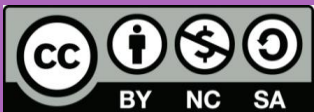


3. GAIA: Farmakoen xurgapena

OCW UPV/EHU. Farmazia Galenikoa [2014/12][Eus] -tik egokitua
http://ocw.ehu.es/file.php/286/Gaiak/04_Gaia_Xurgapena_OCW_modif.pdf



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.

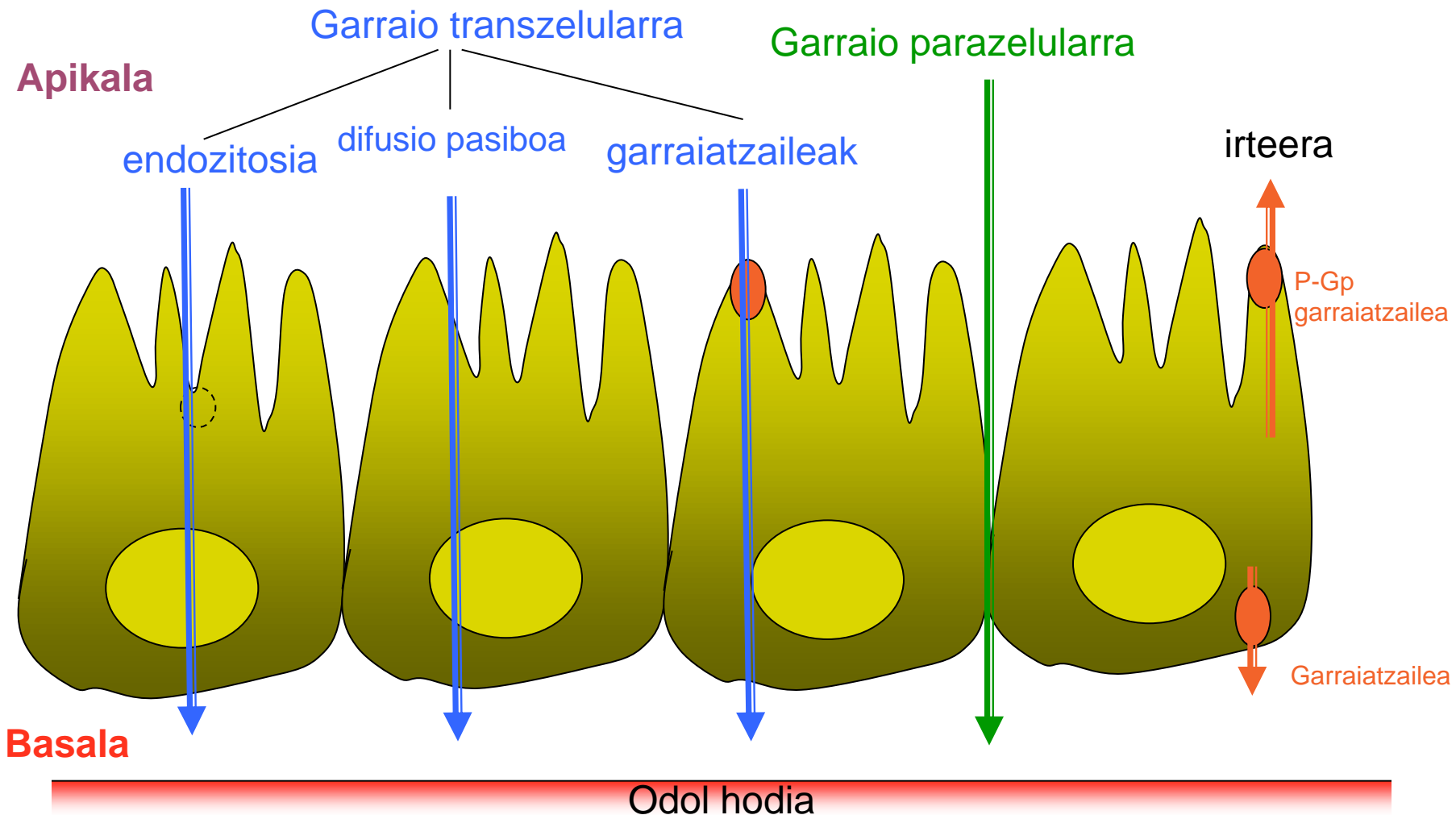
Edukien indizea

2

- ❑ 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

Xurgapen-mekanismoa

3



Xurgapen-mekanismoak

4

Garraio parazelularra

Hestean \Rightarrow garraio parazelularrerako azalera erabilgarria: hestearen azaleraren %0,01

Gutxienekoa

Bakarrik farmako hidrofiloentzat

Tamaina molekularra ($<11 \text{ \AA}$)

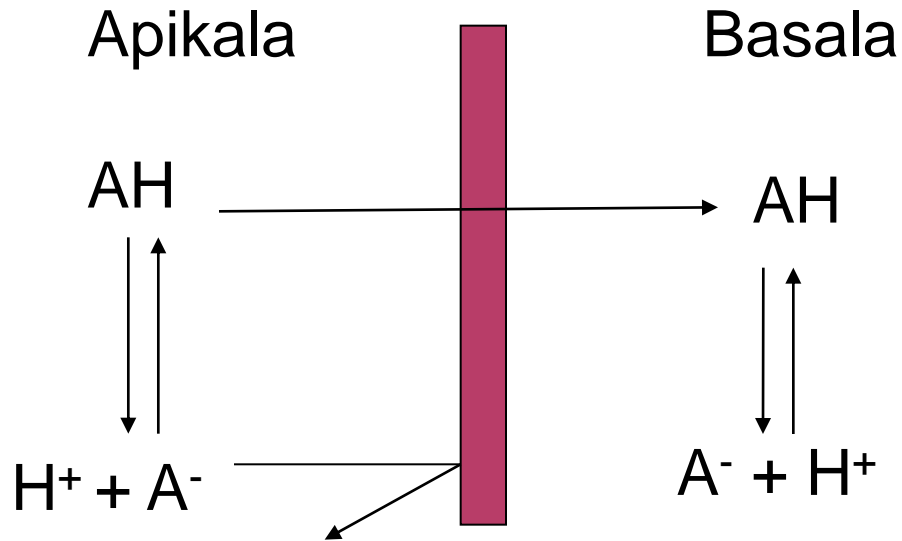
Hainbat elikagaiek handitu dezakete, zelulen arteko loturak erlaxatzen baitituzte

Garraio transzelularra

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

Barreiadura pasiboa

5



Fick-en legea

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

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



Banatzte pH-ren teoria

6

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

Parametro garrantzitsuak:

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

Banatzte pH-ren teoria

7

Henderson-Hasselbach-en ekuazioa

Azidoentzat

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

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

Baseentzat

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

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

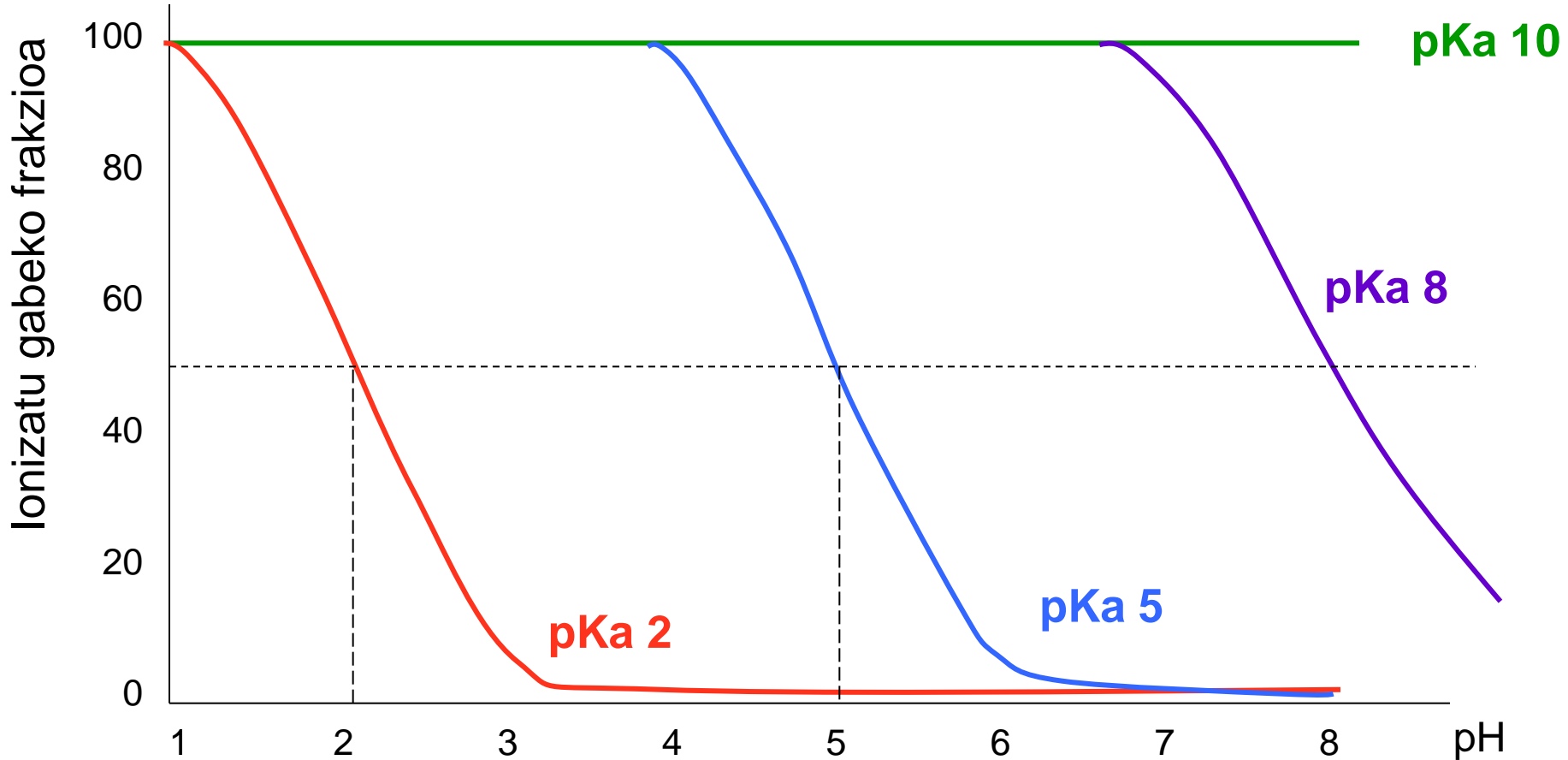
Banatzte pH-ren teoria

8

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

Banatzte pH-ren teoria

9



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

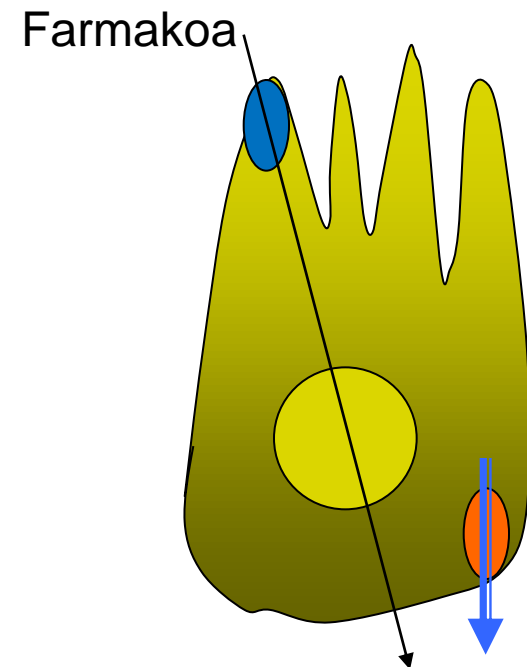
Garraiatzaile bidezko garraioa

10

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

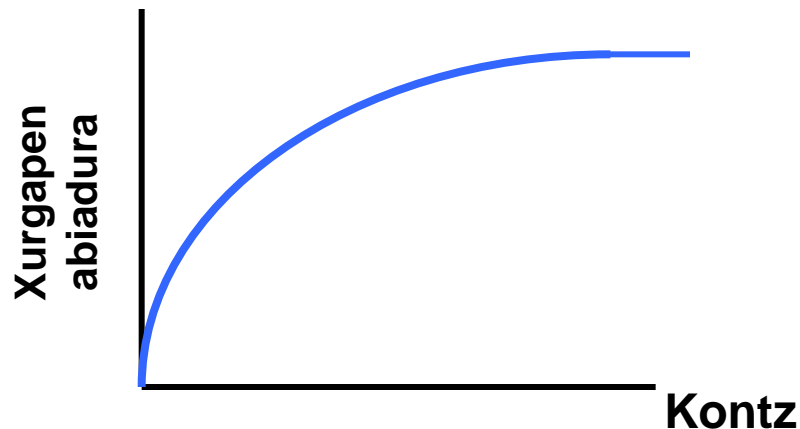


Garraiatzaile bidezko garraioa

11

Ezaugarriak

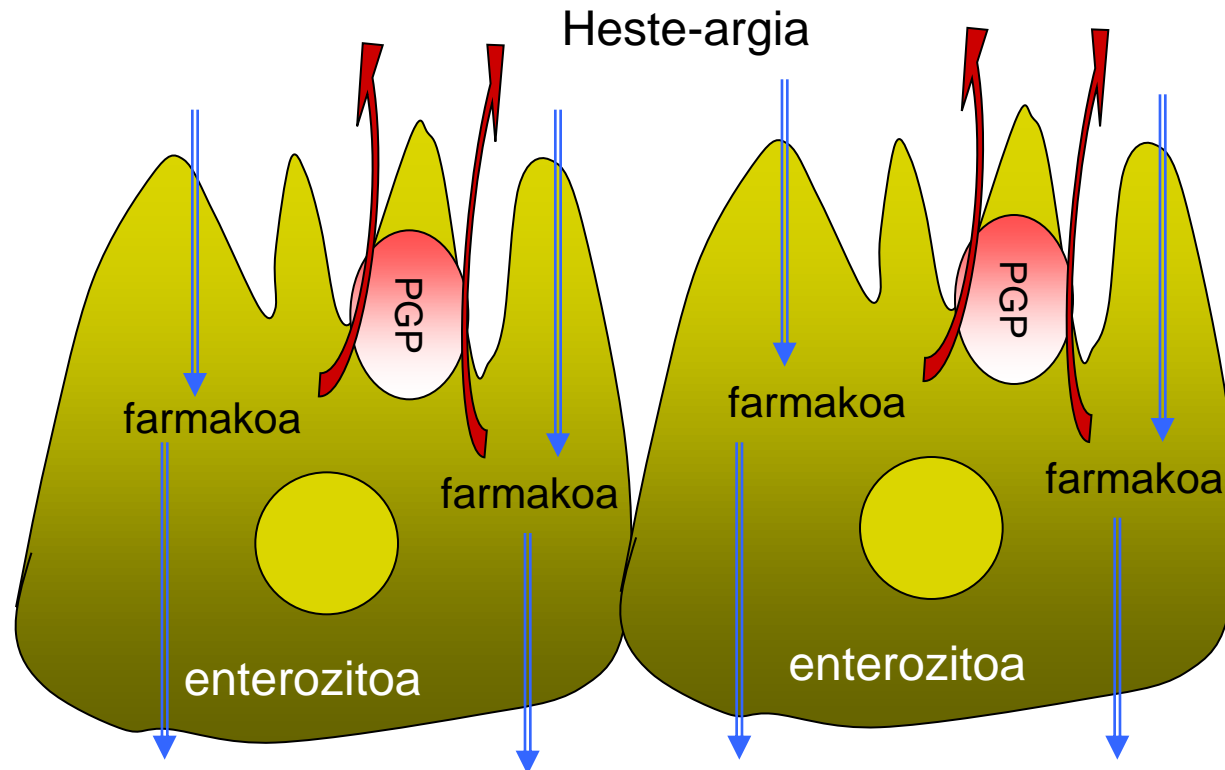
1. Espezifikotasuna.
2. Saturagarria
3. Inhibizio lehiakorra egon daiteke
4. Energia behar du (garraio aktiboa)
5. Energia gabekoa (barreiadura erraztua)



