

Farmacocinetica. Appunti di lezione

Il passaggio di un farmaco dall'esterno all'interno del corpo, dal sito di assorbimento al sangue, dal sangue ai tessuti, dai tessuti al sangue, dal sangue agli organi di eliminazione avviene sempre per diffusione passiva (tranne rari casi)

In molti casi la diffusione è semplice (per esempio dallo spazio extracellulare al sangue e viceversa) e priva di particolari ostacoli e per lo più dettata dalla differenza di concentrazione (gradiente di concentrazione)

In altri casi la diffusione è limitata da una (o più) barriera costituita dalla membrana (lipidica) delle cellule

In questo caso la diffusione passiva avviene seguendo la legge di Fick

Legge di Fick: flusso molare = $(c_1 - c_2) \cdot D \cdot A/d$

dove: flusso molare = velocità (moli/sec) del passaggio di un soluto dal
compartimento 1 al 2

c_1 e c_2 sono le concentrazioni del composto nei due compartimenti

D = coefficiente di diffusione (di ripartizione)

A = area che attraversa la membrana

d = spessore della membrana

Deduzioni:

1) flusso netto dipende dalla differenza di concentrazione e si attenua con il tempo man mano che le concentrazioni si equilibrano (*cinetica di I ordine*); nel caso di sistema aperto, la velocità del flusso dipende dall'estrazione del farmaco dal compartimento 2 (dall'irrorazione della zona assorbente)

2) farmaci diversi hanno differente capacità di diffusione a seconda del coefficiente di ripartizione e della dimensione molecolare

3) il flusso è direttamente proporzionale all'estensione della membrana attraverso cui il farmaco diffonde

4) l'efficienza del passaggio è inversamente proporzionale allo spessore della membrana

DIFFUSIONE DEI FARMACI AD ORGANI E TESSUTI

L'equilibrio sangue/tessuto (a parità di diffusione transcappillare) è dipendente dal *flusso specifico* dell'organo (flusso/volume): l'equilibrio si raggiunge tanto più rapidamente quanto maggiore è il flusso d'organo e quanto minore è il volume

La *costante di tempo* del processo di diffusione per ogni serbatoio è data dal rapporto volume/flusso

Se è presente barriera alla diffusione, la velocità di diffusione è limitata dalla permeabilità della barriera e dal flusso specifico: prevale il più restrittivo

CARATTERISTICHE DELLE PRINCIPALI BARRIERE CELLULARI

L'endotelio è una barriera molto labile per composti a basso peso molecolare (<60000 Daltons, diametro <10 nm) che possono uscire/entrare per diffusione transcellulare (liposolubili) e/o passando per i pori

Solo le molecole libere possono entrare/uscire nei/dai capillari

Variazioni morfofunzionali del letto vascolare (es. flogosi) possono influenzare la velocità di diffusione sangue/tessuto

La diffusione può essere limitata dall'estensione dell'irrorazione: 50 capillari /mmq nella cute, 2000 nel miocardio)

La permeabilità è diversa nei vari distretti capillari: fegato vs cervello

La barriera ematoencefalica limita l'accesso dei farmaci idrofili al SNC nonostante l'alto flusso specifico (0.5 ml/min/gr tessuto)

Riduzioni patologiche della barriera (es meningiti) o anatomiche (plessi coroidei, CTZ, eminenzia mediana, ipofisi) possono consentire l'ingresso nel SNC a farmaci che normalmente non attraversano la barriera (es. penicillina in meningiti)

La barriera placentare è meno impermeabile di quella cerebrale e varia nella gestazione (all'inizio 25 μ m, alla fine 2 μ m)

Le vie di somministrazione dei farmaci

Vie enterali	Orale (<i>per os</i>) Sublinguale o buccale Rettale
Vie parenterali sistemiche	Intravascolare : Endovenosa (<i>e.v.</i>), Intracardiaca e Intrarteriosa (somministrata <i>regionale</i>) Intramuscolare (<i>i.m.</i>) Cutanea Sottocutanea (<i>s.c.</i>) e Intradermica (anche topica)
Altre vie:	d'Organo: Intratecale, Intraarticolare e Inalatoria (topiche, inalatoria anche sistemica) Intracavitaria: Intraperitoneale e intrapleurica Transcutanea (principalmente topica ma anche regionale o sistemica) Transmucosale Oculare, Vaginale, etc

Le diverse vie di somministrazione dei farmaci sono caratterizzate da diverse velocità di assorbimento (assorbimento = passaggio del farmaco dall'esterno al sangue)

Variabili che influenzano la velocità di assorbimento dei farmaci

- a) Variabili dipendenti dal farmaco o dalla preparazione farmaceutica
 - Coefficiente di ripartizione
 - Dissolubilità
- b) Variabili dipendenti dalla superficie assorbente
 - Estensione
 - Permeabilità
 - Vascolarizzazione

Per uno stesso farmaco, la velocità di assorbimento varia con la via di somministrazione ed è istantanea per somministrazione endovena, rapida per somministrazione intramuscolare, media per somministrazione sottocutanea o per via orale, lenta per via transcutanea

