

İlaçların Farmakokinetik Özellikleri

Doç.Dr.Mehmet ALP

Farmakodinami

İlaçların organizma üzerindeki etkisini inceleyen ilaç bilimi dalı.

Farmakokinetik

İlaçların vücuda alınmasından sonra emilimi, dağılımı, biyotransformasyonu ve atılımı olaylarını kantitatif olarak zaman boyutları içinde inceleyen bilim dalı.

ADME

A: Absorpsiyon (Emilim)

D: Dağılma

M: Metabolizma

E : Eliminasyon (Atılım)

Emilim

Emilim, ilaçların uygulama b6lgelerinden kan dolaşımına geçişidir.

Emilim hızı ve etkinliği uygulama yoluna bağlıdır. İntraven6z yolla verilen ilaçlar için emilim tamdır, yani ilacın tamamı kan dolaşımına ulaşır.

Oral yol kullanıldığında, ilaçların gastrointestinal sistemde 6z6nmeleri ve barsak mukozasının epitelyum h6crelerinden geçmeleri gerekir.

Dağılım

Dağılım, ilaçların geriye dönüşümlü olarak kan dolaşımından hücreler arası alana ve/veya doku hücrelerine geçmesi sürecidir.

Uygulama yolu ne olursa olsun, ilaç vücuda girdikten sonra, işlevleri birbirinden farklı üç sıvı kompartımanından (plazma kompartımanı, hücre dışı sıvı, total vücut sıvısı) herhangi birine dağılabilir ya da bazı özel hücrelerde birikebilir.

Metabolizma

Metabolizma, bir ilacın belirli enzimlerin etkisiyle “metabolit” adı verilen bir veya daha fazla moleküle dönüşmesi olarak ifade edilebilir.

İlacın değişikliğe uğramadan atılması ve metabolizma, vücudun ilaçtan arınma yollarıdır.

İlaçların programlanan uygun doz aralıklarında alınmasının ardından vücutta toksik olmayan terapötik seviyede olmalıdır. Bu, ilacın vücutta çok uzun süre değil, yeterli süre kalmasını gerektirir.

Atılım

Atılım, değişikliğe uğramamış ilacın ya da metabolitlerinin vücuttan uzaklaştırılması anlamına gelir.

Atılmada ana yollar idrar ve feçestir.

Uçucu metabolitlerin oluştuğu durumlarda solunum minör bir atılma yolu olabilir.

Partisyon katsayısı (P)

Partisyon katsayısı, kimyasal bileşimin apolar (organik) ve polar (su) fazlar şeklindeki iki fazlı bir ortamda denge halinde bulunan bağlı konsantrasyonlarının birbirine oranıdır.

Organik faz için genellikle 1-oktanol kullanılmaktadır.

$$P = C_{(\text{organik})} / C_{(\text{su})}$$

Partisyon katsayısı sabitesi (log P): Bir bileşimin organik faz ile sulu faz arasındaki ayrılma katsayısını belirleyen partisyon katsayısının (P) logaritmik değeridir.

$$\log P = \log C_{(\text{organik})} / C_{(\text{su})} = \log C_{(\text{organik})} - \log C_{(\text{su})}$$

Dağılma katsayısı (log D):

İyonize duruma geçebilen bileşikler için, bileşiğin nötral yani noniyonize formda organik fazdaki çözünürlüğü ve iyonize formda sudaki çözünürlüğü büyük oranda ortamın pH'sına bağlıdır.

Bileşiklerin farklı pH'daki sulu fazlarla organik faz arasındaki dağılımı, dağılma katsayısı (log D) değeri ile ifade edilir.

Asit yapıdaki ve bazik yapıdaki bileşikler için log D değerleri aşağıdaki gibi hesaplanmaktadır.

$$\log D_{\text{asit}} = \log P + \log \left[\frac{1}{1 + 10^{\text{pH} - \text{pKa}}} \right]$$

$$\log D_{\text{baz}} = \log P + \log \left[\frac{1}{1 + 10^{\text{pKa} - \text{pH}}} \right]$$

Ortamın pH'sı ile bileşiğin pKa değeri arasında büyük fark varsa, log D hesaplanmasında kullanılan denklemler aşağıdaki şekilde basitleştirilebilir.

$$\log D_{\text{asit}} = \log P + \text{pKa} - \text{pH}$$

$$\log D_{\text{baz}} = \log P - \text{pKa} + \text{pH}$$

Dağılma katsayısı ($\log D$), farklı pH'daki vücut sıvılarında ilaçların ne oranda dağıldığını göstermesi açısından, medisinal kimya alanında önemli bir parametredir.

