

# Farmakoen xurgapena



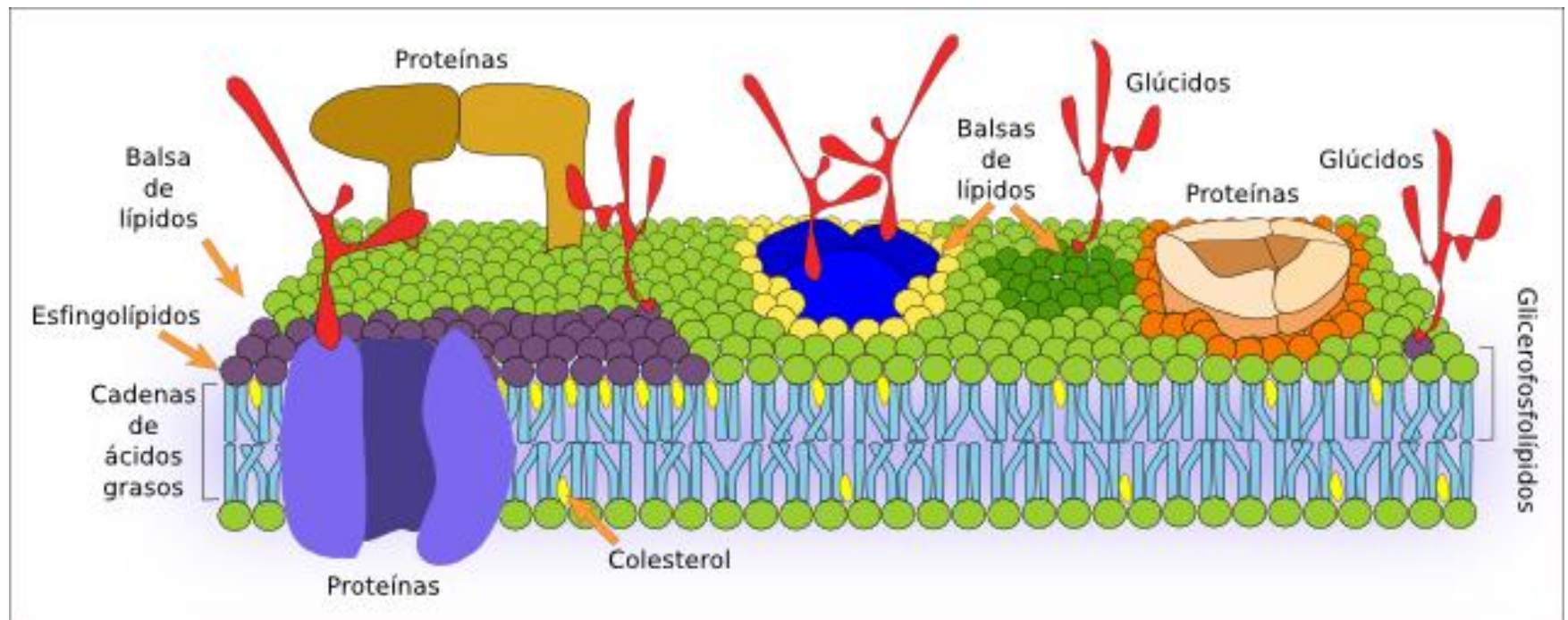
4. gaia

# Edukien indizea

---

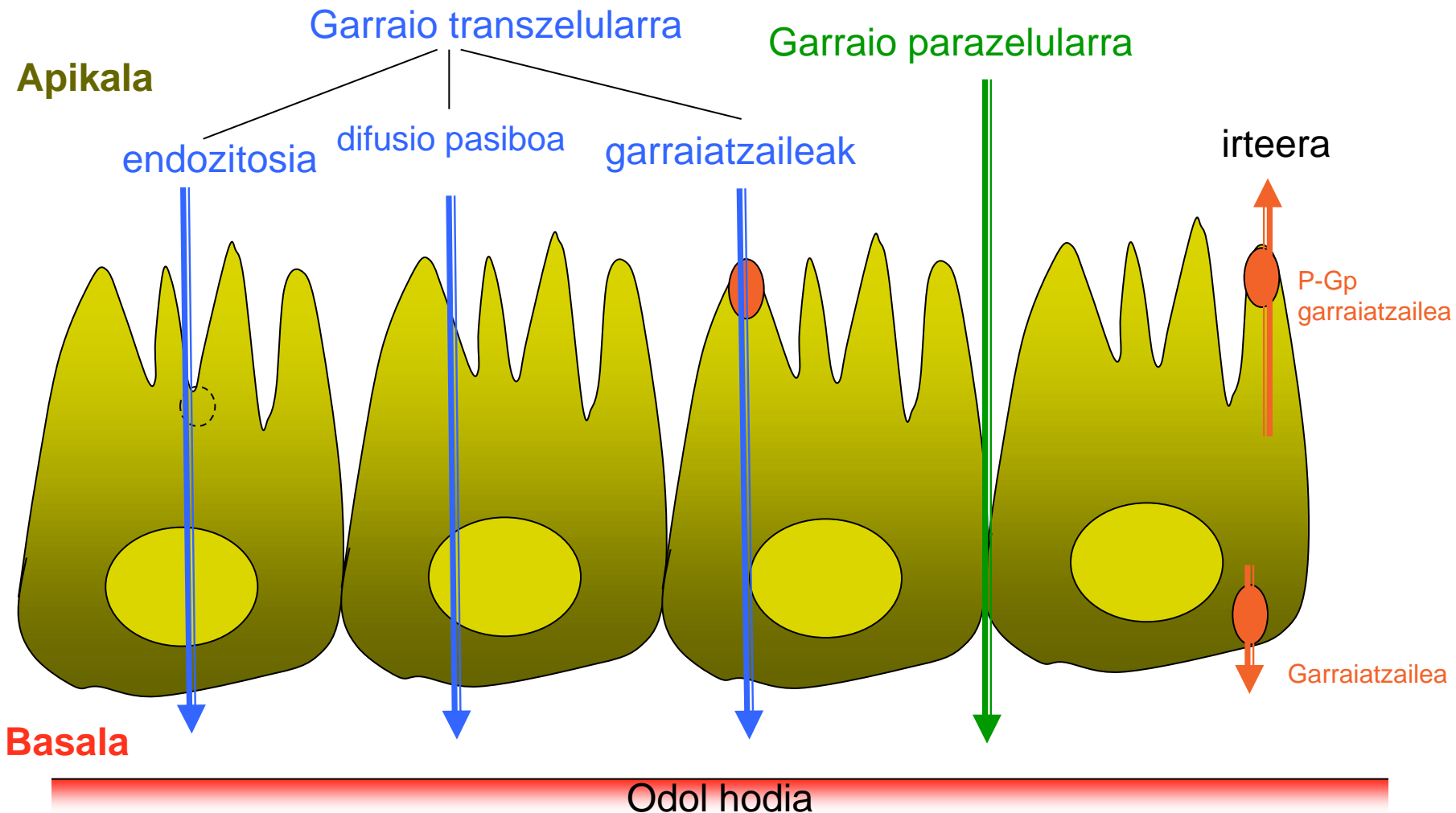
- ❑ Mintz biologikoak zeharkatzeko farmakoek erabiltzen dituzten mekanismoak :
  1. Garraio parazelularra: barreiadura pasiboa
  2. Garraio transzelularra:
    1. Barreiadura pasiboa: banatze pHren teoria
    2. Endozitosia
  3. Garraiatzaileen bidezko garraioa:
    1. Hartzea
    2. Kanporatzea
- ❑ Garraio linfatikoa
- ❑ Mikro/nanopartikulen hartzea
- ❑ Xurgapenaren sustatzaileak
- ❑ Iragazkortasuna ikasteko metodoak:
  1. *In vitro*
  2. *In vivo*
  3. *In silico*

# Farmakoen xurgapena



“Atlas de Histología Vegetal y Animal. La célula” liburuan argitaratua “Creative Commons” lizentziarekin.  
[http://webs.uvigo.es/mmegias/5-celulas/3-membrana\\_celular.php](http://webs.uvigo.es/mmegias/5-celulas/3-membrana_celular.php)

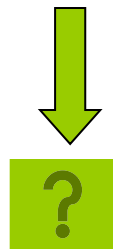
# Xurgapen-mekanismoak



# Garraio parazelularra

---

- Hestean, garraio parazelularrerako azalera erabilgarria  
⇒ hestearen azaleraren %0,01



Gutxienekoa  
Barreiadura pasiboa  
Bakarrik farmako hidrofiloentzat  
Tamaina molekularra (<11 Å)

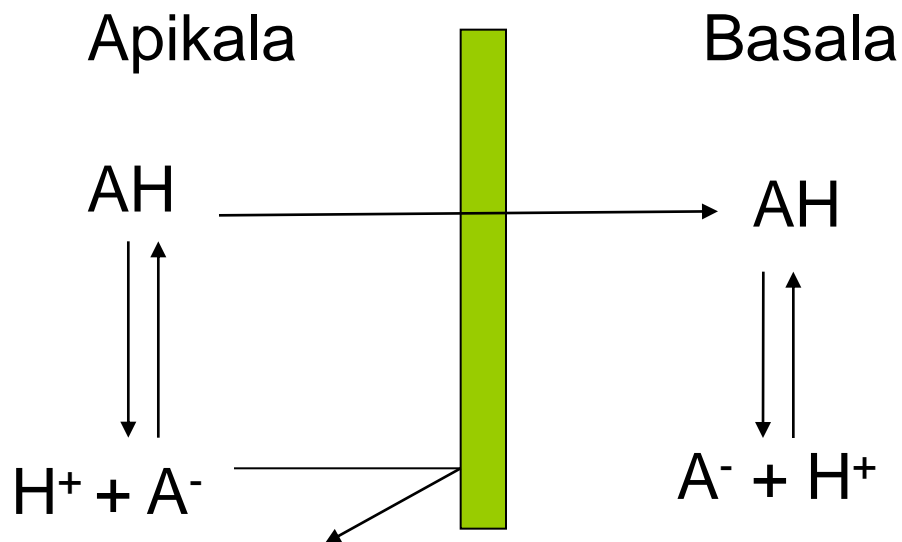
- Hainbat elikagaiek handitu dezakete, zelulen arteko loturak erlaxatzen baitituzte

# Garraio transzelularra

---

1. Barreiadura pasiboa (Pausu mugatzailea mintz apikalada). Gehiengoa
2. Endozitosis
3. Garraiatzaileen bidezko garraioa:
  - a) Hartzea
  - b) Kanporatzea (P-Glikoproteina)

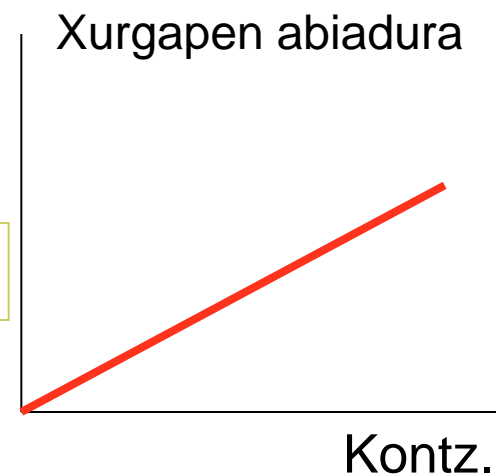
# Barreiadura pasiboa



Fick-en legea

$$dc/dt = P A D/h (C_{\text{apikala}} - C_{\text{basala}})$$

$$dc/dt = K C_{\text{apikala}}$$



# Banatze pH-ren teoria

---

1. Inguruko pHan ionizatu gabeko formak xurgatuko dira, lipofiloak baitira. Ioiak ez dira xurgatuko
2. Ionizatu gabeko formek xurgapen abiadura *in vitro* zehazten den banatze koefizientearekiko zuzenki proportzionala izango da

## Parametro garrantzitsuak:

- Tamaina molekularra
- Banatze koefizientea
- pH
- Azido/base izaera
- pKa



# Banatzte pH-ren teoria

---

Henderson-Hasselbach-en ekuazioa

Azidoentzat

$$pK_a - pH = \log(f_u - f_i)$$

$$f_u = 1 / (1 + 10^{(pH - pK_a)})$$

Baseentzat

$$pK_a - pH = \log(f_i - f_u)$$

$$f_u = 1 / (1 + 10^{(pK_a - pH)})$$

# Banatze pH-ren teoria

## **FARMAKO AZIDOAK**

$pK_a < 2,5$	Erabat ionizatuak	XURGATZERIK EZ
$pK_a > 8,5$	Ionizatu gabe	XURGATZEA
$2,5 < pK_a < 8,5$	XURGAPENA pHren MENPE	

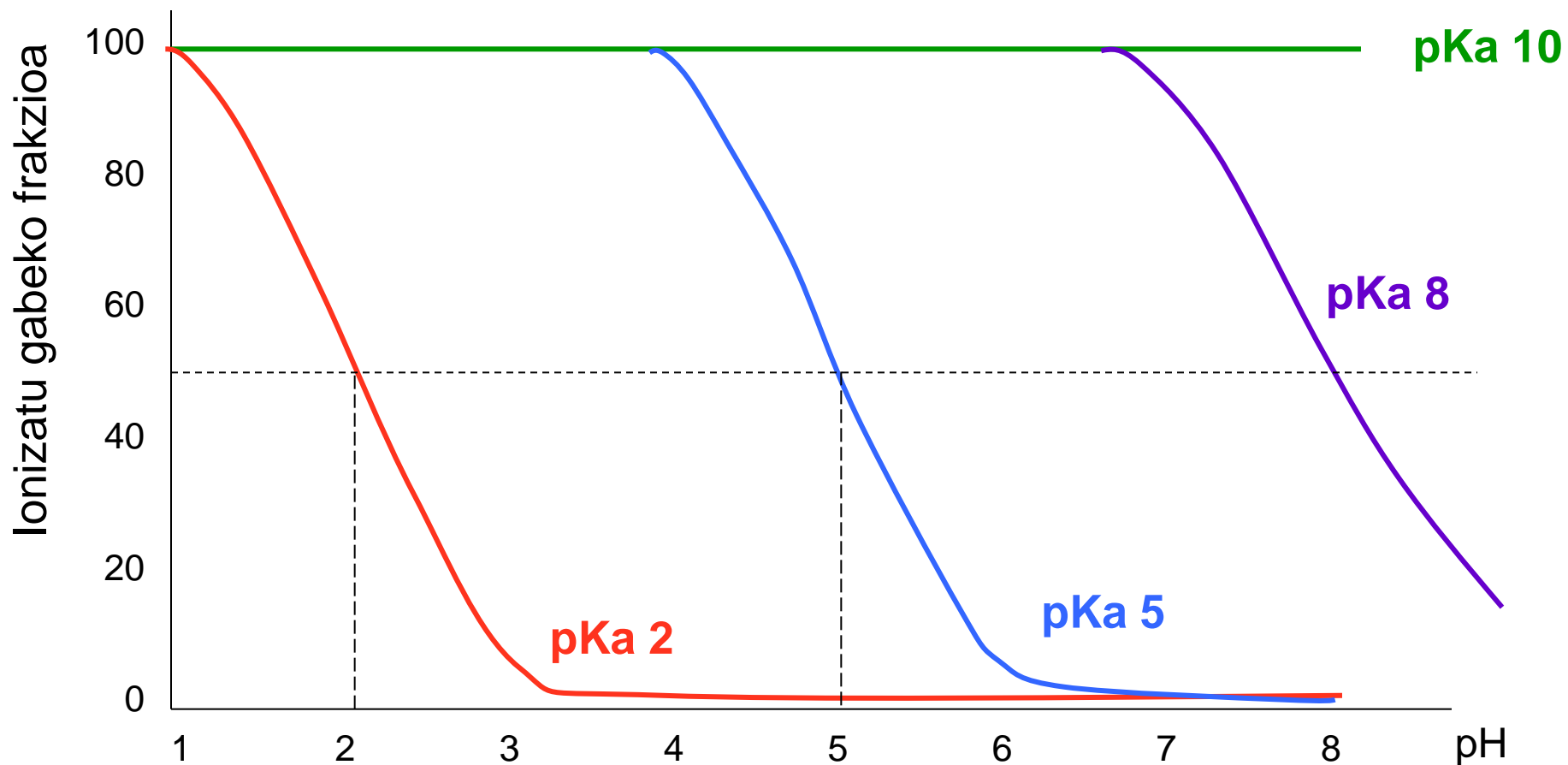
## **FARMAKO BASIKOAK**

$pK_a > 8$	Erabat ionizatuak	XURGATZERIK EZ
$pK_a < 5$	Ionizatu gabe	XURGATZEA
$5 < pK_a < 8$	XURGAPENA pHren MENPE	

# Banatze pH-ren teoria

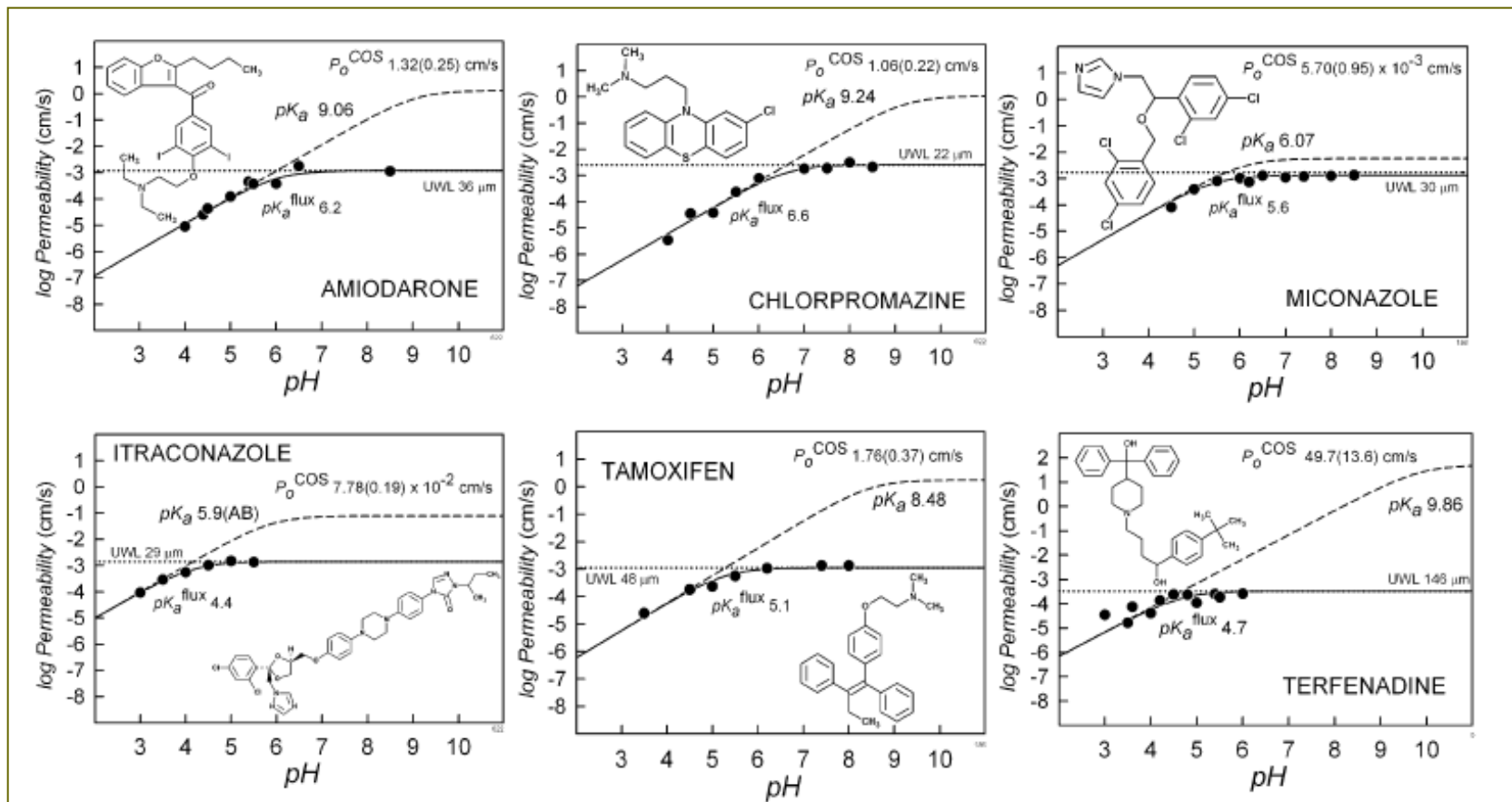
	AZIDOAK	pKa	BASEAK	
Xurgatzerik ez	AZIDO GOGORRAK	0		
		1		
		2	BASE OSO AHULAK	Xurgatzea
		3		
pHren arabera xurgatu	AZIDO AHULAK	4		
		5		
		6	BASE AHULAK	pHren arabera xurgatu
		7		
		8		
		9		
Xurgatzea	AZIDO OSO AHULAK	10		
		11	BASE GOGORRAK	Xurgatzerik ez
		12		
		13		
		14		

