

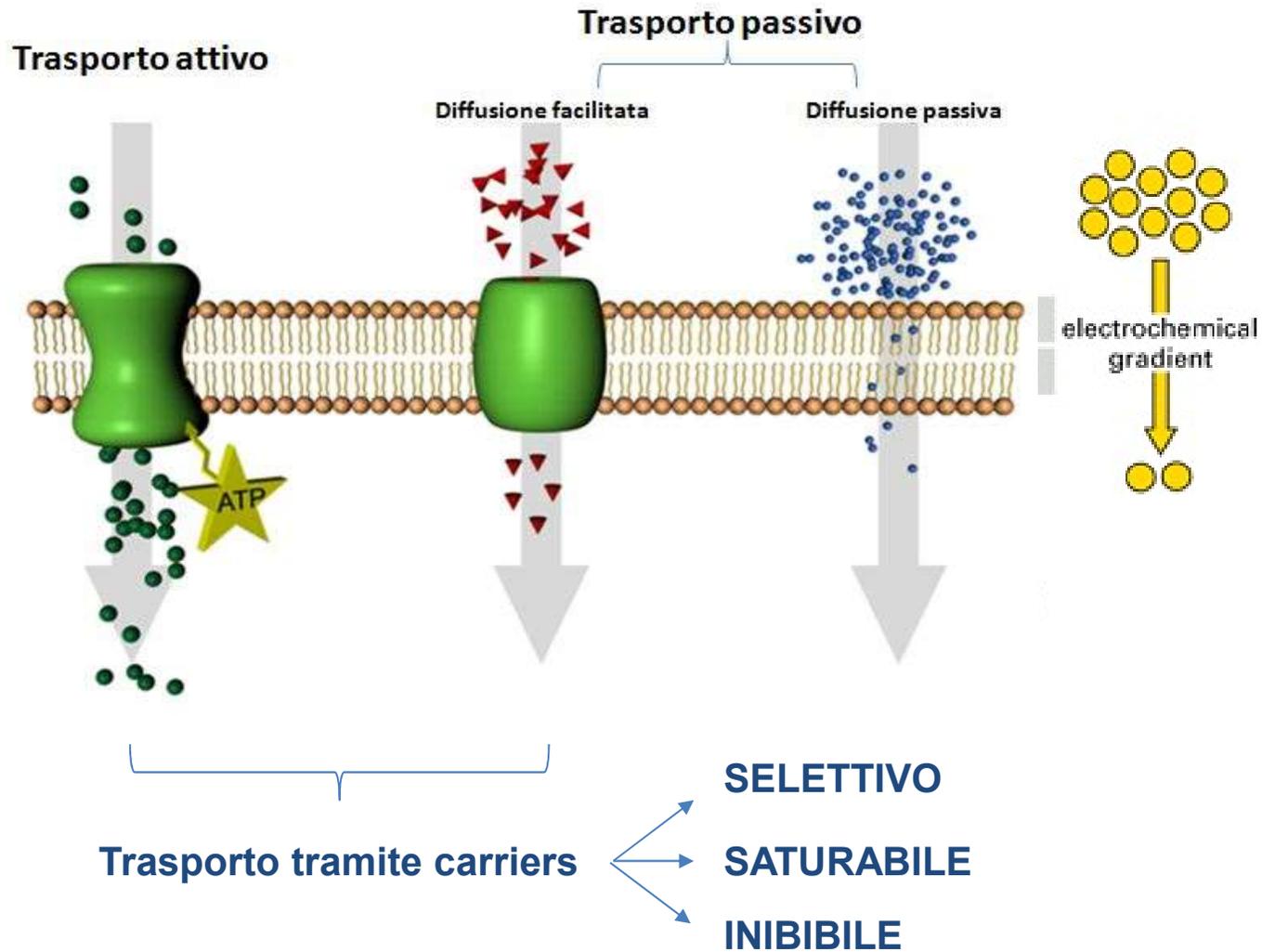
PRINCIPI DI FARMACOCINETICA

ASSORBIMENTO

DISTRIBUZIONE



PASSAGGIO ATTRAVERSO LE MEMBRANE BIOLOGICHE



FARMACOCINETICA

CHE COSA E'?

Lo studio del passaggio del principio attivo attraverso l'organismo

ASSORBIMENTO

SEDE SOMMINISTRAZIONE → CIRCOLO SISTEMICO

DISTRIBUZIONE

CIRCOLO SISTEMICO → DISTRETTI CORPOREI

METABOLISMO

BIOTRASFORMAZIONE IN METABOLITI

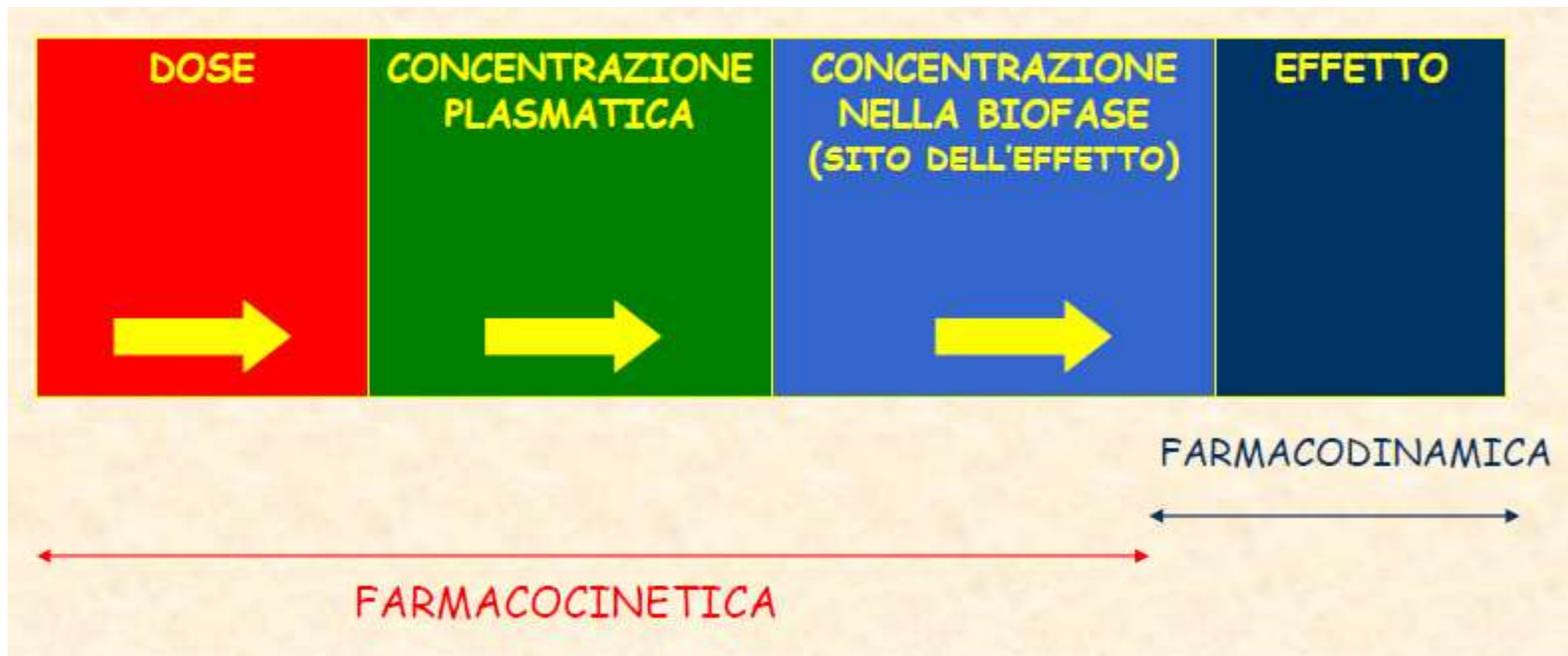
ELIMINAZIONE

ESCREZIONE DALL'ORGANISMO

FARMACOCINETICA

A COSA SERVE?

