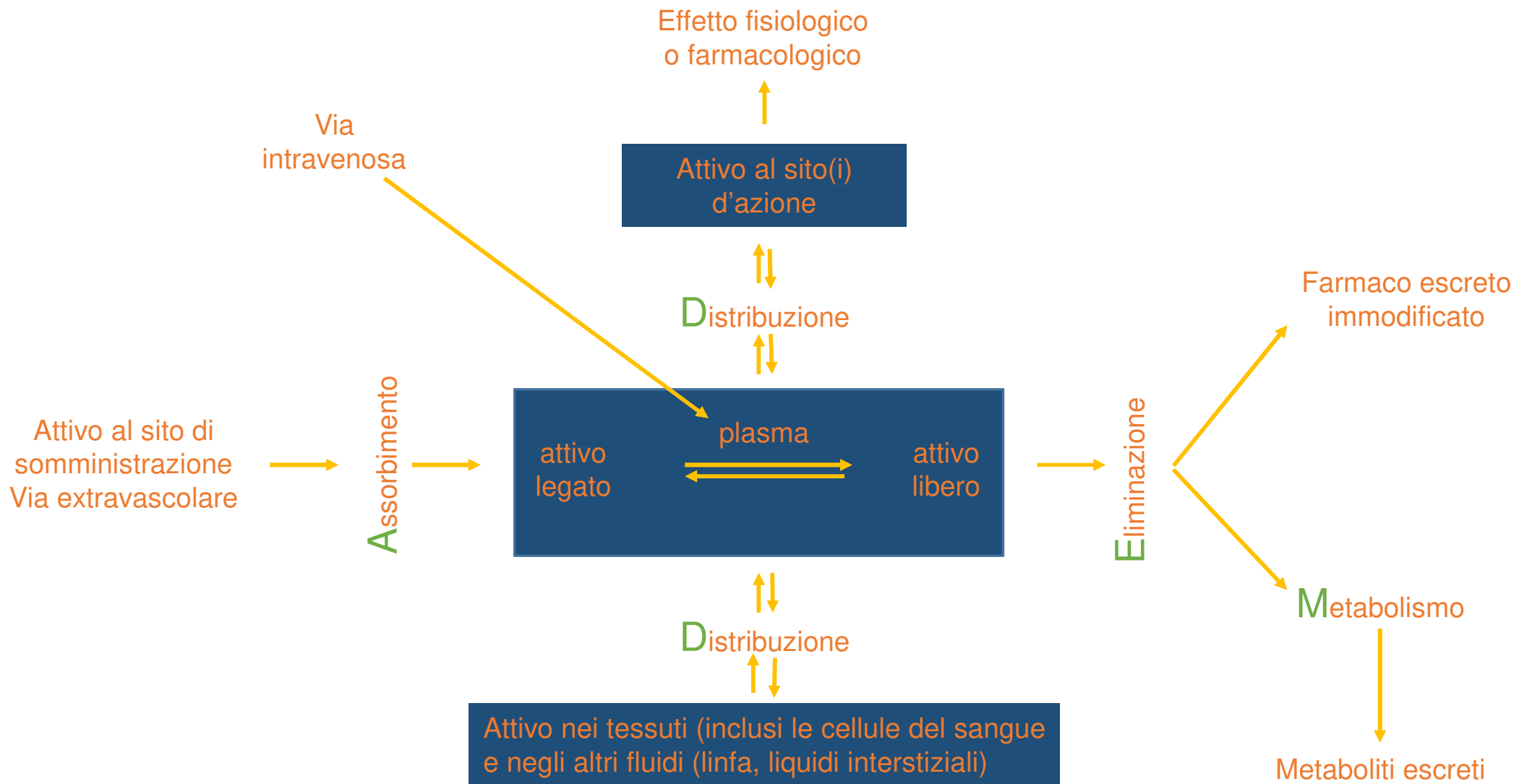


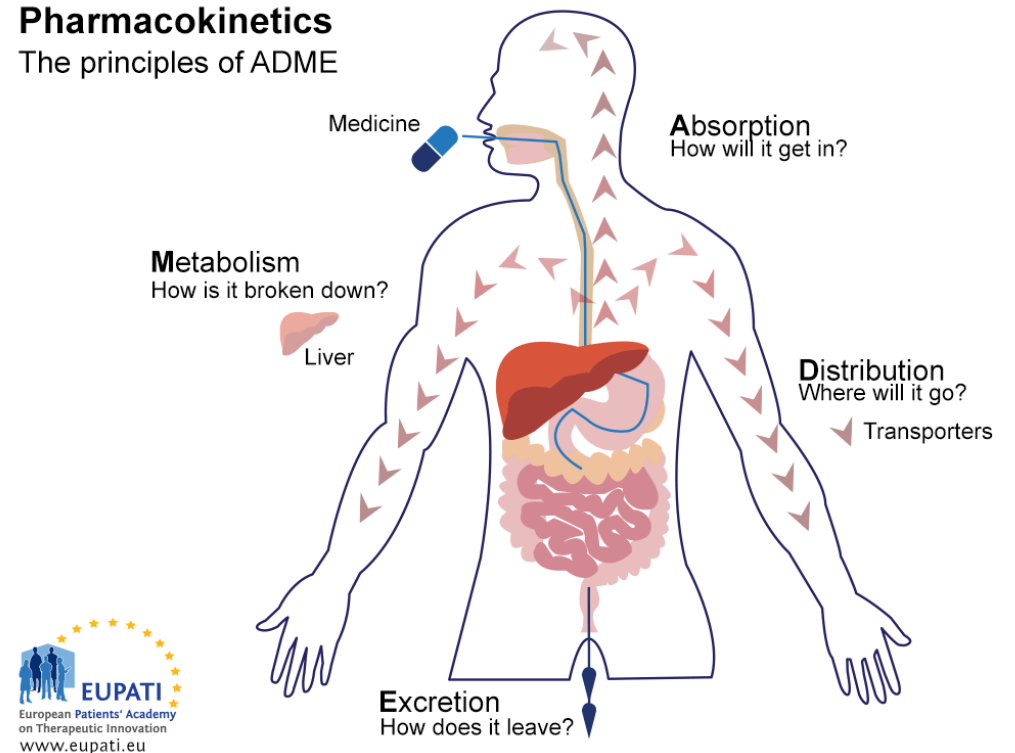
# Cenni di Farmacocinetica, Biofarmaceutica, Biodisponibilità



