



C. 3 & 4

**Transportul în sânge
&
Difuziunea medicamentelor**

See: www.veterinarypharmacon.com

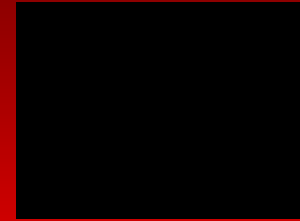
Prof. Dr. Romeo T. Cristina

Substantele medicamentoase si majoritatea compusilor exogeni sau chiar endogeni (ex: hormoni, bilirubină etc.) se leagă în organism de:

- ▶ proteinele plasmaticice sau**
- ▶ tisulare.**

Se vor forma complexe mari care nu pot traversa membranele biologice.

Membranele biologice



▶ sunt unități funcționale, cu grosimea între 5 și 8 nm.

Compuse din:

complexe lipoproteice ▶ fosfolipidice,

Orientarea: perpendicular pe suprafața membranei, formând astfel un lanț hidrofobic.

Proteinele integrate în membrană sub formă de grupuri de **molecule globulare**, discontinue, realizează **contactul dintre mediile** extra și cel intra-celular.

Moleculele de lipide individuale se pot **deplasa lateral**, asigurând membranei flexibilitate & fluiditate specifică.

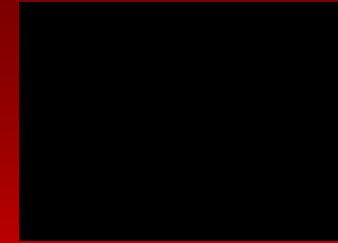
În mijocul moleculelor globulare sunt **canalele apoase**, care se pot deschide și închide, în funcție de rezistența electrică, permițând astfel schimbul de substanțe.



În **sânge**, medicamentele pot fi sub două forme:

- **liberă** și
- **cuplată**.

Forma cuplată e fixată **reversibil** pe proteinele plasmatică (sau elementele sanguine).



În general la medicamente sunt acceptate
trei caracteristici principale:

- ▶ o parte din substanță este legată și o parte liberă;
- ▶ legarea este reversibilă;
- ▶ doar medicamentul nelegat trece prin m. biologice.

**Medicamentele se leagă de proteine prin
interacțiunea grupelor:**

- ionizante,

- polare

sau

- nepolare, prin legăturile:

a. legături covalente

(electronii sunt împărțiți între doi atomi) sunt rare pentru medicamente și mai frecvente pt. toxice.

b. legături ionice (energie = cca. 5 Kcal/mol)

care se realizează între ioni cu sarcini electronice de sens opus. O asemenea legătură este proporțională cu mărimea sarcinilor și cu pătratul distanței dintre centrele particulelor;

c. legături de hidrogen (energie = cca. 0,5 Kcal/mol)

care se realizează ori de câte ori doi atomi se apropie între ei în mod strâns. Sunt legături slabe cu energie mică, formând complecși puțin stabili.

Factori

care influențează transportul medicamentelor

Structura chimică:

importantă în cuplarea și transportul medicamentelor și influențează afinitatea moleculelor organice pt. proteine.

de exemplu:

fenilbutazona, oxifenbutazona, derivații dicumarinici, sulfamidele retard, unele tipuri de peniciline, salicilații, etc. se fixează în proporții mari pe proteinele plasmatică.

Modificările în structura chimică a medicamentelor pot produce **diferențe mari** în ceea ce privește cuplarea la proteinele plasmatică.

Legarea unor medicamente de proteinele plasmaticice
(Dobrescu, 1977)

Specia	% Medicament legat de proteinele sanguine			
	Penicilina G	Cloxacilina	Sulfadiazina	Sulfafurazol
Om	49	7	67	16
Cal	59	30	-	-
Iepure	65	22	45	18
Sobolan	-	-	55	16
Soarece	-	-	93	69

Fixarea medicamentelor pentru transport

Se produce cu predilectie pe **albumine**.

Ele reprezintă singurele lanturi peptidice cu o suprafată de contact mare comparativ cu celelalte proteine sanguine.

Teoretic, fiecare moleculă poate transporta cca. 100 sarcini negative sau pozitive.

Medicamentele se leagă la grupările formate din resturile aminoacide ale albuminelor, orientate la suprafață:

$R-COO^-$,

$R-O^-$,

$R-S^-$,

$R-NH_3^+$

Ele intră în interacțiune cu **moleculele polare** ale medicamentului din soluție.

Ionii au afinitate diferită, în funcție de natura grupei de care se leagă, de exemplu:

- **Mn** pentru grupările sulhidril,
- **Zn și Cd** pentru grupările imidazol.

Pentru anioni ordinea afinității pare să fie:

bicarbonat < acetat < cloruri < citrat < nitrat.

Cantitatea de medicament cuplată de proteinele plasmatică este în funcție de:

- **concentrația medicamentului,**
- **afinitatea substanței pe locurile de cuplare și**
- **capacitatea până la saturație, a acestor locuri.**

Albuminele plasmatică oferă:

a. mai multe locuri de cuplare pt. medicamente bazice,

b. pentru cele acide legarea se face la **nu mai mult de două locuri primare de cuplare (în general numai la unul).**

Globulinele

importanță relativ redusă pt. cuplarea medicamentelor comparativ cu albuminele.

Puține medicamente au afinitate pentru ele.

Se știe însă cu siguranță că, tiroxina și cortisolul au o mare afinitate pentru α -globuline, dar cu o capacitate de cuplare relativ scăzută. **Când capacitatea este saturată, aceasta se fixează pe albumine.**

Globulinele de tipul **transferinei și ceruloplasminei** fixează și transportă fierul, respectiv cuprul.

Lipoproteinele α și β

fixează substanțe liposolubile cum sunt:

colesterolul, vitaminele A, D, E, K și hormonii steroizi.

