

## 03. Ikasgaia

# Farmakoen metabolismoa eta irazketa

Farmakologia Fisioterapian

OpenCourseWare

UPV/EHU OCW-2018



Iván Manuel Vicente  
María Torrecilla Sesma  
Farmakologia Saila, UPV/EHU



# Edukiaren laburpena

## 1.-Farmakoen metabolismoa

### 1.1.-Metabolismoaren helburuak eta aldiak

A) I aldiko erreakzio metabolikoak: oxidazioa

B) II aldiko erreakzio metabolikoak: konjugazioa

### 1.2.-Metabolismoaren ondorio biologikoak

### 1.3.- Metabolismoa baldintzatzen duten faktoreak

## 2.-Farmakoen irazketa

### 2.1.- Giltzurrun irazketa: mekanismoak eta pH eragina

### 2.2.- Behazun irazketa: gibel heste barneko zirkulazioa

### 2.3.- Beste iraiketa-bideak: arnas bidea, jariakinak

### 2.4.- Erdibizi plasmatikoa eta plasma garbiketa (aklaramendua)

# 1.-Farmakoen metabolismoa

## 1.1.-Metabolismoaren helburuak eta aldiak

1.-Inaktibazioa lortzea

2.- Iraizketa erraztea (liposolbagarritasuna murriztuz)

### Non gertatzen da?

- Gibelean (sare endoplasmikoan): I. eta II. aldiko erreakzioak
- Plasman: hidrolisia (ad. kolinesterasaz)
- Hestean
- Biriketan

### Metabolismo farmakologikoaren aldiak

#### 1. Aldikoak

Polaritatea handitzen  
Metabolito aktibo edo inaktiboak  
Profarmakoak aktibatzen

#### 2. Aldikoak

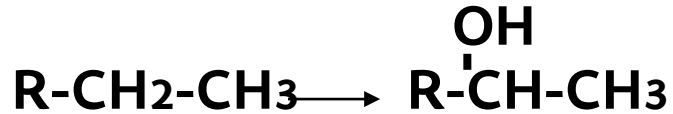
Lotura kobalentak barneko molekulekin  
Konjugazio molekula handiak (inaktiboak)  
Gernu eta behazunetik kanporaketa

## A) I aldiko erreakzioak: oxidazioa

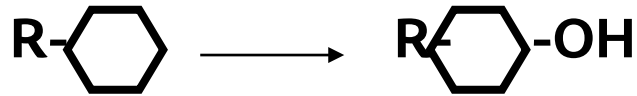
Mikrosomal kanpokoak (MAO, ald DH, Alc DH, xantinooxidasas)

Mikrosomalak: gibelesko P450 zitokromoa

Alboko katearen oxidazioa (ibuprofeno)



hidroxilazioa (propranolol)



O-desalkilazioa (kodeina)



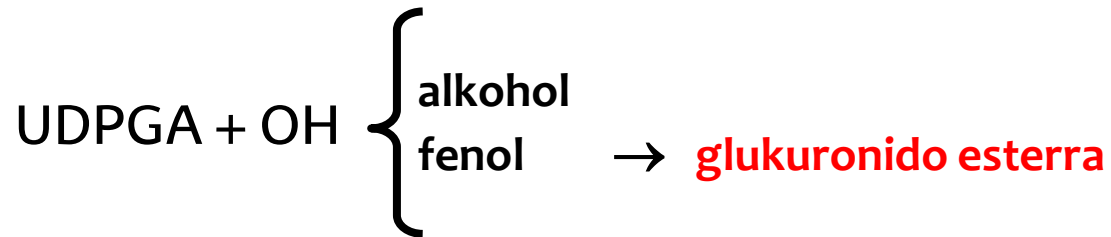
Beste I aldiko erreakzioak

hidrolisia (esterasak), erredukzioa

I aldiko metabolitoak, polartasun handiagoko molekulak<sup>4</sup>

## B) II aldiko erreakzioak: **konjugazioa** (sintesia)

### glukuronizazioa



ej: katekolaminak, bilirrubina, hormona esteroideoak

**Beste II aldiko erreakzioak: sulfato, azetilo,**

**Beste guneak: hestea, plasma, birikak, giltzurrunak**

II aldiko molekulak aktibitate gabekoak izaten dira  
(salbuespenak daude)

