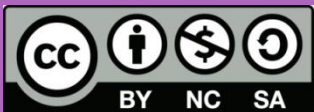


14. GAIA: Zinetika ez lineala



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
- Zinetika ez linealerako arrazoiak
- Zinetika ez lineala identifikatzeko modua
- Gaitasun mugatuko metabolismoa
- Parametro farmakozinetikoak
- Dosiaren kalkulua
- Iraizketa bide anitzak
- Denboraren menpeko zinetika

Sarrera

3

PROZESU LINEALAK

- Dosi-independenteak edo kontzentrazio-independenteak
- Xurgapen, banaketa eta eliminazio prozesuak 1.go mailakoak
- Erdibizitza, argitzapena edo banaketa bolumena bezalako parametro farmakozinetikoak konstanteak dira, ez dira osagai aktioaren kontzentrazioaren menpekoak
- Dosi aldaketek aldaketa proportzionalak eragiten dituzte farmako kontzentrazioetan

PROZESU EZ LINEALAK

- Dosi-menpekoak edo kontzentrazio-menpekoak
- Gitxuenez prozesu zinetikoetako bat (xurgapena, banaketa edo eliminazioa) asegarria da
- Erdibizitza, argitzapena edo banaketa bolumena bezalako parametro farmakozinetikoak ez dira konstanteak, kontzentrazioen menpe daude
- Dosi aldaketak daudenena kontzentrazio plasmaticoak ez dira modu proportzionalan aldatzen

Zinetika ez linealerako arrazoiak

4

□ Xurgapena

- Heste meharrean garraio-aktiborako sistema asetzea
- Farmakoaren disolbagarritasun baxua
- Heste meharreko odol fluxuan aldaketak, zeintzuk xurgapen abiaduran aldaketak eragiten dituzten
- Lehen-iragaite efektuaren erantzule diren heste meharreko edo gibelego sistema entzimatikoak asetzea

Zinetika ez linealerako arrazoiak

5

□ Banaketa

- Proteina plasmatikoeekin lotura asetzea
- Ehunekin loturak asetzea
- Garraio sistema bat asetzea

Zinetika ez linealerako arrazoiak

6

- Giltzurrun- edo behazun-iraizketa
 - Giltzurrun tubuloetan jariaketa aktibo sistemak asetzea
 - Bixurgapen tubular aktiboa asetzea
 - Proteina plasmatikoeekin lotura asetzea eta horren ondorioz iragazketa glomerularra handitzea
 - Gernuaren pHa aldatzea, kontzentrazio famakoaren kontzentrazioa handitzeagatik
 - Gernu-bolumena aldatzea dosiaren eragina dela eta
 - Behazun iraizketa asetzea

Zinetika ez linealerako arrazoiak

7

□ Metabolismoa

- Dosia handitzerakoan sistema entzimatikoak asetzea
- Denboran auto-eragite entzimatikoa
- Metabolismoaren produktu batengatiko inhibizio entzimatikoa
- Gibealeko odol fluxua aldatzea

Zinetika ez linealerako arrazoiak

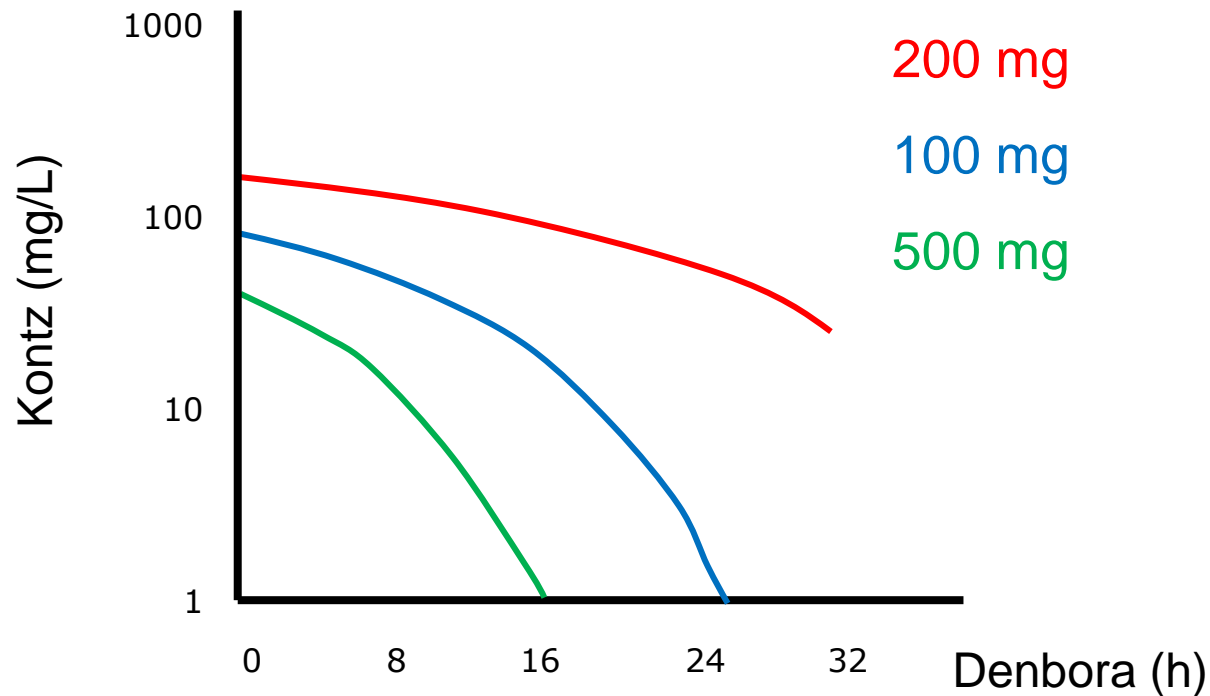
8

PROZESUA	MEKANISMOA	FARMAKOA
Xurgapena	Garraio asegarria heste meharreko horman	Amoxizilina
	Lehen iragaite efektua asegarria	Propranolol
Banaketa	Proteina plasmaticoekin lotura asegarria	Az. balproiko Disopiramida
Iraizketa	Jariaketa tubular aktiboa	Penizilina
	Birxurgapen tubular aktiboa	Az. askorbiko
Metabolismoa	Gaitasun mugatuko bioeraldaketa	Fenitoina Salizilamida

