

**Facoltà di Scienze Motorie
Università degli Studi di Verona**

Corso di “Farmacologia”

Lezione 4: Farmacocinetica (assorbimento, distribuzione)

Fasi dell'azione farmacologica

Somministrazione del farmaco

- Disgregazione del composto
- Soluzione dei principi attivi

I Fase farmaceutica

Farmaco disponibile per l'assorbimento

Disponibilità farmaceutica

- Assorbimento
- Distribuzione
- Metabolismo
- Escrezione

II Fase farmacocinetica

Farmaco disponibile per l'azione

Disponibilità biologica: biodisponibilità

III Fase farmacodinamica

Azione sui recettori nei tessuti bersaglio



Effetto

FARMACOCINETICA

Studia i movimenti del farmaco nell'organismo. Le varie fasi della cinetica di un farmaco sono:

Assorbimento

Passaggio del farmaco dalla sede di applicazione al sangue attraverso le membrane biologiche

Distribuzione

Distribuzione del farmaco dal sangue ai diversi compartimenti dell'organismo

Metabolismo o **B**iotrasformazione

Modificazioni chimiche che il farmaco subisce nell'organismo, principalmente ad opera del fegato

Escresione

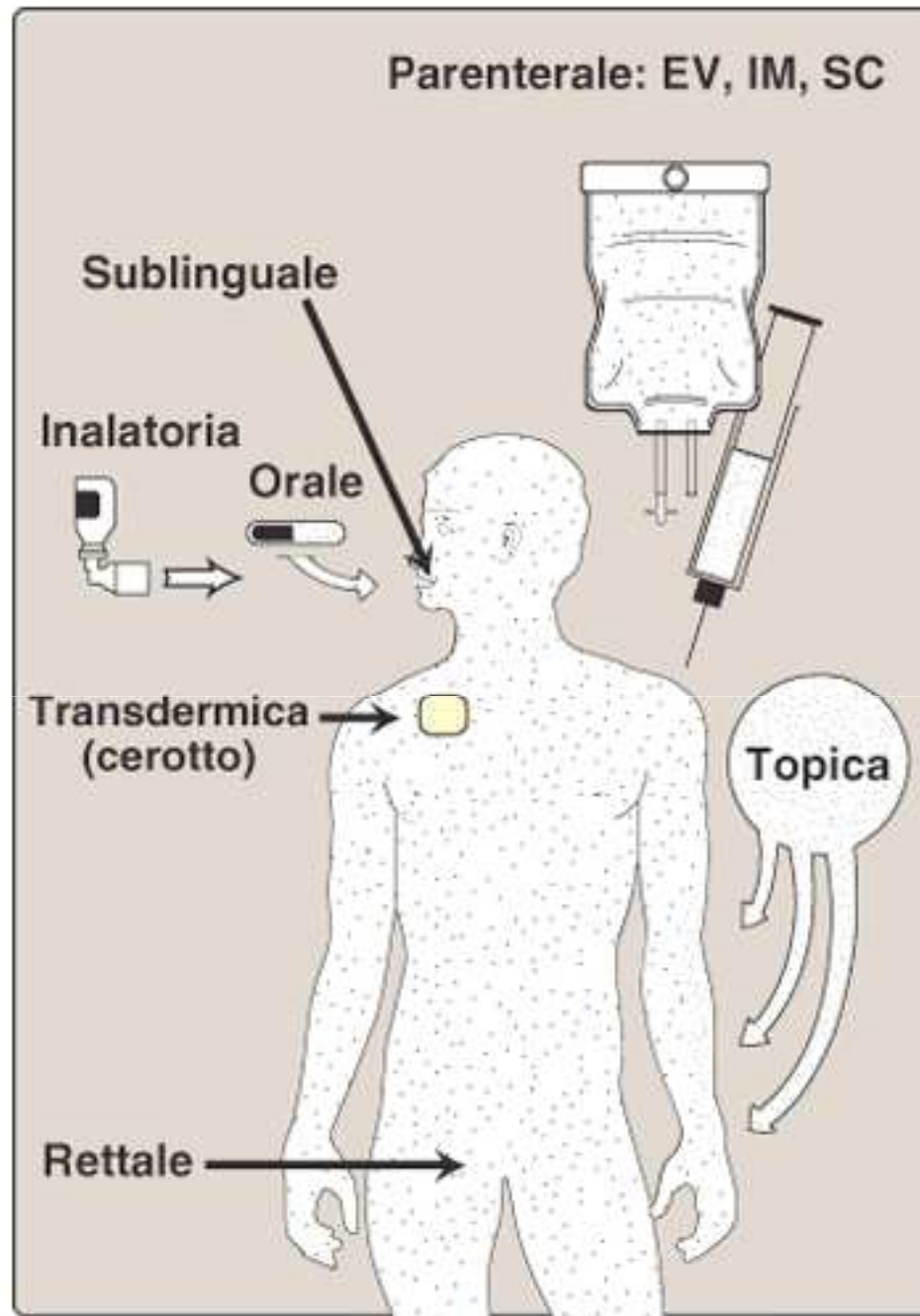
Eliminazione del farmaco dall'organismo, prevalentemente avviene ad opera del rene

assorbimento

ASSORBIMENTO

L'entità e la velocità di assorbimento di un farmaco dipendono essenzialmente dalla:

1. Via di somministrazione
2. Forma farmaceutica
3. Liposolubilità del farmaco
4. Per la via orale dal pH dell'ambiente e dalla costante di dissociazione del farmaco (pK_a)



Principali vie di somministrazione dei farmaci

Enterali

(in cui si utilizza l'apparato gastroenterico)

1. Orale
2. Sublinguale, transmucosale
3. Rettale

Principali vie di somministrazione dei farmaci

Parenterali

(diverse rispetto all'apparato gastroenterico)

