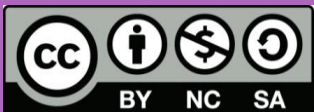


# 4. GAIA: Farmakoen banaketa organismoan



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

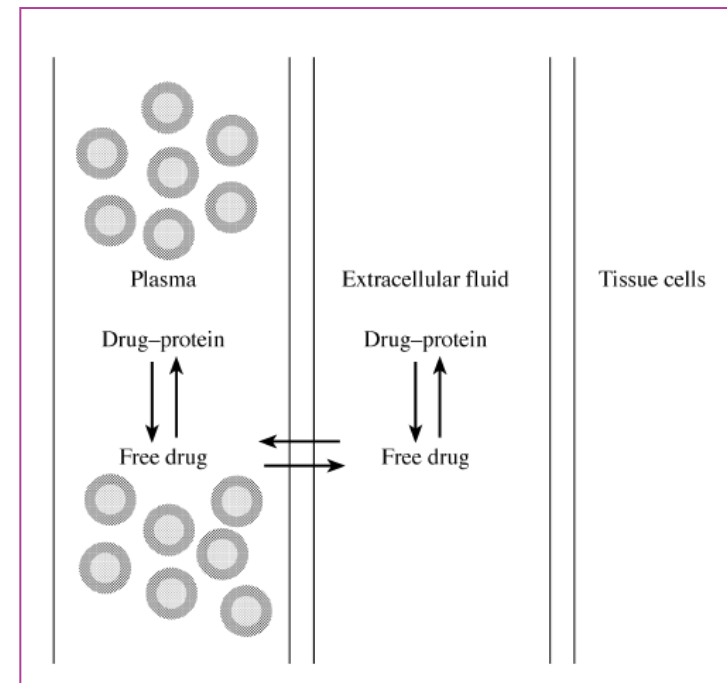
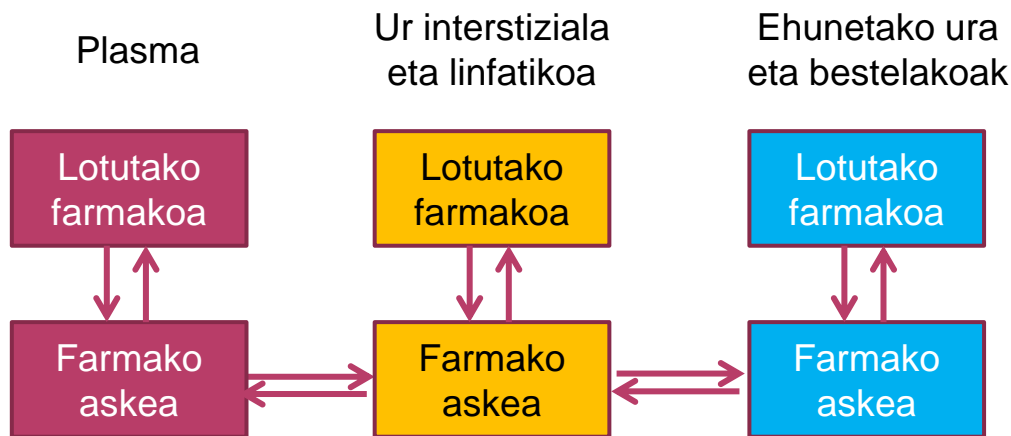
2

- Definizioa
- Banaketan parte hartzen duten prozesuak
- Farmakoen lotura proteina plasmatikoekin
- Farmakoen lotura ehunetako osagaiekin
- Banaketa abiadura eta maila:
  - Odol fluxuak mugatutako banaketa
  - Iragazkortasunak mugatutako banaketa
- Itxurazko banaketa bolumena
- Banaketa aldatzen duten faktoreak
  - Faktore fisiologikoak
  - Faktore patologikoak
- Banaketa aldetik gorputz-atal bereziak
  - Nerbio Sistema Zentrala
  - Karena hesia
- Farmakoen bektorizazioa

# Definizioa

3

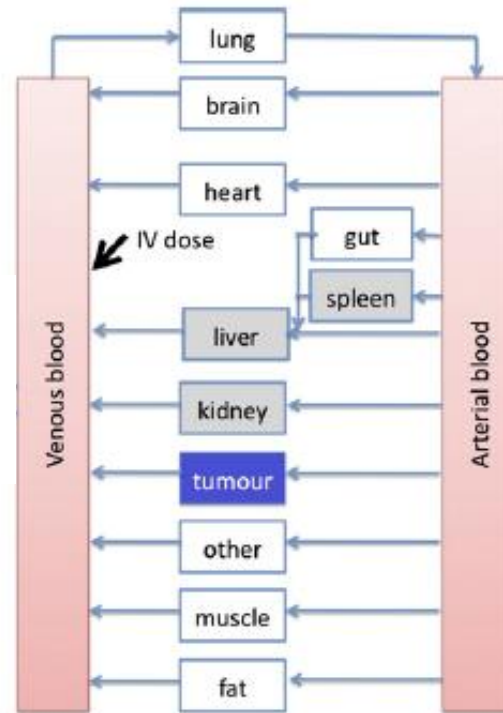
*Odoletik organismoko odol-hodiz kanpoko beste egituretara farmakoaren transferentzia itzulgarria definitzen duen prozesua da.*



*Nix DE et al. Journal of Antimicrobial Chemotherapy  
2004;53,Suppl.S2:ii23–ii28*

# Definizioa

4



**Fig 1.** A typical diagram to explain the distribution of free drug when administered intravenously, after R.S. Parker and G. Clermont, J.R. Soc. Interface. 7 (2010) 989–1013. Such diagrams cannot accommodate the complexities of drug distribution following their administration as nanoparticles and other constructs, as such systems comprise free drug, encapsulated drug and nanoparticles and their different modes of access and transport.

# Banaketan parte hartzen duten prozesuak

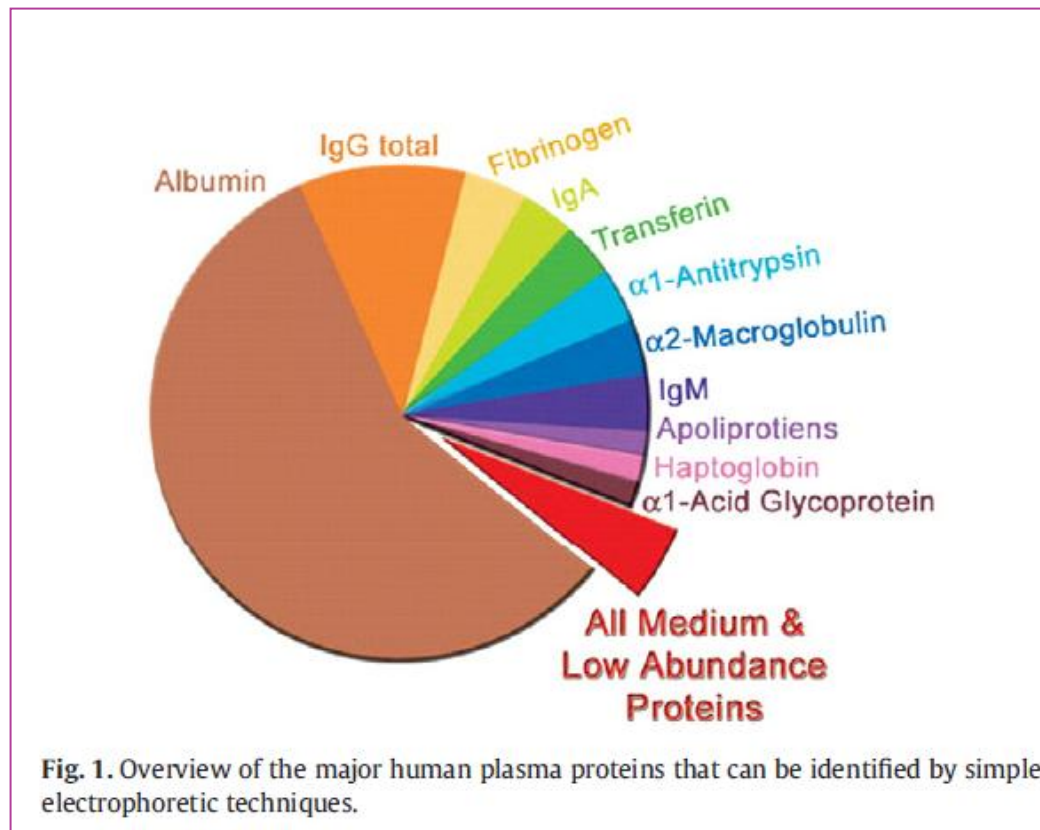
5

1. **Konbektzioa** (farmakoaren garraioa zirkulazioan)
2. Organismoko toki urtsu ezberdinetan ematen den **dispertsioa**
3. Izaera ezberdineko **mintzak zeharkatzea**
4. Farmakoaren **lotura** proteina plasmatikoekin eta ehunetako **proteinekin**

# Farmakoen lotura proteina plasmatikoein

6

Farmakoein lotzen diren proteina nagusiak



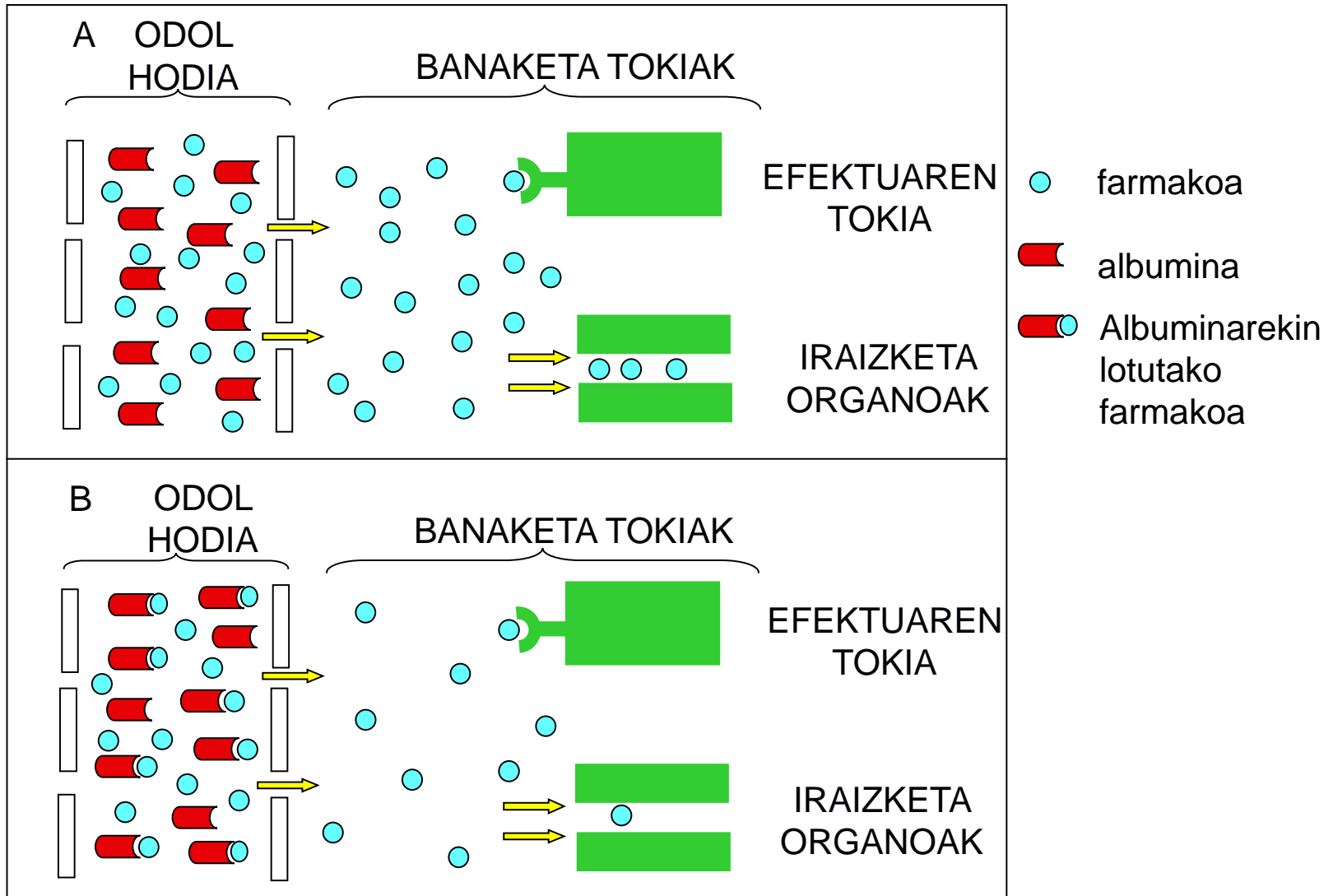
# Farmakoen lotura proteina plasmatikoein