Zinetika ez lineala identifikatzeko modua

9

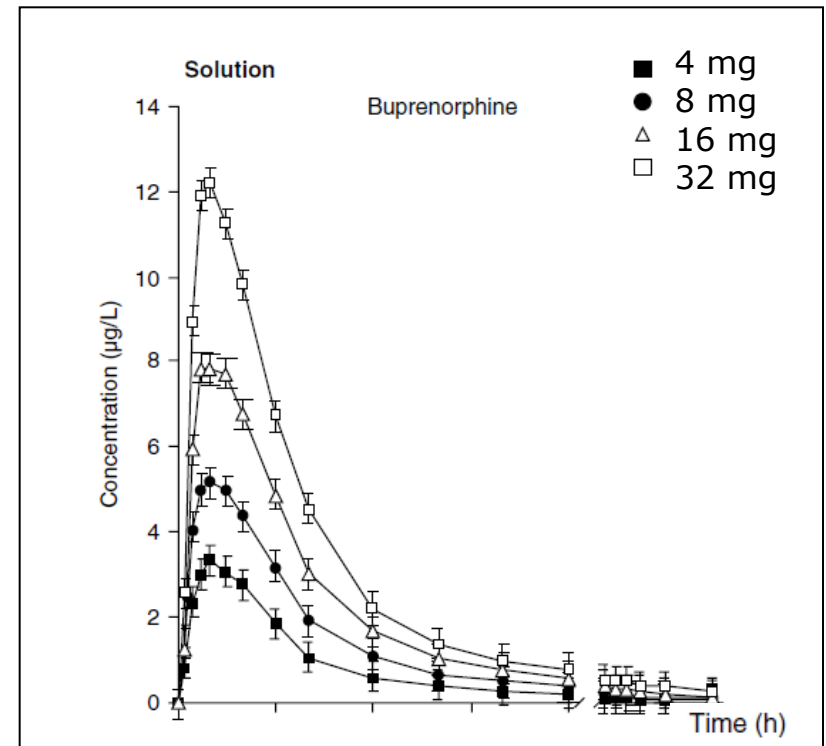
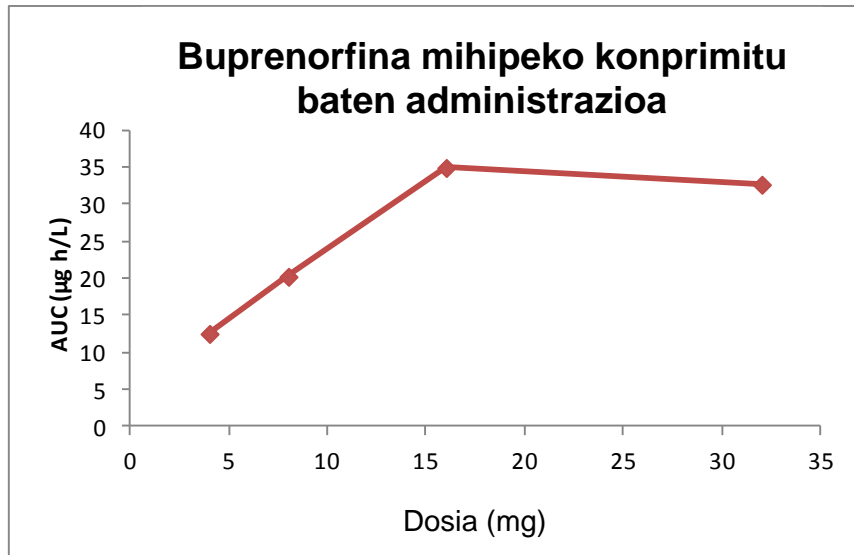
- Eskala logaritmikoan kontzentrazio-denbora profila ez da lineala



Zinetika ez lineala identifikatzeko modua

10

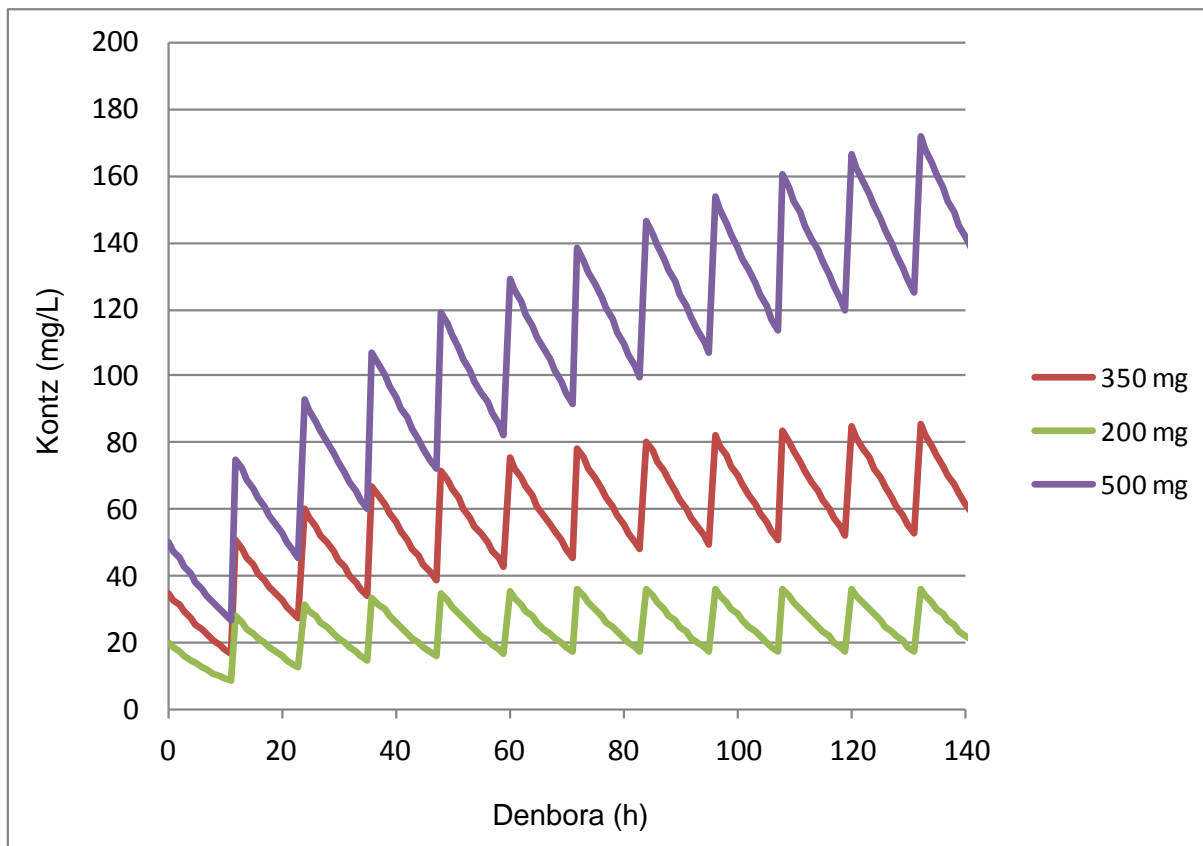
- AUC ez da administratutako dosiarekiko proportzionala



Zinetika ez lineala identifikatzeko modua

11

- Oreka egonkorreko kontzentrazioa ez da administratutako dosiarekiko proportzionala



Zinetika ez lineala identifikatzeko modua

12

- Erdibizitza edo argitzapena bezalako parametro farmakozinetikoak, ezberdinak dira dosi ezberdinak administratzen direnean

Gaitasun mugatuko metabolismoa

13

- Kontzentrazio plasmatikoa handitzen den heinean argitzapena baxuagoa da
- Michaelis-Menten-en ekuazioaren bitartez azaltzen da



