

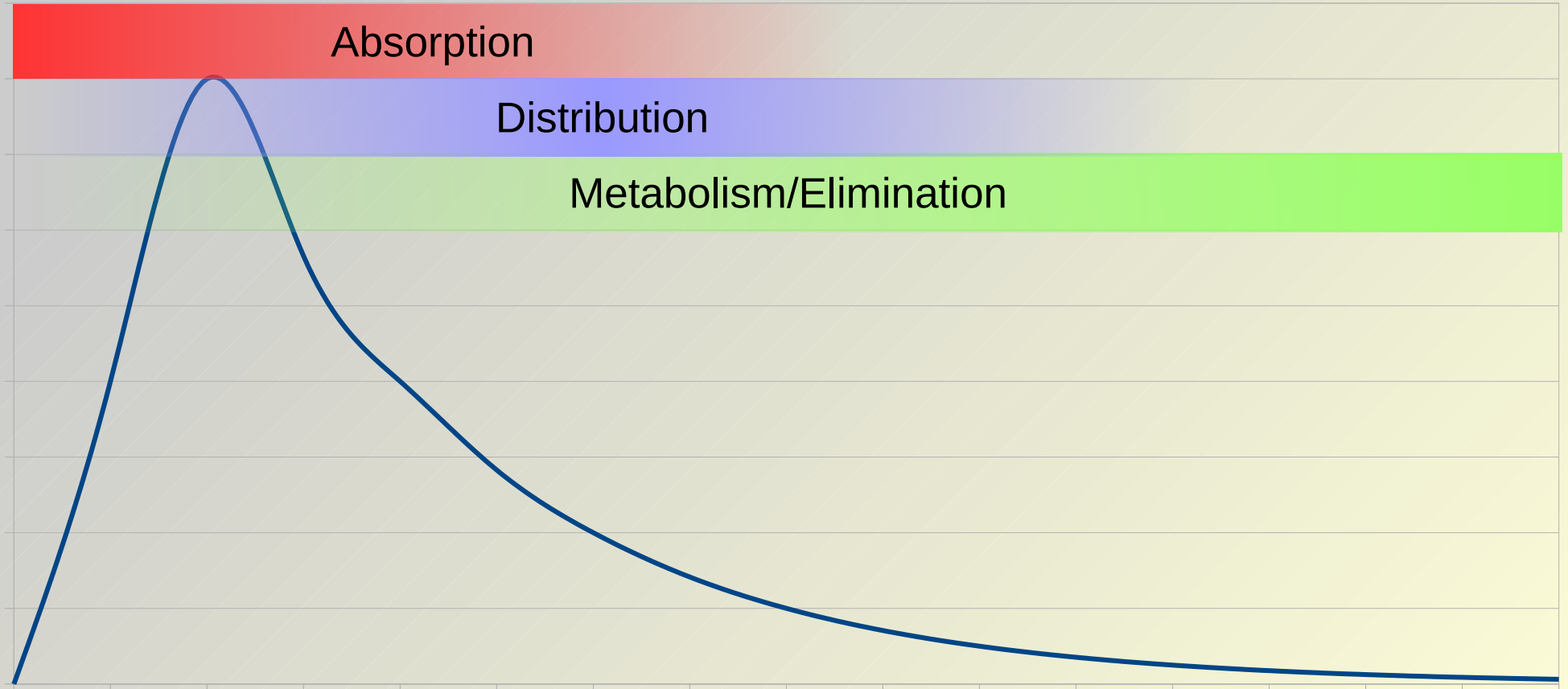


Repetition farmakokinetik

michael.andresen@regionorebrolan.se

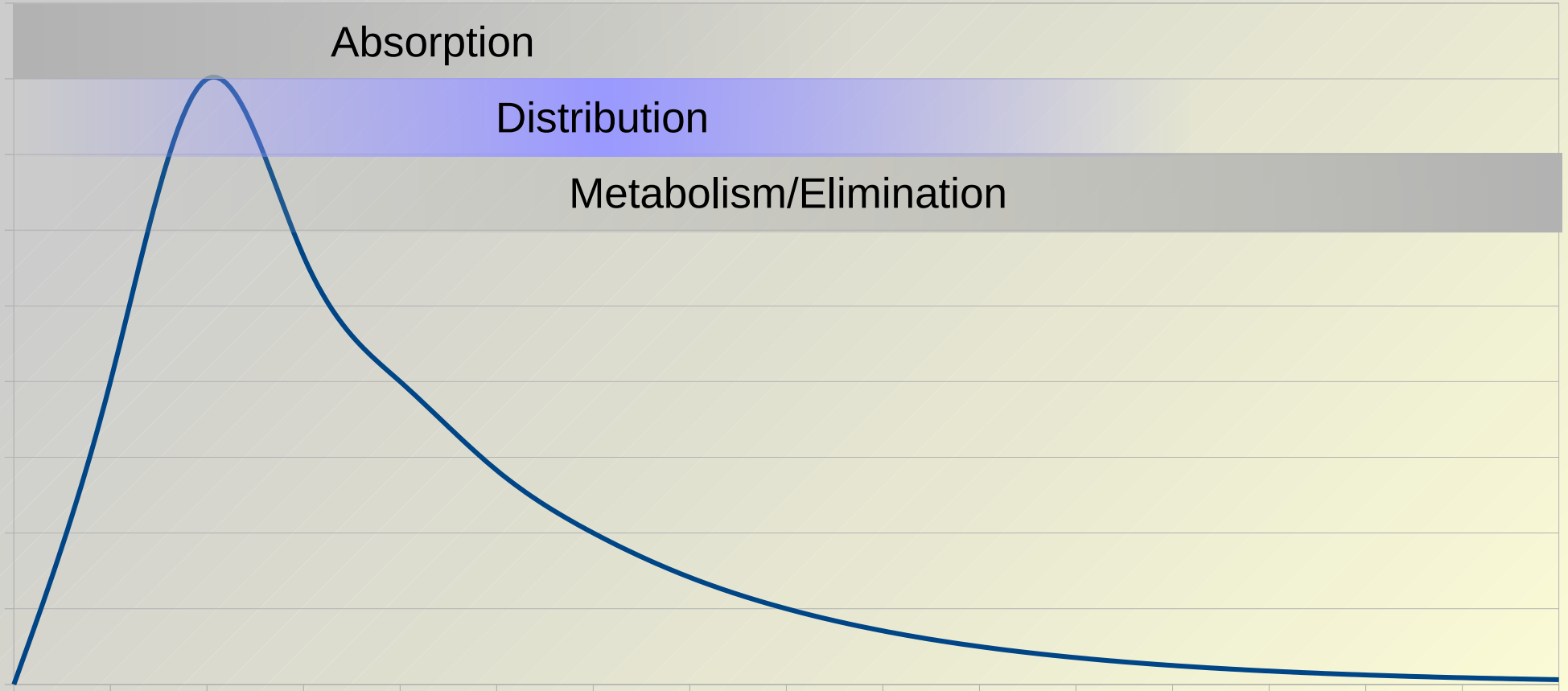


Kinetiska aspekter





Kinetiska aspekter





Min damm



Volym?



