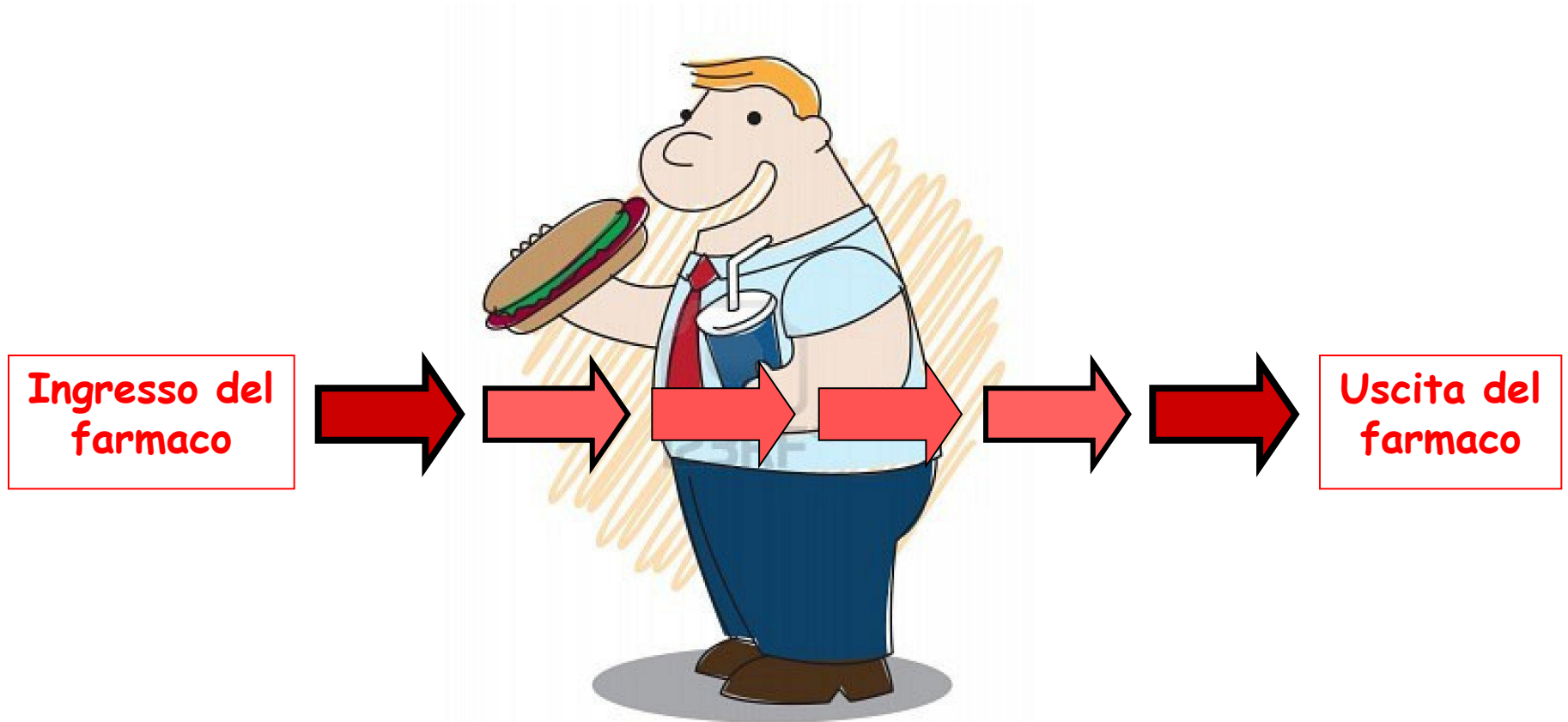


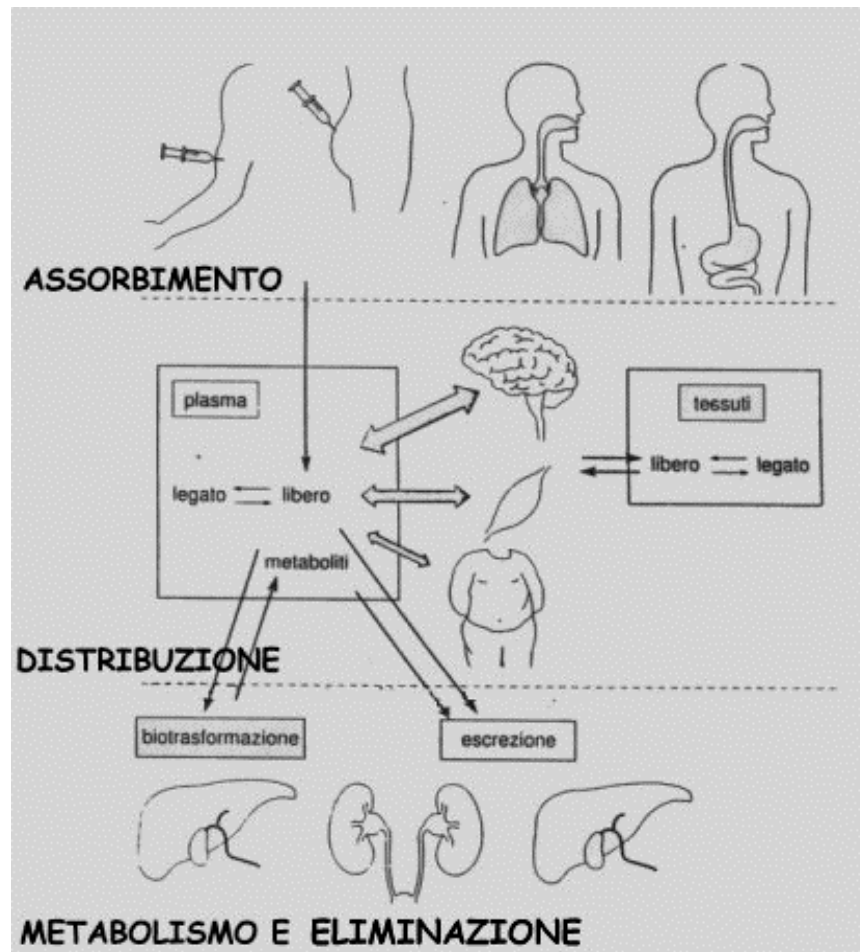
Interazioni farmaco-organismo



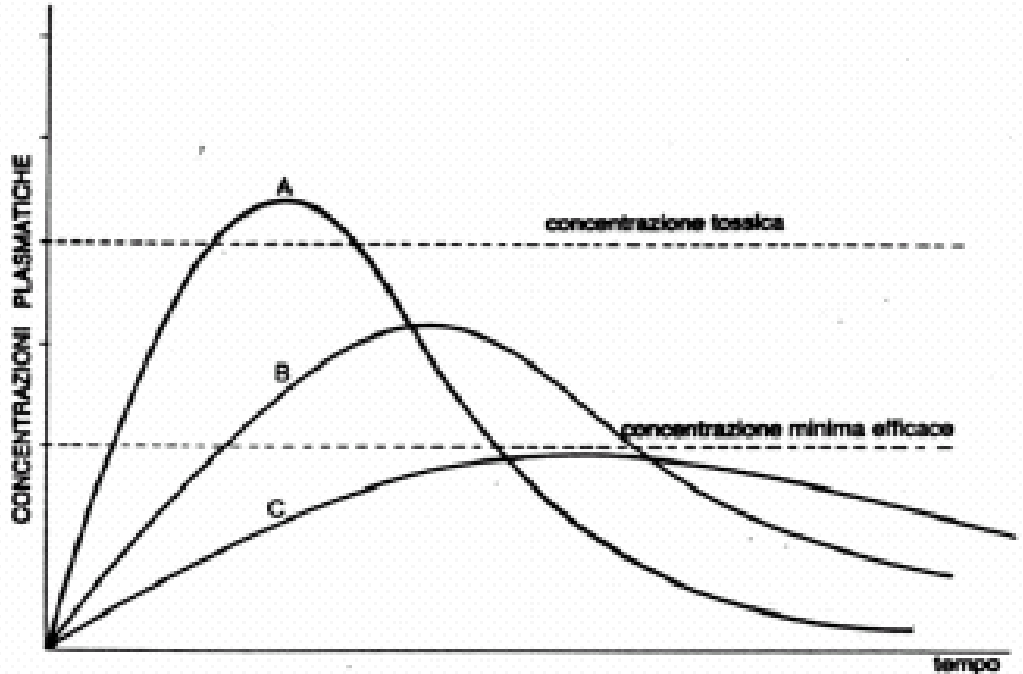
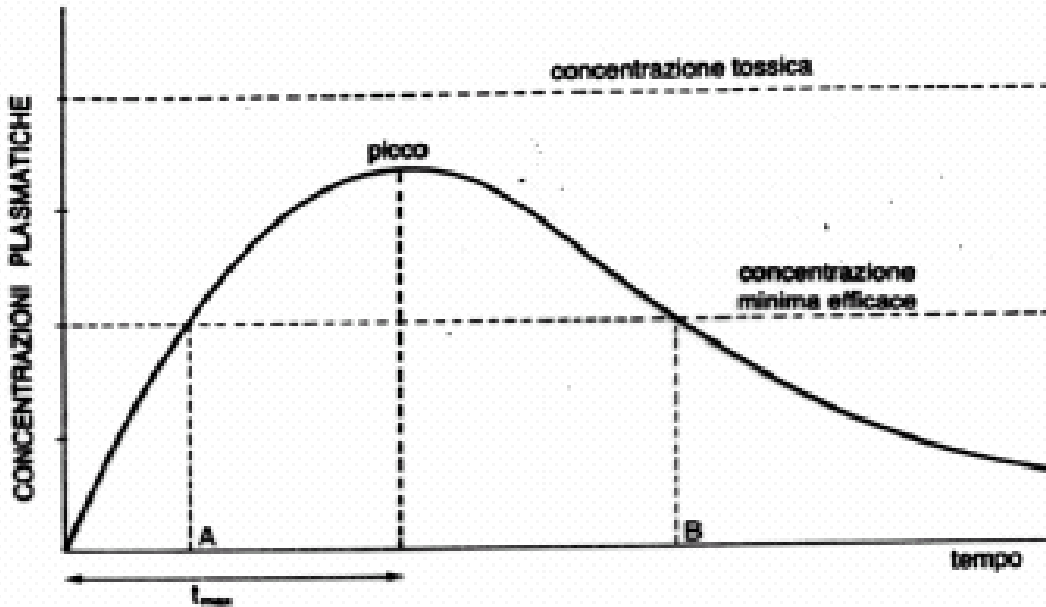
FARMACOCINETICA

Studia l'evoluzione temporale delle concentrazioni di un farmaco e dei suoi metaboliti nei diversi fluidi e tessuti dell'organismo mediante l'analisi dei processi che regolano:

(ADME)



FINESTRA TERAPEUTICA



La **dose** e la **via di somministrazione** influenzano l'altezza del **picco plasmatico** che deve trovarsi tra la **concentrazione minima efficace** e la **concentrazione tossica**

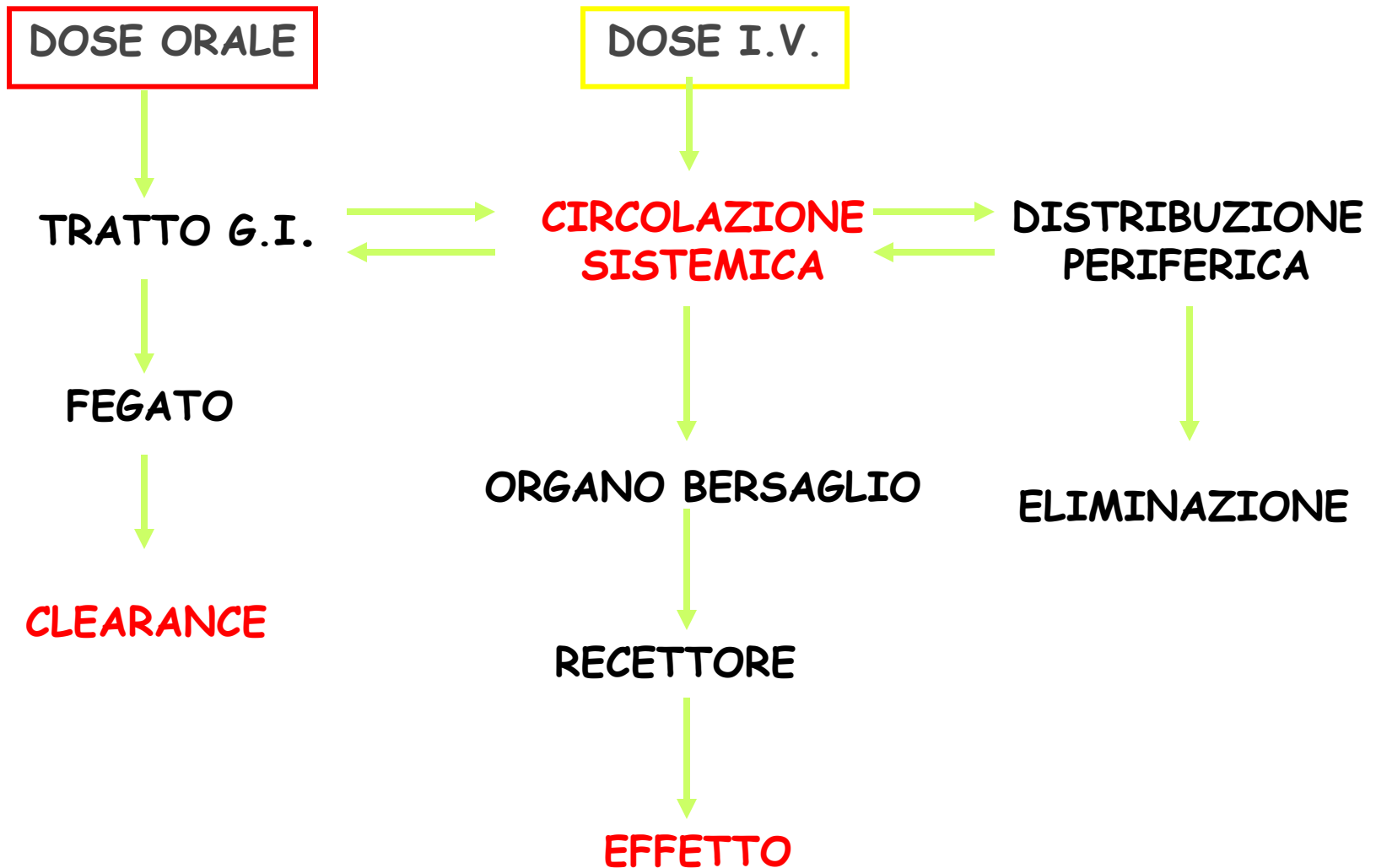
Concetti generali

- La risposta terapeutica ad un farmaco non dipende esclusivamente dalla dose. Ma è correlata alle variabili che ne modificano l'assorbimento
- La **biodisponibilità** definisce la frazione di dose che raggiunge immodificata il circolo a partire dalla sede di somministrazione e dipende dall'assorbimento
- L'**effetto farmacologico** è funzione della concentrazione del farmaco nella sede di azione.

Questa non è direttamente misurabile ma è presunta dalla concentrazione plasmatica

- Insorgenza, intensità e durata dell'effetto dipendono dalla via di somministrazione, dalla forma farmaceutica, dalla capacità del farmaco di attraversare le membrane biologiche

DESTINO DEL FARMACO

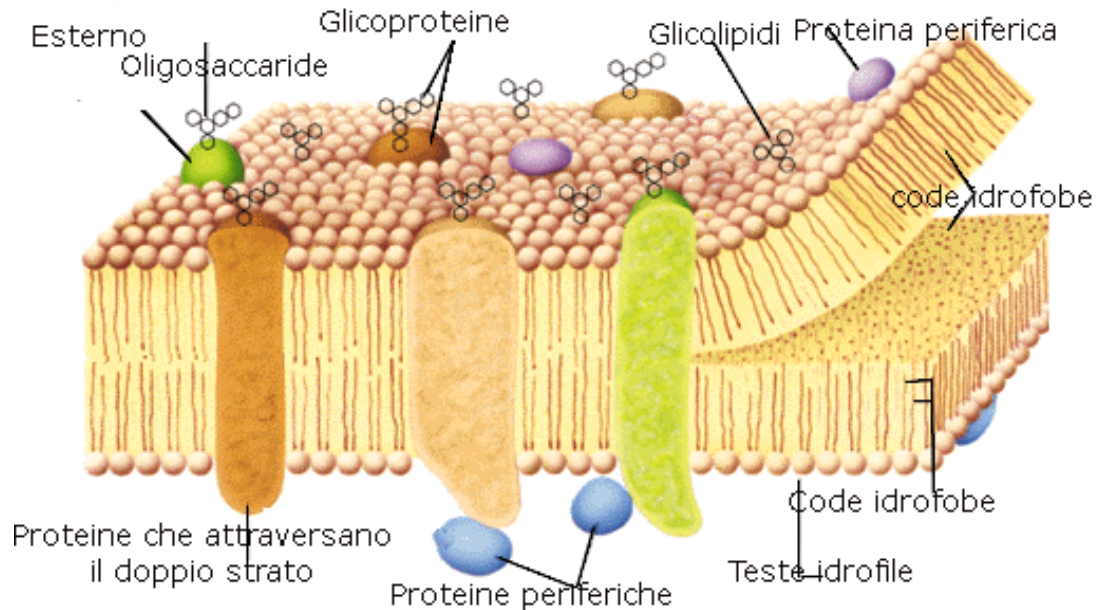


ASSORBIMENTO DEI FARMACI

Qualunque farmaco per poter espletare la sua azione, deve trovarsi in appropriate concentrazioni nel sito specifico e l'assorbimento è il processo per mezzo del quale un farmaco passa dal sito di somministrazione al sito d'azione.

