

Vie di somministrazione

Naturali

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

Artificiali

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

Vie enterali

PRO

Sicure, economiche, pratiche

CONTRO

Maggiore variabilità interindividuale

VIA ORALE

- La più utilizzata
- Basso costo
- Terapie subcroniche e croniche
- Assorbimento nell'intestino tenue
- Latenza di comparsa dell'effetto
- Effetto di primo passaggio
- Paziente collaborativo
- Rilascio controllabile secondo FF

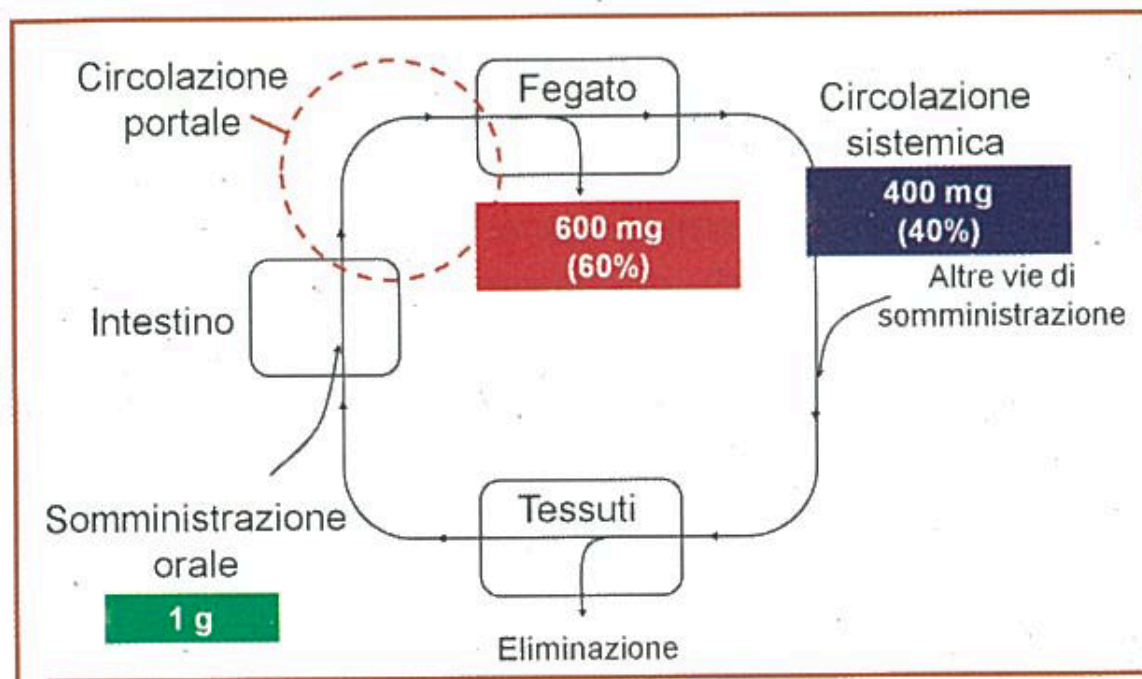
VIA SUBLINGUALE

- Effetto di primo passaggio minore o del tutto trascurabile (< vs via orale)
- Rapida comparsa dell'effetto

VIA RETTALE

- Effetti locali e sistemici
- Assorbimento incompleto
- Latenza di comparsa dell'effetto
- Effetto di primo passaggio < via orale
- Paziente non collaborativo o bambini

Effetto di primo passaggio

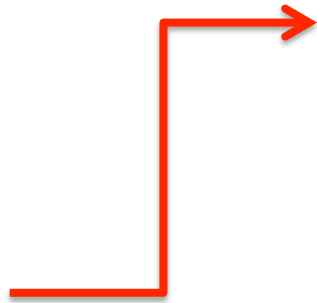


○ **FIG. 1.5.** Biodisponibilità dei farmaci. Durante il processo di assorbimento dei farmaci (vie enterali, intramuscolare, sottocutanea, transdermica), una quota più o meno elevata di farmaco è persa e non raggiunge la circolazione sistemica. Nell'esempio riportato in figura, solo il 40% del farmaco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

