

# **METABOLİZMANIN İLAÇ TASARIMINDA YERİ**

- İlaçların, 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;

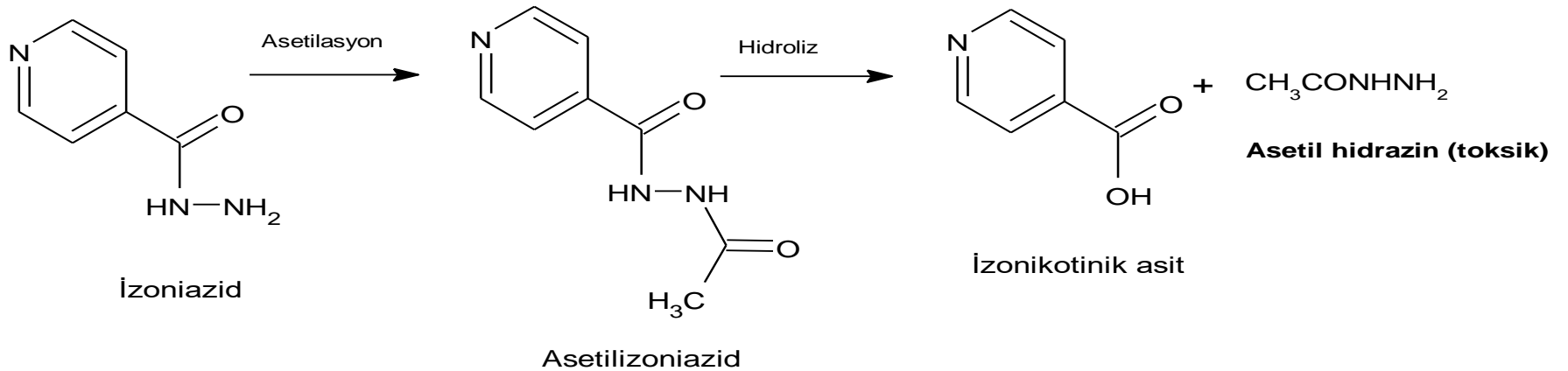
- farmakolojik aktivite,
- toksisite,
- fizikokimyasal özellikler,
- etki süresi ve
- farmakokinetik özelliklerinde değişikliklere neden olur.

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 enzim sistemleri geliştirmiştir.

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- Konjugasyon reaksiyonları

# 1- Faz I reaksiyonları

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



Polar bir fonksiyonel grup kazandırma, hidroksilasyon reaksiyonlarında olduğu gibi moleküle **yeni bir fonksiyonel grup katmak** veya **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.

## **1. OKSİDASYON REAKSİYONLARI**

**Aromatik oksidasyon** (Aromatik hidroksilasyon)

**Alken epoksidasyonu**

**Alifatik ve alisiklik karbon atomlarının oksidasyonu**

**Bir  $sp^2$  merkeze komşu karbonların oksidasyonu**

(Benzilik, alilik ve karbonil veya imine  $\alpha$ -konumunda bulunan karbon atomlarının oksidasyonu)

**Karbon-azot sistemlerinin oksidasyonu**

(Oksidatif N-dealkilasyon, oksidatif deaminasyon, N-oksit oluşumu, N-hidroksilasyon)

**Karbon-oksijen sistemlerinin oksidasyonu** (Oksidatif O-dealkilasyon)

**Karbon-kükürt sistemlerinin oksidasyonu**

(Oksidatif S-dealkilasyon, S-oksidasyon, desülfürasyon)