**MEMBRANE CELLULARI
MEMBRANE BASALI
ENDOTELI
ECC...**

MEMBRANA CELLULARE



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. Il doppio strato ha uno spessore di circa 4,5 nanometri. Le proteine, che costituiscono gli altri componenti della membrana, possono essere di due tipi. Alcune dette periferiche sono disposte su entrambe le facce della membrana, altre dette integrali penetrano nella membrana e l'attraversano completamente. Altri componenti: **carboidrati, glicolipidi, glicoproteine, colesterolo**

Passaggio dei farmaci attraverso le membrane biologiche in funzione delle loro caratteristiche chimico-fisiche

Caratteristiche del farmaco

— Sostanze idrosolubili, non ionizzabili, con diametro molecolare inferiore a 4 Å (acqua, urea, alcool)

Elettroliti deboli (la maggior parte dei farmaci)

— Sostanze idrosolubili non ionizzate con diametro superiore a 4 Å (glucosio, Vit. B12)

— Acidi e basi organiche ionizzate

— Proteine ed altre grosse molecole

Passaggio attraverso le membrane biologiche

PROCESSO PASSIVO

- Filtrazione attraverso i pori

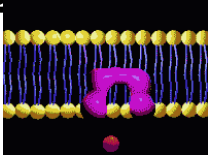
- Diffusione semplice della forma indissociata. Il trasferimento dipende dal pKa della sostanza e dal gradiente di pH ai due lati della membrana

MECCANISMO DI TRASPORTO

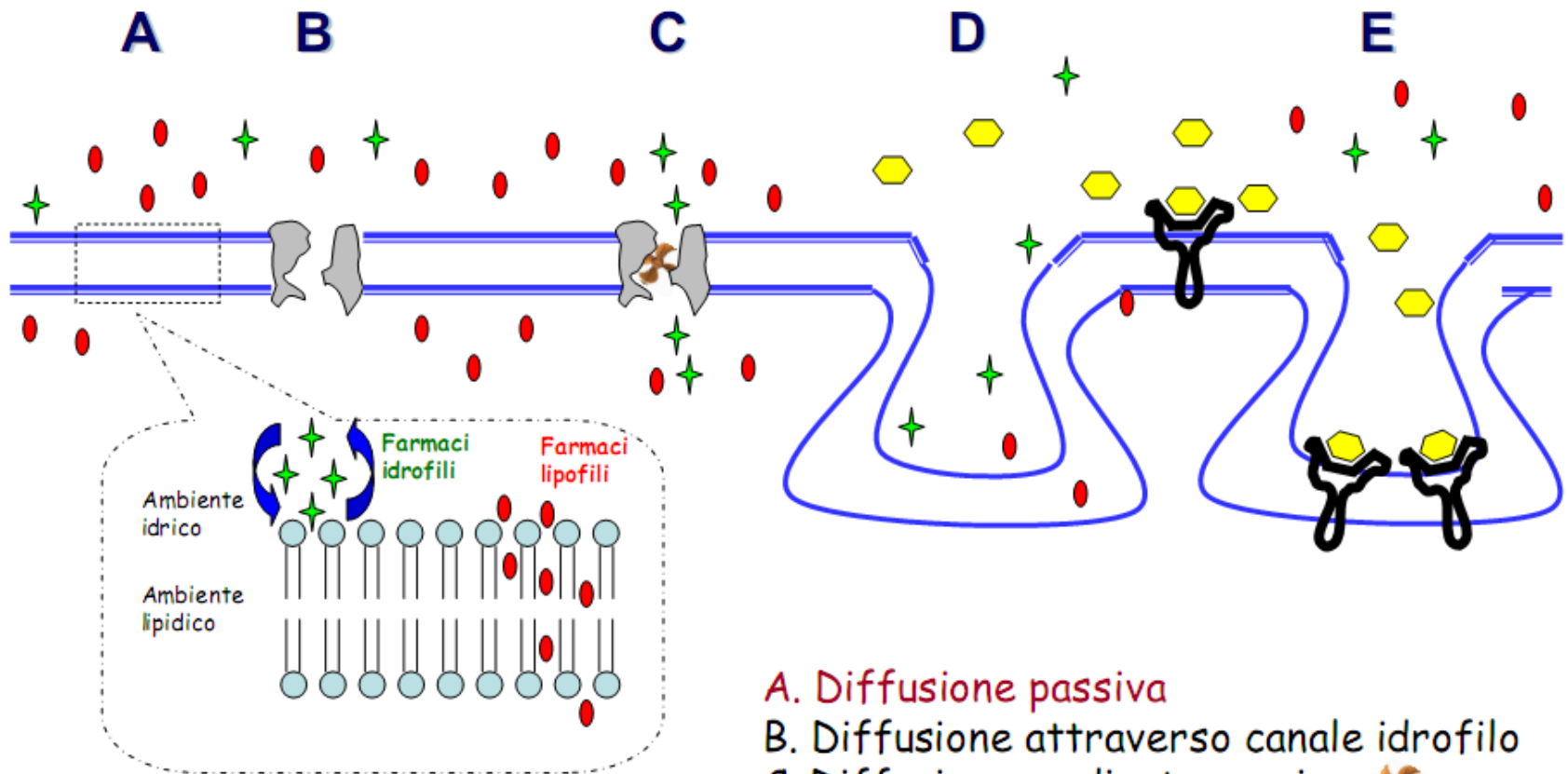
- Diffusione facilitata senza dispendio energetico per mezzo di un trasportatore


- Trasporto attivo con dispendio energetico mediante un trasportatore

- Fagocitosi e pinocitosi (trasporto vescicolare)

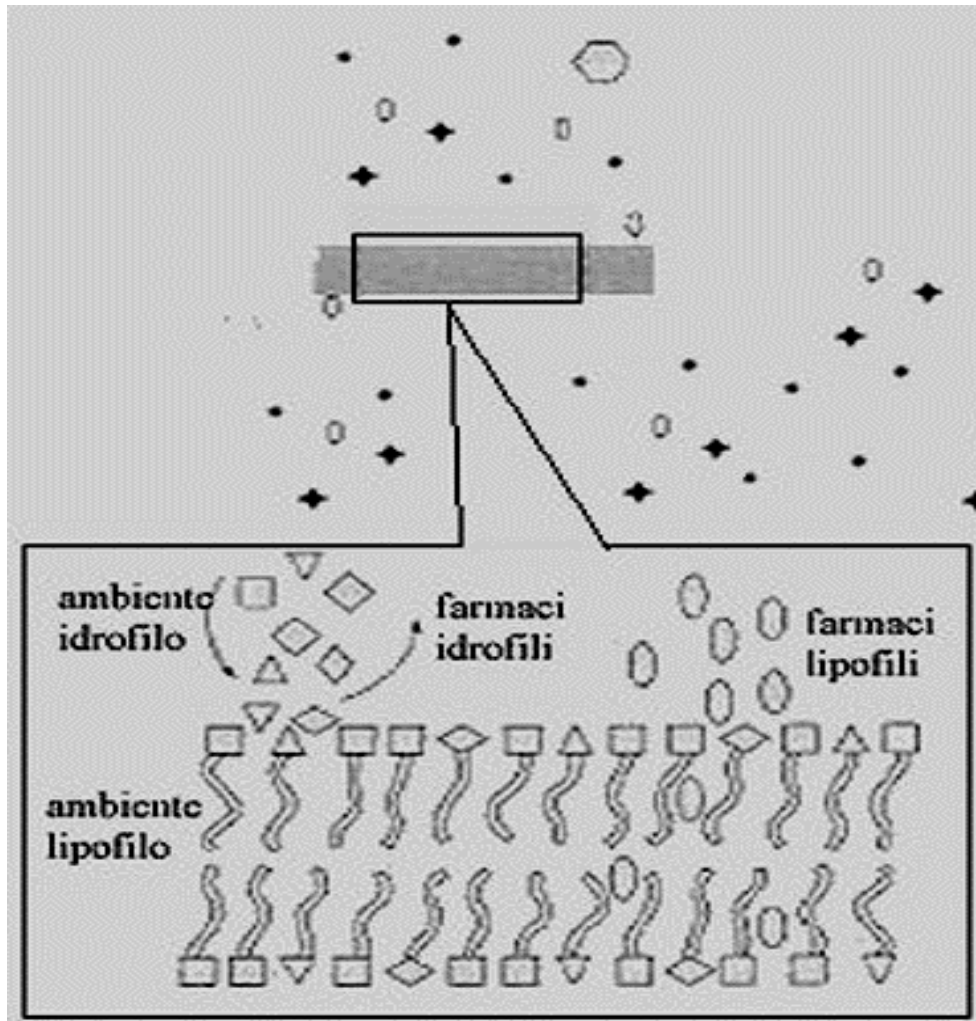


I meccanismi molecolari attraverso cui può avvenire il passaggio di farmaci attraverso la membrana plasmatica sono i seguenti:



- A. Diffusione passiva
- B. Diffusione attraverso canale idrofilo
- C. Diffusione mediante carrier 
(o Trasporto attivo)
- D. Endocitosi
- E. Endocitosi con recettore

LA MAGGIOR PARTE DEI FARMACI SI DIFFONDE PER DIFFUSIONE PASSIVA



E' direttamente proporzionale al gradiente di concentrazione tra i due lati della membrana.

Sia sostanze liposolubili che molecole di piccole dimensioni insolubili nei lipidi, possono attraversare le membrane per semplice diffusione.

VIE DI SOMMINISTRAZIONE DEI FARMACI

Vie di somministrazione dei farmaci

- **Naturali**
 - passaggio spontaneo attraverso barriere naturali (membrane fosfolipidiche e mezzi acquosi)
 - digerente, respiratorio, cute, mucose
 - singolo strato di cellule (intestino)
 - diversi strati di cellule (epidermide)
- **Artificiali**
 - passaggio mediante mezzi tecnici (ago)
 - somministrazione di farmaci che non attraversano le mucose (idrofili) o inattivati da processi digestivi (proteine o mucopolisaccaridi)

VIE DI SOMMINISTRAZIONE

NATURALI

**ORALE
SUBLINGUALE
RETTALE**

VIE ENTERALI

CUTANEA
POLMONARE
CONGIUNTIVALE

ARTIFICIALI

ENDOVENOSA
INTRAMUSCOLARE
SOTTOCUTANEA
INTRAPERITONEALE
EPIDURALE
INTRARTICOLARE
INTRAMIDOLLARE
INTRARTERIOSA

**Vie parenterali:
al di fuori del tratto
gastroenterico**

Vie di somministrazione enterali

Via orale o gastrointestinale

- Maggiore assorbimento
diffusione passiva
 - Trasporto mediato da carrier
 - Influenza pH
 - stomaco acido
 - tenue alcalino
 - Tenue maggiore superficie
- Vantaggi
 - praticità
 - economia
 - sicurezza
 - Svantaggi
 - irritazione gastrica
 - degradazione G.I.
 - effetto di primo passaggio epatico
 - irregolarità del transito
 - necessaria cooperazione del paziente
 - interazione con cibi

Vie di somministrazione enterali

Via rettale

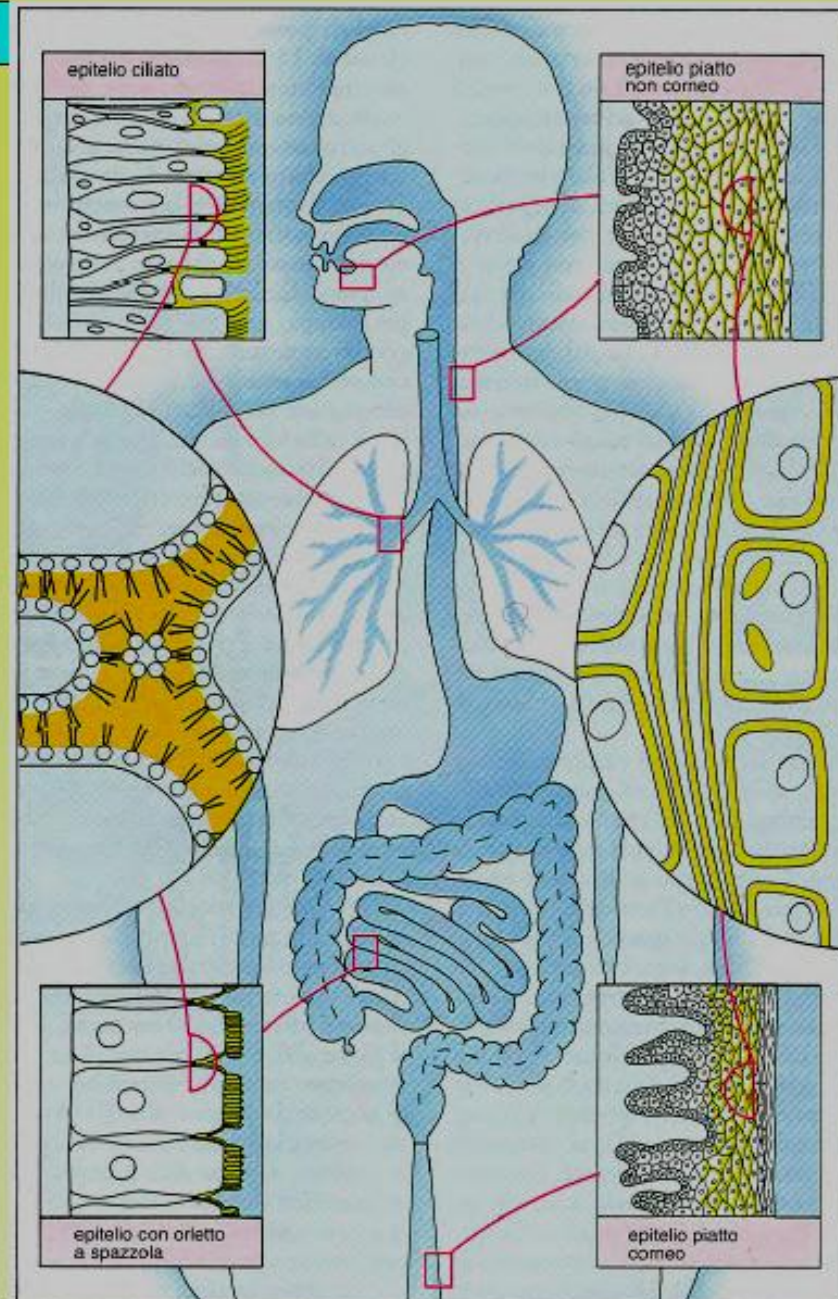
Via buccale o sublinguale

- circolo sistemico
 - assenza effetto primo passaggio epatico
 - ridotta superficie di assorbimento
 - evitare deglutizione
 - necessaria elevata liposolubilità
- parziale circolo sistemico
 - vene emorroidarie medie e inferiori
 - minore effetto primo passaggio epatico
 - non necessita cooperazione del paziente
 - vomito, bambini, coma
 - **svantaggi**
 - assorbimento irregolare
 - irritazione mucosa

VIA GASTRO-INTESTINALE

VARIABILI

- Superficie di assorbimento
 - stomaco 1 m^2
 - intestino 200 m^2
- Flusso ematico
 - stomaco 0.15 l/min
 - intestino 1 l/min



