

FARMACOCINETICA

Studia l'insieme di interazioni che intercorrono tra il farmaco e l'organismo in seguito alla somministrazione.

La conoscenza delle proprietà farmacocinetiche (PK) di un farmaco è essenziale per prevedere l'efficacia e la durata dell'effetto terapeutico e stabilire frequenza e modalità di somministrazione (posologia).

L'interazione tra farmaco ed organismo si articola nelle fasi di:

ASSORBIMENTO: il farmaco passa dal compartimento di somministrazione (es. tratto GI) al circolo sistemico.

DISTRIBUZIONE: dal circolo, il farmaco si distribuisce ai tessuti sulla base delle caratteristiche chimiche proprie e dei tessuti irrorati.

METABOLISMO: il farmaco subisce modificazioni della sua struttura chimica mediante reazioni enzimatiche (di solito nel fegato) che lo rendono eliminabile.

ELIMINAZIONE: il farmaco esce dall'organismo (spesso con l'urina, più raramente mediante altre vie di escrezione).

Gli studi di farmacocinetica sono utili per:

- Selezionare la via di somministrazione più adatta
- Scegliere la forma farmaceutica più adatta
- Conoscere la capacità di accesso ad organi e tessuti
- Conoscere la velocità di metabolismo
- Conoscere la velocità di eliminazione
- Determinare forma farmaceutica, dosaggi e posologia.

VIE DI SOMMINISTRAZIONE

- ORALE
- CUTANEA
- INTRAMUSCOLARE
- RETTALE
- ENDOVENOSA
- POLMONARE
- CONGIUNTIVALE
- SOTTOCUTANEA
- EPIDURALE
- INTRARTICOLARE
- INTRAMIDOLLARE
- INTRARTERIOSA

NB: Alcune di queste saltano la fase di assorbimento (es., endovenosa) o di assorbimento e distribuzione (es., epidurale).

La farmacocinetica può essere vista come lo studio delle «tappe» del «viaggio» compiuto dal farmaco nel corpo umano dalla somministrazione all'eliminazione.

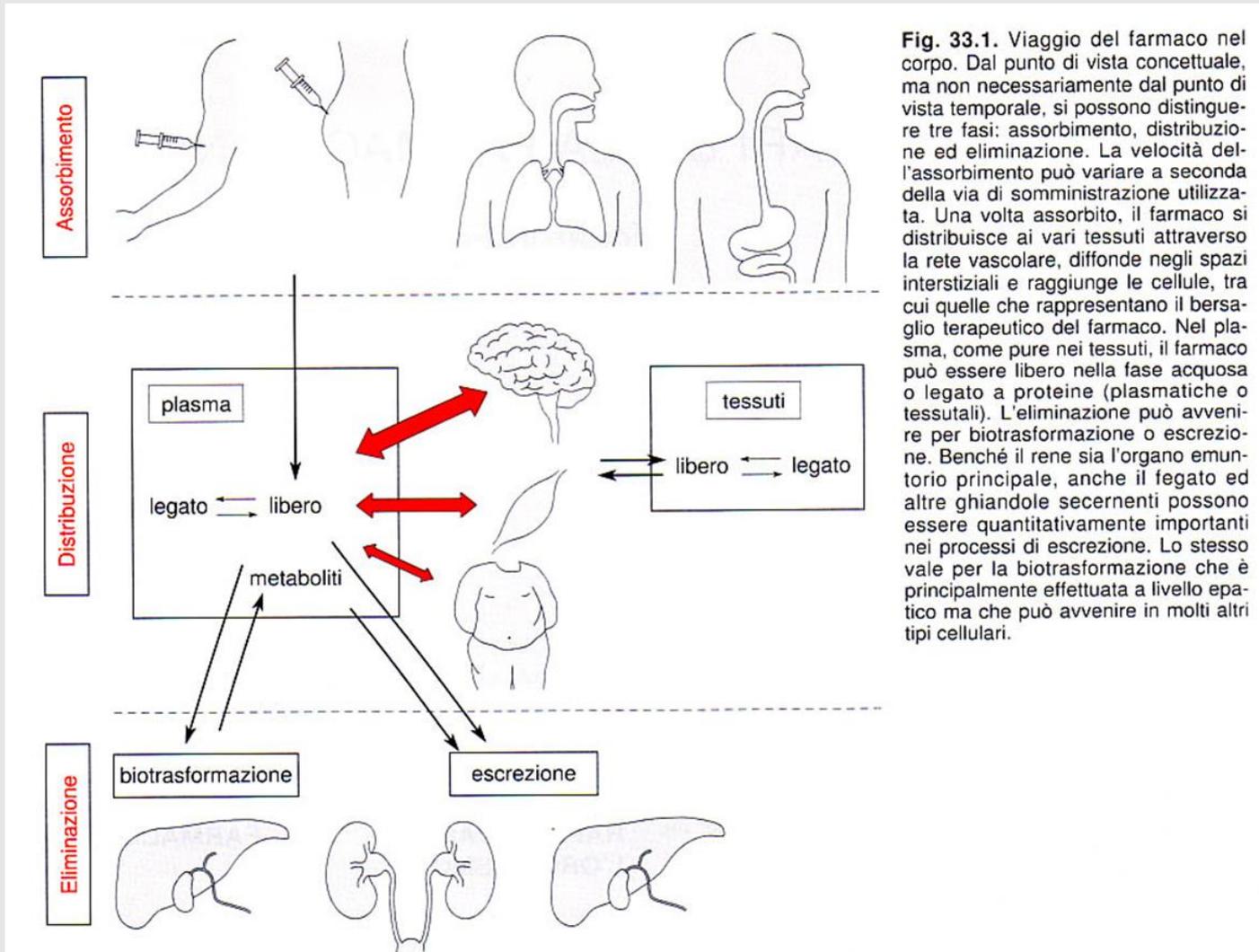
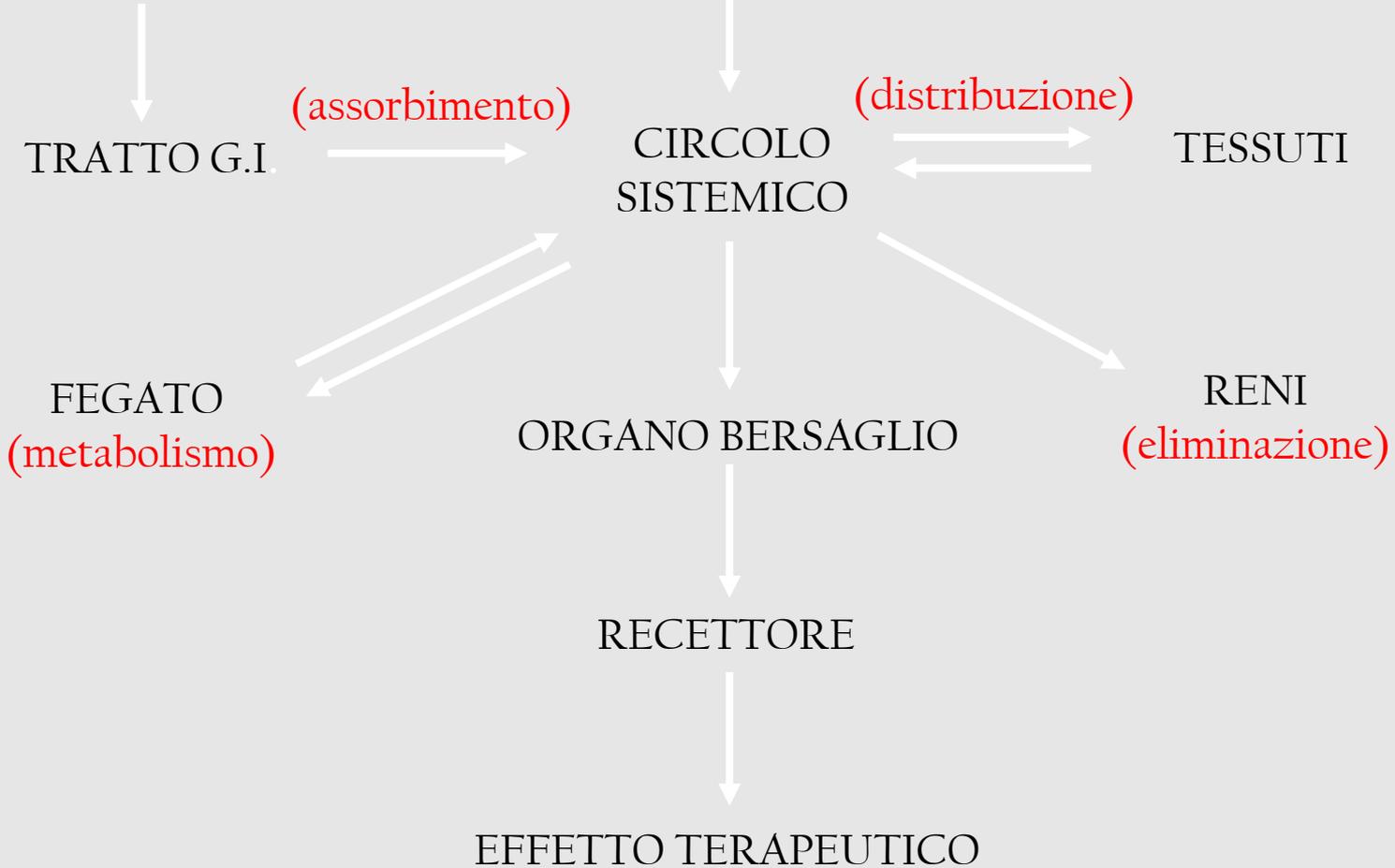


Fig. 33.1. Viaggio del farmaco nel corpo. Dal punto di vista concettuale, ma non necessariamente dal punto di vista temporale, si possono distinguere tre fasi: assorbimento, distribuzione ed eliminazione. La velocità dell'assorbimento può variare a seconda della via di somministrazione utilizzata. Una volta assorbito, il farmaco si distribuisce ai vari tessuti attraverso la rete vascolare, diffonde negli spazi interstiziali e raggiunge le cellule, tra cui quelle che rappresentano il bersaglio terapeutico del farmaco. Nel plasma, come pure nei tessuti, il farmaco può essere libero nella fase acquosa o legato a proteine (plasmatiche o tissutali). L'eliminazione può avvenire per biotrasformazione o escrezione. Benché il rene sia l'organo emuntorio principale, anche il fegato ed altre ghiandole secernenti possono essere quantitativamente importanti nei processi di escrezione. Lo stesso vale per la biotrasformazione che è principalmente effettuata a livello epatico ma che può avvenire in molti altri tipi cellulari.

(somministrazione)

DOSE ORALE

DOSE I.V.



(assorbimento)

(distribuzione)

TRATTO G.I.

