

● BIYOFARMASÖTİK- FARMAKOKINETİK

Doç.Dr. Burcu Devrim

BİYO FARMASÖTİK

Biyofarmasötik;

-Etkin maddelerin fizikokimyasal özelliklerini ve bu özelliklerin etkin madde vücuda girdikten sonra göstereceği farmakolojik etki üzerindeki etkilerini,

-Çeşitli dozaj şekillerinin ve bu dozaj şekillerinin hazırlanma özelliklerinin etkin maddeden beklenen biyolojik etki üzerine etkilerini inceler.

❖ **Biyofarmasötik çalışmalarında etkin maddenin ilaç şeklinden salımından biyoyararlanımına kadarki sürecin incelenmesi söz konusudur.**

BİYOFARMASÖTİĞİN KULLANILDIĞI ALANLAR

- 1.** İlaç şeklinin seçiminde kullanılır. Aynı etkin maddeyi aynı miktarda içeren farklı ilaç şekillerinden hangisinin seçileceği biyofarmasötik incelemelerle tespit edilir.
- 2.** Etkileri birbirinin aynısı olan ama farklı kimyasal maddelerden hangisinin tedavi için kullanılacağına karar vermede kullanılır.
- 3.** Tedavinin ne şekilde yapılacağına karar verilir (Hangi dozla başlanacağı ve devam edeceği, dozlama aralıklarının belirlenmesi ve yükleme dozu kullanılıp kullanılmayacağı gibi durumlara karar verilir).

Farmakokinetik, etkin maddelerin saf veya dozaj şekilleri içinde organizmaya verilişlerinden sonra plazma, idrar, tükürük, lenf ve omurilik sıvısı gibi biyolojik sıvılarda oluşturduğu profilleri inceleyerek, bu profilleri matematiksel denklemlerle tanımlayan bilim dalıdır.

FARMAKOKİNETİK

ilaçların (etkin maddelerin)

ABSORPSİYON (EMİLİM)

DAĞILIM

METABOLİZMA

ELİMİNASYON (ATILIM)

kinetiklerini inceler.

FARMAKOKİNETİĞİN KULLANILDIĞI ALANLAR

- ❁ **ADME** incelemeleri
- ❁ İlaç dağılımı ve plazma konsantrasyonunun saptanması
- ❁ Biyoyararlanımın ölçülmesi (Tek doz takibinden sonra elde edilen kan verilerini kullanarak çok dozlu rejimin belirlenmesinde)
- ❁ Formülasyonlararası biyoyararlanım farklılıklarını değerlendirmek
- ❁ İlaçların her bir hasta için doz rejiminin optimize edilmesi
- ❁ Vücut sıvılarındaki etkin madde konsantrasyonuna karşı gözlenecek farmakolojik cevabın saptanması

FARMAKOKİNETİĞİN KULLANILDIĞI ALANLAR:

- ❁ Etkin madde ve/veya metabolitlerinin muhtemel birikimlerini tayin etmek
- ❁ Plazma proteinlerine bağlanma
- ❁ Renal ve hepatik arınma
- ❁ Hastalık teşhisi
- ❁ İlaç tasarımı
- ❁ Farmakogenetik çalışmalar
- ❁ İlaç-ilaç ve ilaç-besin etkileşmeleri
- ❁ Toksikolojik çalışmalar
- ❁ Otopsi

BİR İLACIN VÜCUTTAKİ AKTİVİTESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

- 1. İlacın verilmiş yolu**
- 2. Dozu ve dozlama rejimi**
- 3. Dozaj formu**
- 4. Etkin maddenin fizikokimyasal özellikleri**
- 5. Formülasyon parametreleri**
- 6. Fizyolojik faktörler**

ABSORPSİYON

-Bir etkin madde vücuda uygulandıktan sonra herhangi bir etki gösterebilmesi için önce biyolojik membranlardan geçmesi/absorbe olması gerekir.

