



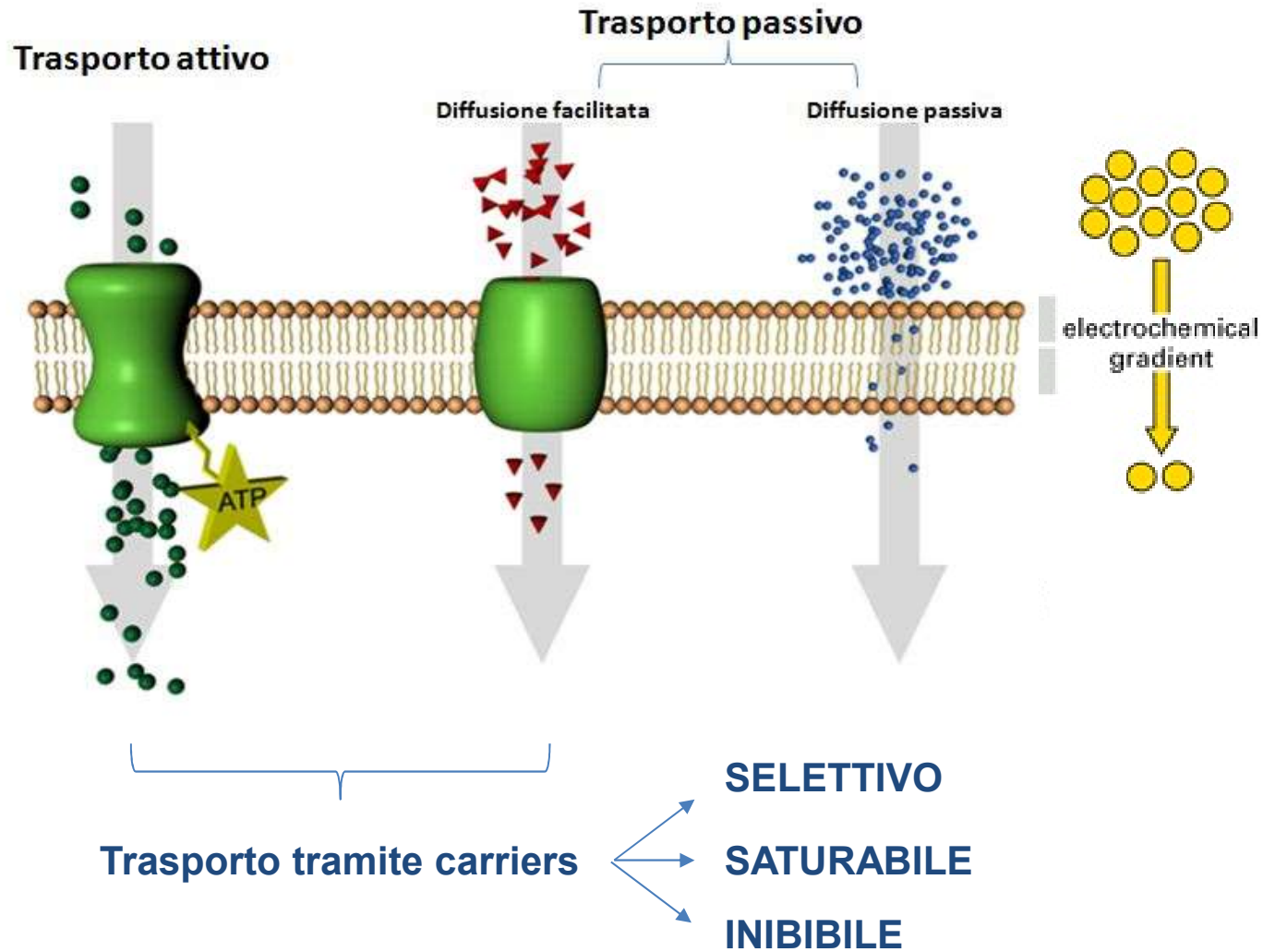
# **PRINCIPI DI FARMACOCINETICA**

**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*

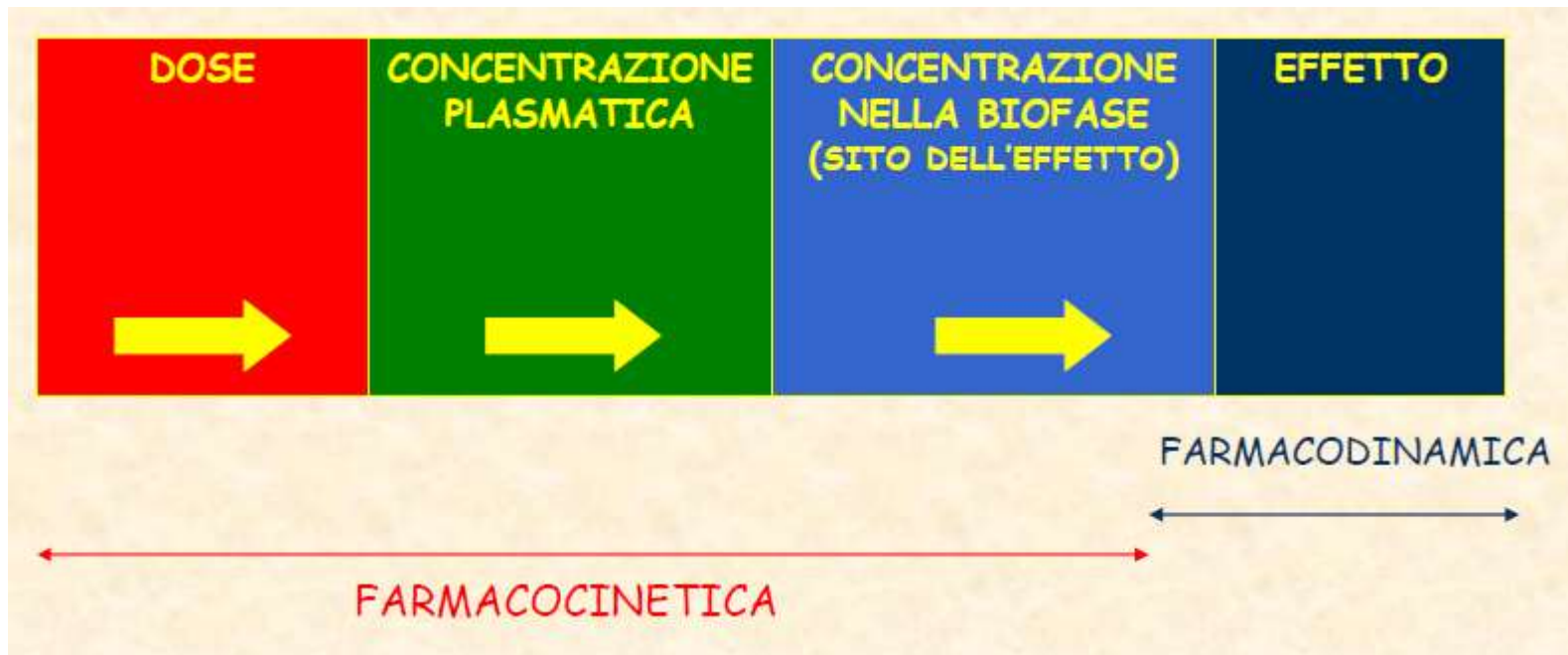
## **ELIMINAZIONE**

*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*

