



Facoltà di Scienze Motorie
Università degli Studi di Verona

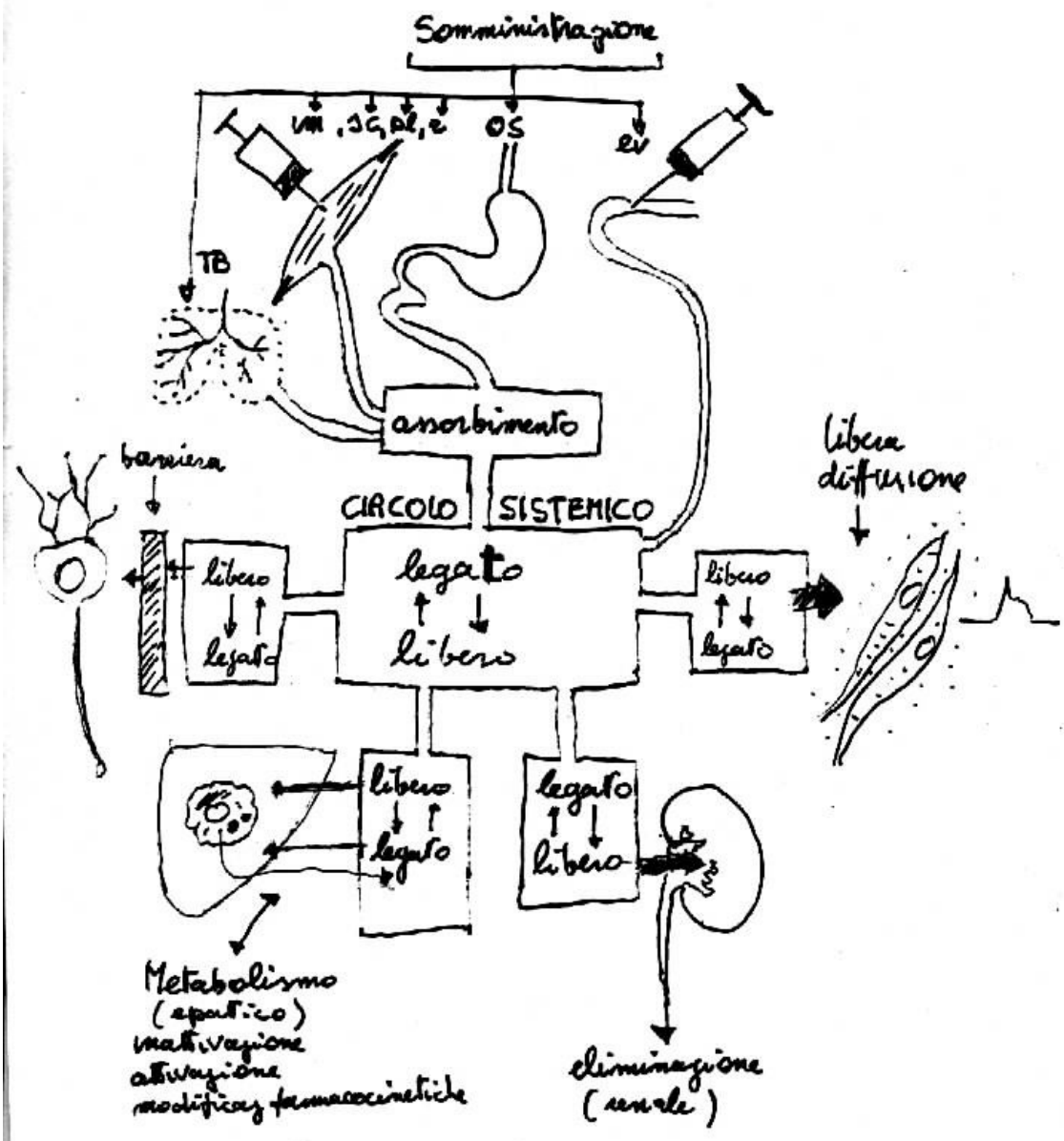
Corso di
“Farmacologia”
Lezione 2: Farmacocinetica (assorbimento,
distribuzione)

Docenti:

