

FASI D'AZIONE DEI FARMACI:

**FASE
FARMACEUTICA**

**FASE
FARMACOCINETICA**

**FASE
FARMACODINAMICA**

Somministrazione



Liberazione del farmaco dalla
forma farmaceutica
Dissoluzione del farmaco



Assorbimento
Distribuzione
Metabolismo
Escrezione



Interazione farmaco-
macromolecola biologica al sito
d'azione



Effetto

VIE DI SOMMINISTRAZIONE:

Via topica

- **Epidermica**
- **Polmonare**
- **Oculare**

Via sistemica

Enterale

- **Orale**
- **Sublinguale**
- **Rettale**

Parenterale

- **Intravascolare**
- **Intramuscolare**
- **Sottocutanea**
- **Intradermica**
- **Inalatoria**
- **Transdermica**

Via Orale

- Via più comunemente adottata perché semplice, economica e ben accettata dal paziente
- Non è praticabile se il paziente è privo di conoscenza o non è in grado di deglutire
- Praticabile solo per i farmaci in grado di superare la mucosa gastro-intestinale (tranne nel caso in cui non debbano agire nel tratto gastroenterico)

In relazione con le proprietà fisiche e chimiche del farmaco:

- sufficiente solubilità in acqua ($S > 0,01 \text{ g}/100 \text{ mL}$)
- assenza di cariche permanenti
- sufficiente lipofilia ($\log P > 0$)
- non macromolecole
- stabili chimicamente ed enzimaticamente nel tratto gastro-intestinale

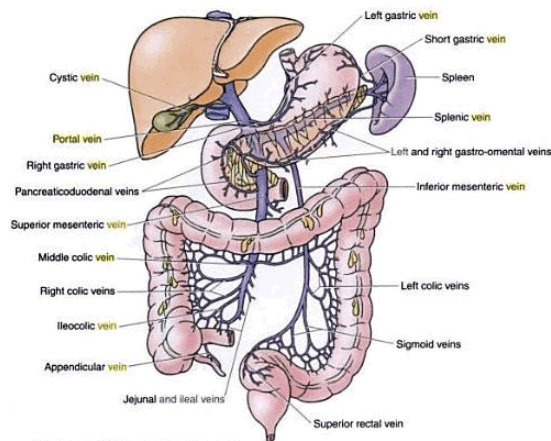
I farmaci somministrati per via orale, compresi gli acidi deboli, vengono assorbiti prevalentemente nell'intestino tenue (duodeno, digiuno, ileo) piuttosto che nello stomaco

DIFFERENTI CARATTERISTICHE DEI SITI D'ASSORBIMENTO

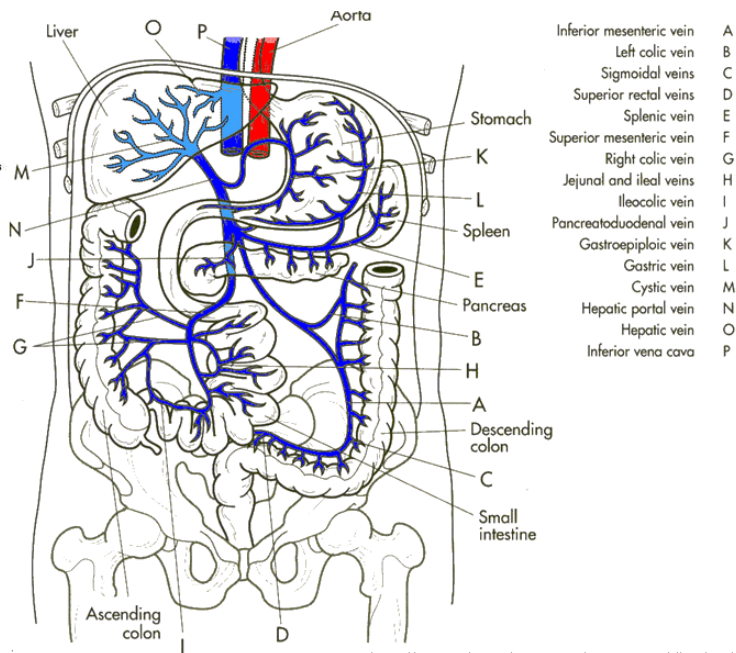
	mucosa gastrica	mucosa intestinale
Superficie d'assorbimento	1m ²	250m ²
Perfusione ematica	0,15 L/min	1L/min
Barriere tissutali	epitelio pluristratificato	monostratificato

Effetto di primo passaggio

- Dovuto al fatto che una quota del farmaco somministrato per via orale può essere metabolizzata nell'intestino stesso o nel fegato prima di raggiungere la circolazione sistemica
- Conseguente diminuzione della *biodisponibilità* di un farmaco assunto per via orale nel corso del primo passaggio nel fegato e nell'intestino



source: <http://anatomytopics.files.wordpress.com/2009/01/portal-vein-system.jpg>



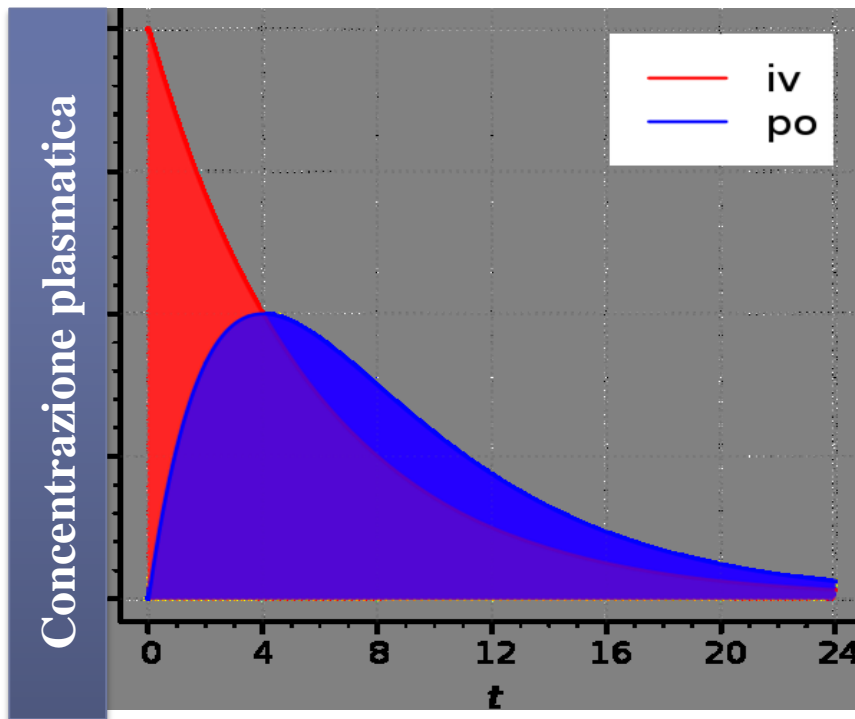
source: http://www.wingmakers.co.nz/Nature_Meridian.html

La biodisponibilità (F) è definita come la frazione di farmaco che somministrata attraverso una data via, è in grado di raggiungere non modificata la circolazione sistemica

La biodisponibilità dei farmaci somministrati per via endovenosa è del 100%

La biodisponibilità dei farmaci somministrati per via orale è variabile e di solito $< 100\%$

Per determinare la *biodisponibilità* di un farmaco somministrato per via orale si costruiscono le curve di livello plasmatico somministrando la stessa dose endovena (ev) e per os (po)



$$F = \frac{AUC_{os}}{AUC_{iv}} \times 100$$

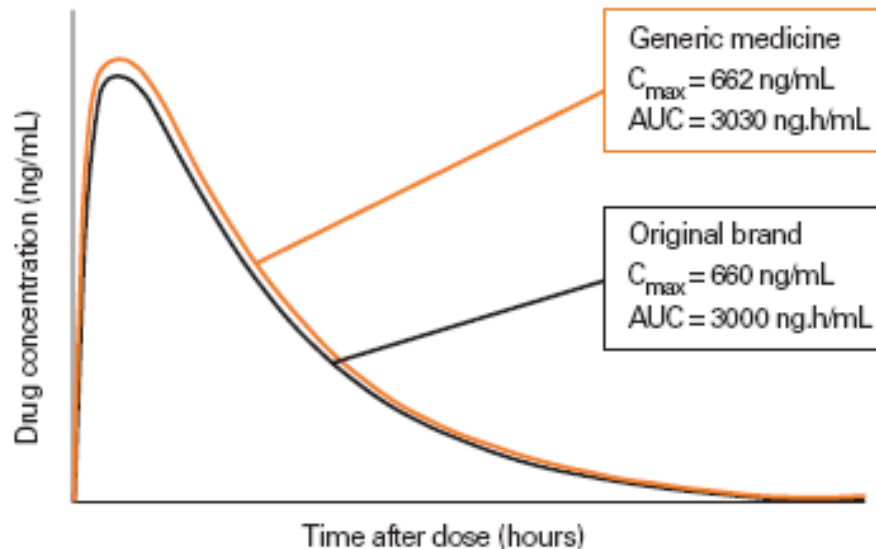
AUC = Area sottesa dalla curva
(Area Under Curve)

Fattori che influenzano la biodisponibilità orale

- Caratteristiche chimico-fisiche del farmaco
- Effetto di primo passaggio
- Essere substrato della glicoproteina-P
- Patologie
- Interazioni tra farmaci ed alimenti
- Interazioni tra farmaci

BIOEQUIVALENZA

Secondo le linee guida dell'EMA (Agenzia Europea del Farmaco) sono bioequivalenti due preparazioni che presentano valori della concentrazione plasmatica massima e dell'AUC che differiscono tra loro $< 20\%$.



Via Sublinguale

- Il farmaco viene posto sotto la lingua e non deglutito
- Assorbito attraverso la mucosa orale che ha superficie d'assorbimento limitata ma ampiamente vascolarizzata e sottile
- Viene aggirato l'effetto di primo passaggio perché il sistema venoso sublinguale è tributario della via cava superiore
- Raggiunge rapidamente la circolazione sistemica

Utilizzato per farmaci lipofili che hanno un considerevole effetto di primo passaggio se somministrato per os e per i quali è desiderabile un effetto rapido (Es: nitroglicerina, $F_{or} < 1\%$, $F_{sub} = 35\%$)

Via Rettale

- Il farmaco è somministrato sotto forma di supposte o come microclismi e macroclismi
- Assorbito attraverso la mucosa del retto con superficie d'assorbimento limitata (200 cm²)
- L'effetto di primo passaggio epatico è aggirato per circa il 50% del farmaco assorbito

Vantaggi :

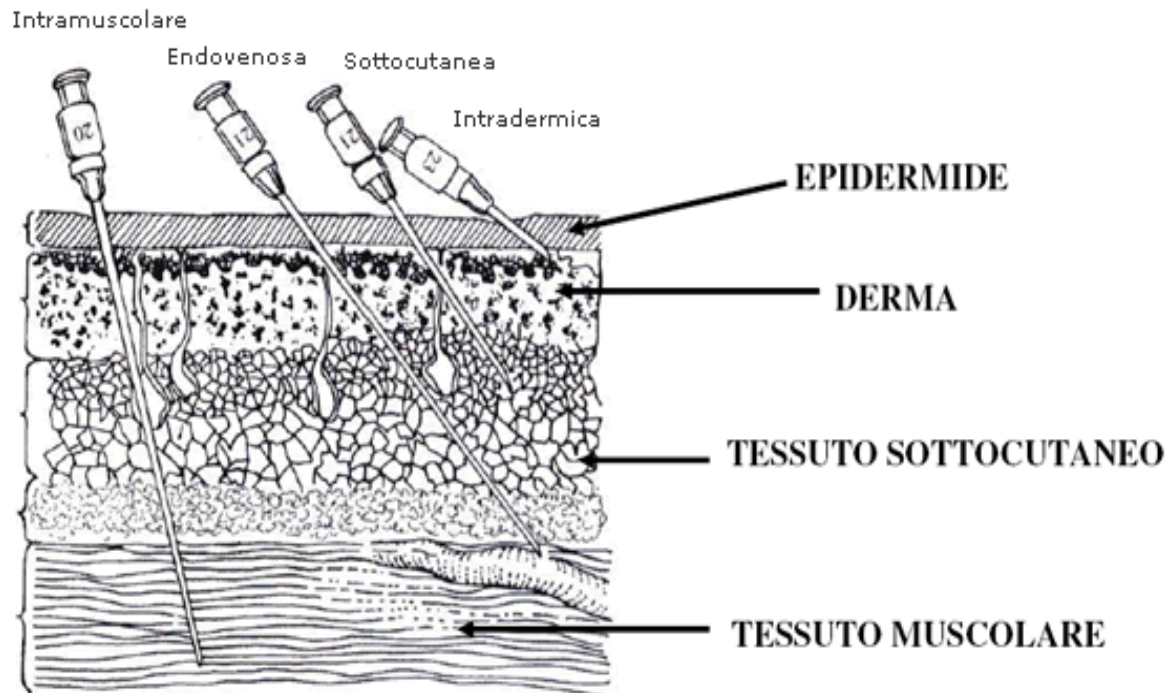
- utilizzabile anche in campo pediatrico e nei casi in cui la somministrazione per via orale o sublinguale è sconsigliata

Svantaggi:

- Variabilità nell'assorbimento
- Scarsa compliance

Vie Parenterali iniettive

- Intravascolare
- Intramuscolare
- Sottocutanea
- Intradermica



Via Intravascolare: endovenosa o endoarteriosa

Via endovenosa

E' necessario che il farmaco sia solubile nella soluzione iniettata e che non precipiti al pH fisiologico del plasma

VANTAGGI:

- biodisponibilità uguale al 100% e riproducibilità
- eliminato l'assorbimento e l'effetto di primo passaggio
- insorgenza dell'azione immediata
- praticabile anche se il paziente non è cosciente
- non dolorosa anche per farmaci irritanti

SVANTAGGI:

- scarsa compliance
- maggiori pericoli derivanti da effetti indesiderati

Via intramuscolare (i.m.) e sottocutanea (s.c.)

