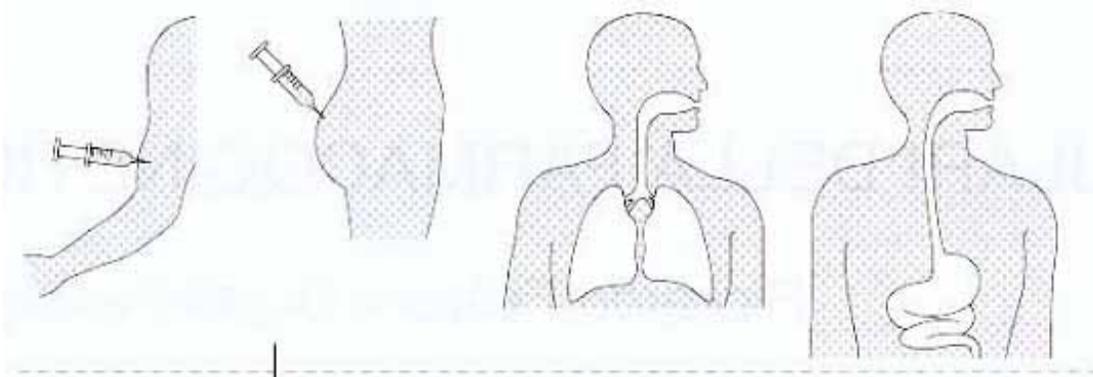
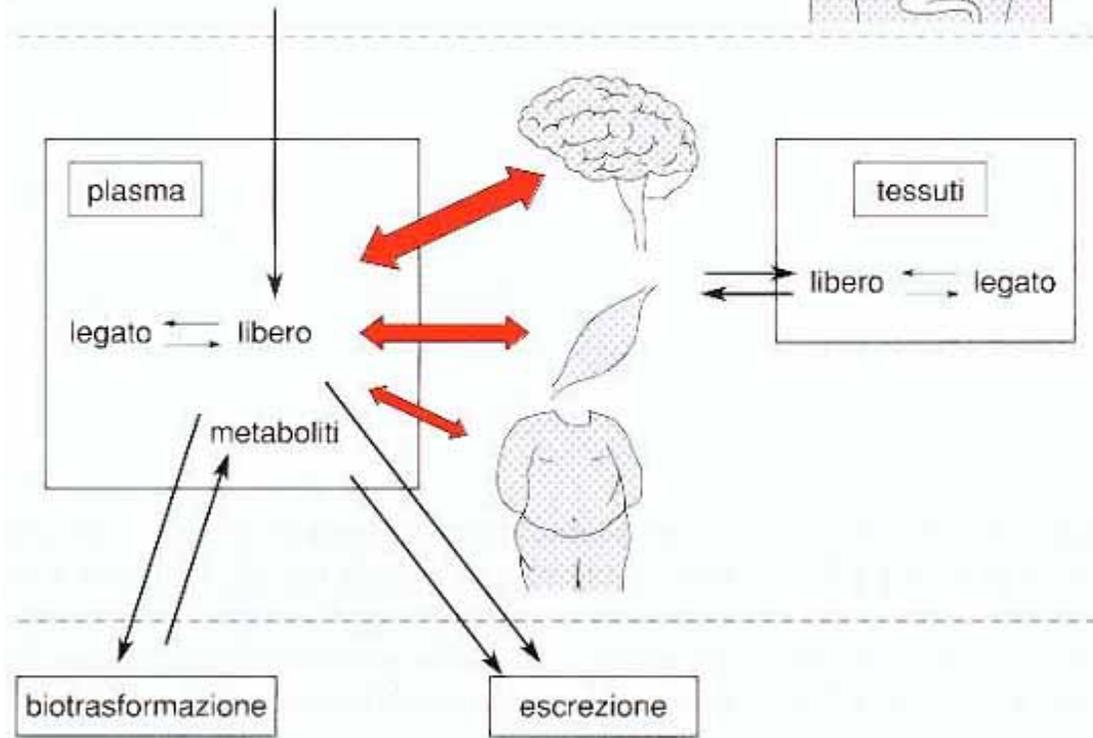


Farmacocinetica

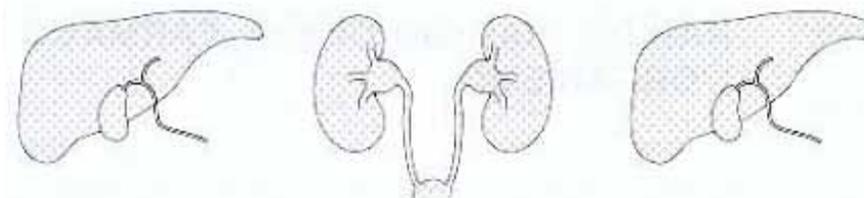
assorbimento



distribuzione

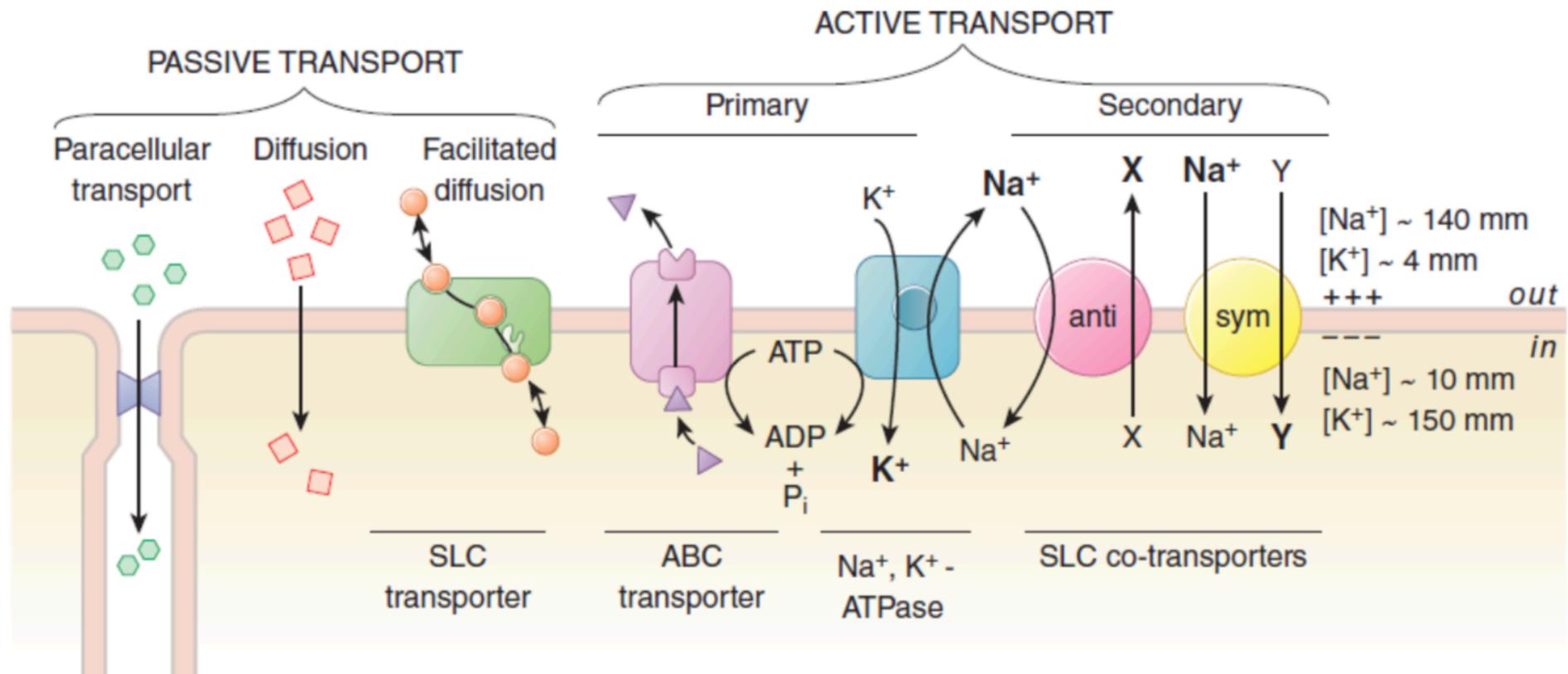


eliminazione



Passaggio dei farmaci attraverso le membrane cellulari

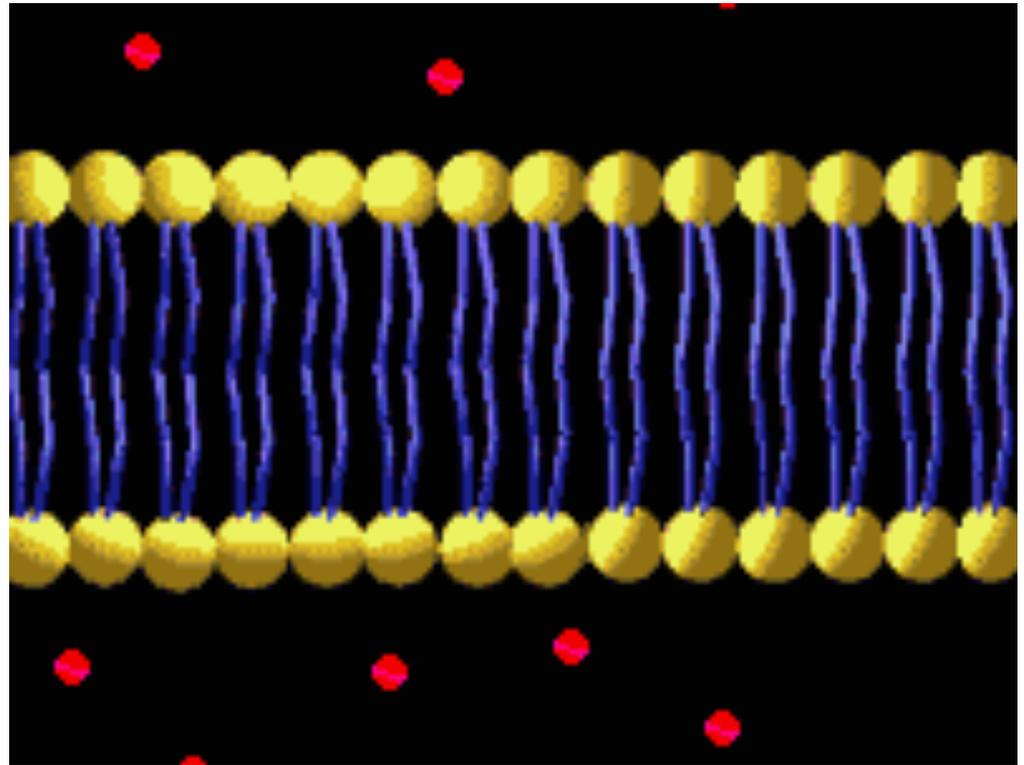
Drugs move across membrane and cellular barriers in a variety of ways. See details in Figures 5-1 through 5-5.



Source: Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan, Björn C. Knollmann: Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Thirteenth Edition: Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Diffusione semplice

- È la modalità più frequente di passaggio dei farmaci attraverso le membrane
- non richiede consumo di energia
- non è selettiva
- è tanto più rapida e completa quanto più il farmaco è liposolubile



- Per diffondere attraverso una cellula un farmaco deve possedere un grado di idrofilia sufficiente a tenerlo in soluzione nei liquidi extra- ed intra- cellulari e un grado di lipofilia sufficiente a permettergli di sciogliersi nell' ambiente lipidico della membrana cellulare
- Il grado di idro-lipofilia si misura verificando come il farmaco si distribuisce in un volume contenente acqua e olio e il rapporto tra la concentrazione nella fase oleosa e acquosa è il **coefficiente di ripartizione** della sostanza
- quando il rapporto è superiore a uno il composto è lipofilo
- il coefficiente di ripartizione si avvicina a zero quando il composto è molto idrofilo
- conferiscono idrofilia i gruppi capaci di dare legami idrogeno con l' acqua (gruppi carbossilici, alcolici, aminici, aldeidici e chetonici) e i gruppi elettricamente carichi