**Alkol ve aldehit oksidasyonu**

## **2. REDÜKSİYON REAKSİYONLARI**

Karbonil (aldehit, keton) redüksiyonu

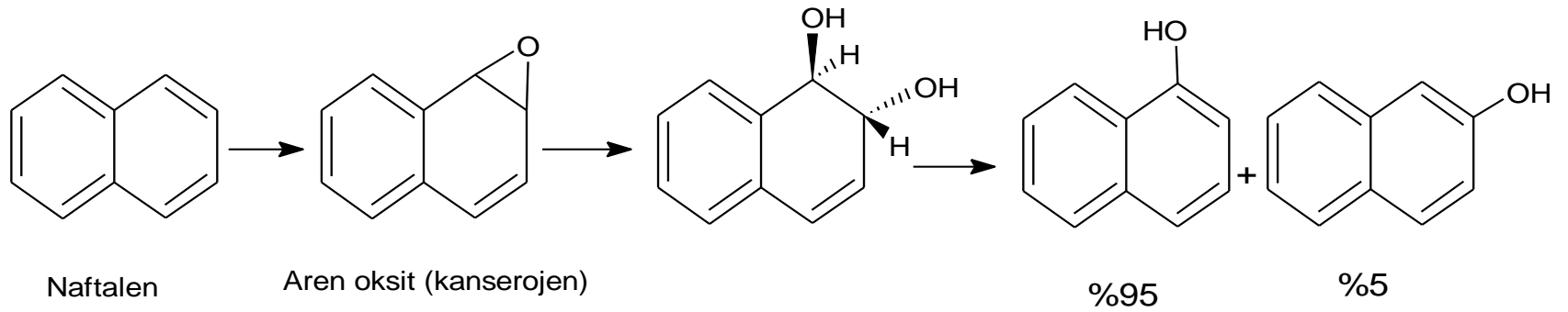
Nitro redüksiyonu

Azo redüksiyonu

## **3. HİDROLİZ REAKSİYONLARI**

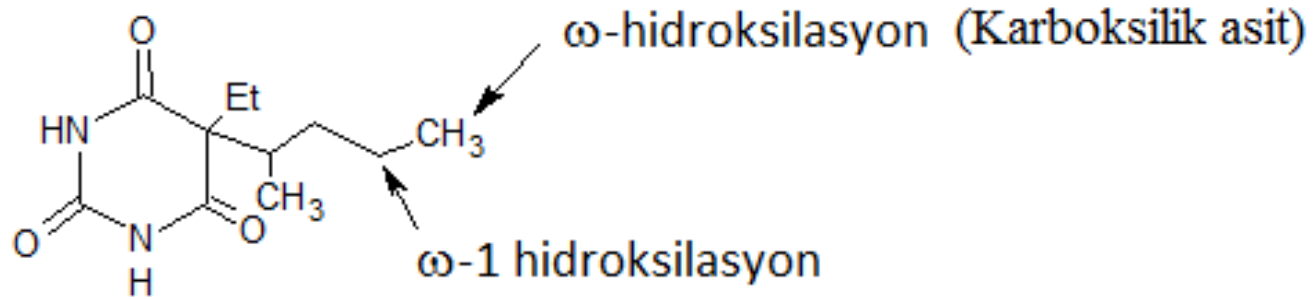
Esterlerin ve amitlerin hidrolizi

# Aromatik Hidroksilasyon

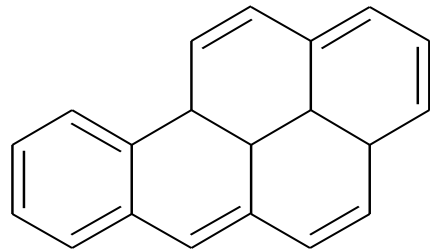


# Alifatik Hidroksilasyon

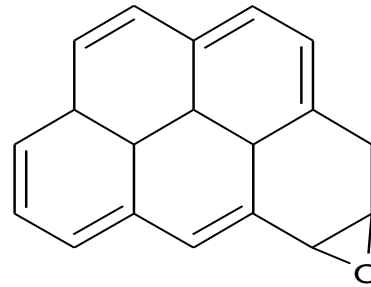
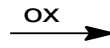
$\omega$  ve  $\omega-1$  hidroksilasyon



