

Podstawy Farmakologii

Dr Tomasz Ciach

If I can stop one heart from breaking,
I shall not live in vain;
If I can ease one life the aching,
Or cool one pain,
Or help one fainting robin
Unto his nest again,
I shall not live in vain.

Emily Dickinson

1. Od Autora

Prezentowana monografia dotyczy alternatywnych systemów podawania leków, którymi zajmował się autor. Alternatywne systemy podawania leków pozwalają na lepsze wykorzystanie znanych substancji aktywnych poprzez utrzymanie stałego stężenia leku w ustroju bądź podanie leku jedynie tam gdzie jego obecność jest konieczna. Systemy takie są zdecydowanie mniej toksyczne dla organizmu i często wygodniejsze dla pacjenta, niż systemy klasyczne. Przy malejącej ilości nowo odkrywanych substancji aktywnych pozwalają na wytwarzanie skuteczniejszych systemów terapeutycznych ze znanych i dobrze zbadanych związków aktywnych.

W pierwszej części pracy przedstawiono krótki rys historii leków i historii farmakoterapii. W następnym rozdziale opisano podstawowe drogi podawania leków i ich losy w organizmie od podania do jego eliminacji z ustroju. Ten obszar farmakologii ogólnej, zwany farmakokinetyką, starano się przedstawić z punktu widzenia inżynierii chemicznej, skupiając się na procesach podawania, transportu, dystrybucji, akumulacji i wydalania bądź metabolizmu leków. Przedstawiono też podstawowe modele opisujące losy leku w systemie z punktu widzenia tkanek, organów i pojedynczych komórek. Opis ten przytoczono, aby zaznajomić czytelnika z podstawowymi pojęciami z zakresu farmakokinetyki oraz stosowanymi metodami analizy, które nieznacznie odbiegają od przyjętych w Inżynierii Chemicznej. W dalszej części pokrótce przedstawiono sposoby działania leków i miejsca, na które działają, jest to dział farmakologii zwany farmakodynamiką. W następnych rozdziałach omówiono kolejno przykłady alternatywnych systemów podawania leków, którymi zajmował się autor, oraz ich technologiczne i farmakologiczne aspekty. W niniejszej monografii przedstawiono: otrzymywanie cząstek do podawania leków na drodze atomizacji elektrostatycznej (EHDA), pokrycia uwalniające leki ze stentów wieńcowych oraz podawanie leków przez śluzówkę policzka za pomocą implantu elektronicznego powstałego w ramach międzynarodowego projektu IntelliDrug finansowanego przez Komisję Europejską. Dwa ostatnie projekty badawcze zostały doprowadzone do prób klinicznych a opracowane przez autora stenty wieńcowe wydzielające leki są w produkcji od 2005 roku.

2. Wstęp

Choć wydatki na opracowywanie nowych leków stale rosną, tak jak ogólne wydatki społeczeństw na leki i leczenie, w ciągu ostatnich kilku lat zauważono spadek ilości nowo odkrytych i zarejestrowanych substancji aktywnych. Przyczyn tego zjawiska jest kilka, po pierwsze komputerowe projektowanie leków mimo olbrzymich nakładów jak na razie nie spełnia pokładanych w nim nadziei. Wydajność komputerów jest zbyt niska, wiedza na temat mechanizmów działania leków niedostateczna a stosowane modele matematyczne nie odzwierciedlają rzeczywistości dostatecznie

wiernie. Dodatkowo, mimo stałego zwiększania nakładów na badania, konwencjonalne ścieżki badawcze dostarczają coraz mniej nowych propozycji substancji aktywnych, tak jakby kończyły się pomysły. Z tych powodów ilość kandydatów na nowe substancje aktywne maleje, a dodatkowo koszty badań klinicznych nad nowymi lekami bardzo szybko rosną. Ze względu na wypadki podczas testowania nowych leków, organizacje odpowiedzialne za udzielanie pozwoleń na badania kliniczne i wprowadzenie leku na rynek wymagają coraz więcej dowodów na bezpieczeństwo stosowania danej substancji aktywnej, co dodatkowo podnosi koszty badań. Wszystko to powoduje spadek ilości nowych substancji na rynku, w związku z tym powstaje potrzeba lepszego wykorzystania znanych i przebadanych substancji aktywnych poprzez umiejętne ich podawanie. Można to osiągnąć zaprzęgając znane leki w nowe niekonwencjonalne systemy ich podawania, co pozwala uzyskać lepsze efekty terapeutyczne i znaleźć nowe zastosowania starych substancji. Wiele znanych substancji aktywnych nie było dotychczas wykorzystywanych, jako leki, ze względu na nieodpowiednie właściwości farmakokinetyczne, zamknięcie ich w system o kontrolowanym uwalnianiu pozwoli na ich skuteczne wykorzystanie.

Inżynieria Chemiczna, jako gałąź wiedzy, wydaje się być szczególnie predestynowana do badania i projektowania zaawansowanych systemów terapeutycznych. Dzięki syntezie wiedzy z zakresu chemii, inżynierii reaktorów chemicznych, inżynierii materiałowej, procesów membranowych oraz procesów przenoszenia pędu i masy. Pozwala zrozumieć procesy zachodzące od momentu produkcji zaawansowanych systemów terapeutycznych poprzez proces wydzielania leku aż po jego dystrybucję w organizmie i usuwanie. Stosowane narzędzia pozwalają na zrozumienie i opracowanie modeli matematycznych procesów wchłaniania i transportu leków zarówno w skali pojedynczej błony komórkowej, tkanki jak i całego organizmu człowieka.

2.1. Przed historią

Na początku wierzono, iż zdrowie człowieka, jak i całe jego życie od narodzin aż do śmierci zależy jedynie od losu, i zapisane jest w gwiazdach. Uosobieniem tej wiary jest nić losu, sieć oplatająca cały świat, której podlegają zarówno ludzie, jak i bogowie, konieczność, której na imię Ananke. Choć wielu starożytnych wątpiło w istnienie bogów, nikt jednak nie wątpił w istnienie pajęczej sieci splecionych ze sobą nici ludzkich losów. Tak jak chciała przędąca nić Ananke, Apollo zapalał miłością do pięknej nimfy Koronis. Brzemenna Koronis zakochała się jednak, w kim innym i musiała zginąć ugodzona strzałą wypuszczoną z łuku przez siostrę Apolla, Artemidę. Apollo dowiedziawszy się, że Koronis nosi jego dziecko, już na stosie rozciął jej brzuch, i tak narodził się Asklepios, „ten, który uzdrawia”, przyszły patron medycyny i farmacji. Asklepios wychowywany był przez najmądrzejszego z centaurów Chejrona, który nauczył go sztuki ziołolecznictwa. Asklepios sztukę tę doprowadził do takiej perfekcji, że był w stanie wskrzeszać martwych i czynić ludzi nieśmiertelnymi. Dowiedziawszy się o tym Zeus, w obawie o porządek wszechrzeczy, czy też pod wpływem namów swego brata Hadesa, któremu zaczęło brakować przychodów w jego podziemnym królestwie, spalił Asklepiosa piorunem na popiół. Ten jednak miał przy sobie swoje zioła i dzięki temu odrodził się w głębi ziemi pod postacią węża. Wąż ten mówił ludzkim głosem i dalej zajmował się uzdrawianiem ludzi. Inne legendy mówią, iż to Zeus przywrócił Asklepiosa do życia a nawet na Olimp, dowiedziawszy się jak ważna była jego działalność dla ludzi. Jeszcze przed Asklepiosem, ziołolecznictwem zajmowali się Egipcjanie. Im też zawdzięczamy słowo „farmacja” i „farmakologia”, wywodzące się od egipskiego *Ph-ar-maki*, czyli ten, który chroni [Szczeklik 2003]. Później z tego słowa powstało określenie greckie *pharmako* (*φάρμακο*) – lekarstwo, a Grecy nauczyciele i lekarze zawiedli je do Rzymu i roznieśli po całym ówczesnym świecie. Egipcjanie również czcili węże, Ureusz był symbolem władzy faraona i jednocześnie pełnił rolę jego opiekuna. Opiekuńcza rola węży znana była zresztą u bardzo wielu starożytnych ludów, jak i pośród Słowian, gdzie wąż Gniewosz za dnia pilnował i bawił dzieci, nocą zaś łapał myszy i odstraszał złe duchy. Później jego rolę przejął przywieziony z Azji kot. Pierwsze Greckie szpitale, Asklepiejony – świątynie Asklepiosa również pełne były opiekuńczych i leczących węży. Kiedy przyjmowano chorego do Asklepiejonu poddawano go obrzędowi zwanym

katharmos. Polegały one na rytualnych kąpielach, poście i składaniu ofiary bogom. Miały one na celu pojednanie z bóstwem i oczyszczenie duszy i ciała [Szczeklik 2003]. Potem, nad ranem w świątyni pojawiał się uroczysty orszak prowadzony przez kapłana – głównego lekarza i składający się z asystentów, węży i sług, którzy pytali chorych o dolegliwości i o sny by na tej podstawie postawić diagnozę i następnie zalecić odpowiednią terapię, opartą głównie o wywary z ziół. Podobny orszak po dziś dzień krąży po szpitalach świata, bada i wypytuje chorych o samopoczucie, i przepisuje odpowiednią terapię, jak tysiące lat temu w Asklepiejonie...

2.2. Rys historyczny farmakologii

Historia leków, czy farmakoterapii, rozumiana, jako zażywanie substancji chemicznych zawartych w częściach określonych roślin, przez zwierzęta wyższe w celach innych niż żywienie, aby poprawić samopoczucie lub wpłynąć na procesy fizjologiczne, jako zjawisko, jest starsza od gatunku ludzkiego. Możemy to obserwować do dzisiaj jak pies czy kot po posiłku stara się przyspieszyć procesy trawienne zjadając trawę, lub obserwując mały wybierając szczególnie dojrzałe owoce ze względu na zawartość alkoholu etylowego. Tak też i w początkach naszej cywilizacji lekami były części roślin, narządy zwierząt czy minerały, takimi lekami posługiwały się starożytne cywilizacje Majów, Azteków i Egipcjan. Najdawniej udokumentowane jest posługiwanie się przez starożytnych Egipcjan sokiem wydzielanym przez zielone makówki po ich nacięciu, do usypiania i łagodzenia bólu (opium). Pierwszym znanym ze źródeł pisanych lekarzem i farmaceutą był Egipcjanin Imhotep (Amhotep lub Iim-Hotep, egip. *ii-m-htp*, 2630-2611 p.n.e.), którego prawdopodobnie zawdzięczamy najstarszą zasadę kodeksu lekarskiego „przede wszystkim nie szkodzić” (łac. *primum non nocere*). Z Egiptu pochodzi też najstarszy zachowany do dziś podręcznik farmacji i medycyny, tak zwany papirus Ebersa, datowany na około 1800 lat przed naszą erą, a odnaleziony w sarkofagu jednej z Tebańskich mumii. Ten ponad 20 metrowej długości zwój zawiera opisy kilkuset chorób, zabiegów chirurgicznych i przepisy na sporządzenie ponad 700 leków z ziół i minerałów, część dokumentu zawiera starsze fragmenty i nie jest odczytana do dzisiaj. Za ojca medycyny zwykle uznawany jest jednak Grek, Hipokrates z wyspy Kos (460-377 p.n.e.). Dokonał on licznych udokumentowanych zabiegów chirurgicznych oraz wprowadził kategoryzację chorób, wiele z nich opisując [Hipokrates 300 p.n.e.]. Jest on też autorem pierwszych zasad etyki lekarskiej, przysięgi składanej Apollinowi przez pierwszych lekarzy, które przetrwały po dziś dzień, jako „przysięga Hipokratesa” [www.bibl.amwaw.edu.pl/hipokrates.htm]. Wraz z rozwojem wiedzy pojawiły się kolejne dzieła opisujące rośliny i minerały o właściwościach leczniczych jak księgi Theophrasta czy Pliniusza. Jednakże, za ojca farmacji i farmakologii, uznaje się również Greka - Galena (Γαληνός, Claudius Galenus 130-216 n.e.), który uporządkował dotychczasową wiedzę o farmakoterapii. Ten urodzony w Pergamonie lekarz gladiatorów wprowadził pierwsze przepisy na formułację leków, przyrządzenie odpowiednich form leków pod kątem miejsca ich podania: wywarów, maści i proszków, w celu uzyskania odpowiednich efektów leczniczych. Wprowadzone przez niego zasady żyją do dziś w tak zwanych *Preparatach Galenicznych*. Następnym wielkim lekarzem i farmakologiem był Pers Ibn Sina (Abū 'Alī al-Husayn ibn 'Abd Allāh ibn Sīnā) zwany też Avicenna (980-1037). Stworzył on podstawy współczesnej medycyny poprzez syntezę logicznego podejścia do wiedzy wywodzącego się ze szkoły Arystotelesa, Arabskiej i szczególnie Perskiej wiedzy medycznej z poglądami Galena i Hipokratesa. Jego wybitne dzieło - Kanon Medycyny (*Al-qanun fi al-tibb, Canon Medicae*) [Avicenna, 1032 n.e.], uporządkowało i znacząco rozwinęło wiedzę medyczną i farmaceutyczną stając się podstawowym źródłem tej wiedzy na następne pięć wieków [www.islamicmedicine.org]. Ibn Sina zdefiniował i opisał większość znanych ówczesnie chorób i metod ich leczenia. W Kanonie znajduje się opis 760 leków, w tym pierwsze leki kardiologiczne oparte o wywary z Naparstnicy (łac. *Digitalis*), ich działanie, dawkowanie i sposób przygotowania. Avicenna opisał też nowotwory i wprowadził do medycyny słowo onkos i karkinos (onkologia, carcinoma) on też doradzał ich chirurgiczne usuwanie w jak najwcześniejszym stadium (!). Pozostawił po sobie bezcenne atlasy anatomiczne, jako pierwszy powiedział, że medycyna jest nauką i powinna być poznawana w drodze logicznych badań

naukowych. Wprowadzone przez niego podstawowe zasady medycyny opisane blisko tysiąc lat temu w *Al-Quanun* są ciągle nauczane z jego dzieła (Historia Medycyny, uniwersytety Yale, UCLA). Na następne znaczące odkrycia w dziedzinie farmakologii trzeba było poczekać blisko pięć wieków, kiedy to znakomity przyrodnik i twórca jatrochemii (giatros, γιατρος, gr. lekarz), Paracelsus, (Philippus Theophrastus Aureolus Bombastus von Hohenheim, 1493-1541), opublikował swoje prace. Paracelsus, pierwowzór Fausta, uważany był za lekarza cudotwórcę. Wyleczył on osiemnastu królów i książąt, kiedy ich nadworni lekarze zawiedli. Choć obronił doktorat w Ferrarze, wiedzę medyczną czerpał głównie od wiejskich uzdrowicieli, zielarzy i Cyganów. Podróżował po całej Europie z mieczem, w którego wydrążonej rękojeści z kulistym zamknięciem nosił lecznicze pigułki. Uważał, iż przyczyną choroby jest zachwianie równowagi pomiędzy organizmem – mikrokosmosem, a światem zewnętrznym – makrokosmosem. Twierdził, iż wszystko w otaczającym nas makrokosmosie jest powiązane ze sobą a zachwianą równowagę mogą przywrócić substancje zawarte w minerałach i roślinach z naszego otoczenia. Paracelsus wprowadził do medycyny związki rtęci, jako lek przeciwkłótny, opublikował też wiele prac dotyczących toksykologii i jest uważany za ojca tej dziedziny nauki. Jest autorem twierdzenia, iż tylko dawka określa czy dana substancja jest lekiem czy trucizną - *Dosis facit venenum*. Paracelsus jest też prekursorem *hormozy* (gr. hormaein – pobudzać) niesłusznie kojarzonej z homeopatią. Hormoza, czyli pozytywna odpowiedź biologiczna na niewielkie dawki substancji toksycznych, została później udowodniona doświadczalnie. Paracelsus wysunął ponadto hipotezę, iż rośliny zawdzięczają swoje właściwości lecznicze zawartym w nich związkom chemicznym. Z jego to inspiracji podjęto szereg prób wyizolowania związków aktywnych z roślin. Dzięki tym pracom Friedrich Sertürner w 1806 roku wyizolował morfinę z opium, było to doniosłe wydarzenie. Zapoczątkowało ono rozwój chemii leków i dało nam 200 lat skutecznej terapii bólu. Potem w XIX wieku udało się wyizolować cały szereg substancji leczniczych jak salicylany, kofeinę i chininę, większość z nich jest stosowana po dziś dzień, jako skuteczne leki. Wiek XX przyniósł wiele nowych odkryć, rozpoczęto syntetyzowanie nowych, niewystępujących w przyrodzie związków chemicznych o właściwościach leczniczych, oraz odkryto antybiotyki (Fleming 1929).

