

BİYOFARMASİ DERS NOTU

I.DÖNEM TAMAMI

(2012-2013)

ÖZGÜN FOTOKOPİ

TEL : (0216) 450 13 58

26.09.2012

Biyofarmasi :

Biyoyararlanımın preparat şekline göre değişmesidir.

Biyoyararlanım :

Farmasötik dozaj şekliinden (iv hariç) etken maddenin absorpsiyon hız ve derecesidir. (Etken maddenin kana giris) NOT
oranı ve hızı

NOT * Biyoyararlanım değerlendirme yapılabilmek için farmakokinetik ölçümleri yapmamız gerekir.

Farmakokinetik :

Etken maddenin organizmadaki konsantrasyonunu zamana bağlı değişimini inceler

NOT * Doku ya da idrarla çalılarak

- Max. kan konsantrasyonu
- Kararlı hal kan konsantrasyonu
- Max. 'a ulaşma süresi
- Etken maddenin konsantrasyonunu izleriz.

NOT * Farmakokinetik nicutta ihai izler

Yıkılabiliyor mu ?

Nerede birikiyor ?

Atılabiliyor mu ?

Konsantrasyonu nasıl ?

NOT * Etken maddenin absorbe olabilmesi için çözümlenmesi ,
çözülmüş olması için de dağılması gerekir

Absolü biyoyararlanım

→ Saf, temiz, katışım göstermeyen

Relatif biyoyararlanım

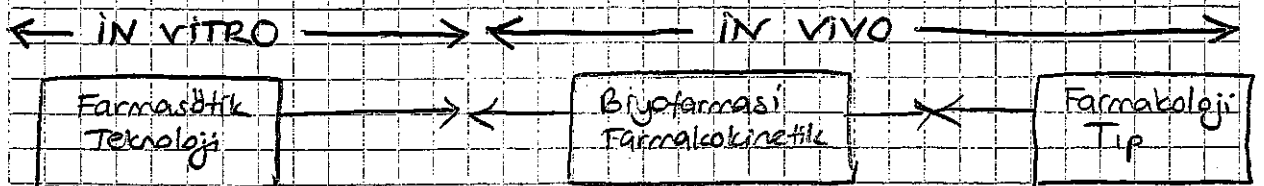
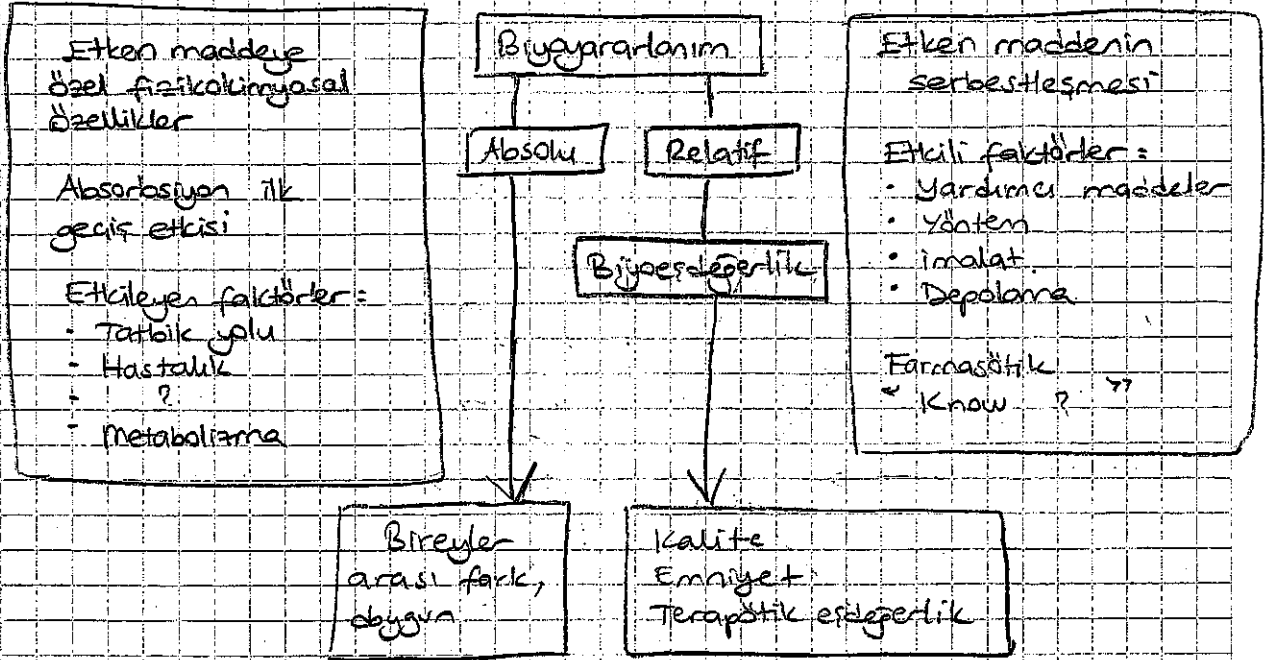
→ Göreceli

C_{pmax} : En yüksek plazma seviyesi

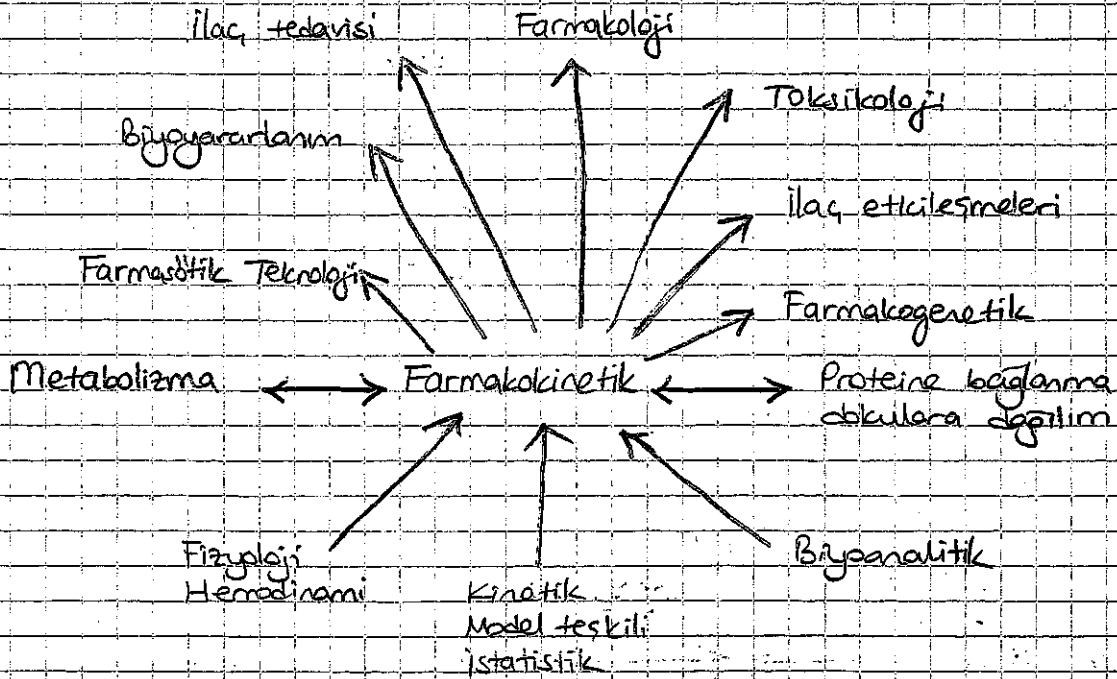
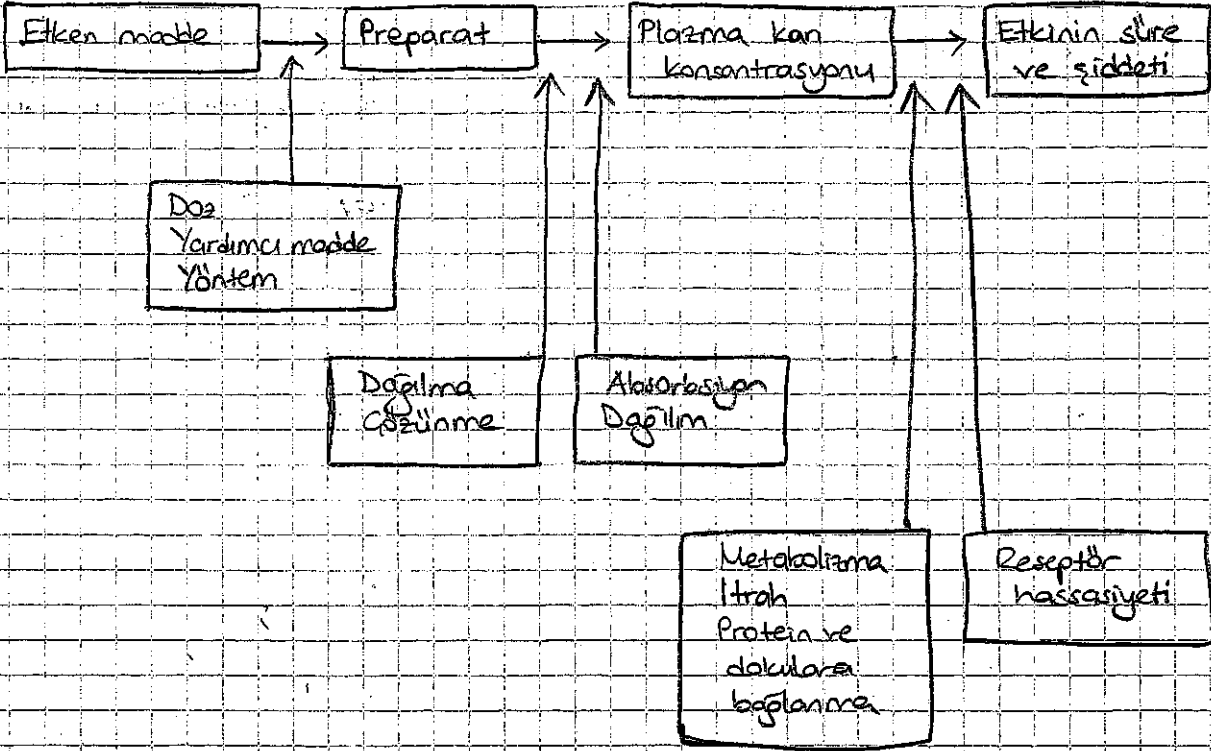
t_{max} : C_{pmax} 'a ulaşma süresi

K_{in} : invasyon hızı

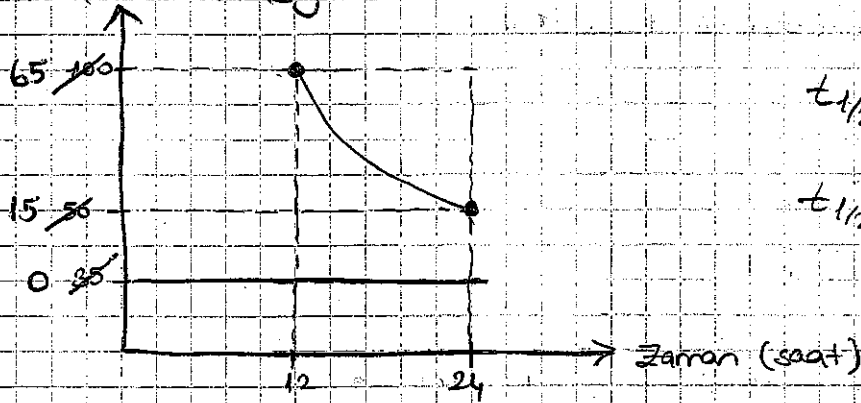
Bir hastalığın inkübasyon döneminden sonra ilk belirtisinin görülmesinden, başlayarak patojen etkinin organizmayı istila etmesi dönemi



--	--	--



Plazma konsantrasyonu



$t_{1/2}$ düşelmeden = 12 h
önce

$t_{1/2}$ düşelmeden \approx 6h
sonra

Konsantrasyon
ölçülen
kompartmanlar

Birim :
Miktar / Hacim

- ✓ Plazma
- ✓ Serum
- ✓ Kan
- ✓ Tükürük
- ✓ Sinoviyal sıvı
- ✓ Sütl
- ✓ Doku

Birikim ölçülen
İdrar
kompartmanları

Birim :
Miktar veya
Dozun %'si

- ✓ İdrar
- ✓ Feçes
- ✓ Safra
- ✓ Sütl

Dissosiyasyon Sabitesi

$$\text{Asitler için : } K_a = \frac{[A^-][H^+]}{[AH]}$$

$$\text{Bazlar için : } K_b = \frac{[B] \cdot [H^+]}{[BH]}$$

[A⁻] : Dissosiyeye almış asit konsantrasyonu

[B] : Dissosiyeye almamış baz konsantrasyonu

[A]: Dissosiyе olmuş asit konsantrasyonu

[BH⁺]: Proton kazanmış baz konsantrasyonunu

[H⁺]: Hidrojen iyonları konsantrasyonunu

iyonizasyon derecesi (α):

$$\text{Asitler için: } \alpha_a = \frac{K_a}{K_a + [H^+]} = \frac{1}{1 + 10^{pK_a - pH}}$$

$$\text{Bazlar için: } \alpha_b = \frac{[H^+]}{K_a + [H^+]} = \frac{1}{1 + 10^{pH - pK_a}}$$

Buna göre non-iyonize kısım:

$$\text{Asitler için: } 1 - \alpha_a = \frac{1}{1 + 10^{pH - pK_a}}$$

$$\text{Bazlar için: } 1 - \alpha_b = \frac{1}{1 + 10^{pK_a - pH}}$$

DİFÜZYON SABİTESİ

$$D = \frac{R \cdot T}{N \cdot b \cdot \pi \cdot \eta \cdot r}$$

r: Molekül yarı çapı

R: Gaz sabitesi

N: Avogadro sayısı

T: Sıcaklık (K)

η: Ortam viskozitesi

Transfer prosesi

Enerji kaynağı

Örnek

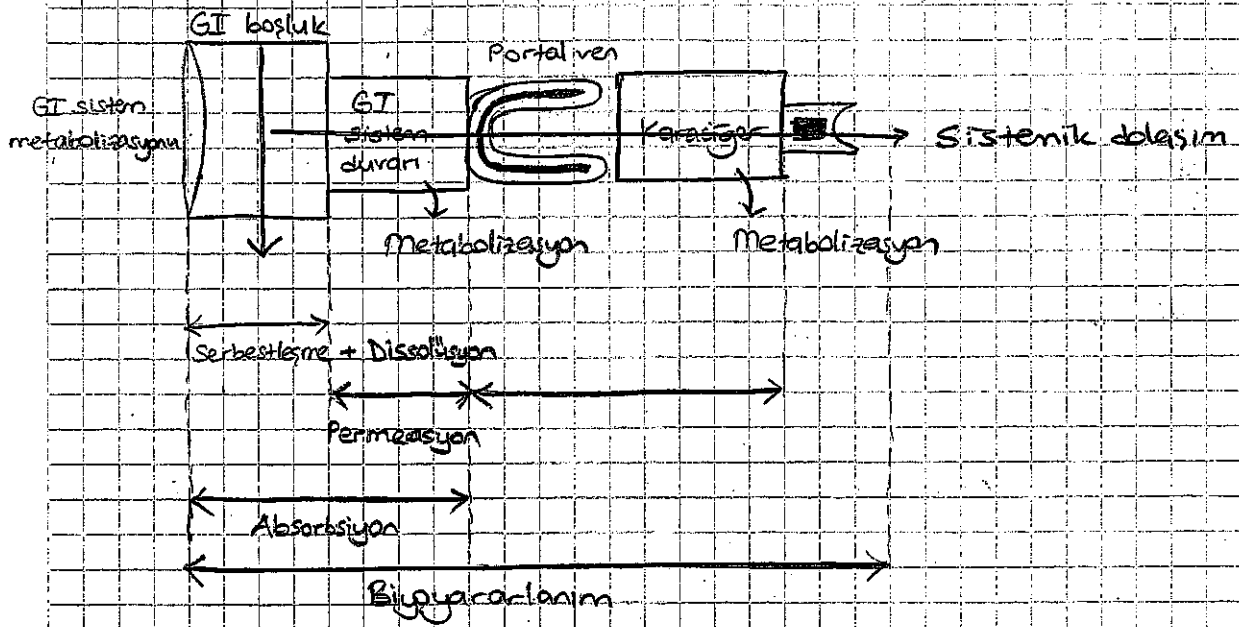
Yüksek basınçlardan difüzyon	Konsantrasyon farkı	Küçük hidrofil moleküller
Yüksek basınçlardan difüzyon	Konsantrasyon farkı	Yüksek basınç / katyonlar
Filtrasyon	Hidrostatik veya osmotik basınç farkı	Küçük hidrofil moleküller
Lipit tabakadan difüzyon	Konsantrasyon farkı	Hidrofob moleküller
Pinositoz	Afinite	Büyükçe molekül ve partiküller
Fagositoz	Metabolizma enerjisi	Büyükçe molekül ve partiküller
Kolaylaştırılmış difüzyon	Konsantrasyon farkı, taşıyıcı ile kompleks	Esansiyel besin bileşenleri
Passif transport	Metabolizma enerjisi, taşıyıcı ile kompleks	Esansiyel besin bileşenleri

Biyoyararlanım (Bioavailability)

03.10.2012
Timuçin Hoca

Biyoyararlanım, bir farmasötik dozaj şeklinden (intravenöz yolla kullanılanlar hariç) etkin maddenin değişmeden sistemik dolaşma hızı ve miktarı

Anatomik önem



BIYOYARARLANIM ÖLÇÜTLERİ

C_{max} : Plazma doruk derişimi

Örnek alınan kompartımandaki (plazma, serum, kan) doruk ilaç konsantrasyonu

t_{max} : Plazma doruk derişimine erişme süresi

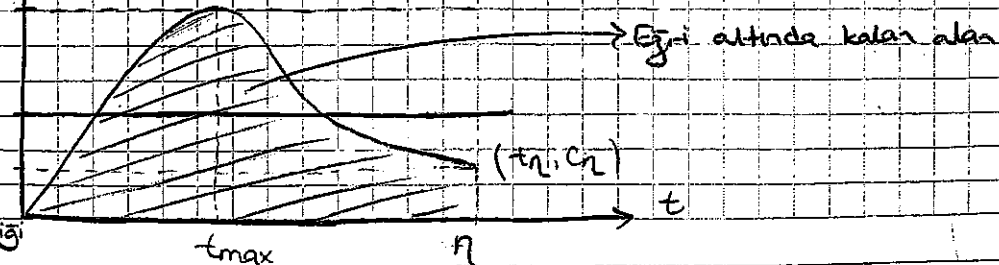
Doruk konsantrasyona ulaşma zamanı

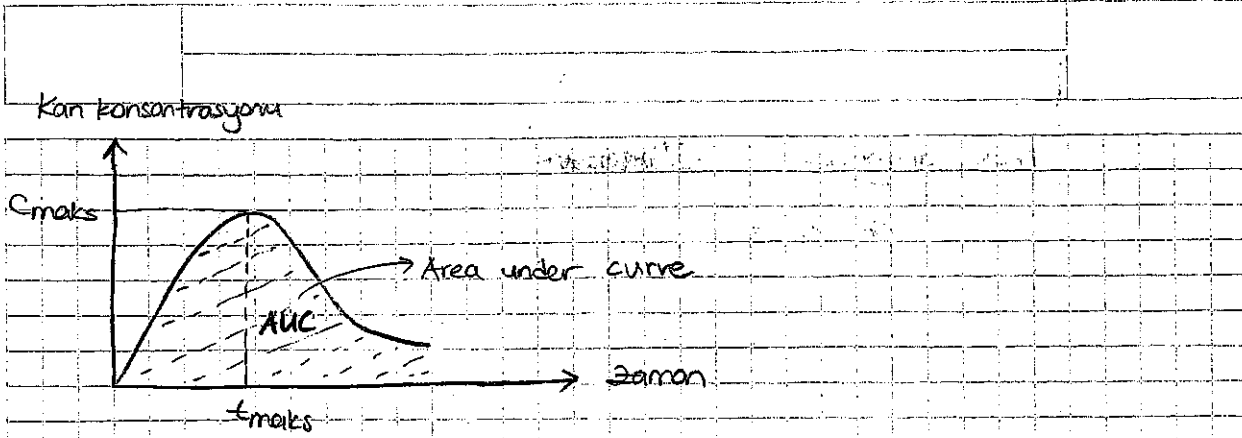
C_{tox} : Toksik özelliklerin görüldüğü seviye

C_{tox}
 C_{max}

MEK

Minimum etkili konsantrasyon
Etkin maddenin kanda etkili gösterdiği konsantrasyon





AUC: Eğri altında kalan alan → Etkin madde etki süresi
Etkin madde etki konsantrasyonu hesaplanabilir

• Kan derişimini zaman eğrisi altında kalan alan

AUC_{0-t}: Sifirdan t zamanına kadar yapılan ölçümlerin sonucunda hesaplanan plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alan

AUC_{0-∞}: Hesaplanan plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alanın sifirdan sonsuza hesaplanan değeri

- AUC'nin hesaplanması -

NOT: Etkin madde kana girişi, kandan uzaklaşma hızları 1. dereceye göre olur

AUC hesabı

Integral yöntemi

Trapez yöntemi

Yamuklara böl yamukların alanını toplar

• Doğrusal AUC

• Logaritmik AUC

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + C_{last} / \beta$$

β : Atılım (Eliminasyon) hız sabiti

C_{last} : Ölçülebilen son konsantrasyon

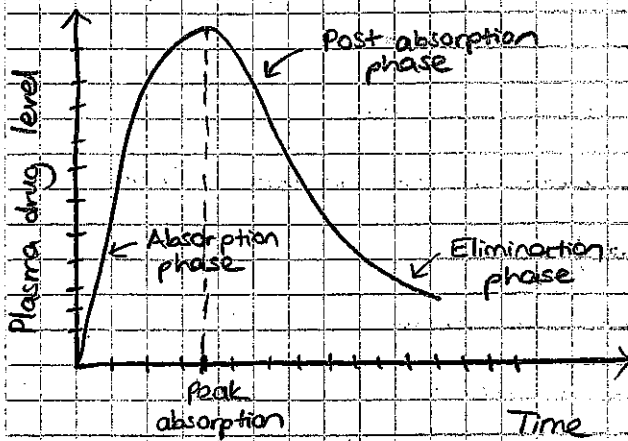
↓ Etkin maddenin kandaki düzeyde edilebildiği en düşük konsantrasyon C_{min} 'de denilebilir

NOT: Çözütlelerin eğri altında kalan alanı kapsüllerce göre daha fazla kapsüllerin de tabletlere göre daha fazla dolayısıyla biyoyararlanımı: çözültü > kapsül > tablet

NOT = Metabolizasyon + Eliminasyon
Kanda Uzaklaşma

TEK ORAL DOZ UYGULADIKTAN SONRA

PLAZMA KONSANTRASYONU - ZAMAN PROFİLİ



Herhangi bir zamanda ilacı
akümüülasyon hızı :

$$dD_{\text{body}}/dt = dD_{\text{abs}}/dt = dD_{\text{elim}}/dt$$

Absorpsiyon hızı :

$$dD_{\text{abs}}/dt > dD_{\text{elim}}/dt$$

Doruk noktasındaki ilacı konsantrasyonu

$$dD_{\text{abs}}/dt = dD_{\text{elim}}/dt$$

Absorpsiyon hızı sonrası :

$$dD_{\text{abs}}/dt < dD_{\text{elim}}/dt$$

Birim zamanda
absorplanan
doz miktarı
(Absorpsiyon hızı)

Eliminasyon hızı

NOT: Eğer bu aşamada
bir doz daha alırsanız
etken madde vücutta
birikmeye başlıyor

Dozlama aralığını
bulabilmek için bu
kriterlere gerek var!

ABSOLÜ BİYOPYARLANIM :

IV uygulama gerektirmektedir. Dozaj şekli içindeki etkin maddenin ne kadarının absorpsiyonla sistemik dolaşıma geçtiğini gösterir.

$$F_{\text{abs}} = \left(\frac{\text{AUC}_{\text{oral}}}{\text{AUC}_{\text{iv}}} \right) * \left(\frac{\text{Doz}_{\text{iv}}}{\text{Doz}_{\text{oral}}} \right)$$

Absorpsiyona
ulaşan
fraksiyon

RELATİF (BAĞIL) BİYİYARARLANIM :

IV uygulama gerektirmez ; Aynı yoldan uygulanan test ve referans dozaj şekillerinden ; etkin maddenin absorpsiyon hızı ve derecelerinin karşılaştırılmasıdır.

$$F_{rel.} = (AUC_{test} / AUC_{referans}) * (Doz_{referans} / Doz_{test})$$

Biyoyararlanım ölçütleri :

Mean Residence Time (MRT) : Ortalama kalış zamanı

Mean Absorption Time (MAT) : Ortalama absorpsiyon zamanı

Eliminasyon hız sabitleri (K_d, K_{el})

$t_{1/2}$: plazma konsantrasyonu yarılanma ömrü

Etkin maddenin dokulara giderek plazma konsantrasyonunun yarıya düşmesi için gerekli olan süre

C_{min} : Örnek alınan kompartmandaki (Plazma, serum, kan) minimum

konsantrasyon

plazma $t_{1/2}$

Eliminasyona yarayıp yarıya düşmesi için gerekli süre

dağılım $t_{1/2}$

Dokulara giderek azalan kan konsantrasyonunun yarıya düşmesi için gerekli süre

İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME

• Test edilecek farmakokinetik parametreler, test işlemleri ve kabul aralıkları mutlaka önceden protokolda belirtilmelidir.

