

# **İL AÇ METABOLİZMASI**

## **(BİYOTRANSFORMASYON)**

**Prof. Dr. Gülgün Ayhan-Kılıcıgil**

ilaçların, organizmada çeşitli enzimlerin etkisiyle kimyasal değişikliklere uğramasına **metabolizma** veya **biyotransformasyon**, biyotransformasyon sonucu ilacın dönüştüğü moleküle **metabolit** denir.

İlacın yapısında meydana gelen bu kimyasal değişiklikler ilacın;

- Farmakolojik aktivite,
- Toksisite,
- Fizikokimyasal özellikler,
- Etki süresi,
- Farmakokinetik özelliklerinde değişikliklere neden olur.

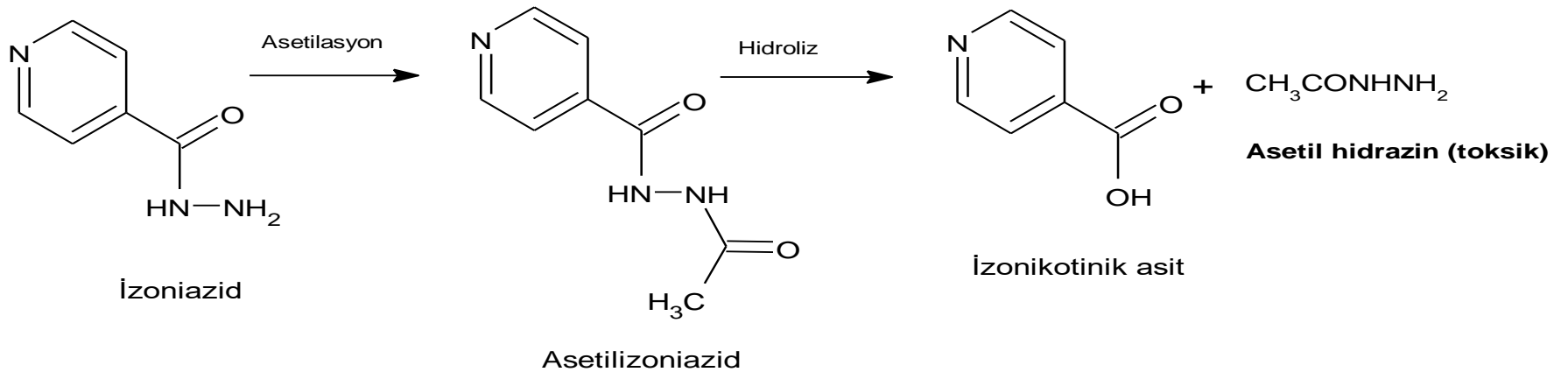
Yeni ilaç geliştirmede önemli ipuçları verir.

- Metabolizma, ilaçların vücuttan atılımı için çok önemli bir mekanizmadır.
- Böbreklerden ancak çok küçük moleküller veya fizyolojik pH'da iyonize olabilen bileşikler atılabilir; lipofilik bileşikler ise tübüllerden reabsorbe olurlar.

- Lipofilik bileşikler, yapılarında bir değişiklik olmazsa, organizmada uzun süre kalır ve yağ dokularında veya çeşitli dokularda birikirler (ilaçların çoğu lipofilik karakterdedir).
- Bu nedenle organizma, lipofilik bileşikleri vücuttan atılabilecek hidrofilik ürünlere çevirecek sistemleri geliştirmiştir.

•**Metabolit**, genellikle ilaçtan daha az etkili veya etkisizdir (metabolizmanın amacı budur!).

•Metabolizma, bir detoksikasyon (detoksifikasyon) reaksiyonudur. Fakat bazı durumlarda metabolit daha toksik olabilir.



# İlaç Metabolizma Yolları

1- Faz I Reaksiyonları (oksidasyon, redüksiyon, hidroliz, hidrasyon vb)

2- Faz II Reaksiyonları

# 1- Faz I reaksiyonları

Amaç, moleküle **polar bir fonksiyonel grup** kazandırmaktır.



Polar bir fonksiyonel grup kazandırma;

- **moleküle yeni bir fonksiyonel grup katmak,**
- **var olan bir fonksiyonel grubu değiştirmek** (örneğin, esterlerin karboksilli asit ve alkollere hidrolizi, alkollerin asitlere oksidasyonu, aldehit ve ketonların alkollere redüksiyonu gibi) şeklinde olmaktadır.

Bu şekilde, **molekül daha polar ve daha kolay atılabilir** hale gelmektedir.

Bu nedenle Faz-I reaksiyonlarına **fonksiyonallzasyon reaksiyonları** da denilmektedir.

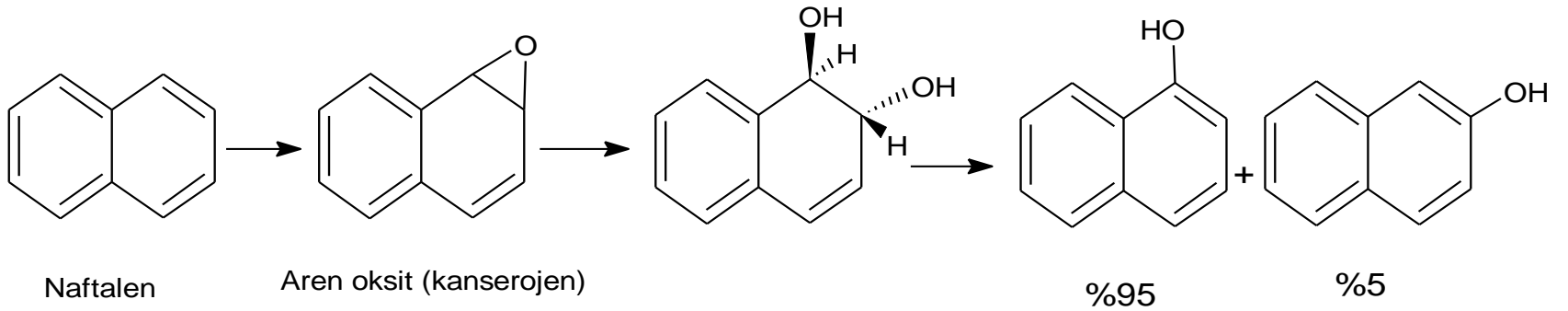
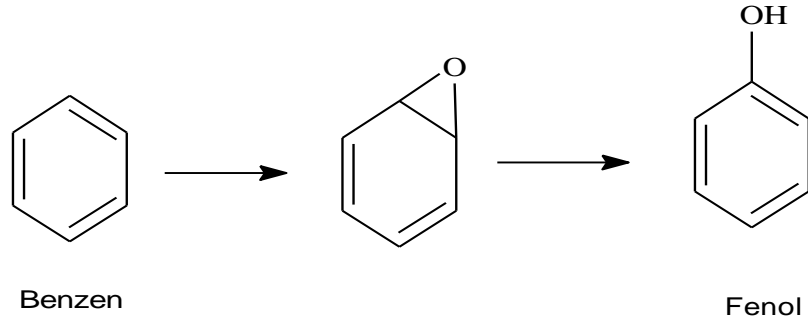
Faz-I reaksiyon metabolitleri, çoğunlukla Faz II reaksiyonları için substrat olarak kullanılırlar.

1. Oksidasyon Reaksiyonları	2. Redüksiyon Reaksiyonları	3. Hidroliz Reaksiyonları
<b>Aromatik oksidasyon</b> (Aromatik hidroksilasyon)	Karbonil (aldehit, keton) redüksiyonu	Ester ve amit hidrolizi
<b>Alken epoksidasyonu</b>	Nitro redüksiyonu	
<b>Alifatik ve alisiklik karbon atomlarının oksidasyonu</b>	Azo redüksiyonu	
<b>Bir <math>sp^2</math> merkeze komşu karbonların oksidasyonu</b> (Benzilik, alililik ve karbonil veya imine $\alpha$ -konumunda bulunan karbon atomlarının oksidasyonu)		
<b>Karbon-azot sistemlerinin oksidasyonu</b> (oksidatif N-dealkilasyon, oksidatif deaminasyon, N-oksit oluşumu)		
<b>Karbon-oksijen sistemlerinin oksidasyonu</b> (oksidatif O-dealkilasyon)		
<b>Karbon-kükürt sistemlerinin oksidasyonu</b> (Oksidatif S-dealkilasyon, S-oksidasyon, desülfürasyon)		
<b>Alkol ve aldehit oksidasyonu</b>		

Oksidasyon reaksiyonları, **katalize eden enzimlere göre** 2 gruba ayrılmaktadır.