Obecnie farmakologia rozwija się bardzo intensywnie a każdego roku odkrywane są nowe substancje aktywne. Największą wagę przykładają się dziś do farmakologicznego leczenia głównych zabójców społeczeństw zachodniej cywilizacji, czyli komplikacji sercowo naczyniowych (miażdżyca, nadciśnienie) i nowotworów. Stale obserwuje się postęp farmakologii w postaci nowych leków i nowych systemów terapeutycznych. Intensywnie rozwija się również diagnostyka medyczna pozwalająca na wykrywanie zmian chorobowych w możliwie najwcześniejszych stadiach – jak zalecał Avicenna. Niestety, ze zdobyczy współczesnej medycyny korzystają tylko społeczeństwa bogate a leki chronione patentami są niedostępne dla biednych mieszkańców Afryki, Ameryki południowej czy Azji. Polityka patentowa doprowadziła do tego, iż w społeczeństwach bogatych AIDS jest obecnie uważany jedynie za chorobę przewlekłą a w Afryce wyludnia on całe państwa...

3. Działanie leków na organizm człowieka

3.1. Modelowanie procesów zachodzących w organizmach żywych

Życie jest najbardziej fascynującym zjawiskiem, jakie możemy obserwować w otaczającym nas świecie. Jedni uważają je za wyższy stan samoorganizacji materii nieożywionej, inni zaś przypisują mu pierwiastek Boski. Wszyscy jednak są zgodni, co do doniosłości tego zjawiska, którego sami jesteśmy dziećmi. Odwieczna chęć zrozumienia procesów zachodzących w organizmach żywych była hamowana przez wierzenia religijne i utrudniana przez niezwykłą złożoność zjawiska. Pomimo stosunkowo zawansowanego rozwoju matematyki czy fizyki, jaki obserwujemy już w starożytności, procesy zachodzące w organizmach żywych bardzo długo opierały się formalnemu opisowi narzucanemu przez matematykę. Po raz pierwszy zaproponowano zastosowanie Arystotelesowskiej logiki do badań medycznych dopiero tysiąc lat temu [Avicenna 1032]. Pomimo to, jeszcze bardzo

długo medycyna czy farmacja była raczej uznawana za sztukę a nie za naukę, a lekarzom chętniej przypisywano moce nadprzyrodzone niż wiedzę naukową.

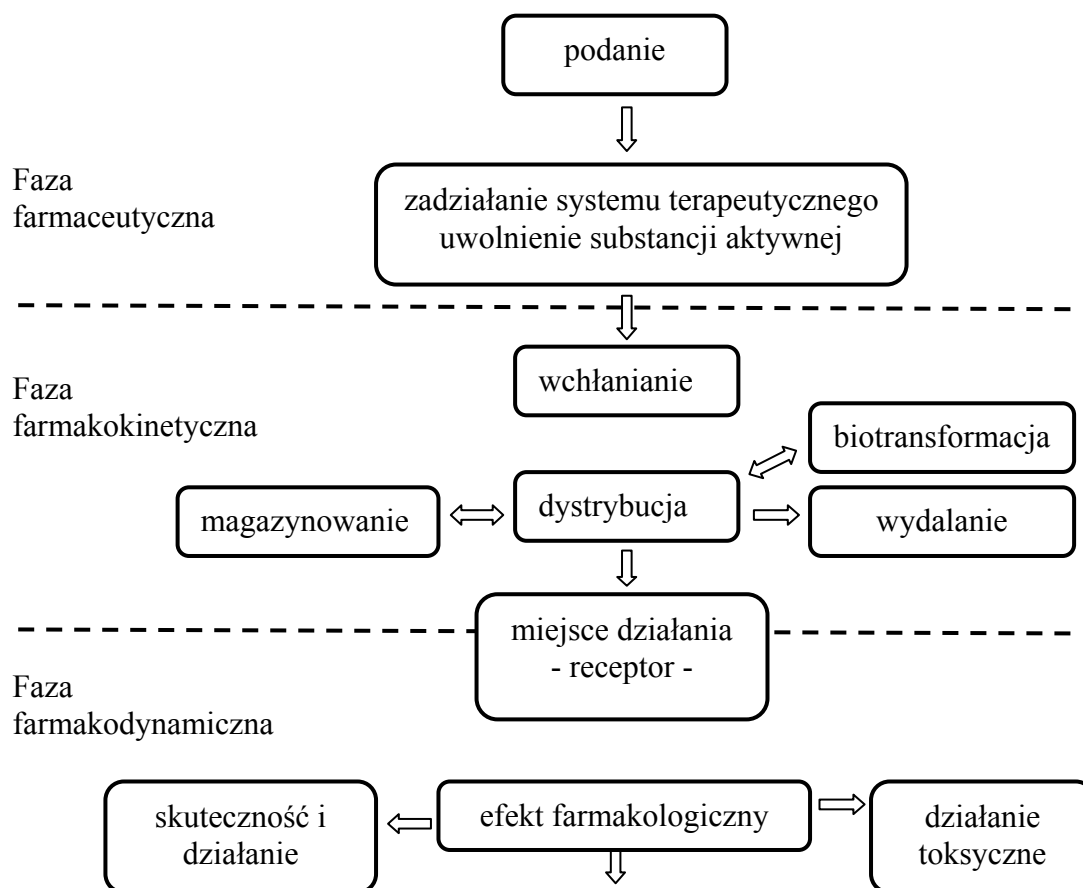
Człowiek uzbrojony w wiedzę fenomenologiczną, doświadczenie, inteligencję i intuicję jest w stanie przewidzieć zachowanie układów biologicznych, bez stosowania złożonego aparatu matematycznego. Istnieje w biologii wiele praw odkrytych i stosowanych bez zastosowania matematyki, jak na przykład zasady doboru naturalnego czy podstawy dziedziczenia cech. Prawdopodobnie wynika to z niezwykle wysokiego stopnia złożoności procesów biologicznych. Jednak systematyzacja olbrzymich ilości wyników eksperymentów biologicznych wymaga stosowania aparatu matematycznego. Matematyka, staje się więc narzędziem nie tyle ilościowym, co źródłem metod jakościowych. Podobne podejście obserwujemy w opisie innych, nie do końca poznanych układów o dużej złożoności, jak na przykład w astrofizyce. W ostatnim okresie wraz z intensywnym rozwojem nauk biologicznych i ich coraz silniejszym powiązaniem z fizyką i chemią, matematyka powoli wkracza pozwalając na precyzyjniejszy opis zjawisk biologicznych. Modele matematyczne zaczynają opisywać różne aspekty układów biologicznych. Przy czym albo są to modele makroskopowe i uogólnione, jak zachowanie się grup mikroorganizmów, bądź bardzo szczegółowe, jak optyczno-biologiczne modele oka czy mechaniczne modele kośćca ludzkiego. Modele opisują szczegółowo pojedyncze aspekty funkcjonowania organizmu ludzkiego. Niestety (lub na szczęście) cały organizm jest układem niezwykle złożonym i o znacznej zmienności osobniczej. Na holistyczne modele organizmu człowieka przyjdzie nam jeszcze poczekać.

Z niektórymi technikami modelowania matematycznego wiąże się nadzieje na nowe skuteczne i selektywne leki, mowa tu o modelowaniu molekularnym zwanym w tym aspekcie „zwijaniem białek”. Znamy już chemiczną budowę wielu białek, jeśli zbudujemy dostatecznie wierny model receptora i pasującą do niego molekułę, która będzie zmieniać jego konformację w określony sposób, uzyskamy nowy lek. Niestety mimo zastosowania złożonych algorytmów i potężnych maszyn obliczeniowych, komputerowe projektowanie leków wciąż nie daje zadowalających efektów.

W poznaniu i opisie procesów zachodzących w organizmie ludzkim dodatkowym problemem są aspekty prawne i moralne. W przypadku badania procesów dystrybucji leków w organizmie musimy się opierać praktycznie tylko na zewnętrznie obserwowanym efekcie farmakologicznym, pomiarach pośrednich i na profilu stężenia leku w osoczu krwi. Czasami z pomocą idą nam badania prowadzone na organizmach zwierząt, które są jednak tylko w określonym aspekcie i stopniu zbliżone do ludzkich. Dla tego stosowane modele matematyczne procesów farmakologicznych jak dystrybucja czy transport leków w organizmie człowieka są często bardzo proste. Ale te proste modele już pozwalają nam przewidzieć określone aspekty zachowania układów ożywionych bez potrzeby wykonywania dużej ilości eksperymentów. Szczególnie w przypadku organizmu ludzkiego, kiedy swoboda badacza jest bardzo ograniczona.

3.2. Losy leku w organizmie

Terapeutyczne działanie leku jest wynikiem wielu procesów fizycznych i chemicznych, jakim podlega on w organizmie. Można procesy te podzielić na trzy zasadnicze fazy: farmaceutyczną, farmakokinetyczną i farmakodynamiczną [Mutschler 2001], (rys 3.1).



Rys. 3.1. Losy leku w organizmie, po podaniu doustnym.

Faza farmaceutyczna, w przypadku prostych systemów terapeutycznych polega na uwolnieniu substancji aktywnej, może to być na przykład rozpad tabletki w żołądku pod wpływem wodnego środowiska. Systemem terapeutycznym nazywamy połączenie substancji aktywnej – właściwego leku, z substancjami pomocniczymi lub wręcz całym urządzeniem pozwalającym na podawanie czy wydzielanie leku do organizmu w określony sposób (stent wieńcowy, aparat do elektroforezy). Faza farmakokinetyczna rozpoczyna się od wchłaniania, czyli przejścia leku do organizmu poprzez błony śluzowe czy skórę. Następnie następuje dystrybucja leku w organizmie poprzez przemieszczanie się go z krwią i przenikanie do tkanek. Jako eliminację rozumie się wszystkie procesy prowadzące do zmniejszenia ilości leku w organizmie, zarówno poprzez przemiany chemiczne jak i wydalanie z organizmu w formie niezmienionej. Faza farmakodynamiczna opisuje oddziaływanie leku z receptorem, enzymem czy inną substancją (punkt przyczepu leku) oraz związane z tym procesy wpływania na proces fizjologiczny, szlak metaboliczny czy sygnałowy. Ostatecznym rezultatem tego procesu jest określony efekt farmakologiczny. Z przedstawionych wstępnie procesów transportu, transformacji i wiązania leku w organizmie wynika, iż efekt końcowy podania leku zależy od następujących czynników:

- sposobu i miejsca podania leku
- postaci leku i użytych substancji pomocniczych
- szybkości wchłaniania leku
- dystrybucji leku w organizmie
- stężeń równowagowych w poszczególnych tkankach
- procesów biotransformacji leku (metabolizmu)
- szybkości i drogi wydalania leku

3.3. Drogi podawania leków

Najstarszą metodą podawania leków jest prawdopodobnie droga doustna i tak też pierwotnie podawano części roślin czy wywary. Inne pierwotne drogi podawania leków to płuca (palenie tytoniu, podawanie związków rtęci z papierosów) czy skóra (maści). W nowoczesnej medycynie wybór sposobu podania leku zależy od własności samego leku, skuteczności jego wchłaniania określoną drogą czy też odporności na lokalnie występujące warunki (pH w żołądku), od tego czy chcemy by lek działał szybko czy też wchłaniał się powoli, jak i od stanu samego pacjenta. Nieprzytomnym pacjentom nie można podawać doustnie żadnych środków gdyż w przypadku braku odruchu połknięcia istnieje niebezpieczeństwo zachłyśnięcia. Tak samo bezcelowe jest podawanie leków doustnych choremu z wymiotami. Należy też unikać wstrzykiwania leków dzieciom czy osobom nadwrażliwym. Miejsce i sposób podania leków zależy też od efektu, jaki chcemy uzyskać, czy ma być to efekt ogólnoustrojowy czy jedynie miejscowy, jak w przypadku miejscowego owrzodzenia skóry. W przypadku wielu substancji czynnych, dzięki określonym *metodom galenowym* istnieje wiele postaci leków nadających się do podania różnymi metodami. Związki mogą być podawane w postaci roztworu jak i odpowiednich maści na podłożu hydrofilowym lub liofilowym, a substancje trudno rozpuszczalne w wodzie można rozpuścić poprzez utworzenie rozpuszczalnych soli (aminy) lub roztworów micelarnych – emulsji. Niestety w niektórych przypadkach liczba dostępnych postaci leku ograniczona jest do jednej bądź dwu, jak na przykład leki peptydowe, które często mogą być podawane jedynie na drodze wstrzyknięcia. Ogólny podział sposobów podawania leków przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 3.1).

Miejsce podania	Technika podania	Postać	Uwagi
Podawanie na powierzchnię ciała			
Na skórę (topical)	Na powierzchnię	Maści, zawiesiny, pianki, aerozole	Lokalne podawanie leków, leczenia zmian skórnych, grzybic, owrzodzeń.
Przez skórę (trans dermal, t.d.)	Poprzez skórę na drodze dyfuzji czy transportu aktywnego	Maści, plastry, jontoforetyczne s.t.	Podawanie leków liofilowych (dyfuzyjne). Leków jonowych (jontoforeza)
Na i przez błony śluzowe			
Jama ustna i język (sublingual, buccal)	Podjęzykowo, podpoliczkowo	Tabletki, gumy do żucia, plastry, jontoforetyczne s.t.	Dobre wchłanianie, szybka dystrybucja systemowa
Błony śluzowe żołądka i jelit (p.o.)	Doustnie, DOJELITOWO	Tabletki, kapsułki, roztwory, zawiesiny	Wygodne podanie, wysoka aktywność enzymów trawiennych, opóźnione wchłanianie.
Błona śluzowa odbytnicy (Rectal)	doodbytniczo	Czopki, maści	Metoda niewygodna, szybkie wchłanianie, leki działające lokalnie lub systemowo
Błony śluzowe nosa	donosowo	Aerozole, krople, maści	Stan błon śluzowych wpływa na transport leku
Nabłonek oskrzeli i pęcherzyków płucnych	inhalacje	Aerozole	Lokalne podawanie leków w astmie, podawanie systemowe, dobre wchłanianie.
Spojówka oka	dospojówkowo	Krople, maści	Lokalne podawanie leku,

(Ophthalmic)			potrzeba częstych podawań.
Błony śluzowe dróg moczowo płciowych	Dopochwowo, docewkowo	Globulki, maści pręciki	Niewygoda
Podawanie do wnętrza ciała, parenteralne			
Bezpośrednie			
Tętnice	dotętniczo	Roztwory	Wysokie ryzyko
Żyły	dożylnie	Roztwory	Iniekcje lub infuzje
Serce	dosercowo	Roztwory	Wysokie ryzyko
płyn mózgowo-rdzeniowy	intratekalnie	Roztwory	Wysokie ryzyko
Przebiegające z procesem wchłaniania			
Skóra	Śródskórnio lub podskórnio (s.c.)	Roztwory, implanty	Spowolnione wchłanianie, implanty – powolne wydzielanie
mięśnie (i.m.)	domięśniowo	Roztwory	Dyskomfort
jama brzuszna	dootrzewnowo	Roztwory	Znaczne objętości

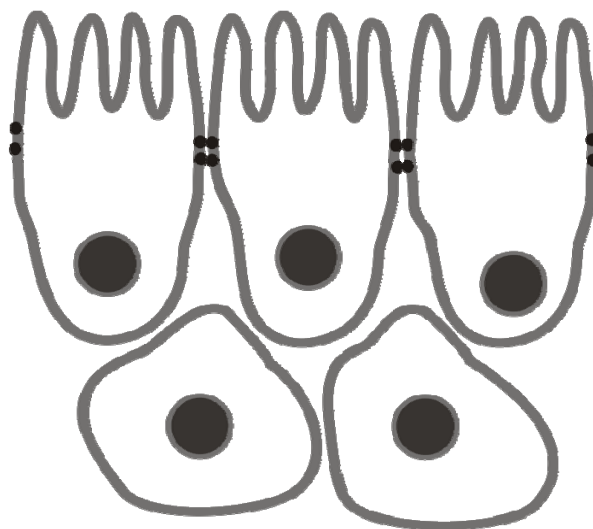
Tabela 3.1 Podstawowe drogi podawania leków i ich cechy.

Podawanie parenteralne – najczęściej dożylnie, zapewnia wysoką dokładność dawkowanie oraz biodostępność wynoszącą 100%, ta droga zapewnia również bardzo szybką dystrybucję leku w organizmie. W niektórych przypadkach gwałtowny skok stężenia leku w organizmie może prowadzić do przekroczenia stężenia granicznego, górnego stężenia okna terapeutycznego, i przez to do efektów niepożądanych - toksycznych. Podawanie podskórne i domięśniowe, ze względu na obecność fazy wchłaniania, daje łagodniejszy skok stężenia leku, przy czym wchłanianie przy podaniu domięśniowym jest szybsze. Przy podawaniu podskórnym i domięśniowym, ze względu na dłuższy czas kontaktu roztworu z tkanką, ważne jest dobre przygotowania roztworów iniekcyjnych pod kątem ciśnienia osmotycznego (izoosmia).

