

Lezione 2

Solventi green = ecosostenibili. Cloroformio, aceto nitrili sono inquinanti come solventi.

Schema **ADME** (assorbimento di distribuzione metabolismo e eliminazione). La fase L e T dipendono da cosa analizzo, non sono sempre presenti = **LADMET** (la T sta per tossicità, la L sta per liberazione dalla formulazione). Qualsiasi alimento, farmaco, principio attivo è sottoposto a questo schema.

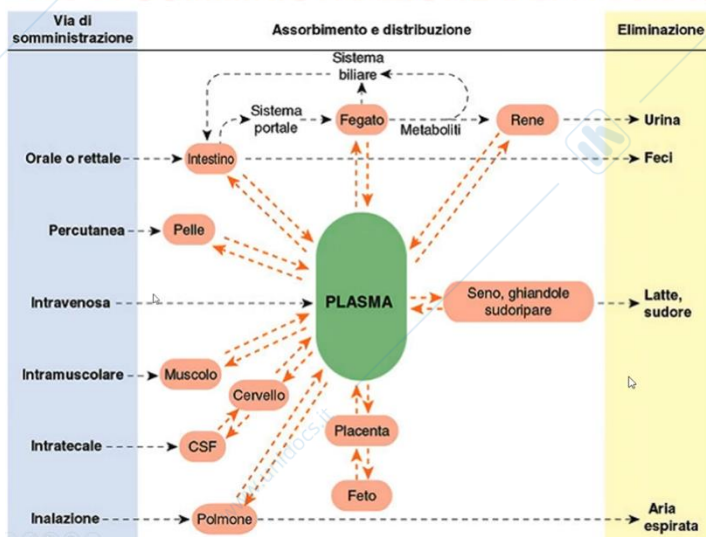
Momenti dell'azione di un farmaco (Principio attivo in generale, derivante anche degli integratori o degli alimenti)

Vie di somministrazione e assorbimento: dopo la somministrazione c'è la fase farmaceutica, quella farmacocinetica è quella farmacodinamica. La fase **farmaceutica**, dipende dalla formulazione, e consiste nella disgregazione e dissoluzione di un principio attivo lasciato in soluzione, per questo è una fase non sempre presente perché si verifica con pastiglie e capsule (se mi iniettano in vena 2ml di adrenalina non c'è la fase farmaceutica di disgregazione). Il principio attivo si muove nell'organismo e questo è ad opera della **farmacocinetica**. La fase **farmacodinamica** si verifica nel momento in cui il principio attivo agisce con il sito d'azione e implica un metodo d'azione e una conseguenza patologica.

Ho bisogno di un dosaggio ben chiaro per capire come il mio principio attivo possa giungere al sito d'azione e agire. Deve arrivare in una minima concentrazione efficace, per agire. Questo deve tenere conto delle fasi farmacocinetiche. Devo considerare che nel mio principio attivo posso perderne una parte perché viene distribuita in altri distretti, una parte viene escreta, una parte si perde per chi viene metabolizzata..... conoscendo il percorso del mio principio attivo capisco quali concentrazioni devo utilizzare affinché il principio attivo giunga al bersaglio. Per questo si parla di "minima concentrazione efficace".

- Fase farmaceutica = compressa subisce una fase di disgregazione dove il farmaco si disperde nel sito di assorbimento, ovvero si riduce in particelle più piccole. In seguito il farmaco subisce un processo di dissoluzione in quanto è sciolto nei fluidi biologici a base acquosa. Nel momento in cui è avvenuta la dissoluzione può iniziare l'assorbimento che avviene per passaggio delle membrane. Il principio attivo deve avere un giusto bilancio idrofilo-lipofilo perché deve sciogliersi nei fluidi ma deve essere abbastanza lipofilo da subire i passaggi passivi attraverso le membrane. Il farmaco entra nel torrente circolatorio. La prima fase è l'assorbimento che è il trasferimento del principio attivo dal sito di somministrazione al torrente circolatorio (sangue). I processi dello schema ADME sono simultanei, perché in un primo momento viene favorito l'assorbimento ma il metabolismo può già iniziare mentre non tutto il principio attivo è stato assorbito, come accade dai farmaci assorbiti dagli enzimi salivari. Quindi non c'è una tempistica imposta affinché possa iniziare un'altra fase. La distribuzione è il passaggio del principio attivo dal sangue ai tessuti.