CIRCOLO
SISTEMICO

TESSUTI

FEGATO
(metabolismo)

ORGANO BERSAGLIO

RENI
(eliminazione)

RECETTORE

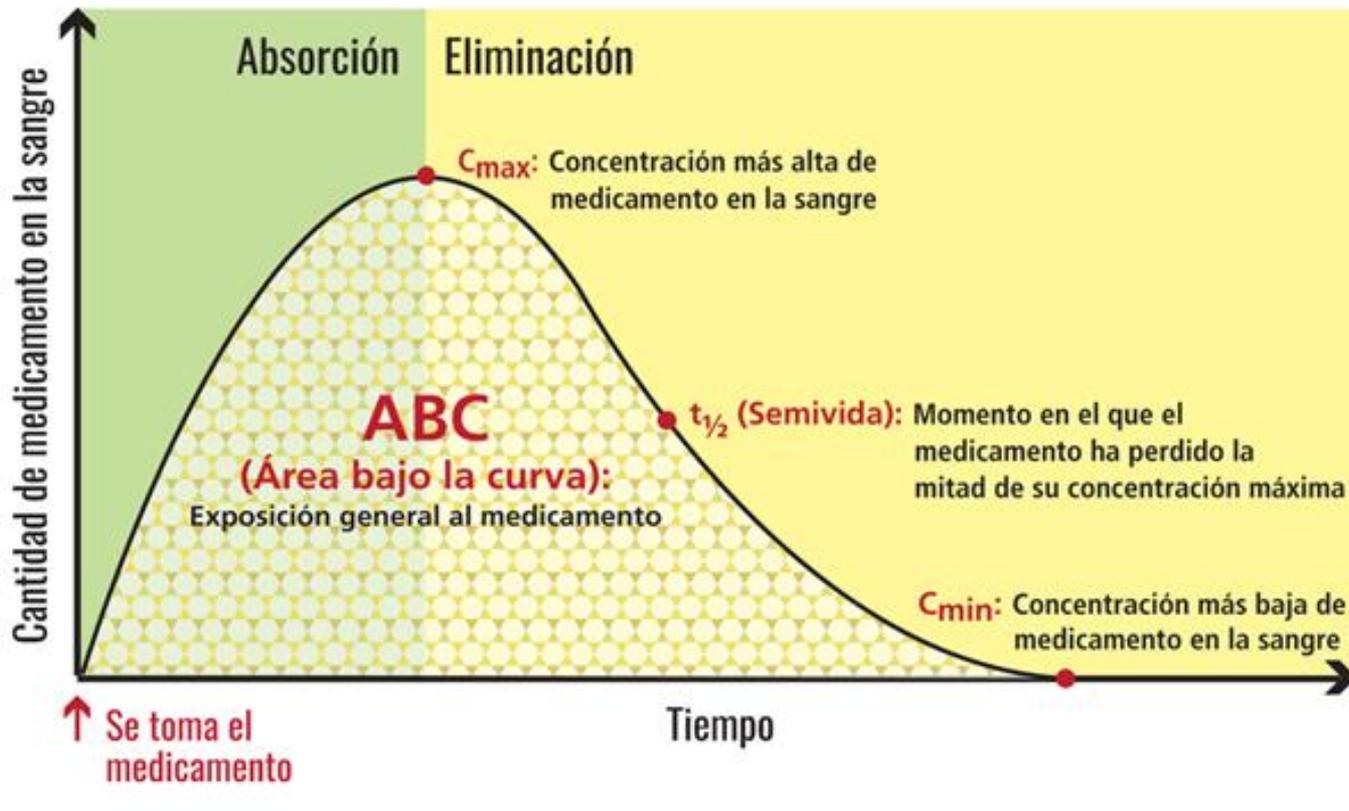
EFFETTO TERAPEUTICO

PRINCIPALI GRANDEZZE FARMACOCINETICHE

Definiscono il profilo, la “carta d’identità” farmacocinetica di ciascun farmaco.

- $F\%$: biodisponibilità (Farmaco assorbito/farmaco somministrato)
- C_{MAX} : concentrazione plasmatica massima
- T_{MAX} : tempo dalla somministrazione al raggiungimento di C_{MAX}
- $T_{1/2}$: tempo necessario perché la concentrazione plasmatica si dimezzi rispetto a C_{MAX}
- AUC: area sotto la curva (indice dell’esposizione complessiva al farmaco)
- V_d : volume di distribuzione (più è alto, più il farmaco si distribuisce)
- Cl: *clearance*, volume di plasma ripulito dal farmaco nell’unità di tempo (indice della velocità di eliminazione)

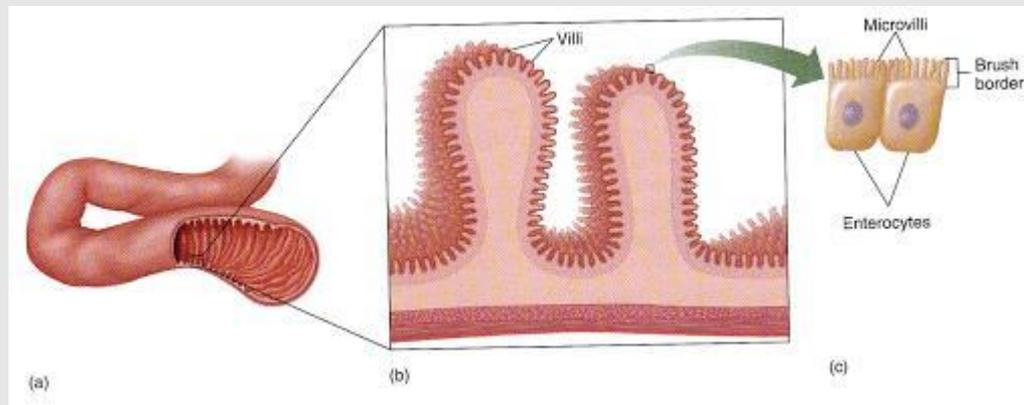
Farmacocinética



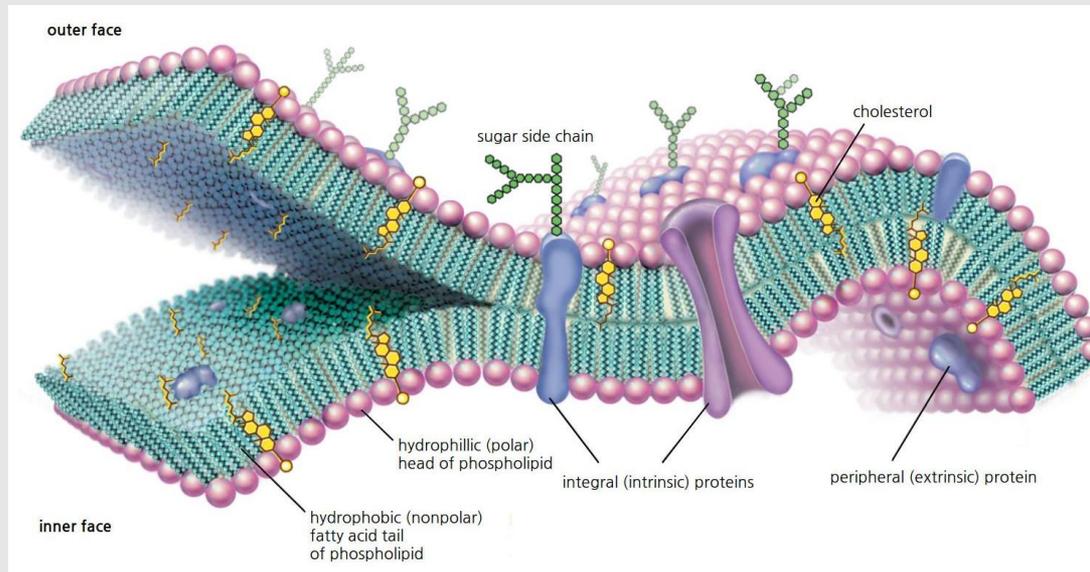
Curva concentración-tiempo. Varía al variare del fármaco e della via di somministrazione. Evidenzia importanti grandezze PK:

- 1) C_{MAX}
- 2) $T_{1/2}$
- 3) AUC

ASSORBIMENTO



LA MEMBRANA CELLULARE



Per raggiungere il suo sito d'azione (organo, tessuto, recettore), il farmaco deve attraversare molte membrane cellulari.

La membrana cellulare è costituita da un doppio strato fosfolipidico le cui teste idrofile formano le superfici interna ed esterna e le code idrofobe si uniscono al centro della membrana. Nella membrana sono presenti molti tipi di proteine. Il doppio strato ha uno spessore di circa 5-10 nanometri.

La struttura della membrana e le caratteristiche chimico-fisiche ne determinano la permeabilità ai farmaci. Quelli con caratteristiche chimiche affini la attraversano facilmente, gli altri no.

Caratteristiche della sostanza

Modalità di attraversamento delle membrane

DIFFUSIONE PASSIVA

Sostanze idrosolubili non ionizzate con diametro inferiore a 0,4 nm (acqua, urea, alcool, farmaci liposolubili)

- *Filtrazione* attraverso pori acquosi

Acidi e basi (ionizzate in forma dissociata, la maggior parte dei farmaci)

- *Diffusione semplice* della forma indissociata.

MECCANISMO DI TRASPORTO

Sostanze idrosolubili non ionizzate con diametro superiore a 0,4 nm (glucosio)

- *Diffusione facilitata* senza dispendio energetico per mezzo di un trasportatore

Acidi e basi organiche ionizzate

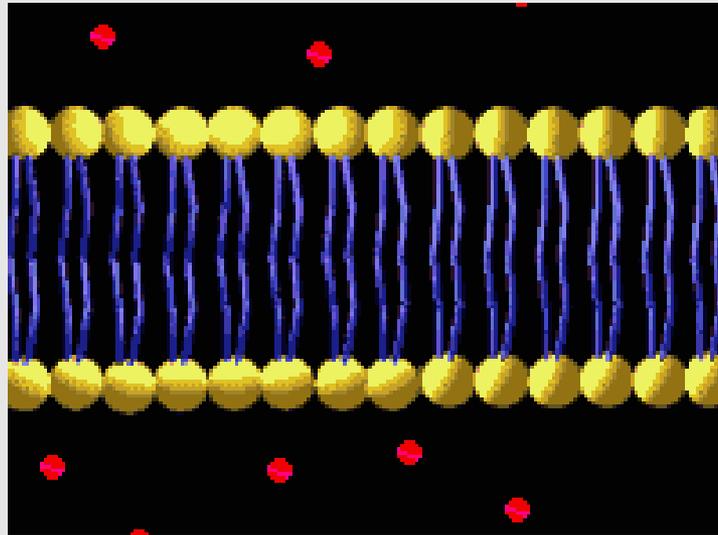
- *Trasporto attivo* con dispendio energetico mediante un trasportatore

FAGOCITOSI E PINOCITOSI (TRASPORTO VESICOLARE)

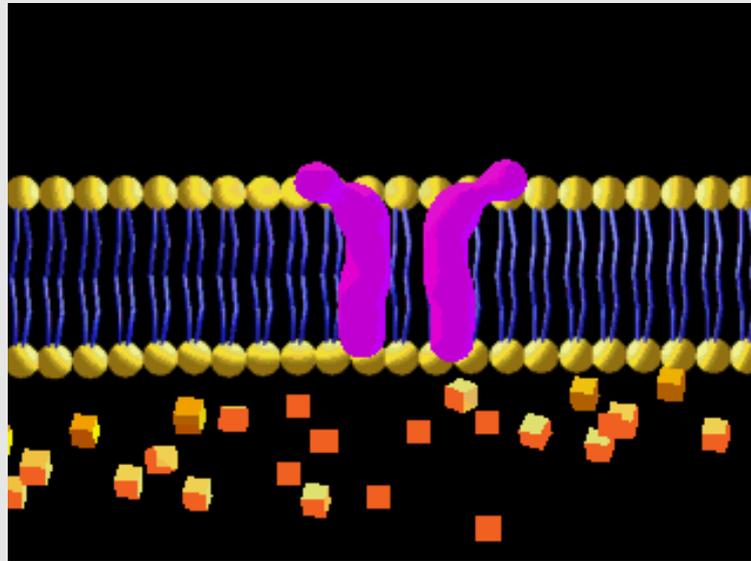
Proteine ed altre grosse molecole

DIFFUSIONE PASSIVA

(attraversamento della membrana da compartimento più concentrato ad uno meno concentrato)

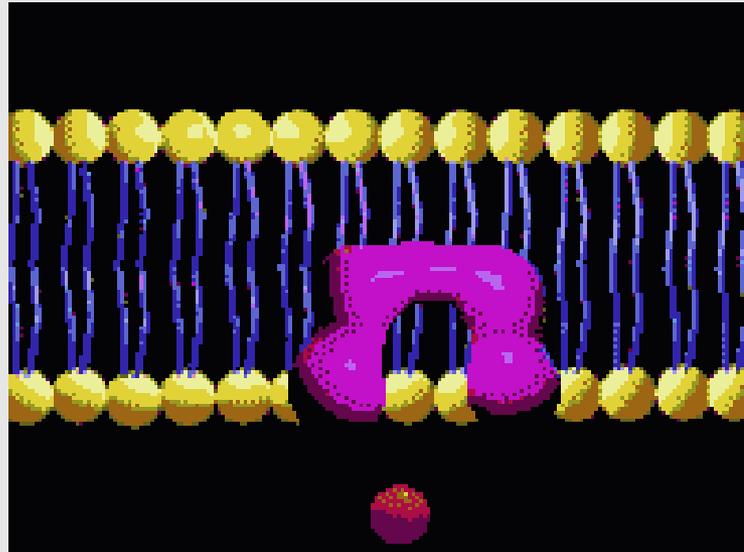


MECCANISMO DI TRASPORTO PASSIVO
(diffusione facilitata da un compartimento più concentrato
ad uno meno concentrato)