# Banatze pH-ren teoria



Farmako **azido** baten ionizatu gabeko frakzioa pHren arabera eta pKaren arabera

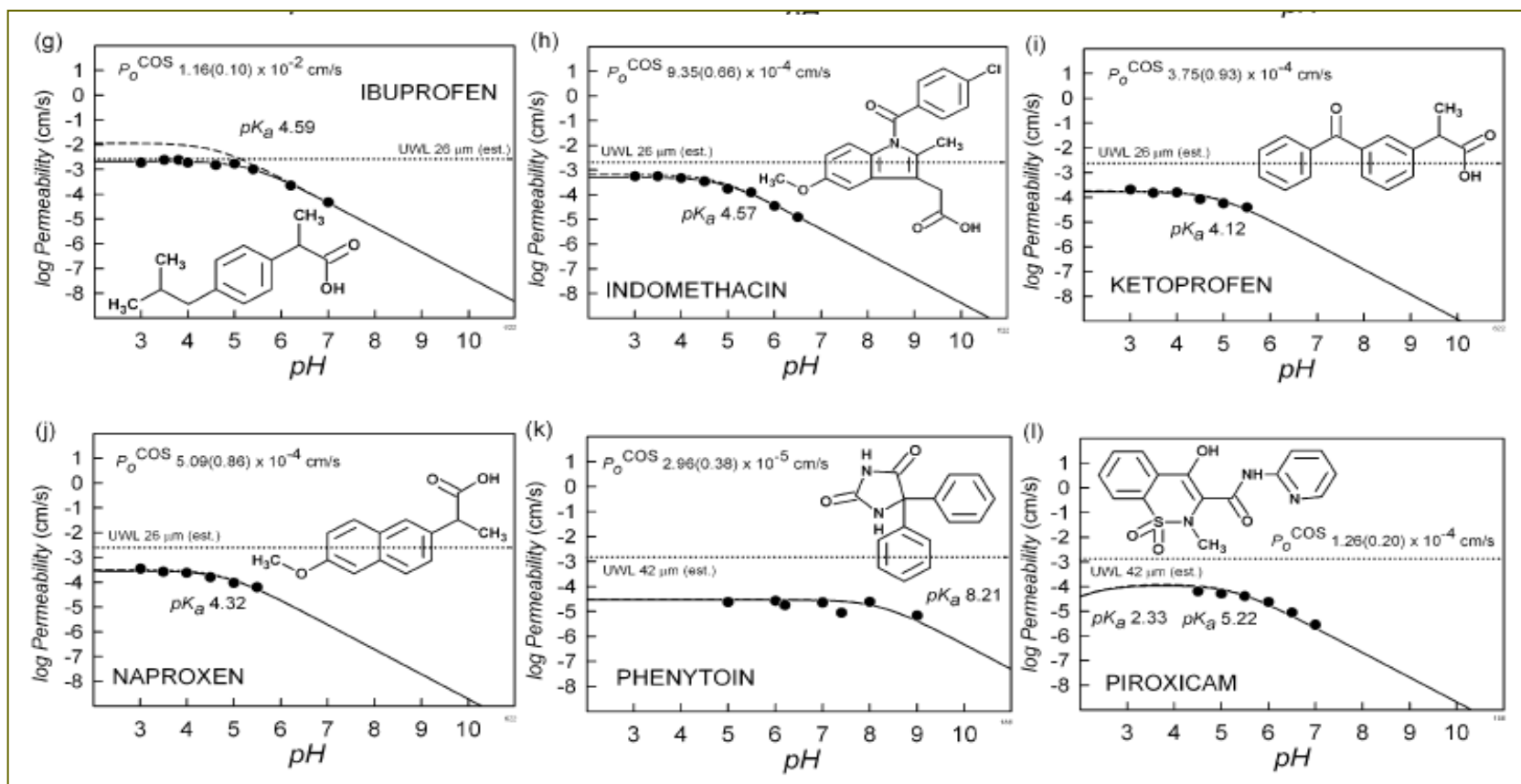
# Banatzte pH-ren teoria



pHren eragina izaera basikoa duten 6 farmakoen iragazkortasunean

Ruell JA, Tsinman O, Avdeef A. Chem Pharm Bull 2004;52:561-565

# Banatzte pH-ren teoria



pHren eragina izaera azidoa duten 6 farmakoen iragazkortasunean

Ruell JA, Tsinman O, Avdeef A. *Chem Pharm Bull* 2004;52:561-565

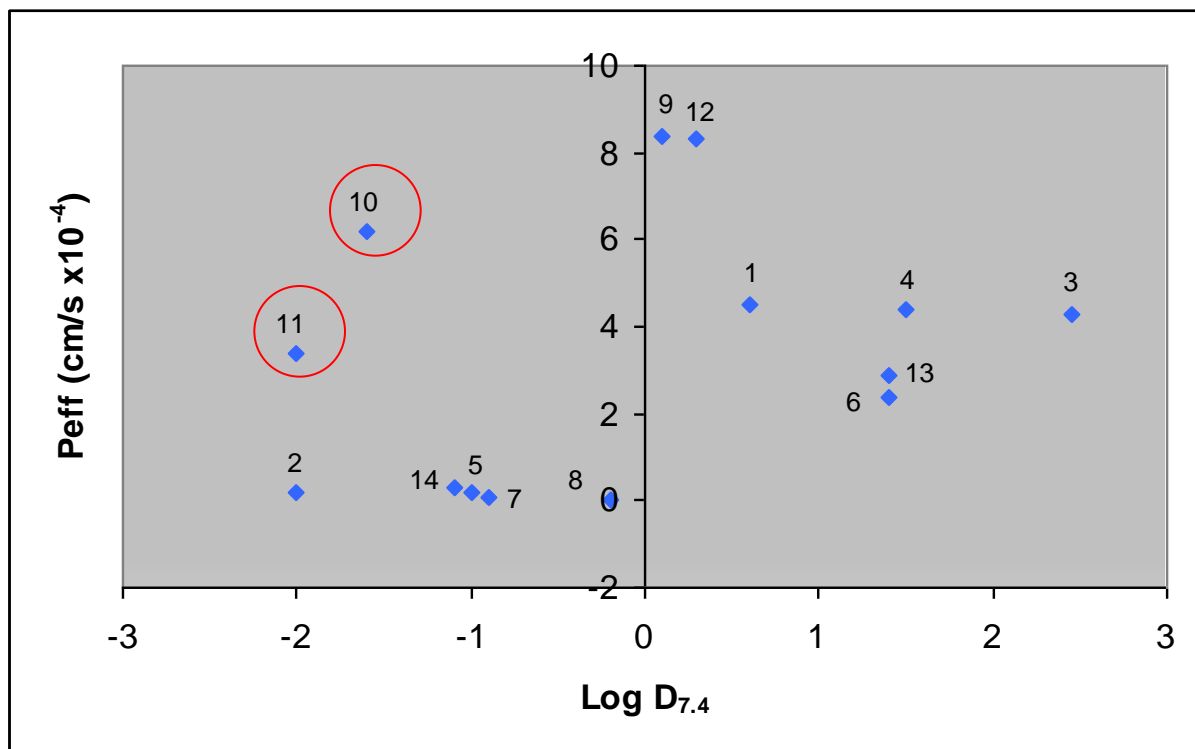
# Banatze pH-ren teoria

		pKa	Xurgatutako %	
			pH 1	pH 8
Azidoak	5-sulfosaliziliko	<2	0	0
	5-nitrosaliziliko	2,3	52	16
	Saliziliko	3,0	61	13
	Tiopental	7,6	46	34
Baseak	Anilina	4,6	6	56
	P-tolbutamida	5,3	0	47
	Kinina	8,4	0	18
	Dextrometorfano	9,2	0	18

Urdaileko xurgapena, pHa 1 eta 8 denean, arratoi heste-perfunditu eredu batean farmakoaren disoluzioa perfunditu eta gero

# Banatze pH-ren teoria

## Banatze koefizientearen eragina iragazkortasunean



1	antipirina
2	atenolol
3	karbamazepina
4	desipramina
5	enalapriilo
6	flubastatina
7	furosemida
8	hidroklorotiazida
9	ketoprofeno
10	L-leucina
11	L-dopa
12	naproxeno
13	propranolol
14	terbutalina

Iragazkortasunaren eta oktanol/ura banatze koefizientearen arteko erlazioa pH 7.4 denean

*Iturri honetatik aldatua: Winiwarter S, Bonham NM. Ax F, Hallberg A, Lennernäis H, Karlén A. J Med Chem 1998;41:4939-4949*



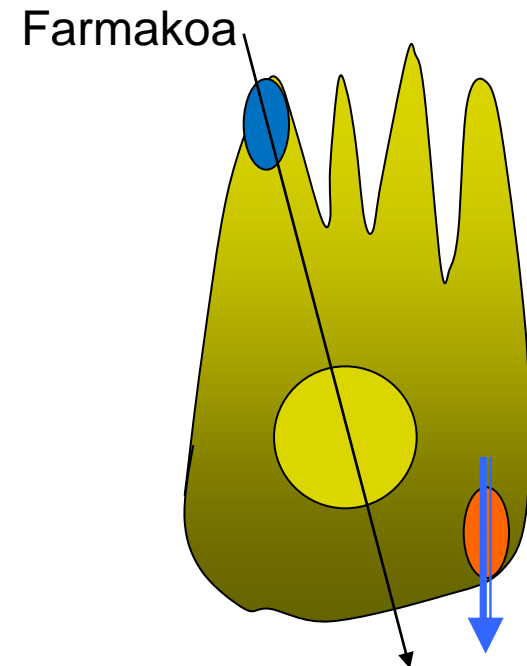
# Garraiatzaile bidezko garraioa

## Hartzea

1. Mintz apikalean dagoen garraiatzaile (proteina) batekin elkartu
2. Elikagaien garraiorako erabilitako garraiatzaileak. Farmakoen kasuan: oligopeptidoak eta aminoazidoak
3. Heste meharrean inportantea. Jejunoan bereziki

## Adibideak:

- Amoxizilina
- Cefalexina
- Enalapril
- Lisinopril
- L-dopa

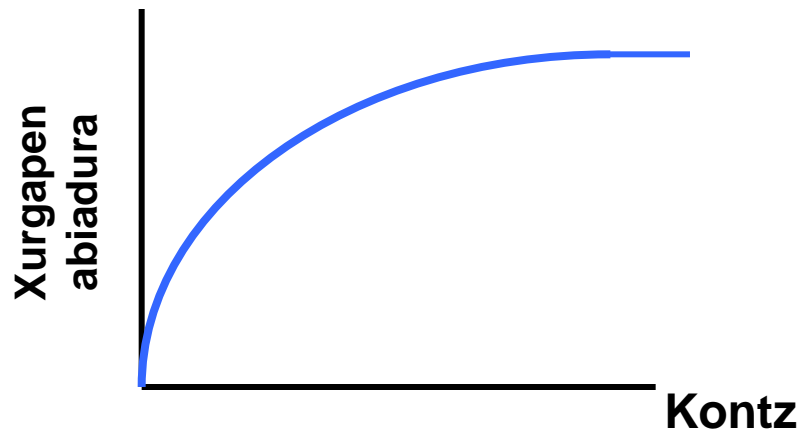


# Garraiatzaile bidezko garraioa

---

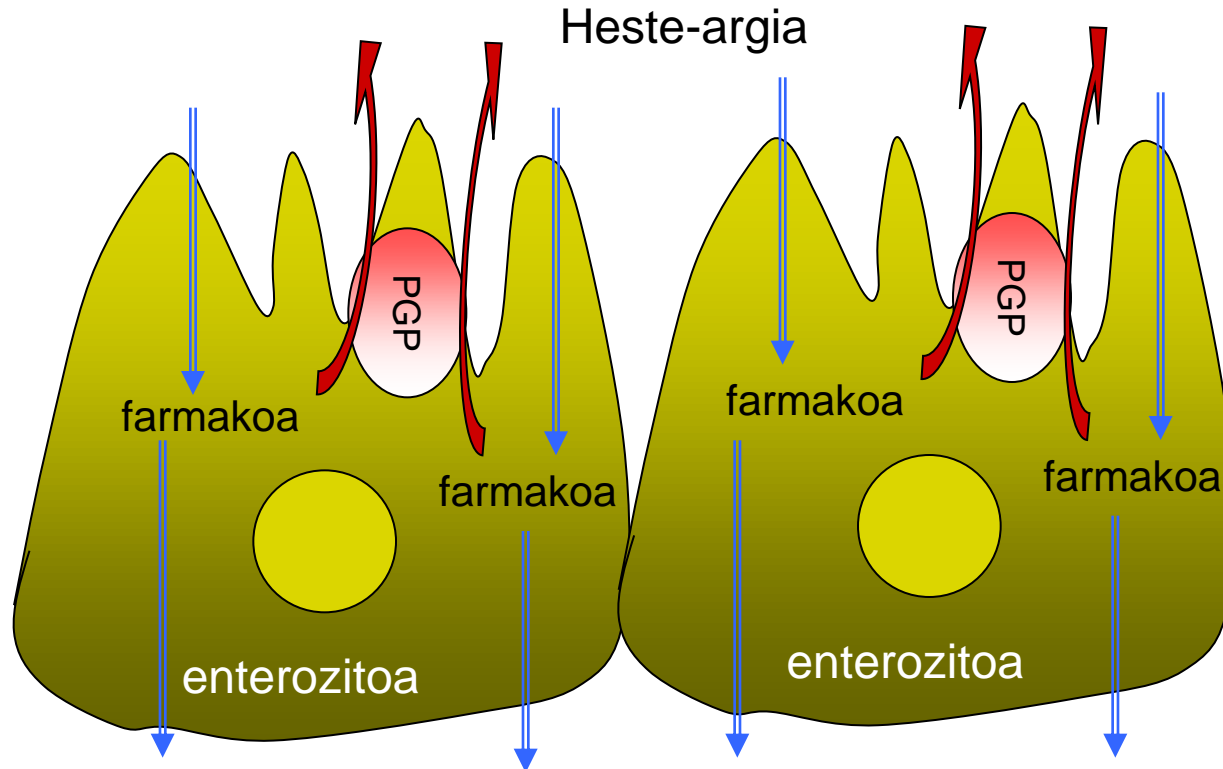
## Ezaugarriak

1. Espezifikotasuna
2. Saturagarria
3. Inhibizio lehiakorra egon daiteke
4. Energia behar du (garraio aktiboa)
5. Energia gabekoa (Barreiadura erraztua)



# Garraiatzaile bidezko garraioa

Kanporatzea: P-glicoproteina (PGP)

