

FARMACOCINETICA

I processi di Assorbimento, Distribuzione, Metabolizzazione ed Eliminazione che un farmaco subisce quando viene somministrato

Dose di Farmaco somministrato

Fase di dissoluzione

Assorbimento

Concentrazione Farmaco circolazione sistemica

Distribuzione

Farmaco nel tessuto di distribuzione

Eliminazione

Farmaco metabolizzato o eliminato

Concentrazione Farmaco sito d'azione

FARMACOCINETICA

EFFETTO FARMACOLOGICO

RISPOSTA CLINICA

Tossicità

Efficacia

FARMACODINAMICA



Farmacocinetica

**Movimento del farmaco
nell'organismo**

Farmacodinamica

**Interazione del farmaco
con l'organismo**

FARMACOCINETICA

Studia le variazioni delle concentrazioni nel tempo di un farmaco e/o dei suoi metaboliti nel sangue e nei diversi fluidi e tessuti .

Variazioni dovute ai processi di:

ASSORBIMENTO

DISTRIBUZIONE

METABOLISMO

ELIMINAZIONE

ADME

OBIETTIVI della farmacocinetica

- Sviluppare nuovi farmaci
- Selezionare la via di somministrazione
- Scegliere la forma farmaceutica
- Conoscere la capacità di accesso ad organi e tessuti
- Conoscere le vie metaboliche
- Caratterizzare i processi di eliminazione
- Stabilire le relazioni con la risposta farmacologica
- Migliorare i risultati dei trattamenti

DOSE ORALE

DOSE I.V.

TRATTO G.I.

