

|                                                                                   |                                   |            |   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------|---|
|  | МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ- ПЛЕВЕН    | Версия     | 2 |
|                                                                                   |                                   | Изменение  | 0 |
| НК раздел 8                                                                       | УЧЕБНА ПРОГРАМА<br>ПРИЛОЖЕНИЕ 8.4 | Стр.1 от 8 |   |

# МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН

## ФАКУЛТЕТ „ФАРМАЦИЯ”

**ОДОБРЯВАМ:**

Декан на факултет „ФАРМАЦИЯ”  
(Проф. Т. Веков, д.м.н.)

**ВЛИЗА В СИЛА**

**ОТ УЧЕБНАТА 2022/23 Г.**

# УЧЕБНА ПРОГРАМА

**ПО „КЛИНИЧНА ФАРМАКОКИНЕТИКА”**

**ЗА ОБРАЗОВАТЕЛНО-КВАЛИФИКАЦИОННА СТЕПЕН**  
**„МАГИСТЪР”**

**ЗА СПЕЦИАЛНОСТ „ФАРМАЦИЯ”**

**РЕДОВНО ОБУЧЕНИЕ**

**ПЛЕВЕН**  
**2022 г.**

|                                                                                   |                                                 |                  |   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------|---|
|  | <b>МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ- ПЛЕВЕН</b>           | <b>Версия</b>    | 2 |
|                                                                                   |                                                 | <b>Изменение</b> | 0 |
| <b>НК раздел 8</b>                                                                | <b>УЧЕБНА ПРОГРАМА</b><br><b>ПРИЛОЖЕНИЕ 8.4</b> | Стр.2 от 8       |   |

По единни държавни изисквания - не

задължителна По учебен план на МУ -

Плевен - задължителна Учебен семестър: IX

Хорариум: общо 75 часа: 30 ч. лекции и 45 ч. практически упражнения

**Кредити: 5**

Преподаватели:

Доц. Стефка Николова

Титева, дф 0896 586910

## АНОТАЦИЯ

Дисциплината фармакокинетика е включена в учебния план като задължителна дисциплина предназначена за допълнително обучение на студенти фармацевти V курс с насоченост към Клиничната фармация и има за цел да осъществи връзката между получените познания по дисциплините „Технология на лекарствените форми“ и „Биофармация и фармакокинетика“, разглеждайки задълбочено процесите на резорбция, разпределение, метаболизъм и екскреция на лекарството в организма и количествена оценка на основните фармакокинетични процеси и връзка с физикохимичните свойства на лекарствата и и пътищата на въвеждане. При всяка лекарствена форма са разгледани специфичните биофармацевтични фактори и тяхното значение за терапевтичния отговор и оценка на ефекта и продължителността на действие за всяко лекарство, определяне на дозата и интервалите на дозиране.

Практическите упражнения са свързани с "In vivo" изследване на процесите на освобождаване на лекарствени вещества от различни видове лекарствени форми, определяне на фактора на подобие, запознаване с основните принципи на биофармацевтичния контрол, фармакокинетичното моделиране и оптимизиране режима на дозиране при многократно прилагане на лекарства.

## ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ОБУЧЕНИЕТО

Придобиване на теоретичните и практически знания за процесите и факторите повлияващи фармакокинетичното поведение на лекарственото вещество в организма с цел разширяват познанията по отношение на:

1. Механизмите за преминаване на лекарството през биологични бариери.
2. Методите за изследване на кинетиката на на лекарства в организма.
3. Определяне на основните фармакокинетични параметри в зависимост от пътя на въвеждане на лекарството , видът на ЛФ и начинът на дозране.
- 4. Влиянието на физиологичните, патологичните, екологичните и др.. фактори повлияващи резорбцията на ЛВ в организма.

|                                                                                   |                                                 |                  |   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------|---|
|  | <b>МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ- ПЛЕВЕН</b>           | <b>Версия</b>    | 2 |
|                                                                                   |                                                 | <b>Изменение</b> | 0 |
| <b>НК раздел 8</b>                                                                | <b>УЧЕБНА ПРОГРАМА</b><br><b>ПРИЛОЖЕНИЕ 8.4</b> | Стр.3 от 8       |   |

- 5. Влиянието на дизайна на лекарствената форма и терапевтичния ефект.
- 6. Бионаличност и биоеквивалентност на лекарствените форми
- 7. Определяне на режими на дозиране на лекарствата.