1. Endovenosa
2. Intramuscolare
3. Sottocutanea
4. Intradermica
5. Inalatoria
6. Intratecale
7. Intrarteriosa

Ordine decrescente delle principali vie di somministrazione in relazione alla velocità ed entità **dell'ASSORBIMENTO**

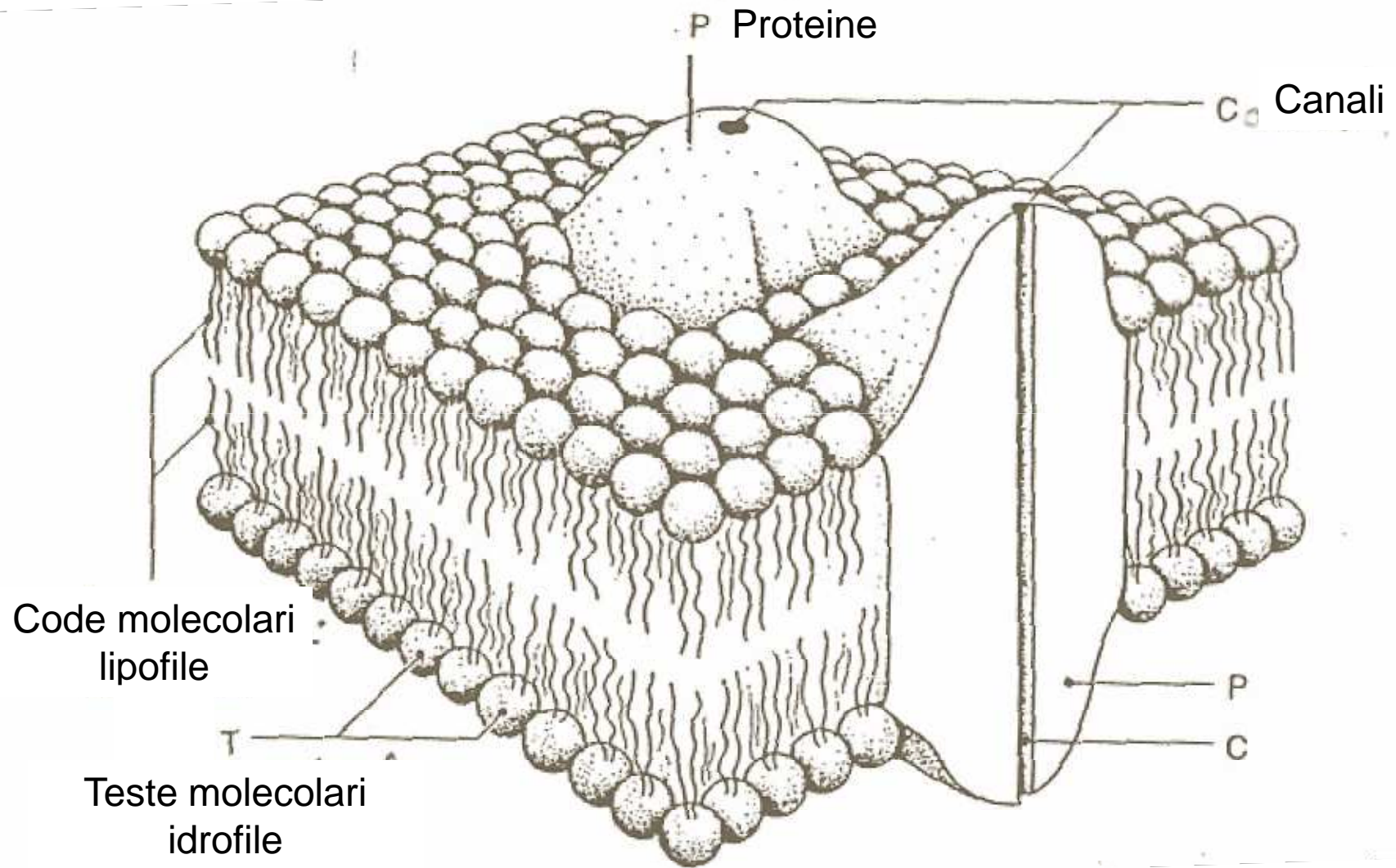
1. Endovenosa
(non c'è la fase di assorbimento)
2. Inalatoria
3. Sublinguale, transmucosale
4. Sottocutanea
5. Intramuscolare
6. Intradermica
7. Rettale
8. Orale

