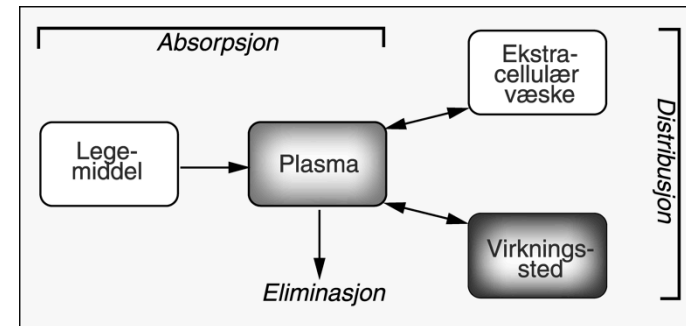


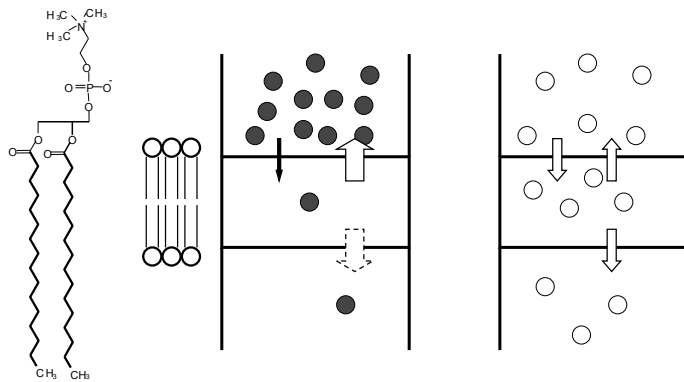
Generell farmakologi: farmakokinetikk

Ueland, P.M

Absorpsjon, distribusjon (fordeling) og eliminasjon



Lipidløselighet er viktig for absorpsjonshastighet og distribusjon



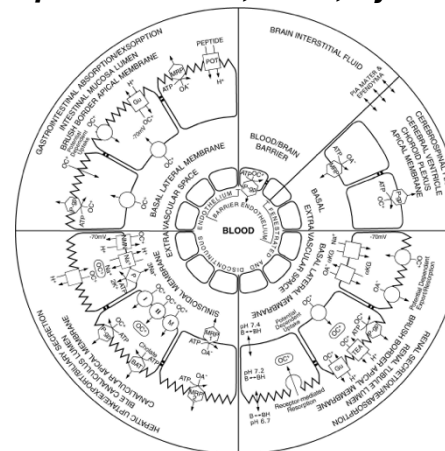
Absorpsjon

- **Definisjon: Transport fra administrasjonsstedet til sirkulasjonen**

Absorpsjon

- Passiv diffusjon
- Fasilitert diffusjon
- Aktiv transport
- Filtrasjon
- Pinocytose

Transportere i tarm, lever, nyrer og CNS



Transportere i tarm og lever

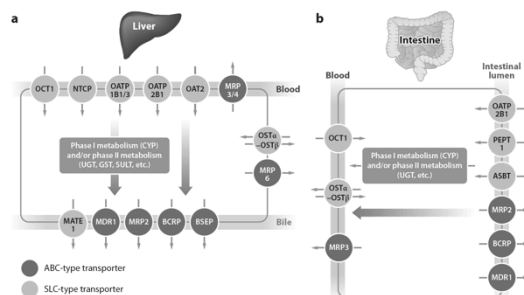
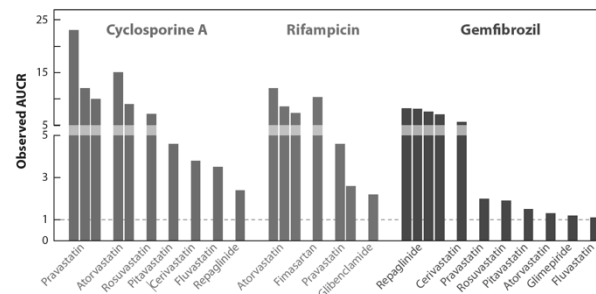


Figure 1
Transporters expressed in (a) the human liver and (b) the intestine (see also Reference 2). Dark blue and light blue circles represent ABC- and SLC-type transporters, respectively. Abbreviations: ABC, ATP-binding cassette; ASBT, apical sodium-dependent bile acid transporter; BCRP, breast cancer resistance protein; BSEP, bile salt export pump; CYP, cytochrome P450; GST, glutathione S-transferase; MATE, multidrug and toxin extrusion; MDR, multidrug resistance; MRP, multidrug resistance-associated protein; NTCP, Na⁺-taurocholate cotransporting polypeptide; OATP, organic anion transporting polypeptide; OCT, organic cation transporter; OST, organic solute transporter; PEPT, peptide transporter; SLC, solute carrier; SULT, sulfotransferase; UGT, UDP-glucosyltransferase.

Fra Yoshida (2013) Annu. Rev. Phjarmacol. Toxicol. 53: 581

Transportere og legemiddelinteraksjoner



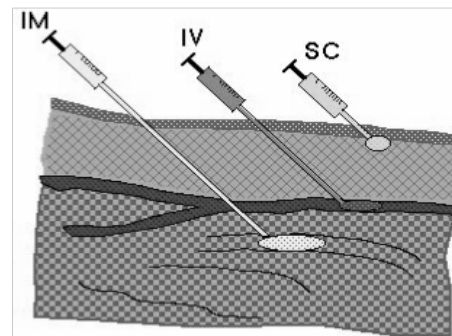
Changes in the plasma AUCs of statins, sartans, and antidiabetic drugs after their coadministration with cyclosporine A, rifampicin, or gemfibrozil. Although the inhibition of OATP transporters is thought to be the major mechanism, the inhibition of other transporters (e.g., P-gp, BCRP, and MRP2 in the liver and intestine and OAT3 in the kidney) or metabolic enzymes (e.g., CYP2C8, CYP2C9, and CYP3A4) should also be considered in quantitatively analyzing these drug-drug interactions (DDIs). In particular, DDIs between gemfibrozil and repaglinide/cerivastatin involve the mechanism-based inhibition of CYP2C8 by gemfibrozil glucuronide, which is recognized as a major cause of these DDIs. Abbreviation: AUCR, area under the concentration-time curve ratio

Fra Yoshida (2013) Annu. Rev. Phjarmacol. Toxicol. 53: 581

Absorpsjon

- **Fra parenterale depoter**
 - Intramuskulær (im)
 - Rectal
 - Pulmonal
 - Percutan
 - Subcutan
- **Fra mage-tarmtractus**

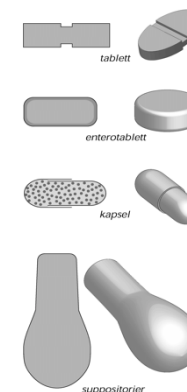
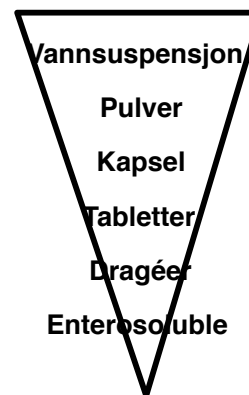
Parenterale administrasjonsveger



Faktorer som påvirker absorpsjon

- Biofarmasøytiske faktorer
 - Kompresjon av tablett
 - Coating og matriks
 - Fortynningsmiddel, tilsetning
- Interaksjoner
 - Mat, legemidler, bakterier
- Fysiologiske faktorer
 - Hastigheten for ventrikkeltømming bestemmer initial forsinkelse
 - Intestinal motilitet bestemmer graden av absorposjon

"Absorberbarhet"



