Lek to surowiec farmaceutyczny, substancja lecznicza lub ich mieszanina, które mają postać (farmaceutyczną) nadającą się do bezpośredniego użycia w terapii.

Po podaniu leku dochodzi do zmian czynności komórek i tkanek organizmu, a w efekcie do powstania określonego efektu farmakologicznego.

Lek jest stosowany u ludzi zgodnie ze wskazaniami lekarskimi w celach:

- leczniczym
- profilaktycznym
- diagnostycznym
- modyfikującym czynności fizjologiczne (środki antykoncepcyjne)

Powstawanie leku

- Synteza nowego związku
- Badania przedkliniczne
- Badania kliniczne
- Rejestracja nowego leku (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów medycznych Produktów Biobójczych w Warszawie na wniosek wytwórcy, ; Komisja UNII Europejskiej
- Badania porejestracyjne

Pochodzenie leków

➢Tkanki zwierzęce – heparyna

Rośliny

- Suszone liście mięty pieprzowej
- Suszone kwiatostany lipy
- Suszone kwiaty i liście żeńskich roślin konopi (marihuana, kannabinoidy)
- lub ich żywicy- haszysz
- Suszony mleczny sok maku

Minerały

- chlorek sodowy (NaCl),
- chlorek potasowy (KCl),
- siarczan magnezowy ($MgSO_4$)

Synteza chemiczna - Najliczniejsza obecnie grupa leków

Hodowla mikroorganizmów -(penicylina G)

Synteza biotechnologiczna - (insulina ludzka, stafylokinaza, t-PA)

Drogi podania leków dzielimy na:

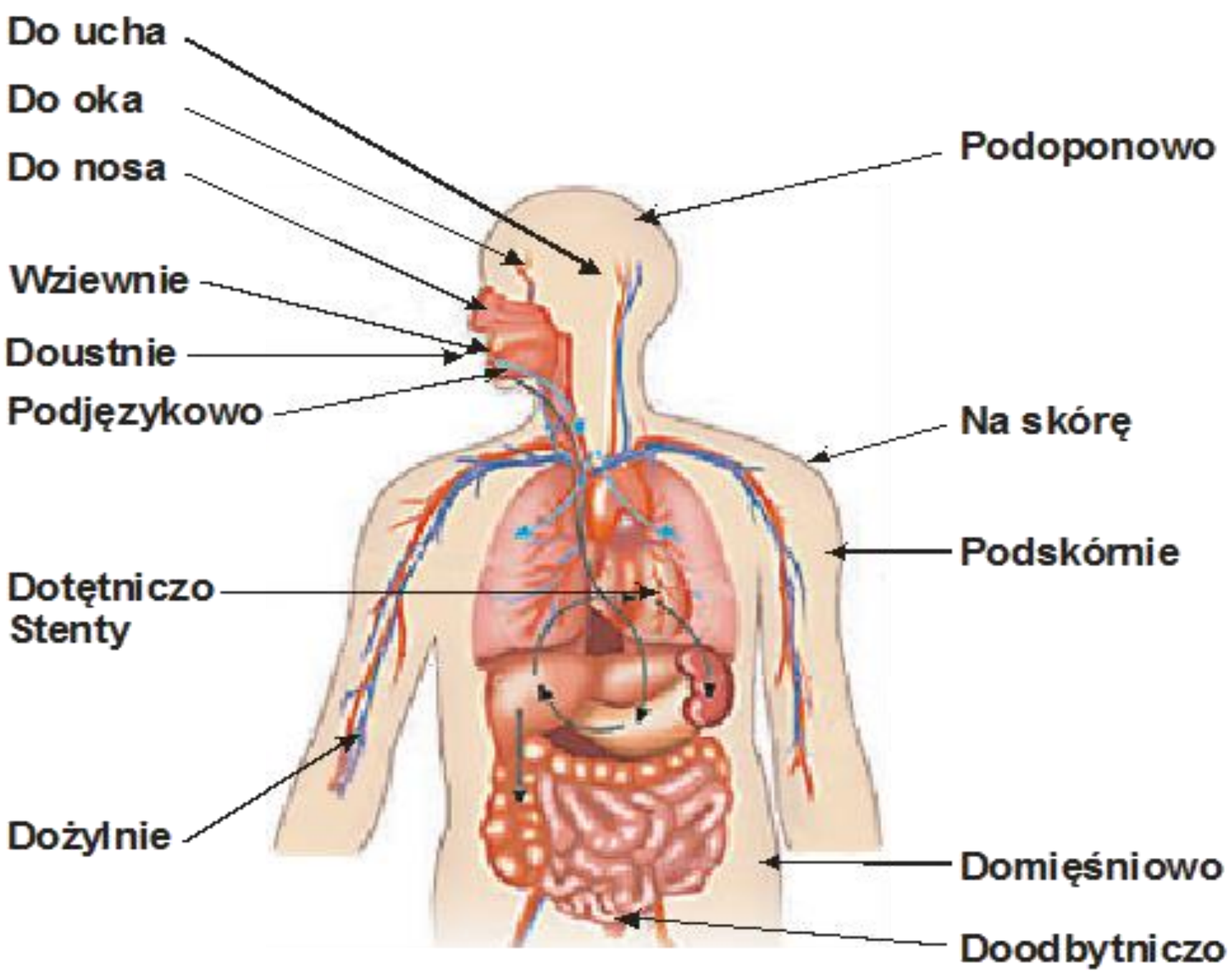
1. Drogi **enteralne** - przez przewód pokarmowy
2. Drogi **parenteralne** - pozajelitowe

Do dróg enteralnych zaliczamy drogę:

- doustną – *per os (p.o.)*
- doodbytniczą – *per rectum*
- podjęzykową – *sublinguale*

Do pareneralnych:

- wstrzyknięcia podskórne – s.c.
- dożylne – *i.v.*
- domięśniowe – i.m.
- a także przez drogi oddechowe (*per inhalationem*)


Do ucha
Do oka
Do nosa
Wziewnie
Doustnie
Podjęzykowo
Dotętniczo
Stenty
Dożylnie
Podoponowo
Na skórę
Podskórnie
Domięśniowo
Doodbytniczo

Wybór drogi podania leku zależy od:

- Właściwości leku
- Stanu pacjenta
- Wieku pacjenta
- Procesu patologicznego
- Schorzeń współtowarzyszących

Najczęstszą drogą wprowadzania leku do organizmu jest **droga doustna.** Po podaniu doustnym leki wykazują wolniejsze i słabsze działanie niż podane drogą pozajelitową.

Szybkość wchłaniania leku z przewodu pokarmowego zależy od:

- postaci leku
- ukrwienia błon śluzowych żołądka i jelit,
- wypełnienia żołądka treścią pokarmową,
- od motoryki jelit,
- pH treści żołądkowej,
- postaci użytego leku.

Przy podaniu **doodbytniczym** leki z odbytnicy wchłaniają się bezpośrednio do żyły głównej dolnej z pominięciem wątroby.

Leki podane w ten sposób nie ulegają zmianom pod wpływem enzymów przewodu pokarmowego i nie są metabolizowane w wątrobie, działają więc silniej i szybciej niż leki podawane drogą doustną.

Po **dożylnym** podaniu lek natychmiast miesza się z krwią (nie zachodzi zjawisko wchłaniania), działanie farmakologiczne występuje bardzo szybko.

Tą drogą podaje się leki w roztworach jałowych, izotonicznych o pH równym lub zbliżonym do pH płynów ustrojowych.

Droga podskórna i **domięśniowa**

Leki wchłaniają się do krwiobiegu w ciągu 15-20 minut. Tą drogą podaje się roztwory wodne, jałowe, izotoniczne o odczynie obojętnym;

Ich szybkość przenikania do krwi zależy od:

- stopnia ukrwienia tkanek,
- rodzaju użytego rozpuszczalnika,
- wielkości cząsteczki leku,
- stężenia roztworu w jakim dany lek rozpuszczono.

Domięśniowo mogą być również podawane roztwory olejowej zawiesiny, są one wolniej wchłaniane niż roztwory wodne, przez co otrzymujemy formę leku o przedłużonym działaniu.

Lek można **wszczepiać pod skórę** – peletki (np.hormony). Zaletą takiego podania jest ich wolne wchłanianie z miejsca podania i długie działanie.

Rzadziej podaje się **leki dolędźwiowo, doszpikowo, dootrzewnowo, dosercowo lub dotętniczo.**

Leki podaje się **przez układ oddechowy** (np. leki przeciwastmatyczne) albo stosuje **bezpośrednio na błonę śluzową jamy ustnej** (nitrogliceryna) lub **nosa** (adiuretin). Tą drogą podaje się najczęściej leki w aerozolach.

Szybkość wchłaniania zależy od:
wielkości cząsteczki rozproszonego leku; im mniejsze cząsteczki, tym szybciej docierają do płuc.

Drogi podania leków i postaci farmaceutyczne

Sposób podania	Bliższe określenie miejsca podania	Postaci leku
Doustny	Jama ustna	Tabletki do ssania Tabletki podjęzykowe
	Żołądek	Tabletki Tabletki powlekane Kapsułki Roztwory Zawiesiny Emulsje
	Jelito cienkie	Tabletki dojelitowe Kapsułki dojelitowe
Do jam ciała	Odbytnica	Roztwory } wlewki i Zawiesiny } mikrowlewki Czopki Kapsułki doodbytnicze Maści

Drogi podania leków i postaci farmaceutyczne

Sposób podania	Bliższe określenie miejsca podania	Główne typy postaci leku
Do jam ciała	Pochwa	Gałki dopochwowe Tabletki dopochwowe Roztwory Proszki
	Jama nosowa	Roztwory Emulsje Zawiesiny
	Ucho zewnętrzne	Roztwory Zawiesiny Wkładki
Do oka	Pod powiekę	Roztwory Zawiesiny Maści Inserty Wkładki

Drogi podania leków i postaci farmaceutyczne

Sposób podania	Bliższe określenie miejsca podania	Główne typy postaci leku
Na skórę	Naskórek	Maści Roztwory Aerozole Pudry (przysypki) Plastry Systemy terapeutyczne
Wziewny	Oskrzela i pęcherzyki płucne	Aerozole

<u>Czas pojawienia się działania leku zalezy od drogi podania</u>:

- *via intravenosa (i.v.)* – bardzo szybko, sekundy
- *via intramuscularis (i.m.)* – 10-20 minut
- *via subcutanea (s.c.)* – 15-30 minut
- via intraarterialis *(i.a.)* – natychmiast,

lek działa na określonym odcinku układu krążenia, nie na cały ustrój

- *via intracardialis* – natychmiast

stosowana wyjątkowo, np. przy zatrzymaniu czynności serca

- *via intraperitonealis (i.p.)* – szybko, ewentualnie w onkologii
- *per os (p.o.)* – 20-40 minut,

zależnie od postaci leku ,przy preparatach retard działanie może utrzymywać się do 12 godz., najczęstsza droga podania leków

- *per rectum* – 15-30 minut
- *via sublinqualis* – szybko, minuty
- *via buccalis* – szybko, minuty
- *per inhalationem* – bardzo szybko, sekundy

Dawki leków i dawkowanie

Efekt terapeutyczny zależny jest m. in. od stężenia leku we krwi i tkankach, a stężenie jest ściśle związane ze stosowaną dawką leku.

Należy pamiętać, że zazwyczaj:

- doodbytniczo podaje się ¾ dawki doustnej
- podskórnie i domięśniowo – ¼ dawki doustnej
- dożylnie 1/10 dawki doustnej
- kobietom podaje się z reguły ¾ dawki dorosłego mężczyzny
- osobom powyżej 60. roku życia ½ - ¼ dawki

Każdy lek ma wyznaczoną

dawkę jednorazową (*pro dosi*)
dawkę dobową (*pro die*)

•Dawki leków obliczane są dla dorosłego mężczyzny o masie 70kg, przy podaniu doustnym .