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

F: farmakoa

E: entzima

V: abiadura

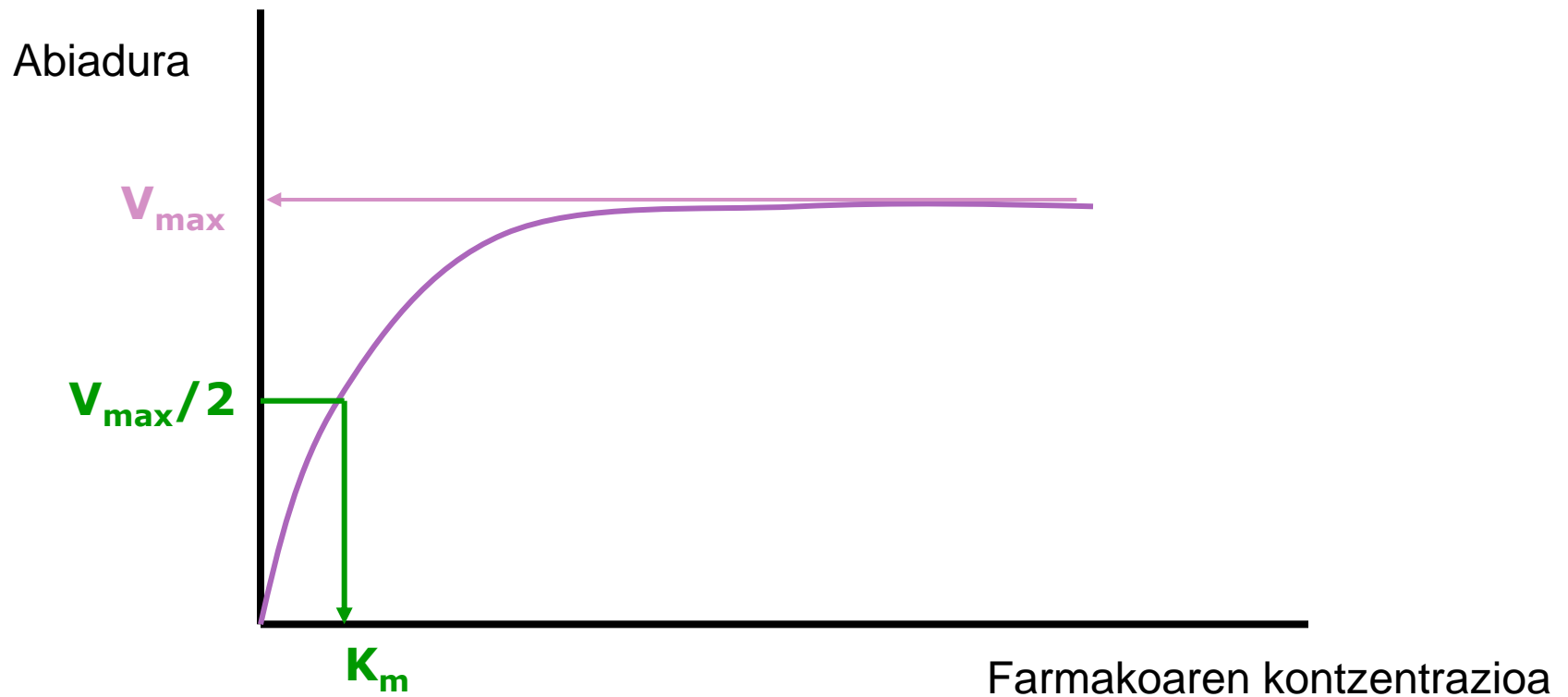
V_{\max} : gehiengo abiadura

K_m : Michaelis konstantea

($V=V_{\max}/2$ deneko kontz.)

Gaitasun mugatuko metabolismoa

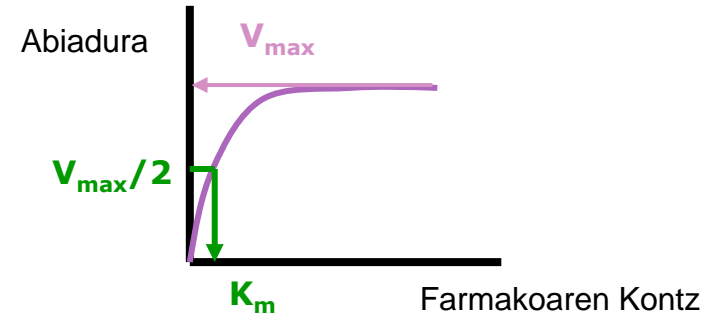
14



Gaitasun mugatuko metabolismoa

15

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



- C asetze kontzentrazioa baino baxuagoa bada ($C \ll K_m$)



$$V = \frac{V_{\max} \cdot C}{K_m} = K_e \cdot C$$

(1.go ordena)

- C asetze kontzentrazioaren antzekoa bada ($C \gg K_m$)



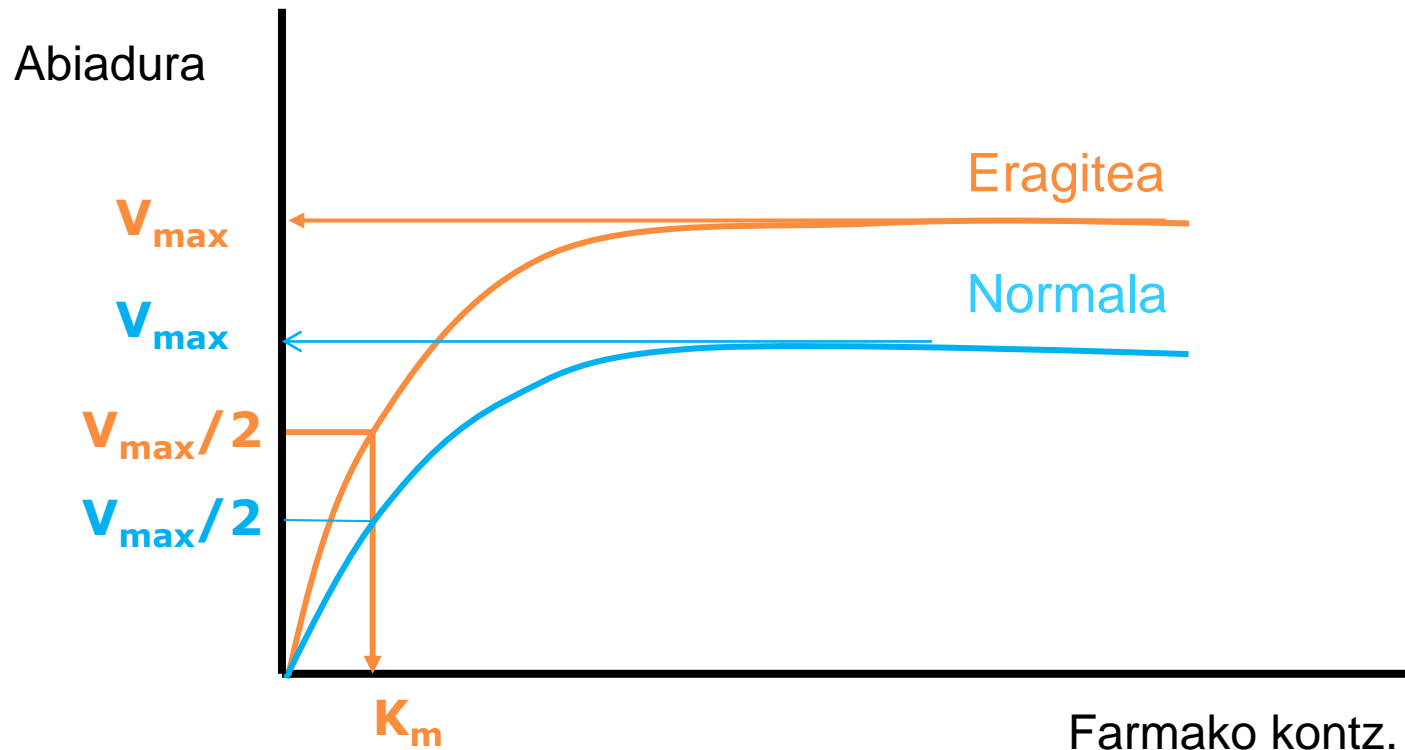
$$V = V_{\max}$$

(0 ordena)