A definire degli aspetti quantitativi utili
alla gestione del farmaco
la dose da somministrare,
la concentrazione plasmatica che ne deriva
la concentrazione nella biofase (sito dell'effetto)



ASSORBIMENTO

SEDE SOMMINISTRAZIONE → CIRCOLO SISTEMICO

Velocità di assorbimento

CONDIZIONA LA RAPIDITA' di INSORGENZA DELL'EFFETTO

E' CONDIZIONATA da:

Tipo di preparato farmaceutico

Liposolubilità

Grado di ionizzazione

Superficie di assorbimento

Barriere fisiologiche

Flusso sanguigno

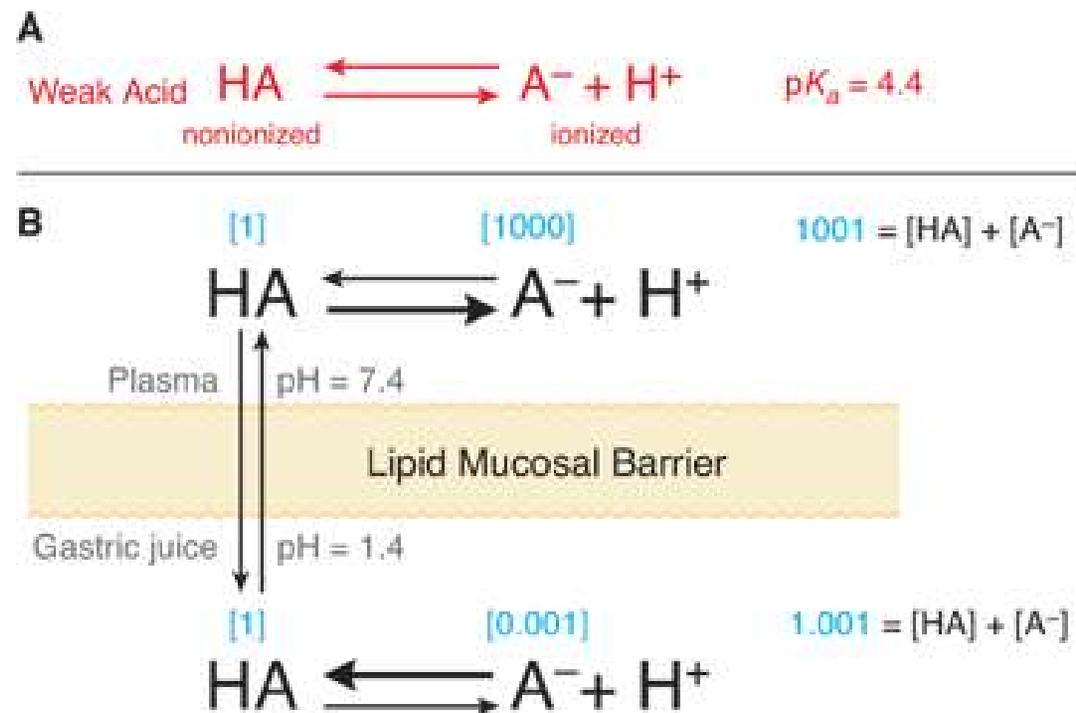
Quantità assorbita

CONDIZIONA L'INTENSITA' DELL'EFFETTO DEL FARMACO

ASSORBIMENTO

SEDE SOMMINISTRAZIONE → CIRCOLO SISTEMICO

GRADO DI IONIZZAZIONE



Influence of pH on the distribution of a weak acid between plasma and gastric juice separated by a lipid barrier.

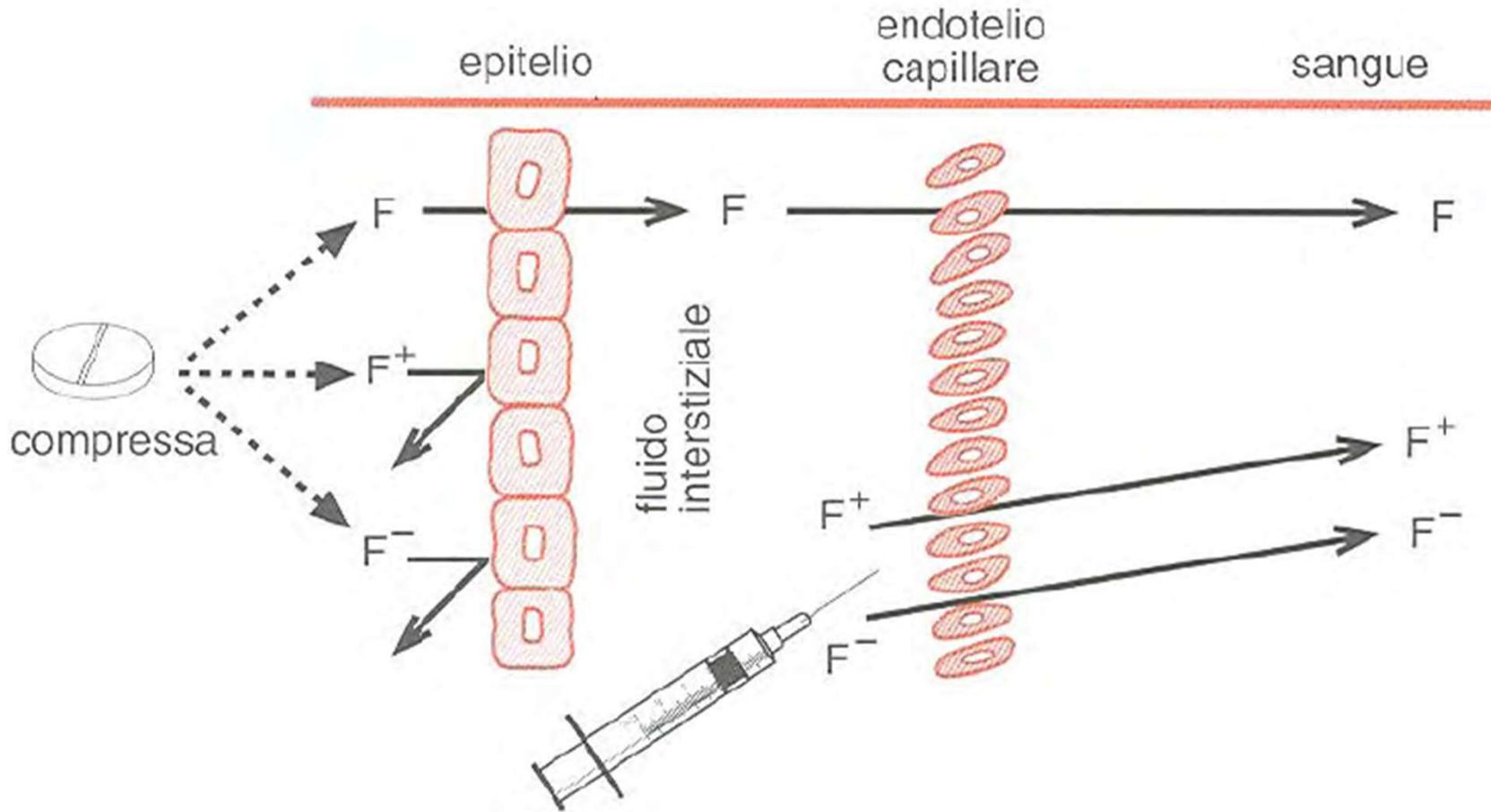
A. The dissociation of a weak acid, $pK_a = 4.4$.

B. Dissociation of the weak acid in plasma (pH 7.4) and gastric acid (pH 1.4). The uncharged form, HA, equilibrates across the membrane. Blue numbers in brackets show relative concentrations of HA and A^- .

