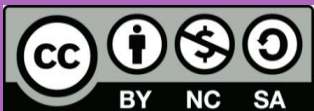


8. GAIA:

Farmakozinetikara sarrera



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

- Definizioa
- Erabilerak
- Farmakoen kontzentrazioen eboluzioa organismoan
- Prozesu zinetikoen abiadura eta maila. Zero mailako prozesuak, lehen mailako prozesuak
- Prozesu zinetiko linealak eta ez-linealak
- Analisi farmakozinetikoa
- Eredu konpartimentalak
- Eredu fisiologikoak
- Simulazio farmakozinetikoa

Farmakozinetika definizioa

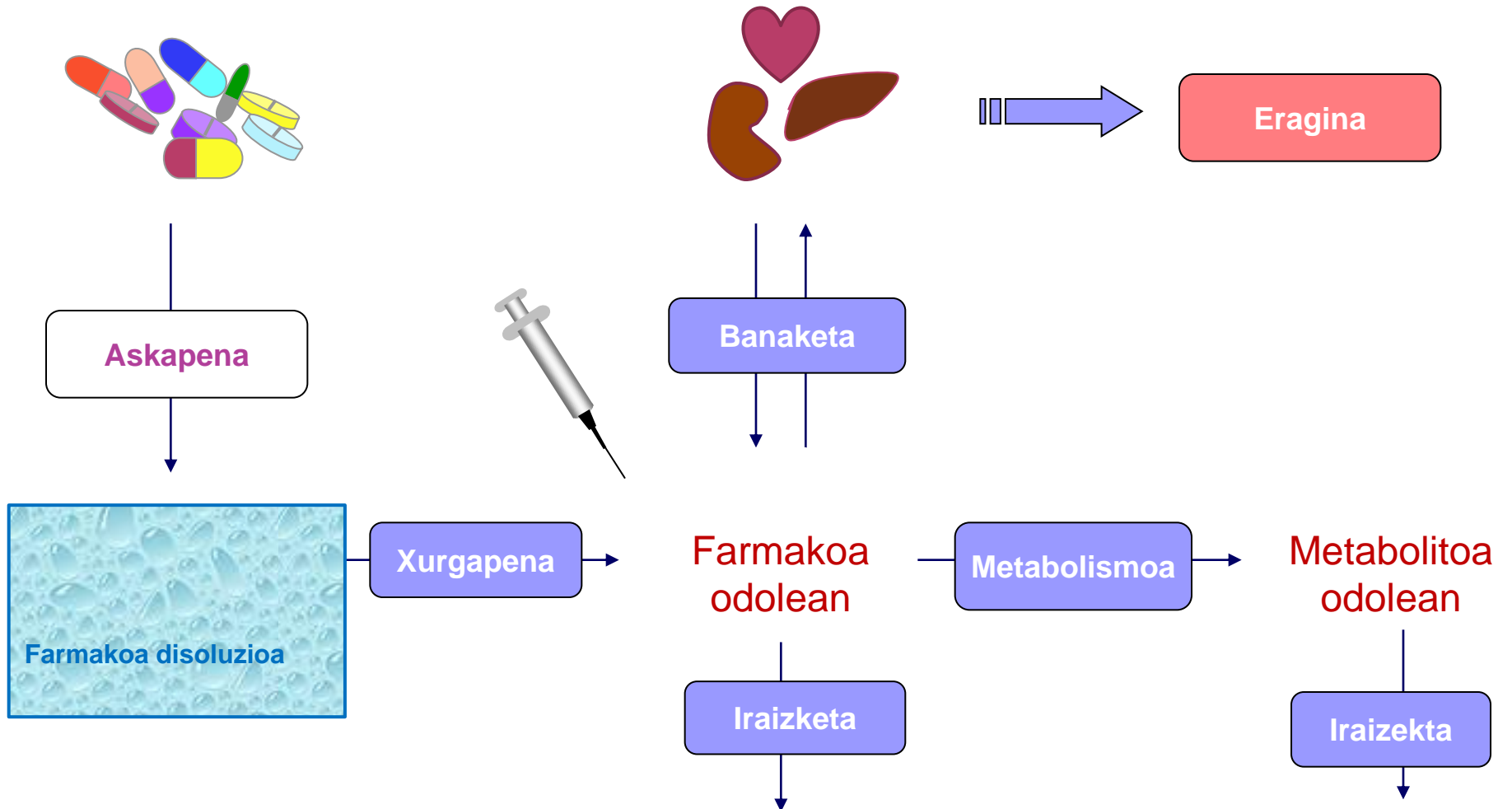
3

“Farmakoek eta haien metabolitoek denboran zehan organismoan duten eboluzioaren azterketa da, fluido ezberdinetatik ateratako laginak aztertuz lortzen diren kontzentrazio/denbora edo kantitate/denbora kurben analisi zinetikoa eginez”

*“Organismoan, farmakoen **xurgapen**, **banaketa** eta **eliminazio** prozesuak aztertzen ditu”*

LADME

4



Farmakozinetika definizioa

5

Odol-hodiz kanpoko administrazioaren ondoren

1. Dosifikazio formatik askatutako farmakoa xurgapen tokitik zirkulazio sistemikora pasatzen da (**xurgapena**)
2. Zirkulazio sistemikotik organo eta ehun ezberdinetan banatzen da (**banaketa**)
3. Odoletik organismotik eliminatzen da iraizketa eta/edo metabolismo prozesuak direla eta (**eliminazioa**)

Bena-barneko administrazioaren ondoren, bakarrik banaketa eta eliminazioa ematen dira

Farmakozinetika definizioa

6

Prozesu bakoitza parametro farmakozinetiko ezberdinekin erlazionatzen da. Parametro hauek elementu hauen menpe egongo dira:

1. Farmakoa
2. Sendagaia (Formulazioa)
3. Gaixoaren ezaugarriak

Farmakozinetikaren erabilerak

7

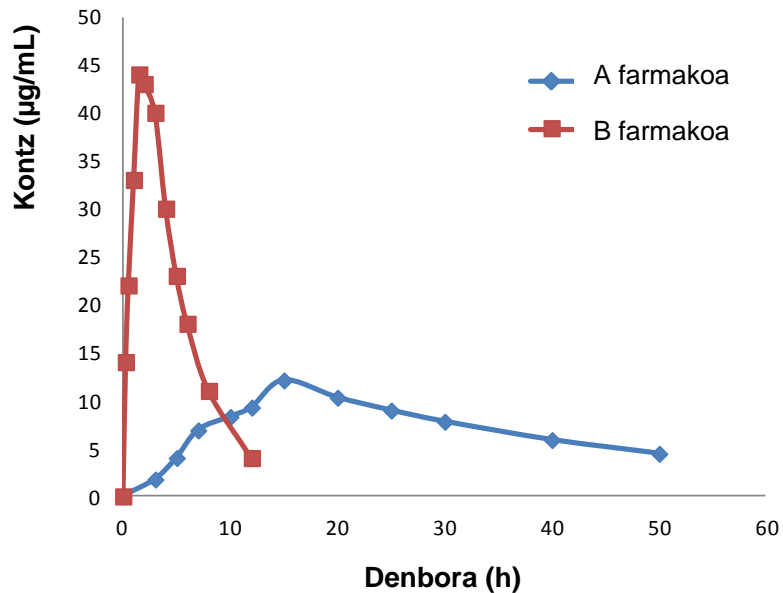
1. Eraginkortasun terapeutikoa maximizatzeko eta eragin desiragaitzak minimizatzeko **dosifikazio erregimenak zehaztea** (dosia eta dosi tarteak)
2. **Toxikologia**: farmakoen metaketa ehunetan aztertu eta horren eragina prozesu toxikoetan (**toxofarmakozinetika**)
3. Hainbat **organoen funtzionalitatea** ebaluatu. Adb; Giltzurrun funtzionalitatea inulinaren edo kreatininaren argizapena aztertuz

