

FARMAKOKINETİK

Farmakokinetik ilaçların :

Absorpsiyon (emilim),

Dağılım,

Metabolizma (Biyotransformasyon) ve

Eliminasyonunu

(ADME) kantitatif olarak ve özellikle zaman boyutları içinde inceler.

ABSORPSİYON = EMİLİM

D

M

E

Absorpsiyon Ve Membranlardan Geçiş

İlaçların uygulandıkları yerlerden kan veya lenf dolaşımına geçmeleridir.

Absorpsiyon hızı, yani birim zamanda emilen ilaç miktarı çeşitli biyolojik faktörlere bağlıdır :

1. İlaç ile ilgili faktörler
2. Veriř yeri ile ilgili biyolojik faktörler

İlaç molekülünün fizikokimyasal özellikleri-1

Molekül büyüklüğü : Büyük moleküllü ilaçların absorpsiyon hızı genellikle küçük moleküllü olanlardan daha yavaştır. Ancak bazen ufak moleküllü ilaçlar, yapımları sırasında etki sürelerini uzatmak için inert maddelerle birleştirilerek (dekanoat, enantat, sipionat, sikloheksilpropionat, izoheksanoat esterleri yapmak gibi) absorpsiyonları yavaşlatılır.

İlaç molekülünün fizikokimyasal özellikleri-2

Lipofiliklik : İlacın hücre membranının lipid ortamında çözünme eğiliminin ölçüsü :

(Lipid / Su) partisyon katsayısıdır.

Bu katsayı ne kadar büyükse hücre membranından absorpsiyon hızı o kadar fazladır. Ortamın pH'ına bağlı değişebilir. İlaçların sulu ortamdaki **non- iyonize** (iyonize- olmamış) fraksiyonları **lipofiliktir**. Asidik ilaçlar asidik ortamda, bazik ilaçlar bazik ortamda non- iyonize haldedirler, yani absorpsiyonları daha fazladır.

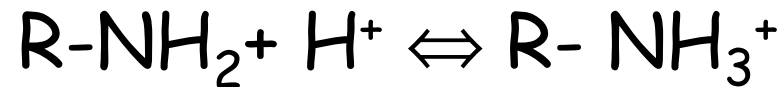
İlaç molekülünün fizikokimyasal özellikleri-3

İlacın farmasötik şeklinin fiziksel özellikleri : Solüsyon halindeki ilacın absorpsiyonu, süspansiyon veya emülsiyonlardan daha hızlıdır. Tablet, draje gibi katı farmasötik şekildeki ilaçların absorpsiyonundan önce bunların ilk olarak parçalanması **(disintegresyan)** ve daha sonra da bu parçaların mide-barsak sıvılarında çözünmesi **(dissolüsyon)** gereklidir. Son zamanlarda, hız- kontrollü farmasötik şekiller içindeki sabit hızla salınan ilaçlar piyasalanmıştır

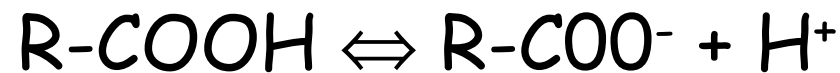
İlaç molekülünün fizikokimyasal özellikleri-4

İyonizasyon-1 : İlaçların çoğu kimyaca zayıf asid (genellikle karboksil grubuna bağlı) veya baz niteliğinde (genellikle amino, -NH₂ grubuna bağlı) maddelerdir. Amin türevi bazik bir ilaçla, karboksil türevi asidik bir ilacın iyonizasyon formülü şöyledir :

Bazın iyonizasyonu :



Asidin iyonizasyonu :



İlaç molekülünün fizikokimyasal özellikleri-5

İyonizasyon-2 :

Kural olarak : Çevreye hidrojen iyonu veren maddeler asidik, çevreden hidrojen iyonu alan maddeler baziktir. Zayıf asid ve bazların sulu ortamda iyonize olma oranları, ortamın pH'sı ve ilacın pK_a (=iyonizasyon sabiti = $-\log K_a$) değeri ile ilgilidir . Bu oran **Henderson- Hasselbach denklemini** ile saptanır :

İlaç molekülünün fizikokimyasal özellikleri-6

İyonizasyon-3 :

Henderson- Hasselbach denklemi :

Asidler için :

$$pK_a - pH = \text{Log} [\text{noniyonize ilaç kons.}] / [\text{iyonize ilaç kons.}]$$

Bazlar için :

$$pH - pK_a = \text{Log} [(\text{noniyonize ilaç kons.}) / [\text{iyonize ilaç kons.}]]$$

İlacın pK_a değeri, vücut sıvılarının pH'ına yakınsa, pH'daki ufak bir değişme ilacın iyonizasyon derecesinde büyük değişiklik yapar.

