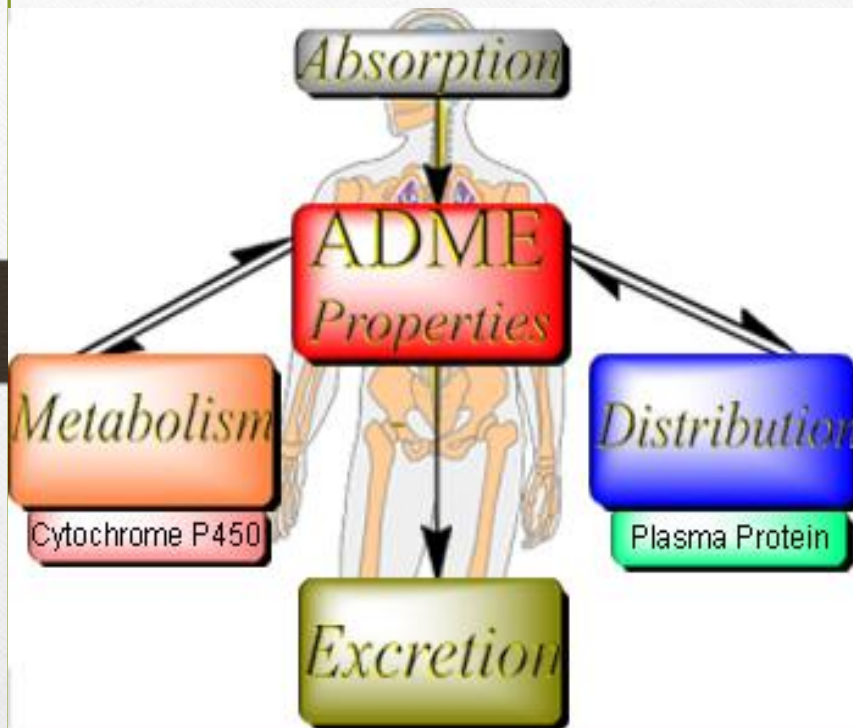


Pharmacokinetics

Dr.Saeideh Naeimi

Associate Professor of Pharmacology

فارماکوکینتیک



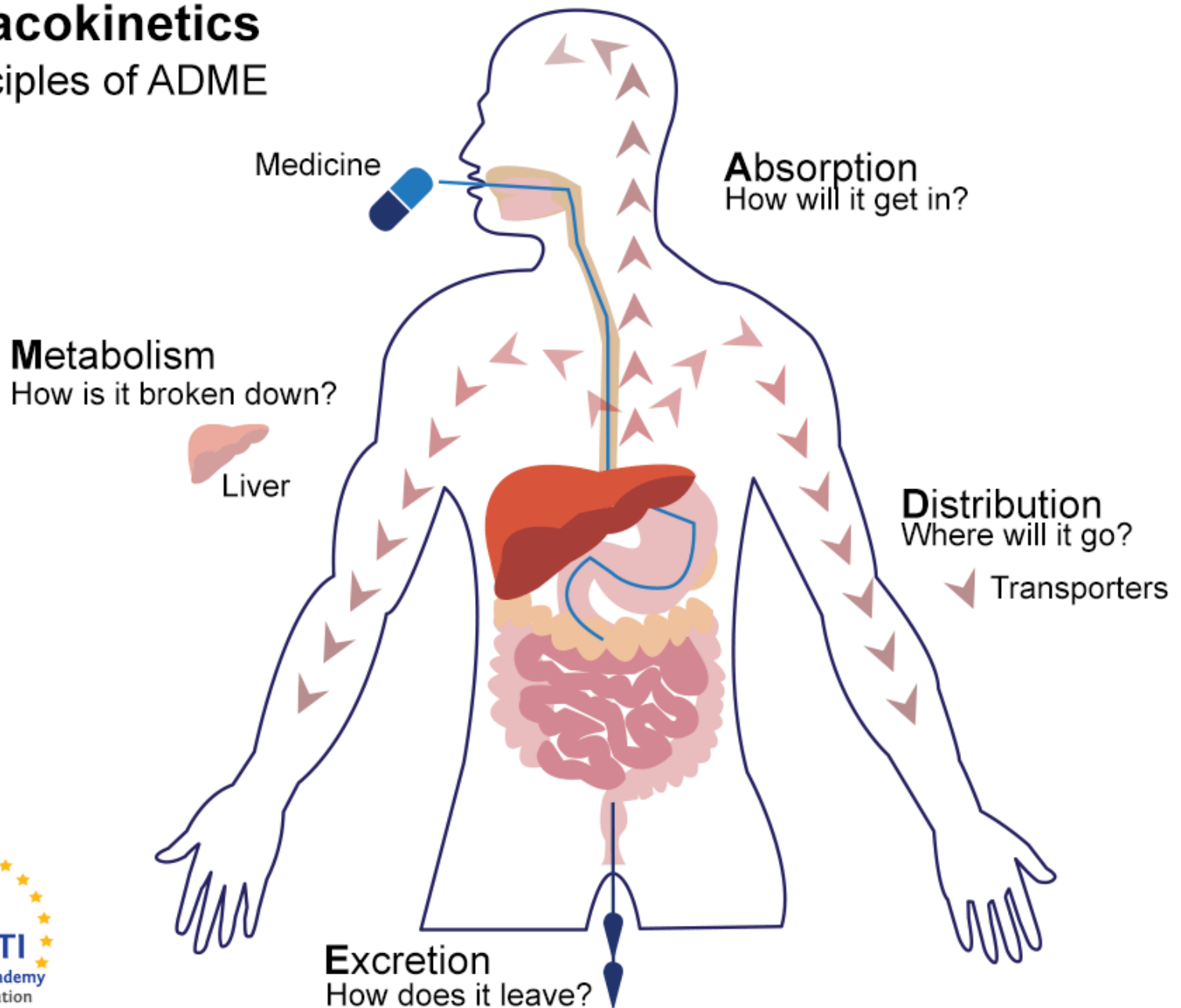
تعریف

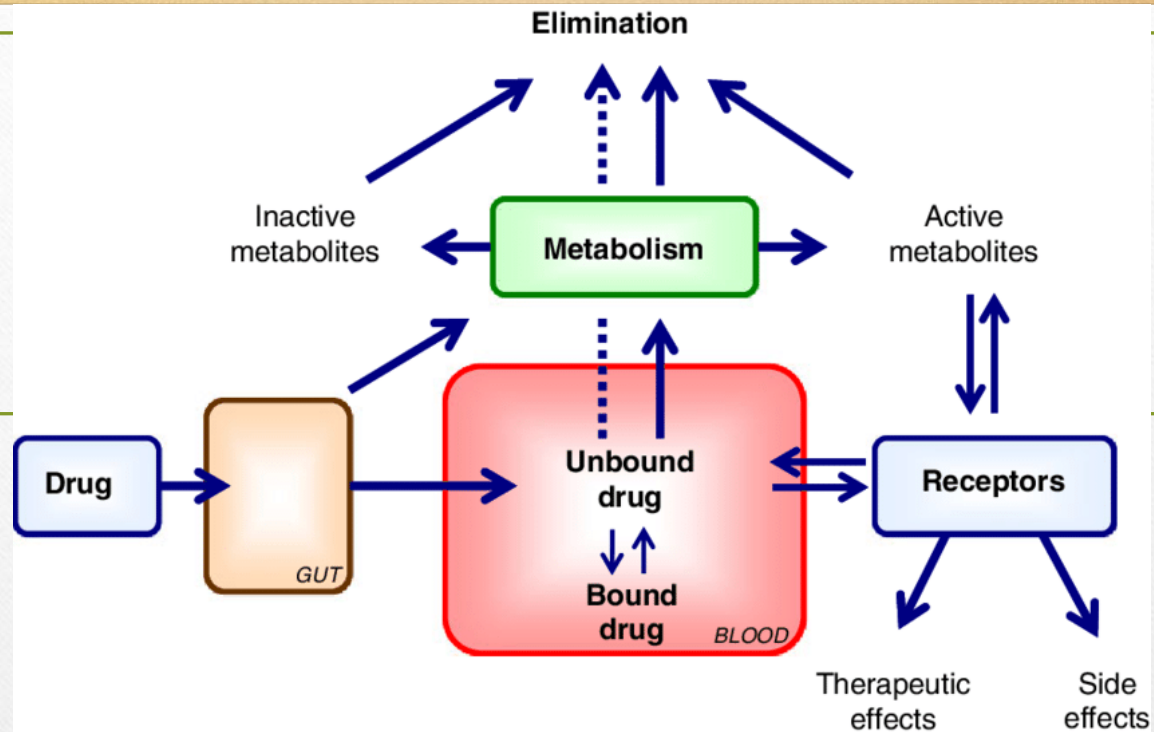
جذب، پخش، متابولیسم و دفع

- Fate of drug
- Protein binding

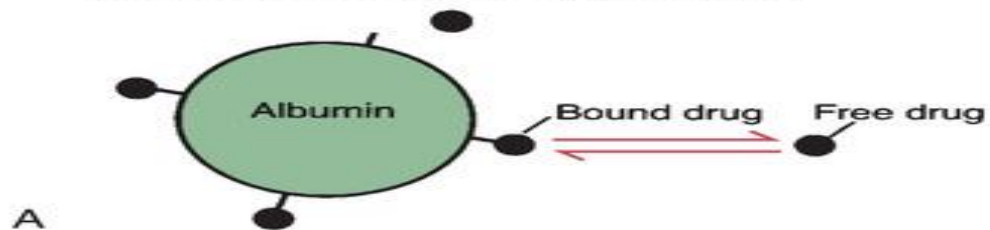
Pharmacokinetics

The principles of ADME

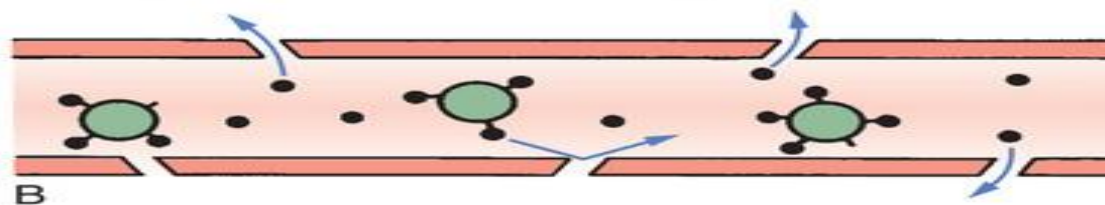




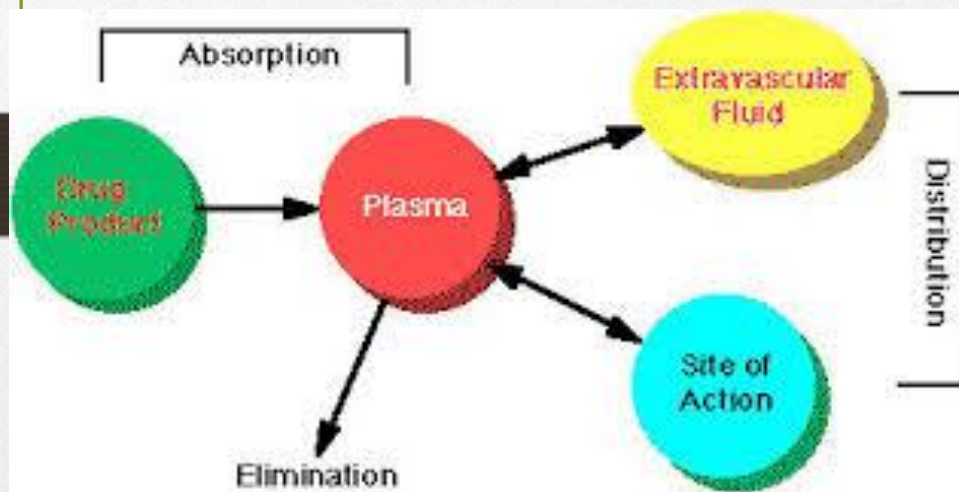
Reversible Binding of a Drug to Albumin



Retention of Protein-Bound Drug Within the Vasculature