Principali vie di somministrazione dei farmaci

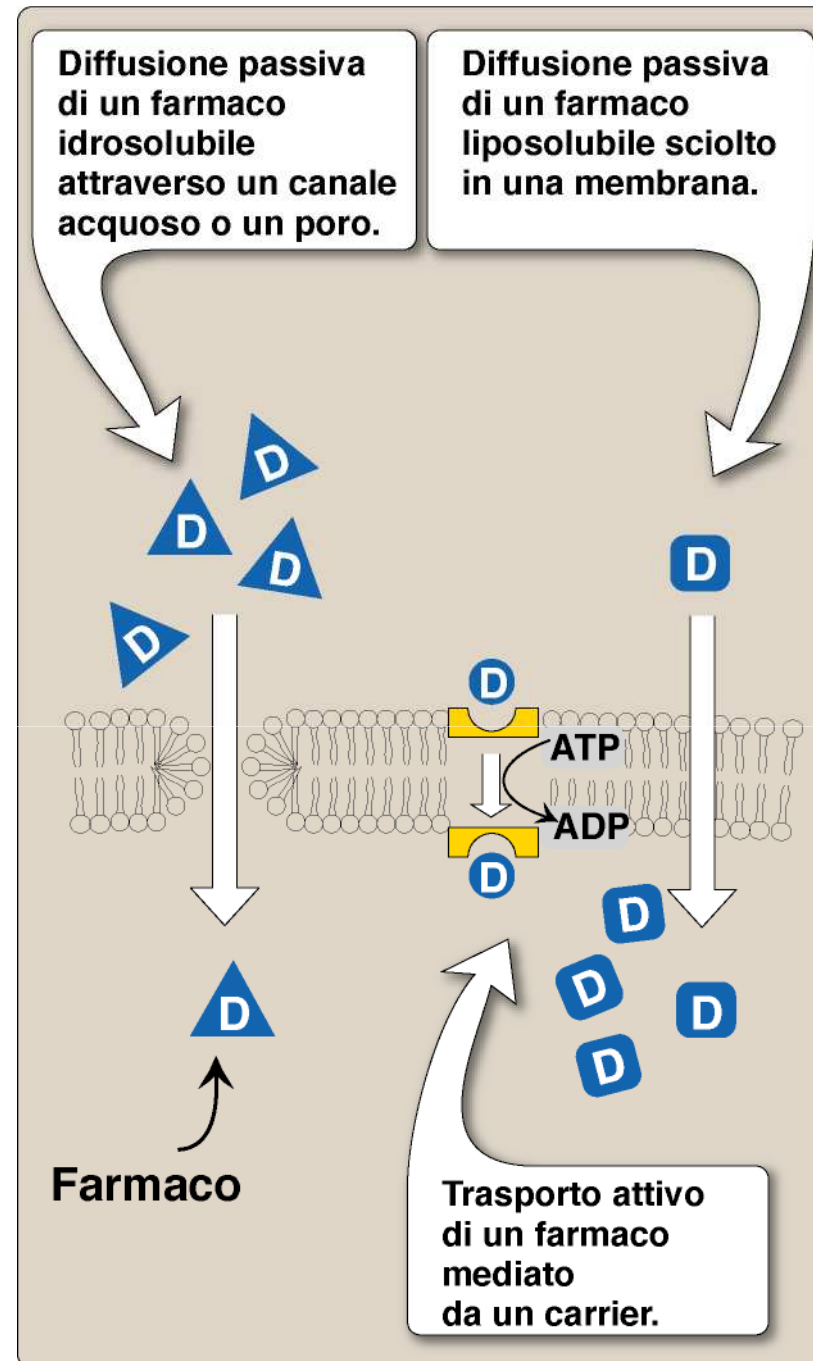
Topiche

1. Cutanea senza assorbimento
2. Cutanea con assorbimento (transdermica)

Schema della morfologia strutturale delle membrane cellulari



I diversi meccanismi dell'assorbimento dei farmaci



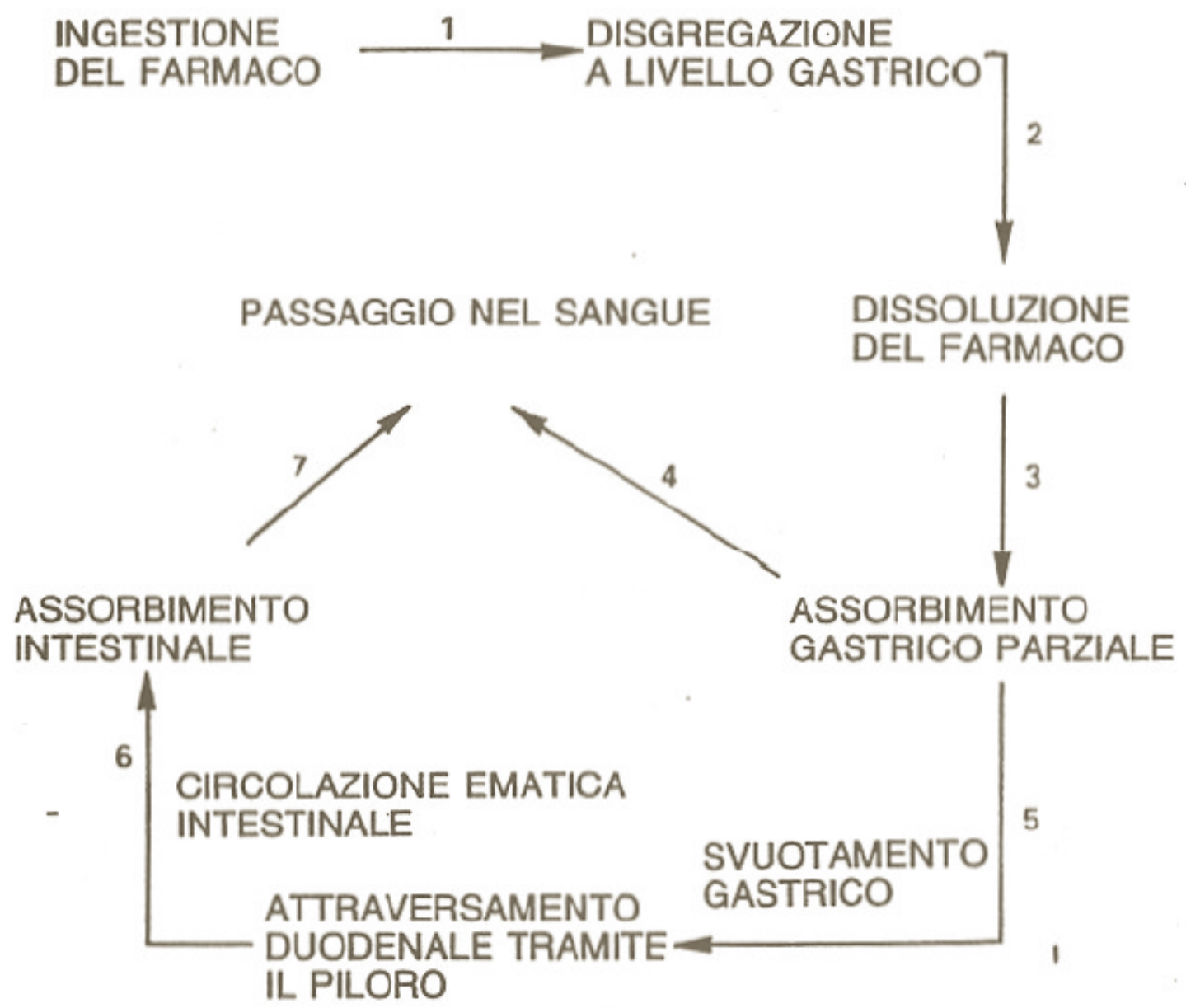


Fig. I.2 *Le differenti tappe dell'assorbimento gastroenterico di un farmaco.*

Via Orale (per os)

Vantaggi

- Semplice
- Economica
- Ben accetta dal paziente
- Possibilità di intervenire in caso di errore
- Utile nelle terapie protratte

Via Orale (per os)

Svantaggi

- Non adatta per farmaci distrutti dall'acidità gastrica o dagli enzimi digestivi
