

**1. ZATIA:** Farmakoen eraginak eta prozesu zinetikoak (xurgapena, banaketa, metabolismoa eta irazketa) zehazten dituzten mekanismo orokorrak.

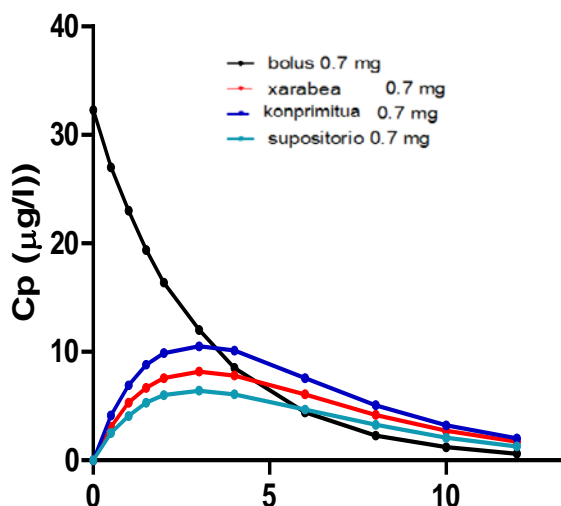
### 1.- Farmako berriaren farmakozinetika (1. ikasgaia)

Laborategi farmazeutiko bat farmako berri bat garatzen ari da. Hasierako azterketa farmakozinetikoak egin ondoren, farmakoa prestakizun farmazeutiko desberdinen bidez administratzeko aukera aztertzen ari da. Ondoko taulan, denbora desberdinetan 10 boluntarioengan neurtutako farmakoaren kontzentrazio plasmatikoko batezbesteko balioak aurkezten dira:

Denbora (h)	Konzentrazio plasmatikoa ( $\mu\text{g/l}$ )			
	Bolus (i.v) 0.7 mg	Xarabea 0.7 mg	Konprimitua 0.7 mg	Supositorioa 0.7 mg
0	32.3	0	0	0
0.5	27.0	3.1	4.15	2.5
1.0	23.0	5.3	6.9	4.1
1.5	19.4	6.7	8.8	5.3
2.0	16.4	7.6	9.9	6.0
3.0	12.0	8.2	10.5	6.4
4.0	8.5	7.8	10.1	6.1
6.0	4.4	6.1	7.6	4.7
8.0	2.3	4.2	5.1	3.3
10.0	1.2	2.7	3.2	2.1
12.0	0.6	1.7	2.0	1.3
<b>AUC</b>	96.5	67.5	84.0	58
<b>BE (f)</b>				

a) Kontzentrazio plasmaticoak denborarekiko irudikatu lau prestakizunentzat.

Prestakizun farmazeutikoaren arabera, kurbaren azpiko area (AUC) desberdinak lortzen dira denborarekiko kontzentrazio plasmaticoak desberdinak baitira.



b) Konpara itzazu prestakizun bakoitzaren bidez lortutako farmakoaren bioerabilgarritasuna ( $f$ ). Ondoriak atera itzazu:

AUC erabiliko ditugu prestakizun farmazeutiko bakoitzaren bioerabilgarritasuna ( $f$ ) kalkulatzeko.

$$f(i.v) = 96.5/96.5 = 1 (\%100)$$

$$f(konp) = 84/96.5 = 0.87 (\%87)$$

$$f(xarab) = 67.5/96.5 = 0.7 (\%70)$$

$$f(supos) = 58/96.5 = 0.6 (\%60)$$

$$\text{Bioerabilgarritasuna } (f) = \frac{\text{AUC}_x}{\text{AUC}_{i.v.}}$$

Bioerabilgarritasun handiena bena barneko prestakizunarena da (bolus= i.v) xurgapena eta metabolismo auresistemiko ekiditzen baitira. Hurrengoak, konprimituarena > xarabearena > supositoriarena (azken honek xurgapen aldakorra pairatzen du eta).

Kontuan izan,  $f$  balioa ehuneko bezala eman daitekela, lorturiko balioa 100ez biderkatuz.

Ariketaren ondorioak:

1. Farmakoa emateko bideak farmakoaren bioerabilgarritasuna baldintzatzen du (kasu guztietan dosi berdina erabili dugu, halaber  $f$  desberdina da)

2. Prestakizun farmazeutikoak farmakoaren bioerabilgarritasuna baldintzatzen du. Konprimituaren eta xarabearen  $f$  desberdinak dira nahiz eta administrazio bidea berdina izan (ahozko bidea).