Guido Fumagalli e Roberto Leone

FARMACOCINETICA

Ciò che il corpo fa al farmaco



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

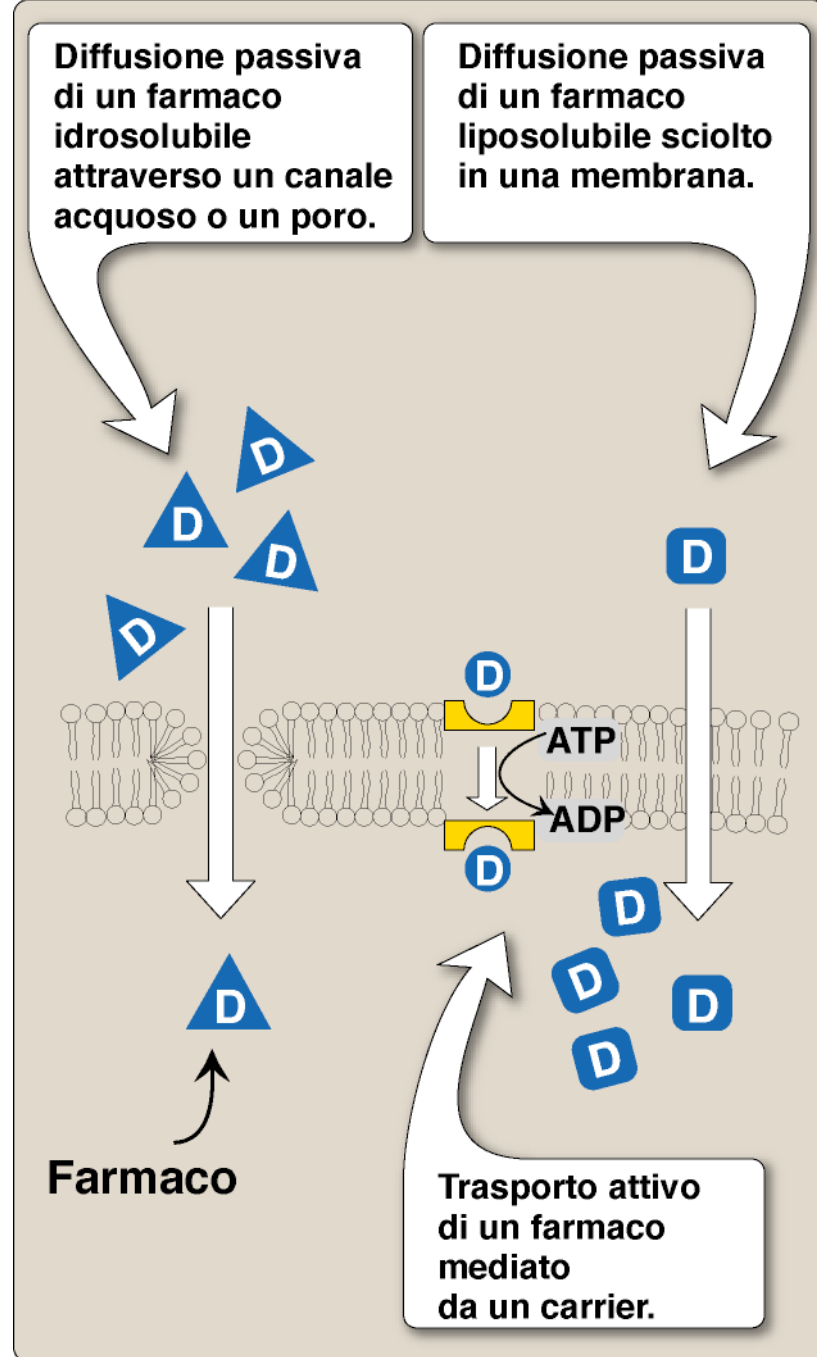
Escresione

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

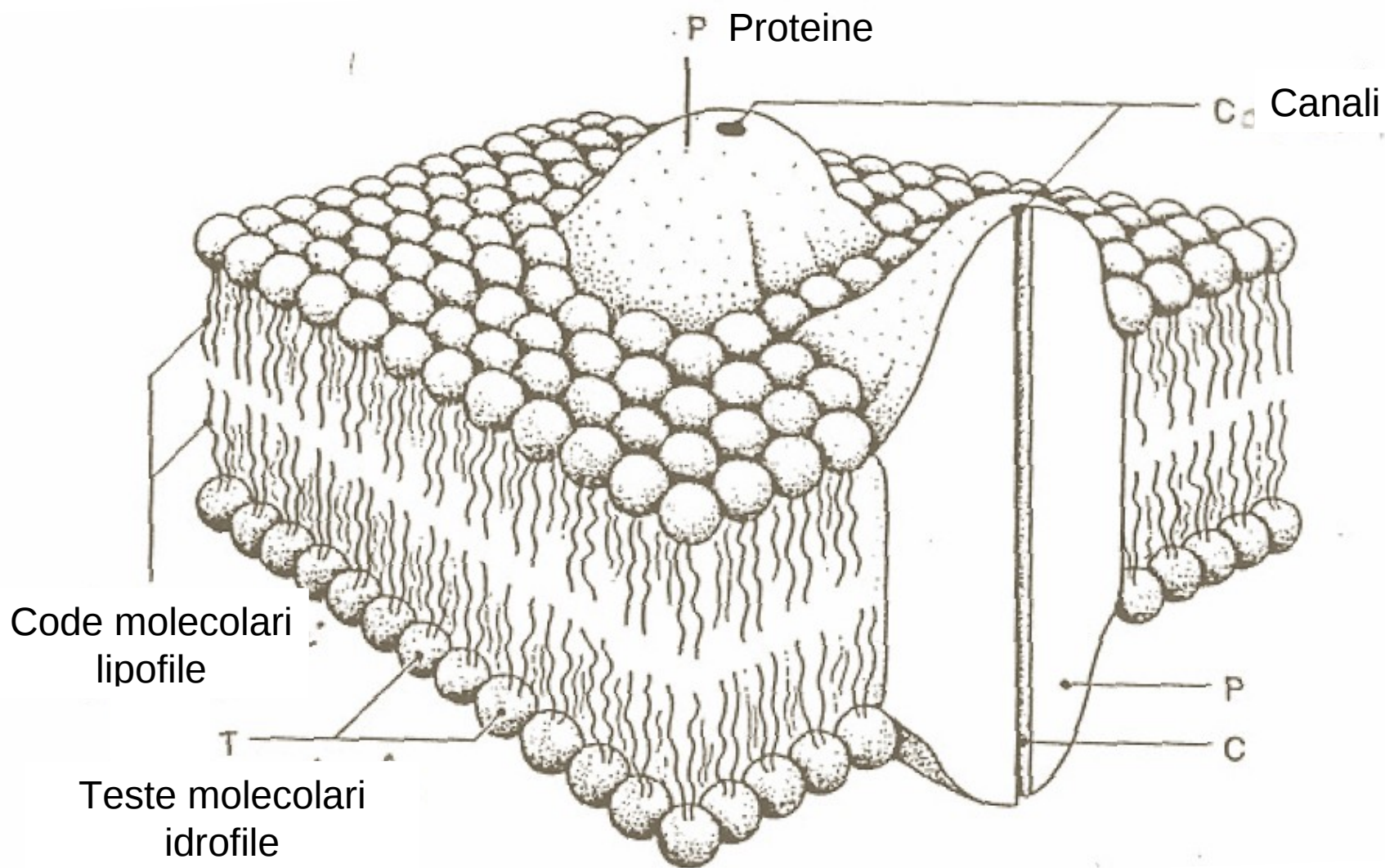
LA DIFFUSIONE DEI FARMACI

- Il passaggio di un farmaco dall'esterno all'interno del corpo, dal sito di assorbimento al sangue, dal sangue ai tessuti, dai tessuti al sangue, dal sangue agli organi di eliminazione avviene sempre per diffusione passiva (tranne rari casi)

I diversi meccanismi dell'assorbimento dei farmaci



Schema della morfologia strutturale delle membrane cellulari



LA DIFFUSIONE DEI FARMACI NELL'ORGANISMO

In molti casi la diffusione è semplice (per esempio dallo spazio extracellulare al sangue e viceversa) e priva di particolari ostacoli e per lo più dettata dalla differenza di concentrazione (gradiente di concentrazione)

In altri casi la diffusione è limitata da una (o più) barriera costituita dalla membrana (lipidica) delle cellule

In questo caso la diffusione passiva avviene seguendo la legge di Fick

Legge di Fick: flusso molare = $(c_1 - c_2) \cdot D \cdot A/d$

dove:	flusso molare =	velocità (moli/sec) del passaggio di un soluto dal compartimento 1 al 2
	c_1 e c_2 =	concentrazioni del composto nei due compartimenti
	D =	coefficiente di diffusione (di ripartizione)
	A =	area che attraversa la membrana
	d =	spessore della membrana

SITUAZIONI CHE OSTACOLANO LA DIFFUSIONE DEI FARMACI

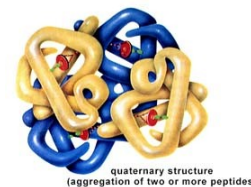
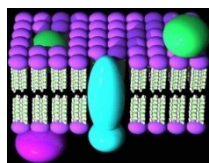
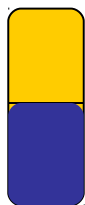


basso

spessa

piccola

grande

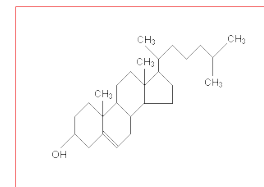
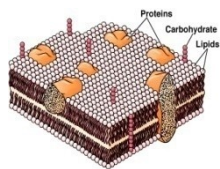


