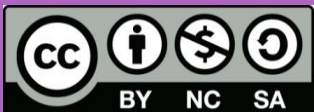


12. GAIA: Dosi Anitzeko Zinetika



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

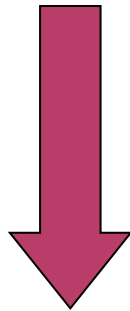
2

- Sarrera
- Bena-barneko administrazioa
- Aldizkako perfusioa
- Odol-hodiz kanpoko administrazioa
- Oreka egonkorra lortzeko denbora
- Batez besteko kontzentrazioa oreka egonkorrean
- Karga dosia
- Oreka egonkorreko kontzentrazioa baldintzatzen duten faktoreak
- Dosi erregimenak
- Dosi anitz irregularrak

Sarrera

3

Dosi anitzak administratu



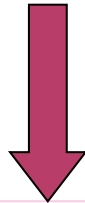
- Dositia
- Dosi tartea: τ

ERAGIN TERAPEUTIKO IRAUNKORRA

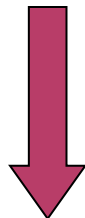
Sarrera

4

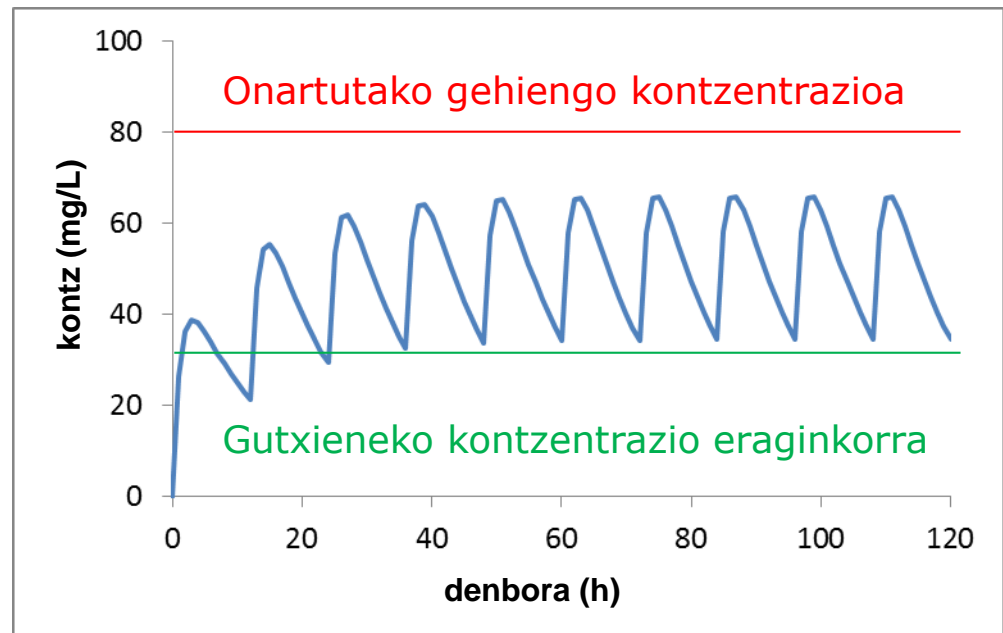
Farmakoaren metaketa



Oreka egonkorreko
egoera



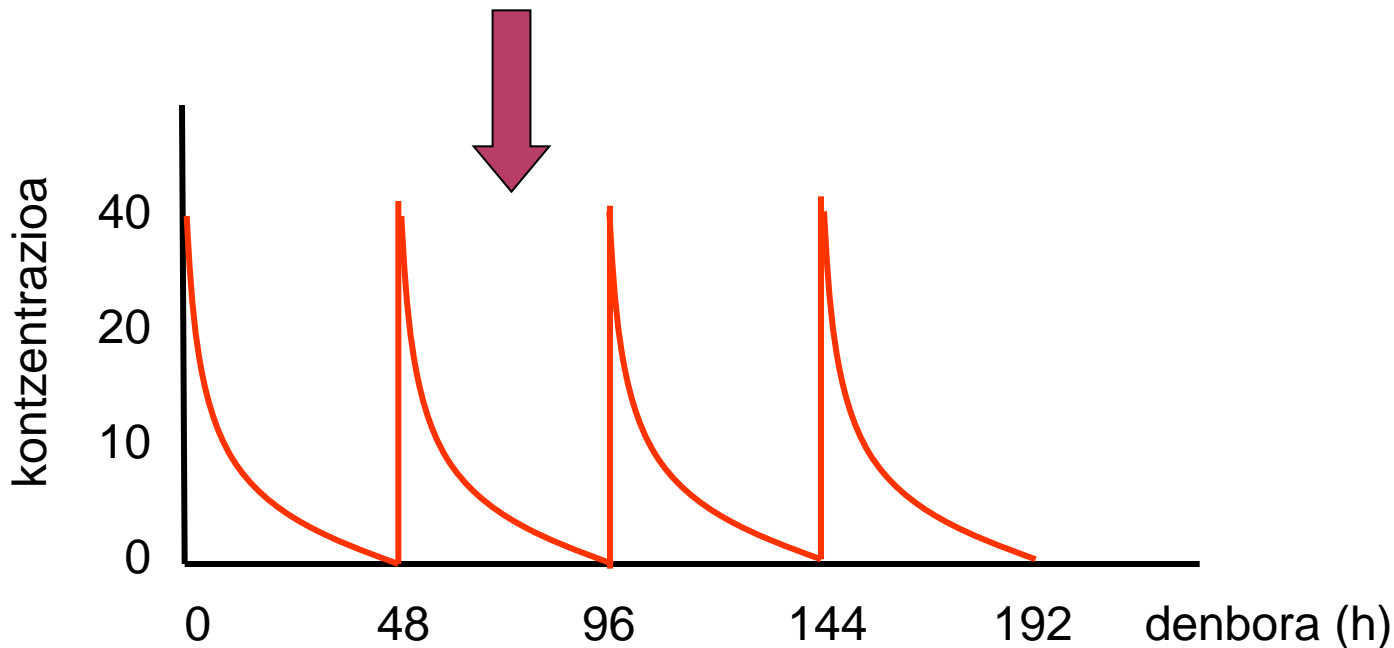
Sartze abiadura = Eliminazio abiadura



Bena-barneko administrazioa

5

Dosi tartea (τ) oso luzea erdibizitzaren ($t_{1/2}$) aldean

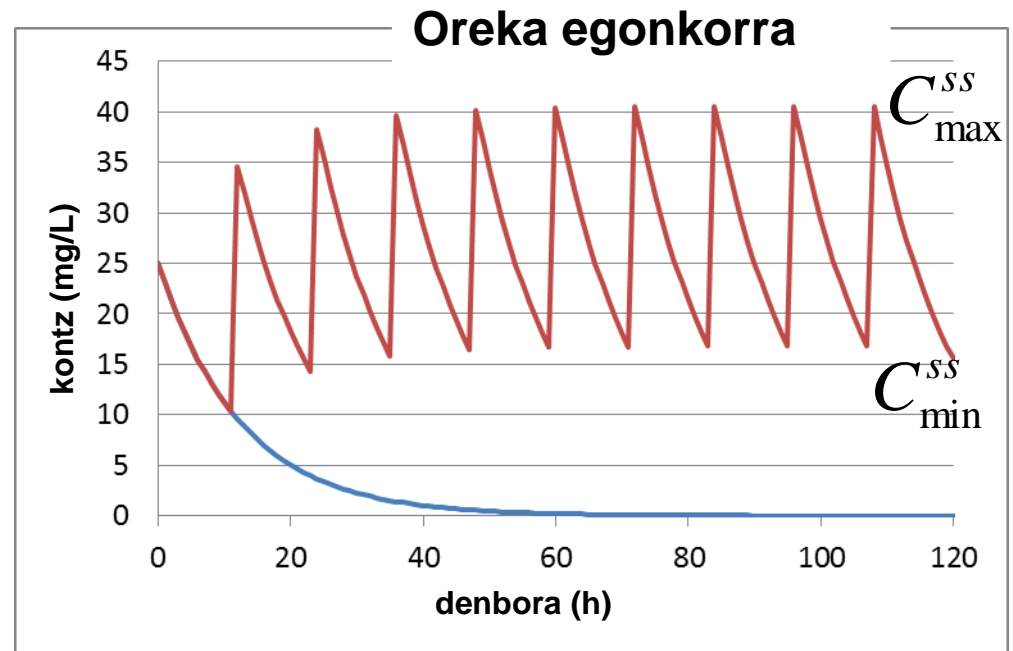


Dosi-bakar sekuentziak

Bena-barneko administrazioa

6

Hurrengo dosia administratzen denean aurreko dosiarekin administratutako farmako kantitatearen frakzio bat organismoan geratzen da



