

İLAC METABOLİZMASI
DERS NOTLARI

ECZACILIK 4.SINIF

İlaçların,

- Organizmada
- Çeşitli enzimlerin etkisiyle
- Kimyasal değişikliklere uğramasına

Metabolizma veya biyotransformasyon (biyolojik dönüşüm) denir.

Biyotransformasyon (biyolojik dönüşüm) sonucu ilaçların dönüştüğü ürünlere **metabolit** denir.

Farmakoloji, ilaçlar ve diğer kimyasalların organizma üzerindeki etkilerini incelerken ; **ilaç metabolizması**, biyolojik sistemlerin ilaçlar ve diğer kimyasallar üzerindeki etkilerini inceler.

Zenobiyotikler (xenos : yabancı - bios : yaşam)

Bilerek veya istemeden kendisine mârüz kalınan, organizmanın normal bir bileşeni olmayan ve vücut için yabancı sayılabilecek bileşik veya bileşikler grubu.

- İlaçlar
- Gıdalarda kullanılan koruyucular
- Yapay tatlandırıcılar
- Kozmetolojide veya boya sanayiinde kullanılan boyar maddeler
- Deterjanlar
- Pestisit ve insektisitler
- Çevre kirliliği

İlaç metabolizmasının amacı, lipofilik karakterli bileşiklerin ve diğer zenobiyotiklerin canlı organizmadan kolayca uzaklaştırılabilecek polar bileşiklere dönüştürülmesidir.

İlaçların biyotransformasyonunu kavrayabilmek için gerekli temel bilgiler :

İlaçların farmakolojik etkilerini gösterebilmeleri için enzim veya reseptörlere bağlanabilmeleri gereklidir. Enzim ve reseptörlere bağlanabilmek için de ilaçların bazı özelliklere sahip olmaları gereklidir.

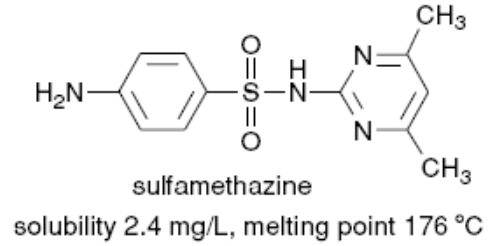
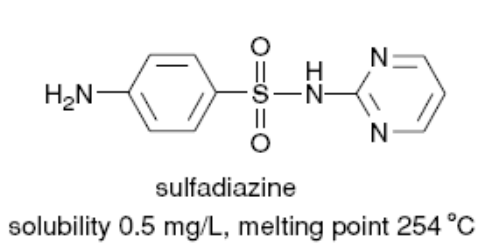
- **Suda çözünürlük**

İlaçlar, su molekülleri ile sıklıkla **iyon-dipol etkileşimleri** oluştururlar. Bu etkileşimi kurabilen ilaçlar fizyolojik pH'da iyonize halde bulunduklarından suda çözünürlükleri yüksektir.

Hidrojen bağları da ilaç-reseptör etkileşiminde önemli yer tutar. –OH ve –NH gruplarını taşıyan ilaçlar genellikle bu grupları taşımayan ilaçlara göre suda daha iyi çözünürler. Ancak, büyük bir ilaç molekülünde sadece bir tane -OH grubunun bulunması bu molekülün suda çözünürlüğünün sağlanabilmesi için yeterli değildir.

Hidrofobik bileşiklerin de su molekülleri ile belli oranlarda etkileşebildikleri de unutulmamalıdır. Dört karbonlu bir alkil zincirine sahip olan 1-butanol suda çözünür fakat etanolden farklı olarak suyla her oranda karışmaz.

İlaç moleküllerinin birbirleri arasındaki etkileşimleri de ilacın sudaki çözünürlüğünü etkiler. İlacın suda iyi çözünebilmesi için ilaç molekülleri arasında kurulmuş etkileşimlerin ortadan kalkması ve ilaç molekülünün su molekülleri ile etkileşmesi gereklidir. İlaç moleküllerinin birbirleri arasındaki etkileşimlerinin kuvveti hakkında bize fikir verebilecek bir parametre de ilacın erime derecesidir. Tuz formunda bulunan ilaçlar haricinde, genellikle bir ilaç molekülünün erime derecesi yüksekse sudaki çözünürlüğü zayıftır önermesinde bulunulabilir.



