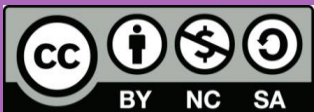


11. GAIA:

Eredu Monokonpartimentala.

Aho Bidezko Administrazioa



Lan hau Creative Commons-en Nazioarteko 3.0 lizentziaren mendeko Azterketa-Ez komertzial-Partekatu lizentziaren mende dago. Lizentzia horren kopia ikusteko, sartu <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/es/> helbidean.

Edukien indizea

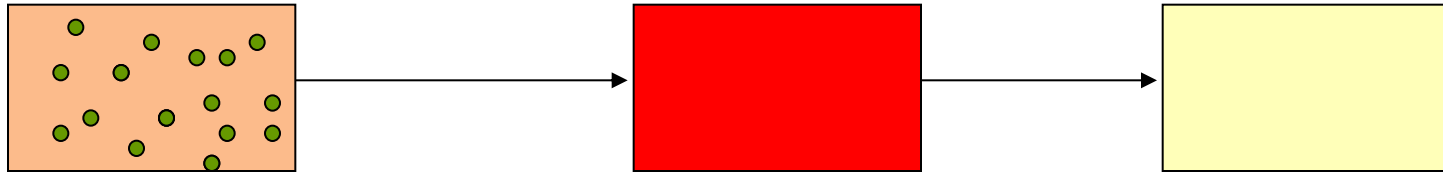
2

- Sarrera
- Kontzentrazio-denbora kurbak
- Ereduaren ekuazioak
- Parametro farmakozinetikoak
- Kontzentrazio-denbora profilean eragina duten faktoreak
- Sortasun denbora
- Flip-flop fenomenoak