CIRCOLAZIONE SISTEMICA

DISTRIBUZIONE PERIFERICA

FEGATO

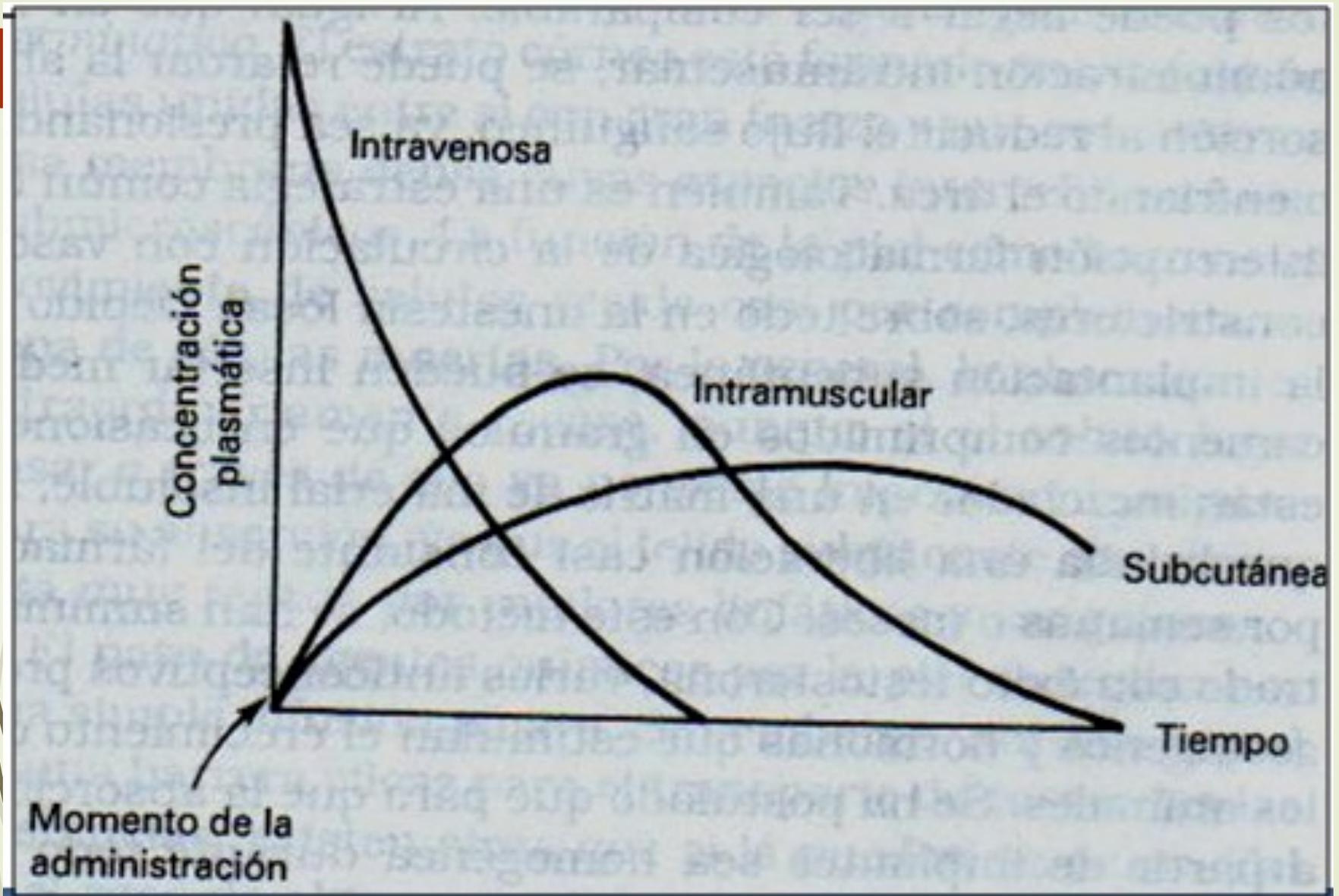
ORGANO BERSAGLIO

CLEARANCE

RECETTORE

EFFETTO





L'assorbimento.

Il passaggio dei farmaci attraverso le membrane cellulare

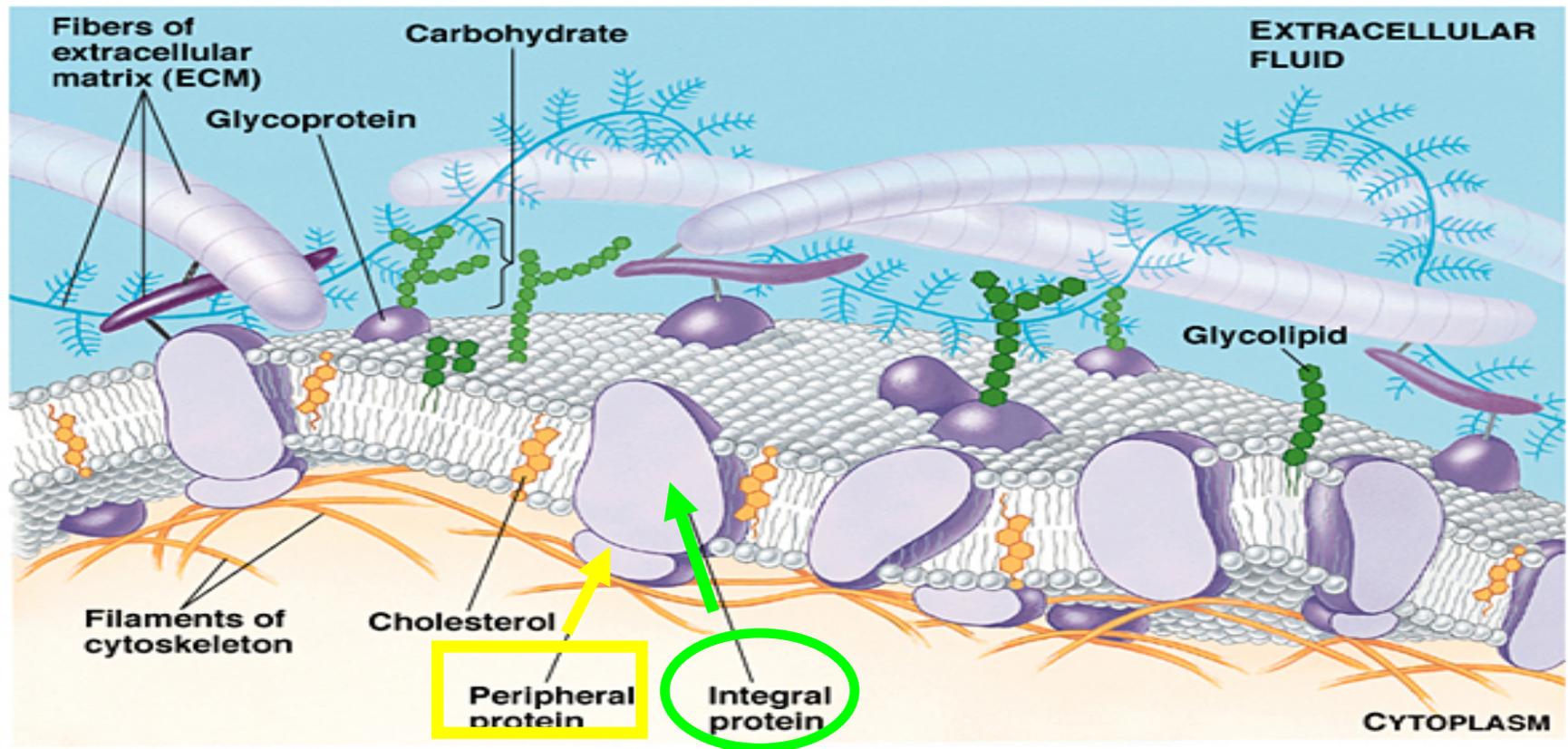
L'assorbimento è quel movimento cinetico delle molecole di un farmaco dal sito di somministrazione o di contatto al sito d'azione.

