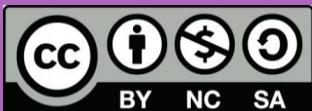


# 5. GAIA: FARMAKOEN BIOERALDAKETA



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

1. Kontzeptua eta ondorioak
2. Gibelean metabolismoa
3. Gibel-kanpoko metabolismoa
4. Metabolismoaren zinetika
5. Metabolismoan eragina duten ezaugarriak
6. Eragite entzimatikoa
7. Inhibizio entzimatikoa
8. Metabolito aktiboak
9. Metabolismo enantioselektiboa
10. Farmakoen metabolismoa ikertzeko metodoak

# Kontzeptua eta ondorioak

3

## KONTZEPTUA

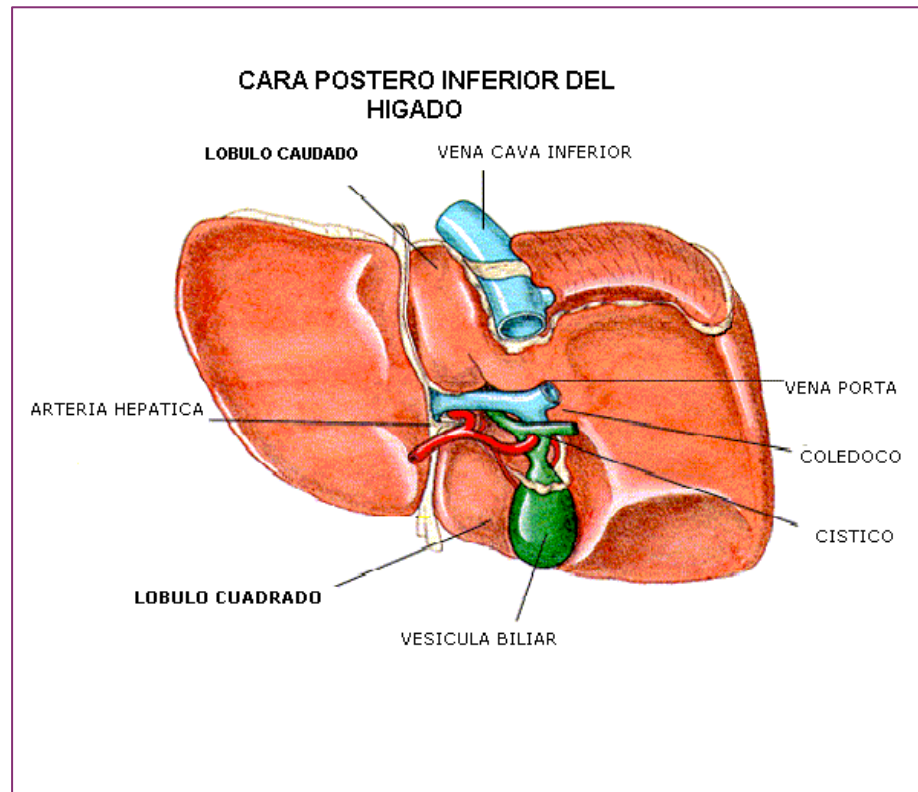
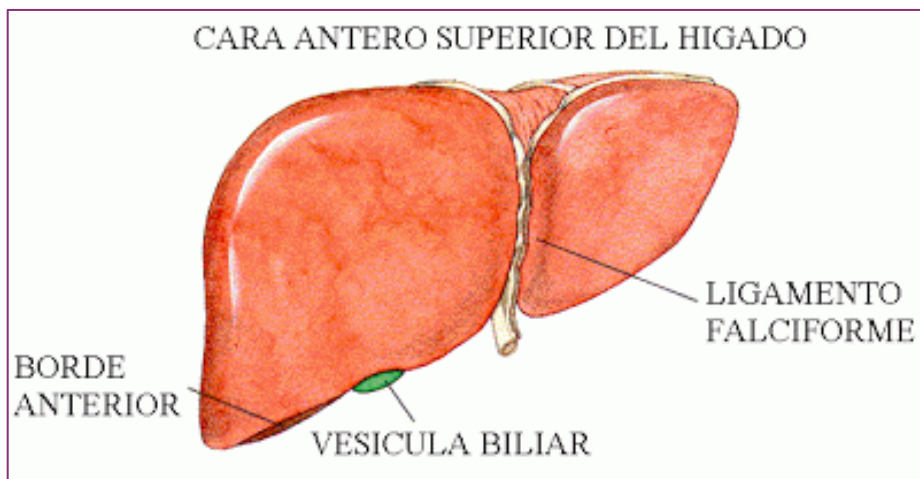
Farmako bat, metabolito bezala ezagutzen den beste forma kimiko batetan bihurtzeko jasaten dituen aldaketa biokimikoak, organismoan dauden entzimen jarduera dela eta

## ONDORIOAK

- ✓ Inaktibazioa
- ✓ Aktibazioa (profarmakoak)
- ✓ Indartzea
- ✓ Toxikotasuna

# Gibealeko metabolismoa

4

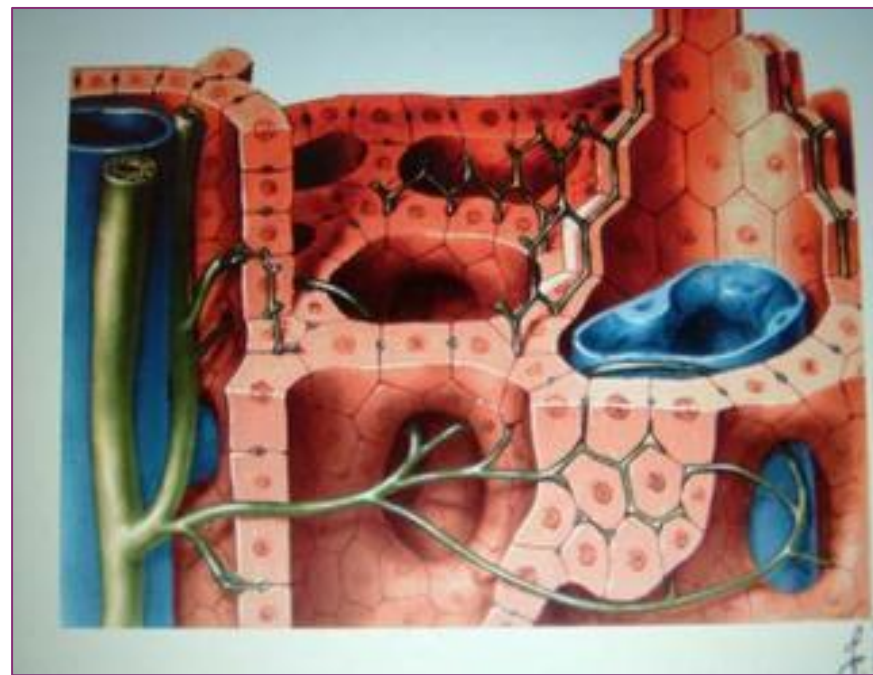


“La caja de pensamientos” web-orrian argitaratua “Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional” lizentziarekin.

<http://lacaja-depensamientos.blogspot.com.es/2010/11/el-higado-funciones-histologia-y.html>

# Gibealeko metabolismoa

5



Wikispaces-en argitaratua “Creative Commons Attribution Share-Alike Non-Commercial 3.0 License” lizentziarekin.

<http://pqax.wikispaces.com/Tema+32.-+Patolog%C3%ADa+hepato-biliar.+Hipertensi%C3%B3n+portal>

# Gibealeko metabolismoa

6

## Fase I-ko erreakzioak

### □ Oxidazio mikrosomiala:

- Oxidazio alifatikoa
- Hidroxilazio aromatikoa
- N-, S-, O-desalkilazioa
- Desaminazio oxidatiboa
- N-oxidazioa eta N-hidroxilazioa
- Sulfoxidoen sorkuntza
- Epoxidazioa
- Desulfurazioa

### □ Oxidazio ez mikrosomiala:

- Desaminazio oxidatiboa
- Alkoholen eta aldeidoen oxidazioa
- Purinen oxidazioa

### □ Erredukzioa:

- Azoerredukzioa
- Nitroerredukzioa
- Alcohol deshidrogenasa

### □ Hidrolisia:

- Esteren eta amiden hidrolisia
- Lotura peptidikoen hidrolisia
- Epoxidoen hidratazioa

# Gibealeko metabolismoa

7

## Fase II-ko erreakzioak

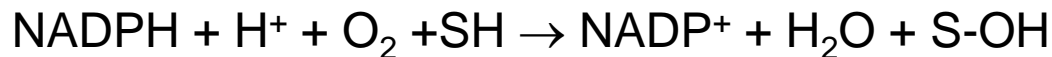
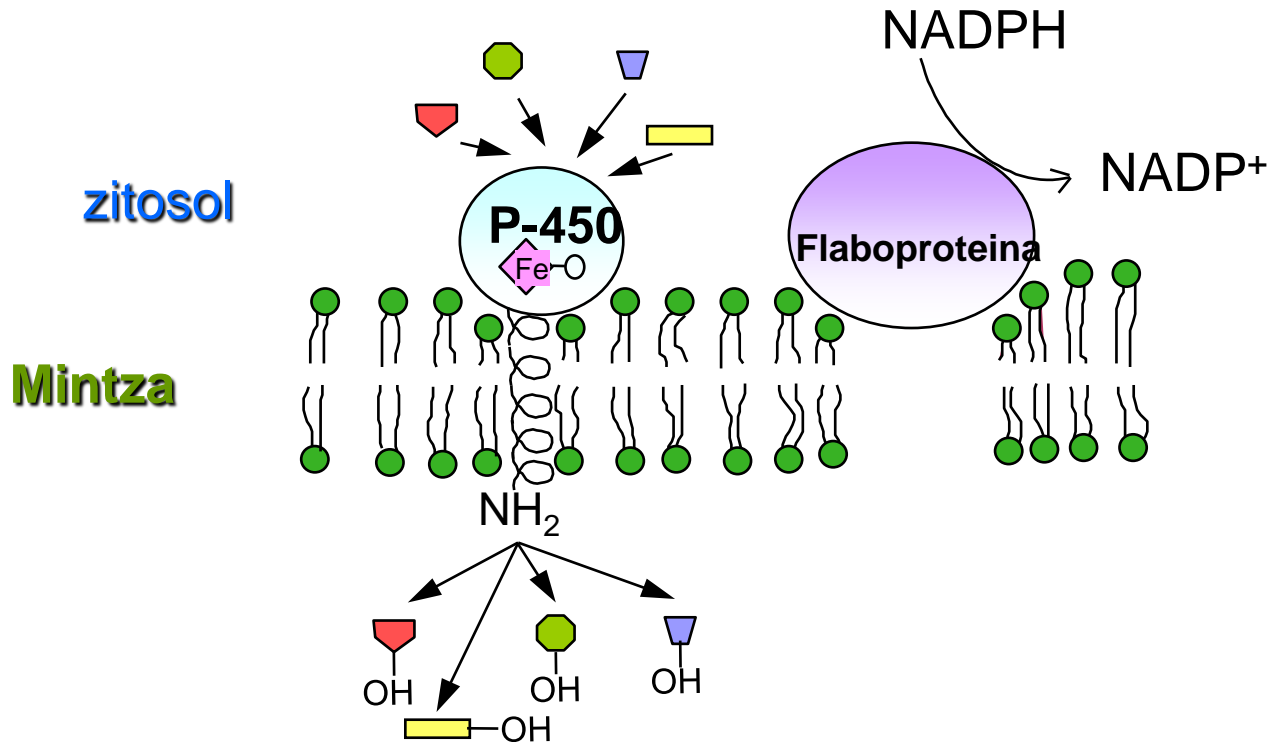
- Glucuronidazioa
- Metilazioa
- Acetilazioa
- Sulfatoekin konjugazioa
- Peptidoekin konjugazioa
- Glizinarekin konjugazioa(hipuratoak)
- Glutation-arekin konjugazioa