Gamaglobulinele

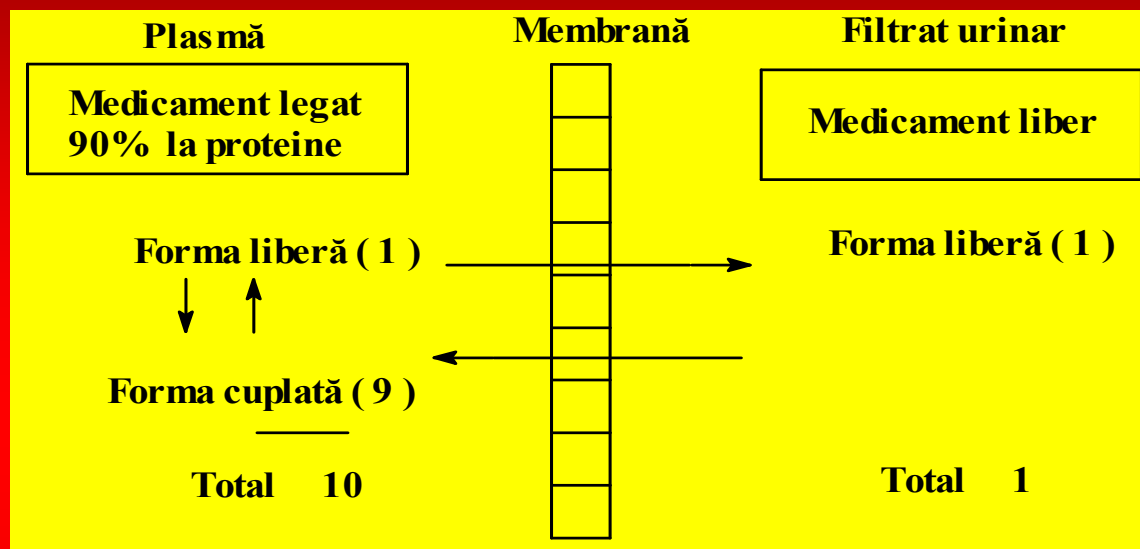
leagă foarte puține medicamente, fixează în mod specific antigenii.

Relații între legarea de proteine și durata acțiunii
(după Mihăilescu, 1980)

Grupa farmacodinamică	Medicamentul	Legarea de proteinele plasmaticice (%)	Eliminarea completă	Durata acțiunii
Cardiotonice	Digitalină	95	2-3 săpt.	1-2 săpt.
	Strofantină	0	1-3 zile	1-2 zile
Antiinflamatoare	Fenilbutazonă	98	7-10 zile	1-2 zile
	Ac. acetilsalicilic	64	15-30 ore	6-8 ore

Cinetica fracțiunilor libere și cuplate ale unui medicament
(după Dragomir, 1978)

Serum albumina	Efecte Secundare (%)	Fără efecte Secundare (%)
< 2,6	53	47
> 2,6	15	85



hipoproteinemia & alterările raportului:

albumine – globuline =

- saturația rapidă a capacității de cuplare,
- creșterea masivă a fracțiunii libere,
- pericolul efectelor secundare sau intoxicațiilor

Biotransformarea crește proporțional cu cantitatea de medicament liber în plasmă.

Medicamentele cuplate în proporție mare cu proteinele plasmatică **se elimină lent** (ex. digitalina, fenilbutazona) și **au o durată lungă de acțiune.**

Legarea de proteine este un **proces reversibil, dinamic.**

Saturarea capacității de legare a proteinelor plasmaticice și creșterea fracțiunii libere duce la metabolizarea și eliminarea mai rapidă a medicamentelor, ajungându-se la un echilibru între cele două fracțiuni.

Stările de hipoproteinemie și alterările raportului: albumine - globuline au ca rezultat:

- **saturația mai rapidă a capacității de cuplare,**
- **creșterea masivă a fracțiunii libere,**
- **cu pericolul efectelor secundare sau al unor intoxicații.**

La nou născuți proteinele plasmatică sunt reduse.

Din această cauză fracțiunea liberă a medicamentului este mai mare decât la adult, ceea ce explică sensibilitatea la această vârstă și pericolul intoxicațiilor.

Femelele gestante au ocupată o mare parte din capacitatea de cuplare a proteinelor plasmatică cu compuși endogeni, ce duce la **creșterea fracțiunii libere a medicamentelor în sânge.**

Între substanțe există **competiție** pt. locurile de cuplare.

Unele medicamente acide intră în **competiție pentru aceleași locuri de legare** la proteinele plasmatică.

Uneori deplasarea poate fi avantajoasă terapeutic, alteleori din contră, se produc fenomene toxice.

Corticosteroizii prezenți în plasmă circulă cuplați la o globulină specială, **transcortina**.

Substanțele antiinflamatoare (tipul fenilbutazonei sau derivații acidului salicilic) au capacitatea de a deplasa corticosteroizii, realizând efectul terapeutic prin intermediul acestora.

Etapele

difuziunii medicamentelor

Pe cale **circulatorie**, medicamentul absorbit este capabil să acceseze toate compartimentele organismului, în diferite concentrații.

Faza de difuziune,

- ▶ începe odată cu traversarea peretelui vascular și
- ▶ se încheie cu penetrarea medicamentului la locul de acțiune, mai este cunoscută și sub denumirea de **distributia medicamentului**.

Sângele este compartimentul central responsabil de distribuirea medicamentelor, deși reprezintă o proporție foarte mică comparativ cu celelalte două compartimente (**intra și extracelular**) ale organismului.

Pe lângă aceste trei compartimente, mai există și o serie de compartimente speciale a căror accesibilitate este reglată de **barierele esențiale**:

- SNC prin bariera hemato-encefalică,
- fătul prin bariera placentară,
- umoarea apoasă și
- endolimfa urechii interne.

Caracteristici histo-morfologice

Granița morfologică dintre compartimentul plasmatic sanguin și compartimentul extracelular este reprezentată de **endoteliile vasculare**.

Se deosebesc **trei tipuri** de endotelii:

1. cu activitate mare de transport prin pinocitoză

Această formă de endoteliu este prezentă în aproape toate organele și permite un transfer rapid de substanță în ambele sensuri;

2. Endotelii ferestruite

Organele endocrine și capilarele intestinale prezintă un astfel de tip de endoteliu, care permite schimbul de substanță foarte rapid.

În această categorie se încadrează și **endoteliile capilarelor din glomerulul renal;**

3. Endoteli care nu prezintă transport prin pinocitoză și care prezintă Zonulae ocludentes (tight junctions = jonctiuni strânse),

▶ legături de **tip continuu** între celule, împiedicând schimbul intercelular de substanțe.

▶ în **SNC** este baza barierei **hemato-encefalice**.

▶ se mai întâlnește și în cazul nervilor periferici.

D.p.d.v. **cinetic**, compartimentul plasmatic și cel extracelular sunt considerate **compartiment unic**.

Faptul că membranele sunt constituite dintr-un dublu strat lipidic este de o importanță deosebită pentru fenomenul de distribuție, întrucât membranele **nu sunt permeabile pentru substanțele hidrosolubile.**

Doar **putine substanțe** se distribuie în organism în mod proportional cu procentul pe care îl reprezintă fiecare compartiment.

Majoritatea farmaconilor și toxicelor au un comportament complicat, deoarece pot fi induse anumite **fenomene complementare** dependente de natura moleculei.

Factorii fizico-chimici
implicati în distributia medicamentelor

Solubilitatea farmaconilor

caracteristică cu semnificație majoră pt. distribuția, absorbția și eliminarea medicamentelor.