A. Barriere corporee esterne

VIA GASTRO-INTESTINALE

VARIABILI

- Forma farmaceutica

BIODISPONIBILITA' ORALE

- Soluzione
- Sospensione
- Emulsione
- Capsula
- Compresa

maggiore

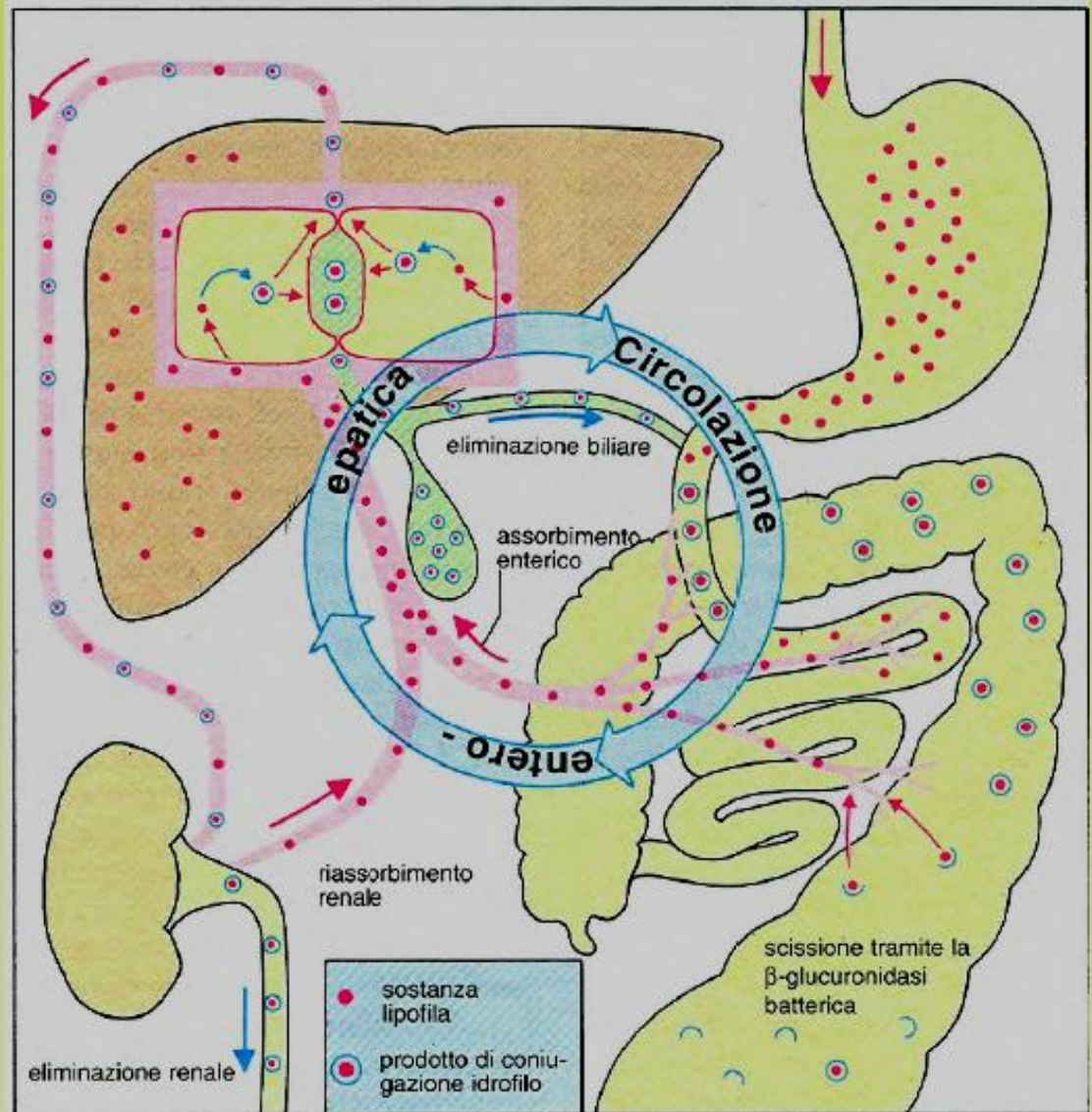


minore

VIA GASTRO-INTESTINALE

VARIABILI

- Metabolismo epatico
 - Metabolismo di primo passaggio (estrazione presistemica)
- Circolo enteroepatico



A. Circolazione enteroepatica

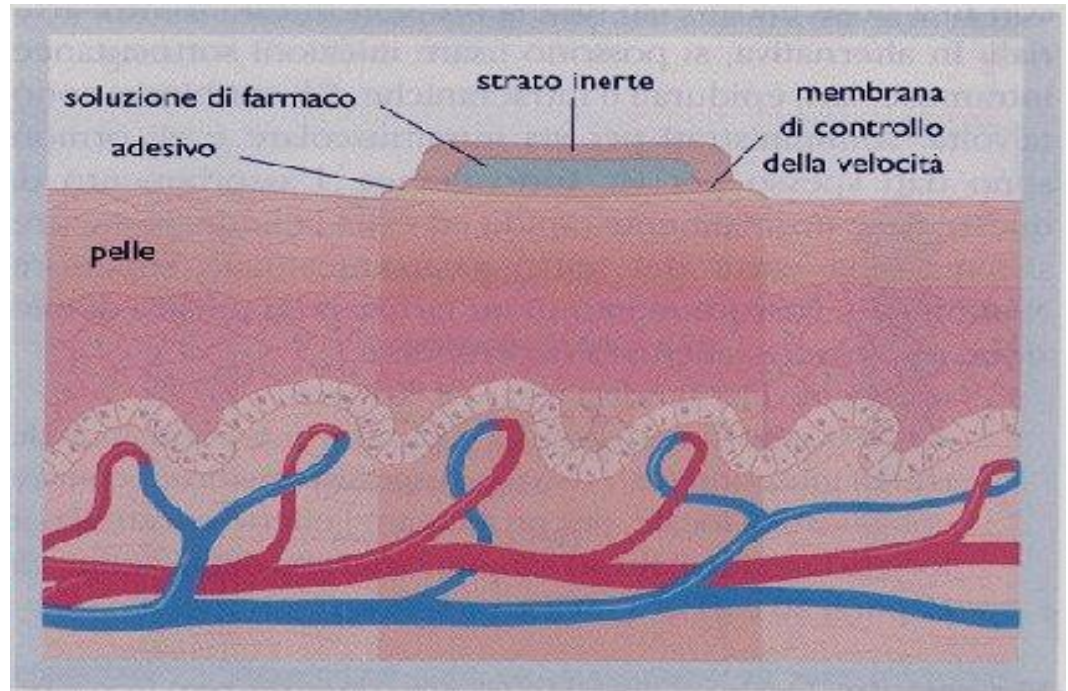
VIE DI SOMMINISTRAZIONE ENTERALI

ORALE	<ul style="list-style-type: none">• assorbimento variabile, che dipende da molti fattori• gli effetti compaiono dopo almeno 45-60 minuti	<ul style="list-style-type: none">• è la via più economica e più sicura• possibilità di utilizzo di PREPARAZIONI RETARD	<ul style="list-style-type: none">• il pz deve essere sveglio e collaborante• l'assorbimento incompleto può non permettere il raggiungimento della concentrazione minima efficace• effetto di primo passaggio
RETTALE	<ul style="list-style-type: none">• assorbimento variabile e incompleto	<ul style="list-style-type: none">• ha una latenza d'azione minore rispetto alla via per os	<ul style="list-style-type: none">• parziale effetto di primo passaggio• Non necessita cooperazione del paziente
SUBLINGUALE	<ul style="list-style-type: none">• assorbimento rapido• l'effetto compare dopo pochi minuti	<ul style="list-style-type: none">• utilizzata in emergenza• evita l'effetto di primo passaggio	<ul style="list-style-type: none">• corretta assunzione del farmaco• aumentato rischio di effetti collaterali

Somministrazione cutanea

- **Somministrazione transcutanea**
 - Solo molecole liposolubili
 - Diffusione passiva attraverso la cute (effetto locale sulla cute)
 - Assorbiti dalla pelle e dal tessuto sottocutaneo e passano nel torrente circolatorio
- **Somministrazione transdermica**
 - Farmaco incorporato in un cerotto
 - Liberazione costante del principio attivo
 - Facile rimozione nel caso di effetti indesiderati

VIA TRANSDERMICA:

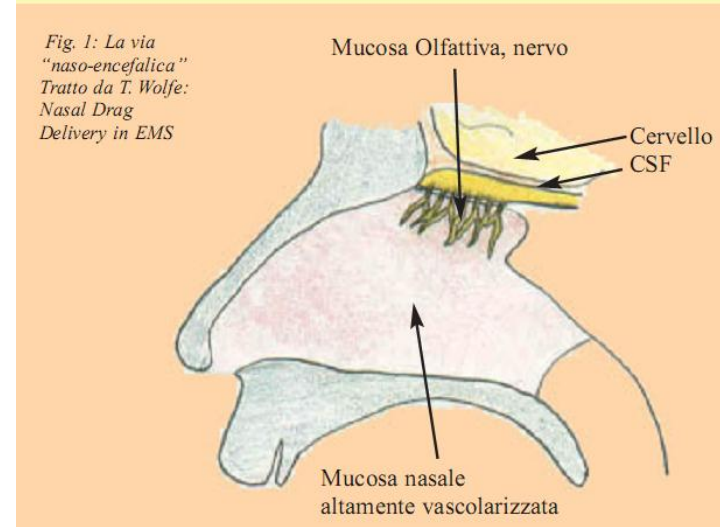


Via inalatoria o polmonare

- Gli alveoli sono a stretto contatto con l'endotelio dei capillari sanguigni, consentendo lo scambio gassoso e l'assorbimento del principio attivo.
- vasta superficie di assorbimento (90 m²)
- rapido ingresso in circolo sistemico (emergenze...)
- Il farmaco si può trovare già allo stato gassoso (come gli anestetici), vaporizzato attraverso l'ausilio di appositi nebulizzatori, oppure ridotto in minutissime particelle attraverso l'aerosol.
- **Svantaggi**
 - solo farmaci gassosi o in aerosol
 - difficoltà di regolare il dosaggio
 - irritazione tracheobronchiale
- utilizzata per
 - anestetici gassosi
 - Farmaci d'abuso
 - tossici ambientali

Via nasale

- la mucosa nasale ha una superficie piuttosto ampia di assorbimento
 - niente aghi quindi: non invasiva, meno dolorosa e priva di rischi per gli operatori;
 - è indipendente dallo stato di coscienza del paziente;
 - economica;
 - veloce quindi adatta a tutte quelle situazioni di difficile gestione (overdose da oppiacei, abuso di benzodiazepine, crisi epilettica in corso);
 - può essere fatta anche da personale poco allenato;
 - non richiede sterilità assoluta;
 - equivalente, in quanto la concentrazione ematica del farmaco può essere portata al pari della somministrazione per via endovenosa.
- utilizzata per
- le vaccinazioni influenzali;
 - la somministrazione di ossitocina;
 - interferone nelle epatiti virali;
 - di antibatterici e cortisonici in affezioni allergiche del tratto naso-faringeo;
 - per il controllo del dolore e la sedazione;
 - trattamento delle crisi epilettiche
 - trattamento delle intossicazioni da oppiacei (naloxone) e benzodiazepine.



Svantaggi:

- solo alcuni farmaci sono conosciuti per essere biodisponibili attraverso la mucosa nasale;
- solo alcuni farmaci sono diluibili in piccoli volumi;
- i pazienti con mucosa nasale non integra (per: vasocostrittori/traumi/muco o sangue/interventi chirurgici/altre patologie proprie) non possono beneficiare di questa via di somministrazione; inoltre nei pazienti non coscienti o non collaboranti spesso non è possibile conoscere a priori queste eventuali controindicazioni.

Via congiuntivale

- azione topica o regionale
- assorbimento sistemico indesiderato
 - tramite dotto naso-lacrimale
- preferibili formulazioni a lento rilascio
 - pomate
 - inserti oculari

Altre vie mucose

- auricolare esterna
- uretrale
- vescicale
- vaginale
- uterina
- azione topica o regionale

Vie di assorbimento artificiali

- Vantaggi
 - biodisponibilità aumentata
 - farmaci non liposolubili
 - assorbimento più veloce
 - non necessita cooperazione del paziente
- Svantaggi
 - infezioni
 - dolore
 - costo
 - difficoltà di automedicazione

VIE PARENTERALI INIETTIVE

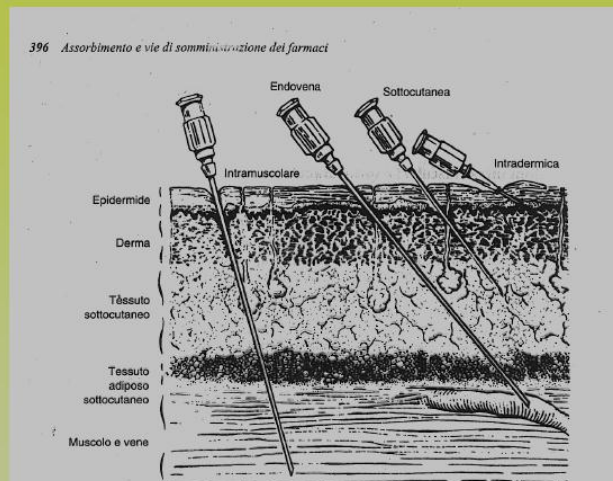


Figura 9.16 Vie di trattamento parenterale, con illustrazione dei tessuti attraversati da iniezioni intramuscolare, endovenosa, sottocutanea e intradermica; l'ago buca l'epidermide (cute) costituita da epitelio stratificato con uno strato corneo esterno, dal derma consistente di tessuto connettivo duro, fibre elastiche, vasi linfatici e sanguigni e nervi, dal tessuto sottocutaneo (tela subcutanea) consistente di tessuto connettivo lasso con vasi linfatici e sanguigni, nervi e cellule sebacee, dalla fascia (foglio sottile di tessuto connettivo fibroso) e da vene, arterie e muscolo. Disegnato da David S. Quackenbush. Da E.W. Martin. *Techniques of Medication*, Lippincott, Philadelphia, 1969.

Via endovenosa

- **Vantaggi**

- biodisponibilità massima
- rapido inizio d'azione
- possibilità di regolare la dose in base agli effetti
- utilizzabile per sostanze irritanti

- **Svantaggi**

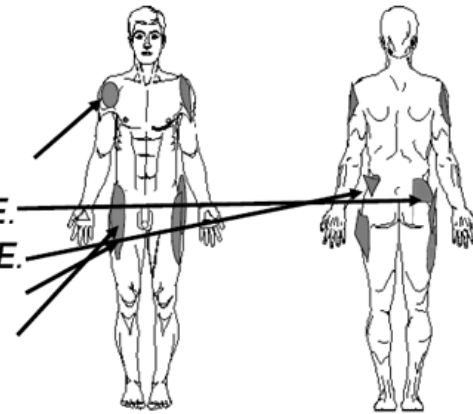
- più frequenti effetti sfavorevoli
 - emolisi, shock anafilattico, embolia gassosa/oleosa
- somministrazione lenta, infusione
- difficoltà automedicazione
- accesso venoso -> flebiti
- necessaria supervisione medica

Via intramuscolare

- Assorbimento più lento di e.v.
- dipendente da
 - attività muscolare
 - flusso ematico
- deltoide > coscia > gluteo
- impiegata per preparazioni ritardo
 - emulsioni oleose
 - sospensioni
- Non può essere usata se il paziente è sotto terapia anticoagulante (ematomi profondi nel muscolo molto fastidiosi)
- Dolore e necrosi (rara)

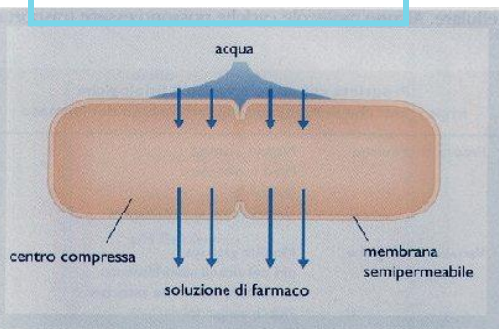
I PRINCIPALI SITI DI INIEZIONE I.M

- MUSCOLO DELTOIDE.
- SITO DORSOGLUTEALE.
- SITO VENTROGLUTEALE.
- VASTUS LATERALIS.
- RECTUS FEMORIS.



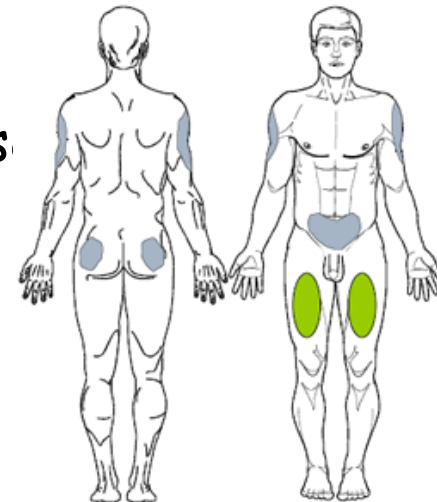
Evitare siti che appaiono gonfi, infiammati o infettati.

