

Farmacocinetica

Principi generali sul passaggio dei farmaci attraverso le barriere biologiche





Un farmaco ideale:

una pillola al giorno per via orale



E' importante conoscere.... Farmacocinetica e
Farmacodinamica

Assorbimento Distribuzione
Metabolismo Eliminazione
Sicurezza del farmaco

**Il giusto farmaco per il giusto
paziente**

...TERAPIA FARMACOLOGICA

IL GIUSTO FARMACO ALLA GIUSTA DOSE AL GIUSTO PAZIENTE A
PRIORI



FARMACOLOGIA: concetti e definizioni

Farmaci e organismo umano ↔ Interazione bidirezionale

I Fase:
Farmaceutica

Interazioni
farmaceutiche

Applicazione

Liberazione

II Fase:
Farmacocinetica

Interazioni
farmacocinetiche

Assorbimento

Distribuzione

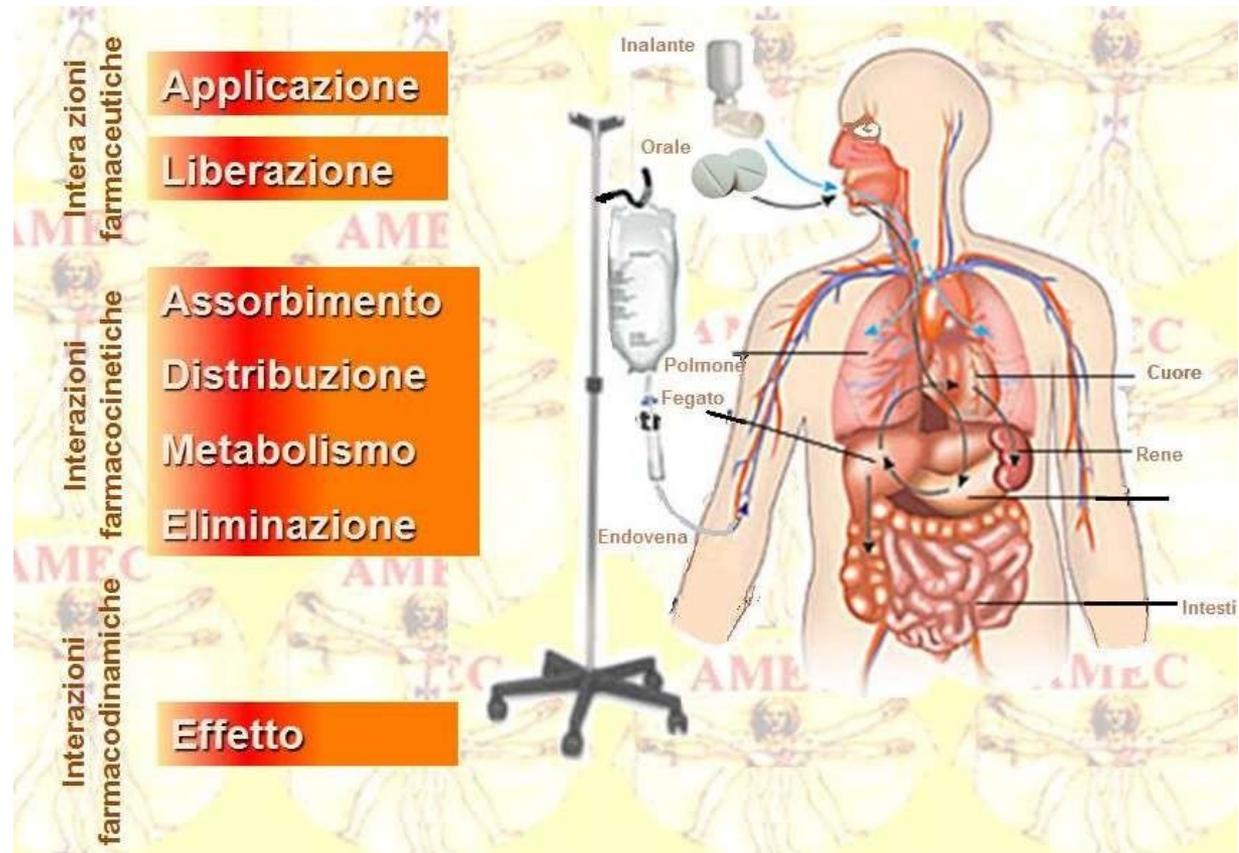
