

I.A/B/C

1. A.

A gyógyszer hatása ált.-ban összefüggésbe van a receptorok környezetében lévő $[HA]$ -val, tehát a keringésbe jutott farmakon mennyiségével. Ált.-ban egy gyógyszerkeletményből \emptyset a teljes D kivódik fel, hanem csak bizonyos hányada. Ennek mutatója a biohasznosíthatóság.

BH: az a terápiás hatást kifejtő %-os mennyisége a farmakonnak, mely a gyógyszerkeletményből jellegzetes sebességgel szabadulva és felszívódva, az iv.-tól eltérő beadási módoknál élen a m_0 keringést.

BH (kelet.): annak sebessége és mértéke, hogy a HA felszabadulva, felszívódva elérhetővé válik a hatás helyén*

* \emptyset mérhető, ezért azt mondhatjuk, hogy \emptyset a hatás helyén, hanem a m_0 keringésben, mert ezzel egyensúlyba van!
Megkülönböztetünk abszolút és relatív BH-t

1. BH_{abs}: a felszívódott gyógyszer mennyiség a beadott D -ra vonatkoztatva

$$BH_{abs} = \frac{BH_x \text{ (mg)}}{D \text{ (mg)}}$$

farmakon. felszívódásból. megfelelő farmakon. miatt szabadulva.

2. BH_{rel}: a gyógyszer-fomulálás során az optimum keverék céljába gyakran hasonlítják össze az HA-mennyiséget tartalmazó különböző gyógyszerformákhoz a BH-t.

$$BH_{rel} = \frac{BH_x}{BH_{st}} \quad // \quad BH_{rel} = \frac{A_x}{D_x} : \frac{A_{st}}{D_{st}} = \frac{A_x \cdot D_{st}}{D_x \cdot A_{st}}$$

$$\downarrow$$

$$D_x = D_{st}$$

szerűsítés: $BH_x = \frac{(AUC)_x}{(AUC)_{st}} \cdot \frac{D_{st}}{D_x} \cdot 100 = \frac{(c + k[AUC]_0^t)_x}{(c + k[AUC]_0^t)_{st}} \cdot \frac{D_{st}}{D_x} \cdot 100$

egyenlő adag: $BH = \frac{cl_p \cdot AUC}{D} \cdot \frac{D_{st} \cdot AUC}{D}$ cl_p : plazma clearance

szóbban

$$BH = cl_p \cdot AUC_{st}$$

↑ márn

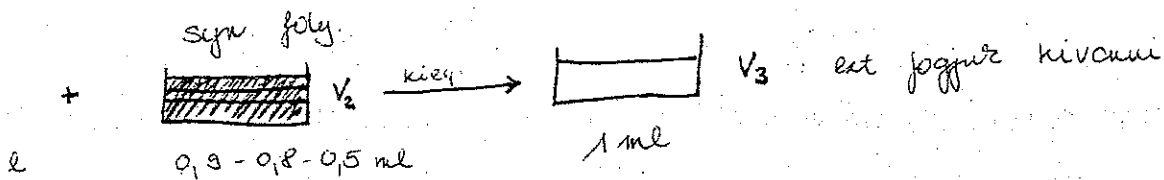
\emptyset adagoldani

NSAID

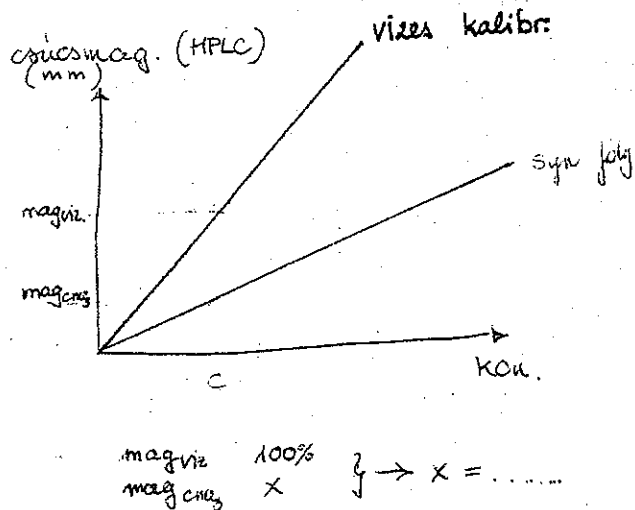
Ha HA-ot szisztematikusan nem tudunk juttatni, csak 3 nap kell a c felitődéshez, és hogy mennyire, azt bizonyítani kell!

synovialis foly.-ban tehát ismeretlen c-ju HA - A biológiai anyagból történő kivonás hatás-zidott minta (fortified sample) alkalmazásával osni.

ONAS foszforosavval felmabadítani a sóból (Na. só) a = $CHCl_3$ - ba oldjuk át



foly.-ban felírják valamennyi diclofenac \Rightarrow HPLC csicsmag.-cc látunk, hogy ha syn. vizez adott volna a mennyiség is fel. kötődés. A különbség hatásfokot!



si hatásfok (✓)

És idő (Biological half-life)

Időtartam, mely alatt az anyagvegyület v. metabolit idője a felére csökken az adott foly. térben,

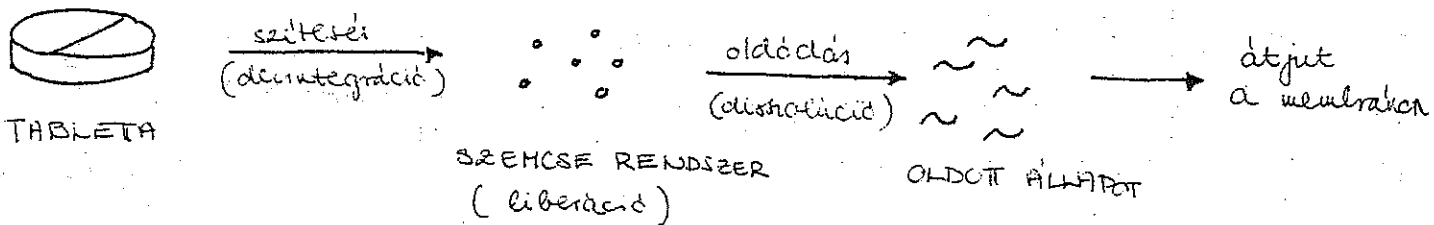
szólhatja kor, nem, betegség

rekuláció (Biliary recycling)

ezség, melynek során az epével kiválasztott fennadodenumba jutva újra képes felszívódni, és a gesztbe visszajutni \rightarrow recirkulációs folyamat újra felszívódhat,

BH: a gyógyszer hatása ált. -ban összefüggésben van a receptorok körny. -ben lévő farmakon konc.-jával, vagyis a keringésbe kerülő farmakon mennyiségével. A gyakorlatban egy gyógyszerkeletményből \neq a teljes D, hanem annak csak bizonyos hányada szívódik fel, lesz biológiailag hasznosítható, ennek mutatója BH.

Per os adagolás



Hol lehet hiba a folyamatban? A hiba \neq megfelelő BH-t okoz? (Antal ea.-a)

- 1.) \neq kellő oldékonyság c-ben a hatás helyén
- 2.) a kioldódott HA adszorbeálódik (pl.: élesztőgomba), bionáz, oldhatatlan komplexet képez
- 3.) a HA a membránon fiz.-kém. tul. miatt \neq jut át
- 4.) gyors elimináció, metabolizáció történik.

Vagyis a felmivódást, és ezáltal BH-t 3 'hatás' befolyásolja.

- 1.) fiziológiai tény.
- 2.) gyártás techn.
- 3.) HA fiz.-kém. tul.

Mind ezekből következik, hogy megfelelő BH eléréséhez megfelelő HA-ot, megfelelő időben, helyen megfelelő oldott c-ben kell biztosítani

Megfelelő HA

Megfelelő lgP-vel, pKa-val, kristályszerk. -tel, polimorf módosulattal rendelkezzen. Vagyis az oldékonysághoz, és membránon való átjutáshoz az opt. szerkezet és megfelelő forma szükséges.

Természetesen \neq elég az, hogy legyen egy jó HA-unk, mert ezt még formulálni is kell, vagyis ki kell alakítani a gyógyszerképletményt, mely a HA-kordozó rendszer. Ez ép olyan fontos, mint a jó HA, mert rossz formulációval egy nagyon jó HA-ot is padlóra lehet küldeni!

fontos dolgok

- ↳ részecskeméret \downarrow \rightarrow oldékonyság \uparrow \rightarrow BH \uparrow
 - ↳ szemcseméret eloszlás homogenitása: 'együtt' oldódás
 - ↳ alkalmazott segédanyagok: pl. vannak az ún. enhancerek, melyek a felszívódást elősegítve növelik a BH-t.
- komplexképzők: molekulakomplexek: koffein Na-ac + Na-naliciát
 sókomplexek: ciklodextrin
 fémkomplexek: EDTA, Zn-insulin

felület aktív anyagok: Na-lauril szulfát

Ezeknek az enhancereknek a mechanizmusa többféle lehet. Vannak, melyek ionpár módszer képtelével (mucin), vannak, melyek membrán szerk. változtatásával (naliciát) hatnak a felszívódásra. Vannak akik reológia változást okoznak.

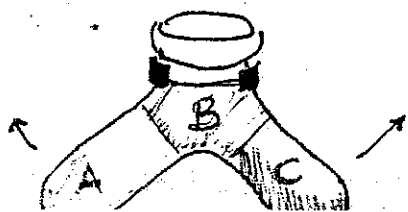
Fontos, hogy a HA megfelelő időben és helyen legyen oldott formában $\xrightarrow{\text{pH változás}}$ pl.: penicillin: ha a penicillin tartalmú gyógyszerképletményből a penicillin a gyomorban szabadulna fel szétmegy: BH = 0 \rightarrow bevonás, vázsejt szerk. kiépítése stb.

Fontos még, hogy a gyógyszerképletményt megfelelően tárolják, mert \neq megfelelő tárolás esetében bomlás \rightarrow BH \downarrow

+ eljárások, műveletek: préselési erő \uparrow \rightarrow $\xrightarrow{\text{teljes}}$ \rightarrow pr. erő

2. b.

Skimultált in vitro vizsgálat forditott γ -csőben. Alkalmas a keresztbe juttatott farmakonok transportfolyamatainak tanulmányozására



A: várható felszívódási hely; GI-különböző helyei, pl.: gyomor: pH = 1,5

B: sűrűsítés (ciklodextrin) = sejtmembrán

A.) A felszívódás (absorptio) alapfeltételei:

- 1.) HA-nak szorvadnia kell valami (kivéve oldat)
- 2.) a hatás helyén oldott állapotban legyen (kivéve pinocit.)
- 3.) lipid oldékonyság

Tulajdonképpen a felszívódás során a HA-nak membránon kell átjutnia. Milyen mech. -sal jut át? Ehhez ismereni kell a membránt!

MEMBRÁN: Singer, Nicholson 1972: „folyékony - mozaik membrán”:
 A modell szerint a membrán lemezében egy ~~folyékony~~ fosfolipid kettős rétegből álló lipidkontinuum, amelybe a membránt átjáró v. mélyen belesüllyedő integrált membránfehérjék ágyazódnak be.

Átjutás: PARACELLULÁRIS / TRANSZCELLULÁRIS

Transzcellularis: 1. passzív / aktív / facilitált / pinocit. / ionpárképzés

1.) Passzív trp.

- hajtberő a konc. gradiens, annak megfelelően
- E \emptyset kell
- pl: szinglikarid v. egyéb lipid, nem ionizált molekulák

FICK-törv.:

$$q = D \cdot \frac{A \cdot K}{L} \cdot \Delta C$$

D : dif. zoefficiens
 A : m. felület
 K : megoszl. tényező
 L : membrán vastagság
 ΔC : konc. különbség

2.) Aktív trp.

- E-igényes
- Carrier szükséges (csónak/legyező elv): telíthető, gátolható
- konc. gradiens ellenében
- pl: L-dopa, 5-bromuracil

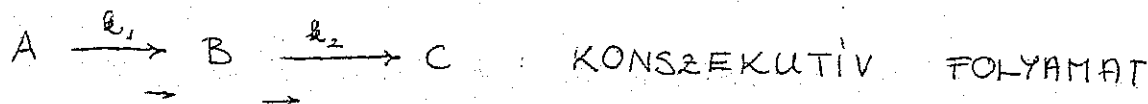
3.) Facilitált diff.

- \emptyset E-igény
- Kamier kell \rightarrow gátolható, telíthető
- konc. gradiens szerint
- pl.: B₁₂-vitamin

c: ahova történik a felnyívódás; sis. keringés;
plazma $pH = 7,4$

A rázógép a peristaltikát utánozza. A simulálás \emptyset tökéletes, mert a test T-t, az emésztőenzimek jelenlétét \emptyset vesszük figyelembe, ezért tájékoztató adat a lipid old.-ságról, kémiai szerk.-ről.

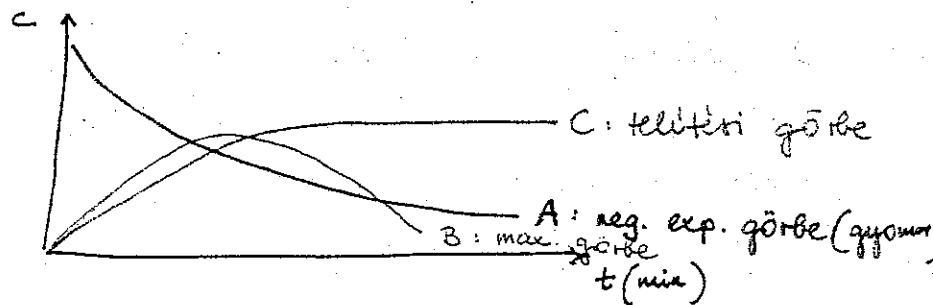
A gyök.-on a farnakon a kalicilsav (belőleg szám.-ait alkalmazzuk!). A várható felsz. hely a gyomorból lesz. Innen a sejtmembránokon át (ciklohexán) jut a sis. keringésbe (puffer 7,4). A kalicilsavat Fe^{3+} -mal színes komplexként spektrofotometriáson határoztuk meg!



$$1.) -\frac{d[A]}{dt} = k_1[A]$$

$$2.) +\frac{d[C]}{dt} = k_2[B]$$

$$3.) \frac{d[B]}{dt} = k_1[A] - k_2[B]$$



+ Span 80 (felületaktív a.; v/o): fel. felsz. \downarrow felnyívódás gyorsabb

∴ c.)

Vérátfolyási sebesség (Blood flow rate)

A vér erekben történő áramlási sebessége. Ált.-ban 100 ml/100g szöveteg. perc dimenzióval jellemezhető. A mértéket a munka, pihenés, betegség (atherosclerosis) stb. változtathatja

Kompartment

Hipotetikus vöster, mely egy adott c-sel és V-sel jellemezhető, kifejezi a szervezet azon foly. terének összetételét, ahol a beadást követően a farnakon egyenlítősen oldódik.

A) Felzivódás befolyásolója

- 1.) Fiziológiai tényezők
- 2.) gyártás techn.
- 3.) HA. fiz-kém. tény.

} II.a

1.) Fiziológiai tényezőka.) Nem, súly.

