

# **FASI D'AZIONE DEI FARMACI:**

**FASE  
FARMACEUTICA**

**FASE  
FARMACOCINETICA**

**FASE  
FARMACODINAMICA**

*Somministrazione*

Liberazione del farmaco dalla  
forma farmaceutica  
Dissoluzione del farmaco

**A**ssorbimento  
**D**istribuzione  
**M**etabolismo  
**E**scrizione

Interazione farmaco-  
macromolecola biologica al sito  
d'azione

*Effetto*

# FASE FARMACEUTICA

## VIE DI SOMMINISTRAZIONE:

### Via topica

- Epidermica
- Polmonare
- Oculare

### Via sistemica

#### Enterale

- Orale
- Sublinguale
- Rettale

#### Parenterale

- Intravascolare
- Intramuscolare
- Sottocutanea
- Intradermica
- Inalatoria
- Transdermica

# Via Orale

- Via più comunemente adottata perché semplice, economica e ben accettata dal paziente
- Non è praticabile se il paziente è privo di conoscenza o non è in grado di deglutire
- Praticabile solo per i farmaci in grado di superare la mucosa gastro-intestinale (tranne nel caso in cui non debbano agire nel tratto gastroenterico)

In relazione con le proprietà fisiche e chimiche del farmaco:

- sufficiente solubilità in acqua ( $S > 0,01 \text{ g/100 mL}$ )
- assenza di cariche permanenti
- sufficiente lipofilia ( $\log P > 0$ )
- non macromolecole
- stabili chimicamente ed enzimaticamente nel tratto gastro-intestinale

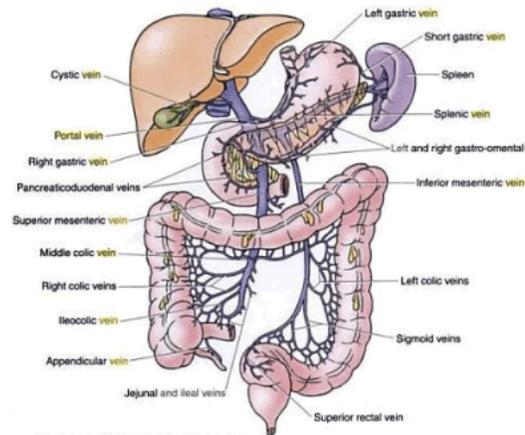
I farmaci somministrati per via orale, compresi gli acidi deboli, vengono assorbiti prevalentemente nell'intestino tenue (duodeno, digiuno, ileo) piuttosto che nello stomaco

## DIFFERENTI CARATTERISTICHE DEI SITI D'ASSORBIMENTO

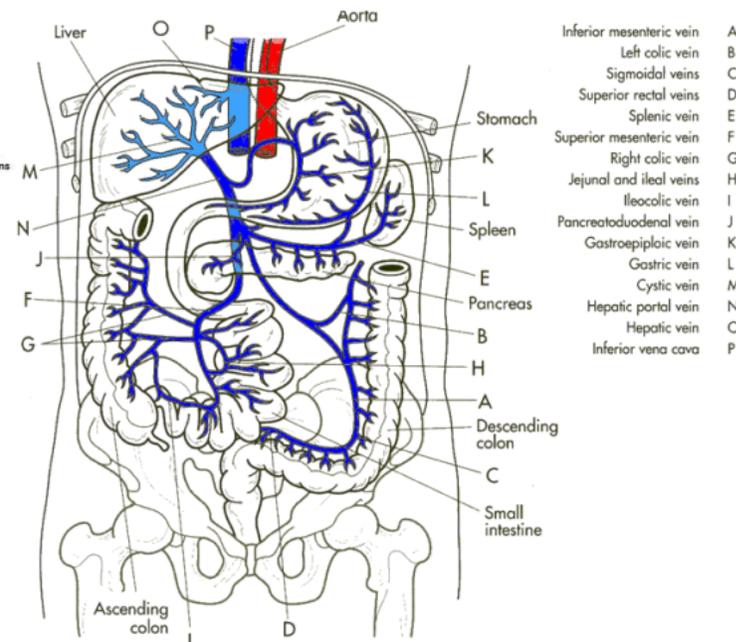
|                           | <b>mucosa gastrica</b>     | <b>mucosa intestinale</b> |
|---------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Superficie d'assorbimento | 1m <sup>2</sup>            | 250m <sup>2</sup>         |
| Perfusione ematica        | 0,15 L/min                 | 1L/min                    |
| Barriere tissutali        | epitelio pluristratificato | monostratificato          |

# Effetto di primo passaggio

- Dovuto al fatto che una quota del farmaco somministrato per via orale può essere metabolizzata nell'intestino stesso o nel fegato prima di raggiungere la circolazione sistemica
- Conseguente diminuzione della *biodisponibilità* di un farmaco assunto per via orale nel corso del primo passaggio nel fegato e nell'intestino



source: <http://anatomytopics.files.wordpress.com/2009/01/portal-vein-system.jpg>



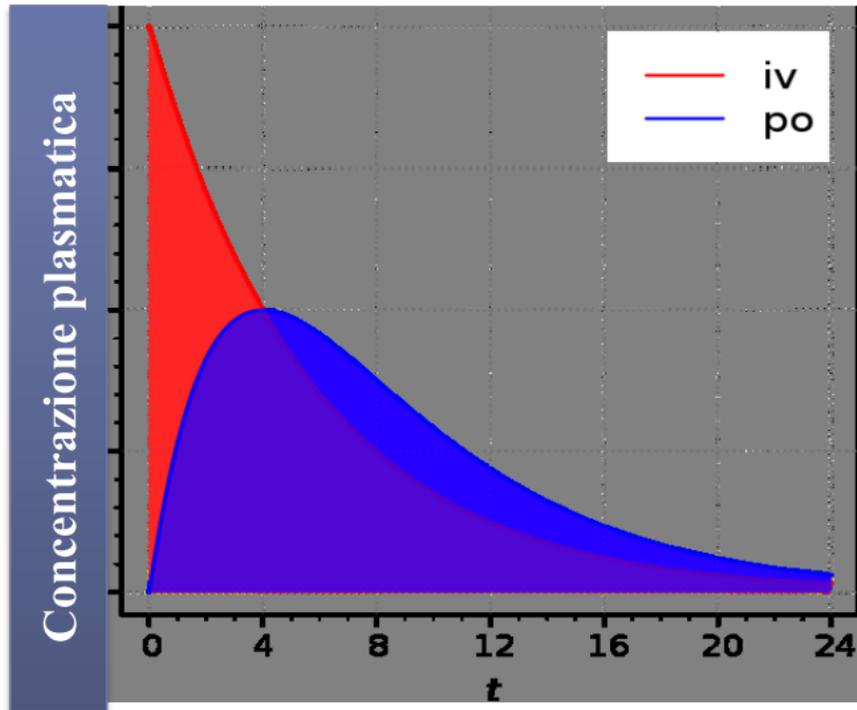
source: [http://www.wingmakers.co.nz/Nature\\_Meridian.html](http://www.wingmakers.co.nz/Nature_Meridian.html)

*La biodisponibilità (F)* è definita come la frazione di farmaco che somministrata attraverso una data via, è in grado di raggiungere non modificata la circolazione sistemica

*La biodisponibilità* dei farmaci somministrati per via endovenosa è del 100%

*La biodisponibilità* dei farmaci somministrati per via orale è variabile e di solito  $< 100\%$

Per determinare la **biodisponibilità** di un farmaco somministrato per via orale si costruiscono le curve di livello plasmatico somministrando la stessa dose endovena (ev) e per os (po)



$$F = \frac{AUC_{os}}{AUC_{iv}} \times 100$$

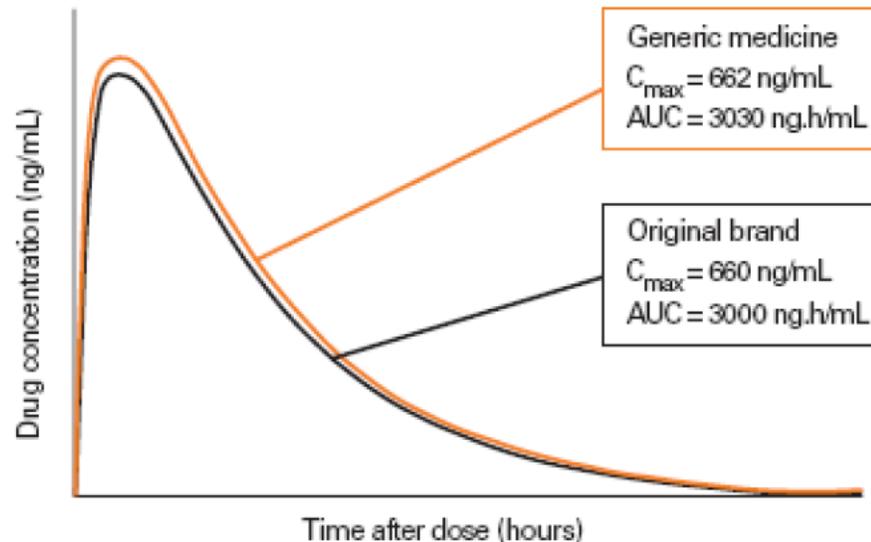
AUC = Area sottesa dalla curva  
(Area Under Curve)

# **Fattori che influenzano la biodisponibilità orale**

- Caratteristiche chimico-fisiche del farmaco
- Effetto di primo passaggio
- Essere substrato della glicoproteina-P
- Patologie
- Interazioni tra farmaci ed alimenti
- Interazioni tra farmaci

# BIOEQUIVALENZA

Secondo le linee guida dell'EMA (Agenzia Europea del Farmaco) sono bioequivalenti due preparazioni che presentano valori della concentrazione plasmatica massima e dell'AUC che differiscono tra loro  $< 20\%$ .