# Gibealeko metabolismoa

8

## Monooxigenasa P-450 sistema

Substratu ezberdinek loturagatik lehia



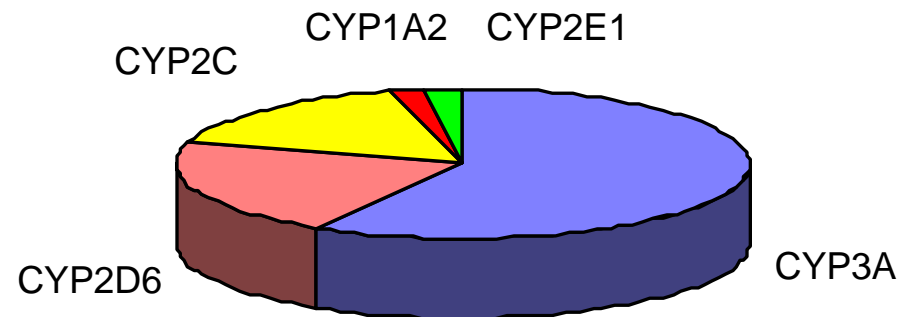


# Gibealeko metabolismoa

9

## Monooxigenasa P-450 sistema

Zitokromo p-450 entzima nagusiek  
metabolizatutako farmako proportzioa



# Gibealeko metabolismoa

10

## Monooxigenasa P-450 sistema

Isoentzima	Sustratu ereduak	Inhibitzaileak	Erregulazioa "in vivo"
<b>CYP1A2</b>	Kafeina (N-demetilación) Teofilina Acetaminofen	Kinolonak Furafilina	Eragileak: tabakoa omeprazol
<b>CYP2C9</b>	Tolbutamida Fenitoina Warfarina	Sulfafenazol	Kafeina : rifampizina Antikonbulsibanteak Arazo genetiko arraroak
<b>CYP2C19</b>	S-Mefenitoina Omeprazol Diazepan	Tranilzipromina	Polimorfismo genetikoa
<b>CYP2D6</b>	Debrisoquina Dextrometorfano Metropolol	Kinidina	Polimorfismo geneti
<b>CYP2E1</b>	Klorzoxazona Etanol 4-nitrofenol	Dietilditiokarbamato	Eragilea Etanola
<b>CYP3A4</b>	Kafeina (8-hidroxilación) Ziclosporina Lidokaina	Troleandomicina (eta beste makrolidoak)	Eragileak dexametasona rifampizina fenobarbital

# Gibealeko metabolismoa

11

## Fase II-ko erreakzioak

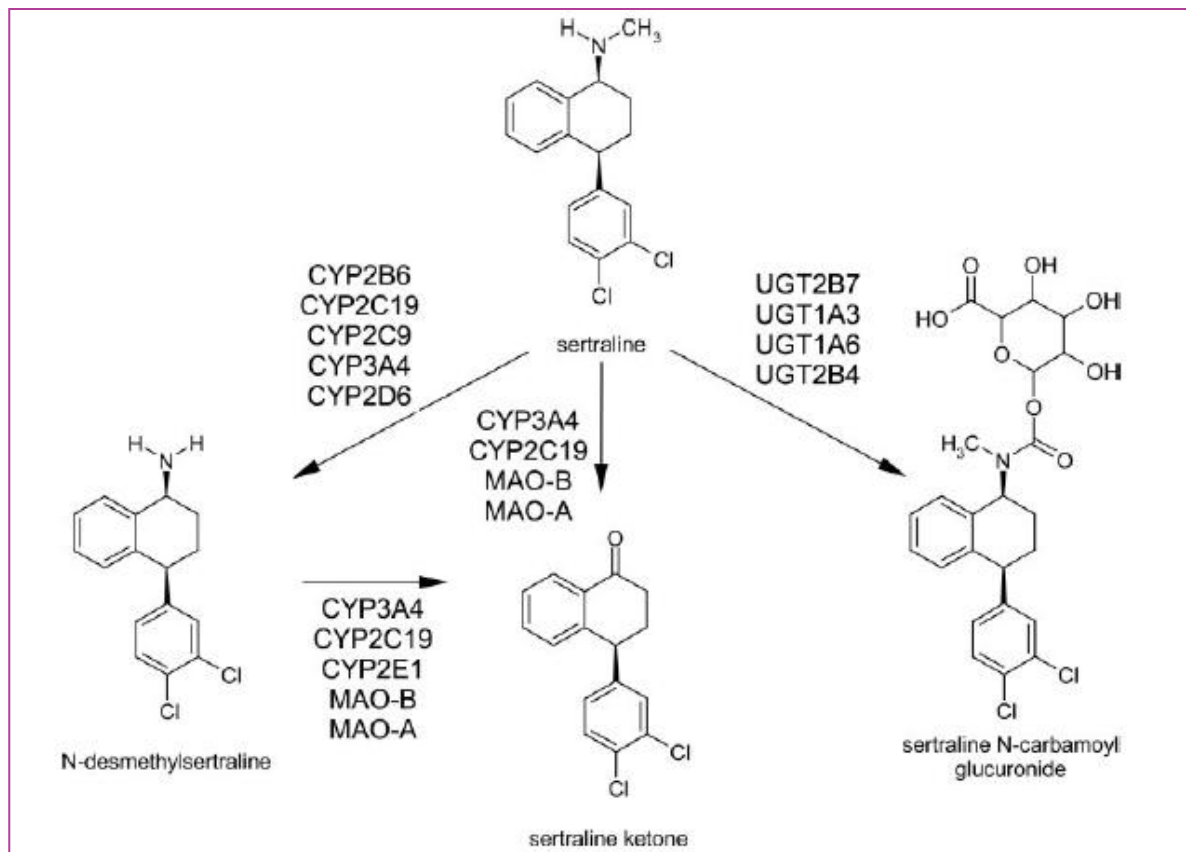
Erreakzioa	Entzima	Talde funtzionalak
Glukuronidazioa	UDP-glukuroniltransferasa	-OH    -COOH -NH <sub>2</sub> -SH
Glukosidazioa	Glukosiltransferasa	-OH    -COOH -SH
Sulfatazioa	Sulfotransferasa	-NH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> -OH
Metilazioa	Metiltransferasa	-OH -NH <sub>2</sub>
Azetilazioa	Azetiltransferasa	-NH <sub>2</sub> -OH -SH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
Aminoazidoekin konjugazioa		-COOH
Glutation-arekin konjugazioa	Glutation-S-transferasa	Epoxido
Gantz azidoekin konjugazioa		-OH
Kondentsazioa		Batzuk

# Gibeleko metabolismoa

12

Farmako baten metabolismoaren adibidea: sertralina

- ✓ Elkarren segidan ematen diren erreakzioak
- ✓ Erreakzio paraleloak



*Obach RS et al. Drug Metabolism and Disposition 2005;33:262-270*

# Gibel kanpoko metabolismoa

13

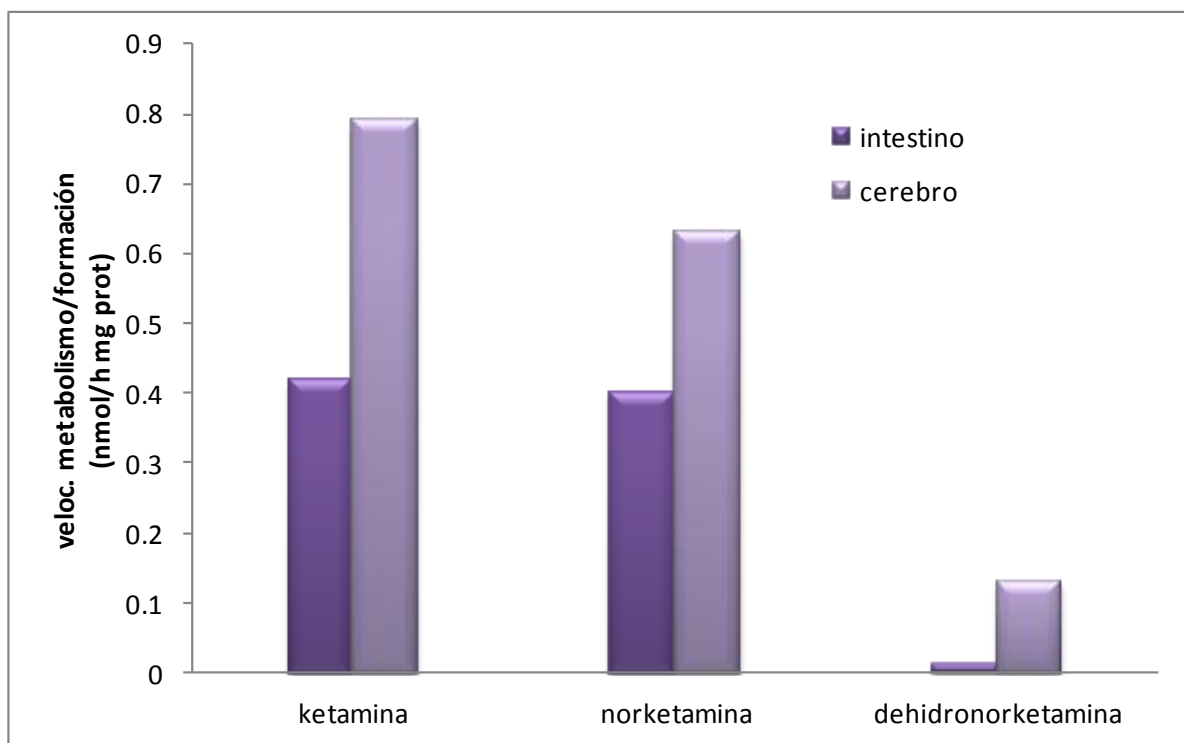
Ehuna	Zitocromo P-450 <sup>a</sup>	glutation-S-transferasa <sup>b</sup>
Gibela	0,73	599
Birikiak	0,0046	61
Giltzurrunak	0,135	88
Heste meharra	0,042	103
Kolona	0,016	-
Azala	0,12	-
Adrenal-guruinak	0,5	308

a: nmol / proteina mikrosomial mg

b: sortutako konjugatu nmol/ proteina zitosoliko mg

# Gibel kanpoko metabolismoa

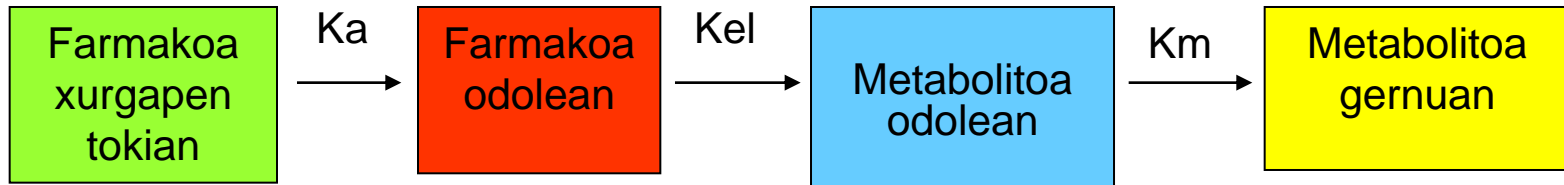
14



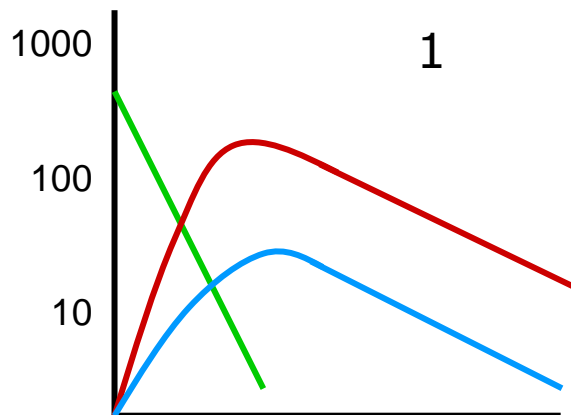
Ketaminaren, norketaminaren eta dehidroketaminaren bioerlatzate abiadura arratoiaren garunaren eta heste meharraren frakzio zitosoan