Sarrera

3

$t=0$

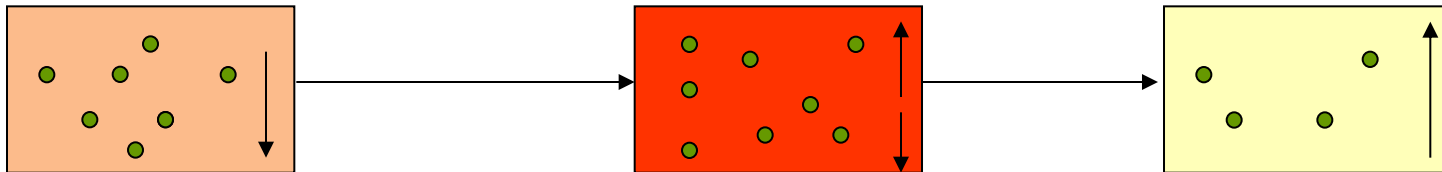


Farmakoa TGlan

Farmakoa odolean

Eliminatutako farmakoa

t



Farmakoa TGlan

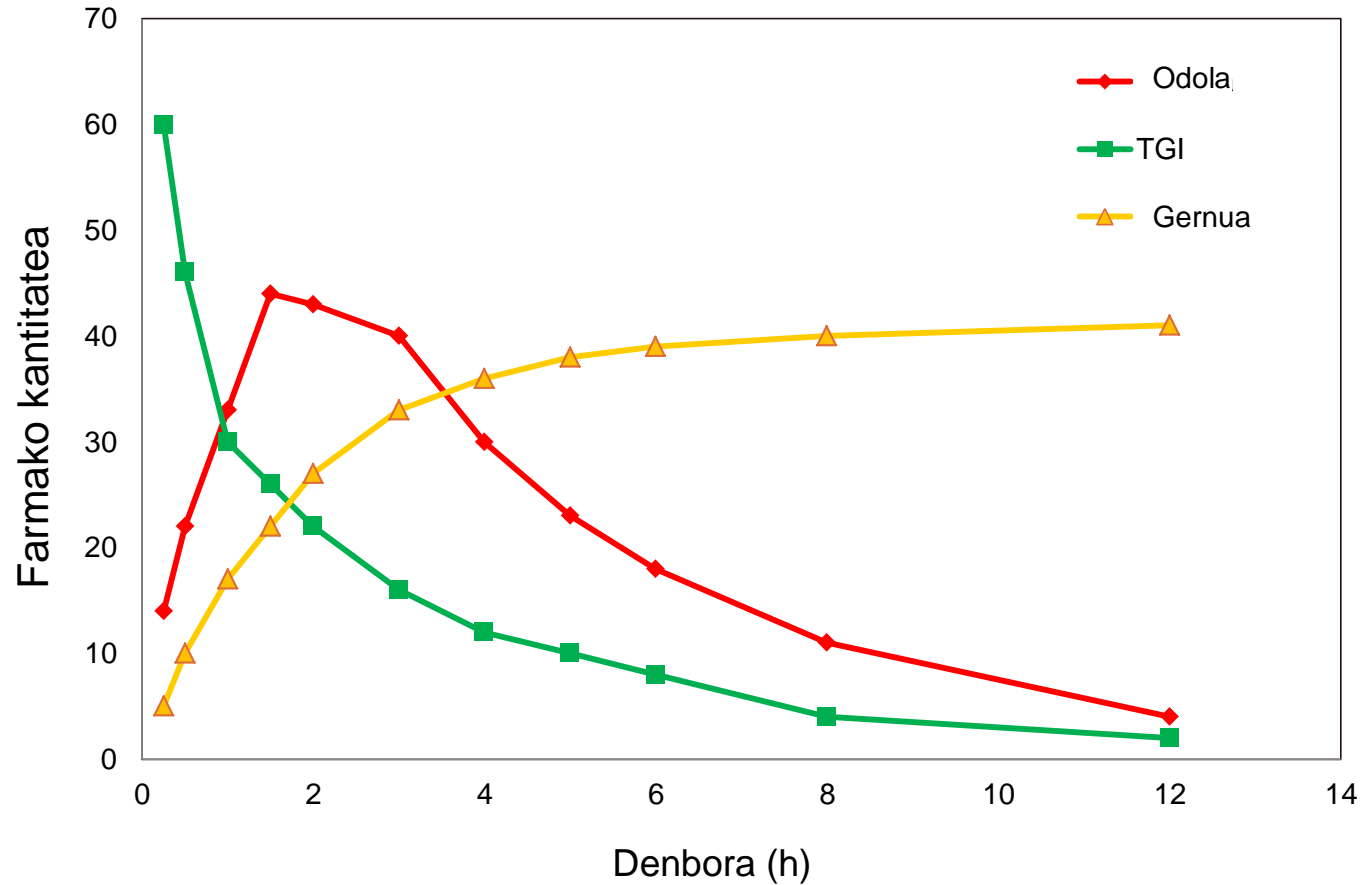
Farmakoa odolean

Eliminatutako farmakoa

TGI: Traktu gastrointestinala

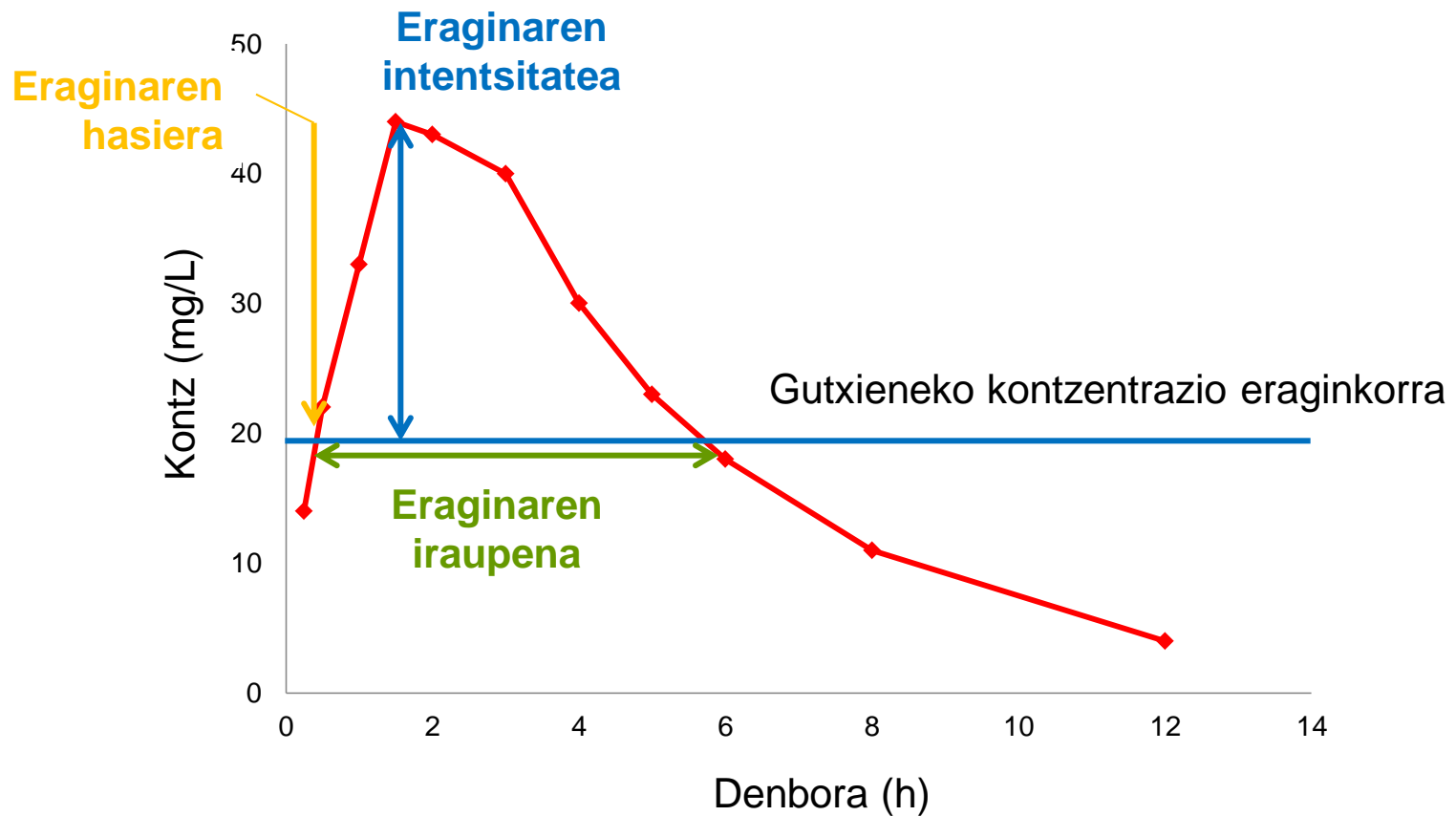
Kontzentrazio-denbora kurbak

4



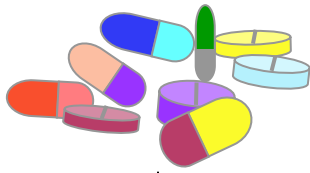
Kontzentrazio-denbora kurbak

5

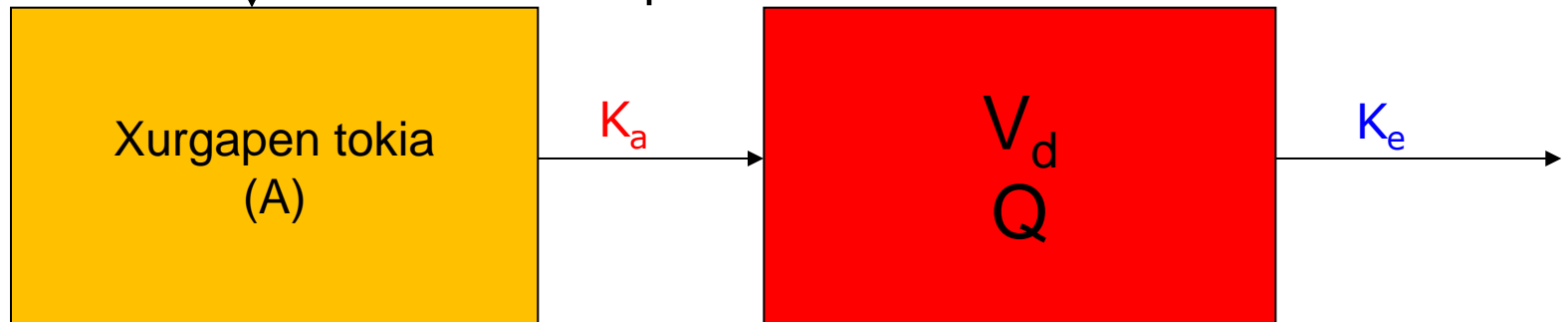


Ereduaren ekuazioak

6



Xurgapena eta eliminazioa
lehenengo mailakoak direla
suposatuz

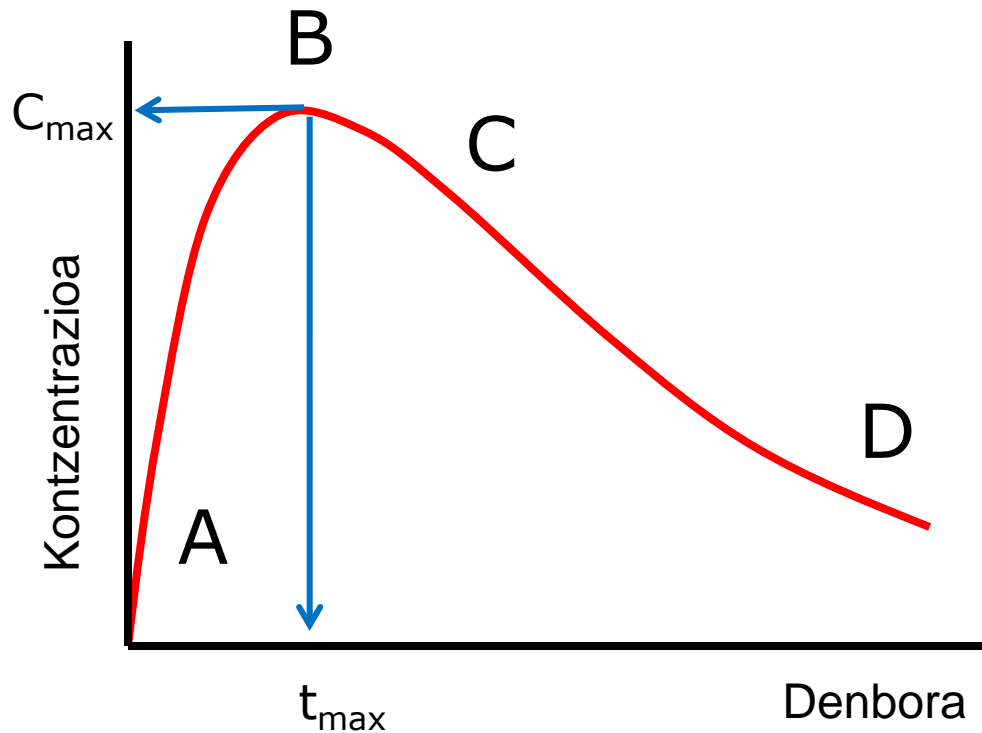


$$\frac{dA}{dt} = -K_a \cdot A$$

$$\frac{dQ}{dt} = K_a \cdot A - K_e \cdot Q$$

Ereduaren ekuazioak

7



A $\frac{dA}{dt} > \frac{dQ}{dt}$

B $\frac{dA}{dt} = \frac{dQ}{dt}$

C $\frac{dA}{dt} < \frac{dQ}{dt}$

D Bakarrik eliminazioa

Ereduaren ekuazioak

8

$$C_p = \frac{F \cdot D \cdot K_a}{V_d \cdot (K_a - K_e)} \cdot (e^{-K_e \cdot t} - e^{-K_a \cdot t})$$

Bateman-en funtzioa

F: frakzio bioerabilgarria

D: dosia

V_d : banaketa bolumena

K_a : xurgapen konstantea

K_e : eliminazio konstantea

Parametro farmakozinetikoak

9

- Eliminazio konstantea (K_e) eta erdibizitza ($t_{1/2}$)
- Kurba azpiko azalera (AUC)
- C_{\max} eta t_{\max}
- Xurgapen konstantea (K_a)
- Banaketa bolumena (V_d)

Parametro farmakozinetikoak: K_e eta

$t_{1/2}$

10

Bakarrik eliminazioa dagoenean:

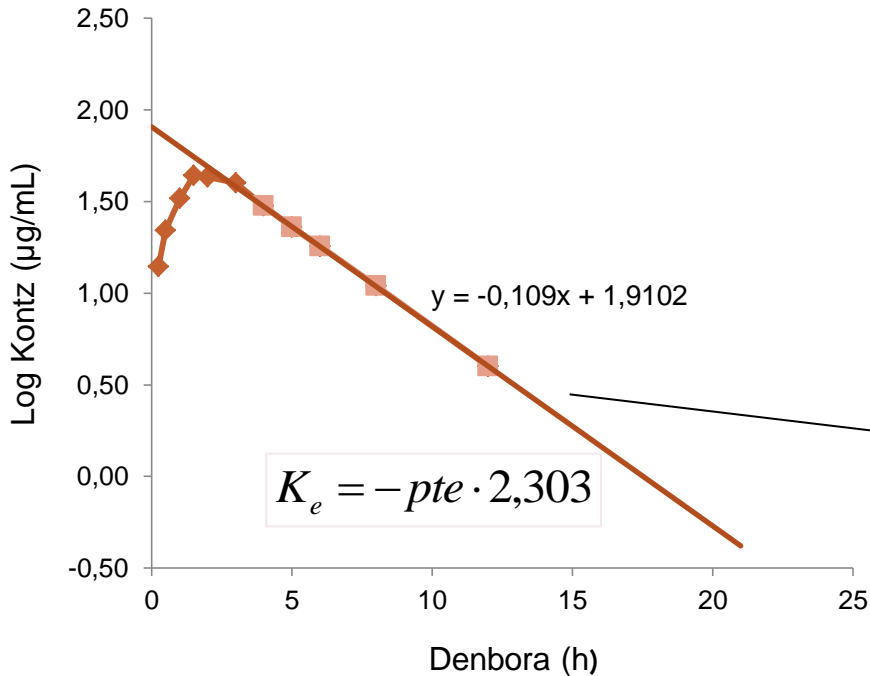
$$Cp = \frac{F \cdot D \cdot K_a}{V_d \cdot (K_a - K_e)} \cdot (e^{-K_e \cdot t}) = C_{0,ext} \cdot e^{-K_e \cdot t}$$

$$\text{Log}Cp = \log C_{0,ext} - \frac{K_e}{2,303} \cdot t$$

Eliminazio-zuzena

$$K_e = -\text{malda} \times 2,303$$

$$t_{1/2} = 0,693/K_e$$



Parametro farmakozinetikoak: Kurba azpiko azalera

11

- Ereduaren ekuazioa

$$AUC_0^\infty = \frac{F \cdot D}{K_e \cdot V_d} = \frac{F \cdot D}{Cl}$$

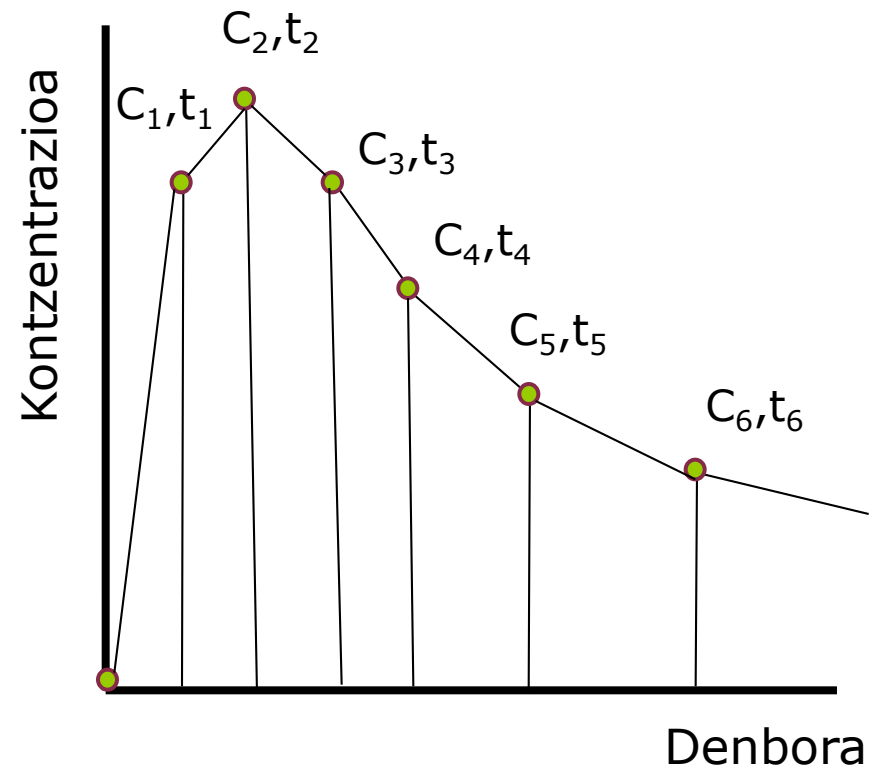
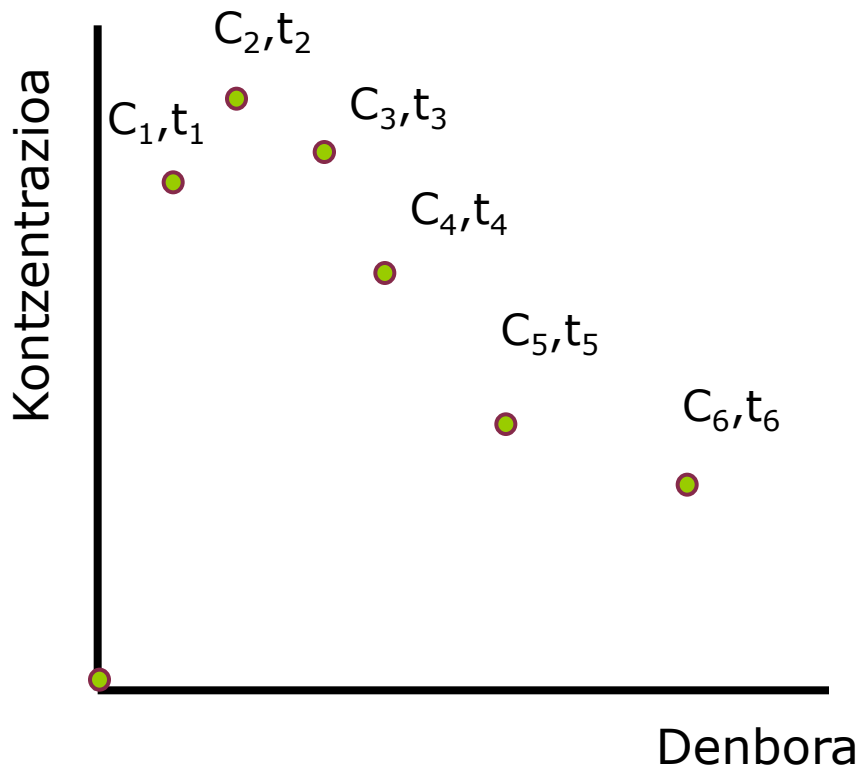
$$AUC_0^\infty = \frac{C_{0,ext}}{K_e} - \frac{C_{0,ext}}{K_a}$$