Substanțele se pot împărți în trei grupe mari :

a. Compusi strict hidrosolubili

- greu absorbiți după administrare p.o.,
- după adm. i.v. distribuie doar în compartimentul extracelular, eliminându-se ușor pe cale renală.

Din această grupă fac parte totuși puține substanțe (ex: diureticele osmotice).

b. Compusi strict liposolubili

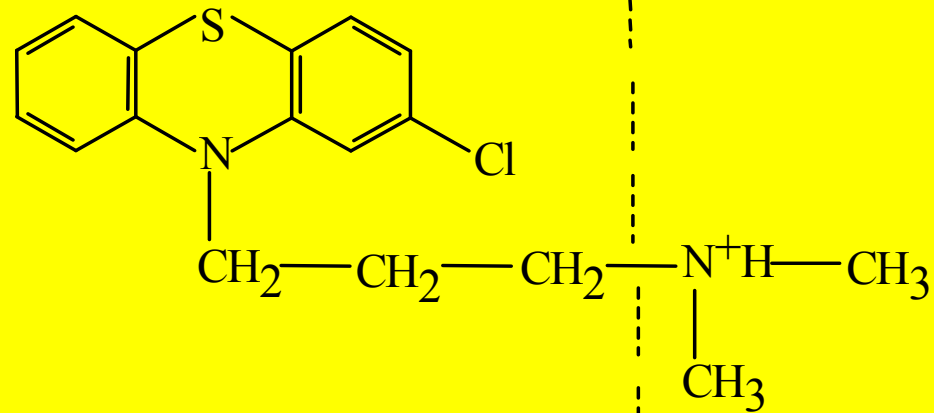
se situează în grăsimile corpului în funcție de coeficientul de partaj, apă/octanol, mai ales în **grăsimile neutre** ale celulelor grase (de ex. hidrocarburile clorurate).

c. Compusi amfifili

o moleculă e considerată amfifilă atunci când prezintă o:

- **parte hidrofilă** și
 - **parte hidrofobă** cu poziție apropiată a uneia față de alta
- în cazul unei distanțe mari între aceste componente, vorbim de tenside sau tensioactive).

clorpromazina



porțiunea hidrofobă

porțiunea hidrofilă

Caracterul amfifil al clorpromazinei
(Kuschinsky, 1989)

Substanțele amfifile se acumulează corespunzător în **interfaze**, adică acolo unde faza apoasă se întâlnește cu faza lipidică.

Acesta este cazul tuturor membranelor celulare:

- fie **plasmalema** sau
- membrane intracelulare (**mitocondrii, nucleu, R.E., lizozomi**).

Această acumulare în membrane a fost demonstrată deja pt. numeroși farmaci si prezintă importanță: (ex: raportul dintre concentrația din celulă si concentrația plasmatică, poate atinge valori egale cu **150** sau chiar mai mari (**Kuschinsky, 1989**)).

Din această cauză farmaci amfifili se găsesc doar în **foarte mică măsură în lipidele neutre** ale celulelor grase, pentru că acestea nu sunt lipofile.

Deoarece majoritatea farmaconilor sunt acizi slabi sau baze slabe, ele se găsesc și sub formă neionizată **(în cazul unui pH biologic)**.

Mărimea constantelor de disociere are, ca atare, importanță pentru fenomenul de distribuire.

Un alt fenomen care depinde de hidrofobia moleculei de farmacon și joacă un rol important în distribuirea medicamentului (și în interacțiunile medicamentoase) este **cuplarea la proteinele plasmatică și la cele din lichidul extracelular, pe baza interacțiunilor hidrofobe**.

Din momentul în care medicamentul a pătruns în circulație, există factori care tind să-i scadă concentrația activă.

Aceste fenomene sunt în special determinate de:

- ▶ stocarea medicamentelor în organism;
- ▶ legarea la proteine;
- ▶ diluarea în lichidele organismului.

Medicamentul e capabil să părăsească spațiul vascular prin:

- ▶ difuziune prin membranele lipoide,
- ▶ prin porii mari (4nm) sau
- ▶ fenestratiile peretilor capilari.

Aceste “deschideri” permit pasajul albuminelor, astfel încât toate, chiar și cele mai mari molecule medicamentoase (ex: Dextranul, 70.000 Da) pot ieși rapid din patul vascular.

Echilibrarea se produce

rapid în:

▶ cord, ficat, rinichi si creier

lent în:

▶ piele, oase si depozitele adipoase.

Chiar si după trecerea unui timp suficient necesar atingerii echilibrului, exista diferente ale concentratiei medicamentului în diferitele părți ale organismului.

Din acest motiv toate moleculele, chiar si cele mai mari sunt capabile să se distribuie în **LEC**.

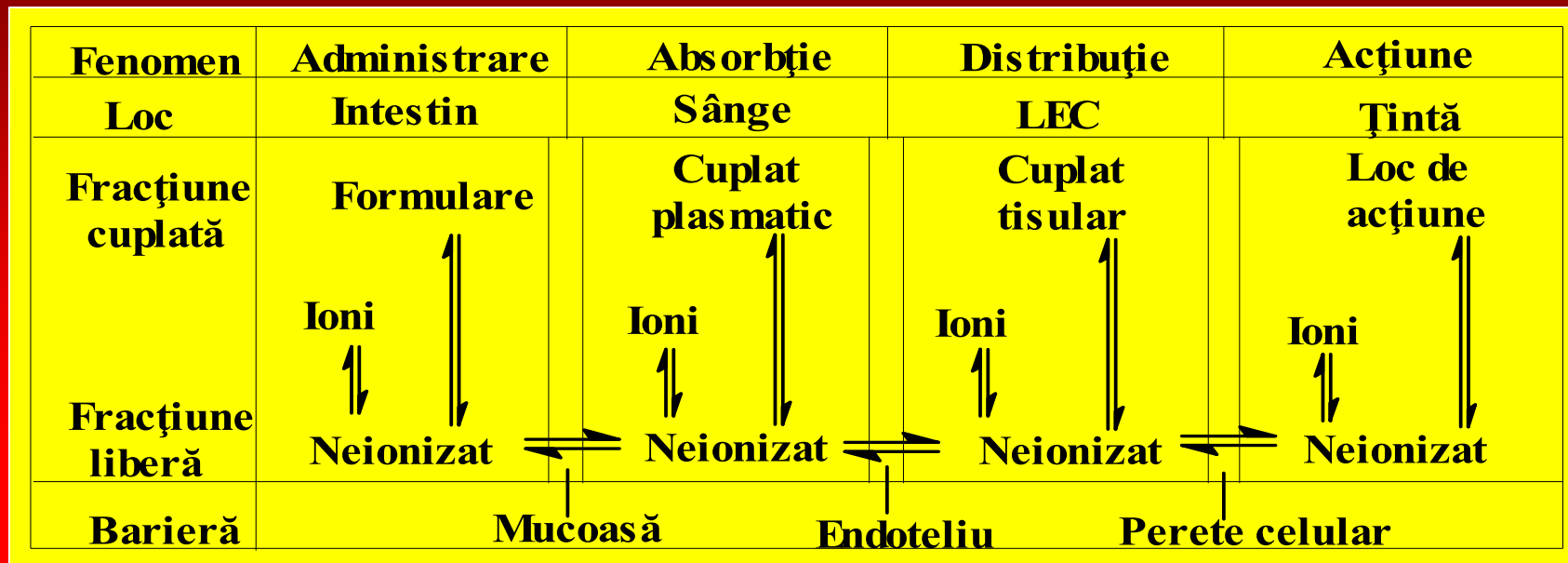
Viteza cu care se realizează echilibrarea concentrațiilor medicamentului din plasmă și LEC, depinde de:

► **gradul de perfuzare vasculară a țesutului.**

Fracțiunea **liposolubilă neionizată** este prezentată ca aflându-se **în echilibru** între diferitele compartimente.

Deși există un echilibru al concentrațiilor fracțiilor de substanță **necuplată** din fiecare compartiment, concentrația totală a medicamentului poate diferi semnificativ **între compartimente**.

Pot exista diferențe semnificative **de pH** între compartimente ceea ce va determina rapoarte diferite între fracțiunea ionizată și cea neionizată.



Schema echilibrului unui medicament, care se găsește dispus atât în cadrul unui compartiment cât și între diferitele compartimente lichidiene ale organismului.

În exemplu, medicamentul a fost administrat pe cale orală, iar dinamica acestuia este urmărită până la atingerea locului de acțiune (Brander, 1991).

Un astfel de ex. când diferența pH între compartimente este semnificativă **ex: stomac (pH 2) / LEC (pH 7)**.

Un acid slab cu $pK_a = 4$, se va afla aproape în totalitate în stare **neionizată în stomac**, în timp ce în **LEC** se va afla în majoritate în **stare ionizată**.

Medicamentele acide, în general, tind să se acumuleze în faze ale căror pH este mare, iar medicamentele alcaline tind să se concentreze în spațiile cu pH mic.

Situsurile de legare disponibile în compartimentele de distribuție exercită și ele efecte asupra cantității totale de medicament prezente în fiecare compartiment atunci când există echilibru între ele.

Datorită **cuplării** este posibil să se înregistreze variații ale **concentrației între două compartimente**, chiar dacă pH-ul are aceeași valoare și, astfel, concentrația de medicament neionizat este aceeași în ambele compartimente.

Alt factor care poate cauza **o distribuție inegală** a medicamentului între compartimente îl constituie **prezența unui mecanism de transport activ** potrivit în membrana care le separă (ex. cel care permite glandei tiroide să acumuleze cu aviditate iodul)

Influența cuplării

medicamentelor la proteine

O proporție variabilă, de multe ori însemnată de medicament absorbit poate cupla reversibil la proteinele plasmaticе.

Concentrația activă de medicament este cea a fracțiunii necuplate, deoarece ea este cea capabilă să părăsească spațiul plasmatic și să atingă locul de acțiune.

Între fracțiunea cuplată și cea liberă există un echilibru dinamic.

Atunci când substanța liberă părăsește circulația, fracțiunea cuplată este pusă în libertate pentru restabilirea echilibrului.

Cuplarea la proteine **reduce rata pierderii** de substanță în plasmă, în măsura în care ea determină **scăderea concentrației plasmatică a fracțiunii libere.**

Astfel, va determina **scăderea gradientului** de concentrație pe baza căruia se produce difuziunea medicamentului.

Se va **reduce rata de pierdere** a medicamentului prin rinichi (deoarece doar fracțiunea liberă este filtrată).

Atunci când un medicament este **excretat activ**, cuplarea la proteine **nu conferă protecție**, (ex: penicilina este excretată aproape în totalitate în primul pasaj renal).

Consecința practică a cuplării la proteinele plasmatică este că **toxicitatea și efectul** medicamentelor care **cuplează într-o proporție mare la proteine** se intensifică mult în cazul hipoproteinemiei.

Concentratia fractiunii libere a unui medicament cuplat în proportie mare **poate fi mărită** atunci când se administrează un medicament cu **afinitate mai mare** pentru aceleasi situsuri de cuplare.

Cuplarea medicamentelor în circulatie se face cel mai frecvent dar nu exclusiv, **la albuminele plasmatic** mai poate avea loc la:

- **elementele figurate** sau la
- **glicoproteinele α -1 acide.**

Albumina este capabilă de a realiza cuplări de tip:

- afinitate înaltă - capacitate mică sau**
- capacitate mare – afinitate redusă.**

Estimarea concentrației:

- fractiunii libere și**
- concentrației totale**

usor realizabilă prin experimente unde concentrația totală a medicamentului este mărită progresiv

Studiile de acest tip oferă informații despre **numărul situsurilor de cuplare** ale unei molecule de albumină și despre **valoarea constantei afinității de cuplare**.

Acest lucru e important când se caută **aflarea dozei potrivite** a unui medicament antimicrobian.

Difuziunea

în spațiile hidrice ale organismului

În corpul animalelor adulte apa se găsește:

▶ **70-75%** (în funcție de specie și vârstă) din greutatea corporală, ea găsindu-se denumite **spații lichidiene** sau **spații de distribuție** despărțite între ele prin **bariere tisulare** cu o componentă variabilă.

În fiecare din aceste compartimente medicamentul va **atinge concentrația de echilibru** surprinzător de rapid.

Sub aspectul distribuirii medicamentelor, organismul se împarte în **trei spatii mari** de distributie:

- ▶ **plasmatic sanguin** (intravascular), cca. **4-5%** din g.c.;
- ▶ **extracelular** (intercelular), cca. **15-20%** din g.c.; care scaldă celulele (LEC);
- ▶ **intracelular**, cca. **50%** din greutatea corporală (LIC).

De asemenea se mai cunoaste:

- ▶ **spatiul luminal intestinal 25-30%.**

Volumul de distribuire al medicamentului

acea parte din cantitatea totală de apă a organismului în care acesta capabil să difuzeze.

Solubilizarea si difuziunea în faza apoasă

proprietăți care îi conferă medicamentului capacitatea de a intra în contact cu prima membrană.

Gradul în care o doză de medicament administrată se diluează va depinde de **numărul de compartimente** ale organismului acesta poate penetra.