Doustne podawanie leku jest bardzo wygodne i zapewnia stosunkowo łagodny skok jego stężenia we krwi, ale wiele leków ulega rozkładowi w kwaśnym środowisku żołądka. Ponadto w przypadku wchłaniania żołądkowo-jelitowego dochodzi do tak zwanego efektu pierwszego przejścia. Ze względu na budowę układu krwionośnego, lek wchłonięty z tego obszaru jest kierowany najpierw do wątroby, w której zwykle następuje intensywne usuwanie leku w drodze jego metabolizowania – biotransformacji.

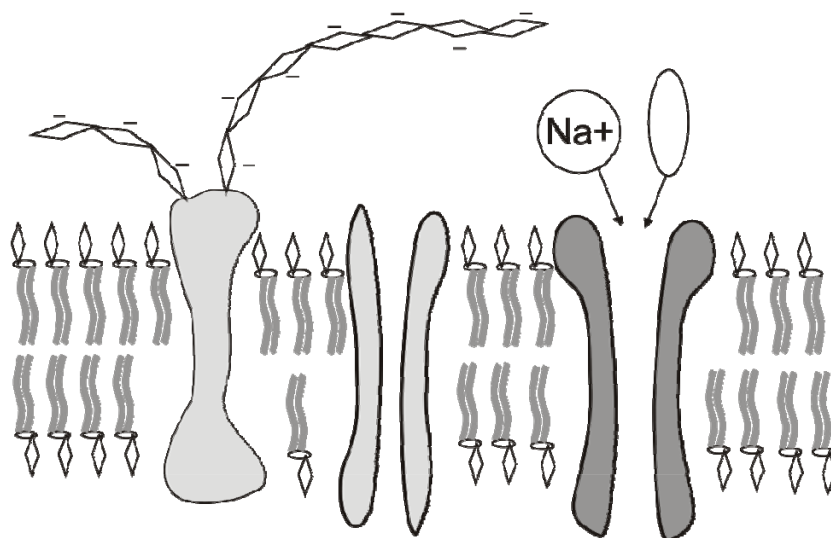
3.4. Wchłanianie leków

Wchłanianie jest pasywnym lub aktywnym procesem transportu leku z obszaru jego podania do wnętrza ciała. Zachodzi ono podobnie, przy przenikaniu leku poprzez błony śluzowe jelit, jamy ustnej czy podczas wchłaniania z obszaru wstrzyknięcia podskórnego. Budowa błony śluzowej została przedstawiona na rysunku 3.2.



Rys. 3.2. Budowa wierzchniej warstwy błony śluzowej.

Komórki wierzchnie błony śluzowej posiadają rozwiniętą powierzchnię, co ułatwia proces wchłaniania (jelito cienkie), ale jednocześnie są one szczelnie ze sobą połączone za pomocą odpowiednich białek uszczelniających (*tight junction proteins, claudin, occludin*) [Alberts 1994]. Białka te zapewniają spójność mechaniczną wierzchniej warstwy komórek jak i uniemożliwiają transport substancji niepożądanych kanałami międzykomórkowymi. Kolejne warstwy komórek ułożone są już luźniej, pory pomiędzy komórkami naszego organizmu wynoszą od kilku do kilkuset nanometrów i wypełnione są płynem, co umożliwia transport leków w przestrzeniach międzykomórkowych. Niemniej ze względu na szczelne ułożenie komórek w warstwie wierzchniej wchłanianie możliwe jest jedynie poprzez te komórki. Podstawową barierą, jaką musi pokonać lek jest błona komórkowa. U podstaw obecnego rozumienia transportu leków poprzez membranę komórkową leży jej model mozaikowy zaproponowany przez Lenarda i Singera [Singer 1972], rysunek 3.3.



Rys. 3.3. Schemat budowy błony komórkowej.

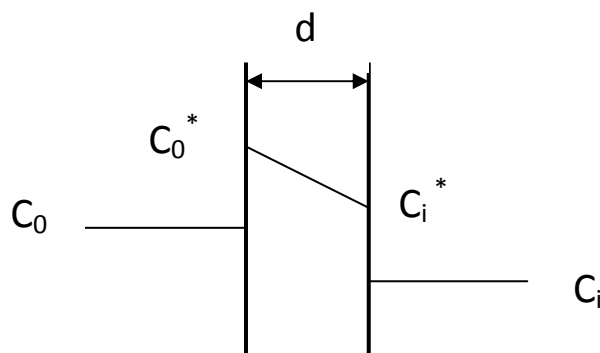
Według tego modelu, błona cytoplazmatyczna jest zbudowana z podwójnej warstwy fosfolipidowej, przy czym reszty lipidowe skierowane są do wnętrza błony a hydrofilowe pochodne fosfatydyłowe na zewnątrz błony, w tej ciekłokrystalicznej warstwie zanurzone są białka. Trzeba pamiętać, iż błona komórkowa jest tworem dynamicznym ulegającym ciągłym zmianom. Zewnętrzna powłoka błony komórkowej, szczególnie w przypadku wierzchniej warstwy błon śluzowych, pokryta jest warstwą hydrożelu tworzonego przez silnie uwodnione polisacharydy z grupami karboksylowymi nadającymi jej ładunek ujemny. Łańcuchy tych polisacharydów przytwierdzone są do białek pływających w błonie komórkowej. Grubość tej ujemnie naładowana warstwy hydrożelowej i szczegóły jej budowy zależą

od tego czy mamy do czynienia z komórką wewnątrz ciała czy jest to komórka nabłonka (grubsza warstwa). Średnio rzecz ujmując błony komórek ludzkich składają się w 50% (masowych) z białek, 45% lipidów i 5% węglowodanów [Saltzman 2001]. Z punktu widzenia zajmowanej powierzchni błony cytoplazmatycznej, białka stanowią około jednej trzeciej. Główne składniki lipidowe błon komórkowych u ssaków to glicerofosfolipidy (fosfatydylocholina - lecytyna, fosfatydyloetanolamina, fosfatydyloseryna), sfingolipidy (sfingozyna) i steroidy (cholesterol) [Stryer 2000]. Transport przez tak zbudowane membrany może zachodzić na drodze zwykłej dyfuzji i podlega wtedy prawu Ficka. Możliwe są jednakże inne mechanizmy transportu jak dyfuzja ułatwiona, której ulegają na przykład cukry, zwykle bardzo słabo przechodzące przez warstewkę lipidową. Proces ten zachodzi poprzez kanały białkowe i choć siłą napędową wciąż jest różnica stężeń proces podlega prawu Ficka tylko w ograniczonym zakresie, kanały mogą ulegać wysyceniu i szybkość transportu jest wtedy niezależna od gradientu stężenia. Przepuszczalność kanałów może być ponadto sterowana przez komórkę za pomocą specyficznych inhibitorów. Inny mechanizm to transport aktywny, może on zachodzić również wbrew gradientowi stężenia, występuje on w przypadku szczególnie istotnych substancji jak aminokwasy, glukoza czy niektóre witaminy, przy czym często przedostają się tym sposobem leki podobne do transportowanych metabolitów [Mutschler 2001]. Źródłem energii jest najczęściej wspólne przenikanie jonu sodowego wraz z pożądaną cząsteczką. Stężenie sodu wewnątrz komórek ludzkich utrzymywane jest zwykle na niskim poziomie przez pompę sodową napędzaną ATP. Dzięki czemu jon sodowy przenika zgodnie z gradientem stężenia i jest to źródłem energii dla transportu połączonych cząsteczek do wnętrza komórki zachodzącemu wbrew gradientowi stężenia. Transport czynny może przebiegać do wnętrza komórki, jaki i na zewnątrz, przez białka „pompy” napędzane ATP.

Inne mechanizmy transportu przez błonę komórkową jak fagocytoza czy pinocytoza, kiedy drobne elementy stałe czy kropelki płynu zostają przyjęte z zewnątrz poprzez wpuklenie błony komórkowej, mają małe znaczenie w przypadku transportu leków, niestety mają pewne znaczenie przy transporcie patogenów jak na przykład komórek grzybów [Mutschler 2001].

Podczas transportu dyfuzyjnego przez membrany komórkowe można zauważyć, iż szybkość transportu maleje ze wzrostem hydrofilowości substancji i ze wzrostem jej masy cząsteczkowej [Diamond, 1969]. Zależność szybkości transportu od masy cząsteczkowej wynika z jej wpływu na współczynnik dyfuzji. Lipofilowość transportowanej substancji wpływa zaś na jej rozpuszczalność w błonie komórkowej zbudowanej z fosfolipidów.

Zakładając, iż główne opory transportu masy występują w błonie lipidowej możemy naszkicować profil stężeń (Rys. 3.4).



Rys. 3.4. Schemat rozkładu stężeń, C_0 – stężenie na zewnątrz komórki, C_i – wewnątrz, C^* – odpowiednie stężenia równowagowe w warstewce lipidowej, d – grubość błony.

Przy czym strumień leku będzie wynosił:

$$q_i = \frac{D_i}{d} * (C_0^* - C_i^*) = \frac{D_i}{d} * K * (C_0 - C_i) \quad (3.1)$$

Gdzie:

q_i – strumień składnika [$\text{mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$]

D_i – współczynnik dyfuzji składnika w materiale błony [$\text{m}^2 \text{s}^{-1}$]

K – współczynnik podziału [-], $K = C^*/C$

d – grubość błony [m]

Okazuje się, iż ta prosta zależność dobrze przewiduje szybkość transportu przez błony biologiczne różnych niezjonizowanych związków chemicznych o masach cząsteczkowych do około 400, [Colton 1970, Stryer 2000, Savitz 1971, Orbach 1980]. Pozwala też ona porównywać ze sobą szybkości wchłaniania leków o podobnej masie cząsteczkowej (zbliżony współczynnik dyfuzji) a o różnym współczynniku podziału. Jako współczynnik podziału, w celach porównawczych, zwykle bierze się wartość dla oleju z oliwek lub oktanolu, i wody. Porównawczy współczynnik dyfuzji leku mierzy się w lecytynie, która jest głównym składnikiem błon komórkowych. Warstwy podwójne otrzymane z cząsteczek lecytyny ułożonych jak w błonie komórkowej są bardzo dobrym wskaźnikiem szybkości wchłaniania w warunkach naturalnych, zwykle dają wartości zawyżone o około 30-50% ze względu na obecne w naturalnych błonach białka i cholesterol, który podnosi krystaliczność ciekłokrystalicznej warstwy podwójnej i obniża współczynnik dyfuzji badanej substancji [Wolosin, 1978].

Leki będące organicznymi kwasami lub zasadami (aminy) wchłaniają się w formie niezdysoncjowanej, a więc ich szybkość wchłaniania silnie zależy od ich stałej dysocjacji i od lokalnego pH. Związki bardzo silnie lipofilowe ($K > 30$) wchłaniają się źle, spowodowane jest to ich bardzo małą rozpuszczalnością w wodzie, wtedy główne opory transportowe pojawiają się w warstwie wody (hydrożelu) otaczającej błonę komórkową. Rozwiązaniem jest podawanie takich leków w postaci emulsji. Przedstawionej zależności nie spełniają także jony sodu i potasu albowiem transportowane są przez błony komórkowe w sposób aktywny w celu utrzymania homeostazy.

Przedstawiona zależność tłumaczy, dla czego w obecności pewnych substancji lub przy zmianach pH niektóre leki wchłaniają się lepiej. Na przykład podniesienie pH poprawia wchłanianie amin, ich dysocjacja się cofa i rośnie współczynnik podziału, dodatek limonenu poprawia rozpuszczalność niektórych lipofobowych leków i podnosząc współczynnik podziału przyspiesza transport przez błony śluzowe policzka. Inną substancją poprawiającą wchłanianie jest etanol, przyspiesza on wchłanianie substancji w nim rozpuszczalnych a ponadto podnosi ukrwienie, przez co dodatkowo przyspiesza dalszy transport i dystrybucję.

Obszary, służące jako miejsca podawania leków mają swoją specyfikę wchłaniania, którą pokrótce omówimy.

3.4.1. Wchłanianie z przewodu pokarmowego

Połykanie jest chyba najprostszą, najwygodniejszą i najpopularniejszą formą podawania leków. W tym wypadku wchłanianie następuje głównie w górnej części jelita cienkiego. Żołądek spełnia jedynie marginalną rolę we wchłanianiu leków ze względu na stosunkowo małą powierzchnię wymiany masy i stosunkowo krótki czas przebywania. W kolejnych odcinkach przewodu pH jest bardzo zróżnicowane i zmienia się od 1.8 w żołądku do 8.0 w jelicie grubym. W związku z tym wchłanianie żołądkowe ma znaczenie jedynie dla słabych kwasów dobrze rozpuszczalnych w wodzie, ich dysocjacja się cofa i w formie niezjonizowanej dyfundują przez ściany żołądka. Na przykład kwas acetylosalicylowy, którego $pK_a = 3.5$ wchłania się w żołądku w około 50% [Kostowski 2006]. Głównym miejsce wchłaniania leków podanych doustnie jest jelito cienkie. Posiada ono silnie rozwiniętą powierzchnię, dzięki obecności licznych fałdów i kosmków jelitowych. Odczyn treści przechodzącej przez jelita zmienia się od słabo kwaśnego w dwunastnicy do lekko zasadowego w dalszej części

jelita, przez co zarówno kwaśne jak i zasadowe związki są efektywnie wchłaniane (w formie niejonizowanej). Czas przebywania pokarmu w jelicie cienkim to około czterech godzin [Mutschler 2001], skrócenie tego czasu na skutek biegunki może znacznie zmniejszyć efektywność wchłaniania. Warunki w wchłaniania w dalszej części przewodu pokarmowego, w jelicie grubym, są gorsze ze względu na znacznie mniejszą powierzchnię wymiany masy – brak kosmków jelitowych. Leki wchłonięte w żołądku oraz jelitach są wraz z krwią kierowane krążeniem wrotnym do wątroby, w której znaczna część leków ulega metabolizmowi, nazywa się to **efektem pierwszego przejścia** i może powodować znaczne obniżenie dostępności leku. Na biologiczną dostępność leku silnie wpływa też obecność i rodzaj treści żołądkowej. Niektóre składniki treści żołądkowej, jak białka, polisacharydy (błonnik) czy jony wapnia mogą adsorbować lub chemicznie wiązać lek utrudniając i spowalniając jego wchłanianie. W przeciwieństwie do tego obecność tłuszczów znacznie przyspiesza wchłanianie leków, zwłaszcza lipofilowych. Rozpuszczone w tłuszczach zemulgowanych przez kwasy żółciowe leki są bardzo szybko wchłaniane, emulsja tłuszczowa pełni rolę nośnika leków. Oba przedstawione mechanizmy mogą prowadzić do kilkukrotnych różnic w osiąganym maksymalnym stężeniu leku podanego doustnie, w porównaniu do stężenia maksymalnego występującego po podaniu czystego leku i popiciu wodą. Większość leków zażytych po posiłku wykazuje jednak mniejszy rozrzut parametrów wchłaniania. Proces wchłaniania leków przyspiesza też obecność alkoholu, zwiększając ukrwienie oraz rozpuszczalność leków w błonach komórkowych. Trzeba tu dodać, iż niektóre leki są już wstępnie metabolizowane w komórkach jelita cienkiego na skutek obecności enzymów z grupy cytochromu P-450. Niektóre pokarmy mogą wpływać na aktywność tej grupy enzymów, na przykład w soku z grejpfruta obecna jest substancja silnie hamująca ich aktywność, nadaje ona charakterystyczny gorzki smak owocom. Wypicie soku z grejpfruta poprzez hamowanie metabolizmu leku w komórkach jelitowych może nawet podnieść stężenie maksymalne leku ponad dziesięciokrotnie, czasem aż do stężenia toksycznego. Działanie soku grejpfrutowego, jako inhibitora enzymów utrzymuje się przez około 24 godziny [Kostowski 2006].

Przy podawaniu doustnym dodatkowe problemy powoduje hydroliza leków (zwłaszcza białkowych) w silnie kwaśnym środowisku żołądka. Rozwiązaniem jest zastosowanie w tabletkach otoczek polimerowych rozpuszczających się w lekko zasadowym środowisku jelit (pochodne polikwasu akrylowego, Eudragit). Odpowiednia budowa tabletek pozwala też wydłużyć proces wchłaniania leków poprzez spowolnienie ich uwalniania z samej tabletki. Może być to osiągnięte przez umieszczenie leku w powoli rozpuszczającej się matrycy lub zastosowanie półprzepuszczalnej otoczki z dyszą lub bez (Rys. 3.5).



Rysunek 3.5. Od lewej, tabletka z lekiem w matrycy polimerowej, tabletka z lekiem w otoczce półprzepuszczalnej z dyszą, tabletka w otoczce półprzepuszczalnej z osmotycznym czynnikiem napędowym.