Bena-barneko administrazioa

7

Oreka egonkorrean

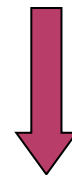
Administrazio
abiadura

=

Eliminazio
abiadura



D/τ



$K_e \cdot Q$

Bena-barneko administrazioa

8

Dosia: 100 mg

$$\tau = t_{1/2}$$

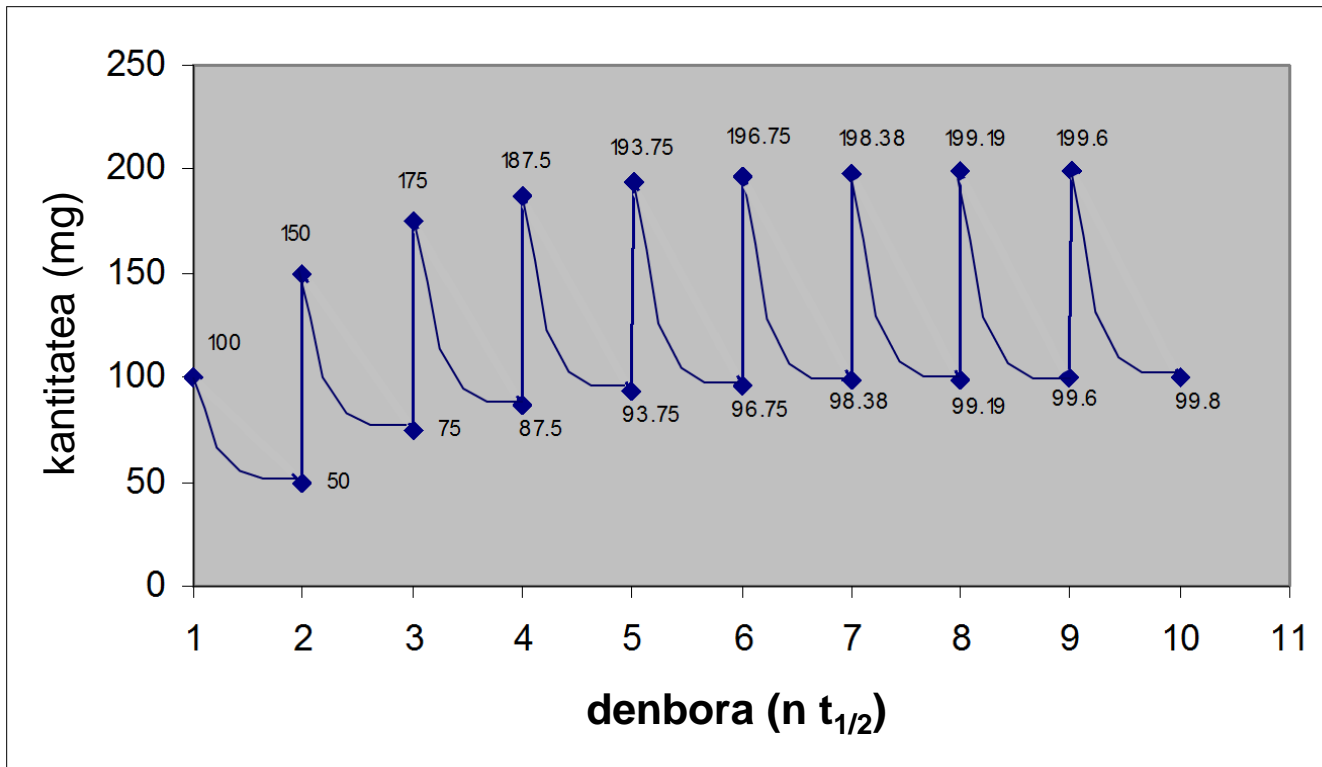
Dosi kopurua	Farmako kantitatea dosi bakoitza baino lehen (mg)	Farmako kantitatea dosi bakoitza administratu ondoren (mg)
1	0	100
2	50	150
3	75	175
4	87,5	187,5
5	93,75	193,75
6	96,75	196,75
7	98,38	198,38
8	99,19	199,19
9	99,60	199,60
10	99,80	199,80
∞	100	200

Bena-barneko administrazioa

9

Dosia: 100 mg

$\tau = t_{1/2}$



Bena-barneko administrazioa

10

$$C = \frac{D}{V_d} \cdot e^{-K_e \cdot t}$$

$$C_{\max,1} = \frac{D}{V_d} = C_0$$

$$C_{\min,1} = \frac{D}{V_d} \cdot e^{-K_e \cdot \tau}$$

$$C_{\max,2} = \frac{D}{V_d} + C_{\min,1} = \frac{D}{V_d} + \frac{D}{V_d} \cdot e^{-K_e \cdot \tau} = \frac{D}{V_d} (1 + e^{-K_e \cdot \tau})$$

$$C_{\min,2} = C_{\max,2} \cdot e^{-K_e \cdot \tau} = \frac{D}{V_d} (e^{-K_e \cdot 2\tau} + e^{-K_e \cdot \tau})$$

$$C_{\max,3} = \frac{D}{V_d} + C_{\min,2} = \frac{D}{V_d} \cdot (1 + e^{-K_e \cdot 2\tau} + e^{-K_e \cdot \tau})$$

$$C_{\min,3} = C_{\max,3} \cdot e^{-K_e \cdot \tau} = \frac{D}{V_d} (e^{-K_e \cdot 3\tau} + e^{-K_e \cdot 2\tau} + e^{-K_e \cdot \tau})$$

Bena-barneko administrazioa

11

Oreka egonkorrean:

$$C_{\max}^{ss} = \frac{D}{V_d} \cdot \frac{1}{1 - e^{-K_e \cdot \tau}}$$

$$C_{\min}^{ss} = \frac{D}{V_d} \cdot \frac{e^{-K_e \cdot \tau}}{1 - e^{-K_e \cdot \tau}}$$

$$R = \frac{C_{\min}^{ss}}{C_{\min}^1} = \frac{C_{\max}^{ss}}{C_{\max}^1}$$

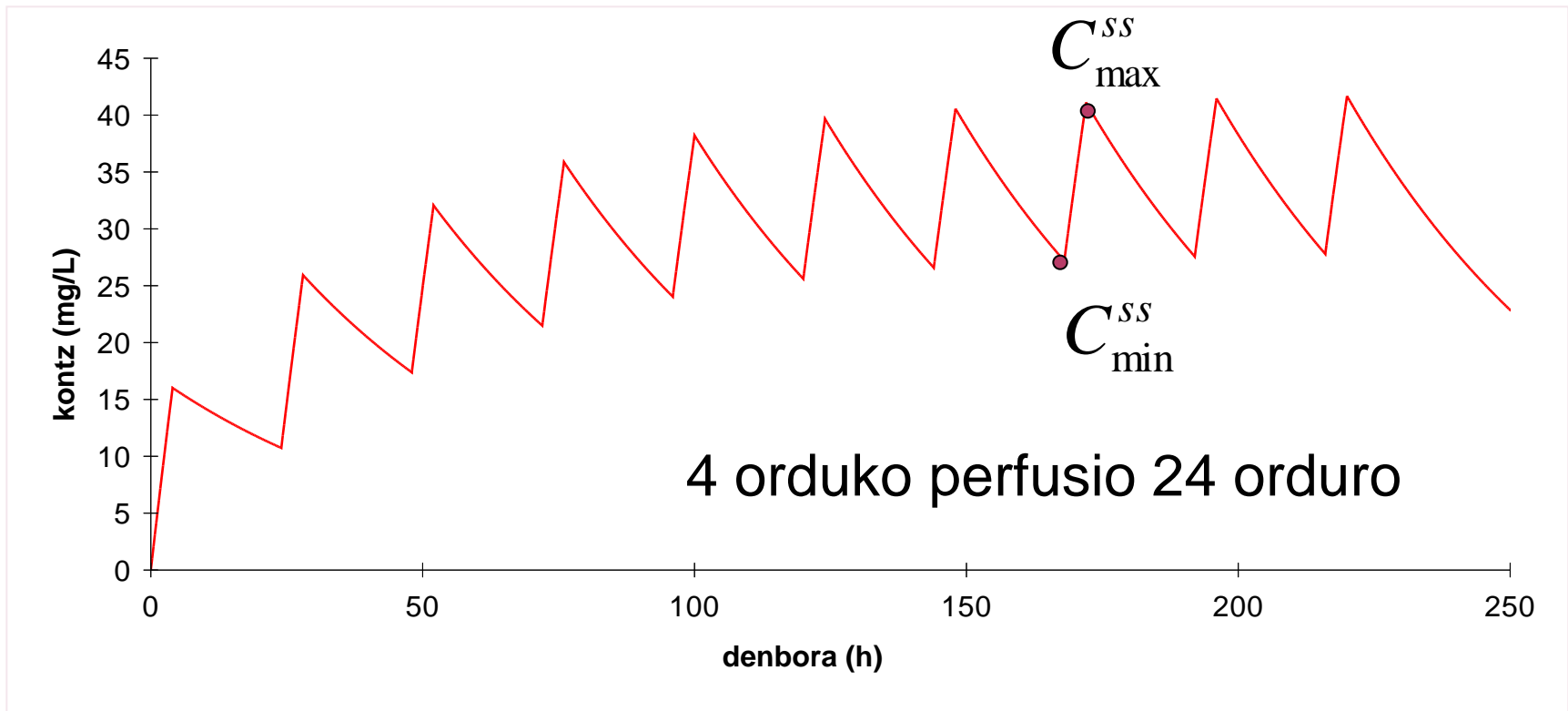


$R =$ Metaketa faktorea

$$R = \frac{1}{1 - e^{-K_e \cdot \tau}}$$

Aldizkako perfusioa

12



Aldizkako perfusioa

13

Perfusioak irauten duen bitartean

$$C = \frac{K_0}{k_e V_d} (1 - e^{-k_e \cdot t})$$

Perfusioa amaitu ostean

$$C = \frac{K_0}{k_e V_d} (1 - e^{-k_e \cdot T}) \cdot e^{-K_e \cdot (t - T)}$$

$t = \tau$ denean

$$C = \frac{K_0}{k_e V_d} (1 - e^{-k_e \cdot T}) \cdot e^{-K_e \cdot (\tau - T)}$$

