

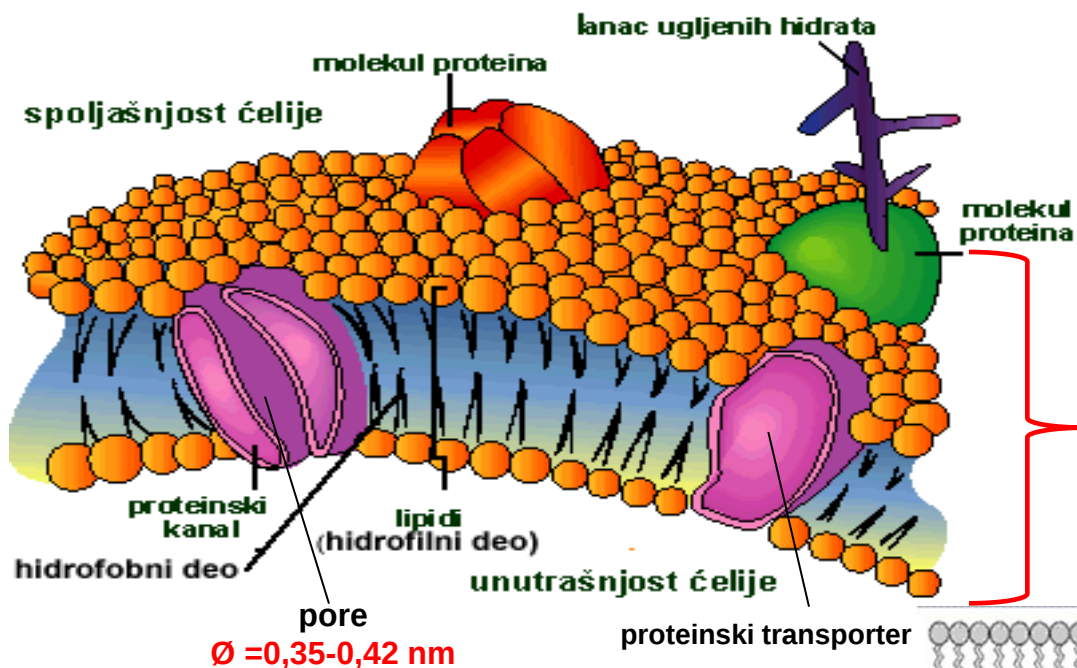
Pof.dr Mirjana Milovanović

Transport lekova kroz telesne barijere

Biološke membrane

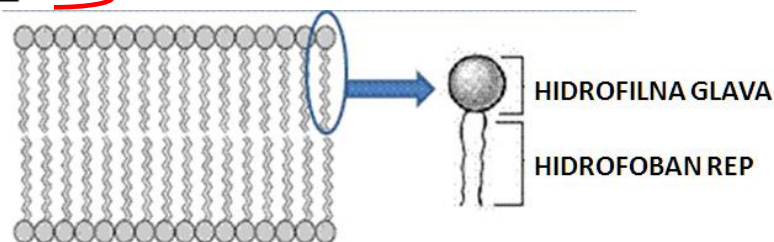
- ✓ Koža
- ✓ Tkiva (mišići, potkožije)
- ✓ Epitel sluzokože
(želuca, creva, alveola, tubula...)
- ✓ Endotel kapilara (krvno-moždana barijera, placenta)
- ✓ Čelijska membrana – osnovna barijera!

Tečno-mozaični model ćelijske membrane



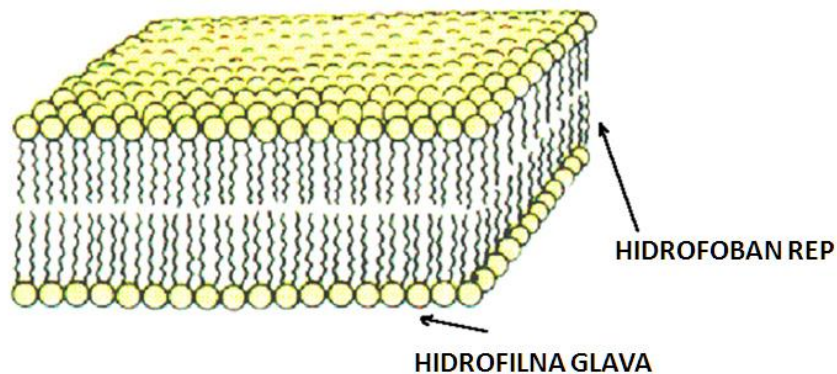
Permeabilnost (polupropustljivost)

