

Biyoyararlanım Biyoeşdeğerlik ve Farmakokinetik

DOÇ. DR. BURCU DEVRİM

Temel Farmakokinetik Parametreler Nelerdir?

- ▶ **Biyolojik yarı-ömür**
- ▶ **Absorpsiyon (emilim) hız sabiti**
- ▶ **Eliminasyon (uzaklaşma) hız sabiti**
- ▶ **Klirens**
- ▶ **Dağılım hacmi**
- ▶ **Ortalama yaşam süresi**

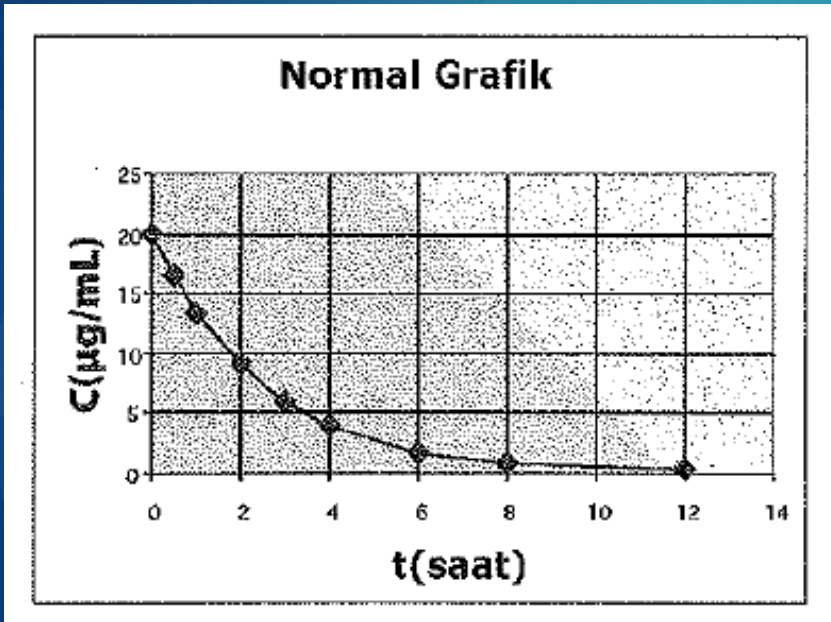
Etkin maddelerin vücuttaki farmakokinetik davranışları ikiye ayrılmaktadır:

- ▶ **Linear (Doğrusal) Farmakokinetik**
- ▶ **Non-linear (Doğrusal Olmayan) Farmakokinetik**

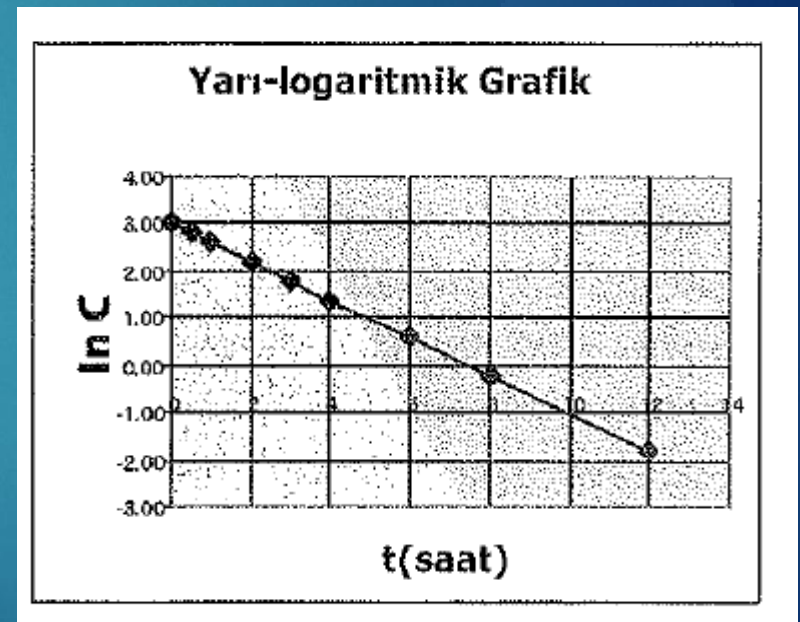
Lineer Farmakokinetik

4

Lineer farmakokinetiğe uyan etkin maddelerin alınan dozları ile elde edilen kan düzeyleri arasında doğrusal bir ilişki vardır.



Lineer farmakokinetiğe uyan ve IV verilen bir ilacın normal plazma profili



Lineer farmakokinetiğe uyan ve IV verilen bir ilacın yarı logaritmik plazma profili

- ▶ Lineer farmakokinetiğe uyan ilaçların kan düzeyleri «**Birinci Derece**» kinetiğe uymaktadır.

$$dC / dt = -k_d \cdot C$$

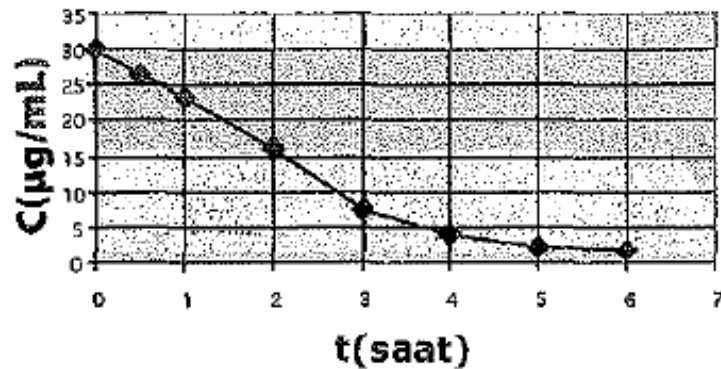
dC / dt = Kan düzeyi değişim hızı

k_d = Eliminasyon hız sabiti

C = Konsantrasyon

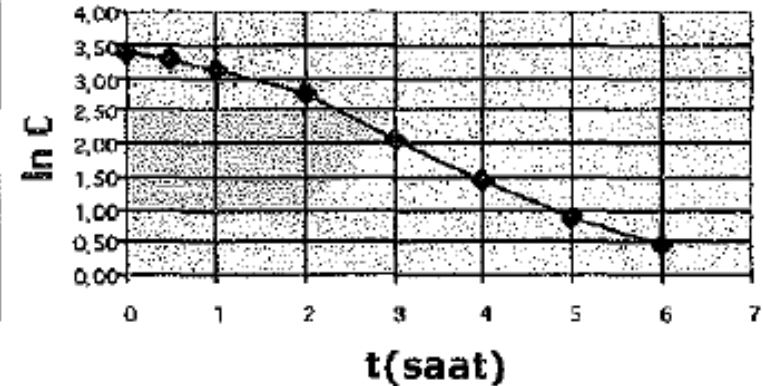
Non-Linear Farmakokinetik

Michaelis-Menten Normal Grafik



Non-linear farmakokinetiğe uyan ve IV verilen bir ilacın normal plazma profili

Michaelis-Menten Yarı-logaritmik Grafik



Non-linear farmakokinetiğe uyan ve IV verilen bir ilacın yarı logaritmik plazma profili

Non-Linear Farmakokinetikte Gözlemlenen Hususlar

- ▶ İlacın plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alanı yani AUC değerleri verilen dozun fonksiyonu değildir. Dozla orantısal olarak değişmez.
- ▶ Farklı dozlarda ilaç verildikten sonra ilacın vücuttaki davranışı için farklı hız sabitleri elde edilmektedir.
- ▶ Dokulardaki ilaç konsantrasyonu da dozun bir fonksiyonu olarak değişmez çünkü dokularda bir doygunluk söz konusudur.

Non-Linear Davranışın Nedenleri?

- ▶ İlacın Michael Menten Kinetiği ile eliminasyonu söz konusu ise
- ▶ Non-linear protein-ilaç bağlanmasına sebep olacak kadar yüksek dozda ilaç kullanımında
- ▶ Dokuların ilaç ile doygunluğunun söz konusu olması durumunda

Lineer farmakokinetiğe uymayan ilaçların kan düzeyleri **Michaelis-Menten Kinetiği** ile açıklanmaktadır.

$$dC / dt = - V_m \cdot C / K_m + C$$

V_m = Sistemin en yüksek hızı

K_m = Sistem en yüksek hızın yarısındayken ortamdaki konsantrasyon (**Michaelis-Menten sabiti**)

Bu iki parametre non-lineer farmakokinetiğe uyan sistemlerin davranışını belirlemektedir.

Biyoyararlanım

10

- ▶ **Biyoyararlanım**, emilmeli bir yoldan verilmiş olan bir müstahzardan etkin maddenin absorpsiyon hızı ve derecesidir.
- ▶ Biyoyararlanım; farmakokinetik açıdan emilmeli yoldan verilen ilaçtaki etkin maddenin kana geçmesi, farmakodinamik açıdan ise ilacın terapötik etkilerinin hastada görülmesidir.

- ▶ **Absorpsiyon oranı/derecesi:** Emilmeli yoldan verilmiş olan preparatın içerdiği etkin maddenin absorbe edilerek sistemik dolaşıma geçen miktarına **absorpsiyon oranı/derecesi** denir.
- ▶ **Absorpsiyon hızı:** Emilmeli yoldan verilmiş olan preparatın içerdiği etkin maddenin kana geçiş hızıdır.
- ▶ Emilen etkin madde hızlı bir şekilde kana geçmelidir. Kana çok yavaş geçen bir etkin maddenin, hepsi emilse bile, kandaki konsantrasyonu minimum etkin konsantrasyona ulaşamayabilir.

- ▶ Bu iki parametre, o müstahzarın veya ilacın “Biyoyararlanımını” belirlemektedir.
- ▶ Biyoyararlanım sistemik etki için verilen ilaçtan vücudun ne kadar “yararlandığını” gösteren somut bir ölçüdür.

İlaç oral olarak verildiği zaman “**oral biyoyararlanım**” söz konusudur.

- Oral uygulanan ilaçların biyoyararlanımını belirleyen absorbe edilmiş ilaç miktarı, gerçekte mide-barsak mukozasından portal kan dolaşımına geçen miktar değil, karaciğeri aşmış, **vena cava inferior** a erişen ve oradan sistemik kan dolaşımına ulaşan ilaç miktarıdır.

- ▶ Sistemik dolaşıma geçen ilaç miktarının, ağızdan alınan doza oranına **sistemik biyoyararlanım** denilmektedir.
- ▶ F simgesiyle gösterilen bu değer, farmakokinetik ölçümlerde biyoyararlanım ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır.

- ▶ Absorbsiyonu % 100 veya buna yakın bir oranda olduğu halde, sistemik biyoyararlanımı düşük olan ilaçlar presistemik eliminasyonu (ilk geçiş eliminasyonu) yüksek olan ilaçlardır.

Örneğin propranolol'ün sistemik biyoyararlanımı % 10'dur ($F= 0.1$).

