

FARMAKOKİNETİK DERS NOTU

I.DÖNEM TAMAMI

(2010-2011)

ÖZGÜN FOTOKOPİ

TEL : (0216) 450 13 58

FarmakokinetikFarmakokinetik
Vize Öncesi

* Farmakoloji 2 alt başlıkta toplanır. Bunlar;

- Farmakokinetik
- Farmakodinami

Farmakokinetik = ilacın değişme hızı.

* Farmakokinetik = ilacın vüda girişinden atılımına kadar geçirdiği her türlü değişimi kapsar.
(Vüdaın ilaç üzerine etkilerini inceler)

* İlacın hastaya uygulanmasından etkinin görülmesine kadar başlıca 3 evre vardır. Bunlar;

Farmasötik faz

Farmakokinetik faz

Farmakodinamik

* Farmasötik veya biyofarmasötik evre = Belli bir dozaj şekli içinde uygulanan ilacın, bu dozaj şeklin den serbestleşmesiyle ilgili süreçleri kapsar. Ön - Tablet in önce dağılması ve çözünmesi gerekir ancak bundan sonra emilebilir.

veya

İlacın fizikokimyasal özellikleri, verildiği dozaj şekli ve verilme yolu ile sistemik ilaç emiliminin hızı ve derecesi arasındaki ilişkiyi inceler.

* Farmasötik evrenin ilgilendiği konular;

- 1- Dozaj şekli içinde ilacın stabilitesini koruması
- 2- İlacın dozaj şeklinden salınması
- 3- İlacın absorpsiyon bölgesinde çözünme hızı
- 4- İlacın sistemik absorpsiyonu

Bunlara için in vitro ve in vivo yöntemler kullanılır.

2- Farmakokinetik Evre = ilacın emilim, dağılım, biyotransformasyon ve atılımını kapsar. ~~Farmak~~

* Farmakokinetik bu evreleri inceler ve matematiksel olarak ifade eder.

* Deneyisel çalışmalar yanında ilacın biyolojik sistemdeki davranışını ön gören modellerin geliştirilmesine dayalı teorik çalışmaları da kapsar.

Klinik Farmakokinetik* Farmakokinetik ~~evrenin~~ modellerin tedaviye uygulanmasıdır.

* Bu çalışmalarda hastalık ve hastanın özelliğine göre en iyi dozajlama yöntemlerinin gelişmesini amaçlayan çalışmalardır.

* Multidisipliner çalışma gerektirir. (İlaç etkisini değiştiren faktörler)

* İlaç kan düzeylerinin izlenmesi suretiyle hasta takibi de farmakokinetiğin dâhilis.

3- Farmakodinamik evre = ilacın etki oluşturma mekanizmasını inceler, Ön Hücrede reseptörlerin etkilenmesi ve bununla ilgili tüm süreçleri inceler.Toksikokinetik ve Klinik Farmakoloji

* İlacın güvenli bir biçimde kullanımını sağlar.

Hayvan çalışmalarının da yardımıyla toksik etkiler ve bunların kinetiği incelenir ve böylece ilacın toksik etkileri daha iyi değerlendirilir.

İlaç kullanıma sunulduktan sonra da istenmeyen etkiler izlenmeye devam edilir (Farmakovigilans)

Temel Farmakokinetik KavramlarHız Süreçleri:

İlacın üretiminden tüketimine, etki göstermesine kadar geçen aşitli basamaklarda hız süreçlerinin rolü önemlidir.

- 1- Herşeyden önce ilacın yeterince stabil olması gerekir ki uzun bir raf ömrü olsun ve hastaya ulaşana kadar özelliklerini yitirmesin.
- 2- Katı ilacın çözünmesi (dissolüsyon) sırasında hız süreçleri önemlidir.
- 3- İlacın hasta tarafından alınmasını takiben emilme, dağılma ve eliminasyonunda hız sabiti süreçlerinin önemi vardır.
- 4- İlaç moleküller düzeyde etki yaparken yanıtın oluşması belli bir hız sürecine göre gelişir.

Tüm bu süreçleri;

- 1- İlacın ortamdaki konsantrasyonu
- 2- Katılacaklar
- 3- Ortam sıcaklığı

Hız süreçleri;

- 1- 0. derece
- 2- 1. derece
- 3- 2. derece

Hız = Bir reaksiyonun hızı $\frac{dc}{dt}$ ile ifade edilir.

* Belli bir zaman aralığında (dt) madde konsantrasyonundaki azalma yada artma şeklindeki değişimi (dc) verir.