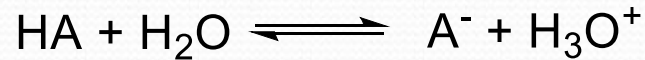
İyonizasyon sabitesi (pK_a)

Bir ilaç etken maddesinin iyonize ve noniyonize şekli, hem kendi pK_a değerine hem de ortamın pH değerine bağlıdır.

Bazik ilaç etken maddeleri asit ortamda, asidik ilaç etken maddeleri ise bazik ortamda iyonize durumda olmayı tercih ederler.

İlaç etken maddelerinin vücuda alındıktan sonra ilgili ilaç hedefi moleküle yeterli miktarda ulaşmasında ve hedefle olan etkileşimlerinde, vücuttaki çeşitli ortamların pH değerine göre iyonize veya noniyonize olma yüzdeleri ilaç etken maddesinin pK_a 'sına bağlı olarak değişmektedir.

Zayıf asit özellikteki bileşikler ve ilaç etkin maddeleri için farklı pH'daki vücut ortamlarındaki % iyonizasyon yüzdeleri aşağıdaki gibi hesaplanır.



$$K_a = \frac{[\text{A}^-] [\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{HA}]}$$

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

$$(\% \text{ iyonizasyon})_{\text{HA}} = \frac{100}{1 + 10^{(\text{pK}_a - \text{pH})}}$$

Zayıf bazik özellikteki bileşikler ve ilaç etkin maddeleri için farklı pH'daki vücut ortamlarındaki % iyonizasyon yüzdeleri aşağıdaki gibi hesaplanır.



$$K_a = \frac{[\text{B}] [\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{BH}^+]}$$

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]}$$

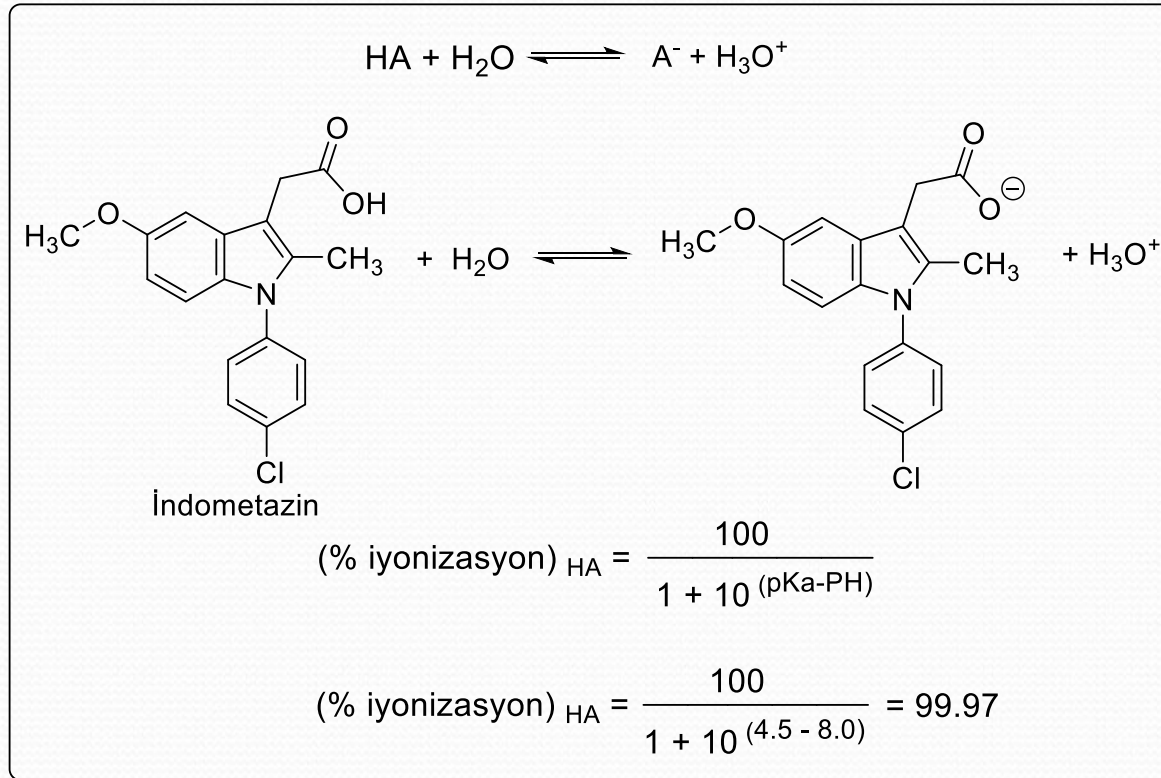
$$(\% \text{ iyonizasyon})_{\text{BH}^+} = \frac{100}{1 + 10^{(\text{pH}-\text{pKa})}}$$

Asidik karakterdeki bileşiklerin, asidik pH'larda noniyonize, ortamın pH'sı arttıkça iyonize; bazik karakterli bileşiklerin ise yüksek yani bazik pH'da noniyonize, düşük yani asit pH'da ise iyonize formdaki konsantrasyonu armaktadır.