UN ESEMPIO FORMULAZIONE RETARD



Via intradermica o sottocutanea

- assorbimento più lento di intramus
- impianti a lento rilascio (f.retard)
- più agevole per automedicazione
- sostanze non irritanti
- piccoli volumi



Via intramidollare

- midollo ossa piatte
- sterno
- cresta iliaca
- analoga alla via endovenosa
- se difficoltoso accesso venoso

Via intratecale o cefalorachidiana

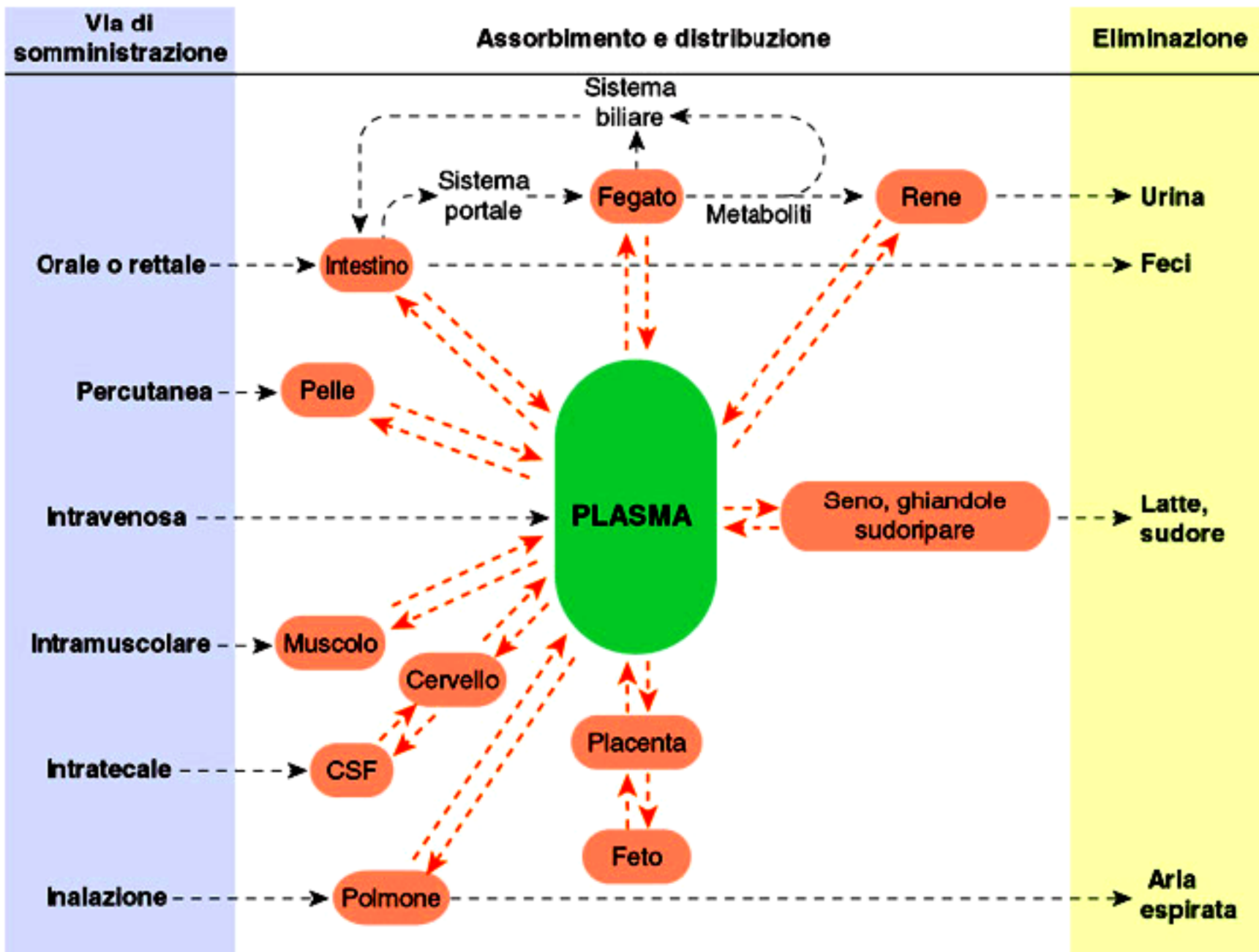
- supera la barriera ematoencefalica
- anestetici
- chemioterapici

Altre vie artificiali

- Via intrarteriosa
- azione regionale: limitata ai casi in cui servono alte concentrazioni di un farmaco in un organo specifico
- agenti diagnostici (angiografia)
- Via intracardiaca
- adrenalina in arresto cardiaco

VIE DI SOMMINISTRAZIONE PARENTERALI

<p>ENDOVENA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 100% assorbimento • effetti immediati 	<ul style="list-style-type: none"> • utilizzata in emergenza • possono essere iniettati grossi volumi • si possono somministrare sostanze irritanti diluite (KCl) 	<ul style="list-style-type: none"> • aumentato rischio di effetti collaterali • l'infusione deve essere lenta • non utilizzabile per sostanze oleose o insolubili
<p>INTRAMUSCOLO</p>	<ul style="list-style-type: none"> • assorbimento rapido per le soluzioni acquose • lento e prolungato per le preparazioni a lento rilascio 	<ul style="list-style-type: none"> • si possono utilizzare volumi moderati • si utilizza per somministrare sostanze oleose 	<ul style="list-style-type: none"> • dolore o necrosi (rara) utilizzando sostanze irritanti
<p>SOTTOCUTANEA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • assorbimento rapido per le soluzioni acquose • lento e prolungato per le preparazioni a lento rilascio 	<ul style="list-style-type: none"> • è utilizzata per soluzioni insolubili e per l'impianto di pellet solidi 	<ul style="list-style-type: none"> • non utilizzabile per grossi volumi • dolore o necrosi (rara) utilizzando sostanze irritanti



FATTORI CHE CONDIZIONANO L'ASSORBIMENTO DI UN FARMACO

Caratteristiche del farmaco: massa molecolare, stato fisico, carica, stabilità, solubilità....

Proprietà dell'organismo: morfologia e dimensioni della superficie assorbente, perfusione dell'area assorbente, specie, razza, età, stato nutrizionale, stato di salute.....

Variabili fisiologiche
mobilità gastrica
presenza di cibo nello stomaco
pH nel sito di assorbimento
area della superficie assorbente
flusso ematico
eliminazione presistemica

Caratteristiche dell'esposizione: dose, **via di somministrazione**, durata del contatto con la superficie assorbente; presenza di cibo nello stomaco, flusso ematico

Fattori esogeni: formulazione, interazione con altre sostanze, condizioni fisiche (es. temperatura).....

La solubilità del farmaco nel doppio strato lipidico, dipende dal suo

COEFFICIENTE DI RIPARTIZIONE

che indica come un farmaco si distribuisce in una soluzione contenente H_2O e olio:

$$\text{COEFFICIENTE DI RIPARTIZIONE} = \frac{[\text{farmaco}] \text{ nella fase oleosa}}{[\text{farmaco}] \text{ nella fase acquosa}}$$

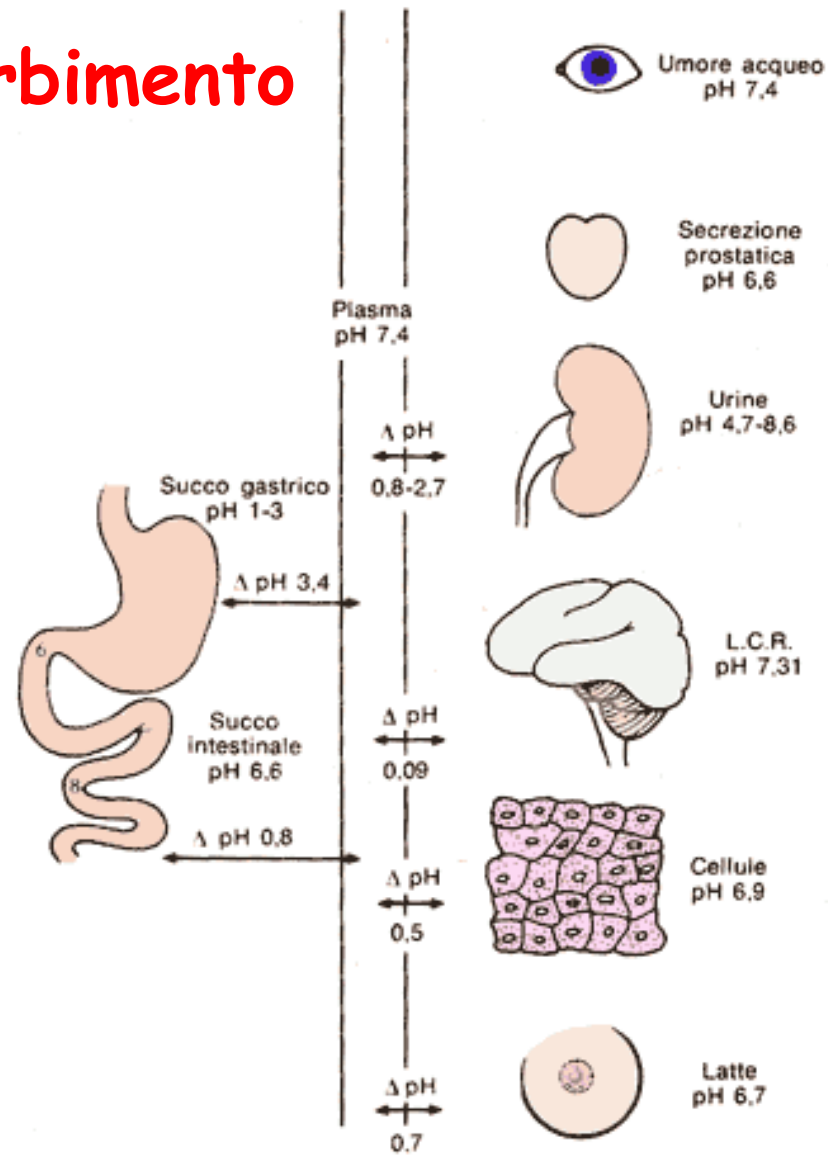
Se > 1 il farmaco è lipofilo e diffonde facilmente

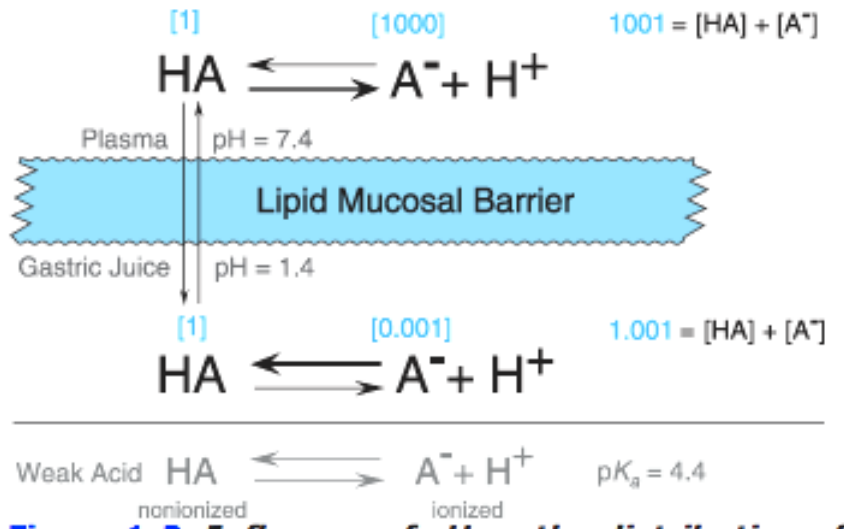
Se < 1 il farmaco è idrofilo e non diffonde facilmente

Il coefficiente di ripartizione non è un parametro fisso, ma può variare in diverse situazioni, per esempio:

- la maggior parte dei farmaci sono acidi o basi deboli, quindi il coefficiente varia a seconda del pH dell'ambiente nel quale si trovano (questa variabile può essere sfruttata anche per aumentare la velocità di eliminazione: ex, alcalinizzazione delle urine in caso di avvelenamento da barbiturici)
- per metabolizzazione del farmaco

pH nel sito di assorbimento





Quando un farmaco si trova in uno stato parzialmente ionizzato, la sua diffusione viene influenzata dal fatto che **le membrane cellulari presentano una maggior permeabilità verso la sua forma non ionizzata** rispetto a quella ionizzata, in quanto quest'ultima è meno liposolubile. Come conseguenza, il passaggio di molti farmaci nelle cellule ed attraverso altre membrane, avviene in funzione del pH dell'ambiente e del pK_a del farmaco stesso.

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

EQUAZIONE DI
HENDERSON - HASSELBACK

Un acido debole, come l'acido acetilsalicilico (aspirina), varia il proprio coefficiente di ripartizione a seconda del pH dell'ambiente in cui si trova

La maggior parte dei farmaci viene assorbita per **DIFFUSIONE PASSIVA** seguendo la **LEGGE DI FICK**:

$$\text{Flusso molare: } (C_1 - C_2) \times D \times A/d$$

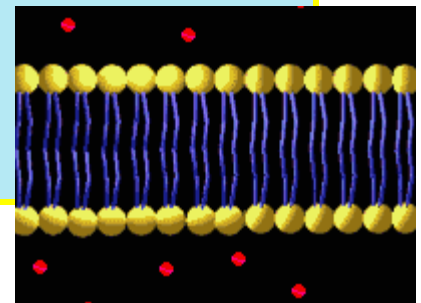
flusso molare la velocità del passaggio dal compartimento 1 al compartimento 2

C1 e C2 la concentrazione del farmaco (F) nei due compartimenti (C)

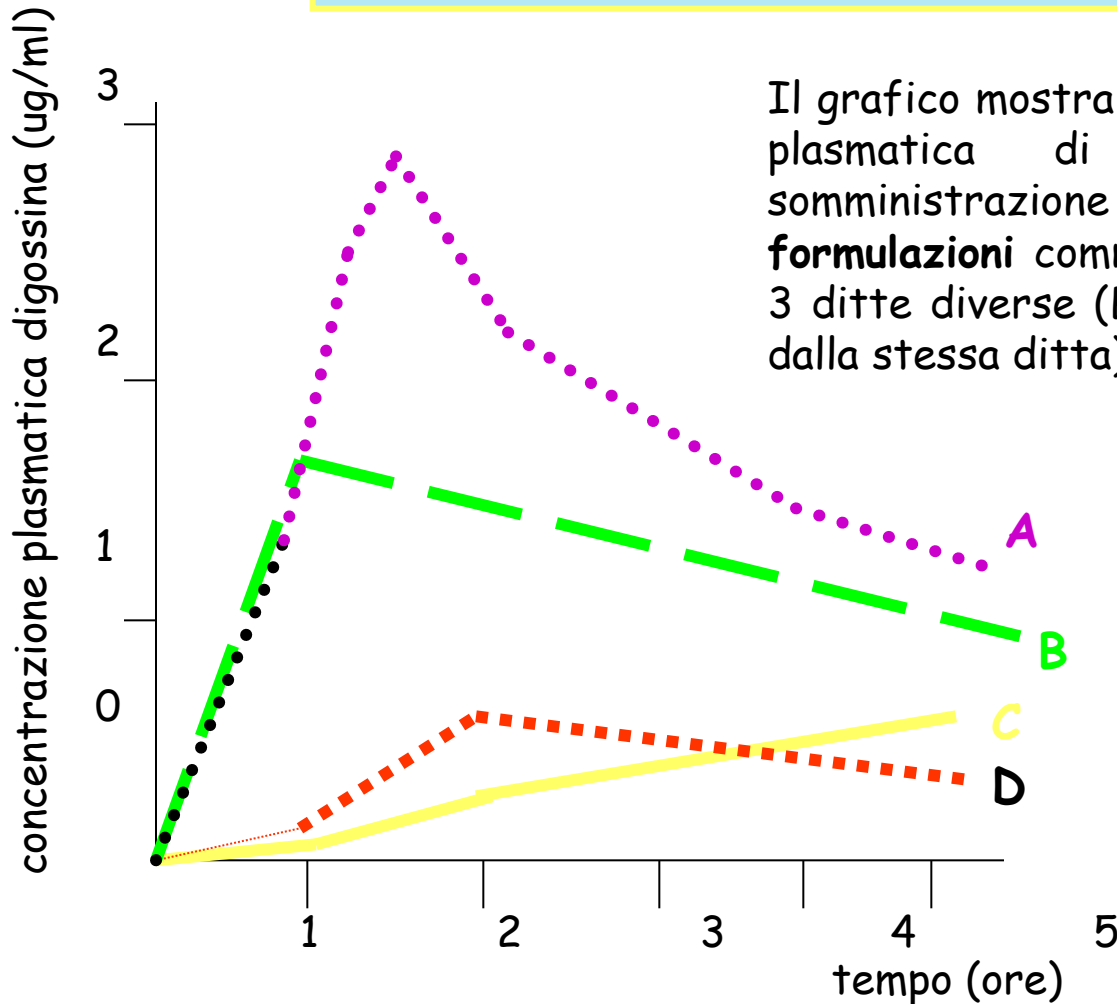
D coefficiente di diffusione, che dipende sia da F che da C, cioè può essere identificato come il coefficiente di ripartizione