# Farmacocinetica

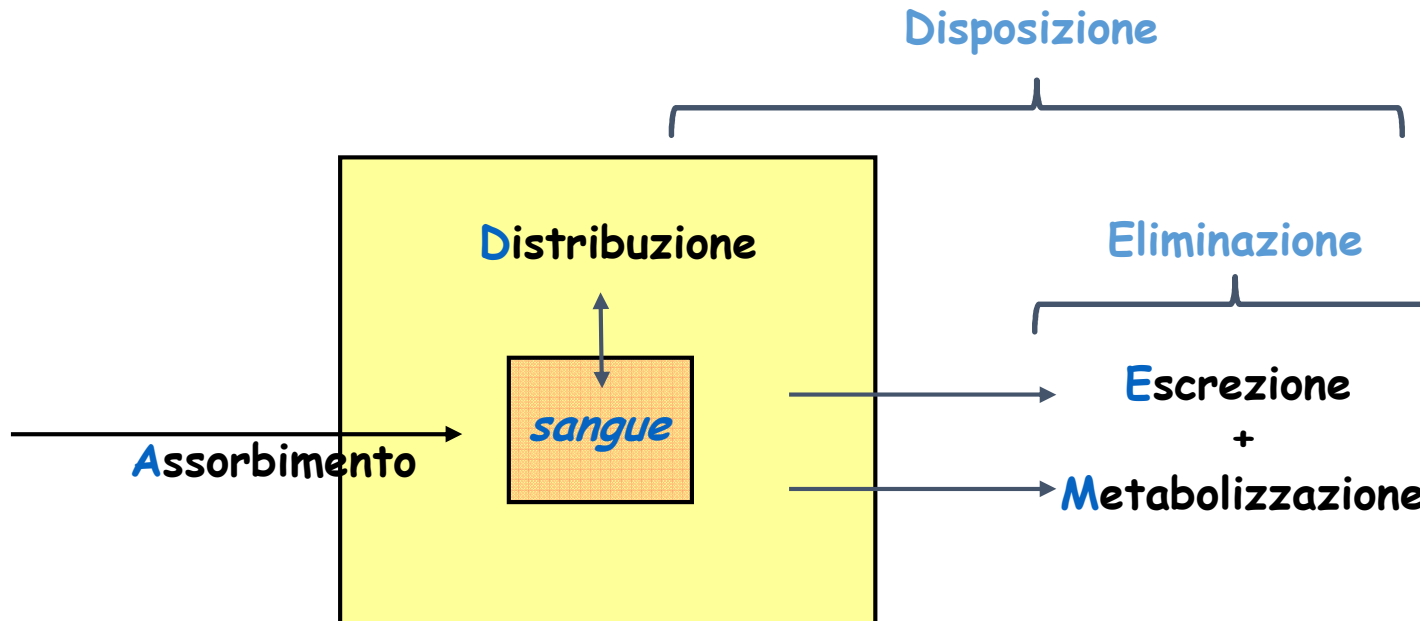
Settore della farmacologia che studia le relazioni matematiche che descrivono l'Assorbimento, la Distribuzione, il Metabolismo e l'Eliminazione di un attivo all'interno dell'organismo

## Pharmacokinetics The principles of ADME



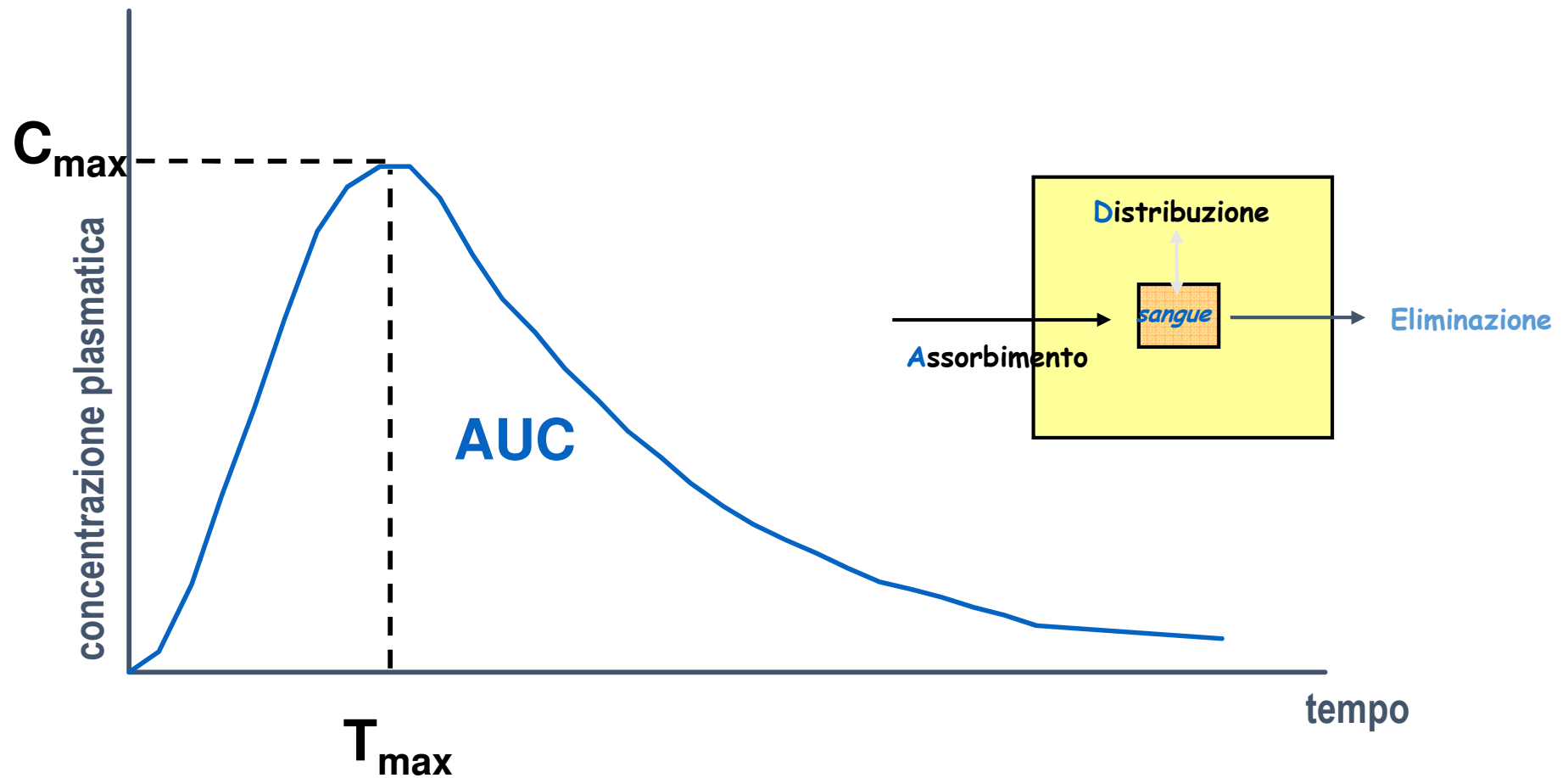
# I Processi A.D.M.E.