# Metabolismoaren zinetika

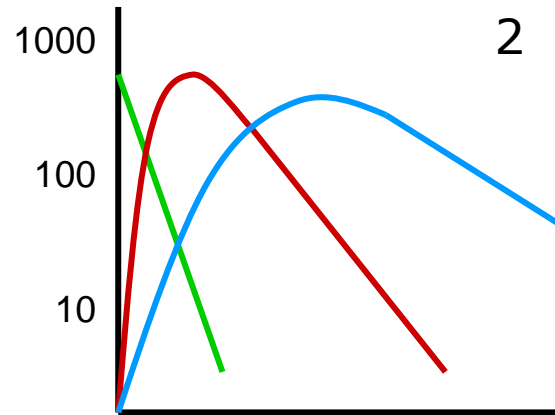
15



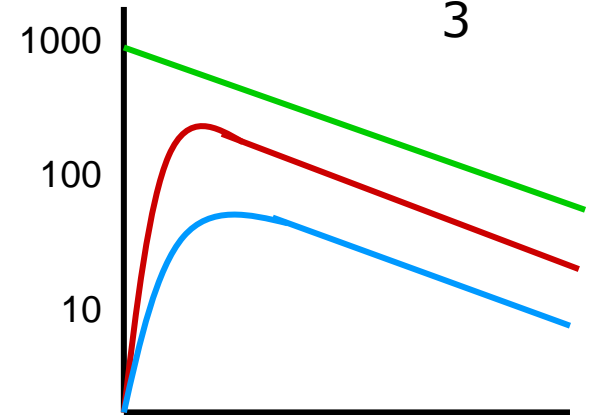
1. Zinetika metabolitoaren sortze prozesuak mugatua :  $K_a > K_m > K_{el}$
2. Zinetika metabolitoaren irazketaz mugatua :  $K_a > K_{el} > K_m$
3. Zinetika xurgapen prozesuak mugatua:  $K_{el} > K_a$  eta  $K_m > K_a$



denbora



denbora



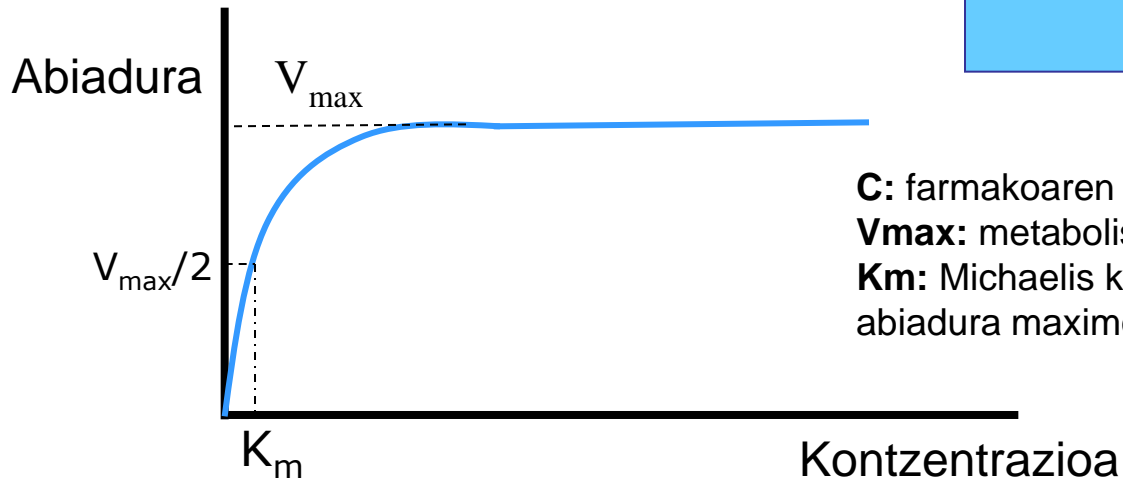
denbora

Farmakoaren desagerpena xurgapen tokitik  
Farmakoaren kontzentrazio plasmaticoak  
Metabolitoaren kontzentrazio plasmaticoak

# Metabolismoaren zinetika

16

## Metabolismorako gaitasun mugatua



$$Abiadura = \frac{V_{\max} C}{K_m + C}$$

**C:** farmakoaren kontzentrazioa plasman  
**V<sub>max</sub>:** metabolismoaren abiadura maximoa  
**K<sub>m</sub>:** Michaelis konstantea: F kontzentrazioa abiadura maximoaren erdia denean

Orokorrean  $C \ll K_m$

$$Abiadura = \frac{V_{\max}}{K_m} C = K'_m C$$

Salbuespenak:

- fenitoina
- propranolol



# Metabolismoan eragina duten ezaugarriak

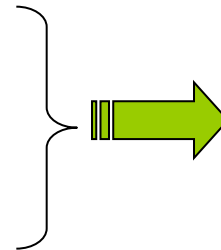
17

## 1. Faktore endogenoak

- ❑ Fisiologikoak
  - Espeziea
  - Adina
  - Sexua
  - Faktore genetikoak
- ❑ Patologikoak

## 2. Faktore exogenoak

- ❑ Dieta
- ❑ Inguruko faktoreak
- ❑ Beste farmakoak



- Eragile entzimatikoak
- Inhibitzaile entzimatikoak

# Metabolismoan eragina duten ezaugarriak. Espeziea

18

	Lo denbora (min)	Erdibizitza plasmatikoa (min)	Metabolismoa (unitateak)
Sagua	12±8	19±7	16.6
Arratoia	90±15	140±54	3.7
Txakurra	315±105	260±20	1
Gizakia		≈360	

Hexobarbitalaren metabolismoan aldaketak: Erdibizitza eta eragin farmakologikoaren iraupena

# Metabolismoan eragina duten ezaugarriak. Espeziea

19

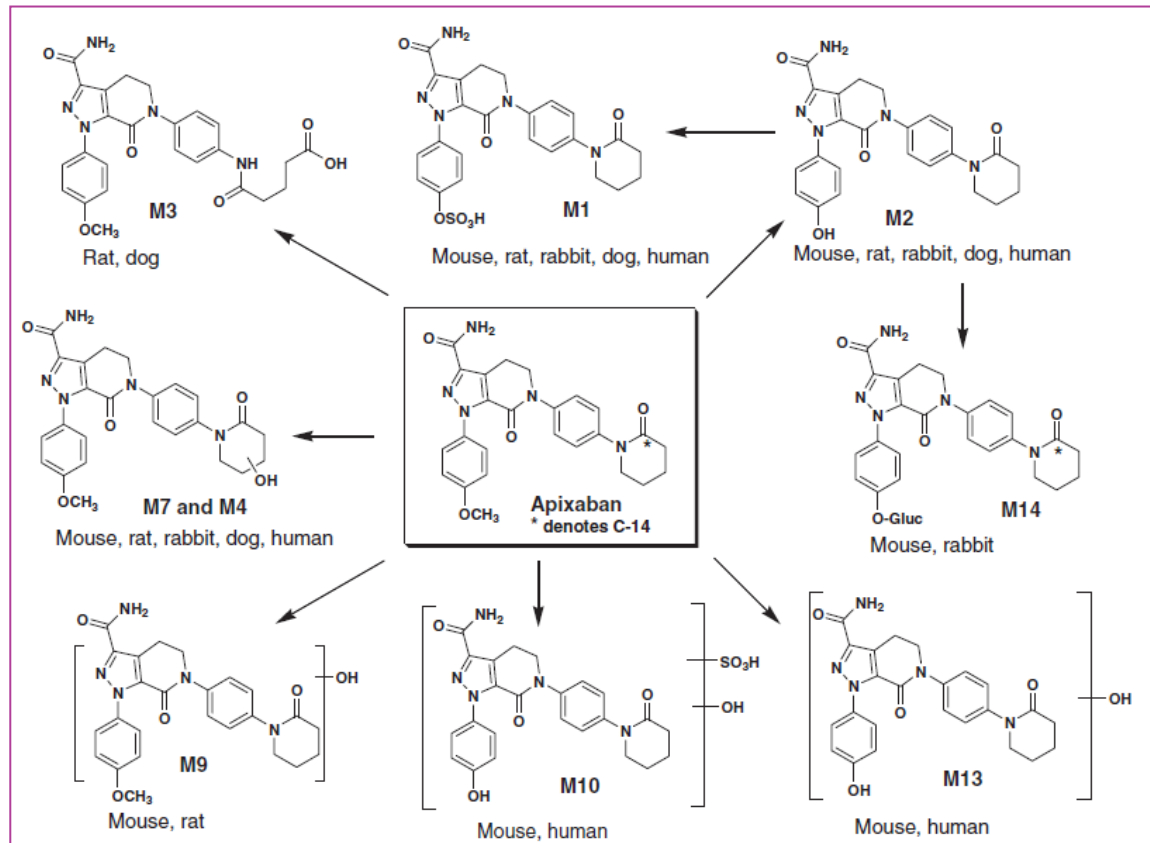
**Table 1.** Dose, Oral BAs, and Substrate Profiles of Tested Drugs in Cynomolgus Monkeys and Humans

Drugs	Dose		Oral Bioavailability (%)		Substrate		References
	Humans <sup>a</sup>	Monkeys	Humans <sup>a</sup>	Monkeys	Enzymes	Transporters	
Acetaminophen	20 mg/kg	7.7 mg/kg	88 ± 15 <sup>19</sup>	16 (10–20) <sup>b</sup>	UGT, CYP2E1		26,27
Diclofenac	50 mg	0.5 mg/kg	54 ± 2 <sup>19</sup>	29 (26–36)	CYP2C9, UGT		28,29
Imipramine	200 mg	0.5 mg/kg	42 ± 3 <sup>19</sup>	<1	CYP2D6, 2C19, 1A2, UGT		30
Propranolol	80 mg	1 mg/kg	26 ± 10 <sup>20</sup>	<1 <sup>b</sup>	CYP2D6, 1A2, UGT		31,32
Propafenone	300 mg	0.5 mg/kg	19 ± 9 <sup>21</sup>	<1	CYP2D6, 3A4, UGT		33
Midazolam	10 mg	0.5 mg/kg	44 ± 17 <sup>20</sup>	<1	CYP3A4		34
Alprazolam	1000 mg	0.5 mg/kg	88 ± 16 <sup>19</sup>	60 (54–66)	CYP3A4		35
Verapamil	80 mg	0.5 mg/kg	22 ± 8 <sup>22</sup>	<1	CYP3A4	MDR1	36,37
Nifedipine	10 mg	0.5 mg/kg	50 ± 13 <sup>19</sup>	<1	CYP3A4		38
Methotrexate	80 mg/m <sup>2</sup>	0.5 mg/kg	70 ± 27 <sup>19</sup>	8 (5–9)	CYP3A4	MRP2, BCRP	39
Probenecid	500 mg	0.5 mg/kg	100 <sup>19</sup>	66 (54–78)		MRP2	39
Furosemide	40 mg	1 mg/kg	71 ± 35 <sup>23</sup>	32 (25–46) <sup>b</sup>		Unknown	40
Antipyrine	10 mg/kg	0.5 mg/kg	97 ± 8 <sup>24</sup>	86 (74–97)			
Piroxicam	20 mg	1 mg/kg	100 <sup>19</sup>	95 (81–100)			
Naproxen	250 mg	1 mg/kg	99 <sup>19</sup>	100 (95–100) <sup>b</sup>			
Atenolol	100 mg	1 mg/kg	58 ± 16 <sup>25</sup>	57 (56–59) <sup>b</sup>			

Values of oral bioavailability in cynomolgus monkeys were expressed as the mean with the range of each data in parenthesis. Values of oral bioavailability in humans were expressed as the mean with standard deviations.

