

See: www.veterinarypharmacon.com

Prof. Dr. Romeo T. Cristina



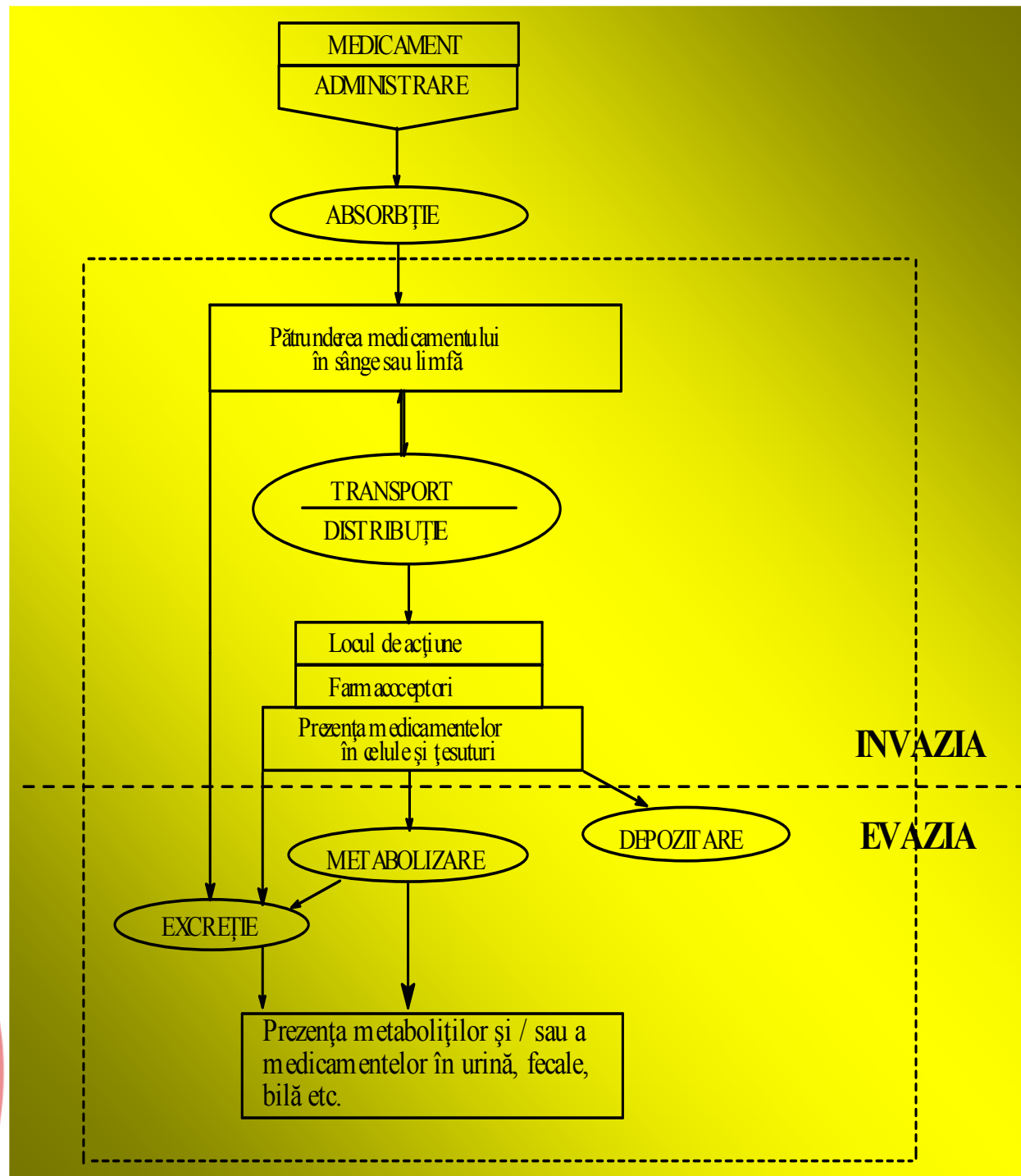
C.2.

Aministrarea &

Pătrunderea medicamentelor în organism



Schema Invaziei și Evaziei
(Cristina R.T., 2000)



Termenul de formă de administrare (de dozare)

desemnează preparatul farmaceutic în care se găsește principiul activ și care se administrează în organism sub această formă.

Pentru a exercita efecte terapeutice, medicamentele trebuie puse **în contact nemijlocit cu organismul**, mai precis cu celulele sensibile ale organismului.

Acest contact se poate realiza pe căi de acces variate denumite: **căi de administrare.**

Calea de administrare

Alegerea căii de administrare a medicamentelor se face în funcție de:

- proprietățile fizico-chimice ale substanței,
- locul acțiunii,
- starea animalului și
- viteza și intensitatea cu care dorim să acționeze medicamentul

**Calea de
administrare**

Perioada care se scurge din:

▶ momentul administrării substanței

și

▼

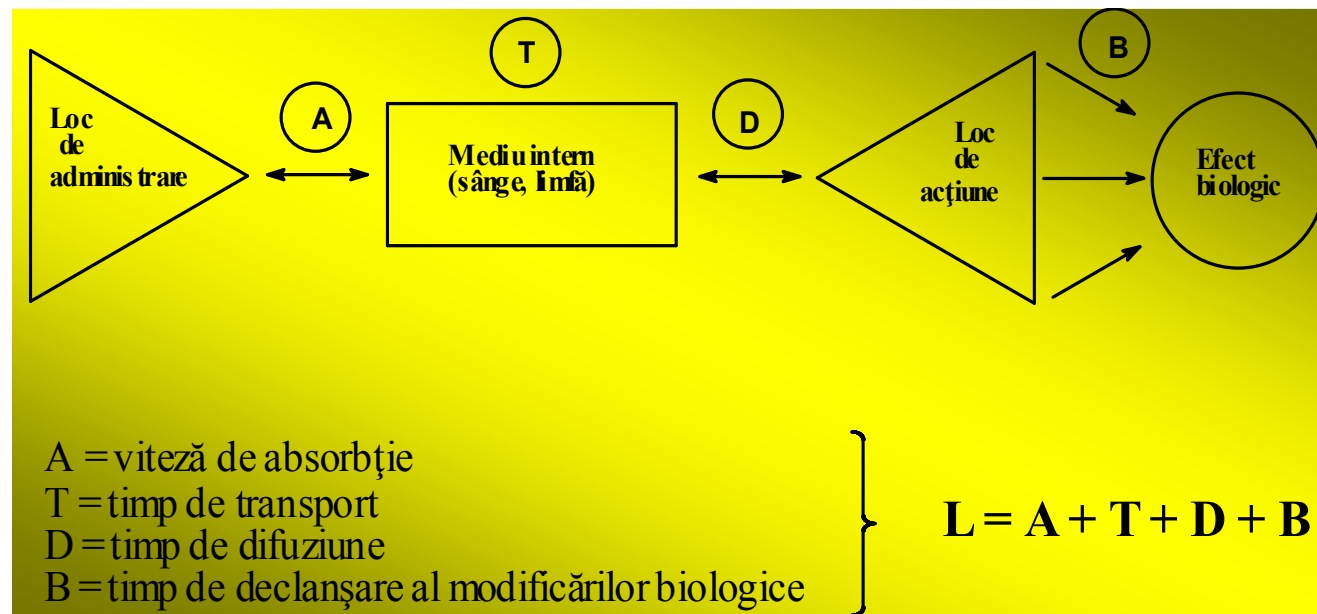
până când începe acțiunea sa = **perioadă de latentă**

Calea de administrare

Mărimea perioadei de latentă e în funcție de calea de administrare și depinde de:

- viteza de absorbție,
- durata transportului în mediile lichide organice,
- durata difuziunii în țesuturi,
- timpul necesar producerii modificărilor biologice care declanșează efect terapeutic.

Corelatia dintre
difuziunea în tesuturi
si
instalarea efectului



Calea de administrare

a unui medicament are importanță deosebită pentru reușita tratamentului și trebuie aleasă cu discernământ.

Astfel, dacă e nevoie de acțiune **farmacodinamică urgentă** se va alege calea **i.v.**, dar în același timp trebuie ținut cont că pe această cale medicamentele ajung foarte rapid în contact cu țesuturile, deci acțiunea **poate deveni brutală**, ca atare, periculoasă.

Calea de administrare

Unele preparate medicamentoase nu pot fi administrate decât pe **o singură cale**:

- Suzotrilul se administrează **strict i.v.**,
- Acaprinul, **strict s.c.**

Uneori efectul medicamentos variază în funcție de **calea de administrare**.

Sulfatul de magneziu, de exemplu, administrat:

- pe cale **enterală** = efect purgativ, pe când
- **parenteral** = efect deprimant al SNC.