Garraiatzaile bidezko garraioa

12

Kanporatzea: P glicoproteina P (PGP)



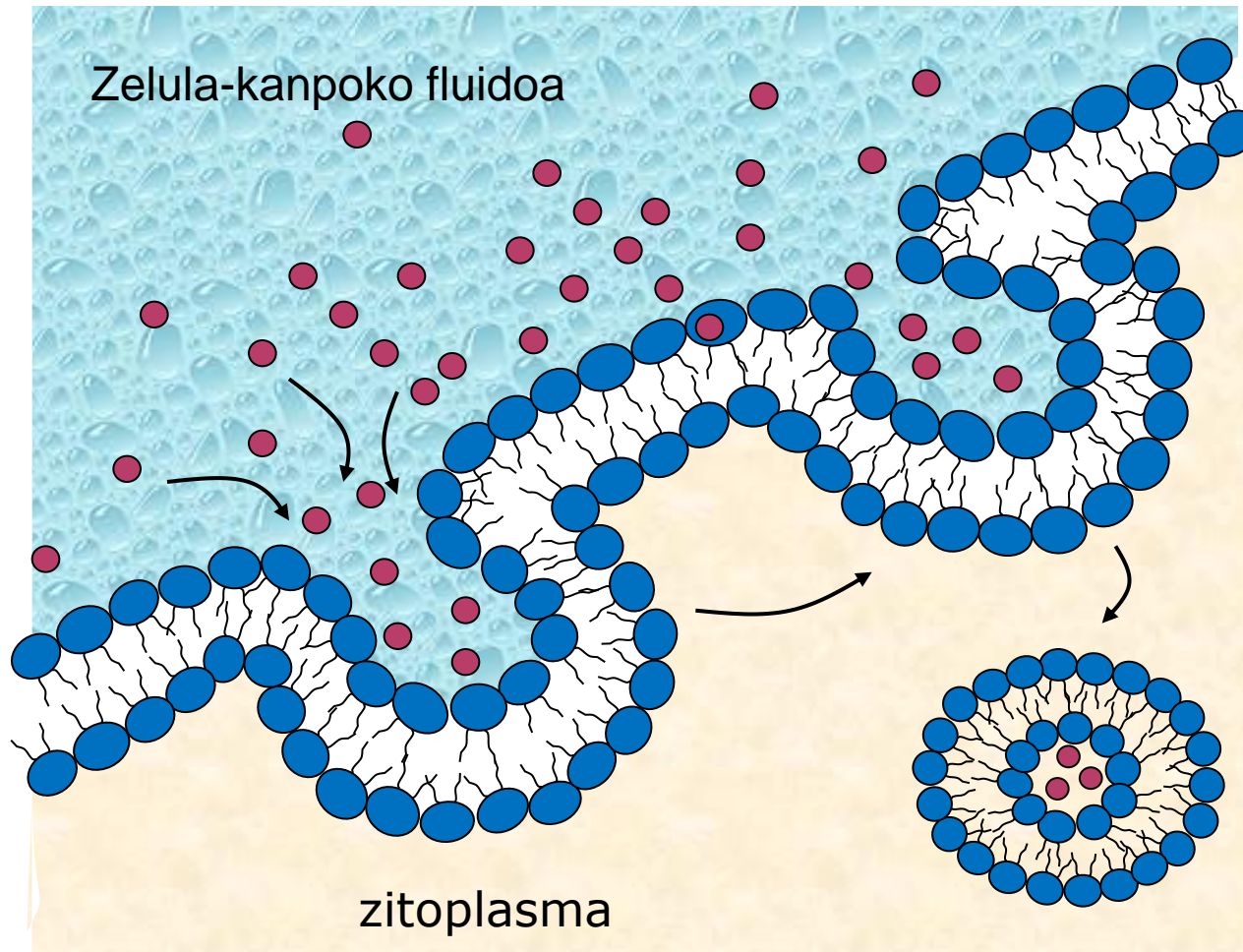
Odol zirkulazioa

P-Glikoproteina urdailetik kolonera handituz doa
Hidrofobizitatea inportantea

Endozitosisia

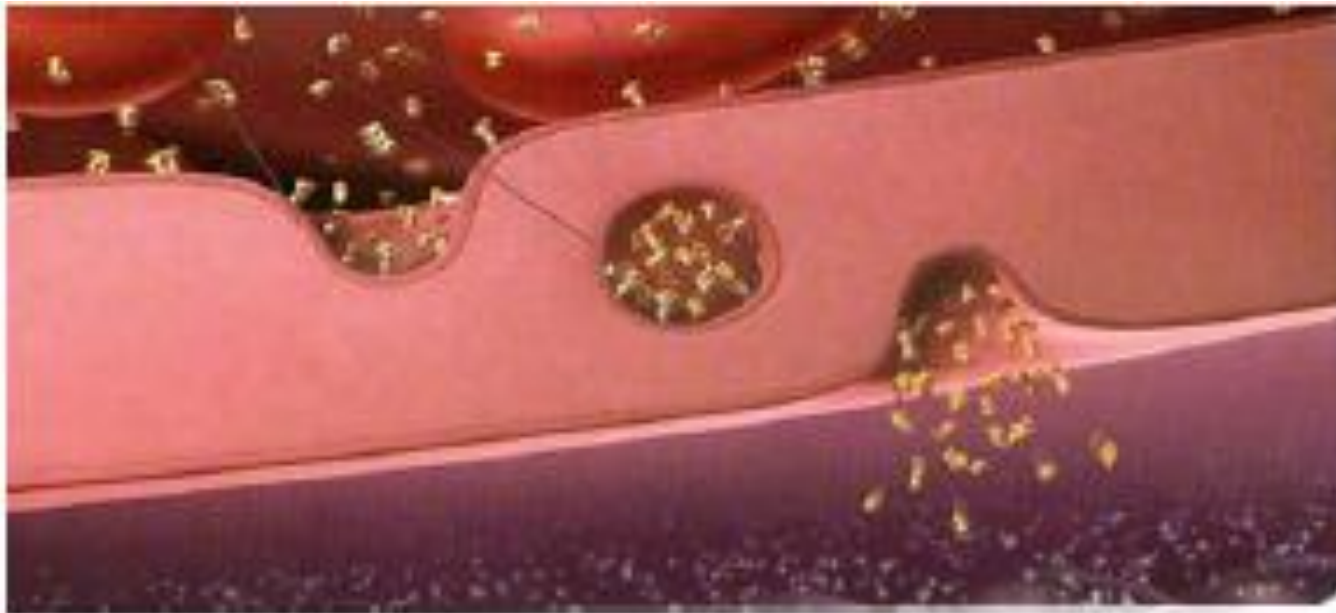
13

