

Inovace studia molekulární a buněčné biologie reg. č. CZ.1.07/2.2.00/07.0354



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Investice do rozvoje vzdělávání

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



Investice do rozvoje vzdělávání

ZTOX / Základy Toxikologie

ce do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



Investice do rozvoje vzdělávání

Absorpce, Distribuce a Eliminace toxických činitelů AD(M)E Toxikokinetika Radim Vrzal

ce do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Investice do rozvoje vzdělávání

Seznámení s:

- způsoby absorpce toxických nox
- procesy eliminace škodlivin
- časovou závislostí koncentrace toxických látek v těle a jejím matematickým zpracováním

ce do rozvoje vzdělávání

Aktivní transport, difuze, Distribuční objem, renální eliminace, enterohepatální oběh, AUC

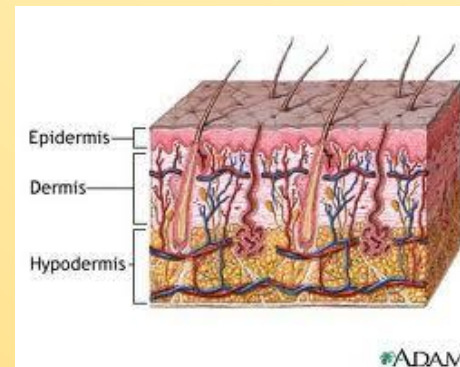
Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

ABSORPCE

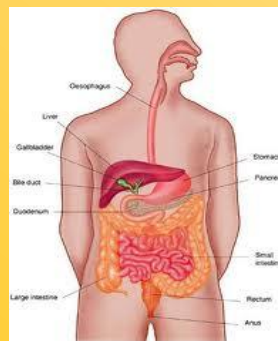
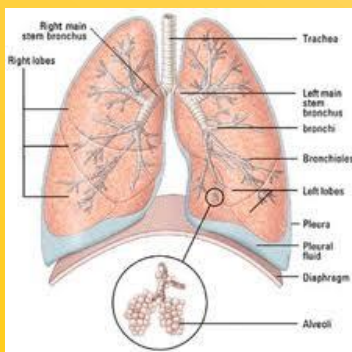
Expozice škodlivině (toxikantu) $\neq$ toxická odpověď

Lidské tělo = obranné mechanismy a membránové bariéry

Kůže – největší orgán těla = fyzická bariéra pro absorpci



Plíce, GIT – méně odporu vůči absorpci než kůže



Plíce >> GIT >> Kůže

- důvod – tloušťka membrán a prokrvení
- vstup závisí na množství škodliviny a saturaci transportních procesů.

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Fyzikálně-chemické parametry sloučeniny určující absorbovatelnost

- **molekulová hmotnost (M_w)**
- **ionizace (pK_a)** - pH gradient přes membránu
- **rozdělovací koeficient** (voda/oktanol; $\log P$)

Po absorpci - 2 způsoby pohybu škodliviny

- **krví**
- **difuzí na krátké vzdálenosti**

Dispozice – současné účinky distribuce a eliminace následující po absorpci

Odlišení škodlivin mezi sebou – difúzní charakteristiky (schopnost přestupu buněčnou membránou) → mechanismy přestupu !!!



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Investice do rozvoje vzdělávání

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

- Pohyb škodlivin lze kvantifikovat
- Farmako-/ **Toxikokinetika** – kvantifikace časové závislosti škodliviny v organismu během procesů absorpce, distribuce a eliminace
 = **JAK se tělo vypořádá se škodlivinou v rozdílných časových bodech** – parametry: distribuční objem a clearance
- Farmako- / **Toxikodynamika** – studium biochemických a fyziologických účinků léčiv a škodlivin a určuje mechanismus účinku = **JAK sloučenina působí na tělo**

Buněčné Membrány

Lipidové dvojvrstvy
– šířka 75 Å

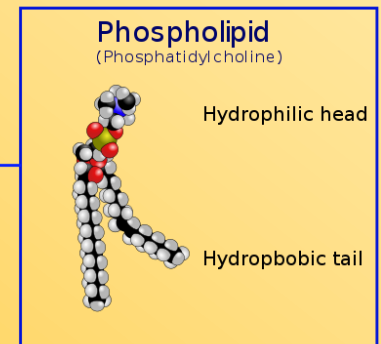
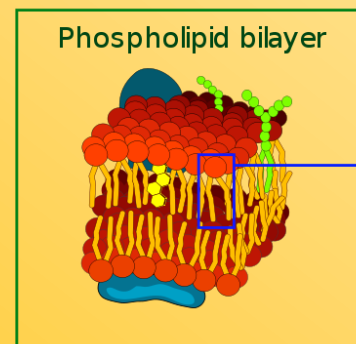
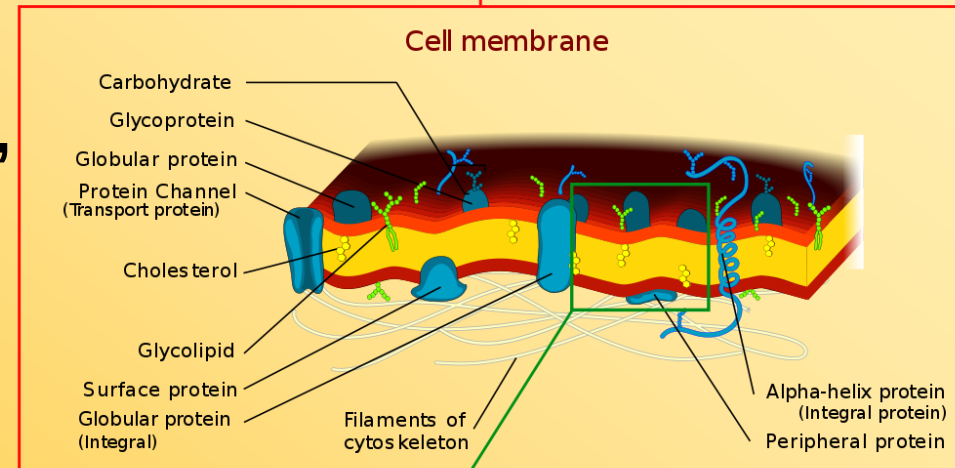
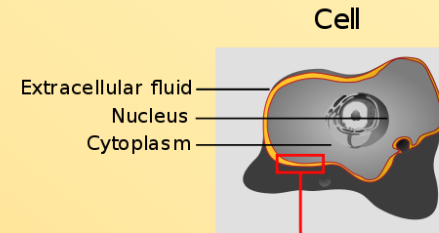
Poměr lipidy proteiny se liší
- 5:1 pro myelin
- 1:5 mitochondrie

Typy lipidů – fosfolipidy, cholesterol

Nenasycené FA –
tekutost membrány

Proteiny – receptory,
kanály

Amfipatická podstata =
bariéra pro ionizovatelné
sloučeniny



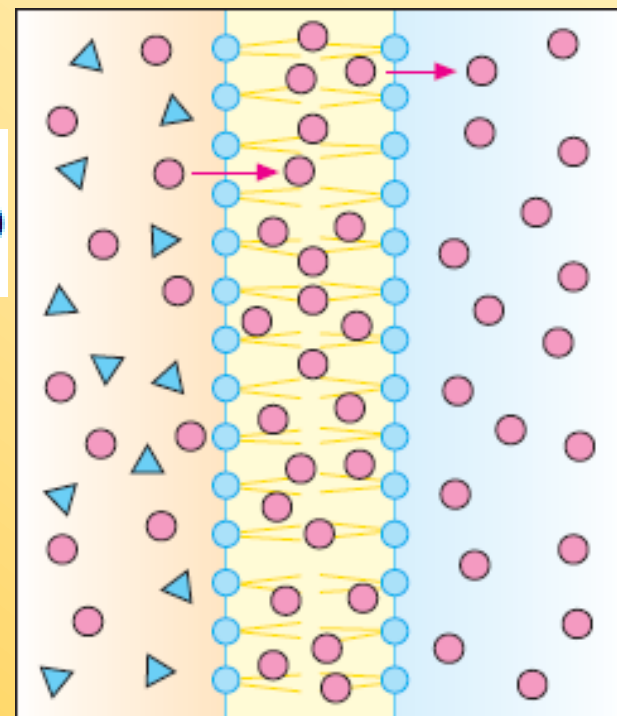
Pasivní difuze

Přestup dle koncentračního gradientu = hnací síla

- Rozpustnost v membráně (P_c), pH
- Ionty obaleny hydratačním obalem → příliš velké, speciální transport

1.Fickův zákon:

$$\text{Rate of diffusion} = \frac{D \times S_a \times P_c}{d} (C_H - C_L)$$



D – difuzní koeficient

S_a – plocha oblasti membrány

P_c – rozdělovací koeficient

d – tloušťka membrány

C_H, C_L – koncentrace na obou stranách (větší, menší)

$D \times P_c/d$ – koeficient propustnosti – jednotka rychlosti

- **D** – závislá na Mw, rozpustnosti v membráně, a konformaci molekuly
- **P_c** – relativní rozpustnost ve vodě a tuku – odráží schopnost přestupovat z vodného prostředí přes lipidovou dvojvrstvu
- **Hnací síla = rozdíl koncentrací** – kinetika 1.řádu – závisí na rychlostní konstantě a gradientu koncentrace – nejdůležitější faktor určující rychlost přestupu