Mekanismer for absorpsjon etter peroral administrasjon

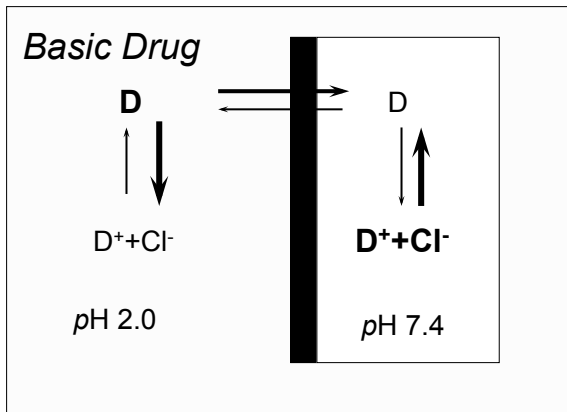
- Passive, ikke-jonisk diffusjon
 - Primær mekanisme for de fleste legemidler
- Spesialiserte transportsystemer
 - Aminosyre-transporter (L-DOPA, alfa-metyldopa, gabapentin)
 - Organiske anion transporter (ACE-hemmere, acyclovir)
 - Oligopeptidtransporter (Beta-laktamer)
 - Monokarboksylyrer transporter (Salicylsyre, valproat)
 - Organisk kation transporter (Pravasatin)

Henderson - Hasselbach ligning

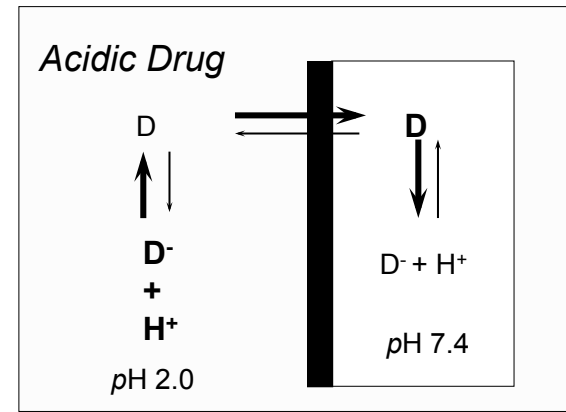
$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]}$$

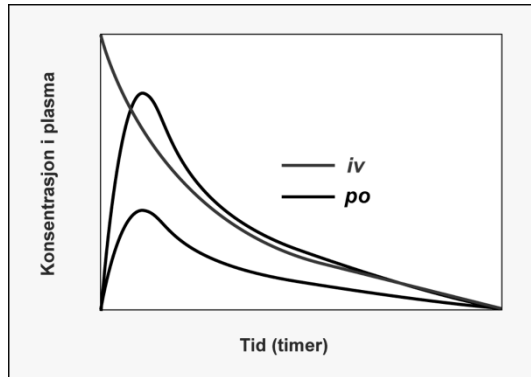
Absorpsjon av basisk legemiddel fra ventrikkelen



Absorpsjon av surt legemiddel fra ventrikkelen

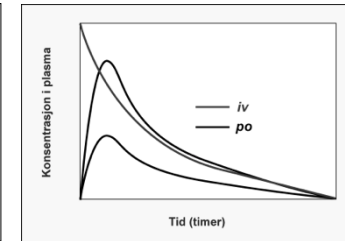


Biologisk tilgjengelighet (Bioavailability)

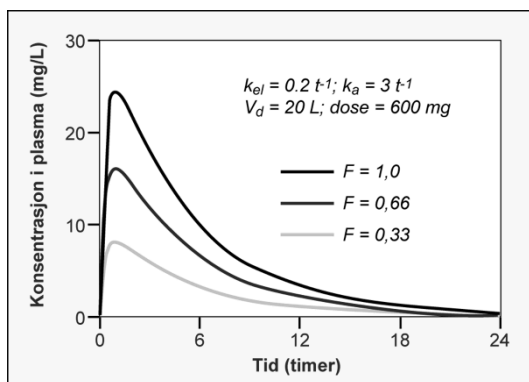


Biologisk tilgjengelighet (F)

$$F = \frac{AUC_{po}}{AUC_{iv}}$$



Økende biologisk tilgjengelighet

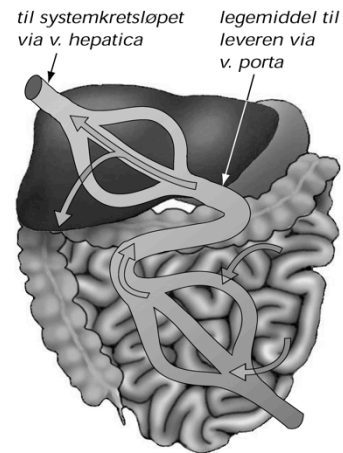


"First pass effect (FPE)"

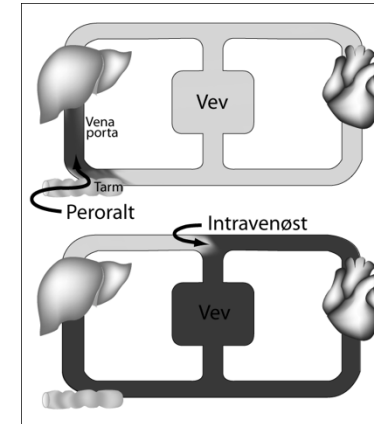
- **Definisjon:** Inaktivering mellom administrasjonssted og sted for konsentrasjonsbestemmelse
- **Ved peroral administrasjon:** Inaktivering i lever (men også i tarmvegg)
- **Høy FPE gir låg F**

"First pass effect (FPE)"

Simonsen, Aarbakke og Lysaa:
Illustrert Farmakologi



Første passasje effekt



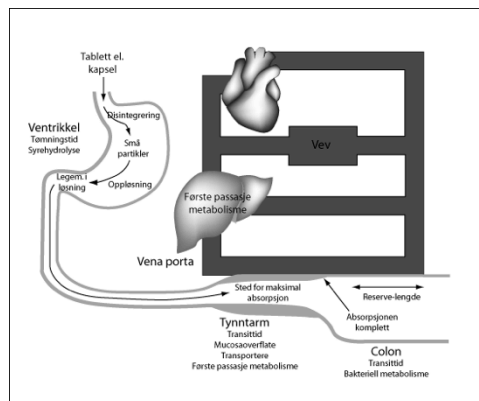
Konsekvenser av stor FPE

- Låg og ofte variabel F
- Ved høy FPE kan alt legemiddel inaktiveres og er uvirksomt
- Stor interindividuell variasjon i F, vanskelig å dosere
- Liten doseøkning kan gi stor økning i plasmanivået

Årsaker til låg biologisk tilgjengelighet

- Ufullstendig absorpsjon
- Stor første passasje effekt

Faktorer som påvirker hastighet og grad av absorpsjon

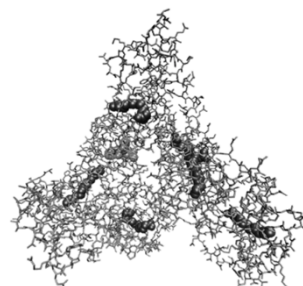


Plasma bindingsproteiner

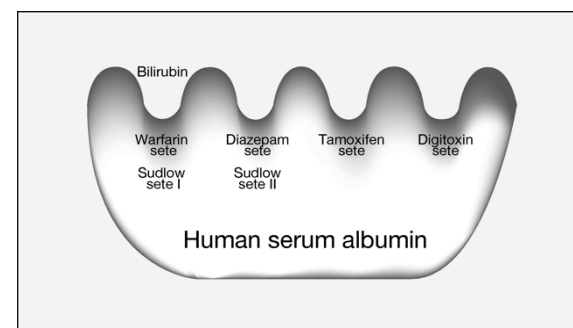
- Albumin
- Alfa-glykoprotein (AGF)
- Lipoproteiner
- Globuliner
- Erythrocytter

