

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

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.*



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.*



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

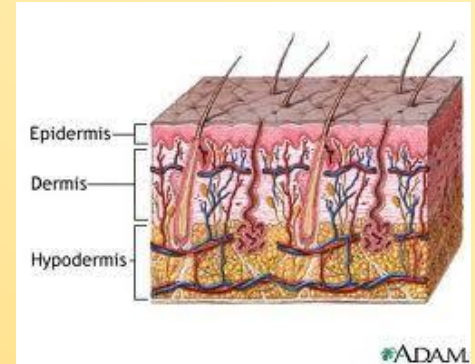


# Úvod

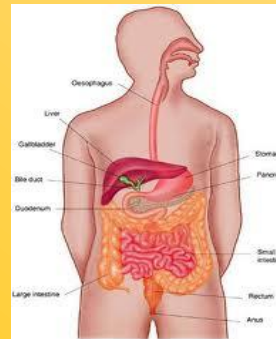
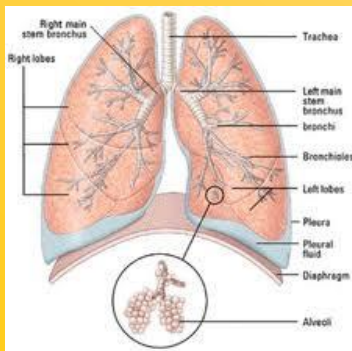
**Expozice škodlivině (toxikantu)  $\neq$  toxická odpověď**

**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



evropský sociální fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



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.*

# Úvod II.

## 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 !!!

# Úvod III.

- Kvantifikace pohybu nebo transportu z jednoho kompartmentu do druhého
- **Farmako-/ Toxikokinetika** – kvantifikace časové závislosti škodliviny v organismu během procesů absorpce, distribuce a eliminace → **JAK se tělo vypořádá se škodlivinou** (vyjádřeno v koncentracích) v rozdílných časových bodech – parametry: distribuční objem a clearance
- **Farmako- / Toxikodynamika** – studium biochemických a fyziologických účinků léčiv a škodlivin a určuje mechanismus účinku



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.*



# Buněčné Membrány

**Lipidové dvojvrstvy**  
– šířka 75 Å

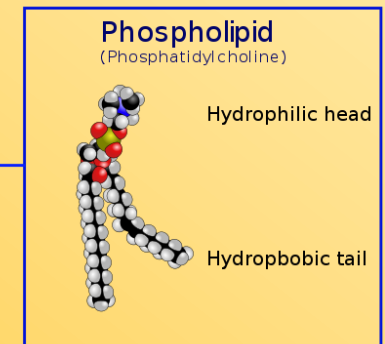
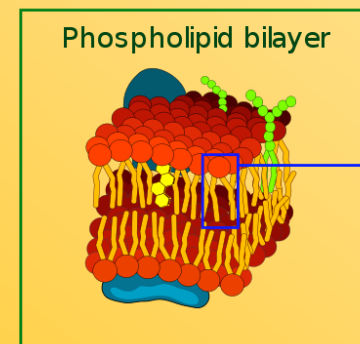
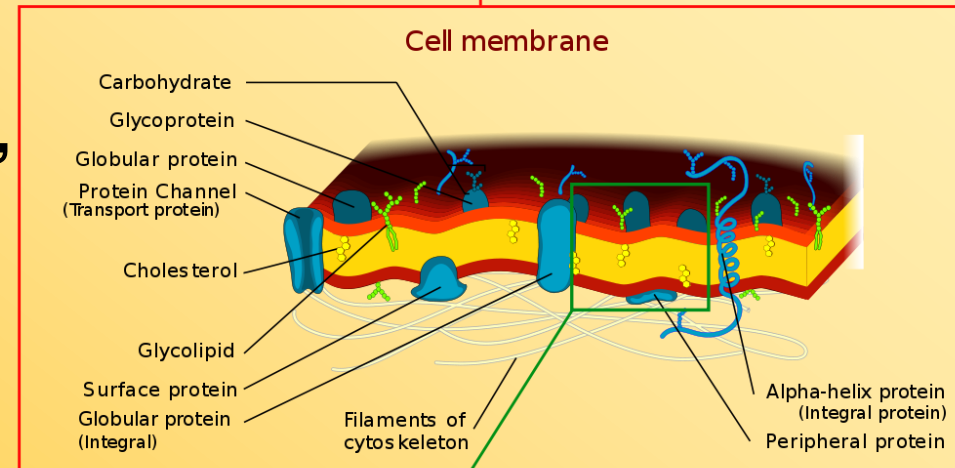
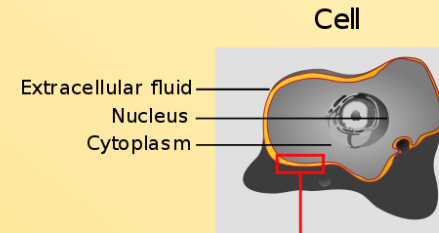
**Poměr lipidy proteiny se liší**  
- 5:1 pro myelin  
- 1:5 mitochondrie

**Typy lipidů – fosfolipidy, cholesterol**

**Nenasycené FA –  
tekutost membrány**

**Proteiny – receptory,  
kanály**

**Amfipatická podstata =  
bariéra pro ionizovatelné  
sloučeniny**



Investice do rozvoje vzdělávání



INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ

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



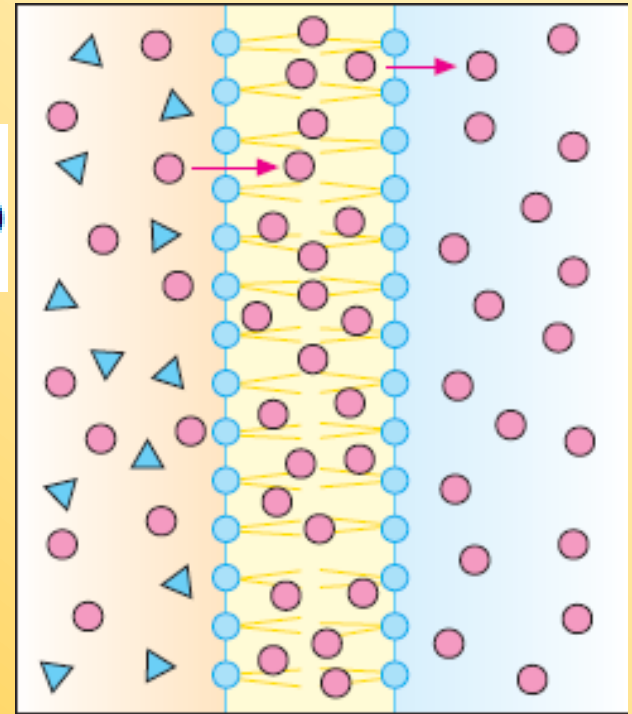
# Pasivní difuze

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

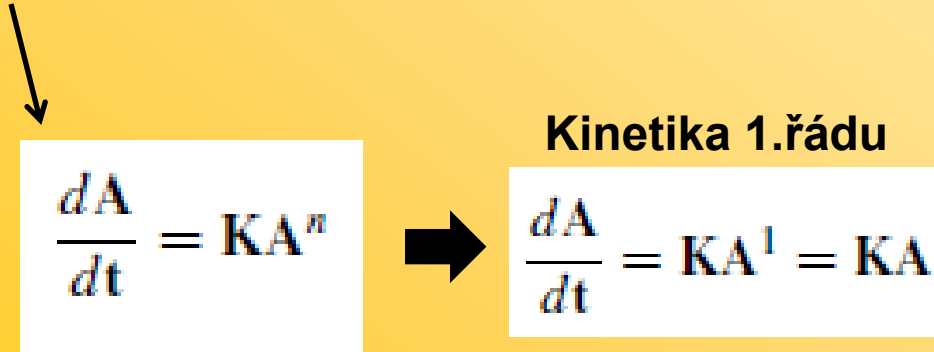
$C_H, C_L$  – koncentrace na obou stranách (větší, menší)