- Dawki leków wyrażane są najczęściej wagowo w gramach i miligramach.

- Dawki niektórych leków mogą być określane objętościowo (ml) lub w jednostkach biologicznych (j.m.)

Rodzaje dawek

- **dawka najniższa, progowa, subterapeutyczna** (*dosis minima*) – jest to najniższa dawka leku wywołująca efekt leczniczy

- **dawka lecznicza** (*dosis therapeutica*) – jest to najczęściej stosowana dawka danego leku wywierająca działanie lecznicze

- **dawka najwyższa, maksymalna** (*dosis maxima*) – jest to najwyższa dawka leku, która nie wywołuje jeszcze objawów toksycznych

Rodzaje dawek

•**dawka toksyczna** (*dosis toxica*) – jest to najmniejsza dawka wywołująca zatrucie ostre

• **dawka śmiertelna** (*dosis letalis*) – jest to najmniejsza dawka powodująca śmierć na skutek porażenia ważnych dla życia czynności organizmu (OUN, układu krążenia, układu oddechowego, układu wydalniczego).

Tej dawki ze względów etycznych nie ustala się, a informacje pochodzą z bazy danych dotyczących samobójstw, zabójstw czy śmiertelnych zatruć wynikających z przedawkowania leków.

Dawkowanie leków

- ✓ **Jednorazowe** – kolejną dawkę leku podaje się wówczas, kiedy poprzednia zostanie całkowicie wydalona z organizmu

- ✓ **Wielokrotne** – lek podawany według określonego schematu dawkowania (w określonej dawce i określonych odstępach między podaniami), tak, aby uzyskać stężenie terapeutyczne

Rodzaje działania leków w zależności od efektu farmakologicznego

- **Działanie przyczynowe (etioterapeutyczne)** usunięcie przyczyny choroby
  - antybiotyki i inne chemioterapeutyki – znoszą lub hamują rozwój drobnoustrojów chorobotwórczych
  - witaminy w awitamizie,
  - żelazo w niedokrwistości niedobarwliwej

- **Działanie objawowe (symptomatyczne)** – usunięcie lub złagodzenie objawów chorobowych:
  - leki przeciwkaszlowe,
  - przeciwgorączkowe /p. bólowe,
  - środki zapierające w biegunce

Rodzaje działania leków w zależności od miejsca działania

- Działanie miejscowe
- Działanie ogólne

Leki o działaniu miejscowym

•nie wchłaniają się z powierzchni skóry i błon śluzowych do krwi, działają tylko na te powierzchnie, na które zostały zastosowane, lub tuż pod powierzchnią podania

•leki te, w odróżnieniu od leków działających ogólnie, mają określone stężenie lecznicze wyrażane w procentach

•działanie miejscowe wykazują między innymi środki ściągające, antyseptyczne, miejscowo znieczulające.

Należy pamiętać, że :
✓*niektóre związki stosowane miejscowo mogą ulec wchłonięciu do krwiobiegu, np. w przypadku przekrwienia skóry wywołanego przez gorące kąpiele.*
✓*Łatwo wchłaniają się leki przez skórę niemowląt ze względu na jej wyjątkową wrażliwość i chłonność*.

Leki o działaniu ogólnym

Leki, które przenikają przez skórę, błony śluzowe, czy też wchłaniają się z tkanki mięśniowej czy podskórnej po dostaniu się do krwiobiegu wywołują działanie ogólne.

Definicja kosmetyku

„Każdy produkt przeznaczony do kontaktu z zewnętrznymi częściami ciała ludzkiego, takimi jak: skóra, włosy, wargi, paznokcie i zewnętrzne narządy płciowe lub z zębami i błonami śluzowymi jamy ustnej, którego wyłącznym lub głównym celem jest utrzymanie ich w czystości oraz w dobrym stanie, ochrona, perfumowanie, upiększanie lub poprawa zapachu ciała.”

Granica kosmetyk - lek

- formalno-prawna i rzeczywista
- różna w różnych krajach
- USA: leki OTC, Japonia: „rzekome leki”

  - jednakowa w ustawodawstwie polskim i UE (ustawa o kosmetykach)
- oparta na definicji kosmetyku

Granica kosmetyk – lek
bywa trudna do ustalenia

- kryteria definicji leku zależą od jego przedstawienia, funkcji, składu, użytego słownictwa

- zależnie od wymogów produkt może być kosmetykiem lub lekiem np.: produkt przeciwtrądzikowy jest lekiem, ponieważ trądzik jest chorobą, produkt o tym samym składzie regulujący wydzielanie łoju może być nazwany produktem kosmetycznym

Cechy kosmeceutyku

- **Starannie przemyślana receptura, przebadana w niezależnych, światowej sławy laboratoriach**
- **Nie jest lekiem, ale ma wywierać pewne działanie terapeutyczne, substancje czynne w składzie**
- **Działanie leczniczo – pielęgnacyjne np. stymulują regenerację, działają p/rodnikowo, uszczelniają naczynia, pobudzają krążenie w skórze, łagodzą dolegliwości skórne i pielęgnują**
- **Najczęściej pozbawione barwników, substancji zapachowych (hipoalergiczne)**
- **Z zastosowaniem najnowszych osiągnięć biotechnologicznych (np. liposomy)**
- **Dostępne w aptekach, gabinetach kosmetycznych, specjalnych sklepach**

Co zawierają kosmeceutyki?

- **Witaminy A, C, E**
- **Filtry UVA, UVB**
- **Alfahydroksykwasy**
- **Ceramidy**
- **Antyoksydanty**
- **Metale**

...często w ilościach „marketingowych”

Zastosowanie kosmeceutyków

- Cera wrażliwa, podatna na alergie
- Cera trądzikowa
- Cera łojotokowa
- Cera naczynkowa
- Skóra bardzo sucha, odwodniona
- Skóra przebarwiona, blizny
- Cera dojrzała
- Rozstępy, cellulit

Dermokosmetyki

- **Kosmeceutyki ≈ kosmetyki medyczne ≈ kosmetyki leczniczo – pielęgnacyjne**

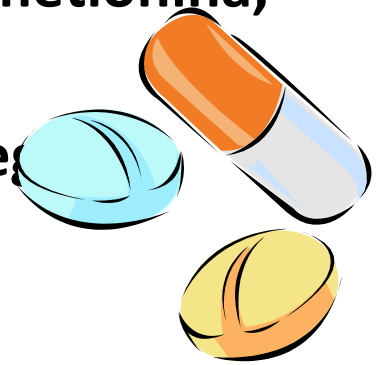
- **zawierają substancje czynne (niewielkie stężenia!) wpływające na metabolizm skóry, których działanie potwierdzone zostało w wielu doniesieniach naukowych**

- **Np.: wit. A w kosmetykach (tylko w postaci retinolu i jego estrów, w stężeniu < 0,1%) szerokie spektrum działania na naskórek, skórę właściwą, gruczoły łojowe, dociera do receptorów**

„Kosmetyki doustne” – pojęcie niewłaściwe, sprzeczne z definicją kosmetyku (działanie tylko zewnętrzne na skórę i błony śluzowe) ~

<u>suplement diety (kapsułki, tabletki)</u>

- **Nutriceutyk – suplementacja dla urody**
- **Oligoelementy (cynk, selen, żelazo, miedź, magnez, mangan)**
- **Drożdże piwne (witaminy z grupy B, aminokwasy: metionina, cysteina, oligoelementy)**
- **Algi (witaminy z grupy B, A, E, β-karoten, cystyna, metionina, Cu)**
- **Olej z wiesiołka dwuletniego, ogórecznika lekarskiego (WNNKT)**
- **Witaminy**

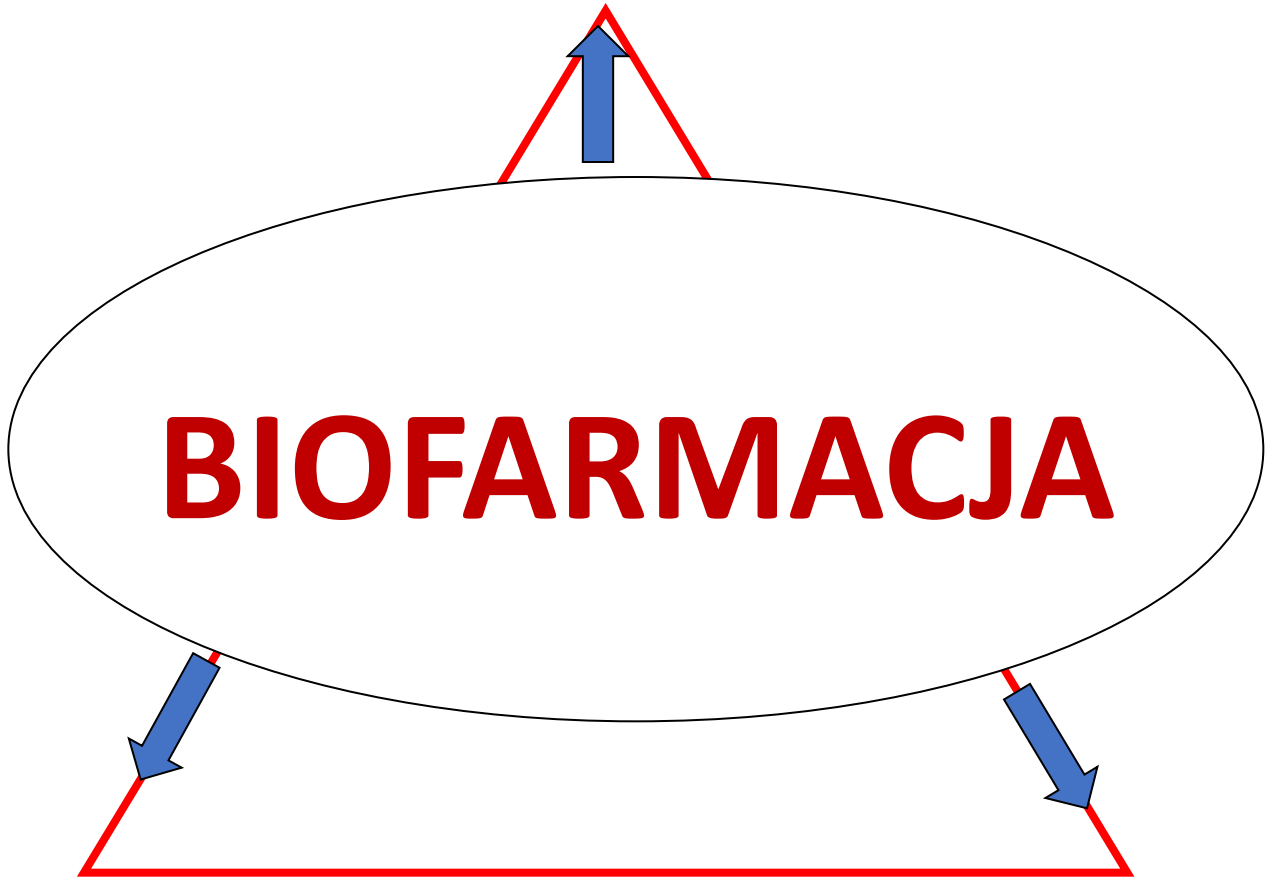


Dlaczego ważna jest znajomość farmakologii preparatów kosmetycznych?