Farmakoen kontzentrazioen eboluzioa organismoan

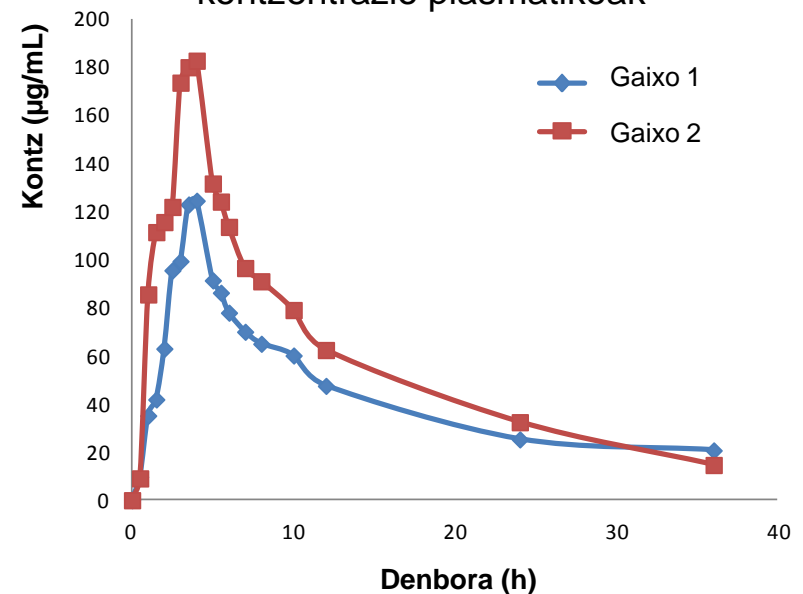
8

Xurgapen, banaketa eta eliminazio prozesuak aztertzeak farmakoen kontzentrazio plasmaticoen profilen eboluzioa ezagutzea ahalbidetzen du

Gaixo berdinari administratutako bi farmako ezberdinen kontzentrazio plasmaticoak



Farmako berdina, dosi berdinean bi gaizo ezberdinei administratu ostean lortutako kontzentrazio plasmaticoak



Prozesu zinetikoen abiadura eta maila

9

Prozesu zinetikoen abiadura: adibidez, xurgapen abiadura denbora unitateko xurgatzen den farmako kantitatea da; eliminazio abiadura denbora unitateko eliminatzen den farmako kantitatea da.

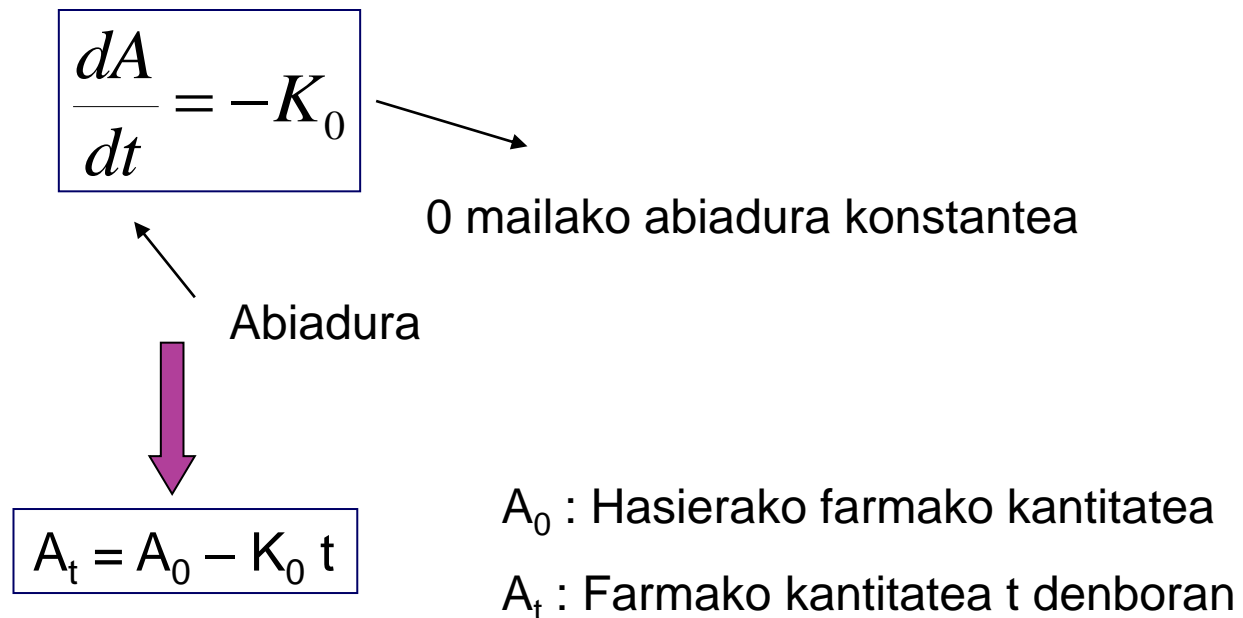
Abiadura konstantea: Prozesuaren abiadura zehazten duen faktorea da. Farmako kantitatea prozesuaren abiadurarekin erlazionatzen duen konstantea da. Prozesuaren mailaren menpe dago.

Prozesu zinetikoen maila: farmako kantitateak edo kontzentrazioak prozesuaren abiaduran edukiko duen eragina zehazten du.