**coefficiente
ripartizione**

**spessore
barriera**

**superficie
barriera**

**Dimensione
molecola**



alto

sottile

ampia

piccola



SITUAZIONI CHE FACILITANO LA DIFFUSIONE DEI FARMACI

Deduzioni dalla legge di Fick

- 1) flusso netto dipende dalla differenza di concentrazione e si attenua con il tempo man mano che le concentrazioni si equilibrano (*cinetica di I ordine*); nel caso di sistema aperto, la velocità del flusso dipende dall'estrazione del farmaco dal compartimento 2 (dall'irrorazione della zona assorbente)
- 2) farmaci diversi hanno differente capacità di diffusione a seconda del coefficiente di ripartizione e della dimensione molecolare
- 3) il flusso è direttamente proporzionale all'estensione della membrana attraverso cui il farmaco diffonde
- 4) l'efficienza del passaggio è inversamente proporzionale allo spessore della membrana

DIFFUSIONE DEI FARMACI AD ORGANI E TESSUTI

L'equilibrio sangue/tessuto (a parità di diffusione transcapillare) è dipendente dal *flusso specifico* dell'organo (flusso/volume): l'equilibrio si raggiunge tanto più rapidamente quanto maggiore è il flusso d'organo e quanto minore è il volume

La *costante di tempo* del processo di diffusione per ogni serbatoio è data dal rapporto volume/flusso

Se è presente barriera alla diffusione, la velocità di diffusione è limitata dalla permeabilità della barriera e dal flusso specifico: prevale il più restrittivo

CARATTERISTICHE DELLE PRINCIPALI BARRIERE CELLULARI -1

L'endotelio è una barriera molto labile per composti a basso peso molecolare (<60000 Daltons, diametro <10 nm) che possono uscire/entrare per diffusione transcellulare (liposolubili) e/o passando per i pori

Solo le molecole libere possono entrare/uscire nei/dai capillari

Variazioni morfofunzionali del letto vascolare (es. flogosi) possono influenzare la velocità di diffusione sangue/tessuto

La diffusione può essere limitata dall'estensione dell'irrorazione: 50 capillari /mmq nella cute, 2000 nel miocardio)

CARATTERISTICHE DELLE PRINCIPALI BARRIERE CELLULARI -2

La permeabilità è diversa nei vari distretti capillari: fegato vs cervello

La barriera ematoencefalica limita l'accesso dei farmaci idrofili al SNC nonostante l'alto flusso specifico (0.5 ml/min/gr tessuto)

Riduzioni patologiche della barriera (es meningiti) o anatomiche (plessi coroidei, CTZ, eminenza mediana, ipofisi) possono consentire l'ingresso nel SNC a farmaci che normalmente non attraversano la barriera (es. penicillina in meningiti)

La barriera placentare è meno impermeabile di quella cerebrale e varia nella gestazione (all'inizio 25 μ m, alla fine 2 μ m)

Barriera ematoencefalica

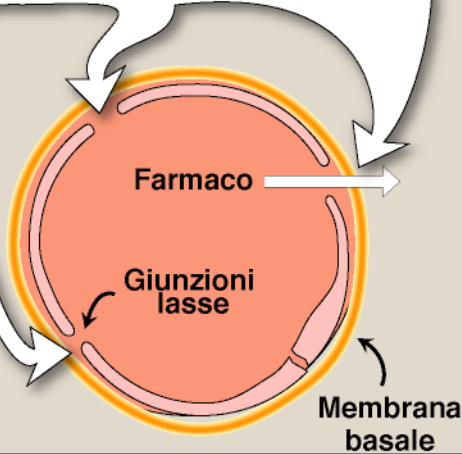
Non rappresenta un ostacolo assoluto al passaggio degli xenobiotici nel sistema nervoso centrale, ma fattori anatomici e fisiologici ne riducono la permeabilità:

le cellule endoteliali dei capillari cerebrali hanno giunzioni serrate e i pori sono virtualmente assenti

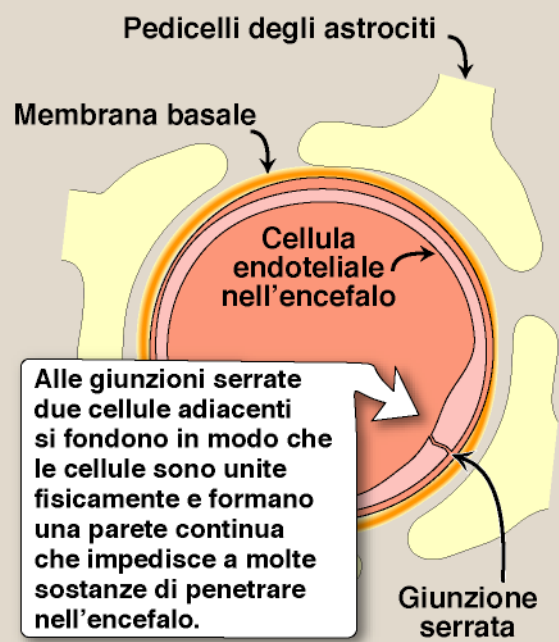
- le cellule endoteliali stesse contengono un carrier proteico ATP-dipendente in grado di trasportare alcune sostanze in direzione del sangue
- i capillari del sistema nervoso centrale sono in gran parte avvolti dai processi delle cellule gliali

A Struttura delle cellule endoteliali nel fegato

Ampie fenestrazioni permettono ai farmaci di scambiare liberamente tra il sangue e l'interstizio nel fegato.

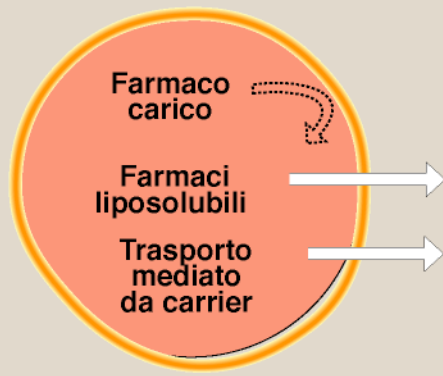


B Struttura del capillare cerebrale



Alle giunzioni serrate due cellule adiacenti si fondono in modo che le cellule sono unite fisicamente e formano una parete continua che impedisce a molte sostanze di penetrare nell'encefalo.

C Permeabilità del capillare encefalico



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.

