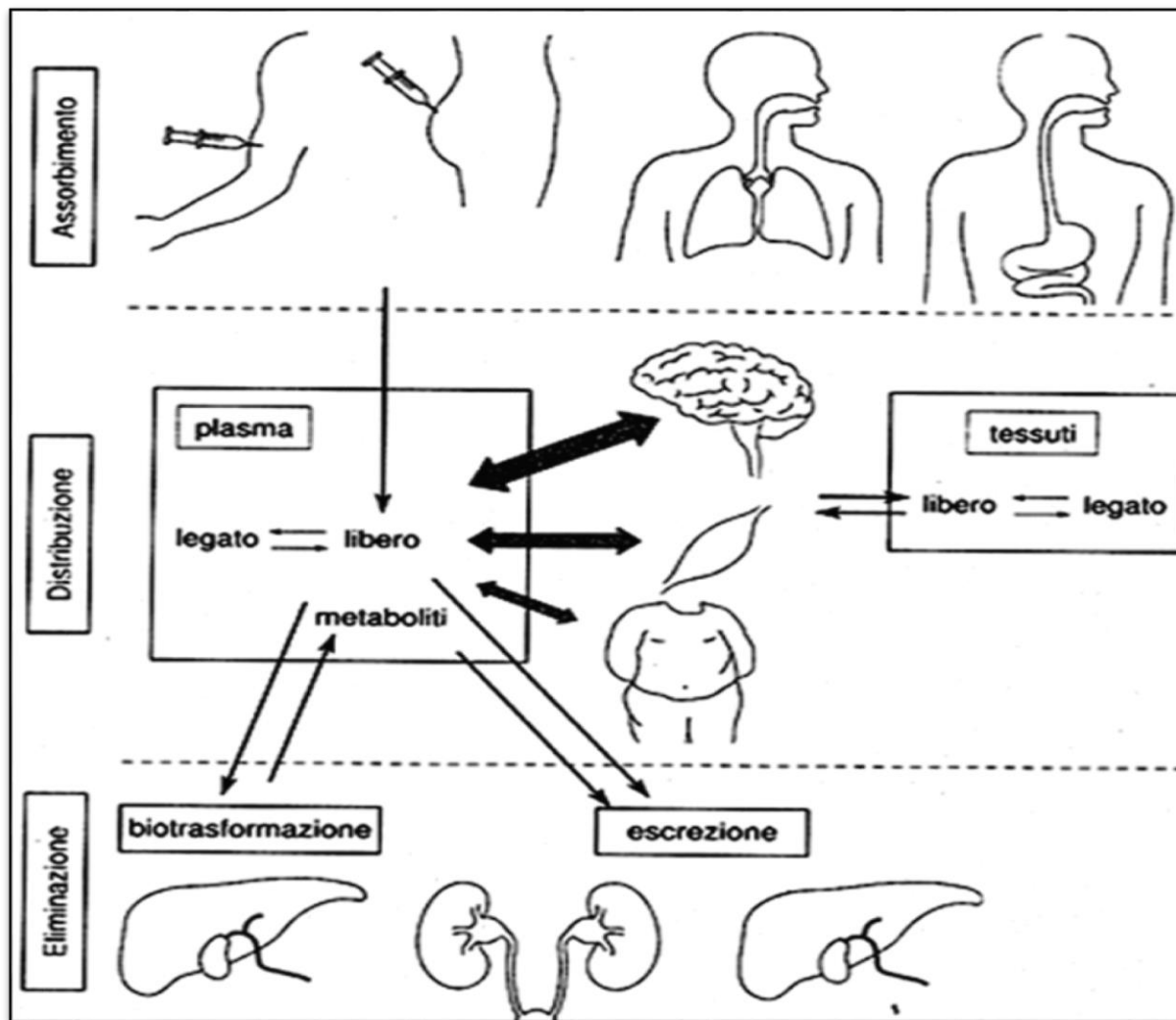


FARMACOCINETICA: ADME



FARMACOCINETICA: ADME

ASSORBIMENTO: processo attraverso il quale il farmaco passa dal sito di somministrazione al circolo sanguigno

DISTRIBUZIONE: processo attraverso il quale il farmaco viene distribuito dal circolo sanguigno ai tessuti e/o organi

METABOLISMO: il farmaco deve essere trasformato da attivo in inattivo, da lipofilo ad idrofilo

ELIMINAZIONE: il farmaco deve essere eliminato

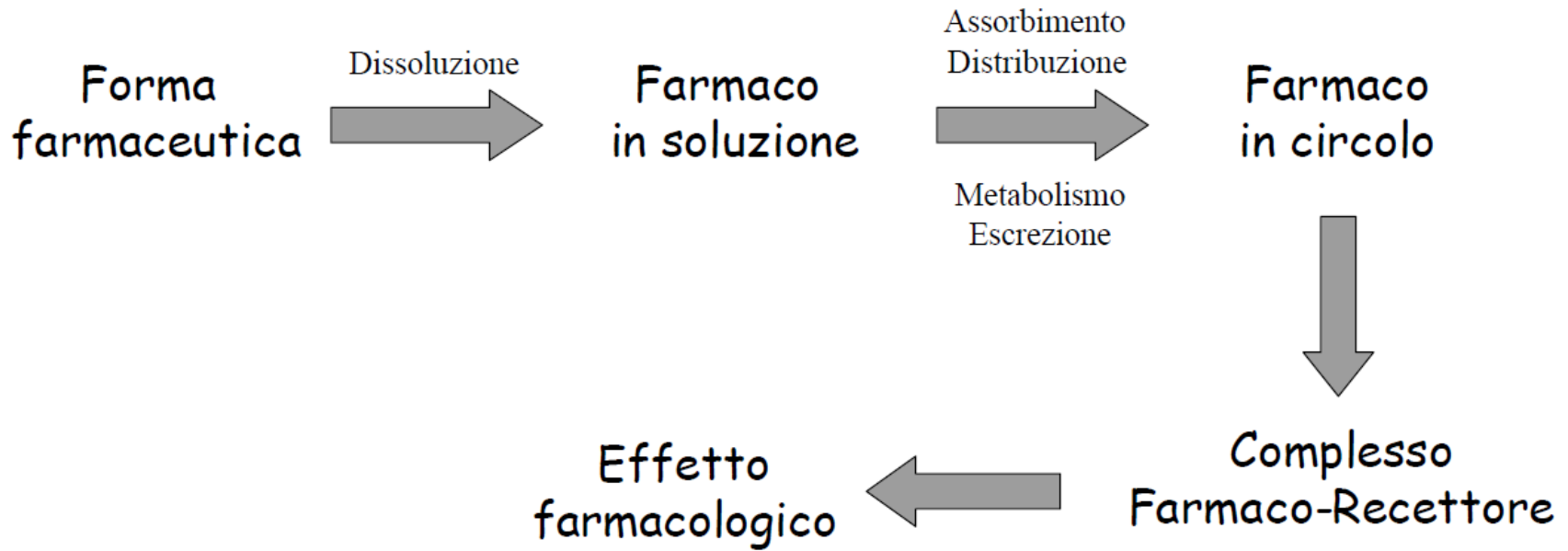


FASI DELL'AZIONE DI UN FARMACO

Fase farmaceutica: caratterizzata dalla disponibilità farmaceutica, cioè dalla capacità della forma farmaceutica (capsule, compresse, supposte, soluzioni, aerosoli...) a cedere il principio attivo affinché venga assorbito ed assoggettato ai processi farmacocinetici.

Fase farmacocinetica: dipende dalle caratteristiche chimiche e chimico-fisiche del farmaco e comprende una serie di processi che determinano la quota di farmaco disponibile al sito di azione.

Fase farmacodinamica: è costituita dall'interazione del farmaco o di un suo metabolita attivo con il sito di azione (macromolecola recettoriale), che a sua volta attiva la risposta biologica.

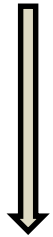


Lo stadio più lento determina la velocità dell'intero processo

Con il termine **biodisponibilità** si fa riferimento alla quantità percentuale della dose di farmaco somministrata che raggiunge in forma attiva il circolo ed è quindi disponibile per le azioni sistemiche.

FATTORI CHE INFLUENZANO L'ASSORBIMENTO DEI FARMACI SOMMINISTRATI x_{os} IN FORMA SOLIDA

FARMACO IN FORMA SOLIDA

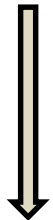


DISINTEGRABILITA'

grado di coesione

eccipienti

FORMAZIONE DI PARTICELLE



SOLUBILITA'

tipo di farmaco

tipo di salificazione

FARMACO IN SOLUZIONE



ASSORBIMENTO

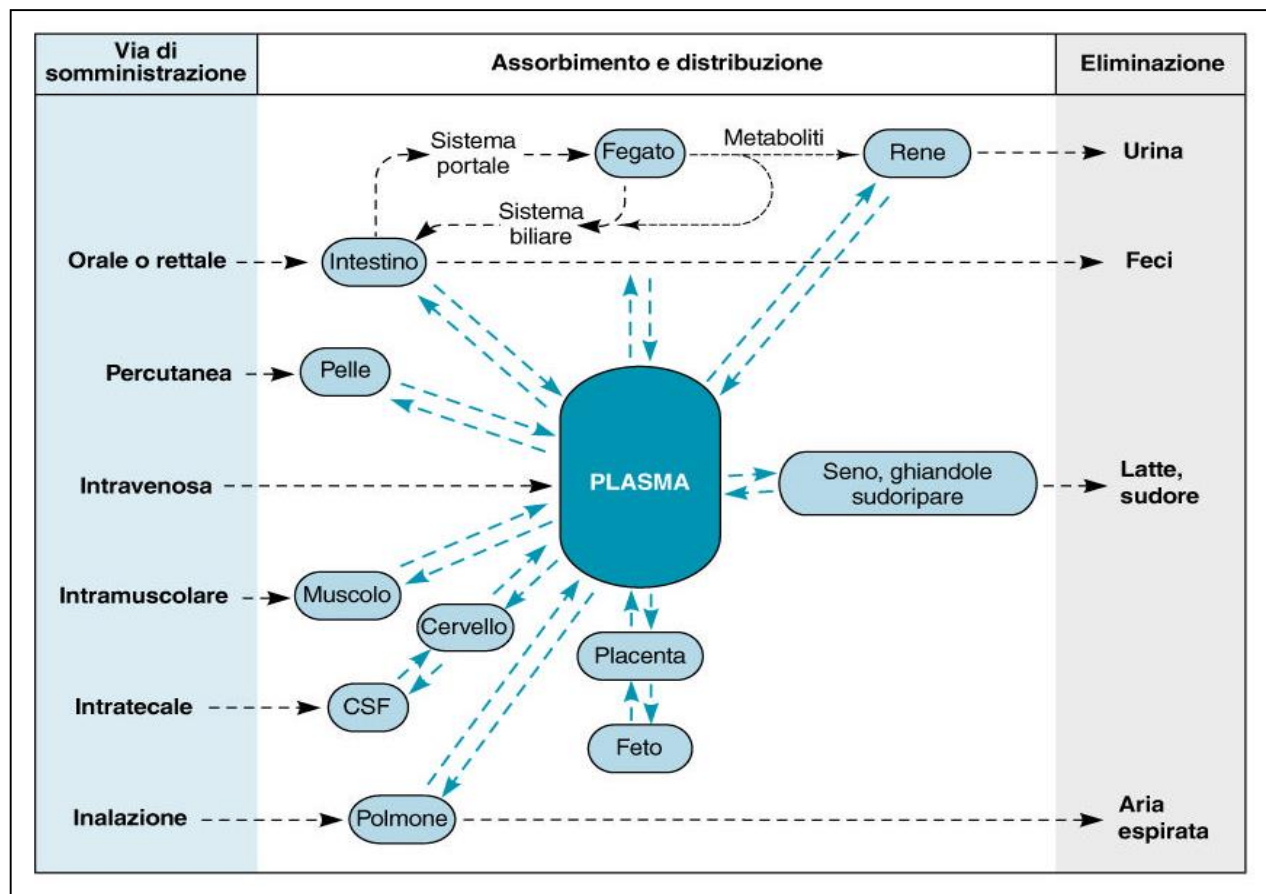
FARMACO NELLA CIRCOLAZIONE SISTEMICA



FARMACOCINETICA

Il raggiungimento del sito di azione da parte del farmaco implica due processi separati:

- 1) ASSORBIMENTO dal sito di somministrazione al sangue
- 2) DISTRIBUZIONE dal sangue al tessuto



VIE di SOMMINISTRAZIONE dei FARMACI

➤ VIE ENTERALI (NATURALI)

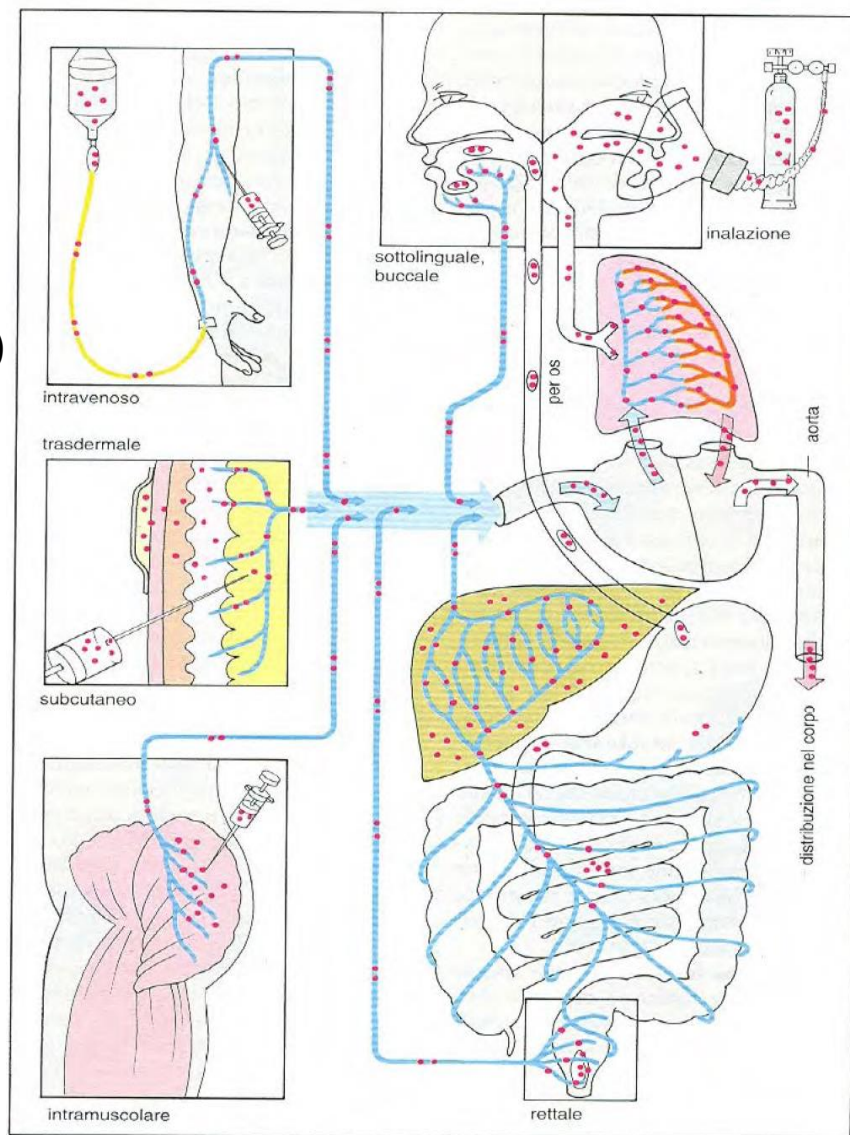
- gastro-intestinale (orale)
- sublinguale
- rettale

➤ 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

VIA ORALE

- ✓ INDOLORE
- ✓ COMODA
- ✓ ECONOMICA

ASSORBIMENTO

1) MUCOSA ORALE: sostanze piccole e apolari

CAFFEINA

ALCOOL

NITROGLICERINA

(evita la via portale e passaggio epatico)