Prozesu zinetikoen abiadura eta maila. Zero mailako prozesuak

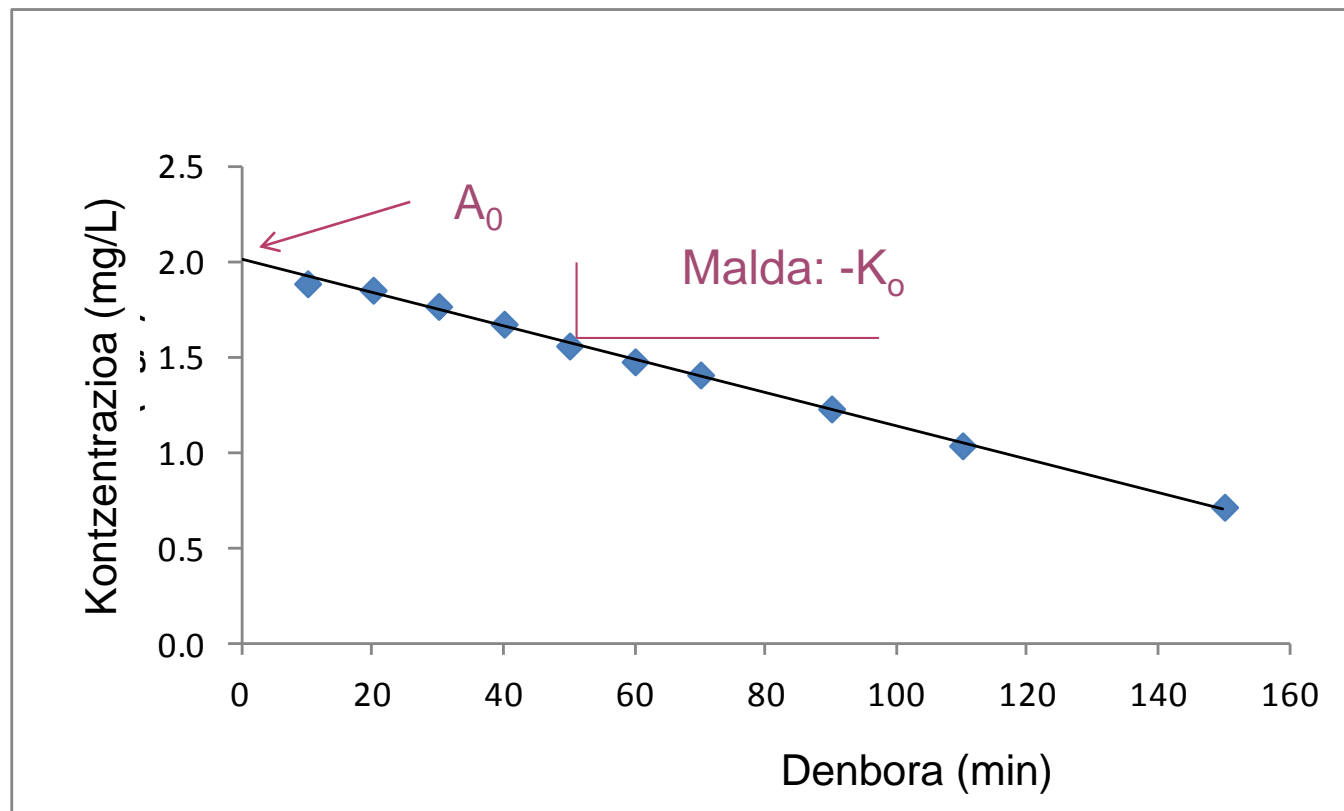
10

Zero mailako prozesua: abiadura konstantean ematen dena; abiadura ez dago farmako kantitatearen menpe



Prozesu zinetikoen abiadura eta maila. Zero mailako prozesuak

11



Prozesu zinetikoen abiadura eta maila.

Lehenengo mailako prozesuak

12

Lehenengo mailako prozesua: Abiadura farmako kantitatearen menpe dago (farmako gehiago dagoenean prozesuaren abiadura handiagoa, adb, gehiago eliminatzen dugu)

Eguna	Abiadura (mg/egun)	Geratzen den gainerako kantitatea (mg)
0 (100 mg)		
1	10	90
2	9,0	81
3	8,1	72,9
4	7,29	65,61
5	6,56	59,05
6	5,9	53,15

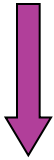
Prozesu zinetikoen abiadura eta maila. Lehenengo mailako prozesuak

13

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

K: 1go mailako abiadura konstantea

dA/dt: abiadura



$$A_t = A_0 - e^{-K t}$$

A_0 : Hasierako farmako kantitatea

A_t : Farmako kantitatea t denboran

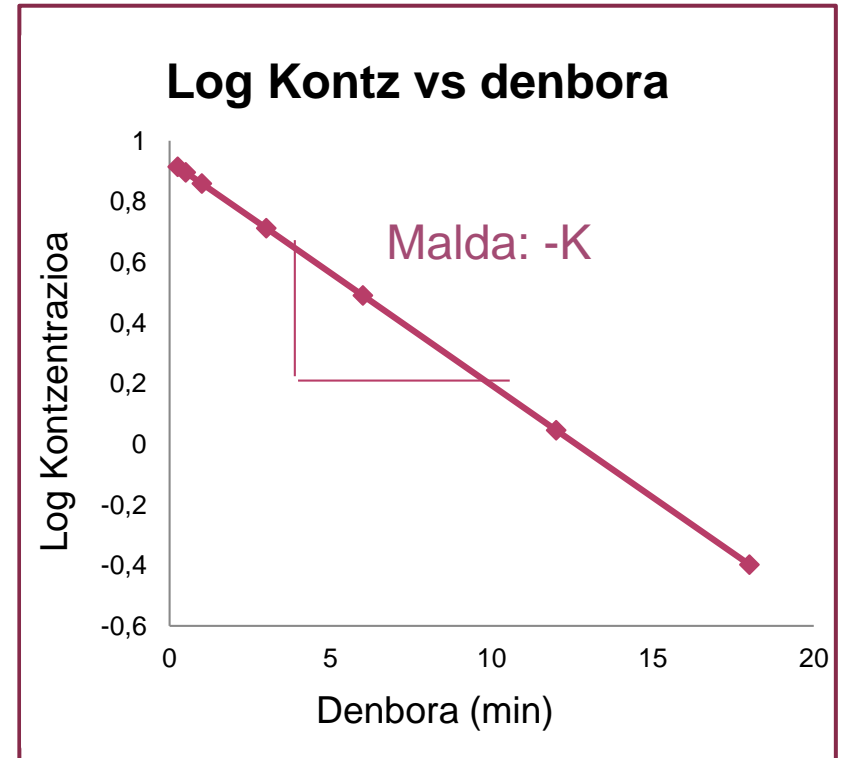
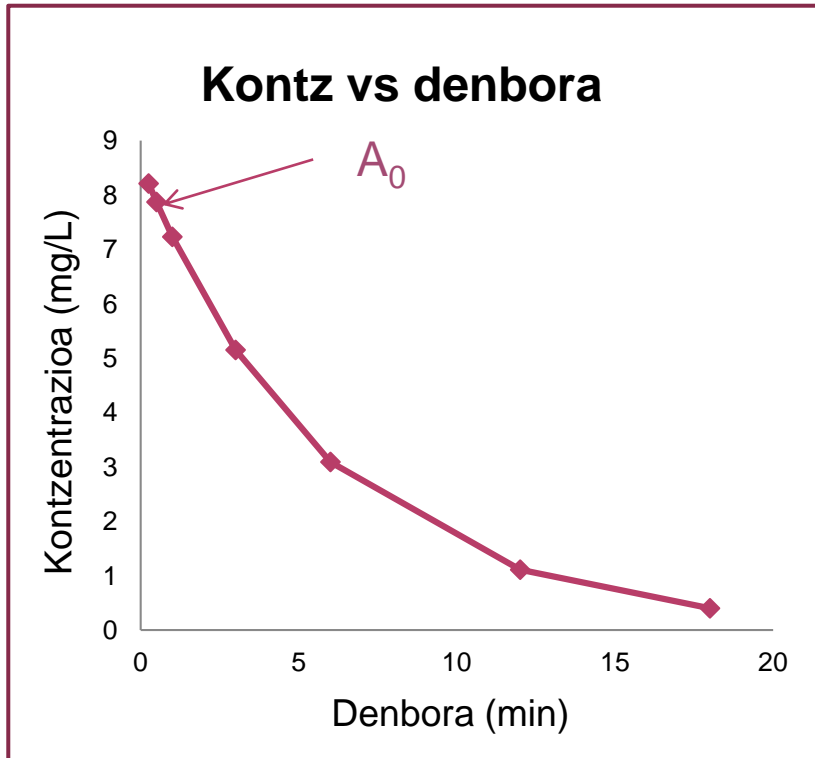
$$\ln A_t = \ln A_0 - K \cdot t$$

$$\log A_t = \log A_0 - \frac{K}{2,303} t$$

Prozesu zinetikoen abiadura eta maila.

