

Miroslav Dostálek a kolektiv

FARMAKOKINETIKA



Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umístování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.





Copyright © Grada Publishing, a.s.



Copyright © Grada Publishing, a.s.

Obsah

| | |
|--|-----------|
| Seznam použitých zkratk | 11 |
| Předmluva | 15 |
| 1 Fyziologické faktory ovlivňující proces absorpce léčiv (<i>Miroslav Dostálek</i>) | 16 |
| 1.1 Fyzikálně-chemické vlastnosti léčiv | 16 |
| 1.1.1 Velikost a tvar molekuly léčiva | 16 |
| 1.1.2 Acidobázické vlastnosti léčiva | 17 |
| 1.1.3 Rozdělovací koeficient mezi vodnou a nepolární fází | 19 |
| 1.2 Význam buněčné membrány pro účinek léčiv | 19 |
| 1.2.1 Typy prostupu biologickými membránami | 20 |
| 1.2.1.1 Pasivní difuze | 20 |
| 1.2.1.2 Prostup léčiva přes membránové póry | 24 |
| 1.2.1.3 Spřažený transport | 25 |
| 1.2.1.4 Aktivní transport | 26 |
| 1.2.1.5 Vezikulární transport | 33 |
| Literatura | 33 |
| 2 Zákonitosti pohybu léčiva v organismu – kompartmentové a nekompartmentové modely (<i>Miroslav Dostálek</i>) | 36 |
| 2.1 Kompartmentové modely | 37 |
| 2.1.1 Jednokompartmentový model | 37 |
| 2.1.1.1 Distribuční prostor | 38 |
| 2.1.1.2 Poločas eliminace | 41 |
| 2.1.1.3 Plocha pod křivkou | 43 |
| 2.1.1.4 Absorpční konstanta | 44 |
| 2.1.1.5 Eliminační konstanta | 45 |
| 2.1.2 Dvoukompartmentový model | 48 |
| 2.1.2.1 Distribuční prostor | 51 |
| 2.1.2.2 Poločas eliminace | 52 |
| 2.1.2.3 Doba nástupu maxima koncentrace | 52 |
| 2.1.3 Tříkompartmentový model | 52 |
| 2.2 Nekompartmentové modely | 54 |
| 2.2.1 Recirkulační modely | 54 |
| 2.2.2 Fyziologické modely | 56 |
| Literatura | 59 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 3 | Cesty podání léčiva do organismu a absorpce léčiv (<i>Eva Janoščíková, Jan Juřica a Miroslav Dostálek</i>) | 63 |
| 3.1 | Enterální podání | 64 |
| 3.1.1 | Perorální podání | 64 |
| 3.1.2 | Perrektální podání | 68 |
| 3.1.3 | Podání nazogastrickou a duodenální sondou | 69 |
| 3.2 | Parenterální podání | 69 |
| 3.2.1 | Sublingvální, bukální, gingivální podání | 69 |
| 3.2.2 | Injekční aplikace do vaskulárního systému | 70 |
| 3.2.3 | Injekční aplikace mimo vaskulární systém | 72 |
| 3.2.4 | Inhalační podání | 76 |
| 3.2.5 | Transdermální podání | 77 |
| 3.2.6 | Intranazální podání | 78 |
| 3.2.7 | Intravaginální a intrauterinní podání | 79 |
| 3.3 | Lokální podání | 80 |
| 3.4 | Kinetika absorpce | 81 |
| 3.4.1 | Absorpce podle nultého řádu | 82 |
| 3.4.2 | Absorpce podle prvního řádu | 82 |
| 3.5 | Faktory ovlivňující proces absorpce | 83 |
| 3.5.1 | Vliv fyzikálně-chemických vlastností léčiva a léčivého přípravku na absorpci léčiv | 83 |
| 3.5.2 | Vliv současně podávaných léčiv na proces absorpce | 83 |
| 3.5.3 | Vliv pohlaví na absorpci léčiv | 86 |
| 3.5.4 | Vliv věku na absorpci léčiv | 86 |
| 3.5.5 | Vliv biorytmu na absorpci léčiv | 87 |
| 3.5.6 | Vliv patologického stavu na absorpci léčiv | 87 |
| | Literatura | 88 |
| 4 | Distribuce a vazba léčiv (<i>Miroslav Dostálek</i>) | 92 |
| 4.1 | Fyziologické faktory distribuce léčiv | 92 |
| 4.1.1 | Krevní průtok | 92 |
| 4.1.2 | Objem krve | 92 |
| 4.1.3 | Biologické bariéry | 94 |
| 4.1.3.1 | Prostup látek přes hematoencefalickou bariéru | 94 |
| 4.1.3.2 | Prostup látek přes placentární bariéru | 95 |
| 4.1.3.3 | Prostup látek přes další bariéry | 96 |
| 4.2 | Fyziologické faktory vazby léčiv | 97 |
| 4.2.1 | Vazba léčiv | 98 |
| 4.2.1.1 | Vazba na plazmatické bílkoviny | 98 |
| 4.2.1.2 | Vazba na erytrocyty | 103 |