ASSORBIMENTO

SEDE SOMMINISTRAZIONE → CIRCOLO SISTEMICO

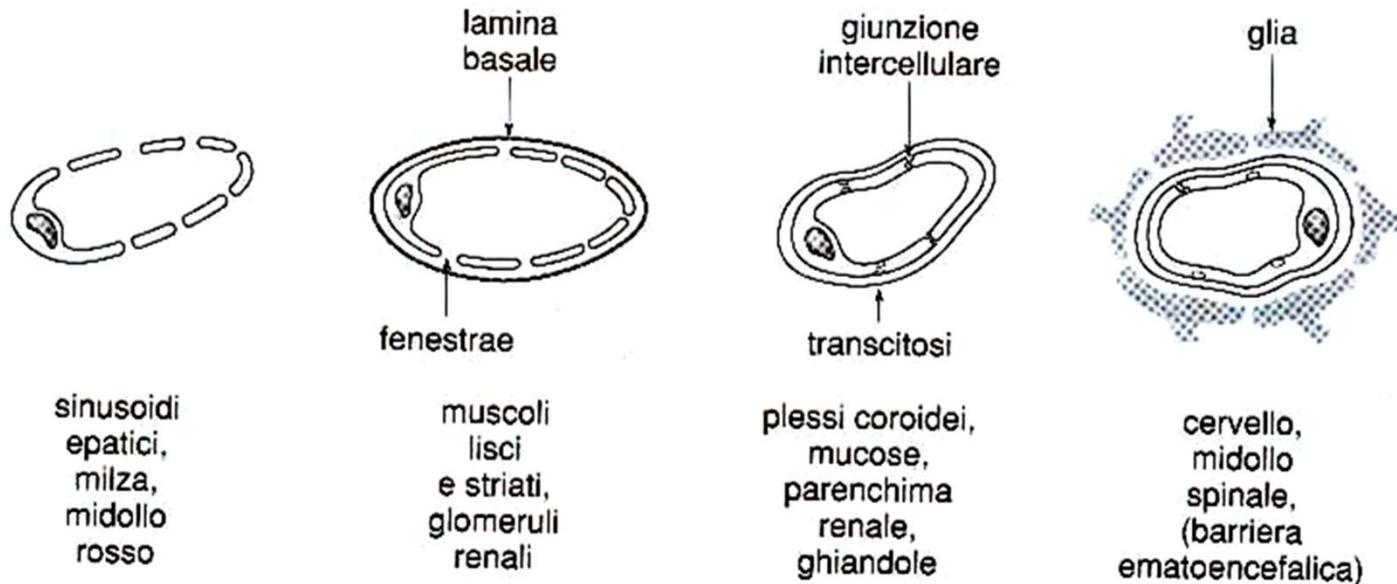
ATTRAVERSAMENTO BARRIERE FISIologiche



ASSORBIMENTO

SEDE SOMMINISTRAZIONE → CIRCOLO SISTEMICO

ATTRAVERSAMENTO ENDOTELIO



permeabilità capillare

ASSORBIMENTO

SEDE SOMMINISTRAZIONE → CIRCOLO SISTEMICO

ENTERALI	Sublinguale o buccale <u>ORALE</u> Rettale	
PARENTERALI SISTEMICHE	Intravascolare	<u>ENDOVENOSA</u> Intracardiaca Intrarteriosa
	<u>INTRAMUSCOLARE</u>	
	Cutanea	<u>SOTTOCUTANEA</u> Intradermica
PARENTERALI NON SISTEMICHE	D'organo:	<u>INTRATECALE</u> Intrarticolare <u>INALATORIA</u> (topica o sistemica)
	Intracavitaria	Intraperitoneale Intrapleurica
	Transcutanea	(principalmente topica)
	Transmucosale	Oculare, vaginale, ecc.

VIE di SOMMINISTRAZIONE ENTERALI

SOMMINISTRAZIONE ORALE (PO, *per os*)

CARATTERISTICHE FARMACEUTICHE

disintegrabilità

solubilità

presenza di eccipienti

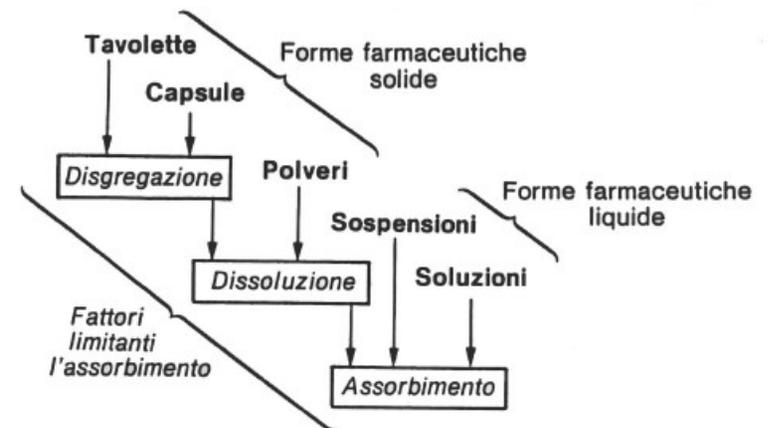
stabilità tratto gastro-intestinale

–Forme farmaceutiche gastro-resistenti a rilascio ritardato

INTERAZIONI

con altri farmaci

con il cibo



VIE di SOMMINISTRAZIONE ENTERALI

SOMMINISTRAZIONE ORALE (PO, *per os*)