- ✓ niestety zaciera się granica między apteką a drogerią
- ✓ w dzisiejszej aptece ok. 25% ekspozycji stanowią środki o działaniu kosmetycznym, przewiduje się, iż w przyszłości kosmetyki będą stanowiły nawet 50% asortymentu aptecznego
- ✓ granica między kosmetykiem a lekiem jest w obecnej chwili bardzo płynna

FARMAKOKINETYKA

• **matematyczna ocena losów leku w ustroju**



FARMAKODYNAMIKA

▪ **mechanizmy działania leków**

FARMAKOTERAPIA

▪ **zastosowanie terapeutyczne leków**

Historia biofarmacji

1961 rok - nowy kierunek nauk farmaceutycznych

BIOFARMACJA

Obejmuje badania wpływu czynników fizykochemicznych i fizjologicznych
oraz ich dozowania na losy leku w ustroju
i w efekcie na efekt terapeutyczny leku

- **formy chemicznej (wolny związek, sól, ester, kompleks)**
- **stanu krystalicznego**
- **rodzaju postaci leku**
- **substancji pomocniczych**
- **właściwości fizycznych postaci (np. twardość, temperatura topnienia czopków)**
- **parametrów technologicznych**
- **drogi podania**
- **czynników fizjologicznych**
- **czynników patologicznych**
- **równoczesnego podania innych leków**
- **diety**
- **czynników środowiskowych**

Początek, siła oraz czas działania leku są kontrolowane przez jego wchłanianie, dystrybucję, metabolizm i wydalanie – losy leku w ustroju (LADME)

Zmiana LADME może

*** osłabiać lub nasilać efekt farmakologiczny leku**

*** zwiększać działania niepożądane lub toksyczne**

Znajomość LADME warunkuje prawidłowe ustalenie schematu dawkowania leku.

LADME

LOSY LEKU W USTROJU

LIBERATION (uwalnianie)

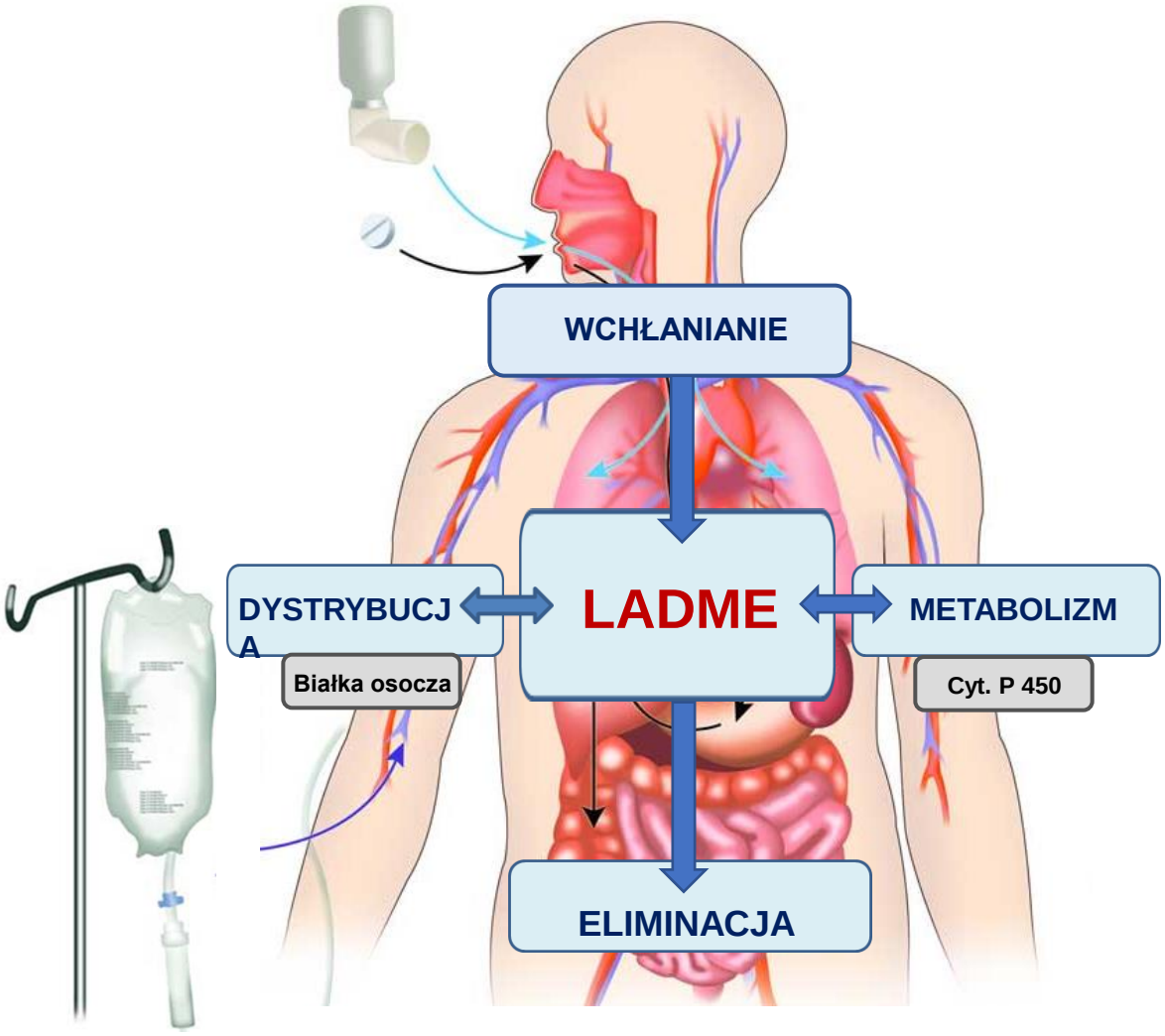
ABSORBTION (wchłanianie)

DISTRIBUTION (rozmieszczenie)

METABOLISM (metabolizm)

EXCRETION (wydalanie)

LADME


WCHŁANIANIE
DYSTRYBUCJA
Białka osocza
LADME
METABOLIZM
Cyt. P 450
ELIMINACJA

UWALNIANIE

określa przechodzenie substancji leczniczej z postaci leku do rozpuszczalnika

(płyn biologiczny lub roztwór sztuczny naśladujący jego skład)

Uwalnianie

Ten etap jest pominięty, gdy lek jest podawany dożylnie lub pozanaczyniowo w roztworze.

Czynniki wpływające na szybkość i wydajność procesu uwalniania :

- **rodzaj substancji czynnej**
- **postać krystalograficzna**
- **rozpuszczalność substancji leczniczej**
- **szybkość rozpuszczania**
- **obecność substancji pomocniczych w postaci leku**

Szybkość rozpuszczania

Na szybkość rozpuszczania mają wpływ właściwości substancji leczniczej, np.:

- **budowa chemiczna**
- **postać krystaliczna**

oraz właściwości rozpuszczalnika:

- **pH**
- **pojemność buforowa**
- **temperatura**
- **obecność substancji absorbujących**
- **obecność substancji powierzchniowo czynnych**

WCHŁANIANIE

Przejście substancji leczniczej z miejsca podania do krążenia ogólnego

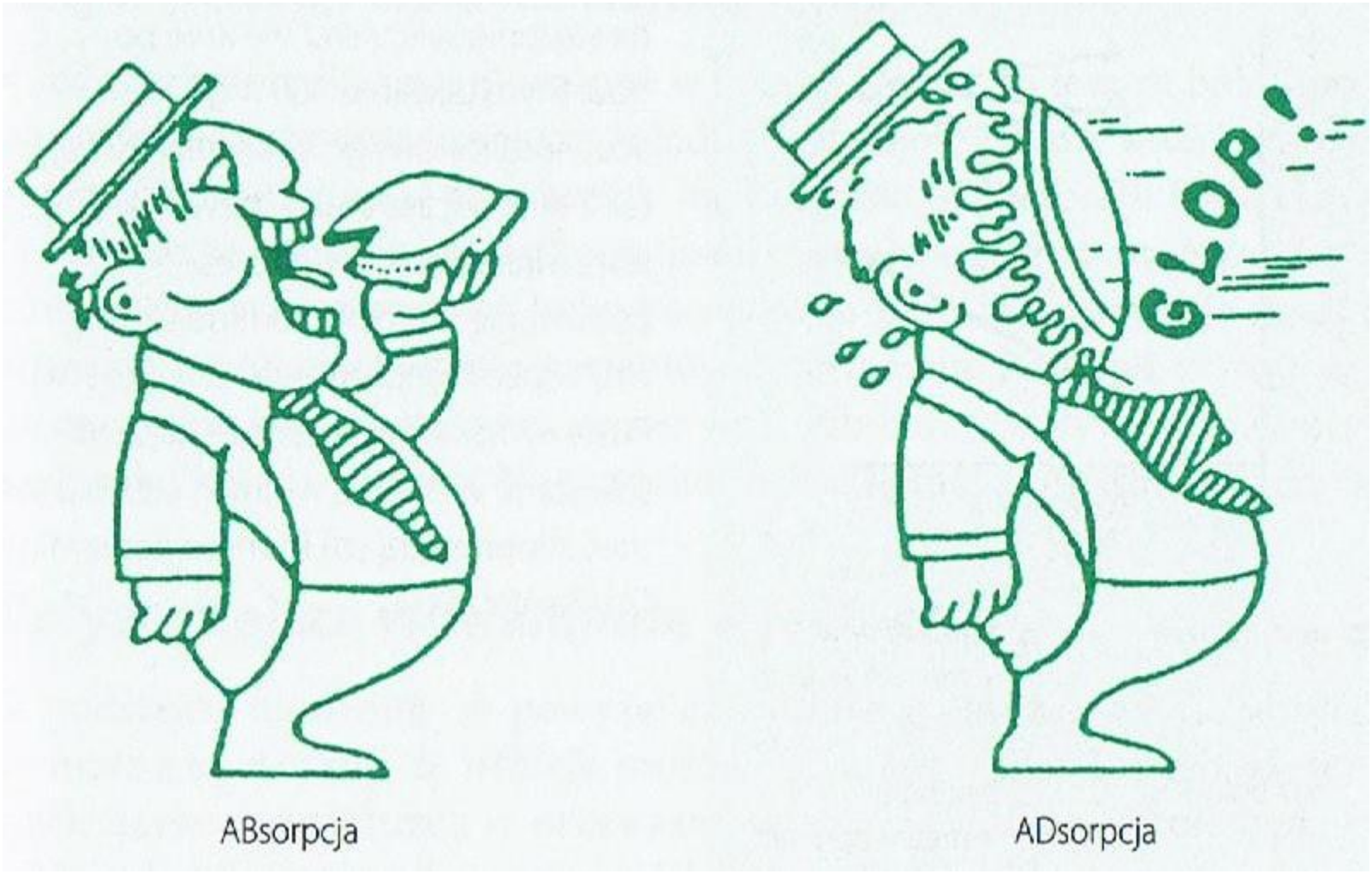
W przypadku wszystkich postaci stałych

oraz zawiesin proces wchłaniania musi być poprzedzony

uwalnianiem substancji leczniczej

i przejściem jej do roztworu

Różnica między absorpcją (wchłanianiem) a adsorpcją.