Rychlost pohybu škodliviny A = změna množství (koncentrace) (dA) za jednotku času (dt)



$$\frac{dA}{dt} = KA^n$$



Kinetika **1.řádu**

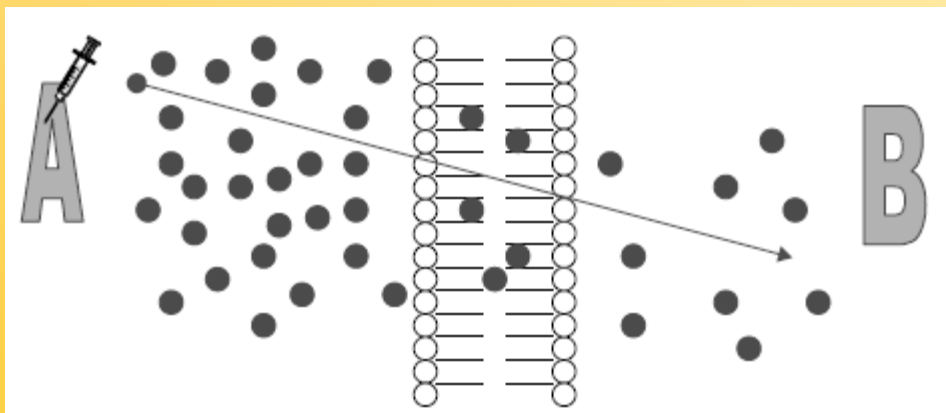
$$\frac{dA}{dt} = KA^1 = KA$$

$$\frac{dA}{dt} = \frac{D \cdot S_a \cdot P_c (A_1 - A_2)}{d}$$



$$\frac{dA}{dt} = \left(\frac{D \cdot S_a \cdot P_c}{d} \right) A$$

= K



Místo rychlé
eliminace, např. krev

K – rychlostní konstanta – představuje frakci, která
je přenesena za jednotku času – nezávislá na dávce

$$K = \frac{0.693}{t_{0.5}}$$

$t_{0.5}$ – čas potřebný k prostupu
poloviny dávky

Fyzikálně-chemické vlastnosti relevantní pro difuzi

Stupeň ionizace - mnohá xenobiotika jsou slabé kyseliny či zásady → směs ionizované/neionizované formy

Stupeň ionizace udává pK_a – pH při kterém je 50% látky ionizováno (fyzikálně-chemická charakteristika)

For weak acids : $pK_a - pH = \log(\text{Nonionized form} / \text{Ionized form})$

For weak bases : $pK_a - pH = \log(\text{Ionized form} / \text{Nonionized form})$

Henderson-Hasselbachova rovnice

$RCOOH = RCOO^- + H^+$ - neionizovaná forma (žaludek) / ionizovaná forma (střevo)

$RNH_2 + H^+ = RNH_3^+$ - neionizovaná forma (střevo) / ionizovaná forma (žaludek)

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

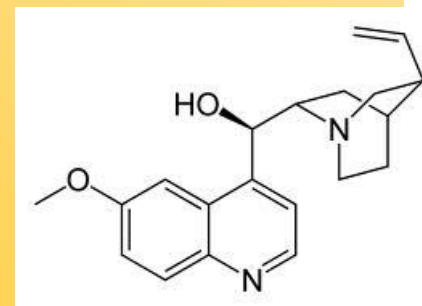
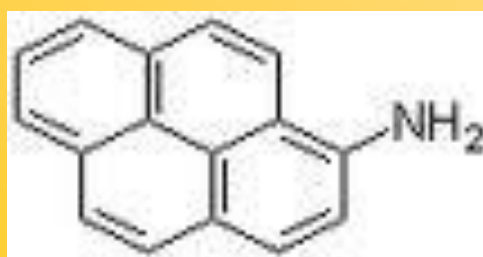
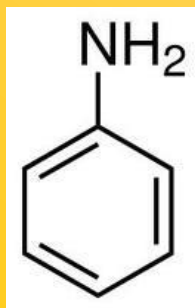
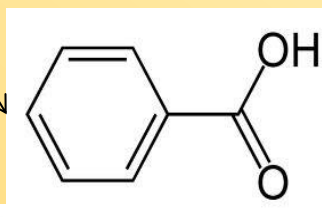
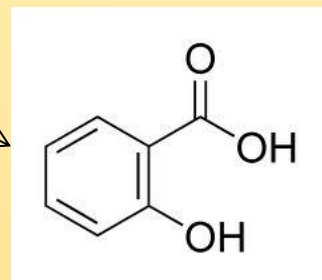
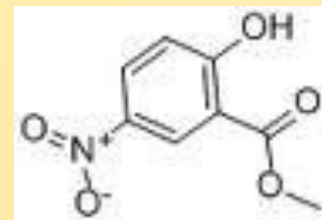
INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Investice do rozvoje vzdělávání

Fyzikálně-chemické vlastnosti relevantní pro difuzi

Compound	pKa	3.6–4.3	4.7–5.0	7.0–7.2	7.8–8.0
<i>Acids</i>					
Nitrosalicylic	2.3	40	27	<02	<02
Salicylic	3.0	64	35	30	10
Benzoic	4.2	62	36	35	05
<i>Bases</i>					
Aniline	4.6	40	48	58	61
Aminopyrene	5.0	21	35	48	52
Quinine	8.4	09	11	41	54

Množství škodliviny absorbované při rozdílném pH (%)



Fyzikálně-chemické vlastnosti relevantní pro difuzi

- Rozdělovací koeficient – míra schopnosti sloučeniny se rozdělit mezi dvě nemísitelné fáze
- Fáze se skládají z vodné a organické (oktanol– nejlépe napodobuje fosfolipidy).

$$P = \frac{V_w}{V_o} \left[\frac{(C_{wo} - C_w)}{C_w} \right]$$

V_w, V_o – objemy vodné/organické fáze

C_{wo}, C_w – koncentrace látky ve vodné fázi před a po třepání

Čím **nižší** $P \rightarrow$ tím **vyšší rozpustnost ve vodě**
 $\rightarrow$ horší přestup membránou a nižší dostupnost

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

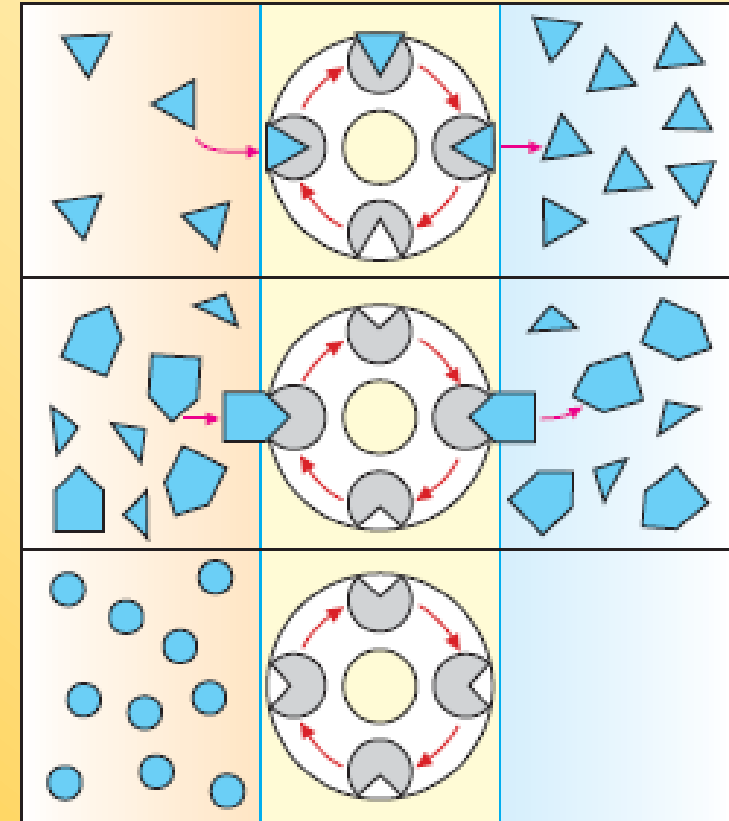
Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Transport pomocí přenašečů (usnadněná pasivní difúze)

- Pro sloučeniny s nedostatkem rozpustnosti v lipidech
- Pohyb dle **koncentračního gradientu bez vstupu energie** (Glukosa do Erytrocytů)

- **Membránový protein (Transportér)**

- specifita
- kompetitivní inhibice
- satureovatelný proces
- kinetika dle modelu Michaelis-Mentenové