Absorption



ورود دارو

غشاهای بیولوژیک

زمان جذب (Absorption time)

مقدار جذب

Drug absorption

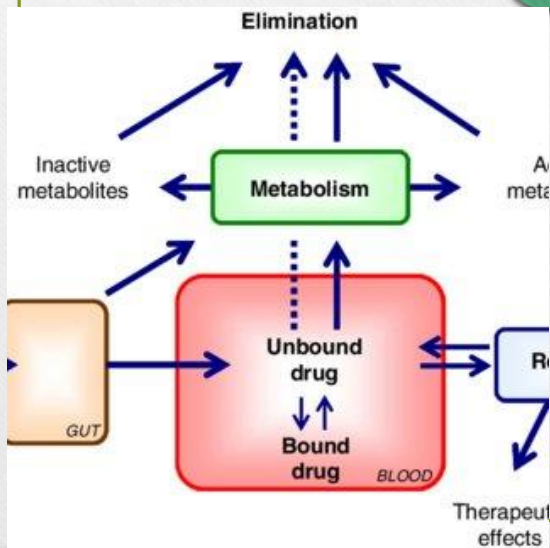
Plasma pool

Side of
action

Storage
side

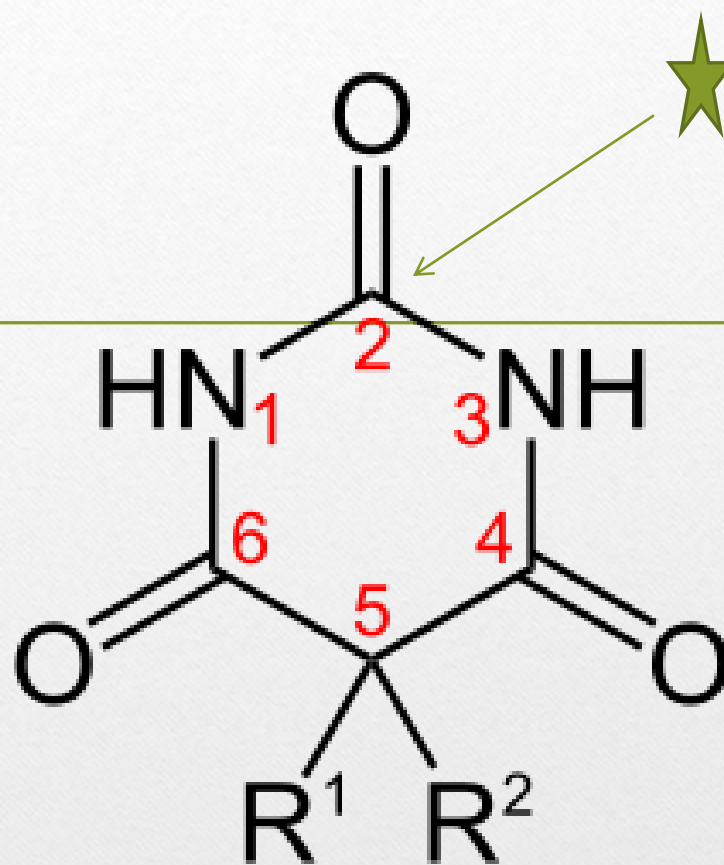
metabolism

Excretion



عوامل موثر در فارماکوکینتیک داروها

- ۱- خواص فیزیکی-شیمیایی مولکول دارو: الف- حلالیت چربی
ب- میزان یونیزه شدن
ج- اندازه و شکل مولکول ها
- ۲- خواص غشاهای سلولی
- ۳- نیروهای انتقال



• میزان یونیزه شدن:



• ۲ عامل مهم در میزان یونیزاسیون: ۱- pH محیط

۲- PK دارو (ضریب یونیزه شدن)