#### **ФОРМИ НА ОБУЧЕНИЕ:**

- Лекции;
- Практически упражнения;
- Самостоятелна работа (вкл. изготвяне на презентация по тема от упражненията)

#### **МЕТОДИ НА ОБУЧЕНИЕ:**

Лекционно изложение с мултимедийно представяне; практически упражнения за изследване на процесите на освобождаване на лекарствени вещества от различни видове лекарствени форми, определяне на фактора на подобие, запознаване с основните принципи на биофармацевтичния контрол, фармакокинетичното моделиране и оптимизиране режима на дозиране при многократно прилагане на лекарства., тестово препитване, самостоятелна подготовка.

#### **КОНТРОЛ И ОЦЕНКА НА ЗНАНИЯТА**

- Текущ контрол: Текущо оценяване на практическите занятия, колоквиуми,
- Заключителен контрол: теоретичен писмен изпит и устно събеседване,
- Формиране на оценката: Формира се оценка от колоквиумите, резултатът от теоретичния изпит и текущият контрол.

#### **СЪДЪРЖАНИЕ НА УЧЕБНАТА ПРОГРАМА:**

##### **ПРОГРАМА ЗА ЛЕКЦИИ**

| <b>№</b> | <b>Тема</b>                                                                                                                                                                                               | <b>Бр. часа</b> |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 1        | Биофармация и релевантната ѝ фармакокинетика. Системата на абсорбция от виво процеси (LADMER), в които участва ЛВ след прилагане в организма.                                                             | 2               |
| 2        | Математически аспекти на фармакокинетичните процеси: кинетика от първи и нулев порядък.Компартиментен и некомпартиментен анализ. Линейна и нелинейна фармакокинетика. Основни фармакокинетични параметри. | 1               |
| 3        | Еднокомпартиментен модел след <b>IV</b> въвеждане на лекарството. Определяне на фармакокинетични параметри по данни от плазмени                                                                           | 2               |

|                                                                                   |                                                 |                  |   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------|---|
|  | <b>МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ- ПЛЕВЕН</b>           | <b>Версия</b>    | 2 |
|                                                                                   |                                                 | <b>Изменение</b> | 0 |
| <b>НК раздел 8</b>                                                                | <b>УЧЕБНА ПРОГРАМА</b><br><b>ПРИЛОЖЕНИЕ 8.4</b> | Стр.4 от 8       |   |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |   |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|     | концентрации и екскретирани количества лекарство.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |   |
| 4.  | Еднокомпарментен модел след <b>6V</b> въвеждане на лекарството. Определяне на фармакокинетични параметри по данни от плазмени концентрации. Метод на остатъците.                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1 |
|     | Двукмпартиментен модел след <b>IV</b> въвеждане на лекарството. Определяне на фармакокинетичните параметри по данни от плазмени концентрации. Метод на остатъците                                                                                                                                                                                                                                                                                | 2 |
| 5.  | Фармакокинетика при венозна инфузия. Стационарно състояние. Кинетика след <b>IV</b> струйно въвеждане на лекарството, последвано от <b>IV</b> инфузия. Кинетика при краткотрайна инфузия.                                                                                                                                                                                                                                                        | 2 |
| 6.  | Фармакокинетични принципи при многократно прилагане на лекарства. Кумулация. Индекс на кумулиране.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 2 |
| 7.  | Избор на режим на дозиране въз основа на фармакокинетичното поведение. Видове режими на дозиране.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 2 |
| 8.  | Модел на Скечард - определяне на количествените параметри на протеинно свързване                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1 |
|     | Пътища на въвеждане на лекарствата и видове трансмембранен транспорт.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 2 |
| 9.  | Абсорбция на ЛВ в организма. Перорална абсорбция - анатомо-физиологични и биохимични особености на ГИТ, физиологични фактори на влияние, механизми на транспорт. Влияние на фармацевтичните фактори свързани с лекарствените вещества и лекарствената форма. Корелация между разтваряне и абсорбция. ЛФ с изменено освобождаване. Механизми и кинетика.                                                                                          | 3 |
|     | Бионаличност. Методи за определяне. Фактори влияещи върху бионаличността. Биофармацевтична класификационна система(BC8). Ин витро/ин виво корелация.                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 2 |
| 16. | Разпределение на лекарствата. Дифузионно и перфузионно лимитирано разпределение. Обем на разпределение и фактори, определящи привидния обем на разпределение Протеинно свързване на лекарствата                                                                                                                                                                                                                                                  | 2 |
| 17. | Фармакокинетични аспекти на процесите на лекарствения метаболизъм .Кинетика на процесите на метаболизиране. Фактори, влияещи върху кинетиката на чернодробния метаболизъм.                                                                                                                                                                                                                                                                       | 2 |
| 18. | Бъбречна екскреция на лекарствата. Механизми и кинетика на бъбречната екскреция. Бъбречен клирънс: неговото определяне. Фактори, влияещи върху бъбречната екскреция и нейната модулация Промени в гломерулната филтрация . Пасивна тубулна реабсорбция: модулация на диурезата и pH на урината. Активна тубулна екскреция: нейната модулация чрез конкурентно инхибиране. Небъбречна екскреция на лекарства : пикочен мехур, слюнка, пот и кърма | 2 |
| 19. | Мониторинг и индивидуализиране на режимите на дозиране : концепция. Цел за наблюдение . Случаи, в които се налага                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 2 |

