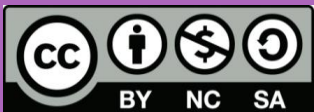


6. GAIA: FARMAKOEN IRAIZKETA



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. Sarrera
2. Giltzurrunen anatomia eta fisiologia
3. Giltzurrun-iraizketa mekanismoak
4. Giltzurrun-argitzapena
5. Giltzurrun-iraizketa aldatu dezaketen faktoreak
6. Behazun iraizketa
7. Listu iraizketa
8. Esne bidezko iraizketa

Sarrera

3

Iraizketa

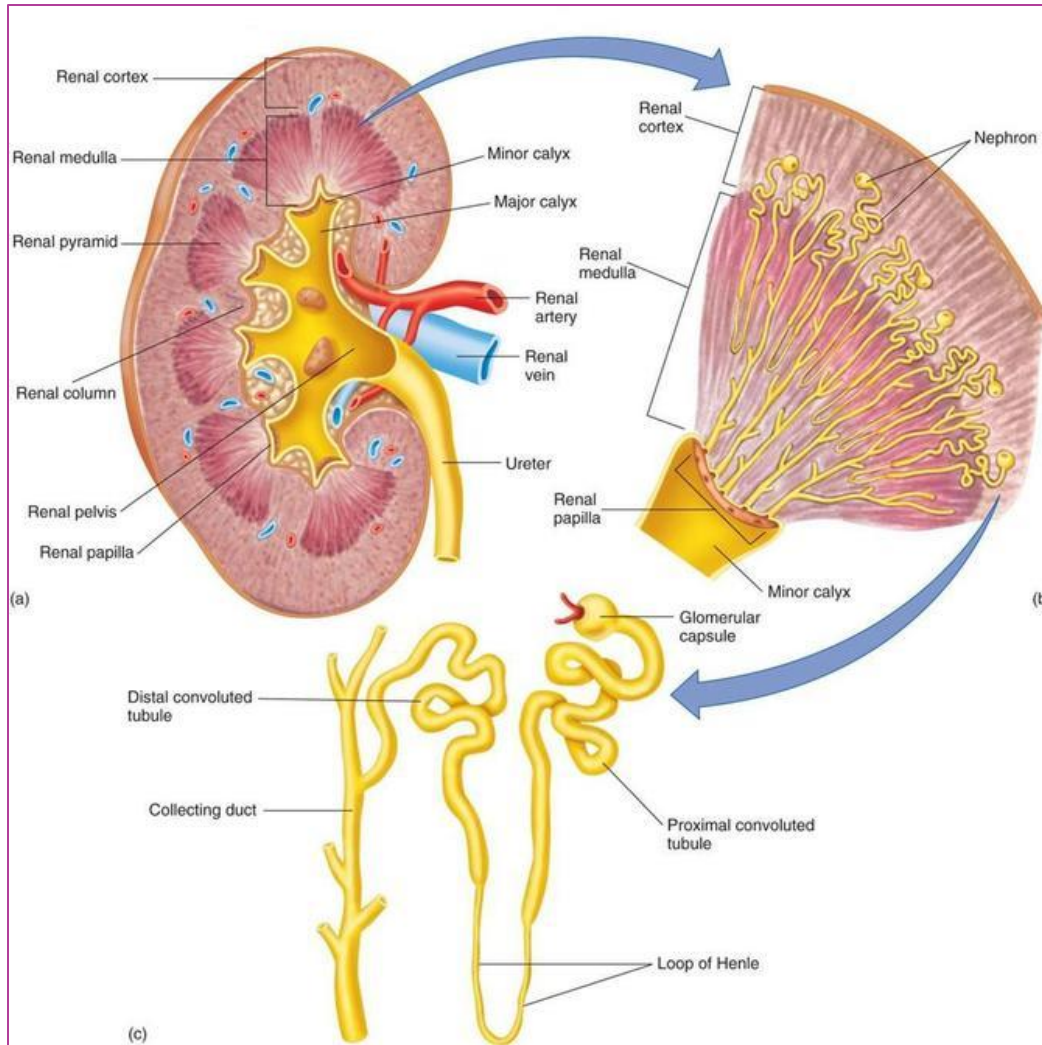
Farmakoa edo bere metabolitoak gorputzetik kanporatzeko prozesua edo prozesu multzoak

Farmakoen iraizketarako bide nagusiak:

1. Giltzurrunak (nagusia)
2. Giltzurrunetatik kanpo:
 - ✓ Behazuna
 - ✓ Listua
 - ✓ Esnea

Giltzurrunen anatomia eta fisiologia

4



*Wikispaces-en argitaratua "Creative Commons Attribution Share-Alike 3.0 License" lizentziarekin.
<http://humanphysiology2011.wikispaces.com/12.+Urology>*

Giltzurrunen anatomia eta fisiologia

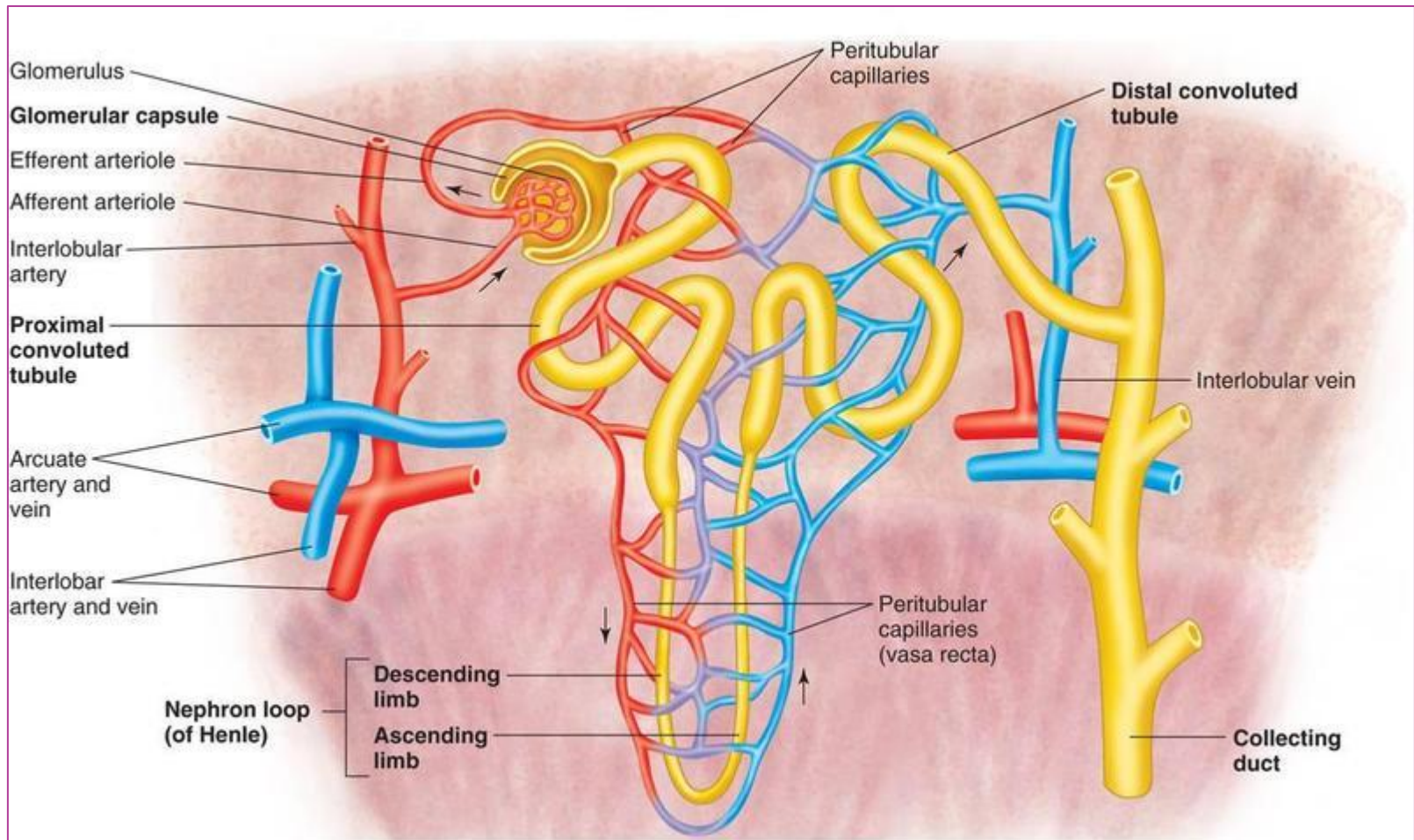
5

Nefrona:

- Glomeruloa
- Hurbileko tubuloa
- Henle-ren lakioa
- Urrineko tubuloa
- Hodi biltzailea

