

FARMAKOLOJİ I

**Farmakokinetik (emilme, dağılma,
biyotransformasyon, atılma)**

Biyoyararlanım (F)

- İlacın uygulandığı yerden emilerek vücut sıvılarına (kan..) karıştığı miktarı ifade eder.
- Damar içi (i.v) uygulanan ilaçların biyoyararlanımı %100 olarak kabul edilir. Diğer yollardan verilen ilaçların biyoyararlanımı bu yolla mukayese edilerek yapılır.
- Ağızdan uygulanan ilaçlarda genellikle biyoyararlanım bağırsak duvarı ve/veya karaciğerde uğradığı ilk geçiş etkilerinden dolayı daha az olarak beklenir.

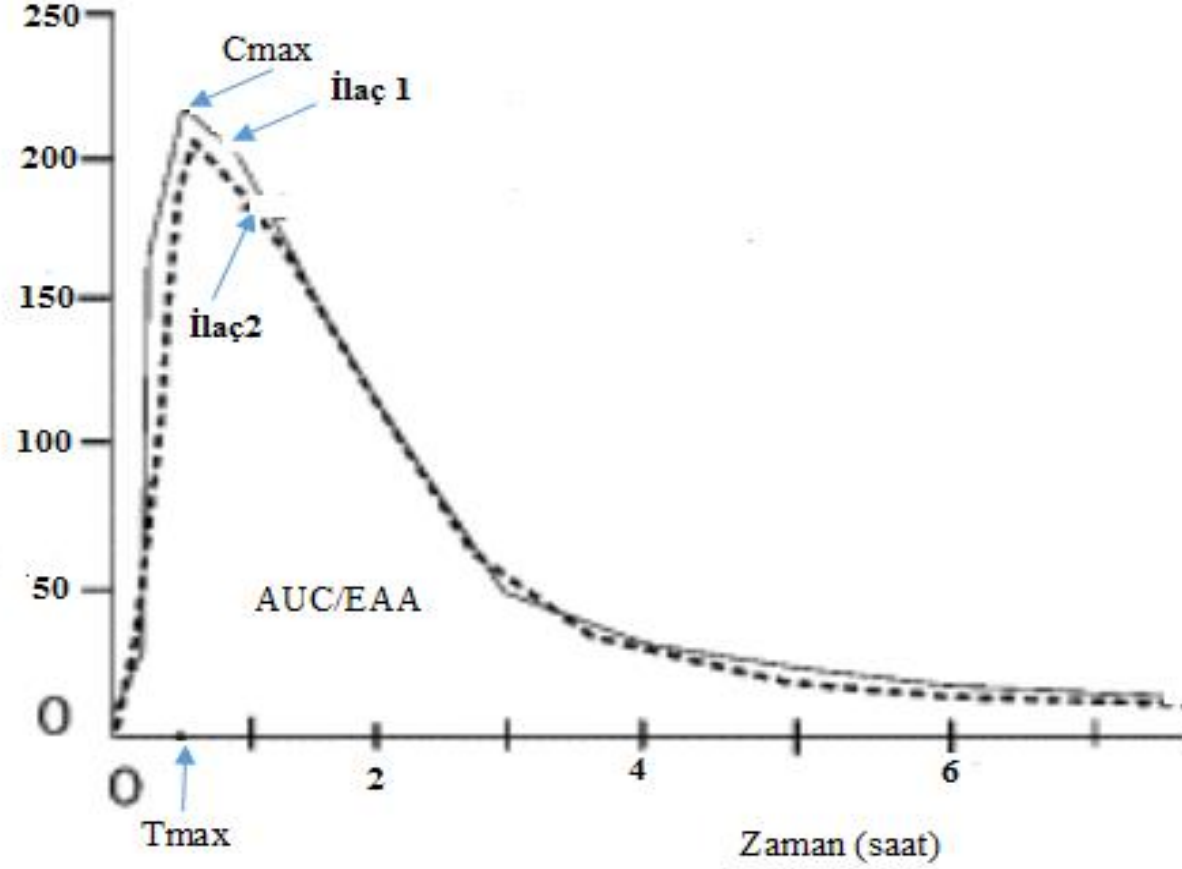
$$\text{Biyoyararlanım, F} = \frac{\text{Eğrinin Altındaki Alan/AUC ağız}}{\text{Eğrinin Altındaki Alan/AUC damar içi}}$$

İlaçlarda ilk geçiş etkisi

- Ağızdan uygulanan ilaçlar bağırsaktan emilmeden önce hepatik portal sistem ile karaciğere gelir ve sistemik dolaşıma geçmeden önce karaciğerdeki emzimlerce metabolize edilir. Bu geçiş sırasında ilaç büyük oranda biyotransformasyona maruz kaldığı için ilk geiş etkisine uğradığı söylenir. Bağırsak lümeni ve/veya duvarındaki inaktivasyonda bu soruna katkıda bulunur. Bazı hayvanlarda (Öğ ruminantlar) bu sorun çok ciddi boyutta olduğunda ağızdan bazı ilaçların kullanımı imkansız hale gelir.