- Possibile interazione con il cibo
- Assorbimento variabile sia come entità che velocità
- Effetto del primo passaggio epatico
- Inadatta per soggetti non cooperanti (neonati, pazienti incoscienti, ecc.) o che vomitano
- Non indicata nei casi in cui si vuole un effetto immediato

BIODISPONIBILITÀ

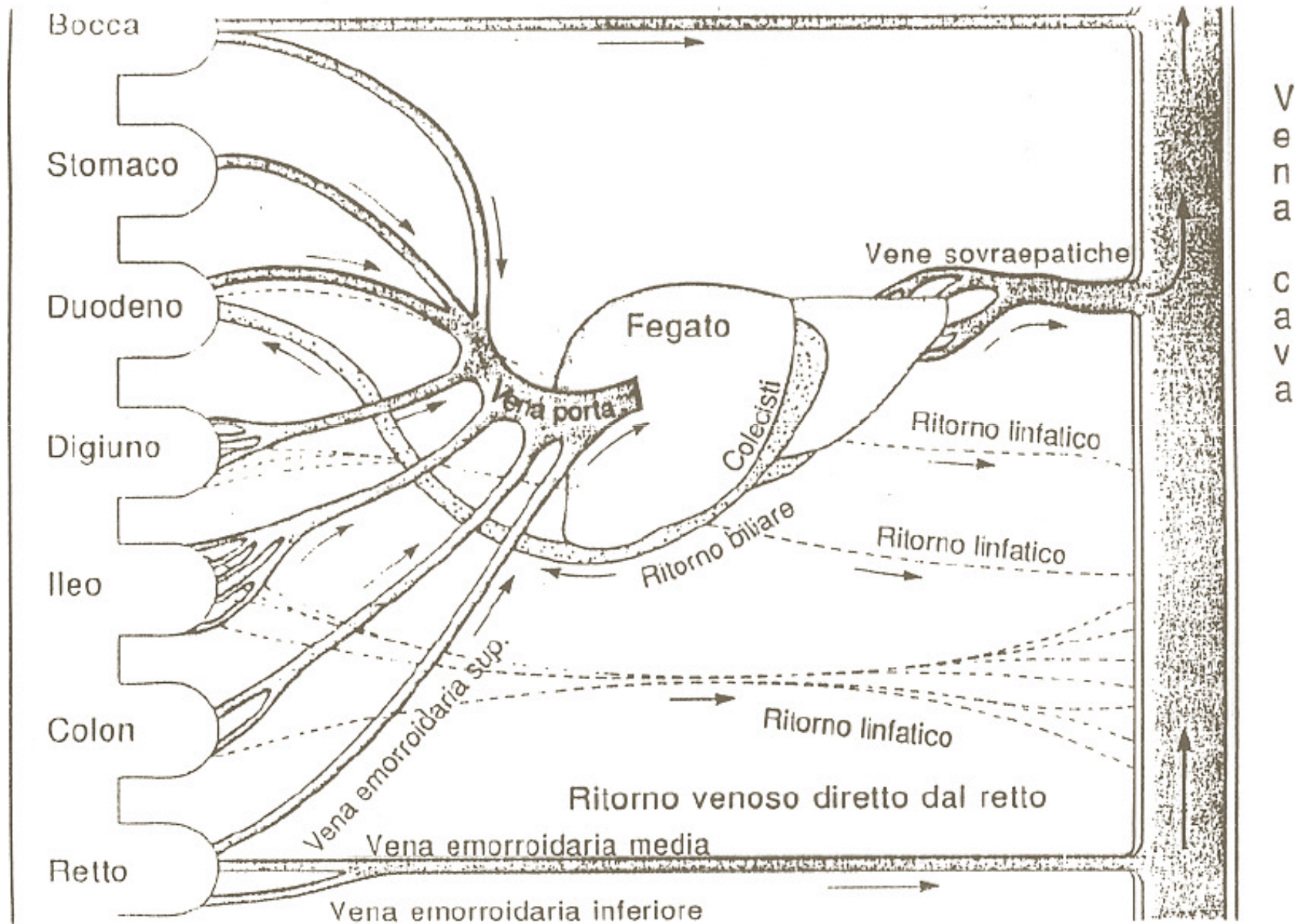
La biodisponibilità di un farmaco rappresenta la percentuale della quantità di farmaco somministrata (dose) che raggiunge la circolazione sistemica.

Ad esempio un farmaco con una biodisponibilità del 80% vuol dire che un 20% della quantità somministrata non ha raggiunto la circolazione sistemica.