# Epoksidasyon

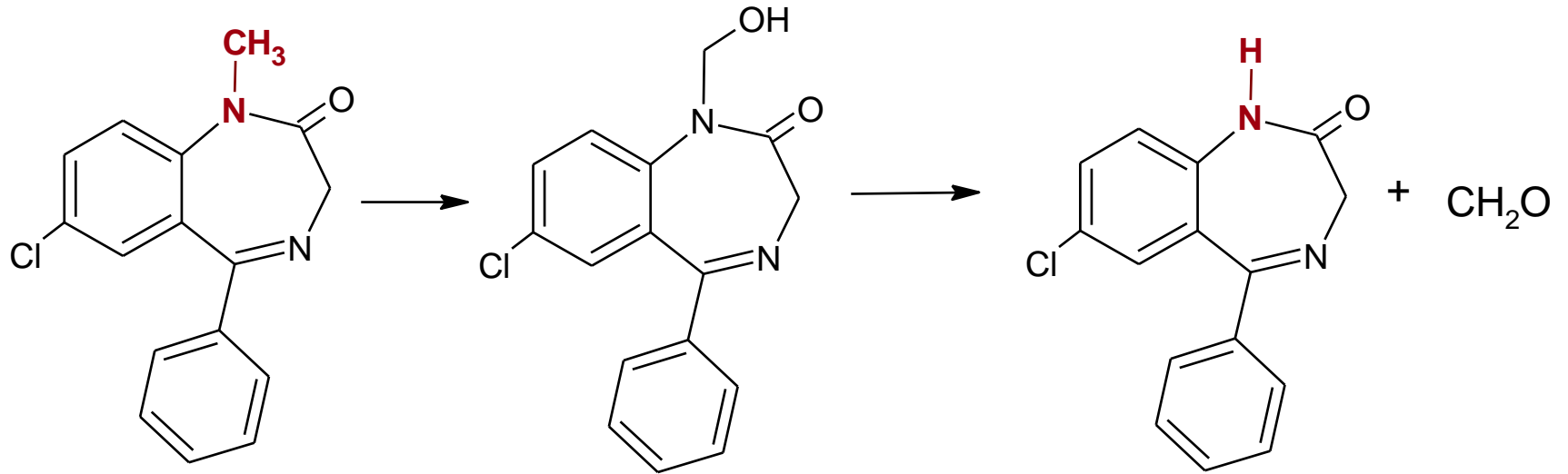


Benzopiren



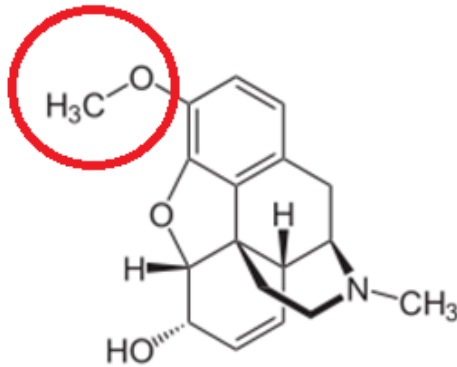
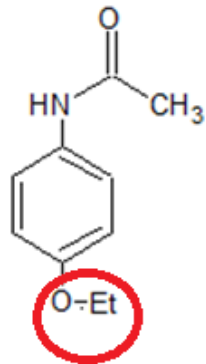
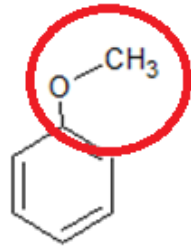
Benzopiren-4,5-epoksit