(Biofase è la sede dell'organismo in cui il farmaco svolge l'azione. Sede in cui sono presenti i recettori)

Assorbimento esterno è il movimento delle molecole dal sito di contatto al sangue.

Assorbimento interno è il movimento delle molecole dal sangue alla biofase.

MEMBRANA CELLULARE



Costituita da un doppio strato fosfolipidico (le teste idrofile formano le superfici interna ed esterna e le code idrofobe si uniscono al centro della membrana).

Altri componenti: carboidrati, glicolipidi colesterolo e proteine (periferiche, disposte su entrambe le facce della membrana; integrali penetrano nella membrana e l'attraversano completamente)

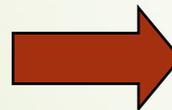


Processi che consentono il movimento del farmaco all'interno dell'organismo

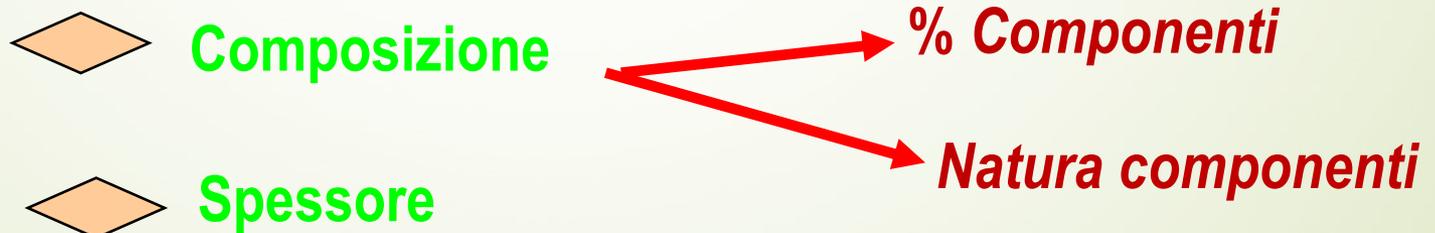


Fattori dipendenti dal farmaco

- ❖ dimensioni e forma molecolare
- ❖ solubilità in acqua e lipidi
- ❖ grado di ionizzazione
- ❖ solubilità in acqua e lipidi della forma ionizzata