Metabolismo

Eliminazione

III Fase:
Farmacodinamica

Interazioni
farmacodinamiche

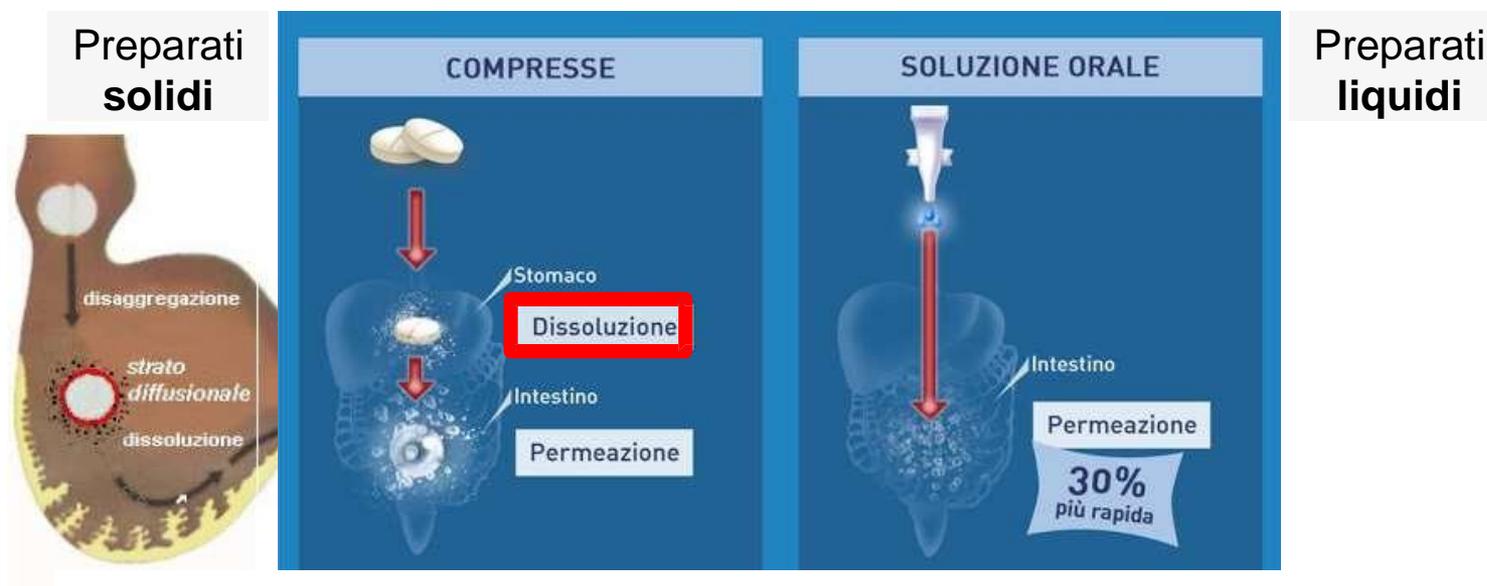
Effetto



FARMACEUTICA

Liberazione del principio attivo dalle forme farmaceutiche

**IL PRINCIPIO ATTIVO PER ESSERE DISPONIBILE
DEVE ESSERE PRESENTE IN FORMA SOLUBILE**



La forma farmaceutica consente di:

- **Modulare l'attività (topica o sistemica) e la durata d'azione**
- **Aumentare la stabilità mediante variazioni chimiche (salificazione di acidi insolubili), chimico-fisiche e fisiche (grandezza e area superficiale delle particelle)**

FARMACO SOMMINISTRATO

(A) assorbimento

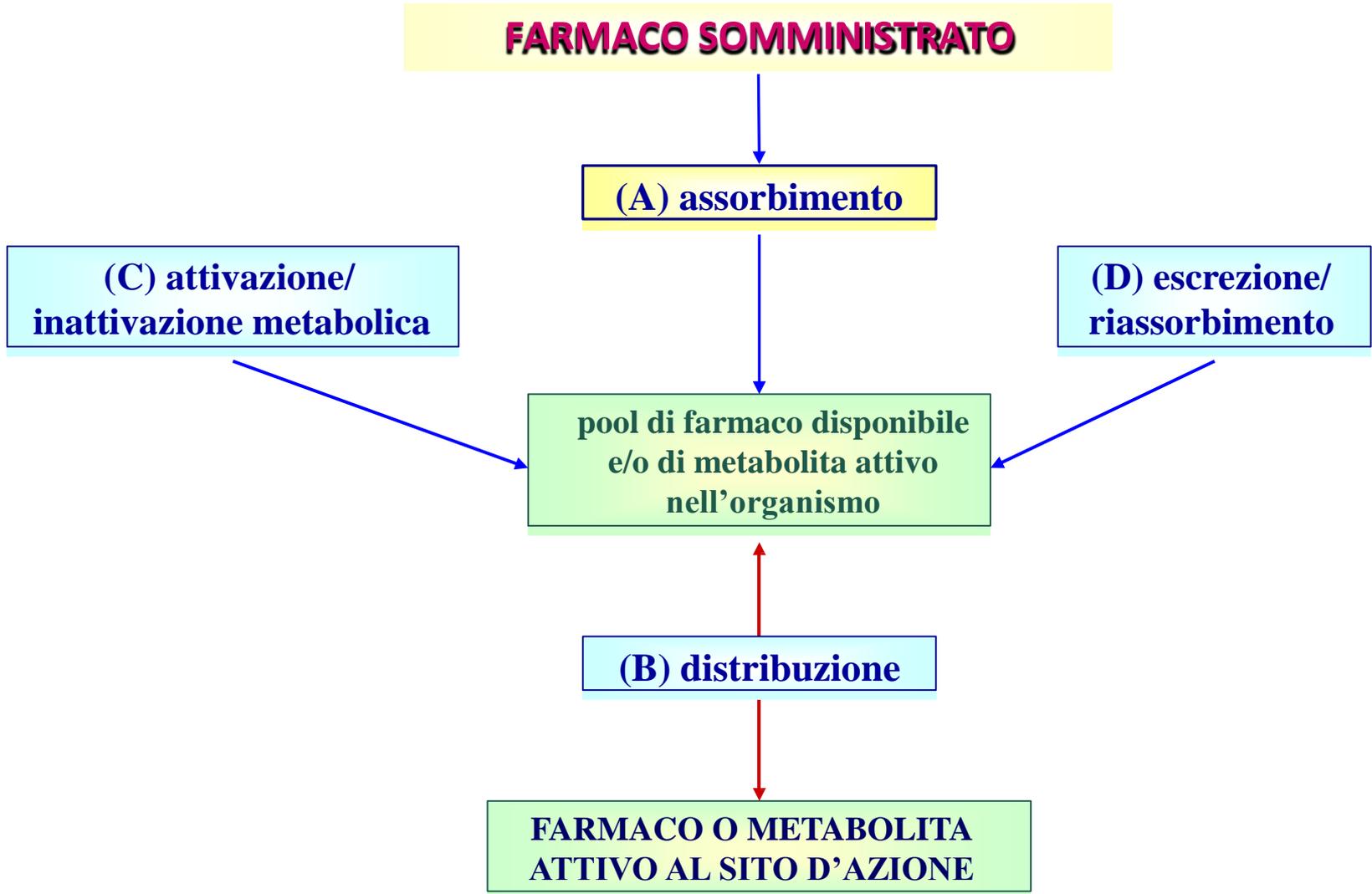
**(C) attivazione/
inattivazione metabolica**

