

Diffusione passiva attraverso membrane lipidiche – elettroliti deboli

- Equazione di Henderson-Hasselbach:
- $pK_a = pH + \log[HA/A^-]$
 - con $HA \rightleftharpoons H^+ + A^-$
- $pK_a = pH + \log [BH^+/B]$
 - con $BH^+ \rightleftharpoons B + H^+$

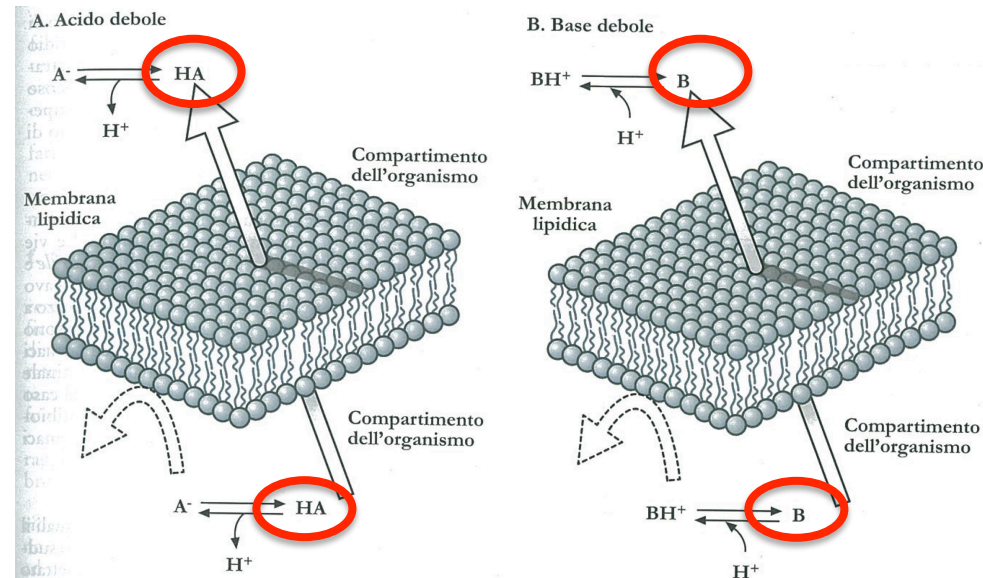
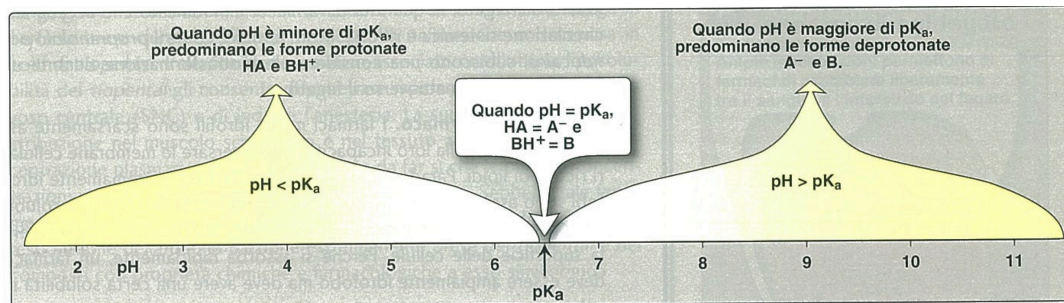


Figura 1.4. L'equilibrio acido-base influenza l'assorbimento dei farmaci. In ragione dell'equilibrio acido-base sia per i farmaci acidi che quelli basici esistono forme cariche che non superano agevolmente le membrane e forme prive di carica che vi si sciolgono facilmente. Queste forme sono in equilibrio chimico le une con le altre (modificata da Mycek, Harvey e Champe, Farmacologia).