# N-Dealkilasyon



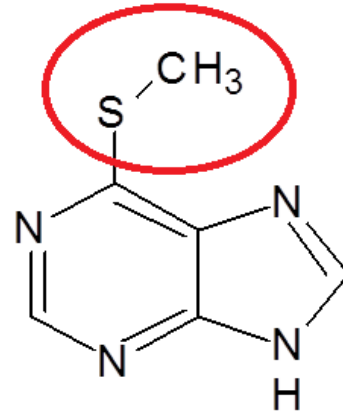
Diazepam

# O-Dealkilasyon



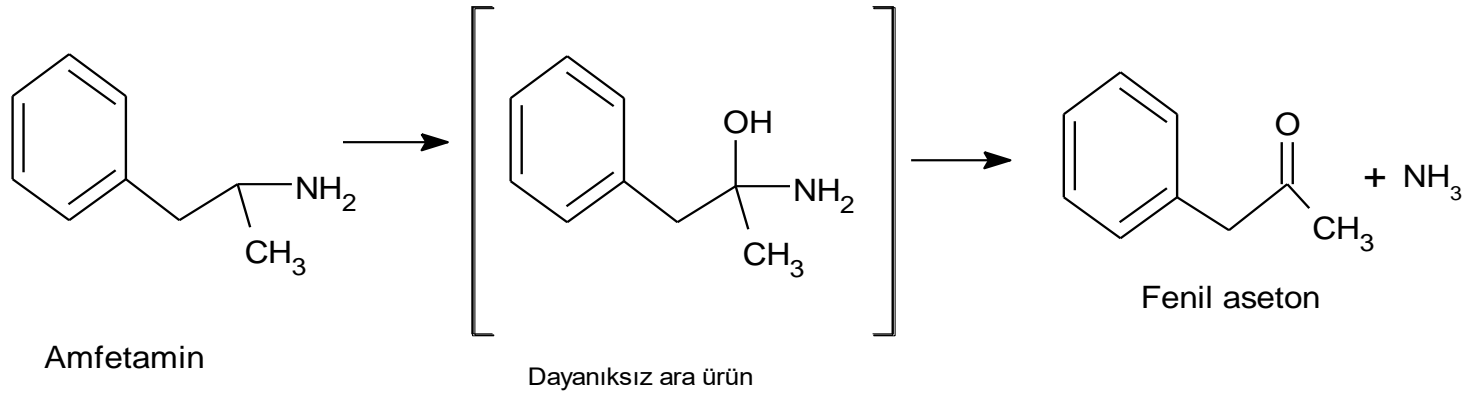


# S-Dealkilasyon

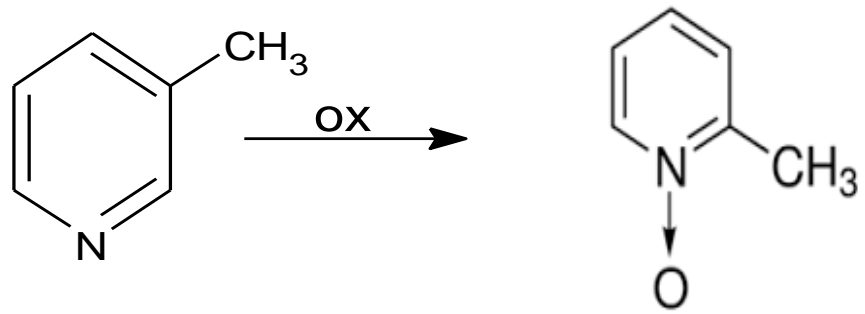


6-Metil tiyopürin

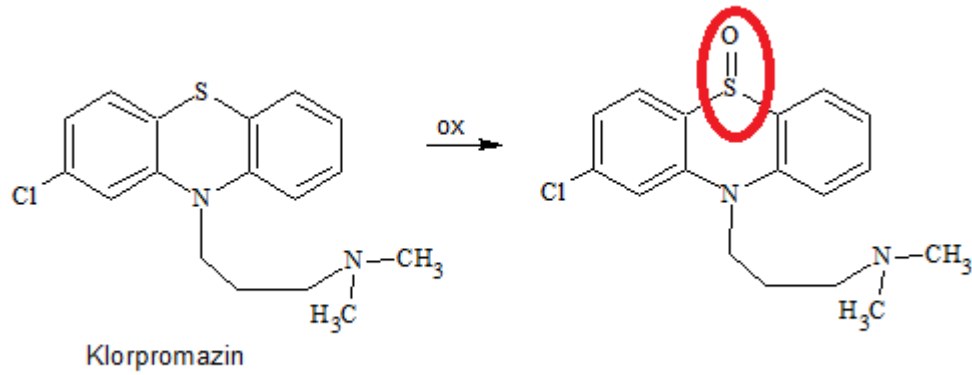
# Oksidatif Deaminasyon



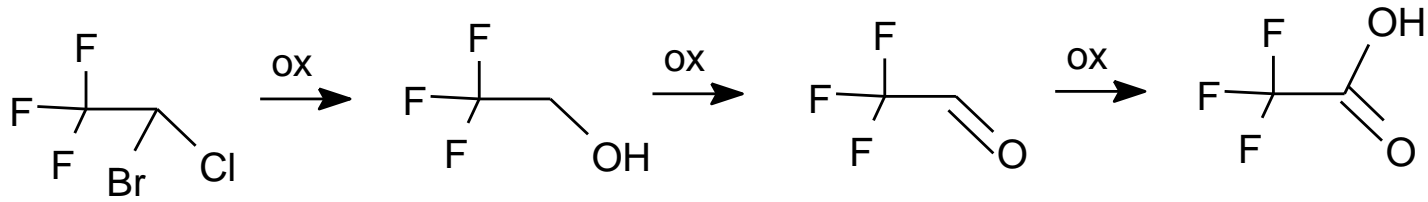
# N-Oksidasyon



# S-Oksidasyon



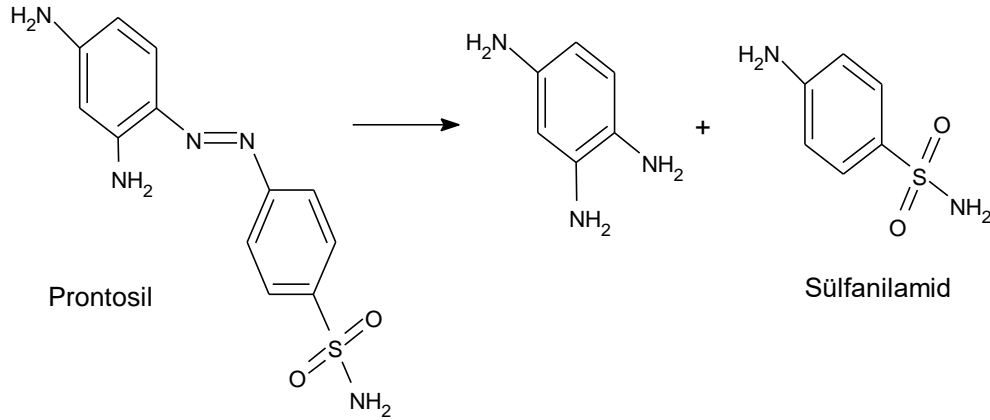