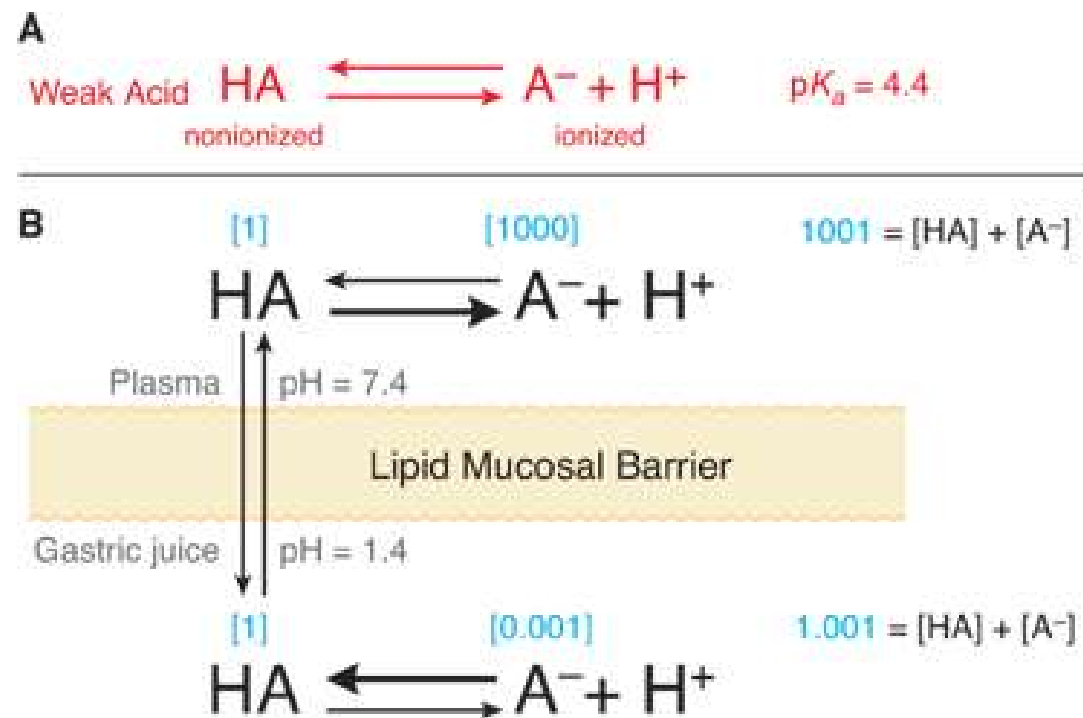
## Quantità assorbita

**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.

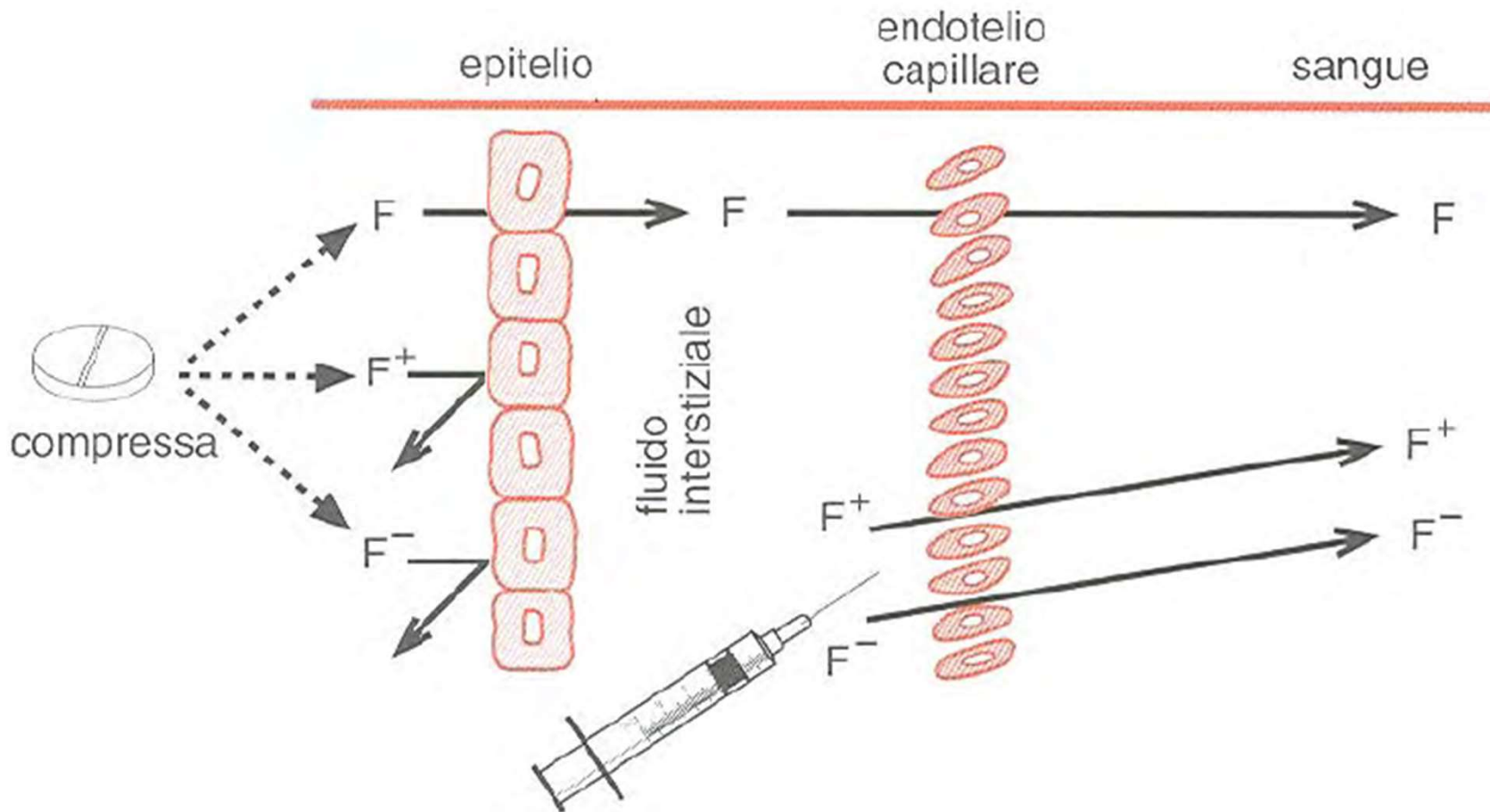
A. The dissociation of a weak acid,  $pK_a = 4.4$ .