Giltzurrunen anatomia eta fisiologia

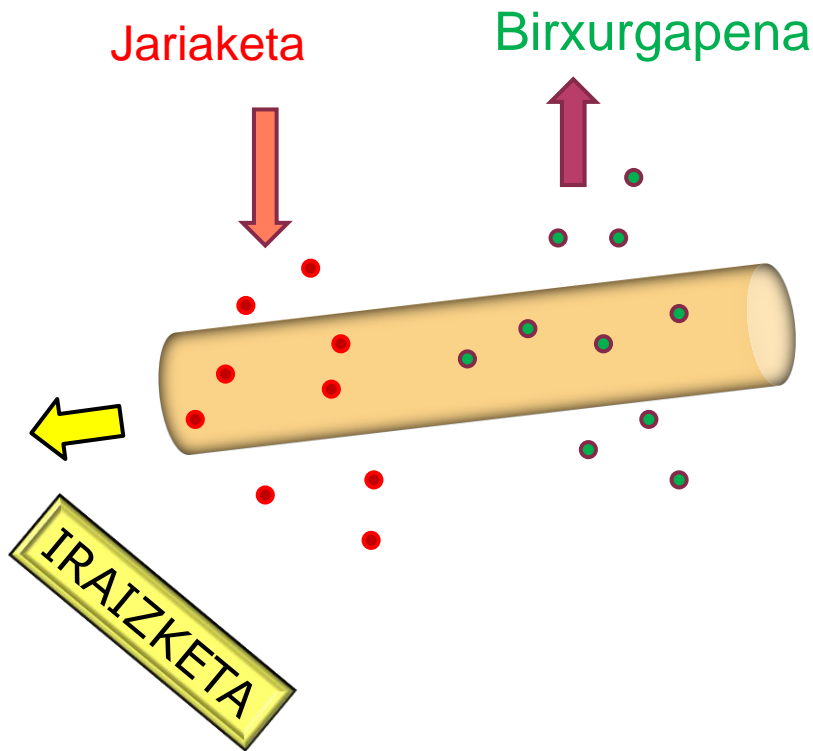
6



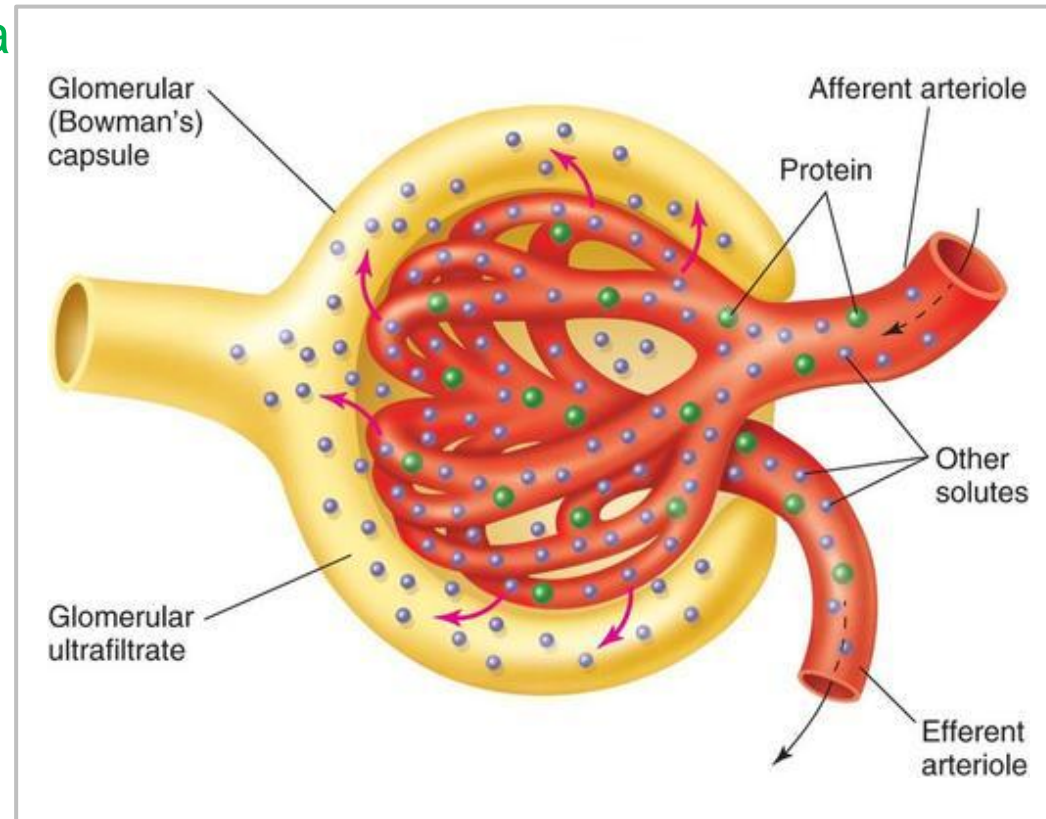
Wikispaces-en argitaratua Creative Commons Attribution Share-Alike 3.0 License”
lizentziarekin. <http://humanphysiology2011.wikispaces.com/12.+Urology>

Giltzurrunen anatomia eta fisiologia

7



Iragazketa



Wikispaces-en argitaratua "Creative Commons Attribution Share-Alike 3.0 License" lizentziarekin.
<http://humanphysiology2011.wikispaces.com/12.+Urology>

Gernu-iraizketa mekanismoak

8

- Iragazketa glomerularra
- Jariaketa tubular aktiboa
- Birxurgapen tubularra

Gernu-iraizketa mekanismoak

9

Iragazketa glomerularra

Farmako baten iragazketa glomerularren abiadura



$$F_g \times C_{fu}$$

F_g : Iragazketa glomerularren fluxua (120-130 mL/min)

C_{fu} : farmakoaren kontzentrazio askea plasman

Gernu-iraizketa mekanismoak

10

Jariaketa tubularra

- ▣ Garraio aktiboa
- ▣ Espezifikotasuna
- ▣ Ase daiteke
- ▣ Inhibizio lehiakorra (probenesid)
- ▣ P-glikoproteinaren eta beste garraiatzaileen parte-hartzea (OAT)

Gernu-iraizketa mekanismoak

11

Jariaketa tubularra

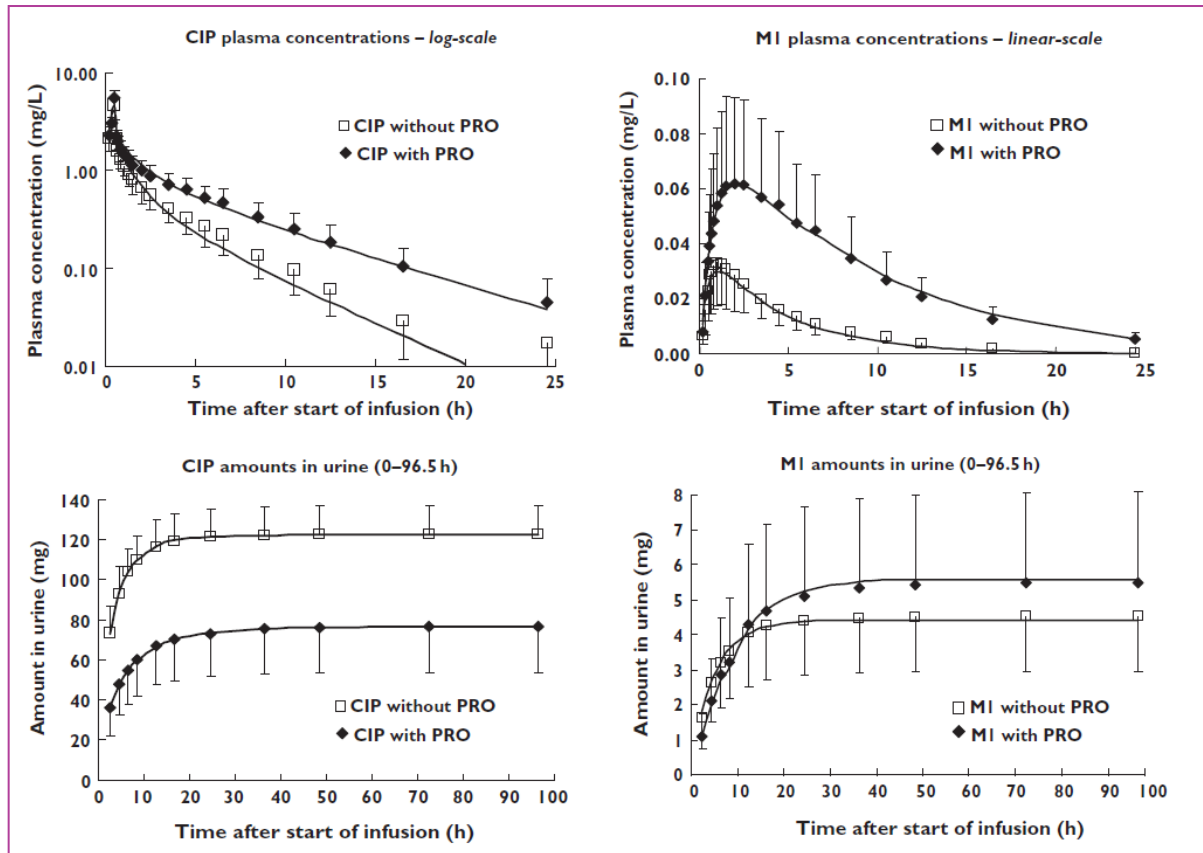
Anioiak		
Azido folikoa	Cefotaxima	Norfloxacino
Ampizilina	Ceftazidima	Penizilina G
Ziprofloxazino	Fenilbutanzona	Cefazolina
Cefotaxima	Metotrexato	Zidovudina
Katioiak		
Amilorida	Prokainamida	Ranitidina
Zimetidina	Kinidina	Trimetroprim
Digoxina	Kinina	Bancomizina

Jariaketa tubularra jasaten duten farmakoak

Gernu-iraizketa mekanismoak

12

Jariaketa tubularra



Probeneciden eragina (PRO) ziprofloksazinoren (CIP) eta bere metabolitoaren (MI) kontzentrazio plasmaticoetan eta gernu-kontzentrazioetan boluntario osasuntsuetan .

Gernu-iraizketa mekanismoak

13

Birxurgapen tubularra

- Barreiadura pasiboz (nagusia)
- Garraio aktiboa

Azidoak

$$\frac{A^{-}}{AH} = 10^{pH - pKa}$$

Baseak

$$\frac{BOH}{B^{+}} = 10^{pH - pKa}$$

Gernu-iraizketa mekanismoak

14

Birxurgapen tubularra

Ionizatu gabeko farmakoaren barreiadura pasiboa

Azidoak

$$\frac{A^-}{AH} = 10^{pH-pKa}$$

- $pKa \leq 2$: erabat ionizatuak \longrightarrow birxurgapenik ez
- $pKa > 8$: ez ionizatuak \longrightarrow erabateko birxurgapena
- $3 < pKa < 8,5$: birxurgapena pHren menpe

Baseak

$$\frac{BOH}{B^+} = 10^{pH-pKa}$$

- ❖ $pKa > 12$: erabat ionizatuak \longrightarrow birxurgapenik ez
- ❖ $pKa < 6$: ez ionizatuak \longrightarrow erabateko birxurgapena
- ❖ $6 < pKa < 12$: birxurgapena pHren menpe

Gernu-iraizketa mekanismoak

15

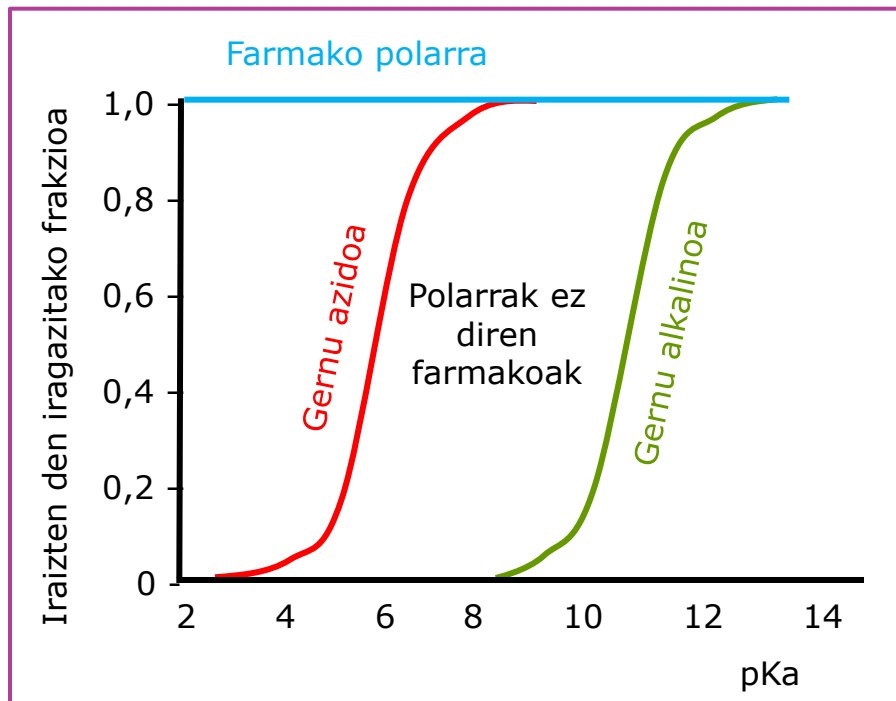
	AZIDOAK pKa	BASEAK		
Birxurgapenik ez	AZIDO GOGORRAK	BASE OSO AHULAK	Birxurgatze totala	
				0
				1
Birxurgatze partziala	AZIDO AHULAK	BASE AHULAK	Birxurgatze partziala	
				2
				3
				4
				5
				6
Birxurgatze totala	AZIDO OSO AHULAK	BASE GOGORRAK	Birxurgapenik ez	
				7
				8
				9
				10
				11
12				
13				
14				