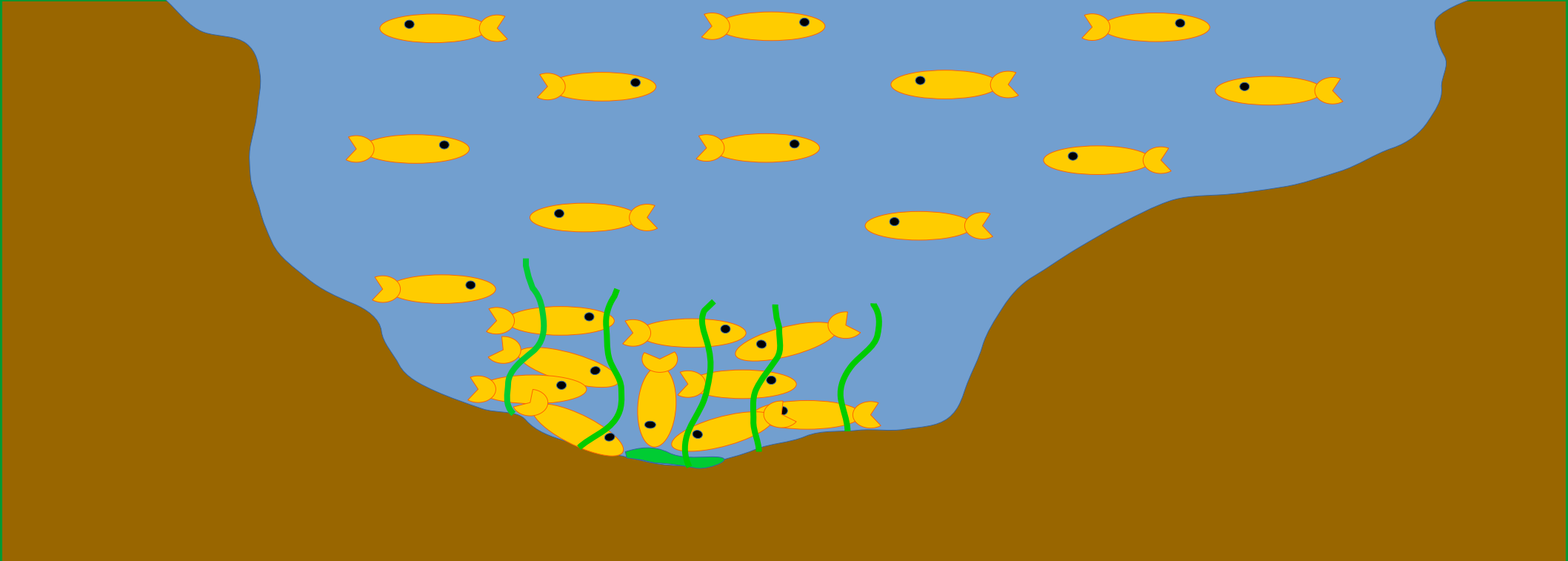
Vi hittar i genomsnitt 5 fiskar i hinken

Hur stor är min damm?

$5 \text{ fiskar} / 5 \text{ L} = 1 \text{ fisk/L}$; 1000 fiskar finns, alltså 1000 L



Min damm



Hälften av alla fiskar samlas längst ner för en farmakologi-kurs. Hur stor blir dammen nu?

$2.5 \text{ fiskar}/5\text{L} = 0.5 \text{ fiskar}/\text{L}$; alltså 2000 L



Fördelningsvolym V_D

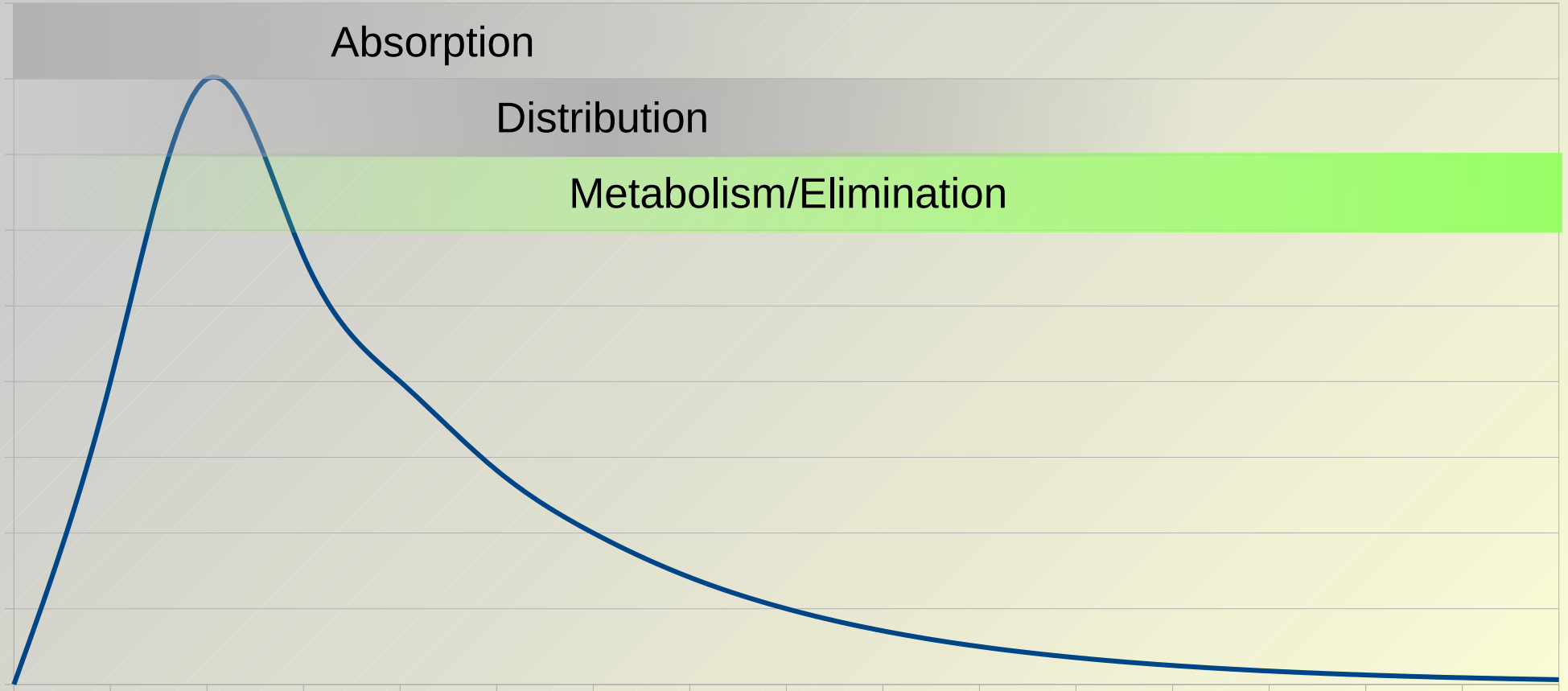
- Ett mått för hur en substans fördelar sig mellan blod och andra kompartment
- **Inte** en anatomisk volym
- Högre för substanser med låg plasmaproteinbindning och som ansamlas utanför plasma
- Depå-effekt i t.ex. fettvävnaden
- Relativ och absolut V_D :

$$V_D = \frac{\text{Mängd läkemedel (mg)}}{\text{Plasmakoncentration (mg/L)}} = \frac{A}{C}$$

$$V_D = \frac{\text{Mängd läkemedel (mg)}}{\text{Plasmakoncentration (mg/L)} * \text{Kroppsvikt (kg)}} = \frac{A}{C * B}$$



Kinetiska aspekter





Min elake granne (Hr Eli Mination)



- Kommer varje dag med en hink
- Hämtar 5 L vatten ur dammen
- Plockar alla fiskar ur hinken
- Häller tillbaka vattnet

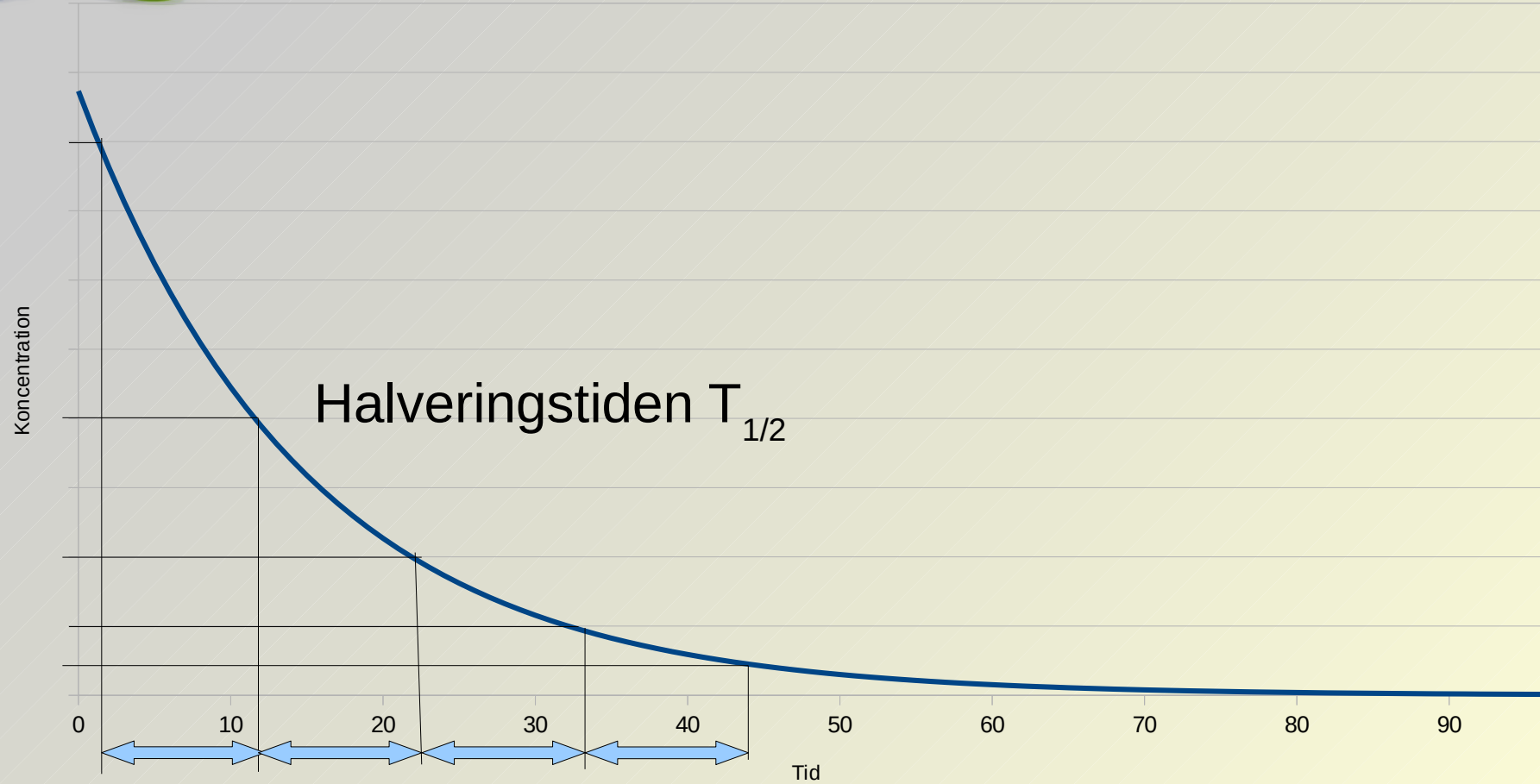
Clearance (Cl) anges i volym/tidsenhet (mL/min, t.ex.).