Albumin

- Monomer
- Molekylvekt, 66.400 daltons; 585 aminosyrer
- Konsentrasjon: 35-50 g/L (500-750 μ M); 60 % av total serum protein
- Lokalisasjon: 40 % i plasma, 60 % ekstravasalt
- Fysiologisk rolle: transporter FFA og andre endogene forbindelser



Multiple bindingssteder



Binding av legemidler til albumin

- De fleste legemidler bindes til albumin
- Bindingen solubilisierer, fører til mer homogen distribusjon, motvirker metabolisme og øker halveringstiden
- Binder anioner, sure legemidler
 - NSAIDs, diuretika, perorale antidiabetika, barbiturater
- To seter av særlig betydning for legemiddelbinding:
 - Sete I (warfarin setet): binder heterosykliske forbindelser og negativt ladete forbindelser
 - Sete II (indol-benzodiazepin-setet): binder små aromatiske karboksylsyrer

Alfa-1 surt glykoprotein (Orosomucoid)

- Molekylvekt, 40000 daltons
- Konsentrasjon: 0,4-1,0 g/L (9-22 μ M)
- Binder legemidler som er kationer (basiske og nøytrale)
 - Antidepressiva, betablokkere, calciumantagonister, lidokain, kinidin
- Binder legemidler enkeltvis, med lav kapasitet og høy affinitet
- Akutfase reaktant
 - Sykdom, stress, traume, inflammasjon
 - Konsentrasjonen kan øke 3 ganger (opp til 3 g/L)

Resultater av høy proteinbinding

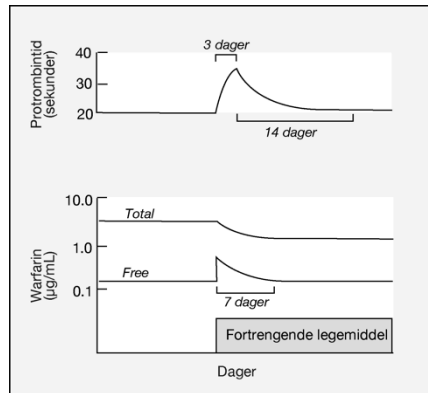
- **Kun fri fraksjon er aktiv: depoteffekt**
- **Påvirker distribusjon**
- **Motvirker eliminasjon og metabolisme**

Fortrengning (Displacement)

- **Fortrengning ved låg Vd (<0.15L/kg)**
 - Fri fraksjon øker
 - Økt eliminasjon
 - Total plasmakonsentrasjonen avtar, Vd øker litt
 - Økt farmakologisk effekt
- **Fortrengning ved høg Vd (>0.15L/kg)**
 - Liten forandring i fri fraksjon
 - Total plasmakonsentrasjonen avtar, Vd øker
 - Ingen/få farmakologiske konsekvenser
 - Forandring i relasjonen konsentrasjon-effekt

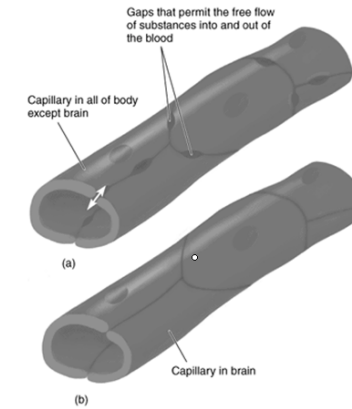
(Distribusjonsvolum= $Vd=D/C_p,t=0$)

Displacement av warfarin



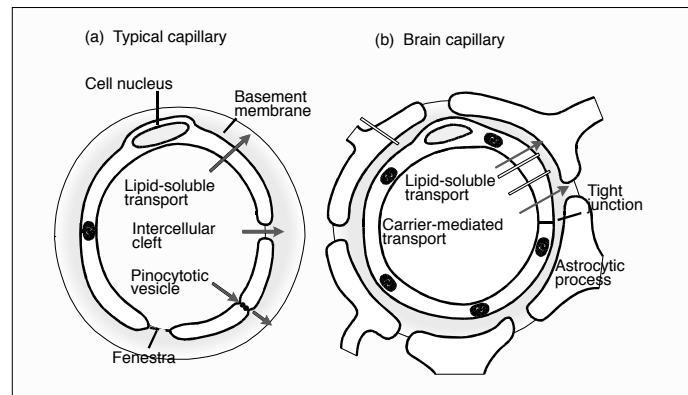
Blod-hjerne barriere (BBB)

- Dannes av endotelet i hjernen
- Ekskluderer fra CNS:
 - neste alle større molekyler (MW > 500 DA)
 - ca 98 % av legemidler som er små molekyler
- Er det største hinder for utvikling av legemidler med effekt på/i CNS



Fra Partridge, NeuroRx. 2:3-14, 2005

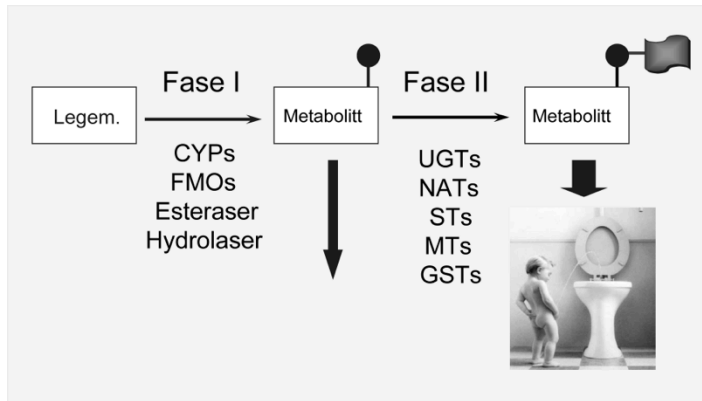
Blod-hjerne barriere (BBB)



Metabolisme

- **Konsekvens:** Metabolitter ofte mer vannløselige og har ofte mindre/ingen farmakologisk/toksisk effekt
- **Fase I:**
 - Oksydasjon
 - Reduksjon
 - Hydrolyse
- **Fase II- konjugering**
 - Glukuronidering
 - Acetylering
 - Glycin-konjugering
 - Sulfatering

Metabolisme



Eksempler på fase I reaksjoner

Monoxygenase Activity (Oxidation)

- Aromatic Oxidation**
R-C6H5 >> R-C6H4(OH)
- Aliphatic Oxidation**
R-CH3 >> R-CH2OH
- Epoxydation**
R-CH=CH2 >> R-CH(O)-CH2
- Dealkylation**
R-N-CH3 >> R-NH + HCHO
- Oxidative Deamination**
R-CH(NH2)-CH3 >> R-C(=O)-CH3 + NH3
- N-Hydroxylation**
R-NH2 >> R-NHOH
- N-Oxidative**
R2N >> R2N-O
- S-Oxidative**
R2S >> R2S-O
- Desulfuration**
R2C-S >> R2C=O

Oxidase Activity

- Aromatic Hydroxylation**
C6H6 >> C6H5(OH)
- Ethanol Oxidation**
CH3CH2OH >> CH3CHO + H2O
- Catechol Oxidation**
C6H4(OH)2 >> C6H4(O)=O + H2O

Reductase Activity (Reduction)

- Azo Reduction**
R-N=N-R >> R-NH2 + R-NH2
- Nitro Reduction**
R-NO2 >> R-NH2
- Reductive dehalogenation**
CCl4 >> CHCl3 + HCl