- **Může dosáhnout i bodu za rovnovážným stavem**

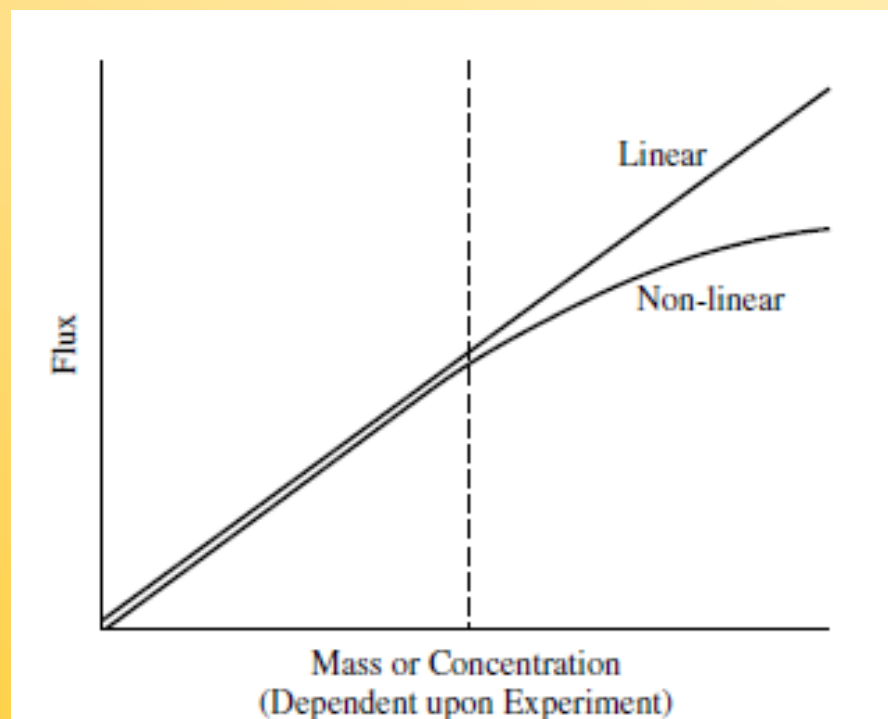
- **Transport nezávisí na množství látky** ale na kapacitě přenašeče → rychlost bude konstantní
- Kinetika nultého řádu:

$$\frac{dX}{dt} = KX^0 = K_0$$

K - jednotka
hmota/čas

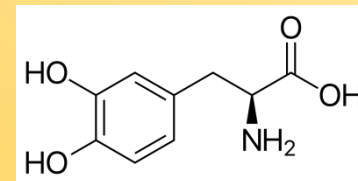
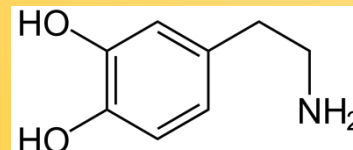
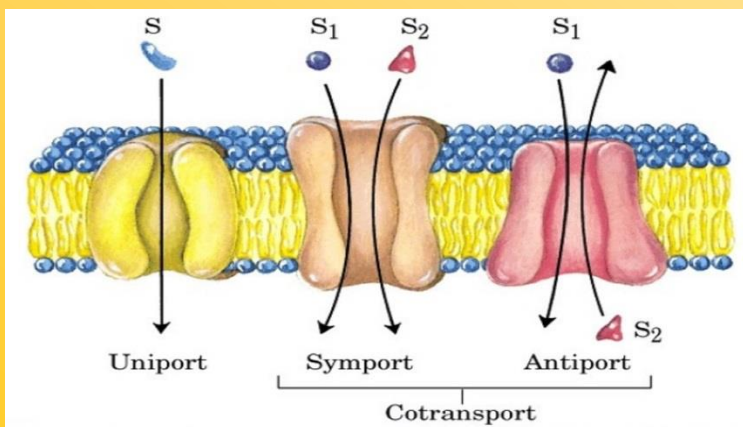
Při saturaci je rychlost konstantní.

Při subsaturaci –
kinetika 1.řádu



Aktivní transport (Aktivně usnadněná difuze)

- transport proti koncentračnímu gradientu
- často spojen s energií produkujícím enzymem (ATPasa) či transportem jiných molekul (Na^+ , Cl^-) (symport, antiport)
- nervové buňky, ledvinné tubuly, hepatocyty



**Podobnosti ve struktuře
a následek pro transport :**

- Phe vs. Levodopa (Parkinson)
- Pyrimidiny vs. Fluorouracil (cytotoxické léčivo)

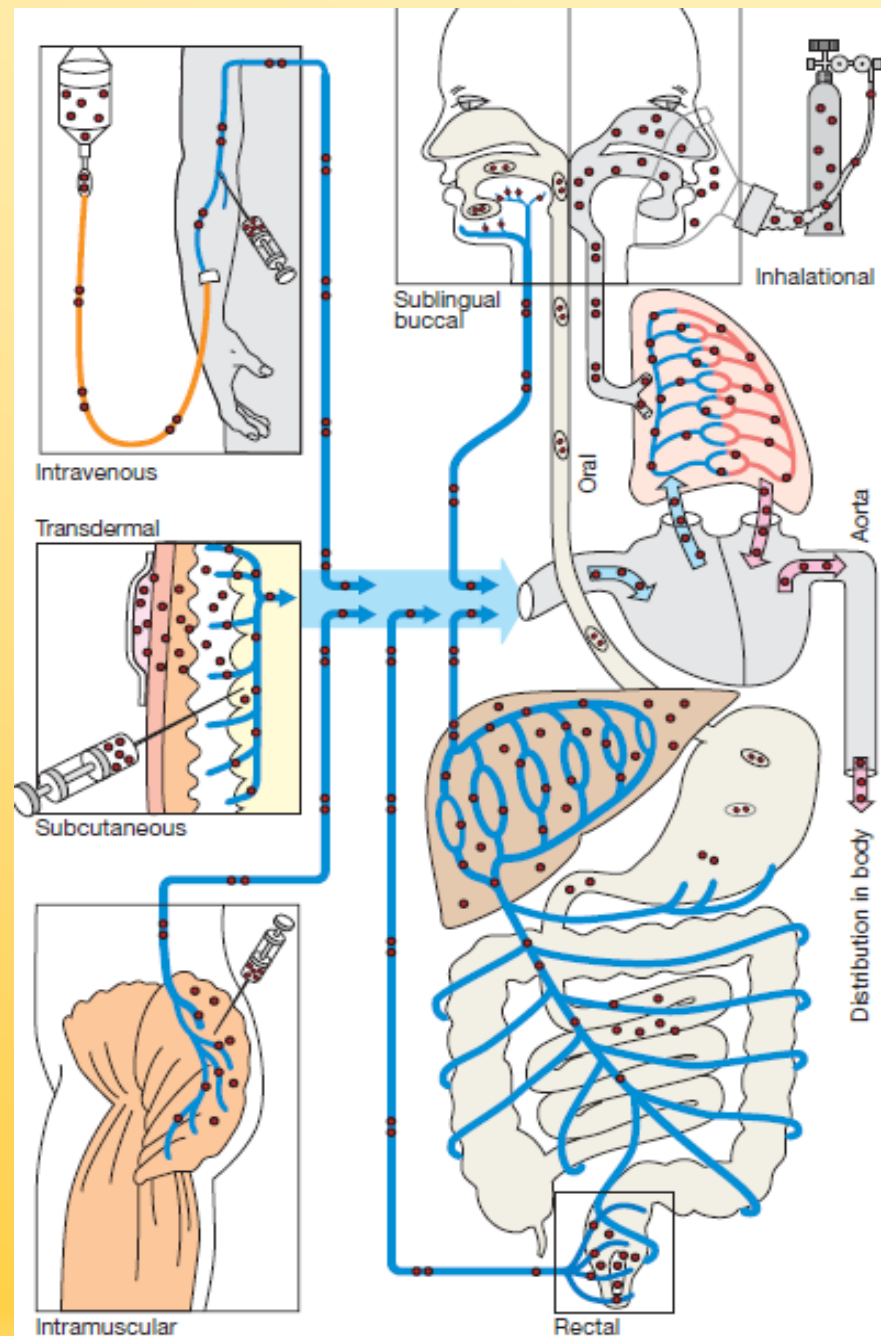
Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Cesty vstupu

**Primární cesty
vstupu – GIT, kožní,
respirační**

**Další možnosti –
intraperitoneální,
intramuskulární, subkutánní**

**Potřeba obejít
absorpční fázi –
intravenosní (IV),
intraarteriální**



Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Rozsah absorpce - jak moc škodliviny penetruje membránami a dostane se do krve - určováno pro orální a kožní cestu vstupu