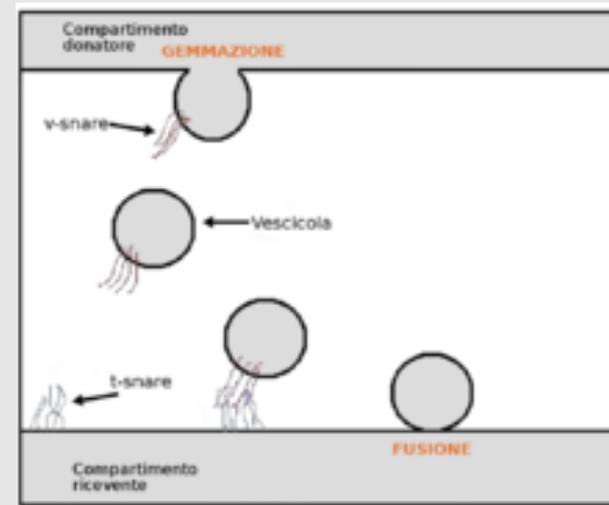
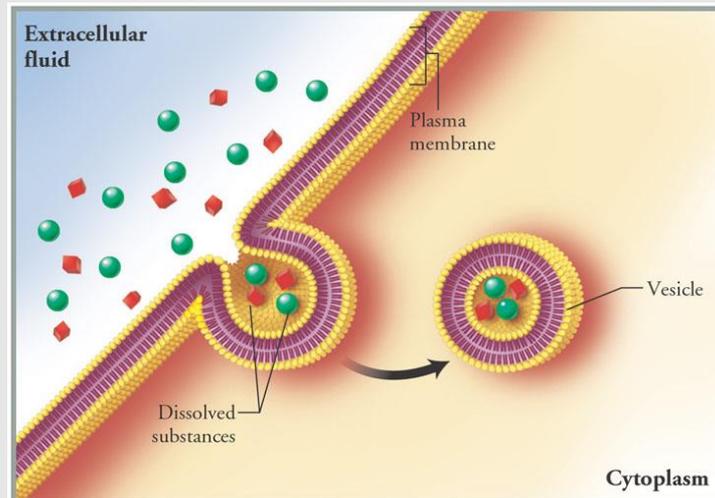
MECCANISMO DI TRASPORTO ATTIVO

(con trasportatore selettivo, permette di concentrare una sostanza)



FAGOCITOSI E PINOCITOSI (TRASPORTO VESICOLARE)

Le sostanze (proteine ed altre grosse molecole solubili) vengono incorporate in vescicole che possono attraversare la cellula per rilasciare le sostanze stessa sull'altro lato dell'epitelio (TRANS-CITOSI)

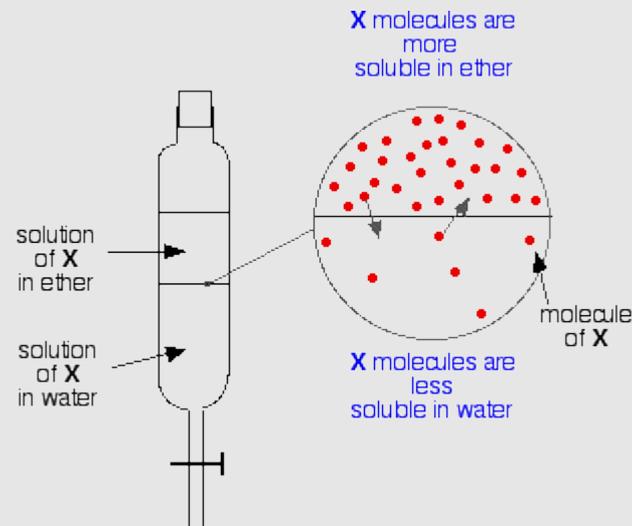


FATTORI CHE CONDIZIONANO L'ASSORBIMENTO DI UN FARMACO

Fattori dipendenti dal farmaco	Coefficiente di ripartizione
	Solubilità
Fattori dipendenti dalla superficie assorbente	Estensione
	Permeabilità al farmaco
	Vascolarizzazione della superficie assorbente

La capacità di un farmaco di attraversare le membrane cellulari dipende dal suo coefficiente di ripartizione (C_r)

$$C_r = \frac{[\text{farmaco}] \text{ fase oleosa}}{[\text{farmaco}] \text{ fase acquosa}}$$



Grado di ionizzazione del farmaco

Se *acido* = dissociato (ionizzato) in ambiente basico



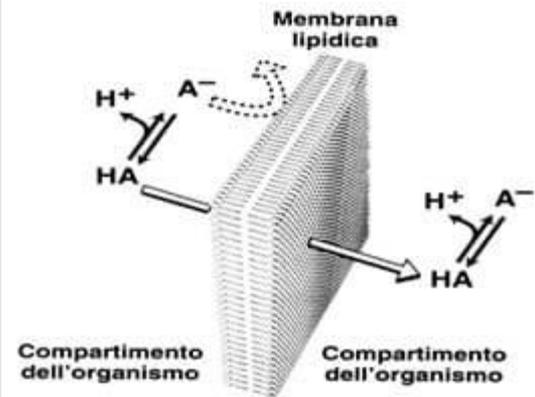
Se *basico* = dissociato (ionizzato) in ambiente acido



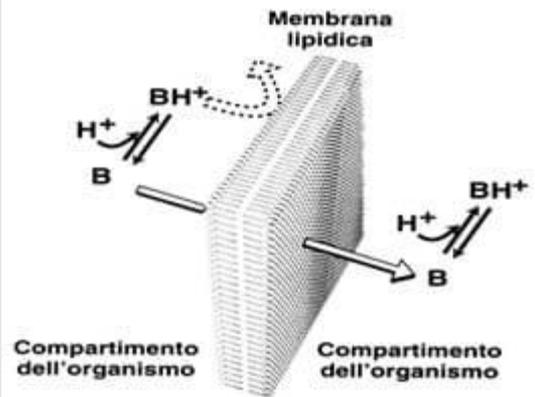
In generale: forma neutra più *lipofila* (Cr alto);
forma ionizzata più *idrofila* (Cr basso).

Grado di ionizzazione del farmaco

A Acido debole



B Base debole



A. Diffusione della forma non ionizzata di un acido debole attraverso la membrana lipidica. B. Diffusione della forma non ionizzata di una base debole attraverso la membrana lipidica.

Grado di ionizzazione del farmaco

$$\frac{[A^-]}{[HA]} = 10^{\text{pH} - \text{pKa}}$$

EQUAZIONE DI
HENDERSON - HASSELBACK

pKa = costante specifica del farmaco (<7 per acidi, >7 per basi)

Grado di ionizzazione del farmaco

Aspirina, farmaco acido (pKa 3.4)

pH stomaco = 1.4

con questi due dati ora risolviamo la formula di Henderson-Hasselbach

$$[A^-]/[AH] = 10^{(pH - pKa)} = 10^{(1,4 - 3,4)} = 10^{-2} = 1/100$$

La forma neutra sarà 100 volte quella ionizzata = rapido assorbimento.

In ambiente con pH = 7,4 (plasma, fluidi biologici)

$$[A^-]/[AH] = 10^{(pH - pKa)} = 10^{(7,4 - 3,4)} = 10^4 = 10000$$

La forma dissociata sarà 10000 quella ionizzata = cattivo assorbimento.

Permeabilità capillare

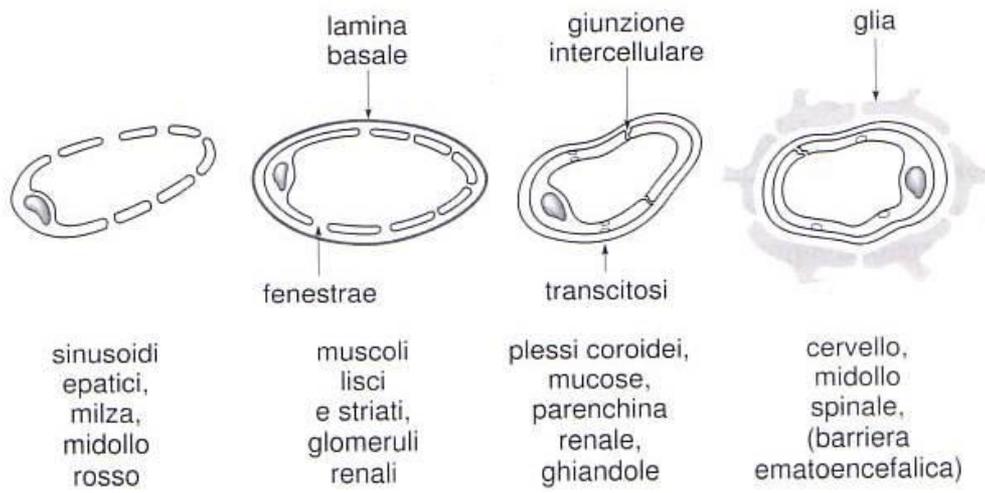


Fig. 33.5. I capillari sanguiferi hanno un'organizzazione morfo-funzionale diversa a seconda della sede in cui si trovano. Ciò fa sì che la permeabilità del letto vascolare ad un certo farmaco possa essere diversa a seconda del distretto irrorato.



Cinetiche di assorbimento

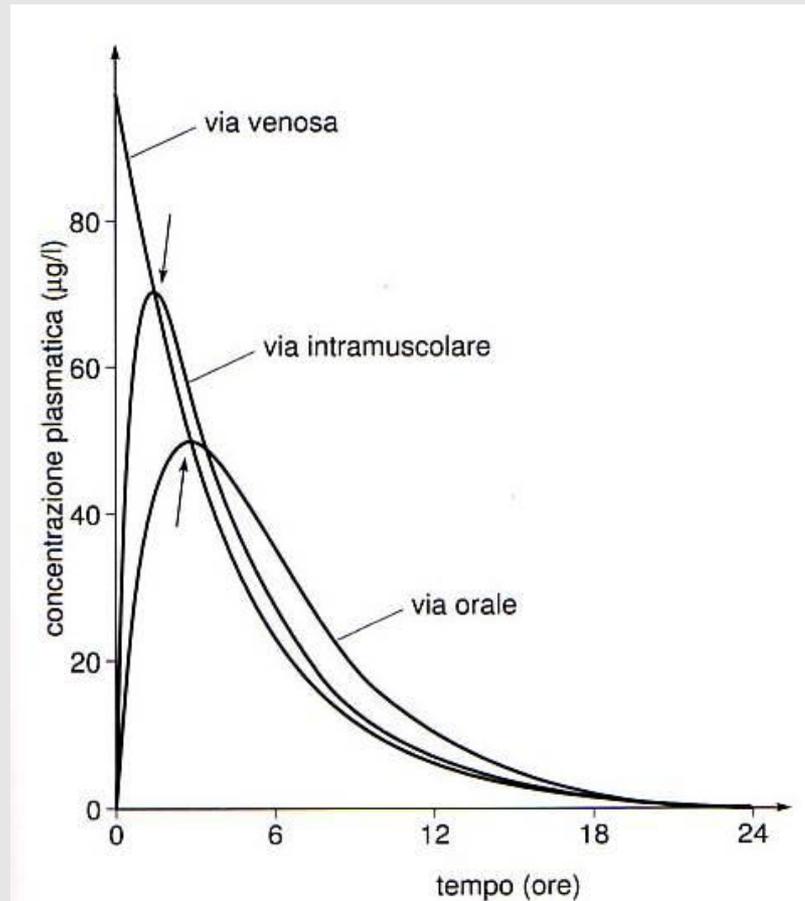


Fig. 34.4. Andamento delle concentrazioni plasmatiche dello stesso farmaco somministrato per via intravascolare (massimo al tempo zero) o attraverso diverse vie extravascolari. Si noti che le curve per vie di assorbimento extravascolari mostrano picco di concentrazione ritardato e più basso. Al picco esse incrociano l'andamento conseguente alla somministrazione intravascolare (freccie) e di qui in poi determinano concentrazioni più alte.