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

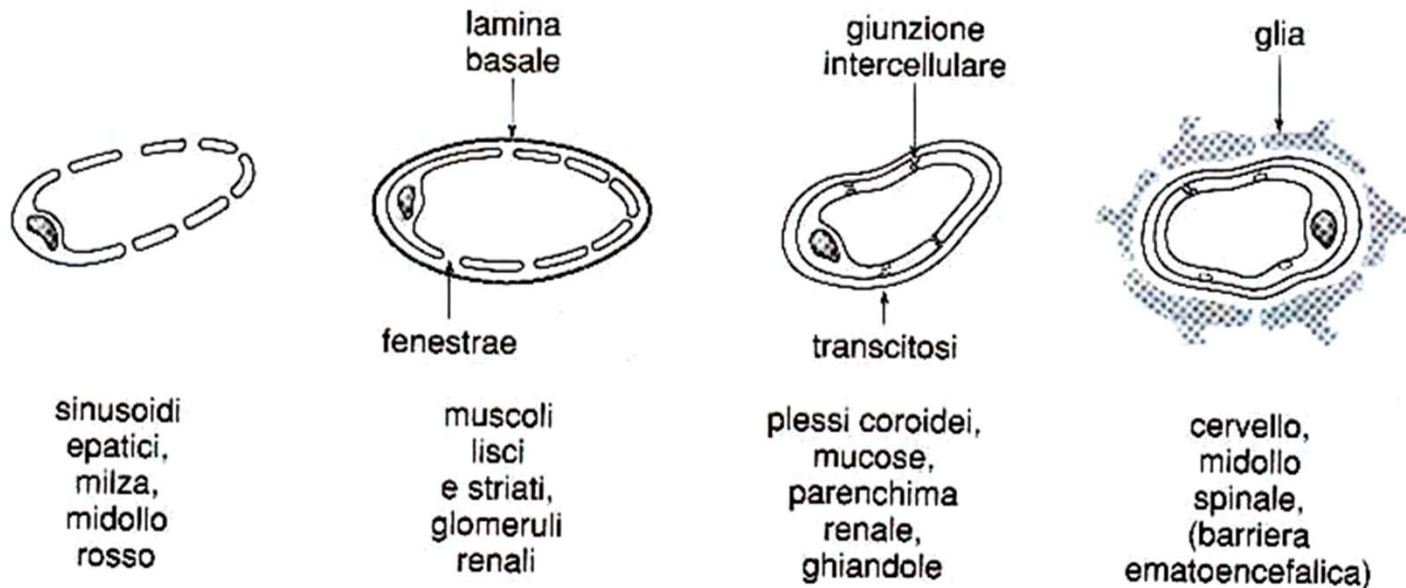
**ATTRAVERSAMENTO BARRIERE FISIologiche**



# ASSORBIMENTO

SEDE SOMMINISTRAZIONE → CIRCOLO SISTEMICO

## ATTRAVERSAMENTO ENDOTELIO



permeabilità capillare



# ASSORBIMENTO

SEDE SOMMINISTRAZIONE → CIRCOLO SISTEMICO

<b>ENTERALI</b>	Sublinguale o buccale <u>ORALE</u> Rettale	
<b>PARENTERALI SISTEMICHE</b>	Intravascolare	<u>ENDOVENOSA</u> Intracardiaca Intrarteriosa
	<u>INTRAMUSCOLARE</u>	
	Cutanea	<u>SOTTOCUTANEA</u> Intradermica
<b>PARENTERALI NON SISTEMICHE</b>	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*

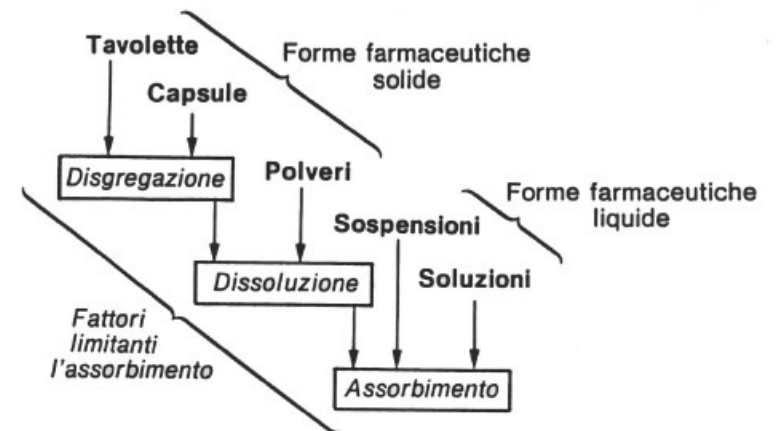
*stabilità tratto gastro-intestinale*

–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 m<sup>2</sup>
- Intestino 200 m<sup>2</sup>