Tratamentul local sau topic

este reprezentat de:

- aplicarea de pulberi sau unguente pe piele,
- instilarea de picături în ochi sau în urechi,
- injectarea de solutii sau formelor moi prin mamelon,
- introducerea de pesarii în lumenul uterin.

Aplicatiile locale

pun remediul în contact direct cu locul de actiune în concentratia cea mai ridicată posibilă si reduc riscul afectării altor organe.

În multe din aceste cazuri **nu se doreste dispersarea** medicamentului prin absorbtie la locul de aplicare.

În mod contrar,
când se urmărește un **răspuns generalizat sau sistemic**, sau când **organul țintă se află la distanță** față de locul de aplicare, absorbtia medicamentului este esentială.

**Calea de
administrare**

Absorbția

este procesul prin care medicamentul :



iesit din formularea farmaceutică,



trece de la locul de administrare



in **Fluxul sanguin.**

Calea de administrare

Efectul sistemic

se poate obtine prin administrarea preparatelor medicamentoase **oral** sau **parenteral**.

ca atare, **modul de preparare** a remediului va determina calea de administrare.

de exemplu, **absorbția percutanată** este suficientă pentru a asigura **efectul sistemic** al produselor ectoparaziticide de **tip *pour-on*** (ex: Ivomec *pour-on*).

Formulările medicamentoase

sunt preparate tinându-se cont de consideratiile biofarmaceutice si farmacocinetice, iar selectarea remediului de electie de către clinician se face în functie **de intensitatea** si **durata** efectului dorit.

Fiecare cale de administrare are propriile **avantaje** si **dezavantaje**, iar natura si numărul diferitelor **bariere membranare** pe care medicamentul trebuie să le traverseze influentează în mare parte rata absorbtiei.

Dozele

Variază în funcție de calea de administrare.

Uneori aceste variații sunt foarte mari:

De ex. **doza de strofantină la iepure**/kgc. este de:

- 0,0003 g, pe cale i.v.,
- 0,001 g, pe cale s.c. și
- 0,040 g pe cale orală,

raportul de **1:3:133** între aceste căi fiind sugestiv.

Căile de administrare se împart în două grupe:

- căi naturale si
- căi artificiale.

Căile naturale

cuprind administrări de medicamente la nivelul suprafețelor cu care, în mod fiziologic, organismul vine în contact cu mediul exterior.

Acestea sunt **pielea, mucoasele:**

- **aparente** (conjunctivă, nazală, bucală, vaginală)
- **inaparente** (bronhică, traheală, esofagiană, gastrică, intestinală).

Căile naturale mucoase

- aparatul digestiv,
- respirator,
- genito-urinar,
- sinusul galactofor si
- conjunctivă.

Căile artificiale, poartă și denumirea de parenterale (*para* = dincolo de; *enteron* = intestin).

Ele presupun formarea unei **solutii de continuitate** prin care substanța activă se va introduce în derm, s.c., în mușchi, vene, artere, cavități seroase și diferite organe:

- i.d.,
- s.c.,
- i.m.,
- i.v.,
- i.a.,
- intraosoase,
- intraarticulare,
- intrasinoviale.

Căile artificiale sunt
căi **create artificial**
pentru
introducerea
medicamentelor în
organism.

Căile artificiale

au început să fie folosite odată cu inventarea seringii de către Pravaz⁽¹⁸³⁵⁾ și au menirea de a pune medicamentul în contact direct cu țesuturile din interiorul organismului, evitând astfel barierele externe.

Căile de administrare se mai pot clasifica în:

- **căi interne** (orală și rectală) și
- **căi externe** (toate celelalte căi).

Absorbția

are rol mai important când farmaconul nu este injectat direct în fluxul sanguin și atunci se bazează pe procesele fizice de difuzie și distribuție, care sunt influențate de procese **biologice active** (ex. transport contra gradientului de concentrație al potasiului, transport selectiv al glucidelor etc.).

Viteza de absorbție depinde de:

- **calea de administrare,**
- **forma de preparare și**
- **proprietățile fizico-chimice ale farmaconului.**

Absorbția moleculelor de farmakon se consideră încheiată atunci când acestea ating **locul de acțiune** sau **patul vascular**.

Factorii care favorizează în principal absorbția:

- ✓ mărimea moleculei,
- ✓ polaritatea scăzută,
- ✓ liposolubilitatea ridicată,
- ✓ irigarea sanguină bogată și
- ✓ permeabilitatea bună a locului de administrare.

**Calea de
administrare**

Căile interne

Calea orală

este mult mai folosită în medicina umană dar este curentă și în medicina veterinară unde, cel mai adesea, trebuie făcute administrări forțate.

Calea orală este utilă pentru medicamentele fără gust sau cu un gust care poate fi mascat, în special pentru administrările în masă (în furaje sau în apa de băut).

Astfel se administrează:

- biostimulatori,
- substanțe antihelmintice și coccidiostatice,
- antiinfecțioase,
- vitamine,
- săruri minerale, etc.

Căile interne

Mecanismul de absorbție pe cale orală

Calea orală - dezavantaje:

În tubul digestiv medicamentele suferă numeroase modificări (ex: penicilina G, adrenalina, majoritatea hormonilor - inactivări determinate de HCl- gastric).

Modificările mucoaselor digestive (ex: gastro-enterita) duc la modificarea ratei absorbției, instalându-se fenomenul de malabsorbție.

MECANISMUL	SEDIUL
Difuziune pasivă	Gură (G), stomac (S), intestin subțire (Is), intestin gros (Ig), rect (R)
Absorbție prin conexiune	G,S,Is, Ig, R
Transport activ	S, Is, Ig
Transport pasiv	Is
Tonic	Is
Pinocitoză	Is, Ig, R

Căile interne

Remediile pentru **administrările orale** în medicina veterinară includ:

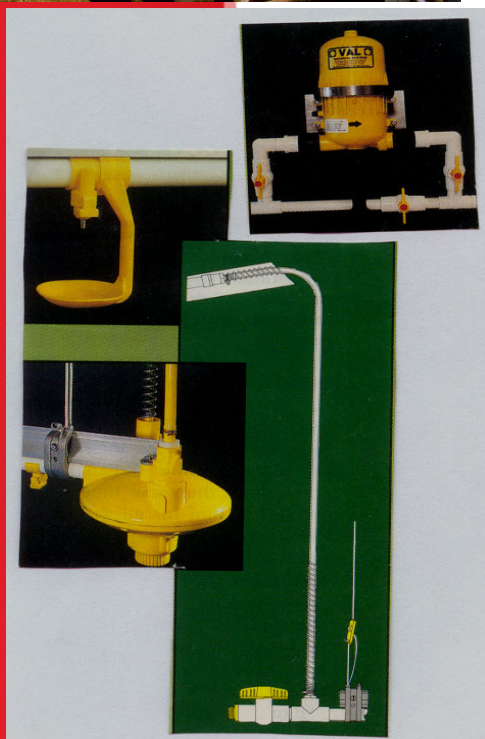
- solutii,
- suspensii,
- mixturi,
- pilule,
- capsule,
- comprimate,
- pulberi,
- granule,
- boluri si
- premixuri.

Mucoasa bucală

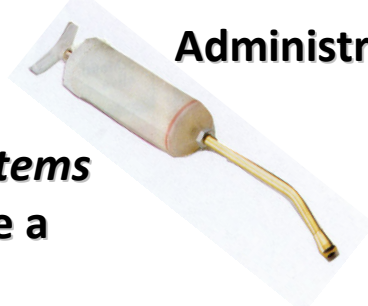
desi nu este o mucoasă profilată pe absorbtie, permite absorbtia substantelor **hidrosolubile**.



Administrarea medicamentelor la vițel în lapte



Administrarea cu pistolul dozator la ovine și drencher simplu.



Sistem de adăpare VAL-Watering Systems adaptabil la instalația de administrare a medicamentelor tip *Medicator*

Căile interne

Dintre porțiunile mucoasei bucale,
mucoasa sublinguală,
subțire și bogat vascularizată, **absoarbe cel mai bine.**

Calea perilinguală sau sublinguală

se folosește exclusiv în medicina umană pentru un
număr relativ mic de substanțe (ex: nitroglicerină, trinitrină,
izoprenalină, hormoni sexuali, etc).

Căile interne

Medicamentele absorbite în cavitatea bucală scapă de acțiunea **sucului gastric și intestinal**.