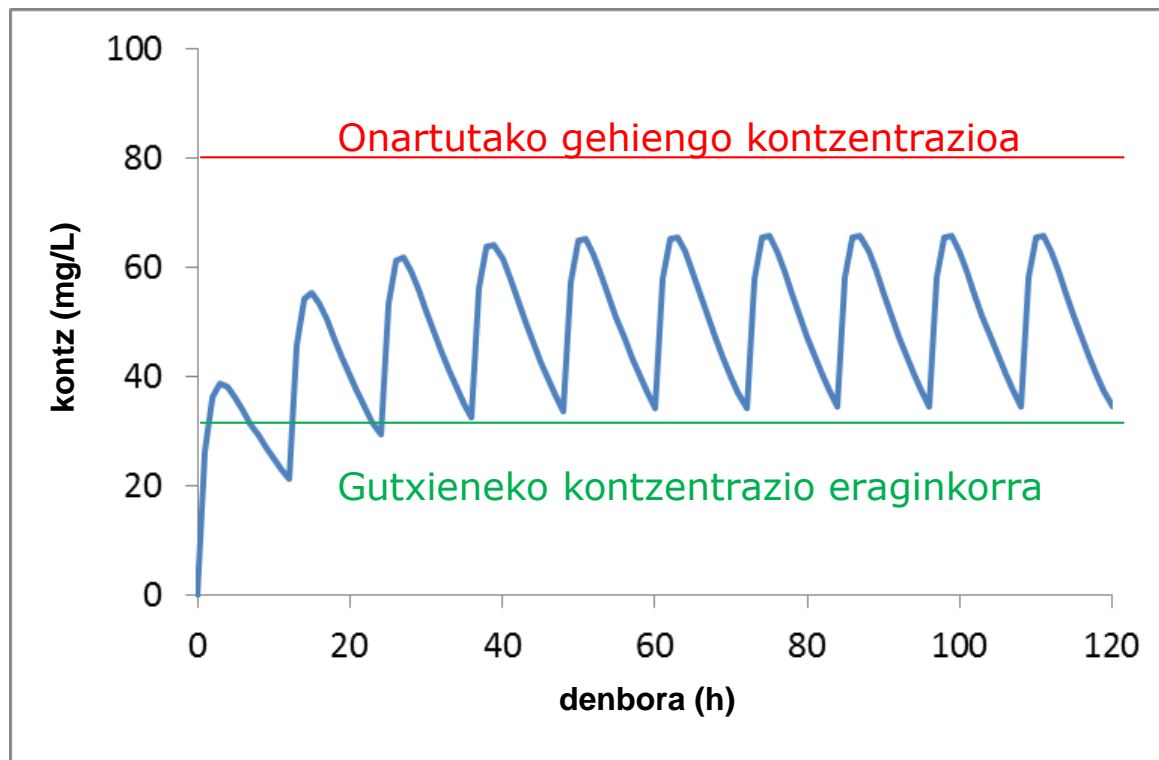
Oreka egonkorrean

$$C_{\max}^{ss} = \frac{K_0}{V_d \cdot K_e} (1 - e^{-K_e \cdot T}) \cdot \frac{1}{1 - e^{-K_e \cdot \tau}}$$
$$C_{\min}^{ss} = \frac{K_0}{V_d \cdot K_e} (1 - e^{-K_e \cdot T}) \cdot \frac{1}{1 - e^{-K_e \cdot \tau}} \cdot e^{-K_e \cdot (\tau - T)}$$

T: Perfusioaren iraupena

Odol-hodiz kanpoko administrazioa

14



500 mg / 12 h

Odol-hodiz kanpoko administrazioa

15

Dosi bakarrean

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

n. dosian

t: n dosiaren administratziotik igarotako denbora

$$C_p = \frac{F \cdot D \cdot K_a}{V_d \cdot (K_a - K_e)} \cdot \left[\left(\frac{1 - e^{-nK_e \tau}}{1 - e^{-K_e \tau}} \right) \cdot e^{-nK_e t} - \left(\frac{1 - e^{-nK_a \tau}}{1 - e^{-K_a \tau}} \right) \cdot e^{-nK_a t} \right]$$

Oreka egonkorrean
($n \rightarrow \infty$)

Hurrengo dosia administratzen denean xurgapena amaitu bada

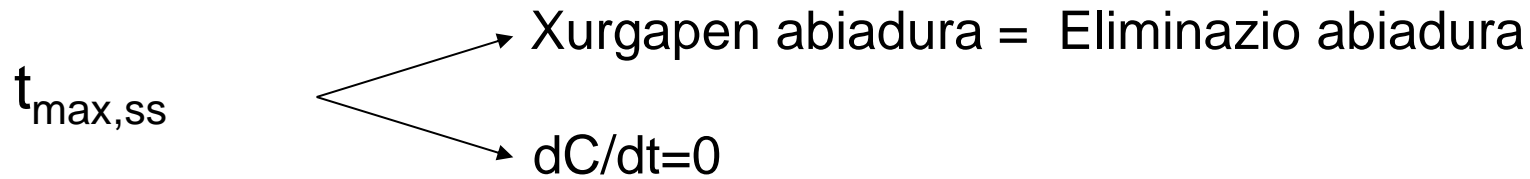
$$C_{\min}^{ss} = \frac{F \cdot D \cdot K_a}{V_d \cdot (K_a - K_e)} \cdot \left[\left(\frac{1}{1 - e^{-K_e \tau}} \right) \cdot e^{-K_e t} - \left(\frac{1}{1 - e^{-K_a \tau}} \right) \cdot e^{-K_a t} \right]$$
$$C_{\min}^{ss} = \frac{F \cdot D \cdot K_a}{V_d \cdot (K_a - K_e)} \cdot \frac{1}{1 - e^{-K_e \tau}} \cdot e^{-K_e \cdot \tau}$$

$t_{\max,ss}$: dosi anitzeko erregimenean, gehieneko kontzentrazioa lortzeko behar den denbora

$$C_{\max}^{ss} = \frac{F \cdot D}{V_d} \cdot \left(\frac{1}{1 - e^{-K_e \tau}} \right) \cdot e^{-K_e \cdot t_{\max,ss}}$$

Odol-hodiz kanpoko administrazioa

16



$$K_a \left(\frac{1}{1 - e^{-K_a \cdot \tau}} \right) \cdot e^{-K_a \cdot t_{\max,ss}} = K_e \left(\frac{1}{1 - e^{-K_e \cdot \tau}} \right) \cdot e^{-K_e \cdot t_{\max,ss}} \longrightarrow \frac{e^{-K_a \cdot t_{\max,ss}}}{e^{-K_e \cdot t_{\max,ss}}} = \frac{K_e}{K_a} \left(\frac{1 - e^{-K_a \tau}}{1 - e^{-K_e \tau}} \right)$$

$$t_{\max,ss} = \frac{1}{(K_a - K_e)} \cdot \ln \left(\frac{K_a (1 - e^{-K_e \cdot \tau})}{K_e (1 - e^{-K_a \cdot \tau})} \right) = \frac{2,303}{(K_a - K_e)} \cdot \log \left(\frac{K_a (1 - e^{-K_e \cdot \tau})}{K_e (1 - e^{-K_a \cdot \tau})} \right)$$

$K_a > K_e$ bada, denbora gehiago behar da kontzentrazio maximoa lortzeko dosi bakarrean oreka egonkorreko dosi batean baino

$$t_{\max} = \frac{2,303}{K_a - K_e} \cdot \log \frac{K_a}{K_e}$$

$$t_{\max} - t_{\max,ss} = \frac{2,303}{(K_a - K_e)} \cdot \log \left(\frac{(1 - e^{-K_a \cdot \tau})}{(1 - e^{-K_e \cdot \tau})} \right)$$

Oreka egonkorra lortzeko denbora

17

n. dosian lortutako oreka egonkorreko frakzioa

$$f_{ss} = \frac{C_{\min}^n}{C_{\min}^{ss}} = \frac{C_{\max}^n}{C_{\max}^{ss}} = 1 - e^{-K_e \cdot n \tau}$$