• Çalışmaya dahil edilme / çıkartma kriterleri ve sapan değerlerin (outlier) belirlenme işlemleri mutlaka protokolda belirtilmelidir.

• Logaritmik dönüşüm : Biyoyararlanım çalışmasında deneklerin biyoyararlanım ölçütleri normal dağılım göstermeyebilir. Deneysel değerler yerine logaritmaları (doğal veya 10 tabanlı) alınarak hesap yapılır ve en sonunda sonuçların antilogaritmaları alınarak işlem yapılır. Protokolda belirtilir.

◦ Konsantrasyona dayalı tüm farmakokinetik parametrelerin hesabında (C_{maks} , AUC) logaritmik olarak dönüştürülmüş veriler olmalıdır. Doğal veya 10 tabanlı kullanılmalıdır.

◦ Secilen logaritmik dönüştürme tipi protokolde verilmelidir.

◦ AUC ve C_{maks} genelde normal dağılım göstermeyen biyolojik parametrelerdir.

◦ Logaritmik dönüşüm yapıldıktan sonra parametrik analiz yapılır.

◦ Logaritmik olarak dönüştürülmüş konsantrasyona dayalı farmakokinetik parametreler **« VARYANS ANALİZİ » - ANOVA -** kullanılarak hesaplanmalıdır.

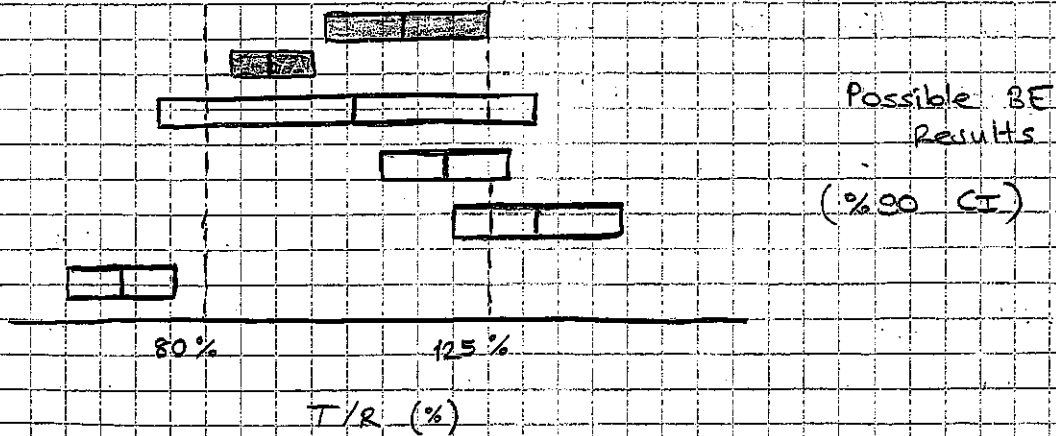
◦ Test ve Referans ürünün AUC ve C_{maks} oranı %90 güven düzeyinde (çift/tek yönlü analiz) 0,80 - 1,25 arasında olmalıdır.

◦ Klinik açısından sorun yaratmayacağı gösterilerek etkin ve emniyet gözönüne alınarak C_{maks} için sınır genişletilebilir.

(0,75 - 1,33) (EMA)

◦ Dar terapötik indekse sahip ilaçlar için bu sınır daraltılabilir.

(0,9 - 1,1)



→ Sapan Değerler (Outlier)

Biyoeşdeğerlik (BE) çalışmasında deneklere ait farmakokinetik parametre değerleri bazen aşırı değerler olabilir.

Sapan değer : bir çalışmadaki diğer değerlerle uyumayan değerdir.

Sapan Değerler (Outlier) - Geçerli Sebepler :

- Alet hatası
- Ölçme hatası
- Ölçünün yapıldığı anda denegın hasta olması (kusma ve ishal durumu) gibi durumlarda denekler analiz dışı tutulabilir.

Bu durumlarda, istatiksel olarak BE hesabı yapılmadan önce bu çıkarma işlemi yapılmalıdır. (Protokolde yer almasa bile)

İstatiksel hesaba veya farmakokinetik sebeplere dayalı olarak verilerin çıkarılması kabul edilemez.

Formülasyon etkisi ile farmakokinetik etkiyi ayırt etmek mümkün değildir.

Sapan Değerler (Outlier) Sebepleri :

- Denek - Formülasyon etkileşmesi
- Test ünitesinin başarısızlığı
- Kullanılan modelin geçerli olmaması
birey içi değişkenlik göstergesi olabilir.

* Geçerli nedenler dışında sapan değerler varsa "İstatiksel Sapan Değerler Testi" yapılmalıdır.

BE hesabı yaptıktan sonra veri çıkarılabilmesi için çok iyi açıklama yapılması ve haklı gerekçesi gösterilmelidir.

Hesap yapılırken sapan değerler hesaba katılarak ulaşılan sonuçlarla, sapan değerler çıkartıldıktan sonraki sonuçlar birlikte verilmelidir.

Protokolde mutlaka hangi durumların sapan değer kabul edileceği belirtilmelidir.

Sapan değere neden olacak risklerin bilinerek protokolde bildirilmesi gerekir.

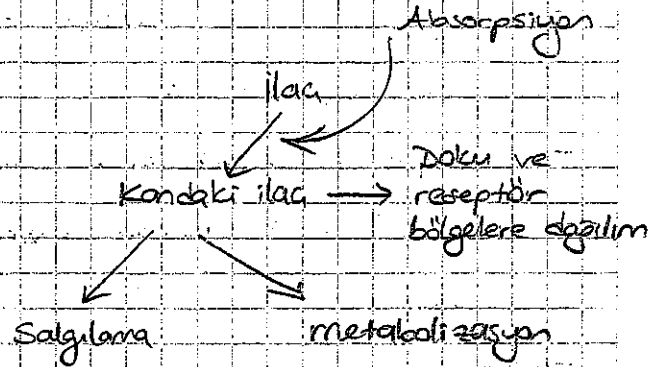
Absorpsiyon Biyoyararlanımı Nasıl Etkiler?

ABSORPSİYON

Absorpsiyon :
ilacın uygulandığı bölgeden
dışarıya geçmesidir.

İlaçlar genellikle ekstraselüler
yolla uygulanırlar :

- Oral, sublingual
- intramuskular
- Topikal, patchler, inhalasyon



Absorpsiyon ilaçların farmakokinetik aktiviteleri için gereklidir.

(Tımcın hocası) 10.10.2012

Oral Absorpsiyonu Etkileyen Temel Faktörler :

- I. Fizyolojik Faktörler
- II. Fizikokimyasal Faktörler
- III. Formülasyon Faktörleri

Bundan sonra
Fizyolojik: "özen"
anlattı daha sonra
tekrar anlattı
için burayı
yazmadım
Bir de
Fizikokimyasal
faktörleri anlattı

Isıy molarlar cizzen
maddenin çözünürlük
katsayısı

Fizikokimyasal Faktörler

- Partisyon teorisi
- İyonizasyon, pH-pKa ilişkisi
- Polimorfizm
- Partikül büyüklüğü
- Kompleksleşme

→ GI membrandan geçiş için önemli oral partisyon katsayısı 1-3 olmalı

→ Sıcaklık bunun üzerinde en önemli faktörlerden biri sıcaklık farkları değişti mi etkin madde direkt polimorfizm gösteriyor. Raf ömrü bozuluyor. Çözünürlük değişiyor. Absorpsiyon değişiyor → $BY \downarrow$, E/N Emilim Çözünme } hepsi değişir.

Suda çözünmeyen kompleks oluşturabilir

→ Azaldığında çözünürlük ↑ Çok azalursa topaklaşma olur

⊕ Oral Absorpsiyonu Etkileyen Fizyolojik Faktörler :

1- Membran Fizyolojisi

2- İlaqların membrandan geçişi

3- GI fizyolojisi

a- GIT fizyolojisi ve ilaç absorpsiyonu

b- Mide boşalma süresi ve motilite

c- İlaç absorpsiyonu üzerine yiyecek etkisi

1- Membran Fizyolojisi :

- Hücre membranı, hücrenin icini dış koşullardan koruyan bir bariyerdir.

- Hücre membranı fosfolipitlerden, proteinlerden ve diğer makromoleküllerden oluşur.

- Fosfolipit tabakası iki katlıdır ve hidrofilik moleküller içerir.

- Hücre membranı içindeki proteinler fosfolipit çift tabaka içinde bulunur.

- Sonuç olarak biyolojik membran genel olarak lipit yapıdadır ancak küçük su dolu kanallar ve porlar içerir.

Fizyolojik Önem

Yüzey alanı :

İncebağırsak = $200 m^2$

Mide = $1 m^2$

Permeabilite :

İncebağırsak membranı > Mide

Kan akışı :

İncebağırsak = 1000 ml / dk

(intestinal kapiller içinden)

Mide = 150 ml / dk

Mide boşalması ve pH

GI geçişi :

Hızlı absorpsiyon için mide boşalma hızı kontrol basamağıdır.

NOT: * Kan akış hızı ↑ ⇒ Absorpsiyon ↑

↓
Etkin maddenin dilüe olduğu hacim artacak
Yüksek konsantrasyondan düşüğe geçiş artacak

↓
Pasif difüzyon ↑

* Pasif difüzyonda → Konsantrasyon Gradyenti ↑ → Absorpsiyon ↑

* Tok halde etkin madde absorpsiyonu gecikiyor

* pKa, pH değerleri etkin madde absorpsiyonunu değiştirir

* Non-iyonize halde daha iyi absorbe olur.

↓
Biyoarartanımı
değiştirir

* Etkin maddenin GI geçiş süresi uzadığı zaman

↓
Absorpsiyon hızı ↓

↓
Biyoarartanım ↓

* Mideden zayıf asidik ilaçlar az da olsa absorbe olur.

* Sansuz seyreltmeyi ince bağırsakta çok daha hızlı yakalamız

(Kan akış hızı ince bağırsakta çok hızlı olduğu için ↑)

Absorpsiyon membranlardan geçişi gerektirir

2. İlaçların membrandan geçişi :

→ Pasif difüzyon

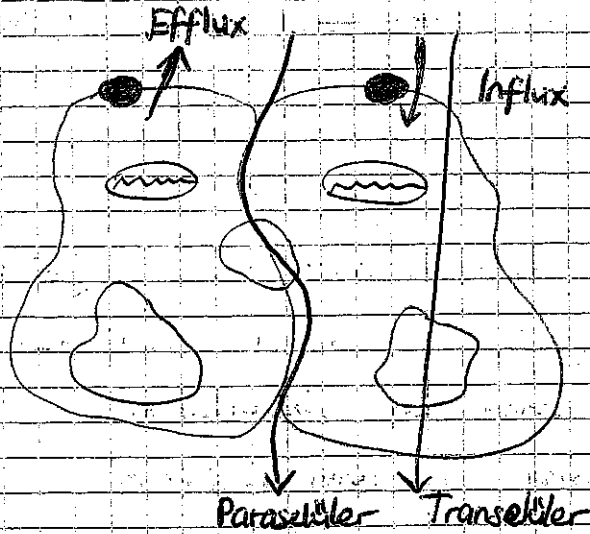
→ Aktif difüzyon

$$\text{Difüzyon hızı} = p \cdot (C_1 - C_2)$$

p: Permeabilite katsayısıdır.

Lipofilisite (Yağ ve su arasında partisyon)

Hidrofilisite (Parasetiller hareketler, büyüklüğe, şekle ve yüke bağlıdır.)



İlaçların membranalardan transport mekanizmaları :

1. Taşıyıcı Aracılı :

a) AKTİF TAŞIMA :

5-fluorouracil'in GIT'dan absorpsiyonu bu yolla gerçekleşir.

İlaç transportu konsantrasyon gradyanına karşı gerçekleşir.

(düşük konsantrasyonda → yüksek konsantrasyona doğru)

Enerji gereksinimi olur.

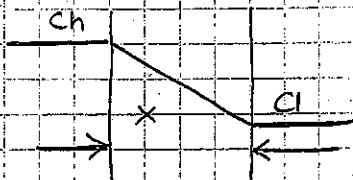
Belli sayıda taşıyıcı olduğu için konsantrasyonu çok yüksekse absorpsiyon bölgesindeki taşıyıcılar doymuş hale gelebilir.

b) KOLAYLAŞTIRILMIŞ TAŞIMA :

- Absorpsiyonda daha az görülür.
- Vitamin B₁₂ taşınması bu yolla gerçekleşir.
- İlaç taşıyıcısına gerek vardır.
- Ancak enerjiye ihtiyaç yoktur.
- Aktif taşımada olduğu gibi taşıyıcılar olduğu zaman transport durur.
- Konsantrasyon gradiyentine karşı değil, gradiyent yönünde gerçekleşir.

2- Pasif Difüzyon :

- İlaçların çoğu pasif difüzyonla membranlardan geçer.
- Difüzyon membranın bir tarafındaki ilaç konsantrasyonu diğer taraftan yüksek olduğu zaman gerçekleşir.
- Enerjiye ihtiyaç olmadığı için işlem pasiftir.
- Pasif difüzyonu gerçekleştiren kuvvet konsantrasyon gradiyentidir.



Konsantrasyon gradiyentine bağlı olan pasif difüzyon

Ch : high concentration

Cl : low "

- Pasif difüzyon "Fick Kanunu" ile açıklanır.

$$\text{Rate of diffusion} = \frac{dM}{dt} = \frac{D \cdot A \cdot (C_h - C_l)}{x}$$

Bunların hepsi absorpsiyonu etkiler. Dolayısıyla biyofarmakolojiyi etkiler! Bil!

Fick's First Law, Rate of Diffusion

Esitlikte etkili olan parametreler :

D : Difüzyon katsayısı

A : Yüzey alanı

x : Membran kalınlığı

$(C_h - C_l)$: Konsantrasyon farkı

Sink kosulda $C_l \ll C_h$ dur :

$$\frac{dM}{dt} = \frac{D \cdot A \cdot C_h}{x}$$

3. Veziküler Transport :

Pinositoz : Küçük moleküllerin ya da sıvıların hücre içine alınması

Fagositoz : Büyük partiküllerin ve makromoleküllerin hücre içine alınması

- Pinositoz veya fagositoz durumunda hücre membranı içe doğru bir kavite (girinti) oluşturur ve sonra maddeyi içine alır. Maddeyi etrafını saran hücre membranı parçası bir vezikül oluşturur
- Veziküler taşıma yarıstoganlarda vit. A, D, E ve K'nın, peptidlerin hücre içine alınmasında görülür.
- Füzyon : Vezikül ile hücre membranınin birleşmesi ve vezikül içeriğinin membrandan geçmesi

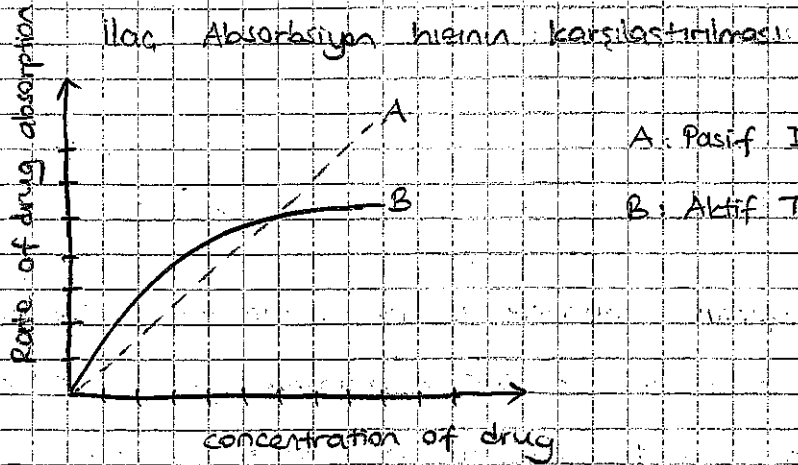
4. Porlardan (convective) taşıma :

- Membrandaki kanallardan gerçekleşir.
- Üre, su ve şeker hücre membranı içine bu kanallardan geçer.

NOT : iyon \uparrow geçir \downarrow

5. İyon Çifti Oluşumu : 3

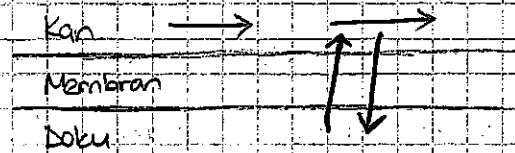
- Yüksek derecede iyonlaşabilen elektrolit ilaçlar (quaternary nitrogen compounds) bu şekilde hücre içine girerler.
- Bu ilaçlar iyonize oldukları için membranlardan çok düşük miktarda geçerler. Ancak zıt yüklü iyonlarla birleştiklerinde yüksüz iyon çifti oluşturup pasif difüzyon yolu ile membranlardan geçebilirler. Bu moleküller milsin gibi endojen maddeler ile iyon çifti oluşturup membranlardan geçerler.



Absorbsiyon Üzerine Kan Akışının Etkisi:



- Eğer membran bir resistans göstermezse
- Hareket kan akışına bağlıdır.



- İlaç hareketine yüksek resistans
- Hareketler perfüzyon değişimine tepkisizdir.

(Kan akış hızına bağlı değil)

II - Oral Absorpsiyonu Etkileyen Etken Maddelere Ait

Fizikokimyasal Faktörler :

A - pH-Partisyon Teorisi

B - İlaçların Lipit Çözünürlüğü

C - Dissolüsyon ve pH

D - GIT İlaç Stabilitesi ve Hidrolizi

E - Kompleksleşme

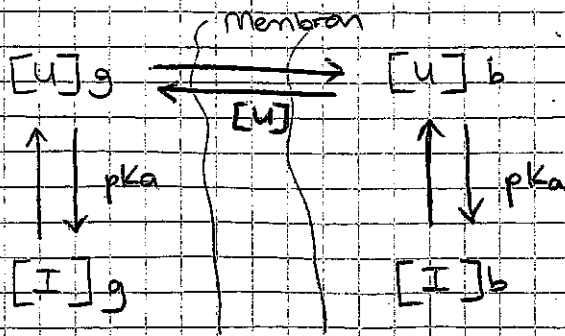
F - Adsorpsiyon (Etkin maddenin Ajan ya da yardımcı madde tarafından adsorbe olması)

A - pH - Partisyon Teorisi :

* GIT epitel ilaçlara karşı lipit çift tabaka oluşturur ve bu tabakadan ilaç geçişi lipitte çözülür ve pasif difüzyona uğrayan ilaçlar için daha kolaydır.

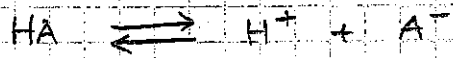
* İlaçların çoğu zayıf elektrolit özellik gösterir ve iyonize olmayan zayıf asitler ve bazlar GIT epitelinden pasif difüzyona uğrayarak geçerler. Diğer taraftan iyonize olmuş (ve lipitte az çözünen) molekülleri bu lipit çift tabaka geçirmez.

* Sonuç olarak zayıf elektrolitlerin absorpsiyonu, bu moleküllerin absorpsiyon bölgesindeki iyonize olmuş / olmamış şekillerinin oranına bağlı olarak değişim gösterir.



* Zayıf asit veya zayıf bazın GIT kanalındaki iyonizasyonu hakkında fikir sahibi olmak için "Henderson - Hasselbach" eşitliği kullanılır.

Zayıf asitler (e.g. Aspirin)



$$K_a = \frac{a_{H^+} \cdot a_{A^-}}{a_{HA}} \approx \frac{[H^+][A^-]}{[HA]}$$

Dissociation Constant equation - weak acids

Her iki tarafın negatif logaritması alınır.

$$-\log K_a = -\log [H^+] - \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

Eşitlik yeniden düzenlenince

$$pK_a - pH = -\log \frac{[A^-]}{[H^+]} = \log \frac{[HA]}{[A^-]}$$

Henderson - Hasselbach Equation - Weak Acids

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

Zayıf bazlar

$$pK_b - pOH = \log \frac{[I]}{[U]} = \log \frac{[HB]}{[B^-]}$$

$$pOH = pK_b + \log \frac{[B^-]}{[BH]}$$

$$pH = pK_{su} = pK_b + \log \frac{[BH]}{[B^-]}$$

B. İlaçların Lipit Çözünürlüğü =

Bazı ilaçlar ince bağırsakta non-iyon olmalarına rağmen oral yoldan uygulandıktan sonra absorpsiyonları düşüktür. Bunun nedeni ilaçların lipit çözünürlüğünün düşük olmasıdır.

Su ve yağ arasındaki lipit çözünürlüğü belirlemenin en iyi yolu partişyon katsayısıdır. (Partition coefficient)

$$\text{Partition coefficient (P)} = \frac{[L] \text{ conc}}{[W] \text{ conc}}$$

1-Biçim
oral abs.
iyi
düşüncel
lipitler
gelişir ↓

bu arada, $[L] \text{ conc}$ ilacın non-iyonize şeklinin lipitteki konsantrasyonudur. $[W] \text{ conc}$ ilacın non-iyonize şeklinin sudaki konsantrasyonudur.

P değeri arttıkça membrandan absorpsiyon artar.

C. İlaç Dissolüsyonu = (Hız sınırlayıcı basamak bu)

Katı dozaj şekli ile verilen ilaçların öncelikle GI kanalda serbestleşmesi sonra absorpsiyonu gerçekleşir.

Solid $\xrightarrow{\text{Dissolution}}$ Solution $\xrightarrow{\text{Absorption}}$ Blood

Serbestleşme yavaş ise absorpsiyon hızını kontrol eden basamak dissolüsyon basamağıdır. Ve dissolüsyonu etkileyen faktörler absorpsiyonu da etkiler.

İlaç dissolüsyonu, her bir katı ilaç partikülünü çevreleyen sabit difüzyon tabakasından ilaç difüzyonu ile kontrol edilir.

$$= \frac{D \cdot A \cdot (C_s - C_b)}{h}$$

Diffüzyon katsayısı \rightarrow D
yüzey alanı \rightarrow A
çözünmede kalan ilaç konsantrasyonu \rightarrow C_s
çözünmede kalan konsantrasyonu \rightarrow C_b
Diffüzyon tabakası kalınlığı \rightarrow h

"Noyes Whitney"

5 μm - 15 μm arasında bir film tabakası (ilac serbestleşmesini kontrol eden tabaka)

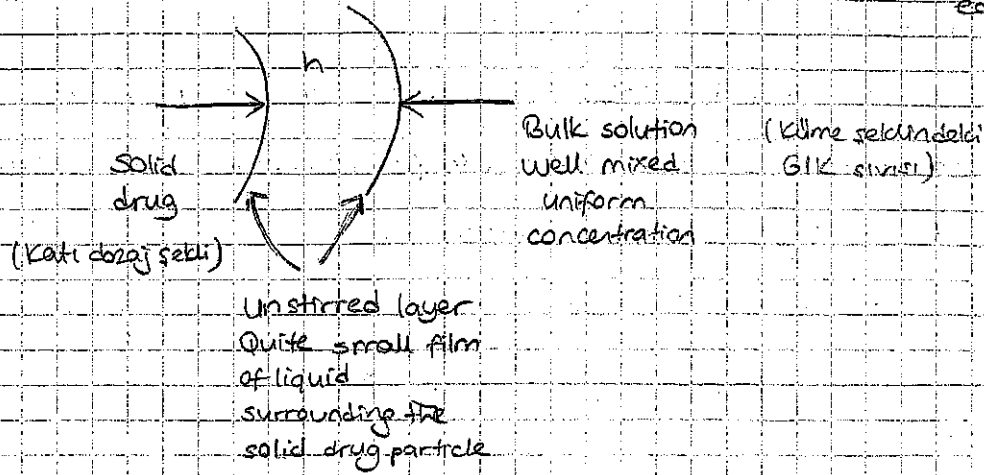


Diagram Respresenting Diffusion Through The Stagnant Layer

ilac Dissolüsyonu "Noyes-Whitney" eşitliği ile ifade edilir :

$$\text{Rate of Solution} = \frac{D \cdot A \cdot (C_s - C_b)}{h}$$

→ Where D is the diffusion coefficient, A the surface area, C_s the solubility of the drug, C_b the concentration of drug in the bulk solution and h the thickness of the Stagnant Layer.