Peroxygenase Activity

- Toluene Hydroxylation**
C6H5-CH3 >> C6H5-CH2OH

Kofaktorer for fase II reaksjoner

<h3>Glucuronidation</h3> <p>Uridine 5'-diphospho-D-glucuronic acid (UDPGA)</p>	<h3>Sulfation</h3> <p>3'-Phosphoadenosine 5'-phosphosulfate (PAPS)</p>
<h3>Acetylation</h3> <p>Acetyl coenzyme A</p>	<h3>Methylation</h3> <p>S-Adenosylmethionine</p>
<h3>Glutathione conjugation</h3> <p>Glutathione</p>	<h3>Amino Acid Conjugation</h3>

Eksempler på fase I (ikke P450) og fase II enzymer

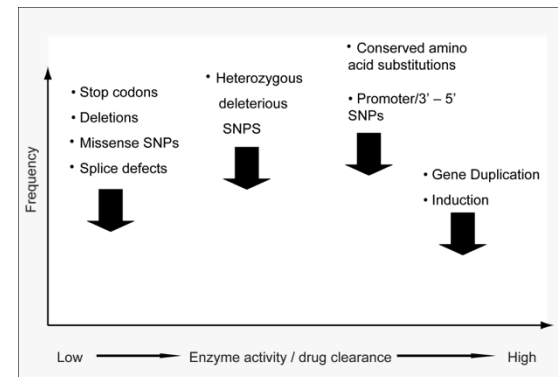
Fase I		
Enzym	Kofaktorer	Reaksjon
Flavin monooxygenase (FMO)	NADPH, O ₂	N (or S)-oksidering
Monoamin oxidase (MAO)	O ₂	Oksidativ deaminering
Semicarbazid sensitiv amin Oxidase (SSAO)	O ₂	Oksidativ deaminering
Alkohol dehydrogenase	NAD ⁺	Alkohol oksidering
Aldehyd dehydrogenase	NAD(P) ⁺	Aldehyd oksidering
Aldehyd oxidase	O ₂	Aldehyd oksidering
Xanthin oxidase	NAD ⁺ /O ₂	C-Oksidering

Fase II	
Enzym	Reaksjon
Glutathion S-transferase (GST)	Konjugering
Sulfotransferaser (ST)	Konjugering
N-Acetyltransferaser (NAT)	Konjugering
UDP-glycosyltransferaser (UGPT)	Konjugering
Forskjellige metyltransferaser	Konjugering

Forandring i metabolismen

- Alder
- Kjønn
- Genetikk (CYP2D6)
- Induksjon og inhibisjon

Mulige fenotyper og genotyper av farmakologisk betydning



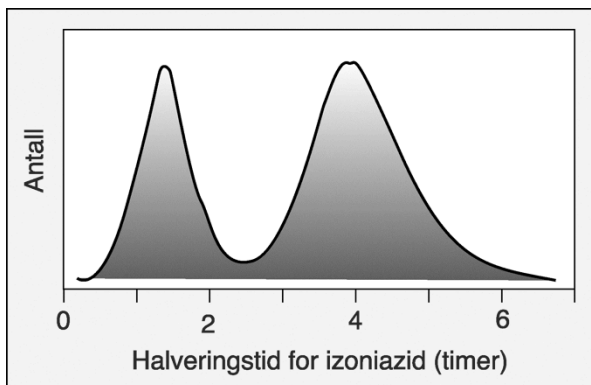
Farmakogenetikk

System	Marker	Enzym	Legemiddel	Hyppighet (%)	
				Kaukasiere	Asiater
Acetylering	Isoniazid	NAT2	Noen sulfonamider	50-70	10-15
	Kaffein		Hydralazin		
			Dapson		
			Prokainamid		
Oksidering	Debrisoquin	CYP2D6	Antidepressiva	5-10	1
	Sparteïn		Antipsykotika		
	Desipramin		β-blokkere		
			Antiarytmika		
	Mefenytolin	CYP2C19	Klomipramin	3	15-25
	Omeprazol		Imipramin		
			Citalopram		
			Omeprazol		
			Proguanil		

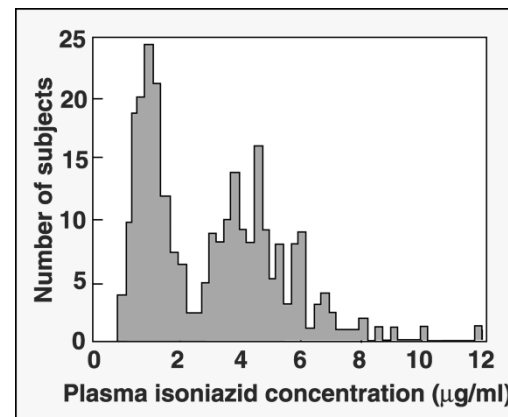
Legemidler metabolisert ved acetylering

- Sene acetylators (SA) er homozygote for et autosomal recessivt gen, en NAT2 allele
- Hurtige acetylators (FA) er heterozygote
- Etnisk variabilitet: 55 % av europeere SA

Farmakogenetikk: Isoniazid



Acetylator fenotyping



Modifisert fra Evans (1960) BMJ 2:485

Bivirkninger og acetyleringsfenotype

Legemiddelbivirkninger og acetyleringsfenotype		
Legemiddel	Fenotype	Bivirkning, økt forekomst
Isoniazid	SA	Perifer neuropati LED Interaksjon med fenytoin Hepatitt ved samtidig rifampicin
Hydralazin	SA	LED, spesielt ved høye doser Andre bivirkninger
Prokainamid	SA	LED
Sulfasalazin	SA	Mild hemolyse
Dapson	SA	Hematologiske bivirkninger

Cytocrom P450, nomenklatur

- CYP2D6
- CYP = cytocrom P450
- 2 = genetisk familie
- D = genetisk subfamilie
- 6 = det spesifikke gen

Humane CYP'er involvert i legemiddelmetabolismen

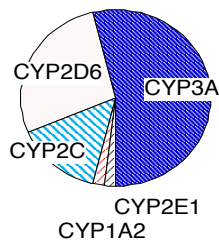
- Tre familier av CYP'er metaboliserer legemidler (CYP1, CYP2 og CYP3)
- Av 57 gener, er minst 15 CYP'er involvert i legemiddelmetabolismen
- Den interindividuelle forskjell i ekspresjon og katalytisk aktivitet av CYP'ene forårsaker de store variasjoner man observerer for metabolsk clearance av legemidler

Faktorer som påvirker aktiviteten og nivået av CYP enzymene

- Ernæring: 1A1;1A2;2E1; 3A3; 3A4,5
- Røking: 1A1;1A2
- Alkohol: 2E1
- Legemidler: 1A1,1A2; 2A6; 2B6; 2C; 2D6; 3A3, 3A4,5
- Miljø: 1A1,1A2; 2A6; 1B; 2E1; 3A3, 3A4,5
- Genetiske Polymorfism: 1A; 2A6; 2C9,19; 2D6; 2E1

Rødt undikerer enzymer som er viktige for legemiddelmetabolismen

Cytocrom P450 (CYP): Substrater og induktorer



CYP	Substrat	Induktor	Markør
1A2	Paracetamol Teofyllin	Røking grill	Kaffein
2C9	Barbiturater Fenytoin Warfarin	Barbiturater Rifampicin	
2C19	Diazepam Propranolol	Ingen	Ingen
2D6	Amityptilin Desipramin Fluoxetin	Ingen	Debrisoquin
2E1	Paracetamol Etanol	Ingen	Ingen
3A4	Paracetamol Cyclosporin A Erytromycin Nifedipin	Barbiturater Makrolider Rifampicin	Erytromycin

Farmakogenetikk: Cytocrom P450

- Polymorfismene fører til redusert enzymaktivitet og gir "Poor Metabolizers".
- De klinisk viktigste P450 polymorfismer er CYP2D6, CYP2C9 og CYP3A4.
- CYP gen duplikater (2-18 kopier) fører til økt enzymaktivitet og gir "Fast Metabolizers".
- Best studert for CYP2D6.