Biyoyararlanımın Ölçülmesi

16

Aynı etkin maddeyi içeren müstahzarların veya farklı ilaçların biyoyararlanımlarının ölçülmesinde, temel olarak incelenen farmakokinetik parametreler:

AUC $_{0 \rightarrow \infty}$, **C**_{max} , **t**_{max}

Eğri Altında Kalan Alan (AUC)

17

- ▶ İlaçların oral biyoyararlanımlarının ölçülmesinde temel olay, ilaç plazma konsantrasyonunun zamana göre seyri yani, plazma konsantrasyonu-zaman eğrisidir.
- ▶ ($AUC_{0 \rightarrow \infty} = \text{Area Under the Curve}$)

- ▶ Lineer farmakokinetiğe uyan ilaçlarda eğri altında kalan alan, yani $(AUC)_{0 \rightarrow \infty}$ doz ile orantılıdır.

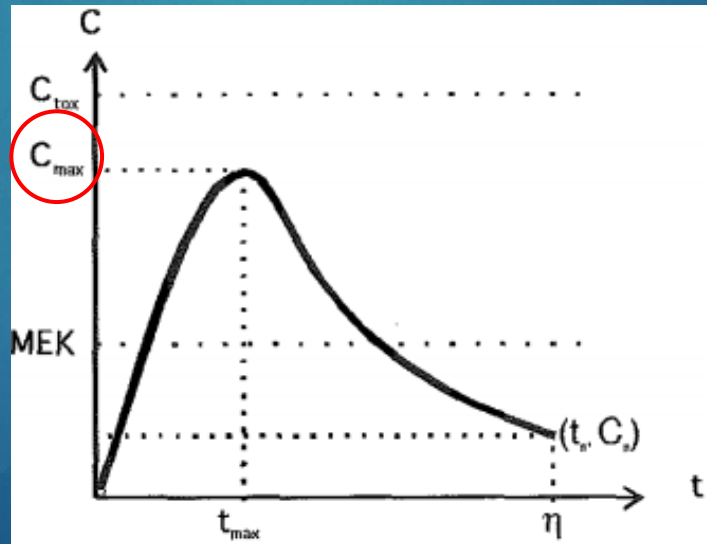
Örneğin doz % 50 artarsa AUC de % 50 artar.

- ▶ Bu yaklaşıma göre, bir ilacın belirli dozda denek/deneklere hem i.v. hem de oral yol ile uygulanması sonucunda aynı denekte iki kez plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi oluşturularak ve $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ değerlerinin birbirine oranı hesaplanarak o ilacın sistemik biyoyararlanımı belirlenebilir.
- ▶ Aynı yaklaşımla, rektal, perkütan, transdermal, i.m. gibi i.v. dışı uygulamalara ait biyoyararlanımlar da belirlenebilir.

Maksimum Plazma Konsantrasyonu (C_{max}):

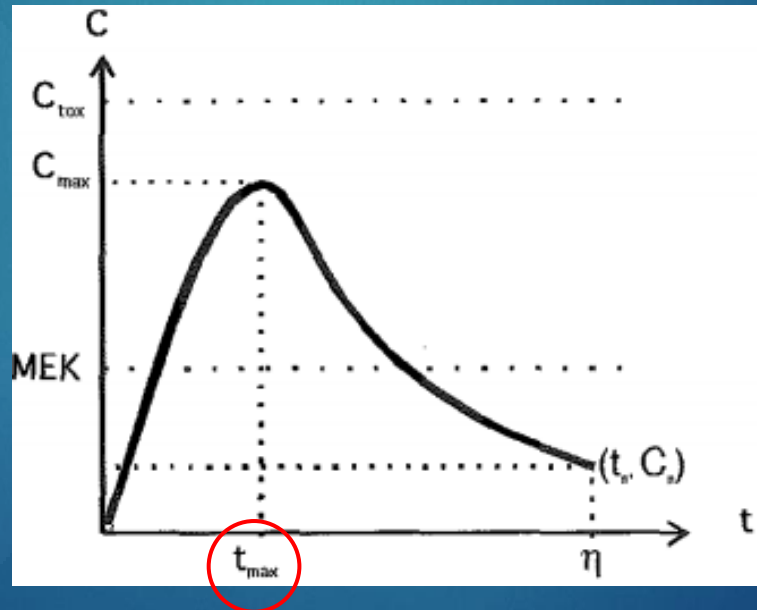
Kan konsantrasyonu-zaman profilinin en yüksek değeridir.

Etkin maddenin emilim hızıyla ve miktarıyla doğru orantılıdır.



Maksimum Plazma Konsantrasyonuna Erişme Süresi (t_{max}):

Kan konsantrasyonu-zaman profilinin tepe noktasının apsis değeridir.



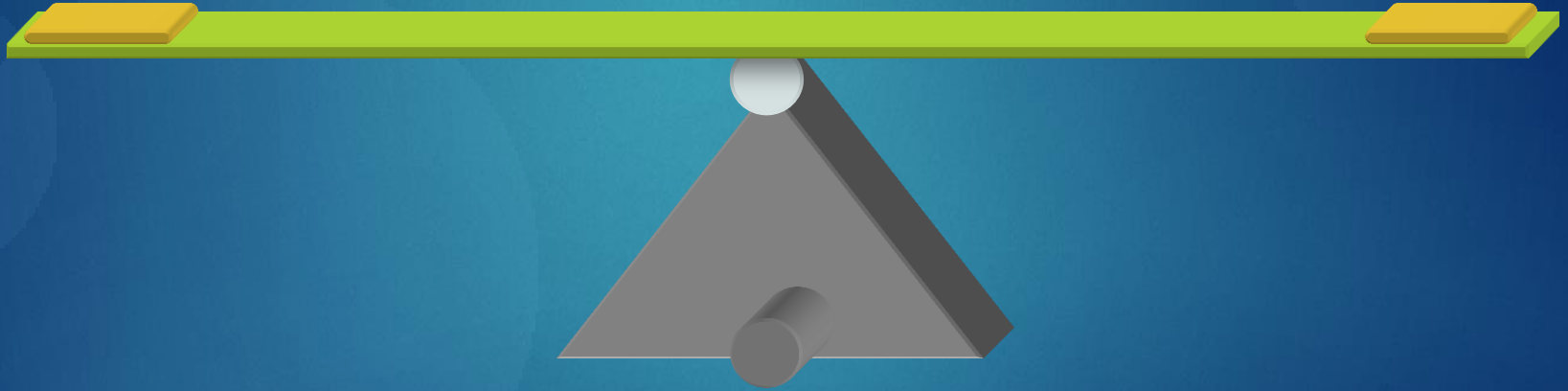
Biyoyararlanımın Ölçülmesi ile İlgili Diğer Yöntemler

22

- İdrarla ilaç atılımı üzerinden biyoyararlanımın ölçülmesi
- Tek doz verilerek yapılan uygulamalar
- Peş peşe -çoklu dozlama- ile yapılan biyoyararlanım incelemeleri
- Akut farmakolojik etki üzerinden biyoyararlanımın ölçülmesi
- Ön ilaçların (prodrug) biyoyararlanımının ölçülmesi

**Mutlak
Biyoyararlanım**

**Bağıl (Rölatif)
Biyoyararlanım**



Mutlak Biyoyararlanım

Oral veya başka bir i.v. dışı yoldan verilen ilacın biyoyararlanımının, % 100 absorpsiyona olanak veren i.v. yoldan aynı miktar ilacın verilmesi ile bulunan biyoyararlanıma olan oranına “**mutlak biyoyararlanım**” denir.

Mutlak biyoyararlanım = $\frac{\text{Oral biyoyararlanım}}{\text{i.v. biyoyararlanım}}$

Bağıl (Rölatif) Biyoyararlanım

25

Eğer etkin maddenin suda yeterince çözünmemesi veya fazla toksik olması nedeniyle i.v. verilmesi uygun değilse, bu durumda referans olarak i.v. injeksiyon yerine; ilacın en yüksek biyoyararlanım göstermesi beklenen diğer bir parenteral yol veya bu da olanaksız ise, ilacın -etkin maddenin- çözelti halinde oral yoldan verilmesi ile oluşan durum mukayesesi esas alınır.

Bu şekilde kıyaslama yapılarak ölçülen biyoyararlanıma;
“**Bağıl (Rölatif) Biyoyararlanım**” denir.

Bunda da yine $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, C_{max} ve t_{max} değerleri hesaplanarak karşılaştırma yapılır.

Niçin Biyoyararlanım Tayin Edilir?

27

- Bir ilaç Őekline iliŐkin mutlak biyoyararlanımı tayin etmek için,
- İlacın biyoyararlanım parametrelerinin dozla orantılı olup olmadığını belirlemek için,
- Tek dozluk uygulama ile denek-içi ve denekler-arası değişimin yaygınlık ölçüsünü belirlemek için,
- Besin ve kombine ilaç tedavisinin biyoyararlanıma etkisini araŐtırmak için,
- Formülasyon deęişikliklerinde,
- Jenerik ilacın, *innovatör* ürüne eşdeğer olup olmadığını kanıtlanmak için.

Biyoeşdeğerlik

28

Farmasötik eşdeğer veya farmasötik alternatif olan ürünlerin etkin madde içeriklerinin etki bölgesine geçiş hız ve miktarının **(biyoyararlanımlarının)** aynı olmasıdır.

Bu ürünlerin etkinlik ve güvenilirlikleri eşdeğerdir.

Biyoeşdeğerlik

29

Etken maddenin dozaj formundan çözünmesi ve sistemik dolaşıma geçişi üzerine odaklanmıştır.

Biyoeşdeğerlik, esas olarak aynı etkin maddeyi içeren müstahzarların arasında söz konusudur. Aktif maddenin kendisi için, sadece biyoyararlanımdan bahsedilebilir.

Eşdeğerlik Kavramları

30

Kimyasal Eşdeğerlik: Aynı etkin maddeyi aynı miktarda içeren, fakat değişik imalatçılar tarafından farklı yardımcı madde ve farklı teknolojilerle hazırlanmış müstahzarlardır.

Farmasötik Alternatif: Aynı etkin maddeyi değişik tuz, ester veya kompleks şeklinde içeren müstahzarlardır.

Örneğin, 250 mg tetrasiklin baz'a tekabül eden tetrasiklin fosfat veya tetrasiklin hidroklorür.

Farmasötik Eşdeğer: Aynı etken maddeyi aynı dozaj formunda, aynı dozda içeren, aynı yolla kullanılan ve aynı standart özelliklere sahip dozaj formlarıdır.

İki ilaç şeklinin farmasötik eşdeğer olmaları, bunların terapötik etkilerinin aynı veya kıyaslanabilir olduklarını göstermez. İşte bu farkı belirleyebilmek veya arada kabul edilebilir limitlerden daha fazla terapötik sapma olmadığını gösterebilmek için, terapötik eşdeğerlik kavramı ortaya atılmıştır.

