

FARMAKOKİNETİK

Prof. Dr. Ender YARSAN

Ankara Üniversitesi

Veteriner Fakültesi

Farmakoloji–Toksikoloji Anabilim Dalı

- İlaçların;
 - vücuda girişi
 - dağılması
 - biyotransformasyon
 - atılma
 - ve kinetikleri
- İlaçların Kullanım yolları
 - emilme – dağılma (etki için)
 - ilacın fiziko–kimyasal özellikleri
 - uygulama yolu
 - emme yüzeyinin genişliği
 - emme alanındaki kan akımı
 - ödem
 - farmasötik şekil
 - damar daraltıcı–genişleticiler
 - sistemik lokal dolaşım bozukluğu
 - ilacın konsantrasyonu

- **Biyolojik zarların yapısı (plazma zarı)**
 - lipo–protein (40–50 Å)
 - glikoproteinler
 - glikolipidler
 - Lipid/protein oranı hücre çeşidi ve göreve göre
 - lipid tabaka (kolesterol + fosfolipidler)
 - dayanıklılık
 - akıcılık
 - Lipid içeriklerine göre;
 - Tip 1 sinir sistemi
 - Tip 2–3 etkin taşıma
 - Tip 4 glomerüller, karaciğer paranzimi
 - lipid 2 nm (zarın tamamı 8–10 nm)
 - Protein tabaka (suyu seven–sevmeyen)
 - yapısal–enzimatik–reseptör
 - hücreye kimlik verir
 - zarda 4–40 Å çapında porlar (süzülme için)
 - protein yapıda kanallar; iyonize maddelerin geçişine

- **İlaçların geçişi – taşınması**

- Molekül büyüklüğü–biçimi
- Emilme yerindeki çözünürlüğü
- İyonlaşma derecesi
- Yağda çözünürlük
- Uygulama yerindeki kan akımı
- İlacın konsantrasyonu
- İlacın farmakolojik özelliği

- **Basit (Pasif) diffüzyon**

- Yağda kolay çözünme
- İyonize olmamış halde bulunması

- Yoğunluk farkı
- Fiziki kurallarla (Fick Kanunu)
- Kan beyin engeli
- Kan-beyin-omurilik sıvısı engeli
- Kan - aköz engeli
- Suda çözünenler için zarda mikro kanallar, porlar ve hücreler arası porlar

- **İyonoforlarla taşınma**
 - İyonize ilaç molekülleri

- **Süzülme**
 - MA 100-200 serbestçe geçer (4 Å'lük zardan)
 - MA <65000'e kadar olanlar karaciğer ve böbrekten geçebilir (40-45 Å)
 - BOS'dan uzaklaştırmada araknoid villiler

- **Kolaylaştırılmış difüzyon**
 - Taşıyıcı aracılığında
 - Enerjiye gerek kalmaksızın
 - Çok yoğun ortamdan az yoğun ortama
 - Glikozun sindirim kanalından emilmesi, bazı kuvarterner amonyum bileşiklerinin bağırsaklardan emilmesi

- **Etkin taşıma**
 - Yoğunluk-elektrokimyasal engele karşı
 - Enerji harcanarak (Na⁺ ve H⁺'in hidrolizi ile)
 - Sıfır derece kinetiği (Mihaelis-Menten kinetiği)
 - Metabolik zehirlerle engellenebilir
 - Dinitrofenol, florürler
 - Taşıyıcı protein iki yönlü çalışabilir

- Aynı taşıyıcı için kompetisyon (yarışma)
- Sindirim kanalından demir, glikoz, aminoasitler
- Kuvvetli asit-baz maddelerin idrar-safraya
- Penisilinlerin sinir sisteminden uzaklaştırılması
- Taşıma sistemleri (pompa) etkilidir
- **Pinositoz (endositoz , fagositoz)**
 - Biyo-mekanik bir olay
 - Yüksek MA'na sahip maddeler, kolloidler
 - Pinositoz – Fagositoz
 - Hücreden dışarı çıkış ekzositoz
 - Enerjiye gereksinim duyar