Lehenengo mailako prozesuak

14



Prozesu zinetiko linealak eta ez-linealak

15

PROZESU LINEALAK

- Dosi-independenteak edo kontzentrazio-independenteak
- Xurgapen, banaketa eta eliminazio prozesuak 1 mailakoak dira
- Parametro farmakozinetikoak (erdibizitza, argitzapena, banaketa bolumena) ez daude farmakoaren kontzentrazioaren menpe
- Dosia aldatzerakoan farmako kontzentrazioak modu proportzionalen aldatzen dira

PROZESU EZ LINEALAK

- Dosi-menpekoak edo kontzentrazio-menpekoak
- Gutxienez prozesu zinetiko bat (xurgapena, banketa edo eliminazio) asegarria da
- Parametro farmakozinetikoak (erdibizitza, argitzapena, banaketa bolumena) kontzentrazio-menpekoak dira
- Dosia aldatzerakoan farmako kontzentrazioak ez dira modu proportzionalen aldatzen

Analisi farmakozinetikoa

16

Helburua: Farmakoen xurgapen, banaketa eta eliminazio abiadurak zehazten dituzten parametro farmakozinetikoak estimatzea. Parametroak estimatzeko **EREDU FARMAKOZINETIKO** bat erabili behar da

Eredu farmakozinetikoa: Farmako bat organismoan administratu ondoren, xurgapen, banaketa eta eliminazio prozesuak kuantitatiboki deskribatzen dituen eredu matematikoa

Zergatik modelizazio farmakozinetikoa?

1. Dosi erregimen ezberdinekin farmakoen portaera farmakozinetikoa aurreikustea ahalbidetzen du
2. Aldaketa fisiologikoak edo patologikoak ematen direnean, portaera farmakozinetikoan egon daitezken aldaketak aurreikustea ahalbidetzen du

Eredu konpartimentalak

17

Organismoa zinetikoki homogeneousak diren konpartimentuetan banatzen da. Konpartimendu bakoitza organo eta ehun ezberdinek osatzen dute

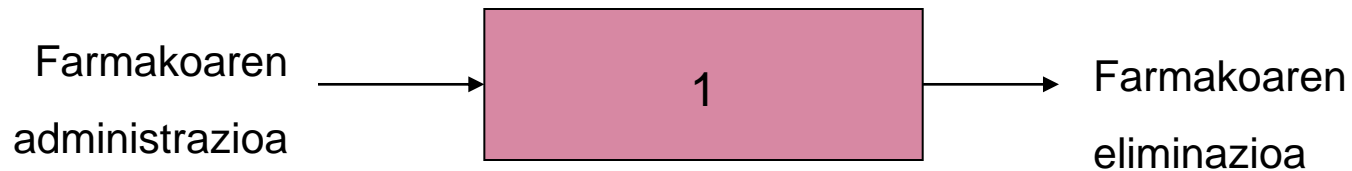
Ereduaren ezaugarriak:

1. Konpartimentu kopurua
2. Konpartimentuen disposizioa
3. Eliminazio tokia

Eredu konpartimentalak

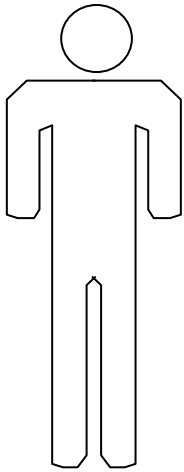
18

Eredu monokonpartimentala



Eredu konpartimentalak: eredu monokonpartimentala

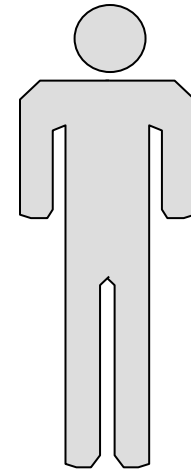
19



Administratu baino
lehen



Administratu
ondoren

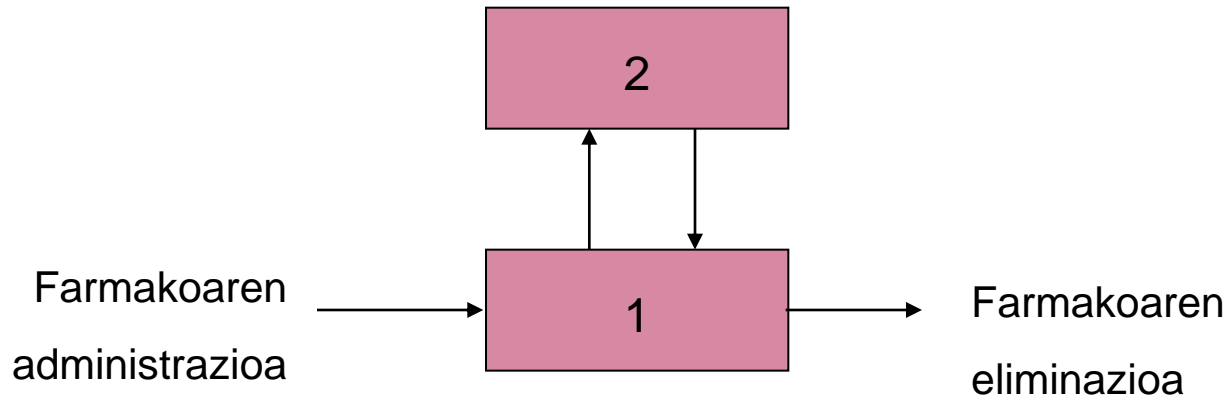


Administratu
ondoren denbora
gehiago pasa
denean

Eredu konpartimentalak: eredu bikonpartimentala

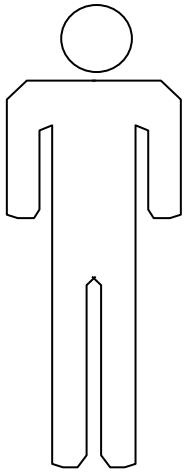
20

Eredu bikonpartimentala

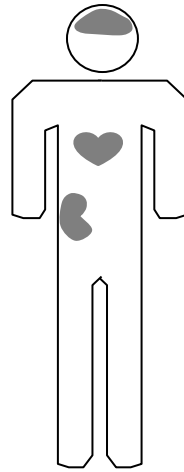


Eredu konpartimentalak: eredu bikonpartimentala

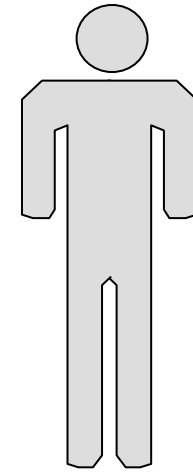
21



Administratu baino lehen



Administratu ondoren, berehala

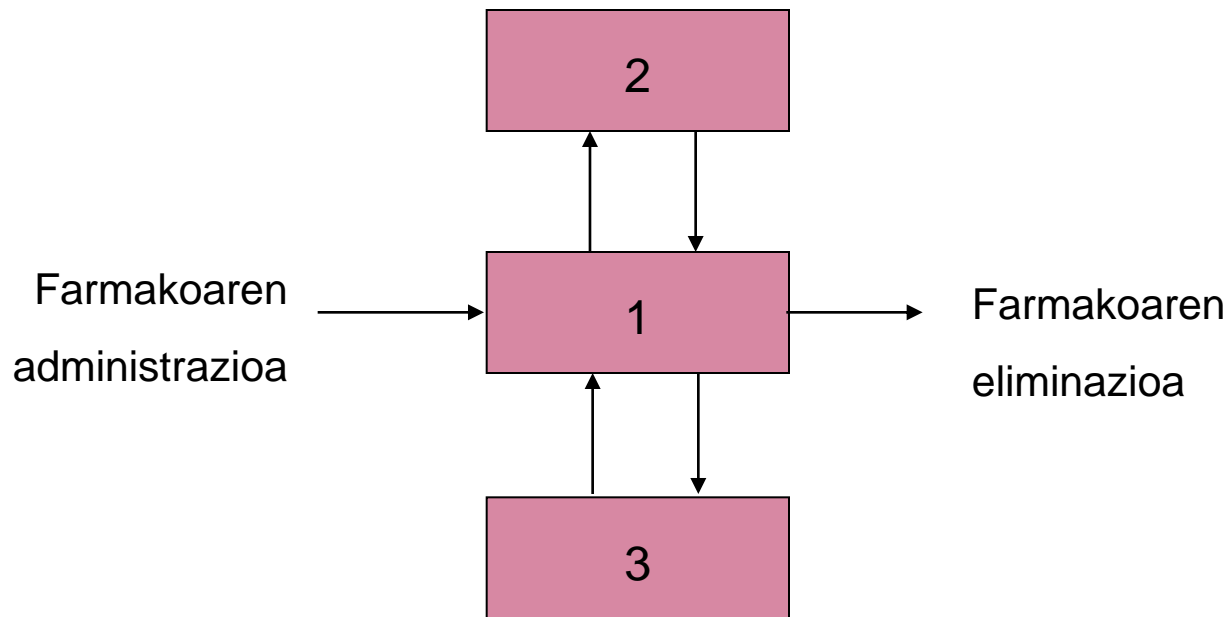