## 2.- Banaketa bolumen ageria (2. ikasgaia)

2.1. Multi bati 10 g diazepam xiringatu zitzaion (bena-barneko bidetik) eta minutu gutxi pasa ondoren, farmakoaren kontzentrazio plasmatikoa neurtu zen 0.13  $\mu\text{g}/\text{mL}$  izan zelarik. Zein da diazepamaren banaketa bolumena mutilaren pisua 70 kg bada?

$$Vd = D/Cp \quad Vd = 10.000 \mu\text{g} / 0.13 \mu\text{g}/\text{ml}$$

$$\mathbf{Vd = 76.92 L} \quad \text{edo} \quad Vd = 76.92/70\text{Kg} \quad \mathbf{Vd = 1.08 L/Kg}$$

Parametro honen arabera, esan dezakegu diazepam metatzen dela. Hau da, gorputz osoko ur bolumena 0.55 Kg/L-koa da (42L-koa 70Kg pisuko pazientea bada) eta gure balioa hori baino handiagoa denez esan daiteke farmakoa gune ez urtsuetan banatzen/metatzen dela.

2.2. Naltrexonaren banaketa bolumena 16L/kg-koa da eta hidroklorokinarena berriz 525 L/kg-koa. Azal ezazu desberdintasuna.

$$Vd = D/Cp$$

Hidroklorokinak naltrexonak baino afinitate handiagoa dauka ehunetakoekiko, beraz metatzen da. Beraz, Cp oso txikia da eta ondorioz Vd handia.

## 3.- Jarduera fisikoa eta farmakozinetika (2. eta 3. ikasgaiak)

"The effects of high physical activity on pharmacokinetic drugs interaction" (2011), Thomas L Lenz-ek egindako errebisioa irakurri eta gero, ondoko galderak erantzun itzazu:

3.1. Jarduera fisikoak eragin al dezake azalpeko bidetik emandako farmako baten xurgapena? Eta masajeak emateak farmakoa administratzen den gunean?

Ariketa fisikoak muskulu ildaskatuko odol fluxua handitzen du. Beraz, handitutako odol fluxuak azalaren bitartez emanten den farmakoen xurgapena areago dezake.

Masajeari dagokionez azalpen berbera ematen da.

3.2. Nola balditza lezake jarduera fisikoak farmako baten xurgapena ahozko bidea erabilita?

Teorian, kirolak ahozko bidez emandako farmakoen xurgapena murriztu beharko luke. Hau da, kirola egitean odol fluxua berbanatzen da muskulu, bihotza eta birrikak bezalako eremuetara eta berriz errai-fluxu eta urdail-hustuketa murrizten da. Hala ere, kirolaren eragina aldagarria izan daiteke beste faktore batzuen ondorioz, hala nola, urdaileko pH aldatzea ariketa intentsitatearen eta iraupenaren arabera. Bigarren ikasgaiaren ikasi dugun bezala, inguruneko pH aldaketak erraz edo zail dezake farmako baten xurgapena bere ezaugarri fisiko-kimikoen arabera (zehazki bere pKa-ren arabera).

3.3. Nola alda lezake jarduera fisikoak digoxinaren banaketa?

Thomas L. Lenz-ek egindako errebisioaren arabera, ariketa fisikoak digoxinaren banaketa baldintza dezake muskulu ildaskatuarekiko finkapena handitzen baitu. Gainera, kirolak bihotzeko odol fluxua handituz digoxinaren banaketa areagotuko da miokardioan (bihotz-muskulua) eta horren ondorioz digoxinak eragindako efektuak biziagoak izan daitezke. Digoxina tarte terapeutiko estua duen droga da. Beraz, banaketaren aldaketak efektu toxikoa dakarkiguke. Hala ere, berrikusketaren arabera, ikasketa gehiago beharrezkoak dira hipotesi hau baieztatzeko eta klinikoki garrantzitsuak diren ondorioak ateratzeko.