Hur stor är vår clearance här?

5 L/24 h

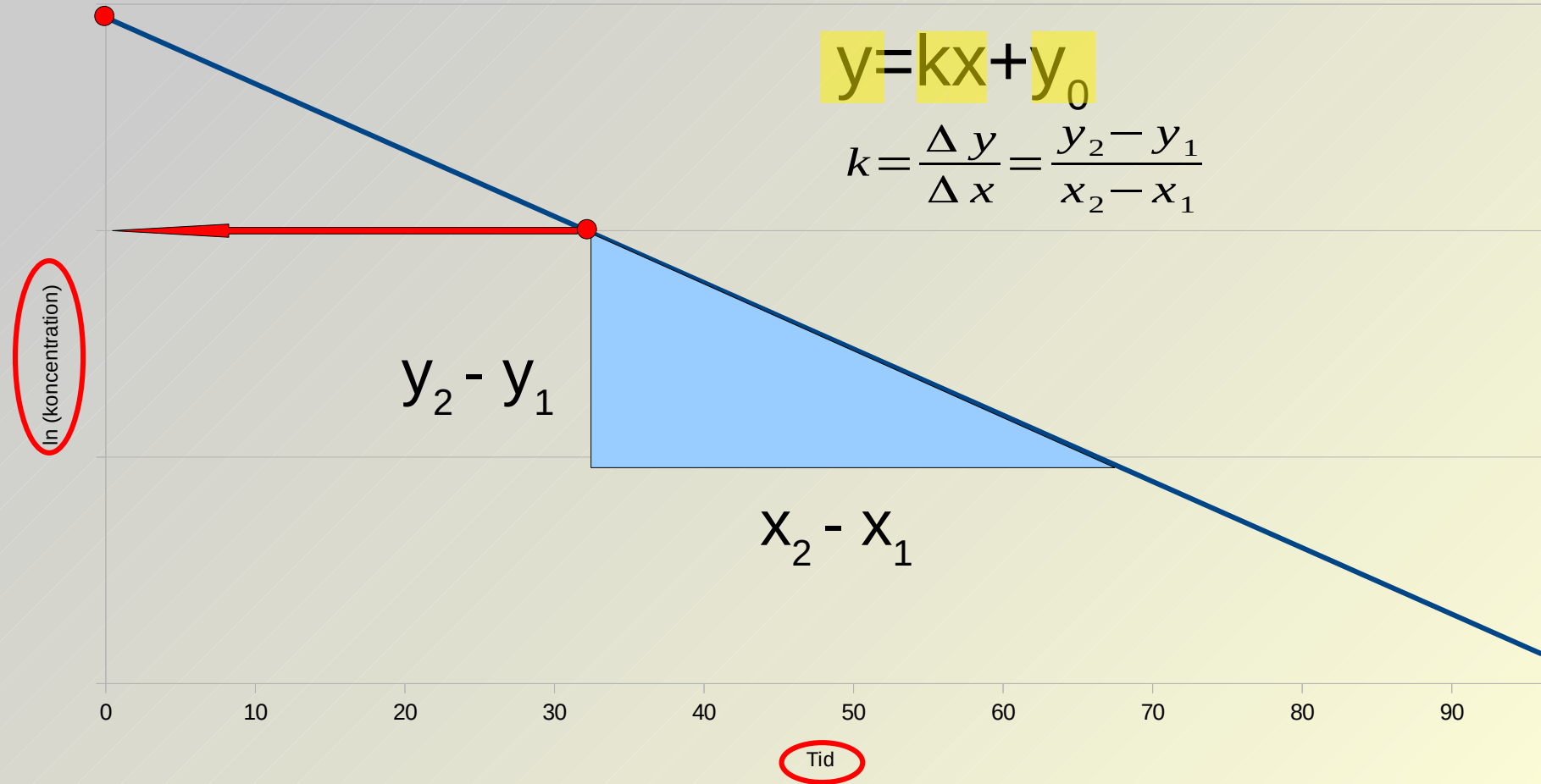


Elimination





Elimination





Elimination

$$y=kx+y_0$$

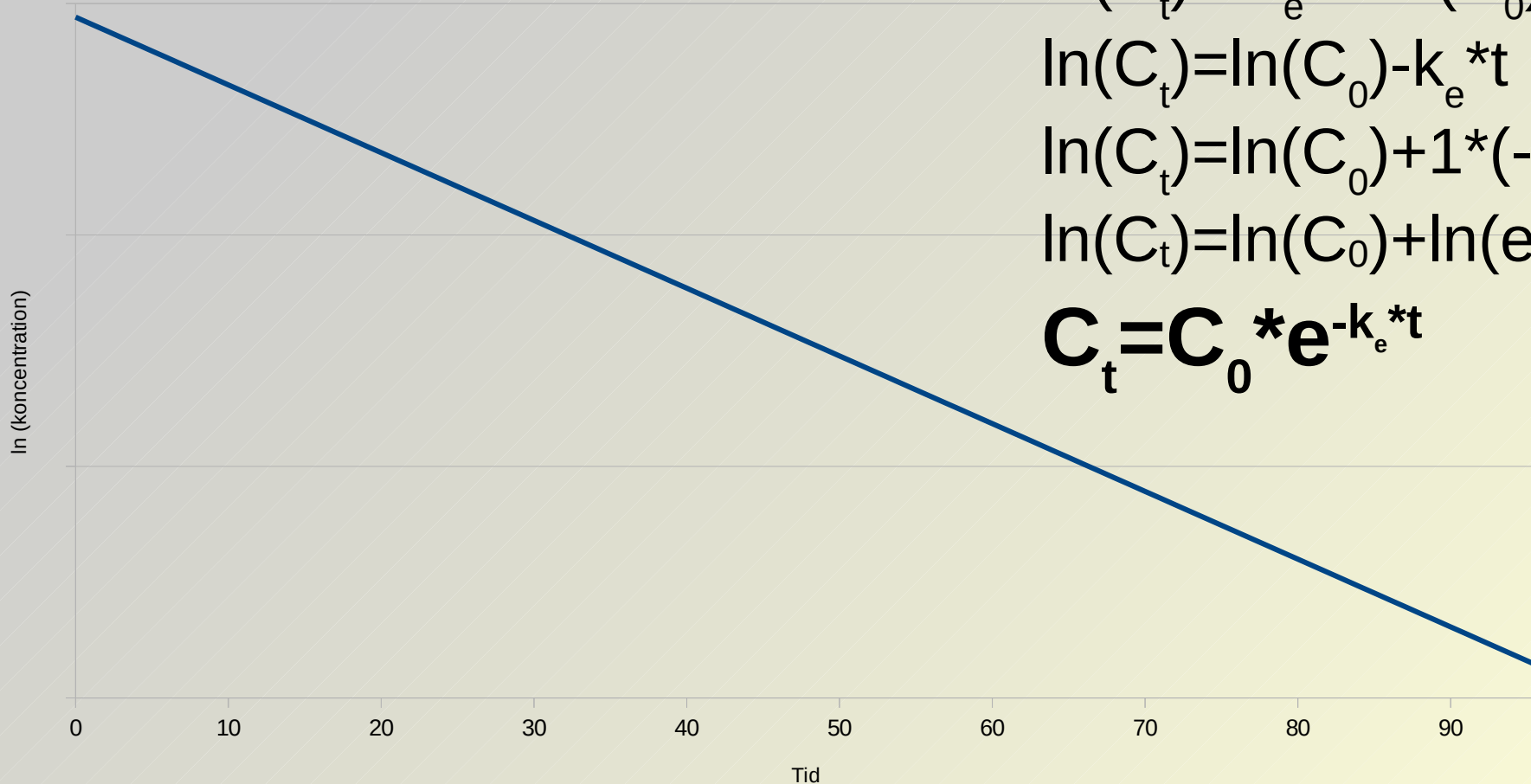
$$\ln(C_t)=-k_e*t+\ln(C_0)$$

$$\ln(C_t)=\ln(C_0)-k_e*t$$

$$\ln(C_t)=\ln(C_0)+1*(-k_e*t)$$

$$\ln(C_t)=\ln(C_0)+\ln(e)*(-k_e*t)$$

$$C_t=C_0*e^{-k_e*t}$$





$$k_e, V_D, Cl$$

För k_e : Cl ökar, V_d minskar:

$$k_e = \frac{Cl}{V_D} \quad V_D = \frac{Cl}{k_e} \quad Cl = k_e * V_D$$

Hur stor är vår k_e ?

$$k_e = \frac{5 L / 24 h}{1000 L} = 0,005 / 24 h = 0,005 * d^{-1}$$



Halveringstiden

$$\ln(C_t) = \ln(C_0) - k_e * t_{1/2}$$

$$\ln(1) = \ln(2) - k_e * t_{1/2}$$

$$0 = \ln(2) - k_e * t_{1/2} \quad // \quad + (k_e * t_{1/2})$$

$$k_e * t_{1/2} = \ln(2) \quad // \quad : k_e$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{k_e} = \frac{0,693}{k_e}$$

Vår halveringstid?