Banaketa orekaren ostean

Eredu konpartimentalak: eredu trikonpartimentala

22

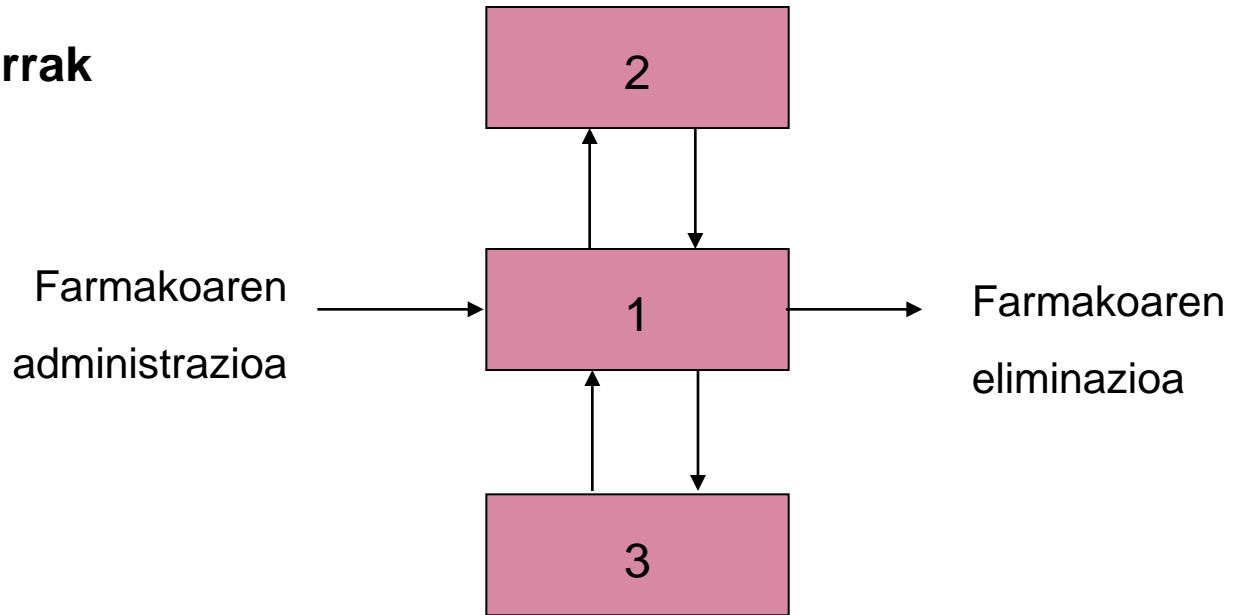
Erdu trikonpartimentala



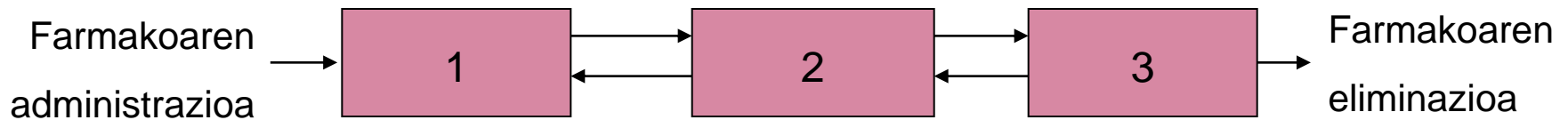
Eredu konpartimentalak

23

Eredu mamilarrak



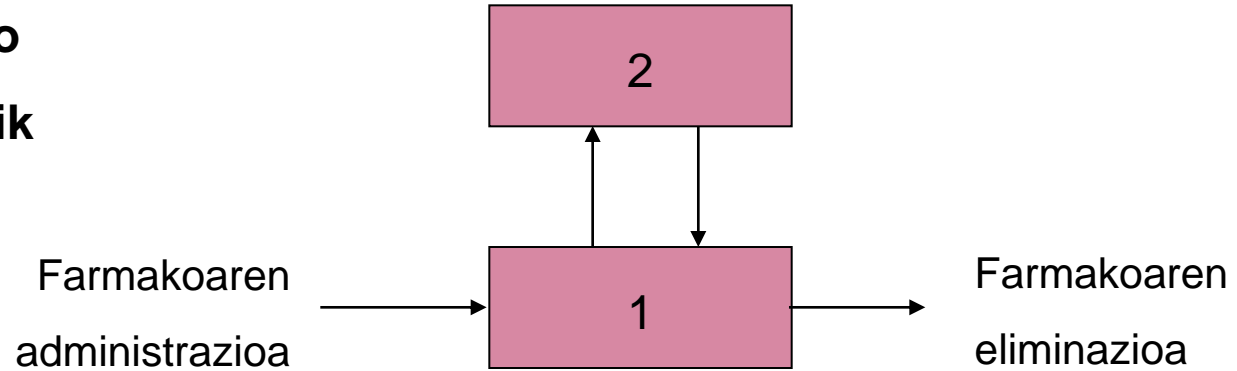
Kate-ereduak



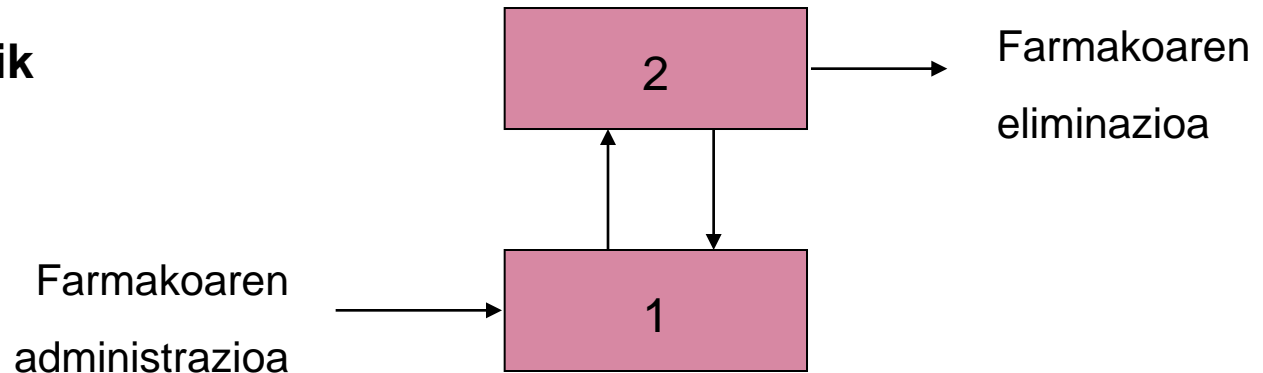
Eredu konpartimentalak

24

Eliminazioa 1.go konpartimentutik



Eliminazioa 2. konpartimentutik



Eredu fisiologikoak

25

Organismoa organietan eta ehunetan banatzen dugu

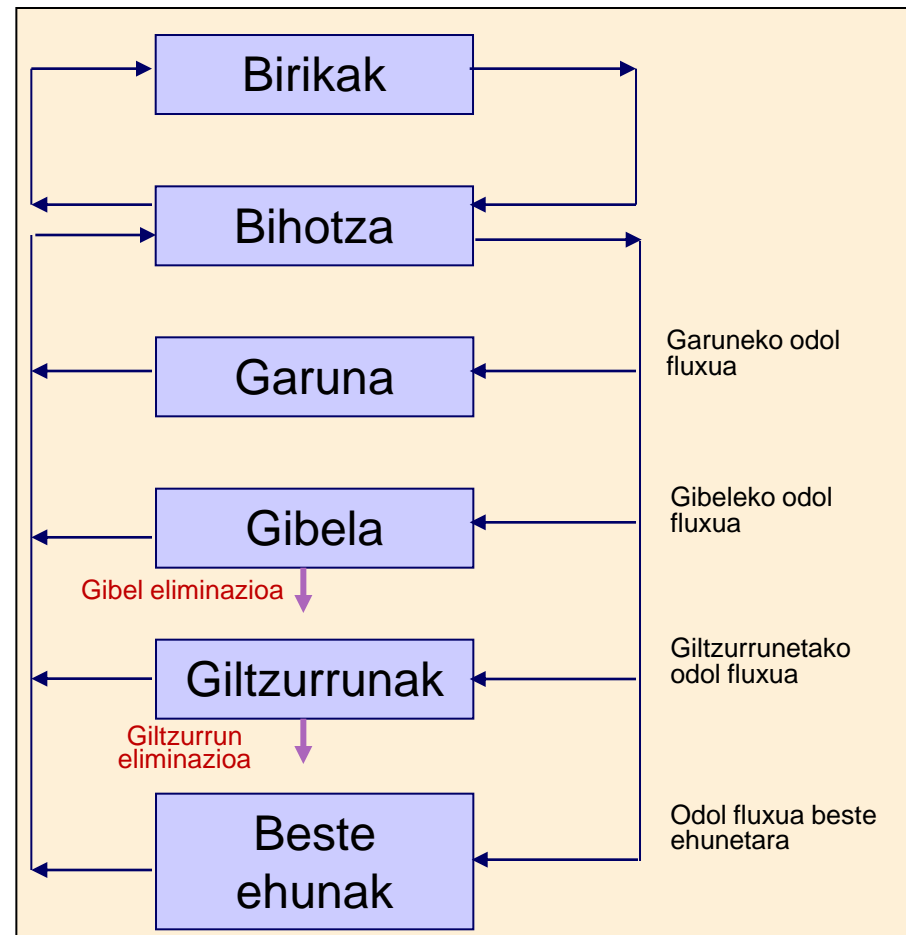
Faktore hauek balditzatzen dute farmakoaren

iragaitea ehun bakoitzean :

- Ehunera iristen den fluxua
- Ehunaren tamaina
- Odola/ehuna banaketa koefizientea

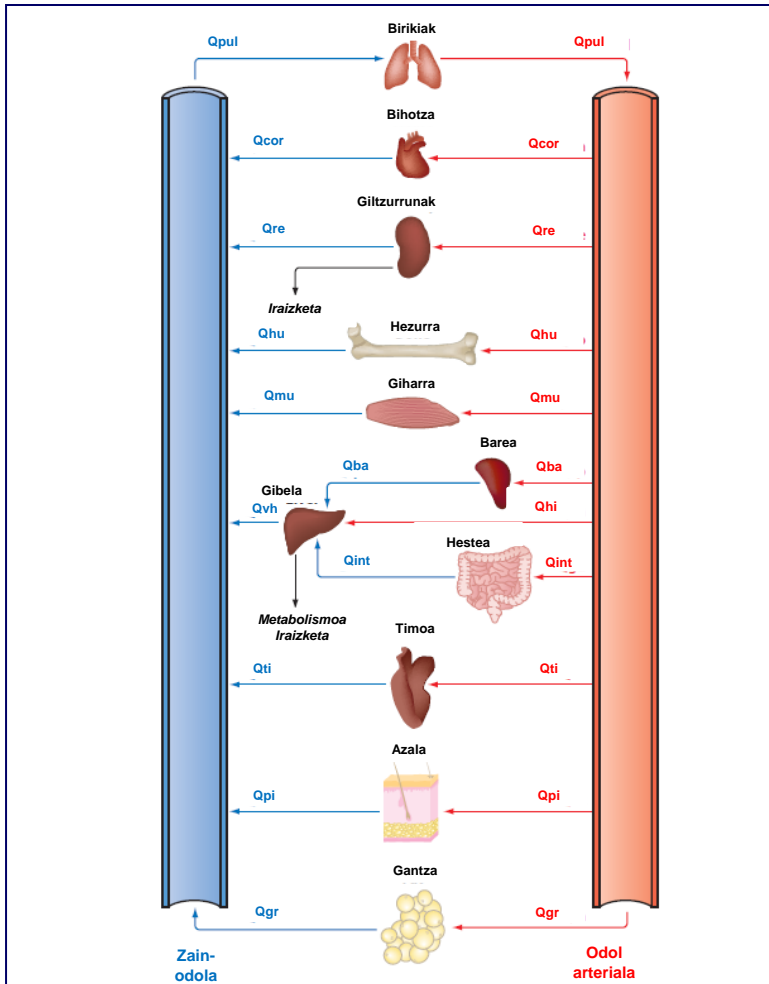
Eredu fisiologikoek ahalbidetzen dute:

1. Ehun bakoitzean kontzentrazioen eboluzioa ezagutzea
2. Beste animalia espezietaara extrapolatzea
3. Aldaketa fisiologikoak eta/edo patologikoak daudenean aldaketa zinetikoak aurreikustea



Eredu fisiologikoak

26

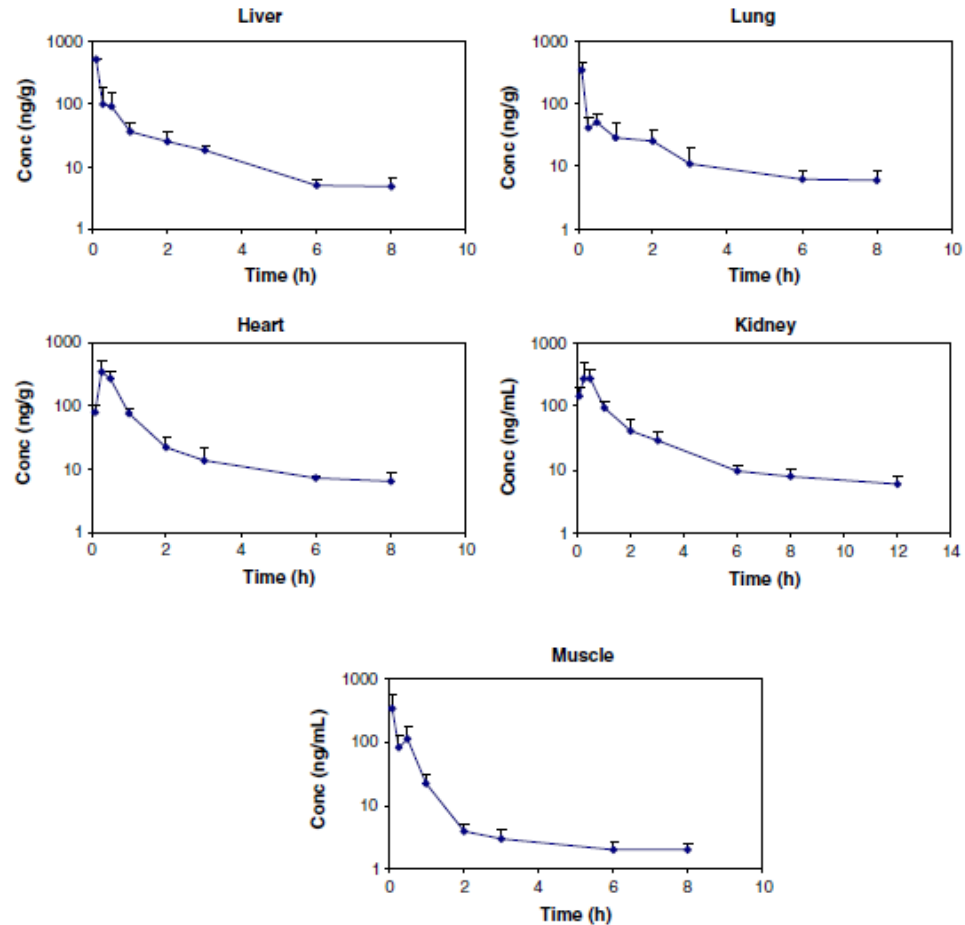


Q: odol fluxua
pul: birikak
cor: bihotza
re: giltzurrunak
hu: hezurrak
mu: giharrak
ba: barea
hi: gibela
vh: zain hepatikoa
int: hestea
ti: timoa
pi: azala
gr: gantza

Eredu fisiologikoak

27

Fig. 3 Concentration-time profiles in liver, heart, lung, kidney and muscle tissue homogenates after IV administration of Kendine 91 to mice with a dose of 10 mg/kg (Error bars represent SD, $n = 5$)



Simulazio farmakozinetikoa

28

Parametro farmakozinetikoen balioa kontutan hartuta, farmakoaren kontzentrazio plasmatikoen profila irudikatzea da

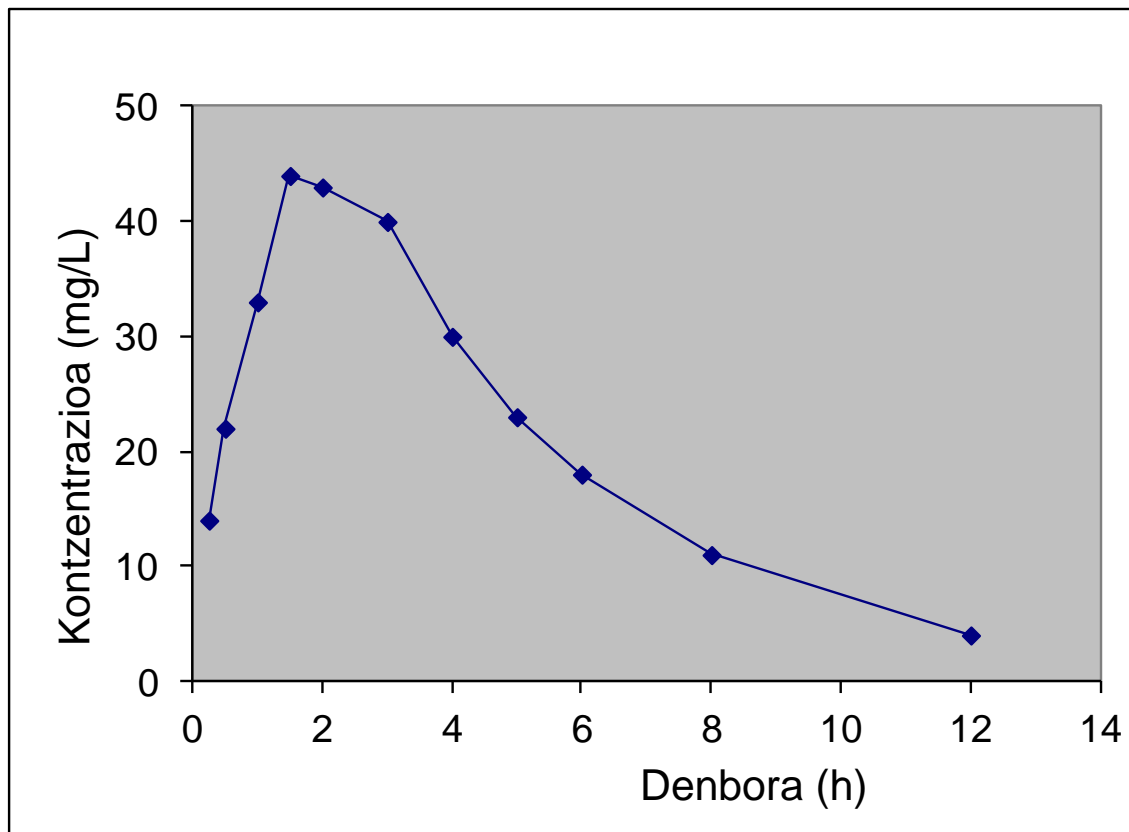
Adb, aho-bideko administrazio baten ondoren, kontzentrazio plasmatikoen eboluzioa denboran zehar ekuazio honek definitzen du