# Metabolismoan eragina duten ezaugarriak. Espezieia

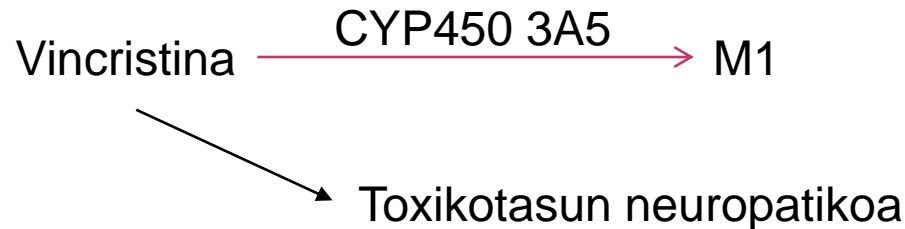
20



Ezpezie desberdinetako apixabanen (antikoagulatzaile berri bat) metabolismoen aldaketak

# Metabolismoan eragina duten ezaugarriak. Faktore genetikoak (talde etnikoa)

21



CYP4503A5  
Afroamerikarrak > Kaukasiarrak

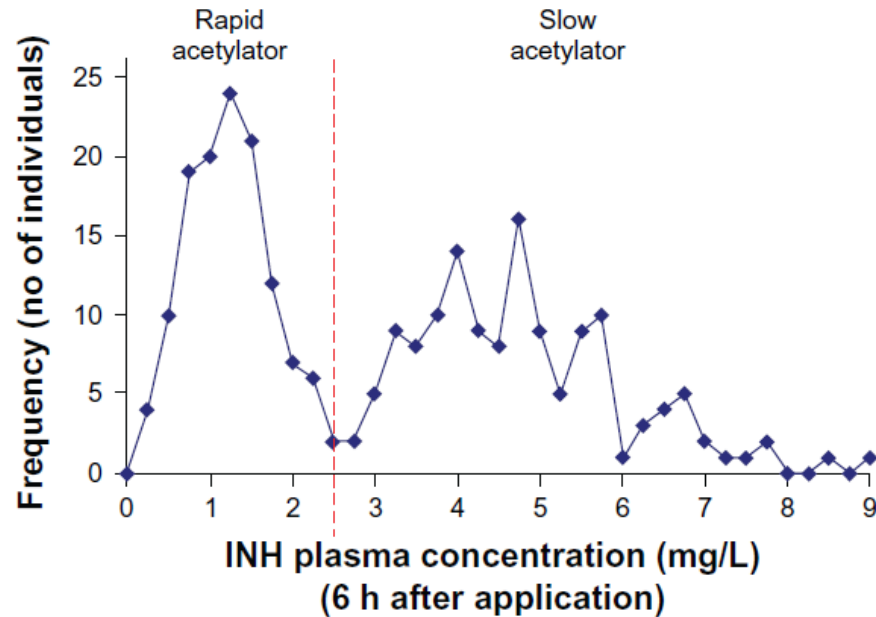
Toxikotasun txikiagoa

TABLE I. Caucasians Have Significantly Greater Vincristine-Related Toxicity Than do African Americans

	Caucasians (n = 92)	African Americans (n = 21)	P-value
Male/female	46:46	11:10	1
Average age of diagnosis	4.95 ± 3.08	8.20 ± 4.80	0.0002
Average neurotoxicity grade	2.72 ± .54	1	<0.0001
Mean cumulative vincristine dose administered (mg/m <sup>2</sup> ± standard deviation)	48.52 ± 14.25	42.44 ± 11.62	0.07
Experienced vincristine-related neurotoxicity	32/92 (34.8%)	1/21 (4.8%)	0.007
Total doses reduced due to vincristine-related neurotoxicity	127/3,189 (4.0%)	1/688 (0.1%)	<0.0001
Total doses omitted due to vincristine-related neurotoxicity (% of doses)	38/3,189 (1.2%)	1/688 (0.1%)	0.01

# Metabolismoan eragina duten ezaugarriak. Polimorfismo genetikoa

22



**Table 2** Peak, coverage, and exposure following a dose of isoniazid 15 mg/kg body weight among patients with pulmonary tuberculosis<sup>18</sup>

Isoniazid inactivation rate	Peak concentration ( $\mu\text{g/mL}$ )	Coverage (h)	Exposure ( $\mu\text{g/mL} \cdot \text{h}$ )
Slow	13.8	30	85
Rapid	10.8	14	36

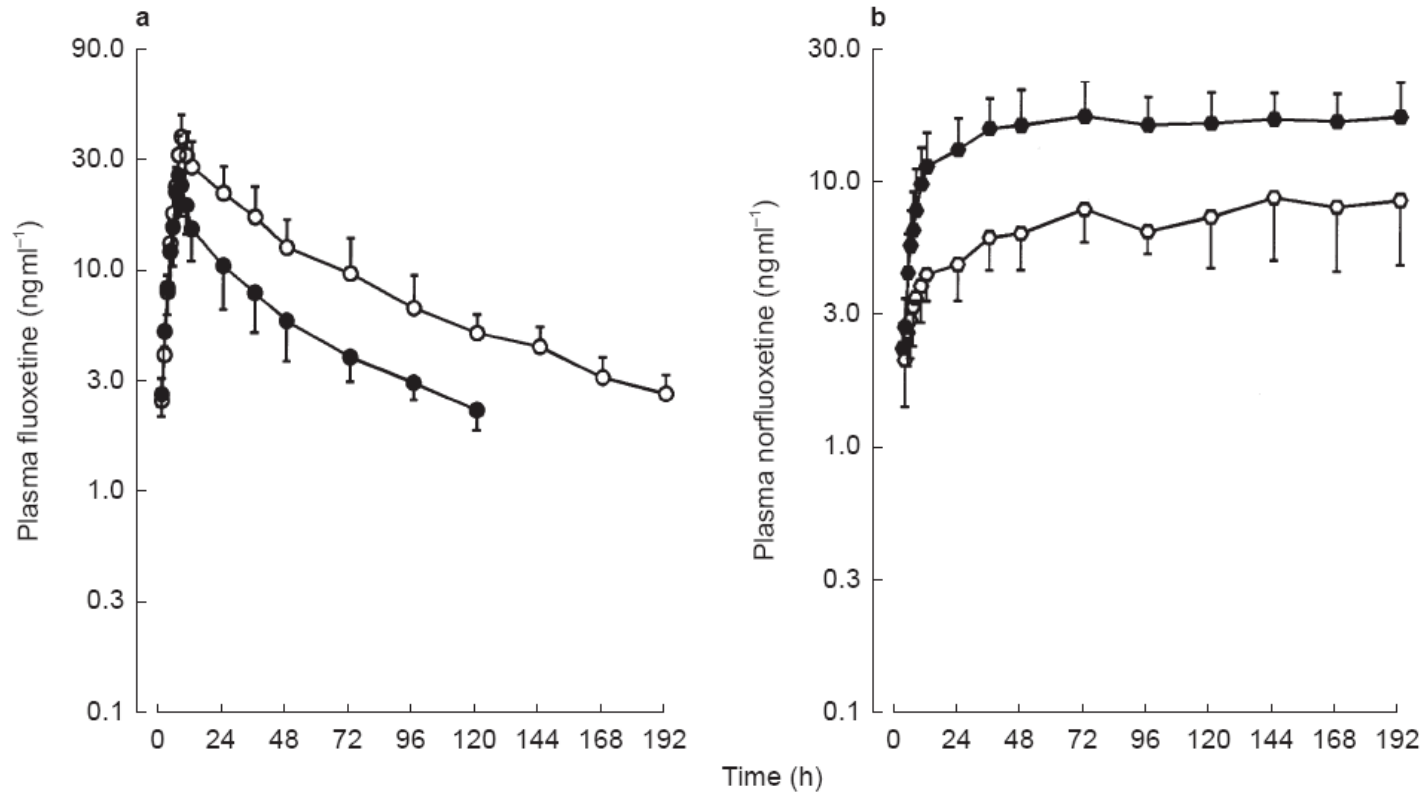
**Figure 2** Bimodal variation in isoniazid exposure.<sup>23</sup>

**Note:** Plasma isoniazid concentrations were determined in subjects at six hours after isoniazid administration.

**Abbreviation:** INH, isoniazid.

# Metabolismoan eragina duten ezaugarriak. Polimorfismo genetikoa

23



**Figure 1** Mean plasma concentration of fluoxetine (a) and norfluoxetine (b) after a single oral 40 mg dose of fluoxetine in eight extensive metabolizers (●) and six poor metabolizers (○) with respect to CYP2C19. The error bars indicate s.d.

# Metabolismoan eragina duten ezaugarriak. Polimorfismo genetikoa

24

## Polimorfismo genetikoaren ondorio larriak:

- Gaixotasun psikiatrikoa zuen haur bate heriotza, fluoxetinagatiko intoxikazioagatik. Test genetikoak metabolizatzaile motela zela konfirmatu zuen. (Sallee et al, Adolesc Psychopharmacol 2000; 10: 27-34)
- Depresioaren aurkako tratamendua duen emakume batek eragin desiragaitzak 10 urtez pairatu zituen, tratamendua polimorfismo genetikorik gabeko sendagai batengatik aldatu zioten arte. (Lerner B et al, J Genet Couns 2004; 13: 259-266)



# Metabolismoan eragina duten ezaugarriak. Polimorfismo genetikoa

25

## AmpliChip CYP450



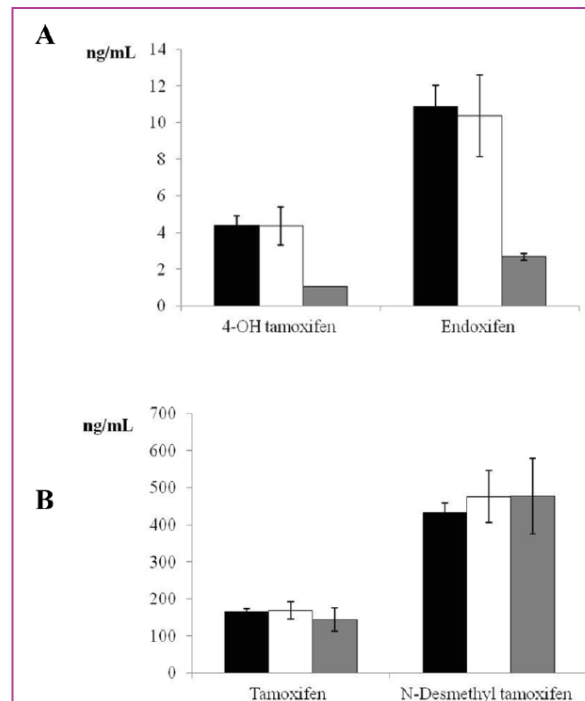
# Metabolismoan eragina duten ezaugarriak. Polimorfismo genetikoa

26

**Table I** CYP2D6 phenotype and genotype frequencies in 90 women with estrogen receptor positive breast cancer

CYP2D6 phenotype	CYP2D6 genotype	Frequency (%)	
Extensive metabolizers	*1/*1	15.6	
	*1/*2	14.5	
	*1/*4	7.8	
	*1/*35	6.7	
	*2/*2	6.7	
	*2/*4	6.7	
	*4/*35	4.5	
	*1/*9	3.3	
	*1/*41	3.3	
	*2/*10	2.2	
	*1/*10	2.2	
	*2/*5	1.1	
	*2/*41	1.1	
	*2XN/*4	1.1	
	*2/*9	1.1	
	*2/*35	1.1	
	*10/*35	1.1	
	Intermediate metabolizers	*9/*41	2.2
		*4/*10	2.2
*9/*9		1.1	
*4/*17		1.1	
*4/*41		2.2	
*4/*9		1.1	
*17/*41		1.1	
*41/*41		1.1	
Ultra-rapid metabolizers		*1/*1XN	1.1
	*1XN/*2	1.1	
Poor metabolizers	*4/*4	5.6	

Bularreko minbizia duten emakumezkoetan CYP2D6-an polimorfismoaren zehaztapena AmpliChip erabiliz. Polimorfismo honen eragina tamoxifenoren kontzentrazioan.



**Figure 1.** Plasma tamoxifen, endoxifen, 4-hydroxy (4-OH) tamoxifen, and N-desmethyl tamoxifen levels in women with estrogen receptor-positive breast cancer receiving adjuvant tamoxifen (20 mg/day) for 4 months. Data are expressed as means  $\pm$  standard error of the mean. Panel A shows the significant difference ( $P < 0.001$ ) in 4-OH tamoxifen and endoxifen between extensive and poor CYP2D6 metabolizers (black bars = extensive metabolizers, white bars = intermediate metabolizers, grey bars = poor metabolizers). Panel B depicts tamoxifen and N-desmethyl tamoxifen levels in extensive, intermediate, and poor CYP2D6 metabolizers (non-significant difference) (black bars = extensive metabolizers, white bars = intermediate metabolizers, grey bars = poor metabolizers).