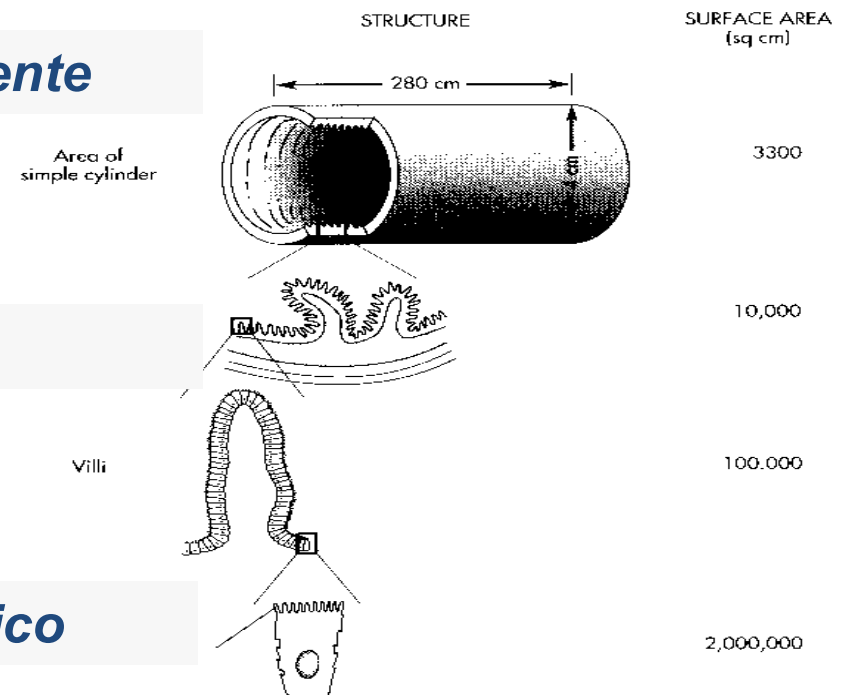
*flusso ematico*

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

*tempo di svuotamento gastrico*

*tempo di transito intestinale*

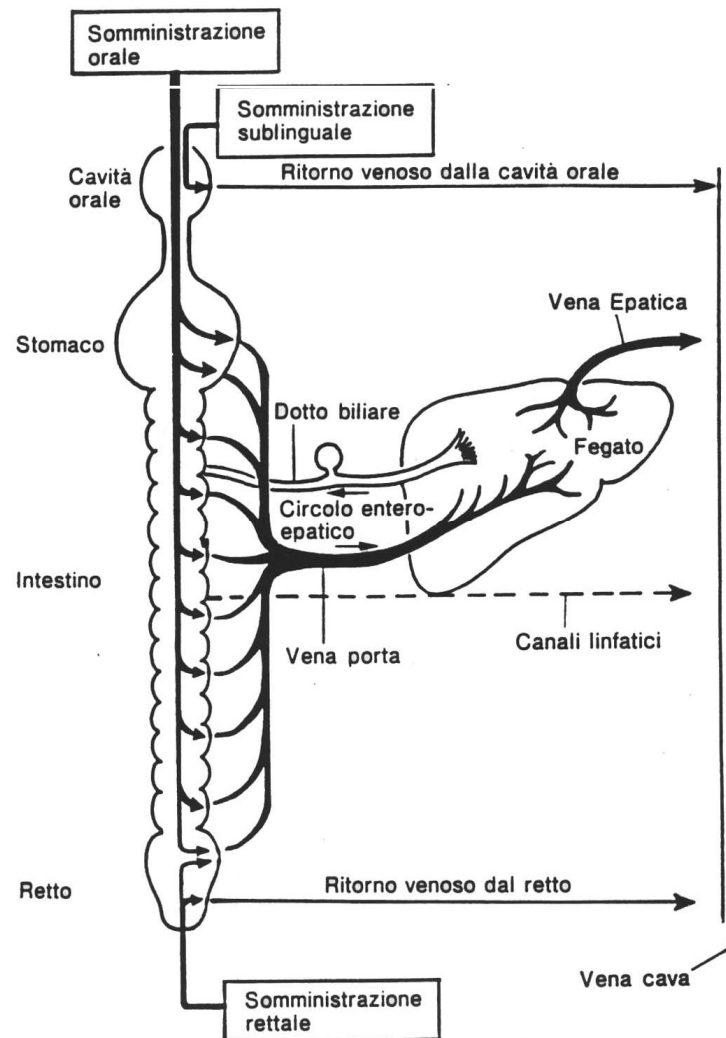
*malattie gastrointestinali*



# VIE di SOMMINISTRAZIONE ENTERALI

## VIA di SOMMINISTRAZIONE ORALE

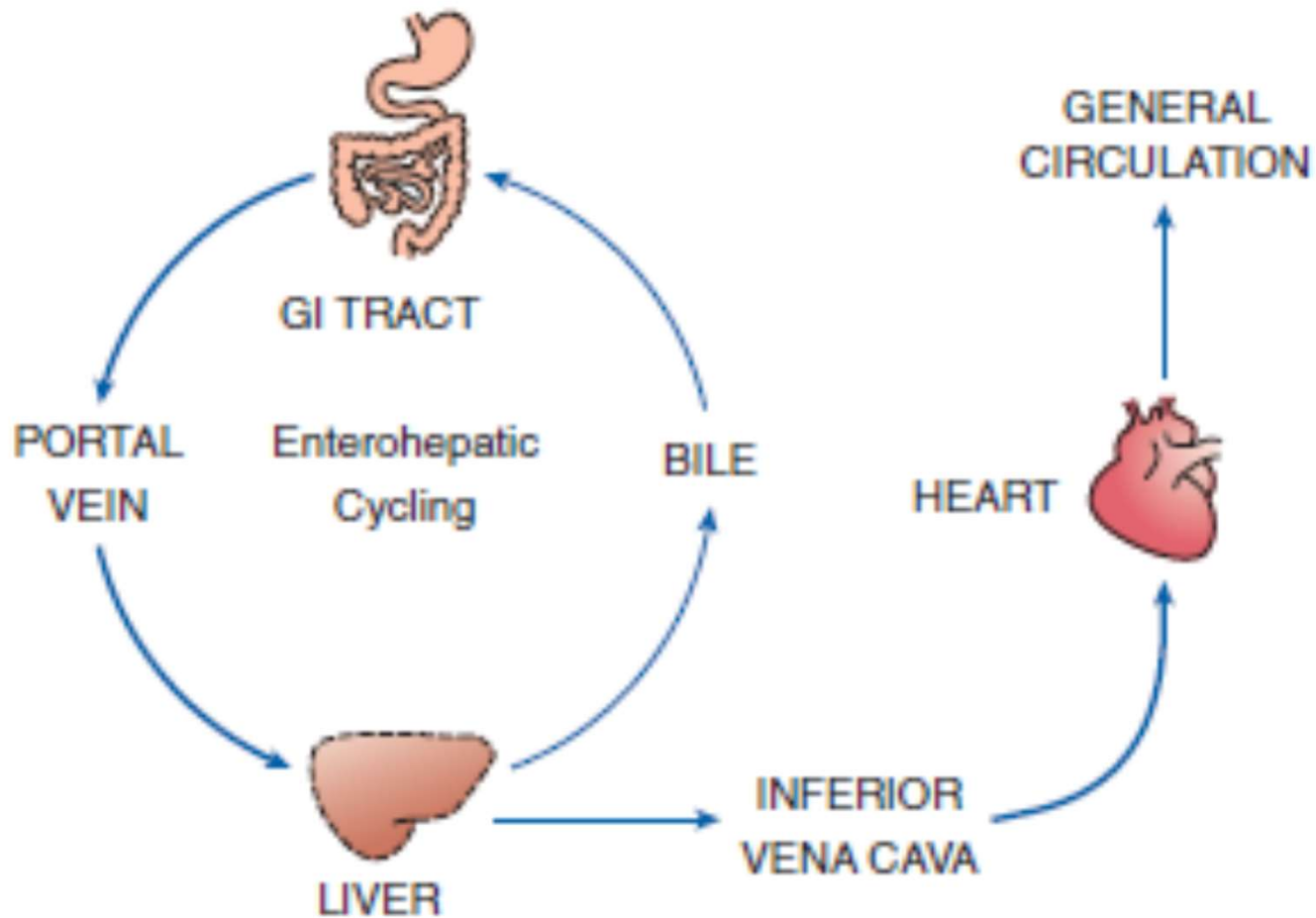
