

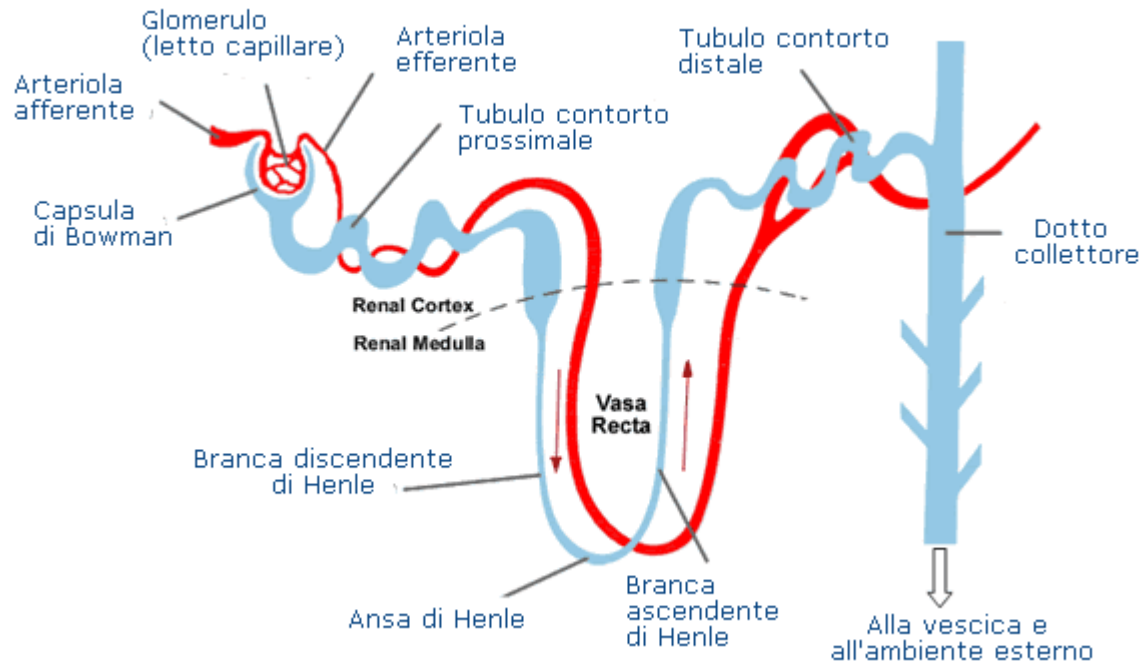
ESCREZIONE

processo attraverso il quale il farmaco e i suoi metaboliti vengono eliminati dall'organismo

Vie di escrezione:

- **renale**
- **biliare**
- **polmonare**
- **cutanea**
- **salivare**
- **lacrimale**
- **mammaria**

ESCREZIONE RENALE



Nefrone costituito da:

- 1. Capsula di Bowman**
- 2. Tubulo contorto prossimale**
- 3. Ansa di Henle**
- 4. Tubulo contorto distale**
- 5. Dotto collettore**

L'escrezione renale coinvolge tre processi:

- **Filtrazione glomerulare** (*diffusione passiva*)
- **Secrezione tubulare attiva** (*trasporto mediato da carriers*)
- **Riassorbimento tubulare passivo** (*diffusione passiva*)

Filtrazione glomerulare

- Passaggio di acqua, e di tutti i componenti con $PM < 70000$ Dalton presenti nel sangue, attraverso la barriera filtrante dei capillari glomerulari
- Processo governato dai gradienti di concentrazione dei soluti e dai divari di concentrazione colloidale-osmotica tra capillari e capsula
- Non vengono filtrate macromolecole come i globuli rossi e le proteine plasmatiche
- Solo la quota libera del farmaco verrà perciò filtrata
- Farmaci idrofili, scarsamente legati alle proteine, vengono rapidamente filtrati

Riassorbimento tubulare attivo

- Nel tubulo e nell'ansa di Henle i nutrienti (glucosio, amminoacidi, etc.) e alcuni sali (NaCl , NaHCO_3) vengono riassorbiti attivamente
- L'aumento della concentrazione di questi soluti nel liquido interstiziale richiama l'acqua per osmosi
- Più del 99% dell'acqua viene riassorbita
- Il flusso plasmatico di perfusione renale (individuo 70 Kg) è pari a circa 650mL/min, il flusso di filtrazione glomerulare di circa 120 mL/min e dà luogo ad un flusso di circa 1 mL/min di urina