# Via Sublinguale

- Il farmaco viene posto sotto la lingua e non deglutito
- Assorbito attraverso la mucosa orale che ha superficie d'assorbimento limitata ma ampiamente vascolarizzata e sottile
- Viene aggirato l'effetto di primo passaggio perché il sistema venoso sublinguale è tributario della via cava superiore
- Raggiunge rapidamente la circolazione sistemica

Utilizzato per farmaci lipofili che hanno un considerevole effetto di primo passaggio se somministrato per os e per i quali è desiderabile un effetto rapido (Es: nitroglicerina,  $F_{or} < 1\%$ ,  $F_{sub} = 35\%$ )

# Via Rettale

- Il farmaco è somministrato sotto forma di supposte o come microclismi e macroclismi
- Assorbito attraverso la mucosa del retto con superficie d'assorbimento limitata (200 cm<sup>2</sup>)
- L'effetto di primo passaggio epatico è aggirato per circa il 50% del farmaco assorbito

## Vantaggi :

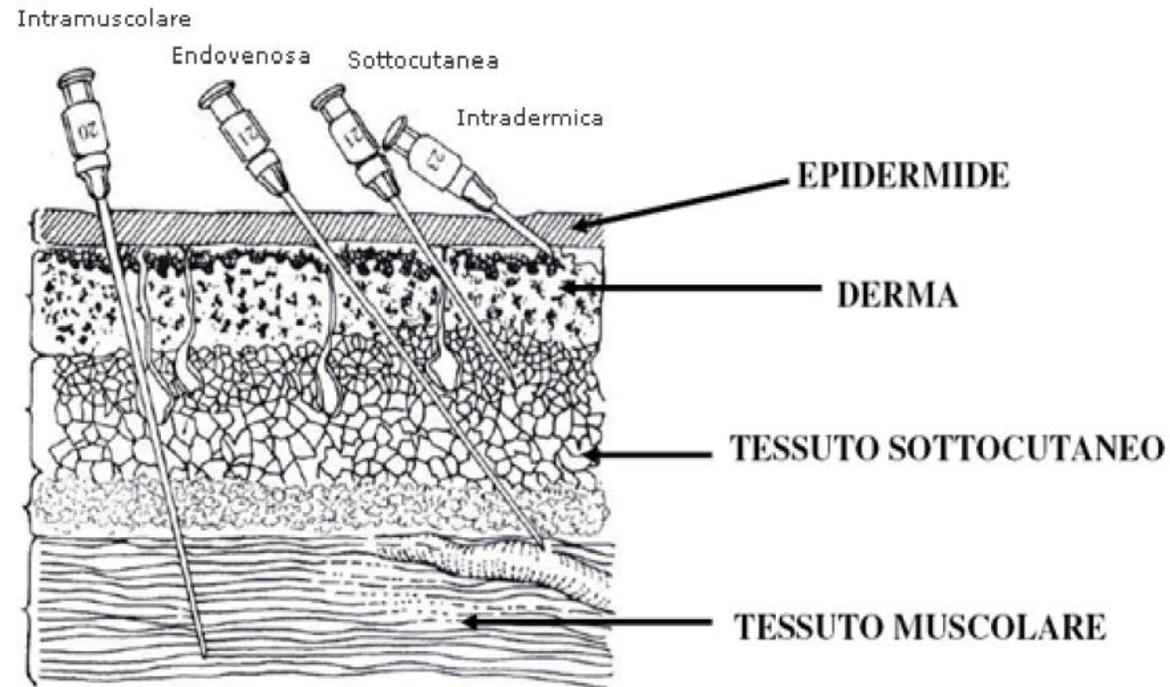
- utilizzabile anche in campo pediatrico e nei casi in cui la somministrazione per via orale o sublinguale è sconsigliata

## Svantaggi:

- Variabilità nell'assorbimento
- Scarsa compliance

# Vie Parenterali iniettive

- **Intravascolare**
- **Intramuscolare**
- **Sottocutanea**
- **Intradermica**



# **Via Intravascolare: endovenosa o endoarteriosa**

## **Via endovenosa**

E' necessario che il farmaco sia solubile nella soluzione iniettata e che non precipiti al pH fisiologico del plasma

### **VANTAGGI:**

- biodisponibilità uguale al 100% e riproducibilità
- eliminato l'assorbimento e l'effetto di primo passaggio
- insorgenza dell'azione immediata
- praticabile anche se il paziente non è cosciente
- non dolorosa anche per farmaci irritanti

### **SVANTAGGI:**

- scarsa compliance
- maggiori pericoli derivanti da effetti indesiderati

## **Via intramuscolare (i.m.) e sottocutanea (s.c.)**

Possono essere iniettate sia soluzioni che sospensioni

### **VANTAGGI:**

- assorbimento rapido per i farmaci in soluzione
- assorbimento rallentato i farmaci dispersi (forme ritardo)
- eliminato l'effetto di primo passaggio
- praticabile anche se il paziente non è cosciente

### **SVANTAGGI:**

- scarsa compliance
- pericoli derivanti da effetti indesiderati intermedia tra la via endovenosa e quella orale
- dolorosa l'iniezione di farmaci irritanti

# Via inalatoria

## Uso sistemico

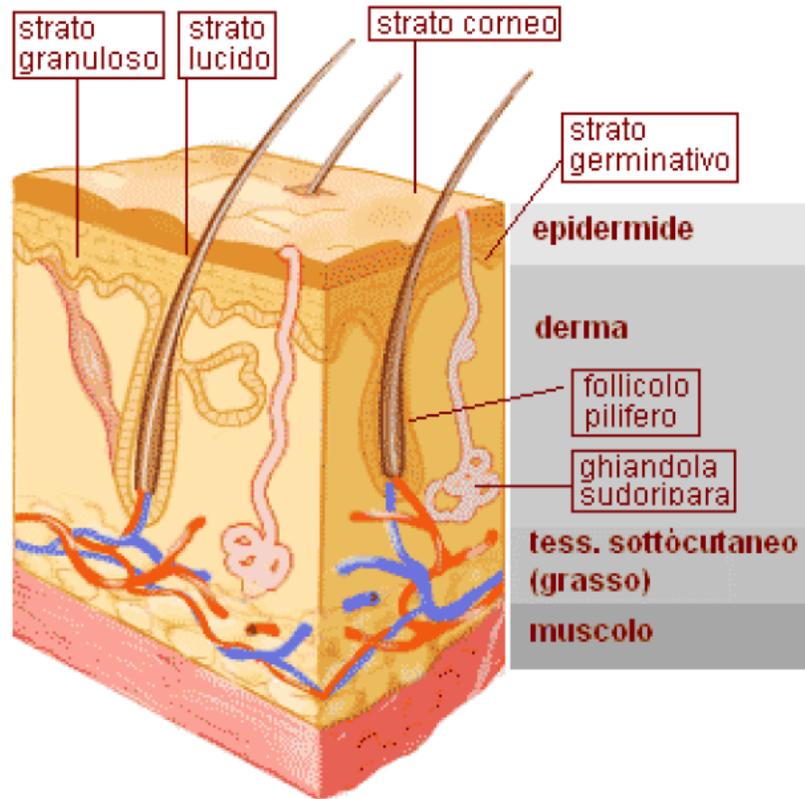
- per farmaci gassosi o volatili, lipofili e di piccole dimensioni
- assorbimento favorito da un'ampia superficie di scambio ( $200 \text{ m}^2$ ), spessore sottile della membrana ed elevata irrorazione
- eliminato l'effetto di primo passaggio

## Uso topico

- per farmaci con effetto sulle mucose delle vie aeree (es: antiasmatici, antinfettivi)
- per farmaci solubilizzati o dispersi in aerosol o polveri sottilissime
- assorbimento non è desiderato

# Via transdermica

Il farmaco viene applicato sulla cute sotto forma di forme farmaceutiche classiche (es. creme) o a rilascio controllato (es. cerotti transdermici)