Deoarece si mecanismele de eliminare cauzează scăderea nivelului plasmatic, medicamentele **tind să revină din volumul de distribuire înapoi în plasmă.**

Fluidele transcelulare

sunt separate de fluidul interstitial, care scaldă toate celulele, de către un epiteliu.

Fluide transcelulare sunt:

- ▶ lichidele din lumenul intestinal,
- ▶ tractul urinar,
- ▶ SNC,
- ▶ glande,
- ▶ articulatii si
- ▶ cavitățile organismului.

Atunci când medicamentele difuzează în lichidele organismului, ele trebuie să depășească toate aceste spatii.

Peretele capilar reprezintă o membrană cu o permeabilitate diferită față de medicamente.

Traversarea depinde de:

- ▶ liposolubilitate,**
- ▶ starea fiziologică și**
- ▶ mărimea moleculelor.**

Cu cât substanțele sunt mai liposolubile cu atât traversează mai ușor peretii capilarelor.

Substanțele cuplate cu proteinele plasmatică **nu pot difuza transcapilar, decât după ce ajung din nou sub formă liberă.**

Trecerea prin peretele capilarelor este influențată de **modificările permeabilității capilarelor sub acțiunea unor medicamente sau metaboliti tisulari.**

Medicamentele care pot traversa membranele celulare se distribuie în spațiul intracelular sau în apa de constituție, care reprezintă aproximativ **50% din greutatea corporală**.

Toate substanțele cu **moleculă mică** (adică și acizii) vor fi filtrate la nivel glomerular, în funcție de concentrația lor plasmatică.

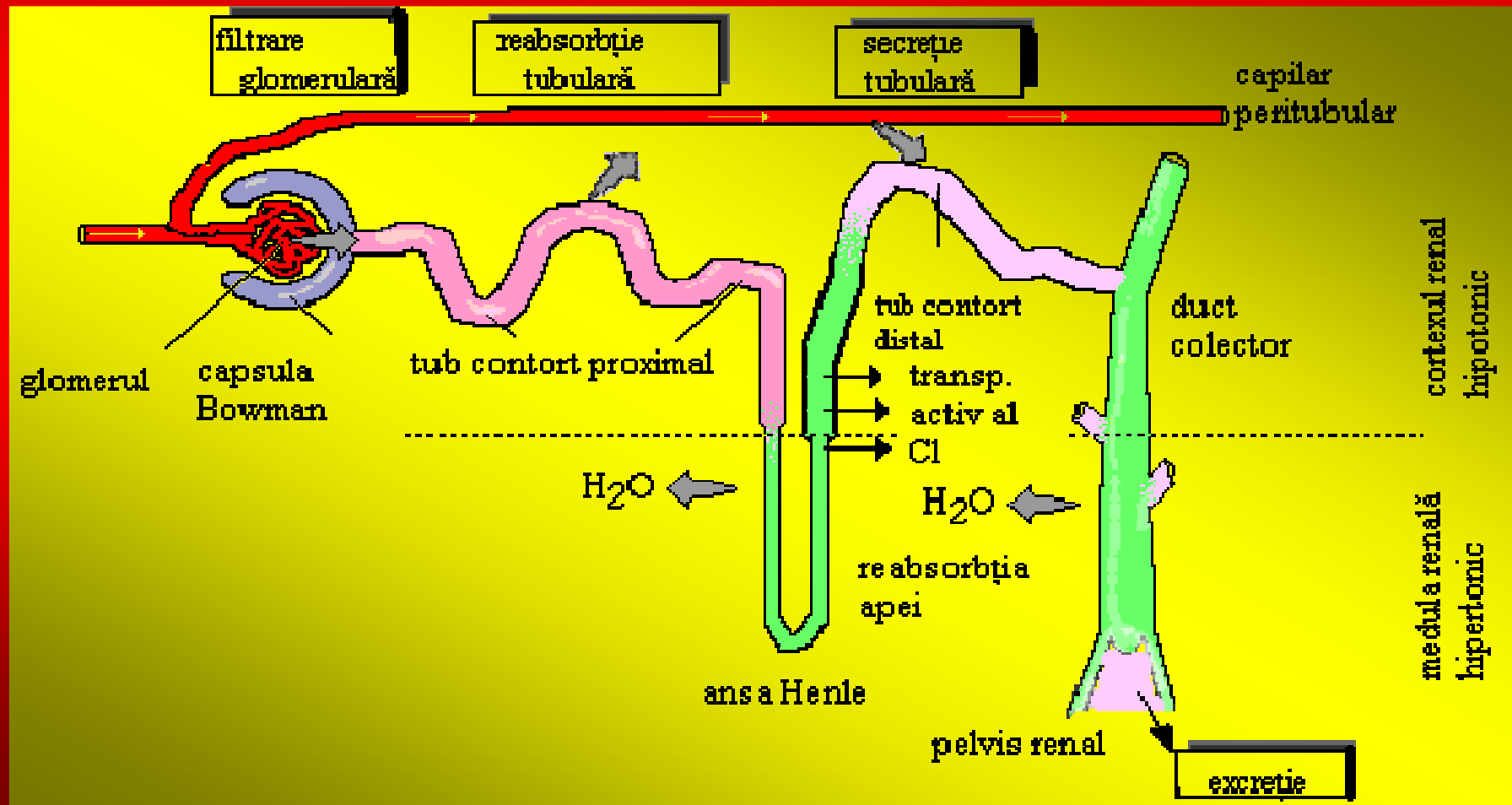
În cadrul acestui mecanism este implicat un **proces activ**, destul de lipsit de specificitate față de substrat și care, are o capacitate mare de transport.

Substanțele active cu **caracter acid** vor fi transportate tot de către acest mecanism, ceea ce poate conduce:

☞ distribuția și eliminarea renală nu vor mai fi reglate doar de parametrii fizico-chimici, ci vor fi determinate în continuare de către procese active de transport.

Reprezentarea porțiunii proximale a nefronului: Mecanismele active de reabsorbție, absorbție și secreție a acizilor în cadrul distribuției medicamentelor

(După Kuschinsky și Lüllmann, 1989)



Nu doar comportamentul cinetic al medicamentelor este influențat de către modificările suferite de mecanismul de transport acid, ci și comportamentul cinetic al unor substanțe proprii organismului vis-a-vis de unele medicamente.

Un exemplu concludent, acidul uric: **acesta este filtrat glomerular, iar apoi va fi resorbit cantitativ.**

Orice reducere a capacității de secreție acidă datorată implicării acestui mecanism în eliminarea altor substanțe influențează rata de secreție a acidului uric.

Rolul membranelor celulare

Aceste componente, importante d.p.d.v functional (membranele organitelor, cele citoplasmaticе si cele plasmaticе) reprezintă aproximativ **80%** din substanta uscată a unei celule.