- Plazma konsantrasyonu zaman eğrisi genellikle absorpsiyonun hızını ve kapsamını değerlendirmek için kullanılır. Bu eğrinin altında kalan alan (AUC/EAA) maruz kalma derecesini yansıtır.
- C_{max}, maksimum plazma konsantrasyonu veya maksimum maruz kalma miktarı
- T_{max}, maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşmak için geçen süredir ve bu parametreler absorpsiyon hızından etkilenir. Bu kriterler biyoeşdeğerlilik çalışmalarında önemlidir.
- t_{1/2}, bir ilacın plazma yarı ömrü; ilacın plazma konsantrasyonunun yarıya inmesi için geçen süre.
- İlaçların vücuttan atılması emilmelerine göre daha yavaştır. Bu nedenle bir ilacın t_{1/2} üzerinden tamamlanması için gereken süre hiçbir zaman doğrusal orantıyla hesaplanmaz.
- Klirens (Cl): Birim zamanda ilaçtan temizlenen plazma hacmi.
- Cl= Eliminasyon oranı/C (konsantrasyon)

Plazma ilaç konsantrasyonu ($\mu\text{g/ml}$)



Şekil. İki ilacın biyoeşdeğerlik yönünden karşılaştırılması

Biyoeşdeğerlik

- Farmasötik olarak eşdeğer ilaçlarda emilme hızı ve derecesi bakımından eşdeğer plazma konsantrasyon profili sağlaması beklenir. Dolayısıyla aynı sağaltım etkisi sağlaması beklenir. Diğer bir ifadeyle biyoeşdeğer ilaçlar birbirlerinin alternatifi olarak kullanılabilir. Biyoeşdeğerlilik çalışmaları aşağıdakilerden biri ile belirlenir;
- 1.farmakokinetik çalışmalar
- 2.farmakodinamik çalışmalar
- 3.Karşılaştırmalı Klinik çalışmalar
- 4.In vitro çözünme çalışmaları

İLAÇLARIN DAĞILMASI

- Emilen ilaç kan yoluyla vücuda dağılır. İlaçların dağılımını etkileyen başlıca faktörler, bölgeye giden kan akışı miktarı, ilacın dozu ve uygulama yolu, ilacın lipidlerde çözünürlüğü, iyonizasyon derecesi, plazma ve doku proteinlerine bağlanmadır.
- İlaçlar öncelikle kan yönünden iyi perfüze olan doku ve organlara (karaciğer, beyin, kalp, böbrekler) gider, daha sonra kanla daha az beslenen dokulara (yağ ve kas) gider. Bu durum göz önüne alınarak vucut kompartımanlar şeklinde değerlendirilir.
 - Kompartmanlar (Bölmeler)
 - 1. Sentral (Merkezi) kompartman: Kanla iyi beslen yapılar; kalp, karaciğer, beyin, böbrek; İlaç buralarda hızla dengelenir.
 - 2. Periferel (Çevresel) kompartman: Kanla daha az beslenen yapılar; yağ ve iskelet kasları; İlaçlar daha yavaş dengelenir. Bir bölmeden diğerine ilacın yeniden dağılımı ilacın hedef dokudaki etki süresini değiştirir.
 - 3. Özel kompartmanlar: Vücutta bazı kısımlar anatomik özellikleri sebebiyle yeterince ilaç geçişine izin vermez. Beyin omurilik sıvısı ve sentral sinir sistemine ilaçların geçişi kılcal damarların ve perikapillar glial hücrelerin yapısından dolayı sınırlıdır. Kan-beyin bariyeri adı verilen bu olaya bağlı olarak beyin düzeyindeki hastalıkları tedavi etmek için antibiyotiklerin bu yapılara geçişi, orta kulak sıvısı, perikard sıvısı ve bronş salgılarına zayıf ulaşmaları enfeksiyonların tedavisini zorlaştırır. Plasental bariyer ise lipitte çözünen ilaçlar için geçirgendir. Bu durum gebelerde yavru hayatını riske sokar.