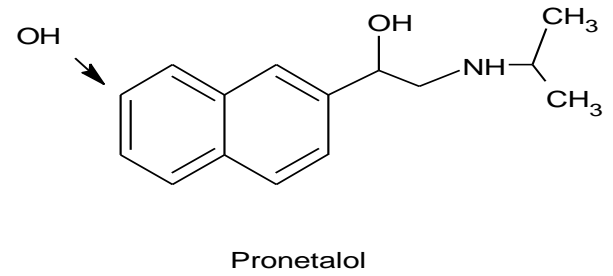
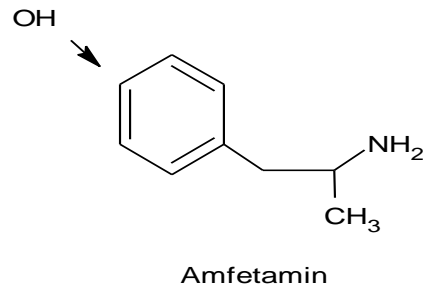
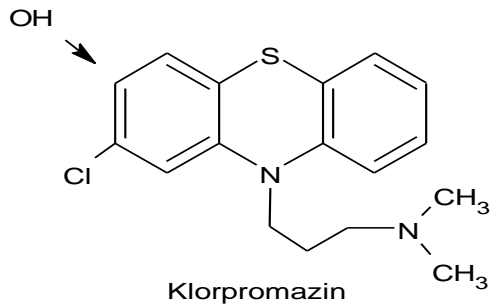
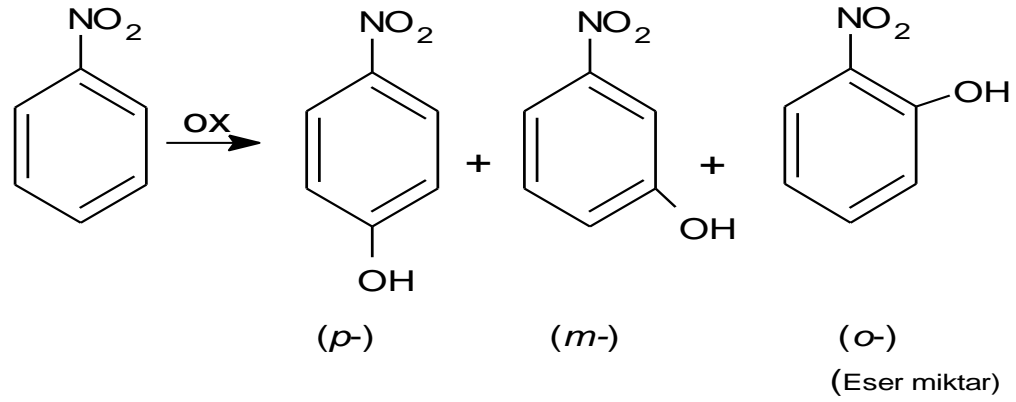
- a) Mikrozomal metabolizma; mikrozomal karışık fonksiyonlu oksidazlar ile gerçekleştirilir.
  
- a) Non-mikrozomal metabolizma; karışık fonksiyonlu oksidazlardan başka enzimler aracılığıyla gerçekleştirilir (Alkol dehidrogenaz, aldehit dehidrogenaz, ksantin oksidaz, amin oksidaz, aromataz vb).

# Aromatik Hidroksilasyon



Hidroksilasyonda, aromatik çekirdek üzerindeki grubun yönlendirici etkisi vardır.

1. Dereceden yönlendirici grup varsa hidroksilasyon *o*- ve *p*-konumlarından olur.
2. Dereceden yönlendirici grup varsa hidroksilasyon her 3 konumdan da olur ancak *o*- izomer eser miktarda oluşur.



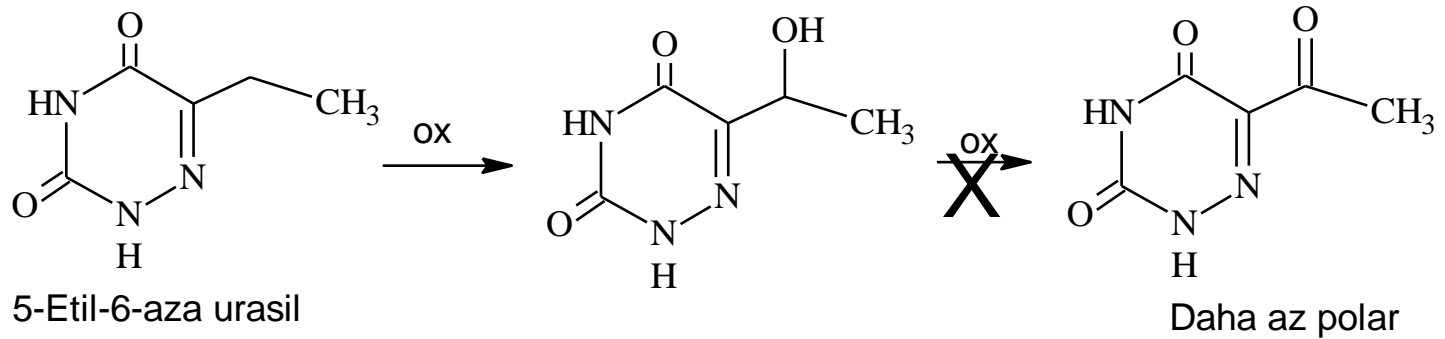
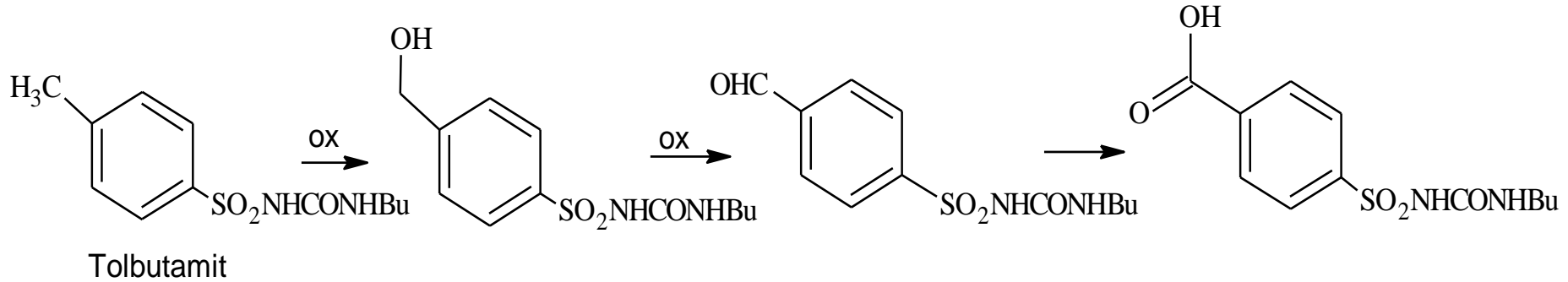
## NIH Kayması

*p*-Yönlendirici grup taşıyan bir molekül hidrosilasyona uğradığında, *p*- konum dolu ise, bu grup yerinden kayar (meta), hidrosilasyon yönlendirici gruba göre *p*- konumundan olur. Bu reaksiyon, reaksiyonu keşfeden araştırmacıların çalıştığı birimin adının kısaltmasıyla (National Institute of Health) “NIH Kayması” olarak bilinir.