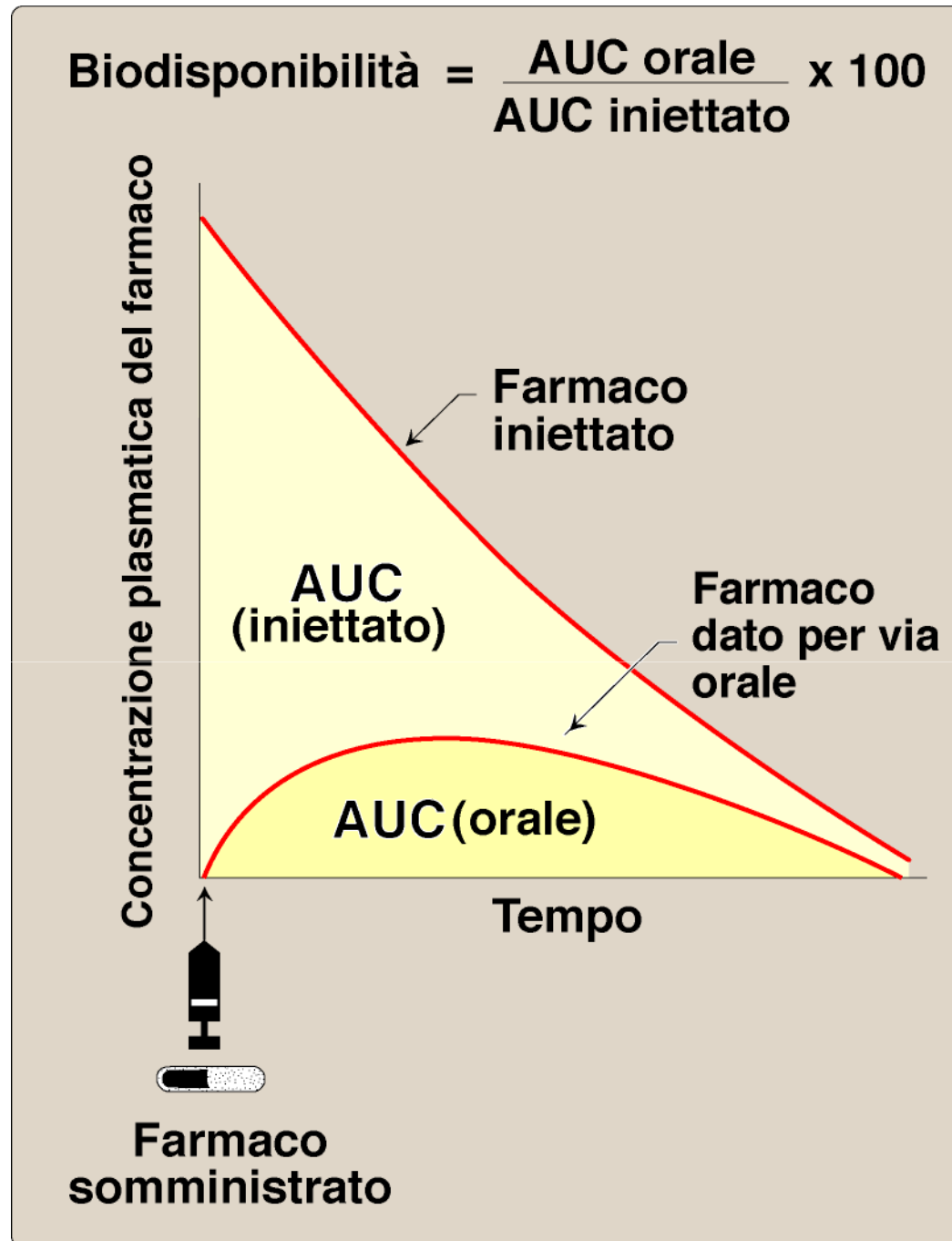
Questo è legato a due processi: l'**assorbimento** (di fatto è impossibile che un farmaco somministrato per via orale venga assorbito completamente) e il **metabolismo di primo passaggio epatico** (vedi figura successiva).

Ovviamente quando un farmaco è somministrato per via endovenosa la sua biodisponibilità è del 100%.

Schema della circolazione sanguigna dell'app. gastroenterico



Calcolo della BIODISPONIBILITÀ



Via Sublinguale

Vantaggi

- Passaggio diretto (evitando il filtro epatico) nella circolazione sistemica
- Effetto rapido
- Utile per l'autosomministrazione al bisogno
- Possibilità di interrompere l'effetto sputando la compressa

Via Sublinguale

Svantaggi

- Irritazione della mucosa
- Inadatta per uso regolare e frequente
- Necessità di evitare la deglutizione

Via Rettale

Vantaggi

- Utile nel caso di vomito, paziente incosciente, bambini piccoli
- Per somministrazione di farmaci irritanti per lo stomaco
- Per azione locale (es. purganti irritativi)
- Si evita in parte il filtro epatico

Via Rettale

Svantaggi

- Materiale fecale può interferire con l'assorbimento
- Possibile irritazione locale
- Non particolarmente gradita dai pazienti

Via Endovenosa (e.v. o i.v.)

Vantaggi

- Azione rapida: utile nelle situazioni di emergenza e per ottenere un'elevata concentrazione di farmaco nel sangue
- Precisione nel dosaggio
- Possibilità di somministrare volumi notevoli
- Possibilità di somministrare sostanze irritanti
- Utilizzabile nei pazienti incoscienti

Via Endovenosa (e.v. o i.v.)

Svantaggi

- Maggior rischio di gravi effetti avversi (flebiti, embolie, shock anafilattico, infezioni)
- Nel caso di errore (dosaggio o forma farmaceutica non idonea) non è possibile evitare gli effetti avversi provocati
- Non particolarmente gradita dai pazienti

Via Intramuscolare (i.m.)