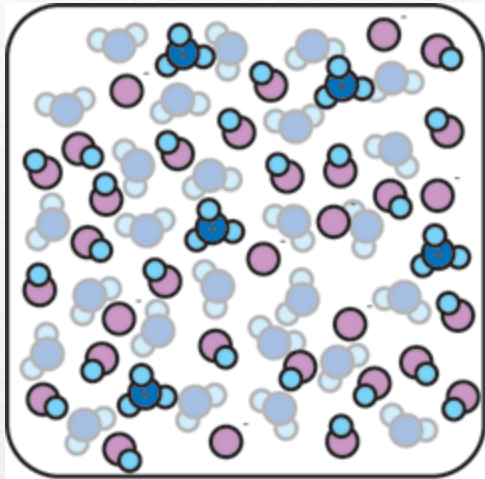
Pka

Pkb

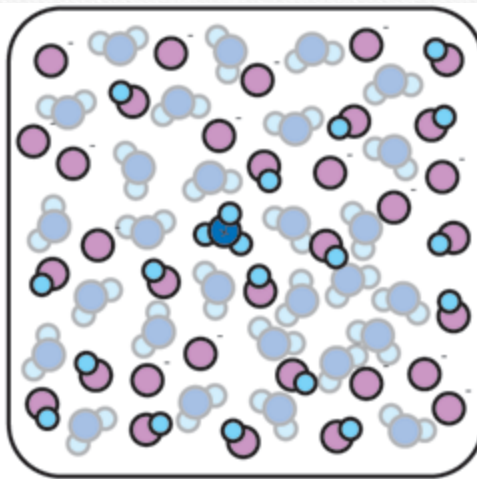
Henderson – Hasselbalch equation

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

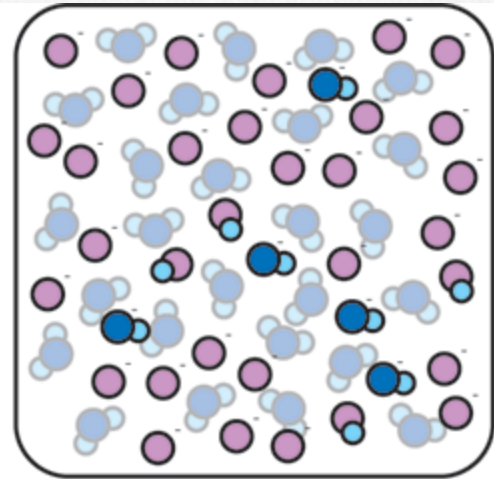
- Acids: $\text{pH} = \text{pK}_a + \log [\text{A}^-] / [\text{AH}]$
- Bases: $\text{pH} = \text{pK}_b + \log [\text{B}^+] / [\text{BOH}]$



8 A⁻
24 HA
 $\text{pH} < \text{pKa}$

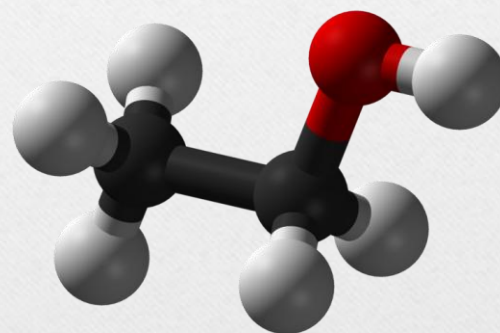
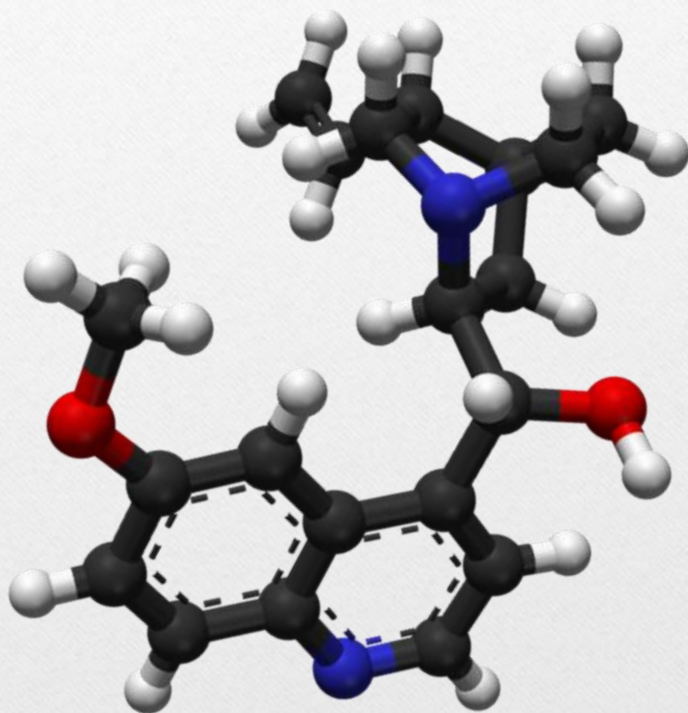


16 A⁻
16 HA
 $\text{pH} = \text{pKa}$



28 A⁻
4 HA
 $\text{pH} > \text{pKa}$

• اندازه و شکل مولکولی دارو:



- خواص مربوط به غشاء های سلولی:

- میر و اورتون (۱۸۹۰):

۱- مواد غیر قطبی: اتر، استر، آلدئیدها، کتون ها

۲- مواد قطبی: اوره، الكل های پلی هیدریک مانند گلیسرول، قندها، اسیدهای آمینه

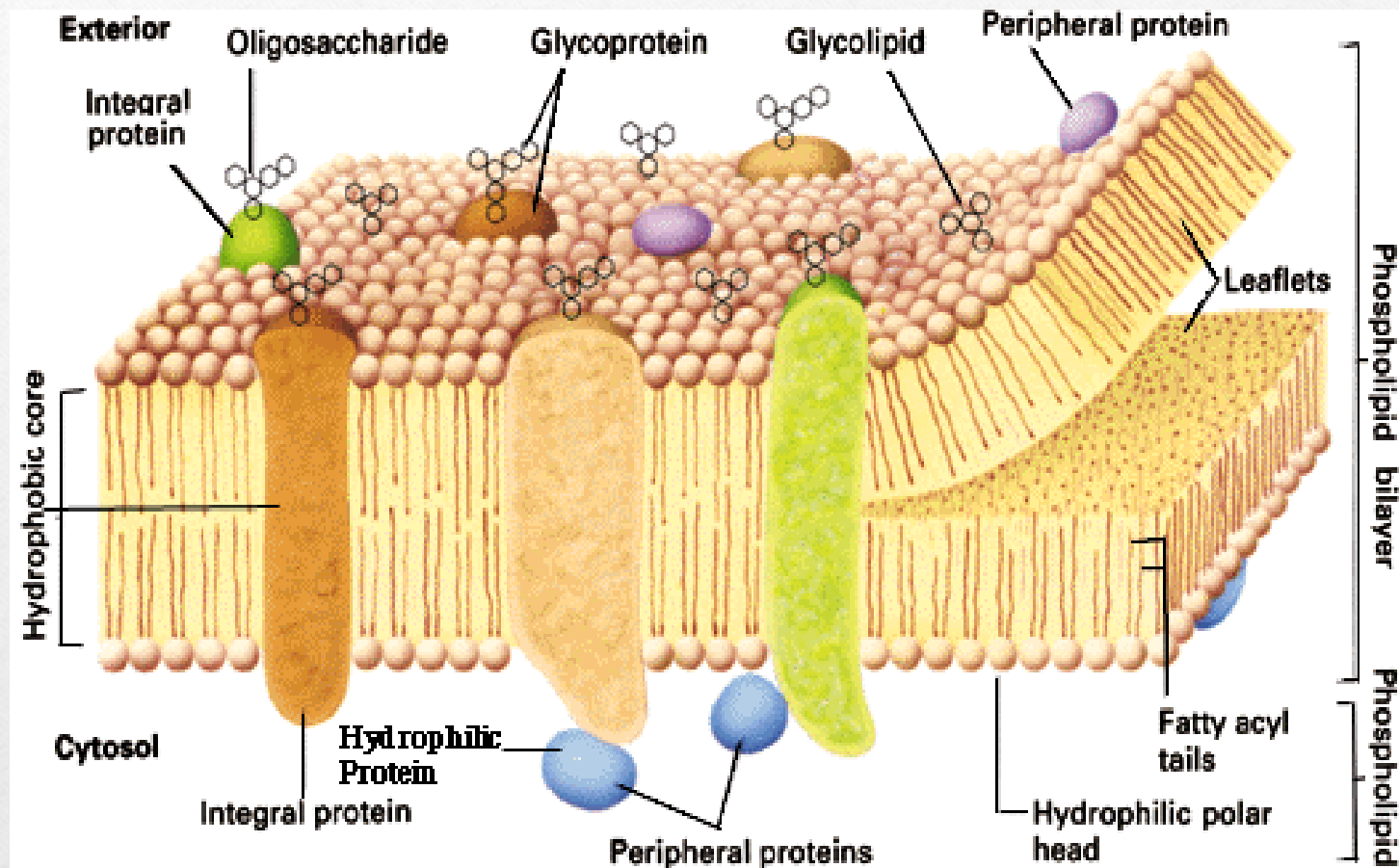
- الک لیپوئیدی

• Collander و Barland (۱۹۳۳)