VIE DI SOMMINISTRAZIONE DEI FARMACI



L'assorbimento è diverso per le varie vie di somministrazione. L'ultima fase è l'eliminazione. La principale sede di assorbimento è l'intestino. La via intravenosa bypassa l'assorbimento. Le vie di escrezioni sono l'urina e le feci, il sudore, l'aria ispirata e l'allattamento (perdita da parte della donna). Enterale (orale, rettale, sublinguale = con principale sede di assorbimento che l'intestino. Le formulazioni possono essere solubili, gastroresistenti, a lento rilascio o di accumulo), percutanea (pomate e cerotti transdermici = sede di assorbimento la pelle), parenterale (intramuscolare), polmonare (inalatoria), trans-epidermiche, vaginali (con effetti locali), oculari sono le vie di somministrazione dei farmaci.

Vie enterali

La via orale

È la via di somministrazione più gradita dal paziente ed economica. Formulare una compressa è più economico che formulare una siringa endovenosa o intramuscolo. È una via usata per farmaci che attraversano la mucosa intestinale, farmaci che resistono al ph, agli enzimi digestivi e alle proteasi. L'assorbimento avviene prevalentemente nel piccolo intestino mentre è scarso a livello gastrico e a livello del colon (che assorbe prevalentemente l'acqua). I carrier aiutano le sostanze non lipofile ad essere assorbite, cui ad esempio zuccheri e amminoacidi che sono molto idrofili. Quindi un principio attivo cerca di assomigliare ad uno zucchero affinché possa sfruttare il suo carrier. La dopamina è un neurotrasmettitore idrofilo che sfrutta i carrier per oltrepassare la barriera ematoencefalica. In patologie come il Parkinson i neuroni dopaminergici muoiono e quindi abbiamo poca dopamina. Per farla arrivare al cervello somministriamo la L-dopa, un amminoacido, che sfrutta i carrier per gli amminoacidi aromatici per poter entrare nell'intestino e passare la barriera ematoencefalica. Il nostro corpo usa la dopa-decarbossilasi che è un enzima che rimuove il gruppo carbossilico dalla molecola e quindi nel cervello la dopa si trasforma in dopamina. I peptidi non sono buoni principi attivi perché vengono subito metabolizzati e non arrivano al sangue per azione dell'acido gastrico e delle proteasi e delle peptidasi.

Nello stomaco avviene un minimo assorbimento. Esso si svuota ogni mezz'ora se siamo a stomaco vuoto, a stomaco pieno il transito è più lento, circa due ore. La differenza tra stomaco e intestino sta anche nella superficie. Mentre quella dello stomaco è di 1 m quadro circa, l'estensione dell'intestino è di circa tra i due e i trecento metri quadri. Questo perché ogni pezzo di intestino è costituito da tanti anfratti che a loro volta sono costituiti da villi intestinali. Pertanto l'intestino è la sede preposta dalla natura per l'assorbimento, per cui le membrane intestinali sono meno spesse e sono piene di carrier. La cosa migliore per prendere un qualsiasi farmaco e farlo a stomaco vuoto, ma con abbondante acqua. In alcuni casi non è consigliabile farlo per alcune motivazioni : quando il farmaco è lesivo per stomaco e mucose ad esempio, oppure se un farmaco è soggetto a massiva metabolizzazione del principio attivo, di conseguenza non svolge la sua funzione. Prendere alcuni farmaci a stomaco pieno aiuta ad impegnare lo stomaco ad assorbire il cibo affinché non metabolizzati subito il farmaco, in questo caso l'assorbimento non è impedito ma avverrà più lentamente.

Fattori che influenzano l'assorbimento per via orale:

- Forma del farmaco (diametro granuli e dissoluzione del principio attivo. Le preparazioni solide sono assorbite più lentamente delle liquide)
- Lipofilia del farmaco
- pKa/b del principio attivo (acido,basico,neutro). I principi neutri non sono idrofili e non implicano il problema pKa, perché hanno buona lipofilia. Molti principi attivi hanno una carica netta quindi o sono acidi o sono basici. Se si tratta di acidi o basi deboli il problema non sussiste tanto, perché in questi la quota di composto non ionizzato è importante perché è quella assorbita, perché la quota neutra, quindi lipofila . Se il pKa/b sono spinti vuol dire che il principio attivo sarà prevalentemente della forma ionizzata e qui c'è un problema. Siccome i farmaci sarebbero troppo idrofili: o riusciamo a veicolare in qualche modo oppure devo sfruttare i carrier del trasporto attivo. I farmaci acidi sono per lo più neutri nello stomaco, che ha un ph spinto intorno a 2, quindi gli acidi deboli sono in forma neutra nello stomaco. Ma è talmente basso il tempo di permanenza che i farmaci vengono assorbiti di più nell'intestino che ha un ph intorno a 5/5,8. Quindi non è spinto e non è basico, ma in linea generale riesce ad assorbire farmaci leggermente acidi e leggermente basici.
- In attivazione gastrica (farmaco deve essere resistente alla forma gastrica) e duodenale (data dagli enzimi digestivi dell'intestino) o presistemica epatica (effetto di primo passaggio, transito nell'intestino. Se il metabolismo di primo passaggio è massivo devo o somministrare il farmaco con un pasto o cambiare via di somministrazione). Il ph dello stomaco può degradare la molecola? Devo fare la somministrazione adatta o cambiare via di somministrazione se non posso creare il farmaco adatto. Per quanto riguarda l'intestino devo cambiare per forza via di somministrazione perché non esistono farmaci resistenti.