Nők / férfiak → zsírövet, csonteloszlás más. A vízterük is más lesz (szív. 60%-a). Ua. igaz sovány, kövérre is, hiszen más D kell egy 148 kg-os párnak, mint egy 63 kg-osnak (más zsírövet, más eloszlás v.) Pl.: madarak szervezetében DDT volt. Agyáron semmi bajuk, majd telen az éhezés során a zsírövet menny. ↓, így az addig ott raktározódott anyag a keringésbe jutott → toxikus szint → elhullás

b.) KOR

Újzülött: felület kisebb, bőr vékonyabb, vésztér nagyobb
 Idős: keringés rosszabb, vésztér kisebb, májfunkció ↓ (pl. prodrumál is érdekes lehet, v. kisebb a first-pass)

c.) Test T

Interstitialis foly. η -a a lázban ~~csökken~~ csökken → transport folyamatok

d.) Gyomorintési sebesség

Vannak a savanyú karakterű gyógyszerek, melyek diszt.-ja visszahozódik a gyomorban, és felzivódik → gyors gyomorintés. kevesebb szívódik fel, mintha lassú lenne a gyomorintés

e.) Terhesség

Változik a testtömeg, víz-tartalom

Ezek mellett még fontos tényezők a vérátfolyási seb. (vált. munka/pihenés), genetikai tényezők (B₁₂-hidny: intrinsic

B)

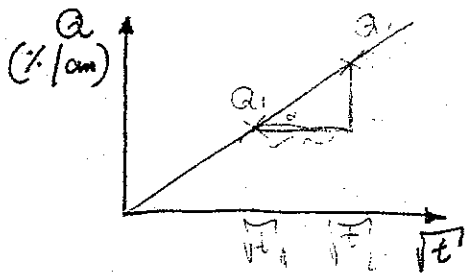
A kenőcsök a bőr v. nyálkahártya kezelésére szánt felkildart halmazállapotú készítmények, melyek HA-(ok)ból és vivőanyagból állnak (segéda + alapa). Hatásukat az alkalmazás helyén v. a bőrön át felszívódva fejtik ki.

gyak. 2%-os NIKOTINAMID kenőcs: lokális vérkeringés fokozó → hajhagyma, kopaszodás ↓

A vizsgálatot Franz Cellában végeztük.

Éz a készülék a kioldó közeg változtatásával a helyi készítmények esetében a liberdcid vizsgálatára (kioldó közeg; pH=5-6 sav-körny), ill. penetrációs kísérig bizonyítására. Mi a

liberdcid vizsgálat. Minta: fényelnyelés 263 nm / 1. rendű keresztetés: Δc biztosítása



$$k_0 = \frac{Q_2 - Q_1}{\sqrt{t_2} - \sqrt{t_1}}$$

$$Q = 2 \cdot c_0 \cdot \sqrt{\frac{D \cdot t}{\pi}} \rightarrow D = \frac{Q^2 \cdot \pi}{4 \cdot c_0^2 \cdot t}$$

D (cm²/perc): penetrációra utal

C.) Adagolási rend

A dózis és az időintervallum összehangolását a terápia idejére, a legjobb terápiás hatás eléréséhez, ill. az egyensúlyi vérszint fenntartása érdekében

Konc. gradiens

A biológiai (v. szintetizált) membrán 2 oldala között fennálló koncentráció különbséget jelenti, mely hajtóereje a passzív diffúziós folyamatoknak.

A.) A metabolizmus - biotranszformáció során a gyógyszer, mely testidegen anyag kiürülési esélyét növeljük, azáltal, hogy a molekula polaritása \uparrow , a molekula hidrofóbabbá válik.

METABOLIZMUS

I. Fázisú reakciók

- új funkciók szp. kialak.
- E + enzim igényes
- ált. -ban inaktív
- indukálható

reakciók

- oxidáció → mikronomális
↳ nem mikronomális
- redukció (nitro/keto/azo)
- hidrolízis (észter/amidáz/hidrazid)
- hidratáció
- izomerizáció
- egyes reakciók

II. Fázisú reakciók

- méret \uparrow + vízoldékonyság \uparrow
- E + enzim igényes
- többször inaktív
- \neq indukálható
- endogén anyag szükség.

- glukuronoid képzés
- sulfonálás
- metilálás / acetilálás
- A. S. konj.
- glutation konj.
- szívsav konj.
- kondenzáció

I. fázisú

A.) Mikronomális

ER-ban történik $\text{GYÓGYSZER} + \text{O}_2 \xrightarrow{*} \text{Gyógyszer-OH} + \text{H}_2\text{O}$

*: mikronomális oxigénz rendszer

típusok	alifás hidroxilálás	phenobarbitál
	aromás hidroxilálás	lidocain
	epoxidálás	benzpirén
	N - desalkilálás	codein
	O -	diazepam
	S -	Smetiltiquin
	oxidatív deaminálás	amfetamin
	N - oxidáció	Smetilpindol
	S - oxidáció	chlorpromazin
	dehalogénezés	halothán
	alkohol	

B.) Nem mikronomális

alkohol/aldehid dehidrogenáció

aminoxidáció (MAO)

aromatizáció

II. fázisú reakciók

1. Glukuronoid konj.

Főhelye a máj. Ez a leggyakoribb konjugáció, mivel a szervezetben glukuronsav bőségesen jelen van, és sok reaktív csoporttal reagálhat. Lehetséges a többszörös glukuronoid konj. \rightarrow M nagy \rightarrow \emptyset filtráció a vérében, de nem baj, mert epével széklettel ürülhet. A bélben azonban vannak bakt.-ok, hasítják a konjugátumot \rightarrow enterohep. körforgás

CHLORAMPHENICOL

2.) szulfát konj.: aspirin

3.) metilérés: morfin \rightarrow codein (endogén: S-adenosil-metionin)

4.) acilérés: primer aminok

5.) A.S: aspirin

6.) glutation: BSP

3.) Abban az esetben, ha a köv. igazak egy HA esetében, nem szükséges a mintát vérből venni, hogy BH-t meghatározzuk.

\rightarrow min. 90%-osan vizelettel ürül

\rightarrow \emptyset metabolizáció, ha mégis meg tudjuk határozni a metabolitokat

\rightarrow \emptyset kötődjön fehérjéhez

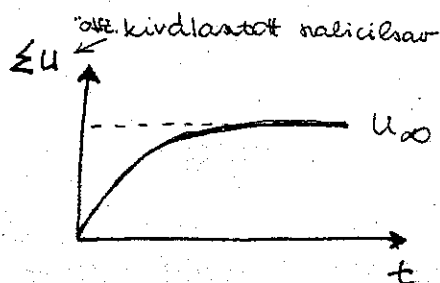
\rightarrow \emptyset raktározódik

\rightarrow \emptyset enterohepaticus körforg.

\rightarrow tubularis reabsz. \emptyset

Ha ezek igazak, akkor lehet vizeletben mérni a dolgokat. Plz [ASA]-t spektrofotometriássa mérjük. Meghatározzuk a mintába a nálicidat (kiválasztott nálicid) \rightarrow össes kiválasztott nálicidat

KUMULATÍV
VIZELETÜRÍTÉSI
GÖRBE



$u_{\infty} \neq D$

rendű kin.

2) A szervezetbe gyógyszerformát, vagyis HA-ot hordozó rendszert juttatunk.

- 1.) beadjuk a gyógyszert
- 2.) ~~szabaddá~~ szabaddá válik a HA (kivéve oldatok)
- 3.) a szabad HA felszívódik (abszorpció)*
- 4.) eloszlik (distribúció)*
- 5.) metabolizmus (metabolizálódik)*
- 6.) kiváltképp a hatást = receptor-kötődés*
- 7.) elimináció*

Ezen folyamatok nem ilyen sorban következnek, hanem folyamatosan egymás mellett zajlanak le. Interakció lehetősége sok helyen van!

Felszívódás:

A szabaddá vált HA \neq képes felszívódni, v. \neq kellő c-ben. Miért?

- GI-traktus:
- vannak gyomorritést fokozók (reserpin)
 - vannak gyomorritést lassítók (atropin, opióid)
 - oldhatatlan komplexképzés (Ca^{2+} , Fe^{3+} , tetraciklin, kinin)
 - cholestyramin (epesavkötő g.)
 - enterohep. körforgás gátlása: amoxicillinnel
- kiújítjuk a bélbakt.-ot \Rightarrow oestrogen \neq jut vissza

Eloszlás

A plazmafehér.-ről (creades kötőhely) v. más ~~szöveti~~ kötőhelyről való lemorintás. A lemorintás következtében a szabad HA konc. \uparrow , és így akár toxikus is lehet*. Fontos, hogy a szervezetbe jutatók gyógyszerek nem egyszerűen oldódnak el a szervezetben, hanem egyes szövetekben selektív felhalmozódás lehet!

* aspirin lemorintja a bilirubint

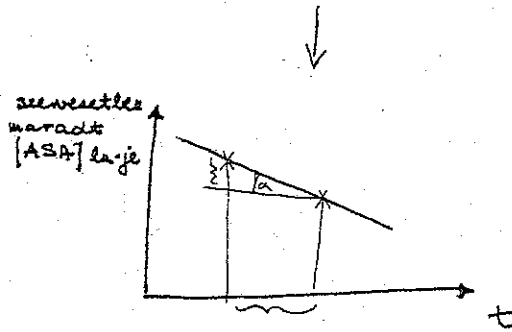
Metabolizmus

A metabolizáló enzimszisztémát lehet indukálni, ill. gátlani. A májkeringés \downarrow is változást okoz.

$$k = \frac{1}{t} \cdot \ln \frac{u_{\infty}}{u_{\infty} - u_t}$$

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{k}$$

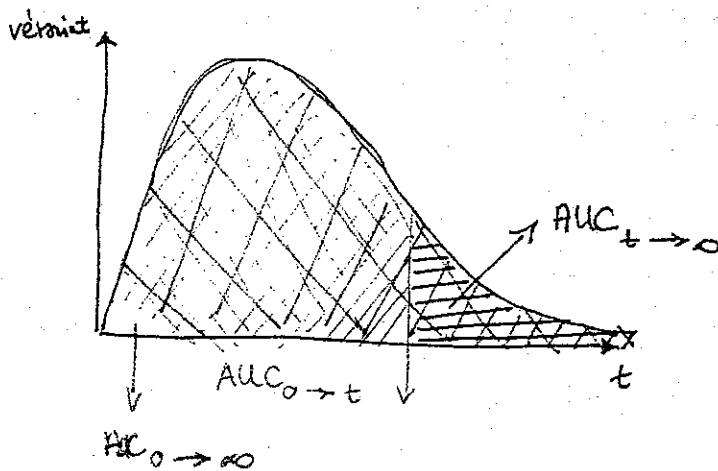
$$\frac{u_{\infty}}{D} = F = BH$$



c.) AUC (Area under curve)

A felíróódott és a rendszer keringésbe jutott HA mennyiségére jellemzőre szolgáló érték. A vérszint idő görbe alatti ter. integrálját jelenti, mely megadható $t=0$ időponttól adott n . végtelen időtartamig

($AUC_{0 \rightarrow t}$; $AUC_{0 \rightarrow \infty}$; $AUC_{rest} = AUC_{t \rightarrow \infty}$) me.: konc x idő



Az AUC lehetővé teszi 2 beadási mód (kezelésmélység) összehasonlítását!
Clearance számolás

$$Cl = \frac{D_{iv}}{AUC_{iv}}$$

$$Cl = \frac{F \cdot D_{p.o}}{AUC_{p.o}}$$

Klinikai farmakokín.

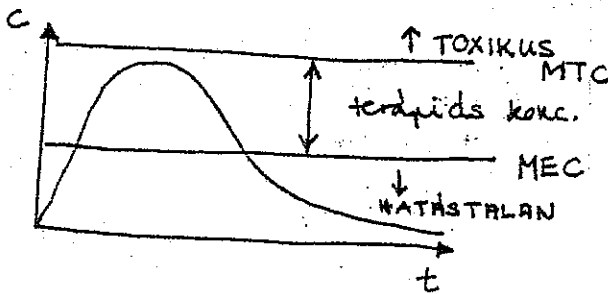
A farmakokín. törvényességének alkalmazása hospitalizált egészséges önkénteseken v. betegeken a biztonságos és hatékony gyógyszerelés kialakítására, vizsgálatára, valamint az optimalizált terápia elérésére.

7. B.

Nitrofurantoin

A nitrofurantoin antibakteriális szer, vizeletben fejti ki hatását. A HA. szabad v. vádása a körülményből lehet azonnali v. retard a terápiás célnak megfelelően.

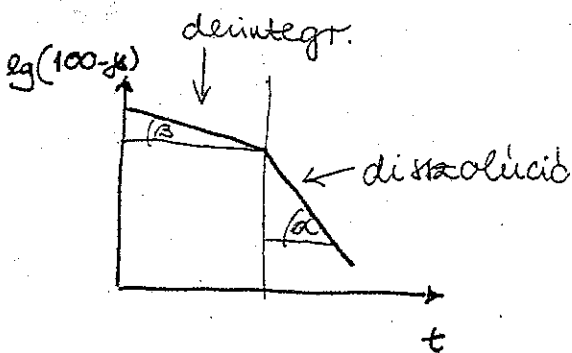
Fontos, hogy a beadást követően gyors felszívódás \neq következzen be, mert nagy c -nél dtlép a vér-agy gátban \rightarrow toxikus



Kivédeni a gyors felszívódást: Mg-stearáttal hidrofób felület létrehozása (bevonás), így idő a HA-felszív. ideje \rightarrow \neq toxikus szint

felszívódáshoz: deintegráció
liberáció
disszolváció

\rightarrow az oldott, fel.-hez \neq kötött HA. képes felszívódni.