La velocità di assorbimento influenza il picco massimo di concentrazione plasmatica ottenibile con una dose di farmaco e il tempo in cui tale picco massimo si realizza (più l'assorbimento è rapido, più alto e più precoce è il picco di concentrazione massima)

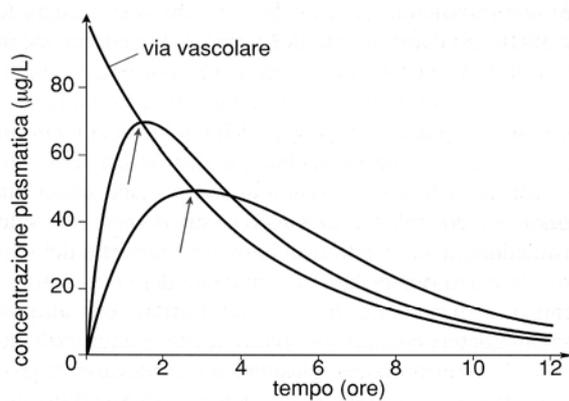


Fig. 45.1. Andamento delle concentrazioni plasmatiche dello stesso farmaco somministrato per via intravascolare (massimo al tempo zero) o attraverso diverse vie extravascolari (assumendo biodisponibilità completa). Si noti che le curve per vie di assorbimento extravascolari mostrano picco di concentrazione ritardato e più basso. Al picco esse incrociano l'andamento conseguente a somministrazione intravascolare (freccie) e di qui in poi determinano concentrazioni più alte; questo permette alle 3 curve di sottendere un'area equivalente.

VIA ORALE: assorbimento dei farmaci lungo il tratto gastrointestinale

La biodisponibilità orale

L'assorbimento avviene soprattutto a livello del piccolo intestino

L'assorbimento può essere influenzato dalla velocità di svuotamento dello stomaco (aumento pH accelera) e dalla dissoluzione intragastrica del farmaco

La contemporanea assunzione di cibo può modificare l'assorbimento di numerosi farmaci: svuotamento gastrico rallentato per cibi solidi e ricchi di grasso, irrorazione splancica aumentata da cibi proteici e ridotta da carboidrati

Per alcuni farmaci il passaggio attraverso il fegato (via sistema portale) comporta la quasi totale perdita di attività (inattivazione metabolica). Questo effetto viene detto di primo passaggio.

Per farmaci molto sensibili all'effetto di primo passaggio si evita la somministrazione per via orale e si utilizza quella sublinguale o quella rettale (la bocca è drenata dal sistema della cava superiore, i plessi emorroidari inferiori e medio sono drenati dalla cava inferiore)

L'inattivazione epatica può essere ridotta se il farmaco entra nella cellula epatica attraverso un sistema di trasporto attivo. Ad esempio il propranololo (agonista adrenergico beta) è normalmente inattivato al 50% dal fegato. Se il farmaco è assunto dopo i pasti, l'inattivazione scende a <10% in quanto il fegato non è trasportato all'interno della cellula epatica. Il propranololo infatti entra nell'epatocita utilizzando il trasportatore degli aminoacidi (con cui compete e che sono abbondanti subito dopo il pasto)

Modificazioni chimiche (enzimatiche e non enzimatiche) dei farmaci possono modificarne la biodisponibilità

Tabella 34.3

Alterazioni dell'assorbimento per via orale indotte da concomitante somministrazione di altri farmaci.

Farmaci che alterano l'assorbimento	Effetto sull'assorbimento	Farmaci il cui assorbimento è alterato
Farmaci anticolinergici	Ridotto Aumentato	Paracetamolo, Tetracicline, Fenilbutazone, Litio (preparazioni ritardo) Digossina
Analgesici narcotici (morfina)	Ridotto	Alcool
Antidepressivi trici- clici	Ridotto Aumentato	Fenilbutazone Ac. para-aminosalicilico
Metoclopramide	Ridotto Aumentato	Digossina Aspirina, Levodopa, Paracetamolo, Tetracicline, Litio (preparaz. ritardo)

Effetto della contemporanea assunzione di cibo sull'assorbimento di alcuni farmaci somministrati per via orale

Assorbimento ridotto	Assorbimento aumentato
Ampicillina	Griseofulviana
Amoxicillina	Carbamazepina
Rifampicina	Propranololo
Aspirina	Metoprololo
Isoniazide	Spiroglattone
Levodopa	Idralazina

Reazioni che possono avvenire nel lume gastrointestinale e modificare la biodisponibilità orale di farmaci

Reazione	Farmaco	Effetto
Formazione di complessi	Tetracicline polivalenti come Ca^{2+} e Al^{3+}	Complessi insolubili con ioni
Coniugazione solfoconiugazione glicuronazione	Isoproterenolo Salicilamide	Perdita di attività farmacologica Perdita di attività farmacologica
Decarbossilazione	Levodopa	Perdita di attività farmacologica
Idrolisi acida enzimatica	Penicillina G Eritromicina Aspirina	Perdita di attività farmacologica Perdita di attività farmacologica Formazione di ac. salicilico, attivo
Riduzione (flora intest.) attivo	Sulfasalazina	Formazione di ac. 5-aminosalicilico,