Diffusione semplice

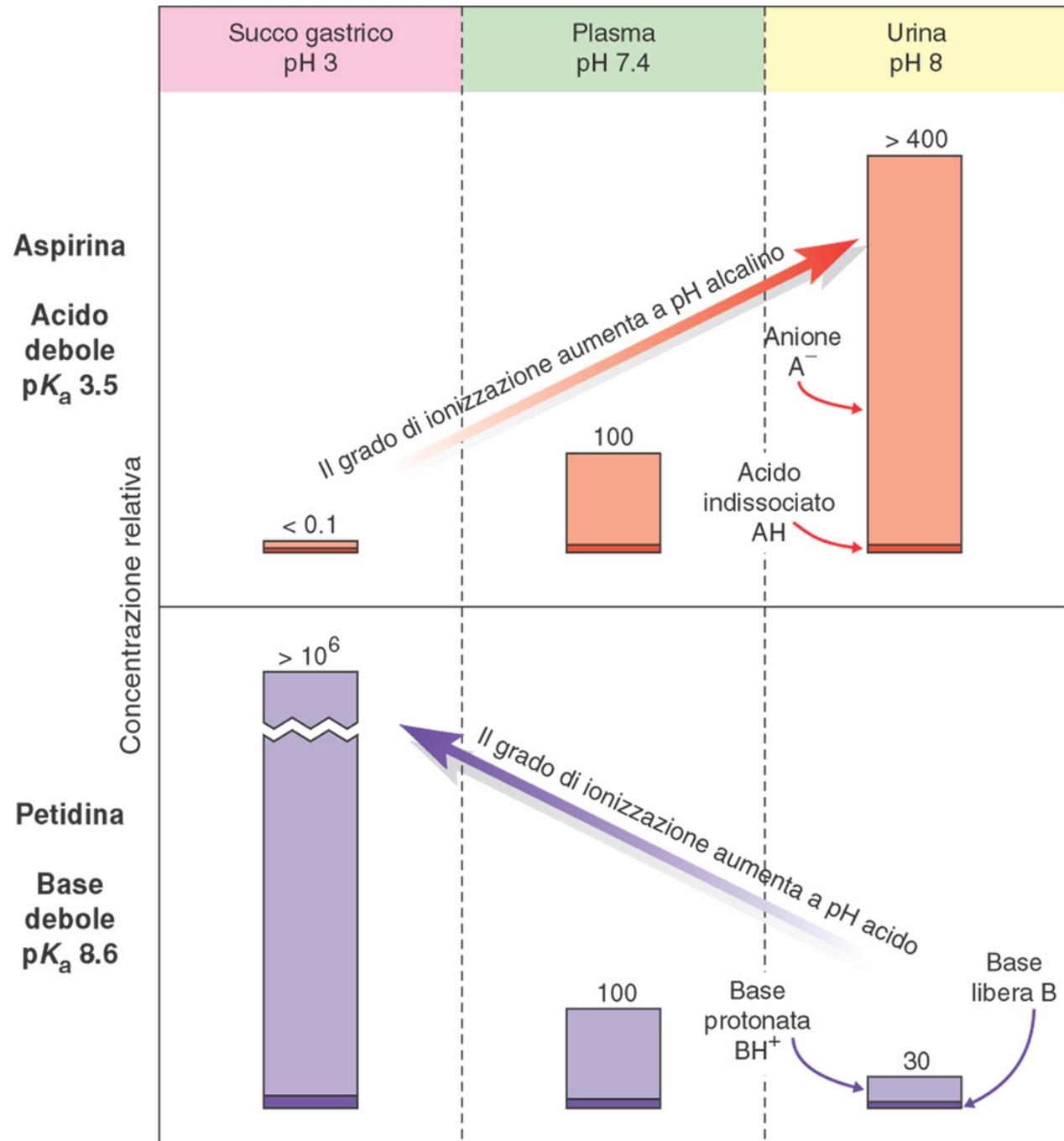
- avviene sempre secondo gradiente di concentrazione
- è direttamente proporzionale al gradiente di concentrazione e alla superficie della membrana
- è inversamente proporzionale allo spessore della membrana

Legge di Fick

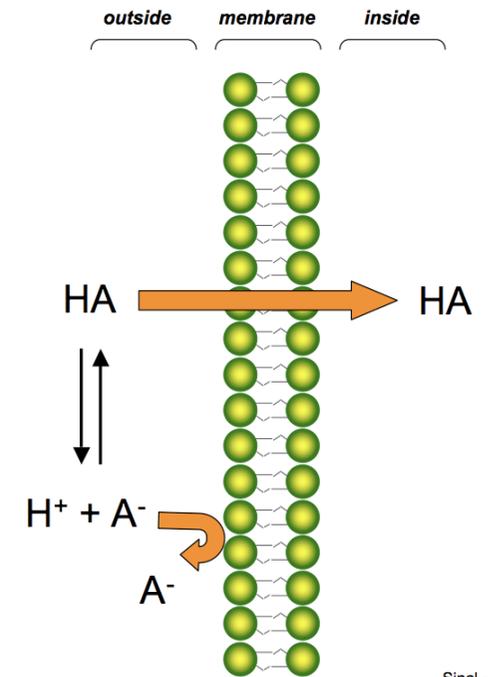
$$dQ/dt = (c_1 - c_2) D \cdot A / d$$

- dQ/dt = flusso molare (moli per secondo)
- $c_1 - c_2$ = concentrazioni del composto nei due compartimenti
- D = coefficiente di diffusione (dipende dalle caratteristiche chimico fisiche del soluto)
- A = area della membrana
- d = spessore della membrana

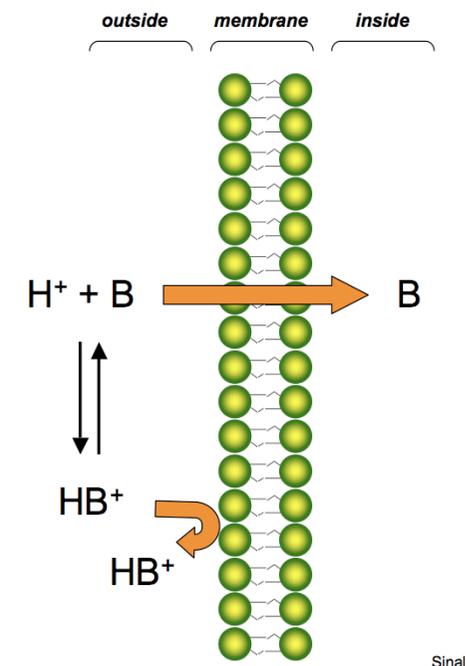
- Molti farmaci sono acidi o basi deboli, che sono presenti in soluzione sia in forma ionizzata che non ionizzata in una percentuale variabile a seconda del pH del mezzo in cui si trovano
- La forma ionizzata è in genere non liposolubile, e quindi non attraversa le membrane, quella non ionizzata è liposolubile e attraversa bene le membrane
- Il grado di ionizzazione di un farmaco dipende dal suo pKa, caratteristica intrinseca di ogni sostanza, che corrisponde a quel pH a cui il farmaco si trova per il 50% in forma ionizzata e per il 50% in forma non ionizzata

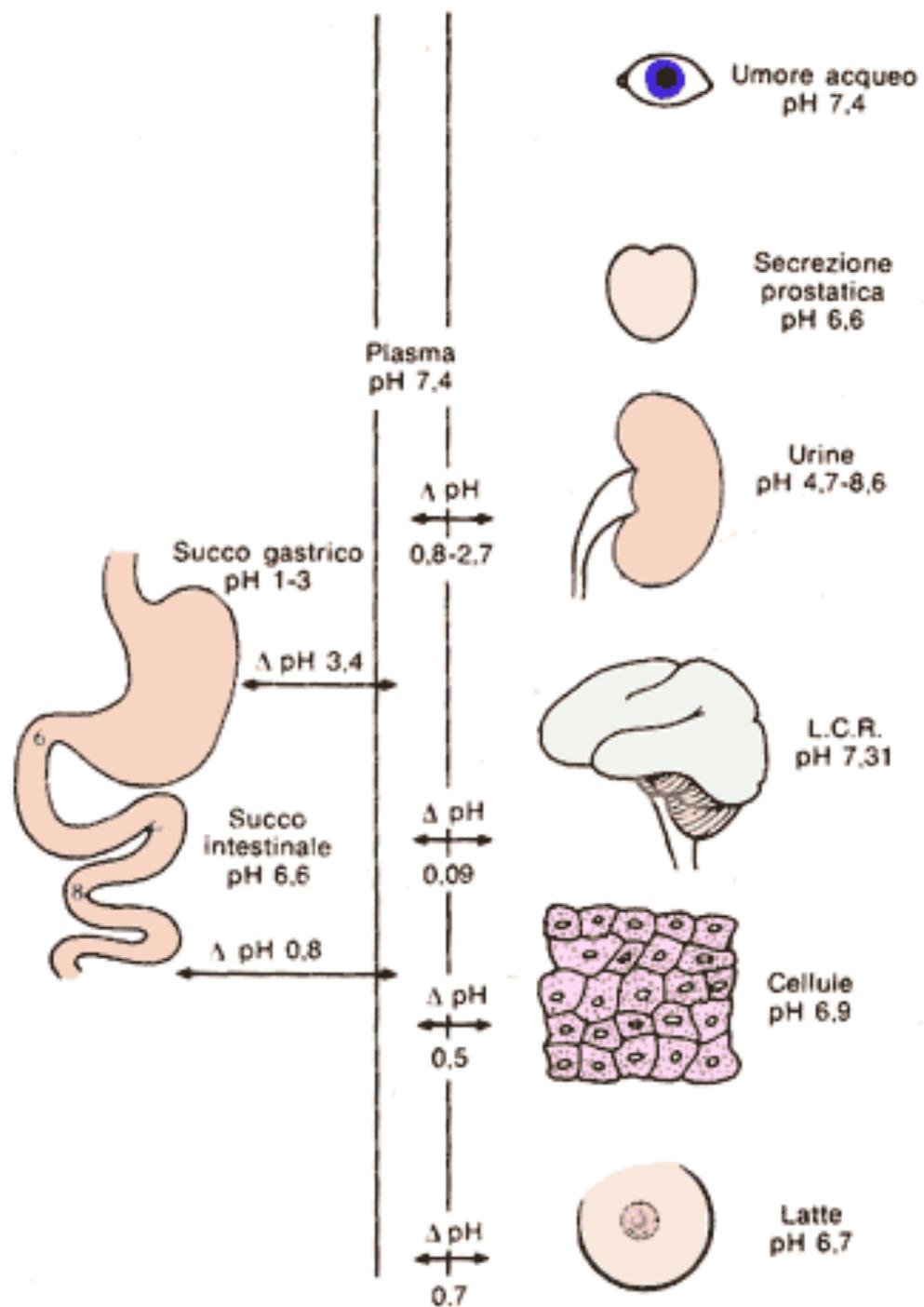


- Un farmaco acido sarà meno dissociato, e quindi meglio assorbito in ambiente acido
- Un farmaco basico sarà più dissociato, e quindi meno assorbito in ambiente acido



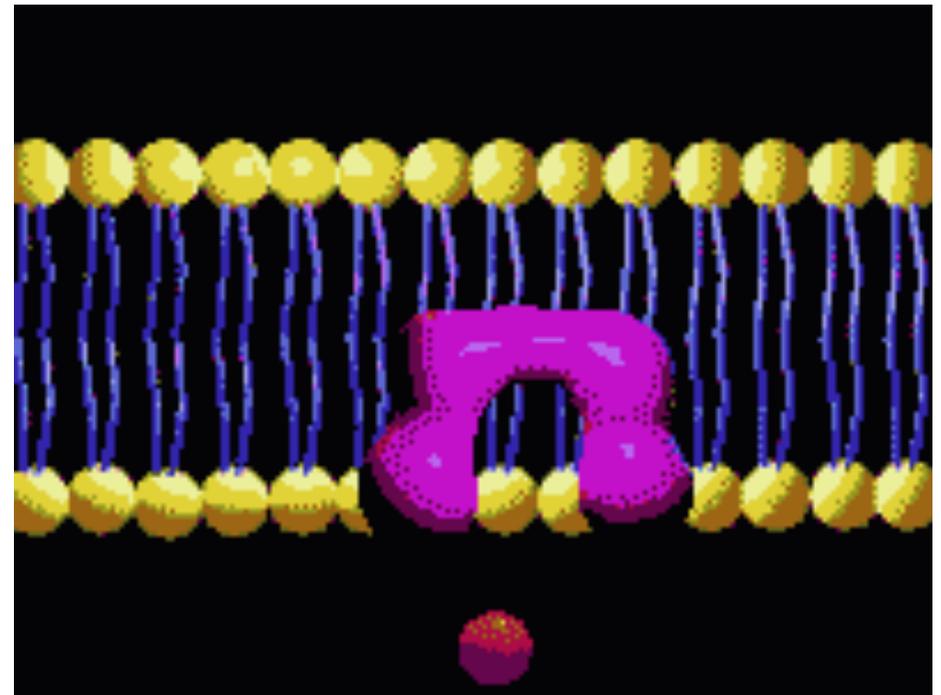
- Un farmaco acido sarà più dissociato, e quindi meno assorbito in ambiente alcalino
- Un farmaco basico sarà meno dissociato, e quindi meglio assorbito in ambiente alcalino