-Mide ve bağırsak kanalındaki lipitler, proteinler, lipoproteinler ve polisakkaritlerden oluşan kompleks yapı **yarı geçirgen bir membran** özelliğine sahip olup bazı kimyasal bileşiklerin hızla geçmesine izin verirken diğerlerinin geçişini geciktirir veya engeller.

-Sağlıklı bireylerde aminoasitler, şekerler, yağ asitleri ve yaşam için gerekli diğer besinler bu engeli kolaylıkla geçerler.

-Bu engel plazma proteinlerinin ise gastrointestinal kanala geđişine hemen hemen hiđ izin vermemektedir.

● Oral yoldan alınan ilaçların sistemik dolaşıma geğmeden önce bu engeli aşması gerekir.

Moleküllerin hücre membranından geçiş hızını kontrol eden çeşitli fizyolojik ve fizikokimyasal parametreler mevcuttur;

💣 Fizyolojik Parametreler;

-Absorpsiyon bölgesindeki kan akışı:

Absorpsiyon bölgesindeki kan akışı ne kadar fazla ise o bölgedeki absorpsiyon hızı o kadar yüksek olacaktır.

-Absorpsiyon için toplam yüzey alanı:

Yüzey alanı ne kadar büyük ise absorpsiyon hızı da o kadar büyüktür.

-Absorpsiyon bölgesine ulaşma ve temas süresi:

Bir ilaç absorbe eden yüzey ile ne kadar uzun süre temas ederse absorpsiyon hızı o kadar büyük olur.

Fizikokimyasal Parametreler;

-Çözünürlük: Etkin maddenin vücut sıvılarındaki çözünürlük özelliği absorpsiyonunda etkili, önemli bir parametredir.

-Kimyasal stabilite

-Yağ/su partisyon katsayısı: Hücre membranlarının fosfolipit yapısında olması nedeniyle yağda çözünen moleküller suda çözünenlere kıyasla çok daha hızlı bir şekilde dokulara geçerler (Örn.: anestezik maddeler ve benzodiazepinler)

-Difüzyon katsayısı: Her bir etkin madde için sabittir; birim zamanda birim alandan difüze olan etkin madde molekül sayısıdır ($\text{cm}^2 / \text{sec.}$)

-İyonizasyon derecesi: Çoğu etkin madde zayıf asidik ya da zayıf bazik karakterdedir. Bu etkin maddeler vücuda verildiklerinde dissosiyeye olma eğilimi gösterirler. Bu da bir kısım etkin madde aktif iken bir kısmının inaktif olması anlamına gelmektedir. Bu durum etkin maddenin oluşturduğu çözeltilerinin pH'sına bağlıdır. Zayıf asidik etkin maddeler asit ortamda dissosiyeye olmazlar ve membranlardan aktif formda absorbe olabilirler.

✿ Son yıllarda iyontofrez gibi yöntemlerle mVolt düzeyinde elektrik akımı uygulanarak iyonize formdaki etkin maddelerin de biyolojik membranlardan geçişi sağlanmaktadır.

-Molekül ağırlığı ve/veya molekül büyüklüğü: Küçük hidrofilik moleküller GIK'dan kolaylıkla pasif olarak absorplanırken, molekül ağırlığı birkaç yüze ulaşabilen bazı büyük polar moleküller ise membran komponentlerinin aracılığı ile aktif olarak absorplanırlar.

ABSORPSİYON MEKANİZMALARI

- ❑ **Pasif Difüzyon**
- ❑ **Aktif Transport**
- ❑ **Kolaylaştırılmış Transport**
- ❑ **Endositoz-Ekzositoz-Pinositoz**
- ❑ **Konvektif (Por) Transportu**
- ❑ **Bileşik Absorpsiyon Modelleri**

Pasif Difüzyon

-Moleküllerin biyolojik membranlardan, daha yüksek konsantrasyonda buldukları taraftan daha düşük konsantrasyonda buldukları tarafa doğru geçmesidir.