Proteini:
transport molekula
signalizacija
adhezija
enzimska aktivnost



Hidrofilna „glava“ - holesterol+fosfolipidi

Hidrofobni „rep“ - masne kiseline



Membranski transport

✓ Pasivni transport

-prosta difuzija

(liposolubilne supstance: O_2 , N_2 , CO_2 , lekovi sa hidrofobnim grupama- CH_2)- kroz fosfolipidni sloj ćelijske membrane

(nejonizovani hidrosolubilni molekuli $Mr < 100Da$)-kroz pore
tj. jonske kanale (Na^+ -kanal, K^+ -kanal, Ca^{++} -kanal, Cl^- -kanal)-
ultrafiltracija (neorganski joni, urea)

-filtracija-kroz pore endotela kapilara ili glomerula

Na osnovu razlike u hidrostatskom i osmotskom pritisku

✓ Aktivni transport

(hidrosolubilni molekuli velike Mr)- pomoću proteinskih nosača iz mesta manje koncentracije na mesto veće koncentracije uz utrošak E

Lekovi koji ometaju aktivni transport u ćelijama (kardiotonički glikozidi, omeprazol, diuretici)

✓ Forsirani transport-olakšana difuzija

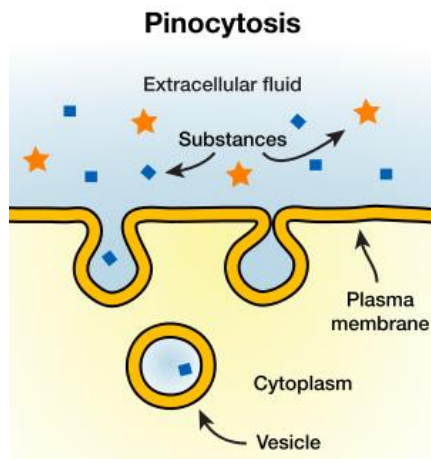
(glukoza, aminokiseline)-pomoću proteinskog nosača, iz mesta veće koncentracije na mesto manje koncentracije bez utroška E

✓ Izmenični transport

pomoću proteinskog nosača- vezuje lek na jednoj strani, prenosi i otpušta na drugoj strani membrane i preuzima novi molekul (najčešće metabolit) uz utrošak E.