CARATTERISTICHE DEL PAZIENTE

pH del lume

area della superficie assorbente

- Stomaco 1 m²
- Intestino 200 m²

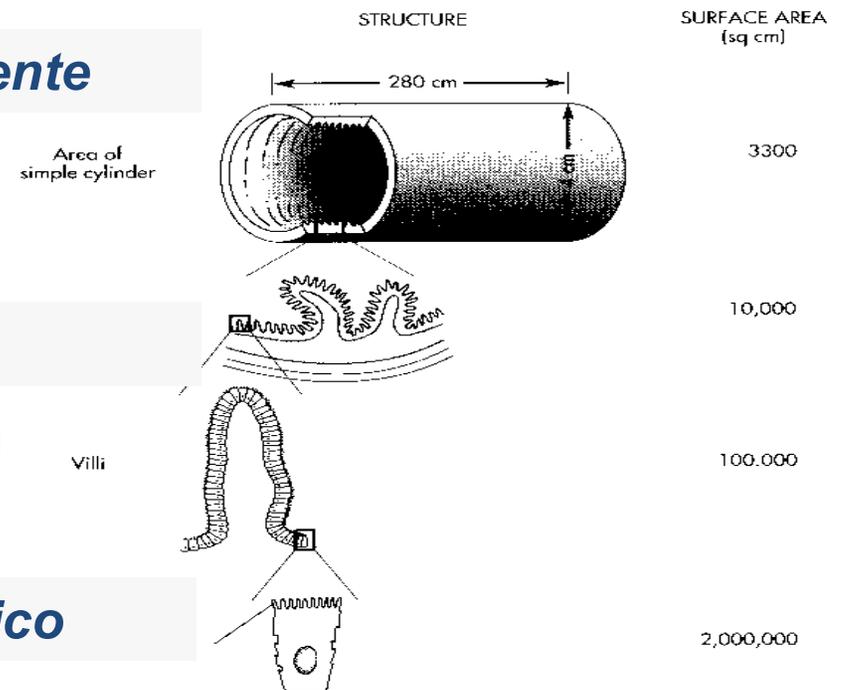
flusso ematico

- Stomaco 0,15 l/min
- Intestino 1 l/min

tempo di svuotamento gastrico

tempo di transito intestinale

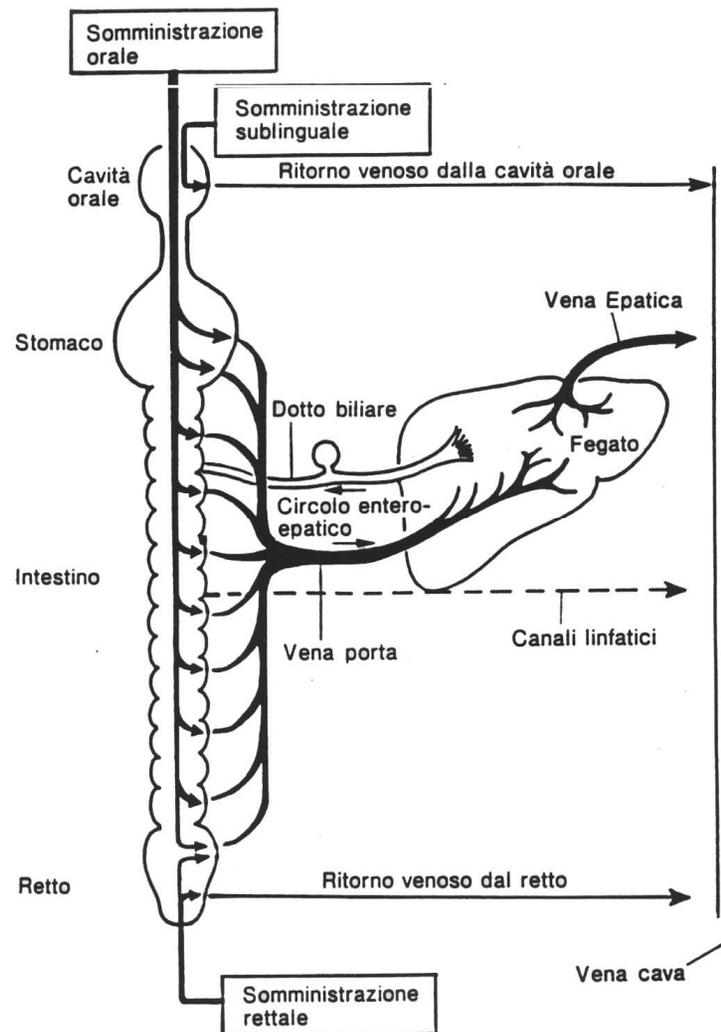
malattie gastrointestinali



VIE di SOMMINISTRAZIONE ENTERALI

VIA di SOMMINISTRAZIONE ORALE

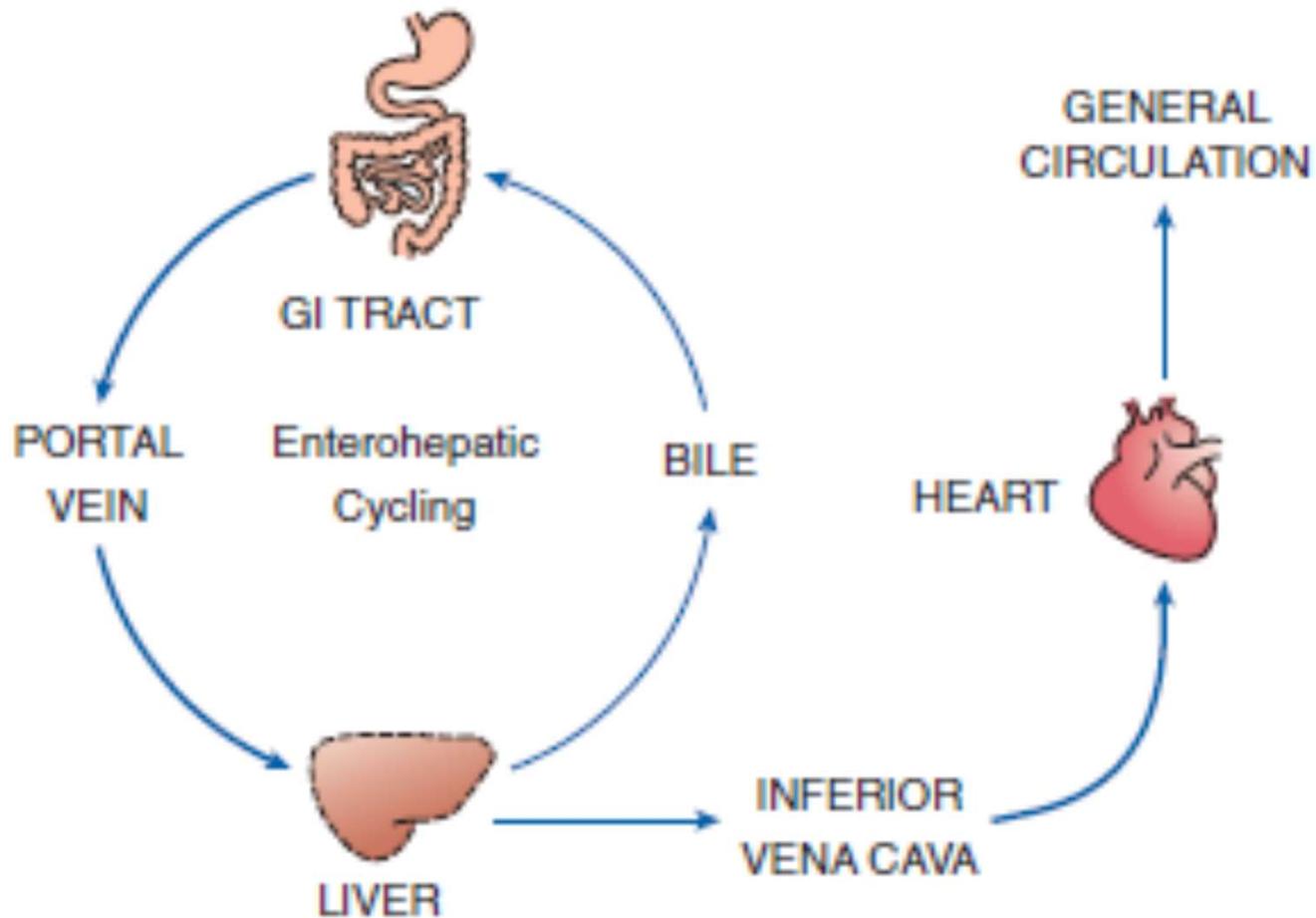
EFFETTO DI PRIMO PASSAGGIO



VIE di SOMMINISTRAZIONE ENTERALI

SOMMINISTRAZIONE ORALE (PO, *per os*)

CIRCOLO ENTEROEPATICO



VIE di SOMMINISTRAZIONE ENTERALI

SOMMINISTRAZIONE ORALE (PO, *per os*)

VANTAGGI

Facile e conveniente

Indolore

Adatta all'AUTOSOMMINISTRAZIONE

SICURA

SVANTAGGI

MOLTO VARIABILE → *Difficile controllo dell'insorgenza, dell'intensità e della durata d'azione del farmaco*

Inefficiente (biodisponibilità limitata)

Non adatta a tutti i farmaci

Il paziente deve essere sveglio e collaborativo

Irritazioni del tratto gastrointestinale

VIE di SOMMINISTRAZIONE ENTERALI

VIA di SOMMINISTRAZIONE SUBLINGUALE

VANTAGGI

No effetto di primo passaggio epatico

Assorbimento rapido

-vascolarizzazione elevata

-mucosa sottile

Alta biodisponibilità

Pochi enzimi proteolitici

Permeabile a peptidi con 5-10 aa

SVANTAGGI

In caso di deglutizione

VIE di SOMMINISTRAZIONE ENTERALI

VIA di SOMMINISTRAZIONE RETTALE

VANTAGGI

Ridotto effetto di 1° passaggio epatico

Assorbimento lento e prolungato

-farmaci lipofili

-basi deboli

Utile se il farmaco non può essere somministrato per os

-vomito

-convulsioni

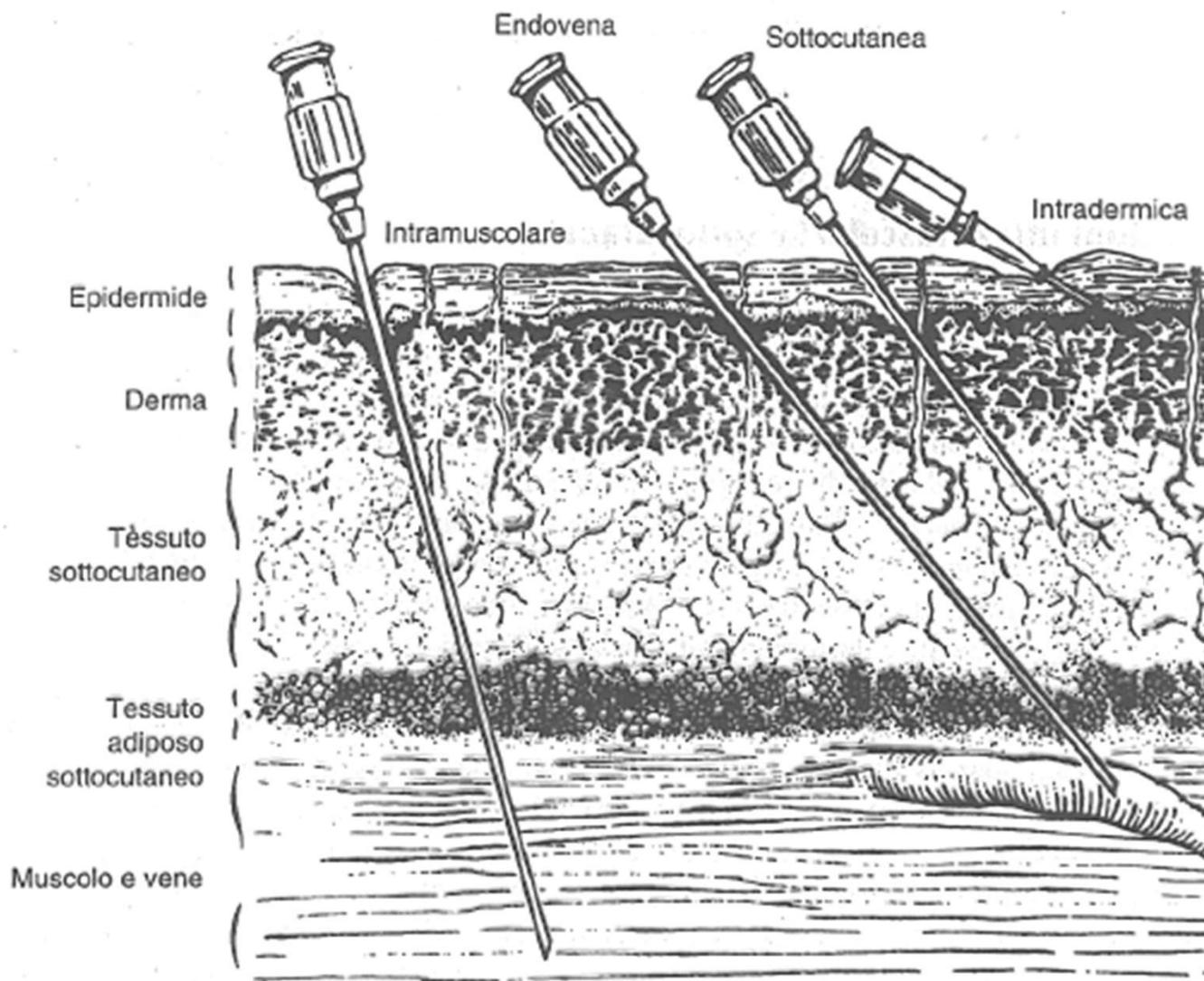
-in pediatria

Effetti locali

SVANTAGGI

Biodisponibilità imprevedibile

VIA di SOMMINISTRAZIONE PARENTERALI SISTEMICHE



VIE di SOMMINISTRAZIONE PARENTERALI SISTEMICHE

SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA (EV, IV)