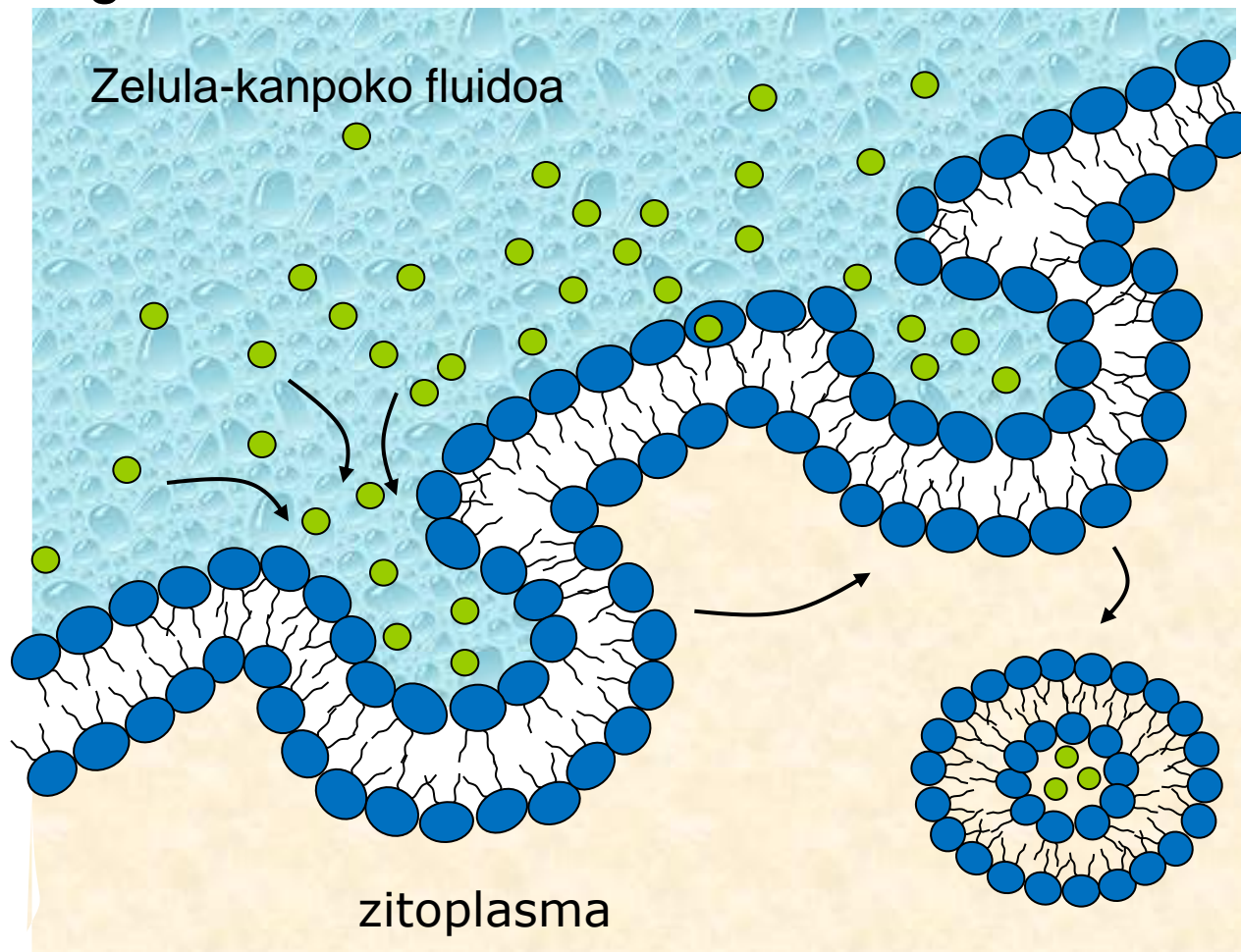


Odol zirkulazioa

P-glikoproteina urdailetik kolonera handituz doa  
Hidrofobizitatea inportantea

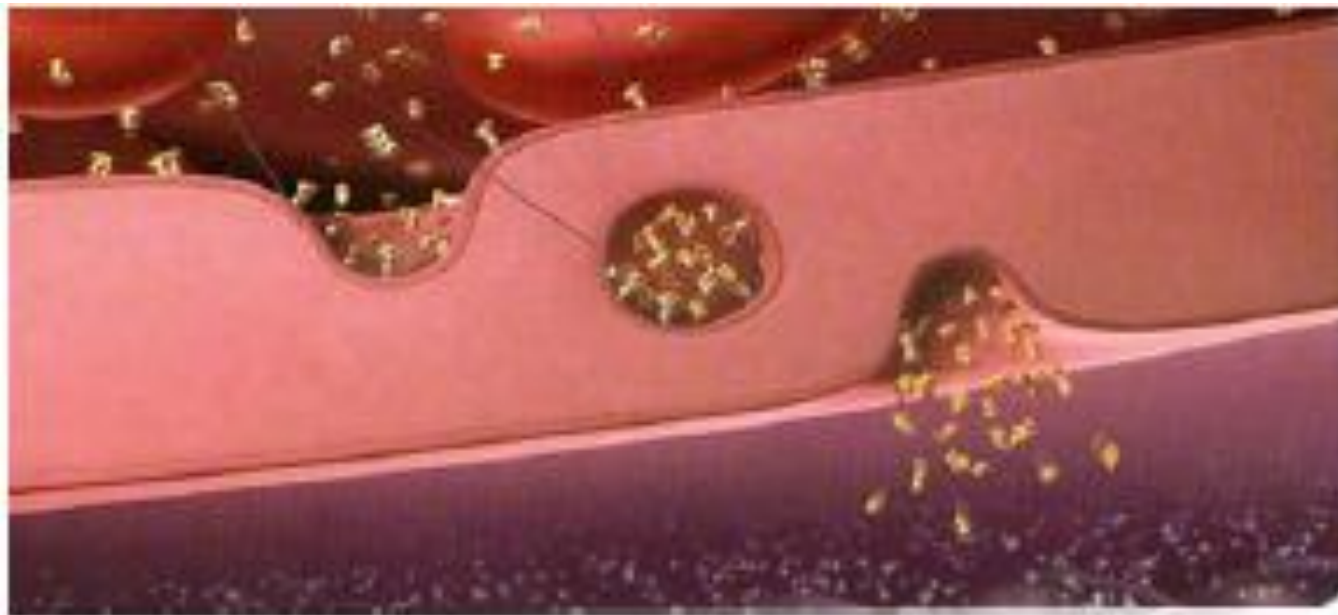
# Endozitosisia

- Inportantea mikro/nanopartikulentzat
- Tamainagatik baldintzatua



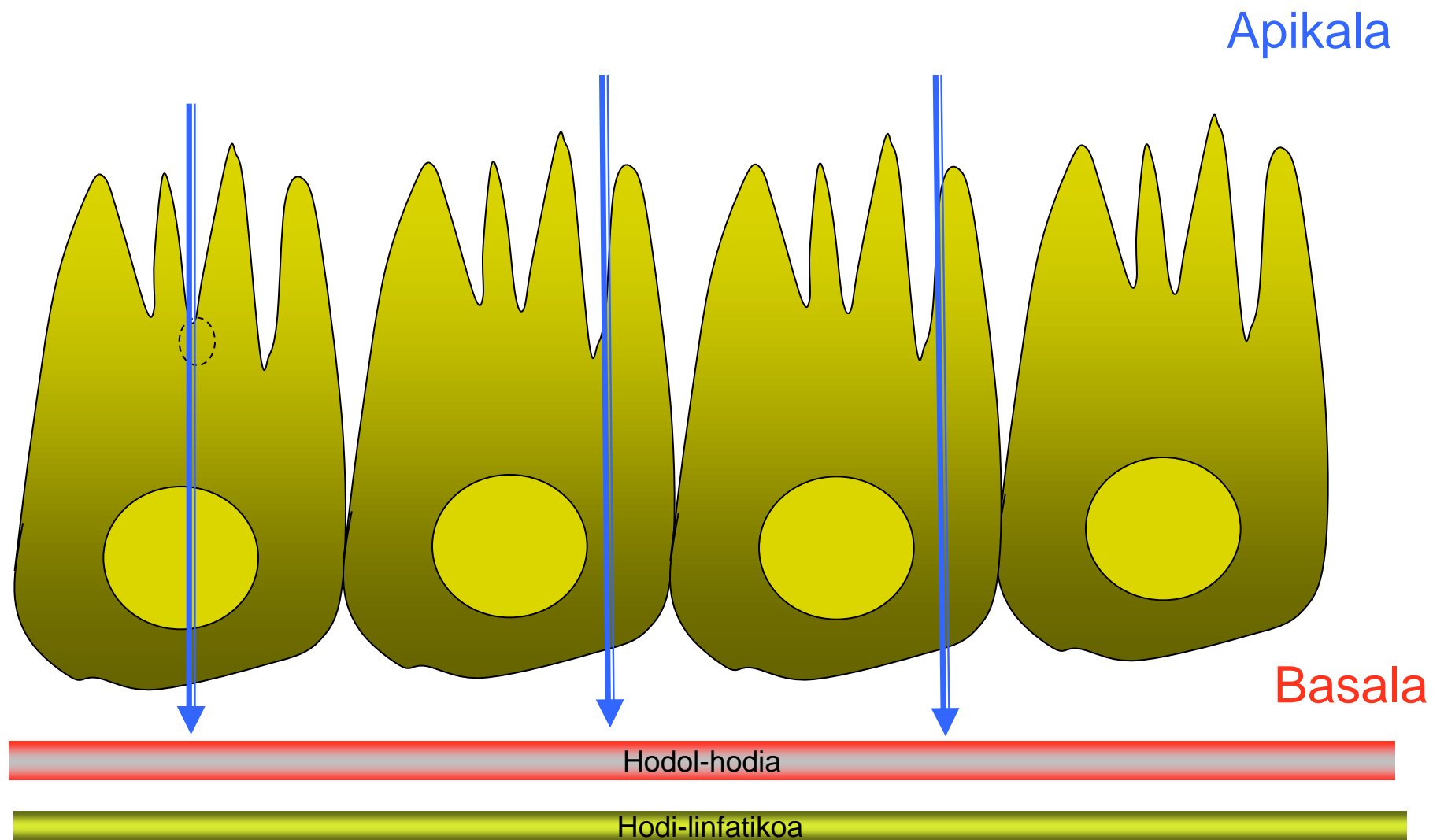
# Endozitosis

---

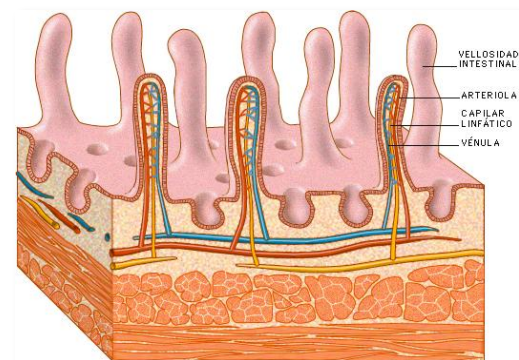
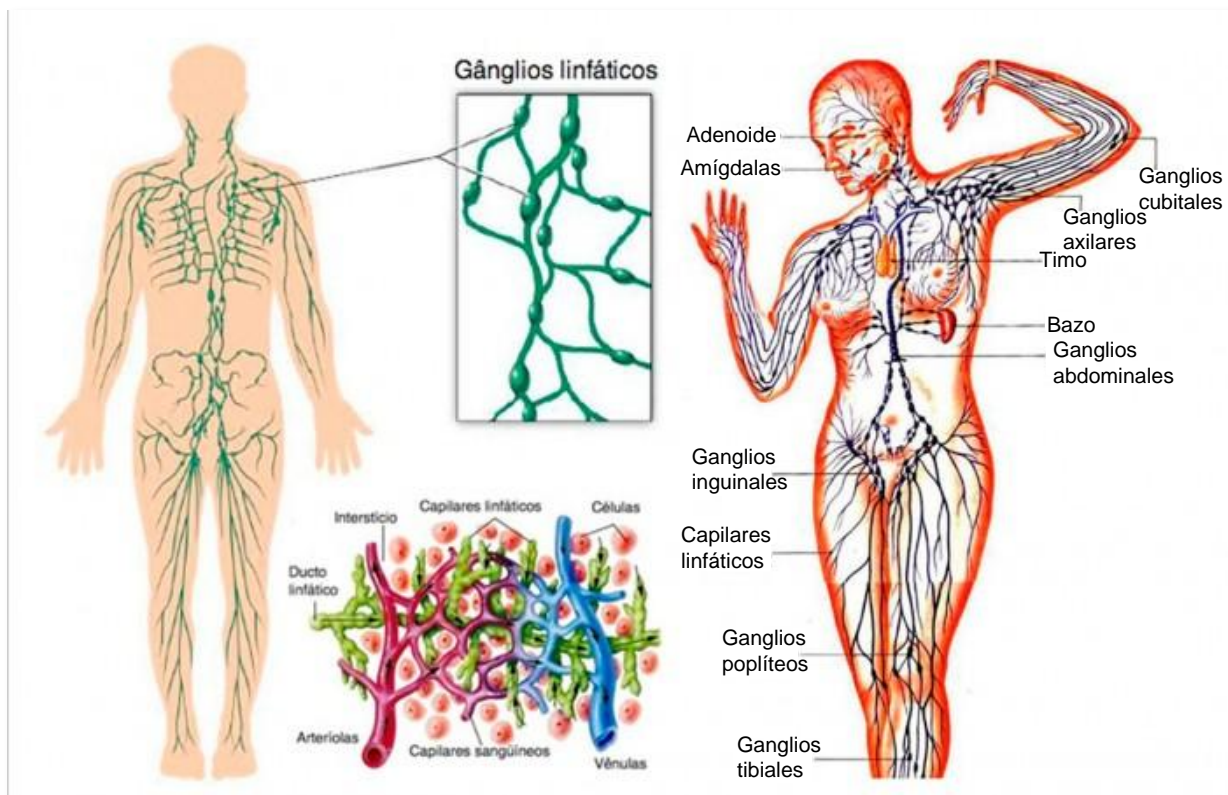


*Kratz F, Elsadek B. J Control Release 2012;161:429–445*

# Garraio linfatikoa



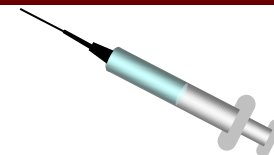
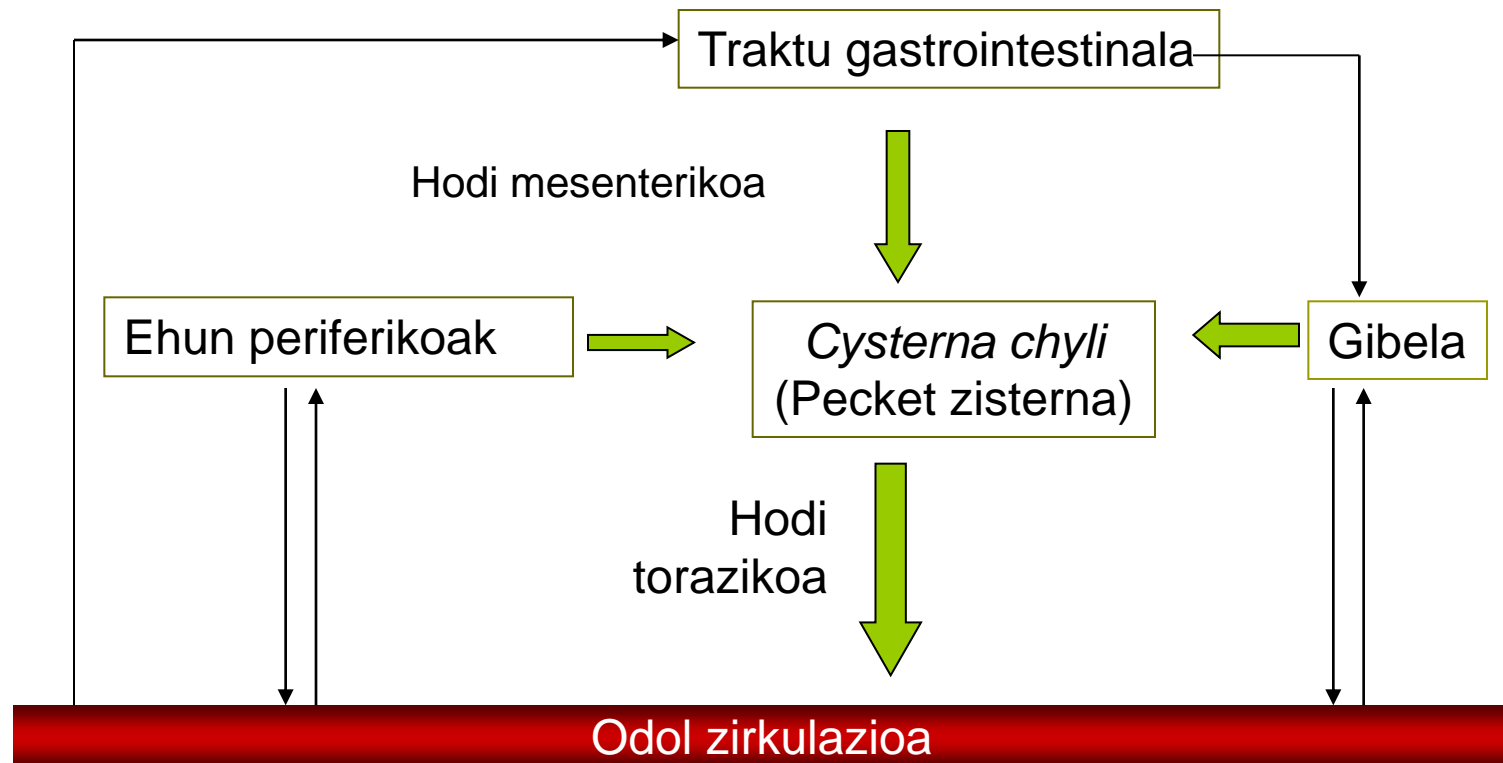
# Garraio linfatikoa



<http://recursos.cnice.mec.es/biosfera/alumno/3ESO/diges/contenidos4.htm>

Curioseando.com-en argitaratua "Creative Commons Atribución – Compartir Igual 4.0 Internacional (CC BY-SA 4.0)" lizentziarekin.  
<https://curiosoando.com/que-es-la-linfa>

# Garraio linfatikoa





# Garraio linfatikoa

## HELBURUAK

- Minbizia eta metastasi linfatikoen tratamendua minbiziaren aurkako tratamenduekin
- Erantzun immunologikoak hobetu erantzun immunitarioan aldaketak direla medio
- Gibelesko lehenengo iragaitea gutxitu

## MAKROMOLEKULEN GARRAIOA

Tamaina (dextranoak)

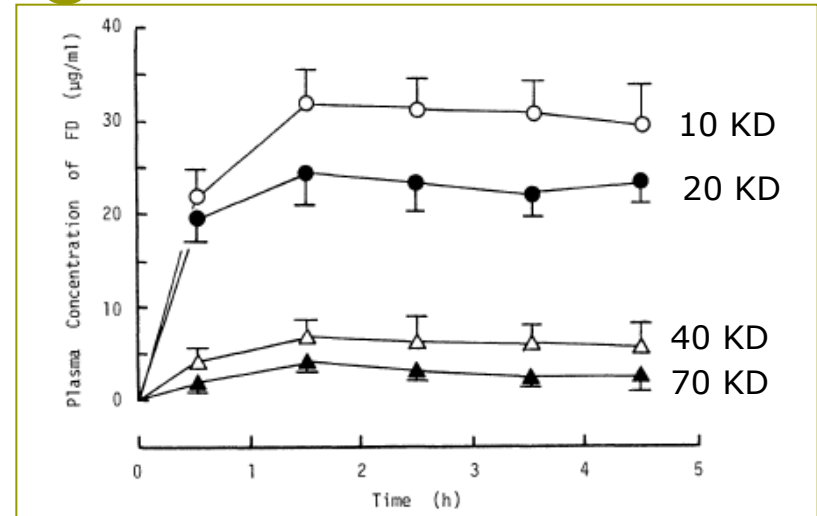
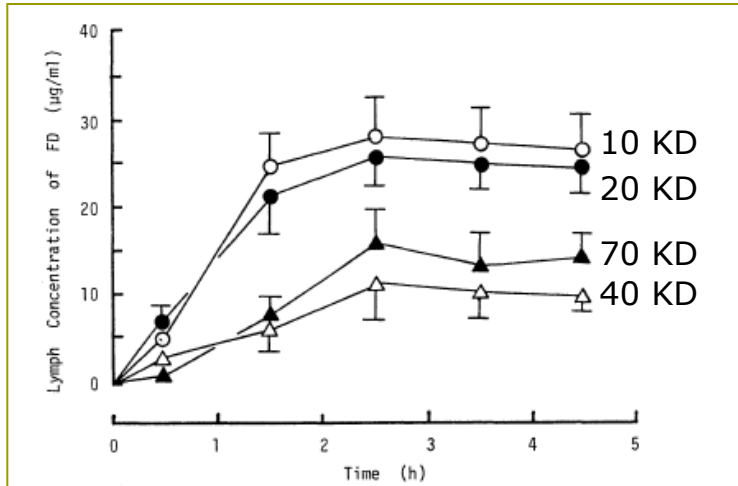
## SUSTANTZIA LIPIDIKOEN GARRAIOA