Membrana plasmatică

este interfata dintre celulă si LEC (lichidul extracelular) si posedă calități si proprietăți care permit transferul din si în celulă

Fluiditatea fosfolipidelor din dublul strat explică mobilitatea componentelor suprafeței celulare, (ex: a receptorilor).

Această viziune asupra membranelor celulare este cunoscută sub denumirea de **model mozaicat fluid** și este perfect compatibil cu comportamentul cunoscut al medicamentelor la nivelul membranelor.

Membranele biologice se comportă ca **lipoizi perforați** de pori hidrici și permit medicamentelor și substanțelor fiziologice să le traverseze prin procese **pasive** sau prin **carrier** (intermediate).

Mecanisme de difuziune

Cea mai simplă situație este cea a unei molecule hidrosolubile mici care are o rată de traversare a membranei controlată doar de către gradientul de concentrație.

Deoarece moleculele hidrosolubile cu dimensiuni mai mari decât ureea pătrund mult mai încet, a fost postulată prezența în membrane a unor **pori sau canale hidrice cu diametrul mic** (cca. 0,4 nm).

Datorită mișcării asociate a apei și a dependenței acesteia de diferențele de presiune hidrostatică și osmotică acest proces a fost denumit **filtrare**.

Medicamentele liposolubile trebuie să treacă din LEC apos în lipidele membranelor apoi, în faza apoasă de după această barieră.

Medicamentul se împarte între faza apoasă și cea lipidică, iar rata de pătrundere în lipide va depinde de **diferența de concentrație** și de suprafața de contact cu bariera.



În trecerea medicamentelor prin membrane sunt implicate mai multe mecanisme:

O parte dintre ele se desfășoară pasiv, fără consum de energie, pe când altele sunt mecanisme active care necesită surse energetice.

► **Difuziunea simplă**

Substanțele trec prin porii apoși ai membranelor celulare.

Trecerea se realizează prin mișcări întâmplătoare, fără interacțiunea cu alte molecule.

▶ **Antrenarea prin solvent (“solvent drag”)**

o întâlnim la substanțele care pătrund prin porii aposi ai unei membrane, ca rezultat al creșterii circulației apei.

▶ **Difuziunea limitată prin sarcini electrice**

Polaritatea membranelor face ca formele ionizate ale medicamentelor să întâlnească bariera sarcinilor electrice.

În schimb, **anionii mici (Cl⁻)** pot trece prin canalele apoase încărcate pozitiv și vor exclude astfel cationii.

► **Difuziunea limitată de bariera lipidică**

molecula care pătrunde, poate intra în celulă, cu condiția ca să aibă o solubilitate corespunzătoare, care să-i permită dizolvarea în primul rând a membranei, iar apoi în faza apoasă.

► **Difuziunea facilitată**

este un sistem de transport selectiv, saturabil, supus competiției dintre substraturi.

Molecula transportată se combină cu un transportor în mod reversibil.

Mecanismele enumerate nu necesită consum de energie și nu conduc în mod obișnuit la concentrări contra unui gradient electrochimic.

Mecanismele care **necesită consum de energie.**

se desfășoară **împotriva gradientului de concentrație.**

Difuziunea de schimb

- în acest mecanism există un **transportor** care poate traversa membrana dar numai sub formă complexată.

Transportorul activ prin cărător ("carrier")

- cel mai frecvent mecanism cu consum de energie.

- molecula care pătrunde se combină cu un **transportor** care este supus unor modificări chimice în membrană.

Printr-o reacție ce necesită energie (ATP), transportorul este **modificat** pe o parte a membranei într-o formă în care are o mare afinitate pentru molecula în care pătrunde.

Pe această bază el leagă substanța și **o transportă** prin membrană, după care, printr-o altă reacție chimică, își **pierde afinitatea** și eliberează substanța, după care **se întoarce** fie gol, fie combinat cu altă substanță, reluând ciclul.

Numeroase substanțe active difuzează prin acest mecanism.

Pinocitoza

mecanism în care membrana celulară dezvoltă invaginări cu înglobarea unor substanțe, care apoi sunt integrate ca vezicule intracelulare.

Substanțele externe sunt preluate sub această formă și eliberate în celulă, după dizolvarea veziculelor.

Transportul activ

se produce atunci când, pe lângă funcțiunile de: **selectivitate, saturabilitate și competitivitate**, sistemul este dependent și de energie (ca atare, este inactivat rapid de către inhibitorii metabolici) și este capabil să transporte substratul contra gradientului de concentrație și a celui electrochimic.

Relatia

pH, pKa si difuziunea medicamentelor

Foarte putine medicamente sunt exclusiv **hidrosolubile** sau **liposolubile**.

În schimb, foarte multe medicamente sunt capabile să se solubilizeze **atât în apă cât și în lipide** (sau solvenți lipofili).

Aspecte moleculare si biochimice

- ▶ ionii, dacă au dimensiuni moleculare suficient de mici, pot traversa membranele pe calea canalelor hidrice,
- ▶ fracțiunile neionizate liposolubile pot difuza prin porțiunile lipidice ale membranelor.
- ▶ gradul de ionizare al medicamentelor este dependent de pH-ul fazei apoase în care acestea se află în soluție.

- prin faptul că influențează concentrația relativă a fracțiunii ionizate, în raport cu cea a fracțiunii neionizate, se pare că **pH-ul este factorul care determină modificarea coeficientului efectiv de particie ulei – apă** și,
- datorită acestui fenomen, favorizează sau împiedică **mobilizarea** medicamentului.
- cunoscând pH-ul fazei în care se găsește farmaconul și **pKa** (logaritmul negativ al constantei de ionizare) a medicamentului, este posibilă **evaluarea concentrațiilor** relative ale fracțiunilor ionizată și neionizată.

consecinta efectului de partitie a diferentei **pH – pKa** asupra echilibrului de difuzie a fost denumită **captare ionică**.

doar moleculele neionizate, care sunt capabile să difuzeze prin membranele lipidice, au tendinta de a **egaliza concentratiile de pe cele două fete ale membranei**.

- prezenta unei **diferente de pH** între fetele membranei va permite oricum unui medicament cu **pKa potrivit să dezvolte rapoarte diferite de ionizare în cele două faze lichide.**
- asadar, cu toate că nivelurile concentrațiilor fracțiunii neionizate sunt aproape egale, **concentrația totală a formei disociate și nedisociate poate fi foarte diferită de-o parte și de alta a membranei.**

Electivitatea pentru anumite tesuturi poate duce la o concentratie a substantei cu o **distributie neuniformă**.

Majoritatea medicamentelor se distribuie **neuniform**, putându-se **acumula selectiv** în unele tesuturi.