Possono essere iniettate sia soluzioni che sospensioni

VANTAGGI:

- assorbimento rapido per i farmaci in soluzione
- assorbimento rallentato i farmaci dispersi (forme ritardo)
- eliminato l'effetto di primo passaggio
- praticabile anche se il paziente non è cosciente

SVANTAGGI:

- scarsa compliance
- pericoli derivanti da effetti indesiderati intermedia tra la via endovenosa e quella orale
- dolorosa l'iniezione di farmaci irritanti

Via inalatoria

Uso sistemico

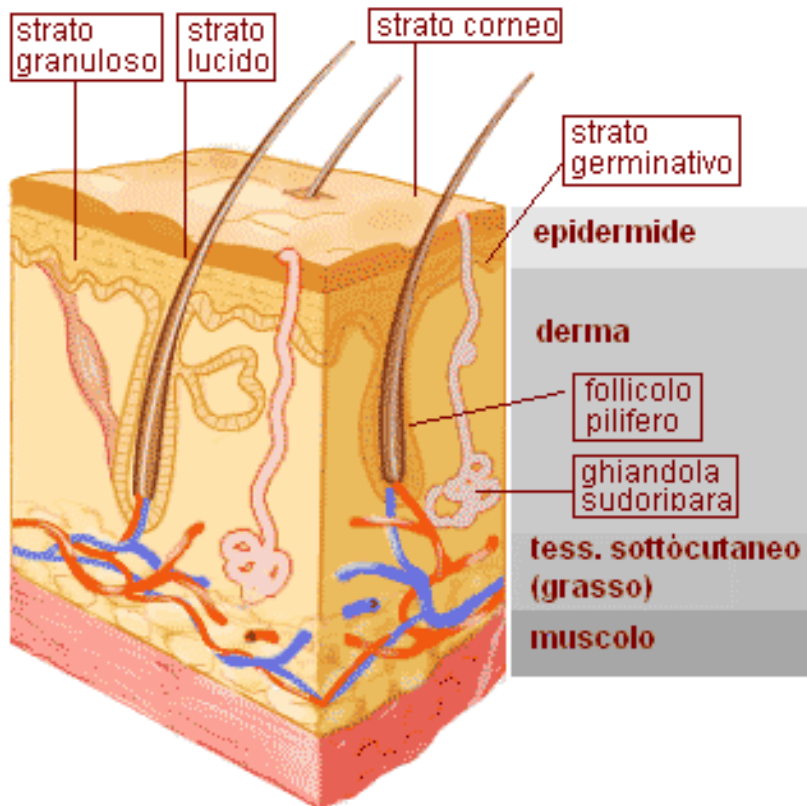
- per farmaci gassosi o volatili, lipofili e di piccole dimensioni
- assorbimento favorito da un'ampia superficie di scambio (200 m^2), spessore sottile della membrana ed elevata irrorazione
- eliminato l'effetto di primo passaggio

Uso topico

- per farmaci con effetto sulle mucose delle vie aeree (es: antiasmatici, antinfettivi)
- per farmaci solubilizzati o dispersi in aerosol o polveri sottilissime
- assorbimento non è desiderato

Via transdermica

Il farmaco viene applicato sulla cute sotto forma di forme farmaceutiche classiche (es. creme) o a rilascio controllato (es. cerotti transdermici)



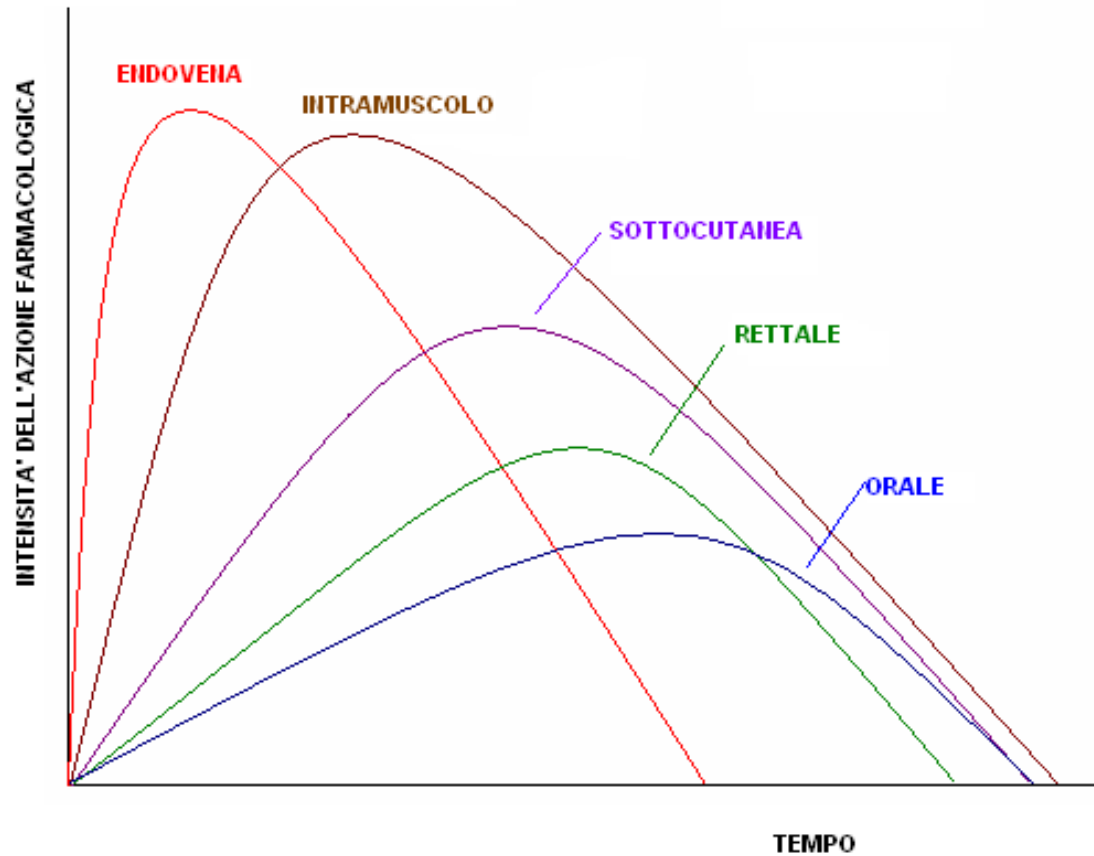
VANTAGGI:

- Aggirato l'effetto di primo passaggio
- Buona compliance

SVANTAGGI:

- Variabilità interpersonale dell'assorbimento
- Possibilità di insorgenza di dermatiti allergiche da contatto
- Forma farmaceutica utilizzabile solo per pochi principi attivi lipofili

INFLUENZA DELLA MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE SULL'INIZIO, INTENSITA' E DURATA D'AZIONE DEL *PENTOBARBITAL* NEL *CONIGLIO*



FASI D'AZIONE DEI FARMACI:

**FASE
FARMACEUTICA**

**FASE
FARMACOCINETICA**

**FASE
FARMACODINAMICA**

Somministrazione



Liberazione del farmaco dalla
forma farmaceutica
Dissoluzione del farmaco



Assorbimento
Distribuzione
Metabolismo
Escresione



Interazione farmaco-
macromolecola recettoriale



Effetto

FARMACOCINETICA

La Farmacocinetica studia il percorso del farmaco nell'organismo. In particolare:

- Assorbimento
- Distribuzione
- Metabolismo
- Escrezione

Gli studi di farmacocinetica permettono di stabilire:

- La corretta posologia di un farmaco
- La via di somministrazione più opportuna



ASSORBIMENTO

- **Trasferimento del principio attivo dal sito di assorbimento al torrente ematico**
- **Per raggiungere il torrente ematico il farmaco deve generalmente attraversare una o più membrane biologiche a seconda della via di somministrazione**

Vie di somministrazione e membrane assorbenti

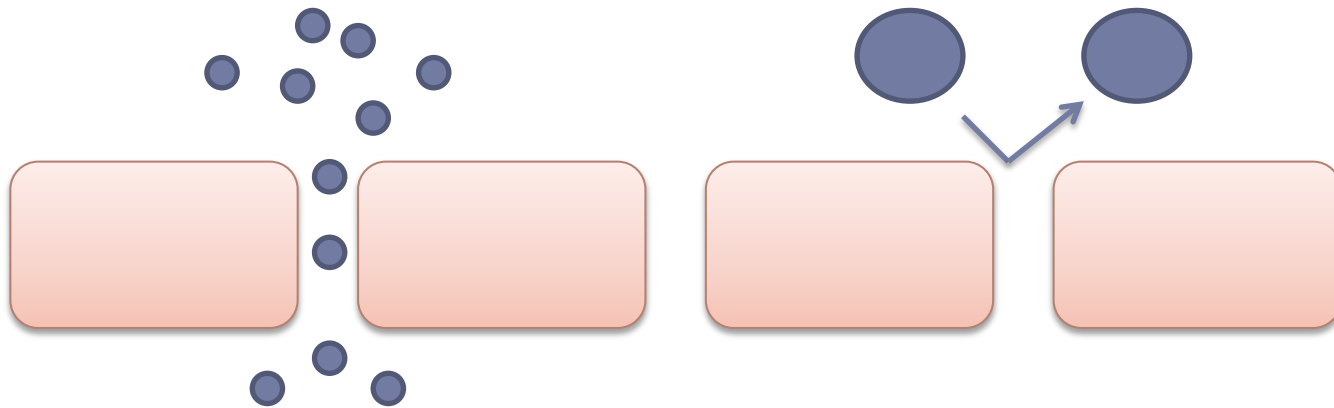
<i>Vie</i>	<i>Membrane</i>
<ul style="list-style-type: none">• Intravascolare• Sottocutanea e Intramuscolare • Orale• Sublinguale• Rettale• Inalatoria• Epidermica	<ul style="list-style-type: none">• Nessuna• Endotelio dei capillari vascolari e linfatici • Mucose del tratto gastroenterico• Mucosa sublinguale• Mucosa rettale• Mucosa del tratto respiratorio• Epitelio cheratinizzato ed annessi cutanei

DIFFUSIONE E TRASPORTO DEI FARMACI

- 1. DIFFUSIONE O FILTRAZIONE
PARACELLULARE**
- 2. PASSAGGIO ATTRAVERSO LE
MEMBRANE CELLULARI**

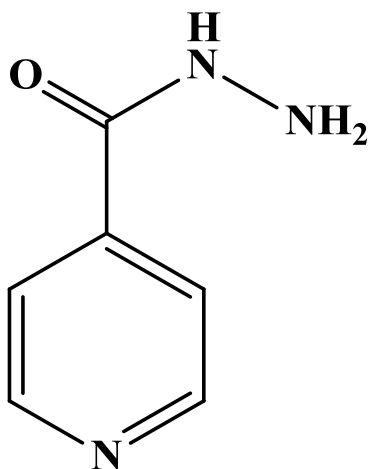
1. DIFFUSIONE O FILTRAZIONE PARACELLULARE

Diffusione del principio attivo attraverso gli interstizi che separano una cellula dall'altra

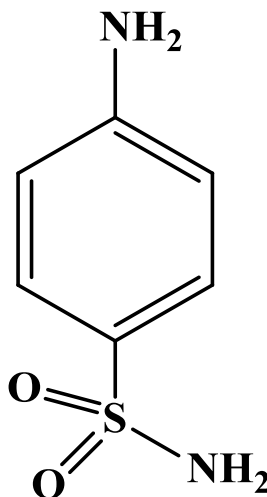


- **Influenzata principalmente dalle dimensioni della molecola e degli spazi interstiziali**
- **Si svolge all'interno di compartimenti acquosi comunicanti**
- **La spinta alla diffusione è costituita dal gradiente di concentrazione ai due lati della membrana**

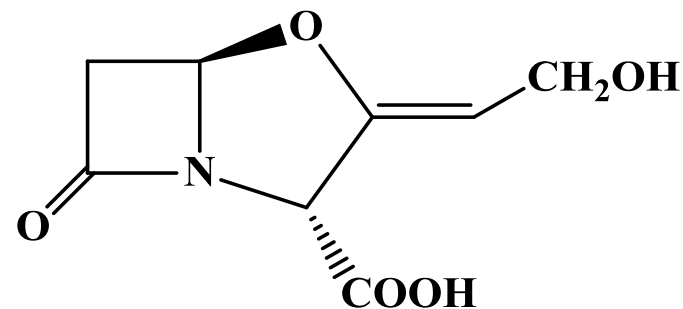
Gli enterociti della mucosa intestinale presentano pori di circa 10 \AA di diametro, attraversabili da farmaci con $\text{PM} < 250 \text{ Dalton}$



