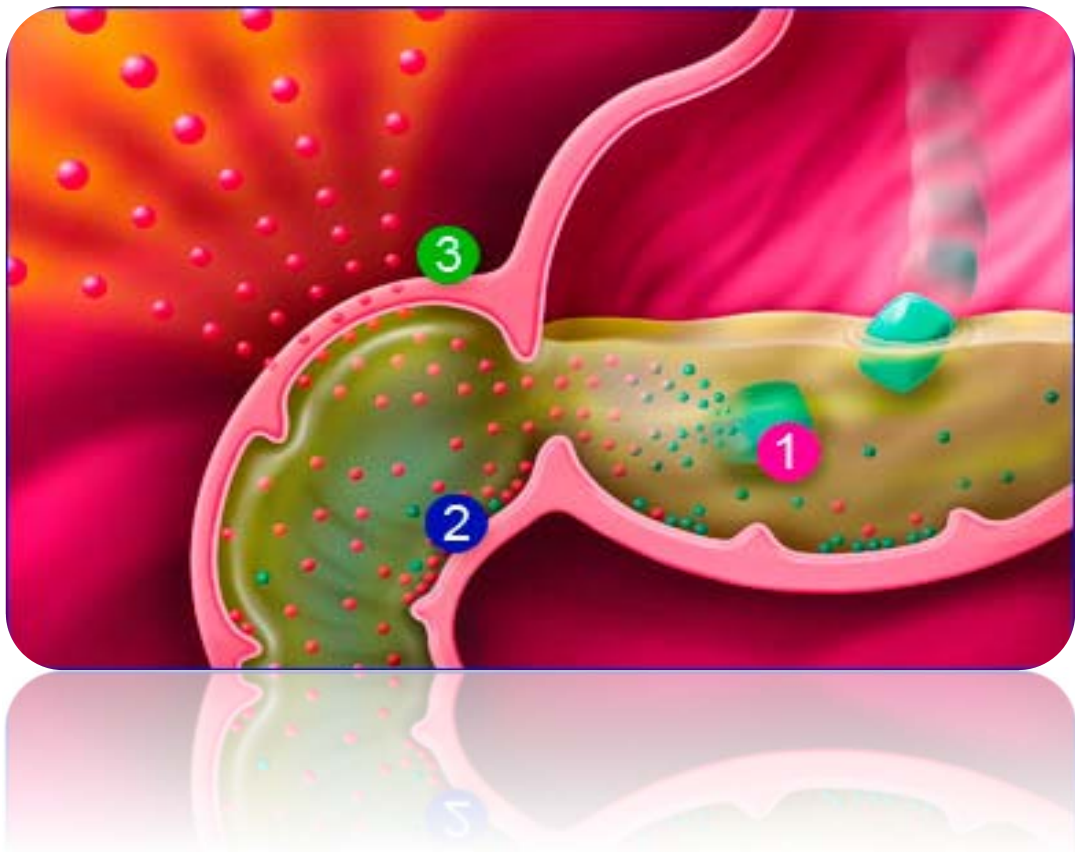


ՖԱՐՄԱԿՈԿԻՆԵՏԻԿԱ

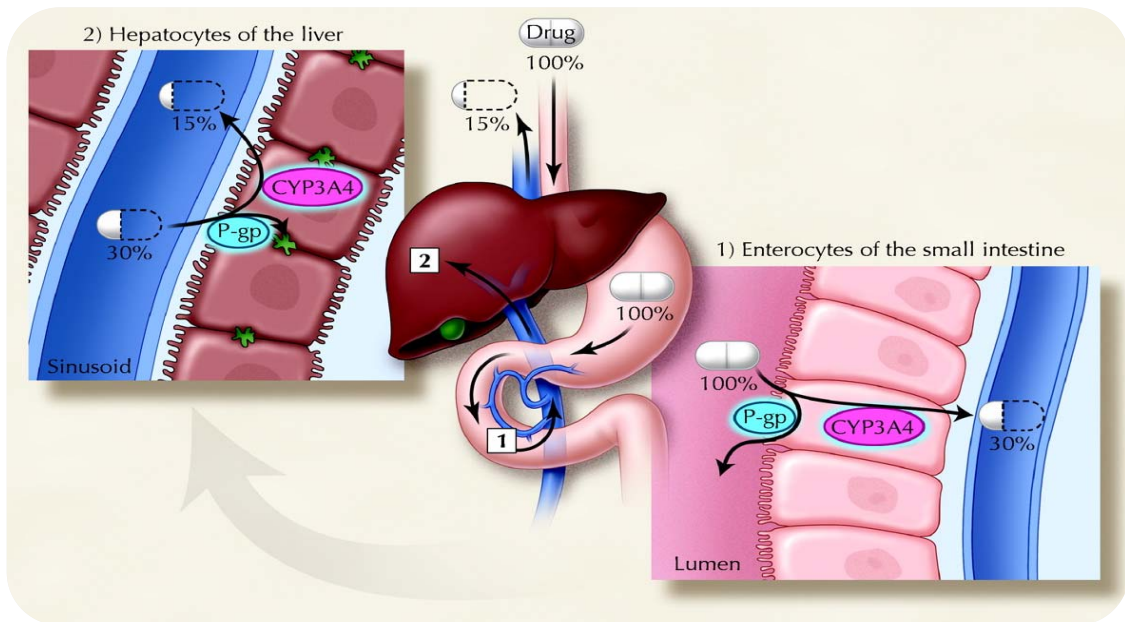


Դեղագիտական ֆակուլտետի
ՄԱԳԻՍՏՐԱՏՈՒՐԱՅԻ
ուսանողների համար

ՏԵՄԱԿԱՆ ՄԱՍ

ՖԱՐՄԱԿՈԿԻՆԵՏԻԿԱՅԻ ՈՐՈՇ ՀԻՄՆԱՀԱՐՑԵՐ:

ՖԱՐՄԱԿՈԿԻՆԵՏԻԿԱ ԵՎ ԴԵՂԱՆՅՈՒԹԵՐԻ ԴԻՉԱՅՆ:



Դասախոսություններ

Երևան 2017

ՏԵՍԱԿԱՄ ՄԱՍ

ԹԵՄԱ 1. ՖԱՐՄԱԿՈԿԻՆԵՏԻԿԱ

Ներածություն

Ֆարմակոկինետիկան որպես գիտական դիսցիպլին ուսումնասիրում է ընդունումից հետո ժամանակի ընթացքում դեղերի վարքը (ճակատագիրը) օրգանիզմում: Ֆարմակոկինետիկայի խնդիրն է ուսումնասիրել դեղանյութերի ADME ցուցանիշները՝

- ներծծումը /աբսորբցիան/**-Absorption,**
- բաշխումը-**Distribution,**
- մետաբոլիզմը /կենսաձևափոխումը/ -**Metabolism,**
- դուրսբերումը /էլիմինացիան/**-Elimination:**

Ֆարմակոկինետիկ հետազոտությունների նպատակներն են՝

- քանակապես գնահատել վերոհիշյալ ցուցանիշները (հաշվարկների միջոցով), ստեղծելով բանաձևեր, որոնք հնարավորություն կտան ճշգրիտ նկարագրել դեղանյութի կոնցենտրացիայի փոփոխությունը օրգանիզմում ժամանակի ընթացքում,
- որոշել այն գործոնները, որոնք ազդում են ADME ցուցանիշների վրա,
- կանխատեսել և էքստրապոլյացիայի ենթարկել տվյալները, մաթեմատիկական բանաձևերի միջոցով,
- օգնել որոշել դեղի ընդունման դեղաչափը և հաճախականությունը, ինչպես նաև ներմուծման ուղին:

Այսպիսով, ֆարմակոկինետիկան, դա մի դիսցիպլին է, որը հնարավորություն է տալիս մաթեմատիկորեն գնահատել դեղերի կենսաբանական ազդեցությունը և դեղերի վրա ազդող կենսաբանական գործոնները:

Ֆարմակոկինետիկ հետազոտությունները իրականացվում են՝

1. նոր ստեղծված դեղերի ֆարմակոկինետիկ հատկությունների ուսումնասիրման նպատակով: Այս դեպքում ուսումնասիրությունները կատարվում են՝

- նախակլինիկական փորձարկումների փուլում, կենդանիների մոտ,
- կլինիկական փորձարկումների փուլում, առողջ անհատների մոտ,
- կլինիկական փորձարկումների փուլում, այն հիվանդների մոտ, որոնց համար ցուցված է տվյալ դեղը:

2. Դեղերի կենսամատչելիության և կենսահամարժեքության գնահատման համար:

3. Որոշ դեպքերում նման հետազոտությունների կարիք է առաջանում կլինիկայում, հիվանդների բուժման ընթացքում (կլինիկական ֆարմակոկինետիկա), երբ անհրաժեշտ է մոնիտորինգի /մշտադիտարկման/ ենթարկել դեղի ֆարմակոկինետիկան տվյալ անհատի մոտ: Օրինակ՝ շատ դեղանյութեր ունեն բավականին նեղ թերապևտիկ պատուհան և դրանց նշանակման դեպքում խորհուրդ է տրվում կատարել ֆարմակոկինետիկ մոնիտորինգ (Աղյուսակ 1.):

Աղյուսակ 1. Դեղեր, որոնք ընդունումից հետո անհրաժեշտ է ենթարկել ֆարմակոկինետիկ մշտադիտարկման:

Դեղաբանական խումբը	Դեղի անվանումը
Ամինագլիկոզիդներ	Գենտամիցին, տոբրամիցին, ամիկացին
Միրո-անոթային համակարգի վար ազդող դեղեր	Դիգոքսին, լիդոկաին
Շնչառական համակարգի վրա ազդող դեղեր	Թեոֆիլին
Հակացնցումային դեղեր	Ֆենիտոին, կարբամազեպին, ֆենոբարբիտալ
Այլ դեղեր	Լիթիում, ցիկլոսպորին

Ֆարմակոկինետիկ հետազոտությունների իրականացումը ենթադրում է դեղանյութի կոնցենտրացիայի որոշումը օրգանիզմում որոշակի ժամանակահատվածում, որոշակի հաճախականությամբ: Տեսականորեն, անհրաժեշտ է մշտադիտարկման (մոնիտորինգի) ենթարկել դեղանյութի կոնցենտրացիան ազդեցության վայրում կամ նրա հետ անմիջական շփման մեջ գտնվող հատվածներում /հեղուկներում/, սակայն դա ոչ միշտ է հնարավոր: Սովորաբար դեղի ֆարմակոկինետիկ հետազոտությունները իրենցից ներկայացնում են դեղանյութի կոնցենտրացիայի որոշումը *արյան պլազմայում* կամ օրգանիզմի այլ հեղուկներում: Որպես ֆարմակոկինետիկ հետազոտության օբյեկտ, բացի արյան պլազմայից, ծառայում են նաև *թուքը, մեզը* /հատկապես մետաբոլիզմի ուսունասիրության ժամանակ/, *ողնուղեղային հեղուկը* /ԿՆՀ թափանցելիությունը գնահատելու համար/, որոնցում դեղի կոնցենտրացիան հավասարակշռության մեջ է գտնվում արյան և այլ օրգաններում նրա կոնցենտրացիայի հետ: Որոշ ֆարմակոկինետիկ հետազոտություններ հնարավոր չէ իրականացնել մարդկանց մոտ, օրինակ որոշել դեղանյութի բաշխումը տարբեր օրգաններում և այս դեպքում այդ հետազոտությունների

որոշ մասը իրականացվում է միայն կենդանիների մոտ, տվյալների հետագա էքստրապոլյացիայով /տվյալների վերարտադրում/ մարդկանց համար:

Արյան պլազման ընտրված է որպես ֆարմակոկինետիկ հետազոտությունների հիմնական օբյեկտ երկու շատ պարզ պատճառներով՝

- նախ, հարմար է կատարել նմուշառումը (թե կենդանիների, թե մարդկանց մոտ)-սակարևոր է, հաշվի առնելով, որ դեղի ֆարմակոկինետիկ պրոֆիլները (կորերը) ստանալու համար նմուշառումը կատարվում է մի քանի անգամ, երբեմն բավականին կարճ ժամանակահատվածում,
- երկրորդը, այն փաստը, որ արյան մեջ դեղանյութի կոնցենտրացիան գտնվում է որոշակի հավասարակշռության մեջ տարբեր հյուսվածքներում նրա կոնցենտրացիայի հետ:

Այսպիսով նմուշառման ժամանակ վերցնում են արյունը, դրանից անջատում են պլազման կամ շիճուկը, որոնցում որոշվում է դեղի կոնցենտրացիան (այն հաճախ անվանում են նաև դեղի *մակարդակ*) համապատասխան անալիտիկ եղանակների միջոցով՝ քրոմատոգրաֆիկ, սպեկտրալ և այլն /տես «Կենսաբանական հեղուկներում դեղերի վերլուծման առանձնահատկությունները»/:

Չրոյական կարգի և առաջին կարգի ռեակցիաներ

Օրգանիզմում ընթացող ADME պրոցեսները կարելի է բնութագրել ըստ ընթացող ռեակցիաների արագության: Սովորաբար, ռեակցիաները կամ պրոցեսները ըստ արագության լինում են **զրոյական կարգի** (*Zero-order reaction*) և **առաջին կարգի ռեակցիաներ** (*First-order reaction*):

Դիտարկենք A դեղի էլիմինացիայի արագությունը օրգանիզմից: Եթե դեղանյութի քանակը ժամանակի ընթացքում նվազում է հաստատուն չափով, ապա էլիմինացիայի չափը կարելի է նկարագրել հետևյալ բանաձևով՝

$$\frac{dA}{dt} = -k^*, \text{ որտեղ}$$

k^* - զրոյական կարգի արագության հաստատունն է:

Այս դեպքում ռեակցիան ընթանում է հաստատուն արագությամբ և կախված չէ A դեղի կոնցենտրացիայից օրգանիզմում: Այս տիպի ռեակցիայի օրինակ է սպիրտի էլիմինացիան օրգանիզմից: Դեղերը, որոնք ունեն այս կարգի էլիմինացիա, կարող են առաջացնել արյան պլազմայում կոնցենտրացիայի մեծացում (կումուլյացիա), հետևաբար ունեն ոչ գծային ֆարմակոկինետիկա:

Եթե A դեղի կոնցենտրացիայի նվազման չափը, ուղիղ համեմատական է օրգանիզմում մնացած A-ի քանակին, ապա այդ դեղի էլիմինացիայի չափը կարելի է նկարագրել այս բանաձևով՝

$$\frac{dA}{dt} = -kA, \text{ որտեղ}$$

k - առաջին կարգի ռեակցիայի հաստատունն է:

Այս դեպքում ռեակցիայի արագության չափը կախված է A դեղի կոնցենտրացիայից օրգանիզմում: Ենթադրվում է, որ ADME պրոցեսները ընթանում են առաջին կարգի ռեակցիաների տիպով և դեղանյութերի մեծամասնությունը օրգանիզմից էլիմինացիայի են ենթարկվում այս ձևով: Կան նաև բացառություններ՝ օրինակ ֆենիտոինը կամ սալիցիլատները բարձր դեղաբաժիններով: Ըստ էության, այն դեղանյութերի համար, որոնք ունեն առաջին կարգի էլիմինացիա, կարելի է ասել, որ եթե ընդունվող դեղի քանակությունը մեծանա օրգանիզմը հնարավորություն կունենա հեռացնել այն, և դեղի կուտակում արյան պլազմայում չի առաջանա: Սակայն, եթե շարունակենք մեծացնել ընդունվող դեղի քանակը (օրինակ գերդոզավորման պարագայում), ապա ցանկացած դեղանյութի դեպքում առաջին կարգի ռեակցիան կվերափոխվի զրոյական կարգի ռեակցիայի:

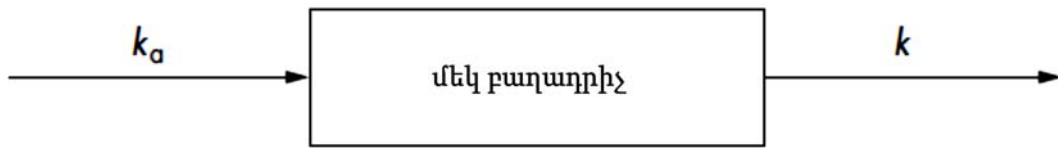
Ֆարմակոկինետիկ մոդելներ

Ֆարմակոկինետիկ մոդելները, դրանք հիպոթետիկ կառուցվածքներ են, որոնք օգտագործում են կենսաբանական համակարգերում ընդունումից հետո տարբեր դեղերի ձակատագիրը նկարագրելու համար:

Միաբաղադրիչ մոդել

Այս մոդելում օրգանիզմը դիտարկվում է որպես կինետիկորեն հոմոգեն միավոր: Ենթադրվում է, որ այս դեպքում դեղը ընդունումից հետո անմիջապես հավասարաչափ բաշխվում է օրգանիզմում հյուսվածքների միջև:

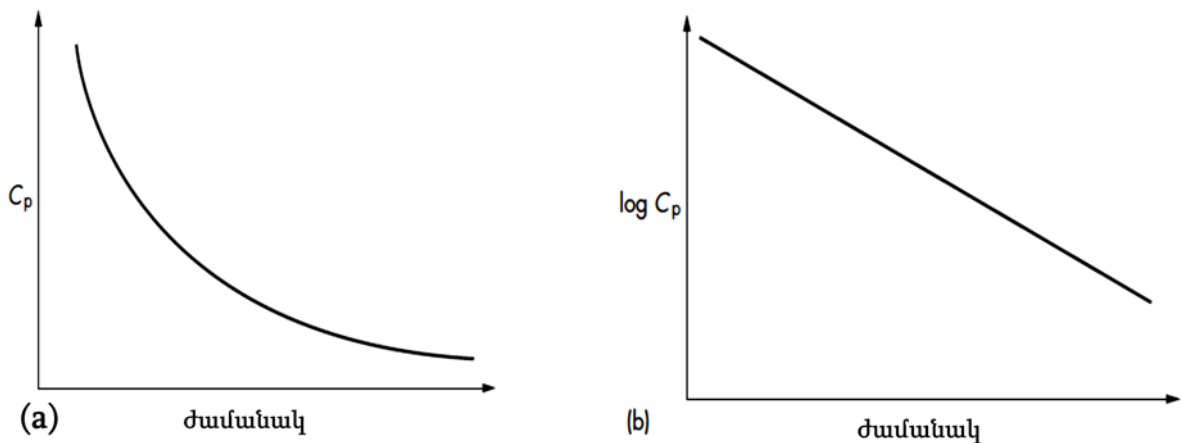
Այս մոդելի դեպքում դեղի կոնցենտրացիա-ժամանակ կորը ունի միաֆազ բնույթ (այսինքն մոնոէքսպոնենցիալ է): Կարևոր է նշել, որ սա բոլորովին չի նշանակում, որ դեղի կոնցենտրացիան արյան պլազմայում (C_p) և հյուսվածքներում նույնն է: Սակայն արյան



Նկար 1. Միաբաղադրիչ ֆարմակոկինետիկ մոդել: k_a -աբսորբցիայի արագության հաստատուն (t^1), k -էլիմինացիայի արագության հաստատուն (t^1):

պլազմայում կոնցենտրացիայի փոփոխությունները բերում են հյուսվածքներում կոնցենտրացիայի համապատասխան փոփոխությանը:

Ինչպես երևում է նկար 2բ-ից, այս մոդելում $\log C_p$ -ի և ժամանակի միջև կա գծային կախվածություն:



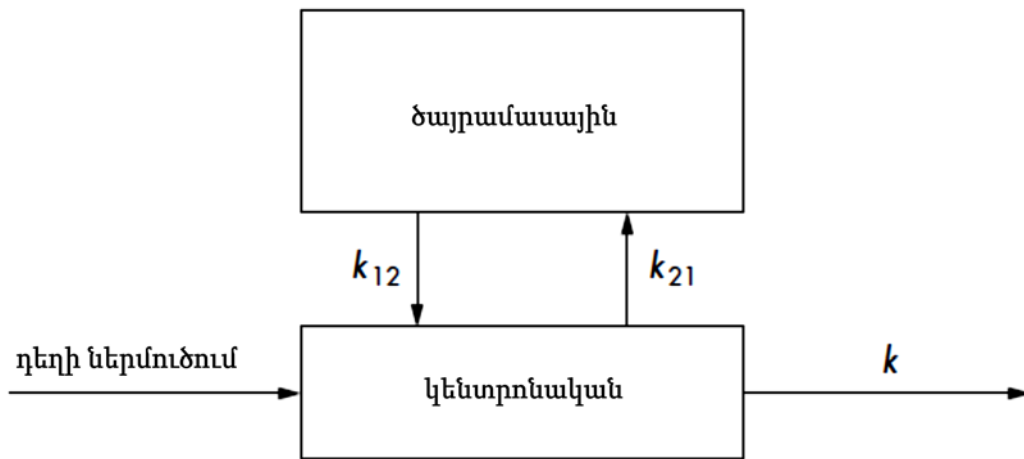
Նկար 2. Միաբաղադրիչ մոդելի՝ (a) արյան պլազմայում կոնցենտրացիայի՝ C_p կախվածությունը ժամանակից և (b) $\log C_p$ կախվածությունը ժամանակից:

Երկրադրիչ մոդել

Երկրադրիչ մոդելում օրգանիզմը բաժանվում է երկու հատվածների՝ **կենտրոնական** և **ձայրամասային**: Այս բաժանումը չի կրում ընդունված ֆիզիոլոգիական կամ անատոմիական իմաստ, այն նշանակում է, որ կենտրոնական հատվածը ներկայացված է այն օրգաններով, որոնցում արյան մատակարարումը շատ լավ է կատարվում՝ սիրտը, թոքերը, երիկամները, լյարդը և ուղեղը, իսկ ձայրամասային

հատվածը ներկայացված է ավելի քիչ մատակարարվող հյուսվացքներով, դրանցից են՝ մկանները, ճարպը և մաշկը:

Երկբաղադրիչ մոդելում դեղը ընդունումից հետո բաշխվում է կենտրոնական և ծայրամասային հատվածների միջև, սակայն բաշխումը տեղի չի ունենում անմիջապես, այսինքն դեղի կոնցենտրացիան անմիջապես չի հասնում հավասարակշռության այս երկու հատվածների միջև:

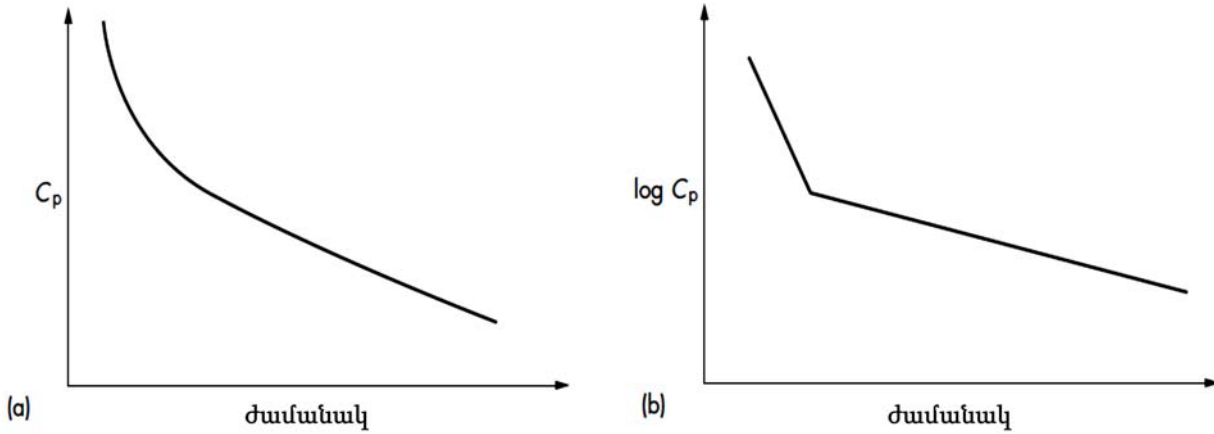


Նկար 3. Երկբաղադրիչ ֆարմակոկինետիկ մոդել: k_{12} , k_{21} և k - առաջին կարգի արագության հաստատուններ են
 k_{12} -կենտրոնականից դեպի ծայրամասային հատվածները փոխադրման արագությունն է,
 k_{21} -ծայրամասայինից դեպի կենտրոնական հատվածները փոխադրման արագությունն է,
 k -կենտրոնական հատվածից էլիմինացիայի արագությունն է:

Այս դեպքում դեղի կոնցենտրացիա-ժամանակ կորը իրենից ներկայացնում է կորագիծ, սակայն նրա լոգարիթմական ձևը ունի երկֆազ բնույթ (նկար 4.) և այս կորի օգնությամբ իրականում իմանում են, թե տվյալ դեղանյութի ֆարմակոկինետիկան որ մոդելով է նկարագրվում՝ մեկ- կամ երկբաղադրիչ:

Ինչպես երևում է նկար 3 (b)-ից, սկզբնական շրջանում դեղի կոնցենտրացիան կենտրոնական հատվածներում արագ նվազում է շնորհիվ այնտեղից վերջինիս հեռացմանը և բաշխմանը ծայրամասային հատվածներում, մինչև այդ հատվածներում իր մաքսիմալ արժեքին հասնելու պահը: Դեղի ընդունումից որոշ ժամանակ անց,

հավասարակշռություն է հաստատվում կենտրոնական և ծայրամասային հատվածների միջև և դեղի էլիմինացիան սկսում է տեղի ունենալ կենտրոնական հատվածներից:

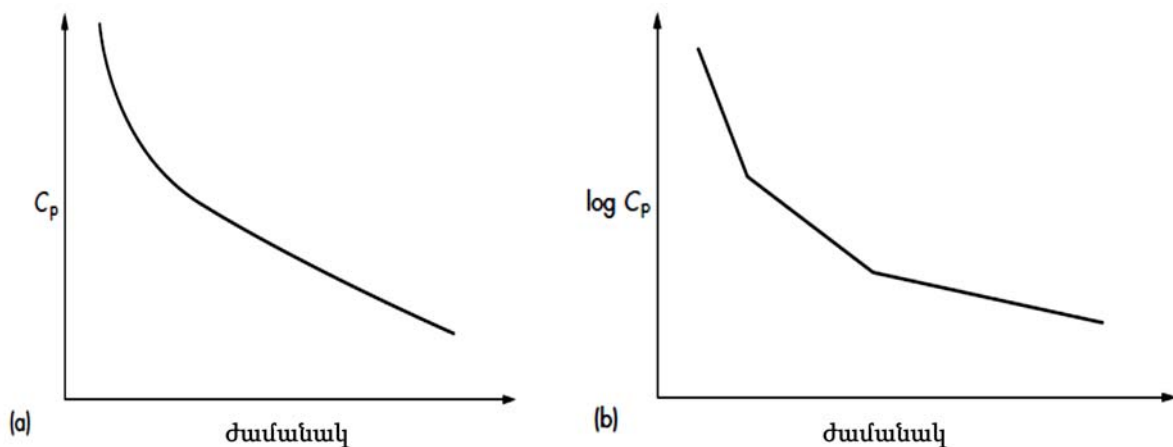


Նկար 4. Երկբաղադրիչ մոդելի (a) արյան պլազմայում կոնցենտրացիայի՝ C_p կախվածությունը ժամանակից և (b) $\text{Log}C_p$ կախվածությունը ժամանակից:

Ինչպես և միաբաղադրիչ մոդելում, այստեղ նույնպես, բոլոր պրոցեսների արագությունը բնութագրվում է որպես առաջին կարգի ռեակցիա:

Բազմաբաղադրիչ մոդել

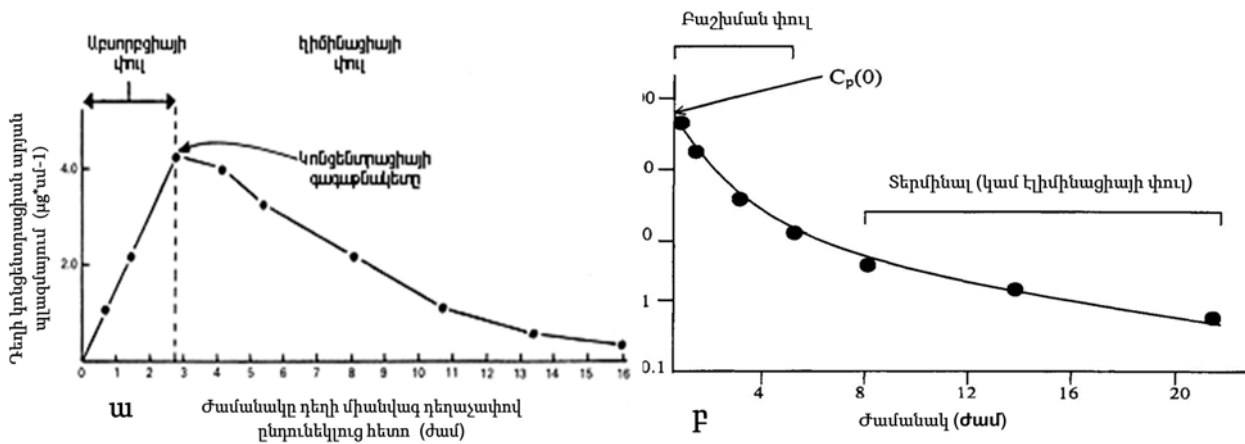
Այս մոդելում դեղը բաշխվում է մեկից ավելի հատվածներում և կոնցենտրացիա-ժամանակ կորը ավելին է քան մոնոէքսպոնենցիալ: Յուրաքանչյուր էքսպոնենցիալ այդ կորի վրա բնութագրում է ինչ որ հատված: Օրինակ՝ գենտամիցինի միանվագ ն/ե ներարկումը կարող է նկարագրվել երբաղադրիչ մոդելի միջոցով:



Նկար 5. Բազմաբաղադրիչ մոդելի (a) արյան պլազմայում կոնցենտրացիայի՝ C_p կախվածությունը ժամանակից և (b) $\text{Log}C_p$ կախվածությունը ժամանակից:

Ֆարմակոկինետիկ ցուցանիշներ

Դեղի Ֆարմակոկինետիկան գնահատելու համար կիրառում են ֆարմակոկինետիկ կորերը (ֆարմակոկինետիկ պրոֆիլներ), որոնք արտացոլում են արյան մեջ կամ պլազմայում դեղանյութի կոնցենտրացիայի փոփոխությունը կախված ժամանակից: Այս կորը կառուցելու համար կենդանուն/առողջ մարդուն տրվում է միանվագ դեղաչափը և նրանից ամեն միավոր ժամանակ վերցվում է արյան նմուշը, որտեղ չափում են դեղի կոնցենտրացիան և ստացված տվյալների հիման վրա կառուցում են կորը: Կորի տեսքը (ձևը) կախված է ոչ միայն դեղանյութի բնույթից այլ նաև դեղաձևից: Նմուշառման հաճախականությունը նույնպես կախված է դեղի ընդունման ճանապարհից (նկար 6.ա,բ.):



Նկար 6. Պերորալ /ա/ և ներերակային /բ/ ճանապարհով ընդունված դեղերի ֆարմակոկինետիկ կորերը:

Դեղի կոնցենտրացիան ընդունելու պահին /բացի ներանոթային ճանապարհով ներմուծումից/ հավասար է 0-ի: Ն/ե ներարկման ժամանակ օգտագործում են **զրոյական ժամանակի երևակայական կոնցենտրացիա** հասկացությունը՝ $C_p(0)$, որը որոշելու համար ներարկումից հետո կարճ ժամանակահատվածում՝ մինչև 15 ր, երկու անգամ որոշում են դեղանյութի կոնցենտրացիան արյան մեջ: Մնացած դեպքերում, որոշ ժամանակ անց (որը տատանվում է կախված դեղանյութից և դեղաձևից), երբ դեղը լուծվում է և սկսում է ներծծվել նրա կոնցենտրացիան արյան մեջ մեծանում է, քանի որ այդ ընթացքում նրա աբսորբցիան գերազանցում է մետաբոլիզմը և էլիմինացիան (դուրսբերումը): Ժամանակի ընթացքում կոնցենտրացիան շարունակում է աճել և հասնում է իր առավելագույն արժեքին (միանվագ ընդունված դեղաչափի դեպքում), որը անվանում են C_{pmax} . Այս կետին

կոնցենտրացիան հասնում է, երբ աբսորբցիայի արագությունը հավասարվում է էլիմինացիայի արագությանը, այն ժամանակահատվածը, որը ընկած է մինչև այս կետը անվանում են **աբսորբցիայի փուլ** (նկար 6. ա): Դեղի ներծծումը այս կետից հետո հիմնականում չի դադարում, սակայն կատարվում է ավելի քիչ չափով և դեղի կոնցենտրացիան արյան մեջ սկսում է նվազել, քանի որ այս փուլում դեղի էլիմինացիան գերազանցում է աբսորբցիային: Դեղի ներծծումը ընդհատվում է այն ժամանակ, երբ **կենսամատչելիության դեղաչափը** (դեղանյութի այն քանակը, որը հասնում է ընդհանուր արյան շրջանառություն այդ դեղը, տվյալ դեղաձևով կիրառելիս), արդեն ամբողջությամբ անցել է արյան շրջանառություն և դեղի կոնցենտրացիան պլազմայում արդեն կառավարվում է միայն էլիմինացիայի և մետաբոլիզմի գործընթացներով: Կորի այս հատվածը անվանում են **էլիմինացիայի փուլ** (նկար 6. ա,բ):

Գոյություն ունեն որոշ թվային ցուցանիշներ, որոնք հնարավորություն են տալիս գնահատել դեղի ֆարմակոկինետիկան: Դրանք են՝

- **նվազագույն էֆեկտիվ (թերապևտիկ) կոնցենտրացիան շիճուկում** - դա այն կոնցենտրացիան է, որը անհրաժեշտ է դեղի դեղաբանական ազդեցության դրսևորման համար, նրա չափը կախված է ոչ միայն դեղանյութից, այլ նաև դեղը ընդունող անհատից և հիվանդության տեսակից (օրինակ՝ ացետիլսալիցիլաթթուն տարբեր դեղաչափերով դրսևորում է տարբեր դեղաբանական ազդեցություն);
- **առավելագույն անվտանգ կոնցենտրացիան** - դա այն կոնցենտրացիան է, որի դեպքում չեն արտահայտվում դեղի թունավոր ազդեցությունները;
- **“թերապևտիկ պատուհանը”** - դա կոնցենտրացիաների այն տիրույթն է, որը ընկած է առավելագույն անվտանգ և նվազագույն թերապևտիկ դեղաչափերի միջև;
- **Ազդեցության սկիզբը** - դա այն ժամանակն է, որի ընթացքում դեղի կոնցենտրացիան արյան պլազմայում հասնում է նվազագույն թերապևտիկ կոնցենտրացիային;
- **Ազդեցության տևողությունը** - դեղի թերապևտիկ ազդեցության ժամանակահատվածն է, որի ընթացքում նրա կոնցենտրացիան արյան մեջ գերազանցում է նվազագույն արդյունավետ կոնցենտրացիային;
- **Կոնցենտրացիայի գագաթնակետը (պիկը, լարվածակետը)** - իրենից ներկայացնում է արյան պլազմայում դեղանյութի այն առավելագույն կոնցենտրացիան, որին այն կարող է հասնել /որոշակի դեղաչափի և ներմուծման ուղու պայմաններում/ և նշանակվում է C_{pmax} ;
- **Կոնցենտրացիայի պիկի ժամանակահատվածը** - սա այն ժամանակահատված է, որի ընթացքում դեղի կոնցենտրացիան արյան մեջ հասնում է C_{pmax} -ի միանվագ ընդունման

ժամանակ: Այս ցուցանիշը ցույց է տալիս արտորբցիայի չափը և կարող է օգտագործվել այն գնահատելու համար: Նրան նշանակում են T_{max} ;

- **Մակերեսը, որը ընկած է կոնցենտրացիա-ժամանակ կորի տակ** — այս ցուցանիշը վերաբերվում է դեղանյութի այն ամբողջ քանակությանը, որը հայտնվել է ընդհանուր արյան շրջանառությունում դեղի միանվագ ընդունման ժամանակ, նշանակվում է AUC և հանդիսանում է բավականին ինֆորմատիվ տվյալ և շատ հարմար ցուցանիշ է դեղերի կենսամատչելիության և կենսահամարժեքության գնահատման համար;

- **Էլիմինացիայի չափը** - արտահայտվում է **էլիմինացիայի արագության գործակցով (K)**: Ենթադրենք X դեղը ներարկվում է միանվագ ն/ե, ժամանակի ընթացքում նրա կոնցենտրացիան փոխվում է օրգանիզմից էլիմինացիայի շնորհիվ, որի չափը կարելի է բնութագրել՝

$$\frac{dX}{dt} = -kX, \quad \text{որտեղից} \quad X = X_0 \exp(-kt)$$

X = դեղի քանակությունը,

X_0 = դեղաչափը,

k = առաջին կարգի էլիմինացիայի արագության հաստատունը

էլիմինացիայի արագության գործակիցը կարելի է որոշել հետևյալ բանաձևով՝

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

Հաշվի առնելով այն հանգամանքը, որ դեղը օրգանիզմում ենթարկվում է մետաբոլիզմի, իսկ նրա մետաբոլիտները կարող են ունենալ $t_{1/2}$ այլ արժեք /քանի որ կառուցվածքի փոփոխությունները բերում են նրա ֆիզիկաքիմիական հատկությունների փոփոխությանը/, ուստի այս դեպքում դեղանյութի ընդհանուր էլիմինացիայի չափը՝

$$K = Ku + Km$$

որտեղ Km -մետաբոլիտի էլիմինացիայի գործակիցն է

Ku -անփոփոխ դեղանյութի էլիմինացիայի գործակիցը;

- **Բաշխման ծավալը** - որը անմիջականորեն կախված է դեղանյութի ֆիզիկաքիմիական հատկություններից, այսինքն նրա քիմիական կառուցվածքից: Այս ցուցանիշը կախված է դեղանյութի լիպոֆիլությունից, pK_a արժեքից և սպիտակուցների հետ կապման աստիճանից:

Այս ցուցանիշը (V_d) արտահայտում է յուրաքանչյուր պահին օրգանիզմում դեղի քանակի (mg) և կոնցենտրացիայի (L^{-1}) հարաբերությունը: Այս տվյալը չափազանց կարևոր է դեղի այն դեղաչափը ճիշտ որոշելու համար, որի դեպքում մենք կունենանք արյան պլազմայում անհրաժեշտ թերապևտիկ կոնցենտրացիան: Քանի որ V_d իրական ֆիզիկական մեծություն չէ, այլ մաթեմատիկական ցուցանիշ, որը նկարագրում է դեղի բաշխման չափը արյան պլազմայի և հյուսվածքների միջև, այն անվանում են **“թվացյալ” բաշխման ծավալ**:

Անհրաժեշտ է հիշել, որ արյան պլազմայում դեղի կոնցենտրացիան՝ C_p , հավասար չէ դեղի կոնցենտրացիային (կամ քանակին X) երիկամներում, լյարդում կամ այլ հյուսվածքներում: Սակայն C_p -ի փոփոխությունը առաջացնում է համարժեք փոփոխություններ հյուսվածքներում դեղի քանակի մեջ (X):

$$X_t = V_d \cdot C_{pt} \quad , \quad \text{որտեղից} \quad V_d = \frac{X_t}{C_{pt}} \quad \text{որտեղ՝}$$

X_t - դեղի քանակությունն է օրգանիզմում t -ժամանակում

C_{pt} ՝ կոնցենտրացիան t -ժամանակում

Այստեղից՝

$$V_d = \frac{X_0}{C_{p0}} \quad \text{և} \quad V_d = \frac{\text{դեղապահ}}{C_{p0}}$$

C_{p0} ՝ զրոյական կոնցենտրացիան պլազմայում:

Որքան մեծ է V_d արժեքը, այնքան ավելի շատ դեղանյութ է գտնվում հյուսվածքներում և օրգաններում:

• **Կիսակյանքի (կիսադուրսբերման) ժամանակը** – որն իրենից ներկայացնում է այն ժամանակահատվածը, որի ընթացքում դեղանյութի կոնցենտրացիան արյան պլազմայում կիսով չափ նվազում է: Այս ցուցանիշը կապված է դեղանյութի բաշխման և էլիմինացիայի հատկությունների հետ և նշանակվում է $t_{1/2}$: Այս ցուցանիշը հանդիսանում է որոշիչ, դեղի ընդունման հաճախականությունը սահմանելու համար: Այս ցուցանիշի վրա ազդում են դեղանյութի կլիրենսը և բաշխման ծավալը:

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

• **Կլիբրենս (Cl)** - ամենակարևոր ֆարմակոկինետիկ ցուցանիշներից է, որը ցույց է տալիս (հիպոտեթիկ), թե որքան դեղանյութ է դուրս բերվում օրգանիզմից միավոր ժամանակում (մլ/ր կամ մլր⁻¹), կամ, այլ կերպ ասած, սա դեղի օրգանիզմից էլիմինացիայի ինդեքսն է: Դեղի կլիբրենսը իրենից ներկայացնում է անոթային հատվածում պլազմայի այն քանակը, որը մաքրվում է դեղից միավոր ժամանակում մետաբոլիզմի կամ էքսկրեցիայի միջոցով:

Հայտնի է, որ եթե տվյալ օրգանը մասնակցում է դեղի էլիմինացիայի գործընթացում, ապա դեղանյութի կոնցենտրացիան զարկերակային արյան մեջ (Ca) կլինի ավելի բարձր, քան երակային արյան մեջ (Cv): Դեղանյութի օրգան ներմուծվող քանակը կախված է արյան հոսքի չափից (Q) և զարկերակային կոնցենտրացիայից`

$$\text{Ներմուծվող քանակը (ՆՔ)} = Q \cdot Ca$$

համապատասխանաբար`

$$\text{Դուրսեկող քանակը (ԴՔ)} = Q \cdot Cv$$

Այստեղից, դեղանյութի էլիմինացիայի քանակը`

$$\text{Էլիմինացիայի քանակը (ԷՔ)} = Q(Ca - Cv)$$

Դեղի կլիբրենսը, իրենից ներկայացնում է հաստատուն մեծություն, եթե դեղը էլիմինացիան նկարագրվում է առաջին կարգի ռեակցիայի տիպով: Որը ուղիղ համեմատական է էլիմինացիայի քանակին և հակադարձ համեմատական է արյան պլազմայում դեղի կոնցենտրացիային`

$$Cl = E/P, \text{ որտեղ`}$$

Cp-արյան պլազմայում կոնցենտրացիայի միջին արժեքն է, էլիմինացիայի պահին:

Տարբերում են`

-**Համակարգային կլիբրենս (ընդհանուր)** - իրենից ներկայացնում է բոլոր օրգաններից էլիմինացիայի գումարը

-**Երիկամային կլիբրենս**

-Ոչ երիկամային կլիրենս /յարդային, թոքային և այլն/

$$CL_{\text{տոթ}} = CL_{\text{երիկ}} + CL_{\text{ոչ երիկ}}$$

Մաթեմատիկորեն կլիրենսը հանդիսանում է թվացյալ բաշխման գործակցի և առաջին կարգի ռեակցիայի հաստատունի արտադրյալ՝

$$CL_{\text{total}} = k \times V_d$$

Կիսակյանքի տևողության հետկլիրենսը հարաբերվում է հետևյալ հավասարման միջոցով՝

$$t_{1/2} = \frac{0.693 \times V_d}{CL}$$

Օրինակ՝ եթե դեղի $Cl = 2 \text{ ր/ժամ}$, սա նշանակում է, որ 1 ժամում դեղից մաքրվում է 2 լ V_d :
Եթե $C_p = 10 \text{ մգ/լ}$, ապա ժամում մաքրվում է 20 մգ դեղ:

Կենսամատչելիություն

Ըստ ներմուծման վայրի տարբերում են **ներանոթային** /ն/ե, ն/ա/ և **արտասանոթային** /մ/մ ներարկում, պերորալ ընդունում, ենթալեզվային, մաշկային և այլն/ ներմուծման ուղիները: Եթե ներանոթային ներմուծման դեպքում դեղը ամբողջությամբ հայտնվում է ընդհանուր արյան շրջանառությունում, ապա մնացած բոլոր դեպքերում ներմուծված դեղանյութի միայն որոշ քանակություն է հասնում ընդհանուր արյան շրջանառություն անփոփոխ վիճակում և այդ քանակը անվանում են **կենսամատչելիության դեղաչափ:**

Կենսամատչելիությունը արտացոլում է ներմուծման վայրից դեղի ներծծման չափը և ուժգնությունը: Կենսամատչելիությունը մեծ նշանակություն ունի դեղի իր ազդեցություն վայրում էֆեկտիվ դեղաբանական կոնցենտրացիա ստեղծելու համար, հետևաբար վերջինիս արդյունավետության և անվտանգության համար:

Որպեսզի դեղը, բացի ն/ա այլ ուղիներով ներմուծման ժամանակ ունենա 100% կենսամատչելիություն, այն պետք է ամբողջությամբ անցնի իր դոզավորված դեղաձևից դեպի ընդհանուր արյան շրջանառություն: Դրա համար դեղանյութը պետք է՝

- ամբողջությամբ ձերբազատվի դեղաձևից,
- ամբողջությամբ լուծվի ԱՍՏ-ում (կամ ներմուծման այլ վայրում),
- կայուն լինի ԱՍՏ-ի միջավայրում (կամ ներմուծման այլ վայրում),
- ամբողջությամբ ներծծվի ԱՍՏ-ում (կամ ներմուծման այլ վայրում) առանց մետաբոլիկ փոխարկումների ենթարկվելու (բացառությամբ նախադեղերը),
- անցնի լյարդով առանց փոխարկումների, այսինքն չենթարկվի առաջին անցման մետաբոլիզմին (բացառությամբ նախադեղերը),



Նկար 1. Դեղի կենսամատչելիությունը սահմանափակող գործոնները:

Ներծծումից և առաջին անցման մետաբոլիզմից հետո դեղի վերջնական կոնցենտրացիան արյան շիճուկում կախված է նրա՝

- արտորբվող քանակից,
- կապումից արյան սպիտակուցների հետ,

- բաշխումից արյան պլազմայի և այլ հյուսվածքների միջև,
- օրգանիզմից նրա էլիմինացիայի չափից,
- նրա մետաբոլիզմից:

Այսպիսով, դեղի կենսամատչելիությունը առաջին հերթին կախված է դեղի դեղաբանական ակտիվ բաղադրիչի (ԴԱԲ) հատկություններից (լուծելիություն, բաշխման գործակից, թթվա-հիմնային հատկություններ, քիմիական և մետաբոլիկ կայունություն): Մյուս կողմից կան այլ, արտաքին գործոններ, որոնք ազդում են վերը նշված պրոցեսների վրա և, հետևաբար, ազդում են դեղի կենսամատչելիության վրա, դրանցից են՝

- դեղաձևը,
- դեղի որակը,
- դեղաչափը,
- սննունդը,
- ուղեկցող հիվանդությունները,
- հիվանդի տարիքը,
- դեղի ներծծման վայրը և այլն (տես «Դեղերի արտաբերում»):

Այսպիսով նույն դեղը կարող է ունենալ տարբեր կենսամատչելիություն եթե այն ընդունվում է՝

- **նույն դեղաձևով, սակայն տարբեր ներմուծման ուղիներով**, օրինակ ջրային լուծույթը կարելի է ընդունել պերօրալ կամ մ/մ;
- **նույն ներմուծման ուղիով, բայց տարբեր դեղաձևերով**, օրինակ՝ դեղահատեր, ժելատինե պատիճներ կամ ջրային սուսպենզիա պերօրալ ընդունման համար;
- **նույն ներմուծման ուղիով և նույն դեղաձևով, սակայն տարբեր ճանապարհով ստացված**, օրինակ ջրային սուսպենզիայի տարբեր պատրաստման տեխնոլոգիաներ:

Կենսահամատչելիության փոփոխությունը կարող է հանգեցնել դեղի արդյունավետ կոնցենտրացիայի նվազմանը (ոչ լիարժեք ազդեցություն) կամ մեծացմանը (կողմնակի կամ թունավոր ազդեցության դրսևորում) արյան պլազմայում:

Ինչպես նշվեց, դեղի կենսամատչելիությունը հանդիսանում է նրա դեղաբանական ազդեցության հիմնական գրավականը և այս ցուցանիշի փոփոխությունը կարող է բերել դեղի էֆեկտիվ կոնցենտրացիայի նվազմանը (ոչ լիարժեք ազդեցություն) կամ մեծացմանը (կողմնակի կամ թունավոր ազդեցության դրսևորում) արյան պլազմայում: Բացի ն/է ներմուծման ճանապարհից, մնացած բոլոր դեպքերում դեղի կենսամատչելիությունը

կարող է սահմանափակվել մի շարք գործոններով նշված: Տարբերում են **բացարձակ և հարաբերական կենսամատչելիություն** հասկացությունները:

Բացարձակ կենսամատչելիության դեղաչափ - դա ընդունված դեղի ամբողջ քանակի այն մասն է /կամ տոկոսը/, որը անփոփոխ հասնում է ընդհանուր արյան շրջանառություն:

Բացարձակ կենսամատչելիությունը կարող ենք որոշել, համեմատելով որոշակի դեղաչափով և դեղաձևով ընդունված դեղի ընդհանուր արյան շրջանառություն անցած դեղի քանակը, նույն դեղաչափով և/ե ճանապարհով /100% կենսամատչելիություն/ ներարկված դեղի քանակի հետ: Բացարձակ կենսահամատչելիությունը կարելի է որոշել նաև համեմատելով հետազոտվող դեղի և ն/ե ճանապարհով ներարկված դեղի ֆարմակոկինետիկ կորերի մակերեսները`

$$\text{absolute bioavailability} = \frac{(AUC_T)_{abs}}{(AUC_T)_{iv}}$$

Եթե փորձարկվող դեղերի մեջ կա դեղաչափի տարբերություն, ապա օգտվում են հետևյալ բանաձևից`

$$\text{absolute bioavailability} = \frac{(AUC_T)_{abs} / D_{abs}}{(AUC_T)_{iv} / D_{iv}}$$

Կան բացարձակ կենսամատչելիության հաշվարկման այլ եղանակներ /օրինակ երիկամային էքսկրեցիայի վրա հիմնված/:

Բացարձակ կենսամատչելիության որոշումը ճիշտ է այն դեղերի համար, որոնց կինետիկան կախված չէ ընդունման ժամանակից, տեղից և դեղաչափից, հակառակ դեպքում հնարավոր չէ միանշանակ ասել որ AUC մակերեսների տարբերությունը ամբողջությամբ պայմանավորված է կենսամատչելիության տարբերությամբ:

Հարաբերական կենսամատչելիություն: Այն դեպքում, երբ դեղը չի կարող տրվել ն/ե ճանապարհով, որոշում են հարաբերական կենսամատչելիությունը: Այս դեպքում որոշակի դեղաձևով դեղը համեմատում են «ստանդարտ» դեղաձևի հետ, որը հիմնականում պերօրալ ընդունման համար լուծույթ է /հայտնի է, որ լուծված վիճակում դեղի արսորբցիան ավելի լավ է կատարվում/:

Հարաբերական կենսահամատչելիությունը կարելի է հաշվարկել համեմատելով որոշակի դեղաչափով և դեղաձևով ընդունված անփոփոխ վիճակում արյան շրջանառություն հասած դեղանյութի քանակը, «ստանդարտ» դեղաձևի արտաբյուրեղային ենթարկված քանակի հետ: Այսպիսով հարաբերական կենսահամատչելիությունը, դա միանվագ ընդունված հետազոտվող դեղի այն չափաբաժինն է /կամ տոկոսը/, որը հասնում է ընդհանուր արյան շրջանառություն, ի համեմատ «ստանդարտ» դեղաձևի: Այս մեծության հաշվարկը նույնպես կարելի է իրականացնել օգտվելով հետազոտվող դեղի և «ստանդարտի» AUC արժեքներից՝

$$\text{relative bioavailability} = \frac{(AUC_T)_{\text{test}}}{(AUC_T)_{\text{standard}}}$$

Եթե օգտագործվում են ստանդարտի և հետազոտվող դեղի տարբեր դեղաչափեր, ապա կիրառում են հետևյալ բանաձևը՝

$$\text{relative bioavailability} = \frac{(AUC_T)_{\text{abs}} / D_{\text{test}}}{(AUC_T)_{\text{standard}} / D_{\text{standard}}}$$

Ինչպես և բացարձակ կենսահամատչելիությունը հակաբերական կենսահամատչելիությունը կարող է արտացոլվել մասերով կամ տոկոսներով: ՀԿ օգտագործում են տարբեր դեղաձևերի ազդեցությունը դեղի կենսահամատչելիության վրա որոշելու համար: Այս դեպքում շատ գործոններ կարող են ազդեցություն ունենալ՝ դեղաձևը, ռեցեպտուրայի տարբերությունը, արտադրության տարբերությունը:

ԿԵՆՍԱՀԱՄԱՏՉԵԼԻՅՈՒՅՈՒՆ

Երբ որոշվում է դեղի հարաբերական կենսահամատչելիությունը ի համեմատ նույն դեղաձևով ստանդարտի հետ, ապա դա, ըստ էության, նշանակում է, որ համեմատություն է կատարվում նույն դեղանյութը պարունակող փորձարկվող և ստանդարտ դեղապատրաստուկների միջև, արդյոք նրանք համրաժեք են իրենց արտաբյուրեղային ուժով և չափով: Այս համեմատությունը կոչվում է **կենսահամարժեքության որոշում**: Այս մեթոդում վերցնում են նույն դեղաձևով «էտալոնային» /«ստանդարտ»/ որևէ հայտնի դեղապատրաստուկ, որի էֆեկտիվությունը կլինիկորեն ապացուցված է /օրինակ՝ Bayer

դեղագործական ընկերության Aspirin-ը/։ Սովորաբար որպես «էտալոն» ծառայում են օրիգինալ դեղերը։

Ընդհանրապես գոյություն ունեն համարժեքության տարբեր ձևեր՝

Դեղաբանական համարժեքություն - Դեղերը համարվում են դեղաբանորեն համարժեք, եթե նրանք պարունակում են նույն ազդող նյութը/նյութերը, նույն քանակությամբ, նույն դեղաձևում և որոնք համապատասխանում են նույն կամ համեմատելի ստանդարտներին։

Միշտ չէ, որ դեղաբանական համարժեքությունը ենթադրում է **կենսահամարժեքություն** /տարբեր օժանդակ նյութերի կիրառում, պատրաստման տեխնոլոգիական գործընթաց/ և հենց սա է հանդիսանում դեղերի, հատկապես ջեներիկ, կենսահամարեքության գնահատման հիմնական շարժառիթը, ինչպես նաև դեղի որակի գնահատման կարևոր բաղադրիչը։ Ներկայումս, ցանկացած ջեներիկ դեղի որակի հաստատման և տվյալ երկրում գրանցման համար պահանջվում է ներկայացնել կենսահամարժեքության գնահատման վերաբերյալ պատշաճ կերպով կատարված փորձարկումների արդյունքները։

Դեղաբանական այլընտրանքային /ալտերնատիվ/ դեղեր - դրանք այն դեղերն են, որոնք պարունակում են միևնույն ակտիվ դեղաբանական բաղադրիչը, սակայն տարբեր քիմիական մոդիֆիկացիաներով, օրինակ՝ տարբեր աղերի տեսքով - դիկլոֆենակ նատրիում/կալիում, թիամին քլորիդ/բրոմիդ, բենզիլպենիցիլինի կալիումական/նատրիումական/նովոկայինային աղ; տարբեր էսթերներ՝ լևոմիցետինի ստեարատ/սուկցիանտ և այլն։

Թերապևտիկ համարժեքություն - Դեղերը համարվում են թերապևտիկ համարժեք, եթե դրանք պարունակում են նույն ազդող նյութը, կամ նրա թերապևտիկ ակտիվ մասը և ցուցաբերում են միևնույն կլինիկական արդյունավետությունը և թունավորությունը։

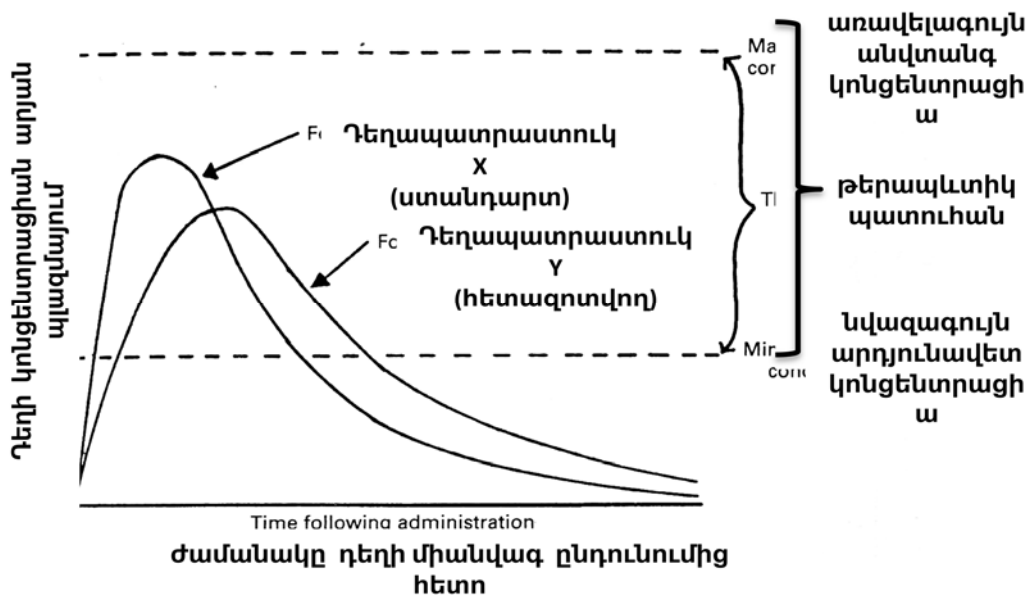
Կենսահամարժեքություն - Երկու /կամ ավելի/ դեղաբանորեն համարժեք կամ դեղաբանական այլընտրանքային դեղերը կոչվում են **կենսահարաբժեք**, եթե միևնույն պայմաններում ընդունման դեպքում նրանց կենսամատչելիությունների միջև չկան կատելի տարբերություն։ Այդ դեպքում նրանց կենսամատչելիությունը գնահատող պարամետրերը՝ C_{pmax} , T_{max} , AUC, միմյանցից չեն տարբերվում։

Կենսահամարժեքության որոշման համար, որպես ստանդարտ օգտագործում են այն դեղը, որի կլինիկական էֆեկտիվությունը պատշաճ կերպով ապացուցվել է, և նա ծառայում է որպես էտալոն, մանացած դեղերի համար։ Հիմնականում դրանք օրիգինալ

դեղերն են: Եթե հետազոտվող դեղը կենսահամարժեք է էտալոնին, դա նշանակում է, որ այն կունենա նույն թերապևտիկ ազդեցություն, այսինքն փորձարկվող և ստանդարտ դեղերը **թերապևտիկ համարժեք են:**

Այսպիսով, կենսահամարժեքության որոշումը հանդիսանում է այլ դեղագործական ընկերությունների կողմից արտադրված ջններիկ դեղերի էֆեկտիվությունը գնահատող միջոց: Դեղերը կարող են համարվել թերապևտիկ համարժեք նաև այն դեպքերում, երբ դրանք տարբերվում են իրենց աբսորբցիայի արագությամբ, սակայն դա էական ազդեցություն չի թողնում դեղի թերապևտիկ արդյունավետության վրա: Վերջինս պետք է գործնականորեն ապացուցվի կլինիկական հետազոտությունների միջոցով:

Մյուս հարցը, որը առաջանում է կենսահամարժեքության որոշման ժամանակ, դա այն է, թե որքանով կարող են միմյանցից տարբերվել համեմատվող դեղերի ֆարմակոկինետիկ ցուցանիշները, որ դեղերը համարվեն կենսահամարժեք՝ 10%, 20% 30%, թե ավել: Այս հարցում շատ կարևոր է հաշվի առնել դեղի յուրահասակությունները՝ նրա թերապևտիկ էֆեկտիվությունը և անվտանգության աստիճանը: Այսինքն, հաշվի է առնվում դեղի ազդեցությունը, թունավորությունը, թերապևտիկ խումբը: Եթե դեղը ունի լայն թերապևտիկ պատուհան և նրա տոքսիկ էֆեկտները դրսևորվում են շատ բարձր կոնցենտրացիաների դեպքում, կենսահամատչելիության պարամետրերի մեջ թույլատրվում են ավելի մեծ շեղումները, որոնց պարագայում նույնպես դեղերը թերապևտիկ տեսանկյունից համարվում են համարժեք:



Նկար 2. Դեղերի թերապևտիկ կենսահամարժեքության գնահատումը:

Պատկերված հիպոթետիկ օրինակում երկու դեղերի արտաբյուրյան տարբեր է, դա արտահայտվում է C_{pmax} , T_{max} , տարբերությամբ, սակայն դրանք համարժեք են թերապևտիկ տեսանկյունից: Բայց, օրինակ, քնաբեր (ուժեղ ազդող) դեղերի համար այս ցուցանիշների տարբերությունը արդեն ավելի էական նշանակություն կունենա: Կամ, օրինակ, ենթադրենք T_{max} ստանդարտ և փորձարկվող դեղի համար կազմում է համապատասխան 0,5 և 1 ժամ, իսկ մյուս դեպքում 2 և 4 ժամ, չնայած, որ տոկոսային առումով տարբերությունը նույնն է, սակայն մի դեպքում դա ընդունելի է, իսկ մյուսում՝ ոչ:

Այս տեսանկյունից բավականին դժվար է որոշակի ունիվերսալ տոկոս սահմանել բոլոր դեղերի համար: Իսկ եթե դեղի նվազագույն բուժիչ և առավելագույն տանելի դոզաների միջև տարբերությունը շատ փոքր է (փոքր թերապևտիկ պատուհան), ապա կենսահամարժեքության նույնիսկ չնչին տարբերությունները կարող են մեծ դեր խազալ /դեղը լինի ոչ արդյունավետ կամ թունավոր/: Չնայած նակարագրված դժվարությունների, համաձայն ընդունված կարգի երկու **դեղերը համարվում են կենսահամարժեք, եթե նրանց ֆարմակոկինետիկ ցուցանիշների տարբերությունը չի գերազանցում 20%**: Եթե ցուցանիշներից գոնե մեկը, կամ մի քանիսը, տարբերվում են ավելին քան 20%-ով, ապա այդ դեղերը չեն համարվում կենսահամարժեք: Մյուս կողմից, նույնիսկ թույլատրելի սահմաններում ցուցանիշների շեղումները ստանդարտից խոսում են դեղի որակի մասին, որքան այդ տարբերությունը քիչ է, այդքան ավելի որակյալ է դեղը:

Գործնականում, կենսահամարժեքության ապացույցը, որպես կանոն հանդիսանում է դեղի թերապևտիկ համարժեքության հաստատման առավել հարմար միջոց: Մա ճիշտ է այն դեպքում, երբ հետազոտվող դեղապատրաստուկում պարունակվող օժանդակ նյութերը չեն ազդում դեղի անվտանգության և արդյունավետության վրա, ինչպես նաև համապատասխանում են օժանդակ նյութերի վերաբերյալ ընդունված ստանդարտներին:

Այսպիսով, կենսահամարժեքության որոշումը ենթադրում է երկու դեղերի՝ ստանդարտի և հետազոտվողի, ֆարմակոկինետիկ ցուցանիշների մանրակրկիտ ուսումնասիրությունը in vivo պայմաններում և դրանց հետագա համեմատությունը: Կենսահամարժեքության գնահատման դասական մոտեցումները ենթադրում են փորձարկումներ կենդանիների և, ավելի հաճախ, մարդկանց մոտ: Սակայն նման հետազոտությունների իրականացումը կապված է մի շարք խնդիրների հետ՝ նախ և առաջ նման հետազոտությունները իրավունք ունեն իրականացնել միայն համապատասխան արտոնգիր ունեցող լաբորատորիաները, որոնք կիրառում են պատշաճ կերպով վալիդացված վերլուծական եղանակներ: Ավելին, նման հետազոտությունները պահանջում

են ժամանակի և միջոցների մեծ ծախսեր: Սա է պատճառը, որ հատկապես վերջին տարիներին, որոշ *in vivo* ֆարմակոկինետիկ հետազոտությունները փոխարինվում են ավելի պարզ *in vitro* փորձարկումներով: Այսպիսի մոտեցման դասական օրինակ է հանդիսանում **կենսավելյվեր գործընթացը**, որը հիմնված է դեղերի կենսաֆարմավետիկ դասակարգման վրա:

Կենսաֆարմացուտիկ դասակարգման համակարգ կամ BCS

Այս դասակարգման հիմքում ընկած է դեղերի բաժանումը IV խմբերի ըստ երկու հիմնական հատկությունների՝ **լուծելիություն** /աղեստամոքսայի տրակտի pH-ի պայմաններում/ և **թափանցելիություն** /աղեստամոքսային տրակտի լորձաթաղանթով/ (Amidon et al 1995): Այս դասակարգման մեջ ընդգրկված են դեղի պերօրալ ընդունման ժամանակ նրա կենսամատչելիությունը սահմանափակող 4 հիմնական գործոններից երկուսը /տես նկար 1./:

Այս դասակարգումը առաջարկողների հիմնական նպատակն է եղել պինդ, օրալ, անմիջապես ձերբագատվող դեղաձևերի գնահատումը, *in vivo* կենսահամարժեքության որոշումը *in vitro* հետազոտություններով փոխարինելը: Սակայն այս դասակարգումը գտավ կիրառում այլ ոլորտներում և ներկայումս այն նաև բավականին արդյունավետ կիրառվում է դեղերի ստեղծման ժամանակ: Համաձայն այս դասակարգման դեղերը լինում են՝

I խումբ–բարձր լուծելիությամբ/բարձր թափանցելիությամբ դեղեր

II խումբ– ցածր լուծելիությամբ/բարձր թափանցելիությամբ դեղեր

III խումբ–բարձր լուծելիությամբ/ցածր թափանցելիությամբ դեղեր

IV խումբ–ցածր լուծելիությամբ/ցածր թափանցելիությամբ դեղեր

Դեղը համարվում է լավ լուծվող, եթե այն լուծվում է ≤ 250 մլ ծավալով ջրային միջավայրում, որի pH-1-8, իր առավելագույն դեղաչափով /37°C/: Ծավալը հաշվարկված է հաշվի առնելով, որ դեղը ընդունվում է քաղցած /դատարկ ստամոքսում/ մեկ բաժակ ջրով: Եթե դեղը լուծվում է ավելի քան 250 մլ ծավալով հեղուկ միջավայրում, որի pH-1-8, այն համարվում է վատ լուծելի: Հատկանշական է, որ այս դասակարգման մեջ, բացի լուծելիությունից հաշվի է առնվում նաև դեղի դոզան: Դեղանյութը համարվում է բարձր թափանցելիություն ունեցող, եթե նրա ընդունված դեղաչափի 90% ավելին արսորբվում է:

Թափանցելիությունը կարելի է որոշել կիրառելով տարբեր ֆարմակոկինետիկ ուսումնասիրության մեթոդներ (հիմնականում in vitro):

I խումբ--այս խմբի դեղերը, չնայած որ կարող են քայքայվել ստամոքսում կամ ենթարկվել առաջին անցման մետաբոլիզմին, ունեն բարձր կենսամատչելիություն /օրինակ β-պաշարիչները՝ մետոպրոլոլը և պրոպրանոլոլը/:

II խումբ - այս դեղերի համար լուծելիությունը համարվում է արտաբնական արագությունը սահմանափակող փուլ: II խմբի համար հնարավոր է ստանալ հստակ կոռելայցիա in vitro լուծելիության և in vivo արտաբնական միջև: Այս խմբի դեղերին են պատկանում օրինակ կետոպրոֆենը, կարբամազեպինը: II խմբի համար կարելի է մշակել մոտեցումներ, նրանց լուծելիությունը և կենսամատչելիությունը բարելավելու նպատակով:

III խումբ - ինչպես նշվեց այս դեղերը լավ են լուծվում, սակայն դանդաղ են թափանցում ԱՍՏ-ի լորձաթաղանթով, ուստի այս դեղերի համար շատ կարեոր է, որ նրանք անմիջապես ձերբագատվեն իրենց դեղաձևից և մաքսիմալ կոնցենտրացիա ստեղծել ԱՍՏ-ի լորձաթաղանթի հետ շփման տեղում: Այսպիսի դեղերից են օրինակ՝ ռանիտիդինը կամ ասենոլոլը:

IV խումբ - այս խմբի դեղերը ունեն ամենացածր կենսամատչելիությունը /հիդրոքլորիդի, ֆուրոսեմիդ/, նույնիսկ որոշները չեն կարող ընդունվել էնտերալ ճանապարհով, այս խմբի դեղերի կենսամատչելիության բարելավման ճանապարհներից է նախադեղերի ստեղծումը:

Դեղերի կենսաֆարմացոտիկ մատչելիության դասակարգման համակարգ կամ BDDCS

2005 թ. երկու գիտնականներ՝ C.-Y.Wu-ն և L.Benet-ը առաջարկեցին նոր կենսաֆարմացոտիկ դասակարգման համակարգ ըստ դեղամիջոցների լուծելիության և մետաբոլիզմի (biopharmaceutical drug disposition classification system-BDDCS): Նրանք դասակարգման մեջ ներմուծեցին ազդող նյութերի թափանցելիության լրացուցիչ չափանիշ՝ մետաբոլիզմի ինտենսիվությունը: Համաձայն այս դասակարգման, դեղամիջոցները, որոնք ենթարկվում են ինտենսիվ մետաբոլիզմի (70%-ից ավել), պատկանում են բարձր թափանցելիությամբ նյութերի շարքին, իսկ դեղամիջոցները, որոնց մետաբոլիզմի աստիճանը 70%-ից պակաս է, այսինքն էլիմինացվում են լրացուցիչ և

երիկամներով մասամբ չփոփոխված վիճակում, դասակարգվում են որպես ցածր թափանցելիությամբ նյութեր:

Այս դասակարգման տեսական հիմնավորումը կայանում է նրանում, որ մետաբոլիզմի հիմնական նշանակությունը դա օրգանիզմից դեղի դուրս բերումն է: Կան հետազոտություններ, որոնք վկայում են, որ եթե դեղի մետաբոլիզմը 70%-ից բարձր է, ապա դա հիմնականում խոսում է նրա բարձր ադիքային թափանցելիության մասին /աղյուսակ 1./: Դեղի մետաբոլիզմի աստիճանի վրա հիմնված աղիներում դրա թափանցելիության գնահատուման համար վալիդացված չափանիշի մշակումը հանդիսանում է ժամանակակից մոլեկուլյար ֆարմացիայի կարևորագույն հիմնախնդիրներից մեկը:

Այսպիսով դեղամիջոցների կենսաֆարմացուտիկ դասակարգումը ըստ լուծելիության և մետաբոլիզմի (BDDCS) կարող է դառնալ էֆֆեկտիվ գործիք դեղամիջոցի ադիքային թափանցելիության գնահատման և համապատասխանաբար կենսավելյվերի ընթացակարգի հետագա կարգավորման համար:

Այսպիսով ազդող նյութերը համաձայն BDDCS-ի բաժանվում են 4 դասի՝

I դաս –դասվում են այն դեղերը, որոնք ունեն բարձր լուծելիություն և ինտենսիվ մետաբոլիզմ,

II դաս –դասվում են այն դեղերը, որոնք ունեն ցածր լուծելիություն և ինտենսիվ մետաբոլիզմ,

III դաս –դասվում են այն դեղերը, որոնք ունեն բարձր լուծելիություն և թույլ մետաբոլիզմ,

IV դաս –դասվում են այն դեղերը, որոնք ունեն ցածր լուծելիություն և թույլ մետաբոլիզմ:

Աղյուսակ 1. Դեղերի BCS-ի և BDDCS-ի դասակարգման համեմատիչ բնութագրերը

<p>I դաս Բարձր լուծելիություն Բարձր թափանցելիություն (>85%) Ինտենսիվ մետաբոլիզմ (>70%) (Պարացետամոլ)</p>	<p>III դաս Բարձր լուծելիություն Ցածր թափանցելիություն Թույլ մետաբոլիզմ (Ցիմետիդին)</p>
<p>II դաս Ցածր լուծելիություն Բարձր թափանցելիություն (>85%) Ինտենսիվ մետաբոլիզմ (>70%) (Իբուպրոֆեն)</p>	<p>IV դաս Ցածր լուծելիություն Ցածր թափանցելիություն Թույլ մետաբոլիզմ (Ֆուրոսեմիդ)</p>

Սակայն կան դեպքեր, երբ նույն դեղը տարբեր դասակարգման համակարգերով պատկանում է տարբեր դասերին, օրինակ՝ հայտնի է, որ ամլոդիպինի Fa-ն (աբսորբցիայի գործակիցը) 60-65 % է, որը ցույց է տալիս, որ աղիքային թափանցելիությունը ցածր է: Ամլոդիպինը ենթարկվում է նախահամակարգային մետաբոլիզմի (առաջին անցման մետաբոլիզմ), որի դեպքում մետաբոլիտների քանակը մեզում կազմում է 90-95 %, այսինքն նրա մետաբոլիզմը համաձայն BDDCS-ի բնութագրվում է որպես ինտենսիվ: Այսպիսով, հաշվի առնելով ամլոդիպինի բարձր լուծելիությունը, նրան կարելի է դասել BCS-ի III և BDDCS-ի I դասի մեջ:

BDDCS-ն դեղագործական պրակտիկայում

BDDCS և կենսավելյվեր

Դասակարգման հեղինակների մտահաղացմանը համաձայն BDDCS-ի գործնական կիրառման հիմնական ոլորտը պետք է հանդիսանա BCS-ի հետ համատեղ վերջինիս օգտագործումը «կենսավելյվեր» գործընթացը իրականացնելու համար /տես. «Լուծելիության որոշումը, որպես կենսահամարժեքության գնահատման այլընտրանքային եղանակ» թեման/: Հարկ է նշել, որ BDDCS-ն ներկայումս կենսավելյվերի վերաբերյալ գործող ոչ մի նորմատիվ փաստաթղթում կամ ուղեցույցում ընդգրկված չէ: Մինչև նորմատիվ անհրաժեշտ է հիշել, որ նման կարգավորիչ փաստաթղթերի հաստատումը հանդիսանում է ժամանակատար պրոցես:

BCS-ի ստեղծողները առաջարկում են ընդգրկել BDDCS-ն նորմատիվ փաստաթղթերում հետևյալ կերպ. ընդունել դեղամիջոցի մետաբոլիզմի ինտենսիվության աստիճանը, որը պետք է գերազանցի 70%-ը, որպես բարձր թափանցելիության լրացուցիչ ցուցանիշ: Մինչև նշված դասակարգման ընդունումը FDA-ի կողմից, ըստ BCS-ի, I դասում ընդգրկված դեղերի ցանկը բավականին փոքր էր, ի հաշիվ թափանցելիության ցուցանիշի (Fa) նկատմամբ բարձր պահանջի՝ 90%-ից ավել: Սակայն մետաբոլիզմի ինտենսիվության լրացուցիչ ցուցանիշի (որը սկզբում առաջարկվում էր 90%, բայց հետո իջեցվեց մինչև 70%) ներմուծումը հնարավորություն է տալիս ընդլայնել BCS-ի I դասը: Մյուս կողմից, առաջարկվող դասակարգման նոր համակարգը հնարավորություն կտա համապատասխան խմբերում ընդգրկել այն դեղամիջոցները, որոնք համար դասը ըստ BCS-ի ներկայումս դեռ հստակ որոշված չէր: Այդպես օրինակ՝ BDDCS-ի կիրառումը հնարավորություն է տալիս կենսաֆարմացուտիկ դասակարգման մեջ ընդգրկել այնպիսի

պրեպարատների, ինչպիսիք են օրինակ մեֆլոխիինը և մեբենդազոլը, որոնց համար ներկայումս չկան հաստատված տվյալներ աղիքային թափանցելիության վերաբերյալ:

Աղյուսակ 2-ում բերված են որոշ դեղեր, դրանց կենսաֆարմացուտիկ ցուցանիշները, մետաբոլիզմի աստիճանը, դասակարգումը ըստ BCS-ի և BDDCS-ի:

Աղյուսակ 2. Դեղերի դասակարգման համեմատական բնութագիրը ըստ BCS-ի և BDDC-ի

Դեղամիջոց	Լուծելիություն	Թափանցելիություն	Մետաբոլիզմ	BCS դաս	BDDCS դաս
կապտոպրիլ	բարձր	ցածր	թույլ	3	3
ացիկլովիր	բարձր	ցածր	թույլ	3	3
մեբենդազոլ	ցածր	Ցածր/բարձր	ինտենսիվ	2 կամ 4	2
ինդինավիր	ցածր	ցածր	ինտենսիվ	4	2
դոքսիցիկլին	բարձր	բարձր	թույլ	1	3
մեֆլոխիին	ցածր	Ցածր/բարձր	ինտենսիվ	2 կամ 4	2
լնոդոպա	բարձր	բարձր	ինտենսիվ	1	1

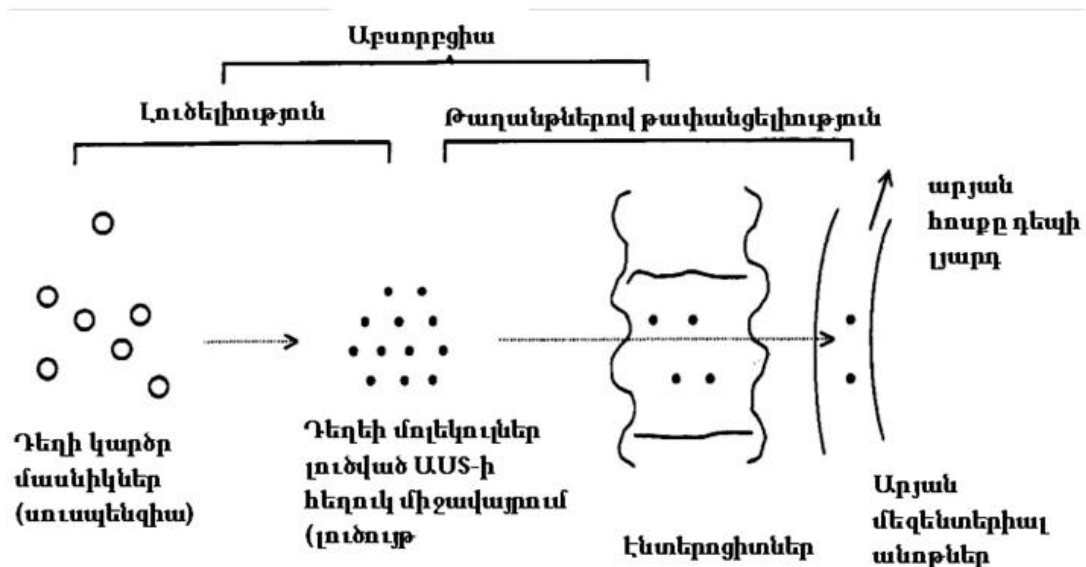
Ինչպես երևում է աղյուսակ 2-ից որոշ դեպքերում ըստ BCS և BDDCS-ի դեղը դասվում է տարբեր խմբերի: Օրինակ՝ ինդինավիրը (հակավիրուսային պրեպարատ է, որն օգտագործվում է ՁԻԱՎ-ի բուժման համար) ինտենսիվ մետաբոլիզմի շնորհիվ տեղափոխվում է 2 դաս: Տվյալ դեղամիջոցների տեղափոխումը 2 դաս թույլ է տալիս այդ դեղերի համար իրականացնել կենսավերականգնող թեստը: Դոքսիցիկլինը հակառակը տեղափոխվում է 3 դաս, որն արդեն չի համապատասխանում կենսավերականգնող իրականացման չափանիշներին:

ԹԵՄԱ 3. ԴԵՂԵՐԻ ԱԲՍՈՐԲՑԻԱ

Դեղերի ընդունման ամենատարածված ուղին պերորալ ճանապարհն է, և այս ուղիով ներմուծվող դեղերի մեծ մասը կառուցված են այնպես, որ ցուցաբերեն ավելի շատ համակարգային, քան ԱՍՏ-ի վրա տեղային ազդեցություն: Հայտնի է, որ դեղի վերջնական ցանկալի (էֆեկտիվ) կոնցենտրացիան արյան պլազմայում պերորալ ընդունումից հետո, պայմանավորված է դեղի կենսամատչելիությամբ, որն իր հերթին կախված է դեղի ներծծումից (աբսորբցիայից) և նախահամակարգային մետաբոլիզմից և էլիմինացիայից:

Պերորալ ճանապարհով ընդունվող դեղերի աբսորբցիան սահմանափակող գործոնները

Օրալ կիրառվող կարծր (դեղահատեր, պատիճներ) դեղաձևերն ընդունելիս վերջիններիս աբսորբցիայի ընթացքում տեղի են ունենում երկու տարբեր գործընթացներ՝ ԱՍՏ-ի հեղուկ միջավայրում կարծր դեղաձևի մասնիկների *լուծում* մինչև մոլեկուլներ և դրանց *թափանցում* աղիների թաղանթներով (նկար 1): Կախված այս երկու պրոցեսների արագությունների հարաբերական մեծություններից, փողվում է աբսորբցիայի ենթարկված դեղի քանակը: Այսպիսով, այդ պրոցեսներից յուրաքանչյուրը կարող է սահմանափակել դեղի ընդհանուր աբսորբցիան:



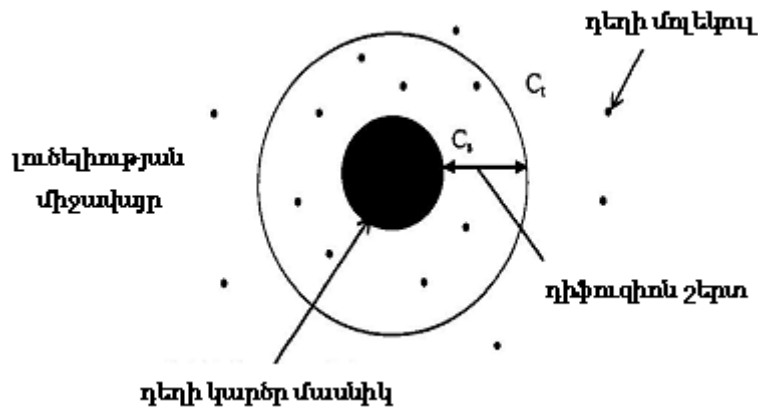
Նկար 1. Օրալ ընդունման կարծր դեղաձևերի (դեղահատեր, դեղապատիճներ) աբսորբցիայի արագությունը սահմանափակող գործոնները:

**Լուծելիությունը, որպես աբսորբցիան
սահմանափակող գործոն**

Որպեսզի օրալ ընդունված դեղը ենթարկվի աբսորբցիայի այն ԱՍՏ-ի միջավայրում պետք է գտնվի լուծույթի տեսքով (բացառությամբ պինդցիտոզի կամ լիմֆատիկ աբսորբցիայի դեպքերը): Կարծր դեղաձևերը, օրինակ դեղահատերը, մինչ լուծվելը ԱՍՏ-ում պետք է տարալուծվեն մանր մասնիկների, առաջացնելով սուսպենզիա: Հիմնականում տարալուծման պրոցեսը տեղի է ունենում ավելի արագ, քան լուծելիության պրոցեսը:

Լիպոֆիլ /ջրում վատ լուծվող/ դեղերի մեծամասնության համար աբսորբցիայի արագությունը ուղիղ համեմատական է տարալուծված դեղերի մասնիկների լուծելիության արագությանը, այլ կերպ ասած նման դեղերի համար աղիքային աբսորբցիան սահմանափակող գործոնը լուծելիությունն է: Կարծր դեղաձևի մասնիկների լուծելիության արագության վրա ազդում են այնպիսի կարևոր գործոններ ինչպիսիք են՝

- տարալուծվող մասնիկների մակերեսը
- դեղանյութի հիդրոֆիլությունը
- ԱՍՏ-ի հեղուկ միջավայրի pH-ը
- ԱՍՏ-ում խառնվելու աստիճանը և այլն:



Նկար 2. Լուծելիության միջավայրում, դեղի կարծր սուսպենզիոն մասնիկների լուծելիության սխեման:

Լուծելիություն: Դեղի կարծր մասնիկներից մինչև մուլեկուլներ լուծելիության արագությունը շրջակա ջրային միջավայրում, հանդիսանում է ֆունկցիա՝ դեղի ջրում լուծելիությունից, մասնիկների մակերեսից և լուծելիության արագության հաստատունից, որն արտահայտվում են Նոյս-Վիթնիի հավասարման միջոցով.

$$dC/dt = k \cdot S \cdot (C_s - C_t) \quad \text{որտեղ՝}$$

dC/dt - դեղի կարծր մասնիկների լուծելիության արագությունն է,

k - լուծելիության արագության հաստատունն է,

S -ն դեղի կարծր տարալուծվող մասնիկների մակերեսն է,

C_s - դիֆուզիոն շերտում դեղի հագեցման կոնցենտրացիան է, որը մաքսիմալ մոտ է դեղի լուծելիությանը, երբ դիֆուզիոն շերտը համարվում է հագեցած դեղով;

C_t - դեղի կոնցենտրացիան է շրջապատող ուծելիության միջավայրում որոշակի t - ժամանակում:

Երբ դեղի կարծր մասնիկները սկսում են լուծվել, դրանց մակերեսին գտնվող մոլեկուլները առաջինն են դիֆուզիայի ենթարկվում մասնիկի մակերեսին հարող լուծելիության միջավայր, առաջացնելով դեղով հագեցած լուծույթի շերտ, որը պատում է մասնիկի մակերեսը: Այս, դեղի մոլեկուլներով հագեցած շերտից, որն անվանում են դիֆուզիոն շերտ, դեղի մոլեկուլները տարածվում են շրջակա միջավայրում, իսկ շերտը շարունակում է համալրվել կարծր մասնիկի մակերեսից անջատվող նոր մոլեկուլներով:

Դեղի լուծելիության արագությունը կարել է բարձրացնել՝

- մեծացնելով մասնիկների մակերեսը՝ փոքրացնելով մասնիկների չափսերը (մանրեցում)
- մեծացնելով դեղի ջրալույծ հատկությունը (իոնիզացվող դեղերի դեպքում փոխելով միջավայրի pH)
- մեծացնելով լուծելիության արագության հաստատունը (խառնելով միջավայրը, բարձրացնելով ջերմաստիճանը, իջեցնելով միջավայրի մածուցիկությունը և այլն):

Դեղի լուծելիության վրա կարելի է ազդել, փոփոխելով դեղանյութերի քիմիական կառուցվածքը: Ինչպես հայտնի է, լուծելիությունը հակադարձ համեմատական է մոլեկուլում լիպոֆիլ ֆունկցիոնալ խմբերի քանակին և տեսակին, ինչպես նաև նյութի բյուրեղներում մոլեկուլների դասավորության խտությանը: Յիակովսկին առաջարկել է ընդհանուր լուծելիության ($\log S$) հավասարումը օրգանական ոչ-էլեկտրոլիտների համար: Այս հավասարումը ներառում է հալամ էնթալպիան (ΔS_m) և հալման ջերմաստիճանը ($m.p.$ արտահայտված $^{\circ}C$) որպես մոլեկուլների դասավորության խտության ցուցանիշ և $\log P$ որպես լիպոֆիլության ցուցանիշ՝

$$\log S = (\Delta S m \text{ (m.p.} - 25)/1364) - \log P + 0.80$$

պարզեցնելով այն, կստանանք՝

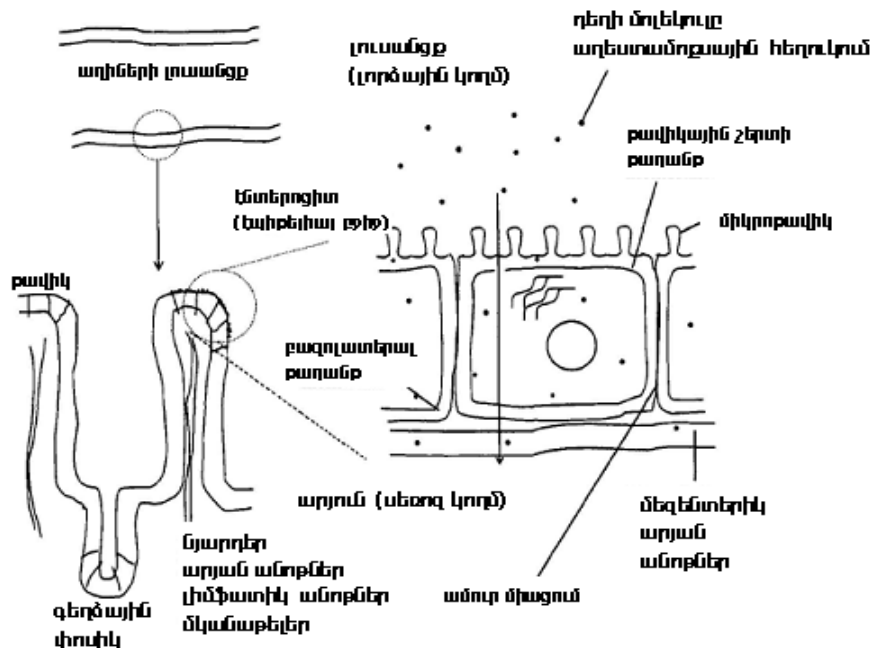
$$\log S = - \log P - 0.01 \text{ m.p.} + 1.2$$

այստեղից երևում է, որ մեծացնելով բյուրեղների խտությունը և/կամ լիպոֆիլությունը, լուծելիությունը իջնում է: Թաղանթի մոտ /ԱՍՏ էնտերոցիտների/ լուծված դեղի կոնցենտրացիան թափանցելիության շարժիչ ուժն է և այն, նույնիսկ դեղաձևի որակի բարելավման պարագայում (օրինակ՝ փխրեցնող օժանդակ նյութերի կիրառում), կարող է սահմանափակել դեղի ներթափանցումը: Շատ դեղանյութեր՝ դանագուրը, գրիզեոֆուլվինը, կետոկոնազոլը, նիտրոֆուրանտոինը, վատ են լուծվում ջրում բարձր լիպոֆիլության, բյուրեղների բարձր խտության և իոնիզացիայի կենտրոնի բացակայության պատճառով: Դեղանյութերը որոնք ունեն հիմնայնության կենտրոններ կարելի է կիրառել աղերի տեսքով, ինչը կբարձրացնի դրանց լուծելիությունը ջրում: Իոնիզացիայի կենտրոնի ներմուծումը դեղի մոլեկուլում կարող է նշանակալի կերպով բարձրացնել լուծելիությունը:

Թաղանթներով թափանցելիությունը, որպես աբսորբցիան սահմանափակող գործոն

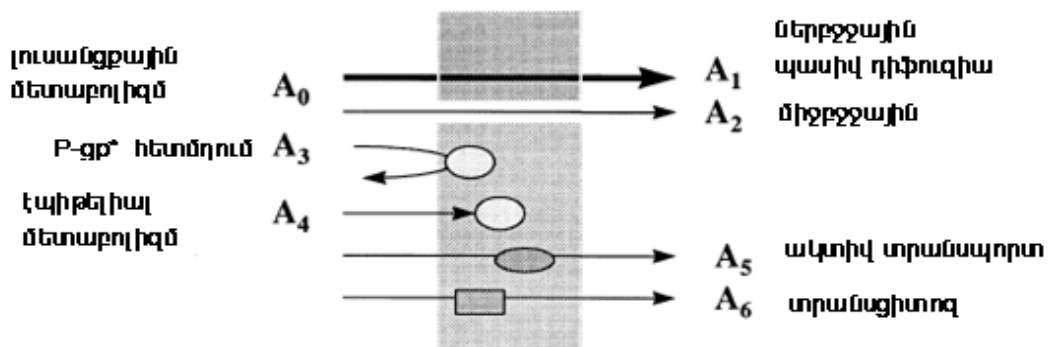
Եթե լուծելիության պրոցեսը կատարվում է արագ, ապա դեղի աբսորբցիայի արագությունը ուղղակի կախված է նրա աղիների թաղանթով ներթափանցման հասկությունից:

Ջրալուծ միացությունների համար թաղանթով թափանցելիությունը կարող է դառնալ որոշիչ անբողջ աբսորբցիայի պրոցեսի համար, հաշվի առնելով, որ այս միացությունները ունեն էնտերոցիտների թաղանթների լիպիդային երկշերտում բաշխվելու սահմանափակ ունակություն (նկար 3.):



Նկար 3. Աղիքային թավիկները և էպիթելյալ բջիջները: Բարակ աղիների ապիկալ մակերեսի էպիթելը ծածկված է թավիկներով (0.5-1.0մմ), որոնք ունեն ուղղահայաց էպիթելյալ բջիջների մեկ շերտ ամբողջ մակերեսով, որոնք պատնեշ են առաջացնում աղիների լուսանցքի և սերոզ մազանոթների միջև: Թավիկները ունեն միկրոթավիկներ (100նմ տրամագծով), որոնք առաջացնում են թավիկային շերտի թաղանթը, և մեծացնում են բջջի մակերեսը: Լորձային թաղանթի միջին կյանքի տևողությունը 2-5 օր է: Մլաքը ցույց է տալիս արտորբցիայի ուղղությունը աղիքի լուսանցքից դեպի բազոլատերալ կողմ:

Աղեստամոքսային տրակտում դեղերի արտորբցիան կարող է լիարժեք տեղի չունենալ, հաշվի առնելով մի շարք գործոններ (նկար 4), և արտորբցիայի ենթարկված դեղի քանակը (տոկոսներով) կլինի այդ գործոնների գումարային արդյունքը՝



$$A\% = -a_0A_0 + a_1A_1 + a_2A_2 - a_3A_3 - a_4A_4 + a_5A_5 + a_6A_6$$

Նկար 4. Թաղանթային թափանցելիության մեխանիզմները: A%-արտորբցիայի ենթարկված քանակությունը տոկոսներով: *P-ցր- P-գլիկոպրոտեին

Ներթափանցում (ներծծում)

Աղիների թաղանթով դեղի ներթափանցման արագությունը օրալ ընդունման ժամանակ, կարող է արտահայտվել որպես աղիների թաղանթներով թափանցելիության ($P_{\text{աղ/int}}$), աղիների թաղանթի էֆեկտիվ (դեղի մոլեկուլների ներթափանցման համար հասանելի) մակերեսի ($S_{\text{աղ/int}}$) և ԱՍՏ-ի հեղուկ միջավայրում դեղի կոնցենտրացիայի ($C_{\text{աղ/int}}$) ֆունկցիա.

$$\text{ՆԱ (ներթափանցման արագությունը)} = P_{\text{աղ}} \cdot S_{\text{աղ}} \cdot C_{\text{աղ}}$$

Դեպի դռներակ աբսորբվող պերօրալ (ջրային լուծույթի տեսքով, այսինքն լուծելիության պրոցեսը չլինելու պարագայում) դեղաչափի քանակությունը՝ F_{abs} , անտեսելով աղիքային միկրոֆլորան և աղիքային մետաբոլիզմը կարելի է հաշվել օգտվելով ներքոհիշյալ բանաձևից՝

$$F_{\text{abs}} = 1 - e^{-P_{\text{int}} S_{\text{int}} / Q_{\text{int}}}$$

Սակայն այս բանաձևի կիրառումը *in vivo* պերօրալ աբսորբցիան գնահատելու համար սահմանափակ է, քանի որ *in vitro* կամ *in situ* ստացված P_{int} և S_{int} արժեքները կարող են չհամապատասխանել *in vivo* պայմաններին:

Թափանցելիություն

Դեղերի թափանցելիությունը կախված է նրանից, թե որքան արագ է դեղի մոլեկուլը անցնում թաղանթի միջով: Ահա այն հիմնական գործոնները, որոնք ազդում են միացության թափանցելիության վրա՝

- լիպոֆիլությունը
- մոլեկուլների չափը
- մոլեկուլների լիցքը

Թափանցելիությունը չափվում է արագության միավորներով, այսինքն՝ հեռավորություն/ժամանակ:

Բաշխման կլիրենսը, որն իրենից ներկայացնում է թափանցելիության և ներթափանցման էֆեկտիվ մակերեսի արդյունք, չափվում է հոսքի արագությամբ՝ ծավալ/ժամանակ միավորներով:

Դեղի աբսորբցիան աչքից

Երբ դեղը ընդունում են տեղային՝ աչքի շողկապենու մեջ, այն անմիջապես շողկապենու թաղանթով անցնում է արյան մեջ և ներթափանցումը աչքի եղջերաթաղանթով կախված է դեղի իոնիզացիայի աստիճանից և բաշխման գործակցից: Ոչ իոնիզացված մոլեկուլն ունի բարձր լուծելիություն լիպիդներում, ուստի թույլ թթուներն թափանցում են ավելի արագ ցածր pH-ով լուծույթներից և թույլ հիմքերը՝ բարձր pH-ի արժեքով լուծույթներից:

Դեղերը կարող են անցնել արյան հոսքից ներակնային հեղուկ 2 ուղիով՝

1. ցիլիար մարմնի էպիթելի միջով

2. ծիածանաթաղանթի շարակցական հյուսվածքի ել մազանոթների միջով:

Աբսորբցիայի չափը ներակնային հեղուկում համեմատաբար մոտ է դեղի բաշխման գործակցին:

Գործոններ, որոնք ազդում են օրալ ընդունված

դեղերի աբսորբցիայի վրա

Գործոնները որոնք ազդում են պերօրալ ընդունված դեղերի աբսորբցիայի արագության և ուժի վրա, բաժանվում են ***ֆիզիոլոգիական*** և ***ֆիզիոքիմիական գործոնների:***

Ֆիզիոլոգիական գործոններ

Ստամոքսի պերիստալտիկա և այնտեղ դեղի անցկացրած ժամանակահատվածը

Ստամոքսի փոքր արտաքին մակերեսը ավելի քիչ է նպաստում դեղի ներծծմանը ի տարբերություն բարակ աղիների, որոնցում և տեղի է ունենում դեղերի հիմնական աբսորբցիան: Այնուամենայնիվ, դեղի ստամոքսում գտնվելու ժամանակահատվածը կարող է կարևոր և որոշիչ դեր խաղալ արագ ձերբագատվող կարծր դեղաձևերի համար: Կարևոր ֆիզիոլոգիական գործոնը, որը թելադրում է ստամոքսում դեղի գտնվելու ժամանակը դա ստամոքսային պերիստալտիկան է, որը նկարագրվում է երկու տարբեր մոդելներով՝ կախված սննդի առկայությունից (կերած և քաղցած): Քաղցած ժամանակ ստամոքսի պերիստալտիկան ունի երեք տարբեր փուլեր՝ I, II, և III, որոնք պարբերաբար կրկնվում են (մարդկանց մոտ ամեն երկու ժամը մեկ): Առաջին փուլը՝ հանգիստն է, և կազմում է քաղցած ժամանակահատվածի կեսը, որի ընթացքում ստամոքսի կծկողականությունը շատ ցածր է: Երկրորդ փուլում անկանոն կծկումները սկսում են ավելանալ և գնալով աճել՝ ինչպես ամպլիտուդով, այնպես էլ հաճախությամբ: Այս

գործընթացը հասնում է իր մաքսիմումին և սկսում է երրորդ փուլը: Երրորդ փուլի ընթացքում ուժեղ կծկումը կարող է ստամոքսի պարունակությունը մղել դեպի բարակ աղիներ, (այս պրոցեսը նաև անվանվում է *օժանդակող ալիք*): *Երրորդ փուլի գործունեությունը ստամոքսում հիմնականում ասոցացվում է տասներկու մատնյա աղում միզրացիոն պերիստատիկայի կոնսյլեքսի /ՄՊԿ/ դրդման հետ, որը հետագայում տարածվում է ամբողջ աղիներով մինչև գստաղիք*: Երրորդ փուլի վերջում ստամոքսի կծկողունակությունը վերադառնում է իր սկզբական՝ հանգստի փուլին:

Ստամոքսում սննդի առկայության դեպքում, ստամոքսի կծկողունակությունը վերադառնում է երրորդից ավելի ցածր մակարդակի վրա: Այս կանոնավոր տոնիկ կծկումները, սնունդը մղում են առաջ այն մանրեցնելով և խառնելով ստամոքսահյութի հետ: Ստամոքսում դեղի գտնվելու ժամանակահատվածը կախված է դեղաձևից: Օրինակ, հեղուկ դեղաձևերի դեպքում, ստամոքսում գտնվելու ժամանակահատվածը կախված կլինի հեղուկի դատարկման ժամանակամիջոցից և հեղուկի ներմուծվող ընդհանուր ծավալից: Քանի որ չափսերով մեծ մարմինների էվակուացիան ստամոքսից կատարվում է քաղցած վիճակի III փուլի ընթացքում, ապա ստամոքսում չտարալուծվող կարծր դեղաձևերը քաղցած ընդունելիս, նրանց ստամոքսում գտնվելու ժամանակը կախված կլինի երրորդ փուլի ակտիվության հաճախությունից, իսկ կերած վիճակում III փուլի ակտիվության վերադարձման ժամանակից: Դա բացատրում է այն հանգամանքը, որ հիմնականում կարծր դեղաձևերը նպատակահարմար է օգտագործել ուտելուց որոշ ժամանակ անց:

pH-ը աղեստամոքսային տրակտում

pH-ը մարդու ստամոքսում և աղիներում՝ սկսած տասներկու մատնյա աղուց, տատանվում է համապատասխանաբար 1-3, և 5-8 սահմաններում: Բավական լիպոֆիլությամբ օժտված թթվային կամ հիմնային բնույթի դեղերը, ավելի լավ են ներծծվում իրենց չիոնիզացված, քան իոնիզացված ձևով: Թե որքան շատ քանակով չիոնիզացված վիճակում դեղանյութ է գտնվում ԱՍՏ-ի հեղուկ միջավայրում կախված է հետևյալ երկու գործոններից՝

- դեղի դիցոսման հաստատունից՝ pK_a
- ԱՍՏ-ի pH -ից

Օրինակ, թթվային դեղերը, որոնց դիսոսման հաստատունը տատանվում է 4-8 սահմաններում, ԱՍՏ-ի ցածր pH-ի սահմաններում հիմնականում գտնվում են չիոնիզացված ձևով և մասամբ կարող են ադսորբվել ինչպես ստամոքսում այնպես էլ

աղիներում: Շատ թույլ թթվային հասկություններով դեղանյութերը ($pK_a > 8$) ստամբսադիքային տրակտում հիմնականում գտնվում են ամբողջությամբ չիոնիզացված վիճակում: Մյուս կողմից, հիմնային հասկությամբ օժտված դեղերը վատ են աբսորբվում ստամոքսում, քանի որ նրանք ցածր pH -ների դեպքում գտնվում են իոնիզացված վիճակում: Աղիներում, թույլ հիմնային հասկություն ունեցող ($pK_a < 5$) դեղամիջոցները, հիմնականում գտնվում են չիոնիզացված վիճակում: Երբեմն դեղը ինքը կարող է հանգեցնել ԱՍՏ-ի pH -ի փոփոխությանը:

Աղիների մակերեսը և փոխադրման (էվակուացիա) ժամանակը

Ամբողջ ԱՍՏ-ն պատված է էպիթելային շերտով, սակայն ի տարբերություն այլ հատվածների ստամոքսի մակերեսը զուրկ է թավիկներից: Քանի որ աղիները պատված են միկրոթավիկներով և ունեն բավականին մեծ մակերես, իսկ դեղը բարակ աղիներում անց է կացնում բավականին երկար ժամանակ, ապա օրալ ընդունման դեպքում դեղի հիմնական աբսորբցիան կատարվում է այստեղ: Չնայած հաստ աղում անցկացրած ժամանակը ավելի երկար է, սակայն այստեղ չկան թավիկներ, այսինքն ներծծման էֆեկտիվ մակերեսը ավելի փոքր է, մյուս կողմից պարունակությունը ավելի թանձր է, այսինքն թափանցելիությունը նույնպես ցածր է, հետևաբար դեղերի աբսորբցիան դժվարացած է: Բացի դրանից աղիների տարբեր հատվածների էպիթելային շերտի մորֆոլոգիական կառուցվածքը և ֆիզիոլոգիական ֆունկցիան տարբերվում են: Որոշ հատվածներն ընդունակ են աբսորբել միայն որոշակի սննդային նյութեր, որոշ հատվածներ ավելի շատ նախատեսված են արտազատման, քան ներծծման համար, մյուսները կարող են կատարել երկու ֆունկցիան:

Սնունդը

Սննդի ընդունումը խթանում է հորմոնների և լեղաթթուների արտազատումը, որոնք իջեցնում են ստամոքսի pH -ը, դանդաղեցնում են ստամոքսի դատարկումը և երկարացնում է ԱՍՏ-ում էվակուացիայի ժամանակը: Սննդի քանակը և նրանում ճարպերի քանակությունը հիմնական գործոններն են, որոնք ազդում են դեղերի աբսորբցիայի վրա: Օրինակ սննդի հետ ընդունվող հեղուկը կարող է մեծացնել մարդկանց ստամոքսահյուսվածքի ծավալը մինչև 1.5լ: Լեղաթթուների քանակի բարձրացումը, ի պատասխան սննդում մեծ քանակությամբ ճարպերի առկայությանը կարող է բարձրացնել էմուլսիոն ֆազի կայունությունը աղիների լուսանցքում, ինչը կարող է մեծացնել լիպոֆիլ դեղերի աբսորբցիան: Հիդրոֆիլ դեղերի աբսորբցիայի պրոֆիլը (կորը) նկատելի փոփոխություններ չի կրում, երբ այդ դեղերը ընդունվում են ճարպային սննդի հետ միաժամանակ: Որոշ հետազոտությունների տվյալները հավաստում են, որ

սպիտակուցային սնունդը կարող է բերել ընդերքային և լյարդային արյան շրջանառության մեծացմանը, մինչդեռ ճարպային սնունդը չի ազդում լյարդային արյունահոսքի վրա:

Աղիքային միկրոֆլորան

ԱՍՏ-ում առկա են ավելի քան 400 տեսակի մանրէներ: Մանրէների որոշ տեսակներ կարող են մետաբոլիզել շատ դեղանյութեր, բերելով դրանց աբսորբցիայի ենթարկվող կոնցենտրացիայի փոքրացմանը: Աղիքային միկրոֆլորան մասնակցում է այնպիսի մետաբոլիկ ուղիներին, ինչպիսիք են՝

- ամիդների և էսթերների հիդրոլիզը
- կրկնակի կապերի, նիտրո-, դիազոխմբերի վերականգնումը
- դեհիդրոքսիլացումը
- դեամինացումը
- դեալկիլացումը
- էսթերացումը
- ացետիլացումը

Այլ գործոններ

Դեղերի աբսորբցիայի վրա ազդող ֆիզիոլոգիական այլ գործոններից կարելի է նշել՝

1. ստամոքսահյութով կամ աղիների հեղուկով դեղանյութի մասնիկների թրջումը
2. աբսորբցիայի վայրում արյունամատակարարման չափը
3. ակտիվ տրանսպորտը
4. հիվանդությունները և այլն

Աբսորբցիայի վրա ազդող դեղի ֆիզիկաքիմիական հատկությունները

Իոնիզացիան և լիցքը

Դեղի չիոնիզացված ձևը ավելի լավ է ադսորբվում քան իոնիզացված ձևը, իսկ դեղի իոնիզացիայի վրա է ազդում են ինչպես դեղի pK_a -արժեքը, այնպես էլ ԱՍՏ-ի հեղուկ միջավայրի pH-ը:

Քիմիական կայունությունը

Էսթերներային և ամիդային հատվածների հիդրոլիզը կարող է տեղի ունենալ ԱՍՏ-ի թթվային կամ հիմնային pH –ի սահմաններում:

Սուսպենզիայում մասնիկների չափսերը

Կարծր դեղաձևերի մասնիկների չափսերի փոքրացումը, ինչպես նաև մակերեսի մեծացումը սովորաբար բարձրացում է սուսպենզիայում մասնիկների լուծման արագությունը:

Բյուրեղական միացությունների պոլիմորֆիզմը

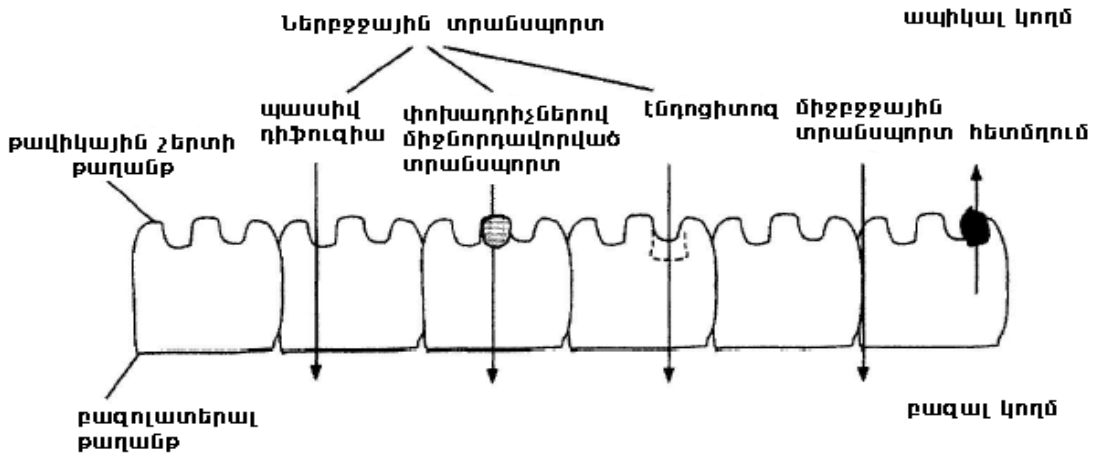
Դեղը կարող է հանդես գալ տարբեր բյուրեղական կառուցվածքների (պոլիմորֆ ձևերի) տեսքով, որոնցից յուրաքանչյուրը ունի տարբեր էներգետիկ վիճակ և ֆիզիկոքիմիական հատկություններ, որոնցից են՝

- հալման ջերմաստիճանը
- լուծելիությունը
- խտությունը
- բեկման ցուցիչը

Նյութի պոլիմորֆ ձևերը ունեն տարաբնույթ լուծելության կինետիկա, ուստի նրանց լուծման արագությունը ևս կարող է տատանվել: Երբ պերօրալ դեղի աբսորբցիայի համար լուծման արագությունը կարևոր նշանակություն ունի (լիպոֆիլ, ջրում վատ լուծվող դեղերի պարագայում), կարծր դեղաձևում տարբեր պոլիմորֆ ձևերի առկայությունը կարող է նշանակալի դեր ունենալ դրանց օրալ կենսամատչելիությունը գնահատելու գործում: Սովորաբար, դեղի ամորֆ ձևերը (մետակայուն) ունեն բարձր լուծելիության կինետիկա՝ ի համեմատ բյուրեղային ձևերի: Ամորֆ ձևերը բավականին անկայուն են և արտադրության և պահման ժամանակ, կարող են փոխարկվել ավելի ցածր լուծելիության կինետիկա ունեցող բյուրեղական ձևի, որը բավականին սահմանափակում է այս ձևի կիրառումը արտադրությունում:

Մոլեկուլների չափսը

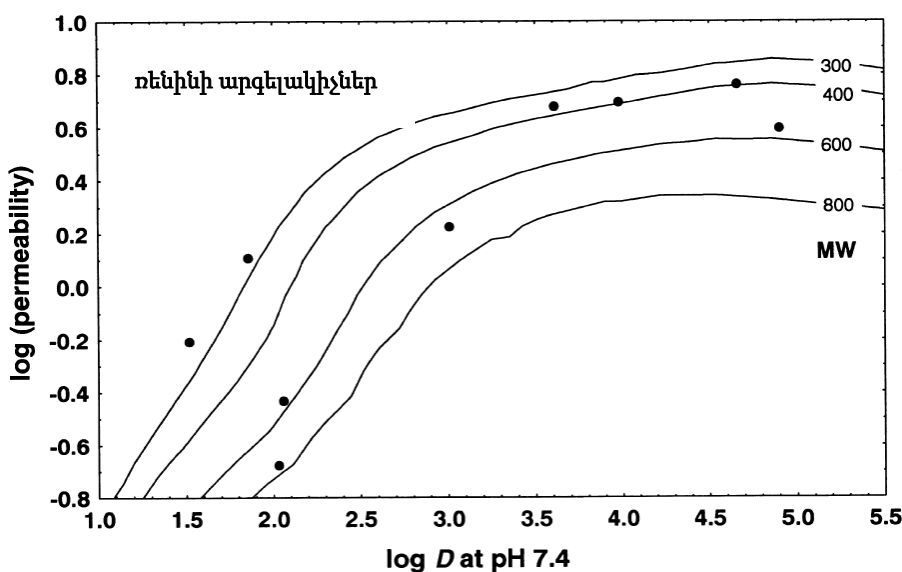
Կախված մոլեկուլների չափսերից, դեղերը կարող են աբսորբցիայի ենթարկվել տարբեր ճանապարհներով, օրինակ փոքր՝ մինչև 200, մոլեկուլային կշիռ ունեցող ջրալուծ մոլեկուլների համար առավել հարմար ուղին դա միջբբջային տրանսպորտն է էնտերոցիտների ամուր միացումների միջոցով (նկար 5.): Եթե մոլեկուլյառ կշիռն ավելի մեծ է, ապա ավելի մեծ դեր են խաղում ներբջջային (ակտիվ տրանսպորտը կամ պասիվ դիֆուզիան) փոխադրման ուղիները: Բացի մոլեկուլի չափսերից կարևոր է նաև մոլեկուլի ձևը և ճկունությունը:



Նկար 5. Էնտերոցիտներում դեղի փոխադրման հնարավոր ուղիները:

Մոլեկուլի չափսը արտահայտելու համար կարելի է օգտվել *մոլայար ծավալից*։ Այս ցուցանիշը ավելի շատ վերաբերում է մոլեկուլի մակերեսին։ Հարմարության համար մոլեկուլի չափսը գնահատելու համար ավելի հաճախ կիրառում են *մոլեկուլայար կշիռը*։ Կարևոր է նաև հասկանալ, որ մոլեկուլի չափսը համարժեք չէ ձևին։

Ռենինի պեպտիդային արգելակիչների ստեղծման ժամանակ ավելի մանրամասն ուսումնասիրվեց տարբեր գործոնների ազդեցությունը թափանցելիության վրա։ Այս միացությունները չափսերով մեծ էին և, ինչպես կանխատեսվում էր, վատ էին արտորբցիայի ենթարկվում։ Ուսումնասիրելով այս միացությունների ֆիզիկաքիմիական հատկությունները ազդեցությունը արտորբցիայի վրա, մասնագետները եկան այն եզրակացության, որ աղիներում ավելի լավ են ներծծվում լիպոֆիլ ներկայացուցիչները։



Նկար 6. Ռենինի արգելակիչների թափանցելիության կախվածությունը լիպոֆիլությունից և մոլեկուլայար կշիռից:

Մյուս կողմից աբսորբցիան և լեղիով էլիմինացիան Mr-կախյալ պրոցեսներ են: Ցածր մոլեկուլյար կշիռը բերում է ավելի լավ աբսորբցիայի և լեղիով ավելի քիչ էլիմինացիայի: Նկար 6-ում բերված են ռենինի արգելակիչների մոլեկուլի չափսերի, լիպոֆիլության և աբսորբցիայի կախվածության գրաֆիկը, որտեղից ակնհայտ երևում է, որ առավել լավ թափանցելիությամբ են օժտված այն միացությունները, որոնք ունեն համապատասխան լիպոֆիլության արժեք:

Կոմպլեքսագոյացումը

Շատ դեղերի աբսորբցիայի արագությունը և չափը, օրինակ՝ տետրացիկլինի ածանցյալների, օրալ ընդունման ցեֆալոսպորինների, կարող է զգալիորեն թուլանալ, եթե դրանք սննդում պարունակվող ծանր մետաղների իոնների հետ (Ca^{+2} , Mg^{+2} , Fe^{+3} կամ Al^{+3}) առաջացնեն ջրում-անլուծելի կոմպլեքսներ:

Հիդրոֆիլությունը և լիպոֆիլությունը

Օրալ աբսորբցիայի վրա ազդող ամենակարևոր գործոններից է դեղանյութի հիդրոֆիլության և լիպոֆիլության հարաբերակցությունը: Երբ դեղանյութի $\log D_{7.4}$ ($\log D_{7.4}$ դա դեղի տեղաբաշխման գործակիցն է օկտանոլ/ջուր համակարգում $pH=7.4$ պայմաններում) գտնվում է -0.5 մինչև 2 սահմաններում, դա համարվում է օպտիմալ ցուցանիշ պերօրալ ընդունված դեղի աբսորբցիայի համար:

Օրգանիզմը կարելի է դիտարկել որպես թաղանթային պատնեշներից բաղկացած համակարգ, որը բաժանում է միմյանցից ջրային միջավայրի բաղադրիչները: Այս թաղանթային պատնեշները հիմնականում ֆոսֆոլիպիդային երկշերտներն են, որոնք շրջապատում են բջջին, ինչպես նաև առաջացնում են ներբջջային պատնեշներ բջջի կառուցվածքային միավորների (միտոքոնդրիում, կորիզ և այլն) շուրջը: Այս թաղանթները կազմված են ֆոսֆոլիպիդների բևեռային գլխիկներից, որոնք ուղղված են դեպի ջրային ֆազը, և լիպիդային շղթաներից, որոնք ապահովում է թաղանթի ներսում բարձր հիդրոֆոբությունը: Ներքին հիդրոֆոբ հատվածը հաղթահարելու համար մոլեկուլը նույնպես պետք է լինի հիդրոֆոբ և/կամ պետք է կարողանա ծածկել /քողարկել/ իր հիդրոֆիլ հատվածները: Դեղի աբսորբցիան և հետագա բաշխումը օրգանիզմում կախված են նրանից, թե արդյոք դեղը կարող է անցնել այդ թաղանթներով, թե՛ ոչ: Այսպիսով, կարելի է ասել, որ դեղի թաղանթներով անցնելու ունակությունը կախված է դեղի լիպոֆիլությունից: Ավելին, շատ սպիտակուցներ, որոնք կարևոր դեր են խաղում դեղերի տեղաբաշխման գործընթացում, ունեն հիդրոֆոբ կապման հատվածներ, ինչը մեծացնում է

լիպոֆիլության գնահատման կարևորությունը: Այս տեսանկյունից շատ կարևոր է սահմանել թե ինչ են հիդրոֆորությունը և լիպոֆիլությունը:

Հիդրոֆորությունը դա ոչ բևեռային խմբերի կամ մոլեկուլների համախմբումն է ջրային միջավայրում, որը առաջանում է ջրի մոլեկուլների կողմից ոչ բևեռային մոլեկուլների վանման շնորհիվ:

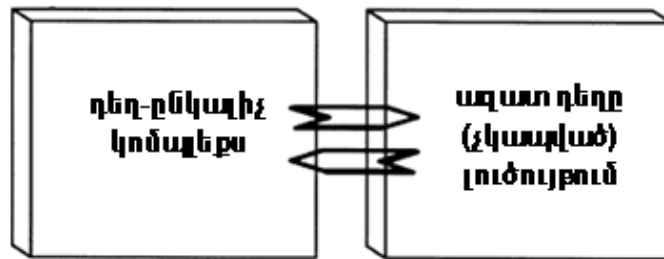
Լիպոֆիլությունն իրենից ներկայացնում է մոլեկուլի կամ նրա մի մասի խնամակցությունը լիպոֆիլ միջավայրի նկատմամբ: Լիպոֆիլությունը սովորաբար որոշվում է երկֆազ համակարգում մոլեկուլի բաշխման վարքի ուսումնասիրությամբ, կամ հեղուկ-հեղուկ համակարգում, օրինակ՝ օկտանոլ/ջուր, կամ պինդ-հեղուկ համակարգում՝ շրջված ֆազային ԲԷՀՔ-ով կամ ՆՇՔ-ով /տես «Բաշխման և տեղաբաշխման գործակիցների որոշումը»/: Նման ֆարմակոկինետիկ հետազոտությունների կարևորությունը հասկապես մեծ է նոր ստեղծվող դեղերի համար, որոնց կառուցվածքի նպատակային փոփոխությունը կարող է բարելավել ապագա դեղի ֆարմակոկինետիկ հատկությունները և ապահովել վերջինիս բարձր կենսամատչելիությունը:

ԹԵՄԱ 4. ԴԵՂԵՐԻ ԲԱՇԽՈՒՄ

Դեղերի բաշխումը օրգանիզմում և դրա վրա ազդող գործոններ

Ազատ (չկապված) դեղի մոդել

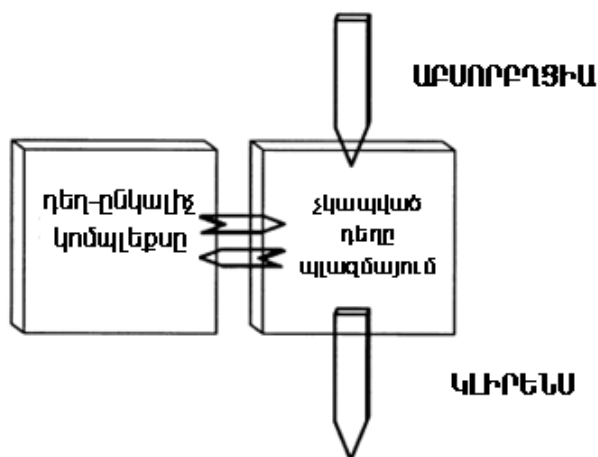
Ներմուծման վայրում դեղի արտորբցիայից հետո, այն հայտնվում է ընդհանուր արյան շրջանառությունում, որտեղ, կախված իր հատկություններից, որոշակի չափով կապվում է արյան սպիտակուցների հետ: Հայտնի է, որ դեպի թիրախ հասնում և ազդեցություն է ցուցաբերում չկապված դեղը, այսինքն դեղ-ընկալիչ կապումը հավասարակշռության մեջ է գտնվում միջավայրում նրա չկապված քանակի հետ (նկար 1.)