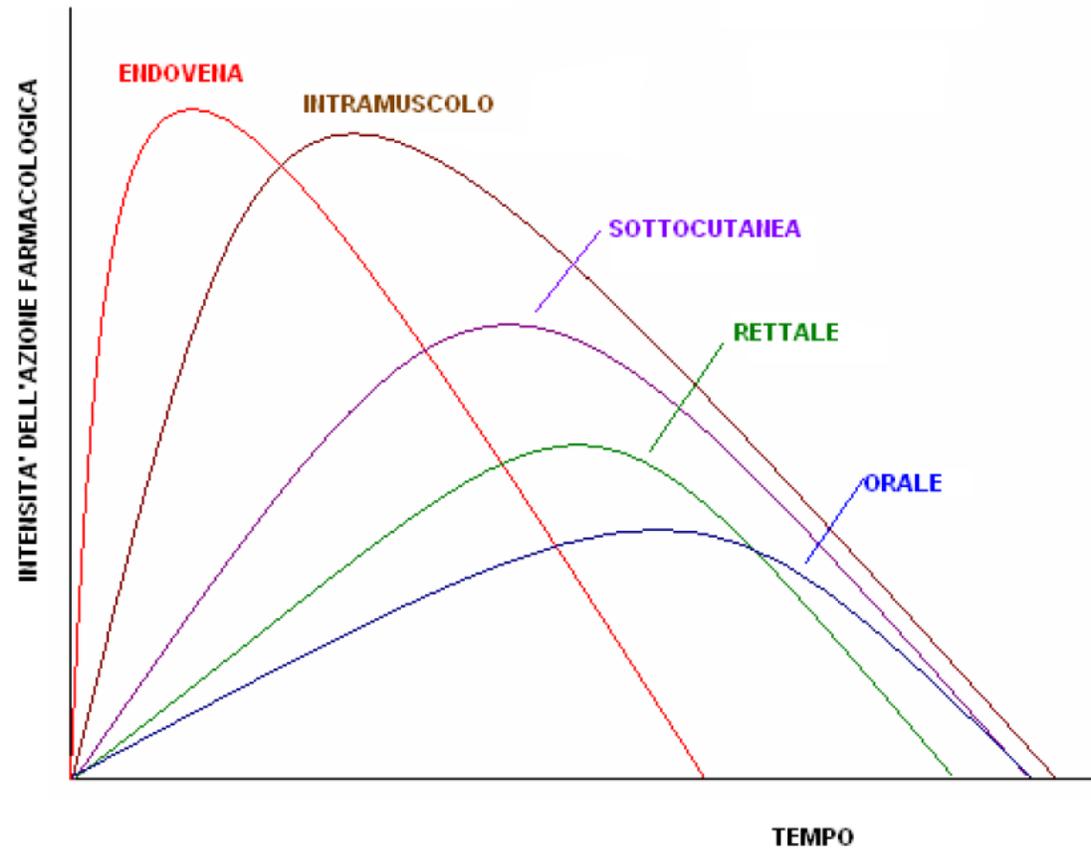
## VANTAGGI:

- Aggirato l'effetto di primo passaggio
- Buona compliance

## SVANTAGGI:

- Variabilità interpersonale dell'assorbimento
- Possibilità di insorgenza di dermatiti allergiche da contatto
- Forma farmaceutica utilizzabile solo per pochi principi attivi lipofili

INFLUENZA DELLA MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE SULL'INIZIO, INTENSITA' E DURATA D'AZIONE DEL **PENTOBARBITAL** NEL **CONIGLIO**



# **FASI D'AZIONE DEI FARMACI:**

**FASE  
FARMACEUTICA**

**FASE  
FARMACOCINETICA**

**FASE  
FARMACODINAMICA**

*Somministrazione*

Liberazione del farmaco dalla  
forma farmaceutica  
Dissoluzione del farmaco

**A**ssorbimento  
**D**istribuzione  
**M**etabolismo  
**E**scrizione

Interazione farmaco-  
macromolecola recettoriale

*Effetto*

# FARMACOCINETICA

La Farmacocinetica studia il percorso del farmaco nell'organismo. In particolare:

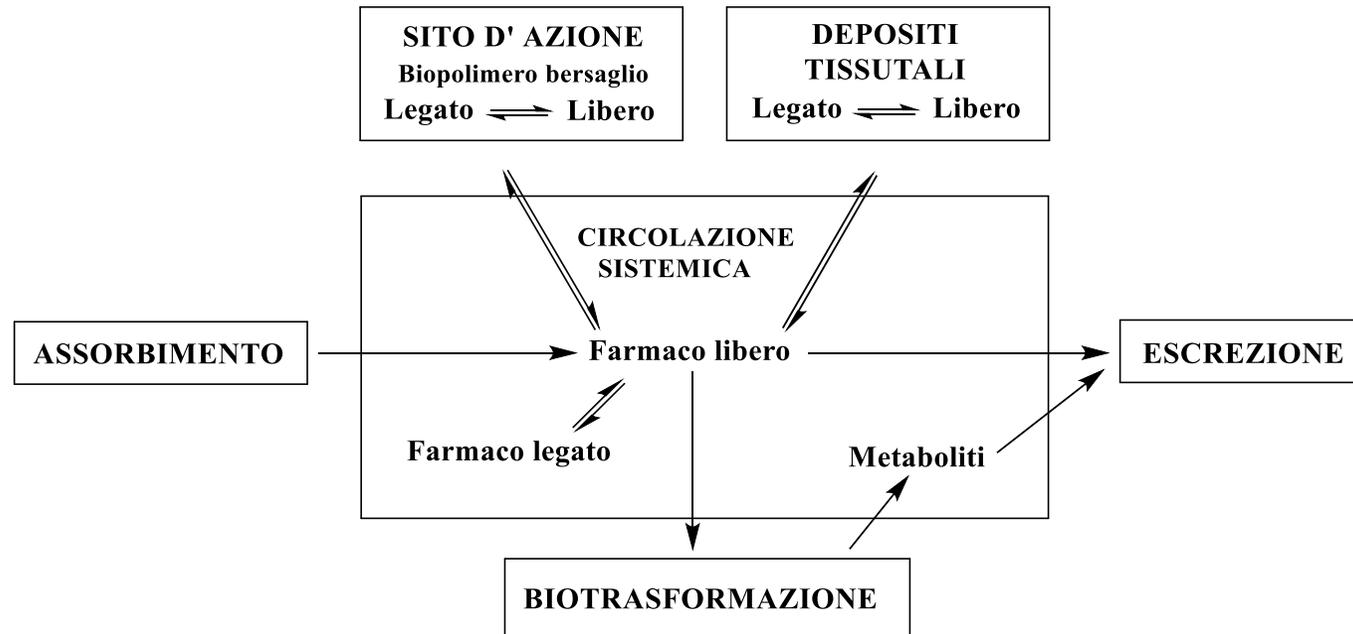
- Assorbimento
- Distribuzione
- Metabolismo
- Escrezione

Gli studi di farmacocinetica permettono di stabilire:

- La corretta posologia di un farmaco
- La via di somministrazione più opportuna

# **ASSORBIMENTO**

- **Trasferimento del principio attivo dal sito di assorbimento al torrente ematico**
- **Per raggiungere il torrente ematico il farmaco deve generalmente attraversare una o più membrane biologiche a seconda della via di somministrazione**



**Il farmaco, liberato dalla forma farmaceutica e reso disponibile mediante solubilizzazione, subisce una serie di eventi**

# **DIFFUSIONE E TRASPORTO DEI FARMACI**

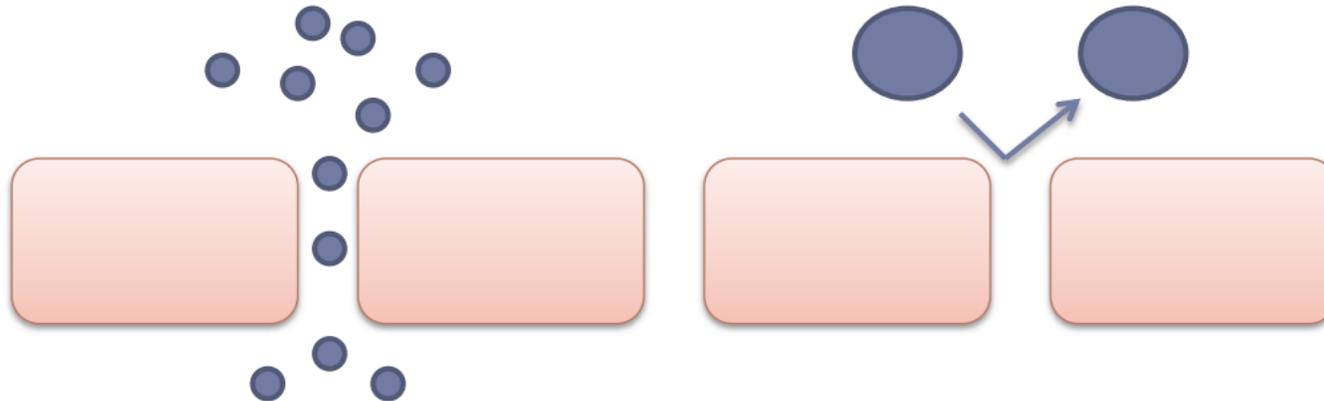
- 1. DIFFUSIONE O FILTRAZIONE  
PARACELLULARE**
- 2. PASSAGGIO ATTRAVERSO LE  
MEMBRANE CELLULARI**