Disolbagarritasun lipidiko egokia

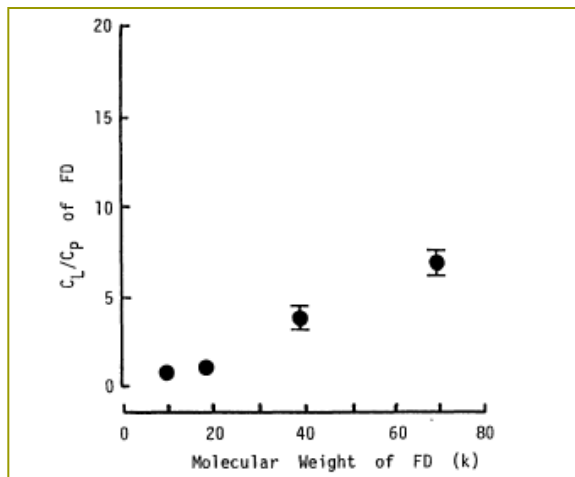
## Garraiatzailearen efektua garraio linfatikoan:

- Aldi berean lipidoak administratzeak xurgapen linfatikoa handitzen du
- Gantz azidoak :
  - >12 karbono atomo: garraio linfatikoa
  - <12 karbono atomo: porta (odola)

# Garraio linfatikoa: pisu molekularraren eragina



Pisu molekular ezberdineko dextranoen kontzentrazio plasmatikoa eta linfatikoa



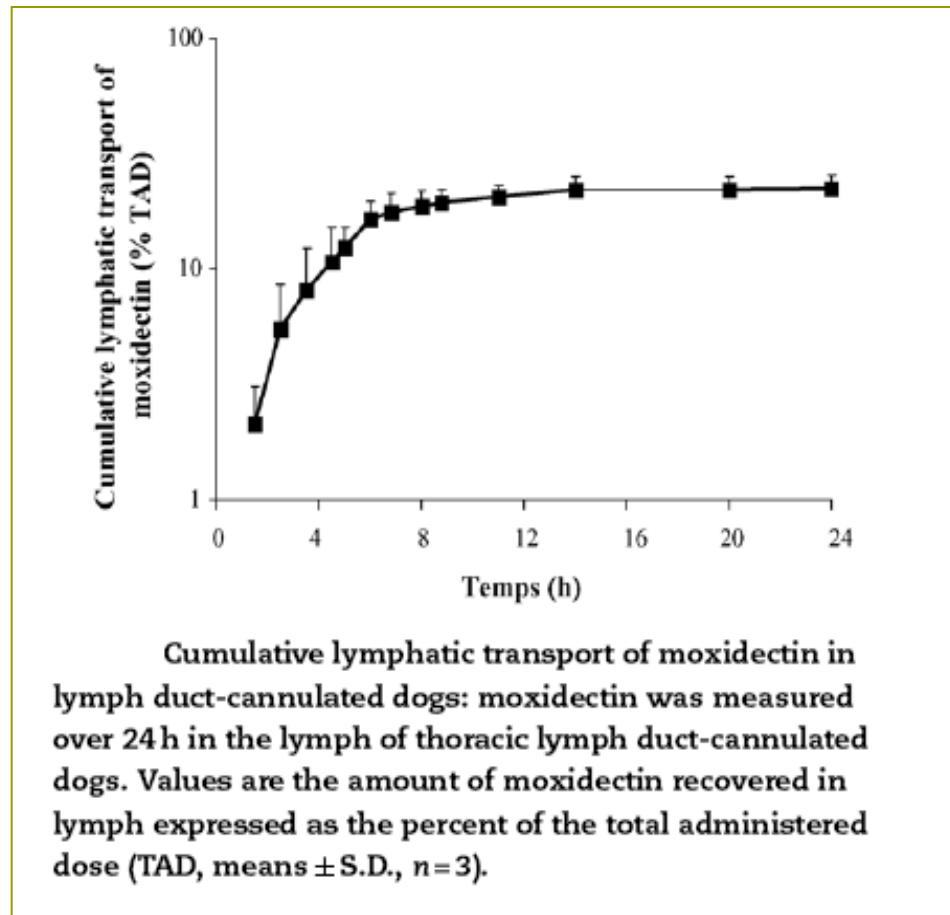
Dextrano ezberdinen kontzentrazio plasmatikoen eta linfatikoen arteko erlazioa

*Iturri honetatik aldatua: Yoshikawa H, Takada K, Muranashi S. Pharm Res 1992;9:1195-1198*

# Garraio linfatikoa: lipofiliaren eragina

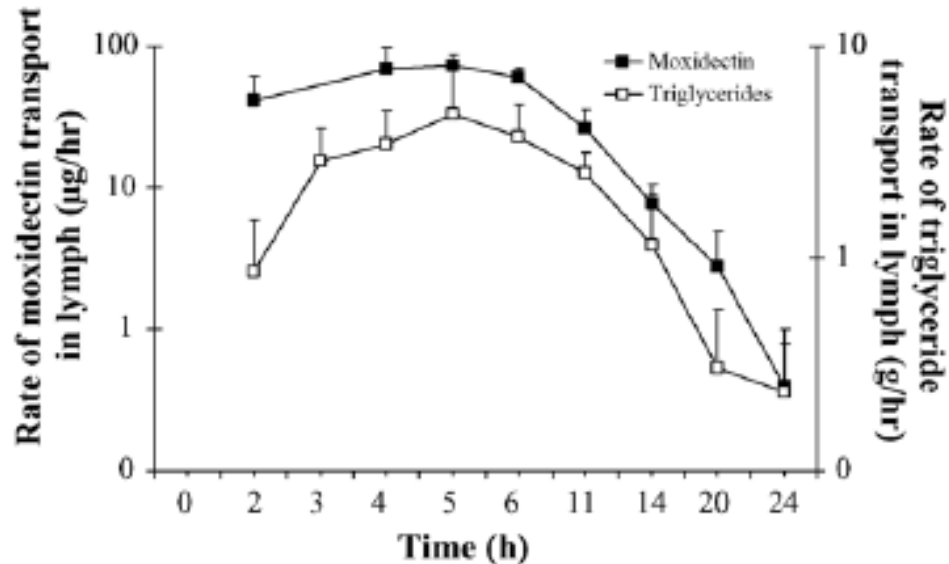
<b>KONPOSATUA</b>	<b>DOSIA</b>	<b>DENBORA</b>	<b>LINFAN DAGOEN %</b>
$^2\text{H}_2\text{O}$	0,2 mL	20 min	0,8
PAS	40 mg	42 min	1,2
DDT	10 $\mu\text{mol}$ /etanol	24 h	15,6
	100 nmol/ekilore-olioa	12 h	61,6
ZIKLOSPORINA	7 mg/kg	6 h	1,9

# Garraio linfatikoa



*Lespinea A, Chanoitb G, Bousquet-Melouc A, Lallemandc F, Bassissia FM, Alvineria M, Toutainc PL. Eur J Pharm Sci 2006;27:37-43*

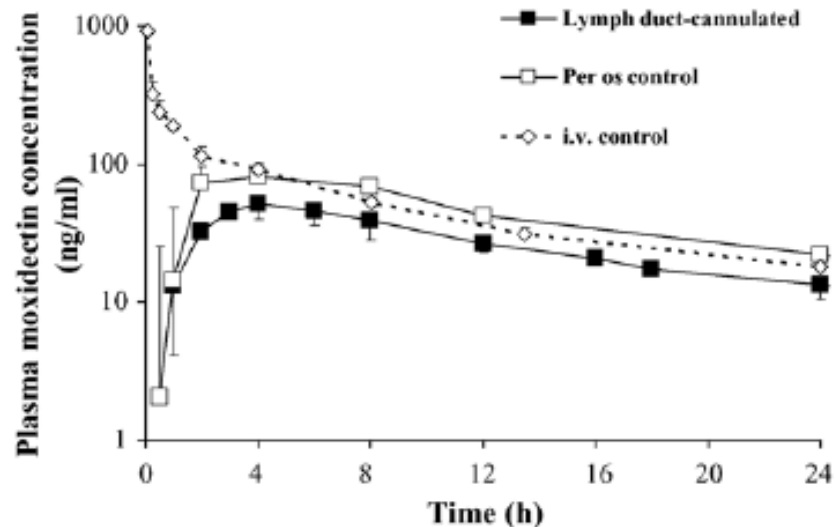
# Garraio linfatikoa



Rate of lymphatic transport of moxidectin (■) and triglycerides (□) in lymph duct-cannulated dogs: moxidectin and triglyceride were measured in lymph of lymph duct-cannulated dogs over 24 h after treatment. Values are means  $\pm$  S.D.,  $n = 3$ .

*Lespinea A, Chanoitb G, Bousquet-Melouc A, Lallemandc F, Bassissia FM, Alvineria M, Toutainc PL. Eur J Pharm Sci 2006;27:37-43*

# Garraio linfatikoa



Moxidectin plasma concentration–time profile in lymph duct-cannulated and control dogs: moxidectin was measured in the plasma of thoracic lymph duct-cannulated dogs (■, n = 3) and of control non-operated dogs (□, n = 5) after oral administration of corn oil (38 g) and moxidectin (0.2 mg/kg) or in control dogs after i.v. injection of moxidectin (0.2 mg/kg, (◇) n = 5). Values are means ± S.D.

*Lespinea A, Chanoitb G, Bousquet-Melouc A, Lallemandc F, Bassissia FM, Alvineria M, Toutainc PL. Eur J Pharm Sci 2006;27:37–43*

# Garraio linfatikoa

## HELBURUAK

- Minbizia eta metastasi linfatikoen tratamendua minbiziaren aurkako tratamenduekin
- Erantzun immunologikoak hobetu erantzun immunitarioan aldaketak direla medio
- Gibelesko lehenengo iragaitea gutxitu

## MAKROMOLEKULEN GARRAIOA

Tamaina (dextranoak)

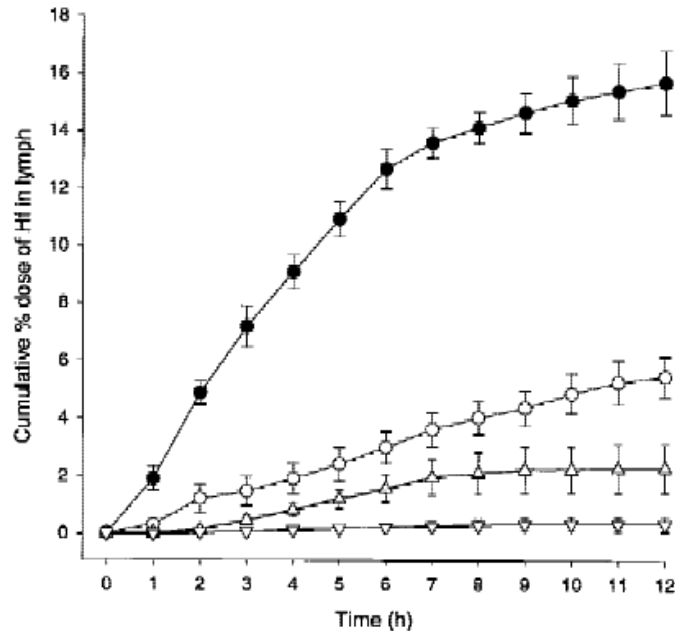
## SUSTANTZIA LIPIDIKOEN GARRAIOA

Disolbagarritasun lipidiko egokia

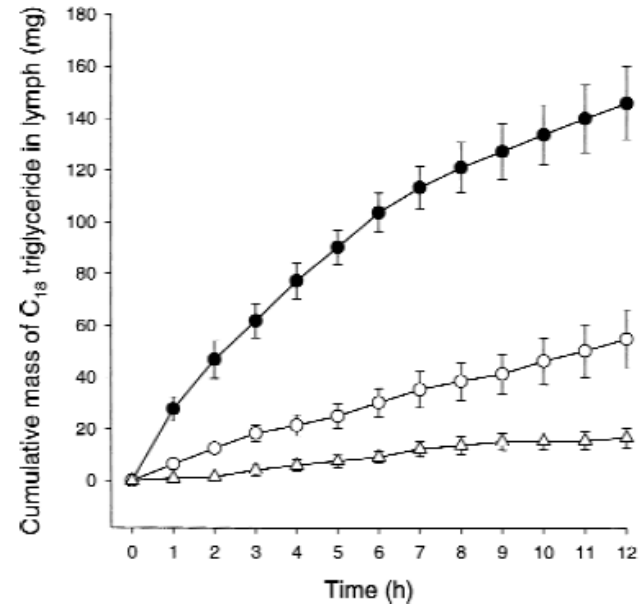
## Garraiatzailearen efektua garraio linfatikoan:

- Aldi berean lipidoak administratzeak xurgapen linfatikoa handitzen du
- Gantz azidoak :
  - >12 karbono atomo: garraio linfatikoa
  - <12 karbono atomo: porta (odola)

# Garraio linfatikoa: garraiatzailearen eragina



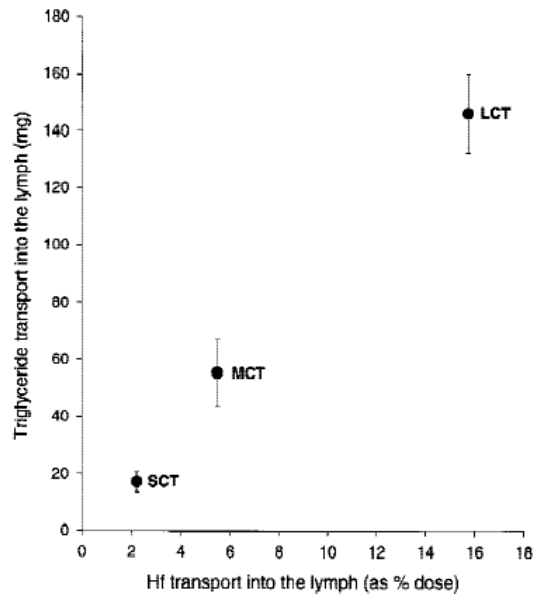
**Figure 1.** Cumulative lymphatic transport of halofantrine (mean % dose  $\pm$  SE;  $n = 4$ ) after oral administration in long-chain, C<sub>18</sub> (●); medium-chain, C<sub>8-10</sub> (○); and short-chain, C<sub>4</sub> (△) triglyceride lipid-based formulations, and a lipid-free (▽) formulation.



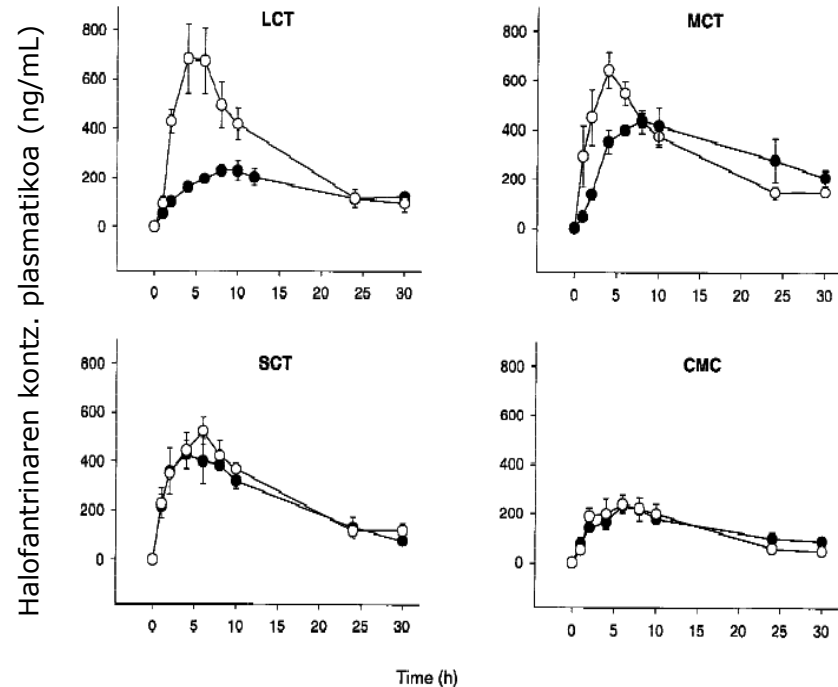
**Figure 2.** Cumulative total mass of C<sub>18</sub> triglyceride (mean  $\pm$  SE;  $n = 4$ ) in rat lymph after oral administration of halofantrine in long-chain, C<sub>18</sub> (●); medium-chain, C<sub>8-10</sub> (○); and short-chain, C<sub>4</sub> (△) triglyceride lipid-based formulations.



# Garraio linfatikoa: garraiatzailearen eragina



**Figure 3.** Correlation between cumulative total mass of  $C_{18}$  triglyceride lipid in the lymph (mean  $\pm$  SE;  $n = 4$ ) and halofantrine lymphatic transport (mean % dose  $\pm$  SE;  $n = 4$ ), after oral administration in long-chain ( $C_{18}$ ), medium-chain ( $C_{8-10}$ ), and short-chain ( $C_4$ ) triglyceride lipid-based formulations ( $R^2 > 0.99$ ).



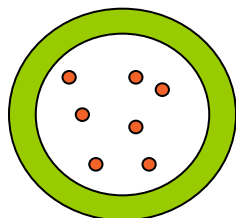
Halofantrinen kontzentrazio plasmatikoa hodi linfatikoa kanulatua (●) edo kanulatu gabe (○) duten arratoietan, aho-bidez 2,5 mg-ko dosia garraiatzaile desberdinekin administratu eta gero. LCT: kate luzeko gantz azidoak, MCT: kate erdiko gantz azidoak, SCT: kate laburreko gantz azidoak, CMC: karboximetil zelulosa.