Emilme ve Dağılmayı etkileyen faktörler

- Molekül büyüklüğü
 - Dekanoat, enantat, spionat vb.
- Yağ/su çözünürlüğü
 - Yağda çözünenin/ suda çözünenine oranı
 - Halka yapıları
 - Benzen, hidrokarbon, steroid, alkil, aril
 - Alkolik, amid, karboksil
- İyonlaşma oranı
 - *pH dağılım hipotezi*
 - pH ve pKa değerleri
 - Henderson-Hasselbalch eşitliği
 - *İyon tuzağı*
- **İlaçların kullanılma yolları**
 - EKEY
 - **Deri**
 - **Mukozalar**
 - Sindirim, dil altı, düz bağırsak, solunum, vagina, uretra, burun mukozası, göz konjunktivası

- **Parenteral**
 - Deri altı, kas içi, vena içi, arter içi, periton içi, trakea içi, kalp içi, kemik iliği içi, spinal kanal içi
 - *Mikropsuz, izotonik, vücut pH'sına yakın, ateş yapıcı madde içermeyen*
- **Deri yolu**
 - Lokal, sistemik-reflektörük etki
 - Çözelti, losyon, merhem, krem, toz
 - Epidermin fizikokimyasal özellikleri
 - Fiziki işlemler
 - Kimyasal maddeler
 - Derinin bütünlüğünün bozulması
 - Taşıt maddenin cinsi
 - Yağ/su dağılım katsayısı
 - Molekül ağırlığı
 - İyontoforez
- **Mukozalar**
- **Sindirim kanalı**
 - Katı
 - Tablet, kapsül, draje, granül, kaşe, toz, çiğneme tableti, köpüren tablet
 - Sıvı
 - Çözelti, süspansiyon, şurup, posyon, sübye, damla
 - Yerel etki
 - Sistemik etki
- **Ağız yolu**
 - Ağız, yutak, yemek borusunda az
 - Mide-bağırsak mukozasından çok
 - Disintegrasyon – dissolusyon

- Çözelti>süspansiyon>sıkıştırılmış tablet>şeker-kakao kaplı tablet>bağırsak kaplamalı tablet
- Emilme basit diffüzyon ile
- Mideden su, alkol, zayıf asit ilaçlar
- İnce bağırsaklardan alkali ilaçlar
- Tür farklılıkları
- İlaçlardan
 - *Atropin, morfin*
 - *Bazı antibiyotikler*
 - *Sindirim kanalında parçalanan ilaçlar*
 - *Yüzeyde tutucu, emiciler*
- **Dil altı**
 - Hemen hemen tamamı insanlarda
 - Organik nitratlar, izoproteranol, steroid hormonlar
 - Linguet; küçük tablet
- **Düz bağırsak yolu**
 - Yerel etki
 - Sistemik etki (*v.cava inferior* aracılığında)
 - Kontraindikasyonları
 - Merhem, çözelti, fitil
 - Çözelti
 - İnfüzyon (tazyiksiz)
 - Lavman (tazyikli, enema)
- **Solunum yolu**
 - Burun mukozası, alveoller
 - Soluk borusundan çok sınırlı
 - Partikül büyüklüğü
 - Özgül ağırlık
 - *Tütsü (fumigasyon)*

- *Koklatma (inhalasyon)*
- *Püskürtme (sprey)*
- *Soluk borusuna enjeksiyon*

- **Diğer mukozal yollar**
 - **Vagina yolu**
 - Yerel etki için
 - Çözelti, merhem, ovül
 - Uterus mukozası
 - **Göz konjunktivası**
 - Epitel – stroma – endotel
 - Kollir (düşük yoğunlukta, mikropsuz)
 - Yerel (az da olsa sistemik)
 - **İdrar yolu**
 - Uretradan iyi
 - İdrar kesesinden çok az
- **Parenteral yollar**
 - **Deri içi**
 - Tanı amacıyla
 - **Deri altı (DA)**
 - Bağ doku ve yağ dokuya yayılarak emilim
 - Sulu çözeltiler kolay emilir
 - 30 dk plazma doruk seviye
 - Hiyaluronidaz ve damar daraltıcılar
 - Yağlı çözeltilerin emilimi zor
 - İnsan–kedi–köpek 1–2 ml
 - Büyükbaş hayvanlarda 5–10 ml
 - Hipodermoliz
 - Küçük tablet (kristaller) ve hormonlar