Pierwsze rozwiązanie, lek umieszczony w matrycy, jest stosunkowo proste do wykonania. Lek miesza się z odpowiednią kompozycją polimerową i wypełniaczem. Jako polimery, uwalniające lek, w określonych obszarach przewodu pokarmowego, stosuje się pochodne akrylowe. Polimery kwasu akrylowego rozpuszczają się, bądź pęcznieją, w środowisku zasadowym (jelita), polimery estrów kwasu akrylowego z grupami aminowymi lub chitozan - w środowisku kwaśnym. Inne polimery, jak obojętne pochodne celulozy (metyloceluloza, etyloceluloza, hydroksypropyloceluloza), zapewniają powolne wydzielanie leku w całym przewodzie pokarmowym. Polimery ze względu na znaczną masę cząsteczkową nie wchłaniają się z przewodu pokarmowego. Wadą matrycowego systemu uwalniania jest często nierównomierna szybkość uwalniania leku (maleje z czasem), zaletą zaś możliwość dzielenia tabletki. Tabletki z osmotycznym systemem uwalniania leków (dwa przykłady z prawej) wykonane są jak tradycyjna tabletki a następnie pokrywane warstwą polimeru tworzącego membranę półprzepuszczalną. Zwykle pokrywanie wykonuje się w złożu fluidalnym. W tak

wytworzonym pokryciu, można za pomocą lasera, wykonywać mały otvorek, pełniący rolę dyszy uwalniającej lek. Jeśli pokrywająca tabletkę membrana ma większe pory umożliwiające dyfuzję leku, a nie tylko wody, dysza nie jest potrzebna. Tak wykonana tabletkę, jeśli znajdzie się w środowisku wodnym zaczyna chłonać wodę. Membrana polimerowa pęcznieje i staje się półprzepuszczalna. Kiedy woda dostanie się do wnętrza i rozpuści lek dochodzi do wytworzenia znacznego ciśnienia osmotycznego wewnątrz tabletki. Tabletkę pęcznieje, przybiera kształt zbliżony do kulistego, i rozpoczyna się wydzielanie leku przez dyszę lub pory membrany. Proces wydzielania zachodzi praktycznie ze stałą szybkością dopóki roztwór wewnątrz tabletki jest nasycony, wtedy ciśnienie osmotyczne - siła napędowa procesu jest stała. Jeśli lek słabo rozpuszcza się w wodzie lub ma znaczną masę cząsteczkową, co obniża wytworzone ciśnienie osmotyczne, często dodaje się małowcząsteczkowy dobrze rozpuszczalny w wodzie czynnik napędowy procesu (osmognat) jak glukoza, mocznik czy chlorek potasu. Takie tabletki po wydzieleniu leku opuszczają przewód pokarmowy w formie pozostałości matrycy po wydzieleniu leku lub napęczniałej membrany o kształcie tabletki z resztkami roztworu w środku. Niezmieniony, na pierwszy rzut oka, wygląd tabletek może być przyczyną niepokoju nie poinformowanych pacjentów.

3.4.2. Wchłanianie przez błony śluzowe jamy ustnej

Jama ustna jest bardzo atrakcyjnym miejscem podawania leków ze względu na obecność dobrze przepuszczalnych błon śluzowych, stosunkowo niską aktywność enzymów i brak efektu pierwszego przejścia [Squier, 1993, 1996]. Dobre wchłanianie substancji biologicznie aktywnych wykorzystywane było już dawno podczas żucia liści tytoniu czy liści koki. Jama ustna może być miejscem podawania i wchłaniania leków o działaniu lokalnym jak i ogólnoustrojowym. Lokalnie podawane są leki stomatologiczne, żele przeciwzapalne czy leki przeciwgrzybiczne i bakteriobójcze. Globalnie podawane są tą drogą estry kwasu azotowego (nitrogliceryna, tabletki podjęzykowe) stosowane w dusznicy bolesnej czy nikotyna (terapia uzależnień, guma do żucia). Ślina charakteryzuje się zróżnicowaną kwasowością podlegającą wahaniom dobowym, uzależnionym ponadto od stanu uzębienia i czasu, jaki upłynął od ostatniego posiłku, pH śliny wynosi zwykle 5.7-7 [Kostowski 2006]. W związku z tym najlepiej wchłanianiu ulegają leki o pK_a zbliżonym do obojętnego lub niedysocjujące. Lek wchłaniany jest do żyły głównej górnej z pominięciem krążenia wrotnego, co chroni je przed efektem pierwszego przejścia. Parametry porównawcze różnych obszarów jamy ustnej pod kątem podawania leków przedstawiono w tabeli 3.2 [Squier 1996, Junginger 1991, Dittgen 1998].

Obszar	Grubość [mm]	Czas regeneracji [dni]	Przepływ krwi [ml/min/cm ²]	Współczynnik przenikania [$\cdot 10^{-6}$ m/s]	Rogowacenie
Policzek	0.5 – 0.6	13	20 - 24	1	Brak
Dziąsło	0.2	-	15 - 20	-	Występuje
Podjęzykowo	0.1 – 0.2	20	10 - 12	1.6	Brak
Podniebienie	0.25 – 0.3	24	7 - 9	0.7	Występuje
Skóra	1.2	27	10	0.07	Występuje

Tabela 3.2 Właściwości obszarów jamy ustnej i skóry pod względem podawania leków.

Mimo korzystnych warunków wchłaniania niektóre leki, zwłaszcza peptydowe, nie są transportowane przez śluzówki dostatecznie szybko. Dla tego stosuje się odpowiednie promotory wchłaniania jak substancje powierzchniowo czynne. Dodatkowo podaje się lek w postaci adhezyjnego dysku – tabletki mucoadhezyjnej, która szczelnie przykleja się do powierzchni śluzówki a jej druga strona zabezpieczona jest warstwą nieprzepuszczalną, pozwala to ukierunkować dyfuzję leku w głąb śluzówki a jednocześnie zabezpieczyć go przed działaniem enzymów zawartych w ślinie. Tabletki takie nie zawsze są dobrze tolerowane przez pacjentów. W obrębie jamy ustnej dodatkowym czynnikiem,

jaki należy brać pod uwagę jest smak leku, jeśli jest on intensywny lub nieprzyjemny należy zrezygnować z tej drogi podawania.

Ciekawym systemem wykorzystującym jamę ustną do podawania leków jest implant IntelliDrug montowany w miejsce zęba trzonowego [www.intellidrug.org, www.biomedlab.ichip.pw.edu.pl]. Jest to elektroniczny system podawania leków, posiadający wbudowany mikrokomputer i system łączności, podający lek bezpośrednio do śluzówki policzka na drodze elektroforezy. Implant ten będzie omówiony osobno, jako jeden z rozdziałów niniejszej monografii.

3.4.3. Wchłanianie po podaniu donosowym

Fizjologiczna rola błony śluzowej nosa polega na ogrzewaniu i nawilżaniu wdychanego powietrza oraz na zatrzymywaniu większych cząstek aerozoli [Merkle 1998]. Błona śluzowa nosa ma bardzo korzystne własności pod względem wchłaniania leków podobnie jak błony śluzowe jamy ustnej. Ze względu na fakt, iż pełni ona rolę wymiennika ciepła podczas oddychania jest ona dodatkowo bardzo silnie ukrwiona. Dobre wchłanianie biologicznie aktywnych substancji chemicznych wykorzystywane było już dawno do podawania nikotyny (tabaka) czy kokainy. Obecnie błony śluzowe nosa są celem dla podawania leków o działaniu lokalnym, stosowanych podczas kataru, oraz o działaniu ogólnoustrojowym. Głębokość jamy nosowej aż do gardła to około 14 cm, łączna powierzchnia obu jam nosa to około 160 cm² a objętość to 20ml [Chien 1989, Cornaz 1994]. Przedstonki jam nosowych pokryte są nabłonkiem płaskim przypominającym naskórek, jest on zrogowaciały i stosunkowo słabo przepuszczalny. Dalej przechodzi on w nabłonek walcowaty o grubości 30-40µm, jest on silnie ukrwiony i o stosunkowo dobrej przepuszczalności. Rozmieszczone w nabłonku walcowatym komórki kubkowe wytwarzają śluz, który porusza się w kierunku gardzieli dzięki ruchom rzęsek. Średni czas przebywania śluzu na błonach śluzowych jamy nosowej to 10-20 minut, co ogranicza czas wchłaniania leków. Proces wchłaniania leków lipofilowych z jam nosowych zachodzi bardzo szybko, jest on porównywalny z czasem wchłaniania dla wstrzyknięcia domięśniowego lub podskórnego. Leki białkowe wchłaniają się słabiej, ponadto w śluzie występują niewielkie ilości proteaz hydrolizujących białka. W celu poprawy wchłaniania stosuje się silne rozdrobnienie leku i dodatki substancji powierzchniowo czynnych oraz inhibitory proteaz [Lee 1994]. Leki podaje się w postaci kropeł z zakraplacza lub aerozoli proszkowych czy płynnych ze specjalnych dozowników – inhalatorów donosowych [Merkle 1998].

3.4.4. Wchłanianie leków przez gałkę oczną

Choroby oczu są najczęściej leczone preparatami stosowanymi miejscowo a tylko w wyjątkowych przypadkach lekami podawanymi inną drogą [Keipert 1998]. Głównie są to krople do oczu przyrządzone na bazie wody, preparaty na bazie tłuszczowej ograniczają ostrość widzenia i mogą być stosowane tylko na noc. Wodne roztwory przenikają do rogówki oka stosunkowo szybko, jednak zasadnicza część roztworu (80-90%) przedostaje się do krwioobiegu poprzez spojówkę a głównie przez naczynia włosowate jamy nosowej, gdzie lek sphywa kanałami łzowymi. Ta droga podawania jest rozpatrywana, jako potencjalna metoda podawania leków o działaniu systemowym [Chiou, 1981]. Niemniej zarówno dla podawania miejscowego jak i lokalnego poważnym ograniczeniem jest mała objętość roztworów podawanych do oka. W celu przedłużenia kontaktu roztworu leku z gałką oczną podnosi się lepkość roztworów dodając polimery rozpuszczalne w wodzie i o własnościach mucoadhezyjnych. Zauważono, że pacjenci dużo lepiej tolerują wysoko lepkie krople do oczu, kiedy mają one własności cieczy nieniuotonowskiej, ich lepkość maleje ze wzrostem szybkości ścinania, przez co mniej przeszkadzają w ruchach gałki ocznej i podczas mrugania. Jako polimery rozpuszczalne stosuje się: polialkohol winylowy, poliwinylpirolidon, dekstran, hydroksyetylocelulozę i hydroksypropylometylocelulozę, kwas hialuronowy i polikwasy akrylowy [Saettone 1989]. Zastosowanie tego typu dodatków pozwala kilkukrotnie zmniejszyć częstość podawania leku, na przykład roztwór pilokarpiny (obniża ciśnienie w gałce ocznej, jaskra) zawierający polimery kwasu

akrylowego (Carbopol) może być stosowany raz dziennie wieczorem, podczas gdy roztwory samej pilokarpiny podaje się 4-6 razy dziennie. Takie obniżenie dawki ogólnej zmniejsza też efekty uboczne trapi. Innym podejściem do podawania leków do gałki ocznej jest zastosowanie insertów lub wydzielających leki soczewek kontaktowych wydzielających leki [Kaufman 1971, Jain 1988, Xinming 2008]. Inserty wykonane z polimerów mogą wydzielać lek przez okres do jednego tygodnia, ich zakładanie, szczególnie przez osoby starsze jest jednak czasami problematyczne.

3.4.5 Wziewne podawanie leków

Leki podawane w postaci aerozolu do płuc wchłaniają się bardzo szybko – z szybkością porównywalną z podaniem parenteralnym. Dodatkową zaletą tej drogi podawania leków jest znaczna powierzchnia wchłaniania (70-100 m²) oraz niska aktywność enzymów, w porównaniu z drogą jelitową. Inhalację są ponadto bezbolesne. W przypadku miejscowego podawania leków, kiedy celem są płuca pacjenta, inhalacje pozwalają na zastosowanie małych dawek, co zmniejsza uboczne skutki odczuwalne systemowo, co ma znaczenie szczególnie w przypadku terapii hormonami. Obecnie leki przeciwastmatyczne podawane są prawie wyłącznie tą drogą. Do głównej wady terapii wziewnej należy potrzeba stosowania nieraz złożonego inhalatora i opanowania techniki inhalowania się. Niewłaściwe stosowanie inhalatorów stanowi poważne ograniczenie tej drogi podawania leków, szczególnie w przypadku dzieci i osób starszych. Do połowy XX wieku jedynymi stosowanymi inhalatorami był inhalatory pneumatyczne, duże i nieporęczne aparaty. Inhalacja z ich pomocą była długotrwała i ze względu na rozmiary aparatu i potrzebę zastosowania sprężarki ograniczała się do szpitala czy domu pacjenta. W 1956 wprowadzono inhalatory napędzane skroplonym gazem (freon), zwane MDI (*metered dose inhaler*), następnie inhalatory ultradźwiękowe, a w 1971 roku pierwszy DPI (inhalator proszkowy, *dry powder inhaler*) - Spinhaler. Każdy inhalator proszkowy jest aktywowane wdechem, a więc dostarcza lek tylko w czasie wdechu. Pozwala to uniknąć powszechnego błędu przy używaniu MDI, polegającego na uwolnieniu dawki leku w nieodpowiedniej chwili. W przypadku inhalatorów proszkowych wdech pacjenta jest również źródłem energii do rozpylenia leku, co wymaga odpowiedniej budowy inhalatora i zaawansowanej technologii otrzymywania proszku by mógł być on porwany słabym wdechem chorego. MDI aktywowane wdechem (np. Autohaler) są także uruchamiane podciśnieniem powstałym w czasie wdechu, niemniej źródłem energii jest sprężony gaz. Znaczna energia kinetyczna cząstek opuszczających MDI napędzany skroplonym gazem może powodować ich depozycję bezwładnościową na języku czy tylnej ścianie gardła. Pod koniec lat 70 opracowano przystawki objętościowe (tzw. spejsery) do używania z MDI. Dodanie pojemnika o objętości 200 – 500 ml pozwala zatrzymać aerozol w przystawce na określony czas i nie wymaga koordynowania aktywacji MDI z wdechem, dodatkowa objętość pozwala także wyhamować strumień aerozolu i zmniejszyć depozycję leku na podniebieniu i języku pacjenta. W 1987 roku ograniczono stosowanie freonów, jako nośnika we wszystkich MDI. Z tego powodu w latach 90 wprowadzono nowe MDI z nośnikami hydrofluoroalkanowymi (HFA).

Mimo, iż wziewne podawanie leków wydają się być bardzo obiecującą techniką, stosowana jest ona jedynie w leczeniu astmy, obturacyjnych chorób płuc i w znieczuleniu pacjenta. Szersze zastosowanie inhalacji w podawaniu innych leków, lokalnie czy to ogólnoustrojowo, do dziś się nie powiodło. Należy tu szczególnie wspomnieć o kilku próbach wprowadzenia na rynek inhalatorów do podawania insuliny, które mimo znakomych rezultatów laboratoryjnych zawiodły bądź w stadium badań klinicznych bądź nie powiodły się z innych przyczyn.

3.4.6. Wchłanianie leków przez skórę

Wchłanianie przez skórę jest procesem niemającym naturalnego znaczenia fizjologicznego. Zewnętrzna warstwa skóry – naskórek (*stratum corneum*), jest martwy i pozbawiony naczyń włosowatych, przy czym zawiera małą ilość wody (około 10%) i znaczną ilość niepolarnych tłuszczów. Stanowi on dość skuteczną barierę dla wchłaniania, ale może też pełnić rolę rezerwuaru leku.

