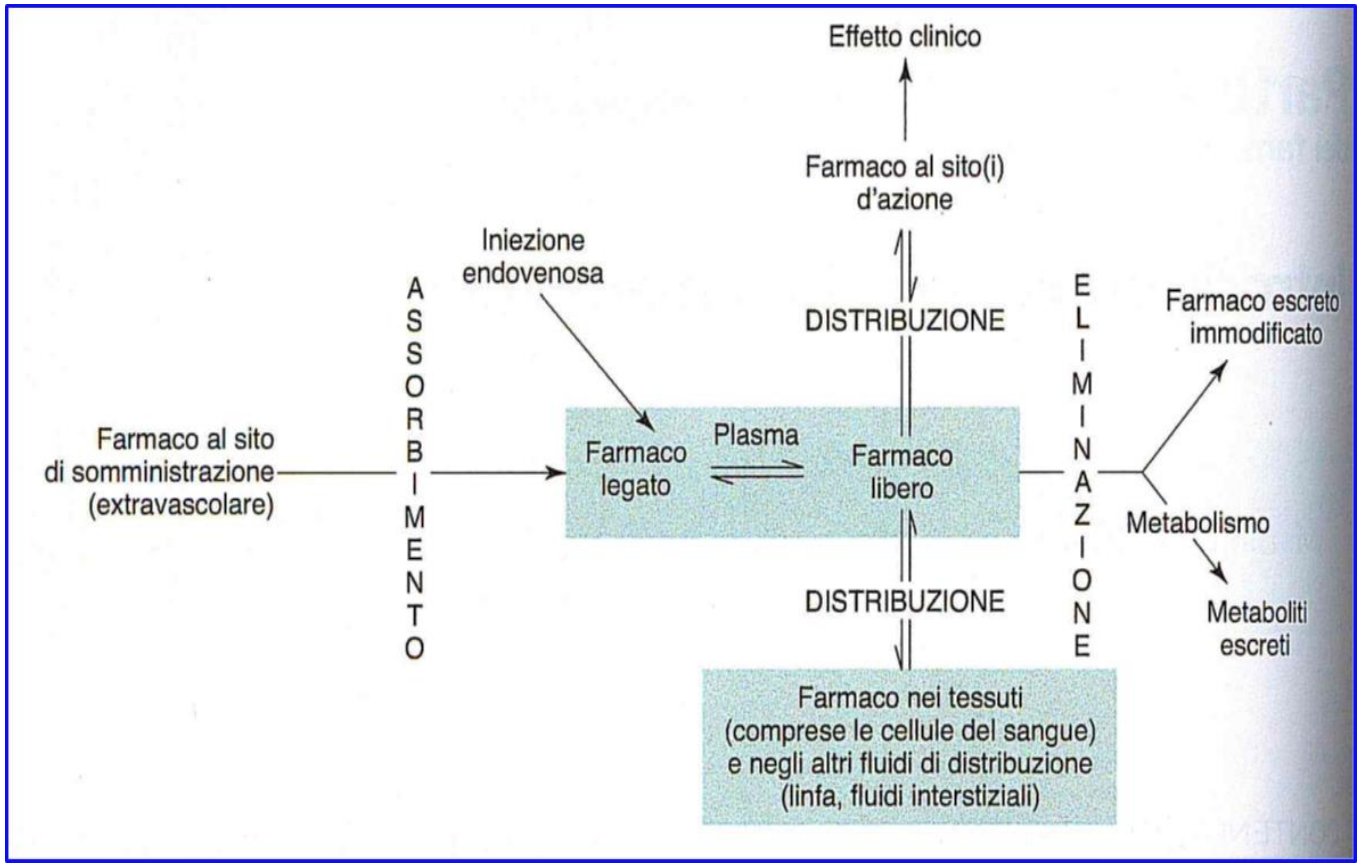
Cenni di Farmacocinetica, Biofarmaceutica, Biodisponibilità

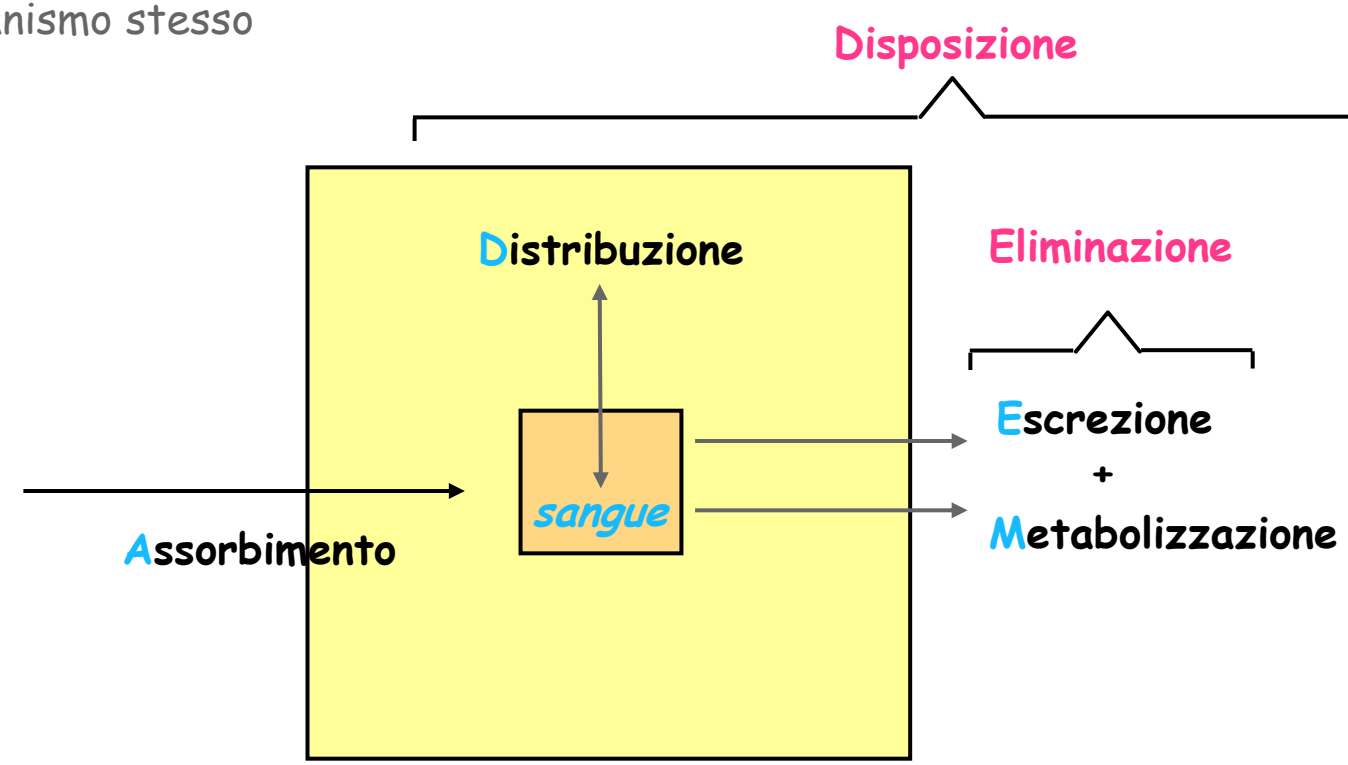
Rappresentazione schematica di assorbimento, distribuzione ed eliminazione del principio attivo



Aulton M. E., Taylor K. M.G., Tecnologie Farmaceutiche. Introduzione alla farmacocinetica. Capitolo 18, pagina 294

I PROCESSI A.D.M.E.

Insieme dei processi che avvengono a carico di un **attivo** una volta introdotto nell'organismo attraverso una via di somministrazione extravascolare e ne determinano il destino all'interno dell'organismo stesso



Assorbimento: Passaggio dell'attivo dal sito di somministrazione al sito di campionamento (plasma o sangue) . Attraversamento di barriere biologiche.

Disposizione: Somma di distribuzione ed eliminazione.

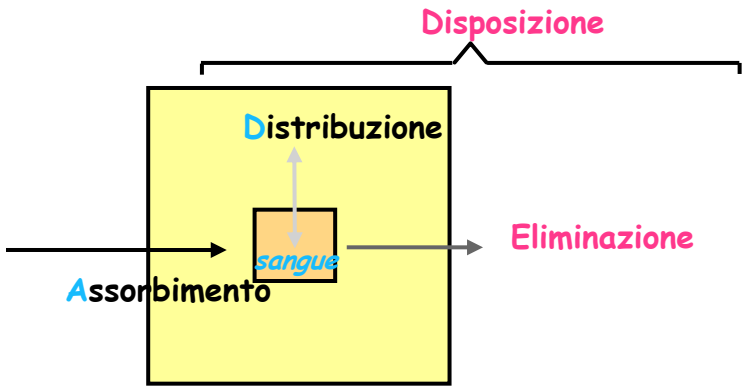
Distribuzione: Trasferimento reversibile dell'attivo dal sangue ai vari distretti organici.