7

Proteina	Pisu molekularra(D)	Kontzentrazioa	
		(g/L)	(mol/L)
Albumina	65.000	35-50	$5-7.5 \cdot 10^{-4}$
$\alpha_1$ -glikoproteina azidoa	44.000	0.4-1	$0.9-2.2 \cdot 10^{-5}$
Lipoproteinak Globulinak $\alpha, \beta, \gamma$	200.000-3.400.000	aldakorra	

# Farmakoen lotura proteina plasmaticoekin

8





# Farmakoen lotura proteina plasmatikoein

9

## Farmako-proteina elkarrekintzetan eragina duten faktoreak

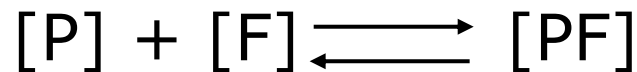
1. **Farmakoaren** menpe dauden faktoreak :
  - a. Ezaugarri fisiko-kimikoak
  - b. Farmakoaren kontzentrazio osoa organismoan
2. **Proteinarekin** erlazionatzen diren faktoreak
  - a. Proteina kantitatea
  - b. Proteinen izaera
3. Farmako eta proteinaren arteko **kidetasuna**
4. Farmakoen arteko **elkarrekintzak** :
  - a. Farmakoa eta beste sustantzien arteko lehia proteinengatik
  - b. Sustantzi ezberdinak proteinetan aldaketak eragin dezakete eta hau farmakoaren kidetasuna proteinarekiko aldatu dezake (Adib: aspirinak albuminaren lisina osagaiak azetilatzeko)
5. Gaixoaren **egoera fisiopatologikoa**

# Farmakoen lotura proteina plasmatikoein

10

## Farmako-proteina konplexuen zinetika

proteina + farmakoa  $\rightleftharpoons$  farmako-proteina



P: proteina

F: farmakoa

$$K_a = \frac{[PF]}{[P] \cdot [F]}$$

$K_a$ : farmako-proteina konplexuaren hedadura neurtzen du (lotura mailaren ideia)

$K_a$  altua: lotura maila handia duten F

Albumina proteina estandar bezala erabiliz [P], [F] eta [FP] esperimentalki neurtu daitezke.

Farmako-proteina lotura karakterizatzeko, "r" delakoa definitzen da:

$$r = \frac{\text{lotutako farmako molak}}{\text{proteina molak}}$$

$$r = \frac{[PF]}{[PF] + [P]}$$

# Farmakoen lotura proteina plasmatikoein

11

## Farmako-proteina konplexuen zinetika

$$[PF] = K_a [P] [F]$$

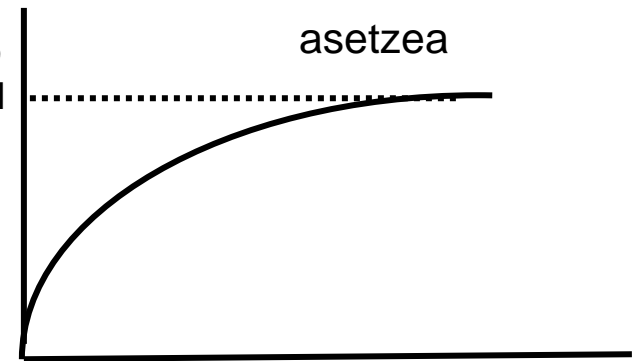
$$r = \frac{K_a [P] \cdot [F]}{K_a [P] \cdot [F] + [P]}$$



$$r = \frac{K_a [F]}{K_a [F] + 1}$$



r (lotutako farmako molak proteina mol bakoitzeko)



Farmako askea

n lotura-puntuak daudenean:

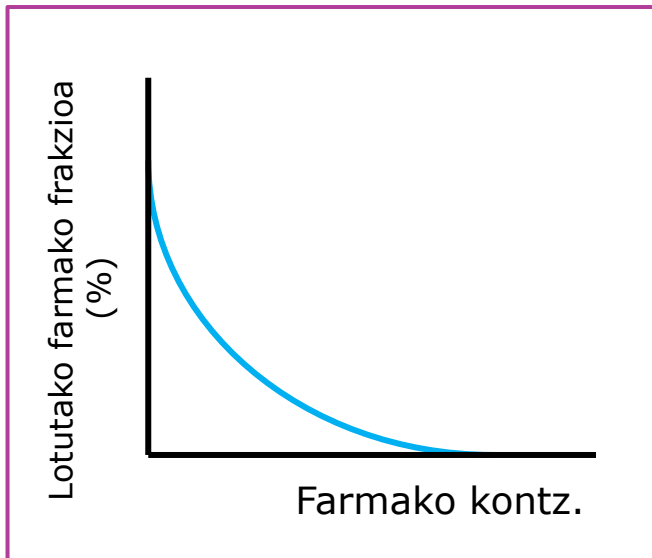
$$r = \frac{n_1 \cdot K_1 [F]}{K_1 [F] + 1} + \frac{n_2 \cdot K_2 [F]}{K_2 [F] + 1} + \dots$$

# Farmakoen lotura proteina plasmatikoein

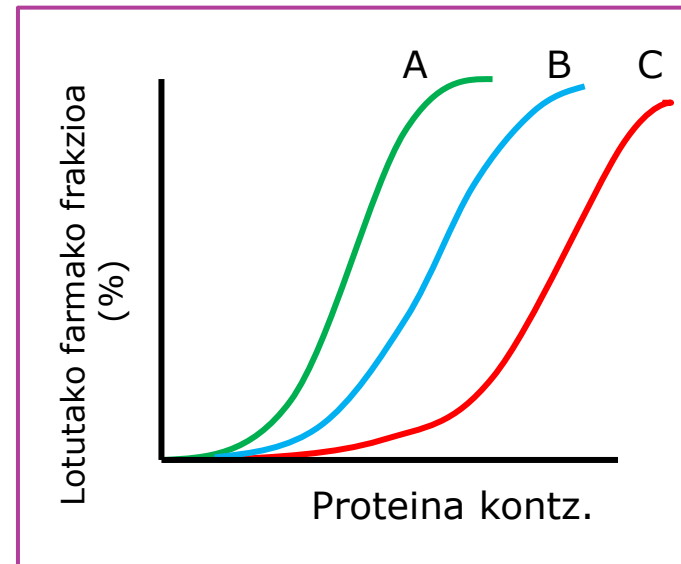
12

## Farmako-proteina konplexuen zinetika

$$\text{Lotutako farmako frakzioa} = \frac{\text{Lotutako farmakoa}}{\text{Gutzizko farmakoa}}$$



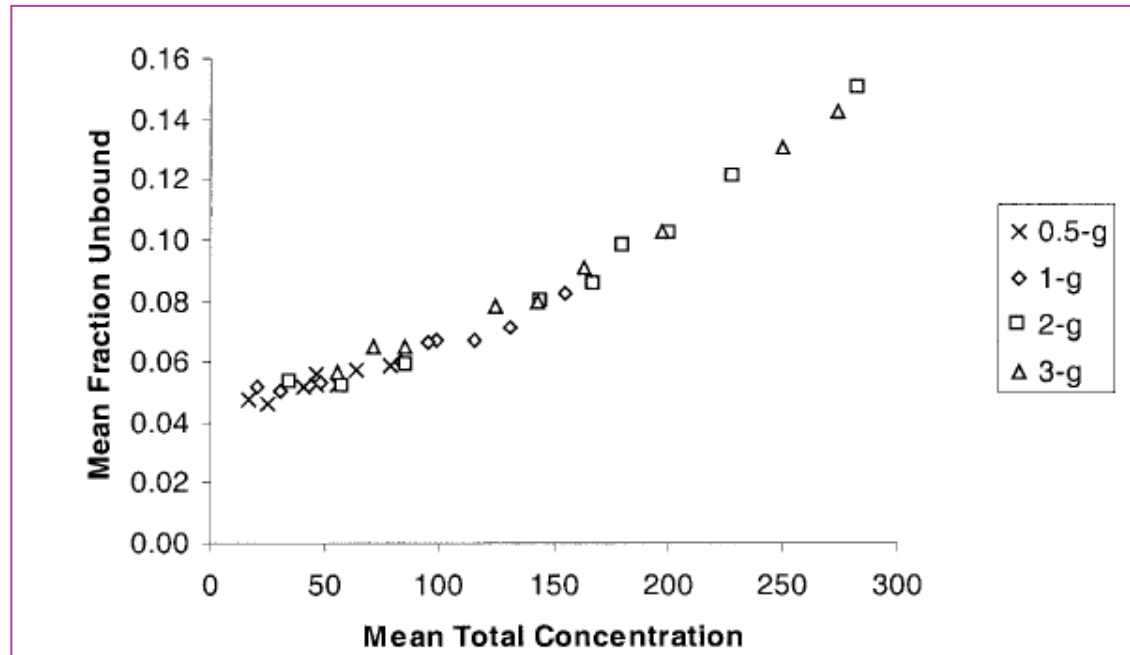
Farmakoaren kontzentrazioaren eragina lotutako farmako portzentajea



Proteinaren kontzentrazioaren eragina lotutako farmako portzentajea hiru farmako ezberdientzat

# Farmakoen lotura proteina plasmatikoein

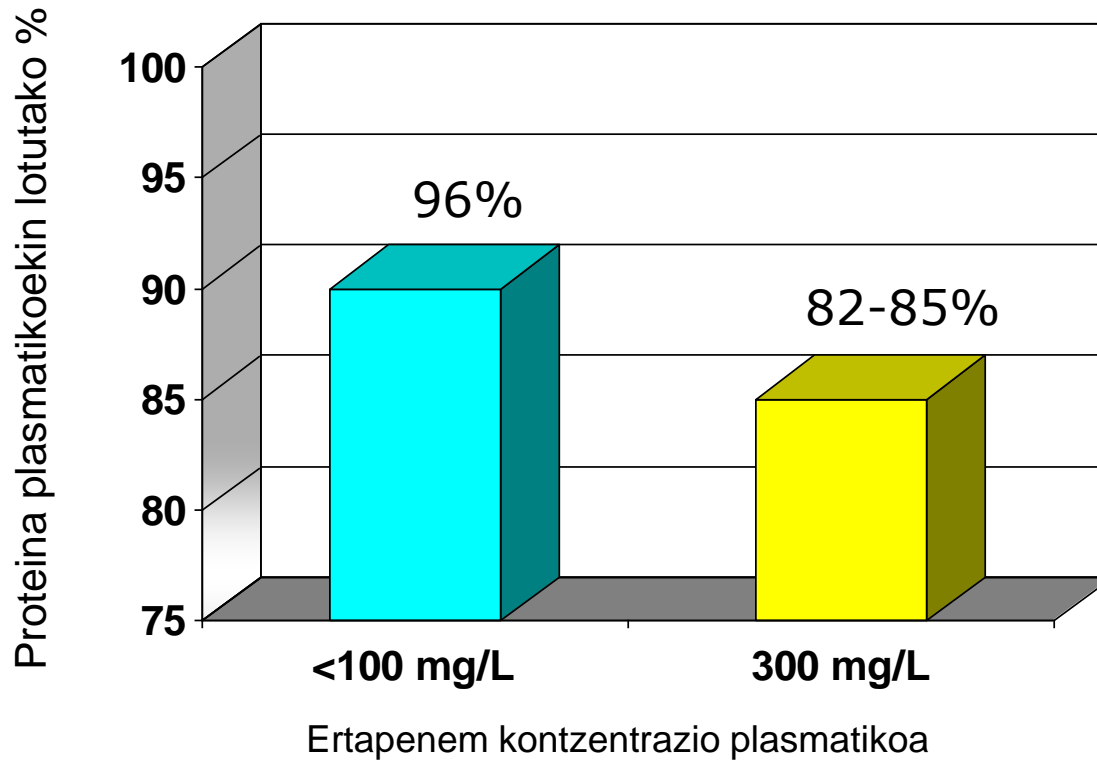
13



Ertapenem kontzentrazio plasmatikoa eta proteina plasmatikoein loturaren arteko erlazioa

