

FARMACOCINETICA

La farmacocinetica è quella branca della farmacologia che studia il destino del farmaco nell'organismo, dal momento in cui entra fino a quando sarà eliminato.

Dopo la somministrazione, il farmaco viene assorbito raggiungendo così il sangue e si distribuisce ai vari tessuti e fluidi dell'organismo, produce il suo effetto farmacologico e viene sottoposto a processi di metabolizzazione.

Infine viene eliminato dall'organismo. (Fig. 1)

La farmacodinamica invece è quella branca della farmacologia che studia i meccanismi d'azione dei farmaci ed i loro effetti biochimici e fisiologici. L'effetto farmacologico che si manifesta dopo aver somministrato una dose di farmaco risulta generalmente dall'interazione tra il farmaco ed il suo recettore.

L'assorbimento consiste nel passaggio del farmaco dall'esterno dell'organismo al sangue e dipende dalla permeabilità di numerose membrane cellulari, che rappresentano delle vere e proprie barriere biologiche.

La struttura di base delle membrane cellulari è rappresentata da un doppio strato di lipidi, in particolare molecole fosfolipidiche. Esse sono allineate in modo che i loro gruppi idrofobici, polari, sono rivolti verso l'ambiente acquoso sia intra che extracellulare, mentre le catene di acidi grassi formano uno strato interno idrofobo continuo.

Altri costituenti di base delle membrane sono le molecole proteiche che possono essere contenute nel doppio strato lipidico (proteine intrinseche) o associate solo alla superficie interna o esterna della membrana (proteine estrinseche o periferiche).

La membrana citoplasmatica non è una struttura rigida con la sola funzione di delimitare e proteggere la cellula dall'ambiente esterno. La componente lipidica possiede un certo grado di fluidità che permette alle proteine di membrana, con la funzione di recettori, di adattarsi meglio a ricevere molecole specifiche (agonisti) che fisiologicamente sono in grado di attivarli. Quindi, una buona fluidità di membrana garantisce un'ottimale comunicazione fra le cellule.

Le proteine di membrana possono funzionare come antigeni, enzimi, recettori e trasportatori o carriers (Fig. 2).

Il passaggio dei farmaci attraverso la membrana cellulare può avvenire mediante processi passivi come:

- La filtrazione che consiste nel passaggio delle molecole attraverso pori o canali della membrana. Essa richiede un movimento di acqua che trascina con sé le molecole idrosolubili. La dimensione dei pori varia da cellula a cellula, tuttavia nella maggior parte delle membrane, questi pori sono troppo piccoli (circa 0,4 nm di diametro) per consentire il passaggio della maggior parte dei farmaci.
- Un altro processo passivo è la diffusione che consiste nel passaggio delle molecole attraverso lo strato lipidico della membrana e rappresenta il meccanismo più frequente mediante il quale vengono assorbiti i farmaci.

Tale processo dipende:

- dal gradiente di concentrazione, per il quale le molecole diffondono dal lato della membrana dove sono maggiormente concentrate verso il lato della membrana con minor concentrazione;

e dipende anche

- dal coefficiente di ripartizione lipidi/acqua, che indica il grado di liposolubilità delle molecole.

Esso viene calcolato come il rapporto tra la concentrazione del farmaco nella fase lipidica e quella nella fase acquosa di una miscela.

Un valore alto di coefficiente di ripartizione lipidi/acqua indica che la molecola è liposolubile, poiché la sua concentrazione è maggiore nella fase lipidica. In questo caso, la molecola attraverserà facilmente la membrana (Fig. 3).

Il passaggio delle molecole per diffusione dipende anche dallo stato di ionizzazione delle molecole.

La maggior parte dei farmaci sono acidi o basi deboli. Nei fluidi biologici i farmaci acidi (HA) in parte si dissociano in un protone H^+ e in un anione carico A^- .

Le basi deboli (BH^+) liberano H^+ e producono la base indissociata (B).

La forma non ionizzata delle molecole è priva di cariche elettriche, quindi liposolubile e capace di diffondere attraverso le membrane cellulari.