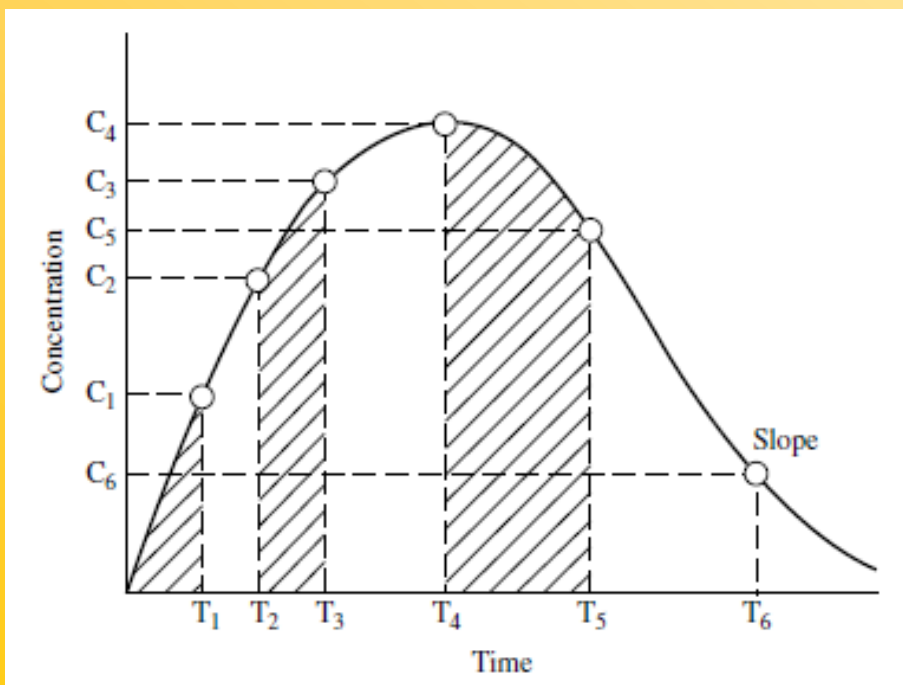
AUC – koncentračně časový profil (orální/kožní cesta vstupu) je porovnávána s intravenosní (IV) cestou vstupu

$$F = \frac{(AUC)_{route}}{(AUC)_{IV}}$$

F – biodostupnost -
Pro stejné dávky

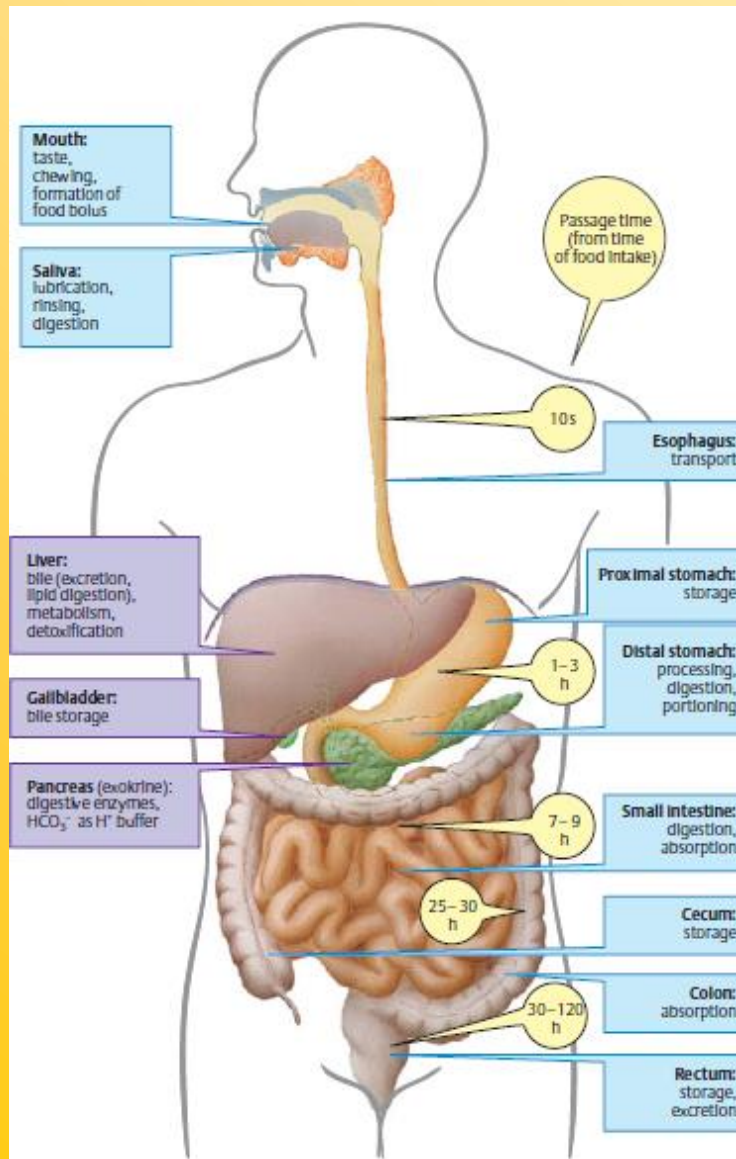
$$F = \frac{AUC_{route} \times Dose_{IV}}{AUC_{IV} \times Dose_{route}}$$

F – biodostupnost –
rozdílné dávky



Gastrointestinální absorpce

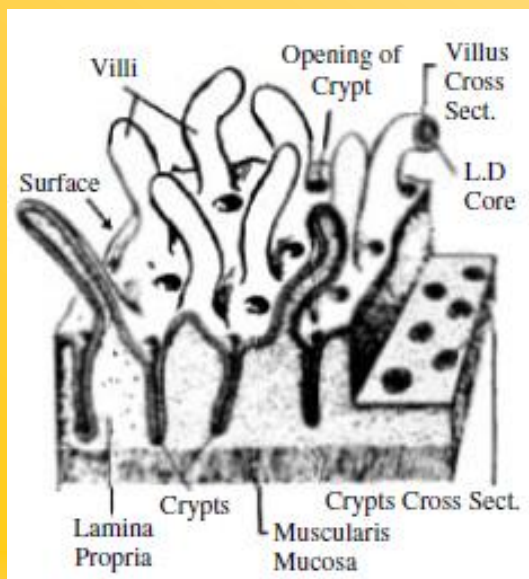
- Dutá trubice chráněná mukózou = snadný prostup škodlivin
- Většina absorpce v **střevě** (pH 6) a **žaludku** (pH 1-3)
- Sekrece ze slzných, slinných žláz a nosních cest může vstoupit do GIT skrz ústní dutinu
- Strukturně podobné škodliviny = zvýšený vstup (Co vs. Fe; bromouracil vs. pyrimidin)
- Biotransformace ovlivňuje biodostupnost



Investice do rozvoje vzdělávání

Většina absorpce v střevě - pasivní difuze

- **Nutrienty** (Glu, AA, léky podobající se nutrientům) – aktivní transport
- **Lipidům podobné substance** (žlučové kyseliny) → micely
- **Silné base či kyseliny** – nejsou absorbovány střevem (succinylcholin)
- **Velké částice** (bakteriální částice, azo barviva) - endocytosa



- **Motilita vs. absorpce.**
- **Zvýšený tok krve po jídle vs. hypovolemie – např. propranol**

Enterohepatální cirkulace – reabsorpce škodliviny v tenkém střevě

Dermální absorpce

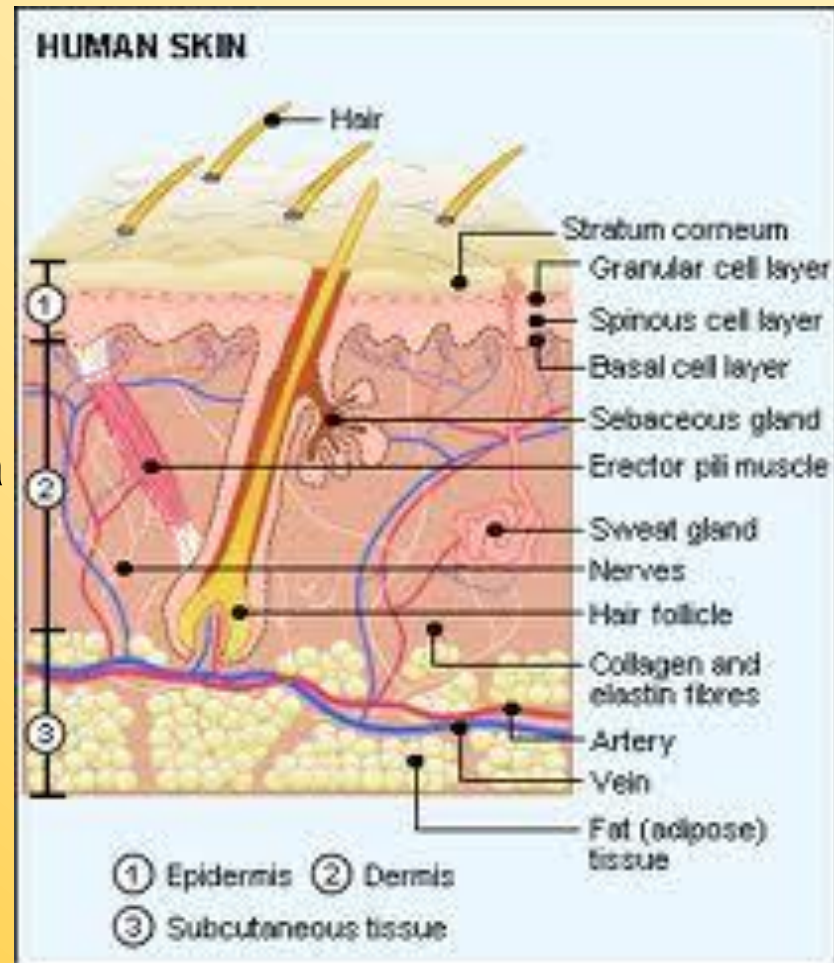
Kůže – 3 mm (3 vrstvy)

