

DISTRIBUZIONE

**del farmaco dal sangue ai diversi
compartimenti (tessuti) dell'organismo**

DISTRIBUZIONE

Processo di ripartizione in tre fasi liquide:

- Plasma**
- Fluidi extracellulari**
- Fluidi intracellulari**

I farmaci dal sangue si ripartiscono nei vari distretti dell'organismo – es. cellule, fluidi interstiziali, nei fluidi transcellulari come quelli gastrici ed intestinali.

La distribuzione nell'organismo è fortemente influenzata dalle caratteristiche chimico-fisiche delle molecole, dal flusso ematico locale e dall'affinità che i vari organi, fluidi e tessuti presentano nei loro confronti.

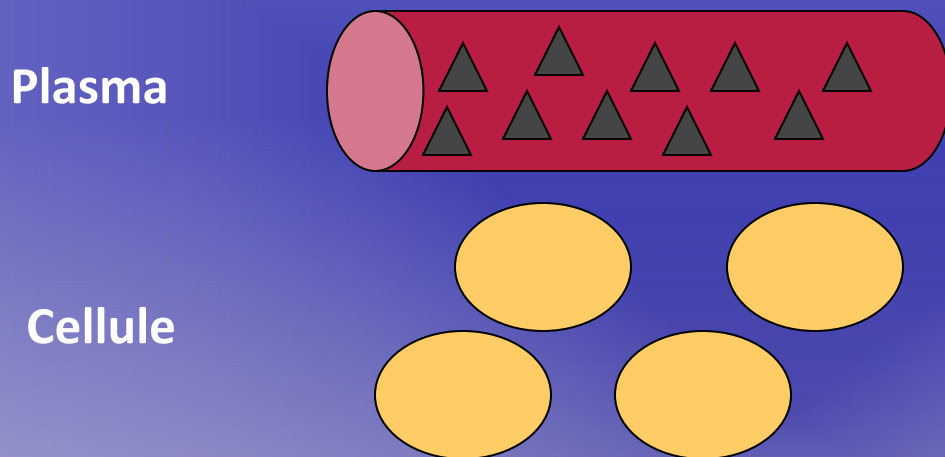
I farmaci liposolubili e quelli elettricamente neutri si distribuiscono facilmente in tutti i distretti, generalmente con un meccanismo di **diffusione semplice**;

I farmaci scarsamente liposolubili e dotati di carica elettrostatica più o meno forte penetrano nelle cellule tissutali attraverso processi più complessi, legati alla permeabilità specifica delle membrane cellulari ed al loro potenziale elettrico.

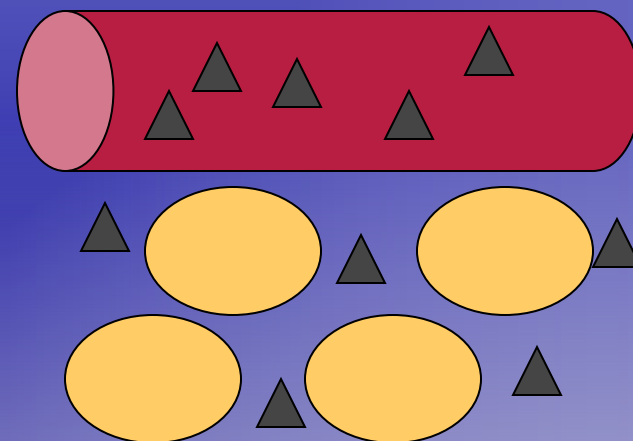
Fattori che influenzano la distribuzione di un farmaco

- Caratteristiche fisico-chimiche del farmaco**
- Fissazione proteica della molecola**
- Irrorazione degli organi**
- Affinità specifica dei tessuti**

