

Farmacocinetica

Movimento del farmaco
nell'organismo

$$\bullet \text{Ef}_{\text{s}}(\text{t}) = (\text{C}_{\text{s}} * \text{R}_{\text{n}} * \text{RS}_{\text{aff}}) \text{t}$$

Farmacodinamica

Azione del farmaco
sull'organismo

FARMACOCINETICA

Indaga sulle variazioni delle concentrazioni nel tempo di una sostanza e/o dei suoi metaboliti nel sangue e di conseguenza nei diversi distretti dell'organismo. Le variazioni di concentrazione sono il risultato dei processi di

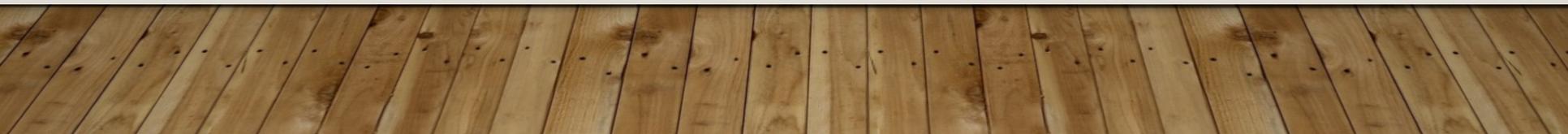
ASSORBIMENTO – Passaggio del farmaco dalla sede di applicazione al sangue attraverso le membrane biologiche

DISTRIBUZIONE del farmaco dal sangue ai diversi compartimenti (tessuti) dell'organismo

METABOLISMO o **Biotrasformazione** modifiche chimiche che il farmaco subisce all'interno dell'organismo