İlaç molekülünün fizikokimyasal özellikleri-7

İyonizasyon-4 :

Kural olarak : Ortamın asiditesi artarsa (= pH'sı düşerse) asetilsalisilik asid gibi zayıf asidlerin non- iyonize kısımlarının oranı artar, bu nedenle absorpsiyonları kolaylaşır. pH'nın yükselmesi ise ters yönde etki yapar. Bazik maddeler ise bazik ortamda non- iyonize durumdadırlar.

İlaç molekülünün fizikokimyasal özellikleri-8

İyon Tuzağı :

Pasif difüzyona uygun bir membranla ayrılmış iki kompartımanda eğer pH farkı varsa, bu farka bağlı olarak ilaçlar daha fazla iyonize olmalarına uygun olan kompartımanda toplanma eğilimindedirler. Non- iyonize kısımlar membrandan geçebildiği için her iki kompartımanda denge haline ulaşır (örn. morfin'in mide sıvısında toplanması).

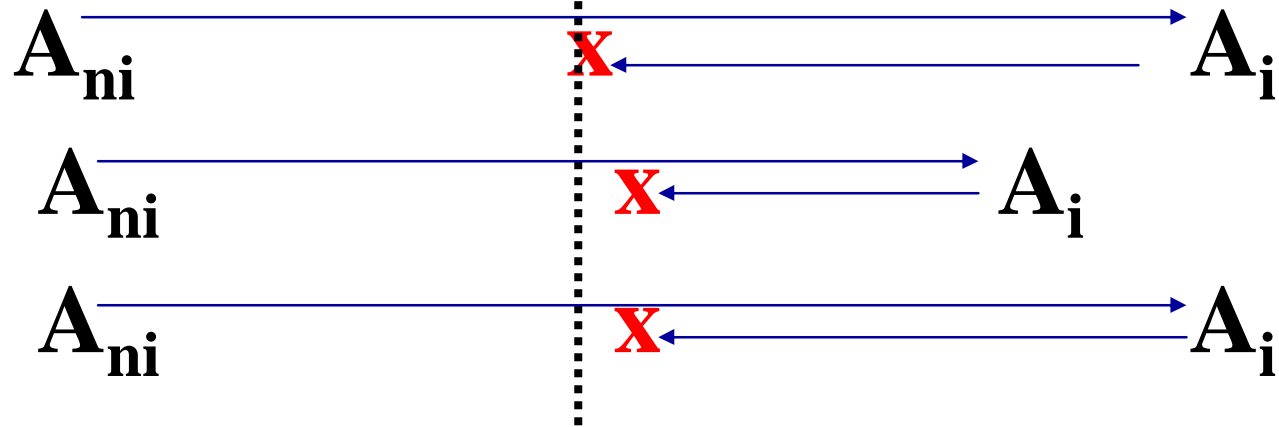
İyon Tuzacı

A Kompartımanı

B Kompartımanı

pH: Asid

pH: Baz



İlaç molekülünün fizikokimyasal özellikleri-9

İlaç konsantrasyonu : İlacın uygulandığı yerdeki konsantrasyonu yüksek olursa absorpsiyonu genellikle hızlı olur.

İlacın farmakolojik özelliği : Belirli sayıdaki ilaçların farmakolojik özellikleri emilim hızını etkiler. Örn. vasokonstriktör ilaçlar uygulandıkları yerden geçen kan akımını azaltarak kendi absorpsiyonlarını azaltırlar.

Veriliř Yeri ile ilgili Biyolojik Faktörler

Doku perfüzyonu : Őok, hipotansiyon, konjestif kalp yetmezliği, miksödem ve arter tıkanıklığı gibi durumlarda doku kan akımının azalması ilaçların absorpsiyon hızlarını azaltır. Bazen bu duruma ilaçların kendileri neden olur.

Absorbe eden yüzeyin genişliği ve geçirgenliği : İlaç ne kadar geniş yüzeye uygulanmış ve bu yüzey ne kadar geçirgen ise absorpsiyon hızı o kadar fazla olur. Cilt, mukozalara göre daha az geçirendir.