# Vie di somministrazione e membrane assorbenti

| <i>Vie</i>                                                                                                                                                                                                                                                       | <i>Membrane</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Intravascolare</b></li><li>• <b>Sottocutanea e Intramuscolare</b></li><br/><li>• <b>Orale</b></li><li>• <b>Sublinguale</b></li><li>• <b>Rettale</b></li><li>• <b>Inalatoria</b></li><li>• <b>Epidermica</b></li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Nessuna</b></li><li>• <b>Endotelio dei capillari vascolari e linfatici</b></li><br/><li>• <b>Mucose del tratto gastroenterico</b></li><li>• <b>Mucosa sublinguale</b></li><li>• <b>Mucosa rettale</b></li><li>• <b>Mucosa del tratto respiratorio</b></li><li>• <b>Epitelio cheratinizzato ed annessi cutanei</b></li></ul> |

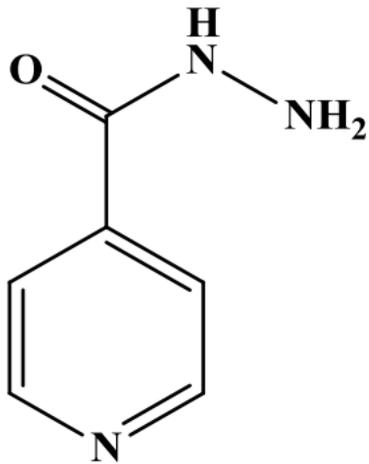
# 1. DIFFUSIONE O FILTRAZIONE PARACELLULARE

**Diffusione del principio attivo attraverso gli interstizi che separano una cellula dall'altra**

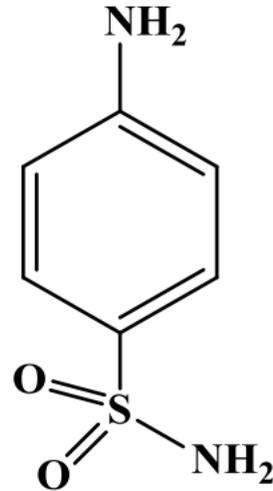


- **Influenzata principalmente dalle dimensioni della molecola e degli spazi interstiziali**
- **Si svolge all'interno di compartimenti acquosi comunicanti**
- **La spinta alla diffusione è costituita dal gradiente di concentrazione ai due lati della membrana**

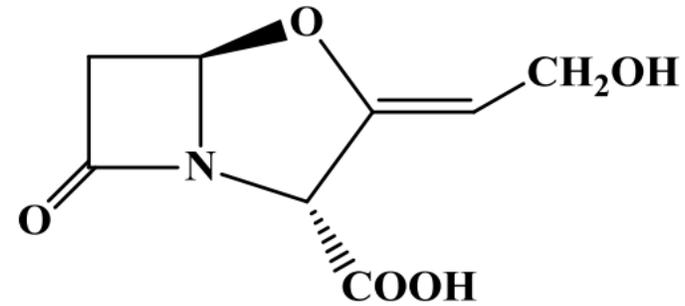
Gli enterociti della mucosa intestinale presentano pori di circa  $10 \text{ \AA}$  di diametro, attraversabili da farmaci con  $\text{PM} < 250 \text{ Dalton}$