## 1.2.-Metabolismoaren ondorio biologikoak

### 1.- INAKTIBAZIOA

Azetilkolina → az. Azetikoak + kolina

### 2.- AKTIBAZIOA (AURREFARMAKOAK)

Prontosil (koloratzailea) → sulfamida (antimikrobianoa)

Balaziklobir → aziklobir → aziklobir- hirufosfata (aktiboa)

Levodopa → dopamina

### 3.- AKTIBITATE BERDINEKO MOLEKULAK

Imipramina → desipramina (antidepresiboak)

Fenazetina → parasetamola (AIIE-ak)

### 4.- AKTIBITATEAREN LUZAPENA

Diazepam → Nordiazepam

### 5.- AKTIBITATEAREN ALDAKETA KUALITATIBOA

Iproniazida (antidepresiboak) → isoniazida (antituberkulosoak)

### 6.- METABOLITOEN TOXIKOTASUNA

Parasetamola (azetaminofenoak) → azetimidokinona (gibel-toxikotasuna)

## 1.3.- Metabolismoa baldintzatzen duten faktoreak

### 1. FISIOLOGIKOAK:

ESPEZIEA

ADINA Kloranfenikolaren glukuronizazioa (ume grisaren sindromea)

ARRAZA CYP2D6 eskasia arraza zurian %5-10 (klozapina, kodeina, metoprolol)

### 2. GENETIKOAK:

KOLINESTERASA ATIPIKOA

Sukzinilkolinen eragin luzeagoa

AZETILATZAILE AZKARRAK/GELDOAK

**Isoniazida (neuropatia periferikoa)** → azetilhidrazina (gibel-toxikotasuna)

### 3. PATOLOGIKOAK: GIBELEKO GUTXIEGITASUNA

### 4. FARMAKOLOGIKOAK:

INHIBIZIO ENTZIMATIKOA Kloranfenikola, zimetidina...

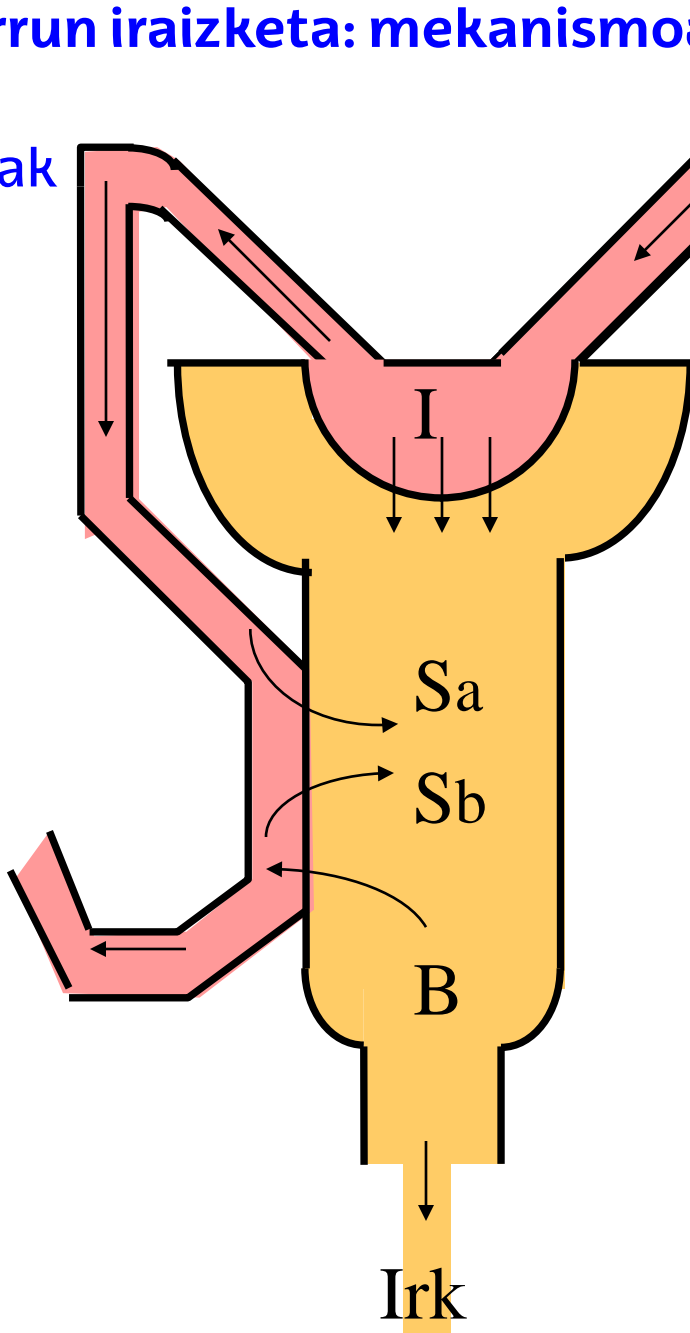
INDUKZIO ENTZIMATIKOA Karbamazepina, fenobarbital, errifanpizina..tabakoa

