

Farmacocinetica dell'escrezione dei farmaci nel latte

I neurotrasmettitori nella moderna
diagnostica

Piperazina e suoi derivati

dr. Angelo Marzà

**FARMACOCINETICA DELL'ESCREZIONE
DEI FARMACI NEL LATTE**

**I NEUROTRASMETTITORI NELLA
MODERNA DIAGNOSTICA**

PIPERAZINA E SUOI DERIVATI

Pubblicazione scientifica

Indice

FARMACOCINETICA DELL'ESCREZIONE DEI FARMACI NEL LATTE

Farmacocinetica dell'escrezione dei farmaci nel latte	9
Sostanze psicoattive e farmaci antiepilettici	15
Antipiretici, analgesici, antinfiammatori	21
Antibiotici e chemioterapici	22
Sedativi, anticonvulsivanti	24
Contraccettivi orali	25
Antiipertensivi	26
Lassativi	27
Antiasmatici	28
Nicotina	29
Morfina	30
Eroina	31
Metadone	32
Contaminanti ambientali	34
I policloro-bifenili (PCB)	35
Bibliografia	37

I NEUROTRASMETTITORI NELLA MODERNA DIAGNOSTICA

I neurotrasmettitori nella moderna diagnostica	43
Bibliografia	53

PIPERAZINA E SUOI DERIVATI

Piperazina e suoi derivati	57
Bibliografia	63

**FARMACOCINETICA
DELL'ESCREZIONE DEI
FARMACI NEL LATTE**

Farmacocinetica dell'escrezione dei farmaci nel latte

La quantità di farmaci escreti nel latte è in rapporto alla sua composizione, che è eterogenea e variabile, e al suo volume prodotto. I processi fondamentali per l'eliminazione di sostanze esogene (trasporto e metabolismo), sono alla base dell'escrezione dei farmaci nel latte. Le proprietà fisico-chimiche del farmaco (o dei suoi metaboliti), influenzano sia il passaggio nel latte che il loro legame a composti che possono "intrappolarli" in questo fluido. È noto come il flusso ematico aumenti durante la lattazione, se questo corrisponde al momento di massimo assorbimento del farmaco, dovrebbe aumentare la quantità di farmaco nel latte. Sono stati condotti studi per accertare se la mammella abbia maggiore o minore clearance a seconda del tipo di farmaco. Così come avviene a livello epatico, è di grande rilevanza valutare quali siano le variazioni del flusso sanguigno durante l'allattamento, in modo da somministrare il farmaco con schemi tali da rendere minimo il passaggio nel latte che verrà assunto dal neonato. Un fattore importante da cui dipende la concentrazione dei farmaci nel latte, è la quota di farmaco legata alle proteine del plasma e del latte e l'affinità di tale legame. Que-

sto è particolarmente rilevante se si considera che le cellule alveolari non hanno molti sistemi di trasporto per “slegare” i farmaci dalle proteine plasmatiche.

Si è visto, nel caso dei sulfamidici, che, aumentando il legame alle proteine dall'8 al 50%, si trovava una diminuzione del rapporto M/P (cioè il rapporto delle quote di farmaco non legate alle proteine nel latte e nel plasma), e si trovava un aumento di tale valore. (Rasmussen, 1971).

I farmaci sono legati nel latte bovino e caprino in percentuali dello 0,2 e 0,6% rispetto al plasma corrispondente. Deve essere ancora definito il ruolo dei farmaci o dei legami endogeni, nel competere a livello dei siti di legami delle proteine.

Il grado di ionizzazione dei farmaci è stato studiato in modo approfondito nella vacca e nella capra; la sua conoscenza è essenziale in quanto soltanto la frazione non ionizzata dei farmaci può attraversare la membrana biologica lipidica.

I metodi sono principalmente basati su due modifiche dell'equazione di Henderson-Hasselbach, per ricavare la percentuale di farmaco non ionizzato:

Acido log.

$$\frac{U}{I} = pK_a - pH$$

$$\frac{I}{U} = pK_a - pH$$

Dove I e U sono rispettivamente la concentrazione di farmaco non ionizzato e di farmaco ionizzato;

pK_a = pK_a del farmaco; (il pH è quello del fluido

in questione). (Nota che U + I concentrazione totale di farmaco nell'ultrafiltrato).

Il rapporto di farmaco totale nell'ultrafiltrato del latte rispetto a quello del plasma (M.ult/P.ult) è:

$$\begin{array}{l} \text{Acido} \quad \text{M.ult/P.ult} = \frac{1 + 10^{(\text{pHm}-\text{pKa})}}{1 + 10^{(\text{pHb}-\text{pKa})}} \\ \text{Base} \quad \text{M.ult/P.ult} = \frac{1 + 10^{(\text{pKa}-\text{pHm})}}{1 + 10^{(\text{pKa}-\text{pHb})}} \end{array}$$

Dove pHm=pH del latte; pHb = pH del sangue.

Il rapporto M/P per un acido o una base debole è molto diverso a seconda del pH del latte. Diminuendo la differenza di pH diminuisce anche l'influenza della ionizzazione sul rapporto M/P.(Fig.1)

Pertanto se non si tiene in debito conto il valore di pH del latte e del plasma non si possono confrontare correttamente le concentrazioni di farmaci.

Per quanto concerne la liposolubilità, un farmaco non ionizzato, determina la sua penetrazione nelle membrane biologiche per raggiungere il latte e anche la sua concentrazione nel grasso del latte. Anche se un farmaco può essere non ionizzato al 100%, se la sua liposolubilità è bassa (es. urea), l'assorbimento attraverso una membrana lipidica sarà basso.

I sulfamidici con bassa liposolubilità si trovano nella parte acquosa o nella frazione proteica del latte, mentre molti barbiturici sono presenti nella frazione lipidica. I livelli di acido salicilico nel plasma si e-

quilibrano più velocemente con quelli del latte rispetto all'acido aminoippurico. L'uscita di un farmaco dal lume capillare avviene per diffusione o per pinocitosi.

Negli spazi interstiziali delle ghiandole mammarie il farmaco può essere presente in forma ionizzata, non ionizzata, legato alle proteine o legato alla membrana cellulare.

La penetrazione nell'epitelio mammario avviene soprattutto per diffusione della frazione non ionizzata del farmaco.

Il trasporto mediante un "carrier" o con proteine lipofile, è un ulteriore meccanismo attraverso il quale il farmaco può entrare nel tessuto. Tuttavia soltanto per un numero esiguo di farmaci, è stato descritto un trasporto attivo. La frazione ionizzata di un farmaco, oppure le sostanze a basso peso molecolare (P.M <200) penetrano attraverso i pori delle membrane che contengono acqua. Un farmaco passa attraverso numerose strutture per poi entrare nel latte per una o due vie. Il farmaco può muoversi attraverso le varie membrane e i fluidi intracellulari fino ad emergere nel lume alveolare. Il transito nella membrana avviene per mezzo della porzione lipidica (per i farmaci non ionizzati ad alta liposolubilità) o per mezzo dei pori pieni d'acqua, circondati da proteine "icebergs" (per farmaci idrosolubili e presumibilmente di basso peso molecolare); oppure un farmaco entra nel latte direttamente, attraverso gli spazi intercellulari.

Non si sa quale sia la via di preferenza di molti