- Inportantea mikro/nanopartikulentzat
- Tamainagatik baldintzatua



Endozitosis

14

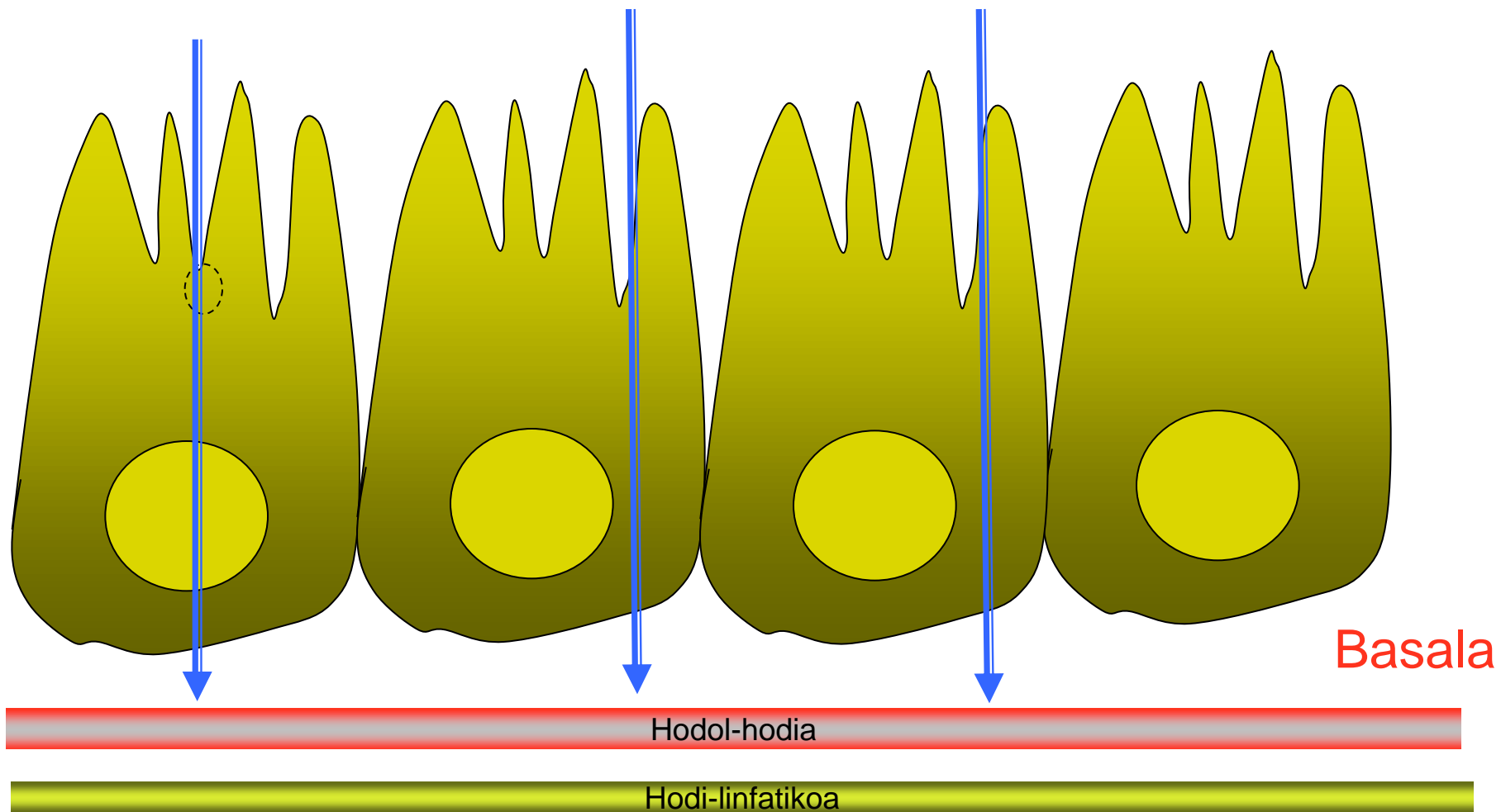


Kratz F, Elsadek B. J Control Release 2012;161:429–445

Garraio linfatikoa

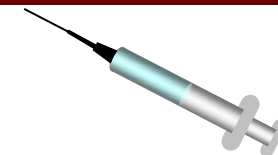
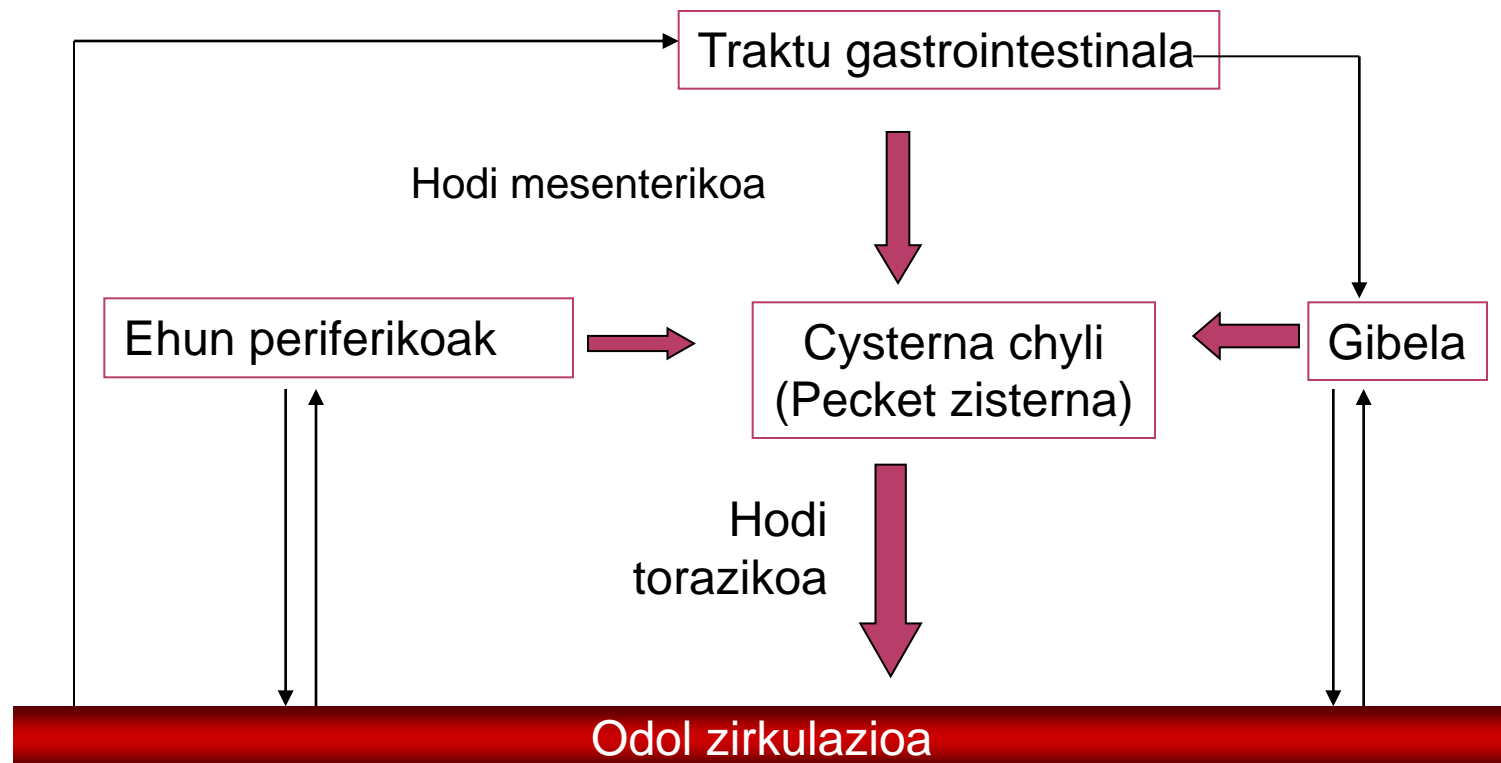
15