-Pasif difüzyon, bir membrandan difüzyon hızının membranın iki tarafı arasındaki ilaç konsantrasyon farkıyla orantılı olduğunu belirten **Fick'in 1. Kanunu** ile açıklanmaktadır.

Fick Kanunu:

$$\textcircled{-}dc/dt = k \Delta C$$

$$-dc/dt = k (C_1 - C_2)$$

$$k = DAK/h$$

dc/dt = Difüzyon hızı

C_1 = Damardaki ilaç konsantrasyonu

C_2 = Dokudaki ilaç konsantrasyonu

k = orantı sabiti

D = Difüzyon katsayısı

A = Difüzyon alanı

K = Partisyon katsayısı

h = Membran kalınlığı

Aktif Transport

-Terapötik değeri olan bazı bileşikler ve bazı besin maddeleri taşıyıcı aracılığı ile absorplanır.

-Aktif transport, moleküllerin düşük konsantrasyonda buldukları bölgeden yüksek konsantrasyonda buldukları bölgeye doğru membranda yer alan taşıyıcılar aracılığıyla geçişlerini ifade eder.

-Aktif transportta enerji tüketimi söz konusudur.

- Her bir etkin madde ya da etkin madde grubu için **spesifik taşıyıcı** gerekir.
- Aktif transport, özellikle etkin maddelerin **renal** ve **safra atılımında** önemlidir.
- Doğal fizyolojik metabolitlere benzeyen yağda çözünmeyen etkin maddeler GIK'dan bu işlemle absorbe olur.
- Aktif transport ile taşınan maddeler;
 - ◆ riboflavin
 - ◆ iyonlar
 - ◆ glikoz
 - ◆ demir ve kalsiyum
 - ◆ testesteron
 - ◆ östradiol
 - ◆ kardiyak glikozitleri
 - ◆ aminoasitler
 - ◆ güçlü organik asit ve bazlar

Kolaylaştırılmış Transport

Moleküllerin GIK'da (örneğin bağırsaklarda) yüksek konsantrasyonda buldukları taraftan düşük konsantrasyonda buldukları tarafa doğru, fakat taşıyıcılar aracılığıyla taşınması **kolaylaştırılmış transport** olarak tanımlanır.

-Kolaylaştırılmış transportta enerjiye ihtiyaç yoktur.

-B 12 vitamini mide cidarında üretilen intrinsik faktörle bir kompleks oluşturur ve bu kompleks taşıyıcı ile birleşerek membranı geçer.

B 12 konsantrasyonu yüksek olduğunda geçiş pasif difüzyon ile olur.

Endositoz, Ekzositoz, Pinositoz (Veziküler Transport)

Bu geçişte, moleküllerin hücre içine ya da dışına transportu **veziküller** ile sağlanır.

- **Endositoz;** ekstraselüler moleküllerin, ekzojen moleküllerin ve makromoleküllerin hücre içine alınmasıdır. Dıştaki moleküller plazma ile sarılıp hücre içine alınır.
- **Ekzositoz;** veziküllerin intraselüler olarak plazma membranı ile birleşmesi ve hücre içindeki moleküllerin hücre dışına atılmasıdır.

- **Pinositoz;** ışık mikroskobu ile görünmeyen çok küçük partiküllerin, çözünen maddelerin ve sıvıların hücre içine alınmasıdır.