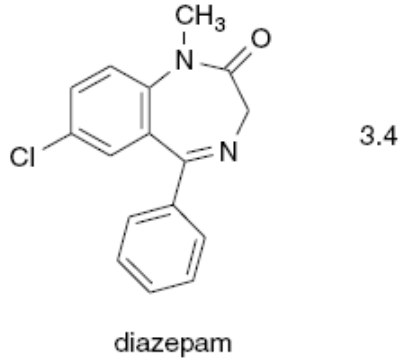
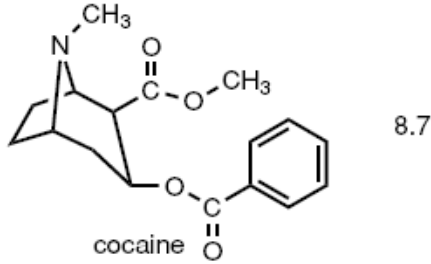
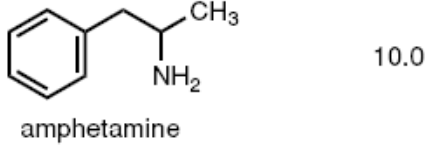
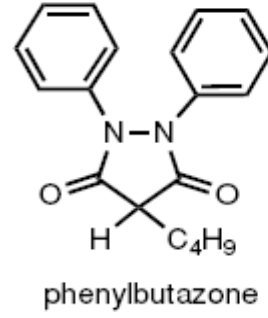
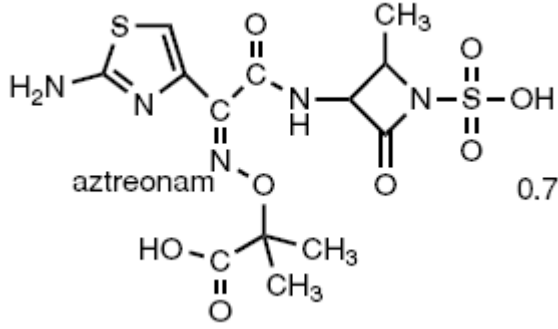
- **pK_a**

İlaçların iyonize halde bulunmaları organizmadaki emilim, dağılım ve atılım gibi özelliklerini de etkiler.

İlacın pK_a'sı, plazma pH'ı olan 7,4'e eşitse ilacın iyonize formu ile non-iyonize formu plazmada eşit oranda bulunuyor demektir.

İlacın pK_a'sı, 5,4'e eşitse, plazmada ilacın non-iyonize formunun iyonize formuna oranı 100 : 1'dir.

İlacın pK_a'sı, 9,4'e eşitse, plazmada ilacın iyonize formunun non-iyonize formuna oranı 100 : 1'dir.



• Emilim

Bir ilaç ya da metabolit yüksek oranda böbrekten atılıyorsa yapının iyonize halde olduğu düşünülür. Gastrointestinal kanalda (GIT) iyi emilen ve kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçebilen bir yapının ise lipofilik karakterde olduğu söylenebilir.

İyonize haldeki bir bileşik lipit yapıları membranlardan geçemez. Kuvvetli bazik özellikteki bir ilacın pK_a 'sı, 9,4'e eşitse, plazmada ilacın iyonize formunun non-iyonize formuna oranı 100 : 1'dir. Böyle bir durumda ilacın non-iyonize halde bulunan %1'nin lipit membranlardan kolaylıkla geçebileceği söylenebilir.

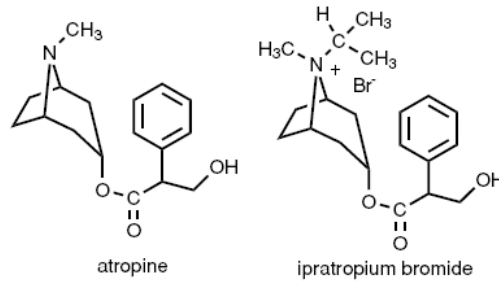
Emilim, genellikle yüzey alanı ve hücreler arasındaki boşlukları oldukça geniş olan ince bağırsakta gerçekleşir. Hücreler arasındaki boşluklar oldukça geniş olduğundan küçük moleküller lipit membrandan değil de bu boşluklardan geçerler.

Kan-beyin bariyerinin yüzey alanı bağırsak yüzey alanından küçük, hücreler arasındaki boşluklar da oldukça dardır. Kokain'in yapısı incelendiğinde yapıdaki bazik azot nedeniyle

molekölün fizyolojik pH'da yüksek oranda iyonize halde olduğu görölür, buna rağmen kokain kan-beyin bariyerini hücre zarı üzerinde bulunan taşıyıcı yapılara bağlanmak suretiyle kolaylıkla geçer. Sadece kokain değıl santral sinir sistemini (CNS veya SSS) etkileyen eroin, amfetamin ve nikotin gibi birçok molekül de aynı özelliğı gösterir. Taşıdığı sulfonik asit grubu nedeniyle fizyolojik pH'da yüksek oranda iyonize halde olan bir başka bileşik, azetreonam özel bir taşıyıcı sisteme sahip olamadığından kan-beyin bariyerini geçemez.