### EFFETTO DI PRIMO PASSAGGIO



# 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*

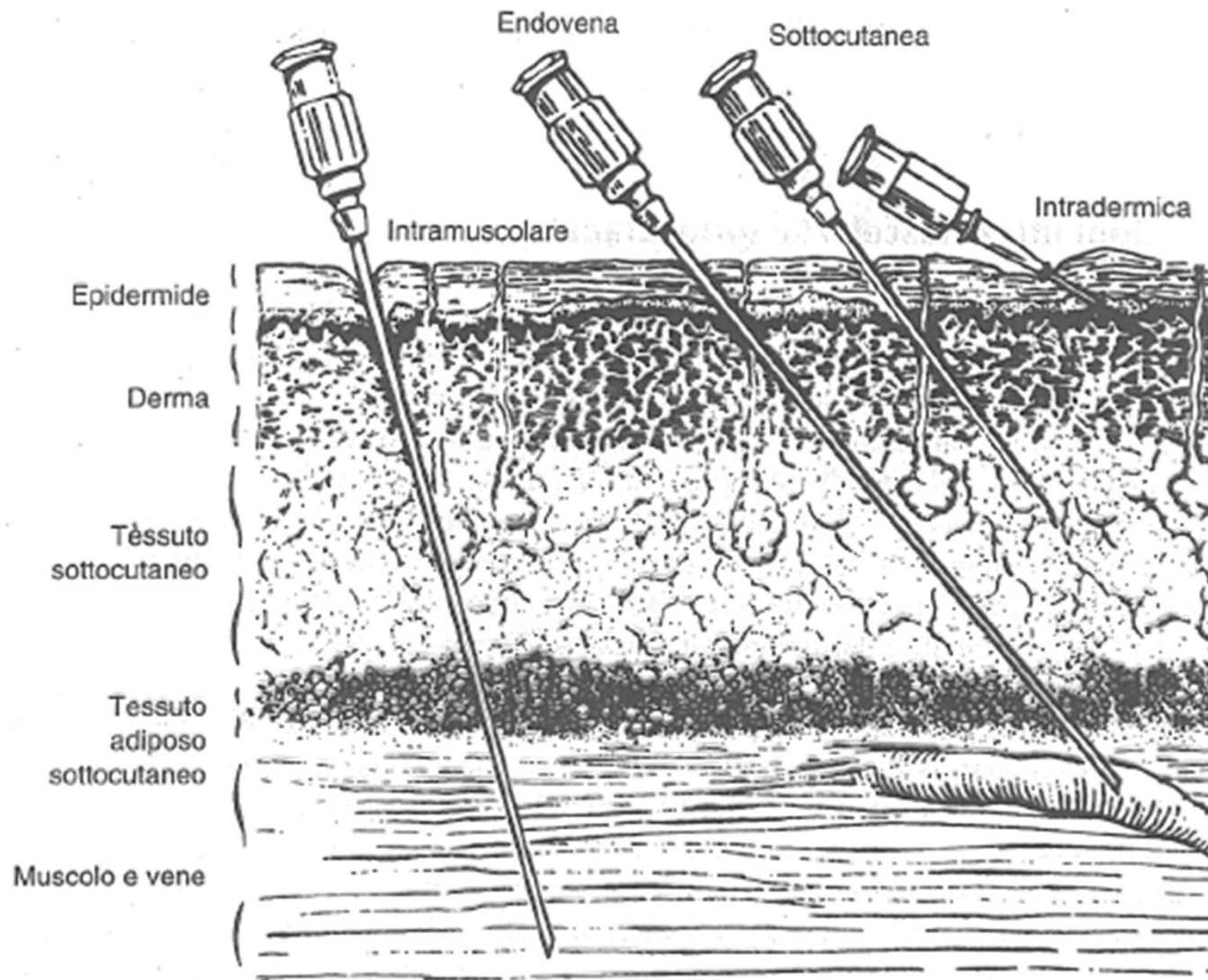
*Effetti locali*

### 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 m<sup>2</sup>*

### 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	$\leq 100\%$

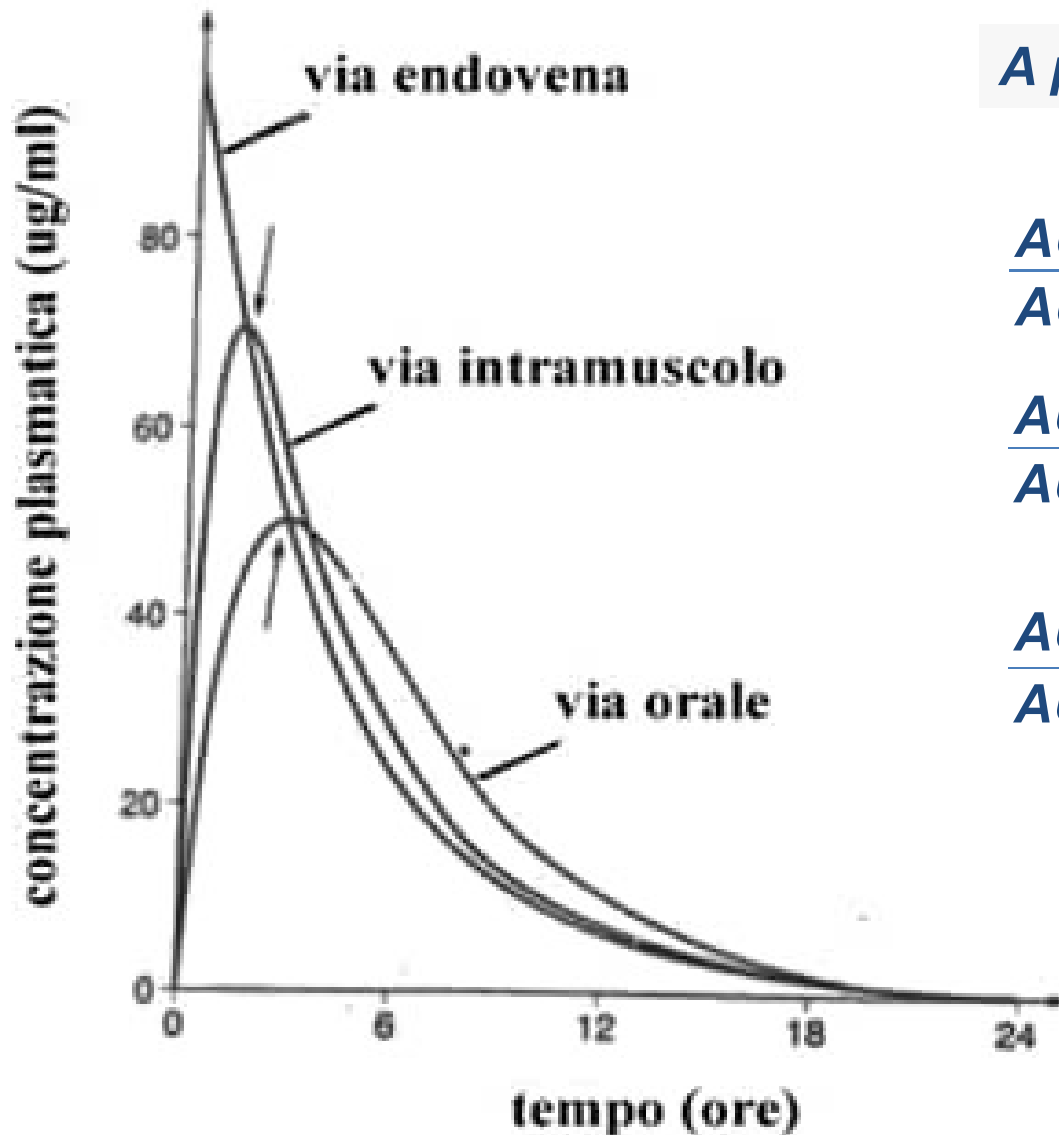
*Misurabile tramite PROFILI CONCENTRAZIONE-TEMPO*