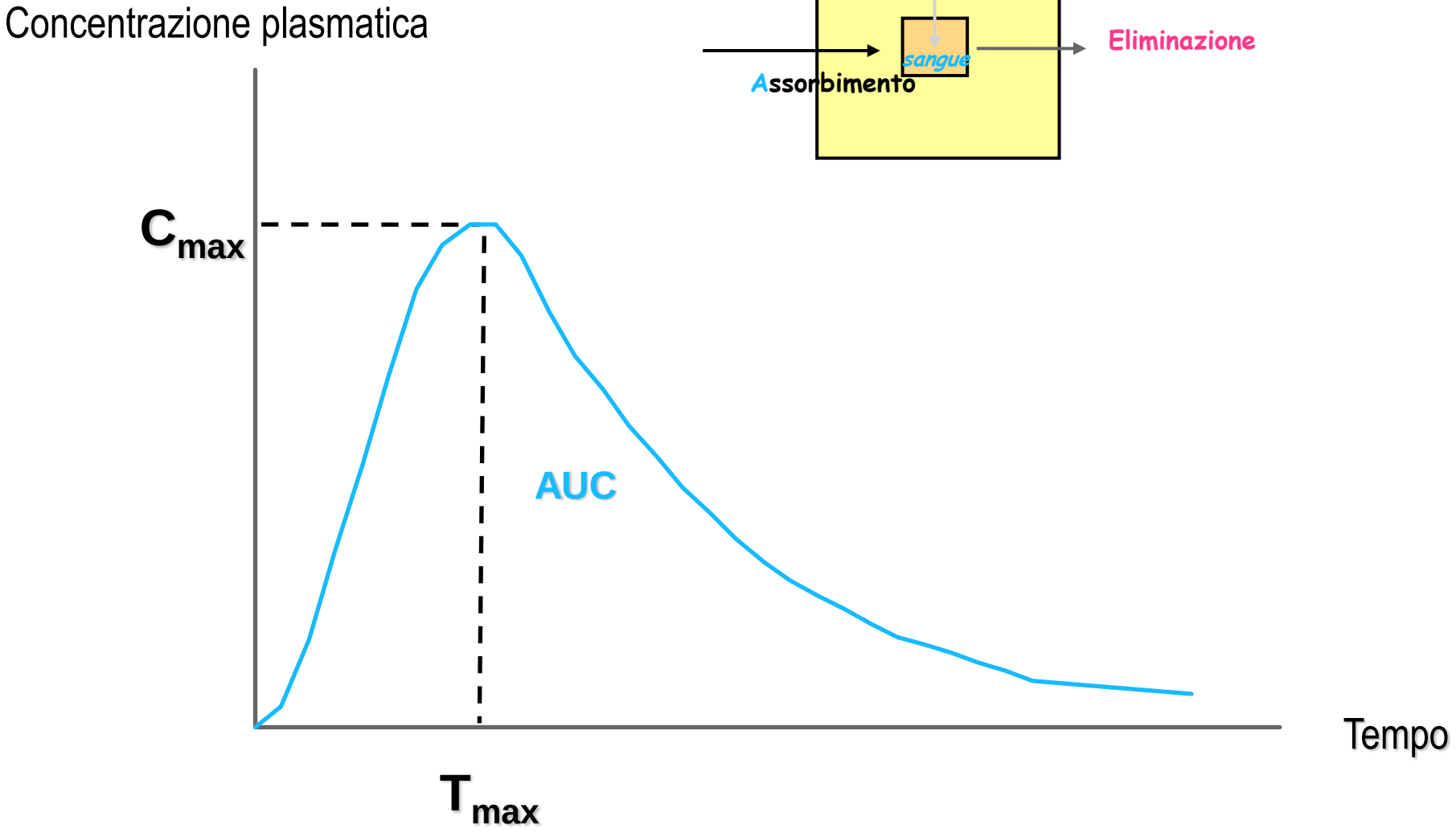
Eliminazione: Perdita irreversibile di attivo dal sito di campionamento.

Metabolizzazione: Perdita irreversibile del'attivo tramite modificazione chimica.

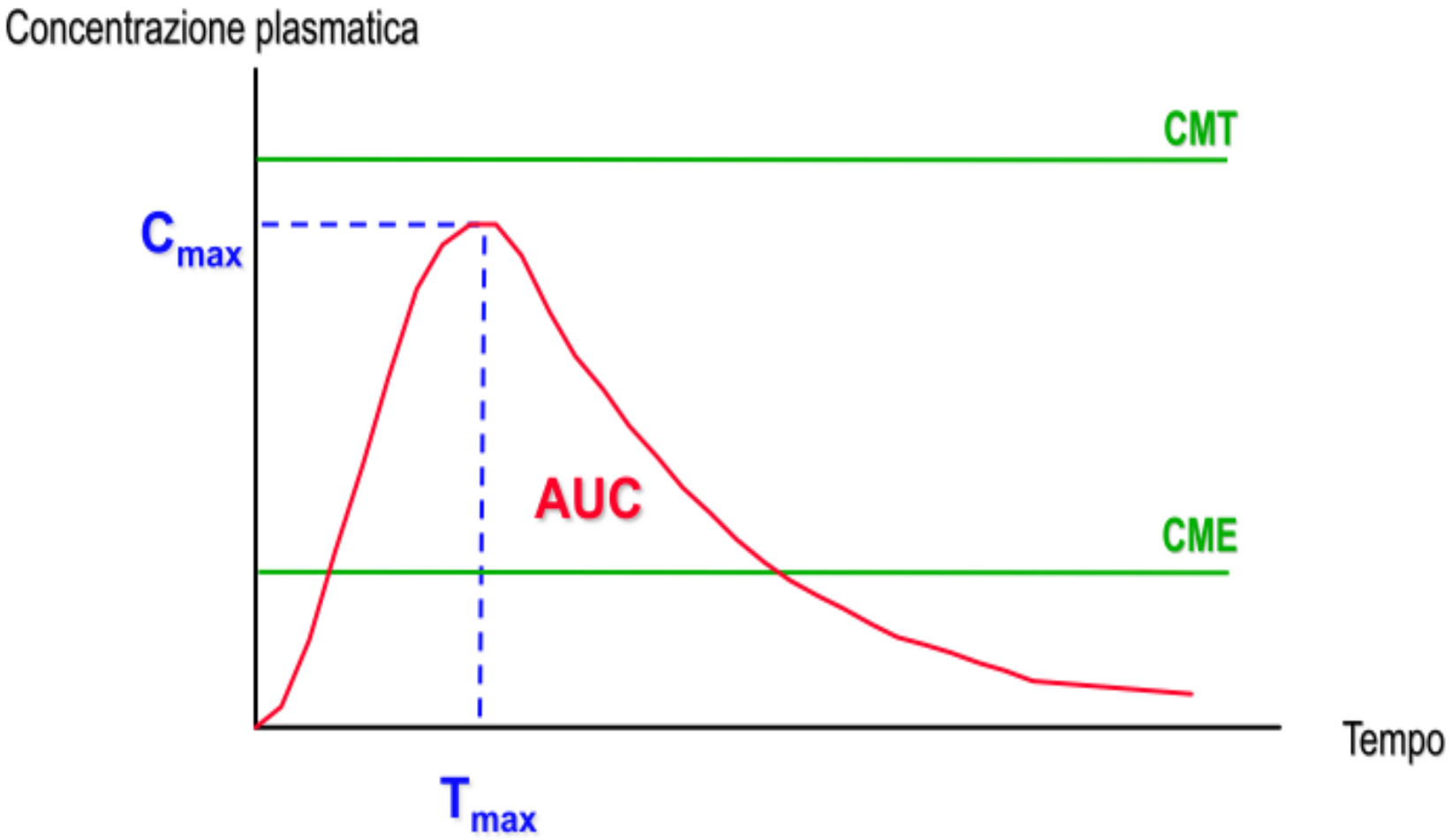
Escrezione: Perdita irreversibile di attivo inalterato dal corpo.

Attraverso questi processi di trasferimento in sequenza temporale si determina un profilo di concentrazione plasmatica *vs* tempo con la tipica forma *a campana*





Biodisponibilità, concentrazione minima efficace, concentrazione minima tossica, finestra terapeutica

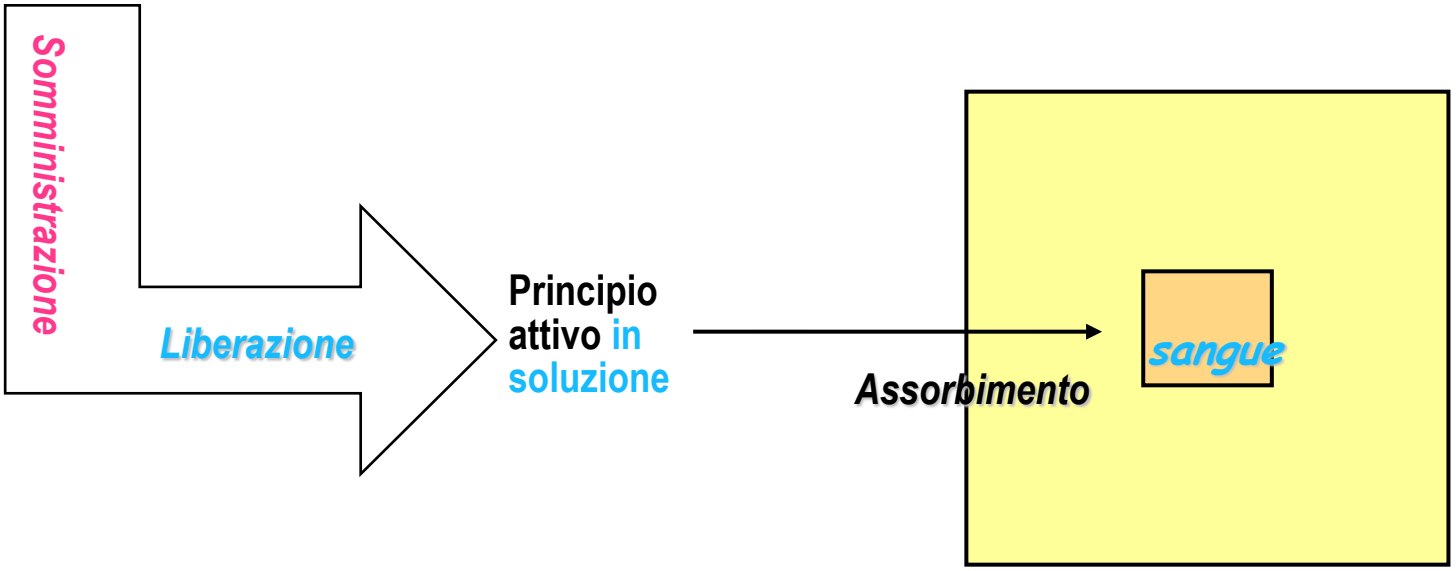


Gli attivi generalmente non possono essere somministrati *come tali*, cioè in uno *"stato non formulato"*