- PC=Partition Coefficient
- DC=Distribution Coefficient

$$\text{DC or PC} = \frac{\text{میزان حلالیت ماده در چربی}}{\text{میزان حلالیت همان ماده در آب}}$$

• ساختمان شیمیایی غشاهای سلول:



عوامل موثر در جذب



- راه تجویز

- غلظت دارو

- حلالیت شکل دارویی در آب

- میزان و شرایط بافت همبند

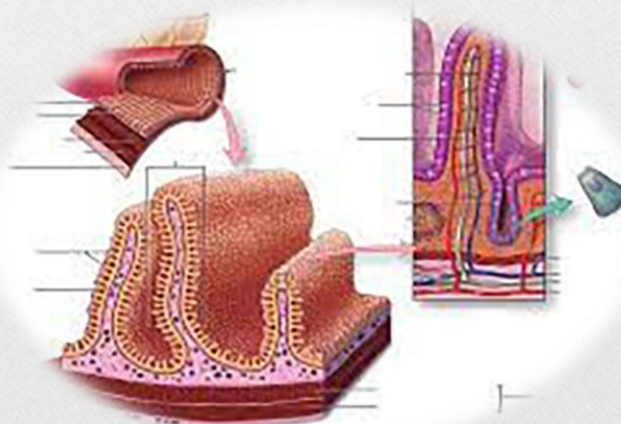
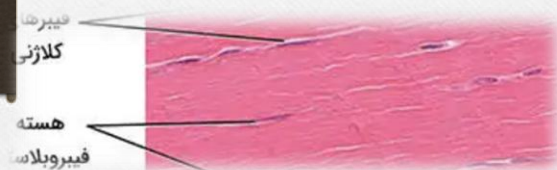
- گردش خون مویرگی

- سطح جذب

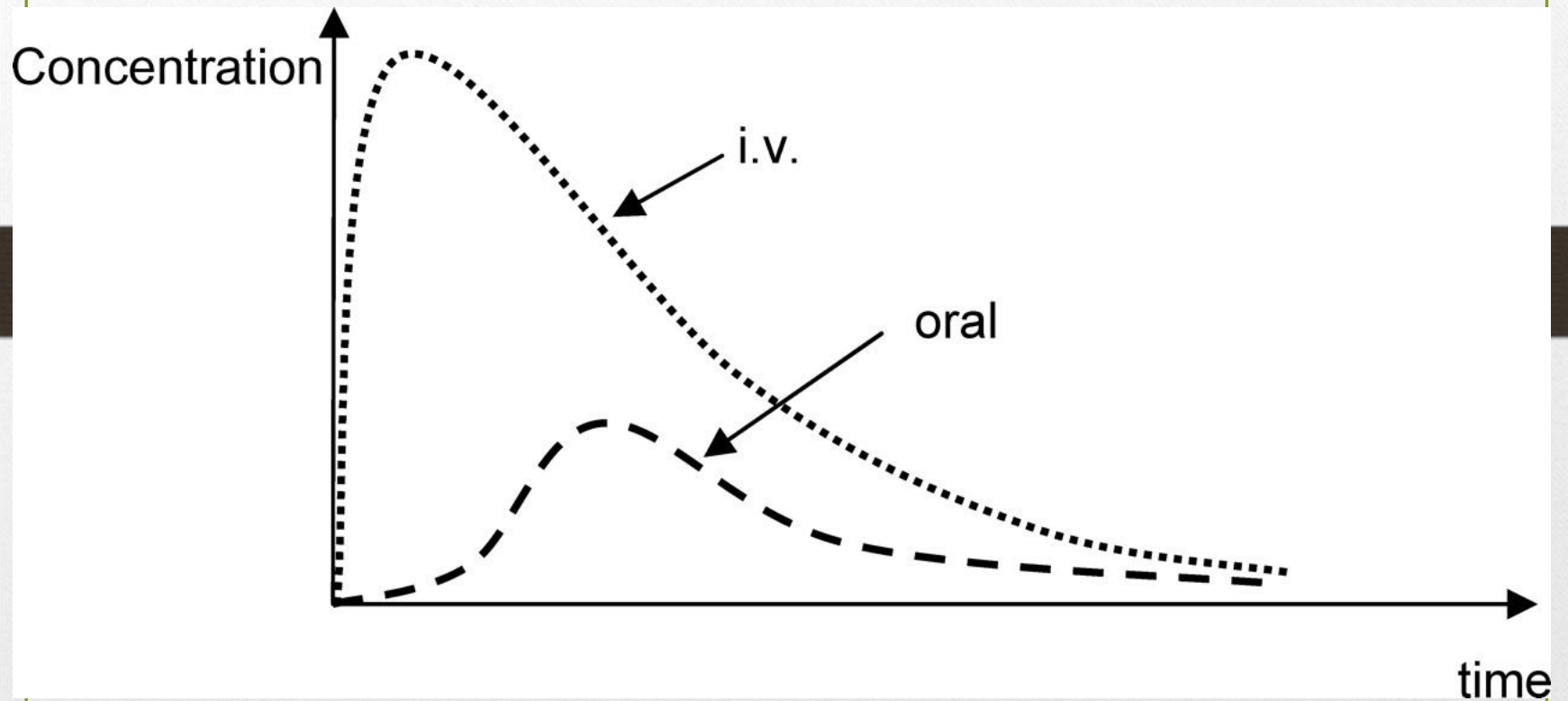
- عوامل فیزیکی: سرما و گرما

- عوامل شیمیایی: آدرنالین

- فعالیت دستگاه گوارش



Area under curve (AUC)