VANTAGGI

Precisione posologica

Insorgenza immediata dell'effetto, azione rapida

Biodisponibilità istantanea e completa

Controllo delle concentrazione plasmatica

Somministrazione di ampi volumi (farmaci poco solubili)

Somministrazione di farmaci irritanti o carichi

SVANTAGGI

Spiacevole per il paziente

Personale specializzato

Potenzialmente PERICOLOSA

Rischio di tossicità acuta

Rischio di sovraccarico di liquidi

Rischio di infezione

Rischio di embolismo

VIE di SOMMINISTRAZIONE PARENTERALI SISTEMICHE

SOMMINISTRAZIONE INTRAMUSCOLO (IM)

VANTAGGI

Assorbimento completo e rapido

Adatta ai F poco solubili

Preparazioni deposito

*Dipendenza dal flusso ematico
-modulabile*

Max 5 ml di soluzione negli adulti

SVANTAGGI

Biodisponibilità imprevedibile

*Dolore,
Iperestesia
Lesione nervi*

*NON ADATTA a pazienti
in terapia anticoagulante*

VIE di SOMMINISTRAZIONE PARENTERALI SISTEMICHE

SOMMINISTRAZIONE SOTTOCUTANEA (SC)

VANTAGGI

Assorbimento completo e lento
-effetto costante e prevedibile
-impianto di formulazioni deposito

Dipendenza dal flusso ematico
-modulabile

2 ml di soluzione

SVANTAGGI

Dolore

Danni tissutali da farmaci
irritanti

VIE di SOMMINISTRAZIONE PARENTERALI NON SISTEMICHE

SOMMINISTRAZIONE INALATORIA

VANTAGGI

Per farmaci volatili o aerosols

Uso sistemico o topico

Assorbimento rapido

-epiteli sottili e fenestrati

-superficie assorbente, 200 m²

SVANTAGGI

Effetto primo passaggio polmonare

Dosaggio non controllabile

*Non adatto a farmaci irritanti
per le mucose*

BIODISPONIBILITA'

Quantità di farmaco non modificato che passa nella circolazione generale dopo la somministrazione per una qualsiasi via

Frazione (0-100%)

Vie di somministrazione e biodisponibilità

Endovenosa	100%
Intramuscolare	$\leq 100\%$
Sottocutanea	$\leq 100\%$
Orale	$< 100\%$
Rettale	$< 100\%$
Inalatoria	$< 100\%$
Transdermica	$\leq 100\%$

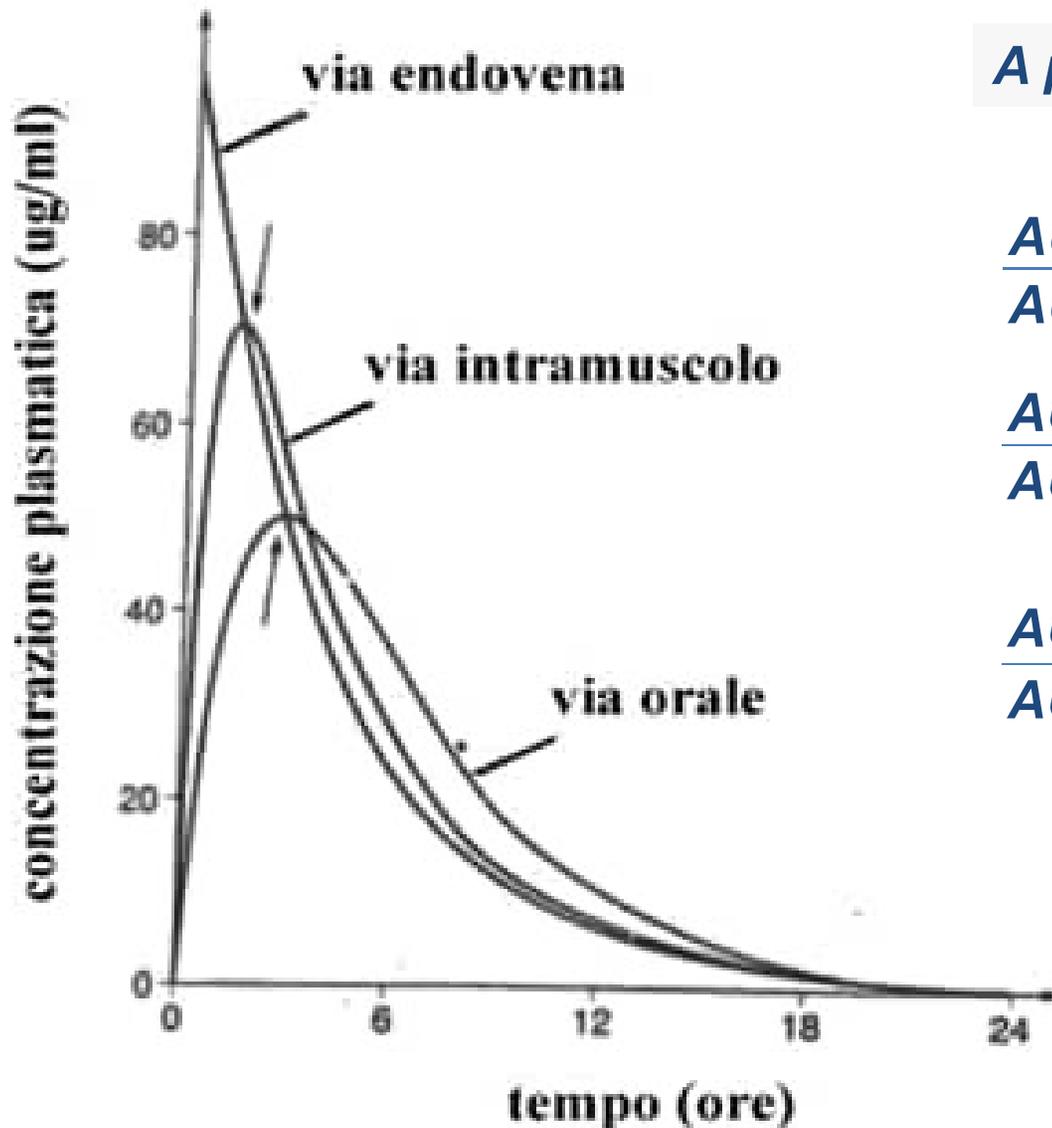
Misurabile tramite PROFILI CONCENTRAZIONE-TEMPO

-nel plasma

-nelle urine

BIODISPONIBILITA'