CYP gen duplikater

- Stor etnisk ulikhet; trolig oppstått (2000-5000 år siden) i regioner med sult.

- Økt enzymaktivitet, "Fast Metabolizers"

- Resulterer i tap av effekt (nortriptylin, dose økes fra 50 til 500 mg).

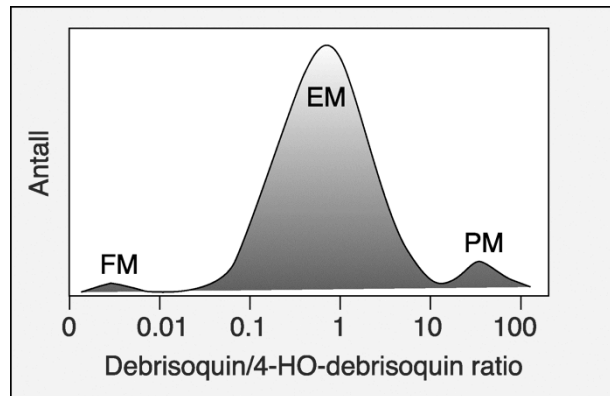


Fra Ingelman-Sundberg, 2001

CYP2D6 farmakogenetikk

- CYP2D6 aktiviteten viser bimodal distribusjon hos kaukasiere
- 5 – 10 % av kaukasiere, 0,7- 1,1 % av kineserne og 0 -8 % av vestafrikanerne har låg CYP2D6 aktivitet
- PMs har økt risiko for konsentrasjonsavhengig bivirkninger
- Virkningen av noen legemidler kan utebli (Kodein)

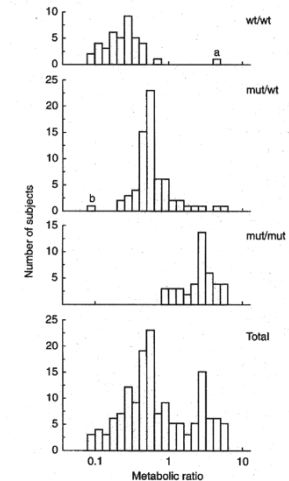
Farmakogenetikk: "Poor" (PM) og "extensive (EM) metabolizers"



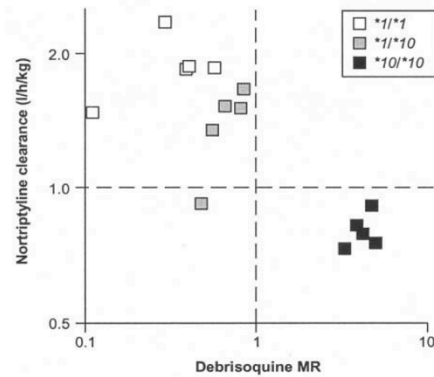
CYP2D6 genotyping og metabolisme

Fordeling av metabolisk ratio for debrisoquin (legemiddel/4-hydroksy-metabolitt) i tre genetiske varianter av CYP2D6 i 152 koreanere. wt = CYP2D6*1 (or *2) and mut = CYP2D6*10.

Fra Roh et al.

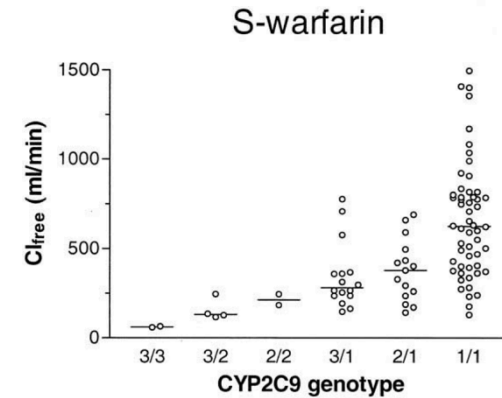


CYP2D6 genotype og nortriptylin omsetning



Fra Morrison, 2004

CYP2C9 genotype og warfarin



Fra Scordo, 2002

Kliniske konsekvenser av hyppige cytochrom P450 polymorfismer

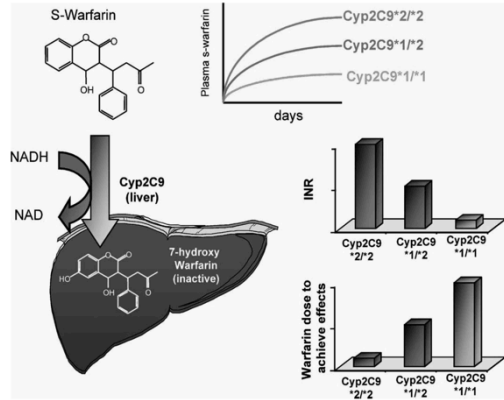
Gen	Geneffekt	Legemiddel	Konsekvens
CYP2A6	Gen delesjon	Nikotin	Avhengighet
CYP2C9	Gen inaktivering (PM)	Warfarin	Blødning
CYP2C19	Gen inaktivering (PM)	Omeprazol	Økt pH i ventrikkel; økt effekt
		Diazepam	Økt sedasjon
CYP2D6	Gen inaktivering (PM)	Antiarytmika	Toksiske effekt
		Kodein	Ingen effekt
		TCA	Toksiske effekt
		Perhexilin	Neuropati
	Gen duplisering (FM)	Kodein	Toksisitet
		Nortriptylin	Ingen effekt

AmpliChip CYP450 Test (Roche)

- Godkjent av FDA i januar 2005
- Genotyper CYP2D6 og CYP2C19
- Ca 25 % av alle legemidler, inklusive antidepressiva og antipsykotika, er substrater for CYP2D6 og CYP2C19
- Testens primære brukergruppe er psykiatere

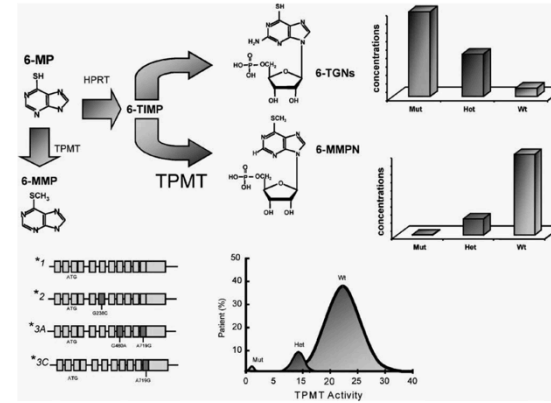


CYP2C9 og warfarin-terapi



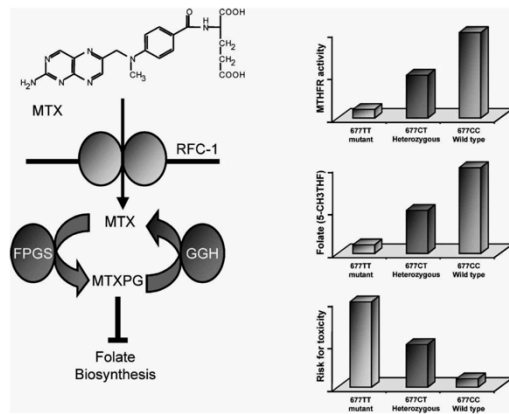
Fra Dervieux et al (2005) Mutation Research 573: 180-4