| | | |
|------------|---|------------|
| 4.2.1.3 | Vazba na tkáňové bílkoviny | 103 |
| 4.2.1.4 | Vazba na specifické receptory | 103 |
| 4.2.2 | Faktory ovlivňující proces distribuce | 103 |
| Literatura | | 104 |
| 5 | Biotransformační procesy léčiv (Miroslav Dostálek) | 107 |
| 5.1 | I. fáze biotransformace | 108 |
| 5.1.1 | Enzymatický systém cytochromu P450 | 109 |
| 5.1.1.1 | Rodina CYP1 | 113 |
| 5.1.1.2 | Rodina CYP2 | 114 |
| 5.1.1.3 | Rodina CYP3 | 121 |
| 5.1.1.4 | Rodina CYP4 | 124 |
| 5.1.1.5 | Rodina CYP5 | 125 |
| 5.1.1.6 | Rodina CYP7 | 125 |
| 5.1.1.7 | Rodina CYP8 | 125 |
| 5.1.1.8 | Rodina CYP11 | 125 |
| 5.1.1.9 | Rodina CYP17 | 126 |
| 5.1.1.10 | Rodina CYP19 | 126 |
| 5.1.1.11 | Rodina CYP20 | 126 |
| 5.1.1.12 | Rodina CYP21 | 126 |
| 5.1.1.13 | Rodina CYP24 | 126 |
| 5.1.1.14 | Rodina CYP26 | 126 |
| 5.1.1.15 | Rodina CYP27 | 127 |
| 5.1.1.16 | Rodina CYP39 | 127 |
| 5.1.1.17 | Rodina CYP46 | 127 |
| 5.1.1.18 | Rodina CYP51 | 127 |
| 5.2 | II. fáze biotransformace | 127 |
| 5.2.1 | Konjugační enzymy | 128 |
| 5.2.1.1 | Glukuronidace | 128 |
| 5.2.1.2 | Sulfatace (dříve sulfonace) | 130 |
| 5.2.1.3 | Glutathion-S-transferáza | 131 |
| 5.2.1.4 | Acetylace | 131 |
| 5.2.1.5 | Metylace | 132 |
| 5.2.1.6 | Thiopurin-S-metyltransferáza | 132 |
| 5.3 | Faktory ovlivňující biotransformační procesy organismu | 133 |
| 5.3.1 | Věk a pohlaví | 133 |
| 5.3.2 | Patologický stav | 135 |
| 5.3.3 | Interakce mezi léčivy v průběhu biotransformace | 135 |
| 5.3.3.1 | Indukce biotransformačních procesů | 135 |
| 5.3.3.2 | Inhibice biotransformačních procesů | 138 |
| Literatura | | 139 |