Riassorbimento tubulare passivo

- A causa del riassorbimento dell'acqua, aumenta la concentrazione del farmaco e dei suoi metaboliti nei tubuli e diminuisce quella nel plasma
- Il gradiente di concentrazione che si crea provoca il riassorbimento per diffusione passiva
- L'entità del riassorbimento dipende dalla lipofilia e dalle dimensioni del soluto
- I soluti lipofili sono in grado d'attraversare l'epitelio monostratificato tubulare
- I soluti idrofili vengono in gran parte trattenuti ed eliminati con le urine, tranne quelli con $PM < 150$ Dalton
- Per i farmaci ionizzabili, l'entità del riassorbimento dipende dal pH delle urine ($pH = 4,6-8$)

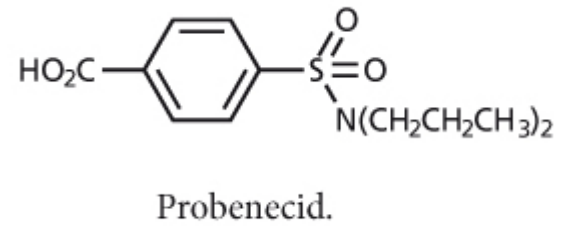
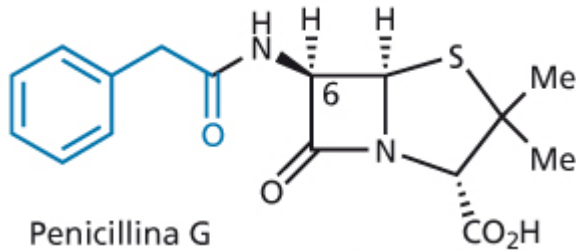
Secrezione tubulare attiva

Le cellule dei tubuli prossimali trasportano attivamente composti esogeni ed endogeni dal plasma al lume tubulare

Tre tipi di carrier:

- Carrier per gli anioni organici (glucuronidi, solfati, coniugati con glicina e glutatione, penicillina G e acido salicilico)
- Carrier per i cationi organici (Es. morfina)
- Glicoproteina -P

Sinergismo d'azione fra Penicillina G e probenecid



Fattori che influenzano l'escrezione renale

- Dimensioni molecolari
- Legame alle proteine plasmatiche
- Lipofilia
- % di ionizzazione
- Sistemi di trasporto attivo a livello tubulare

ESCREZIONE BILIARE

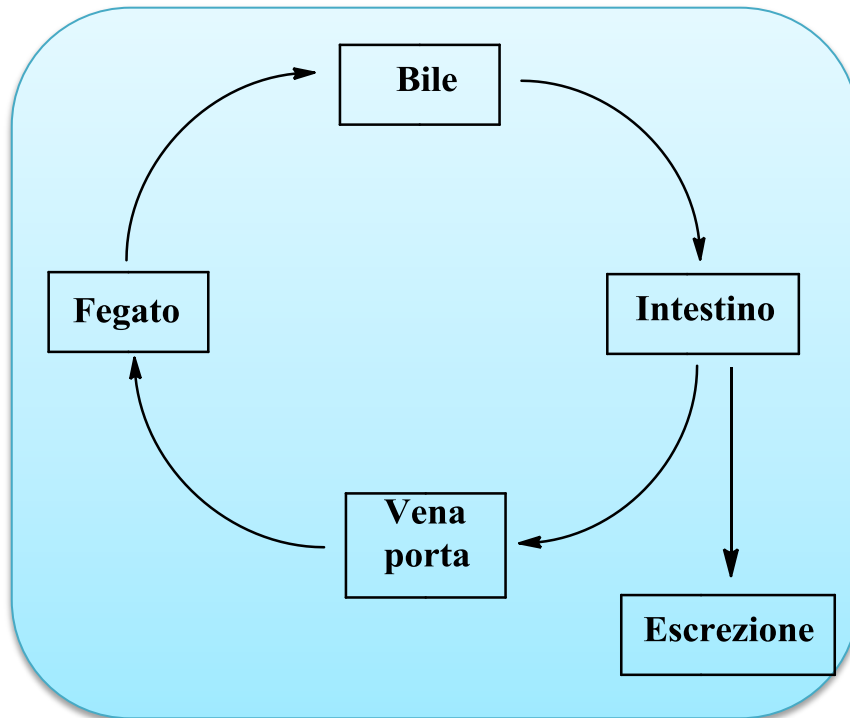
La secrezione dei farmaci dagli epatociti ai canalicoli biliari può avvenire per:

- Diffusione passiva
- Trasporto attivo mediato da carrier per gli anioni organici, per i cationi organici e dalla Glicoproteina –P

Attraverso il dotto biliare, la bile veicola il farmaco e i suoi metaboliti nell'intestino dove può essere:

- eliminato con le feci (sostanze idrofile)
- riassorbito (sostanze lipofile) (**circolo entero-epatico**).

Circolo entero-epatico

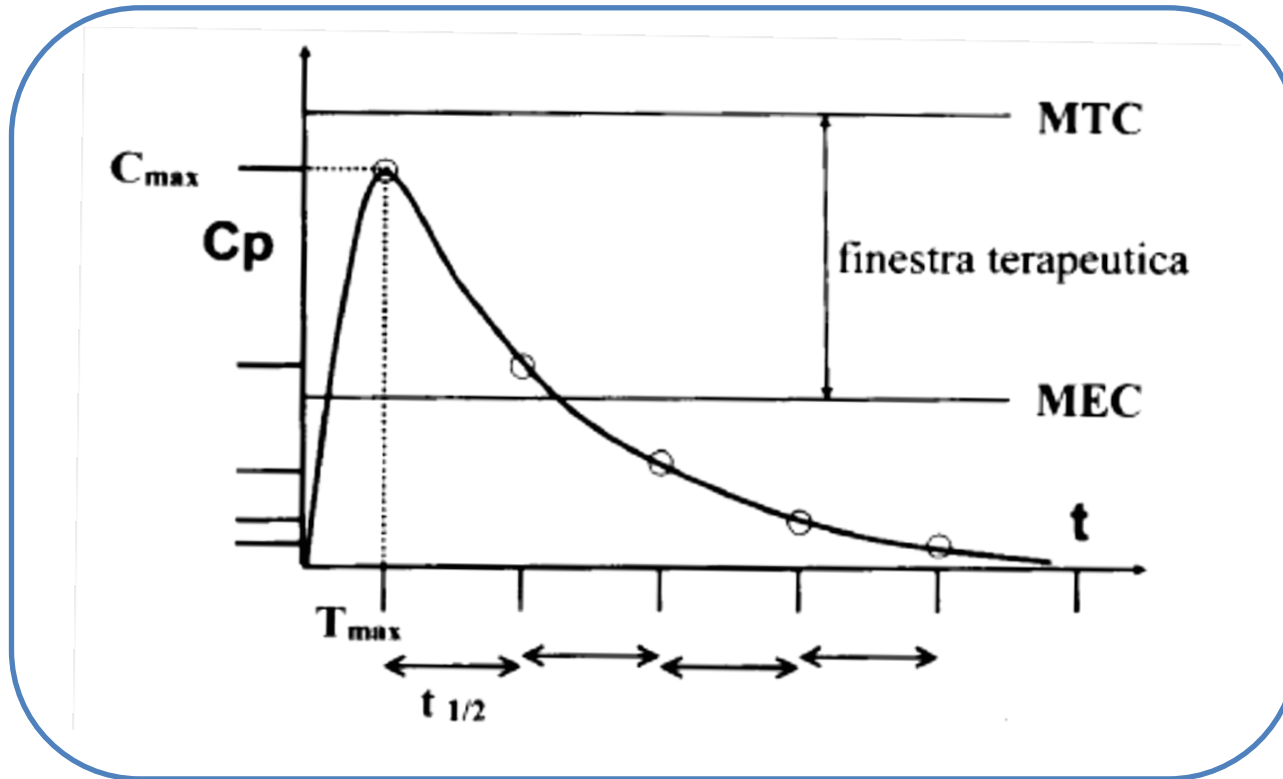


Nel **circolo entero-epatico**, un farmaco secreto con la bile viene riassorbito dall'intestino.

