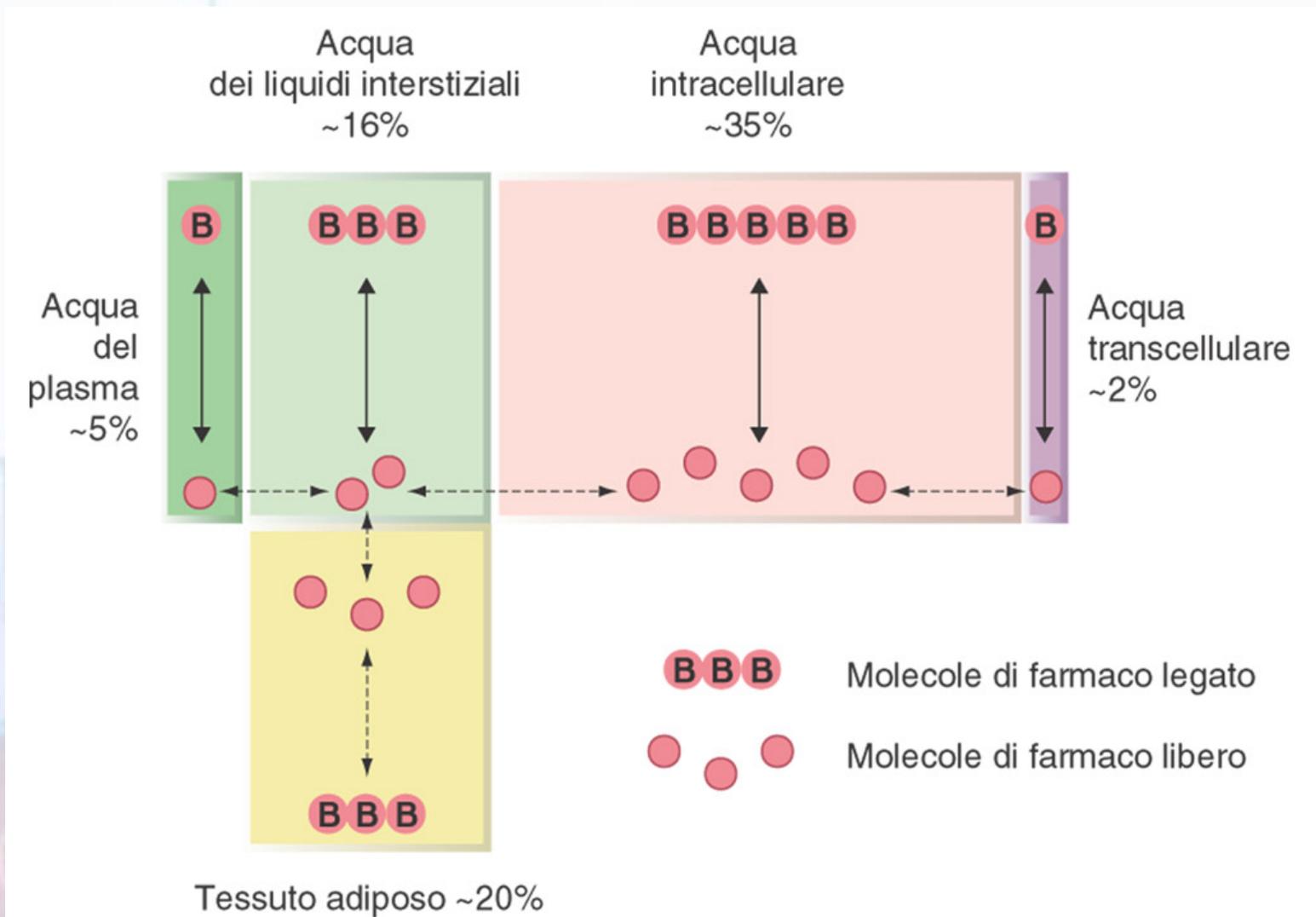
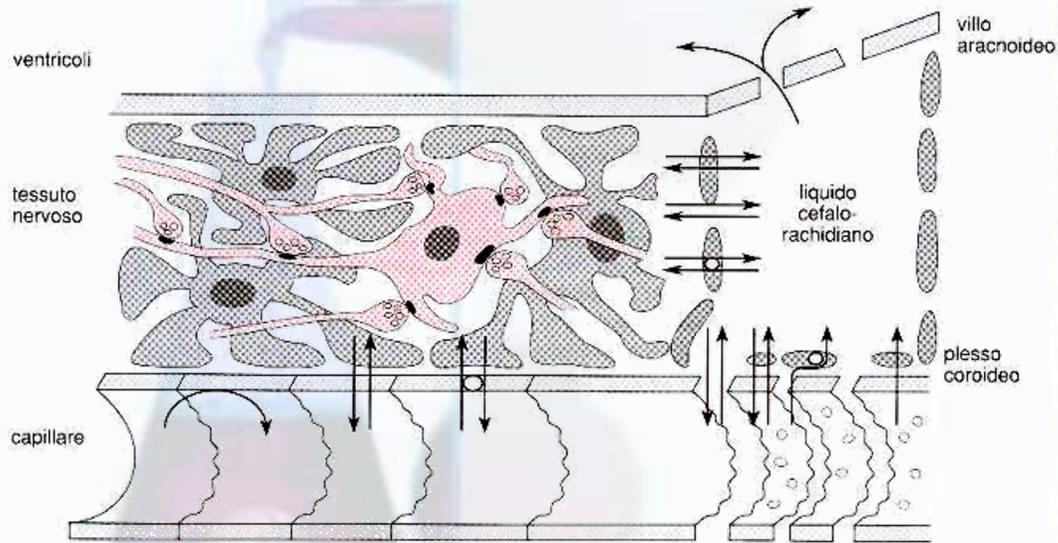