**INI**  
**PM = 137 Da**  
**logP = -0,70**



**SULFANILAMMIDE**  
**PM = 172 Da**  
**logP = -0,62**

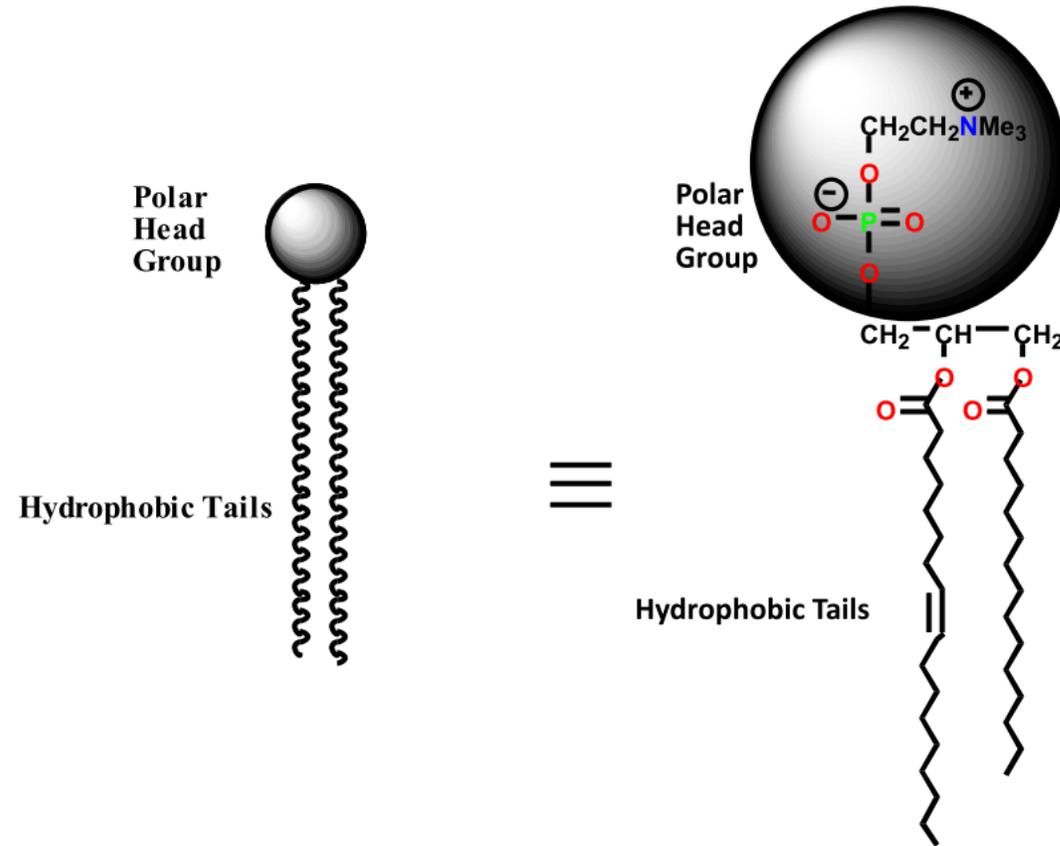


**ACIDO CLAVULANICO**  
**PM = 199 Da**  
**clogP = -1,49**

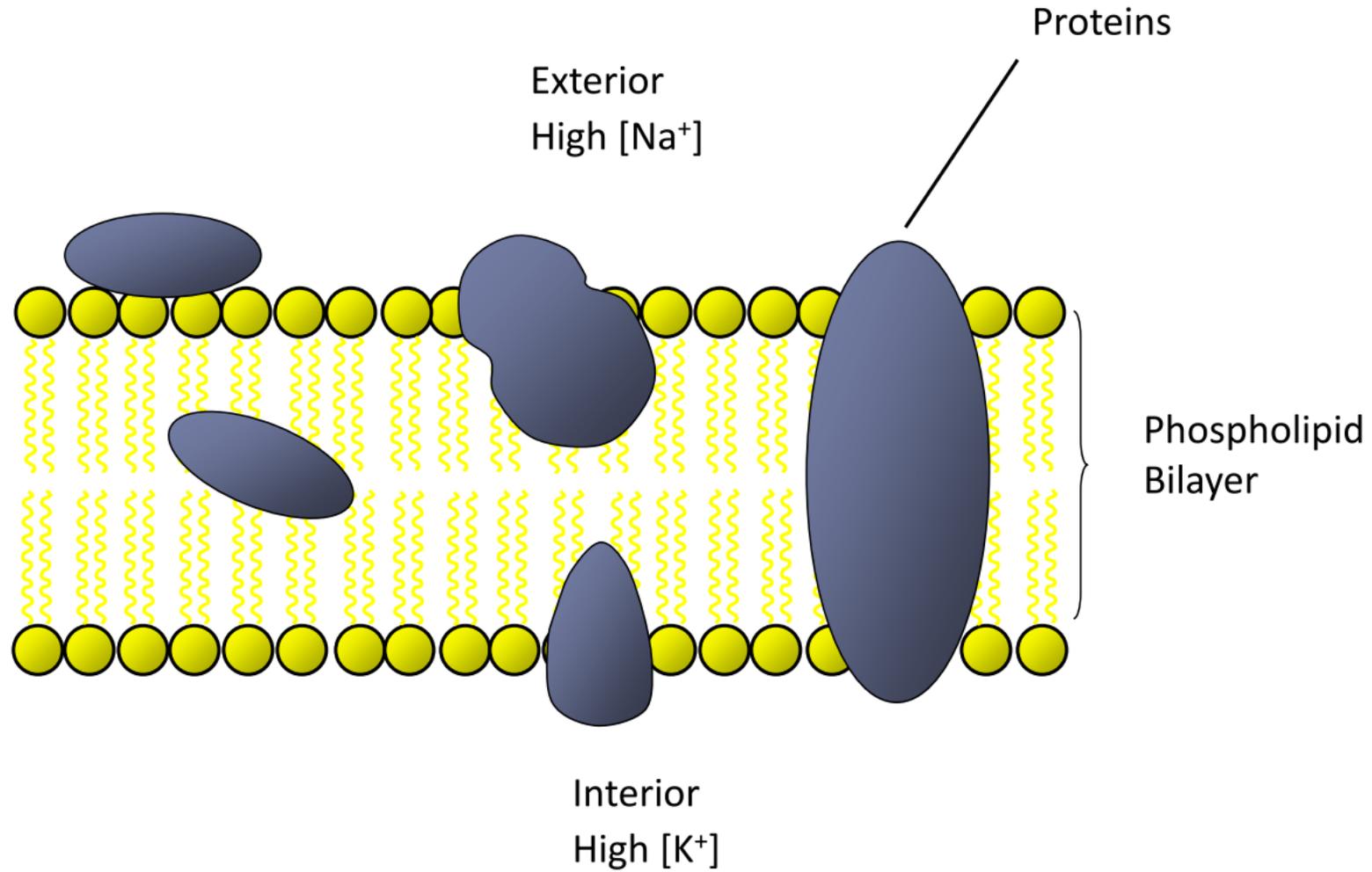
## 2. PASSAGGIO ATTRAVERSO LE MEMBRANE CELLULARI

- Diffusione convettiva
- Diffusione passiva
- Trasporto mediato da una proteina trasportatrice (carrier)
  - Diffusione facilitata
  - Trasporto attivo
- Endocitosi

# Membrana cellulare



# Membrana cellulare

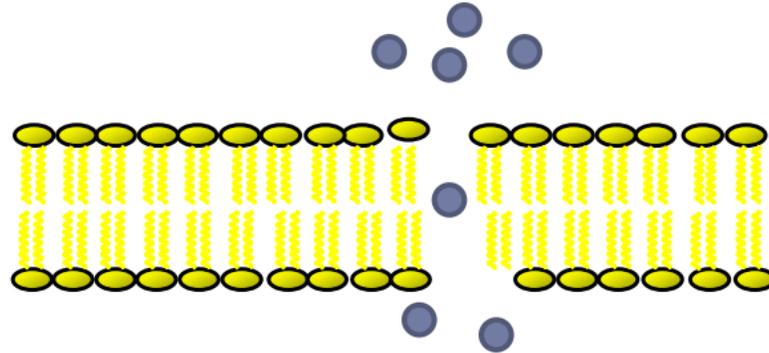


## 2. PASSAGGIO ATTRAVERSO LE MEMBRANE CELLULARI

- Diffusione convettiva
- Diffusione passiva
- Trasporto mediato da una proteina trasportatrice (carrier)
  - Diffusione facilitata
  - Trasporto attivo
- Endocitosi

- **Diffusione convettiva**

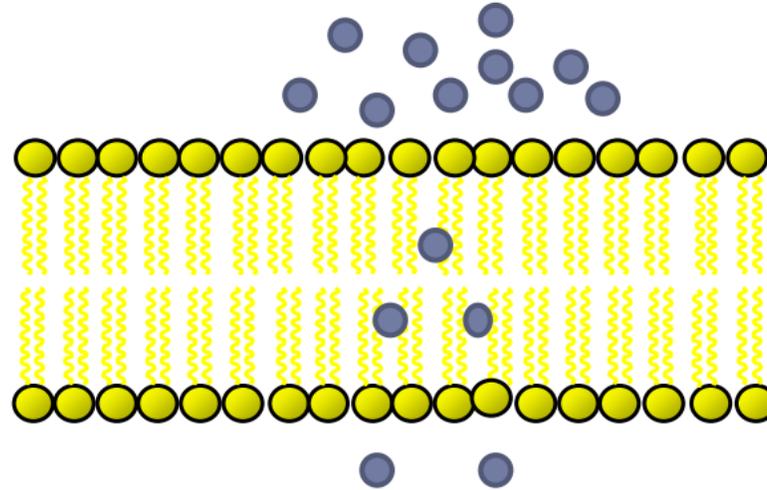
- Diffusione attraverso canalicoli acquosi di diametro  $< 7 \text{ \AA}$  che sono presenti nella membrana cellulare
- Diffondono molecole di basso PM ( $< 150$  Dalton), idrofile e non ioniche



Etanolo, glicerina ed urea possono diffondere attraverso questi canali

# • Diffusione passiva

- Per diffusione passiva la molecola attraverso la membrana lungo il gradiente di concentrazione



- Comporta la ripartizione tra il fluido acquoso nel quale è disciolto ed i lipidi di membrana, la diffusione attraverso la membrana da un lato all'altro della membrana e la ripartizione tra la membrana e il nuovo fluido acquoso
- La maggior parte delle molecole lipofile o di media polarità è in grado di attraversare le membrane per diffusione passiva
- Non passano le molecole idrofile, le macromolecole, le sostanze molto lipofile e i tensioattivi

La velocità di **diffusione passiva** di un soluto attraverso una membrana cellulare è regolata dalla **legge di Fick**

$$V = \frac{(C_1 - C_2) A K}{s}$$

Dove:

$V = \Delta C / \Delta T$  è la velocità di diffusione

$C_1$  e  $C_2$  = concentrazioni di soluto nei due compartimenti

$A$  = area superficiale di membrana

$s$  = spessore della membrana

$K$  = **coefficiente di diffusione** che dipende dalla natura del soluto, dalla membrana e dalla temperatura ed è direttamente proporzionale al  $\log P$  ed inversamente proporzionale alla radice quadrata del diametro del soluto o del suo PM

# DIFFUSIONE PASSIVA

## *Legge di FICK*

$$\frac{q}{t} = \frac{SDP(c_1 - c_2)}{\Delta}$$

$S$  = superficie della membrana

$D$  = coefficiente di diffusione

$P$  = coefficiente di ripartizione

$(c_1 - c_2)$  = gradiente di concentrazione

$\Delta$  = spessore della membrana

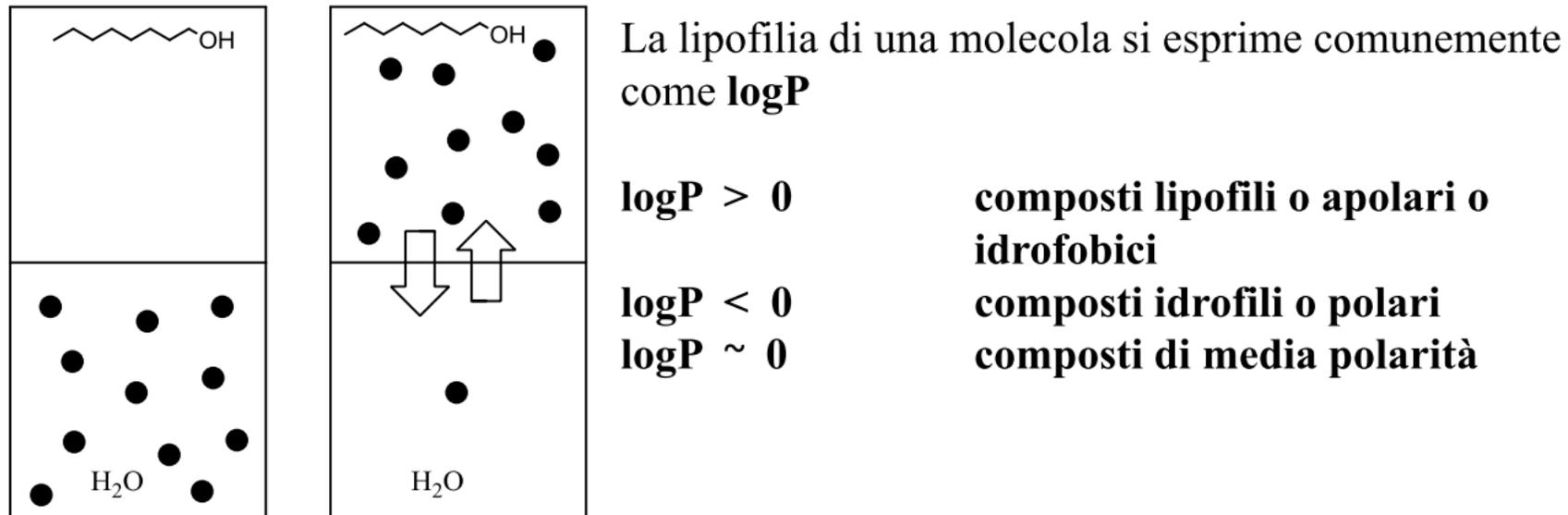
coefficiente di ripartizione

$$P = \frac{[farmaco]_{olio}}{[farmaco]_{acqua}}$$

**P** è il **coefficiente di ripartizione** del farmaco tra la fase lipidica e quella acquosa

$$P = \frac{[\text{farmaco}]_{\text{fase lipidica}}}{[\text{farmaco}]_{\text{fase acquosa}}}$$