- MA 3000 'e kadar damarlar
MA 3000 – 20 000 lenf ve damarlar
MA 20 000'den büyük lenf damarlarından

– Kas içi (Kİ)

- İrkiltici–ağrı yapıcı etkisi olmayan
- Sulu çözeltiler daha iyi emilir
- 30 dk plazma doruk seviyesi
- Yağlı çözeltiler depo oluşturur
- İnsan ve küçük hayvanlarda 5–10 ml Büyük hayvanlarda 20 ml

– Damar içi (Dİ)

- Sadece sulu çözeltiler
- Etkileri hızlı (15–30 sn) ve kısa süreli
- Uygulamanın kontraindikasyonları
- Uygulama yerleri

– Arter içi (deneysel çalışmalarda), Periton içi (Pİ), Meme içi, Spinal–subaraknoid aralık, Diğer yollar

• Emilmenin geciktirilmesi

- Damar daraltıcılar (adrenalin, NA)
- Tuz–esterlerin hazırlanması
 - Penisilin G prokain; enantat, pmoat
- İlacın fiziki durumunun değiştirilmesi
 - Yağ, alüminyum, pirrolidon

- Deri altı tablet şeklinde uygulanması
 - Steroid maddeler

- **Biyoyararlanım (F değeri)**

- Dİ yol dışında verilen ilacın emilerek dolaşıma geçen miktarı
- *Sistemik (mutlak) biyoyararlanım (F*)*
- *Nispi biyoyararlanım*
- Plazma, tükürük, serum, kan, idrar
 - EKEY
 - Y doruk
 - T doruk
 - EAA

- **Mutlak Biyoyararlanım**

- Dİ içi yola göre diğer uygulama yollarından emilme
- Ağırlık.zaman / hacim
(mg.zaman/L veya µg.zaman/L)
- $F = \frac{EAA \text{ ağız}}{EAA \text{ Dİ}}$
- $F = \frac{EAA \text{ Kİ}}{EAA \text{ Dİ}}$

- **Nispi biyoyararlanım**

- Dİ yol için uygun farmasötik şekil yok ise
- $F = \frac{EAA \text{ çöz}}{EAA \text{ tab}}$

- **Biyoyararlanımı etkileyen faktörler**

- İlacın farmasötik şekli
- Sindirim sisteminde yıkımlanma
- Mukozal epitelden geçiş

- İlk geçiş etkisi
- Hayvan t¼r¼

- Biyoyararlanım alışmalarında

- Birey seçimi
- Deney řartları
- EAA'ların karşılaştırılması

- Biyoeřdeęerlilik

- Farmakolojik
- Farmasötik
- Kimyasal
- Biyolojik
- Klinik

• Yeni doğmuşlarda ilaç kullanımı

- Doęumu izleyen ilk 4-8 hafta
- Barbit¼ratlar ve MSS'ni baskı altına alanlar
 - Enzimler
 - Atılma organları
 - Plazma proteinlerine bağlanma
 - Sindirim kanalının yapısı
 - Geliřme durumu
 - Kan-beyin engeli
- Barbit¼rik asit t¼revlerinde doz azaltılır
Ön ilaçlarda artırılır
- Emilme fazladır

- **İlaçların vücutta dağılımı**

- Plazmada
 - Dekstran, heparin, süramin
- Plazma ve hücrelerarası sıvıda
 - İnsülin, bromürler, tiyosiyanat
- Tüm vücut sıvılarında
 - Alkol, üre, antipirin
- Bazı organ ve dokularda
 - İyot, kalp glikozidleri
- Vücudun sıvı bölmeleri
 - HDS (1 / 3) ve HİS (2 / 3)
- Damarlardan sızma

- **Dağılımı etkileyen faktörler**

- Molekül büyüklüğü
- Doku–kan proteinlerine ilgi
- Biyotransformasyon
- pH farklılığı
- Doğal engeller
- Atılma organları