Նկար 1. Դեղի և ընկալիչի միջև հավասարակշռային վիճակի սխեմատիկ պատկերը

Ինչպես նաև կարելի է ասել, որ՝

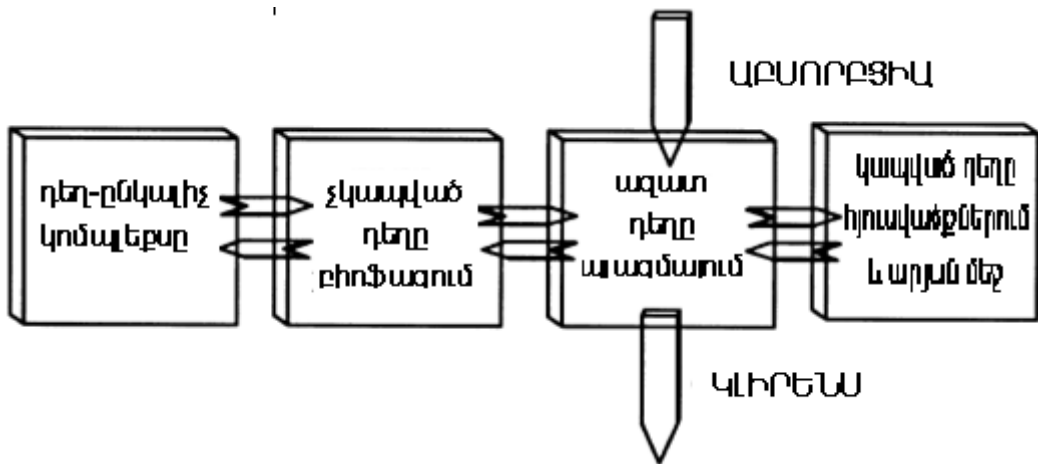
- ազատ (չկապված) դեղը գտնվում է հավասարակշռային վիճակում ամբողջ համակարգի “խաչմերուկում” (նկար 2.)
- միայն չկապված դեղը կարող է դրսևորել դեղաբանական ազդեցություն
- դեղը դարձելիորեն կապվում է և հյուսվածքներին և արյանը
- միայն ազատ դեղը կարող է ենթարկվել կլիրենսի



Նկար. 2 Հավասարակշռային վիճակի սխեմատիկ պատկերը դեղի, ընկալիչի և դեղի կոնցենտրացիան կառավարող պրոցեսների միջև

Ազատ դեղի կոնցենտրացիան պլազմայում ուղղակի հավասարակշռության մեջ է գտնվում մարմնի բջիջների մեծ մասի ինտեստիցիալ (միջբջջային ողողող) հեղուկի հետ, քանի որ արյան մազանոթները պարունակում են բավականաչափ անցքեր (պորաներ), որոնք ապահովում են ոչ մեծ մոլեկուլների արագ ներթափանցումը հյուսվածքներ, անկախ այդ միացությունների ֆիզիկաքիմիական հատկություններից: Մյուս կողմից, բջջային թիրախների մեծամասնությունը ունեն թաղանթային (արտաքին) տեղակայում: Այսպիսով, կարելի է սպասել, որ բոլոր դեղերի համար, անկախ նրանց ֆիզիկաքիմիական հատկություններից, ուղղակի հավասարակշռային վիճակ կստեղծվի այդպիսի թիրախների և արյան պլազմայում ազատ կոնցենտրացիայի միջև: Օրինակ G-սպիտակուց կախյալ ընկալիչների կապման հատվածը հասանելի է հիդրոֆիլ մոլեկուլների համար: Այդ մասին վկայում են այս ընկալիչների էնդոզեն լիգանդները, որոնք սովորաբար հիդրոֆիլ են իրենց բնույթով: Ադրենալինը, դոպամինը և հիստամինը ունեն համապատասխանաբար $\log D_{7.4}$ հետևյալ արժեքները՝ -2.6, -2.4, -2.9: Իսկ օրինակ անտագոնիստների $\log D_{7.4}$ արժեքները տատանվում են -1.9 ատենոլոլի համար, մինչև 1.1 պրոպրանոլոլի համար, ինչը վկայում է, որ ընկալիչը հասանելի է ինչպես հիդրոֆիլ այնպես էլ լիպոֆիլ դեղերի համար:

Մյուս կողմից, եթե թիրախը ունի ներբջջային տեղակայում, կամ դեղը պետք է թափանցի որևէ պատնեշով՝ օրինակ ուղեղ-արյունային պատնեշով, այս դեպքում օրինաչափությունները այլ են: Այսպես, ներբջջային թիրախի դեպքում դեղը պետք է անցնի բջջաթաղանթի լիպիդային երկշերտով, իսկ ՌԻԱՊ-ի դեպքում այն գրեթե չունի հնարավորություն ներթափանցելով մազանոթների սակավ անցքերի միջոցով, դեպի ուղեղ արագ ներծծվելու: Այս դեպքերում հավասարակշռային մոդելում ավելանում է ազատ դեղի քանակը բիոֆազում հասկացությունը (նկար 3.)

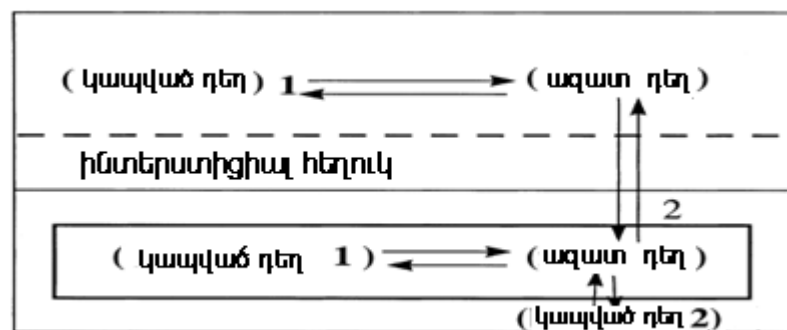


Նկար 3. Ֆարմակոկինետիկ/ֆարմակոդինամիկ մոդել:

Այս դեպքում արդեն դեղի կոնցենտրացիան թիրախի մոտ, ԿՆՀ-ում կամ ներբջջային թիրախի մոտ, անմիջականորեն կապված է նրա ֆիզիկաքիմիական հատկություններից՝ լիպոֆիլությունից, իոնիզացիայից: Օրինակ, ստերոիդային հորմոնները, որոնց թիրախը ներբջջային ընկալիչներն են, բավականաչափ լիպոֆիլ մոլեկուլներ են՝ $\log D_{7.4}$ տեստոստերոնի, կորտիզոլի, կորտիկոստերոնի համար համապատասխանաբար՝ 3.3, 1.7 և 2.3 է:

Բաշխում

Դեղերի բաշխումը օրգանիզմում տեղի է ունենում թաղանթներով ներթափանցման շնորհիվ, որը կարող է նկարագրվել որպես պասիվ դիֆուզիա: Նմանատիպ այսպիսի պրոցես արդեն ներկայացվել է պերօրալ դեղերի աբսորբցիան քննարկելիս: Հարկ է նշել նաև, որ ի տարբերություն էնտերալ աբսորբցիայի, ներբջջային տրանսպորտի դեպքում բացակայում է ջրային ծակոտիներով դեպի ներբջջային թիրախներ ներթափանցման պրոցեսը (միջբջջային տրանսպորտը): Նույն տրամաբանությամբ, հնարավոր չէ դեղանյութերի ներթափանցում ՈւԱՊ-ի էպիթելային թաղանթի միջբջջային ամուր միացումներով, որոնք, ի տարբերություն աղիների ամուր միացումների *գրեթե* անթափանցելի են դեղանյութերի համար: Իսկ դեղանյութերի ներթափանցումը աղիների պատով դեպի արայն շրջանառություն և արյան շրջանառությունից դեպի մնացած հյուսվածքներ կատարվում է արագ գրեթե բոլոր դեղանյութերի համար, շնորհիվ արյունատար մազանոթներում 50-100 A° միջբջջային ջրային անցքերի առակայության:



Նկար 4. Օրգանիզմում դեղի բաշխման սխեման:

Այսպիսով, արտաբջջային թիրախները (օրինակ թաղանթային ընկալիչները) հասանելի են դեղերի համար: Բացառություն է հանդիսանում, ինչպես արդեն նշվեց, ուղեղի մազանոթային համակարգը, որտեղ ծակոտիների բացակայությունը

պայմանավորված է էպիթելային բջջային ամուր կապանքների (միացումների) առանձնահատկություններով:

Ներբջջային թիրախների դեպքում լիպոֆիլ՝ լիպիդային երկշերտով հեշտությամբ ներթափանցող միացությունների համար, չկապված դեղի կոնցենտրացիաները բջջի ներսում և արյան մեջ/արտաբջջային հեղուկում կլինեն համեմատելի մեծություններ:

Հյուսվածքներում բաշխված դեղը նույապես կարող է լինել կապված և ազատ (չկապված) վիճակում: Հյուսվածքում առկա դեղի ընդհանուր քանակը որոշվում է՝ և ներբջջային սպիտակուցների և բջջի թաղանթների հետ կապված դեղի քանակների հանրագումարով: Ալբումինը, որը առկա է բազմաթիվ հյուսվածքներում և օրգաններում կարող է կապվել բազմաթիվ դեղանյութերի հետ: Օրգանիզմում կան նաև այլ ներբջջային սպիտակուցներ, որոնք ի վիճակի են կապվել դեղերի հետ, օրինակ լիզանդինը՝ որը առկա է լյարդում, երիկամներում և աղիներում, կամ միոզինը և ակտինը՝ մկանային հյուսվածքներում, մելանինը՝ պիգմենտային հյուսվածքներում՝ մասնավորապես աչքերում: Ինչպես արդեն նշվեց, դեղաբանական ակտիվություն է ցուցաբերում ազատ, չկապված դեղը:

Հիմնական գործոնները, որոնք ազդում են դեղանյութի թաղանթով թափանցելիության վրա դրանք՝

- բաշխման գործակիցն է,
- ջրածնական կապեր առաջացնելու ունակությունը,
- մոլեկուլների չափսերը:

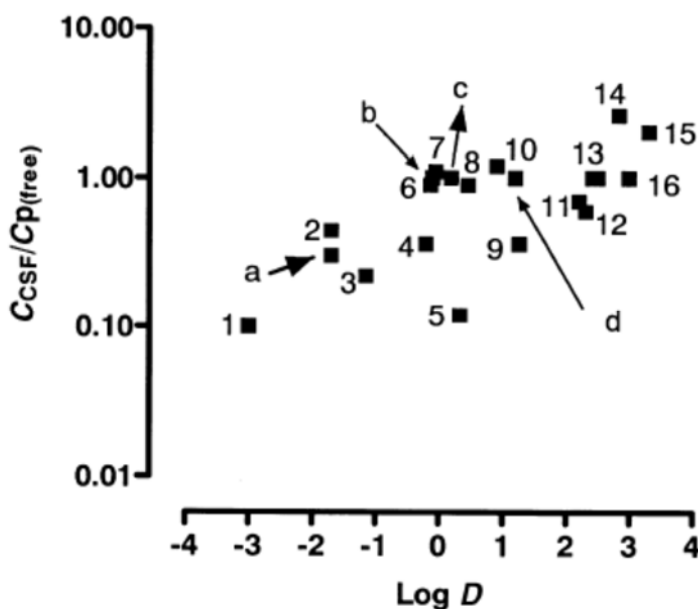
Այսպես փոքր մոլեկուլների համար, որոնք պարունակում են մինիմալ քանակությամբ թթվածնի կամ ազոտի ատոմներ, log D-ի դրական արժեքը հանդիսանում է լավ ցուցանիշ նրանց թաղանթներով թափանցելու ունակության գնահատման համար: Ավելի մեծ և բարդ մոլեկուլների համար, շատ ավելի կարևոր է հաշվի առնել մոլեկուլների չափսերը և ջրածնական կապեր առաջացնելու ունակությունը:

Դեղի ներթափանցումը ուղեղ

Բազմաթիվ գիտնականների աշխատությունները վկայում են, որ դեղի ԿՆՀ ներթափանցման համար կարևոր դերը պատկանում է ջրածնական կապեր առաջացնելու հատկությանը: Ուղեղով ներթափանցման համար անչափ կարևոր է նաև լիպոֆիլության գործոնը, քանի որ ուղեղային հյուսվածքը լիպոֆիլ բնույթի է:

Ուղեղային հյուսվածքը նույնպես կարելի է ներկայացնել որպես երկֆազ համակարգ՝ որը բաղկացած է լիպոֆիլ /բուն հյուսվածքը/ և հիդրոֆիլ /արտաբջջային և ողնուղեղային հեղուկ/ հատվածներից: ՈւՌԱՊ-ով ներթափանցող դեղերը լիպոֆիլ են և դրանց բաշխումը ուղեղում, ավելի շատ վերաբերվում է դեղի կուտակմանը լիպիդային հատվածներում և միշտ չէ, որ սա նշավակում է, թե դեղին հասանելի է իր ազդեցության թիրախը: Օրինակ՝ դեզիպրամինը ներթափանցում է ուղեղ և տեղաբաշխվում անհավասարաչափ: Այդ բաշխումը կախված է ուղեղի տարբեր հատվածներում լիպիդների քանակից, այլ ոչ թե այնտեղ համապատասխան ընկալիչների առկայությունից: 7TMs ընկալիչների հետ կապման համար անչափ կարևոր է արտաբջջային հեղուկում դեղի կոնցենտրացիան: Արտաբջջային հեղուկը հանդիսանում է ԿՆՀ-ի ջրային ֆազը, ընդ որում ողնուղեղային հեղուկում դեղի կոնցենտրացիան կարելի է օգտագործել ուղեղային հյուսվածքի արտաբջջային հեղուկում կոնցենտրացիայի որոշման համար: Այսինքն, ուղեղում դեղի բաշխման աստիճանը համեմատելի է ողնուղեղային հեղուկում կոնցենտրացիայի հետ: Թվացյալ մեծ տարբերությունը, որը նկատվում է, երբ չափում են ամբողջ դեղի բաշխումը ուղեղում, ավելի նվազում է, երբ համեմատում են արյան մեջ ազատ դեղի կոնցենտրացիան ողնութղեղային հեղուկում նրա կոնցենտրացիայի հետ:

Ազատ չկապված դեղի բաշխումը արտացոլում է դեղի, իր ընկալիչին հասնելու և դեղաբանական ազդեցություն դրսևորելու ունակությունը: Չնայած ակտիվ տրանսպորտի մեխանիզմների առկայության, արյան պլազմա/ողնուղեղային հեղուկ բաշխման գործակիցը գործնականում չի գերազանցում 1: Այս արժեքը պետք է հակադրվի 100 կամ 1000 անգամ ավելի մեծ խնամակցությանը ուղեղային հյուսվածքի նկատմամբ ի համեմատ արյան պլազմային: Այդ բաշխման գործակցի մինիմալ արժեքը 0.1 է: Նկար 5. բերված են տարբեր միացությունների լիպոֆիլությունը և նրանց բաշխումը պլազմա/ողնուղեղային հեղուկ համակարգում:

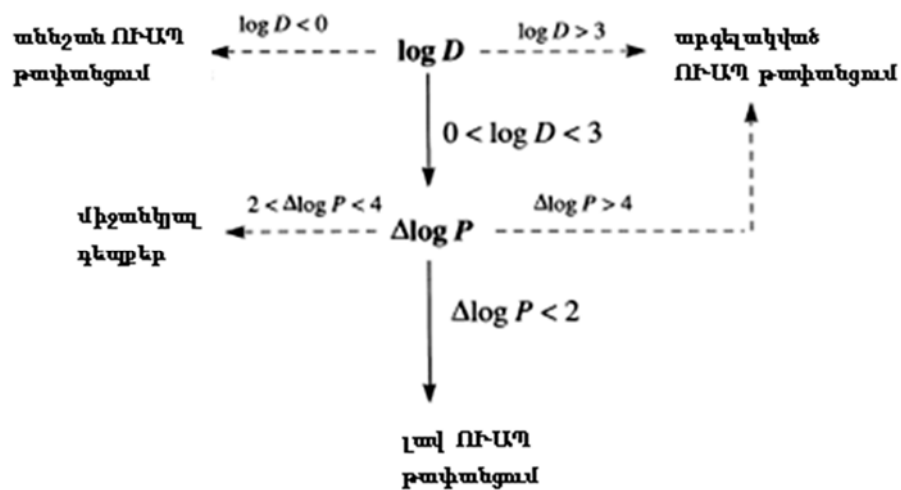


Նկար 5. արյան պլազմա/ողնուղեղային հեղուկ համակարգում չեզոք և հիմնային նյութերի կոնցենտրացիաների հարաբերությունը՝
 1. րիտրոպիրոն, 2. ասենոլոլ, 3. սուլպիրիդ, 4. մորֆին, 5. ցիմետիդին, 6. մետոպրոլոլ,

7.ատրոպին, 8. կակրին, 9. դիզոկսին, 10.պրոպրանոլոլ, 11. կարբամազեպին, 12.օնդասետրոն, 13. դիազեպամ, 14.խմիպրամին 15.դիզիտօնին, 16. քլորպրոմազին, և թթվային դեղերից, a-սալիցիլաթթու, b-կետոպրոֆեն, c-օքսիֆենբուտազոն, d-ինդոմետասգին, ի համեմատ $\log D$ -ի:

Հարկ է նշել, որ միայն $\log D$ չի կարող ծառայել որպես իդեալական դեակրիպտոր ԿՆՀ թափանցելիությունը գնահատելու համար: Ավելի նպատակահարմար է հաշվի առնել ջրածնական կապեր առաջացնելու ունակությունը և մոլեկուլի չափսերը: Գրաֆիկից կարելի է եզրակացնել, որ ԿՆՀ ավելի հասանելի է հիդրոֆիլ դեղերի համար, քան թվում է, ինչը թույլ է տալիս սուլպիրիդի նման միացություններին ունենալ ԿՆՀ-ի համար կիրառում:

Ամփոփելով կարելի է փաստել, որ ջրածնական կապեր առաջացնելու ունակությունը և լիպոֆիլությունը ամենակարևոր գործոններից են միացության ուղեղ թափանցելու ունակության համար: Նրանց դերը պարզվել է H_1 -հակահիստամինային քնաբեր և ոչ-քնաբեր ածանցյալների ուսումնասիրության արդյունքում: Այս հետազոտությունների հիման վրա առաջարկվեցին ոչ-քնաբեր հակահիստամինների ստեղծման ուղղությունները:



Նկար 6. Հակահիստամինները $\log D$ ազդեցության ուսումնասիրությունը ԿՆՀ ներթափանցելու ունակության վրա:

Միկրոդիալիզի եղանակի միջոցով հնարավոր եղավ որոշել ուղեղի արտաբջջային հեղուկում դեղի կոնցենտրացիան, որն ավելի շատ է կապված դեղի ակտիվության հետ: Հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ ուղեղում դեղի պարունակության հավասար է կամ