Per determinare sperimentalmente P usualmente si impiega comunemente la coppia di solventi n-ottanolo e acqua (tampone fosfato pH 7.4)



Per essere facilmente assorbiti **per diffusione passiva** è necessario che i farmaci presentino un corretto rapporto tra idrofilia e lipofilia

I farmaci assorbiti per via orale obbediscono alla **regola del cinque di Lipinski**

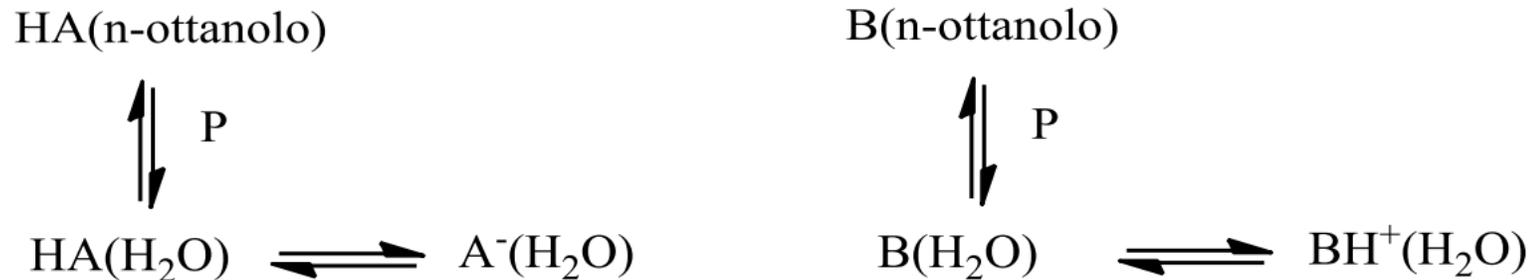
I fattori rilevanti perché un farmaco venga assorbito se somministrato per via orale implicano numeri che sono multipli di 5:

- $PM < 500$
- Non più di 5 gruppi donatori di legami idrogeno
- Non più di 10 gruppi accettori di legami idrogeno
- Valore di  $\log P$  compreso  $< +5$  (compreso tra -1 e +5)

# Ripartizione di acidi e basi deboli

- In soluzione acquosa in due forme:  
non ionizzata e ionizzata.

Il rapporto delle due forme dipende dal pK e pH



- La forma ionizzata è totalmente insolubile nella fase apolare e quindi non è in grado di permeare le membrane per diffusione passiva
- La forma indissociata si ripartisce fra le due fasi

Il rapporto tra la forma ionizzata e non ionizzata dipende dal pK e pH secondo **l'equazione di Henderson-Hasselbach**

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{AH}]} \quad \text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]}$$

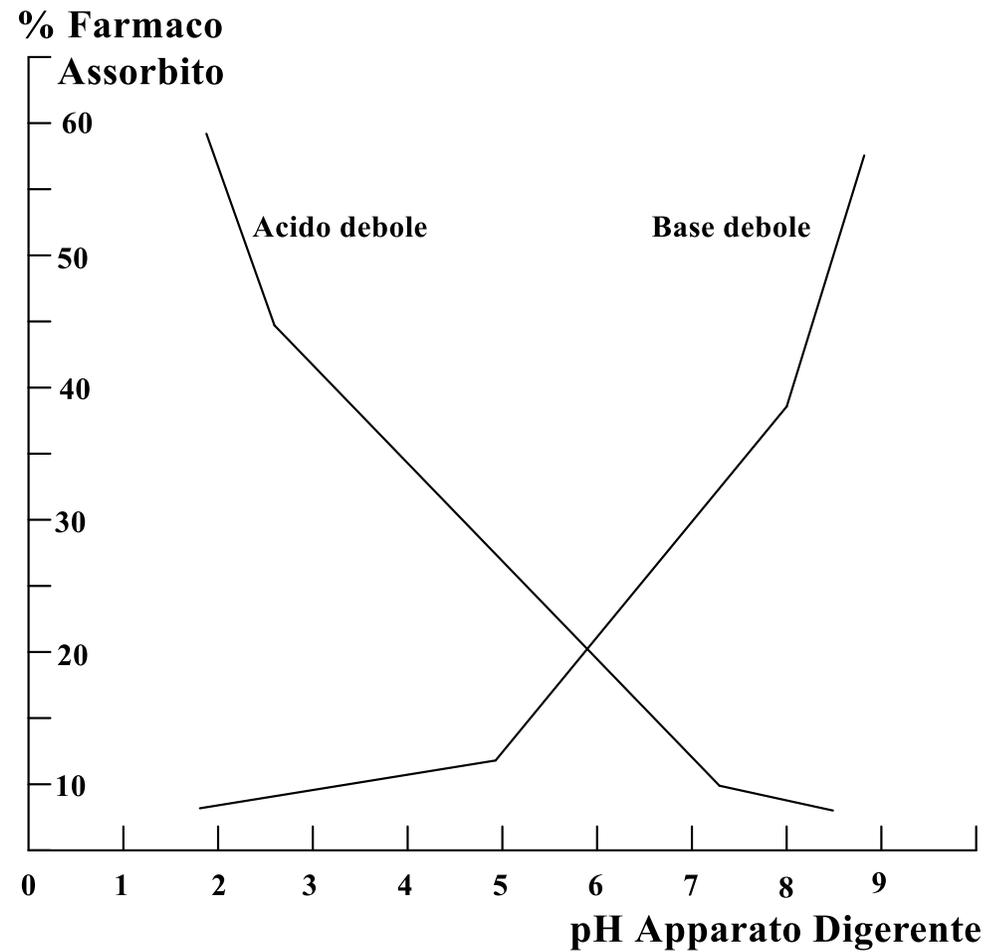
Dalla equazione vediamo che quando il  $\text{pH} = \text{pK}$  la concentrazione della specie dissociata è uguale a quella della specie indissociata

# I fluidi biologici presentano una vasta gamma di pH

Nel tratto gastrointestinale:

- pH tra 1 e 2 nello stomaco  
*ambiente favorevole all'assorbimento di acidi deboli e sfavorevole all'assorbimento di basi deboli*
- pH tra 4 e 7 nel duodeno e ileo
- pH fino a 8 nel colon  
*ambiente favorevole all'assorbimento di basi deboli e sfavorevole all'assorbimento di acidi deboli*

Tutti i farmaci, indipendentemente dal loro carattere acido o basico, sono comunque assorbiti soprattutto nell'intestino a causa della superficie assorbente notevolmente superiore (~ 200 volte)



Il processo di assorbimento per un elettrolita debole per diffusione passiva è proporzionale al gradiente di concentrazione ai due lati della membrana della forma neutra.

Concetto di «ripartizione secondo pH».

- **Trasporto mediato da una proteina trasportatrice (carrier)**

*Diffusione facilitata*

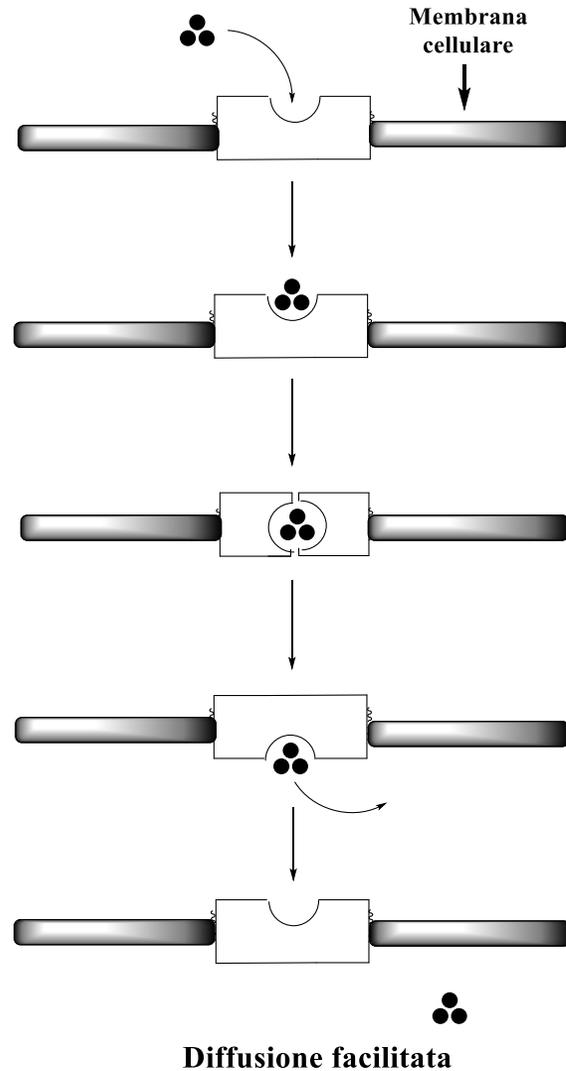
- non si ha consumo d'energia
- la diffusione avviene lungo il gradiente di concentrazione