Cinetica di 1° ordine

La velocità di assorbimento è *proporzionale* alla concentrazione nel compartimento di partenza.

Tempo di assorbimento *indipendente* dalla dose

Cinetica di ordine zero

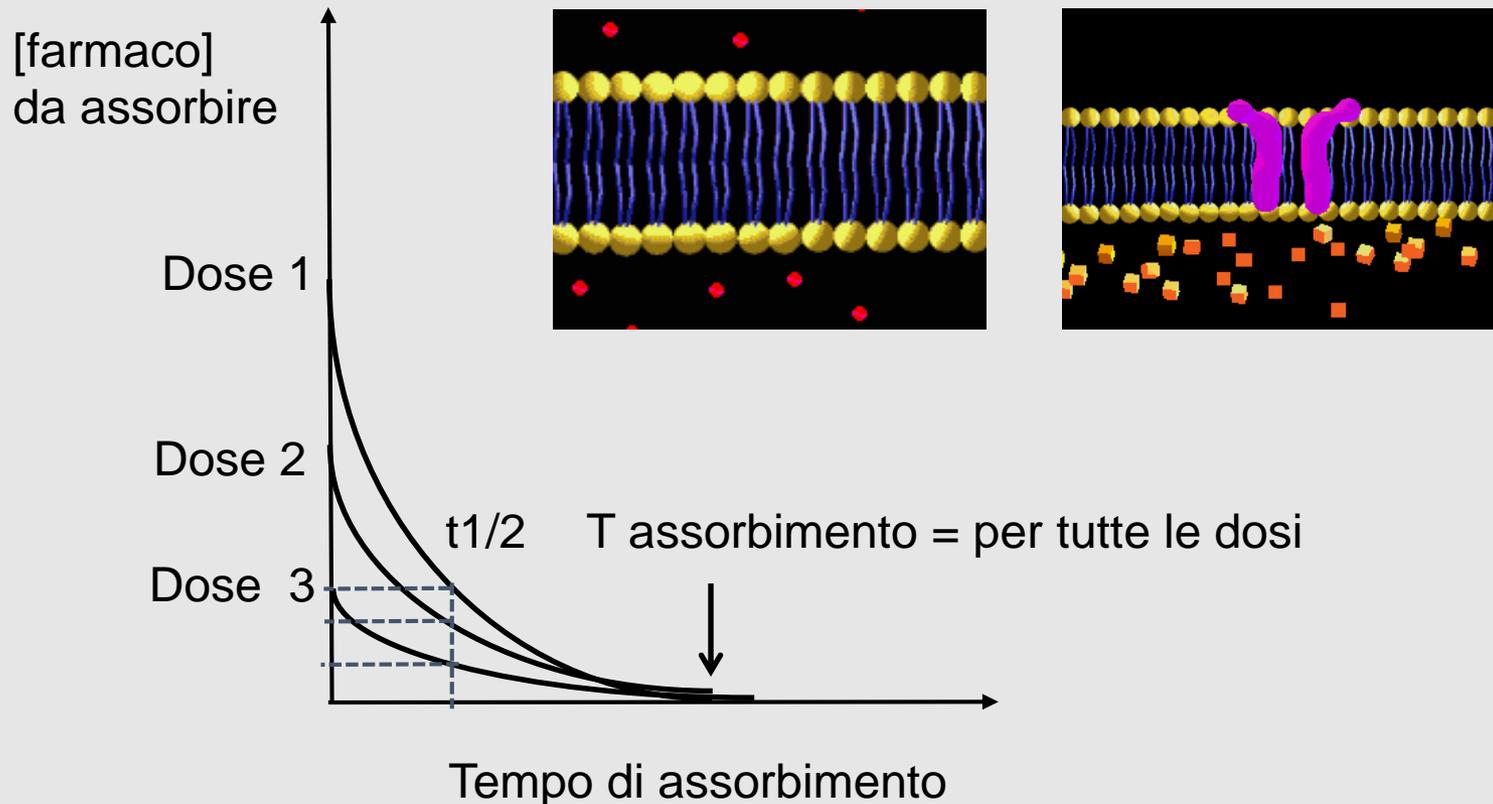
La velocità di assorbimento è proporzionale alla dose solo fino a certi valori, dopodiché si *satura e resta stabile*.

Tempo di assorbimento *proporzionale* alla dose.

Quando i meccanismi di trasporto coinvolti nella fase di eliminazione sono saturi, la somministrazione di una dose può portare improvvisi aumenti dei livelli plasmatici con possibili effetti tossici.

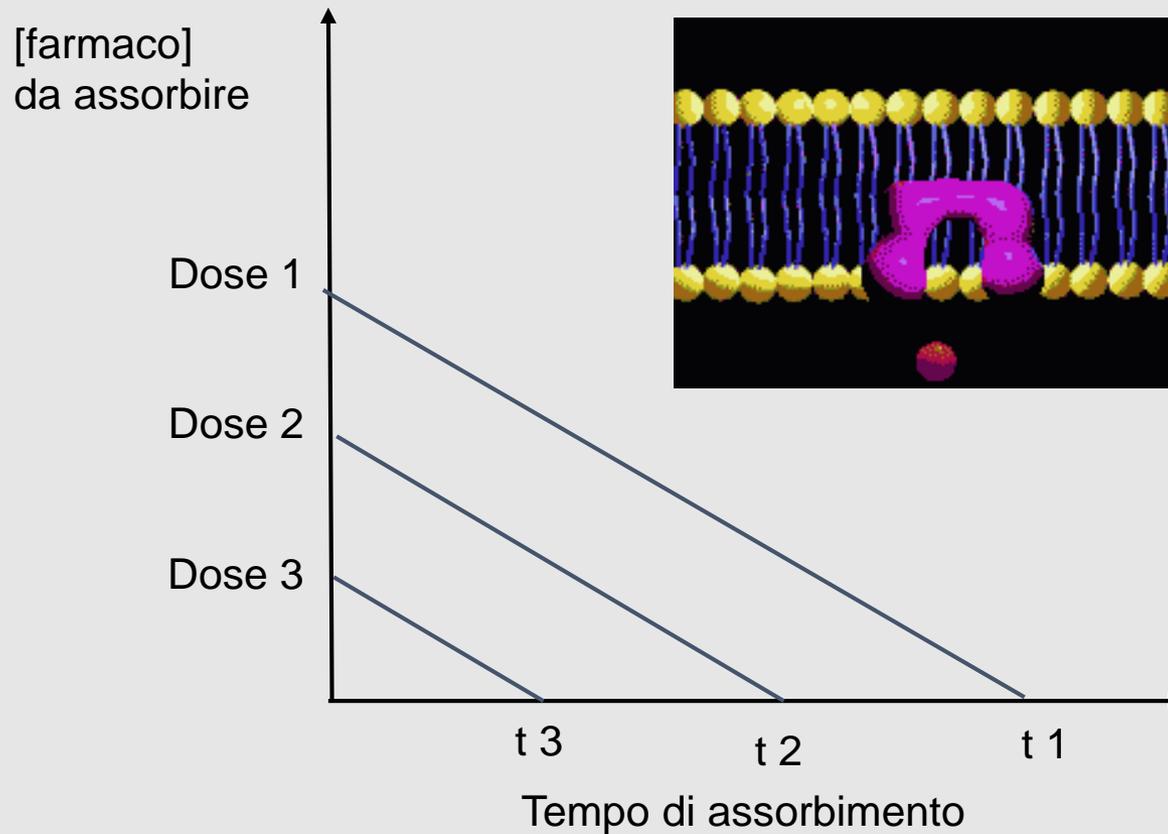
Cinetica di assorbimento di ordine I

(Una % costante di farmaco viene assorbita nell'unità di tempo
=> t assorbimento indipendente da dose)



Cinetica di assorbimento di ordine 0

(Una quota costante di farmaco viene assorbita nell'unità di tempo
=> t assorbimento dipendente da dose)



Fattori che influenzano l'assorbimento gastro-intestinale

- Area della superficie di assorbimento
- Velocità del flusso ematico
- Resistenza al pH gastrico, agli enzimi dello stomaco, dell'intestino e della flora intestinale
- Presenza o meno di meccanismi di trasporto specializzato

DISTRIBUZIONE

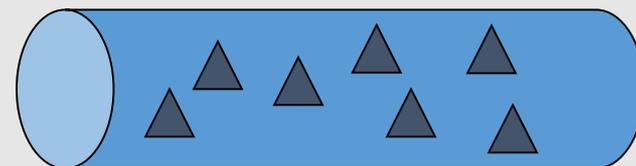
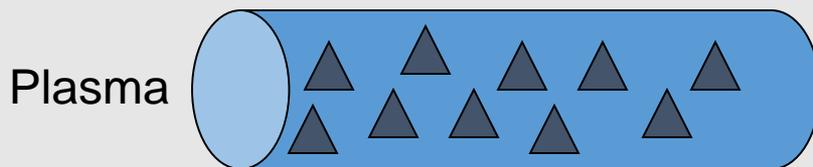
Fattori che influenzano la distribuzione di un farmaco

- Caratteristiche fisico-chimiche del farmaco
- legame della molecola alle proteine plasmatiche
- Irrorazione degli organi
- Affinità specifica dei tessuti

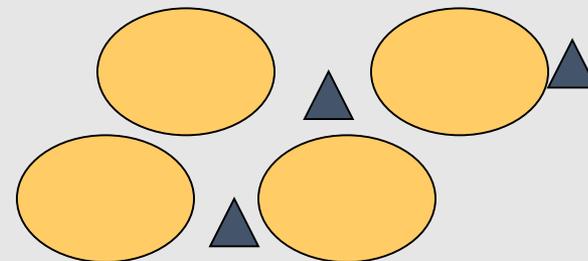
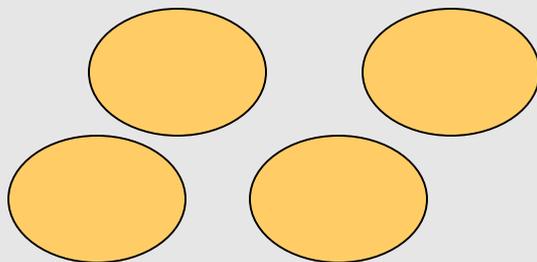
Alla somministrazione

All'equilibrio

Farmaco idrosolubile

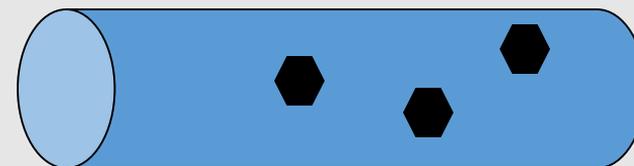
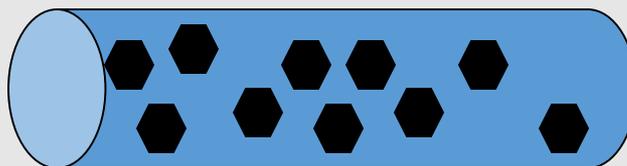


Tessuti

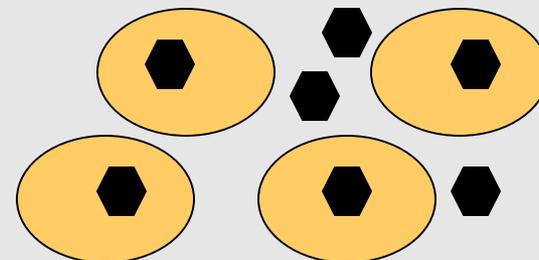
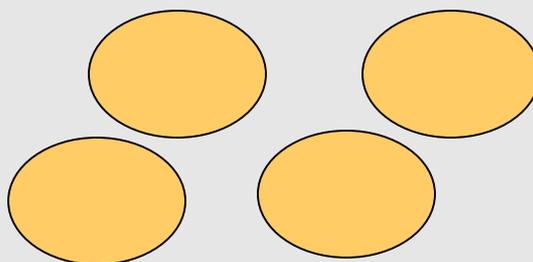


Farmaco liposolubile

Plasma



Tessuti



Volume di distribuzione (Vd)

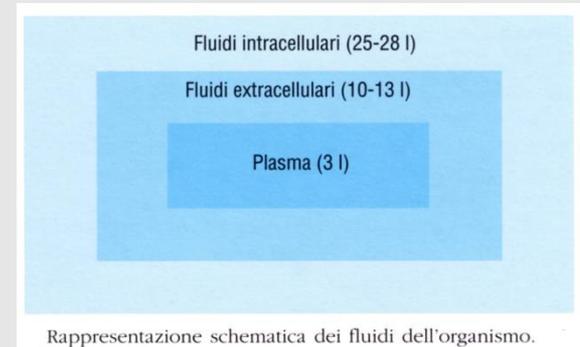
$$Vd = \text{dose somministrata} / \text{conc. plasmatica}$$

Più la concentrazione plasmatica di un farmaco è elevata rispetto alla dose iniziale, più il valore numerico del Vd sarà piccolo ad indicare che il farmaco ha un basso Vd (resta nel plasma, libero o legato!).