Gaitasun mugatuko metabolismooa

16

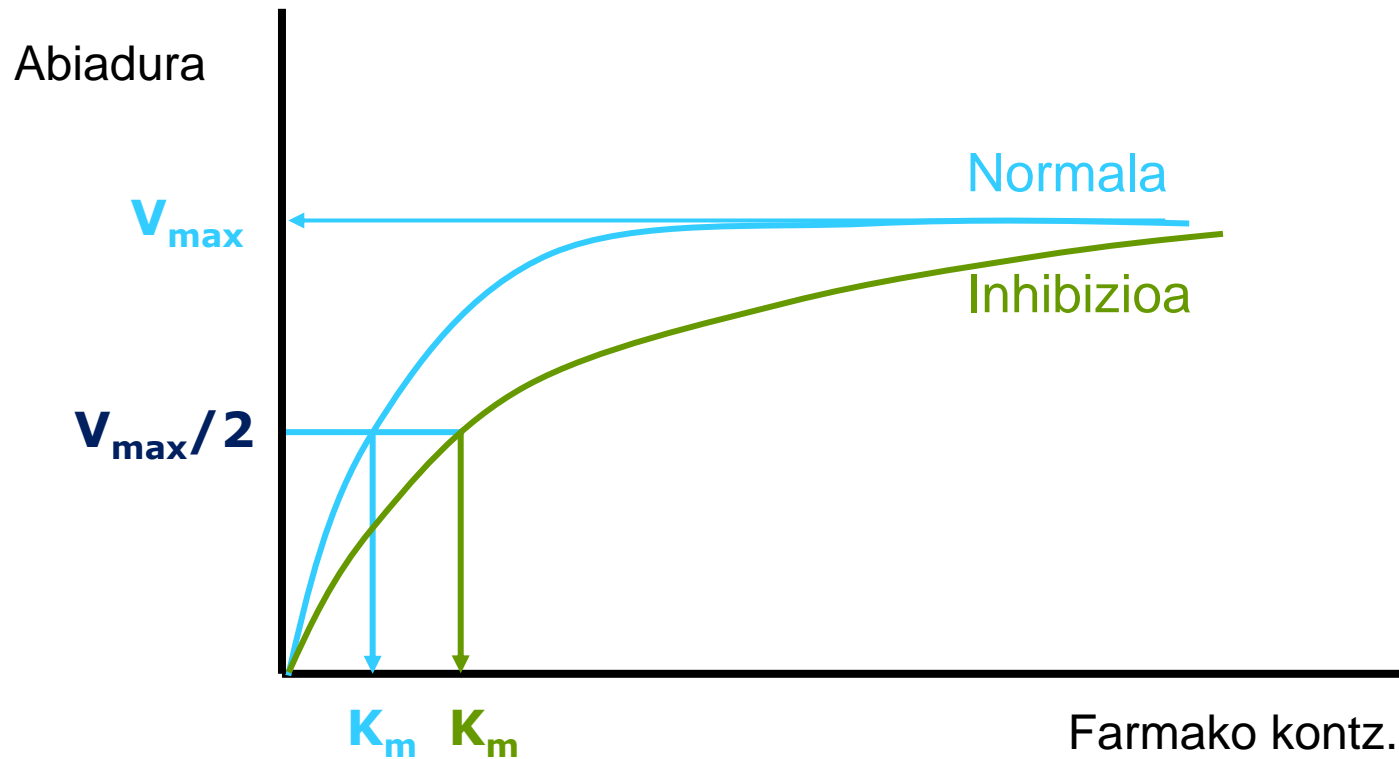
Eragitea



Gaitasun mugatuko metabolismoa

17

Inhibizioa

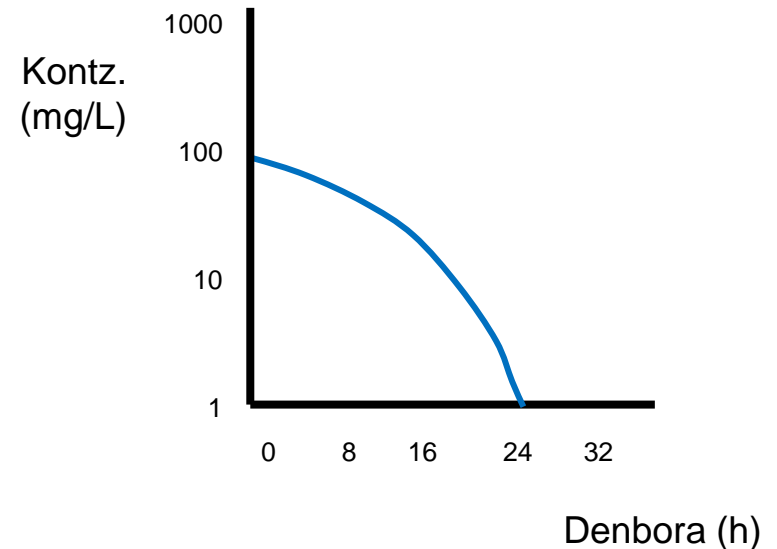
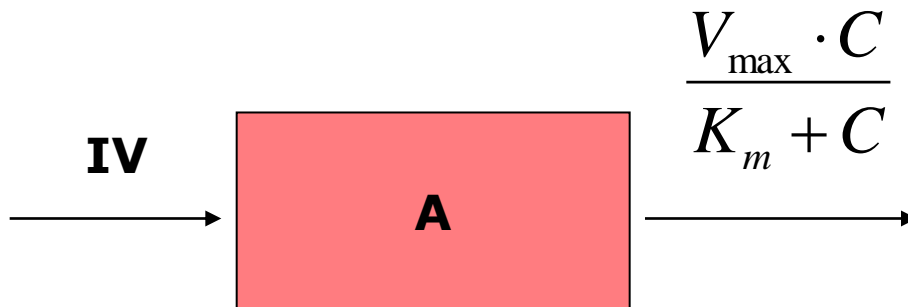


Gaitasun mugatuko metabolismooa

18

Bena-barneko administrazioa

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



A: Organismoan dagoen farmako kantitatea

Gaitasun mugatuko metabolismoa

19

Bena-barneko administrazioa

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

$$C = C_o + K_m \cdot \ln\left(\frac{C_o}{C}\right) - \frac{V_{\max}}{V_d} \cdot t$$