La concentrazione effettiva della forma permeabile di un farmaco nel suo sito di assorbimento è determinata dalle concentrazioni relative delle forme “carica e non carica”. Infine, il rapporto fra queste due forme è determinato dal pH nel sito di assorbimento e dalla forza dell'acido o della base debole, che è rappresentata dal pKa (Fig. 4).

Il pKa è il logaritmo inverso della costante di dissociazione degli acidi.

L'equazione di Henderson-Hasselbach esprime la correlazione esistente fra il pKa, il rapporto fra la forma ionizzata e non-ionizzata di un acido o di una base debole, ed il pH del mezzo. Secondo questa equazione, quando il valore del pH è uguale al valore del pKa la molecola sarà per il 50% in forma neutra non-ionizzata e per il 50% in forma ionizzata. Ancora, per un farmaco acido, in un pH acido, minore è il grado di ionizzazione, maggiore sarà la forma non ionizzata, liposolubile cioè permeabile. Aumentando il valore del pH, cioè a pH basico, maggiore sarà la forma ionizzata, polare, non permeabile.

La stessa logica è valida per una base debole: la permeabilità di un farmaco basico è maggiore in un ambiente basico (Fig. 5).

Un altro tipo di trasporto dei farmaci attraverso le membrane è quello mediato da trasportatori o carriers. Essi sono proteine di membrana che legano specificamente la molecola e la trasportano all'altro lato della membrana operando come “traghetti” attraverso i lipidi della membrana.

Il trasporto mediante carriers è saturabile, cioè ha una capacità di trasporto massimale ed è specifico per una molecola o per molecole strutturalmente simili, che possono quindi competere fra loro per il sito di legame al trasportatore.

Esistono due tipi di trasporto mediato dai carriers:

la diffusione facilitata in cui il trasporto avviene seguendo il gradiente di concentrazione (o elettrochimico) del farmaco, senza dispendio di energia;

il trasporto attivo avviene contro gradiente di concentrazione (o elettrochimico), con consumo di energia prevalentemente fornita dall'idrolisi dell'ATP (Fig. 6).

Le vie di somministrazione dei farmaci si suddividono in: vie naturali e vie parenterali.

Tra le vie naturali, la via orale rappresenta la modalità di somministrazione più frequente in quanto sicura, indolore, comoda ed economica. L'assorbimento dei farmaci può

avvenire a qualsiasi livello dell'apparato gastroenterico, anche se l'intestino rappresenta la regione di maggiore assorbimento, poiché dotato di ampia superficie assorbente e di una maggiore irrorazione sanguigna.

I farmaci assorbiti dal tratto gastrointestinale, prima di raggiungere la circolazione sanguigna corporea, arrivano attraverso la vena porta al fegato, dove in parte vengono subito metabolizzati dagli enzimi epatici e successivamente possono essere riversati nella bile, e attraverso il dotto biliare essere scaricati nell'intestino. A questo livello, i metaboliti dei farmaci, dopo essere stati modificati da enzimi prodotti dalla flora batterica intestinale, possono essere nuovamente riassorbiti, realizzando così il circolo enteroepatico. Questo circolo prolunga la permanenza del farmaco nell'organismo e quindi la sua durata d'azione.

La via sublinguale: è adatta per farmaci non ionizzati al pH della saliva.

L'assorbimento attraverso la mucosa orale è rapido, perché i farmaci assorbiti passano direttamente nella circolazione sanguigna corporea, senza passare dal fegato.

La via rettale è utile in pazienti in età pediatrica, in pazienti soggetti a vomito o che non sono in grado di assumere farmaci per via orale.

Il 50% del drenaggio della regione rettale non passa dal circolo della vena porta, perciò la metabolizzazione epatica dei farmaci assorbiti per via rettale è minimizzata.

La via inalatoria è utilizzata per la somministrazione di farmaci sotto forma di aerosol.

La grande superficie assorbente delle mucose del tratto respiratorio e dell'epitelio polmonare, oltre che l'abbondante flusso ematico, rendono possibile un assorbimento veloce e quindi un effetto rapido quanto una iniezione endovenosa.

La via inalatoria viene anche utilizzata per ottenere effetti locali.

La via transdermica è la via di somministrazione attraverso la cute per particolari formulazioni di farmaci, come per es. i cerotti. Questa via consente un assorbimento lento e costante del farmaco, in modo da garantire effetti sistemici prolungati.