Diffusione passiva attraverso membrane lipidiche – elettroliti deboli

- Equazione di Henderson-Hasselbach:

- $pK_a = pH + \log[HA/A^-]$



Nel plasma:

$$\log[HA/A^-] = -3$$

$$\rightarrow [HA/A^-] = 10^{-3} = 1/1000$$

Nel succo gastrico:

$$\log[HA/A^-] = 3$$

$$\rightarrow [HA/A^-] = 10^3 = 1000/1$$

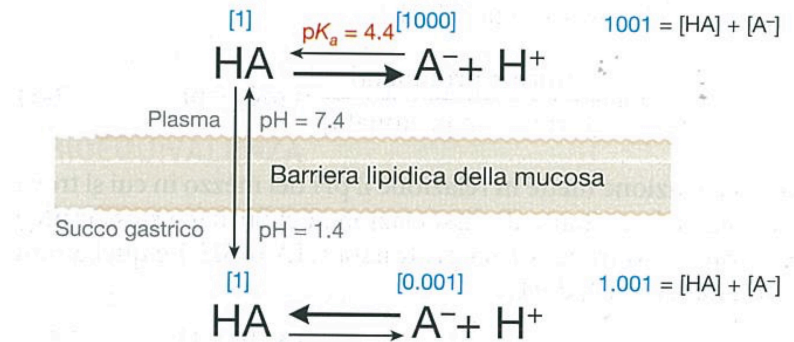


Figura 2-3 Influenza del pH sulla distribuzione di un acido debole ($pK_a = 4,4$) tra plasma e succo gastrico, separati da una barriera lipidica. Un acido debole si dissocia diversamente nel plasma (pH 7.4) e nell'ambiente acido gastrico (pH 1.4): il pH più elevato facilita la dissociazione; il pH più basso riduce la dissociazione. La forma non carica, HA, si equilibra attraverso le membrane. I numeri in blu all'interno delle parentesi quadrate mostrano le concentrazioni relative di HA e A^- come calcolate dall'Equazione 2-1.

Diffusione passiva attraverso membrane lipidiche – elettroliti deboli

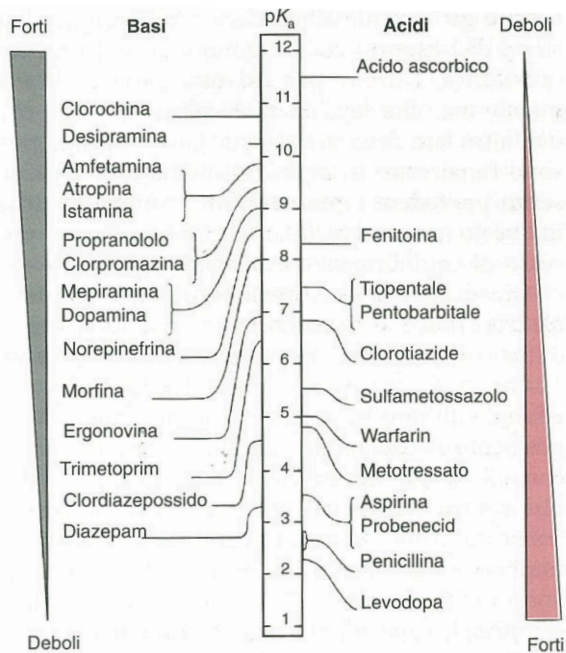


Figura 4.4 Valori di pK_a per alcuni farmaci acidi e basici.