La rumegătoare

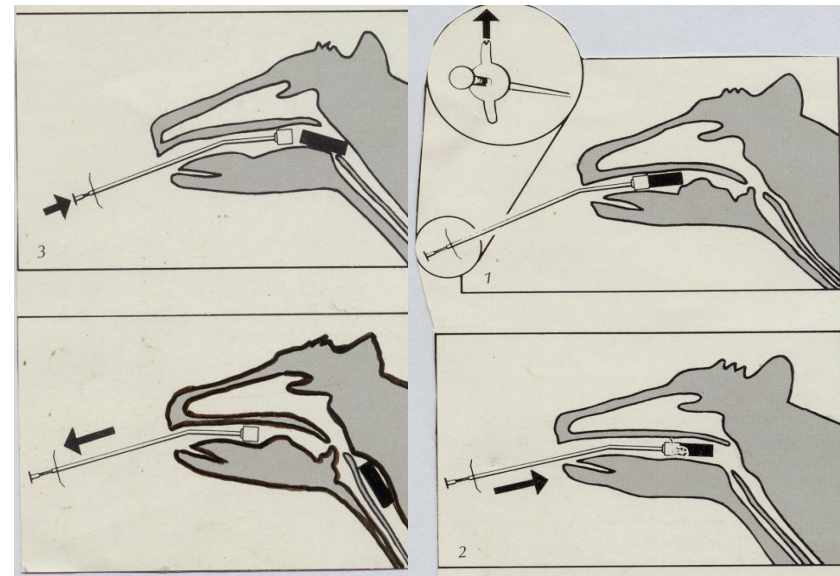
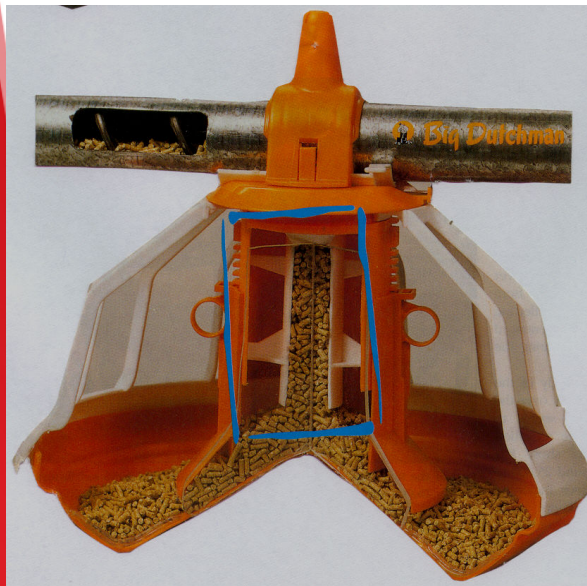
timpul de contact al substanțelor cu mucoasa bucală este **mai lung** decât la celelalte specii.

Calea orală

utilizată și cu scopul obținerii unui **efect local**, în cazul unor afecțiuni ale cavității orale sau faringiene.



Tehnica administrării pastelor orale



Administrarea bolurilor la ovine

Căile interne

Capacitatea rumenului este considerabilă (zeci de litri), iar **pH-ul (de 5,5-6,5)** îi conferă capacitatea de a functiona ca o **capcană ionică** pt. medicamentele cu **caracter alcalin**.

Căile interne

- **activitățile fermentative și populațiile microbiene** specifice influențează la rândul lor stabilitatea chimică a unor medicamente (ex: cloramfenicolul, tetraciclinele, sulfamidele și trimetoprimul etc.).
- Gradul în care medicamentele administrate pe cale orală pot scăpa de **reflexul de regurgitare** va determina pH-ul mediului în care acestea sunt introduse, **(atâta timp cât pH-ul abomasal are valoarea 3)**.

Căile interne

Mucoasa prestomacelor are o mare capacitate de absorbtie.

În rumen se pot absorbi numeroase medicamente din grupul

- vitaminelor B (tiamina, riboflavina, acidul pantotenic, acidul nicotinic, ciancobalamina),
- alcaloizi (cofeina, stricnina),
- sulfamide,
- antipirina,
- albastrul de metilen,
- alcoolul si amoniacul,
- sărurile minerale (Na, K, Cl, Ca, Mg), etc.

Căile interne

Medicamentele administrate pe cale orală

pot evita reflexul de regurgitare prin închiderea gutierei esofagiene, astfel încât ele vor ajunge direct în omas sau abomas.

În procesul de absorbtie



componenta nedisociată este cea



care pătrunde liber cf. gradientului de concentratie.



Componenta disociată

va fi supusă restricțiilor prin sarcini electrice și ca atare, nu se absoarbe.

Mucoasa gastrică la monogastrice,

starea stomacului, poate determina întârzierea absorbției, datorită hrănirii,

De exemplu:

pilorul poate fi închis pentru o perioadă de timp după hrănire, astfel încât medicamentele absorbite în mod selectiv de către intestinul subțire va fi întârziată.

Cunoscând constanta de disociere a medicamentelor (pK_a) și pH-ul compartimentului din tubul digestiv, putem calcula procentul de absorbție utilizând ecuația *Henderson-Hasselbach*:

- **acizi slabi: $pK_a = pH + \log (C_n/C_i)$**
- **baze slabe: $pK_b = pH + \log (C_i/C_n)$**

unde: C_n = concentrația neionizată

C_i = concentrația ionizată

De exemplu, sulfadimerazina, (sulfamidă) având $pK_a=7,4$ se va regăsi în rumen ($pH=5,4$) aproape în totalitate, **nedisociată**, ce-i va permite **o bună absorbție**.

Pentru a fi absorbit, un medicament **trebuie să fie solubil atât în picăturile de grăsime cât și în faza apoasă a conținutului intestinal.**

Compușii insolubili nu se absorb, (ex: sulfatul de bariu).

Mucoasa gastrică

▶ este o **mucoasă secretorie** și nu **absorbantivă!**

Din această cauză, absorbția la acest nivel este în general redusă și lentă.

Totuși, o serie de substanțe se absorb
(ex: aspirina, alcoolul, cafeina, stricnina, vitamina PP).

Starea de plenitudine a stomacului

influențează mult absorbția.

În stomacul plin medicamentul intră în combinație cu unele substanțe organice.

Absorbția este mult bună când stomacul **este gol**.

Substanțele acoperite cu straturi de **cheratină, gluten, salol, gelatină formolată**, nu se dizolvă în stomac, din aceste substanțe preparându-se comprimatele și pilulele enterosolubile.

Durata absorbtiei gastrice

este dependentă de o serie de factori:

- tipul substanței medicamentoase (liposolubilă, hidrosolubilă),
- mărimea particulelor,
- constanta de ionizare,
- pH-ul conținutului gastric,
- starea fiziologică (vascularizație, secreție, tonus, motilitate) și
- starea de plenitudine.

Căile interne

Substanțele liposolubile

se absorb cu ușurință, în timp ce substanțele hidrosolubile se absorb mai greu (sub formă ionizată acestea nu se absorb deloc).

Coeficientul de disociație a medicamentelor (pK_a) și pH-ul conținutului gastric sunt factori importanți în absorbție.

La pH puternic acid al sucului gastric **se absorb mai ales acizii slabi și nu se absorb bazele.**

Căile interne

Astfel, în mod normal în stomac se vor absorbi bine **acidul salicilic, aspirina, barbituricele**, care la acest pH nu disociază decât într-un procent foarte redus.

De exemplu:

Dacă se ia distribuția teoretică a unui medicament **acid slab** având $pK_a = 4$, se constată că în stomac ($pH = 1$), **99,9%** va fi nedisociat și se absoarbe, **numai 0,1%** va fi ionizat, în timp ce în plasmă lucrurile se prezintă exact **invers**.

Căile interne

Absorbția medicamentelor poate **fi grăbită** sau **întârziată** și prin alte mijloace.

Astfel, administrarea concomitentă de soluții izotonice la temperatura corpului grăbesc absorbția prin **“solvent drag”** (antrenare prin solvent).

De exemplu:

*alcoolul, saponinele, sărurile biliare, produc
hiperemia mucoasei gastrice crescând astfel
absorbția.*

Căile interne

Deoarece **pH-ul gastric** este de obicei situat între **1** și **3**, iar cel **intestinal** depășește valoarea de **5**, este de așteptat ca rata absorbției aceluși medicament, din cele două localizări, să varieze foarte mult.

Diferența va depinde de **pK_a -ul medicamentului**.

Influența pH-ului asupra ionizării electroliților slabi

pK _a - pH	% NEDISOCIAT	
	Acid slab	Bază slabă
-3	0,10	99,90
-2	0,99	99,01
-1	9,09	90,91
-0,7	16,60	83,40
-0,5	24,00	76,00
-0,2	38,70	61,3
0	50,00	50,00
+0,2	61,30	38,70
+0,5	76,00	24,00
+0,7	83,40	16,60
+1	90,91	9,09
+2	99,01	0,99
+3	99,90	+0,10

Mucoasa esofagiană

nu contează pentru absorbtie.

În cazuri deosebite (în diverticolul esofagian la păsări sau în obstrucțiile esofagiene la mamifere) poate apărea absorbtia datorită stagnării îndelungate a medicamentelor.

Mucoasa intestinală

► referitor la capacitatea de absorbtie a medicamentelor, intestinul se comportă ca o **membrană lipoidă cu pori și sisteme de transport.**

Absorbția

Se poate petrece pe **toată lungimea intestinului**, indiferent de diferențele de ordin histologic sau de pH între diferitele segmente ale organului.