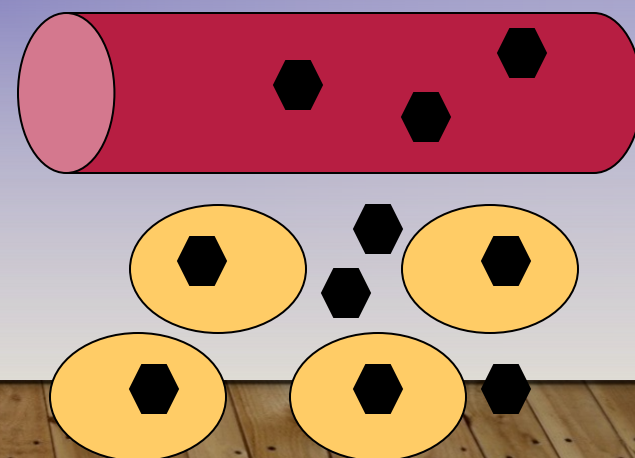
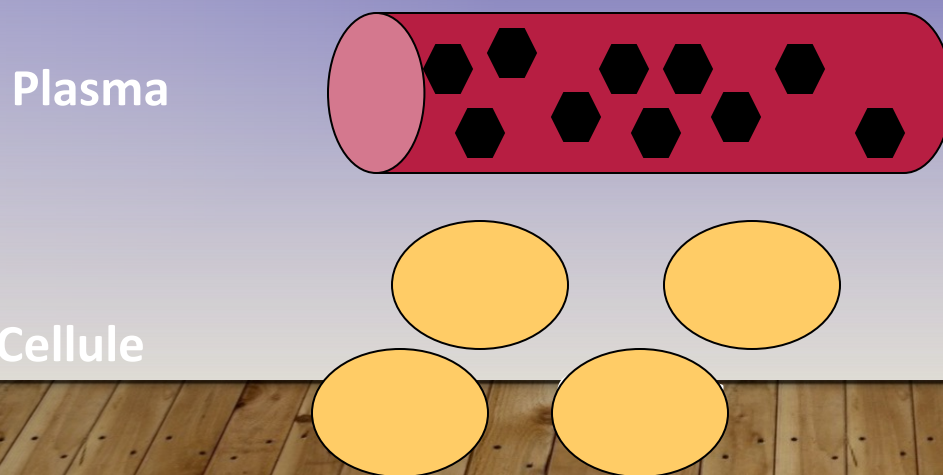
Alla somministrazione
Farmaco idrosolubile



All'equilibrio



Farmaco liposolubile



Gli organi nei quali si ha la più rapida distribuzione dei farmaci sono il cuore, il fegato ed i reni (organi altamente irrorati) la distribuzione è più lenta negli organi meno irrorati quali muscoli tessuto adiposo ecc.

La tendenza di concentrarsi in determinati tessuti o comparti, rende questi ultimi una sorta di deposito dai quali i farmaci vengono gradualmente ridistribuiti.

Un «deposito» di molti farmaci, è costituito dalle proteine plasmatiche: una diretta conseguenza del legame dei farmaci con le proteine plasmatiche è la limitazione delle loro concentrazioni attive nelle sedi di azione, in quanto solo le molecole libere possono attraversare le membrane cellulari.

Legame alle proteine

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

Nell'attraversare le varie membrane biologiche il farmaco si ***distribuirà nei*** diversi distretti dell'organismo in cui potrà subire processi di metabolizzazione, oppure essere eliminato attraverso le vie «d'uscita» dall'organismo, oppure accumularsi in siti di deposito temporaneo (tessuti ricchi di lipidi, tessuto osseo ecc).

Nel circolo sistemico il farmaco può essere legato alle proteine plasmatiche o essere libero. Solo la quota/parte libera può attraversare le membrane.



dove F = farmaco, P = proteina, FP = complesso farmaco-proteina.
In genere il complesso FP costituisce una riserva del farmaco, in forma inattiva.

Distribuzione di un farmaco tra due soluzioni proteiche

50% legato	90% legato
Farmaco libero (5) ↓ ↑ Farmaco legato (5)	Farmaco libero (1) ↓ ↑ Farmaco legato (9)
<hr/> Farmaco totale (10)	<hr/> Farmaco totale (10)