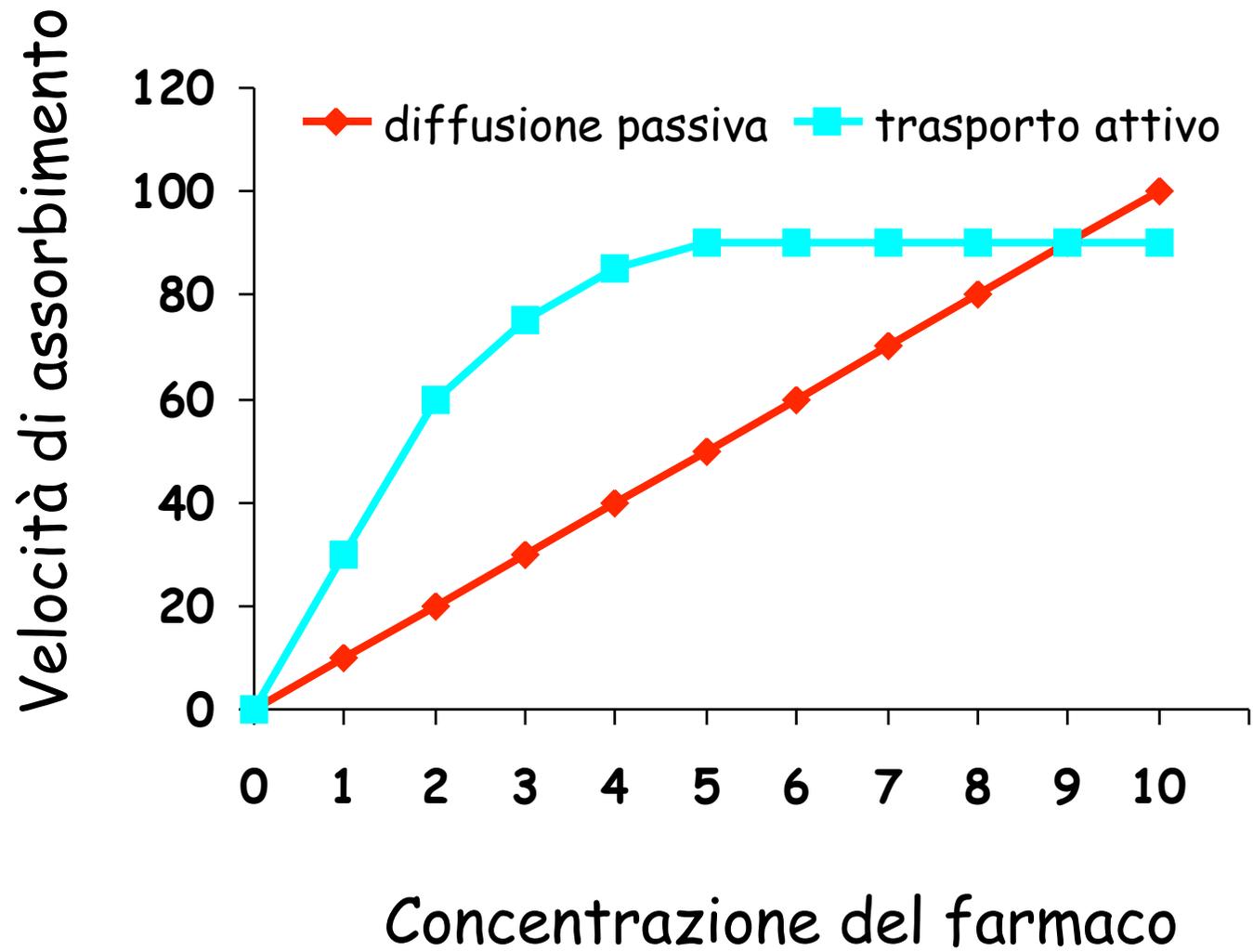




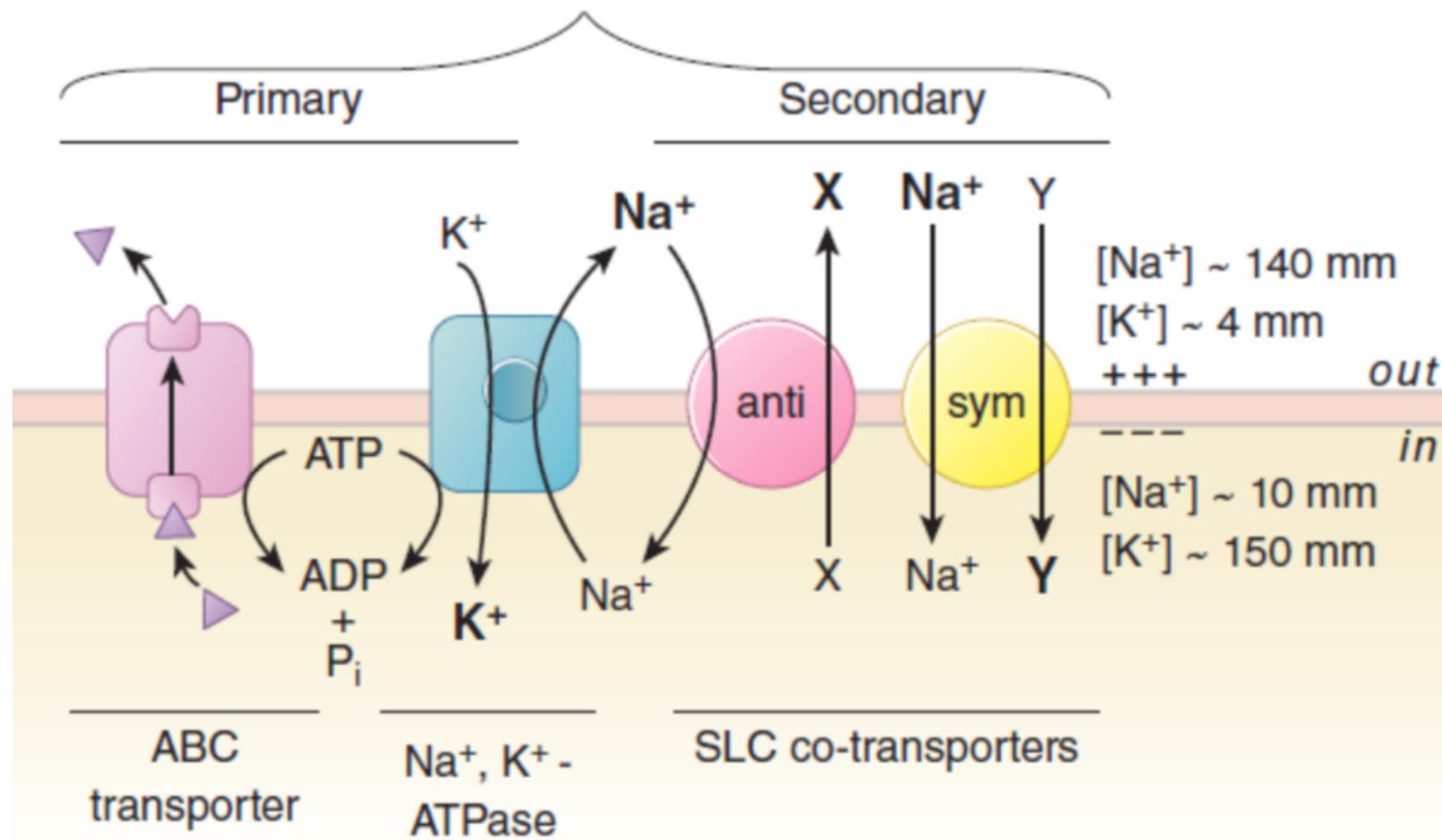
Trasporto attivo

- È mediato da un carrier
- trasporta farmaci che sono analoghi di sostanze endogene (5-fluorouracile, l-dopa)
- trasporta contro gradiente e consuma energia
- è altamente selettivo ma molecole simili possono competere
- è saturabile





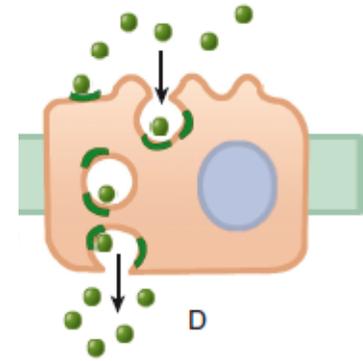
ACTIVE TRANSPORT



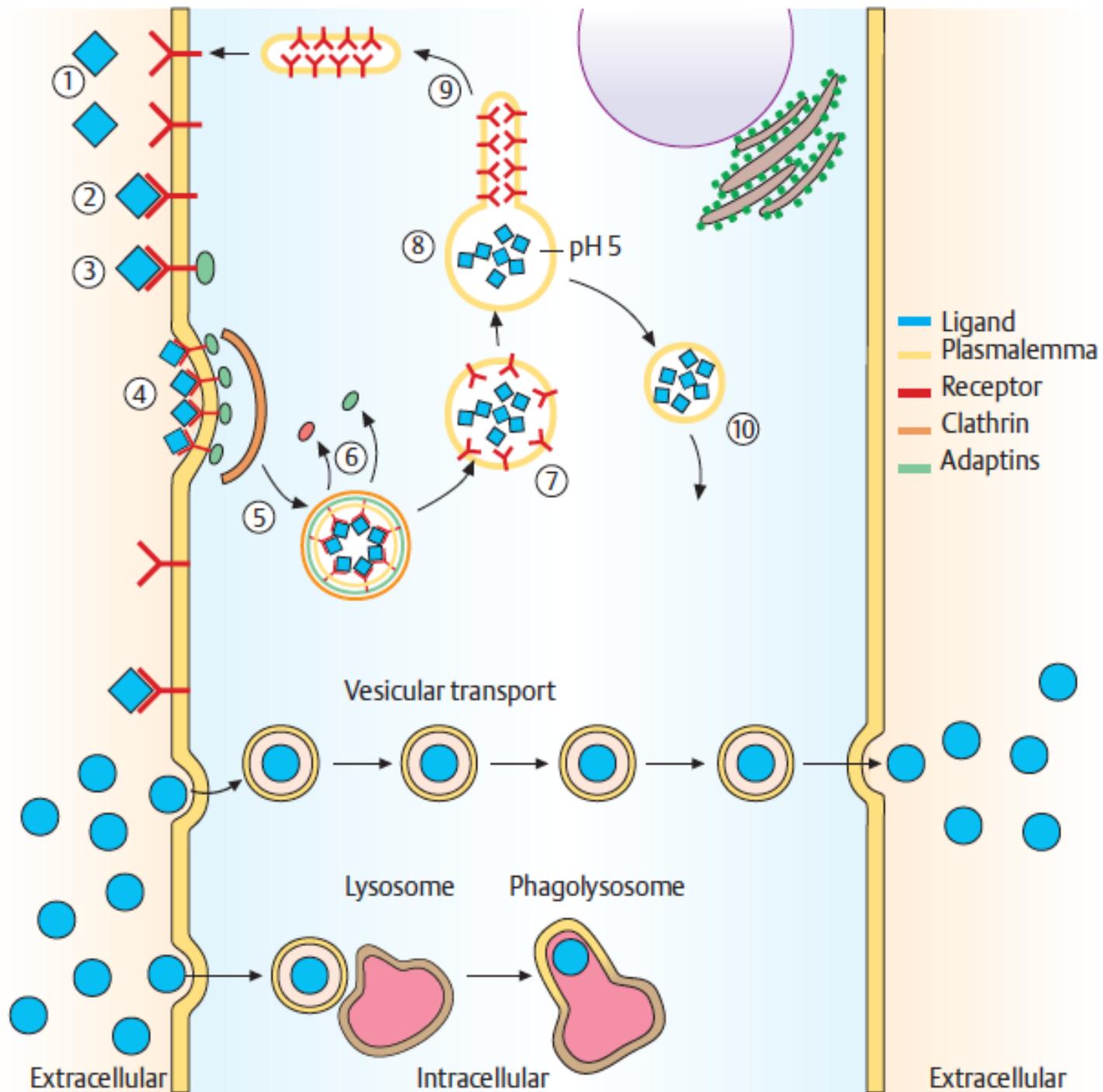
Esempi di trasporto attivo

- Escrezione di acidi e basi deboli nel tubulo renale prossimale
- Escrezione biliare
- Plessi corioidei
- ABC transporters

Endocitosi



- Processo per cui porzioni di membrana cellulare, introflettendosi e chiudendosi su se stesse, si trasformano in vescicole intracellulari nelle quali rimangono intrappolati:
 1. Componenti della membrana stessa
 2. Sostanze dissolte nei fluidi extracellulari (fluid phase endocytosis)
 3. Sostanze legate ai componenti della membrana endocitata (receptor mediated endocytosis)



Vie di somministrazione dei farmaci

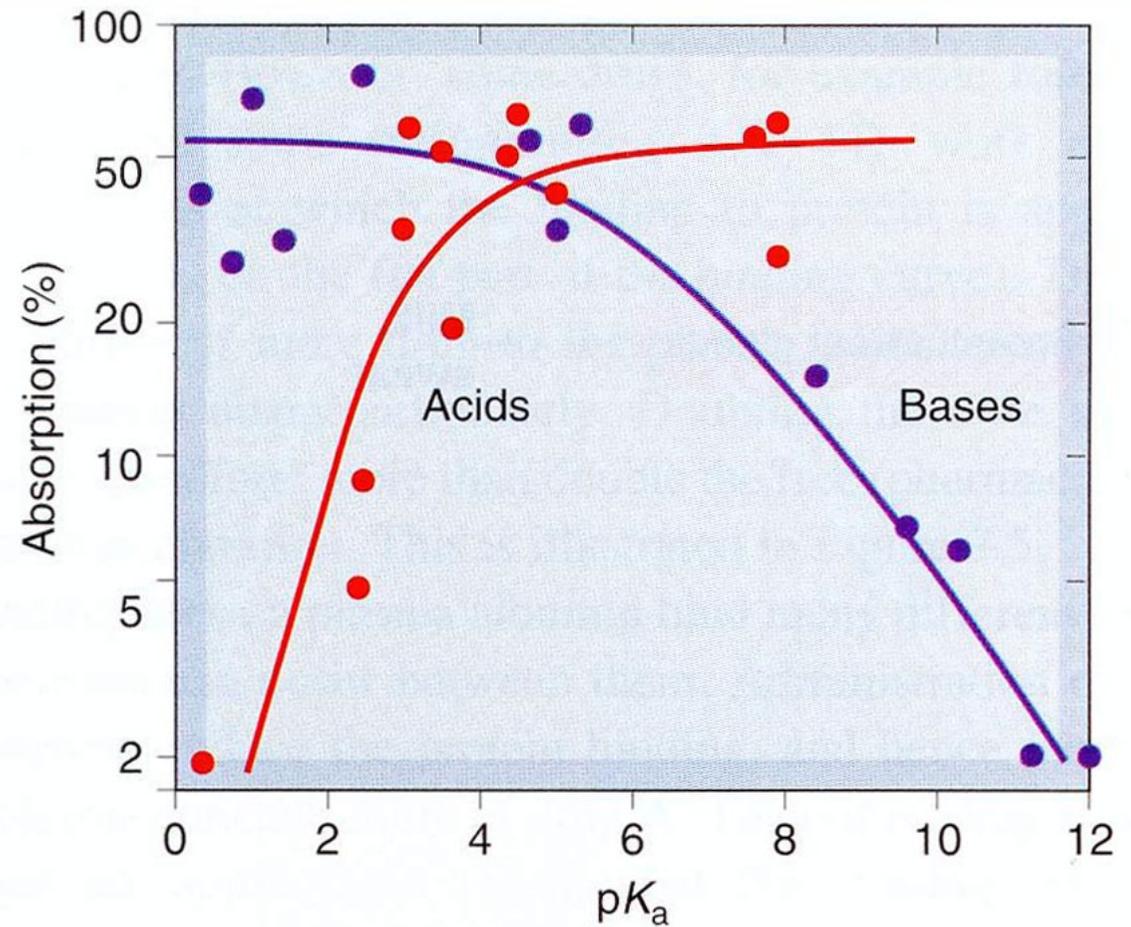
Vie enterali	Orale Sublinguale o buccale Rettale	
Vie parenterali sistemiche	Intravascolare	Endovenosa, intracardiaca, intraarteriosa
	Intramuscolare	
	Cutanea	Sottocutanea, intradermica
Altre vie	D'organo:	Intratecale, intraarticolare inalatoria (topiche, inalatoria anche sistemica)
	Intracavitaria	Intraperitoneale, intrapleurica
	Transcutanea	(principalmente topica ma anche regionale o sistemica)
	Transmucosale	Oculare, vaginale, ecc.