100-fs: tabletában levő HA mennyisége

mérés: forgókosaras kioldódás vizsgáló készülék.
Kioldó közeg: mesterséges bélnedv
- hőmérséklet, peristaltika biztosított

7. C.

circadian ritmus

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

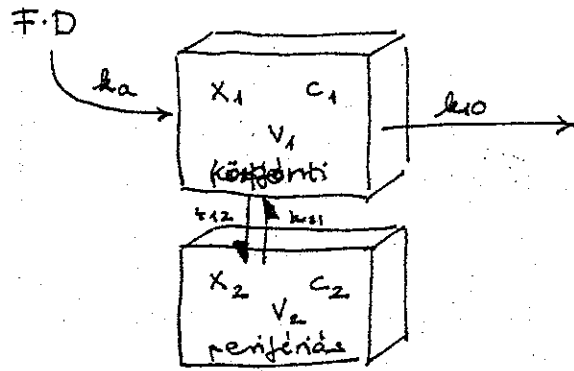
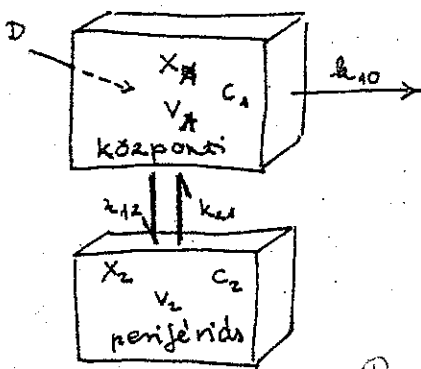
kiválasztás

A farmakonnak a szervezetből való végleges kiürülése.
Többféle, eliminációs úton történhet (vesejűz, epe, vizelet,

2 kompartment

A rendszerben 2 kompartmentet feltételezünk. Van egy ún. központi (I = keringés, bő szabályozhatósági lágy szöv.) és van a perifériás (II = töve)

Itt is van iv, extrav.



$$\text{I. komp.} \quad \frac{dX_1}{dt} = \overset{\oplus}{k_{21} X_2} - \overset{\ominus}{k_{12} X_1} - \overset{\ominus}{k_{10} X_1}$$

$$\text{I.} \quad \frac{dX_1}{dt} = k_a X_a$$

$$\text{II. komp.} \quad \frac{dX_2}{dt} = k_{12} X_1 - k_{21} X_2$$

$$\text{II.} \quad \frac{dX_2}{dt} = k_{12} X_1 - k_{21} X_2$$

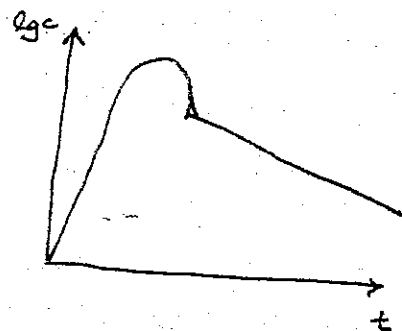
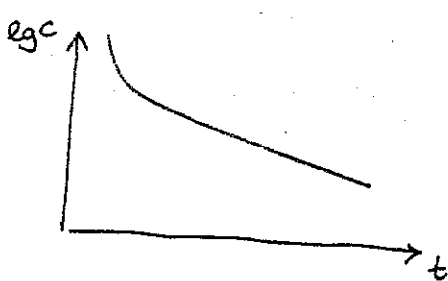
↓ Laplace - transzformáció

↓

$$\text{I.} \quad C_1 = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t}$$

$$C_1 = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t} - C_0 \cdot e^{\gamma t}$$

A, B, C, α, β : hibrid állandók



II - VIII. A rész

A részben szajló farmakokinetikai történetek matematikai leírására modelleket képselnek el. Ezek a valóság leegyszerűsített formája. Így 3 eljárás alkalmas a legfontosabb paraméterek bemutatására

- 1.) KOMPARTMENT ANALÍZIS
- 2.) ÜN. NEM KOMPARTMENT ANALÍZIS
- 3.) FIZIOLÓGIA'S ANATÓMIAI FARMAKOKIN. MODELL

① Kompartment analízis

Ebben az esetben azt mondja, hogy a szervezet, melyben a gyógyszer eloszlik, melyből eliminálódik kompartmenthez ill. kompartmenteknek fogható fel. Maga a kompartment tehát a mat. modellben egy olyan dolog, melynek biológiai megfelelője olyan folyadékter, szerv, szervcsoport v. éppen sejt, szövet v. szövetcsoport, mely az adott farmakokin.-i történetek során (a farmakon c-ján és a folyamat seb.-e szempontjából) homogénnek tekinthető.

Bekéthető, hogy a szervezet több kompartmentből áll. A gyakorlatban azonban 1/2 ill. 3 kompartmentes modellekkel dolgozunk. A kompartment számot túl képen az szabja meg, hány helyről nyerhetünk anal. mérésűl konc.-t.

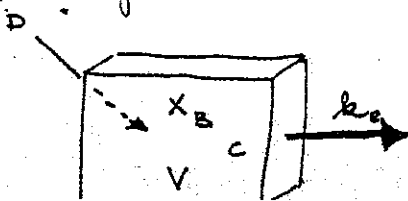
Lehet a modell: lineáris (minden foly. I rendű) ill. nem lineáris (Ø minden foly. I. rendű). A nem lineáris esetben a konc.-k, AUC-k nem arányosak D-al.

Farmakokin. paraméterek

1 kompartment

Akkor lehet használni, ha iv. adagolás v. infúzió állandó seb.-gel v. gyors eloszlast a vérpályában felhívódás előri meg.

iv. adagolás



1. rendű

$$\frac{dX_B}{dt} = -k_e X_B$$

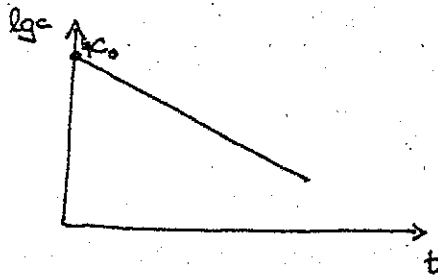
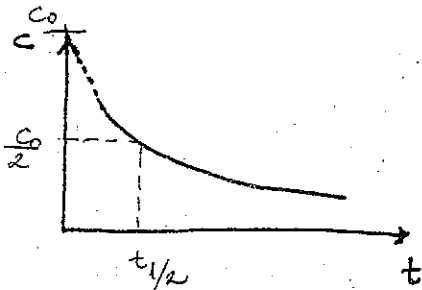
$$\ln X_B = \ln X_B^0 - kt$$

$$\frac{\ln X_B}{\ln X_B^0} = -kt \quad / X_B \text{ helyett } c \text{ is írható, mivel } V \cdot u.$$

$$\frac{\ln c}{\ln c_0} = -kt \quad / e\text{-re emelés}$$

$$c = c_0 \cdot e^{-kt}$$

$$c_0 = \frac{D}{V}$$



$$0,5 \cdot c_0 = c_0 \cdot e^{-k \cdot t_{1/2}}$$

$$\ln 0,5 = -k \cdot t_{1/2}$$

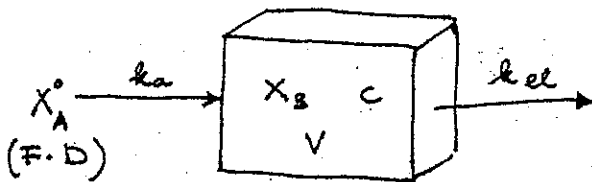
$$\frac{\ln 0,5}{-1 \cdot k} = t_{1/2} = \frac{0,693}{k}$$

$$\rightarrow c = c_0 \cdot e^{-kt}$$

$$c_0 = \frac{D}{V}$$

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{k_{el}}$$

1 kompartment extravask

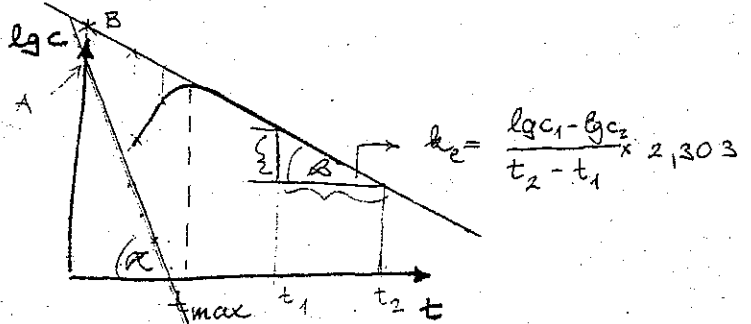
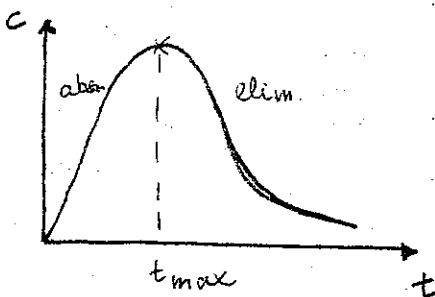


$$\frac{dX_B}{dt} = k_a X_A - k_{el} X_B$$

$$X_B = \frac{X_A^0 k_a}{k_a - k_{el}} (e^{-k_{el}t} - e^{-k_a t})$$

$$X_B = \frac{F \cdot D \cdot k_a}{k_a - k_{el}} (e^{-k_{el}t} - e^{-k_a t})$$

$$c_p = B \cdot e^{-k_{el}t} - A \cdot e^{-k_a t}$$



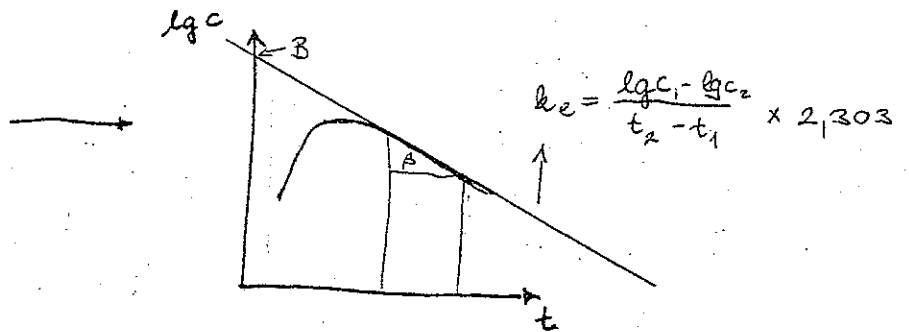
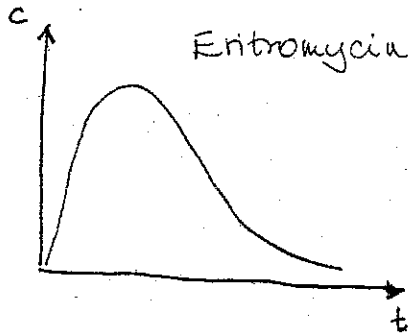
$$k_e = \frac{\lg c_1 - \lg c_2}{t_2 - t_1} = 2,303$$

$$t_{max} = \frac{2,303}{k_a - k_{el}} \lg \frac{k_a}{k_{el}}$$

8. b.

Biológiai felzési idő:

Az az időtartam órákban kifejezve, mely alatt a szervezetbe kerülő xenobiotikum mennyiségére a felére csökken.



$$c = c_0 \cdot e^{-k_e t_{1/2}}$$

$$0,5 \cdot c_0 = c_0 \cdot e^{-k_e t_{1/2}}$$

$$\frac{\ln 0,5}{-1 \cdot k_e} = \frac{0,693}{k_e} = t_{1/2}$$

A biológiai felzési idő értékét számos tényező befolyásolhatja

- 1.) alkalmazott adag nagysága
- 2.) egyszeri v. ismételt adagolás
- 3.) más, egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek (pl. enziminduktorok: rifampicin, etanol \rightarrow metabolizmus \uparrow \rightarrow $t_{1/2} \downarrow$; vagy a kiválasztás során: probenecid gátlója penicillin kiürülését \rightarrow $t_{1/2} \uparrow$)
- 4.) kor: az eliminációt végző szerveink (máj \rightarrow epe, vese \rightarrow vizelet) is öregsenek (ld creatinin-clearance korral fordítottan arányos). A kisbábak metabolizmusa is más: ϕ anyagra intenzív a glukuronoid képzés: chloramphenicol - sűrűle baby
- 5.) farmakon proteinkötődése: nagy \rightarrow $t_{1/2} \uparrow$
- 6.) szervezet megbetegedései: máj megbetegedések, vesebetegségek hypoalbuminaemia (diazepam óvatosan)

Sokszor megtevéstől lehetnek azok az adatok, ahol simán csak $t_{1/2}$ -et írnak fel inodalmi hivatkozási nélkül \rightarrow fontosak a kísérleti körülmények. Pl.: diazepam esetében az adagolást követő első 6 órában a felzési idő \approx 2-3 óra. 24 óra után viszont 27-28 óra

8c

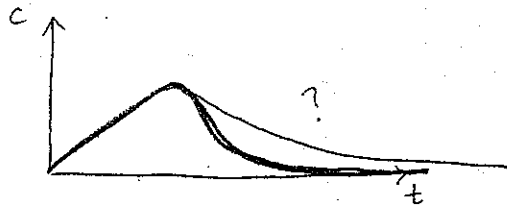
clearance: az a hipotetikus plazmatérfogat, mely időegység alatt megtisztul a farmakcitol az eliminációs mech. révén.

me.: ml/perc / l/óra

$$\text{szám.: } Cl = \frac{DF}{AUC_{0 \rightarrow \infty}}$$

Flip-flop

Extrem módon nyújtott HA-felkabaradulási kinetika;
a felszívódás valamilyen oknál fogva jóval
lassabb, mint a kiválasztás

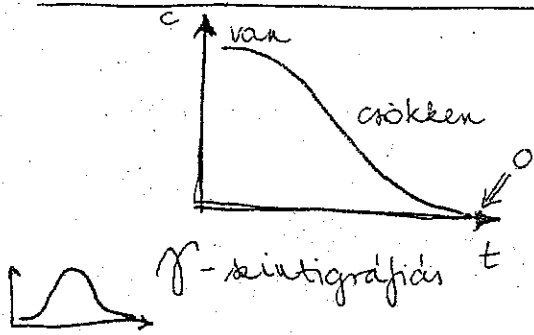


A.)

Felszívódási valószínűség, absorpciós ablak.

Abszorpciós ablak: egy adott farmakon esetében a GI-tractus azon szakasza, ahol a felszívódásnak a legnagyobb esélye van. (mikrokörnyezet)

Felszívódási valószínűség: ha egy gyógyszerkeletményt, amit



Ø iv.-an juttatunk a szervezetbe, akkor ált.-ban igaz az, hogy a bejuttatott mennyiségnek csak bizonyos hányada fog felszívódni, és biológiailag hozzáférhetővé válni. A felszívódásnak van

egy valószínűsége. Ennek mérése nehézkes, de

γ-szintigráfiai vizsgálattal nyomon lehet követni pl. egy farmakont a GI tractuson, és így megállapítani azt, hogy hol a legvalószínűbb a felszívódás helye.

savak (acetyl salicilsav): gyomorból: pH=1,2 (2,52).

Fontos, a formulációs munka során kifejeleztett gyógyszerkeletményt a gyomornedv megfelelően nedvesítse, ellenkező esetben előfordulhat, hogy a nem nedvesedő keletmény a gyomornedv felületén úszik, majd tovább kerül a gyomorból \Rightarrow pH vált. \rightarrow ionizálódik: Ø lesz felszívódás.

Ennél a példánál is látszik, hogy mennyire fontos, hogy ismerjük a felrov. valószínűséget, absz. ablakot, mert akkor a keletmény tervezésénél olyan segédia.-ot, technika lesz felhasználva, melyek elősegítik a nedvesedést.

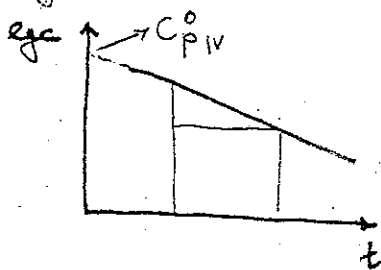
Bél (pH=6,5) - vékonybél, alsóbb szakaszon kicsit magasabb, ill. vastagbélben nincsenek bélbolyhok. Fontos az emésztőenzimek jelenléte; van olyan, hogy retardálunk, intestinosolvens bevondást alkalmazunk,

akkor a kért menny felmivódásnak helye valószínűleg a vastagbélben lesz.