# Farmakoen lotura proteina plasmatikoein

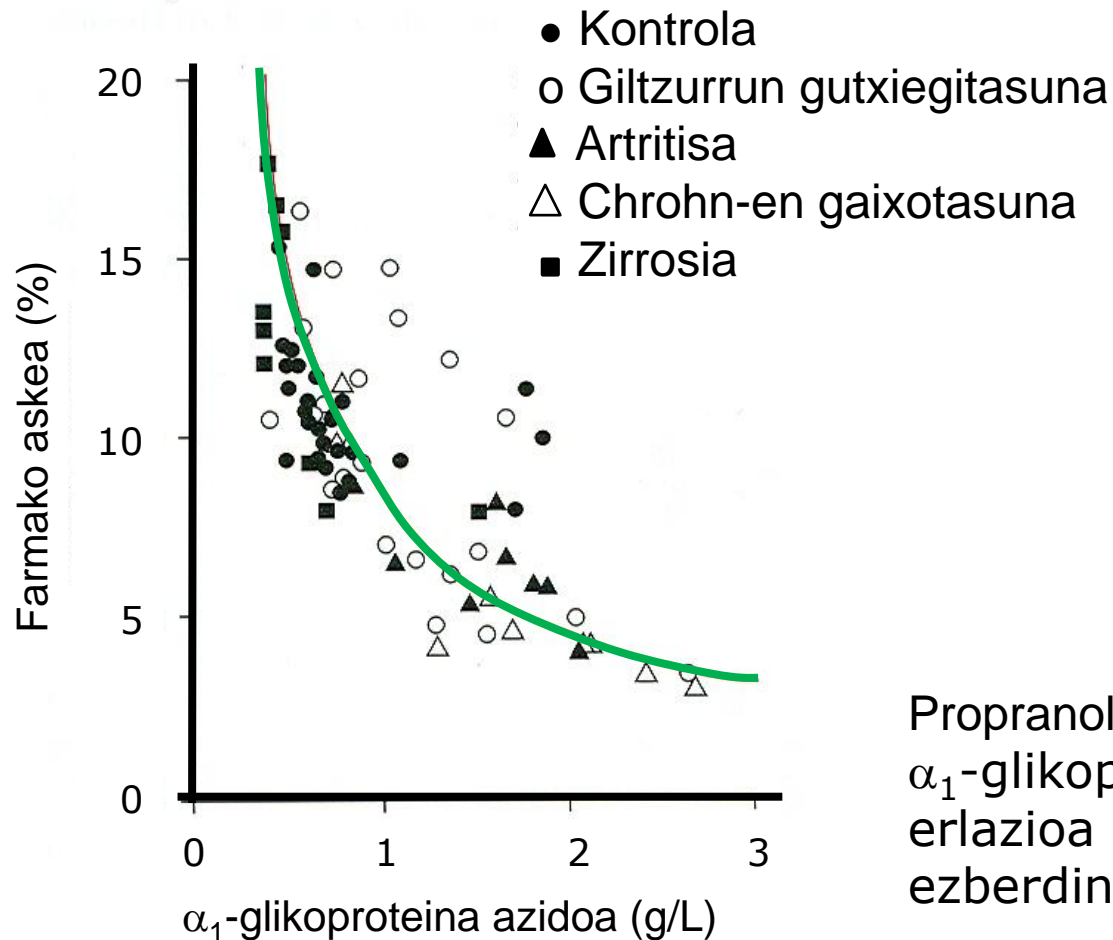
14



*Iturri honetatik aldatua: Curran MP et al, Drugs 2003;63:1855-1878*

# Farmakoen lotura proteina plasmatikoein

15

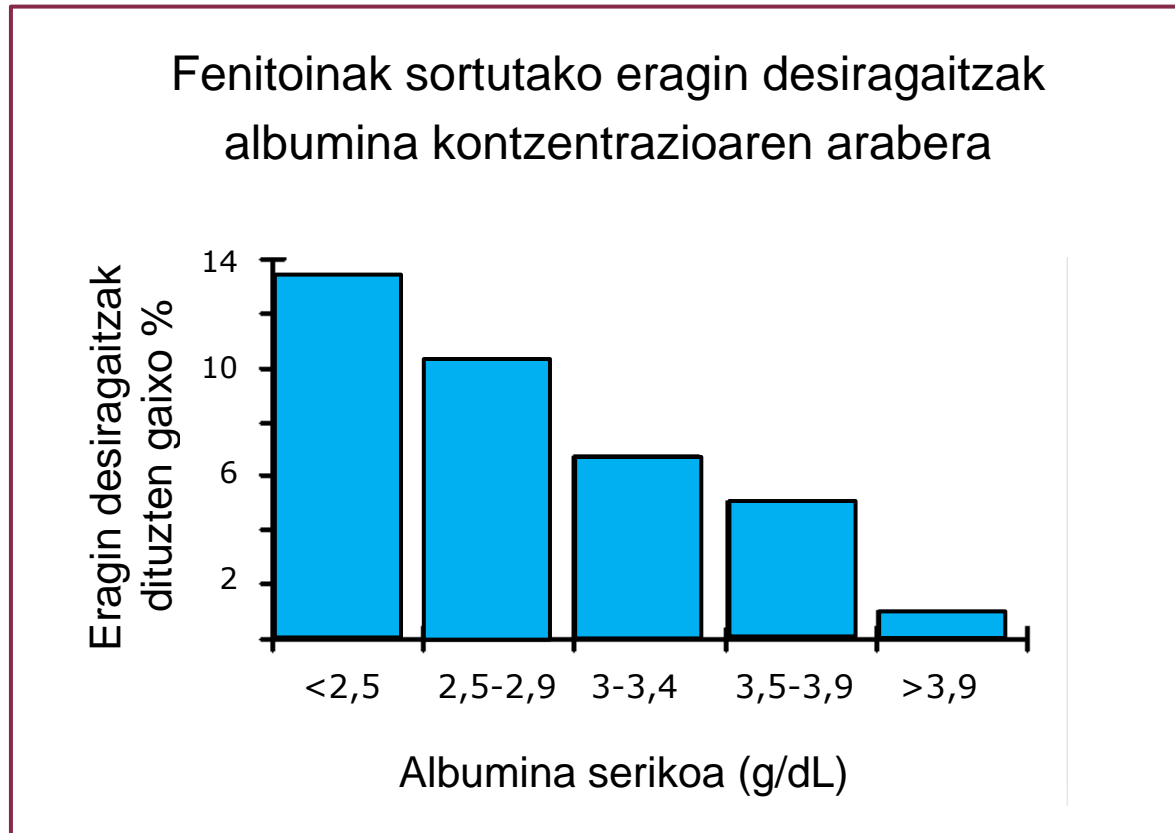


Propranololaren frakzio askearen eta  $\alpha_1$ -glikoprotiena azidoaren arteko erlazioa 78 gaixo eta boluntario ezberdinetan

*Iturri honetatik aldatua: Piafsky KM et al. New England Journal of Medicine 1978;299:1435-1439*

# Farmakoen lotura proteina plasmatikoein

16





# Farmakoen lotura proteina plasmatikoein

17

## Hainbat farmakoen frakzio askea

Frakzio askea (%)	Farmakoa
100	atenolol
78	ceftazidima
50	penizilina G
20	kinidina
10	fenitoina
4	digitoxina
2	furosemida
1	diazepam
0,2	naproxeno
0,1	flurbiprofeno

# Farmakoen lotura proteina plasmaticoekin

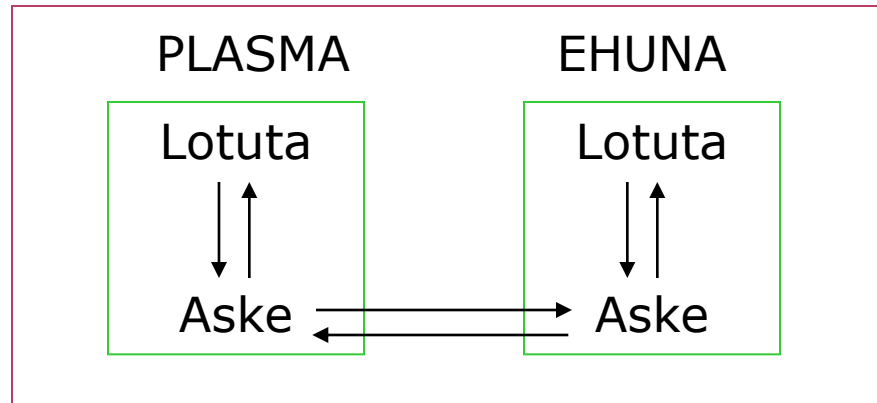
18

Lotutako farmako portzentajeen aldaketak proteina plasmaticoekin neurri handian (A) eta baxuan (B) lotzen diren farmakoen kasuan

	HASIERAN	AMAIERAN	LOTURA % ALDAKETA
A FARMAKOA			
Lotutako F %	95	90	
F askea (%)	5	10	<b>+100%</b>
B FARMAKOA			
Lotutako F %	50	45	
F askea (%)	50	55	<b>+10%</b>

# Farmakoen lotura ehunetako osagaiekin

19



## MATERIALALA

ADN  
Melanina  
Kaltzifikatutako ehunak  
Mukopolisakaridoak  
Frakzio zelularrak  
Transkortina  
Dihidrofolato reduktasa

## LOTUTAKO FARMAKOAK

Antineoplasikoak eta antimikotikoak  
Klorokina  
Tetraziklinak  
Aminak  
Substantzi lipofilo basikoak  
Kortikoesteroideak  
Metotrexato

# Farmakoen lotura ehunetako osagaiekin

20

Gorputzeko ura

```
graph TD; A[Gorputzeko ura] --> B[Zelula kanpoko ura (15 L)]; A --> C[Zelula barneko ura (27 L)]; B --> D[• Ur interstiziala]; B --> E[• Plasma (3,5-4 L)]; B --> F[• Ur transzellularra (isurkari zefalorrakideoa, begi-barneko likidoa, traktu gastrointestinalaleko likidoa)];
```

Zelula kanpoko ura  
(15 L)

Zelula barneko ura  
(27 L)

- Ur interstiziala
- Plasma (3,5-4 L)
- Ur transzellularra (isurkari zefalorrakideoa, begi-barneko likidoa, traktu gastrointestinalaleko likidoa)

# Banaketa abiadura eta maila

21

Farmakoaren banaketan eragina duten faktoreak:

- Farmakoaren **iristea** zirkulazio orokorretik ehunetara
- **Mintzak** zeharkatzeko ahalmena
- Farmakoaren **kidetasuna** proteina plasmaticoengatik eta ehunetako osagaiengatik

# Odol fluxuak mugatutako banaketa

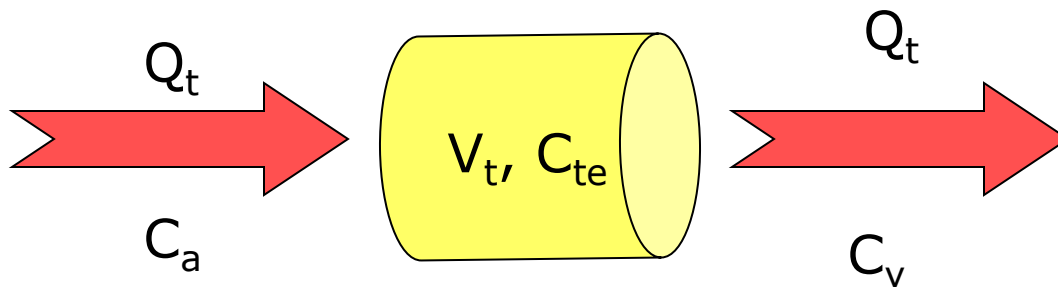
22

Ehuna	Gorputzeko pisuaren %	Gastu kardiakoa	Odol fluxua (mL/100 g ehun/min)
Giltzurrunak	0,4	24	450
Tiroidea	0,04	2	400
Gibela			
Arteria hepatikoa	2	5	20
Bena porta		20	75
Bihotza	0,4	4	70
Garuna	2	15	55
Azala	7	5	5
Giharra	40	15	3
Gantza	15	2	1