Somministrazione endovenosa

Difficoltosa, scarsa compliance del paziente, problemi settici

Possibili complicanze associate a somministrazione endovenosa di farmaci

Effetti tossici improvvisi	Somministrazione troppo rapida
Infezioni	Materiale e/o composti non sterili
Embolismo	Infusione di sostanze oleose Infusione di volumi consistenti di aria o gas Utilizzo di soluzioni a osmolarità non corretta Presenza di precipitati nella soluzione

E inoltre:

Per ottenere un rapido effetto antiaritmico, si decide di iniettare endovena un bolo di 150 mg di lidocaina in un paziente di 75 Kg; poiché il volume in cui questo farmaco si distribuisce è di circa 1 L/Kg di peso corporeo, si otterrà una concentrazione plasmatica di 2 mg/L che è quella efficace per questo farmaco. Quando la concentrazione plasmatica supera i 10 mg/L insorgono gravi effetti collaterali soprattutto a carico del SNC. Supponiamo che la dose venga iniettata in un solo secondo: poiché la gettata cardiaca è di circa 0,1 L/secondo, il sangue che uscirà dal cuore conterrà l'intero bolo in 0,1 L: la concentrazione della lidocaina sarà, per un periodo di tempo molto breve, di 1500 mg/L cioè 150 volte superiore a quella massima tollerata! Anche assumendo che il farmaco si distribuisca molto rapidamente nell'intero sistema circolatorio (circa 5 L) avremo comunque una concentrazione plasmatica di circa 30 mg/L ed il cervello sarà senz'altro esposto per un certo tempo a dosi tossiche.

VIA INTRAMUSCOLARE

Utile per farmaci non somministrabili endovena (es. dissolti in soluzione oleosa)

Problemi di setticità

Velocità di assorbimento varia in funzione di flusso vascolare del muscolo iniettato (mantenere a riposo il paziente, evitare intensa attività fisica)

VIA DERMICA O TRANSCUTANEA

3 siti d'accesso: strato corneo, ghiandole sudoripare (<0.1%) e follicoli piliferi (0.2%)

Età, sede di applicazione e presenza di patologie locali influenzano l'assorbimento

Modificazioni dell'idratazione dello strato corneo possono avvenire per medicazioni occluse

Alterzioni dello spessore per stripping

VIA INALATORIA

La probabilità che il farmaco inalato raggiunga una determinata stazione dell'albero bronchiale (alveoli, bronchioli, trachea) dipende dalle dimensioni delle particelle d'acqua in cui è sciolto (aerosol)

Diversi apparecchi da aerosol producono particelle di dimensioni diverse; quindi occorre fare attenzione nella scelta della procedura da seguire a seconda che si voglia indirizzare il farmaco nelle vie alte (trachea, bronchi, per esempio per mucolitici) o nelle vie basse (bronchioli, per esempio per asma)

==Tabella 34.8 Percentuali di ritenzione di particelle di aerosol in varie regioni dell'apparato respiratorio

Volume inspiratorio Livello	450 cm ³				1500 cm ³			
	diametro particelle				diametro particelle			
	20	6	2	0.2	20	6	2	0.2
Vie respiratorie superiori	33	0	0	0	47	5	0	0
Grossi rami bronchiali	54	22	5	1	51	47	11	1
Bronchioli terminali e respiratori	6	30	11	7	1	12	5	4
Alveoli	0	30	25	8	0	16	28	12
Totale depositato	93	82	41	16	99	80	44	17

DISTRIBUZIONE

Una volta entrato nel circolo sanguigno, il farmaco si distribuisce ai vari tessuti, esce dai capillari e si accumula nel tessuto

L'uscita dai capillari avviene solo per quelle molecole di farmaco che non sono legate (in modo non specifico) alle proteine plasmatiche (fase libera)

Il rapporto tra le concentrazioni del farmaco nel tessuto rispetto al sangue dipende dalla affinità che il farmaco ha per il tessuto (es. il piombo si accumula nelle ossa e nel tessuto nervoso; alcuni antimalarici nel fegato (100 volte più concentrato nel fegato che nel sangue); le sostanze lipofile si accumulano nel tessuto adiposo). Una volta raggiunto l'equilibrio di distribuzione il rapporto tra le concentrazioni ematiche e tissutali rimane costante (cioè, se la concentrazione nel sangue diminuisce, il farmaco esce dal tessuto e ritorna nel sangue)

La rapidità con cui il farmaco si distribuisce ai vari tessuti/organi dipende dal volume dell'organo e dal flusso di sangue che irrorava l'organo (più grosso è il volume, maggiore il tempo per distribuirvisi; Più grosso è il flusso di sangue, minore è il tempo)

