



3. HAFTA

FARMAKOKİNETİK

Etkin maddelerin vücuttaki farmakokinetik davranışları ikiye ayrılmaktadır:

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

Lineer (Doğrusal) Farmakokinetik

- ❖ En basit tanımıyla, bir etkin maddenin vücuda verilmesini takiben elde edilen kan konsantrasyonu-zaman profilinde yer alan eğri altındaki alan (AUC) ile etkin madde dozunun orantılı bir şekilde artış gösteriyorsa, bu tarz farmakokinetiğe «Lineer Farmakokinetik» denir.

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

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

dc / dt = Kan düzeyi değişim hızı

k_d = Eliminasyon hız sabiti (1/Zaman)

C = Konsantrasyon

Non-Linear (Doğrusal Olmayan) Farmakokinetik

- ❖ Bazı, etkin maddelerde ise dozun artması ile faarmakokinetik olayın doğrusallığı (plazma proteinlerine bağlanan etkin maddenin douygunluk sınırına ulaşması durumunda olduğu gibi) kaybolur.

- ❖ Yani kan konsantrasyonu-zaman profilinde etkin maddenin AUC değeri ile etkin madde dozu orantılı bir şekilde artış göstermiyorsa, bu tarz farmakokinetiğe de «Non-Linear Farmakokinetik» denir.
- ❖ Lineer farmakokinetiğe uymayan ilaçların kan düzeyleri «Michael Menten Kinetiği» ile açıklanmaktadır.

$$dc / dt = -V_{\max} \cdot C / K_m + C$$

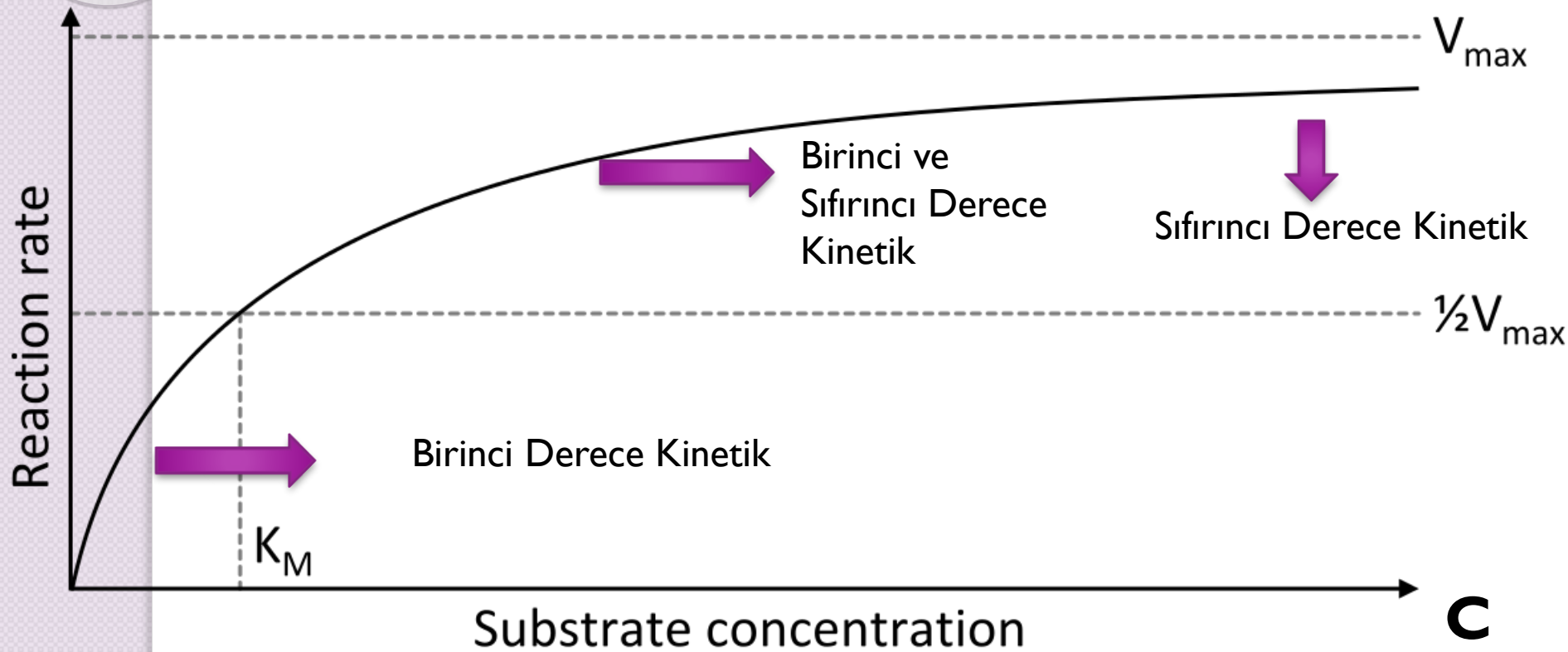
V_m = Reaksiyonun oluşabileceği maksimum hız

K_m = Sistem en yüksek hızın yarısındaiken ortamdaki konsantrasyon (Michael Menten sabiti)

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

Michael Menten Eşitliğinde konsantrasyona bağlı olarak kinetiğin değişim grafiği şöyledir:

dc/dt



$$dc / dt = (V_{\max} \cdot C) / K_m + C$$



GIS'de çözünüp taşınması gereken madde miktarı azaldıkça yani, C çok düşük olduğunda, bu değer K_m 'in yanında ihmal edilir.

$$dc / dt = (V_{\max} \cdot C) / K_m$$



- Bu denklemde V_{\max} ile K_m değerleri sabit olduğu için absorpsiyon hızı doğrudan konsantrasyon ile ilişkilidir. Yani Birinci Derece Kinetik ile yürür.
- Birinci derece kinetikte, ortamdaki maddenin konsantrasyonundaki değişiklikler ortamdaki madde miktarı ile değişmektedir. Yarılanma ömrü ise dozdan bağımsızdır ve sabittir

Ancak GIK'da çözünen etkin madde miktarı kendisini taşıyacak taşıyıcı miktarından fazla ise ($C \gg K_m$), K_m ihmal edilir.

$$dc / dt = V_{max}$$



Bu nedenle taşıyıcı aracılığıyla taşınan etkin maddelerin biyoyararlanımı, madde konsantrasyonu arttıkça azalır.



$C \gg K_m$ olduğunda yani yüksek konsantrasyonlarda absorpsiyon hızı Sıfır Derece Kinetik ile yürür.

➤ Non-Linear Davranışın Nedenleri:

- ✓ İlacın Michael Menten kinetiği ile eliminasyonunun söz konusu olması halinde
- ✓ Non-linear ilaç-protein bağlanmasına neden olacak şekilde yüksek dozda ilaç kullanılması
- ✓ Dokularda ilaç ile doygunluğun söz konusu olması

➤ Non-Linear Farmakokinetikte Gözlemlenen

Hususlar:

- ✓ İlacın AUC değeri doz ile orantısal olarak değişmez.
- ✓ Farklı dozlarda ilaç verildikten sonra ilacın vücuttaki davranışı için farklı hız sabitleri elde edilmektedir.
- ✓ Dokulardaki ilaç konsantrasyonunda dozun bir fonksiyonu olarak değişmez çünkü dokularda bir doygunluk söz konusudur.