**Epidermis – 0.1 – 0.8 mm –
maximum resistance;**

Dermis

**Hypodermis (Podkožní vrstva
tuku)**

**Vnější vrstva – **stratum
corneum**
(SC) – 80% odporu k
absorpci vodných roztoků**



Proliferace a diferenciace od vnitřku k vnějšku

Keratinizované buňky – hydrofilní

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Kožní biotransformace – epidermis (2-6 % jater), SC

Metabolismus ovlivňuje absorpci:

- proléčiva (lipidové estery)
- additiva podávána s léčivy či v kombinaci s pesticidy – mohou měnit SC - surfaktanty, organická rozpouštědla → zrychlení absorpce – změna lipofility membrán

ether/acetone > DMSO > ethanol > water

Určení absorpce škodliviny:

- extrapolace z hlodavců není přípustná !!! (tloušťka, ochlupení, krevní zásobení) - vhodnější model – prase
- *In vitro* a *Ex vivo* metody
- *In vivo* – „zlatý standard“ - ale....etika, práva zvířat, cena



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Investice do rozvoje vzdělávání

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Prostup plícemi

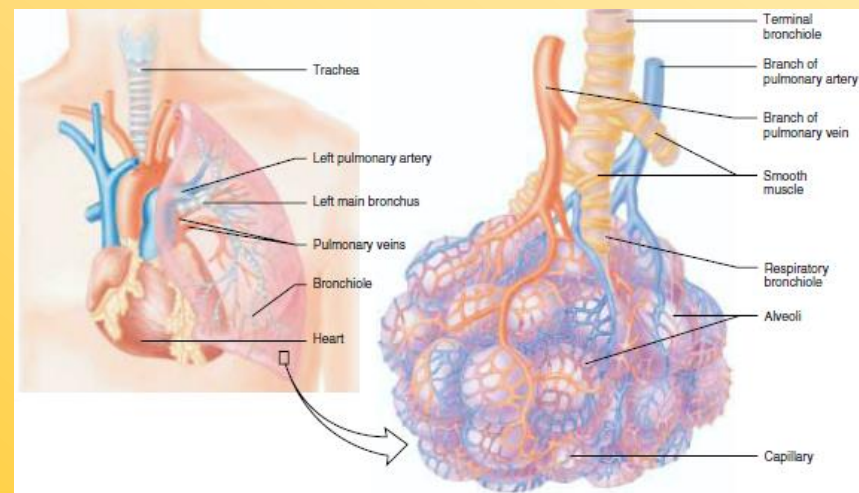
Plíce – chráněny anatomicky – nos, ústa, hrtan, průdušnice, průduška → **redukce toxicit** – zejména částic

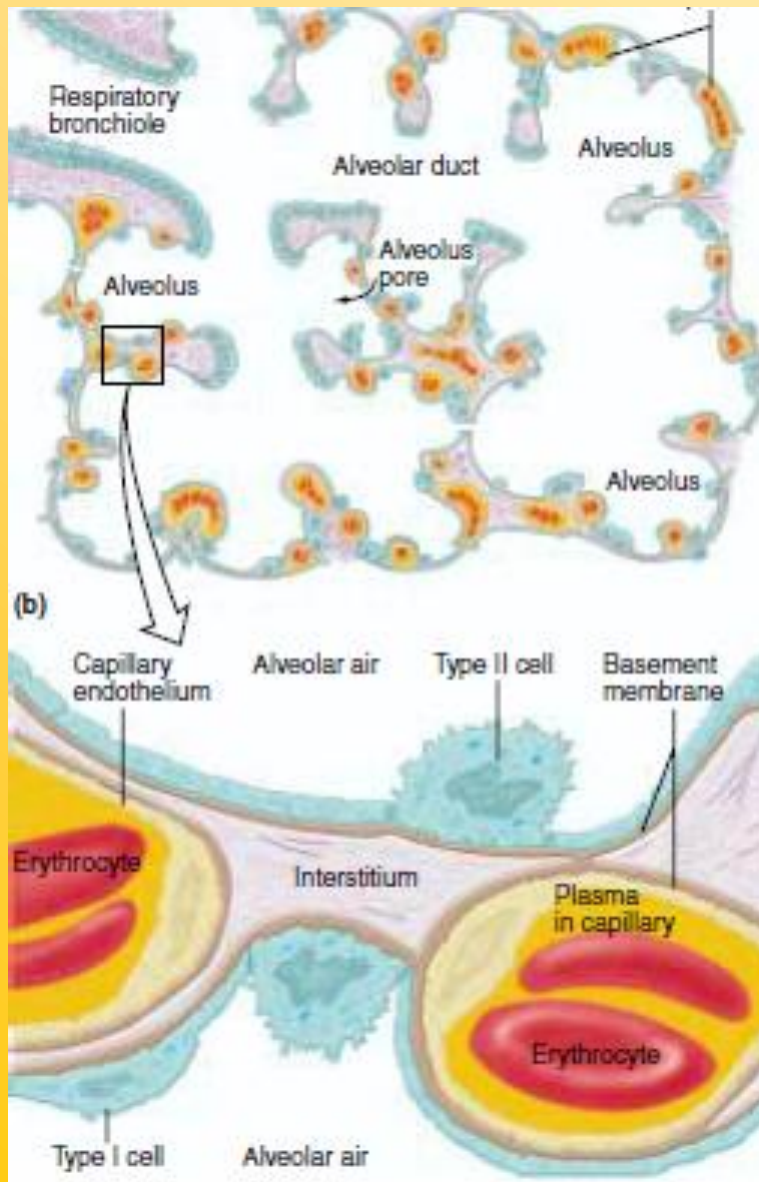
Místo absorpce = membrána průdušinek

- **tloušťka - 0.4-1.5 μm** – basální membrána kapilárně endoteliálních buněk (100-200 μm kůže, cca 30 μm GIT)
- povrch cca 50-krát větší než kůže

Plyny se musí rozpustit

→ dávky jsou míra
parciálního tlaku





Složení průdušinek

-**pneumocyty typ I** (40%) –
výměna plynů

-**pneumocyty typ II** (60%) –
sekrece plicního surfaktantu

-**Makrofágy** (90% alveolárního
prostoru)

- zbytek vzduchu v plicích i po
maximálním výdechu =
reziduální objem

„Vzdušné jedy“

- **Plyny** – platí zákony pro plyny, rozpustnost v krvi – snaha dosáhnout parciálního tlaku
- **Aerosoly** – pevné částice, neplatí zákony pro plyny

Inhalační anestetika

Agent	Coefficient
Methoxyflurane	13.0–15.0
Halothane	2.3–2.5
Isoflurane	1.4
NO	0.5

Koeficient rozpustnosti plynu v krvi – čím větší, tím větší rozpustnost v krvi



**Rozpustný, vyžaduje delší čas pro dosažení parciálního tlaku;
Detoxifikace zabere delší dobu**

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Aerosoly

- **filtrovány skrz horní cesty dýchací** – sliznice zachycuje částice, brání vstupu do plic a přesunuje je do jícnu a následně do GIT
- projdou jen menší než 10-20 μm ; částice menší než 0.5 μm se začínají podobat vlastnostmi plynům
- Vysoká účinnost – 100g v plicích uhebného prachu horníků Vs. 6000g inhalovaných za život

-Místo usazování částic závisí na – velikosti, hustotě, tvaru, stylu dýchání

Principy usazování:

- elektrostatická precipitace
- sedimentace
- difúze
- zachycení



DISTRIBUCE

= Přesun látky z místa absorpce do cílové tkáně/celého organismu = reversibilní pohyb škodliviny mezi krví a tkáněmi

- Vlivy na distribuci:
 - promývání tkáně (perfuse) – mozek, játra vs tuková tkáň
 - vazba na proteiny
 - exkrece, biotransformace
- fyz.chemické parametry – pKa, rozpustnost v tucích, Mw
- z krve do tkání – většinou difuzí po gradientu
- **Akumulace v tkáních**, pro které je vysoká afinita – k dosažení efektu v místě účinku nutná vyšší koncentrace
- „**Výhoda**“ je-li látkou škodlivina (Tetracyklinová antibiotika – afinita pro místa s vysokým obsahem Ca^{2+} ; Pb – afinita pro kosti; Antimalarikum quinacrine se akumuluje v játrech; PCB – akumulace v tucích)



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

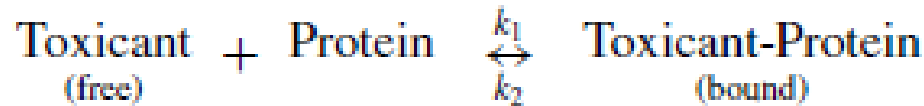
INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Investice do rozvoje vzdělávání

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Limity distribuce

- **Anatomické bariéry** – mozkomíšní bariéra (BBB)
- **Vazba na protein** – snížení aktivní koncentrace



k_1, k_2 – asociace /
disociace

Proteiny vážící xenobiotika:

albumin, α 1-acid glykoprotein, lipoproteiny (HDL, VLDL, LDL), globuliny

Množství navázané na protein = afinita, počet vazebných míst, koncentrace škodliviny

Vazba na protein nebrání dosažení místa účinku, jen snižuje rychlost s jakou je účinku dosaženo.