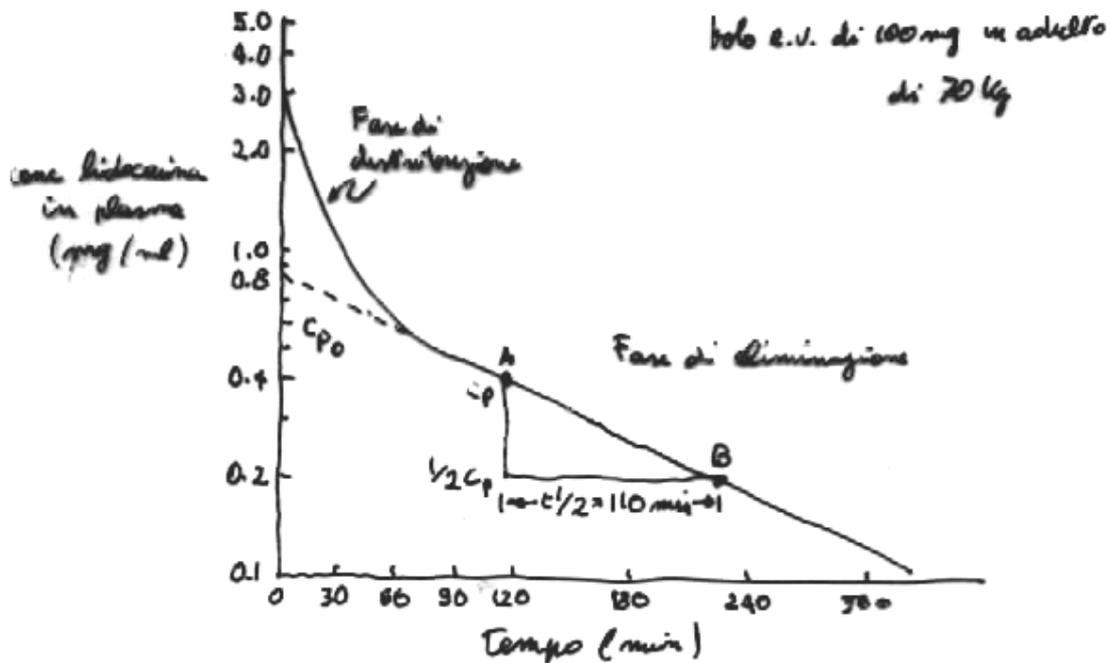
Organi molto irrorati (cervello, cuore, surrene, rene) si caricano prima di farmaco

Per organi poco irrorati (cute, ossa) l'accumulo di farmaco è più lento

La velocità con cui le concentrazioni sangue/tessuto si equilibrano dipendono da una combinazione di: volume dell'organo, flusso ematico dell'organo, e affinità dell'organo per il tessuto

In genere la distribuzione del farmaco a organi e tessuti è un evento rapido e l'equilibrio tessuto/sangue viene raggiunto in qualche decina di minuti (per somministrazione endovenosa)

Se si analizza il variare della concentrazione plasmatica dopo la somministrazione endovenosa, si vede che essa diminuisce rapidamente proprio perché il farmaco esce dal sangue e si accumula nei tessuti (fase di distribuzione, vedi figura); quando la fase di distribuzione è completata, la concentrazione continua a scendere (più lentamente in quanto il farmaco viene eliminato)



Poiché il farmaco non rimane nel sangue (distribuzione), la sua concentrazione nel sangue non è pari a: dose somministrata/volume del sangue. In realtà occorre immaginare un volume virtuale che tenga conto di quanto il farmaco si è accumulato nei tessuti: questo volume è detto: *volume apparente di distribuzione*. Esso permette di calcolare la concentrazione plasmatica che si avrebbe subito dopo la somministrazione se la distribuzione fosse istantanea.

Il volume apparente di distribuzione è espresso in litri/Kg di peso corporeo. Per un individuo di 100 Kg il volume apparente di distribuzione è il doppio rispetto al volume di un altro individuo che pesa 50 Kg. Se vogliamo dare un farmaco in modo che la concentrazione plasmatica sia uguale nei due individui, dovremo somministrare al primo il doppio della dose del secondo.

ELIMINAZIONE DEI FARMACI

Nella grande maggioranza dei casi, l'eliminazione dei farmaci dal corpo segue una cinetica monoesponenziale con base e.

Questo significa che viene eliminata nell'unità di tempo una percentuale fissa del farmaco presente nel corpo