Gernu-iraizketa mekanismoak

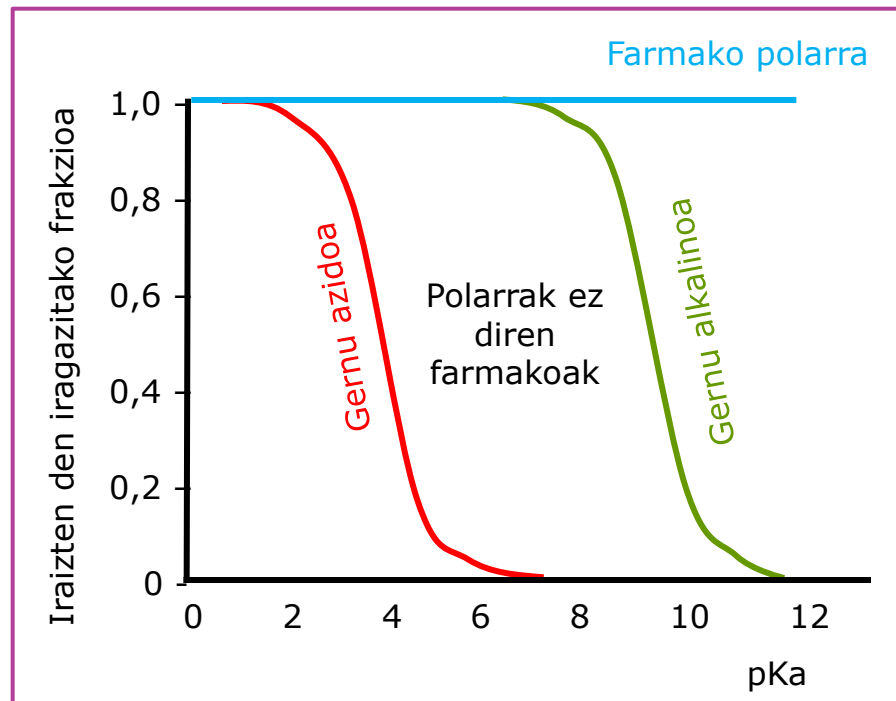
16

Birxurgapen tubularra

Base ahula



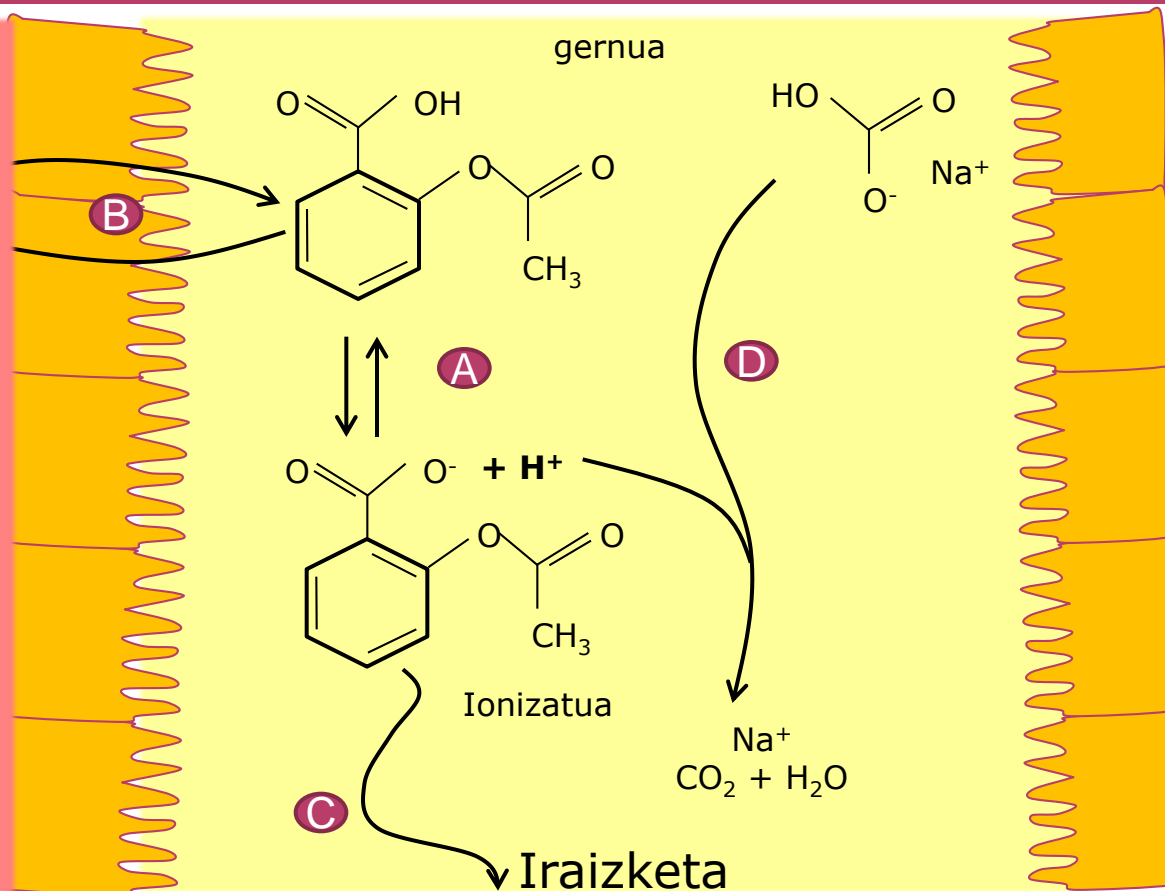
Azido ahula



Gernu-iraizketa mekanismoak

17

Birxurgapen tubularra

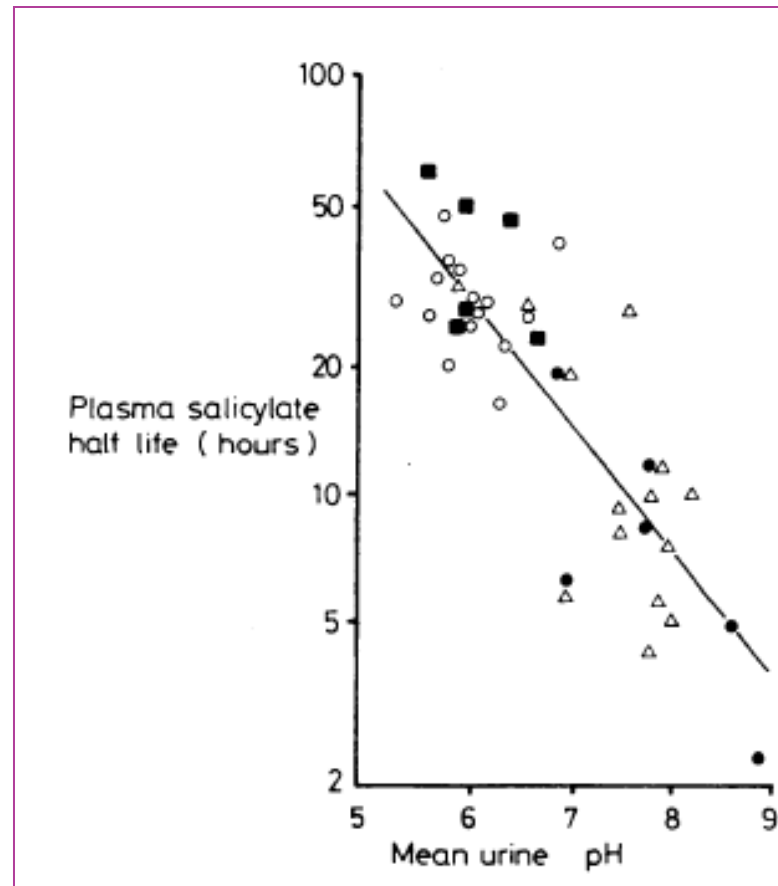


Az Salizilikoaren (AS) giltzurrun argitzapenaren hazkuntza gernuaren pHa bikarbonatoarekin igotzerakoan AS partzialki ionizatzen den azido ahula da (A). Bakarrik ionizatu gabeko forma pasatzen da gernura (B). Bikarbonatoa gehituzeko (D) gernuaren pHa handitzen da eta ASren ionizazio maila ere handitzen da. Hori dela eta birxurgapena baxuagoa da eta gernu irazketa handitzen da (C)

Gernu-iraizketa mekanismoak

18

Birxurgapen tubularra



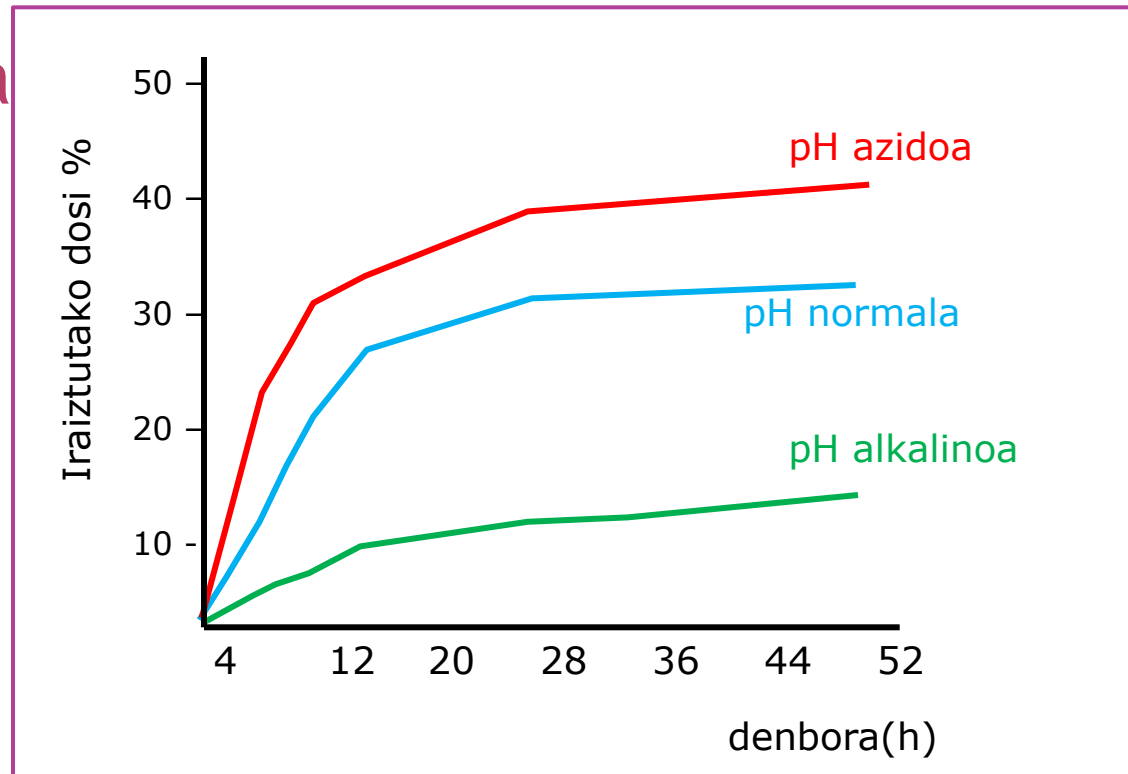
Salizilatoren erdibizitzaren eta gernuaren pHren arteko erlazioa.

Prescott LF. Br Med J (Clin Res Ed) 1982;285(6352):1383-1386.