Konvektif Transport:

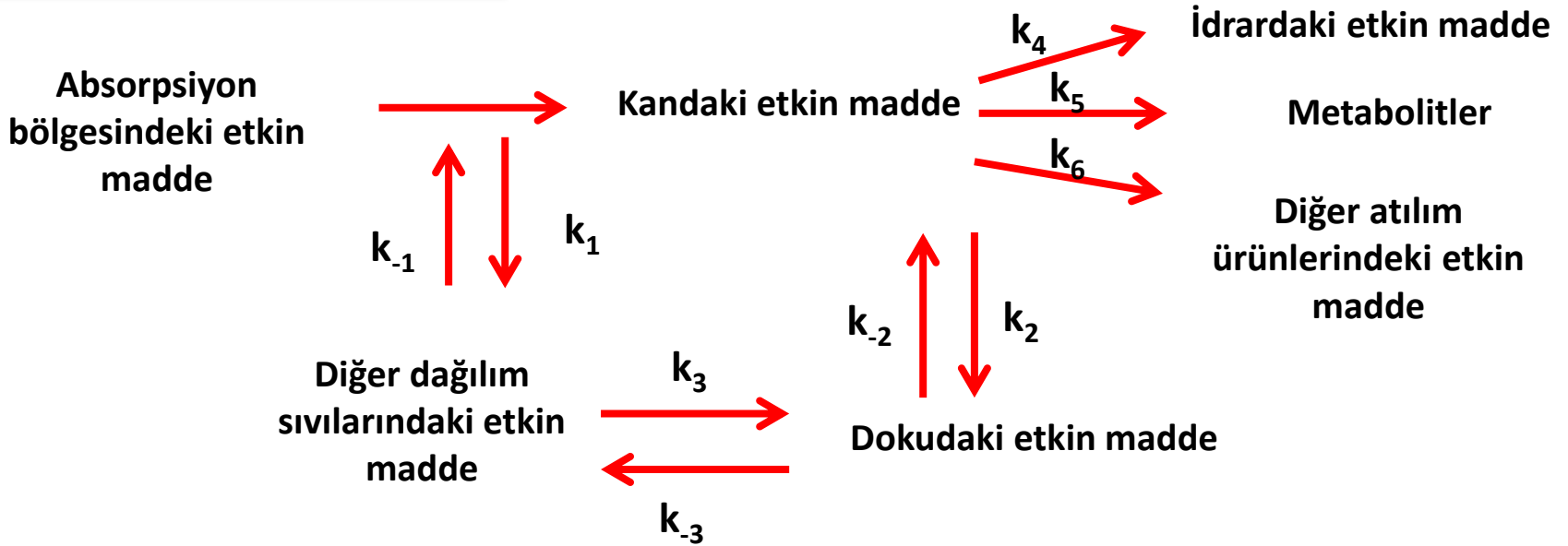
- Suda çözülmüş moleküllerin çözücü ile birlikte porlardan geçmesidir ve iyon çifti transportu ile olur.
- Fizyolojik pH'da yüksek derecede iyonize olan bazı etkin maddelerin absorpsiyonu pasif difüzyon ya da diğer mekanizmalarla açıklanamaz.
- Bu etkin maddeler GIK'daki müsin gibi endojen maddelerle iyon çifti oluşturur ve pasif difüzyonla absorbe edildikleri varsayılır.

**Ampisilin, atenolol, propanol HCl,
doksorubisin, kloramfenikol, kinin
HCl, timolol maleat...v.b**

Birleşik Absorpsiyon Modelleri

- **Bir etkin madde birden fazla transport mekanizması ile absorbe edilebilir:**
- **B12 vitamini, hem kolaylaştırılmış hem de pasif difüzyonla,**
- **Kardiyak glikozitler hem aktif transport ile hem de pasif difüzyonla,**
- **Küçük moleküller, konvektif transport ile ve pasif difüzyonla absorbe olabilir.**

DAĞILIM



-İlaçların geri dönüşümlü olarak kan dolaşımından ekstraselüler ve intraselüler (hücrelerarası ve hücre içi) sıvılara ve dokulara geçişi **dağılım** olarak tanımlanır.

-Bir etkin maddenin vücuda verildikten sonra dağılıma gösterdiği bölgelere **kompartment** denir.