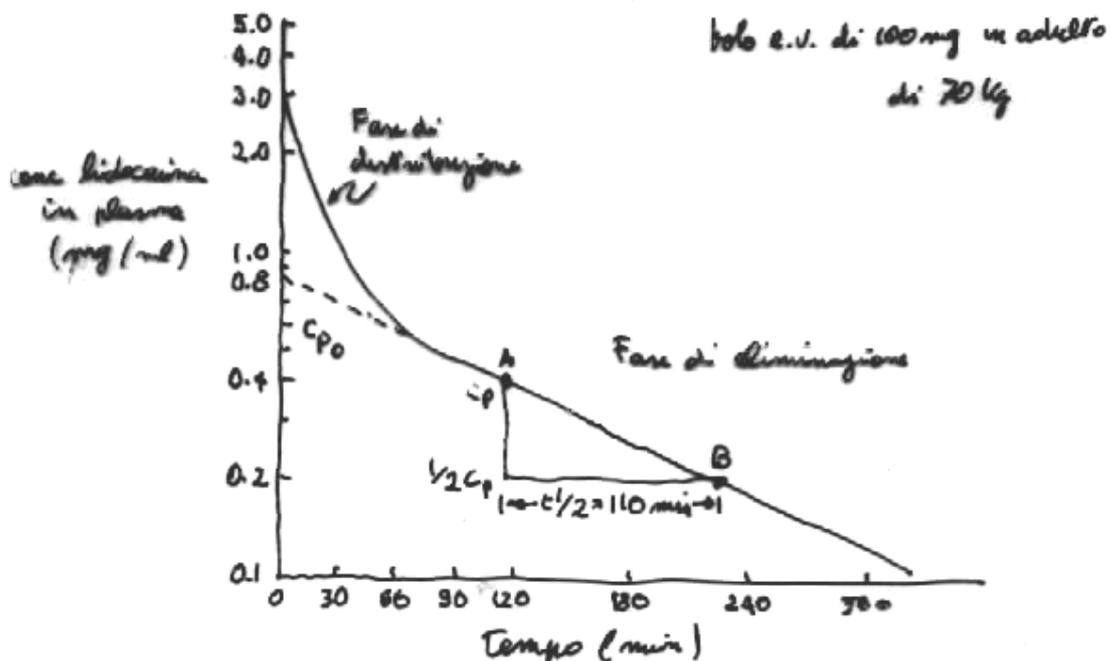
Quindi, se un certo farmaco è eliminato al 10% all'ora e la sua concentrazione è di 10 mg/l alle ore 15.00, alle ore 16.00 sarà 9 mg/l; alle 17.00 sarà 8,1 mg/l; alle 18.00 sarà 7,3 mg/l; alle 19.00 sarà 6,6 ecc. ecc

Quando una curva monoesponenziale viene disegnata su un grafico semilogaritmico (asse x lineare; asse y logaritmico in cui ogni tacca della stessa lunghezza corrisponde ad un raddoppio del valore) essa diventa una retta

Il dato cinetico più informativo di una cinetica monoesponenziale è l'emivita

L'emivita di un farmaco è il tempo necessario perché la concentrazione diventi la metà di quella che era al primo punto

Poiché la riduzione della concentrazione in scala semilogaritmica è una retta, il valore di emivita è sempre lo stesso, indipendentemente dal momento in cui si considera il primo punto (vedi figura)



L'emivita permette di stimare quanto tempo deve passare perchè buona parte del farmaci sia eliminata. Per un farmaco con emivita di 1 ora, la sua concentrazione diventa il 50% dopo un'ora, il 25% dopo due ore; il 12,5 dopo 3 ore, il 6,25 dopo 4 ore e il 3,12 dopo 5 ore. Se il farmaco ha emivita di 8 ore, la sua concentrazione si sarà ridotto al 3% 40 ore (5 emivite moltiplicato 8 ore)

L'eliminazione di un farmaco può avvenire per distruzione enzimatica (biotrasformazione) o per escrezione all'esterno del corpo

BIOTRASFORMAZIONE

Il fegato è l'organo principale di metabolizzazione dei farmaci, ma anche le altre cellule possono partecipare al metabolismo del farmaco

Il metabolismo del farmaco porta generalmente alla formazione di sostanza prive di attività metabolica; ma non è raro che il metabolita sia attivo tanto quanto il farmaco originario

Alcuni farmaci sono in partenza inattivi (profarmaci) e diventano attivi dopo che sono stati metabolizzati (es. diverse benzodiazepine)

La biotrasformazione epatica dei farmaci avviene generalmente in due fasi: La prima fase avviene per lo più a livello di enzimi del reticolo endoplasmatico e dei mitocondri e consente di rendere il farmaco meno liposolubile e più polare. Questo permette ai farmaci due cose: 1- di venire coniugati (es ad acido glicuronico) ed essere eliminati nella bile; 2- una volta usciti dalla cellula epatica e tornati nel sangue, essere filtrati dal rene ed eliminati con le urine.

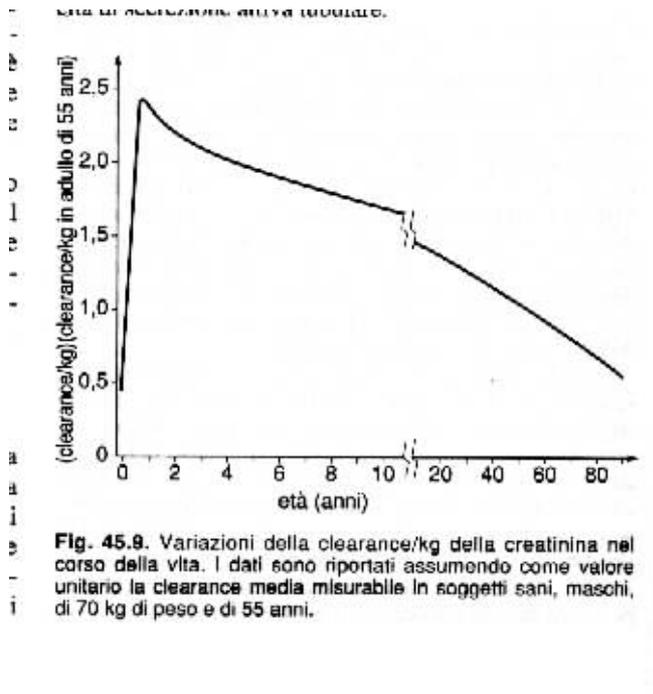
Vi sono differenze genetiche (o dovute a patologie) tra individui in termini di tipo, quantità e velocità di enzimi metabolizzanti. Quindi la velocità con cui il farmaco è biotrasformato può variare anche di molto tra individui