→ If C_b is much smaller than C_s then we have so-called "sink conditions" and the equation reduces to

$$D = \frac{k \cdot T}{6 \cdot \pi \cdot r \cdot \eta}$$

GIT ilac Dissolüsyonunu Etkileyen Faktörler :

I. ilac Dissolüsyon hızını etkileyen fizyolojik faktörler :

GIT da Noyes-Whitney eşitliği parametrelerini etkileyen faktörler sonucu da dissolüsyon hızını da etkiler

a) Difüzyon katsayısı, D :

GI'deki yiyecek içeriği GI sıvı viskozitesini artırır, artan viskozite gözlenmemiş ilaç partikülleri etrafında gevrek olan difüzyon tabakasından ilaç molekül difüzyon hızını azaltır, sonuç olarak ilaç dissolüsyon hızı azalır. ($\downarrow D$)

Stokes-Einstein Relation For Free Diffusion

$$D = \frac{k \cdot T}{6 \cdot \pi \cdot r \cdot \eta}$$

Assumes a spherical molecule

?, but valid for a long chain protein

k : Boltzmann constant

$$1,38 \times 10^{-23} \text{ J/K}$$

η : Solvent viscosity

(kg/mg)

T : is temperature (K)

r : is solute molecule radius

related to molecular weight

b) İlaç yüzey alanı, A :

Difüzyon tabakasının yüzey alanı arttıkça ilaç dissolüsyon hızı artar.

c) Difüzyon tabakasının kalınlığı, h :

Mide ve/veya barsak hareketlerindeki artış ilaç partikülleri etrafındaki difüzyon tabakası kalınlığını azaltır ve bu durum ilaç dissolüsyon hızının artmasına yol açar.

d) ilacın GI sınırlardaki çözünürlüğü (C_s) =

- ilacın GI sınırlardaki çözünürlüğü arttıkça dissolüsyon hızı artar.

e) ilacın dissolüsyonu :

Çözünen ilacın GI kanal - kan bariyeri tarafından absorpsiyonundaki artışa bağlı olarak C_b azalacak sonuçta konsantrasyon gradiyenti arttığı için ilacın dissolüsyonu artacaktır.

II- ilacın Dissolüsyon hızını etkileyen fiziko-kimyasal faktörler :

a) Yüzey alanı, A :

Partikül büyüklüğü azaldıkça etkili yüzey alanı artacak sonuçta ilacın dissolüsyon hızı artacaktır.

Aşırı derecede küçültülmüş partiküllerin biraraya toplanma eğilimi vardır bunun da göz önünde bulundurulması gerekir.

b) Diffüzyon katsayısı, D :

c) Diffüzyon tabakasındaki çözünürlük, C_s : (ilacın non-iyonize haldaki çözünürlüğü)

ilacın dissolüsyon hızı, çözünen her bir partikül etrafında oluşan sabit difüzyon tabakası içindeki ilacın intrinsik çözünürlüğü ile orantılıdır.

(etken maddenin non-iyonize şeklindeki çözünürlüğüne)

d) Tuzlar :

Zayıf asit ve bazların tuzları genellikle bu asit ve bazların serbest hallerine oranla çok daha fazla sulu ortamda çözünürlükler.

Zayıf bir asidin mide sınırlarındaki (pH 1-3,5) dissolüsyon hızı düşüktür.

Difüzyon tabakasındaki pH artarsa, asit özellikte ilaçların bu tabakadaki çözünürlüğü, C_s ve sonuç olarak mide sınırlarındaki dissolüsyon hızları artar.

Zayıf asit bir ilacın kimyasal yapısı zayıf asitten basit tuzuna (serbest asidin sodyum veya potasyum tuzu) dönüştürülürse difüzyon tabakasının pH'si artar.

Difüzyon tabakasının pH'si (pH 5-6) mide sıvılarının pH'sundan (pH 1-3,5) daha yüksek olur. Bunun nedeni ise difüzyon tabakası içinde bulunan kuvvetli (Na^+ , K^+) iyonlarının varlığıdır.

İlaç partikülleri daha yüksek bir hızda çözülür ve difüzyon tabakasından bulk mide sıvısına difüze olur. Mide sıvısında ise pH daha düşüktür.

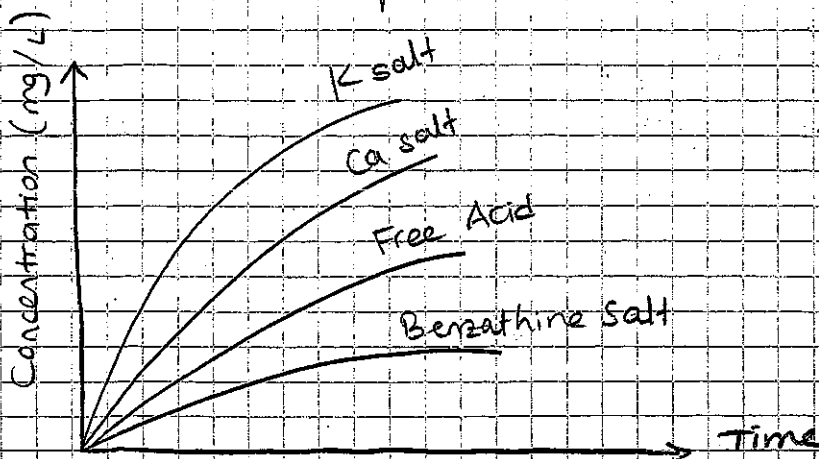
Bulk mide sıvısında ilacın serbest asit şekli çökmeye başlar ve midede uygun serbest asit şeklinin çözeltisi oluşur.

Bu çökmüş serbest asit şekli şu şekilde bulunabilir :

- + Çok ince
- + Non-iyonize
- + Mide sıvılarının geniş yüzey alanı ile temas eden istenmiş partiküller hızlı bir şekilde yeniden dissolüsyona uğrar.

Zayıf asit mide sıvısında non-iyonizedir.

Penisilinin farklı tuzlarının dissolüsyon ve biyoyararlanım profilleri :



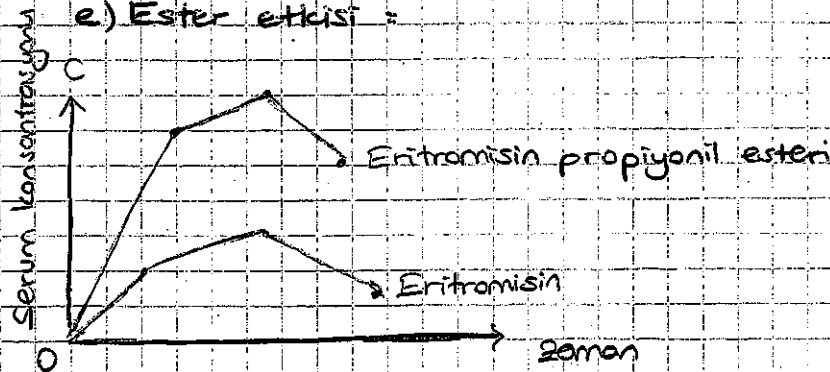


Sonuçlara bakılarak penisilinün benzatin tuzunun IM depo şekli olarak kullanılmasının, K tuzunun ise daha iyi bir oral BY için kullanımından daha iyi olduğu söylenebilir.

17.10.2012

Tinnuçin Hoca

e) Ester etkisi :



NOT:

Zayıf bazlık olursa asidik tuz, zayıf asidin bazlık tuzu yapılabirki çözünme olsun.

f) Kristal form :

1. Polimorfizm : Bazı ilaçlar farklı polimorfik şekillerde olabilir. Bu farklılık ilaçların çözünürlüğü, çözünme hızı ve biyoyararlanım değişimine neden olur.

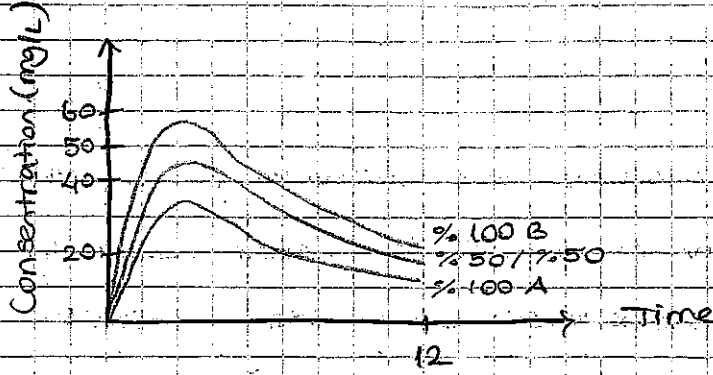
Kloramfenikol palmitat'ın 3 farklı polimorfu bulunur :

A polimorfu stabil şeklidir. AZ ÇÖZÜNÜR

B polimorfu metastabil polimorftur. ÇOK ÇÖZÜNÜR

C polimorfu stabil olmayan şeklidir.

→ Kloramfenikolün farklı polimorflarını değişik oranlarda içeren oral süspansiyonların plazma konsantrasyon profilleri



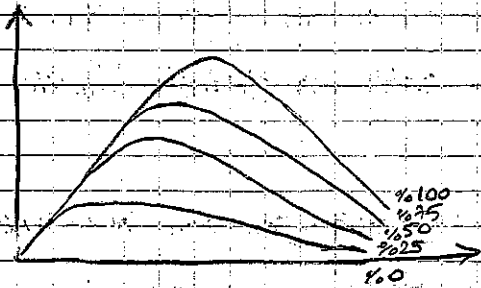
A ve B polimorfları incelenmiş süspansiyon içindeki polimorf B miktarı arttıkça kloramfenikolün absorpsiyonu artmış. Bunun nedeni ise polimorf B'nin çok daha hızlı dissolüsyonudur.

NOT: B polimorfu %'si arttıkça çözünürlük artar buna bağlı olarak biyoyararlanım artar.

(%100 B kullanılmıyorsa stabilite sorunu var.)
↓
göz. iyileşim → Bu yüzden %50-50 kullanılır.

→ Polimorf Etkisi

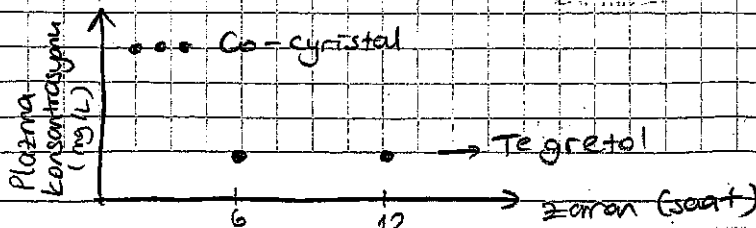
İçerdikleri B polimorfu %'sine bağlı olarak ortaya çıkan profiller:



1,5 g kloramfenikol palmitat A ve B polimorflarını içeren süspansiyonlara ait ken profilleri

→ Ortak Kristal Oluşturma Etkisi

Köpeklerde yapılan in vivo deney sonucu karbamazepin - sakarin ortak kristali ile karbamazepin içeren ticari preparatın plazma profilleri



(Sakarin ile kristallenştirilerek çözünürlük arttırılmış)

NOT: Karbamezepin suda ort. çözünürl. bunun için sakarin eklenir. Beraber kristallendirilir. Böylece ortak kristallendirme etkisi ile çözünürlük artmış olur.

2- Amorf katılar :

Amorf şekiller kristal şekillere oranla çok daha hızlı çözünürlük sağlar. Örneğin ; oral yolla uygulanan ve Novobiasinin amorf şeklini içeren sulu süspansiyona oranla daha fazladır. Bunun nedeni Novobiasinin kristal şeklinin çözünürlüğünün daha az olmasıdır.

Amorf şekillerin çözünürlüğü fazla, absorpsiyonu artar, dolayısıyla biyoyararlanım artar.

3- Solvattlar :

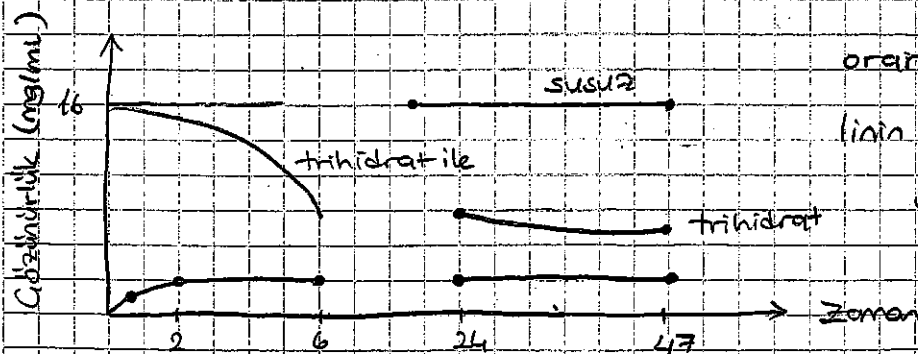
Solvattlar çözünen madde molekülleri arasında çözücü moleküllerinin haps olmasıdır.

Hidratlar : çözücü olarak su kullanılırsa hidratlar oluşur.

Kristal yapı içindeki solvatasyon arttıkça çözünürlük ve çözünme hızında değişim gözlenir.

Hidratasyon arttıkça çözünürlük ve çözünme hızı azalır. Anhidrat şekiller daha çok çözünür ve çözünme hızı yükselir.

→ Anhidrat form etkisi :



(çerçge trihidrat oranının susuz ampisilin suadaki çözünürlük üzerine etkisi)

D- GIT'da ilaç stabilitesi ve Hidrolizi

GIT'da enzimatik ve asidik hidrolize açık olan ilaçların biyoyararlanımı düşüktür.

İlaçları mide sıvısındaki yıkımdan nasıl koruruz? (örn: Eritromisin)

① Eritromisin'in serbest baz şeklini içeren enterik kaplı tabletler uygulanabilir. Enterik kaplama ilacı mide sıvılarından korur bu pH'da çözülmez ancak ince bağırsağın alkali pH'ında çözülerek içindeki etkin maddeyi serbestleştirir.

② Ana ilacın kimyasal türevi kullanılabilir. (örn: Eritromisin stearat)

Bu ön ilaç mide sıvılarında sınırlı çözünürlük gösterir ancak ince bağırsakta ilaç serbestleşerek ilacın emilimini sağlar.

E- Kompleksleşme :

Kompleksleşme dozej şeklinde olabildiği gibi mide sıvıları içinde de gerçekleşebilir. Bu durum ilaç absorpsiyonunu azaltmak veya artırmak amacı ile kullanılabilir.

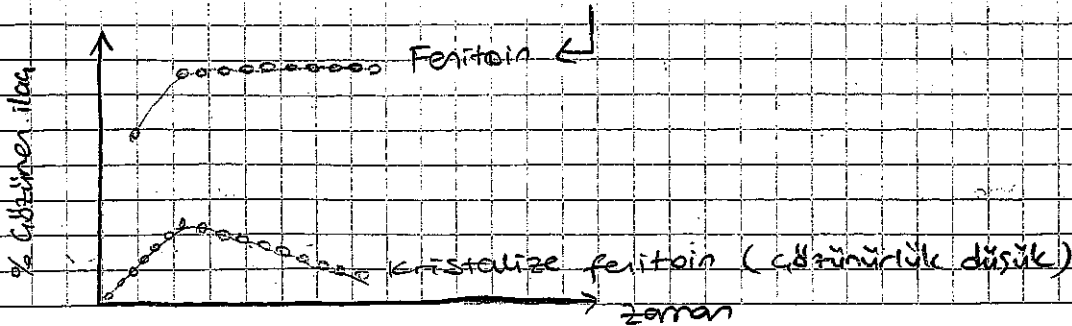
1) Intestinal mukoz (müsin) + streptomisin = Düşük absorpsiyonlu kompleks (kötü)

2) Kalsiyum + Tetrasiklin = ilaç - besin etkileşimi

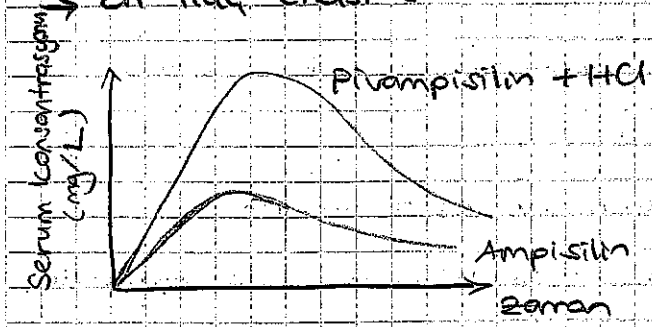
3) CMC + Amfetamin = Düşük absorpsiyonlu kompleks (tablett yardımcı madde ile ilaç etkileşimi)

4) Lipit soluble drug + water soluble complexing agent = iyi absorpsiyonlu suda çözünbilir kompleks (siklodextrin)

Fentoin çözünme hızı hidroksipropil- β -siklodextrin kompleksi oluşturularak artırılmış

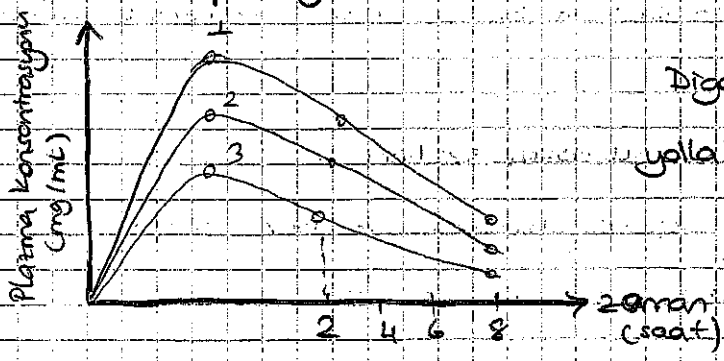


En ilaç Etkisi :



250 mg ampisilin ile eşdeğer miktarda pivampisilin HCl oral uygulamasına ait serum konsantrasyonu

Katı Dispersiyon Etkisi :



PVP ile ;
Digoksin - PVP tabletlerinin oral yolla verilmesine ait plazma profilleri
1 = 0,25 mg digoksin + 4 mg PVP
2 = 0,125 mg digoksin + 2 mg PVP
3 = 1 ve 2'nin fraksiyonel karışımları

NOT: PVP hem su hem de alkolde özünür.

F- Adsorpsiyon :

Bazı çözünmeyen maddeler zayıf absorpsiyonlarından dolayı esaj şekillerine özellikle ilave edilirler.

Aktif kömür (antidote in drug intoxication)

Kaolin (antidiarrhoeal mixtures)

Talk (in tablets as glidant) → Etkin madde üzerine yapışık öz ↓

III Oral Absorpsiyonu Etkileyen Formülasyon Faktörleri :

Etki bölgesine etkin madde taşınırken formülasyon şeklinin rolü öz ardu edilmemelidir.

İlaç özelti halinde GI kanaldan absorbe olacağı için esaj şekline bağı olan biyoyararlanım azalması şu şekilde sıralanabilir :

Solution > Suspension > Capsule > Tablet > Coated tablet

A- Çözelti halindeki oral dozaj şekilleri :

Oral çözeltilerin GI kanaldan absorpsiyonu oral yoldan uygulanan diğer dozaj şekillerine göre çok daha fazladır.

→ Suda çözünürlüğü az olan ilaçlar su şeklinde uygulanabilir ;

1) Su/alkol karışımında veya gliserol gibi bir çözücüde çözünebilir. (cosolvency)

2) Tuzu şeklinde verilebilir.

3) Suda çözünürlüğü az olan ilaçların biyoyararlanımı artırmak için yağlı emülsiyon veya yumuşak jel kapsül içinde verilebilirler.

B- Süspansiyon şeklindeki oral dozaj şekilleri :

iyi formüle edilen bir süspansiyon biyoyararlanım bakımından çözelti formülasyonlarından sonra ikinci sırada yer alır.

İnceltmiş tozdan oluşmuş bir süspansiyon dissolüsyon hızını artırır.

Ayrıca yüzey aktif ajanların ilavesi ile ince partiküllerden oluşan bir süspansiyonun absorpsiyonunu artırır.

C- Kapsül şeklindeki dozaj şekilleri :

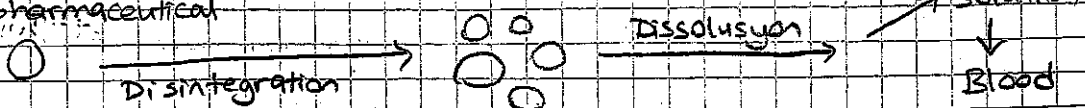
Sert jelatin kapsül GI sirtıda çabucak çözülür ve kapsül içeriğini hızlı bir şekilde GI kanala boşaltır.

Eğer ilaç hidrofobik özellikte ise kapsül formülasyonuna dispersiyon ajanı ilave edilmelidir. Dispersiyon ajanı katı partikülleri mide sıvısında disperse olmasına sağlar ve agregasyonunu önler.

Kapsüllerin çok sıkı kapatılması hem dissolüsyonu hem de biyoyararlanımı azaltır.

D- Tablet şeklindeki dozaj şekilleri :

Biopharmaceutical



- Oral dozaj şekilleri içinde en çok kullanılan tabletlerdir.
- Tablet formülasyonlarında tablet içeriği çok önemlidir.

Tablet içeriği

Etkin madde : Hidrofobik veya az çözünür olabilir.

Lubrikant : Genellikle oldukça hidrofobiktirler.

Bağlayıcı : İçerdiği bir araya getirmeye yarar.

Dolgu maddesi : İlaç ile etkileşebilir.

Islatıcı ajan : Tablet ikiye suyun difüze olmasına yardım eder.

Dagılma ajanı : Tableti dağıtmaya yarar.

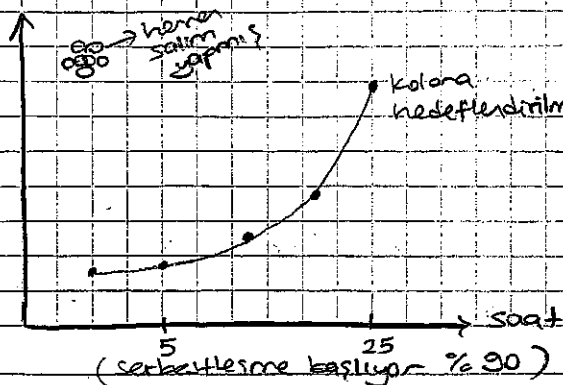
görsel boyalı

Kaplı tabletler istenmeyen tadı maskeleyerek, saklama aşamasında tableti dış etkilere korumak ve tablet görünüşünü geliştirmek ayrıca ilaç serbestleşmesini modifiye etmek için kullanılırlar.

Kaplama materyali katı ilaç ve çözeltideki ilaç arasında ayrı bir bariyer daha oluşturur. Bu kaplama materyali çok hızlı parçalanmalıdır, aksi halde ilacın biyoyararlanımını azaltır.

* **Modifiye Edilmiş Tabletler** : Diğer bir kaplama çeşidi enterik kaplamadır. Enterik kaplama asit ortamda değil alkali ortamda çözünerek içindeki ilacı serbestleştirir. Bu şekilde etkin maddeyi midenin asit hidrolizinden korur.

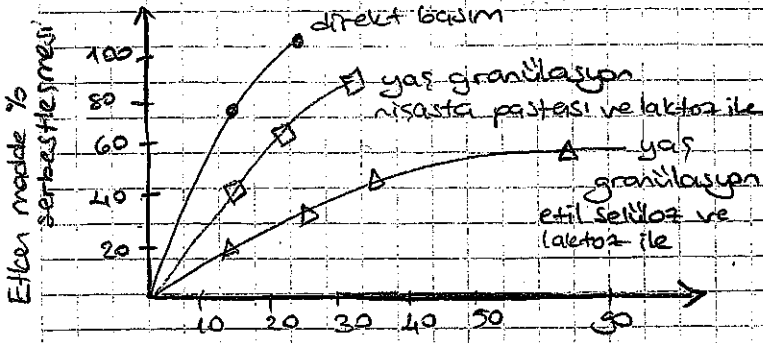
→ **Formülasyon - kolona hedeflendirilmiş oral tabletler** :



Hemen salın tabletler ve quor zornka ile hazırlanmış kolona hedeflendirilmiş tabletlerden (kontrollü salım sistemi) 5-fluorourasilin in vitro salım profili

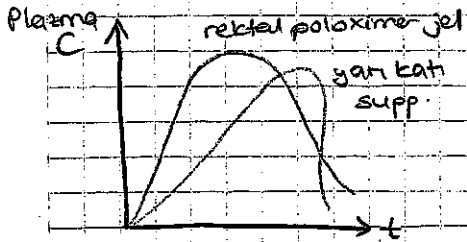
→ Proses Etkisi :

Sadece salisilat tablet hazırlama



uygunluğuna bağlı olarak ortaya çıkan bir in vitro çözünürlük profilleri

→ Sıvı Etkisi - Rektal



Jel etkin maddeyi kısa sürede çıkarıyor.

Yarı katı supp sıvı daha uzun sürede etkisi var.

Uygulama yeri biyoyararlanımı etkiler

Dozaj şekli ve sıvı da biyoyararlanımı etkiler.