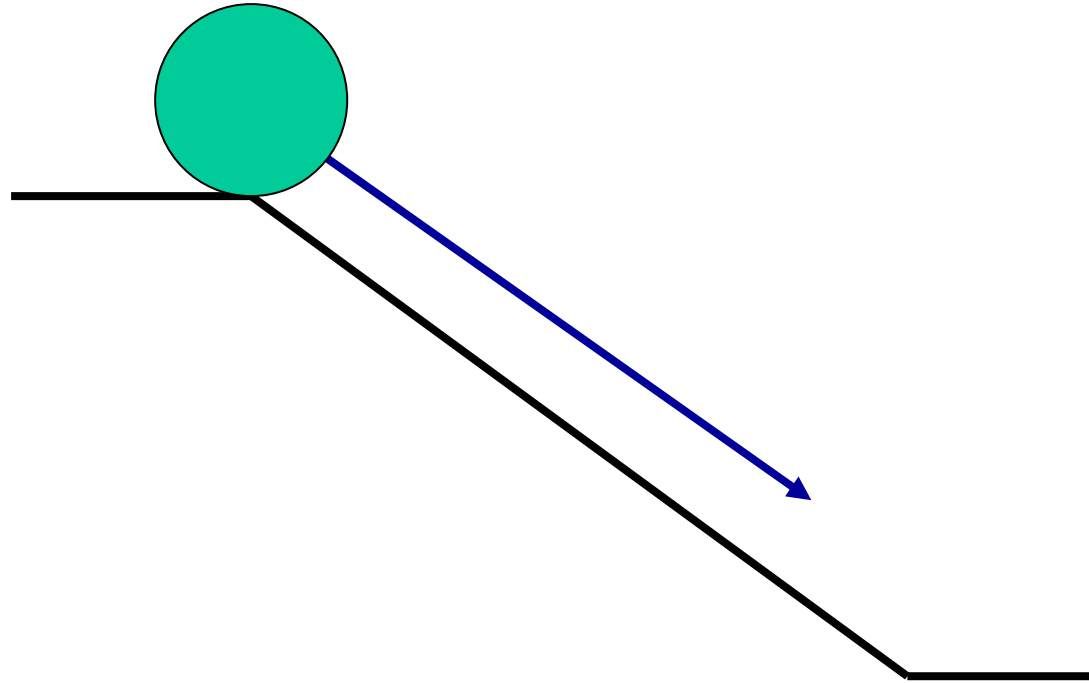
Membranlardan Geçiş

1. Pasif (Basit) Difüzyon
2. Aktif Transport
3. Kolaylaştırılmış Difüzyon
4. Pinositoz (endositoz / ekzositoz)
5. Reseptör Aracılı Endositoz

Pasif (Basit) Diffüzyon-1 :

Geçişin yön ve hızını saptayan faktör, hücre tabakasının ayırdığı iki ortam arasındaki ilaç konsantrasyonu farkıdır. Yani geçiş yüksek konsantrasyondan düşük konsantrasyona doğru **(konsantrasyon gradiendine göre)** Fick Diffüzyon kanununa uygun şekilde, **bir (1) kinetiğiyle** olur. **Enerji ve taşıyıcı gerekmez.**

Pasif (Basit) Diffüzyon



Pasif (Basit) Diffüzyon-2

Fick Kanunu :

$$\text{Difüzyon hızı} = \text{Difüzyon katsayısı} \times (C_{\text{dış}} - C_{\text{iç}})$$

Vücutta absorpsiyon olaylarında genellikle bu denge oluşmaz.

$(C_{\text{dış}} - C_{\text{iç}})$ = konsantrasyon gradienti

$C_{\text{dış}}$ = İlacın uygulandığı yerdeki konsantrasyonu

$C_{\text{iç}}$ = İlacın plazmadaki konsantrasyonu

$C_{\text{dış}} \gg C_{\text{iç}}$ olduğundan $C_{\text{iç}}$ ihmal edilir.

$$\text{Difüzyon hızı} = \text{Difüzyon katsayısı} \times C_{\text{dış}}$$

Pasif (Basit) Diffüzyon-3

Birinci Derece Kinetiği :

Absorpsiyon hızı : $k_a \times C$

$C = C^1$ (matematiksel üs kavramına göre)

