

FRM 1210

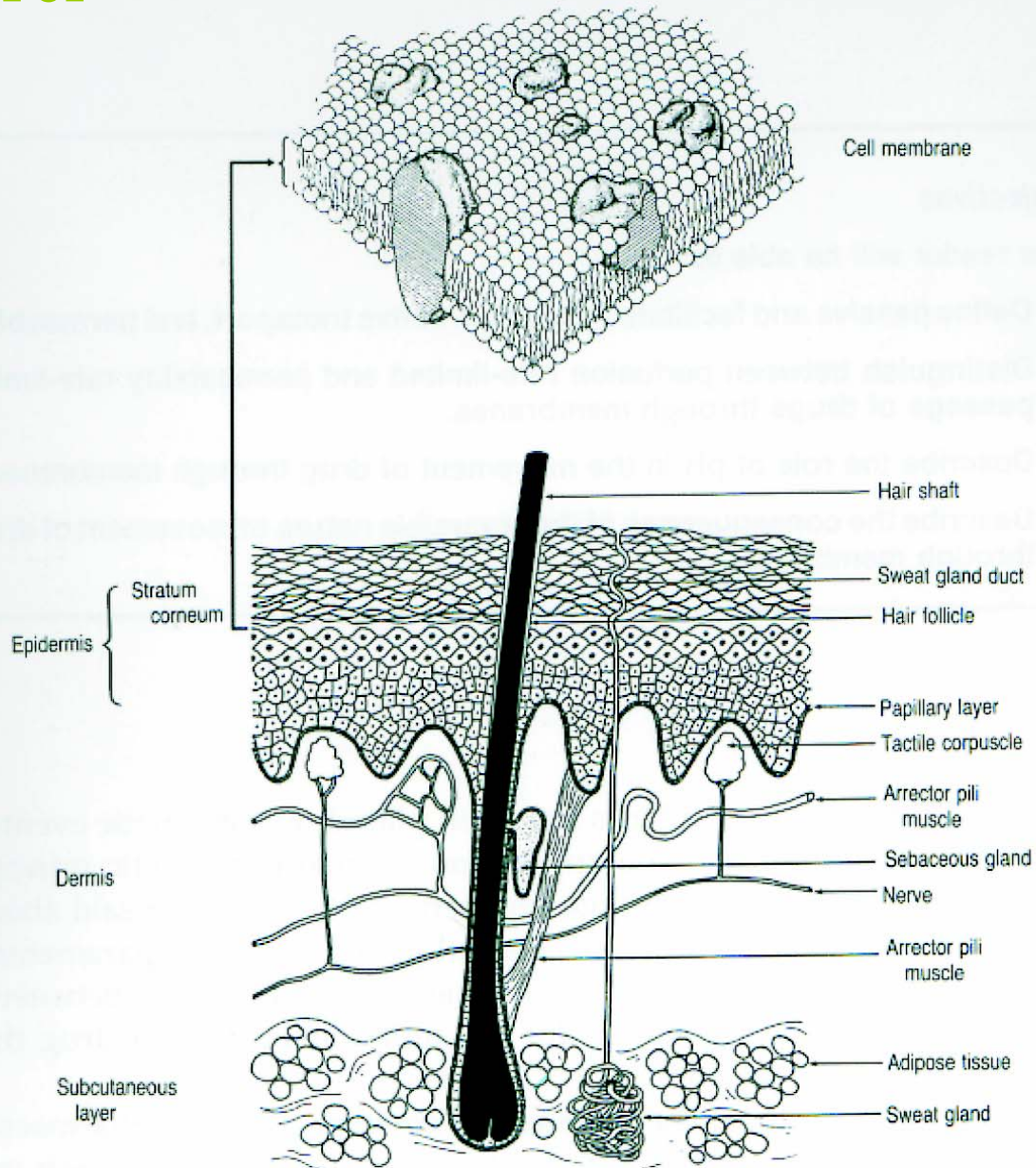
24.02.04

Absorpsjon og distribusjon av legemidler

Hege Christensen

Biologisk seksjon

Barriærer

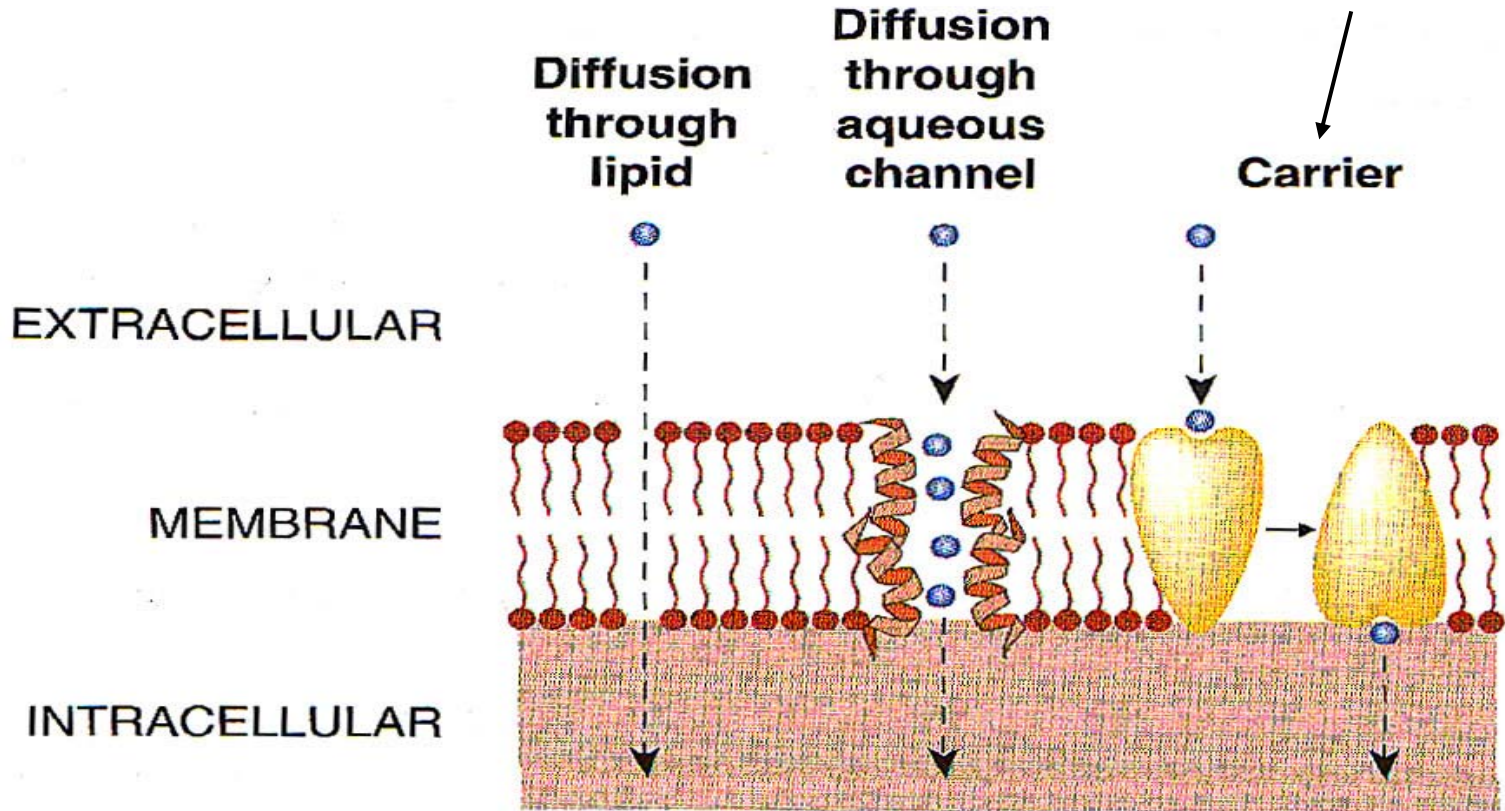


Transport av medikamenter over barriærer

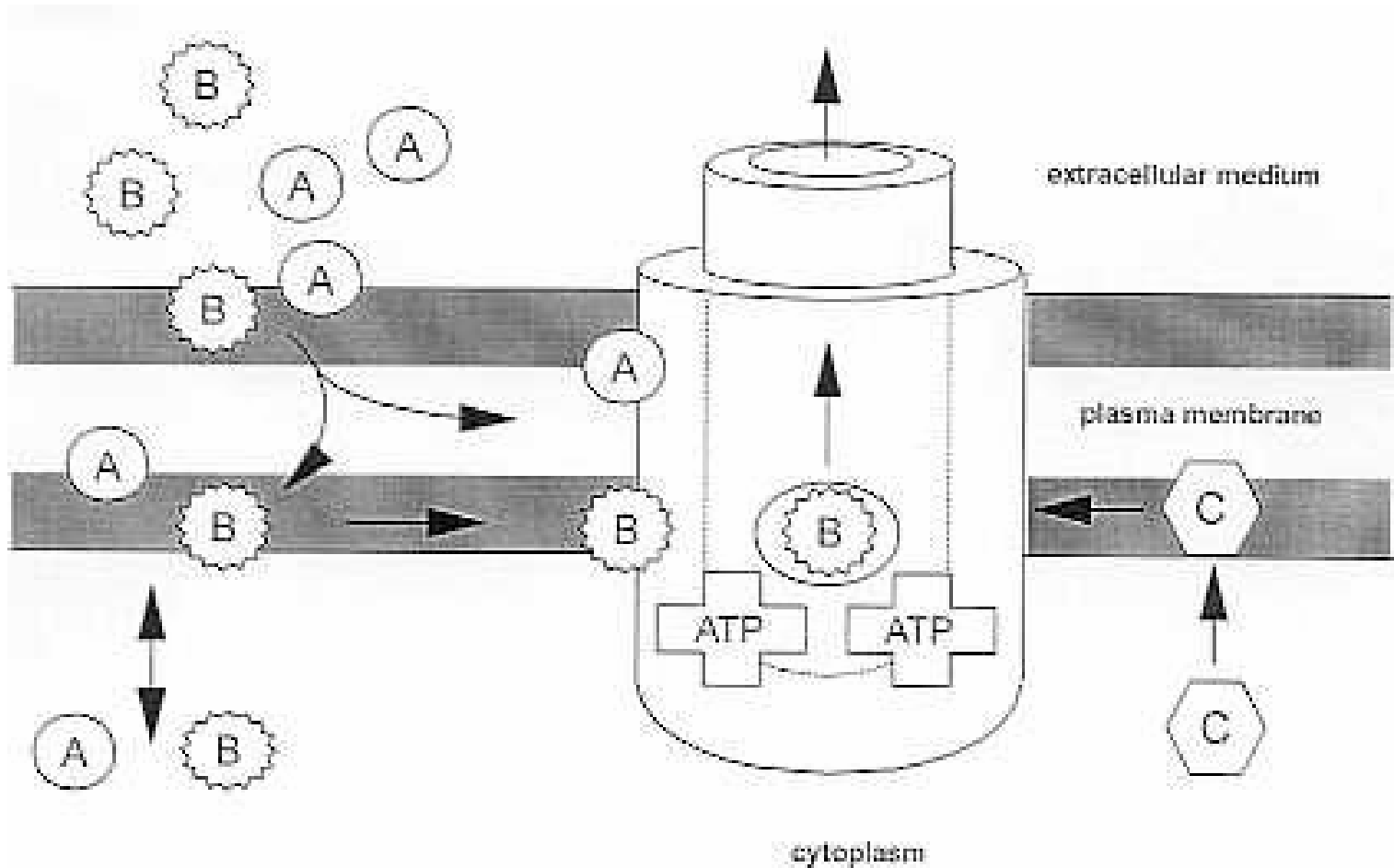
- **Ulike barriærer (gap junctions, tight junctions))**
 - Epitelceller (gastrointestinal-trakt, nyretubuli)
 - Vaskulær endotel (varierer fra vev til vev)
- **Diffusjon gjennom lipidlag**
 - Ionisering
 - Lipidløselighet
 - Diffusjonshastighet (molekylstørrelse)
- **Carrier-mediert transport**
- **Diffusjon gjennom vandige porer**
- **Pinocytose**