A legtöbb farmakon esetében igaz az a hipotézis, hogy a felmivódás a GI-tractus megfelelő helyein lehet végbé (abs. absak), és ha ott áll ott formában a felmivódási foly. rendelkezésre, így a szervezet számára elvesztetnek tekinthető \Rightarrow

\Rightarrow a gyógyszertervezés során ez nagyon fontos, hiszen a megfelelő BH-hoz megfelelő felmivódás kell, amit pedig csak így lehet elérni, hogy a megfelelő HA-ból megfelelő kért mennyt tervezünk, mely biztosítja, hogy a felmivódás térben / időben összehangolt.

B.) A teofilin adást követően különböző időpontokban mintát vesznek. A plazmából a teofilint \neq lehet közvetlen meghatározni, sok zavaró tényező van \Rightarrow SPE hígítási fázisi extrakciós módszer. Az oszlop kondicionálása után az oszlopra ráöntjük a plazmát. HA-unk adsorbálódik, a zavarókat vízzel lemossuk. Ezután metanollal 'leszedjük' a fentragadt teofilint \rightarrow hígítás \rightarrow spekt. meghat.



$$k_e = \frac{\lg C_1 - \lg C_2}{t_2 - t_1} = 2,303 \quad t_{1/2} = \frac{0,693}{k_e}$$

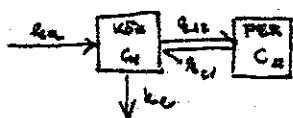
$$AUC_{i.v.}^{0 \rightarrow \infty} = \frac{C_{p0}}{k_e} \quad \left(AUC_{po}^{0 \rightarrow \infty} = \frac{C_{p0}}{k_{el}} \right)$$

$$Cl_{i.v.} = \frac{D}{AUC_{i.v.}}$$

$$F = \frac{AUC_{po}^{0 \rightarrow \infty}}{AUC_{i.v.}^{0 \rightarrow \infty}} \cdot 100 \rightarrow BH$$

C.) Periféris kompartment

Az elő szervezet azon részének összessége, melybe a központi kompartmentból követezik be a farmakon megvalása



Homeosztázis

Egyszerűsített szervezet természetes belső egyensúly

A.)

LADME(R) rendszer

A gyógyszer útja a szervezetben az alábbi lépésekkel jellemezhető:

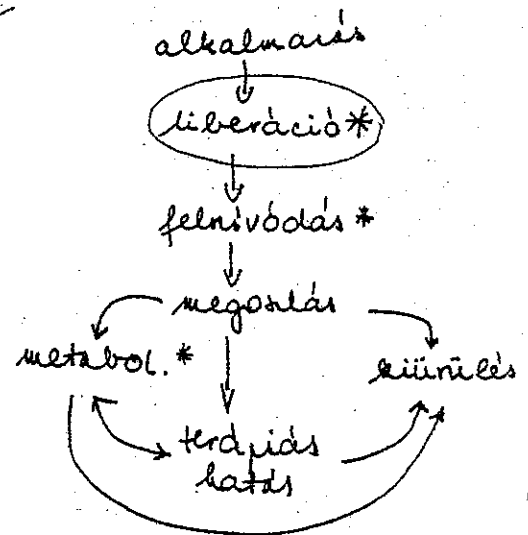
- 1.) LIBERÁCIÓ: a HA felszabadulása, oldott állapotba jutása
- 2.) ABSORPCIÓ: a farmakon felvételése biol. membránokon keresztül
- 3.) DISZTRIBUCIÓ: megoszlás a szövetekben
- 4.) ELIMINÁCIÓ: farmakon kiürítése
- 5.) METABOLIZÁCIÓ: biotranszformáció
- 6.) RESPONSE: farmakon által a szervezetben kiváltott válasz

A folyamat lépéseinek kezdetétől kialakuló mozaikból, mely összefoglalja mindazon lépéseket, történéseket, melyek a gyógyszert a szervezetben tartózkodók. Ezen folyamatok \emptyset így néven egymás után történnek, hanem ált. - ban egymás mellett játszódhatnak le, valahogy így \rightarrow

* : liberáció nincs oldatként

* : felvétel \emptyset iv.

* : metabolizmus \emptyset mindig van, de lehet hogy van, akkor lehet az is, hogy aktív metab., esetleg toxikus metab. képződés. Lehetéges, hogy csak ürül



Biofarmácia tel. képen azt vizsgálja, hogy egy adott gyógyszerből a szervezetben milyen ütemben mennyi HA szabadul fel, mennyi lesz BH. A Biofarmácia a gyógyszerkezelést követi szorosan, ezért a LADME(R) - rendszer nagyon fontos.

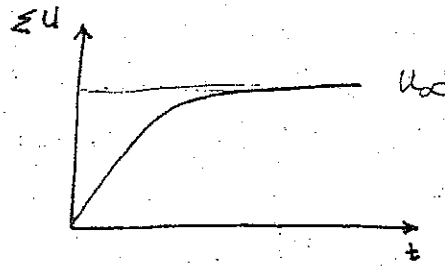
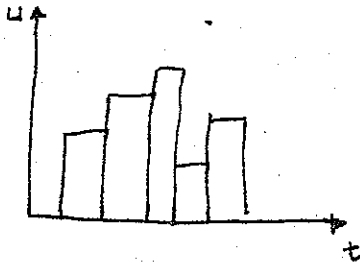
B.) \rightarrow min 90% - osan vesén keresztül ürül

\rightarrow \emptyset felérje kötődés

\rightarrow \emptyset metabolizmus, v. ha van a metab. meg lehet hat.

\rightarrow \emptyset raktározódjon

→ \emptyset tub. reabs.

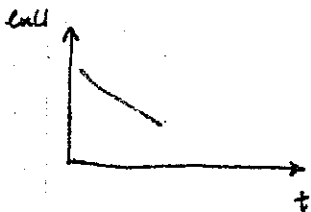


$$k = \frac{1}{t} \ln \frac{u_{\infty}}{u_{\infty} - u_t}$$

$$\frac{u_{\infty}}{D} = F$$

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{k}$$

KUMULATÍV VÉRELET
ÜRÍTÉSI GÖRBE



$$\frac{\ln u_2 - \ln u_1}{t_2 - t_1} = k$$

c.)

Elő májátaramlás

Az enterálisan alkalmazott HA-átalakulást szenvedhet, mielőtt a felsív. helyéről a kis. keringésbe jutna. Erre az ad esélyt, hogy a GI tractusból a portális véna út először a májba jut → "First pass effect" (béljában is lehet metabol.).

Kivédés: sublingvális / rectális

Generikus gyógyszerköritmény

Olyan gyógyszer, mely a referens termékkel azonos HA(ok) minőségi, mennyiségi összetételben, gyógyszerformájában, bioekivalenciája igazolt a referenssel szemben.

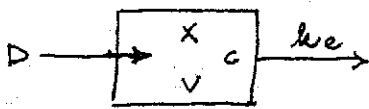
Egy HA különböző sóit, éntereit, izomerjét stb. addig ugyanazt a HA-ot jelenti, amíg azok átalakulásra és/vagy hatékonyságra érintő tul.-aikban nem mutatnak jelentős különbséget.

generikus HA szabadalom lejártán után az általában
közíjérhető, azaz gyógyszerköritményekben iparjogvédelmi
korlátozások nélkül alkalmazható

A.)

IV. esetben nem beszélhetünk a hagyományos értelemben vett felmivódásról, hiszen itt a HA. egyenesen a keringésbe jut. Extravaskuláris esetben bejutattunk HA.-ot, de a t. - ban nem a teljes D, hanem annak csak egy bizonyos %-a fog felmivódni és biológiailag hozzáférhetővé válni. Mindent a kompartment modellezzük is ki kell fejezniük.

IV



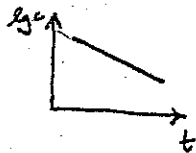
$$\frac{dX}{dt} = -k_e X$$

$$\ln X = \ln X_0 - k_e t$$

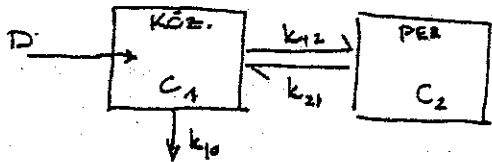
$$(\ln c = \ln c_0 - k_e t)$$

$$\frac{c}{c_0} = e^{-k_e t}$$

$$c = c_0 \cdot e^{-k_e t}$$



2 kompartment



Komp. I: $\frac{dX_1}{dt} = k_{12} X_2 - k_{21} X_1 - k_{10} X_1$

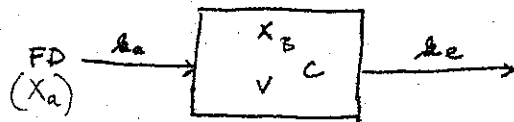
$$\frac{dX_2}{dt} = k_{12} X_1 - k_{21} X_2$$

↓

$$C_1 = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t}$$



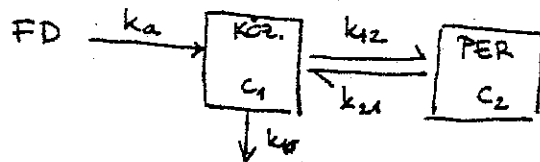
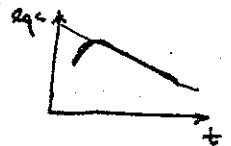
Extra



$$\frac{dX}{dt} = k_a X_a - k_e X_B$$

$$X_B = \frac{k_a \cdot X_a^0}{k_a - k_e} (e^{-k_e t} - e^{-k_a t})$$

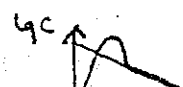
$$c = \frac{k_{e1} \cdot FD}{(k_a - k_e) \cdot V} (e^{-k_e t} - e^{-k_a t})$$



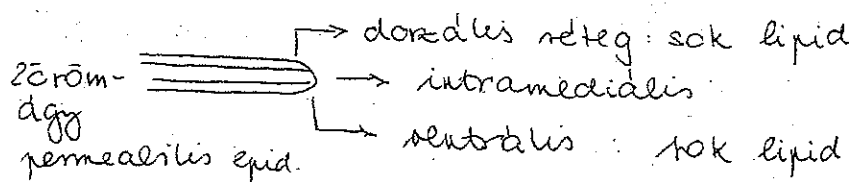
$$\frac{dX_1}{dt} = k_a X_a - k_{21} X_2 - k_{12} X_1 - k_{10} X_1$$

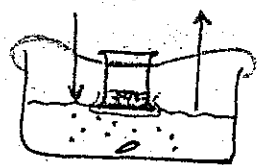
$$\frac{dX_2}{dt} = k_{12} X_1 - k_{21} X_2$$

$$C_A = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t} - C \cdot e^{\gamma t}$$

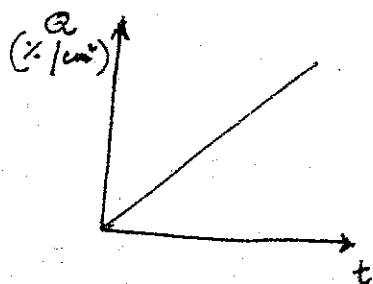


B.) A gyakorlat során a penetrációt vizsgáltuk, Franz-cellában.
A cella alján körömpreparátum volt!


 dermalis réteg: sok lipid
 intramedialis
 ventralis: sok lipid
 koncentrációgradiens



A gombás fertőzésekkel legtöbbször a körömágy és a ventralis réteg érintett. Ide kell jutnia a HA-nak.



$$k = \frac{a_2 - a_1}{\sqrt{t_2} - \sqrt{t_1}}$$

$$D = \frac{a^2 \cdot \pi}{4 \cdot c_0^2 \cdot t}$$

c.) Lokális hatás

A cél, hogy a HA a vis. kerületbe jusson, hanem hatását helyileg fejtse le.

Fenntartó dózis

Többszöri adagolás során a kezdeti dózis, v. a kezelés korábbi adagjaival beállított ill. biztosított szintet / hatást fenntartására alkalmazzuk.

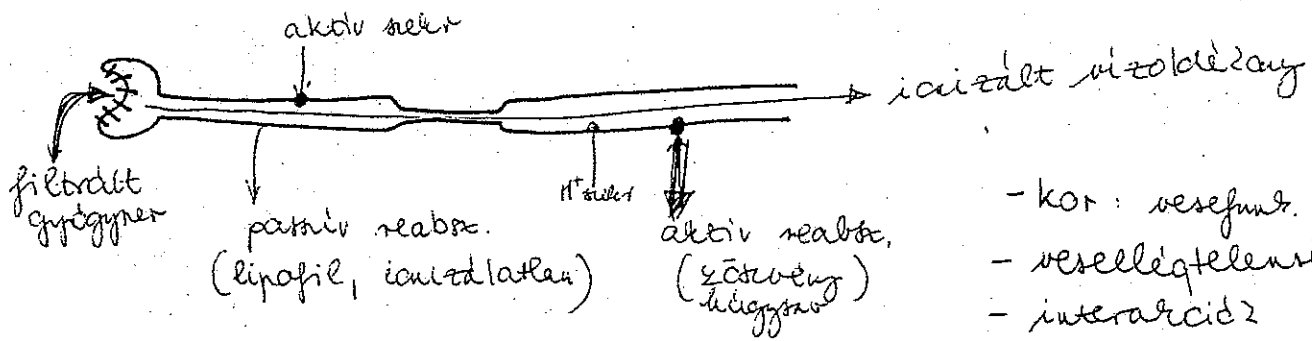
A.)

Eliminációs utak

A gyógyszerek testidegen anyagok → meg kell szabadulni tőlük. A kiürülés során a szervezet véglegesen megszabadul a gyógyszertől. A gyógyszerek kiürülésében fontos a vese, epe, bélsát, de emellett még a tüdő, izzadásg mirigy, nyál, tej.

VESE

A vese'n keresztül hidrofíl vegy-ek ürülnek. 3+1 folyamat játszódik fontos szerepet a vese'n keresztüli ürülésben: glomerulus filtráció (GFR), aktív szel (penicillin), passzív reabszorpció, aktív reabsz.



EPE

Naponta 1 l epe képződik, ami a patéobélbe jut. A konjugátumokat képesek a bélbakt. -ok hasítani → gyógyszer szabad, újra felszívódhat: enterohep. körforgás. Ha ez a körtétel távorik. Vannak gyógyszerek (fenobarb.), melyek az epeürítést elősegítik → kiürülés seb. ↑. Vannak elimin. ill. enzimindib. melyek a metab. ↑-vel ill. ↓-vel a kiválasztást ↑ ill. ↓-t -letik. Kinyírnak a bélbakt. -ot → enterohep. körforgás → kiürülés seb. ↑ (tetraciklin)

TÜDŐ

Gázok, más illékony vegyületek kiválasztása történhet itt! Nincs spec. transport, a levegő parciális p-a szabja meg, hogy az anyag a levegőből a vérbe, v. a vérből levegőbe jut (illóolajok).
 mech.: passzív dif.

TESTNEDVEK

Fontos a szövetek pH-ja, ettől függ az ürítés! Aft.-ban savasít → bázisok válnak ki, passzív difúzióval.

nyál: beteg újra lenyeli, max. kellemtelen mk. (alkohol, metiralin)

anyatej: pH = 6,5 (antibiot, ~~no~~ neurolept.)

izzadság (B-vit)

First pass effektus: prodrum → drug ~~erős~~ \rightarrow \rightarrow drug erős \rightarrow \rightarrow drug erős \rightarrow \rightarrow drug erős

B.) A gyógyszerek farmakokin. viselkedését 3 eljárással lehet ma leírni.