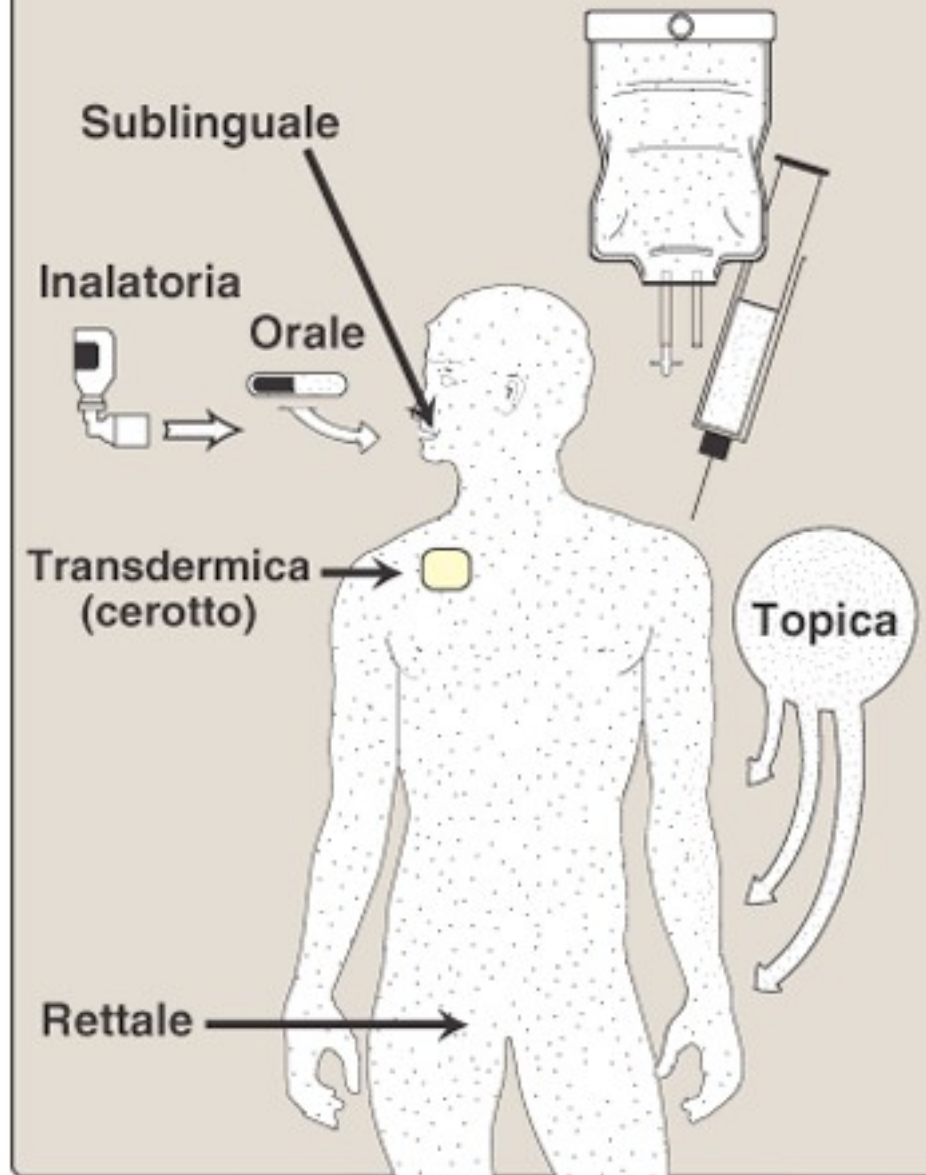


ASSORBIMENTO

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 (pKa)

Parenterale: EV, IM, SC



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)

Le diverse vie di somministrazione dei farmaci sono caratterizzate da diverse velocità di assorbimento (assorbimento = passaggio del farmaco dall'esterno al sangue)

=====

Variabili che influenzano la velocità di assorbimento dei farmaci

=====

==

a) Variabili dipendenti dal farmaco o dalla preparazione farmaceutica

-Coefficiente di ripartizione

-Dissolubilità

b) Variabili dipendenti dalla superficie assorbente

-Estensione

-Permeabilità

-Vascolarizzazione

=====

=

Per uno stesso farmaco, la velocità di assorbimento varia con la via di somministrazione ed è istantanea per somministrazione endovena, rapida per somministrazione intramuscolare, media per somministrazione sottocutanea o per via orale, lenta per via transcutanea

La velocità di assorbimento influenza il picco massimo di concentrazione plasmatica ottenibile con una dose di farmaco e il tempo in cui tale picco massimo si realizza (più l'assorbimento è rapido, più alto e più precoce è il picco di concentrazione massima)

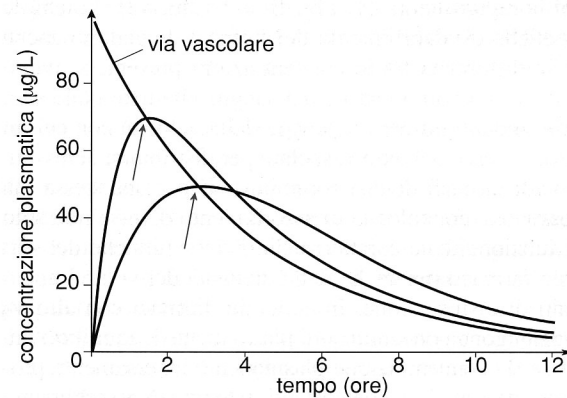


Fig. 45.1. Andamento delle concentrazioni plasmatiche dello stesso farmaco somministrato per via intravascolare (massimo al tempo zero) o attraverso diverse vie extravascolari (assumendo biodisponibilità completa). Si noti che le curve per vie di assorbimento extravascolari mostrano picco di concentrazione ritardato e più basso. Al picco esse incrociano l'andamento conseguente a somministrazione intravascolare (frecche) e di qui in poi determinano concentrazioni più alte; questo permette alle 3 curve di sottendere un'area equivalente.

