

## Definíciók

### **Biológiai v. eliminációs felezési idő** (Biological half-life)

Az az időtartam, amely alatt az anyavegyület vagy a metabolit koncentrációja a felére csökken a szervezetben v. adott folyadékterben (leggyakrabban a plazmában). Befolyásolhatja pl. a dózis nagysága, a kor, az egyének közötti különbség, protein kötődés, betegségek stb.

### **Biliáris recirkuláció** (Biliary recycling)

Az a jelenség, melynek során az epével kiválasztott farmakon a duodénumba jutva újra képes felszívódni a szisztémás keringésbe és ezzel egy recirkulációs folyamatban vesz részt.

### **Vérátfolyási sebesség** (Blood flow rate)

A vér szerveken át történő áramlási sebessége. Általában ml/100 g szerv-tömeg/perc dimenzióval jellemezhető. A sebesség értéke változhat pihenés, munka, vagy sportolás közben.

### **Kompartment** (Compartment)

Egy hipotetikus vízteret jelent, mely adott térfogattal és koncentrációval jellemezhető és kifejezi a szervezet azon folyadékterének összességét, ahol a beadást követően a farmakon egyenletesen eloszlik. Jelentősége elsősorban a farmakokinetikai kompartment modellek számítása esetén van.

### **Központi kompartment** (Central compartment)

Jelenti a szervezet azon folyadékterének összességét, melyben a hatóanyag-koncentrációja megegyezik a szisztémás keringésben mért értékkel, amely folyadékter (vér, plazma) a központi kompartment részét képezi.

### **Diurnális variáció** (Diurnal variation)

A cirkadián ritmus által vezérelt periodikus változás, melynek időtartama kb. 24 óra és a változást a szervezeten kívüli faktorok irányítják. Ilyenek pl. a fény és sötétség, melyeket szinkronizáló faktoroknak is neveznek.

### **Adagolási rend** (Dosage regimen)

Jelenti a dózis és az adagolási időintervallum összehangolását a terápia idejére a legjobb terápiás hatás kifejtése, ill. az egyensúlyi vérszint fenntartása érdekében.

### **Koncentráció grádiens** (Concentration gradient)

A biológiai (vagy szimulált) membrán két oldala között fennálló koncentráció különbséget jelenti, mely hajtóereje lehet a passzív diffúziós folyamatoknak.

### **Görbe alatti terület** (AUC, Area under curve)

A felszívódott és a szisztémás keringésbe jutott hatóanyag mennyiség jellemzésére szolgáló érték. A vérszint vs idő görbe alatti terület integráltját jelenti, mely megadható  $t=0$  időponttól adott vagy végtelen időtartamig ( $AUC_{0 \rightarrow t}$ ;  $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ;  $AUC_{rest} = AUC_{t \rightarrow \infty}$ ). Mértékegysége: koncentráció x idő, pl. ng x h/ml.

### **Klinikai farmakokinetika** (Clinical Pharmacokinetics)

A farmakokinetika törvényszerűségeinek alkalmazása hospitalizált egészséges önkénteseken vagy betegeken a biztonságos és hatékony gyógyszerelés kialakítására, vizsgálatára, valamint az optimalizált terápia elérésére.

**Kreatinin klirensz (Creatinine clearance)**

A vizeletben kiválasztott kreatinin és a plazmában mérhető kreatinin értékének hányadosa. Mutatószáma a veseműködésnek, mivel bizonyos betegségekben értéke csökkenhet (pl. beszűkült veseműködés).

**Enzim indukció (Enzyme induction)**

A vegyület gyorsabb metabolizációs átalakulását előidéző folyamat, mely a CYP enzim által végzett enzimátikus átalakulás sebességét befolyásolja (növeli) anélkül, hogy az enzim mennyisége változna. Ismerünk *auto-indukciót* ( a molekula a saját átalakulását katalizálja), *keresztindukciót* (a molekula más anyag és a saját metabolizációját egyaránt gyorsítja) és *idegen indukciót* (a molekula másik anyag átalakulását befolyásolja anélkül, hogy saját metabolizációs sebessége változna).

**Cirkadián ritmus (Circadian rhythm)**

Az ún. biológiai óra által szabályozott, 24 órás, periódikus változás, mely az endogén anyagok periódikus változása által vezérelt.

**Kiválasztás (Elimination, excretion)**

Kiválasztás alatt a farmakonnak a központi keringésből (elimináció), ill. a szervezetből való végleges kiürülését (exkrécio) értjük bármilyen eliminációs út (vizelet, széklet, kilélegzett levegő, verejték, könny, anyatej stb) révén.