WCHŁANIANIE

Etap wchłaniania występuje także przy podaniu leku do wnętrza ciała drogą:

- **śródskórną**
- **podskórną**
- **domięśniową**
- **dootrzewnową**

Bariery przekraczane podczas wchłaniania

Właściwą barierę, rozdzielającą środowisko zewnętrzne od wewnętrznego, która musi zostać pokonana podczas wchłaniania, stanowi błona komórkowa

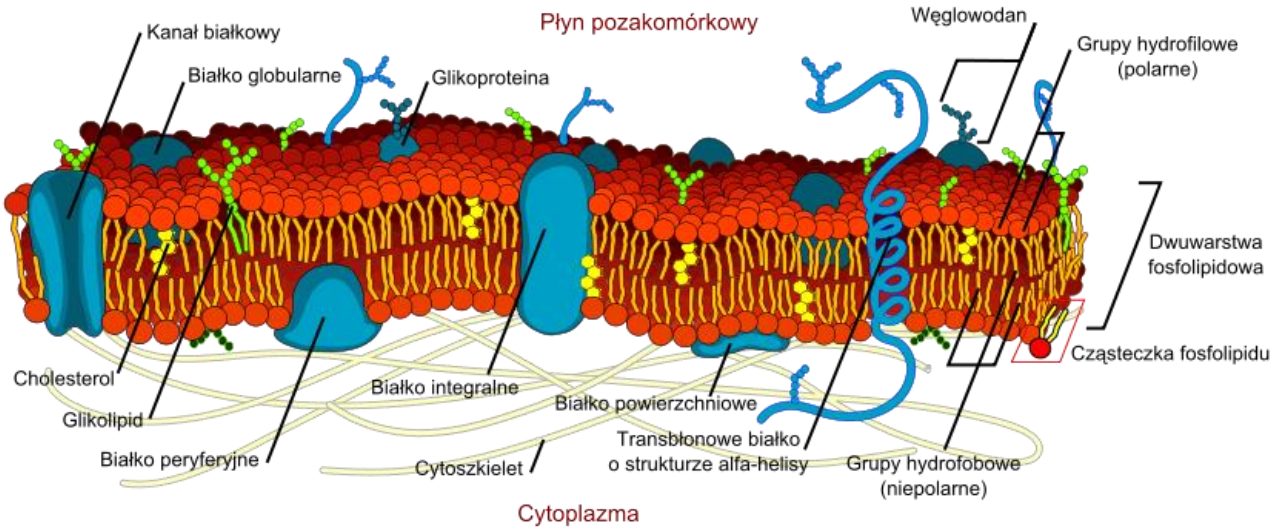


Tabela 5 Rodzaje barier biologicznych w narządach oraz ich przepuszczalność dla leków

Bariery przepuszczalne dla substancji lipofilowych	Bariery przepuszczalne dla substancji lipofilowych i hydrofilowych
Krew-mózg	Żołądek (zależnie od pH)
Gruczoły mleczne	Jelita
Rogówka oka	Płuca
Skóra	Krew-łożysko
Nerka (kanaliki nerkowe)	Nerka (torebka Bowmana)
	Błony śluzowe (jamy ustnej, nosa, odbytnicy, pochwy)

Podstawowe prawa rządzące procesem wchłaniania

1. kwasowo – zasadowa teoria podziału

2. współczynnik podziału olej/woda

Przypomnienie

pH - ujemny logarytm ze stężenia jonów wodorowych

pKa - ujemny logarytm ze stałej dysocjacji, jest to pH roztworu, kiedy stężenia słabego kwasu i jego anionu są sobie równe, lub gdy kwas jest w połowie zdysocjowany.

Kwasowo – zasadowa teoria podziału

szybkość dyfuzji substancji leczniczej o charakterze słabego kwasu lub słabej zasady jest proporcjonalna do stężenia niezdysocjowanej formy substancji obecnej po obu stronach błony biologicznej

- stężenie cząsteczek niezdysocjowanych jest funkcją stałej dysocjacji substancji leczniczej pK_a i pH środowiska

Tak więc :

- ✓ słabe kwasy są lepiej wchłaniane w środowisku kwaśnym
- ✓ słabe zasady w środowisku zasadowym

- zmiany pH, np. podanie środków zobojętniających, mogą znacznie zmienić stopień wchłaniania leków częściowo zdysocjowanych

W tabeli przedstawiono średnie wartości pH dla wybranych środowisk w organizmie ludzkim, co pozwala wnioskować, w którym środowisku substancja o charakterze słabego kwasu lub zasady będzie występowała w formie niezdysocjowanej

Tabela 3 Średnie wartości pH dla wybranych środowisk ustroju człowieka

Środowisko ustroju	Średnie pH
Ślina	5,8–7,4
Żołądek (w stanie głodu)	1,4–2,1
Żołądek (po posiłku)	3–7
Dwunastnica	5,6
Żółć	7,1–7,5
Dalsze odcinki jelita cienkiego	7,2
Mocz	4,8–7,5
Odbytnica	7,2–7,4
Pochwa	4,5–7
Płyn mózgowo-rdzeniowy	7,3
Mleko matki	6,6
Osocze krwi	7,4
Pot	4,0–6,8
Skóra	5,5
Płyn łzowy	7,0–7,4

Współczynnik podziału olej/woda (O/W)

- dotyczy substancji lipofilnych
- odzwierciedla rozpuszczalność leku w rozpuszczalniku lipidowym (olejowym) w odniesieniu do rozpuszczalności w wodzie lub buforze fizjologicznym
- niski współczynnik – słabe przenikanie przez błony
- wysoki współczynnik – z reguły dobre przenikanie przez błony
- obliczając O/W można przewidzieć szybkość wchłaniania oraz ilość substancji wchłoniętej

Referencyjny układ rozpuszczalników - n-oktanol i woda

W tym układzie wyznacza się najczęściej stosowany współczynnik podziału P oktanol-woda:

$$P = \frac{C_0}{C_W}$$

P **-** ***współczynnik podziału oktanol-woda***

C_0 i C_W - stężenia substancji badanej, odpowiednio w fazie oktanolowej i fazie wodnej

Zależność szybkości wchłaniania przez błony/bariery biologiczne od lipofilności substancji

- **dla substancji o małej lub średniej lipofilności (*log P 1-3*) obserwuje się liniową zależność i wzrost szybkości przenikania wraz ze wzrostem lipofilności**

- **dla dużych wartości lipofilności (szeroki zakres *log P 1-7*)**
  - **nie obserwuje się wzrostu wchłaniania,**
  - **pojawia się spadek wchłaniania pomimo wzrostu wartości współczynnika podziału *(substancja bardzo lipofilna z jednej strony silnie wiąże się z lipofilnym środowiskiem błony, a z drugiej – nie może pokonać obszarów hydrofilowych)***

Wpływ stopnia dysocjacji substancji leczniczej na proces dyfuzji przez błony lipidowe

- w lipidach lepiej rozpuszczają się substancje niezdysocjowane
- przepuszczalność błon biologicznych jest odwrotnie proporcjonalna do stopnia dysocjacji związków dyfundujących
- większość substancji leczniczych jest słabymi kwasami lub słabymi zasadami, a więc ich dysocjacja zależy od pH środowiska
- w ocenie właściwości biofarmaceutycznych leku istotna jest wiedza, czy dana substancja lecznicza (która ma pokonać bariery biologiczne) w danych warunkach pH występuje głównie w formie zdysocjowanej czy też w formie niezdysocjowanej

Mechanizmy transportu przezbłonowego

- dyfuzja bierna (transport bierny)
- transport ułatwiony
- transport aktywny
- transport konwekcyjny
- transport przez utworzenie pary jonowej
- transport pęcherzykowy (pinocytoza, fagocytoza, persorpcja)

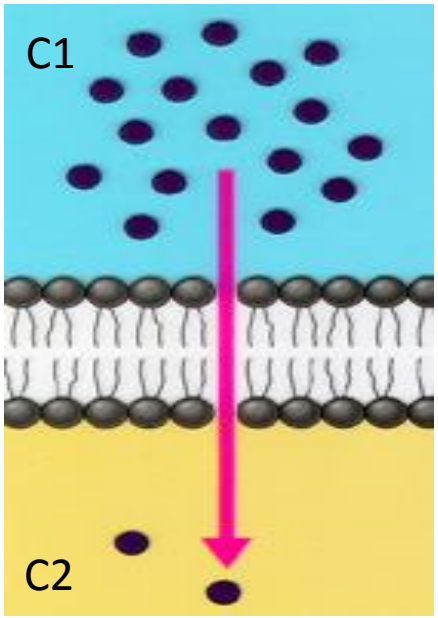
DYFUZJA BIERNA

Szybkość transportu leku jest wprost proporcjonalna do:

- **różnicy stężeń po obu stronach błony**
- **powierzchni błony**
- **współczynnika podziału O/W**

Jest odwrotnie proporcjonalna do:

- **do grubości błony**



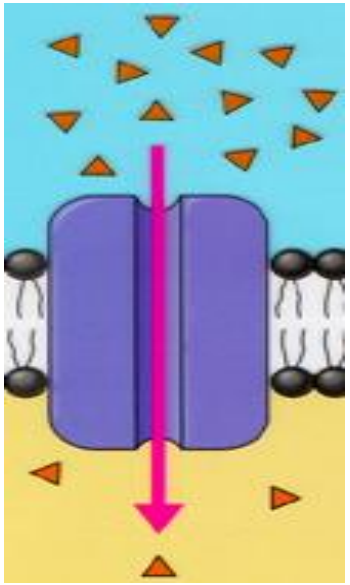
DYFUZJA BIERNA - podsumowanie

Cząsteczki elektrycznie obojętne

- małe cząsteczki dyfundują łatwiej niż duże (istotne: masa cząsteczkowa, wiązanie z białkami)
- łatwiej dyfundują substancje lipofilne
- substancje niezdysocjowane przechodzą łatwiej przez błony niż jony

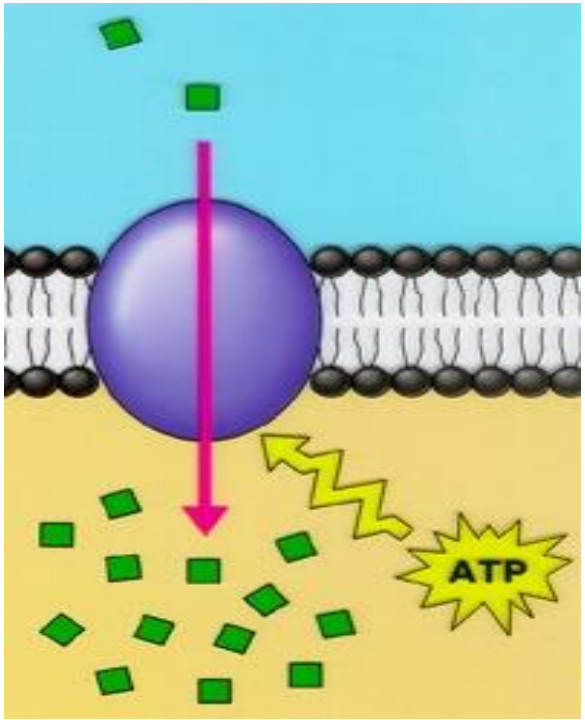
DYFUZJA UŁATWIONA

- zachodzi zgodnie z gradientem stężeń
- przy współudziale nośnika
- nośnik charakteryzują:
  - ✓ wysoka specyficzność strukturalna
  - ✓ wysycenie układu transportującego
  - ✓ hamowanie przez inhibitory
  - ✓ brak blokowania przez związki hamujące przemianę materii

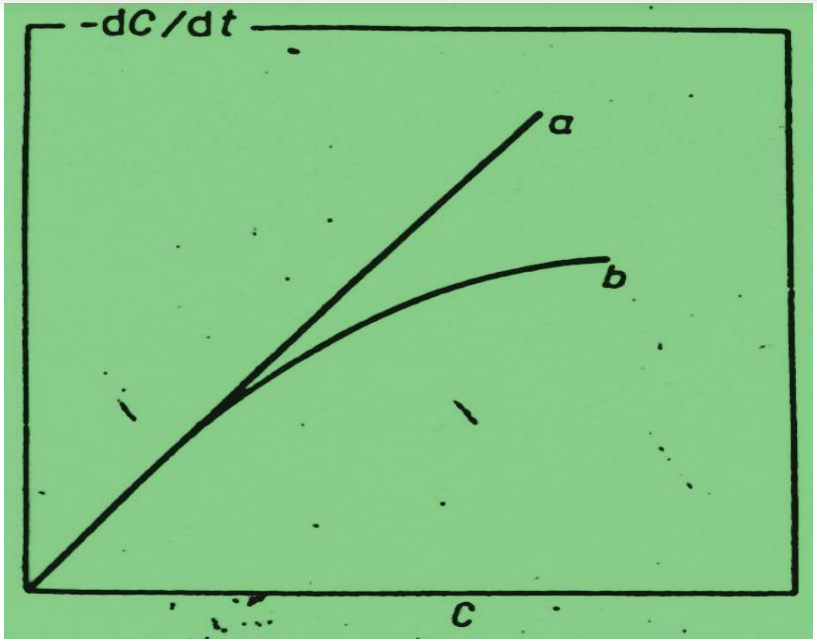


TRANSPORT AKTYWNY

- zachodzi wbrew gradientowi chemicznemu i stężeniowemu
- wymaga nakładu energii, z udziałem nośników (transporterów)
- maksymalna szybkość transportu jest ograniczona liczbą cząsteczek nośnika
- jest hamowany przez konkurentów