Proteinlere bağlanma

- Birçok ilaç plazma proteinlerine bağlanır. Zayıf asitler ve nötr ilaçlar özellikle albümine bağlanırken, bazı ilaçlar alfa-1-asit glikoproteine (orosomuroid) bağlanma eğilimindedir.
 - Plazma proteinlerine bağlanan ilaçlar vücutta uzun süre kalır, fakat ilacın serbest kısmı farmakolojik etkinlik gösterir.
 - Serbest ve bağlı ilaç arasında dinamik bir denge vardır ve serbest ilaç dolaşımdan ayrıldıkça dengeyi sağlamak için bağlı ilaç serbest kalır.
 - Glomerüler filtrasyonla atılan ilaçlarda serbest ilaç süzüldüğünden, proteinlere bağlı ilacın atılma (eliminasyon) hızı yavaşlar. Ancak tersine, eğer ilaç hepatik metabolizma veya renal tübüler sekresyon ile atılıyorsa, plazma protein bağlanması ilacın eliminasyon için sunulma hızını artırarak ilacın eliminasyonunu destekleyebilir.
 - Doku proteinlerine bağlanma, ilacın lokal (yerel) konsantrasyon artışına neden olabilir (bir nevi depo).
 - Plazma proteinlerinin azlığı veya çokluğu ilacın etkinliği veya toksisitesini etkileyebilir. Hipoproteinemide ilacın bağlanacağı protein olmadığından serbest kısım, dolayısıyla farmakolojik etkinlik artar.
 - Eğer aynı proteinler daha yüksek affinite ile bağlanan bir ilaç ortama girerse diğer ilacın serbest kalmasına ve toksisite artışına neden olabilir. Örg aspirin/komadin-warfarin bileşiği (antikoagülan) sonuç, aşırı kanama

Sanal dağılım hacmi (Vd)

- Tek bir IV enjeksiyondan sonra kan bölmesindeki toplam ilaç konsantrasyonunun ölçümlerinden hesaplanır. İlacın ortalama doku konsantrasyonunun plazma konsantrasyonuna eşit olduğu kabul edilir. Birimi L veya L/Kg'dır.
- $Vd = \text{Doz (A)} / C_0$ (başlangıç konsantrasyon)
- Vd ile ölçülen plazma ilaç konsantrasyonundan o anda vücuttaki ilaç miktarı hesaplanır ($A = C \times Vd$) veya aynı formülle belli plazma konsantrasyonunu sağlamak için verilmesi gereken ilaç dozu tespit edilebilir.

İLAÇLARIN BİYOTRANSFORMASYONU (METABOLİZMASI)

- Vücuda giren ilaçlar biyotransformasyon organlarında genellikle inaktif, kimi zamanda daha aktif metabolitlerine dönüşerek metabolize olurlar. Bazen ilaçların daha stabil olan, farmakokinetik vb özellikleri daha avantajlı olan **prodrug/Ön ilaç** şeklinde kullanımı da söz konusudur. Bu ilaçlar biyotransformasyon organlarında aktif bileşiğine dönüşürler. Örg L-DOPA..Dopamin'e dönüşür. Dopamin kan-beyin bariyerini geçemediğinden parkinson gibi hastalıkların sağaltımında L-DOPA şeklinde verildiğinde bariyerleri geçerek vücutta dopamine dönüşür.
- En iyi bilinen biyotransformasyon organı karaciğerdir. Bunun dışında sindirim sistemi, akciğerler, böbrekler, deri, plasenta vb de ilaçların biyotransformasyonunda rol oynayabilir.
- İlaçların biyotransformasyonu genellikle Faz I ve Faz II reaksiyonları ile gerçekleşir. Faz I reaksiyonları oksidasyon, redüksiyon, hidroliz şeklindedir. Faz II'de ise konjugasyonla (glukuronik asit, sulfat...) suda kolay çözünen konjuge ürünler şekillenir.

İlaçların biyotransformasyonunda enzim indüksiyonu

- Sitokrom P450 karma işlevli oksidaz sistemi bazı ksenobiyotiklerin enzim sentezini indüklemeye yeteneğine sahiptir.

İlaçların biyotransformasyonunda enzim inhibisyonu

- Bazı ksenobiyotikler mikrozomal enzimleri inhibe eder. Bazı ilaçlar da spesifik enzim sistemlerini inhibe ederek farmakolojik etkinliklerini gösterirler. Örg, depresyon için MAO inhibitörleri

İLAÇLARIN VÜCUTTAN ATILMASI

- İlaçların atılmasında en önemli organlardan biri böbreklerdir. Böbreklerin dışında safra, salya, solunum havası, süt gibi araçlarla da ilaçların atılması söz konusu olur.
- İlaçlar ana bileşik veya metabolitleri şeklinde vücudu terkeder.
- İlaçların böbrekler yoluyla atılması;
 - Glomerüler filtrasyon
 - Tubuler sekresyon (Probenesid penisilinlerin tubuler sekresyonunu önler ve etki süreleri uzar)
 - Tubuler reabsorbsiyon şeklinde olur.
- Safrayla atılmada safra ile ince bağırsakara gelen ilaç emilerek enteroheaptik dolaşıma karışabilir. Bu özellikteki ilaçların vücuttaki kalış süreleri uzar.