*-nel plasma*

*-nelle urine*

# BIODISPONIBILITA'

*A parità di farmaco e dose*

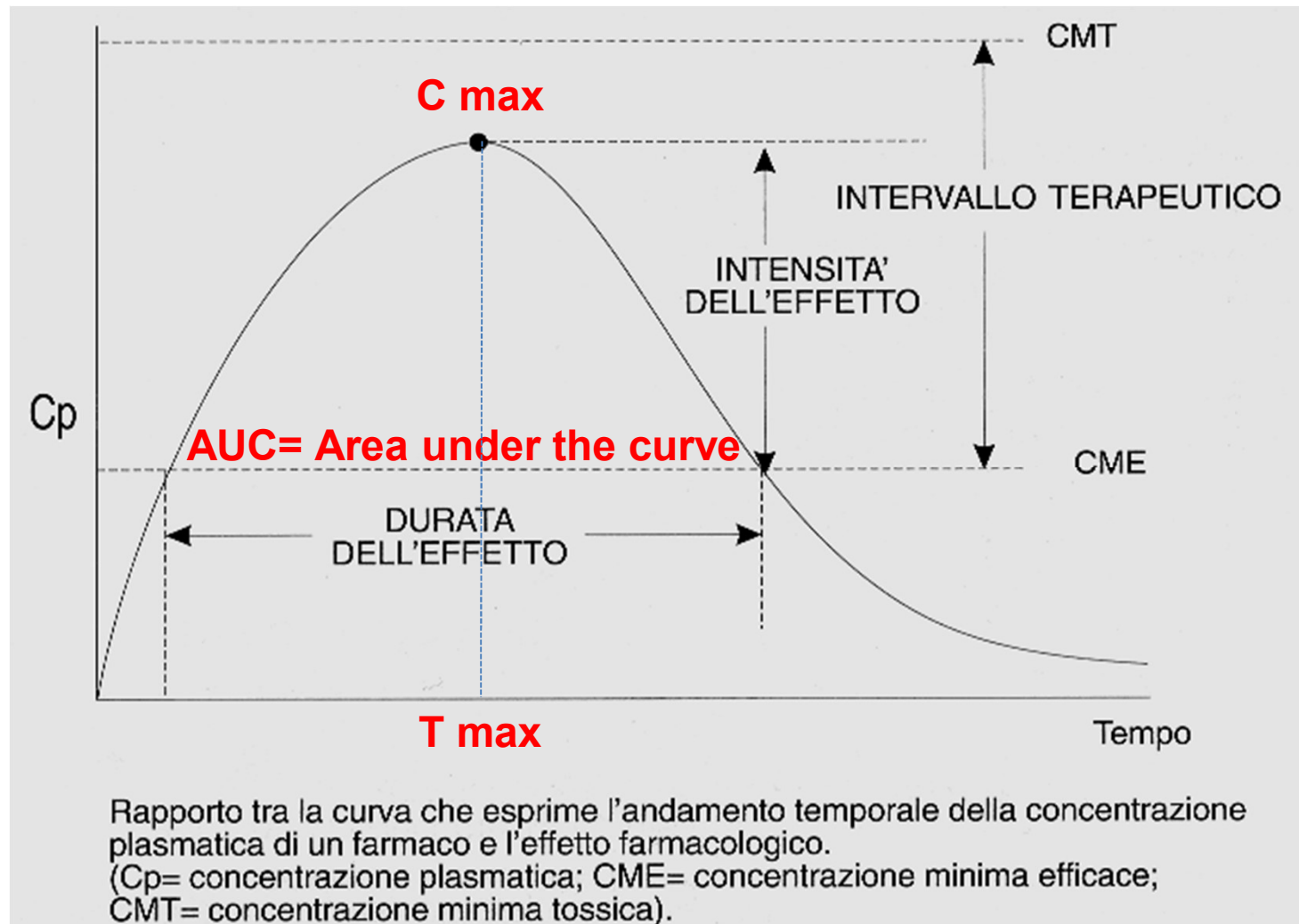


$\frac{AUC_{im}}{AUC_{ev}}$  = *biodisponibilità assoluta della via IM*

$\frac{AUC_{os}}{AUC_{ev}}$  = *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*