Alcuni farmaci sono anche suscettibili al metabolismo di primo passaggio è dovuto agli enzimi gastrointestinali e quelli epatici con cui vengono a contatto queste molecole. Nel caso del propranololo cerchiamo di oltrepassarlo dando il principio attivo a stomaco pieno. In tal modo il propranololo viene assorbito bene. Infatti va dato la mattina insieme alla colazione. Il metabolismo presistemico o di primo passaggio è rilevante nei farmaci che hanno un metabolismo epatico e che sono caratterizzati da una buona solubilità perché, invece, i farmaci lipofili di solito seguono la via delle molecole lipidiche intestinali. I nostri fluidi sono di tipo acquoso, quindi quando mangiamo i grassi come facciamo a non farli precipitare nei fluidi biologici? Formiamo le micelle di tipo biliare che sono idrofile all'esterno riuscendo ad essere trasportate all'interno e lipofile all'interno e quindi i grassi vengono incapsulati nelle micelle.

I farmaci liposolubili vengono inglobati in queste micelle, dunque sfuggiranno dal metabolismo di primo passaggio. Tutto questo viene oltrepassato sia per la via sublinguale che per quella rettale. Per la somministrazione orale bisogna anche tenere conto del fattore "Flora batterica". La flora batterica intestinale svolge tre principali funzioni: una funzione trofica garantendo l'integrità della mucosa intestinale, una funzione protettiva potenziando l'effetto barriera della mucosa intestinale, una funzione metabolica producendo vitamina B 12 e vitamina K, alcuni aminoacidi come l'arginina e interviene nel metabolismo degli acidi biliari della bilirubina i diversi farmaci.

Nel lume intestinale possono avvenire modificazioni chimiche di vario tipo: la formazione di complessi insolubili con costituenti alimentari o altri farmaci (L'interazione tra farmaci e cibo è importante. Ad esempio non prendere un tale farmaco con il latte. Perché molti farmaci che l'hanno il calcio e così diventano complessi insolubili. Adirittura se vengono assorbiti vengono indirizzati verso le ossa, ma spesso non vengono proprio assorbiti.) , la riduzione o perdita dell'attività dei farmaci da parte dell'acido cloridrico o di enzimi intestinali. Sarebbe giusto aspettare almeno una mezz'ora dopo l'ingestione del farmaco prima di introdurre qualcos'altro nell'organismo.

Pertanto la somministrazione di farmaci per via orale:

1. Richiede dosi maggiori di altre vie, perché il farmaco viene assorbito man mano nell'organismo
2. Presenta una relazione molto incerta fra dose somministrata e biodisponibilità
3. Richiede la somministrazione di farmaci sicuri, che abbiano una buona maneggevolezza, in modo che la variazione di concentrazione sia relativamente innocua. La maneggevolezza è il rapporto tra la minima concentrazione efficace e la minima concentrazione letale. Tanto più ampio questo range tanto più il farmaco è maneggevole. Se l'indice di maneggevolezza se 10 indica un farmaco sicuro.
4. Un fattore importante da considerare, soprattutto per quei farmaci che subiscono una cospicua inattivazione di primo passaggio, è la presenza di un'insufficienza epatica.