Måter å passere cellemembraner på

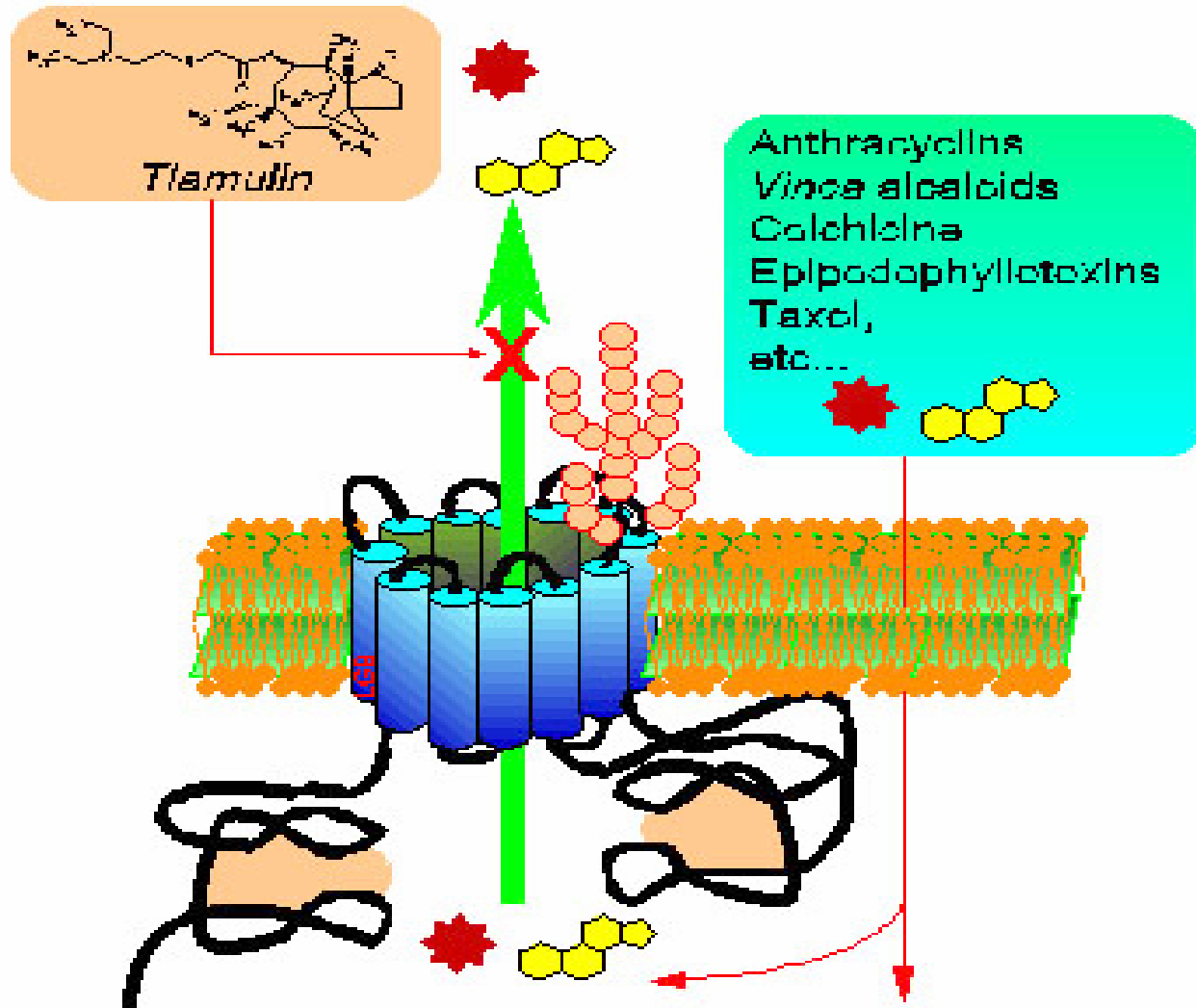
Aktiv (elektrokjemisk gradien)
Passiv (facilitert diffusjon)



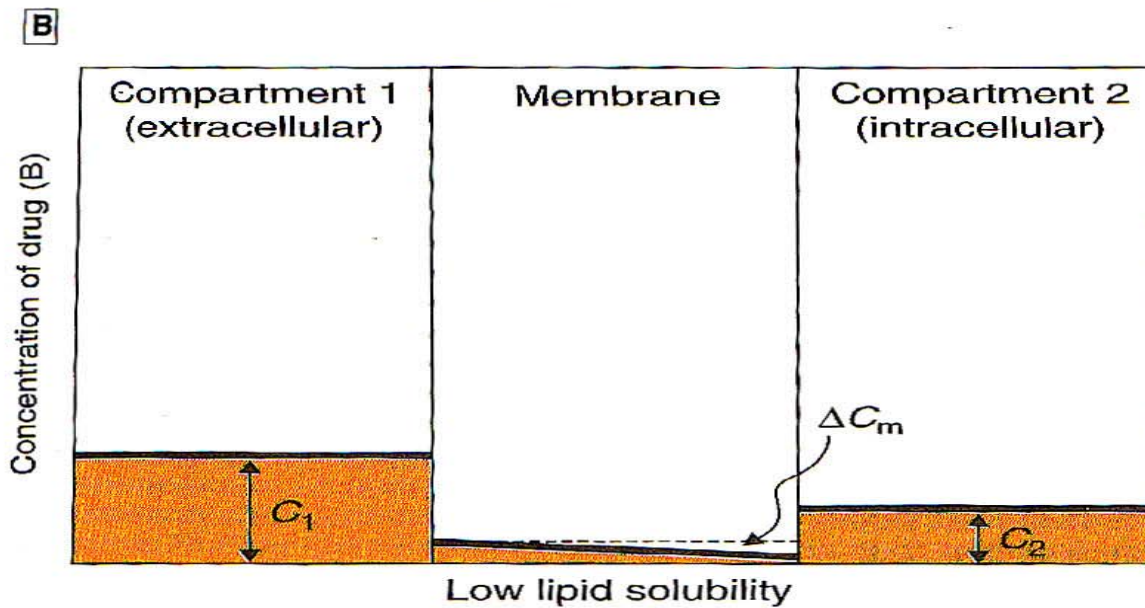
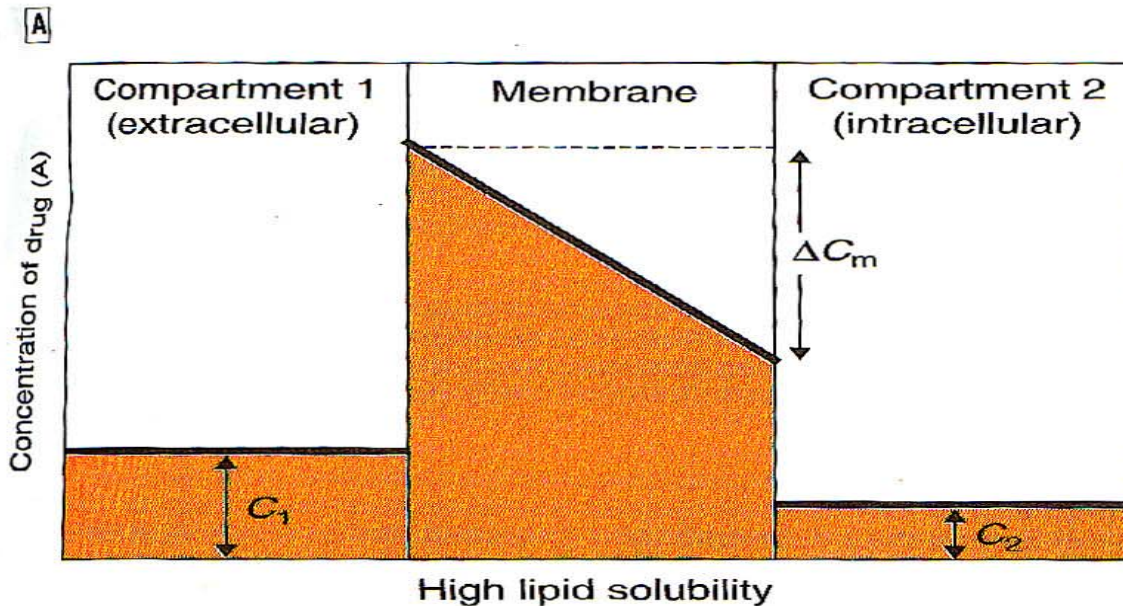
P-glykoprotein (P-gp)



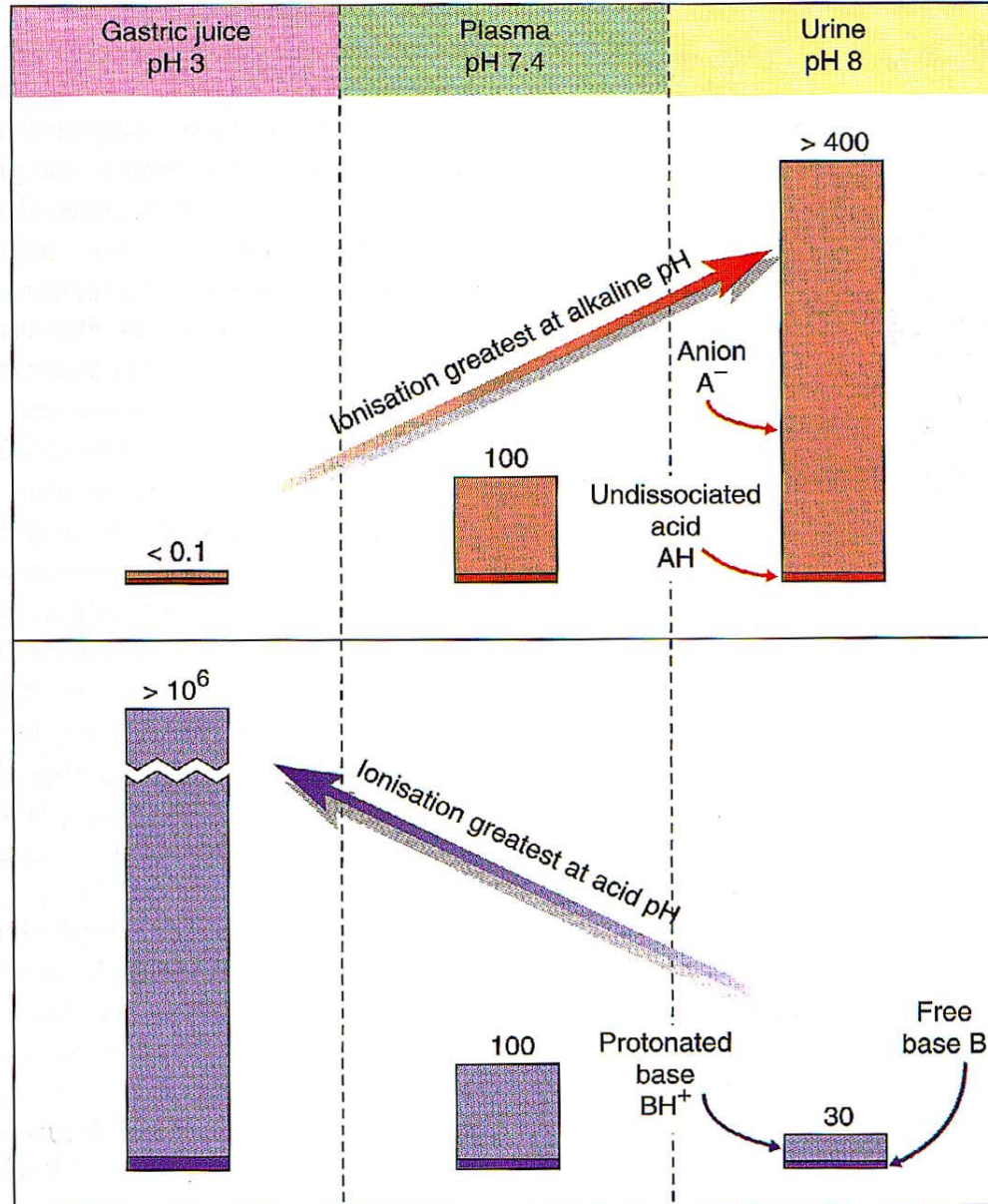
Pgp-producing cells



Diffusjon gjennom lipidmembran



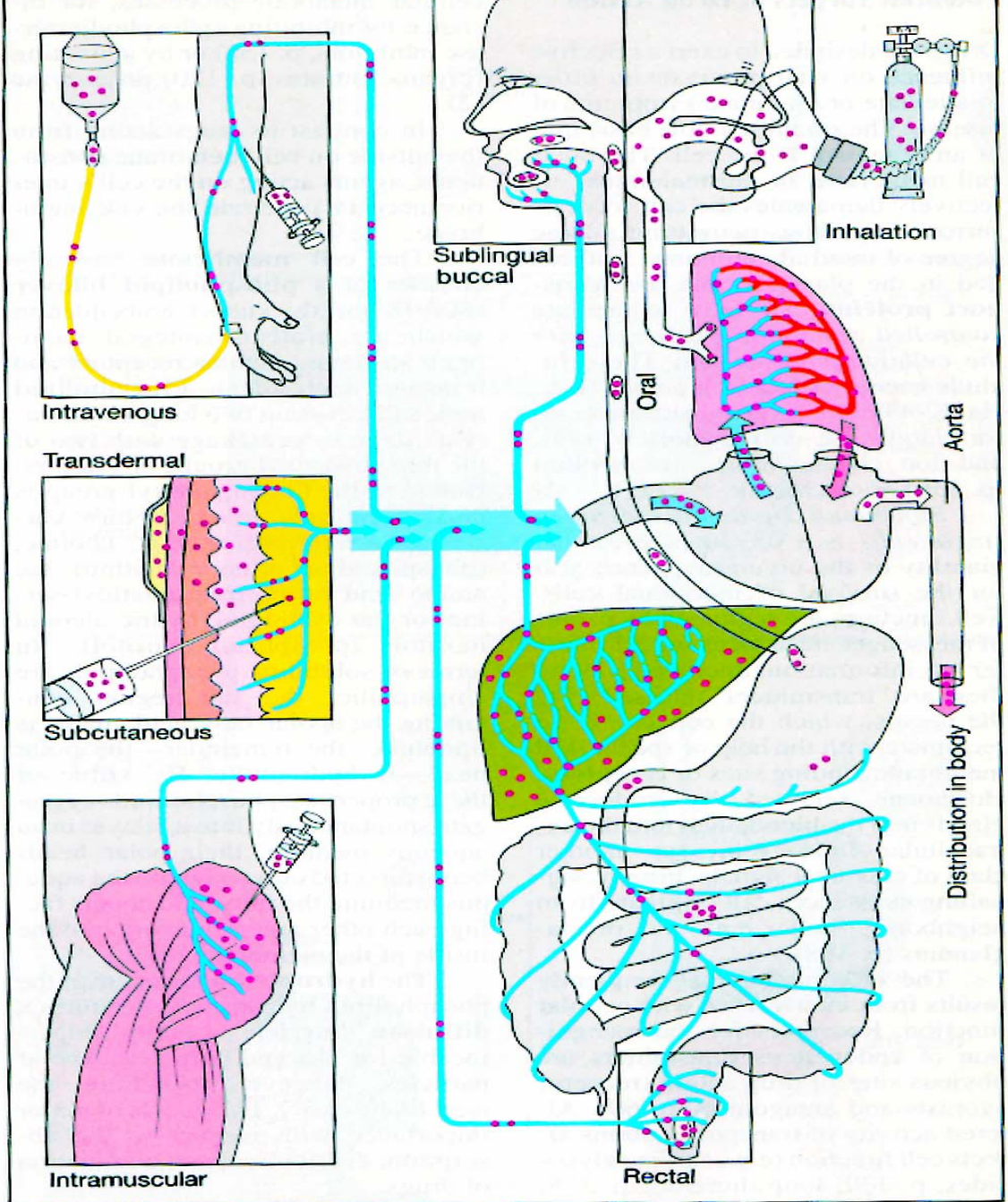
pH og ioniseringsgrad



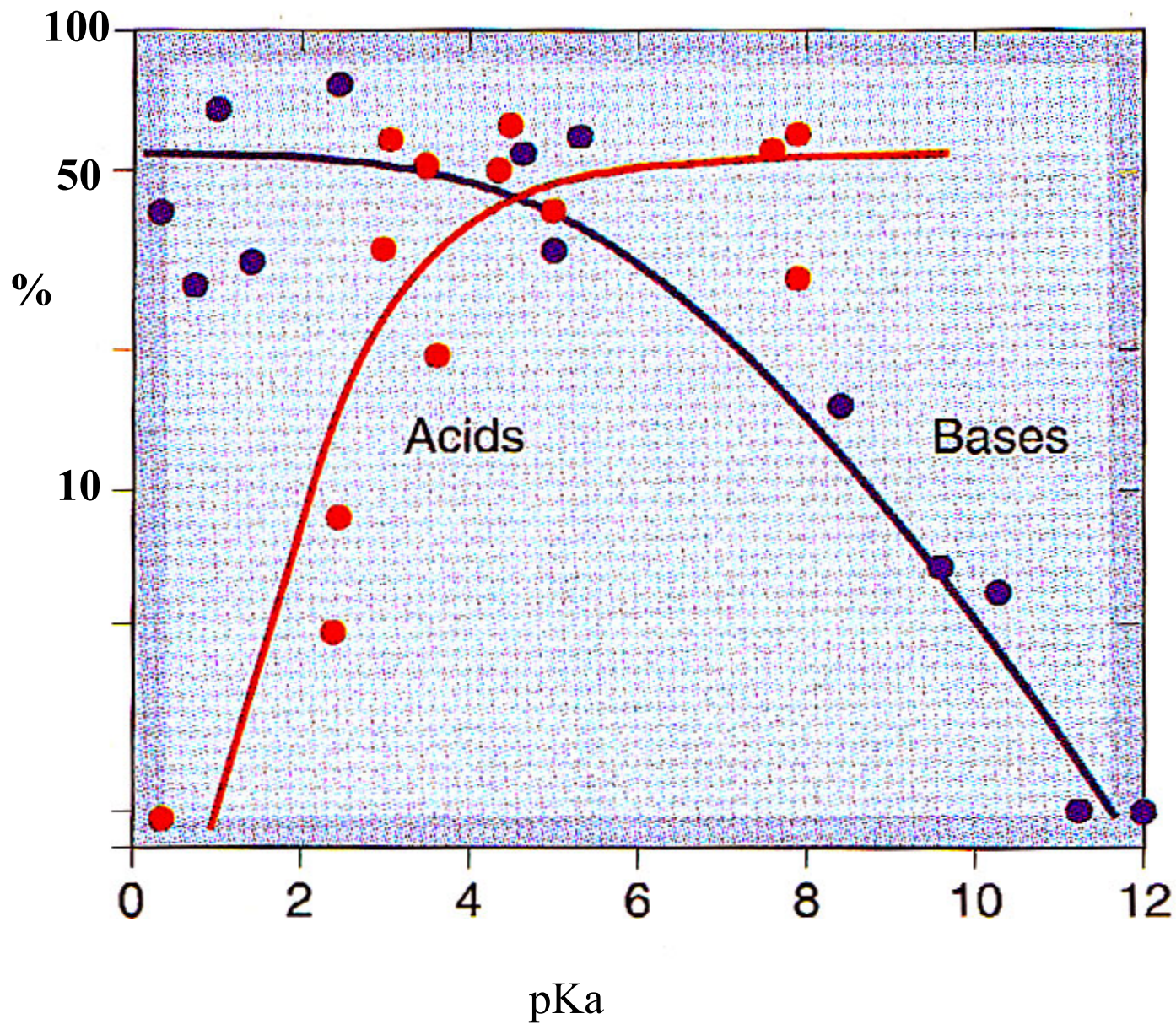
Absorpsjon av legemidler

Administrasjonsveier

- **Oral adm.**
- **Sublingual adm.**
- **Applikasjon til epitel overflate**
 - Hud, nese, øye
 - Inhalasjon
- **Applikasjon ved injeksjon**
 - Subcutan
 - Intramuskulær
 - Intravenøs



Absorpsjon av legemidler fra tarm



Oral administrasjon -faktorer som påvirker GI abs.

- **GI motilitet**
 - Sykdommer
 - Legemidler
- **Blodflow**
- **Partikkelstørrelse og formulering**
 - Digoxin, nifedipin (extended-release)
- **Fysiokjemiske faktorer**

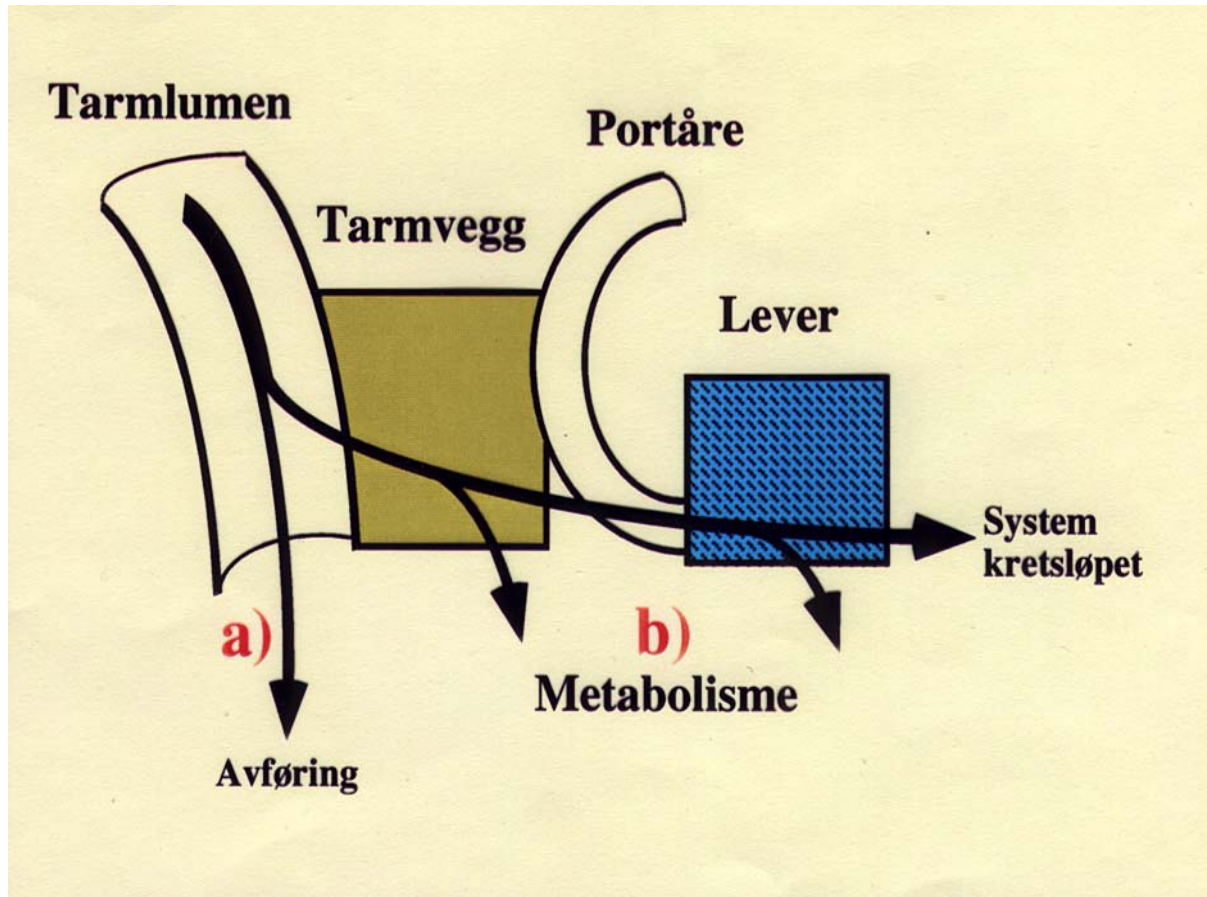
Biotilgjengelighet

- del av dosen som når det systemiske kretsløpet

$$F = \frac{AUC_{po} \cdot Dose_{iv}}{AUC_{iv} \cdot Dose_{po}}$$

- Begrenses ved metabolisme
- Begrenses ved P-glycoprotein transport

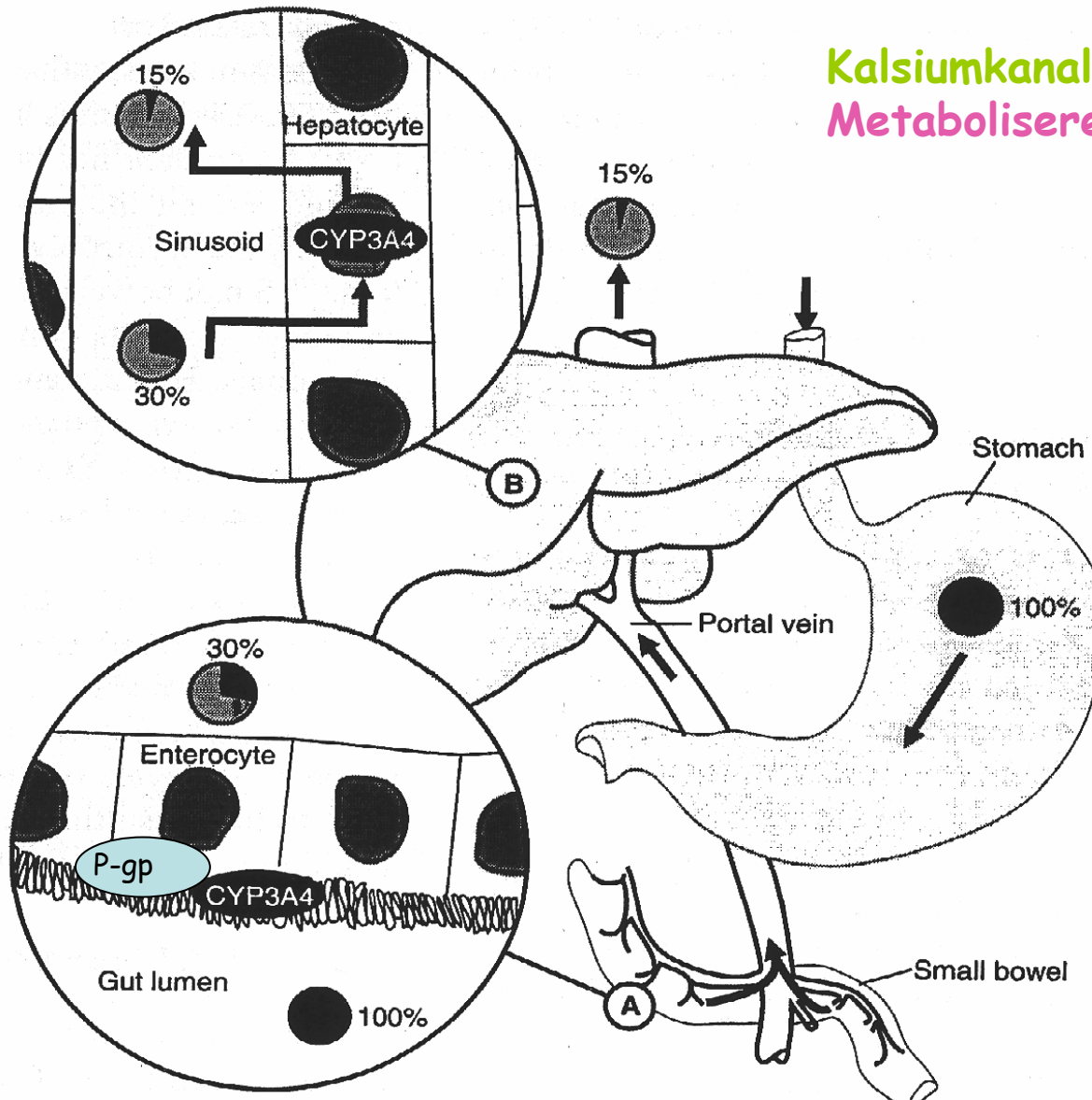
Absorpsjon og biologisk tilgjengelighet



- a) Oppløselighet og transitt-tid gjennom mage-tarmkanalen
- b) Presystemisk metabolisme = "first-pass"-metabolisme i tarm og lever før legemidlet når systemkretsløpet

First-pass effekt

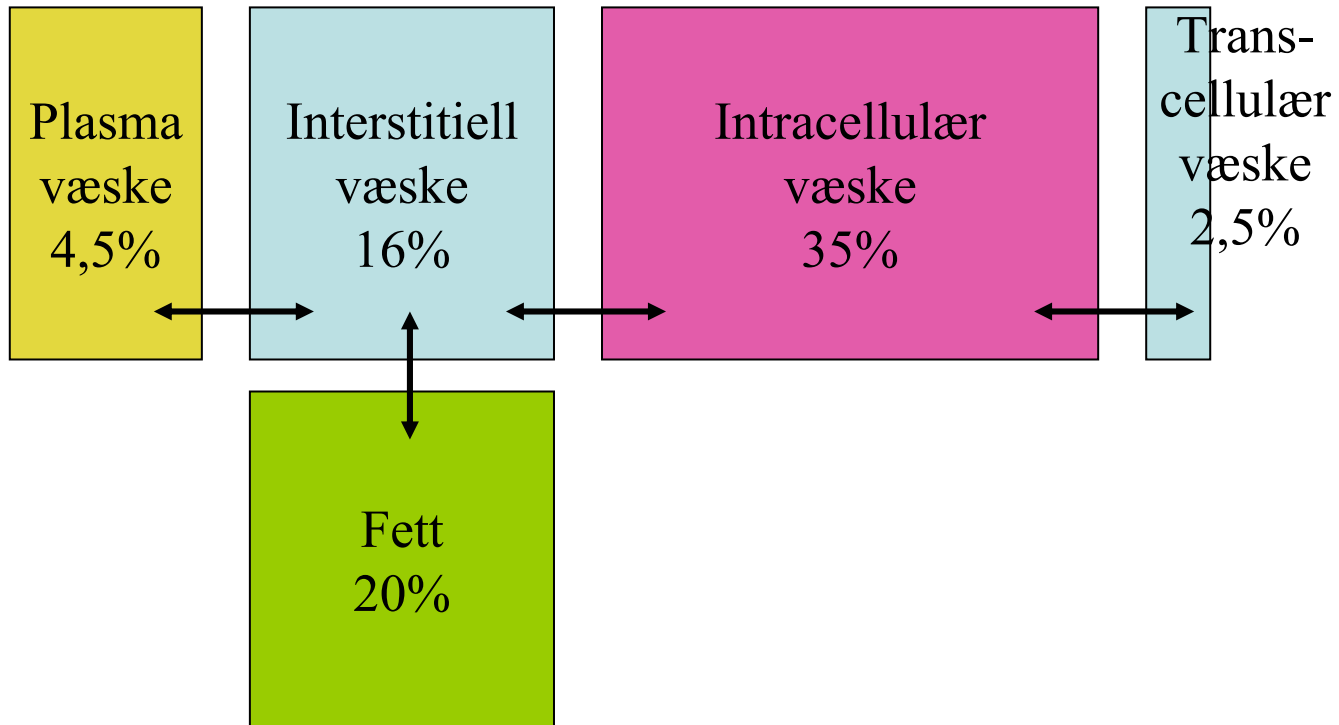
Kalsiumkanal blokkere
Metaboliseres av CYP3A4



Distribusjon av legemiddel

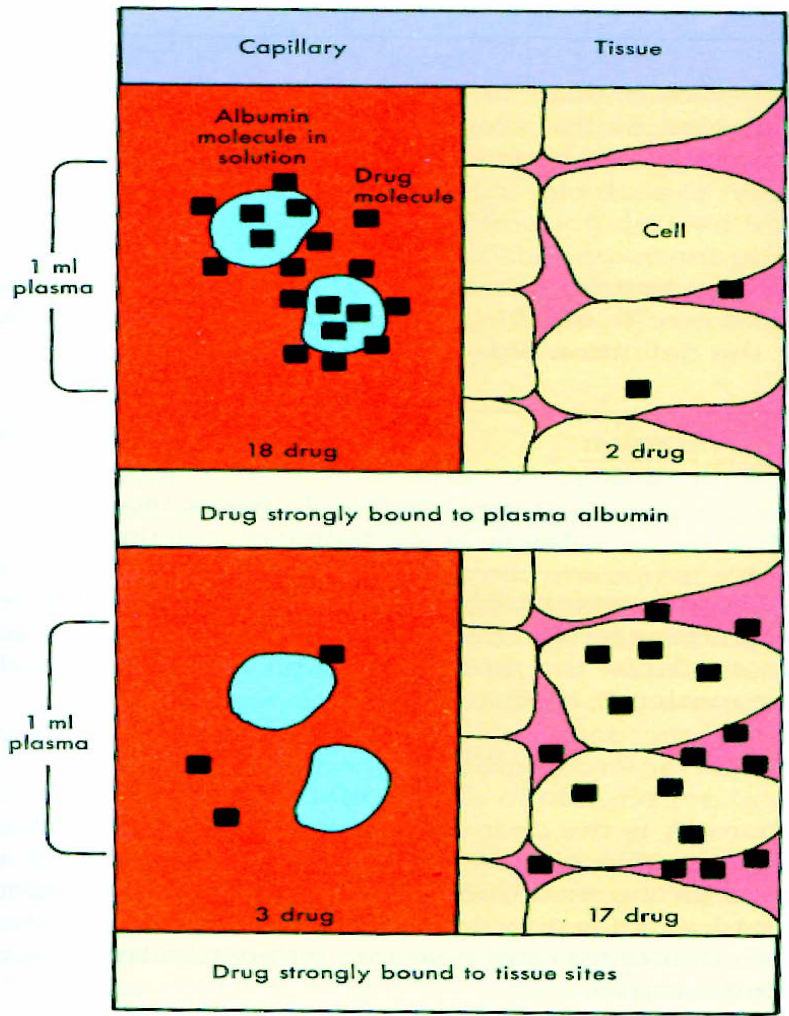
- **Initiell distribusjonsfase**
- **Sekundær distribusjonsfase**
- **Lipidløselighet**
- **Plasmaprotein binding**

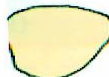


Distribusjon av legemidler forts.