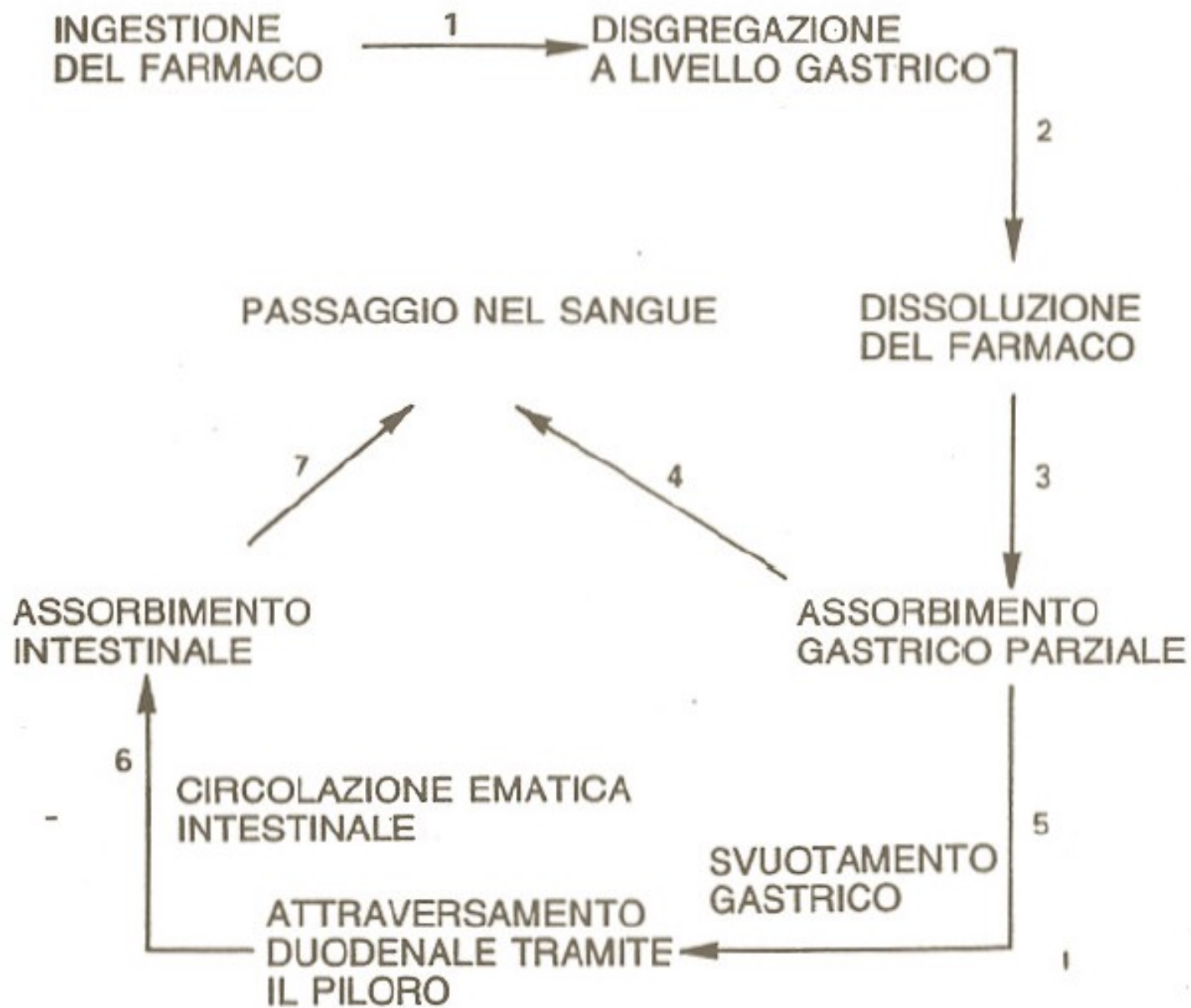


Fig. I.2 *Le differenti tappe dell'assorbimento gastroenterico di un farmaco.*

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

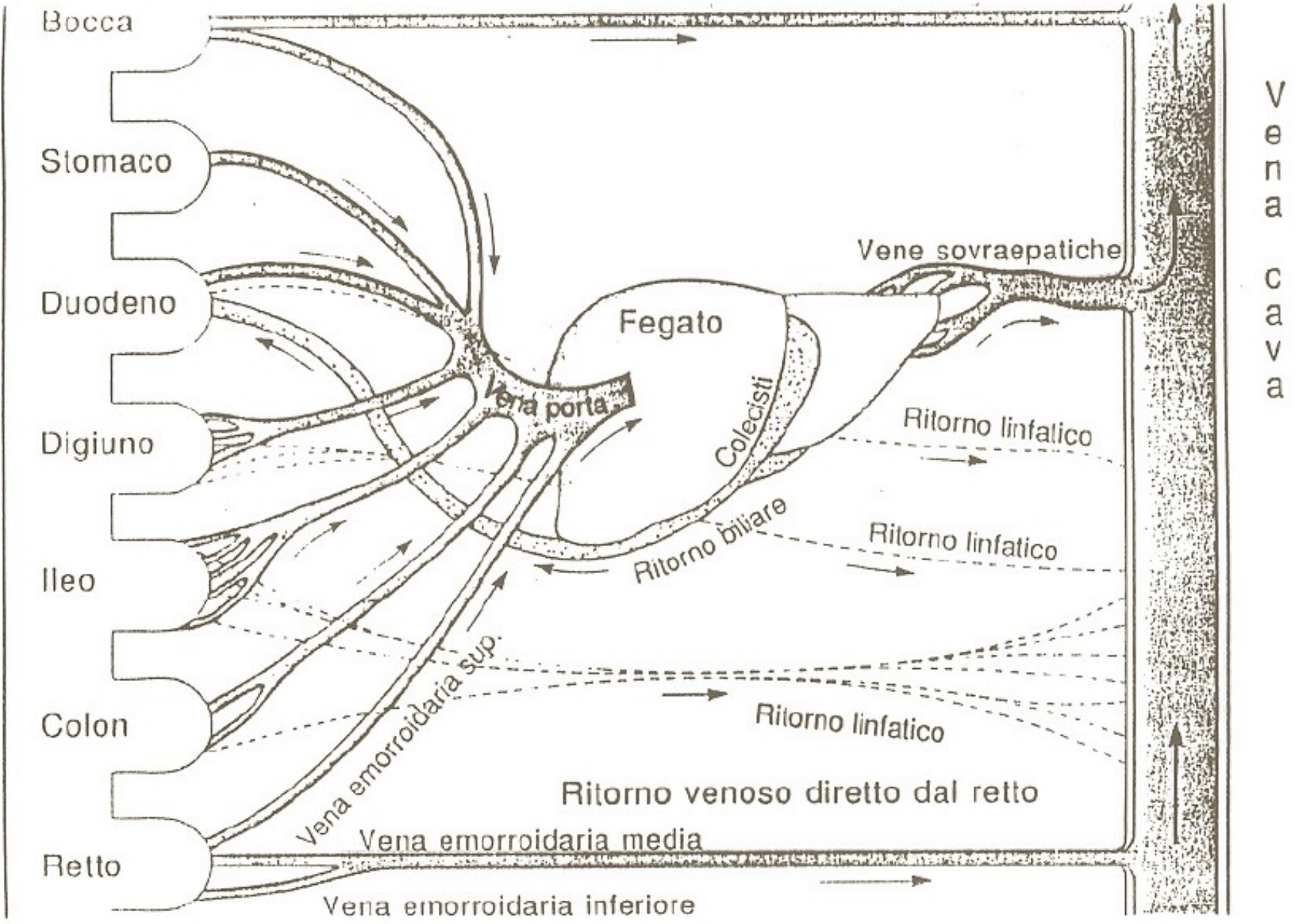
La biodisponibilità di un farmaco rappresenta la percentuale della quantità di farmaco somministrata (dose) che raggiunge la circolazione sistemica.