- Trapezioen metodoa

$$AUC_0^\infty = AUC_0^t + AUC_t^\infty$$

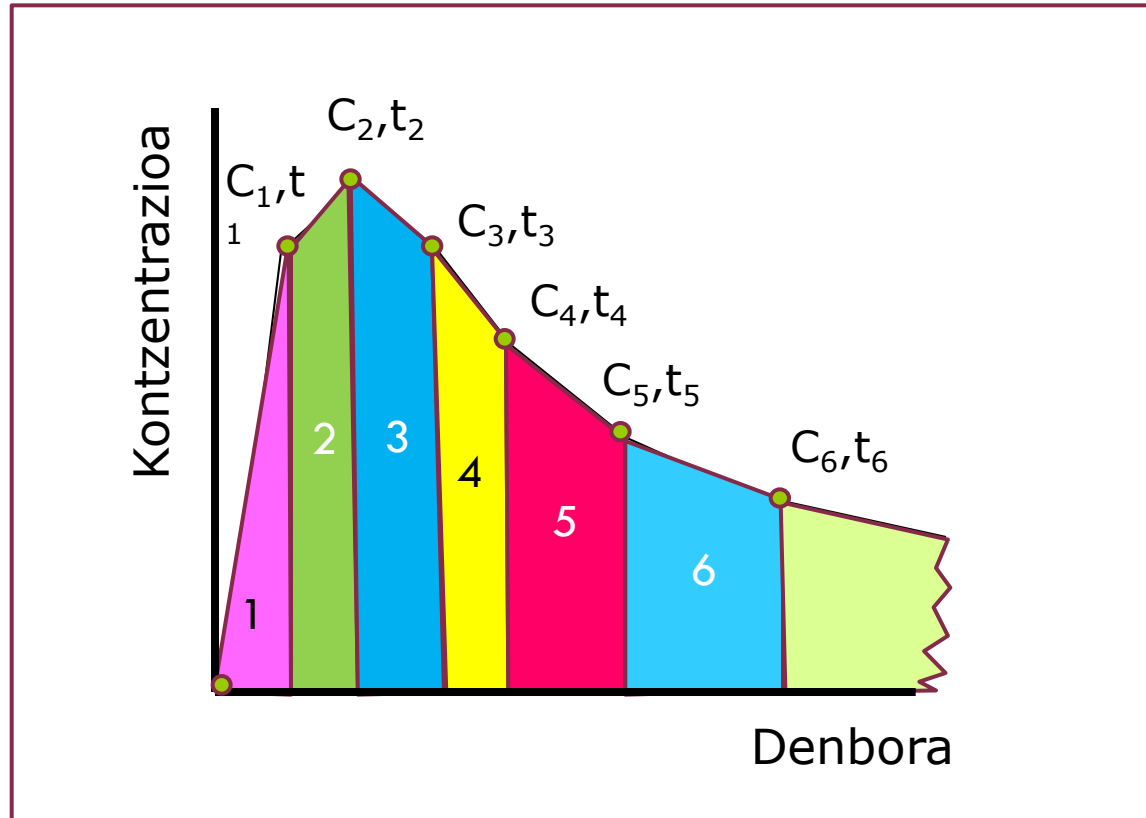
Parametro farmakozinetikoak: Kurba azpiko azalera

12



Parametro farmakozinetikoak: Kurba azpiko azalera

13

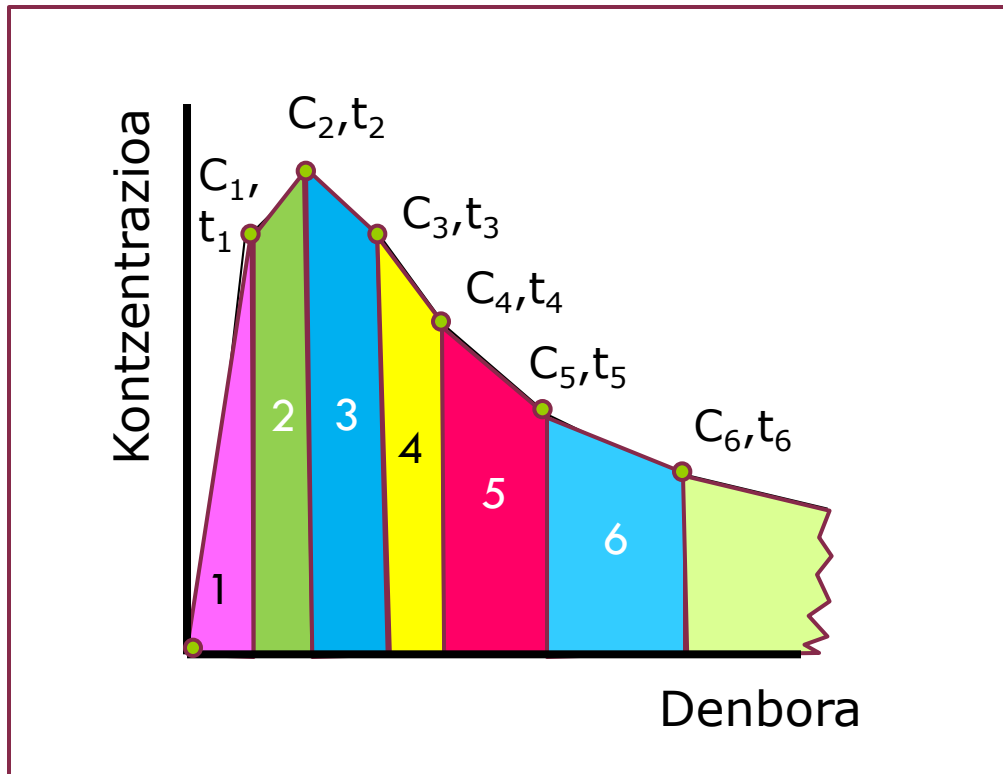


$AUC_0^t = 1. \text{go trapezioaren azalera} + 2. \text{ trapezioaren azalera} + \dots$

Parametro farmakozinetikoak: Kurba azpiko azalera

14

$$\text{Trapezioaren azalera} = \left(\frac{C_{p_n} + C_{p_{n+1}}}{2} \right) \cdot (t_{n+1} - t_n)$$



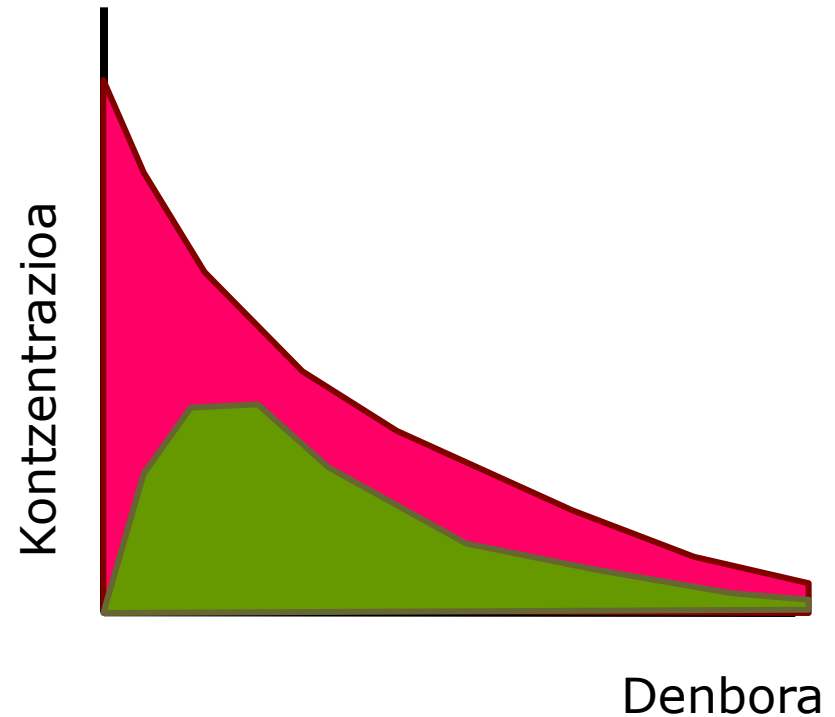
$$AUC_t^\infty = \frac{C_{p_t}}{K_e}$$

Parametro farmakozinetikoak: frakzio bioerabilgarria

15

1. Bena-barneko administrazioa
2. Aho-bideko administrazioa

$$F = \frac{AUC_{aho} / Dosis_{aho}}{AUC_{IV} / Dosis_{IV}}$$



Parametro farmakozinetikoak: frakzio bioerabilgarria

16

$$AUC_0^\infty = \frac{F \cdot D}{K_e \cdot V_d} = \frac{F \cdot D}{Cl}$$

$$F = \frac{AUC_0^\infty \cdot Cl}{D}$$

Bakarrik kalkulatu dezakegu frakzio erabilgarria banaketa bolumena baldin badakigu

Parametro farmakozinetikoak: xurgapen konstantea (K_a)

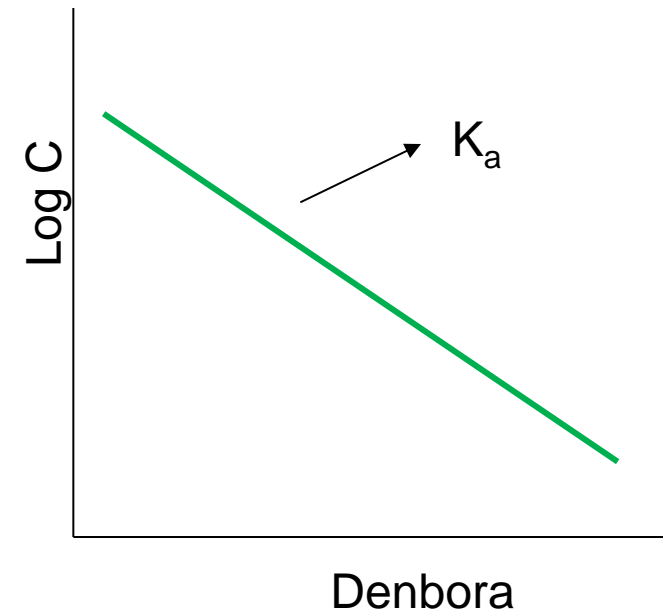
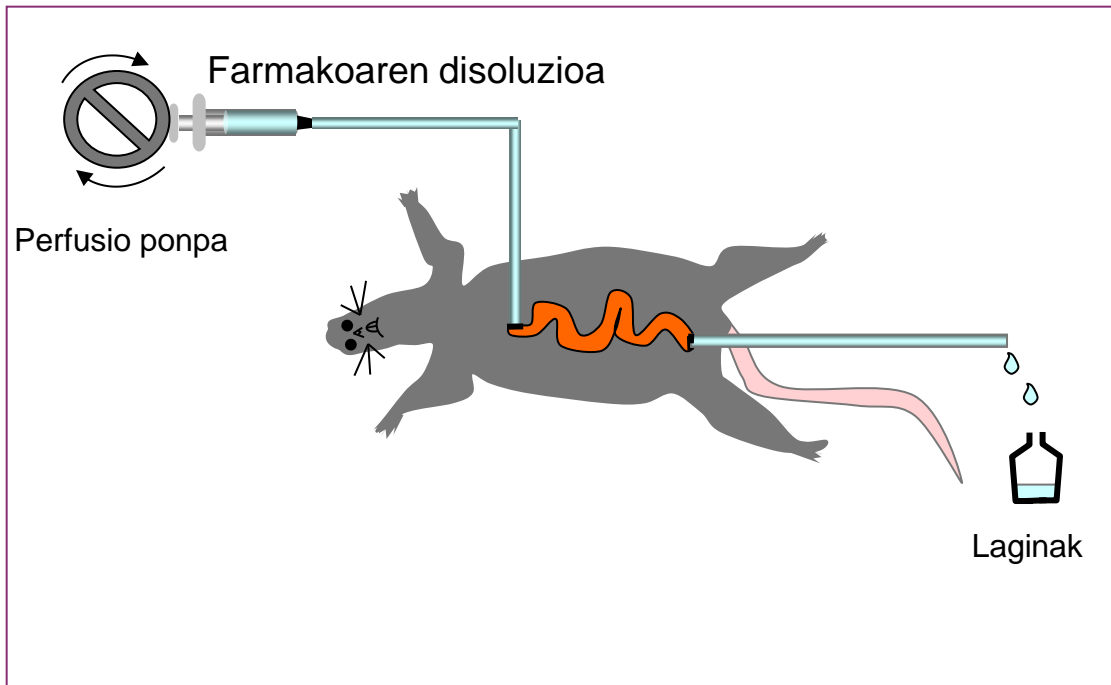
17