Odol fluxua gizakien ehun ezberdinetan

# Odol fluxuak mugatutako banaketa

23



$A_t$ : Ehunean dagoen F kantitatea:

$$A_t = V_t \cdot C_v \cdot R_t$$

$V_t$ : ehunaren bolumena

$C_v$ : zaineko kontzentrazioa

$R_t$ : banaketa koefizientea

$R_t$ : Kontz ehunean/Kontz plasmatikoa

# Odol fluxuak mugatutako banaketa

24

$V_a$ : farmakoa ehunera heltzen deneko abiadura :

$$V_a = C_a \cdot Q_t$$

$V_e$ : farmakoak ehunetik ateratzen deneko abiadura :

$$V_e = C_v \cdot Q_t$$

$Q_t$ : odol-fluxua ehun horretan

$C_v$ : F kontzentrazio benosoa

$C_a$ : F kontzentrazio arteriala



# Odol fluxuak mugatutako banaketa

25

$K_t$ : banaketa abiadura konstantea:

$K_t$ :  $V_e/A_t$

$$K_t = \frac{Q_t / V_t}{R_t} = \frac{\text{odol\_perfusioa}}{R_t}$$

$$t_{1/2} = \frac{0,693 \cdot V_t \cdot R_t}{Q_t} = \frac{0,693 \cdot R_t}{\text{odol\_perfusioa}}$$

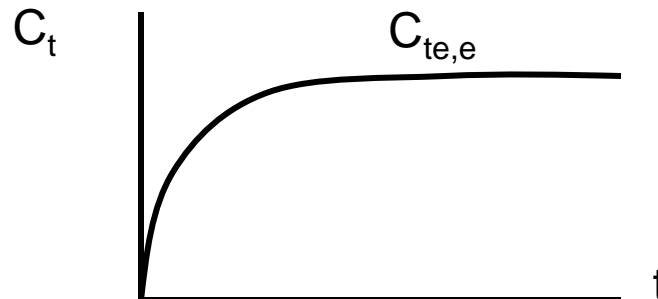
Orekan



$$C_{te,e} = C_a R_t$$



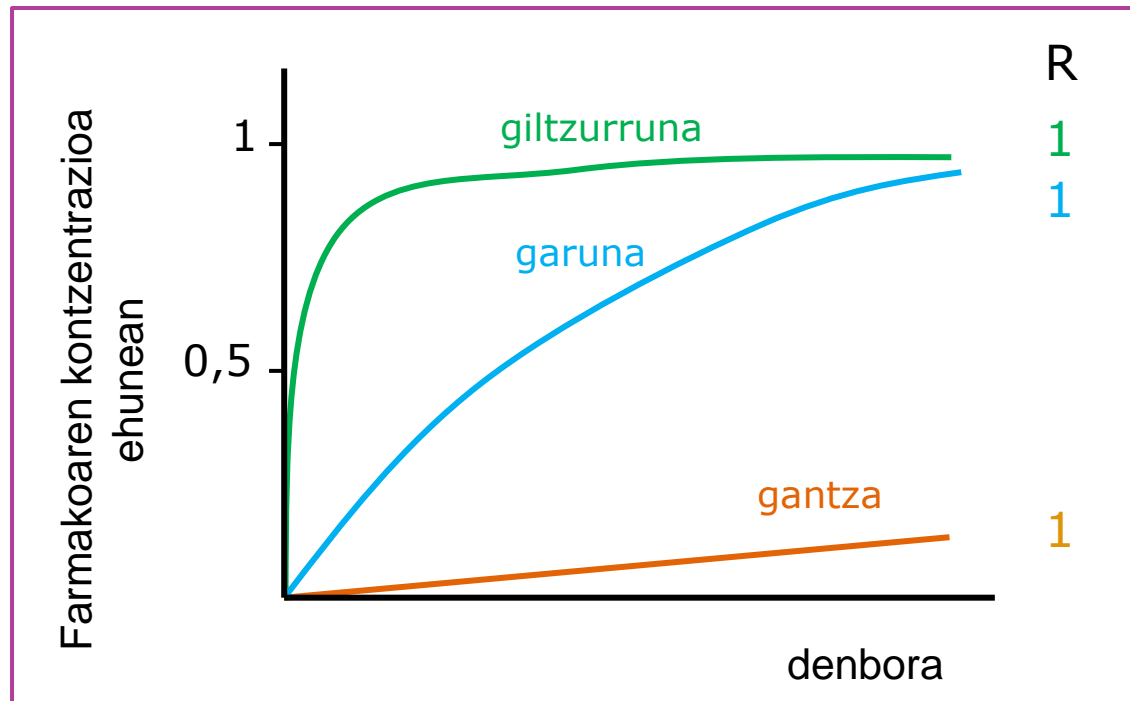
$$C_t = C_{te,e} \cdot (1 - e^{-K_t \cdot t})$$



$$C_t = C_a \cdot R_t \cdot (1 - e^{-K_t \cdot t})$$

# Odol fluxuak mugatutako banaketa

26



Banaketa koefizientea  $R = 1$  duen farmako batekin simulatutako kontzentrazioak odol-fluxu ezberdina duten 3 organoetan

•Giltzurruna

$$t_{d1/2}: (0,693 \times 1)/4 = 0,17 \text{ min}$$

•Garuna

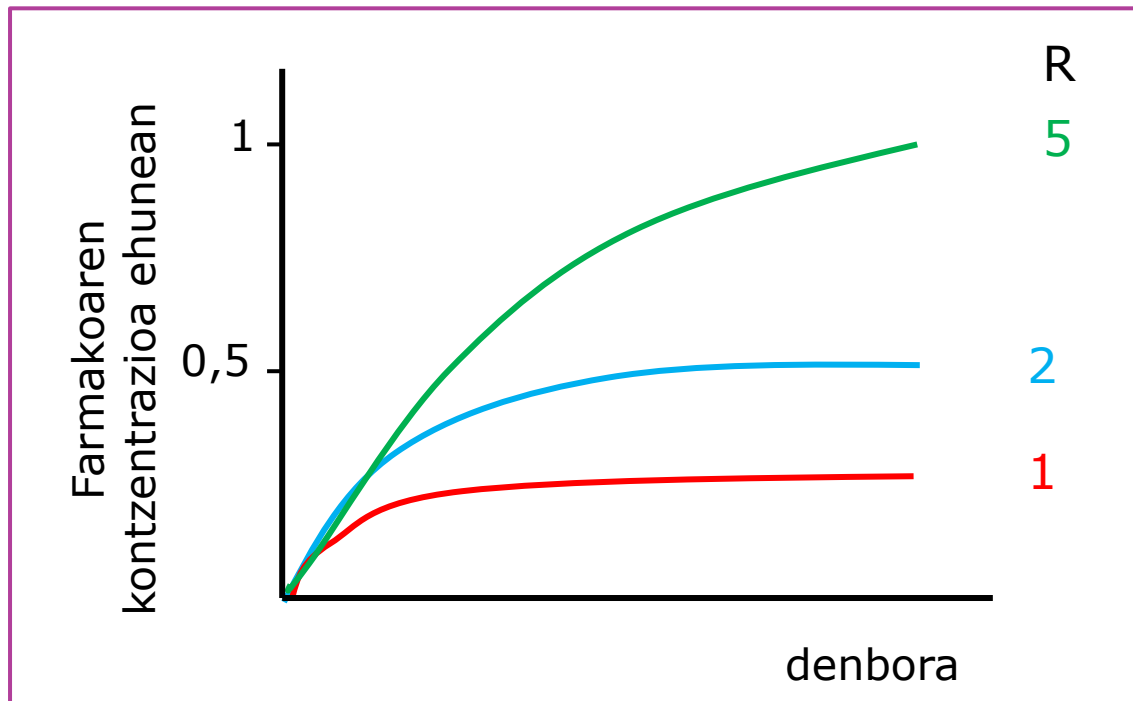
$$t_{d1/2}: (0,693 \times 1)/0,5 = 1,4 \text{ min}$$

•Gantza

$$t_{d1/2}: (0,693 \times 1)/0,03 = 23 \text{ min}$$

# Odol fluxuak mugatutako banaketa

27



Organo berdinean banatze koefizientea ezberdina (R) duten hiru farmakoen simulatutako kontzentrazioak

•R=5

$$t_{d1/2}: (0,693 \times 5)/0,03 = 115 \text{ min}$$

•R=2

$$t_{d1/2}: (0,693 \times 2)/ 0,03 = 46 \text{ min}$$

•R=1

$$t_{d1/2}: (0,693 \times 1)/ 0,03 = 23 \text{ min}$$

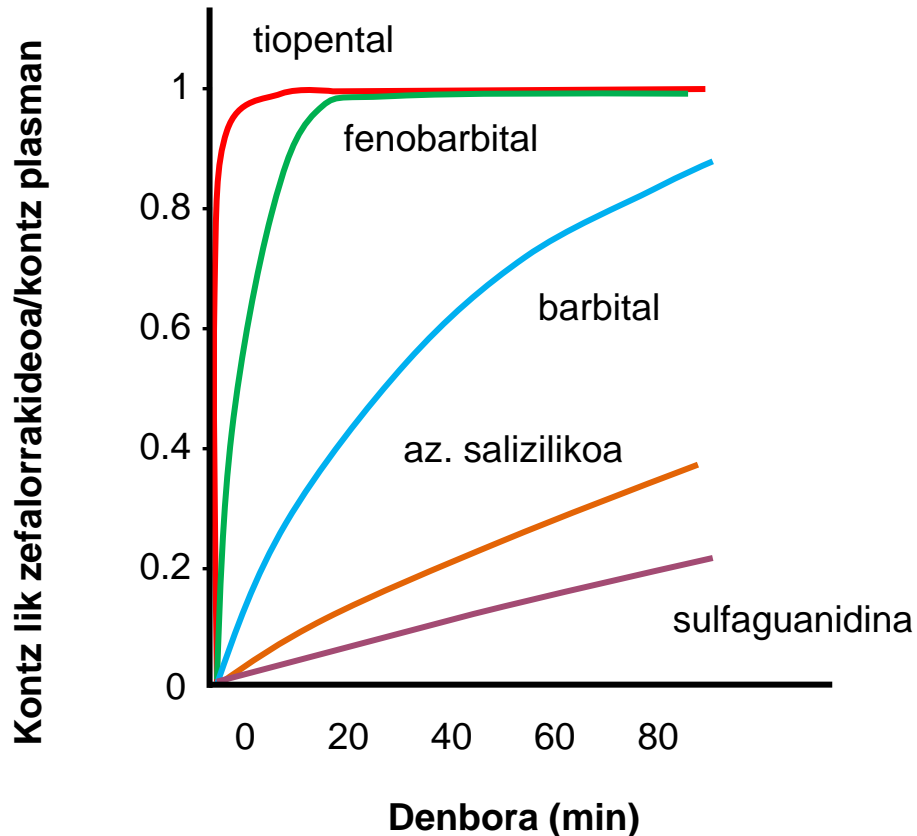
# Iragazkortasunak mugatutako banaketa

28

- Odol fluxuak ez dauka inolako eraginik
- Faktore mugatzailea: iragazkortasuna

# Iragazkortasunak mugatutako banaketa

29



Likido zefalorrakideoko kontzentrazioaren eta kontzentrazio plasmaticoaren arteko erlazioa iragazkortasun ezberdina duten farmakoetan.