Podawanie leku przez skórę pozwala na uniknięcie efektu pierwszego przejścia, kiedy w wątrobie znaczna część leku może ulec metabolizmowi, jak i na uniknięcie enzymów układu trawiennego. Stosunkowo najlepiej wchłaniane przez skórę związki rozpuszczalne w tłuszczach wykazujące jednak pewną hydrofilowość i choć częściowo rozpuszczalne w wodzie. Związki silnie hydrofilowe jak i całkowicie nierozpuszczalne w wodzie tłuszcze są wchłaniane przez skórę tylko w nieznacznych ilościach [Mutschler 2001]. Przy wchłanianiu przez skórę mogą występować różnice osobnicze wynikające ze stanu naskórka, jego mechanicznych lub chemicznych uszkodzeń. U niemowląt warstwa naskórka jest bardzo cienka a dodatkowo stosunek powierzchni skóry do masy ciała jest stosunkowo wysoki. Powoduje to łatwość wchłaniania substancji przez skórę w znaczących dla organizmu ilościach dla tego ważne jest stosowanie odpowiednio dobranych kremów, które nie wywołają efektu toksycznego. W celu zwiększenia szybkości wchłaniania leków przez skórę u dorosłych stosujemy odpowiednie dodatki (*penetration enhancers*), należą do nich mocznik, poliglikol etylenowy, etanol, limonen, kwas oleinowy, stosowane jako dodatki do kremów zawierających lek [Ranade 2004]. Inne metody poprawy szybkości transportu leku przez skórę to zastosowanie ultradźwięków [Simonin 1995], stałego (jontoforeza) bądź pulsującego (elektroporacja) [Prausnitz 1994, 1996] prądu elektrycznego. Produkowane są również złożone transdermalne systemy terapeutyczne („plastry”), zawierające rezerwar leku, warstwę kontrolującą dyfuzję leku (matryca polimerowa lub membrana), promotory penetracji naskórka lub specjalne mikroostrza uszkodzające wierzchnią, martwą warstwę naskórka w celu poprawienia transportu leku [Dittigen 1998]. Przeskórne systemy terapeutyczne mogą zapewnić stałe dostawy leku przez okres do kilku dni. Obecnie tą drogą podaje się estrogeny w hormonalnej terapii zastępczej, nikotynę (zwalczanie nałogu palenia tytoniu), nitroglicerynę (dusznicza bolesna) i środki przeciwbólowe. Mimo zastosowania zaawansowanych technologicznie systemów terapeutycznych podczas podawania leków przez skórę, jesteśmy ograniczeni do stosunkowo niewielkich dawek (poniżej 10mg na dobę) oraz leków o określonych właściwościach i ograniczonej masie cząsteczkowej (zwykle do 15 000). Jeszcze jedną formą podawania leków przez skórę jest jontoforeza, pozwala ona na dalsze przyspieszenie transportu leku przez skórę. Wykorzystuje się w niej fakt, iż skóra ma własności membrany kationo - wymiennej. Lek w postaci kationu kierowany jest polem elektrycznym do wnętrza ciała. Ograniczeniem jest zwykle wartość prądu do $0.5\text{mA}/\text{cm}^2$, przy której przepływ prądu staje się wyczuwalny. Możliwe jest również podawanie leków niezjonizowanych niesionych przez strumień rozpuszczalnika z wykorzystaniem zjawiska elektroosmozy. Inna metoda zwiększenia szybkości transportu leku z wykorzystaniem pola elektrycznego to elektroporacja, wykorzystuje się w niej krótkie, kilku milisekundowe impulsy prądu elektrycznego o napięciu przekraczającym 100V. Powodują one formowanie się porów w naskórku i błonach komórkowych na skutek zjawiska elektrostrykcji, transport leku następuje na drodze dyfuzji przez tak powstałe pory.

3.4.7 Wchłanianie po podaniu doodbytniczym.

Doodbytniczo podaje się leki działające lokalnie, np. na żylaki odbytu, lub leki działające systemowo (szybko działające leki przeciwbólowe), leki tą drogą podawane są głównie w postaci maści lub czopków rozpuszczających się w temperaturze ciała. Ta droga podania pozwala częściowo uniknąć efektu pierwszego przejścia gdyż leki wchłonięte w dolnych 2/3 odbytnicy trafiają do żyły próżnej dolnej a nie do żyły wrotnej, która kierowałaby je do wątroby. Ta droga podania daje stosunkowo szybki efekt terapeutyczny, ale zapewnia gorszą efektywność wchłaniania a dodatkowo zauważa się znaczne różnice osobnicze [Mutschler 2001].

3.4.8 Parenteralne podawanie leków

Podanie leku do wnętrza ciała (parenteralnie) stosowane jest, gdy zależy nam na szybkim podaniu ściśle określonej dawki lub inne drogi podania nie zapewnią efektywnego wchłaniania leku, jak w przypadku leków białkowych. Podawanie parenteralne może zachodzić z wchłanianiem (podskórnie,

domięśniowo) lub bez procesu wchłaniania (donaczyniowo). Podanie leku poprzez iniekcję lub wlew donaczyniowy zapewnia najszybszą dystrybucję w całym organizmie. Droga ta, jest więc stosowana wtedy, kiedy zależy nam na szybkim efekcie terapeutycznym. Wchłanianie leku po iniekcji domięśniowej lub śródskórnej zachodzi do naczyń włosowatych. Zależy ono od ukrwienia danej tkanki i może zmieniać się wraz z aktywnością motoryczną. W przypadku niektórych naczyń włosowatych wchłanianie jest dodatkowo ułatwione dzięki istnieniu w ich ścianach licznych porów. Dlatego nawet nierozpuszczalne w tłuszczach białka o znacznej masie cząsteczkowej są efektywnie wchłaniane, jak na przykład insulina po podaniu podskórnym. Leki trudno rozpuszczalne w wodzie podawane są w postaci zawiesin lub emulsji. Donaczyniowe podawanie zawiesin o cząsteczkach większych od 10µm grozi chwilowym zczopowaniem naczyń włosowatych w mózgu, więc bezpieczniej jest podawać zawiesiny domięśniowo (antybiotyki). Modyfikowanie – spowalnianie procesu wchłaniania leków podawanych parenteralnie możliwe jest poprzez zamknięcie ich w mikrocząstkach wykonanych z biodegradowalnych polimerów lub w kropelkach emulsji czy liposomach. Taka modyfikacja pozwala na osiągnięcie łagodniejszego skoku stężenia leku we krwi lub nawet utrzymanie stałego stężenia leku w dłuższym okresie czasu. Możliwe jest wydzielanie leku od kilku godzin - emulsje, do kilku tygodni - cząstki polimerowe podawane domięśniowo. Tak formułowane leki nazywamy często *dépôt* – rezerwuar, lub systemy o spowolnionym lub kontrolowanym uwalnianiu. Spowolnione uwalnianie leków jest często bardzo skuteczne farmakologicznie i wygodne dla pacjenta. Cząstki uwalniające leki podawane donaczyniowo mogą ponadto mieć odpowiednio modyfikowaną powierzchnię. Pokrycie powierzchni cząstek polimerowych łańcuchami poliglikolu etylowego zabezpiecza je przed wykryciem przez układ odpornościowy (*stealth particles*). Jeśli dodatkowo mają średnicę 10-100 nanometrów gromadzą się w miejscach występowania procesu zapalnego czy nowotworu, ze względu na zwiększoną przepuszczalność, „rozpulchnienie”, ścian naczyń krwionośnych w tym obszarze.

3.4.9. Bariera krew mózg

Przenikanie leku z krwioobiegu do mózgu podlega ogólnym zasadom transportu przez błony biologiczne i zachodzi głównie na drodze dyfuzji biernej. Jednakże kontakt leków z komórkami nerwowymi jest znacznie trudniejszy niż z pozostałymi komórkami naszego organizmu. W ośrodkowym układzie nerwowym w zasadzie nie istnieje przestrzeń międzykomórkowa a neurony są ściśle otoczone przez komórki gębowe, które utrudniają dotarcie leków do neuronów. Ponadto śródbłonek jest w mózgu oddzielony od płynu mózgowo – rdzeniowego dodatkową warstwą komórek. Powoduje to utrudnienia w przenikaniu substancji leczniczych i stąd określenie „bariera krew mózg”. Związki liofilowe łatwo pokonują tę dodatkową barierę, przy czym wiele substancji występujących fizjologicznie (lub o zbliżonej budowie) może być przenoszonych na drodze transportu aktywnego. Generalnie najlepiej transportowane są leki niezjonizowane w pH=7, dobrze przenoszone są aminy trzeciorzędowe a źle aminy czwartorzędowe [Kostowski 2006].

3.4.10. Bariera łożyskowa

Pojęcie bariery łożyskowej ma znaczenie czysto teoretyczne. W praktyce każda substancja podana kobiecie ciężarnej przedostanie się do płodu, obserwujemy jedynie około godzinne opóźnienie wystąpienia maksimum stężenia leku. Dodatkowo niektóre leki po przedostaniu się przez łożysko są wydalane z moczem płodu do wód płodowych, co może prowadzić do akumulacji leku, przykładem takiego leku jest ampicylina.

3.5. Dystrybucja leków w organizmie

Przez pojęcie „dystrybucji” rozumiemy proces odwracalnego transportu leku wewnątrz organizmu i jego rozmieszczenie w różnych tkankach. Kiedy lek dostanie się do organizmu jest przez układ

krwionośny transportowany do poszczególnych tkanek, do których dostaje się na drodze dyfuzji. Faza dystrybucji leku może trwać od kilku minut do kilku czy nawet kilkudziesięciu godzin [Hermann 2002]. Transport leku z krwi do poszczególnych tkanek oraz jego stężenie równowagowe zależy od własności fizyko – chemicznych leku oraz od procesu jego wiązania z białkami obecnymi w różnych tkankach i narządach. Szybkość transportu do poszczególnych tkanek jest z kolei uzależniona od unaczynienia (powierzchni wymiany masy) i czasu przebywania krwi w różnych tkankach.

W celu ułatwienia matematycznego opisu procesu dystrybucji leków w organizmie dzielimy go na określone obszary, kompartmenty, które nie zawsze pokrywają się z jego fizyczną budową. Kiedy tkanki wykazują podobne powinowactwo do określonego leku, i występuje on w nich w tej samej formie, to możemy je łączyć w pojedyncze zbiory - kompartmenty. Kompartament jest to zespół tkanek i narządów, w których lek lub jego metabolity są równomiernie rozłożone i występują w tej samej formie fizykochemicznej [Janiec 2002]. Z punktu widzenia inżynierii chemicznej model taki przypomina zestaw zbiorników o stałej objętości płynu, pomiędzy którymi dokonuje się wymiana masy – substancji aktywnej farmakologicznie. Niemniej należy pamiętać, że stężenie leku w tkankach czy organach wchodzących w skład jednego kompartmentu nie jest takie samo, wykazuje ono jedynie taką samą kinetykę. Najprostszym modelem jest otwarty model jednokompartamentowy, który zakłada natychmiastowe i równomierne rozłożenie leku w całym organizmie [Herman 2002]. Model nazywamy otwartym, ponieważ do organizmu podawany jest lek na drodze wchłaniania i jest on również z niego eliminowany różnymi drogami. Zakładamy stałą objętość kompartmentów, przez co całkowita masa leku w danym kompartmentcie jest proporcjonalna do jego stężenia. Przykładowe podziały kompartmentowe ciała ludzkiego to kompartment wewnątrzkomórkowy (ok. 75% masy ciała), do którego należą płyn wewnątrzkomórkowy i części stałe oraz kompartment zewnątrzkomórkowy, do którego należy osocze (ok. 4% masy ciała), płyn śródmiąższowy i płyn transkomórkowy. Stężenie leku w osoczu jest fizjologicznie ważną wartością, często koreluje się z efektem terapeutycznym i co najważniejsze może być dokładnie oznaczone, przez co jest najczęstszym wskaźnikiem określającym procesy wchłaniania i dystrybucji leku. Przestrzeń wewnątrzkomórkowa jest oddzielona od osocza i przestrzeni międzykomórkowej błonami komórkowymi, przez co do wnętrza komórek przedostają się przede wszystkim substancje lipofilowe.

Bardzo ważnym czynnikiem wpływającym na dystrybucję leku jest odwracalne wiązanie z białkami osocza, tkanek i erytrocytów. Związana część leku nie wykazuje efektu leczniczego, praktycznie nie może dyfundować, nie podlega też biotransformacji i wydalaniu. Niektóre leki silnie wiążą się z białkami (digitoksyna 60%, kwas acetylosalicylowy 80%, fenylbutazon 99%) [Janiec 2002]. Leki silnie wiążące się z białkami, jak na przykład glikozydy naparstnicy, w początkowym okresie podawania nie wykazują oczekiwanych efektów farmakologicznych (okres wysycania białek). Dla tego na początku stosujemy zwykle znacznie większe dawki a potem jedynie dawkę podtrzymującą [Avicenna 1032 n.e.]. Kolejnym czynnikiem wpływającym na dystrybucję leków jest rozpuszczalność, leki lipofilowe gromadzą się przede wszystkim w tkance tłuszczowej i w organach zawierających sporo tłuszczu, zaś leki hydrofilowe głównie w płynach organizmu.

3.6. Biotransformacja leków

Mianem biotransformacji określamy proces chemicznego przekształcania obcych substancji przez organizm. Zachodzi on przede wszystkim w wątrobie jak i w znacznie mniejszym stopniu w innych narządach jak jelita, nerki, płuca czy mięśnie. Enzymy uczestniczące w biotransformacji leków są zaangażowane w naturalne procesy przemiany materii, ale dzięki stosunkowo niewielkiej specyficzności substratowej mogą transformować również związki niewystępujące naturalnie w organizmie – leki [Mutschler 2001]. Zwykle proces biotransformacji dzielimy na dwie fazy. Procesy pierwszej fazy to utlenianie, redukcja lub hydroliza. W procesach utleniania pierwszej fazy biotransformacji uczestniczy szeroka grupa enzymów, monoooksygenaz, zawierających cytochrom P-450, w którym aktywnym przenośnikiem elektronów jest atom żelaza. Różne enzymy grupy cytochromu P-450 reagują ze związkami chemicznymi o różnej budowie, ale prawie wyłącznie są to związki lipofilowe [Meszaros 1999]. W drugiej fazie biotransformacji, produkty fazy pierwszej ulegają

sprzęganiu z aktywnymi substancjami endogennymi organizmu, głównie kwasem glukuronowym, siarkowym, merkaptopurowym, octowym czy z aminokwasami, głównie glicyną. Otrzymane produkty cechują się zwiększoną rozpuszczalnością w wodzie i mają często charakter kwasowy, co znakomicie ułatwia ich usuwanie z moczem (poprzez nerki) czy z żółcią. Aktywność przedstawionego systemu enzymatycznego wykazuje spore wahania powodowane przez stykanie się osobnika z różnymi substancjami chemicznymi. Obecność danej substancji zwiększa ilość enzymów uczestniczących w jej biotransformacji. Zjawisko takie nosi nazwę indukcji enzymatycznej a związki chemiczne je powodujące nazywamy induktorami [Meszaros 1999]. Do induktorów enzymów mikrosomalnych zaliczanych jest wiele leków, ale też dym papierosowy i różne organiczne zanieczyszczenia powietrza. Zjawisko to leży u podstaw tolerancji na długo podawane leki (jak i toksyny). Trzeba tu nadmienić, iż ze względu na małą specyficzność substratową tej grupy enzymów indukcja enzymatyczna określonym lekiem czy czynnikiem środowiskowym powoduje przyspieszenie biotransformacji całej grupy substancji i może powodować ogólne zaburzenia metabolizmu. Indukcja enzymatyczna jest procesem odwracalnym. Enzymy tej grupy wykazują ponadto stosunkowo spore różnicowanie osobnicze uwarunkowane genetycznie.

W niektórych przypadkach procesy biotransformacji wykorzystywane są do tworzenia substancji aktywnej farmakologicznie. W tym przypadku podawana jest substancja nieaktywna lub słabo aktywna, ale za to cechująca się na przykład dobrym wchłanianiem – nazywamy ją prolekiem lub lekiem prekursorowym. Dopiero w organizmie po biotransformacji przemienia się w substancję aktywną biologicznie, na przykład fenacetyna po hydrolizie wiązania eterowego przemienia się w paracetamol. Zastosowanie odpowiedniego proleku pozwala na uzyskanie lepszego wchłaniania leku, podniesienie rozpuszczalności, zniesienie nieprzyjemnego smaku, uzyskanie dobrego transportu do ośrodkowego układu nerwowego (Lewodopa – dopamina) oraz na uzyskanie odpowiednio długiego profilu stężenia leku w czasie. Niestety proces biotransformacji może również przemieniać pewne niegroźne substancje w związki toksyczne, na przykład β -naftyloaminę w kancerogenną α -hydroksy β -naftyloaminę.

3.7. Wydalanie leków

Wydalanie leku i ewentualnych produktów jego biotransformacji ma na celu usunięcie go z ustroju i utrzymanie homeostazy organizmu. Szybkość usuwania substancji z organizmu zależy od jej masy cząsteczkowej, rozpuszczalności i stałej dysocjacji. Główne drogi wydalania substancji chemicznych to nerki (z moczem), jelita (z żółcią i kałem) oraz płuca (substancje lotne). Wydalanie substancji przez skórę ma znaczenie marginalne. U kobiet karmiących wydalanie leku lub jego metabolitów z mlekiem może prowadzić do zatrucia dziecka.