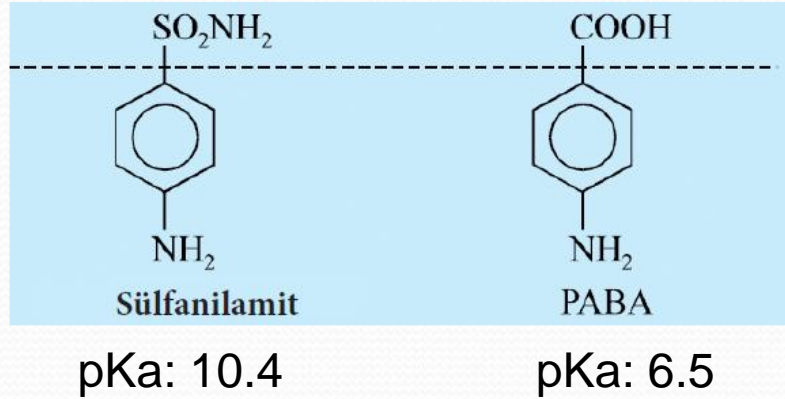
Zayıf asit ve zayıf bazik özellikteki bileşikler için iyonizasyon yüzdeleri aşağıda verilmiştir.

Bileşiklerin % iyonizasyon oranları		
	Yüzde İyonizasyon	
	HA	BH ⁺
$\text{pH} = \text{pK}_a - 3$	0.10	99.90
$\text{pH} = \text{pK}_a - 2$	0.99	99.01
$\text{pH} = \text{pK}_a - 1$	9.09	90.91
$\text{pH} = \text{pK}_a$	50.00	50.00
$\text{pH} = \text{pK}_a + 1$	90.91	9.09
$\text{pH} = \text{pK}_a + 2$	99.01	0.99
$\text{pH} = \text{pK}_a + 3$	99.90	0.10

İndometazin (pKa = 4.5) bileşiğinin pH değeri 8.0 olan kalın barsak ortamında %99.97 oranında iyonize (A⁻), %0.03 oranında ise iyonize olmayan (HA) formda bulunmaktadır

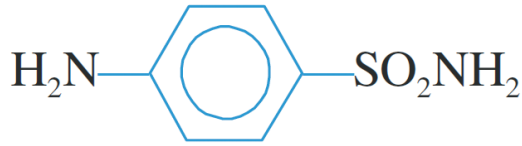


Özellikle sülfanilamid ve genel olarak sülfonamidlerin antimikrobiyal etkileri *para*-aminobenzoik aside (PABA) olan genel ve yaygın yapısal benzerlikten kaynaklanmaktadır.

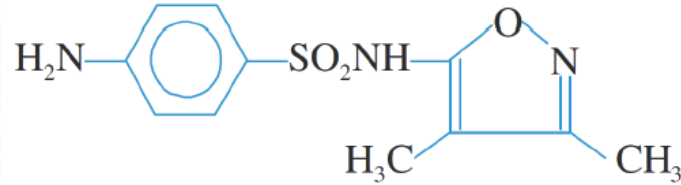


Sülfanilamid, nihai ürün olan tetrahidrofolik asit (THFA) biyosentezini önleyen bir “sahte metabolit” oluşumuna neden olur.

Sülfanilamitteki N atomuna bağlı H atomlarından birinin **elektron çeken heteroaromatik bir halka** ile değiştirilmesiyle diğer H atomunun asitliği, sudaki çözünürlük ve antimikrobiyal etki gücünde belirgin bir artış sağlanmıştır.



Sülfanilamid
pKa: 10.4



Sülfizoksazol
pKa: 5.0

Lipinski kuralları (Lipinski'nin 5 kuralı)

Yaklaşık 2500 ilaç ya da klinik çalışma aşamasındaki bileşikle ilgili veriler göz önünde bulundurularak, oral biyoyararlanımı tahmin etmek için geliştirilmiş ve 1997 yılında yayınlanmıştır.