ELIMINAZIONE

Il rene è l'organo più importante per l'eliminazione all'esterno di un farmaco. Tuttavia un farmaco può anche essere eliminato con la saliva, il sudore, le feci. Per gli anestetici gassosi, la via principale di eliminazione è l'aria espirata.

Malattie renali che alterano la funzionalità dell'organo possono causare importanti modificazioni della velocità di eliminazione di un farmaco (l'emivita si allunga)

La capacità di eliminazione (clearance) del rene varia con l'età. E' bassissima alla nascita ma è poi molto alta nella prima infanzia fino a scendere gradualmente nell'età adulta. (vedi figura)



Questo significa che la concentrazione di un farmaco rimane elevata più a lungo in un adulto rispetto ad un bambino

SOMMINISTRAZIONI RIPETUTE DI UN FARMACO

Se un farmaco viene somministrato ad un paziente, la sua concentrazione inizialmente sale e poi diminuisce a causa dell'eliminazione e sarà il 3% della concentrazione massima dopo un tempo pari a 5 emivite.

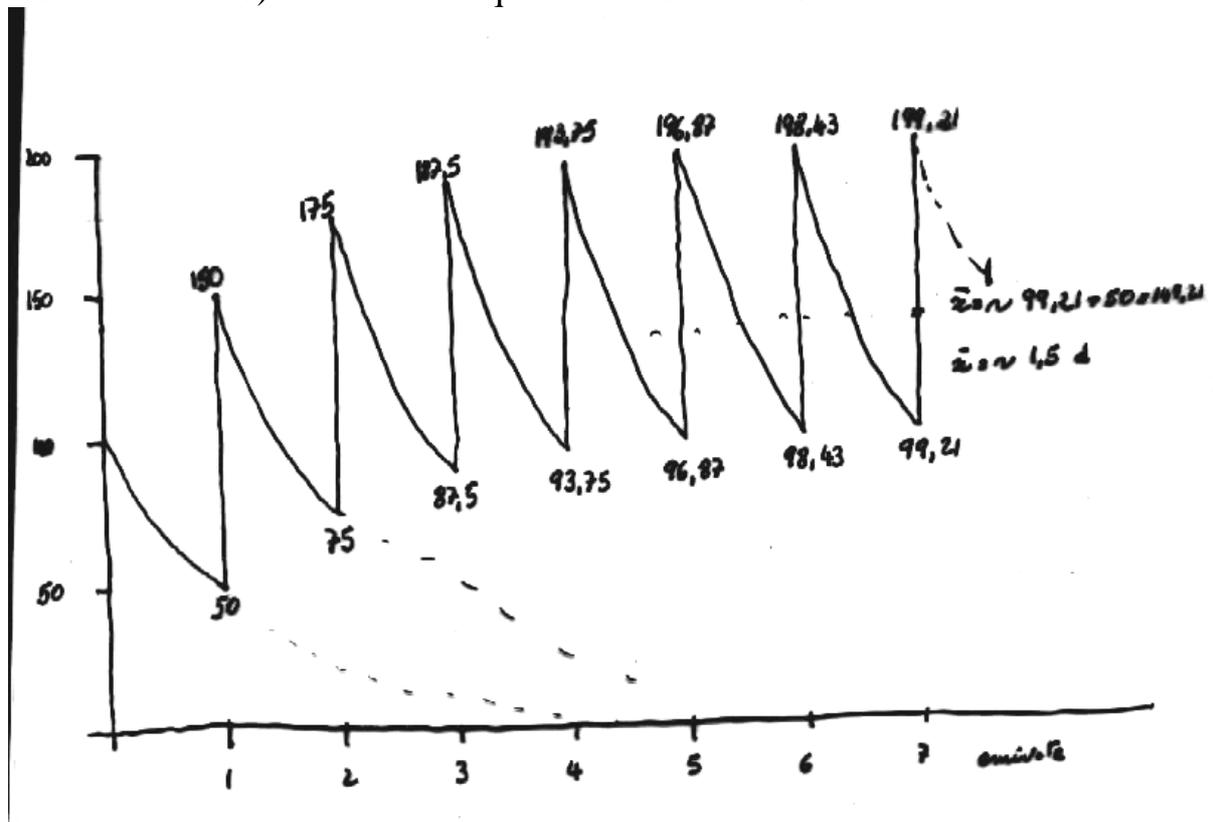
Se la dose successiva viene somministrata dopo un intervallo di tempo superiore a 5 emivite del farmaco, la nuova dose entra in un sangue dove non era rimasto più nulla e quindi la curva della concentrazione plasmatica del farmaco alla seconda dose sarà uguale a quella prodotta dalla prima dose.