$$\frac{0,693}{0,005/d} = 0,693 * \frac{1 d}{0,005} = 138,6 d$$

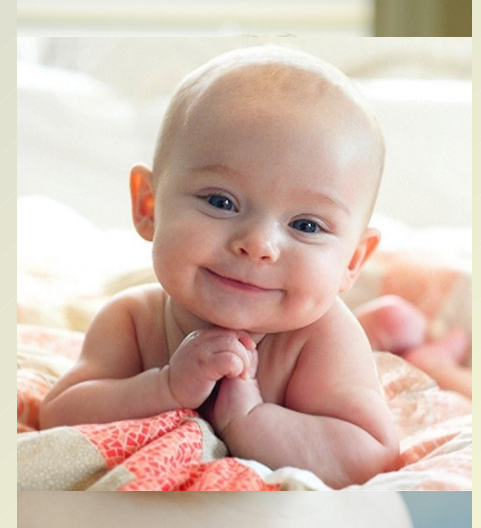
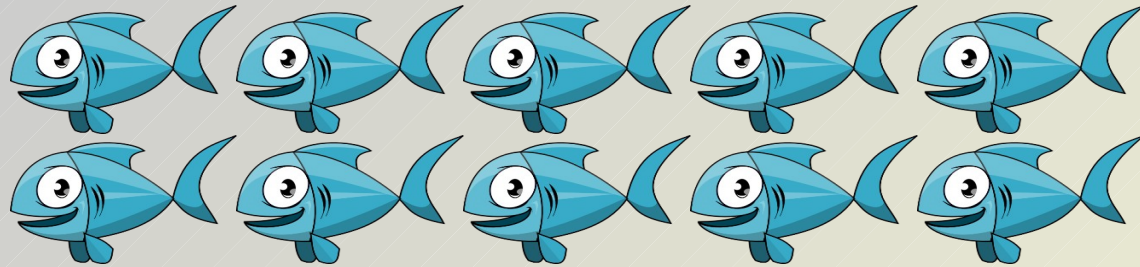


Cirka två år senare...

Inga fiskar kvar i dammen...

Jag gräver en liten fördamm,
en ränna till dammen

och lägger in 10 fiskar/dag i fördammen:

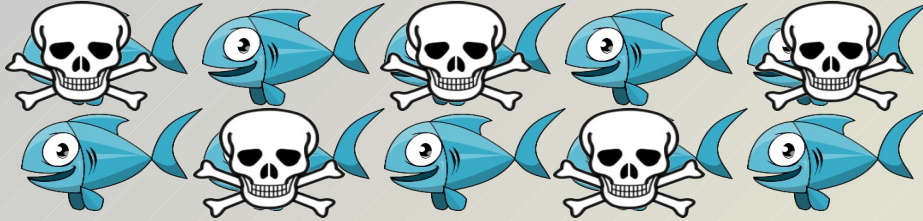


Men jag har inte räknat med grannens fru...



Fru Forsta Passasj...

- Hon har en håv
- Fiskar ut varannan fisk...



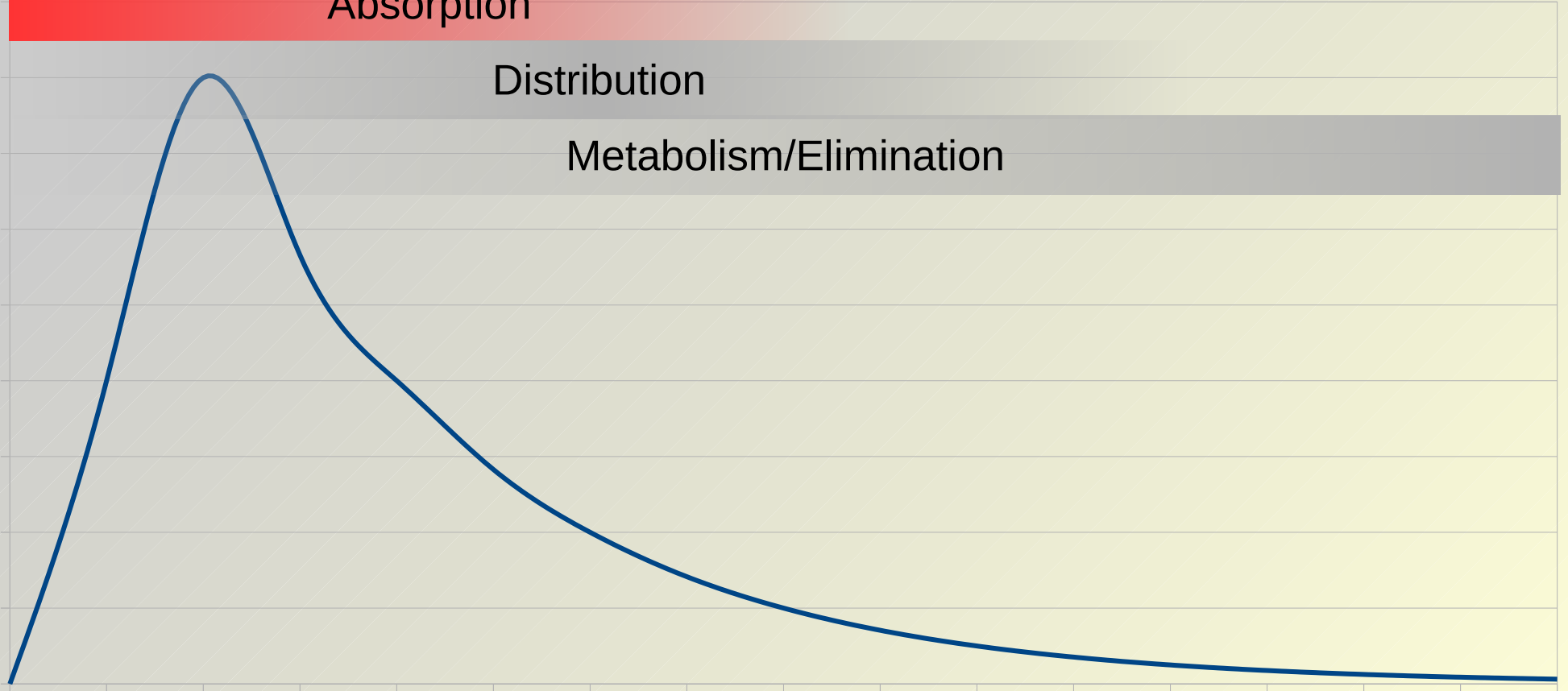


Kinetiska aspekter

Absorption

Distribution

Metabolism/Elimination





Membrantransport

- Följer konc-gradienten:
 - Diffusion genom lipidmembranen:
 - bättre för lipofila substanser
 - mycket svårt för laddade substanser
 - Faciliterad diffusion mha transportproteiner
 - transportproteiner behövs
 - inget energibehov
 - Paracellulär transport
 - kräver luckor i epitelet