Terapötik Eşdeğerlik

Farmasötik eşdeğerlik + Biyoeşdeğerlik = Terapötik eşdeğerlik

Terapötik eşdeğer: Aynı etkin maddeyi, aynı terapötik etkiyi gösterecek ve aynı advers etki potansiyeline sahip olacak şekilde içeren müstahzarlardır.

Terapötik alternatif: Aynı terapötik etki veya klinik amaç için kullanılan, farklı etkin madde içeren müstahzarlardır. Etkin maddeler aynı farmakolojik (endikasyon) sınıfa dahil olup, hastada aynı terapötik etkiyi göstermelidirler.

Örneğin; asetil salisilik asit ve ibuprofen.

Biyoeşdeğerlik Çalışmaları

34

Müstahzarların biyoyararlanımları ve dolayısıyla biyoeşdeğerlik gösterip göstermemeleri *in vitro* ve *in vivo* (klinik) denemelerle saptanmaktadır.

In vitro biyoeşdeğerlik testleri gerçekte biyoyararlanımın bir göstergesini **oluşturabilmektedirler**. Bu testler katı ilaç şekillerine uygulanabilir. Bu amaçla **çözünme testleri** kullanılmaktadır.

In-Vivo Eşdeğerlik: Ölçüm yapılan biyolojik sıvılardaki (kan, plazma, serum, idrar, tükürük) etkin madde konsantrasyonu-zaman profillerinin mukayesesine dayalı bir çeşit biyoyararlanım çalışmasıdır.

Biyoeşdeğerlik çalışması ne zaman gereklidir?

36

- Yardımcı maddelerin kimyasal yapılarının değişmesi durumunda,
- Kullanılan yardımcı maddelerin katkı oranlarının (formüldeki % miktarlarının) değişmesi durumunda,
- Üretim yönteminin değişmesi durumunda,
- Etkin maddeye ait değişikliklerin olması durumunda,
- Müstahzarın üretim yerinin değişmesi durumunda,
- Dozaj rejiminde değişiklik olmadan yeni bir farmasötik şeklin kullanılması durumunda.

Etkin maddeye ait olabilecek deęişimler

37

- Partikül büyüklüğü ve dağılımın değişmesi,
- Partikül büyüklüğüne bağlı olarak yüzey alanının değişkenlik göstermesi,
- Polimorf şeklinin/şekillerinin oluşması,
- Katı maddenin amorf veya kristal şekilde olması,
- Kristal modifikasyonun veya kristal şeklinin elde ediliş biçimi,
- Etkin maddenin üretim yönteminde olabilecek bazı değişiklikler.

- DC yöntemi yerine yaş granülasyonun tercih edilmesi,
- Yaş granülasyonun akışkan yatak yöntemi ile gerçekleştirilmesi,
- Yaş granülasyonda kurutma koşullarının değiştirilmesi,
- Kuru granülasyon işleminin tercih edilmesi,
- Kaplama aşamalarında yapılan, yönteme ait değişiklikler.

Üretim yöntemi değişmeksizin, yöntemin uygulama biçiminin değişmesi

39

- Yardımcı maddelerin karıştırma sırası,
- Yaş granülasyonda kullanılan granülatörün tipi,
- Bağlayıcı sıvının miktarı,
- Granülasyon süresi,
- Granülasyon işleminin etkinlięi,
- Yaş elemelerde elek boyutu değişimi,
- Tablet sertliği/sıkıştırma basıncı,
- Tablet biçimi,
- Batch büyüklüğünün anlamlı bir biçimde değişmesi,
- Kazan homojenlięi ve seriden seriye uygunluk.

Oral çözeltiler



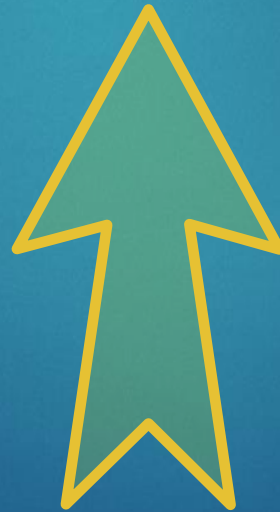
Lokal etkili ürünler



Parantral çözeltiler



**İn Vivo BE Çalışmalarından
Muaf Olan Dozaj Formları**



İnhalasyon gazları



Biyoeşdeğerlik Çalışması Yapılması Gereken Dozaj Formları

-Sistemik etki göstermesi istenen hemen salım yapan dozaj şekilleri

-Sistemik etki göstermesi istenen modifiye salım yapan dozaj şekilleri

**Kontrollü salım yapan tabletler, kapsüller
Enterik kaplı tabletler, kapsüller, granüller
Modifiye salım yapan sıvı dozaj şekilleri**

Biyoeşdeğerlik Çalışması Yapılması Gereken Dozaj Formları

-Sistemik etki göstermesi istenen diğer dozaj şekilleri

Oral süspansiyonlar

Rektal ve vajinal yoldan kullanılan dozaj şekilleri

Deriye uygulanan dozaj şekilleri

Bukal, nazal, pulmoner yolla uygulanan dozaj şekilleri

İntramusküler/subkütan depo şekiller

İmplantlar

Ürünlerin Biyoeşdeğerliliğinin Gösterilmesi

43

- Farmakokinetik çalışma
- Farmakodinamik çalışma
- Klinik çalışma
- İn vitro çözünme hızı çalışması

Farmakokinetik Çalışma

Sistemik etki göstermesi istenen hemen salım yapan dozaj şekilleri

- Yüksek dozla tek doz açıklık
- Yüksek dozla tek doz besin etkisi (nonlineer farmakokinetiğe uyum, dar terapötik indeks, toksisite ve ürün KÜB'ünde besin etkileşimine ait özel durum olması halinde)

Yüksek doz kullanımının güvenilirlik ve etik yönden sakıncasının olmaması koşuluyla

Sistemik etki göstermesi istenen modifiye salım yapan dozaj şekilleri

- Yüksek dozla tek doz açıklık
- Yüksek dozla tek doz besin etkisi
- Yüksek dozla kararlı durum çalışması

Yüksek doz kullanımının güvenilirlik ve etik yönden sakıncasının olmaması koşuluyla

Biyoeşdeğerlik çalışmalarında sıklıkla **çapraz tasarım** kullanılır.

Biyoeşdeğerlik çalışmalarında genellikle **tek doz** çalışmaları yeterlidir. Ancak;

- Doz veya zamana bağlı farmakokinetik söz konusu ise,
- Modifiye salım yapan ürünler ile çalışma yapılacak ise,
- Tek doz uygulamalarından sonra plazma konsantrasyonu doğru bir şekilde ölçülemiyorsa,
- Plazma konsantrasyonundaki bireylerarası değişkenlik nedeniyle tek doz çalışmasında biyoeşdeğerlik gösterilemiyorsa ve bu değişkenlik kararlı durumda azalıyorsa kararlı durum çalışmaları yapılabilir.

Denekler yaşları, ağırlıkları, boyları, sağlık durumları, ırkları ve cinsiyetleri açısından standardize edilmelidir.

- 18-55 yaş arası (yaşlılarda kullanılacak ilaçlar hariç),
- Vücut ağırlıkları ideal kilonun %10'nundan fazla olmayan,
- Minimum 12, tercihen 18-24 denek (birey içi yüksek değişkenlik gösteren ilaçlarda daha fazla denek gereklidir),
- Sağlıklı gönüllü (etkin maddenin yan etkilerinin olduğu biliniyorsa hasta gönüllüler kullanılabilir).

Biyoeşdeğerliliğin Gösterilmesi

48

Farmakokinetik Çalışma Parametreleri

- AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, $AUC_{0-\tau}$
- C_{max}
- T_{max}

(Ek bilgi için ortalama yaşam süresi (MRT), $t_{1/2}$ ve k_{el} tayin edilebilir).

Biyoeşdeğerliliğin Gösterilmesi

49

Sonuçların Değerlendirilmesi

- %90 güven aralığında, test/referans geometrik ortalama verileri **% 80-125** aralığında olmalıdır.
- Yüksek birey içi değişkenlik gösteren ürünler için lineer farmakokinetiğe uyum olması, toksisite probleminin bulunmaması koşuluyla bu aralık % 75-133'e genişletilebilmektedir.

İn Vivo BE Çalışmalarının İstenmediği Durumlar (Klasik Dozaj)

50

- Ürünün farklı dozları mevcutsa düşük dozlu ürünler için,
- Ürün piyasaya çıktıktan sonra SUPAC (Scale up and Post Approval Change) doğrultusunda yapılacak değişikliklerde,
- BCS (Biopharmaceutics Classification System) sınıflamasına göre Class I olan, terapötik indeksi dar olmayan, lineer farmakokinetiğe uyan ürünlerde,

- Yetim ilaçlarda (Orphan Drugs),
- Co-Marketing,
- Lisanslı imal ürünlerde (orijinal BE verileri sunulmak koşuluyla),
- İyi bilinen bazı ilaçlar için (Aspirin, Parasetamol vb.).

BCS Sistemine Göre Class I Grubu Etkin Maddeler

52

- ▶ Yüksek çözünürlük (en yüksek terapötik dozu pH 1.2, 4.5, 6.8 ortamlarının 250 mililitresinde çözünmeli)
- ▶ Yüksek permeabilite (absorpsiyonu % 90'dan büyük olmalı)
- ▶ Hızlı çözünme (sepet 100 rpm, palet 50-75 rpm'de, 900 ml pH 1.2, 4.5, 6.8 ortamlarında %85'i 30 dakikadan kısa sürede çözünmeli) göstermelidir.

BCS Sistemine Göre Class II ve Class III Grubu Etkin Maddeler

- ▶ BCS sistemine göre Class II (düşük çözünürlük/yüksek permeabilite)'de yer alan zayıf asidik karakterli, pH 6.8'de % 85'i 30 dk'dan kısa sürede çözünen ve pH 1.2, 4.5, 6.8'deki çözünme hızı profilleri orijinal ürünle aynı olan ürünlerin,
- ▶ Class III (yüksek çözünürlük/düşük permeabilite) olan etkin maddelerin de test ürün ile referans ürünün pH 1.2, 4.5, 6.8'de % 85'inin 15 dk'dan kısa sürede çözünmesi durumunda in vivo çalışmadan muaf olması söz konusudur.

İn Vivo BE Çalışmalarının İstenmediği Durumlar (Kontrollü Salım)

Yüksek dozlu ürünlerde in vivo BE çalışması yapıldıktan sonra düşük dozlar;

- Aynı dozaj formunda olmaları
- Aynı salım mekanizmasına sahip olmaları
- Etkin ve yardımcı maddeler arasında doz orantısallığının olması koşuluyla pH 1.2, 4.5, 6.8'de elde edilen çözünme hızı profillerinin mukayesesi ile in vivo BE çalışmalarından muaf tutulurlar.

In-vitro Çözünme Hızı Deneyleri

- Mümkün olduğunca basit
- Tekrarlanabilir
- Ayırıcı
- Güvenilir olmalıdır.