*Caliph SM, Charman WN, Porter CJH. J Pharm Sci 2000;89:1073-1084*

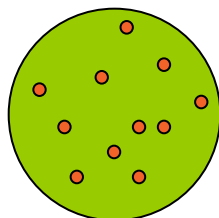
# Mikro/nano partikulen hartzea

## Mikro/nano partikula motak

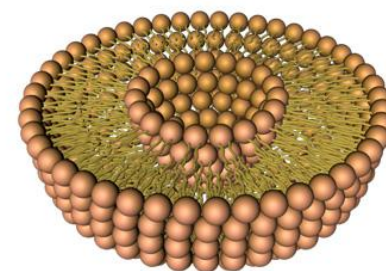
1. Mikro/nano kapsulak (gordailu sistemak)
2. Mikro/nano esferak (sistema matritzialak)
3. Liposomak



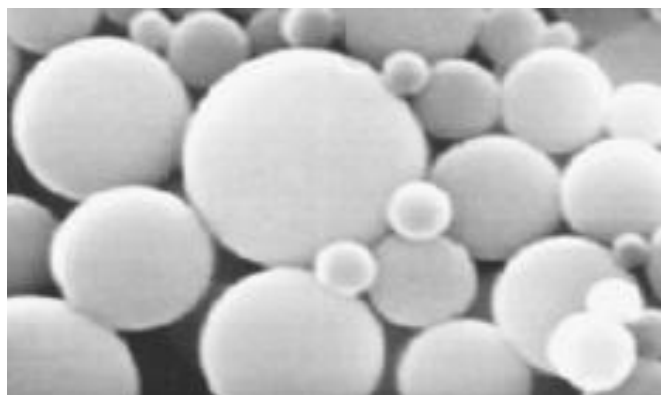
Mikro/nano kapsula



Mikro/nano esfera



liposoma



Egilea: 2mdc.com.  
Creative commons lizentzia  
[http://www.wikillerato.org/Imagen:Membrana\\_liposoma.jpg.html](http://www.wikillerato.org/Imagen:Membrana_liposoma.jpg.html)

Igartua M y cols. *Eur J Pharm Biopharm* 2008;69:519-526

# Mikro/nano partikulen hartzea

---

## Abantailak

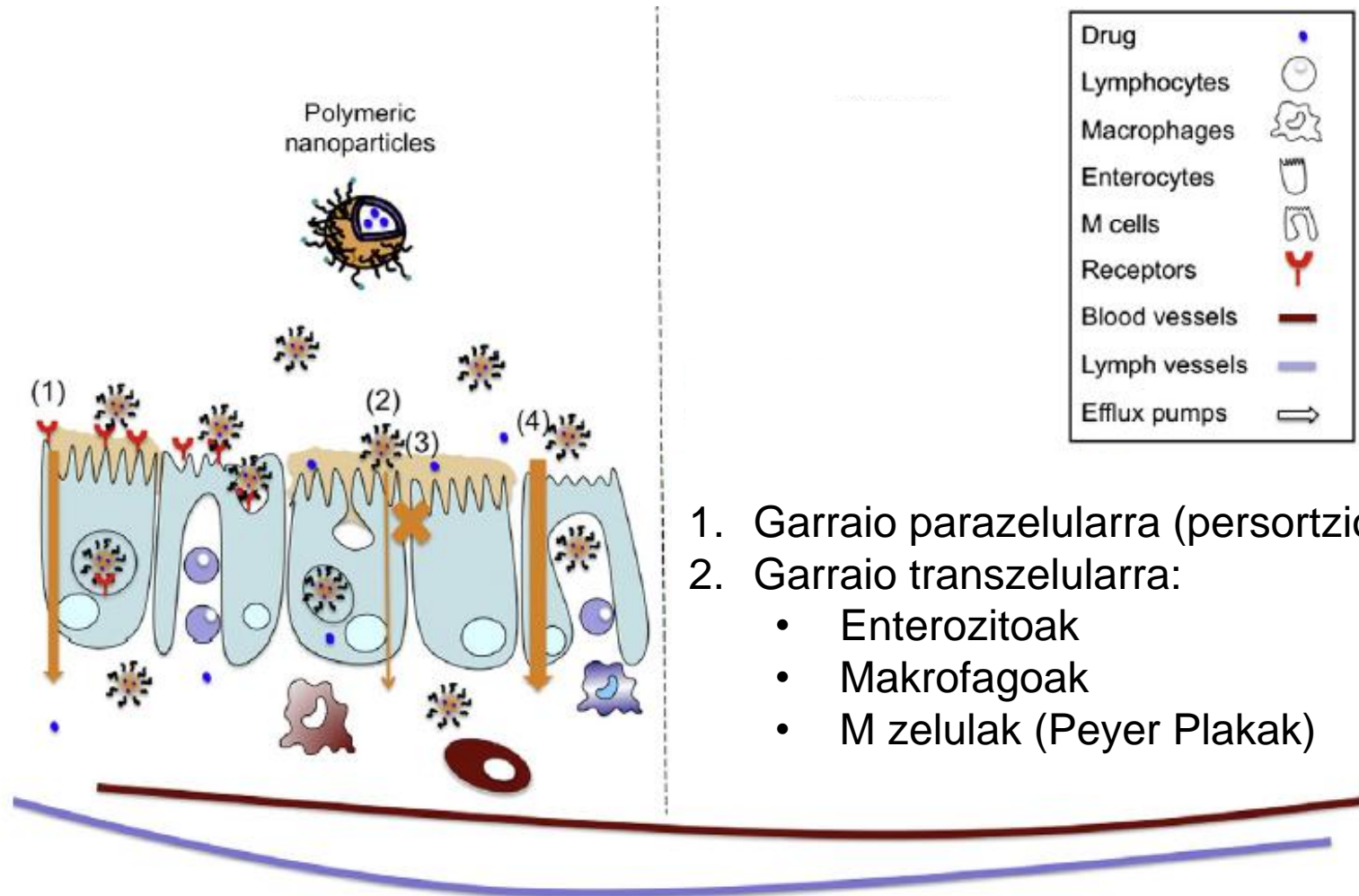
1. Zaporea ezkutatu (parazetamol)
2. Urdaileko edo hesteko narritadura gutxitu (aspirina)
3. Osagai aktiboa babestu
4. Askapen kontrolatua (aspirina, nitroglizerina, progesterona)
5. Disolbagarritasun baxuko farmakoen bioerabilgarritasuna handitu
6. Askapen forma berriak produktu bioteknologikoentzat (proteinak, ADN, e.a.)

# Mikro/nano partikulen hartzea

---

- Klinikan erabiltzen diren nanopartikulak dituzten formulazioak :
  - Rapamune<sup>®</sup> (sirolimus, rapamycin)
  - Emend<sup>®</sup> (aprepitant)
  - Tricor<sup>®</sup> (fenofibrato)
  - Megace<sup>®</sup> (megesterol azetatoa)

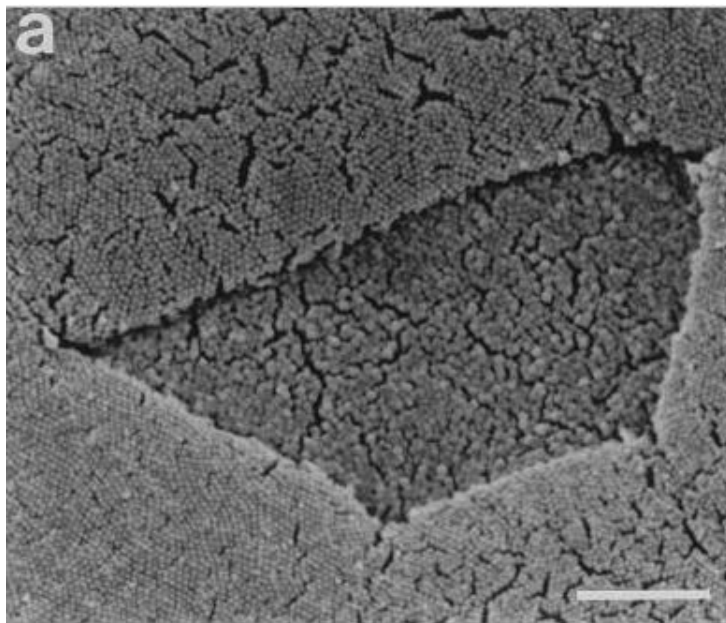
# Mikro/nano partikulen hartzea



1. Garraio parazelularra (persortzioa)
2. Garraio transzelularra:
  - Enterozitoak
  - Makrofagoak
  - M zelulak (Peyer Plakak)

**Fig. 4.** Schematic representation of the fate of polymeric nanoparticles and micelles for oral drug delivery. Different pathways for transport of nanocarriers or drug through enterocytes or M cells are represented by orange (for nanoparticles) and blue (for micelles) arrows. (1) receptor mediated endocytosis (2) non specific transcellular transport (3) paracellular transport (4) M cell mediated transport. Size of arrows represents contributions of each kind of transport.

# Mikro/nano partikulen hartzea



Saguen hesteko epitelioko Peyer Plaka.



Gizaki-heste mehar mukosa non Peyer plaka bat ikusten den

Clark MA, Hirst BH, Jepson MA.  
*Infect Immun* 1998; 66:1237–1243

Plainpaper. *Wikipedian argitaratua "Creative Commons Attribution/Share-Alike License 3.0 License" lizentziarekin*  
[http://en.wikipedia.org/wiki/File:Peyer%27s\\_patch.jpg](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Peyer%27s_patch.jpg) .

# Mikro/nano partikulen hartzea

---

## PARTIKULEN HARTZEAN ERAGINA DUTEN FAKTOREAK

1. Tamaina
2. Hidrofobizitatea
3. Karga
4. Animalia espeziea eta administrazio tokia

# Mikro/nano partikulen hartzea

---

## Mikropartikulak hartzeko mekanismoak

Mekanismoa	Tamaina	Non
Enterozitoak	<220 nm	Sistema retikuloendoteliala (SER)
Makrofagoak	1 $\mu\text{m}$	Nodulu linfatiko mesenterikoak
Peyer plakak	20 nm-10 $\mu\text{m}$	Nodulu linfatiko mesenterikoak eta SER



# Mikro/nano partikulen hartzea

---

## PARTIKULEN HARTZEAN ERAGINA DUTEN FAKTOREAK

1. Tamaina
2. Hidrofobizitatea
3. Karga
4. Animalia espeziea eta administrazio tokia

# Mikro/nano partikulen hartzea

PLGA mikropartikulak, malariaren aurkako antigeno batekin. Erantzun immunologikoa saguei sudur bidetik administratu eta gero

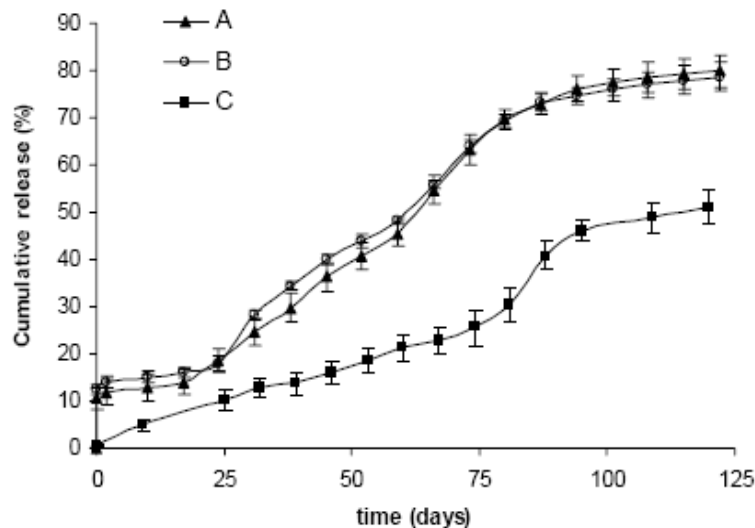


Fig. 1. Cumulative in vitro release profile of the formulations A, B and C (characterized in Table 2). Values are represented as mean ( $\pm$ standard deviation, S.D.) for three batches of each formulation.

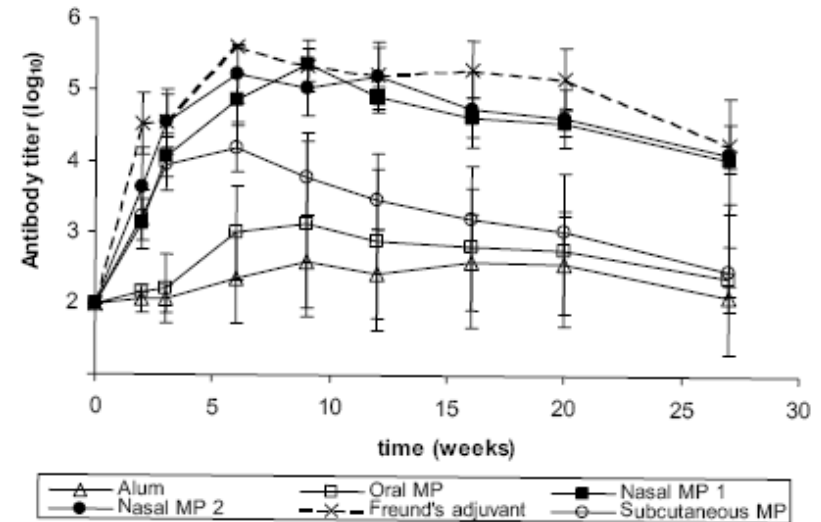


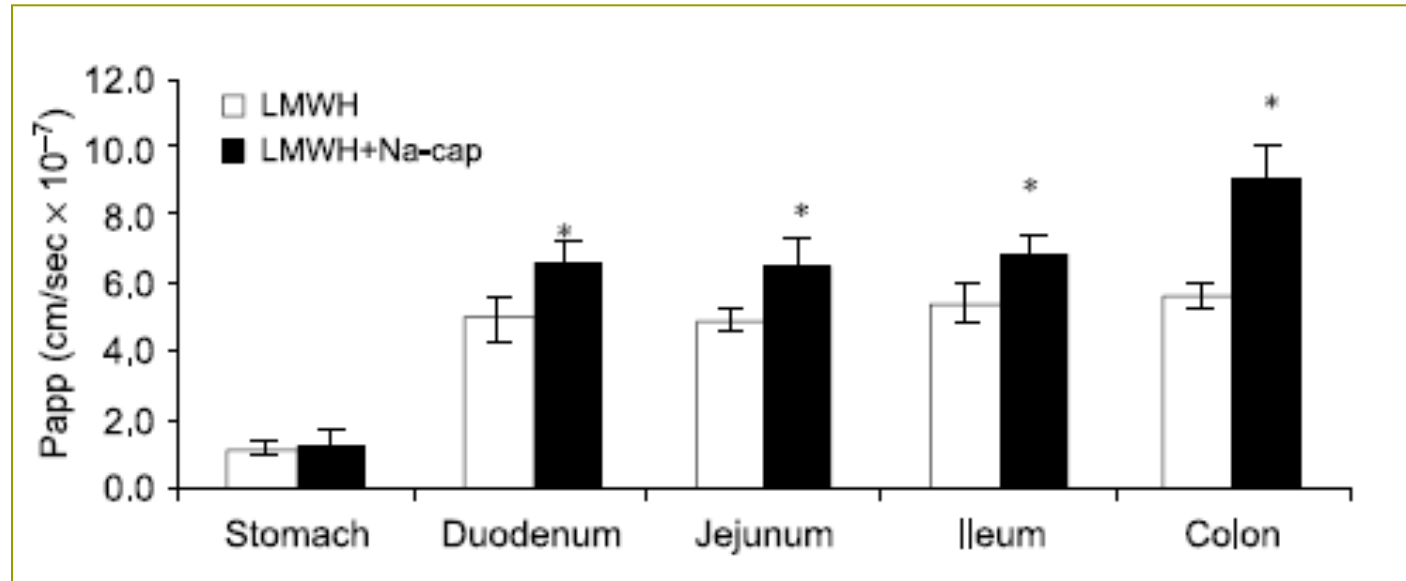
Fig. 4. Complete IgG profiles (mean  $\pm$  S.D.), from 2 up to 27 weeks, obtained for mice groups in Experiment 3 (vaccination protocols and legends in Table 1).

Carcaboso A, Hernández RM, Igartua M, Rosas JE, Patarroyo ME, Pedraz JL. *Vaccine* 2004; 22:1423–1432

# Xurgapenaren sustatzaileak

Eraginkortasuna	Segurtasuna	Adibideak
Handia eta azkarra	Ona	Gantz azidoak: az kaprikoa, az oleikoa, az arakidonikoa
Moderatua eta azkarra	Ona	Behazun gatzak
Handia edo moderatua	Kalte zelularra	Tentsioaktiboak Sustantzia kelatzaileak (AEDT, az. zitrikoa)
Moderatua	Erlatiboki seguruak, baina eragin sistemikoak eduki ditzakete	DMSO, etanol
Kitosanoak	Ona	
Ziklodextrinak	Ona	

# Xurgapenaren sustatzaileak



Kaprato sokidoaren (Na-cap) eragina ardeparinaren (pisu molekular baxuko heparina baten, LMWH) iragazkortasunean

*Motlekar NA, Srivenugopal KS, Wachtel MS, Youan B. J Drug Target 2005;13:573-583*

# Xurgapenaren sustatzaileak

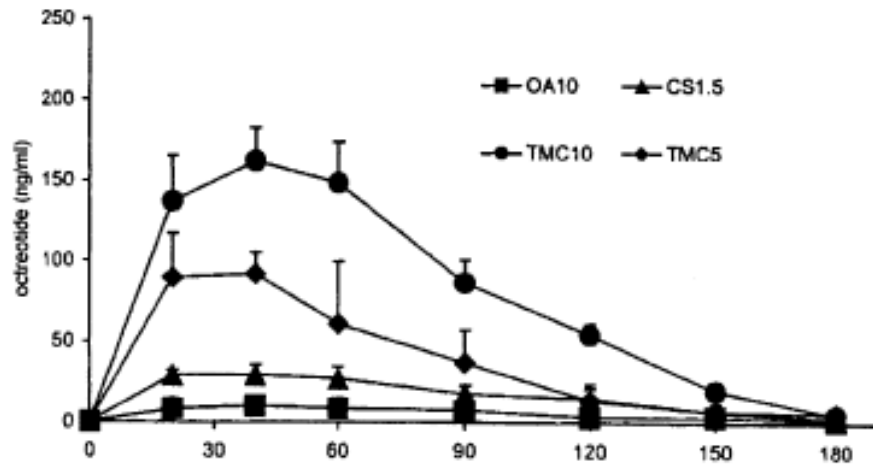


Fig. 5. Plasma octreotide concentration (mean  $\pm$  SE) versus time curves after intrajejunal administration in pigs (10 mg/20 ml/pig) with the polymers chitosan HCl [CS15: 1.5% (w/v); pH 5.5;  $n = 6$ ] and TMC [TMC10: 10% (w/v); pH 7.4;  $n = 6$  and TMC: 5% (w/v); pH 7.4;  $n = 3$ ] or without any polymer [OA10: octreotide in 0.9% NaCl; pH 7.4;  $n = 5$ ] (adapted from Ref. [34]).