A area delle membrane che F deve attraversare

d spessore delle membrane da attraversare

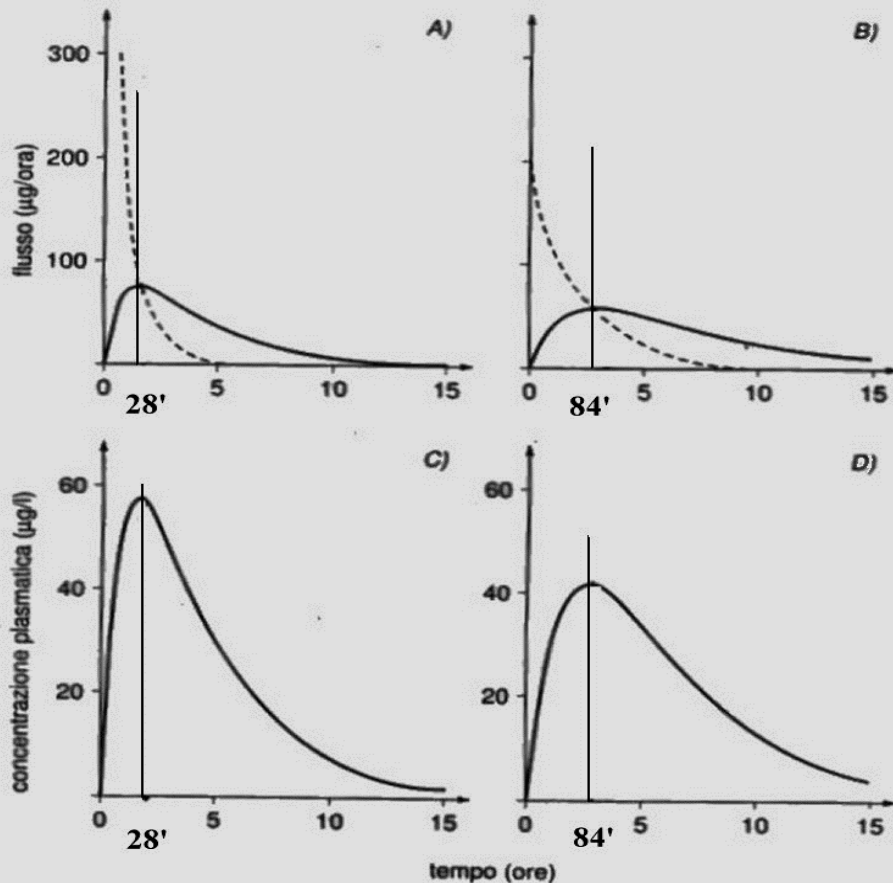


Esempio di variabilità farmacocinetica



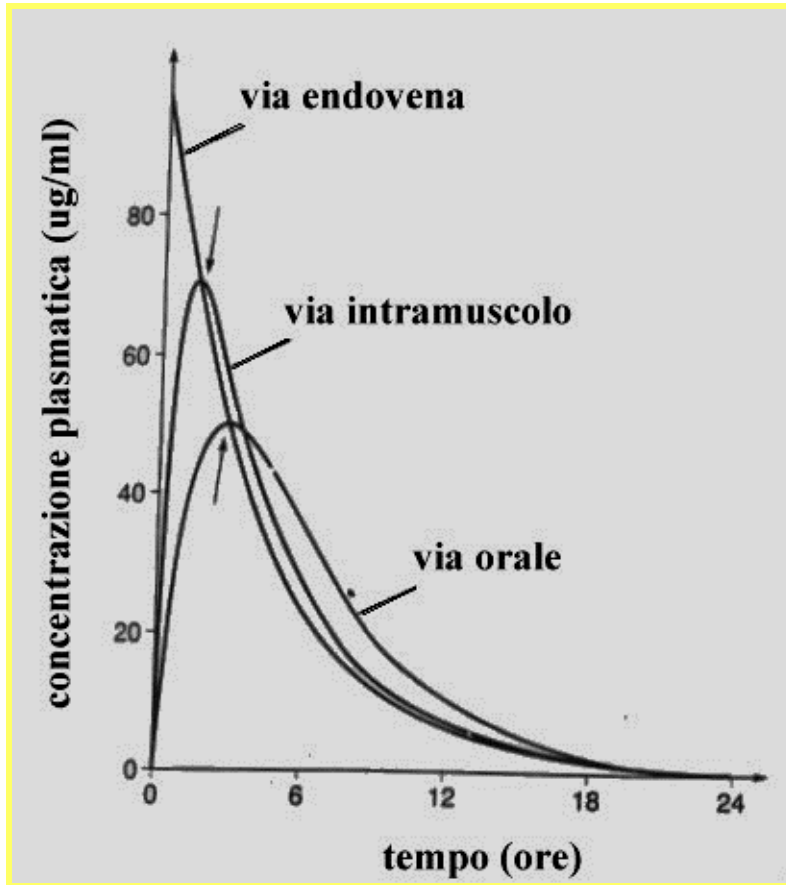
LA DIVERSA **BIODISPONIBILITA'** PROVOCA PICCHI PLASMATICI DIVERSI SIA IN TERMINI QUANTITATIVI CHE TEMPORALI

La velocità di assorbimento determina il picco plasmatico ed il tempo necessario per raggiungerlo



Un farmaco viene somministrato in due muscoli con irrorazione diversa. Nel primo caso (grafici A e C) l'assorbimento ha emivita di 28', nel secondo (grafici B e D) di 84'. Le diverse velocità di assorbimento (linea tratteggiata) influenzano sia i flussi di eliminazione (linea continua, A e B) che le concentrazioni plasmatiche (C e D). Il tempo di picco corrisponde al momento in cui i flussi di assorbimento e di eliminazione hanno pari valore.

La velocità di assorbimento varia a seconda della via di somministrazione utilizzata



La concentrazione plasmatica di un farmaco nell'unità di tempo dipende dalla differenza tra la quantità assorbita e la quantità eliminata

Il picco di concentrazione plasmatica di un farmaco dipende dalla velocità di assorbimento: più lento è l'assorbimento, più basso è il picco plasmatico

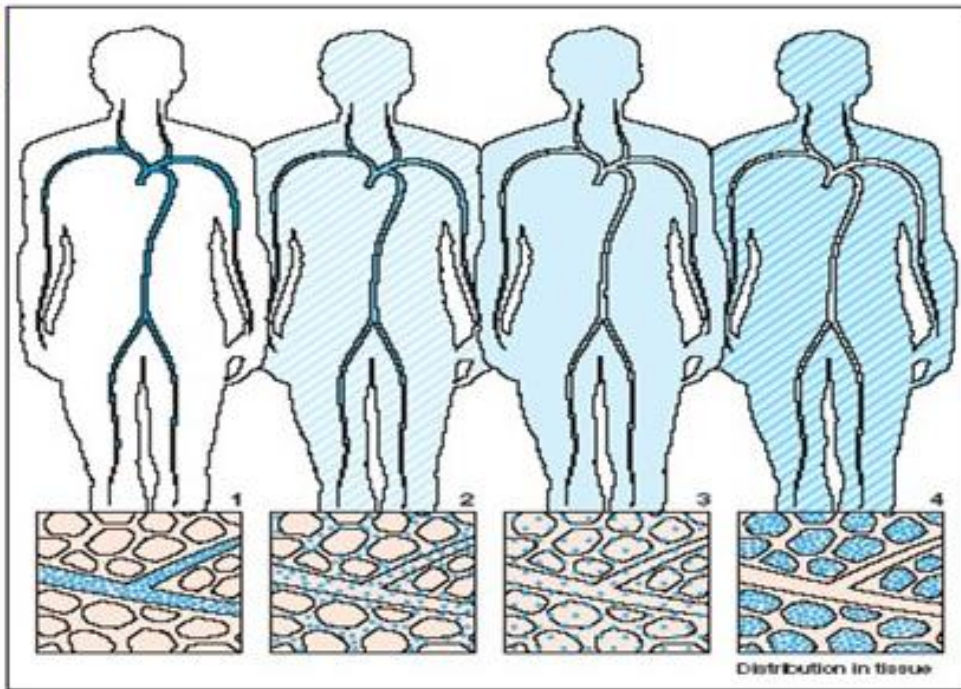
Vie di somministrazione e biodisponibilità

- Endovenosa 100%
- Intramuscolare < 100%
- Sottocutanea < 100%
- Orale <<<< 100%
- Rettale << 100%
- Inalatoria < 100%
- Transdermica < 100%

Adesso che il farmaco è nel sangue??

Deve raggiungere l'organo bersaglio

DISTRIBUZIONE



Processo di trasferimento del farmaco dal sangue ai vari compartimenti dell'organismo

- Plasma
- Fluidi extracellulari
- Fluidi intracellulari

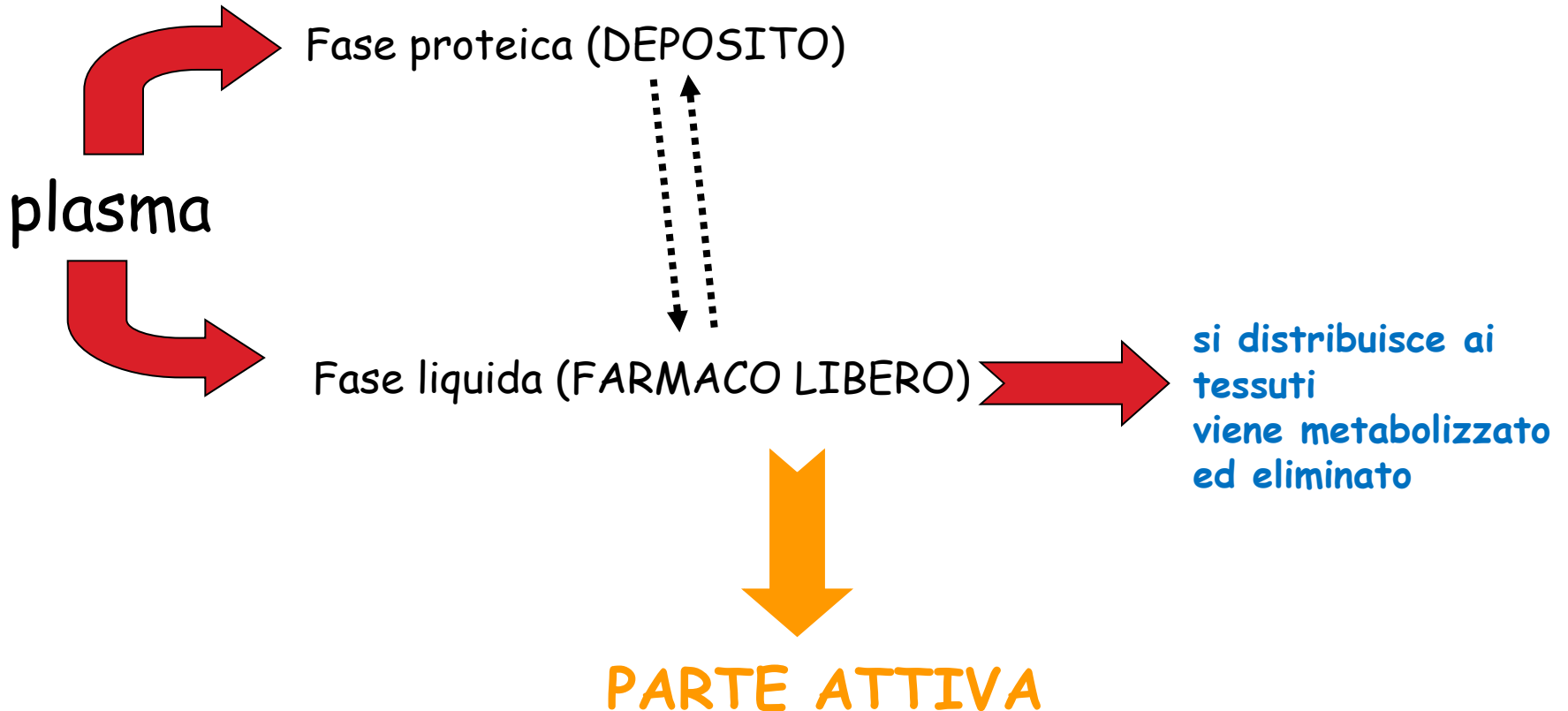
Fattori che condizionano la velocità e l'entità della distribuzione

- la capacità del farmaco di legarsi alle proteine plasmatiche.
- il flusso ematico di ciascun compartimento
- il volume di ciascun compartimento
- la capacità del farmaco di passare le membrane
- l'affinità del farmaco per i diversi compartimenti

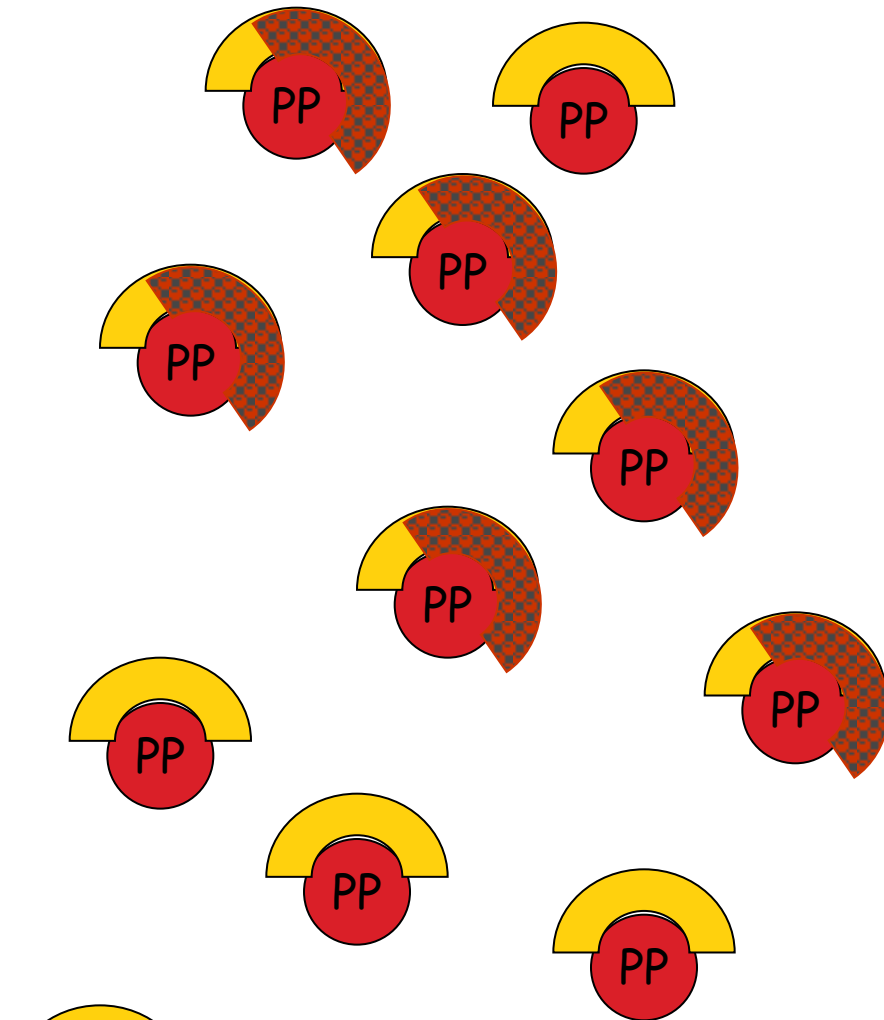
L'insieme di questi fattori porta a stabilire le concentrazioni del farmaco nel sangue e nei tessuti che possono essere diverse tra loro

LEGAME DEI FARMACI ALLE PROTEINE PLASMATICHE


albumina e α 1-glicoproteina acida



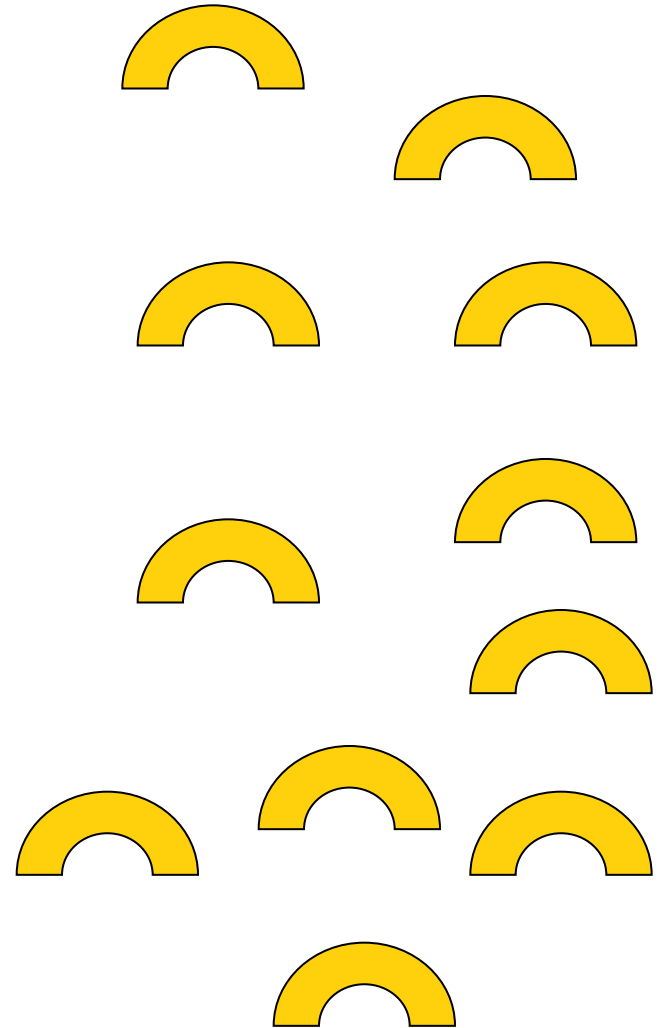
Farmaco legato



 p.es. warfarin

 p.es. FANS

Farmaco libero



Fattori che modificano il legame farmaco-proteico

Modificazioni del tasso di proteine plasmatiche:

- Insufficienza epatica
- Insufficienza renale
- Enteropatie
- Parassitosi
- Ustioni

Il legame alle proteine plasmatiche è saturabile

60 proteine- 70 farmaco → 10 farmaco libero
60 proteine- 100 farmaco → 40 farmaco libero

➤ Se aumenta la quota libera:

- Aumento dell'effetto
- Aumento della velocità di eliminazione

I capillari sanguiferi hanno un'organizzazione morfo-funzionale diversa a seconda della sede in cui si trovano



sinusoidi epatici
milza
midollo rosso

fenestrae
muscoli lisci,
striati
glomeruli renali

transcitosi
plessi coroidei
mucose
parenchima renale
ghiandole

glia
cervello
midollo spinale
(barriera
ematoencefalica)

permeabilità capillare

QUINDI: la permeabilità del letto vascolare ad un certo farmaco è diversa a seconda del distretto irrorato

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 (fa eccezione la regione chemiorecetttrice della formazione reticolare del midollo a livello del bulbo, in cui risiede il centro del vomito)

La barriera emato-encefalica può essere annullata o ridotta dalle seguenti cause:

- Ipertensione
- Sviluppo: la barriera non è completamente formata alla nascita.
- Iperosmolarità: una sostanza presente nel sangue ad elevata concentrazione può attraversarla.
- Microonde.
- Radiazioni.
- Infezioni.
- Traumi, Ischemia, Infiammazioni

Organi circumventricolari: in diverse aree del cervello la barriera emato-encefalica è debole e ciò consente una certa libertà di passaggio a molte sostanze. Attraverso queste aree il cervello tiene sotto controllo l'omeostasi dell'organismo. Essi sono:

Ghiandola pineale (epifisi): secerne melatonina e peptidi neuroattivi. **Neuroipofisi:** libera neuro-ormoni come la vasopressina e la ossitocina. **Area postrema "Centro del vomito":** quando una sostanza tossica entra nel letto circolatorio, entra in contatto con l'area postrema e può causare vomito. In questo modo, l'organismo si protegge eliminando la sostanza tossica dallo stomaco prima che la stessa possa causare danni maggiori. **Organo subfornicale** Importante per la regolazione dei liquidi corporei. **Organo vascolare della lamina terminalis** Regione chemocettiva che rileva la presenza di peptidi ed altre molecole. **Eminenza mediana** Regola l'adenoipofisi tramite la liberazione di neurotrasmettitori.

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 e vitamine dalla madre al feto.
- Consiste di numerosi strati di cellule interposti tra la circolazione fetale e quella materna, strati che variano con il periodo di gestazione e da una specie all'altra

METABOLISMO DEI FARMACI

Obiettivo:
trasformare farmaci liposolubili in
metaboliti più idrosolubili che possano
poi essere escreti per via renale

Il processo di **biotrasformazione** delle sostanze e in particolare dei farmaci è detto **metabolismo dei farmaci**.

metabolismo=biotrasformazione

Trasformazione in molecole

- idrosolubili
- eliminabili per via renale o bilio-fecale
- inattive
- dotate di aumentata attività:
 - pro-farmaco (inattivo) → farmaco (attivo)
 - farmaco → tossico

Il metabolismo dei farmaci può convertire:

Un farmaco attivo in uno inattivo

Un farmaco inattivo in uno attivo

Un farmaco attivo in uno più attivo

Tutte le precedenti

Nessuna delle precedenti

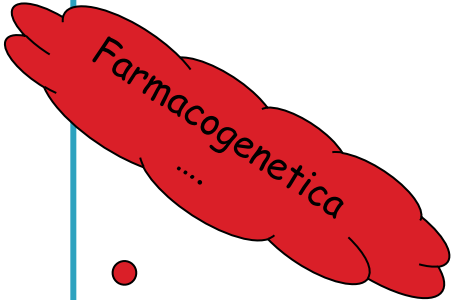
Metaboliti attivi dotati di spettro farmacologico uguale a quello del composto d'origine: l'esempio del diazepam

La benzodiazepina DIAZEPAM genera due metaboliti dotati della **stessa attività farmacologica**: OXAZEPAM e NORDIAZEPAM.

L'emivita dell'oxazepam è circa $\frac{1}{4}$ di quella del diazepam

L'emivita del nordiazepam è circa il doppio di quella del diazepam.

La durata d'azione del diazepam dipende quindi da quale dei due composti viene generato dal corredo di enzimi del paziente



Farmacogenetica
....

Metaboliti tossici: l'esempio del paracetamolo

→biotrasformato in un metabolita tossico: N-acetilbenzochinonimina.

Se il paracetamolo viene somministrato a dosi terapeutiche il metabolita tossico viene coniugato con il glutatione ed eliminato.

Se il paracetamolo viene somministrato a dosi troppo elevate, il metabolita tossico, dopo aver saturato tutto il glutatione disponibile, si lega alle proteine degli epatociti e causa **epatotossicità**

METABOLISMO

Epatociti

Principio attivo

Enzimi a
citocromo P450

Reazioni di fase I
OSSIDAZIONE
RIDUZIONE
IDROLISI

Metaboliti di fase I
-OH
-COOH
-NH₂
-SH

Reazioni di fase II
CONIUGAZIONE

Metaboliti coniugati

ELIMINAZIONE

Sangue o
Escrez. Attiva biliare

DOVE AVVIENE LA BIOTRASFORMAZIONE?

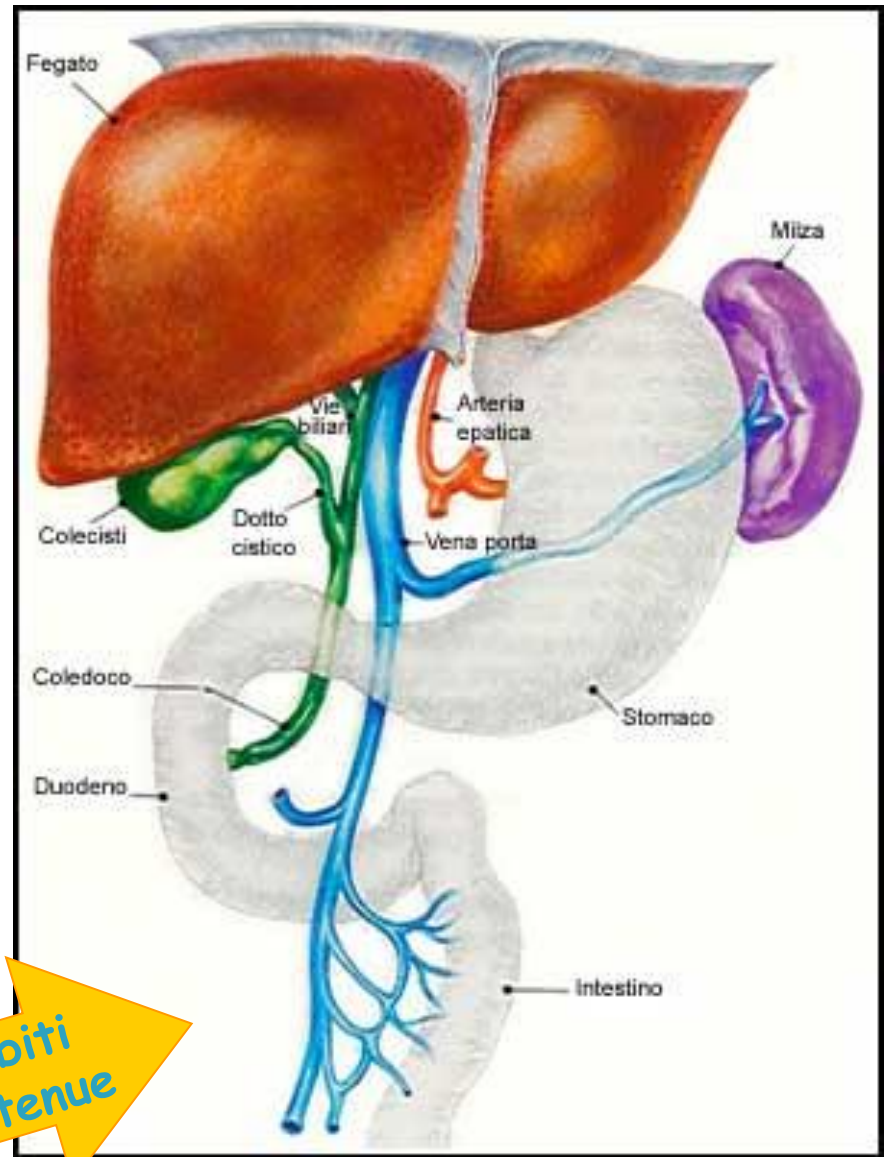
- FEGATO

- dopo distribuzione sistemica
- di primo passaggio

- POLMONI, INTESTINO e RENE

- Tutti gli organi

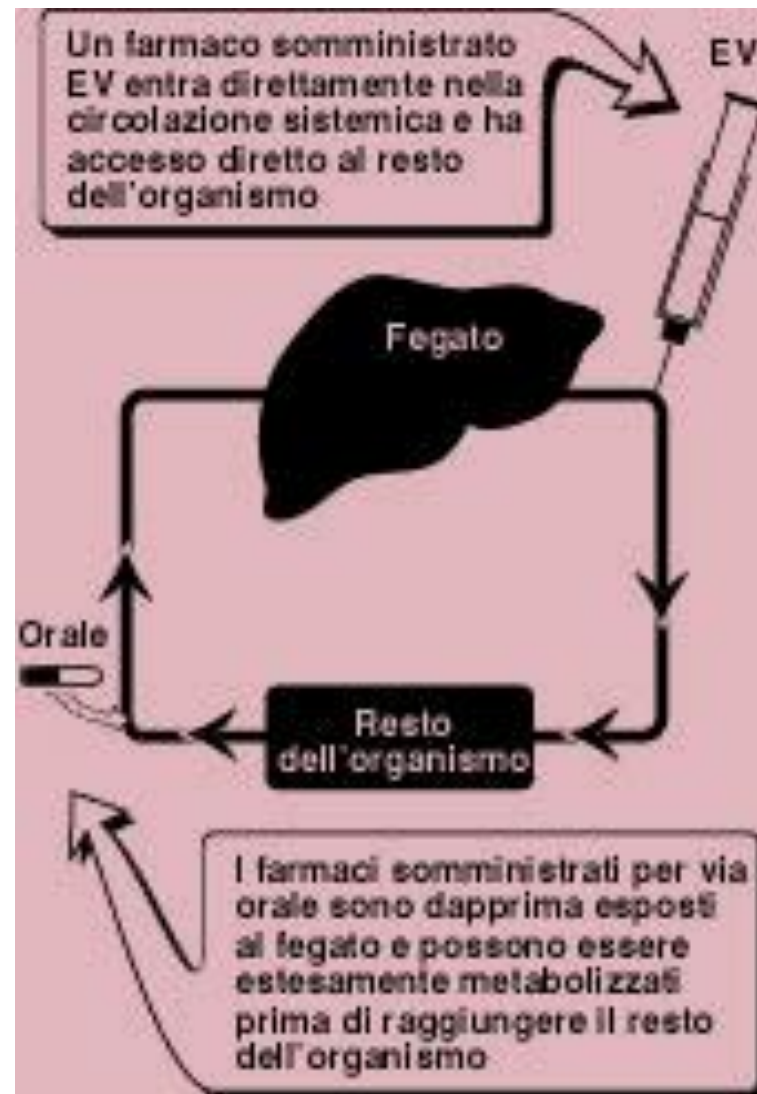
Il **SISTEMA PORTALE** consiste nella circolazione venosa di ritorno di quasi tutto l'intestino e della milza; nasce dalla confluenza delle **vene mesenteriche** (superiore ed inferiore, le vene dell'intestino) e della **vena splenica** (la vena della milza). Da tale confluenza si forma la **vena porta**, che contribuisce alla vascolarizzazione del fegato. Il sangue "transitato" e "filtrato" nel fegato rientra nel sistema della **vena cava inferiore** attraverso le **vene sovra-epatiche**.



farmaci assorbiti
dall'intestino tenue

EFFETTO DI PRIMO PASSAGGIO

L'effetto di primo passaggio può talmente limitare la **biodisponibilità** di un farmaco somministrato per via orale da costringere ad impiegare altre vie di somministrazione.



BIODISPONIBILITA'

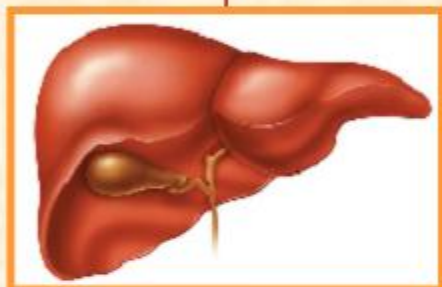
Si definisce biodisponibilità la frazione di farmaco **non modificato** che raggiunge la circolazione sistemica a seguito di somministrazione attraverso una qualsiasi via

FATTORI CHE INFLUENZANO LA BIODISPONIBILITA'

- Effetto di primo passaggio
- Solubilità del farmaco
- Forma farmaceutica

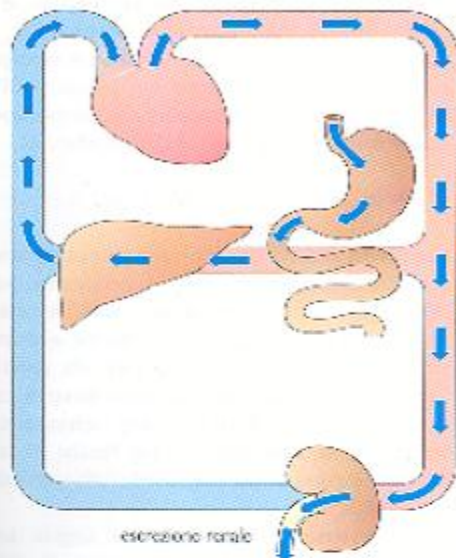
Escrezione di sostanze idrofile e idrofobe