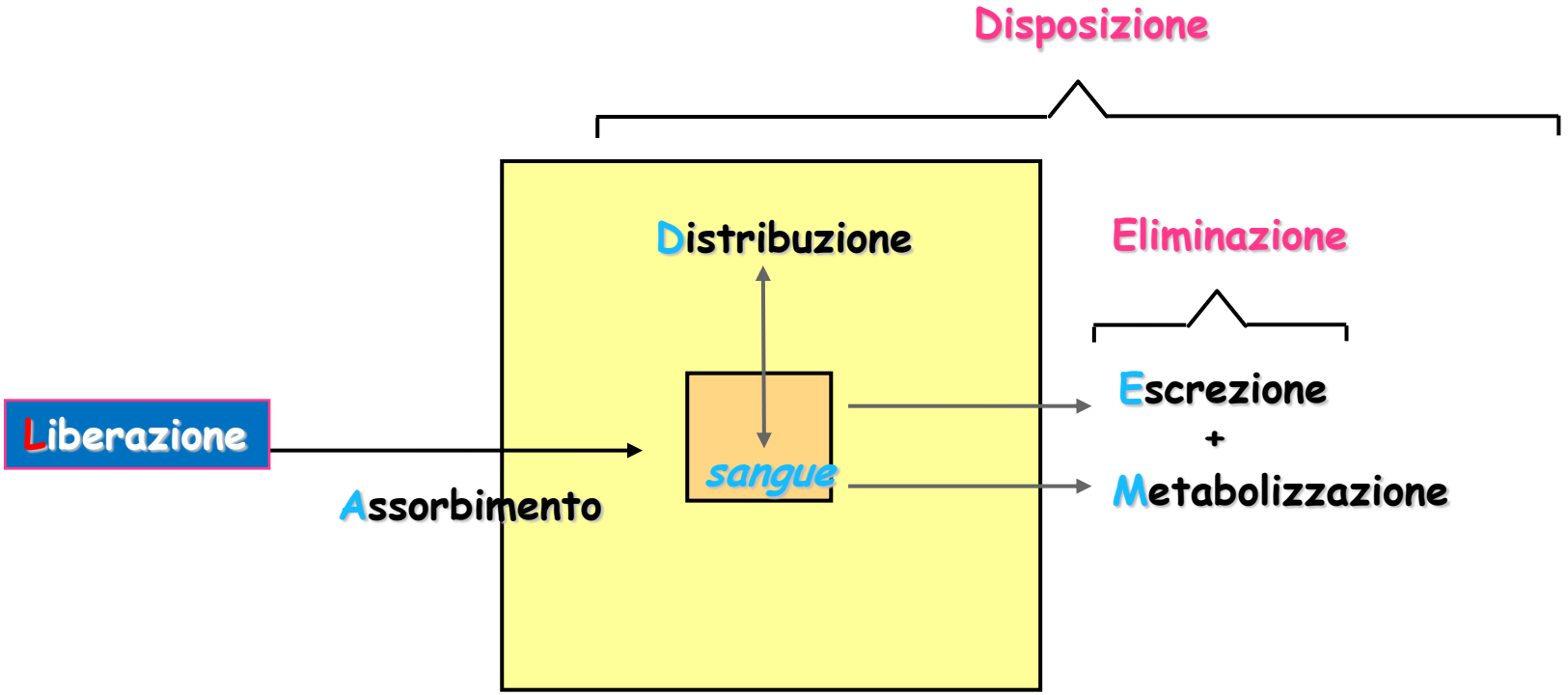
Forma di dosaggio

Principio/i attivo/i +

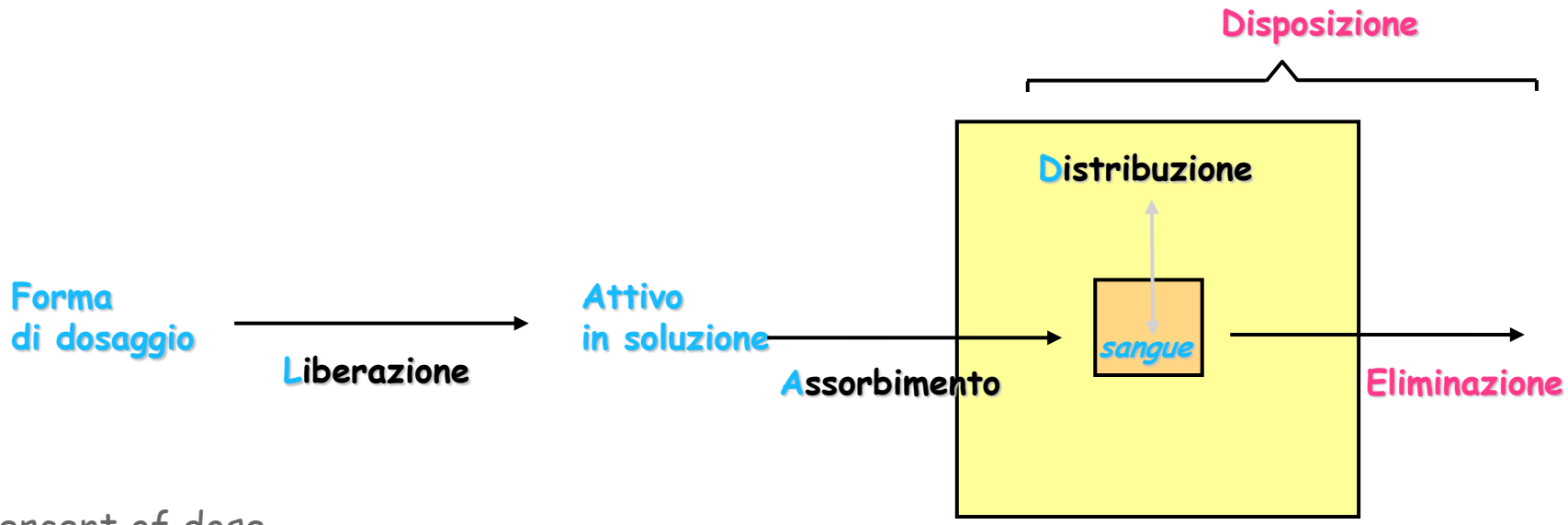
eccipienti

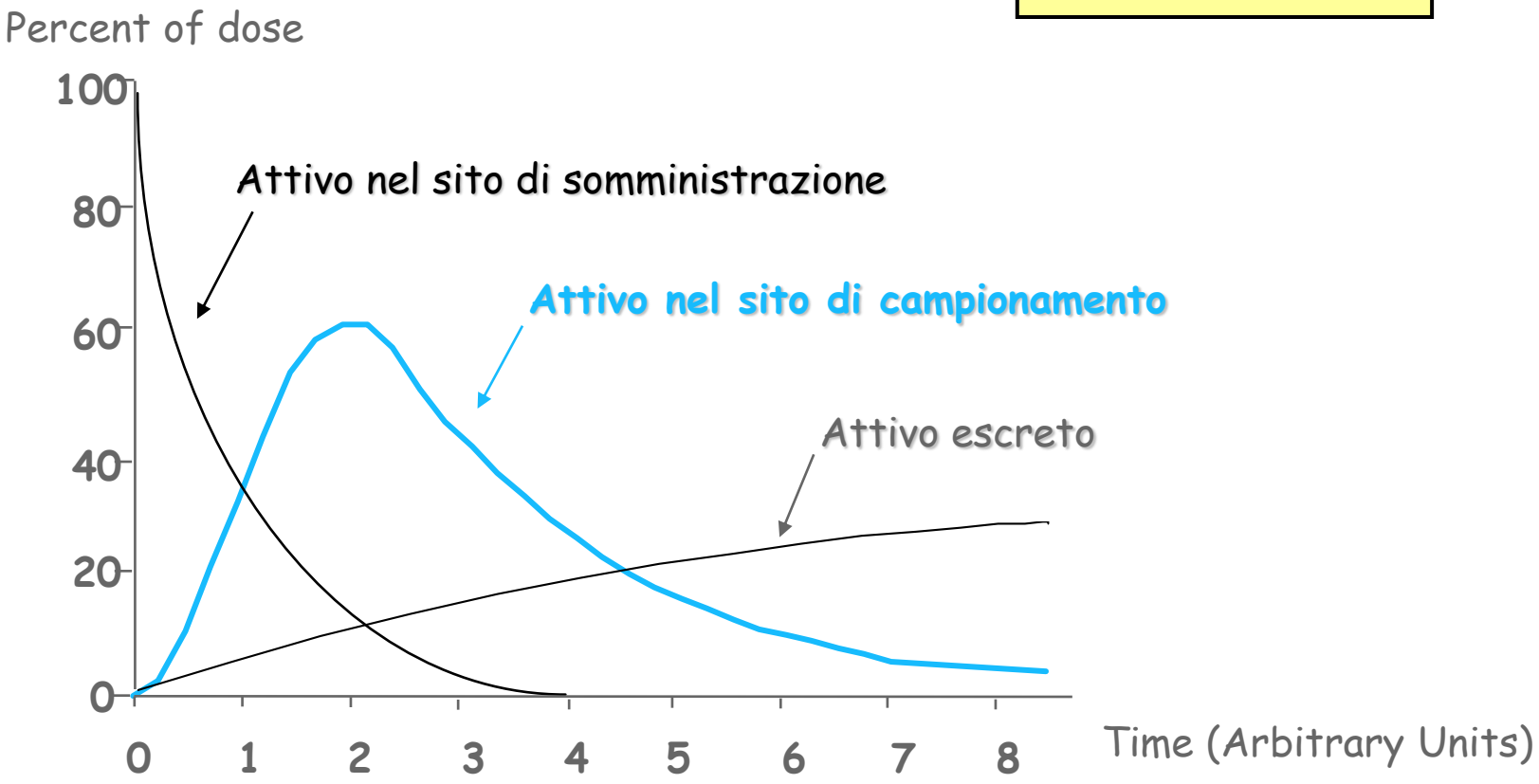


I PROCESSI L.A.D.M.E.



Liberazione: sito di	**Passaggio dell'attivo dalla forma di dosaggio (ai fluidi biologici) nel somministrazione.**
Assorbimento: (plasma o	Passaggio dell'attivo dal sito di somministrazione al sito di campionamento sangue).
Disposizione:	Somma di distribuzione ed eliminazione.
Distribuzione:	Trasferimento reversibile dell'attivo dal sangue ai vari distretti organici.
Eliminazione:	Perdita irreversibile di attivo dal sito di campionamento.
Metabolizzazione:	Perdita irreversibile del'attivo tramite modificazione chimica.
Escrezione:	Perdita irreversibile di attivo inalterato dal corpo.