Fattori dipendenti dalle membrane cellulari:



Passaggio dei farmaci attraverso le membrane biologiche in funzione delle loro caratteristiche chimico-fisiche

Caratteristiche del farmaco

Passaggio attraverso le membrane biologiche

PROCESSO PASSIVO

Sostanze idrosolubili, non ionizzabili, con diametro molecolare inferiore a 4 \AA (acqua, urea, alcool)

- *Filtrazione* attraverso i pori

Elettroliti deboli (la maggior parte dei farmaci)

- **Diffusione semplice della forma indissociata. Il trasferimento dipende dal pKa della sostanza e dal gradiente di pH ai due lati della membrana**

MECCANISMO DI TRASPORTO

Sostanze idrosolubili non ionizzate con diametro superiore a 4 \AA (glucosio)

- *Diffusione facilitata* senza dispendio energetico per mezzo di un trasportatore

Acidi e basi organiche ionizzate

- *Trasporto attivo* con dispendio energetico mediante un trasportatore

Proteine ed altre grosse molecole

- *Fagocitosi e pinocitosi* (trasporto vescicolare)

LA DIFFUSIONE PASSIVA OBBEDISCE ALLA LEGGE DI FICK:

$$\text{Flusso molare: } (C1 - C2) \times D \times A/d$$

flusso molare: velocità del passaggio dal compartimento 1 al
compartimento 2

C1 e C2: concentrazione del farmaco (F) nei due
compartimenti (C)

D: coefficiente di diffusione, che dipende sia da F che da
C, cioè può essere identificato come il coefficiente di
ripartizione

A: area delle membrane che F deve attraversare

d: spessore delle membrane da attraversare

COEFFICIENTE DI RIPARTIZIONE

13

E' molto importante la solubilità del farmaco nel doppio strato lipidico, misurata dal **COEFFICIENTE DI RIPARTIZIONE** che indica come un farmaco si distribuisce in una soluzione contenente H₂O e olio:

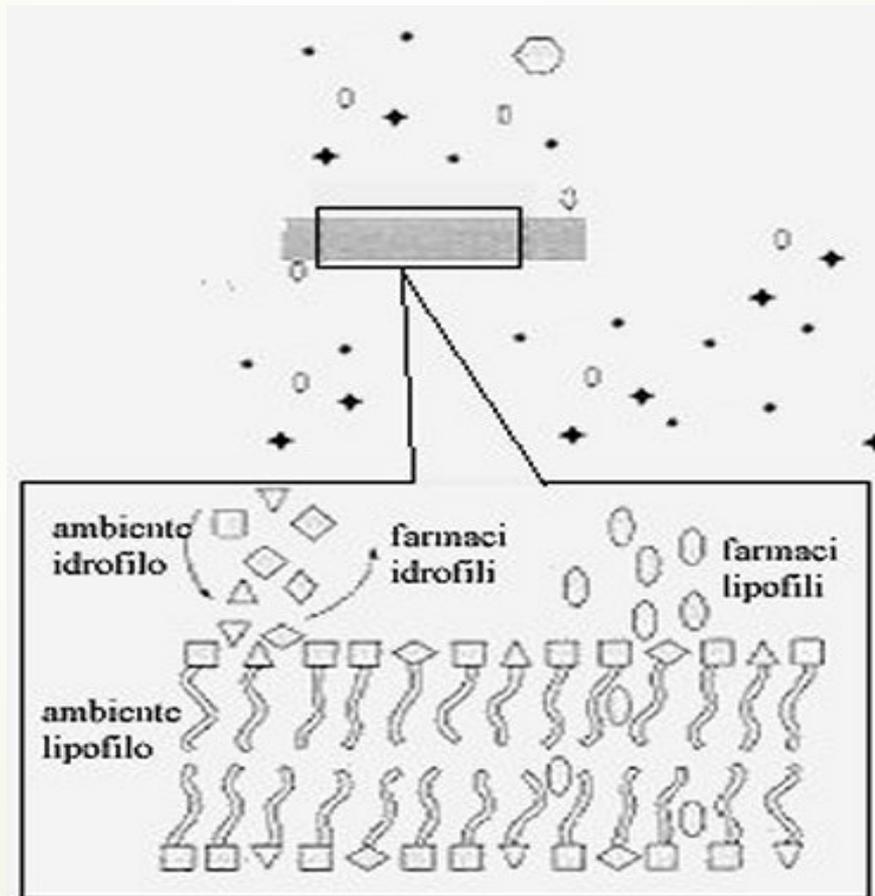
$$\begin{array}{l} \text{COEFFICIENTE DI} \\ \text{RIPARTIZIONE} \end{array} = \frac{\text{[farmaco] nella fase oleosa}}{\text{[farmaco] nella fase acquosa}}$$