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



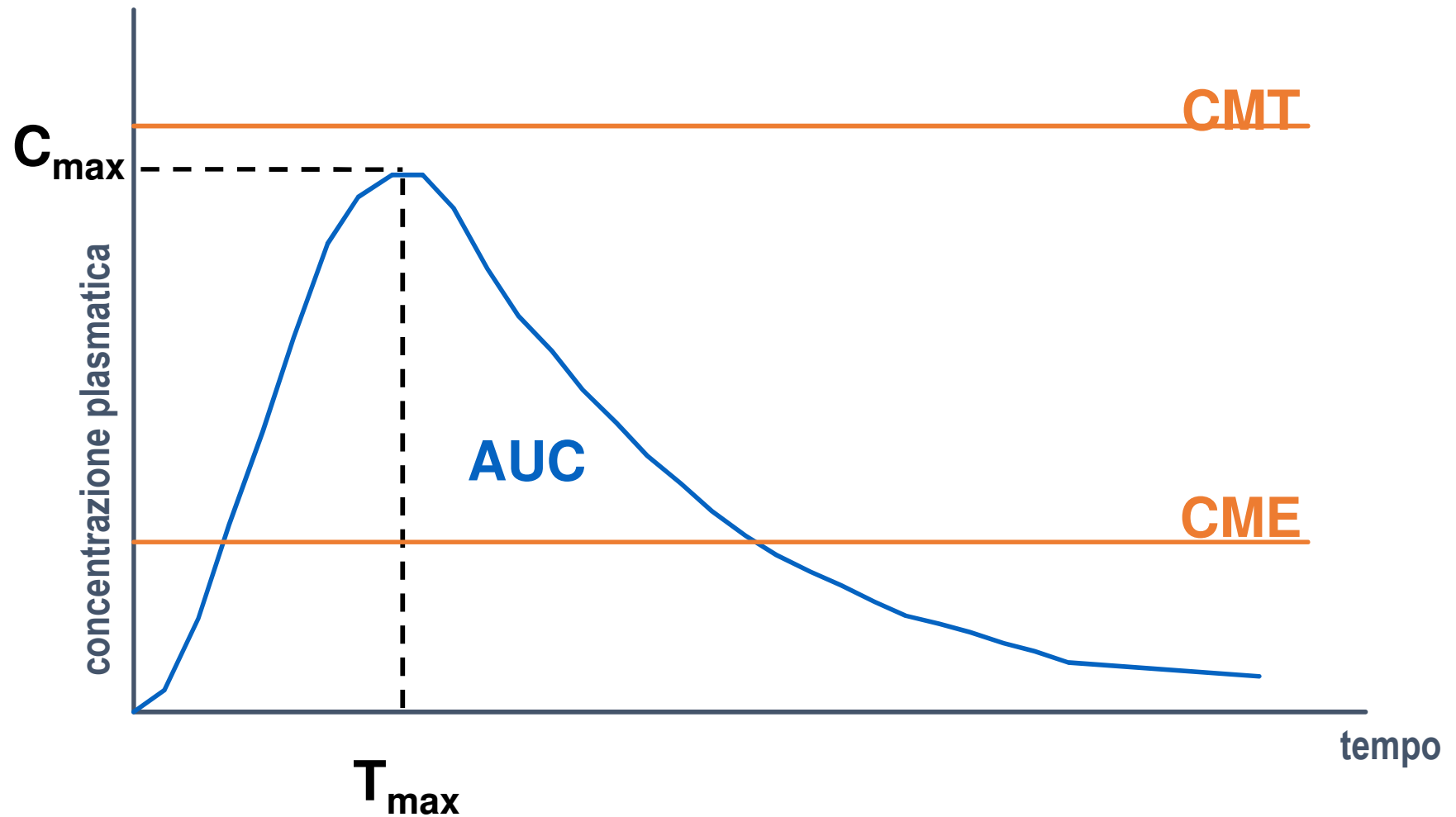
- **A**ssorbimento: Passaggio dell'attivo dal sito di somministrazione al sito di campionamento (sangue). **Attraversamento di barriere biologiche.**
- **D**isposizione: Somma di distribuzione ed eliminazione.
  - **D**istribuzione: Trasferimento reversibile dell'attivo dal sangue ai vari distretti organici.
  - **E**liminazione: Perdita irreversibile di attivo dal sito di campionamento.
    - **M**etabolizzazione: Perdita irreversibile dell'attivo tramite modificazione chimica.
    - **E**screzione: Perdita irreversibile di attivo inalterato dal corpo.