In-vitro Çözünme Hızı Deneyleri

56

- Formülasyon geliştirme çalışmalarında,
- Üretim aşamasında kalite kontrol ve seriler arası tekdüzeliğin kontrolünde,
- Ürünün temel standartlara uygunluğunun test edilmesinde,
- İn vivo BE çalışmalarında,

- **İn vivo-in vitro korelasyon amacıyla,**
- **İn vivo BE çalışmalarından muafiyet durumunda BE'in gösterilebilmesi için,**
- **Pazarda mevcut ürünlerde yapılacak değişikliklerin BE üzerine etkilerinin gösterilebilmesi amacıyla yapılmaktadır.**

Çözünme Hızı Verileri (Klasik Dozaj)

58

-Tek noktalı çözünme hızı verileri

(kalite kontrol amacıyla)

-İki noktalı çözünme hızı verileri

(kalite kontrol amacıyla)

-Çözünme hızı profilleri

(BE çalışmalarında ve üründe yapılacak

değişikliklerin ürün üzerine etkisini göstermede)

*Etkin madde açığa çıkışı % 85 düzeyine kadar incelenmelidir.

Çözünme Hızı Verileri (Kontrollü Salım)

Profiller en az 3-4 nokta içermelidir:

-% 20-30 çözünmenin olduğu nokta

-% 50 çözünmenin olduğu nokta

-% 80 çözünmenin olduğu nokta

% 80 çözünme olana dek yeterli örnekleme yapılmalıdır.

Çözünme hızı verilerinin değerlendirilmesinde f_2 benzerlik faktörü ve f_1 farklılık faktörü hesaplanmaktadır. İki formülasyon arasında benzerlikten bahsedebilmek için;

f_2 değeri 50 -100 aralığında

f_1 değeri 1-15 aralığında olmalıdır.

*15 dakikada % 85 çözünmenin olduğu durumlarda çözünme hızı profilleri f_2 faktörü hesaplanmaksızın benzer kabul edilir.

Farmakokinetik Modelleme

61

- ▶ Etkin maddelerin organizmaya verildikleri zaman ortaya koydukları davranışları matematiksel denklemler yoluyla tanımlamaya **«Modelleme»** denir.
- ▶ ADME aşamalarını vücudu tek parça olarak ele alıp bu şekilde tüm vücutta incelemek çok zor olduğundan vücut **«Kompartman»** adı verilen birbirinden bağımsız bölümlere ayrılarak incelenir.
- ▶ Yani ilacın vücudun farklı bölgelerinde dedekte edilebilir konsantrasyonlarda bulunması halinde bu bölgelerin herbirine **«Kompartman»** denir.

Kompartman Modelleri

- *Tek kompartmanlı model
- *Çift kompartmanlı model
- *Çok kompartmanlı model

Etkin madde organizmaya üç ana yol ile uygulanır:

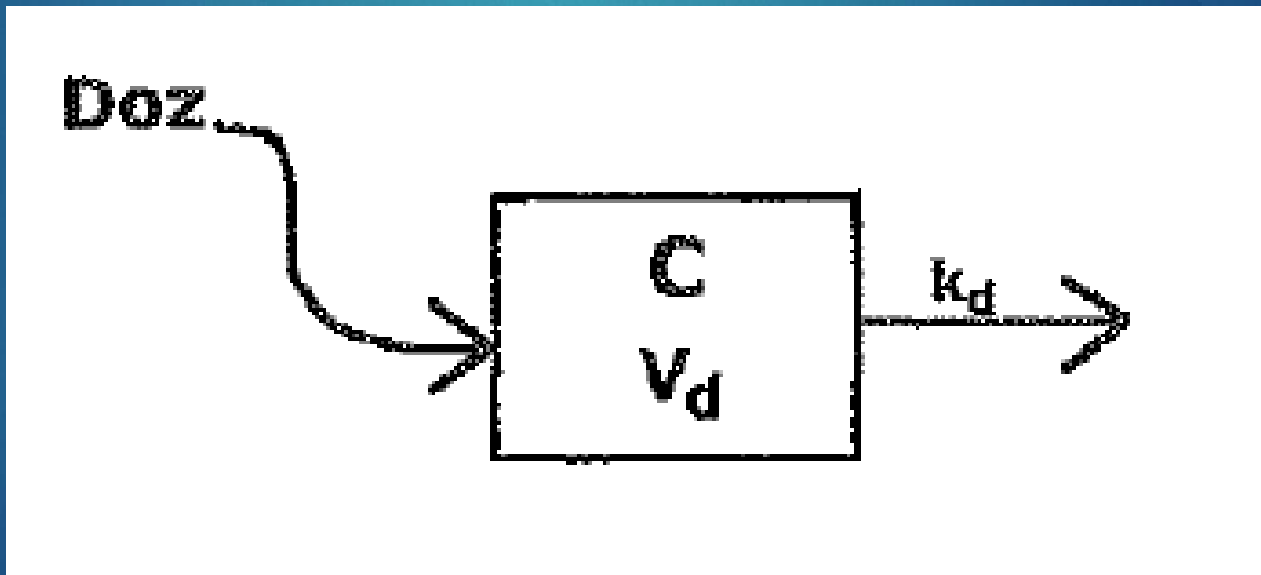
- 1) İntravenöz enjeksiyon**
- 2) İntravenöz infüzyon**
- 3) Emilmeli yollar (oral, i.m., rektal, vajinal, transdermal, nazal v.b.)**

Tek Kompartmanlı Model

k_a : emilme hız sabitesi



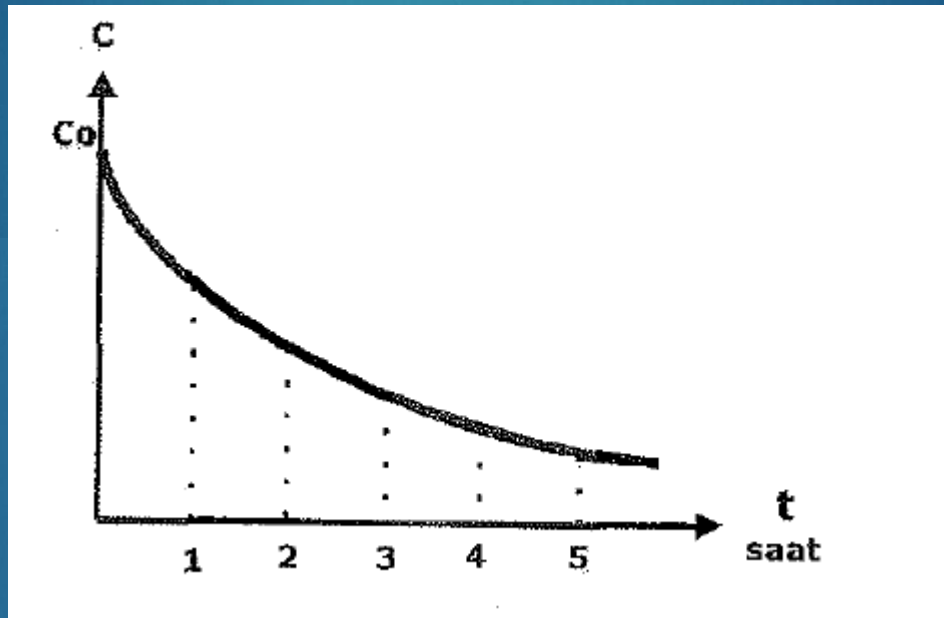
k_d : atılma veya uzaklaşma hız sabitesi



- ▶ **Tek Kompartmanlı Model** en basit modeldir.
- ▶ Bu sisteme uyan etkin maddeler verildiklerinde organizma, tek kompartmanlı bir davranış gösterir.
- ▶ Etkin maddenin plazma konsantrasyonu, kompartmanın konsantrasyonunu temsil eder.
- ▶ Kompartmanın hacmi, etkin maddenin **sanal dağılım hacmidir (V_d)**.

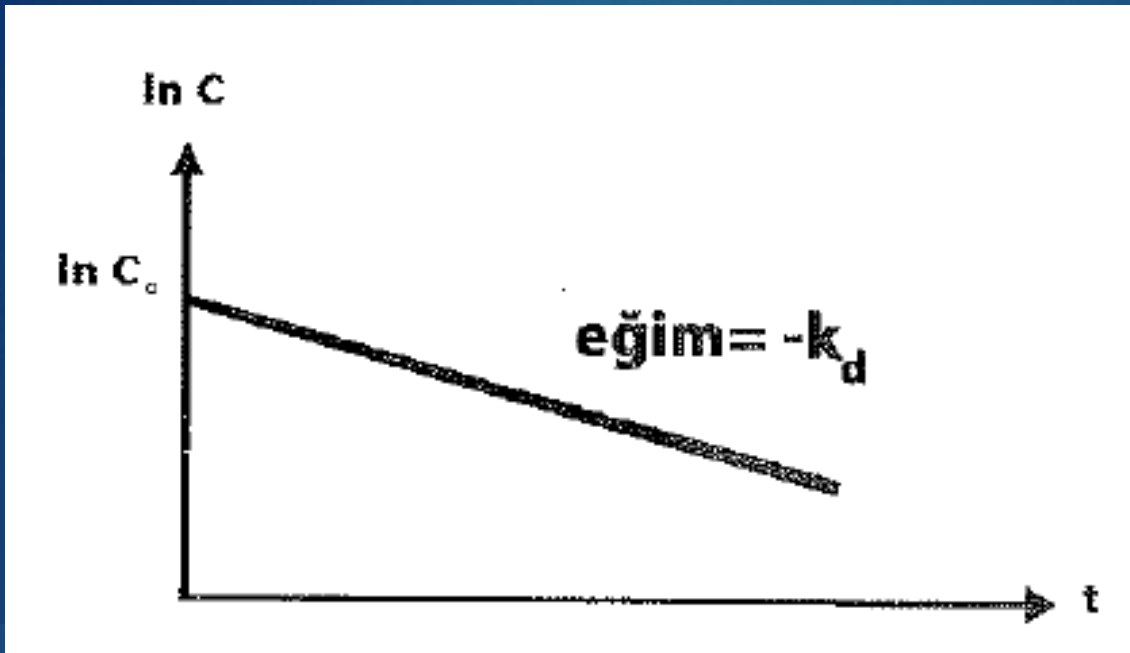
Tek Kompartımanlı Model – IV Enjeksiyon

66



IV enjeksiyon normal plazma profili

- İlacın kompartımana giriş ve çıkışı genellikle **birinci derece kinetikle** olur.
- Pasif difüzyon geçerlidir.
- Metabolizma ürünü yoktur ve %100 böbreklerden atılım söz konusudur.
- Etkin madde kan (plazma/serum) ve idrarda incelenebilir.



$$\ln C = \ln C_0 - k_d \cdot t$$

- Grafikteki azalmanın eğimi buradaki tek hız olan **eliminasyon hız sabitini** verir.