În cazul medicamentelor administrate pe cale orală, vascularizația bogată și suprafața mare de absorbție a stomacului și a intestinului subțire le conferă proprietatea de a fi **cele mai importante locuri de absorbție**.

Mucoasa intestinală este locul de elecție al absorbției, fiind profilată pe această funcție.

Suprafața mare (*prin prezenta numărului mare de vilozități și microvili*), vascularizația bogată (*vase sanguine și limfatice*) asigură o mare capacitate de absorbție.

Mecanismele de absorbție prin mucoasa intestinală se grupează în două categorii:

- ▶ pasajul nesaturabil (*transport pasiv*);
- ▶ pasajul saturabil (*transport activ*).

Majoritatea medicamentelor se **absorb prin difuziune pasivă în sensul gradientului de concentrație** (pe baza legii lui Fick).

Căile interne

Corelatia dintre **pH-ul mediului intestinal si pKa-ul substantelor medicamentoase** este de mare importantă în absorbtie, pe baza ecuatiei Henderson - Hasselbach.

În **intestin** se absorb în special **bazele slabe** cu **pKa-ul sub 8** si, în oarecare măsură, **acizii organici** cu **pKa peste 3**.

- **Absorbția prin mucoasa intestinală este selectivă.**
- Astfel, dintre **substantele anorganice se absorb cel mai ușor ionii monovalenti**, în timp ce **ionii bivalenti se absorb mai greu.**
- **Substantele organice se absorb bine sub formă nedisociată liposolubilă**, în timp ce **substantele care disociază puternic se absorb mai greu.**

Căile interne

În cazul administrării unei substanțe care se absoarbe preponderent în intestin, starea de plenitudine a stomacului poate determina întârzierea manifestării efectului acesteia.

Mucoasa intestinală lezionată absoarbe neselectiv.

În cazul unor **gastroenterite hemoragice**, substanțe care în mod normal nu se absorb, decât în proporție foarte redusă (actionând local), pot trece în circulația generală producând intoxicații (ex: nitrofuranul, furazolidona, antihelminticele etc.).

Factorii care influențează circulația sanguină și motilitatea intestinală pot grăbi sau întârzi absorbția.

Substanțele care produc **vasoconstricție intestinală** scad absorbția, în timp ce vasodilatația se corelează cu o absorbție mai rapidă.

Căile interne

Absorbția intestinală influențează și modul de acțiune al medicamentelor.

Astfel, streptomicina administrată pe cale orală va acționa **local** în tubul digestiv, absorbindu-se doar în proporție de **5%** (dar la câine până la **10%**) și nu poate fi folosită pe această cale pentru infecțiile generalizate.

Substanțele absorbite în stomac și intestin ajung prin circulația portă la ficat unde întâlnesc **bariera hepatică**.

Aici o parte din medicament este metabolizat și apoi eliminat, o parte intră în circulația generală și o parte este eliminată prin bilă, ajungând din nou în intestin, formând **circuitul gastro-entero-hepatic**.

Ex. Tetraciclinele intră în **circuitul entero-hepatic** și se pot cumula în organism prin supradozare.

Căile interne

Prin **mucoasa intestinului gros** se absorb resturi de medicamente care nu au fost absorbite în intestinul subțire și substanțele cu moleculă mică.

Mucoasa rectală este utilizată pentru absorbție fiind considerată **cale internă**.

Substanțele administrate pe cale rectală (clisme, supozitoarele) se absorb și trec în venele hemoroidale posterioare de unde ajung în vena cavă, ocolind astfel bariera hepatică.

Aceasta are drept consecință o mai rapidă difuzare în întregul organism și o **întârziere a metabolizării**.

În **medicina veterinară** se folosesc administrările rectale atât sub formă de **clisme**, cât și **supozitoare**, de obicei la animalele de companie (dar nu numai).

Cloralhidratul, de ex, se administrează adesea sub formă de **clisme**, ca **narcotic la cal**, sau ca **antidot în intoxicațiile cu stricnină la câine**.

În **concluzie**, absorbția la nivel intestinal este dependentă în principal de următorii factori:

▶ **proprietățile fizico-chimice ale moleculei**, cum ar fi mărimea, solubilitatea, gradul de disociere al acizilor sau bazelor, preabilitatea pentru un anumit mecanism fiziologic de transport etc;

▶ **forma și disponibilitatea galenică a preparatului** (soluție, pulbere, tabletă, drajeu) și caracteristicile acestuia cum ar fi:

- **mărimea particulelor**,
- **viteza de descompunere a preparatului**,
- **consistența formei medicamentoase** (masă de încorporare la drajeuri, excipientul) etc.

Căile interne


starea funcțională a tractului gastrointestinal:

- starea de plenitudine,
- pH-ul gastric și intestinal,
- gradul de irigare cu sânge a tractului intestinal,
- viteza tranzitului intestinal,

toate acestea stabilind **timpul de contact** al medicamentului cu mucoasa intestinală.

După absorbție, substanța se **pasează ficatul** (prin circulația portală), unde acestea pot fi modificate sau captate datorită **“first pass efect”**.

Doar în cazul absorbției medicamentului la nivelul mucoasei bucale sau esofagiene (administrările bucală sau sublinguală, rar) precum și la nivelul mucoasei rectale, transportul **nu are loc prin circulația portală**.



Practica arată că, după administrarea rectală **concentratia sanguină nu este previzibilă** și de cele mai multe ori ea este **mult mai mică decât cea necesară**.

În cazul în care o substanță este **descompusă rapid în ficat**, poate apărea o diferență semnificativă între **efectele** determinate de această substanță administrată sublingual sau enteral.



Administrarea

pe căi externe

Mucoasa respiratorie

Calea inhalatorie

cale importantă de administrare a anumitor medicamente, mai ales a celor din sfera anesteziologiei.

Pe această cale se administrează la animale substanțe active sub formă gazoasă, lichidă, rar particule solide foarte fine.

Absorbția se poate produce la nivelul căilor respiratorii sau în alveolele pulmonare.

Mucoasa respiratorie prezintă avantajul unei suprafețe mari de absorbție, cu vascularizare bogată și contact nemijlocit al capilarelor sanguine cu epiteliul alveolar.

Mucoasa respiratorie

Pe această cale se administrează substanțe gazoase cum ar fi oxigenul, bioxidul de carbon sau amestecul CO₂ (5%) și O₂ (95%), cunoscut sub numele de **carbogen**.

Bioxidul de carbon este **stimulatorul fiziologic al centrului respirator**. Inhalat în concentrație de 5% din aerul atmosferic va crește frecvența și amplitudinea mișcărilor respiratorii.

*Medicamentele **volatile** sunt administrate în mare parte pe cale respiratorie.*

În narcoză sunt folosite curent o serie de substanțe, cum ar fi: *cloroformul, eterul, clorura de etil, halotanul*.

Numeroase uleiuri volatile (ex. **eucaliptolul, gomenolul**), se aplică local sub formă de **picături în mucoasa nazală** (erine) sau se administrează sub formă de **inhalatii sau fumigatii**.

Inhalatiile

sunt forme de administrare în care substantele volatile sunt antrenate cu ajutorul vaporilor de apă și sunt inspirate în căile respiratorii.

Fumigatiile

presupun arderea unor substanțe antiseptice pe un corp solid încălzit și inhalarea lor sub formă de fum.

Aerosolii

sunt particule mici lichide sau solide suspendate în aer și administrate pe cale respiratorie.

Profundimea de pătrundere a aerosolilor

în interiorul aparatului respirator depinde de mărimea particulelor. **Astfel:**

- peste 30 μ m rămân în *cavitatea nazală, faringe, laringe*
- între 20-30 μ m în *trahee,*
- 10-20 μ m în *bronhii,*
- 3-5 μ m în *bronhiole,*
- cele sub 3 μ pătrund în *alveolele pulmonare.*

Mucoasa respiratorie

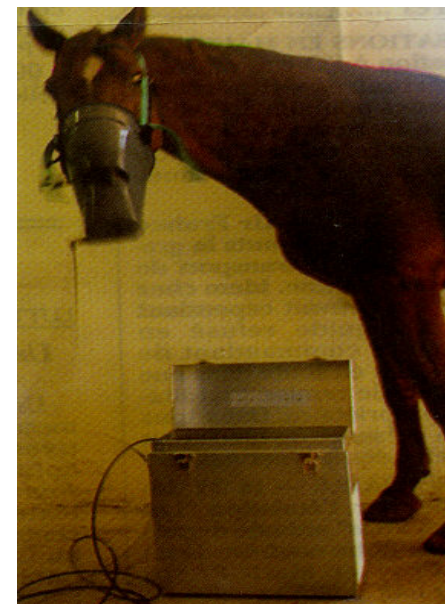
Dimensiunile optime pentru penetrare în alveolele pulmonare sunt de **1-3 μ m**.