Gernu-iraizketa mekanismoak

19

Birxurgapen tubularra



pHren eragina metoxifenaminaren gernu irazketan,
farmakoa aho-bidetik administratu ondoren

Giltzurrun argitzapena

20

$$dA/dt = Cl_R \cdot C_p$$

dA/dt = denbora unitateko irazitutako farmako kantitatea

$$Cl_R = (Cl_{FR} + Cl_{SR}) \cdot (1 - FR)$$

Cl_{FR} = Giltzurrun iragazketa bidezko argitzapena

Cl_{SR} = Jariaketa tubular bidezko argitzapena

FR = Bixurgatzen den farmako frakzioa

$$Cl_{FR} = f_u \cdot GFR$$

f_u = farmako frakzio askea, plasma proteinekin loturik ez dagoena

GFR = Iragazketa glomerularraren abiadura

$$Cl_{SR} = (RBF \cdot f_u \cdot Cl_i) / (RBF + Cl_i)$$

RBF = giltzurrunetako odol fluxua

Cl_i = farmako askearen berezko argitzapena

Giltzurrun argitzapena

21

Hainbat farmakoen giltzurrun bidezko argitzapena

Farmakoa	CLr (mL/min)
Penizilina G	500
Cefalexina	250
Lidokaina	192
Amikacina	100
Furosemida	95
Indometacina	75
Amobarbital	37
Sulfadiazina	35
Eritromizina	20
Fenitoina	7
Propranolol	5

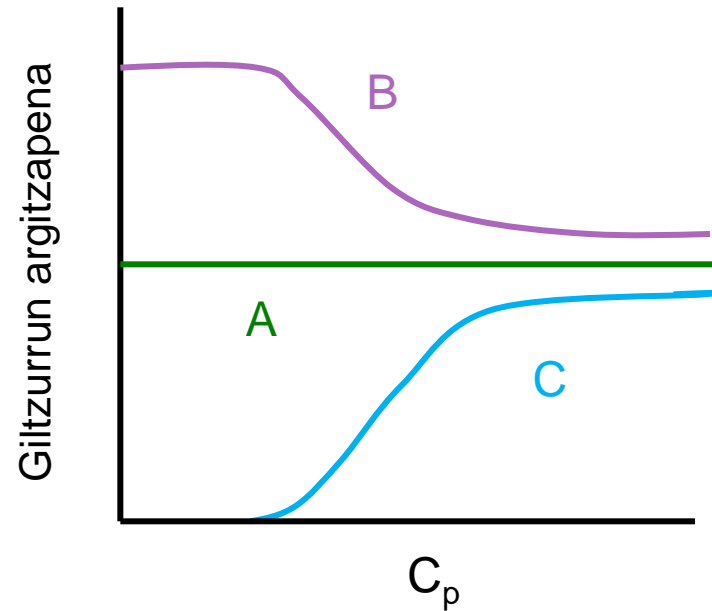
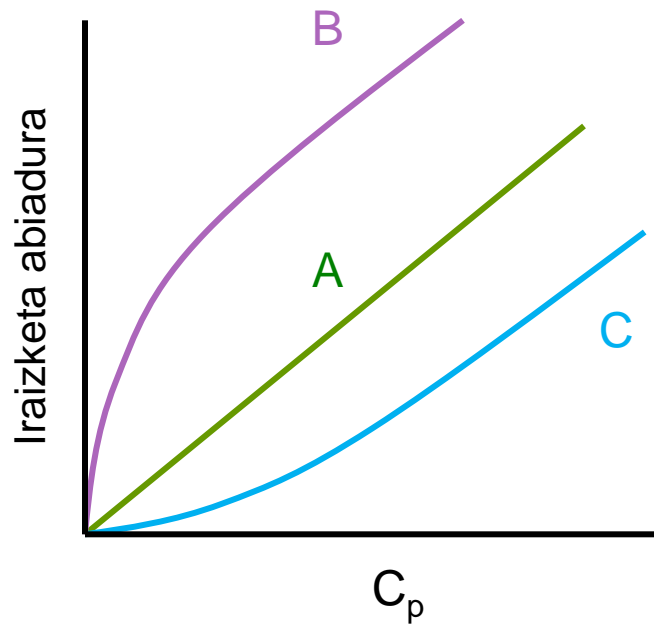
Giltzurrun irazketa aldatu dezaketen faktoreak

22

1. Farmakoaren kontzentrazio plasmaticoa
2. Proteina plasmaticoekin lotutako frakzioa
3. Giltzurrunetako odol-fluxua
4. Farmakoen arteko elkarrekintzak
5. Gernuaren pH-a
6. Gernu-fluxua
7. Faktore fisiopatologikoak :
 - a) Adina
 - b) Sexua
 - c) Dieta
 - d) Gaixotasunak:
 - Giltzurrun gutxiegitasuna
 - Bihotz-hutsegitea
 - Obesitatea

Giltzurrun irazketa aldatu dezaketen faktoreak: farmakoaren kontzentrazio plasmatikoa

23

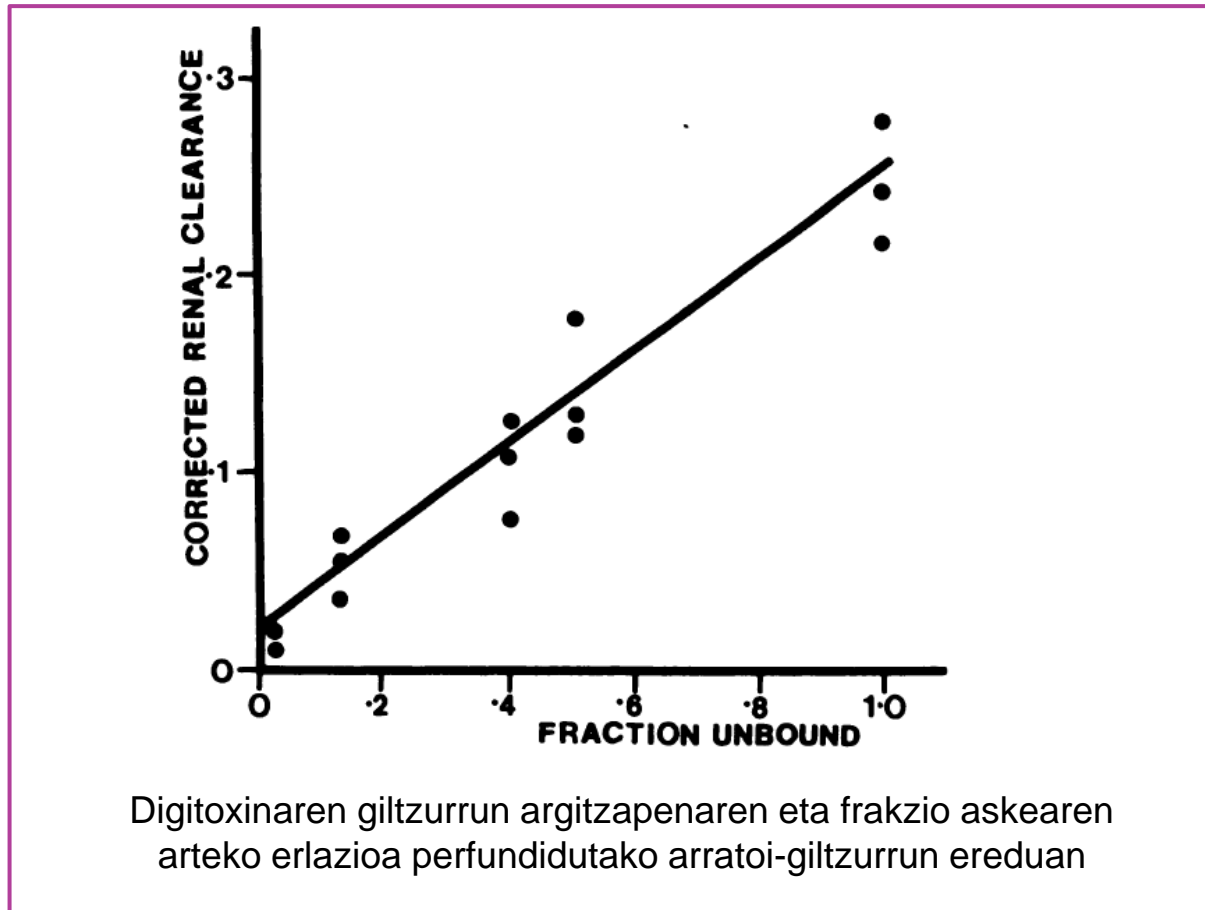


Iraizketa abiaduran eta giltzurrun argitzapenean aldaketak kontzentrazio plasmatikoarekin, farmakoa

- A) Bakarrik iragazpen prozesuaz kanporatzen denean,
- B) Bakarrik iragazi eta jariatu
- C) Iragazten da eta bixurgapen aktiboa jasaten du

Giltzurrun irazketa aldatu dezaketen faktoreak: lotura proteina plasmatikoein

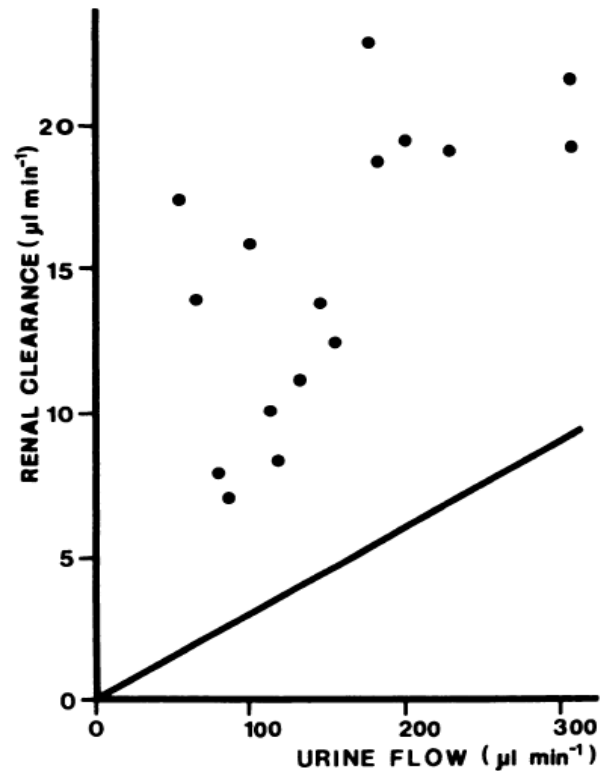
24



Hall S et al. *J Pharmacol Exp Ther* 1984;228:174-9.

Giltzurrun irazketa aldatu dezaketen faktoreak: gernu-fluxua

25

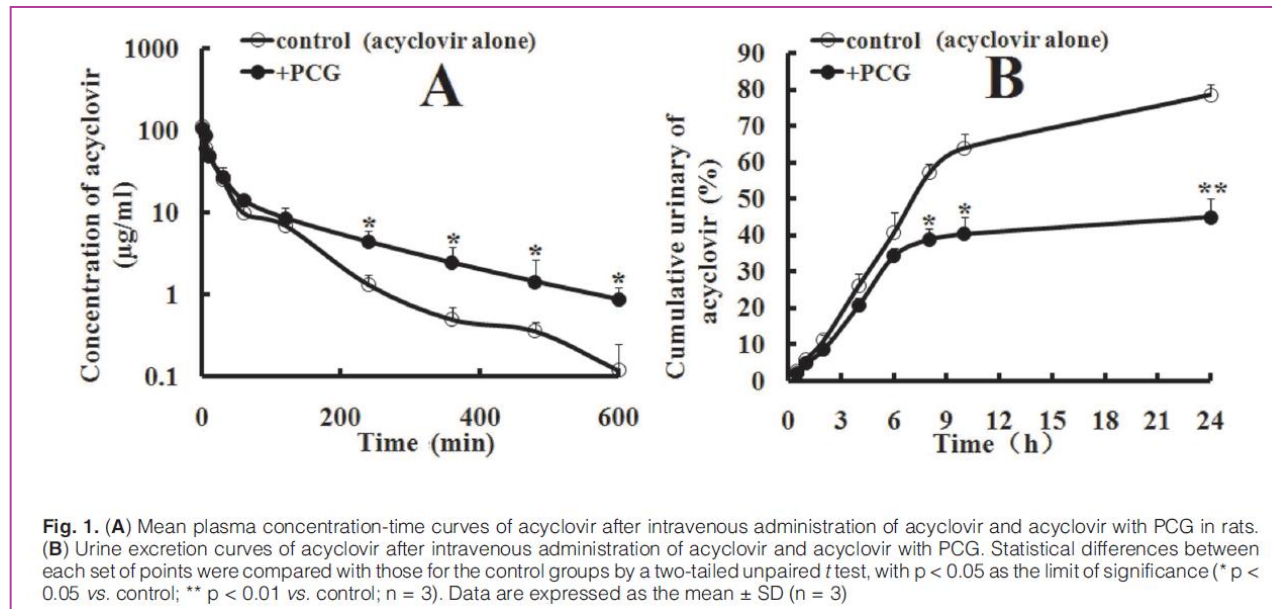


Digitoxinaren giltzurrun argitzapenaren eta gernu fluxuaren arteko erlazioa perfundidutako arratoi-giltzurrun ereduan

Hall S et al. J Pharmacol Exp Ther 1984;228:174-9.