Zależność szybkości transportu od stężenia substancji leczniczej dla dyfuzji biernej (a) i transportu czynnego (b)



Przy małych stężeniach substancji leczniczej, szybkość jej transportu jest proporcjonalna do stężenia jak w dyfuzji biernej, natomiast przy dużych stężeniach substancji leczniczej szybkość transportu ma wartość stałą

Białka transportujące leki (transportery)

- **pośredniczą w transporcie leków i substancji endogennych przez błony biologiczne**

- **białka trasportowe mogą być zaangażowane w różnym stopniu w interakcje leków, które wpływają na wchłanianie, dystrybucję, metabolizm i eliminację w różnych narządach np. mózgu, wątrobie, jelitach, nerkach**

- **działanie transporterów może ulec zmianie pod wpływem jednocześnie stosowanych leków**

TRANSPORT KONWEKCYJNY

Rozpuszczane w wodzie cząsteczki substancji leczniczej, o niewielkiej średnicy, przechodzą razem z rozpuszczalnikiem przez pory w błonie komórkowej

Czynniki wpływające na szybkość transportu:

- wielkość i liczba porów
- różnica stężeń po obu stronach błony
- grubość błony i wielkość jej powierzchni
- lepkość środowiska

TRANSPORT PRZEZ PARY JONOWE

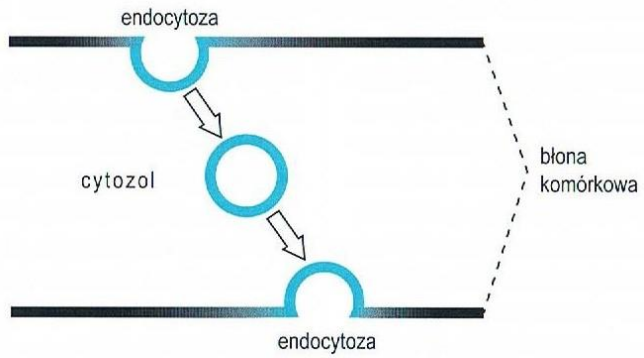
- **jon substancji leczniczej tworzy z dużym jonem organicznym kompleks i tak powstała obojętna elektrycznie cząsteczka przechodzi przez błonę na zasadzie dyfuzji biernej**

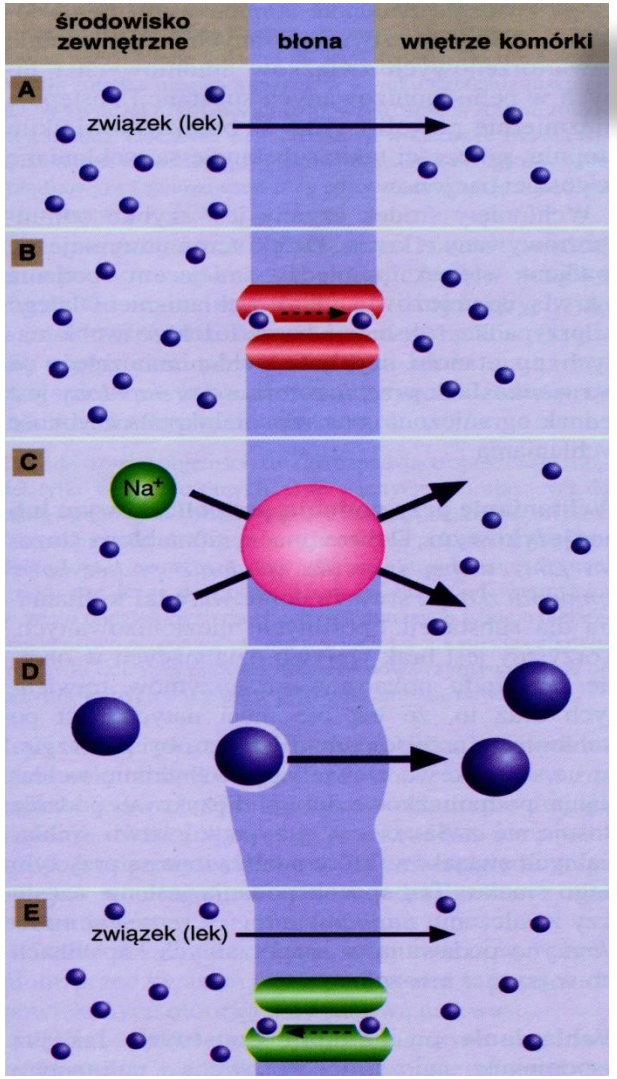
- **przenoszone są związki silnie zdysocjowane w całym zakresie pH, np.: czwartorzędowe zasady amoniowe (heksametonium, dekametonium)**

TRANSPORT PĘCHERZYKOWY

- w czasie *pinocytozy* kropelki płynu, a podczas *fagocytozy* cząsteczki stałe zostają wchłonięte z przestrzeni pozakomórkowej (np. przewodu pokarmowego)

- błona komórkowa ulega ugięciu i następnie otacza zewnątrzkomórkowy materiał wprowadzając go w postaci pęcherzyka do wnętrza komórki





PODSUMOWANIE

A – dyfuzja bierna

B – dyfuzja ułatwiona

C – transport aktywny

D – fagocytoza

E – skojarzenie biernej dyfuzji (do wnętrza) i czynnego transportu (na zewnątrz)

Czynniki wpływające na proces wchłaniania

- właściwości fizykochemicznych substancji leczniczej
- powierzchnia wchłaniania
- postać leku
- substancje pomocnicze
- sposób i miejsca podania
- czas kontaktu z powierzchnią wchłaniania
- wartość pH w miejscu, w którym zachodzi wchłanianie
- integralności błony
- ukrwienie miejsca, w którym następuje wchłanianie

PODSUMOWANIE procesu wchłaniania

Niezależnie od drogi podania, cząsteczka substancji leczniczej musi pokonać bariery biologiczne:

Kluczowe cechy:

- **rozpuszczalność/lipofilność**
- **ładunek cząsteczki**
- **wielkość cząsteczki**

Najlepiej ulega wchłanianiu substancja lecznicza:

- **o umiarkowanej lipofilności (logP 1-3),**
- **niezdysocjowana,**
- **o masie cząsteczkowej poniżej 500 Da.**

DYSTRYBUCJA

odwracalny proces rozmieszczania substancji

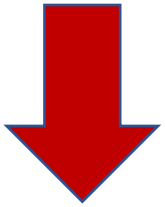
leczniczej w organizmie po osiągnięciu

przez nią krążenia ogólnego

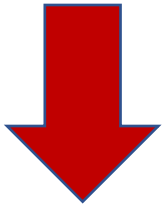
Ustala się równowaga dystrybucji
czyli równowaga między stężeniem substancji leczniczej we krwi
a stężeniem w innych płynach ustrojowych i tkankach

Dystrybucja substancji leczniczej w organizmie

lek w układzie krwionośnym

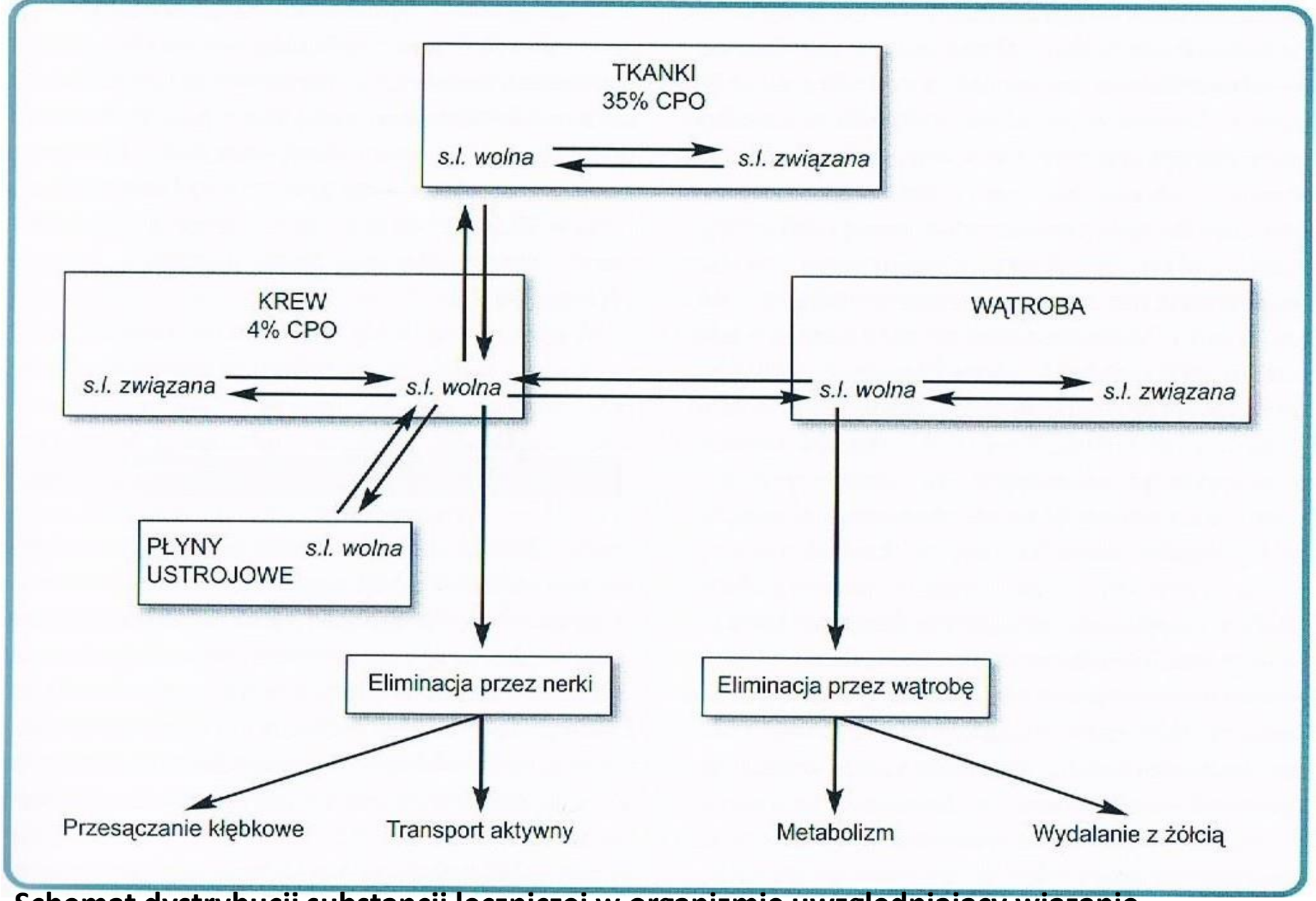


w następstwie różnicy stężeń między krwią i tkanką lek opuszcza łożysko naczyń krwionośnych, przechodzi to tkanek



lek rozmieszczony w tkankach – dociera do receptora

Całkowita objętość płynów ustroju, mężczyzny o masie ciała 70 kg, w której lek może być rozmieszczony wynosi ok. 42 litrów, co stanowi ok. 60% masy ciała



Schemat dystrybucji substancji leczniczej w organizmie uwzględniający wiązanie ze składnikami materiału biologicznego (CPO – całkowity płyn organizmu, s.l. substancja lecznicza).