Apikala



Garraio linfatikoa

16



Garraio linfatikoa

17

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

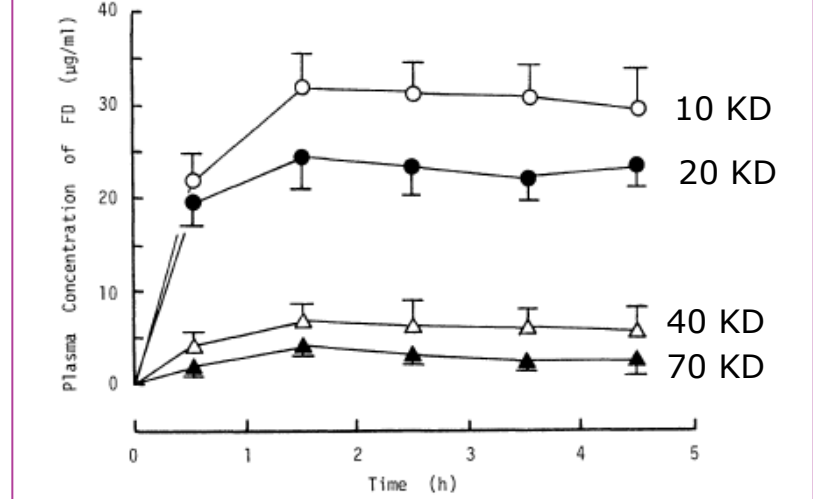
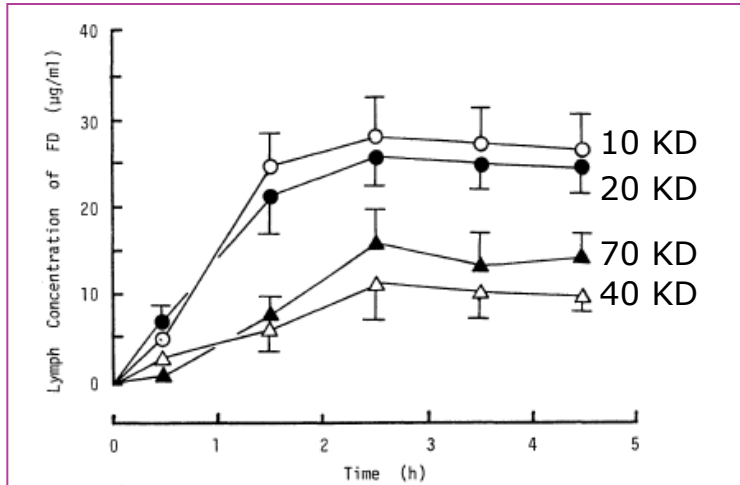
→ Disolbagarritasun lipidiko egokia

Garraiatzailearen efektua garraio linfatikoan:

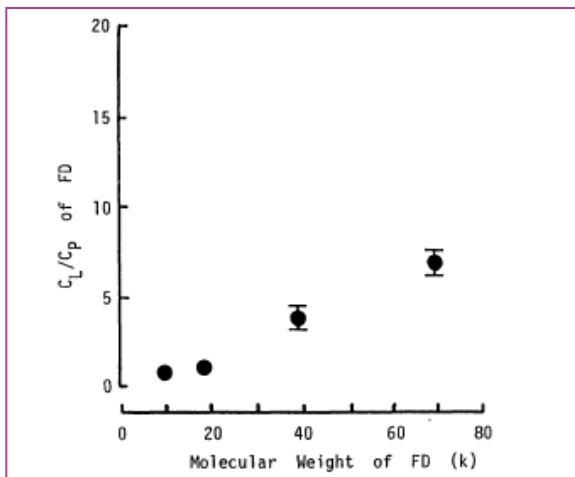
- Aldi berean lipidoak administratzeak xurgapen linfatikoa handitzen du
- Gantz azidoak :
 - >12 karbono atomo: garraio linfatikoa
 - <12 karbono atomo : porta (odola)

Garraio linfatikoa: pisu molekularren eragina

18



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

19

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

Garraio linfatikoa: garraiatzailearen eragina

20

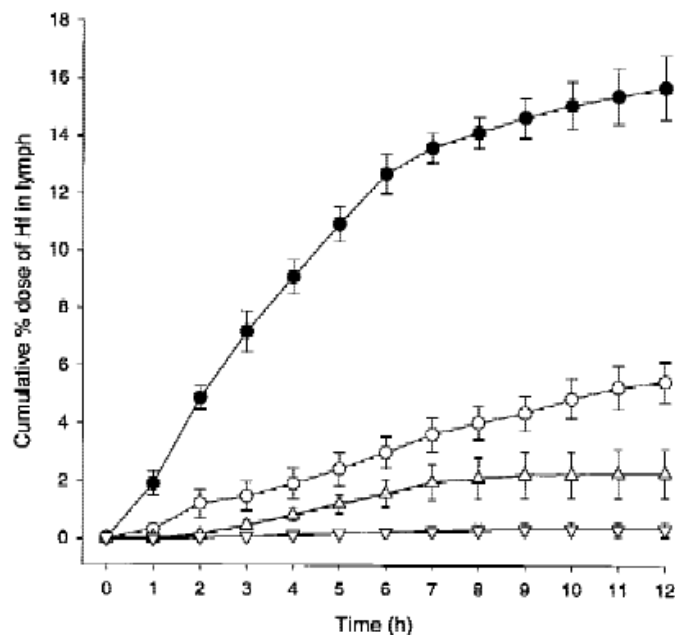


Figure 1. Cumulative lymphatic transport of halofantrine (mean % dose \pm SE; $n = 4$) after oral administration in long-chain, C₁₈ (●); medium-chain, C₈₋₁₀ (○); and short-chain, C₄ (△) triglyceride lipid-based formulations, and a lipid-free (▽) formulation.