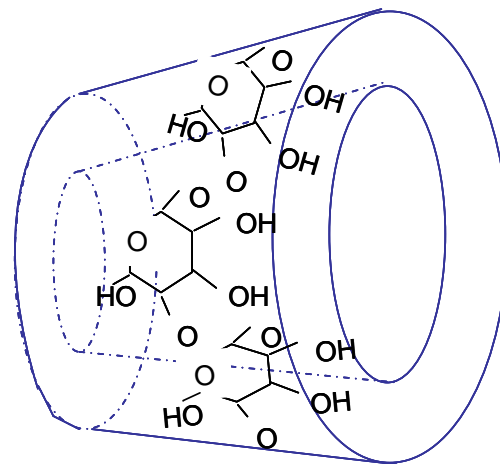
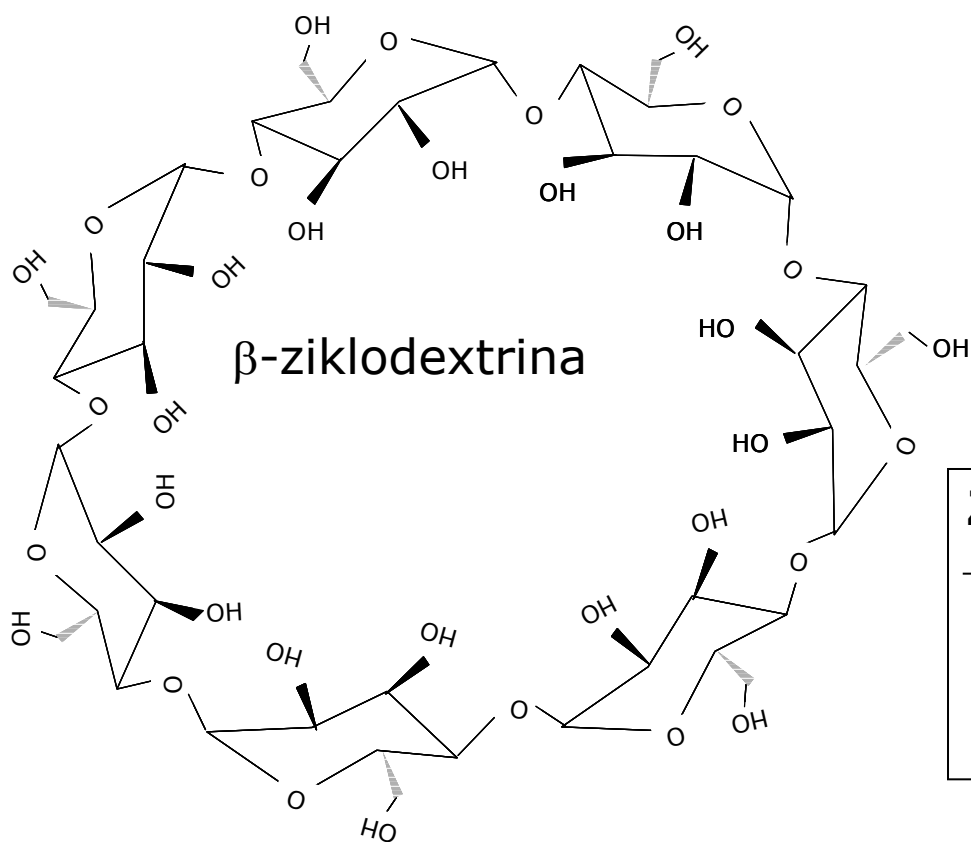
CS: kitosano  
TMC: trimetil kitosano

Oktreotideren xurgapena hobetzen duten kitosano ezberdinen eragina.  
Txerrietan egindako ikerketa

*van der Merwe SM, Verhoef JC, Verheijden JHM, Kotzé AF, Junjinger HE y cols. Eur J Pharm Biopharm 2004; 58:225–235*

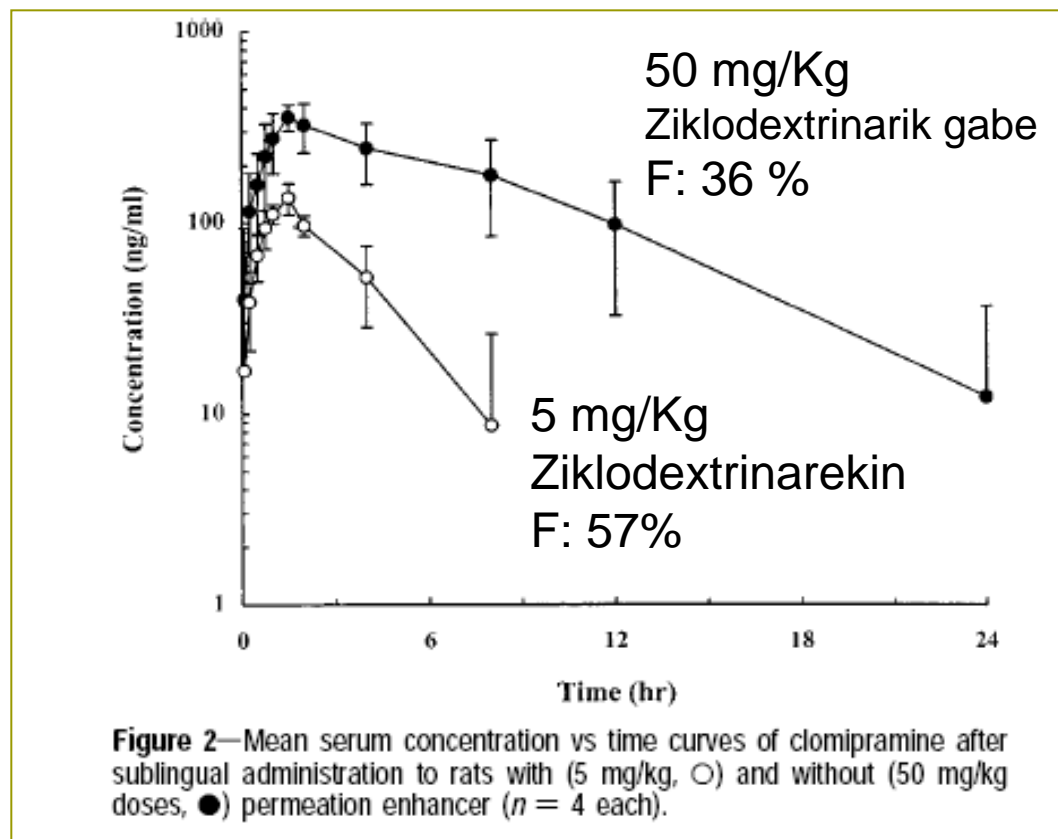
# Xurgapenaren sustatzaileak

## Ziklodextrinak



Ziklodextrina	Glukosa kopurua
$\alpha$	5
$\beta$	6
$\gamma$	7

# Xurgapenaren sustatzaileak



2-hidroxiopropil- $\beta$ -ziklodextrinaren eragina klomipraminaren xurgapenean

# Xurgapena aztertzeke moduak

---

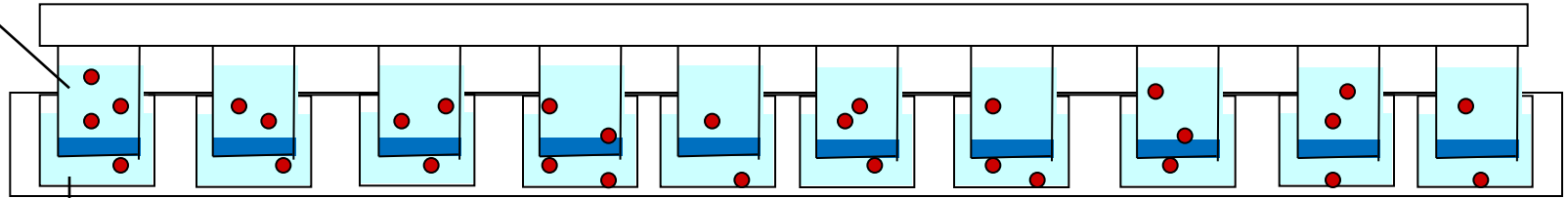
1. *In vitro*
2. *In vivo*
3. *In silico*



# In vitro

## 1. Mintz artifizialak. PAMPA: parallel artificial membrane permeability

Ganbera emalea



Ganbera hartzailea

■ Nahasketa lipidikoa      ● Farmakoa

Iragazkortasun saioetan erabiltzen diren plaken eskema.

Goi partean: ganbera emalea

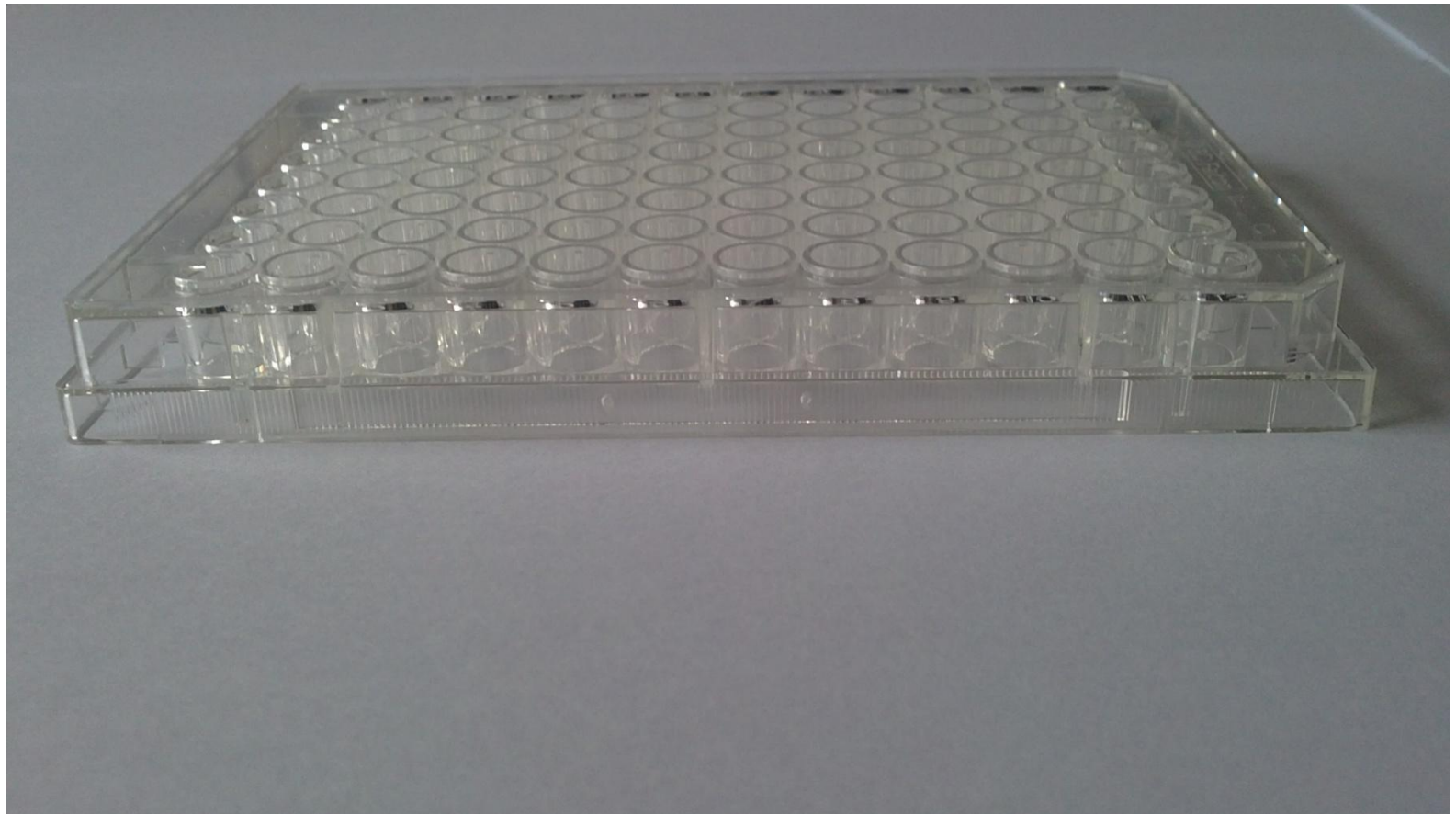
Behean: ganbera hartzailea

96 putzutan irabiagailu bat

# *In vitro*

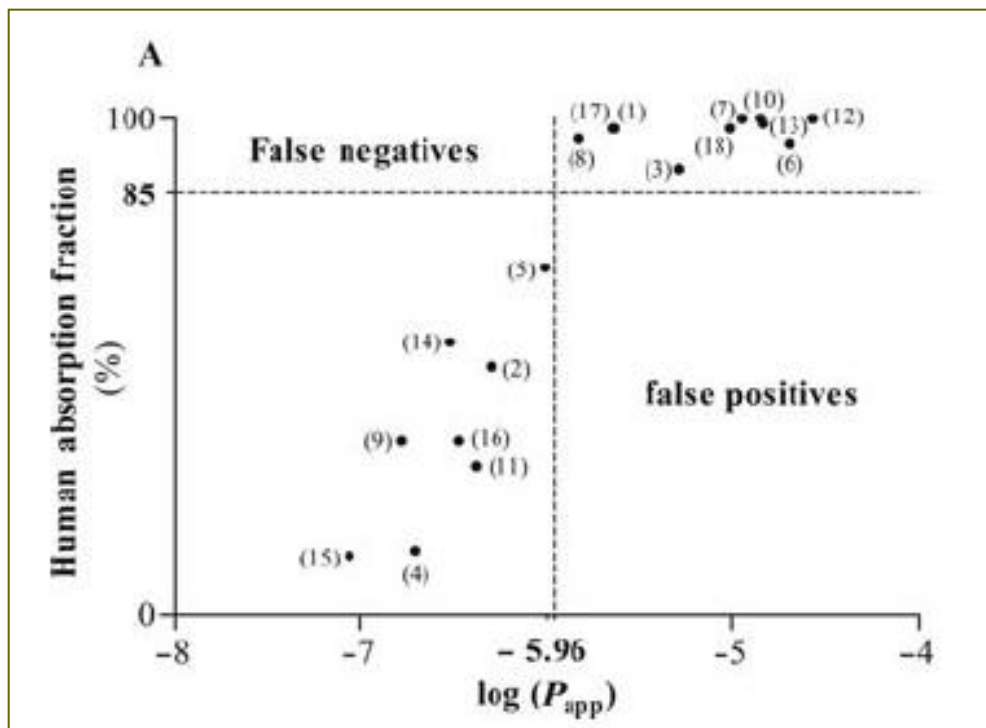
---

## 1. Mintz artifizialak. PAMPA



# In vitro

## 1. Mintz artifizialak. PAMPA



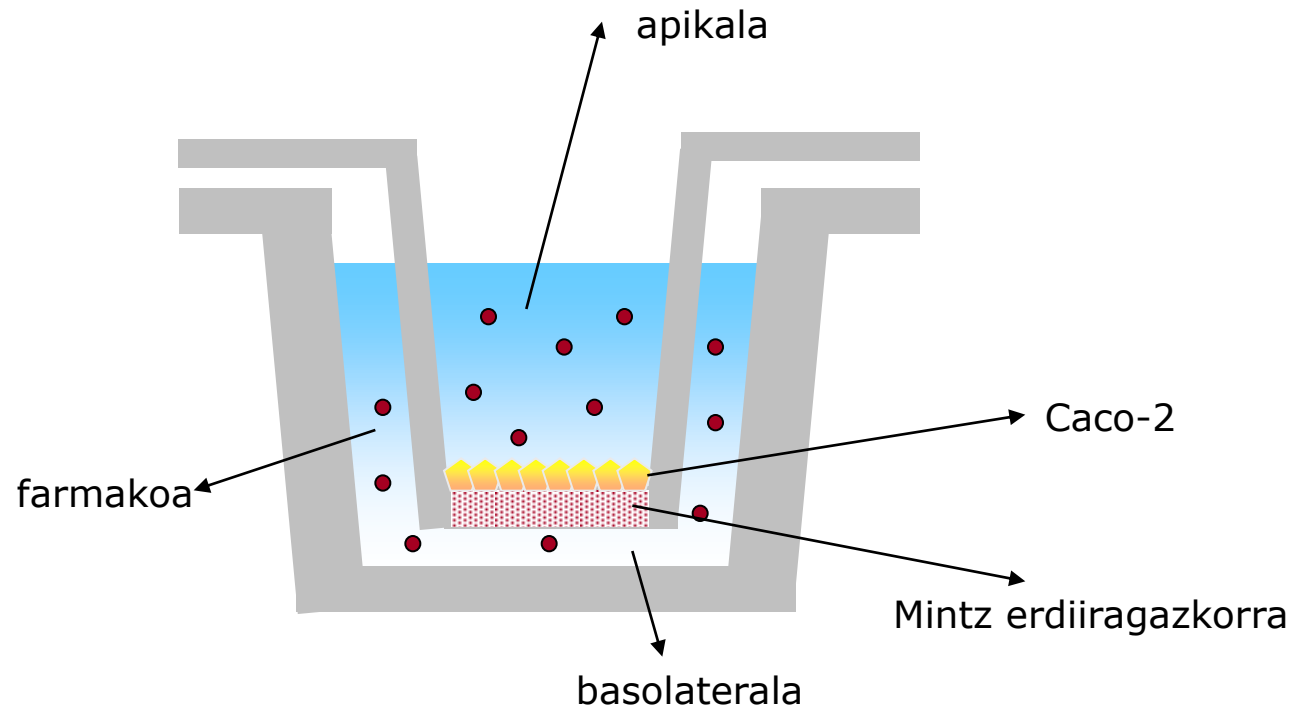
1. A. azetil saliziliko
2. Atenolol
3. Kloranfenikol
4. Klorotiazida
5. Hidroklorotiazida
6. Ibuprofeno
7. Ketoprofeno
8. Metoprolol
9. Nadolol
10. Naproxeno
11. Norfloxacino
12. Piroxicam
13. Propranolol
14. Ranitidina
15. Zulfasalazina
16. Sulpiride
17. Teofilina
18. Berapamilo

Gizakietan heste-xurgapenaren eta PAMPA mintzak erabiliz lortutako iragazkortasunaren arteko korrelazioa

# *In vitro*

---

## 2. Zelula-kulturak: Caco-2



# *In vitro*

---

## 2. Zelula-kulturak: Caco-2

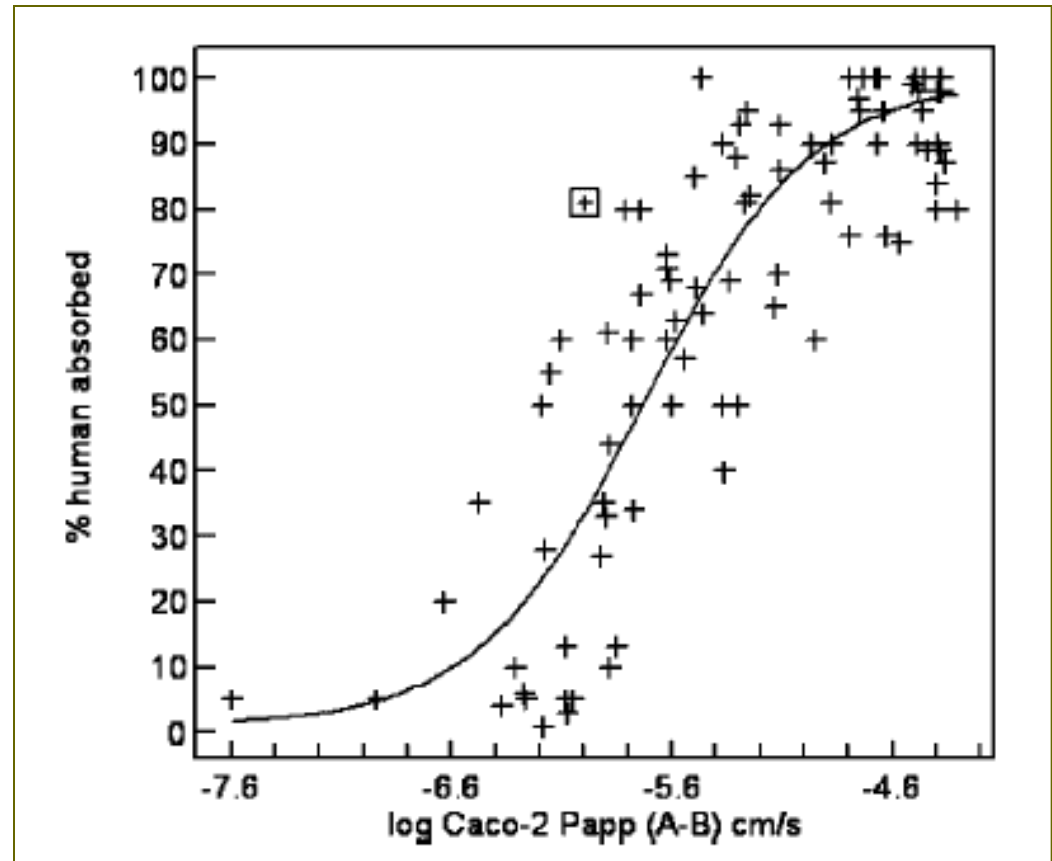


Caco-2 zelulekin iragazkortasun saioak egiteko 12 putzutako plaka

# *In vitro*

## 2. Zelula-kulturak: Caco-2

Aho bidez administratutako konposatu ezberdinen xurgatutako dosi frakzioaren (FA) eta Caco-2 zelula-kulturak erabiliz neurtutako iragazkortasunaren arteko erlazioa