|                                                                                   |                                                 |                  |   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------|---|
|  | <b>МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ- ПЛЕВЕН</b>           | <b>Версия</b>    | 2 |
|                                                                                   |                                                 | <b>Изменение</b> | 0 |
| <b>НК раздел 8</b>                                                                | <b>УЧЕБНА ПРОГРАМА</b><br><b>ПРИЛОЖЕНИЕ 8.4</b> | Стр.5 от 8       |   |

|  |                                                                         |           |
|--|-------------------------------------------------------------------------|-----------|
|  | мониторинг . Методология за мониторинг . Клинични ползи от мониторинга. |           |
|  | <b>Общо</b>                                                             | <b>30</b> |

### ПРОГРАМА ЗА УПРАЖНЕНИЯ

| №    | Тема                                                                                                                                                                                      | Бр. часа  |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1    | Семинар - ин витро постановки за биофармацевтично изследване на процесите на освобождаване на лекарствени вещества от лекарствени форми и обработка на получените резултати               | 5         |
|      | Математически аспекти на фармакокинетичните процеси: кинетика от първи и нулев порядък. Основни фармакокинетични параметри                                                                |           |
| 2    | Еднокомпартиментен модел след <b>IV</b> въвеждане на лекарството. Определяне на фармакокинетични параметри по данни от плазмени концентрации и екскретирани количества лекарство.         | 5         |
| 3    | Еднокомпартиментен фармакокинетичен модел след екстраваскуларно прилагане на лекарство по данни за плазмени концентрации. Определяне на фармакокинетични параметри                        | 5         |
| 4    | Двухкомпартиментен модел след <b>IV</b> въвеждане на лекарството. Определяне на фармакокинетичните параметри по данни от плазмени концентрации по Метод на остатъците.                    | 5         |
| 5    | Фармакокинетика при венозна инфузия. Стационарно състояние. Кинетика след <b>IV</b> струйно въвеждане на лекарството, последвано от <b>IV</b> инфузия. Кинетика при краткотрайна инфузия. |           |
| 5    | Избор на режим на дозиране въз основа на фармакокинетичното поведение. Видове режими на дозиране.                                                                                         | 5         |
| 6    | Модел на Скечард - определяне на количествените параметри на протеинно свързване                                                                                                          | 5         |
| 7.   | Индивидуализиране на режима на дозиране. Дозиране при бъбречна и чернодробна недостатъчност                                                                                               | 5         |
| 8.   | Бъбречна екскреция на лекарствата. Механизми и кинетика на • бъбречната екскреция. Бъбречен клирънс: неговото определяне                                                                  | 5         |
| -9.. | Мониторинг и индивидуализиране на режимите на дозиране : концепция. Цел за наблюдение . Случаи, в които се налага мониторинг . Методология за мониторинг                                  | 5         |
|      | <b>Общо</b>                                                                                                                                                                               | <b>45</b> |

|                                                                                   |                                   |            |   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------|---|
|  | МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ- ПЛЕВЕН    | Версия     | 2 |
|                                                                                   |                                   | Изменение  | 0 |
| НК раздел 8                                                                       | УЧЕБНА ПРОГРАМА<br>ПРИЛОЖЕНИЕ 8.4 | Стр.6 от 8 |   |