- Xurgapen tokian dauden farmako kontzentrazioak erabilita
- Kontzentrazio plasmaticoak erabilita:
 - Hondarren metodoa
 - Wagner - Nelson metodoa

Parametro farmakozinetikoak: xurgapen konstantea (K_a)

18

Xurgapen tokian dauden farmako kontzentrazioak erabilita



Parametro farmakozinetikoak: xurgapen konstantea (K_a)

19

Hondarren metodoa

- Suposatu behar dugu:
 - ▣ Xurgapena lehenengo mailako prozesua da
 - ▣ $K_a > K_e$

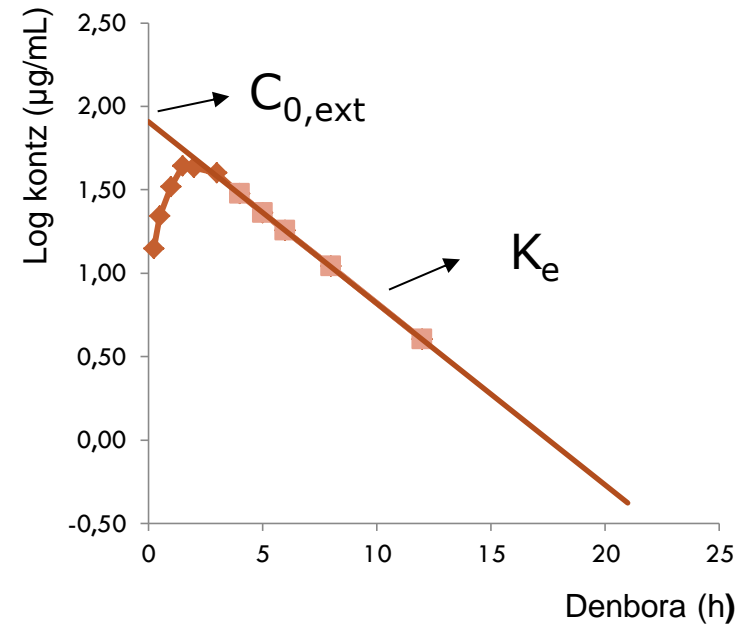
Parametro farmakozinetikoak: xurgapen konstantea (K_a)

20

Hondarren metodoa

Xurgapena amaitu denean:

$$C_p = \frac{F \cdot D \cdot K_a}{V_d \cdot (K_a - K_e)} \cdot (e^{-K_e \cdot t})$$

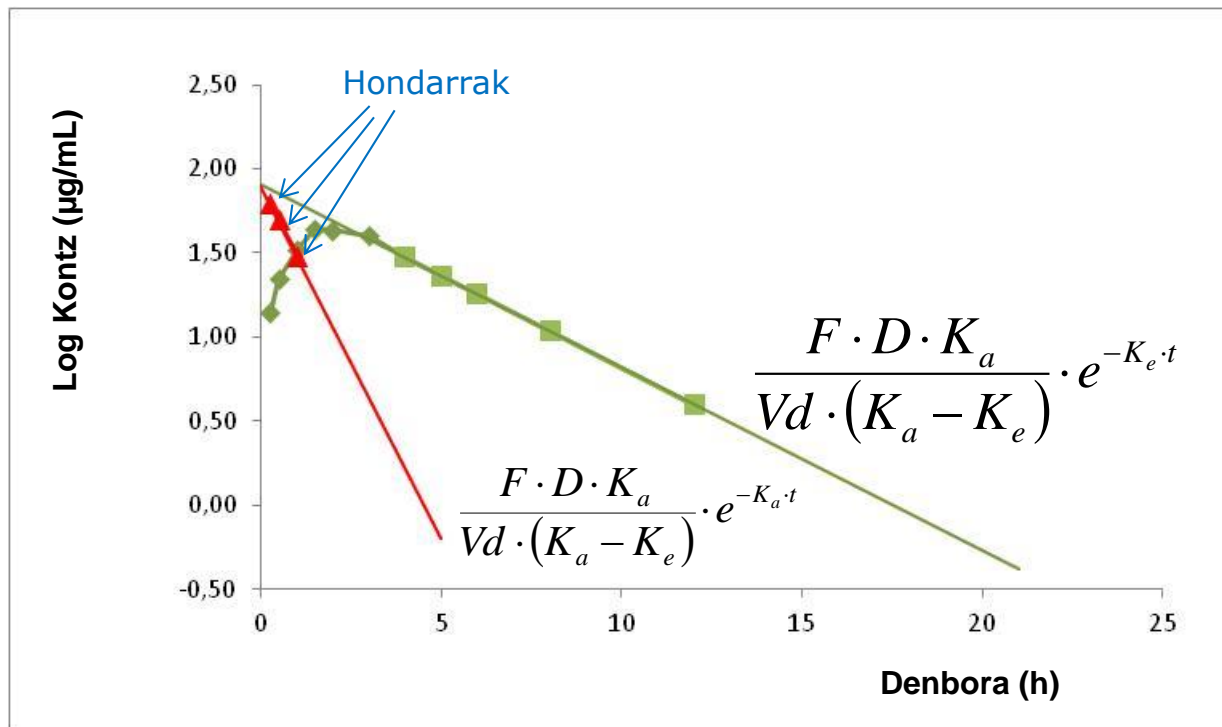


$$\text{Log} C = \log \left(\frac{D \cdot F}{V_d} \cdot \frac{K_a}{K_a - K_e} \right) - \frac{K_e}{2.303} \cdot t = \log C_{0,ext} - \frac{K_e}{2.303} \cdot t$$

Parametro farmakozinetikoak: xurgapen konstantea (K_a)

21

Hondarren metodoa



Parametro farmakozinetikoak: xurgapen konstantea (K_a)

22

Hondarren metodoa

- $\log C$ vs denbora grafikoki irudikatu
- Eliminazio zuzena irudikatu, ordenatu-ardatzerarte estrapolatuz
- Xurgapen fasean gutxienez hiru lagin hartu, eta denbora horietan eliminazio zuzenean kontzentrazioaren balioa kalkulatu
- Neurtutako kontzentrazio plasmaticoen eta eliminazio zuzenean ordezkatzuz lortutako kontzentrazioen arteko kenketa egin (emaitza hondarrak dira)
- Hondarrak vs denbora irudikatu eta xurgapen zuzena egin
- Maldaren balioa hartuz K_a kalkulatu A

$$K_a: \text{malda} \times 2,303$$

Parametro farmakozinetikoak: xurgapen konstantea (K_a)

23

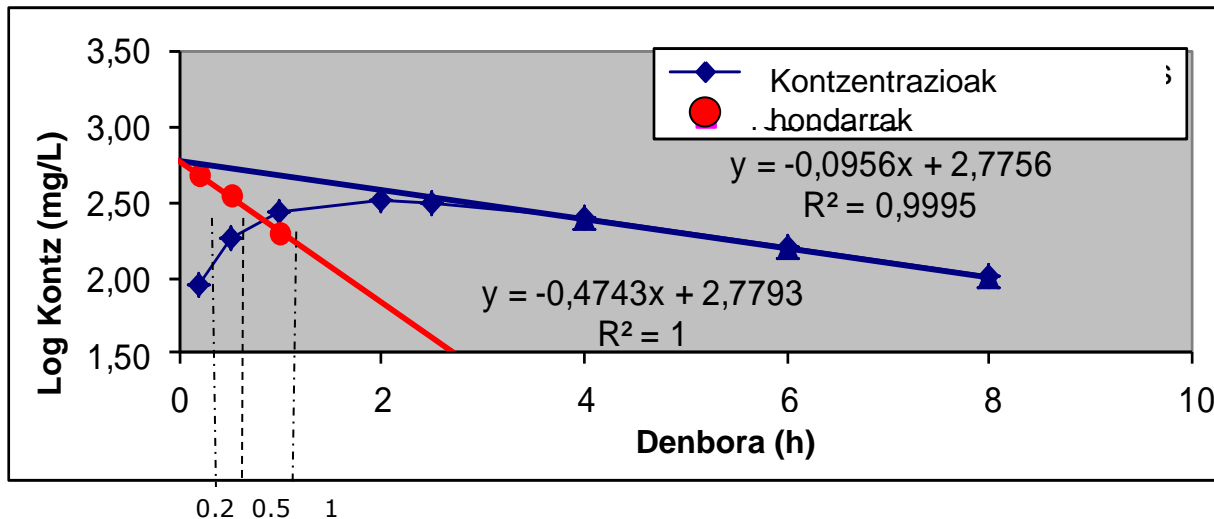
Hondarren metodoa: adibidea

Denbora (h)	Kontzentrazioa (mg/L)
0	0
0,2	88
0,5	185
1	277
2	321
2,5	311
4	246
6	161
8	102

Parametro farmakozinetikoak: xurgapen konstantea (K_a)

24

Hondarren metodoa: adibidea



Denbora	Elim zuzenean balioa (LogC*)	Kontz eliminazio zuzenean (C*)	Hondarrak (C*-C)	Hondarren Log Log(C*-C)
0,2	2,76	570,79	482,79	2,68
0,5	2,73	534,32	349,32	2,54
1	2,68	478,63	201,63	2,30

K_e : 0,22 h⁻¹
 K_a : 1 h⁻¹

Parametro farmakozinetikoak: xurgapen konstantea (K_a)

25

Wagner - Nelson metodoa

- Xurgatutako farmako kantitatea denbora infinitu denean = eliminatutako farmako kantitatea
- Nahiz eta xurgapena lehenengo mailakoa prozesua ez izan erabili dezakegu

Erdiko denbora batean(t):

$$Q_{a,t} = Q_c + Q_e$$



$$Q_{a,t} = C \cdot V_d + K_e \cdot V_d \cdot AUC_0^t$$

$Q_{a,t}$: xurgatutako farmako kantitatea

Q_c : organismoan irauten duen farmako kantitatea

Q_e : eliminatutako kantitatea

$$\text{Denbora infinitu denean} \longrightarrow Q_{a,\infty} = K_e \cdot V_d \cdot AUC_0^\infty$$

Parametro farmakozinetikoak: xurgapen konstantea (K_a)