Giltzurrun irazketa aldatu dezaketen faktoreak: farmakoen arteko elkarrekintzak

26



Tab. 1. Pharmacokinetic parameters of acyclovir by intravenous administration. Values represent the means ± SD (*n* = 3). Statistical analyses were conducted using a two-sided unpaired Student's *t*-test

Parameters	Acyclovir	Acyclovir + PCG
k_e (1/min)	0.0117 ± 0.0003	0.0061 ± 0.0006 ^a
MRT (min)	69 ± 2	135 ± 3 ^b
AUC (µg.min/ml)	4988 ± 210	6510 ± 180 ^a
$T_{1/2}$ (min)	59 ± 3	113 ± 12 ^b
V_d (l/kg)	0.51 ± 0.02	0.54 ± 0.04
CL_T (ml/min/kg)	6.00 ± 0.24	4.61 ± 0.19 ^a
CL_R (ml/min/kg)	4.75 ± 0.15	2.07 ± 0.32 ^a

Penizilina G eta aziklobir-ren arteko elkarrekintza

Ye J et al. Pharmacol Rep. 2013;65:505-512.

Giltzurrun irazketa aldatu dezaketen faktoreak: **adina**

27

Kreatinina serikoaren eta adinaren arteko erlazioa (<1 urte duten haurrak)

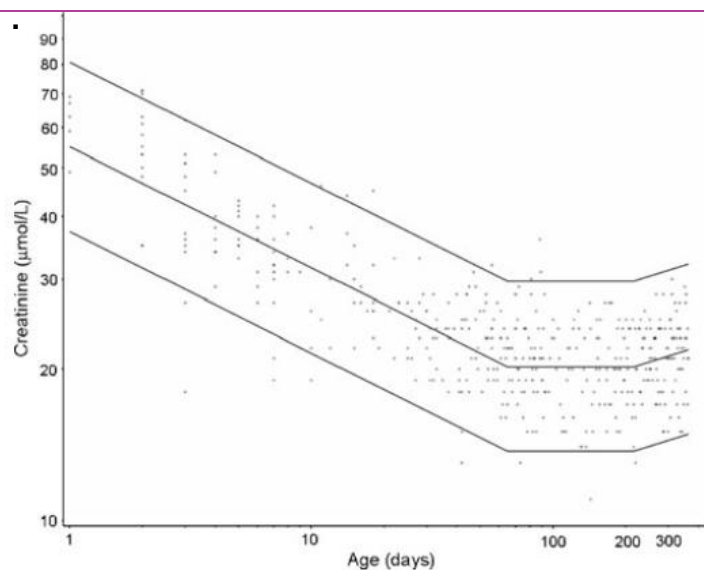


Fig. 1 Reference values of serum creatinine in children younger than 1 year of age. *Symbols* Individual serum creatinine value of each patient included in the study, *lines* geometric mean (*middle*) and the 2.5th (*lower*) and 97.5th (*upper*) percentiles

Bankomizinen argizapena eta adinaren arteko erlazioa jaioberrietan

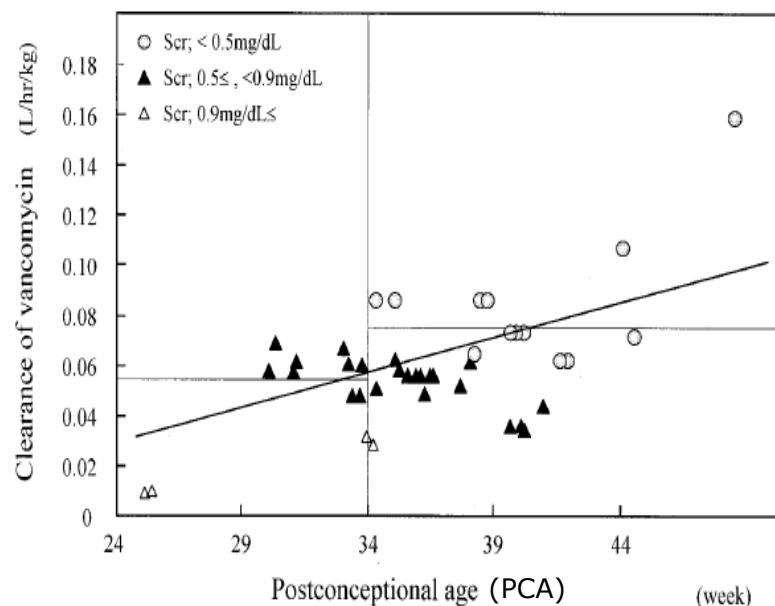


FIG. 2. Relationship between $CL_{\text{vancomycin}}$ normalized by weight and PCA. $CL_{\text{vancomycin}}$ was estimated by the Bayesian method. The horizontal lines shows the average $CL_{\text{vancomycin}}$ for neonates with PCAs of <34 and ≥34 weeks. $CL_{\text{vancomycin}}$ normalized by weight still depends on PCA and Cr (Scr).

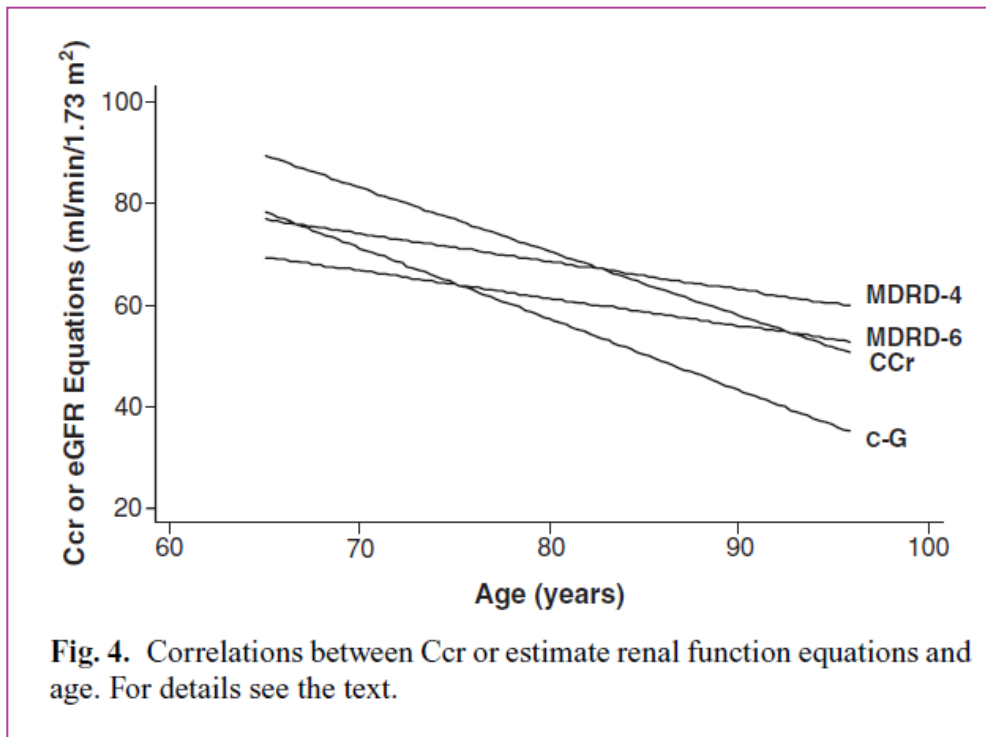
Boer DP et al. *Pediatr Nephrol* 2010;25:2107–2113

Kimura T et al. *Antimicrob Agents Chemother.* Apr 2004; 48(4): 1159–1167.

Giltzurrun irazketa aldatu dezaketen faktoreak: **adina**

28

Kreatinina argitzapenaren eta adinaren arteko erlazioa >65 urteko pertsonetan



Pizzarelli F et al. Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 1197–1205

Ccr: kreatinina argitzapena

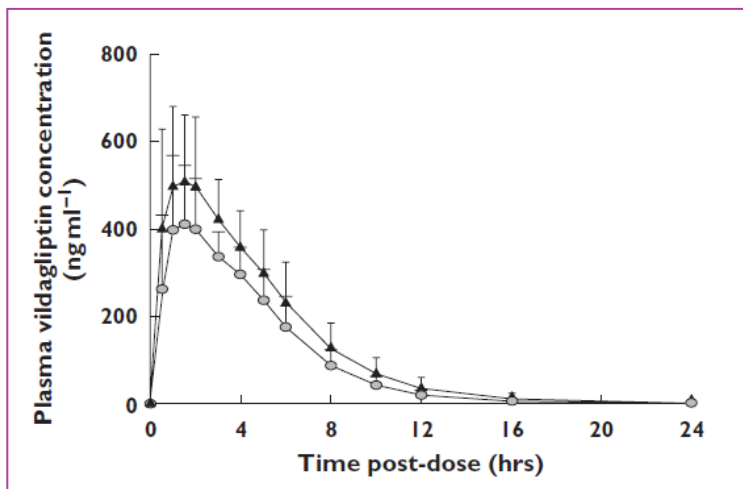
C-G: Cockcroft–Gault ekuazioa

MDRD-4: *Modification of Diet in Renal Disease* (4 parametro)

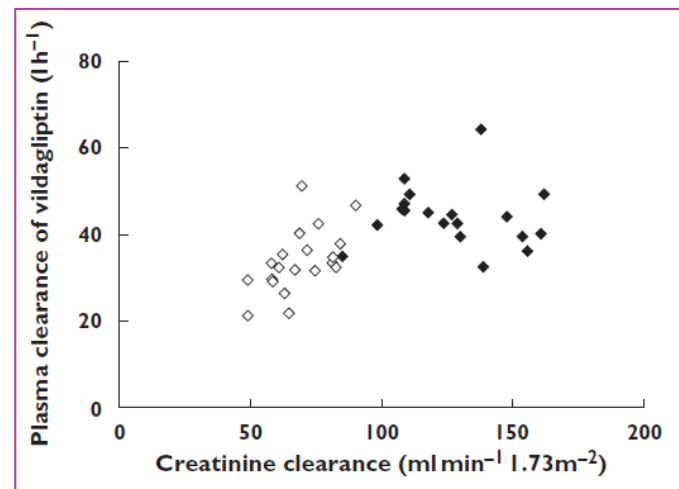
MDRD-6: *Modification of Diet in Renal Disease* (6 parametro)

Giltzurrun irazketa aldatu dezaketen faktoreak: **adina**

29



Plasma concentration–time profiles of vildagliptin after a single 100 mg oral dose according to age (18–40 years, (○); ≥70 years, (▲)),



Creatinine clearance vs. plasma clearance of vildagliptin, (18–40 years, (◆); ≥70 years, (◇)) and (b) LAY151 exposure (18–40 years,

Vildagliptin farmakoaren parametro farmakozinetikoak pertsona osasuntsuei 100 mg administratu ondoren

Variable	n	t_{max} (h) median (min, max)	C_{max} (ng ml ⁻¹) mean ± SD* (CV%)	AUC(0,t) (ng ml ⁻¹ h) mean ± SD* (CV%)	AUC(0, ∞) (ng ml ⁻¹ h) mean ± SD* (CV%)	$t_{1/2}$ (h) mean ± SD* (CV%)	CL/F (l h ⁻¹) mean ± SD* (CV%)	CL _R (l h ⁻¹) mean ± SD* (CV%)
Age								
18–40 years	19	2.00 (0.50, 5.00)	488 ± 113 (23)	2318 ± 355 (15)	2329 ± 354 (15)	2.17 ± 0.62 (28)	43.92 ± 7.09 (16)	8.45 ± 2.91 (34)
≥70 years	20	1.50 (0.50, 6.00)	578 ± 179 (31)	3056 ± 696 (23)	3076 ± 698 (23)	2.47 ± 0.94 (38)	34.05 ± 7.47 (22)	5.81 ± 2.16 (37)
P value		0.546†	0.077†	0.0003†	0.0003†	0.232†	0.0001†	0.003†

Giltzurrun irazketa aldatu dezaketen faktoreak: giltzurrun gutxiegitasuna

30

- ❑ Giltzurrun funtzio normala: $Cl_{cr} > 80$ mL/min
- ❑ G Gutxiegitasun arina: $30 < Cl_{cr} < 50$ ml/min
- ❑ G Gutxiegitasun moderatua: $10 < Cl_{cr} < 30$ ml/min
- ❑ G Gutxiegitasun zorrotza: $Cl_{cr} < 10$ mL/min