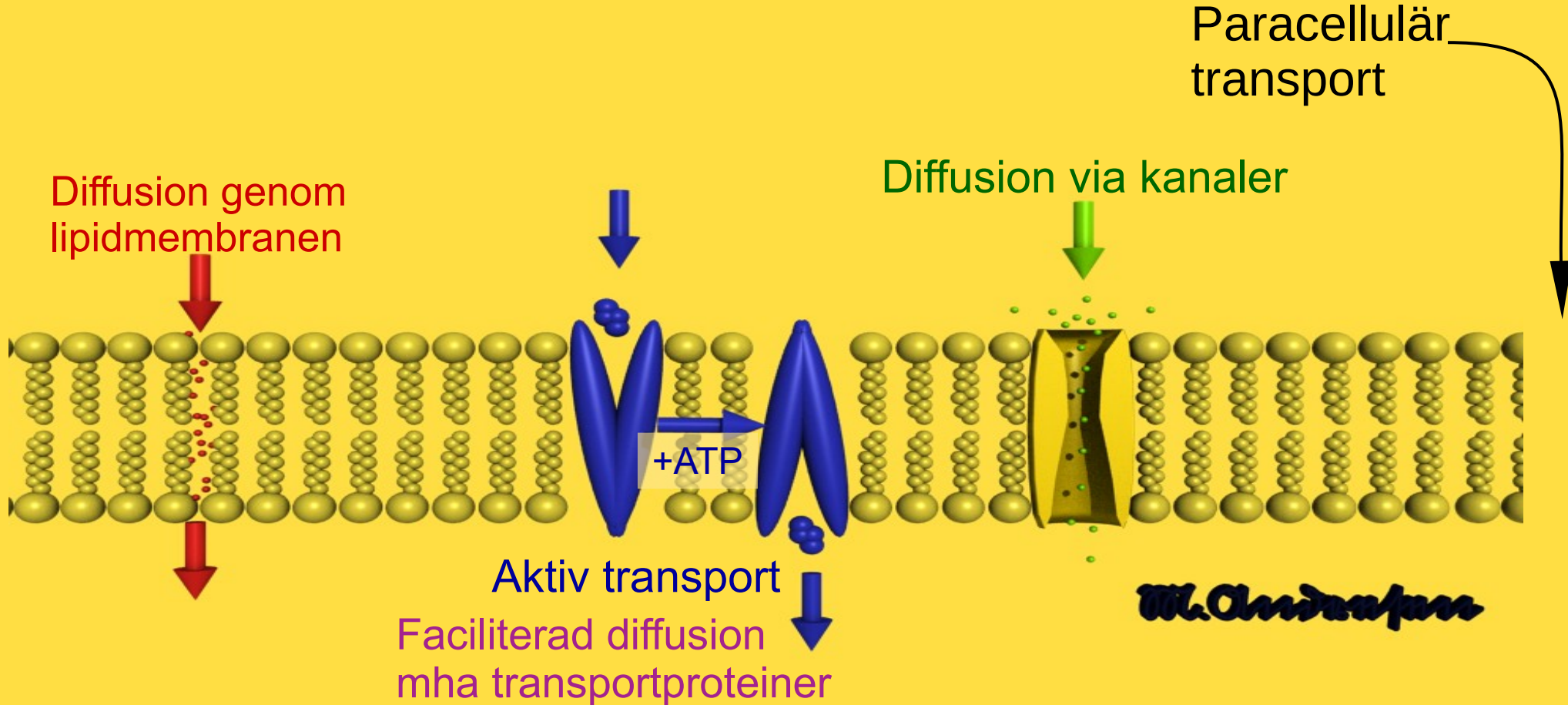


Membrantransport

- Följer jonens potentialgradient:
 - Diffusion via kanaler
 - kanaler behövs
 - kan styras av cellen via expression/inaktivering
 - små partiklar, i regel joner (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Cl^-)
- Kan ske mot befintliga gradienter:
 - Aktiv transport
 - kräver transportproteiner
 - kan styras via expression/inaktivering
 - energi behövs för transporten