Tiopurinmetyltransferase (TPMT) og tiopurin-terapi



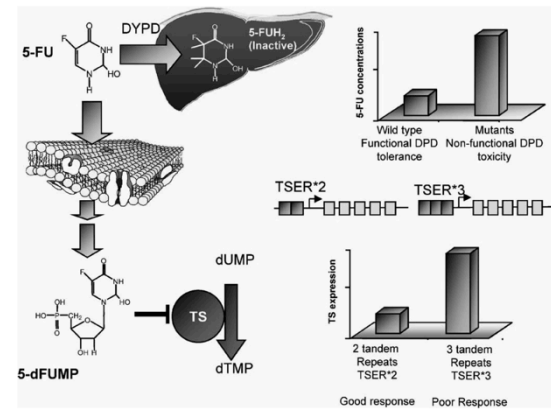
Fra Dervieux et al (2005) Mutation Research 573: 180-4

MTHFR og metotrexat-terapi



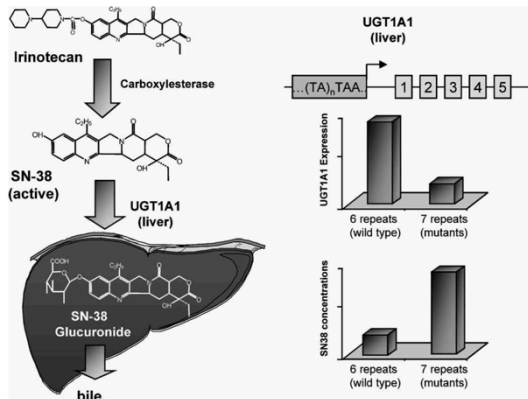
Fra Dervieux et al (2005) Mutation Research 573: 180-4

Dihydropyrimidindehydrogenase (DYPD) og 5-FU-terapi



Fra Dervieux et al (2005) Mutation Research 573: 180-4

UDP-glucuronosyltransferase (UGT1A1) og irinotecan-terapi



Fra Dervieux et al (2005) Mutation Research 573: 180-4

Når er genetisk defekt metabolisme av klinisk relevans ?

- Den angjeldende metabolisme er kvantitativt viktig
- Legemiddelet har liten terapeutisk virkningsbredde
- De terapeutiske og toksiske effekter kan bestemmes og titreres
- Legemiddelet er i utstrakt bruk
- De terapeutiske alternativer er begrensete

Induksjon

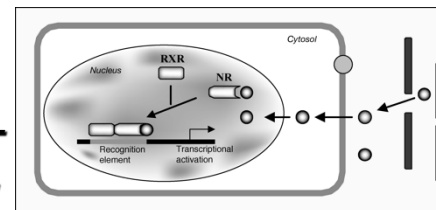
- Definisjon: Økt steady-state konsentrasjon av enzym som følge av et adekvat stimulus som resulterer i økt metabolsk aktivitet.

- For en første-ordens metabolsk prosess som følger Michaelis-Menten kinetikk, blir indre ("intrinsic") clearance:

$$Cl_{int} = \frac{V_{max}}{K_m}$$

- Induksjon øker metabolismen gjennom økt V_{max} (økt enzym mengde).

Mekanismer for induksjon av legemiddel-metabolismen, fase 1



Receptor	CYP induert	Induktor
Arylhydrokarbon (Ah/XRE*)	CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1	Røking, grillmat, omeprazol
Constitutive androstane (CAR)	CYP2B6, CYP2A6, CYP3A	Barbiturater, promethazin
Pregnan X (PXR)	CYP3A4, CYP3A5, (CYP3A43, CYP2A, CYP2Cm CYP2E1)	Rifampicin, karbamazepin, dexametazon, fenylbutazon, fenytoin, sulfadimidin
Peroxisom proliferator-aktivert (PPAR)	CYP4A	Fibrater
TR	CYP reductase	T3
Ukjent	CYP2E1	Etanol, kloralhydrat, isoniazid

*XRE=xenobiotic responsive element; nukleært bindingssete for Ah receptor.

Legemidler som hemmer CYP enzymer

Amfetamin
Cimetidin
Dapson
2,5-Dimetoxy-4-metylamfetamin
Erythromycin
Fenfluramin
Itraconazol
Ketoconazol
Methadon
Metamfetamin
Nortriptylin
Sulfanilamid

Andre forbindelser som hemmer CYP enzymer

- Grapefrukt juice - CYP3A4 inhibitor; variabel effekt; ukjent mediator
- Isosafrol, safrol - CYP1A1, CYP1A2 inhibitor; finnes i øl (root beer), parfyme
- Piperonyl-butoksid & alkohol -CYP1A1, CYP1A2 induktorer, i insektisider

Om grapefrukt juice (GS)

- GJ øker plasma peak konsentrasjonen, men ikke T1/2
- GJ reduserer metabolitt/legemiddel AUC ratio
- GJ reduserer 3A4 og 3A5 i tarm med 60 %; levermetabolismen er lite påvirket (iv farmakokinetikk uforandret)
- GJs effekt varer ca 4 timer, og opphør krever ny enzymsyntese
- Effekten er kumulativ (opp til 5 x Cmax) og meget variabel mellom individer, avhengig av basalnivået av 3A4

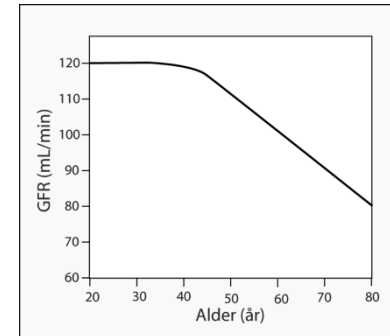
Legemidler hvis metabolism hemmes av cimetidin

Cyp1A2	
Kaffein	Teofyllin
CYP2C9	
Fenytoin	(S)-warfarin
CYP2C19	
Diazepam	
CYP2D6	
Amitriptylin	Nortriptylin
Desipramin	Metoprolol
Imipramin	Propranolol
Flekainid	
CYP2E1	
Kaffein	
CYP3A4	
Alprazolam	Nifedipin
Diazepam	Kinidin
Lidokain	Triazolam
Midazolam	(R)-warfarin
Isoform selektivitet ukjent	
Klondazepoxid	Meperidin
Klormetiazol	Metronidazol
Klonazepam	Nitrazepam

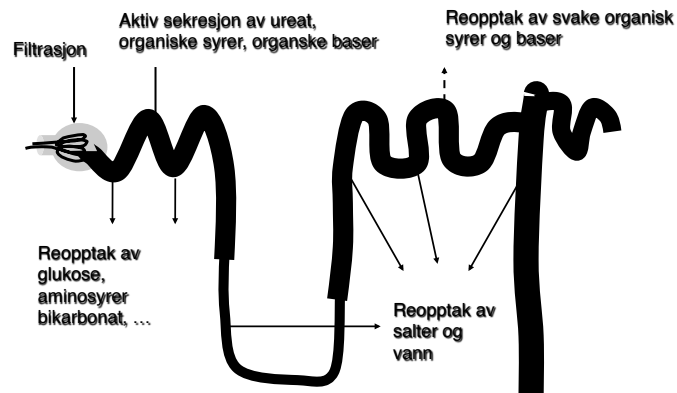
Nyrefunksjon

- Urin "destilleres" fra blod ved forskjellige prosesser:
- Filtrasjon: Nyrene perfunderes med en flow lik ca 1.2 L/min. Ca 10 % av plasmavolumet blir presset gjennom filtreringsmembran som retinerer de fleste makromolekyler, men slipper igjennom små molekyler
- Reabsorpsjon: De fleste små molekyler – glukose, salter, aminosyrer- blir tatt opp igjen vha spesifikke transportere. Vann gjenvinnes ved osmotisk effekt. Noen substanser blir helt eller delvis ekskludert fra reopptak.
- Noen substanser blir aktivt utskilt fra blod til urinen