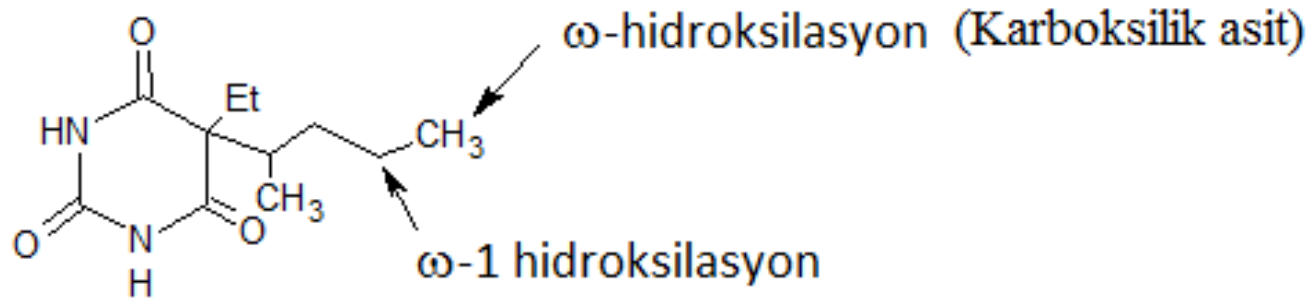


## Benzilik Metil ve Metilen Grubunun Hidroksilasyonu

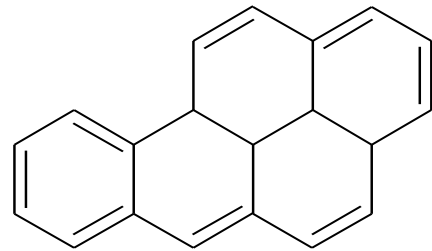


## Alifatik Hidroksilasyon

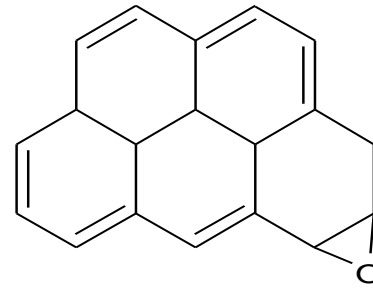
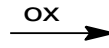
$\omega$  ve  $\omega$ -1 hidroksilasyon



## Epoksidasyon

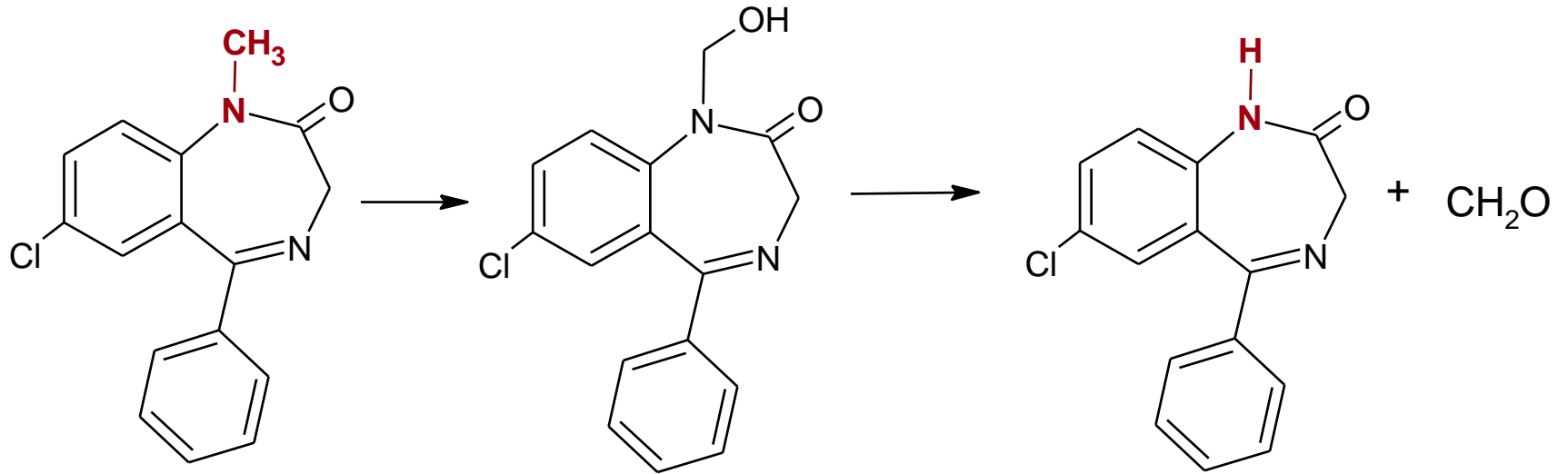


Benzopiren



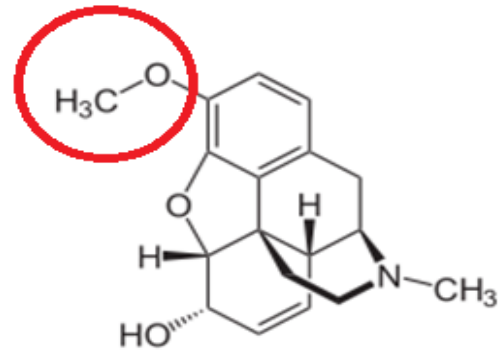
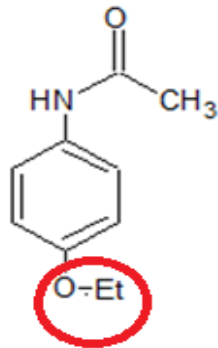
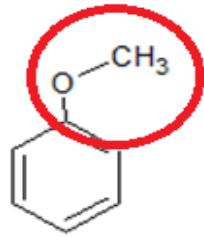
Benzopiren-4,5-epoksit