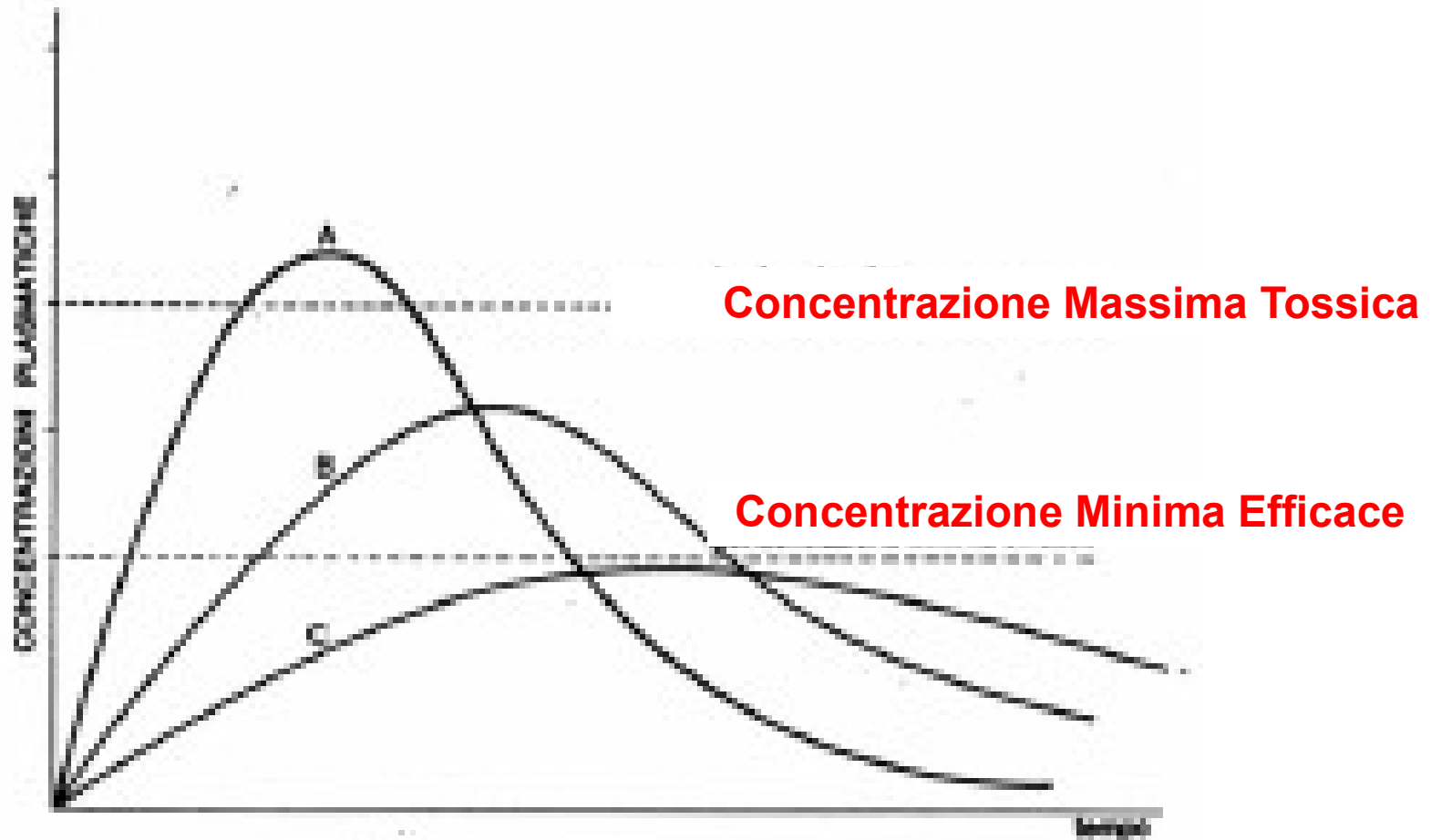
**$T_{max}$ ,  $C_{max}$ , AUC IDENTICHE**

## **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

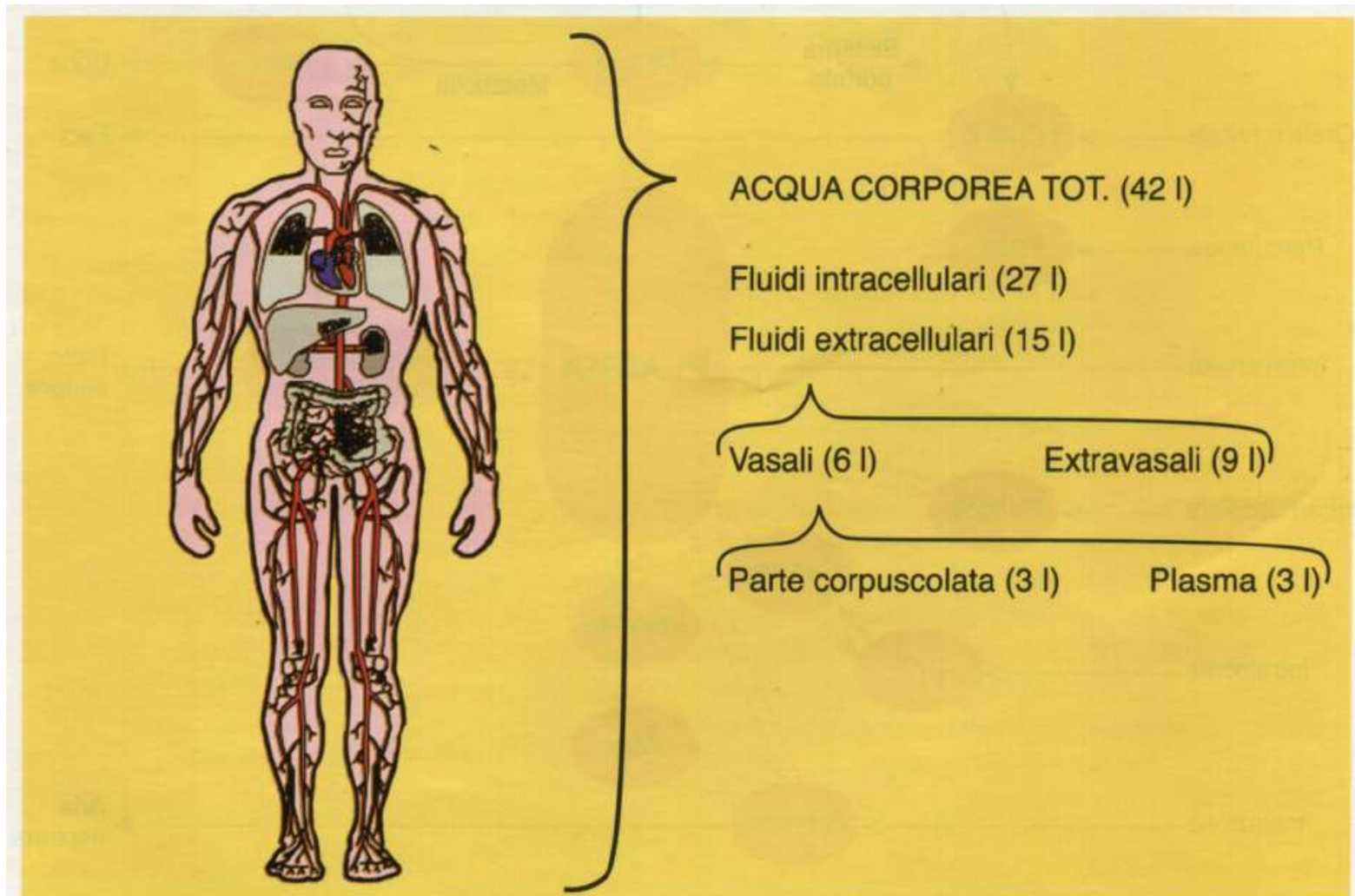


Figura 2.2. I liquidi corporei. I principali fluidi corporei espressi come volume dell'acqua corporea totale.