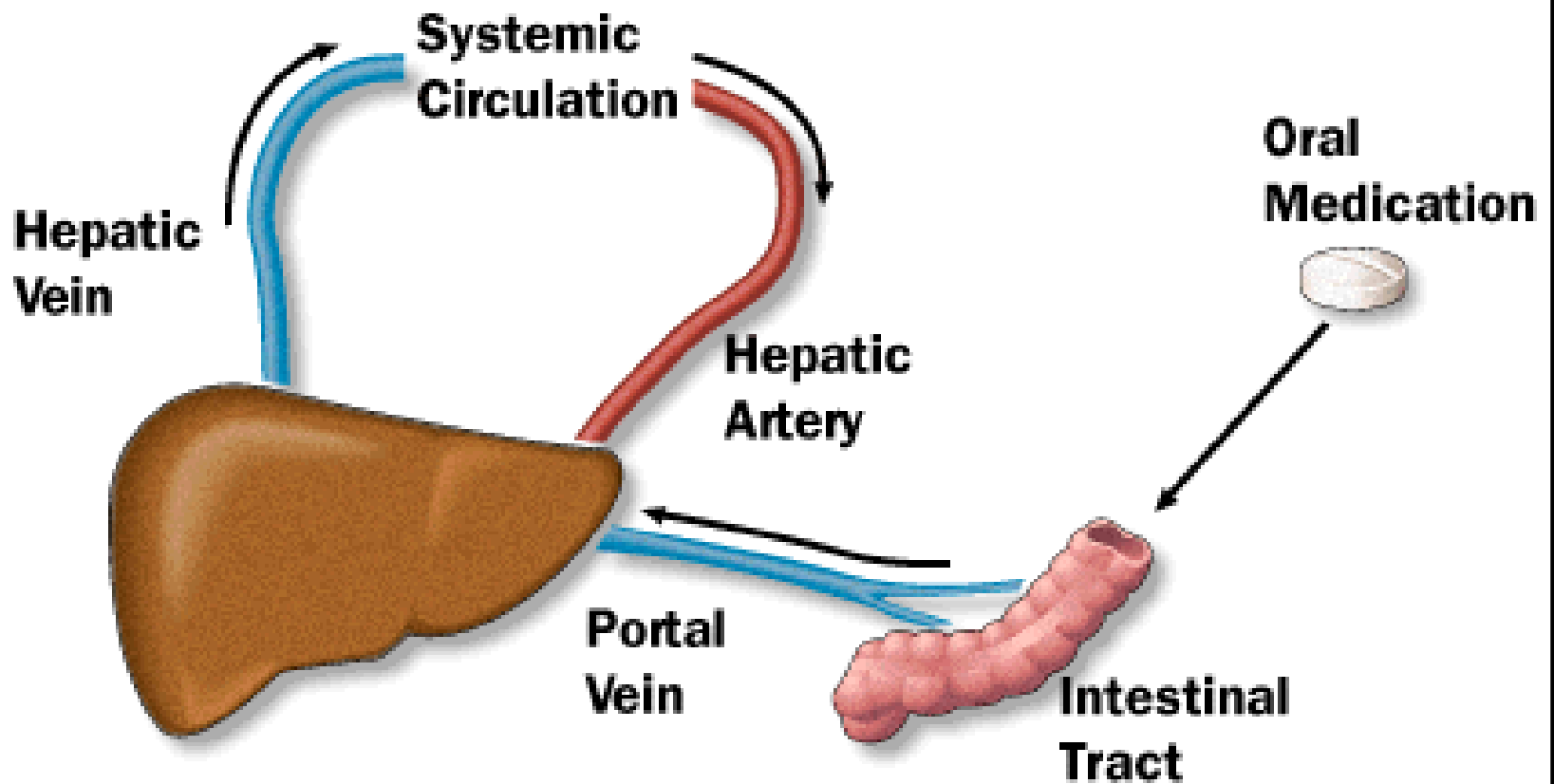


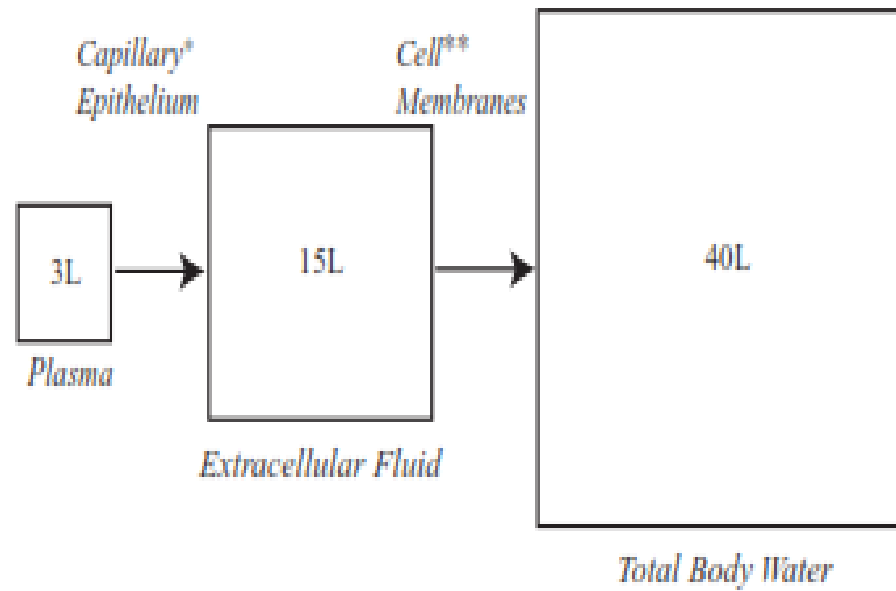
Bioavailability (F)

- فراهمی زیستی یا زیست فراهمی
- درصد
- سرعت جذب

$$\frac{\text{AUC oral}}{\text{AUC iv}} \times 100 = F$$

First pass effect





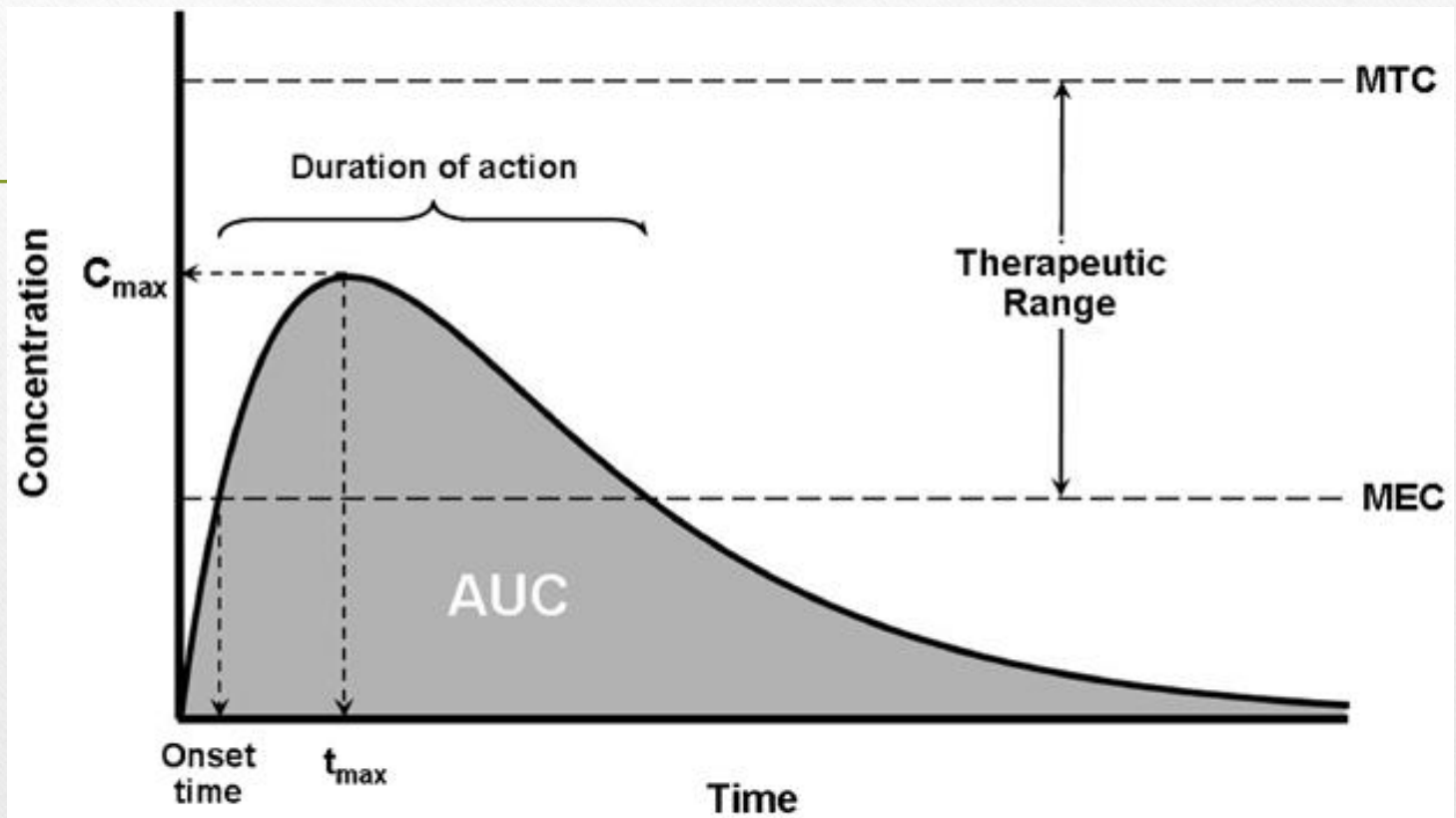
Apparent volume

$$\text{حجم ظاهری پخش} = \frac{\text{۵۰ کل مقدار داروی موجود در بدن}}{\text{۱۰ غلظت پلاسمایی}} \longrightarrow 5 \text{ Lit}$$

✓ اگر حجم انتشار یک دارو بزرگتر از حجم کل مایعات بدن باشد: دارو در جایی از بدن دچار انباشتگی شده است.