Najważniejsza droga wydalania leków prowadzi przez nerki. Podstawowe zjawiska wpływające na szybkość tego procesu to przesączanie kłębkowe, zwrotne wchłanianie kanalikowe i sekrecja kanalikowa. Przesączanie kłębkowe zachodzi podczas przepływu krwi przez kłębuszki nerkowe, gdzie od krwi odsączana jest woda i rozpuszczone w niej związki małowcząsteczkowe, głównie o masie cząsteczkowej poniżej 500, tworzące mocz pierwotny. Proces ten przypomina proces ultrafiltracji a skład filtratu - moczu pierwotnego jest zbliżony do składu osocza z tą różnicą, iż nie zawiera on związków wielkocząsteczkowych – białek i elementów morfotycznych krwi. A więc leki związane z białkami osocza nie są usuwane tą drogą. Szybkość procesu zależy od ciśnienia krwi w naczyniach włosowatych kłębka oraz powierzchni filtracyjnej – ilości aktywnych kłębków nerkowych. Następnie substancje zawarte w moczu pierwotnym ulegają wchłanianiu zwrotnemu. W tym procesie wtórnemu wchłanianiu ulegają substancje potrzebne organizmowi, woda, jony sodowe, glukoza, aminokwasy. Podczas gdy proces filtracji kłębkowej jest procesem pasywnym, zwrotne wchłanianie kanalikowe biologicznie ważnych substancji jest procesem aktywnym. Dla leków i ich metabolitów oba zjawiska są procesami biernego przenikania przez błony biologiczne. Dla tego wtórnemu wchłanianiu ulegają substancje niezdisocjowane. Kwasowość moczu silnie wpływa na procesy zwrotnego wchłaniania kanalikowego. Z moczu kwaśnego zwrotnie wchłaniane są słabe kwasy (salicylowy), a z moczu zasadowego aminy, ponieważ ich dysocjacja jest cofnięta. Z tego powodu

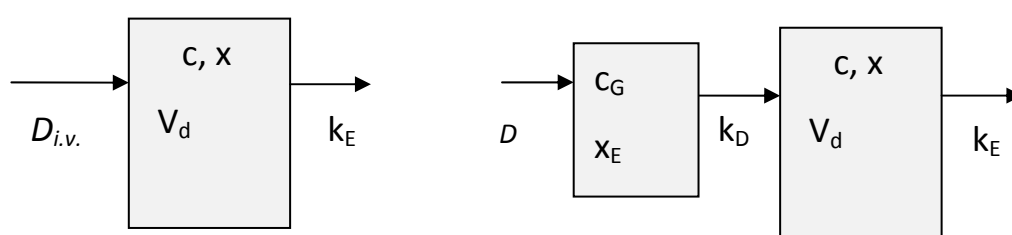
zakwaszenie moczu (np. witamina C) przyspiesza eliminację amin z organizmu i jest stosowane podczas zatrucia alkaloidami, a podniesienie pH jest stosowane podczas zatrucia barbituranami. Kolejnym mechanizmem usuwania substancji chemicznych z moczem jest sekrecja kanalikowa, dotyczy ona głównie substancji o charakterze kwasowym i jest procesem czynnym, a więc zachodzącym również wbrew gradientowi stężeń. W procesie tym usuwane są również substancje o stosunkowo dużej masie cząsteczkowej, a więc związane z białkami osocza.

Z żółcią wydalone są przede wszystkim związki o masie cząsteczkowej powyżej 500. Przechodzą one z komórek wątroby do kanalika żółciowego na drodze biernej dyfuzji oraz transportu czynnego. Tą drogą usuwane są głównie produkty drugiego etapu biotransformacji, które uległy sprzęgnięciu z kwasem glukuronowym. Wydalone tą drogą substancje mogą ulegać wtórnemu wchłanianiu w jelitach.

Z mikroskopowego punktu widzenia aktywne usuwanie substancji z wnętrza komórek prowadzone jest przez białka z rodziny ABC-transporterów, a głównie przez glikoproteinę P (P170) [Mutschler 2001]. Białka te obecne są w większości komórek a w zwiększonych ilościach w komórkach wątroby, nabłonka jelit, nabłonka kanalikowego nerek i śródbłonka naczyń włosowatych mózgu.

3.8. Farmakokinetyka

W celu ułatwienia matematycznego opisu procesów wchłaniania, dystrybucji i usuwania leków, organizm człowieka dzielimy na określone obszary, kompartmenty, które nie zawsze pokrywają się z jego budową fizjologiczną. Tkanki wykazujące podobne powinowactwo do określonego leku i gdy lek występuje w nich w tej samej formie, łączymy w pojedyncze kompartmenty. Z punktu widzenia inżynierii chemicznej model taki przypomina zespół zbiorników o określonej objętości płynu i z idealnym wymieszaniem, pomiędzy zbiornikami dokonuje się wymiana masy – substancji aktywnych biologicznie, leków, bądź toksyn. Najprostszym modelem jest otwarty model jednokompartamentowy, który zakłada natychmiastowe i równomierne rozłożenie leku w całym organizmie [Herman 2002]. Model nazywamy otwartym, ponieważ do organizmu podawany jest lek na drodze wchłaniania i jest on również z niego eliminowany na drodze wydalania i biotransformacji. Proces wchłaniania i eliminacji leku zachodzi z różnymi prędkościami, lecz zwykle wchłanianie jest szybsze od eliminacji. Zakłada się stałą objętość kompartmentu, przez co całkowita masa leku w danym kompartmentcie jest proporcjonalna do jego stężenia. Przykład zastosowania modelu jedno kompartmentowego w podaniu dożylnym leku i w podaniu z wchłanianiem przedstawiono na rysunku poniżej (Rys. 3.6).



Rys. 3.6. Jedno kompartmentowy model farmakokinetyczny. D - dawka leku, x – ilość leku w kompartmentcie, c -stężenie leku w kompartmentcie, c_G - stężenie leku w przewodzie pokarmowym, k_E - stała szybkości eliminacji, k_D - stała szybkości wchłaniania, x_G – dawka leku podana doustnie, V_d – objętość dystrybucyjna.

Podczas donaczyniowego podania leku (*i.v.*), cała ilość leku ($x_0 = D_{i.v.}$) znajdzie się w kompartmentcie w czasie $t=0$. W tym też momencie lek osiągnie maksymalne stężenie (c_0), które następnie zacznie maleć ze względu na eliminację leku z organizmu. Zakładając kinetykę pierwszego rzędu otrzymujemy:

$$\frac{dx}{dt} = -x \cdot k_E \quad (3.2)$$

Lub dla stężeń leku:

$$\frac{dc}{dt} = -c \cdot k_E \quad (3.3)$$

Objętość kompartmentu w prezentowanym modelu jest trudna do zdefiniowania. W rzeczywistości lek gromadzi się nie tylko w osoczu, gdzie mierzymy jego stężenie, a które stanowi jedynie około 4% masy ciała, ale i w innych tkankach. W związku z tym obserwowane stężenie leku w osoczu jest inne, niż wynikałoby to z faktu jego równomiernego rozłożenia w całym organizmie, kompartmentencie. Dlatego też wprowadzono pojęcie „względnej objętości dystrybucyjnej” (V_d). Jest to hipotetyczna objętość płynów ustrojowych, w których po równomiernym rozmieszczeniu podanej dawki, lek miałby takie stężenie, jak zmierzone w osoczu. Pozwala ona przeliczyć stężenie leku w osoczu na niewyznaczalną doświadczalnie ilość leku obecną w całym organizmie, kompartmentencie.

$$x = V_d \cdot c \quad (3.4)$$

Wartość V_d dla różnych leków waha się od 0,04 do 20 litrów na kilogram masy ciała, co uzależnione jest od miejsca gromadzenia się leku. Leki gromadzące się głównie w osoczu mają niskie wartości V_d , wysokie wartości obserwowane są wtedy, gdy lek gromadzi się w tkance tłuszczowej czy w określonym narządzie czy tkance.

Po rozwiązaniu równania różniczkowego opisującego eliminację leku z organizmu dla modelu jednokompartamentowego otrzymujemy równanie wykładnicze pierwszego rzędu.

$$x = x_0 \cdot e^{-k_E \cdot t} \quad (3.5)$$

Lub dla stężeń:

$$c = c_0 \cdot e^{-k_E \cdot t} \quad (3.6)$$

$$\ln c = \ln c_0 - k_E \cdot t \quad (3.7)$$

Druga wersja równania pozwala na wyznaczenie stałej szybkości eliminacji z pomiarów stężenia leku we krwi. Dla przedstawionego modelu możemy również wyznaczyć okres półtrwania leku w organizmie, który wynosi.

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_E} \quad (3.8)$$

Wartość okresu półtrwania leku w organizmie zależy silnie od własności fizykochemicznych leku, wpływających na proces dystrybucji i eliminacji, i wynosi od kilku minut do kilkudziesięciu dni, przykładowe dane przedstawiono w tabeli poniżej [Hermann 2002, Mutschler 2001].

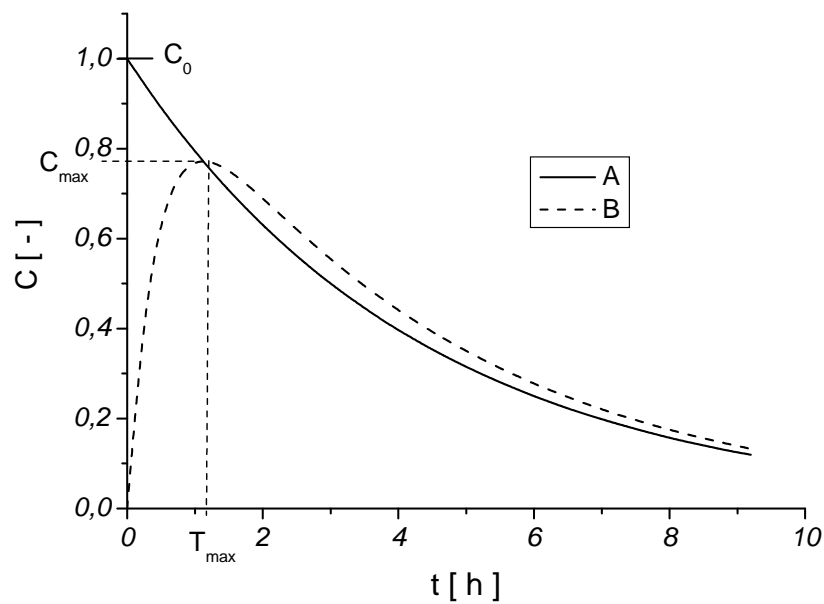
Lek	$t_{1/2}$ [h]	Lek	$t_{1/2}$ [h]
Aspiryna	0,2-0,5	Tetracyklina	6 – 8
Paracetamol, Ibuprofen	1 - 3	Naproksen	9 – 22
Penicylina G	0,5 - 1	Witamina C, B ₁	0,2 – 0,5
Izoniazyd	3	Witamina D ₃	800 – 1 000

Tabela 3.3. Okresy półtrwania przykładowych leków w organizmie człowieka.

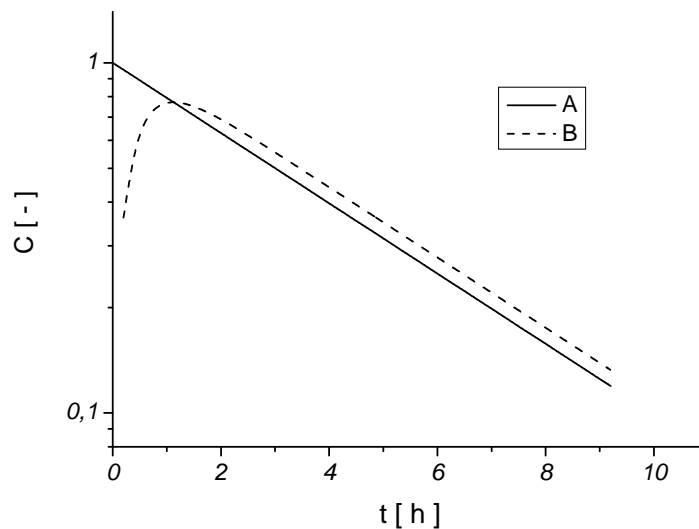
Przykładowy przebieg stężenia leku w kompartmentencie dla procesu z podaniem *i.v.* i dla procesu z wchłanianiem przedstawiono na rysunku 3.7.

Jeśli wchłanianie następuje w 100% to pole powierzchni pod krzywą jest w obu przypadkach takie samo. Ten sam wykres narysowany we współrzędnych półlogarytmicznych pozwala na proste

wyznaczenie stałej szybkości eliminacji z nachylenia krzywej, niezależnie od drogi podania leku (rys. 3.8).



Rys. 3.7. Przebieg stężenia leku w czasie dla modelu jednokompartmentowego z podaniem *i.v.* (A) i z wchłanianiem (B), dla stężenia $c_0 = 1$ [-], oraz okresu półtrwania $t_{1/2} = 3$ h, stała wchłaniania 10 razy większa od stałej eliminacji.



Rysunek 3.8. Przebieg stężenia leku w czasie dla modelu jednokompartmentowego z podaniem *i.v.* (A) i z wchłanianiem (B), dla stężenia $c_0 = 1$ [-], oraz okresu półtrwania $t_{1/2} = 3$ h, wykres w skali półlogarytmicznej.

Wartość pola powierzchni pod krzywą stężenia leku w surowicy krwi jest ważną daną farmakologiczną określaną w literaturze, jako AUC (*area under the curve*). Trzeba sobie zdawać sprawę, że dawka, oraz profil czasowy stężenia leku w osoczu, jest często jedyną daną pozwalającą wnioskować o zachowaniu leku w organizmie. Przyrównując wartość AUC, dla dowolnej drogi podania leku do AUC dla podania *i.v.*, otrzymujemy absolutną dostępność biologiczną leku dla danej drogi podania.

$$F = \frac{AUC_x}{AUC_{i.v.}} \quad (3.9)$$

Parametry kinetyczne danej drogi podania to maksymalne stężenie leku w osoczu (C_{max}) oraz czas, jaki upływa od podania do uzyskania tego stężenia (T_{max}) – jak na rysunku 3.7. Dla modelu jednokompartamentowego i przy podaniu *i.v.* wartość AUC można obliczyć w następujący sposób.

$$AUC = \int_0^{\infty} c \cdot dt = \int_0^{\infty} c_0 \cdot e^{-k_E \cdot t} \cdot dt = \frac{C_0}{k_E} \quad (3.10)$$

Przy czym C_0 jest stosunkiem masy dawki leku do objętości kompartamentu. Wartość względnej objętości dystrybucyjnej - V_d może być obliczana z następującej zależności.

$$V_d = \frac{D_{i.v.}}{C_0} = \frac{D_{i.v.}}{k_E \cdot AUC} \quad (3.11)$$

Przy czym C_0 jest ekstrapolowane z półlogarytmicznego wykresu stężenia leku w osoczu, dla $t=0$. Kolejną ważną stałą jest współczynnik oczyszczania, zwany też klirensiem (*clearance*), i oznacza hipotetyczną objętość krwi na jednostkę czasu, jaka zostaje całkowicie oczyszczona od leku. Całkowity współczynnik oczyszczania obliczamy dzieląc dawkę leku (D) przez pole pod krzywą.

$$CL = \frac{D}{AUC} \quad (3.12)$$

Jest on sumą narządowych współczynników oczyszczenia, które definiujemy w następujący sposób:

$$CL_x = Q_x \cdot E_x = Q_x \cdot \frac{C_{x0}}{C_{x1}} \quad (3.13)$$

Gdzie:

CL_x – narządowy współczynnik oczyszczenia

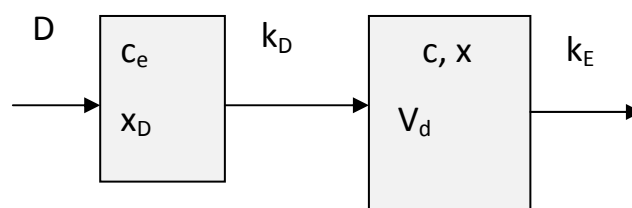
E_x – współczynnik ekstrakcji, stosunek stężeń leku we krwi przed i po wypłynięciu z narządu

Q_x – narządowy przepływ krwi

C_{x0} – stężenie leku we krwi dopływającej do narządu

C_{x1} – stężenie leku we krwi wypływającej z narządu

Przy pozanaczyniowym podaniu leku, kiedy mamy do czynienia z procesem wchłaniania o skończonej szybkości, stosujemy model dwukompartamentowy, z kompartamentem wstępnym (rys. 3.9).



Rys. 3.9. Model jednokompartamentowy przy podaniu pozanaczyniowym, z wchłanianiem.