Particulele mai mari nu pot pătrunde, iar cele sub **1 μ m** sunt prea usoare și se vor elimina prin expirație.

Injecțiile intratraheale,

În care substanța este depusă pe mucoasa căilor respiratorii, iar după așezarea animalului în decubit lateral pe un plan înclinat este lăsată să se scurgă prin declivitate în pulmon, sunt considerate tot administrări pe cale respiratorie.

Astfel se administrează **sol. Lügol** în dictiocauloză la ovine, mai rar la vite (iod 1,0; iodură de potasiu 1,5; apă distilată ad. 1500,0) prima oară într-un pulmon, iar la 24 de ore în pulmonul opus.



Administrarea intratraheală.
-puncția și introducerea cateterului;
- traseul cateterului în trahee.

Instalații de inhalat.
- pt. animale mari (*Nebul 101*)
- animale de talie mijlocie (*Nebul 81*)



Pulverizatoare orale cu două și trei faze



Absorbția
prin mucoasele aparente

Mucoasele aparente

Medicamentele depuse pe mucoasele aparente se absorb în mod diferentiat.

Mucoasa conjunctivală

Este ușor permeabilă pentru medicamente.

Este utilizată pentru aplicații locale, în special antiseptice, chimioterapice, antibiotice, anestezice și modificatoare ale pupilei (miotice, midriatice).

Administrările se fac sub formă de **colire**.

Soluțiile trebuie să fie **neutre și izotone**.

Mucoasa nazală

Utilizată pentru aplicații locale sau pentru inhalarea unor uleiuri volatile pe cale respiratorie.

Ea absoarbe foarte bine unele medicamente și se poate folosi la animalele mici pentru tratamente generale.

Mucoasele aparente

Mucoasa vaginală

este puțin permeabilă pentru medicamente, dar poate fi traversată de unele substanțe liposolubile.

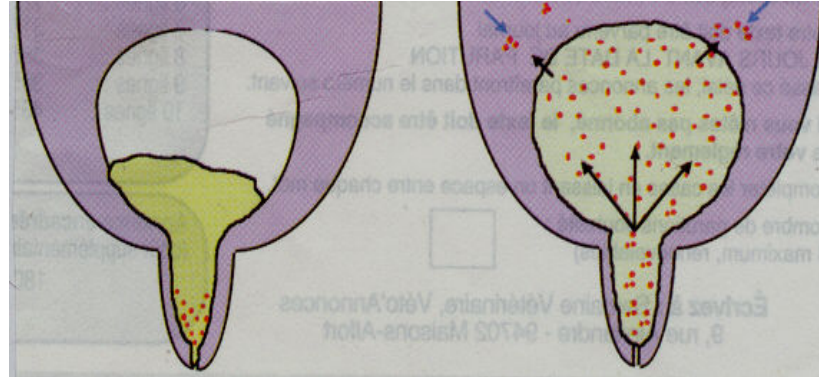
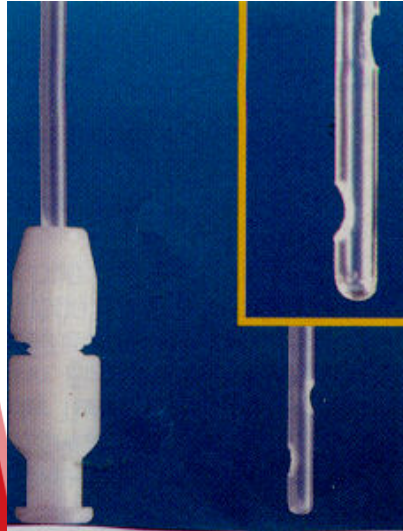
Mucoasa uterină,

mai ales în puerperium, absoarbe destul de bine o serie de chimioterapice, antibiotice sau alte substanțe aplicate cu scop local.

Mucoasa mamară

este utilizată de regulă în tratamentul mamitelor.

Medicamentele antiinfecțioase introduse în **sinusul galactofor** acționează mai **mult local**, dar prin masaj al mamelei pătrund ascendent și parțial **se resorb**.





Absorbția

prin piele

Administrarea prin piele

Pe lângă efectul superficial, absorbția se poate produce după aplicarea anumitor medicamente pe piele, cu toate că secreția sebacee și epiteliul cheratinizat limitează penetrarea liposolubilelor.

Penetrarea

medicamentelor prin derm este favorizată de formulările care conțin diferite grăsimi sau solvenți organici și de prezența foliculilor pilosi și a secreției glandelor sebacee.

Administrarea locală

este caracterizată prin concentrație ridicată a farmaconului și care poate determina efectul terapeutic, doar la locul aplicării, în timp ce cantitatea de farmacon absorbită în organism este foarte redusă.

Administrarea prin piele

Medicamentele pătrund greu prin piele fiind nevoite să străbată o dublă barieră formată dintr-un strat hidrolipidic și o barieră hidroelectrolitică, între care se găsește un **gel protidic**.

Traversarea se face în mod diferit, în funcție de proprietățile fizico-chimice ale substanțelor și solventul în care sunt înglobate, de grosimea pielii și bogăția în foliculi pilosi.

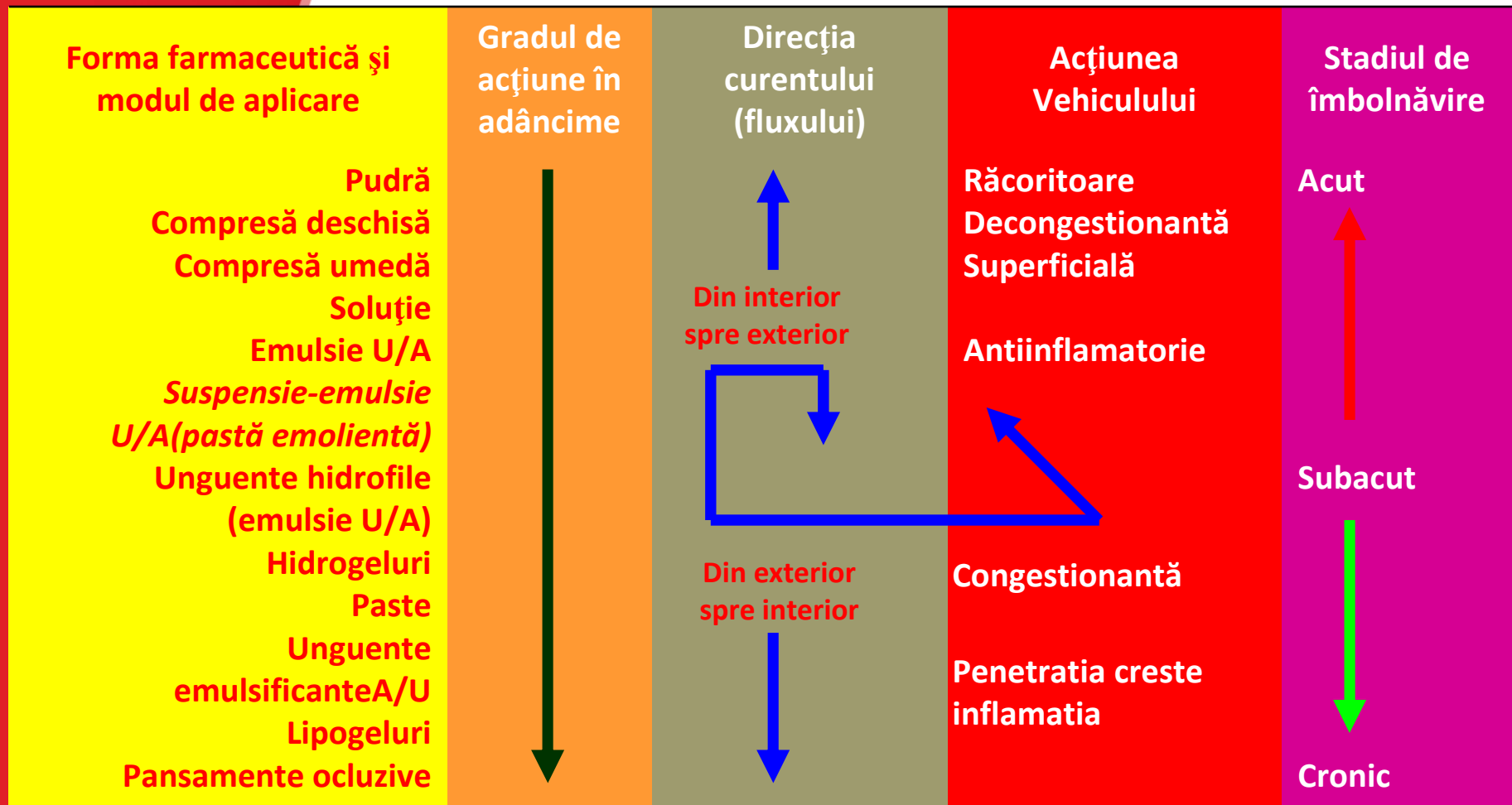
Principalul mecanism de pasaj este **difuziunea pasivă**, dar pot interveni de asemenea **transportul activ și pinocitoza**.