**Clearance (Clearance)**

Jelenti azt a hipotetikus plazma térfogatot, mely időegység alatt megtisztul a farmakontól az eliminációs mechanizmus révén. Mértékegysége: ml/perc, l/óra. ( $Cl = DF/AUC_{0 \rightarrow \infty}$ )

**Flip-flop modell (Flip-flop model)**

Az a modell, ha a felszívódás folyamata valamilyen okból lassabb, mint a kiválasztás, kiürülés (disztribúció) lépése. Példa: extrém módon nyújtott hatóanyag-felszabadulási készítmény.

**Perifériás kompartment (Peripheral compartment)**

Az élő szervezet azon víztereinek összessége, melybe a centrális (központi) kompartmentből következik be a farmakon megoszlása. A megoszlási folyamat időt igényel és egyensúlyra vezet.

**Homeosztázis (Homeostasis)**

Az egészséges szervezet természetes belső egyensúlyi állapota.

**Első májáteramlás (Hepatic first-pass effect)**

Az enterálisan alkalmazott hatóanyag átalakulást szenvedhet mielőtt a felszívódás helyéről a szisztémás keringésbe kerül. Erre esélyt ad, hogy a hatóanyag a GI traktusból a portális vénán át először a májba jut. „First-pass effect” egyéb megnyilvánulása lehet a bélfalban történő metabolizmus is.

**Lokális hatás**

Amennyiben a hatóanyag nem kerül be a szisztémás keringésbe, így hatása az adott kívánt helyen (pl. bőrön, gyomorban, testüregben, szervben) érvényesül.

### **Fenntartó dózis**

Többszöri adagolás során a kezdeti dózis, vagy a kezelés korábbi adagjaival beállított illetve biztosított vérszint (egyensúlyi v. steady state)/hatás fenntartására alkalmazzuk.

### **Intravaszkuláris adagolás**

A gyógyszert közvetlenül az érpályába, illetve a véráramba alkalmazva (pl. leggyakrabban iv.) juttatjuk be a szervezetbe.

### **Extravaszkuláris adagolás**

A gyógyszert nem közvetlenül az érpályába illetve véráramba történő alkalmazással juttatjuk be a szervezetbe, így a hatóanyag transzport illetve felszívódás révén jut el a hatás helyére.

### **Egyszeri adagolás**

Akkor beszélhetünk egyszeri adagolásról, ha a hatóanyag és/vagy metabolitjainak szervezetből történő teljes eliminációja után kerül sor csak a következő adag alkalmazására.

### **Fehérje kötődés**

A vegyület plazmaproteinekhez (általában albuminhoz, savas  $\alpha_1$ -glikoproteinhez-AGP, ritkán globulinokhoz) vagy más szöveti fehérjéhez történő reverzibilis kötődése egyensúlyra vezető folyamat révén. Más vegyületek, amelyek nagyobb affinitással rendelkeznek az adott fehérjével szemben, leszoríthatják a fehérjéhez korábban kötődött vegyületet (hatóanyag és/vagy metabolit). Az erős fehérjekötődés (>95%) a gyógyszerinterakciók kialakulásának gyakori oka. Csak a szabad formátumban levő hatóanyag juthat el a receptorhoz illetve fejtheti ki hatását.

### **Hibrid állandó**

Látszólagos hibrid sebességi állandó ( $\alpha$ -megoszlási sebességi konstans és  $\beta$ -eliminációs sebességi konstans), amely egy vagy több ún. mikrokonstansból tevődik össze.

### **Nem-lineáris kinetika**

A hatóanyag farmakokinetikáját (felszívódást, megoszlást, metabolizmust, kiválasztást) jellemző paraméterek nem lineárisan követik a dózis megváltoztatását. Általában valamilyen telíthető folyamatra (pl. enzimatis metabolizmus telítődése), illetve telíthető fiziológias mechanizmusra vezethető vissza.

### **Generikus gyógyszerkészítmény**

A generikus gyógyszerkészítmény a 2001/83 EC direktíva szerint olyan gyógyszertermék, amely a referens termékkel azonos a hatóanyag(ok) minőségi és mennyiségi összetétele és a gyógyszerforma vonatkozásában, valamint amelynek bioekvivalenciáját a referens készítménnyel szemben vizsgálatok során igazolták. Egy hatóanyag különböző sói, észterei, izomerjei, vagy izomerjeinek keveréke, komplexei, származékai mindaddig ugyanazt a hatóanyagot jelentik, amíg azok az ártalmatlanságot és/vagy hatékonyságot érintő tulajdonságaikban nem mutatnak jelentős különbséget.