INI
PM = 137 Da
logP = -0,70



SULFANILAMMIDE
PM = 172 Da
logP = -0,62



ACIDO CLAVULANICO
PM = 199 Da
clogP = -1,49

2. PASSAGGIO ATTRAVERSO LE MEMBRANE CELLULARI

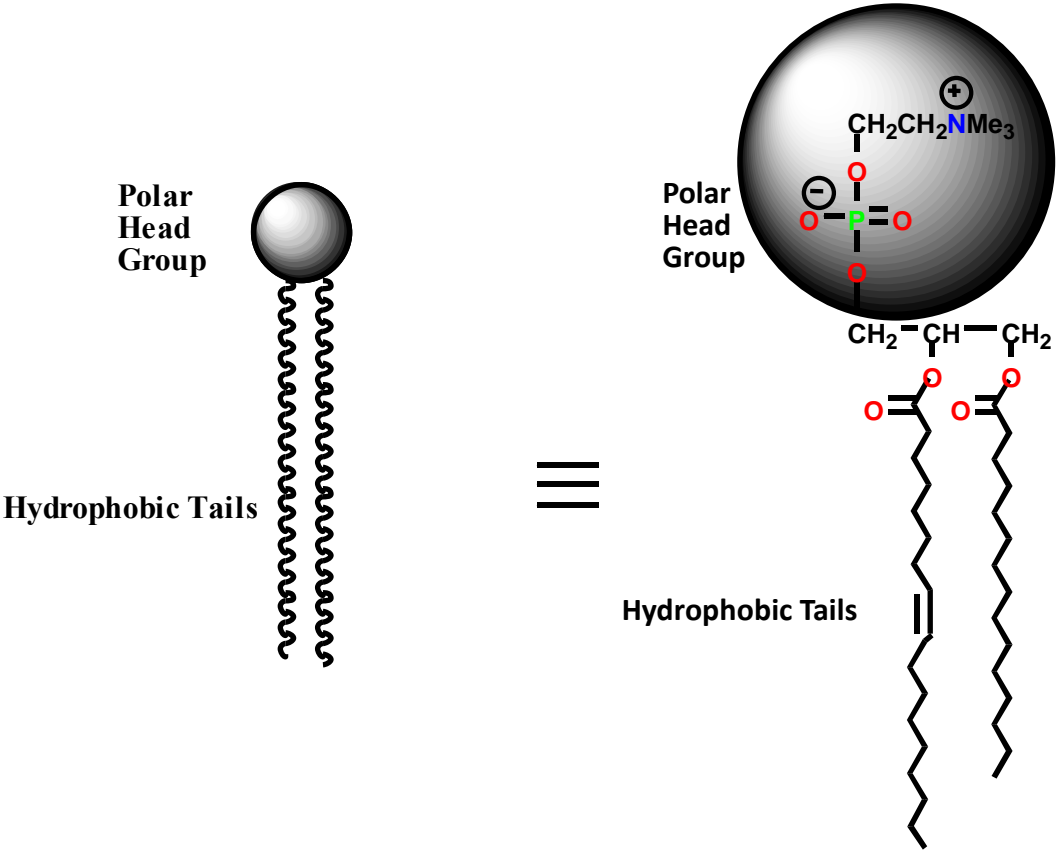
- Diffusione convettiva
- Diffusione passiva
- Trasporto mediato da una proteina trasportatrice (carrier)

Diffusione facilitata

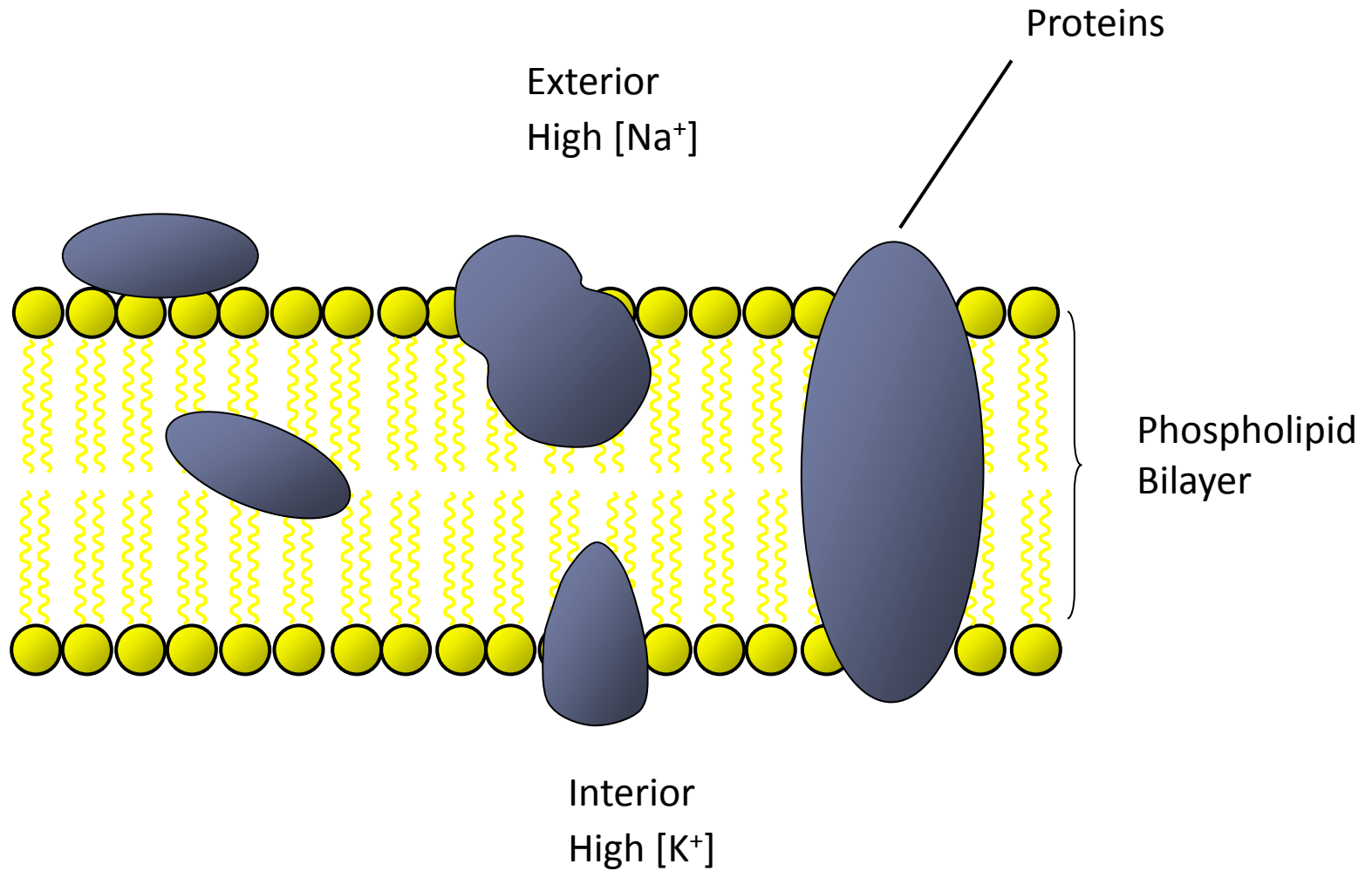
Trasporto attivo

- Endocitosi

Membrana cellulare



Membrana cellulare



DIFFUSIONE E TRASPORTO DEI FARMACI

- 1. DIFFUSIONE O FILTRAZIONE
PARACELLULARE**
- 2. PASSAGGIO ATTRAVERSO LE
MEMBRANE CELLULARI**

2. PASSAGGIO ATTRAVERSO LE MEMBRANE CELLULARI

- Diffusione convettiva
- Diffusione passiva
- Trasporto mediato da una proteina trasportatrice (carrier)

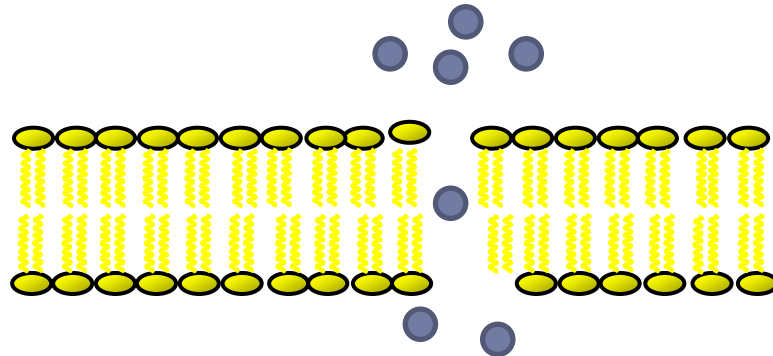
Diffusione facilitata

Trasporto attivo

- Endocitosi

• Diffusione convettiva

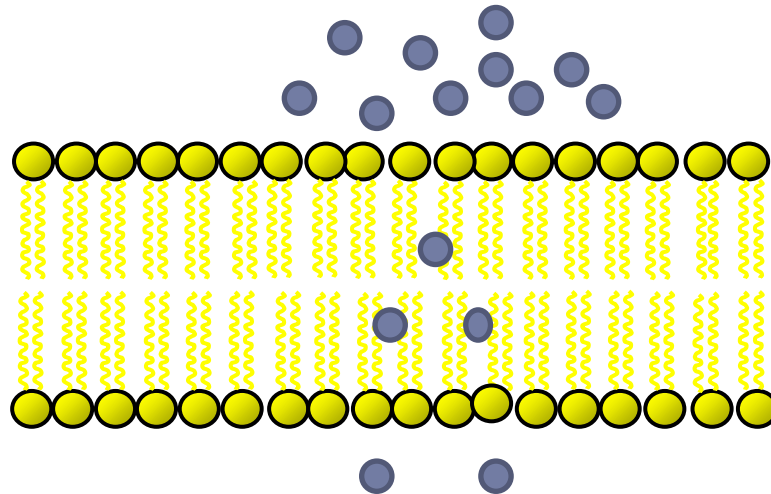
- Diffusione attraverso canalicoli acquosi di diametro $< 7 \text{ \AA}$ che sono presenti nella membrana cellulare
- Diffondono molecole di basso PM (< 150 Dalton), idrofile e non ioniche



Etanolo, glicerina ed urea possono diffondere attraverso questi canali

• Diffusione passiva

- Per diffusione passiva la molecola attraverso la membrana lungo il gradiente di concentrazione



- Comporta la ripartizione tra il fluido acquoso nel quale è disciolto ed i lipidi di membrana, la diffusione attraverso la membrana da un lato all'altro della membrana e la ripartizione tra la membrana e il nuovo fluido acquoso
- La maggior parte delle molecole lipofile o di media polarità è in grado di attraversare le membrane per diffusione passiva
- Non passano le molecole idrofile, le macromolecole, le sostanze molto lipofile e i tensioattivi

La velocità di **diffusione passiva** di un soluto attraverso una membrana cellulare è regolata dalla **legge di Fick**

$$V = \frac{(C_1 - C_2) A K}{s}$$

Dove:

$V = \Delta C / \Delta T$ è la velocità di diffusione

C_1 e C_2 = concentrazioni di soluto nei due compartimenti

A = area superficiale di membrana

s = spessore della membrana

K = **coefficiente di diffusione** che dipende dalla natura del soluto, dalla membrana e dalla temperatura ed è direttamente proporzionale al $\log P$ ed inversamente proporzionale alla radice quadrata del diametro del soluto o del suo PM

DIFFUSIONE PASSIVA

Legge di FICK

$$\frac{q}{t} = \frac{SDP(c_1 - c_2)}{\Delta}$$

S = superficie della membrana

D = coefficiente di diffusione

P = coefficiente di ripartizione

$(c_1 - c_2)$ = gradiente di concentrazione

Δ = spessore della membrana

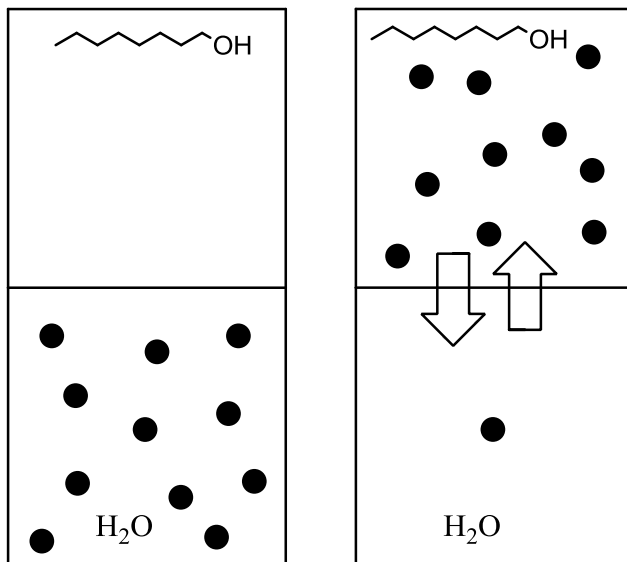
coefficiente di ripartizione

$$P = \frac{[farmaco]_{olio}}{[farmaco]_{acqua}}$$

P è il **coefficiente di ripartizione** del farmaco tra la fase lipidica e quella acquosa

$$P = \frac{[\text{farmaco}]_{\text{fase lipidica}}}{[\text{farmaco}]_{\text{fase acquosa}}}$$

Per determinare sperimentalmente P usualmente si impiega comunemente la coppia di solventi n-ottanolo e acqua (tampone fosfato pH 7.4)



La lipofilia di una molecola si esprime comunemente come **logP**

logP > 0

logP < 0

logP ~ 0

composti lipofili o apolari o idrofobici

composti idrofili o polari

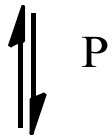
composti di media polarità

Ripartizione di acidi e basi deboli

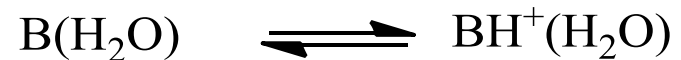
- In soluzione acquosa in due forme:
non ionizzata e ionizzata.