Rozpatrując na przykład doustne podanie leku, wydzielamy wstępny kompartment przewodu pokarmowego, pomijamy zwrotne przenikanie leku, jakie może występować do przewodu pokarmowego. Posługując się bezwzględными ilościami leku możemy napisać [Hermann 2002].

$$\frac{dx_D}{dt} = -k_D \cdot x_D \quad (3.14)$$

$$\frac{dx}{dt} = k_D \cdot x_D - k_E \cdot x \quad (3.15)$$

Różniczkując drugie równanie po czasie i wstawiając wartość pochodnej z pierwszego otrzymamy równanie różniczkowe o stałych współczynnikach.

$$\frac{d^2x}{dt^2} + (k_D + k_E) \cdot \frac{dx}{dt} + k_D \cdot k_E \cdot x \quad (3.16)$$

Rozwiązując to równanie i wstawiając warunek brzegowy $dx/dt (t=0) = D \cdot k_D$ ($D =$ dawka wchłonięta) otrzymujemy rozwiązanie:

$$x = \frac{k_D \cdot D}{k_D - k_E} \cdot (e^{-k_E \cdot t} - e^{-k_D \cdot t}) \quad (3.17)$$

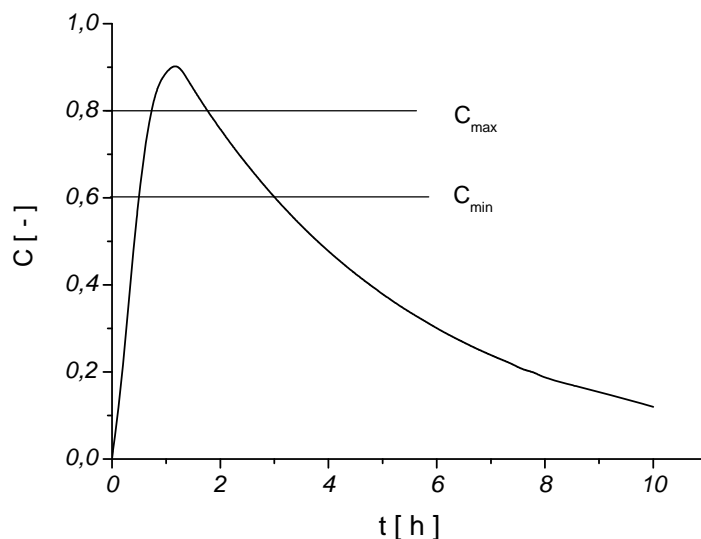
$$c = \frac{k_D \cdot D}{(k_D - k_E) \cdot V_d} \cdot (e^{-k_E \cdot t} - e^{-k_D \cdot t}) \quad (3.18)$$

Otrzymane równanie w formie stężeniowej nosi nazwę „wzoru Batemana”.

Z równania możemy również obliczyć parametr kinetyczny drogi podania leku, czyli czas uzyskania maksymalnego stężenia w ustroju.

$$t_{max} = \frac{\ln\left(\frac{k_D}{k_E}\right)}{(k_D - k_E)} \quad (3.19)$$

Planując podanie określonej dawki leku musimy pamiętać by stężenie otrzymane w organizmie osiągnęło wartość leczniczą, ale nie przekroczyło wartości toksycznej (rys. 3.10).



Rys. 3.10. Jednorazowa dawka leku, przykładowe minimalne stężenie lecznicze i stężenie toksyczne.

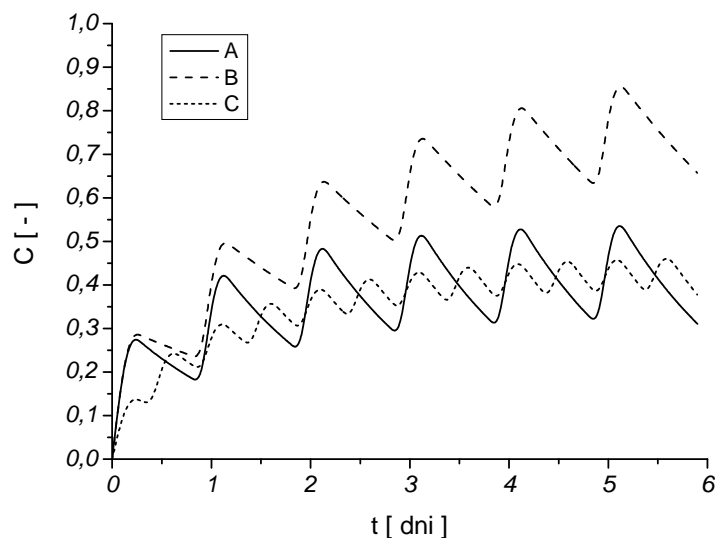
Przekroczenie maksymalnego stężenia może wywoływać skutki uboczne, podczas gdy spadek stężenia leku poniżej niezbędnego farmakologicznie minimum, będzie zmniejszał skuteczność terapii. Omawiany zakres stężeń, nazywany jest nieraz oknem terapeutycznym. Mówimy, że dana substancja aktywna ma szerokie okno terapeutyczne, gdy różnica pomiędzy stężeniem toksycznym a minimalnym skutecznym farmakologicznie, jest duża. Taki lek uważany jest za bezpieczny. Przykładowe przebiegi czasowe i zakresy stężeń dla leków są następujące.

Aspiryna (kwas acetylosalicylowy, wąskie okno terapeutyczne), minimalne stężenie lecznicze w osoczu to 100-150 $\mu\text{g/ml}$, przy stężeniu 200 – 400 $\mu\text{g/ml}$ występują objawy zatrucia salicylanami, dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, efekt terapeutyczny występuje po 15-30 minutach i utrzymuje się 4-6 godzin. Paracetamol (acetaminophen) ma stężenie lecznicze 10-30 mg/ml , stężenia toksyczne to 75-100 mg/ml , przy kilkukrotnym podaniu minimalne stężenie toksyczne jest niższe. Typowe wartości zalecanych stężeń leczniczych różnych leków wahają się w bardzo szerokich granicach, kilka przykładów umieszczono poniżej [Herman 2002, Mutschler 2002].

Naltrexon	2-20 ng/ml
Digoksyna	0,5 – 2,5 $\mu\text{g/ml}$
Lidocaina	1 – 4 $\mu\text{g/ml}$
Gentamycyna	4 – 12 $\mu\text{g/ml}$
Phenobarbital	10 – 30 $\mu\text{g/ml}$
Teofilina	10 – 20 $\mu\text{g/ml}$

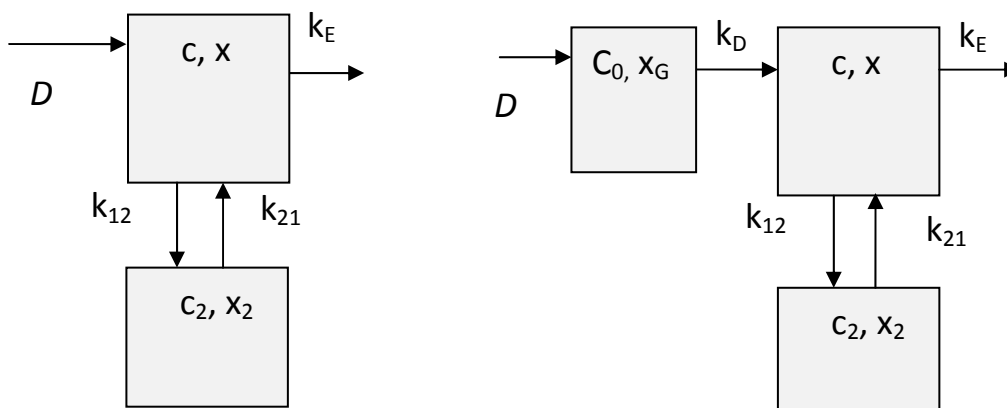
Należy pamiętać, iż wartość stężenia leku w osoczu bez znajomości pozornej objętości dystrybucji leku V_d nic nie mówi o jego dawkowaniu.

Jednorazowa dawka leku zazwyczaj nie wywołuje wyleczenia. Rzadkim wyjątkiem są leki przeciwoznaczające czy antybiotykoterapia pewnych chorób (rzeżączka, Azitiromycyna, długi okres półtrwania). Z tego względu analizując stężenie leku w organizmie należy brać pod uwagę wielokrotne jego podania i ewentualną akumulację w ustroju. Na przedstawionym wykresie (rys. 3.11) symulacji numerycznej widać wyraźne dobowe wahania stężenia leku, które można ograniczyć podając mniejszą dawkę, ale za to częściej. Widać też zjawisko akumulacji leku o długim okresie półtrwania w ustroju. Dobierając dawkę leku i częstotliwość podawania, trzeba brać pod uwagę przedstawione zjawiska, aby uzyskać maksymalny efekt terapeutyczny a jednocześnie nie wywołać efektu toksycznego.



Rys. 3.11. Pozanaczyniowe podanie leku, model jednokompartментowy z wchłanianiem, wynik obliczeń modelu numerycznego. Linie przedstawiają stężenie leku podawanego w dawce 0,3 [-], $V_d=1$ [-], A - jedna dawka na dobę, $t_{1/2} = 1$ doba, B - jedna dawka na dobę, $t_{1/2} = 2$ doby, C - dwie dawki 0,15 na dobę, $t_{1/2} = 1$ doba.

Model jednokompartментowy pozwala jedynie na przybliżone modelowanie zachowania leku w organizmie, znacznie dokładniejsze wyniki uzyskamy stosując model dwukompartментowy (rys. 3.12).



Rys. 3.12. Dwukompartментowy model farmakokinetyczny oraz model z kompartmentem wstępnym stosowany przy podaniu pozanacziowym.

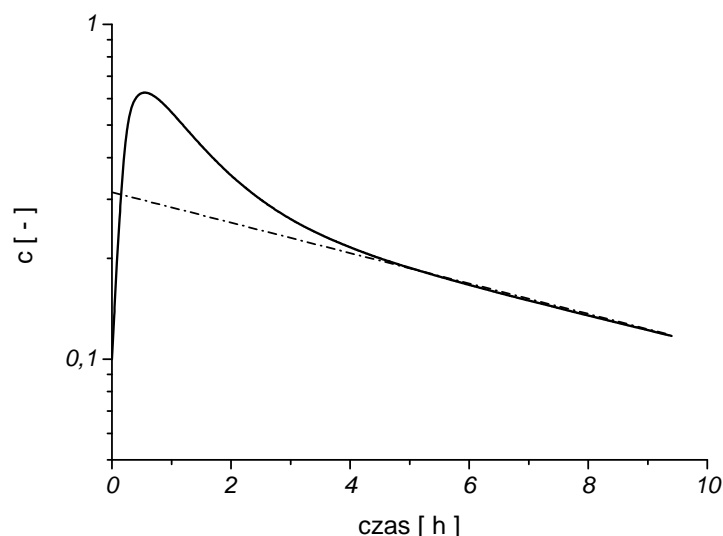
Poprawa, jakości modelowania występuje zwłaszcza, gdy lek kuluje się w jakiejś tkance, na przykład tłuszczowej lub kostnej, lub w jakimś organie.

Proces dystrybucji leku w organizmie trwa od kilku minut do kilku godzin, a czasami nawet jedną czy dwie doby. Krew oraz silnie ukrwione i łatwo dostępne dla leku tkanki czy narządy stosunkowo szybko nasycają się lekiem i tworzą razem jednostką kinetycznie homogeniczną zwaną kompartmentem centralnym [Hermann 2002]. Nie oznacza to, że stężenie leku we wszystkich tkankach kompartmentu centralnego jest identyczne. Homogeniczność kinetyczna łączy tkanki, w których dystrybucja leku zachodzi ze zbliżoną prędkością, przy czym kompartment centralny tworzą tkanki, gdzie proces dystrybucji jest najszybszy. Kompartment peryferyjny, zwany też tkankowym, tworzą słabiej ukrwione obszary organizmu, do których lek przedostaje się wolniej, ale też jest z niego wolniej usuwany. O przynależności danego organu do kompartmentu decyduje zarówno jego budowa fizjologiczna jak i własności samego leku. Mózg, który jest organem silnie ukrwionym, ale zawierającym dużo lipidów i oddzielnym od krwi barierą dobrze przepuszczającą substancje rozpuszczalne w tłuszczach, będzie należał do kompartmentu centralnego w przypadku farmakokinetyki leku lipofilowego, a do kompartmentu peryferyjnego w przypadku leku słabo rozpuszczalnego w tłuszczach. Ogólne równanie opisujące stężenie leku w kompartmentie centralnym dla modelu dwukompartmentowego z uwzględnieniem procesu wchłaniania wygląda następująco [Ritschel 1999].

$$c = A \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B \cdot e^{-\beta \cdot t} - C_0 \cdot e^{-k_D \cdot t} \quad (3.20)$$

Gdzie C_0 – to stężenie początkowe leku w kompartmentie wstępnym – miejscu podania leku (żołądek, jelita), A , α , B , β – to odpowiednie stałe zależne od parametrów modelu.

Charakterystyczny przebieg krzywej stężenia leku w osoczu, w funkcji czasu, na wykresie półlogarytmicznym, pozwala łatwo rozpoznać występowanie modelu dwukompartmentowego, rysunek (rys. 3.13, porównaj rysunek 3.8). Stosując obróbkę numeryczną zmierzonego przebiegu stężenia krwi w osoczu w funkcji czasu można wyznaczyć parametry modelu dwukompartmentowego [Hermann 2002].



Rys. 3.13. Charakterystyczny przebieg stężenia leku w surowic krwi przy podaniu jednorazowej dawki pozanaczyniowej (z wchłanianiem) w przypadku obowiązywania modelu dwukompartamentowego.

Fig. 3.13. Typical graph of drug concentration in serum as a function of time for two compartment model, delivery with absorption.

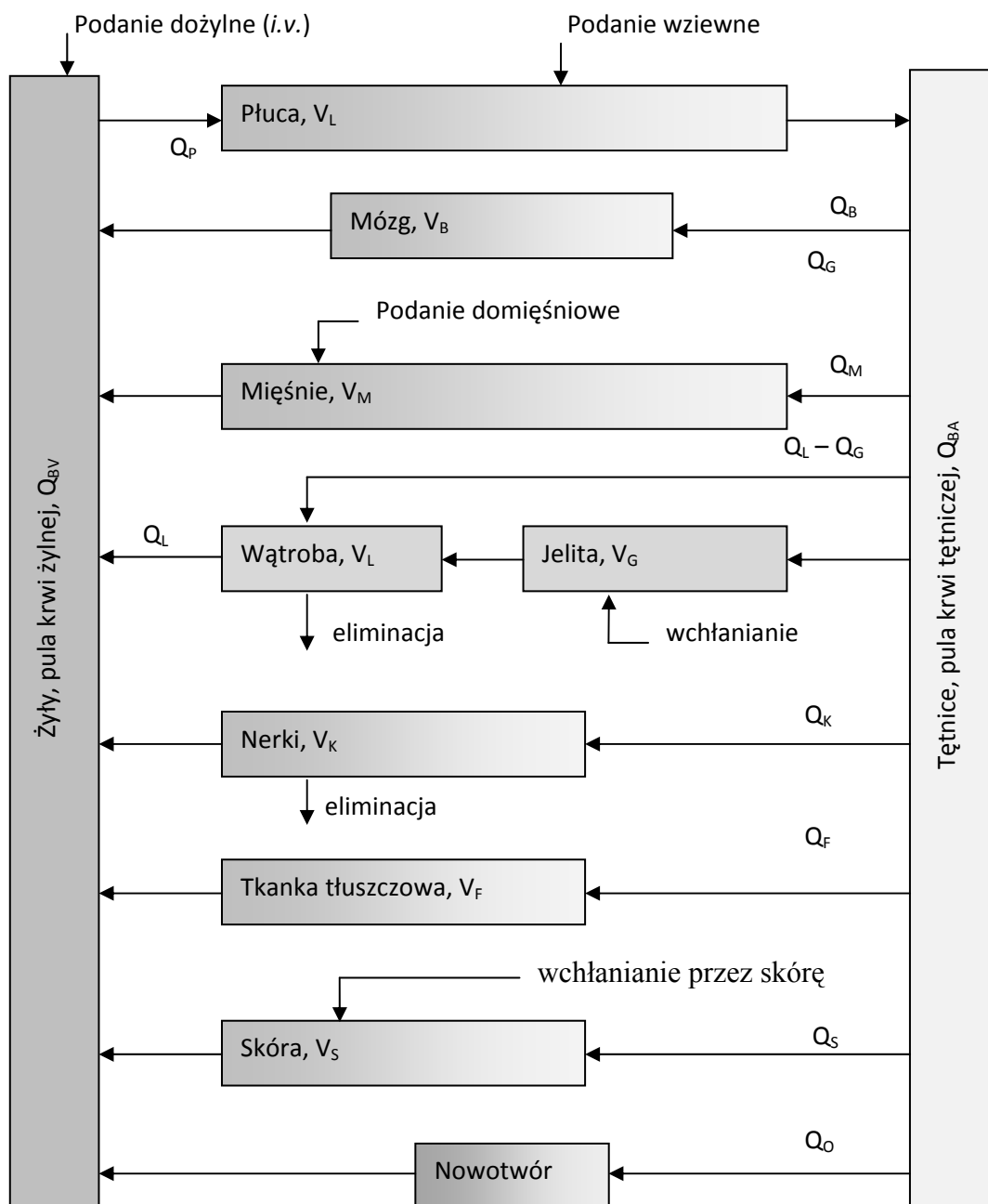
Opis procesów dystrybucji leków za pomocą farmakokinetyki klasycznej i modeli jedno i dwukompartamentowych nie odzwierciedla procesów zachodzących w poszczególnych narządach. W celu lepszego zobrazowania procesów dystrybucji i usuwania leków w ich powiązaniu z poszczególnymi organami, w których one rzeczywiście zachodzą, posługujemy się modelami fizjologicznymi. Model taki przedstawiono na rysunku 3.14.

