

Distribuzione

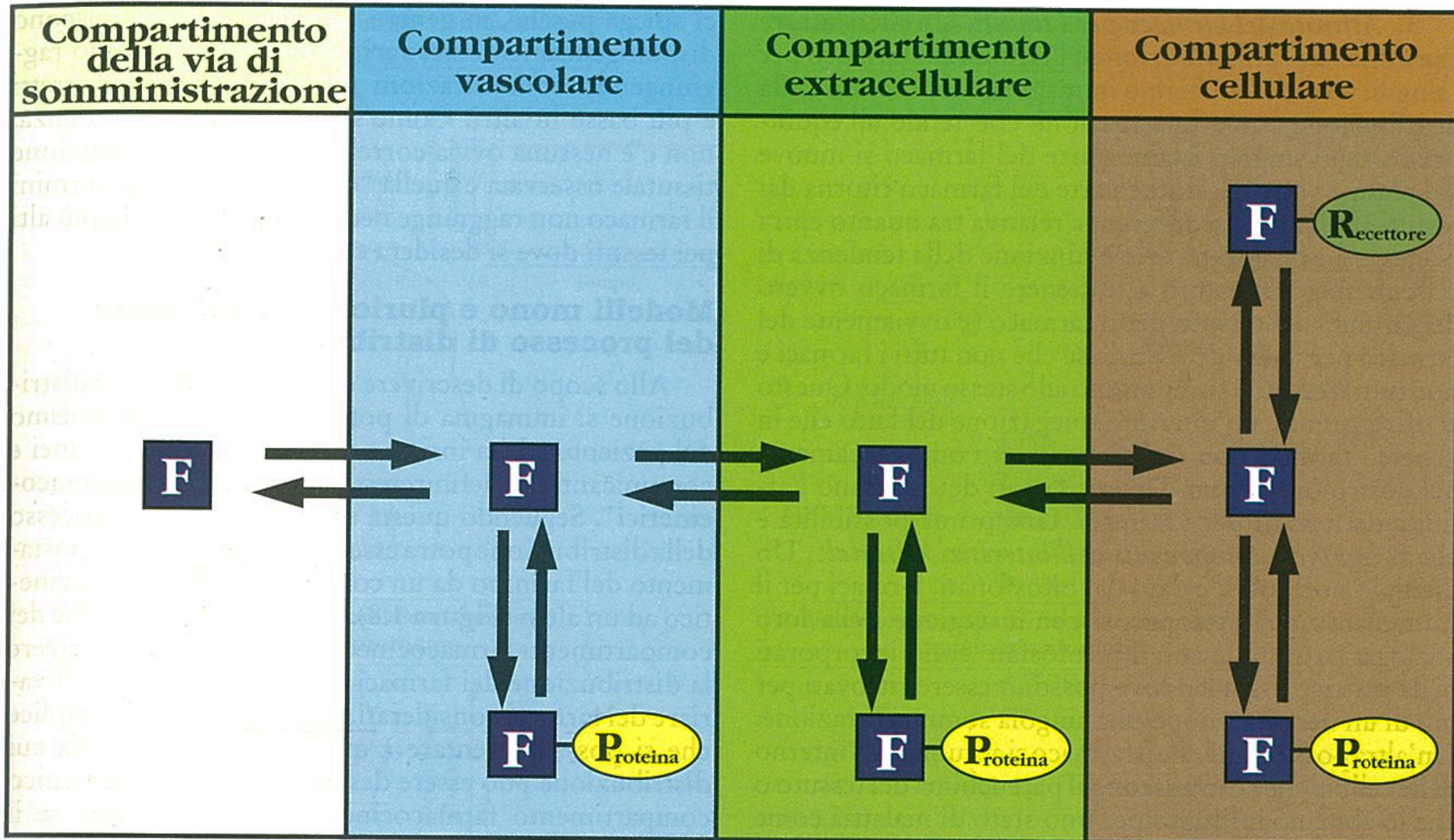


Figura 1.7. Rappresentazione dei compartimenti di distribuzione del farmaco. F = Farmaco Libero; F-R = Farmaco legato al recettore; F-P = Farmaco legato a proteine non recettoriali.