## К О Н С П Е К Т

1. Фармакокинетично моделиране. Компартментен и некомпартментен анализ.  
Линейна и  
нелинейна фармакокинетика.
2. Еднокомпартментен модел след **IV** Въвеждане на лекарството. Определяне на фармакокинетични параметри по данни от плазмени концентрации и екскретирани количества лекарство.
3. Двукompартментен модел след **IV** на лекарството. Определяне на фармакокинетични параметри по данни от плазмени концентрации. Метод на остатъците.
4. Еднокомпартментен модел след **CV** въвеждане на лекарството. Определяне на фармакокинетични параметри по данни от плазмени концентрации. Метод на остатъците.
5. Фармакокинетика при венозна инфузия. Стационарно състояние. Кинетика след струйно **IV** въвеждане на Л, последвана от **IV** инфузия. Кинетика при краткотрайна инфузия.
6. Фармакокинетични принципи при многократно прилагане на Л. Кумулация. Индекс на кумулиране. Избор на режим на дозиране въз основа на фармакокинетичното поведение. Видове режими на дозиране.
7. Протеинно свързване на ЛВ. Същност, функция и биологични последици. Количествено охарактеризиране. Фактори, влияещи върху протеинното свързване. Лекарствени взаимодействия на ниво протеинно свързване.
8. Кинетика на елиминиране на ЛВ. Основни фармакокинетични параметри, характеризиращи елиминирането. Чернодробно елиминиране. Фактори, влияещи върху кинетиката на чернодробното елиминиране.
9. Бъбречна екскреция - Фактори, влияещи върху кинетиката на бъбречна екскреция. Конкурентни взаимодействия на ниво бъбречна екскреция. Елиминиране чрез жлъчката.

|                                                                                   |                                                 |                  |   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------|---|
|  | <b>МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ- ПЛЕВЕН</b>           | <b>Версия</b>    | 2 |
|                                                                                   |                                                 | <b>Изменение</b> | 0 |
| <b>НК раздел 8</b>                                                                | <b>УЧЕБНА ПРОГРАМА</b><br><b>ПРИЛОЖЕНИЕ 8.4</b> | Стр.7 от 8       |   |

10. Пътища на въвеждане на лекарствата и видове трансмембранен транспорт.

11. Абсорбция на ЛВ в организма. Перорална абсорбция - анатомо-физиологични и биохимични особености на ГИТ, физиологични фактори на влияние, механизми на транспорт.

Влияние на фармацевтичните фактори свързани с лекарствените вещества и лекарствената форма. Корелация между разтваряне и абсорбция. ЛФ с изменено освобождаване. Механизми и кинетика.

12. Бионаличност. Методи за определяне. Фактори влияещи върху бионаличността. Биофармацевтична класификационна система(BC8). Ин витро/ин виво корелация.

13.Разпределение на лекарствата. Дифузионно и перфузионно лимитирано разпределение. Обем на разпределение и фактори, определящи привидния обем на разпределение Протеинно свързване на лекарствата.

14. Фармакокинетични аспекти на процесите на лекарствения метаболизъм .Кинетика на процесите на метаболизиране. Фактори, влияещи върху кинетиката на чернодробния метаболизъм..

15.Бъбречна екскреция на лекарствата. Механизми и кинетика на бъбречната екскреция. Бъбречен клирънс: неговото определяне. Фактори, влияещи върху бъбречната екскреция и нейната модулация Промени в гломерулната филтрация . Пасивна тубулна реабсорбция: модулация на диурезата и рН на урината. Активна тубулна екскреция: нейната модулация чрез конкурентно инхибиране. Небъбречна екскреция на лекарства : пикочен мехур, слюнка, пот и кърма.

16 Мониторинг и индивидуализиране на режимите на дозиране : концепция. Цел за наблюдение . Случаи, в които се налага мониторинг . Методология за мониторинг . Клинични ползи от мониторинга.

#### Литература:

- 1.- Ritschel, W, Kearns G. "Handbook of basic pharmacokinetics including clinical applications". Ritschel, W, Kearns G. Ed. American Pharm.I Assoc. Washsintong. 2004.
- 2.- Rosenbaum, S. "Basic pharmacokinetics & pharmacodynamics an integrated textbook & comp. simulation". Ed. John Wiley & Sons. 2011.
- 3.- L. Shargel y A. Yu. "Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics". Prentice-Hall International Inc., 2004
- 4.- Rowland M, Tozer T.N "Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics concepts and applications". Ed. Lippincott & Wilkins,2011

|                                                                                   |                                                 |                  |   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------|---|
|  | <b>МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ- ПЛЕВЕН</b>           | <b>Версия</b>    | 2 |
|                                                                                   |                                                 | <b>Изменение</b> | 0 |
| <b>НК раздел 8</b>                                                                | <b>УЧЕБНА ПРОГРАМА</b><br><b>ПРИЛОЖЕНИЕ 8.4</b> | Стр.8 от 8       |   |

5.- Van de Waterbeemd H, Lennernas H, Arturson P. "Drug Bioavailability estimation of solubility, permeability, absorption and bioavailability". Wiley-Vch 2005