# Curva di concentrazione plasmatica vs. tempo



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



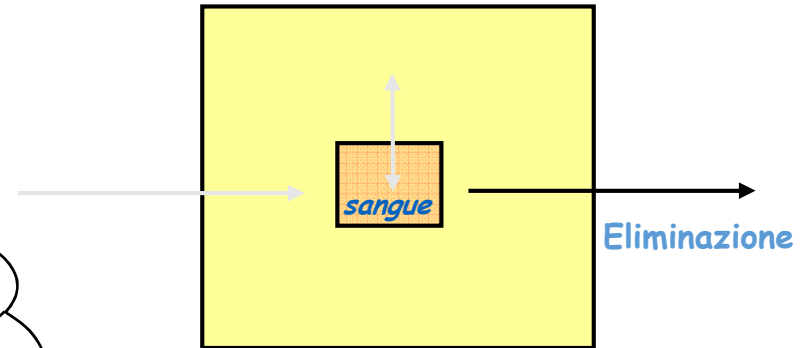
# Eliminazione

## Processo di primo ordine

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

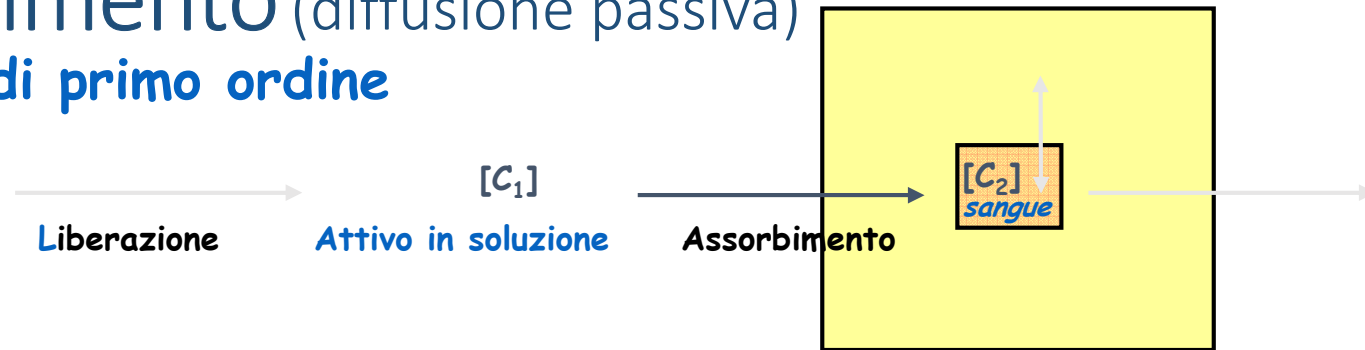
- dalla **concentrazione** presente ad ogni tempo (*in continua diminuzione*)
- dalla **costante di velocità di eliminazione** (capacità di depurazione dell'attivo dal sangue o *clearance*) (*diversa da attivo ad attivo*)

$$\text{velocità di eliminazione} = dC_p/dt = - K_e C_p$$



# Assorbimento (diffusione passiva)

## Processo di primo ordine



*Da cosa dipenderà la velocità di assorbimento dell'attivo?*

**velocità di comparsa dell'attivo nel sangue**

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

$$C_1 \gg C_2$$

$$dc/dt = K_A C_1$$

# Assorbimento (diffusione passiva)

## Processo di primo ordine



*Da cosa dipenderà la velocità di assorbimento dell'attivo?*

$$dc/dt = K_A C_1$$

- dalla **costante di velocità di assorbimento**  
(diversa da attivo ad attivo; dipende da fattori fisiologici)
- dalla **concentrazione** ad ogni tempo nel **sito di somministrazione**  
(fattori legati all'**attivo** e alla liberazione dalla **forma di dosaggio**)



## La costante di velocità di assorbimento ( $K_A$ )

- ❖ diversa da attivo ad attivo
- ❖ dipende da fattori fisiologici

$$dc/dt = K_A C_1$$

*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

## Concentrazione nel sito di Liberazione ( $C_1$ )

$$dc/dt = K_A C_1$$

Dipende da:

- Caratteristiche chimico fisiche dell'attivo
  - Solubilità in acqua
- Liberazione dell'attivo dalla forma di dosaggio
  - Velocità alla quale viene rilasciato/liberato