| | |
|--|------------|
| 6 Exkrece léčiv a clearance | 142 |
| (Miroslav Dostálek, Lucia Zahradníková) | |
| 6.1 Exkrece léčiv | 142 |
| 6.1.1 Exkrece ledvinami | 142 |
| 6.1.2 Exkrece játry | 144 |
| 6.1.3 Exkrece mateřským mlékem | 147 |
| 6.1.4 Exkrece plicemi | 151 |
| 6.1.5 Exkrece slinami | 151 |
| 6.1.6 Exkrece kožními adnexii | 152 |
| 6.1.7 Faktory ovlivňující proces exkrece | 152 |
| 6.2 Clearance a extrakční poměr | 153 |
| Literatura | 155 |
| 7 Biologická dostupnost – biologická ekvivalence | 158 |
| (Miroslav Dostálek) | |
| 7.1 Biologická dostupnost | 158 |
| 7.1.1 Absolutní biologická dostupnost | 158 |
| 7.1.2 Relativní biologická dostupnost | 159 |
| 7.2 Biologická ekvivalence | 160 |
| 7.3 Metody hodnocení biologické dostupnosti a biologické ekvivalence | 160 |
| 7.3.1 Plazmatická koncentrace léčiva | 160 |
| 7.3.2 Exkrece močí | 162 |
| Literatura | 162 |
| 8 Nelineární farmakokinetika (Miroslav Dostálek) | 164 |
| 8.1 Saturace enzymatického a carrier-mediated systému | 165 |
| 8.1.1 Nelineární farmakokinetika na úrovni absorpce | 167 |
| 8.1.2 Nelineární farmakokinetika na úrovni distribuce | 167 |
| 8.1.3 Nelineární farmakokinetika na úrovni biotransformace | 168 |
| 8.1.4 Nelineární farmakokinetika na úrovni exkrece | 169 |
| Literatura | 170 |
| 9 Farmakogenetika biotransformačních procesů | 171 |
| (Miroslav Dostálek) | |
| 9.1 I. fáze biotransformačních procesů | 174 |
| 9.1.1 Podrodina 1A | 174 |
| 9.1.2 Podrodina 2C | 175 |
| 9.1.3 Podrodina 2D | 176 |
| 9.1.4 Podrodina 2E | 178 |
| 9.1.5 Podrodina 3A | 178 |
| 9.2 II. fáze biotransformačních procesů | 180 |

| | | |
|-----------------|---|------------|
| 9.2.1 | Glukuronyltransferáza | 180 |
| 9.2.2 | Glutathion-S-transferáza | 181 |
| 9.2.3 | N-acetyltransferáza | 181 |
| 9.2.4 | Thiopurin-S-metyltransferáza | 182 |
| 9.3 | III. fáze biotransformačních procesů | 183 |
| Literatura | | 186 |
| 10 | Farmakokinetika opakovaného podávání léčiv | |
| | <i>(Miroslav Dostálek)</i> | 189 |
| 10.1 | Základní principy | 190 |
| 10.2 | Jednokompartmentový model | 192 |
| 10.2.1 | Intravenózní bolusová aplikace | 192 |
| 10.2.2 | Perorální podání | 194 |
| 10.3 | Dvoukompartmentový model | 194 |
| 10.4 | Kinetika léčiv při poruchách ledvin a jater | 196 |
| 10.4.1 | Kinetika léčiv při poruchách funkce ledvin | 196 |
| 10.4.2 | Kinetika léčiv při poruchách funkce jater | 197 |
| Literatura | | 198 |
| | Přílohy <i>(Miroslav Dostálek)</i> | |
| Příloha 1 | – Základní farmakokinetické parametry vybraných léčiv | 202 |
| Příloha 2 | – Frakce léčiv, která jsou vylučována v nezměněné podobě, a jejich poločas eliminace | 205 |
| Rejstřík | | 208 |

Poděkování

Rádi bychom na tomto místě poděkovali našim rodinám a partnerům za trpělivost a podporu při sepisování rukopisu. Poděkování za cenné rady a připomínky patří také všem, se kterými řadu let blízce spolupracujeme, zejména Janě Pistovčákové a Janě Valové, dále Evě Anzenbacherové, Igoru Linhartovi a Josefu Tomandlovi. Rádi bychom poděkovali za pomoc i našim studentům, minulým i současným, Petře Kempné, Pavlu Doubravovi a Pavlu Lošťákovi, zvláštní poděkování patří Kornélii Goliášové. Poděkování patří rovněž firmě Roche (Praha, ČR) za finanční pomoc při publikaci.

Náš upřímný dík patří recenzentům prof. RNDr. Pavlu Anzenbacherovi, DrSc. z Ústavu farmakologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci, prof. MUDr. Evě Hadašové, CSc. z Farmakologického ústavu Lékařské fakulty Masarykovy Univerzity v Brně a MUDr. Josefu Šedivému, CSc. za jejich ochotu rukopis posoudit, připomínkami přispět k jeho zdokonalení a za pochopení, s jakým vycházeli vstříc našim přáním. Závěrem bychom rádi poděkovali pracovníkům společnosti Grada Publishing za pomoc a trpělivost při redakčním zpracovávání rukopisu, za úpravu pravopisu, vzorců, obrázků a schémat.