2) MUCOSA GASTRICA: farmaco acido meglio assorbito; CIBO

3) MUCOSA INTESTINALE: farmaco basico meglio assorbito

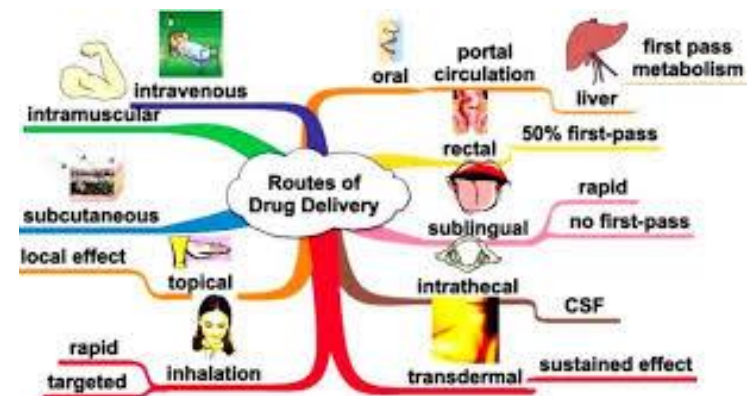
CARATTERISTICHE DELLA SOMMINISTRAZIONE ORALE

- Gradimento variabile da parte del paziente
- Non utilizzabile in soggetti con difficoltà di deglutizione
- Ridotta efficacia in presenza di patologie del tratto gastro-intestinale.
- Inutilizzabile per farmaci degradabili dagli enzimi gastrici che per via della loro acidità possono arrivare anche a distruggere determinati composti del farmaco ingerito impedendone l'azione curativa.
- Assorbimento variabile da paziente a paziente con conseguente scarso controllo della posologia
- Raramente indicata nella medicina d'emergenza x assorbimento ed inizio d'azione lento

Nota:

Non utilizzabile per:

- farmaci proteici (digeriti nello stomaco);
- farmaci steroidei (inattivati dal fegato);
- penicillina G (distrutta dall'acidità dello stomaco);
- tetraciclina (legame Ca^{2+});
- adrenalina (x ossidazione)



VIA RETTALE

VANTAGGI:

- Utile nel caso di vomito, paziente incosciente, bambini piccoli
- Per somministrazione di farmaci irritanti o lesivi per la mucosa gastrica
- Per azione locale (es. purganti irritativi)
- Si evita in parte il filtro epatico

SVANTAGGI:

- Materiale fecale può interferire con l'assorbimento
- Possibile irritazione locale

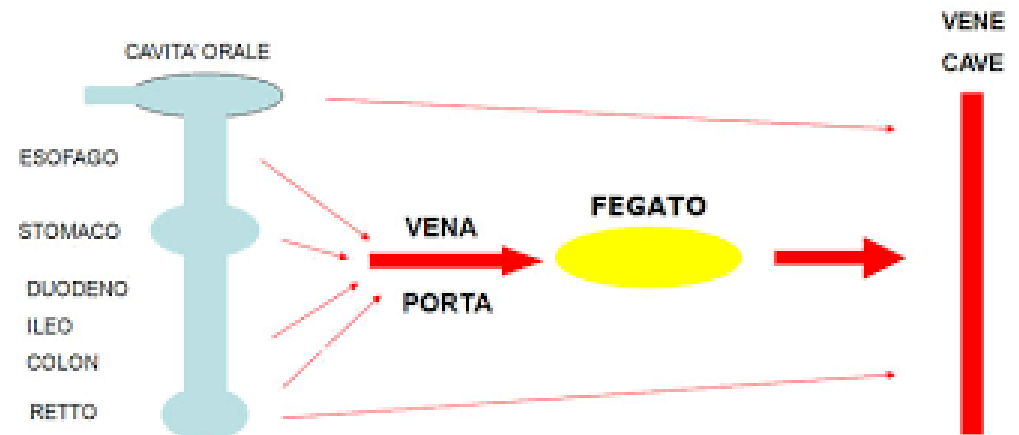
FARMACI

ANALGESICI

ANTINFAMMATORI

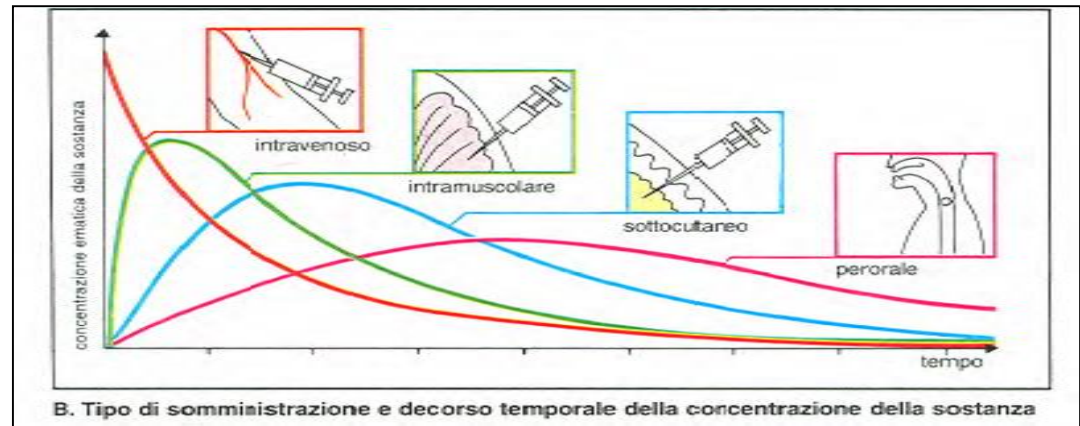
ANTISPASTICI

ANTIBIOTICI (ERITROMICINA)



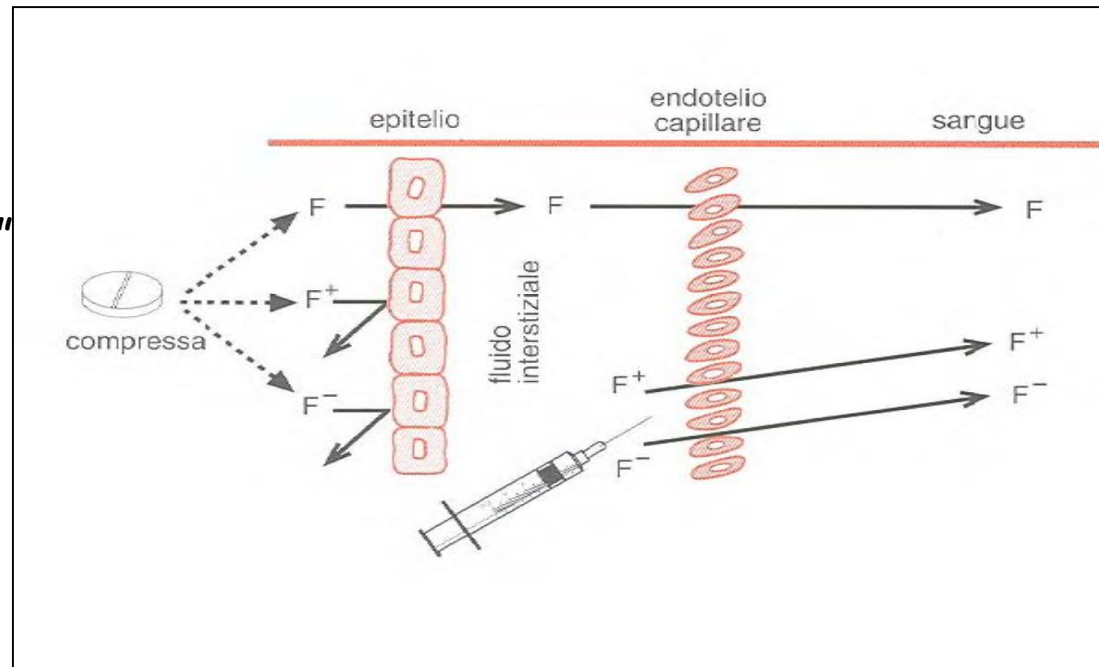
LE VIE DI SOMMINISTRAZIONE PARENTERALE

- ENDOVENOSA
- INTRAMUSCOLARE
- SOTTOCUTANEA
- INTRAMIDOLLARE



VANTAGGIO PRINCIPALE

Introduzione del farmaco direttamente nel "mezzo interno" eliminando i problemi relativi all'estrema variabilità dell'assorbimento dopo somministrazione orale.



VIA DI SOMMINISTRAZIONE PARENTERALE

1) VIA ENDOVENOSA

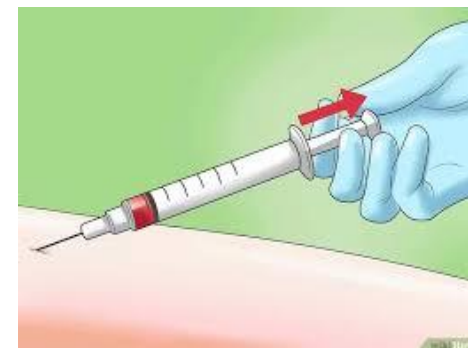
- ✓ rapida
- ✓ controllata (variando la velocità di somministrazione si controlla la quantità somministrata)
- ✓ precisione nel dosaggio dei farmaci
- ✓ somministrazione di grandi volumi:
 - Soluzioni ipertoniche
 - Soluzioni irritanti
 - Soluzioni acide
 - Soluzioni alcaline
 - Soluzioni istolesive
- ✓ pericolosa:
 - Periflebiti
 - Riflessi vagali (Von Bezold-Jarisch)
 - Apparato cardiocircolatorio
 - Apparato respiratorio e digerente
- ✓ se Vol >20 ml iniettare lentamente
- ✓ se Vol <20 ml si può iniettare rapidamente

La lenta somministrazione comporta diluizione in un grande volume.



2) VIA INTRAMIDOLLARE (sterno, altre ossa)

- ✓ rapida come i.v.
- ✓ usata talvolta in caso di :
 - Collasso cardiocircolatorio
 - Trombosi venosa
 - Grandi ustioni



VIA DI SOMMINISTRAZIONE PARENTERALE

3) VIA INTRAMUSCOLARE

- ✓ alta velocità di assorbimento
- ✓ è minore se il farmaco è introdotto in veicoli oleosi
- ✓ è maggiore durante l'esercizio muscolare
- ✓ la velocità di diffusione è direttamente proporzionale alla vascolarizzazione dell'area in cui viene praticata l'iniezione ed inversamente proporzionale al P.M. del farmaco (limite P.M. 20000-30000)

VANTAGGI:

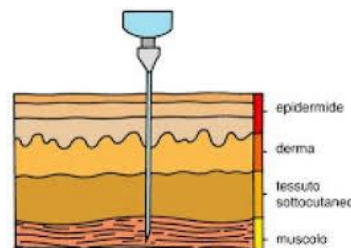
Affidabilità, Precisione, Azione rapida
ritardato assorbimento del farmaco rispetto la ev
adatta anche per preparati deposito (retard) che rilasciano gradualmente il principio attivo riducendo così la frequenza delle somministrazioni.

SVANTAGGI:

- Dolore, Necrosi, Lesioni vascolari, Contaminazioni batteriche,
- possibilità di ledere una vena
 - Non si usa se presenti anticoagulanti perché aumento formazione ematomi

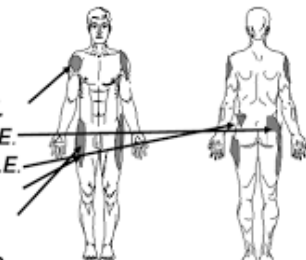
4) VIA SOTTOCUTANEA

La velocità di assorbimento è favorita dalla temperatura della cute nel luogo di iniezione



I PRINCIPALI SITI DI INIEZIONE I.M

- MUSCOLO DELTOIDE.
- SITO DORSOGLUTEALE.
- SITO VENTROGLUTEALE.
- VASTUS LATERALIS.
- RECTUS FEMORIS.



Evitare siti che appaiono gonfi, infiammati o infettati.

VIA POLMONARE

- farmaci gassosi o volatili
- farmaci non volatili in forma di particelle altamente disperse:
 - farmaci liquidi dopo nebulizzazione e aerosolizzazione
 - farmaci solidi dopo polverizzazione
- rapida
 - ✓ epitelio alveolare sottile → permeabile
 - ✓ superficie assorbente ampia e vascolarizzata

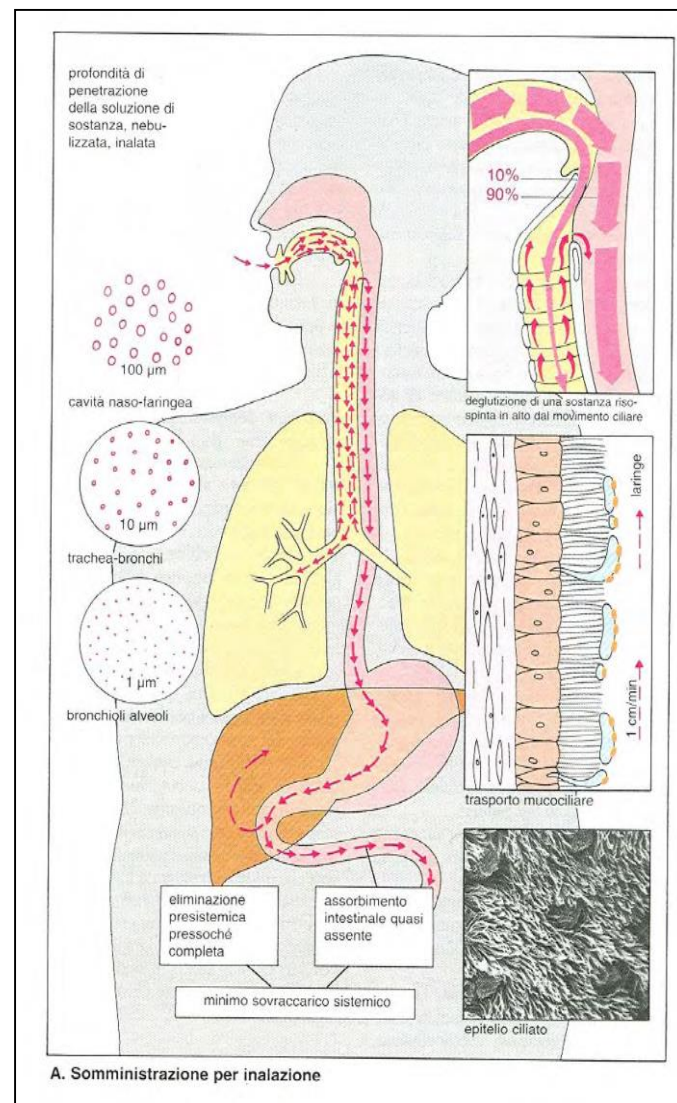
Area alveolare = 100 m²
 Aree capillari alveolari = 140 m²
 Flusso ematico = 180 ml/secondo
- i farmaci entrano in circolo evitando il filtro epatico

USI

- anestesiologia
- attacchi di angina pectoris (nitrito d'amile)
- asma bronchiale (soluzioni nebulizzate di isoprenalina)
- tracheobronchiti (nebulizzazione di chemioantibiotici)

PROBLEMI

- assorbimento variabile
- effetti sistemici di farmaci ad uso locale
- patologie respiratorie ostruttive



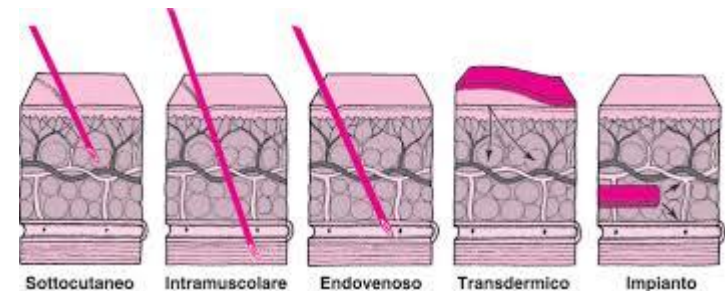
VIA TRANSCUTANEA

La somministrazione per via transcutanea si basa soprattutto sull'applicazione topica della forma farmaceutica. Le più utilizzate per questa tipologia di somministrazione sono le sostanze oleose, le creme, gli unguenti, le polveri, le lozioni e gli spray. Può essere utilizzata per gli anticinetosici (farmaci per combattere il malessere da movimento), ma anche per tutti quei farmaci che non devono essere degradati dal primo passaggio epatico, arrivando quindi indenni sul sito di azione (nitroglicerina utilizzata contro l'angina pectoris). La superficie assorbente della pelle (nell'adulto) è circa 1,7 m².

Grazie a particolari caratteristiche idonee all'assorbimento (lipofilia) e a delle aperture che si trovano sulla cute, per esempio i follicoli piliferi o le ghiandole sudoripare, il farmaco riesce a passare attraverso la cute. Una volta che il medicinale passa nel derma viene immesso nel circolo sanguigno.

La somministrazione di un medicinale attraverso la cute offre importanti vantaggi:

- applicazione diretta nell'area interessata
- introduzione del principio attivo senza eccipienti
- assorbimento nella specifica area anatomica



VIA NASALE

La **terapia intranasale** ha numerosi vantaggi, primo fra i quali il fatto di essere **indolore** e facilmente praticabile ed accessibile.