## N-Dealkilasyon

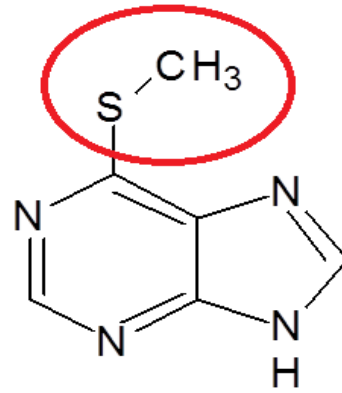


Diazepam

## O-Dealkilasyon

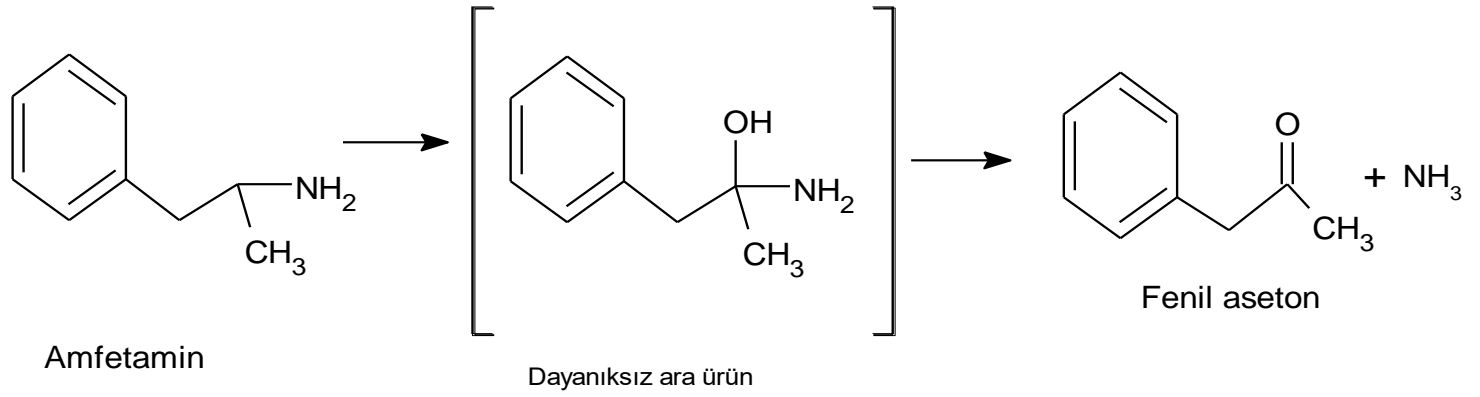


## S-Dealkilasyon

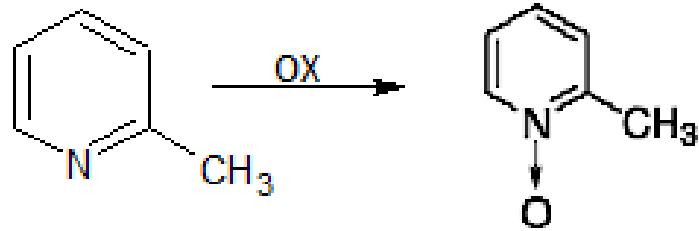


6-Metil tiyopürin

# Oksidatif Deaminasyon

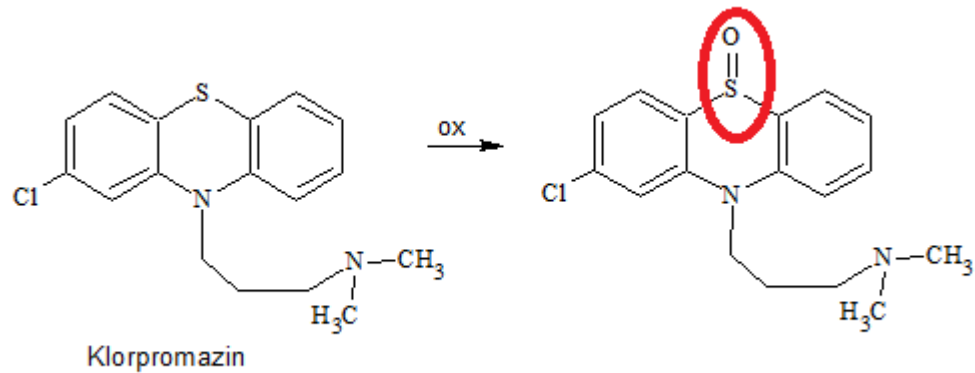
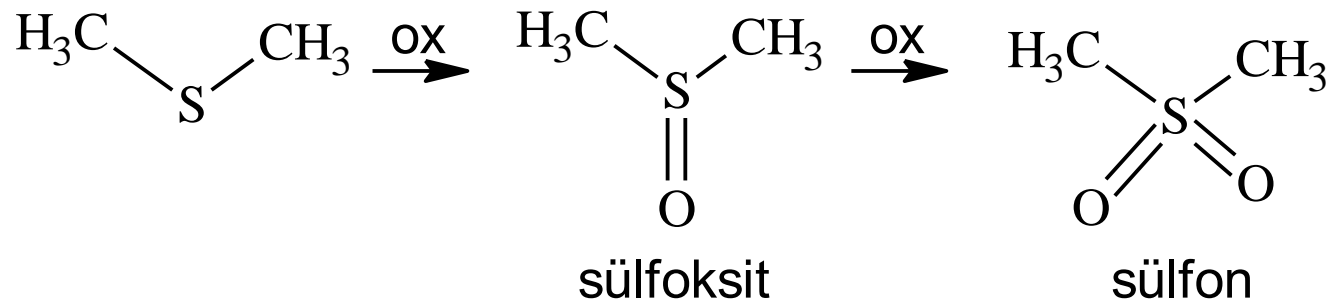


## N-Oksidasyon

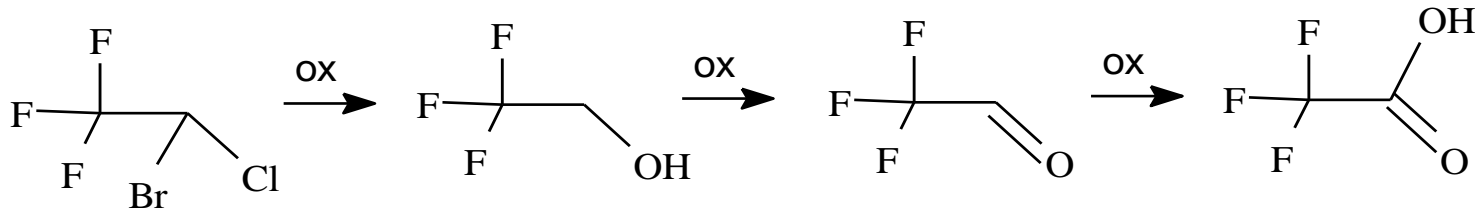




## S-Oksidasyon



## Dehalojenasyon



Halotan

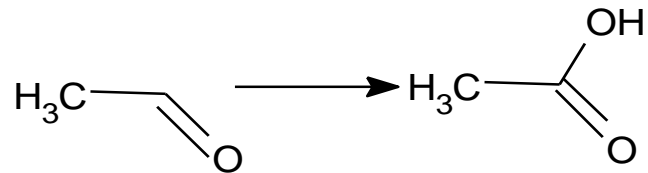
Halojen ayrılırken yerine oksijen girer.

# Non-mikrozomal metabolizma

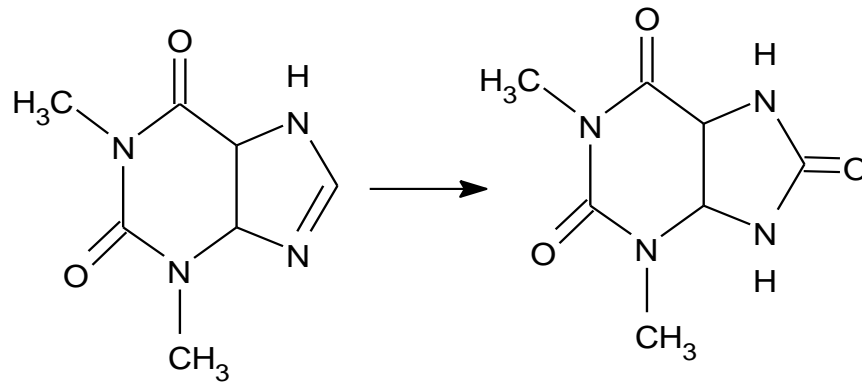
## Alkohol dehidrogenaz



## Aldehit dehidrogenaz



## Ksantin oksidaz

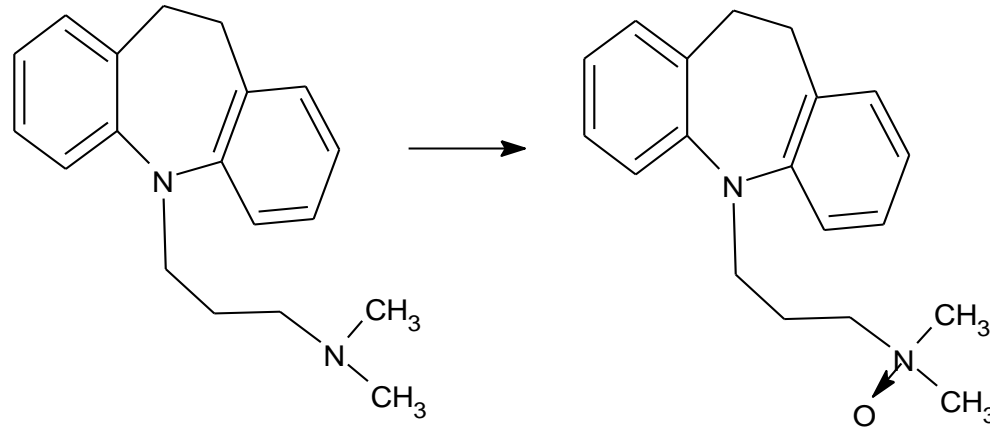


Teofillin

1,3-Dimetil ürik asit

## Amin oksidaz

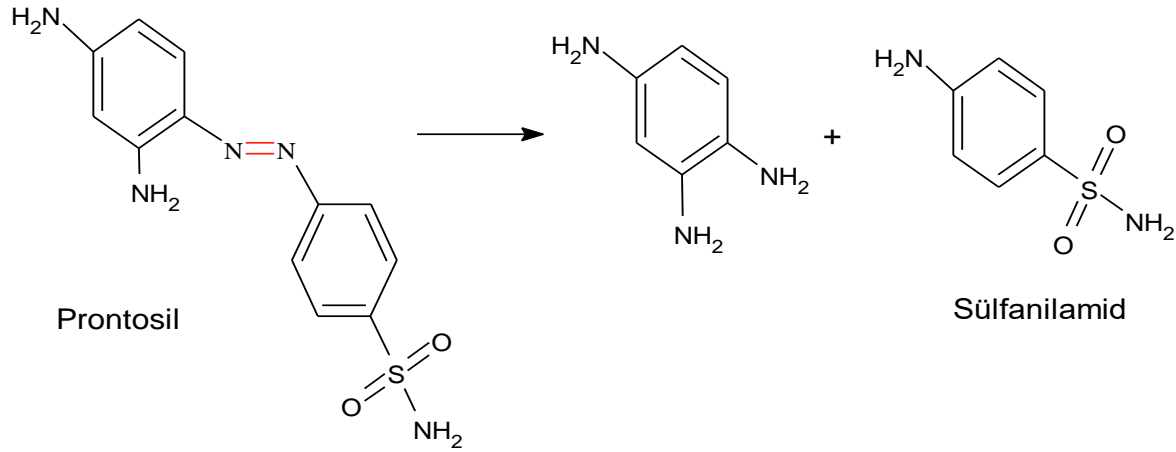
MAO (Mono amin oksidaz)