Bakarrik K_e -ren menpe

$5 \cdot t_{1/2} > 95\%$

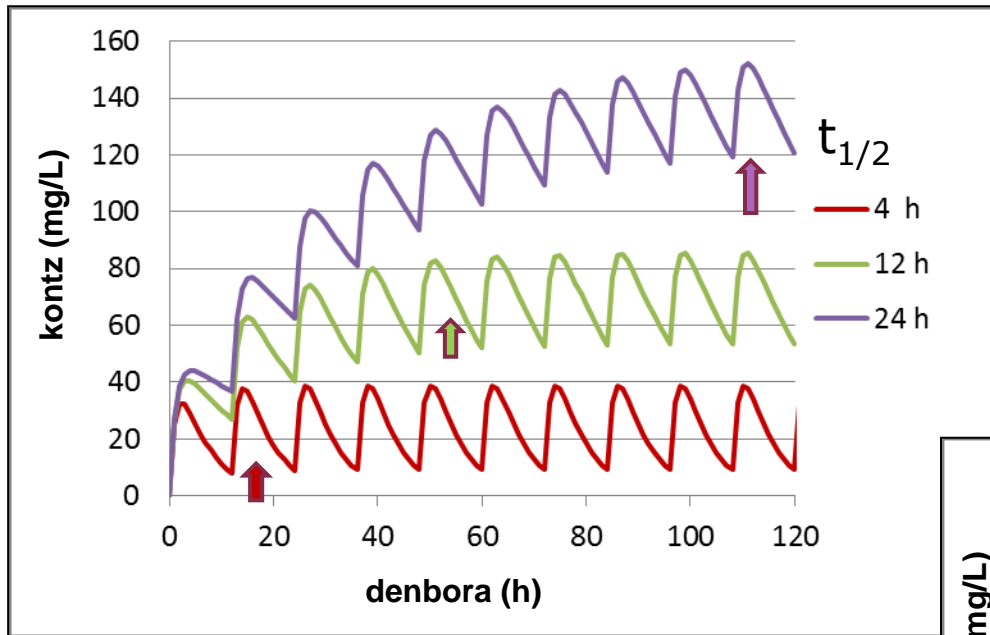
Lidokaina ($t_{1/2}$: 90 min) \longrightarrow 7,5 h

Fenobarbital ($t_{1/2}$: 120 h) \longrightarrow 25 egun

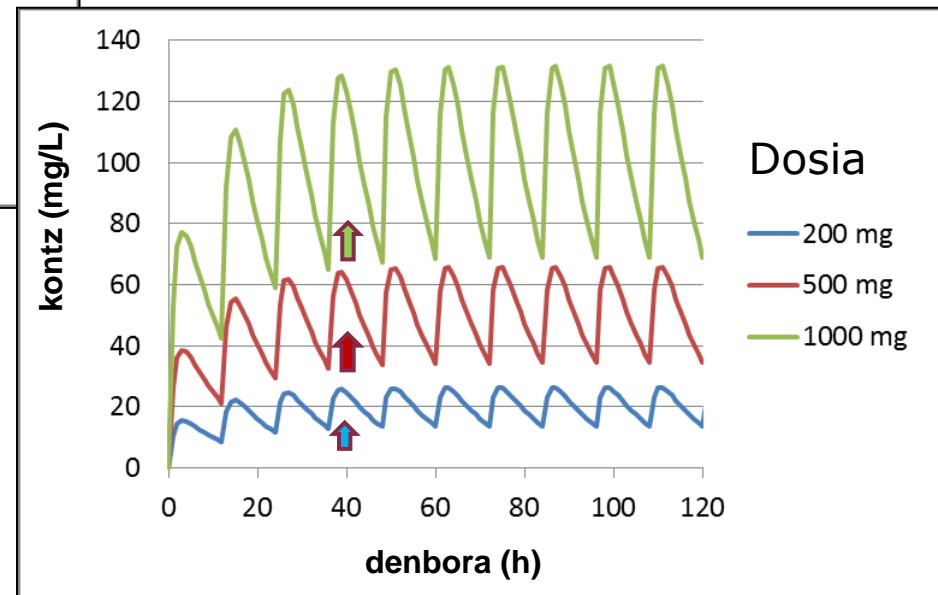
Denbora, $t_{1/2}$ kopuru bezala adierazita	Oreka egonkorreko frakzioa (%)
1	50
2	75
3	87,5
4	93,75
5	96,87
6	98,47
7	99,25

Oreka egonkorra lortzeko denbora

18



$t_{1/2}$ -ren menpe



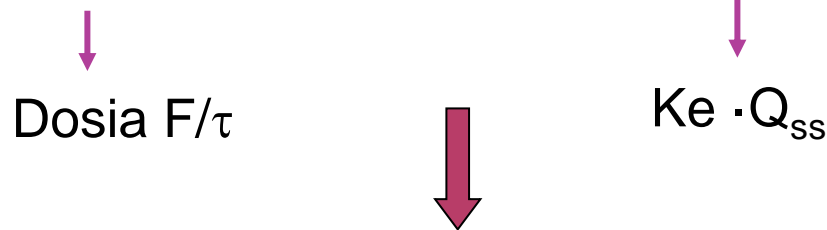
Dosiarekiko independentea

Batez besteko kontzentrazioa oreka egonkorrean

19

Oreka egonkorrean

Sartze abiadura = Eliminazio abiadura



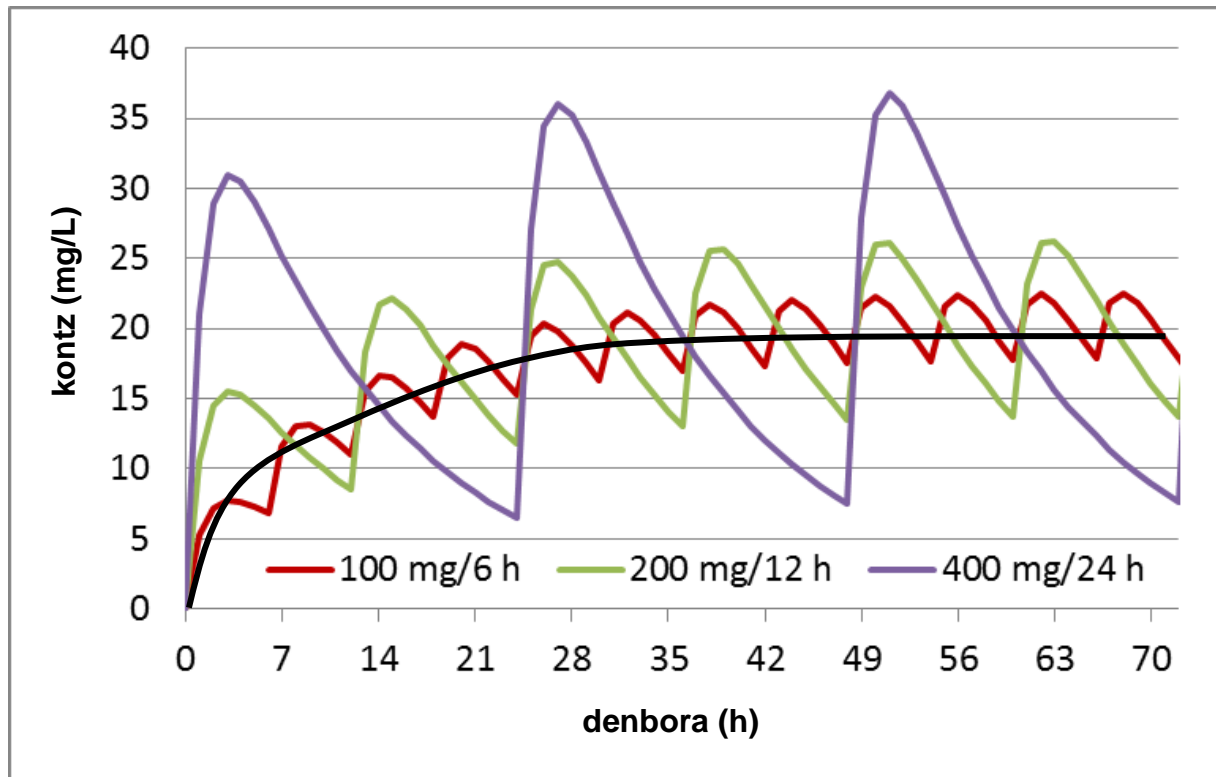
$$Q_{ss} = \frac{Dosia \cdot F}{\tau \cdot K_e}$$

Q_{ss} : farmako kantitatea oreka egonkorrean

$$C_{batezbestekoa}^{ss} = \frac{Dosia \cdot F}{\tau \cdot K_e \cdot V_d} = \frac{Dosia \cdot F}{\tau \cdot Cl} = \frac{AUC}{\tau}$$