1.) Kompartment analízis

2.) nem komp. analízis (AUC-t veszi fel)

3.) fiziológiai anatómiai farmakokin. modell: nagyon bonyolult. A szövetek egyedi gyógyszerre való változást vizsgálja, és ebből az anatómiai, fiziológiai viszonyoknak megfelelően összerakja az egészet. A modell nagyon bonyolult, ¹⁹⁶⁰újra új technikákkal fejlődésével egyszerűsödhet.

→ kialakítás anyagmérlegel felállításra

→ bonyolultabb, összetettebb, de jobban tükrözi a valóságot

3c)

Extravaszkuláris adagolás

A gyógyszert \neq közvetlenül az érrendszerbe ill. véráramba történő alkalmazással juttatjuk a be a szervezetbe, a HA-nak 'kiszabadulva' a kiáramlásból fel kell szívódnia.

Dispozíció

A HA konc.-jának csökkenése a központi kompartmentben, mely a megoszlásnak, metabolizmusnak és/v. eliminációnak tulajdonítható

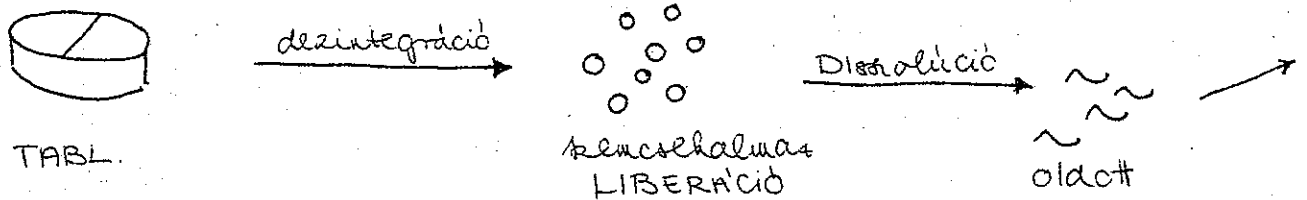
2.)c. Intravaszk.: közvetlen érrendszerbe

\neq lineáris kin.: a HA farmakokin.-ját a jellemző paraméterekkel \neq lineárisan követik a D megváltoztatásával. Aft-ban v. felítható folyamatra vezethető vissza

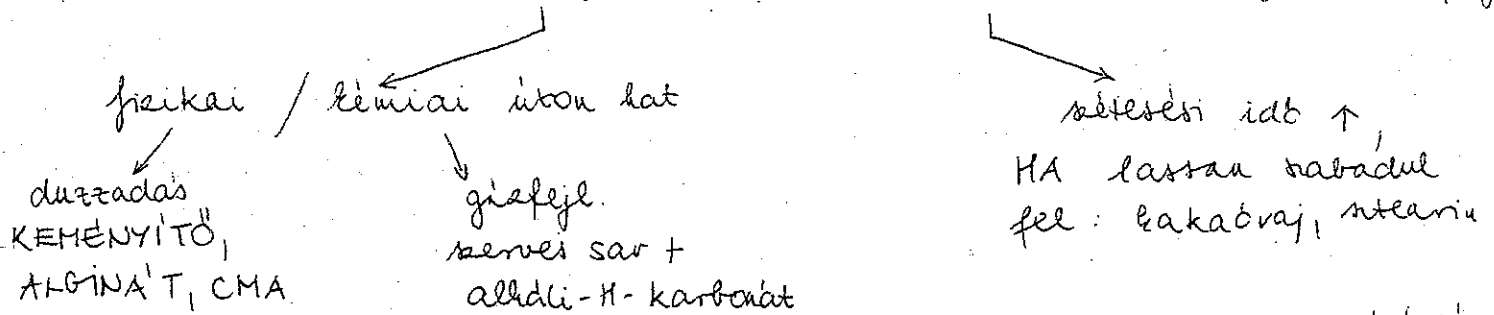
B.) A felszívódás alapfeltétele:

- 1.) a HA-nak fel kell szabadulnia a készítményből (z. oldat)
- 2.) a HA a felszívódás helyén oldot állapotban legyen (z. oldat)
- 3.) megfelelő lipofilitással rendelkezzen.

Vagyis a felszívódás alapja az, hogy megtörténjen a dezintegráció (szétesés) és a disszolváció (oldódás)



Fontos az, hogy a szétesés megfelelő időben, és helyen történjen (ld. acetilnalicilsav → gyomor; penicillin → \emptyset szabad, hogy gyomor) a felszívódás során. Ezért van az, hogy pl. alkalmazunk dezintegránsokat v. szétesést akadályozó anyagokat



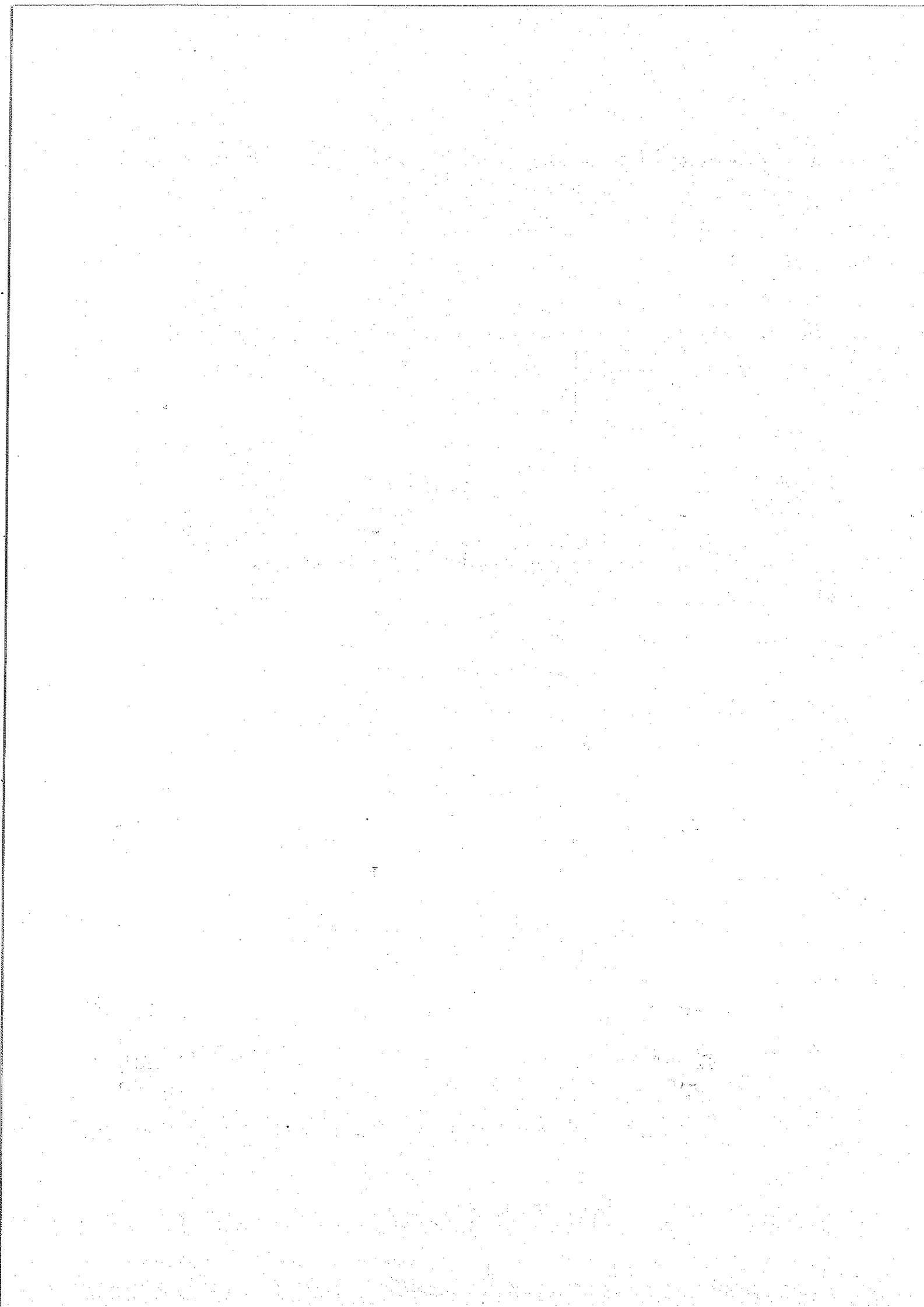
Ha túl jól oldódik, hogy \emptyset essen szét → \emptyset lesz felszívódás sem.
Disszolváció sok mindentől függ (T, pH, részecskeméret, kristályosság, polimorfia stb.)

C.) Extravaszkuláris

A gyógyszert \emptyset közvetlenül az érpályába, véráramba juttatjuk, hanem azt megelőzően a felszívódás!

Diszporció

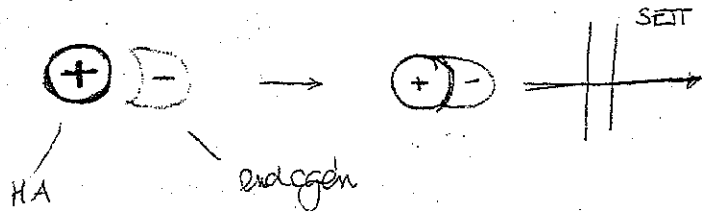
A [HA]-jának \downarrow -e a központi kompartmentben, mely visszaverethető más kómp. való megoszlásban, eliminációban, metabolizmusban



4. Pinocitózis - endocitózis

- Szilárd v. oldott HA bekebelezése
- pl.: vízoldékony vitaminok

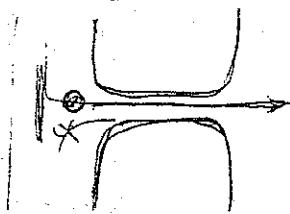
5. Ionpár képzés



Legyen egy belső, ellentétes töltésű anyag → ideglenes kapcsolat

kvaterner ammónium v. + más

Paracelluláris transport (leaky epithel) átmeneti hám



seves, sevelen elektrolitok (M_t 150-400)

~ porusfoly. viszkozitásból

~ membrán felület, vastagság

$$q = \frac{1}{\eta} \cdot \frac{n \cdot r^2 A}{h} (\Delta c)$$

~ porus átmérő

~ porus szám

~ Δp

~ elektromos töltés

MINDIG VÍZOLDÉKONY ANYAG JUT ÁT!

Kevert: transcelluláris + paracelluláris mech.

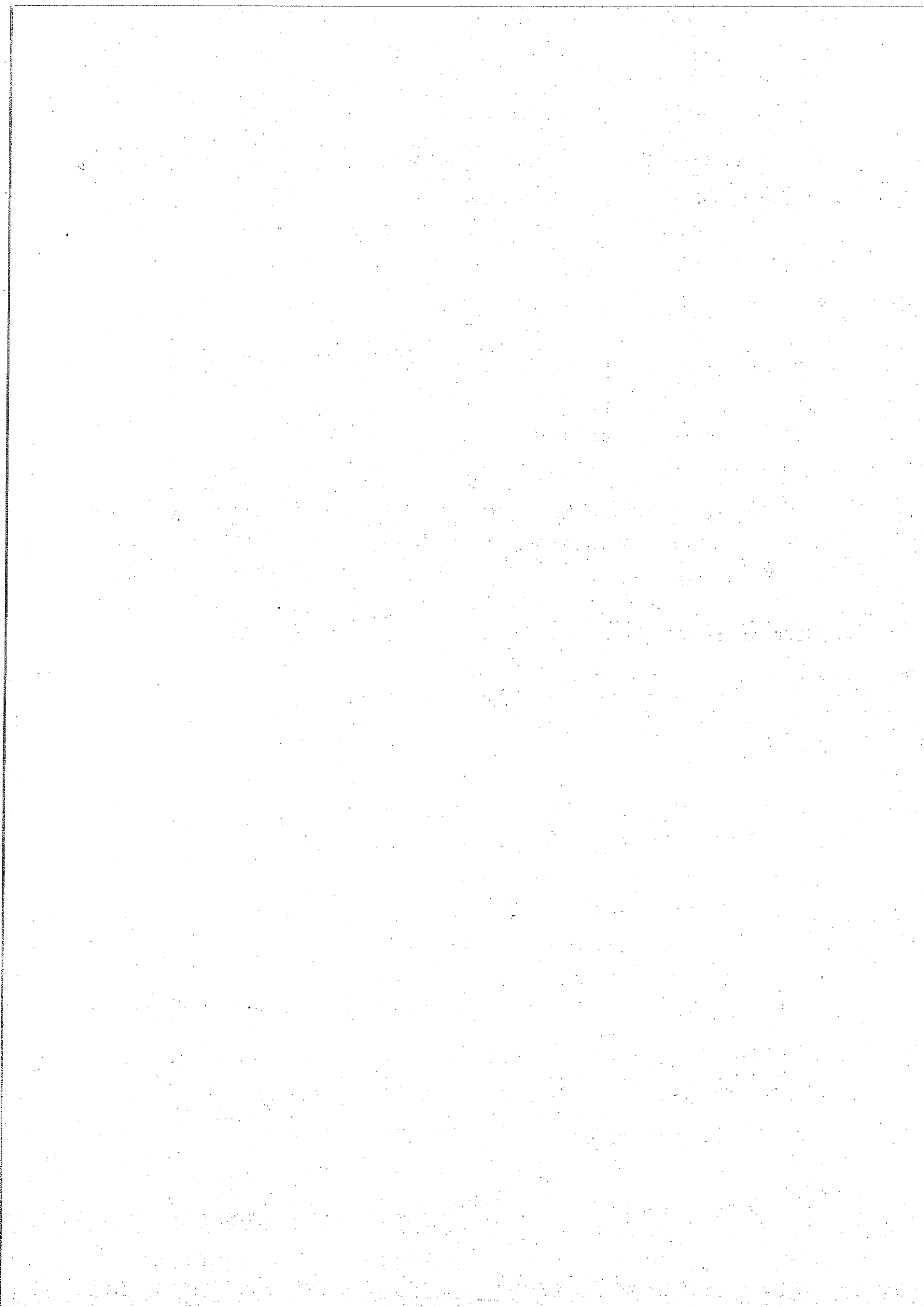
3.c

Központi kompartment

A seveset azon folyadéktéréinek összessége, melyben a HA-koncentrációja megegyezik a sis. keringésben mért értékkel

Diurnális variáció

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



Enziminduktorok: metab. $\uparrow \rightarrow$ hatás \downarrow / hatás \uparrow (aktív metabolitok miatt) / toxicitás \uparrow (toxikus metabolit)

induktorok: fenobarb., rifampicin, etanol

Enzim gátló: metab. \downarrow

gátlás: allopurinol, metronidazol

4.) Elimináció

A vizelet pH-ja nagyon befolyásol. Az ultrafiltrátum (100%) nagymértékű víz visszaszívást szenved: bekonzentráldódik a HA-ra nézve \Rightarrow ~~ionizálatlan~~, lipofil mol. passzív reediffúziója.

vizelet savas \rightarrow bázis deprot. \rightarrow ϕ visszaszívás

lúgos \rightarrow sav deprot. \rightarrow ϕ visszaszívás

Van aktív trp.-al kötődő vegy (tolazolin, penicillin).