*Megjegyzés:* megkülönböztetve létezik a generikus hatóanyag fogalma, amely általában a szabadalom lejártá után az általánosan hozzáférhető, azaz gyógyszerkészítményekben iparjogvédelmi korlátozások nélkül alkalmazható hatóanyagot jelenti.

### **Bioekvivalencia**

Két gyógyszerkészítmény akkor tekinthető bioekvivalensnek, ha

- egymással gyógyszerészetileg egyenértékűek vagy egymásnak gyógyszerészeti alternatívái,  
- azonos moláris dózisban való alkalmazásukat követően biohasznosulásuk oly mértékben hasonló, hogy hatásuk alapvetően azonos mind a hatékonyság és ártalmatlanság szempontjából.

### **Orális alkalmazás**

Tágabb értelemben olyan alkalmazási mód, amikor a gyógyszer *orálisan*, tehát a szájba juttatva kerül alkalmazásra. Szűkebb értelemben érdemes megkülönböztetni a szájon át (perorális v. per os) és szájüregbeni (orális) alkalmazásmódot. Szűkebb értelemben az orális alkalmazás pl. a bukkális, szublingvális, perlingvális adagolásmód, amikor a hatóanyag a szájüregben lokálisan hat vagy a szájnyálkahártyán keresztül szívódik fel. Ezzel szemben a hatóanyag per os alkalmazásánál lenyelés után a GI traktusból szívódhat fel.

### **Diszpozíció**

A hatóanyag koncentrációjának csökkenése a központi kompartmentben a más kompartmentbe történő megoszlásnak, az eliminációnak és/vagy metabolizmusnak tulajdoníthatóan.

### **Egyensúlyi állapot (steady state)**

Többszöri adagolás során a hatóanyag szervezetbeni egyensúlyi állapota, amikor a hatóanyag inputja és outputja egyensúlyban van. A hatóanyag koncentrációja maximális ( $C_{\max,ss}$ ) és minimális ( $C_{\min,ss}$ ) értékek között ingadozik az adagolási időközöknek ( $\tau$ ) megfelelően.

### **Látszólagos megoszlási térfogat ( $V_d$ )**

Látszólagos folyadékterefogat, amelyet a hatóanyagnak adott folyadékterben elért koncentrációja alapján az alkalmazási móddal összefüggő farmakokinetikai paraméterek (pl.  $D$ ,  $F$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ,  $\beta$ ) figyelembevételével határozhatunk meg (l. képletek).

### **Michaelis-Menten kinetika**

Az enzimreakció kinetikájának sebessége ( $V$ ) arányos az enzim-szubsztrát koncentrációjával. azaz maximális szubsztrátkoncentráció ( $S$ ) esetén észlelt maximális reakciósebesség ( $V_{\max}$ ) arányos az összes enzimkoncentrációval ( $E$ ), mivel ilyenkor minden enzim gyakorlatilag a szubsztráttal van lekötvve.  $K_M$  az a szubsztrátkoncentráció, amelynél a reakció sebessége éppen a fele a maximális reakciósebességnek:

$$K_M = [S] \left( \frac{V_{\max}}{V} - 1 \right)$$

ha  $V = \frac{V_{\max}}{2}$ , akkor  $K_M = [S]$

**Abszolút biológiai hasznosíthatóság:**

A dózisnak az a hányada, amely a szisztémás keringésbe eljut. A hatóanyag felszívódásának mértéke ( $F$ ;  $F_{Abs}$ ) mindig i.v. alkalmazott referenssel összehasonlítva kerül meghatározásra:

$$F = \frac{AUC_{0-\infty,po}}{AUC_{0-\infty,iv}} * 100 ;$$

$$F = \frac{AUC_{0-\infty,p.o.} * D_{iv.}}{AUC_{0-\infty,iv} * D_{p.o.}}$$

**Relatív biológiai hasznosíthatóság:**

A hatóanyag felszívódásának mértéke ( $F_{Rel}$ ) általában ugyanazon alkalmazásmódú, de nem i.v. alkalmazott referenssel összehasonlítva:

$$F_{Rel} = \frac{AUC_{0-\infty,oral2}}{AUC_{0-\infty,oral1}} * 100 ;$$

$$F_{Rel} = \frac{AUC_{0-\infty,teszt}}{AUC_{0-\infty,referens}} * 100$$

**Látszólagos megoszlási hányados (oktanol/víz megoszlási hányados)**

Egy hatóanyag egyensúlyi koncentrációinak aránya a lipoid (pl. oktanol) és víz (pl. pH=7,4 puffer) fázisok közötti megoszlás után, figyelmen kívül hagyva a disszociációt vagy asszociációt bármelyik fázisban. Értékével becsülhető a felszívódás folyamata.