**(D) escrezione/
riassorbimento**

**pool di farmaco disponibile
e/o di metabolita attivo
nell'organismo**

(B) distribuzione

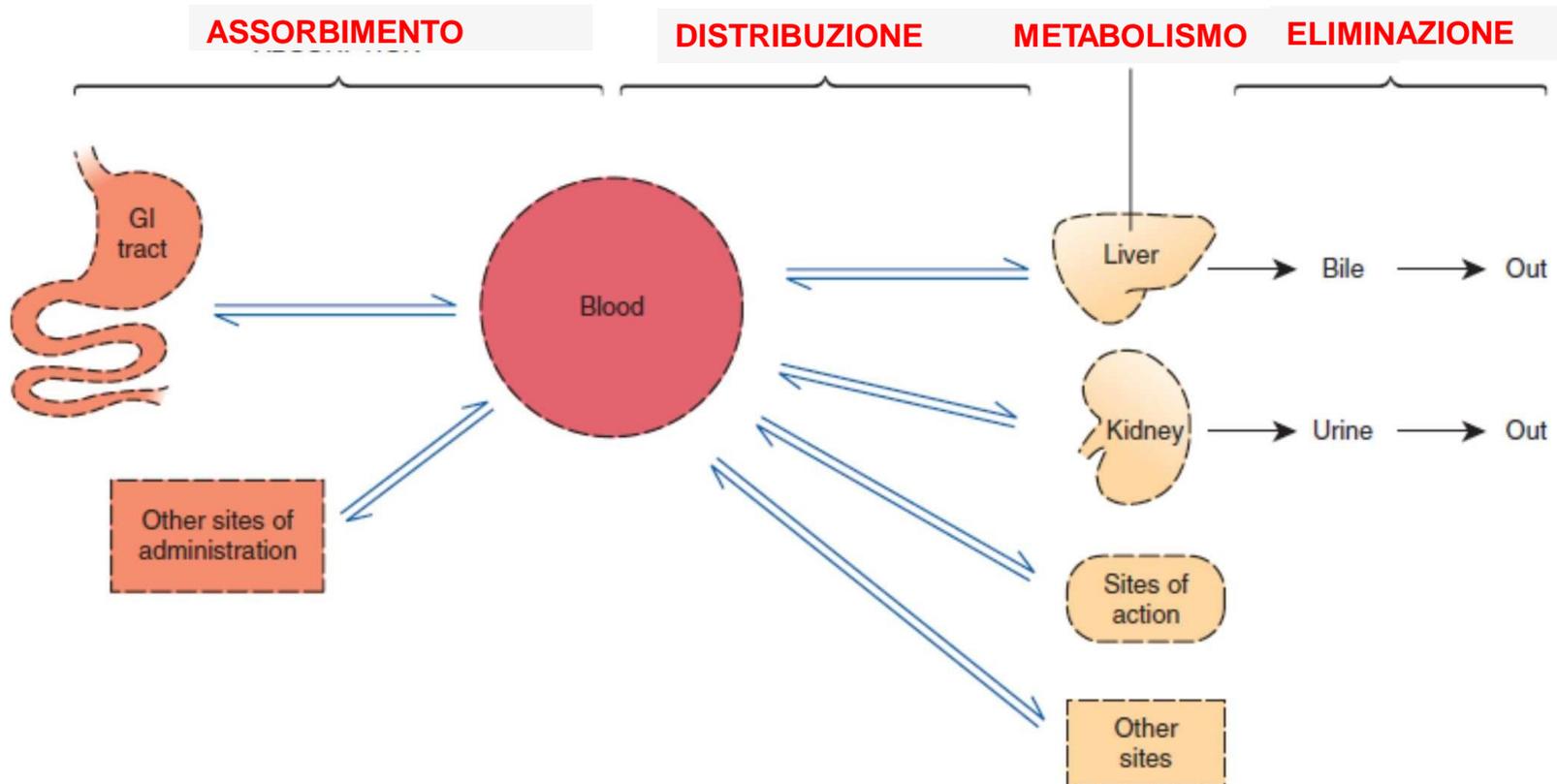
**FARMACO O METABOLITA
ATTIVO AL SITO D'AZIONE**



FARMACOCINETICA

CHE COSA E'?