Il rapporto delle due forme dipende dal pK e pH

HA(n-ottanolo)



B(n-ottanolo)



- La forma ionizzata è totalmente insolubile nella fase apolare e quindi non è in grado di permeare le membrane per diffusione passiva
- La forma indissociata si ripartisce fra le due fasi

Il rapporto tra la forma ionizzata e non ionizzata dipende dal pK e pH secondo **l'equazione di Henderson-Hasselbach**

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{AH}]}$$

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]}$$

Dalla equazione vediamo che quando il $\text{pH} = \text{pK}$ la concentrazione della specie dissociata è uguale a quella della specie indissociata

I fluidi biologici presentano una vasta gamma di pH

Nel tratto gastrointestinale:

- pH tra 1 e 2 nello stomaco
ambiente favorevole all'assorbimento di acidi deboli e sfavorevole all'assorbimento di basi deboli
- pH tra 4 e 7 nel duodeno e ileo
- pH fino a 8 nel colon
ambiente favorevole all'assorbimento di basi deboli e sfavorevole all'assorbimento di acidi deboli

Tutti i farmaci, indipendentemente dal loro carattere acido o basico, sono comunque assorbiti soprattutto nell'intestino a causa della superficie assorbente notevolmente superiore (~ 200 volte)

Per essere facilmente assorbiti **per diffusione passiva** è necessario che i farmaci presentino un corretto rapporto tra idrofilia e lipofilia

I farmaci assorbiti per via orale obbediscono alla **regola del cinque di Lipinski**

I fattori rilevanti perché un farmaco venga assorbito se somministrato per via orale implicano numeri che sono multipli di 5:

- $PM < 500$
- Non più di 5 gruppi donatori di legami idrogeno
- Non più di 10 gruppi accettori di legami idrogeno
- Valore di $\log P$ compreso $< +5$ (compreso tra -1 e +5)

- **Trasporto mediato da una proteina trasportatrice (carrier)**

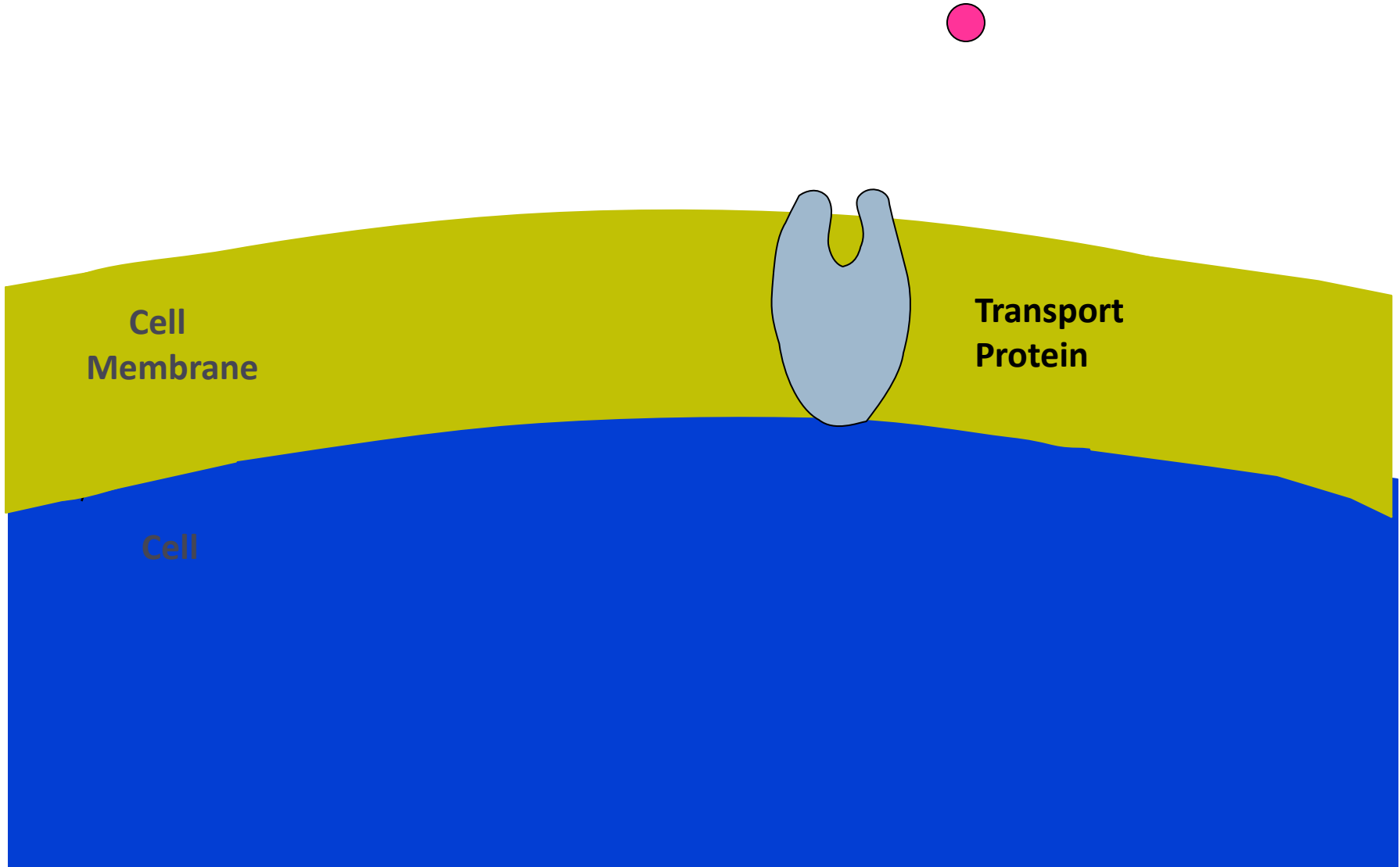
Diffusione facilitata

- non si ha consumo d'energia
- la diffusione avviene lungo il gradiente di concentrazione

Trasporto attivo

- si ha consumo d'energia fornita dall'idrolisi dell'ATP
- la diffusione può avvenire anche contro il gradiente di concentrazione

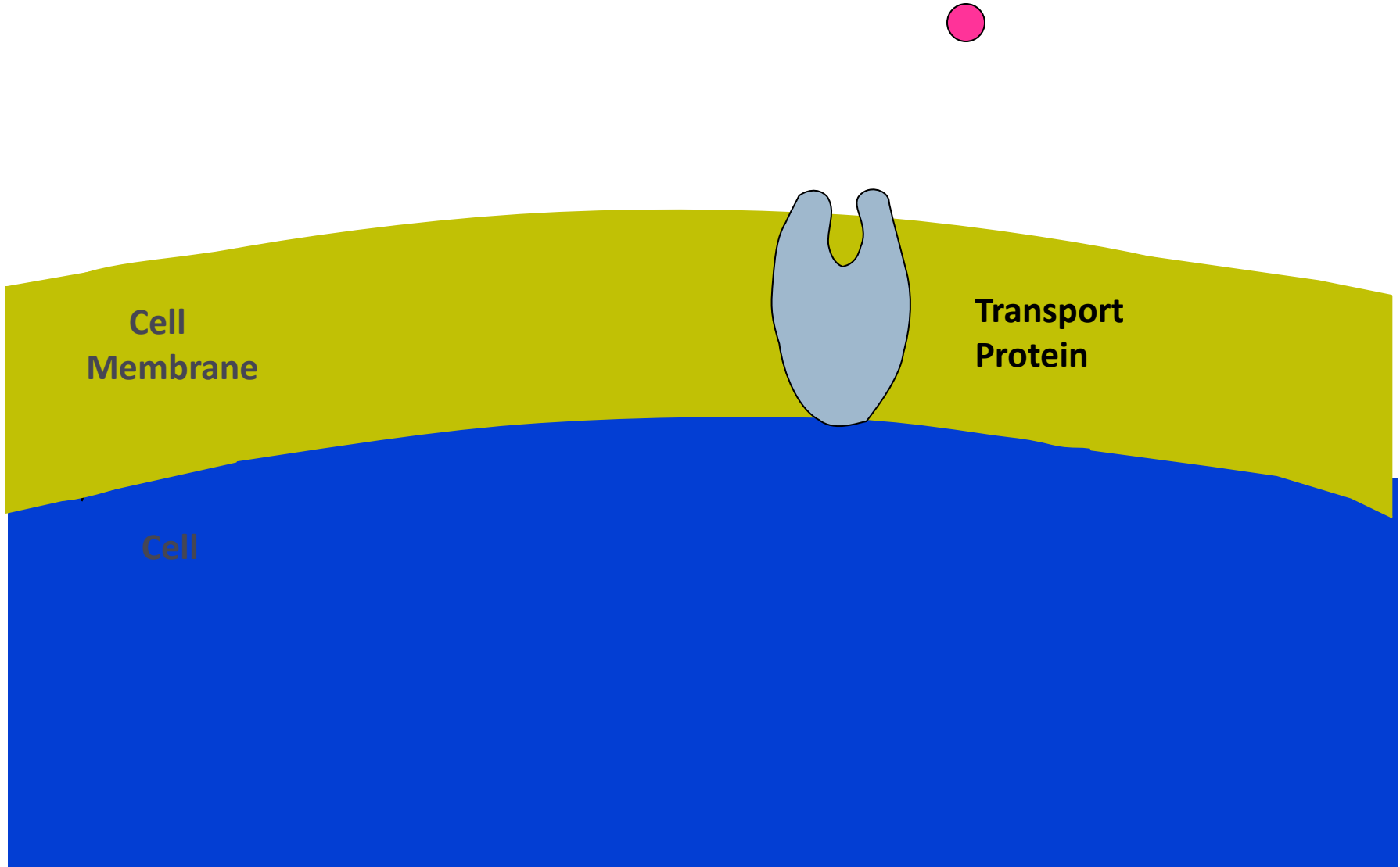
- In entrambi i casi la velocità di assorbimento raggiunge un massimo quando la concentrazione supera una certa soglia