Gaitasun mugatuko metabolismoa

20

Bena-barneko administrazioa

$$CL = \frac{V_{\max}}{K_m + C}$$

$$t_{1/2} = \frac{0,693 \cdot V_d}{V_{\max}} \cdot (K_m + C)$$

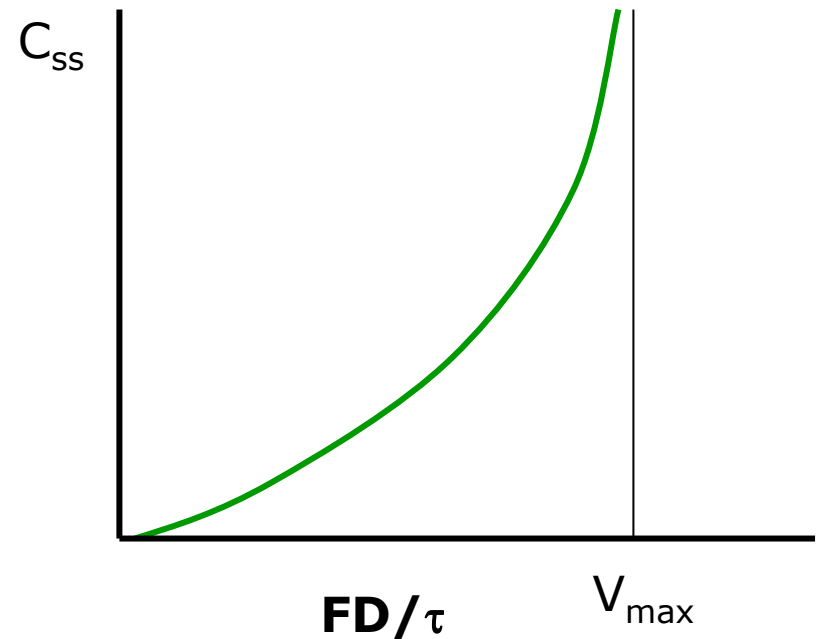
Gaitasun mugatuko metabolismoa

21

Bena-barneko administrazioa, dosi anitzak

$$\frac{F \cdot D}{\tau} = \frac{V_{\max} \cdot C_{ss}}{K_m + C_{ss}}$$

$$C_{ss} = \frac{(F \cdot D / \tau) \cdot K_m}{V_{\max} - (F \cdot D / \tau)}$$



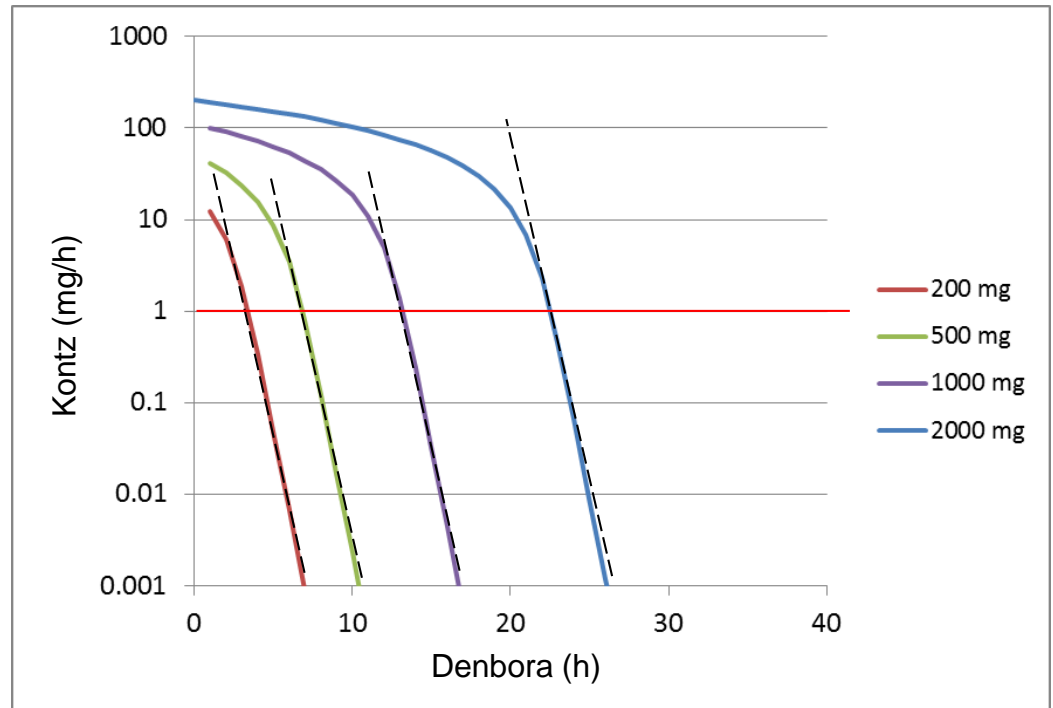
Parametro farmakozinetikoak

22

Bena-barneko administrazioa: Dosis

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

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

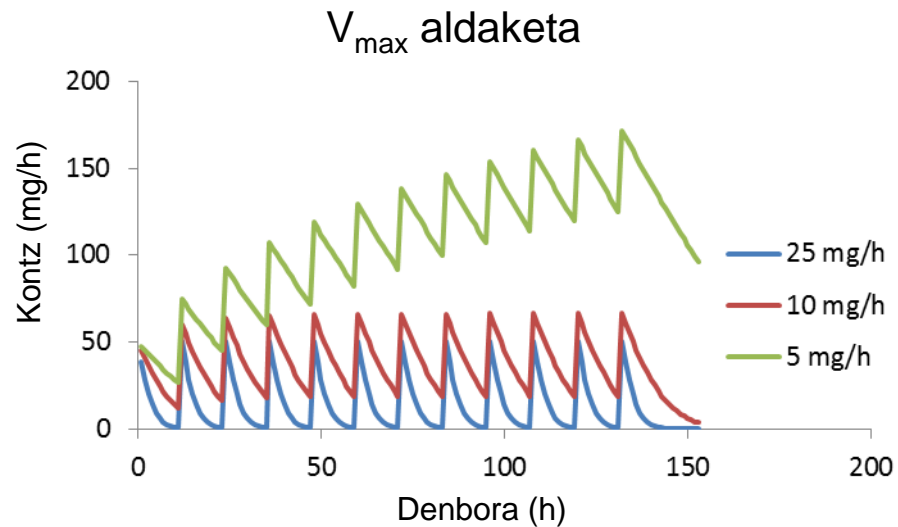
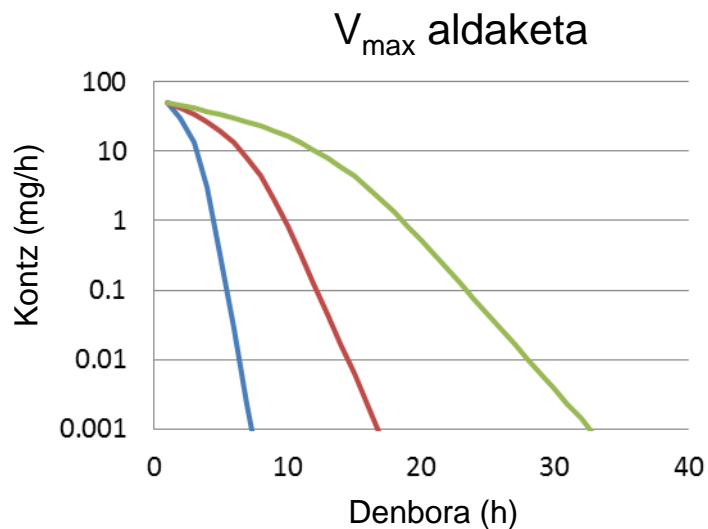


- Dosis handitzerakoan hasierako kontzentrazio handitzen da
- Kontzentrazio batetik aurrera eliminazio abiadura berdina da

Parametro farmakozinetikoak

23

Bena-barneko administrazioa: V_{\max}

$$CL = \frac{V_{\max}}{K_m + C}$$


V_{\max} handitzerakoan:

- Argitzapena eta eliminazio abiadura handitzen dira
- Oreka egonkorreko kontzentrazioak gutxitzen dira

Parametro farmakozinetikoak

24

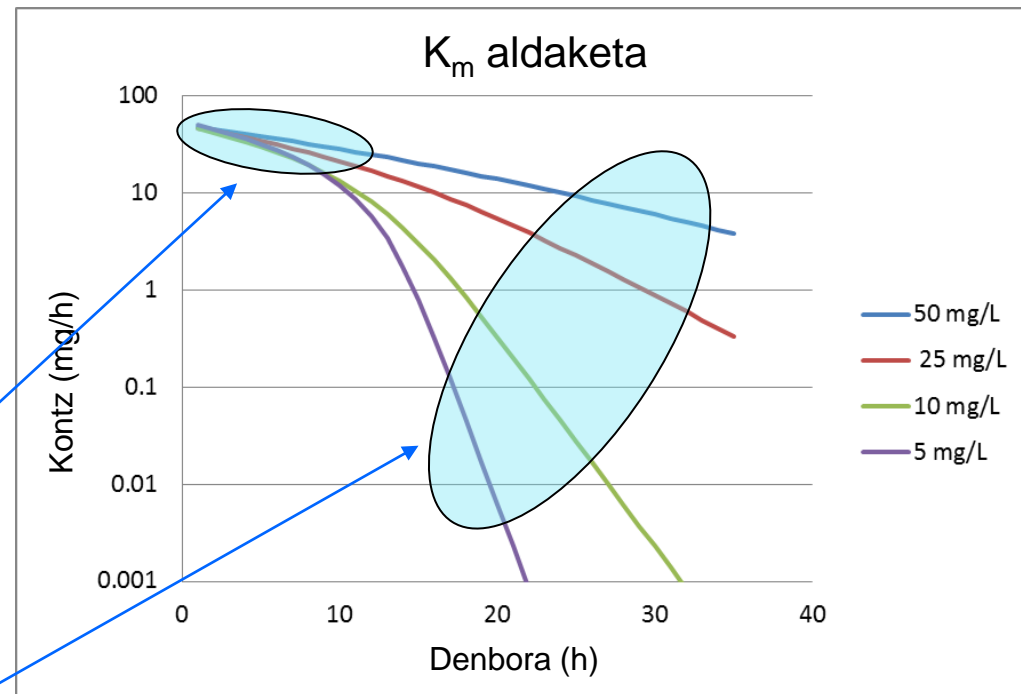
Bena-barneko administrazioa: K_m

$$CL = \frac{V_{\max}}{K_m + C}$$

$$t_{1/2} = \frac{0,693 \cdot V_d}{V_{\max}} \cdot (K_m + C)$$

Kontzentrazioa K_m baino askoz handiagoa bada, abiadura V_{\max} balioaren antzekoa