*Trasporto attivo*

- si ha consumo d'energia fornita dall'idrolisi dell'ATP
- la diffusione può avvenire anche contro il gradiente di concentrazione

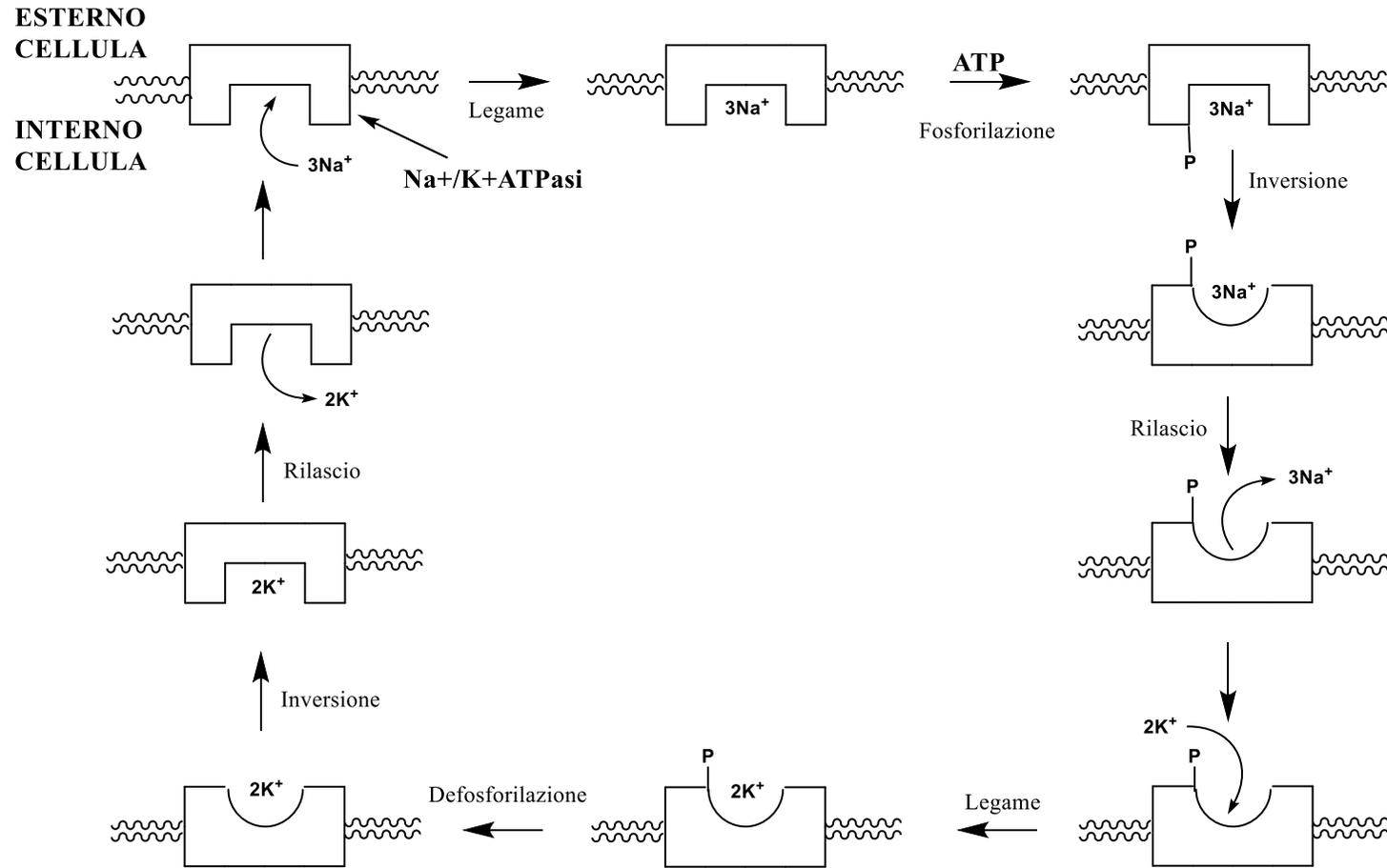
- In entrambi i casi la velocità di assorbimento raggiunge un massimo quando la concentrazione supera una certa soglia

# Diffusione facilitata

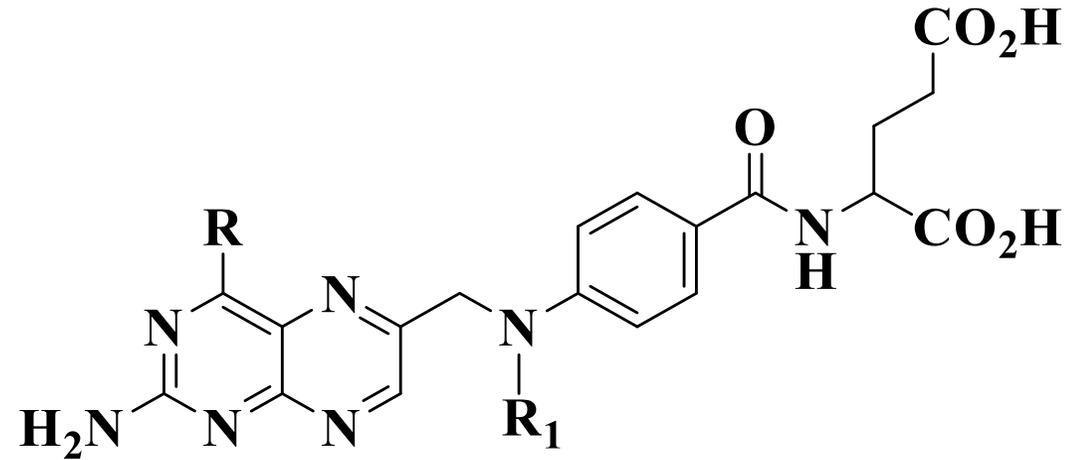


- Senza dispendio di energia, secondo il gradiente di concentrazione
- Sito di legame esterno
- La specie si lega, modifica conformazionale, la specie attraversa la membrana
- La proteina trasportatrice rilascia la molecola all'interno della cellula e recupera la conformazione originaria
- Può avvenire nei due sensi e dipende dalla concentrazione ai due lati della membrana

# Trasporto attivo



**Modello di Funzionamento della Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasi**



**Metotressato: R = NH<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>**

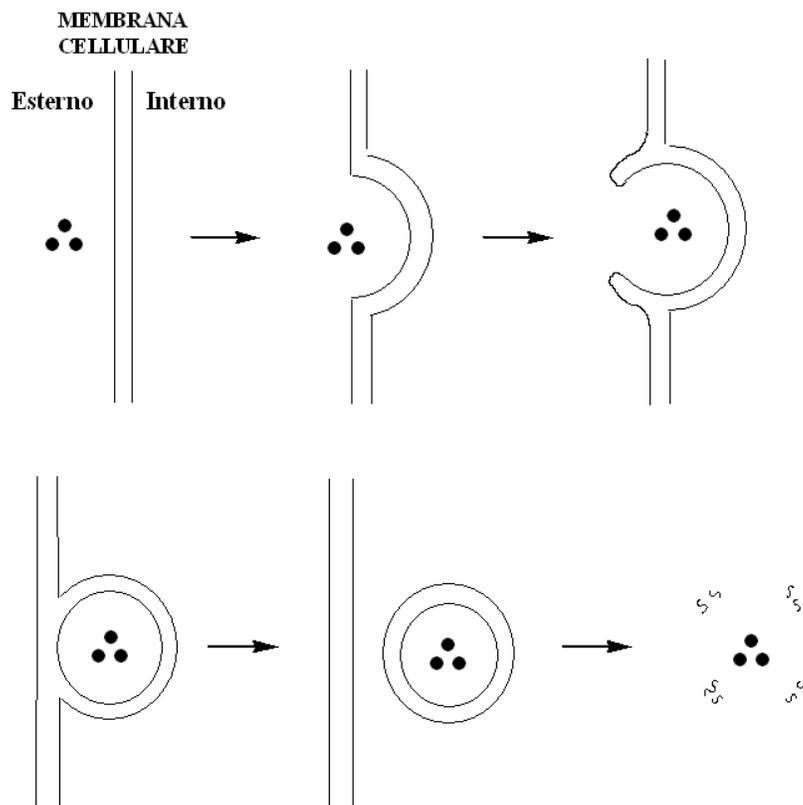
**Acido folico: R = OH; R<sub>1</sub> = H**

Da un punto di vista farmacocinetico ci sono pochi distretti dell'organismo nei quali il trasporto attivo dei farmaci mediato da carriers è importante: tubuli renali, barriera ematoencefalica, tratto biliare, tratto gastrointestinale

# Endocitosi

Processo che permette il passaggio di molecole ad alto peso molecolare (es. insulina supera la barriera ematoencefalica)