Assorbimento & Biodisponibilità

Assorbimento

- Velocità
- Entità
- Biodisponibilità



Biodisponibilità

- *Frazione di farmaco immodificato che raggiunge la circolazione sistemica a seguito di somministrazione attraverso una qualsiasi via*

E' influenzata da:

- 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
- $F = \frac{AUC_{per\ os} \times 100}{AUC_{IV}}$

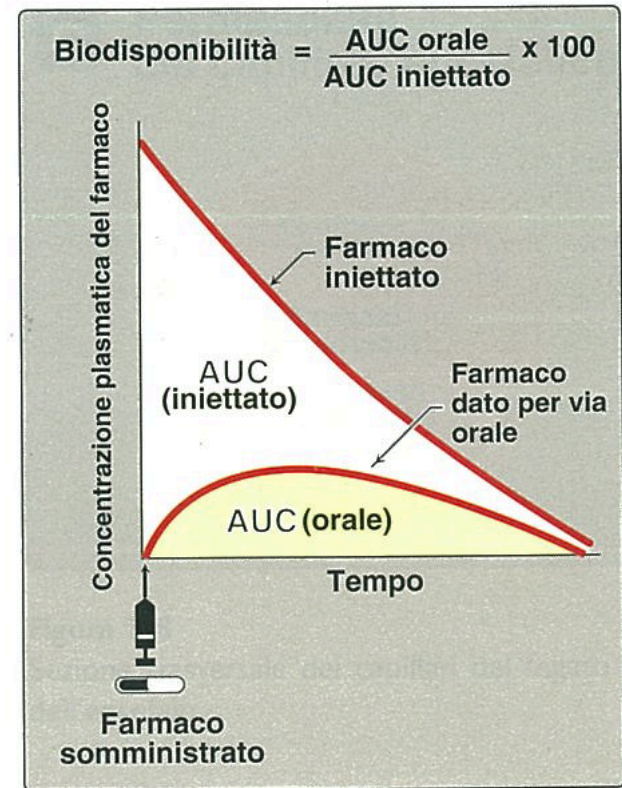


Figura 1.7

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

Vie parenterali

- ❑ Prevedono l'impiego di un dispositivo di somministrazione con soluzione di continuità della cute
- ❑ Farmaci ad elevato PM, stato di ionizzazione...
- ❑ Impiego talvolta ristretto solo in ambienti ospedalieri o da parte di operatori sanitari

VIA ENDOVENOSA

- Non c'è fase di assorbimento
- Rapida insorgenza effetto
- Precisione e regolazione della dose
- Bolo o infusione prolungata
- Effetti tossici locali o sistemici (somministrare lentamente)
- Non reversibile

VIA INTRAMUSCOLARE

- Fase di assorbimento (di solito rapida)
- Velocità di assorbimento modulabile con veicolo o FF
- Non per tutti i farmaci (es. eparina)