## 2.- Farmakoen irazketa



## 2.1.- Giltzurrun irazketa: mekanismoak eta pH eragina

Mekanismoak



$$\text{Irk} = \text{I} + \text{S} - \text{B}$$

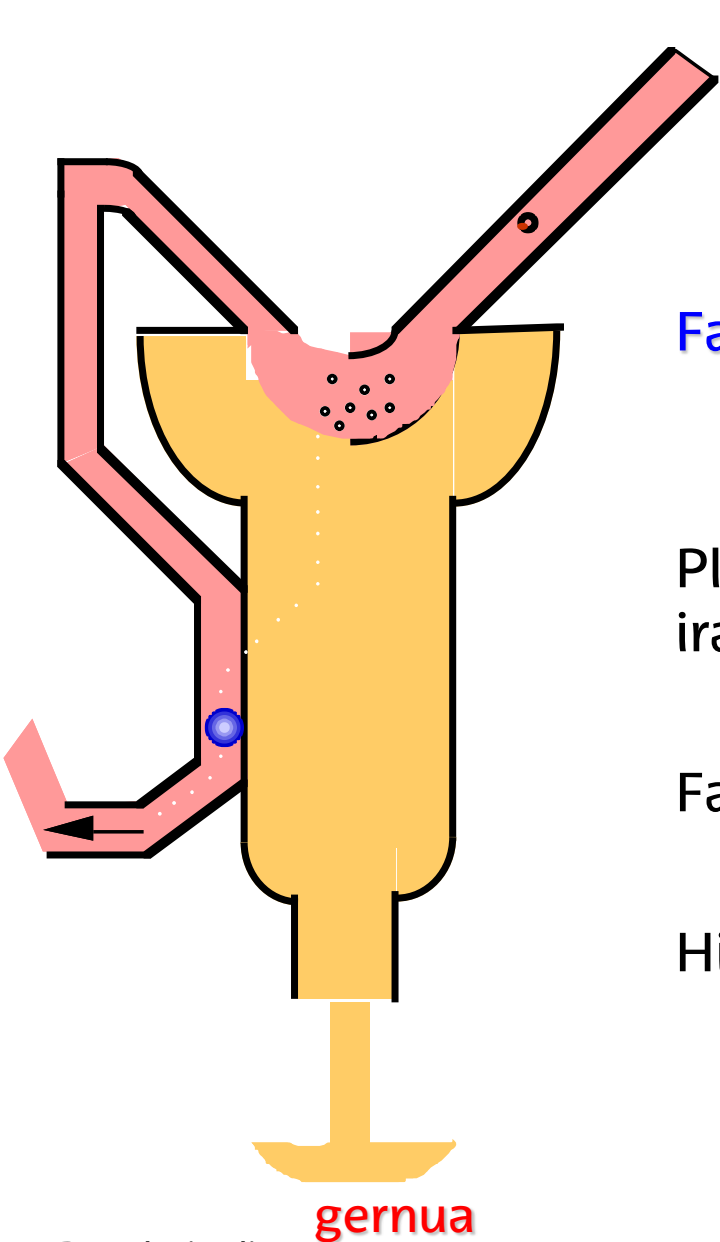
I – iragazketa glomerularra (I)