Difuziunea pasivă a medicamentelor se poate realiza pe două căi principale:

- **calea transepidermică** și
- **calea transfoliculară**.

Clasificarea excipienților în funcție de factorul de acantoză
(Cristina, 1996)

NEACANTOGENE	MEDIU ACANTOGENE	PUTERNIC ACANTOGENE
uleiul de silicon, cetaceul, uleiul de susan, metilceluloza, alcool stearilic, alcool cetilic, parafina, glicerina, propilenglicol, stearina, lanolina hidratată (50%), ceara, PEG 400, 1500, 4000	vaselina, grăsimi animale	eucerina anhidră și hidratată, vaselina galbenă, axungia, uleiul de măsline, uleiul de parafină, sorbitol (70%), acid undecilenic, unt de cacao 70%



Clasificarea formelor farmaceutice
 după: gradul de penetrare, acțiunea vehiculului și stadiul afecțiunii
 (Cristina, 1996)

Calea transepidermică (transcelulară)

este importantă prin suprafața sa **mare**.

Ea presupune:

- traversarea filmului lipidic de la suprafață și
- pătrunderea prin sau între celulele stratului cornos al epidermei.

Substanțele **neionizate**, cu un coeficient de partaj echilibrat în jur de **1** cu **molecula mică** traversează **mai ușor** calea transepidermică.

Calea transfoliculară (intercelulară)

se realizează prin epiteliul:

- **foliculii pilosi,**
- **glandele sebacee și**
- **canalele glandelor sudoripare.**

Pătrunderea pe această cale este mai ușoară, dar suprafața de absorbție este mult mai mică în comparație cu cea transepidermică.

Traversarea cel mai adesea se face prin **difuziune pasivă.**

Frictionarea pielii sau masajul **favorizează absorbtia percutană** prin înlăturarea stratului cornos și prin activarea circulației locale.

Unguentele folosind excipienți cu mare putere de penetrare, se absorb bine transcutanat acționând în profunzime.

Dimetilsulfoxidul (DMSO),

Dimetilformamida (DMFA) și

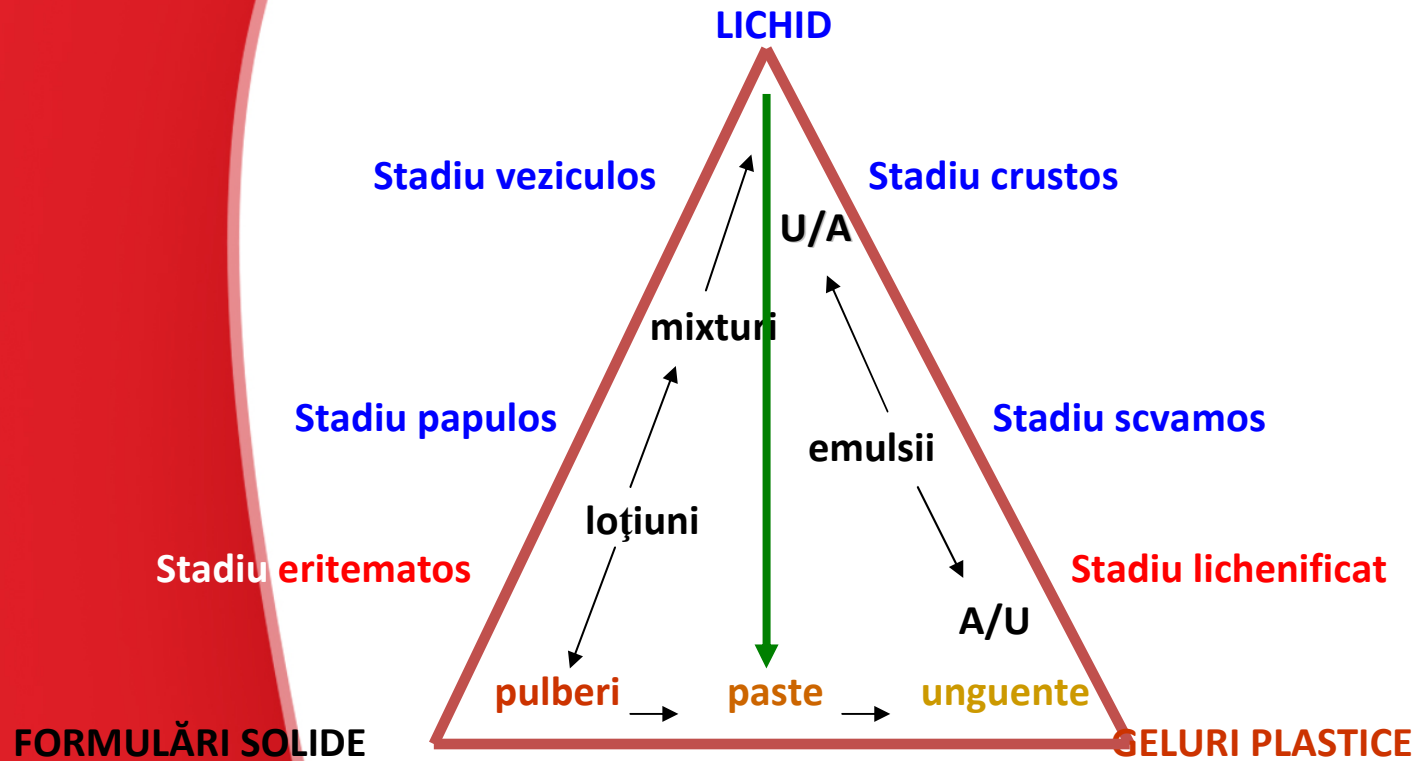
Dimetilactamidul (DMLA),

favorizează penetratia prin efectul emolient și creșterea hidratării stratului cornos, cu **distrugerea lui prin dizolvarea lipoproteinelor.**

Aceste substanțe înlesnesc absorbtia unor medicamente (chimioterapice, antibiotice) cu care se asociază.

**Administrarea
prin piele**

Schema de utilizare corectă în tratamentul extern a preparatelor formate din sisteme bi- sau trifazice
(Cristina, R.T. 1996)





Căile
parenterale

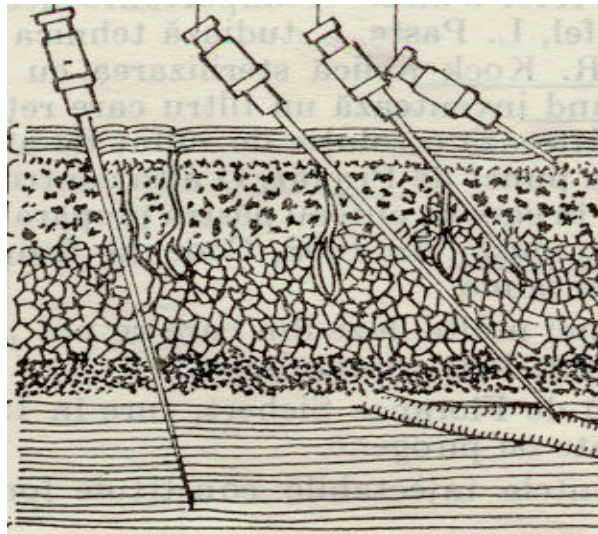
Medicamentele administrate parenteral se resorb **neselectiv**, fiind depuse direct în tesuturi sau în patul vascular.

Administrarea parenterală

Dacă prin administrări **orale** se ating concentrații **sistemice inadecvate** (probabil datorită absorbției incomplete sau datorită degradării în intestin) va fi necesară administrarea parenterală.