Rektal absorpsiyon: Rektum → Alt hemoroidal ven } K.C de ilk geçiş etkisi yok (1/2)
 → orta " " }
 → üst " " } son 1/3'ünde var

pH: 6,8 - 7,4 tamponlama kapasitesi ve enzim aktivitesi düşük

Rektal sıvı hacmi 1-3 ml (bu etkin madde çözünürlüğü düşürebilir.)

→ Yüzey etkin madde etkisi - Rektal :

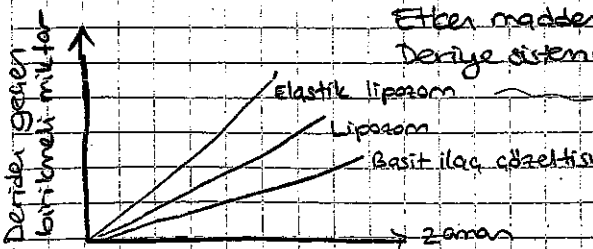
Suda çözünmeyen etkin maddeye Na laurilsülfat (SLS) ilave edilince çözünürlük artar

Vajinal → ilk geçiş etkisi yok, enzim aktivitesi düşük, epitel kalınlığı ve menstrual siklus önemli

Transdermalde → Stratum corneum önemli

Etkin maddenin yağda çözünürlüğü önemli

Deriye sistemik etki için uygulanır. ilk geçiş etkisi yok



hem lipozom var hem yüzey etkin madde var

süpürücü etki var önder artmaya doğru

Nazal → Nazal mukozada mukosiller klirens var. Ancak ilk geçiş etkisi

yok. Kanlanma yüksek, pH = 5,5-6

SLS emülsiyonu (En fazla kons. 5%) } abs. emülsifiyon + tampon çözelti içinde } daha fazla

31.10.2012
Timuçin Hoca

Biyoeşdeğerlik (Bioequivalence)

- Farmasötik eşdeğer olan iki müstahzarın aynı molar doza verilişinden sonra biyoyararlanımlarının (hız ve derece) ve böylece etkilerinin, hem etkinlik hem güvenlik bakımından esas olarak aynı olmasını sağlayacak derecede benzer olması

Farmasötik Eşdeğer

- Aynı aktif madde / maddeler
- Aynı dozaj şeklinde ve aynı uygulama yoluyla
- Kuvet (etki kuvveti) veya konsantrasyon bakımından aynı olması

Farmasötik Alternatif

- Aynı etkin maddesi
- Farklı olarak

Kimyasal şekilde (tuz, ester)

Dozaj şekli

Kuvveti

İçeren ilaçlardır.

Study Designs

Single-dose, two-way crossover, fasted

Single-dose, two-way crossover, fed

Alternatives

- Single-dose, parallel, fasted

- Single-dose, replicate design

- Multiple-dose, two-way crossover, fasted

- Clinical endpoint study

Long Half Life (wash-out)
Amiodarone, Edifenatiz

Highlyvariable Drugs

?

?

Statical Analysis

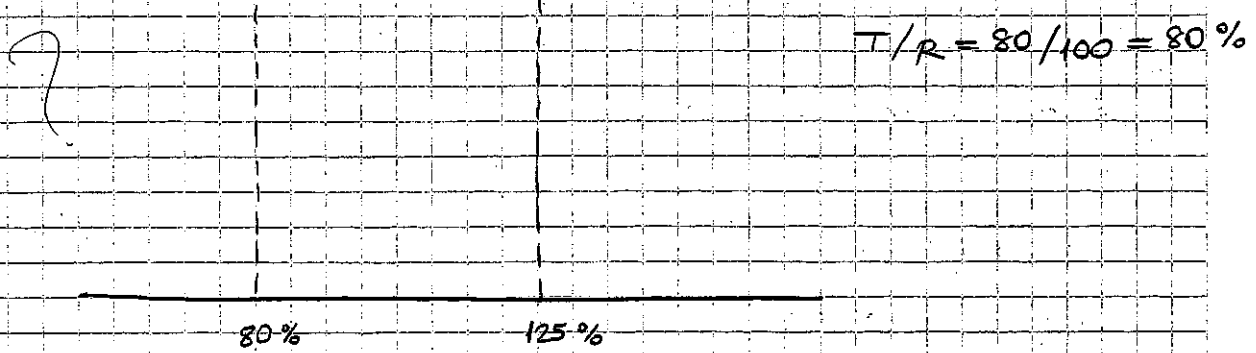
AUC and Cmax :

90% Confidence Intervals (CI) must fit between 80% - 125%

NOT: Biyoekşdeger olması için %95 AUC'leri benzer olmalı AUC ve Cmax (tmax)'ları %90 benzer olmalı (%80 - %125 kabul)

NOT: Test ve referans ürün için %90 olasılıkla %80 - %125 güven aralığı içine oturmalı

Possible BE Results (90% CI)



Biyoekşdegerlik Çalışmaları Ne zaman yapılır ?

- Klinik servis şeklinden Final market şekline geçişte
- Formülasyon değişikliğinde (kapsülden - tablete)
- Jenerik formülasyon üretiminde
- Üretim prosesi değişikliğinde

Biyoayarılanım Çalışması İstene Durumlar

- 1) Sistemik etki göstermesi istenen hemen salın yapan dozaj şekilleri
- 2) Sistemik etki göstermesi istenen modifiye salın yapan dozaj şekilleri
- 3) Yavaş / Kontrollü salın yapan tabletler, kapsüller
- 4) Enterik kaplı tabletler, kapsüller, granüller

• 5) Modifiye salım yapan sıvı dozaj şekilleri

• 6) Sistemik etki göstermesi istenen diğer dozaj şekilleri

→ Oral süspansiyonlar

→ Rektal ve vajinal yoldan kullanılan dozaj şekilleri

→ Deriye uygulanan dozaj şekilleri

→ Bukkal, nazal, pulmoner yolla uygulanan dozaj şekilleri

→ İntramusküler, subkutan depo şekilleri

→ implantlar

Biyoesdeğerlik Çalışmalarındaki Kriterler

1) Klinik ve Farmakodinamik kriterler :

• Farmakodinamik kriterler

• Dar terapötik indeks

• Doz-cevap eğrisinin dikliği

• Ağır yan etki riski

• Farmakolojik ilaç grupları

Antiaritmikler, Antidiyabetikler, Antiepileptikler, Antikoagülanlar, Antimikrobiyaller, Bronkodilatörler, Kalsiyum antagonistleri gibi

• Önemli hastalıklarda kullanılan ilaçlar

Konjestif kalp yetersizliği, aritmiler ve diğer acil kardiyovasküler ilaçlar, bronşiyal astım ve ağır enfeksiyonlar, myasthenia gravis ve benzeri paralitik sendromlar gibi

2) Farmakokinetik kriterler :

Terapötik doz aralığında non-linear kinetik

Presistemik eliminasyonun % 70'den fazla olması

Değişken veya tam olmayan absorpsiyon

3) Fizikokimyasal / Kimyasal kriterler :

Çözünürlüğün düşük olması

Düşük permeabilite

Gastrointestinal kanalda batılma

Polimorfizm

GÖNÜLLÜLER

Gönüllü sayısı :

* incelenecek birincil karakteristikle ilgili olarak bir pilot çalışmadan, daha önceki çalışmalardan veya yayınlamış verilerden kestirilen hata varyansına,

* Önem düzeyine,

* Biyoesdeğerlik koşuluna uygun olması şartıyla referans

Ününden beklenen sapma değerine,

* İstenilen istatistiksel güce göre belirlenir.

* Gönüllü sayısı,

- 12'den az olmamalı

- Sağlık şartlarına göre 18-24 kişi

* Gebelik olmamak kaydıyla her iki cinsten de gönüllü olabilir

* Genellikle 18-55 yaş arası

* Kilo ve vücut kitle indeksi normal olmalı

* Tıbbi öyküler incelemeli.

* Sigara, alkol kullanmamalı.

* Gönüllüler yon etkilere, hastalık ve kişisel sebeplere bağlı olarak çalışmayı bırakabilme hakkına sahiptirler.

⇒ Çıkarma Kriterleri :

- Kusma

- Diyare

- Aynı anda farklı ilaç kullanımı

- Alkol veya başka madde kullanımı

- Uygulamadan önce kan örneklerindeki ilaç konsantrasyonu denekteki Cmaks değerinin %5'ine eşit veya daha az ise, bu veriler farmakokinetik ölçümlerde kullanılır. Bu değerden fazla ise denek biyoesdeğer çalışmalarından çıkarılır.

⇒ Çalışmanın Standartizasyonu :

• Gönüllüler referans ve test ürünlerin verilmesinden önceki gece boyunca aç kalmalıdır.

• Yemek yeme zamanları belirlenip sıvı alım hacmi sabit tutulmalıdır.

• Uygulamadan sonra alınacak bütün yemekler ve sıvılar, örnek alma süresi boyunca bileşimleri ve alım zamanları bakımından standart duruma getirilmeli.

• Gönüllüler çalışmadan uygun bir süre önce ilaç almamalı; dolaşım, mide-bağırsak, karaciğer, böbrek işleriyle etkileşebilecek besin ve içecekleri kullanmamalıdır.

⇒ Örnekleme Şeması :

Örnekleme süresinin ilaç yarılanma ömründen en az üç katı kadar olması gerektiği belirtilmiştir.

Normal şartlar altında kan kullanılmalıdır.

İlaç ya da metabolitleri genellikle plazma veya serumdan ölçülmektedir. Ancak bazı durumlarda tam kan daha uygun olabilir.

Uygulanan her doz için her derekten uygulamaya öncesi örnek de dahil olmak üzere 12-18 örnek alınır.

⇒ Test ve Referans Ürün :

Sistemik etkili oral katı dozaj şekillerinde test ürünü genellikle üretim şarjının en az 1/10'u kadar veya 100.000'lik bir birimden alınmalıdır.

İlacın birden fazla dozda pazarlandığı durumlarda yardımcı maddeler, ilacın absorpsiyon profiliyle iyi tanımlanmışsa, in vitro salım aynı ilaç kinetiği doğrultusunda biyoesdeğerlik için tek doz kontrolü yeterli olur.

Etkin madde içeriği genellikle 95-105 % arasındadır. Bazı ülkelerde bazı ilaçlar için bu değer 90-110 % arasındadır.

⇒ Analitik Yöntem :

Pek çok durumda biyoesdeğerliğin belirlenmesi ana bileşenin konsantrasyonlarının ölçümüne dayanır.

Etkin madde, biyotransformasyon ürünlerinin plazma, serum, kan, idrar veya herhangi bir ortemdan tayin etmek için kullanılacak olan biyonalitik yöntemin valide edilmiş olması gereklidir.

- Stok gözetiminin, biyolojik örnekteki analitin tüm sakalana süresi boyunca stabilitesi,
- Özgünlük,
- Kesinlik,
- Doğruluk,
- Tayin edilebilirlik sınırı önemlidir

⇒ Aşırı Biyoyararlanım :

- Yeni ürün, onaylanmış üründen belirgin derecede büyük bir biyoyararlanım gösteriyorsa ($> \% 125$) ürünün daha düşük doza indirilecek şekilde yeniden ?
- Böyle bir ürün mevcut olan referans ürüne terapötik olarak eşdeğer kabul edilmez.

Biyoesdeğerlik İncelenmesi İstenmeyen Durumlar :

- Terapötik doz aralığı boyunca farmakokinetiğin doğrusal olması
- Nitel kompozisyonun aynı olması
- Etkin madde ve yardımcı madde arasındaki oranın aynı olması veya etkin maddeyi düşük konsantrasyonlarda içeren preparatlar da yardımcı maddeler arasındaki oranın aynı olması
- Farmasötik ürünlerin aynı üretici tarafından aynı yöntemle üretilmesi
- Orjinal müstahzar ile biyoyararlanım ve biyoesdeğerlik incelenmesinin yapılmış olması
- Aynı koşullar altında çözünme hızı profillerinin aynı olması

→ Müstahzarın küçük değişikliklerle yeniden formüle edilmesi veya aynı üretici tarafından üretim metodunda biyoyararlanımını etkilemeyecek bilimsel gerçeklere dayalı küçük değişiklikler yapılmış olması

→ Jenerik ürün halen izin verilmiş olan inovatör ürün ile aynı etkin maddeyi aynı konsantrasyonda içeren sulu bir i.v çözelti halinde verilecekse, diğer parenteral yollarda eğer jenerik ürün halen izin verilmiş olan inovatör ürünle aynı çözelti tipinde ise aynı etkin madde aynı konsantrasyonunu veya karşılaştırılabilir yardımcı maddeleri içeriyorsa

→ Kullanılan yardımcı maddeler: GI geçişi, absorpsiyonu veya etkin maddenin in vivo stabilitesini etkilemediği sürece, ürün oral çözelti halinde ve etkin maddesi ruhsatlandırılmış oral çözelti halinde ve etkin maddeyi ruhsatlandırılmış oral çözelti tipi ürünle aynı konsantrasyonda içeriyorsa

→ Ürünler lokal uygulamalarda kullanılacak ürünler olarak formüle edilmişlerse (oral, nazal, oküler, dermal, rektal, vajinal gibi)

→ In vivo, in vitro çözülme hızı arasında kabul edilebilir bir korelasyonun kurulmuş olması ve yeni ürünün in vitro çözülme hızının önceden onaylanmış ilaç ürünündeki ile benzer olması söz konusuysa

→ Müstahzar inhalasyonda uygulanacak gaz halinde bir ürünse

→ Ürün parenteral bir çözeltiyse ;

- Aynı etkin maddeyi, aynı konsantrasyonda içeren sulu i.v çözeltiler
- Aynı etkin maddeyi ve aynı yardımcı maddeleri içeren sulu veya yağlı intramusküler veya subkutan çözeltiler

Önemli

BCS Sınıflandırma Sistemi

BCS : Biopharmaceutics Classification System

BDDCS : Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System

* BCS :

İlacın çözünürlük ve permeabilite verilerini kullanarak, ilacın in vivo performansının tahminine yarar.

Biowaiver (vaz geçme) önerisi yapılabilir

* BDDCS :

İlacın eliminasyon yolunun tahmini oral absorpsiyonda efflux ve absorptif taşıyıcılarının (transporter) etkisi incelenebilir.

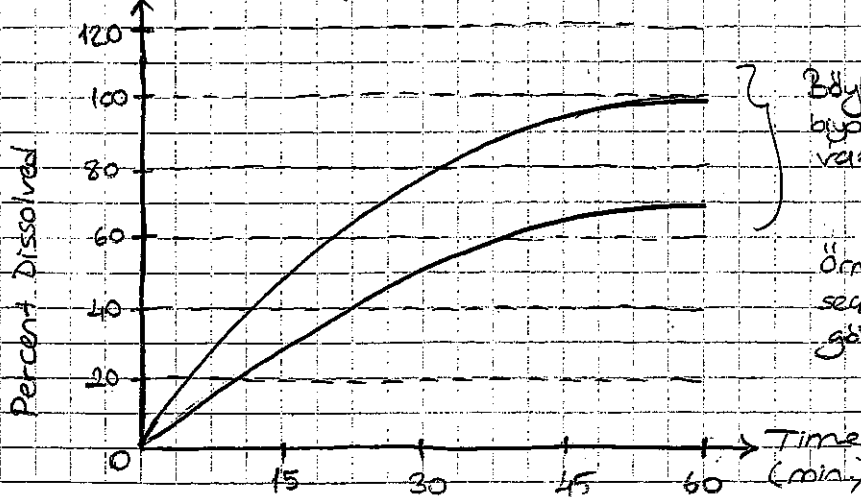
Taşıyıcı-enzim ilişkisi incelenebilir.

Yiyecek etkisi incelenebilir.

BCS Sistemleri

Hemen salım sağlayan (immediate Release - IR) katı dozaj şekilleri için geçerlidir. (Tablet, kapsül)

İlacın Performans Testleri



Böyle bir benzerlik varsa biyoeşdeğerlik kabulünden yararlanılabilir.

Çözünürlük hızına bakılır. Örneğin 15, 4,5, 6,5 pH seçilir ve %85 benzerlik göstermesine göre değerlendirilir.

5 dk %50 etkin madde serbest
15 dk %80 etkin madde serbest

ilk 5' önemli

Bir ilacın vargeçme (biowaiver olabileme) kriterleri =

- 1) Çözünürlük ve permeabilite
- 2) Test ve referansın çözünme profillerinin benzer olması (pH = 1,2, 4,5, 6,8 / FDA ve WHO ; pH 1,0, 4,6, 6,8 / EMEA)
- 3) Terapötik doz sınırları içinde lineer farmakokinetik
- 4) Formülasyonda kullanılan eksipiyenler iyi bilinen olmalı
- 5) Terapötik indeksi dar olmamalı
- 6) Klinik kullanımı ve terapötik indeks açısından değerlendirildiğinde alınacak risk değerlendirmesi

BCS Sistemi devam

IR Katı Dozaj şekillerinden ilaç absorpsiyonunun hız ve oranı

- Çözünme
 - Çözünürlük
 - İntestinal permeabilite
- } bunlara bakılarak vargeçiliyor

İlaç etkin maddelerini ;

Sudaki çözünürlük

İntestinal permeabilite göz dâhice alınarak sınıflandırma sistemi

TANIMLAR

Çözünürlük = Bir etkin maddenin belirli koşullarda birim miktardaki çözelti içinde maksimum çözüne bildiği miktar ?

Çözünme = Bir çözelti içinde birim zamanda çözünen miktar

Permeabilite = Ortam içinden maddenin geçişi

- Intestinal permeabilite değerlendiriliyor
- Permeabilite kat sayılı birimi cm/sn
- %90 absorpsiyona karşılık gelen referans değerler :

$$P_{eff, pH 6,5} = 2 \cdot 10^{-4} \text{ cm/sn (insan jejunum)}$$

$$P_{app} = 1 \cdot 10^{-5} \text{ cm/sn (Caco-2 hücrelerinde)}$$

Permeabilite (Permeability)	High	I	II
	Low	III	IV
		High	Low

Fabrika lar bu sınıfla çok ilgili

I zaten biowaiver
II Üzerinde çalışılıyor
III ve IV düşük

Solubility (çözünürlük)

BCS'ye göre çözünürlüğün belirlenmesi

Yüksek çözünürlük :

IR ürünün en yüksek dozu pH = 1-7,5 arasındaki üç tamponun (pH 1,2 HCl çözeltisi, pH 4,5 Asetat tamponu, pH 6,8 Fosfat tamponu, WHO) 250 mL veya daha düşük miktarda çözünme

BCS'ye göre permeabilitenin belirlenmesi

insanlarda
farmakokinetik çalışmalar

intestinal permeabilite çalışmaları

Pasif Transporta dayalı olduğu öngörüldü.

* intestinal permeabilite çalışmaları :

- 1) İnsanlarda in vivo intestinal perfüzyon çalışmaları
- 2) Hayvan modellerinde in vivo veya in situ intestinal perfüzyon çalışmaları
- 3) İnsan veya hayvan intestinal dokü kullanılarak in vitro permeasyon çalışmaları
- 4) Hücre kültürü çalışmaları (epitel hücrelerinde in vitro permeasyon çalışmaları) (CaCO-2 hücreleri)

Gözünmenin belirlenmesi

Palet Yöntemi : 50 rpm (WHO 75 rpm)

Basket Yöntemi : 100 rpm

pH 1,2 HCl çözeltisi , pH 4,5 Asetat tamponu , pH 6,8 Fosfat Tamponu

$f_2 > 50$ olmalı

↳ Bu 3 farklı tamponda olmalı

Test ve referans ürün arasındaki benzerlik

→ Gözünme Karakteristikleri :

→ Çok hızlı çözünüyor : 1,5 dak min % 85 } olması gereken

→ Hızlı çözünüyor : 30 dak min % 85

→ Yavaş çözünüyor : > 30 dak % 85

! Test ve referans ürün çok hızlı çözünüyorsa (1,5 dak % 85'te de) hızlı

f_2 karşılaştırılması gerekmiyor

Önemli

Eksipiyonlar

→ Yardımcı maddeler

- İyi bilinen eksipiyonlar kullanılır.
- Eksipiyonlar GI hareketi değiştirmemeli
- Absorpsiyonu etkilememeli
- Eksipiyonlar referans ürün içinde de olmalı
- ICH kriterlerine uygun rühsatlandırılan pek çok ürünün içinde bulunmalı
- FDA'nın "inactive ingredient" veri tabanında bulunmalı
- Yeni eksipiyonlar veya bilinen eksipiyonların fazla miktarda kullanılması problem olabilir.
- Bazı eksipiyonların fazla miktarda kullanımı örn: gıda katkı maddesi, polimer madde veya tatlandırıcı (mannitol, sorbitol) ile etkileşerek problem yaratabilir.

Poli-formizm, Farmakokinetik

Poli-formları varsa incelenmelidir.

Doğrusal (lineer) olmalı [Farmakokinetiği]

⊕ Yazgeçme kriterleri uygulanmayan ilaçlar :

Terapötik sınırı dar olan ilaçlar

(Digoksin, Lityum, Fenitoin, Teofilin, Varfarin)

Ağız boşluğuna uygulanan ilaçlar

(Sublingual ve bukkal tabletler)

40 mg için biyoesdeğerlik

yapılır, 10 mg ve 20 mg

icin yapma, çözünme

profilini karşılaştır

(Referans ile değil biyoesdeğerlik çözümleri ile)

⇒ Doz orantısallığı (IR - Hemen salım)

- Üretim yeri aynı
- Üretim yöntemi aynı
- Terapötik doz aralığında lineer farmakokinetik
- Test ve referans ürünlerin yüksek ve düşük dozları oransal olarak benzer olması
- WHO: Test ve referans çözünme profilleri karşılaştırılır.
- EMEA: Biyoesdeğerlik (BE) çalışması yapılan doz ile diğer dozların çözünme profilleri karşılaştırılır.

⇒ Doz Orantısallığı (IR - modifiye salım) =

Uygulanır -

Salım mekanizması aynı olmalıdır.

pH 1,2 - 7,5 arasında 2 veya 3 pH'da deney yapılmalı

(2 saat pH 1,2 daha sonra diğer pH'lar)

NOT: Sistemik etkili modifiye salım preparatlarından biyoesdeğer çalışmaları istenir. Ancak doz orantısallığı varsa biyobiyer uygulanır.

SUPAC

Guidance for Industry

Immediate Release Solid Oral Dosage Forms

Scale up and Postapproval changes:

Chemistry, Manufacturing, and Controls, In vitro

Dissolution Testing, and In vivo Bioequivalence

Documentation

Biyofarmasi

SUPAC

Ürünün ölçek büyüme çalışmaları veya ruhsat aldıktan sonra yapılan değişiklikleri sınıflandırmış

- * Formülasyon
- * Üretim yeri
- * Seri büyüklüğü
- * Üretim yöntemi

Bunlarda bir değişiklik olduğunda SUPAC ta hepsi için ayrı ayrı belirlemiş kriterler var onlara göre gitmek zorundasın

Ürünün kalite ve performansı üzerinde =

Level 1 : Önemli değişiklik

Level 2 : Orta seviyede önemli değişiklik

Level 3 : Çok önemli değişiklik

Önemli
↓

SUPAC - Formülasyon Değişikliği

LEVEL 1

Eksipiyonların değişikliği % 5'i geçmeyecek

(BE çalışması gerekmiyor)

LEVEL 2

Eksipiyonların değişikliği % 10'u geçmeyecek

(Ürünün sınıfına göre gerekli çözünme çalışmaları yapılır.)

BCS Sınıf 1 : Tek noktali çözünme (0,1 N HCl 'de)

BCS Sınıf 2 : Beş farklı ortamda (su, 0,1 N HCl, pH 4,5, 6,5, 6,8 ve 7,5 tampon) çok noktali çözünme

BCS Sınıf 3 : Çok noktali çözünme (Monografındaki çözünme ortamında)

→ Oran değil, kökten değiştiriyoruz

LEVEL 3

Majör değişiklik, çok noktalı çözünme çalışması. (Monografindeki çözünme ortamında.)

BE çalışması yapılır. Ancak in vitro / in vivo korelasyon durumunda yapılmaz.

