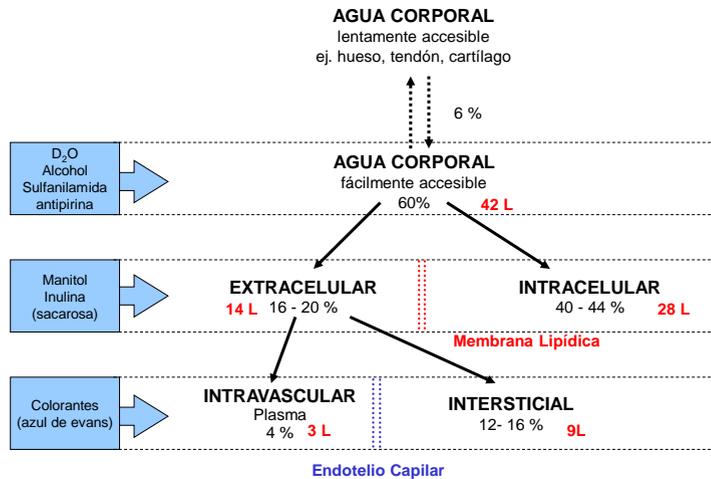
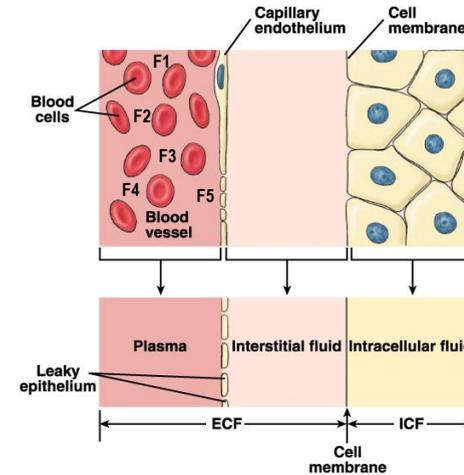


# DISTRIBUCIÓN DE FÁRMACOS

## ADME



## Movimiento de los fármacos desde la sangre a los tejidos



## Movimiento de los fármacos desde la sangre a los tejidos

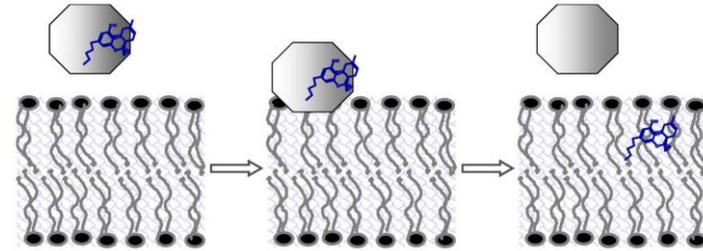
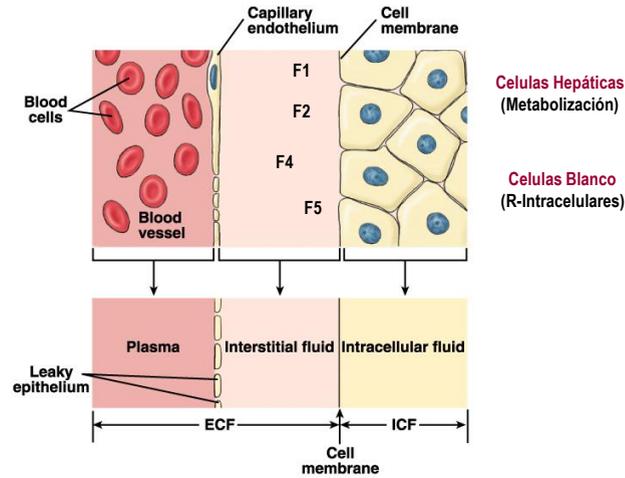


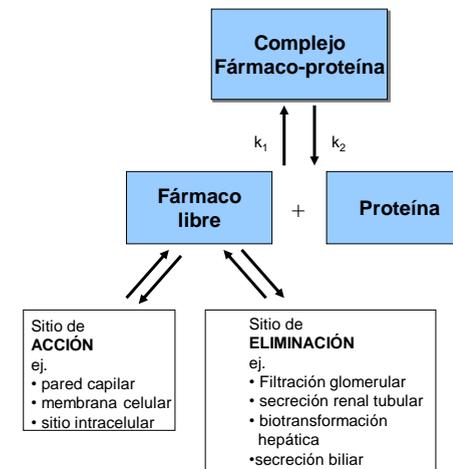
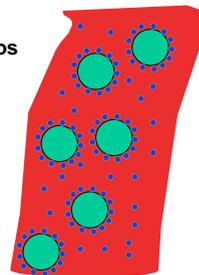
Fig. 4. Proposed mechanism for the albumin-assisted diffusion of a lipophilic ligand into the membrane bilayer.

## Transporte de Fármacos en la sangre

Proteínas Plasmáticas – baja solubilidad en lípidos

Unión involucra

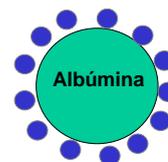
- fuerzas de van der Waals
- Puentes de hidrógeno
- Puentes hidrofóbicos



## Transporte de Fármacos en la sangre

- Unión de fármacos a las proteínas plasmáticas limita la concentración de estos en los tejidos y el sitio de acción
- La unión de F a proteínas plasmáticas es necesaria para ayudar a la solubilización de los F, porque sino de otra manera estos formarían agregados y el F sería muy mal distribuido.
- Fármacos con una alta afinidad por las proteínas plasmáticas (> 95%) requieren de una correspondiente dosis alta para conseguir una concentración efectiva *in vivo*.
- Esto hace que la distribución sea lenta hacia el sitio de acción y puede afectar la eliminación, que no ocurre eficientemente.

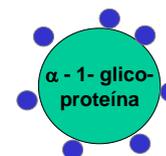
## PROTEÍNAS PLASMÁTICAS



4g/100ml

(ácidos débiles  
Fármacos neutros)

e.g. fenilbutazona  
indometacina



40 - 100mg/100ml

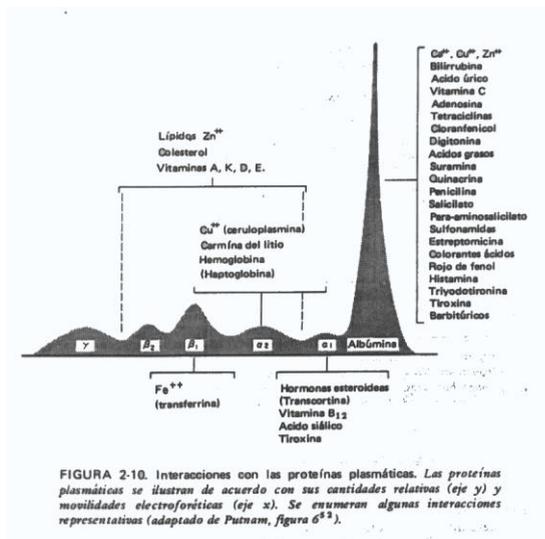
(bases débiles)

e.g. imipramina  
propranolol



Muy poco

e.g. prednisolona



## ALBÚMINA

- Es la proteína mas abundante en el plasma humano (~600 mM)
- Es un monómero de 66 kDa
- Contiene tres dominios homólogos helicoidales (I-III) cada uno dividido en subdominios A y B

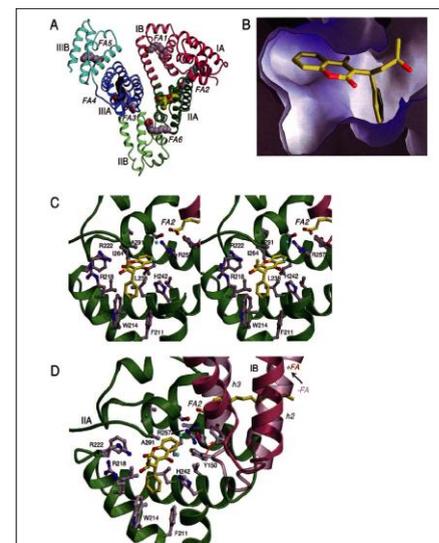


TABLE II  
Potential electrostatic interactions between warfarin and HSA

Warfarin atom	Amino acid contact	Distance of closest approach	
		R(+)	S(-)
Å			
O2	Arg-222 (Ne)	3.6	3.9
O3	Arg-222 (NH2)	3.4	3.2
O4	His-242 (Ne2)	2.9	2.9
O4	Water 16	2.8	2.8

TABLE III  
Van der Waals interactions between warfarin and HSA

Warfarin moiety	Amino acid	Distance of closest approach	
		R(+)	S(-)
Å			
Coumarin	Arg-222	3.6	3.9
	Phe-223	5.3	5.6
	Leu-238	3.5	3.5
	Val-241	4.9	4.6
	Arg-257	4.0	4.2
	Ile-260	3.7	3.8
	Ile-264	4.3	4.2
	Ser-287	3.8	3.8
Benzyl	Ile-290	4.1	4.0
	Ala-291	3.7	3.8
	Phe-211	3.8	3.9
	Trp-214	3.8	3.6
	Ala-215	3.6	4.1
Acetonyl	Arg-218	4.4	4.1
	Leu-219	3.9	3.8
	Arg-222	3.4	3.2

### Sitios potenciales de unión para moléculas cargadas o iones en la albúmina sérica bovina

Aminoácido	Grupo	Nº Residuos por molécula
Aspártico y Glutámico	-COO <sup>-</sup>	101
Tirosina	-O <sup>-</sup>	18
Cisteína	-S <sup>-</sup>	0.7
Terminal	-COO <sup>-</sup>	1
Histidina	-NH <sup>+</sup>	17
Lisina	-NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	57
Arginina	=NH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	22
Terminal	-NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	1

Tabla 4-3. Sitios de fijación de los fármacos ácidos a la albúmina del plasma

Sitio I (warfarina)	Sitio II (diazepam)
Acenocumarol	Acido clofibrico
Acido nalidixico	Acido etacrinico
Acido salicilico <sup>a</sup>	Acido flufenámico
Bilirrubina	Acido salicilico <sup>a</sup>
Bumetanida	Benzodiazepinas
Clorotiazida	Cloxacilina
Clorpropamida	Dicloxacilina
Dicumarol (1)	Dicumarol (2)
Diflunisal <sup>a</sup>	Diflunisal <sup>a</sup>
Fenilbutazona	Flucloxacilina (2)
Fenitoína	Flurbiprofeno (1)
Flucloxacilina (1)	Glibenclamida <sup>a</sup>
Flurbiprofeno (2)	Ibuprofeno (1)
Furosemda	Indometazina <sup>a</sup>
Glibenclamida <sup>a</sup>	Ketoprofeno <sup>a</sup>
Indometazina <sup>a</sup>	Naproxeno <sup>a</sup>
Ketoprofeno (2)	Probenecida
Naproxeno <sup>a</sup>	Sulfobromoftaleina
Sulfamidas	Tamoxifeno (2)
Sulfpirazona	Tolazamida
Tolbutamida <sup>a</sup>	Tolbutamida <sup>a</sup>
Valproato	
Warfarina	
<b>Sitio digitoxina</b>	<b>Sitio tamoxifeno</b>
Acetildigitoxina	Clomifeno
Digitoxina	Tamoxifeno (1)

<sup>a</sup> Se unen al sitio I y al sitio II; 1: sitio de unión preferente; 2: sitio de unión secundario.

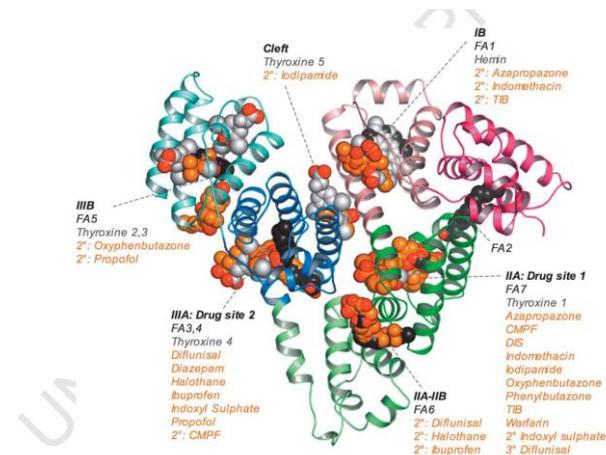
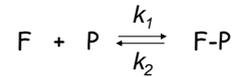


Figure 7. Summary of the ligand binding capacity of HSA as defined by crystallographic studies to date. Ligands are depicted in space-filling representation; oxygen atoms are coloured red; all other atoms in fatty acids (myristic acid), other endogenous ligands (hemin, thyroxin) and drugs are coloured dark-grey, light grey and orange, respectively.

**UNIÓN DE FÁRMACOS A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS**  
(Consideraciones cinéticas)



$$K_D = \frac{[F][P]}{[F-P]} = \frac{k_2}{k_1}$$

Si **n** es el número de sitios de unión por molécula de proteína

$n[P]$  → Concentración total de sitios de unión a la proteína

$$n[P] = [P] + [F-P]$$

$$K_D [F-P] = [P][F]$$

$$K_D [F-P] = [F](n[P] - [F-P])$$

$$K_D [F-P] = [F]n[P] - [F][F-P]$$

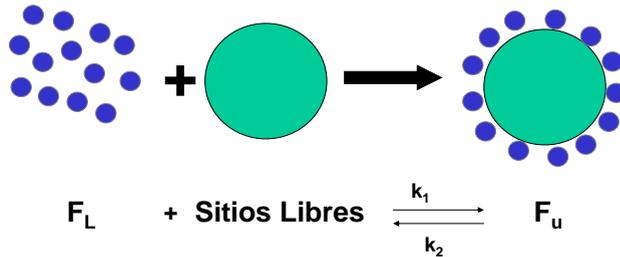
$$[F-P](K_D + [F]) = [F]n[P]$$

$$\frac{[F-P]}{[P]} = \frac{n[F]}{K_D + [F]}$$

$$\frac{[F-P]}{[P]} = \frac{\text{moles de fármaco unido}}{\text{moles de proteína}} = r$$

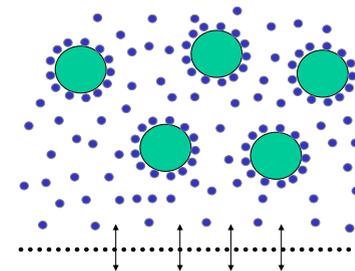
$$r = \frac{n[F]}{K_D + [F]}$$

**Unión Plasmática y concentración del fármaco**



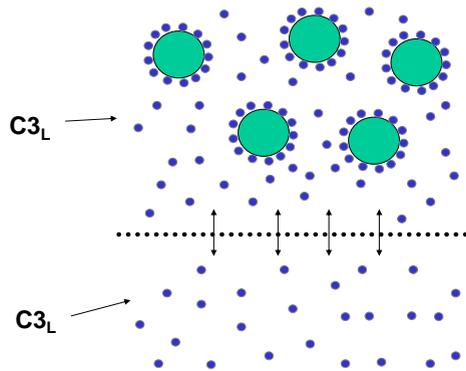
**DETERMINACIÓN DE LA UNIÓN FÁRMACO-PROTEÍNAS**

**Dialísis de Equilibrio**



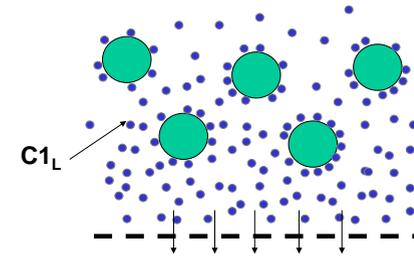
## DETERMINACIÓN DE LA UNIÓN FÁRMACO-PROTEÍNAS

### Diálisis de Equilibrio



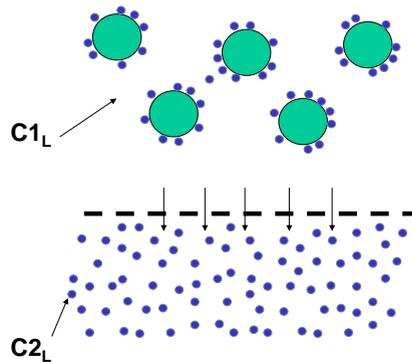
## DETERMINACIÓN DE LA UNIÓN FÁRMACO-PROTEÍNAS

### Ultrafiltración



## DETERMINACIÓN DE LA UNIÓN FÁRMACO-PROTEÍNAS

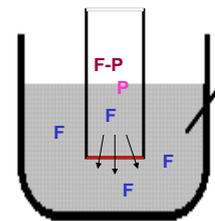
### Ultrafiltración



## Cálculo de $K_D$

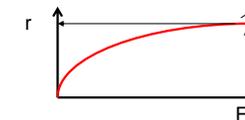
1.- Determinación experimental de  $[F]$

1. Concentración Proteína se mantiene constante ( $P$ )
2. Se repite el experimento a  $\neq$  concentraciones de  $F$
3. Se determina  $F_L \Leftrightarrow$  se calcula  $F-P$
4. Se calcula  $r$



$$\frac{F-P}{P_{cte}} = r$$

5. Se gráfica



$$r = \frac{n[F]}{K_D + [F]}$$

Si  $F \gg K_D \Leftrightarrow r = n$

Conocido  $F$ ,  $r$  y  $n$  calculo  $K_D$

PROBLEMA ES OBTENER UNA MESETA EN EL GRÁFICO r v/s F

3.- Linealizaciones de la ecuación

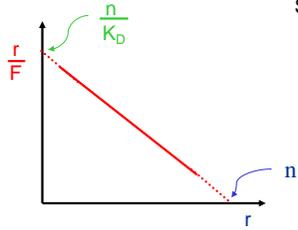
a.- Scatchard 
$$\frac{r}{[F]} = \frac{1}{K_D} (n - r)$$

Conocemos r y F (del experimento)

Si  $\frac{r}{F} \Rightarrow 0$   $r = n$

Si  $r \Rightarrow 0$

$\frac{r}{F} = \frac{n}{K_D}$



Si hubiera sitios de unión con distintas afinidades tendríamos gráficos de SCATCHARD con mas de una pendiente en el grafico

3.- Linealizaciones de la ecuación

b.- Linewaver

$$\frac{1}{r} = \frac{1}{n} + \frac{K_D}{n} \frac{1}{F}$$

Conocemos r y F (del experimento)

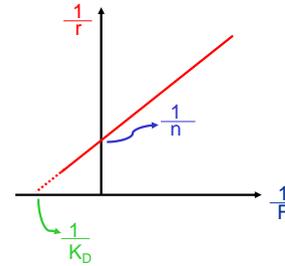
Si  $\frac{1}{F} \Rightarrow 0$

$\frac{1}{r} = \frac{1}{n}$

Si  $\frac{1}{r} \Rightarrow 0$

$-\frac{1}{n} = \frac{K_D}{n} \frac{1}{F}$

$-\frac{1}{K_D} = \frac{1}{F}$



Fración unida del Fármaco (β)

$$\beta = \frac{[F-P]}{[F] + [F-P]}$$

$$\beta = \frac{1}{\frac{[F]}{[F-P]} + 1}$$

$$\beta = \frac{1}{1 + \frac{[F] + K_D}{n[P]}}$$

$$\beta = \frac{1}{1 + \frac{[F]}{n[P]} + \frac{K_D}{n[P]}}$$

$K_D/nP$

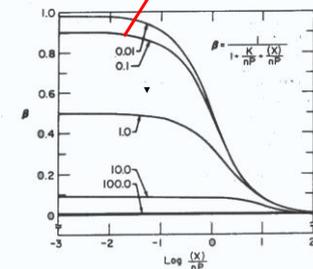


FIGURA 2-12. Efecto de la concentración del fármaco en su unión fraccional a las proteínas plasmáticas. Eje de ordenadas: fracción unida (β), eje de abscisas: escala relativa de concentración logarítmica para una concentración fija de proteína. Ver el texto para explicación (de Goldstein, figura 75<sup>a</sup>).

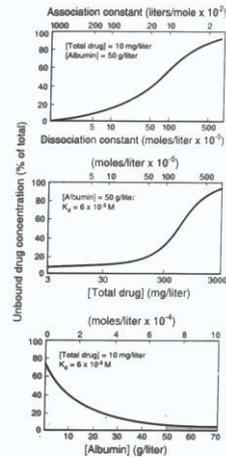


Figure 2-4. Effect on drug-albumin interaction of changes in dissociation constant (top), total drug concentration (middle), and albumin concentration (bottom). Albumin has a molecular weight of 69,000 Da; the assumed molecular weight of the drug is 300 Da (see text).

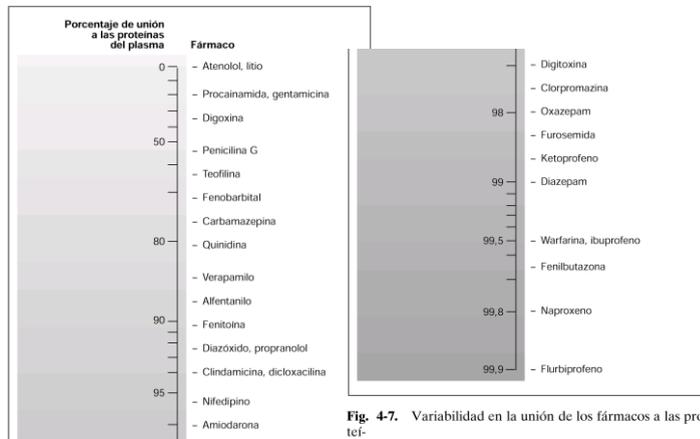


Fig. 4-7. Variabilidad en la unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas.

### Importancia clínica de la unión F-P

- 1.- [ F ] libre ↓ ⇒ actividad farmacológica y clearance renal ↓
- 2.- Desplazamiento competitivo
  - a.- entre drogas
  - b.- por sustancias endógenas (bilirrubina, ác. Grasos)

Efecto farmacológico de la droga desplazada ↑
- 3.- En hipoalbuminemias (fallo hepática, síndrome nefrótico)
 

[ F ] libre ↑ a cualquier dosis

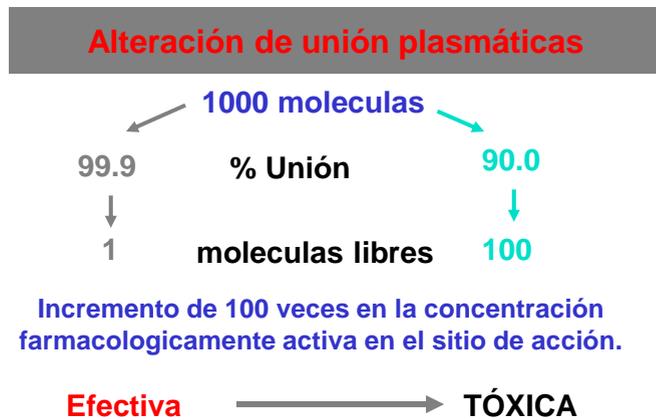


Tabla 4-5. Factores fisiológicos y patológicos que alteran las proteínas plasmáticas

Disminuyen	Aumentan
<i>Albumina</i>	
Abscesos hepáticos	Ejercicio
Cirrosis hepática	¿Enfermedades neurológicas?
Cirugía	Esquizofrenia
Edad (neonato o anciano)	Hipotiroidismo
Embarazo	Neurosis
Enfermedades gastro-intestinales	Paranoia
Fibrosis quística	Psicosis
Histoplasmosis	Tumores benignos
Insuficiencia renal	
Lepra	
Malnutrición grave	
Mieloma múltiple	
Neoplasias malignas	
Neumonía bacteriana	
Pancreatitis aguda	
Quemaduras	
Síndrome nefrótico	
Traumatismos	
<i>α-Glucoproteína</i>	
Anticonceptivos orales	Artritis reumatoidea
Feto	Cirugía
Síndrome nefrótico	Edad (anciano)
	Enfermedad celíaca
	Enfermedad de Crohn
	Estrés
	Infarto de miocardio
	Insuficiencia renal
	Traumatismos
<i>Lipoproteínas</i>	
¿Enfermedad hepática?	Diabetes
Hipertiroidismo	¿Enfermedad hepática?
Traumatismos	Hipotiroidismo
	Síndrome nefrótico

Tabla 4-4. Características de algunos fármacos con alta unión a las proteínas del plasma

Unión a proteínas	Tipo de proteína	Fración de extracción	Volumen de distribución	
Acetilsalicílico <sup>a</sup>	#	I, II	•	11
Amiripitilina	>90	•	P	1,085
Antifolicina B	96	A, α	G	280
Clindamicina	94	•	•	56
Clofibrato	#	•	P	8
Cloretazida	95	I	P	—
Clorpromazina	>95	•	G	1,470
Diazepam <sup>b</sup>	99	II	P	140
Diazóxico	90	•	•	15
Dicloxacilina <sup>c</sup>	94	II	P	14
Dicemanol <sup>d</sup>	99	I, II	•	11
Diflunisal	98	I, II	•	8
Digitoxina	90	d	P	32
Disopiramida	#	A, α	•	182
Doxiciclina	90	•	P	49
Fenilbutazona <sup>e</sup>	#	I	P	12
Fenitoína <sup>b</sup>	90	I	P	56
Flurbiprofeno	100	II, I	•	7
Furoscemida	96	I	P	21
Glibenclamida <sup>b</sup>	99	I, II	•	11
Heparina	95	L	•	5
Ibuprofeno	99	II	•	10
Imipramina	>90	A, α	•	1,470
Indometazina <sup>b</sup>	90	I, II	•	14
Ketoprofeno	92	II	•	8
Lorazepam	93	II	P	105
Naproxeno <sup>f</sup>	98	II, I	•	7
Nortriptilina	95	A, α	•	1,470
Prazosina	93	•	•	35
Propranolol	93	A, α, L	S	196
Sulfisoxazol <sup>g</sup>	90	I	P	25
Tolbutamida <sup>b</sup>	93	I	P	11
Valproato <sup>h</sup>	#	I	P	11
Warfarina <sup>b</sup>	99	I	P	11

Unión a proteínas: # saturable. Tipo de proteína: A: albúmina; E: sitio I de la albúmina; II: sitio II de la albúmina; d: sitio digoxina de la albúmina; L: tipo proteína; α: α-globoproteína.  
 Fracción de extracción: G: proteína a 1.0 y P: proteína a 0.1.  
<sup>a</sup> Sufre ser causa de desplazamiento.  
<sup>b</sup> Sufre ser objeto de desplazamiento.

## VOLUMEN APARENTE DE DISTRIBUCIÓN

$$V_D = \frac{\text{Dosis}}{C_P}$$



Si el organismo fuera 1 compartimento el  $V_D$  reflejaría el volumen real del organismo

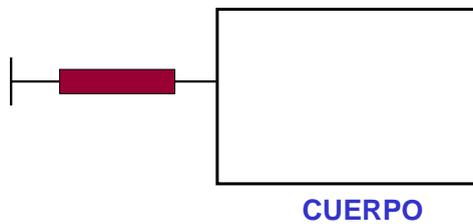


Pero, es un volumen aparente, porque es el volumen en que **tendría** que haberse disuelto la dosis administrada del fármaco para alcanzar la concentración plasmática observada.

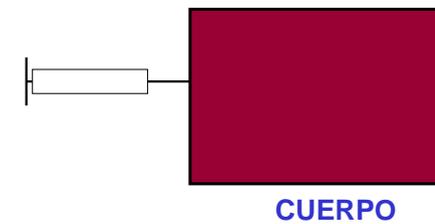
El  $V_D$  depende de:

- Volumen real en que se distribuirá el fármaco
- La unión del fármaco a proteínas plasmáticas
- Unión a los tejidos

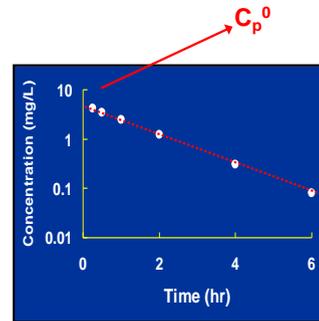
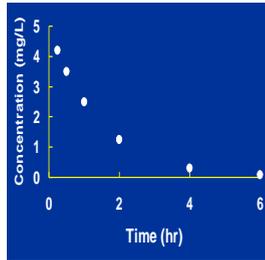
Determinación del  $V_{app}$  de distribución



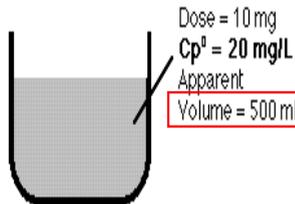
Determinación del  $V_{app}$  de distribución



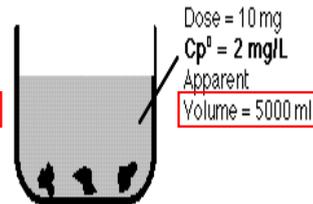
## Relación lineal de la Cp con el tiempo



Drug concentration in beaker:



With charcoal in beaker:



## PATRONES DE DISTRIBUCIÓN

- El fármaco permanece en el **sistema vascular**
  - Efecto farmacológico en el lecho vascular
  - Efecto farmacológico no es en el plasma
- El fármaco se distribuye en toda el **agua corporal**. Son compuestos de bajo peso molecular y solubles en agua.
- El fármaco se **concentra específicamente en 1 o más tejidos**, que puede o no ser el sitio de acción.
- El fármaco **no se distribuye uniformemente**. Las variaciones generalmente están por las propias características del fármaco.

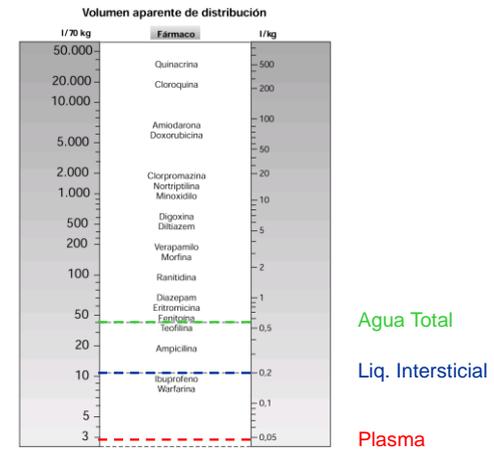
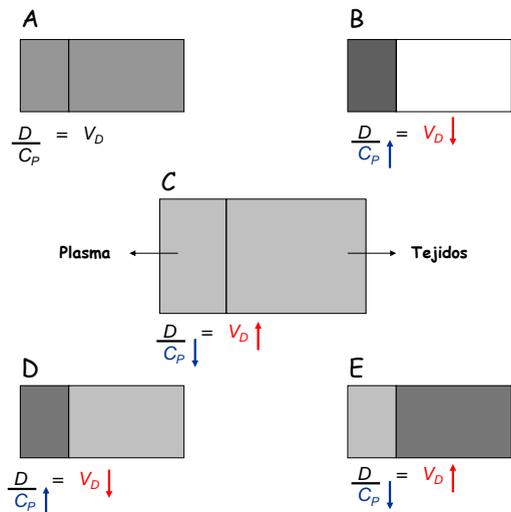


Fig. 4-13. Volumen aparente de distribución de algunos fármacos. Con líneas discontinuas se indica el volumen real del plasma (unos 3 l), el líquido intersticial (unos 12 l) y el agua intracelular (unos 40 l). Obsérvese que el volumen de distribución de algunos fármacos es mucho mayor que el real debido a su fuerte fijación a los tejidos.



## DISTRIBUCIÓN EN TEJIDOS

### 1.- Distribución regional

**Paso de los fármacos a través de los capilares es por gradiente de concentración**

#### Factores:

- Características del fármaco : Tamaño  
Liposolubilidad  
Grado de ionización
- Unión a proteínas plasmáticas
- Flujo sanguíneo del órgano
- Luz capilar
- Grado de turgencia
- Características del endotelio vascular

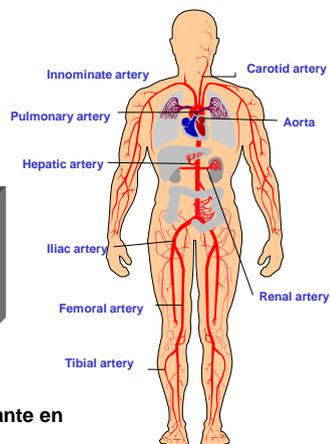
## DISTRIBUCIÓN Y FLUJO SANGUÍNEO

En la mayoría de los casos es la velocidad limitante en el proceso de distribución

**Equilibrio Rápido**  
pulmones, corazón, riñones

**Equilibrio lento**  
músculo, grasa, hueso

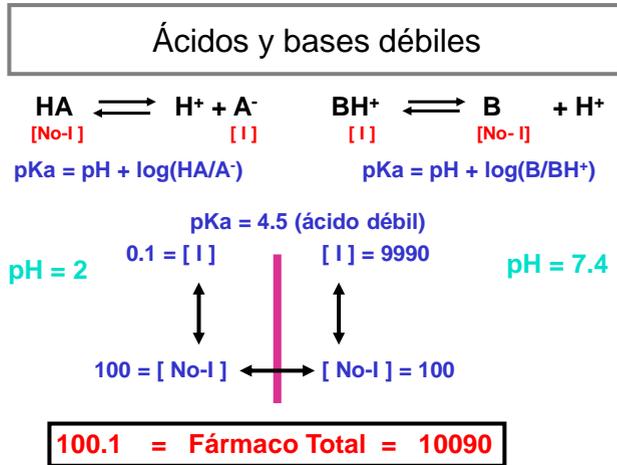
Este factor es también muy importante en los procesos de eliminación



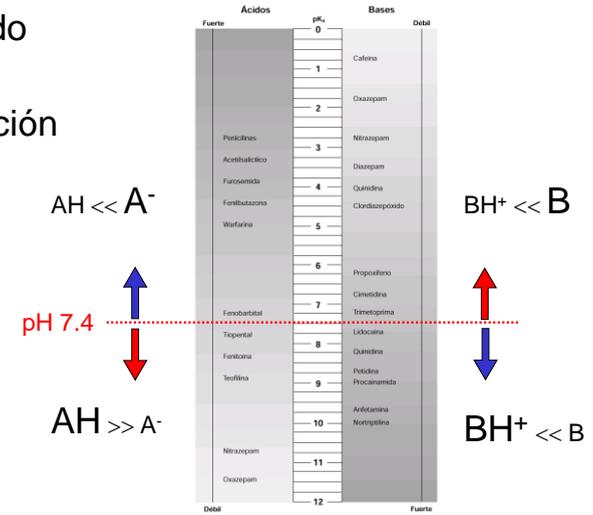
## IRRIGACIÓN DE TEJIDOS

Órgano	Velocidad de Perfusión (mL/min/mL de tejido)	% del gasto cardíaco
Hueso	0,02	5
Cerebro	0,5	14
Grasa	0,03	4
Corazón	0,6	4
Riñones	4,0	22
Hígado	0,8	27
Músculo	0,025	15
Piel	0,024	6

## Grado de Ionización



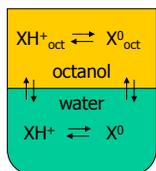
## Grado De Ionización



## Coeficiente de Partición

**Lipofilicidad:** tradicionalmente se determina a través de la partición (reparto) de la especie entre octanol y una fase acuosa.

### MODELO DE PARTICIÓN CONSIDERA 4 EQUILIBRIOS



Partición de especie no-cargada/neutra entre el agua y el octanol esta descrita por:

$$\log P^0 = \log ([X^0]_{\text{oct}} / [X^0]_{\text{ag}})$$

Partición de especie cargada/catiónica entre el agua y el octanol está descrita por:

$$\log P = \log ([X^+]_{\text{oct}} / [X^+]_{\text{ag}})$$

Asumiendo que la partición de la especie iónica es como par-iónico, usando un contra-ion adecuado en la fase acuosa

### Fármacos muy liposolubles

- ↗ acceden muy fácilmente a tejidos muy irrigados (cerebro, corazón, hígado, riñones)
- ↘ más lentamente al músculo
- ↘ y aún mas lento a la grasa por ser muy poco irrigada.

### Fármacos menos liposolubles

- ↗ accederán mejor a tejidos con capilares ricos en hendiduras intercelulares (hígado), las que permiten incluso el paso de moléculas de alto peso molecular.
- ↘ El sistema nervioso central carece de estas hendiduras por lo que el acceso es mas restringido.

**Inflamación :** hay aumento de la vasodilatación y permeabilidad capilar, por lo que la concentración de fármaco en esos tejidos estará aumentada.

## Factores que determinan la velocidad de penetración al SNC

### 1.- Unión a proteínas

- solo el  $F_{\text{libre}}$  pasa las membranas.
- el Líquido cefalorraquídeo posee pocas proteínas
- en equilibrio  $F_{\text{LCR}} = F_{\text{pl}}$

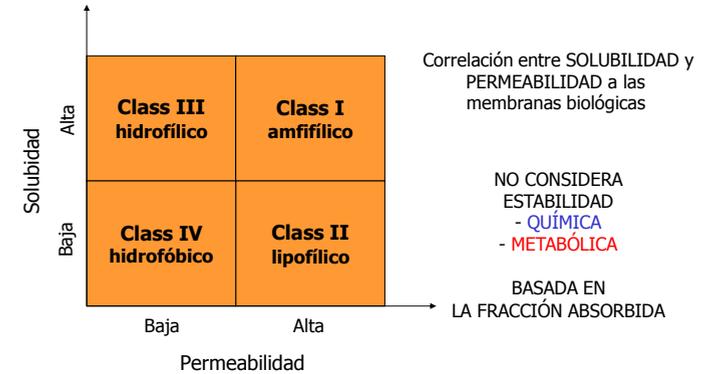
### 2.- Grado de Ionización

- Electrolitos débiles, con el pKa y la ec. de Henderson-Hasselbach se conoce el grado de Ionización
- Permeabilidad de la forma ionizada es casi nula.

### 3.- Coeficiente de Partición

- La solubilidad en lípidos de un fármaco influye mucho en la velocidad de penetración al SNC.
- Moléculas con mas de 500 – 600 Da no pasan.

## Sistema de Clasificación Biofarmacéutica



## Distribución a áreas especiales

Sistema Nervioso Central (S.N.C.)

Ojo

Circulación Fetal

Secreciones exógenas:

Lágrimas

Saliva

Leche

Líquido Prostático

## Sistema Nervioso Central

Cerebro constituye cerca 2% del peso corporal pero recibe el 14% del gasto cardíaco

El flujo sanguíneo que recibe el SNC debería ser suficiente para que los fármacos accedan a él fácilmente

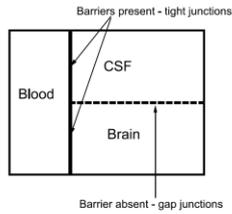
El compartimiento sanguíneo cerebral no está en libre comunicación difusional con el intersticio cerebral

Existen barreras que forman 3 capas de control:

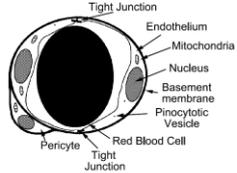
- Vasos sanguíneos del cerebro ( barrera hemato- encefalo)
  - El plexo coroideo ( barrera hemato-líquido cerebroespinal)
  - Capa aracnoidea de las meninges (Barrera hemato-aracnoide)
- Protegen al cerebro de sustancias nocivas

## Morfología de las interfaces sangre-cerebro-fluido cerebroespinal

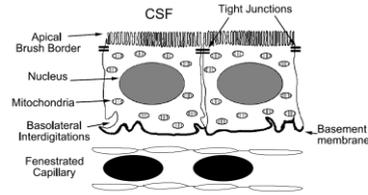
A) Blood-CSF-Brain Interfaces



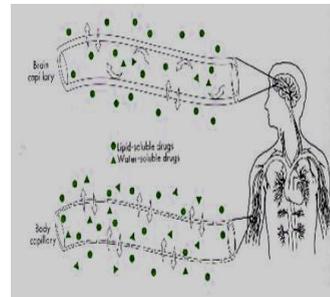
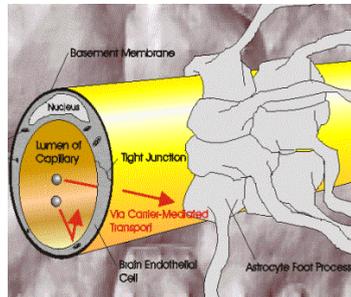
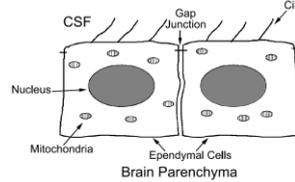
C) Blood-Brain Barrier



B) Blood-CSF Barrier



D) Brain-CSF Interface



## Barrera Hematoencefálica (B.H.E.)

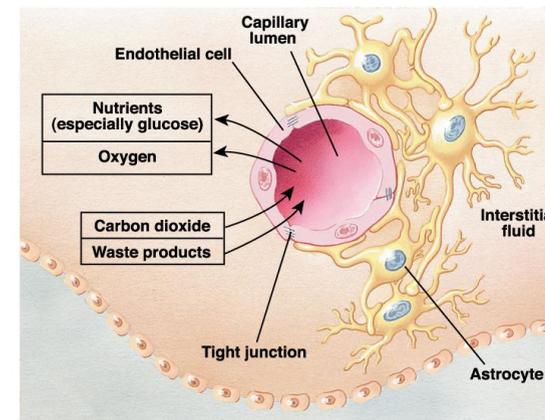
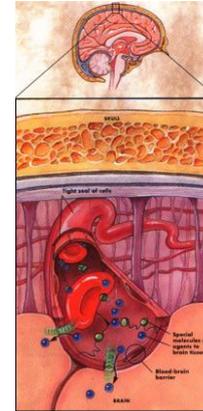


Conjunto de estructuras que dificultan el paso de sustancias hidrófilas desde los capilares al S.N.C

Posee un área de ~ 20 m<sup>2</sup> (peso del cerebro ~ 1.3 K)

¿Porque?

- 1.- Células endoteliales de los capilares están íntimamente adosadas, no dejando espacios intercelulares.
- 2.- Entre cada célula hay bandas o zonas de oclusión que cierran herméticamente el espacio intercelular.
- 3.- Hay una membrana basal que forma un revestimiento continuo alrededor del endotelio.
- 4.- Las prolongaciones de los astrocitos de la glía perivascular forman un mosaico que cubre el 85% de la superficie capilar



Molecular and cellular permeability control at the blood-brain barrier

Brain Research Reviews 36 (2001) 258-264

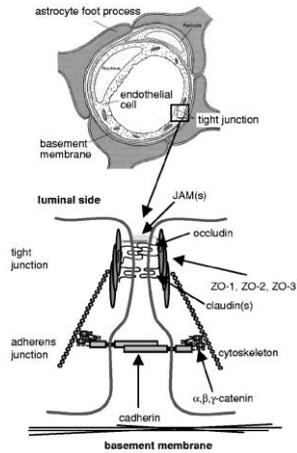


Fig. 1. Cross section through a brain microcapillary (upper panel) and schematic representation of proteins present at endothelial tight and adherens junctions (lower panel). The transmembrane proteins of tight junctions, occludin, claudins and JAMs, seal the paracellular space between adjacent plasma membranes of endothelial cells. Intracellularly, these molecules interact with the scaffolding proteins ZO-1, ZO-2, ZO-3 and other less characterized proteins (not shown) which form a link to the cytoskeleton. At adherens junctions, cadherins stabilize adhesion between endothelial cells. Intracellularly, catenins link cadherins to the cytoskeleton. For clarity reason only selected proteins are depicted in the figure.