- **Permette un adeguato assorbimento dei farmaci:** la **terapia intranasale** viene assorbita dalla mucosa nasale che ha un flusso sanguigno elevato dovuto alla grande vascolarizzazione e che permette un assorbimento rapido.
- **La mucosa nasale evita il metabolismo epatico** dei farmaci assunti per via orale: il farmaco entra immediatamente in circolo, cosa che non accade invece se assunto per os. L'assorbimento dei farmaci inoltre non avviene solamente tramite la mucosa nasale, ma anche tramite la **mucosa olfattoria**, che è in diretta comunicazione con il bulbo olfattorio e quindi con il sistema nervoso centrale.
- **Non è cruenta:** non essendo traumatica, né dolorosa, come può essere invece un **accesso venoso** o un **intramuscolare** (utile soprattutto nei bambini).
- **È una via efficace:** la velocità di assorbimento di alcuni farmaci per via intranasale è equiparabile alla somministrazione per via endovenosa.
- **È una via sicura:** permette una tranquilla somministrazione di farmaco anche nel caso in cui il paziente sia agitato.
- **È una via immediata:** non richiede alcuna competenza specifica e può essere effettuata da tutti.



RELAZIONE TRA GRANDEZZA DELLE PARTICELLE INALATE E CALIBRO DEI VARI TRATTI DELLE VIE AEREE

TRATTO DELLE VIE AEREE	DIAMETRO DELLE PARTICELLE (μm)
TRACHEA	60
BRONCHI SECONDARI	20-60
BRONCHI TERMINALI RESPIRATORI	8-20
DOTTI ALVEOLARI	2-6
ALVEOLI	2

Le preparazioni nasali sono fornite in contenitori multidose o a dose unica, muniti di un apposito dispositivo di somministrazione costruito in modo da evitare l'introduzione di contaminanti. Le preparazioni nasali acquose confezionate in contenitori multidose contengono un adatto antimicrobico in concentrazione appropriata. Si possono distinguere varie categorie di preparazioni nasali: **gocce nasali e spray nasali liquidi, polveri nasali, preparazioni semisolide nasali, lavaggi nasali, bastoncini nasali**

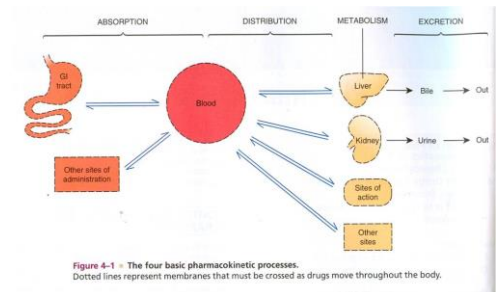
RIFLESSI PROVOCATI DALLA SOMMINISTRAZIONE DI UN FARMACO

- a) VIA RESPIRATORIA: tosse, starnuto, laringospasmo,
broncospasmo
 - b) VIA ORALE: vomito, diarrea
 - c) VIA PARENTERALE: riflesso di Von Bezold-Jarisch
-
- APPARATO TEGUMENTARIO: prurito, riflesso assonico
Congiuntiva: ammiccamento
 - APPARATO DIGERENTE: vomito, diarrea
 - APPARATO RESPIRATORIO: tosse, starnuto, aumento della secrezione
di muco, laringospasmo, broncospasmo.
 - APPARATO CARDIO-
CIRCOLATORIO: riflesso di Von Bezold-Jarisch

DISTRIBUZIONE DEI FARMACI

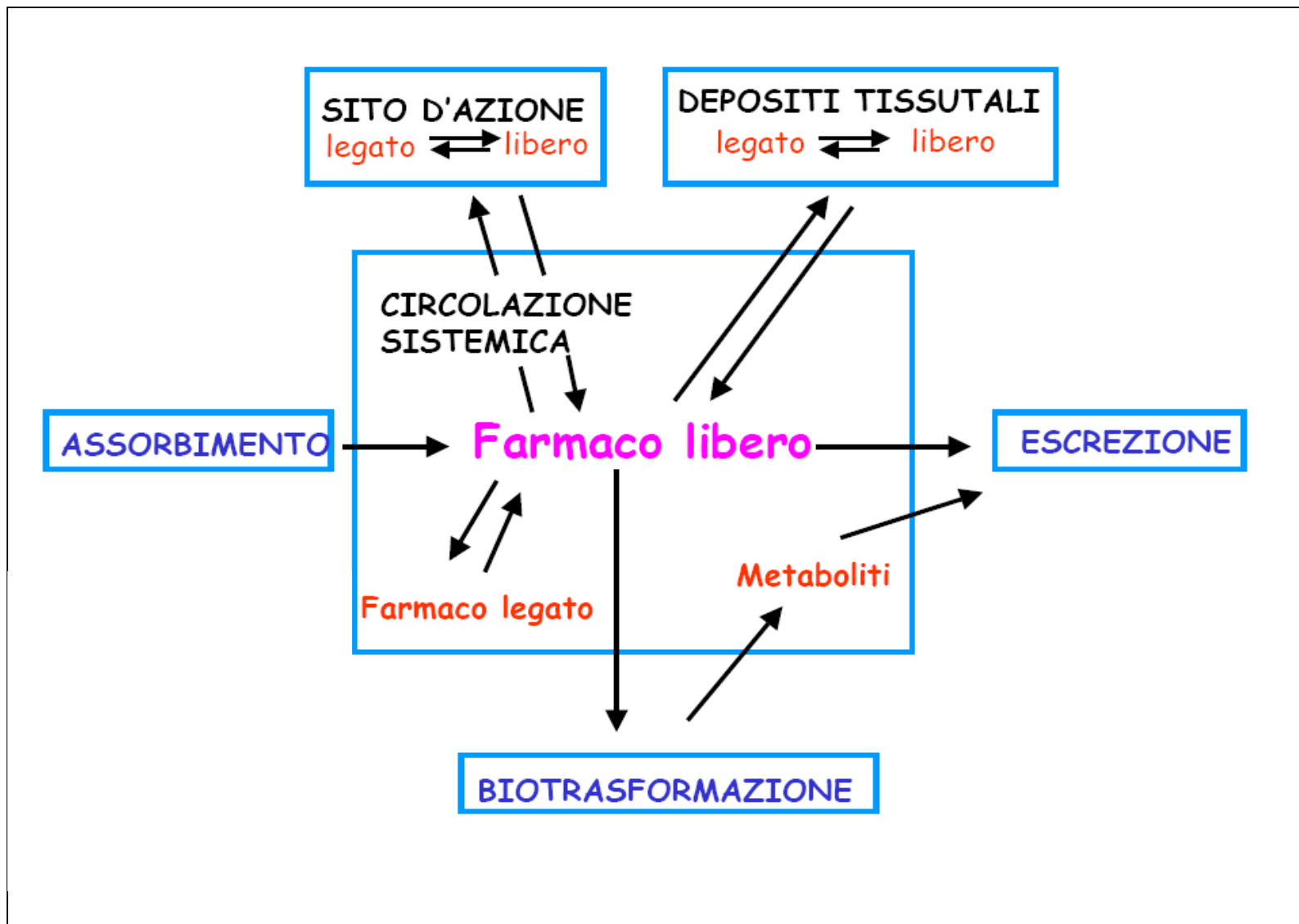
La *distribuzione* è la seconda fase della farmacocinetica ed esprime il passaggio del farmaco dal circolo sistemico ai tessuti periferici. Anche la distribuzione è influenzata da diversi fattori.

- Grado di liposolubilità del farmaco: condiziona il suo volume di distribuzione.
- Permeabilità dei capillari: condiziona il percorso delle sostanze non liposolubili, che è maggiore nei distretti provvisti di capillari fenestrati (fegato, milza, midollo osseo) piuttosto che in quelle zone dotate di una circolazione altamente impermeabile (barriera ematoencefalica).
- Flusso ematico ai diversi organi: siccome alcuni organi (rene, cuore, fegato) sono maggiormente vascolarizzati di altri (connettivi, adipe), questi ultimi riceveranno il farmaco più tardi degli altri.
- Legame alle proteine plasmatiche: alcune sostanze molto liposolubili non riescono a stare a contatto con l'ambiente acquoso del plasma, pertanto si legano a particolari "tasche" idrofobiche di alcune proteine plasmatiche, come l'albumina, dalle quali fuoriescono solo molto lentamente.



DISTRIBUZIONE DEI FARMACI

Passaggio del farmaco dal circolo sanguigno ai siti d'azione.

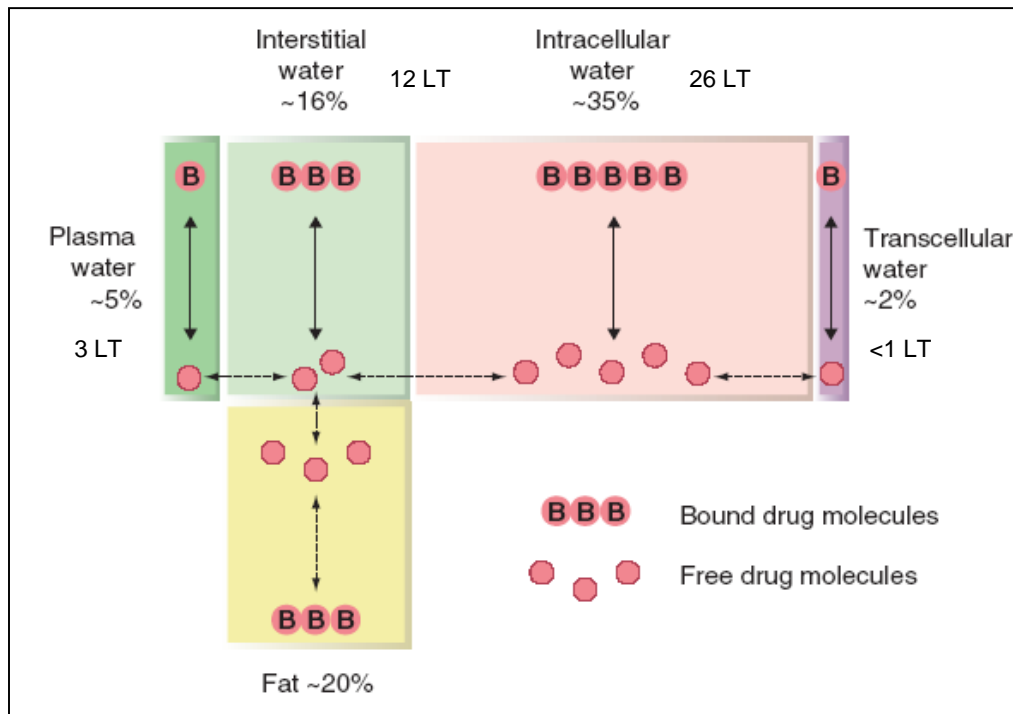


DISTRIBUZIONE DEI FARMACI

Rappresentazione schematica del destino di un farmaco nell'organismo.

I numeri sono la percentuale di peso corporeo rappresentato da ciascun compartimento liquido in un uomo sano del peso di 70 Kg.

H₂O totale dell'organismo: 60% del peso corporeo pari a circa 42 litri di H₂O (3+12+26+1)



L'equilibrio di distribuzione tra i compartimenti dipende da:

- permeabilità tra le barriere tissutali;
- legame con i compartimenti;
- ripartizione dovuta al pH;
- ripartizione nel tessuto adiposo del rapporto grasso:acqua

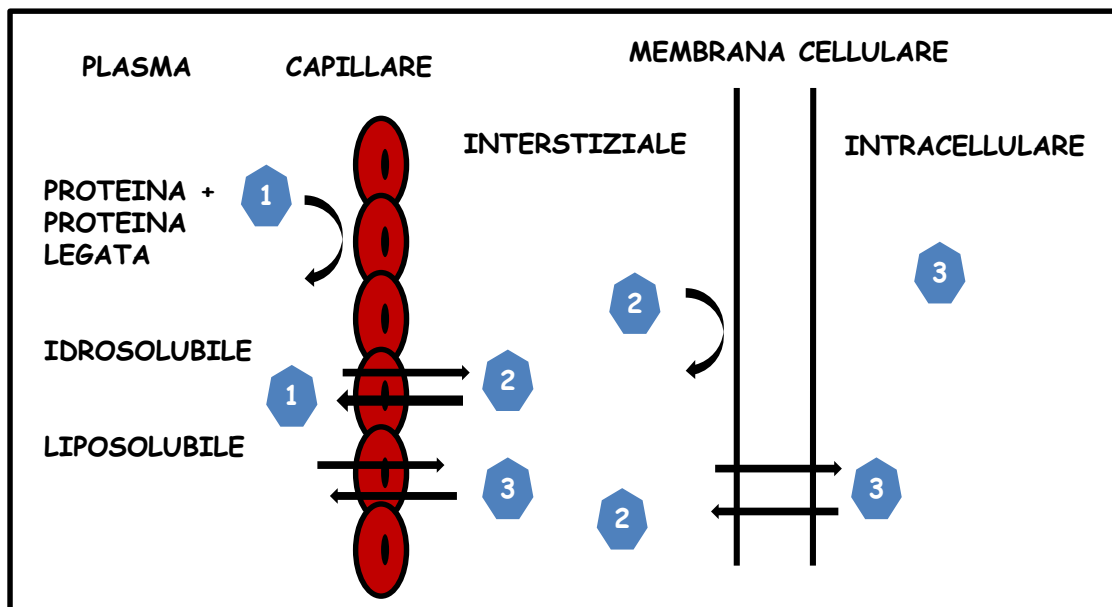
FATTORI CHE INFLUENZANO LA DISTRIBUZIONE

- legame del farmaco alle proteine plasmatiche
- distribuzione regionale del flusso sanguigno
- liposolubilità e pka
- localizzazione del farmaco nei tessuti
- presenza di barriere anatomiche

1) vale per i composti totalmente legati alle proteine plasmatiche. Per es. il blu di Evans si distribuisce così e può essere usato per determinare il volume totale dell' H_2O circolante plasmatica.

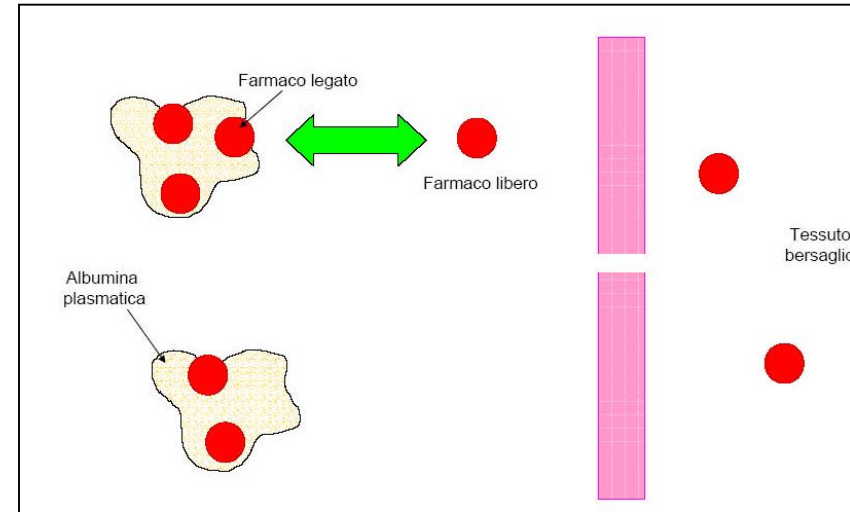
2) molte sostanze (saccarosio, raffinosa, inulina, Cl^- , Br^- , SCN^-) si distribuiscono nello spazio extracellulare. I farmaci debolmente assorbiti dall'intestino, in quanto insolubili nei lipidi, si distribuiscono nello spazio extracellulare.

3) i farmaci liposolubili si distribuiscono nell' H_2O corporea totale e l'antipirina può essere utilizzata per la sua determinazione.



CONSEGUENZE DELLA FISSAZIONE DEI FARMACI ALLE PROTEINE

- aumenta la solubilità del farmaco
- aumenta la durata dell'azione del farmaco
- solo la frazione libera è diffusibile
- durante un trattamento farmacologico le prime dosi di farmaco fortemente fissate sono inattive



- la somministrazione contemporanea di due farmaci aventi lo stesso sito di fissazione determina una situazione di competizione tra i farmaci stessi per il legame alle proteine
- se il farmaco lega poco le proteine plasmatiche costituisce la frazione di farmaco libero con effetto più rapido ma più breve

DISTRIBUZIONE DEI FARMACI NELL'ORGANISMO

ORGANO	% GITTATA CARDIACA	% PESO CORPOREO	FLUSSO L/KG TESSUTO/MIN
RENE	24	0.4	4.5
FEGATO	15	2	0.2
CUORE	4	0.4	0.7
CERVELLO	15	2	0.55
MUSCOLO(A RIPOSO)	15	45	0.03
CONNETTIVO	1	7	0.01
TESSUTO ADIPOSO	2	15	0.01

FARMACI A DISTRIBUZIONE OMOGENEA

Poca affinità per le proteine plasmatiche. P.M. piccolo, scarsa dissociabilità a pH fisiologico.