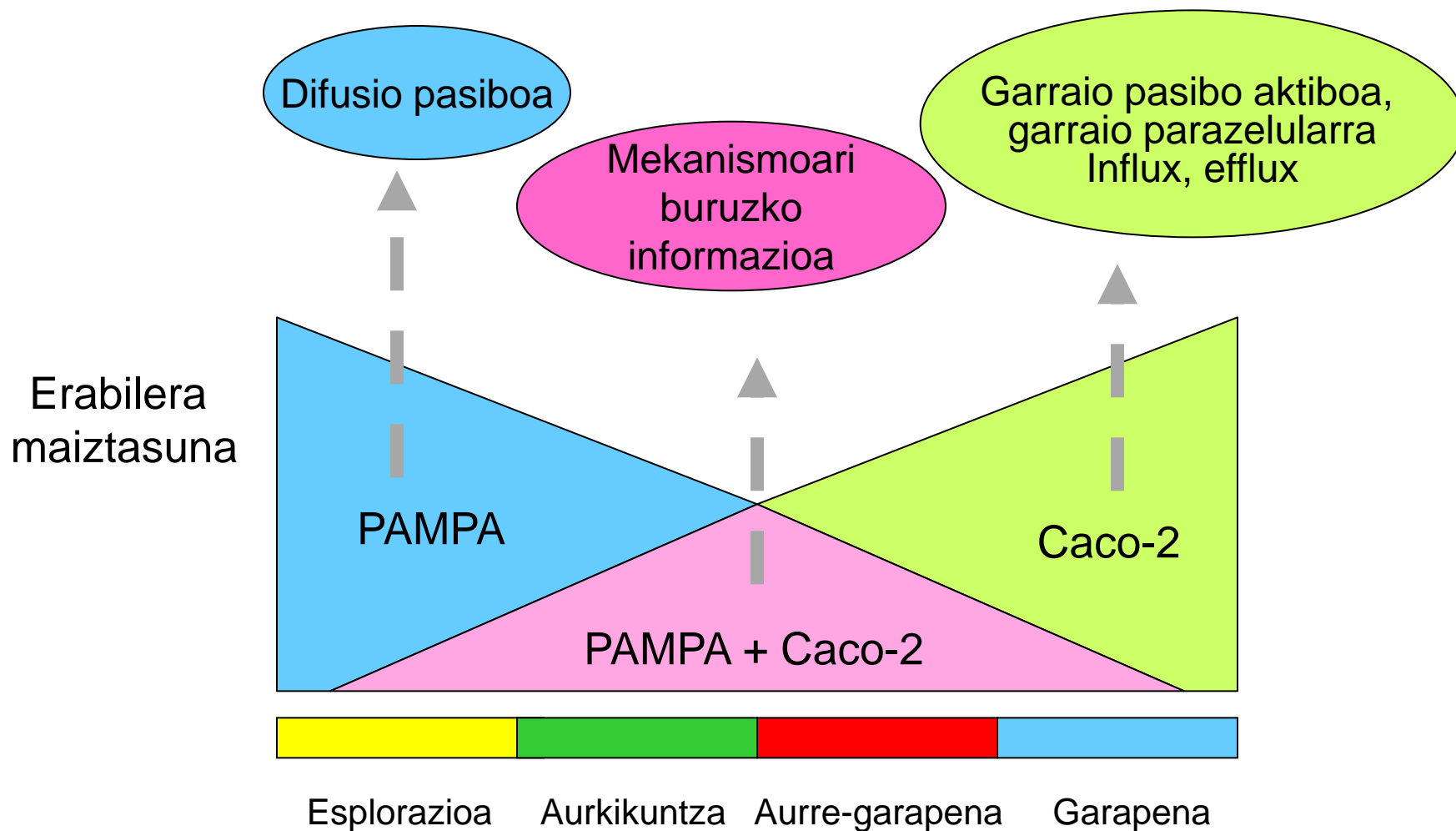


# *In vitro*

---

- Beste zelula lerro batzuk:
  - MDCK (txakur giltzurruna)
  - 2/4/A1 (heste zelula normalak, arratoi-fetuetatik lortuak)
  - HT29 (giza-kolon kartzinoma)

# *In vitro*





# Animaliak

---

## 1. *In vitro*:

1. Heste eraztunak
2. Zaku alderantzikatuak

## 2. *In vivo*:

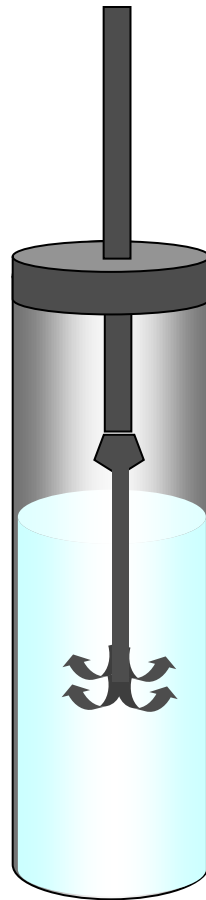
1. Sustantzia markatuak:  $\gamma$  izpiak,  $^{14}\text{C}$ ,  $^3\text{H}$

## 3. *In situ*:

1. Iragazkortasuna

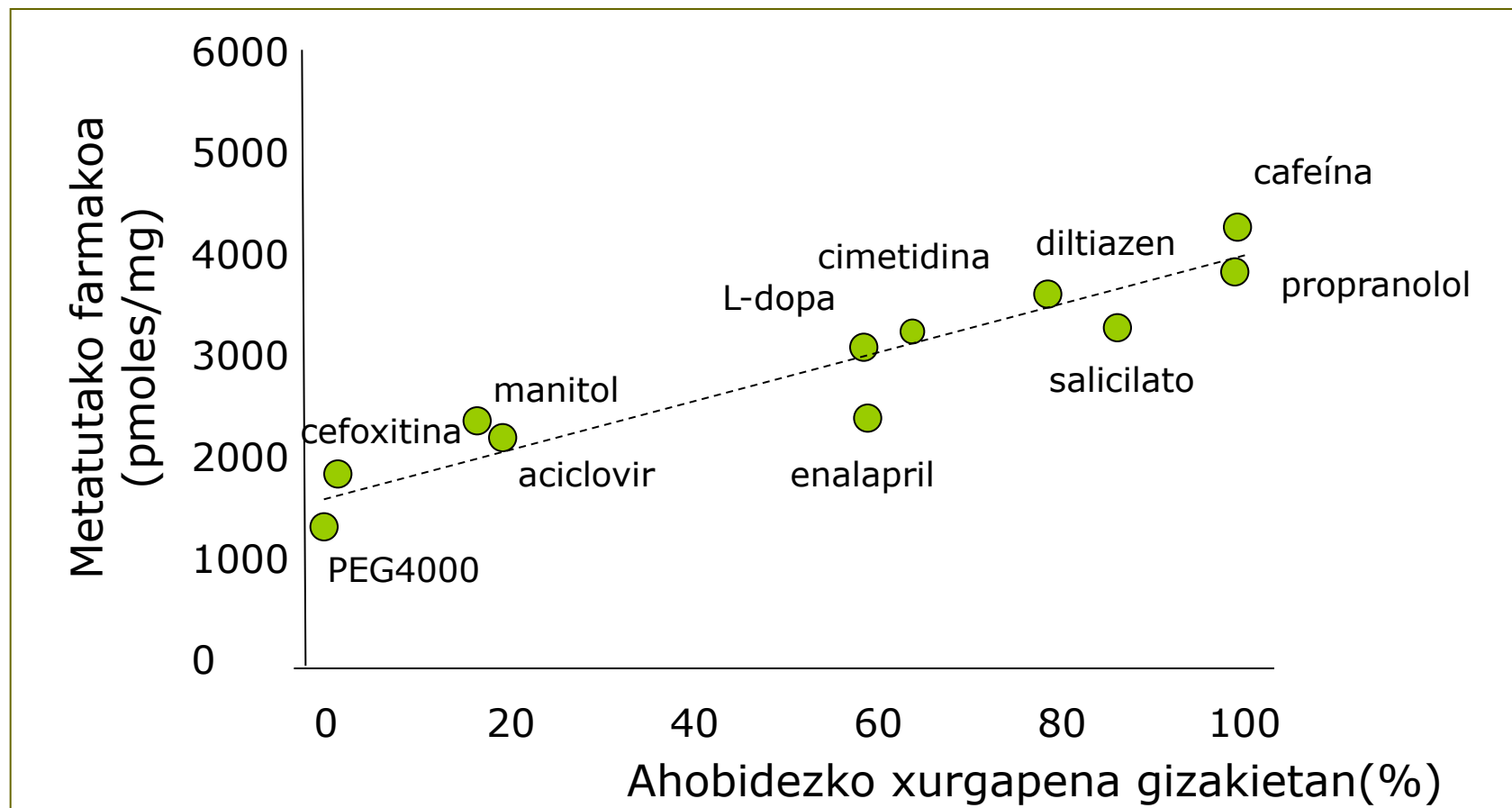
# *In vitro*: animaliak

---



**Heste eraztunekin** xurgapen ikerketetan erabiltzen den gailua

# In vitro: animaliak

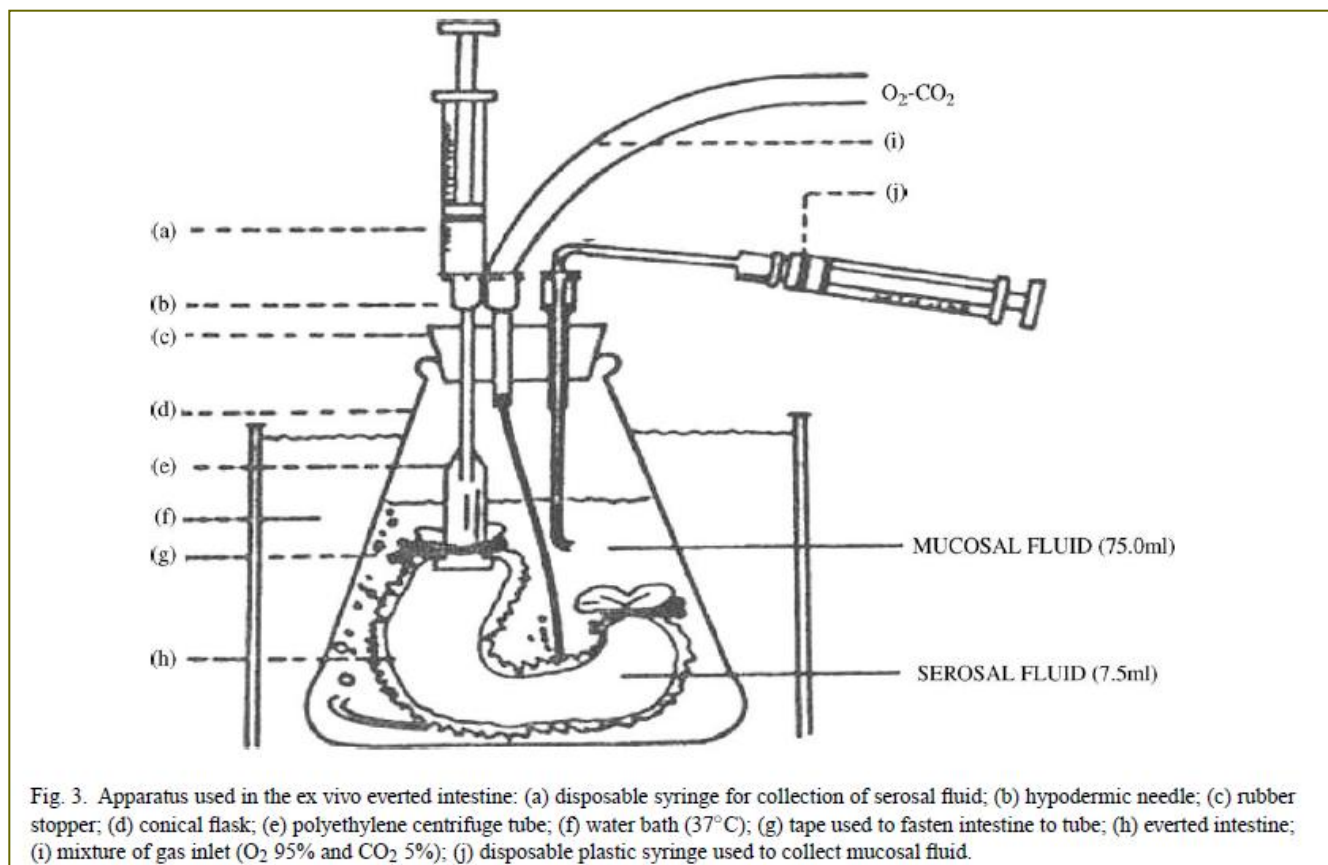


Giza bioerabilgarritasuna eta **heste eraztunak** erabiliz lortutako emaitzen konparaketa

*Iturri honetatik aldatua: Leppert PS, Fix JA. J Pharm Sci 1994;83:976-981*

# *In vitro*: animaliak

## Heste-zaku alderantzikatuak



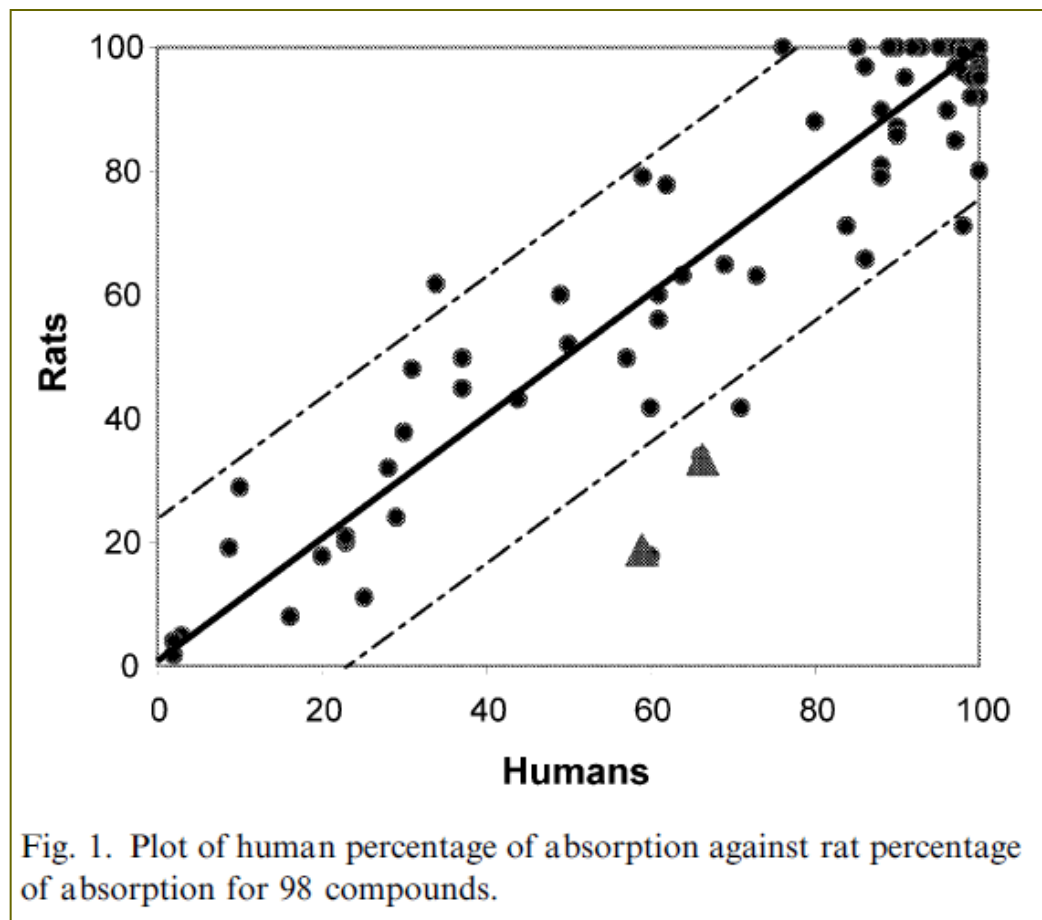
# *In vitro*: animaliak

Espezia	Lan kopurua*	Portzentajea
Guztiak	6334	100
Gizakiak	4411	69.6
Arratoiak	862	13.6
Saguak	478	7.5
Txakurrak	215	3.4
Untxiak	199	3.1
Akuriak	38	0.6
Hamsterrak	23	0.4
Primateak	21	0.3

Animalia espezie ezberdinekin egindako ikerketa kopurua.