# Dehalojenasyon



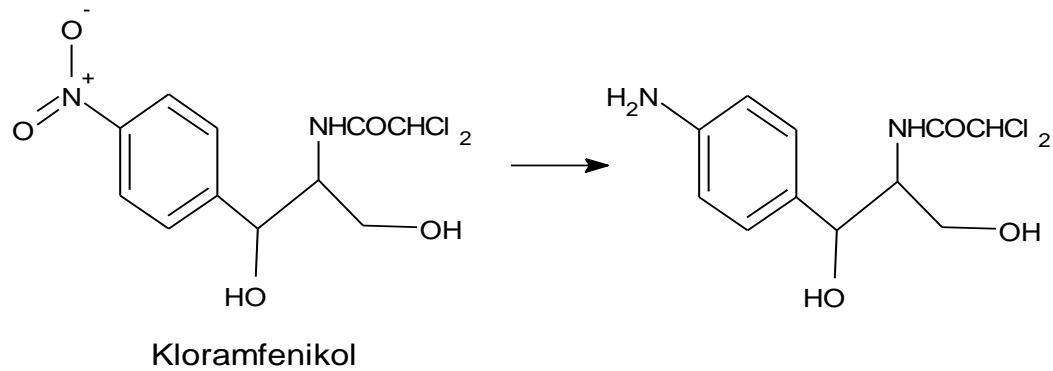
Halotan

## 2- Redüksiyon Reaksiyonları

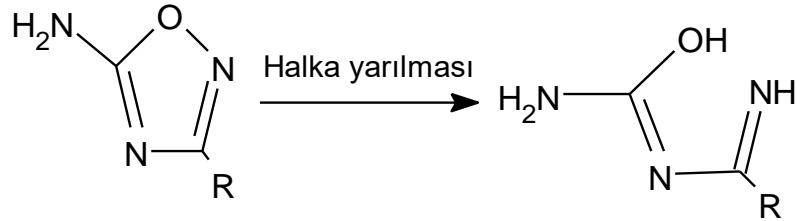
### Azo bileşikleri



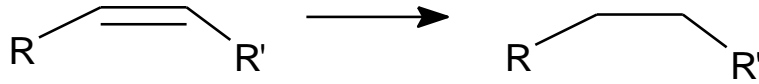
### Nitro bileşikleri



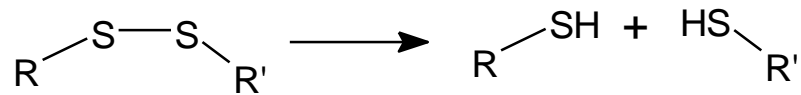
## Heterosiklik halkalı bileşikler



## Çifte bağlar

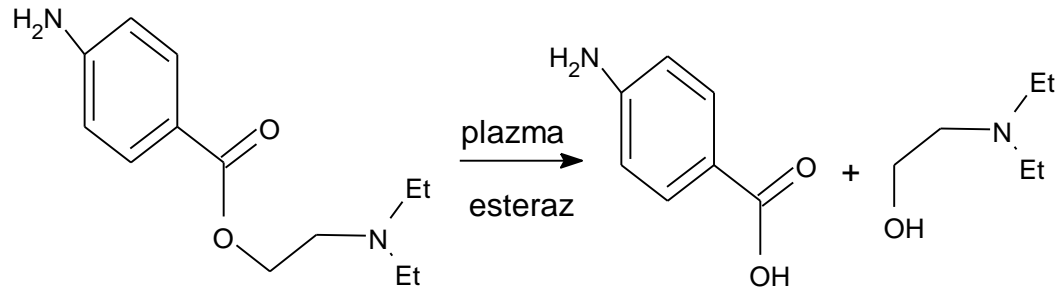