Batez besteko kontzentrazioa oreka egonkorrean

20

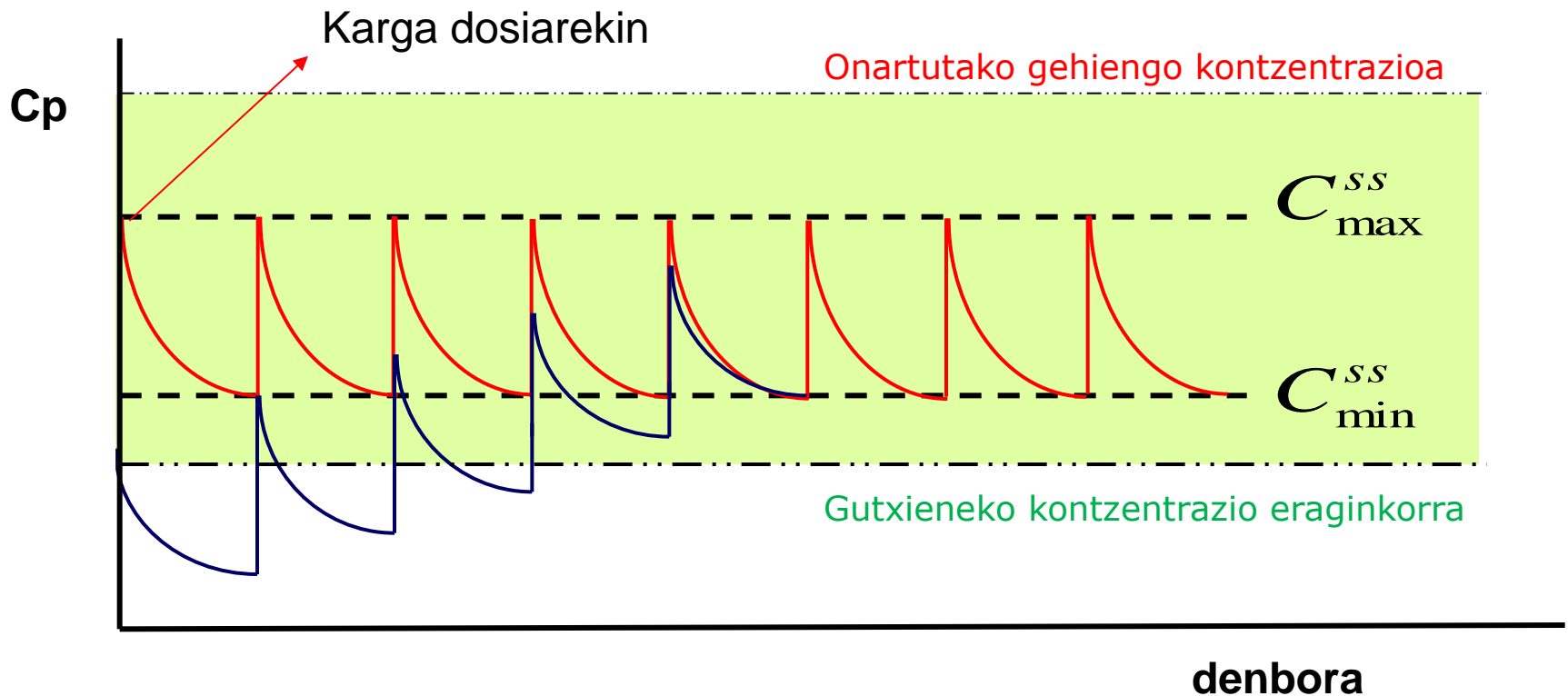


Eguneko guztizko dosia berdina izanik, dosi erregimen ezberdinekin lortutako profilak. Oreka egonkorrean lortzen diren batez besteko denborak berdinak dira. Dosi tarte handiagoa denean C_{max} eta C_{min} kontzentrazioen arteko gorabeherak handiak dira.

Karga dosia

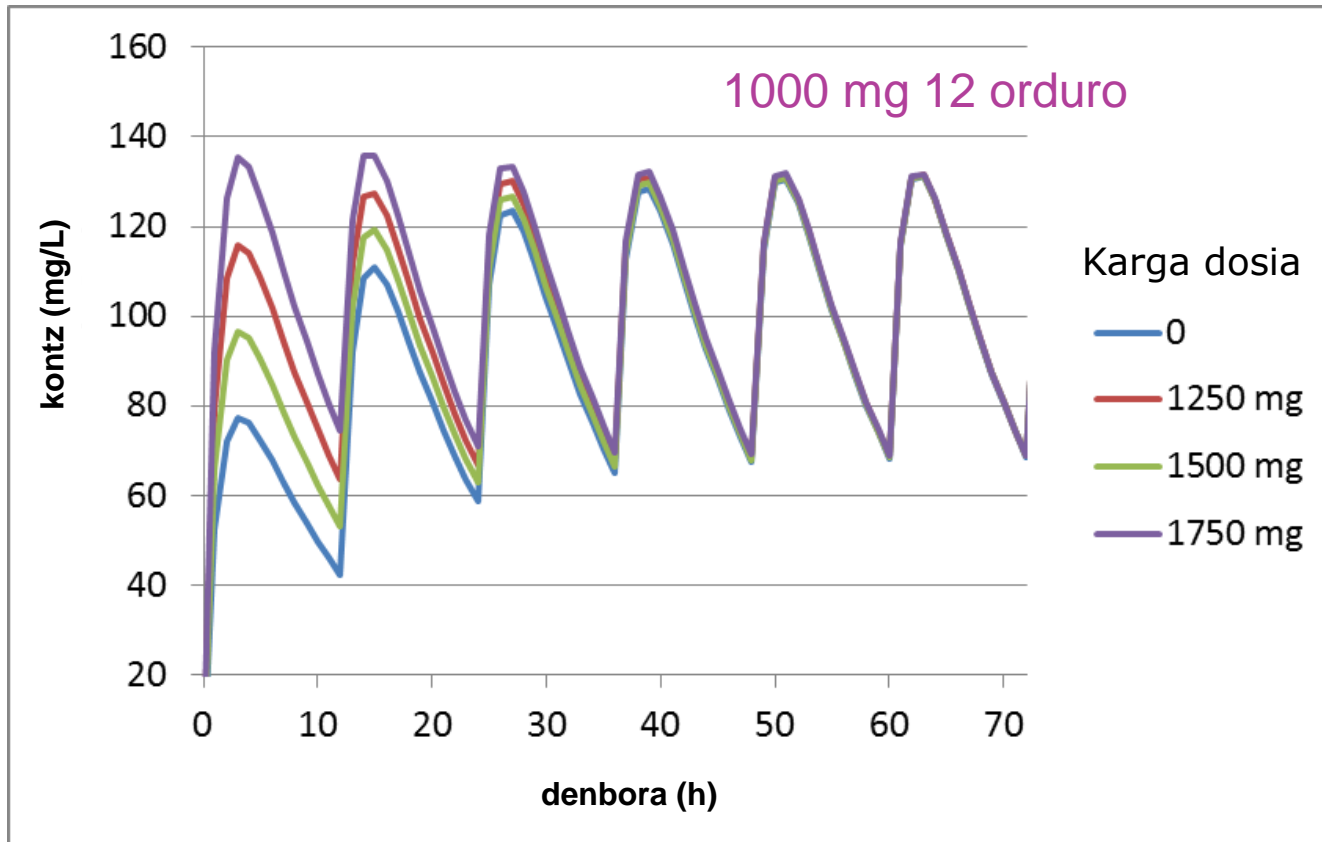
21

Tratamenduaren hasieran administratutako dosia, zeinek berehala lortu nahi den kontzentrazioa lortzea ahalbidetzen duen



Karga dosia

22



Karga dosia

23

Bena-barneko administraziorako:

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

$$D^* = C_{\max, \text{helburu}} \cdot V_d$$

$$D^* = D_m \cdot R$$

D^* : karga dosia

D_m : mantenu dosia

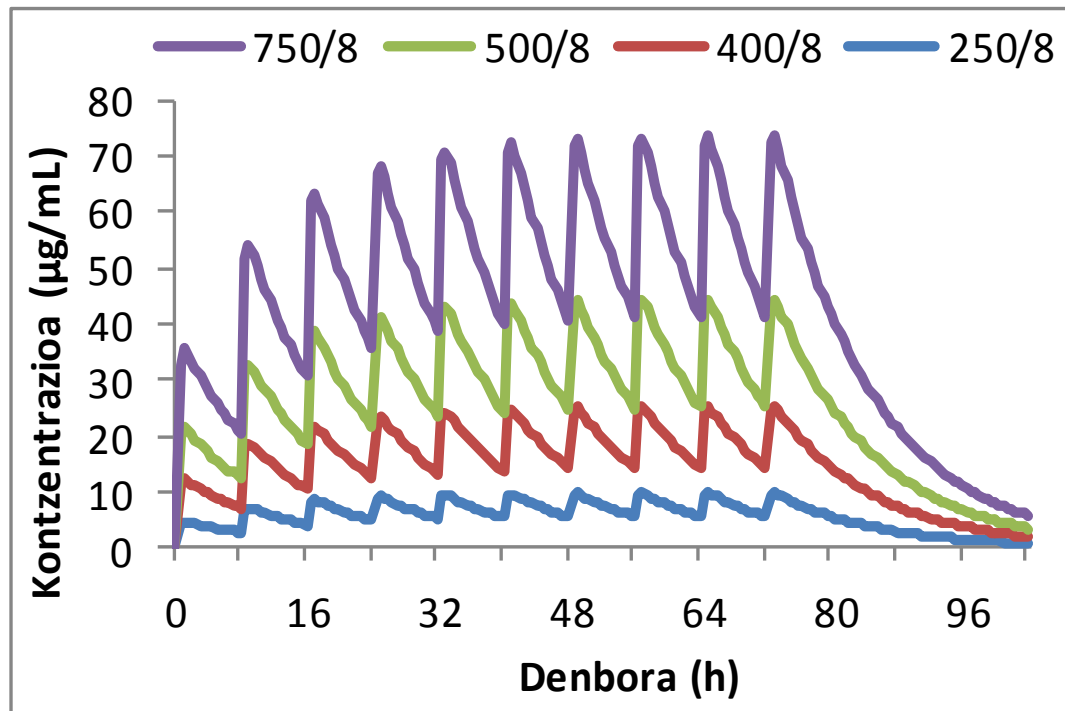
Oreka egonkorreko kontzentrazioa baldintzatzen duten faktoreak