L'applicazione topica viene utilizzata quando si desidera avere un effetto locale del farmaco. L'applicazione può avvenire sulla cute o sulle mucose come quella dell'occhio (la congiuntiva), del naso, dell'orecchio, della vagina, dell'uretra (Fig. 7).

Le tre più importanti vie di somministrazione parenterali sono la via endovenosa, la via intramuscolare e quella sottocutanea.

Nella via endovenosa, il processo di assorbimento risulta abolito, in quanto il farmaco viene direttamente immesso nel torrente circolatorio. La concentrazione plasmatica richiesta viene raggiunta quasi immediatamente e con grande accuratezza, determinando un effetto rapido.

Per questa via non si possono somministrare farmaci in soluzione oleosa.

Per via intramuscolare, i farmaci possono essere somministrati in soluzione acquosa per essere rapidamente assorbiti dal muscolo, oppure in soluzioni oleose o sospesi in preparazioni deposito per essere assorbiti più lentamente.

La via sottocutanea, come la via i.m., richiede assorbimento dal sito di iniezione e la velocità di assorbimento in questo caso è lenta e costante, quindi idonea a garantire un effetto prolungato nel tempo.

Altre vie parenterali sono:

1. la via intrarteriosa: essa è particolarmente utile nel caso di agenti diagnostici.
2. la via intratecale: La somministrazione attraverso questa via si attua mediante un' iniezione lombare nello spazio subaracnoideo del midollo spinale.
E' utilizzata nell'anestesia spinale o nelle terapie con farmaci che non diffondono nel SNC.
3. la via intracavitaria: La somministrazione attraverso questa via si attua con l'iniezione del farmaco in una cavità dell'organismo come quelle articolari, cardiache, e la cavità peritoneale (Fig. 8).

La Biodisponibilità è la quota di farmaco somministrato che raggiunge la circolazione corporea in una forma chimicamente immodificata, ovvero la quota di farmaco non

metabolizzato. La biodisponibilità viene espressa come la percentuale di farmaco somministrato che raggiunge il sangue.

Graficando la concentrazione plasmatica in funzione del tempo, si misura l'area sottesa alla curva, AUC, che rispecchia l'entità dell'assorbimento del farmaco.

La biodisponibilità si determina attraverso il rapporto fra l'area calcolata dopo somministrazione orale e l'area calcolata dopo somministrazione endovenosa, grazie alla quale tutta la dose del farmaco è presente nel sangue (Fig. 9).

La distribuzione è il processo attraverso il quale il farmaco lascia il circolo sanguigno per entrare nell'interstizio, cioè nel liquido extracellulare e nelle cellule dei tessuti.

La fase iniziale della distribuzione di un farmaco somministrato per via endovenosa dipende in primo luogo:

- dal flusso sanguigno nei vari distretti corporei.

Se la distribuzione avvenisse in un modello estremamente semplificato, cioè ad un compartimento, il farmaco si distribuirebbe uniformemente e quasi istantaneamente in tutte le aree del corpo. In realtà, i vari organi, come il cervello, il cuore, il fegato, il rene, che sono altamente irrorati dal sangue, ricevono inizialmente la maggior parte del farmaco. Solo in una seconda fase il farmaco si ridistribuisce ad altri tessuti con minore flusso ematico, come il tessuto adiposo e quello muscolare, fino ad ottenere una distribuzione uniforme, come in un modello a due compartimenti (Fig. 10);

La distribuzione dipende inoltre:

- dalla diffusione attraverso le membrane, che è condizionata dal grado di liposolubilità del farmaco, e dalla permeabilità dei capillari nei diversi distretti.
- I capillari rappresentano una barriera solo per grosse molecole come le proteine. Nel cervello, le cellule della parete dei capillari che costituiscono l'endotelio non presentano pori o canali, ma sono unite fra loro da giunzioni serrate; inoltre, i capillari cerebrali sono circondati da una specie di manicotto di cellule chiamate astrociti. Tutto questo costituisce la barriera ematoencefalica, che agisce da filtro altamente selettivo e permeabile solo a sostanze molto liposolubili.