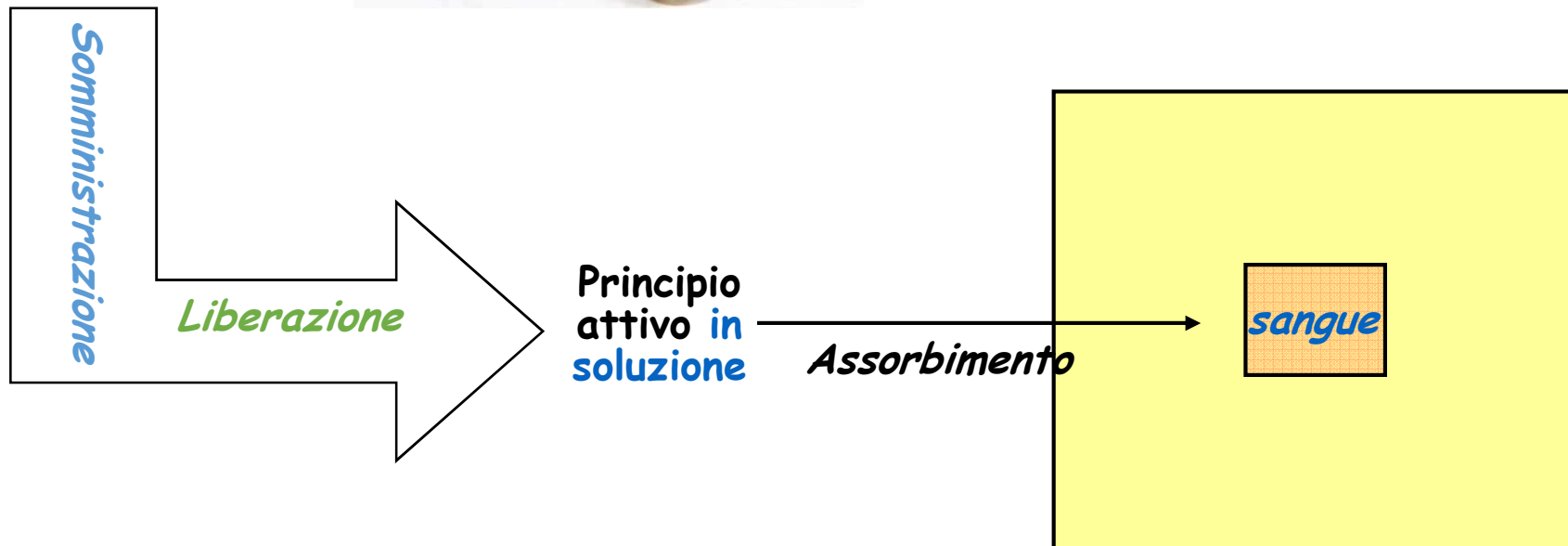


la velocità di rilascio dipende principalmente dal tipo di forma di dosaggio

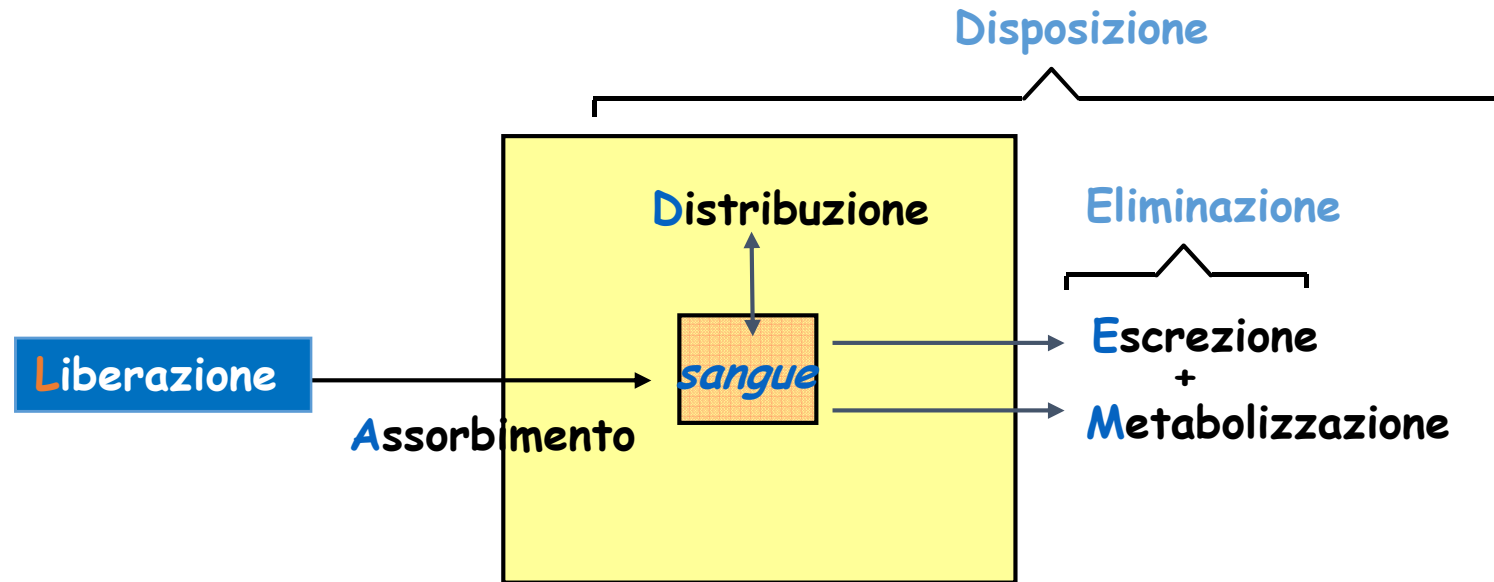
## Concentrazione nel sito di Liberazione (C1)

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

Forma di dosaggio  
(attivo + eccipienti)



# I Processi L.A.D.M.E.



**Liberazione:** Passaggio dell'attivo dalla forma di dosaggio (ai fluidi biologici) nel sito di somministrazione.

- **Assorbimento:** 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 dell'attivo tramite modificazione chimica
    - **Escrezione:** Perdita irreversibile di attivo inalterato dal corpo

# Liberazione

Disposizione

Forma di dosaggio

Liberazione

Attivo in soluzione

Assorbimento

Distribuzione

sangue

Eliminazione

Percent of dose

100

80

60

40

20

0

0

1

2

3

4

5

6

7

8

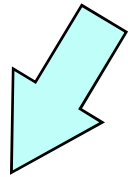
Time (Arbitrary Units)

Attivo nel sito di somministrazione

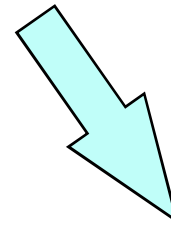
Attivo nel sito di campionamento

Attivo escreto

# FORME DI DOSAGGIO



***CONVENZIONALI***



***NON CONVENZIONALI***



# Forme di dosaggio convenzionali

Progettate per determinare una **pronta e totale** liberazione dell'attivo, cioè 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.