İlaç dağılımına etki eden faktörler:

1) İlacın doku permeabilitesi

a. Fizikokimyasal özellikler

-Molekül büyüklüğü

-pKa

-Yağ/su partiyon katsayısı

b. Fizyolojik bariyerler

2) Organ doku büyüklüğü ve perfüzyon hızı

3) İlacın doku bileşenlerine bağlanması

a. Plazma proteinlerine bağlanma

b. Ekstravasküler doku proteinlerine bağlanma

4) Diğer faktörler

a. Yaş

b. Hamilelik

c. Obezite

d. Diyet

e. Hastalıklar

f. İlaç etkileşimleri

Fizyolojik Bariyerler

Kapiller Endotel Bariyeri

- Molekül büyüklüğü 600 daltondan küçük olan iyonize-nonyonize etkin maddeler kapiller endotelden interstisyel (dokular arası) sıvıya difüze olabilir.
- Kan komponentlerine bağlanan etkin maddeler bu bariyerden geçemez.
- Molekül büyüklüğü 50-600 dalton arasında olan lipofilik etkin maddeler,
- 50 daltondan küçük hidrofilik, polar etkin maddeler hücre membranından geçebilir.

Kan-Beyin Bariyeri (BBB)

Beyin kapillerleri yüksek derecede özelleşmiş ve suda çözünen etkin maddelere karşı çok düşük geçirgenliği olan yapılardır.

Endotel hücreler intraselüler bağlantılar (**tight junction**) ile birbirlerine çok sıkı bir şekilde bağlanmıştır.

Endotel doku yapısında bulunan ve destekleyici materyal olarak görev alan **astroitler**, kapiler etrafında bir zarf oluşturarak intraselüler geçişi engellerler.

-BBB lipoidaldir ve bu nedenle yüksek yağ/su partiyon katsayısına sahip etkin maddeler pasif olarak difüze olabilir.

-Şeker ve amino asit gibi polar besin maddeleri aktif transport ile BBB'den geçer ve bu nedenle benzer yapıya sahip etkin maddeler de BBB'e kolayca geçebilir.

🔴*BBB'e geçişi artırmak için;

a) Permeasyon artırıcılar (dimetil sülfoksit),

b) Ön-ilaç yaklaşımı (levodopa-dopamin),

c) Taşıyıcı sistemler kullanılabilir (Etkin maddelerin lipofilik özelliğē sahip ve BBB'den geçebilen **dihidropiridin** ile kompleks oluşturması, nanopartiküler ilaç taşıyıcı sistemlerin kullanılması gibi).

Serebrospinal Sıvı (CSF)

CSF'nın majör komponentleri olan koroidal hücreler tight junctionlar ile birbirlerine bağlanarak kan-CSF bariyerini oluştururlar.

CSF, geçirgenlik özelliğē olarak BBB'e benzer.

2) Organ Doku Büyüklüğü ve Perfüzyon Hızı

Perfüzyon hızı; birim zamanda birim doku hacminden akan kan hacmidir (ml/dak/ml).

 Kan akışı ne kadar büyük olursa dağılım da o kadar hızlı olur.

3) Doku Bileşenlerine Bağlanma

a) Kan Bileşenlerine Bağlanma

-Plazma Proteinlerine Bağlanma

- İnsan serum albümini: tüm ilaç tipleri
- α_1 -asit glikoprotein: bazik ilaçlar (impra)
- Lipoproteinler: bazik, lipofilik ilaçlar (klorpromazin)
- α_1 -globulin: kortikosteroid gibi steroidler, vit-B12
- α_2 -globulin: vit A,D,E,K, bakır iyonları
- Hemoglobin: Fenitoin, fenotiyazinler

b) Ekstravasküler doku proteinlerine bağlanma

-Doku-etkin madde bağlanması etkin maddenin vücudun spesifik bölgelerinde lokalizasyonu ile sonuçlanır ve depo gibi davranırlar.