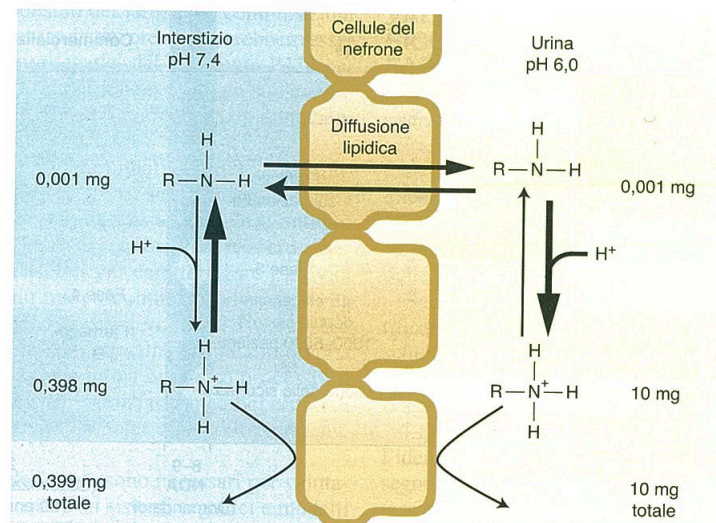
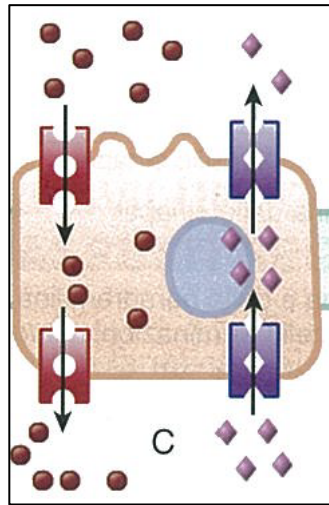


FIGURA 1-5. Intrappolamento di una base debole (metamfetamina) nell'urina quando l'urina è più acida del sangue. Nel caso ipotetico illustrato, la forma neutra diffusibile del farmaco ha raggiunto l'equilibrio attraverso la membrana, ma la concentrazione totale urinaria (forma neutra più forma caricata) (più di 10 mg) è circa 25 volte più elevata di quella ematica (0,4 mg).

Trasporto mediato da carrier

- Diffusione facilitata:

- Selettività
- Inibizione competitiva
- Saturabilità
- Movimento **secondo gradiente**



- Trasporto attivo:

- Selettività
- Inibizione competitiva
- Saturabilità
- Movimento **contro gradiente**

- Equazione di Michaelis-Menten

$$J = \frac{J_{\max} \cdot C}{K_M + C}$$

$$(K_M + C)$$

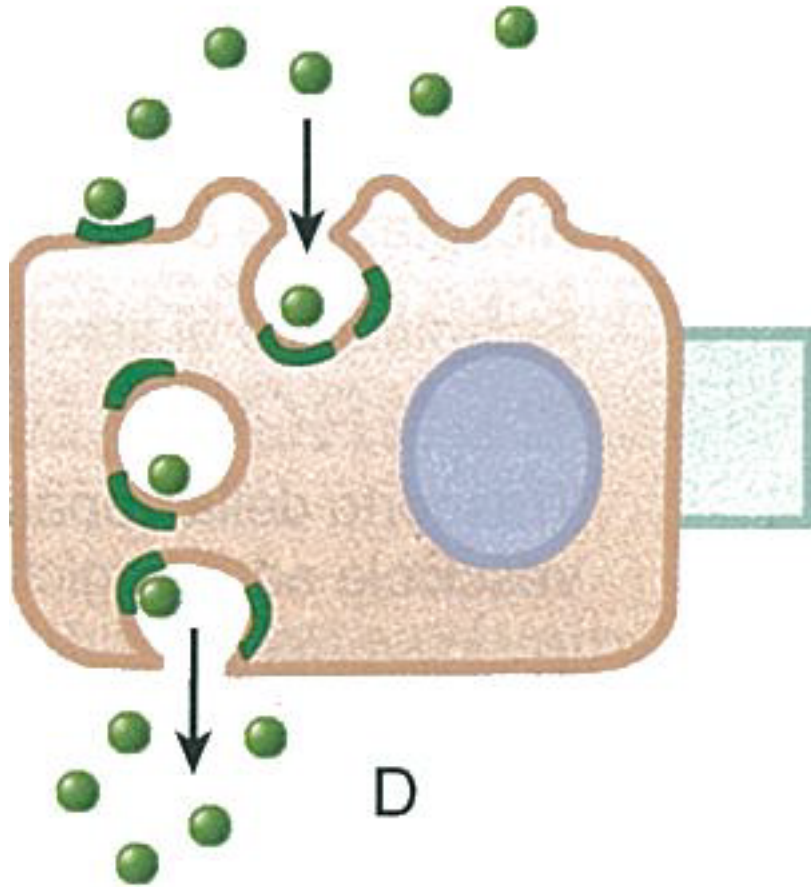
con K_M = concentrazione alla quale $J = J_{\max}$