Vantaggi di questa via di somministrazione:

1. Facile somministrazione
2. Farmacia economici
3. Basso rischio di reazioni anafilattiche e di effetti tossici
4. Assorbimento lento, con possibilità di curare o controllare le manifestazioni tossiche rimuovendo il farmaco non è ancora assorbito (Es:lavanda gastrica)

Svantaggi:

1. Latenza lunga e quindi non adatta a situazioni di emergenza (tempo d'azione circa 45 o 60 minuti)
2. Non è adatta per molti farmaci sensibili alle proteasi e non sufficientemente lipofili
3. Assorbimento variabile (Deve avere un grande indice di maneggevolezza)

Vie enterali

La via sublinguale

Può essere usata in casi di emergenza perché la mucosa orale ha un epitelio stratificato con una ridotta superficie di assorbimento, ma possiede una vascolarizzazione molto efficace connessa al circolo sistemico attraverso la vena cava superiore che arriva all'atrio destro del cuore, di conseguenza non ho un metabolismo di prima fase perché non arriva proprio all'intestino. Questo assorbimento è più rapido e meno variabile di quello per via orale. I farmaci che si sciolgono sotto la bocca possono essere usati anche per emergenza. Ciononostante non si possono dare farmaci solo assorbibili per via sublinguale Perché la mucosa è estremamente fragile e molti farmaci la irritano. Un uso prolungato nel tempo provoca addirittura le ulcere. Infatti si danno questi farmaci così assorbiti in casi di picchi ipertensivi oppure da attacchi di eroina dando il metadone sublinguale così da far passare quasi immediatamente la crisi di astinenza.

I vantaggi di questa via: facile da usare, azione rapida, assenza di fenomeni di inattivazione.

Svantaggi : possibile formazione di ulcerazione in caso di terapia a lungo termine, non si possono somministrare farmaci amente irritanti. Ci sono delle formulazioni resistenti per i FANS perché essi sono gastrolesivi per due motivi. Essendo loro degli acidi, quando passano per le mucose irritano e questo è l'effetto di primo passaggio. Nell'effetto di secondo passaggio dipende dal loro meccanismo d'azione, loro inibiscono la cocs che è un enzima che produce le difese della barriera dello stomaco.

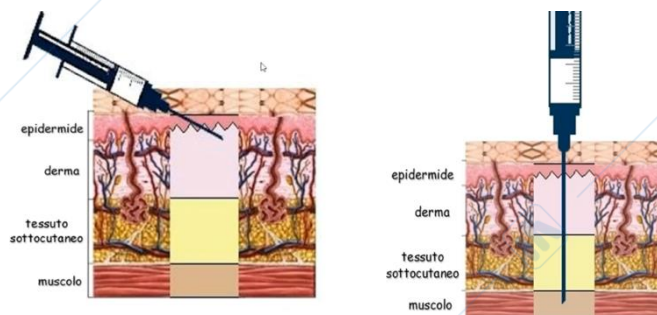
La via rettale

Questa via di somministrazione è adatta. Il paziente non è collaborativo, ad esempio con i bambini. Il farmaco viene somministrato come supposta o clistere. Ha dei vantaggi simili alla via sublinguale, in più non è invasiva ed è priva di effetti gastrolesivi. La vascolarizzazione del retto fa sì che il 50% del farmaco assorbito sia coinvolto nella vena cava inferiore evitando in tal modo parzialmente la metabolizzazione del primo passaggio epatico. Assorbimento per via rettale è più lento rispetto a quello per via sublinguale e permette il rilascio prolungato del farmaco. D'altronde la biodisponibilità rettale è di gran lunga più imprevedibile delle altre vie di somministrazione. L'uso delle supposte praticamente ridotto anche perché tale via non è gradita al paziente in età adulta.

Vie parenterali.

Via intradermica e sottocutanea

A seconda della grandezza dell'ago distingue la via intramuscolare da quella sottocutanea. Queste vie sono invasive e si usa la via sottocutanea per l'iniezione di allergeni a scopo diagnostico, l'insulina, vaccini... Prevedono l'inoculo di liquido nei tessuti immediatamente sottostante l'epidermide. L'assorbimento è lento molto più che nel muscolo. Come biodisponibilità la via sottocutanea è quasi la via che si avvicina più a quella endovenosa. In questo caso bisogna evitare di somministrare preparazioni irritanti (via sottocutanea e intramuscolare) ad esempio alcuni antibiotici formano dei microcristalli e quando passano nel muscolo fanno attrito. Anche il progesterone "fa attrito".