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).

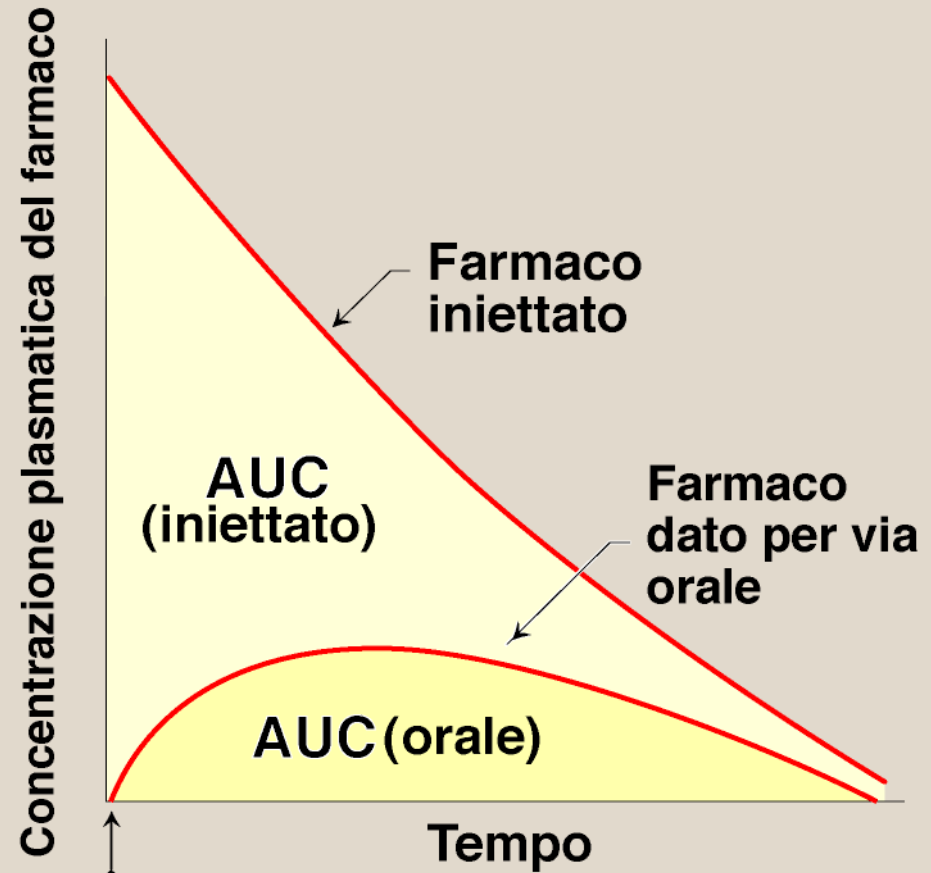
Ovviamente quando un farmaco è somministrato per via endovenosa la sua biodisponibilità è del 100%.

Schema della circolazione sanguigna dell'app. gastroenterico



Calcolo della BIODISPONIBILITÀ

$$\text{Biodisponibilità} = \frac{\text{AUC orale}}{\text{AUC iniettato}} \times 100$$



Farmaco
somministrato

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 e 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

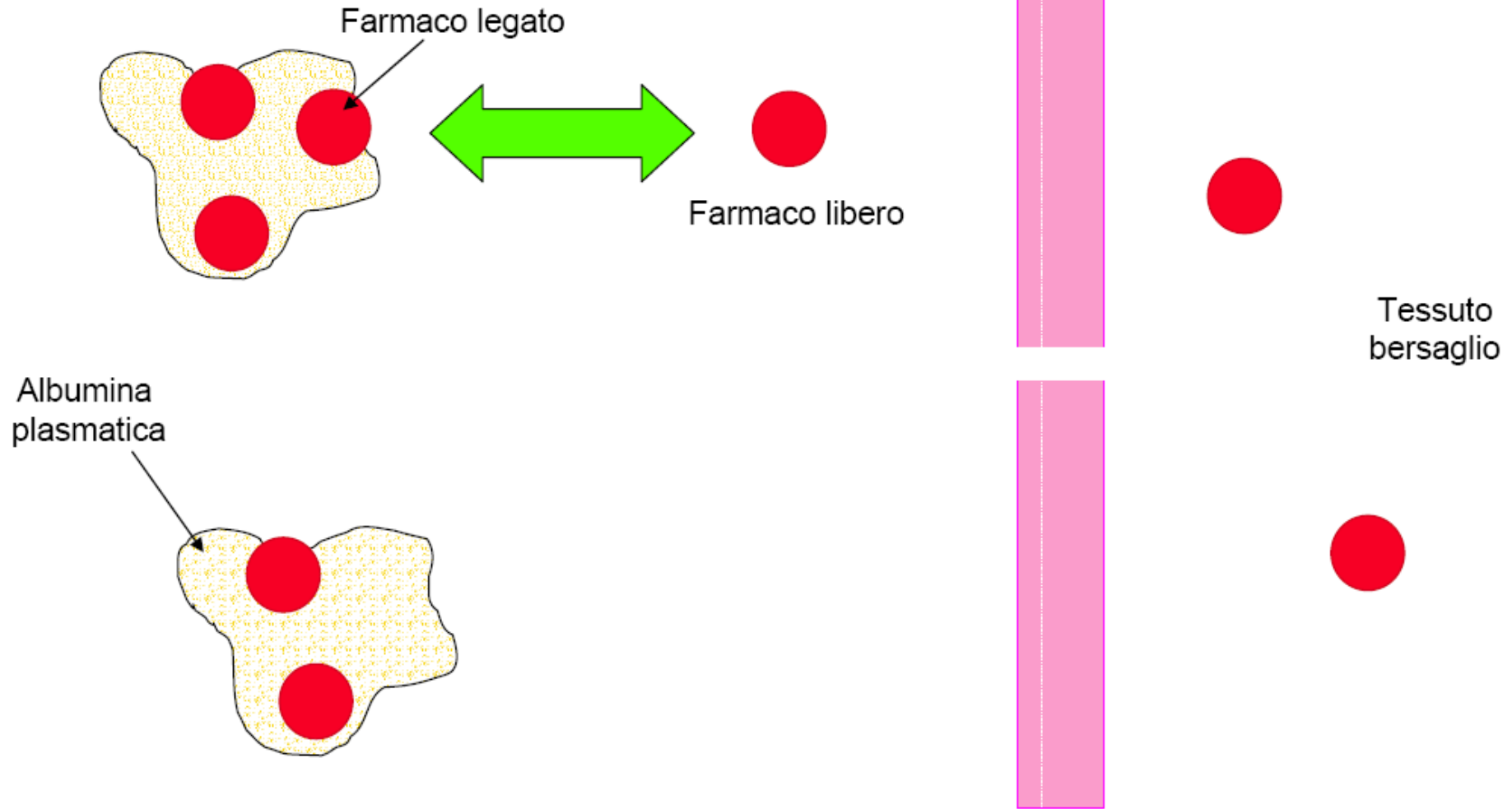
- Edemi e ascessi (via s.c.)
- Insufficienza circolatoria periferica (i.m., s.c.)
- Shock e fuoriuscita del farmaco dalla vena (e.v.)
- Interazione tra farmaci (vasocostrittori, vasodilatatori)