Es. aspirina, barbiturici, isoniazide, antipirina

FARMACI A DISTRIBUZIONE DISOMOGENEA

P.M. alto, polari

Es. sulfamidici intestinali, kanamicina

MOTIVI DI DISTRIBUZIONE ELETTIVA

ELEVATO PESO MOLECOLARE DEL FARMACO

-Es. destrano 70, 75

localizzazione plasmatica (effetto osmotico)

ORGANOTROPISMO

-Es. Griseofulvina

cute (affinità per la cheratoialina)

Tetracicline

ossa (tossicità collaterale)

I₂

tiroide (selettività reale d'azione)

As

tessuti cheratinizzati

Hg

pelle

PRESENZA DI BARRIERE

BARRIERA EMATOENCEFALICA

INSIEME DI QUELLE STRUTTURE E DI MECCANISMI CHE SI OPPONGONO AL LIBERO PASSAGGIO DELLE SOSTANZE DAL SANGUE AL CERVELLO.

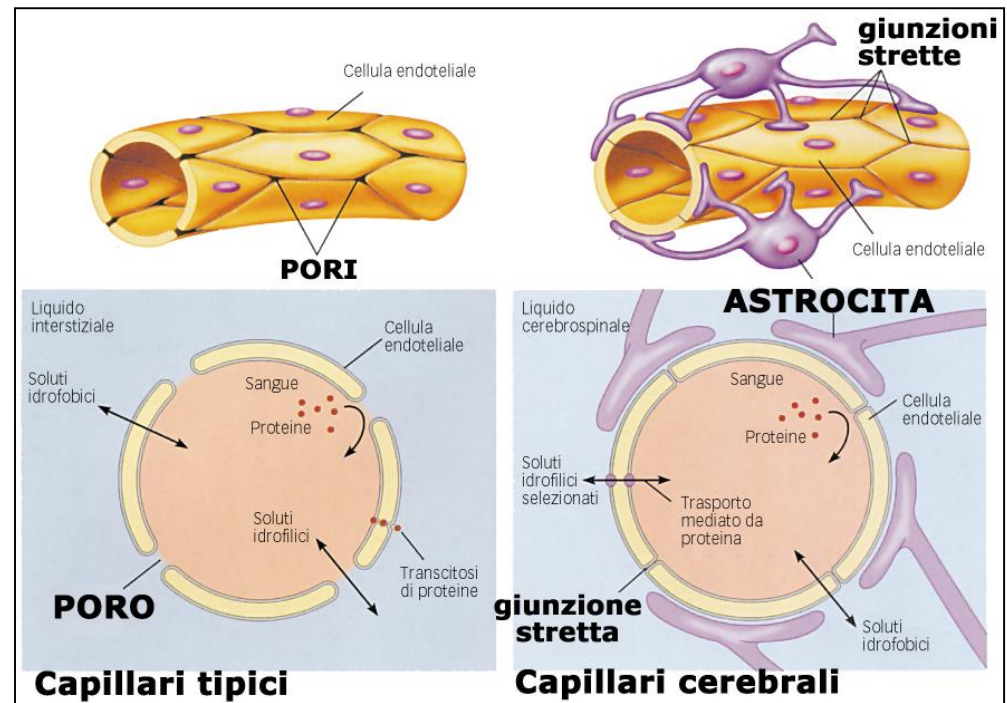
CONFERISCE MOTIVO DI DISTRIBUZIONE ELETTIVA ASSIEME ALLA BARRIERA PLACENTARE.

Nei tipici capillari sistemici gli scambi delle piccole molecole idrofile hanno luogo attraverso i pori per diffusione semplice; alcune proteine vengono trasportate per transitosi. I capillari cerebrali presentano giunzioni strette e le molecole idrofile devono essere specificamente trasportate.

Il trasporto attraverso la barriera ematoencefalica è modificato da:

- età (ittero nucleare, sindrome grigia)
- stati patologici (meningiti, traumi, tumori)

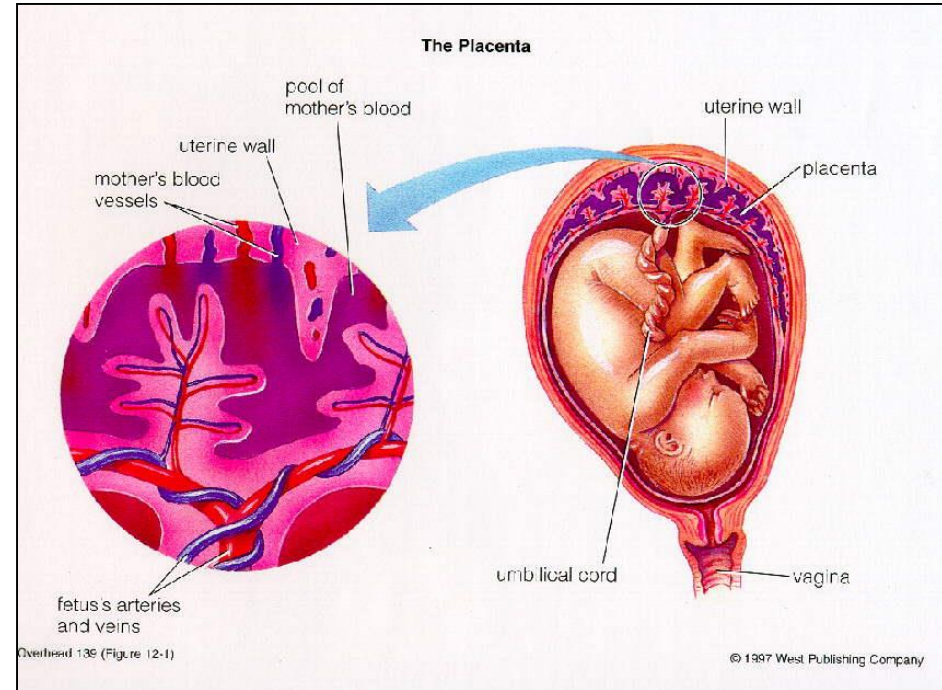
Probabilmente dovuto ad allentamento delle giunzioni strette tra la cellula endoteliale dei capillari cerebrali con aumento di permeabilità.



BARRIERA PLACENTARE

Consiste di numerosi strati di cellule interposti tra la circolazione fetale e quella materna.

Protegge il feto da sostanze nocive presenti nel sangue materno, ma deve garantire il passaggio di numerose sostanze; processi di trasporto attivo consentono il passaggio di sostanze nutritive e vitamine dalla madre al feto.



GLI SCAMBI SONO FAVORITI SE:

- ↑ Liposolubilità
- ↑ gradiente di concentrazione
- ↓ PM
- ↓ legame con le Proteine plasmatiche
- ↓ grado di dissociazione

PIÙ PERMEABILE A: - ioni
- sostanze idrosolubili

- ormoni steroidei
- Vitamina B12
- alcuni farmaci antitumorali

} accumulo nel feto

VOLUME APPARENTE DI DISTRIBUZIONE

Supponendo che assorbimento e distribuzione siano **rapidi** e l'eliminazione **lenta**

$$V_d = \frac{D}{C_0}$$

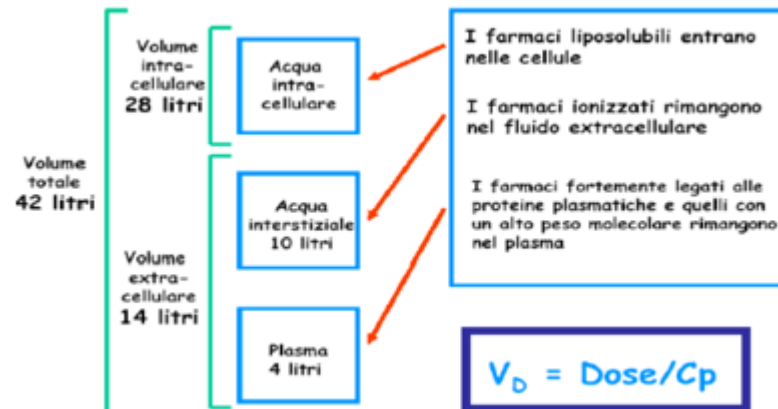
D = quantità totale (dose somministrata) del farmaco nell'organismo (mg)

C₀ = concentrazione plasmatica del farmaco al tempo 0 (mg/L)

Il volume apparente di distribuzione è quel volume che conterrebbe la quantità totale del farmaco se questo avesse (in quel volume) una concentrazione uguale a quella plasmatica.

BASSE CONCENTRAZIONI PLASMATICHE → **ALTO** VALORE DEL VOLUME DI DISTRIBUZIONE

ALTE CONCENTRAZIONE PLASMATICHE → **BASSO** VALORE DEL VOLUME DI DISTRIBUZIONE



VOLUME DI DISTRIBUZIONE DI ALCUNI FARMACI

- farmaci che si distribuiscono solo nel plasma ($V_d = 3 \text{ L} = \text{volume del plasma Es. Albumina}$)
- farmaci che si distribuiscono nella fase acquosa dei liquidi extracellulari ($V_d = 15 \text{ L}$ Vol dei liquidi extracellulari)
- farmaci che si distribuiscono nella fase acquosa di tutto l'organismo ($V_d = 42 \text{ L} = \text{acqua corporea totale}$)
- farmaci che si concentrano all'interno delle cellule ($V_d > 0 \gg 42 \text{ L}$)

< 5 litri	5-15 litri	15-40 litri	40-100 litri	> 100 litri
Eparina	Warfarin	Amikacina	Captopril	Morfina (230)
Streptokinasi	Furosemide	Ampicillina	Cimetidina	amfoter.B (280)
	Tolbutamide	Clordiazepossido	Paracetamolo	propran. (300)
	Aspirina	Digitossina	Carbamazepina	Diltiazem (370)
	Fenilbutazone	Fenobarbitale	Cloramfenicolo	Labetalolo (700)
	ac. Valproico	Teofillina	Diazepam	Digossina (740)
	Clorpropamide	Vancomicina	Lidocaina	Aloperidolo (1250)
	Carbenicillina	Atenololo	Litio	Imipramina (1600)
	Cefazolina	Cefalexina	Metotrexate	Doxorubicina (1750)
	Clorotiazide	Indometacina	Metronidazolo	Amiodarone (4600)
	Clofibrato	Tubocurarina	Fenitoina	Clorochina (13000)

ELIMINAZIONE DEI FARMACI

L'*eliminazione* è la quarta ed ultima fase della farmacocinetica, e descrive tutti quei processi mirati all'escrezione del farmaco, o del suo metabolita, dall'organismo.

Le possibili vie di eliminazione si dividono in:

Principali: espressamente costituite a questo scopo:

- renale: è quella maggiormente utilizzata, ma solo per le sostanze idrosolubili, che vengono filtrate dai capillari glomerulari ed eliminati con le urine;
- epatica: alcuni metaboliti non idrosolubili vengono direttamente immessi nel circolo biliare, da cui giungono nell'intestino e vengono eliminati con le feci;
- polmonare: solo per le sostanze volatili, anche se non sono state assorbite per via inalatoria.

Accessorie: secrezioni ghiandolari nelle quali accidentalmente possono riversarsi i farmaci, costituite da:

- saliva: in linea di massima il farmaco viene deglutito e riassorbito per via orale;
- sudore;
- lacrime;
- latte.

ESCREZIONE DEI FARMACI

ORGANI COINVOLTI:

Fegato, Polmoni, Intestino, Ghiandole Salivari, Sebacee, Lacrimali, Naso-faringee, Mammarie, Rene

VIE DI ELIMINAZIONE DEI FARMACI

via renale, via respiratoria, via gastrointestinale, via biliare, via della mucosa intestinale

VIE MINORI

via percutanea (sudoripara), via salivare, via mammaria

LA DIREZIONE DI MOVIMENTO DI UN FARMACO E' ESATTAMENTE L'OPPOSTO DI QUELLA SEGUITA PER PORTARE UN FARMACO AL SUO SITO D'AZIONE. È L'OPPOSTO DELLA DISTRIBUZIONE E DELL'ASSORBIMENTO

FATTORI CHE INFLUENZANO L'ELIMINAZIONE DEI FARMACI

DOSE SOMMINISTRATA, VIA DI INTRODUZIONE, SESSO, ETA', SPECIE

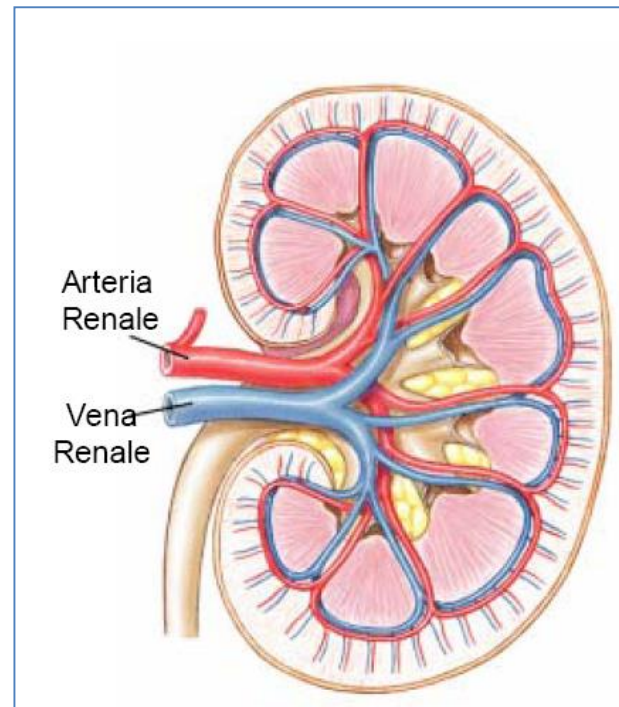
ESCREZIONE RENALE DEI FARMACI

Il flusso renale nell'uomo è di circa 1,2 L/min pari a 1.730 L/giorno e rappresenta il 25% della gittata cardiaca

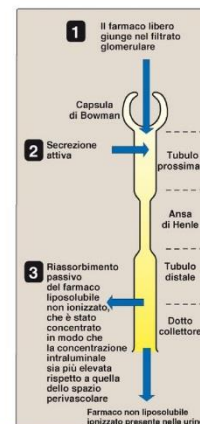
Il sangue che perfonde il rene ogni minuto contiene circa 650 ml di acqua plasmatica, 130 ml sono filtrati dal glomerulo che filtra 170-190 L di acqua al giorno

La quantità totale di urina giornaliera è di circa 1 L, perciò il 99% dell'acqua filtrata deve venir riassorbita a livello del tubulo renale.

Secrezione attiva (tubulo prossimale)

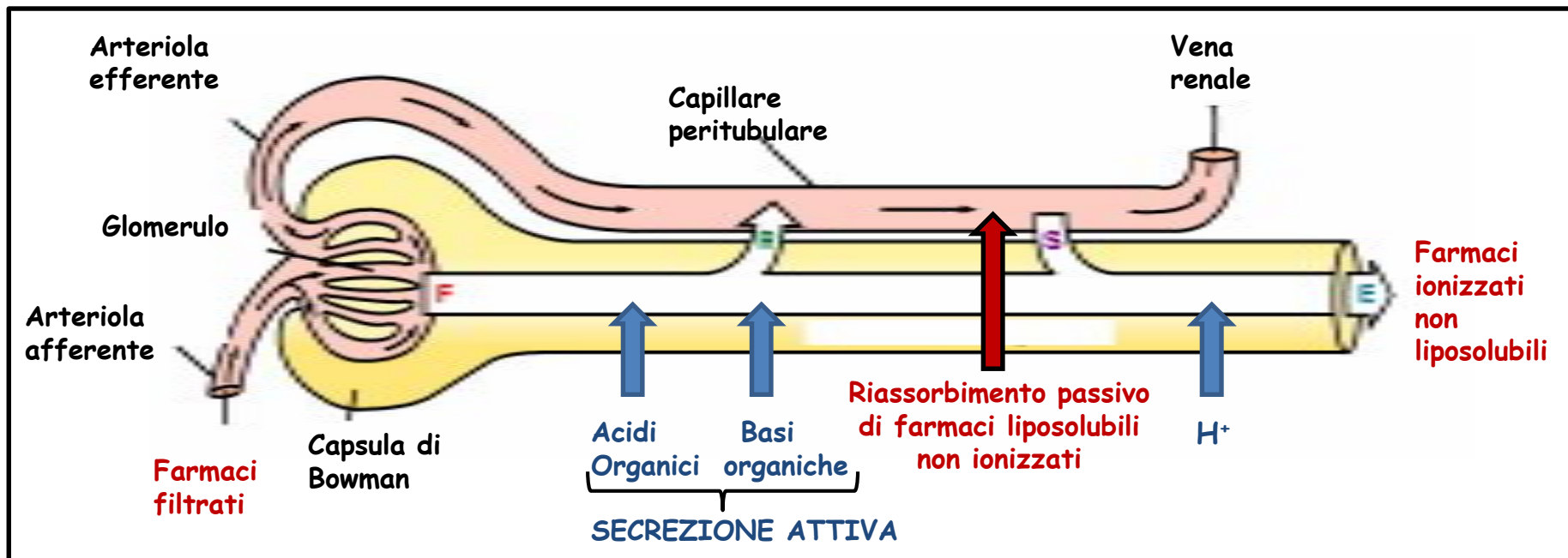


Eliminazione renale



$$\text{Escrezione} = \text{Filtrazione} + \text{Secrezione} - \text{Riassorbimento}$$

FILTRAZIONE GLOMERULARE - RIASSORBIMENTO TUBULARE



Farmaci liposolubili e non ionizzati vengono riassorbiti passivamente attraverso il tubulo. Nei segmenti distali la secrezione di H^+ favorisce il riassorbimento di acidi deboli (meno ionizzati) e la secrezione di basi deboli (più ionizzate).