ESCREZIONE o **ELIMINAZIONE** all'esterno del farmaco dall'organismo

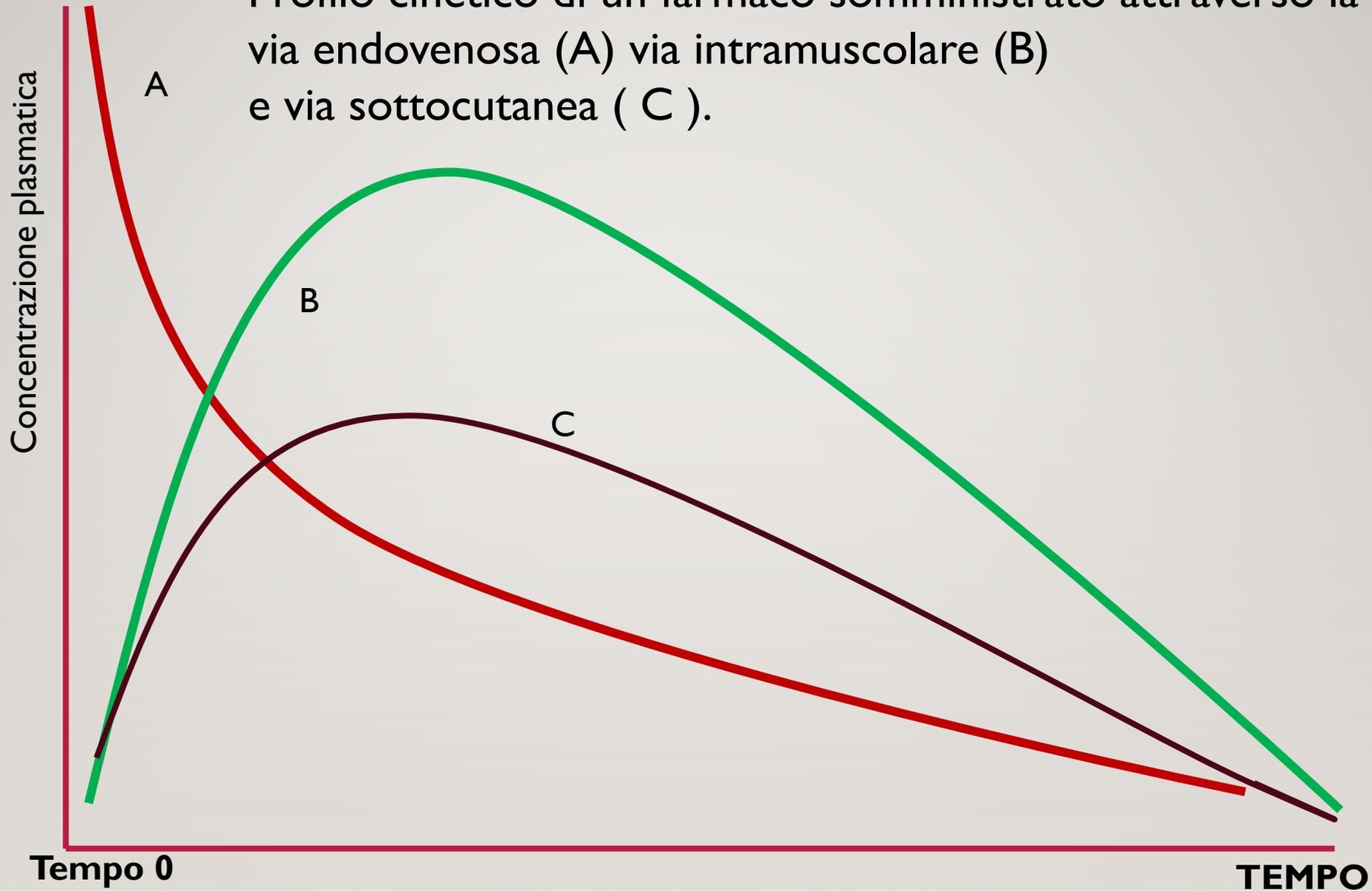
ADME



**Il risultato dei processi «ADME»
si traducono in variazioni di
concentrazione
nel tempo del farmaco
nell'organismo (sangue, tessuti ecc) e
la Farmacocinetica le studia come
relazioni matematiche.**



Profilo cinetico di un farmaco somministrato attraverso la via endovenosa (A) via intramuscolare (B) e via sottocutanea (C).



PRINCIPALI PARAMETRI FARMACOCINETICI

C_{max}: concentrazione massima

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

AUC: area sotto la curva - biodisponibilità

F%: biodisponibilità farmaceutica

T_{1/2el}: tempo necessario perché la concentrazione plasmatica si riduca della metà

V_d: volume di distribuzione

Cl: clearance (unità di volume pulito dal farmaco nell'unità di tempo)

MRT: Tempo medio di residenza

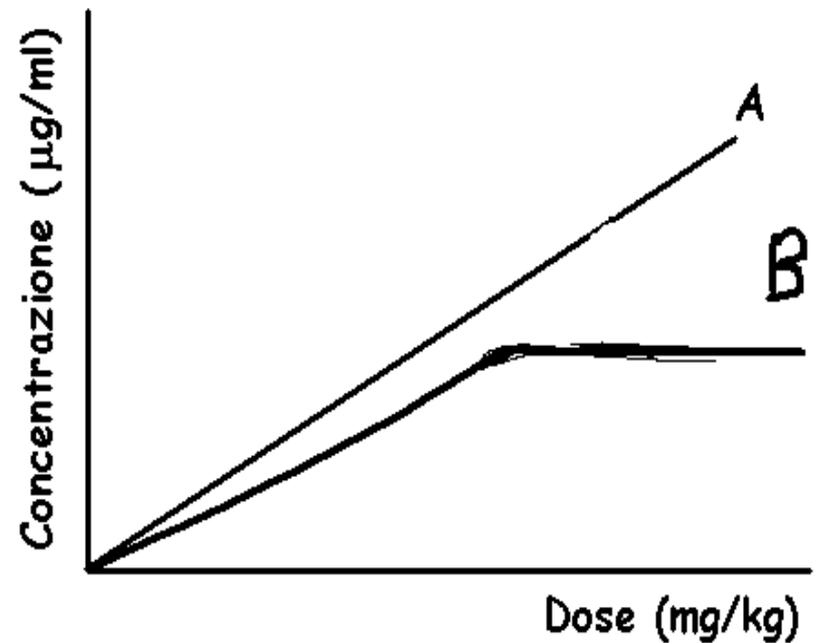
CINETICA DI 1° ORDINE

La variazione di tutti i processi connessi con l'impiego di un farmaco è direttamente proporzionale alla concentrazione di farmaco nel sistema