Tek Kompartımanlı Model – IV İnfüzyon

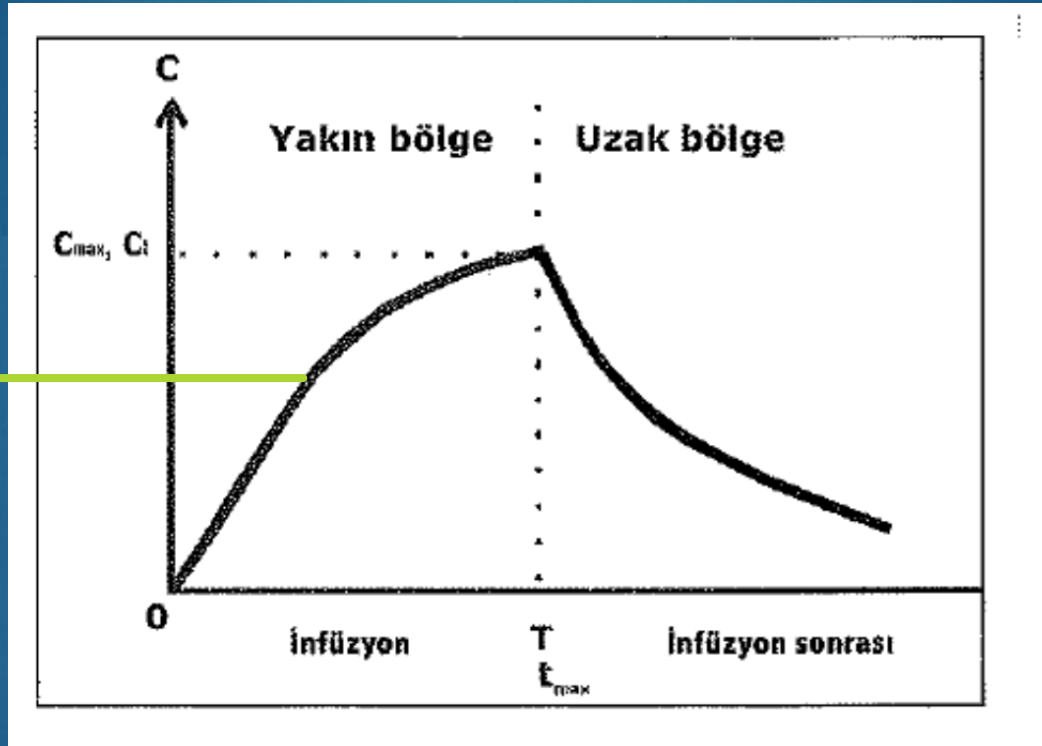
69

- ▶ İlacın bir serum setinden sabit hızla zamanda kaç ml akması isteniyorsa damla damla kana verilmesidir.

IV infüzyon plazma profili

70

Birim zamanda verilen ilaç miktarı sabit olduğu için etkin maddenin plazmaya girişi **sıfır derece kinetik** ile ifade edilir.

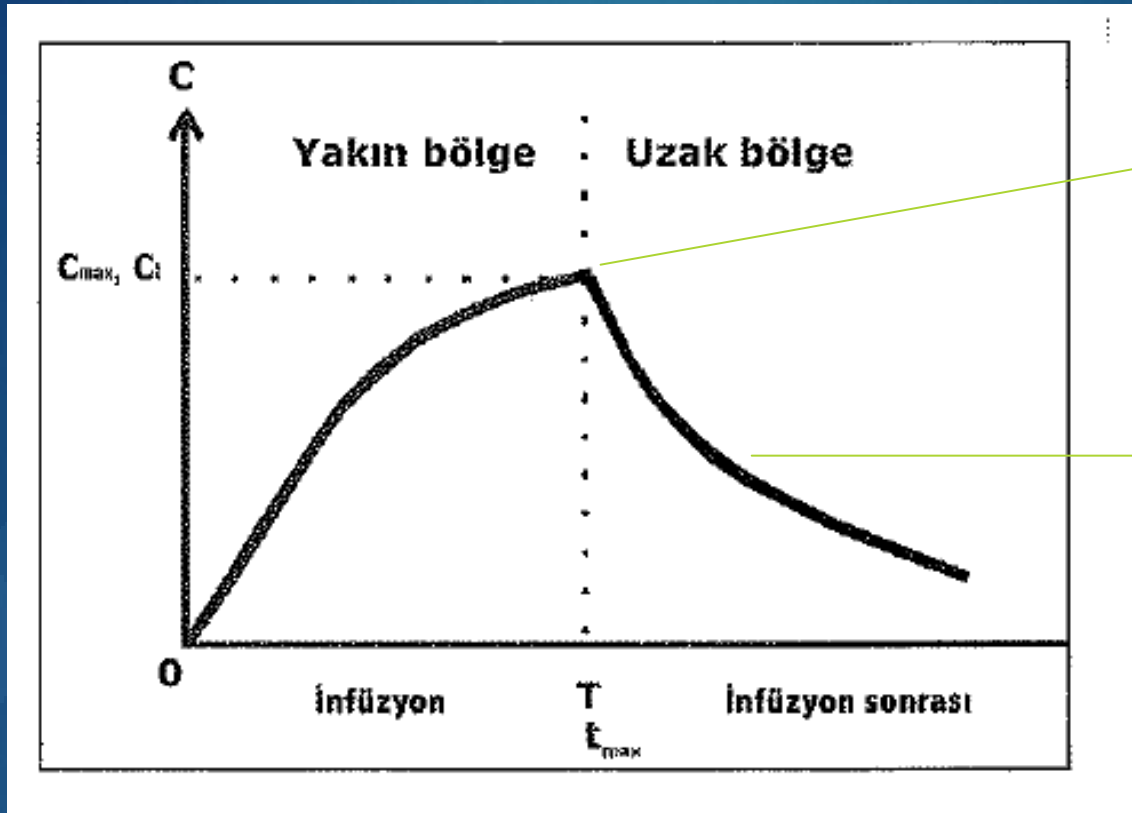


0.
derece
ile ilaç
girişi

- ▶ Yakın bölgede hem ilaç girişi hem de uzaklaşma vardır.

IV infüzyon plazma profili

71



İnfüzyonun kesildiği an

I. Derece kinetikle sadece eliminasyonun gerçekleştiği bölge

*Etkin maddenin çıkışı **birinci derece kinetik** ile olmaktadır.

*Uzak bölgede sadece uzaklaşma söz konusudur.

► İnfüzyonun kesildiği ana, **T süresi** denir.

72

$$k_0 = D / T$$

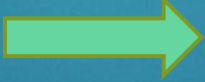
k_0 = İlacın kana verilmiş hızı

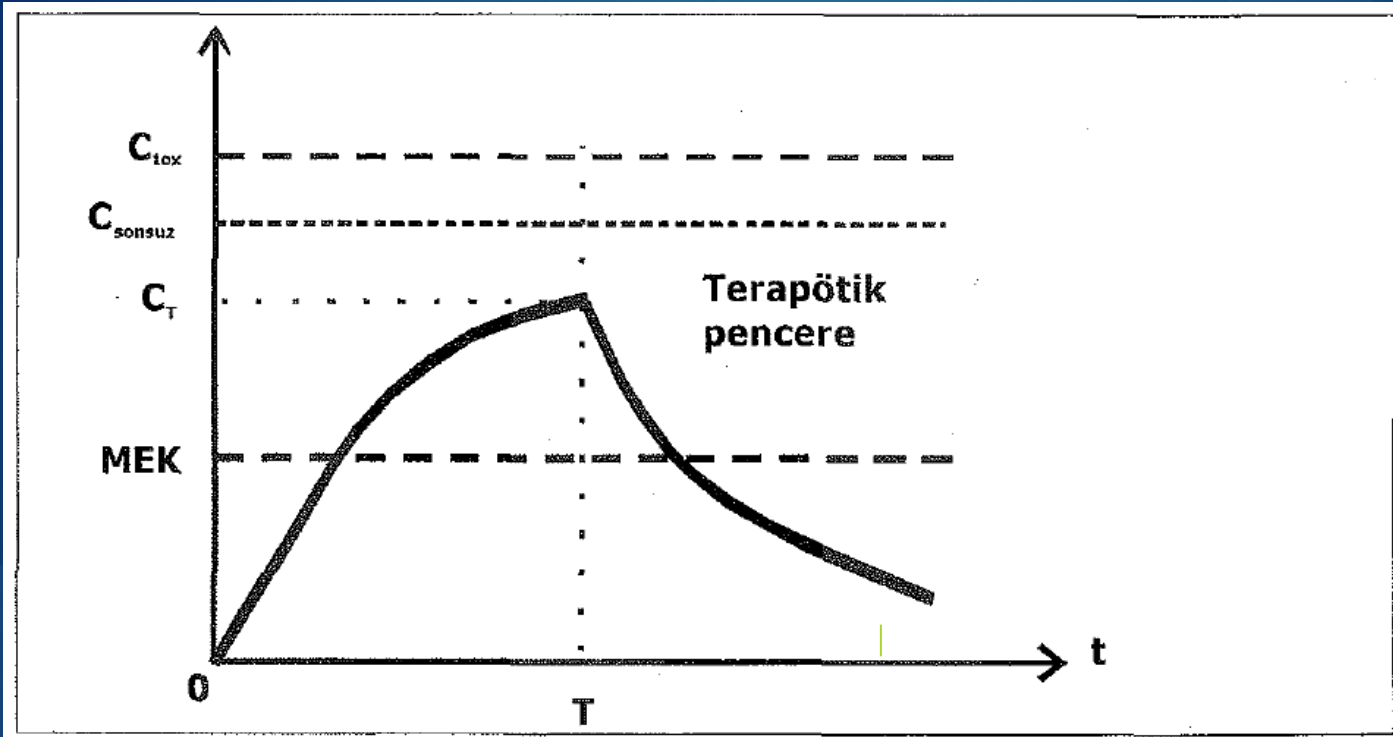
D = Belirli bir sürede hastaya verilmek istenen doz

T = Zaman

Eğer $t < T$ ise  İnfüzyon devam ediyordur.

$$C = \frac{k_0}{V_d \cdot k_d} \times [1 - e^{-k_d t}]$$

 Bu denklem infüzyonun devam ettiğini ifade eden yani $t < T$ olduğu sürece geçerli olan t anındaki kan konsantrasyonunu bulmaya yarayan denklemdir.