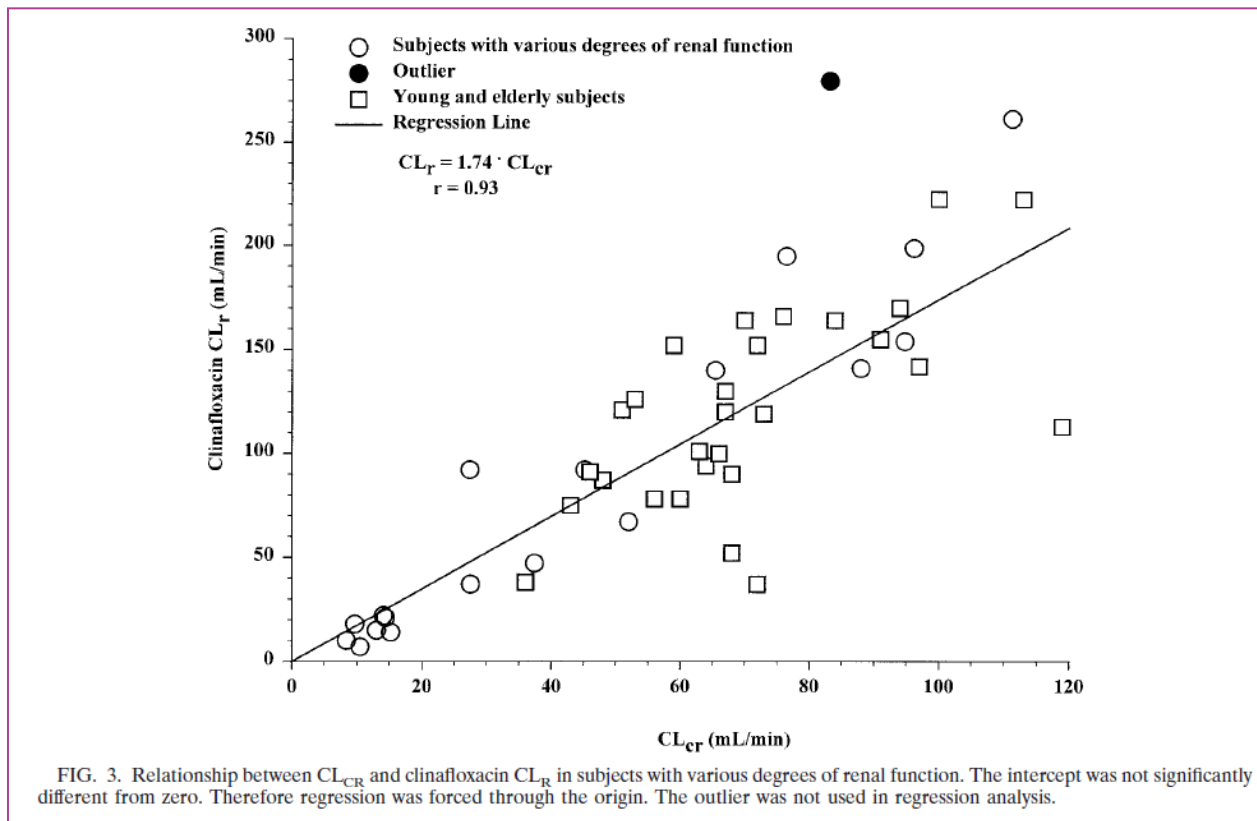
Kreatinina argitzapena kalkulatzeko ekuazioak

	UNITATEAK	GIZONEZKOAK	EMAKUMEZKOAK
Helduak - Jelliffe	mL/min/1,73 m ²	$Cl_{cr} = \frac{98 - 0.8(adina - 20)}{S_{cr}}$	$Cl_{cr} = \text{gizonezk} \times 0,9$
Helduak - Cockroft Gault	mL/min	$Cl_{cr} = \frac{(140 - adina)Pisua}{72 \times S_{cr}}$	$Cl_{cr} = \text{gizonezk} \times 0,85$
Haurrak - Schwartz et al	mL/min/1,73 m ²	$Cl_{cr} = \frac{0.45(\text{azalera_cm})}{S_{cr}}$	Haurrak: 0-1 urte
	mL/min/1,73 m ²	$Cl_{cr} = \frac{0.55(\text{altuera_cm})}{S_{cr}}$	1-20 urte

Giltzurrun irazketa aldatu dezaketen faktoreak: giltzurrun gutxiegitasuna

31

Klinafloxazinoren giltzurrun argitzapenaren eta kreatinina argitzapenaren arteko erlazioa



Giltzurrun irazketa aldatu dezaketen faktoreak: giltzurrun gutxiegitasuna

32

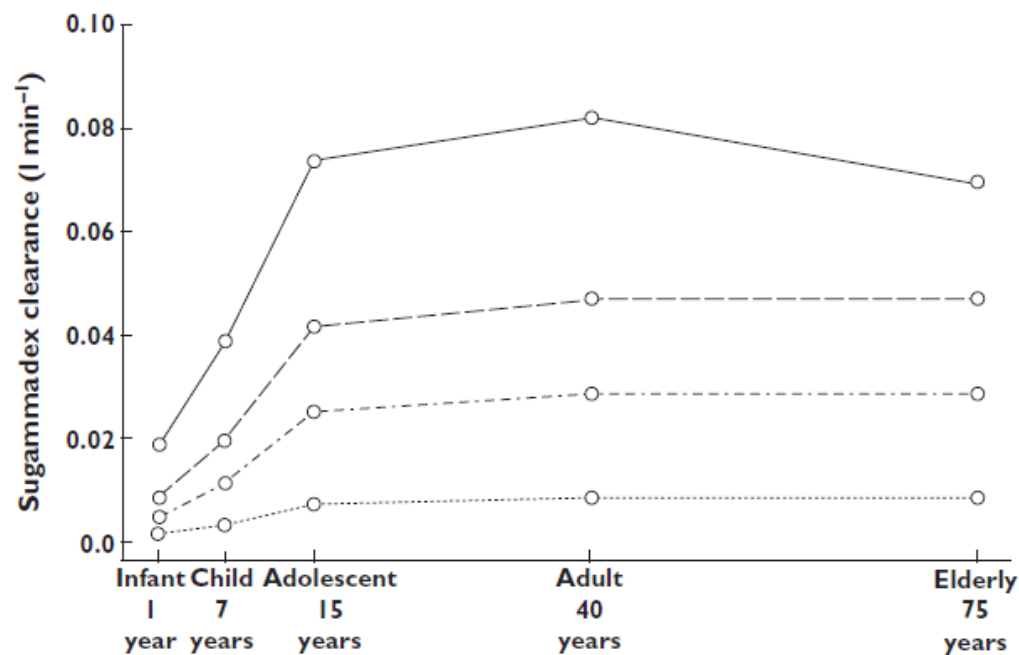


Figure 4

Sugammadex clearance in the paediatric, adult and elderly population for various stages of renal function (as defined in Table 4). Normal renal function (—○—○—○); Mild renal impairment (---○---○---○); Moderate renal impairment (-·-○-·-○-·-○); Severe renal impairment (····○····○····○)

Giltzurrun irazketa aldatu dezaketen faktoreak: giltzurrun gutxiegitasuna

33

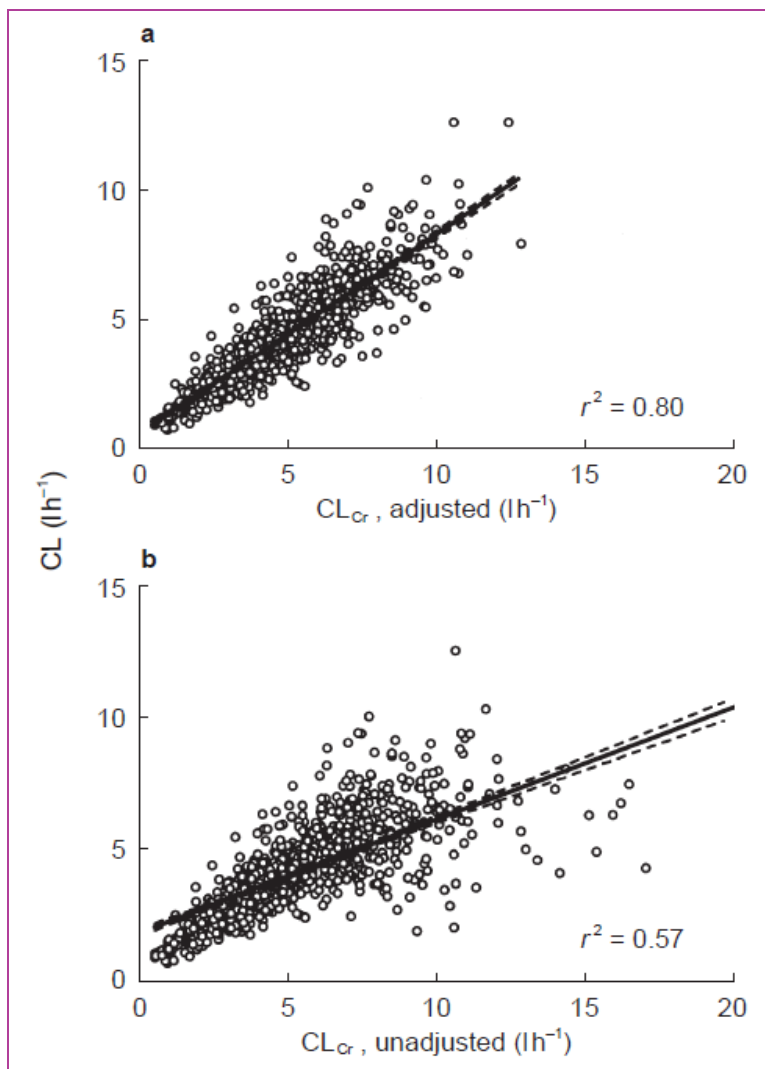


Figure 3 a) Gentamicin clearance *vs* $CL_{Cr,adjusted}$ where values of serum creatinine less than 0.06 mmol l^{-1} are set at 0.06 mmol l^{-1} and DWT is used instead of LBW. b) Gentamicin clearance *vs* $CL_{Cr,adjusted}$ using method of Cockcroft and Gault [19] but using DWT in stead of TBW. The solid line on both graphs represents the line of best fit. The dashed lines represent the 95% confidence interval of the slope.