Nyrefunksjon reduseres med alderen tilsvarende et GFR-fall på 10 mL/min for hvert 10 år over 40 år



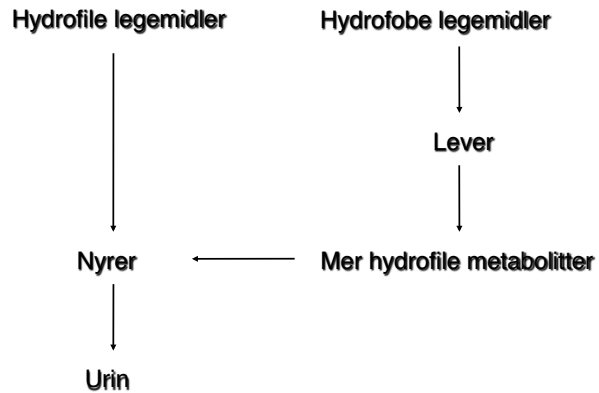
Segmenter av nefronet og deres funksjoner



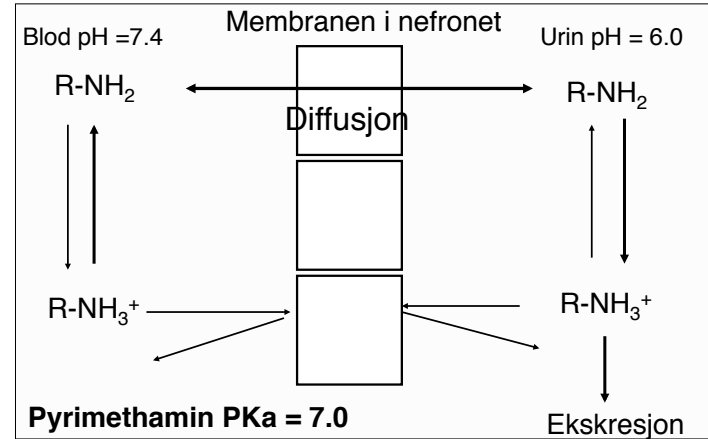
Renal eliminasjon

- Glomerulær filtrering
 - Glomerulær struktur
 - Begrensning på størrelse
 - Protein binding
- Tubulær reabsorpsjon/sekresjon
 - Surgjøring/alkalisering
 - Aktiv transport, kompetitiv/mettbar
 - Organiske syrer/baser
 - Protein binding

Legemiddeleliminasjon gjennom nyrene



Ione-trapping



Movement from blood to urine?

$$\text{Log} \frac{\text{R-NH}_3^+}{\text{R-NH}_2} = 7.0 - 7.4 = -0.4$$

$$\text{Antilog of } -0.4 = 0.4$$

$$\frac{\text{R-NH}_3^+}{\text{R-NH}_2} = \frac{1}{2.5}$$

Result: Yes, moves from blood to urine readily

Movement from urine to blood ?

$$\text{Log} \frac{\text{R-NH}_3^+}{\text{R-NH}_2} = 7.0 - 6.0 = 1.0$$

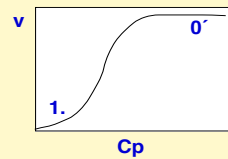
$$\text{Antilog of } 1.0 = 10$$

$$\frac{\text{R-NH}_3^+}{\text{R-NH}_2} = \frac{10}{1}$$

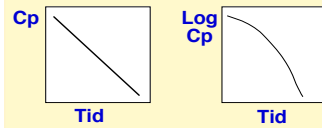
Result : No, stays in urine

Kinetikk

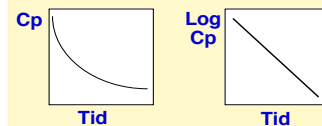
Michaelis-Menten kinetikk



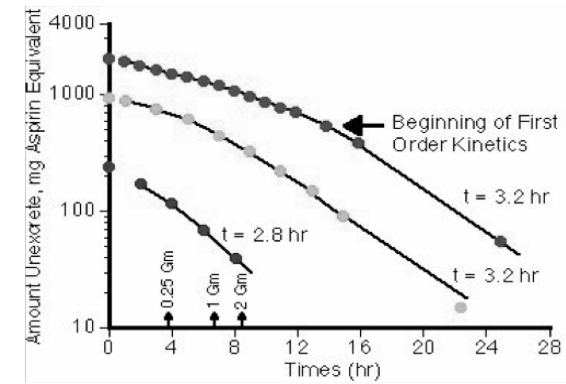
Nulte ordens kinetikk



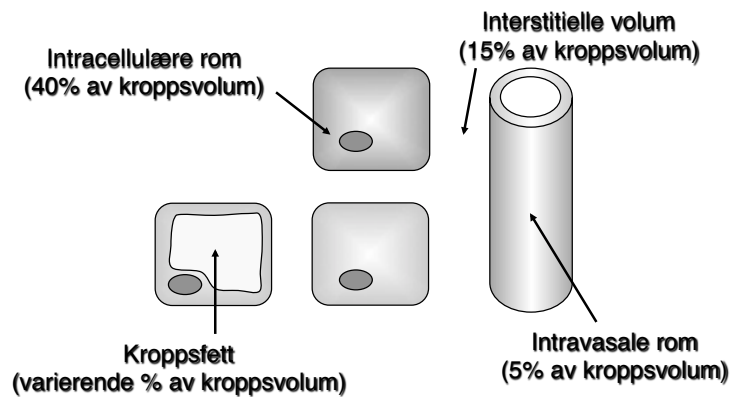
Første ordens kinetikk



Eksempel på doseavhengig kinetikk



Legemiddeldistribusjon og anatomiske kompartments

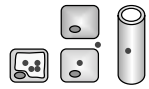


Faktorer som påvirker legemiddeldistribusjonen

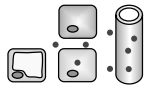
- Legemidler som ikke går gjennom celledmembranen, blir ekskludert fra det intracellulære rom (eks.: Litium)
- Lipofile legemidler opphopes i fettvev
- Legemidler med høy proteinbinding vil bli mer konsentrert i plasma enn i den interstitielle væske

Distribusjonsvolum, V_d

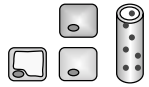
V_d = forhold mellom
mengde legemiddel / konsentrasjonen i plasma



Lipofile legemidler: $V_d >$ totale kroppsvolum



Legemidler avgrenset til det ekstracellulære rom: $V_d <$ totale kroppsvolum

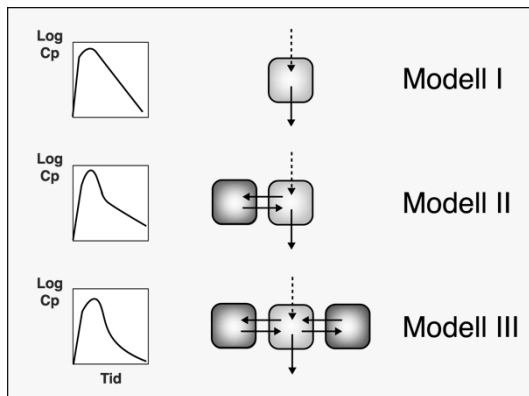


Legemidler avgrenset til det intravasale rom $V_d \ll$ totale kroppsvolum

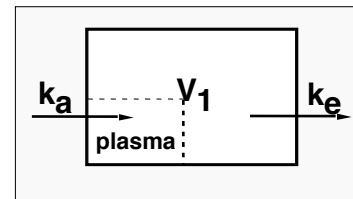
Kroppsvolum hos person 70 kg

- Plasma: 3 L
- Blod volum: 5.5 L
- Ekstracellulært volum: 12 L
- Total kroppsvann: 42 L