Vazba na proteiny - Kovalentní – uplatnění v případech karcinogenních metabolitů

- Nekovalentní – snažší disociace

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

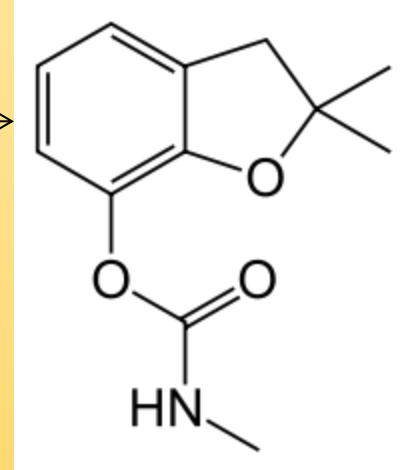
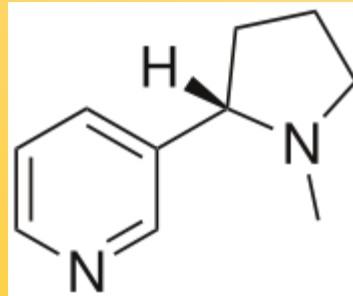
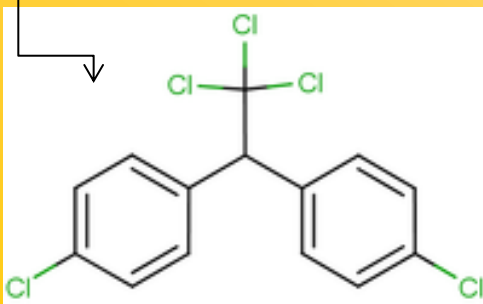
INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Limity distribuce

Ionizovatelnost a rozpustnost v tucích ovlivňuje vazbu na proteiny.

Insecticide	Percent Bound	Percent Distribution of Bound Insecticide		
		Albumin	LDL	HDL
DDT	99.9	35	35	30
Dieldrin	99.9	12	50	38
Lindane	98.0	37	38	25
Parathion	98.7	67	21	12
Diazinon	96.6	55	31	14
Carbaryl	97.4	99	<1	<1
Carbofuran	73.6	97	1	2
Aldicarb	30.0	94	2	4
Nicotine	25.0	94	2	4



Investice do rozvoje vzdělávání



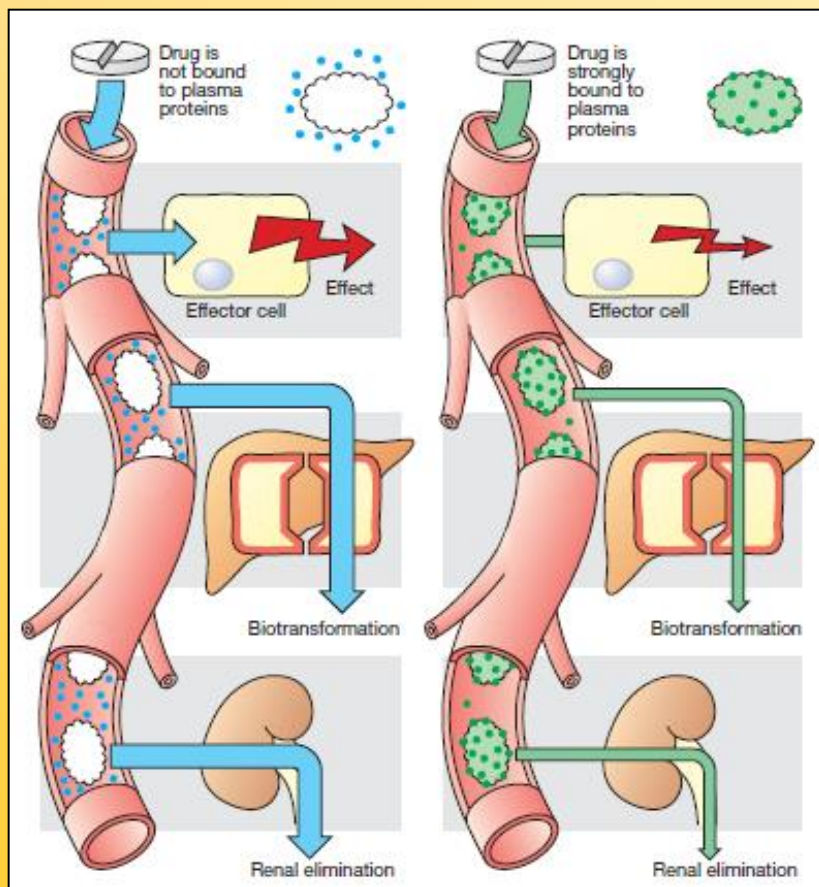
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



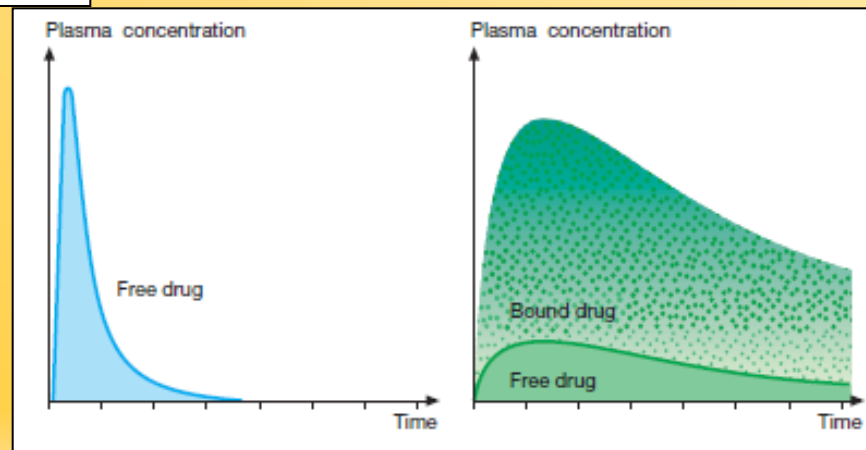
OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



Vazba na proteiny =
Delší eliminace →
delší účinek
škodliviny



Matematika distribuce

Distribuční objem (V_d) = objem kapaliny potřebný k tomu, aby bylo dosaženo, při daném množství (A) škodliviny, stejné koncentrace (C_p) ve všech částech těla jako v plasmě

$$V_d = \frac{A}{C_p}$$

Malý V_d = vše v plazmě, difuze membránami je omezena

Velký V_d = větší i než teoretický objem kapalin v těle –
- pro látky rozpustné v lipidech, snadno prostupující membránou (EtOH, DIAzepam),
vazba na tkáňové proteiny



$$\begin{aligned} \text{Amount in body} &= \text{Amount in plasma} + \text{Amount outside plasma} \\ V_d \times C &= V_p \times C + V_{TW} \times C_{TW} \end{aligned}$$

$$V_d = V_p + V_{TW} \times \frac{C_{TW}}{C}$$

Frakce vázaná
do tkáně

V_d – distribuční objem
 V_p – objem plasmy
 V_{TW} – domnělý objem tkáně
 C_{TW} – koncentrace v tkáni

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



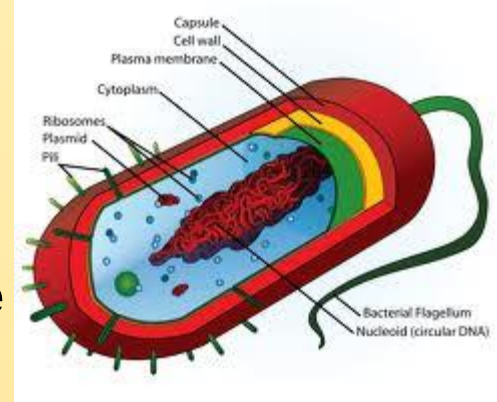
OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

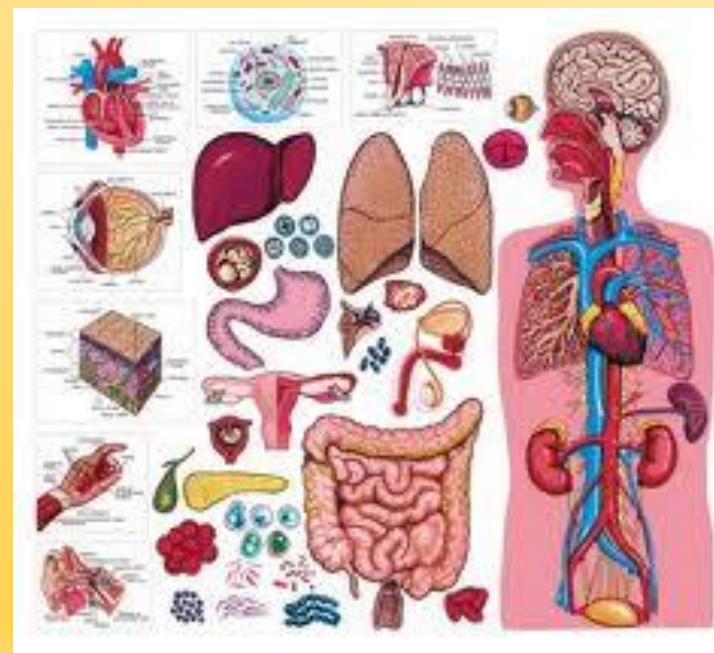
Eliminace

- kritické pro přežití - Jednobuněčné organismy – difuze



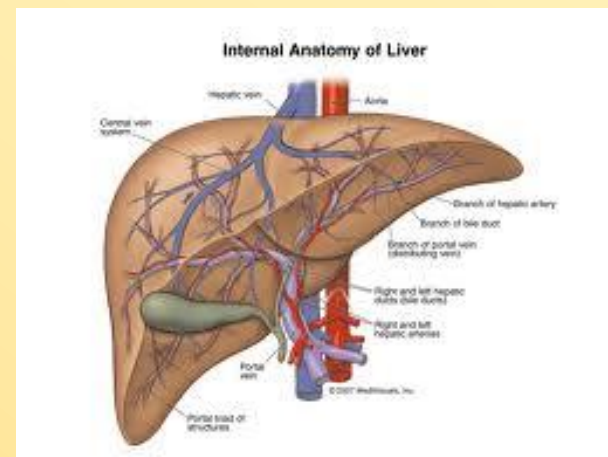
Mnohobuněčné organismy – zvýšená komplexnost → účinnost difuze byla kompromitována několika následky evoluce