Al contrario una bassa concentrazione plasmatica rispetto alla dose indicherà che il farmaco si è distribuito in altri distretti dell'organismo. Sarà quindi dotato di un alto Vd.

Vd= parametro fondamentale per stabilire la posologia di un farmaco

Distribuzione



Vd è un volume apparente

Quantità del farmaco nel corpo/concentrazione plasmatica del farmaco (all'equilibrio).

Farmaci con alto Vd si distribuiscono prevalentemente fuori dal plasma e viceversa (il Vd può anche essere di molto superiore al V di H₂O corporea)

Es: dose = 100mg

1) Conc. Plasmatica misurata = 33mg/l => Vd = 3l

Il farmaco NON si distribuisce, resta tutto nel plasma.

2) Conc. Plasmatica misurata = 3.3mg/l => Vd = 33l

Il farmaco si distribuisce diffusamente nei compartimenti intra ed extracellulari.

3) Conc. Plasmatica misurata = 1 mg/l => Vd = 100l

Superiore al volume reale dei liquidi corporei: Il farmaco si distribuisce in gran parte.

Fattori che influenzano la distribuzione di un farmaco

- Caratteristiche fisico-chimiche del farmaco (dimensione, pKa, Cr)
- Legame della molecola alle proteine plasmatiche
- Irrorazione degli organi
- Affinità specifica dei tessuti

Legame alle proteine

- Soprattutto all'albumina.
- Equilibrio continuo tra parte libera e parte legata
- Il farmaco legato non attraversa le membrane, non viene metabolizzato, non è biologicamente attivo.
- Warfarin (anticoagulante) è legato al 90% alle proteine plasmatiche. Quindi solo il 10% della dose somministrata è biologicamente attiva. Stati patologici che comportano riduzione della concentrazione di proteine plasmatiche o interazioni con altri farmaci che “spiazzano” warfarin possono causare emorragie.

Farmaci molto legati...

Legati alle albumine o alle glicoproteine alfa

- FANS
- warfarin
- ceftiofur
- doxiciclina
- furosemide
- chinidina
- diazepam
- propranololo
- ...

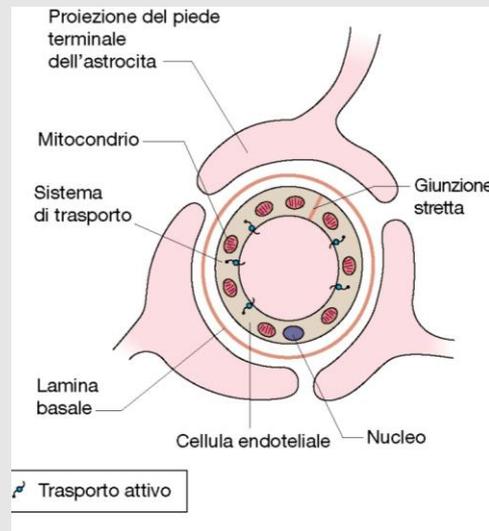
Fattori che modificano il legame farmaco-proteico

- Riduzione del tasso di proteine plasmatiche dovuta a:
 - Insufficienza epatica (ridotta produzione)
 - Insufficienza renale (proteine passano nell'urina)
 - Enteropatie
 - Parassitosi
 - Ustioni
- Se aumenta la quota libera:
 - Aumento dell'effetto (possibile comparsa di effetti tossici)
 - Aumento della velocità di eliminazione

Barriera ematoencefalica

Rappresenta un ostacolo relativo al passaggio degli xenobiotici (farmaci/tossine) nel sistema nervoso centrale.

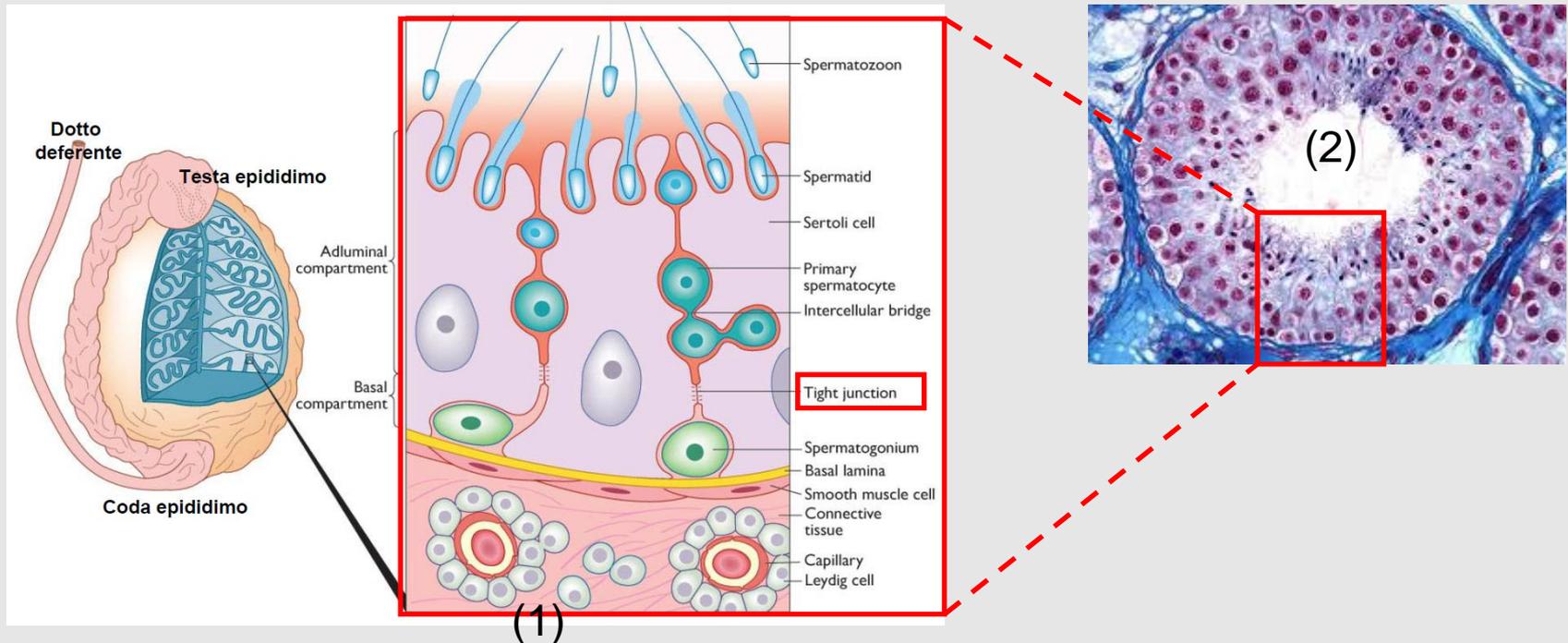
Limita il passaggio di molecole *grandi e idrofiliche*.



- le cellule endoteliali dei capillari cerebrali hanno giunzioni serrate e i pori sono virtualmente assenti.
- le cellule endoteliali stesse contengono un carrier proteico in grado di trasportare alcune sostanze in direzione del sangue (espulsione).
- i capillari del sistema nervoso centrale sono in gran parte avvolti dai processi delle cellule gliali (astrociti).
- Integrità compromessa in stati patologici del SNC (es: meningiti)

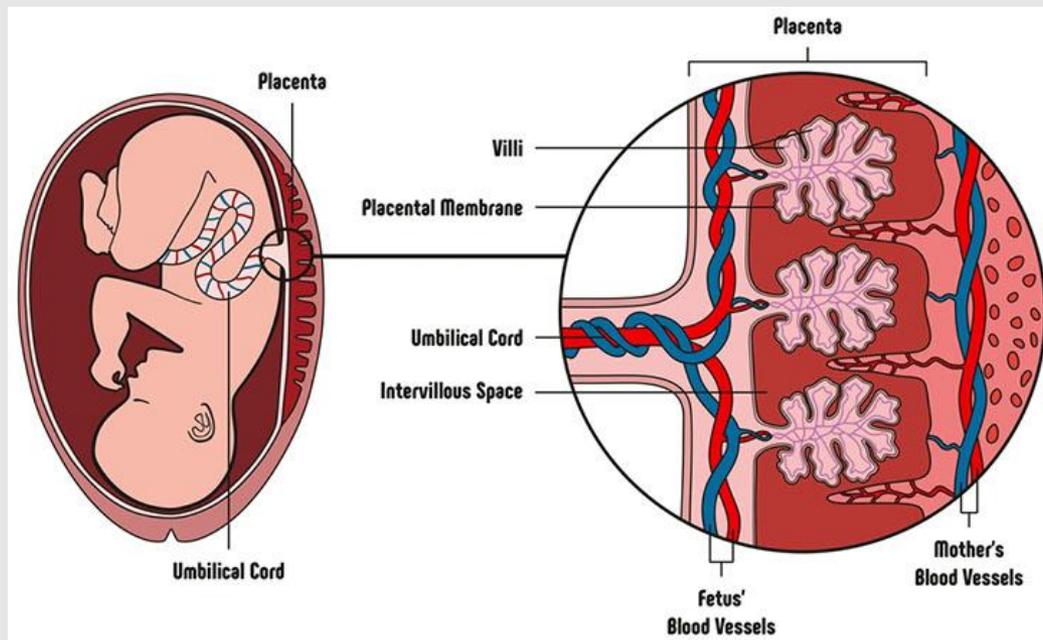
Barriera emato-testicolare

Localizzata tra il lume del capillare interstiziale (1) e il lume del tubulo seminifero (2) è costituita da endotelio capillare, lamina basale capillare, endotelio linfatico, cellule mioidi, lamina basale del tubulo seminifero e cellule del Sertoli, le quali formano *tight junctions* (giunzioni serrate) tra di loro.



Barriera placentare

Protegge il feto da sostanze nocive presenti nel sangue materno, ma deve garantire il passaggio di numerose sostanze; processi di trasporto attivo consentono il passaggio di sostanze nutritive tra la circolazione fetale e quella materna, stati che variano con il periodo di gestazione.



Alcuni farmaci teratogeni

Teratogeno = causa malformazioni.

Fase più delicata 3-8 settimane, quando si ha l'organogenesi nel feto.

Antiepilettici: acido valproico (spina bifida, difetti neurosviluppo, autismo).

Carbamazepina.

Antibiotici: tetracicline

Anticoagulanti: warfarin

Stabilizzanti dell'umore: litio

Antiipertensivi: ACE inibitori

Talidomide (anni 50): veniva dato alle donne in gravidanza contro la nausea.

Si scoprì che causava gravi malformazioni congenite al feto (focomelia, mancato o incompleto sviluppo degli arti).

A seguito di questo caso fu introdotto l'obbligo di sperimentare i farmaci anche su animali in gravidanza.

Metabolismo

Il metabolismo (o *biotrasformazione*) di un farmaco è generalmente necessario per la successiva *eliminazione*.

Un farmaco che non viene metabolizzato e/o eliminato si accumula nell'organismo.

Metabolismo => Fegato

Eliminazione => Reni

(con importanti eccezioni!)