1) $C \ll K_M \rightarrow J = J_{\max} \cdot C / K_M$ $J_{\max} / K_M = \text{costante} = K \rightarrow J = K \cdot C$

2) $C \gg K_M \rightarrow J = \frac{J_{\max} \cdot C}{C} \rightarrow J = J_{\max}$

C

Endocitosi

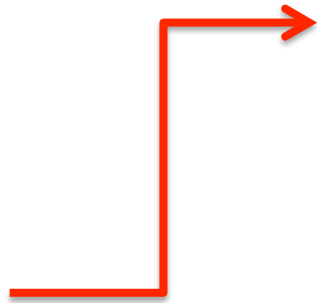


- Molecole di grandi dimensioni e ionizzate
- Esempi:
 - Vitamina B12 & fattore intrinseco
 - Ferro & transferrina

Assorbimento & Biodisponibilità

Assorbimento

- Velocità
- Entità
- Biodisponibilità



Biodisponibilità

- Frazione di farmaco immodificato che raggiunge la circolazione sistemica a seguito di somministrazione attraverso una qualsiasi via
 - Effetto di primo passaggio
 - Trasportatori transmembrana
 - Sito anatomico (via di somministrazione)

Assorbimento & Biodisponibilità

- Frazione di farmaco immodificato che raggiunge la circolazione sistemica a seguito di somministrazione attraverso una qualsiasi via
- $F = \frac{AUC_{per\ os} \times 100}{AUC_{IV}}$

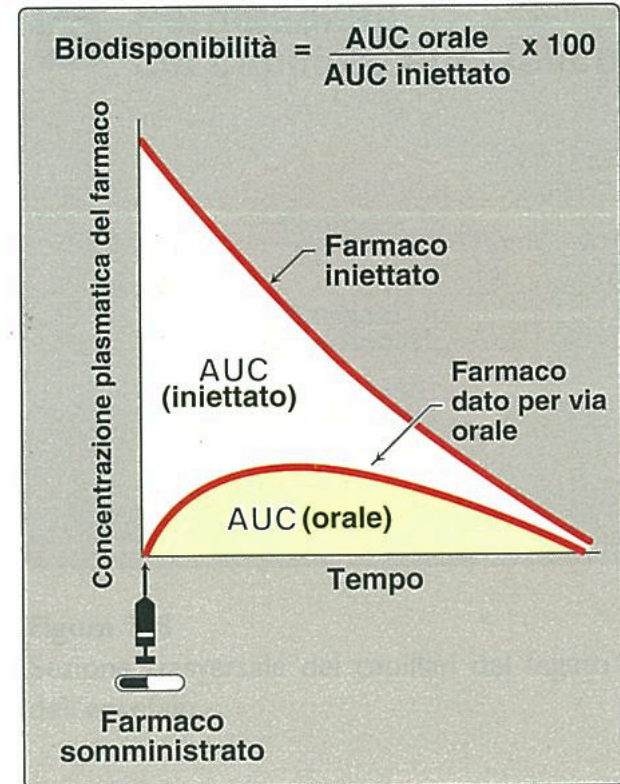


Figura 1.7

Determinazione della biodisponibilità di un farmaco. AUC = area sottesa alla curva (*area under curve*).

Fattori che modificano l'assorbimento

- Solubilità del farmaco
 - Soluzioni acquose vs oleose o vs sospensioni
- Velocità di dissoluzione delle forme solide
- Concentrazione del farmaco
- Flusso sanguigno nel sito di assorbimento
 - Muscolo vs cute
 - Massaggio, applicazione calore
 - Vasocostrizione, shock
- Area della superficie assorbente
 - Es: epitelio alveolare polmonare
 - mucosa intestinale

Vie di somministrazione

Naturali

- **Enterali**
 - Orale
 - Sublinguale
 - Rettale
- **Inalatoria**
- **Cutanea**
 - Topica
 - Transdermica
- **Mucosale**
 - Congiuntivale
 - Nasale