Preparatele destinate injectării trebuie să fie:

- **apirogene și**
- **sterile,**
- **ajustate la osmolaritatea și pH-ul organismului.**



Valoarea pH-ului	Reacția Soluției
sub 2	Puternic acidă
2 – 4	Acidă
4 – 6,5	Slab acidă
6,5 - 7,5	Neutră
7,5 – 10	Slab alcalină
10 – 12	Alcalină
peste 12	Puternic alcalină

**Valoarea pH-ului unei soluții
dă indicații asupra acidității sau bazicității ei:**

Căile parenterale

În general, instalarea efectului este:

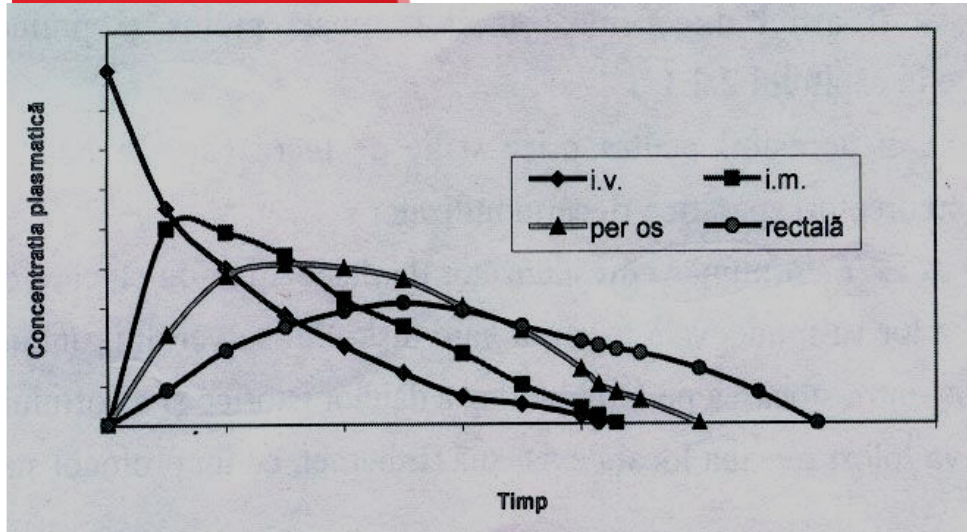
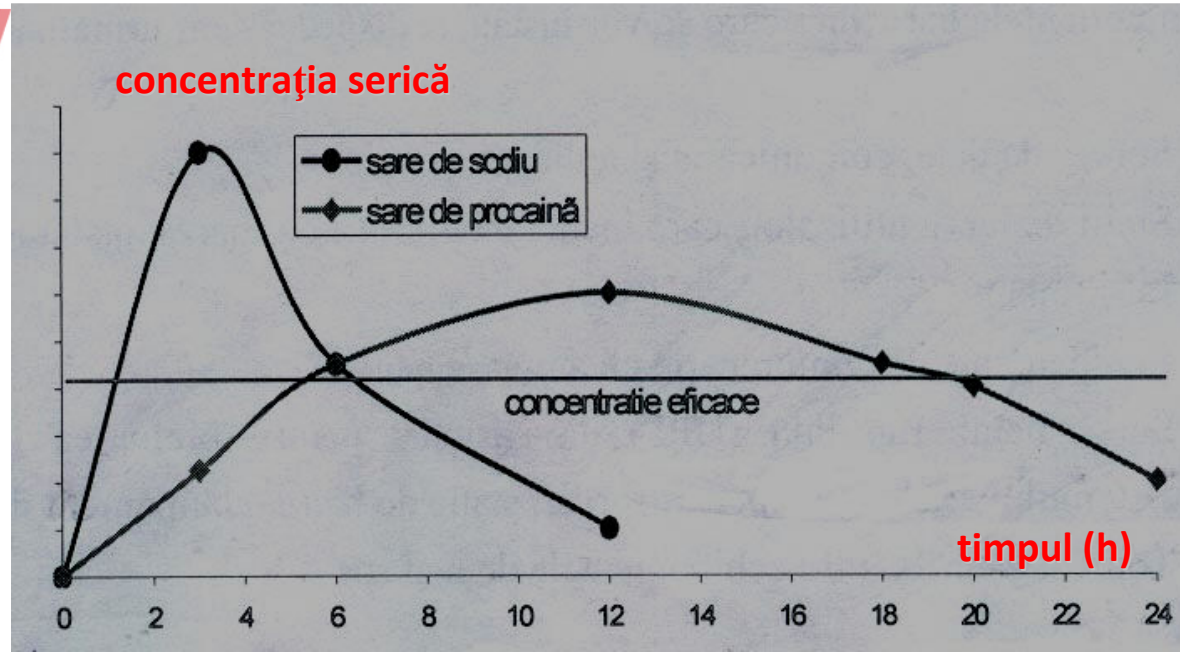
- *mai întârziată în urma administrării s.c.,*
- *mai rapidă în cazul injectării i.m. și*
- *imediată în urma administrării i.v.*

Administrarea parenterală evită dezavantajele administrării perorale, însă necesită o tehnică de injectare sterilă.

Distribuirea cea mai rapidă a unui farmakon se obține în cazul injectării intravasculare (i.v., i.a., i.c.).

Căile parenterale elimină necesitatea ca substanța medicamentoasă să traverseze o mucoasă, ca prim pas în procesul absorbției.

Evoluția concentrațiilor eficace în funcție de natura chimică a principiului activ



Calea și locul de administrare	Vârf plasmatic
i.m.-mușchii fesieri	3,9
i.m.-crupă (fosa gluteală)	4,6
s.c.-crupă	3,3
s.c.-lateral în spatele umărului	4,6

Calea intradermică (i.d.)

▶ **Injecțiile intradermice** sunt utilizate în scop de diagnostic, cum ar fi tuberculinarea la bovine, pentru testarea sensibilității la unele substanțe medicamentoase sau cazul testelor alergice.

Calea subcutanată (s.c.)

▶ Pentru administrările de medicamente se aleg locurile bogate în țesut conjunctiv lax mai accesibile și puțin traversate de vase mari și filete nervoase.

▶ Calea este aleasă **când este necesară absorbția mai încetă și continuă** a medicamentelor, cu toate că de multe ori rata absorbției nu este mai mică decât în cazul injectării i.m. (ex: fenilbutazona și clordiazepoxidul).

Căile parenterale

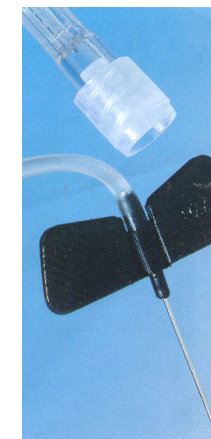
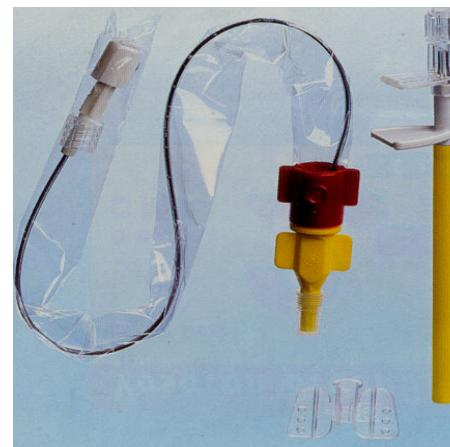
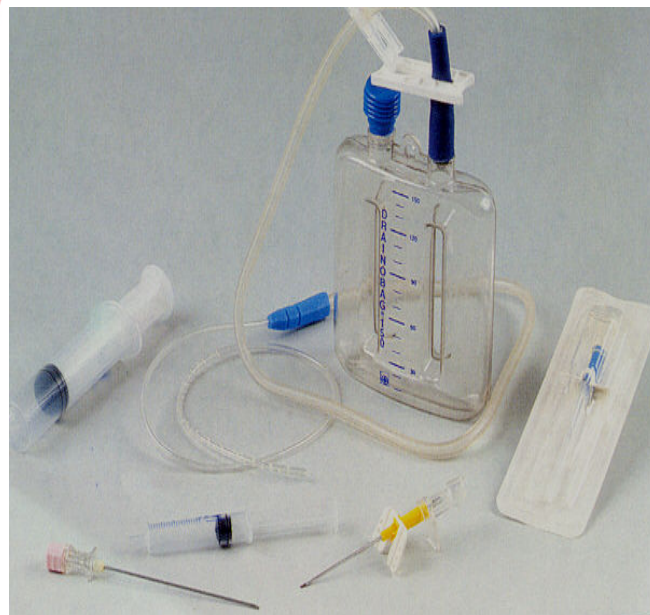
Medicamentele sunt absorbite prin rețeaua capilară și efectul apare după **10-15 minute**.

Resorbția este **favorizată de hialuronidază**, care poate fi adăugată la soluția injectabilă.

Ea **depolarizează acidul hialuronic** care compune cea mai mare parte a substanței intercelulare.

Viteza de resorbție poate fi mărită prin căldură și masaj la locul injectării.

Aceste măsuri se pot aplica în cazul administrării de volume mari **de soluții saline**.



Numărul	Lungimea	Indicații	Codul
1	0,90 x 40	i.m., i.v., venisecție	galben
2	0,80 x 40	i.m., i.v., venisecție	verde
12	0,70 x 30	i.m., i.v.	negru
14	0,60 x 30	i.m., i.v. la animale mici	albastru
16	0,60 x 25	i.m., i.v. la animale mici	transparent
17	0,55 x 25	i.v., s.c. la animale mici și păsări	violet
18	0,45 x 23	i.v., s.c. la animale mici și păsări	maron
20	0,40 x 19	i.m. la animale mici și păsări	alb

Căile parenterale

În ceea ce privește **mecanismul de absorbție**, acesta este diferit la soluțiile apoase și la cele uleioase.