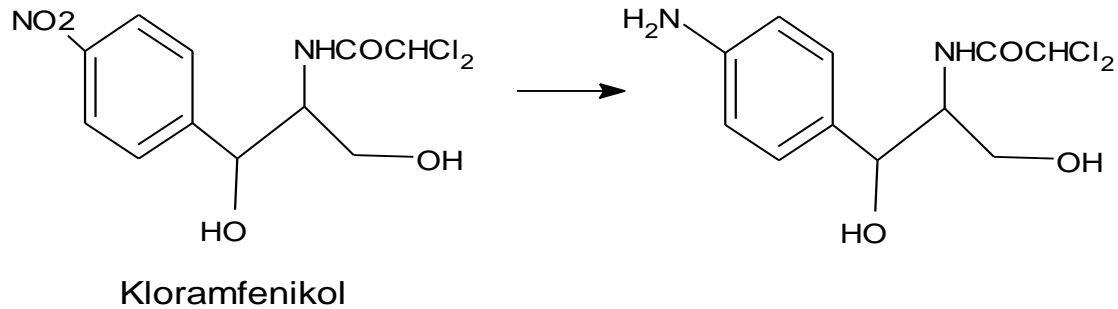
İmipramin

## 2- Redüksiyon Reaksiyonları

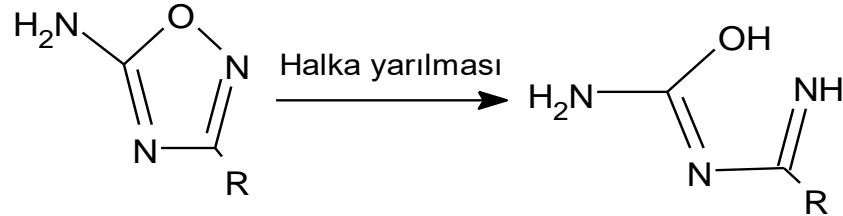
### Azo bileşikleri



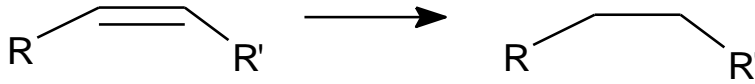
### Nitro bileşikleri



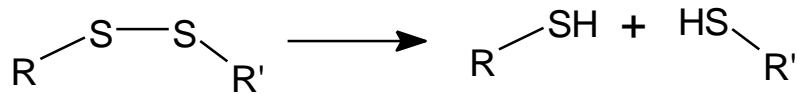
## Heterosiklik halkalı bileşikler



## Çifte bağlar

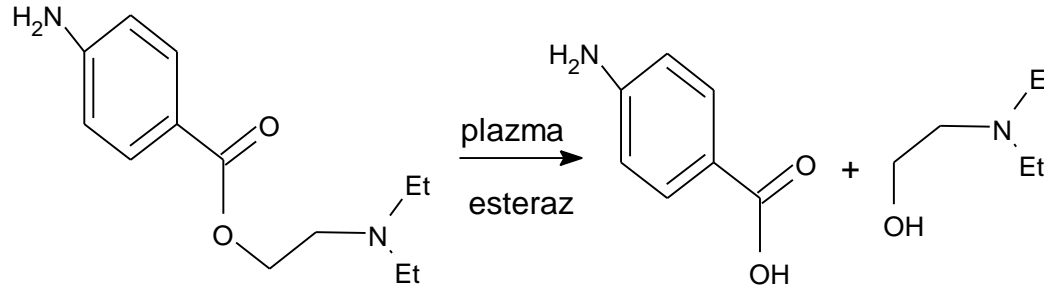


## Disülfürler



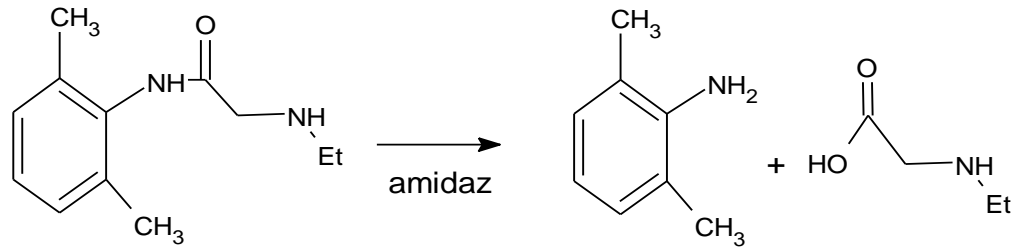
# 3. Hidroliz reaksiyonları

## Ester hidrolizi



Procain

## Amid hidrolizi



Monoetil glisil ksilid

Ksilidin

Etil glisin

## Faz II (konjügasyon) reaksiyonları

**Faz II reaksiyonları**, moleküle sülfat, glukuronik asit gibi küçük, polar, iyonize olabilen grupların enzimatik olarak katıldığı, bir anlamda sentez reaksiyonlarıdır.

Bu reaksiyonlar sonucunda oluşan **konjüгатlar** (Faz II metaboliti), çoğunlukla idrarla atılırlar. Konjugasyonlar, genellikle Faz I reaksiyonları sonucu moleküle kazandırılmış fonksiyonel gruplar üzerinden yürür ve sonuçta suda çözünen (metilasyon sonucu oluşan ürünler gibi istisnalar hariç), aktivite ve toksisitesini kaybetmiş ürünler oluşur.

**Glukuronik asit konjügasyonu (glukuronidasyon)**

**Sülfat konjügasyonu (sülfatasyon-sülfasyon)**

**Amino asit (glisin, glutamin ve diğer) konjügasyonu**

**Asetilasyon**

**Metilasyon**

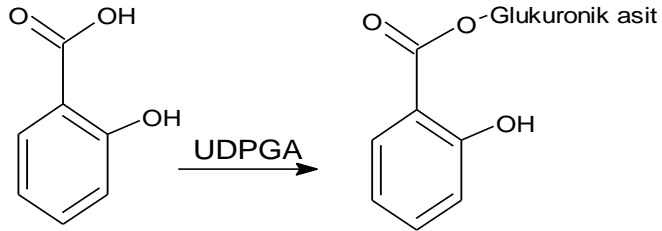


## Konjugasyon reaksiyonları, ilgili enzim ve fonksiyonel gruplar

Reaksiyon	Enzim	Fonksiyonel grup
Glukuronidasyon	UDP(üridil difosfat)-Glukuronil transferaz	-OH, -COOH, -NH <sub>2</sub> , -SH
Sülfasyon-sülfatasyon	Sülfo transferaz	-NH <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , -OH
Metilasyon	Metil transferaz	-OH, -NH <sub>2</sub>
Asetilasyon	Asetil transferaz	-NH <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , -OH
Amino asit konjugasyonu		-COOH

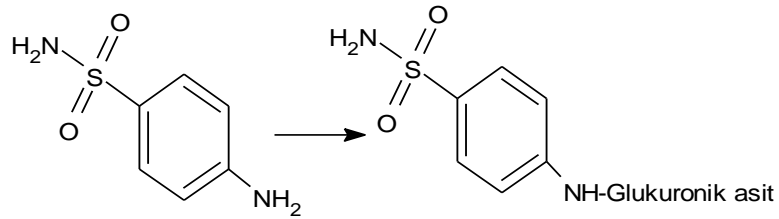
# Glukuronidasyon

➤ O-Glukuronitler (fenol, alkol ➡ eter glukuronit, karboksilik asitler ➡ ester glukuronit )



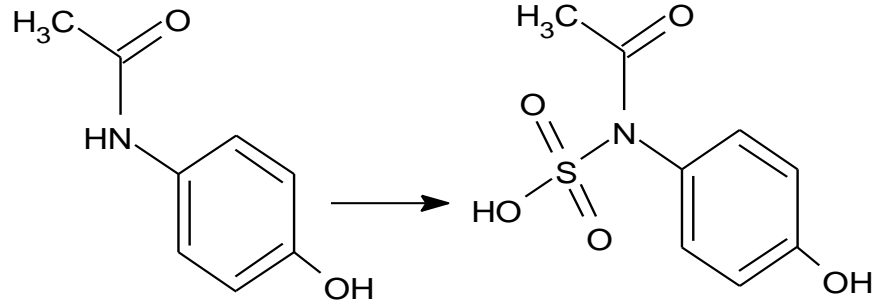
(Ester glukuronidasyon)