S – jariaketa aktiboa (J)  
(azido eta basikoak)

B – bixurgapen pasiboa  
(fko liposolugarriak)

Irk -irazketa

## 2.1.- Giltzurrun irazketa: mekanismoak eta pH eragina



Farmako eta metabolitoen kaporaketa

Plasma proteinekin lotutako farmakoak ez dira iragazten

Farmako lipofilikoak bixurgatzen dira

Hidrofilikoak kanporatzen dira

## 2.1.- Giltzurrun irazketa: mekanismoak eta pH eragina

Farmakoen irazketa: hodiedako jariaketarako garraio aktiboko sistemak

### SUBSTANTZIA AZIDOEN GARRAIATZAILEA

Azido urikoa  
Penizilinak  
Probenezida  
Fenilbutazona  
Salizilatoak  
Glukuroniko-konjugatuak....

### SUBSTANTZIA BASIKOEN GARRAIATZAILEA

Dopamina  
Serotonina  
Histamina  
Morfina  
Prokaina  
Kinina...

## 2.1.- Giltzurrun irazketa: mekanismoak eta pH eragina

fluido	pH
Urdaila	1.0 - 3.0
Duodeno	5.0 - 6.0
Heste meharra	8.0
Heste lodia	8.0
Plasma	7.4
LZR	7.3
<b>gernua</b>	<b>4.0 - 8.0</b>

Gernuko pH aldaketak ionizatu eta ez ionizatutako molekulen arteko oreka aldarazten du.

Gernua azidifikatuz (amonio kloruroa)



Basikoak

Gernua basifikatuz (sodio bikarbonatoa)



Azidoak 12



## 2.3.- Beste iraiketa-bideak: arnas bidea, jariakinak

### BIRIKAK

Difusio pasiboa  
Gasak + likido hegazkorrak

### IZERDIA, LISTUA

Batez ere difusio pasiboa  
pH~ azidoa (5,8-7,8)

\* Monitorizazioa: fenitoina  
karbamazepina  
teofilina...

### ESNEA

Difusio pasiboa

- Lipodisolbagarritasuna
- Pp/esne-proteinak  
(laktoalbumina, kaseina, laktoglobulinak)
- pH~ azidoa (6,5-7,4)  
(kafeina, eritromizina, antihistaminikoak...)