Valori pKa a unor medicamente acide sau bazice
(după Brander, 1991)

Medicamente acide	pK_a	Medicamente alcaline	pK_a
Ampicilina	2.5	Teofilina	0.7
Aspirina	3.5	Stricnina	2.3
Fenilbutazona	4.5	Albastru de metilen	3.8
Sulfacetamida	5.4	Chinidina	4.4
Sulfadiazina	6.5	Piperazina	5.7
Sulfadimidina	7.4	Trimetoprim	6.4
Pentobarbital	8.1	Ampicilina	7.2
Teofilina	8.8	Stricnina	8.0
Adrenalina	10.2	Adrenalina	8.7
Acid ascorbic	11.5	Atropina	9.7

Difuziunea

prin bariere

În medicina veterinară se consideră existența a trei bariere mai importante în organism pentru substanțele medicamentoase:

- **bariera hemato-encefalică,**
- **bariera hemato-oftalmică,**
- **bariera placentară.**

Bariera

hemato-encefalică

Vasele sanguine care traversează encefalul și măduva sunt căptușite cu un **endoteliu specializat**, ale cărui celule sunt legate impermeabil între ele prin **zonulae occludentes** care nu prezintă **activitatea de pinocitoză**.

Această barieră se află situată între **plasmă și spațiul extracelular al encefalului**

Bariera lichidului cefalorahidian (LCR)

Anatomic: se află la nivelul plexului coroid.

Medicamentele care nu sunt liposolubile sau cele care sunt înalt ionizate pătrund foarte încet în encefal, în timp ce agenții liposolubili (anestezicele volatile) pătrund rapid.

Bariera există datorită faptului că în encefal capilarele sunt lipsite de pori, care în alte părți ale organismului facilitează ieșirea medicamentelor din spațiul plasmatic.

■ celulele endoteliale sunt însoțite de jonctiuni foarte strânse = **tight junctions** ale substantei encefalului și nu de obișnuitele jonctiuni de tip gap (**buton**).

■ în plus, capilarele din encefal sunt foarte strâns învelite de **celule gliale**.

■ în absența canalelor, difuziunea în LEC din encefal este simplă doar pentru medicamentele liposolubile.

- bariera hemato-encefalică a nou-născutului este **ineficientă** comparativ cu cea a adultului.
- reducerea eficienței barierei hemato-encefalice constituie un **mecanism al toxicității** chimice aflat încă în investigație.

- SNC este despărțit de spațiul lichidian interior prin celule **ependimare**, iar la exterior prin celule **gliale**.
- ambele structuri prezintă **spații intercelulare**, care permit comunicarea între lichidul extracelular și LCR.
- un interes deosebit din punct de vedere fiziologic și farmacologic este acordat unor mici arii din encefal care nu sunt situate **“după”** bariera hemato - encefalică ci aparțin rețelei plasmatică.
- ele sunt denumite: **organe circumventriculare**.

- Dintre acestea, cele mai importante sunt:
 - **Area postrema si**
 - **Eminentia mediana.**
- Limita dintre **LCR si reseaua sanguino-plasmatică** este reprezentată de către învelisul de suprafată.
- **Area postrema** poate fi privită ca un ansamblu de chemoreceptori.

- Prin intermediul acestor “sezori”, SNC-ul **poate receptiona direct informatii** prin intermediul rețelei sanguine, fapt important, printre altele, pentru functionarea **centrului respirator**.
- În **Area postrema** există chemoreceptori pentru centrul vomei, iar excitarea lor poate provoca procesul amintit.

- În **Eminentia mediana** se află capetele axonilor neurosecretori, care eliberează hormoni reglatori ai funcției hipofizei anterioare.
- Acești hormoni sunt **preluați de către capilarele** cu endotelii ferestruite.
- Numeroase substanțe (ex. chimioterapice și antibiotice) au dificultăți la pătrunderea lor în SNC (ex. tetraciclina, streptomycină și chiar penicilina).

La trecerea medicamentelor în sistemul nervos central se întâlnesc **două bariere principale:**

- **bariera sânge-creier;**
- **bariera sânge-lichid cefalo-rahidian (L.C.R.).**

Bariera sânge-creier, prin care medicamentul trece în lichidul extracelular al encefalului, constă din peretele capilarelor sanguine și stratul înconjurător de celule gliale strâns legate.

Bariera sânge - L.C.R. este formată în principal din epiteliul plexurilor coroide.

- Studiile au arătat că cele două bariere se comportă cel mai adesea ca **membrane lipidice**.
- Astfel, medicamentele administrate intravenos trec în creier sau L.C.R. la rate **proportionale cu coeficientul lor de partaj și constanta de disociație**, la pH 7,4.
- Printre **barierele sânge - creier și sânge - L.C.R.** trec o serie de medicamente: cloroform, eter, halotan, cloral hidrat, barbiturice s.a.

Bariera

hemato-oftalmică

Trecerea medicamentelor din plasmă în camera apoasă a ochiului se realizează prin **epiteliul corpului ciliar**.

Traversarea substantelor se face **greu**, deoarece vascularizația este mult mai **redușă** comparativ cu alte țesuturi.

Bariera

placentară

- Între sângele matern și circulația fetală se află **bariera placentară**.
- Ea provine din trofoblastul sincitial format prin unirea mai multor celule.
- În această situație, spațiile intercelulare lipsesc, însă schimburile transcelulare sunt prezente.
- Permeabilitatea barierei placentare este mai mare decât cea a barierei hemato-encefalice.

- Toți farmaciaii care prezintă **efecte centrale**, adică cei care traversează bariera hematoencefalică, intră relativ **ușor în circulația fetală**.
- Efectul medicamentos va fi de mai **lungă durată**, în cazul nou-născuților comparativ cu adulții, deoarece mecanismele de eliminare **nu sunt** definitivate.