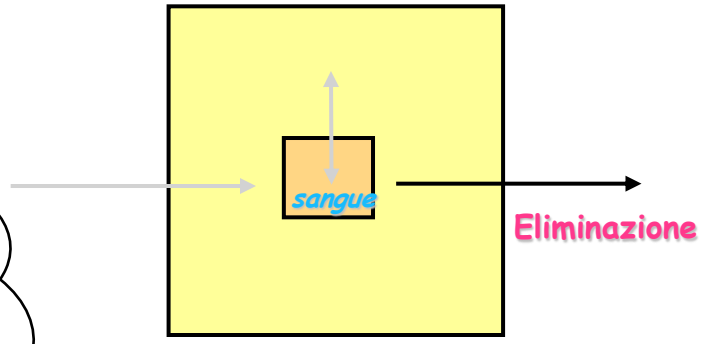

Disposizione
Distribuzione
Forma
di dosaggio
Liberazione
Attivo
in soluzione
Assorbimento
sangue
Eliminazione

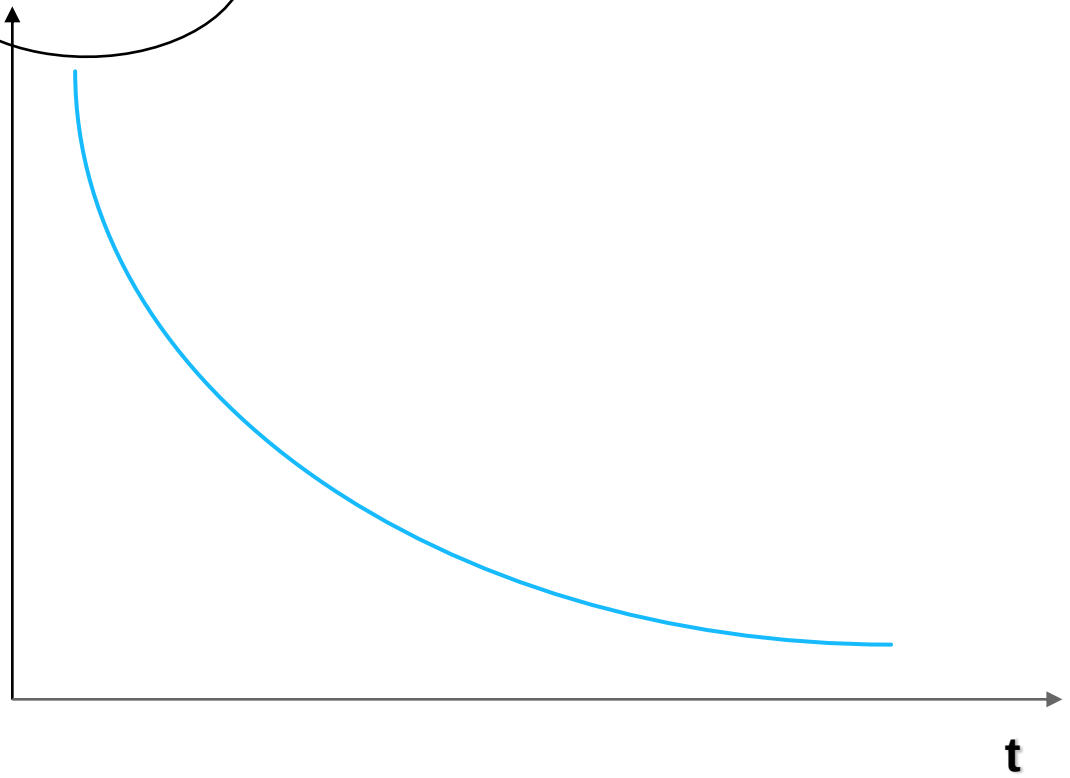

Percent of dose
100
80
60
40
20
0
Attivo nel sito di somministrazione
Attivo nel sito di campionamento
Attivo escreto
0
1
2
3
4
5
6
7
8
Time (Arbitrary Units)

ELIMINAZIONE

Processo di primo ordine

Da cosa dipenderà la velocità con cui diminuisce il livello di concentrazione dell'attivo nel compartimento centrale?

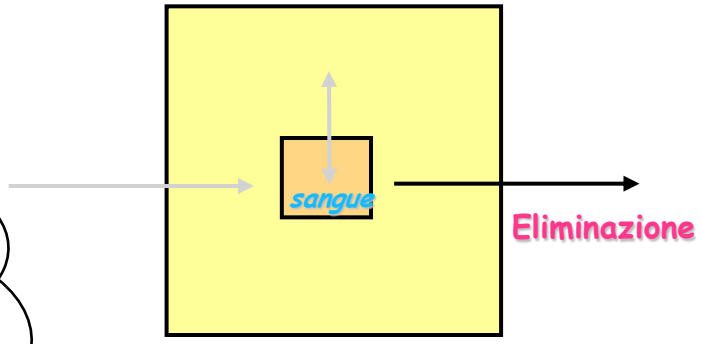




ELIMINAZIONE

Processo di primo ordine

Da cosa dipenderà la velocità con cui diminuisce il livello di concentrazione dell'attivo nel compartimento centrale?



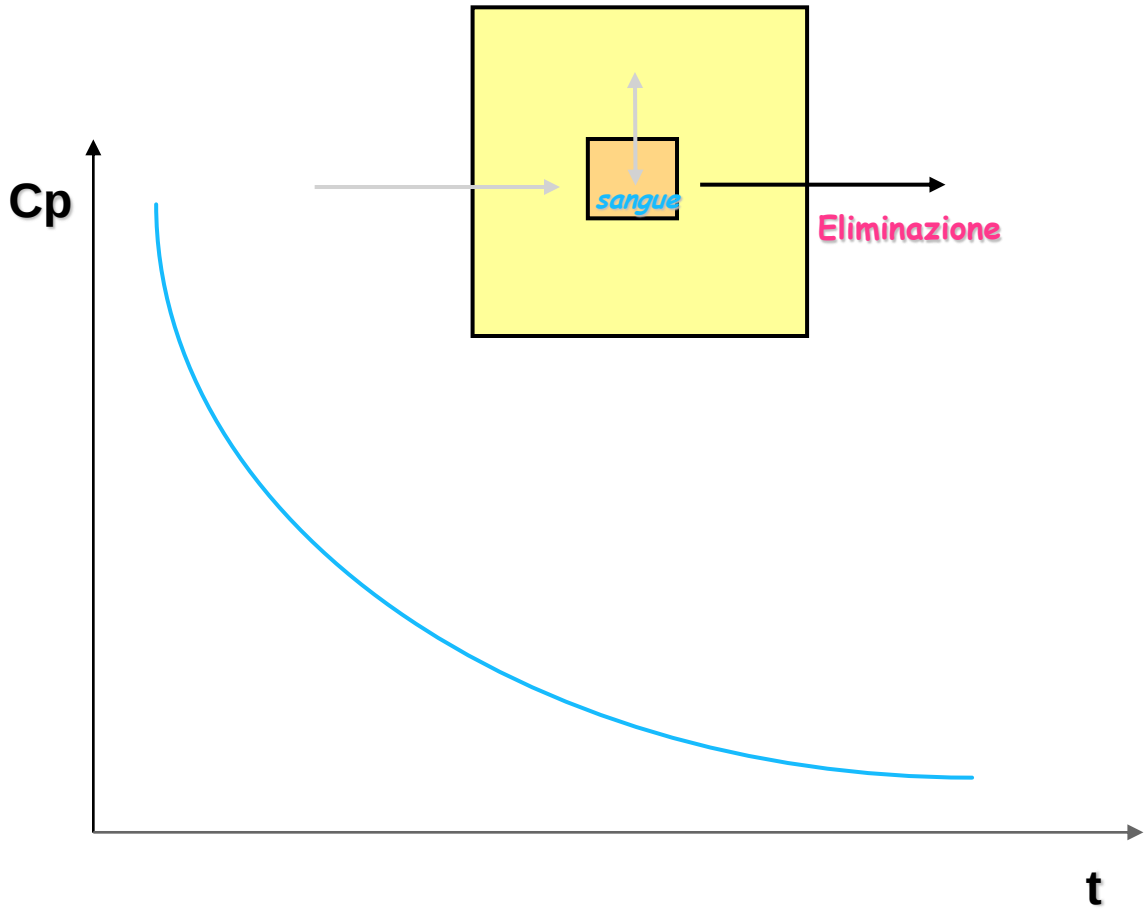
- dalla **concentrazione** presente ad ogni tempo
  (in continua diminuzione)

- dalla **costante di velocità di eliminazione**
  (capacità di depurazione dell'attivo dal sangue o *clearance*)
  (diversa da attivo ad attivo)