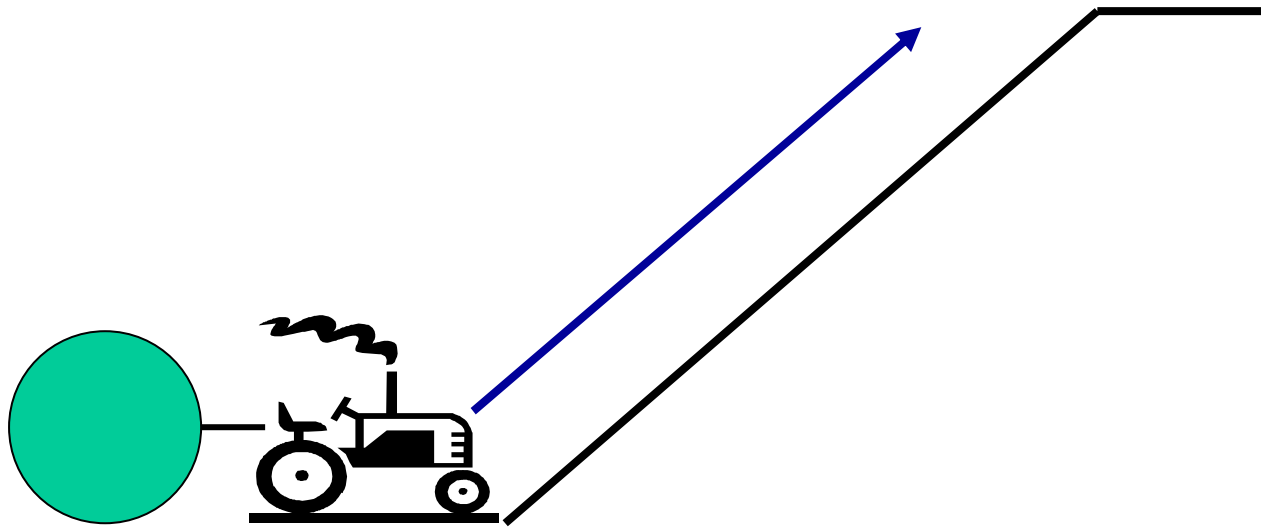
Olayın hızı C^1 ile orantılı olduğundan birinci derece kinetiğine uyar

Aktif Transport-1

İlaç, düşük konsantrasyonda bulunduğu ortamdan yüksek konsantrasyonda olduğu ortama doğru yani **konsantrasyon gradiendine karşı** veya iyonize atom kendisini çeken elektriksel alandan iten alana doğru **(elektrokimyasal gradiende karşı)** taşınır.

Taşıyıcı gereklidir (benzer yapıdaki maddeler taşınma için yarışır), sayısı ve bağlama kapasitesi sınırlı olduğundan doyurulabilir bir süreçtir, doygunluktan sonra konsantrasyon ne kadar artarsa artsın geçiş hızı artmaz, **sıfır (0) derece kinetiğe** uyar.

Aktif Transport



Aktif Transport-2

Sıfır Derece Kinetiği :

Absorpsiyon hızı : $k_a \times C$

$C^0 = 1$ (hız konsantrasyondan bağımsız)

Absorpsiyon hızı = k

Sıfır derece kinetiği iki durumda oluşur :

1. Aktif transport/kolaylaştırılmış difüzyonda doygunluk olmuşsa,
2. İlaç, sabit hızda salıveren farmasötik şekiller halinde uygulanmış ise.

Aktif Transport-3

Enerji gereklidir (ATP kullanılır): İskemi gibi enerji metabolizmasını bozan olaylar veya dinitrofenol veya florür gibi ATP oluşumunu bozan bazı maddeler bu olayı durdurabilir.

Aktif transportta, ilaç konsantrasyonu taşıyıcının doyumluk konsantrasyonunun üzerinde ise geçiş sıfır derece kinetiğe uyar. Konsantrasyon azalıp doyumluk hali ortadan kalkarsa Michaelis-Menten Kinetiğine uyar :