Membrantransport

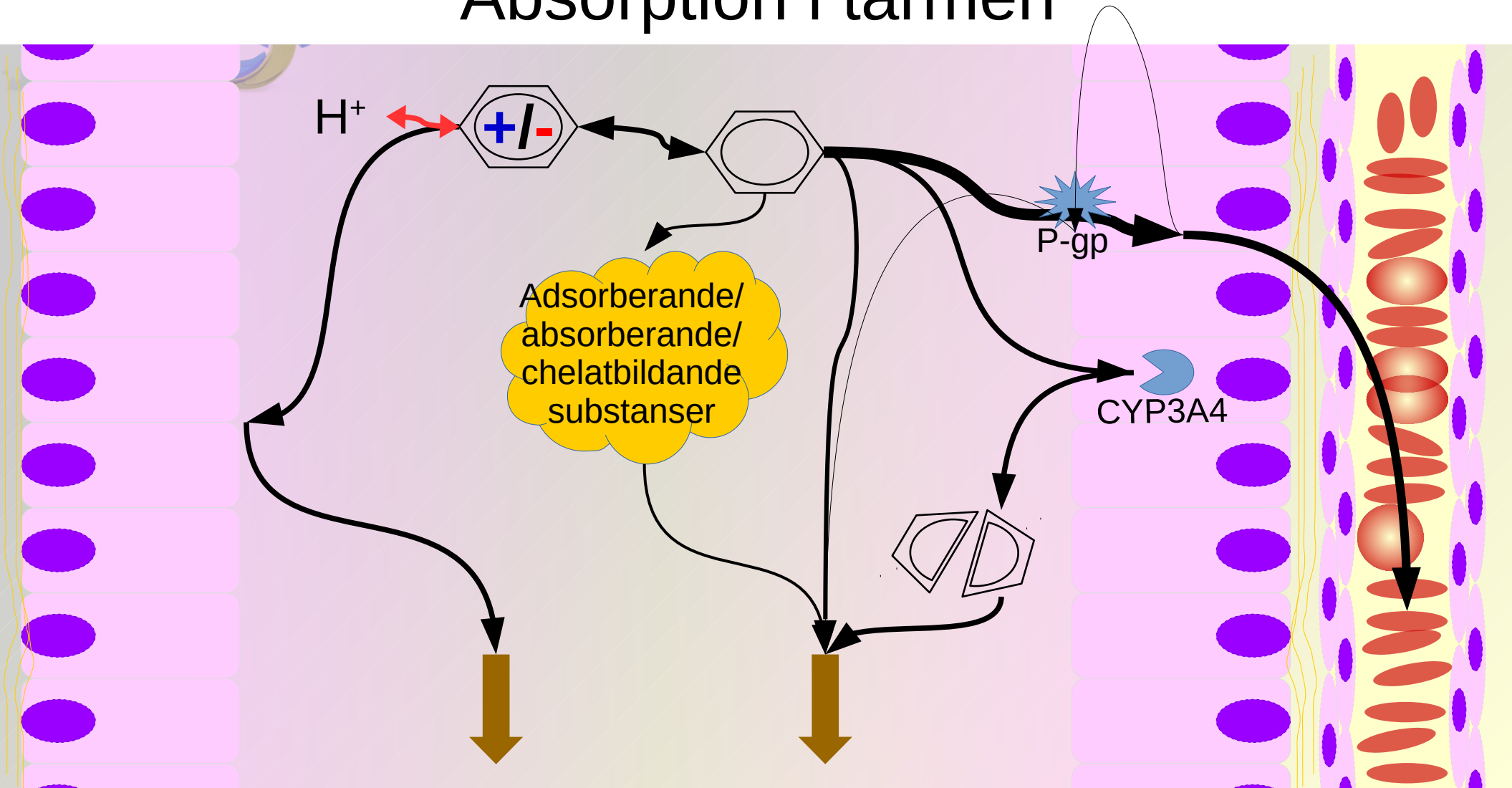




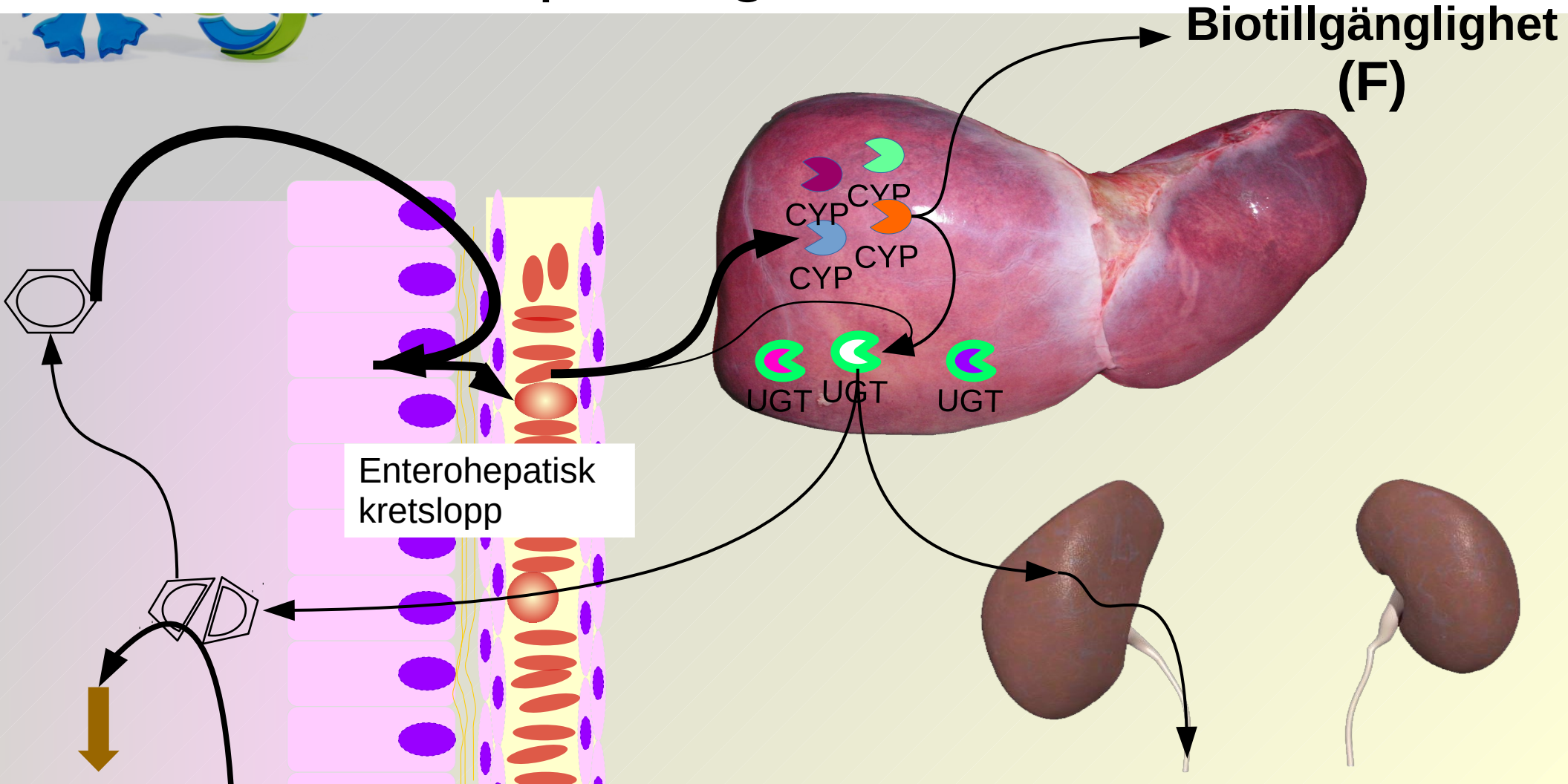
Oral absorption

- Absorption i tarmen, sannolikast mest i duodenum och jejunum
- Andra läkemedel, passagehastigheten, mat och pH i tarmen kan påverka absorptionen

Absorption i tarmen



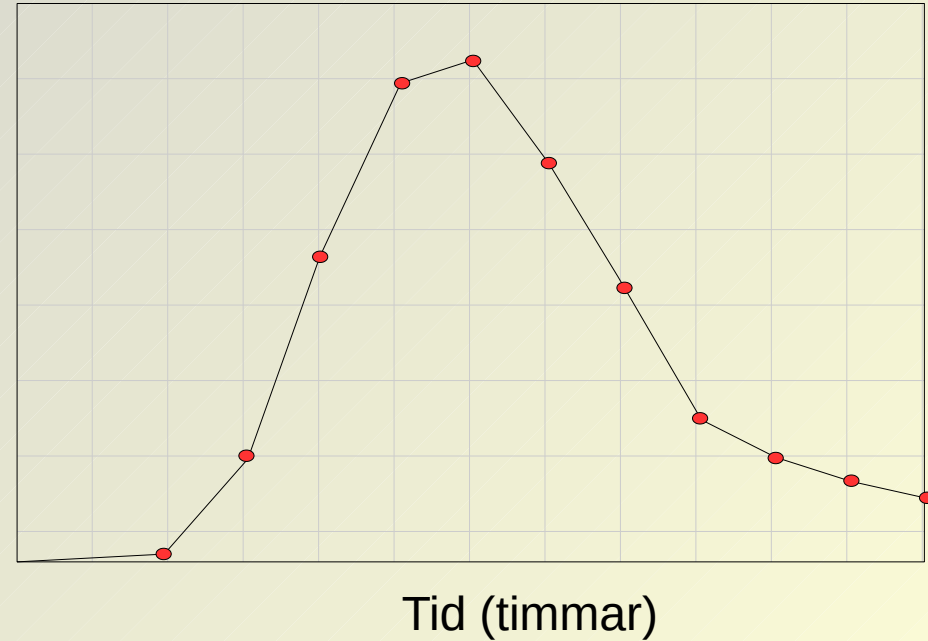
First-passage-metabolism





Oral administration

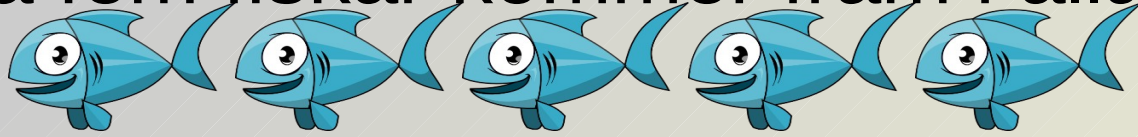
- Latens tills absorptionen startar
- Relativt långsamt stigande koncentrationer
- Ofullständig upptag (biotillgängligheten)





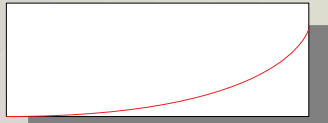
Kontinuerlig behandling...

- Så fem fiskar kommer fram i alla fall...

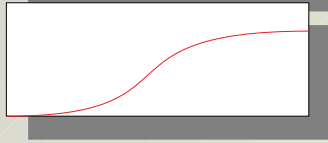


- Vad händer nu?
- Kurvan över hur många fiskar grannen hittar i hinken: hur ser den ut?

• A:



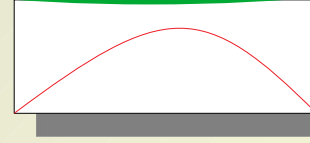
• B:



• C:



• D:



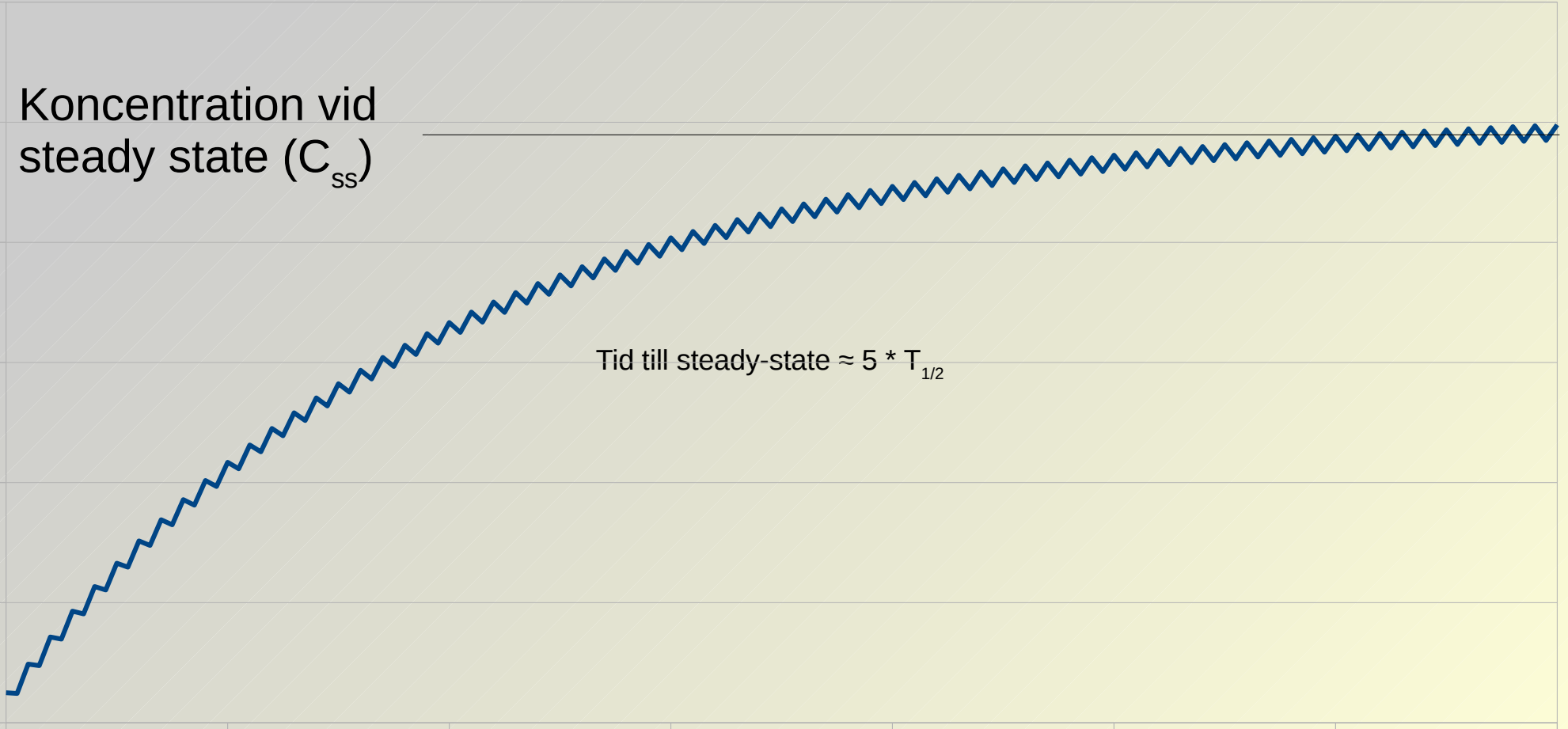
X: tid i dagar (lin), Y: mängd i antal fiskar (lin)



Antal fiskar/Liter

Koncentration vid
steady state (C_{ss})

Tid till steady-state $\approx 5 * T_{1/2}$





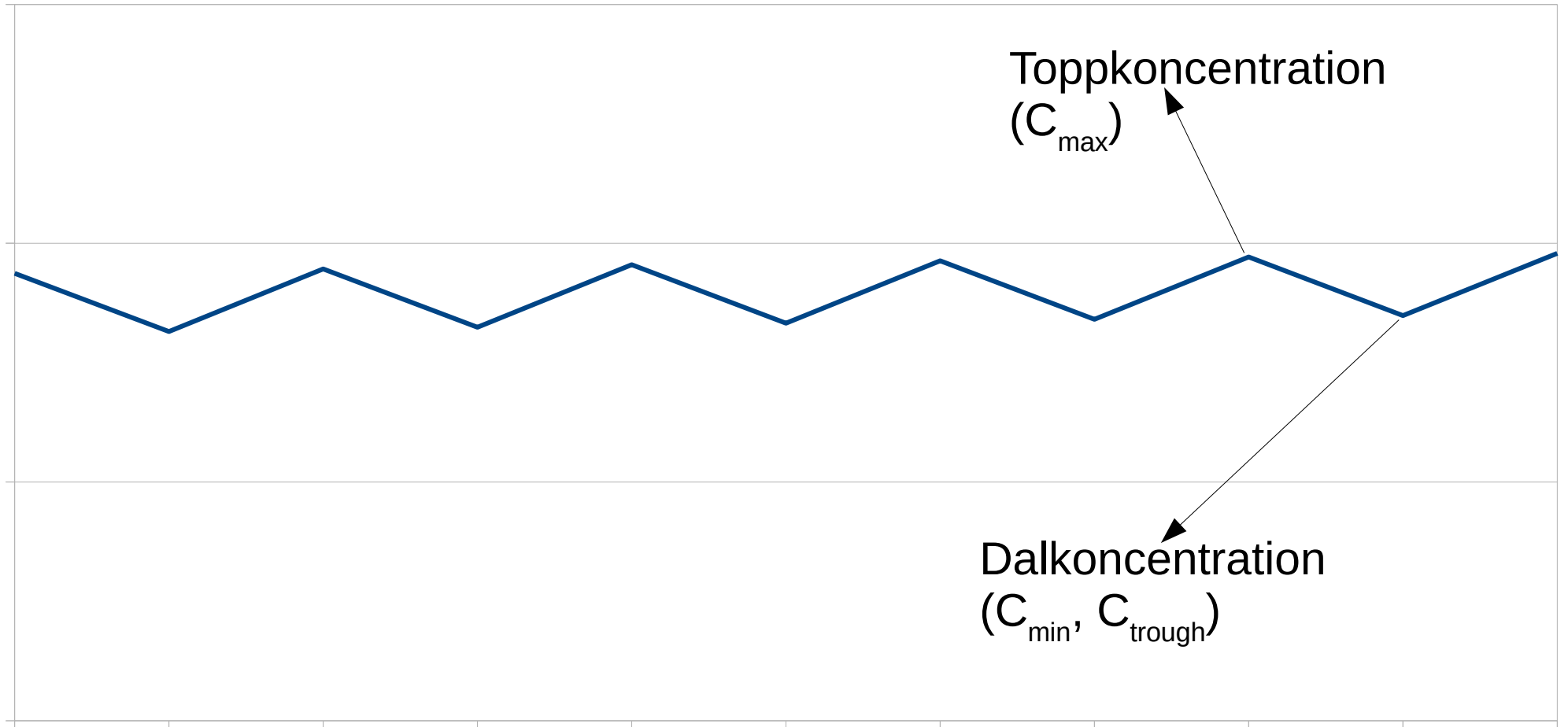
5 halveringstider?

Varför 5 halveringstider?

Antal halveringstider	% av C_{ss}	% kvar till C_{ss}
1	50 %	50 %
2	75 %	25 %
3	87,5%	12,5 %
4	93,75 %	6,25 %
5	96.875 %	3,125 %



Antal fiskar/Liter





Koncentration vid steady state



- Jag får in 5 fiskar per dag (efter fru Forsta Passasjs aktivitet)
- Grannen Eli kommer varje dag
- Hämtar 5 L vatten ur dammen
- Plockar alla fiskar ur hinken
- Häller tillbaka vattnet

- **Vår C_{ss} ?**

- Steady state inträder, när grannen tar ut 5 fiskar/dag $\rightarrow 5 \text{ fiskar}/5 \text{ L} = 1 \text{ fisk/L}$



Antal fiskar/Liter (C_{ss})

Hur beräknar vi det?

- C_{ss} påverkas av:
 - Dosen D (ju högre, desto högre): **10 fiskar**
 - Biotillgängligheten F (dito): **0,5**
 - Clearance Cl (ju större Cl , desto lägre C_{ss}): **5 L/24 h**
 - Doseringsintervall τ (ju längre, desto lägre): **24 h**

- $D \times F$ är det som slutligen kommer fram
- $Cl \times \tau$ bestämmer, hur mycket som går ut till nä dos
- Formeln blir då:

$$C_{ss} = \frac{(D \times F)}{(Cl \times \tau)}$$

- **Vår C_{ss} ?**

$$C_{ss} = \frac{10 \text{ fiskar} * 0,5}{5 \text{ L/24 h} * 24 \text{ h}} = \frac{5 \text{ fiskar}}{5 \text{ L}} = 1 \text{ fisk / L}$$



Fördelningsvolym V_D - Clearance CL - Steady state

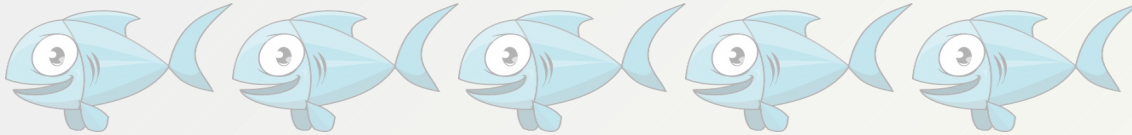
Betydelse:

- Fördelningsvolymen bestämmer tid till steady-state:
 - Högre fördelningsvolym leder till längre tid till steady state (och tvärtom)
- Fördelningsvolymen har betydelse för koncentrationen efter laddningsdoser
- Fördelningsvolymen har ingen betydelse för koncentrationen vid steady state (C_{ss}) vid underhållsbehandling med läkemedel och en vanlig (1:e ordningens) kinetik



Men nu...