velocità di eliminazione = $dCp/dt = - K_e Cp$

ELIMINAZIONE

Processo di primo ordine

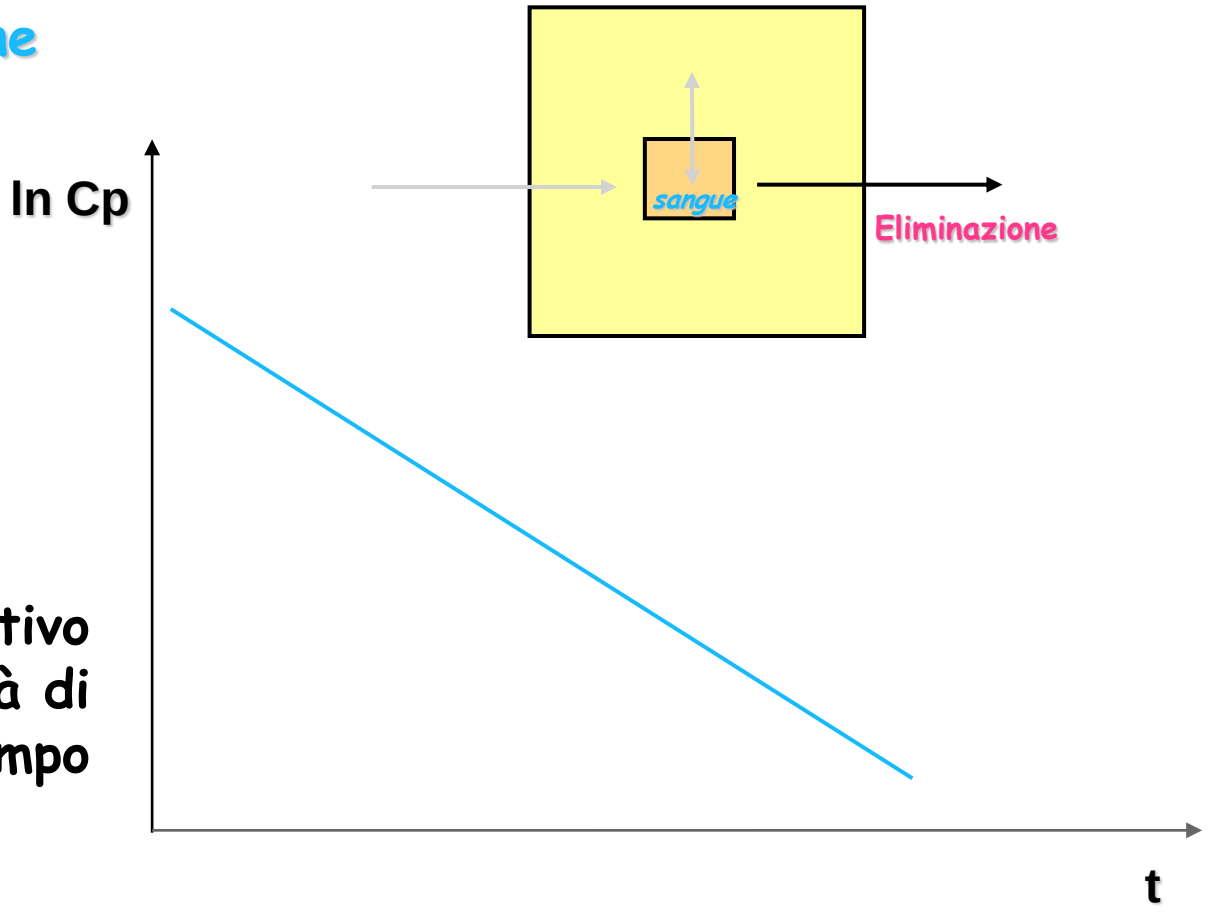


velocità di eliminazione = $dCp/dt = - K_e\ Cp$

concentrazione rimasta $Cp = Cp_o\ e^{-k_e t}$

ELIMINAZIONE

Processo di primo ordine



Pendenza retta = - k_e
(tempo^{-1})

frazione di attivo eliminata nell'unità di tempo

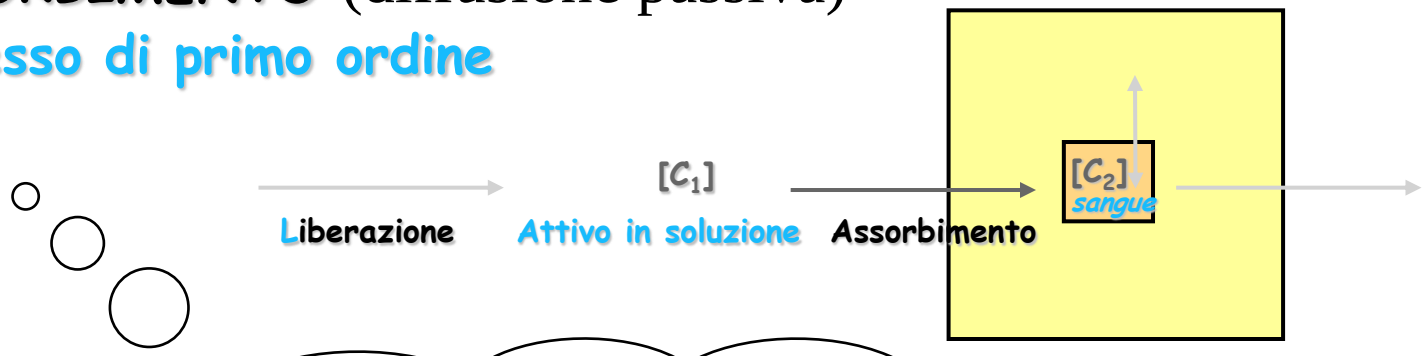
velocità di eliminazione = $dCp/dt = - K_e Cp$

concentrazione rimasta $Cp = Cp_o \, e^{-k_e t}$

$\ln Cp = - K_e t + \ln Cp_o$

ASSORBIMENTO (diffusione passiva)

Processo di primo ordine



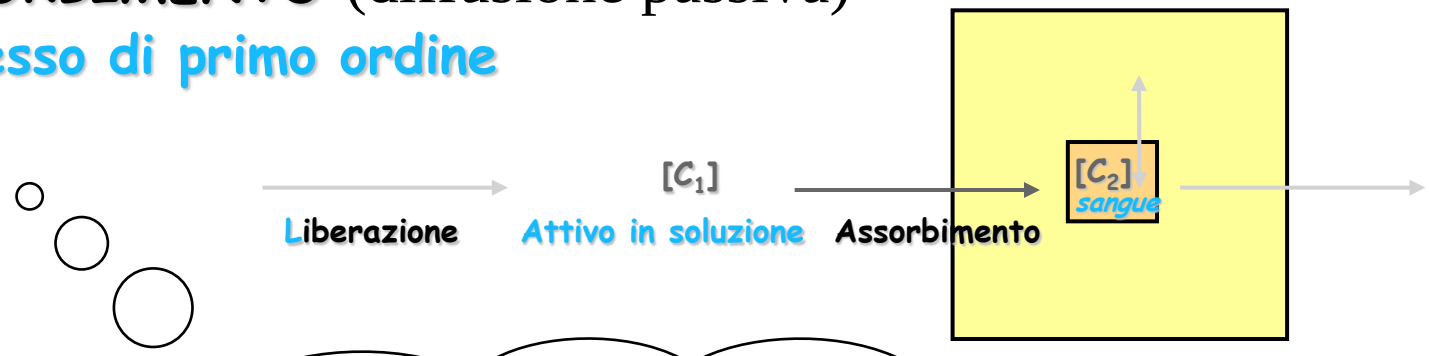
Da cosa dipenderà la velocità con cui aumenta il livello di concentrazione dell' attivo nel compartimento centrale?

- dalla **concentrazione** ad ogni tempo nel sito di somministrazione
  *(**liberazione** dalla forma di dosaggio)*
  (fattori legati all'attivo e alla forma di dosaggio)

- dalla **costante di velocità di assorbimento**
  (diversa da attivo ad attivo; dipende da fattori fisiologici)

ASSORBIMENTO (diffusione passiva)

Processo di primo ordine



Da cosa dipenderà la velocità con cui aumenta il livello di concentrazione dell' attivo nel compartimento centrale?

velocità di comparsa dell'attivo nel sangue

$= dc/dt = K_A (C_1 - C_2)$

$C_1 >>> C_2$ $\quad dc/dt = K_A C_1$

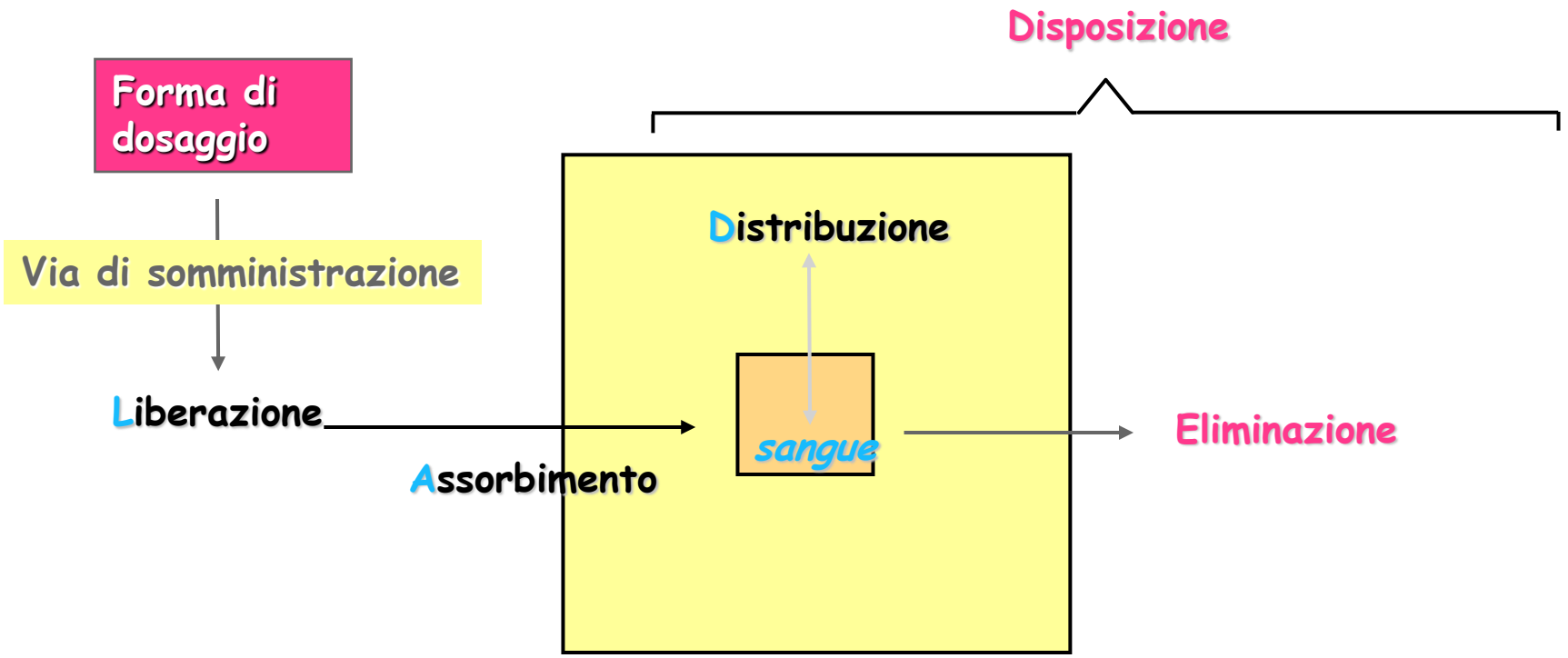
- dalla **concentrazione** ad ogni tempo nel sito di somministrazione
  *(**liberazione** dalla forma di dosaggio)*
  (fattori legati all'attivo e alla forma di dosaggio)