Compounds with different V_D for a 70 kg man

Drug	V_D	Comments
<u>Warfarin</u>	8 L	Reflects a high degree of plasma protein binding.
<u>Theophylline, Ethanol</u>	30 L	Represents distribution in total body water.
<u>Chloroquine</u>	15000 L	Shows highly <u>lipophilic</u> molecules which sequester into total <u>body fat</u> .



Biotransformation=Metabolism

- مرحله اول: اکسیده شدن، احیا شدن، هیدرولیز، آلکیلاسیون، دهاالوژنه شدن و...
- مرحله دوم : کونژوکه شدن : ترکیب با اسید سولفوریک و یا گلوکورونیک.

- آنزیم های میکروزومال کبدی

۱- واکنش های **هیدروکسیله شدن** توسط هیدروکسیلازها؛ NADPH کمک کننده است: سولفونامیدها و باربیتورات ها

۲- واکنش های **دهیدروژنه شدن** : الکل اتیلیک توسط اتانول دهیدروژناز به استالدئید تبدیل خواهد شد.

- **احیاء**: آنزیم های ردوکتاز دخیل هستند. مانند: تبدیل هیدرات کلرال به تری کلرواتانول

- **الکیله شدن**: انتقال گروههای الکیل(متیل یا اتیل): آدرنالین، نورآدرنالین و هیستامین

- دهالوژنه شدن: حشره کش های خاص (DDT)، هیوسین

- هیدرولیز شدن: پروکائین و استرهای مختلف کولین

- مرحله دوم متابولیسم:

- کونژوکه شدن: ۱- گلوکوروئیداسیون: ترکیب با اسید گلوکورونیک: مواد استروئیدی ویتامین E ، سولفونامید ها، سالیسیلات ها

- ۲- سولفوراسیون: ترکیب با اسید سولفوریک: فنل، سولفونامید ها، سالیسیلات ها

- استیلاسیون: سولفونیلامید، سروتونین

-
- دو هدف اصلی متابولیسم: ۱- خرد کردن مواد و داروها
۲- محلول در آب کردن داروها

❖ در اصل واکنش های متابولیسم، دارو را به شکلی که آسانتر دفع شود، تبدیل می نماید.

- سمیت زدایی یا برداشتن سمیت Detoxification
- بی اثر کردن دارو Inactivation



مالاتیون: پستانداران

حشرات (مالاکسون)

کورتون ها: کورتیزون ← کورتیزول

هیدرات کلرال ← تری کلرو اتانول

دفع

- داروهای اسیدی در ادرار قلیایی: یونیزه : دفع
 - داروهای قلیایی در ادرار اسیدی: یونیزه : دفع
-

• اگر فردی با داروی اسیدی مسموم شود، برای درمان ادرار را قلیایی می کنیم و برعکس.

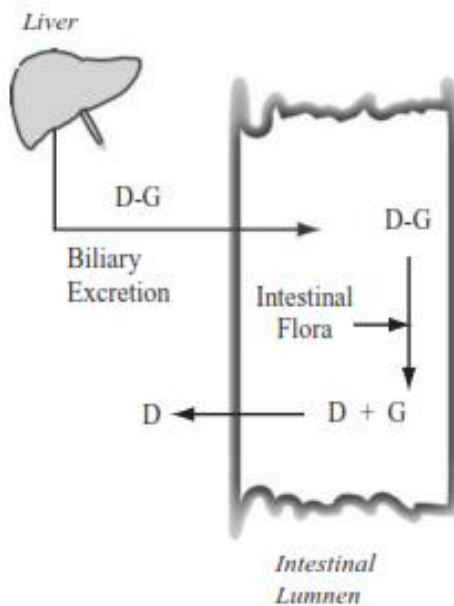
- برای اسیدی کردن ادرار: کلرید آمونیوم، اسیداسکوربیک یا ویتامین C
- برای قلیایی کردن ادرار: بی کربنات سدیم

-
- نکته دارویی: اسیدی یا قلیایی کننده های ادرار می توانند جهت به دام انداختن یون یا تسریع دفع داروها یا سموم مورد استفاده قرار گیرند.

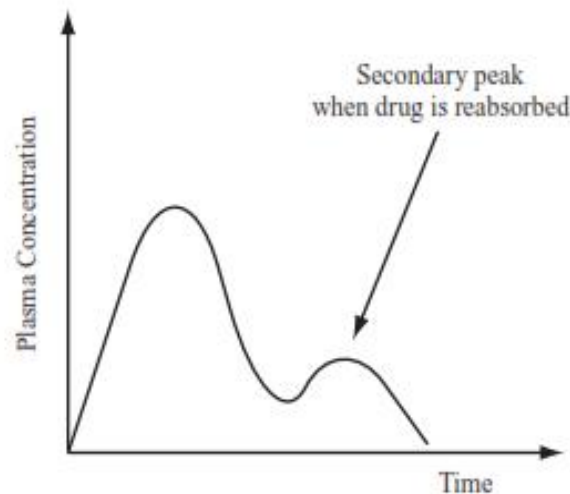
چرخه روده ای - کبدی: Entero hepatic circulation

مانند تتراسیکلین ها و اریترومايسين

غلظت پلاسمایی دارو



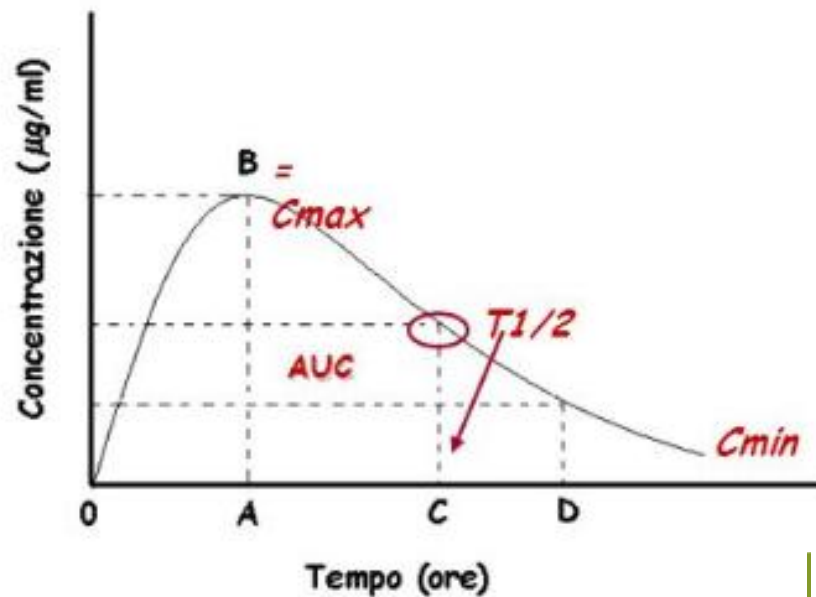
(a)



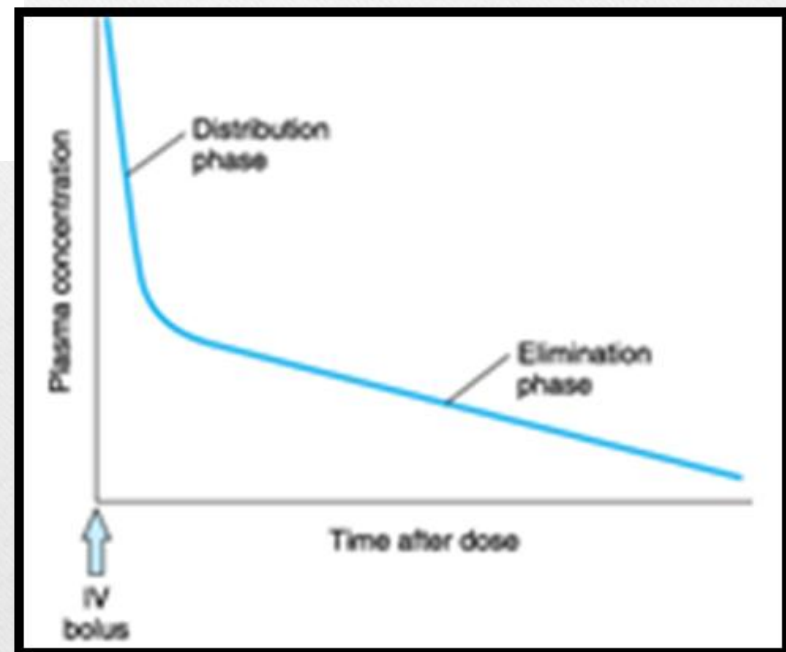
(b)