07.11.2012
Timuçin Hoca
Mor Kitap
185. sayfa - 199. sayfa

VİZE ÖNCESİ
SON DERS

Farmakokinetik

↪ Vücudun ilaca ne yaptığını

gösterir ↪

→ Absorbsiyon

→ Dağılım

→ Metabolizma

→ Eliminasyon

Farmakodinamik

↪ ilacın vücutta ne yaptığını

gösterir ↪

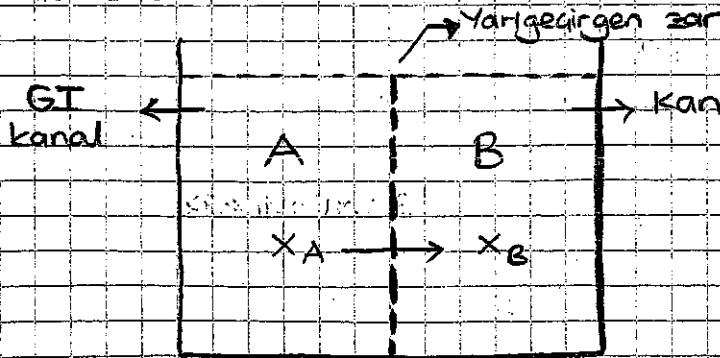
→ İstenen etkiler - efficacy

→ İstenmeyen etkiler - toxicity

Doz rejimi → ilaca maruz kalma

Etki bölgesi → Cevap

Biyolojik Membranlardan İlaç Geçişi



X ilacı A kompartmanına konulduğunda çözünmeye başlar başlamaz iki kompartman arasındaki konsantrasyon farkına bağlı olarak X; B kompartmanına geçecektir. Bu geçiş pasif difüzyon olarak adlandırılır, bu işlemde enerjiye ve taşıyıcıya gereksinim yoktur.

Buradaki difüzyon hızı (dc/dt) iki etkene bağlıdır. Bunlardan 1. = Konsantrasyon gradyanı ($C = C_A - C_B$) Diğer ise = Difüzyon hız sabitesi (K)'dir.

$$1) -dC_A/dt = K \cdot C \quad (\text{Azalış söz konusu})$$

$$2) +dC_B/dt = K \cdot C \quad (\text{Artış söz konusu})$$

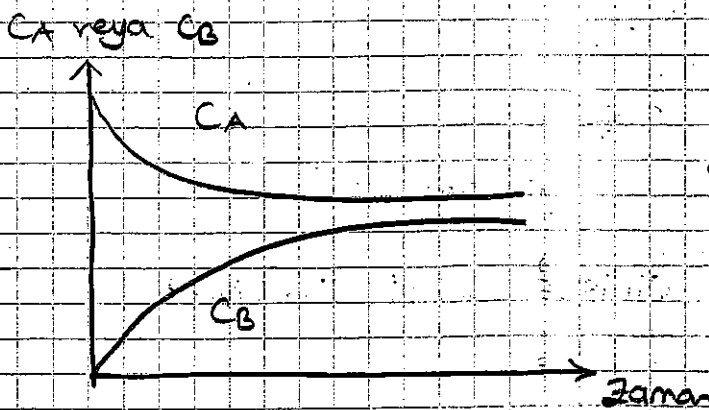
Yukarıdaki eşitliklerde dC_A ve dC_B ; dt zaman aralığında konsantrasyonlardaki değişimlerdir.

Bu iki denklemin integrali alınırsa =

$$C_A = C_0 \cdot e^{-kt}$$

$$C_B = C_0 \cdot (1 - e^{-kt})$$

Kinetiklerin Dereceleri



Farmakokinetik olaylar genellikle 1. derece kinetiğe uyar. Lineer (Doğrusal) farmakokinetik.

Membranın her iki tarafındaki X ilacının konsantrasyonunun zamana bağlı değişiminin grafiği

Doğrunluk kinetikleri: Michaelis - Menten eşitliği ile açıklanır:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{V_{max} \cdot C}{K_m + C}$$

K_m = Michaelis-Menten sabiti

(V_{max} 'in yarısına eşit bir rxn hızı sağlayan konsantrasyona karşılık gelir.)

* $K_m \gg C$ olduğunda:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{V_{max} \cdot C}{K_m}$$

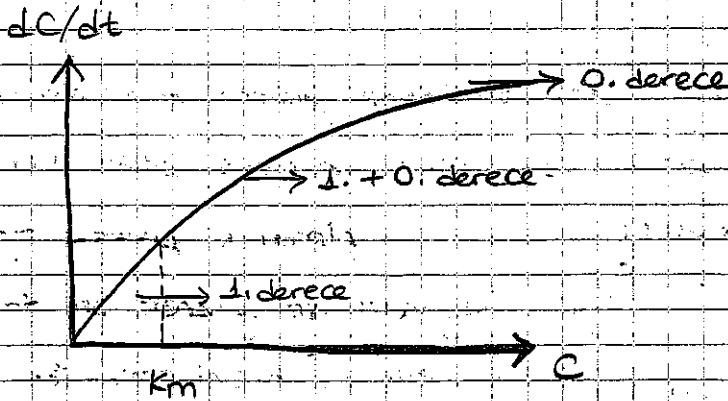
sabit gibi düşünülür

Bu da 1. dereceden bir eşitliktir.

* $C \gg K_m$ olduğunda:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{V_{max} \cdot C}{C} = V_{max}$$

Hızın konsantrasyona bağlı olarak değişmediğini yani rxnın 0. derece olduğunu gösterir.



Doğrunluk rxnlarında kinetiğin derecesinin konsantrasyona bağımlılığı

FARMAKOKINETİKTE GİRİŞLE İLGİLİ ETKENLER

→ Uygulama Yolu ve Yöntemi:

Farmakokinetikte sistemik etkiye sahip bir ilacın giriş etkenleri olarak nitelendirilen 2 ana uygulama yolu vardır.

→ Ekstravasküler (damar dışına) uygulama : oral, dilaltı, yanak içi gibi. Ekstravasküler uygulamalarda ilacın kana geçebilmesi için mutlaka emilmesi gerekir.

→ Intravasküler (damar içine) uygulama : intravenöz (i.v) gibi doğrudan damar içine uygulanır.

→ Doz ve doz rejimi

→ İlaçla ilgili etkiler

⇒ İlacın fizikokimyasal özellikleri

⇒ Farmasötik bitmiş ürünün özellikleri

→ Absorbsiyon

FARMAKOKINETİKTE DAĞILIM, METABOLİZMA ve İTİRAHLA İLGİLİ ETKENLER

→ Dağılım hacmi

→ Proteinlere bağlanma :

Kandaki ilaç molekülleri değişen oranlarda plazma proteinlerine bağlanırlar. Yapısal proteinler hareketsizken, plazma proteinleri vücutta dolaşırlar. İbuprofen yüksek oranda plazma proteinlerine bağlandığından dağılım hacmi küçük, digoksin ise yüksek oranda sabit doku proteinlerine bağlandığından dağılım hacmi çok büyüktür. İlaçların plazma proteinlerine bağlanma oranı; ilaç konsantrasyonuna, ilacın fizikokimyasal özelliklerine, protein konsantrasyonuna, proteinlerde ilaç bağlayan yerlerin sayısına ve bu bölgelerin ilaca karşı ilgisine bağlıdır.

→ İlaçların metabolize edilmesi (biyotransformasyon)

İlaçların enzim etkisi ile vücutta kimyasal olarak uğradığı değişiklikler, bu değişim sonucu ilacın dönüştüğü bileşik metabolit olarak adlandırılır. İlaçlar metabolize edilerek toksik, etkisiz, az etkili veya daha etkili bileşiklere dönüşebilirler. Bazı durumlarda ise etkisiz olan bir ilaç metabolize edilerek etkili hale gelir, bu bileşiklere ön-ilaç (pro-drug) adı verilir. İlaçların metabolize edilmesinde etkili reaksiyonlar;

- ⇒ Oksidasyon (Yükseltgenme)
 - ⇒ Redüksiyon (İndirgenme)
 - ⇒ Konjugasyon
 - ⇒ Kopma
- } Faz 1
- } Faz 2

İlaç metabolizması / biyotransformasyon genellikle karaciğerde karaciğer enzimleri tarafından gerçekleştirilir. Fakat ayrıca plazma veya mide, incebağırsak, akciğer, deri ve böbreklere farklı enzimler tarafından da gerçekleştirilir.

→ İlaçların itrahi

→ Klerens (atılma)

→ Renal atılma

→ Hepatik atılma

→ Diğer salgı / eliminasyon yolları =

⇒ safra (GI kanal boşluğuna boşalır ve feçesle atılır)

⇒ İlaç dozunun 5-95 % salgılanabilir. Ter, tükürük, gözyaşı, soluk verirken, anne sütü ile, saç ve tırnaklar yoluyla

ÖNEMLİ Yarılama Ömrü Kavramı ($t_{1/2}$ life)

İlacın kan seviyesinin yarıya düşmesi için gereken süre

2 adet yarılama ömrü vardır :

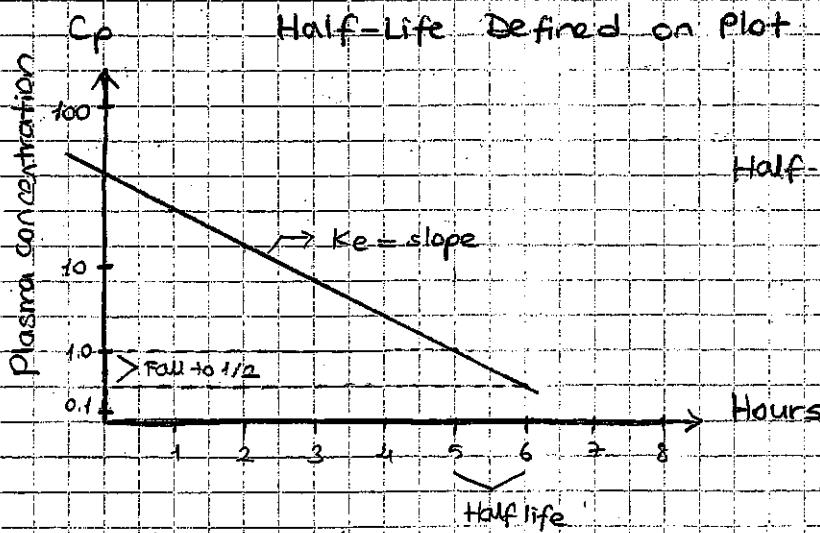
→ Dağılım yarı ömrü

Dağılım / vücut doku rezervuarlarında depolanma nedeniyle plazma ilaç seviyesinin yarıya düşmesi için geçen süre

→ Eliminasyon yarı ömrü

İlacın eliminasyon ve metabolizasyonundan sonra plazma ilaç seviyesinin yarıya düşmesi için geçen süre.

Hastaya ilaç uygulanmasından sonra doz rejimini ayarlamak için kullanılan parametre yarılama ömrüdür.



Note: Semi-log plot!

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

$$t_{1/2} = \frac{\ln C_0 - \ln C_t}{k} \rightarrow t_{1/2} = \frac{\ln C_0 - \ln C_0/2}{k}$$

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

Önemli

Rule of Five

5x eliminasyon yarı ömrü ($1/2$ life) : ilacın nereden tamamen (87%) elimine edilmesi için geçen süre

1x eliminasyon yarı ömrü ($1/2$ life) : 50% orijinal ilacın uzaklaşması için geçen süre

2x y.ö ($1/2$ life) 75%

3x y.ö ($1/2$ life) 87,5%

4x y.ö ($1/2$ life) 93,75%

5x y.ö ($1/2$ life) 96,875%

ilaçların İtması :

Klerens (Clearance, arınma) :

- Eliminasyonu tanımlar. \rightsquigarrow Eliminasyonun gerçekleştiği organa bağlıdır.
- Birim zamanda ilacın arınan sanal plazma hacmi olarak tanımlanabilir. (L/h, mL/min)
- Genellikle sabittir.

\rightsquigarrow Renal Arınma :

Böbreklere itilen değişmemiş ilacın bir dakikada arınan sanal plazma hacmi

$$\text{İtma hızı} = \underset{\substack{\downarrow \\ \text{Klerens}}}{CL} \times \underset{\substack{\downarrow \\ \text{Konsantrasyon}}}{C}$$

$$CL = \frac{\text{İtma hızı}}{C}$$

$$CL = \frac{(dx/dt)}{C}$$

İntegrasyon

$$CL(\text{ren}) = \frac{\text{Dose} V}{AUC}$$

Renal klerens

$$\text{İtraç hızı} = k_e \cdot A \rightarrow \text{Doz}$$

$$\text{İtraç hızı} = k_e \cdot V_d \cdot C$$

$$\frac{\text{İtraç hızı}}{C} = k_e \cdot V_d$$

$$\text{Klerens (Cl}_r) = k_e \cdot V_d$$

$$\text{Klerens (Cl}_r) = \frac{0,693 \cdot V_d}{t_{1/2}}$$

$t_{1/2}$ \downarrow
Yarı ömür

Bu ölçütlerin birbiri ile olan bağlantıları şöyledir :

- * Arınma ile eliminasyon yarı ömrü ters orantılıdır.
- * Dağılma hacmi (V_d) büyük veya arınması düşük olan ilaçların vücutta kalış süreleri uzundur.
- * Arınmaları aynı olan iki farklı ilaçtan dağılma hacmi büyük olan daha uzun süre vücutta kalır, diğer bir ifadeyle bu ilacın eliminasyon yarılanma ömrü daha uzundur.

Klerens neden önemlidir ?

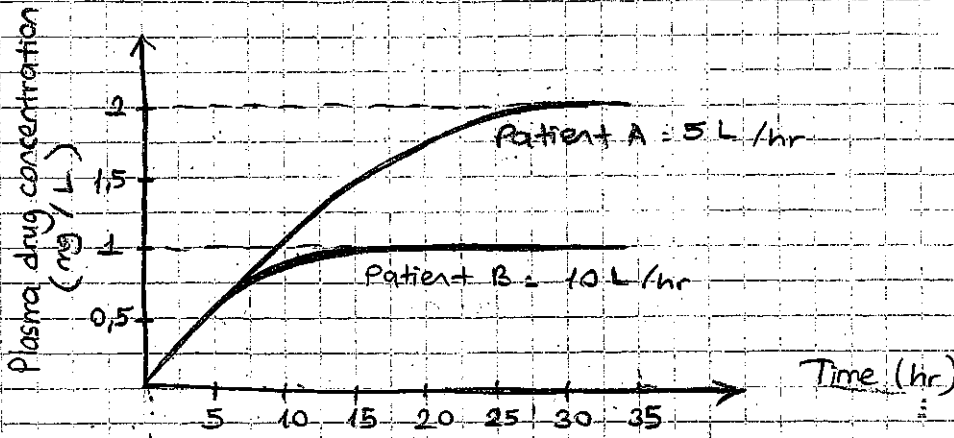
Klerens arzu edilen plazma konsantrasyonunu elde etmek için dozlama hızını belirleyen parametredir.

$$\text{Dozlama hızı} = \text{Klerens} \times \text{Arzu edilen plazma konsantrasyonu}$$

\downarrow
CL x C_{max} şeklinde de ifade edilebilir.

Sabit bir dozlama hızında kan ilaç konsantrasyonu klerensle ters orantılıdır.

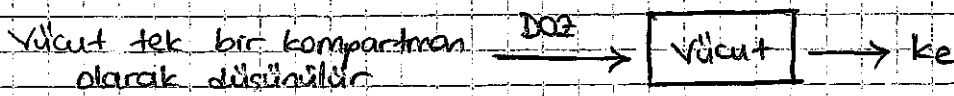
Clearance determines the plasma drug consent



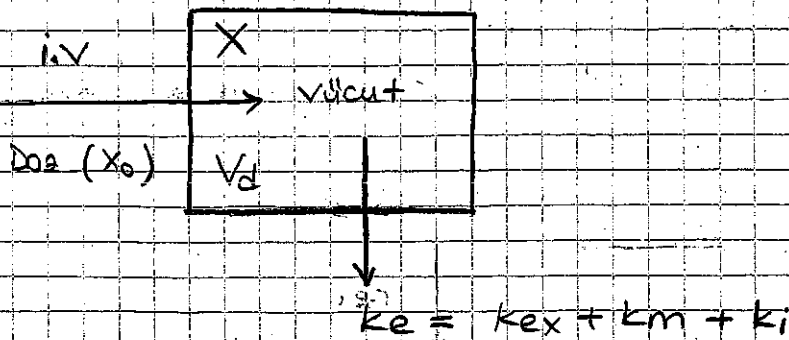
FARMAKOKINETİK KOMPARTMANLAR

TEK KOMPARTMAN MODELİ

Bir ilacın vücuttaki dağılımı çok hızlı olursa yani kan ile diğer organlar arasındaki dağılım dengesi çok çabuk oluşursa, ilacın dağılımı ölçülemez, bu durum tek kompartman modeli olarak adlandırılır. Açık modeldir, çünkü ilaç merkezi kompartmandan elimine olur.



⊗ I.V enjeksiyondan sonra plazmadan tayin :



X: Plazmadaki ilaç miktarı k_{ex} : İdrarla eliminasyon hız sabitesi

V_d : Gözlenen dağılım hacmi k_m : Metabolizasyonla " " "

58 k_e : Eliminasyon hız sabiti k_i : Diğer yollarla " " "

Tüm sürecin birinci derece kinetiğe uyduğunu varsayarak

$$X = X_0 \cdot e^{-k_e t}$$

* Sıfır zamanındaki ilaç miktarı aynı zamanda doza (D) eşittir.

$$X = D \cdot e^{-k_e t}$$

Eşitliğin her iki tarafı dağılma hacmine bölünürse ;

$$C = C_0 \cdot e^{-k_e t}$$

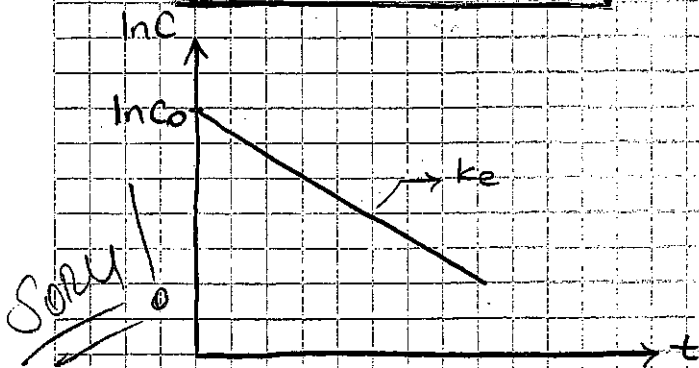


$$C_0 = \frac{D}{V_d} \text{ NOT:}$$

C_0 : ilacın vücutta girdiği andaki (sıfır zamanındaki) konsantrasyonu

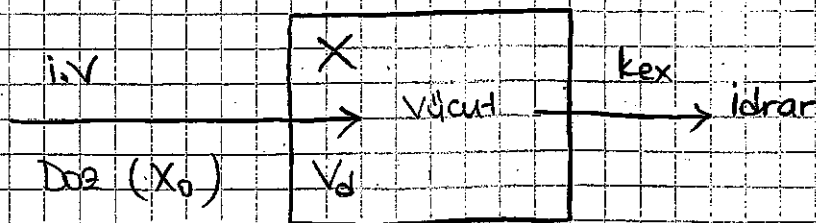
Bu grafiği doğrusal hale getirmek için denklemin doğal logaritmasını alırsak :

$$\ln C = \ln C_0 - k_e t$$



! i.v enjeksiyondan sonra kandaki etken madde derişimini gösteren profil

* i.v enjeksiyondan sonra idrardan tayin :



İdrardaki ilaç miktarının zamana bağlı değişimi:

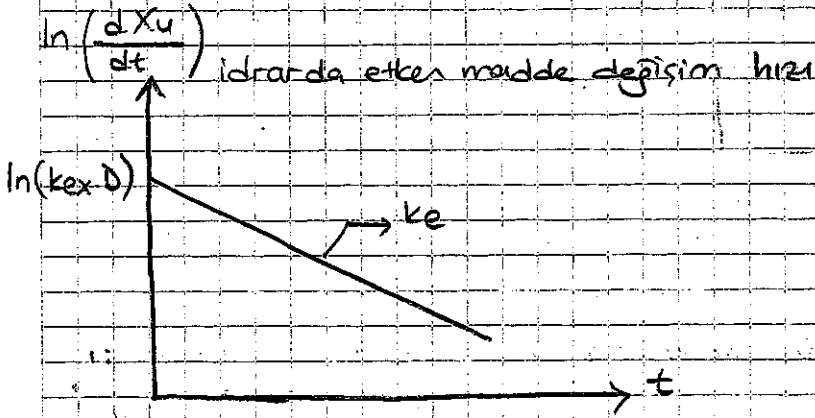
$$\frac{dX_u}{dt} = k_{ex} \cdot X \quad \text{Daha önce } X = D \cdot e^{-k_{el}t} \text{ demistik!}$$

$$\frac{dX_u}{dt} = k_{ex} \cdot D \cdot e^{-k_{el}t}$$

Bu eşitliğin her iki tarafının doğal logaritmasını alırsak:
Son durum önemli!

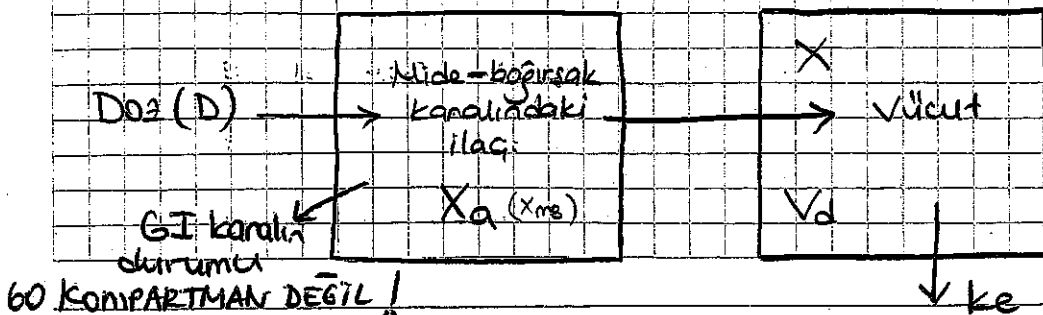
$$\ln \left(\frac{dX_u}{dt} \right) = \ln (k_{ex} \cdot D) - k_{el}t$$

Birim zamanda
idrarda toplanan
maddenin logaritması



* Tek kompartman modelinde (i.v. enjeksiyon) idrardan atılma hızının zamana karşı grafiği

* Oral yoldan uygulamadan sonra plazmadan tayin:



BUNU
2 KOMPART-
MANLI
SİSTEMLE
KARİŞTİR-
MA!!!
600

60 KOMPARTMAN DEĞİL!



$$\frac{dX}{dt} = k_a \cdot X_a - k_e \cdot X$$

Birim zamandaki plazmadaki etkin madde değişimi

Absorbsiyon hız sabiti

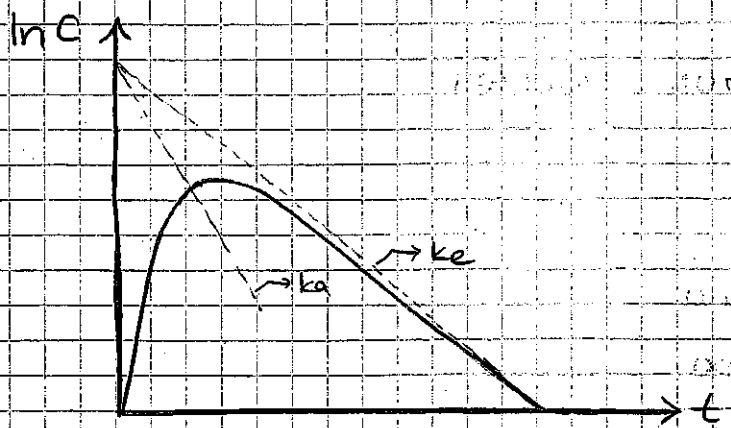
Etken maddenin mide-böğürsük kanalındaki miktarı (X_{mg})

Eliminasyon hız sabiti

Etken maddenin plazmadaki miktarı

İntegrals ve çeşitli işlemlerle

$$C = C_1 \cdot e^{-k_e t} - C_2 \cdot e^{-k_a t}$$

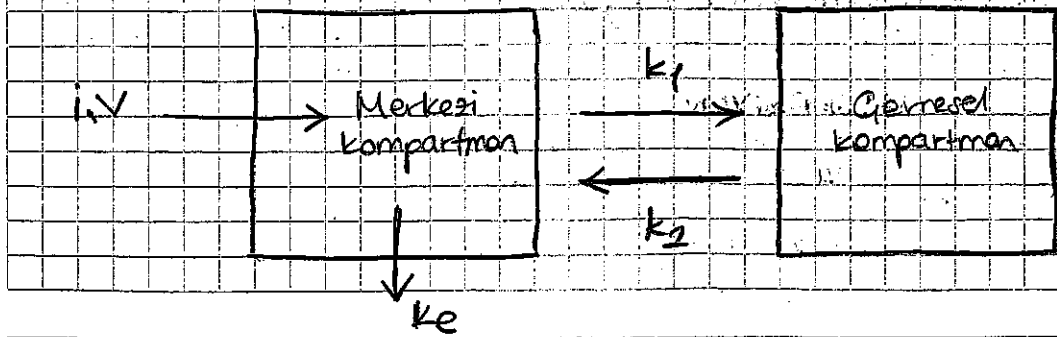


* Oral uygulamadan sonra plazma konsantrasyonunun zamana karşı grafiği

İKİ KOMPARTMAN MODELİ

İki kompartmanlı model :

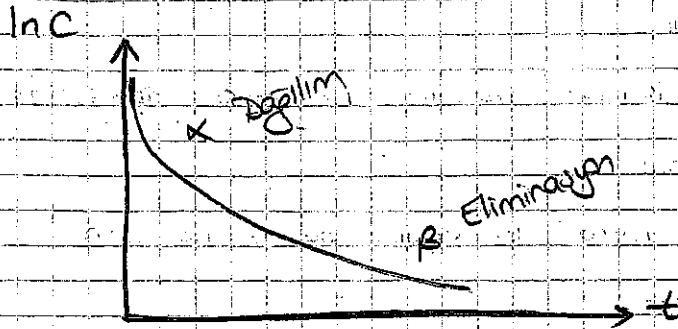
- Merkezi kompartman (Drug entry and elimination)
- Doku kompartmanı (Drug distributes)



$$C = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t}$$

α : Dağılım sabitesi

β : Eliminasyon sabitesi



İki kompartmanlı modelde konsantrasyonun zamanla değişimi

VİZE
SONRASI

ABSORPSİYON YOLLARI

28.11.2012

Oya Hoca

⇒ ENTERAL ABSORPSİYON

a) Oral uygulama

b) Peroral uygulama (EN SIK KULLANILAN) Tablet (encalt)

c) Rektal uygulama

Sert jelatin (daha sonra)
Kapsül

⇒ PARENTERAL ABSORPSİYON

a) Enjeksiyon

b) Transkutan absorpsiyon

c) Pulmonal absorpsiyon

d) Transnasal absorpsiyon

e) Transvajinal absorpsiyon

⇒ ENTERAL ABSORPSİYON

a) Oral uygulama =

Sublingual, bukkal

- İlaç karaciğere uğramamaktadır.
- Y/S dağılım kat sayısı yüksek maddeler için gerindir.
- İyonize olmamış durumdaki ilaç daha kolay absorbe olur.
- Absorpsiyon alanı küçük.
- Dozu yüksek ve zor çözünen ilaçlar bu yolla verilemez.
- Biyoadhesif bukkal tabletler.
- Oral yol özellikle organik nitratların angina pectoralis için uygulanmasında kullanılmaktadır.
- Daha sınırlı olarak izoprenalin, oksitasin ve steroidler de uygulanır.
- Sublingual tedavide tabletler ve çözeltiler (damla veya yumuşak jelatin kapsül halinde).
- Bukkal terapi için tabletler şeklinde uygulama yapılır.

b) Peroral uygulama :

Avantajları :

- Rahat, ucuz, özel bir teknik gerektirmez.
- Çabuk atılan ilaçların plazma seviyeleri i.v. enjeksiyona göre daha iyi sağlanır.
- Sakıncalı olan çok yüksek seviyeler genelde ortaya çıkmaz.