Plasmaprotein binding

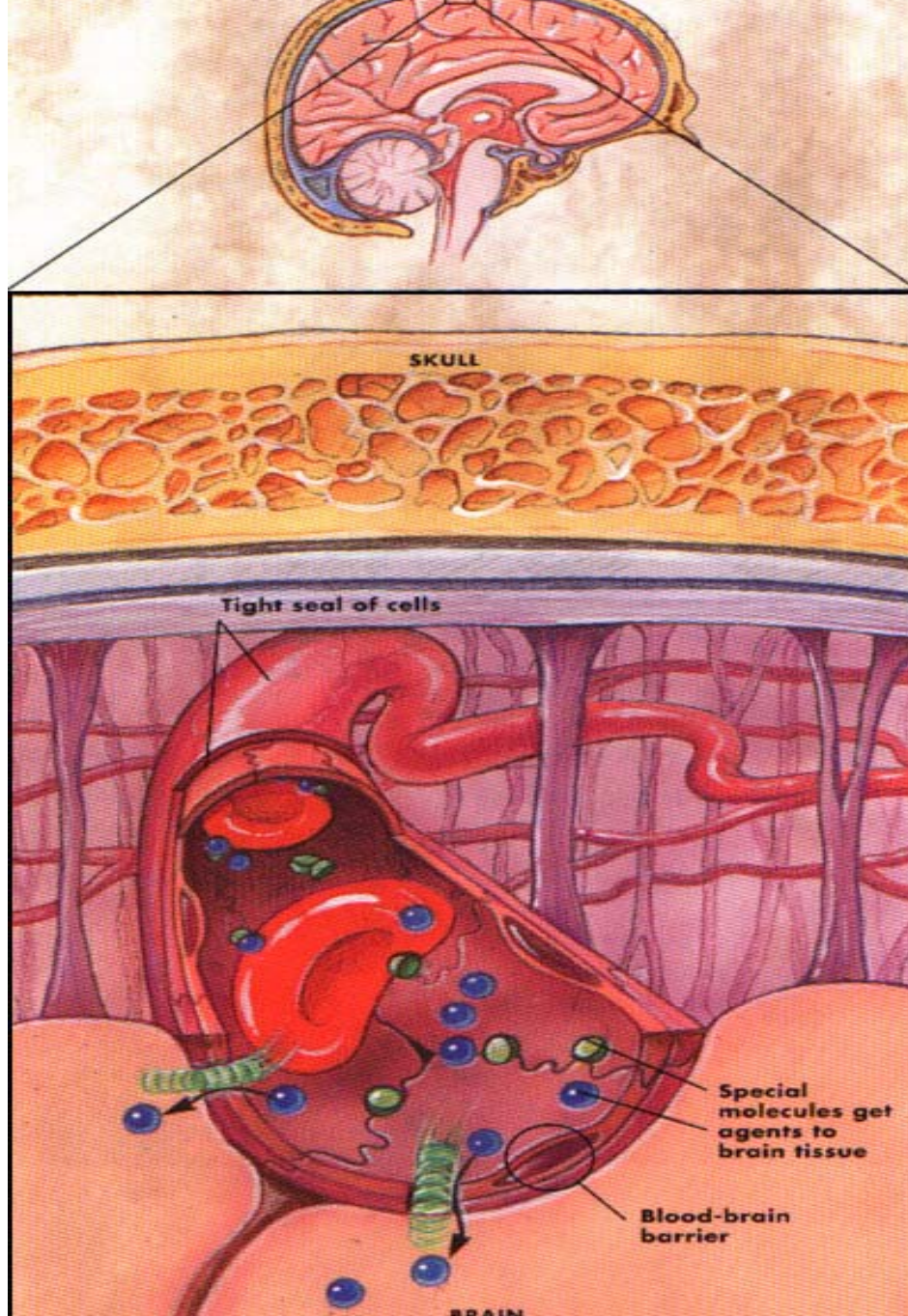
- **albumin**
- **alfa₁-surt glycoprotein**
- **reversibel binding**
- **ubundet over membraner**
- **konkurransen om binding**



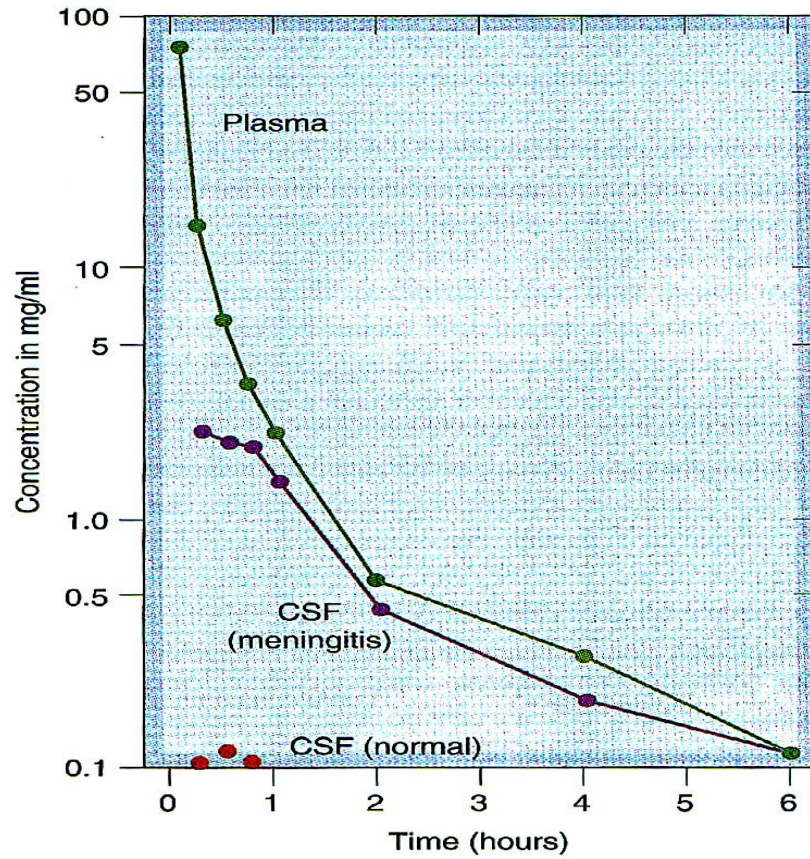
 = cells
 = albumin in solution
 = drug molecule

Blod-hjerne barrieren

- **Endotelceller med "tight junction" mellom**
- **Mange lm når ikke hjernen**
 - **Lav lipidløselighet**
- **Kan bli lekk**



Blod-hjerne barriæren



Tilsynelatende distribusjonsvolum - V_d

- den væskemengden som kreves for å inneholde den totale mengden legemiddel i kroppen, i samme konsentrasjon som i plasma
- V_d er et direkte mål på graden av distribusjon
- $A = V_d \times C$
- proporsjonalitetskonstant som gjør det mulig å beregne konsentrasjonen av et legemiddel på basis av dosen

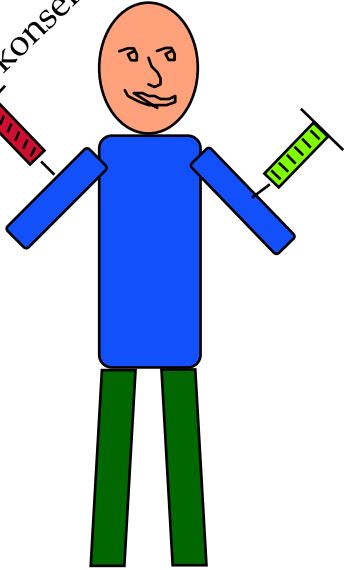
Distribusjonsvolum forts.

$$V_d = \frac{\text{legemiddelmengden i kroppen (mg)}}{\text{plasmakonsentrasjonen (mg/l)}}$$

$$V_d = \frac{Q}{C_p}$$

Hvordan finne V_d

2. mål plasma konsentrasjonen



1. like stor dose til en person og i et badekar



3. fyll opp badekaret til du får samme konsentrasjon som i plasma



DU HAR FUNNET V_d !