# Metabolismoan eragina duten ezaugarriak. Adina

27

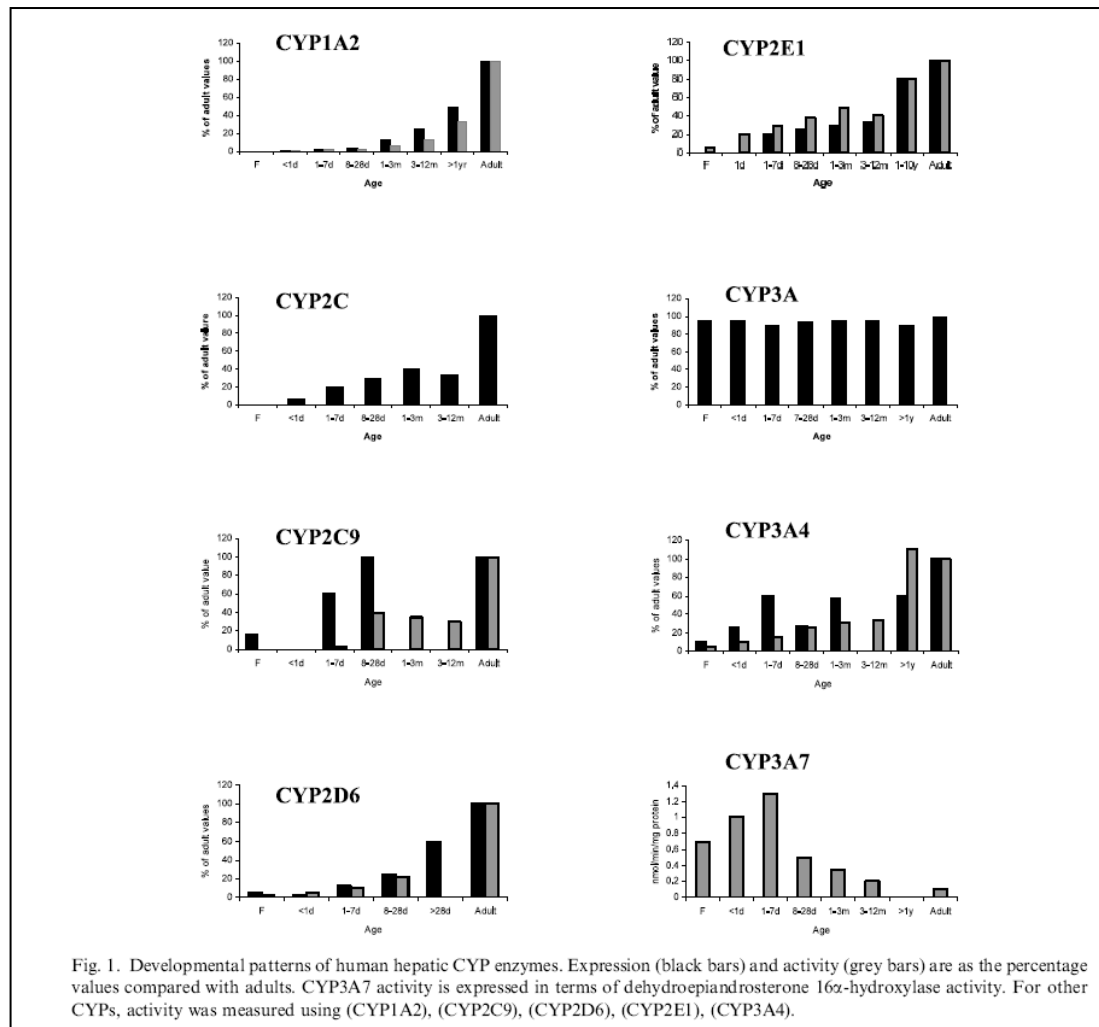
Adina	Lo denbora	Oharra
< 5 egun	-	Animalia guztiak hil
7-10 egun	60-90 min	Gutxi gora behera DL50
12-16 egun	30-45 min	Batzuk ez dira hiltzen
21-28 egun	10-20 min	Ez da bat ere ez hiltzen

---

Untxiaren adinaren arabera hexobarbitalaren eraginaren iraupena (175 mg/Kg, ip)

# Metabolismoan eragina duten ezaugarriak. Adina

28



# Metabolismoan eragina duten ezaugarriak. Adina

29

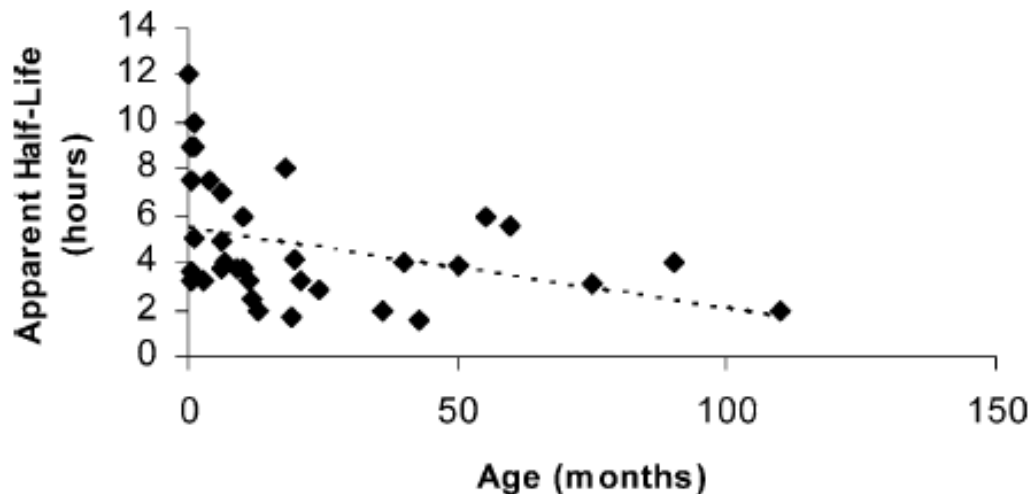
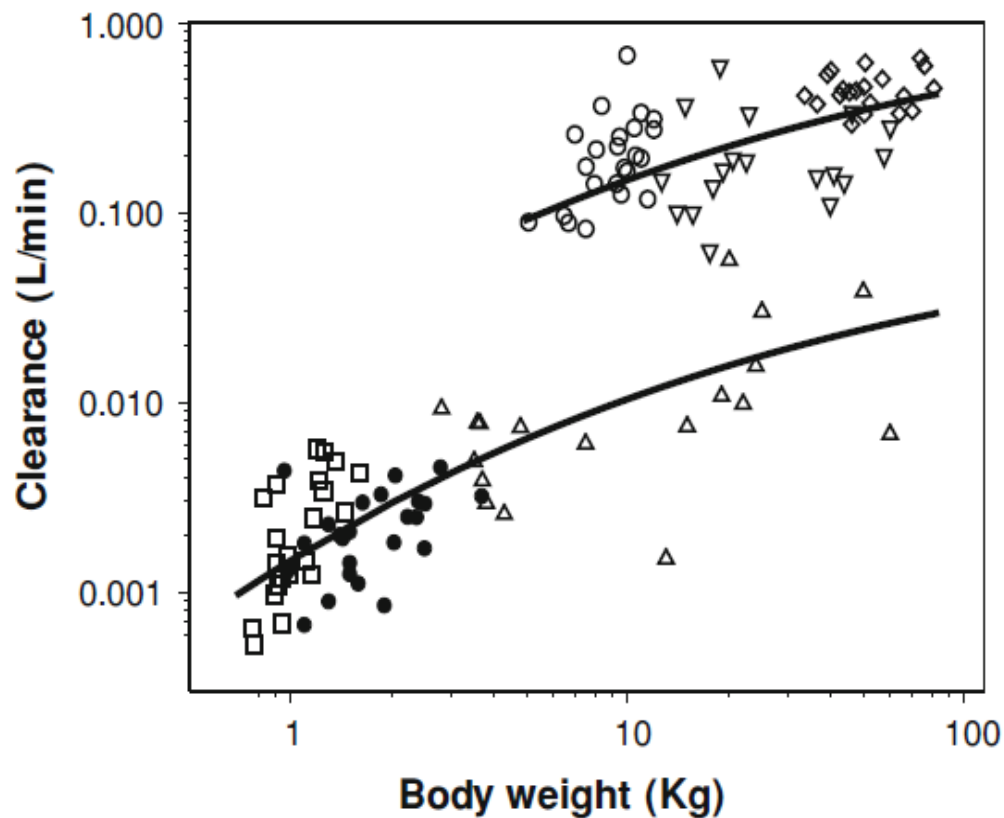


Fig. 3. Age related changes in the apparent half-life of chloramphenicol. (age range 3 days to 9 years). The dotted line is the linear regression ( $r^2 = 0.11$ ;  $P = 0.05$ ).

Kloranfenikolen erdibizitza adin ezberdineko haurretan glukuronil transferasaren aktibitatea dela eta

# Metabolismoan eragina duten ezaugarriak. Adina

30



*Open squares* preterm neonates, *filled circles* preterm neonates with RDS syndrome, *open circles* children after elective major craniofacial surgery, *open triangles* pediatric intensive care patients, *open inverted triangles* pediatric oncology patients, and *open diamonds* male adults, with a *black line* as their post-hoc population predicted values. *CYP* cytochrome P450, *RDS* respiratory distress syndrome

Midazolamen argitzapena CYP450ren aktibitatea dela eta adinaren arabera

*Ince I et al. Clinical Pharmacokinetics 2013;52:555-565*

# Metabolismoan eragina duten ezaugarriak. Adina

31

Summary of *in vivo* studies reporting age/bodyweight related changes in drug clearance

Drug (route)	n	Age (y) <sup>a</sup>	Bodyweight <sup>b</sup>	CL or CL/F (L/h/kg) <sup>b</sup>	References
Midazolam (IV)	9	0.003–0.34 (median 0.1)	NR	0.228 ± 0.114	93
	56	3–10	17.2 ± 4.2	0.54 ± 0.07	94
	5	0.5 to <2	7.9 ± 1.1	0.68 ± 0.38	95
	14	2 to <12	19.1 ± 4.2	0.6 ± 0.23	95
	2	12 to <16	62 ± 11.3	0.56 ± 0.23	95
	257 <sup>c</sup>	19–72	71.7 ± 9.5	0.42 ± 0.13	96–106
Midazolam (oral)	15	Neonate GA 28wk	1.07 ± 0.23	0.16 ± 0.14	107
	56	3–10	17.2 ± 4.2	3.5 ± 1.2	94
	6	0.5 to <2	7.6 ± 1.9	3.0 ± 1.4	95
	57	2 to <12	25.1 ± 11.4	2.5 ± 1.9	95
	10	12 to <16	55.7 ± 10.7	1.5 ± 0.7	95
	212 <sup>c</sup>	18–46	73 ± 15	1.3 ± 0.8	103–106,108,109
Caffeine (oral)	4	0.083–0.33	4 ± 0.98	0.034 ± 0.018	110
	8	0.5–1.6	6.85 ± 1.8	0.102 ± 0.04	110
	5	7–9	20.5 ± 5.1	0.26 ± 0.114	111
	65 <sup>c</sup>	22–68	71.3 ± 18.6	0.092 ± 0.029	105,110,112–116
	10	4–7	19.7 ± 1.1	0.468 ± 0.09	117
Diclofenac (IV)	11 <sup>d</sup>	5–15	46.3 ± 22.7	0.452 ± 0.124	118
	27 <sup>cd</sup>	20–38	71.7 ± 8.1	0.23 ± 0.085	119,120
	12 <sup>e</sup>	1–10	20 ± 9.5	1.23 ± 1.35	121
Omeprazole (oral)	13 <sup>a</sup>	11–16	49 ± 16.7	0.29 ± 0.3	121
	37	2–16	35.4 ± 16	1.76 ± 1.38	122
	18 <sup>c</sup>	24–34	75.4 ± 5.1	0.42 ± 0.25	82,123
	17	28–36wk PCA	1.74 ± 0.49	0.45 ± 0.26	122
Cisapride (oral)	52	37wk PCA	2.45 ± 2.7	0.54 ± 0.28	124
	13	>36–42wk PCA	2.96 ± 0.9	0.75 ± 0.46	122
	5	>42–54wk PCA	4.52 ± 1.41	0.84 ± 0.7	122
	58 <sup>c</sup>	21–43	70.3 ± 7.8	0.38 ± 0.24	124–126
Carbamazepine (oral)	2	0.5–1	8 ± 2	0.117 ± 0.063	127
	48	1–4	15 ± 4.5	0.089 ± 0.047	127
	56	>4–10	25 ± 4.5	0.064 ± 0.028	127
	56	>10–16	40 ± 5	0.057 ± 0.029	127
	36 <sup>c</sup>	24–55	66.3 ± 10.7	0.048 ± 0.013	128–130
	15	44.1 ± 3.1wk PCA <sup>b</sup>	4.29 ± 0.6 <sup>f</sup>	0.03 ± 0.01	131
Theophylline (oral)	17	63.2 ± 14.4wk PCA <sup>b</sup>	7.3 ± 0.45 <sup>f</sup>	0.061 ± 0.014	131
	10	2.5 ± 0.9 <sup>b</sup>	12.5 ± 2.2	0.1 ± 0.04	132
	23	10.6 ± 3 <sup>b</sup>	34.5 ± 16.8	0.078 ± 0.03	133
	29 <sup>c</sup>	27.8 ± 3 <sup>b</sup>	75.2 ± 5.9	0.055 ± 0.009	134,135
	9	0 to <1	8 ± 2	0.196 ± 0.097	136
Phenytoin (oral)	8	1 to <4	13.5 ± 3.2 <sup>f</sup>	0.116 ± 0.05	136
	9	4 to <8	21 ± 4.7 <sup>f</sup>	0.132 ± 0.055	136
	14	8 to <12	32 ± 6 <sup>f</sup>	0.126 ± 0.096	136
	11	12 to <16	49 ± 11.5 <sup>f</sup>	0.096 ± 0.082	136