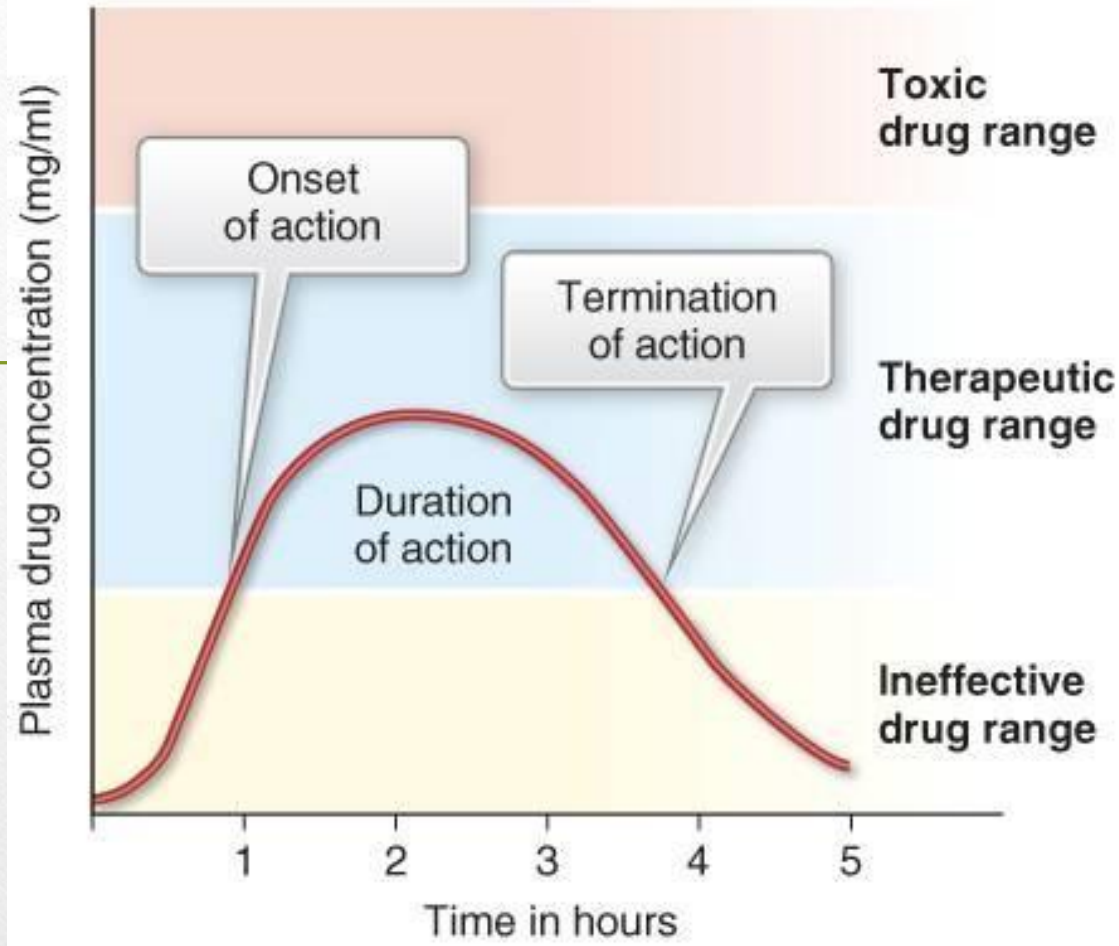
• نکته دارویی:

• نیمه عمر یک دارو، بیانگر چگونگی سرعت دفع آن از بدن است.



$$T_{1/2} = 0.693 \times \frac{V_d}{Cl}$$

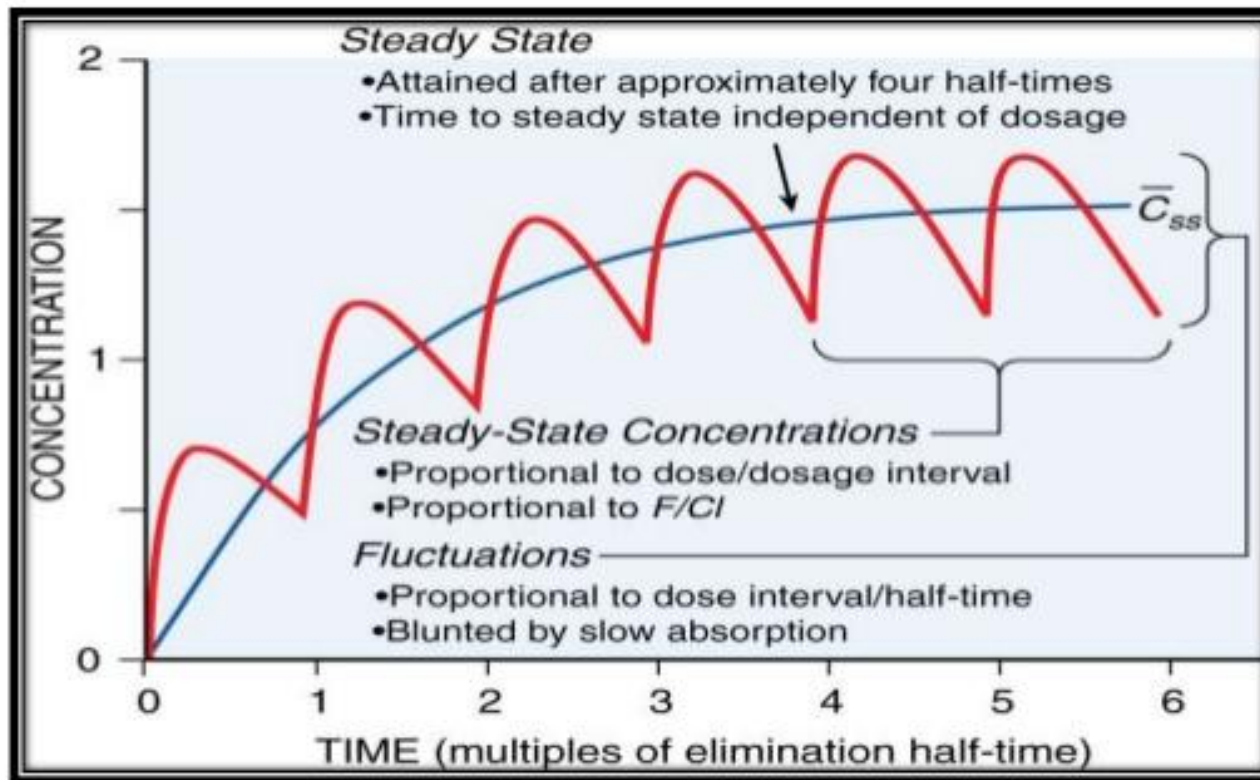




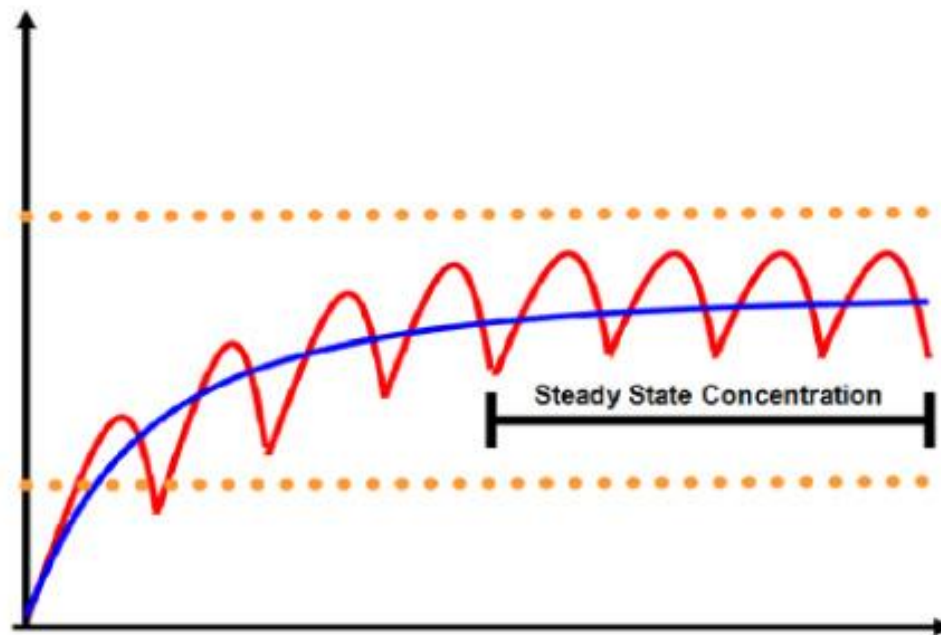
Single dose

(contd.)