\*: Espezie bakoitzaren balioak batuz guztiak agertzen den zifra baino altuagoa da, lan batzuetan espezie bat baino gehiago erabiltzen direlako

# *In vitro*: animaliak



Zhao YH, Abraham MH, Le J, Hersy A, Luscombe CN, Beck G, Sherborne B, Cooper I.  
*Eur J Med Chem* 2003; 38:233-243

# *In vitro*: animaliak

- Markatutako sustantziak ( $^{14}\text{C}$  y  $^3\text{H}$ )
- PET

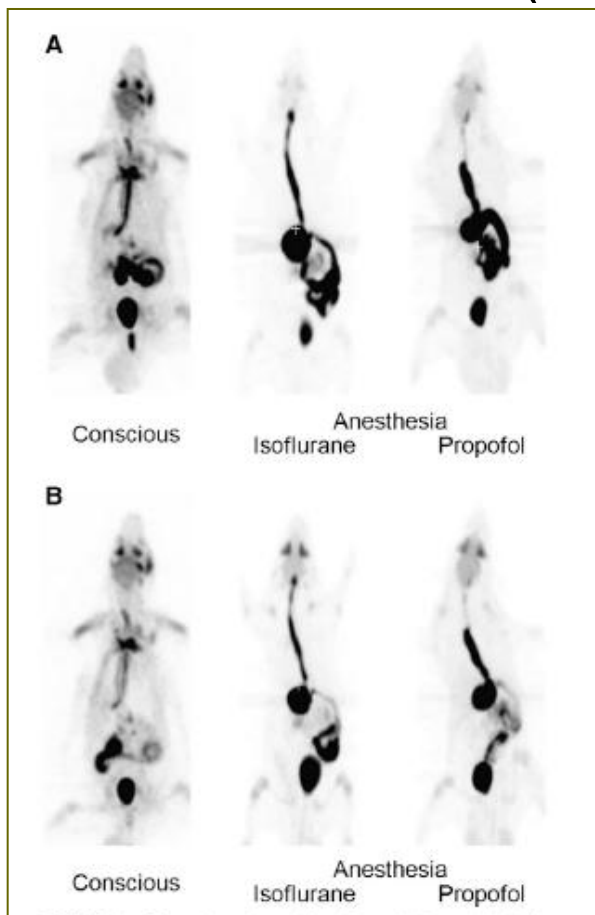
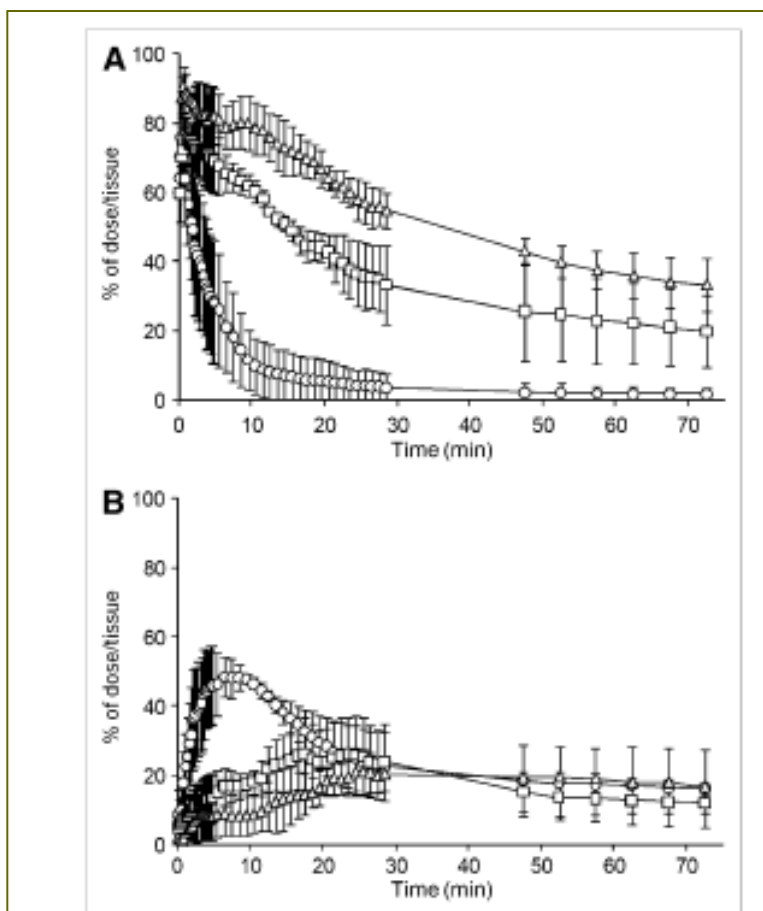


FIGURE 1. Coronal maximum-intensity-projection whole-body

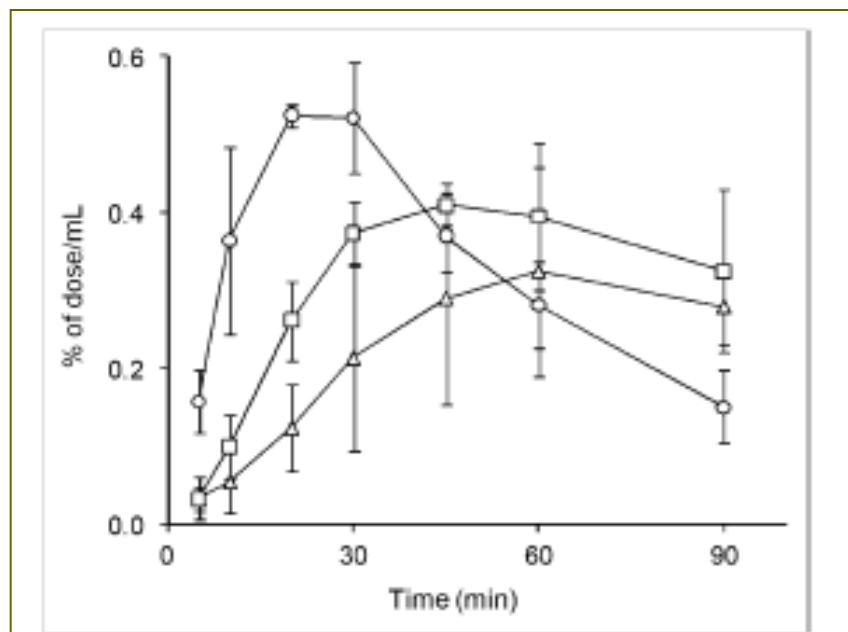
*Ymashita S, Takashima T, Kataoka M, Oh H, Sakuna S, Takashashi M, Suzuki N, Hayashinaka E, Wada Y, Cui Y, Watanabe Y. J Nucl Med 2011;52:249-256*

PET erabiliz hartutako argazkiak, aho-bidetik arratoiei administratu eta gero, kontziente daudenean edo isofluoranorekin edo propofolekin anestesiatu ondoren

# *In vitro*: animaliaik



**FIGURE 3.** Time courses of radioactivity in stomach (A) and small intestine (B) after oral administration of  $^{18}\text{F}$ -FDG to conscious rats (O) and rats anesthetized with isoflurane (□) or propofol (Δ). Data are mean  $\pm$  SD of 3 experiments.

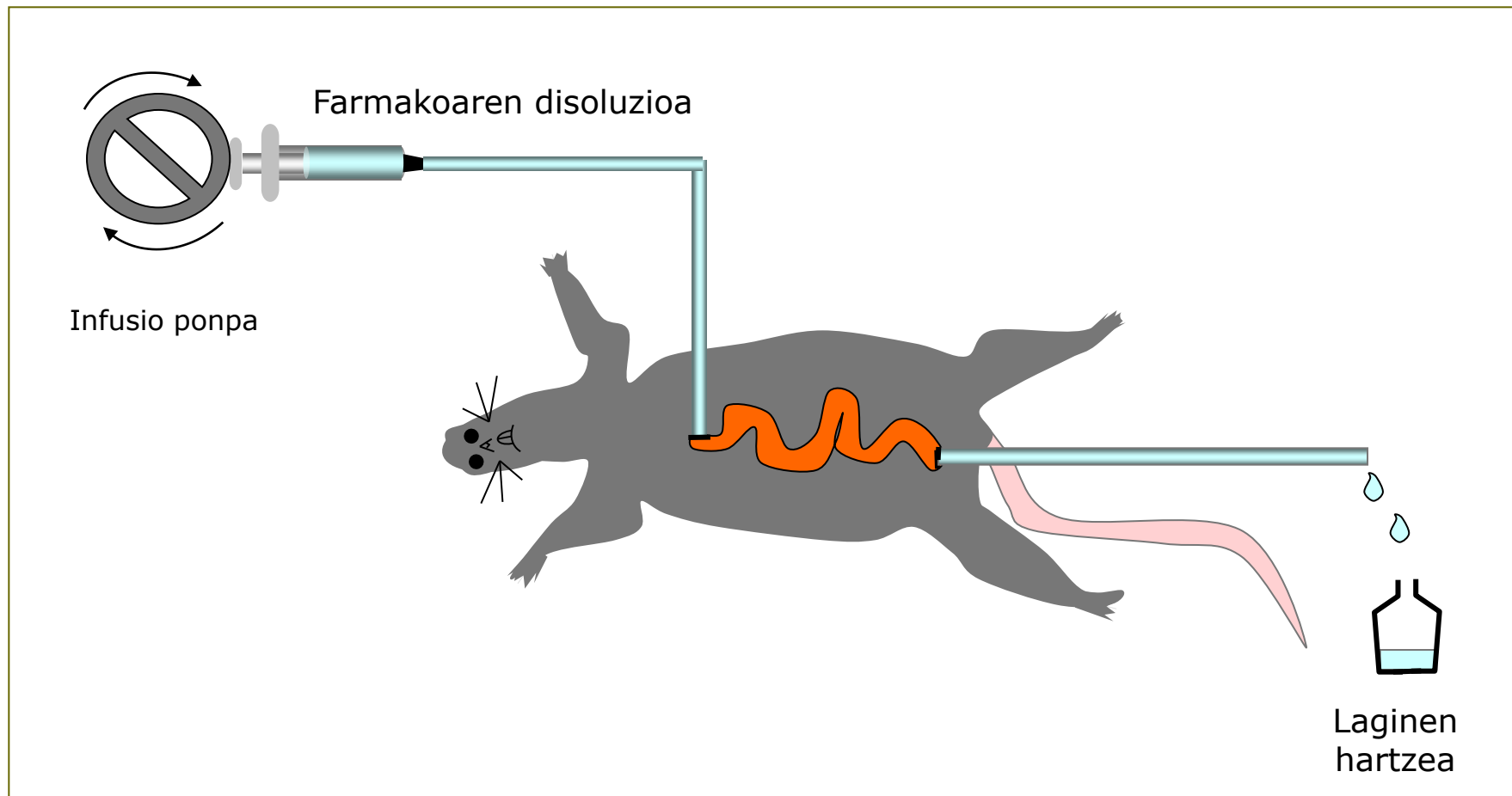


**FIGURE 5.** Time courses of radioactivity in whole blood after oral administration of  $^{18}\text{F}$ -FDG to conscious rats (O) and rats anesthetized with isoflurane (Δ) or propofol (□). Data are mean  $\pm$  SD of 3 experiments.

*Ymashita S, Takashima T, Kataoka M, Oh H, Sakuna S, Takashashi M, Suzuki N, Hayashinaka E, Wada Y, Cui Y, Watanabe Y. J Nucl Med 2011;52:249-256*

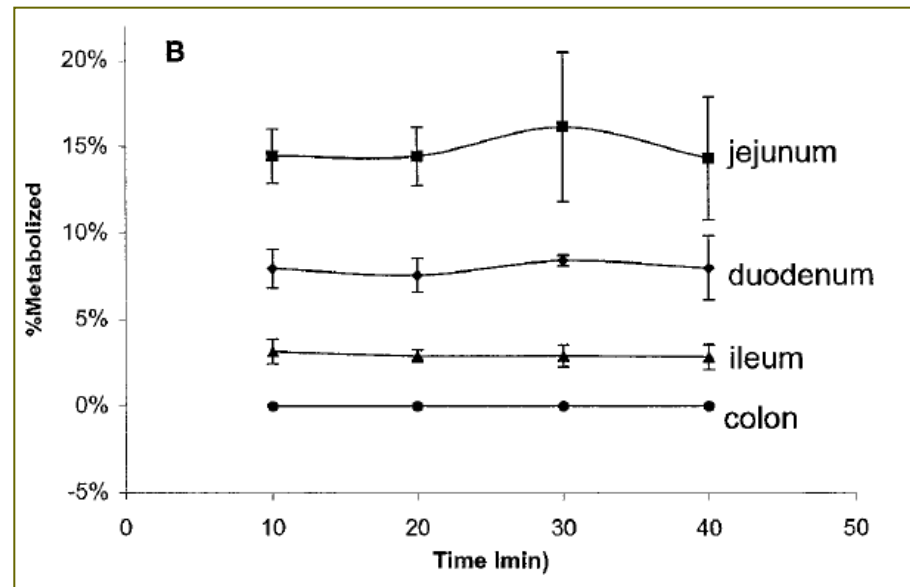
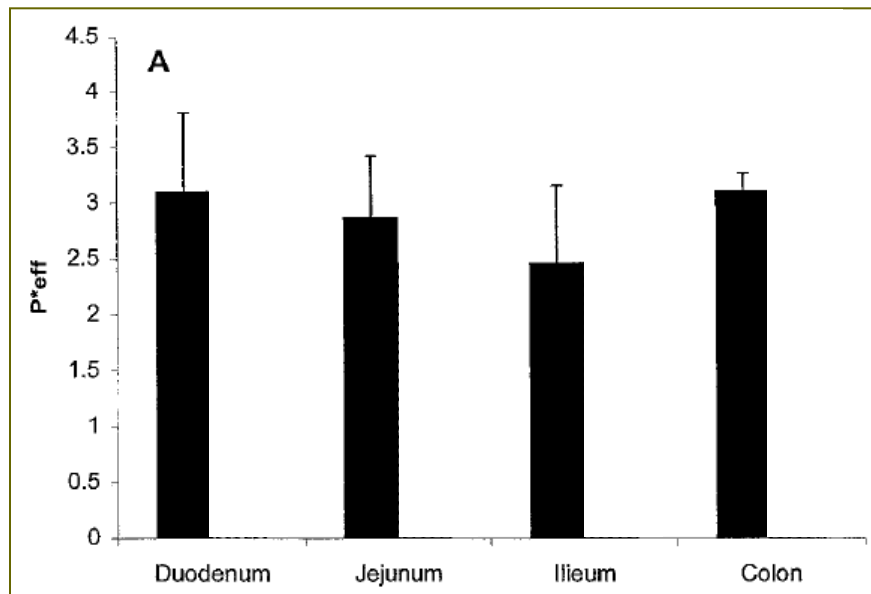


# *In situ:* animaliak



Arratoiaren heste-perfusio ereduaren eskema

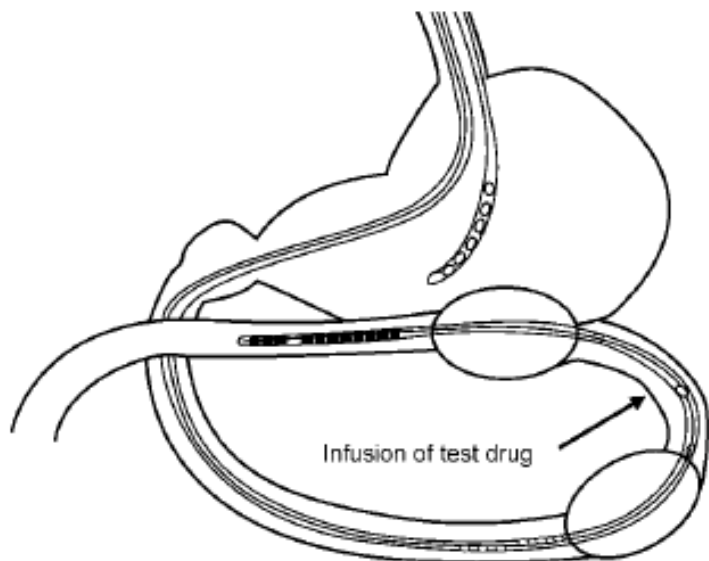
# *In situ*: animaliak



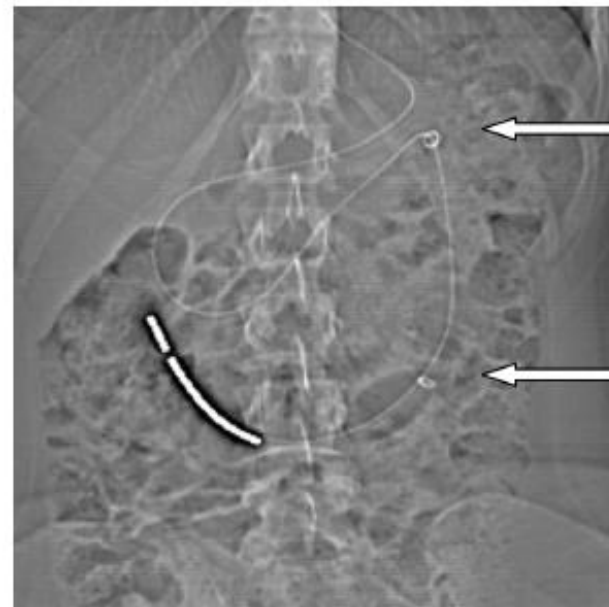
Iragazkortasuna eta genisteinaren metabolismo % arratoiaren heste meharreko zona ezberdinetan

*Liu Y, Hu M. Drug Metab Dispos 2002; 30:370-377*

# *In vivo*: gizakietan egindako saioak



**Figure 1.** The LOC-I-GUT tube isolated a 10-cm long jejunal segment in the proximal jejunum. The diameter and the mantle area of this isolated intestinal segment were accurately determined using different radiological methods.



**Figure 2.** Radio opaque markers delineate the LOC-I-GUT segment (arrows) and reveal the positioning of the tube in the proximal part of jejunum. The outer diameter of the LOC-I-GUT tube is 5.3 mm.

Gizakietan iragazkortasuna aztertzeko sistema

*Knutson T, Fridblom P, Ahlström H, Magnusson A, Tannergren C, Lennernäs H. Mol Pharmaceutics 2009; 6:2-10.*

# *In vivo*: gizakietan egindako saioak

Furosemida, antipirina, polyetilenglicol 4000 eta uraren iragazkortasuna balioak eta Loc-I-Gut sistemarekin kalkulaturako xurgaturako dosi-frakzioa

$P_{\text{eff}}$ furosemide	( $\times 10^{-4}$ cm/s)	$0.17 \pm 0.07$
$f_{\text{abs}}$ furosemide	(%)	$5 \pm 2$
$P_{\text{eff}}$ antipyrine	( $\times 10^{-4}$ cm/s)	$3.96 \pm 1.33$
$f_{\text{abs}}$ antipyrine	(%)	$53 \pm 10$
PEG 4000 <sub>rec</sub>	(%)	$96 \pm 5$
NWF	(mL/h $\times$ cm)	$2.06 \pm 0.84$

<sup>a</sup>  $P_{\text{eff}}$ , effective jejunal permeability;  $f_{\text{abs}}$ , the fraction of drug being absorbed in the segment; PEG 4000<sub>rec</sub>, recovery of <sup>14</sup>C labeled PEG 4000; NWF, net water flux.

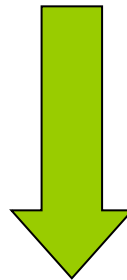
*Knutson T, Fridblom P, Ahlström H, Magnusson A, Tannergren C, Lennernäs H. Mol Pharmaceutics 2009; 6:2-10.*

# *In silico* iragarpena

---

## Helburua

Kandidatu berriak aukeratzeko eta garatzeko  
lan esperimental kopurua gutxitu,  
arrakasta edukitzeko probabilitatea handituz



Farmako berri baten gizakietan *in vivo* farmakozinetika  
iragarri

# *In silico* iragarpena

---

GastroPLUS™

GastroPlus™ : simulazio programa

Farmakoen xurgapenaren abiadura eta hedadura iragartzen ditu TGI-ean

website <http://www.simulations-plus.com>