S-ok vetélkednek egymással a karnieret \rightarrow gátoyák egymás kiürülését

5.) Kötődés során / hatás antag.

- SH-koffein: egymás hatását antagónizálja
- ua. receptorhoz, enzimhez kötnék

B.) Egyenri ill. ismételt D-ban alkalmaztunk beagle kutyaiban teofillint. A mellő végtagi véréből bizonyos időközönként mint heparinózot kémcsőbe. Centrifuga \rightarrow plazmával meggyűnt tovább. Savanyítunk 0,1 M HCl-el, majd kirdzás CHCl_3 : iPrOH (19:1) eleggyel. Vízellenítés, sörves fizis ~~dráza~~ párolása, majd HPLC-vel csúsmagasság megadása.

Standard csúsmag. st. c
mi mag. X

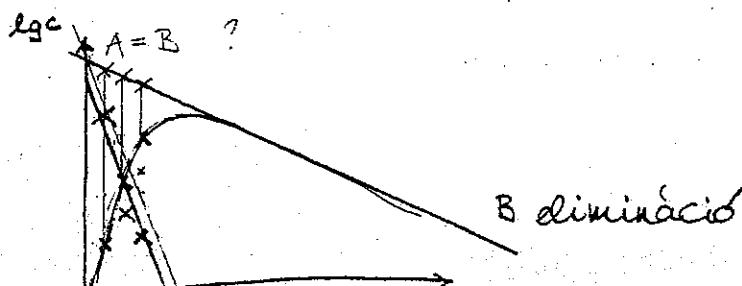
X = ismételt válik a minta HA. tartalma

t_1 $c_1 \rightarrow \lg c_1$

t_2 $c_2 \rightarrow \lg c_2$

t_3 $c_3 \rightarrow \lg c_3$

t_4 $c_4 \rightarrow \lg c_4$



$$k_e = \frac{\lg c_1 - \lg c_2}{t_2 - t_1} \cdot 2,303 \left(\frac{1}{\text{óra}} \right) \rightarrow t_{1/2el} = \frac{0,693}{k_e}$$

$$k_a = \frac{\lg c_1 - \lg c_2}{t_2 - t_1} \cdot 2,303 \left(\frac{1}{\text{óra}} \right) \rightarrow t_{1/2ab} = \frac{0,693}{k_a}$$

$$t_{max} = \frac{2,303}{k_a - k_e} \lg \frac{k_a}{k_e}$$

$$c_{max} = c_p^0 \cdot e^{-k_e t_{max}}$$

$$c'_{max} (\text{ismételt}) = \frac{c_p^0 \cdot e^{-k_e t_{max}}}{1 - e^{-k_e \tau}}$$

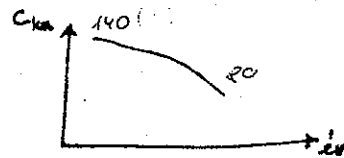
$$c'_{min} (\text{ism.}) = \frac{c_p^0 \cdot e^{-k_e \tau}}{1 - e^{-k_e \tau}}$$

c)

Kreatinin clearance

Haga clearance "tisztulás"-t jelent. Megadja, hogy hány ml plasma, amely időegység alatt megtisztul a kreatinintól. (ml/perc). Mivel a vesén 100%-osan ürül, ezért a vese funkció működéséről nyújt ad.

120 ml/perc (80-140)
életkorral csökken



Enzimindukció

Különböző enzimek aktivitását egyes anyagok (xenobiotikumok növelik). A különböző P450 enzimek aktivitása induktumok hatására 70x-re növekedhet.

Az enzim mennyisége \neq változik, csak az enzim által végzett enzimátikus átalakulás sebességét befolyásolja \Rightarrow CYP-enzim: metabolizmus $\uparrow \Rightarrow$ hatás, hatás \uparrow , toxicitás $\uparrow \downarrow$.

auto-indukció : saját metab. \uparrow

kereszt-indukció : saját + idegen a. metab. \uparrow

idegen indukció : csak idegen metab \uparrow

4.)

Biofarmácia: azt vizsgálja, hogy egy adott gyógyszerformából a szervezetben milyen ütemben, mennyi HA szabadul fel, és mennyi lesz a BH. Vagyis azt is lehetne mondani, hogy minden olyan tényezőt tárgyal, mely a BH-t befolyásolja. Ezekhez szükséges a szervezetben lejátszódó folyamatok farmarokin. elemzése. A biofarmácia \neq azonos a farmakokin. -val, hanem e tudományig módszerinek alkalmazásával értékeli a gyógyszerkészítés tényezőit a gyógyszerhatás kezdete és időtartama vonatkozásában.

Farmarokin.: mindazon folyamatok összessége, melyet a szervezet tesz a bejuttatott gyógyszerrel \rightarrow felvív., eloszl., metab., kiürülés folyamatainak mennyiségi viszonyainak, valamint ezek időbeli lefutásának kvant. leírása matematikai modellek alapján. A farmarokin. + már a felvívódásra kész, adott ha. viszonyait vizsrait vizsgálja

1973: Biofarm.: olyan tudományterület, mely az emberi/állati szervezetben a biokompatibilitást befolyásoló tényezőkkel foglalkozik. Ezen információkkal a gyógyszerkészítéskor klinikai alkalmazása során a farmakológiai és terápiás tulajdonságokat optimalizálja.

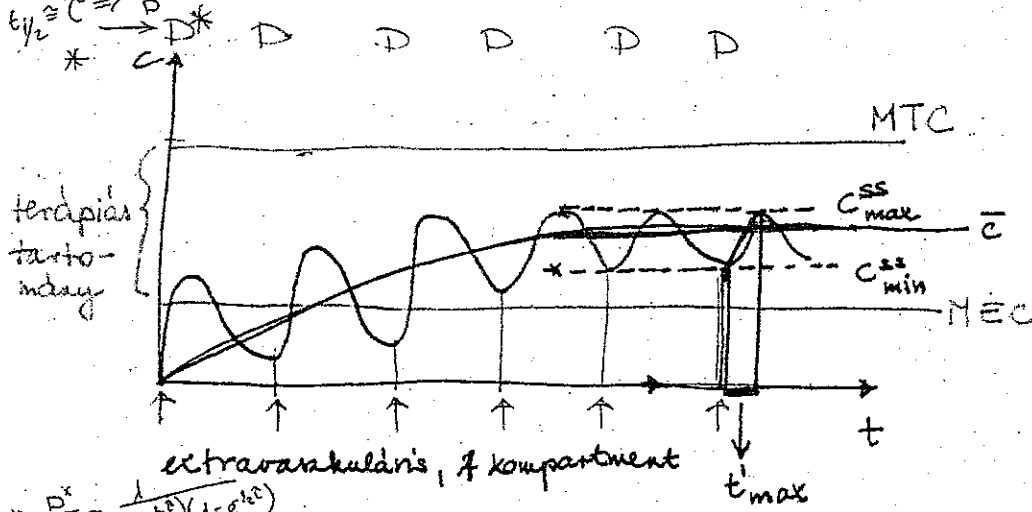
A gyógyszer technológia* feladata, hogy a kikényszerített gyógyszerkészítmény (HA-ot hordozó rendszer) megfeleljen a 3-as szabálynak:

- \rightarrow minőség
- \rightarrow hatékonyság \rightarrow opt. a BH-t!
- \rightarrow drágalmatlanság

Mind ezekhez megfelelő alapanyaggyártás/ell. és megfelelő gyógyszerkészítménygyártás/ellenőrzés szükséges. A 3-szabály érvényességéhez szükségesek a biofarm. és farmkin. adatok.

* gyógyszerformuláldati adatok birtokában az egyes gyógyszerkészítési műveletekre (oldás, örlés), és a gyógyszerformák előállítására vonatkozóan...

B.) $C_{SS\ max}$; $C_{SS\ min}$; $C_{SS\ av}$ meghatározása



Sokszor az eredményes gyógyítási idekésben ismételt HA. bevétel szükségé. Ha a dozírozási intervallum τ megfelelő, akkor előfordulhat főleg

* $\frac{D^x}{D} = \frac{1}{(1-e^{-k\tau})(1-e^{-k t_{max}})}$
 a hosszú felerés idejű gyógyszereknél akkumuláció, ill. lehetséges az is, hogy sokszor van a [HA] MEC-érték alatt \Rightarrow hatástalan \Rightarrow így kell megváltoztatni a dozírozási intervallumot és a dózist, hogy a 4-5 felidőt követően a steady-state állapot kialakulása a terápiás tartományba essen!

~~A görbe felvételéhez min 15 minta kell abból is legalább 3~~

A részfolyamatok mindig elsőrendű kin.-val jellemezhetőek
 számítási faktorok

- 1.) persistencia : $e^{-k_2 \tau}$: akt. farmakon menny.
- 2.) vesztéségi : $1 - e^{-k_2 \tau}$: ürülés
- 3.) akkumul. : $\frac{1}{1 - e^{-k_2 \tau}}$

Feltétel: lineáris kinetika
 állandó kell, hogy legyen: vizelet pH, májműködés, Cl stb.

IV.

ev.

$$C_{SS\ max} = \frac{C_0}{1 - e^{-k_2 \tau}}$$

k módosul: az értékek mindig ua., de a felharmalt adatok máros

$$C_{SS\ min} = C_{SS\ max} \cdot e^{-k_2 \tau}$$

A-módosul: $D \cdot \tau$

$$C_{SS\ min} = \frac{FD \cdot k_a}{V(k_a - k)} \left(\frac{1}{1 - e^{-k_2 \tau}} - \frac{1}{1 - e^{-k_2 \tau}} \right)$$

$$C_{SS\ av} = \frac{D}{V_d \cdot k_2 \cdot \tau}$$

$$C_{SS\ max} = \frac{C_0^0 \cdot k_a}{k_a - k} \left(\frac{e^{-k_2 t_{max}}}{1 - e^{-k_2 \tau}} - \frac{e^{-k_2 t_{max}}}{1 - e^{-k_2 \tau}} \right)$$



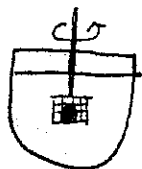
A) FADME-rendszert: minden lépésre külön modell van.

Liberáció vizsg.

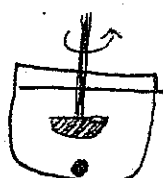
In vitro: kioldódásvizsgálat, melyet végezhetünk Ph. Hg. VII.

szerint forgókosaras ill. forgólappos készülékkel.

Ph. Eu.-ban (Ph. Hg. VIII.-ban) az átfolyó cellás készülék a hivatalos.



kosaras



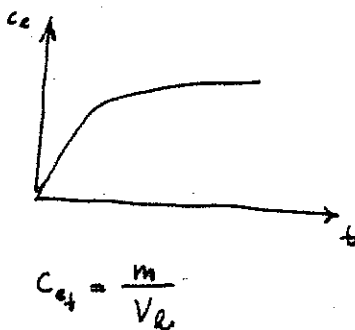
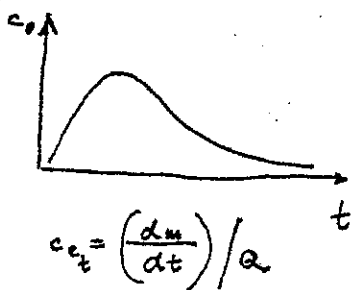
lappos

- $V_e = 300 - 1000 \text{ ml}$

- $37 \pm 0,5^\circ\text{C} - \infty$

- a vizsgálófoly. a cikelyben, vagy a minőségi előírásokkal megfelelő mennyiségű és minőségű

Átfolyó cellás: egy központi tartályból a pumpa segítségével folyamatosan áramoltatunk át az előírt méretű cellán át, melybe a vizsgálandó anyagot helyeztük. Lehet nyitott ill. lehet zárt (azaz a foly. kering \rightarrow kumulatív)
 \rightarrow differenciális görbe



A forgókosarú a V_e fix, és sink v. non-sink körülmények között dolgozunk (minta V -t pótoljuk v. sem).

Biofarm gyár.: Nitrofurantoin, kerbecs \rightarrow lokális

Felbabadulás

Olyan in vitro-s, mely Ph. Hg.-ban van, olyan ϕ ,

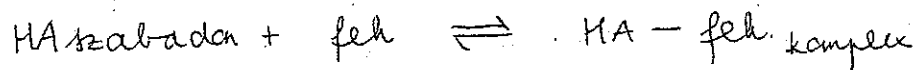
c.)

Egyszeri adagolás

Ha a HA és v. metabolitjainak szervezetben történő teljes eliminációja után kerül sor csak a kör adag alkalmazására.

Fehérje kötődés - csendes kötőhely

A plazmafehérjékhez v. más szöveti fehérjékhez is kötődhet a fámaszon. Így \neq fejt ki farmakológiai hatását, \neq eliminálódik.

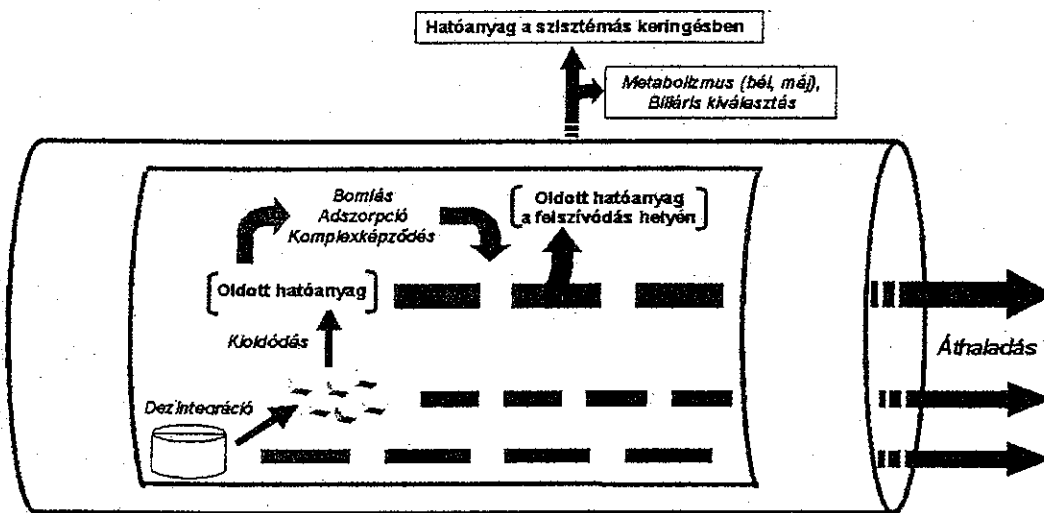


Interakciós lehetőségek: lemoritás!