A parità di farmaco e dose

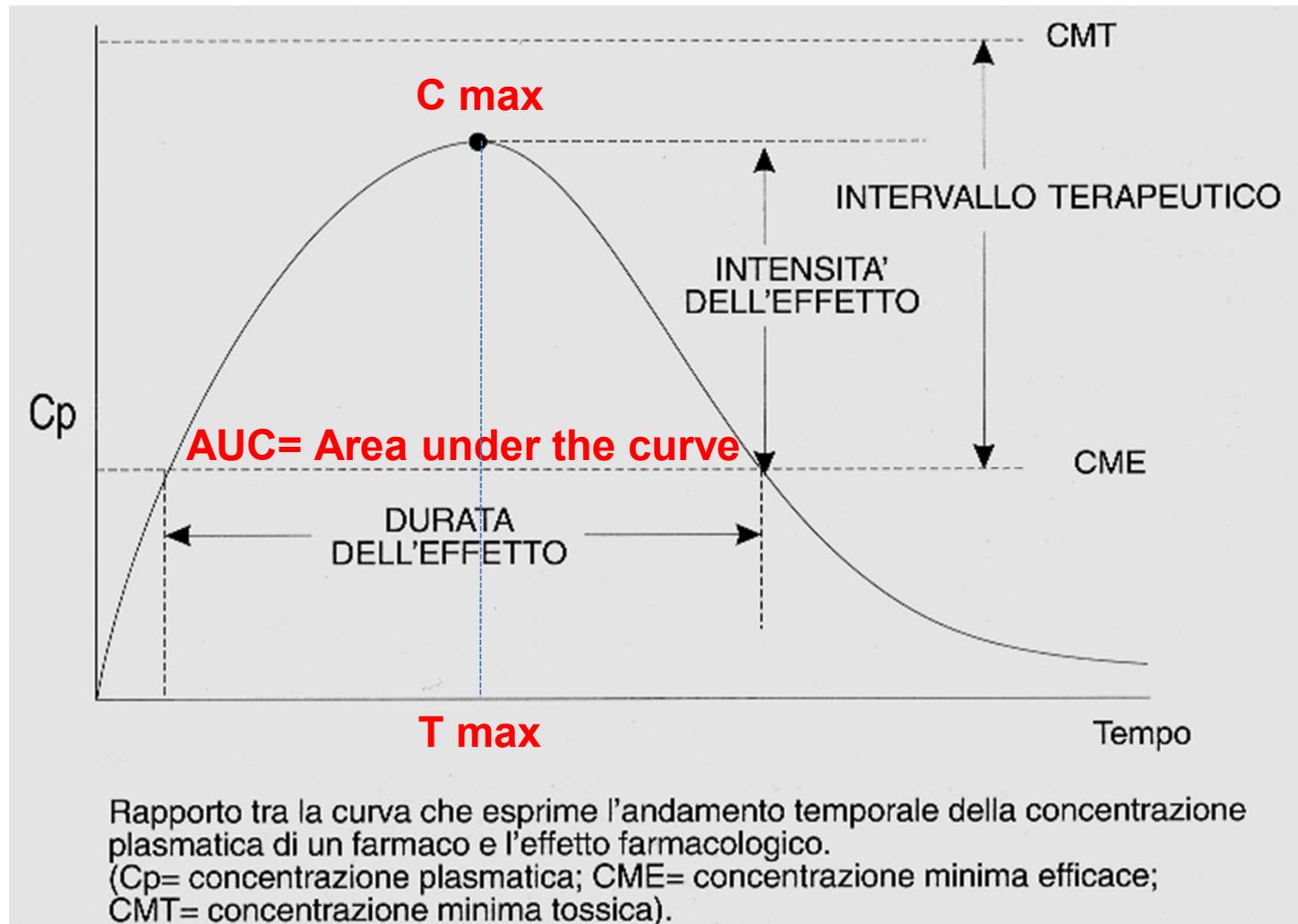


$\frac{AUC_{im}}{AUC_{ev}}$ = *biodisponibilità assoluta della via IM*

$\frac{AUC_{os}}{AUC_{ev}}$ = *biodisponibilità assoluta della via per os*

$\frac{AUC_{os}}{AUC_{im}}$ = *biodisponibilità relativa della via orale rispetto alla via intramuscolare*

CURVA CONCENTRAZIONE-TEMPO



BIOEQUIVALENZA

Due preparazioni farmaceutiche sono dette:

CHIMICAMENTE EQUIVALENTI

se contengono lo stesso principio attivo alle stesse dosi

BIOLOGICAMENTE EQUIVALENTI (BIOEQUIVALENTI)

se sono chimicamente equivalenti e portano alle stesse concentrazioni plasmatiche nel tempo, quando somministrate allo stesso individuo

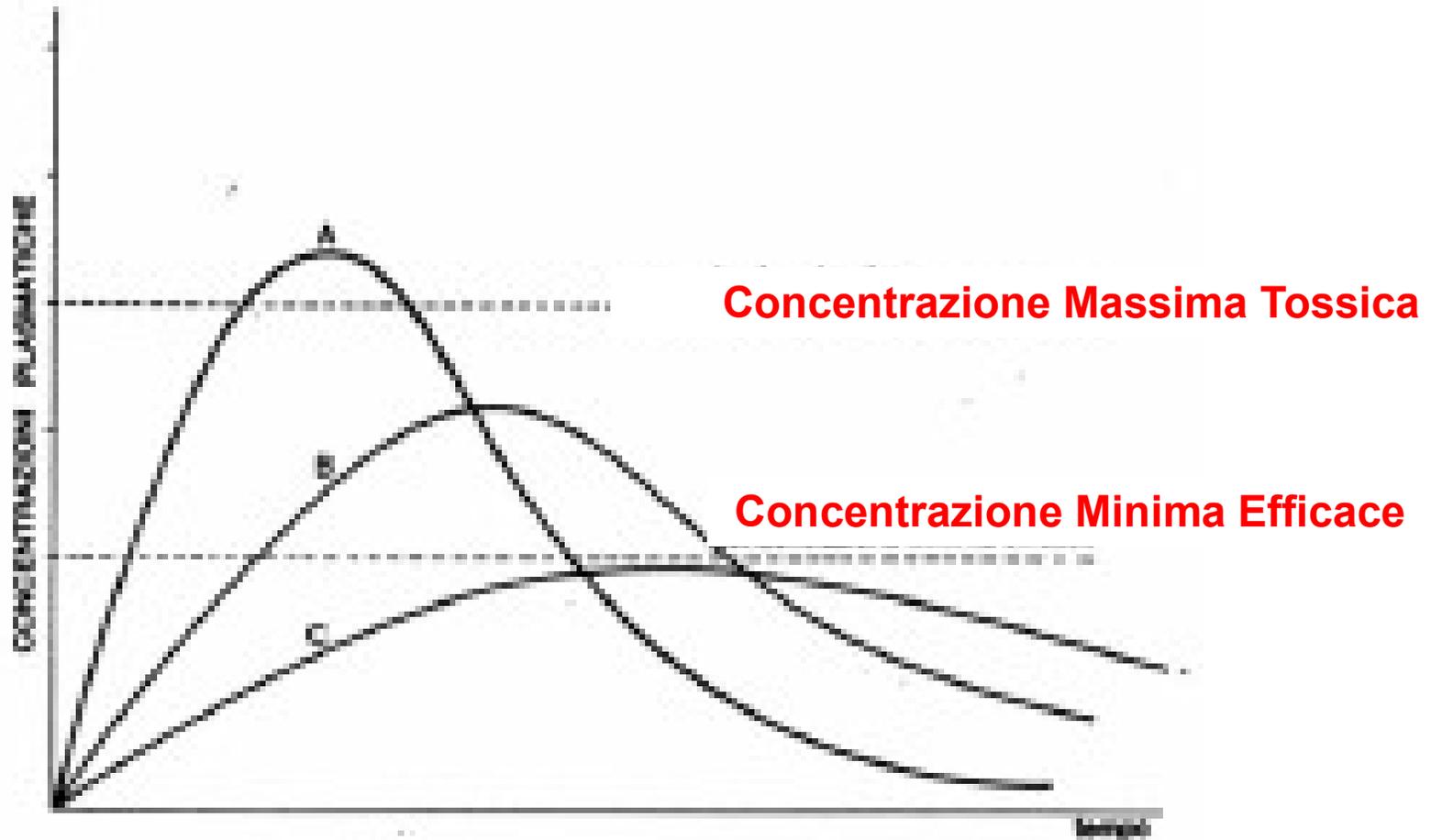
T_{max} , C_{max} , AUC IDENTICHE

TERAPEUTICAMENTE EQUIVALENTI

se danno lo stesso effetto terapeutico, quando somministrate allo stesso individuo

ESEMPIO

BARBITURICI chimicamente ma non biologicamente equivalenti



$$AUC_a = AUC_b = AUC_c$$

$$T_{max}, C_{max} \neq$$

MEDICINALE GENERICO



Definizione OMS

Generico è un medicinale intercambiabile con il prodotto originatore che viene messo in commercio dopo che sono scaduti il brevetto e il certificato complementare di protezione del farmaco originale.