Passaggio del principio attivo attraverso l'organismo



Origine dei farmaci

I farmaci possono essere **NATURALI**, di **SINTESI** o **BIOTECNOLOGICI**

I naturali possono essere di origine:

- Minerale → es. bicarbonato
- Vegetale → es. digitale es.
- Animale → insulina es.
- Biologica → penicillina

I sintetici possono essere:

Analoghi di sostanze naturali (es. aspirina)

Molecole chimiche non presenti in natura (es. diazepam)

-

I biotecnologici possono essere prodotti utilizzando l'uso integrato della microbiologia, biochimica e ingegneria genetica applicando la capacità di microrganismi, colture di tessuti o

FARMACOCINETICA

Studia i movimenti del farmaco nell'organismo, analizza gli eventi biologici che conseguono alla somministrazione di un farmaco. Le varie fasi della cinetica di un farmaco sono:

Assorbimento

Passaggio del farmaco dalla sede di applicazione al sangue attraverso le membrane biologiche

Distribuzione

Distribuzione del farmaco dal sangue ai diversi compartimenti dell'organismo

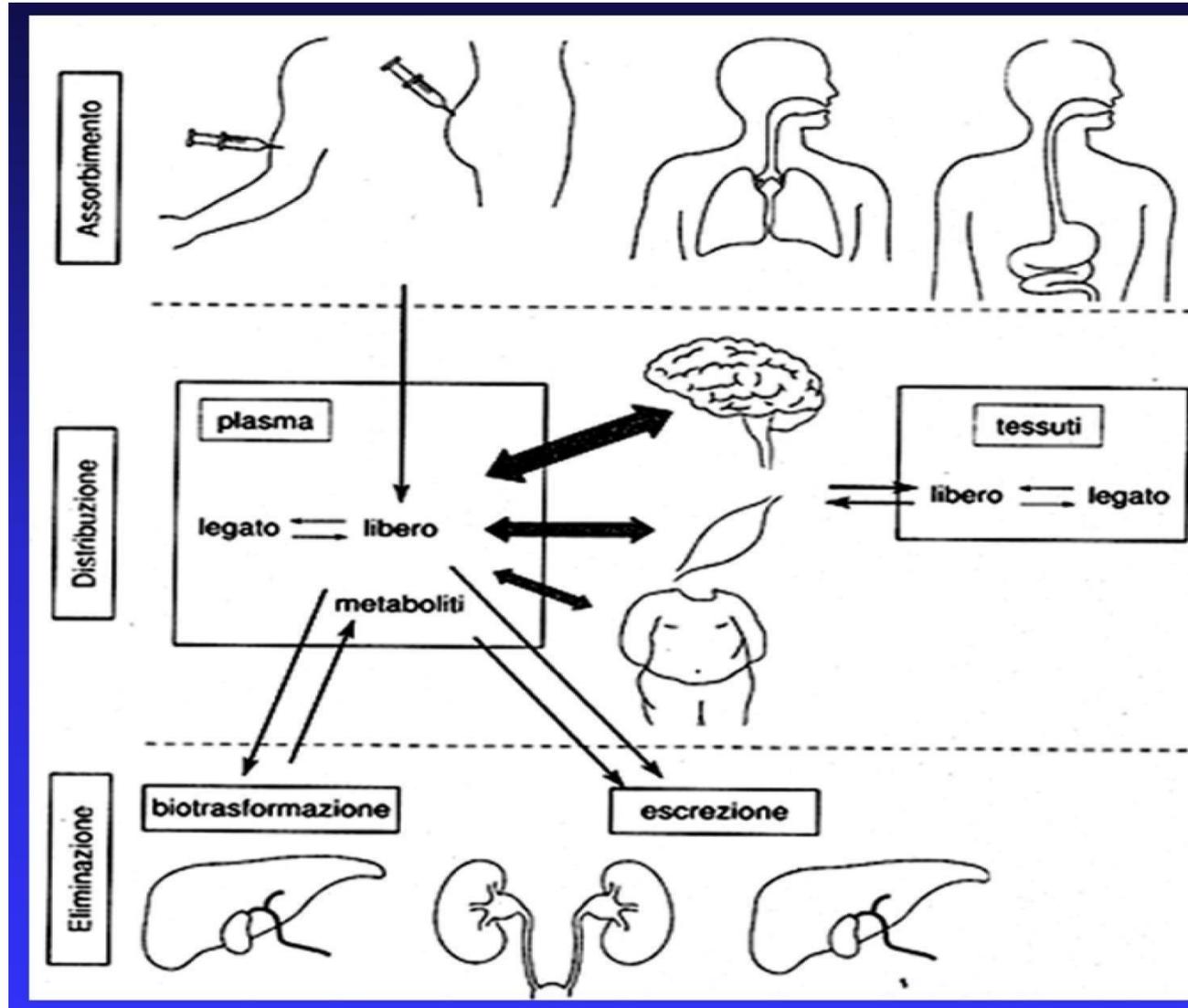
Metabolismo o **B**iotrasformazione

Modificazioni chimiche che il farmaco subisce nell'organismo, principalmente ad opera del fegato