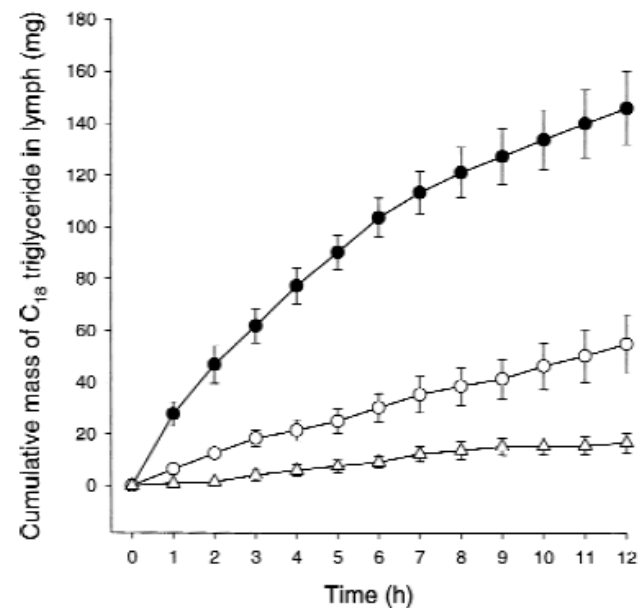


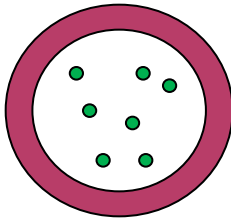
Figure 2. Cumulative total mass of C₁₈ triglyceride (mean \pm SE; $n = 4$) in rat lymph after oral administration of halofantrine in long-chain, C₁₈ (●); medium-chain, C₈₋₁₀ (○); and short-chain, C₄ (△) triglyceride lipid-based formulations.

Mikro/nano partikulen hartzea

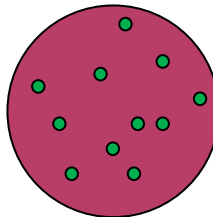
21

Mikro/nano partikula motak

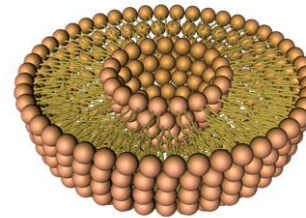
1. Mikro/nano kapsulak (gordailu sistemak)
2. Mikro/nano esferak (sistema matrizialak)
3. Liposomak



Mikro/nano kapsula



Mikro/nanosfera



Liposoma

Autor: 2mdc.com.
Licencia Creative commons.
[http://www.wikillerato.org/Image
n:Membrana_liposoma.jpg.html](http://www.wikillerato.org/Image/n:Membrana_liposoma.jpg.html)

Mikro/nano partikulak hartzeko mekanismoak

1. Garraio parazelularra: Persortzioa
2. Garraio transzelularra enterozito eta makrofagoen bitartez
3. Peyer plaketan dauden M zelulen bitarteko xurgapena

Mikro/nano partikulen hartzea

22

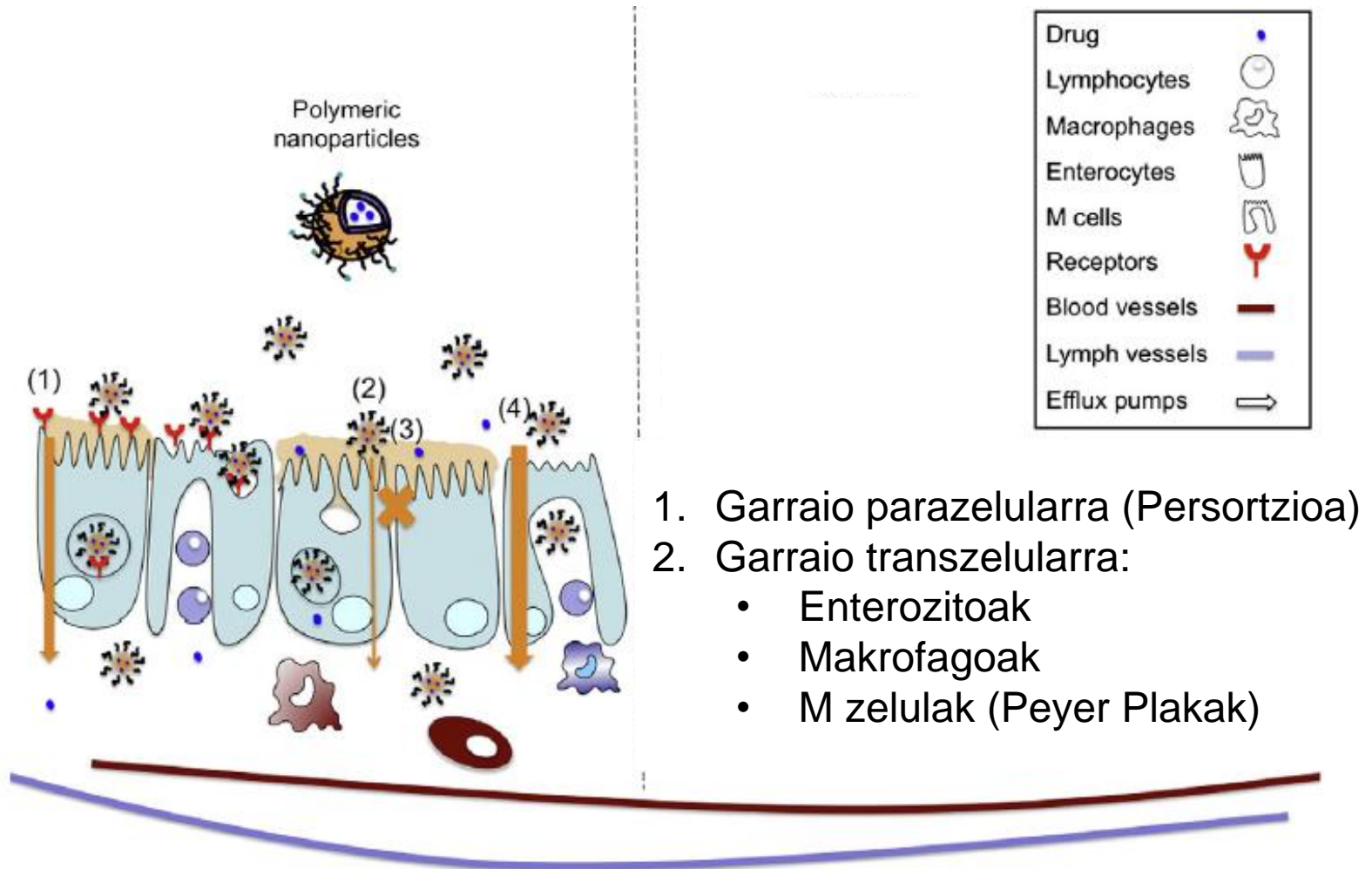


Fig. 4. Schematic representation of the fate of polymeric nanoparticles and micelles for oral drug delivery. Different pathways for transport of nanocarriers or drug through enterocytes or M cells are represented by orange (for nanoparticles) arrows. (1) receptor mediated endocytosis (2) non specific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

Mikro/nano partikulen hartzea

23

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

24

- Klinikan erabiltzen diren nanopartikulak dituzten formulazioak :
 - Rapamune[®] (sirolimus, rapamycin)
 - Emend[®] (aprepitant)
 - Tricor[®] (fenofibrato)
 - Megace[®] (megesterol azetatoa)