DYSTRYBUCJA

W dużym stopniu zależy od:

- **Ukrwienia tkanek i narządów**
- **Szybkości przepływu krwi**
- **Stopnia wiązania substancji leczniczej z białkami i lipidami**
- **Przepuszczalności różnych rodzajów błon biologicznych**

Rozmieszczenie leku w organizmie

Vd = 5 l (4,3% masy ciała)	**tylko w układzie krążenia**
Vd = 10-20 l (15-27% masy ciała)	**w płynie zewnątrzkomórkowym**
Vd = 25-30 l (35-42% masy ciała)	**w płynie wewnątrzkomórkowym**
Vd = 40 l (60% masy ciała)	**we wszystkich płynach ustrojowych**
Vd > 100% masy ciała	**wiąże się silnie z materiałem biologicznym**

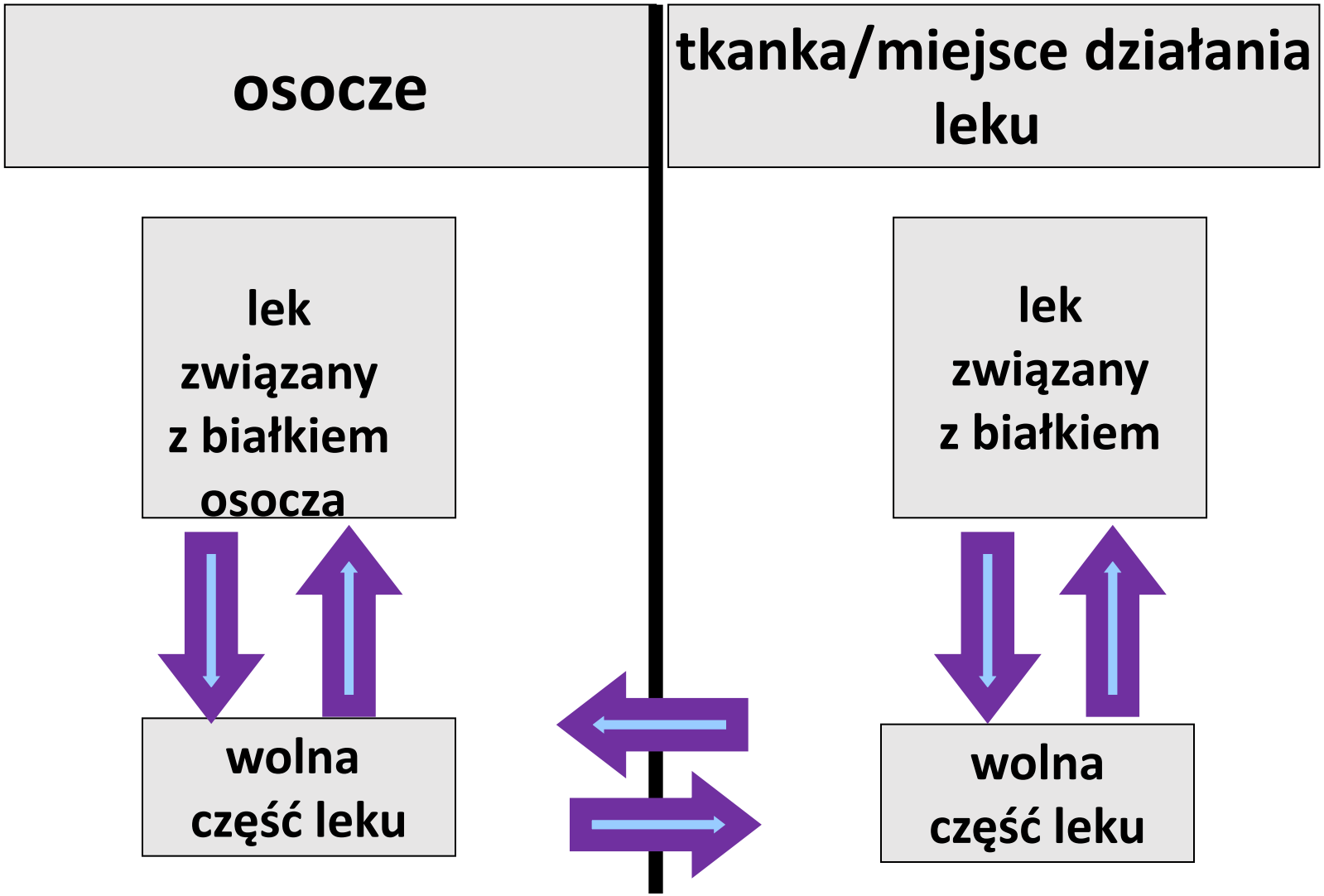
Wiązanie leku z białkami a dystrybucja leku

Wiązanie substancji leczniczej z białkami osocza

Albuminy (60%) – wiążą leki szczególnie o charakterze słabych kwasów (sulfonamidy, pochodne kumaryny, salicylany, fenylobutazon)

α i β globuliny (22%) – wiążą związki fizjologiczne (hormony i witaminy)

α1 – kwaśna glikoproteina i lipoproteiny – wiążą leki będące słabymi zasadami (diazepam, chloropromazyna)


osocze
tkanka/miejsce działania leku
lek związany z białkiem osocza
lek związany z białkiem
wolna część leku
wolna część leku

aktywność terapeutyczną wykazuje tylko wolny lek

Część związana z białkami jest biologicznie nieczynna:

- **nie przechodzi przez błony biologiczne,**
- **nie może opuścić łożyska naczyniowego,**
- **nie ulega dystrybucji, metabolizmowi ani filtracji kłębuszkowej**
- **nie wiąże się z receptorem**

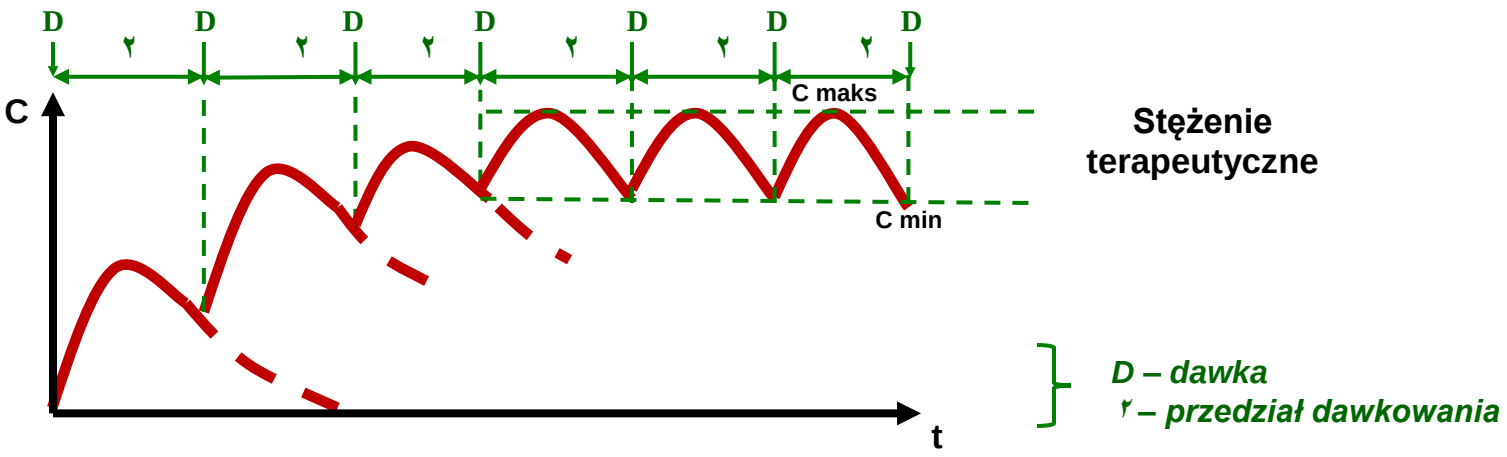
STAN STACJONARNY

Jest to stężenie substancji leczniczej we krwi i tkankach po wielokrotnym podaniu w chwili, gdy ustali się równowaga między ilością leku wchłanianą i eliminowaną.

STAN STACJONARNY

Uzyskiwany jest zwykle po 5 biologicznych okresach półtrwania,
waha się między wartościami maksymalnymi oraz minimalnymi w ciągu każdego przedziału dawkowania.

Stan stacjonarny



METABOLIZM

Reakcje metabolizmu zachodzą pod wpływem różnych układów enzymatycznych, z którymi lek styka się w ustroju, a zwłaszcza w:

- **wątrobie (enzymy cytchromu P450)**
- **krwi**
- **ściana jelit**
- **nerkach**
- **płucach**

METABOLIZM

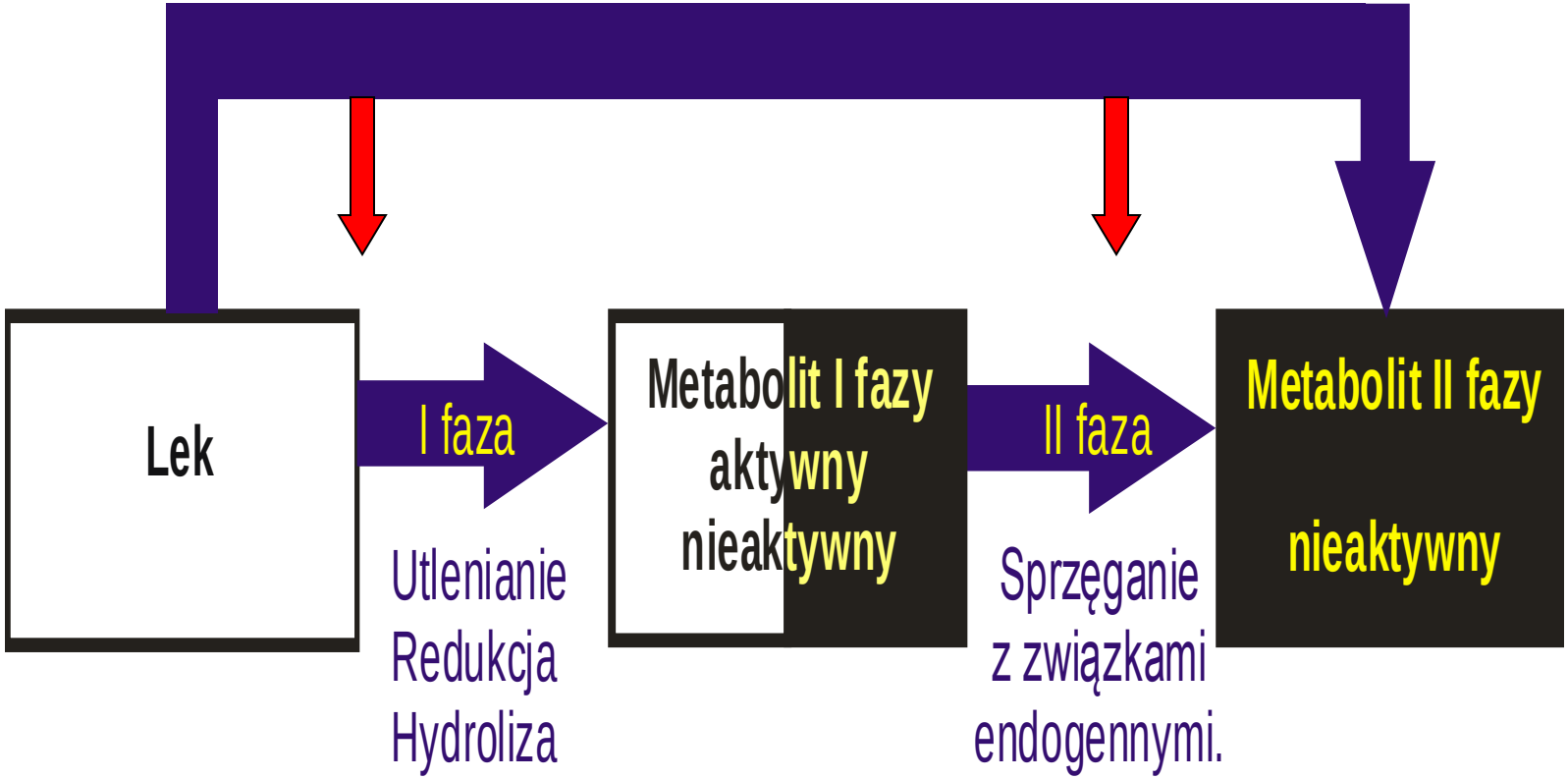
Wszystkie reakcje chemiczne,

którym podlega substancja lecznicza,

a które mają umożliwić jej usunięcie

(wydalenie) z organizmu.