24

- Dosia, τ
- Bioerabilgarritasuna
- K_e
- Banaketa bolumena
- K_a

Oreka egonkorreko kontzentrazioa baldintzatzen duten faktoreak: **dosia**

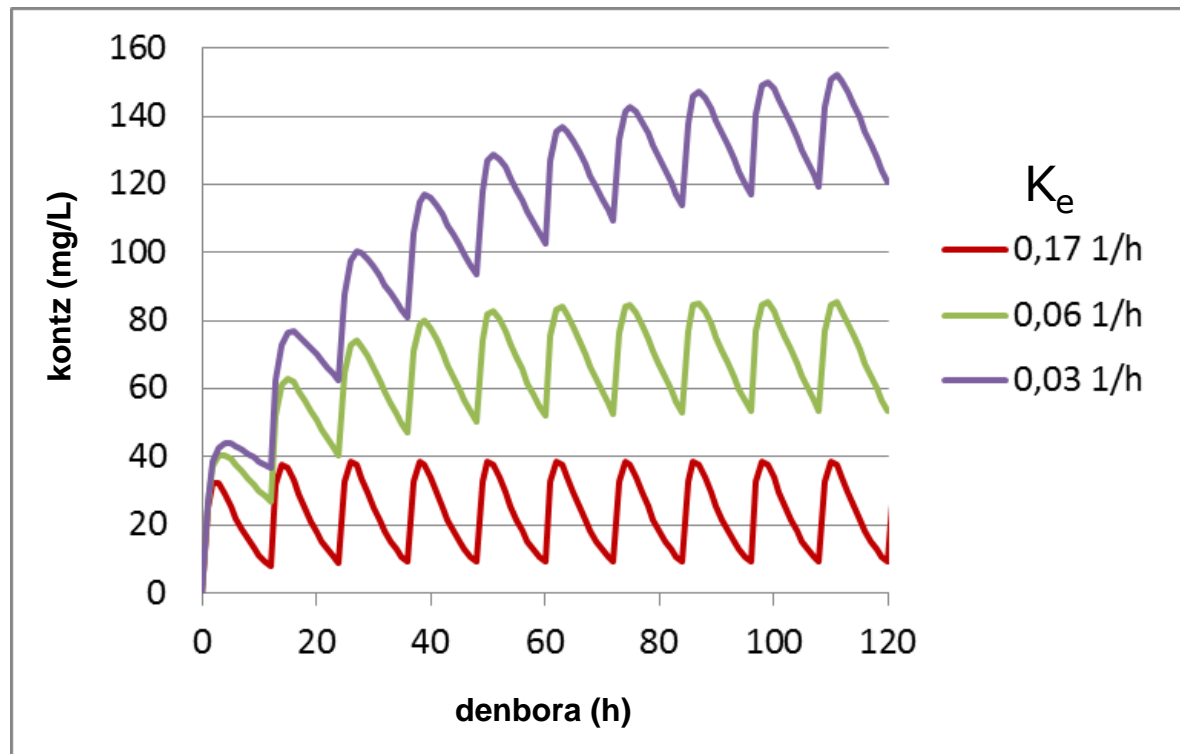
25



Oreka egonkorrean lortzen diren kontzentrazioak dosiarekiko proportzionalak dira

Oreka egonkorreko kontzentrazioa baldintzatzen duten faktoreak: K_e

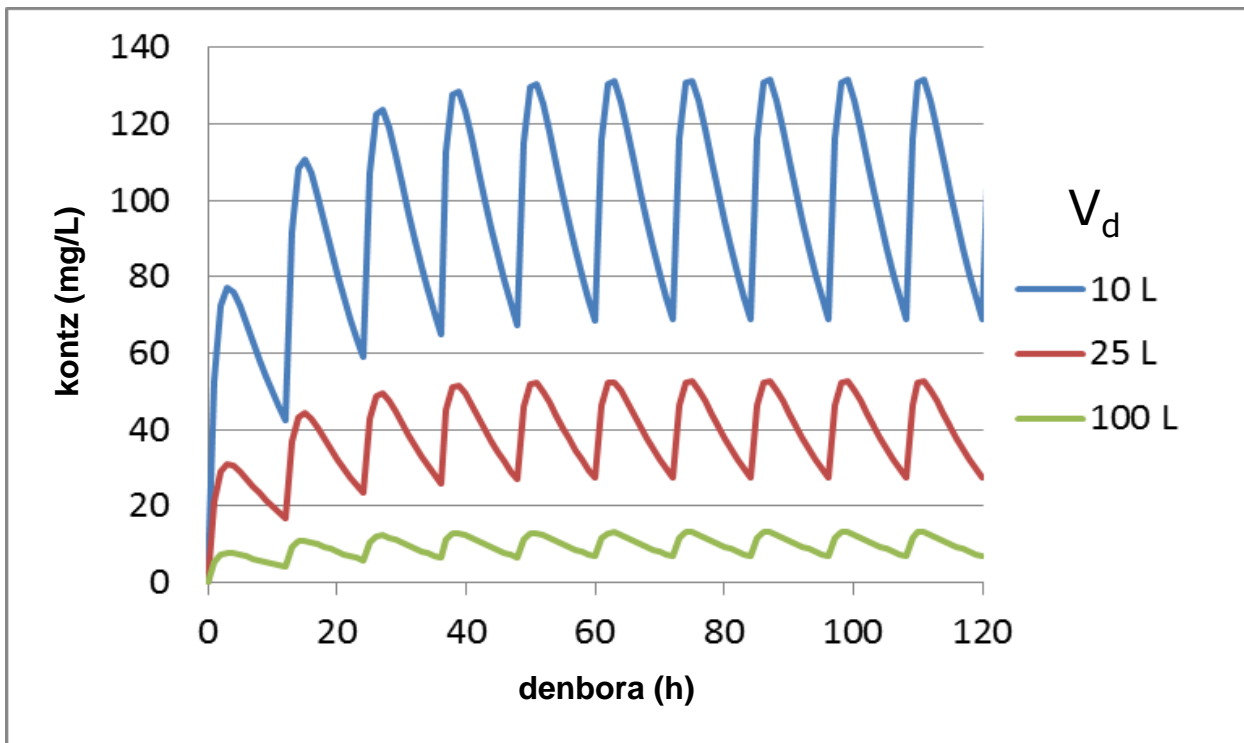
26



Eliminazio konstantea handiagoa denean, lortzen diren kontzentrazio plasmaticoak baxuagoak dira