✓ Vezikularni transport endocitoza

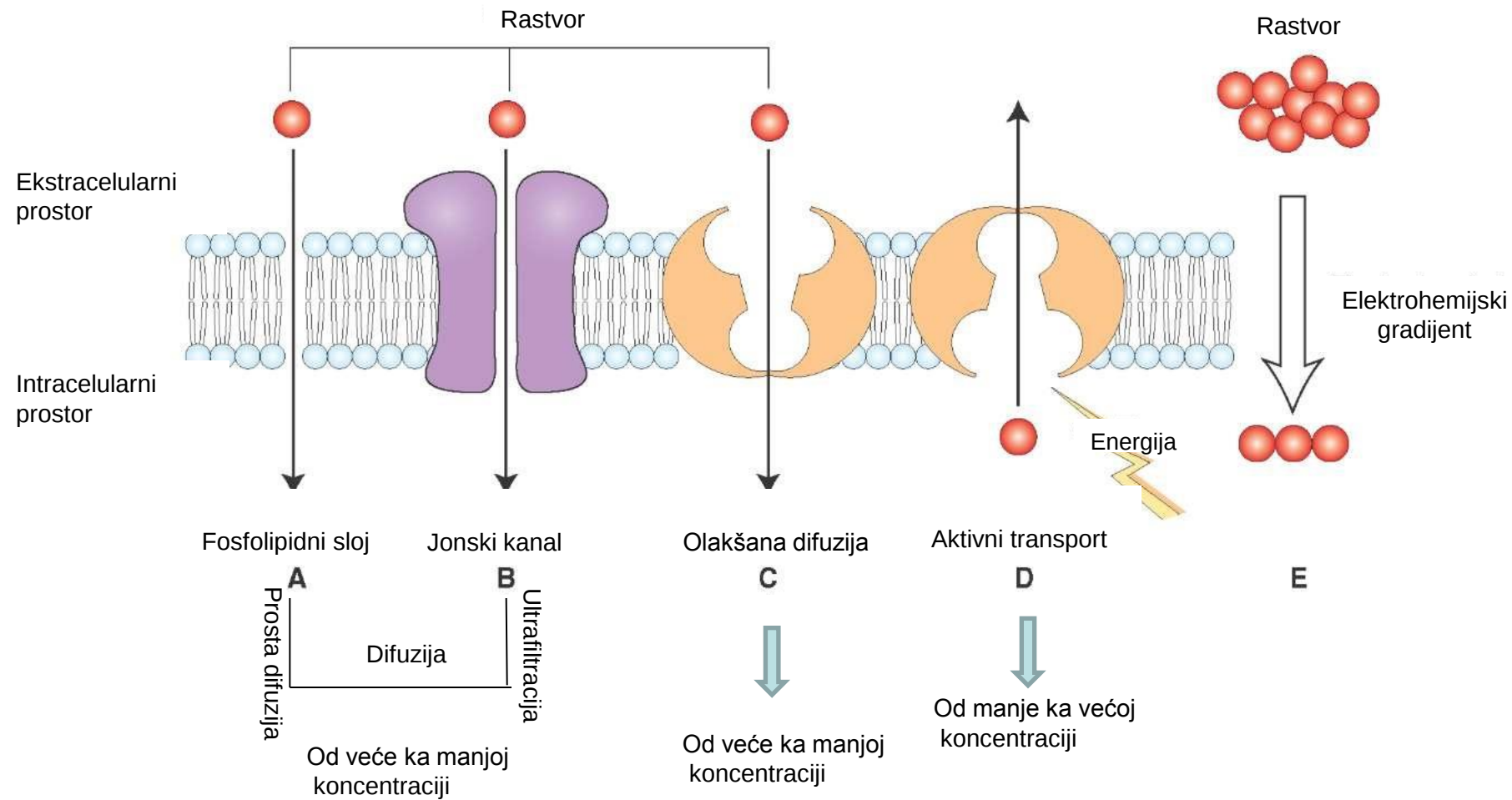
pinocitoza
(imunoglobulini kolostruma)



fagocitoza
(bakterijski toksini, fragmenti
bakterija...)

egzocitoza
(enzimi, hormoni, neurotransmiteri)

Transport lekova endocitozom je spor i ograničen



Faktori transporta kroz membranu

✓ pH sredine - kisela-neutralna-bazna

✓ pKa (K_a) - vrednost pH sredine u kojoj je 50% molekula leka jonizovano

✓ Hidrosolubilnost leka

(divalentni hidrosolubilni lekovi - $MgSO_4$, Na_2SO_4 i kvaternarna jedinjenja azota ne prolaze ćelijsku membranu)

✓ Liposolubilnost leka

✓ Vrsta ćelie - eritrociti propusni samo za anjone
(Cl^- , SO_4^{2-} , NO_3^-)

mišićne ćelije i neuroni propuštaju isključivo katjone
(Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+})

ZNAČAJ ODREĐIVANJA STEPENA JONIZACIJE LEKOVA (pKa)

- nejonizovani oblik leka prolazi lipidne membrane
- jonizovani oblik leka je opkoljen molekulima H_2O znači da je rastvorljiv, ali ne prolazi lipidne membrane

PRAVILO: lekovi koji su **slabe baze** u **baznoj sredini** ($pH > 7$) imaju veći broj nejonizovanih molekula, a time i veću liposolubilnost; lekovi koji su **slabe kiseline** u **kiseloj sredini** ($pH < 7$) imaju veći broj nejonizovanih molekula, a time i veću liposolubilnost.

- lekovi u anjonskom obliku mogu da se vezuju za proteine plazme
- lekovi u katjonskom obliku mogu da se vežu za nukleinske kiseline