Johnson TN et al. *Clinical Pharmacokinetics* 2006;45:931-9656

# Metabolismoan eragina duten ezaugarriak. Adina

32

Summary of *in vivo* studies reporting age/bodyweight related changes in drug clearance

Drug (route)	n	Age (y) <sup>a</sup>	Bodyweight <sup>b</sup>	CL or CL/F (L/h/kg) <sup>b</sup>	References
	7	16 to <20	70 ± 11 <sup>f</sup>	0.063 ± 0.027	136
	332	15–82	72 ± 15 <sup>f</sup>	0.038 ± 0.015	137
S-Warfarin (oral) <sup>g</sup>	38	1–11	19.3 ± 4.6	0.0071 ± 0.0035	138
	15	12–18	46 ± 6.4	0.0049 ± 0.0032	138
	81	37–76	56.4 ± 9.4	0.0045 ± 0.002	138
	90	26–75	59.2 ± 8.7	0.0028 ± 0.0012	78
Gentamicin (IV)	27	0–1d	3.5 ± 0.25 <sup>f</sup>	0.084 ± 0.03 <sup>h</sup>	139
	14	8–28d	4 ± 0.7 <sup>f</sup>	0.118 ± 0.03 <sup>h</sup>	139
	17	2.25	13 ± 1 <sup>f</sup>	0.138 ± 0.05 <sup>h</sup>	140
	26	3.6±4.9	15 ± 16.8	0.148 ± 0.034	141
	17	5–18	36 ± 24 <sup>f</sup>	0.116 ± 0.003 <sup>h</sup>	140
	30	57±15	65.5 ± 9	0.102 ± 0.05	86
Vancomycin (IV)	7	8–28d	3.5 ± 0.7 <sup>f</sup>	0.052 ± 0.019	142
	14	3–12mo	8.5 ± 2.5 <sup>f</sup>	0.09 ± 0.01	88,143
	12	1–5	15 ± 16.8 <sup>f</sup>	0.153 ± 0.03	88
	15	5–15	36 ± 16 <sup>f</sup>	0.134 ± 0.02	88,144
	28	24–56	68 ± 10 <sup>f</sup>	0.09 ± 0.014	87,145-148

a Values are expressed as range.

b Mean ± SD.

c Overall mean ± SD calculated as described in Methods section.

d Calculated from CL/F (F = 0.6).

e Calculated from Dose × F/AUC (F = 0.65).

f Bodyweights derived from growth charts.

g Data shown for Japanese population only.

h Values expressed as mL/min/1.73m<sup>2</sup>.

AUC = area under the plasma concentration-time curve; IV = intravenous; CL = apparent total body clearance of the drug from plasma; CL/F = oral clearance; F = bioavailability; GA = gestational age; PCA = post-conceptual age.



# Metabolismoan eragina duten ezaugarriak

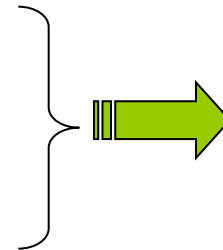
33

## 1. Faktore endogenoak

- ❑ Fisiologikoak
  - Espeziea
  - Adina
  - Sexua
  - Faktore genetikoak
- ❑ Patologikoak

## 2. Faktore exogenoak

- ❑ Dieta
- ❑ Inguruko faktoreak
- ❑ Beste farmakoak



- Eragile entzimatikoak
- Inhibitzaile entzimatikoak

# Eragite entzimatikoa

34

Bioeraldatzeko gaitasunaren hazkuntza, sustantzia eragile baten ondorioz entzima bat edo gehiagoren kantitatearen/aktibitatearen hazkuntza dela eta.

## Farmako eragileak:

- Fenobarbital
- Dexametasona
- Fenitoina
- Omeprazol
- Rifampicina
- Takrolimus
- Isoniazida

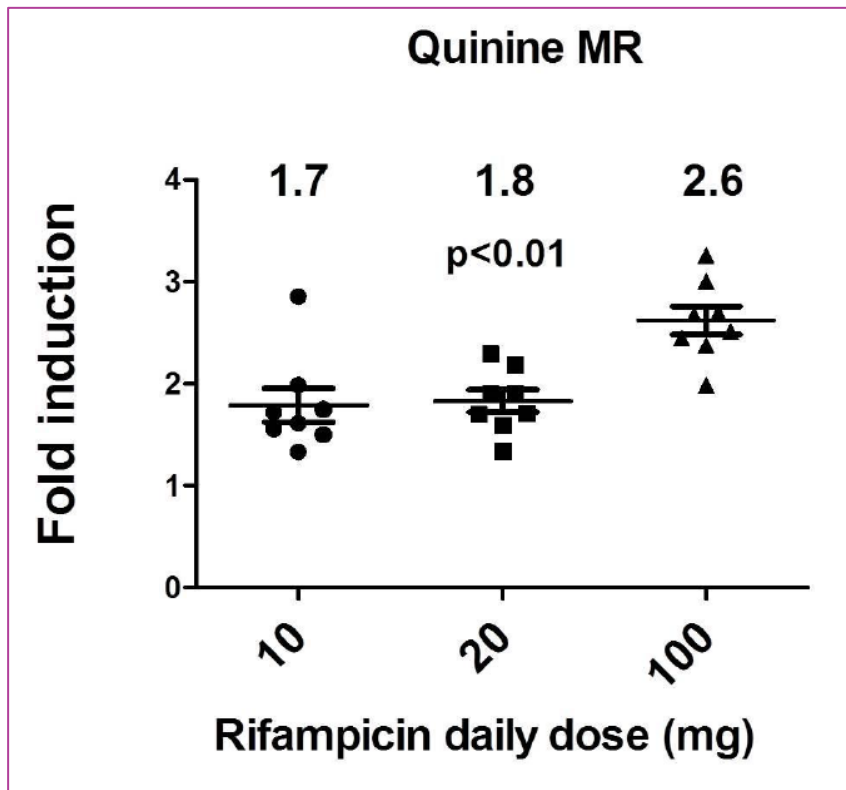
## Ondorioak:

- Erangikortasuna murriztu (gehien bat)
- Toxikotasun arriskua (profarmakoak)
- Tolerantzia

# Eragite entzimatikoa

35

**Figure 1.** Fold-induction of CYP3A4 measured with quinine / 3-hydroxy quinine metabolic ratio (quinine MR) after 2 weeks of rifampicin treatment (10, 20 and 100 mg daily) compared to baseline. Statistically significant differences between the three dosing groups using Kruskal-Wallis test are shown. The numbers at the top designate the median-fold induction in each dosing-group.



*Björkhem-Bergman L et al.  
Drug Metabolism and Pharmacokinetics.  
doi: 10.2133/dmpk.DMPK-13-SH-138*

# Inhibizio entzimatikoa

36

Farmakoen metabolismoaren gutxitzea, beste sustantzien - farmakoak barne - eragina dela eta

## Farmako inhibitzaileak:

- Ketokonazol
- Eritromizina
- Flukonazol
- Zimetidina
- Berapamilo
- Troleandomizina

## Inhibizio motak:

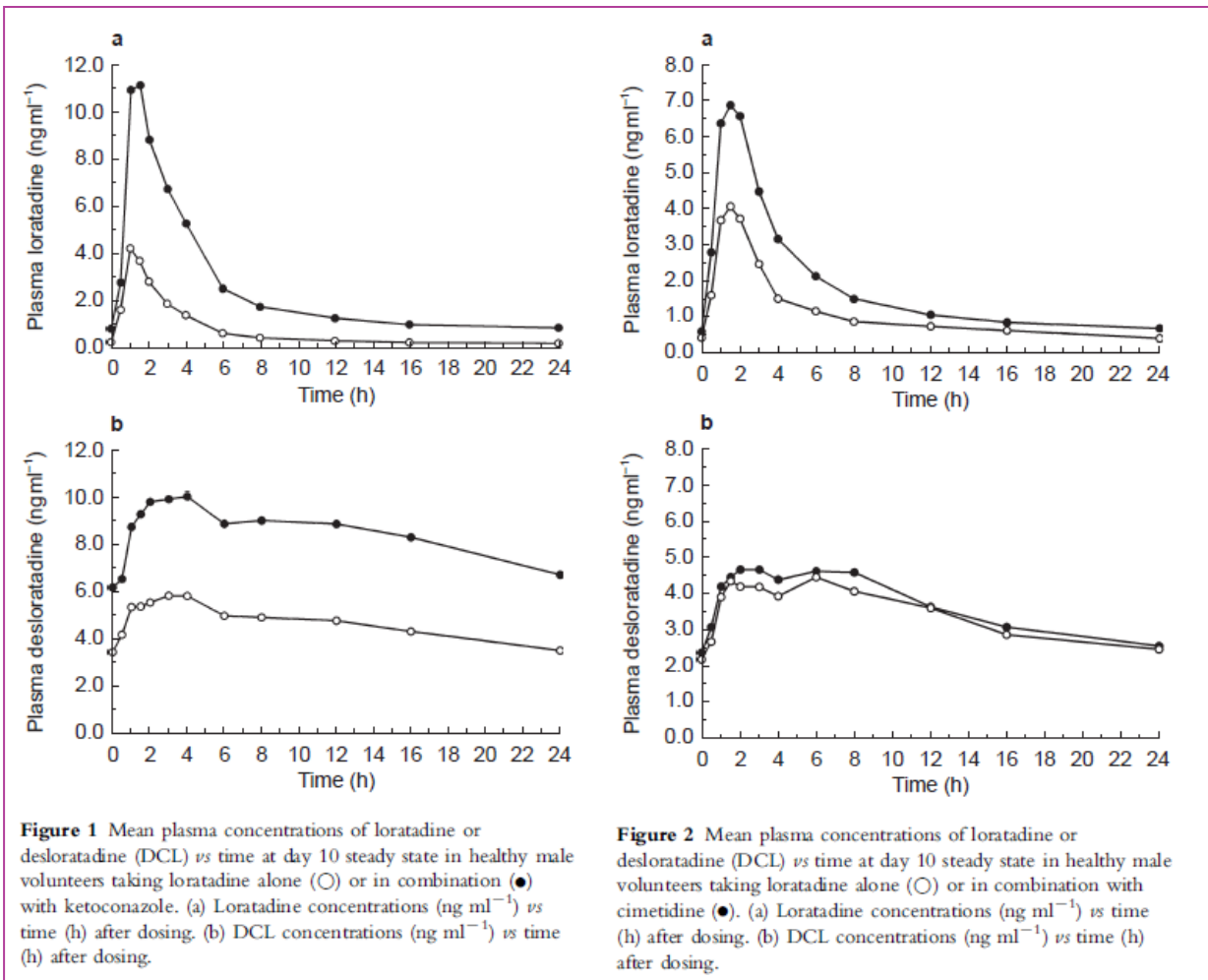
- Lehiakorra (ohikoena)
- Lehiakorra ez

## Ondorioak:

- Toxikotasuna (inhibitutako farmakoaren kontzentrazioak ↑↑)
- Eraginkortasuna murriztu (profarmakoak)

# Inhibizio entzimatikoa

37



# Metabolito aktiboak

38

## □ Metabolitoen aktibitatea

farmakoarena baino handiagoa

duten osagai aktiboak:

- Albendazol
- Kodeína
- Ebastina
- Flutamida
- Loratadine
- Losartan
- Risperidona
- Tamoxifen

## □ Metabolitoen aktibitatea

farmakoaren antzekoa duten

osagai aktiboak :

- Klaritromizina
- Fluoxetina
- Itrakonazol
- Ketamina
- kinidina
- Espironolaktona
- Berapamilo

# Metabolito aktiboak

39

- Metabolitoen aktibitatea farmakoarena baino askoz baxuagoa duten osagai aktiboak:
  - Alprazolam
  - Zitalopram
  - Ziklosporina
  - Diltiazem
  - Alofantrina
  - Lidokaina
  - Az. balproiko
- Farmako hauen metabolitoak hartzailerik ezberdinekin lotzen dira eta horregatik eragina ezberdina izan daiteke:
  - Doxepina
  - N-desmetildoxepina