DISTRIBUZIONE

Una volta entrato nel circolo sanguigno, il farmaco si distribuisce ai vari tessuti, esce dai capillari e si accumula nel tessuto

L'uscita dai capillari avviene solo per quelle molecole di farmaco che non sono legate (in modo non specifico) alle proteine plasmatiche (fase libera)

Legame del farmaco alle proteine plasmatiche



DISTRIBUZIONE

Il rapporto tra le concentrazioni del farmaco nel tessuto rispetto al sangue dipende dalla affinità che il farmaco ha per il tessuto (es. il piombo si accumula nelle ossa e nel tessuto nervoso; alcuni antimalarici nel fegato (100 volte più concentrato nel fegato che nel sangue); le sostanze lipofile si accumulano nel tessuto adiposo). Una volta raggiunto l'equilibrio di distribuzione il rapporto tra le concentrazioni ematiche e tissutali rimane costante (cioè, se la concentrazione nel sangue diminuisce, il farmaco esce dal tessuto e ritorna nel sangue)

DISTRIBUZIONE

La rapidità con cui il farmaco si distribuisce ai vari tessuti/organi dipende dal volume dell'organo e dal flusso di sangue che irrorava l'organo (più grosso è il volume, maggiore il tempo per distribuirvisi; Più grosso è il flusso di sangue, minore è il tempo)

Organi molto irrorati (cervello, cuore, surrene, rene) si caricano prima di farmaco

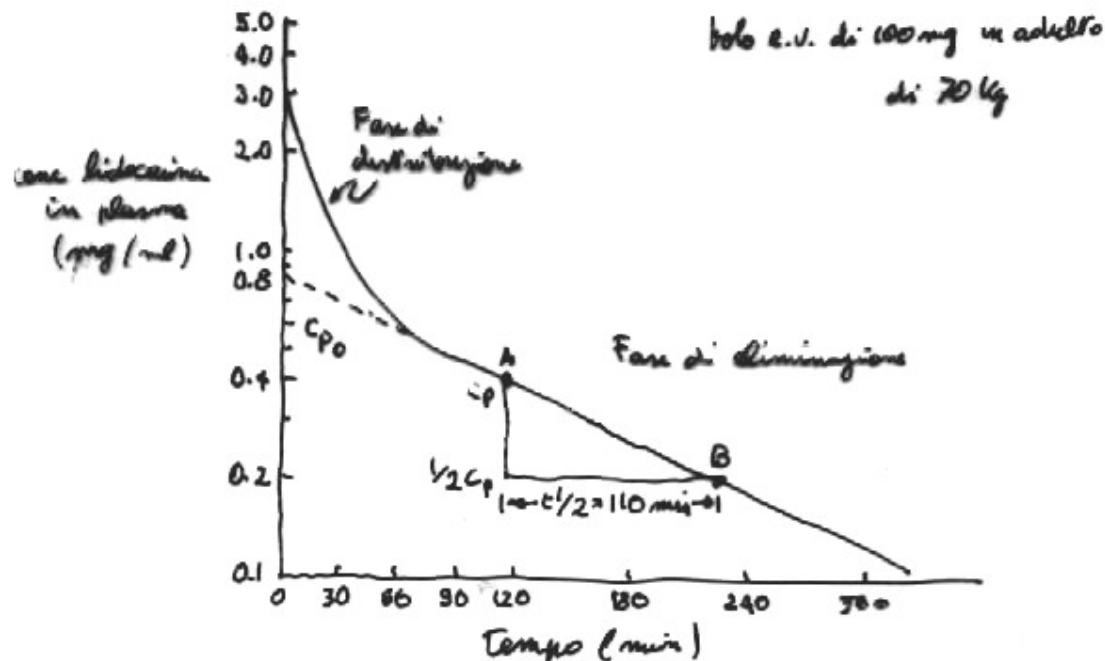
Per organi poco irrorati (cute, ossa) l'accumulo di farmaco è più lento

La velocità con cui le concentrazioni sangue/tessuto si equilibrano dipendono da una combinazione di: volume dell'organo, flusso ematico dell'organo, e affinità dell'organo per il tessuto

In genere la distribuzione del farmaco a organi e tessuti è un evento rapido e l'equilibrio tessuto/sangue viene raggiunto in qualche decina di minuti (per somministrazione endovenosa)

Distribuzione

Se si analizza il variare della concentrazione plasmatica dopo la somministrazione endovenosa, si vede che essa diminuisce rapidamente proprio perché il farmaco esce dal sangue e si accumula nei tessuti (fase di distribuzione, vedi figura); quando la fase di distribuzione è completata, la concentrazione continua a scendere (più lentamente in quanto il farmaco viene eliminato)



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)

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 alle proteine

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

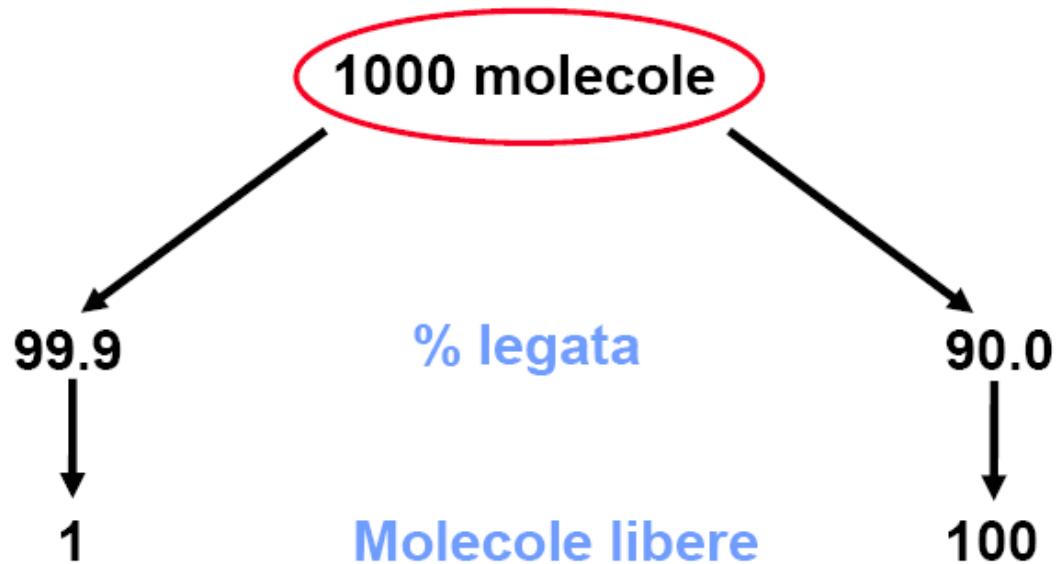
Farmaci molto legati...