Se invece la dose successiva viene somministrata dopo un intervallo di tempo significativamente più corto di 5 emivite del farmaco, la nuova dose entra in un sangue che è ancora "occupato" dagli avanzi della dose precedente. La nuova

dose e gli avanzi della vecchi si sommano e quindi la nuova dose produce una curva più alta della prima.

Se si procede con lo stesso ritmo di somministrazione la terza dose si somma agli avanzi della seconda e agli avanzi (più piccoli) della prima e via dicendo. E' importante ricordare che l'eliminazione del farmaco prevede che sia eliminata una percentuale (e non una quantità) fissa di farmaco nell'unità di tempo. Quindi man mano che le dosi e gli avanzi delle precedenti si sommano tra loro, aumenta la quantità di farmaco che viene eliminata. Proseguendo in questo modo (come viene mostrato nella figura seguente che mostra l'andamento delle concentrazioni plasmatiche di un farmaco che, per semplicità, viene somministrato ripetutamente ad intervalli pari all'emivita del farmaco stesso. Quindi prima di ogni nuova somministrazione è presente nel sangue la metà della concentrazione che vi era subito dopo la precedente somministrazione) si può dimostrare che avremo un momento in cui la quantità di farmaco che viene eliminata è pari alla quantità di farmaco che viene somministrata ogni volta (dose)

Questa fase (in cui ciò che viene dato serve a rimpiazzare ciò che nel frattempo è stato eliminato) viene detta "equilibrio di somministrazione"



E' possibile dimostrare matematicamente (ed osservare in pratica nel paziente) che il raggiungimento della fase di "equilibrio di somministrazione" avviene

dopo un tempo pari a 5 emivite del farmaco indipendentemente dalla frequenza delle somministrazioni.

Quindi l'equilibrio di somministrazione viene raggiunto dopo 30 ore per un farmaco con emivita di 6 ore indipendentemente se esso viene somministrato al ritmo di una compressa ogni 2 ore o ogni 6 o ogni 12 ecc.

Controllo della concentrazione plasmatica dei farmaci

667

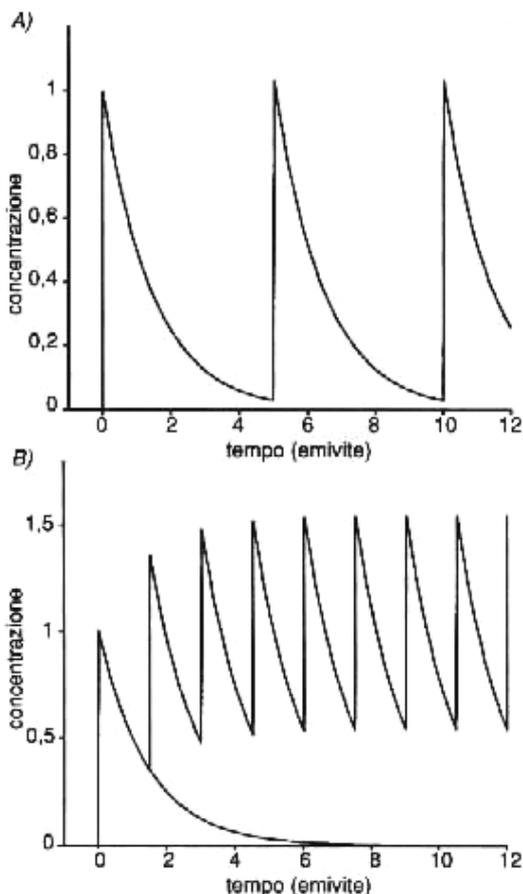


Fig. 46.2. Somministrazione ripetuta di farmaci. L'unità nell'ascissa è rappresentata dall'emivita di eliminazione. Il pannello A) mostra come, separando con un intervallo sufficientemente lungo le somministrazioni (5 emivite) non si ha somministrazione degli effetti delle dosi successive. Il pannello B) mostra invece come somministrazioni più ravvicinate diano luogo ad accumulo e a fluttuazioni della concentrazione plasmatica attorno a livelli più alti di quelli raggiunti con la somministrazione singola.

due emivite ne avrà ancora 30 e così via; possiamo pensare che abbia ancora 10 mg della vecchia dose e 50 della nuova dopo una emivita, 5 mg della vecchia e 25 della nuova dopo due emivite e così via. In altre parole, la carat-

Quello che varia in conseguenza dei diversi ritmi di somministrazione è il livello di concentrazione plasmatica che viene raggiunto all'equilibrio di somministrazione