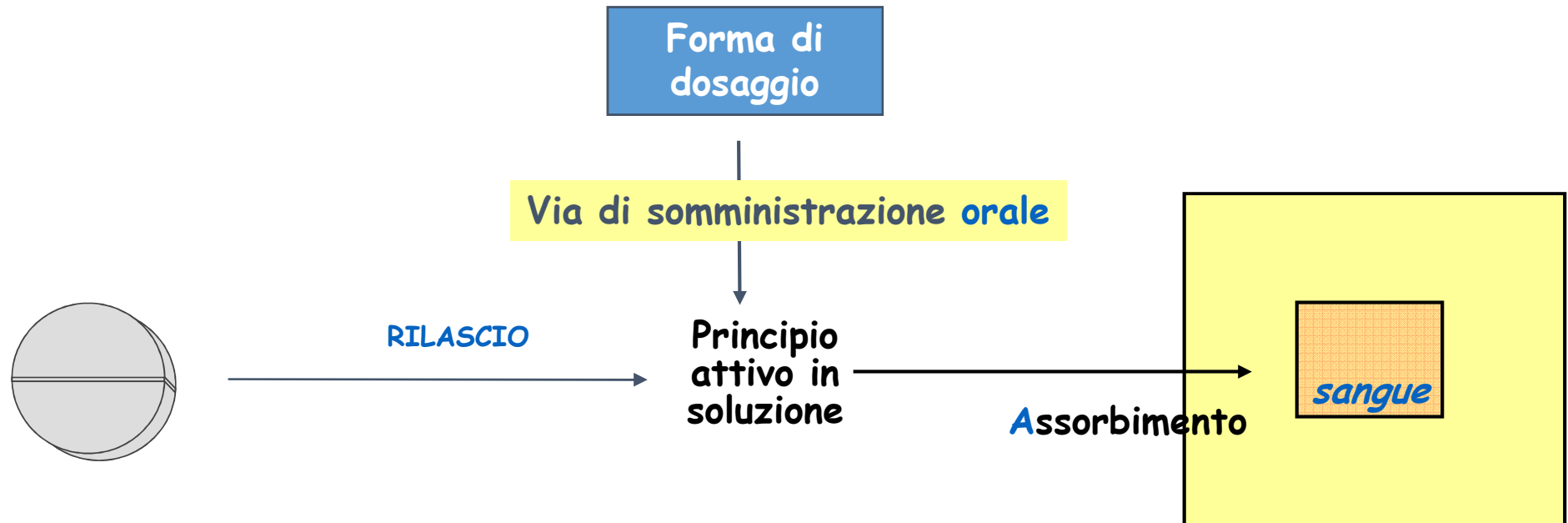
# Forme di dosaggio non convenzionali

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)