METABOLISMO

Principio attivo



Reazioni di fase I
OSSIDAZIONE
RIDUZIONE
IDROLISI

Metaboliti di fase I

-OH
-COOH
-NH₂
-SH



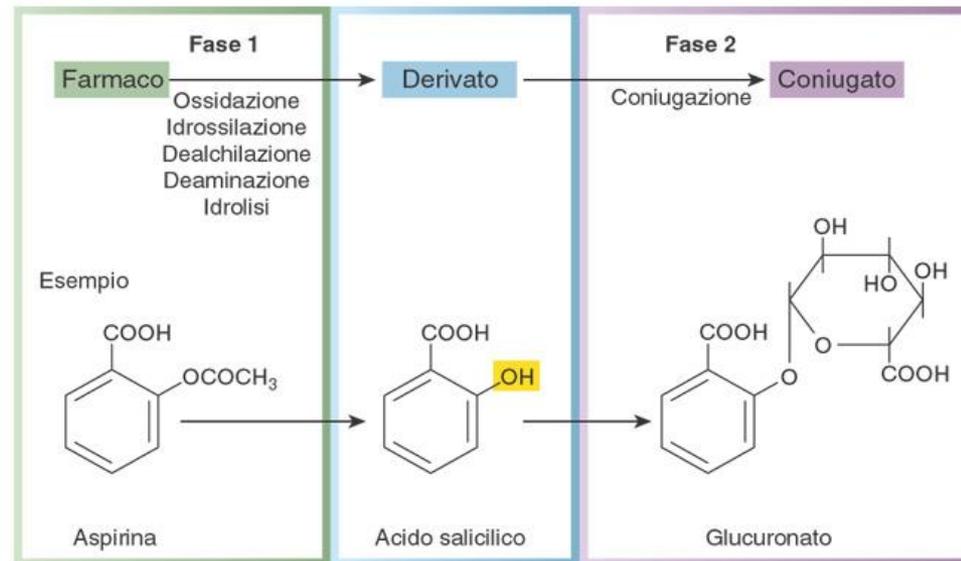
Reazioni di fase II
CONIUGAZIONE

Metaboliti di fase II (coniugati)



ELIMINAZIONE

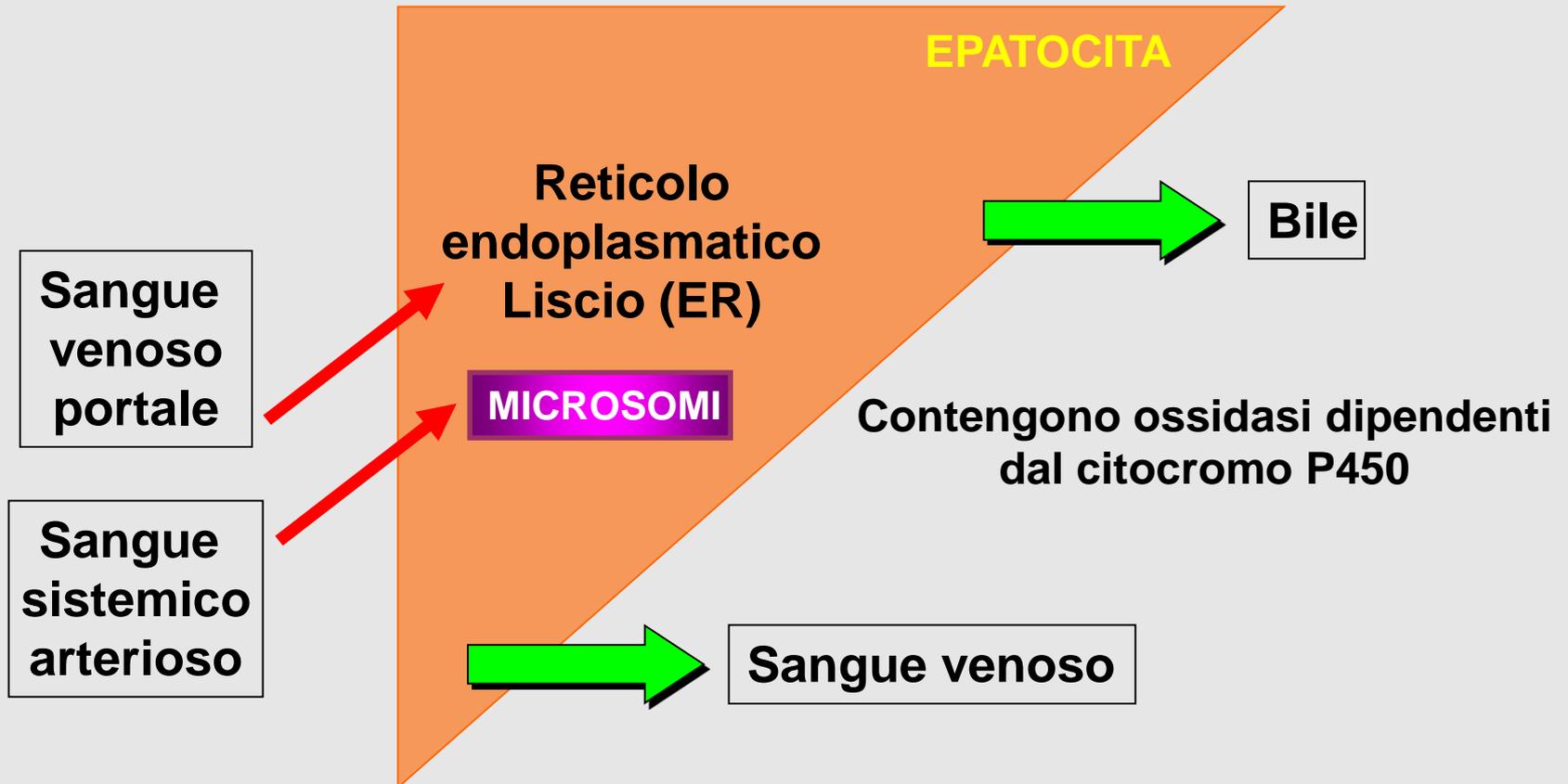
Le due fasi del metabolismo dei farmaci



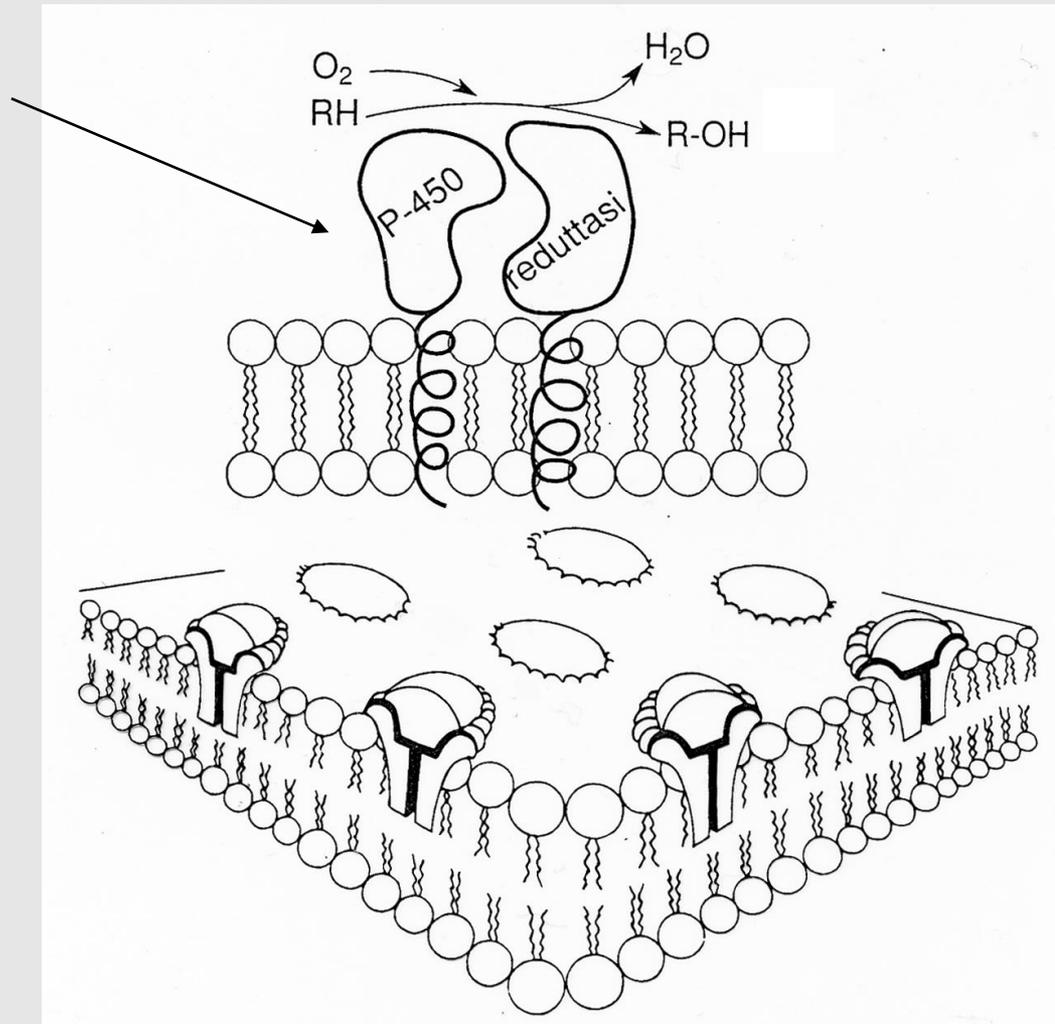
Es: intermedio di fase I del paracetamolo (Tachipirina) è fortemente epatotossico e può portare a insufficienza epatica acuta (mortale) (per dosi > 8 gr).

1. Il metabolismo aumenta il grado di *idrofilia* della molecola da eliminare (farmaco o tossina), in modo da favorire la permanenza nel plasma e quindi l'eliminazione con le urine.
2. Per le stesse ragioni, il metabolismo contrasta la *distribuzione* di un farmaco.
3. In certi casi il metabolita del farmaco mantiene le proprietà farmacologiche del farmaco stesso. Es: l'ansiolitico diazepam "Valium".
4. Alcuni farmaci diventano attivi in seguito a biotrasformazione (*bioattivazione*). Es: alcuni steroidi, antidepressivo imipramina.

IL FEGATO



Disposizione del sistema di ossidasi miste microsomiali sul reticolo endoplasmatico liscio