Tersiyer amin ve kuarterner amonyum tuzu yapısındaki ilaçlar fizyolojik pH'da %100 iyonize halde bulunduklarından gastrointestinal kanaldan iyi emilmezler ve birçoğı santral sinir sistemini etkilemez.

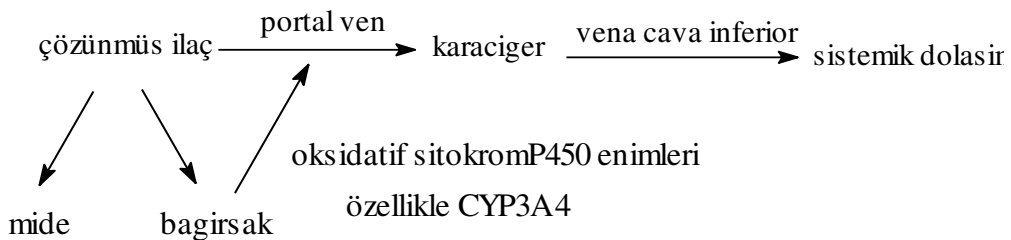
Yapısal olarak kokaine benzeyen ve antikolinerjik bir ilaç olan atropin'in bronkodilatör etkisinden astım tedavisinde yararlanmak ilacın santral sinir sistemi üzerinde oluşturduğı yan etkiler nedeniyle mümkün değildir. Bu nedenle yapıdaki tersiyer amin grubu kuarterner amonyum tuzuna dönüştürülerek iprotropiyum bromür geliştirmiştir.



Atropin'in santral sinir sistemi üzerinde oluşturduğı bu yan etkiden organofosfat zehirlenmelerinde yararlanır çünkü bu tip zehirlenmelerde beyinde artan asetilkolin konsantrasyonu atropin uygulaması ile baskılanır.

• Biyoyararlanım

Oral yoldan kullanılan bir ilacın emilim hızı ve emilim oranı ya da derecesi (verilen dozun yüzde kaçının emilip sistemik dolaşıma ulaştığı) o müstahzarın biyoyaralanımını belirler.



Bağırsakta yaşayan anaerop bakterilerin nitro grubu taşıyan ilaçlar, sülfoksitler, kardiyak glikozitleri özellikle digoksin gibi bazı molekülleri indirgediği bilinmektedir.

- **İlk Geçiş Etkisi (Presistemik eliminasyon)**

Bazı ilaçlar, emilimleri sırasında mide-barsak mukozasının epitel hücreleri gerekse portal kanla taşındıkları karaciğer hücrelerindeki enzimler tarafından önemli ölçüde biyotransformasyona uğratılıp inaktif metabolitlere dönüştürülürler ve bazıları safraya atılırlar. Bu tür ilaçlar çok düşük oranda sistemik dolaşıma geçerler. Bu duruma ilk geçiş etkisi adı verilir. İlk geçiş etkisine uğrayan ilaçların genellikle fazla **lipofilik** yapıda oldukları söylenebilir. İlk geçiş etkisine yüksek oranda maruz kalan ilaçlar (**β -blokerler : propranolol, atenolol, metoprolol, labetalol, Kalsiyum kanal blokerleri, trisiklik antidepresanlar özellikle imipramin, narkotik analjezikler, narkotik antagonistler, estradiol, progesteron, testosteron**) parenteral olarak verilirse ilaç sistemik dolaşım içinde dağılıp kanda seyredikten sonra karaciğere ulaşacağı için karaciğer hücrelerinin ilacı yakalama olasılığı azalır. Bu nedenle bu tip ilaçların oral ve parenteral dozları arasında büyük fark vardır (Propranolol'un parenteral dozu 1-3 mg, oral dozu 20-40 mg).

- İlaçların ilk geçişte eliminasyon oranları bireylere göre değişkenlik gösterebilir.
- Bu tip ilaçlar kronik olarak kullanıldığında bunları metabolize eden enzimler kısmen doyurulur, bu durum ilaçların plazma konsantrasyonlarını yükseltir ve etkinliklerini artırır.
- Aynı enzim sistemi tarafından inaktive edilen iki ilaç birlikte kullanılıyorsa bunlardan biri diğerinin uğradığı ilk geçiş etkisini azaltıp biyoyaralanımını arttırabilir (Hidralazin ve propranolol birlikte kullanıldıklarında hidralazin propranolol'un karaciğerde konjugasyona uğrayarak inaktivasyonunu azaltır ve bu nedenle ilacın biyoyaralanımını arttırır.