1. nárůst velikosti
2. zmenšení povrchu těla vůči hmotnosti
3. kompartmentalizace těl
4. nárůst v obsahu tuků
5. anatomické bariéry jako ochrana před vnějším prostředím



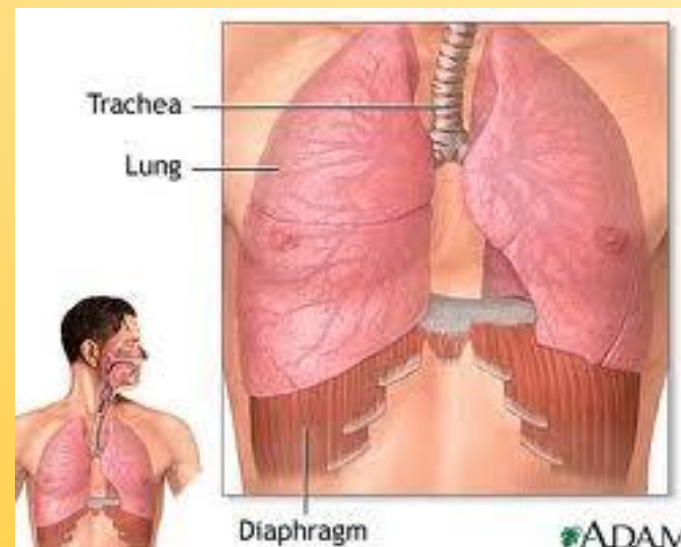
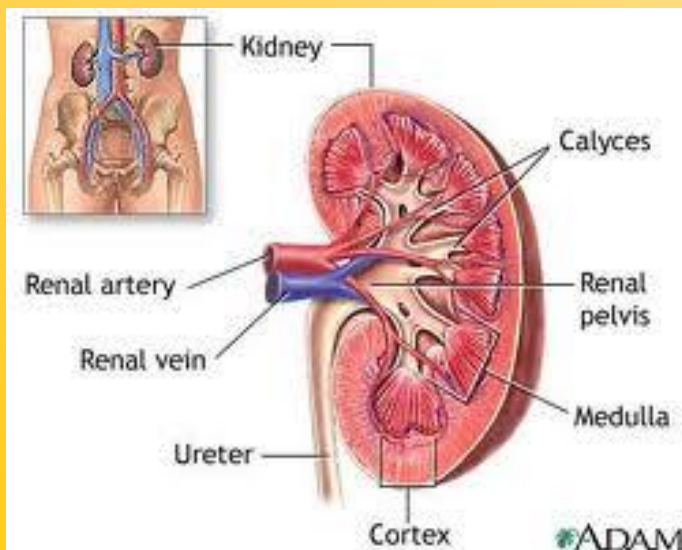
3 majoritní cesty eliminace

Játra – biotransformace lipofilních sloučenin na hydrofilní a eliminace do žluči



Ledviny – sběr škodlivin filtrací a eliminace močí

Plíce – odstranění těkavých sloučenin výdechem



Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Minoritní cesty

Kůže – těkavé sloučeniny



Vlasy – Hg,
kokain – analýza
vlasů jako marker
expozice



Pot – ztráta cca 0.7 l vody
denně, ve vodě rozpustné
sloučeniny

Mléko – bohaté na
lipidy a lipoproteiny,
eliminace v tucích i
vodě rozpustných
sloučenin (DDE,
PCBs) – výhoda pro
matku, ne však pro
dítě



Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

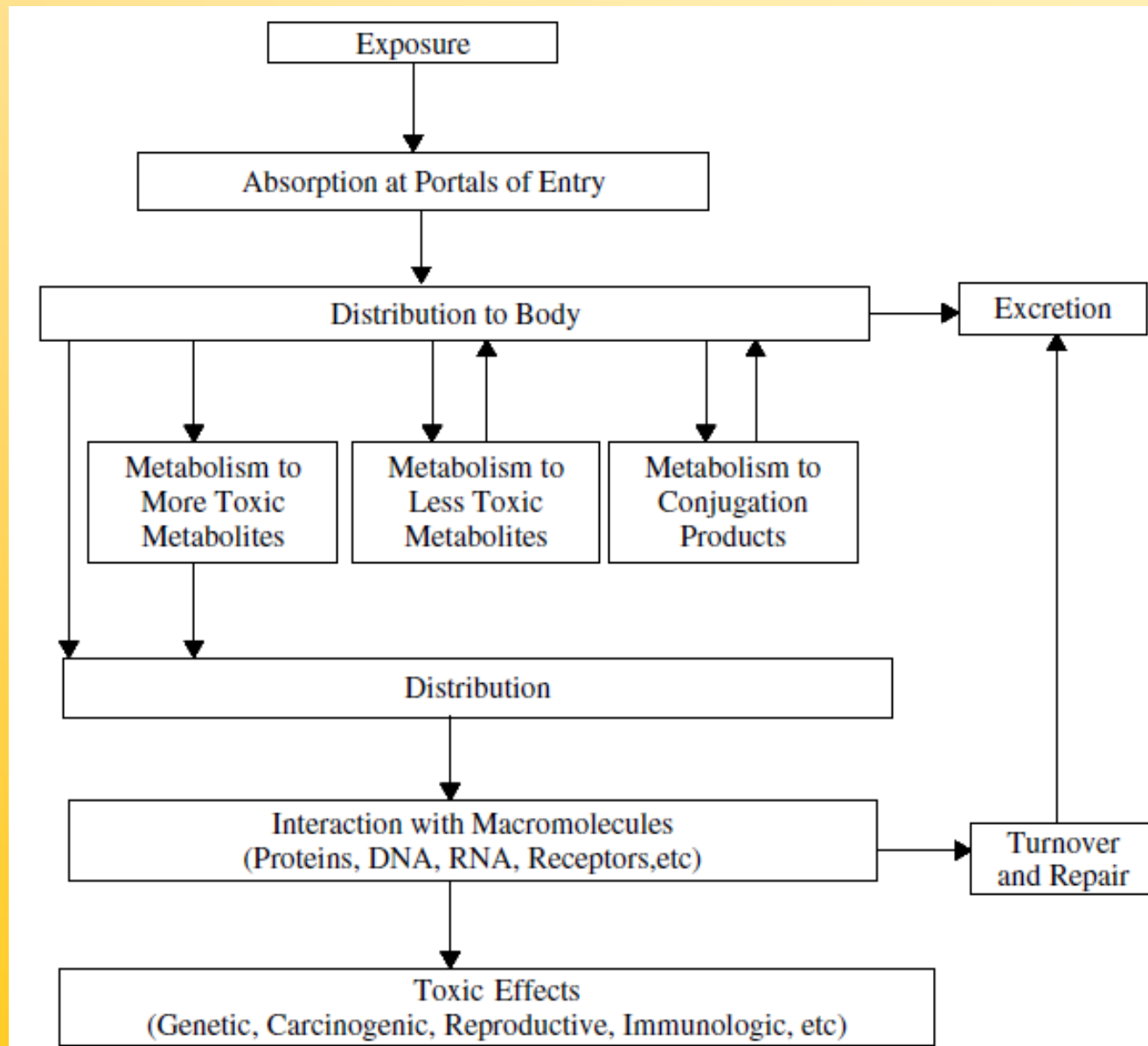
Toxikokinetika – matematický popis ADME

- rozšíření farmakokinetiky za použití vyšších koncentrací
- snaha odhadnout tkáňovou koncentraci v místě spojeném s toxickým účinkem
- = vliv těla na škodlivinu

Po vstupu do těla:

- změna lokalizace, koncentrace, chemické identity
- transport různými systémy, aktivace, eliminace, akumulace

Každý proces lze popsat rychlostní konstantou kinetiky 1.řádu !!!



Situace není statická !!!