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

# Pasivní difuze II.

- **D** – závislá na Mw, rozpustnosti v membráně, a konformaci molekuly
- **P<sub>c</sub>** – 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

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

# Pasivní difuze III.

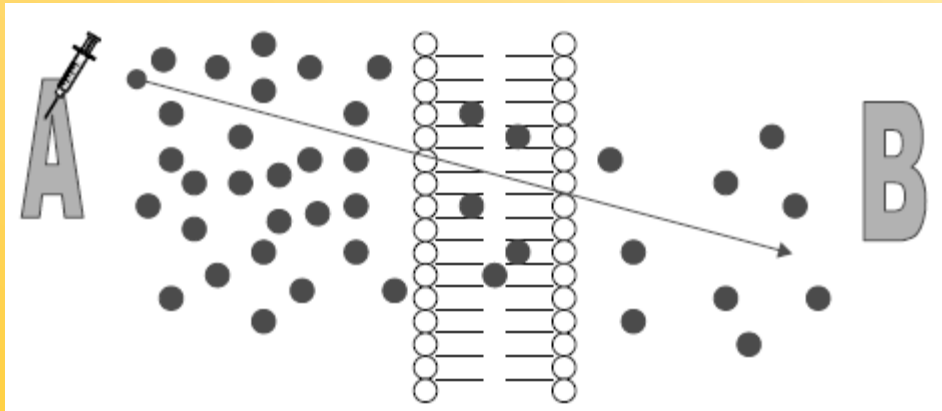
$$\frac{dA}{dt} = \frac{D \cdot S_a \cdot P_c (A_1 - A_2)}{d}$$



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



= 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<sub>0.5</sub>** – čas potřebný k prostupu poloviny dávky

Investice do rozvoje vzdělávání



evropský  
sociální  
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



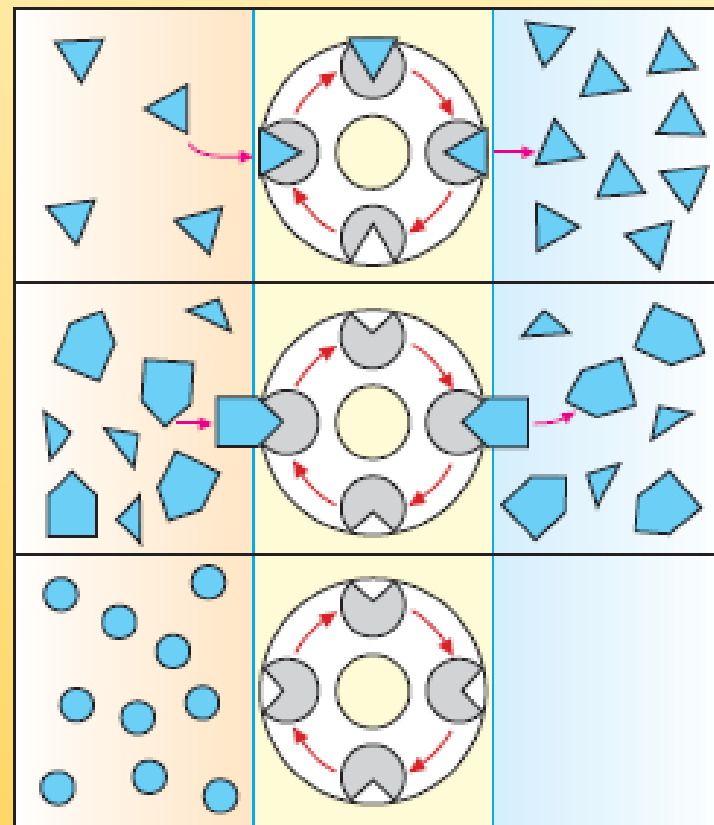
OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ

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

# Transport pomocí přenašečů

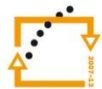
- Pro sloučeniny s nedostatkem rozpustnosti v lipidech
- Membránový protein – specifita, kompetitivní inhibice, saturace a kinetika dle modelu Michaelis-Mentenové
- Může dosáhnout i bodu za rovnovážným stavem



Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ

# Transport pomocí přenašečů II.

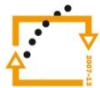
- Pasivně usnadněná difuze – dle koncentračního gradientu bez vstupu energie - např. glukosa do erytrocytů

- Aktivně usnadněná difuze (Aktivní transport) – transport proti koncentračnímu gradientu - často spojen s energií produkujícím enzymem (ATPasa) či transportem jiných molekul ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ )

- nervové buňky, ledvinné tubuly, hepatocyty

- Podobnosti ve struktuře a následek pro transport :

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



# Transport pomocí přenašečů III.

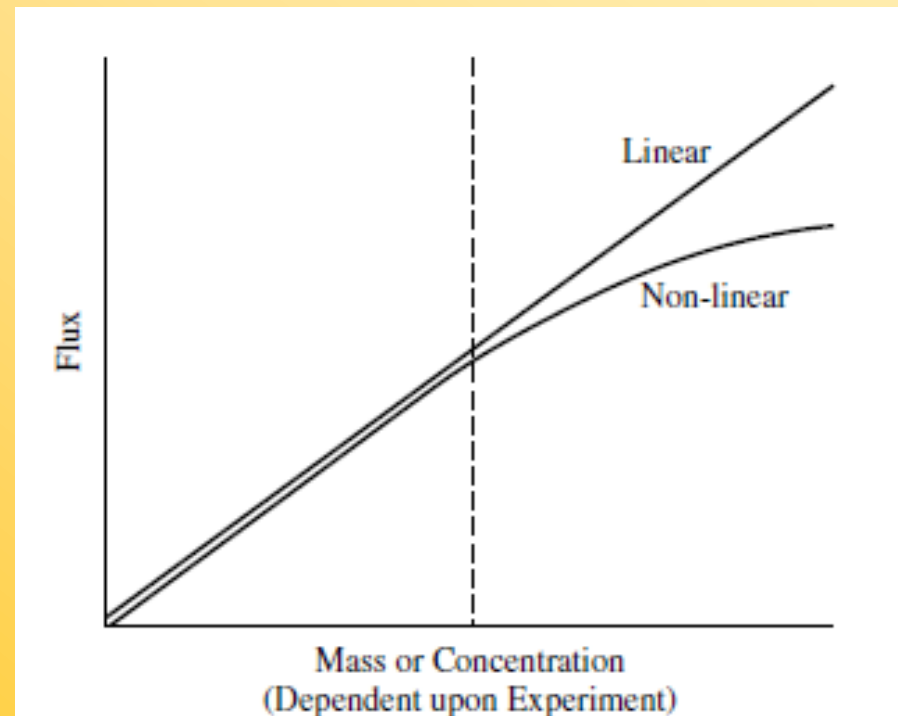
- Transport nezávisí na množství látky ale na kapacitě přenašeče → rychlost bude konstantní
- Kinetika nultého řádu:

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

K - jednotka  
hmota/čas

Při saturaci je  
rychlost konstantní.

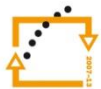
Při subsaturaci –  
kinetika 1.řádu



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 vlastnosti relevantní pro difuzi I.