Vantaggi

- Assorbimento rapido
- Possibilità di utilizzo nei pazienti incoscienti
- Più sicura rispetto alla via e.v.
- Adatta anche per preparati deposito (ritardo)

Via Intramuscolare (i.m.)

Svantaggi

- Provoca talora dolore nella sede d'iniezione
- Non si possono somministrare farmaci necrotizzanti

Via Inalatoria

Vantaggi

- Assorbimento estremamente rapido
- Si evita il filtro epatico
- Possibilità di autosomministrazione
- Utile anche per azione locale
- Adatta per somministrazione di gas (anestetici)

Via Inalatoria

Svantaggi

- Minor controllo del dosaggio
- Necessità di apparecchiature particolare
- Possibilità di irritazione locale

Via Sottocutanea

Vantaggi

- Azione rapida
- Adatta per preparati deposito
- Possibilità di autosomministrazione

Via Sottocutanea

Svantaggi

- Non adatta per sostanze irritanti
- Assorbimento scarso in pazienti con insufficienza circolatoria periferica
- Iniezioni ripetute possono provocare lipoatrofia con conseguente scarso assorbimento

Via Cutanea

- Utilizzata generalmente per un'azione locale a livello della cute stessa o del derma, talvolta si utilizza anche per ottenere un effetto sistemico (ad esempio con i **cerotti transdermici**). Per avere o aumentare questo effetto è possibile fare delle manipolazioni: l'occlusione prolungata della superficie cutanea con plastica risulta più efficace dell'operazione di stripping con nastro adesivo (cioè l'eliminazione dello strato corneo), e la combinazione dei due metodi ha un effetto sinergico. Ciò permette di raggiungere concentrazioni di farmaco superiori a quelle misurabili dopo somministrazione orale. Bisogna considerare che la diffusione in profondità avviene a forma di cono con la base verso l'alto e perciò per avere un esteso interessamento a livello di muscolatura sottocutanea è necessario applicare sulla epidermide il farmaco in maniera estesa. L'assorbimento cutaneo di farmaci varia a seconda della zona corporea: è massima per cuoio capelluto, fronte, mandibola, ascella, scroto è minima per palmo, caviglia, arco plantare.

Via Cutanea

- Se la cute è lesionata possono essere assorbiti farmaci altrimenti non assorbibili o si può aumentare l'assorbimento.
- Forma particolare di somministrazione per via cutanea è la ionoforesi: cioè l'impiego di corrente elettrica continua che favorisce l'assorbimento del farmaco.

Altre comuni sedi di somministrazione di farmaci per azione locale

- Naso (gocce, spray)
- Vagina (ovuli, candele, irrigazioni, creme)
- Orecchio (gocce)
- Occhio (colliri, pomate, bagni oculari)

FATTORI CHE POSSONO MODIFICARE L'ASSORBIMENTO DEI FARMACI

Via Orale

- Interferenza con il cibo (vedi diapo successive)
- Diarrea (aumentata peristalsi intestinale)
- Vomito
- Interazione tra farmaci
- Condizioni di malassorbimento (anziani)
- Resezioni gastriche o intestinali
- Stenosi pilorica

Farmaci e cibo

- In generale la somministrazione di un farmaco per os lontana dai pasti comporta un assorbimento più rapido e completo.
- La somministrazione in vicinanza dei pasti può limitare i fenomeni irritativi alle mucose.
- Alcuni farmaci possono interagire con determinati alimenti, ad esempio le tetracicline (antibatterici) si legano al calcio contenuto nel latte (o formaggi) e questo impedisce il loro assorbimento.
- Per somministrazione **prima dei pasti** si intende: da 30 a 0 minuti prima del pasto
- Per somministrazione **dopo i pasti** si intende: entro 30 minuti dopo il pasto
- Per somministrazione **lontano dai pasti** si intende: 3-4 ore prima o dopo il pasto

Esempi di interazioni con alimenti

- Tetracicline + alimenti (es. latte, formaggi)
- Diversi farmaci + succo di pompelmo (vedi lezione interazioni)
- Farmaci che agiscono sul SNC + alcool

Altri esempi

L'eccessiva assunzione di caffeina (es. più di 6-10 tazze di caffè) può inibire il metabolismo della **teofillina**

Cibi con elevato contenuto di grassi possono aumentare e cibi con alto contenuto di carboidrati diminuire l'assorbimento di **teofillina**

Assumere **furosemide** insieme al cibo porta ad una sua diminuzione (30% in meno) della biodisponibilità

Il cibo incrementa le concentrazioni plasmatiche del propranolo o del labetalolo

Il succo di mirtillo può aumentare la disponibilità del **warfarin** e quindi incrementare il rischio di emorragie. Cibi ricchi di vitamina K possono contrastare al contrario l'effetto anticoagulante del warfarin

FATTORI CHE POSSONO MODIFICARE L'ASSORBIMENTO DEI FARMACI

Via Parenterale

- Edemi e ascessi (via s.c.)
- Insufficienza circolatoria periferica (i.m., s.c.)
- Shock e fuoriuscita del farmaco dalla vena (e.v.)
- Interazione tra farmaci (vasocostrittori, vasodilatatori)

distribuzione

DISTRIBUZIONE DEI FARMACI NELL'ORGANISMO

Il processo di distribuzione di un farmaco dal sangue ai diversi compartimenti dell'organismo è influenzato da diversi fattori:

- Caratteristiche chimico-fisiche del farmaco (in particolare la sua liposolubilità)
- Vascolarizzazione degli organi (un farmaco raggiunge più velocemente gli organi maggiormente perfusi dal sangue, quali cuore, encefalo, fegato e rene, ricevono il farmaco)
- Percentuale di farmaco legato alle proteine plasmatiche
- Presenza di particolari strutture anatomico/funzionali (barriera placentare, barriera emato-encefalica)