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Clearance – kvantitativní zhodnocení eliminace =
rychlost vyloučené škodliviny vzhledem
k plazmatické koncentraci

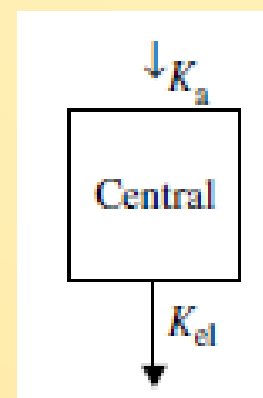
$$Cl = \frac{\text{Rate of toxicant excretion}}{C_p}$$

- za fyziologických podmínek = **objem krve vyčištěné
od sloučeniny za
jednotku času (sběr krve
a moči)**

**Každý proces
(absorpce, distribuce, eliminace)
 lze popsat jako rychlost.**

Jednokompartmentový model

- Nejjednodušší
- Kinetika prvního řádu
- IV cesta
- Jen pokles, žádná absorpce



$$\frac{dC}{dt} = -KC$$

Obecně transportní
proces

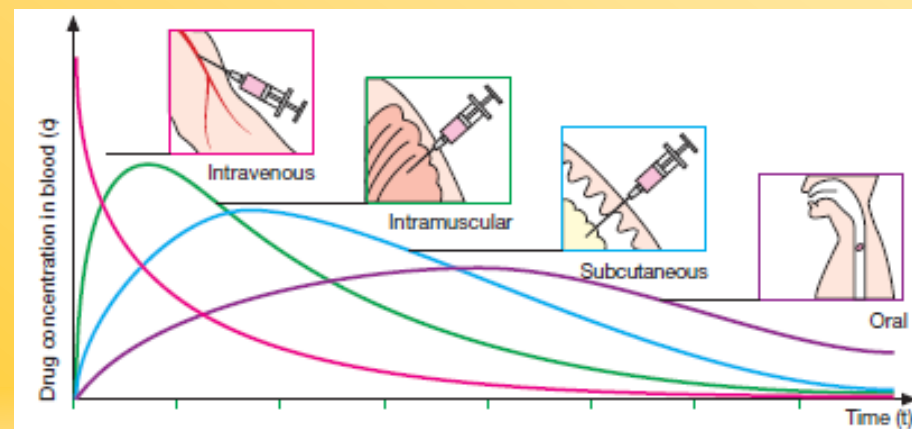
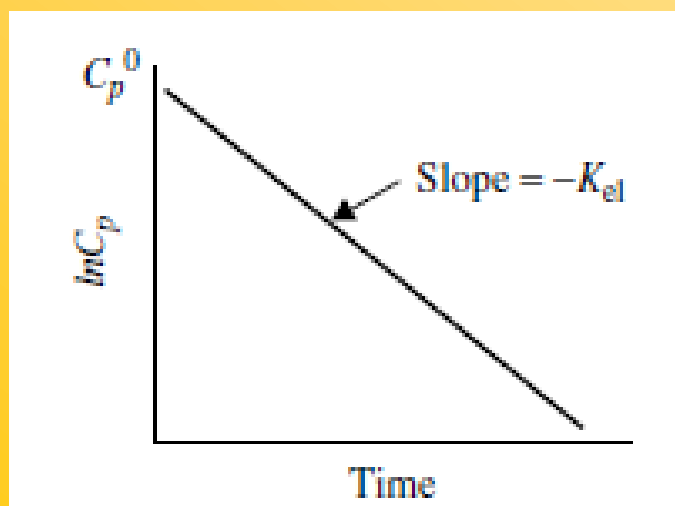
$$\frac{-dC}{C} = k dt$$

Rychlost eliminace

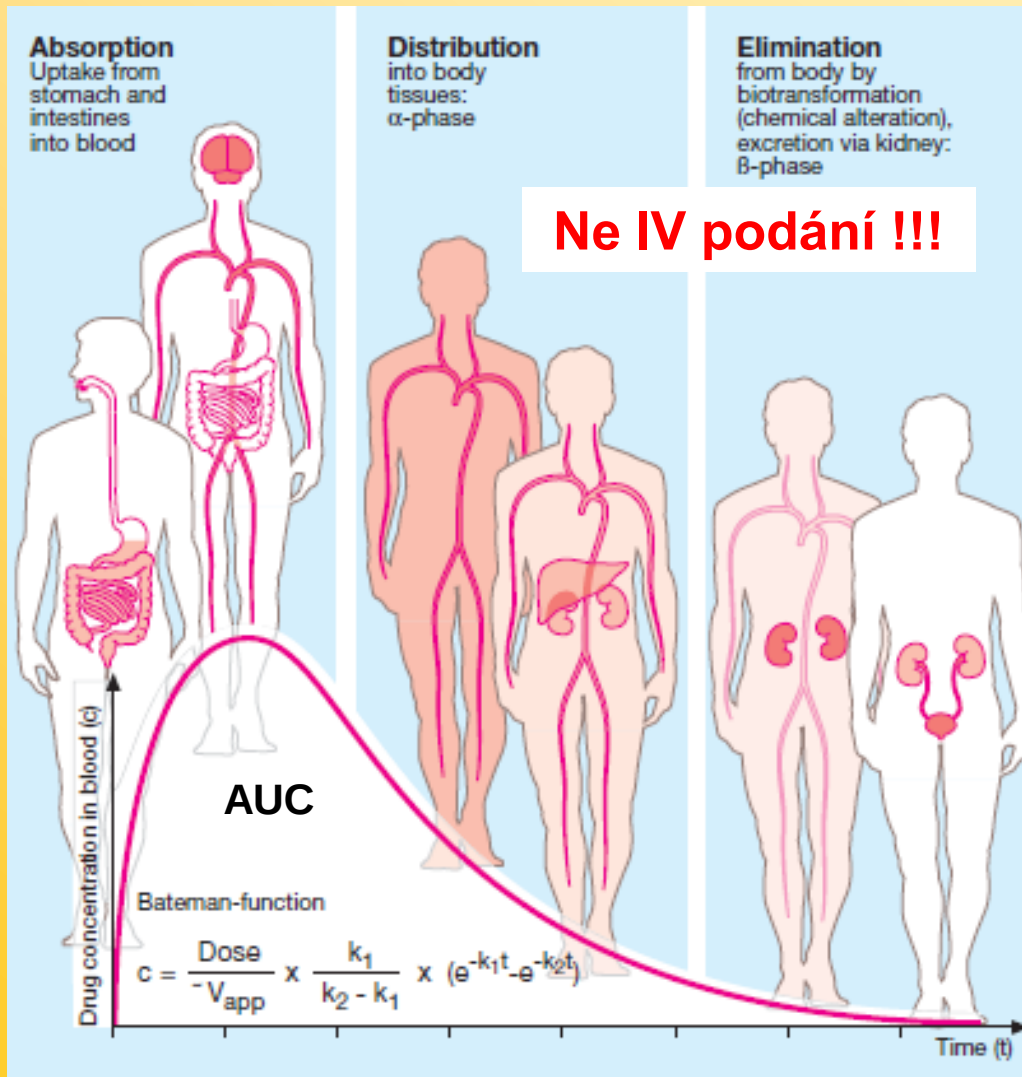
$$C = C^0 e^{-kt}$$

$$\ln C^t = \ln C^0 - kt$$

$$V_d = \frac{\text{Dose}}{C^0}$$



Investice do rozvoje vzdělávání



Biodostupnost =
frakce látky, která
dosáhne systémové
cirkulace

- 100% pro IV podání
- závisí na místě podání, first-pass efektu, atd.

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_{el}}$$

$$AUC = \frac{c_0}{k_{el}} = \frac{DOSE(m_0)}{k_{el} V_D} = \frac{DOSE(m_0)}{Cl}$$

Investice do rozvoje vzdělávání

Příklad

Králíkovi o hmotnosti 3 kg byla intravenosně aplikována látka v množství 10 mg/kg . V tabulce jsou uvedeny koncentrace látky v krvi v závislosti na čase. Určete eliminační konstantu (k_{el}), poločas vylučování ($t_{1/2}$), počáteční koncentraci (C_0), distribuční objem (V_D), plochu pod křivkou (AUC) a clearanci (C_l).

Čas/min	5	15	45	90	120
Koncentrace/ $\mu\text{g/ml}$	3,86	3,03	1,45	0,47	0,22

Řešení:

$$\left. \begin{aligned} C_{120} &= C_0 \times e^{-k_{el} \times t_{120}} \\ C_5 &= C_0 \times e^{-k_{el} \times t_5} \end{aligned} \right\} C_0 = \frac{C_5}{e^{-k_{el} \times t_5}} \quad \left\{ \frac{C_{120}}{C_5} = e^{k_{el} \times (t_5 - t_{120})} \right\}$$

$$t_{1/2} = 27,8 \text{ min}$$

$$C_0 = 4,37 \mu\text{g} / \text{ml}$$

$$V_D = 6862,2 \text{ ml}$$

$$k_{el} = \frac{\ln \frac{C_{120}}{C_5}}{t_5 - t_{120}} = \frac{\ln \frac{0,22}{3,86}}{-115} = 0,0249 \text{ min}^{-1} \quad AUC = 175 \mu\text{g} \cdot \text{min} \cdot \text{ml}^{-1}$$

$$C_l = 170,87 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$$

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Slovo závěrem....

Absorpce....



....distribuce....



....eliminace.

X



?



**Každá nenulová doba
expozice vede k
určitému stupni
kontaminace !!!**

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.