-Etkin maddelerin dokulara bağlanması **biyolojik yarı ömrünü uzatır.**

-Geri dönüşümsüz etkin madde bağlanması toksisite açısından önemlidir.

-Karaciğer > Böbrekler > Akciğerler > Kas dokusu > Deri > Göz > Kemik > Saç, tırnak

Dağılma Hacmi

-**Total dağılma hacmi** kandaki ve her bir dokudaki dağılma hacimleri toplamıdır.

-Etkin maddenin vücutta ne kadar bölgeye dağıldığını **sanal dağılma hacmi** gösterir.

-Sanal dağılma hacmi ve gerçek dağılma hacmi farklıdır.

Sanal dağılma hacmi; etkin maddenin dağılım derecesinin bir ifadesi olup 0,04 l/kg - 20 l/kg arasında değişir.

Gerçek dağılma hacmi ise hiçbir zaman vücut ağırlığının % 60'ını geçmez.

Toplam sıvı 42L /70 kg

*Hücre içi 28L

*Hücre dışı 14L

Hücreler arası 10L

Plazma 4L

Bir etkin maddenin vücuttaki dağıldığı hacmini (sanal dağılma hacmini) bulabilmek için, bilinen miktarda etkin madde i.v. enjeksiyon ile vücuda verilir ve plazma konsantrasyonu ölçülür (C_0).

$$\text{Sanal dağılma hacmi (Vd)} = \text{Vücuttaki toplam ilaç miktarı}/C_0$$

- Dağılma hacimlerine bakarak etkin maddelerin vücuttaki davranışları hakkında yorum yapılabilir:
- Vd: 25 l/kg gibi büyük bir değer ise etkin madde dokulara aşırı bağlanma eğilimindedir.
- Etkin madde dokuya az bağlanıyor ya da hiç bağlanmıyorsa, plazma proteinlerine de bağlanmıyorsa dağılma hacmi plazma hacmine eşittir ki bu değer vücut ağırlığının % 60'ı kadarıdır.
- Etkin madde dokulara hiç bağlanmayıp plazma proteinlerine aşırı bağlanıyorsa, dağılma hacmi 5-10 l/kg civarındadır. Bu durum istenmez, kapiller permeabiliteyi geçemediği için aktif değildir.

$$\text{Sanal dağılma hacmi (Vd)} = \text{Vücuttaki toplam ilaç miktarı}/C_0$$

İLAÇLARIN METABOLİZASYONU

Organizmadaki enzimler etkin maddeyi biyotransformasyona uğratar ki, buna **metabolizma** denmektedir.

Biyotransformasyon; enzimlerin katalizlediği biyokimyasal reaksiyonlarla etkin maddelerin metabolitlerine dönüşmesidir.

💣 İlaç metabolizmasında genetik faktörler baskındır. Bu nedenle ilaçlarda doz ayarlanması, ideal olarak, kişiye özgü olmalıdır.

İlaç Metabolizması Reaksiyonları

Böbreklerin, hücre zarlarını geçerek distal tübüler tarafından geri emilen lipofilik etkin maddeleri vücuttan yeterli derecede atmaları mümkün değildir. Bu nedenle yağda çözünen etkin maddeler Faz I ve Faz II adı verilen iki ana mekanizma ile önce karaciğerde metabolize edilmelidirler.

Faz I: Lipofilik moleküllere $-OH$ veya $-NH_2$ gibi fonksiyonel gruplar kazandırarak ya da fonksiyonel polar grupları ortaya çıkararak polar moleküllere çevirirler.

Faz I metabolizması ilaçların etkilerini arttırabilir, azaltabilir veya değiştirebilir.

Faz II: Konjugasyon reaksiyonları meydana gelir.

Faz I'in metaboliti yeterince polar ise Faz II reaksiyonlarına uğramadan böbreklerden atılabilir.

-OH, -NH₂ veya -COOH grubu içeren etkin maddeler doğrudan Faz II'ye girebilirler. Faz II reaksiyonları ile yüksek derecede polar hale gelen etkin madde konjugatları böbrekler veya safra yolu ile atılabilirler.