**Cell
Membrane**

**Transport
Protein**

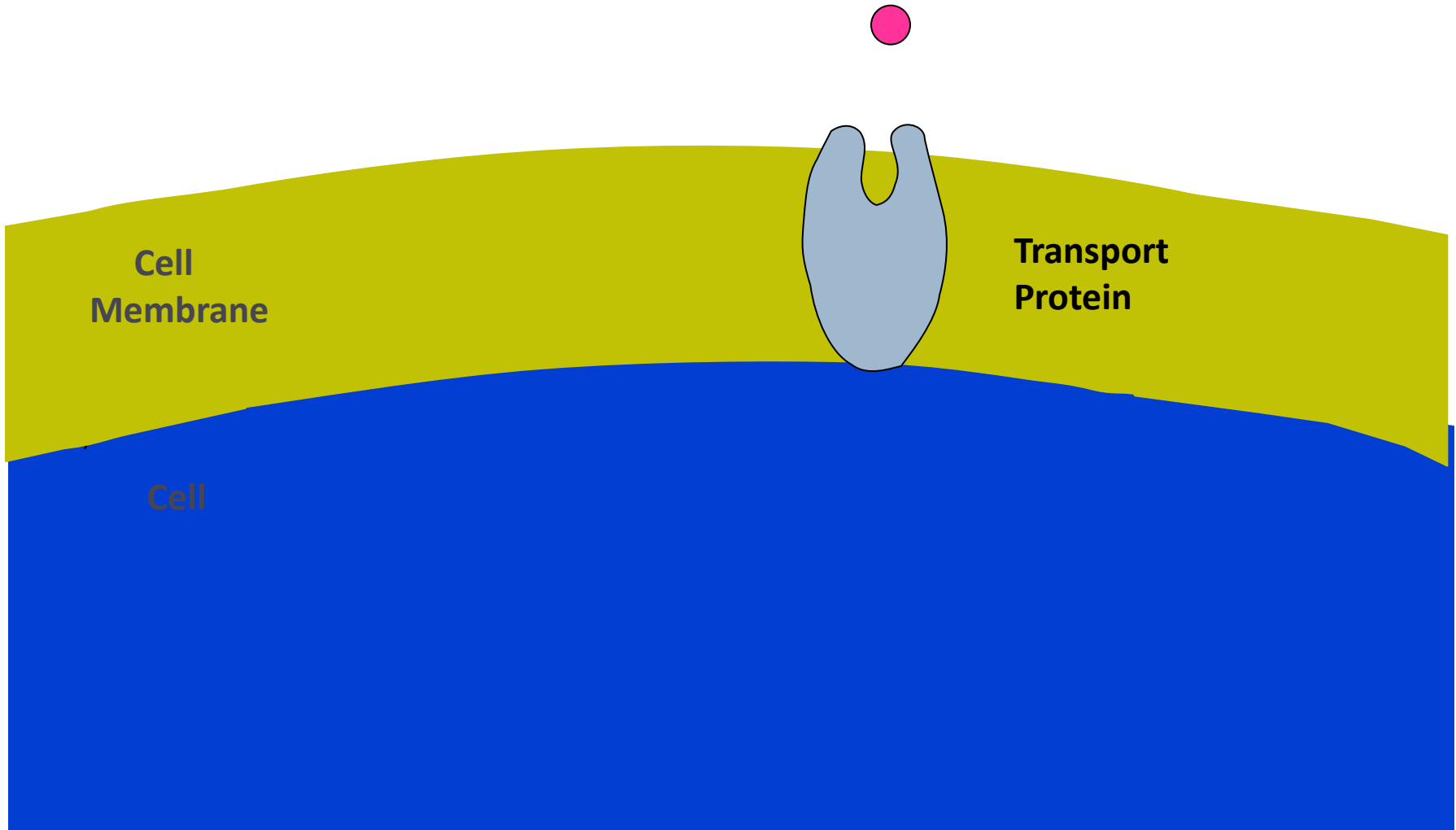
Cell



**Cell
Membrane**

**Transport
Protein**

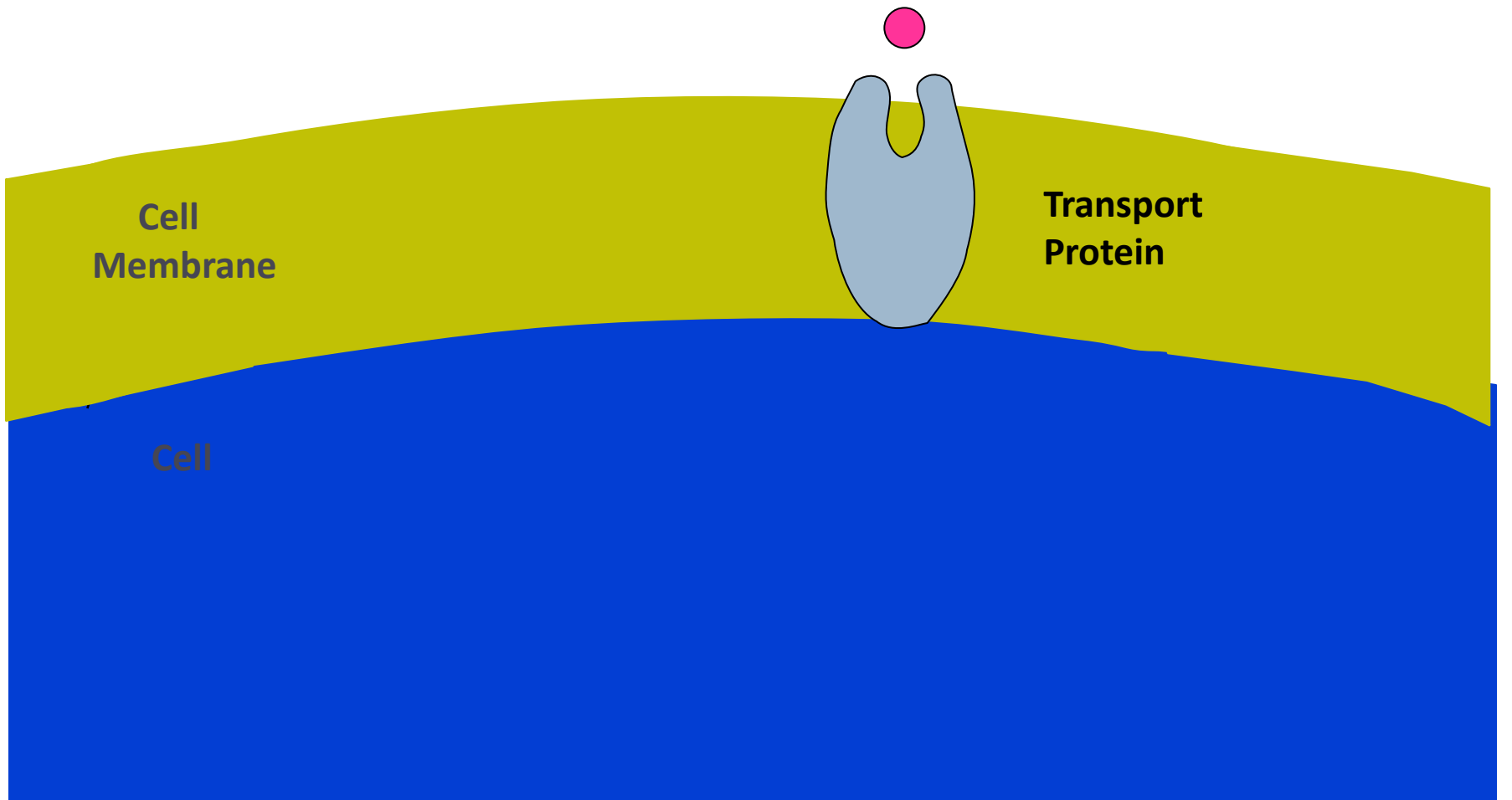
Cell



**Cell
Membrane**

**Transport
Protein**

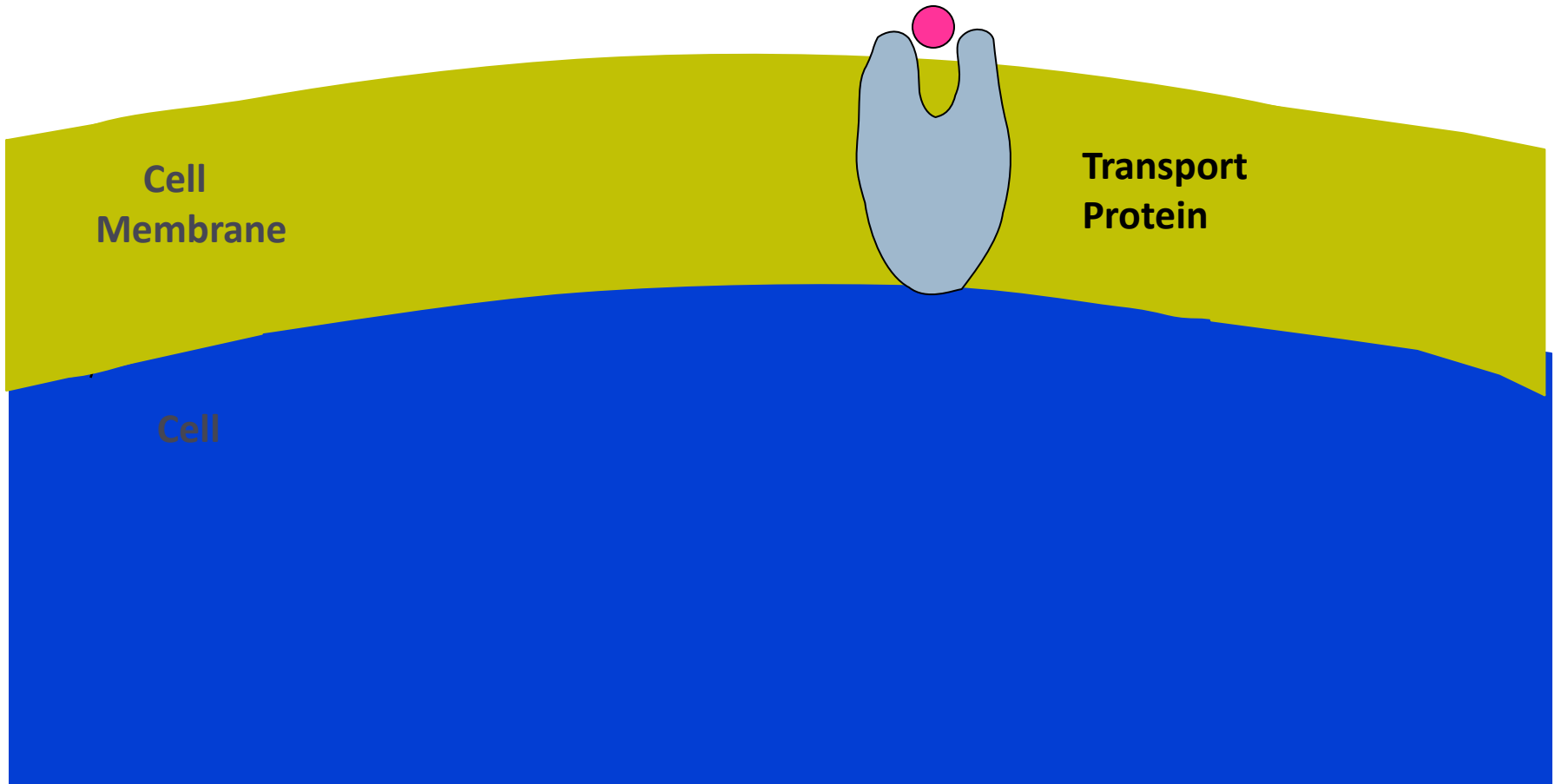
Cell



**Cell
Membrane**

**Transport
Protein**

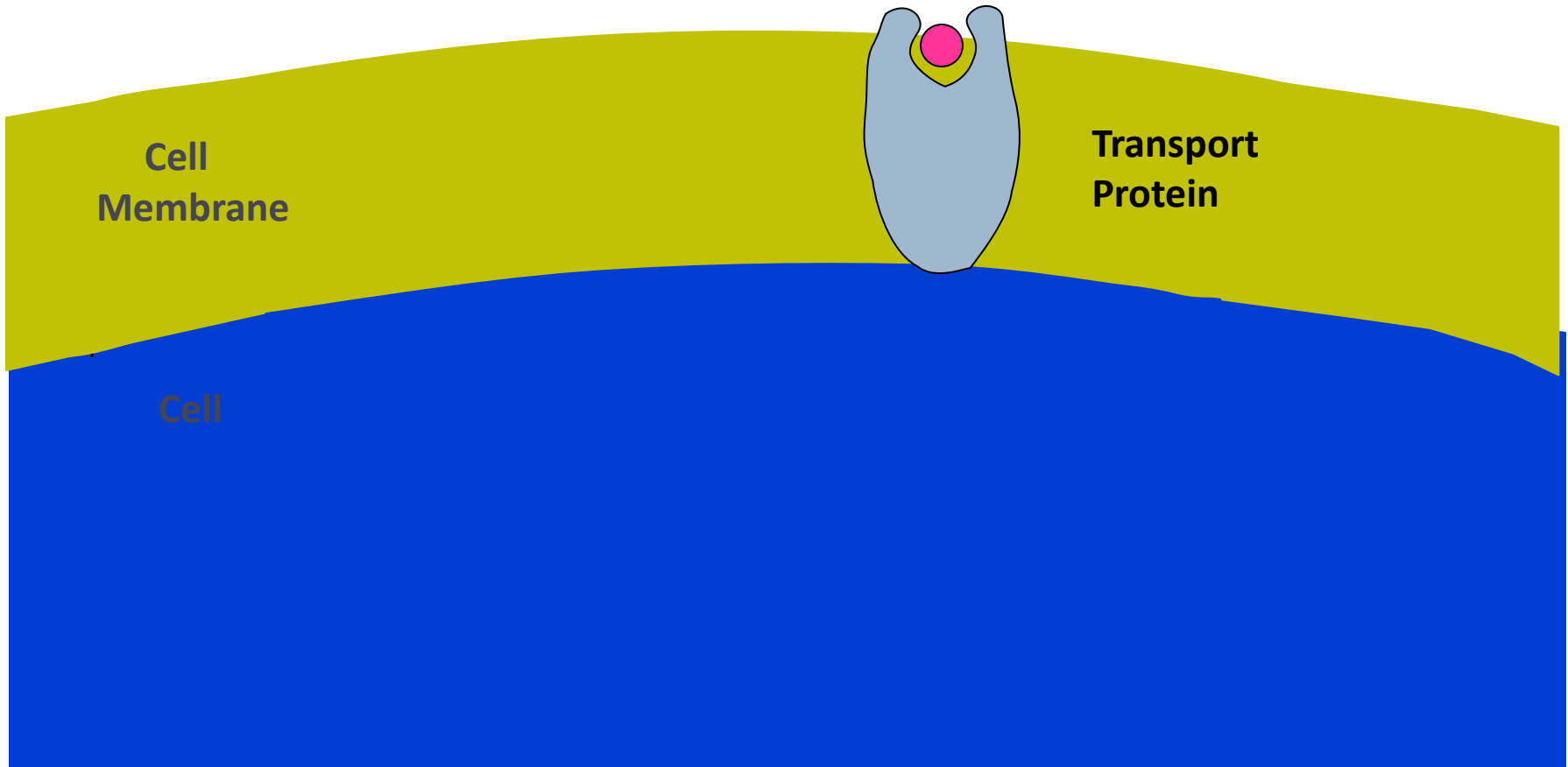
Cell



**Cell
Membrane**

**Transport
Protein**

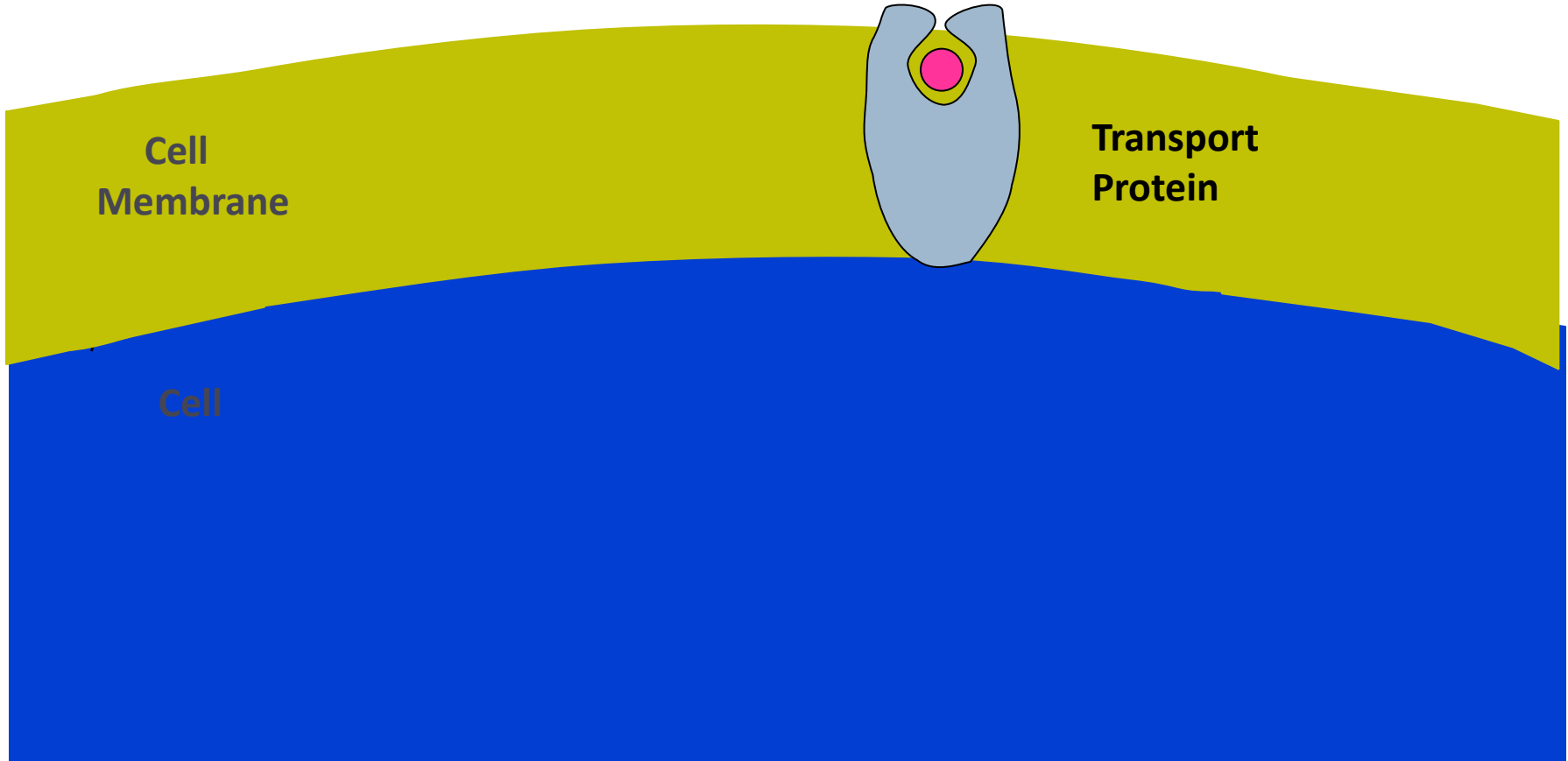
Cell



**Cell
Membrane**

**Transport
Protein**

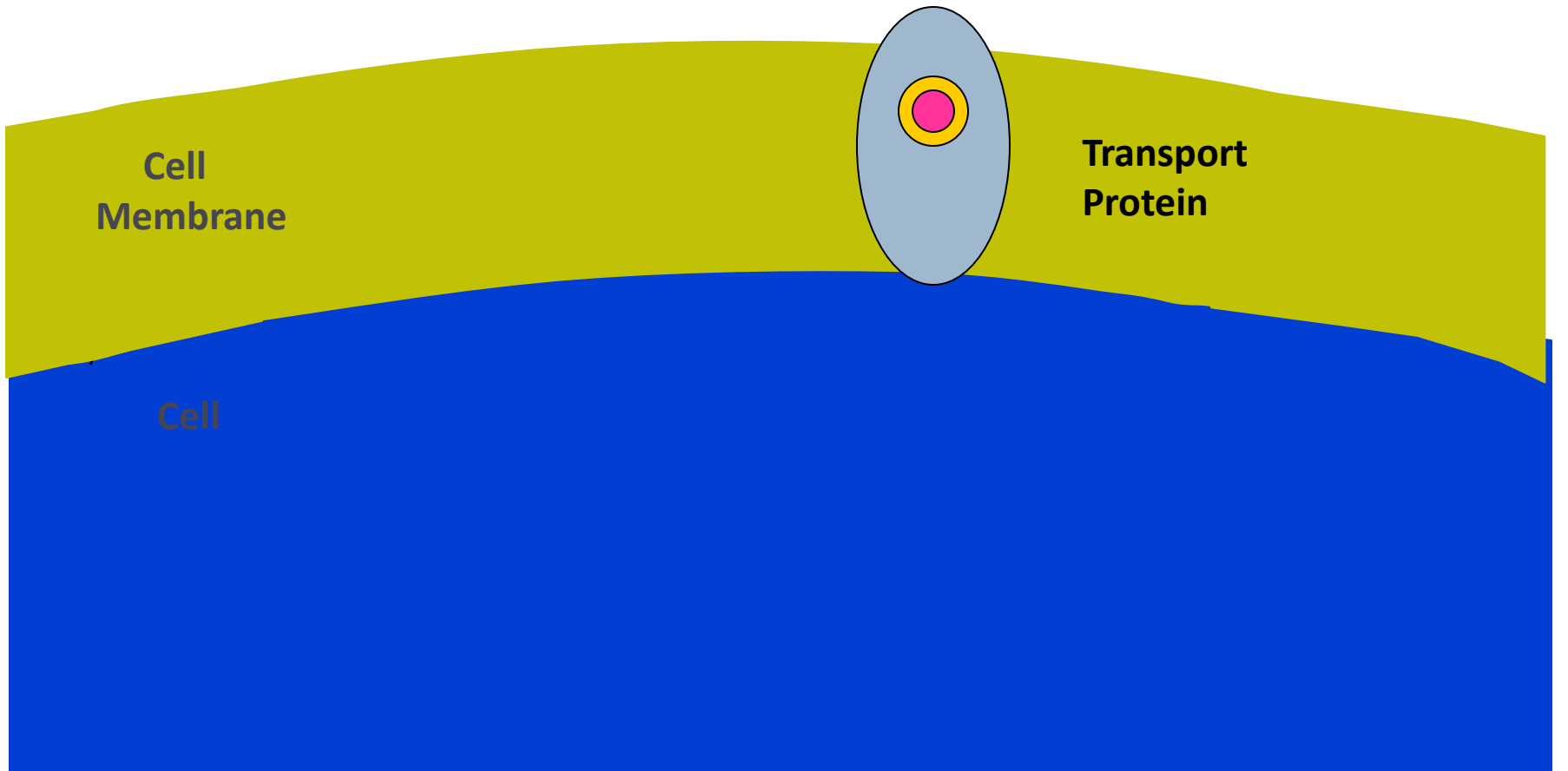
Cell



**Cell
Membrane**

**Transport
Protein**

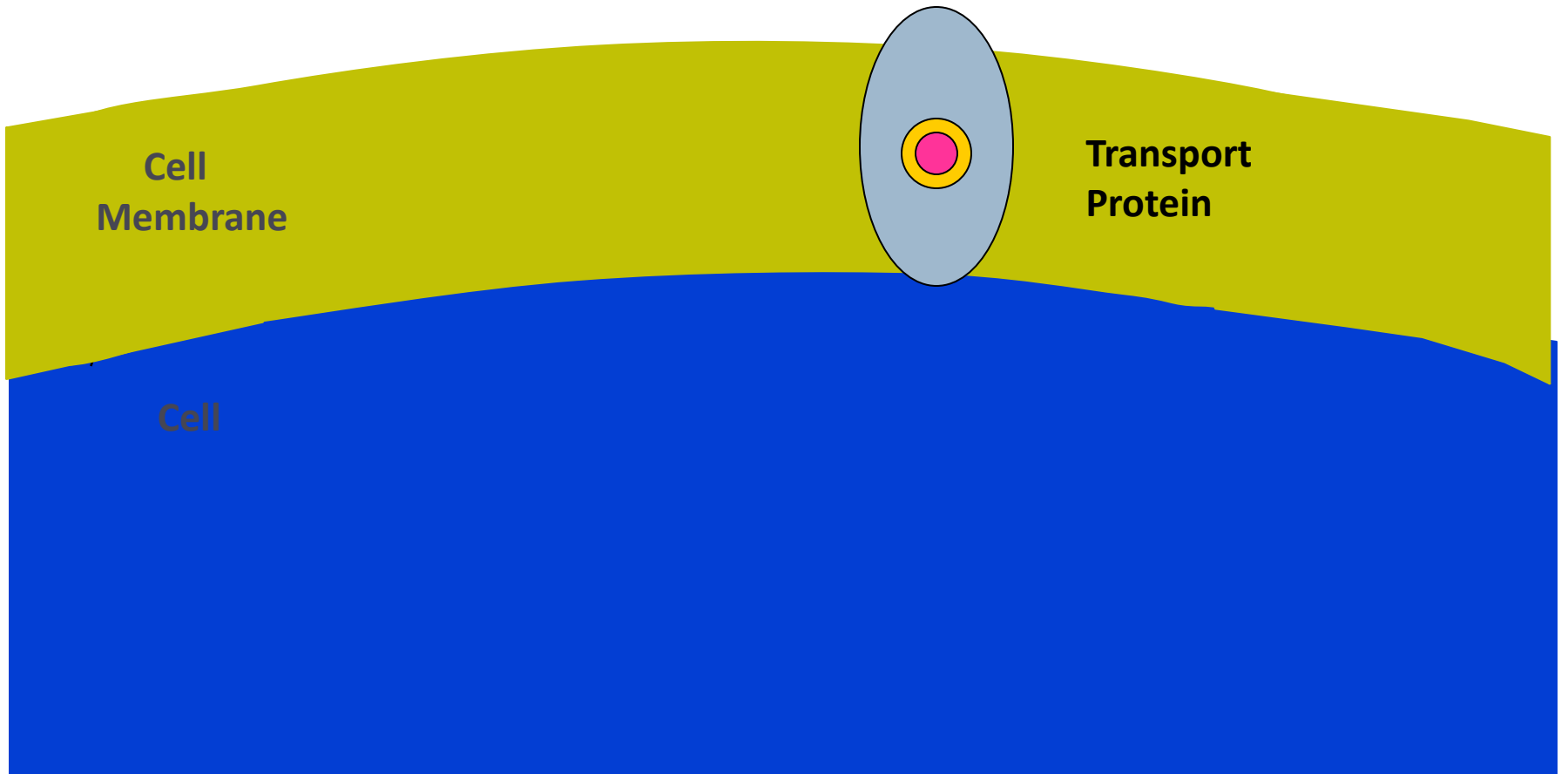
Cell



**Cell
Membrane**

**Transport
Protein**

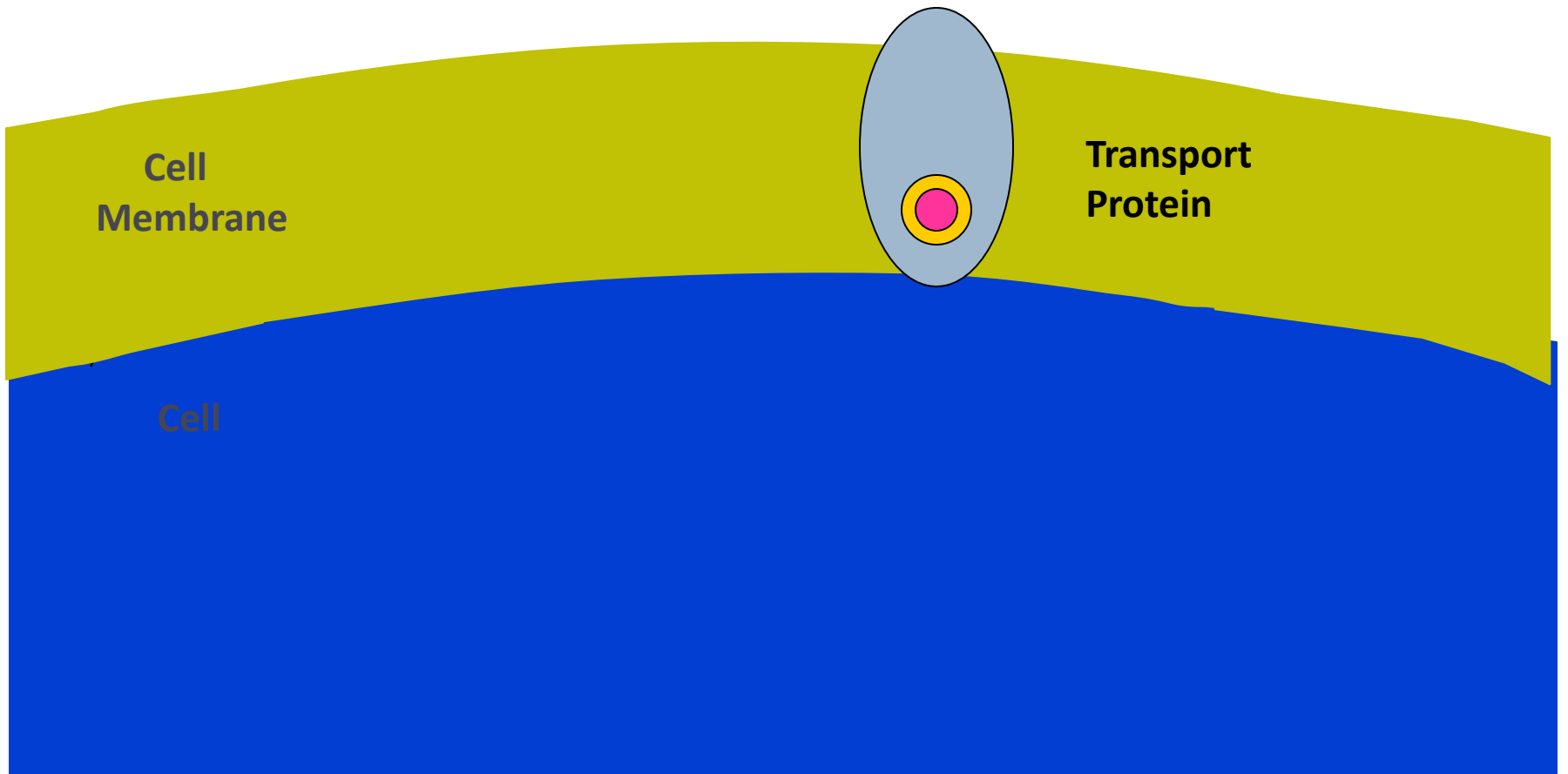
Cell



**Cell
Membrane**

**Transport
Protein**

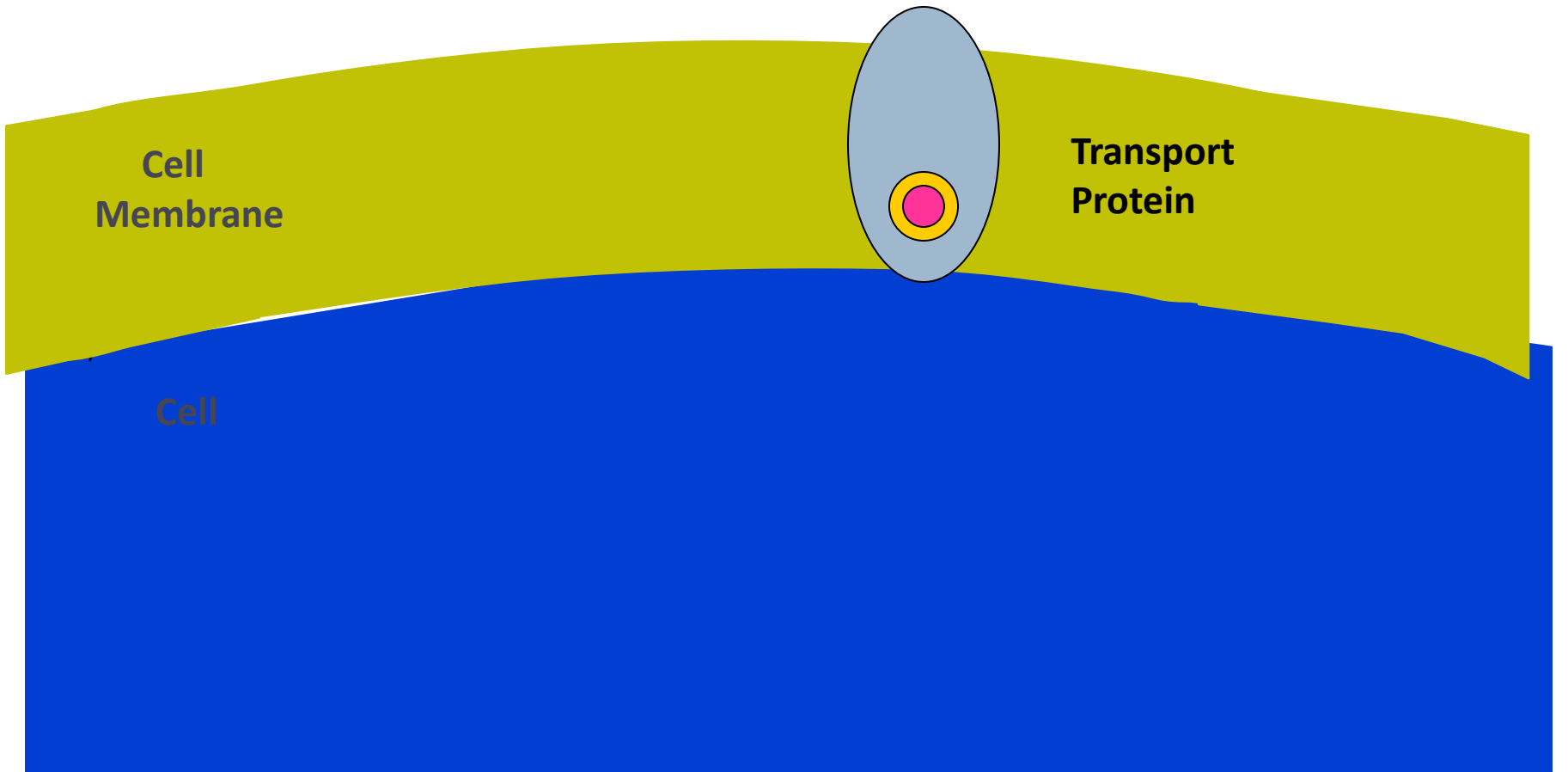
Cell



**Cell
Membrane**

**Transport
Protein**

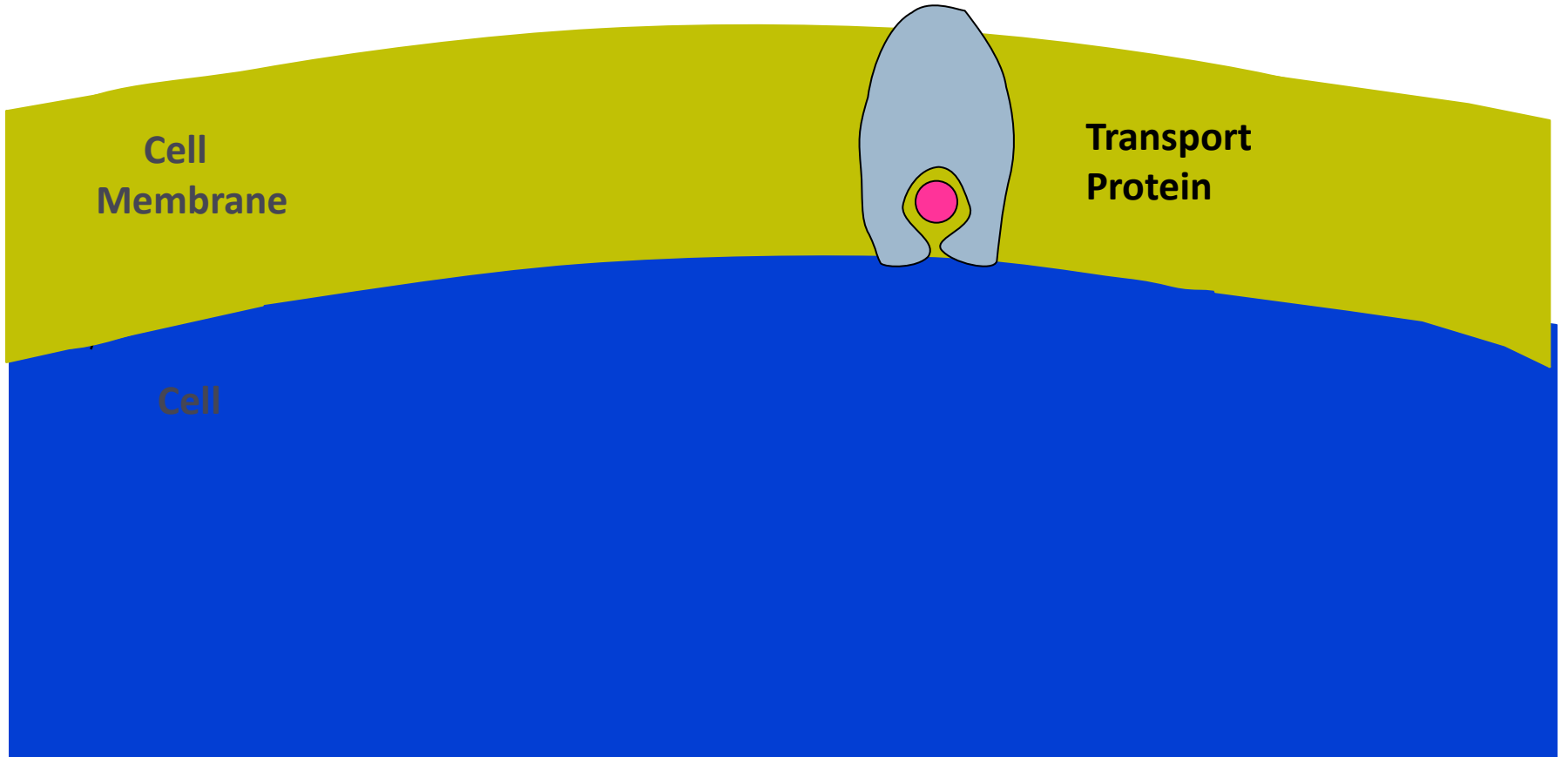
Cell



**Cell
Membrane**

**Transport
Protein**

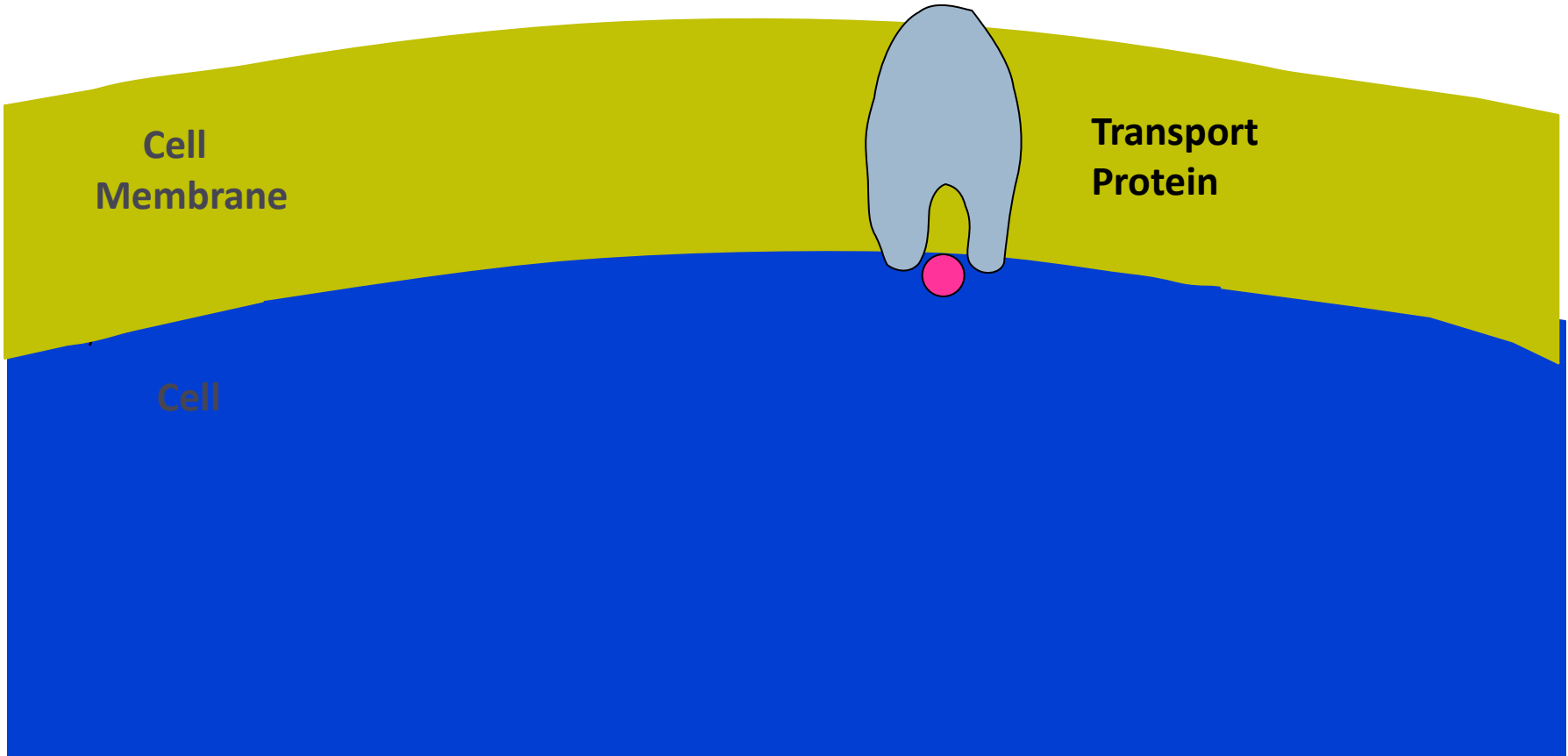
Cell



**Cell
Membrane**

**Transport
Protein**

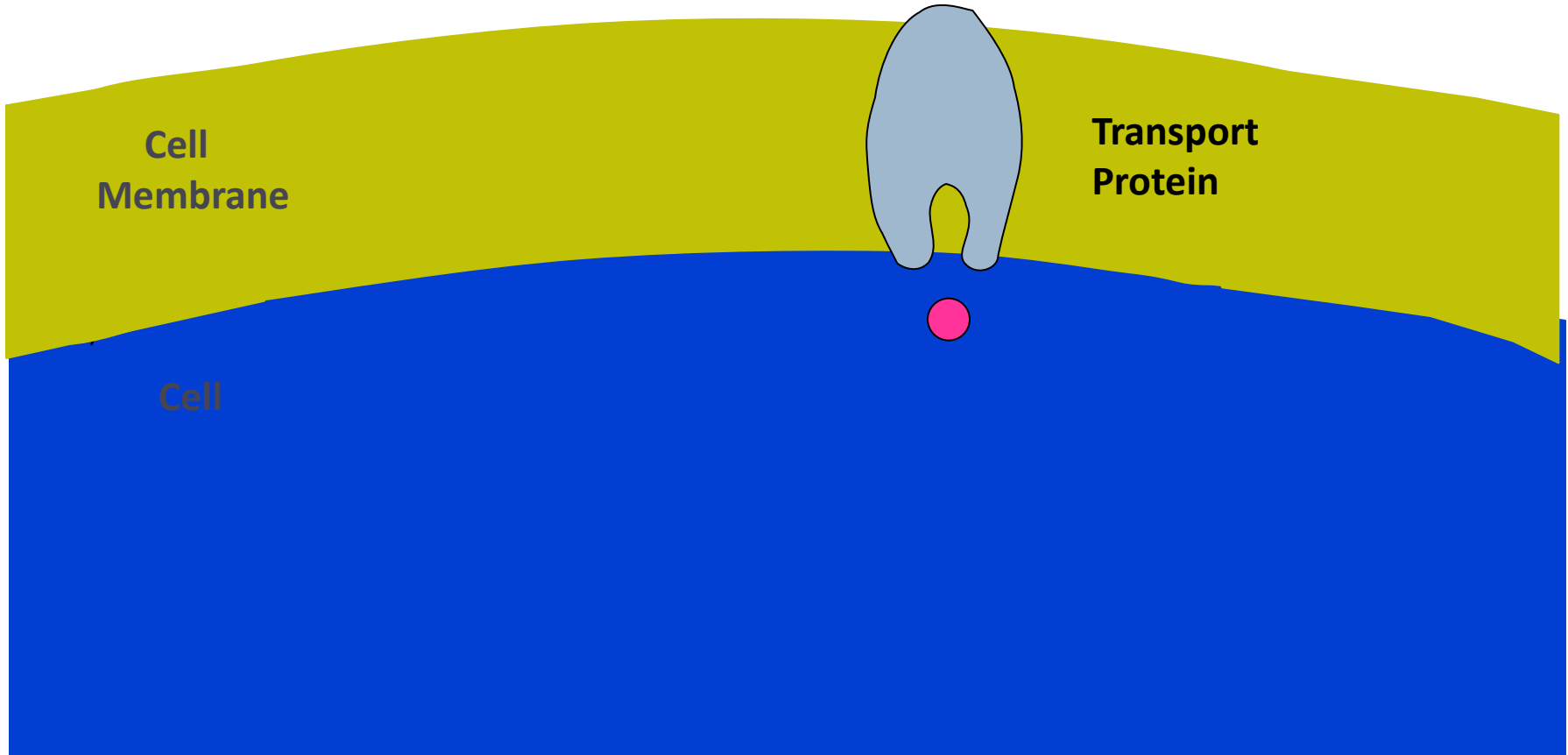
Cell



**Cell
Membrane**

**Transport
Protein**

Cell



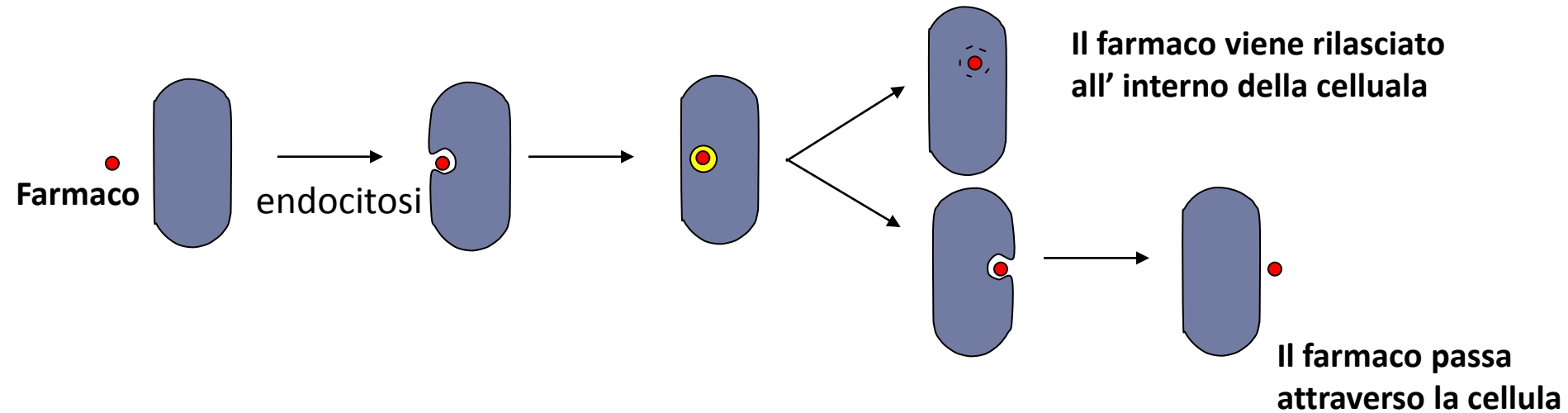
Cell
Membrane

Transport
Protein

Cell

• Endocitosi

Processo che permette il passaggio di molecole polari ad alto PM (es insulina) senza passare realmente attraverso la membrana



FATTORI CHE REGOLANO LA DISTRIBUZIONE

➤ **Proprietà fisiche del farmaco**

- lipofilia o idrofilia del farmaco
- comportamento acido-base
- dimensioni molecolari

➤ **Caratteristiche del tessuto**

- permeabilità dei capillari