Oreka egonkorreko kontzentrazioa baldintzatzen duten faktoreak: V_d

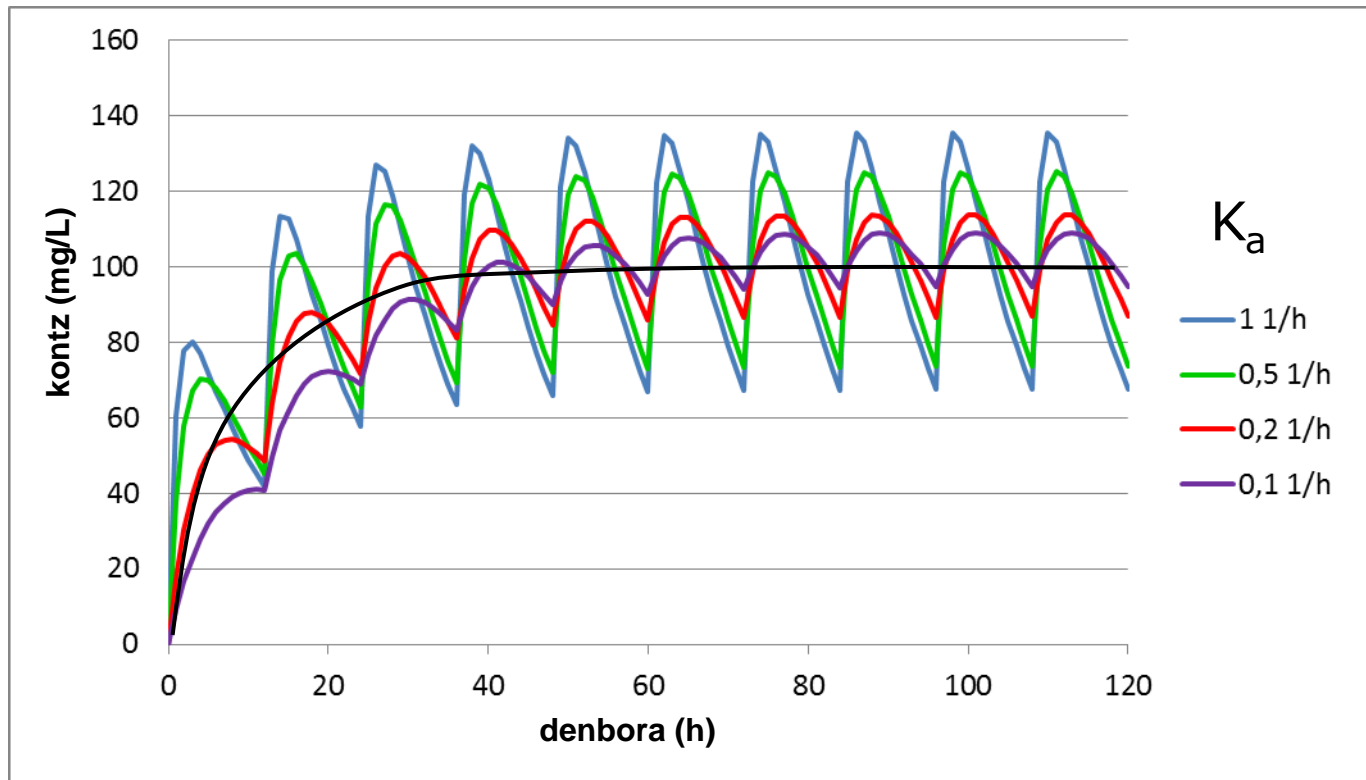
27



Banaketa bolumena handiagoa denean, lortzen diren kontzentrazio plasmaticoak baxuagoak dira

Oreka egonkorreko kontzentrazioa baldintzatzen duten faktoreak: K_a

28



Xurgapen konstanteak (K_a) ez du oreka egonkorreko batez besteko kontzentrazioa aldatzen, baina K_a txikiagoa denean C_{max} eta C_{min} -aren arteko gorabeherak baxuagoak dira

Dosi erregimena

29

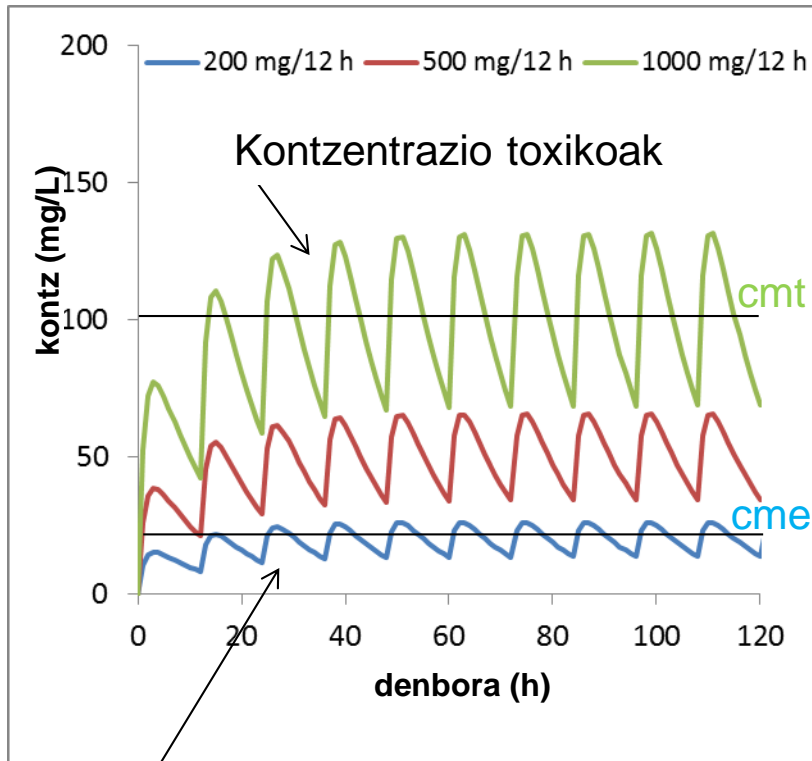
Dosi erregimena faktore hauen menpe egongo da :

- Farmakoa
- Gaixoa
- Egoera klinikoa

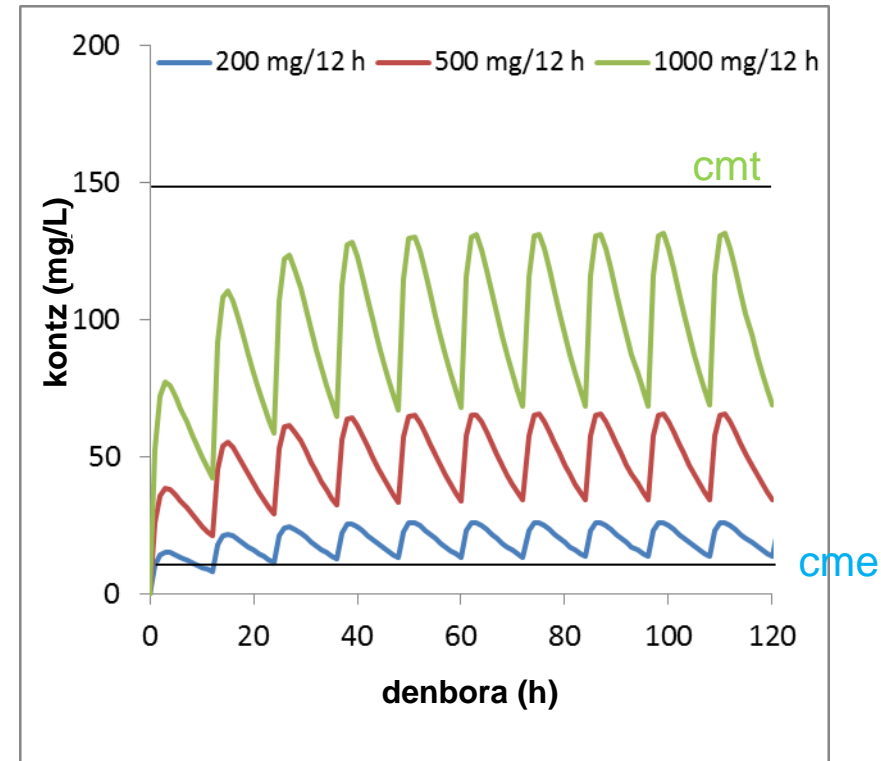
Dosi erregimena

30

- Farmakoak indize terapeutiko zehatza dauka?



Eraginkorrak ez diren kontzentrazioak



Cmt: Onartutako gehiengo kontzentrazioa
Cme: Gutxieneko kontzentrazio eraginkorra

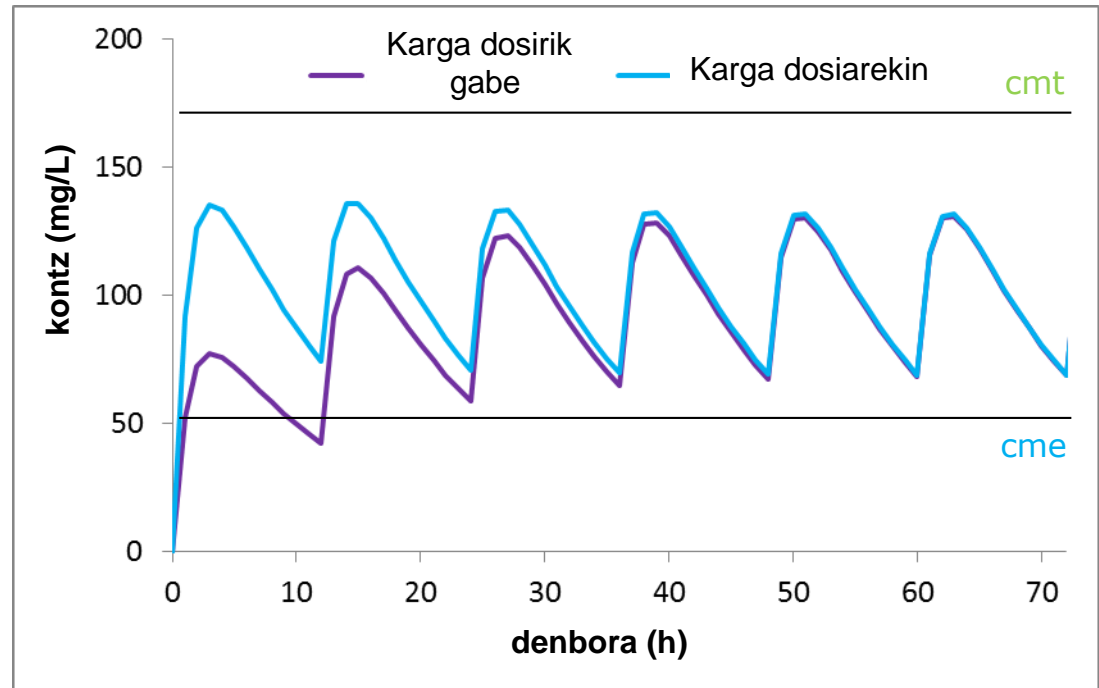
Dosi erregimena

31

- Berehalako eragina behar da?