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

**Stupeň ionizace udává pKa – 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**

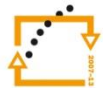
$\text{RCOOH} = \text{RCOO}^- + \text{H}^+$  - neionizovaná forma (žaludek) / ionizovaná forma (střevo)

$\text{RNH}_2 + \text{H}^+ = \text{RNH}_3^+$  - neionizovaná forma (střevo) / ionizovaná forma (žaludek)

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



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



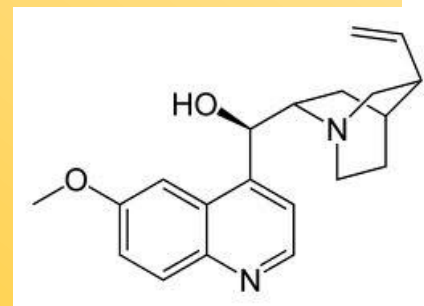
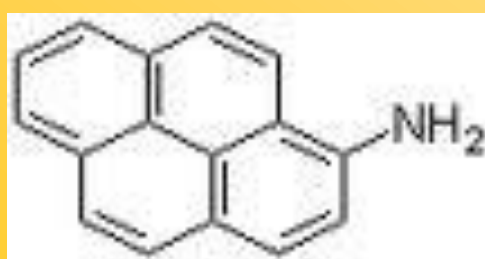
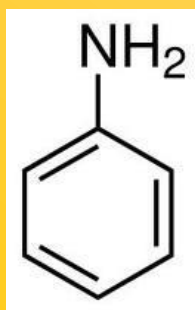
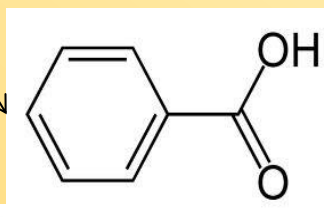
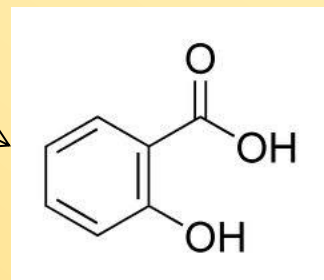
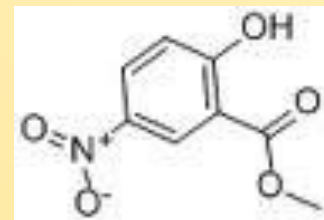
OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ

# Fyzikálně-chemické vlastnosti relevantní pro difuzi II.

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 (%)



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 vlastnosti relevantní pro difuzi III.

- **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

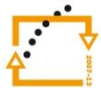
$C_{wo}, C_w$  – koncentrace látky ve vodné fázi před a po třepání

**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

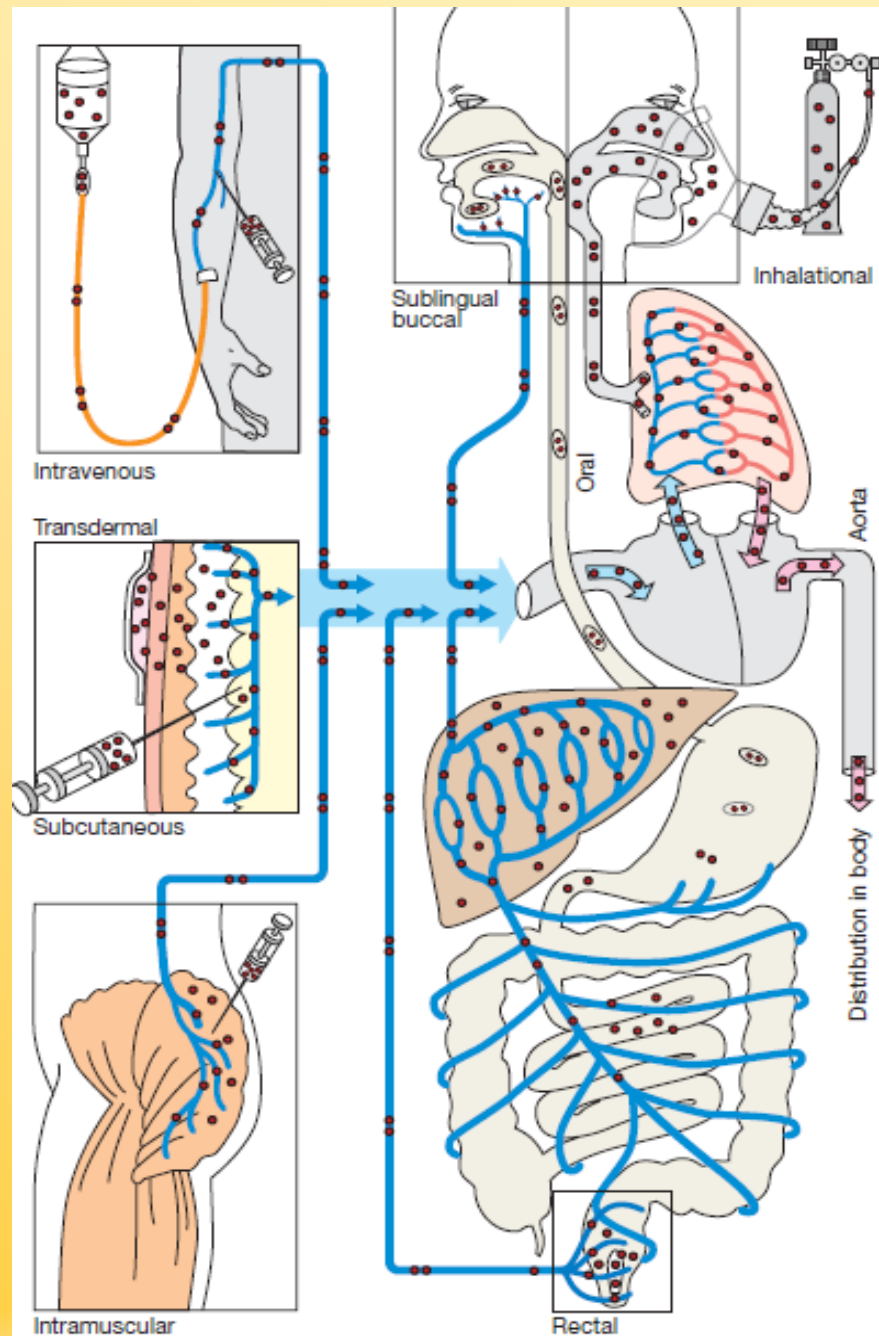
*Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.*

# Cesty vstupu

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

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

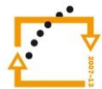
**Potřeba obejít absorpční fázi – intravenosní (IV), intraarteriální**



Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

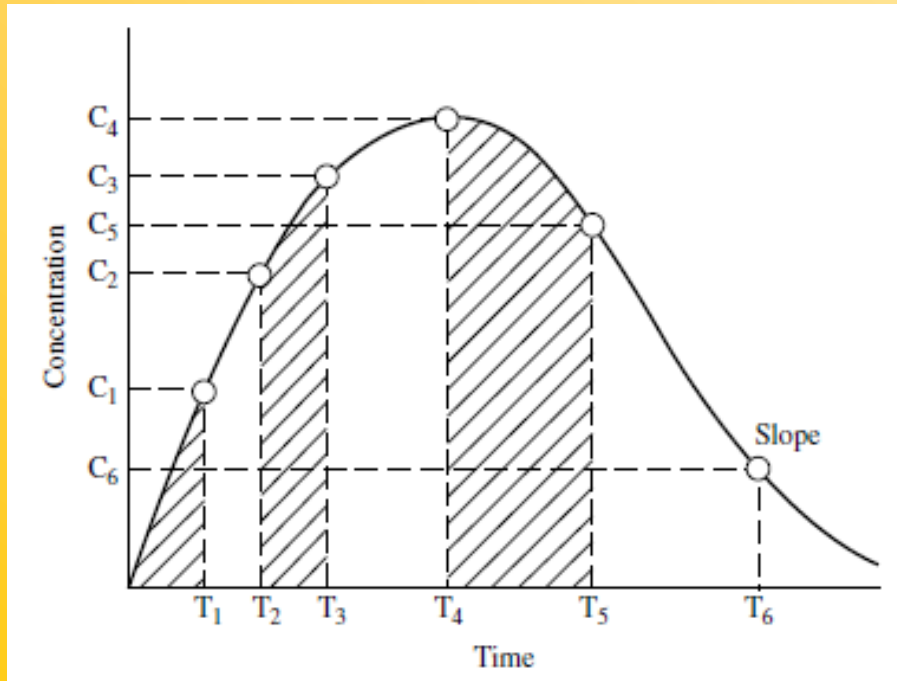
INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ

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

# Cesty vstupu II.

**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



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

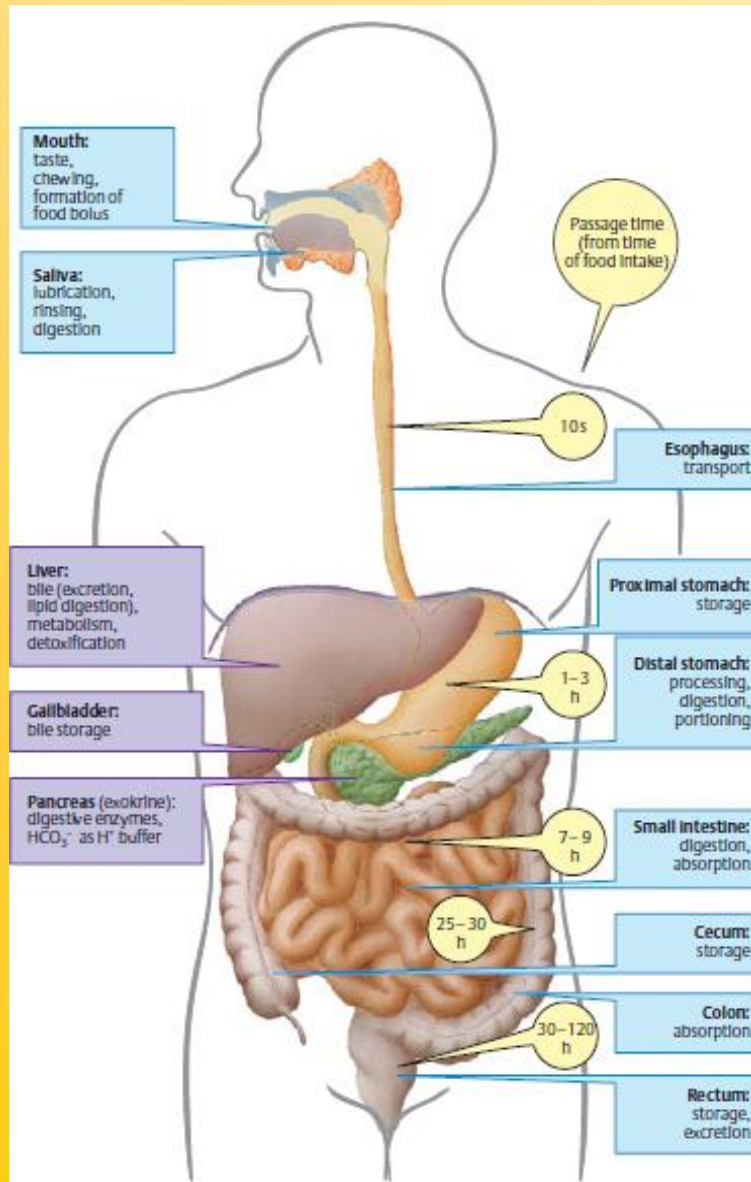
**F – biodostupnost -  
Pro stejné dávky**

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

**F – biodostupnost –  
rozdílné dávky**



# Gastrointestinální absorpce



- Dutá trubice chráněná mukosou
- minimální resistence k prostupu škodlivin
- Většina absorpce v střevě (pH 6) a žaludku (pH 1-3)
- Sekrece ze slzných, slinných žláz, nosních cest může vstoupit do GIT skrz ústní dutinu
- Škodliviny se strukturálními podobnostmi endogenně potřebným látkám – zvýšený vstup (Co vs Fe; bromouracil vs pyrimidin)
- Biotransformace ovlivňuje biodostupnost

Investice do rozvoje vzdělávání



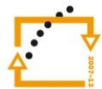
evropský sociální fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



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.



# Gastrointestinální absorpce II.

Většina absorpce v střevě - **pasivní difuze**

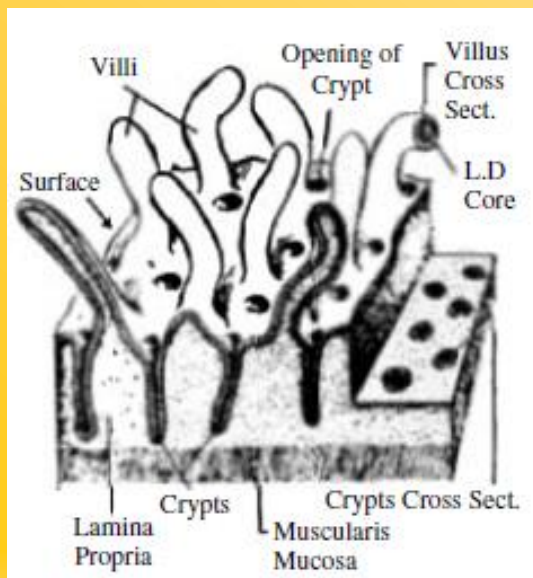
- **nutrienty** (Glu, AA, léky podobající se nutričním) – **aktivní transport**

**Lipidům podobné substance** (žlučové kyseliny) → **micely**

**Silné base či kyseliny** – nejsou absorbovány střevem (succinylcholin)

**Velké částice** (bakteriální částice, azo barviva) - **endocytosa**

Investice do rozvoje vzdělávání

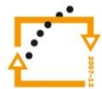


**Motilita vs absorpce.**  
**Zvýšený tok krve po jídle vs hypovolemie – např. propranolol**

**Enterohepatální cirkulace – reabsorpce škodliviny v tenkém střevě**



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.*

# Dermální absorpce

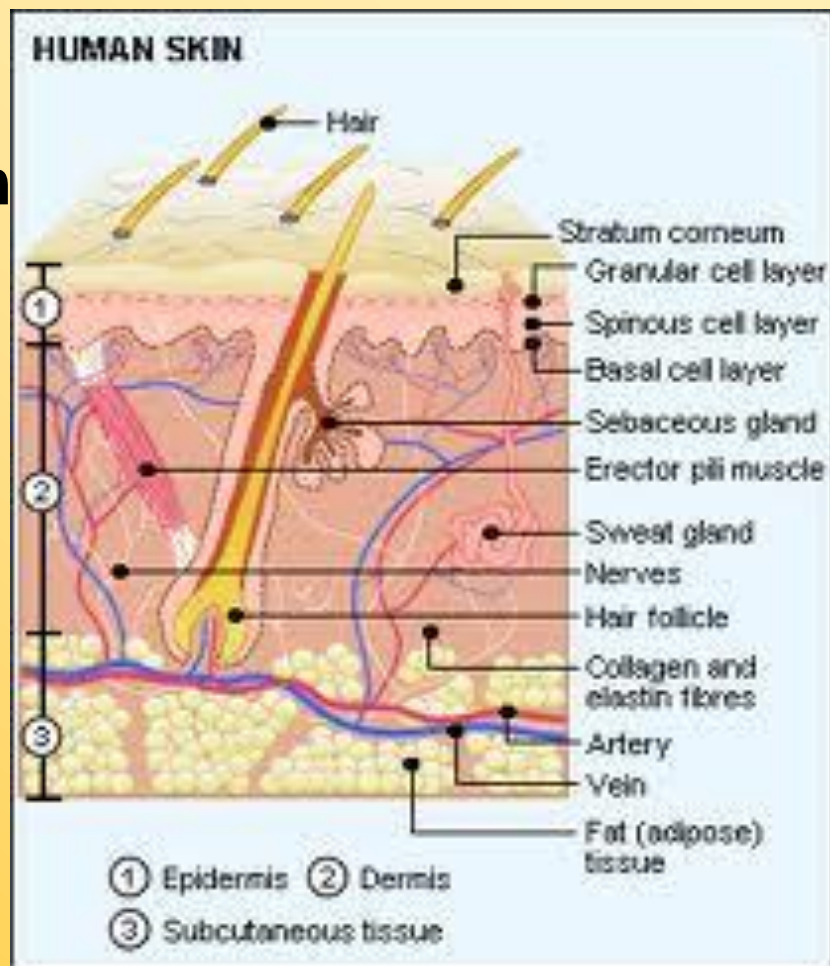
**Kůže – 3 mm (3 vrstvy)**

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

**Dermis**

**Hypodermis (Podkožní vrstva tuku)**

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



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.*

# Dermální absorpce II.

Proliferace a diferenciacie od vnitřku k vnějšku

Keratinizované buňky – hydrofilní

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

**Metabolismus ovlivňuje absorpci** – proléčiva (lipidové estery)

Additiva podáváná s léčivy či v kombinaci s pesticidy – mohou měnit SC - Surfaktanty, org.rozpouštědla – zrychlení absorpce – změna lipofility membrán

ether/acetone > DMSO > ethanol > water

**Určení absorbce škodliviny** - extrapolace z hlodavců není přípustná !!! (tloušťka, ochlupení, krevní zásobenění) - vhodnější model – prase