La barriera placentare è formata da cellule che rivestono i villi coriali e dalle cellule endoteliali dei vasi che contengono il sangue destinato al feto. Essa non rappresenta una vera e propria barriera, e va considerata come membrana biologica (Fig. 11);

La distribuzione infine dipende anche

- dal legame del farmaco con le proteine del plasma e con i tessuti.

Il legame reversibile con le proteine plasmatiche, in particolare l'albumina, sequestra i farmaci, e li rende non diffusibili, rallentando il loro trasferimento fuori del torrente circolatorio limitandone così l'azione e l'eliminazione.

Il farmaco legato è inattivo e la sua concentrazione è in equilibrio con quella di farmaco libero nel plasma. L'equilibrio fra le fasi di farmaco legato e di farmaco libero è garantito dalla capacità del complesso farmaco - proteina di dissociarsi molto rapidamente liberando il farmaco in forma attiva, man mano che la quota di farmaco libero viene eliminata.

Certi farmaci possono accumularsi in alcuni tessuti, come quello adiposo, muscolare e osseo, che possono fungere da riserva da dove i farmaci vengono nuovamente rilasciati mano a mano che la loro concentrazione ematica diminuisce (Fig. 12).

Il volume apparente di distribuzione è il volume di acqua corporea in cui tutto il farmaco si distribuisce in maniera uniforme per dare la concentrazione plasmatica osservata.

È un parametro abitualmente impiegato per determinare le caratteristiche di distribuzione di un farmaco.

Esso viene calcolato come il rapporto tra la dose di farmaco, somministrato con iniezione endovenosa rapida, e la sua concentrazione plasmatica misurata al tempo 0, per escludere la quota di farmaco che comincerebbe ad essere eliminata.

È questo un parametro che si esprime in litri.

In base al loro grado di liposolubilità, i farmaci possono restare confinati nella circolazione sanguigna e non distribuirsi ai vari tessuti dell'organismo, oppure distribuirsi anche nell'acqua extracellulare, nell'acqua intracellulare e nell'interstizio.

Per i farmaci che restano confinati nel sangue, perché per esempio fortemente legati alle proteine plasmatiche, i valori di V_d sono al massimo di 4 l, cioè il volume plasmatico.

I farmaci idrosolubili sono essenzialmente confinati nel compartimento extracellulare, non potendo entrare facilmente nelle cellule, ed hanno quindi un Vd simile al volume extracellulare di 14 l.

I farmaci liposolubili, raggiungendo tutti i compartimenti, possono anche accumularsi in un dato tessuto. Questi farmaci hanno valori di Vd alti che possono risultare superiori al volume dell'acqua totale dell'organismo. In questo caso, il valore del Vd è indicativo di un avvenuto accumulo del farmaco in alcuni organi o tessuti dell'organismo (Fig. 13).

L'eliminazione del farmaco dall'organismo avviene attraverso 2 processi, il metabolismo e l'escrezione.

La maggior parte dei farmaci viene metabolizzata prima di essere eliminata, subendo una serie di biotrasformazioni che li rendono molecole più polari e quindi più eliminabili.

I farmaci che sono eliminati come tali, cioè in forma immodificata, sono quelli molto idrosolubili.

Le reazioni di metabolizzazione dei farmaci sono state classificate come processi di fase 1 e di fase 2.

Le reazioni di fase 1 sono rappresentate da reazioni di ossidazione, di riduzione o di idrolisi. I metaboliti sono spesso molto reattivi da un punto di vista chimico e talvolta ancora attivi e più tossici delle molecole di origine.

Le reazioni di fase 1 avvengono principalmente nel fegato, attraverso importanti sistemi enzimatici come il citocromo P450, la cui attività può essere anche indotta o inibita da certi farmaci; essi in questo modo possono interferire con una normale metabolizzazione e quindi eliminazione di altri farmaci contemporaneamente somministrati.

Le reazioni di fase 2 sono dette anche sintetiche e consistono in reazioni di coniugazione, cioè di attacco alla molecola di un gruppo glicuronato, solfato o acetato. Queste reazioni normalmente danno origine a metaboliti inattivi, che sono eliminati attraverso la bile o il rene.