METABOLIZM


Lek
I faza
Utlenianie
Redukcja
Hydroliza
Metabolit I fazy
aktywny
nieaktywny
II faza
Sprzęganie
z związkami
endogennymi.
Metabolit II fazy
nieaktywny

Metabolizm może prowadzić do:

1. osłabienia działania leku
2. inaktywacji leku
3. aktywacji leku, kiedy może powstać
   - aktywny metabolit
   - toksyczny metabolit

Cel metabolizmu leków

substancje rozpuszczalne w lipidach, niezdysocjowane, drobnocząsteczkowe, a wiec takie, które dobrze przechodzą przez błony biologiczne

są zmieniane

w substancje wielkocząsteczkowe, zdysocjowane i rozpuszczalne w wodzie

Metabolity w takiej postaci są:

- **łatwiej wydalane z moczem**
- **trudniej przechodzą przez błony biologiczne**

METABOLIZM

Czynniki wpływające na metabolizm

- różnice gatunkowe – badania na zwierzętach
- różnice osobnicze – podłoże genetyczne
- płeć - szybciej u samców, pobudzający wpływ testosteronu na czynność enzymów mikrosomalnych, progesteron – inhibitor glukuronylotransferazy
- wiek
- stany chorobowe – schorzenia wątroby
- dieta np.: ubogobiałkowa, awitaminozy
- inne równocześnie podawane leki (interakcje farmakokinetyczne)

WYDALANIE

Nieodwracalny proces usuwania niezmienionej substancji leczniczej lub jej metabolitów z organizmu

- **nerki**
- **wątrobę z żółcią, a następnie z kałem**
- **gruczoły ślinowe (związki niezjonizowane, o małej masie cząsteczkowej, nierozpuszczalne w tłuszczach**
- **potowe (związki siarczkowe; witamina B1)**
- **mleczne**
- **płuca z wydychanym powietrzem (substancje lipofilowe, proces zależny od stopnia przepływu krwi przez płuca oraz ich wentylacji)**

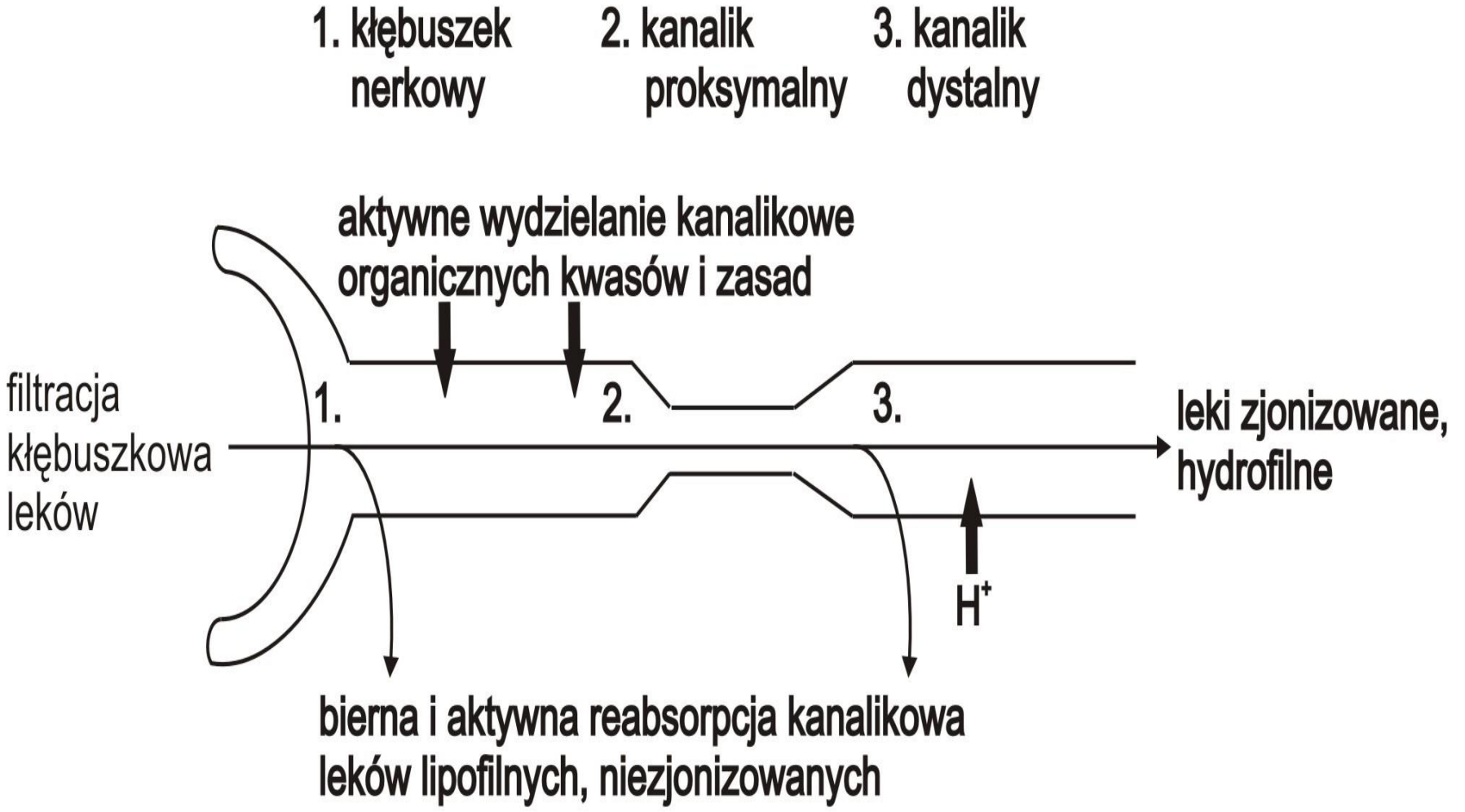
Wydalanie substancji leczniczej przez nerki

Nerki są najważniejszym organem wydalniczym

Szybkość i wielkość wydalania nerkowego zależy od:

- ***przesączenia kłębuszkowego***
- ***zwrotnego wchłaniania kanalikowego***
- ***wydalania w kanalikach nerkowych***

Wydalanie substancji leczniczej przez nerki

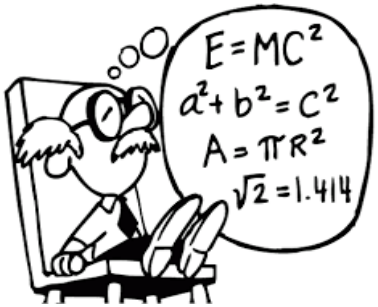


Przyczyny zmian wydalania

- zmniejszenie masy nerek (o~20%);
- zmniejszenie perfuzji nerek jako następstwo miażdżycowego zwężenia światła naczyń, zmniejszenia rzutu minutowego serca;
- upośledzenie filtracji kłębuszkowej (o ~30%), wydalania kanalikowego, wchłaniania zwrotnego, w następstwie zmian zwyrodnieniowych w miąższu nerkowym.

Farmakokinetyka

Jest nauką zajmującą się matematycznym opisem losów substancji leczniczej w ustroju, a więc opisem przebiegu zmian jej stężenia i szybkości procesów



- ✓ **wchłaniania (absorpcji),**
- ✓ **rozmieszczania (dystrybucji),**
- ✓ **biotransformacji (metabolizmu)**
- ✓ **wydalania (eliminacji)**

A
D
M
E

Podstawowe parametry farmakokinetyczne

1. **Parametry wchłaniania:**
   - stała szybkości wchłaniania
   - dostępność biologiczna

2. **Parametry dystrybucji:**
   - objętość dystrybucji
   - stała szybkości dystrybucji
   - stopień wiązania z białkami

3. **Parametry eliminacji:**
   - stała szybkości eliminacji
   - biologiczny okres półtrwania
   - klirens

DOSTĘPNOŚĆ BIOLOGICZNA - BIODOSTĘPNOŚĆ

Oznacza szybkość i stopień wchłaniania substancji leczniczej do krążenia ogólnego

Dla substancji podawanych drogą donaczyniową wynosi *100%* lub w liczbach bezwzględnych - *1*

Ułamek wchłoniętej dawki - F

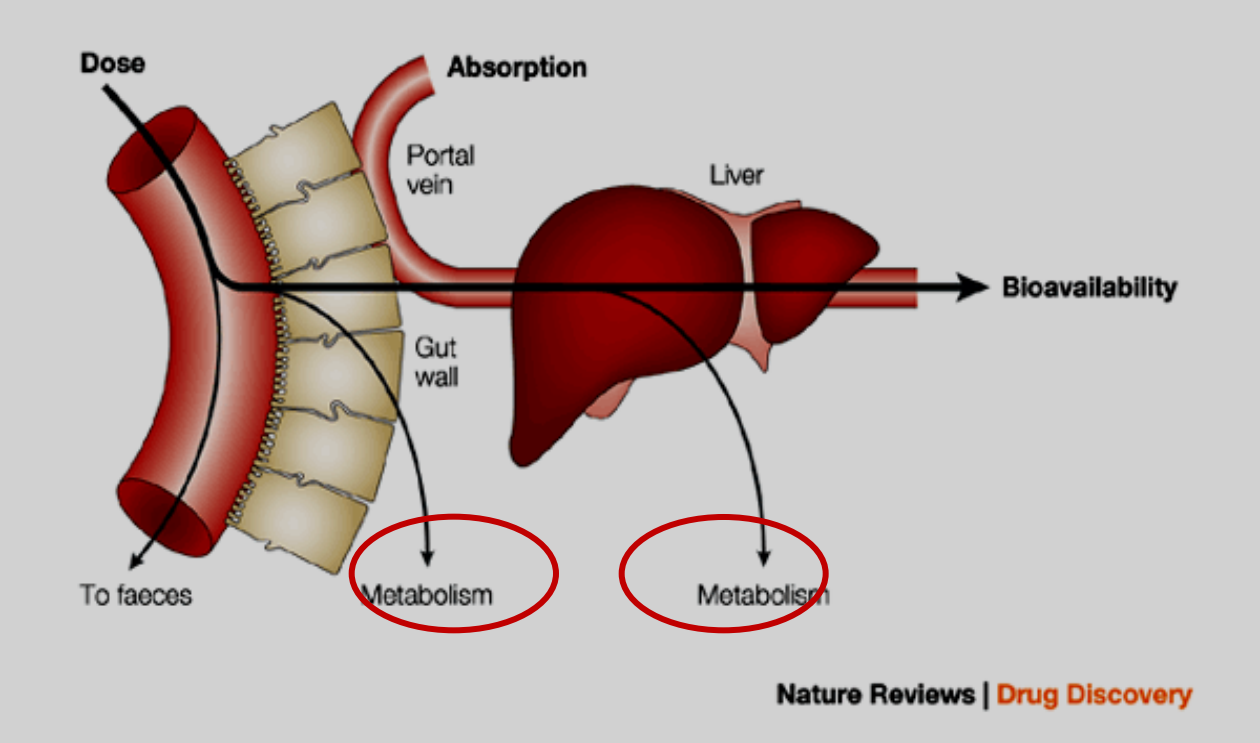
- określa ułamek (%) dawki leku, jaki przechodzi do krążenia ogólnego po podaniu pozanaczyniowym i czas, w którym ten proces zachodzi

- ograniczony przez efekt I przejścia, tj. przez metabolizm, jakiemu ulegają leki przed osiągnięciem krążenia ogólnego

- podanie donaczyniowe – F = 1

- podanie pozanaczyniowe – F < 1

Efekt I przejścia - ↓ biodostępności



Objętość dystrybucji

Objętości dystrybucji - to współczynnik proporcjonalności między zmierzonym stężeniem leku *C* a całkowitą ilością leku *X* w organizmie, mierzony jest w jednostkach objętości

$$Vd = \frac{X}{C}$$

$$\Delta' = \frac{Vd}{BW}$$

Δ' – względna Vd
BW – ciężar ciała

KLIRENS: miara szybkości wydalania leku

Pojęcie klirensu (*ang. clearance, CL*) oznacza szybkość wydalania leku.