- grado di vascolarizzazione

➤ **Capacità di legarsi reversibilmente alle proteine plasmatiche**

CAPILLARI

Le pareti capillari sono costituite da un singolo strato di cellule endoteliali che poggia su una membrana basale

Tre tipi di capillari:

➤ **Capillari continui**

- **con pori**

Localizzati nei muscoli, cute e polmoni

Permeabili alla maggior parte dei soluti ma non alle macromolecole

- **senza pori**

Localizzati nella barriera emato-encefalica in stretta connessione con le cellule gliali

Permeabili ai soluti lipofili non macromolecolari

➤ **Capillari fenestrati**

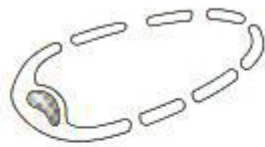
Localizzati nei glomeruli renali, ghiandole esocrine ed endocrine, e intestino

Elevata permeabilità ad acqua e soluti, relativamente bassa alle proteine

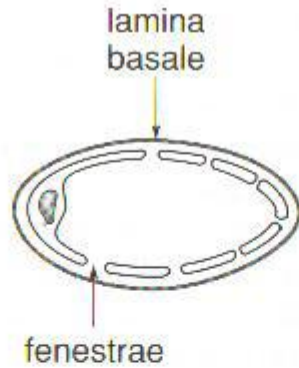
➤ **Capillari sinusoidali**

Localizzati in fegato, milza e midollo osseo

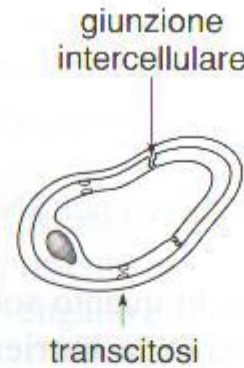
Permeabili anche a proteine ed altre macromolecole



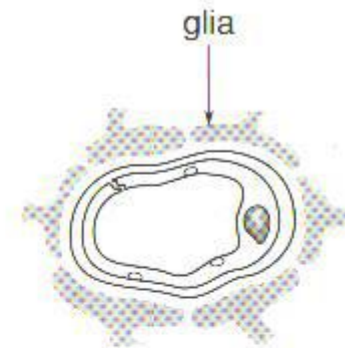
sinusoidi epatici, milza, midollo rosso



muscoli lisci e striati, glomeruli renali



plici coroidi, mucose, parenchima renale, ghiandole



cervello, midollo spinale, (barriera ematoencefalica)



permeabilità capillare

Capillari sinusoidali

capillari fenestrati

Capillari continui
Con pori senza pori

BARRIERA EMATO -ENCEFALICA

- Formata dall'unione stretta e senza pori delle cellule endoteliali dei capillari cerebrali e da uno strato di cellule gliali
- I farmaci la possono attraversare per diffusione passiva (farmaci liposolubili o a bassissimo PM) o grazie a carrier di membrana