- dalla **costante di velocità di assorbimento**

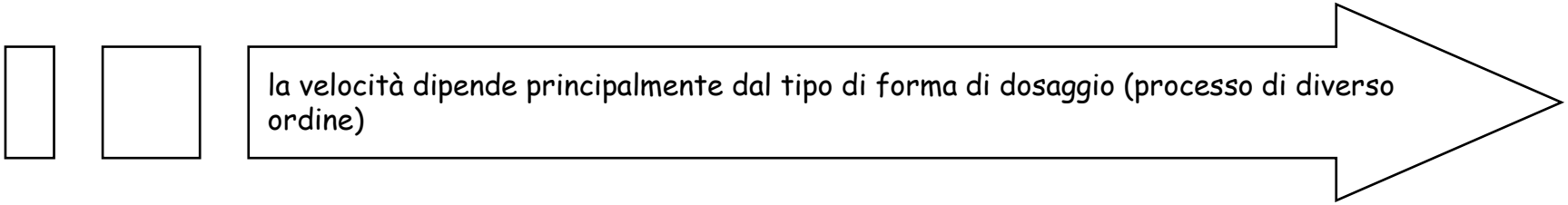
  (diversa da attivo ad attivo; dipende da **fattori fisiologici**)

Nel caso di somministrazione orale l'assorbimento dipende da:

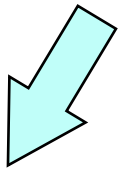
- **caratteristiche membrana (spessore, area …)**
- **motilità gastrointestinale e tempo di transito**
- **pH dei fluidi gastrointestinali**
- **secrezioni gastrointestinali**
- **flusso sanguigno**
- **contenuto del lume intestinale**
- **metabolismo (parete intestinale, flora batterica)**
- **specifici siti di assorbimento**



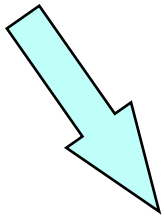
Liberazione: passaggio in soluzione/rilascio dell'attivo dalla forma di dosaggio nel sito di somministrazione (es. tratto gastrointestinale)



FORME DI DOSAGGIO



CONVENZIONALI



NON CONVENZIONALI

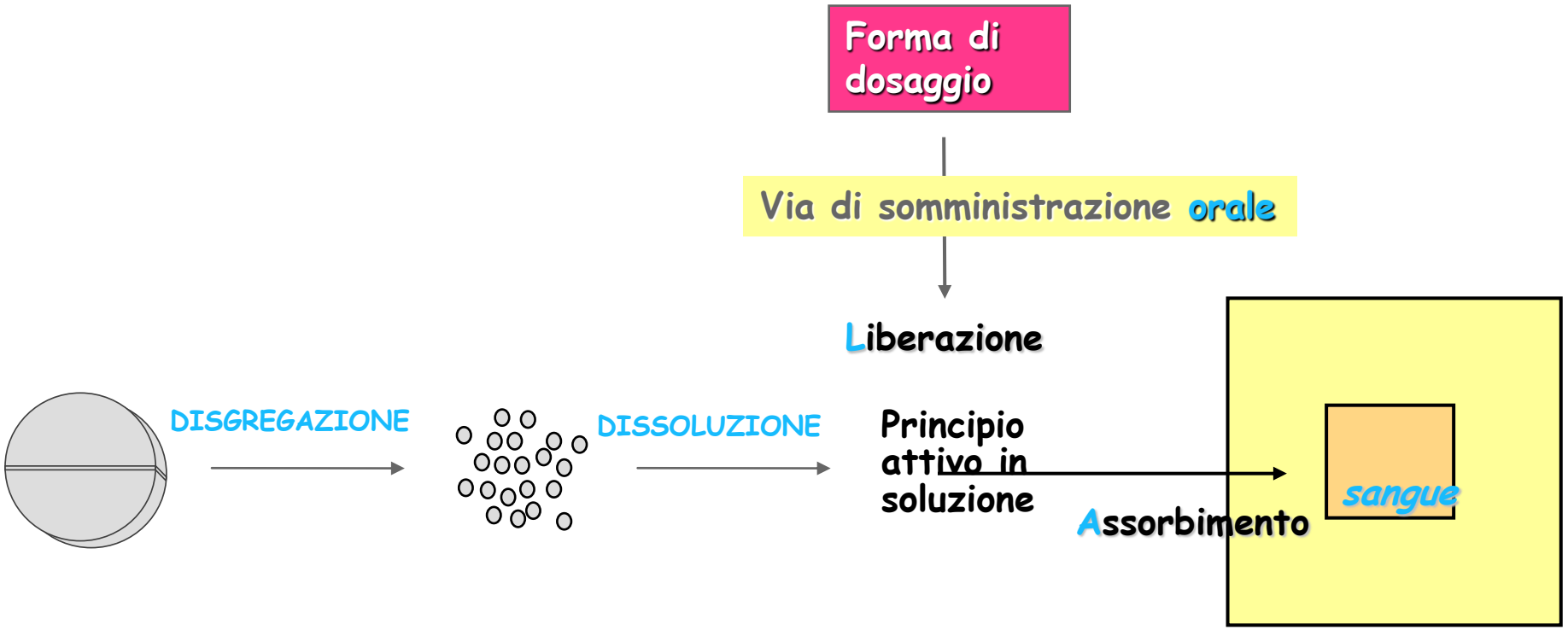
Forme di dosaggio convenzionali

Progettate per determinare una pronta e totale liberazione dell'attivo, cioé per renderlo immediatamente disponibile all'assorbimento.

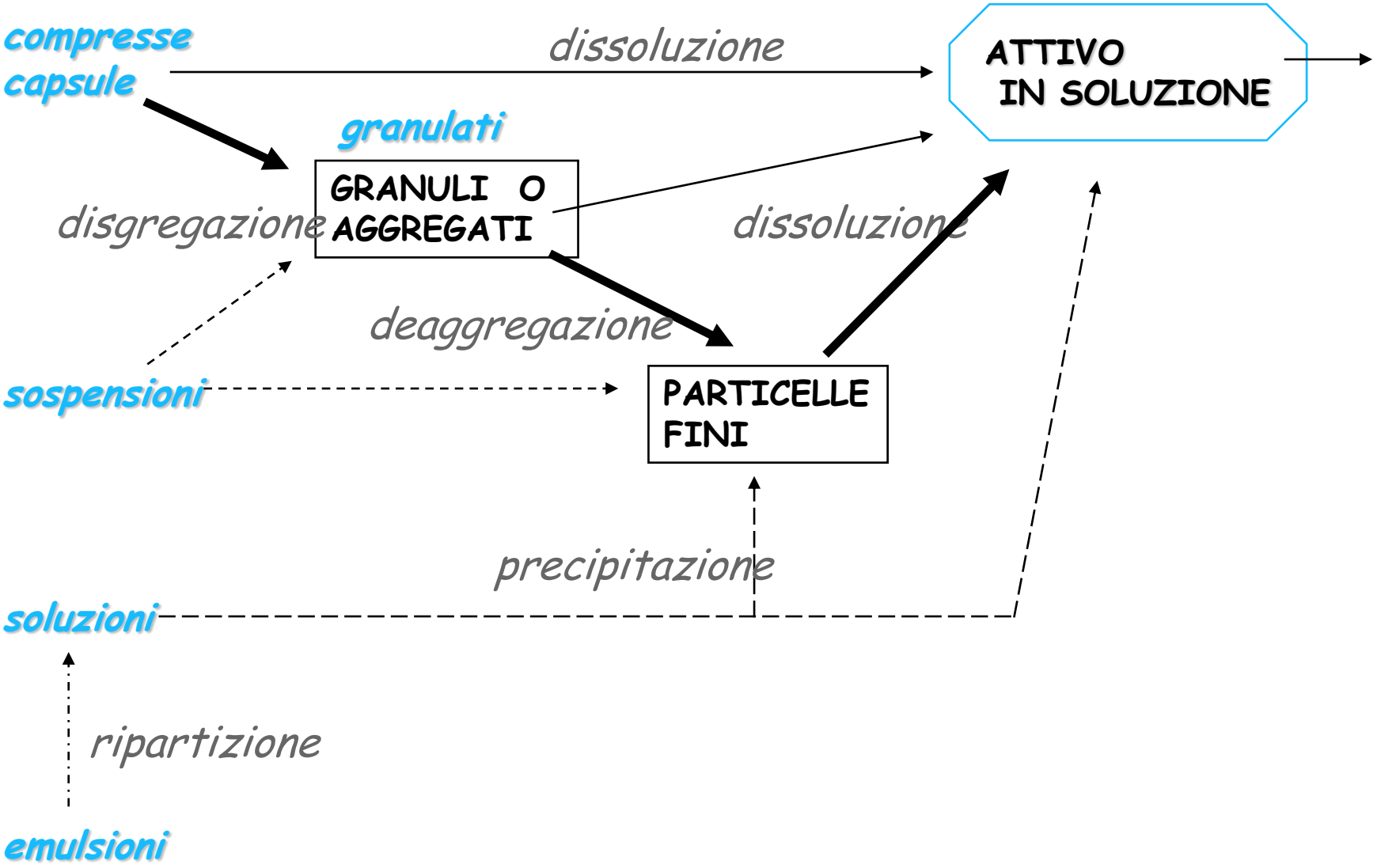
La velocità di comparsa dell'attivo nel torrente circolatorio dipende esclusivamente dalle sue proprietà chimico-fisiche e dalle caratteristiche della membrana che deve attraversare.