La secrezione attiva di acidi e basi organiche avviene solo nel segmento prossimale.

Applicazioni: - avvelenamento da Barbiturici: bicarbonato di sodio $NaHCO_3$
 - avvelenamento da Amfetamine: cloruro di ammonio NH_4Cl

RIASSUMENDO:

NEL RENE UN FARMACO PUÒ ESSERE:

1. filtrato nei glomeruli senza venire né riassorbito né secreto nei tubuli
2. filtrato e (parzialmente) riassorbito
3. filtrato e secreto nei tubuli

La tecnica standard di CLEARANCE RENALE permette di vedere quale di queste tre vie segue un farmaco.

La clearance plasmatica (ml/min) è il volume di plasma necessario per fornire la quantità di farmaco escreto nell'urina in un minuto.

(volume di plasma depurato dal farmaco nell'unità di tempo)

CLEARANCE PLASMATICA

(quantità di farmaco filtrata nell'unità di tempo)

La clearance plasmatica (ml/min) è = $\frac{F_u V}{F_p}$

F_u = concentrazione (mg/ml) del farmaco nell'urina

F_p = concentrazione (mg/ml) del farmaco nel plasma

V = flusso urinario

= 0 → Ultrafiltrato e completamente riassorbito (glucosio)

$0 < \text{Ultrafiltrato e riassorbito} < 130$

= 130 → Ultrafiltrato (inulina, usata per misurare il filtrato glomerulare)

= 600 → Ultrafiltrato e secreto (PAI, usato per misurare il flusso renale)

TRATTO GASTROINTESTINALE

SOSTANZE ELIMINATE CON LE FECE:

- ionizzate
- non assorbite
- idrosolubili
- prodotti di degradazione e coniugazione eliminati per via biliare

ESCREZIONE BILIARE ATTIVA DEI FARMACI

Secrezione dei farmaci dagli epatociti → dotti biliari → cistifellea → immissione nel duodeno

Può avvenire contro gradiente di concentrazione

FENOMENO DI TRASPORTO ATTIVO

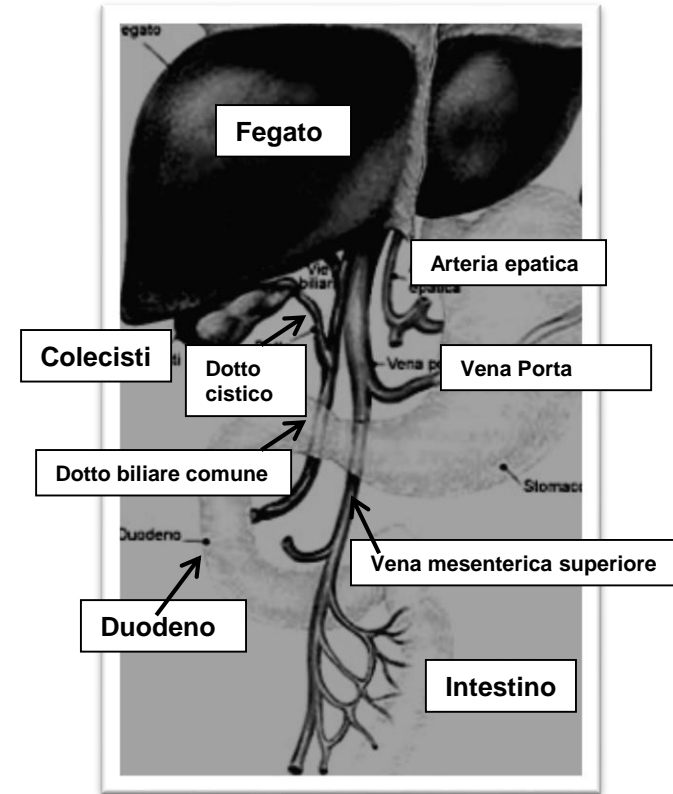
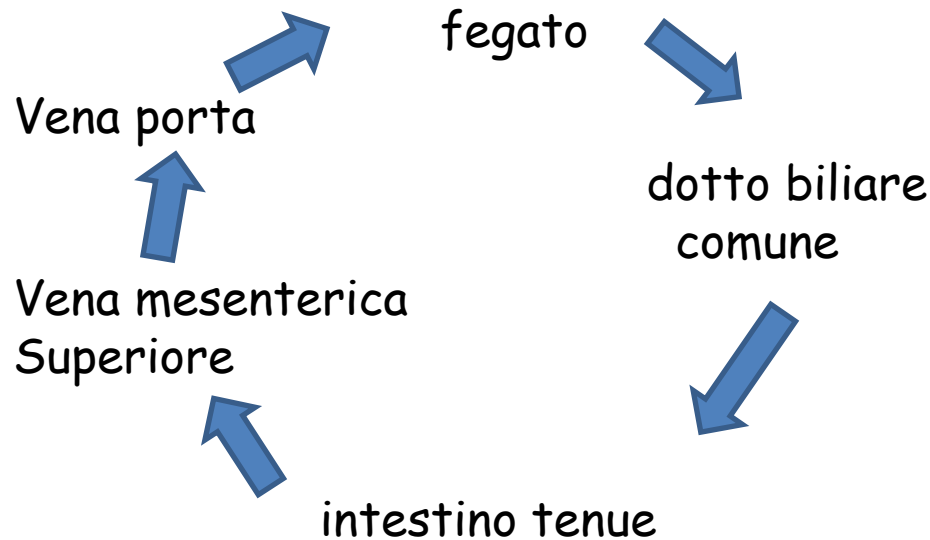
- Acidi biliari, Bilirubina, Penicillina, Clorotiazide, Glucuronoconiugati, Sulfoconiugati
- basi (NH_4 quaternario, d-Tubocurarina)
- composti non ionici (Oubaina, Cardiotonici)

Vale per farmaci polari, $\text{PM} > 300$

ESCREZIONE DEI FARMACI DA PARTE DEL FEGATO

La bile contenente acidi biliari, viene scaricata nel duodeno. Gli acidi biliari vengono riassorbiti dal tenue e ritornano al fegato per mezzo della vena porta e della mesenterica superiore.

CICLO ENTEROEPATICO

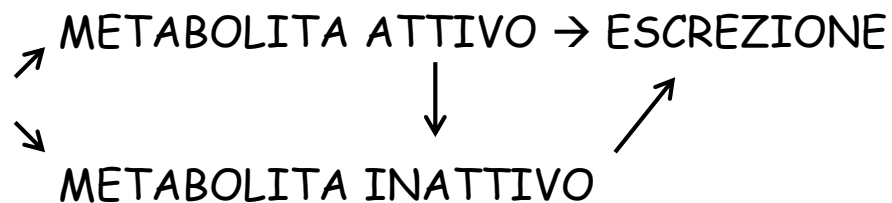


CAF, STRICNINA, CHININA, ORMONI SESSUALI, SALI BILIARI, COMPOSTI GLUCURONOCONIUCATI.

METABOLISMO DEI FARMACI

1. F. ATTIVO → METABOLITA INATTIVO → ESCREZIONE

2. F. ATTIVO



```
graph TD; A[F. ATTIVO] --> B[METABOLITA ATTIVO]; A --> C[METABOLITA INATTIVO]; B --> D[ESCREZIONE]; C --> D;
```

METABOLITA ATTIVO → ESCREZIONE

METABOLITA INATTIVO

3. F. INATTIVO → METABOLITA ATTIVO → METABOLITA INATTIVO → ESCREZIONE
ES. DOPA → DOPAMINA

4. FARMACO → COMPOSTO TOSSICO

ES. ACETANILIDE → ANILINA

IDROSSIANILINA

METABOLISMO DEI FARMACI

La *biotrasformazione* descrive il metabolismo del farmaco ad opera di specifici enzimi, detti appunto "farmacometabolici". Questi enzimi si trovano in diversi distretti corporei, tra cui fegato (soprattutto), intestino, reni, polmoni, cute, plasma e sistema nervoso centrale, ed hanno in linea di massima lo scopo di trasformare i farmaci in molecole maggiormente solubili, e quindi più facili da eliminare attraverso le urine

Le reazioni di biotrasformazione si dividono in due grandi gruppi:

• **Reazioni di fase I o "non sintetiche"**: si compongono di reazioni di ossidoriduzione e di idrolisi; le prime avvengono principalmente nel reticolo endoplasmatico liscio degli epatociti, ad opera di enzimi particolari chiamati citocromi.

• **Reazione di fase II o "sintetiche"**: sono reazioni di coniugazione, mediate da diversi enzimi e cofattori, che aggiungono diversi gruppi funzionali al farmaco allo scopo di renderlo più facilmente eliminabile; le principali reazioni di fase II sono la coniugazione con acido glucuronico (o glicuronoconiugazione), l'acetilazione, la coniugazione con amminoacidi (soprattutto glicina, taurina e glutammina), la coniugazione con solfato (o solfoconiugazione) e la metilazione.

METABOLISMO DEI FARMACI

FASE 1

IDROLISI

ESTEREA (acetilcolina - carbacolo - procaina - succinilcolina)
AMIDICA (procainamide - nicotinamide - benzamide)
ALTRE IDROLISI → GLICOSIDICA (glicosidi antrachinonici- glicosidi cardioattivi)

OSSIDAZIONI

MICROSOMIALI → ossidazione della catena laterale alifatica (barbiturici)
→ Deaminazione ossidativa (anfetamine)

MITOCONDRIALI → alcool etilico
monoaminossidasi
diaminossidasi

} Deaminazione ossidativa
(adrenalina, noradrenalina)

RIDUZIONI

MICROSOMIALI → dealogenazione (DDT)
MITOCONDRIALI → riduzione (cloralio idrato)

ENZIMI MICROSOMIALI

LOCALIZZAZIONE RETICOLO ENDOPLASMICO

a) SOLUBILI (UBIQUITARI)

Catalizzano: l'idrolisi di esteri o amidi
la riduzione di nitro e azo- composti
la glucuronoconiugazione

b) INSCINDIBILI (FEGATO)

Catalizzano: reazioni di ossidazione
Proprietà: - metabolizzano composti lipofilici
- non specificità
- il prodotto di reazione è escreto con facilità
- ossidano sostanze estranee all'organismo

ENZIMI CITOPLASMATICI

OSSIDASI - PEROSSIDASI - DEIDROGENASI - ossidano substrati idrofili

ENZIMI MITOCONDRIALI - OSSIDANTI

SUBSTRATI: alcool etilico, adrenalina, noradrenalina

$C_2H_5OH \rightarrow$ Acetaldeide \rightarrow Ac. Acetico \rightarrow AcetilCoA \rightarrow

Ciclo Di Krebs

ENZIMI PLASMATICI - ESTERASI

SUBSTRATI : Acetilcolina, Procaina

SISTEMA MICROSOMIALE EPATICO

- reticolo endoplasmico rugoso (enzimi per sintesi proteica)
- reticolo endoplasmico liscio (enzimi metabolizzanti i farmaci)

- A) SISTEMA DELLE MONOOSSIGENASI
- B) SISTEMA DELLE GLUCURONILTRANSFERASI

SISTEMA DELLE MONOOSSIGENASI

Numerosi farmaci sono ossidati in presenza di: Frazione microsomiale epatica, NADPH, O₂,

Catalizzatori: citocromo P450
citocromo P450 reduttasi

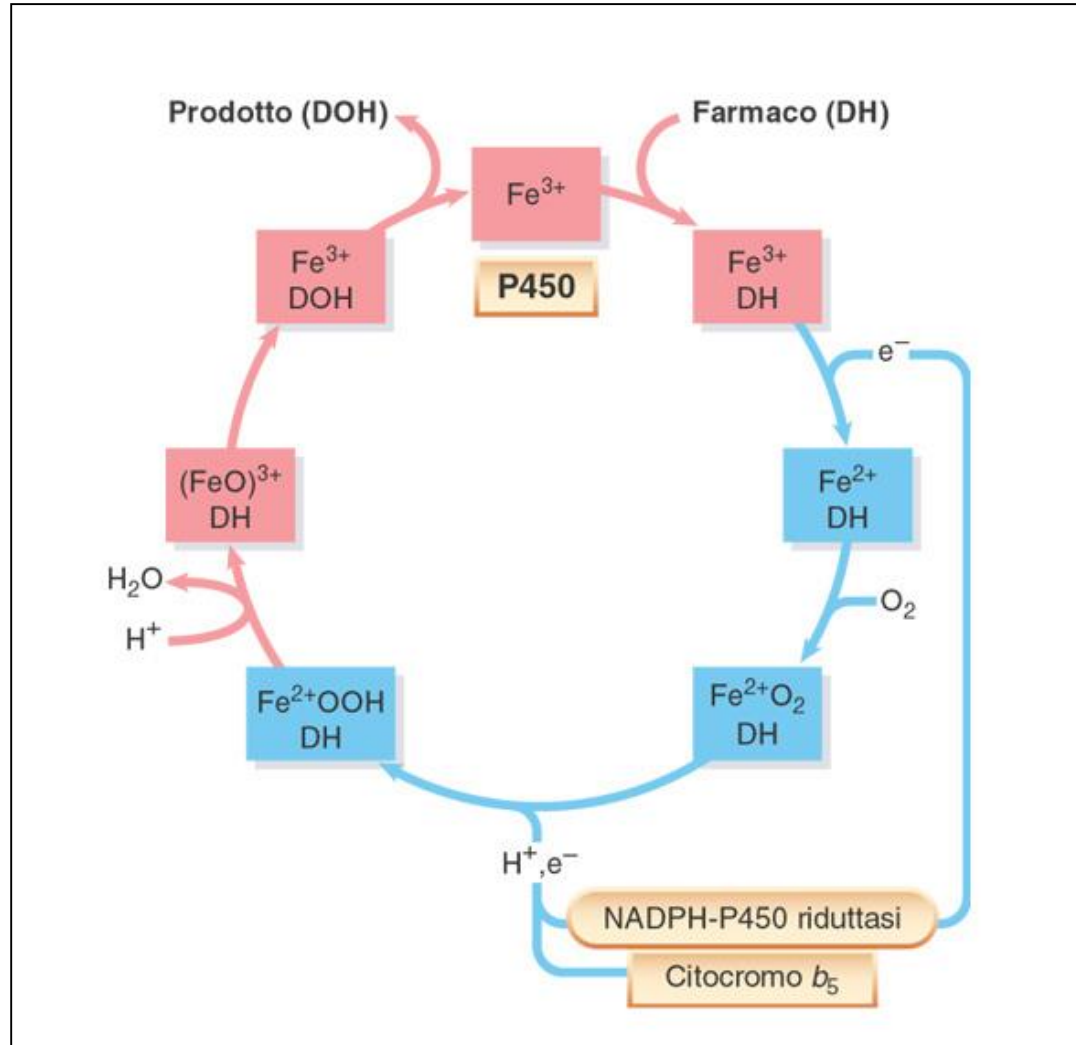
ALCUNI SOTTOTIPI DI CITOCROMO P-450

Nomenclatura comune	gene	Sede prevalente	Localizzazione subcellulare	Substrato tipo
P1-450	CYP1A1	RE	extraepatica	benzopirene
P-450 _{PA}	CYP1A2	RE	fegato	fenacetina
P-450 _{15α}	CYP2A2	RE	gonadi	testosterone (15-α-OHasi)
P-450 _{PB}	CYP2B2	RE	fegato	fenobarbital
P-450 _{MP}	CYP2C9	RE	fegato	mefenitoina
P-450 _{TB}	CYP2C10	RE	fegato	tolbutamide
P-450 _{DB}	CYP2D ₆	RE	fegato	debrisoquina
P-450 _J	CYP2E1	RE	fegato	etanolo
P-450 _{NF}	CYP3A4	RE	fegato	nifedipina
P-450 _{LA}	CYP4A1	RE	fegato	acidi grassi
P-450 _{SCC}	CYP11A1	mitocondri	tessuti steroidogenici	taglio catena laterale colesterolo
P-450 _{17α}	CYP17	RE	tessuti steroidogenici	prognenolone
P-450 _{C-21}	CYP21A2	RE	tessuti steroidogenici	17-OH progesterono

CARATTERI E CONSEGUENZE DELLE REAZIONI DI OSSIDAZIONE

- sono reazioni che aumentano la proporzione di atomi di ossigeno nella molecola del substrato.
- sono catalizzate prevalentemente da enzimi microsomiali epatici (le ossidasi a funzione mista o monossigenasi) o, in misura molto minore, da enzimi non microsomiali (xantinossidasi, alcooldeidrogenasi, ecc.).
- il sistema delle ossidasi a funzione mista comprende il citocromo P 450 e la citocromoreduttasi; il sistema necessita di NAD ridotto, di fosfatidilcolina e, ovviamente di ossigeno.
- possono portare alla formazione di intermedi altamente reattivi (epossidi, ossiradicali liberi, ecc.) che possono legarsi tenacemente (legame covalente) a macromolecole tissutali.
- tali intermedi possono essere responsabili della necrosi tissutale, della teratogenicità, della carcinogenicità e di altri effetti tossici prodotti dal farmaco.