Fattori che condizionano l'assorbimento orale dei farmaci

- Caratteristiche del paziente
- caratteristiche farmaceutiche
- presenza di altre sostanze nel tratto gastrointestinale
- altre caratteristiche del farmaco

Caratteristiche del paziente

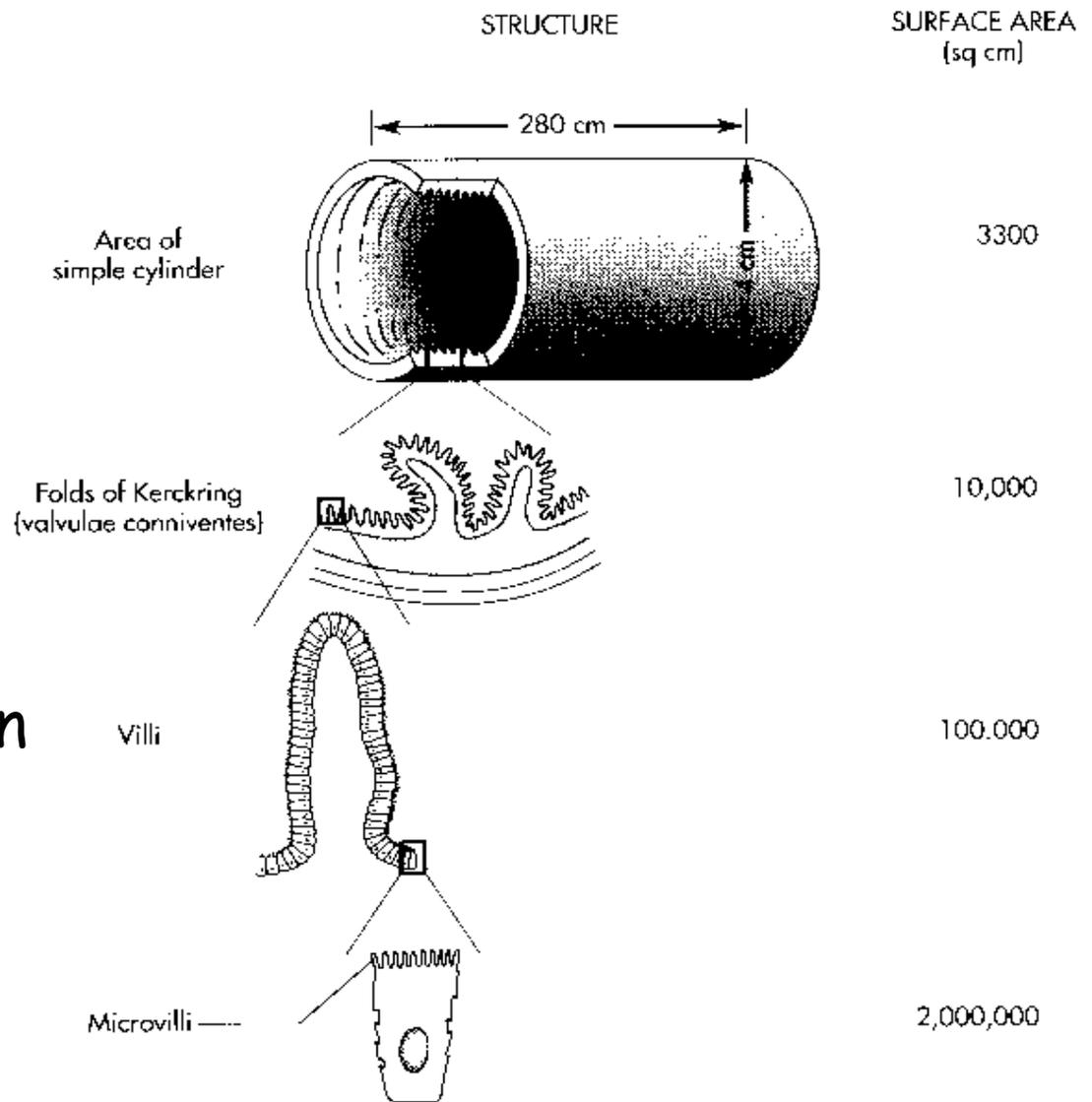
- pH del lume
- tempo di svuotamento gastrico
- tempo di transito intestinale
- area della superficie assorbente
- malattie gastrointestinali



Assorbimento intestinale dei farmaci in funzione del pKa

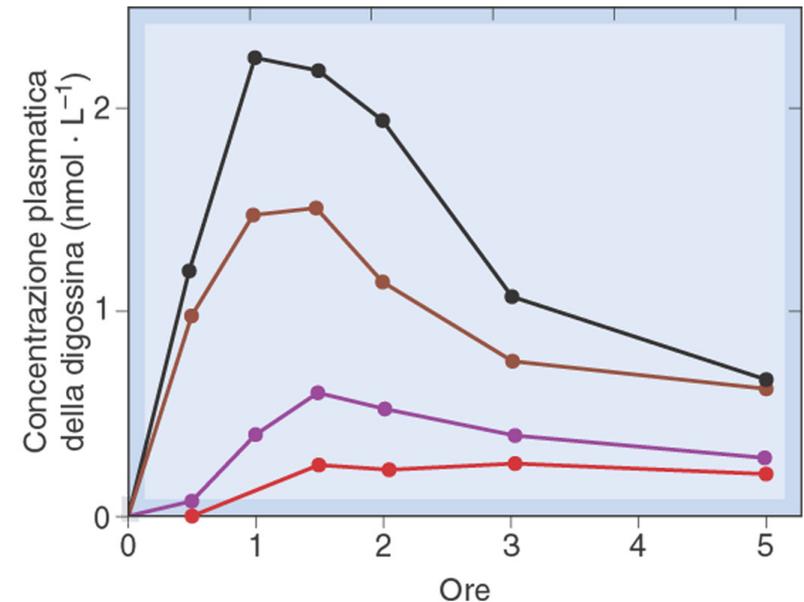
- Superficie di assorbimento:
 - Stomaco 1 m²
 - Intestino 200 m²

- Flusso ematico:
 - Stomaco 0,15 l/min
 - Intestino 1 l/min



Caratteristiche farmaceutiche

- Disintegrabilità
- solubilità
- presenza di eccipienti
- stabilità nel tratto gastrointestinale



Variazioni dell'assorbimento orale tra diverse preparazioni di digossina

Perché modificare il rilascio di un farmaco?

- Lo sviluppo di una molecola nuova è un processo molto costoso (400-800 milioni di \$) e molto lungo (10-15 anni)
- Cambiare il tipo di rilascio di una molecola già in commercio permette di rinnovare un farmaco vecchio ad un costo molto inferiore (20%) e molto più rapidamente (metà del tempo)

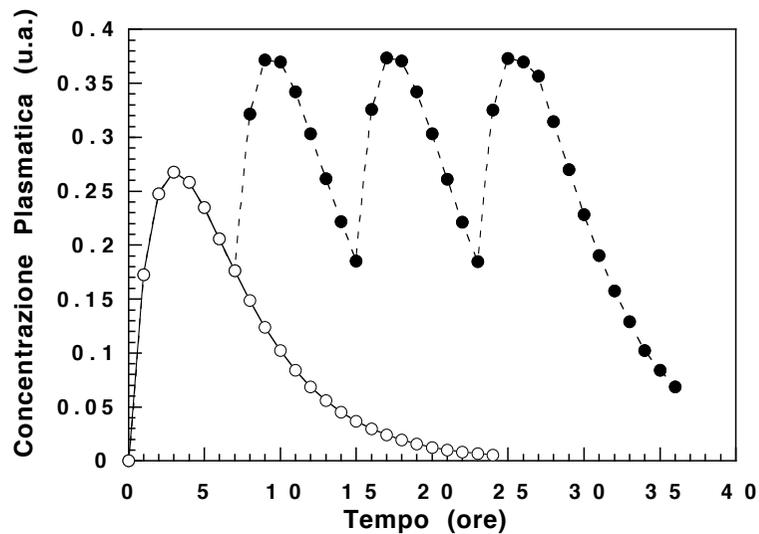
Formulazioni a rilascio prolungato

- Obiettivi:
 - Prolungare l'efficacia terapeutica
 - Controllare la concentrazione del farmaco nel sangue e nel sito d'azione, riducendo gli effetti collaterali
 - Ridurre la frequenza e semplificare la somministrazione, migliorare la compliance
- Limitazioni:
 - Biodisponibilità ridotta e variabile (effetto del cibo sull'assorbimento, tempo di transito intestinale)
 - "dose dumping"
 - Tolleranza

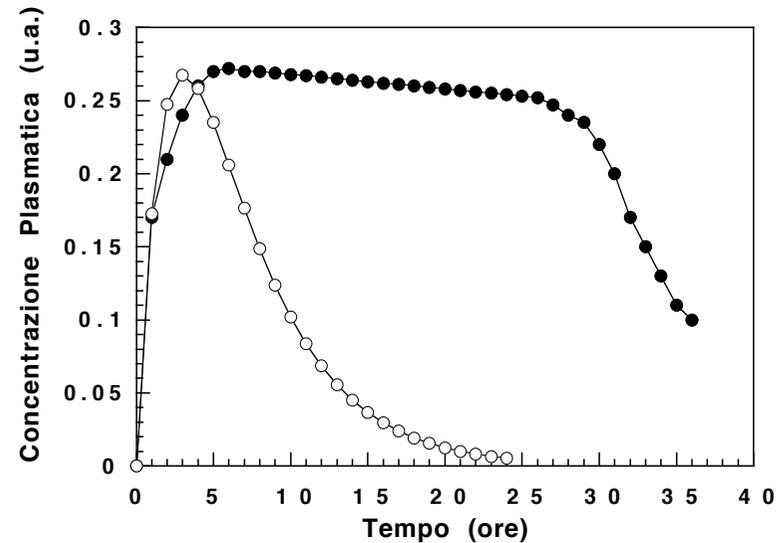
Hanno senso solo per farmaci con emivita < 6h

Concentrazione plasmatica:

somministrazioni
orali multiple



formulazione a
rilascio prolungato

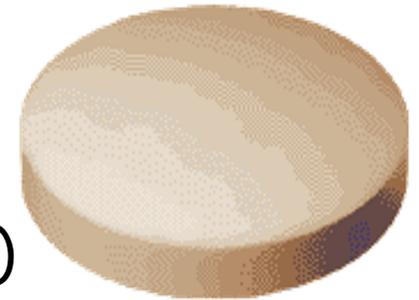


Caratteristiche farmaceutiche

- Disintegrabilità
- solubilità
- presenza di eccipienti
- **stabilità nel tratto gastrointestinale**

Stabilità nel tratto GI: acidità gastrica

- Forme farmaceutiche gastro-resistenti
 - Liberano il principio attivo nell' intestino e non nello stomaco
 - Razionale:
 - Farmaci inattivati dall' acidità gastrica
 - Farmaci irritanti per lo stomaco
 - Farmaci con una finestra di assorbimento ben definita
 - Farmaci ad azione locale a livello intestinale
 - Compresse, capsule, granuli, microsfeere rivestiti con un materiale insolubile in ambiente acido e solubile in ambiente alcalino (omeprazolo)
 - Polimeri, (Asacol®, Mesalazina) il principio attivo viene liberato solo nell' ileo terminale e nel colon



Stabilità nel tratto GI: enzimi proteolitici

- I farmaci peptidici e proteici sono degradati nel tratto gastrointestinale da pepsine (stomaco), tripsina, chimotripsina, elastasi, carbossipeptidasi A e B (tenue), proteasi citoplasmatiche e di membrana degli enterociti
- I mucopolisaccaridi come l'eparina sono degradati da enzimi glicolitici