Karga dosia



Cmt: Onartutako gehiengo kontzentrazioa
Cme: Gutxieneko kontzentrazio eraginkorra

Dosi erregimena

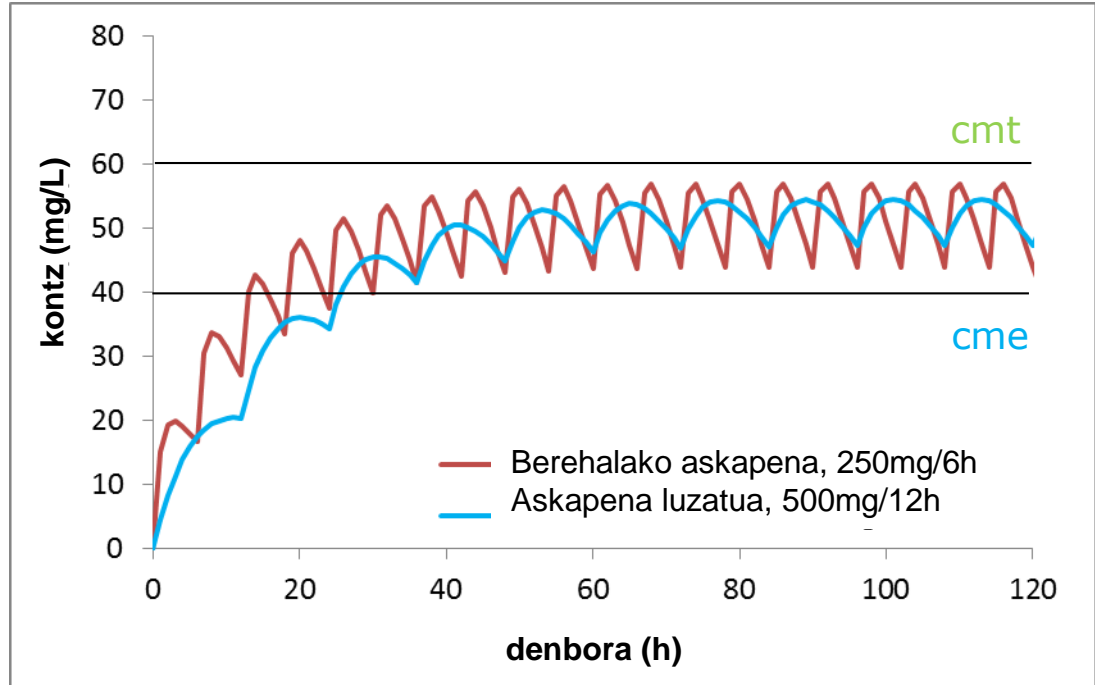
32

- Erabiltzen den formulazioa berehalako askapenekoa da ala askapen luzatuko formulazioa da?

Berehalako askapeneko formulazioak erabiltzen direnean kontzentrazio maximo eta minimoen arteko gorabeherak handiagoak dira (dosi tarte berdinerako)



Dosi tarte luatzeko aukera askapen luzatuko formulazioekin



Cmt: Onartutako gehiengo kontzentrazioa
Cme: Gutxieneko kontzentrazio eraginkorra

Dosi erregimena

33

- Dosi tartearen aukeraketa
 - C_{\max} eta C_{\min} balioen arteko gorabeherak eta metaketa maila dosi tartearen menpe egongo dira
 - $t_{1/2}$ balioaren eta tarte terapeutikoaren arabera zehaztu behar da (ahal bada, $\tau = t_{1/2}$)
 - τ 6, 8, 12, 24 eta 48 ordutara finkatu

$$C_{\min, helburu} = C_{\max, helburu} \cdot e^{-K_e \cdot \tau_{\max}}$$
$$\tau_{\max} = \frac{1}{K_e} \ln \frac{C_{\max, helburu}}{C_{\min, helburu}}$$
$$\tau_{\max} = 1,44 \cdot t_{1/2} \ln \frac{C_{\max, helburu}}{C_{\min, helburu}}$$

Dosi erregimena

34

- Mantenu dosiaren aukeraketa (C_{\min} eta C_{\max} balioen arabera)
 - C_{\min} tarte terapeutikoaren arabera aukeratu
 - Aukeratutako dosi-tarterako dosia kalkulatu
 - C_{\max} kalkulatu eta konprobatu onartutako kontzentrazio maximoaren azpitik mantentzen dela

Dosi erregimena

35

- Mantenu dosiaren aukeraketa (batez besteko kontzentrazioaren arabera)

Oreka egonkorrean:

Administrazio abiadura = Eliminazio abiadura

$$D \cdot F / \tau \quad \downarrow \quad K_e \cdot Q_{ss, \text{batez bestekoa}}$$

$$C_{ss, \text{batez bestekoa}} = \frac{F \cdot D}{Cl \cdot \tau}$$

$$\frac{D \cdot F}{\tau} = K_e \cdot V_d \cdot C_{ss, \text{batez bestekoa}} = Cl \cdot C_{ss, \text{batez bestekoa}}$$

Dosi erregimena

36

Adibidea

Farmako batentzat dosi erregimen diseinatu jakinda:

- ▣ Tarte terapeutikoa 2 eta 6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ artean dagoela
- ▣ Erdibizitza 12 ordukoa dela
- ▣ Banaketa bolumena 25 L-koa dela

Dosi erregimena

37

Adibidea

- τ finkatu $\tau = t_{1/2}$: 12 h
- C_{\min}^{ss} aukeratu $C_{\min}^{ss} = c_{me} = 2 \mu\text{g/mL}$
- $C_{\min}^{ss} = 2 \mu\text{g/mL}$ lortzeko eguneko dosia kalkulatu

$$D = 50 \text{ mg}$$

- C_{\max}^{ss} kalkulatu eta $6 \mu\text{g/mL}$ baino baxuagoa dela egiaztatu

$$C_{\max}^{ss} = 4 \mu\text{g/mL}$$

- Karga dosia kalkulatu:

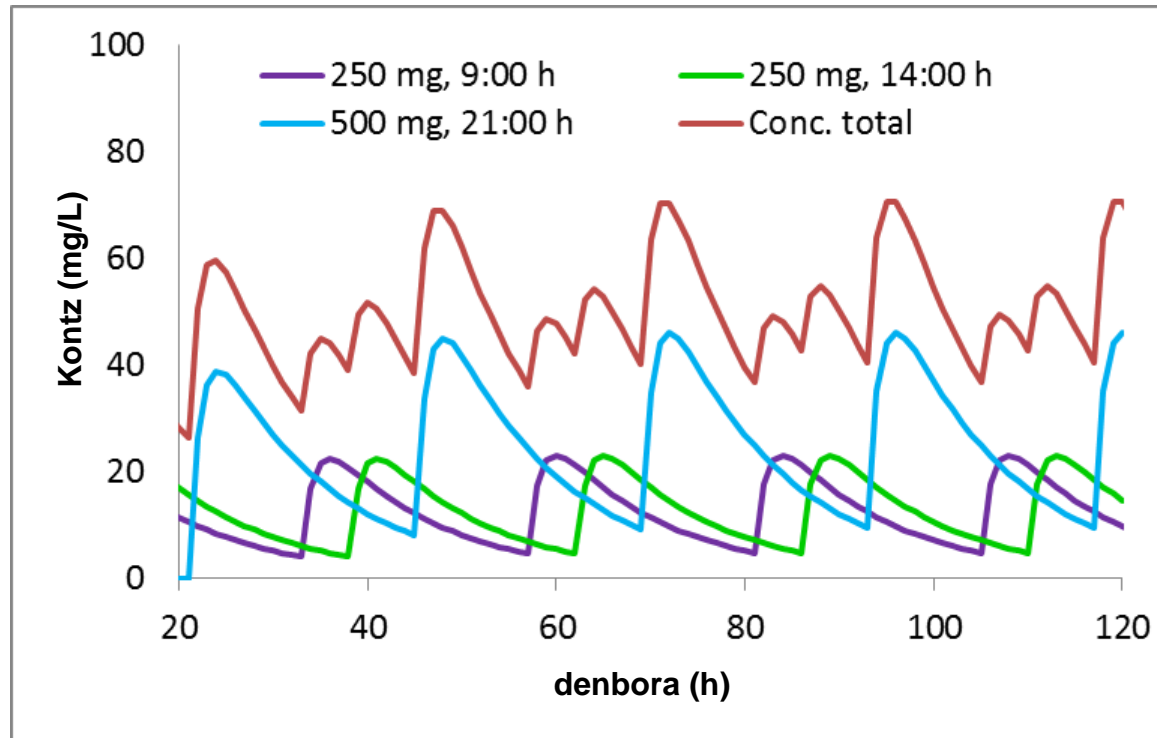
$$D^* = C_{\max}^{ss} \times V_d = 4 \times 25 = 100 \text{ mg}$$

50 mg/12 h
D*: 100 mg

Dosi anitz erregularrak

38

Dosia eguneroko jardueretara moldatze komenigarria da. Hori dela eta C_{\max} eta C_{\min} balioak ezberdinak dira egunean zehar. Muturreko balioak kontrolatu behar dira



Dosi erregimen hau jarraituz lortzen diren kontzentrazio plasmatikoak farmako bat administratu ostean :

- 250 mg 9:00 h eta 14:00 h
- 500 mg 21:00 h