İnfüzyon bittikten
sonraki yani $t > T$
olduğu zamanki kan
konsantrasyonu ise

$$C = C_T \cdot e^{-kd(t-T)}$$

AUC



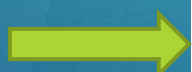
$$AUC = \frac{k_0 T}{V_d k_d}$$

Klirens (Cl)



$$Cl = \frac{k_0 T}{AUC}$$

Sanal dağılım hacmi (Vd)

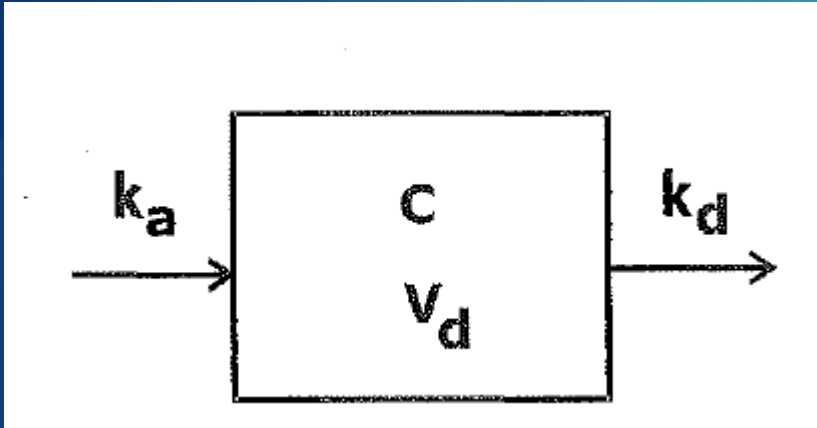


$$V_d = \frac{k_0 T}{k_d AUC}$$

Tek Kompartımanlı Model – Oral Absorpsiyon

75

- ▶ GIK'da bir emilme söz konusudur. Etkin madde kana giderek artan bir hızla giriş yapmaktadır.
- ▶ IV infüzyondaki gibi sabit bir hızla giriş söz konusu değildir.



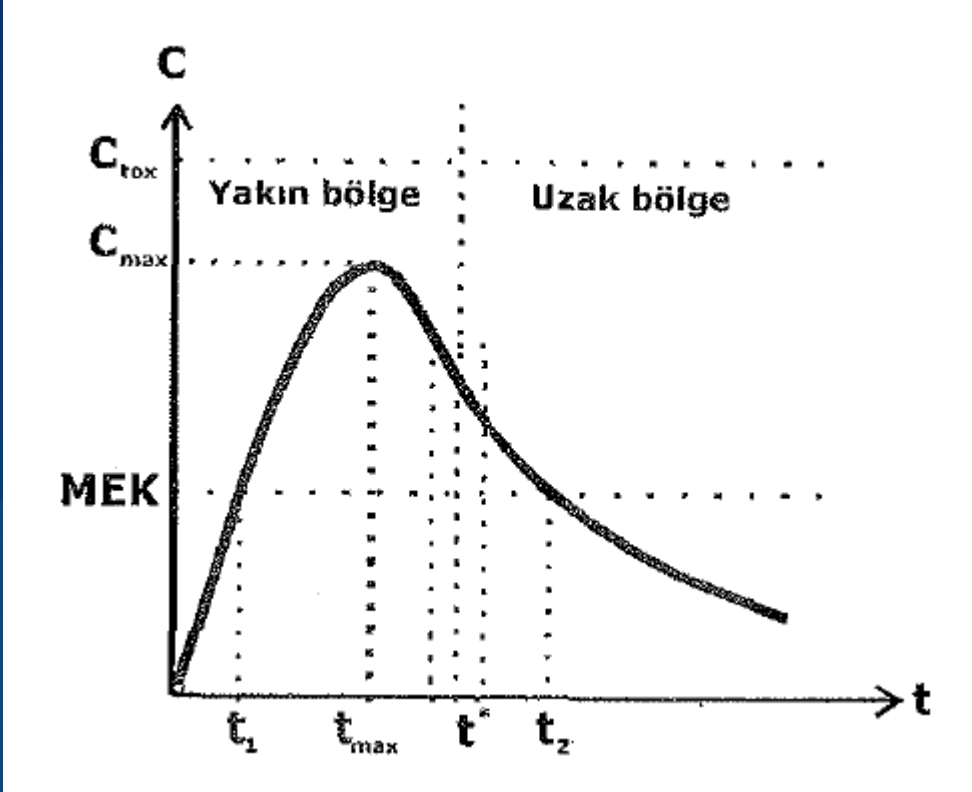
Tek kompartmanlı emilmeli model

Etkin madde **ka** hız sabiti ile plazmaya geçer ve **kd** hız sabiti ile uzaklaşır.

Kompartmanın konsantrasyonunu plazma temsil eder ve kompartmanın hacmi V_d 'dir.

Emilmeli yol plazma profili

76



Emilim bölgesinden etkin maddenin emilimi **birinci derece kinetikle** olmaktadır.

Hem giriş (emilim), hem de çıkış (uzaklaşma) olayı bulunmaktadır.

*Emilim ve uzaklaşma zıt yönde gerçekleştikleri için plazma profili net sonuca göre oluşmaktadır.

Net sonuç= Emilim-Uzaklaşma

Etkin madde emilim hızı= $dS/dt= k_a.S$

S: Mide-bağırsak kanalındaki etkin madde miktarı

k_a : Emilim hız sabiti

Etkin madde uzaklaşma hızı= $dA/dt= -k_d.A$

A: Vücutta t anında bulunan etkin madde miktarı

k_d : Uzaklaşma hız sabiti

- Etkin maddenin ilk emilmeye başladığı sürelerde, mide-bağırsak kanalında etkin madde miktarı yüksek olduğu ve k_a , k_d 'den daha büyük olduğu için emilim hızlıdır.
- Mide-bağırsak kanalında emilecek madde azaldıkça, emilim hızı da düşer. Buna karşılık, plazma seviyesi yükseldikçe uzaklaşma hızı artar. Sonuç olarak plazma seviyesi yükselmeye devam etmekle beraber yükselme hızı giderek düşer.
- Belli bir süre sonra emilim hızı ile uzaklaşma hızı birbirine eşit olur. Bu noktada plazma düzeyi kısa bir süre için değişmez. Bu nokta, **C_{max} - t_{max} noktası** (doruk noktası veya tepe noktası)dır.

- **Doruk noktasından sonra bir taraftan emilecek madde miktarı azaldığı için, diğer taraftan da plazma seviyesi maksimuma ulaştığı için plazma seviyesi düşmeye başlar.**
- **Emilim %95-99 seviyesine ulaştığında pratik olarak emilimin bittiği kabul edilir ve bundan sonra vücutta sadece uzaklaşma olayı görülür.**

Plazmada etkin madde değişim hızı;

$$dA/dt=kaS-kdA$$

$$C_0 = \frac{F \cdot F^* \cdot D}{Vd} \cdot \frac{ka}{ka-kd}$$

F= İlacın emilim yüzdesi

F*= İlacın karaciğerden değişmeden geçen yüzdesi

F.F*= Biyoyararlılık katsayısı

D= Hastaya verilen doz

Vd= Sanal dağılma hacmi

ka= Absorpsiyon hız sabiti

kd= Eliminasyon hız sabiti

FF*D: Kana geçmiş olan efektif doz (hastanın tedavisinde etkili olan doz)

Çift Kompartmanlı Model

Çift kompartmanlı modelde etkin maddenin organizmadaki davranışı iki ayrı kompartmanda yoğunlaşmıştır.

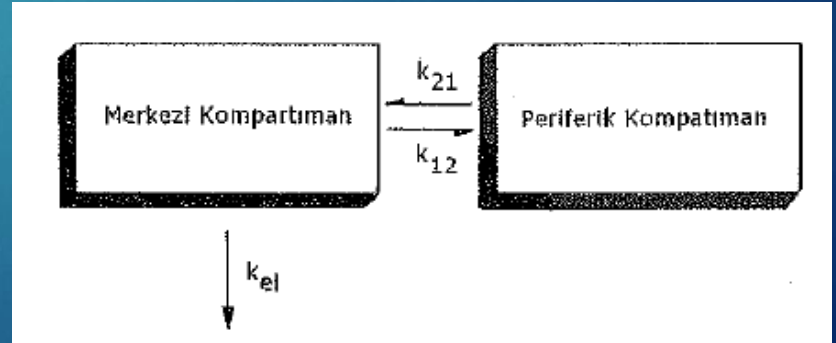
► Kandan dokuya doğru geçişte:

KAN → Merkezi Kompartman

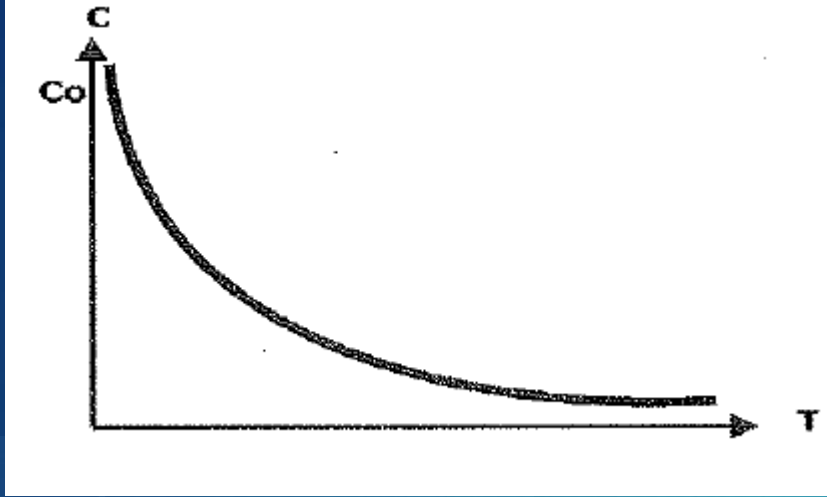
DOKU → Periferik Kompartman

İki Kompartmanlı Dağılım

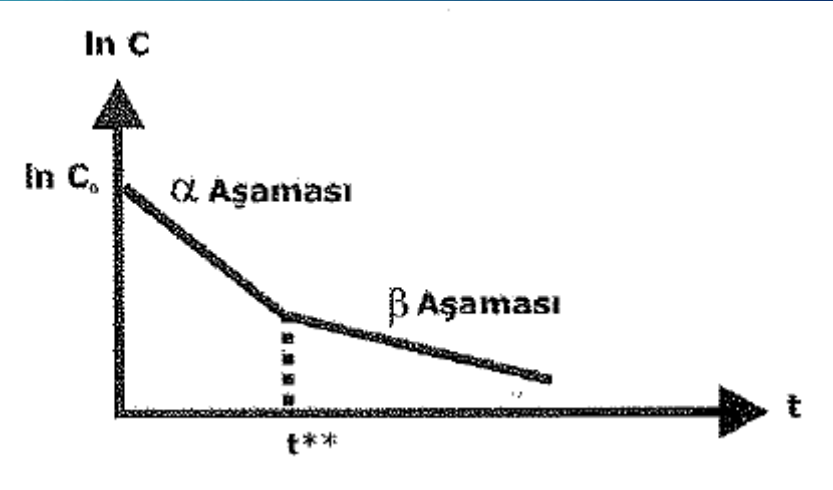
k_{12} , k_{21} ve k_{el} hız sabitleri kompartmanlar arası geçiş kinetik parametreleridir.