LBW: lean body weight (peso corporal magro)
DWT: dosing weight (peso corporal)

Kirkpatrick CMJ et al. Br J Clin Pharmacol 1999; 47: 637–643

Giltzurrun irazketa aldatu dezaketen faktoreak: obesitatea

34

Gizonezkoak

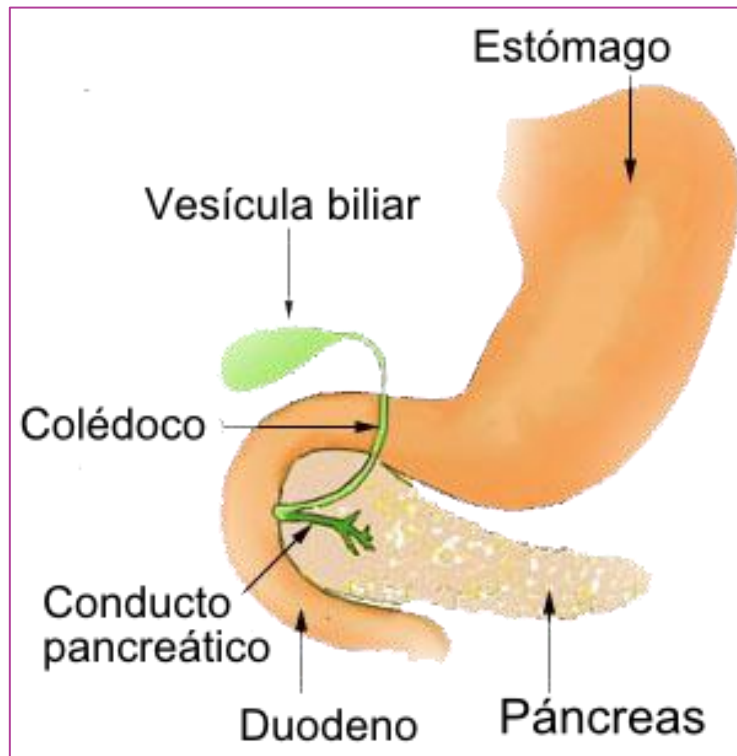
$$Cl_{cr} = \frac{[137 - Adina] \times [(0.285 \times Pisua) + (12.1 \times Altuera^2)]}{51 \times Cr_s}$$

Emakumezkoak

$$Cl_{cr} = \frac{[146 - Adina] \times [(0.285 \times Pisua) + (9.74 \times Altuera^2)]}{60 \times Cr_s}$$

Behazun Iraizketa

35



Wikimedia Commons-en argitaratua "Creative Commons Attribution/Share-Alike License" lizentziarekin. http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Illu_pancrease_es.png

Behazun Iraizketa

36

Behazun irazketan eragina duten faktoreak:

- Egitura kimikoa
- Pisu molekularra
- Polaritatea

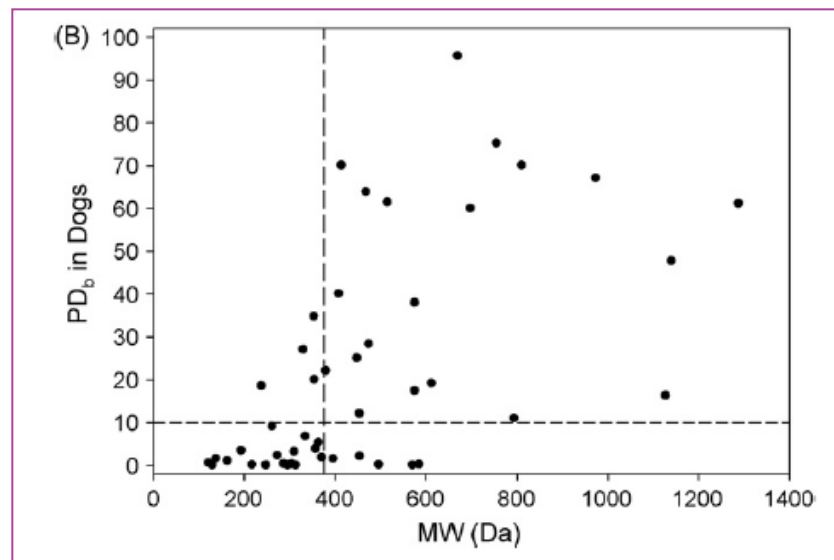
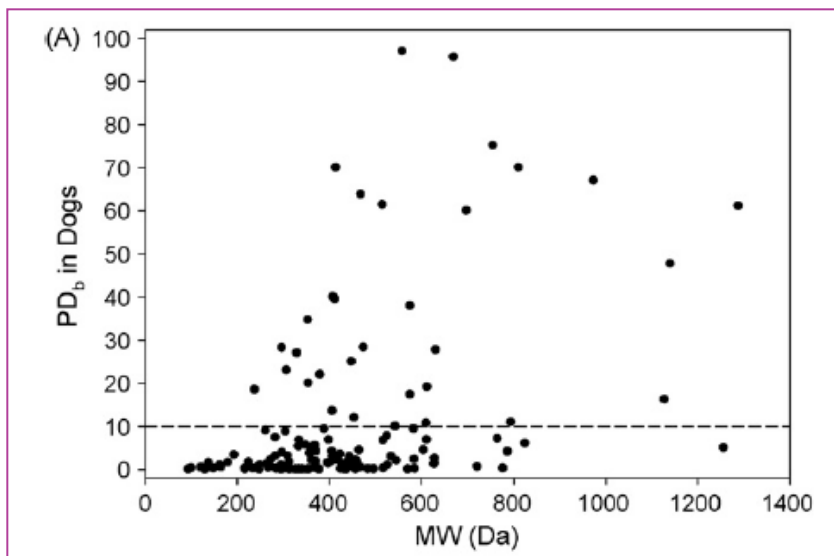
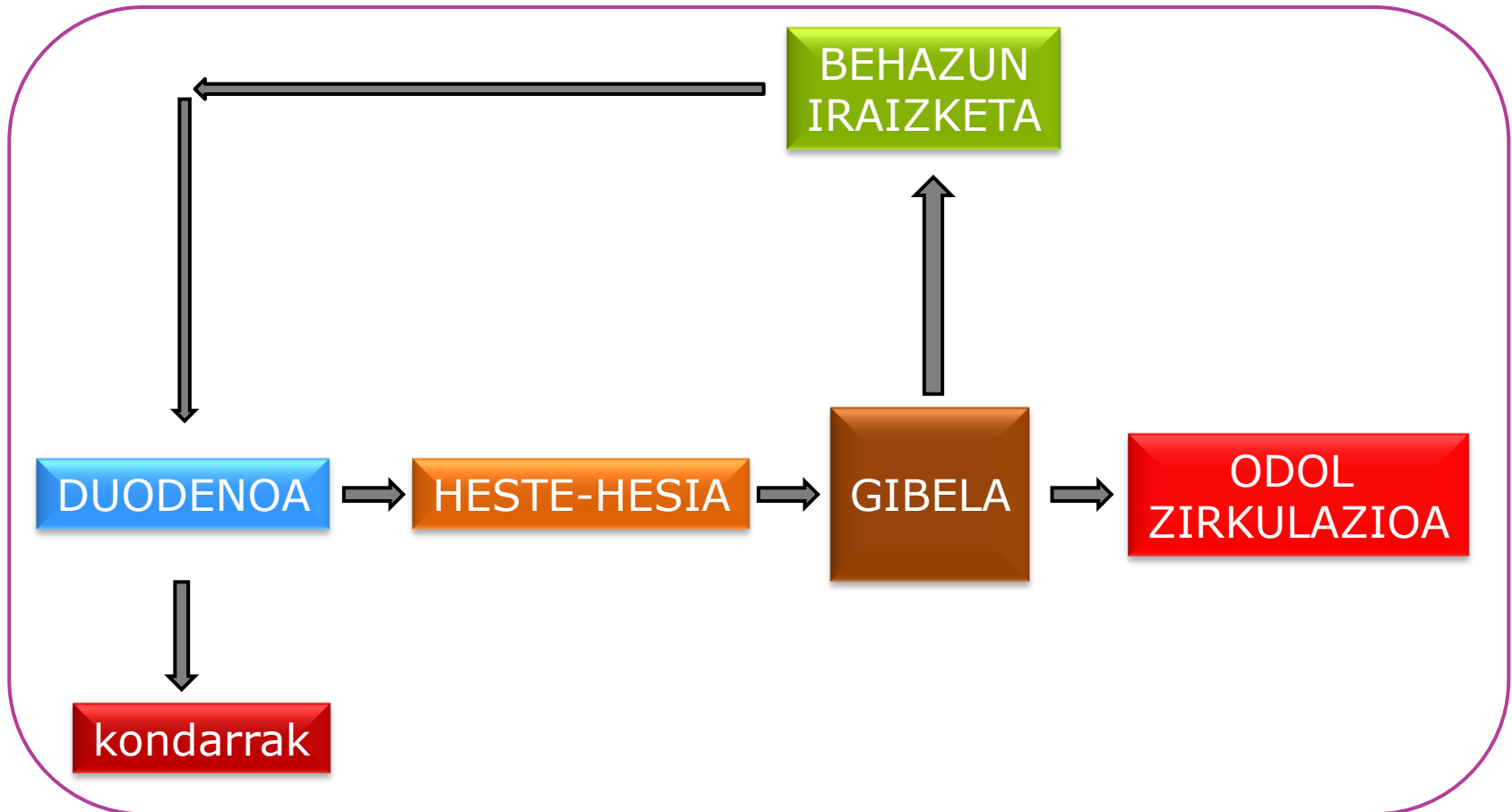


Fig. 1. Relationship between PD_b (% of dose eliminated in bile in parent form) in dogs and molecular weight (MW) of 134 compounds (A) and 49 anions (B). The vertical dashed line in B represents a MW threshold of 375 Da. The horizontal dashed line indicates 10% of administered dose excreted into bile as unchanged drug.

Behazun Iraizketa

37

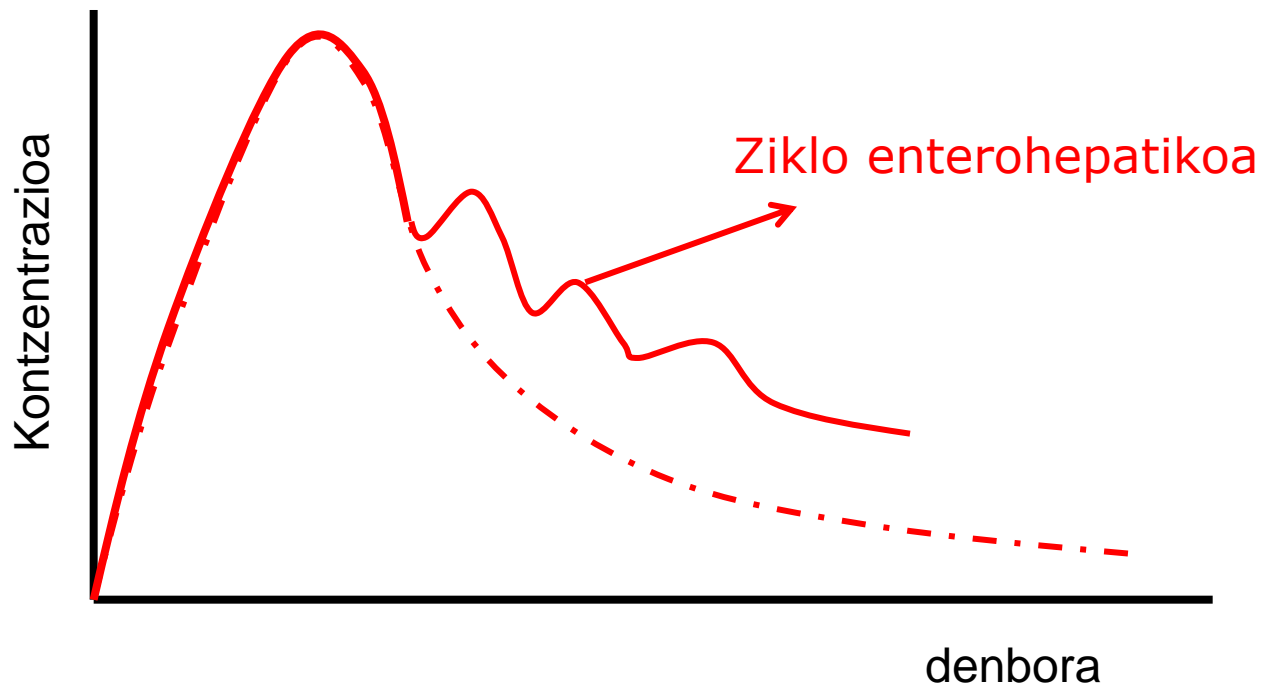
Ziklo enterohepatikoa



Behazun Iraizketa

38

Ziklo enterohepatikoa



Behazun Iraizketa

39

Ziklo enterohepatikoa

EPN: epinastina

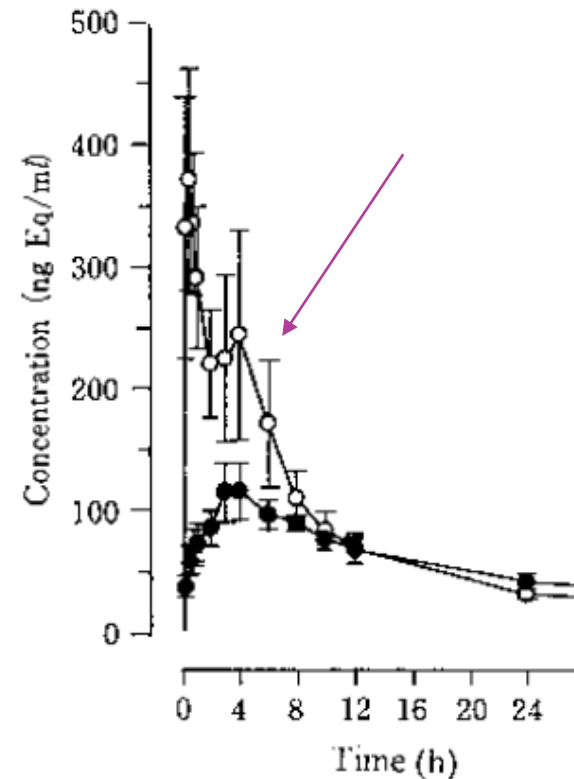


Fig. 3. Blood Concentration of Radioactivity after Oral (5 mg/kg) Administration of ^{14}C -EPN to Male Rats

Points and vertical bars represent the mean \pm S.D. ($n=3-5$). \circ , fasted rat; \bullet , fed rat.