Dezavantajları :

- Etkinin başlaması daha geç.
- Etki fizyolojik faktörlere ve besine çoğunlukla bağlıdır.
- Bütün ilaçlar bağırsaktan absorbe olmayabilir.
- Karaciğerden geçiste biyotransformasyon oranı yüksek.
- Bazı ilaçlarda lokal tedavi daha etkilidir.

c) Rektal uygulama :

- Rektal mukosa lipid membran gibi davranır.
- Maddelerin sudaki çözünürlüğünde çok az olmaması gerekir.
- Kullanılan sıvı içerisindeki çözünürlük fazla olmamalı.
- PEG kullanımında dikkat edilecek özellikler
- Rektal mukosa pH'sı 7,9'dur ve tamponlama kapasitesi yoktur.
- Tuzlar yağlı sıvılar içerisinde, serbest asitler ise PEG sıvıların içerisinde uygulandığında elde edilen kan seviyeleri birbirine benzer.
- Belli asitler ve bunların sodyum tuzları ile (örn. Diklofenak sodyum, indometazin ve naproksen) rektal yolla iyi yararlanım sağlanabilir.
- Ayrıca bu yolla verildiğinde peroral yola göre daha az şüpheler gözlemlenir. Bunun nedeni GI pH'sına oranla rektum pH'sının daha sabit olmasıdır.

⇒ PARENTERAL ABSORPSİYON

a) Enjeksiyon :

- 1) İntravenöz (i.v) enjeksiyon veya infüzyon
- 2) İntramüsküler (i.m)
- 3) İntrakutan (i.c)
- 4) Subkutan (s.c)
- 5) İntraarteriyel (i.a)
- 6) İmplantasyon

% 76 i.m , % 21 i.v , % 3 s.c

1) i.V enjeksiyon veya infüzyon:

→ Avantajları:

- Etkinin çabuk başlaması,
- Tekrarlanabilir olması
- Geniş bir pH sınırı içindeki (4-10) ve izotonik değil de hipertoniye kayan çözeltiler de yavaş enjekte edilmek şartıyla tolere edilebilir. Bu durum infüzyon için gerekli değildir.

→ Sakıncaları:

- Etkinin ayarlanması sadece damla infüzyon ile mümkün, sürekli tedavi için çok uygun değil.
- Yüksek konsantrasyon ve hızlı enjeksiyon sonucu damar ve organlar zarar görebilir. Sadece sulu ? tercihen çözeltilerde kullanılır.

2) i.M enjeksiyon:

→ Avantajları:

- i.V'e oranla daha alçak plazma konsantrasyonları verir, peroral'e benzer

→ Sakıncaları:

- Fizyolojik pH'dan ve izotoniden en ufak sapmalar dokuların zarar görmesine ve nekroza sebep olabilir, ağrı verir.
- Tercihen kaba ete ve üst kola yapılır.
- Yanlışlıkla S.C olarak yapılırsa absorpsiyon çok yavaşlayabilir.
- i.M verilen sulu çözeltilerin absorpsiyonunu etkileyen parametreler olarak osmotik basıncı, pH değeri ve tampon kapasitesi saptanmıştır.
- Organik çözücü veya çözünmeye yardımcı maddeler varsa absorpsiyon hızı viskozitede etkiler.
- Yüksek molekül ağırlıklı maddeler kapiller membrandan çok yavaş geçerler.

• Suda çözülmeyen moleküller: porlardan geçer. Daha büyük yağda çözülmeyen maddelerin taşınması ise lenf damarları tarafından gerçekleştirildiği düşünülmektedir.

• Zor çözünen maddeler veya fizyolojik sınırlarda tuz oluşumu ile çözüneni sağlayan maddeler i.M enjeksiyon sonrasında adale dokusunda çökebilir ve çok yavaş çözünen bir depo oluşturabilir.

Depo enjektabl preparatlar :

- * Süspansiyon maddelerinde partikül büyüklüğü önemlidir.
- * Viskoz sistemlerde absorpsiyon daha yavaş.
- * Yağlı çözeltilerden absorpsiyon sulu çözeltilere göre daha yavaştır.
- * Y/S dağılım katsayısı yüksek maddelerin yağlı çözeltilerinden absorpsiyon gerçekte en yavaş yoldur.

3) S.C enjeksiyon :

- Venlerin kullanılmadığı durumlarda glukoz çözeltisi, fizyolojik elektrolit çözeltileri verilebilir.
- Cilt altı dokusu damarca, adalelere oranla daha fakirdir.
- i.M enjeksiyona oranla daha fazla madde enjeksiyon yerinde kalabilir.
- Lokal tahriş ve zarar etkisi daha fazladır.

4) i.A enjeksiyon :

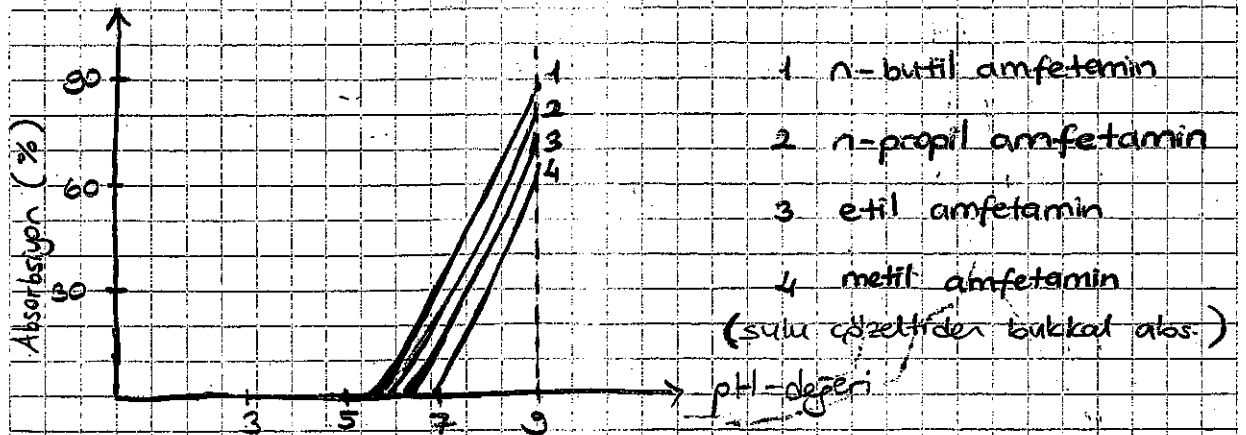
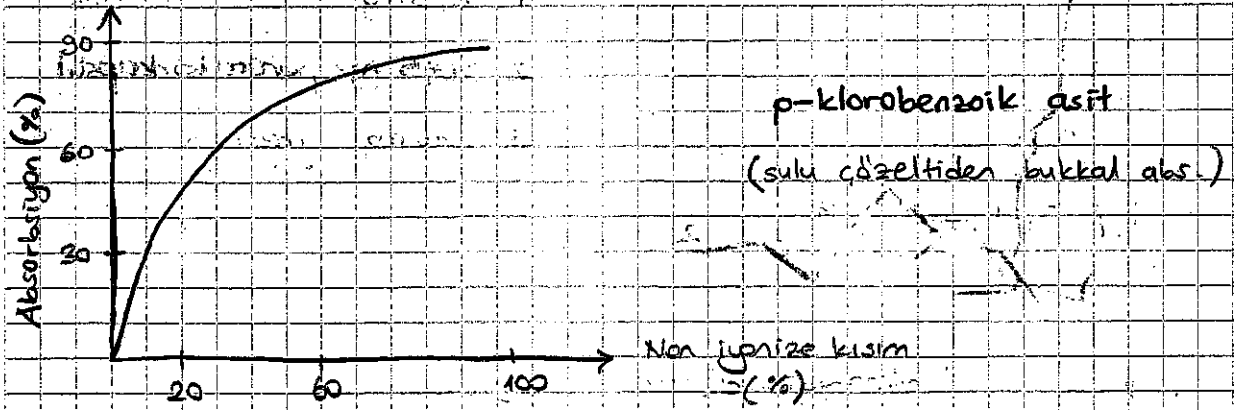
- Ancak belli damar bölgelerine etken madde vermek gerektiğinde kullanılır.
- Anjiyogram için röntgen kontrast maddeleri verilmesinde,
- Arterial dolaşım bozukluklarında,

- Bazen sitostatik ilaçlar da tümörü besleyen artere enjekte edilir.
- Yüksek hatta esdateli bozacak konsantrasyonlarda arteriyal uçlara ulaşır, damar tıkanabilir, ekstremitelerin nekroze olmasına ve kesilmesine neden olabilir.

!! Süspansiyon ve yağlı çözeltiler ile hiçbir zaman i.V veya I.A tatbiki edilmemelidir!

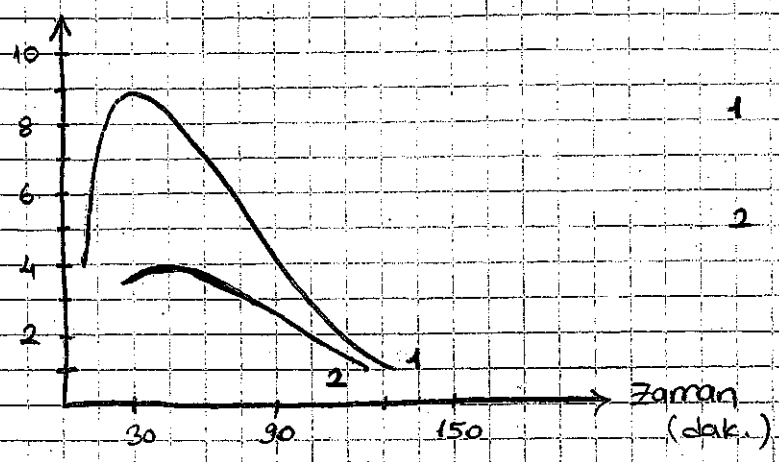
5) i.C enjeksiyon :

- Öncelikle aşılarda, alerji veya hassasiyet testleri için kullanılırlar.



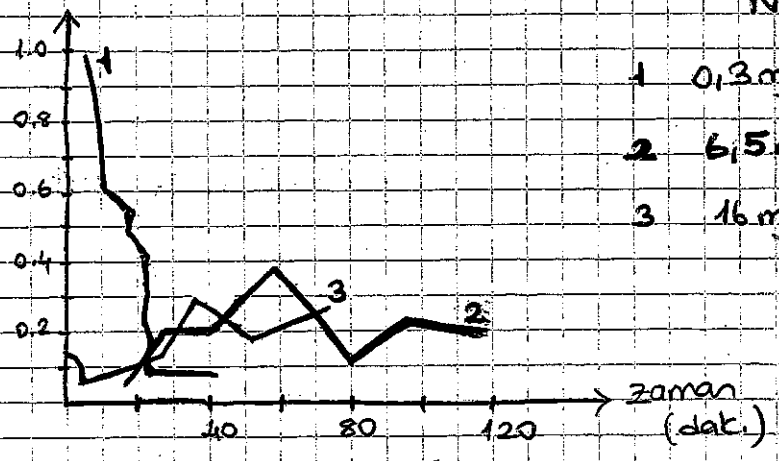
Asit oranı ↑ Çöz. ↑ → Abs. ↑

Plasma konsentrasi [ng/ml]



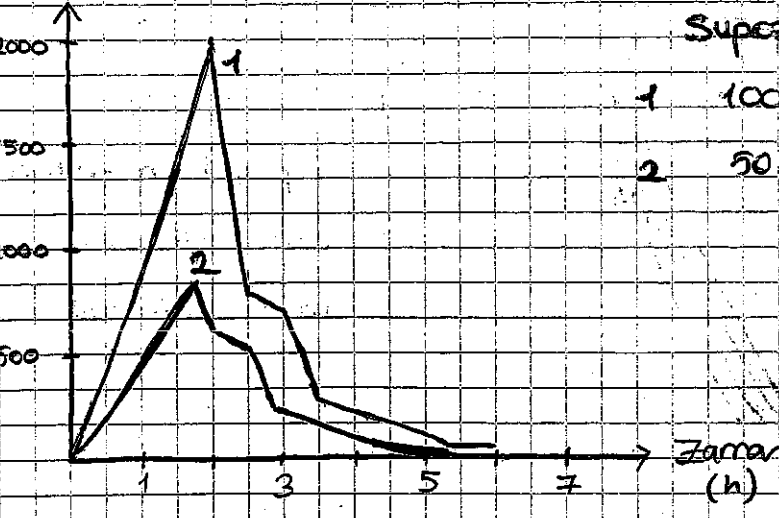
- 1 5mg sublingual isosorbidnitrat
- 2 5mg peroral isosorbidnitrat

Plasma konsentrasi [ng/ml]

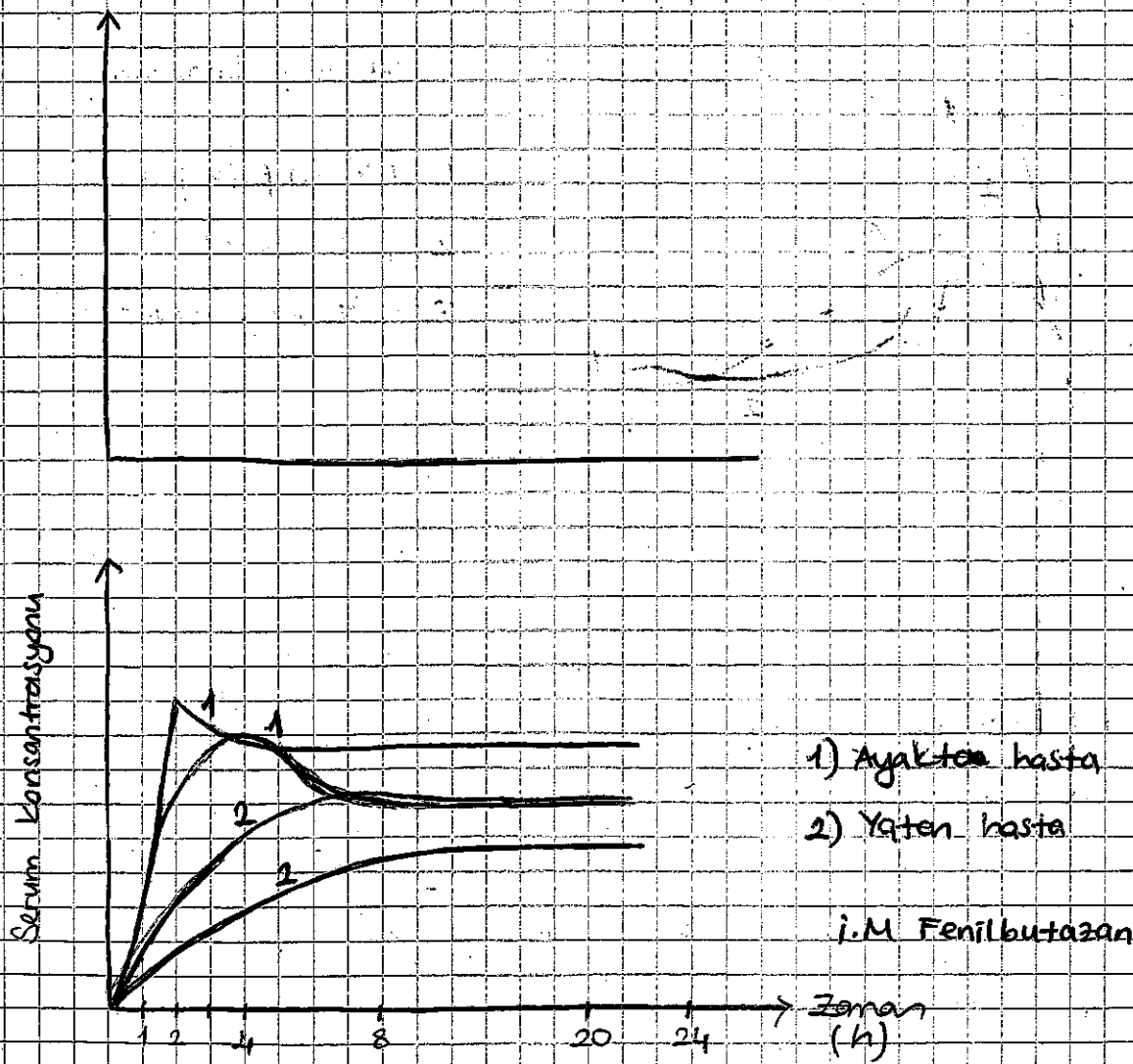
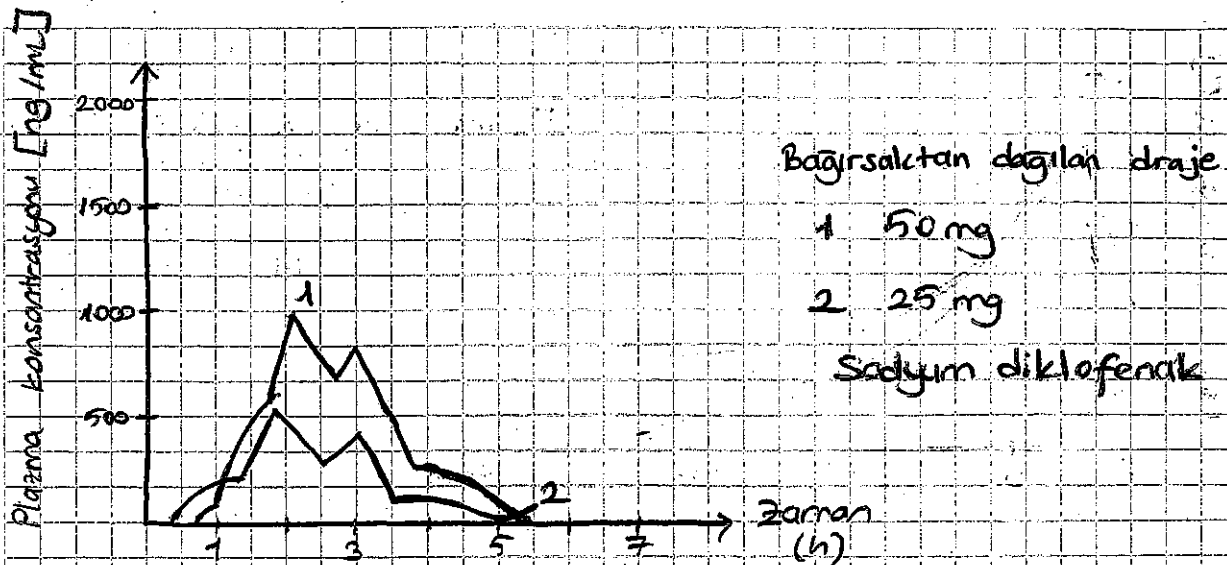


- Nitroglicerin
- 1 0,3mg sublingual tablet
 - 2 6,5mg peroral kapsul
 - 3 16mg merhem

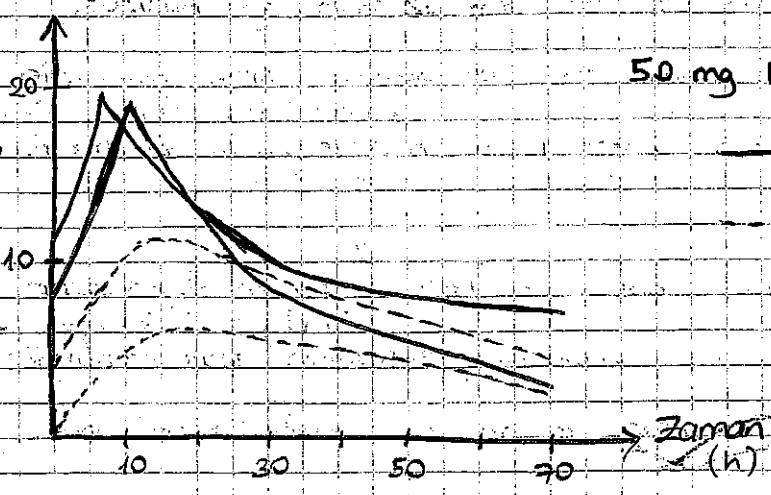
Plasma konsentrasi [ng/ml]



- Supositor
- 1 100mg
 - 2 50mg



Kan konsantrasyonu [$\mu\text{g/ml}$]

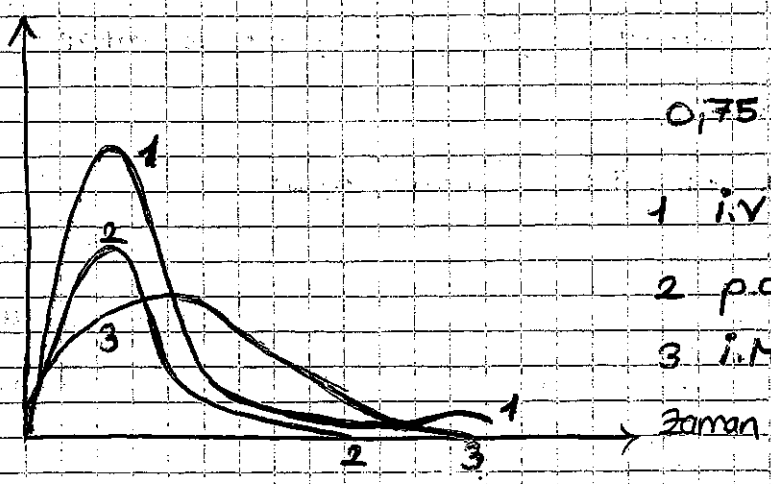


50 mg klordiazepoksit (2. derek)

peroral

i.M

Serum konsantrasyonu [mg/ml]



0,75 mg digoksin

1 i.v. infüzyon

2 p.o. çözelti

3 i.M enjeksiyon

ABSORBSİYON YOLLARI derami
↓
Enteral abs. Parenteral abs.

05.12.2012
Oya Hoca

⇒ PARENTERAL ABSORBSİYON 'da kalmıştık

b) Transkutan absorbsiyon :

Bu yolla etken madde yüzeyden epidermis kanallıyla dermise oradan da mevcut ailt kapiller damarlarıyla dolasım sistemine geçerler.

Kısıtlı olarak lenf sistemine geçiş de düşünülebilir.

Epidermis kalınlık = 0,03 mm (kafa, kol) - 1mm (topuk)

Dermis kalınlık = 0,8 mm (kollar) 2,5mm (sirt)

Dermis ve hipodermisde kan ve lenf dolaşım ağı bulunur.