VIA SOTTOCUTANEA

- Assorbimento lento e costante
- Farmaci non irritanti

Altre vie

VIA INALATORIA

- Per vapori e gas anestetici
- Per effetti locali

VIA CUTANEA

- Topica x effetti locali
- Transdermica x effetti sistemici
- Modulabile con FF

VIA MUCOSALE

- Generalmente per effetto locale
- Occhio, cavità orale, cavità mucose

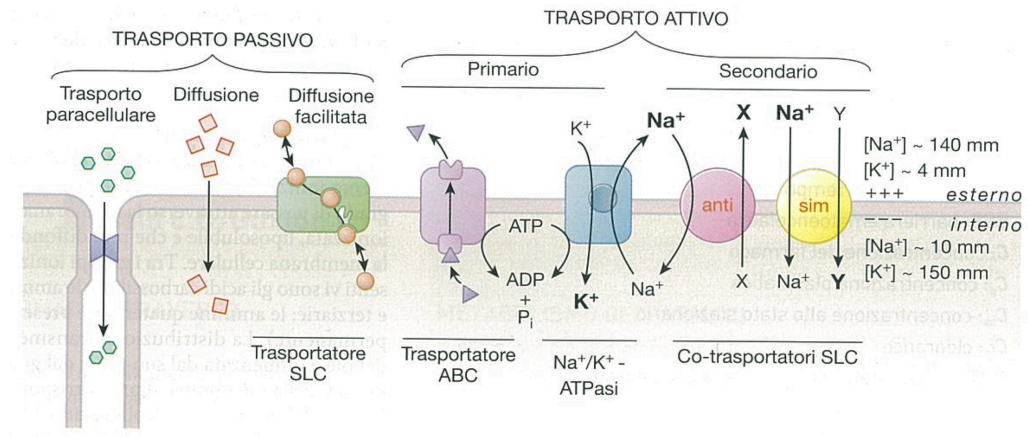
Passaggio dei farmaci attraverso le membrane cellulari

Processo fondamentale della cinetica dei farmaci durante i processi di:

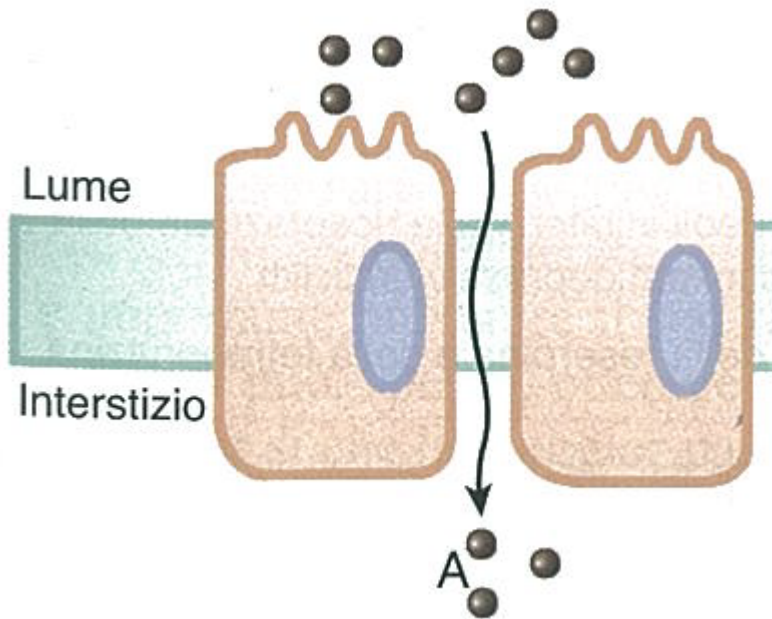
- Assorbimento
- Metabolismo
- Distribuzione
- Escrezione

Quattro meccanismi:

- Diffusione passiva
- Diffusione facilitata
- Trasporto attivo
- Endocitosi

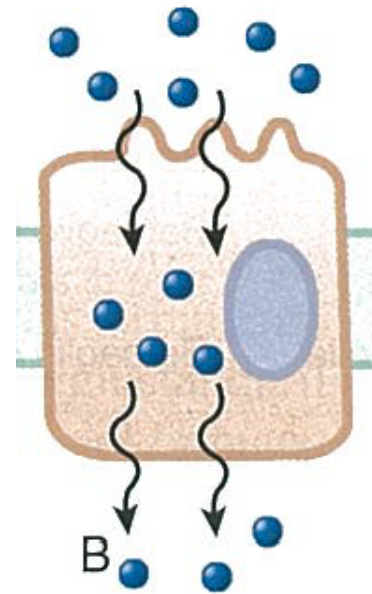


Diffusione passiva attraverso i canali acquosi



- Attraverso giunzioni serrate di epitelii ed endoteli
- Regolata da gradiente concentrazione
- Farmaci legati a proteine plasmatiche di grandi dimensioni (es. albumina) non passano