Mikro/nano partikulen hartzea

25

Partikulen hartzean eragina duten faktoreak

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

Xurgapenaren sustatzaileak

26

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	
Ziklodeztrinak	Ona	

Xurgapena aztertzeako moduak

27

1. *In vitro*

a) Zelula-lerroak

1. PAMPA: parallel artificial membrane permeability
2. Zelula-kulturak (CACO-2)
3. Beste zelula-lerroak: MDC, 2/4/A1, HT29

b) Animaliak

1. Heste eraztunak
2. Zaku alderantzikatuak

2. *In vivo*

a) **Animaliak:** Sustantzia markatuak

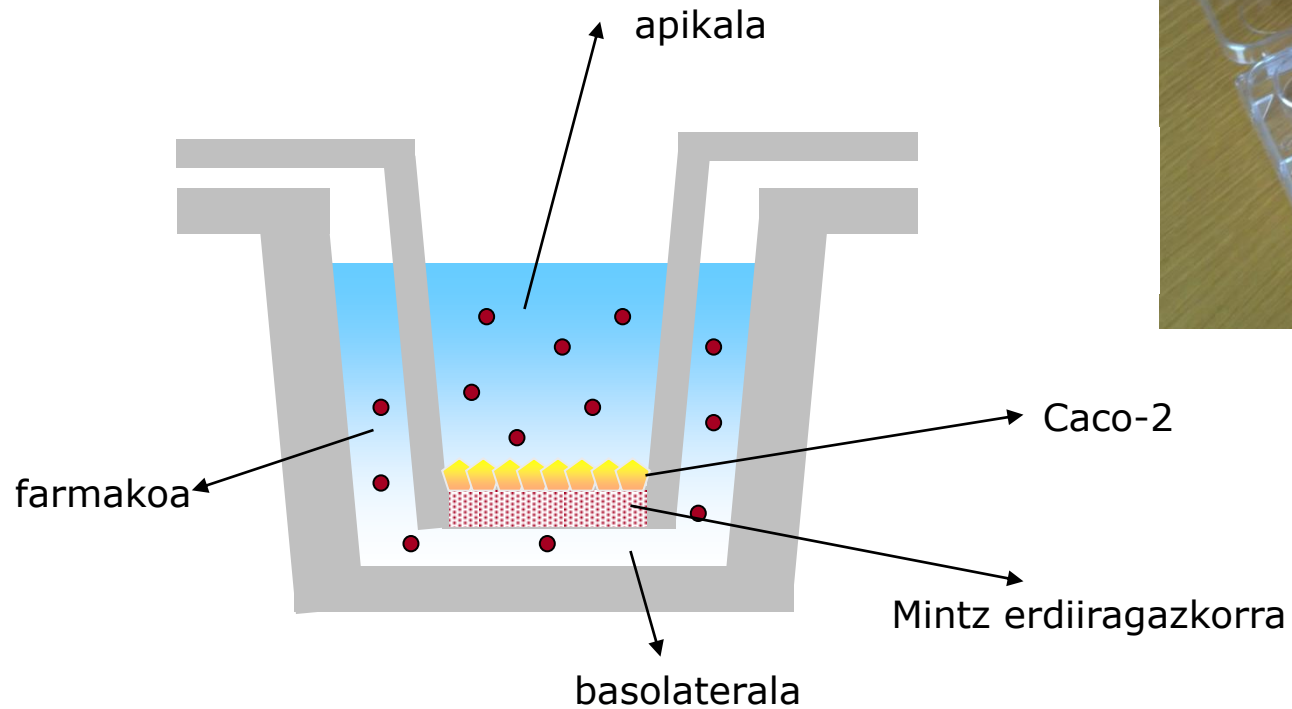
b) **Gizakiak**

3. *In silico*

In vitro

29

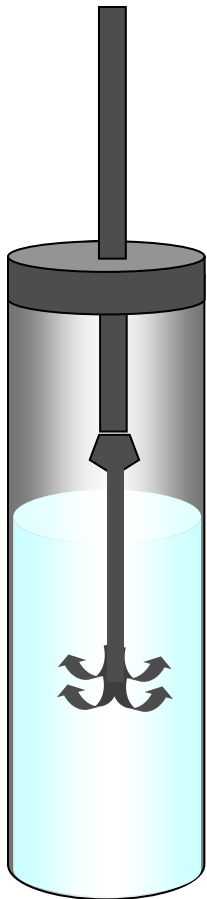
2. Zelula-kulturak (CACO-2)