Soluțiile uleioase ajung în **vasele limfatice** fie:

- **penetrând ca atare prin celulele endoteliale**, fie
- **traversând pe rând, întâi substanța, apoi uleiul.**

Solutiile hipotone

se absorb mai rapid decât cele izotone, iar acestea, mai ușor decât cele hipertone. Medicamentele se solubilizează în mod obișnuit în ser fiziologic sau apă distilată, mai rar în polivinilpirolidonă.

Pe cale subcutanată

se mai pot administra implanturi de tesuturi și organe sub forma unor microcomprimate hormonale cu absorbție foarte lentă.

Calea intramusculară (i.m.)

Medicul veterinar alege calea de administrare intramusculară atunci când:

- ▶ administrează substanțe relativ iritante;
- ▶ când rata de absorbție a medicamentului în cazul administrării s.c. este nesatisfăcătoare;

Căile parenterale

pentru administrarea preparatelor de tip depozit (ex: fier-dextran la purceii cu anemie feriprivă);

când substanța injectabilă nu se află sub formă de soluție adevărată ci, de ex. este o suspensie.

difuziunea soluțiilor are loc pe o suprafață largă iar echilibrarea osmotică în cazul soluțiilor ușor hipertone se face rapid.

faptul că inervația senzitivă este mai redusă face ca toleranța locală să fie mai mare.

soluțiile cu pH prea acid sau bazic, cele puternic hipertone și cele caustice **nu pot fi administrate**, pentru că produc: **indurații, flegmoane, abcese sau necroze**

de altfel, la animale, spre deosebire de om, calea **i.m. este mult mai dureroasă.**

Căile parenterale

i.m. se administreaaza substante medicamentoase în solutii **apoase, uleioase si suspensii fine**.

Este calea de administrare a **solutiilor uleioase** si a **medicatiei de depozit** (ex: procain-penicilina, benzatin-penicilina, hormonii etc.).

Injectiile se fac **profund intramuscular**, fiind mai putin dureroase si evitând riscul introducerii substantelor în vasele sanguine, cu accidentele consecutive.

Administrările i.m. se pot face la toate speciile în mm. glutei si cei superiori ai coapsei; de asemenea, se mai pot face administrări în mm. cervicali superiori la porc, vacă si cal.

Cantitățile injectate într-un loc **nu trebuie să depășească 10-20 ml.**

Calea intravenoasă (i.v.)

Este **cea mai rapidă** cale de introducere a medicamentelor în circulația generală, deoarece elimină necesitatea ca substanța activă să traverseze bariera endotelială; ca atare, întreaga cantitate administrată este **disponibilă imediat**.

Scopurile pe care le serveste calea i.v. sunt:

- **transfuzia** de sânge sau de plasmă;
- când e necesar un **efect imediat** (ex: borogluconatul de calciu în tetania post-partum);
- când un medicament **e prea iritant** pt. a putea fi administrat pe orice altă cale;

- pentru controlul precis al dozării (ex: anestezia generală);
- pentru administrarea pe durată mai îndelungată, cu ajutorul unei canule intravenoase a medicamentelor cu acțiune tranzitorie (ex. heparina).

Condițiile specifice

pe care trebuie să le îndeplinească o soluție injectată i.v., pe lângă cele uzuale (sterilitate, apirogenitate) sunt următoarele:

- ▶ să nu fie hemolitice, coagulante, precipitante,
- ▶ să nu fie toxice pt. miocard,
- ▶ să nu lezeze endoteliul vascular,
- ▶ să nu producă embolii (sol. uleioase, emulsii, suspensii) și
- ▶ să fie la temperatură apropiată de a corpului.

Căile parenterale

În medicina veterinară, **ca excepție** este admisă injectarea i.v. a uleiului camforat, în terapia colicilor la cal, doze mici (3-5 ml), injectat f. lent.

Calea i.v. permite administrarea:

- **soluțiilor iritante** (ex: formol, cloral hidrat, neosalvarsan),
- **hipertonice** (ex: glucoză, clorură de calciu),
- **alcaline** (ex: sulfatiazol),

care nu sunt tolerate de tesuturi.

Se pot introduce i.v. substante macromoleculare:

- **gelatinele (Marisang) sau**
- **dextranii (Vetoplasm)**
- **substituentii coloidalii de plasmă etc.**

Injectarea se face de obicei în **vena jugulară**:

- la cal, vacă, oaie și capră.
- la porc sunt accesibile venele auriculare,
- la câine și pisică vena cefalică și tarsală recurentă

Animalele:

- La naștere = 75% apă,
- Fetusul = 86%,
- Embrionul = 95% din greutatea corporală

pe parcursul dezvoltării și maturizării, dezvoltării scheletice și a stratului adipos apa scade în organism.

Masculii au în țesuturi mai multă apă decât femelele, iar cele supuse regimului de îngrășare, mai puțină.

În țesuturi repartitia este diferită:

- țesut nervos 90%,
- epiteli 70%,
- mușchi 75%,
- oase 25%,
- tesut adipos 10%.

În funcție de specie: cabaline 67 %, bovine 64%, măgar 62%, ovine 61%, caprine 59%, suine 50%.

Estimarea cantității de apă din organism prin două metode:

metoda apei grele (D_2O) sau a apei tritiate (HTO).

Viteza de reînnoire a apei reprezintă "**turn overul**" ei, la speciile de mamifere apa reînnoindu-se complet în **20 de zile**.

În 24 de ore "**turn overul**" este foarte variabil în funcție de specie:

- **143ml / kgc la vacă,**
- **150ml / kgc la oaie,**
- **73ml / kgc la capră,**
- **75ml / kgc la măgar.**

În funcție de scopul terapeutic urmărit, perfuziile pot fi:

- **cu electroliți;**
- **pt. stabilirea echilibrului acido-bazic;**
- **cu substanțe energetice și reconstituante;**
- **de soluții coloidale înlocuitoare de plasmă;**
- **medicamentoase.**

Căile parenterale

Calea intraarterială (i.a.)

Se folosește rar.

Dezavantaj: realizează concentrații mari de medicament în anumite teritorii periferice.

Calea intraperitoneală (i.p.)

Frecvent folosită în medicina veterinară, mai ales la câine, pisică, suine și tineretul animalelor de talie mare, dar poate fi utilă și la alte animale.

Datorită **suprafetei și a ratei mari de absorbție** a peritoneului, această cale este avantajoasă pentru administrarea unor **volumuri mari de lichid**.

Injectiile:

în **fosa sublombară** cu atenție pentru a nu injecta preparatul într-un organ abdominal.

Căile parenterale

Injecțiile intratoracice și intracardiace

efectuate ocazional (eutanasia la animale mici)

Injecțiile intratecale (subarahnoidiene)

presupun penetrarea membranei care acoperă SNC

Injecția epidurală

la bovine, în cazul fătărilor, când se dorește abolirea contractiilor uterine. Anestezicul local este introdus în spațiul dintre primele două vertebre coccigiene.

Injecțiile intraarticulare

când se dorește administrarea de preparate antiinflamatorii sau antibiotice direct în spațiul intraarticular (în special la cai).

Căile rectală, vaginală și intramamară

doar când terapia e necesară în regiunea respectivă

Preparat injectabil

Conțin substanțe medicamentoase cu activitate farmacodinamică

Pot avea ca vehicul, în afară de apă: uleiurile, diverși dizolvanți organici.

Substanțele active pot fi dispersate și sub formă de suspensii.

Administrările se fac în volume mici, medii (uzual 1-20ml).

Se pot administra pe cale i.m., s.c., i.v., i.d., i.p.

Durata administrărilor este *scurtă* (secunde-câteva minute), deci mai comod al animale.

Izotonia și izohidria nu sunt obligatorii întotdeauna.

Prepararea se face în fiole, rar în flacoane, de volume mici

Teoretic condiția pirogenității (mai ales la cantitățile mici de soluție injectată) este mai puțin importantă.

Preparat perfuzabil

Servesc mult mai rar ca mod de administrare a unui medicament

Vehiculul este exclusiv apa.

Substanțele active sunt dispersate molecular, coloidal, foarte rar emulsii.

Se prepară și se administrează în cantități mari, (uzual de la 100 ml în sus).

Se administrează strict pe cale i.v.

Durata de administrare este *lungă* (zeci de minute, chiar ore), deci dificil la animale.

Izotonia este obligatorie, pH-ul 7,4 și compoziția ionică, cât mai apropiate de lichidele organismului.

Prepararea se face în flacoane sau ambalaje de 200-1000 ml, fără conservanți. Pentru dializa peritoneală ambalajele pot fi bidoane de 10-20 litri.

Condițiile de preparare trebuie să asigure soluții perfect sterile, fără substanțe pirogene.



Vă multumesc pentru atenție!