Escrizione

Eliminazione del farmaco dall'organismo, prevalentemente avviene ad opera del rene

FARMACOCINETICA: 4 FASI, ADME



DOSE

ASSORBIMENTO
DISTRIBUZIONE
BIOTRASFORMAZIONE
ELIMINAZIONE

ASSORBIMENTO ESTERNO
(vie di introduzione)

FARMACO LIBERO PLASMA

F. LEGATO
ALLE PROTEINE
METABOLITI

BIOTRASFORMAZIONE

ESCREZIONE

TESSUTI DI DEPOSITO

F. LEGATO \rightleftharpoons F. LIBERO

SEDE DI AZIONE

(RECETTORI)

F. LIBERO

F. LEGATO

ASSORBIMENTO

descrive:

L'**ENTITÀ** con cui un f. lascia il sito di somministrazione per raggiungere la circolazione sistemica e il sito d'azione
la **VELOCITÀ'** con cui si verifica tale processo.

BIODISPONIBILITÀ è la Frazione (F) di f. che raggiunge il sito d'azione: è funzione della SEDE anatomica; ed è **COMPLETA** per somministrazione ev.

L'assorbimento dipende da:

- **CARATTERISTICHE FISICO-CHIMICHE:** solubilità, formulazione, grado di ionizzazione (acidi o basi deboli), velocità di dissoluzione, legame alle proteine (ipoalbuminemia > quota libera)
- **PASSAGGIO ATTRAVERSO MEMBRANE:** diffusione passiva, diffusione facilitata, filtrazione, trasporto attivo.
- **CONDIZIONI ANATOMO-FUNZIONALI:** flusso sanguigno, processi infiammatori, estensione superficie.

VIE DI SOMMINISTRAZIONE

NATURALI:

- orale
- sublinguale
- rettale
- app. respiratorio
- percutanea
- mucosa.

ARTIFICIALI:

- sottocutanea
- intramuscolare
- endovenosa
- Intradermica
- subaracnoidea
- intrarticolare

VIE di SOMMINISTRAZIONE dei FARMACI

➤ VIE ENTERALI (NATURALI)

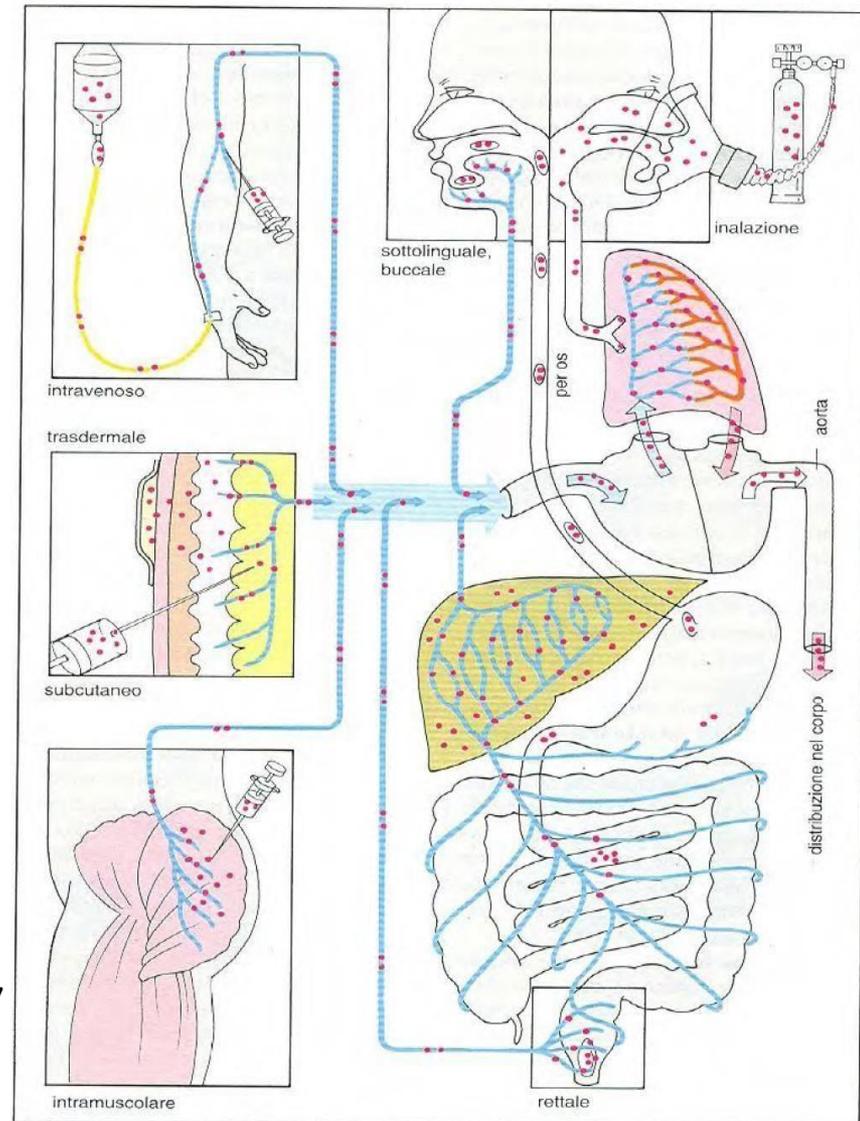
- gastro-intestinale (orale)
- sublinguale
- rettale