Kontzentrazio plasmaticoak nahiko konstante mantendu ziren ikerketak iraun zuen bitartean

# Itxurazko banaketa-bolumena

30

$$V = \frac{\text{Farmako\_kantitatea\_organismoan}}{\text{Farmako\_kontzentrazioa}} = \frac{A}{C}$$

$$V \cdot C = V_p \cdot C + V_t C_t$$

$$V = V_p + V_t \frac{C_t}{C}$$

V	<b>Itxurazko banaketa-bolumena</b>
C	F Kontzentrazio plasmatikoa
V <sub>p</sub>	Bolumen plasmatikoa
V <sub>t</sub>	Zelula barnean sar daitezken farmako lipodisolbagarrien kasuan gorputzeko ur total ken bolumen plasmatikoa Eta mintz zelularra zeharkatu ezin duten farmako polarren kasuan, zelula kanpoko ura ken bolumen plasmatikoa
C <sub>t</sub>	V <sub>t</sub> -en lortutako kontzentrazioa
V C	farmako kantitatea organismoan
V <sub>p</sub> C	farmako kantitatea plasman
V <sub>t</sub> C <sub>t</sub>	Plasmatik kanpo dagoen kantitatea

# Itxurazko banaketa-bolumena

31

$$V = V_p + V_t \frac{C_t}{C}$$

$$f_L = \frac{C_L}{C} \quad f_{Lt} = \frac{C_{Lt}}{C_t}$$

Banaketa oreka lortzen denean



$$C_L = C_{LT}$$

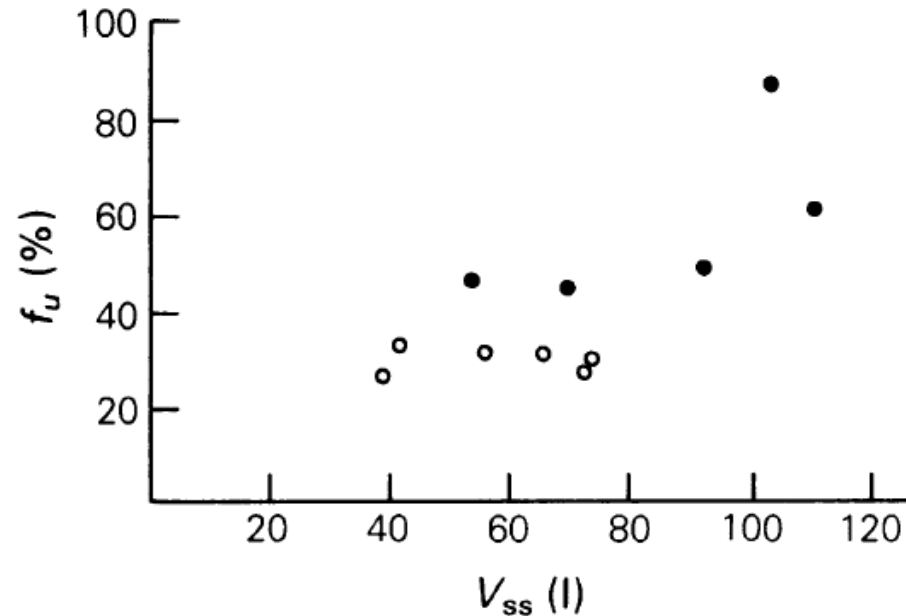
$$\frac{f_L}{f_{Lt}} = \frac{C_t}{C}$$



$$V = V_p + V_t \frac{f_L}{f_{Lt}}$$

# Itxurazko banaketa-bolumena

32

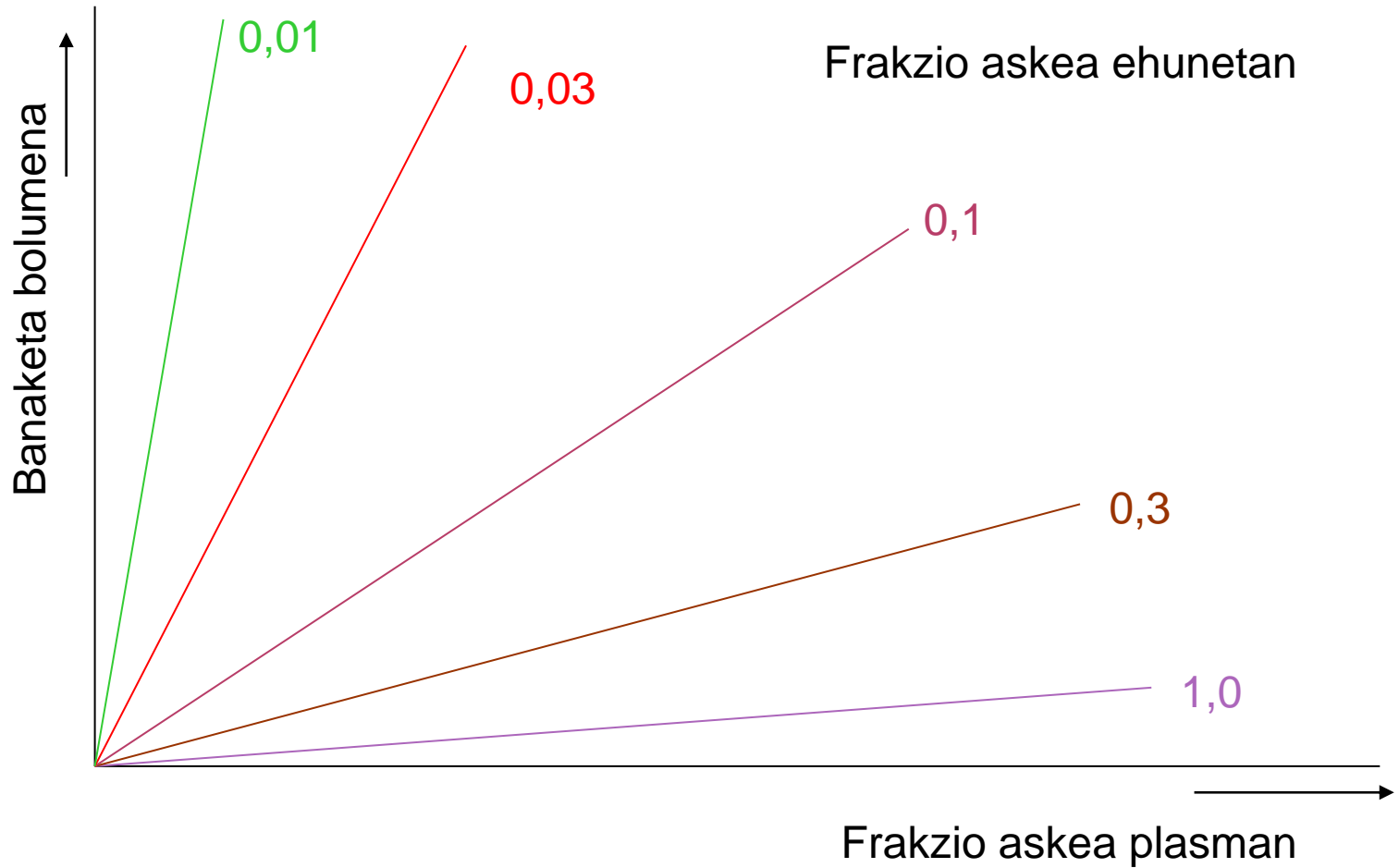


**Figure 5** Relationship between unbound fraction of erythromycin in serum ( $f_u$ ) and erythromycin volume of distribution ( $V_{ss}$ ) in normal subjects (○) and cirrhotic patients (●).  $r = 0.743$ ,  $P < 0.01$ .



# Itxurazko banaketa-bolumena

33



# Itxurazko banaketa-bolumena

34

Hainbat antibiotikoen banaketa bolumenak

Farmakoa	Banaketa bolumena
Ampizilina	0,17-0,31 L/Kg
Anidulafungina	0,56 L/Kg
Rifampizina	0,9 L/Kg
Levofloxacino	1,4 L/Kg
Kinina	1,7-3,7 L/Kg
Efavirenz	4 L/Kg
Tigeziklina	7 L/Kg
Mikonazol	21 L/Kg
Cefotaxima	25 L/Kg

# Banaketa aldatzen duten faktoreak

35

## 1. Faktore fisiologikoak

1. Adina
2. Obesitatea
3. Haurdunaldia

## 2. Faktore patologikoak

1. Gutxiegitasun kardiakoa
2. Giltzurrun-gutxiegitasuna
3. Erredurak dituzten gaixoak

Prozesu hauetan dute eragina:

- Proteina plasmaticoekin lotzea
- Ehunetara ailegatutako odol-fluxua
- Mintzen iragazkortasuna
- Farmakoek ehunengatiko kidetasuna

# Banaketa aldatzen duten faktoreak: **adina**

36

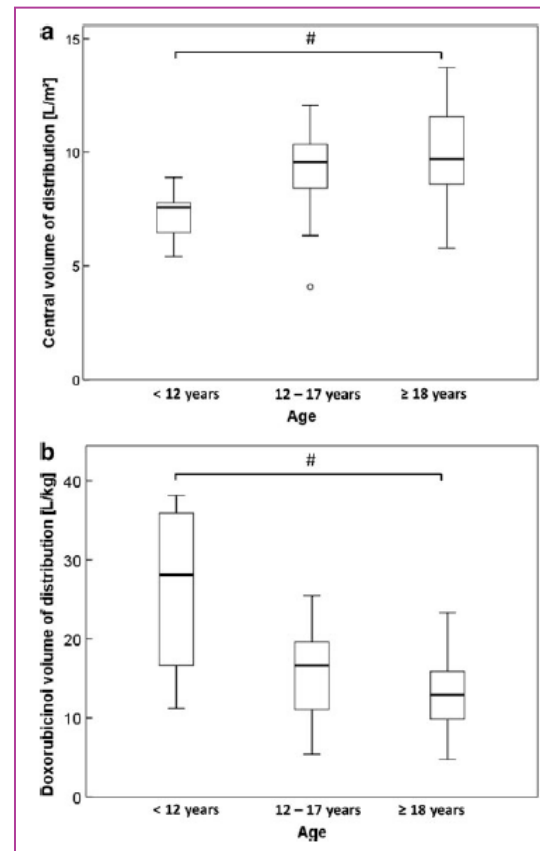
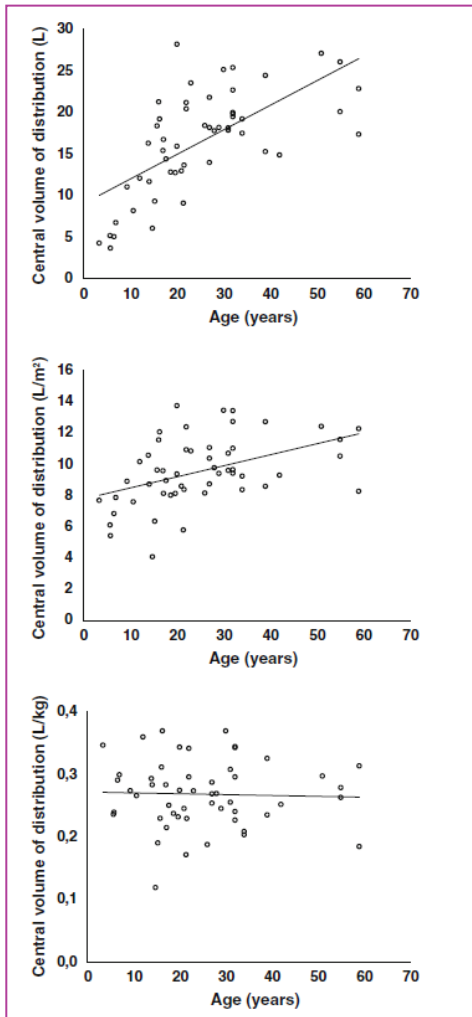
Adinarekin banaketa bolumenak ematen dira arrazoi hauengatik:

- Gorputzeko konposizioan aldaketak (ura, gantza)
- Proteina plasmatikoeekin loturetan aldaketak
- Ehunek duten odol perfusioan aldaketak

# Banaketa aldatzen duten faktoreak: **adina**

37

Doxorrubizinarekin aldatzen duten banaketa bolumenean adin ezberdineko pertsonetan