26

Wagner - Nelson metodoa

t denboran xurgatutako farmako frakzioa

$$\frac{Q_{a,t}}{Q_{\infty}}$$

$$\frac{Q_{a,t}}{Q_{a,\infty}} = \frac{C \cdot V_d + K_e \cdot V_d \cdot AUC_0^t}{K_e \cdot V_d \cdot AUC_0^{\infty}}$$

$$\frac{Q_{a,t} / V_d}{Q_{a,\infty} / V_d} = \frac{C + K_e \cdot AUC_0^t}{K_e \cdot AUC_0^{\infty}}$$

$$\frac{Q_{a,t} / V_d}{Q_{a,\infty} / V_d} = \frac{A_t}{A_{\infty}}$$

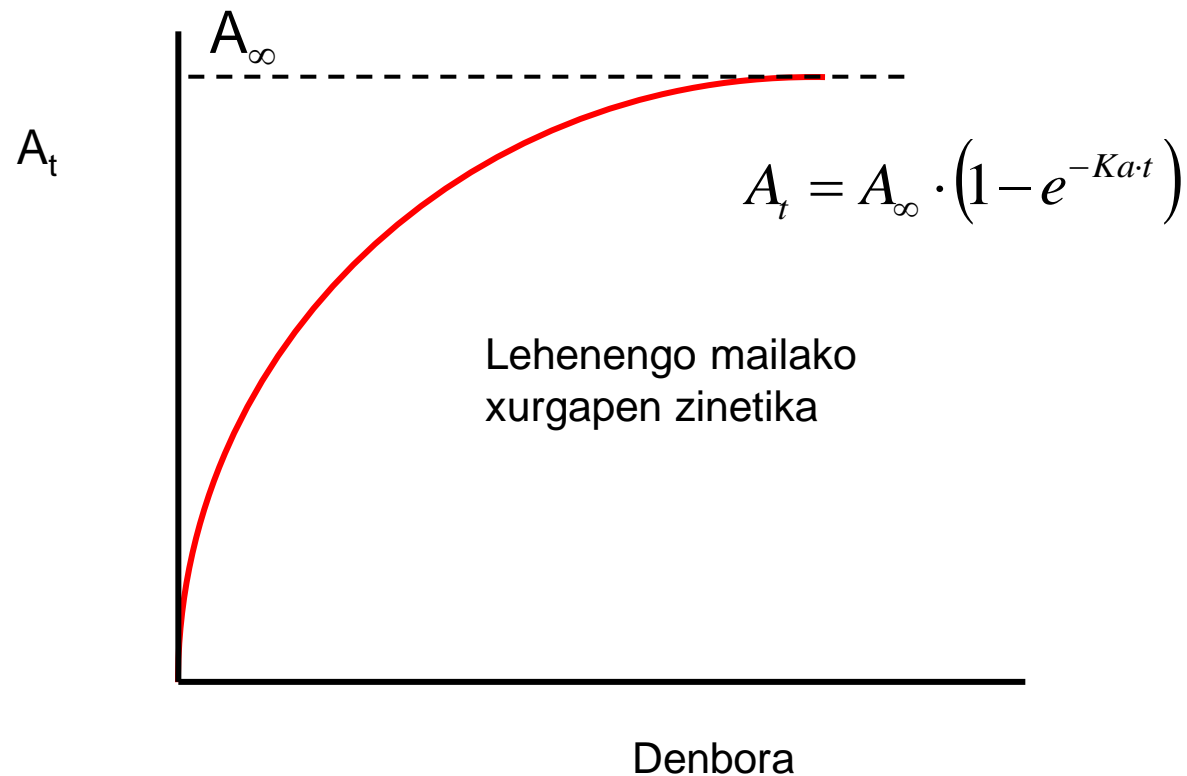
$$A_t = C + K_e \cdot AUC_0^t$$
$$A_{\infty} = K_e \cdot AUC_0^{\infty}$$

Xurgatutako dosi
frakzioa

Parametro farmakozinetikoak: xurgapen konstantea (K_a)

27

Wagner - Nelson metodoa



Parametro farmakozinetikoak: xurgapen konstantea (K_a)

28

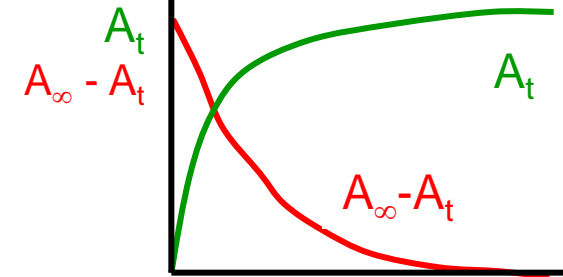
Wagner - Nelson metodoa

$$A_t = A_{\infty} \cdot (1 - e^{-K_a \cdot t})$$

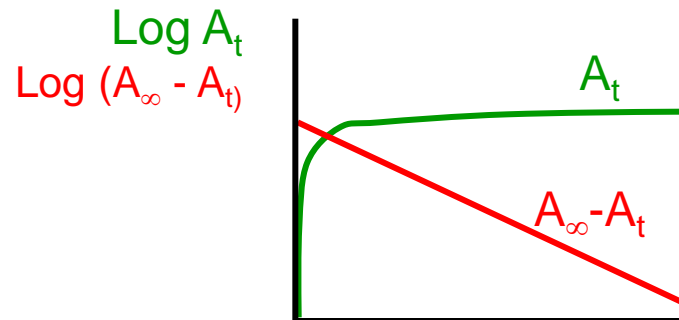


$$(A_{\infty} - A_t) = A_{\infty} \cdot e^{-K_a \cdot t}$$

$$\log(A_{\infty} - A_t) = -\frac{K_a}{2,303} \cdot t + \log A_{\infty}$$



Denbora



Denbora

Parametro farmakozinetikoak: xurgapen konstantea (K_a)

29

Wagner - Nelson metodoa

$$A_t = A_\infty \cdot (1 - e^{-K_a \cdot t})$$



$$(A_\infty - A_t) = A_\infty \cdot e^{-K_a \cdot t}$$

Xurgatu gabe geratzen dena

Xurgatutako guztizkoa

Portzentaje bezala adierazten badugu:

t denboran xurgatutako farmako frakzioa (xurgapen indizea) $\longrightarrow \frac{A_t}{A_\infty}$

Xurgatu gabe geratzen den farmako frakzioa $\longrightarrow 1 - \left(\frac{A_t}{A_\infty} \right)$

Parametro farmakozinetikoak: xurgapen konstantea (K_a)

30

Wagner - Nelson metodoa

$$(A_{\infty} - A_t) = A_{\infty} \cdot e^{-K_a \cdot t}$$

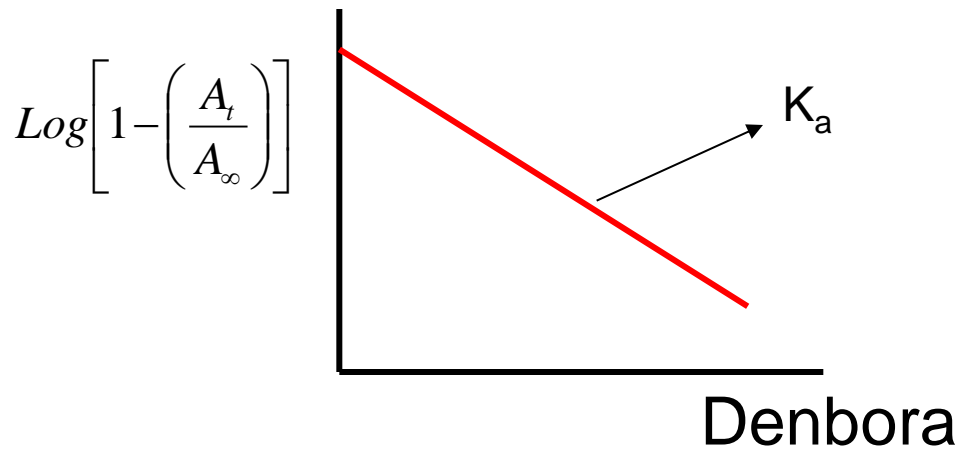
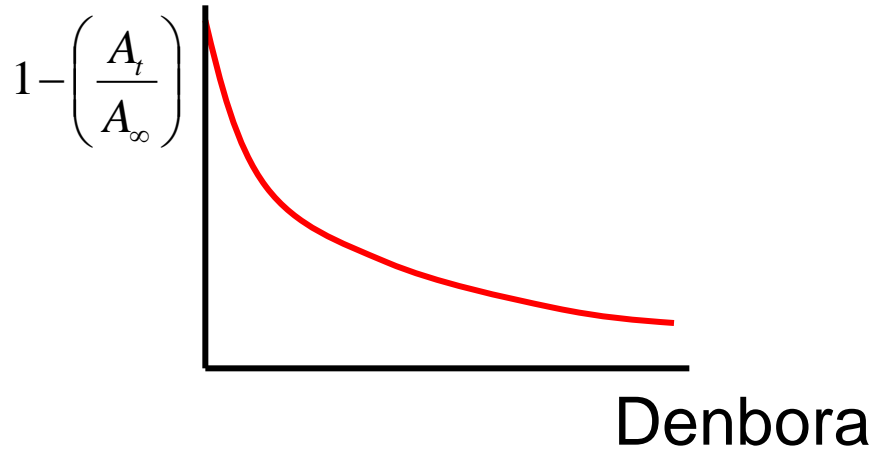
$$1 - \left(\frac{A_t}{A_{\infty}} \right) = e^{-K_a \cdot t}$$

$$\text{Log} \left[1 - \left(\frac{A_t}{A_{\infty}} \right) \right] = \text{Log} A_{\infty} - \frac{K_a}{2,303} \cdot t$$

Parametro farmakozinetikoak: xurgapen konstantea (K_a)

31

Wagner - Nelson metodoa



Parametro farmakozinetikoak: xurgapen konstantea (K_a)

32

Wagner - Nelson metodoa: metodologia

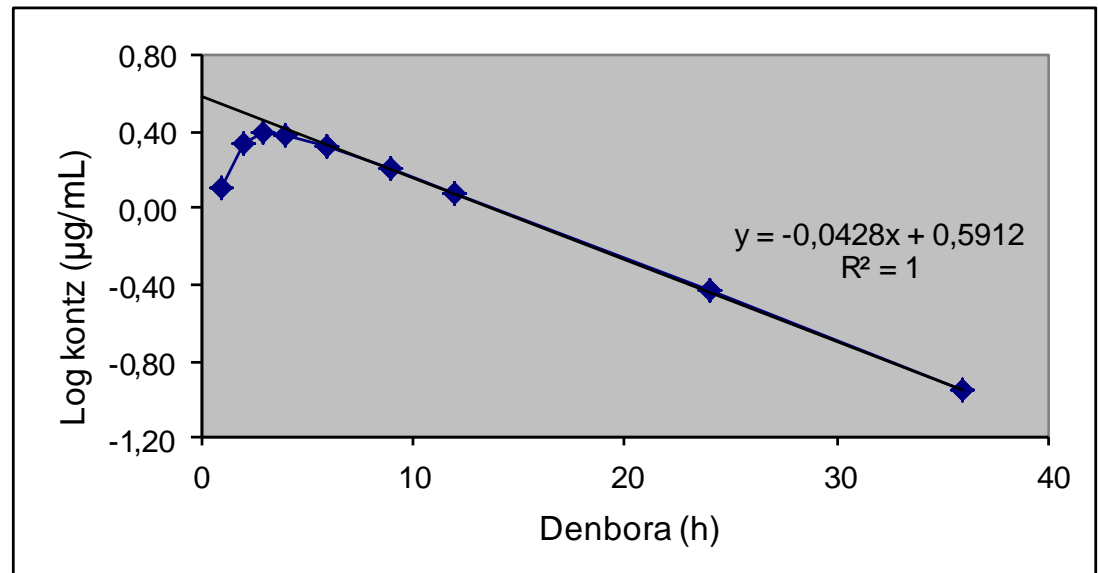
- Eliminazio faseko kontzentrazioekin, K_e kalkulatu erregresio lineala erabiliz
- Denbora bakoitzeko kurba azpiko azalera partzialak kalkulatu
- 0-tik t-arte kurba azpiko azaleraren balioak kalkulatu datu esperimental bakoitzerako
- Denbora bakoitzean xurgatutako dosi frakzioa kalkulatu
 - $A_t = C + K_e \text{AUC}_{0,t}$
- Xurgatutako dosi frakzioa kalkulatu infinituan
 - $A_\infty = K_e \text{AUC}_{0,\infty}$
- Denbora bakoitzean xurgapen indizea kalkulatu A_t/A_∞
- Denbora bakoitzean xurgatu gabeko dosi frakzioa kalkulatu $1 - (A_t/A_\infty)$
- Grafikoki irudikatu xurgatu gabeko frakzioa vs denbora
- Xurgatu gabeko datuekin erregresio lineala egin. Maldarekin K_a kalkulatzeko da