Fattori che condizionano la distribuzione tissutale dei farmaci

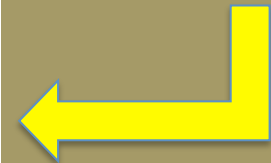
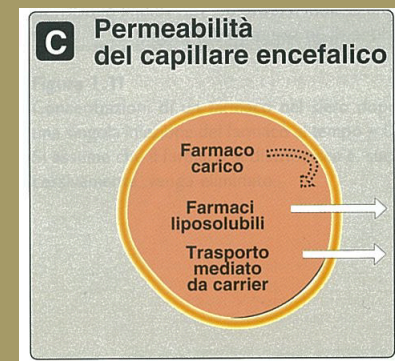
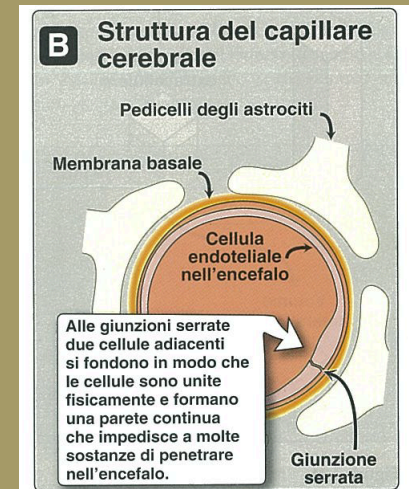
- Vascolarizzazione tissutale
- Caratteristiche del circolo capillare
- Affinità del farmaco per i tessuti

Fattori che condizionano la distribuzione tissutale dei farmaci

- Vascolarizzazione tissutale:
 - Fase iniziale: cuore, fegato, rene, encefalo
 - Seconda fase di distribuzione: muscoli, organi viscerali, cute, tessuto adiposo

Fattori che condizionano la distribuzione tissutale dei farmaci

- Caratteristiche del circolo capillare



Fattori che condizionano la distribuzione tissutale dei farmaci

Affinità del farmaco per i tessuti:

- ✧ Accumulo nei lipidi
- ✧ Legame con costituenti cellulari: tetracicline, metalli pesanti, bifosfonati nelle ossa
- ✧ Effetto di gradienti di pH: FANS e infiammazione

- **Distribuzione selettiva**
 - Anticorpi monoclonali:
 - Rituximab nelle cellule CD20+
 - Brentuximab vedotin nelle cellule CD30+
 - Trastuzumab emtamsine nelle cellule HER2+
- **Targeting passivo**
 - Liposomi e EPR (*Enhanced Permeability Retention*) effect
 - Amfotericina B
 - Doxorubicina
- **Targeting attivo**
 - Immunoliposomi

Il legame farmaco - proteico

- **Albumina**
 - **α 1-glicoproteina acida**
 - β -globuline
 - γ -globuline
 - Lipoproteine
 - Emoglobina
- **Caratteristiche:**
 - Reversibilità
 - Competizione e
 - Spiazzamento

Albumina

- Sito I del warfarin:
 - Furosemide, acido acetilsalicilico, naprossene, sulfamidici, fenitoina...
- Sito II del diazepam/
triptofano:
 - Benzodiazepine, ibuprofene, flurbiprofene, indometacina, cloxacillina...

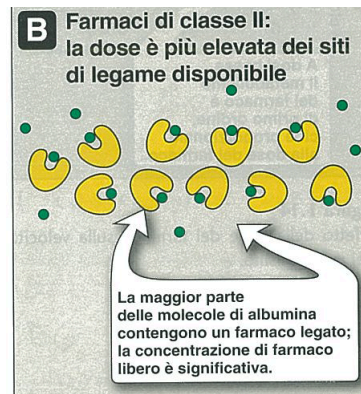
α 1-glicoproteina acida

- Proteina della fase acuta, aumenta in condizioni infiammatorie o di danno tissutale:
 - Lidocaina, clorpromazina, propranololo...

