

FARMAKOKINETICKÉ MODELOVANIE A VÝVOJ LIEČIV

4. ročník FaF UK, letný semester, prednášky 2 hod./týž., seminár 1 hod./týž.

Garant predmetu: prof. Ing. Vladimír Frecer, DrSc.

Sylabus:

- 1. Fenomenologický pohľad na pohyb a osud liečiva v organizme.** Základné pojmy a veličiny popisujúce transport látok v organizme. Súvis medzi dávkou liečiva, koncentráciou v mieste účinku a biologickou odpoveďou. Aktívny a pasívny transport a fyzikálnochemické vlastnosti molekúl. Absorpcia, distribúcia, metabolizmus a exkrécia liečiv v organizme.
- 2. Farmakokinetické modely distribúcie liečiva I.** Kinetika chemických reakcií; lineárne a nelineárne farmakokinetické modely; nelineárna Michaelis-Mentenovej kinetika; kompartmentové modely distribúcie liečiva: jednokompartimentový model s intravenóznym a perorálnym podaním.
- 3. Farmakokinetické modely distribúcie liečiva II.** Lineárny dvojkompartimentový model s intravenóznym a perorálnym podaním. Nelineárny dvojkompartimentový model s intravenóznym a perorálnym podaním. Analytické a numerické metódy riešenia.
- 4. Kinetické modely účinku liečiva.** Analýza experimentálnych dát dávka - biologická odpoveď pomocou modelov mechanizmu účinku; Guldberg - Waageov zákon účinku hmotnosti; Langmuirova adsorpčná izoterma; modely enzýmovej kinetiky; kompetitívny antagonizmus a dualizmus, nekompetitívny antagonizmus; parametre určujúce aktivitu liečiva.
- 5. Kinetika pôsobenia liečiva na farmakologický cieľ.** Farmakokineticko-farmakodynamické *in silico* modelovanie; spojenie E_{max} farmakodynamických a kompartmentových farmakokinetických modelov účinku liečiva.
- 6. Farmakokinetika založená na fyziológii ľudského tela.** Fyziologické modely: voľba kompartmentov a prepojení; zostavenie transportných rovníc; Laplaceova transformácia, aproximatívne a numerické metódy riešenia (*Berkeley Madonna, NONMEM*).
- 7. Fyzikálnochemické základy farmakokinetiky.** Základné a vedľajšie fyzikálnochemické vlastnosti látok podobných liečivám, rozpustnosť vo vode a v lipidoch, acidobázické vlastnosti, väzba na proteíny; metódy odhadu biodostupnosti látok; súvislosť medzi kinetickými parametrami a štruktúrou chemickej látky.
- 8. Molekulová štruktúra a farmakokinetické parametre.** Odhad parametrov kinetických modelov pomocou fyzikálnochemických vlastností látok; stratégie

optimalizácie fyzikálnochemických vlastností pomocou obmeny chemickej štruktúry látky; metódy výpočtu fyzikálnochemických vlastností a molekulových deskriptorov.

9. Metódy predpovedania a optimalizácie transportných vlastností látok.

Kvantitatívne vzťahy štruktúra - vlastnosti (QSPR), QSPR modely pre odhad transportných parametrov, korelačné modely, výber molekulových deskriptorov; genetické algoritmy, strojové učenie a neurónové siete; optimalizácia stability liečiv v krvnej plazme prostredníctvom obmeny chemickej štruktúry.

10. Optimalizácia a interpretácia biologických testov.

Hodnotenie *in vitro* skríningu, interpretácia s prihliadnutím na ADME vlastnosti látok; optimalizácia testov pre látky málo rozpustné vo vode; možnosti nahradenia farmakokinetického testovania na zvieratách použitím umelých tkanív.