*Kontny NE et al. Cancer Chemotherapy and Pharmacology 2013; 71:749–763*

# Banaketa aldatzen duten faktoreak: *adina*

38

Gaixo geriatrikoak

Gizonezkoak

$$V_d = \frac{V_{25} \cdot (54,25 - 0,199 \cdot (adina - 25))}{54,25}$$

Emakumezkoak

$$V_d = \frac{V_{25} \cdot (49,25 - 0,130 \cdot (adina - 25))}{49,25}$$

$V_{25}$ : 25 urteko gazte baten banaketa bolumena

# Banaketa aldatzen duten faktoreak: **obesitatea**

39

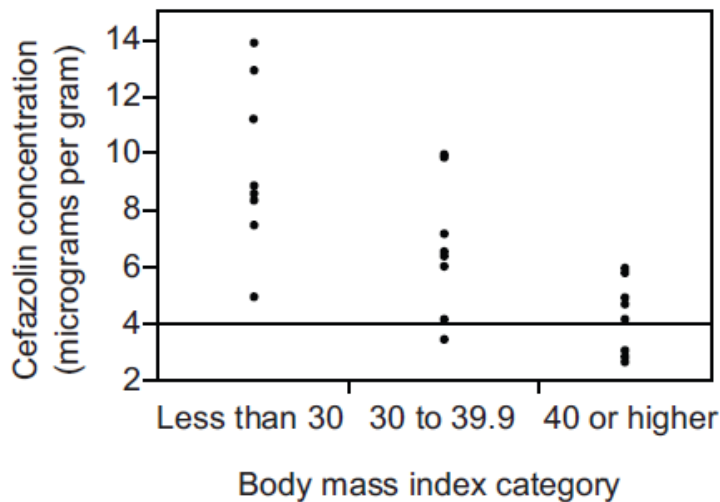


Fig. 2. Comparison of cefazolin concentrations (micrograms per gram) from initial adipose samples and body mass index categories. *Solid horizontal line* (4 micrograms per gram) represents the theoretic breakpoint for resistance to cefazolin for Gram-negative isolates.

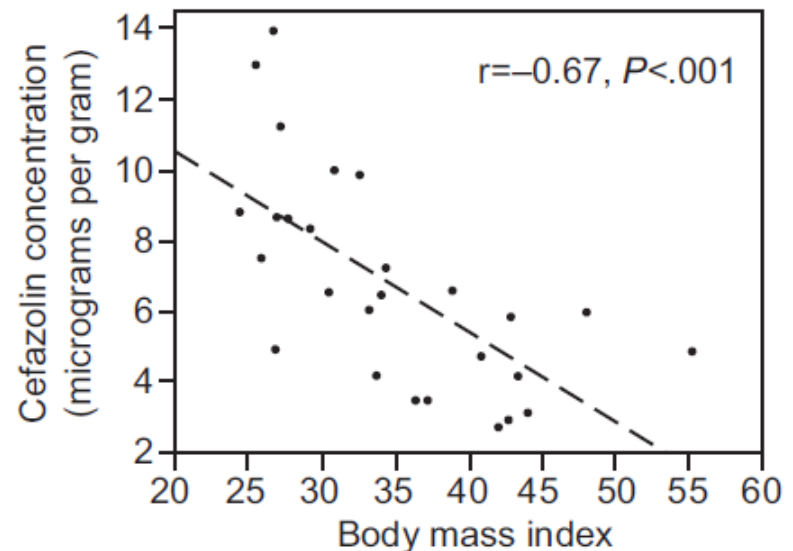
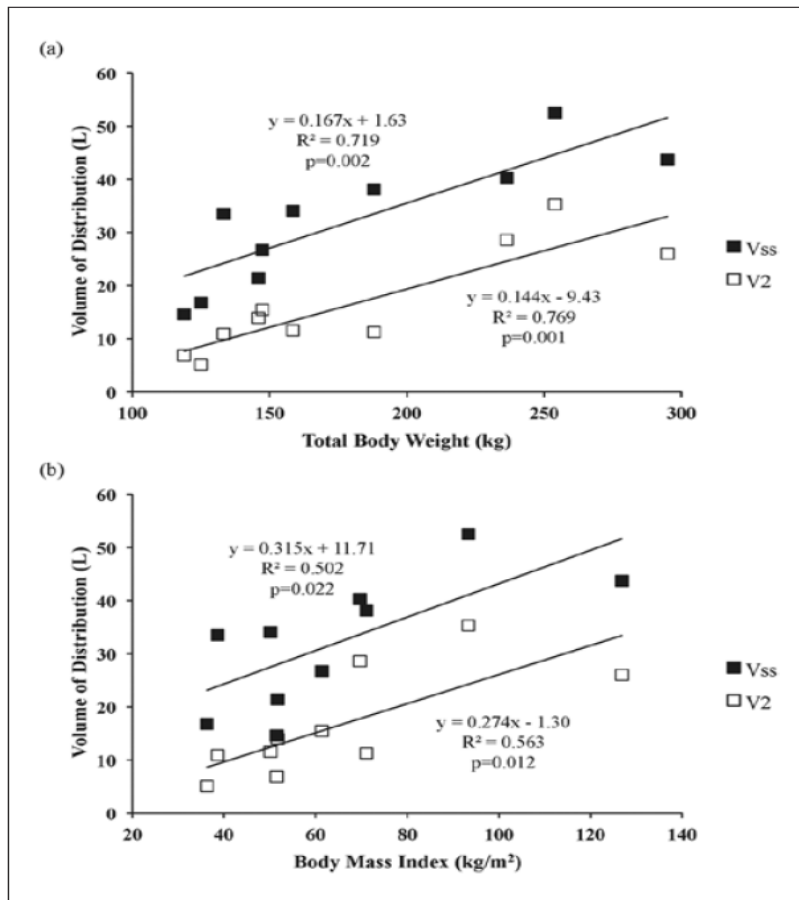


Fig. 4. Linear regression analysis comparing cefazolin concentrations (micrograms per gram) from initial adipose samples and body mass index categories.

# Banaketa aldatzen duten faktoreak: **obesitatea**

40



**Figure 2.** Relationship between volume of distribution of the peripheral compartment ( $V_2$ ) and volume of distribution at steady state ( $V_{ss}$ ) of doripenem with (a) total body weight and (b) body mass index.

*Kays MB et al. Annals of Pharmacotherapy 2014;48:178-186*



# Banaketa aldatzen duten faktoreak: **obesitatea**

41

Aminoglikosidoentzat: dosifikazio pisua

$$PD = PCI + 0,4 (PCT - PCI)$$

PD: dosifikazio pisua

PCI: gorputzeko pisu ideala

PCT: gorputzeko pisu osoa

# Banaketa aldatzen duten faktoreak: **haurdunaldia**

42

## Banaketa

- ↑ Bolumen plasmatikoa
- ↑ Gorputzeko guztizko ura
- ↑ Gorputzeko guztizko gantza
- ↓ Albumina
  - Farmakoen guztizko kontzentrazioak: frakzio askea gutxietsi

# Banaketa aldatzen duten faktoreak: faktore patologikoak

43

## Gutxiegitasun kardiakoa

Aldaketa primarioak

Aldaketa sekundarioak

Banaketa

↓ Gastu kardiakoa

↓ ehunen perfusioa

↑ NSZko aktibitatea

Gastu kardiakoaren birbanatzea

Ur eta sodio erretentzioa

↓ heste-mugikortasuna  
edema

↑ Zain presio sistemikoa eta birikietakoa

edema  
ehun-hipoxia  
erraietako kongestioa

BANAKETA PROZESUAN ALDAKETAK

# Banaketa aldatzen duten faktoreak: faktore patologikoak

44

## Gutxiegitasun kardiakoa

---

Farmakoa	aldaketak $V_d$ -an (%)
----------	-------------------------

---

Aminopirina	↑ 20
-------------	------

Dihidrokinidina	↓ 43
-----------------	------

Disopiramida	↓ 60
--------------	------

Kinidina	↓ 41
----------	------

Teofilina	aldaketarik ez
-----------	----------------

---

# Banaketa aldatzen duten faktoreak: faktore patologikoak

45

## Giltzurrun gutxiegitasuna

Farmako ezberdinen Vd giltzurrun gutxiegitasuna (IR) duten eta ez duten gaixoetan

FARMAkOA	FR NORMAL	IR
Amikacina	0,21±0,08 L/Kg	0,28±0,09 L/Kg
Atenolol	1,2±0,08 L/Kg	0,9±0,31 L/Kg
Klofibrato	0,14±0,02 L/Kg	0,24±0,04 L/Kg
Digoxina	513 L	280 L
Minoxidilo	194 L	214 L
Naproxeno	8,3±1,9 L	11,9±2,1 L
Fenitoina	0,64±0,03 L/Kg	1,4±0,3 L/Kg

# Banaketa aldatzen duten faktoreak: faktore patologikoak

46

## Giltzurrun gutxiegitasuna

## Digoxina

Table 2. Mean  $\pm$  SD (range) Digoxin Pharmacokinetics

	Group 1 (Cl <sub>cr</sub> < 10 ml/min)	Group 2 (Cl <sub>cr</sub> 10–50 ml/min)	Group 3 (Cl <sub>cr</sub> > 50 ml/min)
A	43.0 $\pm$ 66.1 (6.7–175.0)	13.7 $\pm$ 2.8 (11.5–19.2)	15.5 $\pm$ 2.3 (12.3–19.0)
B	1.2 $\pm$ 0.4 (0.6–1.9)	1.2 $\pm$ 0.1 (1.1–1.3)	1.2 $\pm$ 0.1 (1.1–1.4)
$\alpha$	1.5 $\pm$ 1.6 (0.5–4.5)	1.0 $\pm$ 0.3 (0.6–1.5)	1.3 $\pm$ 0.2 (1.1–1.5)
$\beta$ -Half-life (hrs)	64.5 $\pm$ 19.3 (41.2–88.1)	79.1 $\pm$ 38.6 (39.9–147.6)	49.2 $\pm$ 8.3 (40.0–62.5)
V <sub>c</sub> (L)	36.2 $\pm$ 24.6 (3.36–59.8)	48.1 $\pm$ 11.4 (37.5–63.8)	44.9 $\pm$ 7.7 (33.0–54.2)
V <sub>c</sub> (L/kg)	0.6 $\pm$ 0.4 (0.04–1.11)	0.7 $\pm$ 0.1 (0.5–0.8)	0.6 $\pm$ 0.1 (0.5–0.7)
V <sub>ss</sub> (L)	303 $\pm$ 36 <sup>a, b</sup> (246–346)	462 $\pm$ 56 <sup>a</sup> (405–533)	475 $\pm$ 80 <sup>b</sup> (377–578)
V <sub>ss</sub> (L/kg)	4.8 $\pm$ 1.0 <sup>a, b</sup> (2.9–5.8)	6.6 $\pm$ 0.6 <sup>a</sup> (5.9–7.4)	6.4 $\pm$ 0.7 <sup>b</sup> (5.5–7.1)
Cl (L/hr)	4.4 $\pm$ 1.7 <sup>a</sup> (2.9–7.3)	5.4 $\pm$ 2.5 (2.2–9.3)	7.7 $\pm$ 1.0 <sup>a</sup> (6.5–8.9)
Cl (L/hr/kg) <sup>c</sup>	0.07 $\pm$ 0.02 (0.05–0.10)	0.08 $\pm$ 0.04 (0.04–0.13)	0.11 $\pm$ 0.02 (0.09–0.13)
AUC (mg•hr/L)	136 $\pm$ 54 (81–219)	154 $\pm$ 68 (80–264)	97 $\pm$ 15 (80–264)
MRT (hrs)	78 $\pm$ 31 (34–111)	104 $\pm$ 53 (48–196)	63 $\pm$ 12 (49–83)

A = zero-time intercept of the concentration-time curve of the initial distribution phase; B = zero-time intercept of the concentration-time curve of the terminal elimination phase;  $\alpha$  = initial distribution phase rate constant,  $\beta$ -half-life = terminal half-life; V<sub>c</sub> = volume of distribution in the central compartment; V<sub>ss</sub> = volume of distribution at steady state, Cl = total body clearance, AUC = area under the concentration-time curve; MRT = mean residence time.