FARMACO
ATTIVO



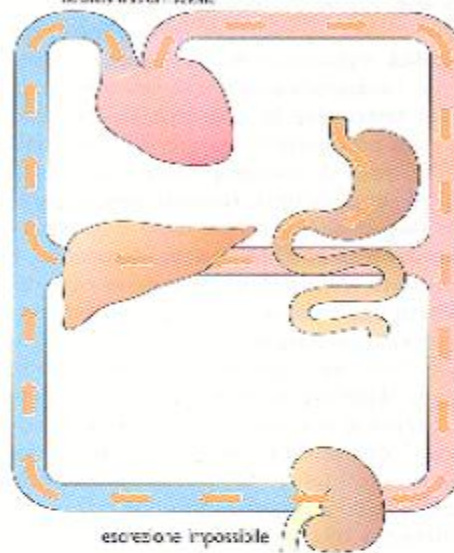
Sostanza
polare

sostanza idrofila



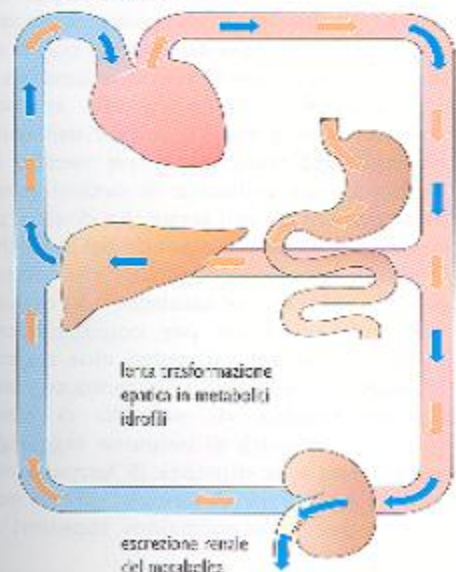
escrezione renale

sostanza lipofila
senza trasformazione



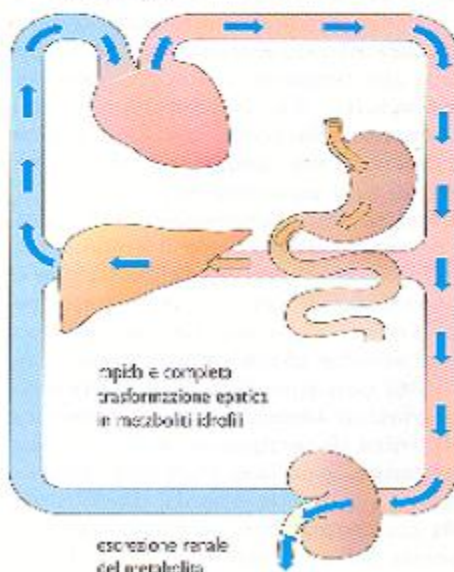
escrezione impossibile

sostanza lipofila



escrezione renale
del metabolita

sostanza lipofila



escrezione renale
del metabolita

Anche il metabolismo epatico
può essere influenzato

INDUZIONE (attivazione) o
INIBIZIONE degli enzimi
epatici

Induzione degli enzimi epatici



Gli enzimi "lavorano" più velocemente



Il farmaco viene eliminato più rapidamente



Il paziente rimane "scoperto" fino alla somministrazione successiva

Inibizione degli enzimi epatici



Gli enzimi "lavorano" più lentamente



Il farmaco viene eliminato più lentamente

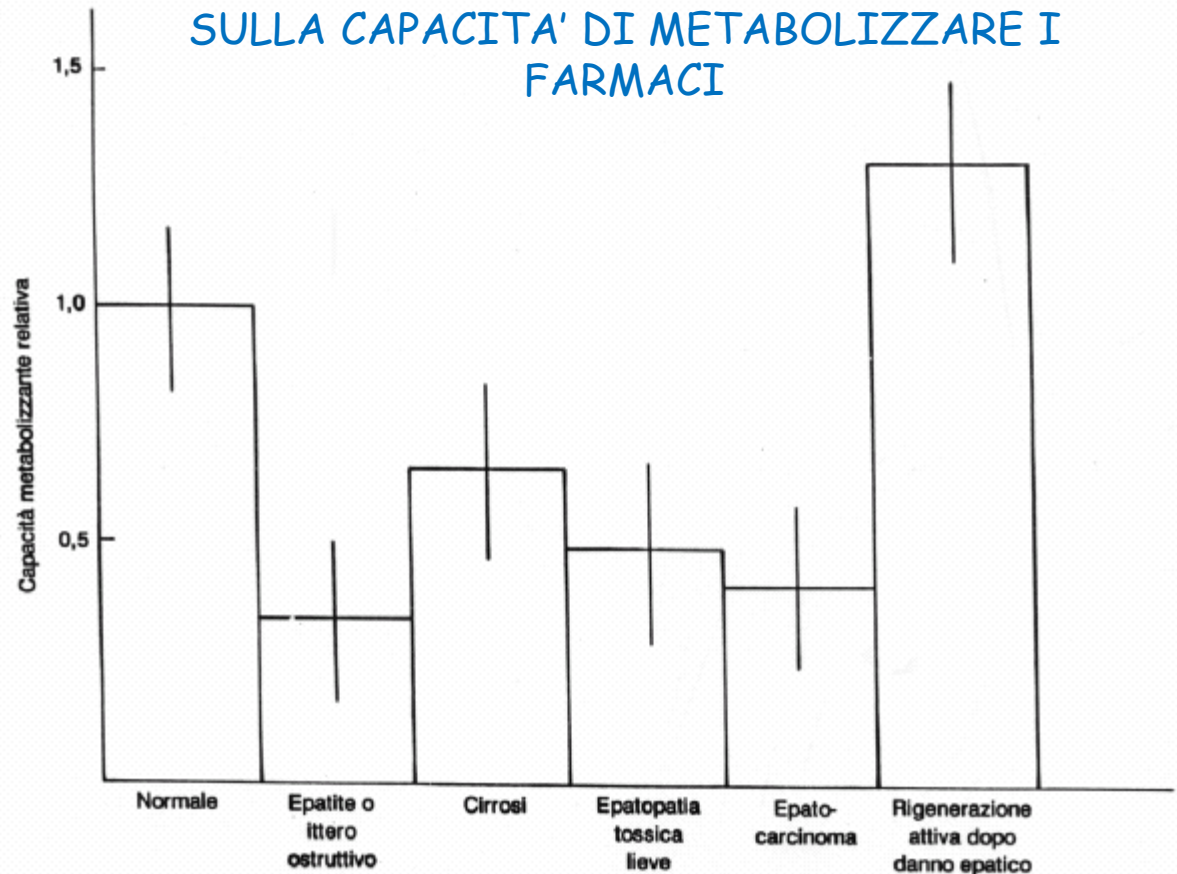


Il farmaco residuo si aggiunge alla somministrazione successiva con conseguente accumulo e rischio di fenomeni di tossicità

Alterazioni metabolismo

- **epatopatie**
 - epatite, steatosi, cirrosi
- **ridotto flusso sanguigno epatico**
 - scompenso cardiaco
 - β -bloccanti adrenergici
- **riduzione metabolismo**
 - ipoglicemizzanti orali
 - diazepam
 - morfina
 - β -bloccanti

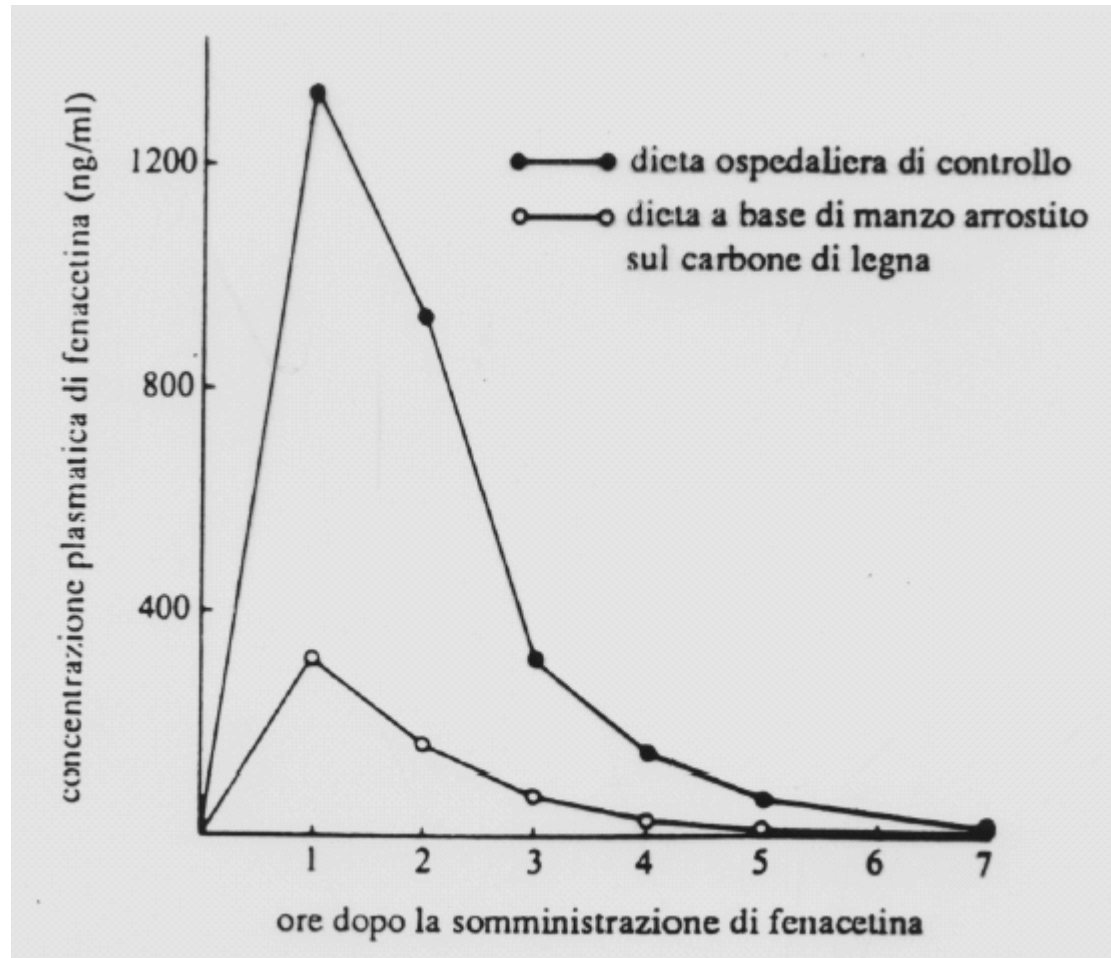
INFLUENZA DELLE PATOLOGIE EPATICHE SULLA CAPACITA' DI METABOLIZZARE I FARMACI



Alterazioni metabolismo dovute alla dieta

- carne arrosto
- induzione CYP 1A1
- succo di pompelmo
- inibizione CYP 3A4

LA DIETA PUÒ INFLUENZARE IL METABOLISMO DEI FARMACI



Alterazioni metabolismo dovute all'età

- neonato prematuro
- neonato (prime 2 settimane)
 - ridotto metabolismo epatico fase II (glucuronazione)
- anziano
 - ridotta massa epatica
 - ridotta attività cit. P450
 - ridotto flusso sanguigno epatico

Isozima: CYP2C9/10

SUBSTRATI COMUNI	INDUTTORI
Warfarin Fenitoina Ibuprofene Tolbutamide	Fenobarbital Rifampicina

Isozima: CYP2D6

SUBSTRATI COMUNI	INDUTTORI
Desipramina Imipramina Aloperidolo Propranololo	

Isozima: CYP3A4/5

SUBSTRATI COMUNI	INDUTTORI
Carbamazepina Ciclosporina Eritromicina Nifedipina Verapamil	Carbamazepina Desametasone Fenobarbital Fenitoina Rifampicina

Interazioni tra farmaci

ELIMINAZIONE DEI FARMACI

L'eliminazione di un farmaco avviene per escrezione del farmaco immodificato o dei suoi metaboliti.

Le principali vie di escrezione sono:

LA VIA RENALE

LA VIA EPATICA o BILIO-FECALE

VIA POLMONARE (FARMACI ALLO STATO GASSOSO O DI VAPORE- ES. ANESTETICI VOLATILI)

Eliminazione renale: filtrazione glomerulare

Il 20% circa della componente acquosa del sangue viene filtrato a livello glomerulare.

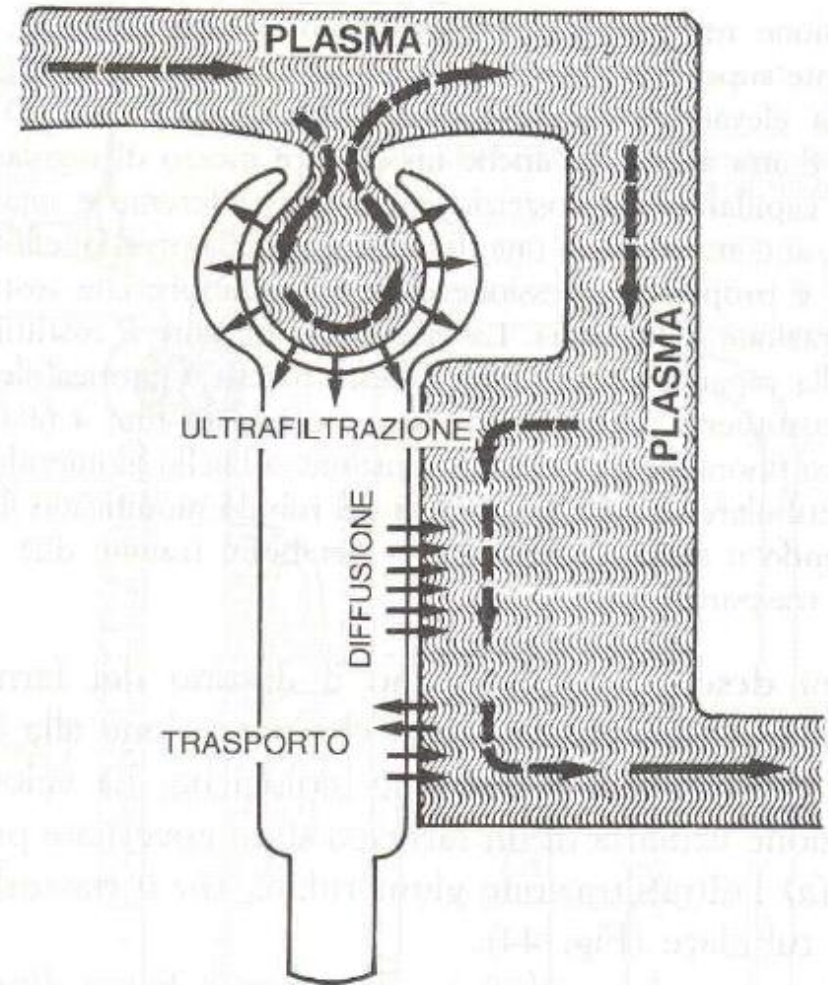
I capillari glomerulari sono caratterizzati da una permeabilità particolarmente elevata.

Con l'acqua sono filtrate a livello glomerulare sostanze con peso molecolare fino a circa 20.000 Dalton. **La maggior parte dei farmaci sono in grado di attraversare questa barriera.**

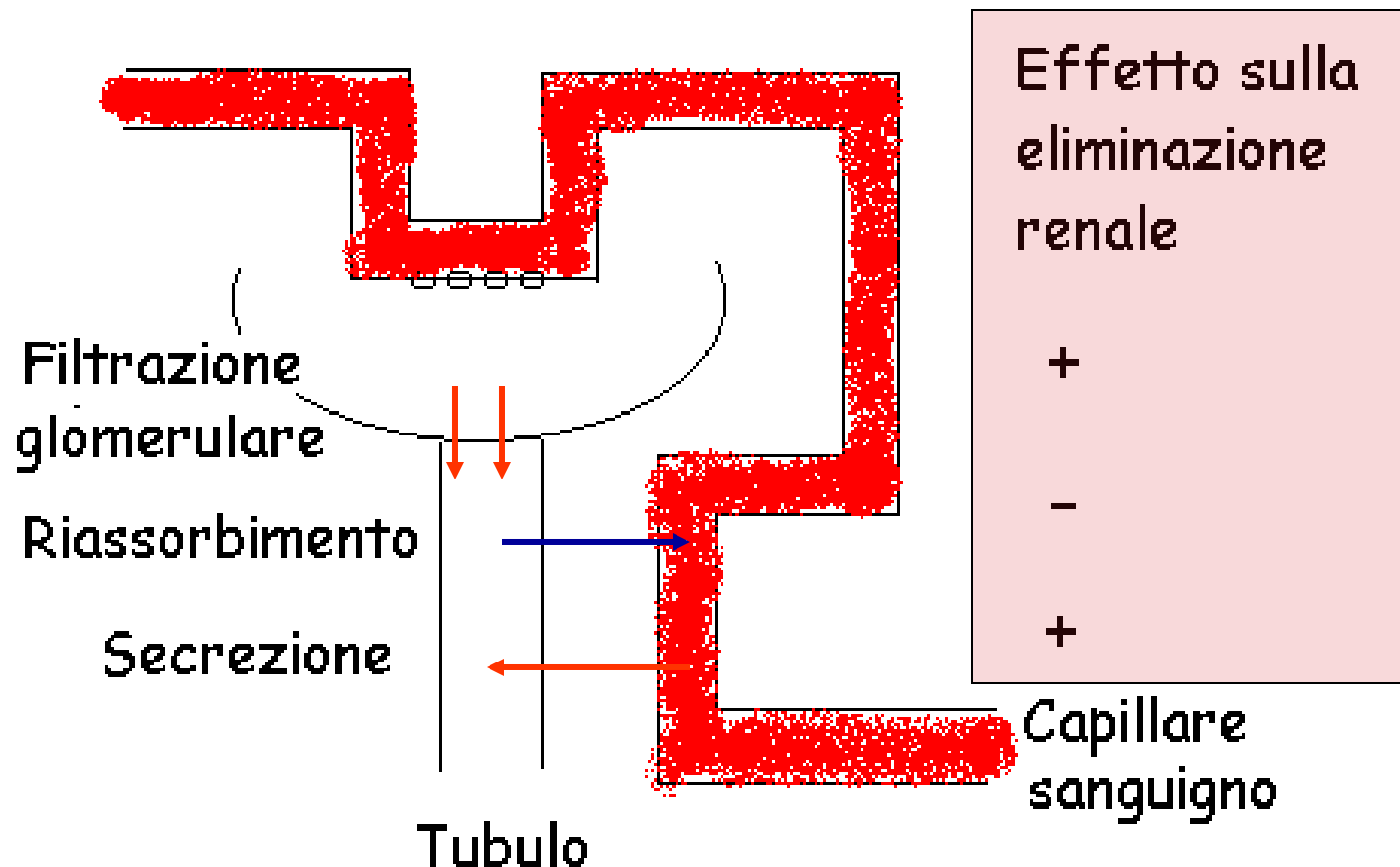
Le proteine plasmatiche NON vengono filtrate. I farmaci liberi o i metaboliti con basso peso molecolare vengono quindi eliminati per filtrazione glomerulare.

Le proteine plasmatiche NON vengono filtrate. I farmaci liberi o i metaboliti con basso peso molecolare vengono quindi eliminati per filtrazione glomerulare.

La quota di farmaco legata alle proteine plasmatiche NON PUO' essere eliminata con questo meccanismo.