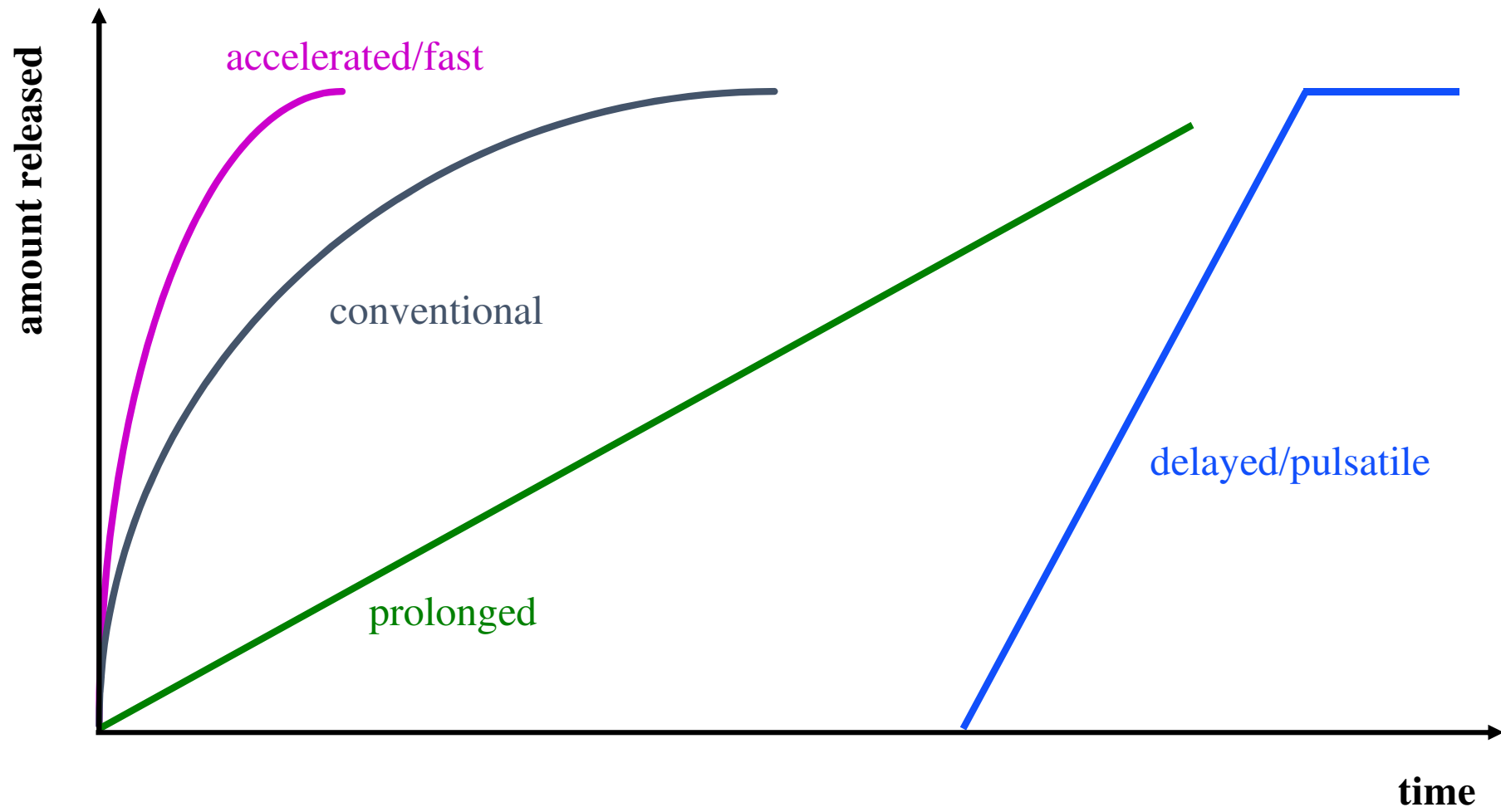
### tempo

- rilascio ritardato, ripetuto e pulsante

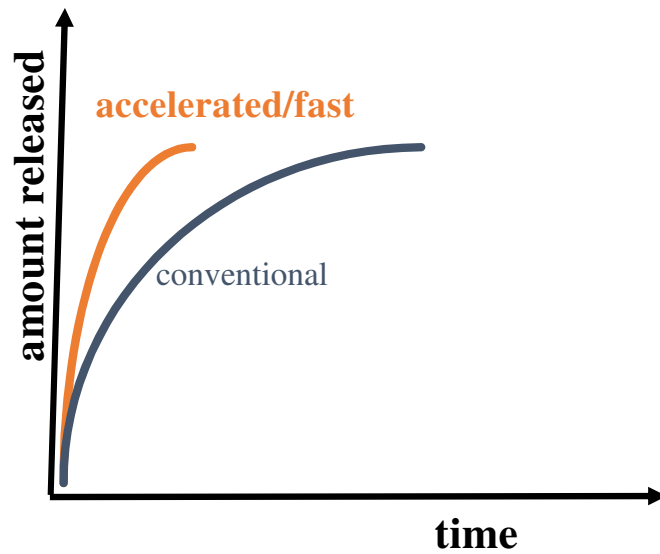
### sito

- 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)

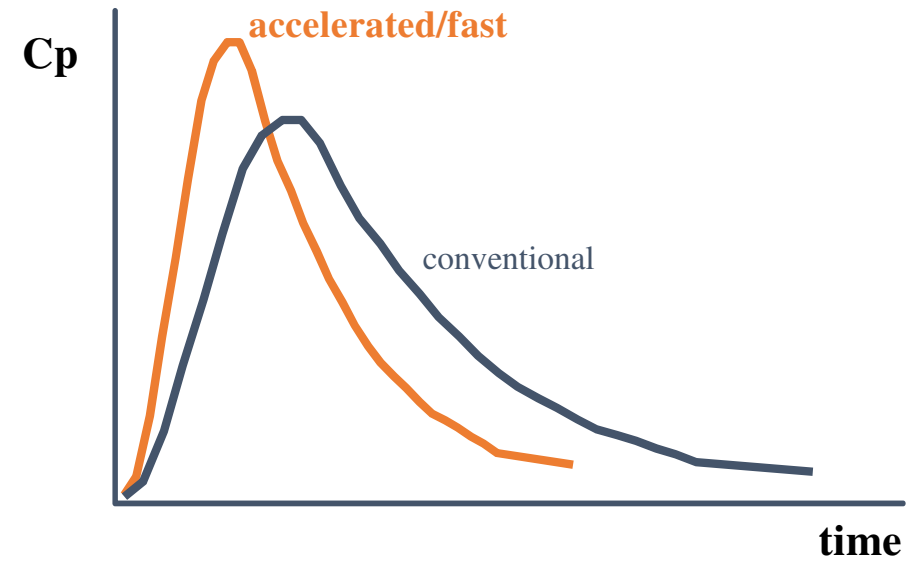
## Curve di rilascio in vitro



# Forme di dosaggio convenzionali e accelerate

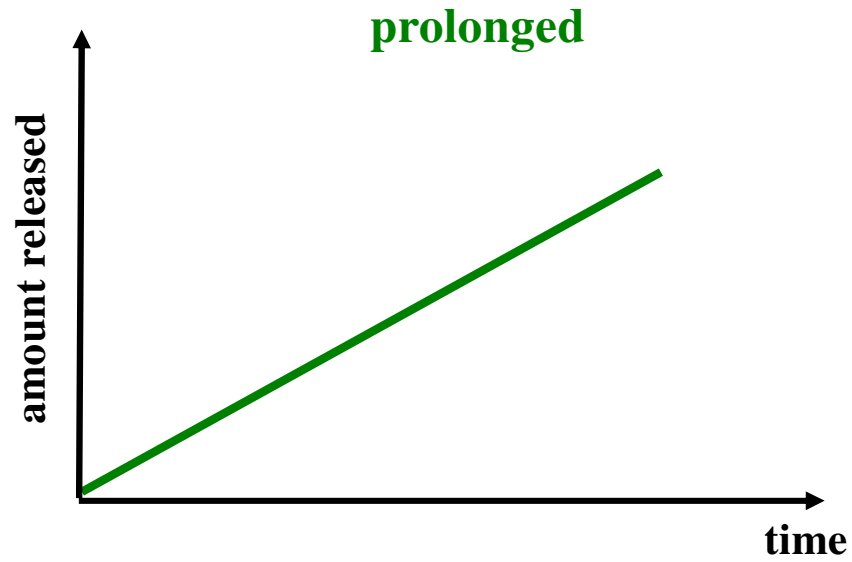


«*In vitro*»

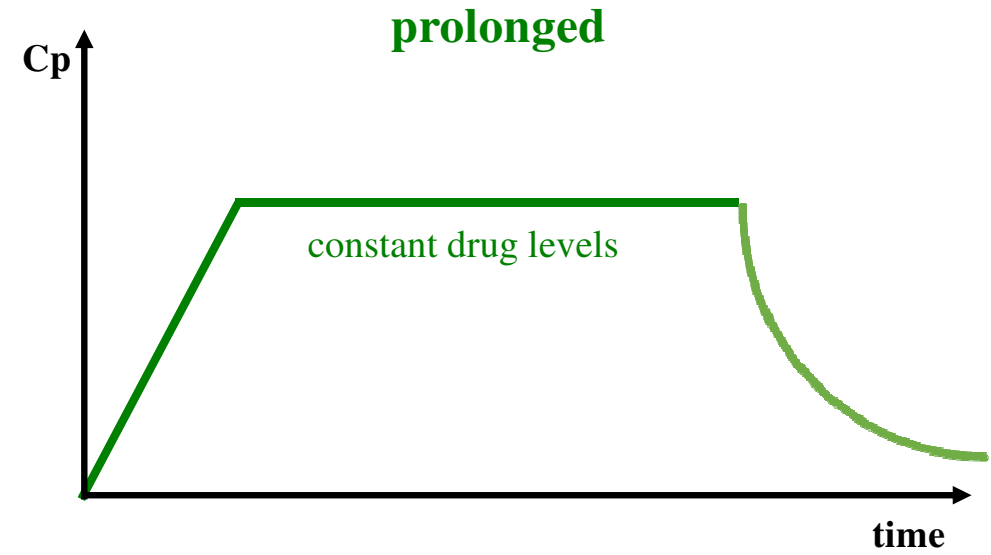


«*In vivo*»