Kontzentrazioa eta K_m antzekoak direnean, abiadura oso desberdina da



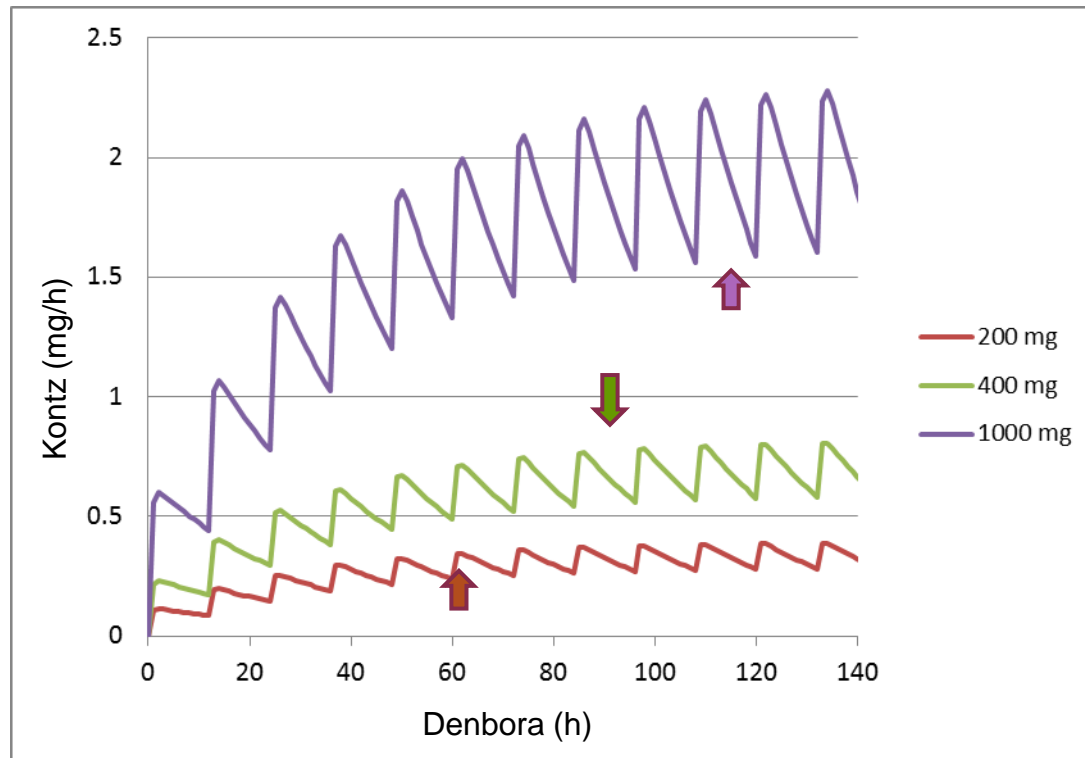
K_m handitzerakoan:

- Argitzapena gutxitzen da
- Erdibizitza handitzen da

Parametro farmakozinetikoak

25

Aho-bidezko administrazioa: Dositza



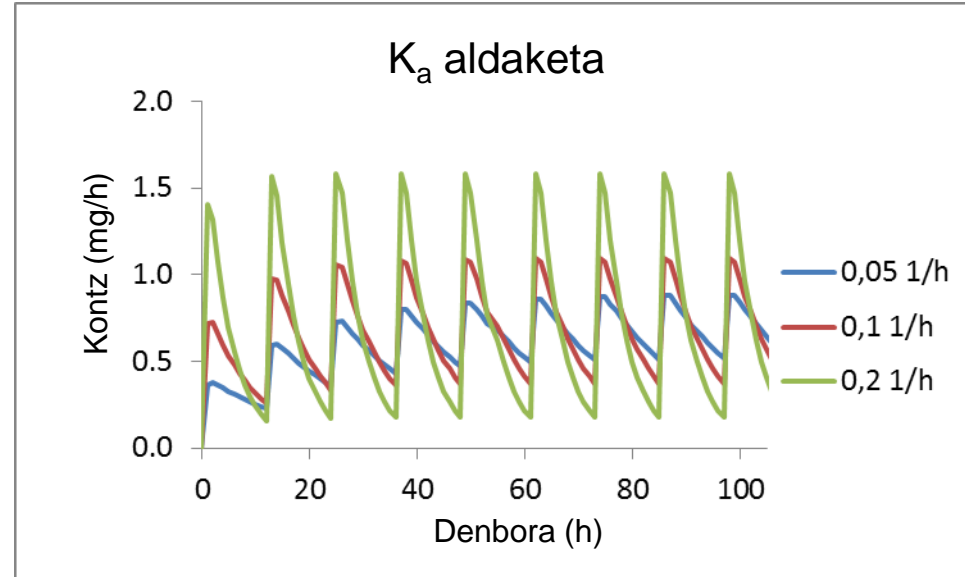
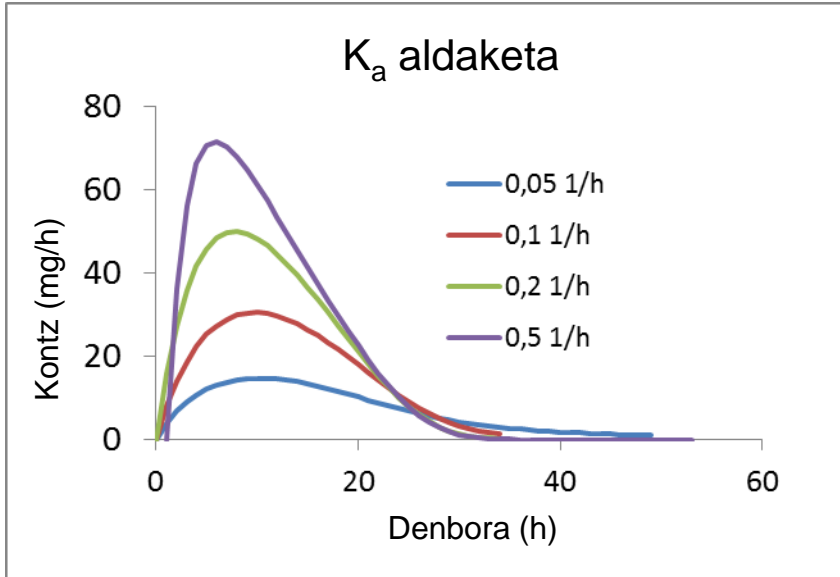
Dositza handitzerakoan:

- Kontzentrazioen gehikuntza ez da proportzionala
- Denbora luzeago behar da oreka egonkorra lortzeko

Parametro farmakozinetikoak

26

Aho-bidezko administrazioa: K_a



K_a handitzerakoan, kontzentrazio gorabehera gehiago daude

Dosiaren kalkulua


27

- Farmakoa, zinetika asegarria (Michaelis-Menten) jarraitzen duen erreakzio entzimatiko bat jarraituz eliminatzen da
- Bi dosi ezberdin administratu ostean oreka egonkorrean bi kontzentrazio ezagutu behar dira

Dosiaren kalkulua

28

- Metodo matematikoa

$$\frac{F \cdot D_1}{\tau} = \frac{V_{\max} \cdot C_{ss,1}}{K_m + C_{ss,1}}$$
$$\frac{F \cdot D_2}{\tau} = \frac{V_{\max} \cdot C_{ss,2}}{K_m + C_{ss,2}}$$


