

# Fattori che condizionano la distribuzione tissutale dei farmaci

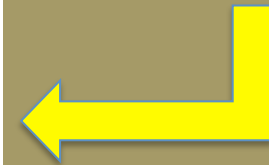
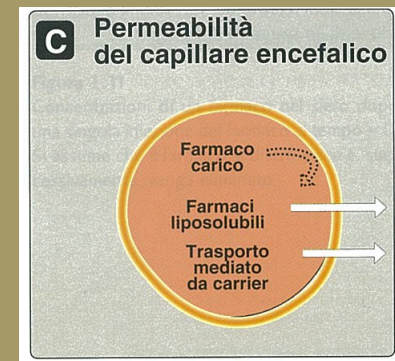
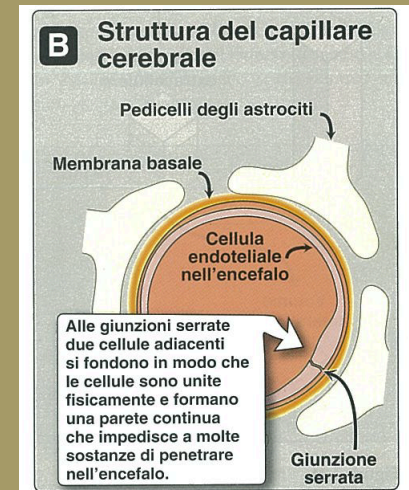
- Vascolarizzazione tissutale
- Caratteristiche del circolo capillare
- Affinità del farmaco per i tessuti

# 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

# Il legame farmaco - proteico

- **Albumina**
  - **$\alpha$ 1-glicoproteina acida**
  - $\beta$ -globuline
  - $\gamma$ -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...

## $\alpha$ 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

# Volume di distribuzione

- Il volume apparente di distribuzione  $V_d$  rappresenta lo spazio farmacocinetico nel quale un farmaco si distribuisce
- E' un volume virtuale e non corrisponde a nessuno spazio anatomico reale

Il volume di distribuzione ( $V_d$ ) è il volume apparente necessario per contenere il quantitativo totale di farmaco presente nell'organismo qualora questo fosse omogeneamente distribuito con la stessa concentrazione presente nel sangue/plasma

$$V_d = \text{quantità di farmaco nell'organismo} / C$$

## Fattori che influenzano $V_d$ :

- pKa del farmaco
- Grado di legame alle proteine plasmatiche
- Coefficiente di partizione lipidi/acqua
- Grado di legame con altri tessuti
- Differenze di flusso sanguigno locale
- ...



# Metabolismo dei farmaci

**IMPORTANTE** perché:

- Variabile tra gli individui
- Influenza l'attività farmacologica
- È una fase preparatoria all'escrezione renale

## **REAZIONI DI FASE I** o di **funzionalizzazione**

- Ossidazione
- Riduzione
- Idrolisi

Forniscono alla molecola gruppi funzionali che aumentano la polarità del farmaco e possono rappresentare un substrato per le reazioni di fase II

## **REAZIONI DI FASE II** o di **coniugazione** con

- Acido glucuronico
- Solfato
- Acetato
- Glutazione
- Aminoacidi

Provvedono a legare alla molecola di farmaco gruppi chimici che ne aumentano la solubilità e ne facilitano pertanto l'escrezione renale

# Esempi di biotrasformazione dei farmaci

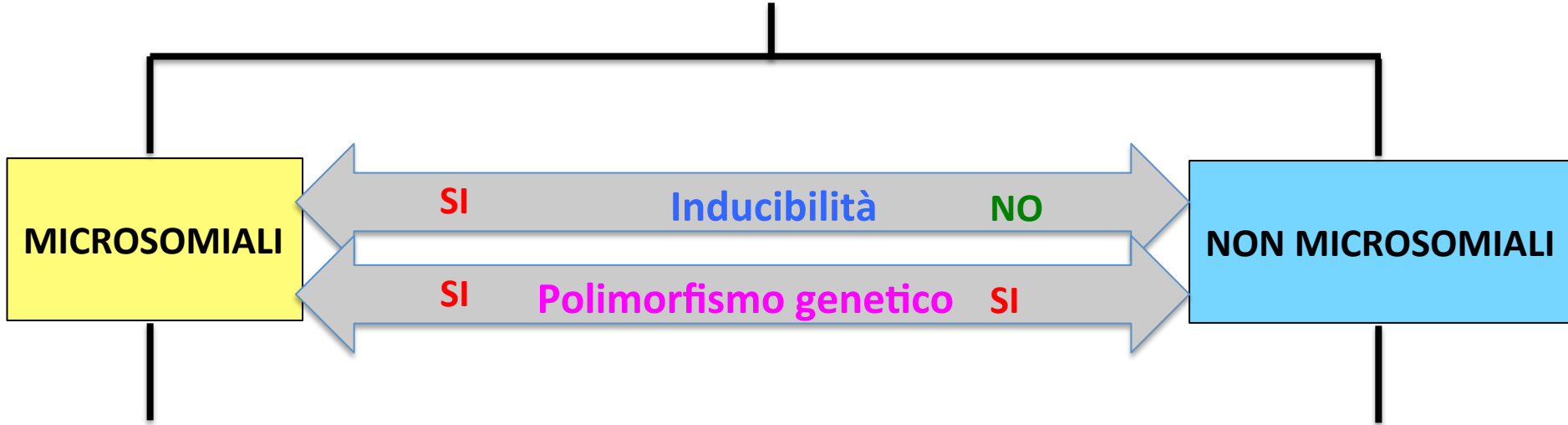
Tabella 1.2. Modalità rappresentative di biotrasformazione dei farmaci

PROFARMACO	FARMACO O METABOLITA ATTIVO	METABOLITA INATTIVO
	Morfina	Glucuronide della morfina
	Fenobarbitale	Idrossifenobarbitale
		Glucuronide dell'idrossifenobarbitale
		Solfato etereo di idrossifenobarbitale
	Trimetadione	Dimetadione
	Cloralio idrato	Acido tricloroacetico
		Tricloroetano
		Glucuronide del tricloroetano
	Succinilcolina	Succinilmonocolina
		Colina
6-Mercaptopurina	6-Mercaptopurina ribonucleotide	
		Acido 6-tiourico

Sito di reazione: M = microsomiale  
N = non-microsomiale

Tipo di reazione: 1 = coniugazione  
2 = ossidazione  
3 = riduzione  
4 = idrolisi

# ENZIMI DEL METABOLISMO



Citocromo P450:

- Ossidazioni
- Riduzioni
- Idrolisi
- Coniugazioni con acido glucuronico

- Coniugazioni (non con acido glucuronico)
- Ossidazioni
- Riduzioni
- Idrolisi

## INDUZIONE ENZIMATICA

Dovuta a variazioni nei processi di trascrizione, traslazione, modificazione post-traslazionale degli enzimi → PROCESSO LENTO.

### Induttori:

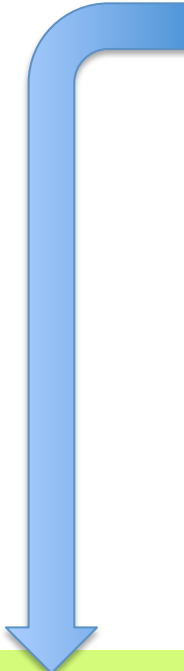
- Farmaci (barbiturici, carbamazepina, rifampicina)
- Tossici ambientali (idrocarburi policiclici aromatici)
- Costituenti di prodotti destinati all'alimentazione (prodotti erboristici, es. iperico)
- Alcol
- Fumo

## INIBIZIONE ENZIMATICA → EFFETTO IMMEDIATO

Può essere dovuta a:

- Competizione per lo stesso sistema enzimatico
- Farmaci (es. antifungini, antivirali)
- Alimenti, nutraceutici, prodotti erboristici (es. succo di pompelmo, crucifere, legumi)
- Monossido di carbonio
- Agenti epatotossici

# FATTORI CHE INFLUENZANO L'ATTIVITÀ DEGLI ENZIMI DEL METABOLISMO

- 
- Età
  - Genere
  - Razza
  - Gravidanza
  - Dieta
  - Esposizione a sostanze estranee o farmaci
  - Stato nutrizionale
  - Stati patologici

## Metabolismo nel feto e nel neonato

- Ridotta attività degli enzimi microsomiali
- Ridotta attività degli enzimi non-microsomiali

Inoltre:

- BEE scarsamente sviluppata
- Immaturità dei meccanismi escretori

## TABELLA 6-1 ■ ENZIMI PER IL METABOLISMO DEGLI XENOBIOTICI

ENZIMI	REAZIONI
<b>Enzimi di fase 1 (CYP, FMO, EH)</b>	
Citocromo P450 (P450 o CYP)	C- e O-ossidazione, dealchilazione, altre
Monossigenasi contenenti flavina (FMO)	N-, S- e P-ossidazione
Epossido idrolasi (mEH, sEH)	Idrolisi di epossidi
<b>“Transferasi” di fase 2</b>	
Solfotransferasi (SULT)	Aggiunta di solfato
UDP-glucuroniltransferasi (UGT)	Aggiunta di acido glucuronico
Glutazione S-transferasi (GST)	Aggiunta di glutazione
N-acetiltransferasi (NAT)	Aggiunta di un gruppo acetilico
Metiltransferasi (MT)	Aggiunta di un gruppo metilico
<b>Altri enzimi</b>	
Alcol deidrogenasi	Ossidazione degli alcoli
Aldeide deidrogenasi	Ossidazione delle aldeidi
NADPH-chinone ossidoriduttasi (NQO)	Riduzione dei chinoni

# Eliminazione

L'eliminazione dei farmaci dall'organismo (*clearance*) avviene principalmente attraverso:

- I reni (urina)
- Il fegato (bile, feci)
- I polmoni (aria espirata)

Inoltre attraverso:

- Latte materno
- Sudore
- Lacrime
- Saliva



# Escrezione renale

- **Filtrazione glomerulare:** quota libera di farmaci di piccole dimensioni e idrofili è filtrata per diffusione passiva attraverso le fenestrature capillari nello spazio di Bowmann.
- **Secrezione tubulare attiva:** a livello dei tubuli contorti prossimali, la secrezione dei farmaci avviene ad opera di due sistemi di trasporto attivo, uno per i farmaci cationici (OCT), l'altro per i farmaci anionici (OAT).
- **Riassorbimento tubulare passivo:** nel tubulo distale, una parte del farmaco filtrata ed escreta può essere riassorbita; questo processo è influenzato dal pH urinario e dal pKa del farmaco.



# Escrezione renale

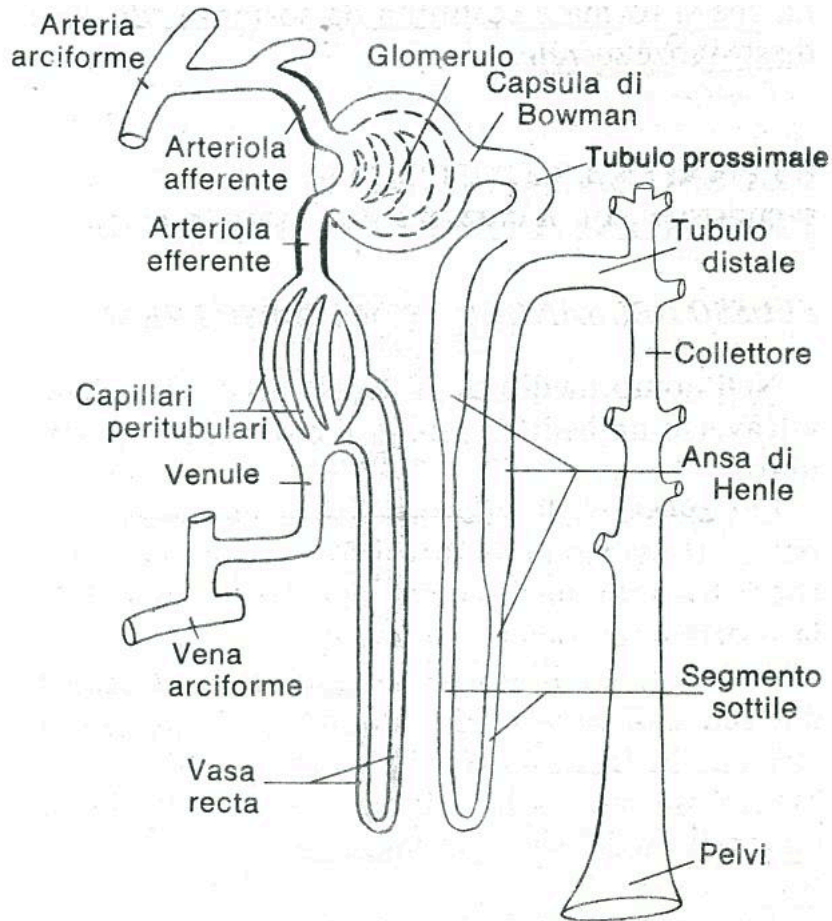


Figura 34-3. Schema funzionale del nefrone.

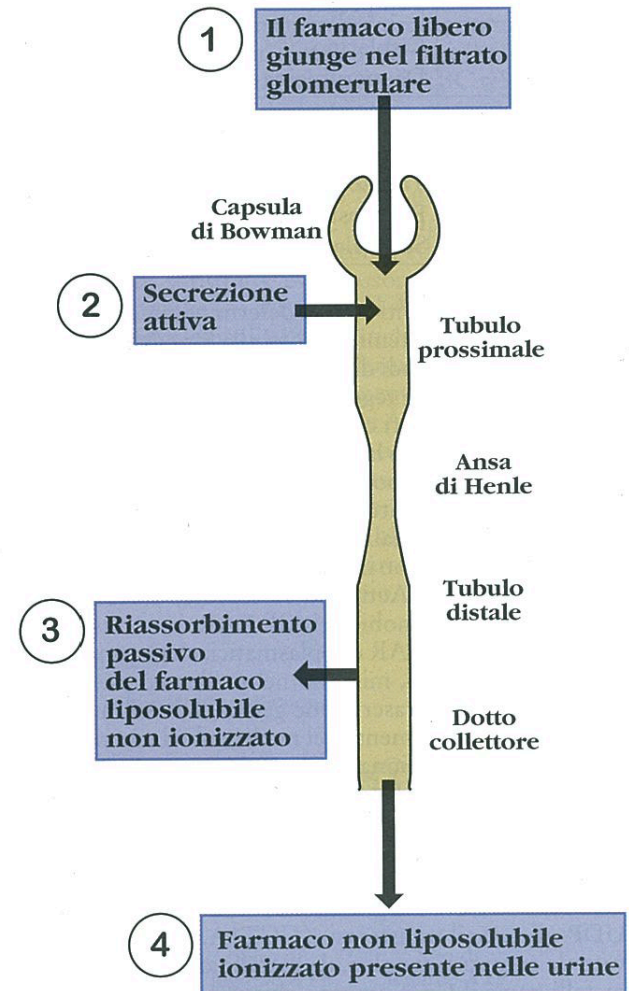
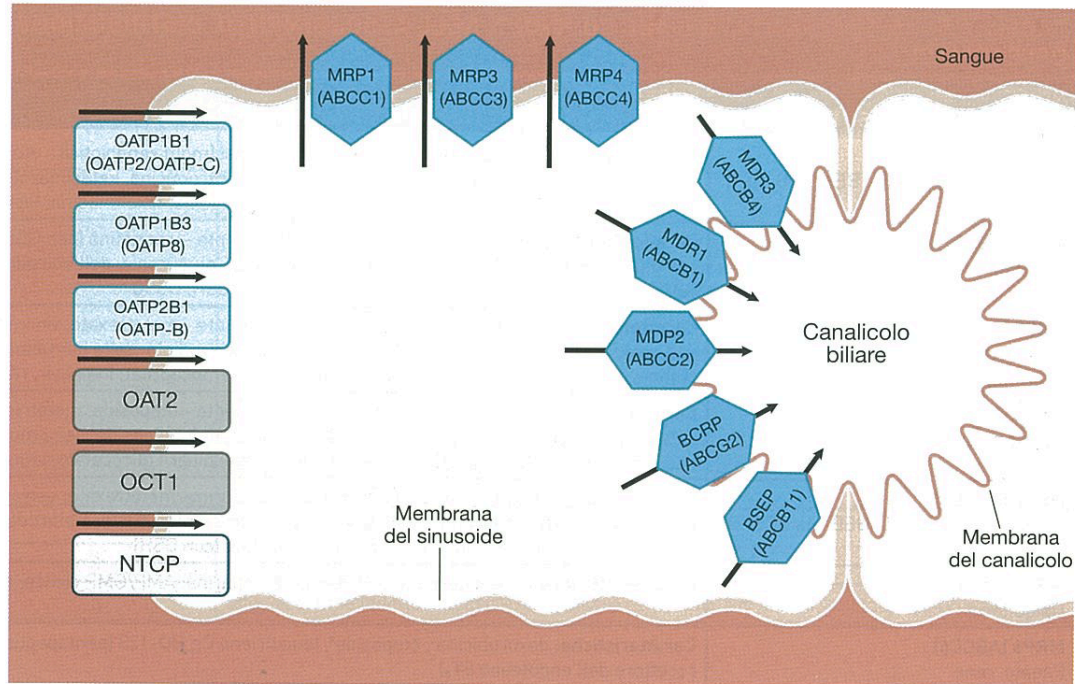


Figura 1.15. Escrezione renale dei farmaci.

# Escrezione biliare

**Figura 5-9** Trasportatori nell'epatocita che svolgono un ruolo nella captazione e nell'efflusso di farmaci attraverso la membrana sinusoidale ed efflusso di farmaci nella bile attraverso la membrana canalicolare. Le frecce mostrano la direzione primaria del trasporto. Vedi il testo per i dettagli dei trasportatori illustrati.



Farmaci coniugati con acido glucuronico nel fegato sono escreti nella bile mediante i trasportatori trans-membranari della famiglia ABC. Raggiungono poi l'intestino dove possono essere idrolizzati dall'enzima  $\beta$ -glucuronidasi con conseguente liberazione del farmaco libero che può essere riassorbito → CIRCOLO ENTEROEPATICO

# Parametri farmacocinetici importanti per le applicazioni cliniche

## CLEARANCE

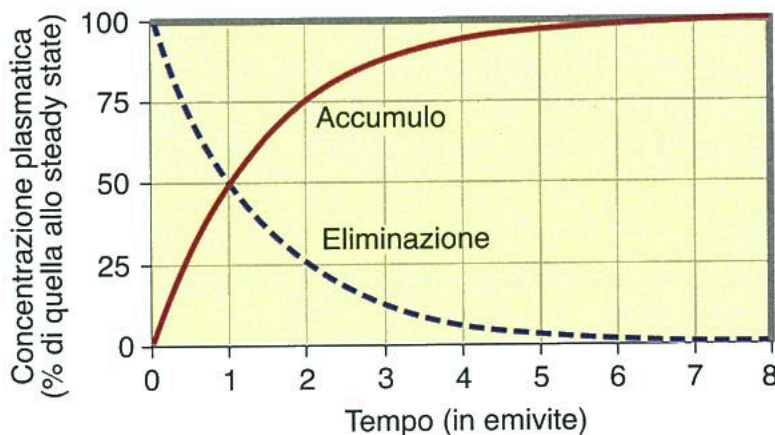
E' la capacità dell'organismo di eliminare il farmaco ed è determinata dalla velocità di eliminazione attraverso tutte le vie, normalizzata rispetto alla concentrazione C del farmaco in un liquido biologico (es. sangue o plasma)

$CL = \text{velocità di eliminazione} / C$       volume/unità di tempo (es. ml/min)

La clearance della maggior parte dei farmaci è costante nell'intervallo di concentrazioni cliniche

# Tempo di dimezzamento

- $t_{1/2}$  = intervallo di tempo nel quale la concentrazione plasmatica o la quantità di farmaco presente nell'organismo si riduce del 50%  $\rightarrow t_{1/2} = (0,693 \cdot V)/CL$



**FIGURA 3-3.** Andamento dell'accumulo e della eliminazione di un farmaco nel tempo durante una infusione continua a velocità costante. **Linea continua:** concentrazioni plasmatiche che esprimono l'accumulo di farmaco in seguito a somministrazione a velocità costante. Il 50% della concentrazione allo *steady-state* viene raggiunto dopo una emivita, il 75% dopo due emivite e oltre il 90% dopo quattro emivite. **Linea tratteggiata:** concentrazioni plasmatiche che esprimono l'eliminazione del farmaco dopo infusione costante di un farmaco che ha raggiunto lo *steady-state*. Dopo una emivita viene eliminato il 50% del farmaco, dopo due emivite il 75% ecc. Come regola empirica si può considerare che, dal momento dell'inizio del regime posologico, deve trascorrere un periodo di tempo pari a quattro emivite prima che si raggiunga il massimo effetto, in quanto solo in quel momento la curva dell'accumulo del farmaco raggiunge il 90% della concentrazione allo *steady-state*.