Diffusione passiva attraverso membrane lipidiche



- Regolata da gradiente di concentrazione
- Proporzionale al coefficiente di partizione lipidi/acqua
- Per farmaci < 1000 Dalton
- Descritto dalla Legge di Fick

Legge di Fick:

$$\text{Flusso} = \frac{(C_1 - C_2) \times A \times C_p}{S}$$

$$C_1 > C_2$$

A = Area

C_p = coefficiente di permeazione

S = spessore

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 $BH^+ \rightleftharpoons B + H^+$

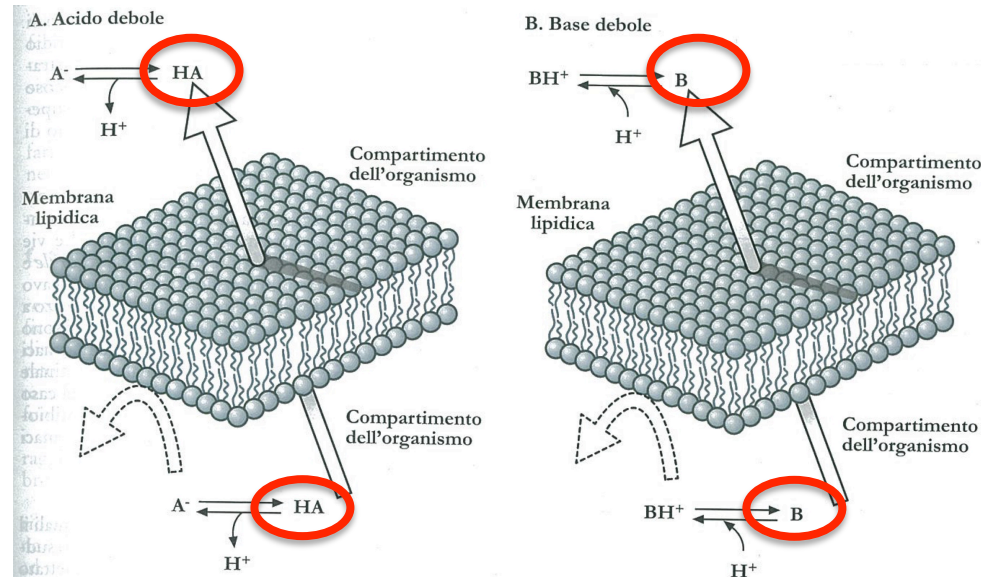
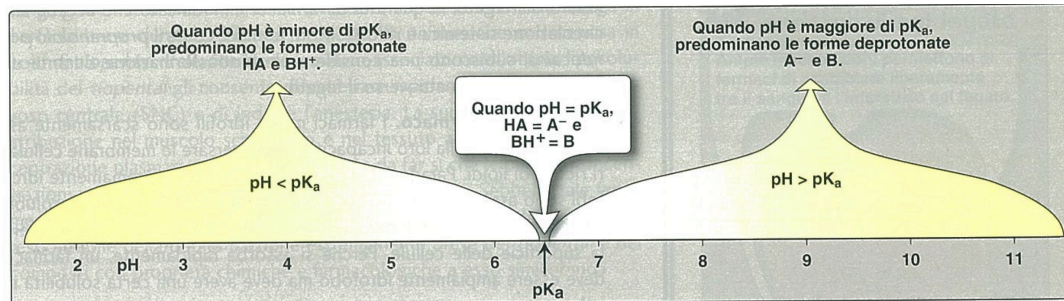


Figura 1.4. L'equilibrio acido-base influenza l'assorbimento dei farmaci. In ragione dell'equilibrio acido-base sia per i farmaci acidi che quelli basici esistono forme cariche che non superano agevolmente le membrane e forme prive di carica che vi si sciolgono facilmente. Queste forme sono in equilibrio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