Sağlıklı epidermis aşılması zor bir bariyördür. Ama engel Stratum Corneum'dur. Yaklaşık 10-50 μm kalınlığındadır. El içi ve topuklarda 600 μm 'yi bulabilir.

Yoğunlaşan hücrelerarası boşlukta lipidce zengin tabakalar oluşur ve bu St. Corneum'un engelleyici özelliğinin esas nedenidir.

St. Corneum kuru ağırlığının 6 katı su tutabilir şişme etkisi

→ Çözeltilerin bir kez tatbikinden sonra perkutan absorpsiyon:

Organik çözücüler maddelerin geçişini nispeten az etkilemiştir.

Tatbik yeri çok önemlidir.

Maddelerin arasında da önemli farklar vardır.

Penetrasyonu iyi olan maddelerin bir kez tatbikinden sonra absorpsiyon hızı ilk anlarda en yüksektir, daha zor geçen maddelerde ise hız giderek artar daha sonra ise tekrar azalır. St. Corneum'da birleşme olmuştur.

Perkutan Absorpsiyon Modeli:

St. Corneum model olarak düşünüldüğünde, lipid yapısında bir matris ve bunun içinde dağılmış hidrofil protein yapılar şeklinde tarif edilebilir.

Difüzyon lipid ve proteinden sırasıyla gerçekleşebilir veya bağlı lipid tabakaları boyunca olabilir.

Deriden ablayısıyla esas engel olan St. Corneum'dan absorpsiyon pasif bir olaydır. Fick difüzyon kanununa göre yürür.

Gözaltılıkların rolü ve şişme

* Şişme ile cildin geçirgenliği 2-5 misli artabilir.

Şişme ile St. Corneum'un kalınlığı 4 misli artar.

Yüzey etken maddeler ise cildin yağını ve suyunu alarak etkilerler.

Alkaller gözaltılıklarını daha az olan gözaltılıklardan daha hızlı absorblanırlar. Alkal konsantrasyonu yüksek ise St. Corneum'un engelleyici fonksiyonu zarar görür, bozulur ve abs. çok artar.

Terapötik kullanımlar

Nitrogliserin

İzo sorbid nitrat

Skopolamin ALZA firmasının TTS (kulak arkasına yapıştırılır)

Transdermal
Terapötik
Sistem

c) Transpulmonal absorpsiyon:

Akciğer gaz alışverişine hizmet ederler.

Nefes alma hareketi ile alınan hava ancak alveollere kadar taşınır. Bundan sonra gaz molekülleri hareketi difüzyon ile gerçekleşir.

Alveollerden kana geçiş de difüzyonla gerçekleşir.

Akciğer küçük bir hacimle büyük bir yüzey alanı sağlar.

Hava akımına olan direnç üst solunum yollarından fazladır.

Burunda (%50)

Farenks, larenks ve trake'de (%20-30)

Yaklaşık 7 dallanmadan sonra direnç giderek azalır.

Perifer yollar (cap < 2mm) %10-20 direnç gösterir.

Yüzey alan bronş ağacının son 3cm'sinde (yaklaşık 8-9 dallanma)

6 m²'den 70 m²'ye çıkar.

100-300 μm çapında yaklaşık 300.000.000 alveol vardır. Alveoller esas absorpsiyon bölgesidir. Geniş yüzey alanı, kapilarlara komşu olması ve geniş kalınlığının az olması.

Akciğerlerdeki absorpsiyon mekanizması :

Difüzyon yanı sıra pinositoz (örn : proteinler için) ve makrofajlar ile taşınmada tartışılmaktadır.

Yapılan hayvan çalışmalarını ile görülmüştür ki, suyla çözülen maddelerden absorpsiyonmaktadır.

Lipide çözünen maddeler, bu arada antibiyotikler, sulfonamidler, kalp glikozitleri ve çeşitli sayıf asit ve baz yapısındaki maddeler, Y/S dağılım katsayılarına göre absorpsiyonlanır. Kat sayı arttıkça absorpsiyon azalır.

Inhalasyon problemleri :

Uçucu olmayan maddeler aerosol şeklinde tatbik edilmelidir.

Partikül veya damlacık büyüklüğü 0,5-5 μm arası optimaldir.

Nefes alma tekniği önemli

Disodyumkromglukat peroral veya bulbal yola oranda akciğer yoluyla daha iyi absorpsiyonlanır.

İzoprenalin de pulmonal yolla % 10 absorpsiyonlanır. Bu oran tedavi için yeterlidir. Peroral yolda tamamen metabolize olur.

Terapötik kullanımlar :

Tedavi için kullanılan aerosollerin çoğunda lokal etki beklenir.

Aerosollerin sistemik yolla kullanımını zorlaştıran faktörler =

- Hastaların oksülünge tutulması
- Bronkoplastik reaksiyonlar görülmesi
- Fiziksel tahriş, sulu sistemlerde nemin artması
- Akciğerde alerjik reaksiyon
- Tam bir doz ayarlanması yapılmaz

d) Transnasal absorpsiyon =

Burun mukozasının absorpsiyon bölgesi olarak kullanılmasındaki sorunlar =

- * Burun mukozasının temizleme fonksiyonu, dolayısıyla kalış süresinin kısalığı
- * Mukus salgısı, dolayısıyla ilave difüzyon engeli ve etken maddeyi bağlama ihtimali
- * Enfeksiyon nedeniyle şişme, dolayısıyla absorpsiyon bölgesinde farklı kan dolaşımı
- * Burunun solunumdaki fonksiyonu havayı ısıtmak, nemlendirmek ve temizlemektir.

Burun yolu ile sistemik etki elde etmek için

- * Tattik şekli önemlidir.
 - * Preparatın iyi dağılması gerekir. (örn. Altkünterek uygulama)
 - * Damlacıklar çok küçük olmalıdır.
 - * Salgılanan mukus absorpsiyon için önemli bir engeldir.
 - * Steroidal hormonlar ve peptid yapısındaki hormonlar incelemiştir.
- Absorpsiyon az olması önemli olmayabilir, yüksek etki gösterirler.

e) Transvajinal absorpsiyon :

Dolgu maddesi
sekindi Laktat

Uterus-vajina bölgesinin venleri karaciğere uğramadan dolusima
agılırlar.

Mukoza yüzey alanı = 100 - 150 cm²'dir.

Bu yolun sakıncaları :

Vajinal mukozanın düzenli olarak belli periyotlarla değişir.

Epitel hücreler sürekli dışarı atılır.

Mukoza dışarı akan müsilajimsi tabaka ile kaplıdır. Etkin
maddenin epitelere yaklaşmasını güçleştirir.

Vajinada bir bakteri florası vardır. pH 4-8 arası değişir.

Vajinal halkalar kullanılmaktadır. (norgestrel)

Vajinal supozituarlar : Östradiol ve progesteron gibi uygun
etkin madde için iyi bir absorpsiyon mümkündür. i.M yola benzer
hızla progesteron absorblanır. Rektal yolla uygulandığında hız daha
düşüktür.

Aynı etki rektal ve vajinal doz i.M dozun yaklaşık 4 katı
olmalıdır.

① Alt kol	1
② Topuk	0,14
③ Ayak bileği kenarı	0,42
④ Avuç içi	0,83
⑤ Sırt	1,7
⑥ Kafa derisi	3,5
⑦ Koltuk altı	3,6
⑧ Alın	4,0
⑨ Kulak arkası	13
⑩ Testis	42 → En çok geliştirilen

$$j = \frac{D \cdot K}{h} \cdot \Delta C_s = K_p \cdot \Delta C_s \quad \text{Fick Kanunu}$$

j : Madde akışı ($\mu\text{mol}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$)

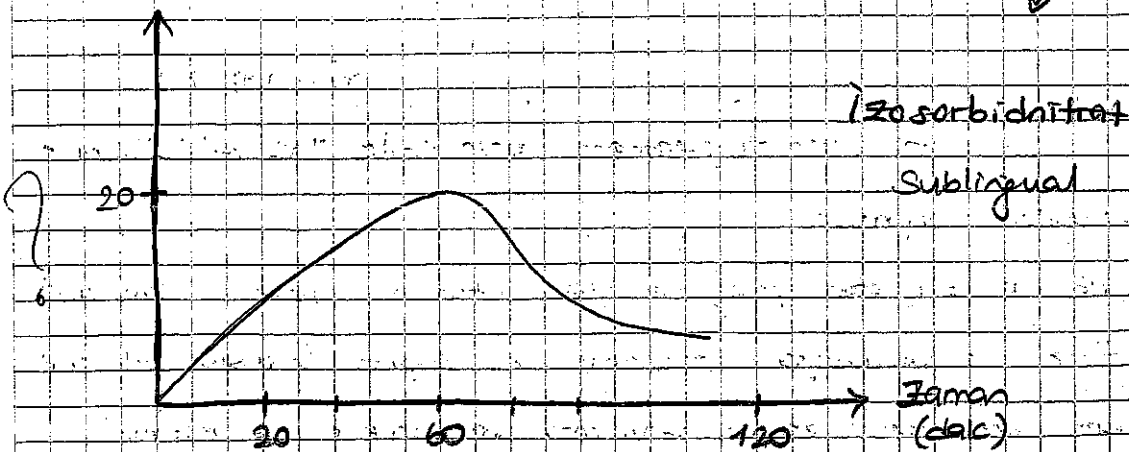
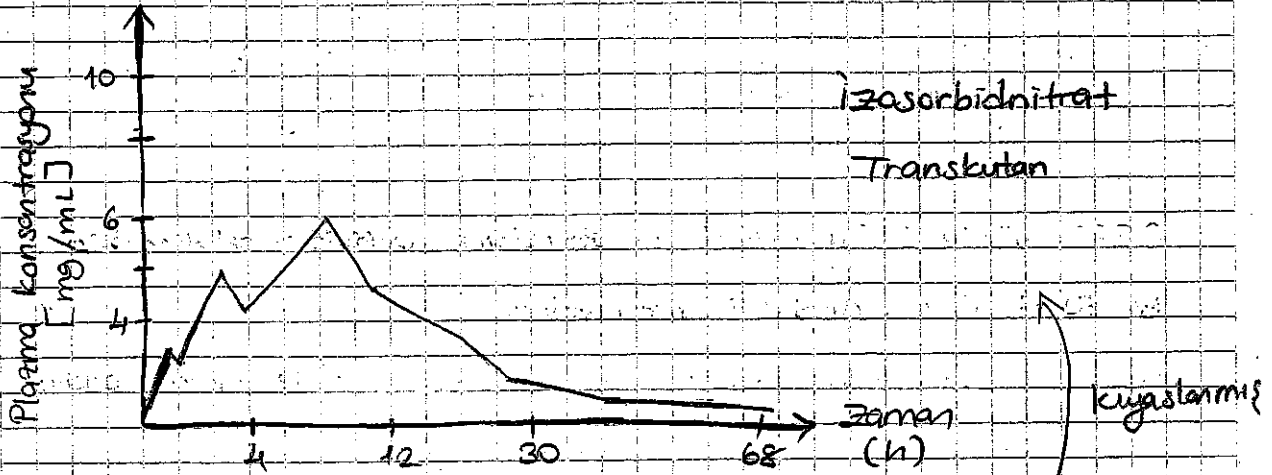
D : Difüzyon sabitesi (Stratum Corneum'dan)

K : Stratum Corneum / "adilci" dağılım katsayısı

h : Stratum corneum'un kalınlığı

ΔC_s : Stratum Corneum'un iki tarafındaki konsantrasyon farkı

K_p : Permeabilite sabiti



ABSORBSİYON MODELLERİ

12.12.2012
Oya Hoca

İlaçların absorbsiyon potansiyellerini belirlemek için kullanılan modeller =

- 1) Bilgisayarlı yöntemler
- 2) Su veya yağdaki partisyon
- 3) Hücre kültürleri
- 4) Membran vesikülleri
- 5) Bağırsak halkaları veya keseleri
- 6) Ussing odası
- 7) In vitro ve in situ bağırsak perfüzyonları
- 8) In vivo kanüle edilmiş veya fistüle edilmiş hayvanlar
- 9) In vivo gıdaya uygulanmış hayvanlar

1. Bilgisayarlı yöntemler =

QSAR yöntemi (quantitative structure activity relationship)

MOLSURF, GRID, VOLSURF programları

Farklı yüzey özelliklerine ve hacimlere sahip moleküllerin etkileşimlerini belirlemektedir.

2. Su ve yağdaki partisyon =

Partisyon kat sayısı ($\log P$ veya $\log D$) ölçümü genellikle oktanol / su veya oktanol / tampon sisteminde ilaç moleküllerinin ekstraksiyonuna dayanır

İki yağ fazı = (oktanol / su) ve (izo-oktan / su) fazı kullanılabilir.

$\log P$ ve ilaç absorbsiyonu arasında bir bağlantı olmadığı belirlendi.

İlaçların lipid vesiküllere, lipozomlara ve hücre membranlarına partisyonlarının ölçümleri yapıldı.

* Lipinski'nin beş ilke kuralı: (Christopher A. Lipinski, 1997)

I - 5 Hidrojen bağından fazla olmamalı (donör olarak)

[nitrojen veya oksijen atomları bir veya daha fazla hidrojen atomu ile]

II - 10 hidrojen bağından fazla olmamalı (alıcı olarak)

[nitrojen veya oksijen atomları]

III - Molekül ağırlığı 500 Dalton'dan daha az olmalı

IV - Oktanol-su partisyon katsayısı $\log P$ 5'ten az olmalı

* 1999 yılında Ghose ve ark. eklemeler yaptılar

I - Partisyon katsayısı $\log P$ -0,4 ile +5,6 arasında değişiklik gösterebilir.

II - Molar reaktivite 40-130

III - Molekül ağırlığı 160-500

IV - Atom sayıları 20-70 (H bağı donörleri NH, OH ve H alıcıları N ve O)

3. Hücre kültürleri:

• CaCo-2 (insan kolon adenokarsinoma hücreleri)

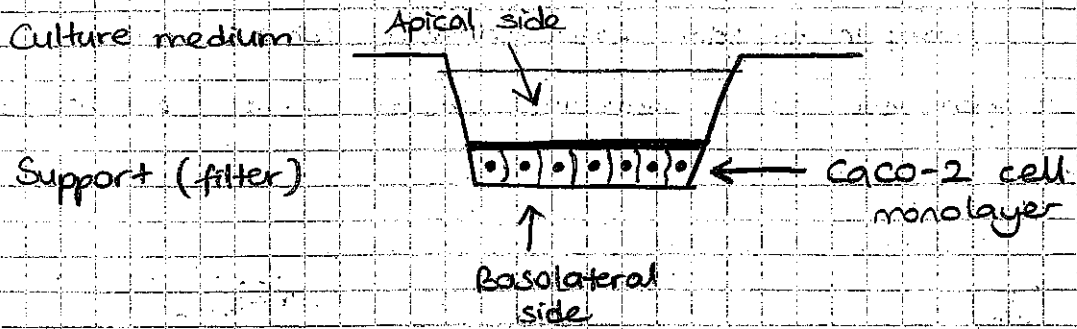
• HT-29, IEC-18

• MDCK (Madin-Darby Canine Kidney)

Schematic drawing of a cell culture model, CaCO-2 cells.

Cells are seeded on filter support and are left to differentiate for 1-3 weeks before the transport experiments. Experiments are started by adding the compound to the donor side and taking out samples from the receiver side at times up to 2h. The incu-

bation with the compound is done with good stirring and at 37°C.



Hücre kültürü çalışmalarının avantajları

- Hızlı
- Doğru
- Kontrollü koşullar
- in vivo hayvan deneylerine göre daha az gelişikili sonuçlar
- insan hücrelerini kullanma imkanı

Hücre kültürü çalışmalarının dezavantajları

- Epitelin sıklığı
- Lipid membranın bilinmeyen kompozisyonu

4- Membran vesikülleri:

- BBMV (brush border membrane vesicles)
- Fırçamsı kenarlı membran vesiküller

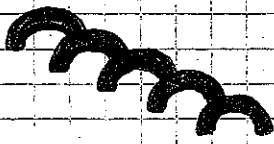
Lipid membran ekstraksiyon yöntemidir.

Gastrointestinal sistemin farklı bölgeleri için kullanılabilir.

Donmuş bağırsak homojenatı kullanılır.

5. Bağırsak halkaları veya keseleri :

- Deney hayvanının bağırsakları yaklaşık 30-50 mg ağırlıkta (2-5 mm genişliğinde) halkalara veya dilimlere kesilir.
- 1 dk boyunca inkubasyona bırakılır ve ardından alınan kesitte ilaq içeriğine bakılır.



Intestinal strips



Intestinal rings



intestinal sheets

6. Ussing odası :

- Genellikle bağırsak duvarından iyon ve su geçişlerini belirlemek için kullanılırlar.
- Ayrıca farklı deney hayvanlarının bağırsak bölgelerinin çıkartılması ile ilaq absorpsiyonu çalışmalarında kullanılır.
- Membranın her iki tarafında karıştırma brenlidir.

Bu yöntemin avantajları :

In vivo insan genomundan jejenumundan elde edilen permeabilite katsayıları ile iyi bir korelasyon vardır.

Gastrointestinal sistemin farklı bölgelerinden sonuç olarak ilaqın bölgesel absorpsiyon özellikleri hakkında bilgi sahibi olunabilir.

Farklı mukozalarda da kullanılabilir. (Bukkal, nazal, özofagus, mide, rektal ve deri mukozaları)

Absorpsiyon mekanizmalarının değerlendirilmesinde kullanılır.

Bu yöntem ile çalışırken dikkat edilmesi gereken özellikler

Karıştırmanın (özellikle donör kompartımandaki çözeltinin) doğru ve homojen yapılması

Hayvan veya insan dokusunun canlılığını yitirmemiş olması gerekir.

7. In vitro ve in situ bağırsak perfüzyonları :

In vitro ve in situ bağırsak perfüzyonunun farkı :

→ In situ bağırsak perfüzyon : Canlı olarak sıcağa yapılır. İlaqların absorpsiyonunda hepatic klerensin etkisi değerlendirilir.

→ In vitro bağırsak perfüzyon : Vaskular perfüzyondur. Bağırsağın 10-30 cm'lik kısmı uç kısımlarından kanule edilir ve 37°C'de bir tampon çözelti ile (akış hızı = 0,2 mL/dk) perfüze edilir.

In situ bağırsak perfüzyonu : (Canlı)

İlaç absorpsiyonunda karaciğerin etkisi de gözlemlenecek ise in situ bağırsak perfüzyon yöntemi kullanılır.

Perfüzyon yönteminin avantajları :

Doku oksijeninin bulunması ve kan akımının varlığı

Perfüzyonlar ile insan permeabilite ve absorpsiyon değerleri arasında çok iyi bir korelasyon olduğu belirlenmiştir.

Perfüzyon yönteminin dezavantajları :

Anestezi kullanımı

Zaman alıcı

Deney hayvanı kullanımı

İlaçın plastik katetere adsorpsiyonu

8. In vivo kanüle edilmiş veya fistüle edilmiş :

- İlaç, test edilecek bölgeye bir kanül yardımı ile uygulanır.
- Intraduodenal, intrajejunal, intraileum ve intrakolonik olarak uygulanır.
- Juguler vena yerleştirilen bir kanül yardımı ile kan örnekleri toplanır.
- Sıçan, köpek ve insanlarda kullanımı vardır.

Yöntem :

- Zaman alır
- Pahalı
- Absorbsiyonu değerlendirmek için kompleks

Absorbsiyon çalışmalarını hakkında detaylı sonuç almak için :

Membran permeabilite katsayısı değerlendirilmesi

ADME (absorbsiyon, dağılım, metabolizma ve atılım) çalışmaları

Doz ve konsantrasyon

Gıda etkileşimleri

Bölgesel absorbsiyon performansı değerlendirilmelidir.

9. In vivo gavaaj uygulanmış hayvanlar :

- Hayvan çalışması için → Sertifika

İzinler

U.S.A.

ETİK kurul onayı

BIYOESDEĞERLİK ÇALIŞMALARINDA GIDA ETKİSİ

Oral yoldan uygulanan formülasyonlar :

- * Stabil
- * Etkili
- * Kullanıma uygun
- * Uygun absorpsiyon profiline sahip
- * İdeal ürünü hazırlamak için uygun zaman ve para kullanılmalı
- * GI sisteminde yeterli çözünürlüğe sahip olmalı
- * Epitel tabakayı geçecek şekilde yeteri kadar lipofilik olmalı

GI Sisteme Gıdanın Fizyolojik Etkisi :

<u>Fizyolojik fonksiyon</u>	<u>Gıda etkisi</u>	<u>İlaç Absorpsiyonuna etkisi</u>
→ Mide boşalma hızı	→ Hızda azalma; <ul style="list-style-type: none">• Katı gıdalar• Yağlar• Yüksek sıcaklık• Asitler• Yüksek osmolariteye sahip çözeltiler	→ Absorpsiyon genellikle gecikir.
	→ Hızda artma; <ul style="list-style-type: none">• Yüksek hacimli sıvılar	→ Absorpsiyon artmaktadır.
→ Bağırsak motilitesi	→ Artmaktadır	→ Hızlı dissolüsyon ve difüzyon yollarındaki azalma absorpsiyonu artırır.

Kısa geçir süreci ↓

Fizyolojik fonksiyon

Gıda etkisi

ilaç Absorbsiyonuna etkisi

- İlgili organlardaki kan akışı → Genellikle artmaktadır; → Hızlı kan akışı ile absorpsiyon artar. İlk geçiş etkisine göre farklı sonuçlar olabilir.
- Safra salımı → Artmaktadır. → Absorbsiyon hızı dissolüsyona bağlı olarak artabilir veya kompresyona bağlı olarak azalabilir.
- Asit salımı → Artmaktadır. → Asitte stabil olan bazı ilaçların absorpsiyonunu artırır. Asit ortamda stabil olmayan ilaçların azalır.
- Enzim salımı → Artmaktadır. → İlaçın özelliklerine bağlı olarak absorpsiyonda artış veya azalma.
- Aktif absorpsiyon işlemi → Artmaktadır. → Aktif ilaç absorpsiyonu yarışmalı inhibisyon ile azalmaktadır.

Gıdanın ilaç Absorbsiyonuna Direkt Etkisi

Etkileşim

ilaç absorpsiyonu üzerinde olası etkisi

- Gıda ve gıda bileşenleri → Çözünürlük, absorpsiyon, adsorpsiyon ve fiziksel blokaja bağlı olarak absorpsiyonda azalma olur.
- Diyete bağlı olarak artan çözünürlük sonucunda artış olabilir.
- pH değişikliğine bağlı olarak değişkenlik gösterilebilir.

Etkileşim

İlaç absorpsiyonu üzerinde olası etkisi

- Sıvı hacmi → Yüksek sıvı hacmi ile absorpsiyon hızı azalabilir fakat absorpsiyon etkinliği hızlı dissolüsyon, osmotik etki ve ilaç moleküllerinin daha fazla gastrointestinal bölgenin yüzey alanına maruz kalması sonucunda artabilir.

Azalmış ilaç absorpsiyonuna sebep olan etkileşimler

- Sefalekssin absorpsiyonu çocuklarda süt alımı ile azalmaktadır.
- Atenolol ve hidroklorotiazidin absorpsiyonu gıda varlığında azalmaktadır.
- Kaptopril ve ketakonazolün absorpsiyonu gıda alımı ile belirgin olarak azalmaktadır.

Azalmış abs. sebep olabilecek ilaçlar (Gıdanın alımı ile)

- Amoksisilin

- Ampisilin

- Aspirin vs.

(Bu slaytta bir sürü ilaç adı vardı rastgele 3 tanesini seçtim)

Gecikmiş ilaç absorpsiyonuna sebep olan etkileşimler

- Sinoksasin, piroksikam, tolmesoksid ve valprolik asit gıda etkisine bağlı olarak gecikmeli absorpsiyon göstermektedirler.
- Glipizidin sistemik yararlanımı yemeklerden sonra alınması ile geciktirmektedir.

Gecikmiş ilaç abs. sebep olabilecek ilaçlar

- Aspirin

- Diklofenak

- Digoksin vs.

İlaç Absorbsiyonuna Etkisi Olmayan Etkileşimler

• Klorpropamid, tolbutamid, etamkütol, pirampisilin, traneksamid asit gıdadan etkilenmemektedir.

- Oksazepam vs.

İlaç Absorbsiyonunda Artışa Sebep Olan Etkileşimler

• Gıdanın etkisi ile biyoyararlanımdaki artışın sebepleri :

- Gastrointestinal sekresyon

- İlaç çözünürlüğünde artış

- Dissolüsyonda artış

- Azalmış presistemik klirens

- Hepatik kan akışında değişiklik

- Azalmış hepatic ekstraksiyon etkinliği

• Gastrointestinal "absorbsiyon penceresi"nden yavaş geçiş

• Uyarılmış safra ve pankreatik sıvı akışı

- Alafostalin

- Karbamazepin

- Metapronoldol vs.