Parametro farmakozinetikoak: xurgapen konstantea (K_a)

33

Wagner - Nelson metodoa

Denbora	kontz
(h)	($\mu\text{g/mL}$)
1	1,27
2	2,202
3	2,468
4	2,448
6	2,137
9	1,616
12	1,203
24	0,367
36	0,112



$K_e: 0,1 \text{ h}^{-1}$

Parametro farmakozinetikoak: xurgapen konstantea (K_a)

34

Wagner - Nelson metodoa: adibidea

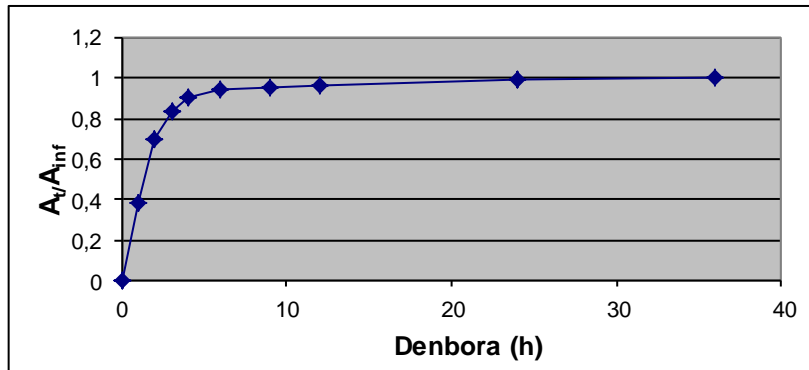
Denbora (h)	Kontz ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0,t}$	$K_e * AUC_{0,t}$	$C+K_e*AUC_{0,t}$ (At)	(At/Ainf)	1 - (At/Ainf)	Log((At/Ainf))
0					0		
1	1,27	0,64	0,06	1,33	0,38	0,62	-0,21
2	2,20	2,37	0,24	2,44	0,70	0,30	-0,52
3	2,47	4,71	0,47	2,94	0,84	0,16	-0,79
4	2,45	7,16	0,72	3,16	0,90	0,10	-1,01
6	2,14	11,75	1,17	3,31	0,95	0,05	-1,26
9	1,62	17,38	1,74	3,35	0,96	0,04	
12	1,20	21,61	2,16	3,36	0,96	0,04	
24	0,37	31,03	3,10	3,47	0,99	0,01	
36	0,11	33,90	3,39	3,50	1,00		
infinito		35,03	3,50				

$$AUC_0^t + \frac{C_t}{K_e} \rightarrow A_\infty$$

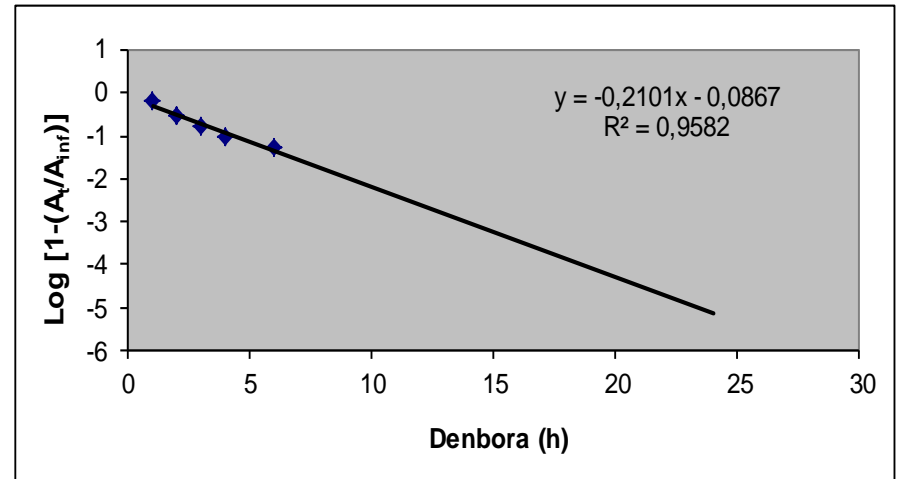
Parametro farmakozinetikoak: xurgapen konstantea (K_a)

35

Wagner - Nelson metodoa: adibidea

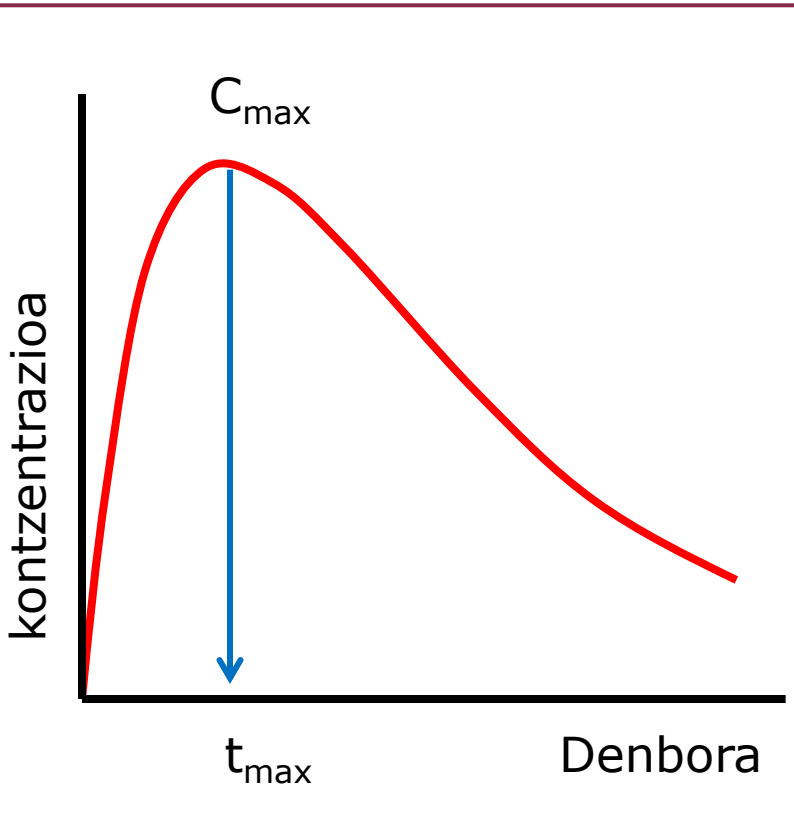


K_a : $0,45 \text{ h}^{-1}$



Parametro farmakozinetikoak: t_{\max} eta C_{\max}

36



$$C_p = \frac{F \cdot D \cdot K_a}{V_d \cdot (K_a - K_e)} \cdot (e^{-K_e \cdot t} - e^{-K_a \cdot t})$$

T_{\max} -en $\xrightarrow{\quad \downarrow \quad} \frac{dA}{dt} = \frac{dC}{dt}$

$$\frac{dA}{dt} = -K_a \cdot A \implies A = A_0 \cdot e^{-K_a \cdot t}$$

$$\frac{dC}{dt} = -K_e \cdot C \implies C = C_0 \cdot e^{-K_e \cdot t}$$

Parametro farmakozinetikoak: t_{\max} eta C_{\max}

$$K_a \cdot A_0 \cdot e^{-K_a \cdot t_{\max}} = K_e \cdot C_0 \cdot e^{-K_e \cdot t_{\max}}$$



Sortasun denborarik ez badago

$$A_0 = C_0$$

$$t_{\max} = \frac{\ln\left(\frac{K_a}{K_e}\right)}{K_a - K_e}$$

$$C_{\max} = \frac{F \cdot D \cdot K_a}{V_d \cdot (K_a - K_e)} \cdot \left(e^{-K_e \cdot t_{\max}} - e^{-K_a \cdot t_{\max}} \right)$$

Parametro farmakozinetikoak: banaketa bolumena

38

$$AUC_0^\infty = \frac{F \cdot D}{K_e \cdot V_d} = \frac{F \cdot D}{Cl}$$
$$V_d = \frac{F \cdot D}{AUC_0^\infty \cdot K_e}$$

Bakarrik kalkulatu dezakegu banaketa bolumena
frakzio bioerabilgarria ezagutzen badugu

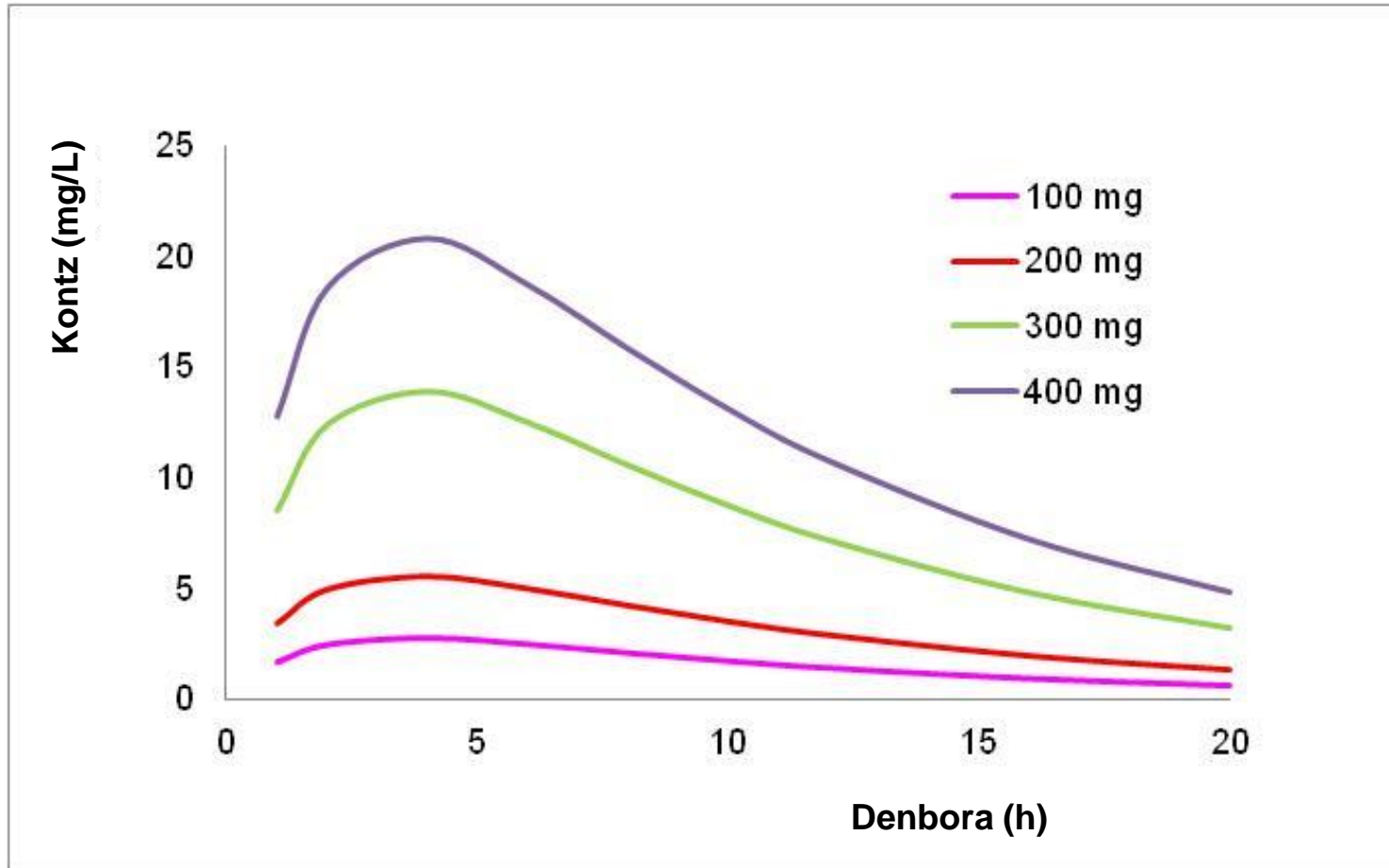
Kontzentrazio-denbora profilean eragina duten faktoreak