La via sottocutanea è famosa per l'insulina. L'insulina nativa ha una carica negativa a pH neutro ed è un monomero però in natura si può trovare come monomero, dimero e esamero a seconda della concentrazione e della presenza dello zinco. Se c'è molto zinco in soluzione si forma l'esamero. Il dimero

e l'esamero sono molto più presenti rispetto al monomero. Quella monomeriche o dimerica sono assorbite mentre quella esamerica no. In queste vie è possibile co-somministrare dei vasocostrittori come l'adrenalina

in modo da consentire il lento assorbimento del medicamento (Es: anestetici locali). L'assorbimento per via sottocutanea dipende anche dalla forma farmaceutica, es: insulina zinco cristallina. L'insulina lenta è una sospensione di zinco-insulina progettata per un'unica iniezione giornaliera contenente il 70% di cristalli romboedrici di zinco-insulina il 30% di insulina amorfa. Carezza di soluzione delle strutture cristalline fa sì che il picco di attività si verifichi dopo sei o 12 ore con una durata d'azione che va dalle 18 alle 24 ore.

Via intramuscolare

Questa via assicura un alto livello di assorbimento grazie all'elasticità del tessuto connettivo e per l'alto grado di vascolarizzazione del muscolo. Assorbimento tra 10/30 min.

sostanza iniettata. Si pratica con soluzioni acquose che se di grande volume vengono rese isotoniche con il plasma. Il grosso vantaggio di questa via è che la velocità di infusione e quella di assorbimento coincidono quindi manca la fase di latenza. L'unico parametro che influenza la concentrazione del farmaco nel sito di azione è la sua cinetica di distribuzione.

Via endovenosa

Questo è il modo più rapido per effettuare un intervento farmacologico ed è anche il modo più rapido per controllare in maniera diretta la concentrazione plasmatica della

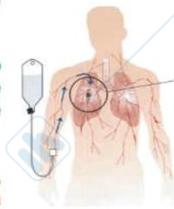
VIE PARENTERALI: VIA ENDOVENOSA

La somministrazione endovena si fa in due modi:

INIEZIONE RAPIDA dose di attacco immediata che si effettua quando è necessario raggiungere una concentrazione elevata di farmaco nel plasma.

FLEBOCLISI: infusione continua e costante, utile per mantenere costante la concentrazione nel tempo.

E' una via di somministrazione obbligata anche per quei farmaci che non vengono assorbiti bene per le altre vie (es. per os)



VIE PARENTERALI: VIA ENDOVENOSA

Sebbene sia una via che permette una gestione accurata delle concentrazioni plasmatiche, non è affatto priva di rischi:

- **Effetti tossici** imprevedibili e, potenzialmente, molto gravi a causa delle elevate concentrazioni raggiungibili.
- **Infezioni:** dovute all'uso di materiale non sterile.
- **Embolismo:** soluzioni ipertoniche possono far precipitare i globuli rossi. Anche l'uso di siringhe o sacche contenenti aria possono portare ad embolia gassosa.
- Con una iniezione rapida si raggiungono le massime concentrazioni nel minor tempo; la discesa del picco, però, è direttamente proporzionale all'altezza raggiunta.

VIA INALATORIA

Uso sistemico

- Fino a poco fa era una via praticabile solo per farmaci gassosi o volatili (es. anestetici generali).
- Assorbimento rapido attraverso l'ampia superficie degli alveoli (200 m²) peraltro altamente perfusi

Uso topico

- Per ottenere un effetto locale nell'albero respiratorio (es. antiasmatici). I farmaci anche se non gassosi vengono disciolti o dispersi in aerosol e attraverso opportuni dispositivi vengono micronizzati.
- L'assorbimento NON è desiderabile

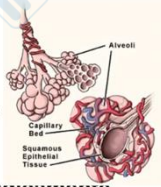


INSULINA PER VIA INALATORIA

L'insulina, malgrado le sue piccole dimensioni **non è in grado di superare la barriera della mucosa orale o nasale** e l'aggiunta di composti capaci di aumentare la permeabilità delle mucose ne danneggia l'integrità.

La via polmonare offre potenzialità assai maggiori.

Infatti, la **superficie alveolare** a livello della quale avviene l'assorbimento è assai vasta, da 75 a 100 m², (**dimensioni di un campo da tennis**) ed è dotata di una **permeabilità relativamente elevata**



il tessuto alveolare, proprio perché fisiologicamente deputato agli scambi gassosi è dotato di una **ricchissima vascolarizzazione** che consente un facile ingresso nella corrente sanguigna.

INSULINA PER VIA INALATORIA

Dopo dieci anni di sperimentazione, nel 2006 vede la luce negli Stati Uniti la prima formulazione di insulina somministrabile per via inalatoria.

Dall'introduzione in terapia dell'insulina, nel 1923, fino a oggi, è questa la prima volta che viene validata una via di somministrazione diversa da quella della iniezione sottocutanea.

Le altre potenziali alternative, attraverso la via buccale mediante spray, per via transcutanea tramite cerotti o per via orale, hanno dato finora esito negativo.