Çift Kompartmanlı Model – IV Enjeksiyon

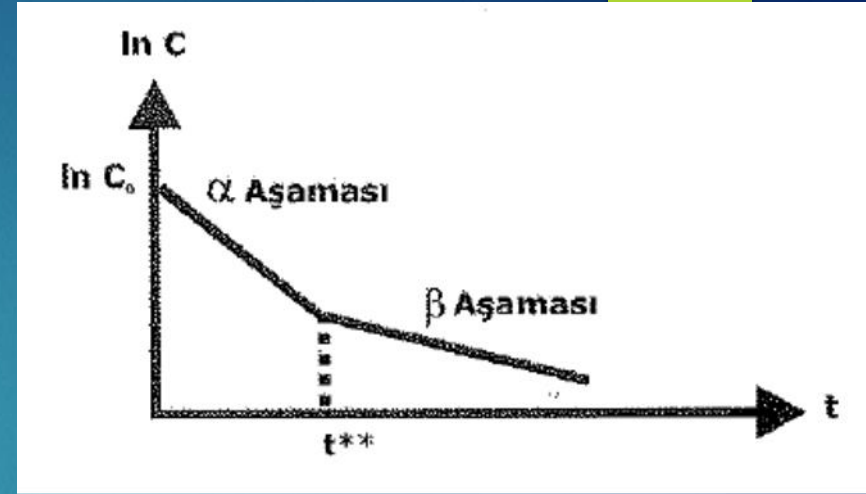


Çift Kompartmanlı Model Plazma Profili



Çift Kompartmanlı Model Yarılogaritmik Grafik

Çift kompartmanlı modele uyan bir etkin madde i.v. enjeksiyon ile verildiğinde, bir yandan uzaklaşma olayları uzaklaşırken diğer taraftan da periferik kompartmana geçiş olmaktadır. Böylece plazma düzeyinde daha hızlı bir düşme görülür. Buna **alfa (α) aşaması (dağılma aşaması)** denir.



Bir müddet sonra merkez ile periferik kompartman arasında sanal bir denge oluşur. Etkin madde her iki yöne de geçmektedir, fakat net bir fark görülmez. Bu noktadan sonraya da **beta (β) aşaması (uzaklaşma aşaması)** denir.

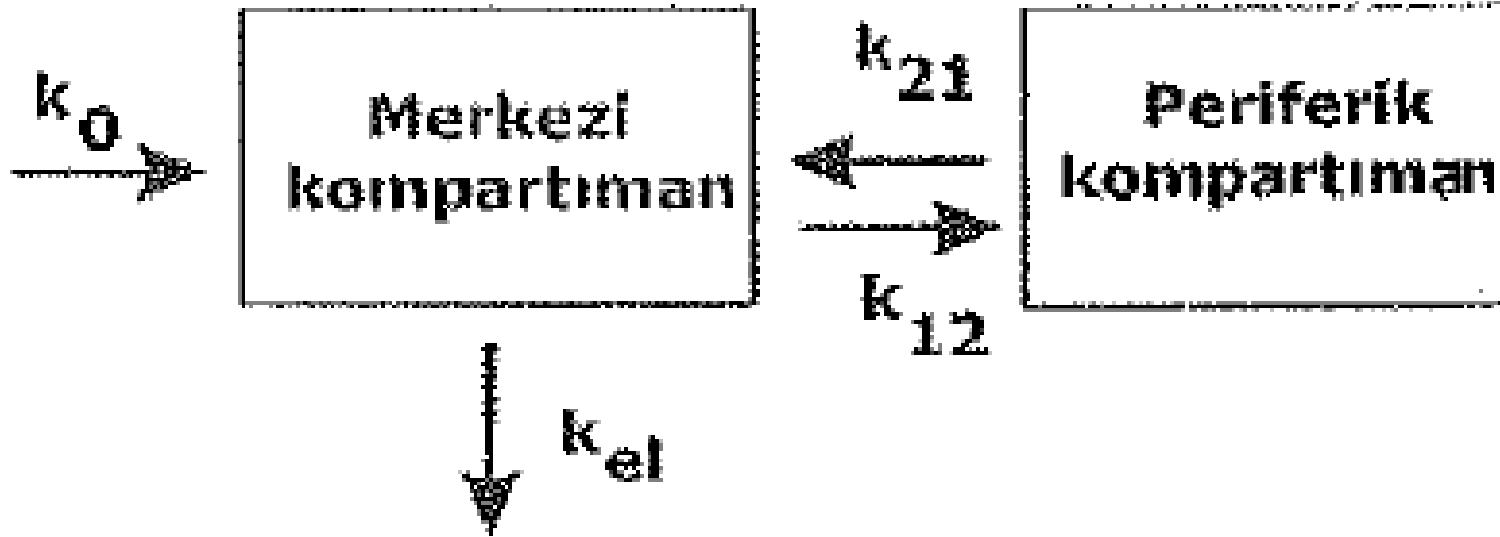
Plazma konsantrasyonundaki değişim hızı;

$$dC_p/dt = -\alpha C_p - \beta C_p$$

Çift Kompartmanlı Model – IV İnfüzyon

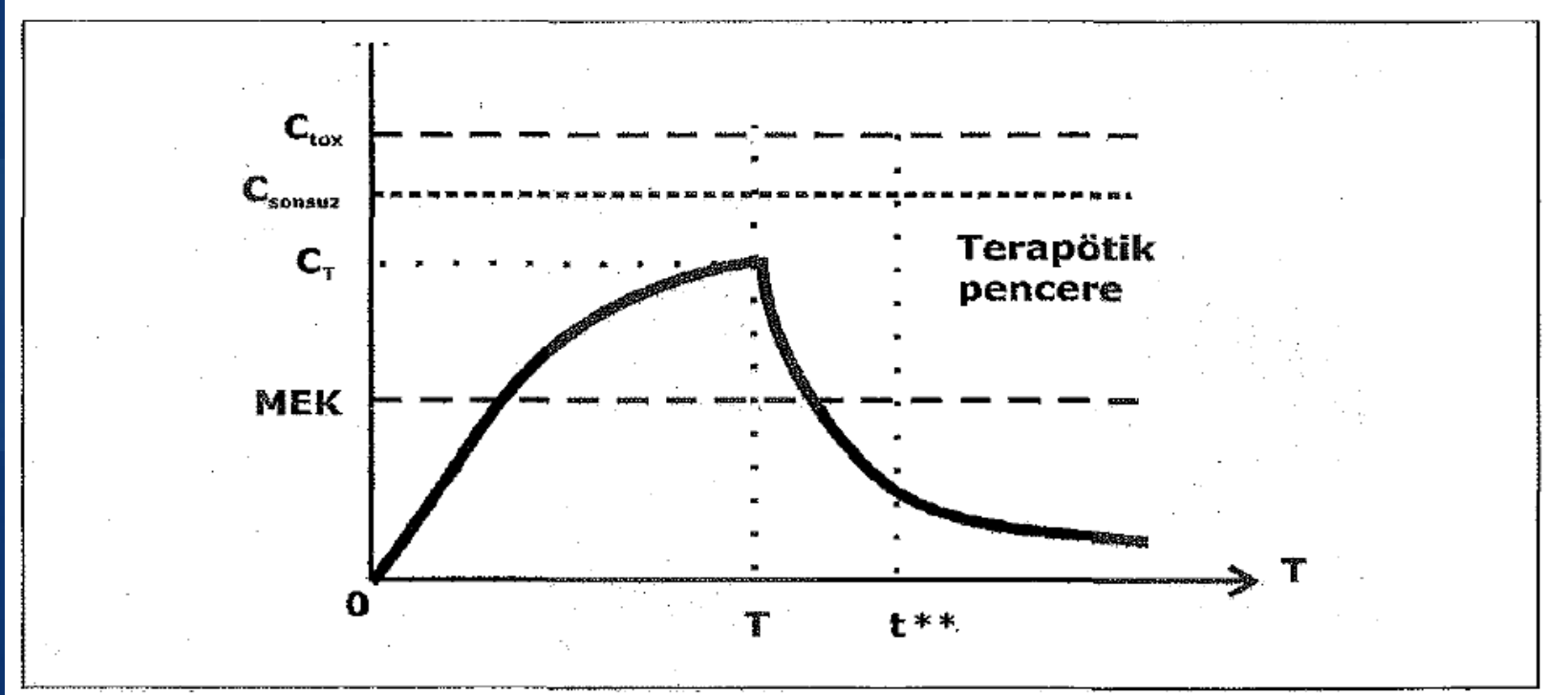
84

Çift Kompartmanlı IV İnfüzyon Modeli



Bu verilişte 3 aşama söz konudur:

- İnfüzyon süreci
- İnfüzyon sonrası dağılıma ve uzaklaşma
- İnfüzyon sonrası uzaklaşma



Plazma Profili

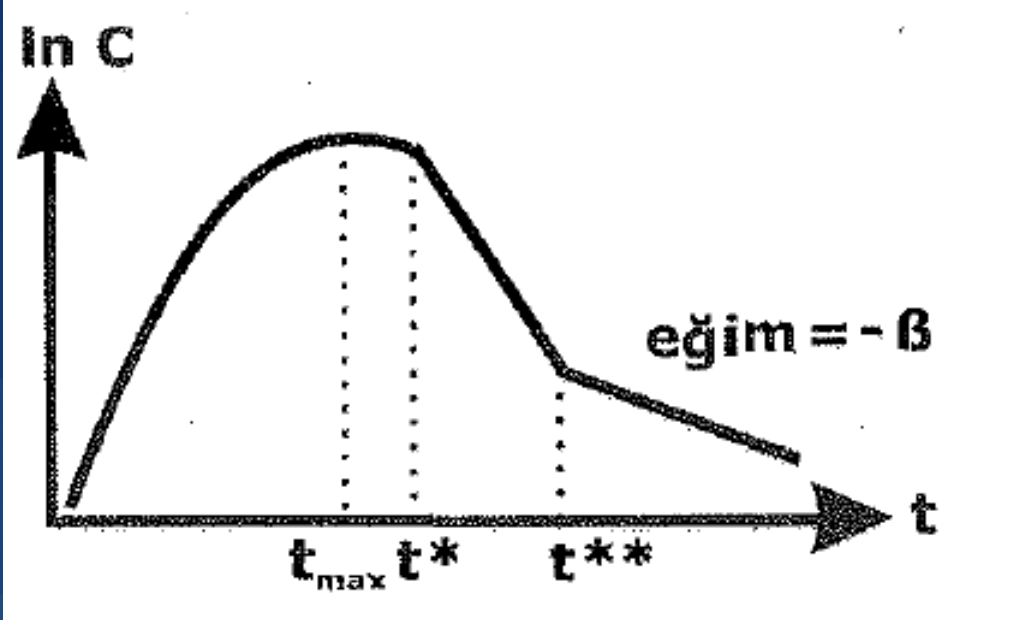
İnfüzyon boyunca (yakın bölgede) üç kinetik olay aynı anda oluşmaktadır:

- 1)İnfüzyon ile ilaç girişi**
- 2)Dağılım**
- 3)Uzaklaşma**

İnfüzyon sürecinde plazmadaki ilaç konsantrasyonunun değişimi;

$$\text{Değişim hızı} = dC_p/dt = k_0 - \alpha C_p - \beta C_p$$

Çift Kompartmanlı Model – Oral Veriliş



Çift Kompartmanlı Model Oral Veriliş
Plazma Profili

Tek kompartmanlı modelden farklı olarak plazma profili 3 aşamadan oluşur:

- Yakın bölgede absorpsiyon, dağılma ve uzaklaşma
- Ara bölgede dağılma ve uzaklaşma
- Uzak bölgede sadece uzaklaşma

Çok Kompartmanlı Model

Bir çok etkin madde (digoksin, diazepam, C vitamini ve K vitamini gibi) ikiden fazla kompartman modeline uymaktadır.