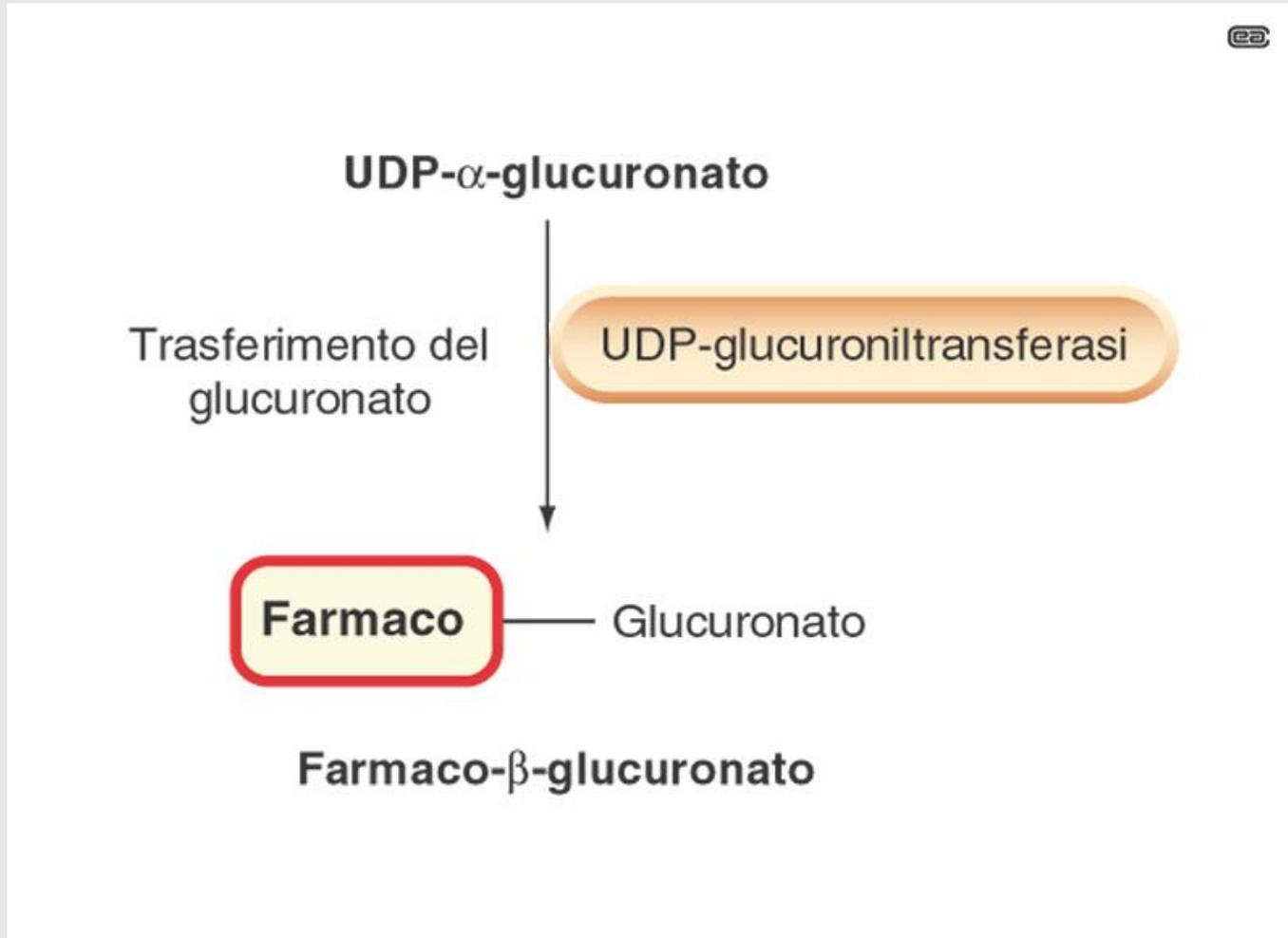


Reazioni di **FASE 2**

- Coniugazione di gruppi funzionali quali -OH, -SH, -COOH, -CONH₂ con acido glucuronico per dare glucuronidi.
- Coniugazione di gruppi -OH con solfato per dare solforati.
- coniugazione di -NH₂, -CONH₂, aminoacidi, farmaci solforati con gruppi acetili per dare derivati acetilati.
- -nitriti, epossidi, solforati con glutazione per dare composti glutazione-coniugati.

Tutte queste reazioni fanno sì che il farmaco perda del tutto la sua attività, diventi più idrofilico e quindi più facilmente eliminabile.

La reazione di coniugazione con il glucuronide



Biotrasformazioni e metabolismo *extra-epatici*

1. Polmone
2. Cute
3. Mucosa gastro-intestinale
4. Placenta

Farmacogenetica

- Nessuno è creato nello stesso modo: CYP450
- Esistono polimorfismi genici per enzimi che metabolizzano molti farmaci
- Si possono spiegare reazioni *idiosincrasiche* (imprevedibili).
- (risposta maggiore o inferiore all'attesa o comparsa di effetti avversi)
- Si può imparare molto da una buona storia familiare sulle risposte ai farmaci

Eliminazione

ELIMINAZIONE DEI FARMACI

PRINCIPALI

{
RENALE
EPATICA

SECONDARIE

{
POLMONARE
INTESTINALE
CUTANEA
SALIVARE
LACRIMALE
MAMMARIA

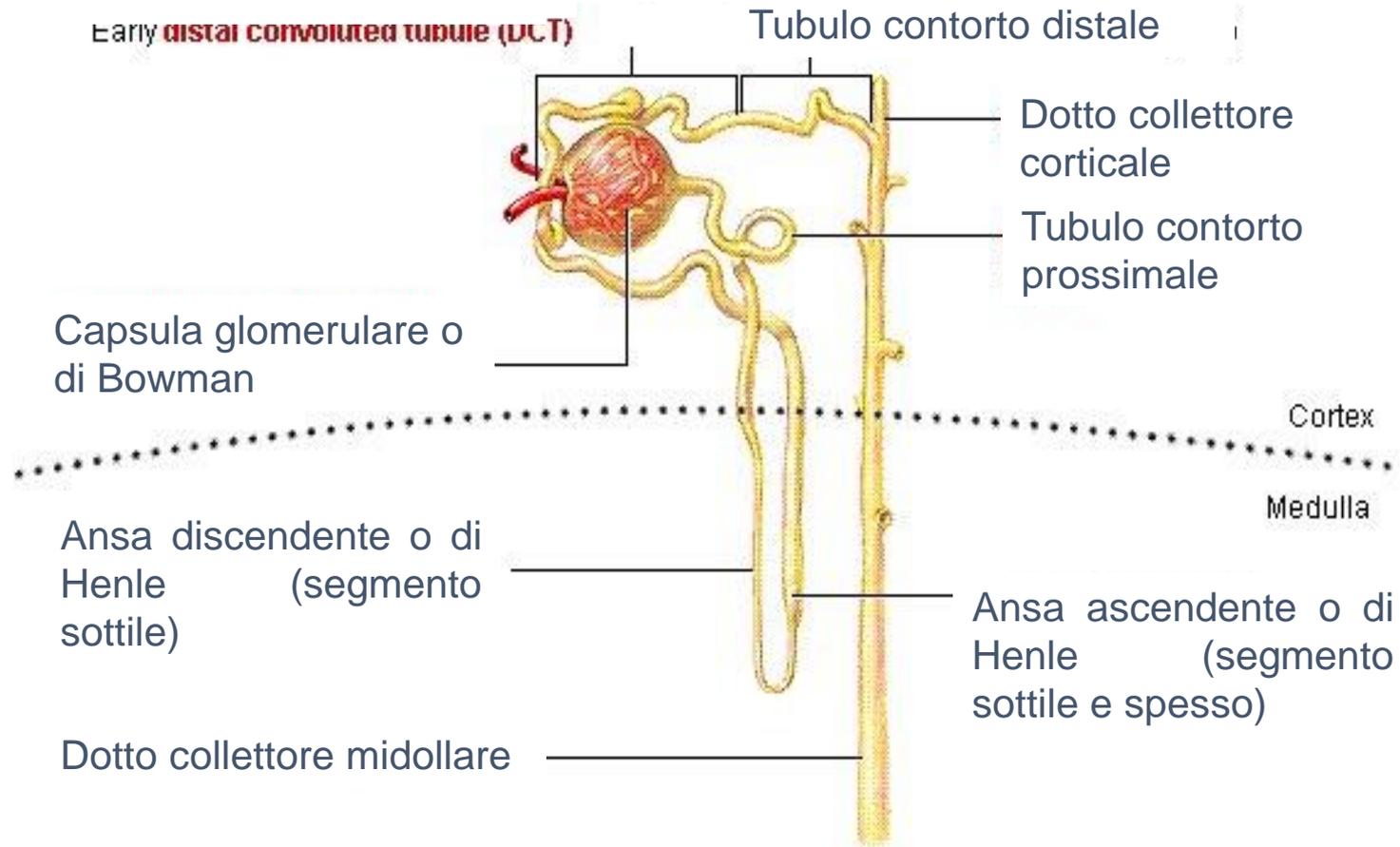
ELIMINAZIONE

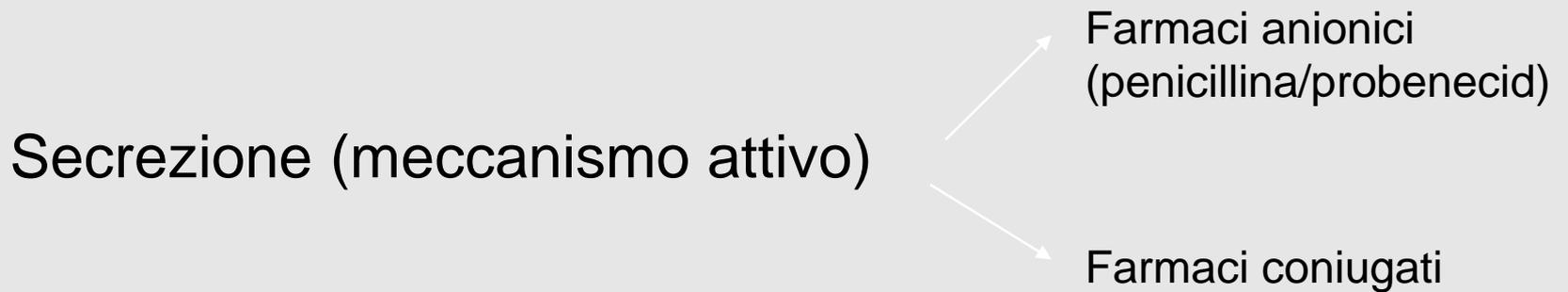
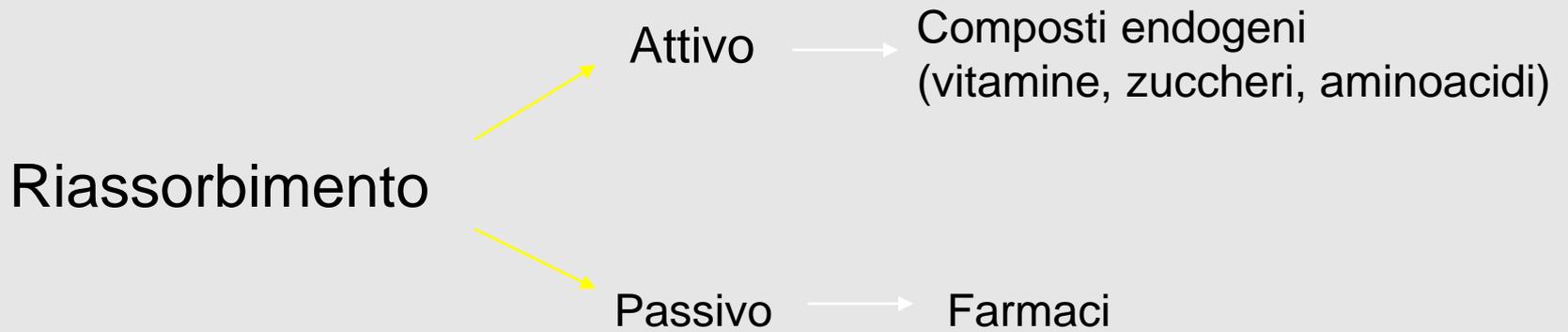
- ✓ L'urina è la via principale di escrezione di un farmaco (ma non l'unica)
- ✓ La filtrazione glomerulare permette il passaggio nell'urina solo di quei farmaci che hanno un peso molecolare \leq a 25Kd (piccoli)
- ✓ Alcuni farmaci vengono secreti attivamente dai capillari verso il tubulo attraverso trasportatori specifici per i farmaci acidi e basici.
- ✓ Alcuni farmaci, principalmente quelli liposolubili, possono essere riassorbiti nel tubulo distale.

NOTA: In presenza di pH basico, i farmaci che sono acidi deboli si trovano sotto forma ionizzata (più idrosolubile), per questo motivo sono *meno riassorbiti* e più velocemente escreti. Viceversa per i farmaci che sono basi deboli. Metodo utilizzato per la detossificazione da sostanze acide o basiche.

Il Nefrone

Struttura dei segmenti tubulari





Vie particolari di escrezione di farmaci

- ✓ Nel latte di donne che sono in fase di allattamento
- ✓ Gli agenti volatili (come gli anestetici) sono escreti attraverso i polmoni.
- ✓ Alcuni farmaci sono escreti nelle feci. Questa via di eliminazione è più efficiente in corso di diarrea.
- ✓ I coniugati dell'acido glucuronico con un peso molecolare $\geq 300\text{Kd}$ sono per la maggior parte escreti nella bile.