➤ N-Glukuronitler

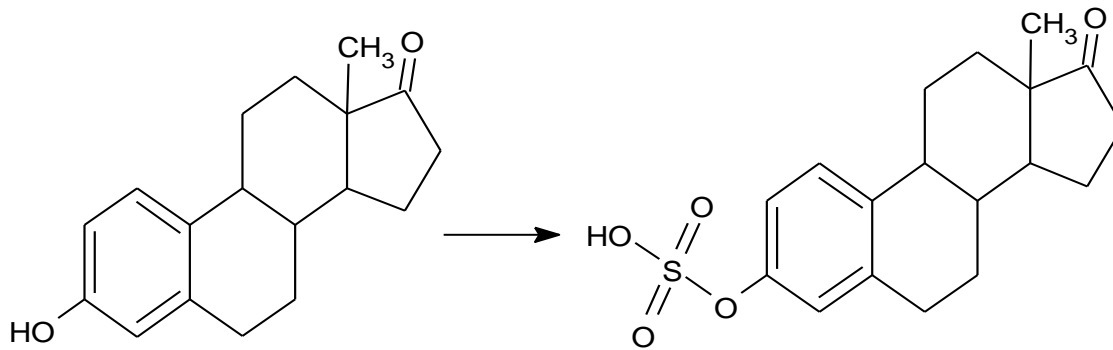


➤ S-Glukuronitler

## Sülfasyon/Sülfatasyon

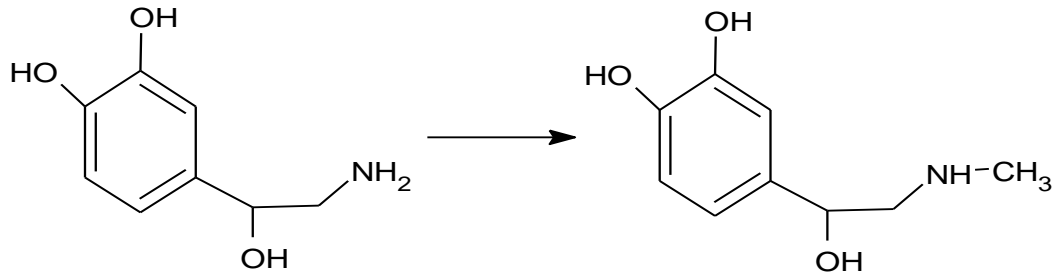


Parasetamol

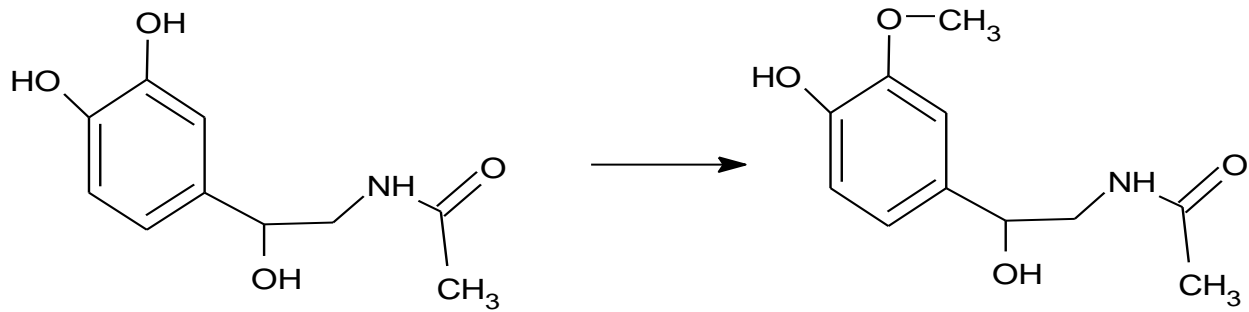


Östron

## Metilasyon

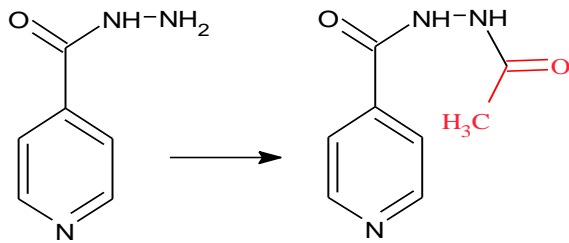
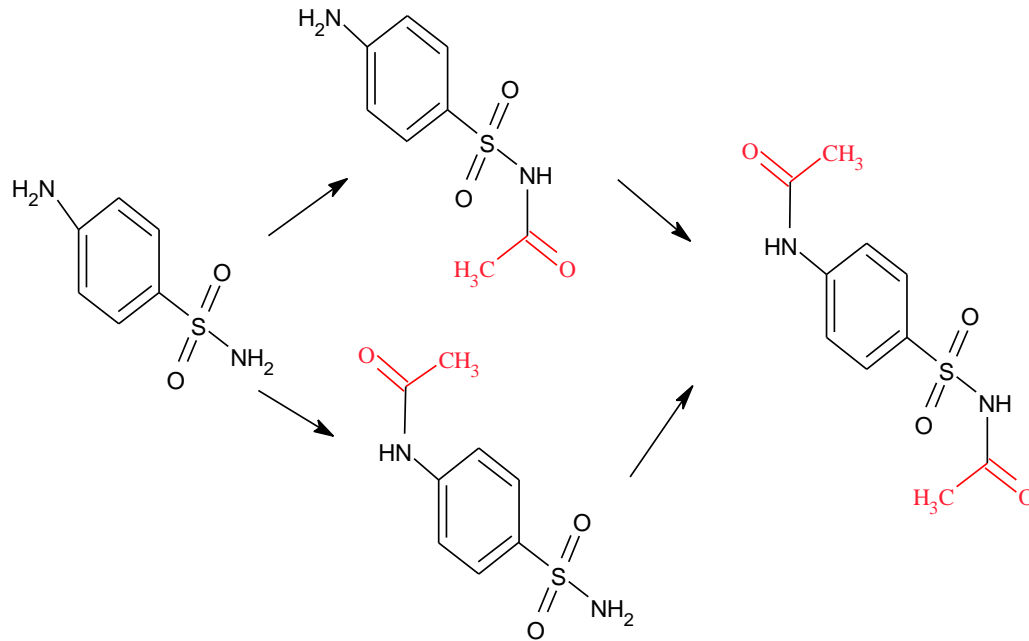