Diffusione passiva attraverso membrane lipidiche – elettroliti deboli

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

Nel plasma:

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

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

Nel succo gastrico:

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

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

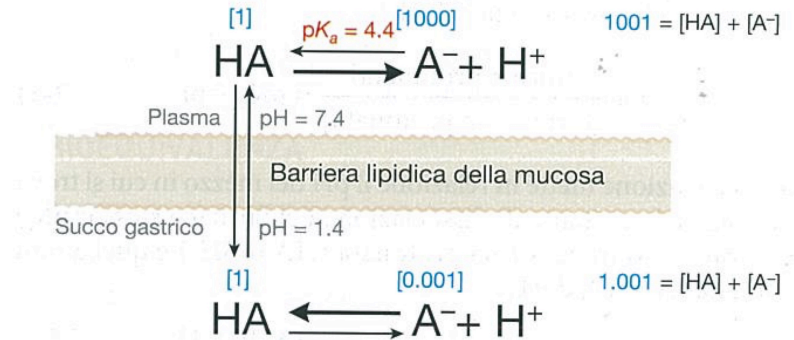


Figura 2-3 Influenza del pH sulla distribuzione di un acido debole ($pK_a = 4,4$) tra plasma e succo gastrico, separati da una barriera lipidica. Un acido debole si dissocia diversamente nel plasma (pH 7.4) e nell'ambiente acido gastrico (pH 1.4): il pH più elevato facilita la dissociazione; il pH più 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

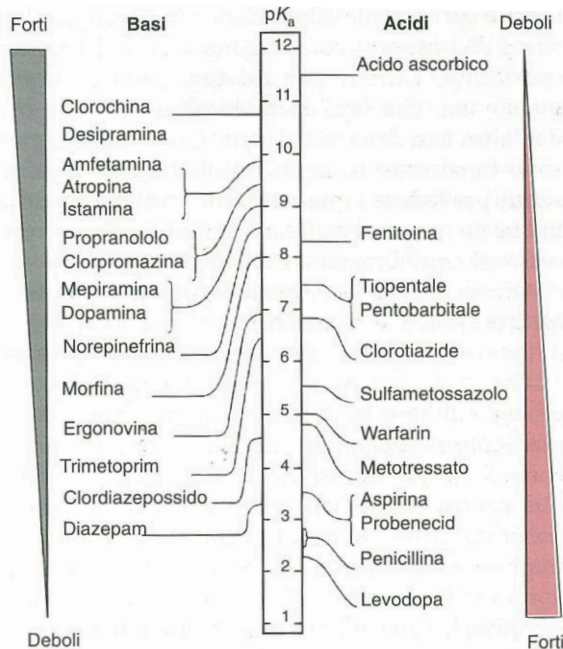


Figura 4.4 Valori di pK_a per alcuni farmaci acidi e basici.

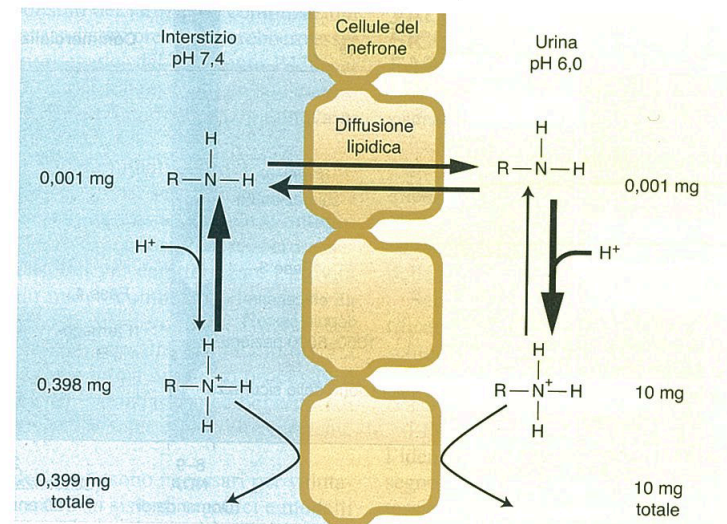
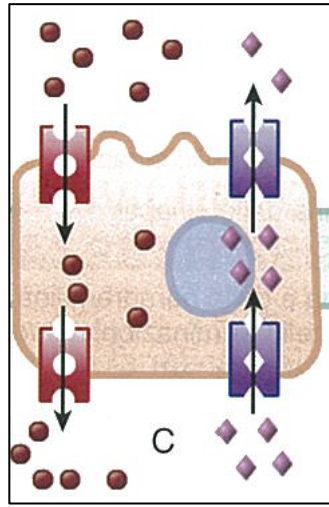