<sup>a, b</sup>Like letters differ significantly, p < 0.05.

<sup>c</sup>p = 0.08.

$$V_d = \left( 226 + \frac{298 \cdot CrCl}{29.1 + CrCl} \right) \cdot (gorputz - pisua / 70)$$

# Banaketa aldatzen duten faktoreak: faktore patologikoak

47

## Erredurak dituzten gaixoak

1. **Fase akutua:** (48 ordu): fluido baskularra galdu, gastu kardiakoa murriztu...
2. **Fase post-akutua,** erreakzio inflamatorioa ematen da, edemarekin, arrazoi hauengatik:
  - Odol-hodien dilatazioa edo zabalkuntza eta kapilarraren zehar presioaren handitzea.
  - Erreta dagoen ehunean aktibitate osmotikoaren handitzea
  - Odol-kapilarren iragazkortasuna handitzea

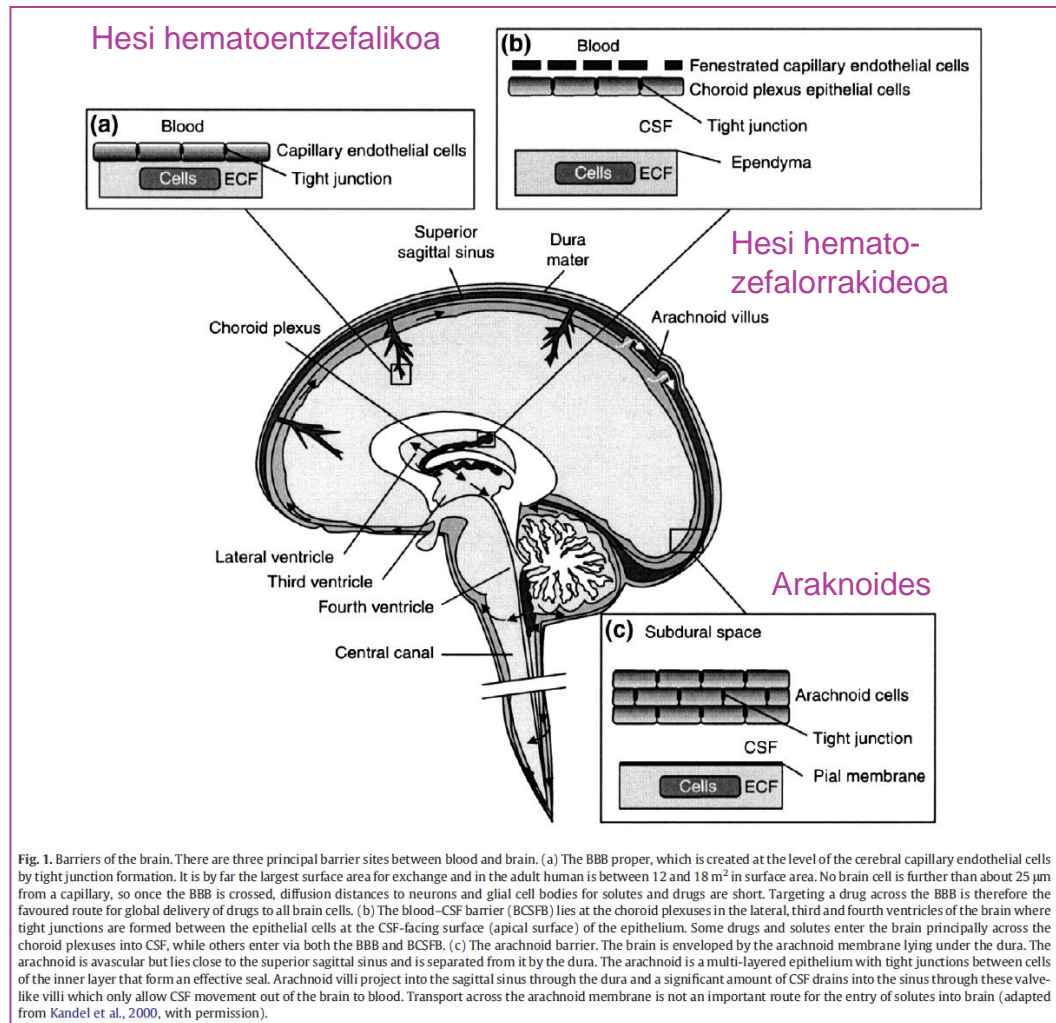


Aldaketa inportanteak farmakoen banaketan

# Banaketa Nerbio Sistema Zentralean

48

Farmakoen sarrera NSZean mugatzen duten hesiak





# Banaketa Nerbio Sistema Zentralean

49

Farmakoen sarrera NSZean mugatzen duten hesiak:

- ❑ Hesi hematoentzefalikoa
- ❑ Hesi hemato-zefalorrakideoa
- ❑ Araknoides

# Banaketa Nerbio Sistema Zentralean

50

## Hesi hematoentzefaliko

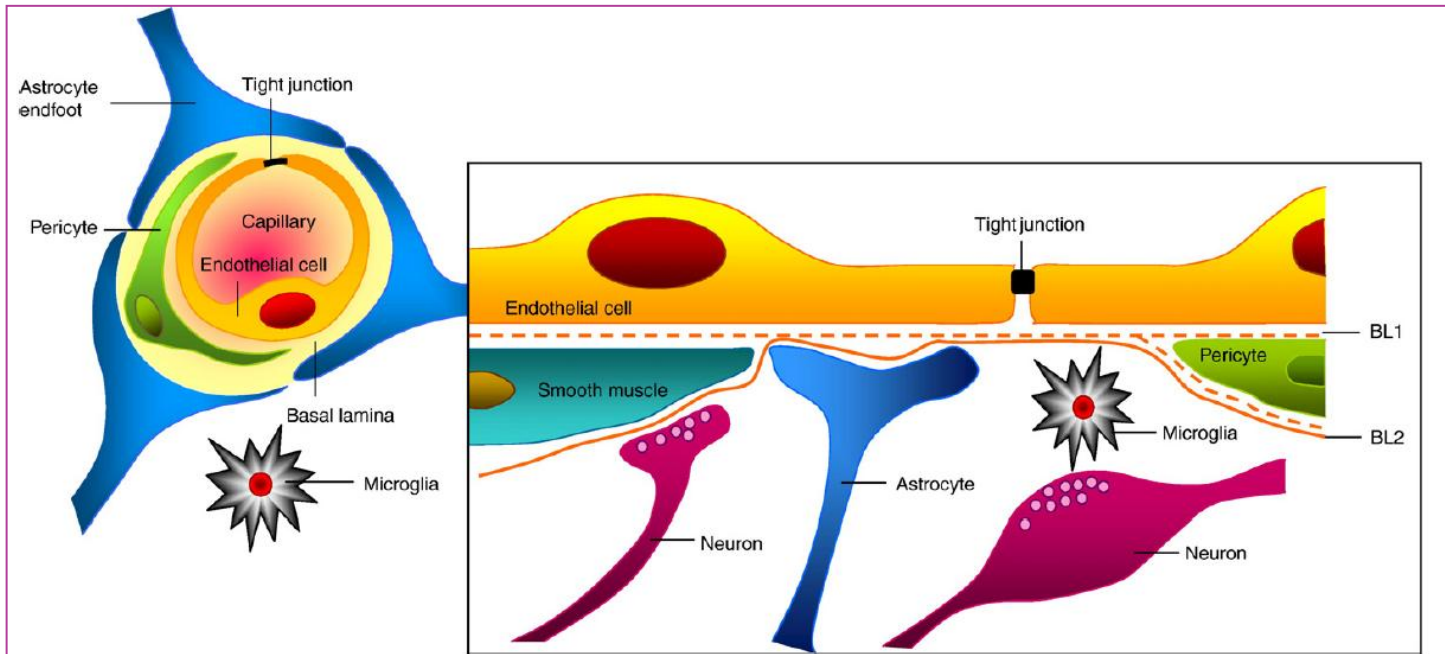


Fig. 2. The cell associations at the BBB. The cerebral endothelial cells form tight junctions at their margins which seal the aqueous paracellular diffusional pathway between the cells. Pericytes are distributed discontinuously along the length of the cerebral capillaries and partially surround the endothelium. Both the cerebral endothelial cells and the pericytes are enclosed by, and contribute to, the local basement membrane which forms a distinct perivascular extracellular matrix (basal lamina 1, BL1), different in composition from the extracellular matrix of the glial endfeet bounding the brain parenchyma (BL2). Foot processes from astrocytes form a complex network surrounding the capillaries and this close cell association is important in induction and maintenance of the barrier properties. Axonal projections from neurons onto arteriolar smooth muscle contain vasoactive neurotransmitters and peptides and regulate local cerebral blood. BBB permeability may be regulated by release of vasoactive peptides and other agents from cells associated with the endothelium. Microglia are the resident immunocompetent cells of the brain. The movement of solutes across the BBB is either passive, driven by a concentration gradient from plasma to brain, with more lipid-soluble substances entering most easily, or may be facilitated by passive or active transporters in the endothelial cell membranes. Efflux transporters in the endothelium limit the CNS penetration of a wide variety of solutes (based on Abbott et al., 2006).

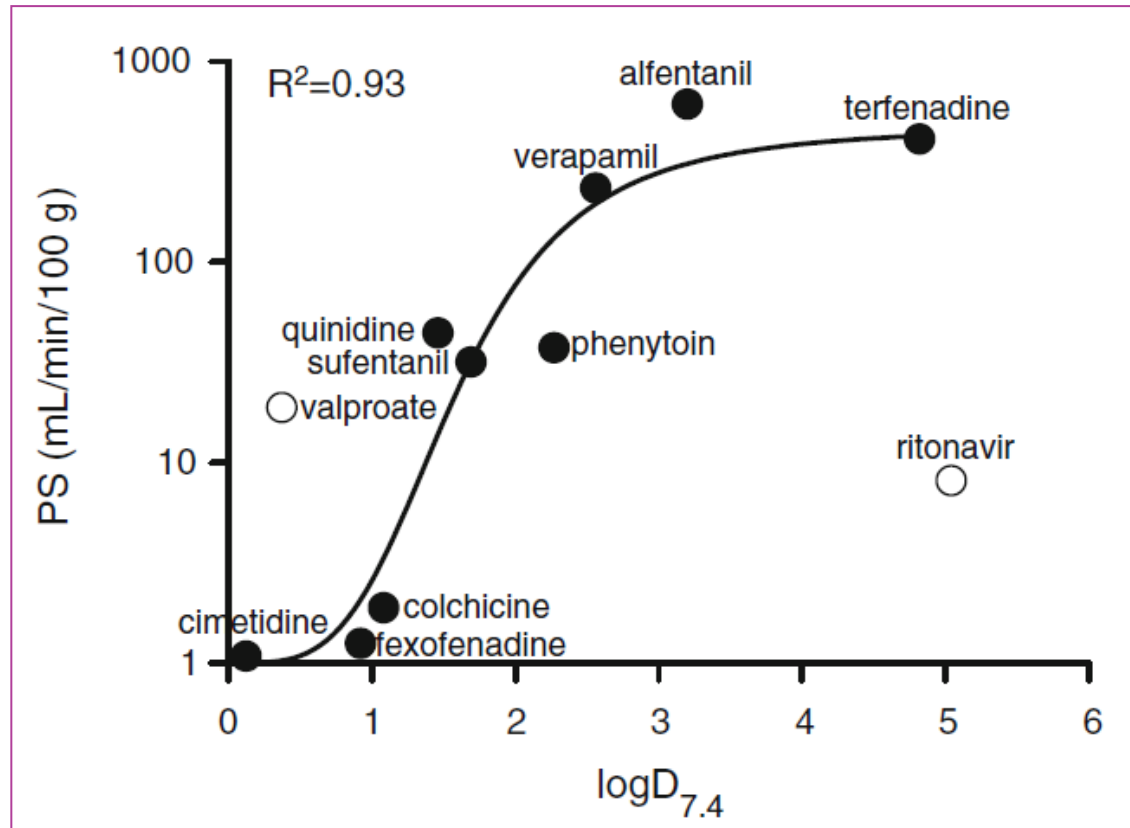
# Banaketa Nerbio Sistema Zentralean

51

- Hesi hematoentzefalikoa zeharkatzeko mekanismoak:
  - Barreiadura pasiboa
  - Garraiatzaileak:
    - Sarrerakoak (*influx carriers*)
    - Irteerakoak (*efflux carriers*)