 *Bütün etkin maddeler Faz I ve Faz II reaksiyonlarını sıralı geçirmezler. Faz II ile başlayıp sonradan Faz I'e uğrayabilir.*

İLAÇLARIN ELİMİNASYONU

Etkin maddeler vücuttan idrar, ter, tükürük, akciğerler, safra-feçes gibi atılım yoluyla uzaklaştırılırlar.

Etkin maddelerin böbrekler yoluyla atılımı;

1. Glomerüler filtrasyon
2. Tübüler reabsorpsiyon (geri emilim)
3. Tübüler sekresyon

-Polar etkin maddelerin pek çoğu değişmemiş şekilde idrarla elimine edilir. Etkin madde metabolitleri de aynı yolla elimine edilir.

-Glomerül kapillerinin porları birçok maddenin geçişine izin verir, ancak plazma proteinlerine bağlı etkin maddeler böbrek yolu ile elimine edilemezler ve kanda kalış süreleri artar.

-Glomerüllerden günde yaklaşık 180 litre proteinsiz filtrat geçer, bunun yaklaşık 1.5 litresi idrar olarak atılır. Geri kalanı pasif tübüler reabsorpsiyon ile geri emilir.

-Yağ/su dağılım katsayısı büyük olan etkin maddeler önemli miktarda geri emilirler.

Klerens/Klirens: Arınma

Birim zamanda ilaçtan arınan sanal plazma hacmidir (ml/dak).

Klerens eliminasyonla ilgili bir ölçüt olup işlemin gerçekleştiği organa bağlıdır.

Renal klerens: Birim zamanda herhangi bir ilaçtan böbrekler aracılığı ile temizlenen sanal plazma hacmidir.

Hepatik klerens: İlacın KC'de metabolize olması veya safraya itrahi sonucu birim zamanda ilaçtan arınan sanal plazma hacmidir.

İlaç biyotransformasyonla elimine edilmiş ise, toplam klerens ve renal klerens farkı hepatik klerensi verir.

İLAÇLARIN RENAL KLERENSİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

- Plazma proteinine bağlanma oranı
- Tübülüslerden reabsorbsiyon oranı

Vd'si büyük olan veya klerensi düşük olan ilaçlar vücutta uzun kalır. Aynı klerense sahip ilaçlardan Vd değeri büyük olan vücutta daha uzun kalır yani eliminasyon yarı ömrü uzundur.

Zehirlenmelerde böbrekle eliminasyon yarı ömrü önem taşır. Böbrekler lipofilik yapıllı maddelerin atılımı için uygun değildir.

Pasif tübüler reabsorpsiyon pH ve ilaçların pKa değerlerine bağlı olarak değişmektedir. NaHCO_3 , NH_4Cl gibi bir madde ile idrar pH'sı değiştirilip bazı ilaçların bu bölgelerden geri emilmesi sağlanabilir.

İLAÇLARIN HEPATİK KLERENSİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

-Molekülün kimyasal yapısı

-Molekülün polarlığı

-Molekül ağırlığı

Düşük miktarda da olsa;

- ❖ **ter,**
- ❖ **tükrük,**
- ❖ **süt ile (laktasyon) eliminasyon da söz konusudur.**

-Kandan tükrüğe geçiş lipitlerdeki çözünürlük, pKa, plazma proteinlerine bağlanma ile ilgilidir.

-ilaçların yağ/su partisyon katsayıları yüksek ise laktasyon sırasında süte geçme ihtimali olabilir. Süt derin kompartman olduğundan süt ile atılım pek görülmez.

💣 Sülfonamidler, barbitüratlar, antikonvülzanlar, narkotik analjezikler, antibiyotikler ve steroidler gibi lipitteki çözünürlüğü yüksek olan ilaçlar plasentaya kolay geçer.