SISTEMA DELLE MONOOSSIGENASI



Schema semplificato del meccanismo di ossidazione da parte dei microsomi epatici

INDUZIONE ENZIMATICA

- ❖ Definizione: Aumento reversibile del contenuto di enzimi epatici capaci di metabolizzare certi farmaci causato da somministrazione dei farmaci stessi, di altri farmaci, da abitudini alimentari o da tossine ambientali
- ❖ L' induzione può causare un aumento della velocità di distruzione dei farmaci con conseguente diminuzione dei loro effetti (*"tolleranza di tipo farmacocinetico"*). Può anche potenziare l'azione farmacologica o la tossicità nel caso che il metabolita sia dotato di attività terapeutica o tossica

INDUZIONE, da parte di Farmaci oppure di sostanze Chimiche Ambientali
INDUTTORI SIMILI AL

1) Fenobarbitale Aumento della sintesi proteica e Aumento della sintesi del citocromo P450

2) Idrocarburi Policiclici Cancerogeni Aumento della sintesi proteica e nessun aumento della sintesi del citocromo P450

INDUTTORI DEL SISTEMA MICROSOMIALE

SEDATIVI IPNOTICI

Barbiturici, Glutetimide, Meprobamato
(Benzodiazepine)

TRANQUILLANTI MINORI

Clorpromazina

TRANQUILLANTI MAGGIORI

Nichetamide

ANALETICI CARDIORESPIRATORI

Aminopirina, Fenilbutazone, Peditina

ANALGESICI

Etere, Cloroformio, N₂O

ANESTETICI GENERALI

Imipramina

TIMOLETTICI

Glucocorticoidi, Androgeni

STEROIDI

IPOGLICEMIZZANTI

Tolbutamide

ANTISTAMINICI H₁

Difenidramina, Clorciclizina

INSETTICIDI

Idrocarburi Clorulati (DDT, Ecc..)

FUMO

3,4-Dibenzopirene

INDUTTORE PERMANENTE:

Tetraclorodibenzo-p-diossina (<1μg)

CONTAMINANTE DELLA PRODUZIONE:

D'erbicidi (2,4,5-tricloro-fenossi-acetato)

D'esaclorofenone (Disinfettante)

ESEMPI DI FARMACI CHE HANNO ATTIVITA' INDUCENTE SUGLI ENZIMI EPATICI FARMACO-METABOLIZZANTI.

CLASSE	FARMACI	CLASSE	FARMACI
Ipnotici	Barbiturici (*) alcool etilico (cronico)	Chemioterapici	Isoniazide Griseofulvina, Rifampicina
Anticonvulsioni	Fenitoina, Carbamazepina, Primidone	Steroidi	Cortisteroidi, androgeni
Antistaminici	Clorciclizina (*), Orfenadrina (*)	Insetticidi	DDT (*), Lindano
Analgesici, antipiretici, antiurici	Fenilbutazone, Sulfinpirazone	Vari	Clofibrato, Metilcolantrene, benzopirene

(*) questi farmaci possono stimolare il loro stesso metabolismo

Nota: alcuni farmaci elencati possono indurre enzimi che metabolizzano certi farmaci e, al tempo stesso, inibire enzimi che metabolizzano altri farmaci.

INIBIZIONE ENZIMATICA

- Alcuni farmaci possono inibire gli enzimi P450 che metabolizzano altri farmaci
- Possono aumentare le concentrazioni di un secondo farmaco nel siero
- Possono portare a tossicità
- Diversamente dall'induzione, l'inibizione enzimatica solitamente inizia con la prima dose dell'inibitore
- L'inibizione è massima quando l'inibitore raggiunge lo stato di equilibrio (da quattro a sette emivite)

ESEMPI DI FARMACI CHE HANNO ATTIVITA' INIBENTE SUGLI ENZIMI FARMACO-METABOLIZZANTI.

CLASSE	FARMACI	CLASSE	FARMACI
Ipnotici	Alcool etilico (acuto)	Chemioterapici	Isoniazide Cloramfenicolo, Metronidazolo
Neurolettici	Clorpromazina, Aloperidolo	Steroidi	Estrogeni, Contraccettivi orali
Antistaminici	Cimetidina	Anticoagulanti	Dicumarolici
Analgesici, Antipiretici	Fenilbutazone,	Antiurici	Allopurinolo, Probenecid
Antidepressivi	IMAO, Nortriptilina	Vari	Spironolattone, Disulfiran, tiroxina, Tetraidrocannabinoli

METABOLISMO DEI FARMACI

FASE 2

CONIUGAZIONI

(sintesi protettive)

→ ACIDO GLUCURONICO

→ OH, COOH, NH₂, NH, SH

→ GLICINA

→ ac. Aromatici, eterociclici, alifatici

→ ACIDO SOLFORICO

→ fenoli, amine aromatiche

→ ACIDO ACETICO

→ amine aromatiche, idrossidi, sulfamidi

→ GRUPPI ALCHILICI

→ fenoli, NH₂, NH, N, SH

(CH₃)

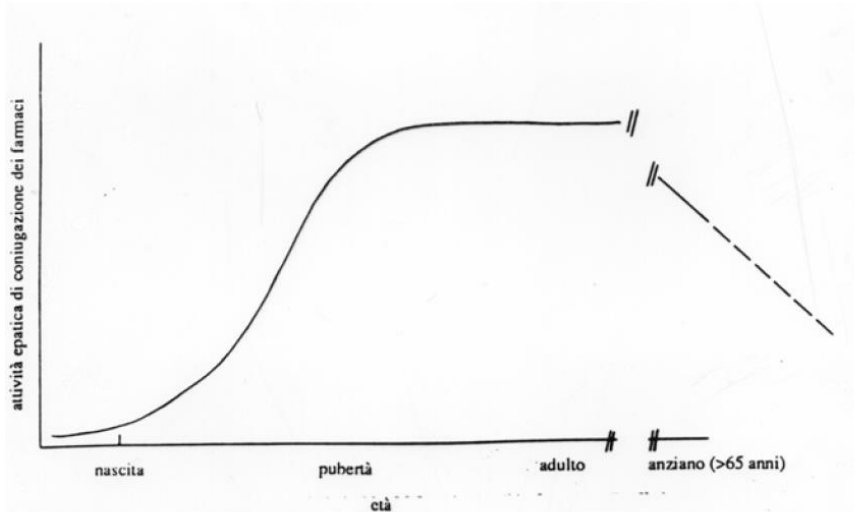
CARATTERI E CONSEGUENZE DELLA GLUCURONO-CONIUGAZIONE

- È il processo più frequente di coniugazione dei farmaci.
- Consiste in un legame tra l'acido glucuronico (derivato dal metabolismo glicidico) e vari gruppi funzionali del farmaco (aminico, carbossilico, sulfidrilico, fenolico, alcolico, ecc.)
- E' catalizzata prevalentemente da enzimi microsomiali epatici (glucuronil-transferasi).
- Può essere insufficiente (età neonatale, malattie epatiche, ecc.) e provocare di conseguenza sindromi morbose (es. sindrome grigia da cloramfenicolo).
- Il farmaco glucurono-coniugato diventa più idrosolubile e (tranne rare eccezioni) farmacologicamente inattivo.
- Il farmaco glucurono-coniugato può passare con la bile nell'intestino dove è idrolizzato dalle beta-glucuronidasi (intestinali e batteriche) ritornando libero.

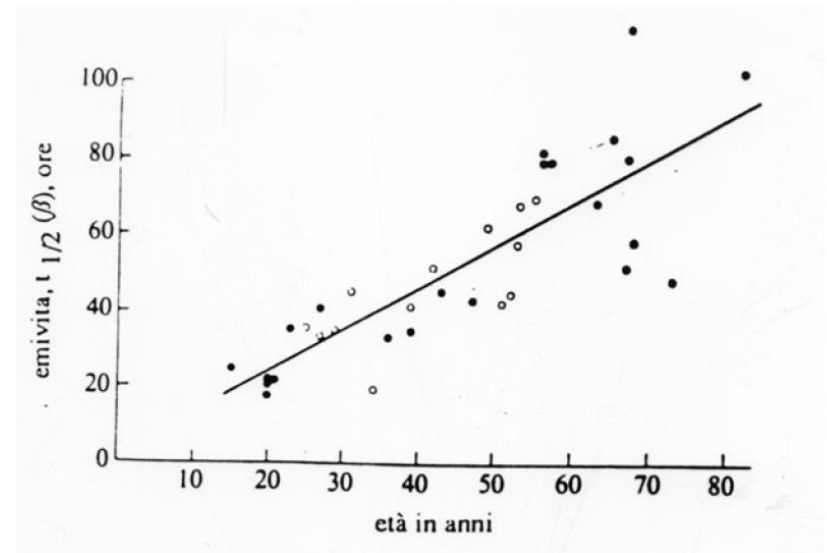
IL METABOLISMO DEI FARMACI DIPENDE DALL'ETA'

Durante l'arco della vita vi è una diversa capacità di metabolizzare i farmaci. L'attività metabolizzante del fegato è molto bassa alla nascita, cresce con l'età raggiungendo il massimo nell'adulto e diminuisce nell'anziano.

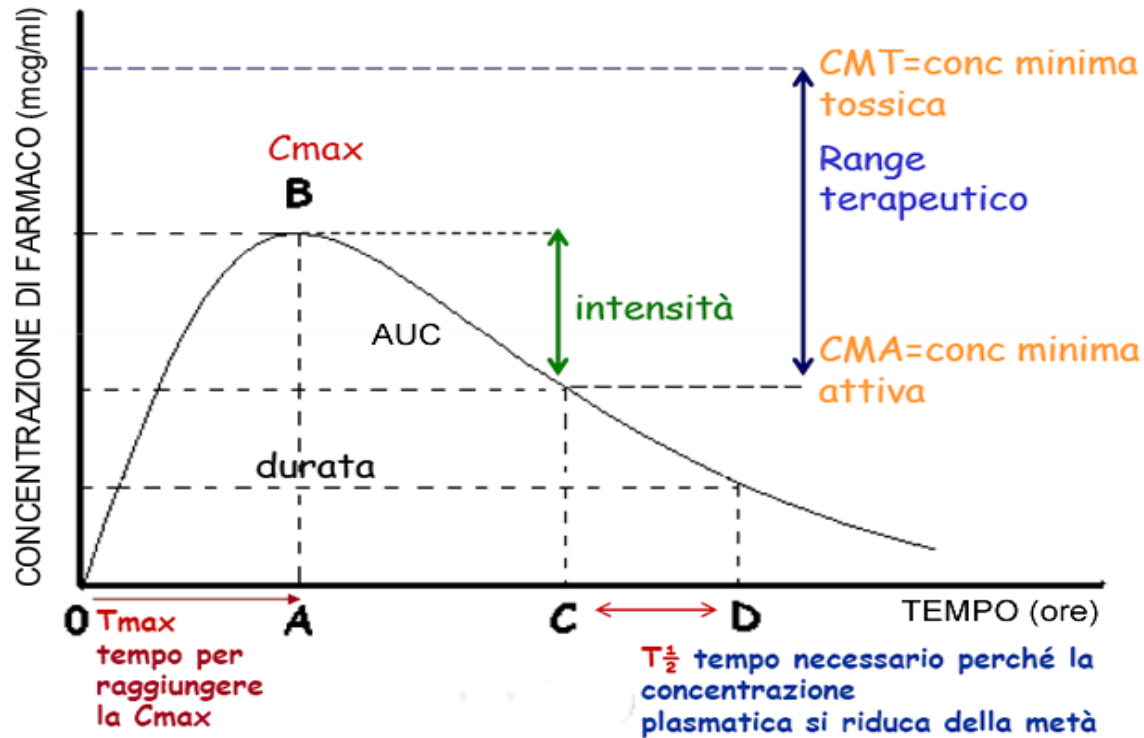
ONTOGENESI DEL METABOLISMO EPATICO



CORRELAZIONE TRA METABOLISMO DEL DIAZEPAM ED ETÀ



PARAMETRI FARMACOCINETICI



C_{max}: concentrazione massima

T_{max}: tempo per raggiungere la C_{max}

AUC (area sotto la curva): misura la quantità di farmaco immutato che raggiunge la circolazione sistemica dopo somministrazione di una determinata dose, ed è direttamente proporzionale alla quantità di farmaco assorbito

Biodisponibilità: F o %

Emivita o T_{1/2}: tempo necessario perché la concentrazione plasmatica (all'equilibrio di distribuzione) si riduca della metà.

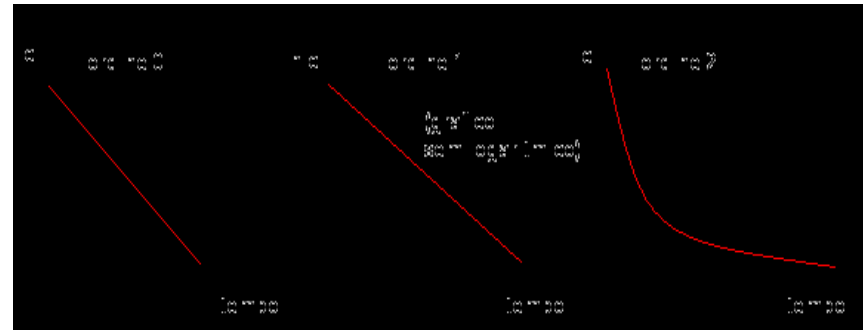
PARAMETRI FARMACOCINETICI

I parametri di assorbimento, distribuzione e eliminazione di un farmaco comportano movimenti o cinetiche del farmaco nell'organismo che possono essere rappresentati come variazioni della concentrazione del farmaco nel tempo.

CINETICA DI PRIMO ORDINE: se una percentuale costante di farmaco viene assorbita, distribuita o eliminata nell'unità di tempo (andamento esponenziale). E' la cinetica più frequente.

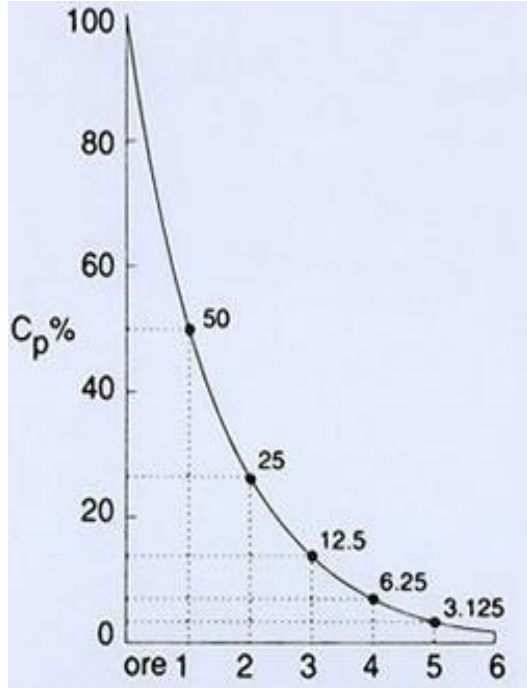
CINETICA DI ORDINE ZERO: se una quantità costante del farmaco viene assorbita, distribuita o eliminata nell'unità di tempo (andamento rettilineo). Vale per condizioni che operano in saturazione, se i trasportatori sono saturati.