# Metabolito aktiboak

Examples of drugs for which active metabolites are now used as drugs themselves

Original Drug	Metabolite That Is Used as a Drug	Mechanism/Indication	Rationale for the Usefulness of the Metabolite as a Drug
Amitriptyline	Nortriptyline	Antidepressant	Differential effect at neurotransmitter transport proteins
Bromhexine	Ambroxol	Mucokinetic agent and topical anesthetic	
Diazepam	Temazepam	Anxiolysis	Improved pharmacokinetics
Diazepam	Oxazepam	Anxiolysis	
Etretinate	Acitretin	Antipsoriatic	Lower brain penetration, less sedation
Hydroxyzine	Cetirizine	Antihistamine	Differential effect at neurotransmitter transport proteins
Imipramine	Desipramine	Antidepressant	
Loratadine	Desloratadine	Antihistamine	Lower brain penetration, less sedation
Loxapine	Amoxapine	Antidepressant	Differential effect at neurotransmitter transport proteins
Primidone	Phenobarbital	Antiseizure	Molecular mechanism resulting in different electrophysiological effect
Procainamide	Acecinide	Antiarrhythmic	
Risperidone	Paliperidone	Antipsychotic	Decreased impact of CYP2D6 clearance, lower intersubject variability
Spirolactone	Canrenone	Diuretic	Safety; reduced potassium <sub>v</sub> channel activity
Terfenadine	Fexofenadine	Antihistamine	
Thioridazine	Mesoridazine	Antipsychotic	Decreased impact of CYP2D6 clearance, lower intersubject variability
Tolterodine	Fesoterodine	Urinary incontinence	
Venlafaxine	Desvenlafaxine	Antidepressant	Decreased impact of CYP2D6 clearance, lower intersubject variability



# Metabolito aktiboak

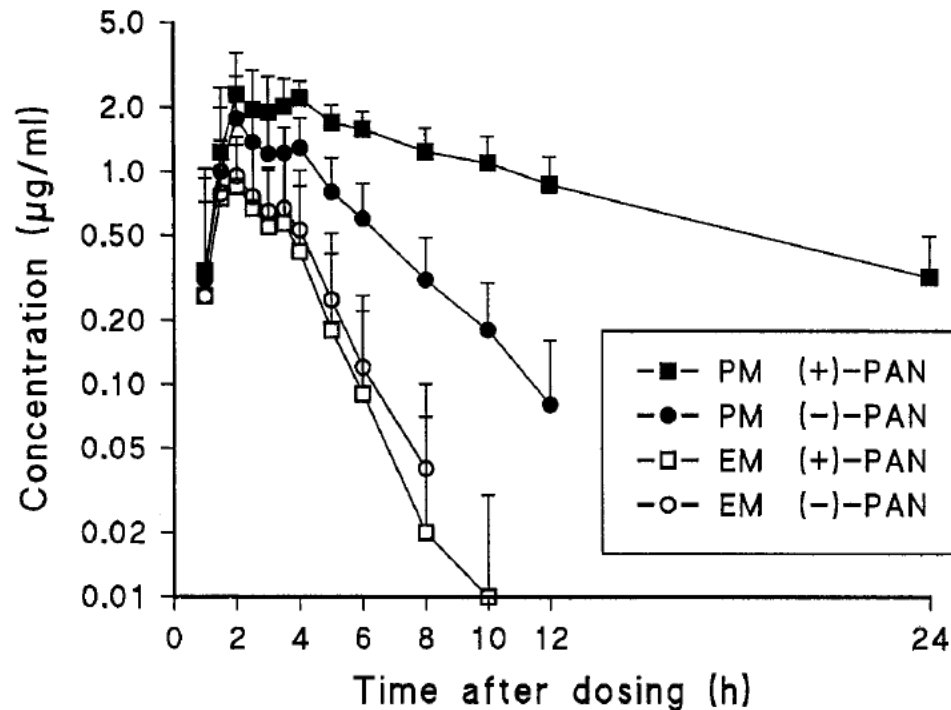
41

## Garrantzia

- Metabolizatzen den farmako frakzioa
- Metabolitoaren aktibitate kualitatibo eta kuantitatiboa, aldatu gabeko farmakoarekin konparatuz
- Farmakoaren eta metabolitoaren profil farmakozinetikoa

# Metabolismo enantioselectivo

42



**Fig 1.** Mean ( $\pm$  standard deviation) serum concentration-time profiles of (+)- and (-)-pantoprazole after a single oral dose of 40 mg of racemic pantoprazole in poor metabolizers (*solid squares* and *solid circles*) and extensive metabolizers (*open squares* and *open circles*) of S-mephenytoin 4'-hydroxylation. PM, Poor metabolizer; EM, extensive metabolizer; PAN, pantoprazole.

# Farmakoen metabolismoa ikertzeko metodoak

43

## “In vivo” metodoak: Eragozpenak

1. Zaila da farmakoaren eta metabolitoen kontzentrazioen eboluzioa ehunetan ebaluatzea.
2. Plasman eta gernuan bakarrik detektatu daitezke egonkorak diren metabolitoak eta bi toki hauetan metatzen direnak
3. Toxikotasun akutu handiko konposatuen kasuan, administratutako dosi baxuak gutxiegiak izan daitezke bioeraldatze prozesuaren produktu guztiak detektatzeko.
4. Emaitzak interpretatzeko garaian, prozesu hauetan eragina duten faktoreek (adina, sexua, gaixotasunak,...) eragozpenak sor ditzakete.
5. Bioeraldatzea ikasteko lan batzuk ezin dira “in vivo” egin gizakietan arrazoi etikoengatik

# Farmakoen metabolismoa ikertzeko metodoak

44

## “In vitro” metodoak

- Farmako batek bioeraldatze prozesuetan parte hartzen duten ehunak zehaztu
- Metabolitoen sorreran ematen diren pausuak ezagutu
- Fase ezberdinak katalizatzen dituzten sistema entzimatiak osagaiak finkatu
- Aktibitate entzimatiak kontrolatzen duten mekanismoak identifikatu

Entzima  
errekonbinanteak

Zelula-aspiko  
frakzioak

Zelula-kulturak

Ehun-mozketak (*slices*)

Organo perfunditua

# Farmakoen metabolismoa ikertzeko metodoak: entzima errekonbinanteak

45

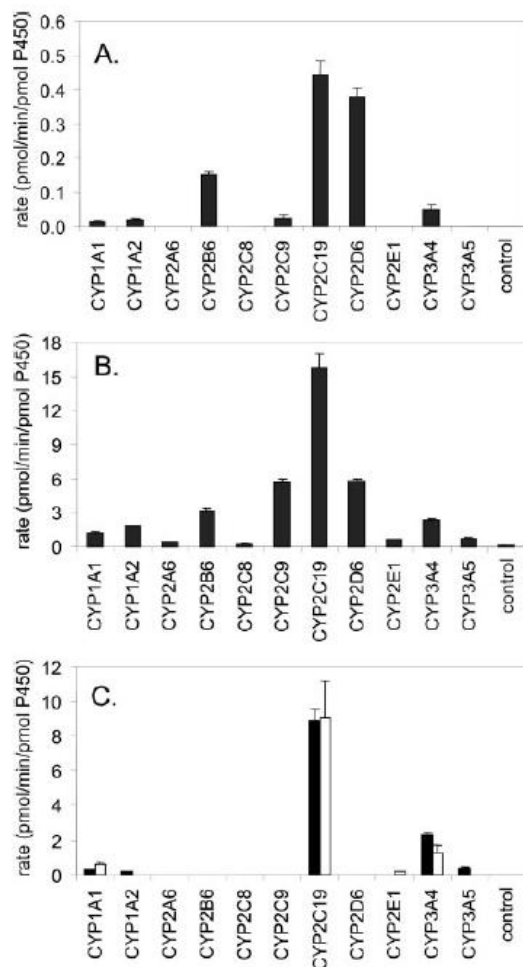


Fig. 3. Metabolism of sertraline and *N*-desmethylsertraline in human rP450 enzymes. A, sertraline *N*-demethylation at [Sertraline] = 0.5 μM; B, sertraline *N*-demethylation at [Sertraline] = 50 μM; C, sertraline (solid bars) and *N*-desmethylsertraline (open bars) *N*-deamination at substrate concentrations of 50 μM. Each bar represents the mean ± S.D. for three determinations.

Sertralinen N-desmetilazioa (Kontz=0.5 μM)

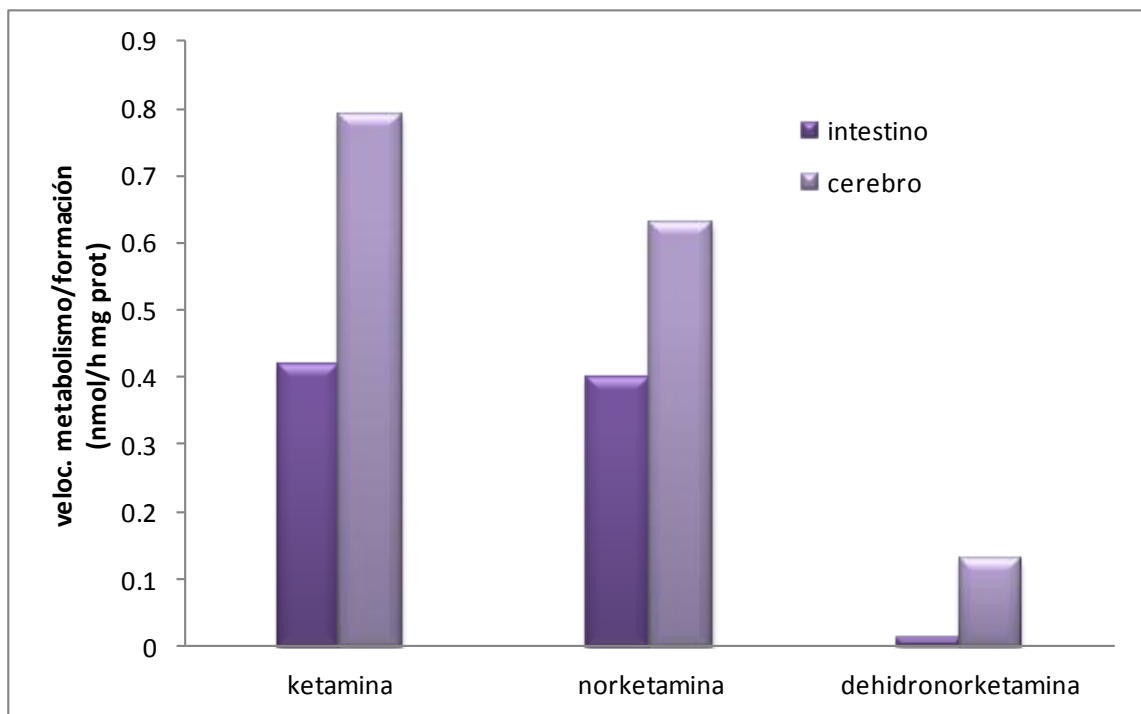
Sertralinen N-desmetilazioa (Kontz=50 μM)

Sertalinen N-desaminazioa (■)

N-desmetilsertralinen N-desaminazioa(□)

# Farmakoen metabolismoa ikertzeko metodoak: zelula-azpiko frakzioak

46



Ketaminaren, norketaminaren eta dehidronorketaminaren bioerlatze abiadura arratoiaren garuneko eta heste meharreko frakzio zitosoan