# DISTRIBUZIONE

**CIRCOLO SISTEMICO ↔ DISTRETTI CORPOREI (BIOFASE)**

**Trasferimento REVERSIBILE**



*Circolo sistemico (vasale)*



*Fluidi interstiziali (extravasali)*



*Fluidi intracellulari*

*Barriere anatomiche*

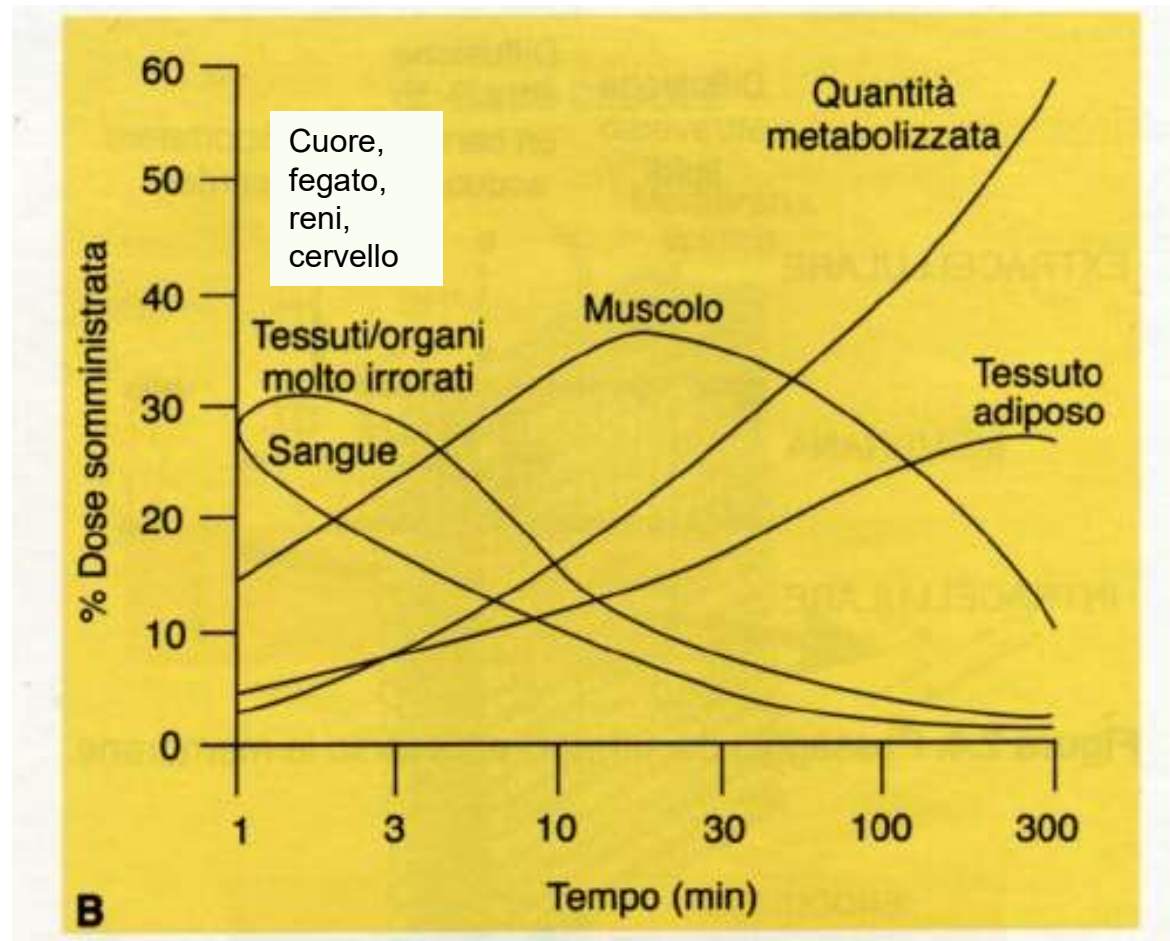
*Irrorazione degli organi e massa del tessuto*

*Legame con le proteine sieriche*



# DISTRIBUZIONE

## IRRORAZIONE DEGLI ORGANI E MASSA DEL TESSUTO



# DISTRIBUZIONE

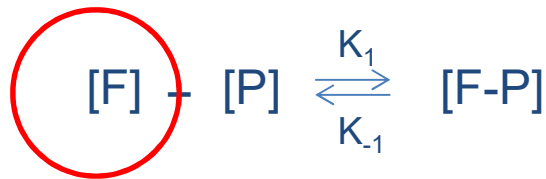
## LEGAME CON LE PROTEINE SIERICHE

ALBUMINA (Farmaci acidi)

$\alpha$ 1-GLICOPROTEINA ACIDA (Farmaci basici)

$\alpha$ - e  $\beta$ -lipoproteine

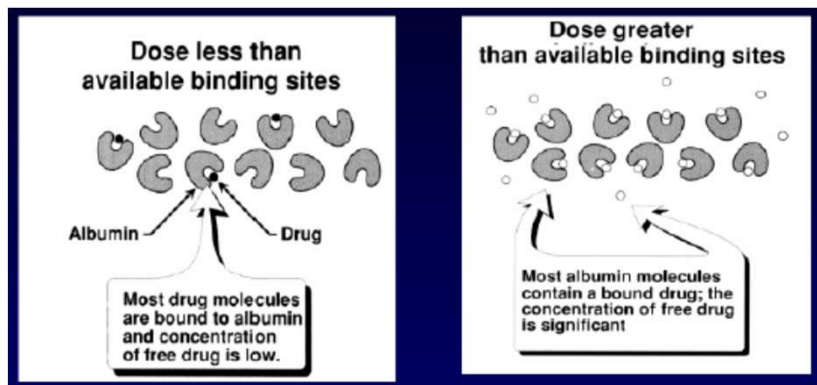
Transcortina e proteina legante gli steroidi sessuali



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

$F$ =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

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

↑[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)