Noradrenalin



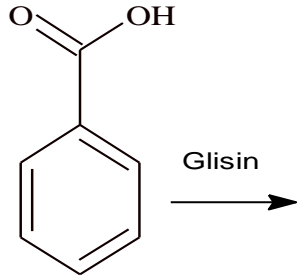
N-asetil adrenalin

# Asetilasyon

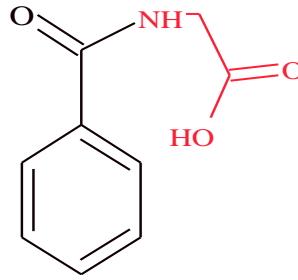


İzoniazid

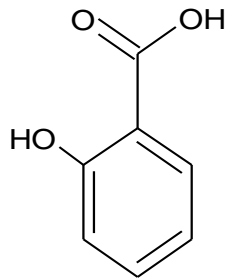
# Amino asit konjugasyonu



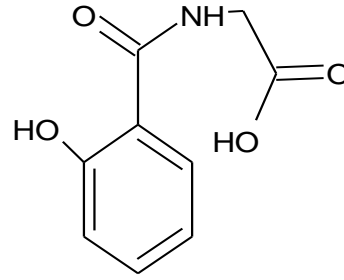
Glisin

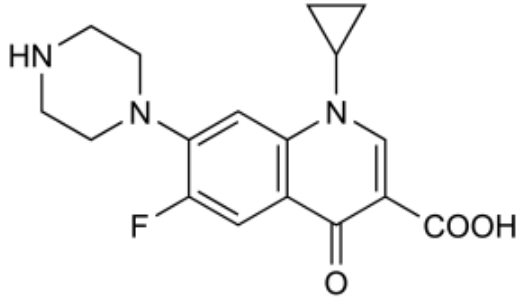


Glisin:  $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{COOH}$

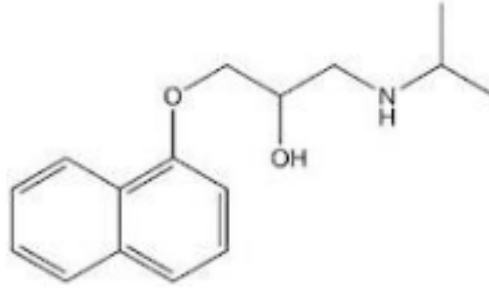


Glisin

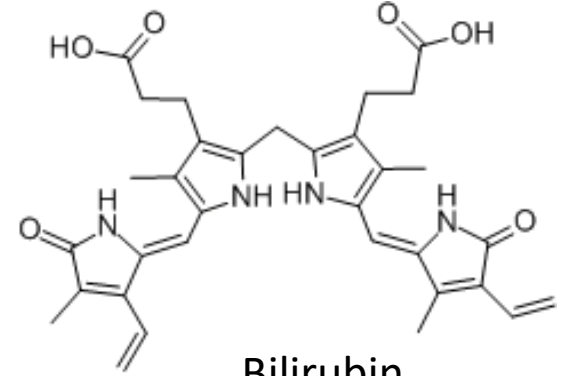




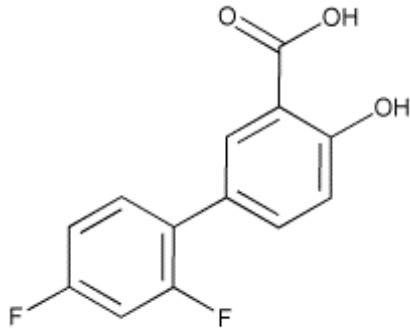
Siprofloksazin



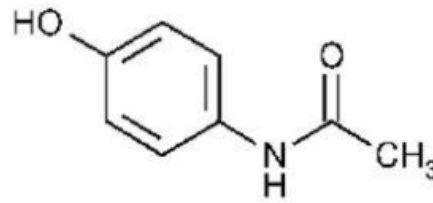
Propranolol



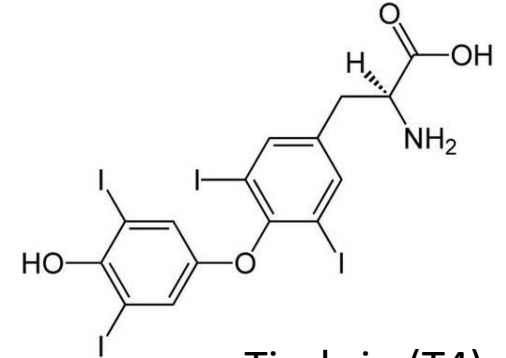
Bilirubin



Diflunisal



Asetaminofen

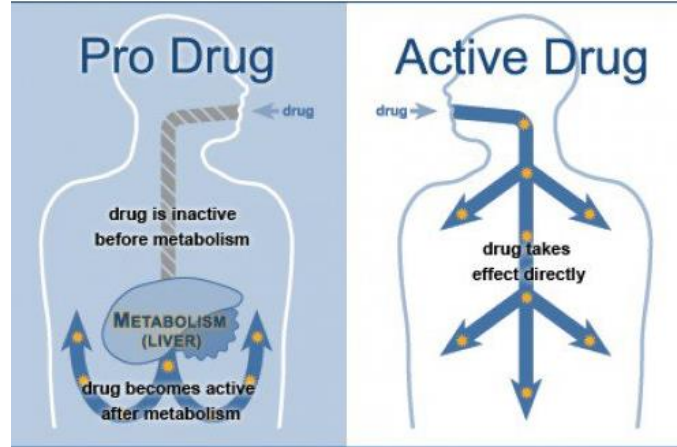


Tiroksin (T<sub>4</sub>)

Bazı ilaçlar Faz-I reaksiyonuna uğramadan doğrudan Faz-II reaksiyonları ile atılırlar.

Yukarıdaki ilaçlar da bu özelliklerdeki ilaçlardır. Buna göre; bu ilaçlar **taşıdıkları hangi fonksiyonel gruplar (nükleofilik merkezler) nedeniyle doğrudan Faz-II reaksiyonuna** uğrarlar?

## Prodrug (Ön ilaç)



Farmakolojik etkisini biyotransformasyondan sonra gösteren bileşiklerdir.

*In vitro* herhangi bir aktivite göstermezken, *in vivo* ortamda metabolize olarak aktif bileşikleri verirler. Bunlara **prodrug** denir.

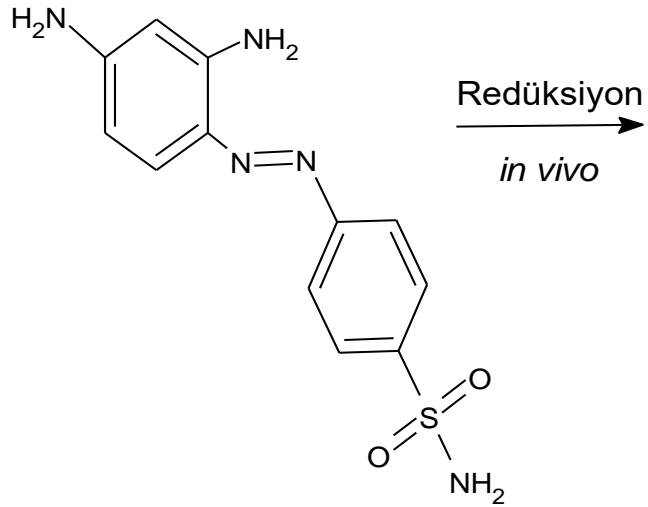


# Prodrug hazırlanmasının amaçları

- *In vivo* farmakokinetik özelliklerini değiştirmek (Örn; Yağ-su partiyon katsayısı düşük ilaçların absorpsiyonunu artırmak),
- Stabilitayı ve çözünürlük problemlerinin giderilmesini sağlamak,
- Koku ve tadı kötü ilaçların olumsuz etkilerini gidermek,
- Etki yöresine spesifikliğin artırılmasını sağlamak, etki süresini uzatmak,
- Toksikite ve yan etkinin azaltılması,

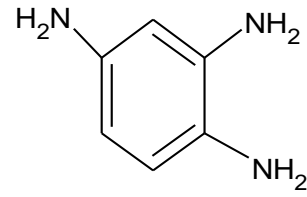
# Prodrug nasıl hazırlanır?

- İlaçların yapılarında bulunan belirli fonksiyonel gruplar, kimyasal reaksiyonlarla geri dönüşlü gr.uplara modifiye edilir

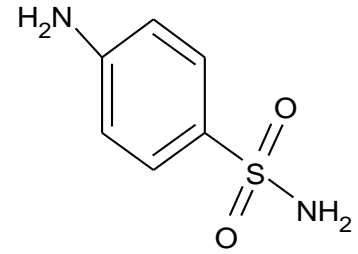


Prontosil (inaktiv)