V_{\max}
 K_m

Dosiaren kalkulua

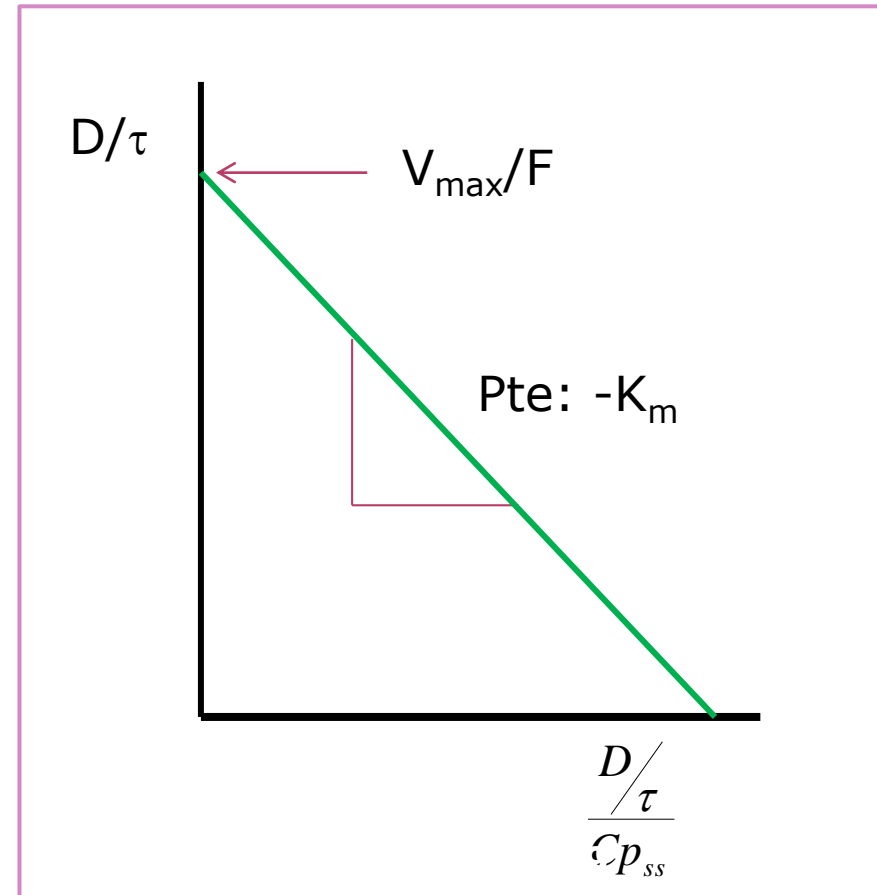
29

- Grafikoki: Transformazio lineala

$$\frac{F \cdot D}{\tau} = \frac{V_{\max} \cdot C_{ss}}{K_m + C_{ss}}$$

$$\frac{F \cdot D}{\tau} \cdot K_m + \frac{FD}{\tau} \cdot C_{ss} = V_{\max} \cdot C_{ss}$$

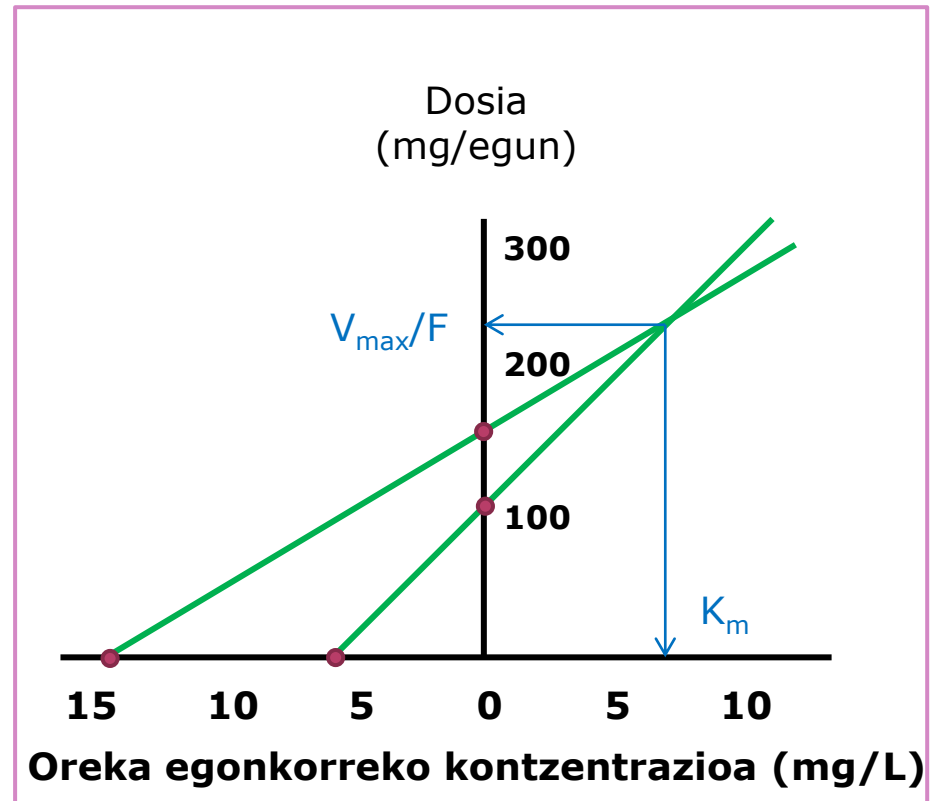
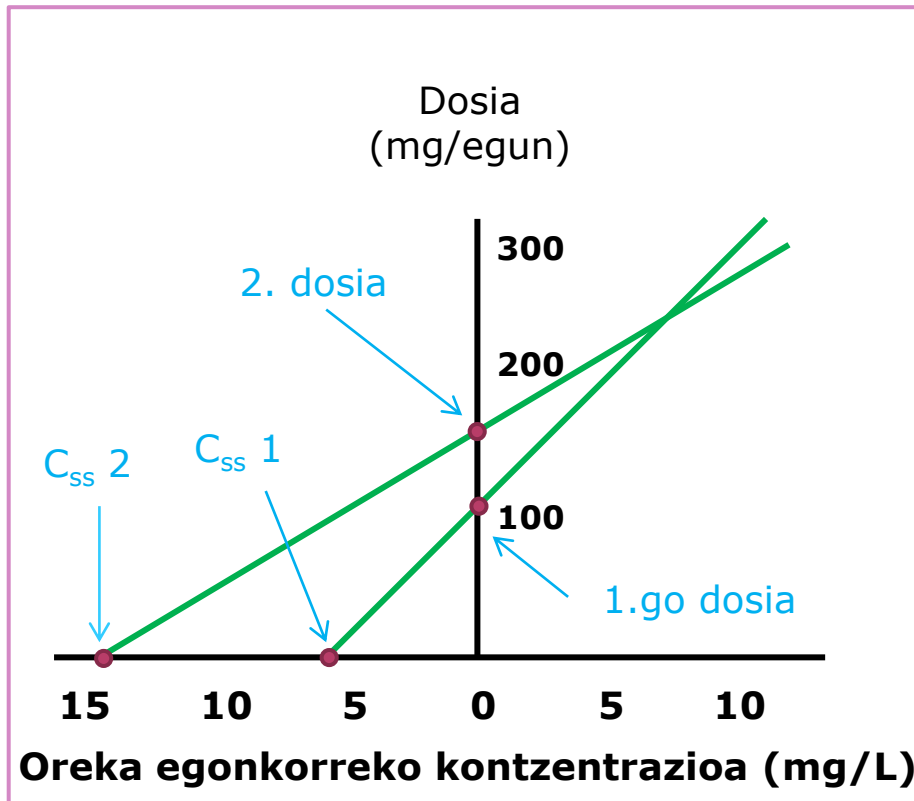
$$\frac{D}{\tau} = -K_m \cdot \frac{D/\tau}{C_{ss}} + \frac{V_{\max}}{F}$$



Dosiaren kalkulua

30

□ Grafikoki: zuzeneko datuak



Dosiaren kalkulua. Adibidea

31

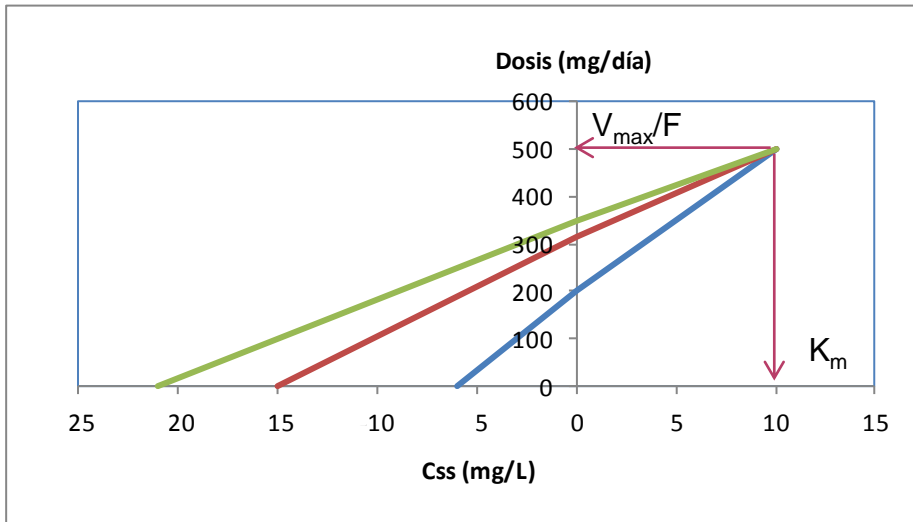
32 urteko eta 75 kg emakume baten egunero 200 mg fenitoina hartzen zituen. Oreka egonkorrean neurtutako kontzentrazioa 6 mg/L zenez, dosia handitu zitzaion (350 mg/egun) Oreka egonkorrean neurtutako kontzentrazio berria 21 mg/L izan zen. (V_d : 0,75 L/Kg, $F=1$)