- In vitro a Ex vivo metody

- In vivo – „zlatý standard“ - ale.....etika, práva zvířat, cena

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

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ

# Prostup plícemi

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

**Místo absorpce – membrána průdušinek**

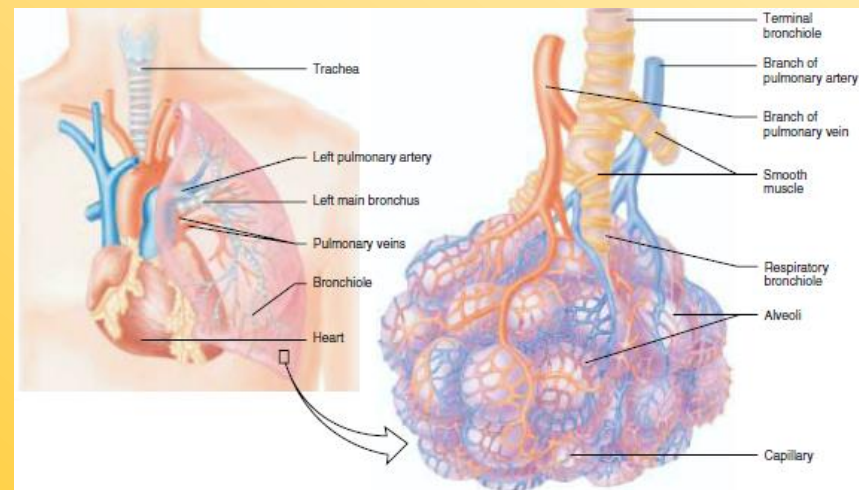
- tloušťka - 0.4-1.5  $\mu\text{m}$  – basální membrána kapilárně endoteliálních buněk

- 100-200  $\mu\text{m}$  kůže, cca 30  $\mu\text{m}$  GIT

- povrch cca 50-krát větší než kůže

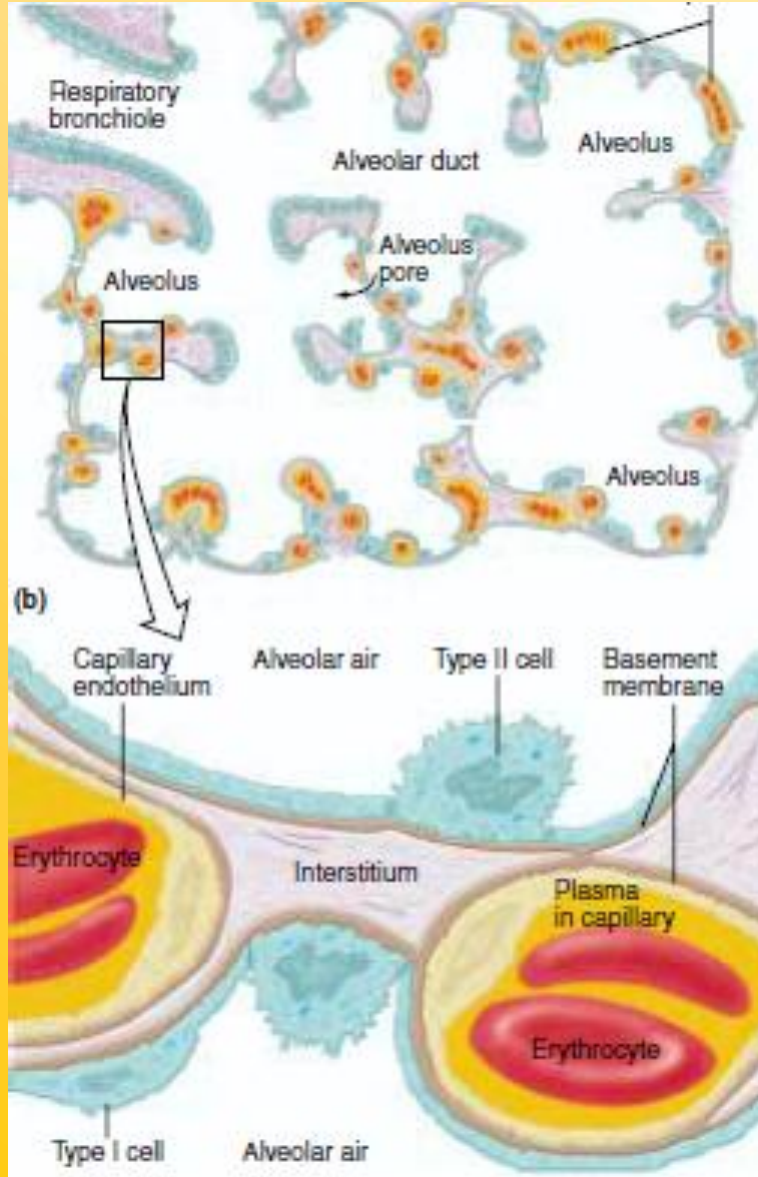
**Plyny se musí rozpustit**

**→ dávky jsou míra parciálního tlaku**





# Prostup plícemi II.



## Složení průdušinek

- pneumocyty typ I (40%)
- pneumocyty typ II (60%)
- Makrofágy (90% alveolárního prostoru)

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

# Prostup plícemi III.

## „Vzdušné jedy“

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

### 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



# Prostup plícemi IV.

## 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  $\mu\text{m}$ ; částice menší než 0.5  $\mu\text{m}$  se začínají podobat vlastnostmi plynům
- Vysoká účinnost – 100g v plicích uhelného prachu horníků Vs. 6000g inhalovaných za život
- Místo usazování částic závisí na – velikosti, hustotě, tvaru, stylu dýchání
- Usazování se děje – elektrostatická precipitace, sedimentace, difuze, zachycení



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.*

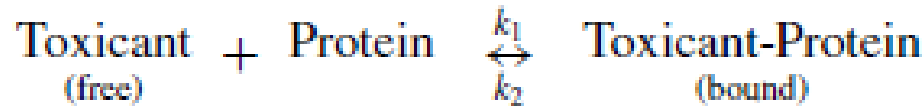
# Distribuce

= 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  $\text{Ca}^{2+}$ ; Pb – afinita pro kosti; Antimalarikum quinacrine se akumuluje v játrech; PCB – akumulace v tucích)

# Limity distribuce

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



$k_1, k_2$  – asociace / disociace

Proteiny vážící xenobiotika:

albumin,  $\alpha$ 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

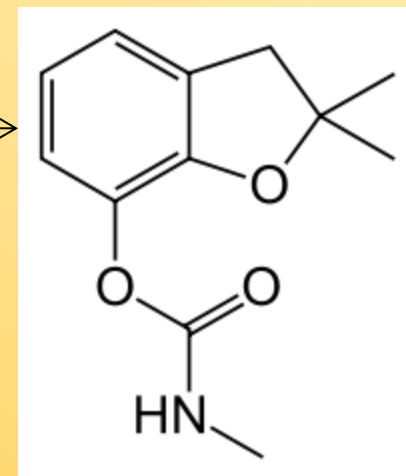
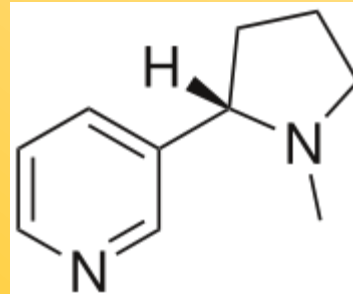
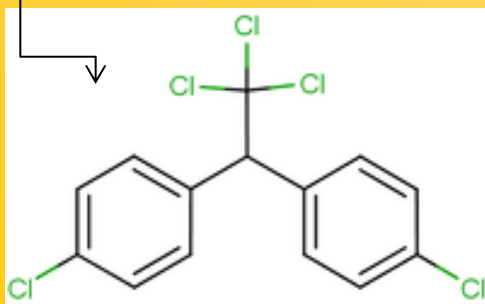
INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ

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

# Limity distribuce II.

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



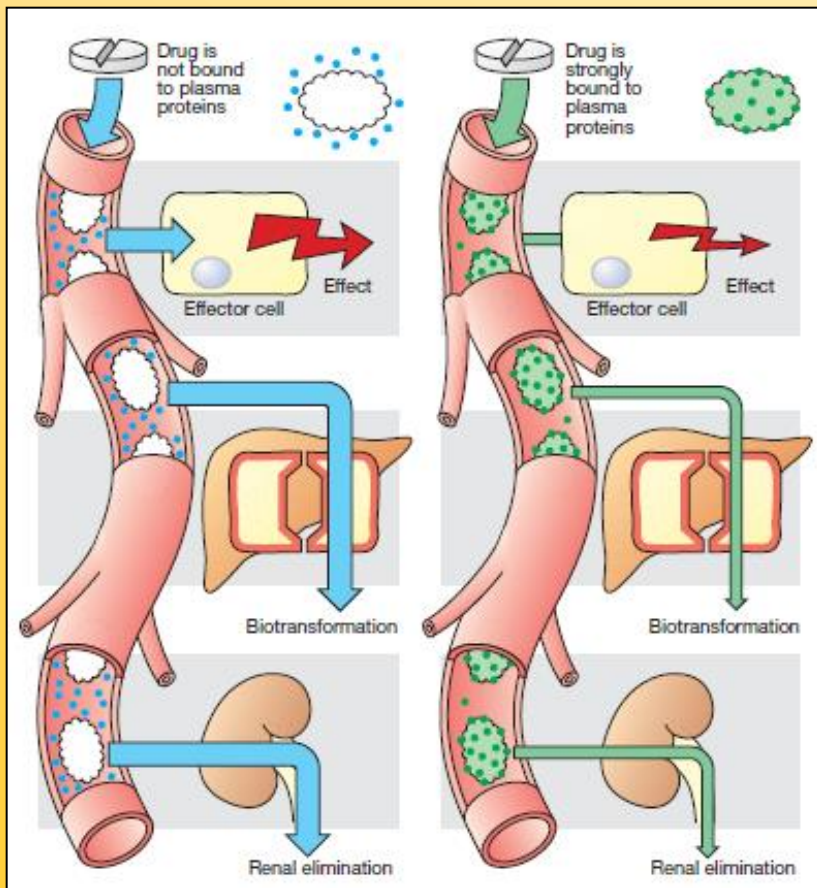
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



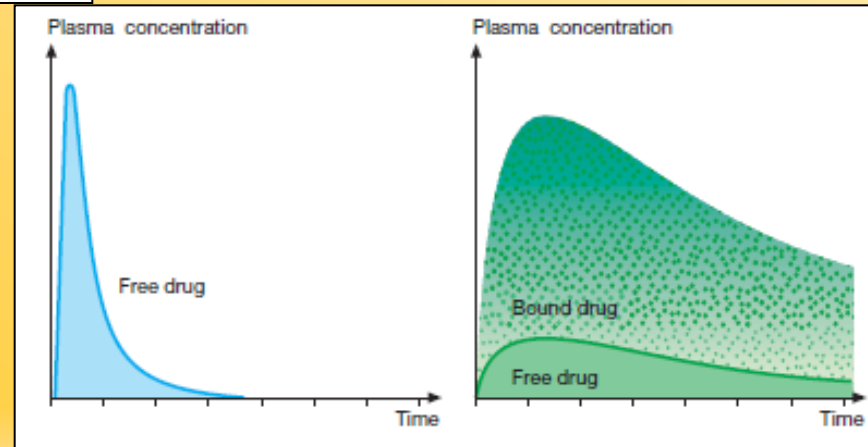
OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ

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



**Vazba na proteiny =**  
**Delší eliminace →**  
**delší účinek**  
**škodliviny**



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.*



# Matematika distribuce

**Distribuční objem ( $V_d$ )** – popisuje objem kapaliny potřebné 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 plasmě, difuze membránami je omezena

Velký  $V_d$ , větší i než teoretický objem kapalin v těle – rozpustné v lipidech, snadný prostup membránou (EtOH, DIAzepam), vazba na tkáňové proteiny

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

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

$V_d$  – distribuční objem

$V_p$  – objem plasmy

$V_{TW}$  – domnělý objem tkáně

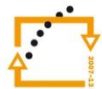
$C_{TW}$  – koncentrace v tkáni

**Frakce vázaná do tkáně**

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ



# Toxikokinetika

**Rozšíření farmakokinetiky za použití vyšších koncentrací**

**Snaha odhadnout tkáňovou koncentraci v místě spojeném s toxickým účinkem**

**Po vstupu do těla: - změna lokalisace, koncentrace, chemické identity**

**- transport různými systémy, aktivace, eliminace, akumulace**

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

**Investice do rozvoje vzdělávání**



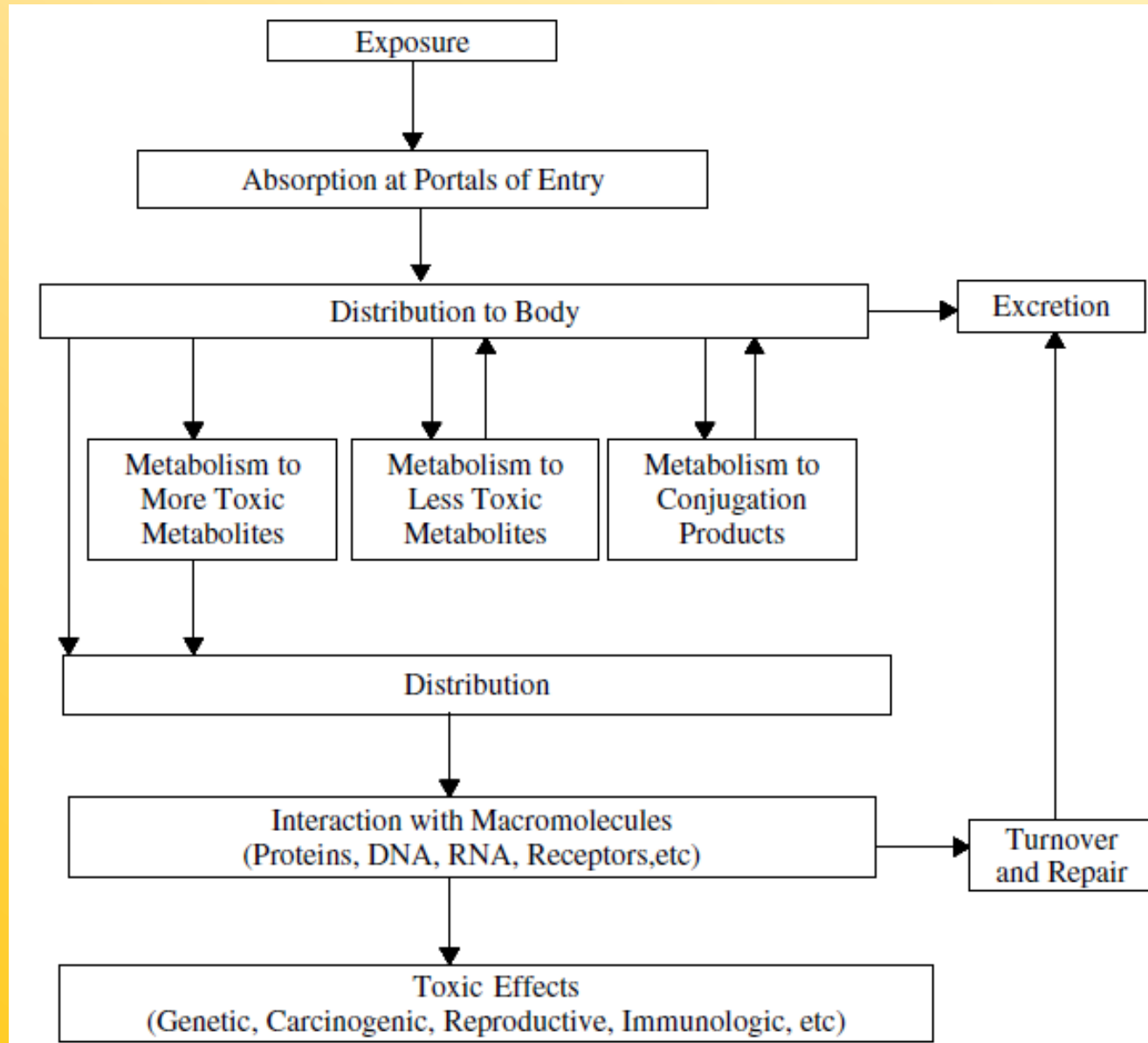
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ

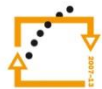
*Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.*



**Situace není statická !!!**



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ

# Toxikokinetika

**Clearance** – kvantitativní zhodnocení eliminace = rychlost vyloučené škodliviny vzhledem k plasmatické 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 (absorbce, distribuce, eliminace) lze popsat jako rychlost.**

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



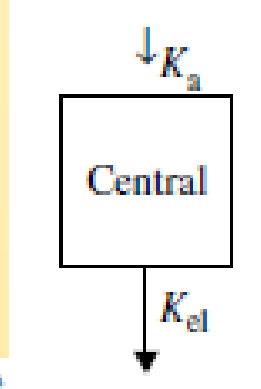
OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ

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

# Toxikokinetika

## 1.Řád – IV cesta – pokles – žádná absorpce



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

Obecně transportní proces

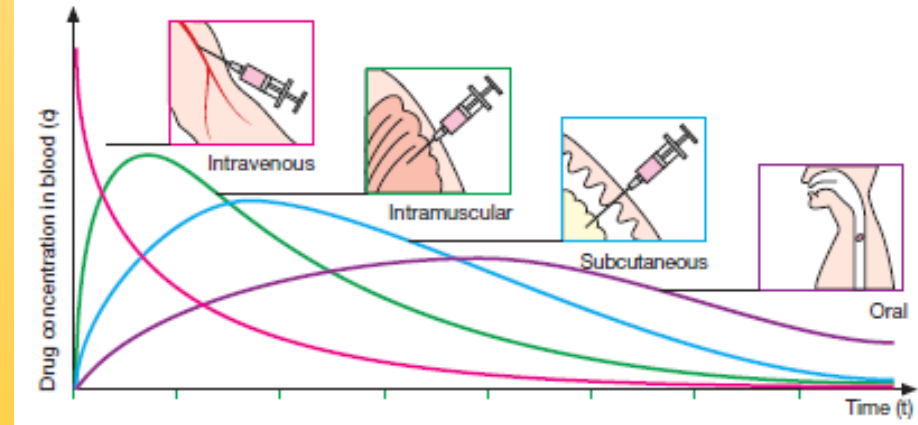
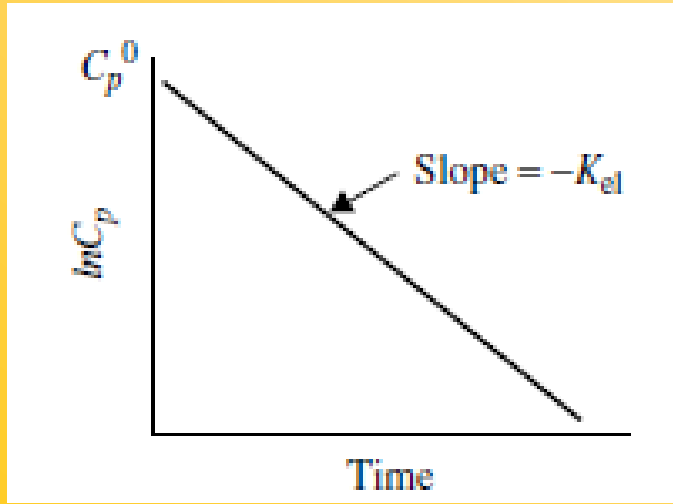
$$\frac{-dC}{C} = k dt$$

Rychlost eliminace

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

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

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



**Jednokompartmentový model - nejjednodušší**

Investice do rozvoje vzdělávání

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



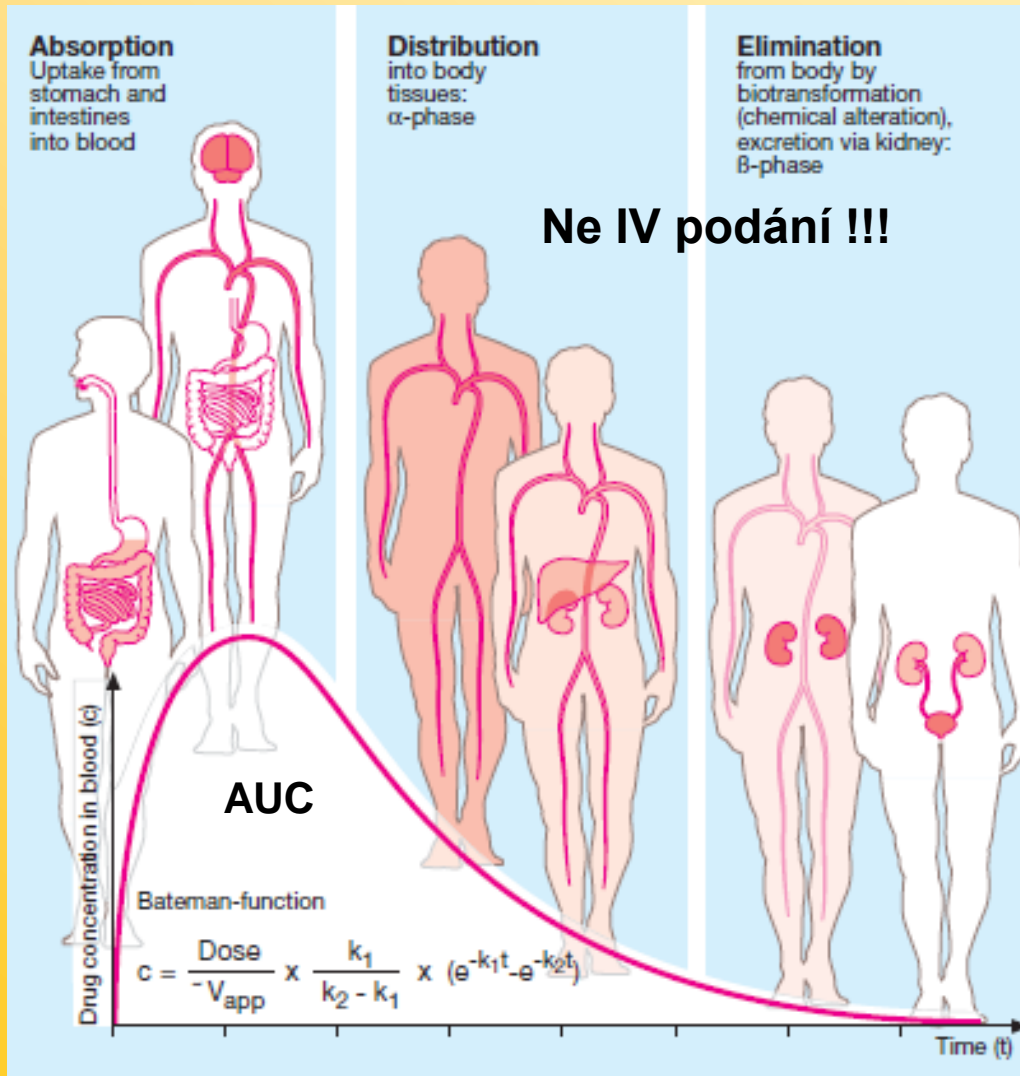
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání pro konkurenceschopnost