- After a single dose, about 97% of the drug gets eliminated after 4-5 half-lives ($t_{1/2}$) interval.
- **Steady state Concentration:**



Concentration



Steady State Concentration

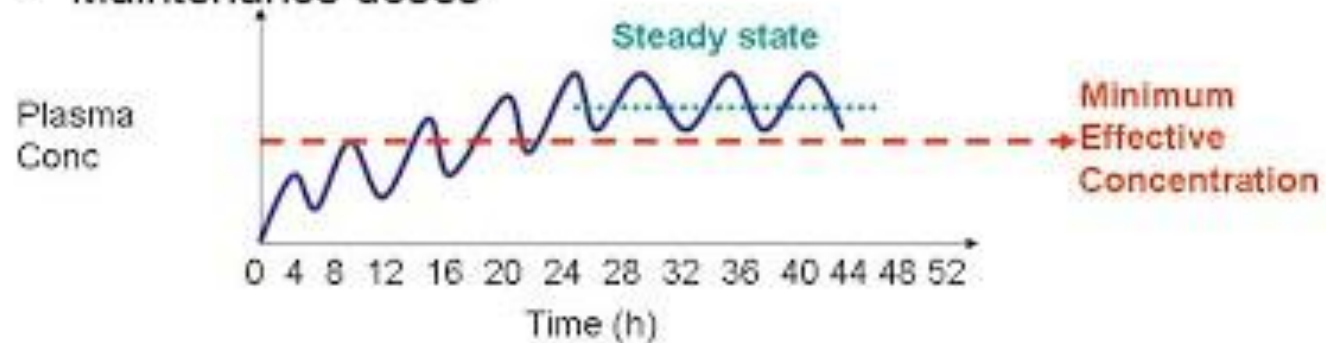
toxic range

therapeutic range

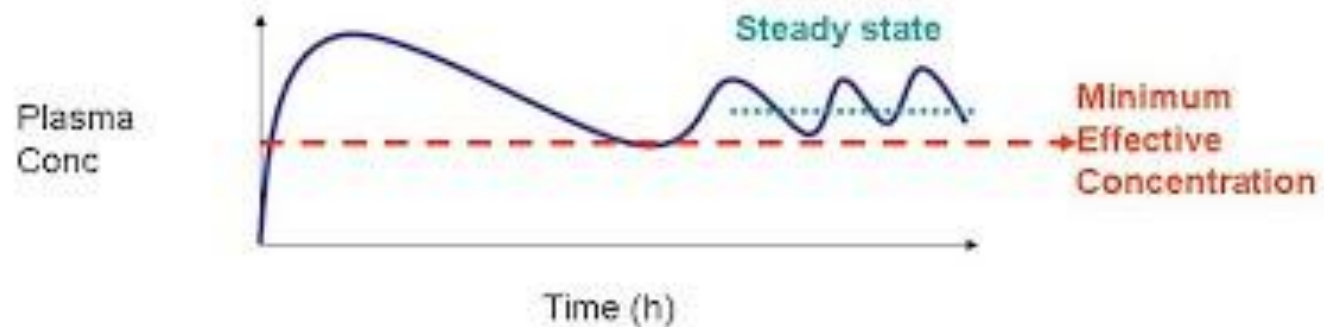
subtherapeutic range

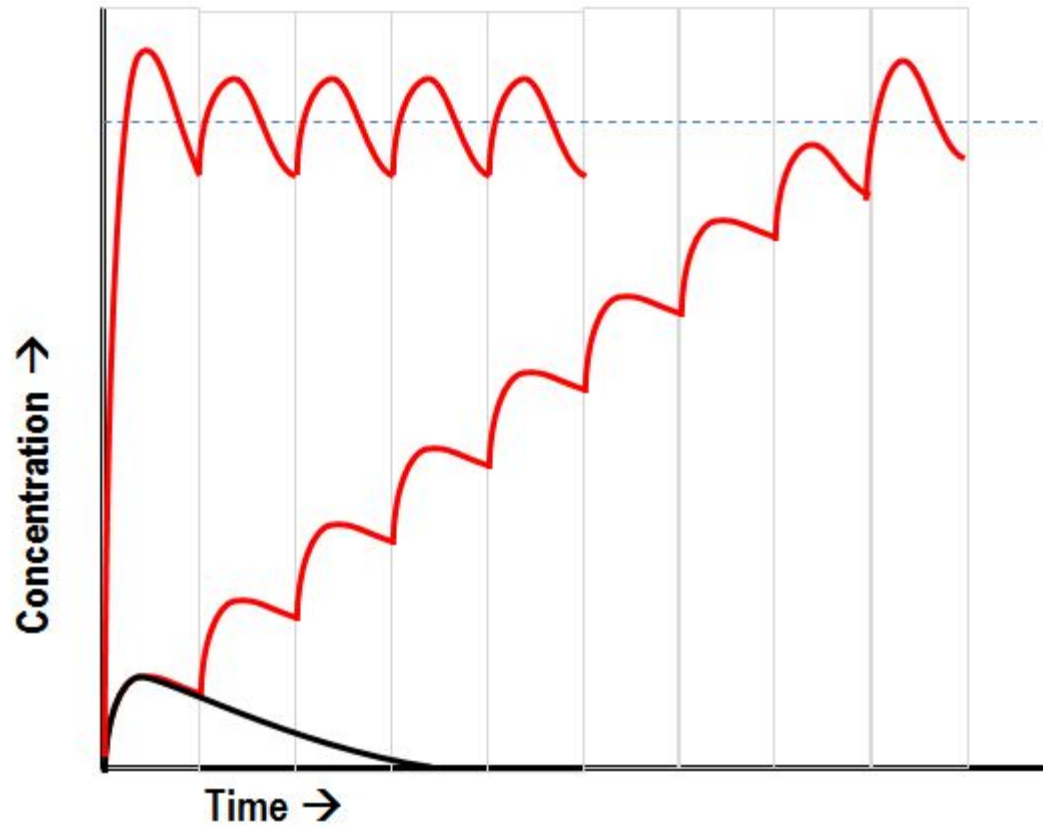
Multiples of elimination half time

- Maintenance doses



- Loading dose and Maintenance doses





Effective concentration

Cumulation

- دفع آهسته ، متابولیسم کند
- بروز مسمومیت
- تنظیم مقدار نگهدارنده دارو
- مانند آمینوگلیکوزیدها

Tolerance

- گاهی برای ایجاد اثر فارماکولوژیک یا درمانی مشابه نیاز به مقادیر اضافی دارو
- مانند فنوباربیتال (لومینال®): ۲،۵،۱۰
- بدن به دارو عادت کرده یا تحمل یافته!!
- ساده و یا متقاطع
- اکتسابی و یا مادرزادی

Idiosyncrasy

• پاسخ یک موجود زنده نسبت به دز منفرد دارو، اثر غیر منتظره یا سویی ایجاد نماید.



Enzyme induction

- تجویز مکرر
- فعالیت آنزیم های اکسیدکننده مربوط به میکروزوم های کبد
- کاهش اثر داروها

وقتی نمی توانید پاسخ

مناسبی پیدا کنید،

سکوت

گزینه ای طلایی است.