➤ VIE PARENTERALI (MUCOSE ACCESSIBILI)

- inalatoria
- percutanea
- oculare, nasale, vaginale

➤ VIE PARENTERALI INIETTIVE

- sistemiche
- ✓ Endovenosa
- ✓ intramuscolare
- ✓ sottocutanea (intradermica)
- locali
- ✓ endoarteriosa, intracardiaca, intraarticolare, intratecale, intrapleurica, intraperitoneale



A. Dalla somministrazione alla distribuzione

Vantaggi e svantaggi della somministrazione orale

- **Vantaggi:** semplice, sicura, meglio accettata dal paziente, economica, meno pericolosa (si può ad esempio provocare il vomito).
- **Svantaggi:** assorbimento lento, distruzione di parte del farmaco, possibilità di irritare il tratto gastroenterico, gusto sgradevole, non di facile somministrazione in alcune condizioni (pz che vomita o pz in coma).

APPARATO RESPIRATORIO

usata per i farmaci inalati sotto forma di gas, vapori o liquidi volatili, ma anche per polveri.

ass. RAPIDO (vasta estensione superficie 130 m²)

Fattori che controllano il passaggio dei farmaci alveolo/sangue:

- dimensione delle particelle inalate (aereosol: 1-5 μm)
- ventilazione polmonare (assorbimento < in caso di patologie polmonari quali l'enfisema)
- velocità di flusso ematico nei polmoni
- pressione parziale del gas nella miscela inspirata
- solubilità del gas nel sangue = coefficiente di ripartizione (gas anestetici)
- pressione parziale del gas nel sangue arterioso ed in quello venoso misto.

Via dell'apparato respiratorio

- Possono avere effetti locali (sull'apparato respiratorio) o effetti sistemici (assorbimento alveolare)
- Tali farmaci devono essere allo stato di gas (es. ossigeno) o allo stato liquido (inalazioni, aerosol, nebulizzazioni)



Via dell'apparato respiratorio

■ Inalazioni:

- farmaci che si trovano allo stato liquido volatile (es. Etere, protossido d'azoto) che passa facilmente allo stato di vapore
- farmaci che agiscono localmente sulla mucosa respiratoria

■ Aerosol:

- Il farmaco è un liquido non volatile che viene trasformato in piccole “goccioline”
- **Particelle da 0,5 a 5 micron:** si localizzano nei bronchioli terminali e negli alveoli
- **Particelle da 3 a 10 micron:** si localizzano ed agiscono sui bronchi e bronchioli

SUBLINGUALE

ass. RAPIDO, variabile, dose piccola 1-10 mg

- **No** sostanze irritanti
- Il paziente non deve deglutire
- No primo passaggio epatico (nitroglicerina):

vene sublinguali – cava superiore – cuore Dx

RETTALE

t. pediatrica, ass. scarso (dosaggio doppio) [es. paracetamolo (Tachipirina) per os 500 mg, in supposte 1 g]

- 50% primo passaggio epatico:

plesso emorroidario medio ed inferiore → cava inferiore

– cuore Dx

PERCUTANEA

- effetto locale o sistemico (tossicità), f. liposolubili, stato infiammatorio, medicazione occlusiva, frizione, iontoforesi, cerotti a rilascio controllato (nitroderivati, clonidina, scopolamina, antidolorifici, ormoni)

MUCOSA

- congiuntivale (drenaggio dal dotto lacrimale), nasale, uretrale, vescicale ecc.
- **ATTENZIONE** all'effetto sistemico

VIE ARTIFICIALI

Assorbimento prevedibile e rapido, certezza di dosaggio, meno pratiche, non necessaria la compliance, condizione di asepsi, preparati sterili e apirogeni.

SOTTOCUTANEA

sol. acquose e oleose, sospensione microcristalline, compresse ormonali

- scarsa vascolarizzazione (ass. modesto se + vasocostrittore)
- **NO:** sostanze irritanti per terminazioni nervose
- assorbimento in 30-45 min.