Se > 1 il farmaco è lipofilo e diffonde facilmente
Se < 1 il farmaco è idrofilo e non diffonde facilmente

Il coefficiente di ripartizione non è un parametro fisso, ma può variare in diverse situazioni, per esempio:

- per metabolizzazione del farmaco
- la maggior parte dei farmaci sono acidi o basi deboli, quindi il coefficiente varia a seconda del pH dell'ambiente nel quale si trovano (questa variabile può essere sfruttata anche per aumentare la velocità di eliminazione: alcalinizzazione delle urine in caso di avvelenamento da barbiturici)

LA MAGGIOR PARTE DEI FARMACI E' ASSORBITA PER DIFFUSIONE PASSIVA DELLA FORMA NON-IONIZZATA



Effetto del pH sull'assorbimento dei farmaci

La maggior parte dei farmaci sono acidi o basi deboli. I farmaci acidi (HA) liberano un protone (H^+) provocando la formazione di un anione carico (A^-):



Anche le basi deboli (BH^+) possono liberare protoni (H^+). Tuttavia, la forma protonata di un farmaco basico di solito è carica e la perdita di un protone induce la formazione di una base priva di carica (B):



Un farmaco attraversa la membrana più velocemente se è privo di carica.

Il rapporto tra la forma indissociata e la forma protonata dipendono dal pH del mezzo in cui si trova il farmaco

FATTORI CHE CONDIZIONANO L'ASSORBIMENTO DI UN FARMACO

Caratteristiche del farmaco: massa molecolare, stato fisico, carica, stabilità, solubilità....

Proprietà dell'organismo: morfologia e dimensioni della superficie assorbente, perfusione dell'area assorbente, specie, razza, età, stato nutrizionale, stato di salute.....

Caratteristiche dell'esposizione: dose, via di somministrazione, durata del contatto con la superficie assorbente....

Fattori esogeni: formulazione, interazione con altre sostanze, condizioni fisiche (es. temperatura).....