Autoři

květen 2006

Seznam použitých zkratek

| | |
|-----------------------|--|
| A, B, C | preexponenciální konstanty pro třikompartmentový model |
| a, b, c, | exponenty pro třikompartmentový model |
| α, β, χ | exponenty pro třikompartmentový model (ekvivalent a, b, c) |
| ABC | ATP binding cassette |
| AD | autozomální transkripční doména |
| ADH | alkoholdehydrogenáza |
| ALDH | aldehyddehydrogenáza |
| AMP | adenosinmonofosfát |
| ATP | adenosintrifosfát |
| AUC | plocha pod koncentrační křivkou léčiva |
| AUC^{∞}_0 | plocha pod koncentrační křivkou léčiva extrapolovaná na $t = \infty$ |
| AUC^t_0 | plocha pod koncentrační křivkou léčiva pro $t = 0$ |
| AUMC | plocha pod koncentrační křivkou pohybu léčiva |
| BCRP | breast cancer resistance protein |
| BSEP | pumpa exportující žlučové kyseliny |
| C | koncentrace léčiva |
| C_A | koncentrace léčiva v arteriální krvi |
| C^{∞}_{AV} | průměrná plazmatické koncentrace léčiva v ustáleném stavu ($t = \infty$) |
| C_C | koncentrace léčiva v centrálním kompartmentu |
| C_P | plazmatická koncentrace léčiva |
| C_{Cr} | koncentrace sérového kreatinu |
| C^{eff} | minimální efektivní koncentrace léčiva |
| C_{GIT} | koncentrace léčiva v gastrointestinálním traktu |
| C_m | koncentrace metabolitu v plazmě |
| C_{max} | maximální koncentrace léčiva |
| C^{∞}_{max} | maximální koncentrace léčiva v ustáleném stavu ($t = \infty$) |
| C_{min} | minimální koncentrace léčiva |
| C^{∞}_{min} | minimální koncentrace léčiva v ustáleném stavu ($t = \infty$) |
| C_p | plazmatická koncentrace léčiva |
| C^0_p | plazmatická koncentrace léčiva v čase $t = 0$ |
| C^{∞}_p | plazmatická koncentrace léčiva v ustáleném stavu ($t = \infty$) |
| C_{ss}^p | koncentrace léčiva v ustáleném stavu |
| C_t | koncentrace léčiva ve tkáni |
| $C_{1(t)}$ | zdánlivá počáteční koncentrace léčiva |

| | |
|-------------|---|
| C_V | koncentrace léčiva ve venózní krvi |
| CAR | konstitutivní androstanový receptor |
| CEPT | protein transportující estery cholesterolu |
| CL_{Cr} | clearance kreatinu |
| CL_{CR}^N | renální clearance kreatininu u zdravého jedince |
| CL_{CR}^I | renální clearance kreatininu u renální insuficience |
| CL_R | renální clearance |
| CL_R^N | renální clearance léčiva u zdravého jedince |
| CL_T | celková tělesná clearance |
| CL_T^N | celková plazmatická clearance u zdravého jedince |
| CL_{ER}^N | extrarenální clearance u zdravého jedince |
| CYP450 | cytochrom P450 |
| D | dávka |
| D_0 | dávka léčiva |
| D^0 | množství léčiva v čase $t = 0$ |
| D_A | množství absorbovaného léčiva |
| D_B | množství léčiva v systémové cirkulaci |
| D_D | denní dávka |
| D_E | množství eliminovaného léčiva |
| D_{GIT} | množství léčiva v GIT |
| D_L | nárazová dávka |
| D_M | udržovací dávka |
| DBD | doména vážící DNA |
| E | aktuální membránový potenciál |
| E_t | rovnovážný Nernstův-Donnanův potenciál |
| EBABP | protein vážící žlučové kyseliny |
| ER | extrakční poměr |
| EnR | endoplazmatické retikulum |
| f_{nz} | frakce nezkratovaného krevního proudu |
| F | frakce absorbovaného léčiva |
| $z_t F$ | náboj iontu |
| FAD | flavinadenindinukleotid |
| FAS | syntáza mastných kyselin |
| FMN | flavinmononukleotid |
| G | Giusti-Haytonova rovnováha |
| G_t | vodivost iontové formy léčiva přes membránu |
| GIT | gastrointestinální trakt |
| GR | glukokortikoidní receptor |