Presenza di altre sostanze

- Interazioni con altri farmaci
- interazioni con il cibo

Altre caratteristiche del farmaco

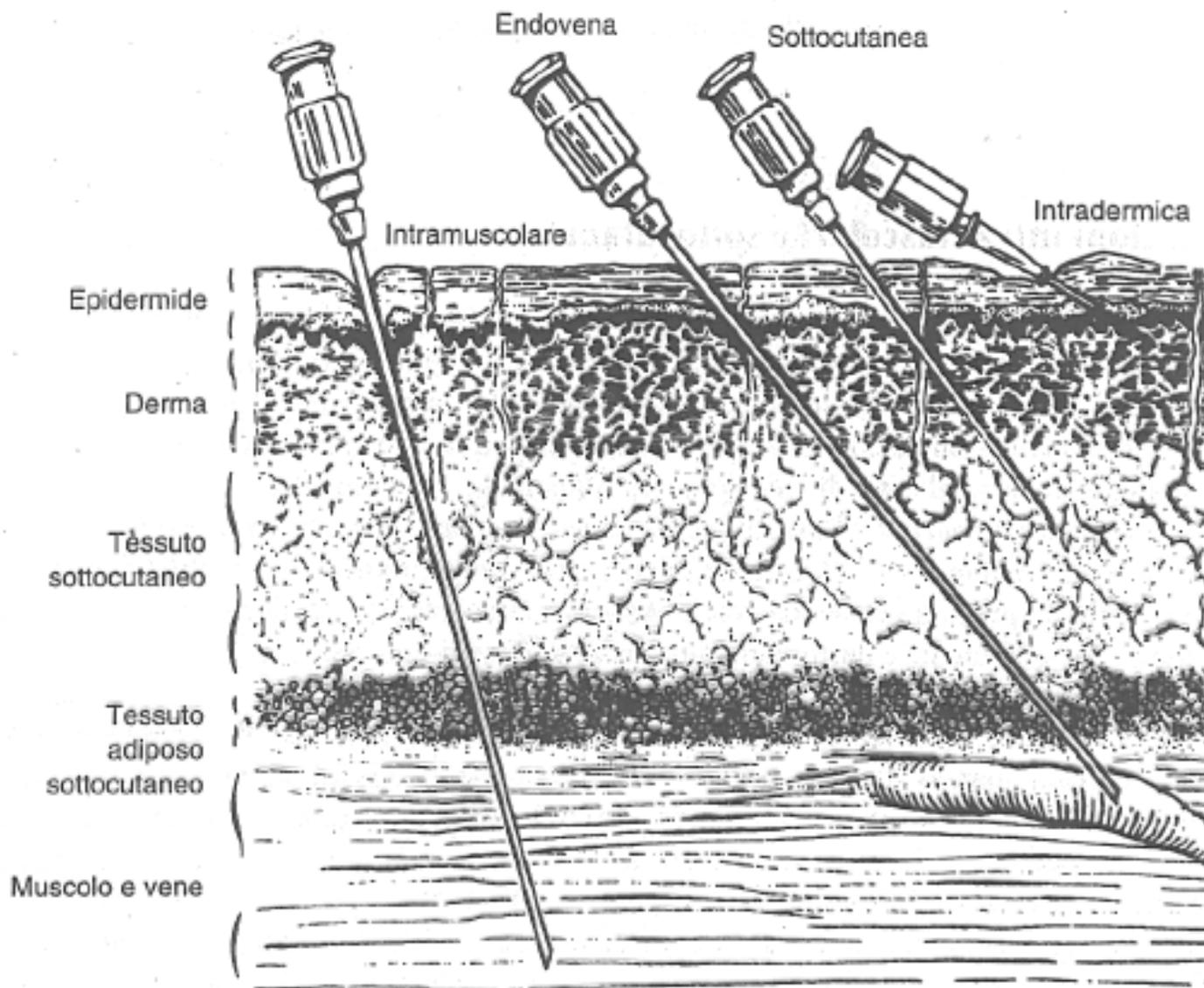
- Metabolismo da parte di batteri intestinali

- **Via sublinguale**
 - Non c'è effetto di primo passaggio epatico
 - Effetto rapido (vascolarizzazione elevata, mucosa sottile)
 - Pochi enzimi proteolitici
 - Permeabile a peptidi con 5-10 residui aa
- **Via rettale**
 - Minor effetto di primo passaggio epatico
 - Sono assorbiti bene farmaci lipofili e basi deboli
 - Utile se il farmaco non può essere somministrato per os (vomito, convulsioni, in pediatria)
 - o per ottenere effetti locali

Vie di somministrazione dei farmaci

Vie enterali	Orale Sublinguale o buccale Rettale	
Vie parenterali sistemiche	Intravascolare	Endovenosa, intracardiaca, intraarteriosa
	Intramuscolare	
	Cutanea	Sottocutanea, intradermica
Altre vie	D'organo:	Intratecale, intraarticolare inalatoria (topiche, inalatoria anche sistemica)
	Intracavitaria	Intraperitoneale, intrapleurica
	Transcutanea	(principalmente topica ma anche regionale o sistemica)
	Transmucosale	Oculare, vaginale, ecc.

Vie parenterali



Via endovenosa

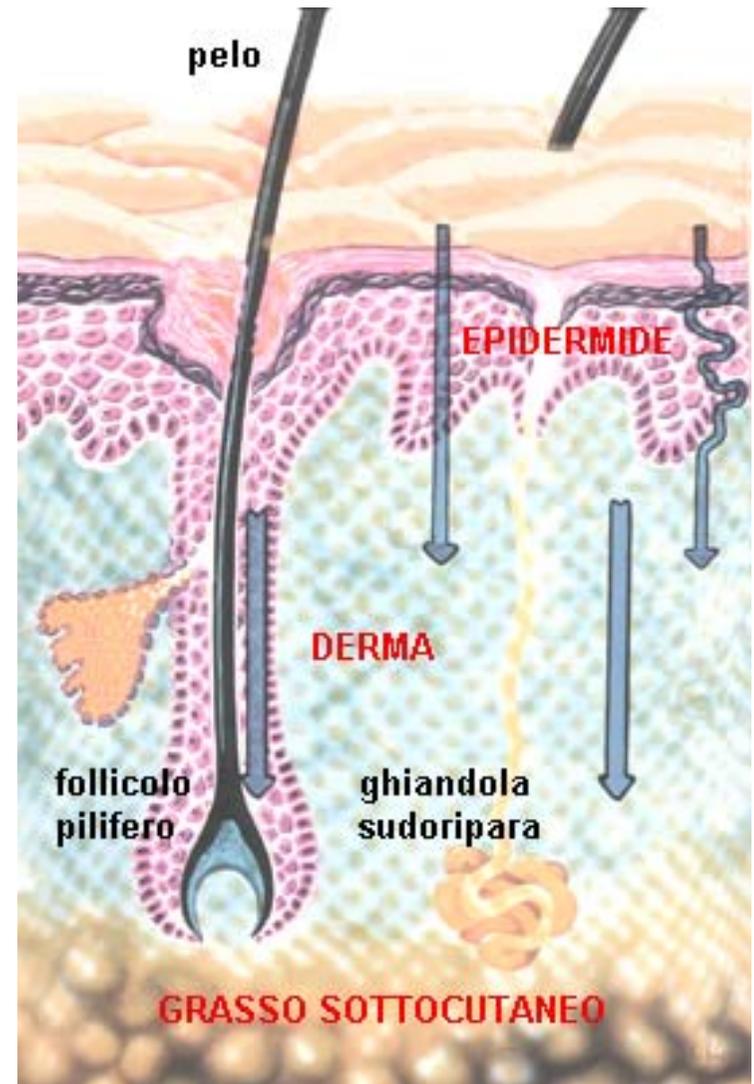
- Si usa quando è necessaria un'azione rapida e una precisione posologia
- quando i farmaci hanno uno scarso assorbimento orale o un'elevata estrazione presistemica
- quando si devono somministrare farmaci irritanti o con un peso molecolare elevato
- il farmaco può essere somministrato in bolo o infusione continua

Via intramuscolare

- Il farmaco deve essere idrosolubile a pH fisiologico (altrimenti preparazioni deposito)
- il flusso ematico deve essere adeguato
- si possono somministrare 3 - 5 ml di soluzione
- farmaci in soluzione acquosa vengono assorbiti completamente in 10-30 min.

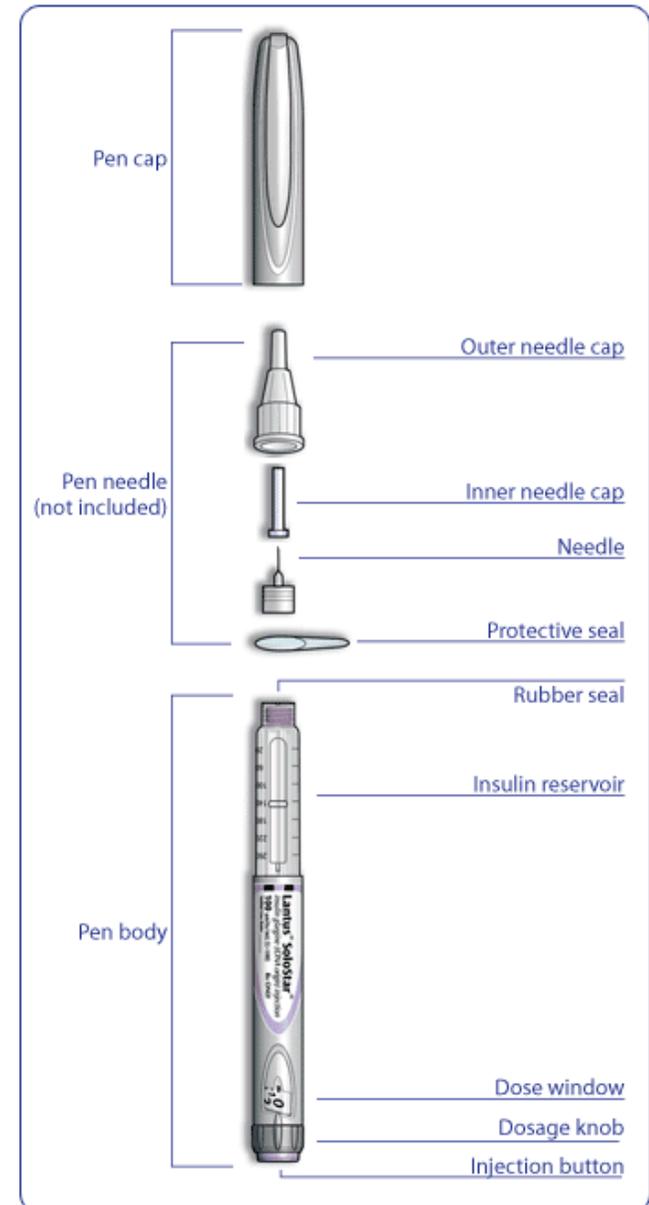
Via intradermica

- un piccolo volume di liquido (0,1-0,2 ml) viene iniettato nel tessuto connettivo dermico sottostante l'epidermide
- è utilizzata quasi esclusivamente per l'introduzione di allergeni a scopo diagnostico



Via sottocutanea

- È utile quando si desidera un effetto costante e prevedibile (eparina, insulina)
- l'assorbimento è più lento che con la via intramuscolare perché il flusso ematico è inferiore
- la velocità di assorbimento può essere rallentata limitando il flusso ematico (anestetici locali più adrenalina)
- il tessuto sottocutaneo è la sede ideale per l'impianto di formulazioni deposito (ormoni steroidei esterificati, antipsicotici esterificati, insulina-zinco)
- non devono essere somministrati farmaci irritanti