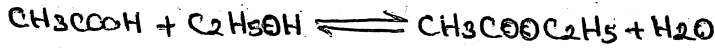
* Konsantrasyonda artma varsa +, azalma varsa - işaret alır.

Hız Sabiti = Bir reaksiyonun tek bir kademesi ile ilgili hızı gösteren sabittir. K ile gösterilir.

$$\frac{dc}{dt} = k \rightarrow 0. \text{ derece kinetik}$$

$$\frac{dc}{dt} = C.k \rightarrow 2. \text{ derece kinetik}$$

Yarılanma Ömrü = Madde miktarının %50 oranında değişmesi için geçen süredir.



* Ortamdaki asetik asit veya etanol konsantrasyonu ölçülerek reaksiyonun gidiş hızı hesaplanabilir ve bunların konsantrasyonu azaldığı için reaksiyon - işaretlidir.

$$V_i = - \frac{d(\text{CH}_3\text{COOH})}{dt} \text{ veya } V_i = - \frac{d(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})}{dt}$$

* Veya oluşan ürünlerden hız sabiti hesaplanabilir. Bunların miktarı sürekli arttığı için + işaretlidir.

$$V = + \frac{d(\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5)}{dt} \quad V = + \frac{d(\text{H}_2\text{O})}{dt}$$

$$* \boxed{A_t - A_0 = -kt}$$

$$\boxed{A_t = A_0 - kt}$$

A_0 = Başlangıç konsantrasyonu

A_t = t süresindeki konsantrasyon

k = Hız sabiti

t = süre

Sıfır Derece Kinetik

* Değişim hızı konsantrasyon ne olursa olsun sabittir.

$$k = -\frac{dA}{dt}$$

* Yani obje sabit bir hızla olur ve ilaç konsantrasyonuna bağlı değildir.

Öl

Aktif transportla gerçekleşen taşınmada doğruluk oluşuktan sonra taşınma hızı daima sabittir.

* Reaksiyon denklemleri, başlangıç (0) zamanı ile bundan t zaman sonraki miktarın integrali alınarak düzenlenir ve hız hesaplanır.

* Böyle bir reaksiyonun yarılanma ömrü

$$t_{1/2} = \frac{A_{1/2}}{k}$$

Buna göre madde miktarı yada konsantrasyonu değiştirilirse yarılanma ömrü değişir. Yani sabit bir yarılanma ömrü yoktur.

* Bazı durumlarda ilacın yarılanma ömrü ilaç konsantrasyonuna göre değişebilir. Öl Alkol yüksek doza alındığında metabolizması doğruluğa erişir ve vücuttan hemen hemen sabit bir hızla uzaklaştırılır.

Reaksiyon Tipini Belirleme

1- En basiti grafik çizmektir.

- Normal bir grafik kâğıdında düz bir çizgi çıkarsa 0. derece kinetiktir.

- f.k. potansiyel azalma varsa 2. derece kinetiktir. (Logaritmik kâğıtta düz çıkması gibi)

2- Fikrî verileri formüle koyup k hesaplandığında, hangi formülde k sabit çıkarsa o kinetik geçerlidir.

3- Yarılanma ömrü hesaplanır. 0. derecede konsantrasyon değiştiğinde $t_{1/2}$ değişir, 2. derecede $t_{1/2}$ hep sabittir.

* Birinci derece kinetikinde reaksiyonların sabit bir yarılanma ömrü vardır.

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{k}$$

Farmakokinetiğin Amacı

* Bir ilacın vücutta farmakokinetiğini belirlemek için en iyi yöntem kan, plazma ve serum konsantrasyonunu ölçmektir.

* Farmakokinetik ilaç konsantrasyonunu zamana göre değişimini inceler. Bu değerlerden ilaçla ilgili hemen hemen tüm PK parametrelerine ulaşılabilir.

Birinci Derece Kinetik

* İlgili obje hızı ortamdaki ilaç konsantrasyonuyla ilgilidir; konsantrasyon arttıkça hız artar, konsantrasyon azaldıkça azalır.

* Birim zamanda emilen veya atılan (değişen) ilaç konsantrasyonunu ise ortamdaki miktarın sabit bir fraksiyonudur.