A.) **A biofarmáciai osztályozási rendszer elvi alapjai és gyakorlati jelentősége**
(dr. Antal István előadásának összefoglalója)

Szilárd orális gyógyszerformában alkalmazott hatóanyag gasztróintesztinális traktusból (GIT) történő felszívódása számos tényezőtől függ (1. ábra). Alapvetően 4 forrása lehet a nem megfelelő biohasznosíthatóságnak:

1. A hatóanyag nem szabadul fel kellő időben a gyógyszerformából, így nincs oldott állapotban a felszívódásra alkalmas helyen,
2. A kioldódott hatóanyag bomlást szenvedhet, adszorbeálódhat illetve oldhatatlan komplexbe kerülhet,
3. A hatóanyag nem képes áthatolni a membránon,
4. A hatóanyag a felszívódás során vagy azt követően metabolizálódik illetve eliminálódik.



1. ábra. A hatóanyag orális felszívódását és biohasznosíthatóságát befolyásoló tényezők

A kioldódás vizsgálati eredmények azonban akkor válnak jelentőségteljessé, ha az általuk hordozott információ összefüggésbe hozható a hatóanyag felszívódásával. Ebben a vonatkozásban fordulópontot jelentett 1995-ben az *Amidon és munkatársai* által javasolt Biofarmáciai Osztályozási Rendszer (*Biopharmaceutical Classification System, BCS*), amely a felsorolt orális biohasznosíthatóságot korlátozó tényezők közül kettőt vesz figyelembe. Megközelítésük a hatóanyag oldékonysági és permeabilitási tulajdonságainak figyelembevételén és Fick I. törvényének a felszívódásban szerepet játszó membránra történő alkalmazásán alapul:

$$J_w = P_w C_w \quad (1)$$

ahol J_w a hatóanyag fluxusa (tömeg/felszín/idő) a membránon keresztül, P_w a membrán permeabilitása és C_w a hatóanyag koncentrációja a membrán felszínénél. A hatóanyag koncentrációjának felszívódás révén tapasztalható csökkenése:

$$\text{felszívódási sebesség} = \int_A P_w C_w dA \quad (2)$$

ahol a kettős integrál a a gasztróintesztinális lumen belső felületének (A) egészére utal. A t idő alatt felszívódott hatóanyag mennyisége (F) fentiek szerint:

$$F(t) = \int_0^t \int_A P_w C_w dA dt \quad (3)$$

hiánya miatt a GI-rendszer körülményei általában nem optimálisak a kiválasztás számára.

A permeabilitás szerinti osztályozás célja megkülönböztetni a magas permeabilitási értékkel rendelkező hatóanyagokat, amelyeknél teljes felszívódás várható, így az intravénás adagolásmódra is kiterjedő humán farmakokinetikai vizsgálatok során meghatározott abszolút biohasznosíthatóság legalább 90%, vagy ha a hatóanyag legalább 90%-a visszanyerhető a vizeletből. A radioaktívan jelzett hatóanyaggal történő felszívódási vizsgálatok csak korlátozással, a hatóanyag GI rendszerben igazolt stabilitása esetén használhatók. A permeabilitási képesség meghatározható modell illetve referencia hatóanyagokat felhasználó kísérletes módszerekkel, mint pl. perfúziós in vivo humán vizsgálatokkal és in vivo/in situ állatkísérletekkel, valamint in vitro permeációs vizsgálatok révén intesztinális szövet vagy sejtkultúra alkalmazásával.

A permeabilitást hely- és időfüggőnek kell tekinteni, egyrészt a GIT különböző szakaszainak eltérő anatómiai jellemzői miatt, másrészt a térben és időben is változó fiziológiás illetve biokémiai körülményeknek tulajdoníthatóan. A gyógyszerforma illetve hatóanyag adott szakaszra érvényes tartózkodási idejében meghatározó szerepet játszik a motilitás. Ez a szemlélet figyelembe veszi a hatóanyag felszívódása szempontjából optimális helyet (*absorption window*) illetve tükrözi a korábban értelmezett felszívódási valószínűséget.

A hatóanyagok oldékonysági és permeabilitási tulajdonságaik szerint négy osztályba sorolhatók:

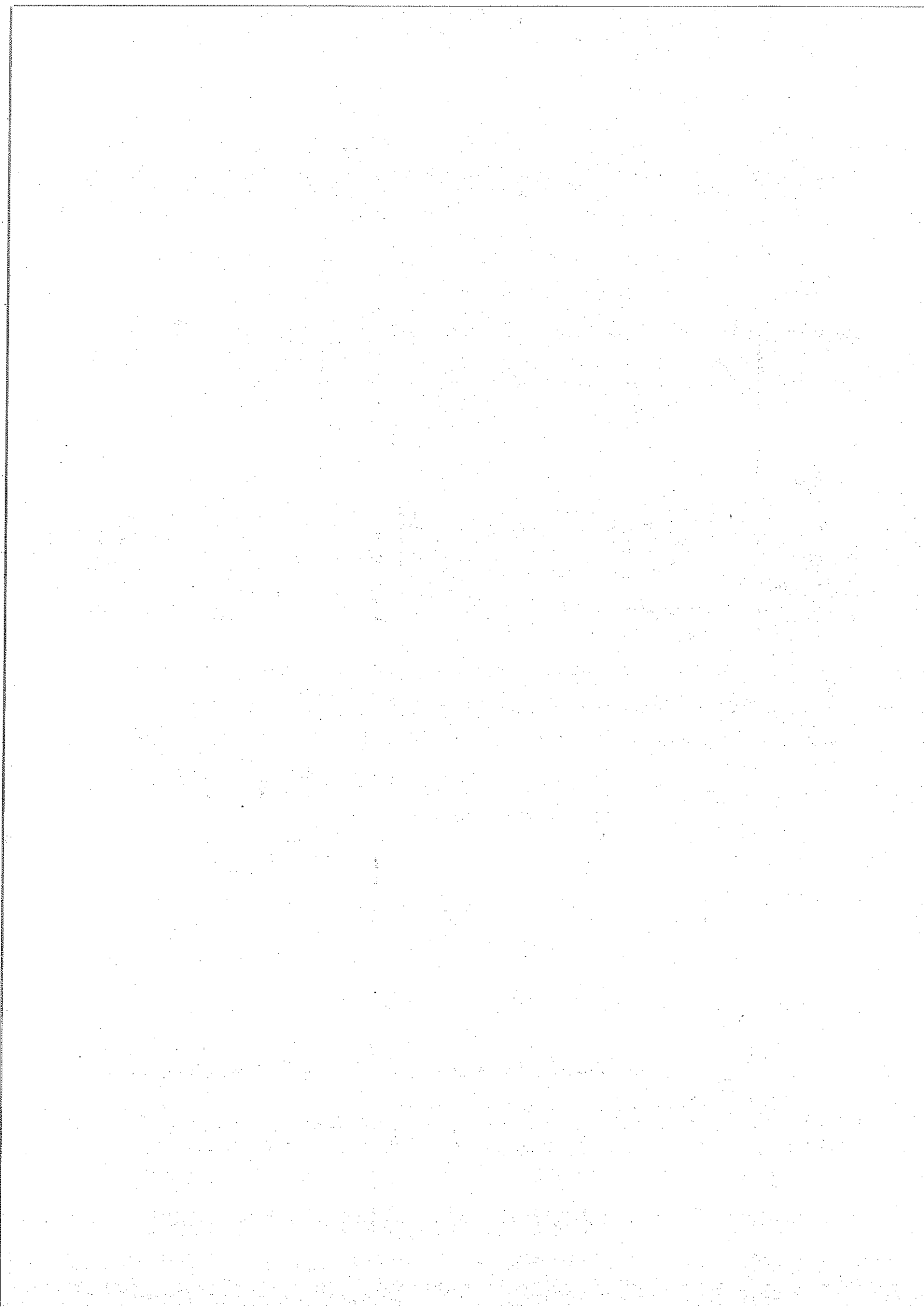
A hatóanyag besorolása a Biofarmáciai Osztályozási Rendszer (BCS) alapján

Osztály	Oldékonyság	Permeabilitás
I.	magas	magas
II.	alacsony	magas
III.	magas	alacsony
IV.	alacsony	alacsony

Az oldékonyság tanulmányozásakor tekintetbe kell venni az oldékonyság pH-függését a GI-rendszer felső szakaszainak fiziológiás körülményeivel összhangban.

Az európai irányelv három, a pH=1-8 tartományba eső gyógyszerkönyvi (ajánlottan pH=1,0; 4,6; 6,8) pufferek alkalmazását írja elő. Az FDA irányelv javasolja a hatóanyag inonizációs tulajdonságainak a figyelembevételét, pl. ha a $pK_a=3-5$, akkor az oldékonyságot a $pH = pK_a$, $pH = pK_a + 1$, $pH = pK_a - 1$, $pH = 1$ és $pH=7,5$ értékű — USP szerinti vagy ha fizikai vagy kémiai okok indokolják, akkor más — pufferoldatban bomlásszelektív módszerrel kell vizsgálni.

Az oldékonyságot a dózis:oldékonyság arány meghatározásával, vagyis a hatóanyag legnagyobb — közvetlen hatóanyagleadású, legnagyobb hatásereőségű készítményben foglalt — adagjának feloldásához szükséges 37°C hőmérsékletű vizes közeg térfogatával kifejezve állapítják meg. A hatóanyagot akkor tekintjük magas oldékonyságúnak, ha legnagyobb adagjának adott pH-tartományba (pH=1-8 illetve pH=1-7,5) eső feloldásához szükséges oldószer térfogata nem több mint 250 ml, amely érték megfelel a bioekvivalencia vizsgálati protokollok szerint éhgyomorra történő bevételhez szánt 1 pohár víznek (ún. "*FDA glass of water*"). Ha a dózis:oldékonyság arány > 250 ml, akkor a hígulási feltételek (*sink conditions*)



I. Osztály (magas oldékonyságú - magas permeabilitású hatóanyagok): A hatóanyag jól felszívódik (bár a metabolizmus csökkentheti a biohasznosíthatóságát), ezért a sebességmeghatározó lépés a kioldódás.

II. Osztály (alacsony oldékonyságú - magas permeabilitású hatóanyagok): A hatóanyag (pl. karbamazepin, grizeofulvin, ketokonazol) felszívódását a kioldódás sebessége illetve mértéke korlátozza. A felszívódás lassabban és a GIT kiterjedtebb részén megy végbe, ezért a kioldódási profil hosszabb időtartamon át és jelentősen befolyásolja a hatóanyag koncentrációját a felszívódás helyén.

III. Osztály (magas oldékonyságú - alacsony permeabilitású hatóanyagok): Ehhez az osztályhoz tartozó hatóanyagok (pl. atenolol, cimetidin, ranitidin) felszívódásában döntő fontosságú a membránon való áthatolás sebessége. Ezért kívánatos, hogy a gyors kioldódást követően minél hosszabb időn át érintkezessen az oldott hatóanyag és a felszívódást biztosító nyálkahártya.

IV. Osztály (alacsony oldékonyságú - alacsony permeabilitású hatóanyagok): Az ilyen típusú hatóanyagok (pl. furoszemid, hidroklorotiazid) általában rosszul szívódnak fel és orális alkalmazásuk problémás.

A kioldódási körülmények megválasztásának szempontjai

A Nernst és Brunner által módosított Noyes-Whitney egyenlet alapján számbavehetők a kioldódási sebességet meghatározó tényezők:

$$\frac{dX}{dt} = \frac{AD}{h} \left(c_s - \frac{X_d}{V} \right) \quad (4)$$

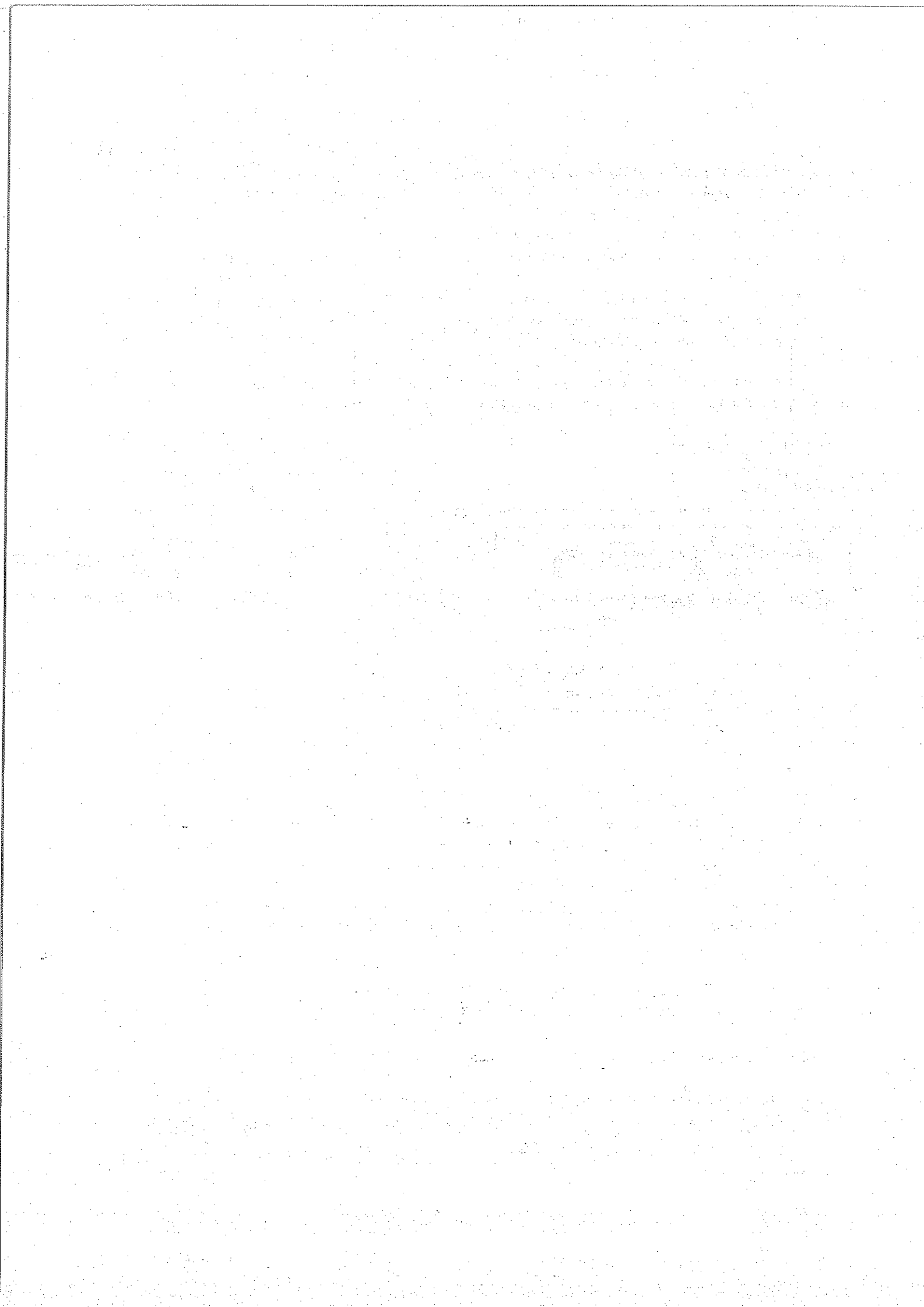
ahol D a diffúziós állandó, A a szilárd hatóanyag oldószerrel érintkező aktív felülete, h a felületet körülvevő diffúziós burok rétegvastagsága, c_s a telítési koncentráció a helyi fiziológiás körülmények között, V a kioldóközeg térfogata, és X_d a már oldatba került hatóanyag mennyisége. Az egyenletben szereplő paramétereket egyaránt befolyásolják a hatóanyag fizikai kémiai jellemzői valamint a fiziológiás körülmények (**I. táblázat**).