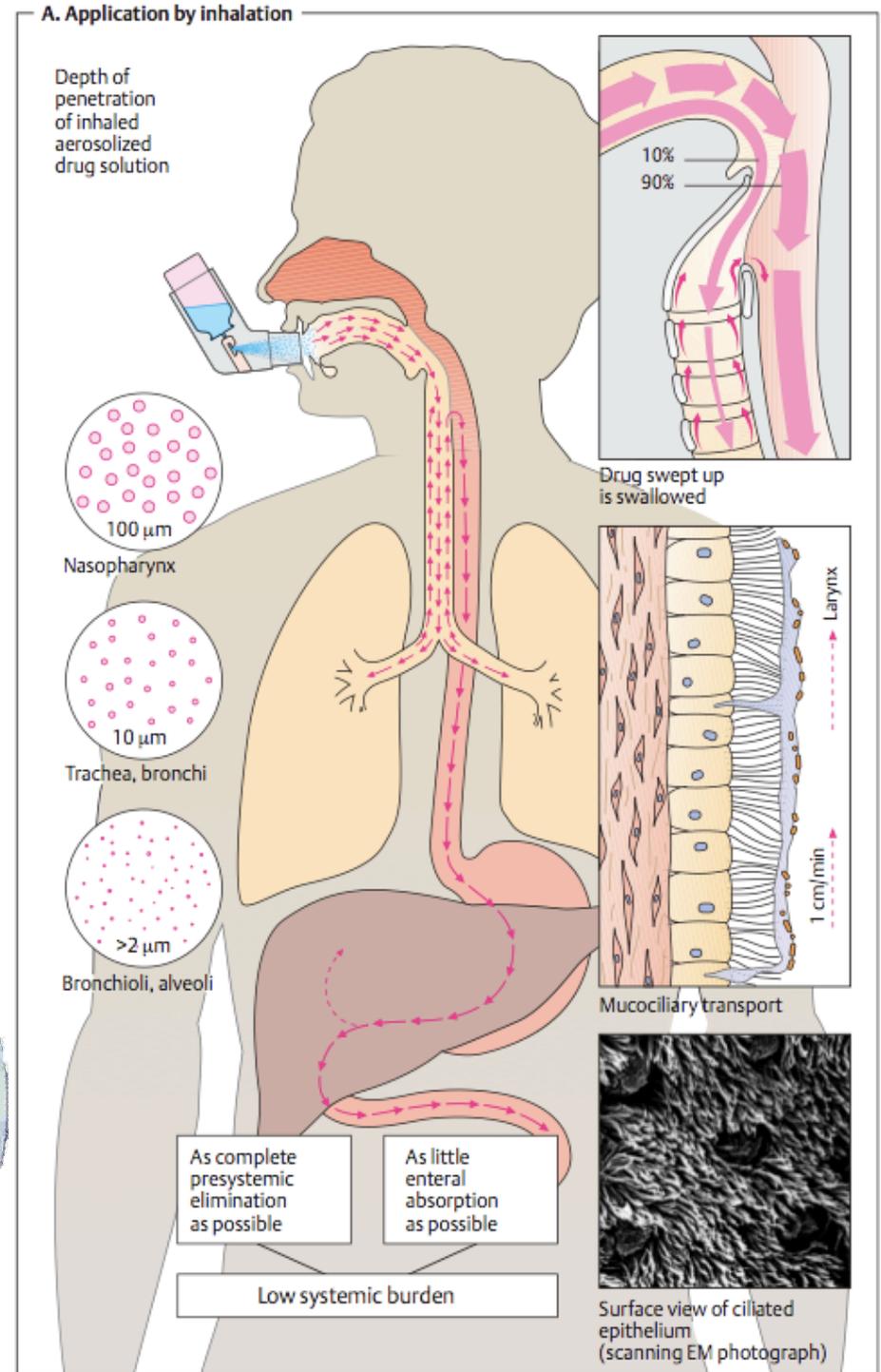
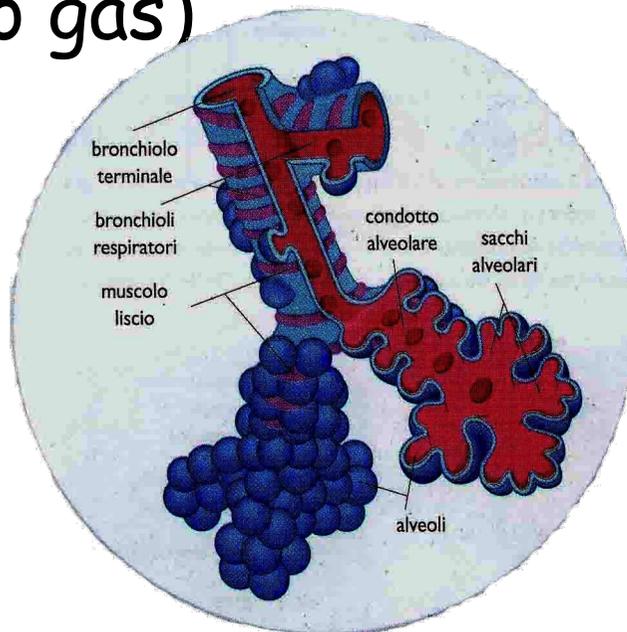
Forme iniettabili a rilascio controllato

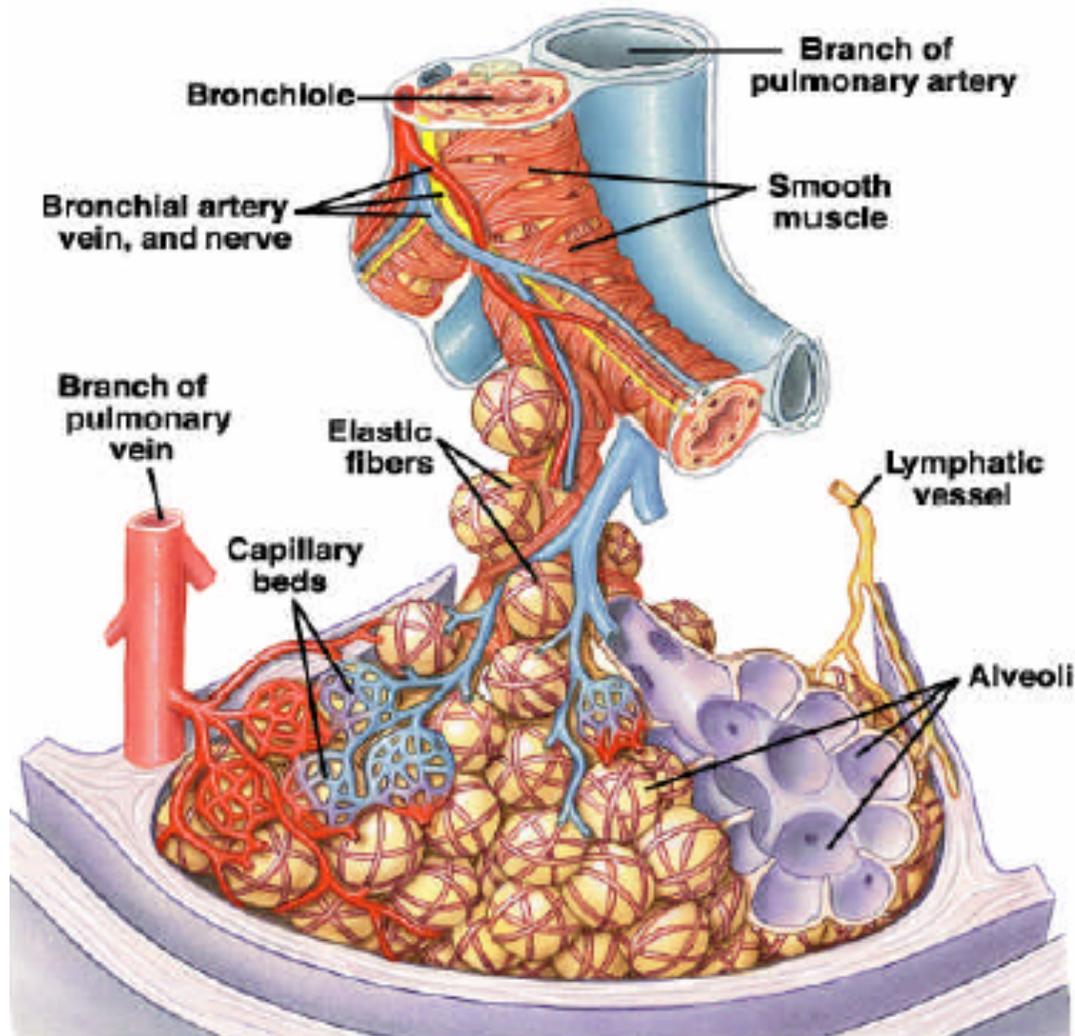
- Vantaggi:
 - Garantiscono la liberazione graduale per mesi o anni
- Limitazioni:
 - La velocità di rilascio è prefissata
 - In caso di tossicità è difficile o impossibile eliminare il farmaco

Vie di somministrazione dei farmaci

Vie enterali	Orale Sublinguale o buccale Rettale	
Vie parenterali sistemiche	Intravascolare	Endovenosa, intracardiaca, intraarteriosa
	Intramuscolare	
	Cutanea	Sottocutanea, intradermica
Altre vie	D'organo:	Intratecale, intraarticolare inalatoria (topiche, inalatoria anche sistemica)
	Intracavitaria	Intraperitoneale, intrapleurica
	Transcutanea	(principalmente topica ma anche regionale o sistemica)
	Transmucosale	Oculare, vaginale, ecc.

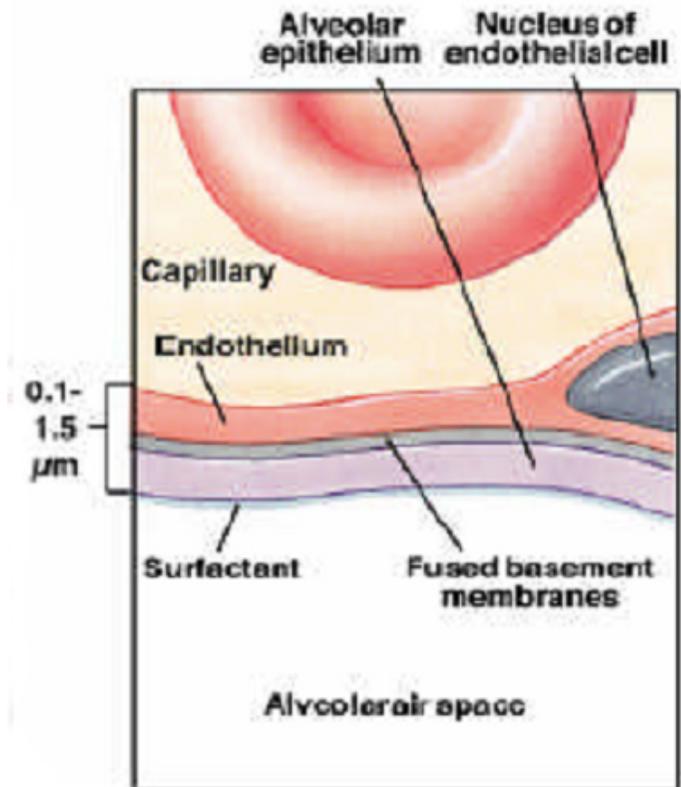
- **Via inalatoria:** permette l'assorbimento di vapori, gas o aerosols (farmaci solidi o liquidi sotto forma di particelle di minime dimensioni sospesi in aria o gas)





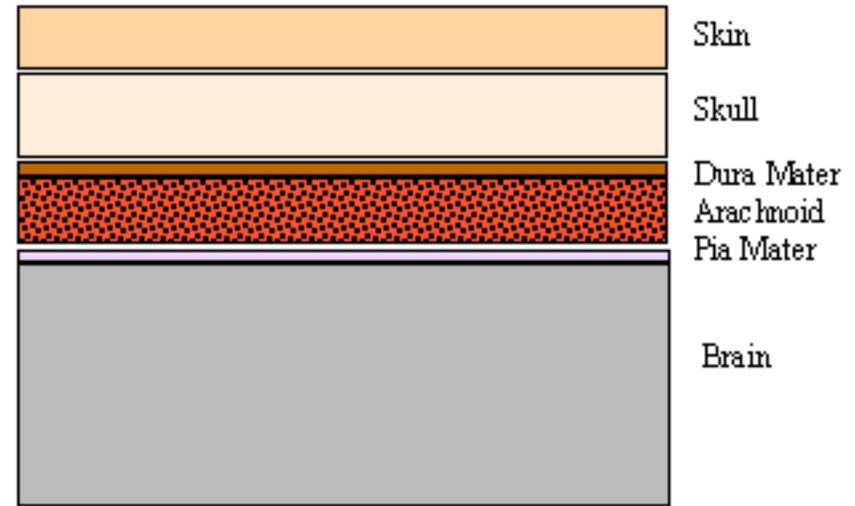
l'assorbimento è molto rapido (grande estensione della superficie assorbente, 200 m², epitelio molto sottile)

i farmaci possono essere destinati ad un uso sistemico (anestetici generali) o ad un uso topico (broncodilatatori, cortisonici)