Artificiali

- **Parenterali**
 - Endovenosa
 - Intramuscolare
 - Sottocutanea
 - Endoarteriosa
 - Intratecale

Via orale

- Semplice
- Sicura
- Basso costo
- Utile per terapie croniche
- Assorbimento irregolare
 - Entità dell'assorbimento
 - Velocità di assorbimento
 - Effetto di primo passaggio
- Latenza di comparsa dell'effetto
- Farmaci sensibili a pH o enzimi
- Paziente non collaborativo

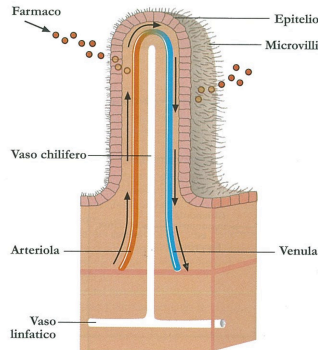
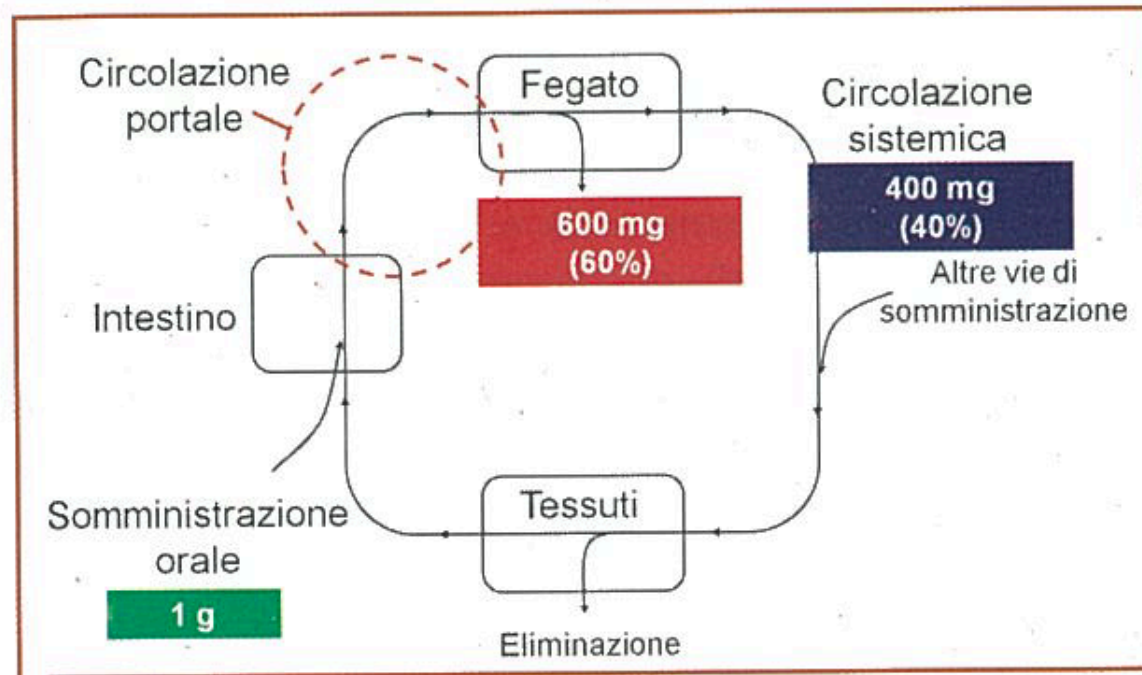


Figura 1.2. Ruolo del flusso ematico nell'assorbimento dei farmaci.

Effetto di primo passaggio



○ **FIG. 1.5.** Biodisponibilità dei farmaci. Durante il processo di assorbimento dei farmaci (vie enterali, intramuscolare, sottocutanea, transdermica), una quota più o meno elevata di farmaco è persa e non raggiunge la circolazione sistemica. Nell'esempio riportato in figura, solo il 40% del farmaco ha raggiunto la circolazione sistemica.