FIGURA 1-5. Intrappolamento di una base debole (metamfetamina) nell'urina quando l'urina è più acida del sangue. Nel caso ipotetico illustrato, la forma neutra diffusibile del farmaco ha raggiunto l'equilibrio attraverso la membrana, ma la concentrazione totale urinaria (forma neutra più forma caricata) (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** (idrolisi ATP)

- Equazione di Michaelis-Menten

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

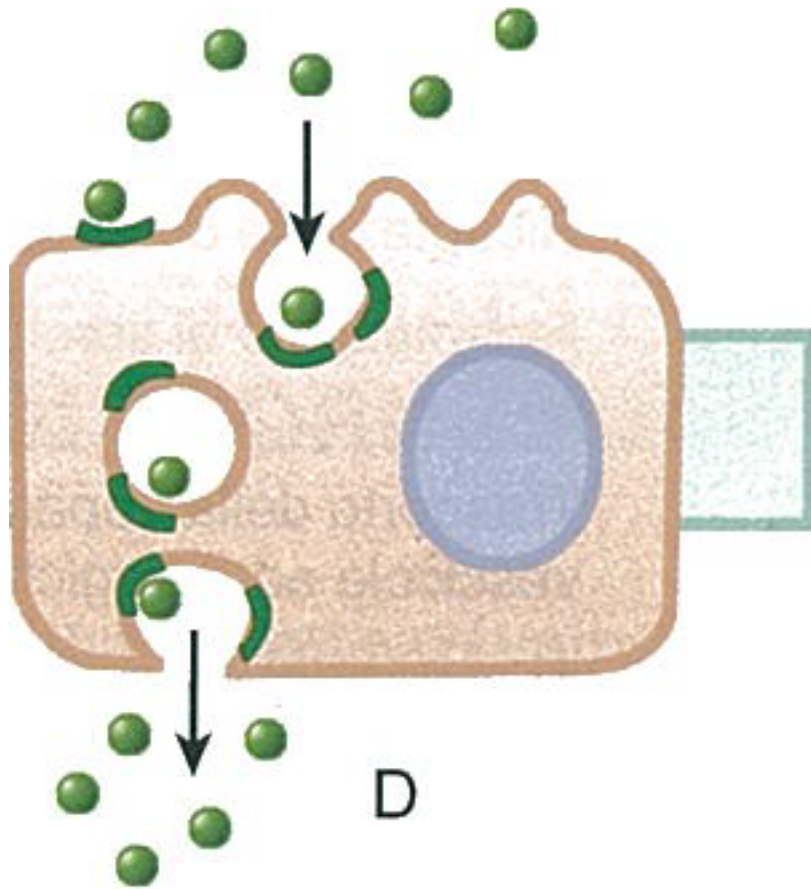
con K_M = concentrazione alla quale $J = J_{\max}$

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

- dal sito di somministrazione alla circolazione sistemica -
- generalmente mediato da processi di diffusione passiva -