- **Kanda dağılım**

- Protein miktarı
- Serbest ilaç yoğunluğu
- Proteine bağlanma ilgisi
- Yağda çözünenler kolay bağlanırlar
- Suda çözünenler serbest şekilde bulunurlar
- İlaç deposu
- Albumin (asidik), alfa1–asit glikoprotein (bazik)
- Bağlanma yönünden yarışma
- Bağlanma dönüşümlü

- Proteine bağlanma yüksek, orta ve düşük
- Alyuvarlara giriş, böbrek-safrayla atılma
- **Doku kesimlerine dağılım**
 - 276 g albumin, vücut ağırlığının %0.4'ü
 - Kan-beyin, kan-beyin-omurilik sıvısı engeli, plasenta engeli
- **Dağılım hacmi (Vd)**
 - Görünür, sanal
 - Büyük yada küçük olması önemli
- **Yeniden Dağılım**
 - Tiyopental gibi yağ/su dağılım katsayısı büyük
 - Önce fazla kanlanan organ-dokulara
 - Etki zayıflar
- **Kan-beyin engeli**
 1. Endotel deliksiz ve iki sıralı lipid tabaka
 2. Bazal membran deliksiz
 3. Glia hücreleri (MAO içerirler)
 4. Pinositoz özelliği yok
 - Area postrema (chemoreseptör trigger zone)
 - Eminentia media
 - Nörohipofiz
 - Supraoptik krista ve Epifiz
- **BOS' a giriş**
 - Beyin ventrikülleri, omurilikteki ependimal kanal, beyin - omurilikteki subaraknoid aralığı doldurur (150 ml)
 - Beyin ventriküllerindeki koroid pleksustan salgılanır
 - Pleksus endotel tabakası sıkı kavşaklı
 - Endotel çevresi tek sıralı koroid epitel hücrelerinden oluşur

- **İlaçların depolanması**
 - Fiziko–kimyasal özellikleri
 - Genellikle etkinin artması–uzaması
- **Yağ dokuya geçiş**
 - Yaklaşık %15 yağ
 - Depo oluşturarak sürekli etki
- **İyon tuzağı**
 - Hücre içi sıvı pH 7.0, h.dışı sıvı pH 7.4
 - Zehirlenmelerde tanı
 - Zehirlerin vücuttan atılması
 - İlaçların süte (pH 6.5–6.8) geçişi
- **Yeni doğanlarda ilaç kullanımı**
 - Vücut suyu canlı ağırlığın %70–75'i
 - Plazma proteinlerine bağlanma
 - Taylar dışında yeni doğanlarda albumin düşük
 - Kan–beyin engeli geçirgenliği fazla
 - Beta–laktam, aminoglikozidler

İlaçların vücutta uğradığı değişiklikler

- Biyotransformasyon – Biyoetkinsizleşme
- Biyoetkinleşme
- Ön ilaç, etkisiz ön madde
- Tuz–ester şekilleri
- Ampisilin, talampisilin
- *Metabolit*
- Farmakokinetik profilde değişiklik
- Enzimler genetik ve tür farklılıkları gösterir
 - *UDP–glukuronil transferaz*
- Ksenobiyotiklerin BT'u
- ME sentezi üzerinde etkili maddeler

- **Enzimler**
 - **Karaciğer**
 - ME'ler
 - Endoplazmik retikulumda zara bağımlı
 - Stokrom P-450, karma görevli amin oksidaz
 - Yaş, hastalık, hayvan türü, vitaminler
 - **Akciğer**
 - Damarlaşma, alveoller
 - ME'ler, aromatik maddelerin
 - KOMPT, MAO, prostaglandin sentetaz, AHH, anjiyotensin dönüştürücü enzim
 - **Böbrek**
 - Tubül epitel hücreleri
 - Daha çok birleşme tepkimeleri
 - Vitamin D
 - **Sindirim kanalı**
 - Bağırsak (oniki parmak) MAO
 - Tükrük nitrat redüktaz
 - Bakteriyel beta-glukuronidaz
 - **Diğerleri**
 - Beyin, plazma, alyuvarlar, deri, ağız mukozası, plasenta
- **BT yolları**
 - Yükseltgenme (oksidasyon)
 - İndirgenme (redüksiyon)
 - Kopma (hidroliz)
 - Birleşme (konjugasyon, sentez)