## Disülfürler



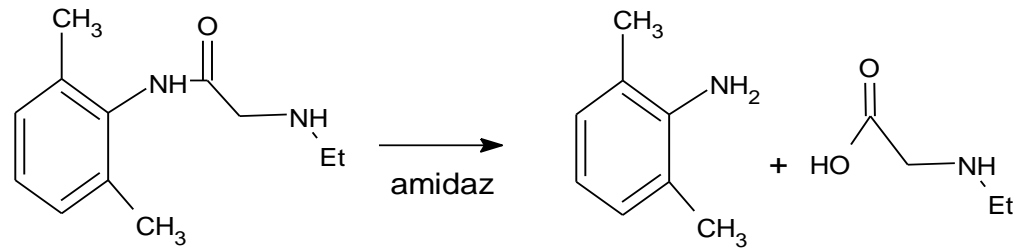
# Hidroliz reaksiyonları

## Ester hidrolizi



Procain

## Amid hidrolizi



Monoetil glisil ksilid

Ksilidin

Etil glisin



**Faz II (konjügasyon) 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.

**Glukuronik asit konjügasyonu (glukuronidasyon)**

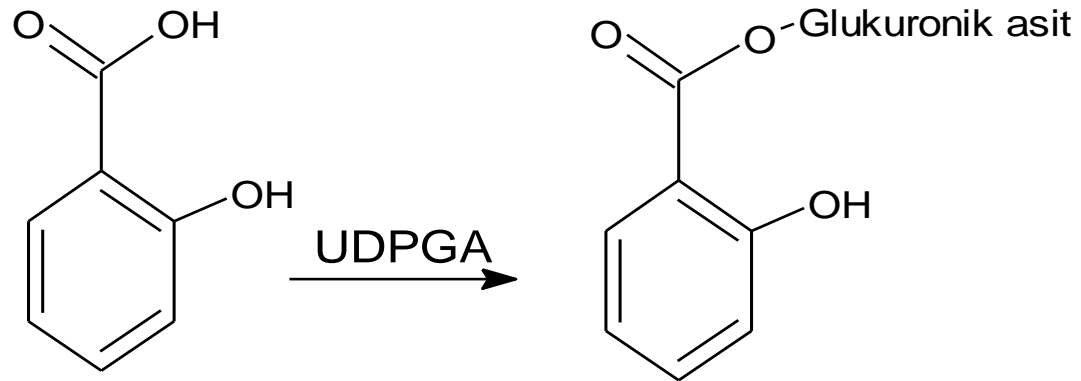
**Sülfat konjügasyonu (sülfatasyon-sülfasyon)**