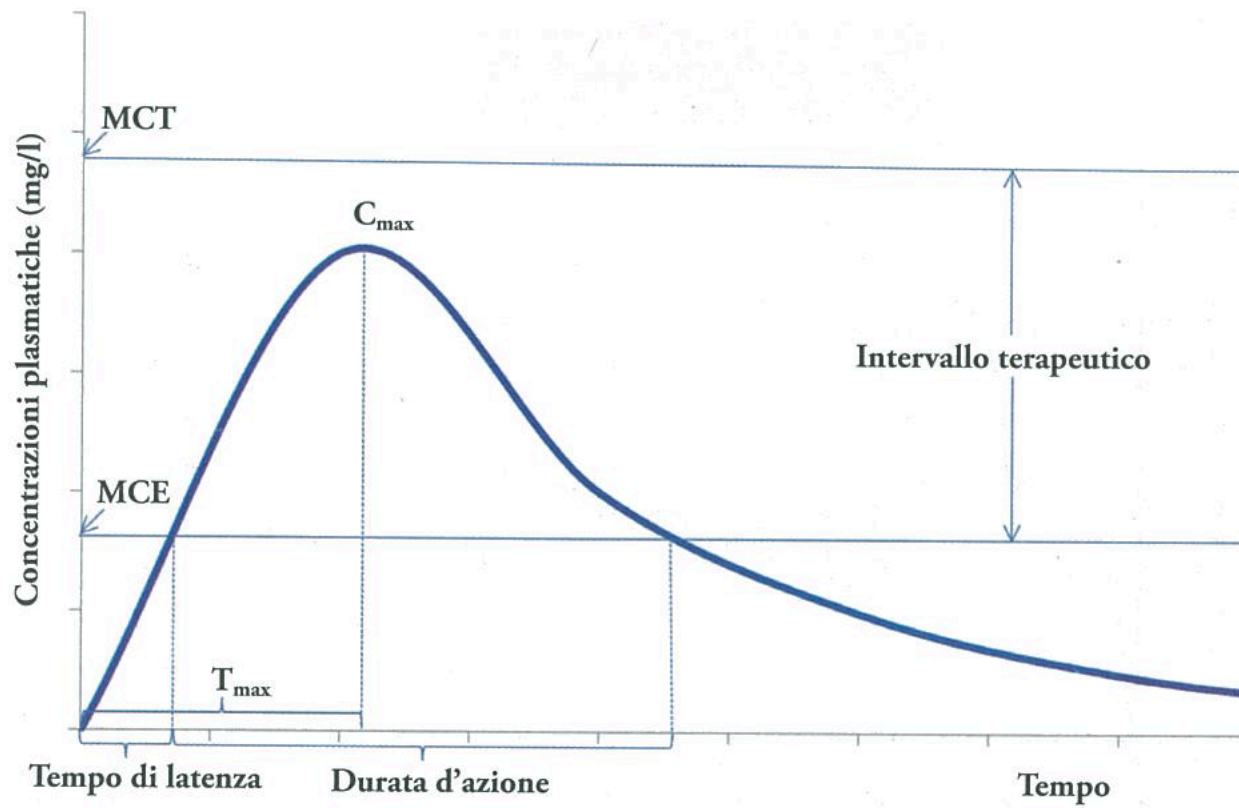


Figura 3.4. Livelli ematici ipotetici di un farmaco somministrato per via orale. MCT: Minima Concentrazione Tossica; MCE: Minima Concentrazione Efficace; T_{max} : tempo per raggiungere la concentrazione massima (C_{max}).