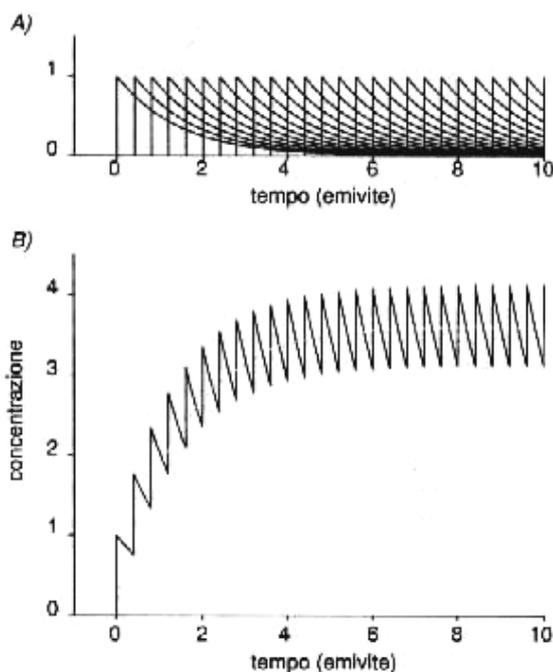


Fig. 45.3. Rappresentazione schematica del fenomeno di accumulo e raggiungimento dell'equilibrio in seguito a somministrazione ripetuta di farmaci. In entrambi i grafici l'unità di tempo è rappresentata dall'emivita di eliminazione. La A) mostra, tutte sovrapposte, le concentrazioni plasmatiche che si otterrebbero a seguito della somministrazione di ogni dose del farmaco considerata singolarmente. Ogni dose determina una rapida salita ed una discesa monoesponenziale con costante di tempo determinata dal processo di eliminazione del farmaco. Si nota che nella fase tardiva (dopo 5 emivite) il disegno diviene ripetitivo e periodico, mentre nelle fasi iniziali mancano le «code» delle somministrazioni precedenti. In B) è illustrato l'andamento della concentrazione plasmatica determinata dalla somministrazione ripetitiva del farmaco. Si noti che la fase iniziale è caratterizzata da una salita della concentrazione plasmatica media (linea tratteggiata) verso i valori di equilibrio, mentre la fase tardiva (successiva a 5 emivite dalla prima somministrazione) è caratterizzata da una concentrazione plasmatica media costante attorno a cui oscilla la concentrazione reale. In questa fase, detta di equilibrio di somministrazione, la dose che viene somministrata sostituisce quella che è stata eliminata nell'intervallo tra ciascuna somministrazione. La fase di salita della concentrazione plasmatica media è una curva monoesponenziale caratterizzata dalla stessa costante di tempo del processo di eliminazione.

Controllo della concentrazione plasmatica dei farmaci

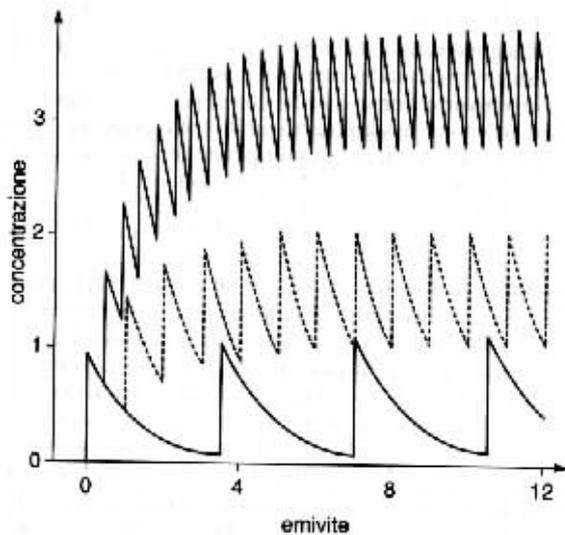


Fig. 45.6. Effetto di somministrazioni più ravvicinate sull'andamento delle concentrazioni plasmatiche. Confrontando le varie curve si osserva come, ravvicinando le somministrazioni dello stesso farmaco, (a) si ottengano concentrazioni plasmatiche medie all'equilibrio di somministrazione più alte e (b) non cambia il tempo per raggiungere l'equilibrio. Mentre l'entità assoluta delle fluttuazioni (massimo-minimo) della concentrazione plasmatica non cambia essendo dovuta esclusivamente al rapporto tra dose e volume di distribuzione, le fluttuazioni percentuali (fluttuazione/concentrazione media) dei livelli plasmatici all'equilibrio sono più contenute ravvicinando le somministrazioni.

Poiché l'accumulo che si ha somministrando ripetutamente un farmaco dipende da quanto ne rimane dopo una somministrazione (quindi dall'emivita), alterazioni dei processi di eliminazione/distruzione del farmaco dovuti ad età, malattie o cause non patologiche (es. sforzi prolungati) causano alterazioni della concentrazione plasmatica del farmaco e quindi dell'efficacia della terapia.

In conclusione, il livello plasmatico di un farmaco somministrato ripetutamente dipende (all'equilibrio di somministrazione, quindi dopo un tempo pari a 5 emivite del farmaco) dalla dose somministrata ciascuna volta (più alta la dose, più alta la concentrazione), dall'intervallo tra le dosi (più lungo è l'intervallo, minore è la concentrazione) e dall'emivita del farmaco.