Behazun Iraizketa

40

Behazunetik iraitzen diren farmakoak:

- ▣ Azenokumarol
- ▣ Cefotaxima
- ▣ Ceftriaxona
- ▣ Ziprofloxazino
- ▣ Kromoglikato
- ▣ Ibuprofeno
- ▣ Ketoprofeno
- ▣ Metotrexato
- ▣ Penizilina
- ▣ Rifanpizina

Listu Iraizketa

41

Azidoak

$$R = \frac{\left(1 + 10^{pH_{listu} - pKa}\right) f_{plasma}}{\left(1 + 10^{pH_{plasma} - pKa}\right) f_{listu}}$$

Baseak

$$R = \frac{\left(1 + 10^{pKa - pH_{listu}}\right) f_{plasma}}{\left(1 + 10^{pKa - pH_{plasma}}\right) f_{listu}}$$

R: listu/odol kontzentrazioen arteko erlazioa

F_{plasma} : farmako frakzio askea plasman

F_{listu} : farmako frakzio askea listuan

Listu Iraizketa

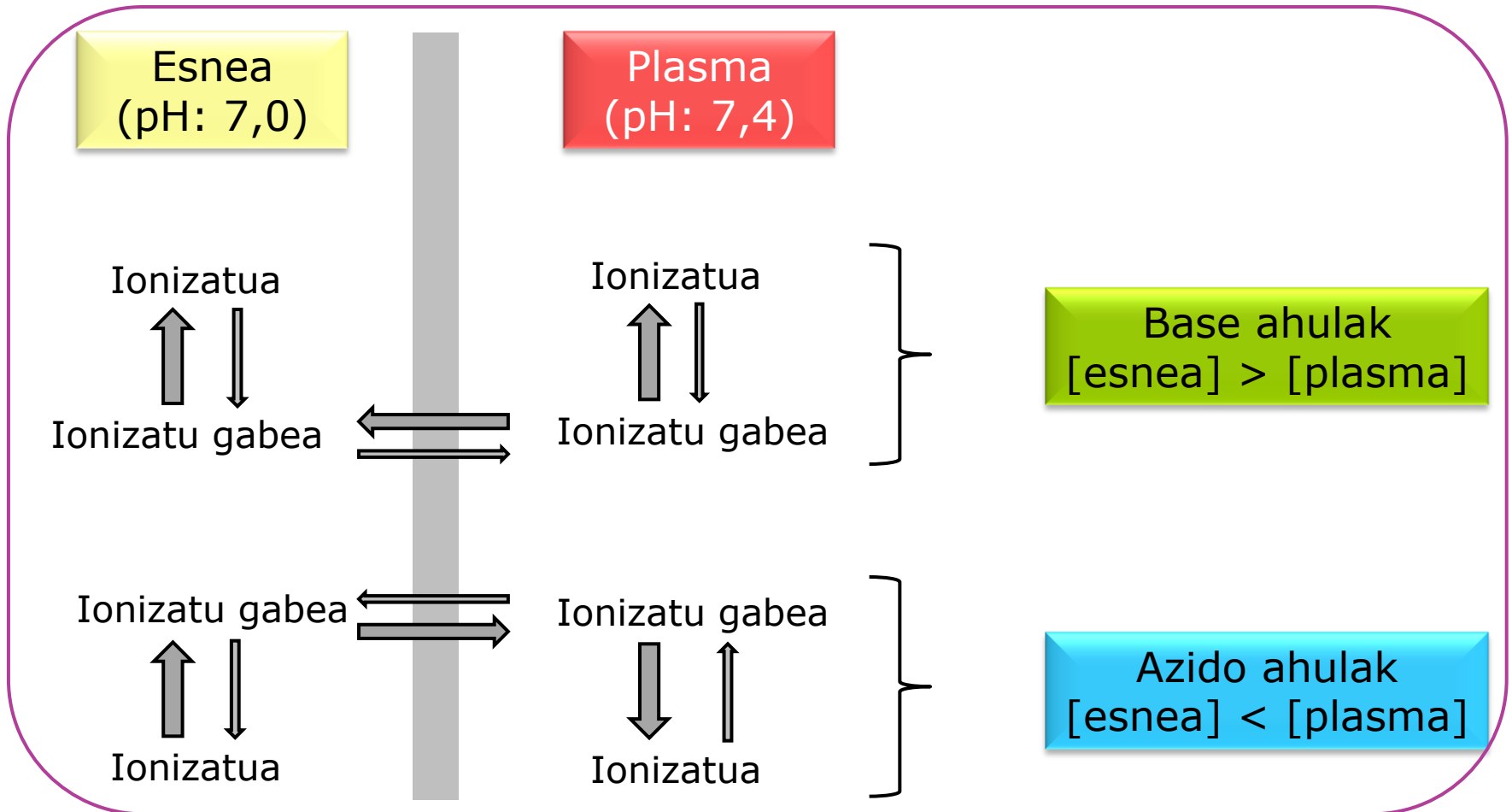
42

Listu bidez iraitzen diren farmakoak

Farmakoa	R (listua/plasma)
Litio	2,85
Metilprednisolona	5,20
Metroprolol	2,90
Lidokaina	1,78
Parazetamol	1,40
Sulfazetamida	0,92
Teofilina	0,75
Digoxina	0,66
Kafeina	0,55
Kinidina	0,51

Esne-bidezko irazketa

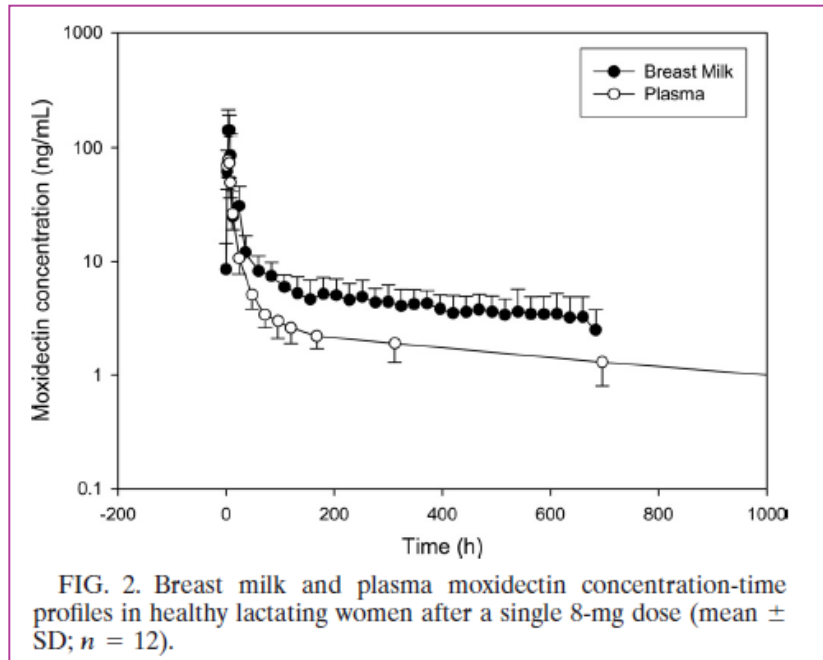
43



Plasmaren eta esnearen pHren eragina farmakoen ionizazio mailan eta aien irazketan esne-bidetik. Izaera basikoa duten farmakoan esnean metatzen dira

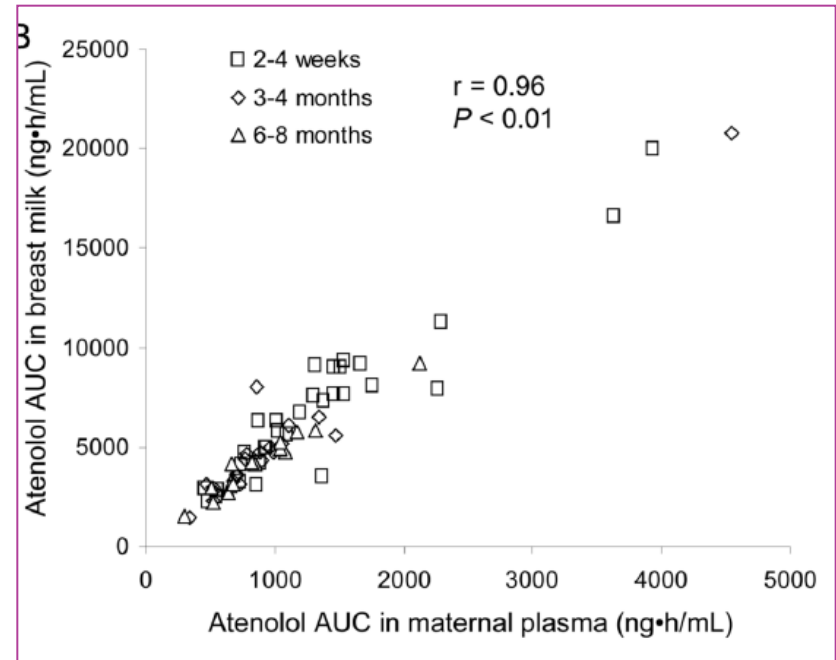
Esne-bidezko irazketa

44



Moxidektin farmakoaren kontzentrazio vs denbora profilak plasman eta esnean

Korth-Bradley JM et al. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 5200–5204.



Kurba Azpiko Azaleren erlazioa esnean eta plasman

Keyal S et al. J Clin Pharmacol 2010;50: 1301–1309

Esne-bidezko iraiketa

45

Esnean iraitzen diren farmakoak:

- ❑ Azido nalidixiko
- ❑ Ampizilina
- ❑ Kafeina
- ❑ Karbamazepina
- ❑ Kloranfenikol
- ❑ Fenobarbital
- ❑ Metadona
- ❑ Metotrexato
- ❑ Morfina
- ❑ Teofilina
- ❑ Tolbutamida

Esne-bidezko irazketa

46

Esne-bidezko irazketa edoskitzean

- Arriskua mugatzen duten faktoreak:
 - **Amarekin erlazionatutako faktoreak**
 - Dosia
 - Bioeraldutzerako/irazketarako gaitasuna
 - Farmakoaren administratziotik pasa den denbora
 - Odolaren eta esnearen pHa
 - **Ezaugarri fisikokimiko eta biofarmazeutikoak**
 - PM
 - Liposolugarritasuna
 - Ionizazio maila, pKa
 - Proteina plasmatikoei lotura
 - **Bularreko haurraren menpe dauden faktoreak**
 - Xurgapen, metabolismo edo irazketan aldaketak