ZO : zonula occludens proteins  
JAM : junctional adhesion molecule

Espesor ~ 0.4  $\mu\text{m}$

TEER (transendotelial electrical resistance)

1000 -5000  $\Omega \text{ cm}^2$  (capilares cerebrales)  
10  $\Omega \text{ cm}^2$  (capilares no cerebrales)

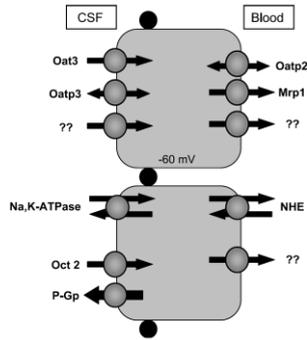


Fig. 1. Drug transporters in choroid plexus. Organic anion transporters are shown in the top cell, organic cation transporters in the bottom cell. Labeled are transporters with known subcellular locations, based on specific immunostaining for transporter protein [9,29-31]. P-glycoprotein, although localized to the apical side of choroid plexus epithelial cells, seems to be found mainly in an intracellular compartment [32] and Miller et al., unpublished observations). It is not clear whether this is a storage form of the transporter, waiting for the proper signal for recruitment to the plasma membrane; alternatively, this transporter may contribute to active pumping of xenobiotics into vesicles. mRNA for several additional transporters (Oat1, Oat2, Oat4, Oct2, Oct3 [8,20,33]) has been detected, but the proteins have not been immunolocalized or yet demonstrated to function in the tissue. Transport studies from this lab and others have characterized at the tissue level additional transport pathways for which we currently have no clear molecular correlates; these are indicated with question marks. Also shown are the apical Na, K-ATPase and the basolateral Na-H exchanger (NHE) [34] which together establish ion gradients that drive some of the xenobiotic transporters, e.g., the Na gradient, membrane electrical potential difference (ATPase only) and intracellular pH.

La mayoría de las sustancias que entran al SNC utilizan transportadores o mecanismos vesiculares

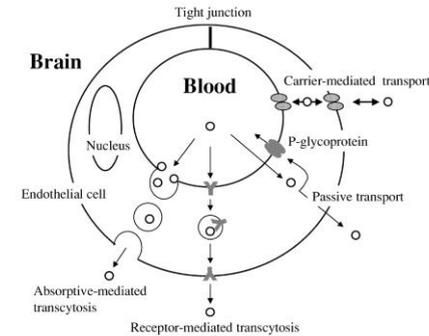


Fig. 1. Blood-brain barrier transport mechanisms. Redrawn from Ref. [1] (with permission from Thomas Österberg).

TABLA 2-15. Correlación de las propiedades físicas de fármacos que son electrolitos débiles con sus velocidades de penetración al líquido cefalorraquídeo. Las velocidades de penetración al LCR se determinaron en perros como en la figura 2-32. Los datos para la unión a las proteínas plasmáticas no siempre se obtuvieron a las mismas concentraciones utilizadas en los experimentos in vivo de velocidad de penetración. Los números en la columna (f) se obtuvieron al multiplicar la fracción sin ionizar (d) por el coeficiente de partición n-heptano/agua (e). Las letras (A) y (B) después de los nombres de los fármacos indican ácido y base respectivamente. (Datos de Brodie y cols.,<sup>24</sup> tablas 1 y 2 y texto, y de Hogben y cols.,<sup>27</sup> tabla 3).

Fármaco	(a)	(b) Fracción unida a proteínas plasmáticas al pH 7.4	(c) pK <sub>a</sub>	(d) Fracción sin ionizar al pH 7.4	(e) Coeficiente de partición n-heptano/agua de la forma sin ionizar	(f) Coeficiente de partición efectiva (d) x (e) ( $\times 10^3$ )	(g) Constante de velocidad de penetración P (min <sup>-1</sup> )	(h) Tiempo medio de penetración (min)
Tiopental (A)	0.75	7.6	0.613	3.3	2000	0.50	1.4	
Anilina (B)	0.15	4.6	0.998	1.1	1100	0.40	1.7	
Aminopirina (B)	0.20	5.0	0.996	0.21	210	0.25	2.8	
Pentobarbital (A)	0.40	8.1	0.834	0.05	42	0.17	4.0	
Antipirina (B)	0.08	1.4	> 0.999	0.005	5.0	0.12	5.8	
Barbital (A)	< 0.02	7.5	0.557	0.002	1.1	0.026	27	
Mecamilsamina (B)	0.20	11.2	0.016	> 400	> 4.8	0.021	32	
N-Acetil-4-aminoantipirina (B)	< 0.03	0.5	> 0.999	0.001	1.0	0.012	55	
Acido salicílico (A)	0.40	3.0	0.004	0.12	0.48	0.006	115	
Sulfaguanidina (A)	0.06	> 10.0	> 0.998	< 0.001	< 1.0	0.003	231	

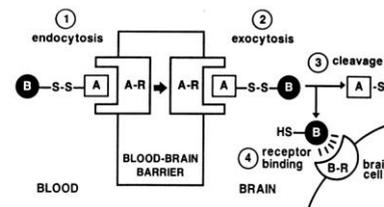
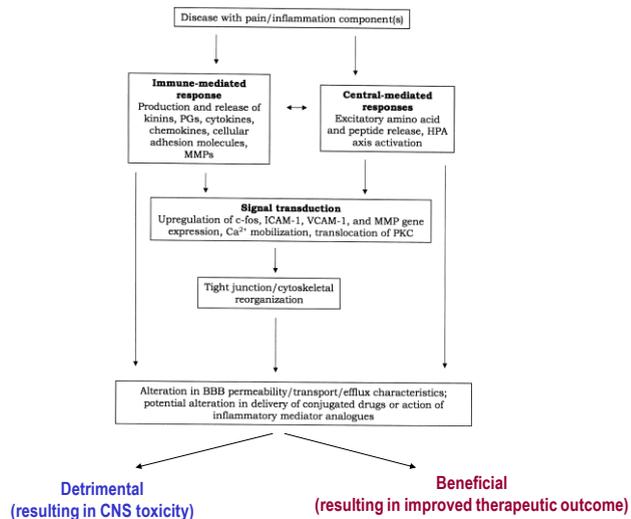


Fig. 6. The delivery of chimeric peptides through the BBB is viewed as a process composed of four steps: (1) Receptor- or absorptive-mediated endocytosis of the blood-borne chimeric peptide into brain endothelial cytoplasm; (2) exocytosis of the chimeric peptide into the brain interstitial fluid; (3) cleavage of the disulfide bond liberating unconjugated transport vector and pharmacologically active peptide; (4) binding of the pharmacologically active peptide with its receptor on brain cells. Abbreviations: A, transport vector, e.g. catenized albumin; B, non-transportable (pharmacologically active) peptide, e.g.  $\beta$ -endorphin; A-R, receptor for the vector on endothelial cells; B-R, peptide B receptor. From Ref. [30].

## Delivery of peptides and proteins through the blood-brain barrier<sup>☆</sup>

Advanced Drug Delivery Reviews 46 (2001) 247–279

Table 2  
BBB nutrient and thyroid hormone carriers

Carrier	Representative substrate	$K_m$ ( $\mu\text{M}$ )	$V_{max}$ ( $\text{nmol min}^{-1} \text{g}^{-1}$ )
Hexose	Glucose	11000 $\pm$ 1400	1420 $\pm$ 140
Monocarboxylic acid	Lactic acid	1800 $\pm$ 600	91 $\pm$ 35
Neutral amino acid	Phenylalanine	26 $\pm$ 6	22 $\pm$ 4
Amine	Choline	340 $\pm$ 70	11 $\pm$ 1
Basic amino acid	Arginine	40 $\pm$ 24	5 $\pm$ 3
Nucleoside	Adenosine	25 $\pm$ 3	0.75 $\pm$ 0.08
Purine base	Adenine	11 $\pm$ 3	0.50 $\pm$ 0.09
Thyroid hormone	T <sub>3</sub> <sup>†</sup>	1.7 $\pm$ 0.7	0.19 $\pm$ 0.08

<sup>†</sup> T<sub>3</sub>, triiodothyridine. From Partridge [20].