SITUAZIONI CHE OSTACOLANO LA DIFFUSIONE DEI FARMACI

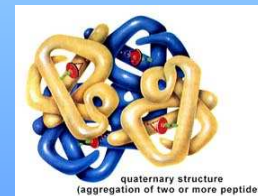
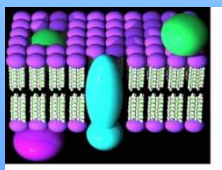


basso

spessa

piccola

grande

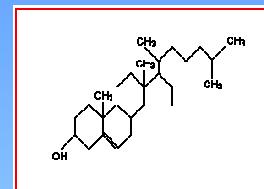
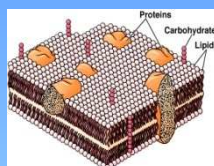


coefficiente
ripartizione

spessore
barriera

superficie
barriera

Dimensione
molecola



alto

sottile

ampia

piccola



SITUAZIONI CHE FACILITANO LA DIFFUSIONE DEI FARMACI

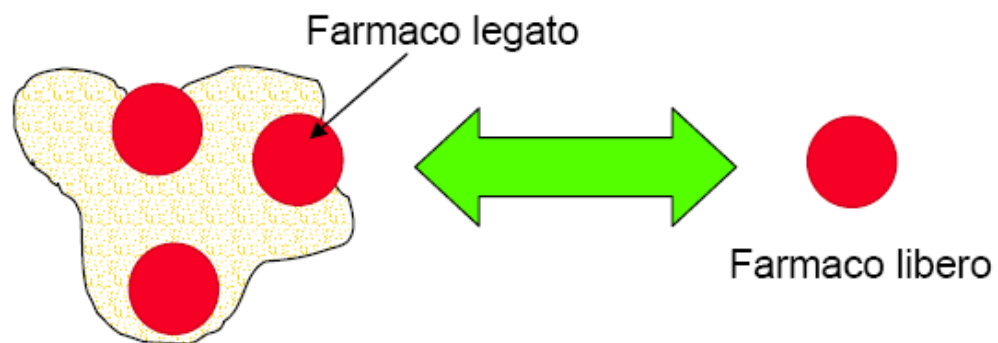
Legame alle proteine

- Soprattutto alle albumine
- Il farmaco legato non attraversa le membrane
- Equilibrio continuo tra parte libera e legata

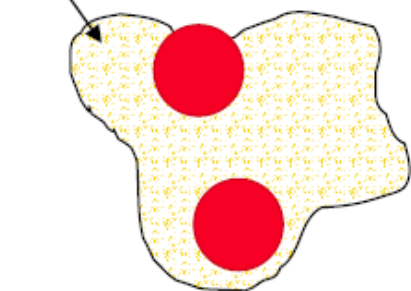
Legame farmaco-proteine

50% legato	90% legato
Farmaco libero (5) ↓ ↑ Farmaco legato (5)	Farmaco libero (1) ↓ ↑ Farmaco legato (9)
Farmaco totale (10)	Farmaco totale (10)

Legame del farmaco alle proteine plasmatiche



Albumina plasmatica



Tessuto bersaglio



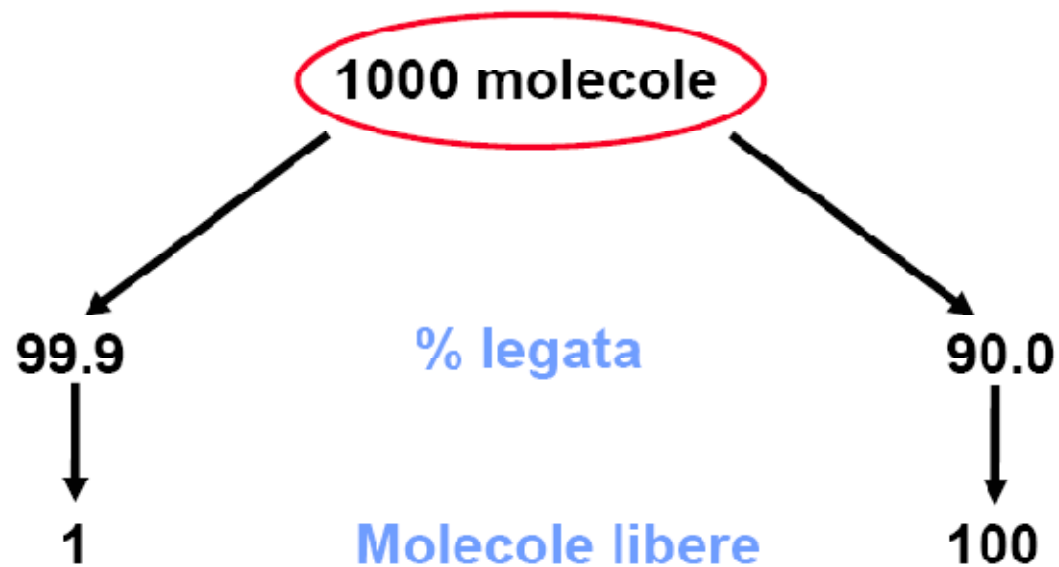
Farmaci molto legati...