# Farmakoen metabolismoa ikertzeko metodoak: zelula-azpiko frakzioak

47

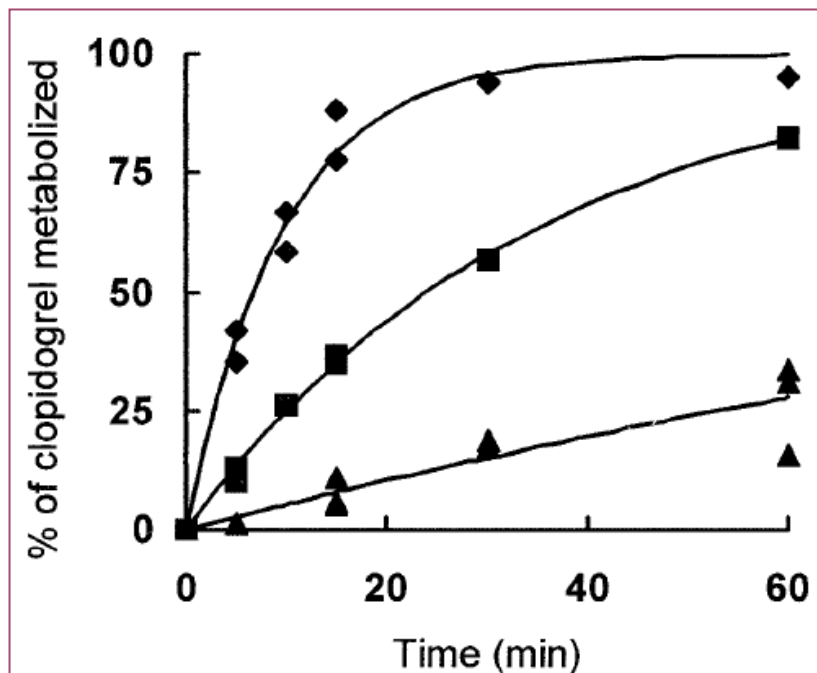
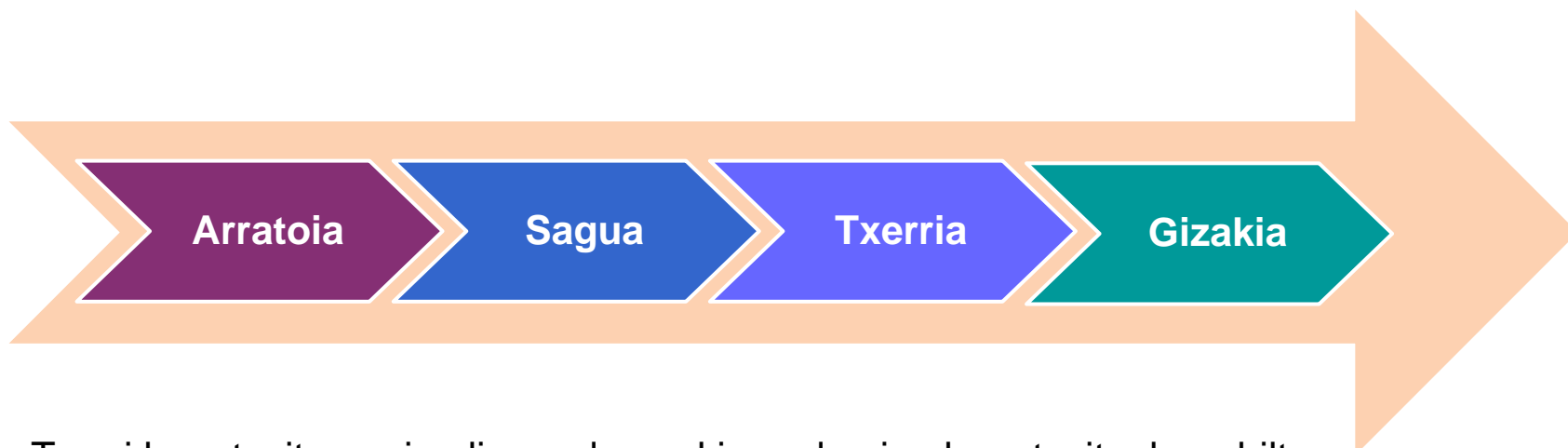


FIG. 1. Oxidation of clopidogrel by rat liver microsomes.

Clopidogrel ( $50 \mu\text{M}$ ) was incubated with  $0.5$  to  $1 \mu\text{M}$  P450 in liver microsomes from control rats ( $0.5 \mu\text{M}$  P450, ■) or rats treated with  $\beta$ -naphthoflavone ( $1 \mu\text{M}$  P450, ▲) or dexamethasone ( $1 \mu\text{M}$  P450, ◆) as described under *Experimental Procedures*. At the indicated times, aliquots were removed, and the remaining clopidogrel was quantified.

# Farmakoen metabolismoa ikertzeko metodoak: zelula-kulturak

48

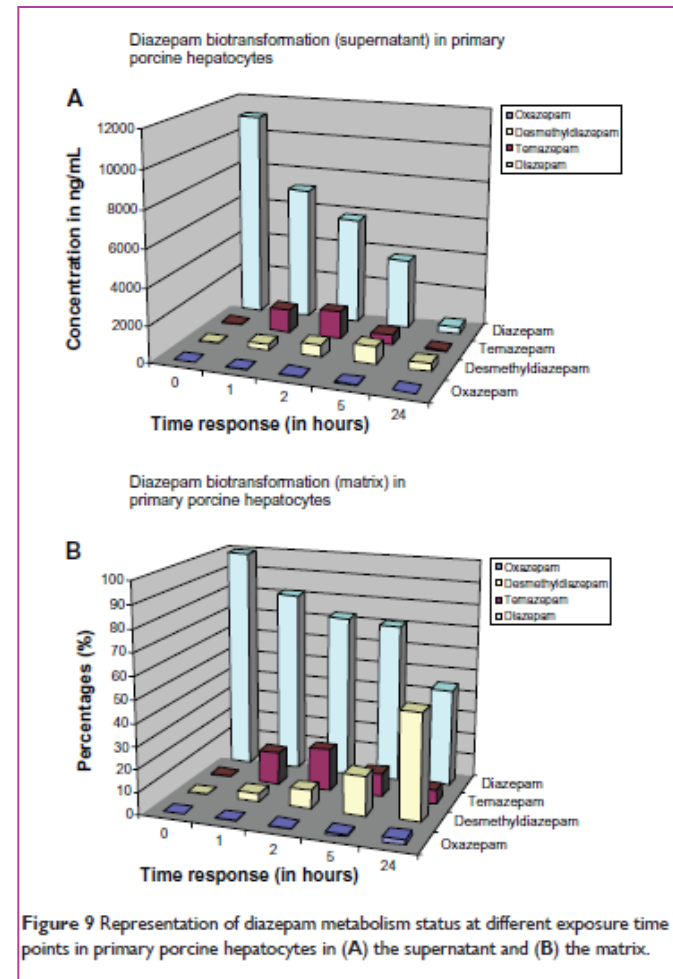
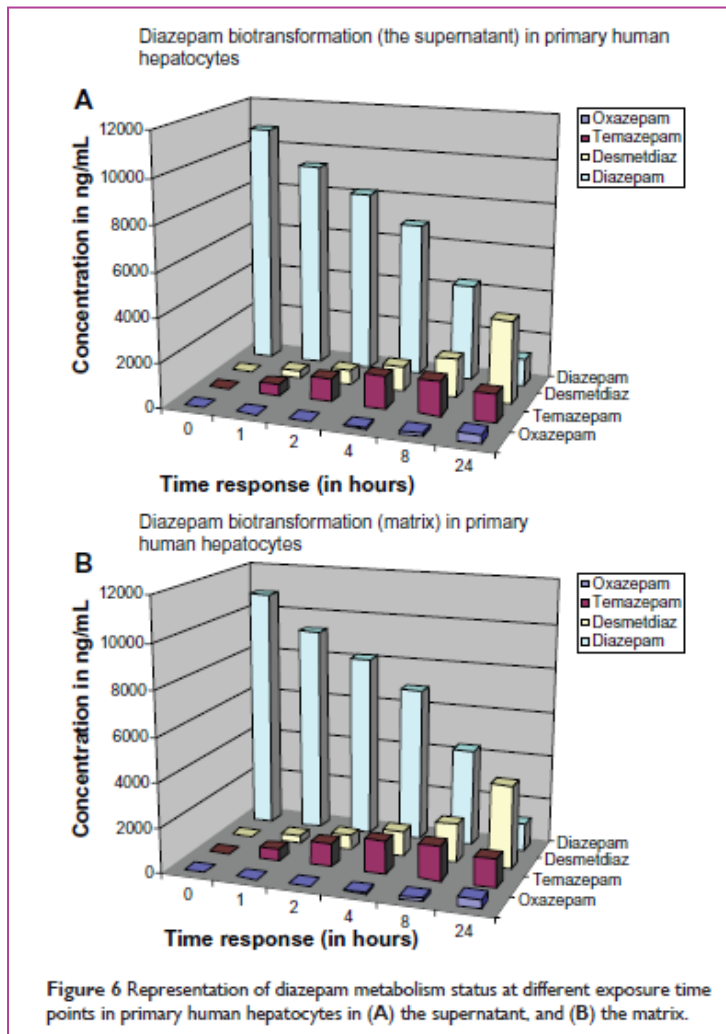


Txerri hepatozitua animalia eredu egokiena da giza-hepatozitoak erabiltzen ez direnean



# Farmakoen metabolisme ikertzeko metodoak: zelula-kulturak

49



# Farmakoen metabolismoa ikertzeko metodoak: ehun-mozketak (*slices*)

50

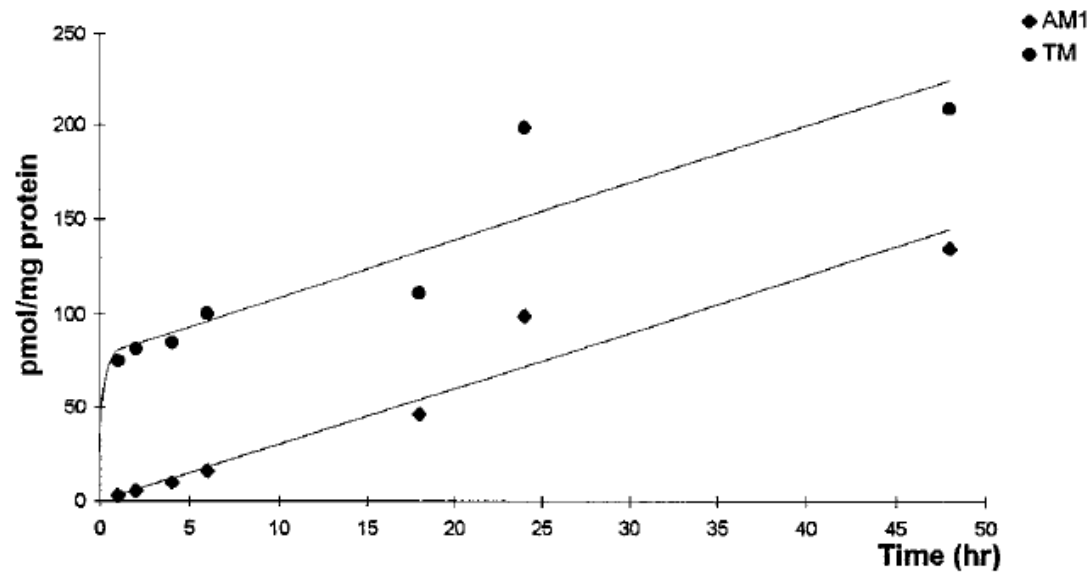
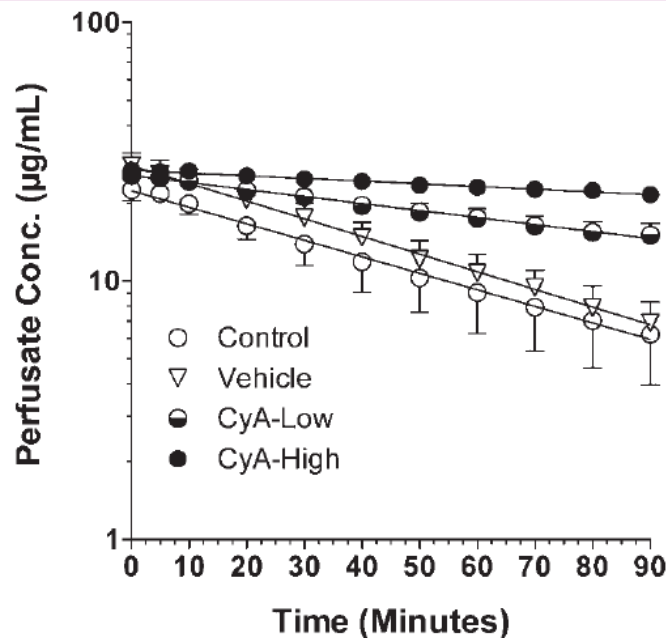


FIG. 5. Time course of CSA metabolite formation.

Total CSA metabolite (TM) and AM1 formation from human lung slice cultures incubated with  $1 \mu\text{M}$  [ $^3\text{H}$ ]CSA from 0 to 48 hr. Values represent data from one human lung.

# Farmakoen metabolismoa ikertzeko metodoak: organo perfundituak

51



**Figure 1.** The perfusate concentration–time profiles of MTX in the isolated perfused rat livers after a single bolus dose (5 mg) of the drug in the absence of any pretreatment (Control) or after pretreatment with Cremophor EL vehicle (Vehicle) or 0.5 mg (CyA-Low) or 2.5 mg (CyA-High) of cyclosporine A. The symbols and bars represent the mean and SD values, respectively ( $n = 4\text{--}6/\text{group}$ ).

MTX: metotrexato