Genel olarak, bileşiklerin moleküler ağırlıkları, hidrojen-bağ alıcı ve verici sayıları ve lipofiliklikleri ($\log P$ veya $\text{clog } P$) üzerindeki kimyasal yapı sınırlamaları olarak tanımlanabilir.

Lipinski kuralları

1. Molekül ağırlığı ≤ 500

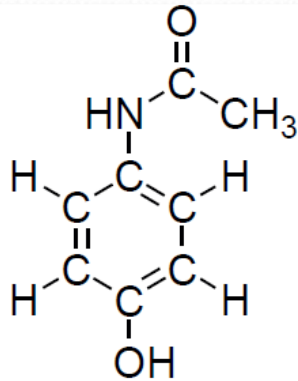
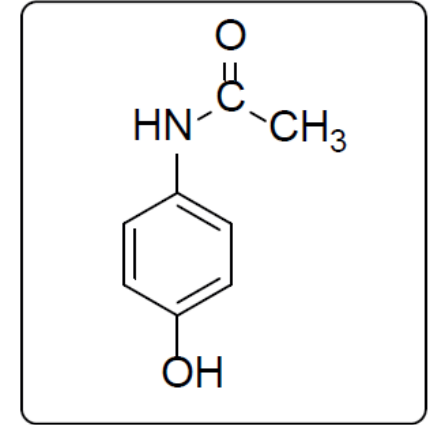
2. Lipofilite ($\log P$ veya $\text{clog}P$) ≤ 5

3. Toplam hidrojen bağ verme sayısı ≤ 5

4. Toplam hidrojen bağ alma sayısı ≤ 10

Parasetamol'ün Lipinski kurallarına göre değerlendirilmesi

Parasetamol de ağrı kesici-ateş düşürücü sınıfı bir bileşiktir.



Karbon sayısı: 8

Hidrojen sayısı: 9

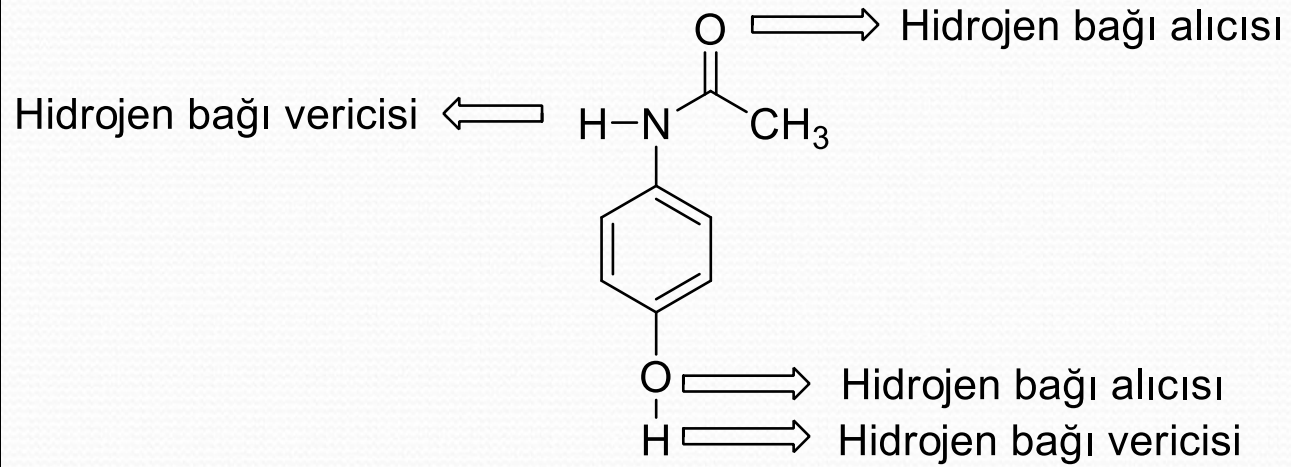
Azot: 1

Oksijen sayısı: 2

İlaç etkin maddesinin kapalı formülü: $C_8H_9NO_2$

Parasetamolün kapalı formülü: $C_8H_9NO_2$

Parasetamolün molekul ağırlığı: $(8 \times 12) + (9 \times 1) + (1 \times 14) + (2 \times 16) = 151$