A hatóanyag kioldódását befolyásoló fizikai kémiai és fiziológiás tényezők

Paraméter	Fizikai kémiai jellemző	Fiziológiás körülmény
Felület (A)	szemcseméret, nedvesíthetőség	Fiziológiás felületaktív anyagok (epe), gázok
Diffúziós állandó (D)	molekulatömeg	Lumentartalom viszkozitása
Diffúziós filmréteg vastagsága (h)		Motilitás, hidrodinamikai viszonyok
Oldékonyság (c_s)	hidrofil-lipoid jelleg, kristályszerkezet, szolubilizáltság	pH, pufferkapacitás, táplálék összetevők, epe
Oldott hatóanyagkoncentráció (dX/V)		Permeabilitás
Térfogat (V)		Emésztőnedv elválasztás és bevitelhez használt folyadék térfogat

Gyakorlati jelentőség:

A Biofarmáciai Osztályozási Rendszer a hatóanyagok orális felszívódását előrejelezni képes in vitro kioldódási vizsgálatok megtervezéséhez illetve a gyógyszerforma tervezéséhez nyújt jelentős segítséget.

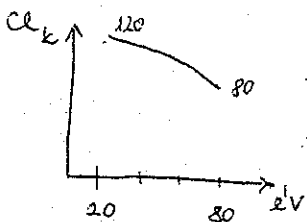


b.)

A gyakorlati klinikai terápiaiban problémát okozhat az a tény, hogy bizonyos májbetegségek esetében a metabolizmus és ezáltal a feladási idő is változhat. Az epével ürülő gyógyszerek esetében ezzel számolni kell. A vizelettel ürülő farmakonok esetében is felmerülhet gond, ha az illető vesebeteg.

Veseműködés: kreatinin-clearance meghat.

Clearance - tisztulás: az a parametrium, mely időegység alatt megtisztul az adott farmakontól (kreatinintól). $ml/perc$; l/ora



normál: $120 ml/perc$

140 - és 80 között elfogadható, de ha ettől is még jobban eltér \rightarrow beteg. Ilyen az adagolást változtatni kell, ami

v. D v. időintervallum (τ) változást fog okozni.

$$t_{1/2\text{ bet.}} = \frac{t_{1/2\text{ normál}}}{\frac{Cl_{\text{beteg}}}{Cl_{\text{normál}}} - f_{\text{fe}} + 1}$$

f_{fe} : felszívódott adag hány %-a ürül vesén keresztül

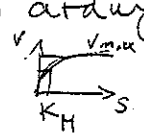
$$\tau_{\text{beteg}} = \frac{t_{1/2(\text{beteg})}}{t_{1/2(\text{normál})}} \cdot \tau_{\text{normál}} \quad \tau_{\text{normál}}: \text{MI: adagolási intervallum} \uparrow$$

RD: redukált dózis $\rightarrow D_{\text{beteg}} = \frac{t_{1/2\text{ beteg}}}{t_{1/2\text{ normál}}} \times D_{\text{normál}}$

c.)

Michaelis-Menten kinetika

Az enzimreakciók kinetikájának sebessége (v) arányos az enzim-substrát koncentrációjával



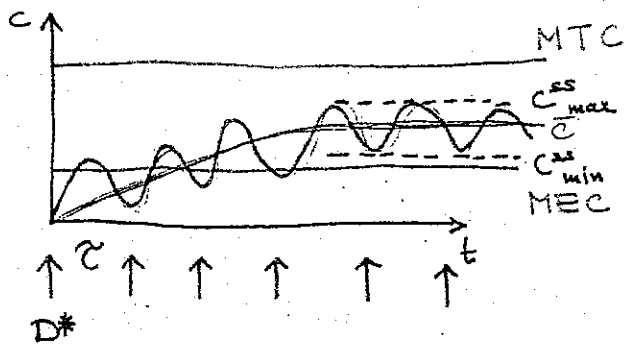
$$K_M = [S] \left(\frac{v_{\text{max}}}{v} - 1 \right) \rightarrow \frac{v_{\text{max}}}{2} = v \rightarrow K_M = [S]$$

Relatív: ua. alkalmazásmodai, de nem iv. alk.

autoindukció : saját metab. ↑
 keresztindukció : saját + más
 idegen indukció : csak más

Enziminhibitor : metabolizmus ↓ , felvétele idő ↑ , c ↑

c.) Egyensúlyi állapot



Többszöri adagolás során a HA keresztbeni egyensúlyi állapota, amikor a HA inputja és outputja egyensúlyban van

4-5 felidő után áll majd be.

Orális adagolás

Tágabb értelemben neve olyan alkalmasíró mód, amikor a gyógyszer orálisan, tehát a szájon át juttatva kerül alkalmasításra. Szűkebb értelemben:

- perorális / p.o. (GI-tractus)
- orális : ~~száj~~ részbeni
 - bukkális
 - sublingvális
 - perlingvális

Azonos farmakont tartalmazó különböző gyógyszerkészítmények esetében bevezették az egyenértékűség fogalmát.

Régez csak kémiai, biol., terápiás egyenértékű lehetett 2 készítmény!

(KÉMIAI) - azonos gyógyszerforma
- azonos farmakon
- azonos mennyisége

(BIOL.) ha a kémiaiilag egyenértékűek azonos BH-gal rendelkeznek

(TÉRAPIÁS) ha a kémiaiilag egyenértékűek azonos terápiás hatással rendelkeznek és biztonságosságban is azonosak

GYÓGYSZERÉSZETI EGYENÉRT.: azonos HA, azonos forma, de különböző segédanyagok alkalmazása a készítményeknél úgy, hogy a jellemző ~~kémiai~~ paraméterek állandók maradnak

GYÓGYSZERÉSZETI ALTERNATÍVA: ha na. a HA, de eltérő a kémiai szerkezet (ester-só), gyógyszerformában, mennyiségben.

tamoxifen 10/20/30/40 mg

metoprolol tabl., retard., inj.

LÉNYEGI HASONLÓSÁG: a HA kémiai szerk.-ben van eltérés csak (egyi 2 sóként, másik 2 esterként használja na.-a hatóba.-ot) / a HA-ok mennyiségi és min. összetétel, gyógyszerforma megegyezik a ref. készítménnyel, mely bioequiv.-nél bizonyított

3.)

Farmakogen.: az emberek különbözőek, ezért is van az, hogy a szervezetbe jutott gyógyszerre másként reagálnak, ill. a gyógyszerrel 'másként' bánik a szervezet!

A különbségek köztük a genotípus a meghatározó.
 Komplex farmakológiai, biokémiai vizsgálatok megállapították,
 hogy a korábban toxikus v. allergiás eredetűnek tartott
 gyógyszer mellékhatások egy része látnis enzim anomáliákon
 alapul. Ezek a rejtett anyagcserezavarok önmagukban semmilyen
 tünetet nem okoznak, a károsodás csak bizonyos kémiai anyagok
 többek között egyes gyógyszerek hatására manifesztálódik.
 A legtöbb látnis enzimopáthia örökletes, genetikusan determinált.
 Az ilyenfajta gyógyszerátalmaként felelős örökletes, látnis
 enzimdefektusokkal foglalkozó tudományig a farmakogenetika.

ANOMÁLIA	GYÓGYSZER	MH.	ELŐFORD.
glükóz-6-P dehidrogenáz hiány	sulfonamidok chloramphenicol	hemolízis	Afrika 35%-os gyakoriság
lassú acetilálás	INH ↳ doxist ↓ ↳ \bar{c} ↑	polineuritis	1:1
csökkent pseudo- kolinesteráz aktivitás	szukcinilkolin	apnoe	1:2500

A dóziszszámot ezeket figyelembe kell venni!

C.) LA'TSZÓLAGOS MEGOSZLÁSI HÁNYADOS
 Egy hatóanyag egyszerűen c-mak aránya a lipid (oktanol)
 és víz fázisok közötti megoszlás után, figyelmen
 kívül hagyva a diszociációt / asszociációt

BIOEKVIVALENCIA

- 2 gyógyszerkövetelmény bioekvivalens, ha
- egymással gyógyszerészetileg egyenértékűek, v. egymás
gyógyászati alternatívái
- azonos moláris D-ben alkalmazva a BH-uk oly
mértékben hasonló, hogy a hatások alapvetően azonos

A.)

Interakció: ha egy gyógyszer hatása megváltozik egy másik gyógyszer/étel jelenlétében.

mech. szerint: farmakokin. / farmakodin.
 (változik a c a támadás-ponttal) (c változatlan, hatás változik)

① Felosívódás

A felosívódásra gyakran hat az elfogyasztott étel. A hatás igen változó!

- 1.) felszívód, szilárd tápl. menny. növekedése ill. spec. köcsök. a farmaródiával* \rightarrow abszorpció seb. \downarrow
- 2.) zsíros kaja \rightarrow epetermelés \rightarrow vízben rosszul oldódó a.-ok. abszorpció seb. \uparrow

* Joghurt; tej: Ca^{2+} : tetraciklinnel komplex \Rightarrow \neq felosívódás

② Metabolizmus

enziminduktor: faszénen sült hús, zsíros étel,
 \downarrow káposztafélék, etanol

metab. $\# \uparrow \Rightarrow t_{1/2} : \downarrow$

enzimgátló: grapefruitlé

Farmaródiu.

SH - koffein

MAOA-I-iner + sajt (tiramín) \rightarrow sajtreakció: hypertóniás
 szót bringa krisis

B.) Bioekvivalencia fogalma (ld: XVII. c)

Kell a bioekvivalencia vizsg., ha a hatóság problémázi.

- Hol:
- nincs megfelelő dokumentáció
 - jelentős first-pass
 - spec. forma.

Nem kell: iv. készítmény, viszont ha segéda. van benne, akkor már kellhet.

1.) farmakodinamiai szempontok → indidáció

2.) farmakokín. szempontok → csekély mértékű felszívódás
↳ nem lineáris felszívódás
↳ nem lineáris farmakokín. a
terápiás tartományban
↳ magas first-pass
↳ nagy az individuális
szórás

3.) fiz.-kém, ill. kémia szempontok
· csekély oldékonyság
· metastabil
· instabil a GIT-ben

4.) gyógyszerformák sajátossága

c) Hibrid állapot: látszólagos hibrid seb. állapot, mely
1 v. több mikrokonstansból tevődik össze

Látszólagos megoszlási térf. (V_d)

$$V_d = \frac{D \text{ (mg)}}{C_{pe} \left(\frac{\text{mg}}{\text{l}}\right)} \rightarrow (\text{l})$$

A gyógyszerek leggyorsabban a perivascularis térbe oszlanak el, ami a szerv 60%-a (70 kg ~ 42 l)

5 l	vér
10 l	interstit
20 l	intracell
5 l	zslváz
2 l	transcell
<hr/>	
42 l	

$V_d \sim 5 \text{ l}$	sejben
$\sim 12 \text{ l}$	EC-ben is
$> 12 \text{ l}$	IC
> 42	kummuláció

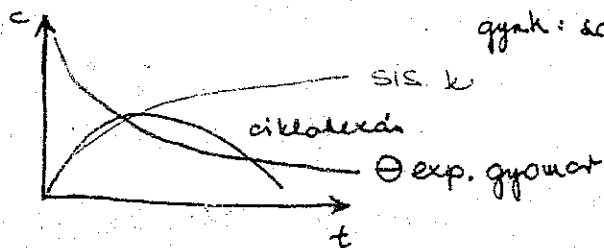
↳ tüdő: ampicillin
↳ csont: tetraciklin
↳ Fül: streptomycin

Mivel csak tájékoztató jellegű méréseket lehet végezni,
nem jó a korreláció in vivo-val!

Nem hivatalos, felszívódási folyamatot vizsgáló: FOLY. HÍD/
FOLY. HEMBRÁN

A.) Foly. híd

fordított γ -cső: egyik számban a felszívódás helyét (pl. gyomor) másikkal a felvevő közeg (plasma) simuldyut. A kettőt ciklohexán köti össze, ami a sejtmembránt jelenti.



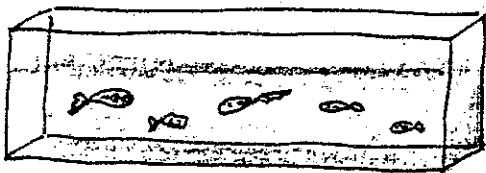
Ma már kifejlesztettek 4 fázisú modellt is, ahol a 4. f. a zónaövetet, depot jelent \rightarrow ez

sem hivatalos!

B.) FOLY. HEMBRÁN

Impregnált membránt iktatunk be. Ez így jobban közelít a valósághoz, mert a V arányok hasonlóak a beveret-höz! A membrán impregnálás lipid összetevőkkel történik \rightarrow csak passzív diff.-val végbemenő foly.-ot tudunk simuldyalni. Van a SARTORIUS által gyártott gép, mellyel felszívódást is tudunk gyártani

Japánok:



Medencébe aranyhal, vízben HA. Az aranyhal felviszi a HA-ot, mi mérjük a maradékot a medencébe

Schanke: Seim, de elő nervetet alkalmaz: átáramoltatásos modell patkányon



In vivo: klinikai humán 1, 2, 3 fázis

D-distribúció

In vivo: \emptyset

Megoldási vizsg.-ok inkább a permeabilitást vizsgálják
Matematikai modellek írják le.

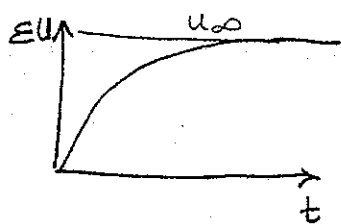
M - metabolismus (in vitro)

Májból sejthomogenizáció \rightarrow centrifugálás \rightarrow enzimet nyer-
tünk. Enzim + HA \rightarrow megfelelő köny.-ben \rightarrow \emptyset történet
 \rightarrow történet

E - elimináció

In vitro: \emptyset

In vivo: távozó bio. minta selektív gyűjtése, és ebből
a HA meghat.



ASA
kumulatív
vizelet
ünetéri
görbe

$$k = \frac{1}{t} \ln \frac{u_{\infty}}{u_{\infty} - u_t}$$

$$\frac{u_{\infty}}{D} = F \xrightarrow{100} \text{BH}$$

Konklúziók

- 1.) függv. jellemző paraméterei közötti kapcs. (közvetlen
megmondható (beolvasható), ki kell számolni)
- 2.) a függv. görbékét hasonlítjuk össze: pontosabb

INPUT FÜGGV.
(in vitro)

\rightarrow "fekete doboz"
konverziós

\rightarrow OUTPUT FÜGGV.
(in vivo)

B) Enzimindukció / inhibíció

Enzimindukció: a metabolikus enzim aktivitása $\uparrow \Rightarrow$
 \Rightarrow metabolismus gyorsul: felesérni idő $\uparrow \downarrow$

in vivo: ZOXAZOLAMINNAL paralizis az állaton. A hatás
(paralizis) egyedül a metabolismustól függ