Aktif Transport-4

Michaelis- Menten Kinetiği :

$$\text{Absorpsiyon Hızı} = V = \frac{[V_{\max.} \times C]}{[K_m + C]}$$

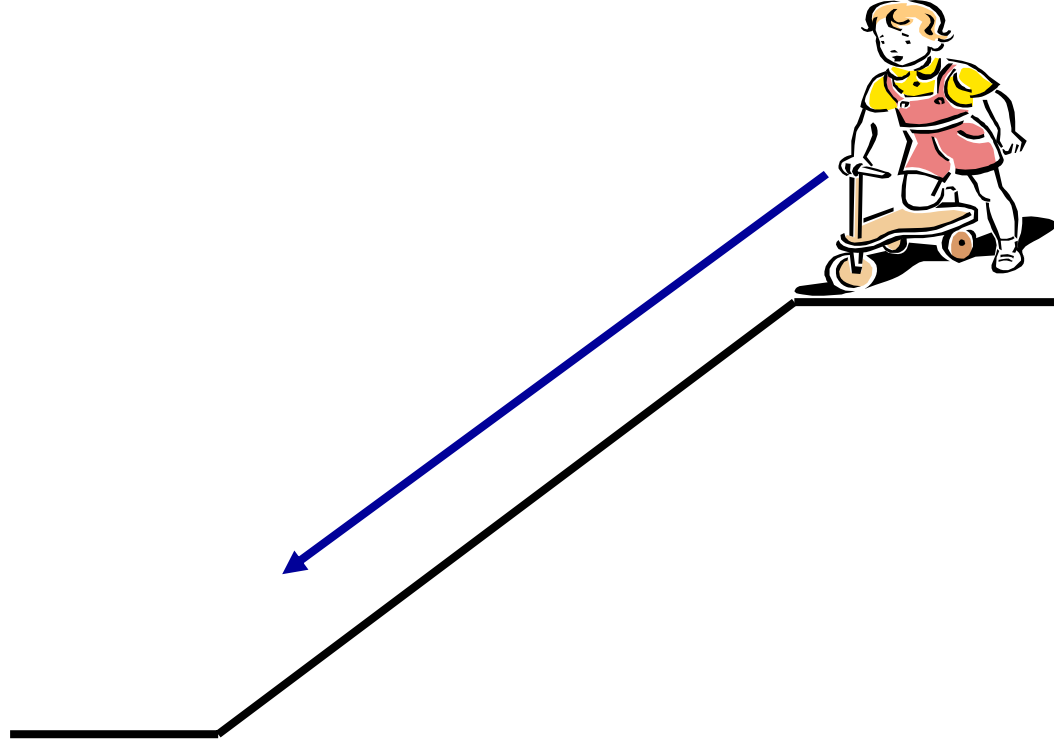
$C < K_m$ ise $V = [V_{\max.} / K_m] \times C$ (1. Derece kinetiği)

$K_m < C$ ise $V = V_{\max.}$ (Sıfır derece kinetiği)

Kolaylaştırılmış Diffüzyon

Geçiş pasif diffüzyonda olduğu gibi yüksek konsantrasyondan düşük konsantrasyona (**konsantrasyon gradientine göre**) doğru olur. Ancak geçiş aktif transportta olduğu gibi **taşıyıcı aracılığı** ile olur, yani doyurulabilir bir süreçtir, ancak **enerji gerektirmez**.

Kolaylaştırılmış Diffüzyon



Taşıyıcı aracılı transportta bir maddenin taşınması tek başına oluyorsa bu olaya **üniport** , diğer bir maddenin aynı yöndeki transportu ile kenetlenmiş ise **ko- transport= simport** (örn: barsak epitelinde şekerler veya amino asitler ile Na^+ transportu) ve diğer bir maddenin aksi yöndeki transportuna kenetlenmiş ise buna da **kontra- transport = antiport** (örn: eritrositler , kalp ve düz kas hücrelerinde Ca^{++} / Na^+ giriş-çıkışı) adı verilir.

Pinositoz (endositoz/ekzositoz)

Yüksek molekül ağırlıklı maddeler, kolloidal tanecikler ve ilaç taşıyan lipozomlar; hücre içine alınırken önce hücre membranının dış yüzünde oluşan çukura girip, çevresindeki membran tarafından sarılırlar, ve daha sonra oluşan kesecik (pinositotik vezikül) membrandan koparak içindeki madde ile birlikte sitoplazmaya girer (**endositoz**). Aynı olay hücre içinden dışına doğru olursa buna **ekzositoz** da denilir.

Reseptör aracılı endositoz

İnsülin gibi bazı peptid hormonlar, büyüme faktörleri veya iri cüsseli moleküller (LDL veya onunla birleşmiş siklosporin molekülü, antikolar gibi) hücre membranı üzerinde özel çukurlara kümelenmiş kendilerine özgü reseptörlere bağlanarak ve bu reseptörleriyle birlikte hücre içine girerler. Bu çukurların iç yüzü **klatrin** adlı bir protein ile kaplanmıştır.