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

# Toxikokinetika



**Biodostupnost =**  
**frakce látky,**  
**která dosáhne**  
**systemové**  
**cirkulace**

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

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ

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

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

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



# Toxikokinetika – 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:

$$C_{120} = C_0 \times e^{-k_{el} \times t_{120}}$$

$$C_5 = C_0 \times e^{-k_{el} \times t_5}$$

$$C_0 = \frac{C_5}{e^{-k_{el} \times t_5}}$$



$$\frac{C_{120}}{C_5} = e^{k_{el} \times (t_5 - t_{120})}$$

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

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

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

$$k_{el} = \frac{\ln \frac{C_{120}}{C_5}}{t_5 - t_{120}} = \frac{\ln \frac{0,22}{3,86}}{-115} = 0,0249 \text{ min}^{-1}$$

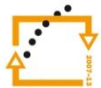
$$AUC = 175 \mu\text{g} \cdot \text{min} \cdot \text{ml}^{-1}$$

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

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

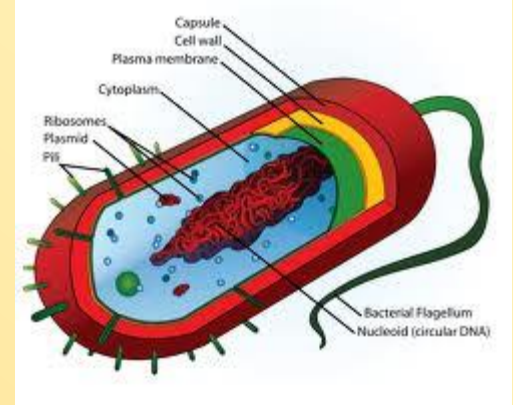
INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ

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

# Eliminace škodlivin

= kritické pro přežití

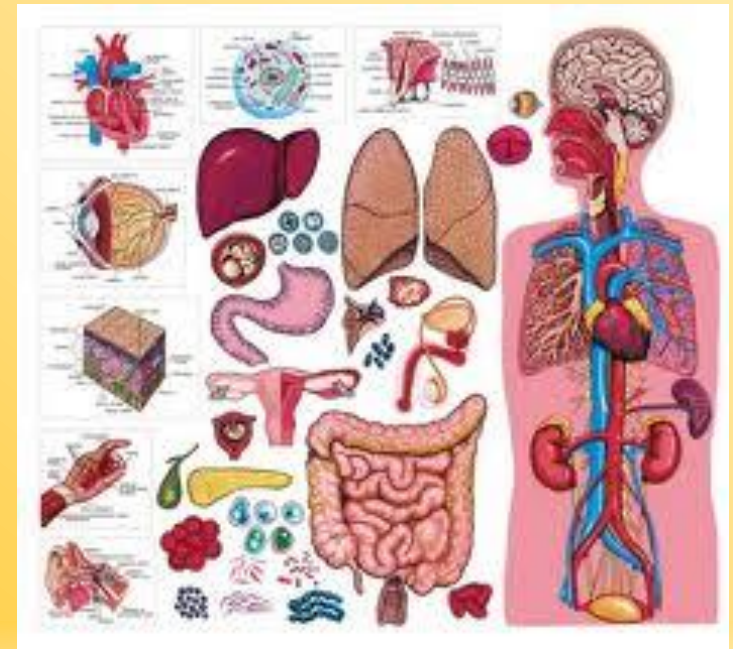
Jednobuněčné organismy – difuze



Mnohobuněčné organismy – zvýšená komplexnost

→ účinnost difuze byla kompromitována  
několika následky evoluce

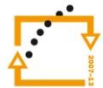
1. nárůst velikost
2. zmenšení povrchu těla vůči hmotnosti
3. kompartmentalizace těl
4. nárůst v obsahu tuků
5. anatomické bariéry jako ochrana před vnějším prostředím



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.

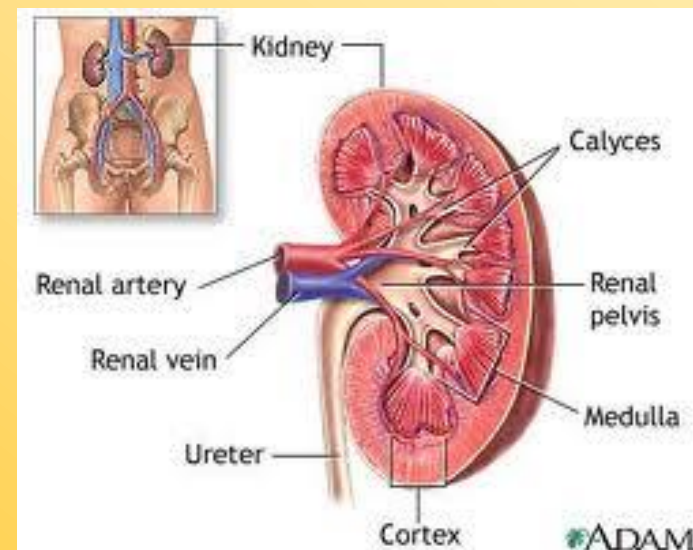
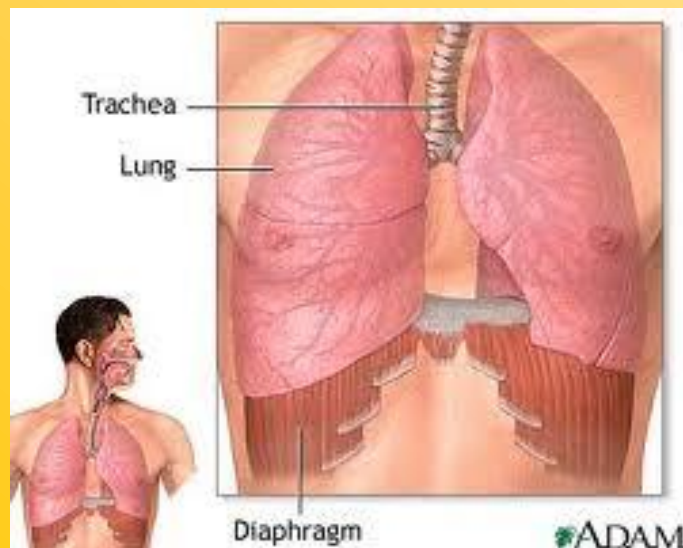
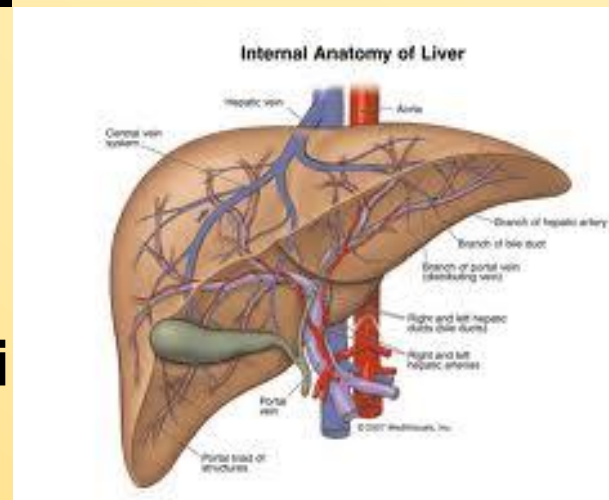
# Eliminace škodlivin II.

## 3 majoritní cesty

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



INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ

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



# Minoritní cesty

**Kůže** – těkavé  
sloučeniny



# Eliminace škodlivin III.

**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



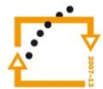
**Vlasy** – Hg, kokain –  
analýza vlasů jako marker  
expozice



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.*

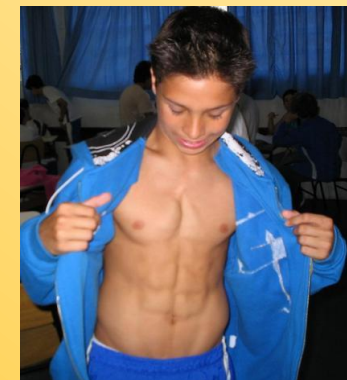
# Slovo závěrem....

Absorpce.... → ....distribuce.... → ....eliminace.

**X**



**?**

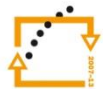


**Každá nenulová doba  
expozice vede k  
určitému stupni  
kontaminace !!!**

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.*