| | |
|----------|---|
| GRE | glucocorticoid response element |
| GST | glutathion-S-transferáza |
| hPXR | humánní pregnanový X receptor |
| HRT | hormonální substituční terapie |
| HSP 70 | protein tepelného šoku 70 |
| HSP 90 | protein tepelného šoku 90 |
| k | konstanta |
| k_0 | absorpční konstanta podle nultého řádu |
| k_{10} | konstanta charakterizující eliminaci látky z prvního kompartmentu |
| k_{12} | konstanta charakterizující eliminaci látky ze druhého kompartmentu |
| k_{20} | konstanta charakterizující přestup látky z jednoho kompartmentu do druhého |
| k_{21} | konstanta charakterizující přestup látky ze druhého kompartmentu do prvního |
| k_a | absorpční konstanta podle prvního řádu |
| k_e | eliminační konstanta |
| K_M | konstanta Michaelis-Mentenové |
| LBD | doména vážící ligand |
| MDR | multidrug resistance |
| MRP | multidrug resistance-associated protein |
| MRT | střední pobytový čas |
| MRT_c | střední pobytový čas v centrálním kompartmentu |
| MRT_p | střední pobytový čas v periferním kompartmentu |
| NADH | redukovaný nikotinamid adenine dinukleotid |
| NADPH | reduced nikotinamid adenin dinukleotidfosfát |
| NAT | N-acetyltransferáza |
| NF | jaderný faktor |
| OAT | transportér organických aniontů |
| OATP | polypeptid transportující organické anionty |
| OCT | transportér organických kationtů |
| OCTN | neobvyklý transportér organických kationtů |
| P | konstanta permeability |
| PAR | pregnany aktivovaný receptor |
| PEPT | oligopeptidový transportér |
| PGP, Pgp | P-glykoprotein |
| pKa | disociační konstanta |

| | |
|--------------|--|
| PXR | pregnanový X receptor |
| Q | krvní tok |
| Q_H | celkový průtok krve játry |
| R_t | rychlost toku |
| RXR | retinoidní X receptor |
| SNP | jednoduchý nukleotidivý polymorfismus |
| SPGP | pumpa transportující žlučové kyseliny |
| SULT | sulfotransferáza |
| t | čas |
| t_0 | iniciační čas, nulový čas |
| $t_{1/2}$ | poločas eliminace |
| t_{max} | čas dosažení maximální koncentrace léčiva |
| TPMT | thiopurin-S-metyltransferáza |
| τ | dávkovací interval |
| UGTs | uridin 5'-difosfát glukuronyltransferáza |
| V | objem |
| V_t | objem plazmy |
| V_D | distribuční objem, distribuční prostor |
| $V_{D(exp)}$ | extrapolovaný distribuční prostor |
| V_{Dc} | distribuční prostor centrálního kompartmentu |
| V_{Dss} | distribuční prostor v ustáleném stavu |

Předmluva

Poslední ucelená monotematická práce zabývající se problematikou farmakokinetiky byla publikována před dvaceti lety. Od té doby farmakokinetika neobyčejně pokročila, a proto nebylo možné s odstupem mnoha let doplnit pouze některé kapitoly dříve publikovaných prací. Se spoluautory jsme se rozhodli utřídit a sepsat přednášky a semináře konané ve Farmakologickém ústavu Lékařské fakulty Masarykovy Univerzity v Brně do rukopisu, který nyní držíte v rukou již jako knihu. Původní rukopis byl však mnohem delší a z technických důvodů nemohl být vydán jako celek. Věříme, že v dalších letech na spíše obecnou farmakokinetiku naváže klinická farmakokinetika, která by přinesla objektivní metody hodnocení léčivých přípravků u zdravého či nemocného jedince.