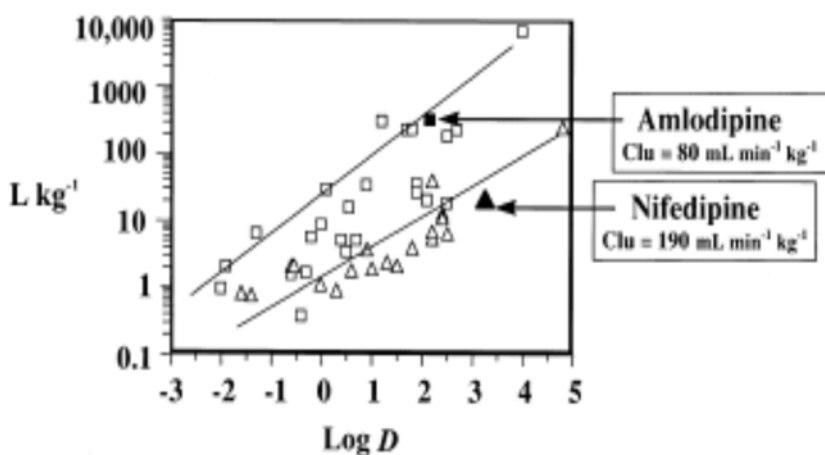
փոքր պլազմայում և արյան մեջ նրա պարունակությանը, որը ամենա բևեռային ատենոլոլի համար կազմում է մոտավորապես 4%, իսկ լիպոֆիլ նյութերի դեպքում նույնն է:

Բաշխման ծավալը և ազդեցության տևողությունը

Դեղի բաշխման ծավալը՝ V_d , որոշակի չափով ազդում է հյուսվածքային խնամակցության վրա: Հարկավոր է հիշել, որ խնամակցությունը զանազան հյուսվածքների նկատմամբ կարող է տարբերվել և, երբեմն, բաշխման ծավալը կարող է ունենալ միջին արժեք, բայց դեղի կոնցենտրացիան հյուսվածքների մեծ մասի մոտ լինի նույապես միջին արժեքին մոտ, իսկ որոշ հյուսվածքներում լինի շատ ավելի բարձր:

Գնահատելու համար, թե ինչպես է դեղի բաշխման ծավալը ազդում հյուսվածքների նկատմամբ խնամակցության, հետևաբար և ազդեցության տևողության վրա, քննարկենք մի օրինակ: Չեզոք դեղի դեպքում նրա $\log D_{7.4}$ արժեքի մեծացումը կբերի արյան տարրերի հետ կապման, ինչպես նաև թաղանթներով թափանցելիության մեծացմանը, ինչը կմեծացնի նաև բաշխման ծավալի արժեքը: Սակայն այս դեպքում չկա լրացուցիչ իոնական փոխազդեցություն միացության լիցքավորված կենտրոնի և բջջային տարրերի միջև: Հիմնականում, ֆիզիոլոգիական պայմաններում լիցքավորվող հիմնային բնույթի նյութերի բաշխման ծավալը ավելի մեծ է, ի համեմատ նրանց չեզոք ածանցյալների, քանի որ դրական լիցքավորված ազոտի ատոմները իոնական փոխազդեցության մեջ են մտնում բջջաթաղանթների թթվային ֆոսֆոլիպիդների հետ, ինչը նպաստում է դեղանյութի կուտակմանը հյուսվածքում, հետրաբար և բաշխման ծավալի մեծացմանը:

Նկար 6.-ում բերված են չեզոք և հիմնային բնույթի նյութերի բաշխման ծավալները՝



Նկար 7. Ազատ դեղի բաշխման ծավալը չեզոք (եռանկյունիներ) և հիմնային (քառակուսիներ) դեղերի համար: Ամլոդիպինի և նիֆեդիպինի կլիրենսի ցուցանիշները:

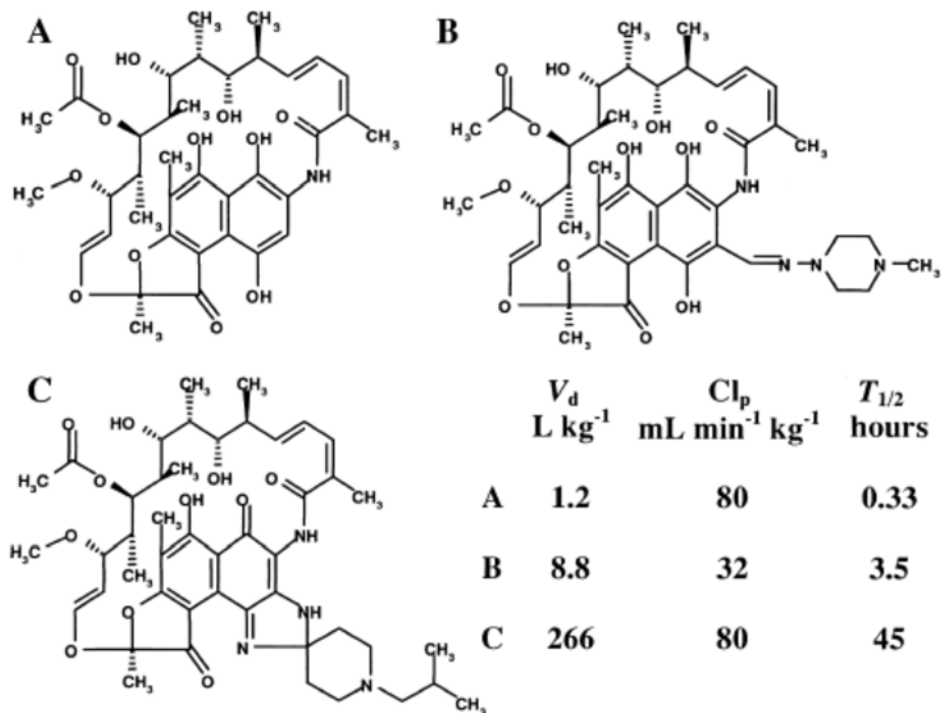
Բաշխման ծավալի արժեքը կարելի է այնքանով, որ այն անմիջականորեն պայմանավորում է դեղի կիսակյանքի տևողությունը՝ $t_{1/2}$, ինչպես արդեն նշվել է՝

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{k} \quad , \text{ իսկ} \quad CL_{\text{total}} = k \times V_d \quad , \text{ այստեղից}$$

$$t_{1/2} = \frac{0.693 \times V_d}{CL}$$

այսպիսով որքան մեծ է բաշխման ծավալը և որքան փոքր է համակարգային կլիրենսը, այդքան ավելի երկարատև ազդեցություն կունենա դեղը:

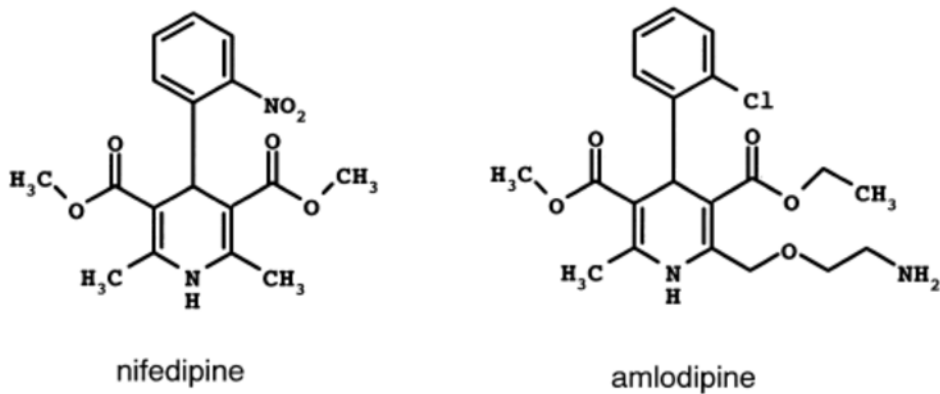
Բաշխման ծավալի արժեքը մեծացնելու մեթոդներից մեկը մոլեկուլի կառուցվածքում հիմնային կենտրոնի ներմուծումն է: Օրինակ՝ հակապալարախտային հակաբիոտիկ ռիֆամիցինը (նկար 8.) ուներ վատ օրալ արսորբցիա (վատ լուծելիության պատճառով) և ազդեցության կարճ տևողություն:



Նկար 8. Ռիֆամիցինի (A), ռիֆամպիցինի (B) և ռիֆաբուտինի (C) կառուցվածքները և ֆարմակոկինետիկ ցուցանիշները (ազատ դեղի համար):

Հիմնային կենտրոն ավելացնելով փորձեցին ստեղծել նրա ավելի էֆեկտիվ, ավելի լուծելի և ցածր կլիրենսով ածանցյալները: Արդյունքում ստացան ռիֆամպիցինը՝ մեթիլպիպերանիլ ամինաէթիլ տեղակալիչով, որն արդեր ուներ հիմնային հատկություններ, որի շնորհիվ ավելի լավ էր լուծվում ջրում և ուներ ավելի մեծ բաշխման ծավալ: Մպիրոպիպերանիլ տեղակալիչի ներմուծման դեպքում բաշխման ծավալը և ազդեցության տևողությունը էլ ավելի են մեծանում: Այս դեպքում, ինչպես էջրում է նկարից, ֆարմակոկինետիկ և ֆարմակոդինամիկ հատկությունների բարելավումը կախված է ոչ թե կլիրենսի փոքրացման, այլ բաշխման ծավալի մեծացման հետ:

Նմանատիպ օրինաչափություն է դիտվում նաև կայցիումական մղանցքների անտագոնիստների մոտ՝ ամլոդիպինը (որն ի համեմատ նիֆեդիպինի և շարքի մյուս ածանցյալների, ունի հիմնայնության կենտրոն), ունի այս շարքի ածանցյալների համեմատ աննախադեպ մեծ $t_{1/2}$ արժեք, շնորհիվ հիմնային ամինախմբի (նկար 9.), որը պրոտոնացվելով ֆիզիոլոգիական պայմաններում, կապվում է թթվային ֆոսֆոլիպիդների հետ: Հարկ է նշել, ամլոդիպինի լիպոֆիլությունը մոտ է և նույնիսկ ավելի փոքր է, քան նիֆեդիպինի լիպոֆիլությունը:



Նկար 9. Ամլոդիպինի և նիֆեդիպինի կառուցվածքը

ԹԵՄԱ 5. ԴԵՂԵՐԻ ԿԼԻՐԵՆՍԸ

Կլիրենսը կամ արտազատումը, դա ամբողջ օրգանիզմից կամ առանձին օրգանից դեղը արյան շրջանառությունից դուրս բերելու ունակության թվային ցուցանիշն է: Համակարգային (ամբողջ օրգանիզմից) կլիրենսը ցույց է տալիս ամբողջ մարմնի դեղը հեռացնելու հասկությունը, մինչդեռ օրգանների կլիրենսը՝ լյարդայինը, երիկամայինը, ցույց է տալիս միայն տվյալ օրգանի դեղի քանակը նվազեցնելու ունակությունը:

Հավասարակշռային գործոն

Կլիրենսը բնութագրելու համար այն կարելի է ներկայացնել որպես հավասարակշռային գործոն դեղի օրգանիզմից (համակարգային կլիրենս) կամ առանձին օրգանից էլիմինացիայի և չափման տեղում (հիմնականում արյան պլազմայում) նրա կոնցենտրացիայի միջև: Օրինակ՝ երբ դեղի կոնցենտրացիան չափում են արյան պլազմայում, համակարգային *պլազմայի կլիրենսը*՝ Cl_s , կարող է ներկայացվել որպես՝

$$\text{համակարգային պլազմայի կլիրենսը} = \frac{\text{ամբողջ ճարձնից դեղի էլիմինացիայի չափը}}{\text{դեղի կոնցենտրացիան պլազմայում}}$$

$$Cl_s = \frac{-dA(t)/dt}{C_p(t)}$$

(1) որտեղ՝

$A(t)$ –օրգանիզմում դեղի քանակն է,

$C_p(t)$ -արյան պլազմայում,

t ժամանակում դեղի կոնցենտրացիան

Մաթեմատիկորեն կլիրենսը հանդիսանում է թվացյալ բաշխման գործակցի և առաջին կարգի ռեակցիայի հաստատունի արտադրյալ՝

$$CL_{\text{total}} = k \times V_d$$

Կիսակյանքի տևողության հետ կլիրենսը հարաբերվում է հետևյալ հավասարման միջոցով՝

$$t_{1/2} = \frac{0.693 \times V_d}{CL}$$

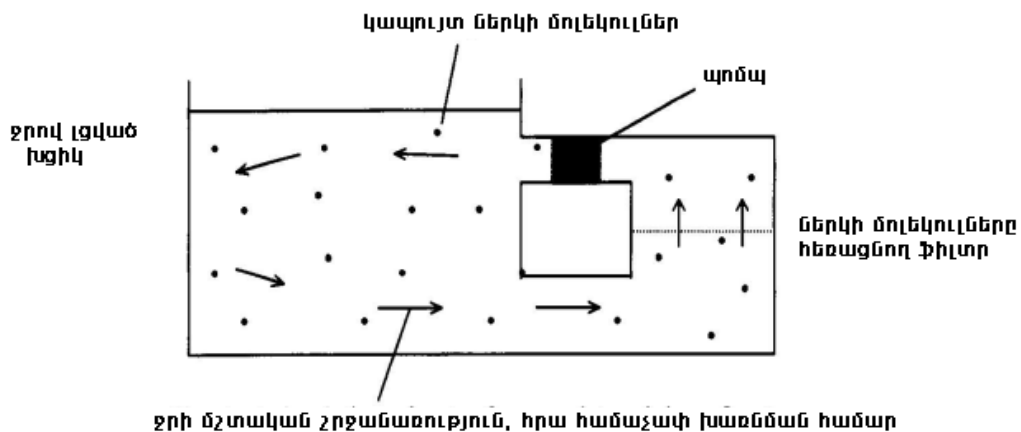
Օրինակ՝ եթե դեղի $Cl = 2 \text{ l/ժամ}$, սա նշանակում է, որ 1 ժամում դեղից մաքրվում է 2 l V_d :
 Եթե $C_p = 10 \text{ մգ/լ}$, ապա ժամում մաքրվում է 20 մգ դեղ:

Միավոր ժամանակում դեղանյութից մաքրվող ստանդարտ (ստուգիչ) հեղուկի թվացյալ ծավալ

Ֆիզիոլոգիական իմաստով, համակարգային կլիրենսը, դա ստանդարտ հեղուկի (պլազմայի կամ արյան) այն թվացյալ ծավալն է, որը մաքրվում է դեղից միավոր ժամանակում: Անհրաժեշտ է նշել, որ արտագատման համար շատ կարևոր է թե որտեղ է չափվում դեղի կոնցենտրացիան: Կլիրենսը, կախված դեղի կոնցենտրացիայի չափումից արյան մեջ, պլազմայում, կամ պլազմայի հեղուկում (պլազման առանց սպիտակուցների) համապատասխանաբար նշանակվում է՝ արյան կլիրենս (Cl_b), պլազմայի կլիրենս (Cl_p) և կլիրենս, հիմնված չկապավծ դեղի կոնցենտրացիայի վրա (Cl_u): Համապատասխան կլիրենսի արժեքները կարելի է հաշվարկել (1) բանաձևով, նրա մեջ տեղադրելով չափված Cl_b , Cl_p , Cl_u կոնցենտրացիաների արժեքները:

Կլիրենսի ֆարմակոկինետիկ նշանակությունը

Կլիրենսը ոչ թե ցույց է տալիս թե որքան դեղ է դուրս բերվում օրգանիզմից միավոր ժամանակում, այլ, թե ստուգիչ հեղուկի որ թվացյալ ծավալն է մաքրվում դեղից միավոր ժամանակում (l/ժ):



Նկար 1. Կլիրենսի սխեմատիկ նկարագիրը

Օրգանիզմից արտազատվող դեղի քանակը որոշակի ժամանակում կախված է կլիրենսի ինտենսիվությունից և տվյալ հեղուկում դեղի կոնցենտրացիայից: Ավելի լավ հասկանալու համար պատկերացնենք, որ ունենք խցիկ, որը լցված է ջրով /նկար 1./, որն անընդհատ գտնվում է շրջանառության մեջ և մերթ րնդ մերթ անցնում է ֆիլտրի միջով: Եթե ջրին ավելացվի կապույտ ներկի կաթիլ, ապա ինքնաբերաբար, հետզհետե ներկի մոլեկուլները կշրջանառվեն ջրի հոսքում շնորհիվ պոմպային շրջանառության: Քանի որ ջուրը անցնում է ֆիլտրով, որը կարող է հեռացնել ներկի մոլեկուլները, ապա որոշակի ժամանակ անց նկատվում է գույնի ինտենսիվության թուլացում և ապա լրիվ անհետացում: Այս համակարգում խցիկը և ջուրը կարելի է ներկայացնել, համապատասխանաբար, որպես ամբողջական օրգանիզմը, ստանդարտ հեղուկ (արյուն, պլազմա և այլն): Պոմպի դերը օրգանիզմում կատարում է սիրտը, և որպես ֆիլտրող համակարգ կարելի է ընդունել օրգանիզմից էլիմինացիայի մեխանիզմները՝ մետաբոլիզմը կամ երիկամային էքսկրեցիան:

Աղյուսակ 1. Կլիրենսի կապը այլ ֆարմակոկինետիկ ցուցանիշների հետ

Պարամետրեր	Արտազատման միջև եղած կապ
Միավոր ժամանակում արտազատվող դեղի քանակությունը	Համակարգային կլիրենս \times դեղի կոնցենտրացիան ստուգիչ հեղուկում, որոշակի t ժամանակում
Արտազատվող դեղի քանակը	Համակարգային կլիրենս \times $AUC_{t_1-t_2}$ որոշակի t_1 ժամանակից մինչև t_2 ընկած ժամանակը
Դեղի սահմանային կիսակյանքի ժամանակը $t_{1/2}$	Համեմատական է ստուգիչ հեղուկի թվացյալ ծավալի հարաբերությանը համակարգային կլիրենսին
հաստատուն վիճակում դեղի կոնցենտրացիան շարունական ներարկումից հետո	Ներարկման արագության հարաբերությունը համակարգային արտազատմանը

Ներկի դերը օգանիզմում կատարում է դեղը, իսկ շրջանառող ներկի մոլեկուլները, համապատասխանաբար, դեղի մոլեկուլն են օրգանիզմում: Ջրի գույնի ինտենսիվության փոփոխությունները որոշակի ժամանակում կարող են բնութագրել դեղի

կոնցենտրացիա/ժամանակ պրոֆիլը օրգանիզմի ստուգիչ հեղուկում ն/ե ներմուծումից հետո:

Ֆիլտրի էֆեկտիվությունը, որը ապահովում է ներկի հեռացումը, կախված է ֆիլտրվող ջրի քանակությունից և ֆիլտրելու ունակությունից: Ջրի այն ծավալը, որը մաքրվում է ներկի մոլեկուլներից միավոր ժամանակահատվածում համապատասխանում է օրգանիզմում դեղի կլիրենսին: Այսպես օրինակ, ներկի այն քանակը, որը հեռացվում է ջրից (դեղի այն քանակը որը հեռացվում է օրգանիզմից՝ դեղի էլիմինացիայի չափը) միավոր ժամանակում կարելի հաշվել, բազմապատկելով ներկից մաքրվող ջրի ծավալը (համակարգային կլիրենս) ջրում եղած ներկի կոնցենտրացիային (դեղի կոնցենտրացիան ստուգիչ հեղուկում):

Ներկի «անհետացման», (մաքրման) արագությունը ջրում (դեղի սահմանային կիսադուրսբերման ժամանակ) կախված է միավոր ժամանակում ներկից մաքրվող ջրի ծավալից (կլիրենս) և խցիկում եղած ներկի մոլեկուլներ պարունակող ամբողջ ջրի ծավալից (ստուգիչ հեղուկում թվացյալ բաշխման ծավալից):

Աղյուսակ 1-ում բերված են այն կարևոր ֆարմակոկինետիկ ցուցանիշները, որոնց վրա անմիջականորեն ազդում է կլիրենսը:

Կլիրենսի չափման միավորը դա նույն հոսքային արագությունն է (ծավալ/ժամանակ): Օրինակ մլ/րոպե կամ մլ/րոպե/կգ, երբ վերահաշվարվում է կգ-ով արտահայտված մարմնի քաշի համեմատ: