

Assorbimento

- dal sito di somministrazione alla circolazione sistemica -
- generalmente mediato da processi di diffusione passiva -

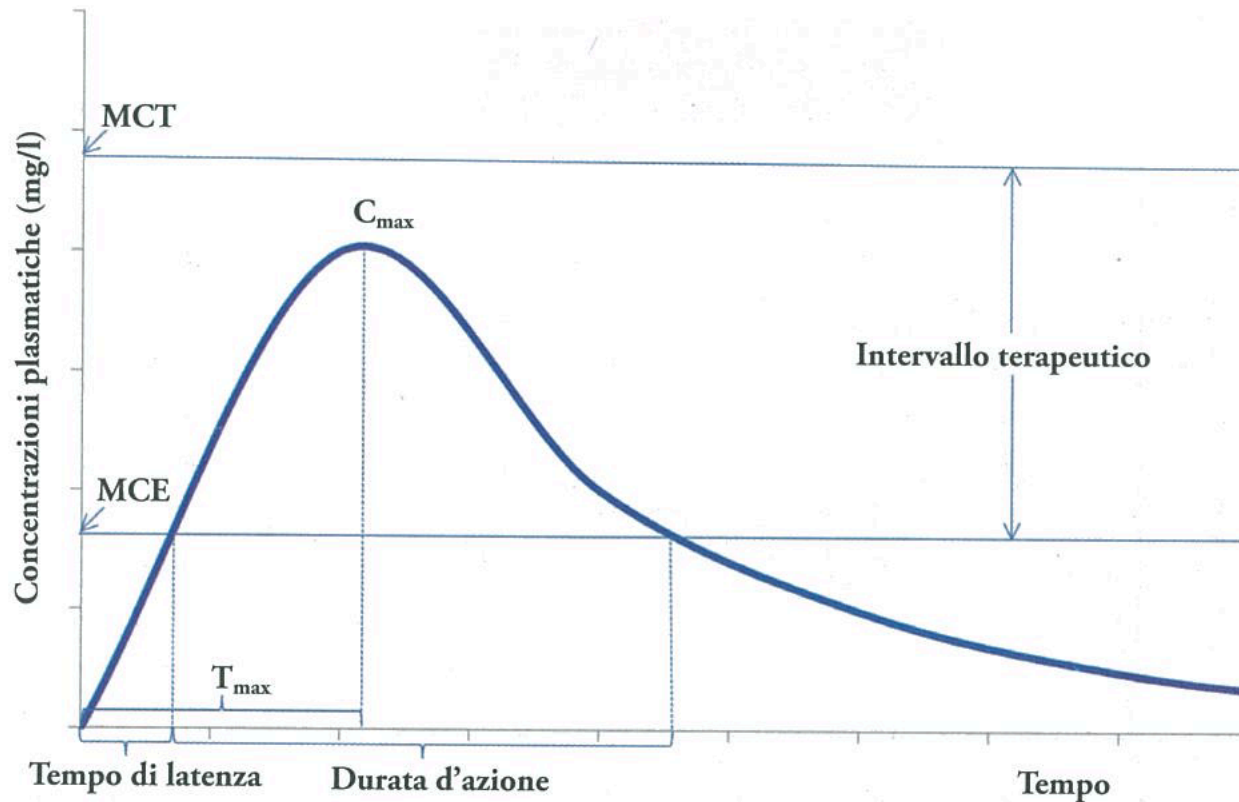


Figura 3.4. Livelli ematici ipotetici di un farmaco somministrato per via orale. MCT: Minima Concentrazione Tossica; MCE: Minima Concentrazione Efficace; T_{max} : tempo per raggiungere la concentrazione massima (C_{max}).

Fattori che modificano l'assorbimento

- Solubilità del farmaco
 - Soluzioni acquose vs oleose o vs sospensioni
- Velocità di dissoluzione delle forme solide
- Concentrazione del farmaco
- Flusso sanguigno nel sito di assorbimento
 - Muscolo vs cute
 - Massaggio, applicazione calore
 - Vasocostrizione, shock
- Area della superficie assorbente
 - epitelio alveolare polmonare
 - mucosa intestinale

Distribuzione

- Il farmaco diffonde dal plasma ai vari compartimenti tissutali, raggiungendo il sito d'azione
- Determina la rapidità con cui compare la risposta terapeutica e la sua durata

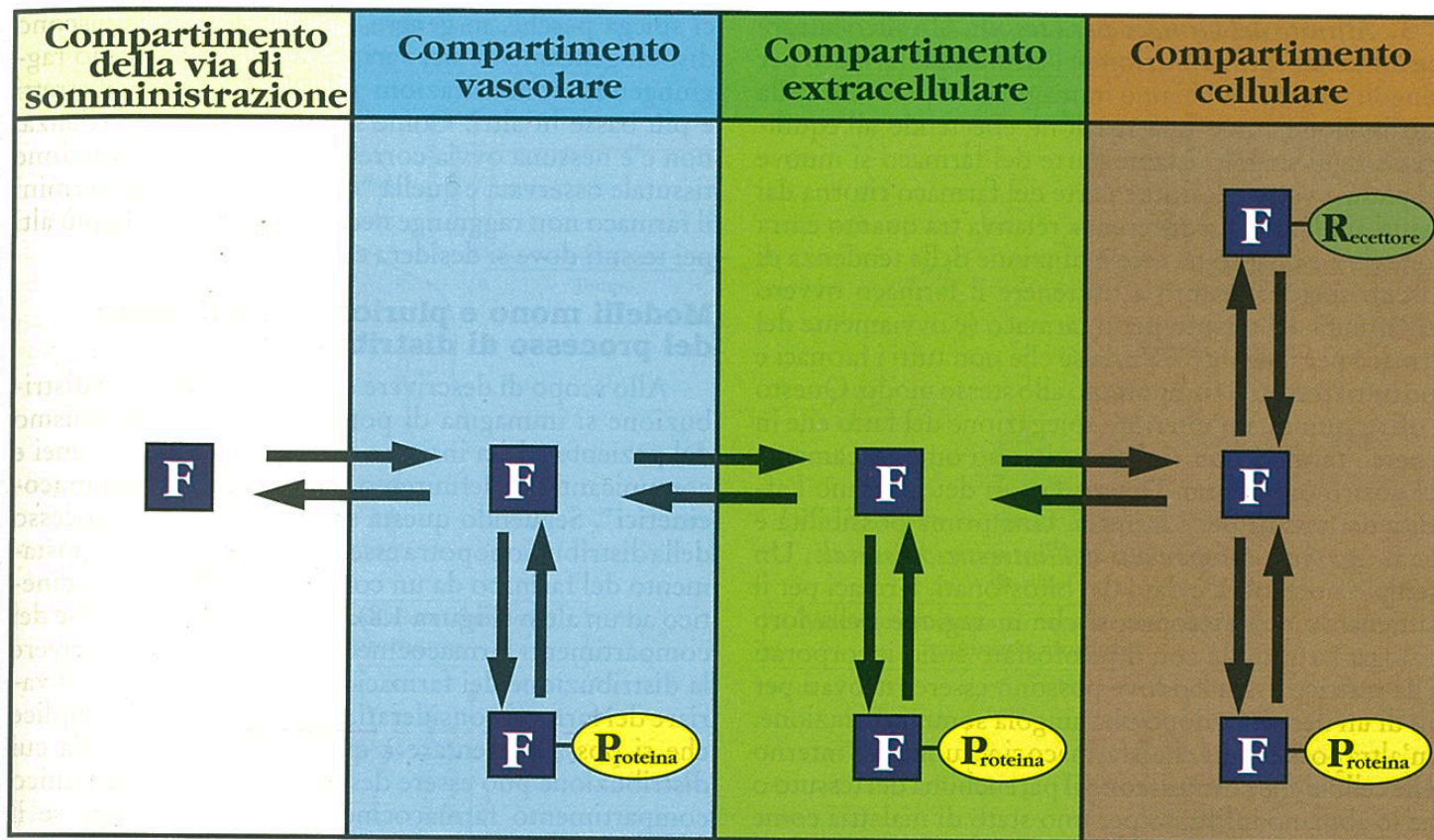


Figura 1.7. Rappresentazione dei compartimenti di distribuzione del farmaco. F = Farmaco Libero; F-R = Farmaco legato al recettore; F-P = Farmaco legato a proteine non recettoriali.

Fattori che condizionano la distribuzione tissutale dei farmaci

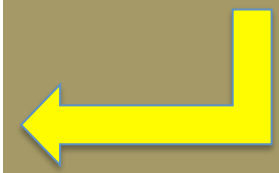
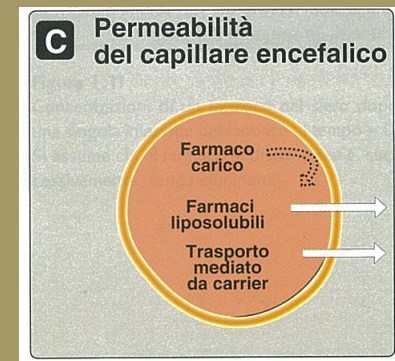
- Vascolarizzazione tissutale
- Caratteristiche del circolo capillare
- Affinità del farmaco per i tessuti

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

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

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

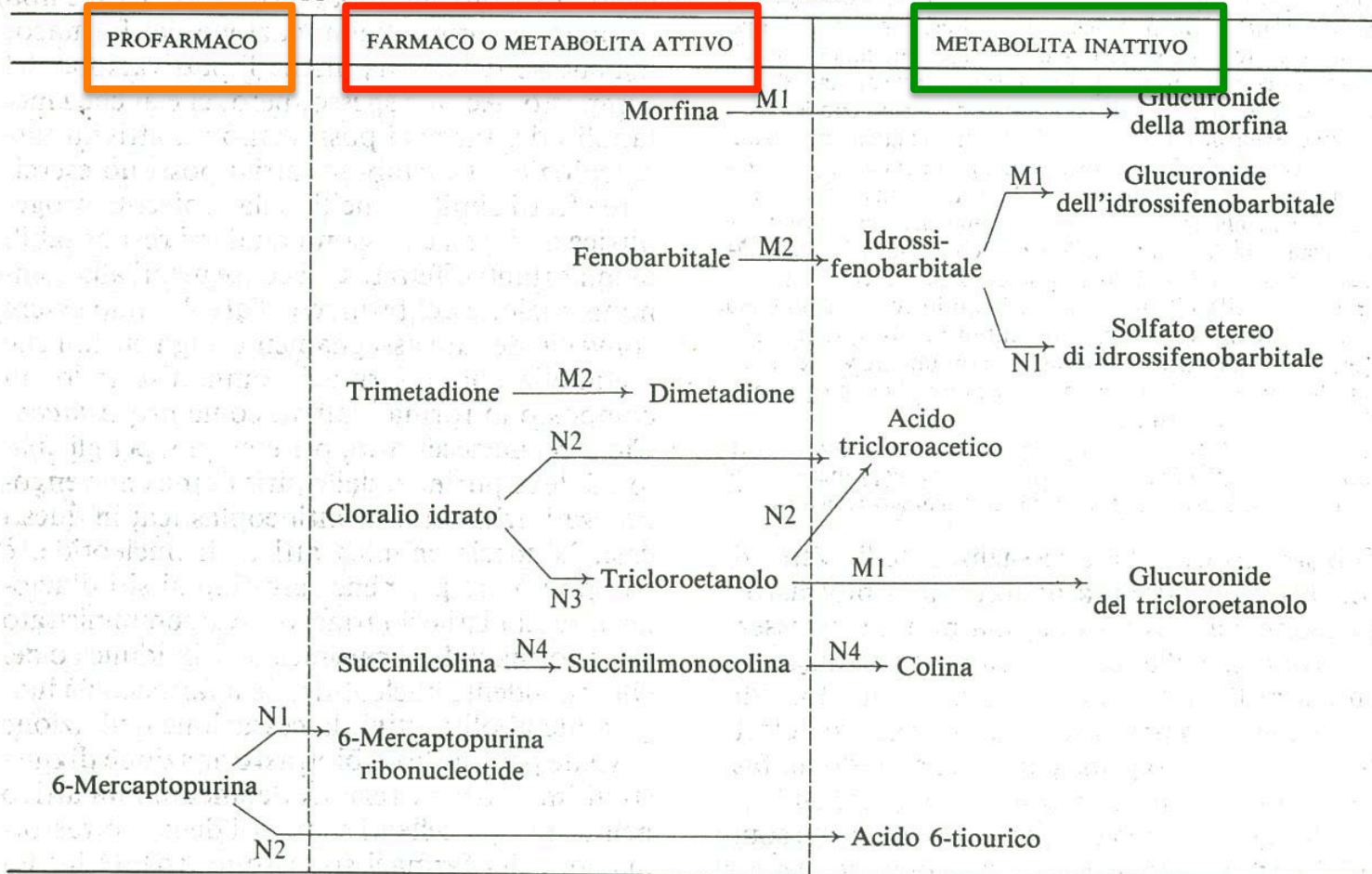
REAZIONI DI FASE II o di **coniugazione** con

- 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

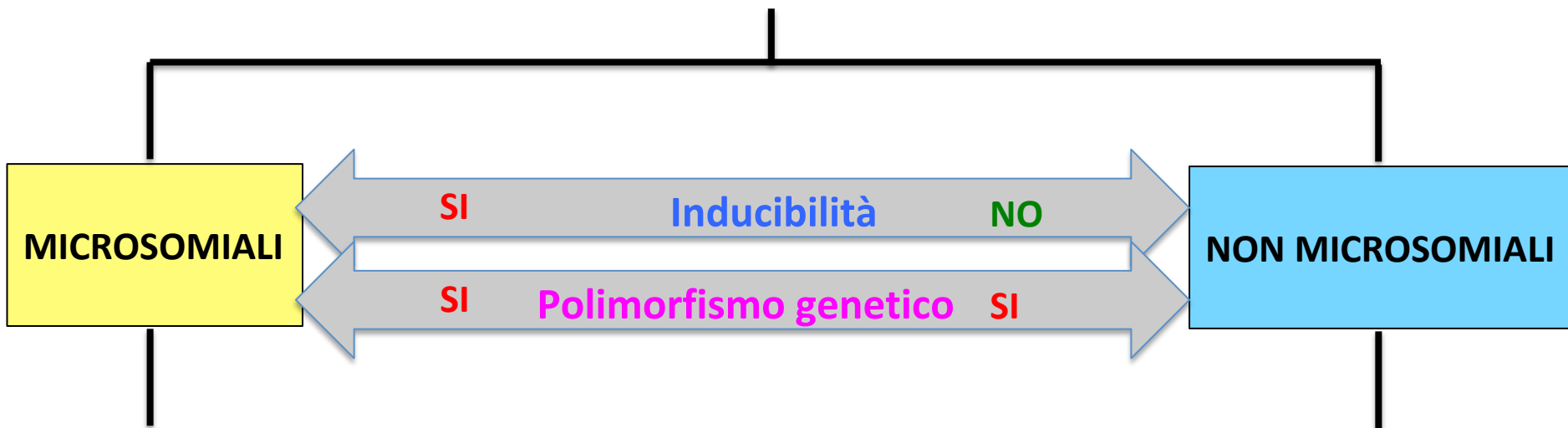
Tabella 1.2. Modalità rappresentative di biotrasformazione dei farmaci



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, traduzione, modificazione post-traduzionale degli enzimi → PROCESSO LENTO.

Induttori:

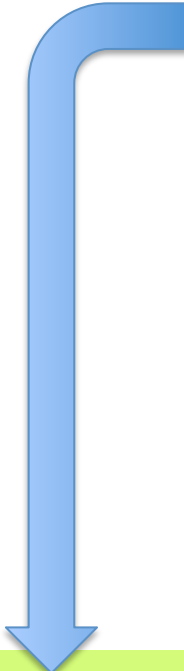
- Farmaci (barbiturici, carbamazepina, rifampicina)
- Tossici ambientali (idrocarburi policiclici aromatici)
- Costituenti di prodotti destinati all'alimentazione (prodotti erboristici, es. iperico)
- Alcol
- Fumo

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
 - Sesso
 - 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
Enzimi di fase 1 (CYP, FMO, EH)	
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
“Transferasi” di fase 2	
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
Altri enzimi	
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