39

- Dosia
- Bioerabilgarritasuna
- Eliminazio konstantea
- Banaketa bolumena
- Xurgapen konstantea

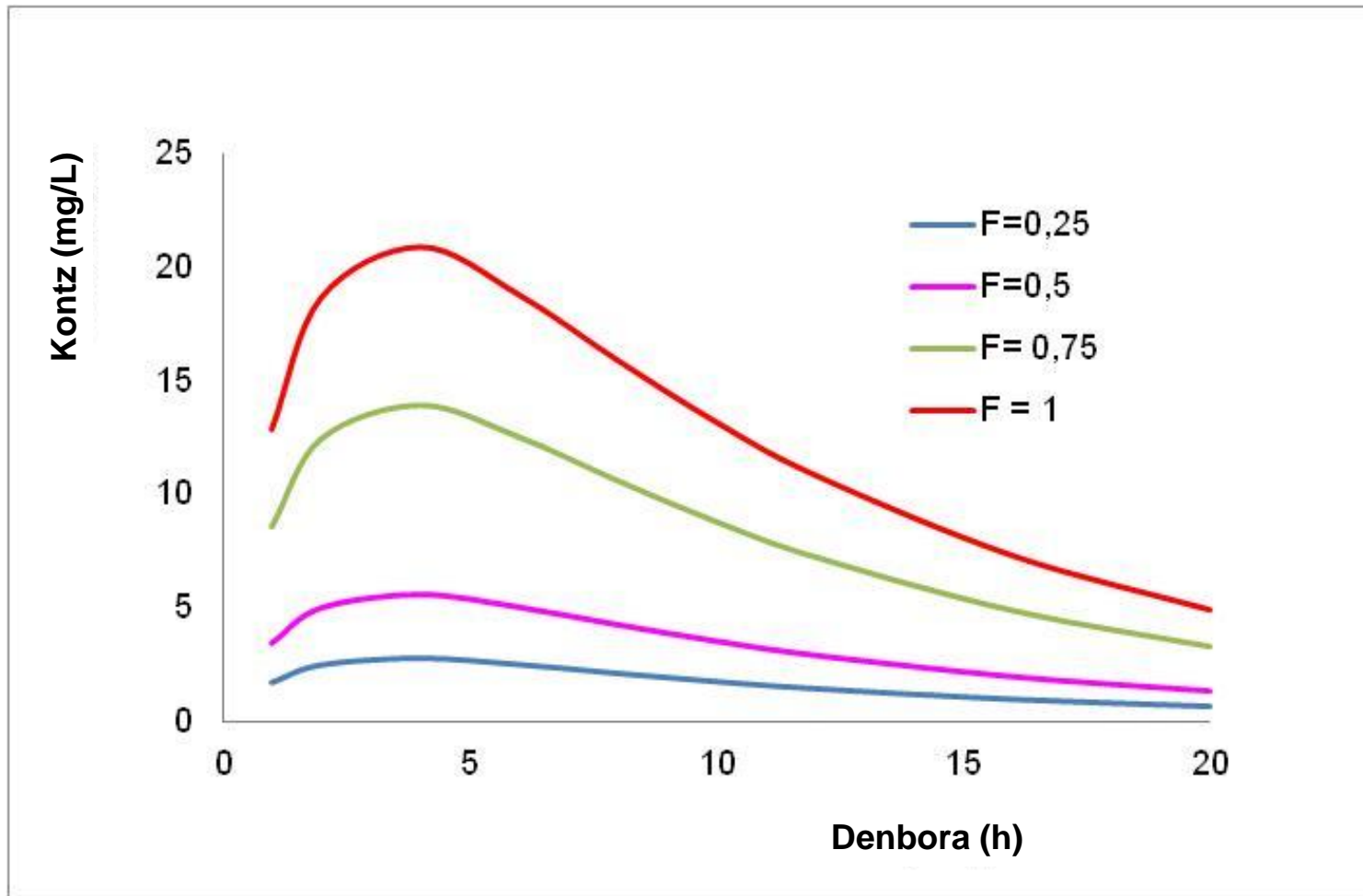
Kontzentrazio-denbora profilean eragina duten faktoreak: dosia

40



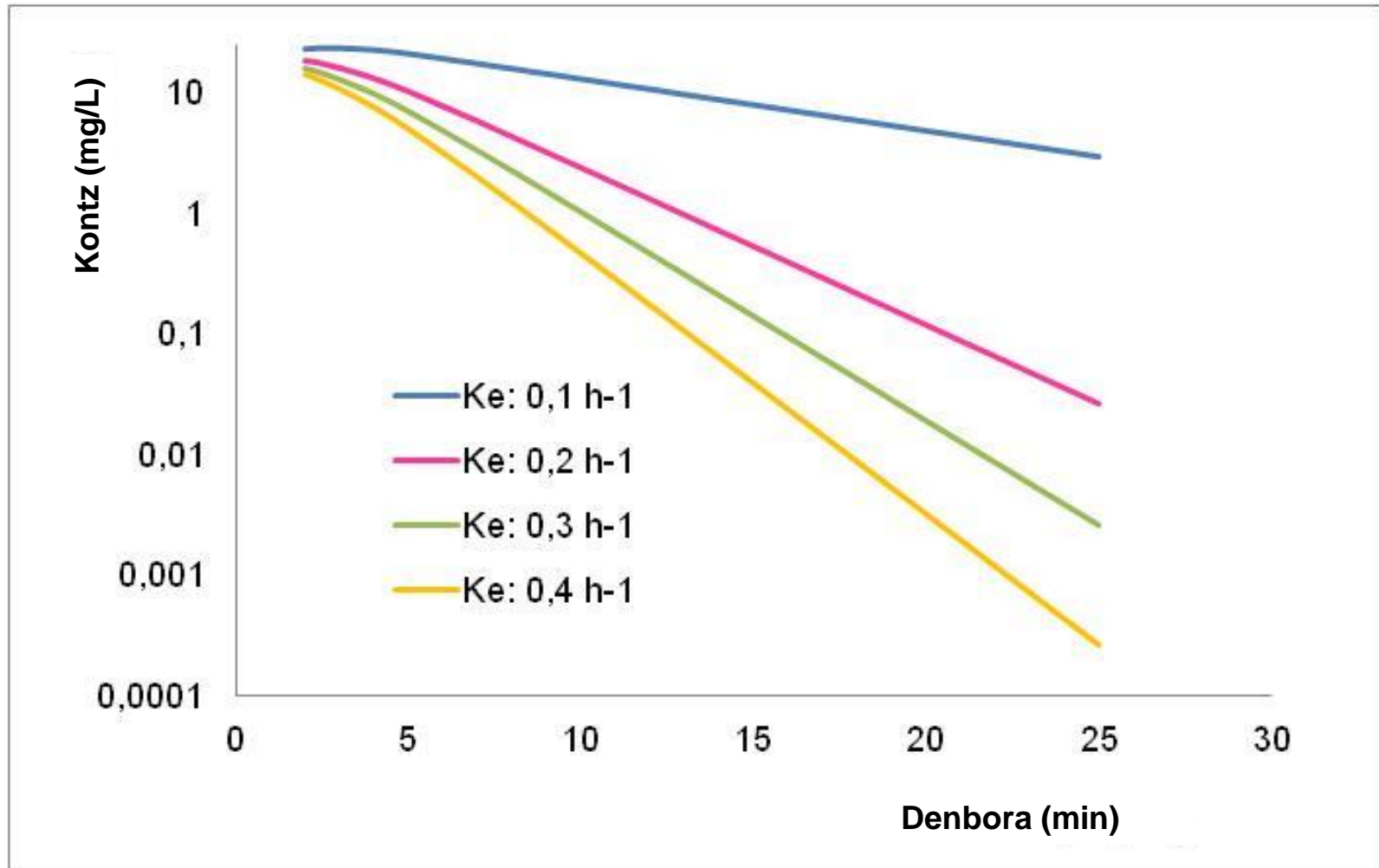
Kontzentrazio-denbora profilean eragina duten faktoreak: bioerabilgarritasuna