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

Simulazio farmakozinetikoa

29

D: 1000 mg
F: 1
 K_e : 0,25 h⁻¹
 K_a : 0,97 h⁻¹
 V_d : 18 L



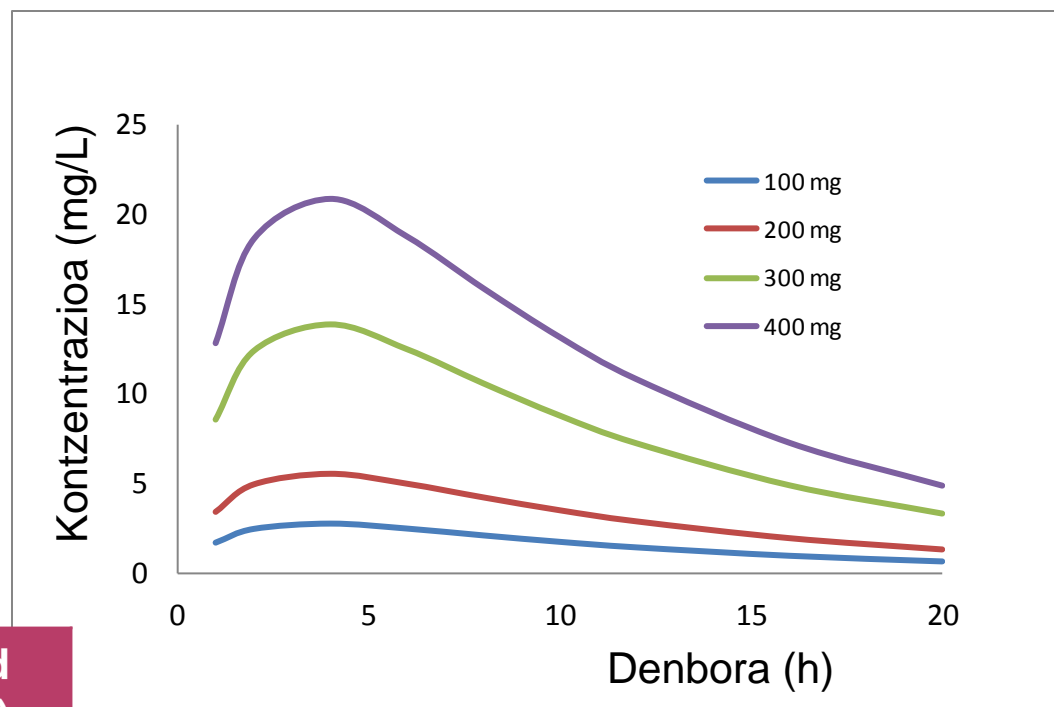
Simulazio farmakozinetikoa

30

Simulazioa erabiliz aurreikusi dezakegu nola aldatuko diren kontzentrazio plasmaticoak parametro bat edo gehiago aldatzen direnean.

Adb: Dosia aldatzen dugunean

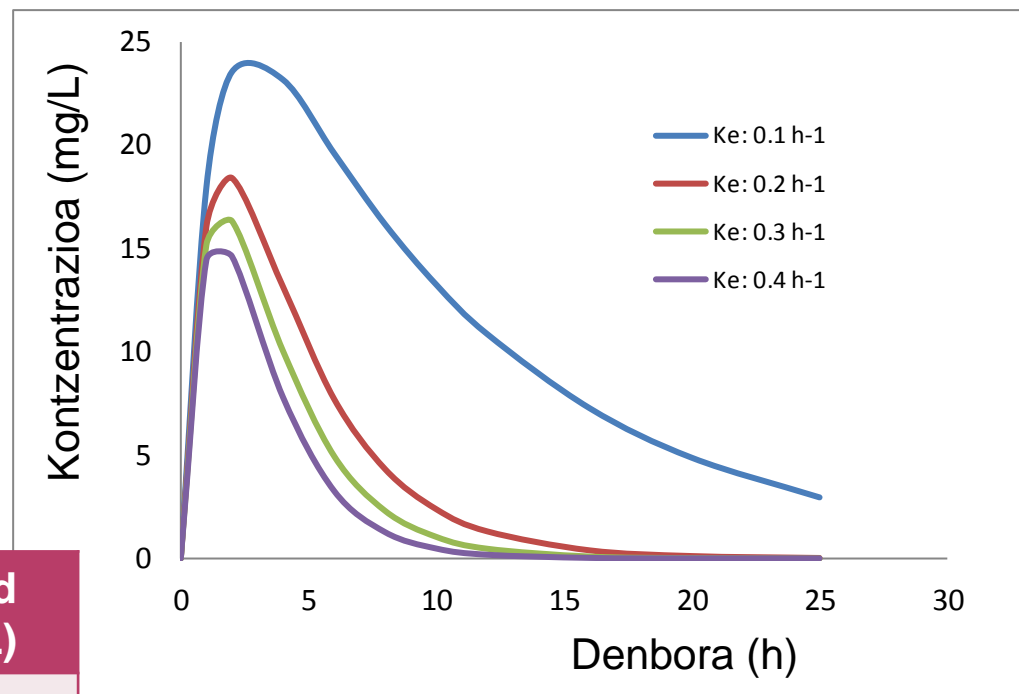
Dosia (mg)	F	Ke (h ⁻¹)	Ka (h ⁻¹)	Vd (L)
600	1	0,1	0,6	25
600	1	0,2	0,6	25
600	1	0,3	0,6	25
600	1	0,4	0,6	25



Simulazio farmakozinetikoa

31

Adb: Eliminazio konstantea aldatzen denean (giltzurrun gutxiegitasuna dela eta, esaterako)



Dosia (mg)	F	Ke (h ⁻¹)	Ka (h ⁻¹)	Vd (L)
400	1	0,1	0,6	25
400	1	0,1	0,6	25
300	1	0,1	0,6	25
400	1	0,1	0,6	25