- Alcuni farmaci idrofili la attraversano grazie a specifici carrier
- Anche nelle cellule endoteliali è localizzata la glicoproteina-P (carrier di efflusso)
- Diventa instabile durante crisi ipertensive, iperglicemia, processi infiammatori e tumorali
- Alcune zone del SNC non sono protette da questa barriera: zona chemocettrice bulbare

FATTORI CHE REGOLANO LA DISTRIBUZIONE

➤ **Proprietà fisiche del farmaco**

- lipofilia o idrofilia del farmaco
- comportamento acido-base
- dimensioni molecolari

➤ **Caratteristiche del tessuto**

- permeabilità dei capillari
- grado di vascolarizzazione

➤ **Capacità di legarsi reversibilmente alle proteine plasmatiche**

Proteine plasmatiche che legano i farmaci

➤ **albumina**

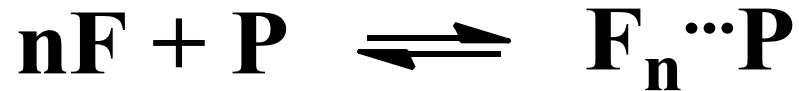
- siti di tipo I – legano i farmaci lipofili e carichi negativamente a pH fisiologico
- siti di tipo II - legano i farmaci lipofili neutri
- I siti di tipo I sono più numerosi dei siti di tipo II

➤ **α -1-glicoproteina acida (AGA)**

- lega farmaci lipofili e carichi positivamente a pH fisiologico
- La concentrazione dell'albumina è fino a 100 volte superiore di quella della α -1-glicoproteina acida
- A parità di lipofilia, gli anioni vengono trattenuti nel plasma più dei cationi e delle sostanze neutre
- I legami tra farmaco e proteina non sono di solito specifici

Legame dei farmaci alle proteine plasmatiche

Molti farmaci si legano reversibilmente alle proteine plasmatiche



n = numero di siti di legame della proteina

\mathbf{F} = farmaco

\mathbf{P} = proteina plasmatica

$\mathbf{F}_n \cdots \mathbf{P}$ = complesso farmaco-proteina