- Invaginazione di una parte della membrana che ingloba il farmaco;
- Coalescenza della facce della membrana
- Separazione di una vescicola che migra all'interno della molecola
- Degradazione ad opera degli enzimi lisosomiali



# DISTRIBUZIONE

**Il farmaco una volta che ha raggiunto il circolo si distribuisce nei tre principali compartimenti acquosi dell'organismo:**

**Fluido extracellulare (plasma, fluido interstiziale, linfa)**

**Fluido intracellulare (somma di tutti i fluidi contenuti nelle cellule)**

**Fluido transcellulare (fluido cerebrospinale, intraoculare, peritoneale, pleurico e sinoviale, secrezioni digestive)**

# FATTORI CHE REGOLANO LA DISTRIBUZIONE

## ➤ **Proprietà fisiche del farmaco**

- lipofilia o idrofilia del farmaco
- comportamento acido-base
- dimensioni molecolari

## ➤ **Caratteristiche del tessuto**

- permeabilità dei capillari
- grado di vascolarizzazione

## ➤ **Capacità di legarsi reversibilmente alle proteine plasmatiche**

# CAPILLARI

Le pareti capillari sono costituite da un singolo strato di cellule endoteliali che poggia su una membrana basale

**Tre tipi di capillari:**

➤ **Capillari continui**

• **con pori**

Localizzati nei muscoli, cute e polmoni

Permeabili alla maggior parte dei soluti ma non alle macromolecole

• **senza pori**

Localizzati nella barriera emato-encefalica in stretta connessione con le cellule gliali

Permeabili ai soluti lipofili non macromolecolari

➤ **Capillari fenestrati**

Localizzati nei glomeruli renali, ghiandole esocrine ed endocrine, e intestino

Elevata permeabilità ad acqua e soluti, relativamente bassa alle proteine

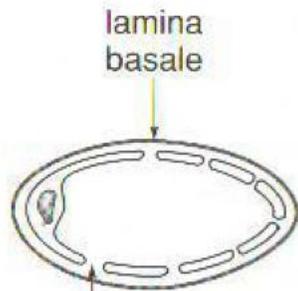
➤ **Capillari sinusoidali**

Localizzati in fegato, milza e midollo osseo

Permeabili anche a proteine ed altre macromolecole



sinusoidi epatici, milza, midollo rosso



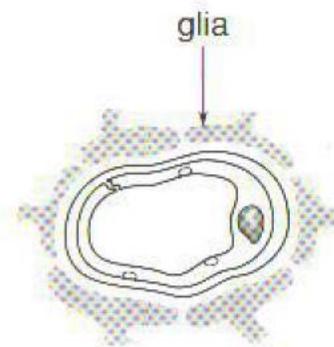
fenestrae

muscoli lisci e striati, glomeruli renali



transcitosi

plessi coroidei, mucose, parenchima renale, ghiandole



glia

cervello, midollo spinale, (barriera ematoencefalica)



permeabilità capillare

Capillari sinusoidali

capillari fenestrati

Capillari continui

Con pori

senza pori

# BARRIERA EMATO -ENCEFALICA

- Formata dall'unione stretta e senza pori delle cellule endoteliali dei capillari cerebrali e da uno strato di cellule gliali
- I farmaci la possono attraversare per diffusione passiva (farmaci liposolubili o a bassissimo PM) o grazie a carrier di membrana
- Alcuni farmaci idrofili la attraversano grazie a specifici carrier
- Anche nelle cellule endoteliali è localizzata la glicoproteina-P (carrier di efflusso)
- Diventa instabile durante crisi ipertensive, iperglicemia, processi infiammatori e tumorali
- Alcune zone del SNC non sono protette da questa barriera: zona chemocettrice bulbare

# FATTORI CHE REGOLANO LA DISTRIBUZIONE

## ➤ **Proprietà fisiche del farmaco**

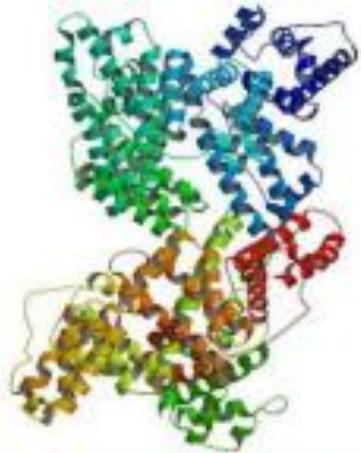
- lipofilia o idrofilia del farmaco
- comportamento acido-base
- dimensioni molecolari

## ➤ **Caratteristiche del tessuto**

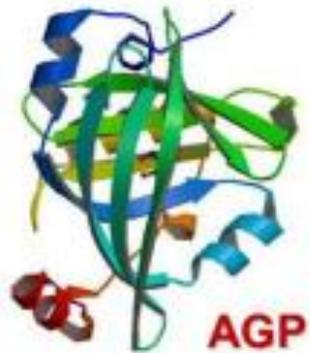
- permeabilità dei capillari
- grado di vascolarizzazione

## ➤ **Capacità di legarsi reversibilmente alle proteine plasmatiche**

# Proteine plasmatiche che legano i farmaci



**Albumina**

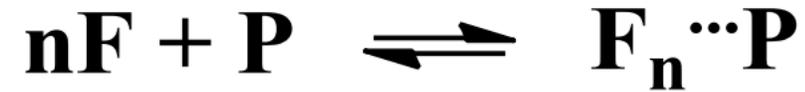


**AGP**

- **albumina**
  - siti di tipo I – legano i farmaci lipofili e carichi negativamente a pH fisiologico
  - siti di tipo II - legano i farmaci lipofili neutri
  - I siti di tipo I sono più numerosi dei siti di tipo II
  
- **$\alpha$ -1-glicoproteina acida (AGA)**
  - lega farmaci lipofili e carichi positivamente a pH fisiologico
  
  - La concentrazione dell'albumina è fino a 100 volte superiore di quella della  $\alpha$ -1-glicoproteina acida
  - A parità di lipofilia, gli anioni vengono trattenuti nel plasma più dei cationi e delle sostanze neutre
  
- I legami tra farmaco e proteina non sono di solito specifici

# Legame dei farmaci alle proteine plasmatiche

Molti farmaci si legano reversibilmente alle proteine plasmatiche



$n$  = numero di siti di legame della proteina

$\mathbf{F}$  = farmaco

$\mathbf{P}$  = proteina plasmatica

$\mathbf{F}_n \cdots \mathbf{P}$  = complesso farmaco-proteina

$$\mathbf{K} = \frac{[\mathbf{F}_n \cdots \mathbf{P}]}{[\mathbf{F}]^n [\mathbf{P}]}$$

La concentrazione plasmatica totale del farmaco ( $C_p$ ) è pari alla somma delle concentrazioni del farmaco libero e legato

$$C_p = C_{\text{libero}} + C_{\text{legato}}$$

Solo il farmaco libero può subire distribuzione, metabolizzazione ed escrezione

## Volume apparente di distribuzione ( $V_d$ )

Volume teorico di liquido richiesto per contenere la quantità totale di farmaco presente nell'organismo alla stessa concentrazione di quella presente nel plasma

$$V_d = Q/C_p$$

$Q$  = quantità di farmaco

$C_p$  = conc plasmatica

Più è basso il suo valore, minore è la capacità del farmaco di attraversare l'endotelio capillare e di distribuirsi ai tessuti

**E' definito apparente poiché corrisponde al volume teorico di acqua corporea richiesto per contenere la q.tà di farmaco presente nell'organismo, supponendo che la sua concentrazione sia ovunque uniforme e pari alla concentrazione plasmatica.**

**Si può esprimere come Volume tot (in L) sia come volume/Kg**

**Mediamente in un soggetto adulto di 70 Kg il volume totale di acqua corporea è di circa 42L**

## Distribuzione dei fluidi in una persona del peso di 70 Kg

| Fluidi extracellulari |                      | Fluidi intracellulari |
|-----------------------|----------------------|-----------------------|
| Plasma                | Fluidi interstiziali | 28 L                  |
| 3 L                   | 11 L                 |                       |
| 14 L                  |                      |                       |
| 42 L                  |                      |                       |

Più è basso il suo valore, minore è la capacità del farmaco di attraversare l'endotelio capillare e di distribuirsi ai tessuti

**Vd ~ 3L**

Il farmaco rimane nel plasma a causa di:

- forti legami con le proteine plasmatiche (soprattutto farmaci lipofili e carichi negativamente a pH fisiologico)
- dimensioni troppo grandi

**Vd ~ 12 L**

il farmaco rimane nel liquido extracellulare e non è in grado di penetrare nelle cellule a causa dell'elevata idrofilia

**Vd ~ 42 L**

il farmaco si è distribuito in tutti i compartimenti acquosi dell'organismo quindi è in grado di superare le membrane cellulari

**Vd > 42 L**

il farmaco ha abbandonato il plasma ed è andato a legarsi a qualche componente tissutale