Některé kapitoly se na první pohled budou zdát příliš rozsáhlé, po bližším „ohledání“ však čtenář zjistí, že nejsou nabitě fakty. Poměrně velký rozsah knihy způsobila snaha umožnit čtenáři, aby se podíval na problematiku moderní farmakokinetiky ze všech možných hledisek, podobně jako si prohlíží umělecké dílo sběratel. Pozorováno z různých stran se jeví jinak, přesto jde stále o tentýž umělecký předmět, který je lépe pochopen po spojení rozličných pohledů v jeden jediný.

Struktura knihy je poněkud odlišná od obvyklého členění látky podobných spisů. Byla volena tak, aby kniha obsahovala co možná nejpřehlednější informace o dané problematice. Doufáme, že zvolená cesta popisu farmakokinetických dějů bude čtenářům vyhovovat.

Knihy je určena především vysokoškolským posluchačům základní a klinické farmakologie humánního či veterinárního lékařství a farmacie. Může být však přínosná všem, kteří se o danou problematiku blíže zajímají. Do jaké míry se to podařilo, ponecháváme soudu odborníků, studentů i laiků. Prosíme vás, abyste nám sdělili svůj názor, který by nám pomohl odstranit chyby a nedostatky pro případné další vydání knihy. Dotazy, připomínky či nápady zasílejte, prosím, na adresu dostalekm@canada.com.

Za zaslání připomínky předem děkujeme.

1 Fyziologické faktory ovlivňující proces absorpce léčiv

Systémová absorpce léčiv je závislá na fyzikálně-chemických vlastnostech léčiva a na anatomicko-fyziologických vlastnostech místa absorpce. Tyto faktory jsou důležité pro technologickou přípravu léčivého přípravku, který bude podán do organismu. Samotná technologie léčiv je vědní obor, který se zabývá složením, formulací, výrobou, hodnocením a jistěním jakosti léčivých přípravků individuálně nebo hromadně připravených. Studuje podmínky, za nichž je možné léčiva a pomocné látky přetvářet na léčivé přípravky, pravidla, kterými se tyto procesy řídí, a vztahy léčivých přípravků k účinku v nich aplikovaných léčiv.

1.1 Fyzikálně-chemické vlastnosti léčiv

Osud léčiva v organismu je z velké části závislý na fyzikálně-chemických vlastnostech léčiva, které většinou musí projít z místa aplikace přes systémovou cirkulaci až k místu svého farmakologického účinku. Překážkou může být též jeho vazba na buněčné struktury a makromolekuly, nejčastěji na plazmatické a tkáňové bílkoviny. Výjimku tvoří samozřejmě léčiva, která jsou podávána lokálně přímo do místa působení, ale i zde je nutno počítat s tím, že musí ve snaze dosáhnout specifických receptorových struktur proniknout lokálními bariérami. Obecně tedy můžeme říci, že pohyb léčiva v organismu závisí zejména na velikosti a tvaru molekuly, rozdělovacím koeficientu mezi vodnou a nepolární fází, liposolibilitě, acidobazických vlastnostech a vazbě na bílkovinné struktury organismu.

1.1.1 Velikost a tvar molekuly léčiva

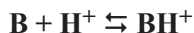
Většina terapeuticky používaných léčiv má molekulovou hmotnost od 100 do 1000 Da. Mezi klinicky používaná léčiva s nejmenší molekulovou hmotností řadíme například oxid dusný či lithium. Větších molekulových hmotností dosahují peptidy, malé peptidy mají hmotnost kolem 1000 Da, velké i přes 10 000 Da. Jen zcela výjimečně jsou do organismu podávána

léčiva, jejichž molekulová hmotnost je ještě vyšší; například trombolytické enzymy mají molekulovou hmotnost kolem 50 000 Da.

1.1.2 Acidobazické vlastnosti léčiva

Většina léčiv podávaných do organismu jsou slabé kyseliny nebo slabé báze, které se mohou v závislosti na pH prostředí vyskytovat v ionizované či neionizované formě. Struktura molekuly určuje, zda a v jakém prostředí zůstane léčivo natolik apolární, tj. liposolubilní, aby mohlo procházet lipidními buněčnými membránami. Liposolubilita je společnou vlastností léčiv, která dobře pronikají hematoencefalickou bariérou a ovlivňují funkce CNS, případně prostupují placentární bariérou a mohou více či méně ovlivnit organismus plodu. Znakem charakterizujícím liposolubilitu či hydrosolubilitu léčiva je hodnota disociační konstanty (pK_a), tj. pH, při kterém je 50 % léčiva v ionizované podobě. Ionizovaná, disociovaná forma léčiva je hydrosolubilní a lipidními membránami neprostupuje, zato se dobře rozpouští v polárním vodném prostředí krve a intersticiální tekutiny.