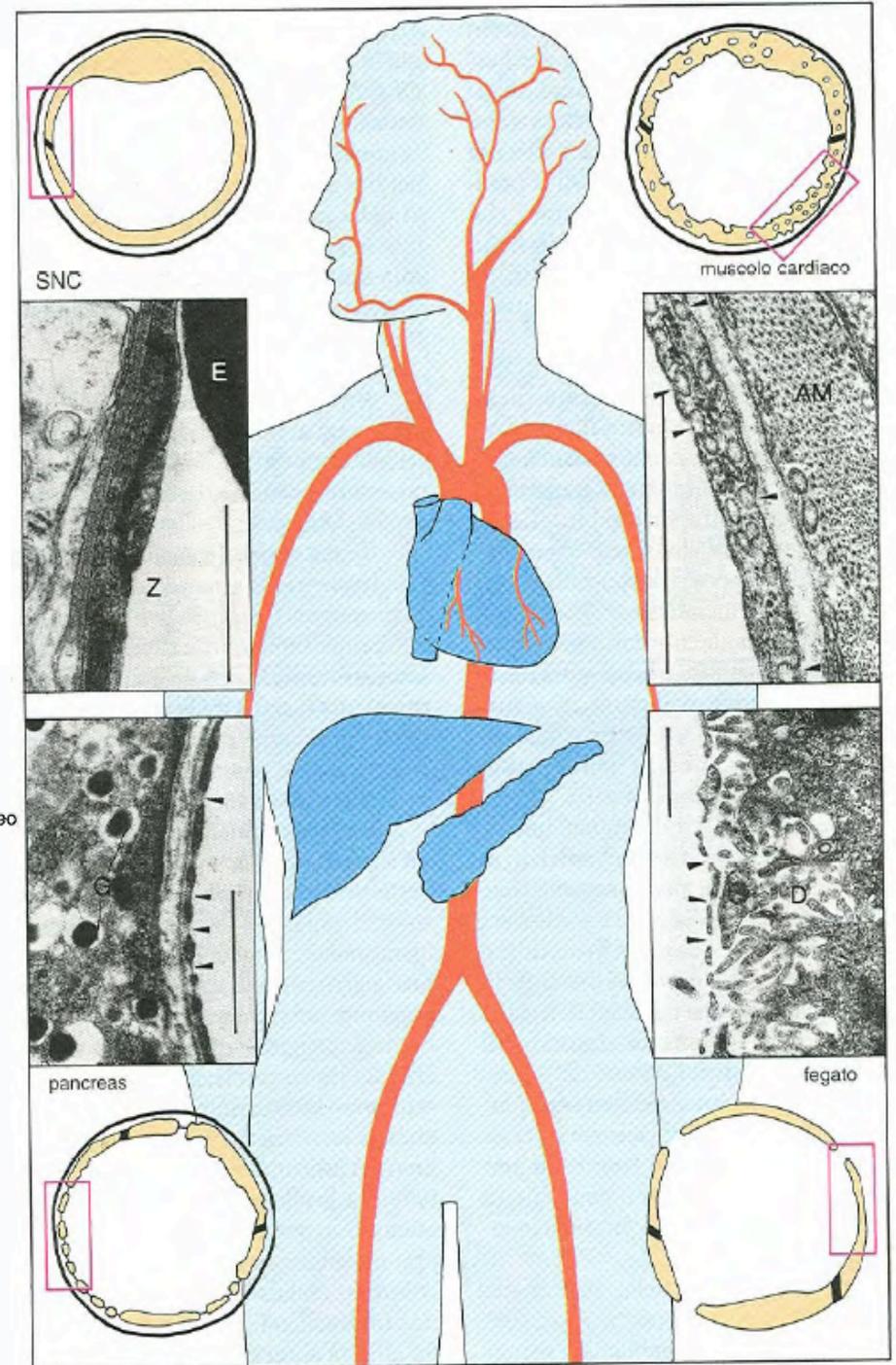
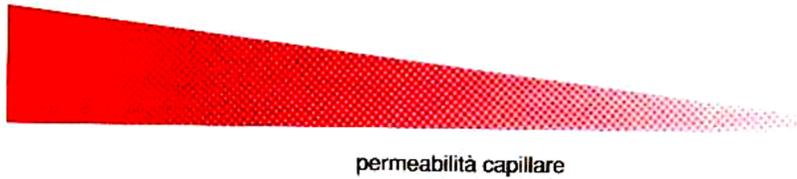
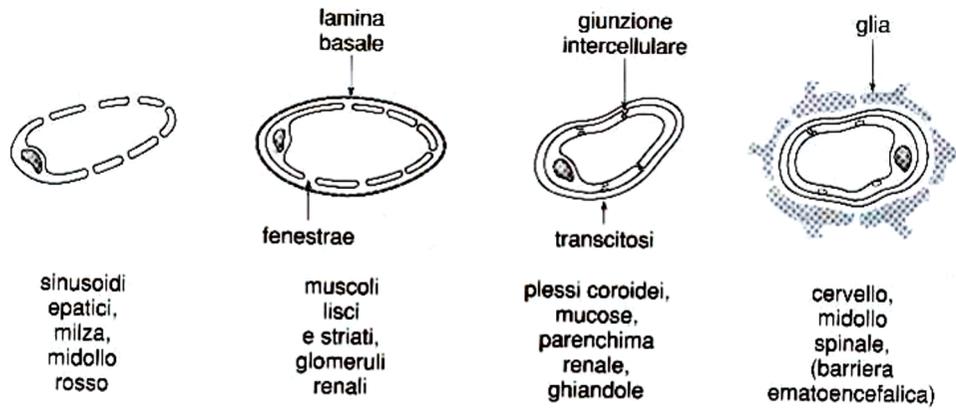
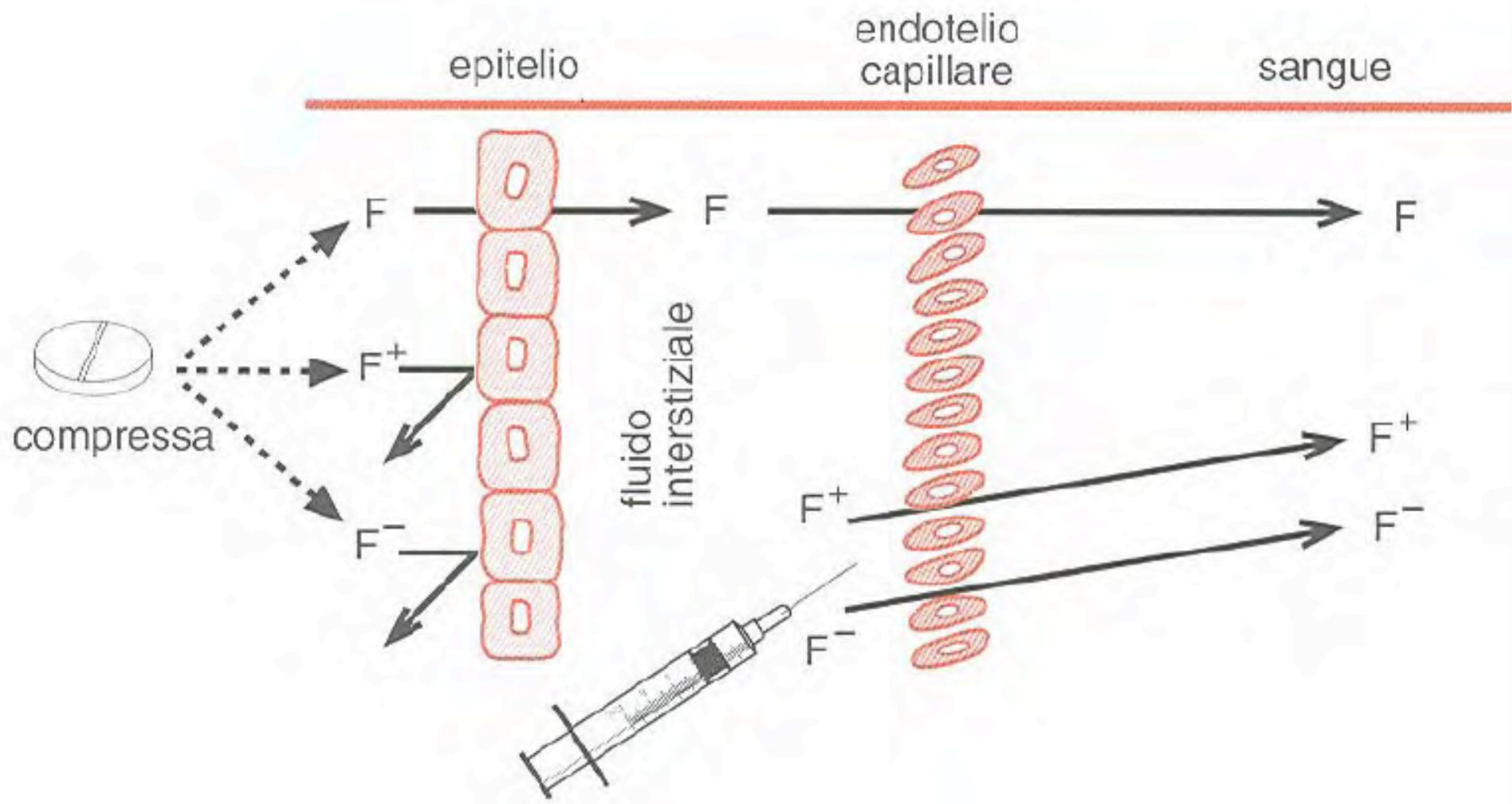


# DISTRIBUZIONE DEI FARMACI

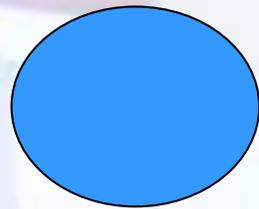








Farmaci a basso PM



Sito di iniezione

Farmaci ad alto PM



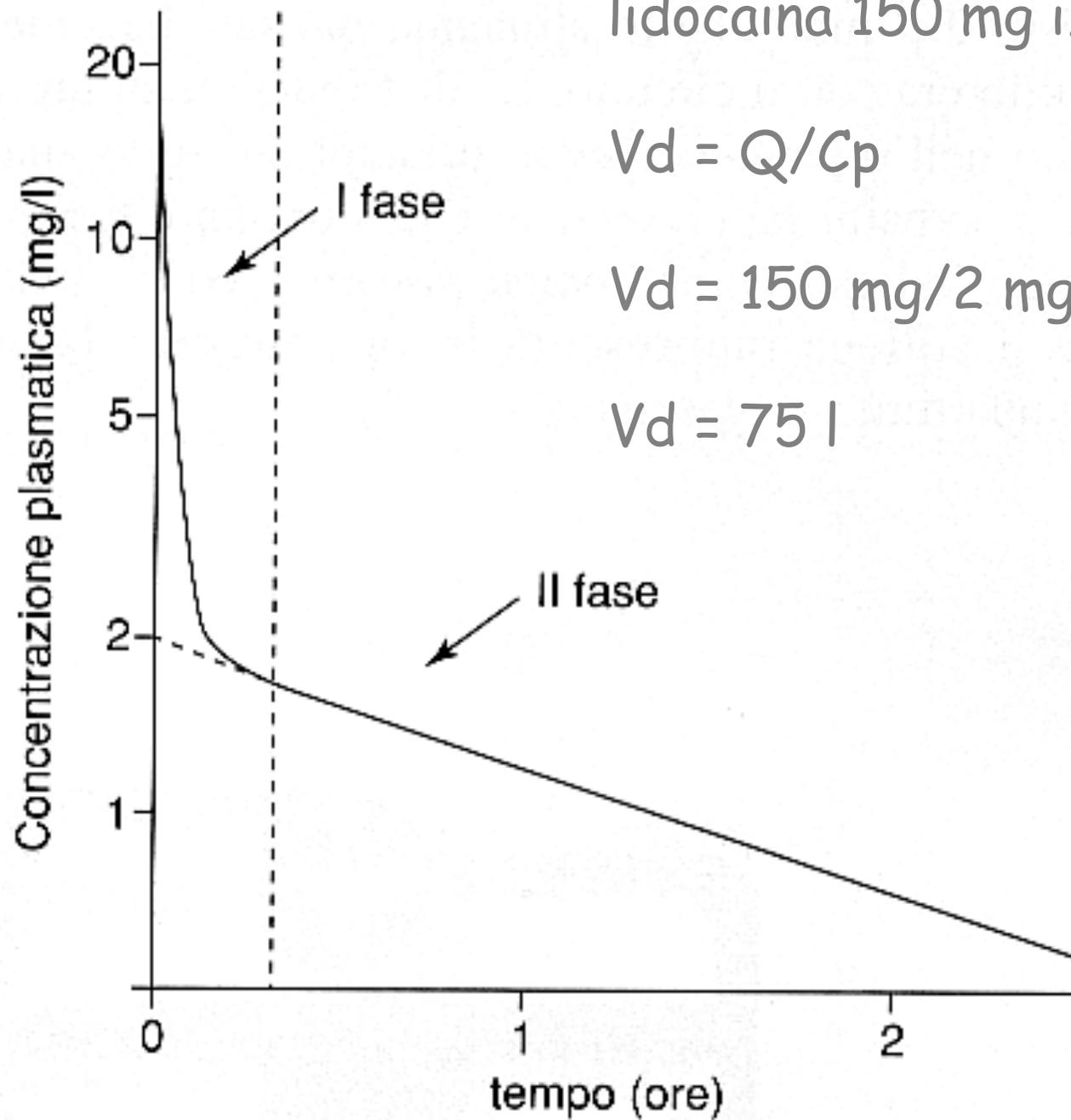
# Fattori che condizionano la distribuzione di un farmaco

- Caratteristiche chimico-fisico del farmaco
- legame alle sieroproteine
- entità del flusso ematico nel tessuto e massa del tessuto
- tipo di barriera che deve essere superato

# DISTRIBUZIONE DEI FARMACI

- Il volume di distribuzione ( $V_d$ ) viene definito come il volume di liquido che conterrebbe la quantità totale di farmaco nell'organismo se questo avesse in quel volume una concentrazione uguale a quella plasmatica

$$V_d = Q/C_p$$



lidocaina 150 mg i.v.

$$Vd = Q/Cp$$

$$Vd = 150 \text{ mg} / 2 \text{ mg} \cdot \text{l}^{-1}$$

$$Vd = 75 \text{ l}$$

- I farmaci di PM molto elevato e quelli che sono molto legati alle proteine sono essenzialmente confinati nel compartimento plasmatico ( $V_d \sim 5 \text{ l}$ )
- I farmaci insolubili nei lipidi sono essenzialmente confinati nel plasma e nei fluidi interstiziali; la maggior parte non entra nel cervello ( $V_d \sim 15 \text{ l}$ )
- I farmaci liposolubili raggiungono tutti i compartimenti compreso il tessuto adiposo ( $V_d \sim 42 \text{ l}$ )
- I farmaci che si accumulano al di fuori del plasma (per es. nel grasso o in un dato tessuto) hanno un  $V_d$  che può risultare superiore al volume totale del corpo

< 5 l	5-15 l	15-40 l	40-100 l	>100 l
Eparina Streptokinasi	Warfarin Tolbutamide Aspirina Fenilbutazone Ac. Valproico Clorpropamide Carbenicillina Cefazolina Clorotiazide Clofibrato	Amikacina Clordiazepossido Digitossina Fenobarbitale Teofillina Vancomicina Atenololo Cefalexina Indometacina	Captopril Paracetamolo Carbamazepina Coramfenicolo Diazepam Lidocaina Litio Metotrexate Metronidazolo Fenitoina	Morfina (230) Propranololo (300) Diltiazem (370) Labetalolo (700) Digossina (740) Aloperidolo (1250) Imipramina (1600) Doxorubicina (1750) Amiodarone (4600) Clorochina (13000)

# Variabili fisiologiche e patologiche

- Età (nel neonato la percentuale dell' acqua corporea è più elevata, nell' anziano è diminuita)
- obesità
- gravidanza (ridotta concentrazione di albumina)
- presenza di altri farmaci
- malattie (insufficienza renale, epatopatie croniche, traumi, ustioni, neoplasie, malattie infiammatorie)

## Problema

- Un paziente psicotico (35 anni, 75 kg) ha ingerito 18 compresse di clorpromazina da 50 mg a scopo suicida. Sapendo che la minima concentrazione plasmatica tossica della clorpromazina in un adulto normale è di circa 750 ng/ml e il Vd del farmaco è di circa 21 l/kg, come giudichiamo le condizioni del paziente?

## Soluzione

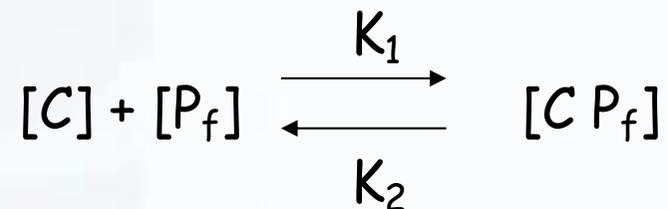
- il Vd della clorpromazina per quel paziente sarà  $21 \text{ l/kg} \times 75 \text{ kg} = 1575 \text{ l}$
- $Vd = D/C$  e quindi  $D = C \times Vd$
- dose minima tossica =  $750 \text{ } \mu\text{g/l} \times 1575 \text{ l} = 1181 \text{ mg}$
- poiché la dose ingerita è di 900 mg, la situazione non è preoccupante

# Fattori che condizionano la distribuzione di un farmaco

- Caratteristiche chimico-fisico del farmaco
- legame alle sieroproteine
- entità del flusso ematico nel tessuto e massa del tessuto
- tipo di barriera che deve essere superato

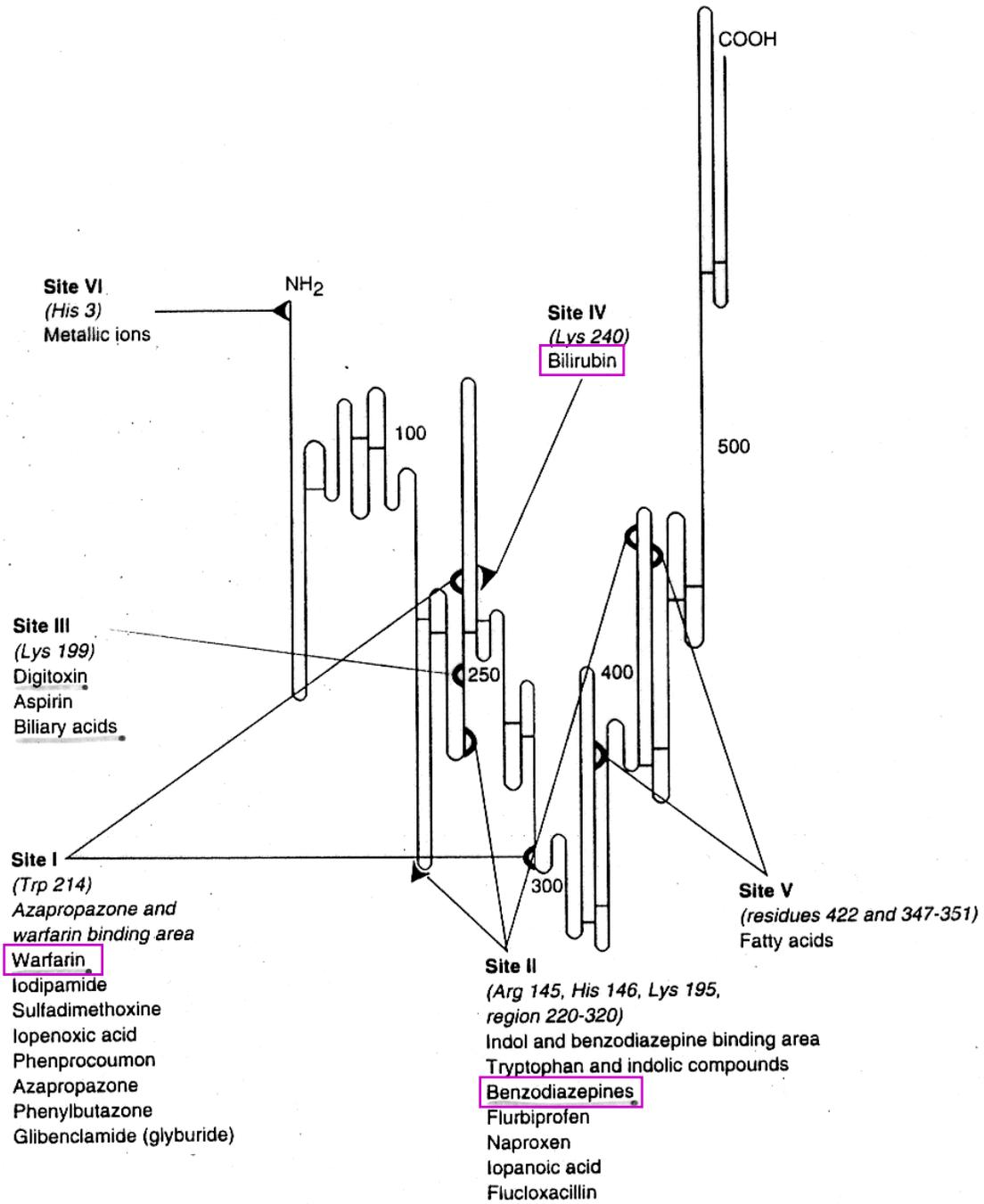
# Legame farmaco proteico

- I farmaci si legano, nella maggioranza dei casi, alle albumine (se acidi) o alla alfa<sub>1</sub> glicoproteina (se basici)
- il legame è, salvo rare eccezioni, debole e perciò il complesso farmaco-proteina è facilmente dissociabile
- la quota di farmaco legata è in equilibrio con la quota libera nel plasma secondo la reazione:



dove  $C$  = concentrazione del farmaco libero e  $P_f$  = concentrazione di recettori proteici liberi

- la concentrazione di farmaco legata è quindi funzione della concentrazione di farmaco libero: se questa cresce, cresce anche la quota legata fino ad un massimo (saturazione dei recettori disponibili). La concentrazione plasmatica dell'albumina è 0,6 mmol/l (4 g/100 ml). Per la maggior parte dei farmaci, la concentrazione richiesta per ottenere un effetto terapeutico è molto più bassa.



## Farmaci con elevato legame con le sieroproteine

antidepressivi triciclici	>90%	anfotericina B	>90%
clorotiazide	95%	clorpromazina	95-98%
clofibrato	96%	diazepam	98%
digitossina	90%	fenilbutazone	98%
furosemide	96%	fenitoina	>90%
prazosina	93%	prednisolone	90-95%
propranololo	93%	rifampicina	90%
tolbutamide	93%	acido valproico	93%
warfarin	99%		