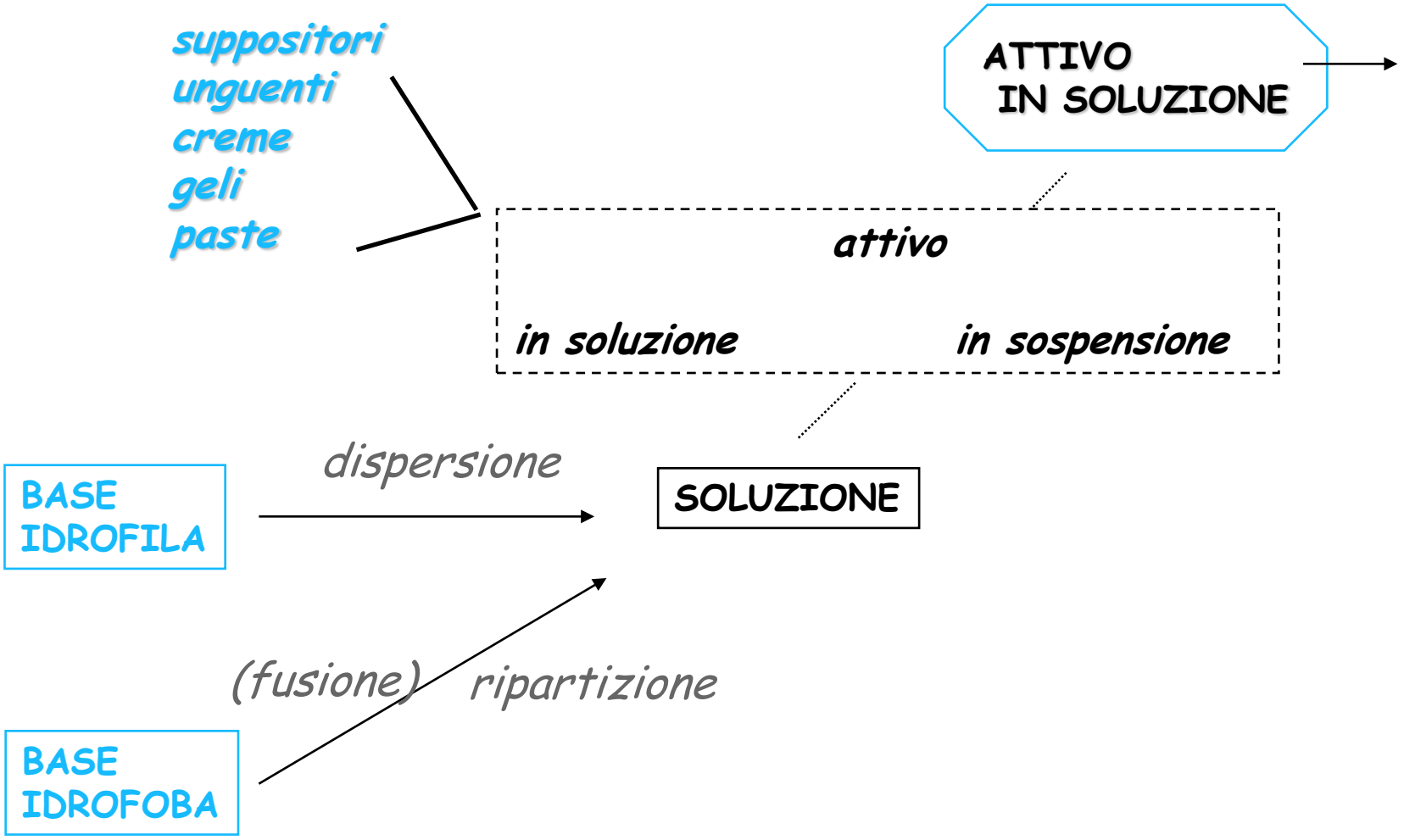
Le caratteristiche complessive di design della forma di dosaggio, per definizione, non devono rappresentare lo step limitante della velocità di assorbimento.

Forma di dosaggio Solida -CONVENZIONALE-



Le caratteristiche complessive di **design** della forma di dosaggio, per definizione, non devono rappresentare lo **step limitante** della velocità di assorbimento.


compresse
capsule
dissoluzione
ATTIVO
IN SOLUZIONE
granulati
GRANULI O
AGGREGATI
disgregazione
dissoluzione
deaggregazione
sospensioni
PARTICELLE
FINI
precipitazione
soluzioni
ripartizione
emulsioni


suppositori
unguenti
creme
geli
paste
ATTIVO
IN SOLUZIONE
attivo
in soluzione
in sospensione
dispersione
BASE
IDROFILA
SOLUZIONE
(fusione)
ripartizione
BASE
IDROFOBA

Forme di dosaggio non convenzionali

Progettate per rilasciare l'attivo e renderlo disponibile all'assorbimento secondo tempi e velocità tali da permettere il raggiungimento di determinati obiettivi terapeutici non ottenibili con forme convenzionali destinate alla stessa via di somministrazione.

La velocità di comparsa dell'attivo nel torrente circolatorio, per definizione, deve dipendere dal pattern di rilascio.

La velocità di rilascio rappresenta lo step limitante della velocità di assorbimento.

Forma di dosaggio Solida -NON CONVENZIONALE-

La velocità di rilascio rappresenta lo step limitante della velocità di assorbimento.

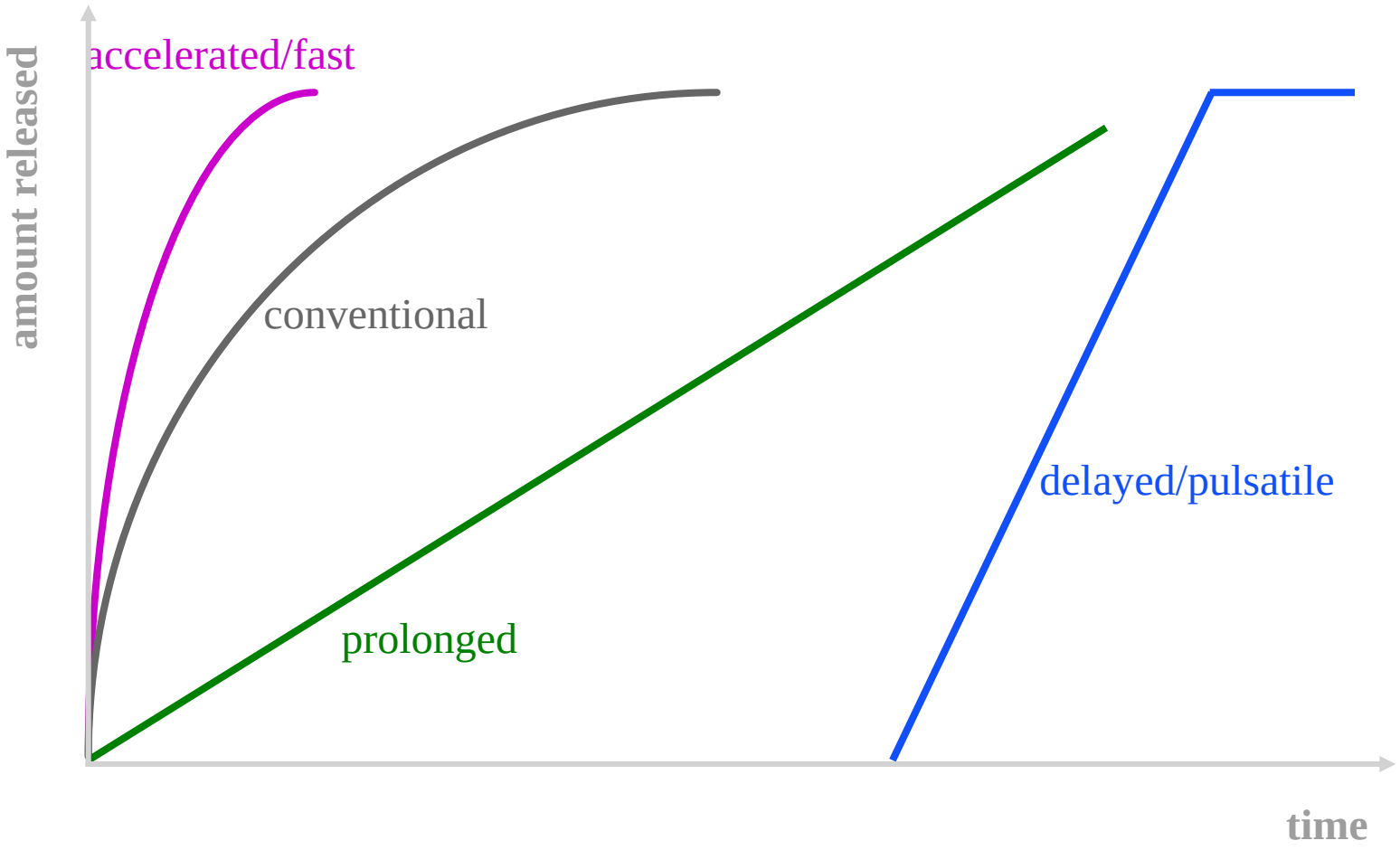
FORME DI DOSAGGIO ORALI A RILASCIO MODIFICATO

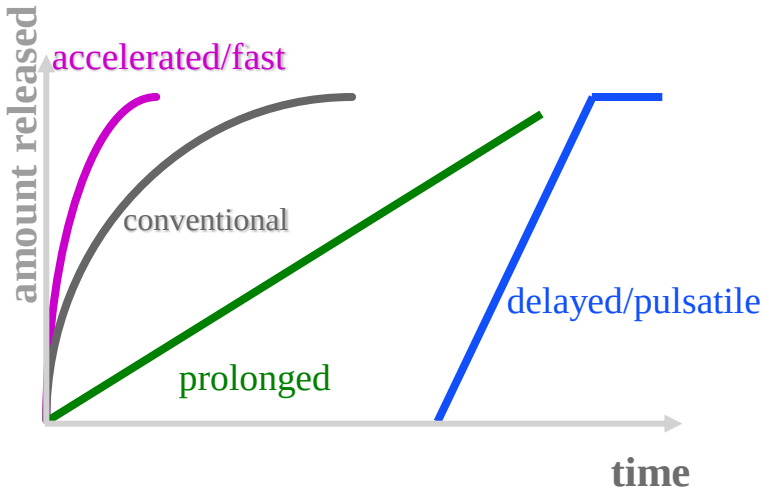
Controllo del rilascio

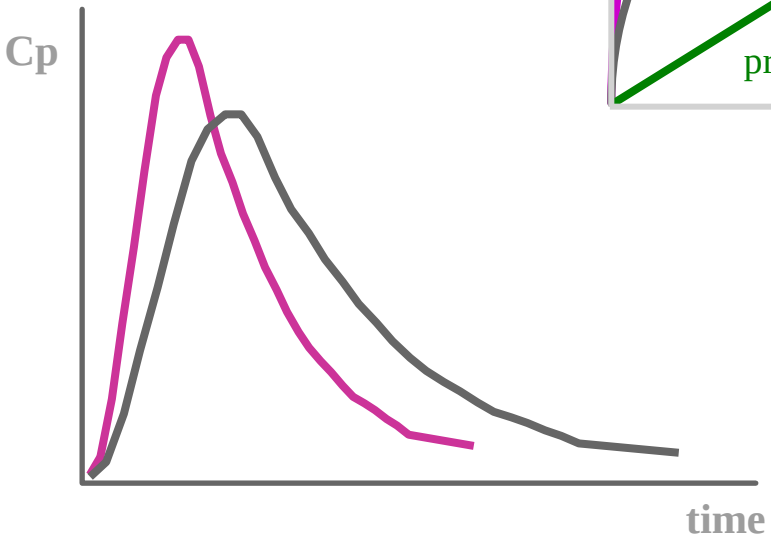
velocità
- **aumento della velocità di rilascio/dissoluzione**
- **riduzione della velocità di rilascio**
  (forme a rilascio prolungato)