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

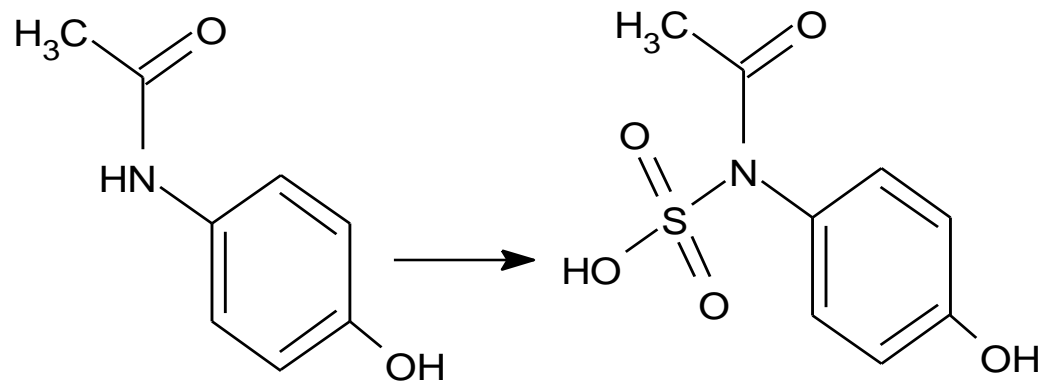
**Asetilasyon**

**Metilasyon**

# Glukuronidasyon

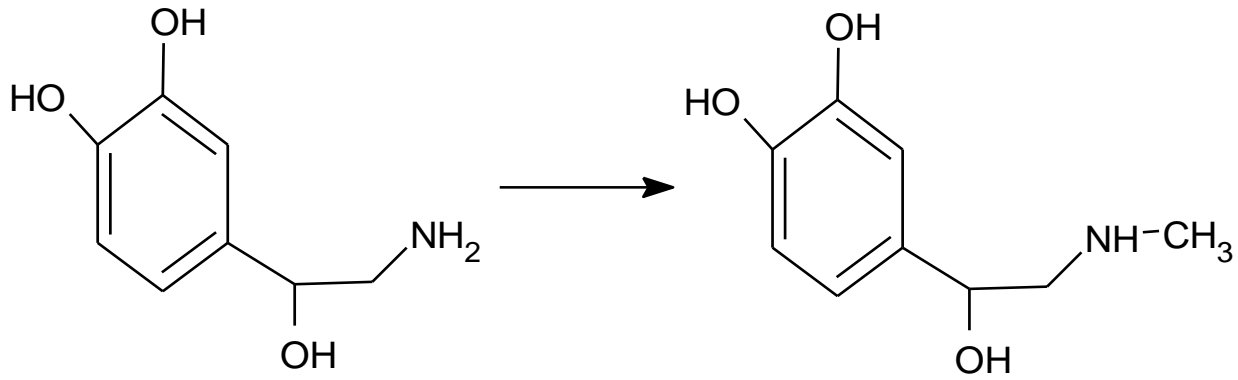


## Sülfasyon/Sülfatasyon



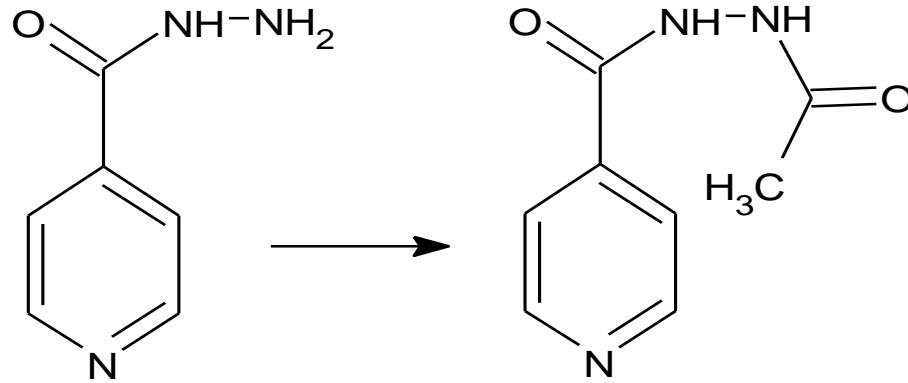
Parasetamol

## Metilasyon



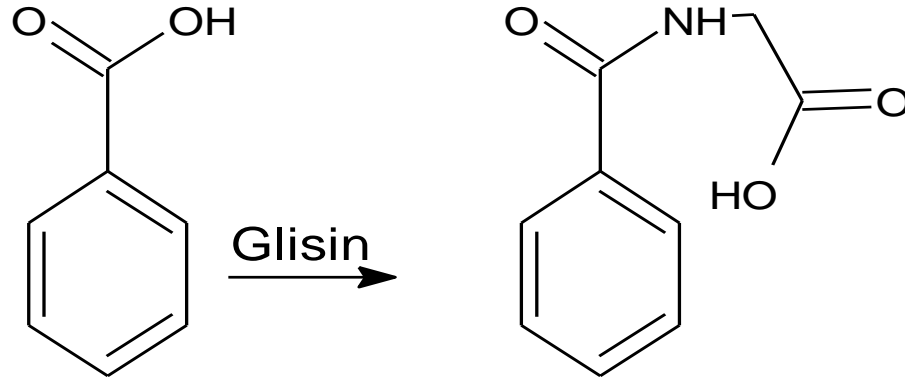
Noradrenalin

## Asetilasyon



Isoniazid

## Amino asit konjugasyonu



Benzoik asit

Hippürik asit

# Metabolizmanın ilaç aktivitesi üzerine etkisi ve yeni ilaç geliřtirmedeki önemi

- **Faz II** reaksiyonları sonucunda genellikle inaktif metabolitler oluşurken,
- **Faz I** reaksiyonları sonucunda;
  - Farmakolojik etkinin azalması- Deaktivasyon
  - Farmakolojik aktivitenin artması- Aktivasyon
  - Toksikitede artış- İntoksikasyon
  - Değişen farmakolojik etki gözlenebilir.

- **Metabolitler incelenerek daha az toksik bileşiklere geçilebilir.**
- **Metabolizma ilaç atılımını kolaylaştırdığı için, etki süresi değiştirilmiş bileşiklerin tasarlanmasında da önemlidir.**
- **Metabolizmanın bilinmesi, daha iyi absorpsiyon ve taşınma özelliklerine sahip bileşiklerin geliştirilmesinde de yardımcı olabilir.**