**Klirens odpowiada objętości badanego płynu ustrojowego,
która w jednostce czasu jest całkowicie oczyszczana z danego leku.**

$$CL = \frac{\frac{dE}{dt}}{C}$$

**iloraz szybkości wydalania leku (ilości wydalonego leku w określonym czasie, dE/dt)
i stężenia leku w badanym płynie ustrojowym (zwykle w osoczu, surowicy lub pełnej krwi)**

Jednostką klirensu jest *objętość/czas.*

OKRES PÓŁTRWANIA – $T_{0.5}$

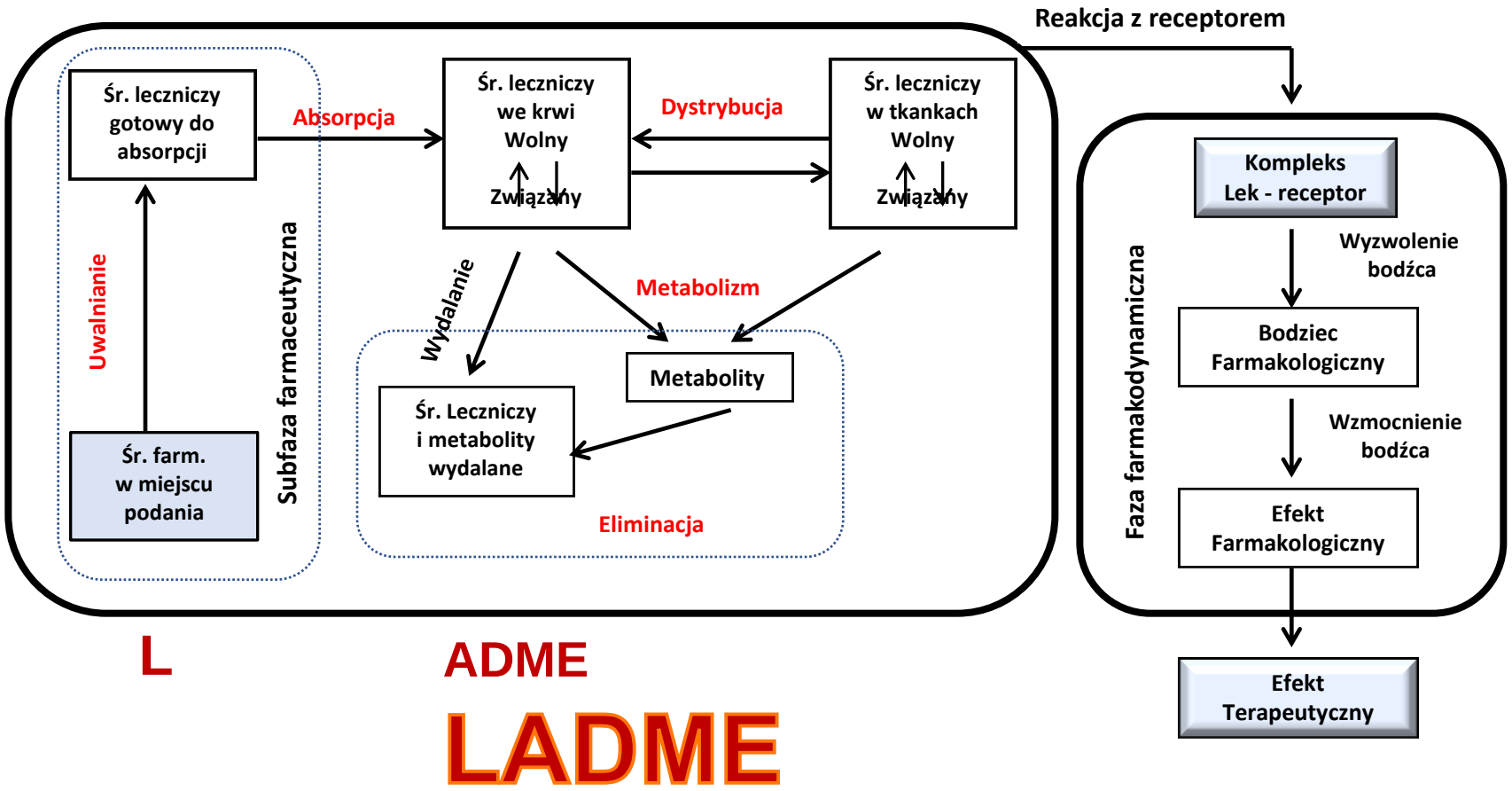
Okres półtrwania jest to czas, po upływie którego stężenie substancji leczniczej zmniejsza się do połowy jego wartości początkowej

Okres półtrwania <u>może zmienić się</u> wskutek zmian klirensu i/lub objętości dystrybucji

$$T_{1/2} = \frac{0{,}693V}{CL}$$

Oznacza to, że $T_{1/2}$ ulega wydłużeniu przy niskim klirensie leku, bądź przy dużej objętości dystrybucji

Procesy, którym podlega lek w ustroju



L

ADME

LADME

Czynniki wpływające na LADME

Czynniki fizjologiczne

wiek, ciąża, różnice genetyczne

Czynniki patologiczne

schorzenia nerek i wątroby, niewydolność mięśnia sercowego, otyłość

Czynniki środowiskowe

składniki żywności, używki, wysiłek fizyczny

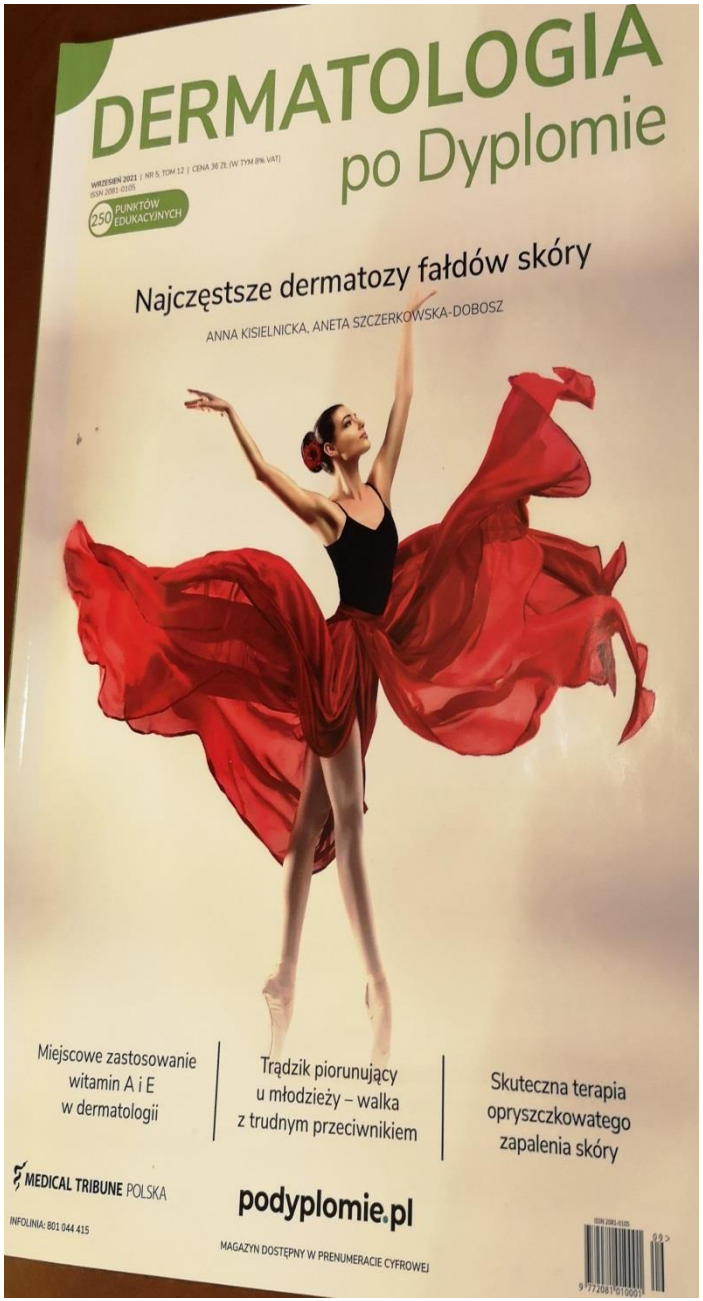
POSDUMOWANIE

1. W terapii ważne jest uzyskanie stężenia terapeutycznego leku.
2. Początek, siła oraz czas działania leku zależą od wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania leku, czyli losów leku w ustroju (LADME).
3. Zmiana LADME może osłabiać lub nasilać efekt farmakologiczny leku oraz zwiększać działania niepożądane lub toksyczne.
4. Znajomość LADME warunkuje prawidłowe ustalenie schematu dawkowania leku.

Aesthetic Cosmetology and Medicine
ISSN 2719-3241 | Index Copernicus 80.34 | 1/2021 (vol. 10)
Kosmetologia Estetyczna
Kleresca
DERMATOLOGIA W INNYM ŚWIETLE
SCIENCE JOURNAL

Polish Journal of Cosmetology
ISSN 1731-0083
4/21
quarterly vol 24. no 4. December 2021

Dermatologia
PRAKTYCZNA
1
PRACA ORYGINALNA
Zastosowanie podchlorynu sodu w leczeniu wspomagającym atopowego zapalenia skóry
PRACE PRZEGLĄDOWE
Cynk i choroby skóry.
Część 1. Choroby genetyczne spowodowane mutacjami genów transporterów cynku
Nużyca – obraz kliniczny, rozpoznanie oraz możliwości terapeutyczne
Oleogel i Celugel – nowe podłoża w polskiej recepturze aptecznej
Zachowania samobójcze u pacjentów z trądzikiem pospolitym w trakcie stosowania izotretynoiny
OPISY PRZYPADKÓW
Alergia krzyżowa na składniki filtrów przeciwsłonecznych i ketoprofen
Powikłania po zabiegach mezoterapii


DERMATOLOGIA
po Dyplomie
WRZESIEŃ 2021 | NR 5, TOM 12 | CENA 36 ZŁ (W TYM 8% VAT)
ISSN 2081-0105
250 PUNKTÓW EDUKACYJNYCH
Najczęstsze dermatozy fałdów skóry
ANNA KISIELNICKA, ANETA SZCZERKOWSKA-DOBOSZ
Miejscowe zastosowanie witamin A i E w dermatologii
Trądzik piorunujący u młodzieży – walka z trudnym przeciwnikiem
Skuteczna terapia opryszczkowatego zapalenia skóry
MEDICAL TRIBUNE POLSKA
INFOLINIA: 801 044 415
podyplomie.pl
MAGAZYN DOSTĘPNY W PRENUMERACIE CYFROWEJ