- Faz I (ilk üçü)
- Faz II (son tepkime)
- (Faz III – glutasyonla birleşme)

- **Yükseltgenme**

- ME ve mikrozomal olmayan enzimlerle
- Tür farklılıkları

- **ME ile gerçekleşenler**

- Aromatik halka hidroksilasyonu
 - AHH (karaciğer–diğer dokularda)
 - PAH’lar ve benzen türevleri
 - Epoksit
- Yan zincir hidroksilasyonu
 - Alifatik hidroksilasyon
 - barbitüratlar
- N–, O– ve S– Dealkilasyon
 - Morfin, meperidin, efedrin, kafein, kodein
- Kükürtsüzleşme (desülfirasyon)
 - Tiyopental (pentobarbital), paratyon (paraokson)
- Sülfoksit oluşumu
 - Fenotiyazin, aldikarb, demeton
- Oksidatif deaminasyon
 - Amfetamin (fenilaseton)
- N–oksidasyon, N–hidroksilasyon)

- Oksidatif halojensizleşme
- Mikrozomal olmayan enzimler ile (MAO, KOMPT)
- **İndirgenme tepkimeleri**
 - Aldehit ve ketonların indirgenmesi
 - Kloral, menoftan
 - Azo gruplarının indirgenmesi
 - Prontosil (sülfanilamid)
 - Nitro grubunun indirgenmesi
 - Nitrobenzen, kloramfenikol
 - Disülfür gruplarının indirgenmesi
 - disülfiram
- **Kopma tepkimeleri**
 - Esteraz ve amidazla ile
 - Hidroliz (amin ve esterler)
 - Esterazlar
 - O- veya N- Dealkilasyon
 - Dekarboksilasyon
 - Katekolaminler, seratonin, histamin
- **Birleşme tepkimeleri**
 - Glukuronik asitle birleşme
 - Metilasyon
 - Sülfatla birleşme
 - Asetilasyon
 - Tiyosülfatla birleşme

- Siyanür (rodanaz ile tiyosiyanat'a)
- Glutasyonla birleşme
- Glisin–sistein ve glutamin (peptid)
- Amino asitlerle birleşme
- Glisin, glutamin, ornitin, taurin

İlaçların atılması

- Böbrek
- Safra
- Akciğerler
- Süt
- Ter
- Tükrük
- Deri
- **Böbreklerden atılma**
 - Glomerüllerden süzülen sıvı hacmi 120–125 ml/dk
 - Plazmanın %80'i
 - Böbreklerden 1 dk'da geçen sıvının %20'si
 - %99 geri emilir %1 atılır, idrar hacmi 1 ml/dk
 - İdrar insan–etcillerde asidik
 - otcullarda bazik
 - *Glomerüllerden süzülme*
 - *Tubullerden basit diffüzyon*
 - *Etkin salgılanma*
- **Safra ile atılma**
 - Özellikle metabolitler
 - Karaciğer arteri – portal vena

- Bağırsak - karaciğer dolanımı
 - Özellikle glukuronitler için
- Molekül ağırlığı önemli

- Akciğerlerden atılma
 - Uçucu maddeler ve gazlar

- Diğer
 - Tükrük
 - Mide salgısı
 - Süt

- Biyolojik yarı ömür
 - $t_{1/2} = 0.693 / b$
 - Birinci derece kinetiği- sıfır derece kinetiği
 - $T_{1/2} - V_d - Cl$
 - Atılma hızına göre 5 grup
 - Kararlı durum yoğunluğu (digoksin)
 - Tür yaş,vücut sıvıları, idrarın pH'sı, BT enzimleri, plazma proteinlerine bağlanma, ilaç formülasyonu

- Ortalama kalış süresi (MRT)
 - 300 MA - 1 mg ilaç --- 2×10^{18} ilaç molekülü
 - %63.2'sinin atılması için geçen süre