- Jag håller in fem fiskar per dag:



- Vad händer nu?
- På ett ställe längst ner i dammet har det vuxit jättegoda växter, 99% av alla fiskar samlas där vid varje given tidpunkt.
 - Vilken av våra faktorer (K_e , Cl , V_d , C_{ss}) har förändrats?
 - Vilka andra faktorer påverkas? Hur?

V_D har ökat, och med den minskar K_e (vid samma Cl)



Sjuk granne

- Min granne blir sjuk:
 - han orkar bara komma en gång var 10:e dag
 - tar en hink (5 L) och tömmer den på fiskar
- Vilken parameter har förändrats?

CI har sjunkit till en tiondedel (5 L/10 dagar)

- Innan hade vi en $C_{\max}$ på 1 fisk per liter. Kommer den att förändras? Hur?

$C_{\max}$ kommer att stiga till 50 fiskar / 5L (10 fiskar/ L)



Sjuk granne - vad göra

- Om jag visste om grannens sjukdom - vad göra?
- Vi vill hålla koncentrationen konstant (1 fisk/liter)
- Sänka dosen - men till vilken dos?

- vid konstant doseringsintervall: till 0,5 fiskar/dag

- Beräkning:

- Förlänga dosintervall till vilken?

- vid konstant dos: 5 fiskar/10 dagar



Krångla till det...

- De flesta läkemedel elimineras via olika vägar
- Vi behöver andelen som **inte** går via njurarna
 - den kallar vi för f_m , och den går från 0-1
 - andelen som går via njurarna blir då $(1-f_m)$

- Beräkning:

$$\frac{D'}{D} = f_m + \frac{Cl'}{Cl} \times (1 - f_m)$$

Andelen som inte behöver
anpassas

Andelen som måste
anpassas

$$\frac{\tau'}{\tau} = \frac{1}{(f_m + Cl'/Cl \times (1 - f_m))}$$

D dos, D' ny dos, f_m andelen som inte elimineras renalt (0-1),
 τ doseringsintervall, τ' ny doseringsintervall
Cl clearance, Cl' ny clearance



Men tyvärr...

- ...har jag ingen aning om min grannes sjukdom
- matar in 5 fiskar/dag
- grannen hämtar alla fiskar ur en hink var 10:e dag

MEN

- bara 40 fiskar har plats i hinken

Vad händer nu?

- Övergång från en linjär till en saturationskinetik
- Max 40 fiskar/10 dygn elimineras oavsett C_{fiskar}
- Clearance **sjunker** med stigande C_{fiskar}



Saturationskinetik



$$V = \frac{V_{max} * [S]}{K_m + [S]}$$

Michaelis-Menten kinetik

[S]: Koncentration av läkemedlet

V: Hastighet på utsöndringen

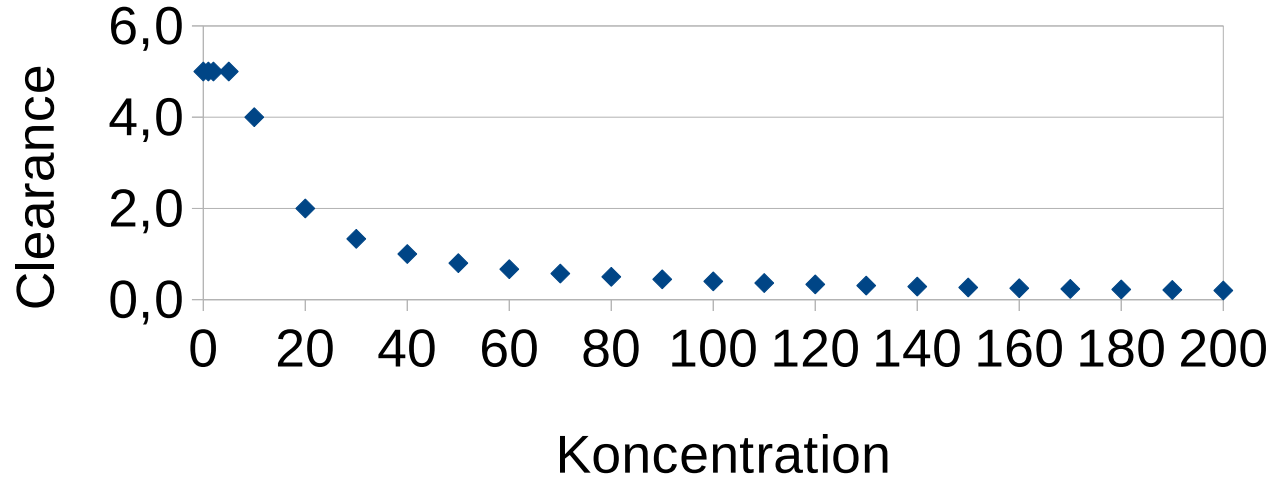
V_{max} : Maxhastighet

K_m : Michaeliskonstant (konc vid 50% hastighet)



Saturationskinetik

Konc (fiskar/L)	Clearance (L/10 dygn)
10	4
20	2
40	1
80	0,5



Med stigande koncentration

- minskar clearance
- ökar halveringstiden



Jämförelse linjär/saturationskinetik

- Dosering vid linjär PK:

$$\frac{D}{\tau} = Cl * \overline{C}_{ss}$$

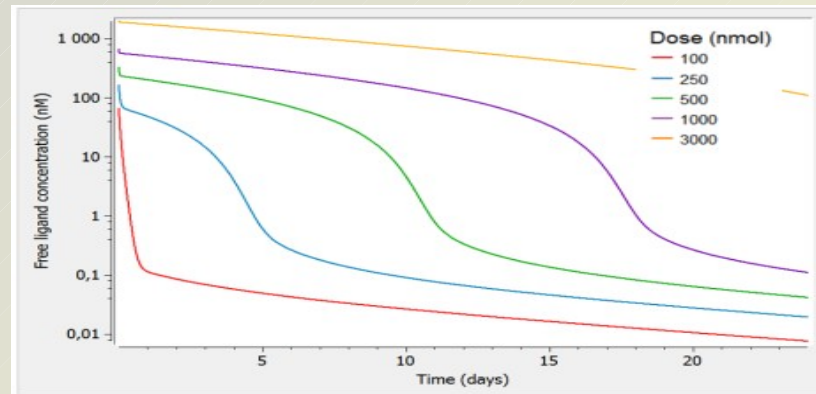
- Dosering vid Michaelis-Menten-kinetik:

$$\frac{D}{\tau} = \left[\frac{V_{max}}{K_m + \overline{C}_{ss}} \right] * \overline{C}_{ss}$$



Relevans

- Vissa konventionella läkemedel/substanser (alkohol, fenytoin, salicylater; fluoxetin vid högre doser)
- En del biologiska läkemedel
 - binder till receptorer och denna bindning bidrar till clearance (TMDD)
 - visar en blandad kinetik med både linjära och icke-linjära delar





Överdosis/eliminationssvikt

- Min granne blir sjuk:
 - han orkar bara komma en gång var 10:e dag
 - tar en (min!) hink (5 L) och tömmer den på fiskar
- Nu märks skador på dammen; det är alldeles för många fiskar i dammen och brist på syre. Det börjar lukta illa...
- En kompis föreslår att ta ett nät och fiskar ut alla fiskar; nätet kommer dock inte fånga de (99%) fiskar som sitter bland växterna.
- **Är detta en meningsfull åtgärd? Motivera.**

Nej, för man får inte ut mer än 1% av alla fiskar



Farmakokinetiska parametrar

- Koncentration (mg/L, mmol/L)
- Fördelningsvolymer V_d (L eller L/kg)
- Clearance Cl (L/h, mL/min)
- Lutningen i kurvan K_e , K_a ($1/\text{min}$, h^{-1})
- AUC (mg/L*h, mmol/L*min)
- Halveringstid (min, h)
- Dos D (mg)
- Mängd läkemedel A (mg)
- Doseringsintervall τ (min, h)