- Frazione farmaco legato a proteine dipende da:
 - Concentrazione del farmaco
 - Affinità per i siti di legame
 - Numero siti di legame
- Variazioni delle concentrazioni plasmatiche delle proteine:
 - Patologie renali
 - Cirrosi epatica
 - Pazienti con estese lesioni cutanee
 - Gravi forme di malnutrizione
 - Patologie intestinali

Interferenze nel legame alle proteine

- Tra farmaci
- Tra farmaci e composti endogeni
- **Spiazzamento**: fenomeno per il quale un ligando delle proteine plasmatiche può sostituirsi a un altro



Ri-distribuzione – l'esempio del tiopentale

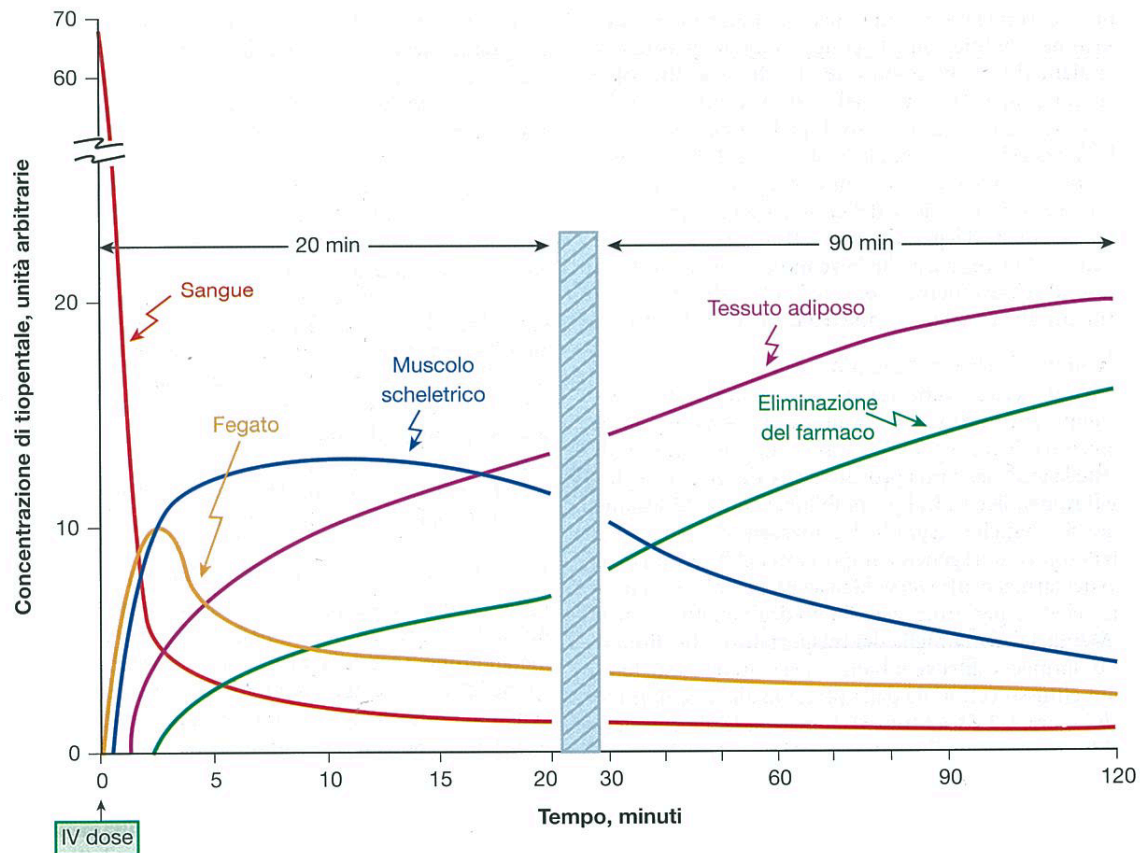


Figura 2-4 *Redistribuzione.* Le curve rappresentano la distribuzione dell'anestetico barbiturico tiopentale nei diversi compartimenti dell'organismo in seguito a singola somministrazione endovenosa rapida di una dose. È importante fare attenzione alle interruzioni e ai cambiamenti nelle scale di entrambi gli assi. Le concentrazioni del farmaco a livello del sito d'azione del tiopentale rispecchiano fedelmente le concentrazioni plasmatiche del farmaco. La velocità di accumulo nei vari compartimenti del corpo dipende dal flusso ematico regionale; l'entità dell'accumulo riflette le diverse capacità dei compartimenti e il lento ma costante effetto di eliminazione che porta alla riduzione della quantità di farmaco disponibile. La fine dell'effetto anestetico di questa singola dose di tiopentale dipende dalla redistribuzione, non dal metabolismo. Il farmaco si ripartirà in uscita dai depositi tissutali nel momento in cui metabolismo ed eliminazione svolgeranno il loro ruolo. Lo svuotamento dei compartimenti seguirà lo stesso ordine osservato in fase di accumulo, in funzione della loro perfusione.