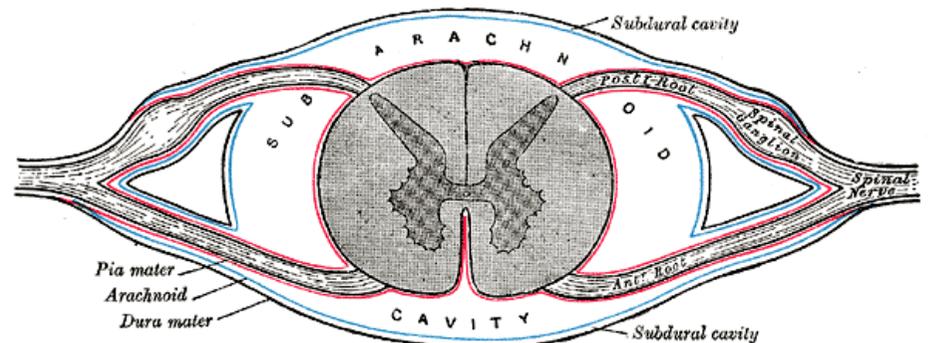


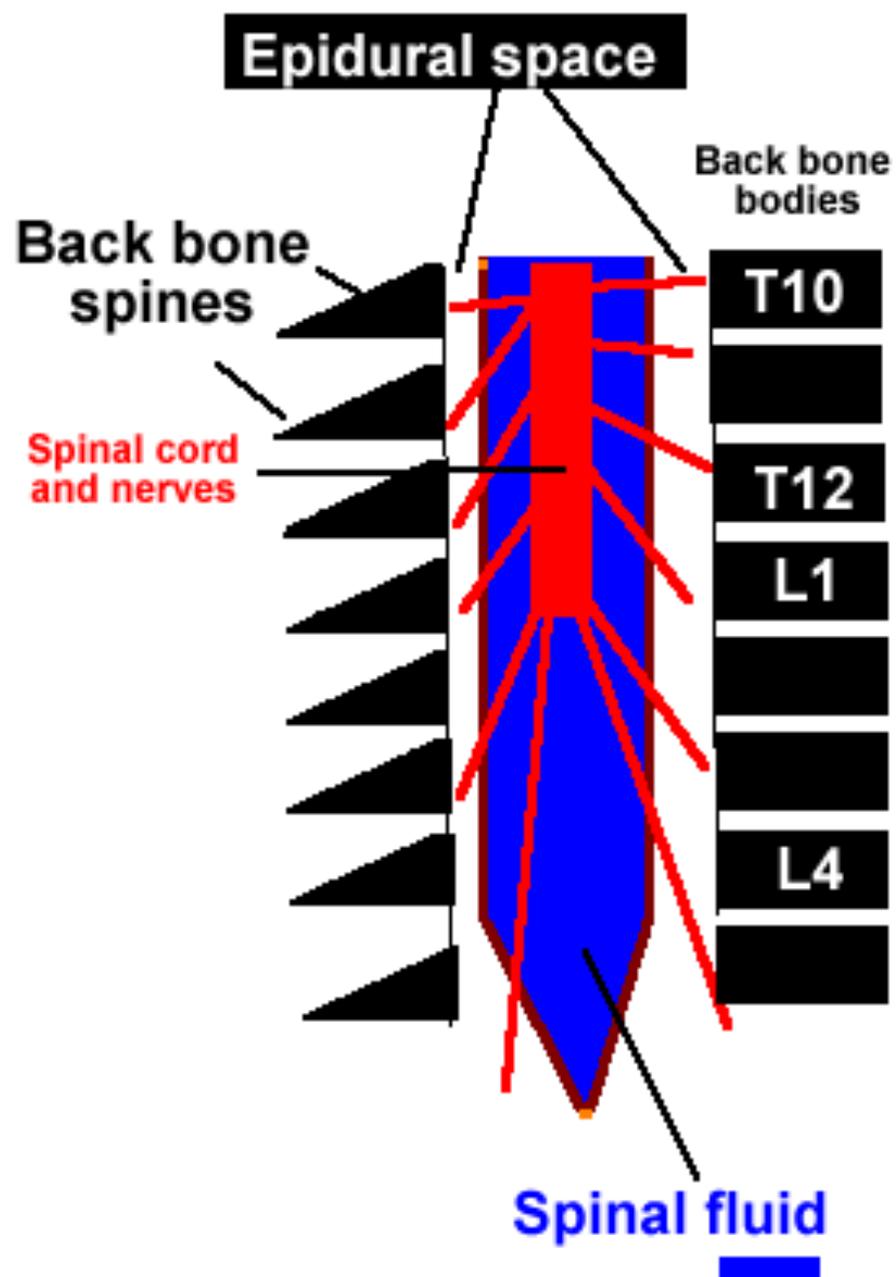
Via intratecale

spazio subaracnoideo



- I farmaci vengono introdotti nello spazio subaracnoideo per iniezione lombare (anestesia spinale o subaracnoidea) o intraventricolare
- deve essere aspirato un uguale volume di liquor
- antibiotici, anestetici, antineoplastici, mezzi di contrasto





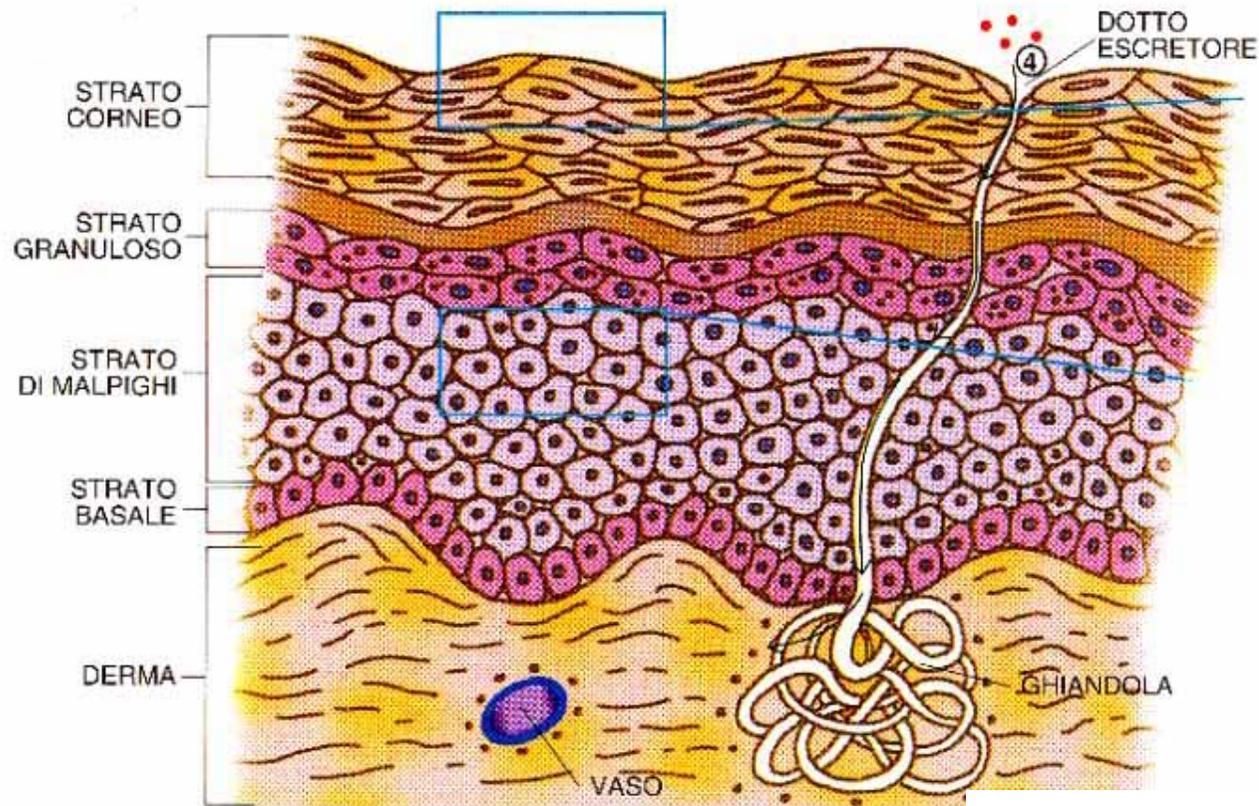
- Via intraarticolare
- via intraperitoneale
- via intrapleurica

Vie di somministrazione dei farmaci

Vie enterali	Orale Sublinguale o buccale Rettale	
Vie parenterali sistemiche	Intravascolare	Endovenosa, intracardiaca, intraarteriosa
	Intramuscolare	
	Cutanea	Sottocutanea, intradermica
Altre vie	D'organo:	Intratecale, intraarticolare inalatoria (topiche, inalatoria anche sistemica)
	Intracavitaria	Intraperitoneale, intrapleurica
	Transcutanea	(principalmente topica ma anche regionale o sistemica)
	Transmucosale	Oculare, vaginale, ecc.

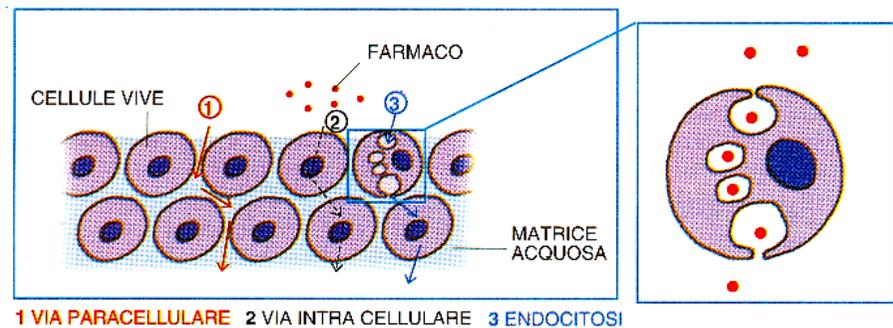
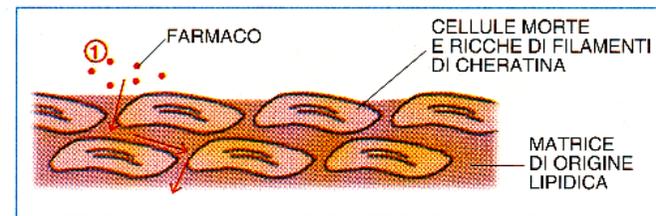
Via percutanea

- L'assorbimento è condizionato dallo stato della cute, dal grado di vascolarizzazione e dallo stato di idratazione (medicazioni occlusive)
- l'assorbimento avviene attraverso lo strato corneo, le ghiandole sudoripare e i follicoli piliferi
- regioni diverse della superficie corporea hanno spessore e quindi permeabilità diverse
- è una via di assorbimento importante anche dal punto di vista tossicologico
- i farmaci possono avere un impiego topico o sistemico (gliceril-trinitrato, scopolamina, nicotina, ormoni steroidei, clonidina)



Pochi farmaci in commercio:

- PM < 500 Da
- Molto lipofili
- Stabili
- Molto potenti



1 VIA PARACELLULARE 2 VIA INTRA CELLULARE 3 ENDOCITOSI

Forme a rilascio controllato per via transdermica

Producono un assorbimento sistemico di farmaco

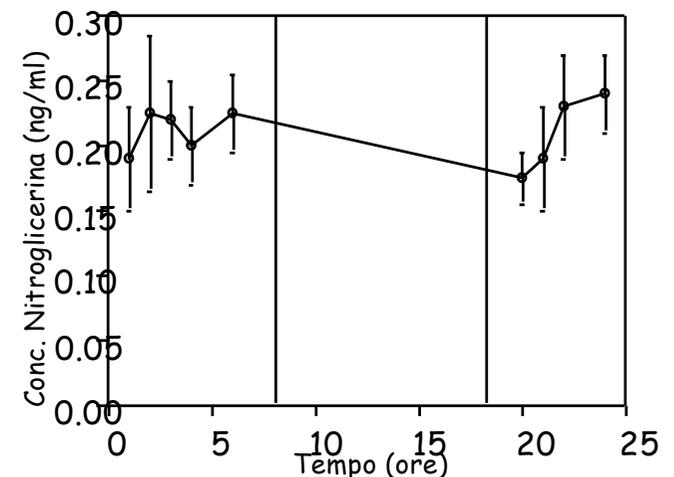
Vantaggi:

- Viene evitato l'effetto di primo passaggio epatico ed il metabolismo nel tratto gastro-intestinale
- Si ottengono livelli plasmatici costanti per periodi di tempo prolungati
- Non invasività
- Aumentata "compliance"
- Si riducono alcuni effetti collaterali

Limitazioni

- bassa permeabilità
- irritazione/sensibilizzazione locale
- tolleranza

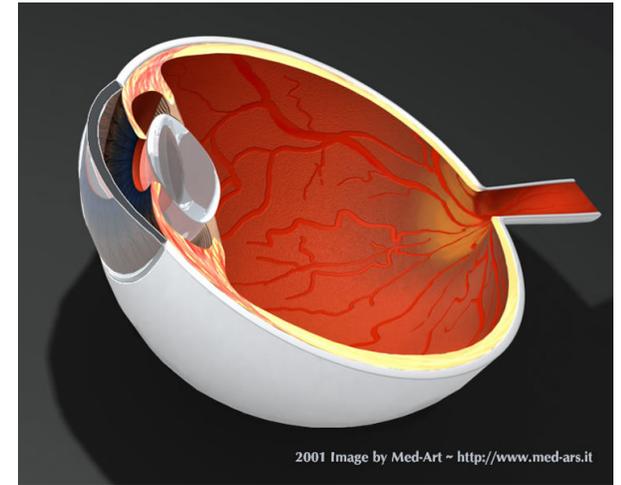
Transderm-Nitro®



Principali TDS in commercio in Italia

Data	Principio attivo	Nome commerciale	Durata
1981	Scopolamina	Transcop	72 h
1982	Nitroglicerina	Transderm-Nitro	12-24 h
1985	Clonidina	Catapresan-TTS	168 h
1986	Estradiolo	Estraderm-TTS	84 h
1991	Fentanile	Durogesic	72 h
1991	Nicotina	Nicotrans	24 h
1994	Testosterone	Testoderm	24 h
2002	Buprenorfina	Transtec	24 h
2004	Etinilestradiolo + norelgestromina	Evra	7 g
2006	Rotigotina	Neupro	24 h
2008	Rivastigmina	Exelon	24 h