Effetti della funzione renale sulla eliminazione urinaria dei farmaci



Il rene è l'organo principale deputato all'eliminazione dei farmaci e loro metaboliti.

U = Concentrazione del farmaco nell'urina

V = Volume urina in 1 min (flusso urinario).

P = Concentrazione del farmaco nel plasma

$$\mathbf{Cl} \text{ CLEARANCE (ml/min)} = \frac{U \times V}{P}$$

Il termine *clearance plasmatica renale* si usa per indicare la capacità che hanno i reni di depurare il plasma di varie sostanze.

Quantità di plasma che in un minuto viene depurata dal farmaco

Casi possibili:

$Cl = 0 \rightarrow$ Viene completamente riassorbito (glucosio)

$Cl =$ flusso plasmatico renale (si utilizza il PAI acido para-aminoippurico) = 650 ml/min

Per filtrazione glomerulare e per secrezione attiva tutto il plasma che attraversa i capillari, sia glomerulari che tubulari, viene depurato

$Cl =$ volume di plasma ultrafiltrato (inulina, creatinina) = 127 ml/min

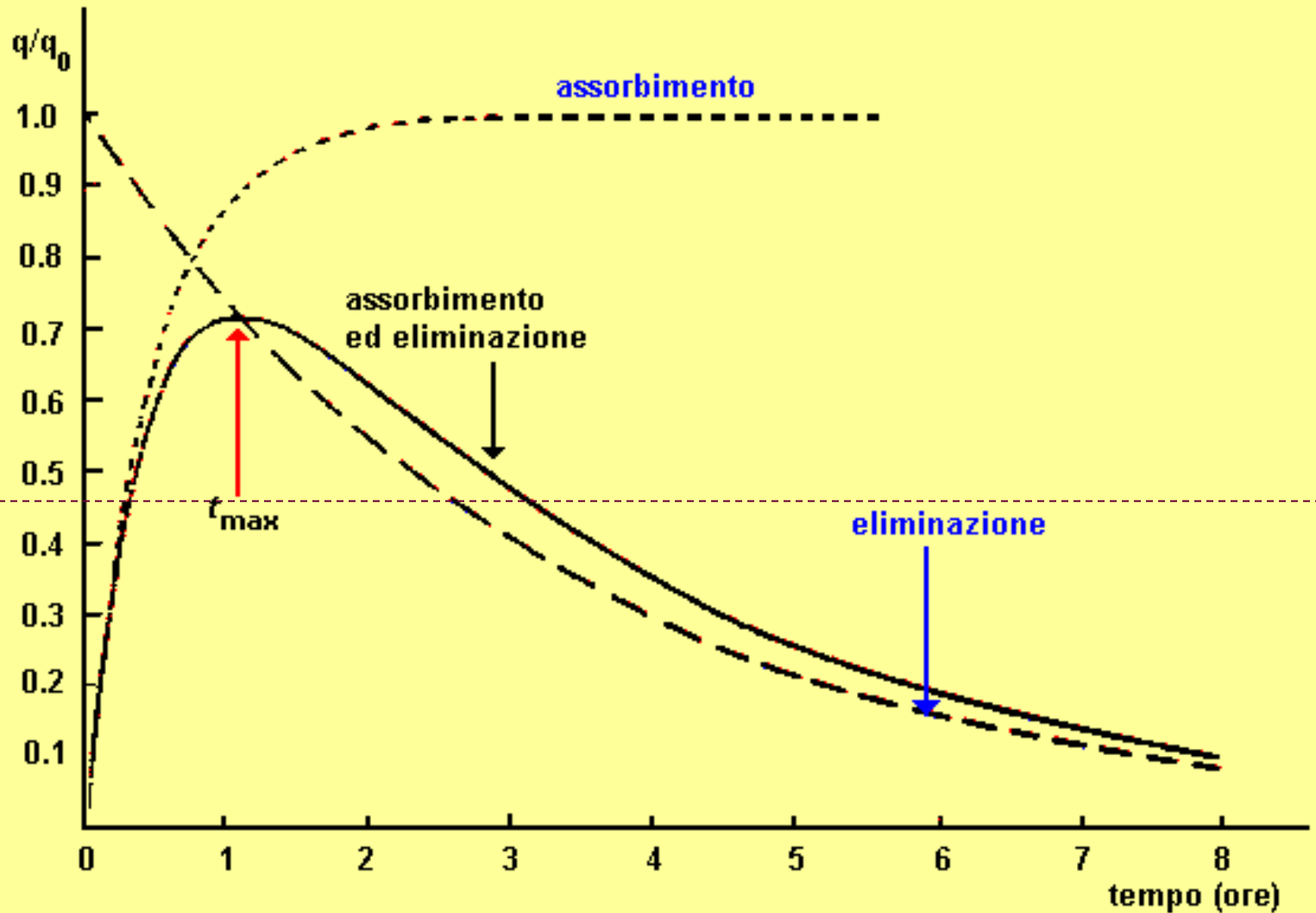
Non si lega alle proteine, non subisce riassorbimento né secrezione

$Cl <$ volume di plasma ultrafiltrato \rightarrow Viene in parte riassorbito

$Cl >$ volume di plasma ultrafiltrato \rightarrow Viene in parte secreto

Quindi...

Concentrazione terapeutica minima



EMIVITA DEI FARMACI

- Si definisce EMIVITA o tempo di dimezzamento ($t_{1/2}$) il tempo necessario perché la concentrazione del farmaco nel plasma si dimezzi (riduzione del 50%).
- Il valore di emivita esprime l'efficienza dei processi di eliminazione, è indipendente dalla concentrazione del farmaco e dipende dalla **funzionalità** dei sistemi di eliminazione.
- I farmaci con emivita breve sono eliminati rapidamente; i farmaci con emivita lunga sono eliminati lentamente.
- Ogni farmaco è caratterizzato da un suo valore di emivita che può variare da pochi minuti ad una settimana.

Emivita

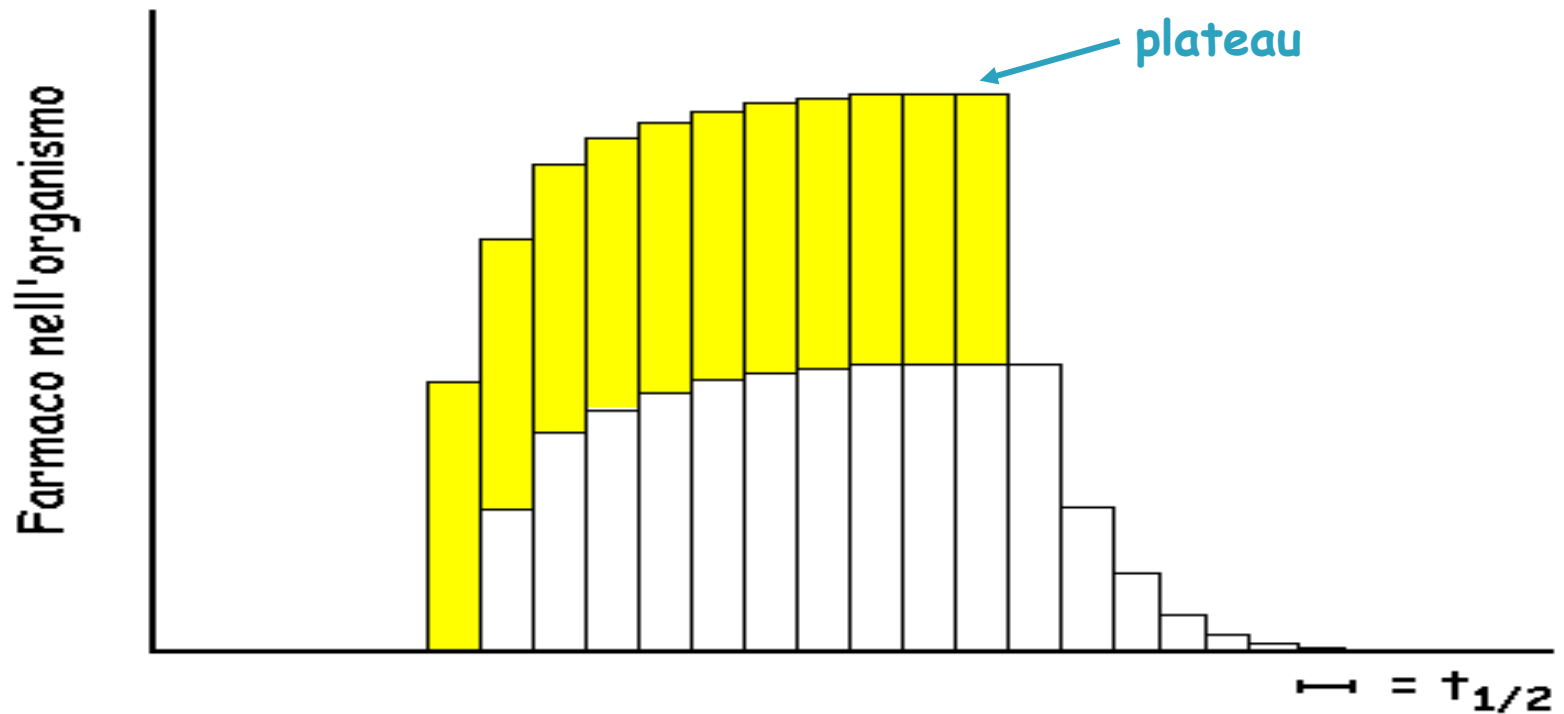
N° di $t_{\frac{1}{2}}$	Frazione di farmaco rimanente
0	100%
1	50%
2	25%
3	12.5%
4	6.25%
5	3.125%
6	1.56%
7	0.78%
8	0.39%
9	0.195%
10	0.0975%

*** 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

Somministrazione ripetuta

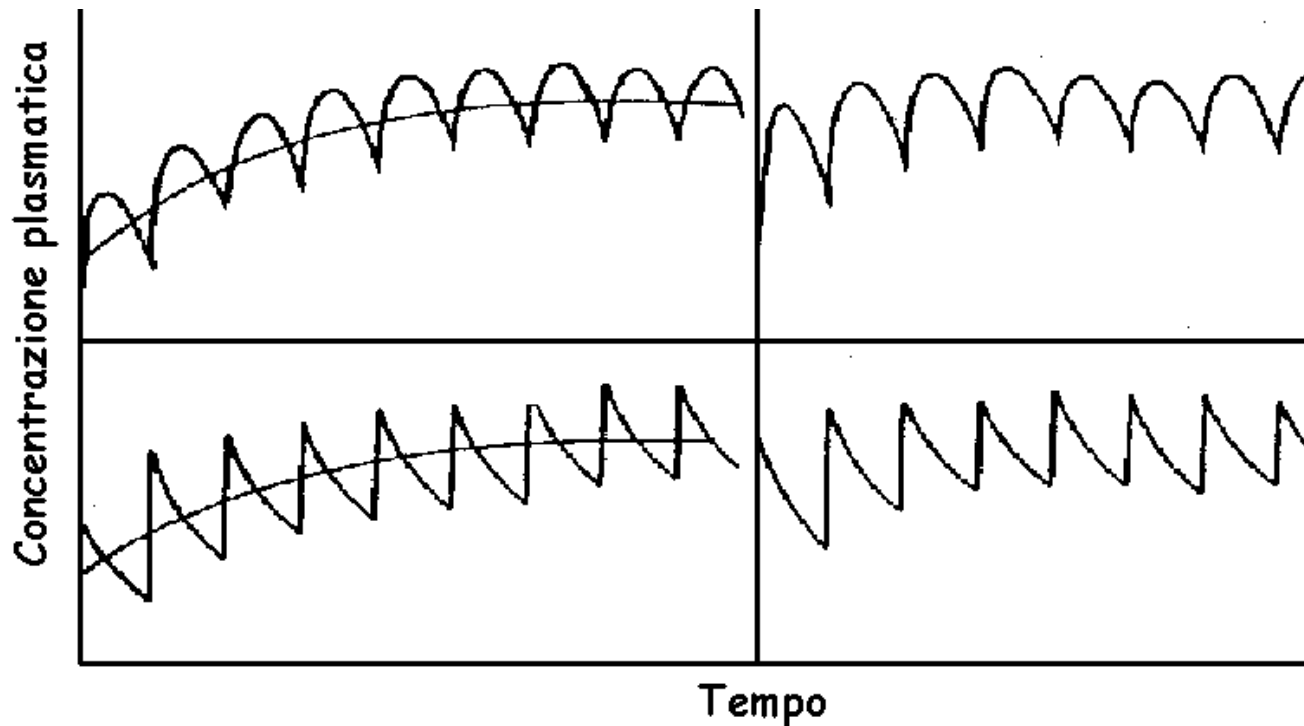


Somministrazione i.v. ripetuta di dosi uguali di un farmaco;
intervallo tra le dosi = $t_{1/2}$.

I rettangoli bianchi indicano la quantità di farmaco presente nell'organismo nel momento immediatamente precedente la somministrazione della dose; i rettangoli gialli rappresentano la dose e la somma indica la quantità di farmaco presente nell'organismo nel momento immediatamente successivo ad ogni somministrazione.

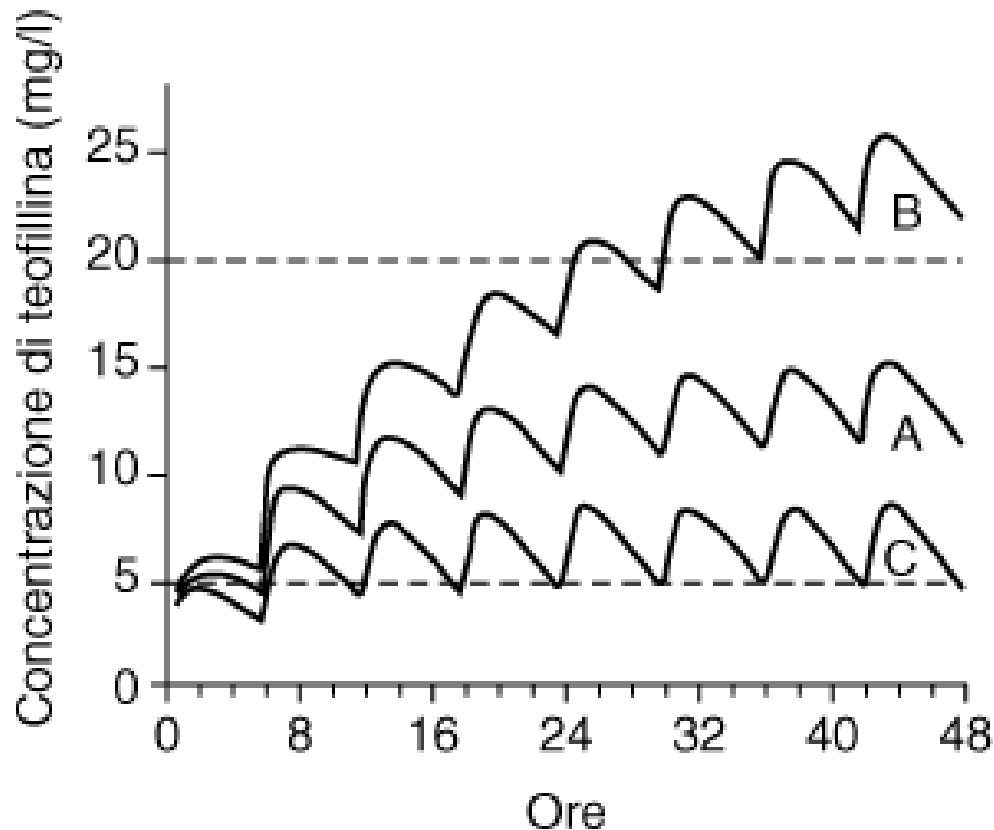
Variabilità dell' EMIVITA DEI FARMACI

- Alterazioni patologiche degli organi di eliminazione portano ad un aumento dell'emivita dei farmaci e quindi ad un prolungamento dei loro effetti.
- Difetti nei processi di eliminazione determinano un aumento dell'emivita e della concentrazione plasmatica massima conseguente alla somministrazione di una dose di farmaco.
- Alterazioni dei valori di emivita richiedono correzioni del dosaggio dei farmaci, soprattutto di quelli per i quali la finestra terapeutica è ristretta.



Curve di concentrazione plasmatica durante **somministrazione intravasale** (in basso) ed **extravasale** (in alto) di un farmaco; la dose e l'intervallo tra le dosi sono mantenuti costanti.

A sinistra le dosi somministrate corrispondono fin dall'inizio alla **dose di mantenimento**, a destra queste ultime sono precedute da una **dose d'urto** (carico) che facilita il rapido raggiungimento di C_{max}



Accumulo di teofillina dopo somministrazione orale di 300 mg di aminofillina q 6 h. Curva A = paziente A; curva B = paziente B, la cui clearance è 1/2 di quella del paziente A; curva C = paziente C, la cui clearance è il doppio di quella del paziente A. Le linee tratteggiate rappresentano i limiti terapeutici abituali, che racchiudono la finestra terapeutica.