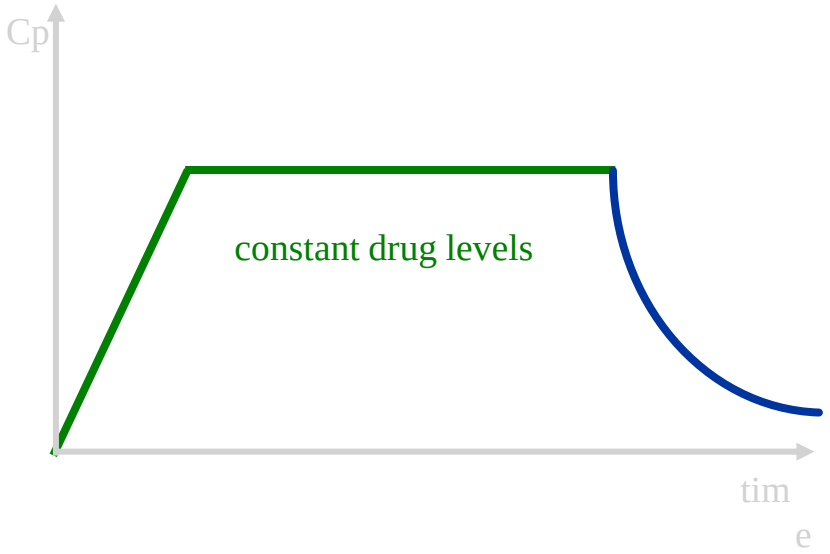
tempo
- **rilascio ritardato, ripetuto e pulsante**

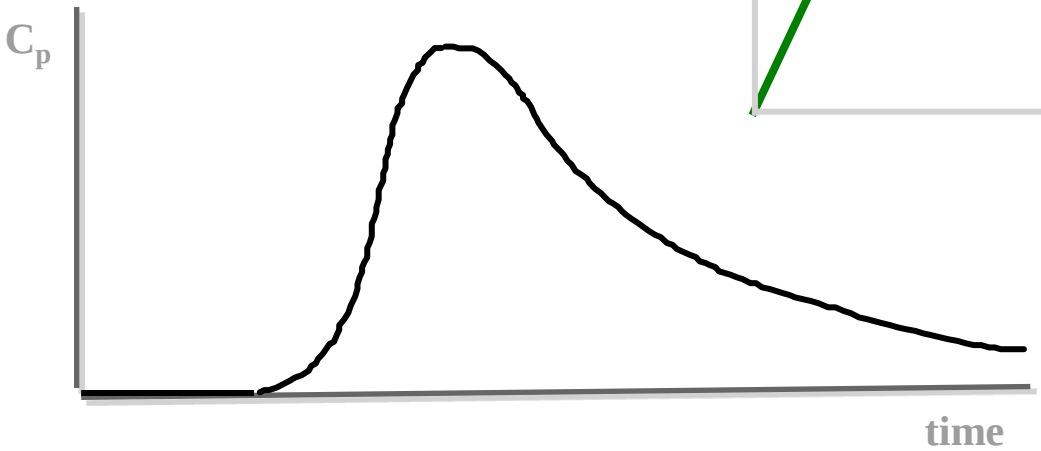
sito
- **diminuzione della velocità di transito G.I.**
  (es. sistemi bioadesivi)
- **rilascio in specifiche regioni del tratto G.I.**
  (es. sistemi per il rilascio al colon)


amount released
accelerated/fast
conventional
prolonged
delayed/pulsatile
time


amount released
accelerated/fast
conventional
prolonged
delayed/pulsatile
time

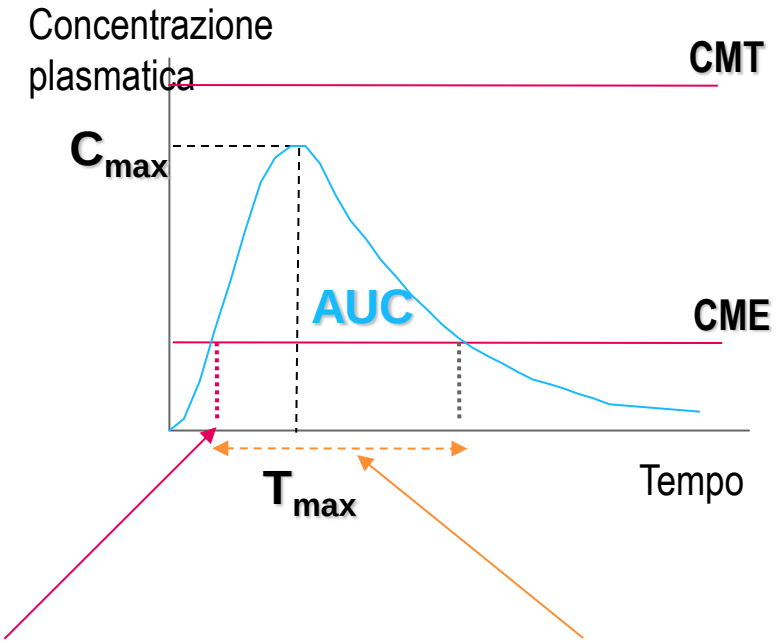

Cp
time


Cp
constant drug levels
tim
e


Cp
time

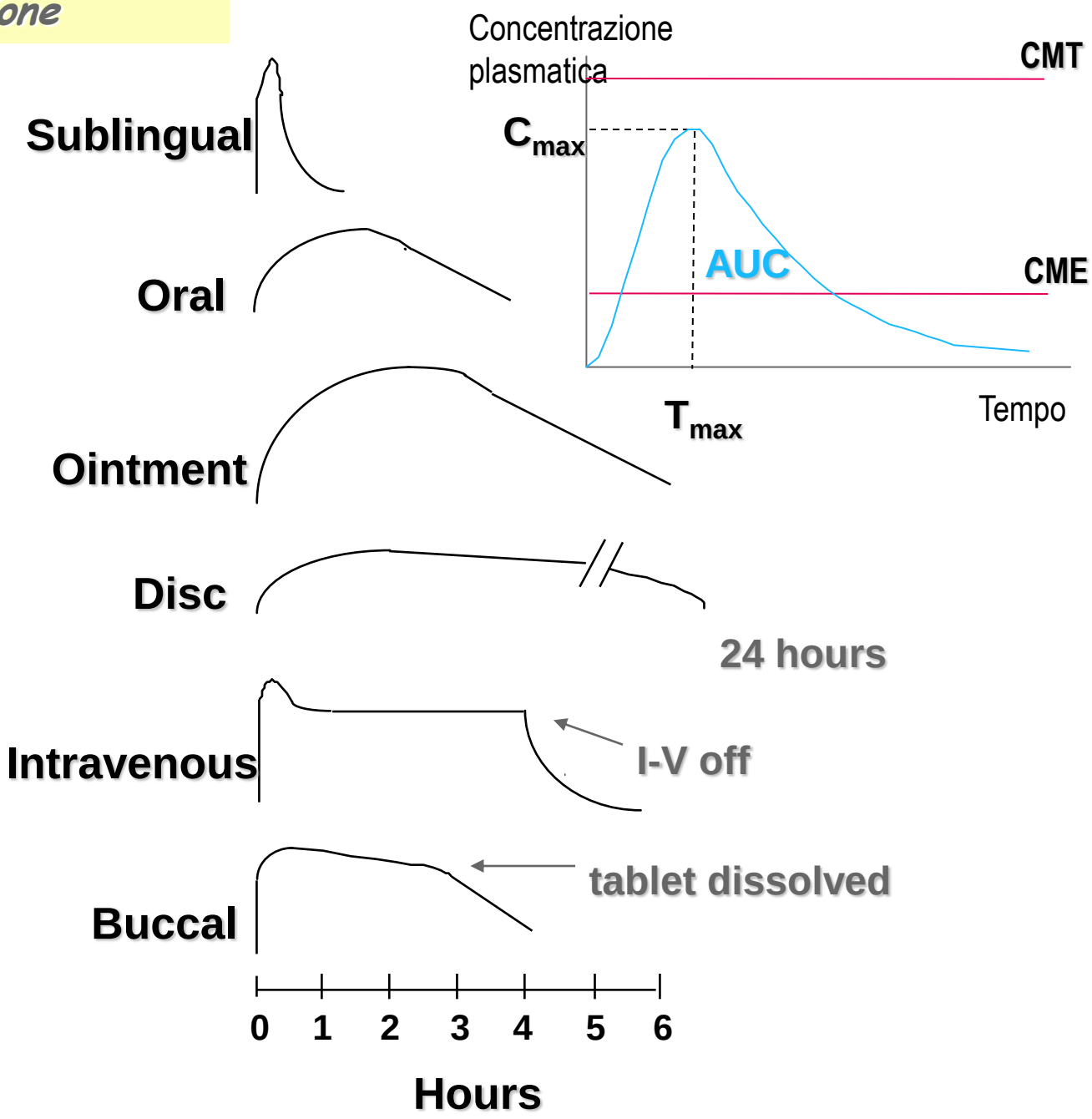
La classificazione in forme di dosaggio
CONVENZIONALI e NON
si applica a tutte le vie di somministrazione.

La combinazione di forma di dosaggio e via di somministrazione possono modificare alcuni parametri della curva C_{pl} vs tempo



Dosage and kinetics of Nitroglycerin in various dosage forms

Nitroglycerin, dosage form	*Usual Recommended Dosage (mg)*	*Onset of action (Minutes)*	*Peak Action, T_{max} (Minutes)*	*Duration (Minutes/hours)*
Sublingual	0,3-0,8	2-5	4-8	10-30 minutes
Buccal	1-3	2-5	4-10	30-300 minutes
Oral	6,5-19,5	20-45	45-120	2-6 hours
Ointment (2%)	1/2-2 inches	15-60	30-120	3-8 hours
Discs	5-10	30-60	60-180	Up to 24 hours

[From Abrams J.: Nitroglycerin and long-acting nitrates in clinical practice. *The American Journal of Medicine.* Proc. Symp.: First North American Conference of Nitroglycerin Therapy, June 27, 1983,p. 88]

vie di somministrazione