CINETICA DI ORDINE ZERO

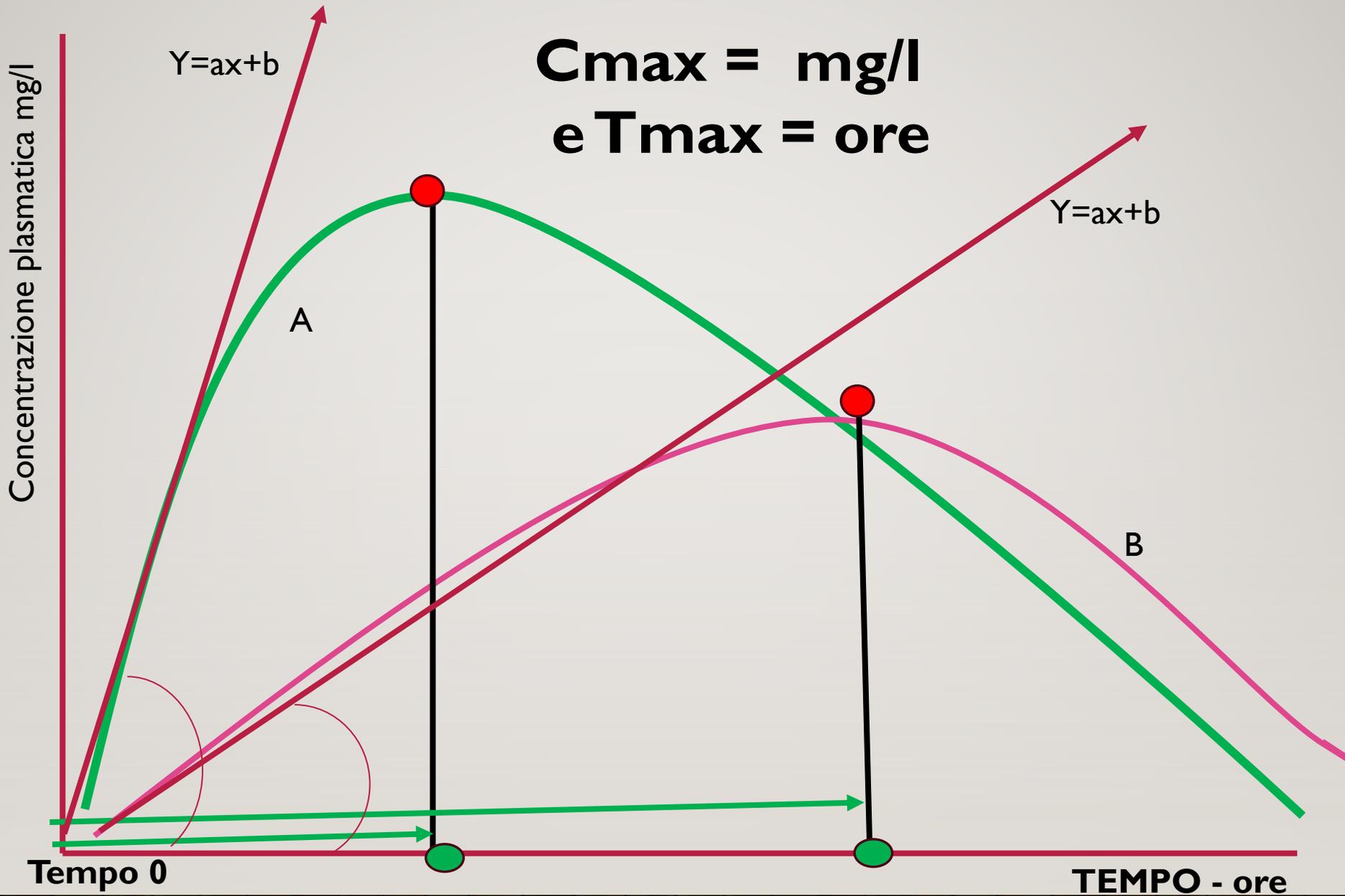
Al di sopra di un certo valore di concentrazione l'assorbimento, la biotrasformazione e l'eliminazione di un farmaco non risultano più proporzionali alla sua concentrazione nel plasma

Questo fenomeno può essere dovuto al raggiungimento di condizioni di saturazione dei meccanismi enzimatici e di eliminazione per cui si può avere un improvviso e marcato aumento della concentrazione nel plasma per piccoli aumenti del dosaggio