$$K = \frac{[\mathbf{F}_n \cdots \mathbf{P}]}{[\mathbf{F}]^n [\mathbf{P}]}$$

La concentrazione plasmatica totale del farmaco (C_p) è pari alla somma delle concentrazioni del farmaco libero e legato

$$C_p = C_{\text{libero}} + C_{\text{legato}}$$

Solo il farmaco libero può subire distribuzione, metabolizzazione ed escrezione

Volume apparente di distribuzione (V_d)

Volume teorico di liquido richiesto per contenere la quantità totale di farmaco presente nell'organismo alla stessa concentrazione di quella presente nel plasma

$$V_d = Q/C_p$$

Q = quantità di farmaco

C_p = conc plasmatica

Più è basso il suo valore, minore è la capacità del farmaco di attraversare l'endotelio capillare e di distribuirsi ai tessuti

Distribuzione dei fluidi in una persona del peso di 70 Kg

Fluidi extracellulari		Fluidi intracellulari
Plasma	Fluidi interstiziali	28 L
3 L	11 L	
14 L		
42 L		

Più è basso il suo valore, minore è la capacità del farmaco di attraversare l'endotelio capillare e di distribuirsi ai tessuti

Vd ~ 3L

Il farmaco rimane nel plasma a causa di:

- forti legami con le proteine plasmatiche (soprattutto farmaci lipofili e carichi negativamente a pH fisiologico)
- dimensioni troppo grandi

Vd ~ 12 L

il farmaco rimane nel liquido extracellulare e non è in grado di penetrare nelle cellule a causa dell'elevata idrofilia

Vd ~ 42 L

il farmaco si è distribuito in tutti i compartimenti acquosi dell'organismo quindi è in grado di superare le membrane cellulari

Vd > 42 L

il farmaco ha abbandonato il plasma ed è andato a legarsi a qualche componente tissutale