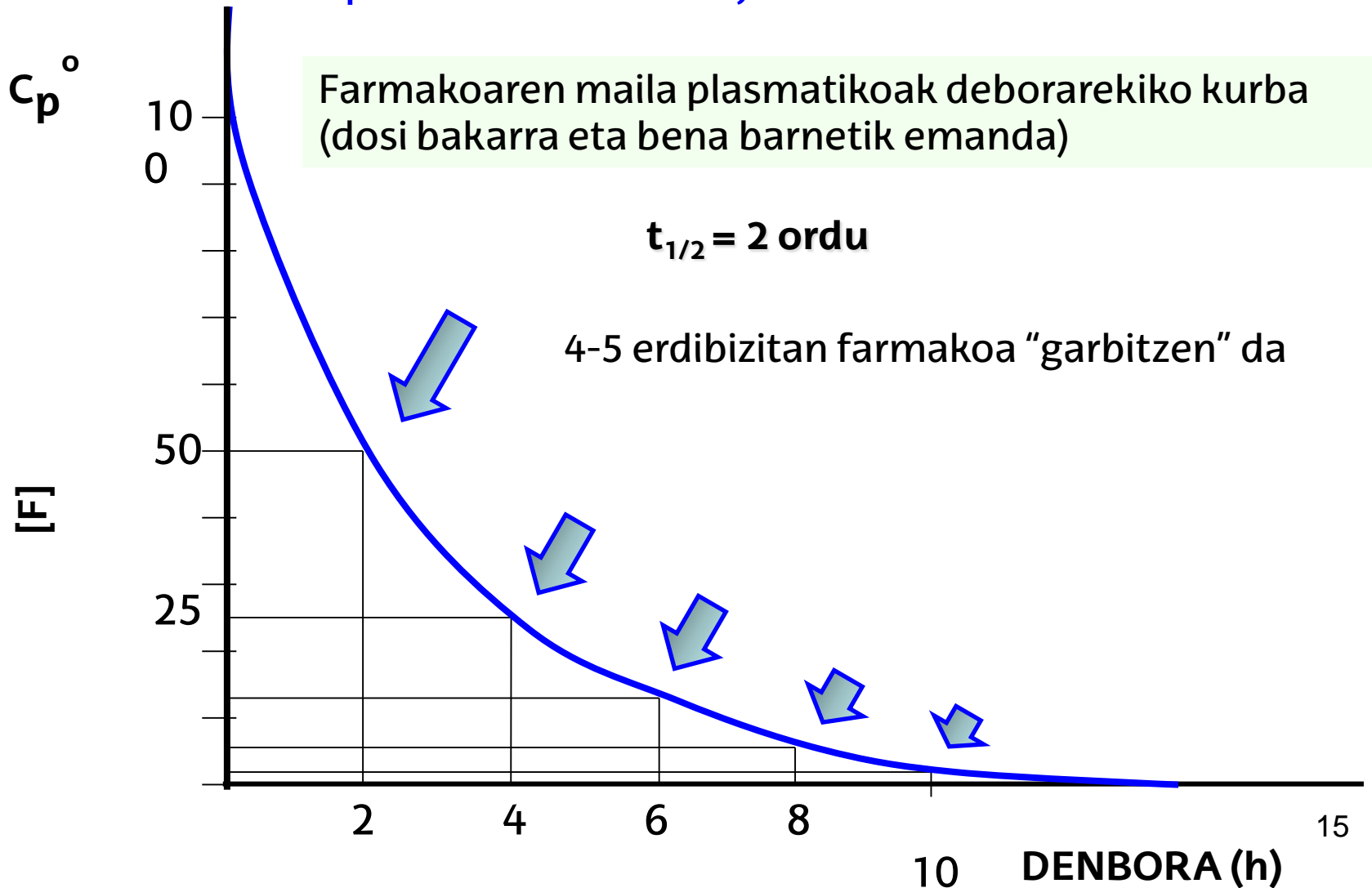
Iraizketa maila



## 2.4.- Erdibizi plasmatikoa eta plasma garbiketa (aklaramendua)

### ERDIBIZI PLASMATIKOA, $t_{1/2}$ (h)

Farmakoaren maila plasmatikoa erdira jaisteko beharrezkoa den denbora.



## 2.4.- Erdibizi plasmatikoa eta plasma garbiketa (aklaramendua)

### GILTZURRUN-AKLARAMENDUA EDO PLASMA-GARBIKETA ( $Cl_r$ )

Garbitzen den plasma bolumena denbora unitateko

- Giltzurrun-fluxu plasmatikoa  $\approx 700$  ml/min
- Iragazketa glomerularra (kreatinina)  $\approx 100-130$  ml/min

### ADIBIDE BATZUK

1. Birxurgapenik ez  
(kreatinina, inulina)  $Cl_r \approx 100$  ml/min
2. Iraizpen aktiboa  
(penizilina)  $Cl_r \approx 700$  ml/min

$$Cl_{total} = Cl_r + Cl_{metab} + Cl_{beste\ irazketa}$$

*bide guztiak*