- 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

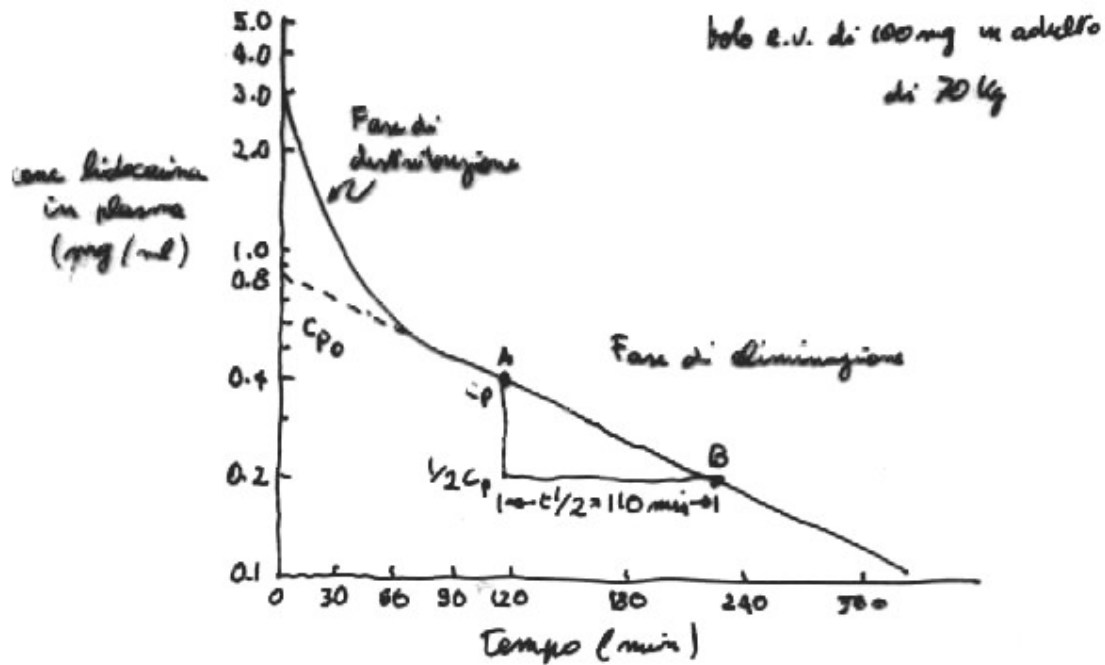
EFFICACE



TOSSICO

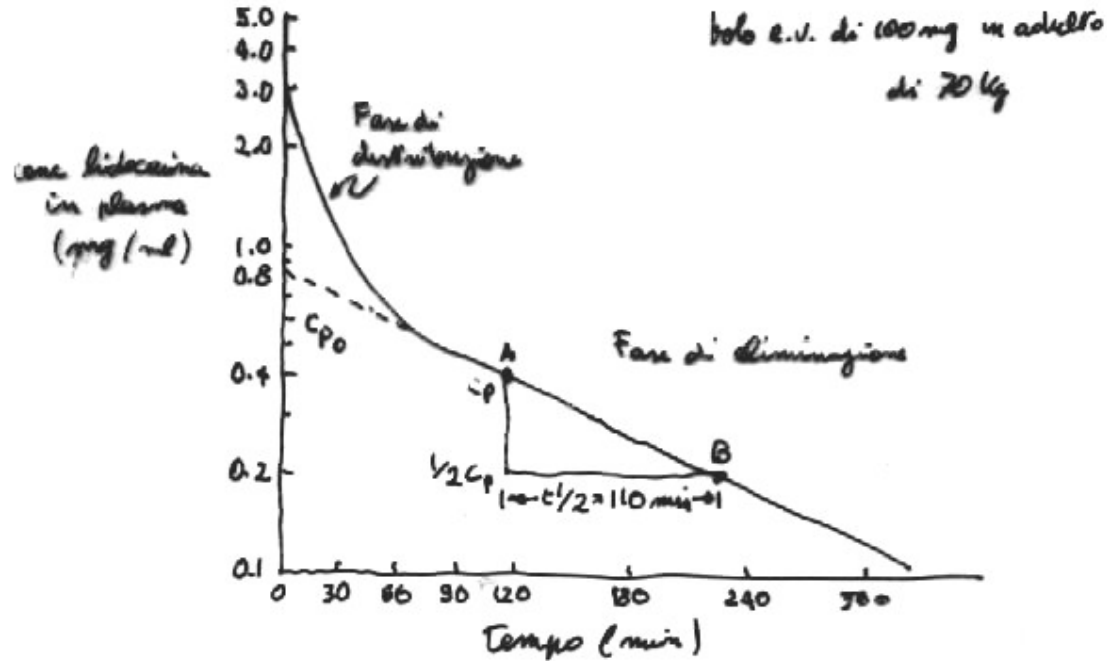
Siti di deposito cellulare

- 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:
 - Tetracicline (antibatterici) verso il tessuto osseo
 - Tiopentale (anestetico) verso il tessuto adiposo
 - Cloroquina (antimalarico) verso il fegato
 - Amiodarone (antiaritmico) verso la tiroide



Poiché il farmaco non rimane nel sangue (distribuzione), la sua concentrazione nel sangue non è pari a: dose somministrata/volume del sangue. In realtà occorre immaginare un volume virtuale che tenga conto di quanto il farmaco si è accumulato nei tessuti: questo volume è detto: *volume apparente di distribuzione*. Esso permette di calcolare la concentrazione plasmatica che si avrebbe subito dopo la somministrazione se la distribuzione fosse istantanea.

Volume apparente di distribuzione



Il volume apparente di distribuzione è espresso in litri/Kg di peso corporeo. Per un individuo di 100 Kg il volume apparente di distribuzione è il doppio rispetto al volume di un altro individuo che pesa 50 Kg. Se vogliamo dare un farmaco in modo che la concentrazione plasmatica sia uguale nei due individui, dovremo somministrare al primo il doppio della dose del secondo.