INTRAMUSCOLARE

sol. acquose e oleose, sospensione microcristalline

- maggior vascolarizzazione assorbimento in 15-30 min.
- preparati DEPOSITO
- sostanze DEBOLMENTE irritanti
- volume di iniezione massimo 5 ml (3 ml)

ENDOVENOSA

- **NO** assorbimento, rapidità d'azione, quantità ed effetto voluti.
- **SOLO** sol. acquose, **NO** oleose o sospensioni (embolia polmonare)
- Sostanze irritanti
- Sostanze a pH diverso dal fisiologico (4.5-11)
- Soluzioni isotoniche o al massimo ipertoniche (mannitolo nell'edema cerebrale) **NO** ipotoniche
- Soluzioni isoioniche (per grossi volumi)

Modalità di somministrazione

BOLO: mai in meno di 1 min. (circolazione sistemica 5 l/1 min)

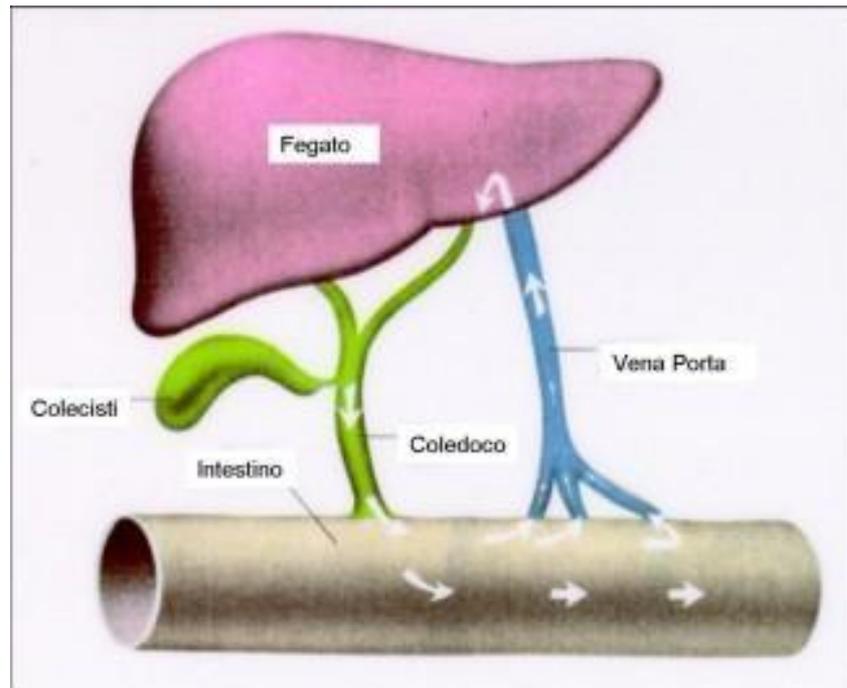
FLEBOCLISI : 1 ml = 20 gtt., fino a 60 gtt./min

INTRARTICOLARE

Azione topica (cortisone, anestetici locali)

Somministrazione – Le vie naturali-

- I farmaci assorbiti a livello intestinale entrano nel sistema della vena porta ed attraversano il fegato prima di entrare nella circolazione sistemica



VIA DI SOMMINISTRAZIONE	ASSORBIMENTO	VANTAGGI	SVANTAGGI
ORALE	<ul style="list-style-type: none"> • Variabile: influenzato da molti fattori 	<ul style="list-style-type: none"> • Via di somministrazione più sicura, più comune, conveniente ed economica 	<ul style="list-style-type: none"> • Alcuni farmaci sono scarsamente assorbiti • Il cibo può alterare l'assorbimento • È necessaria la compliance del paziente • I farmaci possono essere metabolizzati prima dell'assorbimento sistemico
ENDOVENOSA	<ul style="list-style-type: none"> • Assorbimento non richiesto 	<ul style="list-style-type: none"> • Può avere effetti immediati • Ideale se sono necessari alti volumi • Adatta per sostanze irritanti e miscele complesse • Ottima in casi di emergenza • Possibile titolazione del dosaggio • Ideale per proteine e peptidi ad alto peso molecolare 	<ul style="list-style-type: none"> • Inadatta per sostanze oleose o scarsamente assorbite • L'iniezione in bolo può causare effetti collaterali • La maggior parte delle sostanze deve essere iniettata lentamente • Sono necessarie tecniche strettamente asettiche
SOTTOCUTANEA	<ul style="list-style-type: none"> • Dipendente dai diluenti del farmaco: soluzioni acquose: veloce; depositi: lento e prolungato 	<ul style="list-style-type: none"> • Adatta per farmaci a lento rilascio • Ideale per alcune sospensioni scarsamente solubili 	<ul style="list-style-type: none"> • Dolore o necrosi se il farmaco è irritante • Non adatto a farmaci somministrati in alti volumi
INTRAMUSCOLARE	<ul style="list-style-type: none"> • Dipendente dai diluenti del farmaco: soluzioni acquose: veloce; depositi: lento e prolungato 	<ul style="list-style-type: none"> • Adatta se il volume di farmaco è ridotto • Adatta per veicoli oleosi e alcune sostanze irritanti • Preferibile alla via endovenosa per autosomministrazione 	<ul style="list-style-type: none"> • Altera alcuni test di laboratorio (creatinchinasi) • Può essere dolorosa • Può causare emorragia intramuscolare (preclusa durante la terapia con anticoagulanti)
TRANSDERICA (CEROTTI)	<ul style="list-style-type: none"> • Lento e prolungato 	<ul style="list-style-type: none"> • Bypassa l'effetto di primo passaggio • Pratica e indolore • Ideale per farmaci lipofili e che richiedono una somministrazione prolungata • Ideale per farmaci eliminati velocemente dall'organismo 	<ul style="list-style-type: none"> • Alcuni pazienti sono allergici ai cerotti, che possono causare irritazione • I farmaci devono essere altamente lipofili • I cerotti possono causare un trasporto ritardato del farmaco al sito d'azione farmacologico • Via limitata a farmaci assunti a basso dosaggio
RETTALE	<ul style="list-style-type: none"> • Irregolare e variabile 	<ul style="list-style-type: none"> • Bypassa parzialmente l'effetto di primo passaggio • Bypassa la distruzione da parte dell'acido gastrico • Ideale per farmaci che causano vomito • Ideale in pazienti che vomitano o sono in coma 	<ul style="list-style-type: none"> • I farmaci possono irritare la mucosa rettale • Via di somministrazione non ben accettata
INALATORIA	<ul style="list-style-type: none"> • Si può verificare assorbimento sistemico, non sempre desiderabile 	<ul style="list-style-type: none"> • Assorbimento rapido, può avere effetto immediato • Ideale per i gas • Efficace per pazienti con problemi respiratori • Le dosi possono essere titolate • Effetti localizzati ai polmoni: possono essere usate dosi più basse di quelle utilizzate per via orale o sistemica • Effetti collaterali sistemici inferiori 	<ul style="list-style-type: none"> • Via più usata nelle farmaco-dipendenze (i farmaci possono penetrare velocemente nel cervello) • I pazienti possono avere difficoltà nel regolare la dose • Alcuni pazienti possono avere difficoltà a usare gli inalatori
SUBLINGUALE	<ul style="list-style-type: none"> • Dipende dal farmaco: pochi farmaci (per es., la <i>nitroglicerina</i>) hanno un assorbimento sistemico rapido e diretto; molti farmaci sono assorbiti in modo irregolare e incompleto 	<ul style="list-style-type: none"> • Bypassa l'effetto di primo passaggio • Bypassa la distruzione da parte dell'acido gastrico • Stabilità del farmaco mantenuta grazie al pH della saliva relativamente neutro • Può causare effetti farmacologici immediati 	<ul style="list-style-type: none"> • Limitata a certi tipi di farmaci • Limitata a farmaci che possono essere assunti a basse dosi • Se deglutita, parte della dose del farmaco può essere inefficace