Legge n. 425 del 8 agosto 1996 (Art. 1 comma 3)

Il medicinale generico è un medicinale a base di uno o più principi attivi, prodotto industrialmente, non protetto da brevetto o da certificato protettivo complementare, identificato dalla denominazione comune internazionale (DCI) del principio attivo o, in mancanza di questa, dalla denominazione scientifica del medicinale, seguita dal nome del titolare dell'AIC, **che sia bioequivalente rispetto ad una specialità medicinale già autorizzata con la stessa composizione quali-quantitativa in principi attivi, la stessa forma farmaceutica e le stesse indicazioni terapeutiche.**

DISTRIBUZIONE

LIQUIDI CORPOREI

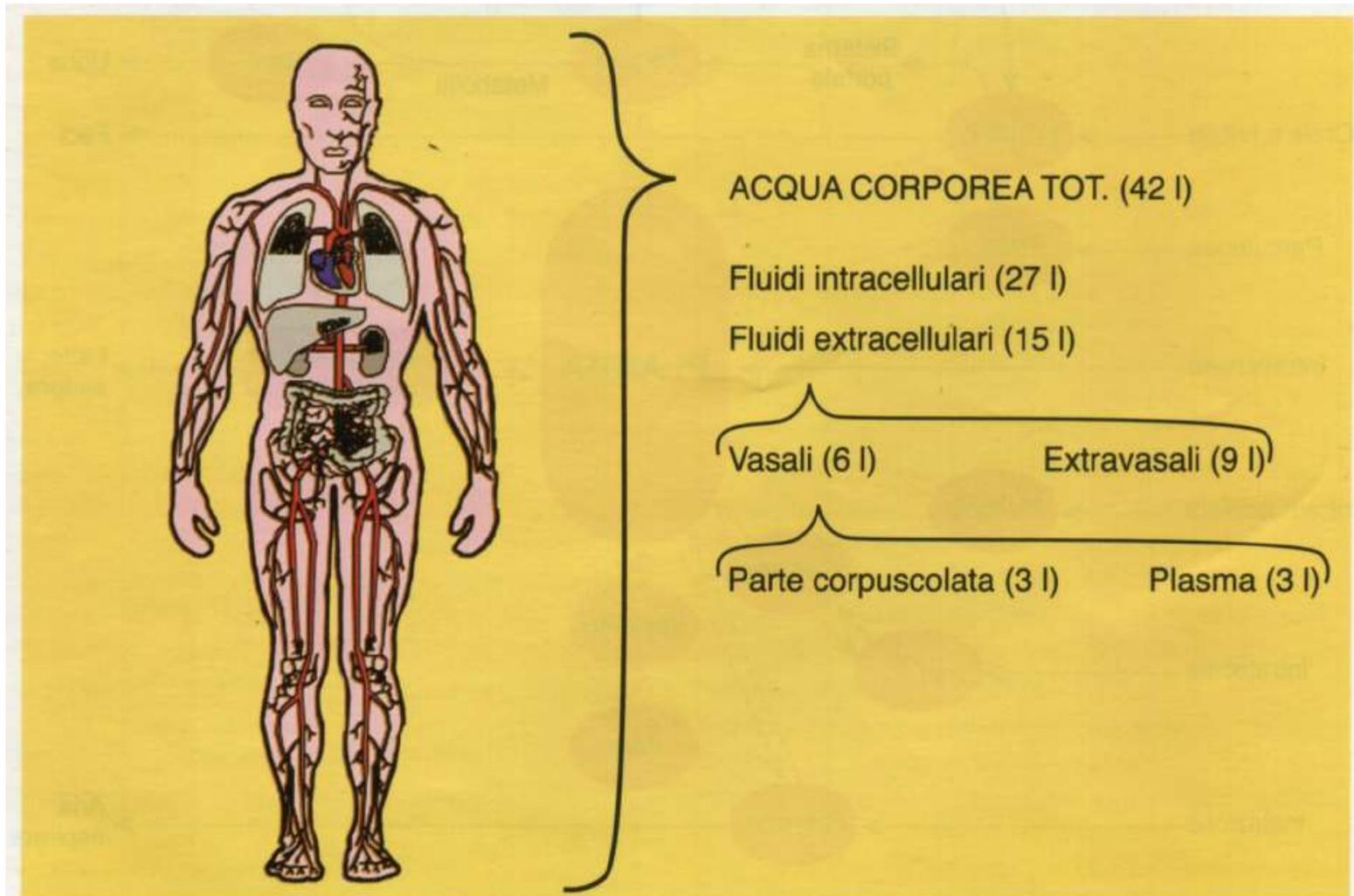


Figura 2.2. I liquidi corporei. I principali fluidi corporei espressi come volume dell'acqua corporea totale.

DISTRIBUZIONE

CIRCOLO SISTEMICO ↔ DISTRETTI CORPOREI (BIOFASE)

Trasferimento REVERSIBILE



Circolo sistemico (vasale)



Fluidi interstiziali (extravasali)