In generale i farmaci che seguono una cinetica di primo ordine passano a una cinetica di ordine zero se la loro concentrazione nell'organismo diventerà molto elevata (caso di avvelenamento).



PARAMETRI FARMACOCINETICI

Modello ad un compartimento (distribuzione istantanea, eliminazione di primo ordine).
Decremento monoesponenziale della concentrazione plasmatica di un farmaco.
 $C_p \%$ = percentuale della concentrazione plasmatica iniziale.



Numero di emivite (N° di T/2)	Frazione di farmaco rimanente
-------------------------------	-------------------------------

0	100%
1	50%
2	25%
3	12.5%
4	6.25%
5	3.125%
6	1.56%
7	0.78%
8	0.39%
9	0.195%
10	0.0975%

La scomparsa del farmaco dall'organismo è praticamente completa dopo 4 emivite (93.75% farmaco eliminato)

I livelli ematici di un farmaco (concentrazione ematica di un farmaco) dipendono da diversi fattori, quali: la via di somministrazione, la quantità e la velocità di assorbimento, la velocità di Eliminazione, la modalità di somministrazione unica o ripetuta, la quantità di farmaco somministrata (dose).

Figura 1. Confronto dei livelli ematici di un farmaco somministrato, alla stessa dose, per tre vie diverse

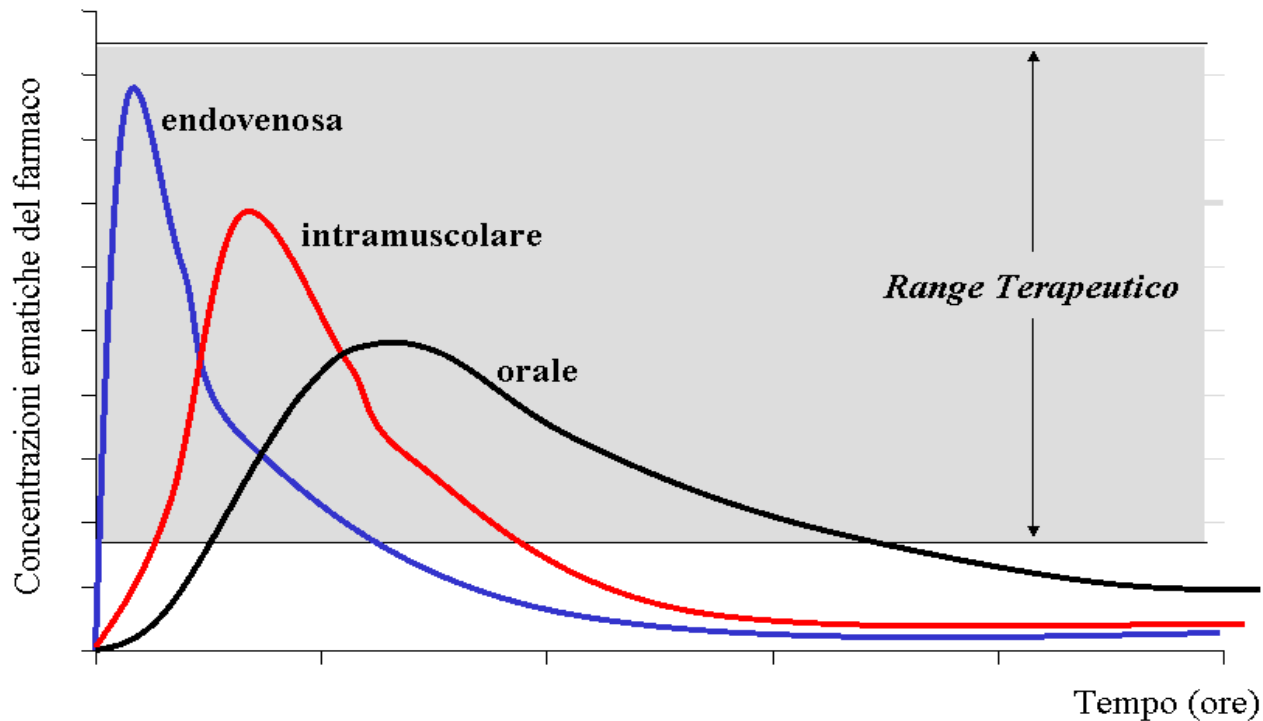
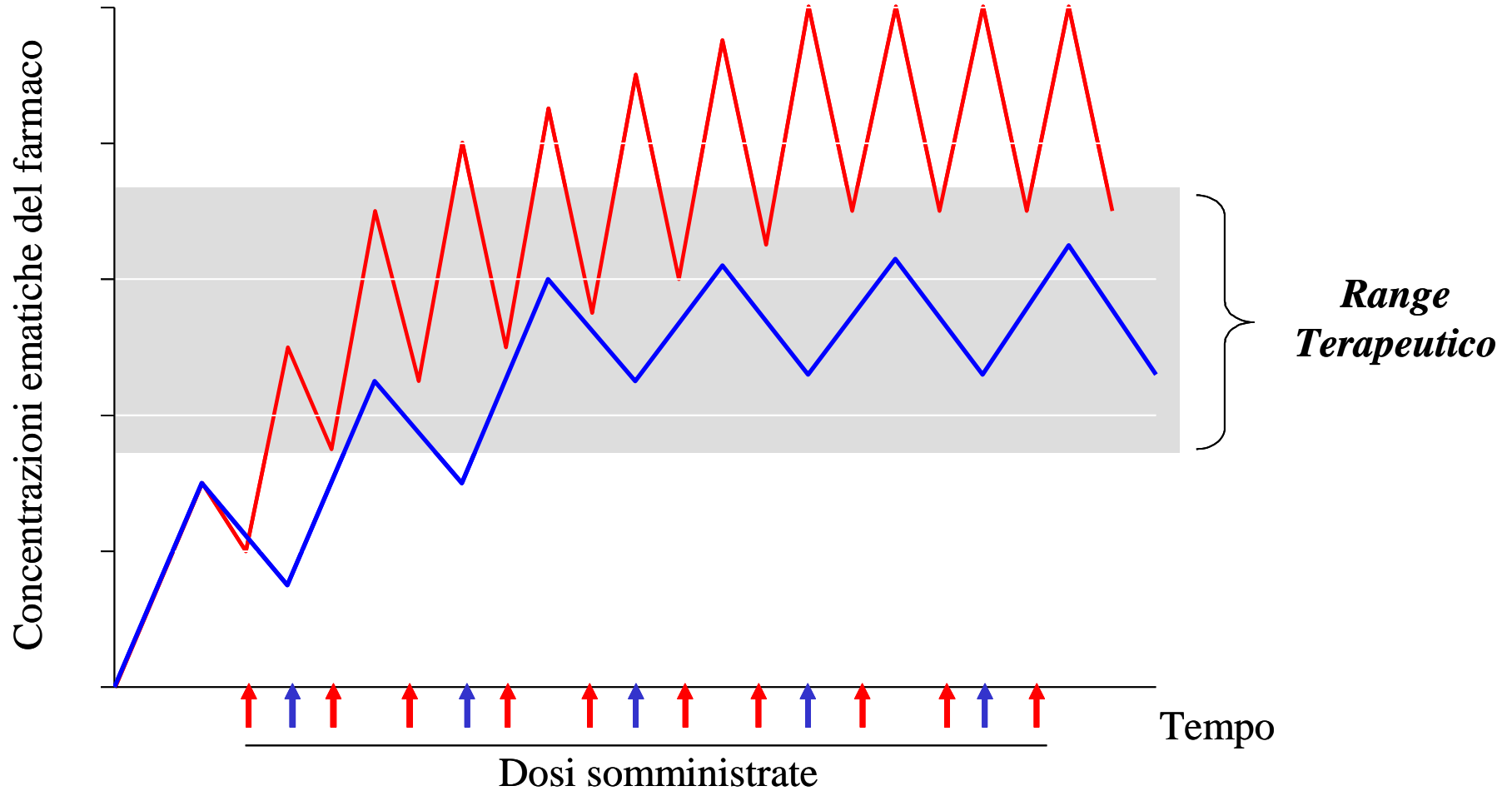
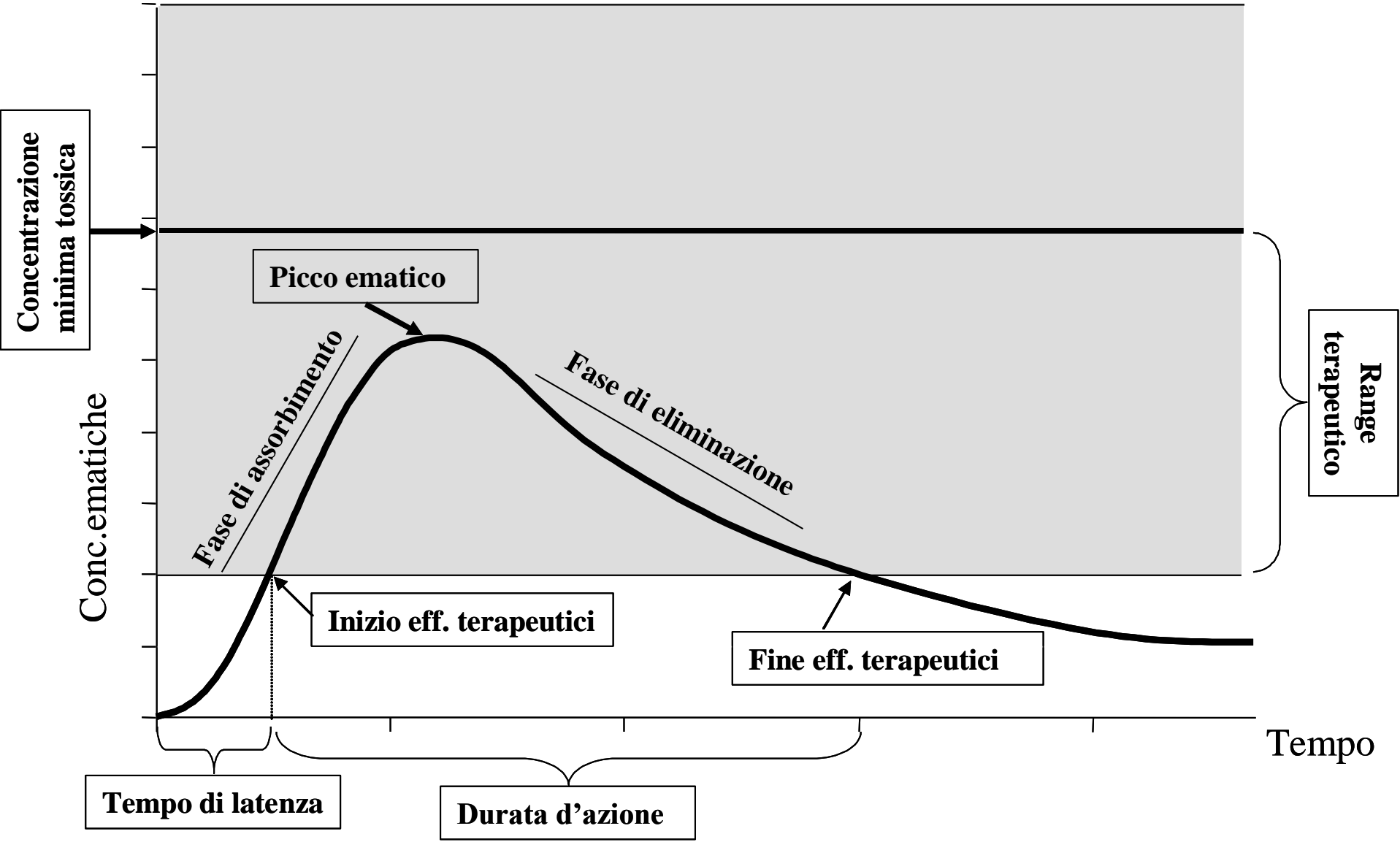


Figura 2. Confronto dei livelli ematici di un farmaco somministrato con due differenti frequenze





RANGE TERAPEUTICO

L'intervallo di concentrazioni ematiche di un farmaco entro il quale si manifestano normalmente gli effetti terapeutici senza effetti tossici dose-dipendenti.

CONCENTRAZIONE MINIMA TOSSICA

La concentrazione ematica di un farmaco al di sopra della quale compaiono gli effetti tossici dose-dipendenti. Corrisponde al limite superiore del range terapeutico.

CONCENTRAZIONE MINIMA TERAPEUTICA

La concentrazione ematica di un farmaco al di sotto della quale non si hanno effetti terapeutici. Corrisponde al limite inferiore del range terapeutico.

PICCO EMATICO

La concentrazione massima raggiunta da un farmaco. Si correla al tempo. Ad esempio il picco ematico dell'aspirina somministrata per via orale si ottiene, generalmente, dopo 2 ore dalla somministrazione.

EMIVITA ($T_{1/2}$)

Il tempo necessario perché la concentrazione ematica di un farmaco diventi la metà. Normalmente si esprime in ore.

TEMPO DI LATENZA

Il tempo necessario, dopo la somministrazione, per ottenere l'inizio dell'effetto del farmaco. Quindi il tempo necessario ad ottenere la minima concentrazione terapeutica.

FINE DELL'EFFETTO TERAPEUTICO

Il tempo trascorso dalla somministrazione alla fine dell'effetto del farmaco. Quindi il tempo per raggiungere nuovamente una concentrazione ematica al di sotto di quella minima terapeutica.

DURATA D'AZIONE

L'intervallo di tempo tra l'inizio e la fine degli effetti terapeutici di un farmaco. Quindi il tempo in cui i livelli ematici sono all'interno del range terapeutico.

BIODISPONIBILITÀ: DEFINIZIONE

La Biodisponibilità Assoluta Corrisponde alla Frazione di Farmaco Non Modificato che Raggiunge la Circolazione Sistemica. E' una Percentuale da 0% (Non Assorbito) a 100% (Completamente Assorbito)

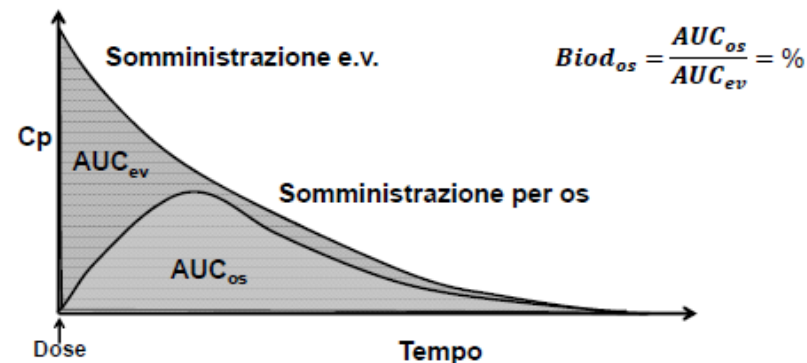
Serve per Valutare la Formulazione Farmaceutica e le vie di Somministrazione

$$\text{Biodisponibilità Assoluta per os} = \frac{\text{Biodisponibilità per os}}{\text{Biodisponibilità per e.v.}}$$

33

BIODISPONIBILITÀ ASSOLUTA: CALCOLO

Se si Riporta in un Grafico la Concentrazione Plasmatica (Cp) di un Farmaco Rispetto al Tempo, Si Determina l'Area Sotto la Curva (AUC) che Rappresenta la Quantità di Farmaco che Raggiunge la Circolazione Sistemica



34

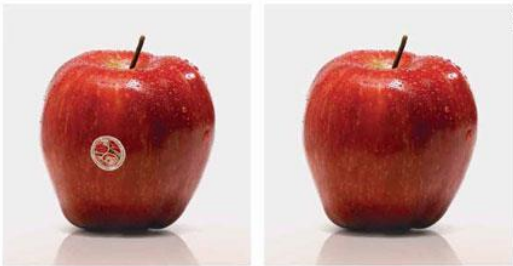
BIODISPONIBILITÀ: CONFRONTO TRA LE VARIE VIE DI SOMMINISTRAZIONE

Via	Biodisponibilità (%)	Caratteristiche
Endovenosa (IV)	100 (per definizione)	Ingresso del farmaco più rapido possibile.
Intramuscolare (IM)	75 a ≤ 100	Spesso è possibile la somministrazione di grandi volumi. Può essere dolorosa.
Sottocutanea (SC)	75 a ≤ 100	Volumi somministrabili più piccoli che nella via IM. Può essere dolorosa.
Orale (PO)	5 a < 100	È la più comoda. L'effetto di primo passaggio può essere significativo.
Rettale (PR)	30 a < 100	Minore effetto di primo passaggio rispetto alla via orale.
Inalatoria	5 a < 100	Spesso caratterizzata da un ingresso rapido del farmaco.
Transdermica	80 a ≤ 100	Assorbimento di solito molto lento; preferita per la mancanza di effetto di primo passaggio; durata d'azione prolungata.