Farmakokinetiske modeller



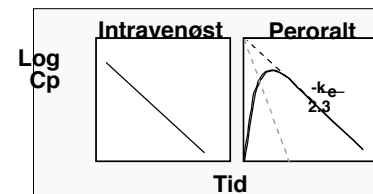
En-kompartmentsmodell



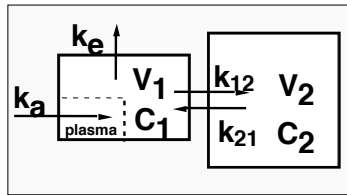
$$t_{1/2} = \frac{0.693}{k_e}$$

$$V_d = \frac{D}{C_0}$$

$$\frac{D}{AUC k_e}$$



To-kompartmentsmodell



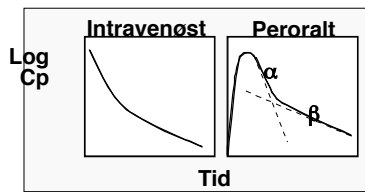
$$t_{1/2}(\alpha) = \frac{0.693}{\alpha}$$

$$t_{1/2}(\beta) = \frac{0.693}{\beta}$$

$$V_1 = \frac{F \cdot D}{C_1}$$

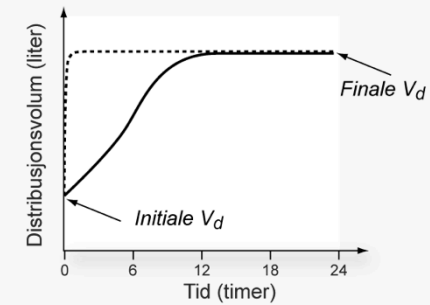
når $t = 0$
og $C_2 = 0$

$$V_d = V_1 + V_2 = \frac{F \cdot D}{\beta \cdot y}$$



En-kompartiment versus to-kompartiment

Ved en-kompartiment ----- nås finale V_d innen minutter
Ved to-kompartiment — nås finale V_d innen registrerbar tid



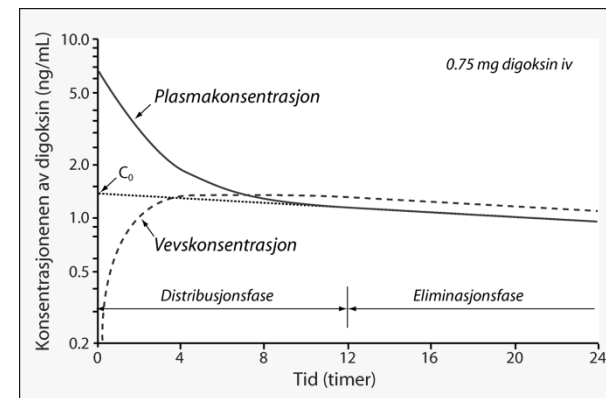
Tre "typer" distribusjonsvolum

$$V_{d(\text{extrap.})} = \text{DOSE} / C_0$$

$$V_{d(\text{area})} = \frac{t_{1/2} \cdot CL}{0.693}$$

$$V_{d(\text{ss})} = V_1 + V_2 + \dots + V_n$$

Distribusjon til vev og eliminasjon



Clearance (Cl): definisjon og relasjoner

$$Cl_{renal} = \frac{k_{er}}{C_p}$$

$$Cl_{hepatic} = \frac{k_{eh}}{C_p}$$

$$Cl_{renal} = \frac{k_{eo}}{C_p}$$

$$Cl_{systemic} = Cl_r + Cl_h + Cl_o$$

Enhet = ml/ min

$$Cl = V_1 \cdot k_e = \beta V_d (\beta = \ln 2/t_{1/2})$$

$$= \frac{0.693}{t_{1/2}} \cdot V_d = \frac{F \cdot D}{y}$$

ER = ekstrasjonsratio

Q = blood flow = 1500 mL/min i lever

$$ER \cdot Q = Cl_{organ} = \frac{Q \cdot C_i - Q \cdot C_o}{C_i}$$

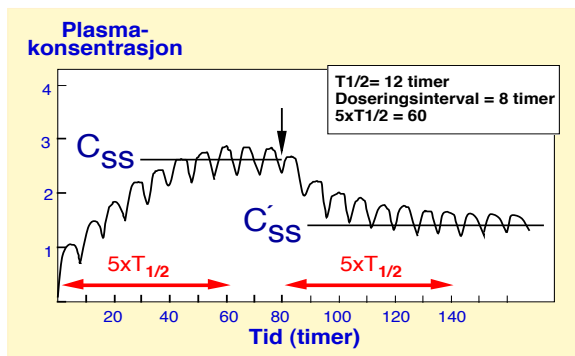
1 - ER = F, ved fullst. absorp.

Konsentrasjonen ved steady state (C_{ss})

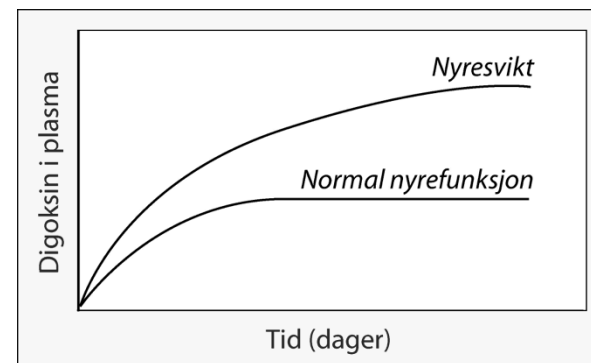
Kontinuerlig infusjon: $C_{ss} = \frac{I}{Cl}$

Intermitterende dosering: $\bar{C}_{ss} = \frac{DOSE/\Delta t}{Cl}$

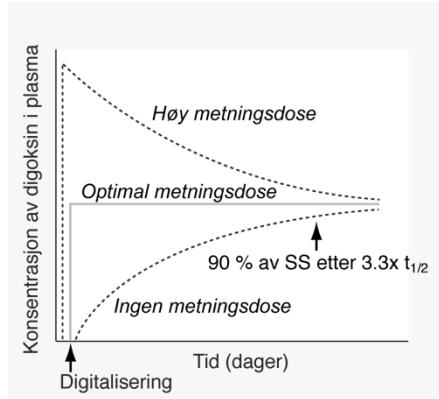
Likevektkonsentrasjonen (C_{ss}) ved gjentatt dosering inntreer først etter 5xT_{1/2}



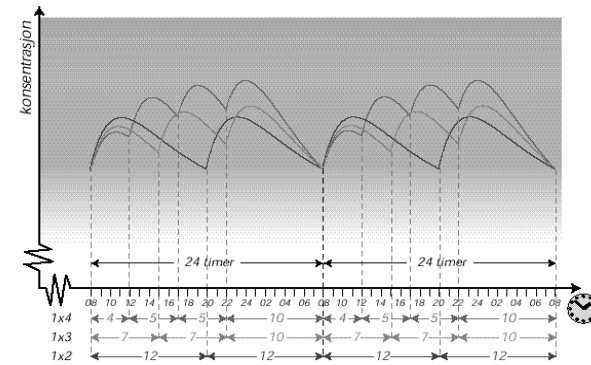
Likevektskonsentrasjon i forhold til (økt) halveringstid



Metningsdose og vedlikeholdsdose



Doseringsintervaller



Fra Simonsen, Aarbakke og Lysaa: *Illustrert Farmakologi*

Nettadresse

[http://www.uib.no/people/mfapu/
Pages/Lectures.html](http://www.uib.no/people/mfapu/Pages/Lectures.html)