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

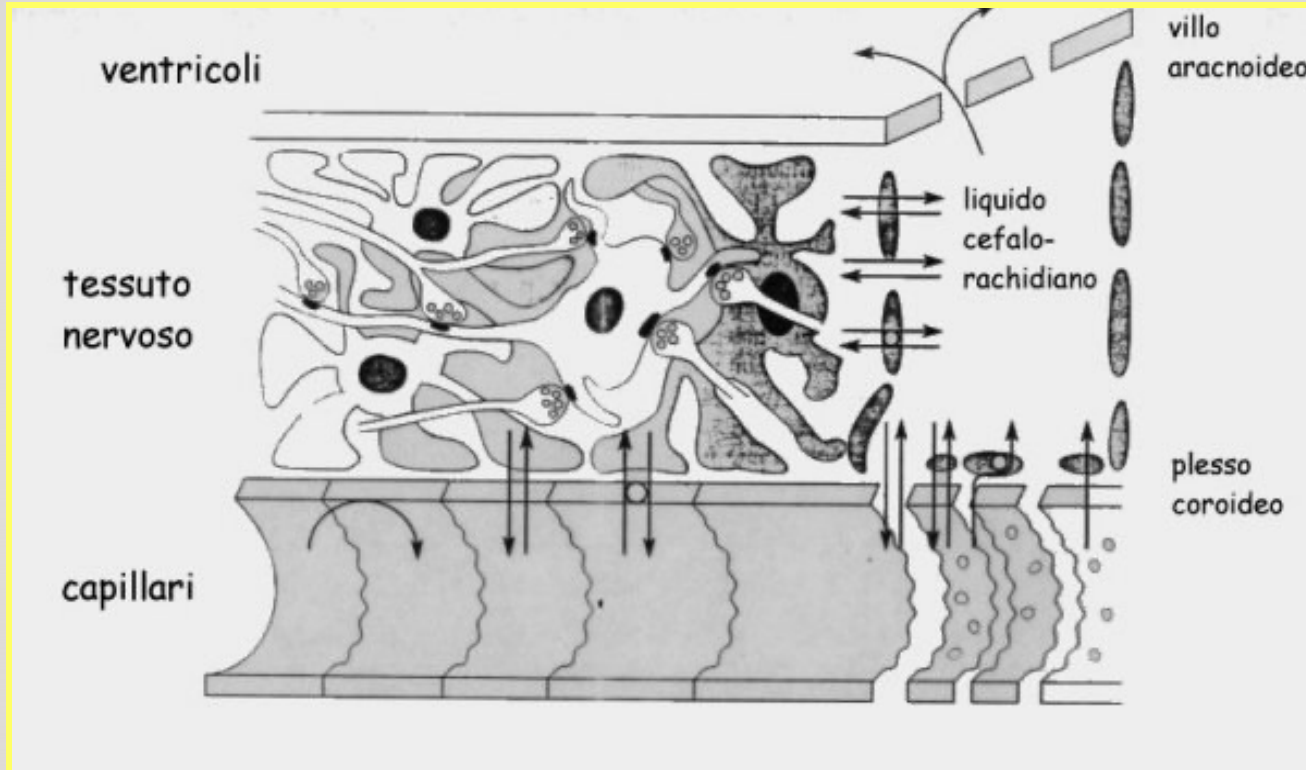
- **Ogni modifica numerica delle proteine plasmatiche:**
 - **Insufficienza epatica**
 - **Insufficienza renale**
 - **Enteropatie**
 - **Parassitosi**
 - **Ustioni**
- **Se aumenta la quota libera:**
 - **Aumento dell'effetto**
 - **Aumento della velocità di eliminazione**

Barriera ematoencefalica

Non rappresenta un ostacolo assoluto al passaggio dei farmaci 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.

LA BARRIERA EMATOENCEFALICA



L'endotelio dei vasi cerebrali ha caratteristiche morfologiche e funzionali che permettono la realizzazione della barriera ematoencefalica che impedisce l'ingresso nel liquido interstiziale di qualunque sostanza incapace di diffondere liberamente attraverso le membrane

La Barriera Emato-Encefalica Contribuisce all'Omeostasi del Sistema Nervoso Centrale

I CAPILLARI DEL SNC SONO SIGILLATI DA GIUNZIONI SERRATE

I gas respiratori ed alcune molecole liposolubili diffondono liberamente.

Le sostanze nutritizie vengono trasportate attivamente.

Quelle che potrebbero turbare l'omeostasi del SNC vengono bloccate.

**GLI ASTROCITI SVOLGONO UN RUOLO FONDAMENTALE
NEL PROMUOVERE LE GIUNZIONI SERRATE**

Nel SNC possono penetrare solamente

- farmaci con un adeguato coefficiente di distribuzione (direttamente dipendente dal coefficiente di ripartizione)
- farmaci capaci di utilizzare i sistemi di trasporto presenti a livello della barriera ematoencefalica

Lo stato di impermeabilità è ridotto a livello dei plessi coroidei e di altre regioni periventricolari, dove hanno normalmente luogo i processi di filtrazione e secrezione.

Inoltre, l'impermeabilità della barriera è ridotta in corso di infiammazione e infezione (meningite).

Barriera emato-testicolare

Localizzata tra il lume del capillare interstiziale e il lume del tubulo seminifero è costituita da endotelio capillare, lamina basale capillare, endotelio linfatico, cellule mioidi, lamina basale del tubulo seminifero e cellule del Sertoli

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

	TESSUTI MATERNI			TESSUTI FETALI			Specie
	endotelio	tess.conn.	epitelio	trofoblasto endotelio	tess.conn.		
Epiteliocoriale	+	+	+	+	+	+	Maiale, cavallo
Sindesmocoriale	+	+	-	+	+	+	Bovini, ovini
Endoteliocoriale	+	-	-	+	+	+	Cane, gatto
Emocoriale	-	-	-	+	+	+	Uomo, scimmia
Emoendocoriale	-	-	-	-	-	+	Ratto, coniglio