* Kısa birim zamanda ortamdaki ilaç miktarındaki değişime o andaki ilaç konsantrasyonuyla doğru orantılıdır.

$$-\frac{dc}{dt} = k \cdot c$$

* Birinci derece kinetigi genelde logaritmik ile ilgili bir süreçtir, yani birim zamanda ilacın hep sabit bir fraksiyonu elimine edilir.

$$\log C_0 - \log C = \frac{k \cdot t}{2.303}$$

$$\ln C_0 - \ln C = k \cdot t$$

$$k = \frac{2.303}{t} \cdot \log \frac{C_0}{C}$$

(4)

*Farmakokinetik ilaç konsantrasyonu ile ilaç etkisi arasındaki ilişkinin matematiksel olarak ifade edilmesini ve böylece ilaç tedavisinin en iyi ve yararlı biçimde yapılmasını amaçlar.

Bu amaçla ilacın verilmesini takiben belli aralarda kan örnekleri alınır ve;

Zamana karşı plazma ilaç konsantrasyonu eğrisi elde edilir.

Bu eğrinin uygun bir farmakokinetik modele yansıtılması gerekir. Ancak bundan sonra ilgili farmakokinetik parametreler hesaplanabilir. (1. ve 0. derece kinetikten hangisinin olduğu bulunmalı)

Plazma ilaç konsantrasyonu her zaman vücuttaki total ilaç miktarının göstergesidir. Total ilaç miktarındaki değişimle orantılı olarak kan ilaç konsantrasyonu da değişir. Bu oran bize ilacın dağıldığı total vücut hacmini verir.

$$V_d = \frac{A}{C_p}$$

$$V_d = \frac{D}{C_0}$$

$A = D =$ Verilen doz

$V_d =$ Sanal dağılım hacmi

Farmakokinetik Not-2

Farmakokinetik Modeller

- * Farmakokinetik modeller ilaç konsantrasyonunun zamana karşı seyrini yansıtan, tarif eden ve yorumlayan matematiksel ifadelerdir.
- * Farmakokinetik; ilacın emilim, dağılım, biyotransformasyon ve atılmasını kantitatif olarak inceler.
- * Farmakokinetik; deneysel çalışmalar yanında ilacın biyolojik sistemdeki davranışını engelleyen modellerin geliştirilmesine dayalı teorik çalışmaları da kapsar.
- * Modeller kantitatif ~~parametre~~ ilişkileri daha kolay tanımlamak için hipotetik olarak geliştirilmiştir.

- İlaçlar vücutta dinamik bir haldedir.
- Genelde ilaç dağılımı, dispoziyonu karmaşık olaylardır ve birçok olay aynı zamanda gerçekleşmektedir.

- * Farmakokinetik modeller sayesinde zamana karşı vücuttaki ilaç miktarındaki değişimi tanımlayan formüller geliştirmek mümkündür.
- * Deneysel sonuç elde edilen değerler genelde değişken olarak tanımlanır.
- * Farmakokinetik fonksiyonlar bağımsız değişkenleri bağımlı değişkenlerle ilişkilendirir.
- * İlaç konsantrasyonunu belirleyen ilacın verilmesinden sonra geçen süredir.

Kompartman

Kompartman = ilacın dağıldığı hacmi ve dağıldığı bölmeleri ve bu bölmelere dağılma hızını ifade eden bir kavramdır.

Ancak kompartmanlar hiçbir zaman gerçek anatomik bölme yada organlara karşılık değildir.

Bu nedenle kompartmanlar yanında bir de fizyolojik modeller geliştirilmiştir.

- * Kompartman belli bir doku yada organı temsil etmekten çok benzer kan akım hızına ve ilaca karşı benzer afiniteye sahip doku yada doku grupları olarak tanımlanır.
- * Her bir kompartmanda ilacın homojen olarak dağıldığı kabul edilir. Bu nedenle belli bir kompartmanda ilaç belli bir ortalama konsantrasyonda bulunur ve oradan uzaklaşma olasılığı da aynıdır.
- * Vücutta kompartmanlardan oluşmuş bir bütün olarak düşünebiliriz.
- * İlaç sistemden elimine edilebiliyorsa buna açık kompartman denir.
- * İlaç santral kompartman (plazma) ile periferik kompartmanlar arasında dağılır ve bunların toplamındaki ilaç total ilacı ifade eder.
- * Dokudaki ilaç konsantrasyonu ve ilacın dokuda bağlanma özellikleri bilinirse elde edilen veriler kompartman bakımından daha iyi değerlendirilir.
- * Kompartmanlar seri veya sistem olarak birbiriyle ilişkilidir ve tersinin biçiminde sürekli birbirleriyle iletişim halindedir.
- * İlaçlar kompartmanın içiyle dışı arasında dinamik olarak hareket eder.
- * İlacın kompartmana girışı ve çıkışı hız sabitleriyle ifade edilir.
- * İlaçların dağılımı tek veya iki kompartmanlı modellerle açıklanır.