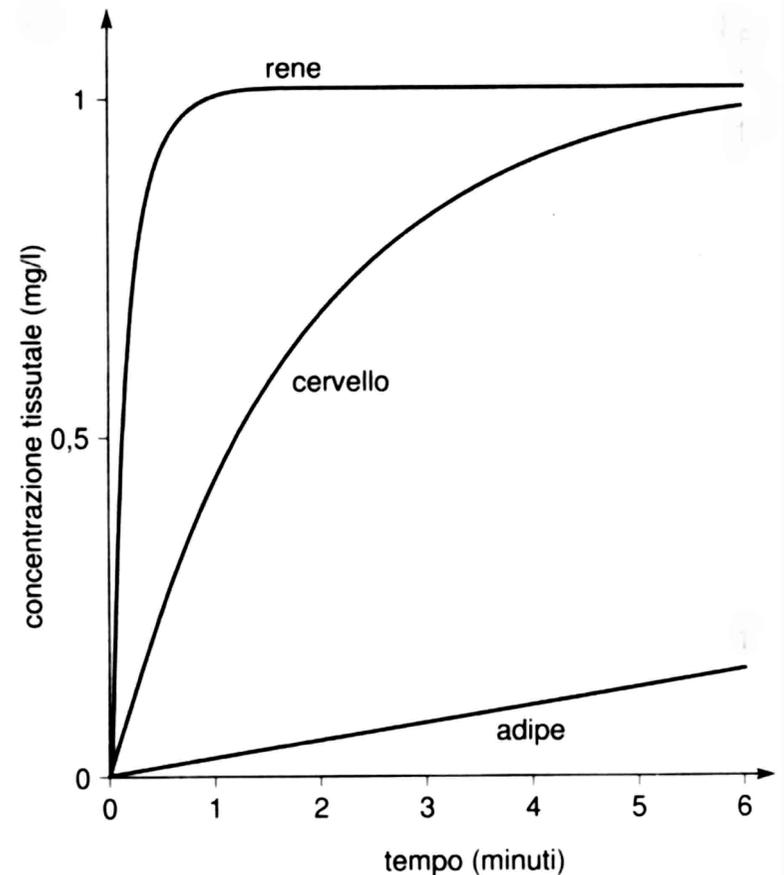
FARMACO	QUOTA LEGATA	QUOTA LIBERA
A	99%	1%
A - x	98%	2%
B	10%	90%
B - x	9%	91%

# Fattori che condizionano la distribuzione di un farmaco

- Caratteristiche chimico-fisico del farmaco
- legame alle sieroproteine
- entità del flusso ematico nel tessuto e massa del tessuto
- tipo di barriera che deve essere superato

# Valori emodinamici di vari organi

Organo	% vol corporeo	Flusso plasmatico (ml/min)	% gettata cardiaca	Vel di perfusione (ml/min per ml tessuto)
Polmoni	0.7	2500	100	5
Reni	0.4	650	22	2
Surrene	0.03	12	0.2	0.6
Fegato	2.3	650	27	0.4
Cuore	0.5	100	4	0.3
Cervello	2	350	14	0.25
t. adiposo	10	100	4	0.01
Ossa	16	125	5	0.01



# Ridistribuzione

- Diversi farmaci sono in un primo tempo distribuiti soprattutto in certi organi che hanno un tasso di perfusione più elevato e in un secondo tempo sono “ridistribuiti” in altri organi con tasso di perfusione più basso (tiobarbiturici usati come anestetici generali)

# Fattori che condizionano la distribuzione di un farmaco

- Caratteristiche chimico-fisico del farmaco
- legame alle sieroproteine
- entità del flusso ematico nel tessuto e massa del tessuto
- tipo di barriera che deve essere superato

# Distribuzione nel Sistema Nervoso Centrale

- La presenza della BEE ha diverse conseguenze cliniche importanti:
  - la somministrazione sistemica di certi farmaci può essere inefficace nella cura di malattie del SNC
  - farmaci che non passano la BEE possono essere somministrati sotto forma di precursori inattivi, che diffondono nel cervello e sono poi trasformati in loco in composti attivi (levodopa → dopamina)
  - la permeabilità della BEE è aumentata in età neonatale e in molti processi patologici del SNC
  - tra farmaci appartenenti alla stessa classe alcuni possono penetrare meglio di altri nel SNC
  - certe zone dell'encefalo sono prive di BEE (zona chemorecettore del vomito)

# Distribuzione transplacentare

- La placenta si comporta come una membrana molto permeabile, attraverso la quale i farmaci passano soprattutto mediante processi di diffusione semplice
- la stragrande maggioranza dei farmaci somministrati alla madre arriva al feto

# Biotrasformazione

- Avviene soprattutto, ma non solo, nel fegato
- Rende i farmaci più polari, meno liposolubili e quindi più facilmente eliminabili dal rene