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

Distribuzione

- Il farmaco diffonde dal plasma ai vari compartimenti tissutali, raggiungendo il sito d'azione
- Determina la rapidità con cui compare la risposta terapeutica e la sua durata

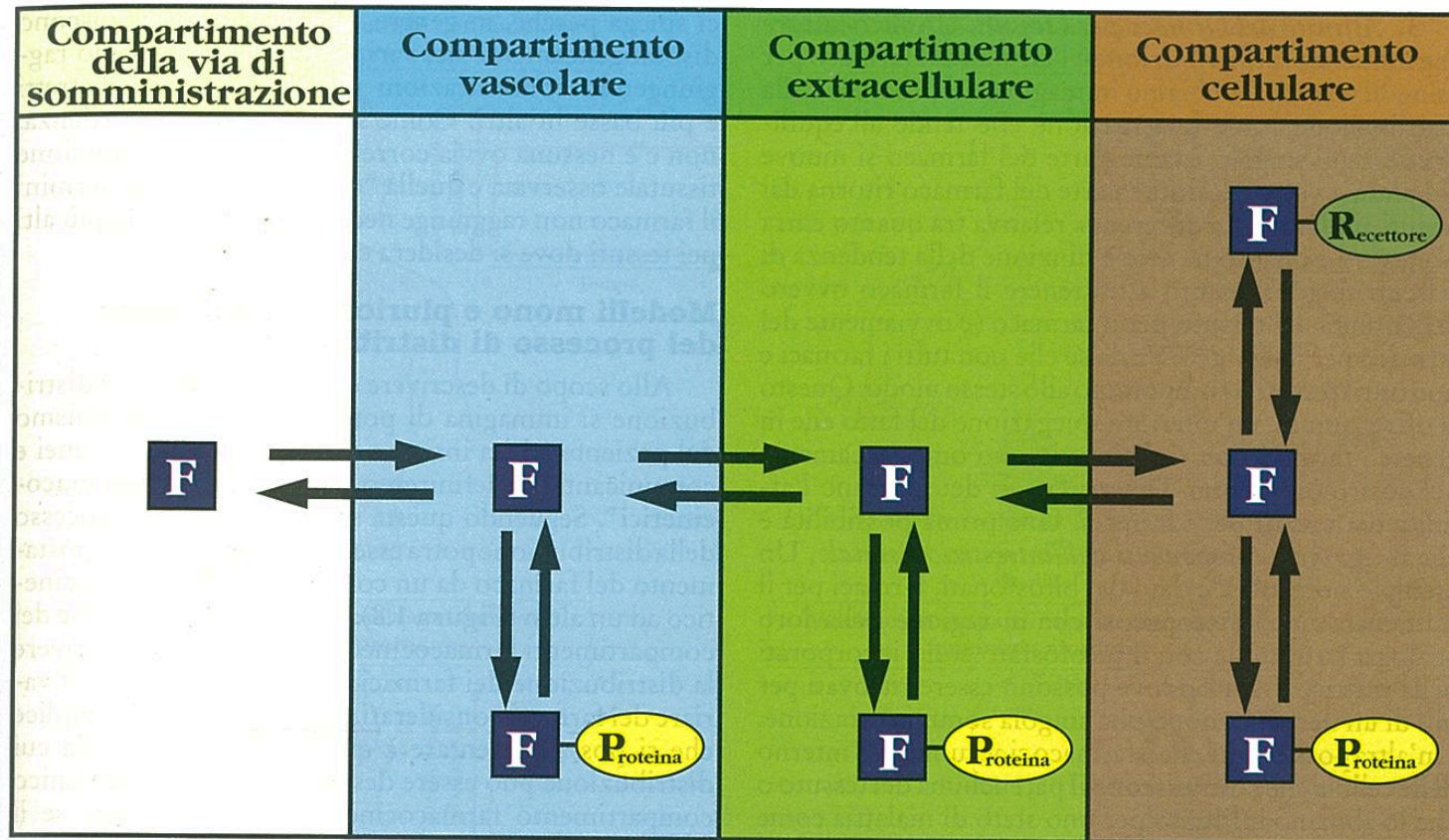


Figura 1.7. Rappresentazione dei compartimenti di distribuzione del farmaco. F = Farmaco Libero; F-R = Farmaco legato al recettore; F-P = Farmaco legato a proteine non recettoriali.