Kalkula itzazu:

- V_{max} eta K_m
- Oreka egonkorrean 15 mg/L kontzentrazioa lortzeko behar den dosia
- Fenitoinaren erdibizitza pazienteak 350 mg/egun hartzen dituenean

Dosiaren kalkulua. Adibidea

32



V_{\max} : 500 mg/egun

K_m : 10 mg/L

$$\frac{F \cdot D}{\tau} = \frac{V_{\max} \cdot C_{ss}}{K_m + C_{ss}}$$

C_{ss} 15 mg/L denean



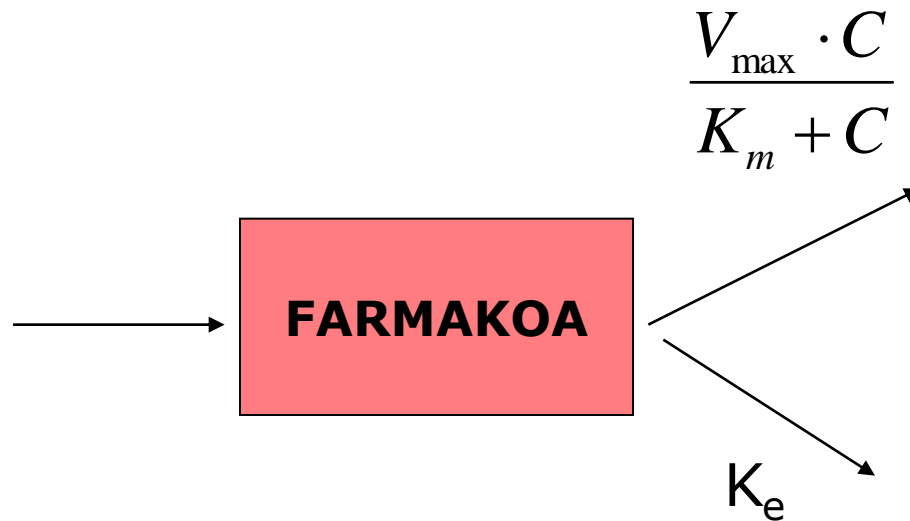
$D/\tau = 312$ mg/egun

Dosia 350 mg/egun denean $C_{ss} = 21$ mg/L bada:

$$t_{1/2} = \frac{0,693 \cdot V_d}{V_{\max}} \cdot (K_m + C) \quad t_{1/2}: 2,18 \text{ días}$$

Eliminazio bide anitzak

33



Dosia handitzerakoan, eliminazio bidea asetzen da eta lehenengo mailako prozesua jarraituz eliminatzen den farmako proportzioa handitzen da

Denbora-menpeko zinetika

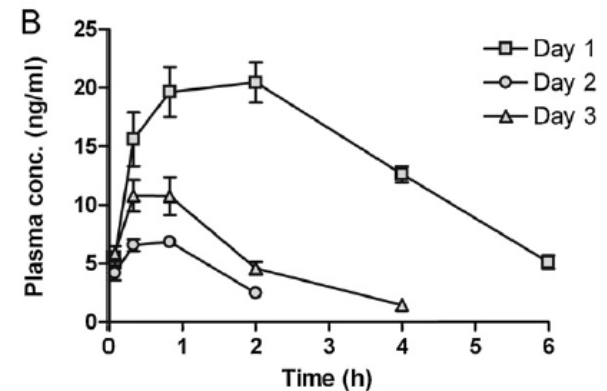
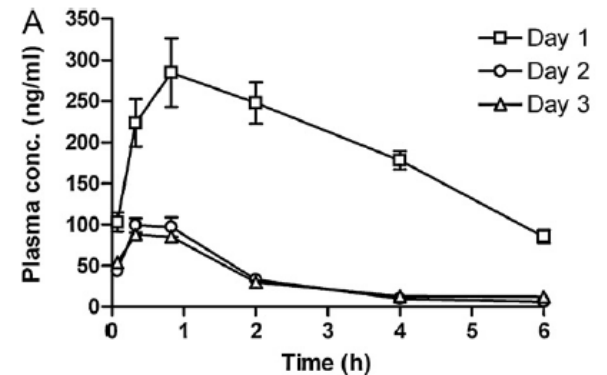
34

- **Auto-eragitea**: Dosi jarriak administratzerakoan argitzapena handitzen da

Arratoietan auto-eragitea jasaten duen farmako berri baten (RO4938581) kontzentrazio plasmaticoak 3 egunetan.

A) dosia: 0.1 mg/Kg

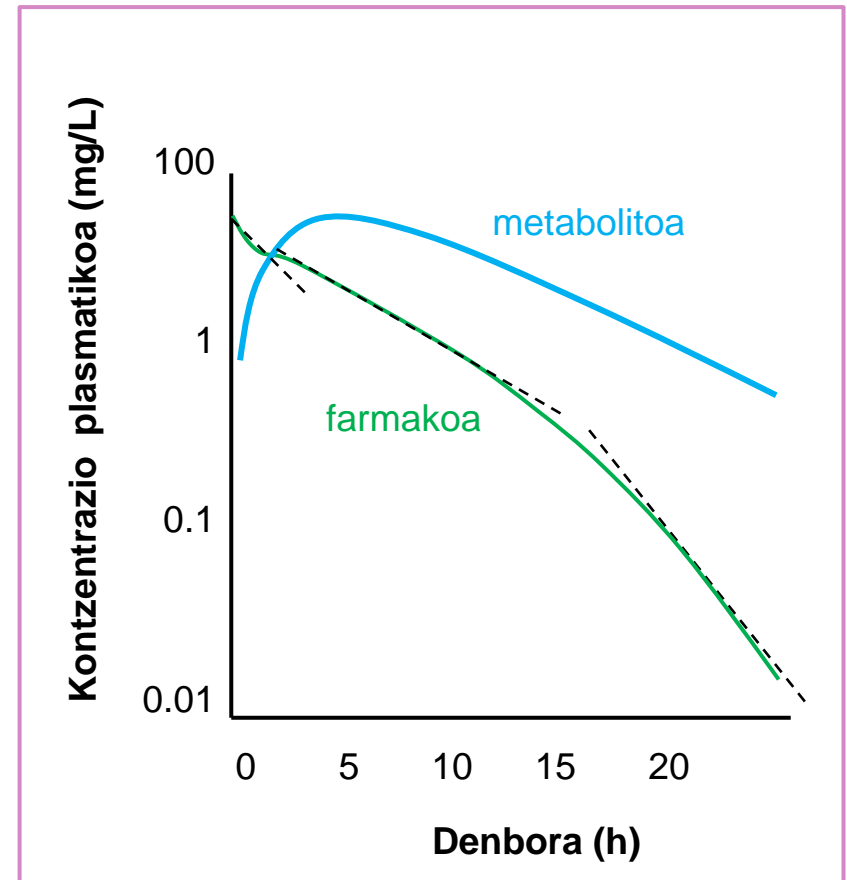
B) dosia: 0.02 mg/Kg



Denbora-menpeko zinetika

35

- Produktuarekiko inhibizioa:
Farmakoaren metabolito batek farmakoaren metabolismoa inhibitzen du.
- Adb: Isosorbide dinitratoa



Bena-barneko bolus bidezko administrazioaren ondoren lortutako kontzentrazio plasmaticoak