Poszczególne kompartmenty narządowe cechują się określonymi parametrami farmakokinetycznymi, jak objętość (V_x), narządowy przepływ krwi (Q_x), współczynniki przenikania leków i wiązania z białkami. Ze względu na fakt, iż szybkość przepływu krwi jest znacznie większa od szybkości procesów wchłaniania, zwykle przyjmuje się, iż stężenie leku w całej puli krwi jest stałe. Na przedstawionym modelu łatwo można pokazać przyczynę efektu pierwszego przejścia, lek wchłonięty w przewodzie pokarmowym najpierw trafia do wątroby, w której następuje jego częściowa eliminacja.

Średnie wartości masy organów oraz przepływu krwi podano w tabeli 3.4 [Mutschler 2001].

Organ	Masa organu [kg]	Narządowy przepływ krwi [l/min]
Nerki	0,3	1,2
Wątroba	1,5	1,5
Serce	0,3	0,25
Mózg	1,4	0,78
Skóra	5	0,25
Mięśnie szkieletowe	30	0,9

Tabela 3.4 Typowe masy i typowe wartości przepływu krwi dla poszczególnych ludzkich organów.



Rys. 3.14. Farmakokinetyczny wielokompartментowy model fizjologiczny (narządowy) organizmu ludzkiego.

Zastosowanie wielokompartментowego modelu fizjologicznego u ludzi pozwala znacznie lepiej śledzić losy leku w organizmie, ale jego pełne określenie wymaga trudnych do zdobycia danych, jak na przykład czasowy profil stężenia leku w określonym organie. Trzeba się często opierać jedynie na badaniach *in vitro*, na badaniach z użyciem leków ze znacznikami promieniotwórczymi i na badaniach na zwierzętach.

3.9. Klasyczne i alternatywne systemy podawania leków

Klasyczne systemy podawania leków w swojej pierwotnej formie nie zawsze pozwalają osiągnąć zamierzony cel, czyli opracować system terapeutyczny, który z pomocą danej substancji aktywnej

doprowadzi do wyleczenia. Najczęstszą przyczyną są właściwości farmakokinetyczne danej substancji aktywnej. Jeśli lek ma mały okres półtrwania w organizmie, a przy tym niezbyt szerokie okno terapeutyczne, to powinien być bardzo często podawany. Podawanie tabletek, co 2 - 3 godziny jest zwykle rozwiązaniem nie do przyjęcia (sen). Alternatywą w takim przypadku są tabletki doustne o kontrolowanym wydzielaniu leku. Lek wydzielany powoli podczas całej drogi tabletki przez przewód pokarmowy dzięki efektowi osmotycznemu (rozdział 3.3.1, rysunek 3.5). Pozwala to przedłużyć okres przebywania leku w kompartmentcie wstępnym, co najmniej do czasu przebywania takiej tabletki w jelicie cienkim. Jeśli z kolei zależy nam na jak najszybszej obecności leku w ustroju możemy go podać na silnie ukrwione błony śluzowe jamy ustnej – podjęzykowo, jak nitrogliceryna w dusznicy bolesnej. Niestety tylko nieliczne leki mogą być podawane w ten sposób, poza tym zawsze pozostaje problem połowicznego czasu eliminacji. Jeszcze większe problemy związane są z lekami, które muszą być podawane dożylnie. Iniekcje wymagają znacznie ostrzejszego reżimu higienicznego, jest to metoda inwazyjna i raczej niezbyt lubiana przez pacjentów, a częste iniekcje mogą prowadzić do poważnych powikłań (insulina). Alternatywą dla częstych iniekcji jest zamknięcie leku w biodegradowalne polimerowe cząstki lub sztyfty, które uwalniają go powoli przez okres od kilku tygodni do kilku miesięcy. Cząstki takie po wstrzyknięciu domięśniowym (lub sztyfty umieszczone podskórnym) po uwolnieniu leku ulegają pełnej biodegradacji. Alternatywa dla leków działających systemowo i podawanych na drodze iniekcji, jak insulina, jest podawanie wziewne. Pozwala ono osiągnąć dobrą biodostępność leku a jest znacznie mniej uciążliwe od iniekcji. Niestety w większości przypadków klasycznie przygotowany i podany lek rozejdzie się mniej lub bardziej równomiernie po całym organizmie zamiast zgromadzić się w miejscu, w którym jest najbardziej potrzebny. Alternatywą jest lokalne podawanie leku, a więc zadziałanie systemu terapeutycznego jedynie w miejscu występowania schorzenia. Znacznie ogranicza to dawkę przypadającą na cały organizm a więc i efekty toksyczne. Dobrze, jeśli lek sam trafia do chorych tkanek. Na przykład mikrocząstki polimerowe czy micelle pokryte warstewką łańcuchów poliglikolu etylowego (PEG), która w wodzie tworzy cienką warstewkę hydrożelu. Cząstki takie, jeśli mają średnicę 10-100 nanometrów wykazują tendencję do gromadzenia się w obszarach występowania stanu zapalnego czy nowotworu. Spowodowane jest to prawdopodobnie większymi porami pomiędzy komórkami śródbłonna naczyniowego i pomiędzy komórkami innych tkanek w tym obszarze [Mishra 2004]. Cząstki gromadzą się w obszarze chorobowym i powoli wydzielają zamknięte w nich leki. Tak przygotowane cząstki są dobrymi nośnikami leków przeciwnowotworowych. Jeżeli sama cząstka leku przypomina swoją budową jakiś potrzebny chorobowo zmienionej komórce metabolit, jak na przykład zasady azotowe potrzebne intensywnie dzielącym się komórkom nowotworu do budowy DNA, jest wtedy aktywnie transportowana do wnętrza komórki. Przykładem takiego leku jest 5-fluorouracyl. Przypomina on budowa uracyl, ale jest lekiem – antymetabolitem, nie nadaje się do budowy DNA i jest inhibitorem syntazy tymidylanowej blokuje przez to syntezę kwasów nukleinowych i hamuje proliferację komórek nowotworowych. Kolejną metodą modyfikacji farmakokinetyki substancji aktywnej jest tworzenie leków makromolekularnych – polimerowych. Do cząsteczki rozpuszczalnego w wodzie polimeru (np. dekstran, cyklodekstryny, poliglikolu) poprzez łatwo hydrolizujące wiązanie chemiczne (np. amidowe lub estrowe) dołączana jest cząsteczka leku [Dhaneshwar 2006]. Tak otrzymany związek posiada fizyczne własności polimeru (rozpuszczalność w wodzie, dyfuzyjność) a jednocześnie powoli hydrolizuje wydzielając lek, polimer może też być dodatkowo „wyposażony” w przeciwciała zwiększające selektywność gromadzenia się takiego leku. Po hydrolitycznym odłączeniu leku polimer również ulega metabolizmowi (dekstran) lub, gdy jest odporny na hydrolizę jest usuwany przez nerki (polialkohol winylowy, poliglikole). Pod względem systematycznym takie związki leków z polimerami należą do grupy pro-leków (*prodrugs*), ponieważ związek aktywny powstaje w toku przemian metabolicznych wewnątrz organizmu.

Alternatywne systemy podawania leków pozwalają na lepsze wykorzystanie substancji aktywnej poprzez utrzymanie stałego stężenia leku w ustroju bądź podanie leku jedynie tam gdzie jego obecność jest konieczna. Systemy takie są zdecydowanie mniej toksyczne i często znacznie wygodniejsze dla pacjenta, niż systemy klasyczne. Przy malejącej ilości nowo odkrywanych substancji

aktywnych pozwalają na wytwarzanie skuteczniejszych leków ze znanych i dobrze zbadanych związków aktywnych.

3.10. Farmakodynamika

Farmakodynamika jest nauką o mechanizmach działania leku, o wpływie leków na funkcje i struktury biologiczne. Istnieje szereg mechanizmów działania leków, podstawowe ich typy wymieniono w tabeli 3.5.

Miejsce działania	Rodzaj działania
Receptory obecne na błonach komórkowych odpowiedzialne za przekazywanie sygnałów.	Agonista – przyłącza się konkurencyjnie do centrum aktywnego i pobudza receptor, może być częściowy lub pełny zależnie od stopnia pobudzenia
	Antagonista – przyłącza się do centrum aktywnego ale nie pobudza przekaźnika (np. blokada receptorów histaminowych w alergii, blokada receptorów opiatowych w leczeniu uzależnień)
	Antagonista allosteryczny (niekonkurencyjny) – przyłącza się poza centrum aktywnym, blokuje receptor
Receptor wewnątrzkomórkowe	Hormony (estrogeny, hormony tarczycy)
Kanały jonowe błon komórkowych	Otwieranie i blokowanie kanałów sodowych, potasowych i wapniowych (np. blokowanie kanałów sodowych przez środki znieczulające miejscowo)
Białka transportowe	Hamowanie procesów transportowych
Enzymy	Aktywowanie lub hamowanie enzymów (np. konwertazy angiotensyny w nadciśnieniu)
Leki działające na DNA	Leki przecinające łańcuch DNA (interkalatory, antybiotyki antracyklinowe, zwalczanie nowotworów) Leki łączące zasady aminowe i uniemożliwiające rozwijanie podwójnej helisy DNA (pochodne iperytu, zwalczanie nowotworów)
Biosynteza w mikroorganizmach chorobotwórczych	Hamowanie syntezy ściany komórkowej (antybiotyki β -laktamowe) Hamowanie biosyntezy białek i kwasów nukleinowych Hamowanie szlaku syntezy kwasów nukleinowych (sulfonamidy): antymetabolity – substancje przypominające budowę metabolit ale nie nadające się do biosyntezy, włączają się w szlak metaboliczny i go blokują (sulfonamidy udają kwas p-amino benzoesowy, półprodukt do syntezy kwasu foliowego i potem kwasów nukleinowych)

Tabela 3.5. Przegląd mechanizmów działania leków.

Leki podaje się by osiągnąć określony rezultat leczenia, poprawę zdrowia pacjenta. Mogą być one podawane by zwalczać skutek i/lub przyczynę dolegliwości. Na przykład przy infekcji gardła podaje się leki zwalczające objawy dolegliwości: przeciwgorączkowe, przeciwbólowe, oraz leki zwalczające przyczynę np. antybiotyk blokujący namnażanie się bakterii. Zwykle dobrze jest podawać równolegle oba rodzaje leków, zwalczanie wyczerpujących objawów choroby pozwala pacjentowi odpocząć i nabrać sił, zwalczanie przyczyny choroby pozwala ją zakończyć. Niestety nie zawsze istnieją leki pozwalające usunąć przyczynę choroby, ograniczamy się wtedy jedynie do łagodzenia jej skutków, jak w przypadku chorób przewlekłych (cukrzyca, astma, nadciśnienie tętnicze), lub czekamy aż organizm sam poradzi sobie z chorobą (niegroźne infekcje wirusowe czy bakteryjne). Leki mogą być podawane krótkotrwale – zwalczanie infekcji, lub długotrwale, by eliminować skutki określonych chorób przewlekłych jak astma czy nadciśnienie tętnicze. W przypadku leczenia tych chorób bardzo ważny

jest odpowiedni dobór leku i dawki, by długotrwałe podawanie nie powodowało efektów toksycznych.

Ze względu na prezentowany w niniejszej pracy sposób podejścia do farmakologii, związany raczej z procesem podawania leku, jego transportem i dystrybucją w organizmie, farmakodynamika nie będzie szerzej omawiana.

3.11. Publikacje cytowane w rozdziale.

Alberts, B., 1994, *Molecular biology of the cell*, New York, Garland Publishing.

Chien Y.W., Su, K.S.E., Chang S., 1989, *Nasal systemic drug delivery*, M. Dekker, New York 1989.

Chiou G.C.Y., 1981, Systemic delivery of polypeptide drugs through ocular route, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 31, 457.

Colton C., *et al*, 1970, Diffusion of organic solutes in stagnant plasma and red cell suspension, *Chemical Engineering, Progress Symposium Series*, 1970,66,85-99.

Cornaz A., Buri P., 1994, Nasal mucosa as an absorption barrier, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 40(5), 261-270.

Dhaneshwar S.S., Kandpal M., Gairola N., Kadam S.S., 2006, Dextran A Promising Macromolecular Drug Carrier, *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 11-12, www.ijpsonline.com

Dittigen M. 1998, Wchłanianie przez błony śluzowe jamy ustnej, w *Technologia nowoczesnych postaci leków*, Muller R.H. Hildebrand G.E., PZWL.

Dittigen M. 1998, Transdermalne systemy terapeutyczne, w *Technologia nowoczesnych postaci leków*, Muller R.H. Hildebrand G.E., PZWL.

Diamond J.M., Wright E.M., 1969, Biological membranes, the physical basis of ion and non electrolyte selectivity, *Annual Reviews of Physiology*, 1969, 31, 582-646.

Herman T. W., 2002, *Farmakokinetyka, teoria i praktyka*, PZWL, Warszawa.

Jain M.R., 1988, Drug delivery through soft contact lenses, *Brit. J. Ophthal.* 72, 150-154.

Janiec W., 2002, *Farmakodynamika, podręcznik dla studentów farmacji*, PZWL, Warszawa.

Junginger H.E., De Vries M.E., Bodde H.E., 1991, Modern drug dosage forms for local and systemic action in the oral cavity and pharynx, *Deustahe Apotheke Zeitung* 131, 1337-1348.

Kaufman H. E., *at all* 1971, The medical uses of soft contact lenses, *Trans. Am. Acad. Ophthalmol.*, 75, 361.

Keiper S., 1998, Preparaty do oczu, w *Technologia nowoczesnych postaci leków*, Muller R.H. Hildebrand G.E., PZWL, 1998.

Kostowski w., Herman Z., 2006, *Farmakologia, Podstawy Farmakoterapii*, PZWL, Warszawa.

Lee W.A., Ennis R.D., 1994, The bioavailability of intranasal salmon calcitonin with and without a permeation enhancers, *Pharm. Res.*, 11, 747-750.

Merkle H.P., 1998, Donosowa droga podawania leków, w *Technologia nowoczesnych postaci leków*, Muller R.H. Hildebrand G.E., PZWL, 1998.

- Meszarosa J., (redaktor), 1999, Podstawy farmakologii, PZWL Warszawa.
- Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H., Schafer-Korting N., 2001, Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, redaktor polskiego wydania: Danysz A., Farmakologia i Toksykologia, Urban & Partner, Wrocław, 2001.
- Mishra S, Webster P, Davis ME., 2004, PEGylation significantly affects cellular uptake and intracellular trafficking of non-viral gene delivery particles, *Eur J Cell Biol. Apr*;83(3):97-111.
- Obrach E., Finkelstein A., 1980, The Nonelectrolyte Permeability of Planar Lipid Bilayer Membranes, *Journal of General Physiology*, V 75, 427-436.
- Prausnitz M.R. at all., 1994, Rapid temporal control of transdermal drug delivery by electroporation, *Pharmaceutical Research*, 11, 1834-1837.
- Prausnitz M.R., 1996, The effects of electric current applied to skin, A review of transdermal drug delivery, *Advanced Drug Delivery Rev.*, 18, 359 – 425.
- Ranade V., Hollinger M., 2004, Drug Delivery Systems, CRC press, New York.
- Ritschel W.A., Kearns G.L., 1999, Handbook of basic pharmacokinetics, American Pharmaceutical Association, Washington D.C.
- Saettone M.F., at all, 1989, Mucoadhesive liquid ophthalmic vehicles – evaluation of macromolecular ionic complexes of pilocarpine, *Drug Del. Ind. Pharm.*, 15, 2475-2489.
- Saltzman W. M., 2001, Drug Delivery - Engineering Principles for Drug Therapy, Oxford University Press, Oxford.
- Savitz D., Solomon A.K., 1971, Tracer Determinations of Human Red Cell Membrane Permeability to Small Nonelectrolytes, *Journal of General Physiology*, V 58, 971 pages 259-266.
- Simoni J.P., 1995, On the mechanism of in vitro and in vivo phonophoresis, *J. Controlled Release*, 33, 125-141.
- Singer S.J., Nicolson G.I., 1972, The fluid mosaic model of the structure of cell membranes, *Science*, 175, 720-731.
- Stryer L. 2000, Biochemia, PWN, Warszawa.
- Squier C.A., Wertz P.W., 1993, Permeability and the pathophysiology of oral mucosa, *Adv. Drug. Del. Rev.* 12, 13-24.
- Squier C.A., Wertz P.W., 1996, Structure and Function of Oral Mucosa and Implication for Drug Delivery, w *Oral Mucosa Drug Delivery*, Rathbone M.J., New York, Marcel Dekker, p1.
- Wolosin J.M., Ginsburg H., Lieb W.R., 1978, *The Journal of General Physiology*, v 71, p. 93-100, 1978.
- Xinming L., at all., 2008, Polymeric hydrogels for novel contact lens-based ophthalmic drug delivery systems: A review, *Contact Lens & Anterior Eye*, v 31, p. 57–64, 2008.