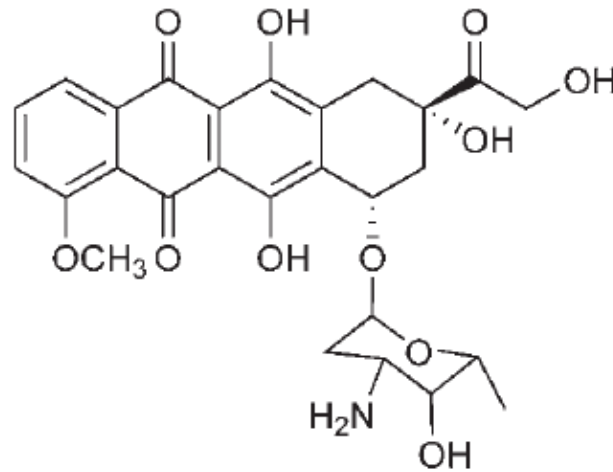
Toplam hidrojen bağı alma sayısı = 2

Toplam hidrojen bağı verme sayısı = 2

Veber ve arkadaşları, sıçanlarda oral biyoyararlanımı artıran yapısal özellikleri incelemeleri sonucunda moleküler esneklik, polar yüzey alanı (PSA) ve hidrojen bağ sayısının oral biyoyararlanımın önemli belirleyicileri olduğu sonucuna varmışlardır.

Veber kuralları

1. Rotasyon yapan bağ sayısı ≤ 10
2. Polar Yüzey Alanı (PSA) $\leq 140 \text{ \AA}^2$ ya da
Toplam hidrojen bağ yapma sayısı ≤ 12



Doksorubisin

Lipinski Kuralları

H-bağı verme sayısı: 7

H-bağı alma sayısı: 12

Molekül ağırlığı: 543

ClogP: -1.7

Veber Kuralları

Rotasyon yapan bağ sayısı: 11

Polar yüzey alanı: 206

Toplam H bağı yapma sayısı: 19

İlaç Keşfinde Önemli Olan *In vitro* Deneyle ve Hedef Değerleri

Deneyle	Hedef değer	Açıklama
Sudaki çözünürlük	>100 µM	<i>In vitro</i> deneylelerin yapılabilmesi ve <i>in vivo</i> aşamaya geçilebilmesi için önemlidir.
Log D _{7.4}	0-3 (Kan-beyin bariyeri penetrasyonu için 2)	Log D değeri lipofilikliğin bir ölçütüdür ve membranlardan geçişte önemlidir.
Mikrozomal stabilite Cl _{int}	<30 µL·min ⁻¹ ·mg ⁻¹ protein	Karaciğer mikrozomlarında ilaç metabolizması için önemli enzimler bulunmaktadır. Bu deneyle ile bileşiklerin klirensinin (Cl) belirlenmesi, <i>in vivo</i> ortamda bileşiğin ne kadar hızla atılacağına dair fikir verir.
CYP450 enzim inhibisyonu	>10 µM	Vücutta ilaçları metabolize eden başlıca enzimlerdir. İnhibisyonu toksik etkilere neden olabilir.

Caco-2 Permeabilite P_{app}	$>1 \times 10^{-6} \text{ cm}^{-1}$ (asimetri <2)	Caco-2 kolon karsinoma hücre hattı barsak epitel geçirgenliğini tahmin etmekte kullanılmaktadır. Barsaktaki ilaç emilimi için önemlidir.
MDR1-MDCK Permeabilite P_{app}	$>1 \times 10^{-6} \text{ cm}^{-1}$ (asimetri <2)	MDCK hücreleri, eflüks proteini (P glikoprotein, P-gp) kodlayan MDR1 geni ile transfekte edilmiştir. Barsak, böbrek ve beyin gibi birçok dokuda önemli bir dışa atım taşıyıcısı olan P glikoproteini, barsak ve beyin geçirgenliğinin tahmin edilmesinde önemlidir.
Hep G2 hepatotoksisite	50 x IC_{50} ya da 50 x EC_{50} de etki görülmemelidir.	İnsan HepG2 hücreleri, klinik aşamadaki ilaç başarısızlıklarının önemli bir nedeni olan insan karaciğerindeki olası toksik etkilerin değerlendirilmesi için önemlidir.
Sitotoksisite (Uygun hücre hattında)	50 x IC_{50} ya da 50 x EC_{50} de etki görülmemelidir.	<i>In vivo</i> hücrel toksisite olasılığını azaltmak için önemlidir.

Kaynaklar

1. Medisinal Kimya Kısa Bir Giriş, Mehmet Alp, Selen Alp, Akademisyen Yayınevi, 2019.
2. Medicinal Chemistry, Ashutosh Kar, New Age International Publishers, 2019.
3. Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods, Edward H. Kerns and Li Di, Academic Press, 2010.