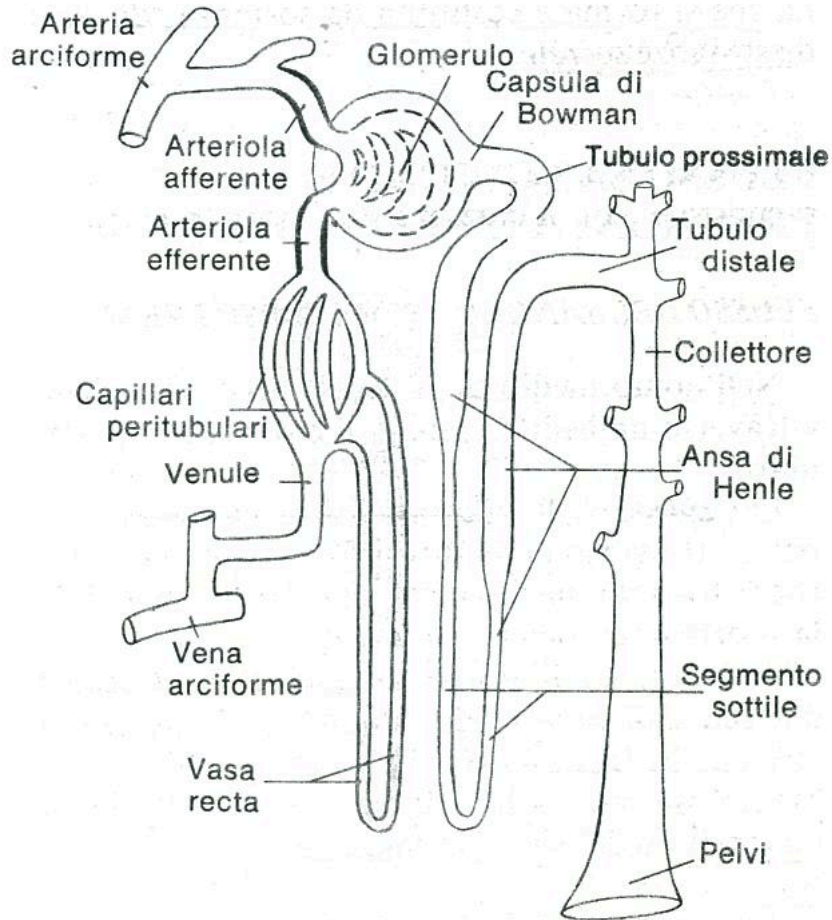


Figura 34-3. Schema funzionale del nefrone.