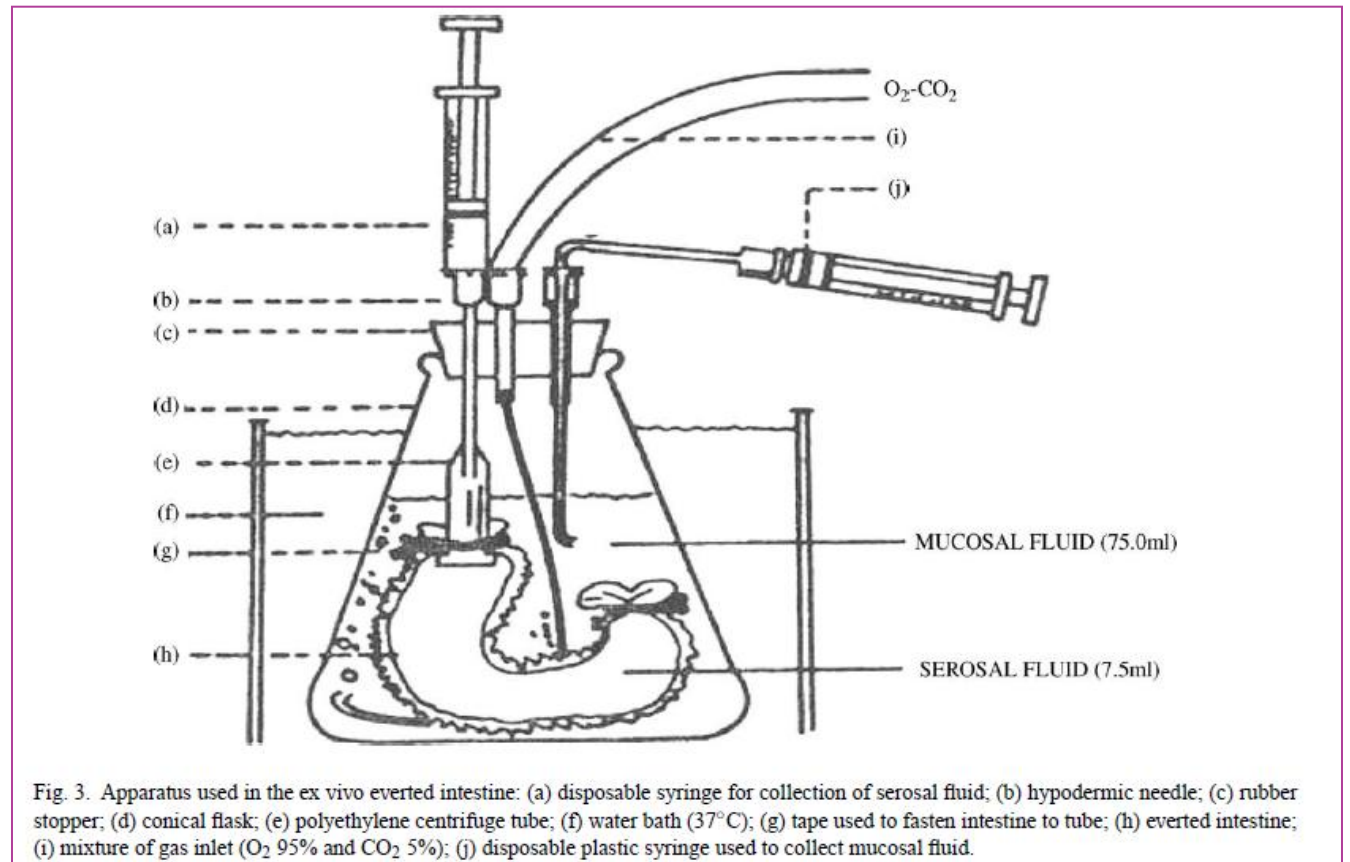
In vitro: animaliak

30

Heste eraztunak



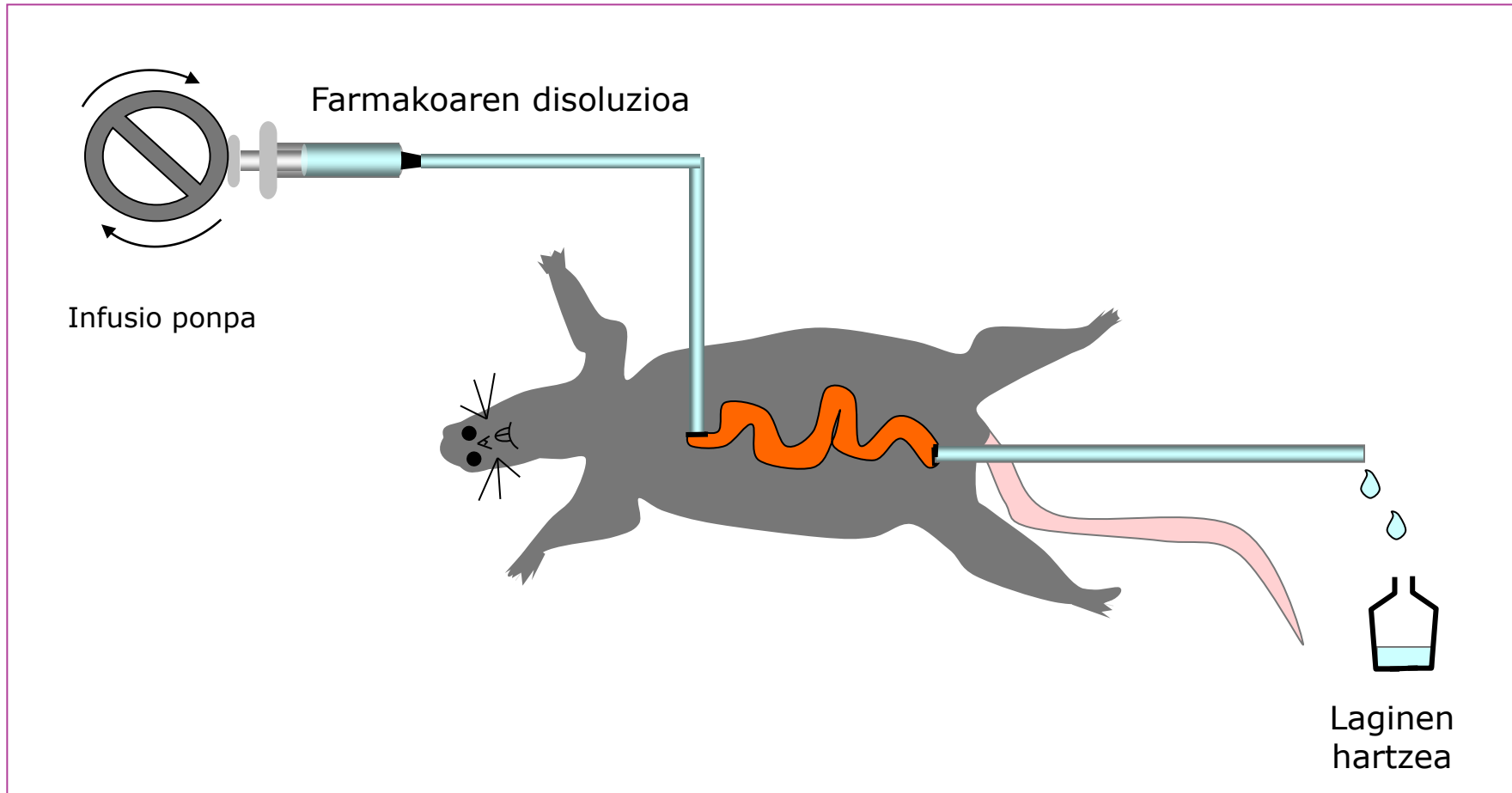
Heste-zaku alderantzikatuak



Avadi MR, Jalali A, Sadegui AM, Shamimi K, Bayati KH, Nahid E, Dehpour AR, Rafiee-Tehrani. *Int J Pharm* 2005;293:83-89

In situ: animaliak

31



Arratoiaren heste-perfusio ereduaren eskema

In vivo: gizakietan egindako saioak

32

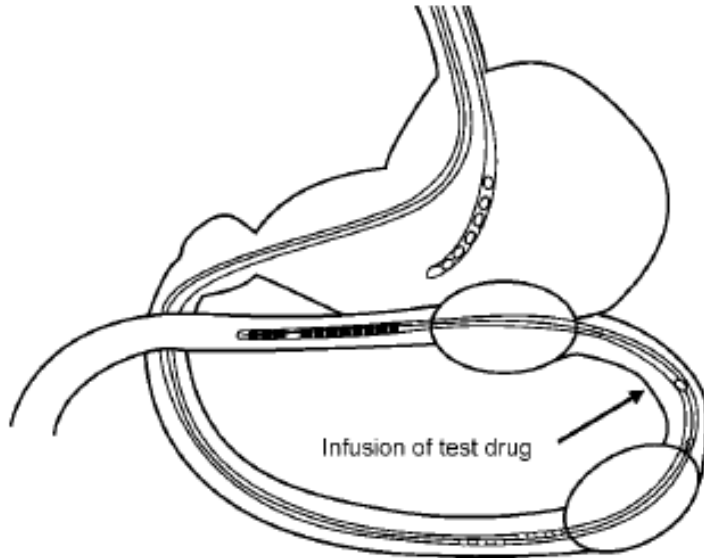


Figure 1. The LOC-I-GUT tube isolated a 10-cm long jejunal segment in the proximal jejunum. The diameter and the mantle area of this isolated intestinal segment were accurately determined using different radiological methods.

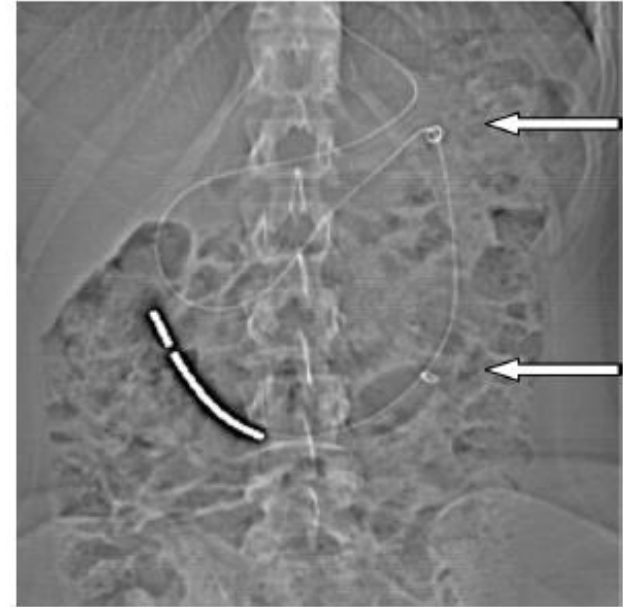


Figure 2. Radio opaque markers delineate the LOC-I-GUT segment (arrows) and reveal the positioning of the tube in the proximal part of jejunum. The outer diameter of the LOC-I-GUT tube is 5.3 mm.

Gizakietan iragazkortasuna aztertzeko sistema

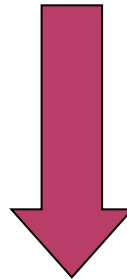
Knutson T, Fridblom P, Ahlström H, Magnusson A, Tannergren C, Lennernäs H. Mol Pharmaceutics 2009; 6:2-10.

In silico iragarpena

33

Helburua

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



Farmako berri baten gizakietan *in vivo* farmakozinetika
iragarri