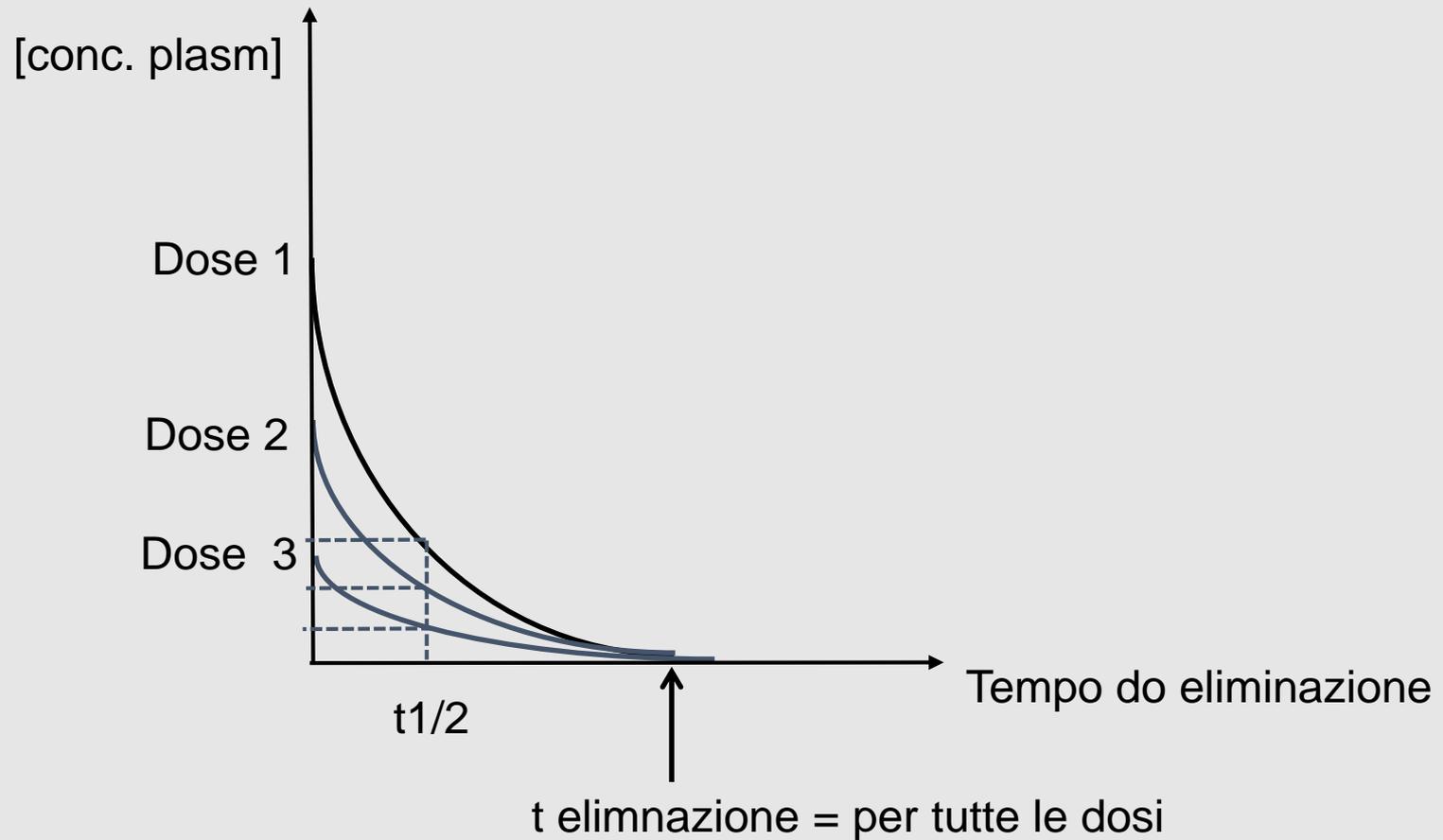
Cinetiche di eliminazione

Ordine I: velocità di eliminazione *proporzionale* alla concentrazione plasmatica, quindi tempo di eliminazione (emivita) costante. Il farmaco sarà eliminato in N ore *indipendentemente* dalla dose somministrata.

Ordine 0: velocità di eliminazione *indipendente* dalla concentrazione plasmatica quindi il suo tempo di eliminazione è *dipendente* (proporzionale) alla dose somministrata (più farmaco, più tempo).

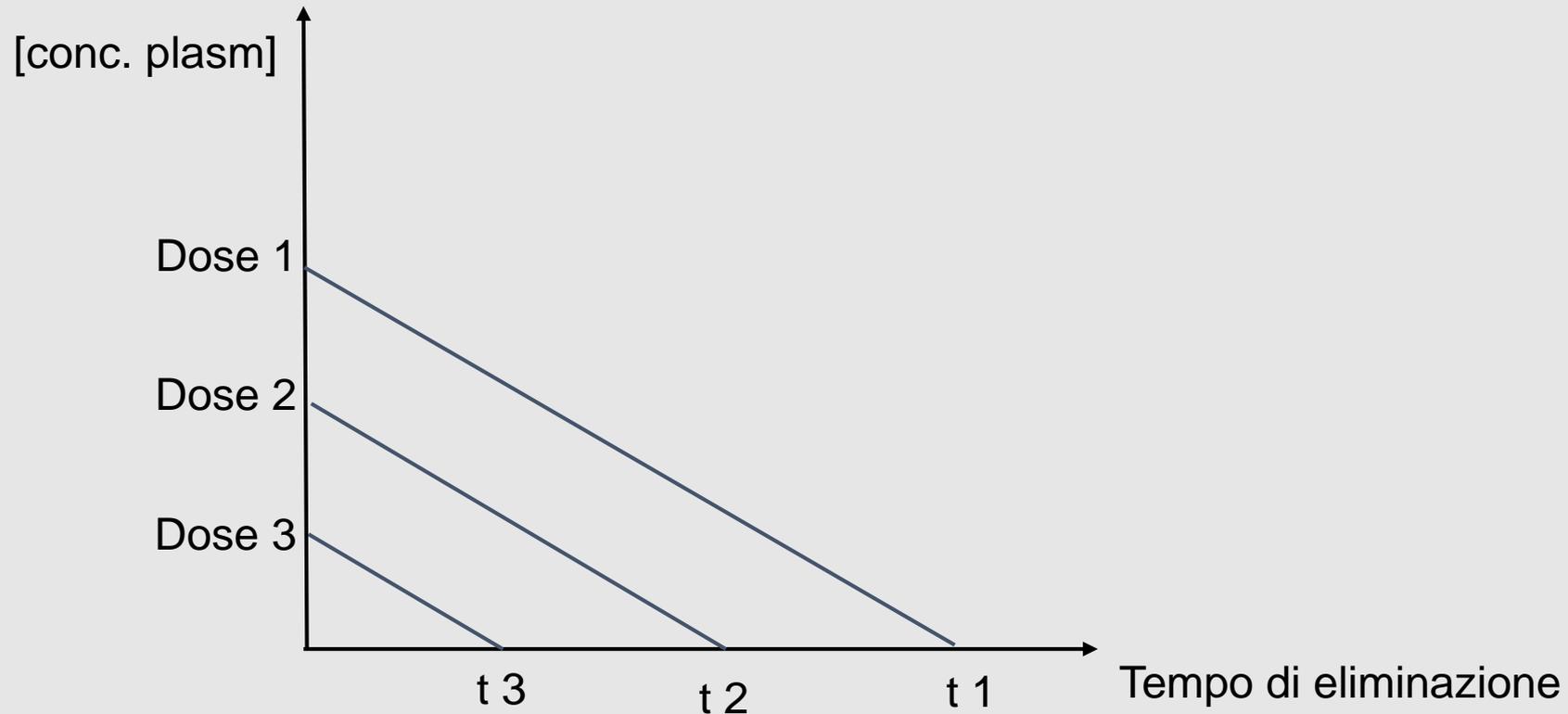
Cinetica di eliminazione di ordine I

(t eliminazione *indipendente* da dosaggio)



Cinetica di eliminazione di ordine 0

(t eliminazione *dipendente* da dosaggio)



Emivita plasmatica ed effetti terapeutici o tossici

- ✓ L'effetto terapeutico o tossico di farmaco è significativamente influenzato dalla velocità del suo metabolismo e dalla formazione o meno di metaboliti attivi.
- ✓ L'emivita plasmatica ($T_{1/2}$) è il tempo necessario affinché venga eliminata la metà della dose di farmaco presente nell'organismo.
- ✓ Anche i metaboliti di un farmaco hanno un'emivita. I metaboliti possono essere sia inattivi che più attivi del farmaco da cui derivano. Ad esempio: IL PROZAC (fluoxetina) ha un'emivita variabile da 1 a 3 giorni; il suo metabolita principale (norfluoxetina) è più attivo ed ha un'emivita di 7-15 giorni!

Emivita ed eliminazione dei farmaci

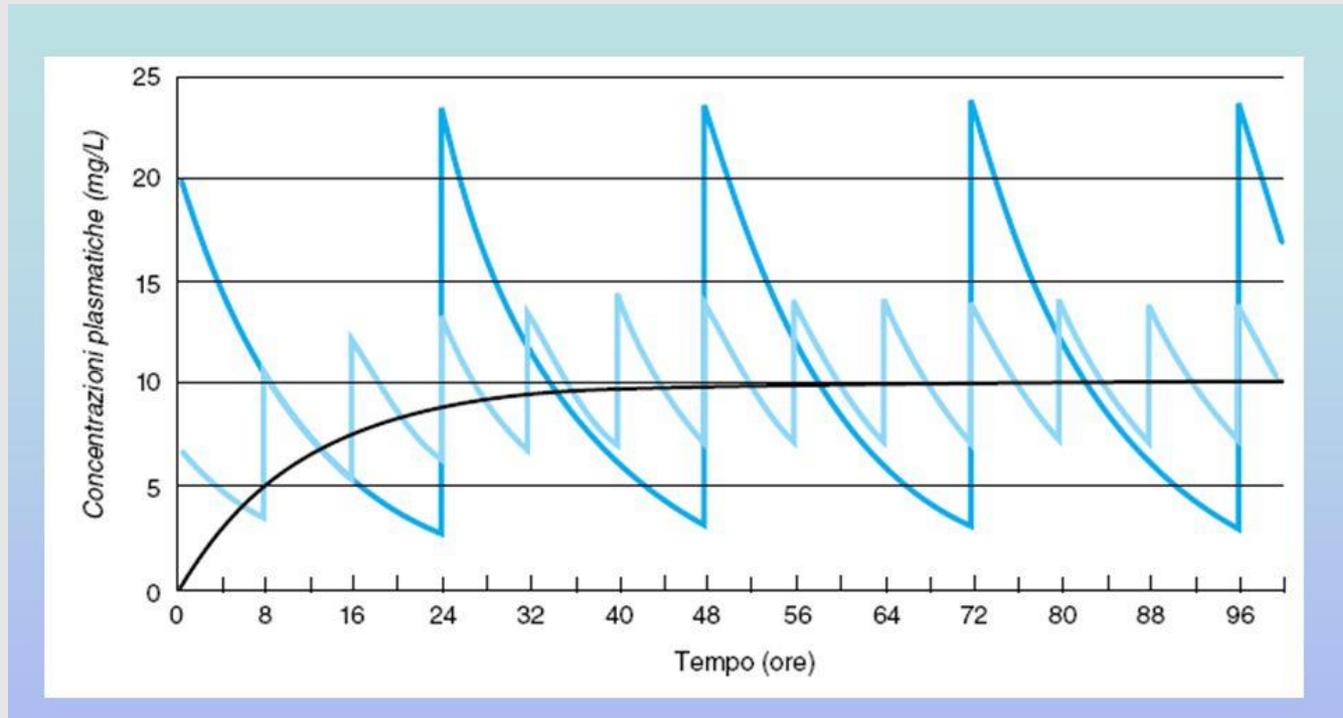
N° di $t_{1/2}$	Frazione di farmaco residua
0	100%
1	50%
2	25%
3	12.5%
4	6.25%
5	3.125%
6	1.56%
7	0.78%
8	0.39%
9	0.195%
10	0.0975%

*** Sono necessarie 10 emivite per eliminare il 99,9%***

Tempi di emivita

- Necessari per determinare:
 - Intervalli tra le dosi
 - Durata dell'effetto benefico (o tossico!)
 - Tempi di sospensione

Somministrazioni ripetute



Clearance (Cl)

- Cl = volume di liquido (sangue) depurato dal farmaco nell'unità di tempo (in ml/min).
- K di eliminazione di un farmaco è uguale al rapporto tra Cl e V di distribuzione. $K_{el} = Cl/V_d$, unità di misura = minuti. In altre parole maggiore è il V_d minore è la quantità di farmaco disponibile per l'eliminazione.