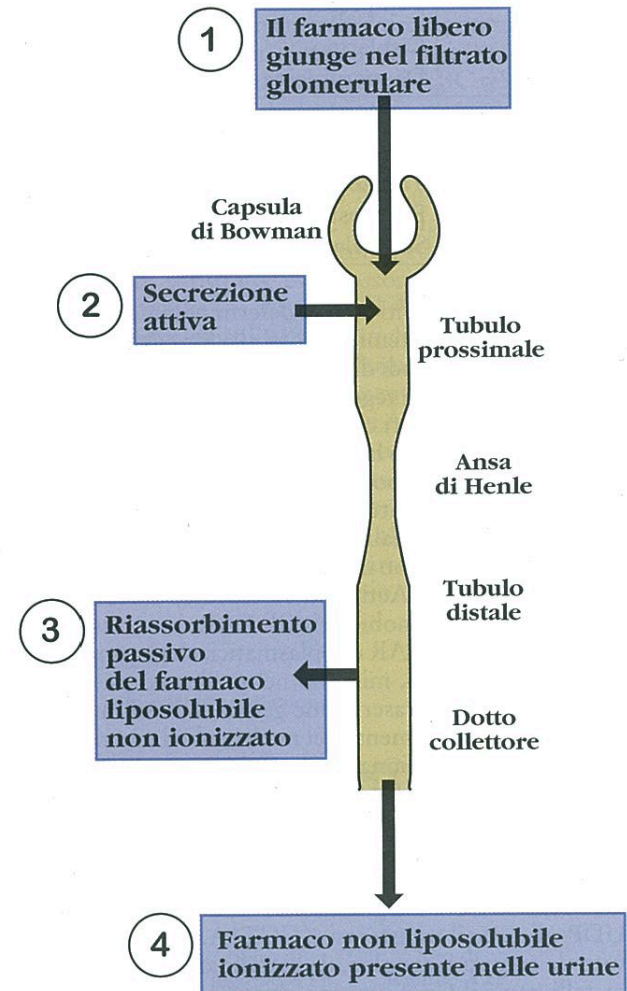
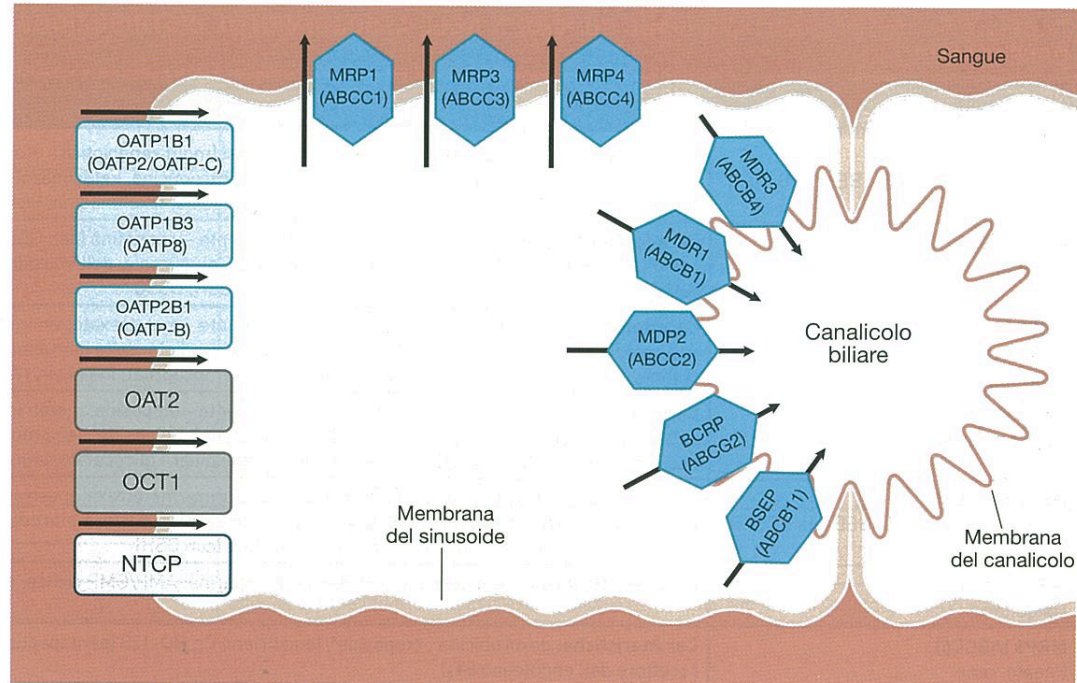


Figura 1.15. Escrezione renale dei farmaci.

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 β -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 = 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% $\rightarrow t_{1/2} = (0,693 \cdot V)/CL$

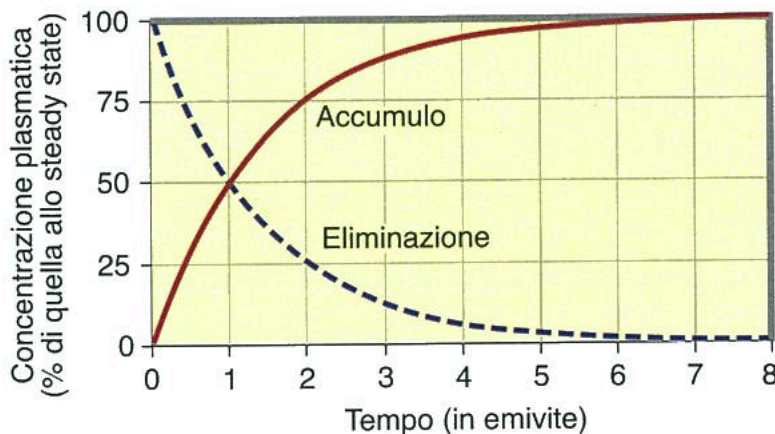


FIGURA 3-3. Andamento dell'accumulo e della eliminazione di un farmaco nel tempo durante una infusione continua a velocità costante. **Linea continua:** concentrazioni plasmatiche che esprimono l'accumulo di farmaco in seguito a somministrazione a velocità costante. Il 50% della concentrazione allo *steady-state* 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*.