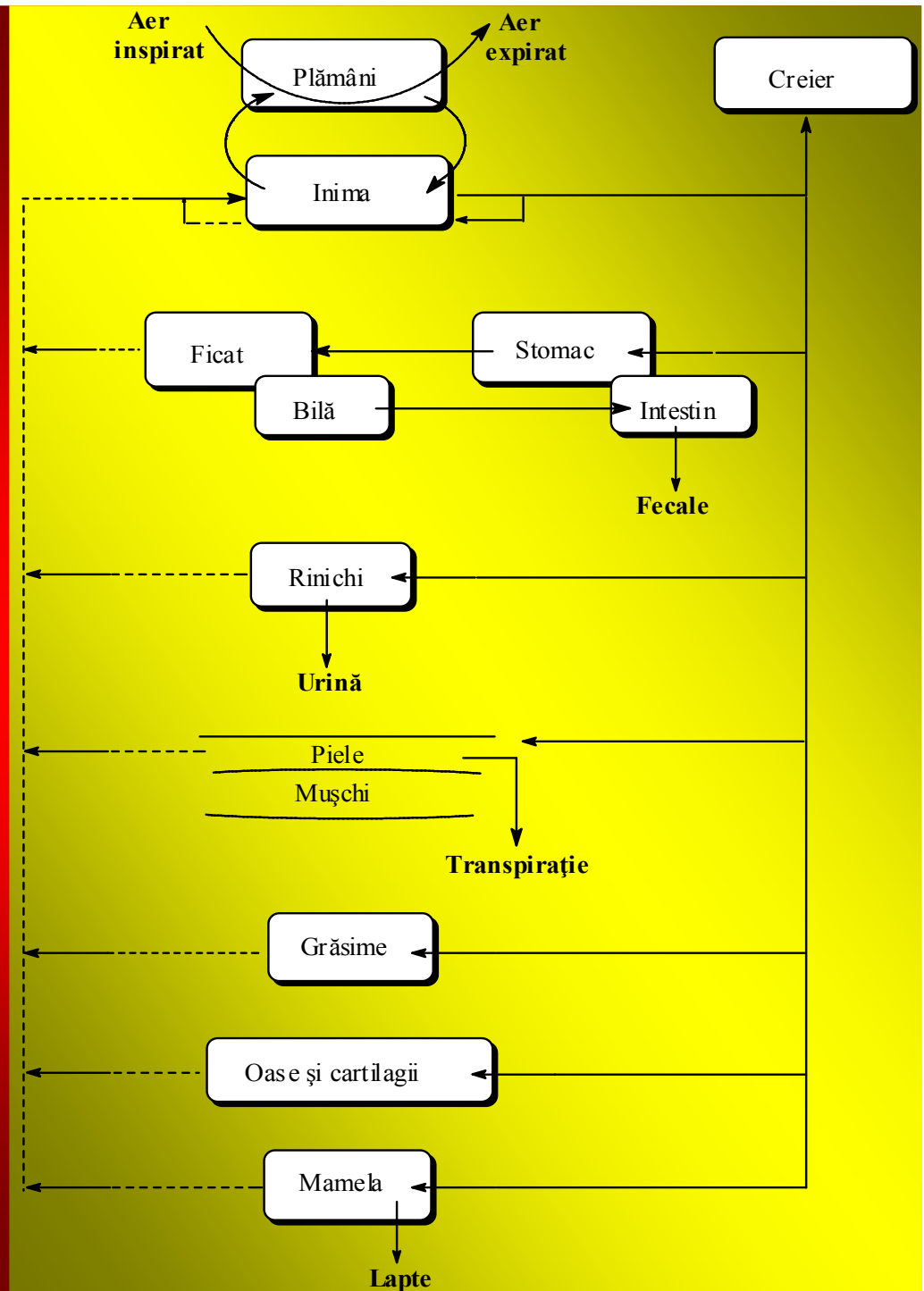
- Medicamentele liposolubile difuzează prin placentă cu **usurintă** și, de aceea, majoritatea anestezicelor poate determina **depresia respirației** la nou-născuți.
- Concepția inițială că placenta constituie o barieră importantă pentru protejarea fătului de acțiunea unor substanțe medicamentoase s-a dovedit **iluzorie**.

Bariera

cutanată

- în general, **împiedică** pătrunderea substantelor în organism, ceea ce face ca efectul lor să fie limitat destul de serios.
- Exceptia: **liposolubilele** și **volatilele** (ex. iod, guaiacol, eucaliptol etc.) unde pătrunderea poate fi de tip **diadermic**.
- majoritatea medicamentelor pentru a-si exercita efectul farmacodinamic trebuie să pătrundă în umorile organismului de unde se dirijează spre **farmacoreceptori**.
- compusii **insolubili** sunt considerati **inerti** d.p.d.v. farmacologic.

**Distribuția teoretică a
medicamentelor în țesuturi și organe
(Cristina, 2000)**



Redistribuirea

medicamentelor

Acest fenomen este ilustrat de exemplu de farmacocinetica **tiopentalului**.

Atunci când acest medicament lipofil este administrat i.v., va **difuza rapid** în SNC (pt. că este un tesut bine vascularizat și bogat în lipide) anestezia generală indusă **fiind rapidă**.

- echilibrul initial între sânge și encefal se va modifica deoarece medicamentul se **echilibrează mult mai încet în alte țesuturi.**
- din această cauză medicamentul va **difuza înapoi din SNC în sânge** pentru a crea din nou un echilibru sânge-encefal.

Consecintele

distribuirii inegale

- Mecanismele contribuie la aparitia de variatii ale concentratiei medicamentului între diferitele spatii din organism în momentul echilibrului.
- Concentratia medicamentului în tesuturi la anumite intervale de timp cunoscute de la ultima administrare, stabilite prin asa-numitele “studii ale reziduurilor”, este esentială pentru a putea stabili **perioada de retragere**, adică timpul care trebuie să treacă de la ultima administrare si până la sacrificarea cu destinatia consumului uman.

În cazul care capacitatea de a cupla sau sechestra medicamentul în alte locuri decât cel de acțiune (asa-numitele **situsuri de pierdere, acceptori de medicament** sau **receptori silentiosi**) este considerabilă, atunci s-ar putea să fie necesare doze initiale mari pentru a satisface această necesitate.

Este posibil ca o **concentratie locală înaltă** a farmaconului să producă modificări (ex: nitrofurantoina determină îngălbenirea dinților), efecte secundare nedorite (ex: cloroquinele, determină distrofii ale retinei) sau chiar valori accidentale mari (ex: arsenul sau metalele grele etc).

Concluzii

Indiferent de calea de administrare, un medicament trebuie:

▶ să fie absorbit,

adică trebuie să părăsească locul de administrare și

▶ să pătrundă în fluxul circulator și apoi

▶ să difuzeze în organism.

Medicamentul poate fi:

- liposolubil,

- hidrosolubil, sau

- amfifil.

Rata absorbției va depinde în principal de:

- **pH-ul suprafeței de absorbție,**
- **pKa-ul medicamentului,**
- **coeficientul de partaj ulei-apă,**
- **gradul de irigare sanguină a suprafeței de absorbție**
- **de mărimea suprafeței de absorbție.**

Concentrația pe care un farmakon o poate atinge în compartimentul în care a pătruns depinde de:

- diferența de **pH** între cele două spații despărțite de membrana traversată,
- de capacitățile **diferite de cuplare** de o parte și de alta a membranei,
- de existența **unui sistem de transport** adecvat,
- sau de existența **unei bariere specifice** în membrană.

Vă mulțumesc pentru atenție!