# Banaketa Nerbio Sistema Zentralean

52



Oktanol/ura banaketa koefizientearen eta garunean sarreraren arteko erlazioa

# Banaketa Nerbio Sistema Zentralean

53

## Farmakoak NSZra helarazteko moduak

1. NZSan administrazio zuzena
2. Hesi hematoentzefalikoa:
  1. Ezaugarri fisiko-kimikoak hobetu
  2. Sarrerako garraiatzaileengatik kidetasun handiagoa duten o.a-k aukeratu
  3. Irteerako garraiatzaileen inhibitzaileak (glikoproteina)
  4. Hesi hematoentzefalikoaren iragazkortasuna handitu (manitol)
5. Farmakoak administratzeko sistema berriak
  1. Implanteak
  2. Bektoreak (micro/nanopartikulak)

# Karena hesia

54

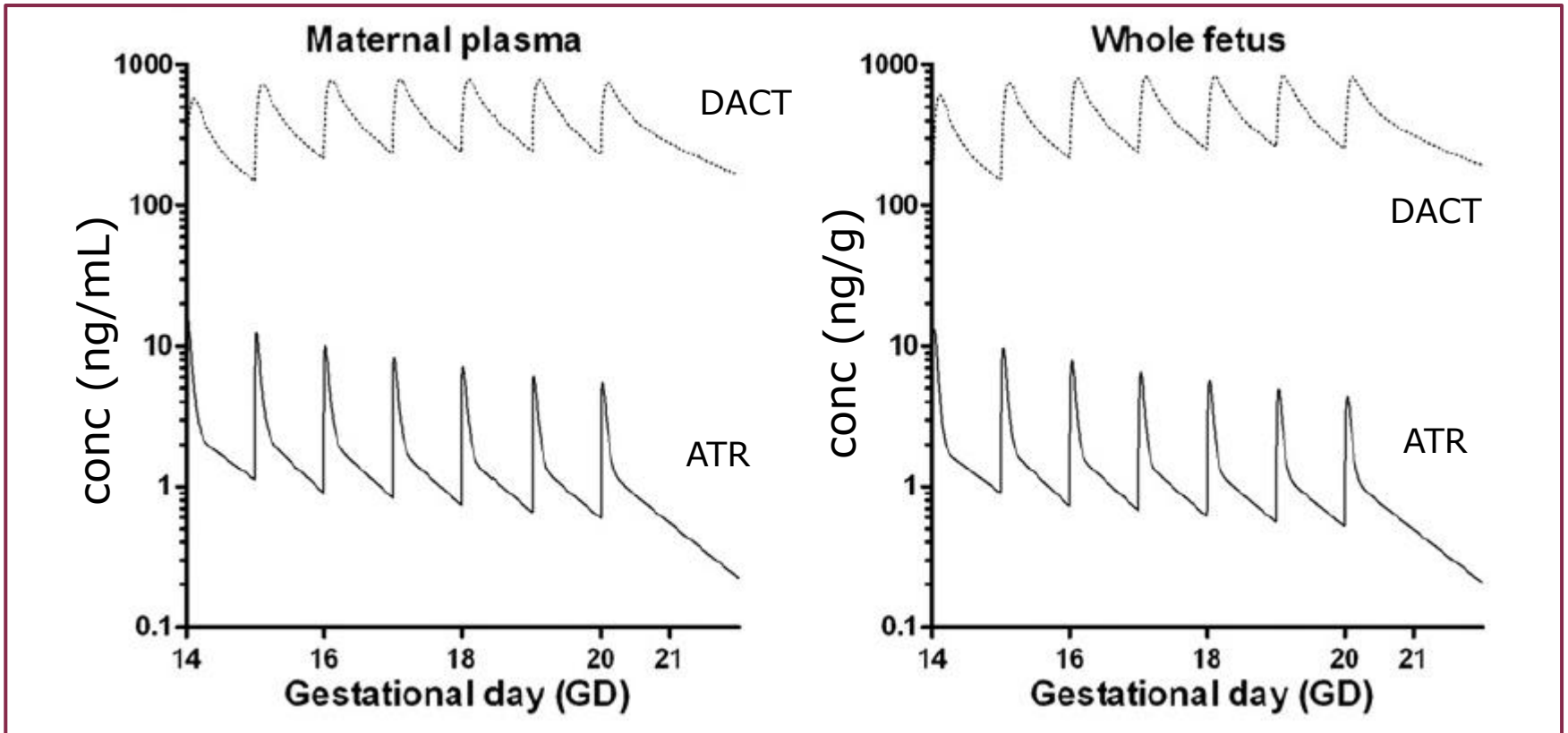
Farmakoen garraioa karena hesian:

$$\frac{dC_m}{dt} = \frac{DR_p S}{A} (C_m - C_f)$$

- D: barreiadura koefizientea
- $R_p$ : banaketa koefizientea karenan
- S: azalera
- A: karenaren lodiera
- $C_m$ : amaren F kontzentrazio plasmatikoa
- $C_f$ : fetuaren F kontzentrazio plasmatikoa

# Karena hesia

55



Atrazinaren (ATR) eta bere metabolito nagusiaren (DATC) kontzentrazio plasmaticoak arratoietan

# Farmakoen bektorizazioa

56

*Helburu den organo edo ehunean farmakoren metatze selektiboa, administrazio tokia eta modua edozein izanda ere*

## Abantailak

- Farmakoaren kontzentrazioa handitzen du eragite-tokian:
  - Eraginkortasuna ↑
  - Dosia ↓
- Farmakoaren sarrera beste ehunetan gutxitu  $\Rightarrow$  toxikotasuna ↓

## Beharrezkoa

- Dianak, helburuak, “*target-ak*” definitu
- Farmakoa momentu eta toki egokian askatu

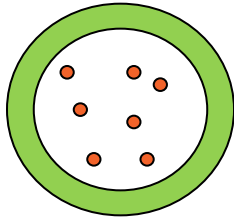


# Farmakoen bektorizazioa

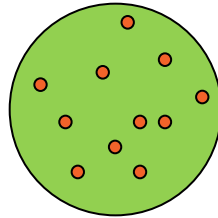
57

## Bektorizaziorako sistemak

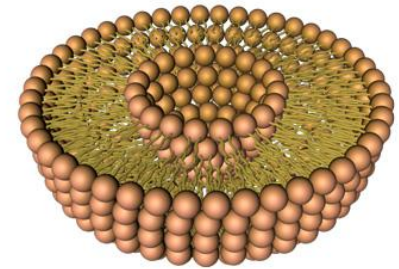
1. Mikro/nano kapsulak (gordailu sistemak)
2. Mikro/nano esferak (sistema matrizialak)
3. Liposomak



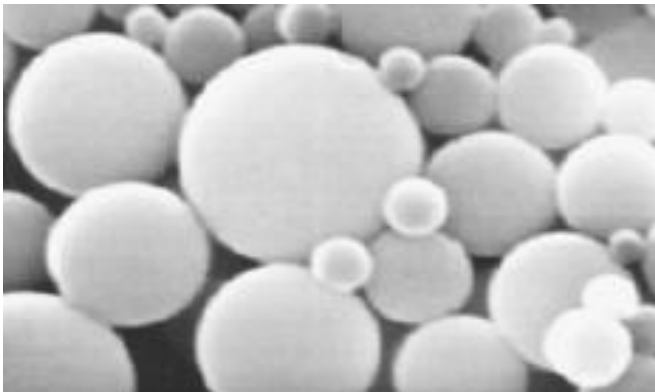
Mikro/nano kapsula



Mikro/nano esfera



Liposomak



*Wikillerato web-orrian argitaratua "Creative Commons" lizentizarekin  
.http://www.wikillerato.org/Imagen:Membrana\_liposoma.jpg.html*

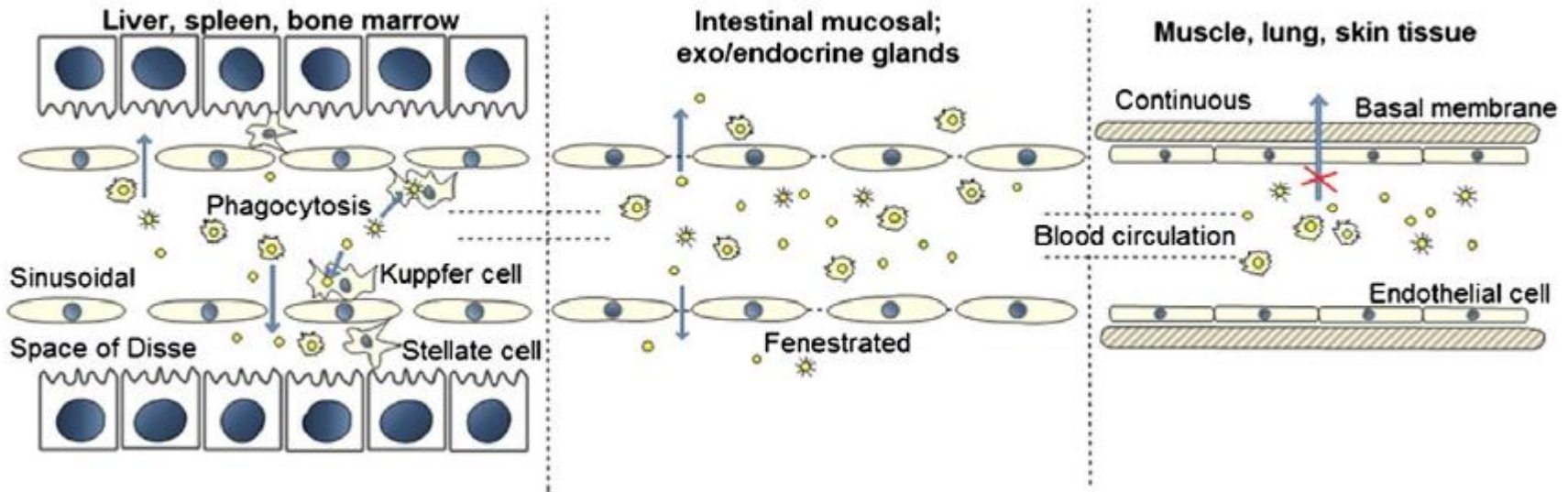
*Igartua M y cols. Eur J Pharm Biopharm 2008;69:519-526*

# Farmakoen bektorizazioa

58

## Hartze mekanismoak

- Endozitosiak
- Lipidoen fusioa (bektore lipidikoak)



Nanostructures may reach different tissues and organs via the mechanisms proposed above. In muscle, lung, and skin tissue, the basal membrane can prevent extravasation of nanostructures larger than 10 nm. Larger nanostructures may be able to pass through fenestrated capillaries to reach the intestinal mucosal surface and exocrine or endocrine glands. The capillaries in liver, spleen, and bone marrow are sinusoidal/discontinuous. Thus, it is relatively simple for nanostructures to pass into these tissues and undergo cellular internalization. Kupffer cells in liver may also take up nanostructures via phagocytosis.

# Farmakoen bektorizazioa

59

## Farmakoen garraiatzaileek eduki beharreko ezaugarriak

1. Tamaina eta forma egokiak erabiltzen den administrazio biderako
2. Biobateragarritasuna eta biodegradazioa
3. Farmakoekin elkartzeko ahalmen egokia
4. Eskala handian eta esterilitatean ekoizteko erraztasuna
5. Biltegiratzean zehar egonkortasuna

# Farmakoen bektorizazioa

60

## Bektorizazio gaitasuna handitzeko estrategiak

1. Sistema **magnetikoak**
2. **Tentsioaktiboekin** estaldura
3. **Pegilatutako sistemak (polietilenglikol)**
4. **Estekatzailak: Antigorputz monoklonalak**