- Legati alle albumine o alle glicoproteine alfa:
 - FANS
 - warfarin
 - ceftiofur
 - doxiciclina
 - furosemide
 - chinidina
 - diazepam
 - propranololo

Fattori che modificano il legame farmaco-proteico

- Ogni modificazione del tasso di proteine plasmatiche:
 - Insufficienza epatica
 - Insufficienza renale
 - Enteropatie
 - Parassitosi
 - Ustioni
- Se aumenta la quota libera:
 - Aumento dell'effetto
 - Aumento della velocità di eliminazione

Alterazione del legame del farmaco alle proteine plasmatiche



Incremento di 100 volte della concentrazione di farmaco libero e attivo sul sito bersaglio

EFFICACE



TOSSICO

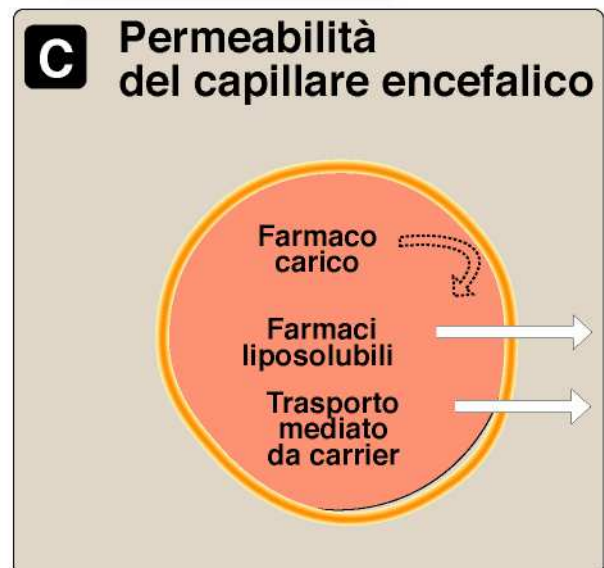
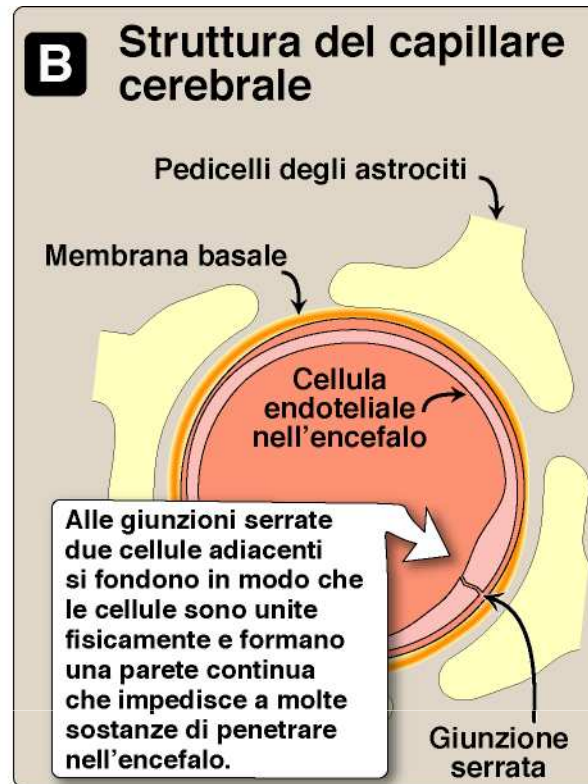
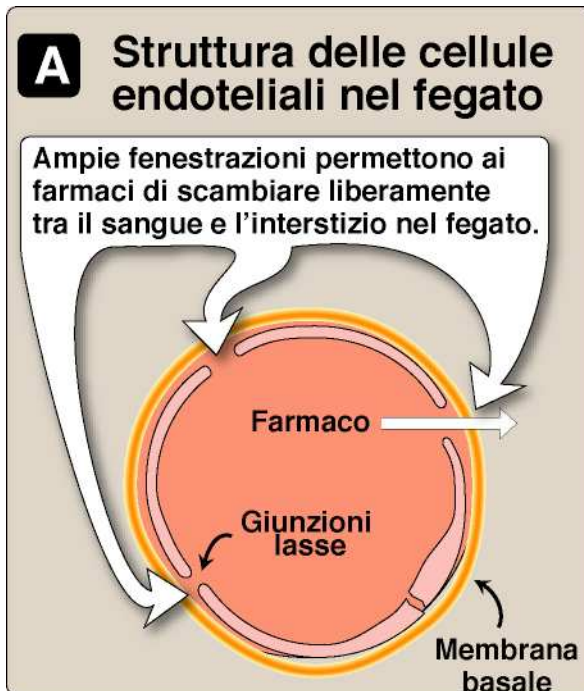
Siti di deposito cellulare

- I farmaci possono legarsi anche con costituenti cellulari tissutali quali proteine, fosfolipidi, nucleoproteine.
- Si possono così avere dei siti di deposito a livello di alcuni tessuti nei cui confronti un farmaco ha un particolare TROPISMO
- Esempi di tropismo:
 - Tetraciclina (antibatterici) verso il tessuto osseo
 - Tiopentale (anestetico) verso il tessuto adiposo
 - Cloroquina (antimalarico) verso il fegato
 - Amiodarone (antiaritmico) verso la tiroide

Barriera ematoencefalica

Non rappresenta un ostacolo assoluto al passaggio degli xenobiotici nel sistema nervoso centrale, ma fattori anatomici e fisiologici ne riducono la permeabilità:

- le cellule endoteliali dei capillari cerebrali hanno giunzioni serrate e i pori sono virtualmente assenti
- le cellule endoteliali stesse contengono un carrier proteico ATP-dipendente in grado di trasportare alcune sostanze in direzione del sangue
- i capillari del sistema nervoso centrale sono in gran parte avvolti dai processi delle cellule gliali



BARRIERA EMATOENCEFALICA

BARRIERA PLACENTARE

Il termine “barriera placentare” potrebbe far pensare che i farmaci attraversano difficilmente la placenta, in realtà a parte poche eccezioni tutti i farmaci passano la placenta e così prima l’embrione e poi il feto sono esposti ai farmaci e ai loro effetti.