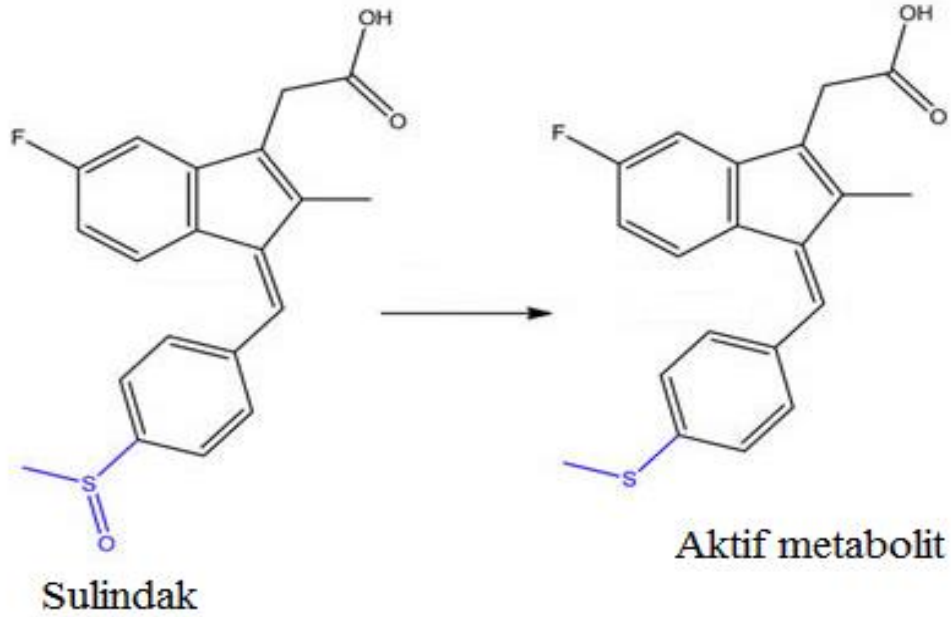
Redüksiyon  
→  
*in vivo*



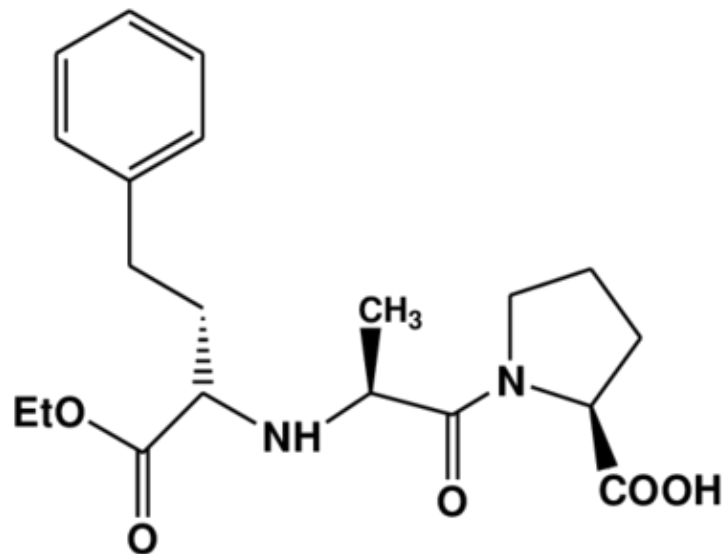
+



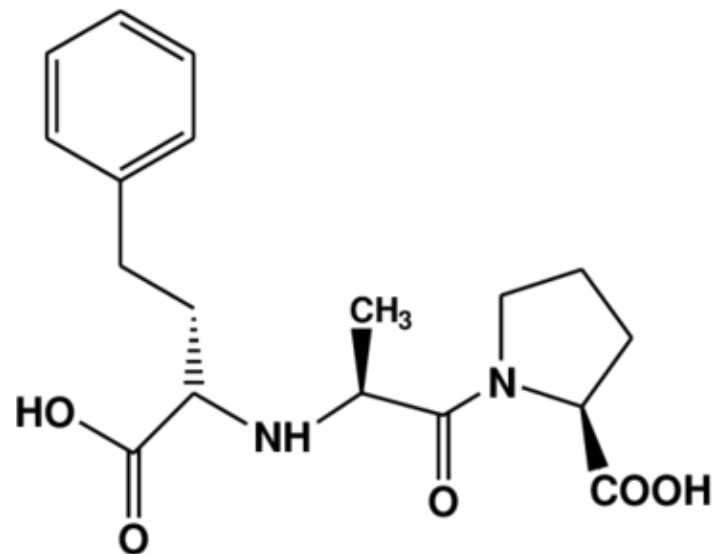
Sulfonamid (aktif)



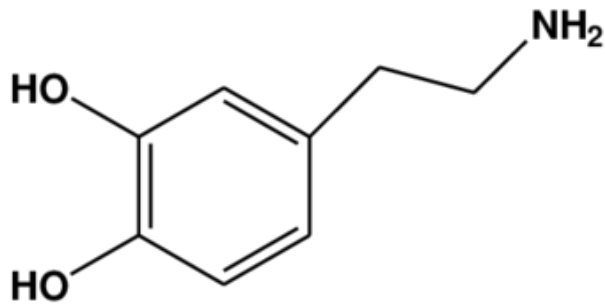
Sulindak antienflamatuvar etkisini redüksiyon ürünü olan sülfid metaboliti üzerinden gösterir.



**Enalapril (prodrug)**  
can cross membrane

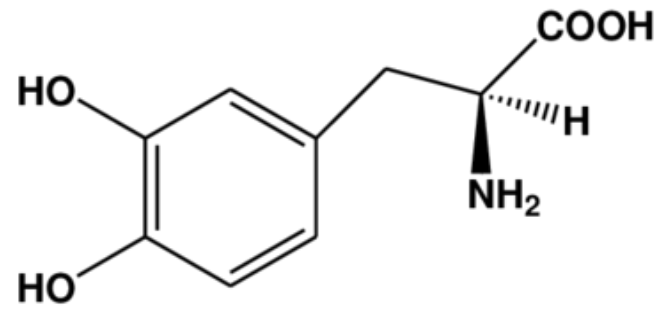


**Enalaprilate (anti-hypertensive agent)**



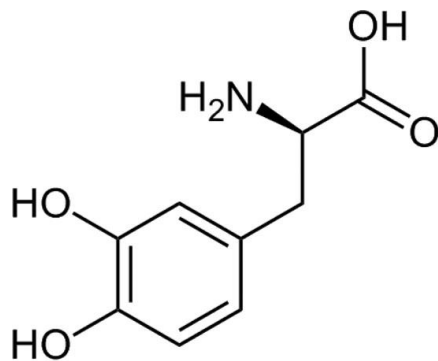
**Dopamine**

**Too Polar  
Cannot cross blood brain barrier**



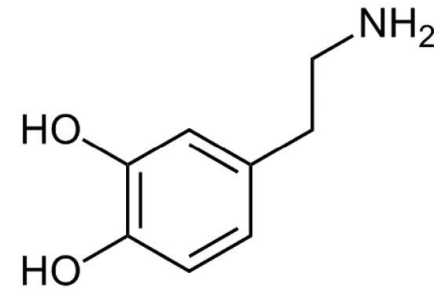
**Levodopa**

**Non-polar  
Can cross blood brain barrier**

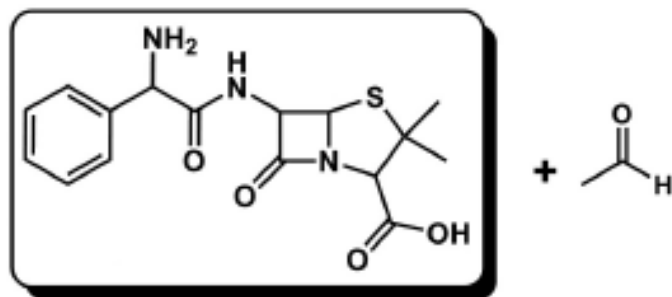
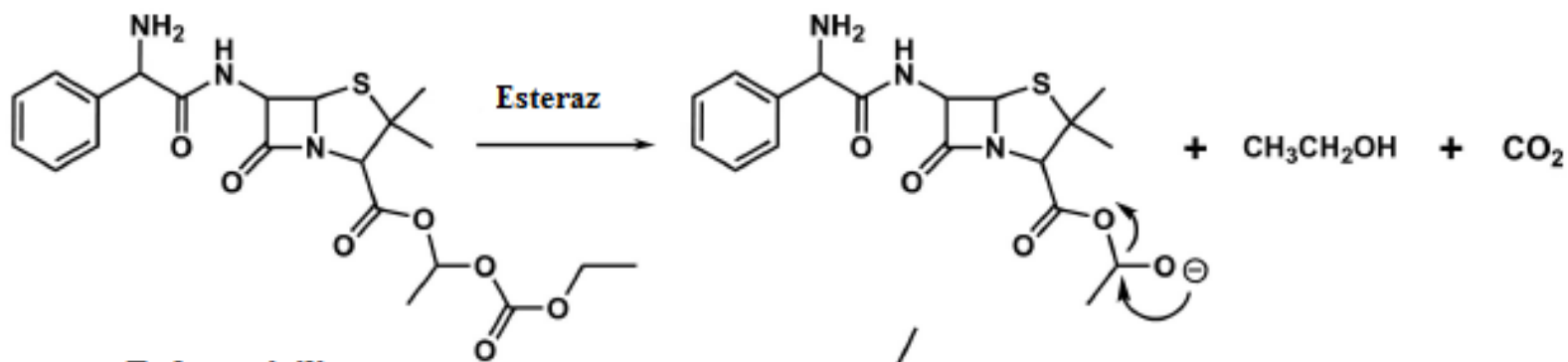


**Levodopa**

dopa decarboxylase →



**Dopamine**



**Ampisilin**