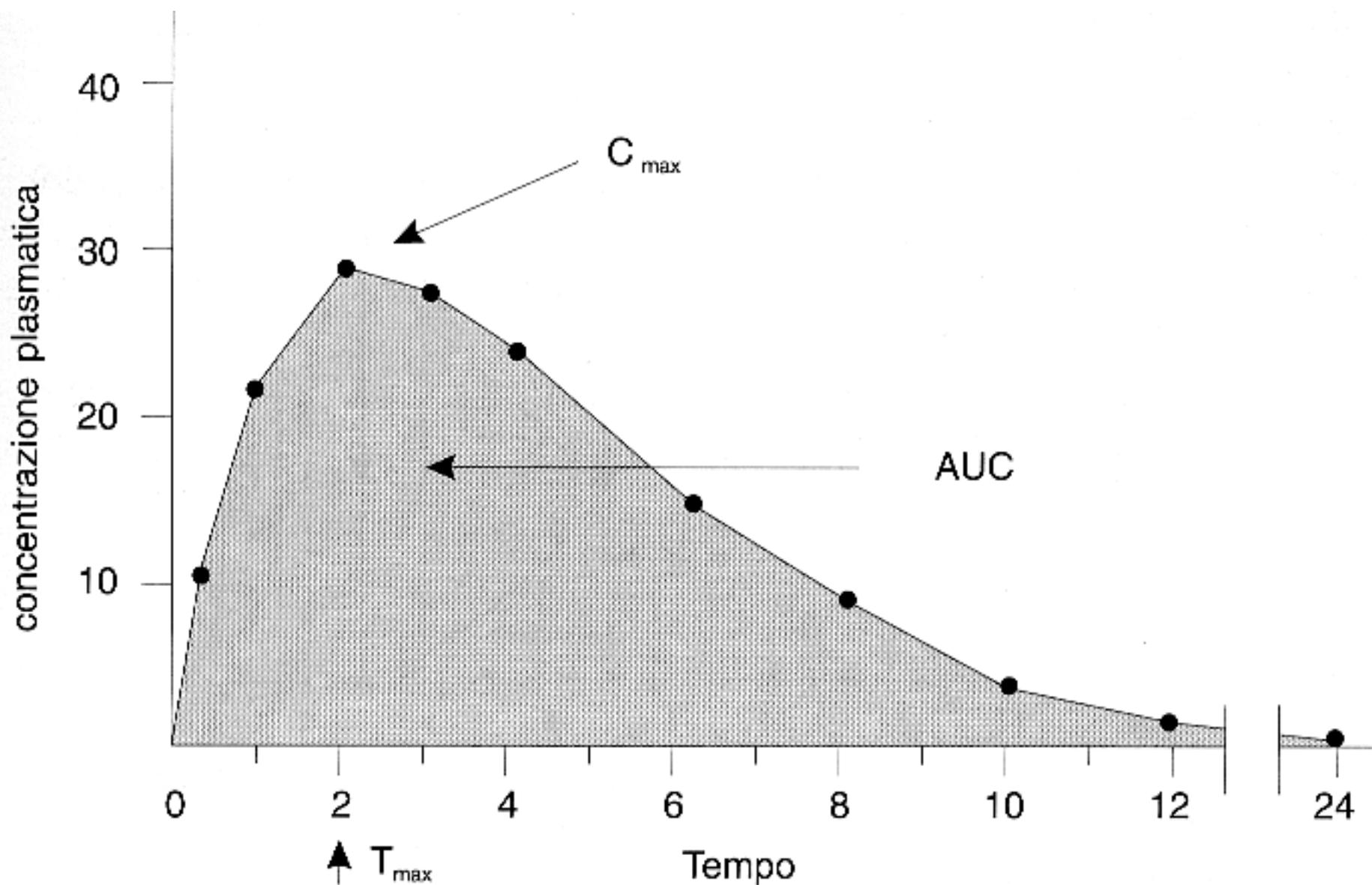
Vie mucosali



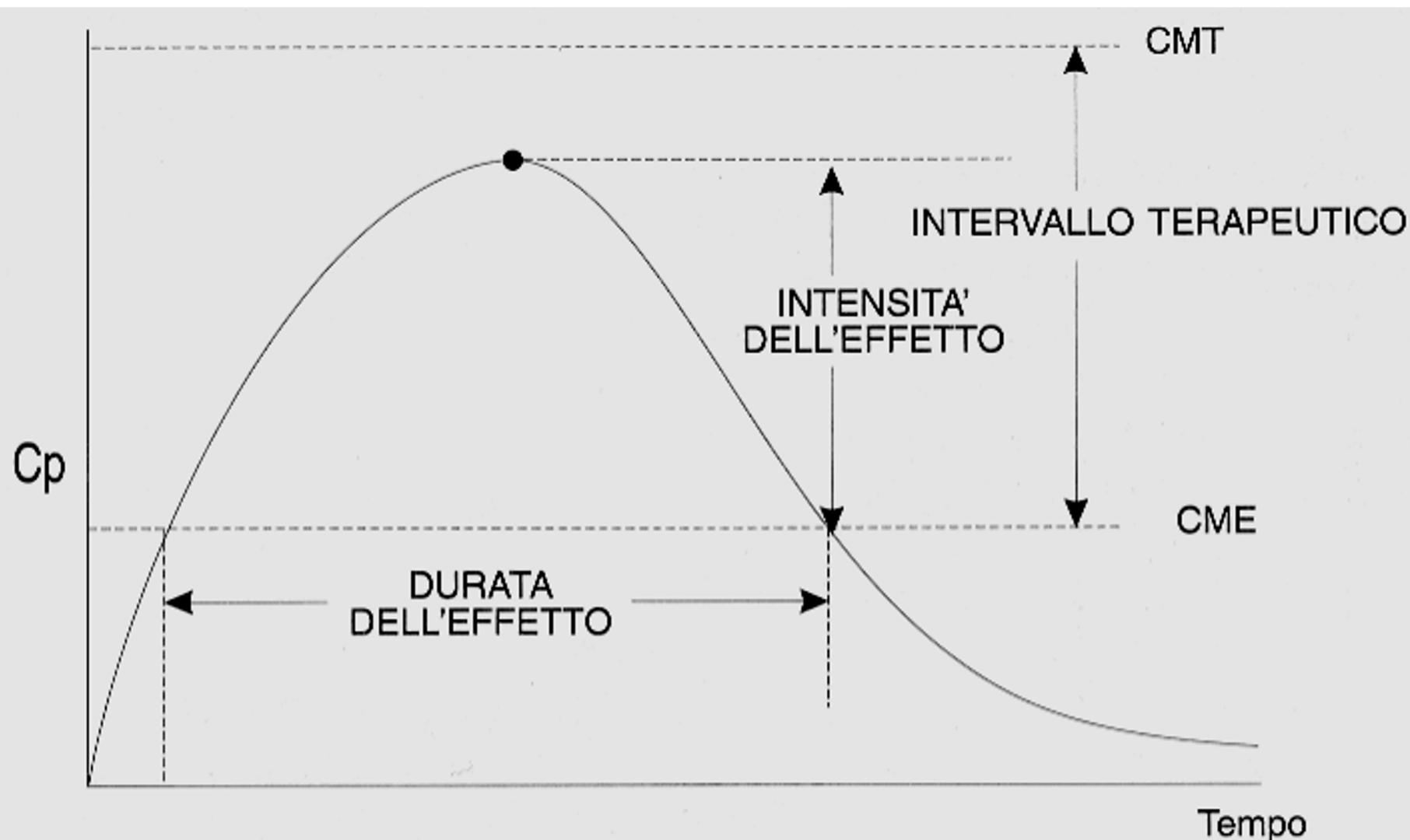
- Via congiuntivale (traccianti fluorescenti, atropina, antibiotici)
- via nasale (vasocostrittori, cocaina, peptidi e ormoni)
 - Ricca vascolarizzazione e drenaggio linfatico

Biodisponibilità di un farmaco

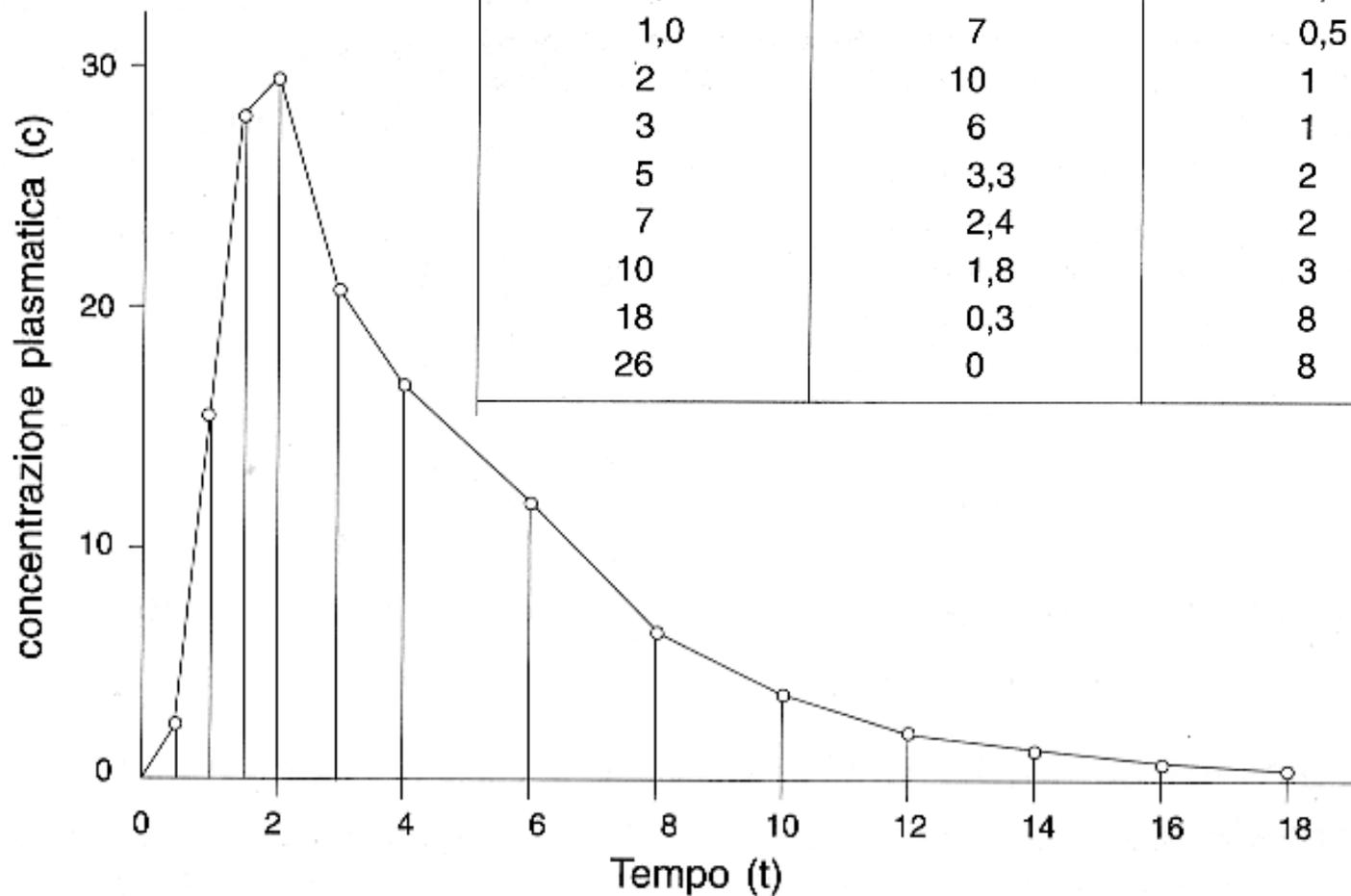
- frazione della dose somministrata che passa nella circolazione generale dopo la somministrazione per una qualsiasi via



Andamento temporale della concentrazione plasmatica di un farmaco. Sono indicati la concentrazione massima raggiunta (C_{max}), il tempo di massima concentrazione (T_{max}) e l'area sottocurva (AUC).



Rapporto tra la curva che esprime l'andamento temporale della concentrazione plasmatica di un farmaco e l'effetto farmacologico.
 (C_p = concentrazione plasmatica; CME= concentrazione minima efficace;
 CMT= concentrazione minima tossica).



Tempo (ore)	Concentrazione (mg/L)	Intervallo (ore)	Area ((mg/L) ora)
0	0	—	—
0,5	3	0,5	0,75
1,0	7	0,5	2,5
2	10	1	8,5
3	6	1	8,0
5	3,3	2	9,3
7	2,4	2	5,4
10	1,8	3	6,3
18	0,3	8	8,4
26	0	8	1,2

AUC tot: 50,35

Calcolo dell'AUC mediante il metodo dei trapezi

$$AUC = \sum_{i=0}^{i=n} \frac{1}{2} (C_i + C_{i+1}) (t_{i+1} - t_i)$$

Biodisponibilità assoluta

$$F = \frac{AUC_{exv} DOSE_{ev}}{AUC_{ev} DOSE_{exv}}$$

AUC_{ev} = area sotto la curva del farmaco dato endovena

AUC_{exv} = area sotto la curva del farmaco dato per via extravasale

$DOSE_{ev}$ = dose del farmaco dato endovena

$DOSE_{exv}$ = dose del farmaco dato per via extravasale

Problema: quattro diverse preparazioni di un nuovo farmaco sono state studiate in gruppi di volontari sani, misurando le AUC delle curve tempo-concentrazioni plasmatiche. I risultati sono i seguenti:

Formulazione	Dose (mg)	AUC ($\mu\text{g/ml ora}$)
Fiala (iv)	50	37,8
Gocce (os)	100	65,3
Compresse (os)	200	92,1
Supposte	300	108,4

Quali saranno le biodisponibilità assolute delle preparazioni?

Formulazione	Dose (mg)	AUC ($\mu\text{g/ml ora}$)
Fiala (iv)	50	37,8
Gocce (os)	100	65,3
Compresse (os)	200	92,1
Supposte	300	108,4

$$F_{\text{gocce}} = 65,3 \times 50 / 37,8 \times 100 = 0,86$$

$$F_{\text{comp}} = 92,1 \times 50 / 37,8 \times 200 = 0,61$$

$$F_{\text{supp}} = 108,4 \times 50 / 37,8 \times 300 = 0,48$$

Bioequivalenza

Due preparazioni farmaceutiche sono dette:

- *biologicamente equivalenti* (bioequivalenti) se portano alle stesse concentrazioni plasmatiche nel tempo, quando somministrate allo stesso individuo
- *terapeuticamente equivalenti* se danno lo stesso effetto terapeutico, quando somministrate allo stesso individuo

Bioequivalenza

- È particolarmente importante per quei farmaci che:
 - sono poco solubili in acqua (la dissoluzione diventa la tappa limitante del processo di assorbimento);
 - hanno un basso indice terapeutico;
 - sono molto potenti (in tal caso spesso il rapporto eccipienti/farmaco è molto elevato e l'influenza della variabilità della formulazione risulta aumentata);
 - hanno una biodisponibilità assoluta bassa e variabile;
 - sono usate per il trattamento o la prevenzione di situazioni morbose gravi