Podle Brönstedovy teorie kyselin a zásad jsou kyseliny takové látky, které uvolňují proton (**AH**), a báze jsou naopak látky, které proton přijímají (**B**). Sílu kyselin a zásad lze charakterizovat disociační konstantou (pK_a), která udává poměr mezi disociovanými a nedisociovanými molekulami. U slabých kyselin je protonovaná forma neionizovaná [AH], u bazických látek je ionizovaná [BH⁺]. Vztah mezi pH a disociační konstantou a poměrem ionizované a neionizované frakce je dán Hendersonovou-Hasselbalchovou rovnicí:



$$pK_a = pH + \log \left(\frac{[AH]}{[A^-]} \right) \quad [1.1]$$

$$pK_a = pH + \log \left(\frac{[BH^+]}{[B]} \right). \quad [1.2]$$

Je-li pH prostředí rovno disociační konstantě molekuly léčiva (pK_a), je 50 % léčiva ve formě ionizované a 50 % ve formě neionizované. U látky kyselého povahy platí, že čím je pH vyšší (prostředí je zásaditější), je vyšší i ionizace látky – tím je dána samozřejmě i větší rozpustnost takové látky ve vodném prostředí. Léčiva s charakterem slabých kyselin obsahují často ve své molekule karboxylovou skupinu. Naopak je tomu u zásad, tedy látek

bazické povahy. Čím je pH nižší (prostředí je kyselější), je vyšší i jejich ionizace, a tím je rozpustnost slabých zásad větší. Léčiva s charakterem slabých bází mívají nejčastěji ve své molekule aminoskupinu, bazický dusík.

Tab. 1.1 *Disociační konstanta vybraných léčiv (Rekker et al., 1993)*

| <i>Léčivo</i> | <i>pKa</i> |
|-----------------|------------|
| atropin | 9,90 |
| cimetidin | 6,80 |
| diazepam | 3,30 |
| diltiazem | 8,91 |
| difenylhydramin | 9,00 |
| disopyramid | 10,40 |
| fenobarbital | 7,44 |
| fenytoin | 8,30 |
| furosemid | 3,90 |
| haloperidol | 8,30 |
| chloramfenikol | 11,03 |
| chlorothiazid | 9,50 |
| chlorpromazin | 9,30 |
| imipramin | 9,50 |
| lidokain | 7,94 |
| prokainamid | 9,40 |
| propafenon | 9,30 |
| tetrakain | 8,49 |
| trimetoprim | 7,20 |
| verapamil | 9,04 |

Z Hendersonovy-Hasselbalchovy rovnice můžeme odvodit poměr distribuce slabých kyselin a slabých zásad mezi močí a plazmou. Pro poměr moč/plazma (U/P) platí:

pro slabé kyseliny

$$\frac{U}{P} = \frac{1 + 10^{\text{pHmoč} - \text{pKa}}}{1 + 10^{\text{pHplazma} - \text{pKa}}}, \quad [1.3]$$

pro slabé báze

$$\frac{U}{P} = \frac{1 + 10^{\text{pKa} - \text{pHmoč}}}{1 + 10^{\text{pKa} - \text{pHplazma}}}. \quad [1.4]$$

1.1.3 Rozdělovací koeficient mezi vodnou a napolární fází

Pro rychlost prostupu léčiv přes biologické membrány je důležitá jejich rozpustnost v tucích a s tím související hodnota rozdělovacího koeficientu. Rozdělovací koeficient mezi vodnou a napolární fází udává poměr, v jakém se léčivo rozdělí mezi lipidovou dvojrstvu biomembrány a vodnou fází. Rozdělovací koeficient se zjišťuje v experimentálním prostředí voda, přesněji pufr o daném pH/n-oktanol.