## Forme di dosaggio a rilascio modificato (prolungato)

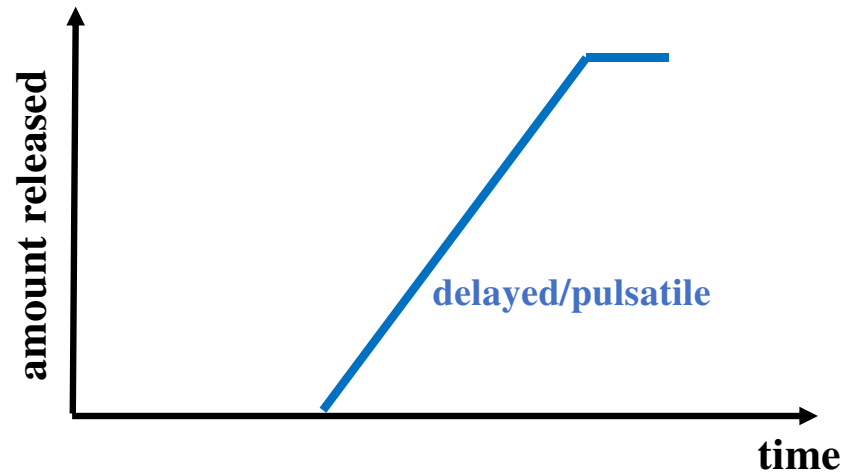


«*In vitro*»

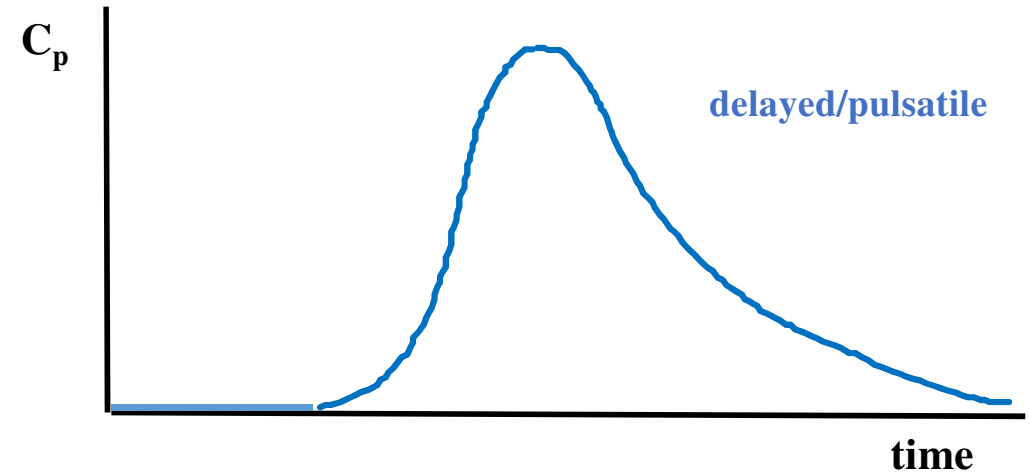


«*In vivo*»

## Forma di dosaggio a rilascio modificato (ritardato)



«*In vitro*»



«*In vivo*»

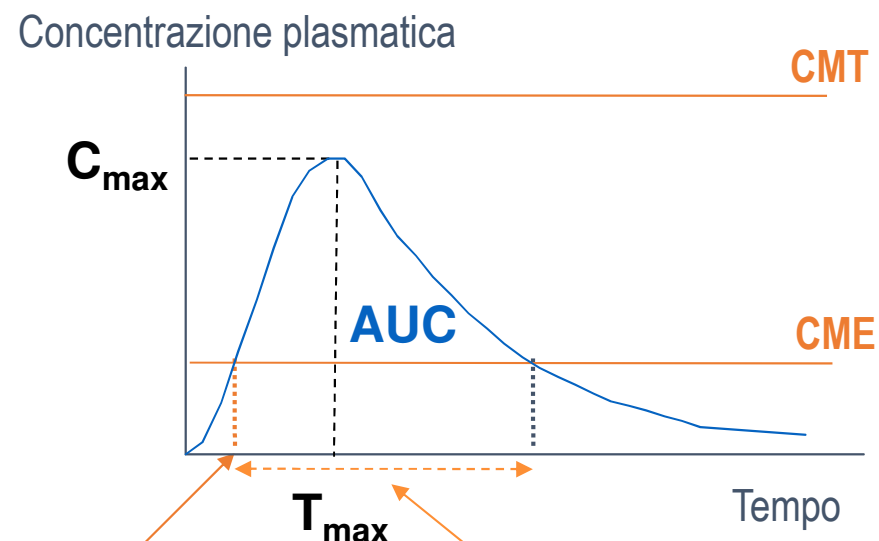
LA CLASSIFICAZIONE IN FORME DI DOSAGGIO  
CONVENZIONALI E NON  
SI APPLICA A TUTTE LE VIE DI SOMMINISTRAZIONE.

---



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)
<b>Sublingual</b>	0,3-0,8	2-5	4-8	10-30 minutes
<b>Buccal</b>	1-3	2-5	4-10	30-300 minutes
<b>Oral</b>	6,5-19,5	20-45	45-120	2-6 hours
<b>Ointment (2%)</b>	1/2-2 inches	15-60	30-120	3-8 hours
<b>Discs</b>	5-10	30-60	60-180	Up to 24 hours

# vie di somministrazione