Bu gibi kompartman modellerine uyan ilaçlar daha karmaşık matematiksel denklemlere uyum gösterirler.

SOYMA YÖNTEMİ

Doğrusal farmakokinetiğe uyan etkin maddeler ile hazırlanmış ilaçların oluşturduğu plazma profilleri, çok üslü (poliekspansiyel) denklemlerle tanımlanır:

$$C = \sum_{i=1}^n C_i e^{-\lambda_i t}$$

Tek kompartmanlı modele uyan bir etkin madde i.v. verildiğinde ($i=1$),

$$C = C_1 e^{-\lambda_1 t} \longrightarrow \ln C = \ln C_1 - \lambda_1 t$$

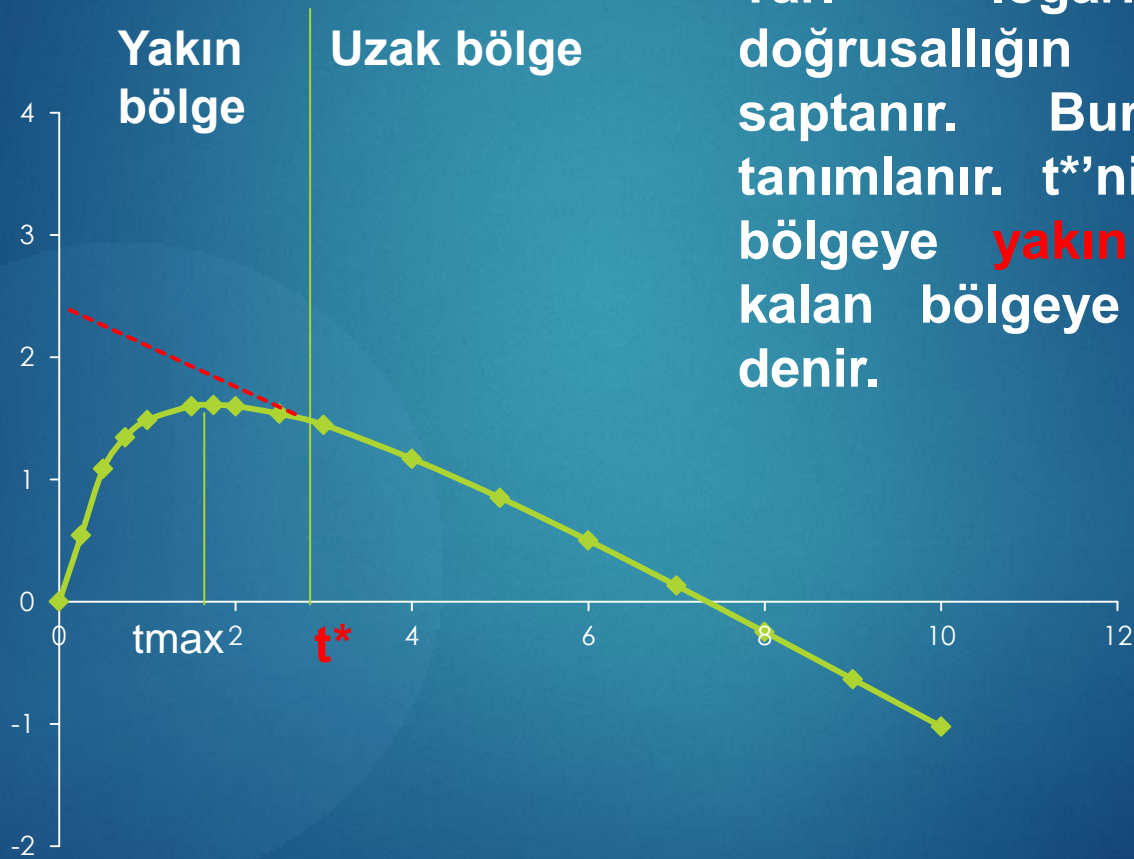
Üs sayısı iki ya da daha fazla olduğunda, çok üslü denklemlerin analitik çözümü yoktur.

Vücuttaki davranışı çok üslü denklemler ile ifade edilen etkin maddelere ait hız sabitelerini tayin edebilmek için **SOYMA YÖNTEMİ** (stripping method, peeling method, method of residuals, feathering method) adı verilen bir yöntem kullanılmaktadır.

- ▶ Bu yöntemde hastaya ilaç verildikten sonra değişik zamanlardaki kan konsantrasyonları ölçülür ve lineer regresyon analizleri ile elde edilen kan verilerini en iyi tanımlayan çok üslü denklem bulunur.
- ▶ Bu denklemde yer alan her bir sabite o ilacın vücutta uğradığı bir aşamanın hızını (absorpsiyon hızı, eliminasyon hızı gibi) ifade etmektedir.

- ▶ Etkin maddenin davranışını açıklayan denklem bulunduktan sonra herhangi bir hastaya o ilaç verildiğinde herhangi bir zaman dilimindeki kan konsantrasyonu hastadan kan numunesi alınmadan tahmin edilebilmektedir.

- Parametrelerin hesabında ilk adım, plazma profilinin önce normal, sonra da yarı logaritmik grafiğinin çizilmesidir.



Yarı logaritmik grafikte doğrusallığın başladığı bölge saptanır. Burası t^* olarak tanımlanır. t^* 'nin solunda kalan bölgeye **yakın bölge**, sağında kalan bölgeye ise **uzak bölge** denir.

- ▶ Uzak bölgedeki noktaların oluşturduğu doğrunun denklemi en küçük kareler yöntemi ile hesaplanır.
- ▶ Elde edilen doğru denklemi;

$$\ln C = \ln C_1 - k_d t$$

Denklemin eğimi k_d , kesişim değerinin anti \ln 'i C_1 değerini verir.

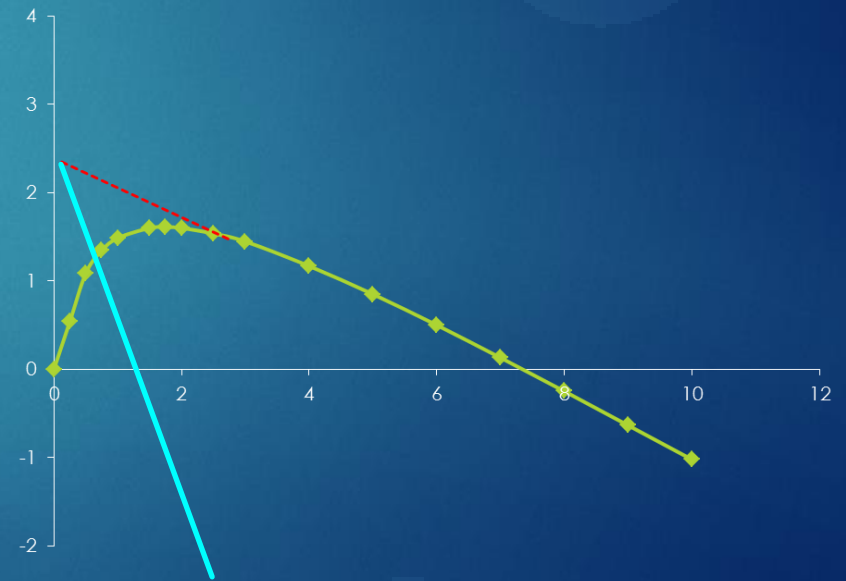
Bu denklemde yakın bölgedeki apsis değerleri (süreler) yerine konarak yakın bölgedeki kestirim değerleri (\hat{C}) bulunur.

Elde edilen kestirim değerleri, aynı apsisteki ordinat deneysel değerlerinden çıkarılır.

$$R = C - \hat{C}$$

R değerlerinin logaritması alınarak zamana karşı grafiğe yerleştirilir ve buradan bir doğru elde edilir.

Elde edilen doğrunun eğimi k_a , kesişim değerinin anti ln'i C_2 değerini verir.

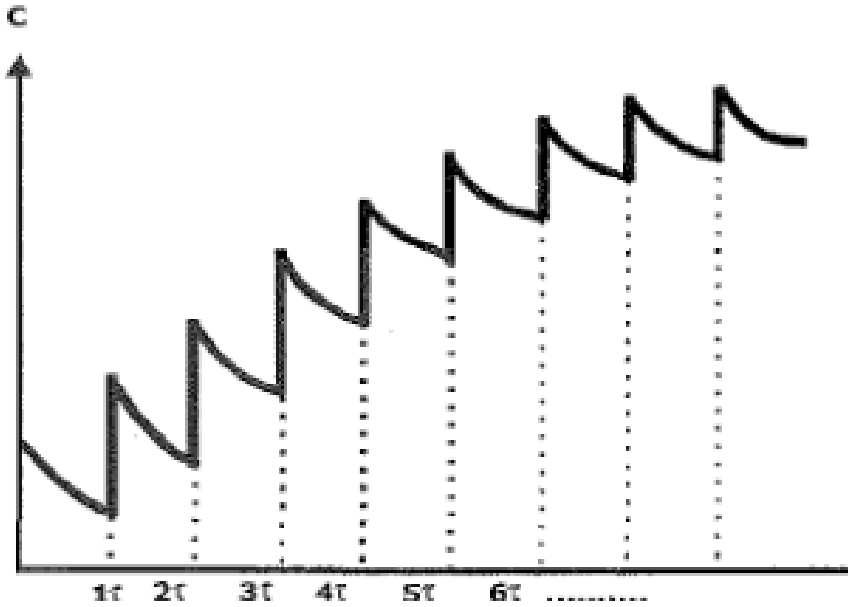


Sonuç olarak plazma profilini tanımlayan denklem;

$$C = C_1 e^{-kdt} - C_2 e^{-kat}$$

Çok Dozlu Kinetik

97



İ.V. enjeksiyon çok dozlu tek kompartıman modeli
Dozlar, aynı miktarda olup (D), her τ (tau) aralığında verilmektedir. Yani τ , dozlama aralığıdır.

Buraya kadar anlatılan
hususlar ilaç tek doz olarak
verildiğinde geçerlidir.
Normal tedavide hastalar
bir tek dozla tedavi edilmek
yerine, çok dozlu olarak
tedavi edilirler.

- Çok dozlu tedavide dozlar aynı miktarda olup (D) her τ aralığında (dozlama aralığı) verilmektedir.