Anche le reazioni sintetiche hanno luogo principalmente nel fegato, e tutti i processi di biotrasformazione, sia quelli di fase 1 che quelli di fase 2, sono responsabili di una aumentata idrosolubilità del farmaco, che ne aumenta la velocità di eliminazione.

I farmaci che somministrati per via orale arrivano al fegato attraverso la vena porta o che distribuiti nel sangue, attraverso l'arteria epatica arrivano al fegato, possono subire il

cosiddetto effetto di primo passaggio (o eliminazione presistemica), essere cioè parzialmente metabolizzati ed eliminati prima di raggiungere i loro siti di azione. I metaboliti eliminati con la bile nell'intestino possono rientrare attraverso il circolo enteroepatico, di cui si è parlato precedentemente (Fig. 14).

La rimozione di un farmaco dall'organismo può avvenire attraverso varie vie, le principali sono quella attraverso il rene, nelle urine, e quella attraverso la bile, nelle feci.

L'unità funzionale del rene è il nefrone che agisce con tre meccanismi differenti:

- filtrazione glomerulare
- secrezione e riassorbimento tubulare attivi
- diffusione passiva tubulare.

I farmaci entrano nel rene attraverso le arterie renali e quelli non legati alle proteine e di piccole dimensioni, a basso peso molecolare, passano attraverso i pori dei capillari nel filtrato glomerulare. La liposolubilità e il pH non influenzano questo passaggio.

La secrezione tubulare avviene a livello del tubulo prossimale. È un processo attivo che trasporta le sostanze dai capillari che circondano il tubulo / al lume tubulare. Esso avviene per opera di due sistemi di trasporto che richiedono energia, indipendenti e non selettivi, uno per i farmaci acidi e uno per i farmaci basici.

Alcuni farmaci derivati dal filtrato glomerulare e presenti nel lume tubulare possono essere attivamente riassorbiti e rientrare in circolo.

Il riassorbimento tubulare attraverso la diffusione passiva avviene principalmente a livello del tubulo distale, dove la concentrazione dei farmaci aumenta a causa del riassorbimento dell'acqua. I farmaci, per diffondere attraverso la membrana tubulare, devono trovarsi in forma non - ionizzata, permeabile; ciò è legato al loro pKa ed anche al pH urinario che risulta essere un fattore molto importante nel determinare la quota di farmaco eliminabile.

Altre vie meno importanti, attraverso le quali i farmaci possono essere eliminati, comprendono il polmone, in particolare per le sostanze volatili e gassose, l'apparato gastro-intestinale, la saliva, il latte materno, il sudore ed altre secrezioni come quelle nasali, bronchiali, lacrimali, genitali (Fig. 15).

La clearance e l'emivita plasmatica di un farmaco sono fra i parametri farmacocinetici più importanti che permettono di valutare il tempo di permanenza del farmaco nell'organismo e l'intervallo di dosaggio più opportuno per stabilire lo schema terapeutico. La clearance plasmatica o totale esprime la capacità complessiva dell'organismo di eliminare un farmaco.

Essa rappresenta il volume di plasma contenente la quantità di farmaco che viene eliminata dall'organismo nell'unità di tempo, ed è espressa in ml per min.

L'emivita o tempo di dimezzamento di un farmaco è il tempo necessario affinché la sua concentrazione plasmatica, ad equilibrio di distribuzione raggiunto, si riduca del 50%.

Nella pratica clinica, una singola dose di farmaco può essere sufficiente in determinate terapie, ma la maggior parte delle volte, l'azione farmacologica deve essere duratura e la somministrazione di un farmaco va ripetuta, per ottenere e mantenere nel tempo le concentrazioni ematiche terapeutiche.

Quando un farmaco viene somministrato più volte, ad intervalli regolari, la concentrazione plasmatica aumenta finché si raggiunge lo stato stazionario o steady state.

Esso è il punto di equilibrio tra assorbimento ed escrezione, che si ottiene quando la velocità di assorbimento e di eliminazione sono uguali, così che la concentrazione plasmatica del farmaco nell'organismo rimane costante. Questo punto di equilibrio si raggiunge dopo un tempo corrispondente a 4 o 5 emivite (Fig. 16).