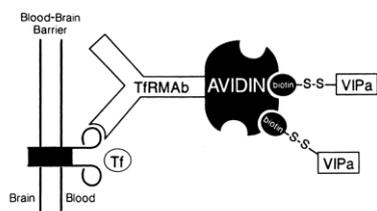


Fig. 13. Scheme of a covalent conjugate of a monoclonal antibody (TIRMAb) to the transferrin receptor (TfR) and avidin as a brain drug transport vector. The avidin moiety binds the biotinylated peptide drug, in this example, an analogue of vasoactive intestinal peptide, VIPa. Tf, transferrin, does not compete with the binding site of the monoclonal antibody.

## Barrera Placentaria

Separa y une a la madre con el feto

Para atravesarla el fármaco y sus metabolitos tienen que :

salir de los capilares maternos



atravesar una capa formada por células trofoblásticas y mesenquimáticas



entrar a los capilares fetales



El paso es por difusión pasiva, por lo que la velocidad dependerá de:

- Gradiente de concentración
- Liposolubilidad
- Grado de Ionización
- Diferencia pH madre/feto

- La Unión a proteína es limitante cuando el fármaco difunde con dificultad.
- Fármacos muy lipofílicos y no polares, la velocidad depende del flujo sanguíneo placentario y no de la unión a proteínas.
- La unión a proteínas y el pH del feto son menores que en la madre.
- La placenta puede metabolizar, pudiendo los metabolitos pasar a uno u otro lado.
- Esta barrera es mas acentuada el primer trimestre y disminuye hacia el tercero.

Se han descrito hasta 6 gradientes de concentración con 12 m<sup>2</sup> de área de intercambio:

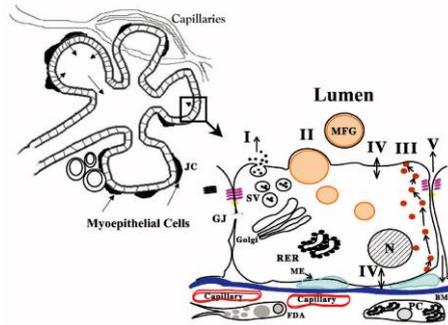
**Grupo A** : refleja los gradientes a través de varias membranas fetales y depende de la permeabilidad placentaria, cambios en el flujo uterino y umbilical y cambios en el metabolismo de la sustancia en los tejidos materno y fetal:

- 1.- gradiente coriónico
- 2.- gradiente amniótico
- 3.- gradiente coriamniótico

**Grupo B** : refleja los gradientes de transferencias placentarias específicas. Son los gradientes usualmente medidos.

- 1.- Diferencia materno arteriovenoso
- 2.- diferencia fetal arteriovenoso
- 3.- gradiente de concentración transplacental

## Transporte a través de la leche materna



- I : Proteínas de la leche, lactosa, calcio y otros componentes de la fase acuosa de la leche
- II : Secreción grasa de la leche
- III : Translocación de proteínas como las inmunoglobulinas
- IV : Movimiento de iones monovalentes, agua y glucosa
- V : Transporte a través de las células de componentes plasmáticos y leucocitos (embarazo, mastitis)

Table 1  
Age-dependent factors affecting gastrointestinal absorption and the resultant pharmacokinetic outcome relative to adult levels<sup>a</sup>

	Newborn (full-term)	Neonate (1 day–1 month)	Infant (1 month–2 years)
<i>Physiological factor</i>			
Gastric pH	1–3	>5	~Adult
Gastric emptying time	Reduced (variable)	Reduced (variable)	Increased
Intestinal surface area	Reduced <sup>b</sup>	Reduced <sup>b</sup>	~Adult
Intestinal transit time	Reduced	Reduced	Increased
Pancreatic and biliary function	Very immature	Immature	~Adult
Bacterial flora	Very immature	Immature	Immature
Enzyme/transporter activity	Very immature	Immature	Approaching adult
<i>Pharmacokinetic outcome</i>			
Rate and extent of absorption	Variable	Variable	≥ Adult
Gastrointestinal first-pass effects	Very reduced	Reduced	Approaching adult

<sup>a</sup> Adapted from Besunder et al. [7].

<sup>b</sup> From Ref. [8].

Table 2  
Maternal drugs with reported toxicity in breast-fed infants

Drug <sup>a</sup>	Toxicity	Ref.
Atenolol	Excessive β-blockade	Schimmel [45]
Caffeine	Irritability, poor sleeping	Hill [46]
Cocaine	Marked irritability	Chasnoff [47]
Ergotamine	Vomiting/diarrhea	Fominal [48]
Doxepin	Respiratory depression, Poor suck and swallow, hypotonia, vomiting	Matheson [52]
Fluoxetine	Irritability	Frey [51]
Lithium	Poor weight gain Near therapeutic serum levels in the infants	Lester [49] Chambers [50]
Nicotine	Shock, vomiting	Tunnessen [53]
Phenobarbital	Sedation	Schou [54]
Salicylate	Metabolic acidosis	Bisdorf [55]
Theophylline	Irritability	Tyson [56] Clark [57] Yurchak [58]

<sup>a</sup>Including substance of abuse.

Table 2  
Developmental changes in body composition (reported as a percentage of total body mass)<sup>a</sup>

Age	Body mass (kg)	Water	Protein	Fat
Newborn: full-term	3.5	74	11	14
4 months	7.0	61.5	11.5	27
12 months	10.5	60.5	15	24.5
Adult	70	55–60 <sup>b</sup>	–	–

<sup>a</sup> Adapted from Geigy Scientific Tables [66].

<sup>b</sup> Obesity decreases the percentage of total body water.

Table 3  
In vitro cytochrome P450 (CYP) enzyme activity in age-specific fetal and infant hepatic microsomes as a fraction of adult activity (nmol min<sup>-1</sup> mg microsomal protein<sup>-1</sup>)

CYP enzyme	Fraction of adult activity						
	Fetus	<24 h	1–7 d	8–28 d	1–3 m	3–12 m	1–15 y
1A2	0.05	0.12	0.10	0.20	0.39	0.46	1.10
2C	–	0.02	0.03	0.42	–	0.29	–
2D6	0.04	0.04	0.09	0.24	–	–	–
2E1	–	0.21	0.31	0.36	0.46	0.39	0.80
3A4	0.03	0.08	0.13	0.29	0.34	0.43	1.08
3A7	5	9.5	13	6	3	2	–

Adapted from Refs. [111–115].

Table 4  
Maturation patterns of phase II enzymes

Phase II enzyme	Maturation pattern
UGT	Fetal livers exhibit limited enzyme activity; activity ~25% adult levels at 3 months; maturation is isoforms specific; adult activity levels achieved by 6-30 months.
ST	Fetal livers exhibit significant activity; maturation is isoform specific.
GST	Fetal livers exhibit significant activity; maturation is isoform specific; total activity remains stable throughout infancy.
NAT	Fetal livers exhibit low activity; low activity at birth through the first months of life; adult levels achieved after 1 year of age.

UGT, Uridine 5'-diphosphate-glucosyltransferase; ST, Sulfotransferase; NAT, N-acetyltransferase; GST, Glutathione-S-transferase.

FIN