Fluidi intracellulari

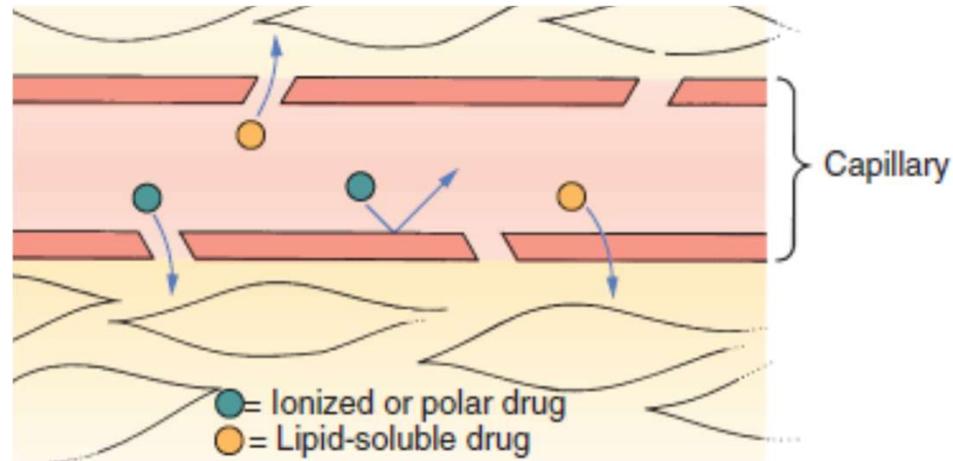
Barriere anatomiche

Irrorazione degli organi e massa del tessuto

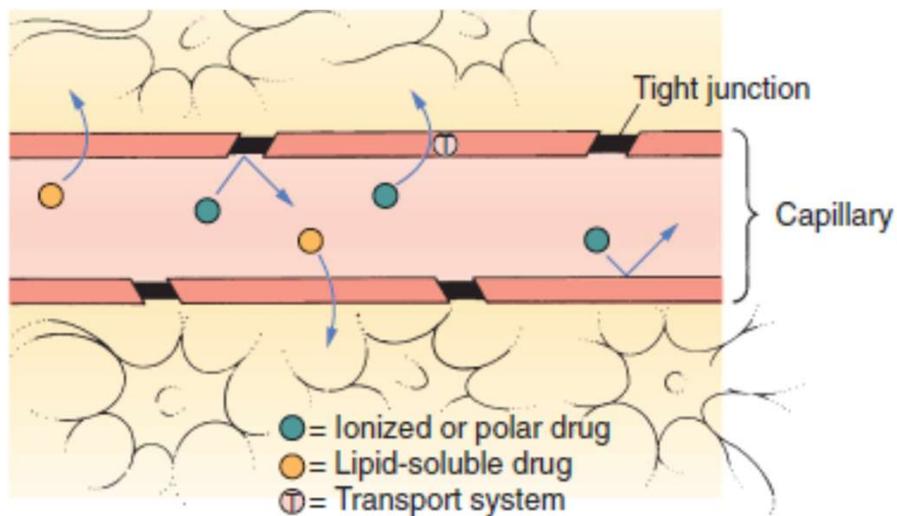
Legame con le proteine sieriche

DISTRIBUZIONE

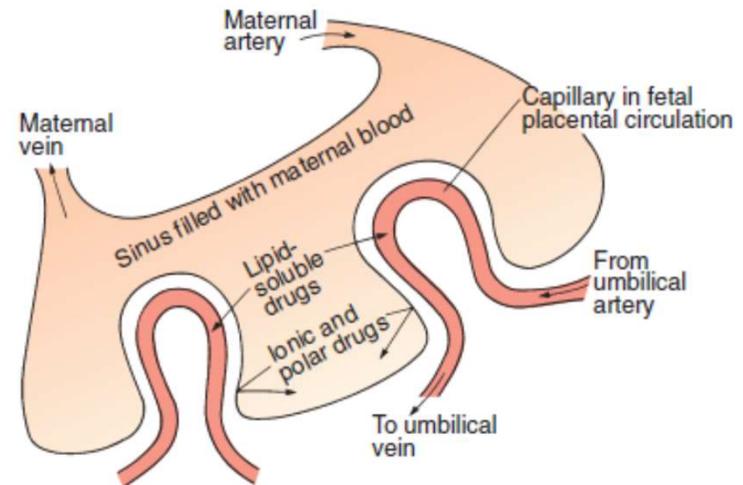
BARRIERE ANATOMICHE



BARRIERA EMATOENCEFALICA

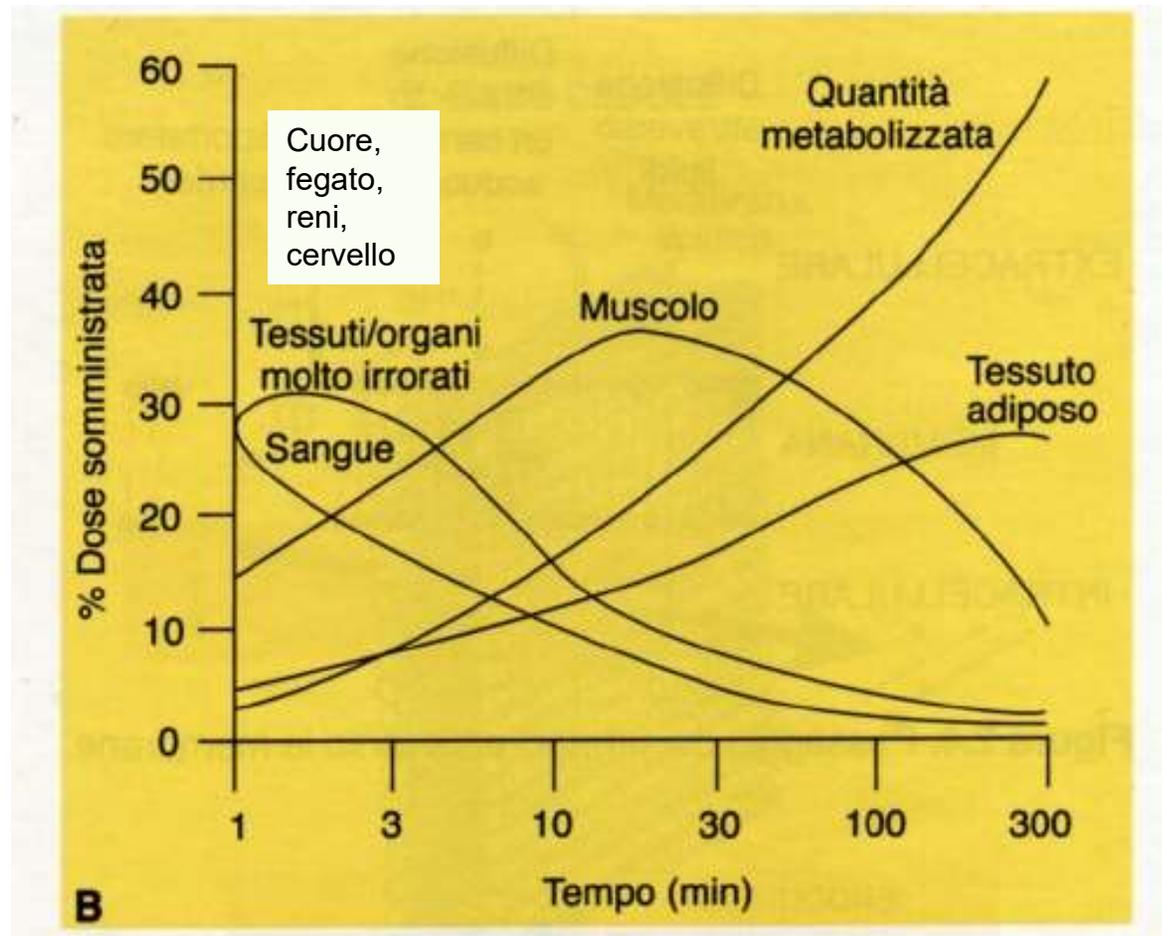


BARRIERA PLACENTARE



DISTRIBUZIONE

IRRORAZIONE DEGLI ORGANI E MASSA DEL TESSUTO



DISTRIBUZIONE

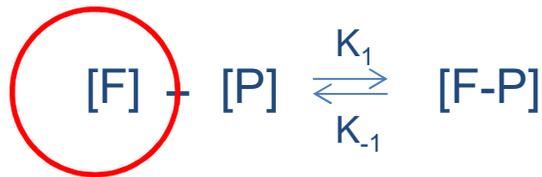
LEGAME CON LE PROTEINE SIERICHE

ALBUMINA (Farmaci acidi)

α 1-GLICOPROTEINA ACIDA (Farmaci basici)

α - e β -lipoproteine

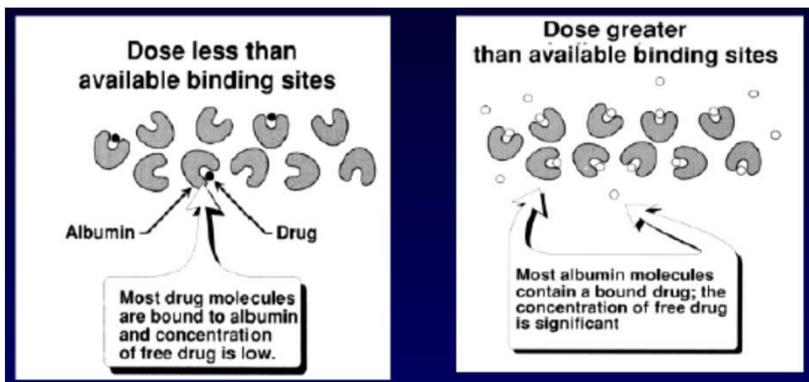
Transcortina e proteina legante gli steroidi sessuali



$$K_1 = \frac{[F-P]}{[F][P]}$$

F =concentrazione del farmaco libera

P =concentrazione dei recettori proteici liberi



Reversibile

Saturabile

Spiazzamento competitivo

Conc plasmatica albumina: 0,6 mM (4 g/100 ml plasma)

DISTRIBUZIONE

LEGAME CON LE PROTEINE SIERICHE

Fenobarbital (Vd=0.54L/kg)	Warfarin (Vd=0.11L/kg)
50% legato	97% legato
Farmaco libero (50) 47 Farmaco legato (50) 53	Farmaco libero (3) 6 Farmaco legato (97) 94
Farmaco totale (100)	Farmaco totale (100)

↑[F] nell'acqua plasmatica e ↑ effetto terapeutico

↑[F] metabolismo/escrezione

Le interazioni tra farmaci dovute alla competizione per i siti di legame delle proteine plasmatiche sono clinicamente più rilevanti per i farmaci con bassa Vd (molto legati), molto attivi o con basso indice terapeutico e ridotta biotrasformazione/eliminazione

VOLUME di DISTRIBUZIONE

Parametro farmacocinetico

Volume TEORICO (“apparente”) di acqua corporea richiesto per contenere la quantità di farmaco presente nell’organismo, supponendo che la sua concentrazione sia ovunque uniforme e pari a quella plasmatica misurata.

$$V_d = \frac{\text{Dose}}{\text{Conc. Plasma}_{\text{all'equilibrio}}}$$

VOLUME di DISTRIBUZIONE

$$V_d = \frac{\text{Dose}}{\text{Conc. Plasma}_{\text{all'equilibrio}}} = \frac{\text{mg/kg}}{\text{mg/L}} = \frac{\text{L}}{\text{Kg}}$$

↑ conc plasmatica → **Vd↓** → **Farmaco nel plasma**

↓ conc plasmatica → **Vd↑** → **Farmaco nei distretti corporei**

Vd < 5L

Plasma: farmaci di PM molto elevato e quelli che sono molto legati alle proteine.

Vd < 15L

Fluidi extracellulari (plasma e fluidi interstiziali): farmaci ionizzati

Vd < 42L

Acqua corporea totale: I farmaci liposolubili raggiungono tutti i compartimenti compreso il tessuto adiposo

Vd > 42L

I farmaci liposolubili si accumulano fuori dal plasma, nel tessuto adiposo o nei tessuti

VOLUME di DISTRIBUZIONE

Vd dipende dalle caratteristiche del farmaco

- coefficiente di ripartizione olio/acqua (liposolubilità)
- grado di ionizzazione
- peso molecolare
- legame alle proteine plasmatiche
- affinità per i tessuti

Vd dipende da variabili fisiologiche e patologiche

- età
- obesità
- gravidanza
- presenza di altri farmaci
- malattie (insufficienza renale, epatopatie croniche, traumi, ustioni, neoplasie, malattie infiammatorie)