- La permanenza del farmaco nell'organismo risulta prolungata

- Farmaci coniugati contenuti nella bile possono venire idrolizzati dagli enzimi dei batteri intestinali e il farmaco può non essere riassorbito.
- Gli antibiotici ad ampio spettro che provocano l'eliminazione della flora intestinale, interrompono il circolo enteroepatico di questi farmaci

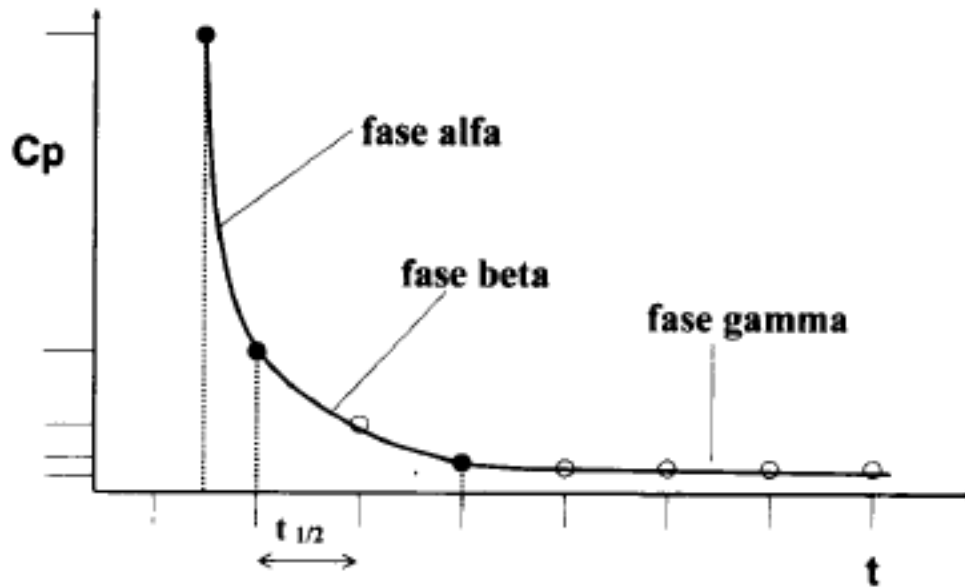
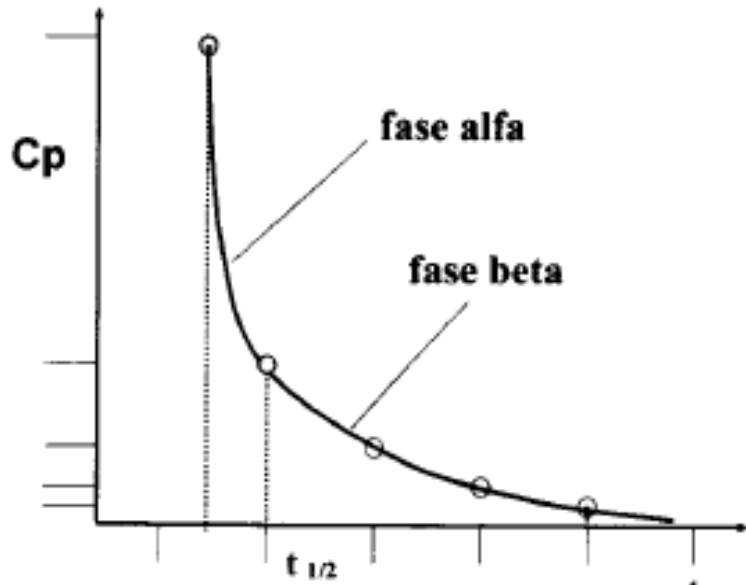
Curve di livello plasmatico



MEC = Minima concentrazione efficace al di sotto della quale non si ha l'effetto terapeutico,

MTC = Minima concentrazione tossica al di sopra della quale cominciano ad insorgere i fenomeni di tossicità correlati al farmaco