41



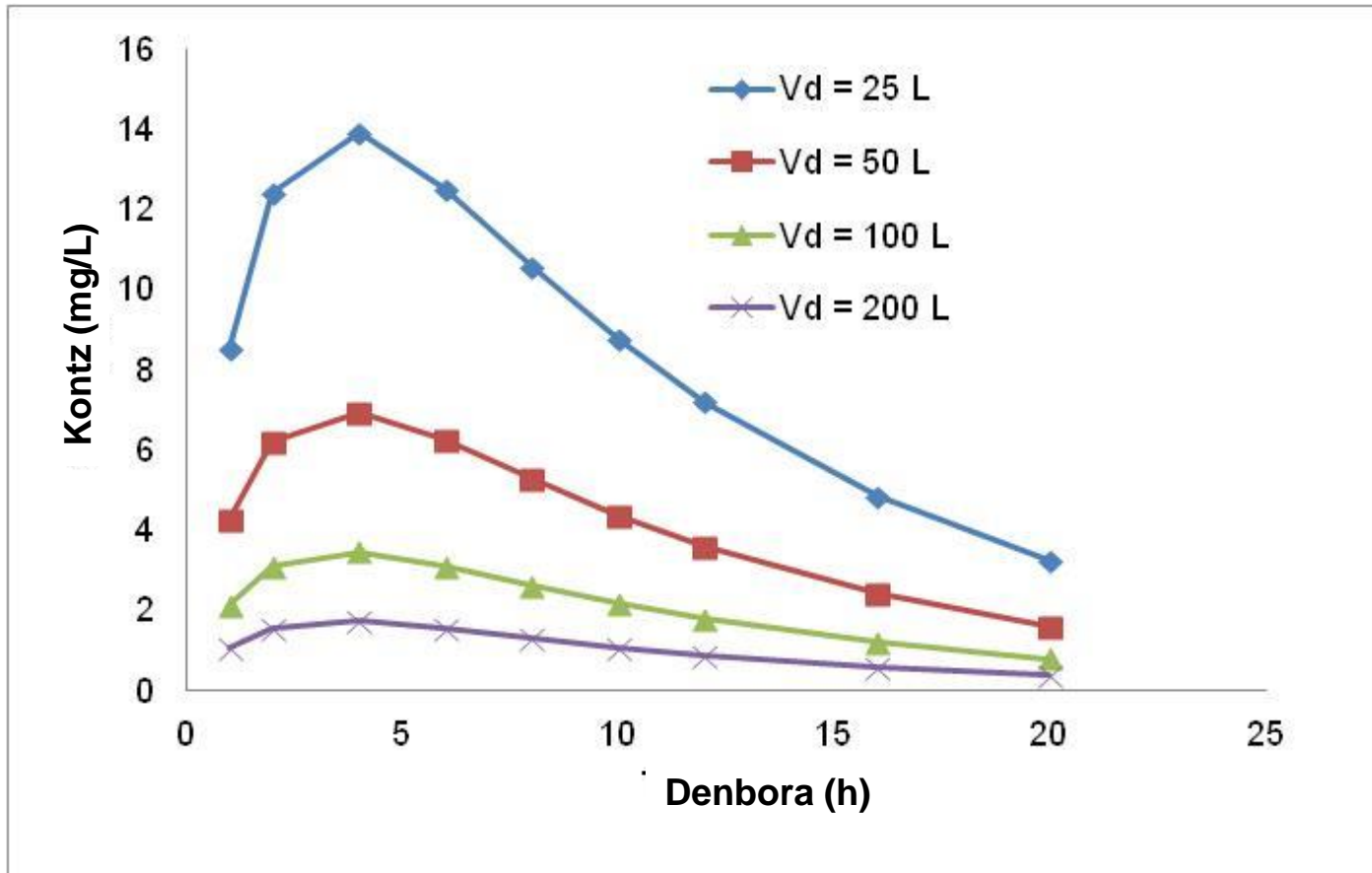
Kontzentrazio-denbora profilean eragina duten faktoreak: K_e

42



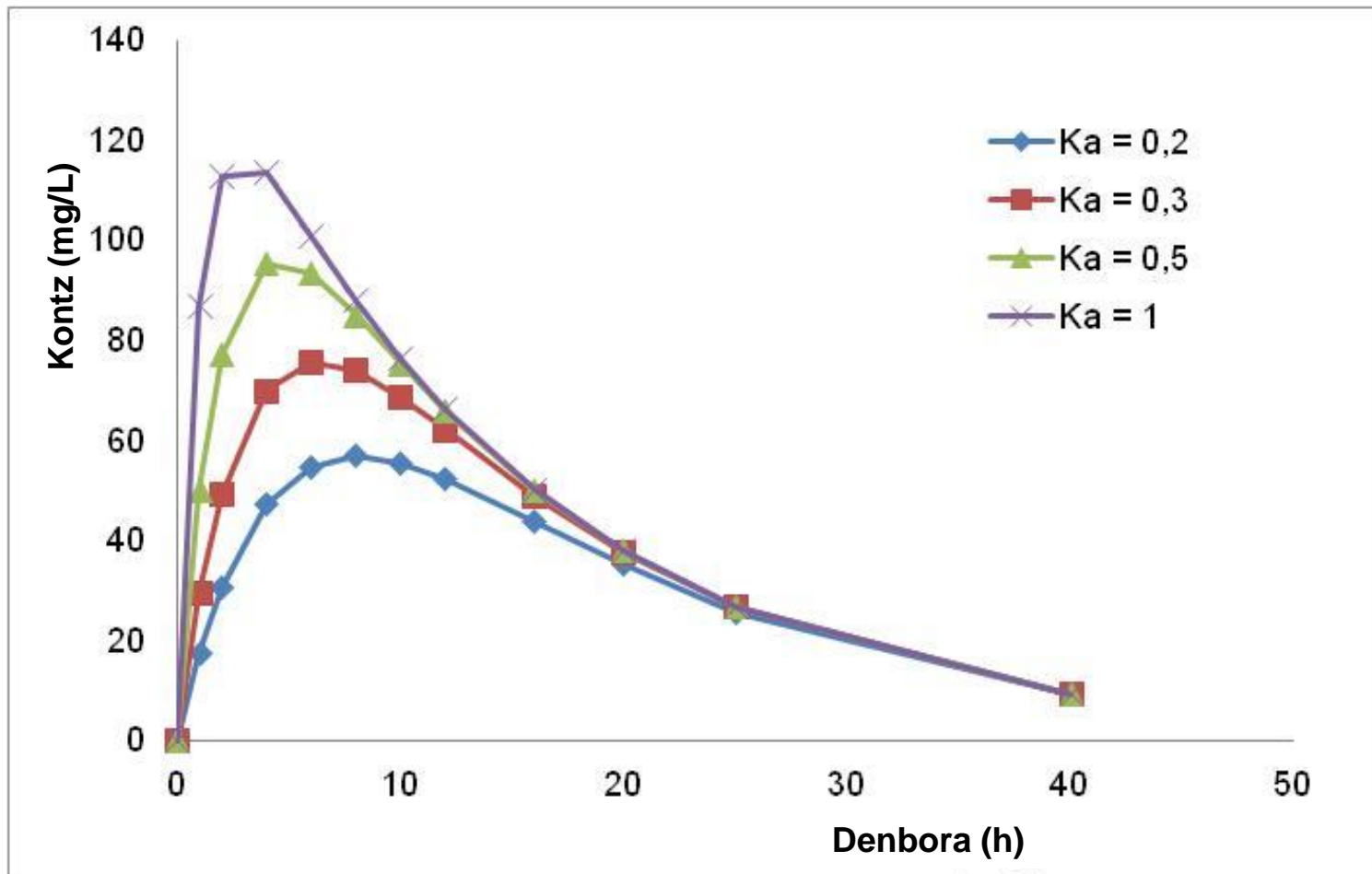
Kontzentrazio-denbora profilean eragina duten faktoreak: banaketa bolumena

43



Kontzentrazio-denbora profilean eragina duten faktoreak: K_a

44

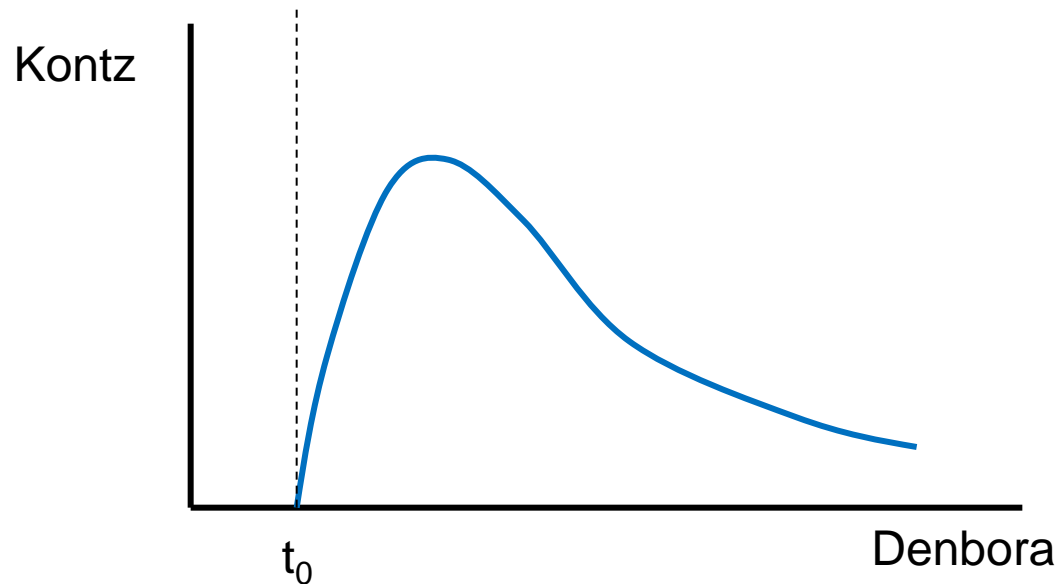


Sortasun denbora

45

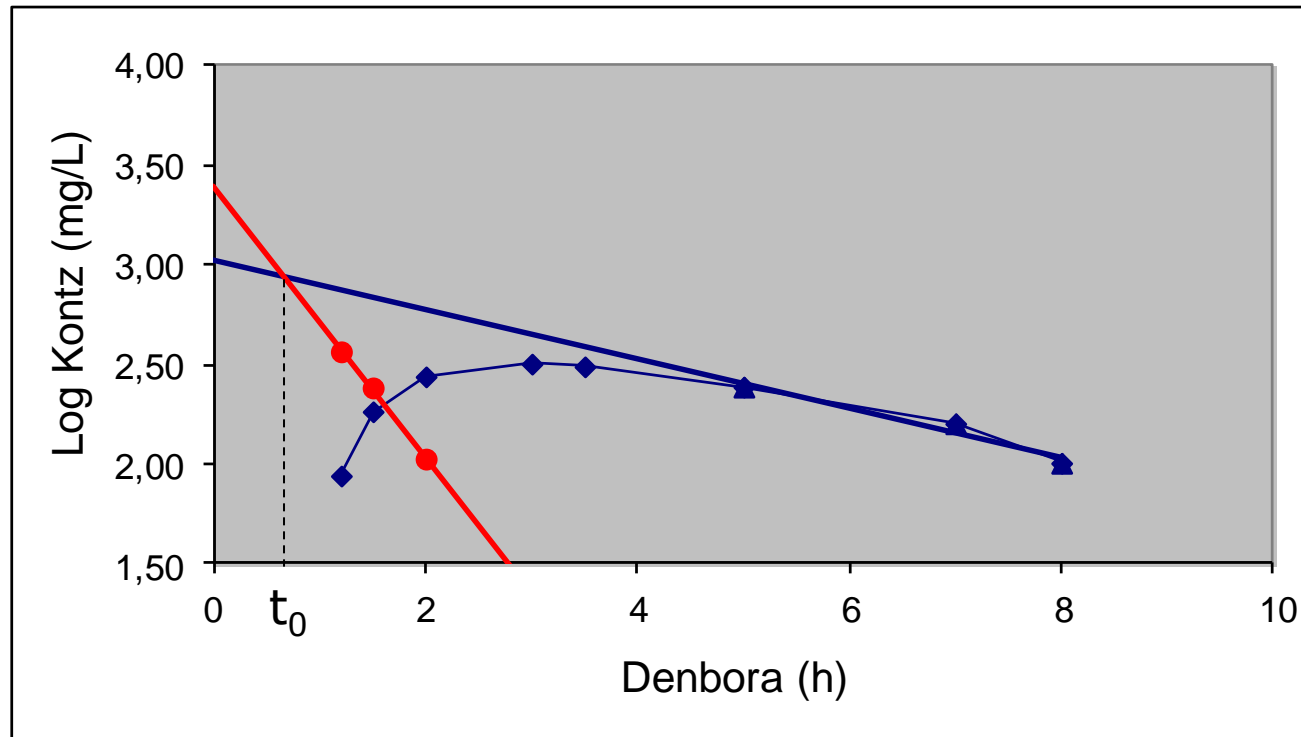
t_0

Igaro behar den denbora, farmakoa, kuantifikatu daiteken kantitatean, odol zirkulaziora heldu arte



Sortasun denbora

46



Flip-flop fenomenoa

47

- $K_a > K_e$ (ohikoena)
- $K_a < K_e$ (flip-flop fenomenoa)

Flip-flop fenomenoa

48