4.- Farmakodinamia: eraginkortasuna eta potenziaren kontzeptuak (4. ikasgia)

Zure lagun batek urtaroko alergia pairatzen du (sarale-sukarra) eta ohizko antihistaminiko bat hartzen zuen. Dena dela, dosi handiak hobeak baziren ere,

logura sortarazten zioten. Horregatik, dosi desberdinak saiatu zituen eta nabaritzen zituen eraginak apuntatu zituen:

<b>Dosia (mg)</b>	<b>Kongestioaren arindura eragina (%)</b>	<b>Eragin sedagarria (%)</b>
1	5	2
2	20	5
4	50	20
8	80	50
16	95	80
32	98	95
64	99	98

Bere esperientzian oinarrituz, zure lagunak 4 mg-ko dosia hoberena zela erabaki du, alboko eraginak onargarriak izanez, kongestioaren arindura dezente lortzen baitzuen. Dosi-eraginen arteko kurbak irudikatu ondoren, zein da zure iritzia erabaki honetaz?

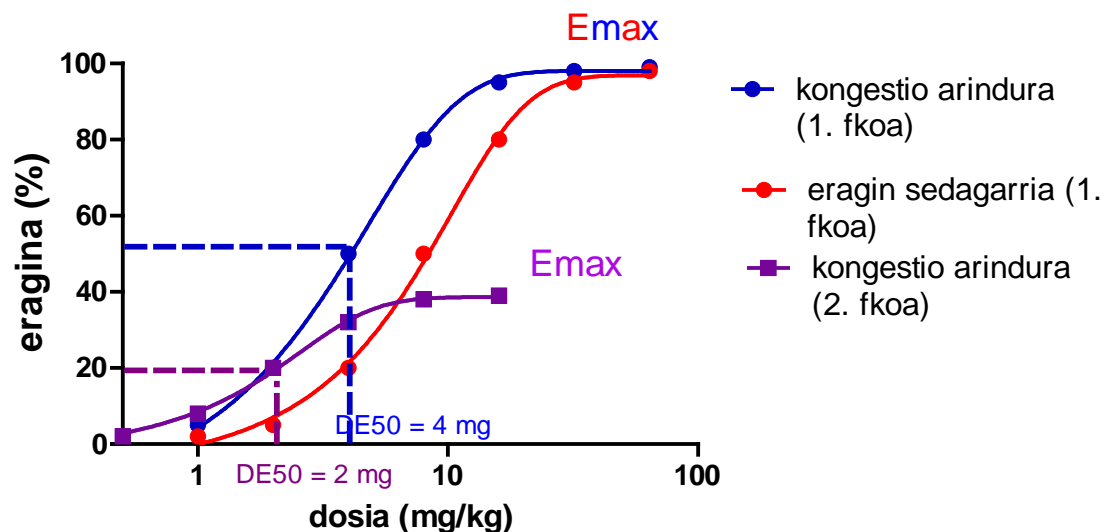
Orain dela gutxi, zure lagunak beste antihistaminiko berri bat merkataldu zela irakurri zuen. Azken honek, logura sortzen ez zuela eta ohizkoak baino potenteago dela esaten zen. Orduan, esperimendu berri bat egin zuen antihistaminiko berri honetako dosi desberdinak hartuz eta sorturiko efektuak neurtuz:

<b>Dosia (mg)</b>	<b>Kongestio arindura eragina (%)</b>
-------------------	---------------------------------------

0,25	1
0,5	2
1	8
2	20
4	32
8	38
16	39

Zein da potentzia handieneko farmakoa? Zein da eraginkorrena? Zein da hobea paziente honen errinitisa arintzeko?

Emandako datuak erabiliz, farmakoen dosi-eragin kurbak irudikatu ditugu eta ondoko parametroak atera ditugu: DE50, potentziaren adierazlea eta Emax, eraginkortasunarena.



Beraz, bigarren farmakoa lehenkoa baino potenteagoa da, DE50 txikiena du eta. Hala ere, bigarren farmakoa ez da lehenkoa bezain eraginkorra kongestioa arintzen, Emax txikiena dauka eta.

4 mg-ko dosia hartzeko erabakia egokia dela uste dut, pazientearen iritziz lorturiko arindura nahikoa baita (gehienezko eraginaren %50a) eta gainera dosi horrek sorturiko sedazioa onargarria da (gehienezko sedazioaren %20a).

Farmakoaren dosia sintomatologiaren arabera ahutatuko dugu, betiere farmakoaren onurak eta arriskuak kontuan hartzen.