$T_{1/2}$ = tempo di dimezzamento o tempo di emivita del farmaco



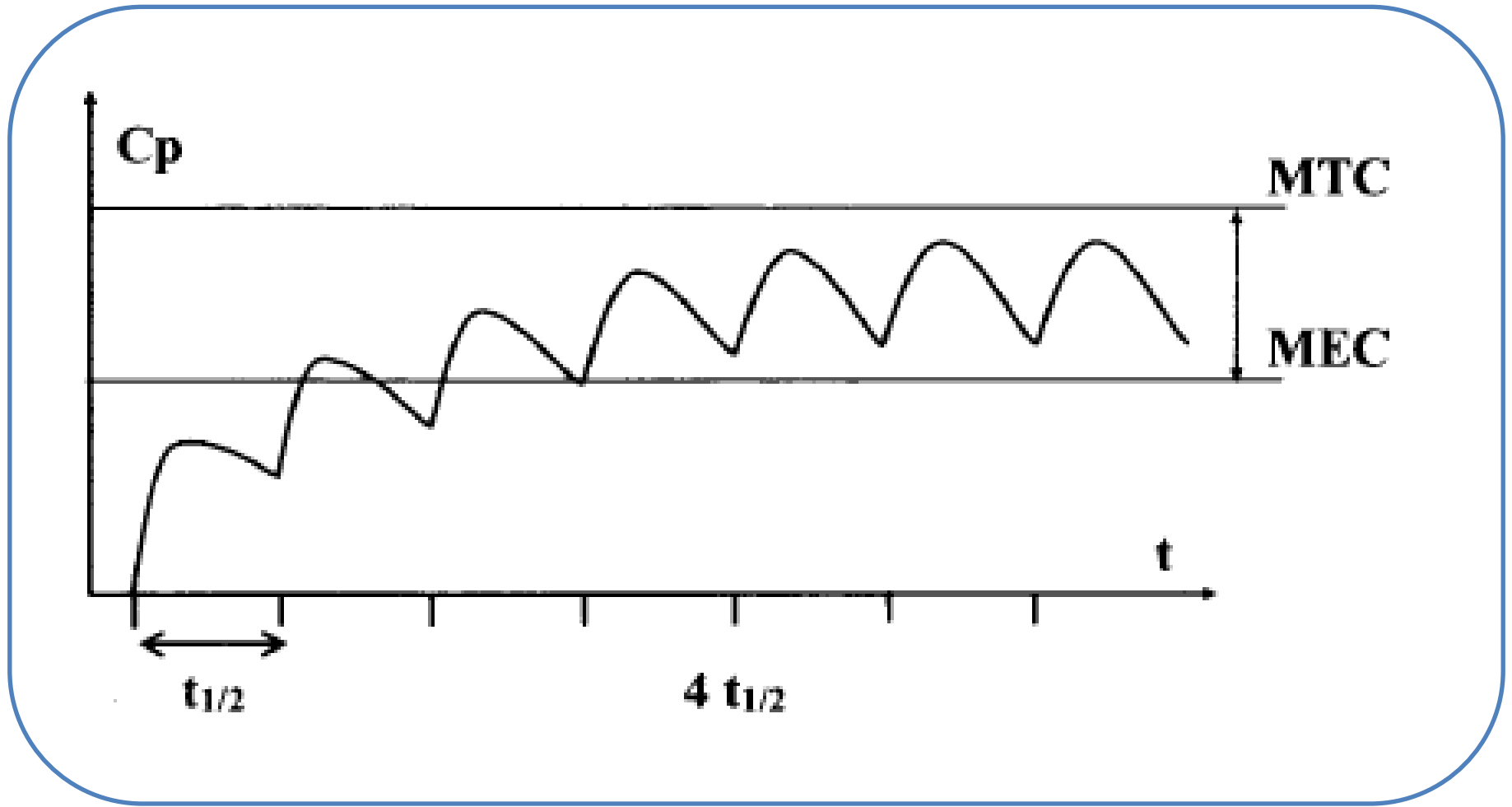
Nei casi in cui la caduta della C_p ha un **andamento bifasico o trifasico**, il $t_{1/2}$ si riferisce alla fase beta

Emivita

- L'emivita di un farmaco ($T_{1/2}$), è il tempo necessario perché la concentrazione plasmatica (C_p) si dimezzi
- E' una costante per ciascun farmaco in condizioni standard
- Nell'arco di 4 emivite la C_p si riduce di circa il 94%
- Serve per stabilire l'intervallo di somministrazione del farmaco (di solito pari all'emivita del farmaco)

In base alla loro emivita i farmaci vengono classificati in:

- ✓ **breve** (meno di 6 ore)
- ✓ **media** (tra 6 e 24 ore)
- ✓ **lunga** (> 24 ore)



Somministrazioni orali di un farmaco alla stessa dose e ad intervalli di tempo regolari