Somministrazione – Le vie naturali-

■ Mucosa orale:

- Dorso della lingua e pavimento della bocca
- Vantaggi: rapida entrata in circolo; evita il passaggio del farmaco attraverso il fegato
- Svantaggi: esiguità della superficie assorbente, scomodità del malato che non deve deglutire, alcuni farmaci possono essere irritanti

Stomaco:

- Non è un organo assorbente
- pH estremamente acido (1,2-1,8)
- Tempo di permanenza di un farmaco nello stomaco da pochi minuti (con stomaco vuoto) a qualche ora (a stomaco pieno)

Somministrazione – Le vie naturali-

- Intestino:
 - vasta superficie di assorbimento (c.a. 150 m²)
 - ambiente meno acido favorisce l'assorbimento
 - villi intestinali fortemente irrorati (arteriola, venula, un vaso linfatico, capillari)
 - I farmaci devono rimanere a contatto con la superficie dell'intestino per un certo periodo, inoltre le compresse devono disintegrarsi.

PASSAGGIO ATTRAVERSO LE MEMBRANE

- **Diffusione passiva:** **farmaci liposolubili**, non richiede energia, passaggio secondo gradiente di concentrazione (da fase più concentrata a quella meno concentrata).
- **Diffusione facilitata:** **farmaci idrofili e di grandi dimensioni**, si legano a particolari molecole lipofile, dette carriers, che si trovano sulla superficie della membrana, per essere trasportato, come complesso lipofilo sulla superficie opposta. In questa sede il complesso si scinde e il carrier può ritornare al punto di partenza ed essere riutilizzato. Trasporto limitato dalla disponibilità dei carriers. Non richiede energia, passaggio secondo gradiente di concentrazione.
- **Filtrazione:** **molecole piccole idrosolubili**; è un processo fisico che permette il passaggio del farmaco attraverso i pori della membrana cellulare. Il farmaco entra nella cellula se, fra l'interno e l'esterno della cellula, c'è una differenza di pressione idrostatica o osmotica.
- **Trasporto attivo:** **farmaci idrosolubili e di grandi dimensioni** contro gradiente di concentrazione, con consumo di energia, bidirezionale e presenza di un carrier

CARATTERISTICHE CHIMICHE E FISICHE

- **FARMACO LIPOSOLUBILE** → **PIÙ ASSORBIBILE**
- **FARMACO IDROSOLUBILE** → **MENO ASSORBIBILE**

- **FORMA INDISSOCIATA** → **PIÙ LIPOSOLUBILE** → **PIÙ ASSORBIBILE**
- **FORMA DISSOCIATA** → **MENO LIPOSOLUBILE** → **MENO ASSORBIBILE**

- **FARMACO ACIDO** → **NO DISSOCIATO IN AMBIENTE ACIDO** → **PIÙ LIPOSOLUBILE** → **PIÙ ASSORBIBILE**

- **FARMACO BASICO** → **NO DISSOCIATO IN AMBIENTE BASICO** → **PIÙ LIPOSOLUBILE** → **PIÙ ASSORBIBILE**