35

Esempio di applicazione della farmacocinetica: Farmaci GENERICI

I farmaci generici sono medicinali con copertura brevettuale scaduta, immessi in commercio con la Denominazione Comune Internazionale (D.C.I) del principio attivo, seguita dal nome del produttore e bioequivalenti (con uguale composizione in principio attivo) alle specialità medicinali da cui derivano e quindi perfettamente intercambiabili.



Dov'è la differenza?

Perche'?

Per controllare la SPESA

Chi è responsabile della gestione delle risorse sanitarie ed economiche tende ad incoraggiare la sostituzione dei farmaci branded con le meno costose versioni bioequivalenti, che possono essere legalmente commercializzate da più produttori una volta scaduto **il brevetto**.

I Farmaci generici: perché costano meno

È noto che per dimostrare l'efficacia e la sicurezza terapeutica di un nuovo farmaco è necessario sperimentarlo su centinaia o addirittura migliaia di soggetti. Tale sperimentazione richiede **mesi e ha costi elevati**.

L'azienda che mette in commercio un medicinale generico, invece, è **esentata dalla dimostrazione dell'efficacia terapeutica** in quanto, se il principio attivo raggiunge nel sangue gli stessi livelli ottenuti dal medicinale originatore (se è cioè bioequivalente a questo), presenta anche la stessa efficacia terapeutica.

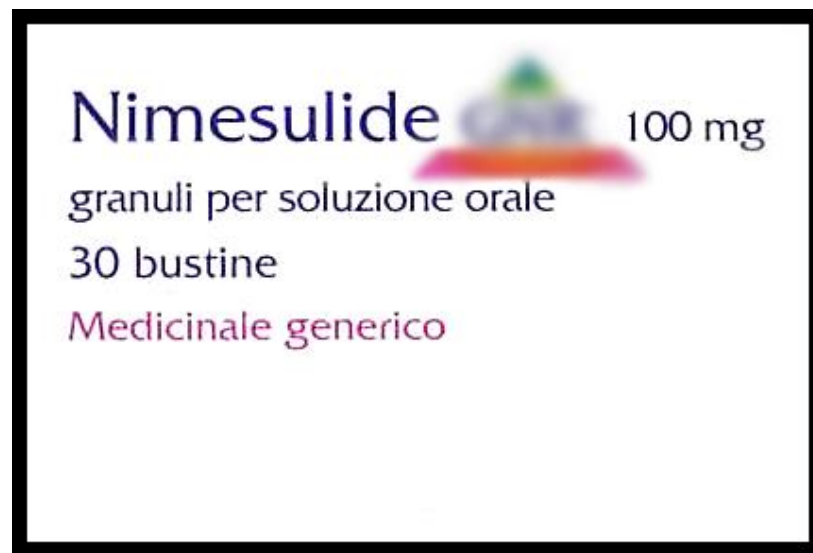
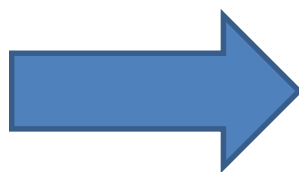
Dimostrare la bioequivalenza rispetto ad un farmaco di efficacia e sicurezza note richiede tempi e costi molto minori, per cui il farmaco generico può essere posto in commercio ad un prezzo inferiore.

I farmaci equivalenti rappresentano una valida alternativa, A PREZZO INFERIORE, sia per il cittadino quando paga il farmaco di tasca propria sia per il Servizio Sanitario Nazionale, che riesce a **CONTENERE LA SPESA FARMACEUTICA PUBBLICA** attraverso il sistema di rimborso del prezzo più basso.

Il farmaco equivalente è un farmaco non più coperto da brevetto, che al posto del nome commerciale ha il nome del principio attivo seguito dal nome dell'azienda farmaceutica che lo produce.



Costo: 4.43 euro

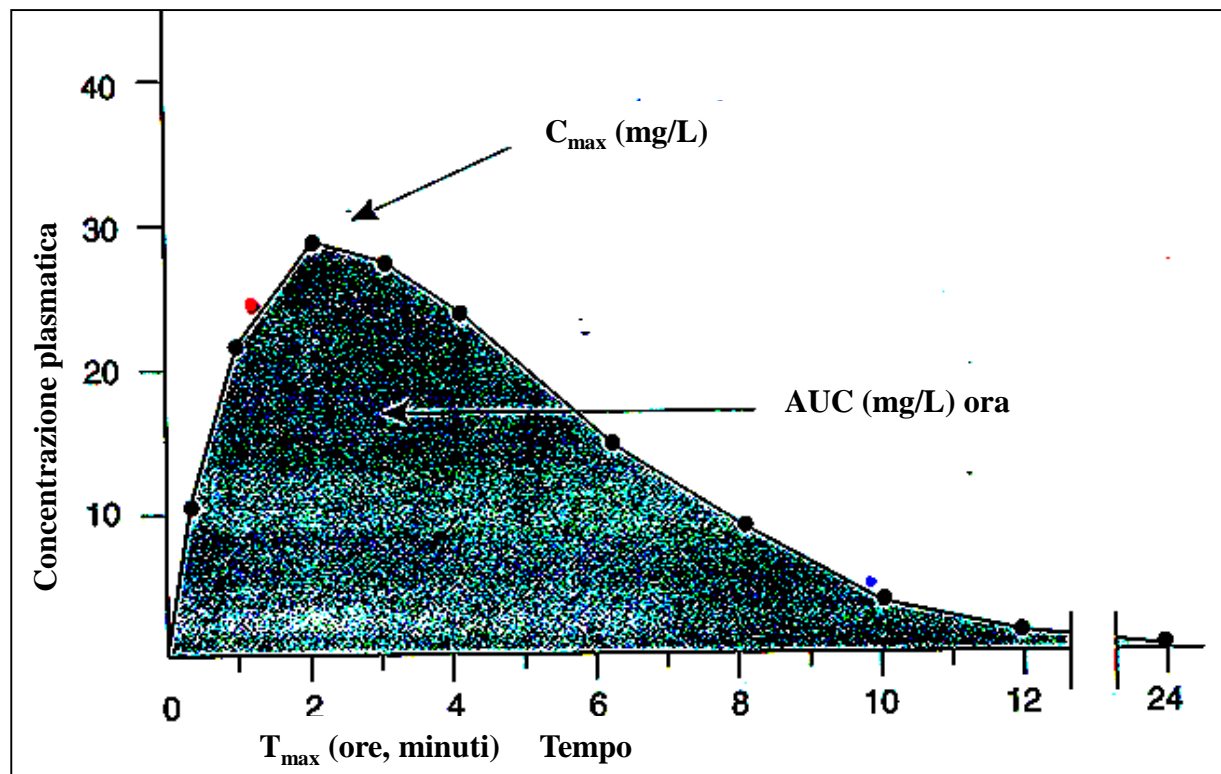


Costo: 2.36 euro

MISURA DELLA BIODISPONIBILITA' DEI FARMACI

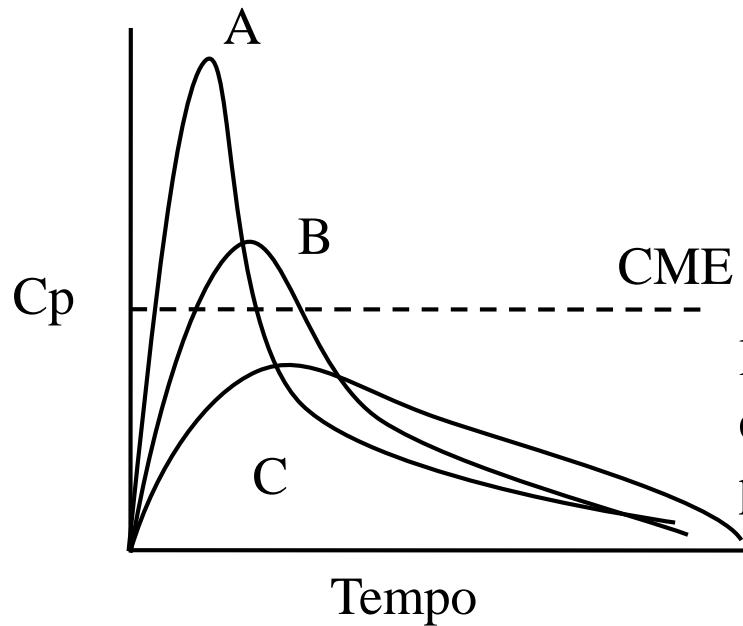
Andamento temporale della concentrazione plasmatica di farmaco

AUC (*area under the curve*) è usata come misura della biodisponibilità
es. curva concentrazione-tempo dopo singola dose di farmaco per os



Sono indicati la concentrazione massima raggiunta (C_{max}), il tempo di massima concentrazione (T_{max}) e l'area sottocurva (AUC, misura della quantità totale di farmaco che raggiunge il circolo generale).

Curve tempo-concentrazione plasmatica (C_p) quando vengono somministrate tre **diverse preparazioni della stessa dose** di farmaco.



le velocità di assorbimento sono diverse [$A > B > C$] e le velocità di eliminazione sono uguali per le tre preparazioni.

CME= concentrazione minima efficace

La diversa biodisponibilità di differenti preparazioni comporta generalmente una mancanza di equivalenza terapeutica.

BIOEQUIVALENZA DEI FARMACI

La bioequivalenza di diverse preparazioni farmaceutiche va misurata confrontando le rispettive curve tempo-concentrazione plasmatica.

Due preparazioni farmaceutiche sono **BIOEQUIVALENTI** se sono *equivalenti farmaceutici* (stessa quantità di principio attivo, stessa forma farmaceutica anche con eccipienti diversi, standard di qualità identici o comparabili, somministrati attraverso la stessa via di somministrazione) e portano alle *stesse concentrazioni plasmatiche nel tempo* quando somministrate allo stesso individuo.

Condizione necessaria e sufficiente perché due preparazioni farmaceutiche, chimicamente equivalenti, possano essere definite anche bioequivalenti, è che esse abbiano C_{max}, T_{max} e AUC uguali.

BIOEQUIVALENZA DEI FARMACI

Studi di bioequivalenza

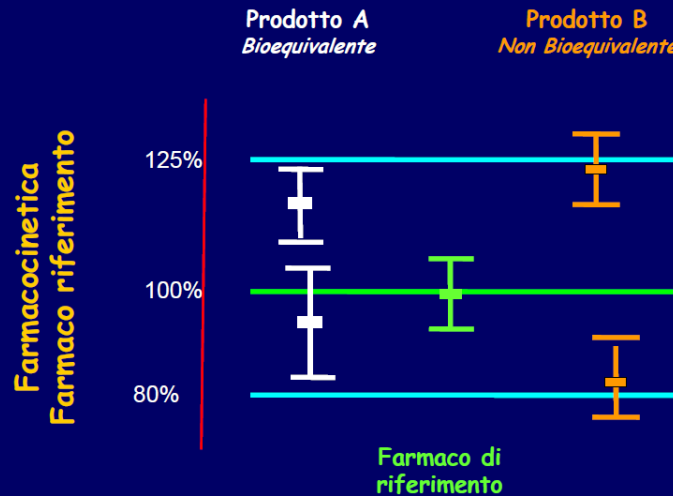
I test di bioequivalenza consistono nel dimostrare che le differenze di biodisponibilità tra due prodotti essenzialmente simili non superino un certo range di variabilità ritenuto compatibile con l'equivalenza terapeutica.

Tale intervallo è fissato per convenzione internazionale nel range $\pm 20\%$ se si considera la media dei rapporti tra le AUC (o Cmax).

Il valore $\pm 20\%$ è stato scelto perché i fenomeni biologici sono variabili, infatti due unità posologiche dello stesso farmaco, somministrate a due differenti soggetti o in diversi momenti, danno curve di biodisponibilità differenti entro un range del $\pm 20\%$.

Requisiti per la bioequivalenza imposti dalla FDA

Il Prodotto A è bioequivalente al farmaco di riferimento; 90% CI della AUC cade tra 80% - 125% del farmaco di riferimento



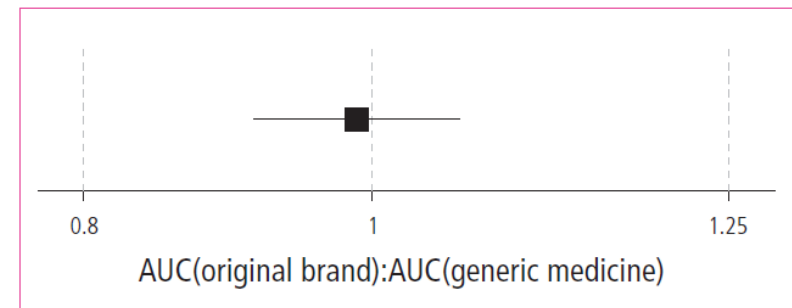
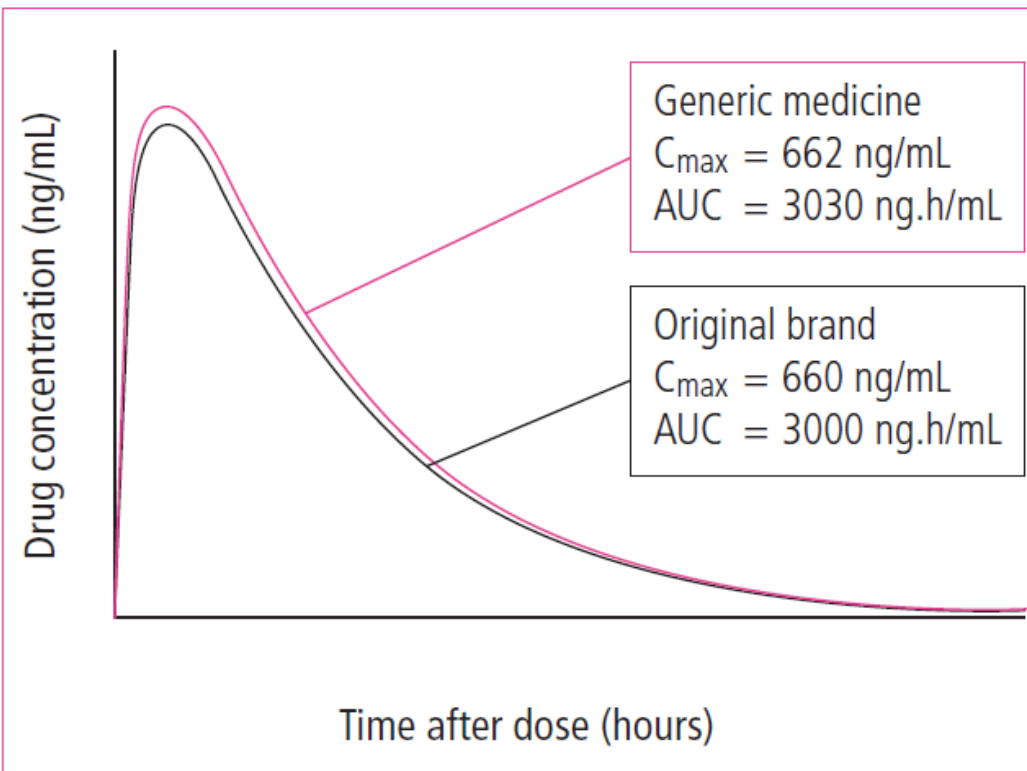
Il Prodotto B non è bioequivalente al farmaco di riferimento; 90% CI della AUC cade fuori 80% -125% del farmaco di riferimento

Teoricamente la variazione fra un prodotto e l'altro potrebbe raggiungere il **40%**, in realtà l'obbligo di presentare un intervallo di confidenza entro i limiti stabiliti spinge i produttori a mantenersi abbastanza vicini al 100%.

Infatti le differenze fra prodotto originatore e generico sono di solito contenute entro il **10%** di variazione e più spesso entro il **3%**.

BIOEQUIVALENZA DEI FARMACI

Profilo medio delle curve di concentrazione-tempo ottenute in seguito alla somministrazione di dosi singole orali di un medicinale di marca e di un medicinale equivalente.



C_{max} = peak plasma concentration AUC = area under the concentration–time curve