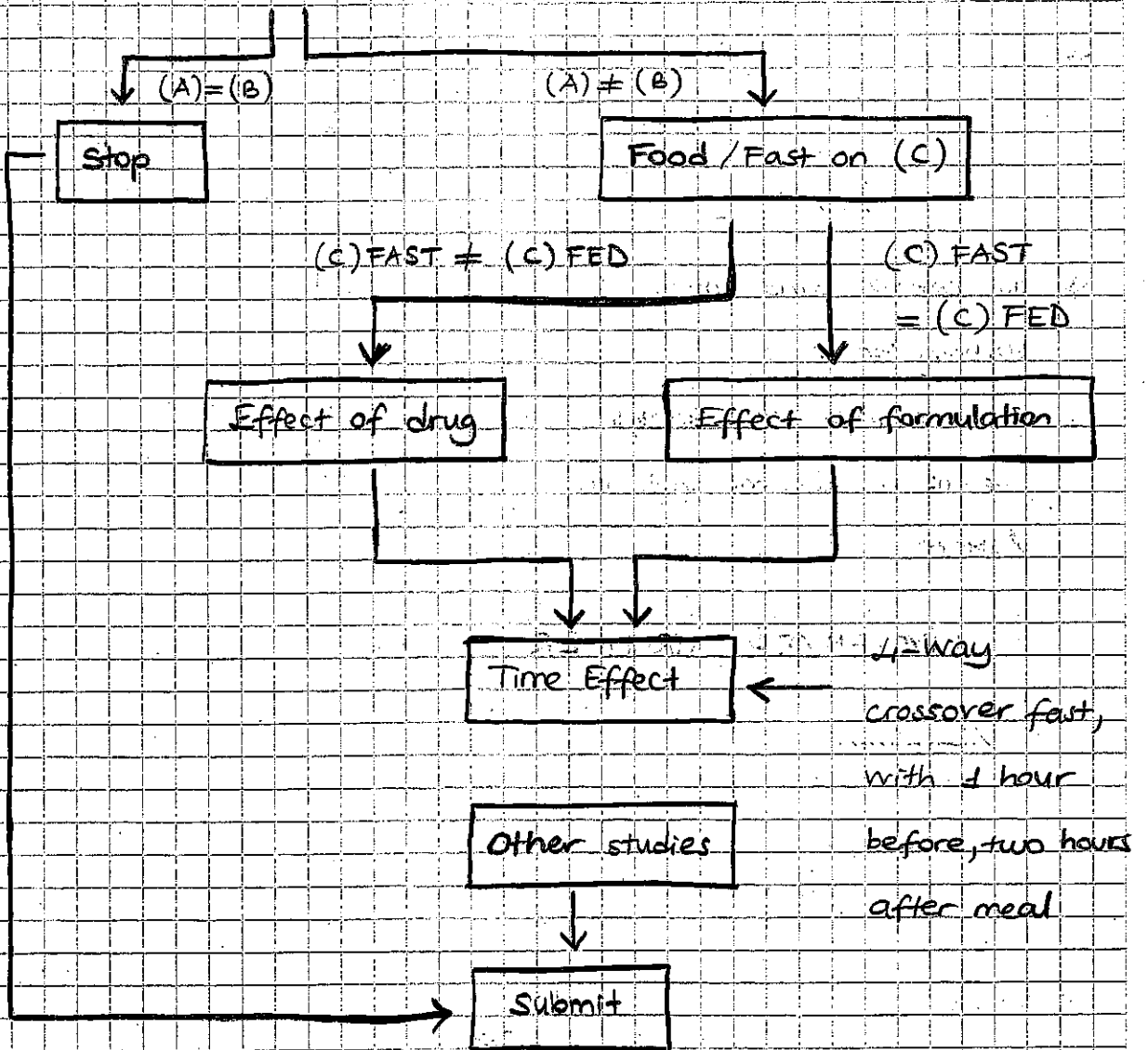
Kontrollü Salım Sistemleri

• Kontrollü salım sistemlerinin biyoyararlanımlarında gıdanın etkisi çeşitli çalışmalar sonucunda karışık ve çelişkili olduğu belirlenmiştir.

(A) CR FASTING (kontrollü salım) ?

(B) ?

(C) IR FASTING (Hızlı salım) ?



Sonuçlar

- Gıdanın ilaç absorpsiyonundaki etkisi geçitli ve tahmin edilemez.
- Genel olarak gıdanın tipi, ilaç ve formülasyona bağlı olarak değişiklik gösterir.

→ Gıdanın absorpsiyona etkisinde bileşimin tedarik değerindeki değişiklik önemli. Örneğin bir bileşimin absorpsiyon değerindeki % 20'lik bir düşüş önemli olmaz iken diğer bir bileşik için bu önemli bir değerdir.

→ Gıda ilaç etkileşimi belirlemek için;

Fiziksel ve kimyasal prensipleri bilmek, gastrointestinal sistemin anatomi ve fizyolojisini iyi bilmek gerekir.

→ İlaç üzerinde gıda etkisini belirlemek için;

Herhangi bir in vitro model yoktur. Ayrıca hayvan çalışmalarının da yeterli olmayacağı düşünülmektedir. Dolayısıyla sadece gönüllü insanlarda açlık ve tokluk durumlarında ilacın biyoyararlanımında gıda etkisi belirlenebilir.

BIYOBENZER ÜRÜNLER

1. Tanım

2. Protein yapısındaki moleküllerin özellikleri

3. Protein üretiminde prosesin önemi

4. Yasal durumlar

1. Tanım :

- 1982'de insan insülini rekombinant teknoloji ile elde edilmiş ilk terapötik proteindir.

- 200'den fazla protein yapısında ilaç elde edilmiştir.

- Modern biyoteknoloji ürünü ilaçların patent süresinin abması ile beraber kopyalarının piyasaya sunulması ihtimali ortaya çıkmıştır.

Biyoformasi

- Klasik ilaçlarda jenerik ilaç orijinal ilaç ile kimyasal olarak aynı olmalı ve biyoşeddeğer olmalıdır.

Terapötik Proteinler

- Büyük kompleks moleküller
- Analitik yöntemler fiziksel karakterizasyonlarını belirlemede yetersiz
- Biyolojik ve klinik özelliklerini belirlemek var olan yöntemler ile yetersiz
- Ürün ve üretime bağlı olarak impuritelem gerçekleşebilir. Bu impuritelem ürünün biyolojik ve klinik özelliklerini etkileyebilir.

* Terapötik proteinlerin klinik ve biyolojik özelliklerini etkileyen faktörler:

- Aminoasit dizilimi,
- Üç boyutlu yapısı,
- Spesifik üretimi,
- Saflaştırılması,
- Formülasyonu,
- Saklama koşulları

Eski ve Yeni Ürün Arasındaki Karşılaştırma Çalışmaları

- Modern yöntemlerde ürünlerin karakterizasyonu
- Stabilitate çalışmaları
- Preklinik ve klinik çalışmalar
- Farmakokinetik, farmakodinamik ve immünojenik özelliklerin araştırılması
- Etkinlik
- Güvenilirlik

* Biosimilars (Biyobenzer ürünler) [EMA - European Medicine Evaluation Agency]

* Follow-on biologics (devam eden biyolojik ürünler) [FDA - Food and Drug Administration]

- Follow-on protein products
- Subsequent-entry biologics
- Similar biological medicinal products

Biyobenzer ürünler

- Patentli ürün ile benzer kalite, güvenilirlik ve etkinlik gösteren ürünlerdir.
- Referans ürünün patent süresinin dolması ile beraber bağımsız bir başvuru tarafından piyasaya sürülen ürünlerdir.
- Bilimsel ve yönetmelik temelinde bağlı kalarak referans ürün ile benzer olduğu kanıtlanmış ürünlerdir.

Biyobenzer ürünlerin kapsamı

Etkin madde olarak "rekombinant proteinleri" içeren ilaçlardır.

- Kan ürünleri
- Plazmadan elde edilen ürünler
- İmmünojik ürünler
- Gen ve hücre terapileri

KAPSAMAZ!

26.12.2012
Oya Hoca

2. Protein Yapısındaki Maddelerin Özellikleri

- Konvansiyonel ilaçlar ile protein yapısındaki ilaçların farkları;

- Boyut
- Yapı-fonksiyon bağlantısı
- Mikroheterojenite
- Yapı
- Stabilité

→ Boyut :

- Konvansiyonel ilaçların molekül ağırlığı ; birkaç yüz dalton
- Protein yapısındakiler 200.000 Da'ya üzerine çıkabiliyor

→ Yapı :

- Biyolojik aktiviteyi sağlamak amacıyla proteinlerin sekonder, tersiyer ve kuaterner yapıya sahip olmaları gerekiyor.

→ Yapı - Fonksiyon Bağlantısı :

- Proteinlerde yapı fonksiyon bağlantısı genel olarak bilinmemekte veya kısmi olarak bilinmektedir.

→ Stabilite :

- Proteinler stabil olmayan moleküllerdir. Isı, uzun süreli saklama, organik abartıcılar, oksijen, pH değişiklikleri veya diğer faktörler tarafından biyolojik aktivitelerinde azalma veya tamamen ortadan kalkma görülebilir.

→ Mikroheterojenite :

- Proteinler üretici hücreler tarafından biyolojik olarak modifikasyona uğramaktadırlar. Örn; glikozilasyon, asilasyon, sulfatasyon, fosforilasyon, proteoliz ve üretim koşulları

3- Protein Üretiminde prosesin önemi :

- Proteinler ; bakteri, maya, bitki veya memeli hücresi gibi canlı hücreler tarafından üretilmektedir.
- Üretildiği canlı hücre üretilen terisi olarak kabul edilir.

Bizim konumuz değil aslında özet

Rekombinant protein ürünlerin geliştirilmesi ve üretimindeki basamaklar :

- * Kodlayıcı DNA dizisini klonlayarak uygun bir DNA vektörüne dönüştürmek
- * Vektörün hücre içine transfeksiyonu
- * Ürünün istenilen kalite ve miktarda hücre içinde oluşup oluşmadığını araştırılması
- * Bu hücre tekrar klonlanarak hücre bankası haline gelmesi sağlanır.
- * Rekombinant hücrenin büyük bir reaktörde ihtiyaç oranında yetistirilmesi
- * Hedef proteinin saflaştırılması
- * Ulaşım, saklama ve hastaya uygulama açısından uygun bir formülasyonu ve ambalajı tasarlanır.

İkinci üretici firma tarafından benzer protein ürününün üretilmesi için :

- Orijinal firmanın materyalleri (hücre bankası gibi)
- Orijinal firmanın bilgisi (standart operasyon prosedürleri)
- Seriden seriyeye farklılıklar kasınılmazdır.
- Hücre fermentasyonu için kullanılan koşullar hücre bankasının koşullarına bağlı olacaktır. Dolayısıyla ikinci bir üretim için tamamen aynı olacaktır.

* Protein yapısındaki ilaçlarda glikozilasyon parametresi immünojenitesidir.

(örn; bir maddenin hastada immün cevabın tetiklenmesini sağlama yeteneğidir.)

Hemen hemen bütün biyofarmasötik maddeler antikor üretilmektedirler.)

- Ürünün kalitesi ise, glikolizasyonun gerçekleşmesi veya gerçekleşmemesi agregat gibi safsızlıklar

Ürün Kalitesinin Tanımlanmasındaki Faktörler :

- ⇒ Fizikokimyasal
- ⇒ Biyolojik testler
- ⇒ Üretim prosesi

Kalite
Etkinlik
Güvenlik
+ Klinik

- Proses kontrolü, proses validasyonu, ürünün test edilmesi dâhilidir.

Sonuç olarak;

• Bağımsız üretim koşullarıyla üretilmiş terapötik proteinler hiçbir zaman tamamen aynı olamaz.

• Fakat aynı molekül olmamalarına rağmen aynı klinik güvenlik ve etkinlik profiline sahip olmalarından dolayı "benzer" diler.

4- Yasal durumlar :

- Avrupa biyobenzer ürünler yönetmeliğine göre :

Yeni ürün, seçilen referans ürün ile kalite, güvenlik ve etkinlik açısından "benzer" olmalıdır.

- Başvuru dosyasında :

* Referans ürün ile karşılaştırılması (fizikokimyasal ve fonksiyonel özelliklere ait veriler)

* Klinik ve klinik olmayan veriler

IN-VITRO IN-VIVO KORELASYONLAR

IVVC oluştururken gereken ön koşullar :

1) Absorbsiyonun hız kısıtlayan basamağı ilacın salını veya çözünme hızıdır.

• Bu ön koşul sadece modifiye salını formülasyonları ve zor çözünen ilaçlar için geçerlidir.

• Hızlı çözünen ilaçlarda veya düşük permeabiliteye sahip ilaçlarda :

→ Mide boşalması ve mide mukozasından geçiş absorbsiyon kineziğini etkiler.

→ Mide boşalması ve permeabilite dissolüsyon test yöntemleri ile

modellenemediği için bu durumlarda IVVC mümkün değildir.

Sınıf 3 ilaçlar

2) in vitro dissolüsyon metodları, in vivo'ya benzer sonuçlar verir.

3) in vivo dissolüsyon = zaman profilleri plazma konsantrasyonu - zaman verilerinden elde edilmektedir.

3 Farklı tipte korelasyon tanımlanır =

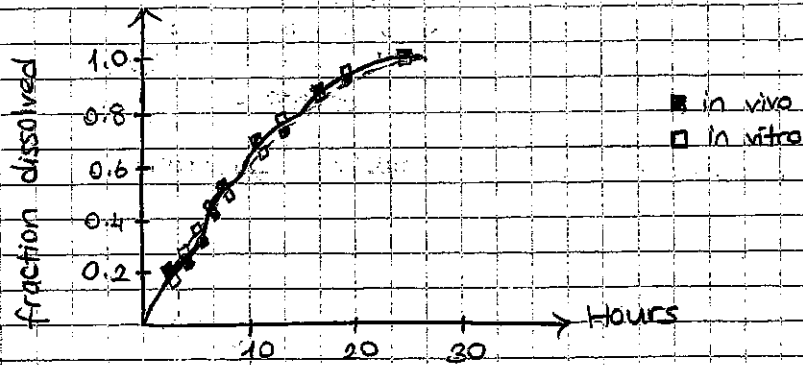
→ A seviyesi

→ B seviyesi

→ C seviyesi

A SEVİYE KORELASYON

In vitro ve in vivo dissolüsyon profilleri eşleşir.



A seviyesi korelasyonun gelişimi ve değerlendirilmesinde şu

basamakları izlenir :

I) in vitro dissolüsyon ve insan biyoyararlanım çalışmalarının tasarım ve değerlendirilmesi

- Formülasyonun seçimi ve geliştirilmesi

- Çalışmanın tasarımı

- In vivo absorpsiyon / dağılım zaman verisinin değerlendirilmesi

II) Bir in vitro - in vivo korelasyon oluşturulması

• in vitro - in vivo veriler arasındaki bağlantı

Analizde istatistiksel bir fark var mı?
yok mu?
 $P > 0,05$ $P < 0,05$ mi?

III) Tahmin edilebilirliğin değerlendirilmesi

- In vitro modelden kan plazma konsantrasyonunun tahmin edilmesi
- Tahmin hatalarının hesaplanması ile tahmin edilen ve ölçülen biyoyararlanım değerlerinin karşılaştırılması

In Vitro Dissolüsyon Çalışmalarının Tasarımı / Değerlendirilmesi ve İnsan Biyoyararlanım Çalışmaları

IVVC çalışmalarında farklı salım hızları belirtilen şekillerde elde edilebilir :

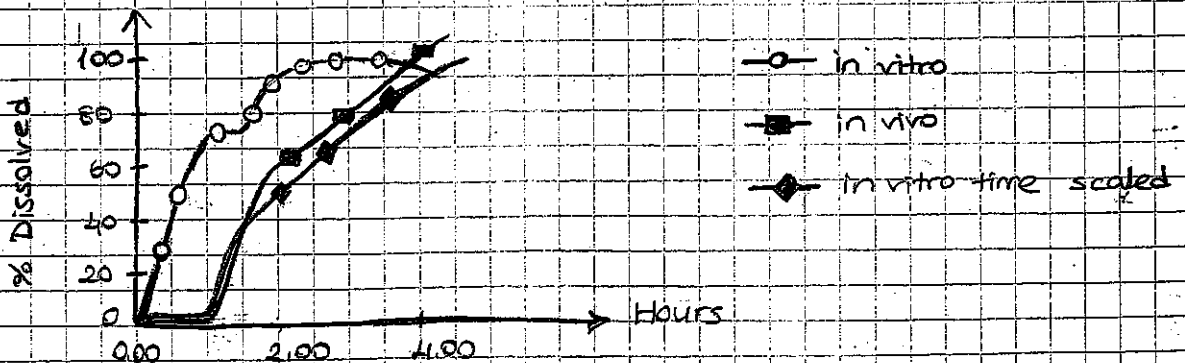
- a) Seriden seriyeye meydana gelebilecek değişiklikleri göz önüne alarak farklı serilerde çalışarak
- b) Çözünme hızını da etkileyecek farklı imalat yöntemleri kullanarak
- c) Kritik yardımcı maddelerin kalite ve miktarını değiştirerek
- d) Etkin maddenin partikül boyutu ya da kristal şeklini değiştirerek

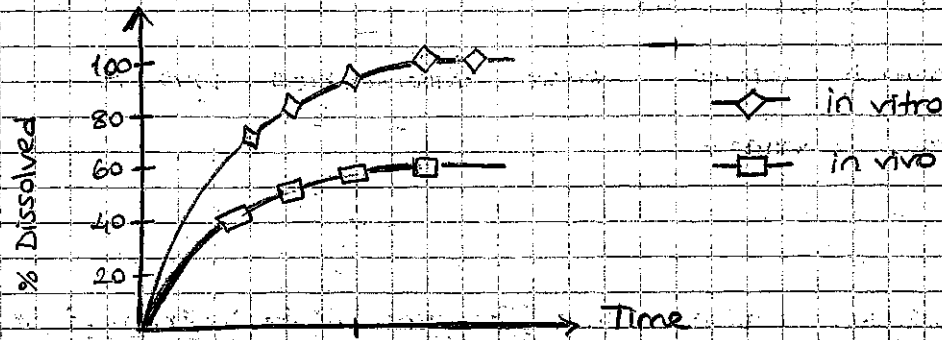
In Vitro In Vivo Korelasyon Oluşturulması

Bazı durumlarda korelasyonda çakışan eğriler elde etmek için bazı ölçümlere istenilerinin yapılması gerekir :

- 1- Zaman ölçeklenmesi (Time scaling)
- 2- Çözünme miktarı ölçeklenmesi

Yapılan ölçme istemi bütün formlara uygulanmalıdır.





Ölçeklemin Amacı :

- İlaç salım profilleri in vitro ve in vivo'da aynı tip kinetiği vermektedir.
- Fakat bazı faktörler salım hızında farklılıklara sebep olmaktadır :

→ Zaman Ölçeklemesinin Sebepleri :

- * In vitro ortam
- * Fizyolojik koşullar
- * Mide boşalmasının gecikmesine bağlı olarak ortaya çıkan gecikme zamanı (lag time)

→ Gözlenen miktarın ölçeklenmesinin sebepleri

Karaciğerden ilk geçiş etkisi gibi indirekt etkiler

In Vivo in Vitro Korelasyonun Değerlendirilmesi

- in vitro dissolüsyon verileri ve in vivo dissolüsyon-zaman eğrisinin karşılaştırılması ile değerlendirilir.

- Diğer bir yaklaşım ise,

* in vitro modelden plazma konsantrasyon-zaman profilinin tahmin edilmesi ve ölçülen in vivo değerlerle karşılaştırılmasıdır. C_{max} ve AUC değerleri kullanılır.

* Tahmin edilen ve ölçülen plazma konsantrasyonlarından elde edilen C_{max} ve AUC değerleri arasındaki farklar tahmin hatası [predicted error (PE)] olarak isimlendirilir.

$$\% PE = \frac{\text{Gözlenen değer} - \text{Tahmin edilen değer}}{\text{Gözlenen değer}} \times 100$$

* A seviyesi VIVC'nin sonuçlanması için gereken kriterler =

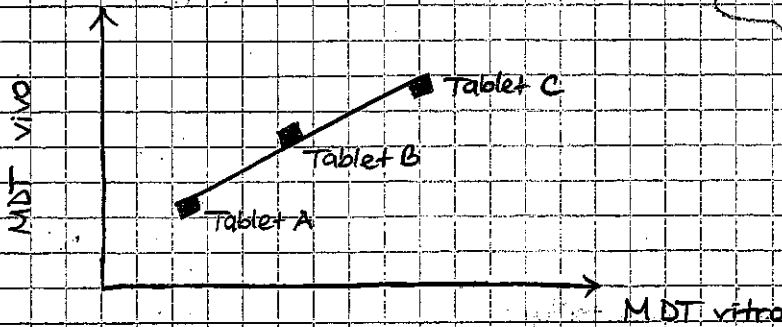
→ C_{max} ve AUC için,

$$\text{Ortalama } \% PE \leq 10$$

→ Her bir formülasyon için ise,

$$\% PE \% 15'i \text{ aşmamalı}$$

B SEVİYE KORELASYON



NOT:-
En az 3 çalışma yapmak gerekiyor

linear regresyon

$$-2 \leq r \leq 1$$

NOT
Yakın ya da eşit olması istenir.

MDT (Mean Dissolution Time): Ortalama Dissolüsyon zamanı

• Farklı salım özelliklerine sahip en az üç formülasyon için in vitro ve in vivo değerleri gerektirir.

• in vitro ve in vivo MDT değerleri linearity gösterilirse B seviye korelasyon sağlanmış demektir.

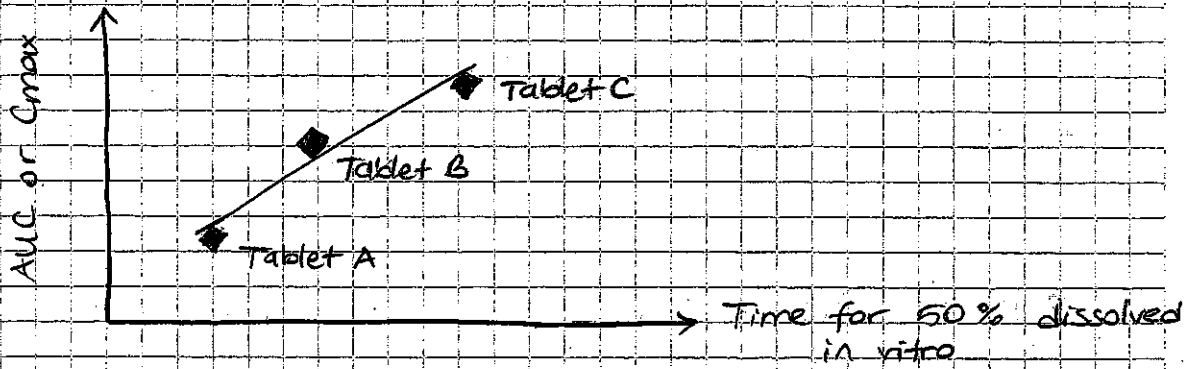
B seviye korelasyon hangi durumlarda yapılır ?

- A seviye korelasyonun mümkün olmadığı durumlarda (in vitro ve in vivo da görülen farklı dissolüsyon profillerine bağlı olarak)

B seviye korelasyonun en önemli dezavantajı :

- in vitro verilerden in vivo dissolüsyon ve plazma konsantrasyon-zaman profillerinin tahmin edilmesi zordur.

C SEVİYESİ KORELASYON



Bu korelasyon in vitro çözülme hızı (dozun % 50'sinin çözündüğü zaman) ile C_{max} , AUC gibi biyoyararlanım değişkenleri arasındaki tek nokta ilişkisine dayanır.

C seviye korelasyonun avantajları :

- in vivo çalışmalar için referans formülasyona gerek yoktur
- in vitro çözülme verisi direkt olarak biyoyararlanım değişkenleriyle ilişkilendirilebilir ve klinik olarak daha kolay yorumlanabilir.
- Hızlı salım yapan formülasyonların değerlendirilmesinde yararlıdır.
- Hangi formülasyon değişkenlerinin (tablet çözülme zamanı, ilacın partikül büyüklüğü gibi) absorpsiyonda hiç kısıtlayıcı basamak olduğunun değerlendirme açısından kullanışlıdır.

C Seviye Korelasyonun Dezavantajları

- in vitro veriden plazma konsantrasyonun-zaman profilini tahmin etmek mümkün değildir.
- $t_{1/2}$ ve C_{max} gibi tek noktadaki tahminler ile in vitro ve in vivo çalışmalarındaki verilerin uygunluğu göz önüne alınmaz.
- Biyoyararlanım değişkenleri ilacın gıbzünme testlerinde modellenemeyecek diğer farmakokinetik özelliklerinden de etkilenir.