VIE DI SOMMINISTRAZIONE

NATURALI

ORALE
CUTANEA
POLMONARE
RETTALE
MAMMARIA
CONGIUNTIVALE

ARTIFICIALI

ENDOVENOSA
INTRAMUSCOLARE
SOTTOCUTANEA
INTRAPERITONEALE

EPIDURALE
INTRARTICOLARE
INTRAMIDOLLARE
INTRARTERIOSA

Vie parenterali: al di fuori del tratto gastroenterico

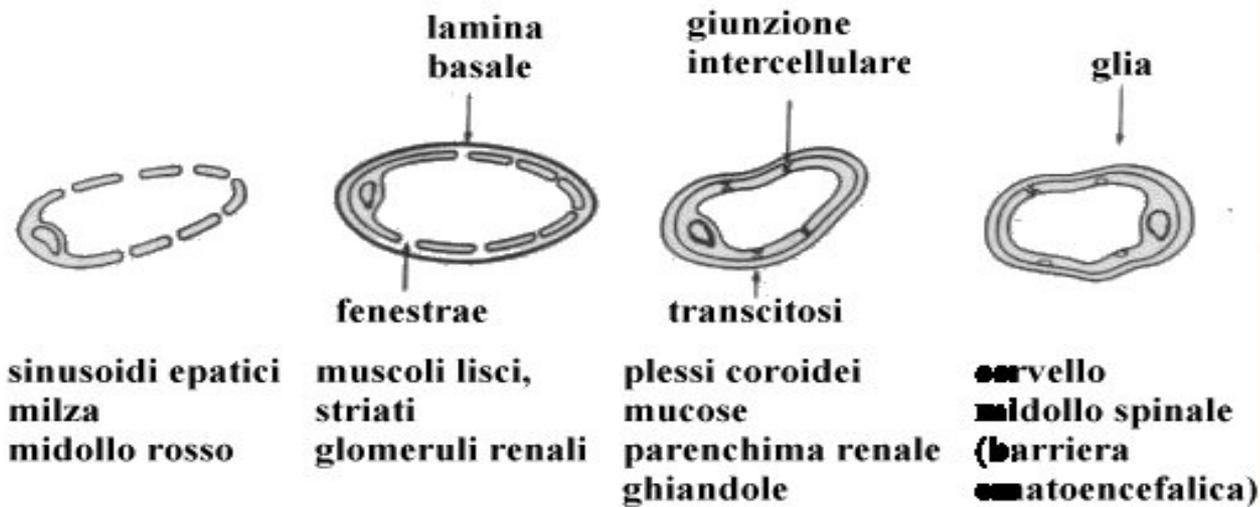
In definitiva l'entità dell'assorbimento di un farmaco dipende dal suo pKa, dalla sua lipofilia e dal pH del mezzo. Questi tre parametri sono tra loro correlati nella cosiddetta ipotesi della ripartizione in funzione del pH:

- Il tratto GI, al pari di altre membrane, si comporta come una barriera lipofila
- Acidi e basi sono assorbiti di preferenza in forma indissociata
- La maggior parte dei farmaci è assorbita per diffusione passiva
- La velocità di assorbimento e la quantità di farmaco assorbita sono correlate al coefficiente di ripartizione:
> liposolubilità > assorbimento
- Acidi deboli e farmaci neutri possono essere assorbiti nello stomaco, ma non le basi.

FATTORI CHE CONDIZIONANO L'ASSORBIMENTO GASTROINTESTINALE

- Legge di azione di massa
- Equazione di Henderson-Hasselbach
- Fase farmaceutica (disintegrazione e dissoluzione)
- Area della superficie di assorbimento
- Velocità del flusso ematico
- Resistenza al pH gastrico, agli enzimi dello stomaco, dell'intestino e della flora intestinale
- Trasporto specializzato
- Circolo enteroepatico
- Effetto di primo passaggio

I capillari sanguigni hanno un'organizzazione morfo-funzionale diversa a seconda della sede in cui si trovano



QUINDI:
la permeabilità del letto vascolare ad un certo farmaco è diversa a seconda del distretto irrorato

permeabilità capillare

ASSORBIMENTO POLMONARE (gas, vapori e liquidi volatili)

- ❖ Cellule epiteliali degli alveoli ed endotelio dei capillari ampiamente fenestrati
- ❖ Flusso ematico elevato
- ❖ Coefficiente di ripartizione liquido/gas



Rapporto di solubilità sangue/gas (etilene)



Assorbimento con maggiore velocità di circolo ematico



Rapporto di solubilità sangue/gas (cloroformio)



Assorbimento con maggiore frequenza e profondità del respiro



Assorbimento attraverso la cute

Caratteristiche chimico-fisiche del farmaco
(principio attivo ed eccipienti)

Struttura della cute

- strato corneo ed annessi cutanei
- regione corporea della sede di somministrazione
- Il grado di vascolarizzazione
- grado di idratazione

Fattori ambientali

- Umidità
- temperatura