1.2 Význam buněčné membrány pro účinek léčiv

Biologická membrána, biomembrána, tvoří mezibuněčné rozhraní nebo i rozhraní mezi nitrobuněčnými strukturami. Jedná se o 6–10 nm silnou buněčnou strukturu, tvořenou dvouvrstvou polárních lipidů, do níž jsou začleněny membránové bílkoviny. Přítomné lipidové molekuly jsou amfifilní, tj. jeden konec je hydrofilní a druhý je hydrofobní; polární lipidy jsou orientovány tak, že jejich hydrofobní řetězce směřují dovnitř membrány a hydrofilní polární hlavice směřují ven, kde dochází k jejich interakci s vodou. Díky interakcím hydrofobních řetězců je tato struktura poměrně stabilní, přičemž jednotlivé molekuly polárních lipidů se mohou volně pohybovat do stran, za fyziologických podmínek jsou lipidy ve formě tzv. dvojrozměrné kapaliny. Takto popisovaná struktura odpovídá dnes obecně přijímanému „modelu tekuté mozaiky“.

Chemické složení membrán se liší podle druhu organismu i podle druhu membrány, často se dokonce podstatně liší i složení jednotlivých lipidových vrstev jediné membrány. Bílkoviny tvoří 20–80 % hmotnosti membrány a zajišťují její specifické funkce. Membránové proteiny jsou buď integrální (procházejí celou tloušťkou membrány), nebo periferní (jsou připojeny jenom k povrchu), mají funkci enzymů, přenašečů, iontových kanálů, receptorů aj. Hlavní funkcí membrán je oddělit dva kompartmenty, které se navzájem liší chemickým složením. Buněčná membrána odděluje intracelulární a extracelulární prostor, zatímco membrány jednotlivých organel oddělují tyto kompartmenty od cytozolu. Na druhé straně, tyto prostory si navzájem vyměňují látky a informace. Proto musí membrány umožňovat řízený transport molekul a iontů, stejně tak jako přenos informace o přítomnosti důležitých signálních molekul. Biologické membrány jsou tedy semipermeabilní, umožňují průchod některých částic, zatímco pro jiné jsou

neprůchodné. Součástí membrán jsou i některé enzymové systémy podílející se na metabolismu. K nejvýznamnějším řadíme ty, které zajišťují syntézu ATP v procesu membránové fosforylace.

1.2.1 Typy prostupu biologickými membránami

Biologické membrány tvoří bariéry mezi buněčnými a nitrobuněčnými kompartmenty, které mají specifické charakteristiky. Hydrofobní povaha prostředí části biologické membrány je příčinou toho, že většina ve vodě rozpustných látek neproniká membránami. Prostup ostatních látek probíhá buď na základě ustaveného koncentračního gradientu bez dodávky energie několika mechanismy, nebo i proti koncentračnímu gradientu aktivním transportem, vyžadujícím energii.

1.2.1.1 Pasivní difuze

Jedná se o děj probíhající ve směru koncentračního gradientu. Hnací silou určující vstup molekul je koncentrační rozdíl volné neionizované formy léčiva na obou stranách membrány, případně transport probíhá pomocí specifických přenašečů přítomných v membráně, na které se transportovaná molekula váže. Pasivní difuze se děje vždy bez dodání energie, léčivo může do buňky vstupovat dvojím způsobem: jak prostou či volnou difuzí, tak facilitovanou či usnadněnou difuzí.

a) Prostá či volná difuze

Prostou difuzí pronikají přes membránu pouze léčiva lipofilní, případně léčiva s malou molekulovou hmotností ($M_r \leq 150$ Da). Léčiva s vyšší molekulovou hmotností (difundují pouze, pokud jsou dostatečně lipofilní a apolární), léčiva disociovaná a léčiva vázaná na transportní proteiny membránou difundovat nemohou. Kromě léčiv lipofilních pronikají prostou difuzí i některé malé neutrální molekuly jako O_2 , CO_2 a v některých případech i voda. Tímto způsobem je vstřebávána i většina toxických látek. Rychlost prostupu přes membránu je dána vztahem:

$$R_t = P \cdot (C_1 - C_2), \quad [1.5]$$

kde R_t je rychlost přenosu nebo též rychlost toku, P je konstanta permeability, C_1 koncentrace vstupujícího léčiva na povrchu buňky, C_2 koncentrace vstupujícího léčiva na vnitřní straně membrány buňky. Z uvede-