A = Cinetica lineare di 1° ordine

B = Cinetica non lineare di ordine 0



PRINCIPALI PARAMETRI FARMACOCINETICI

C_{max}: concentrazione massima

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

AUC: area sotto la curva - biodisponibilità

F%: biodisponibilità farmaceutica

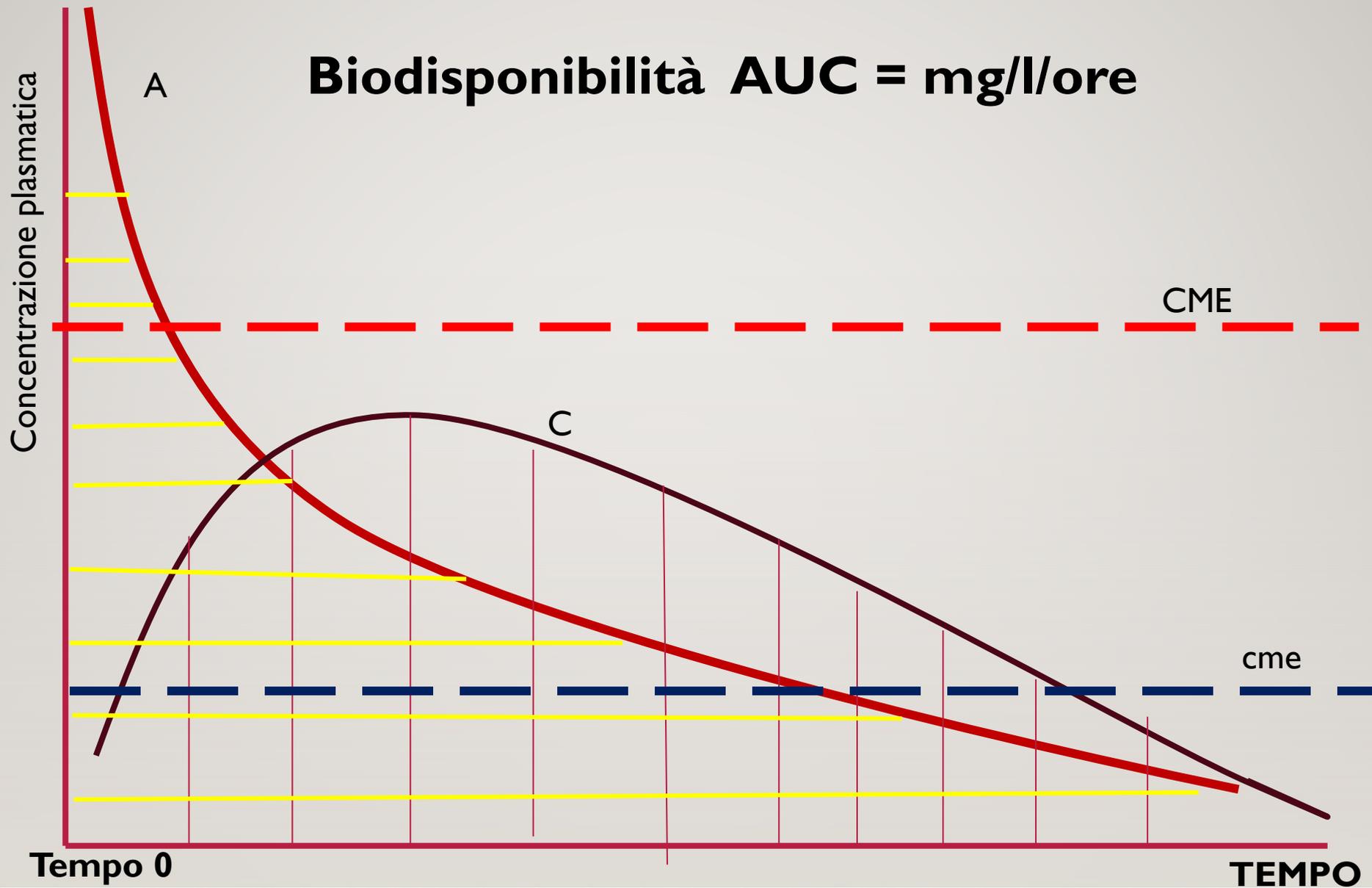
T_{1/2el}: tempo necessario perché la concentrazione plasmatica si riduca della metà

V_d: volume di distribuzione

Cl: clearance (unità di volume pulito dal farmaco nell'unità di tempo)

MRT: Tempo medio di residenza

Biodisponibilità $AUC = \text{mg/l/ore}$



PRINCIPALI PARAMETRI FARMACOCINETICI

C_{max}: concentrazione massima

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

AUC: area sotto la curva - biodisponibilità

F%: biodisponibilità farmaceutica

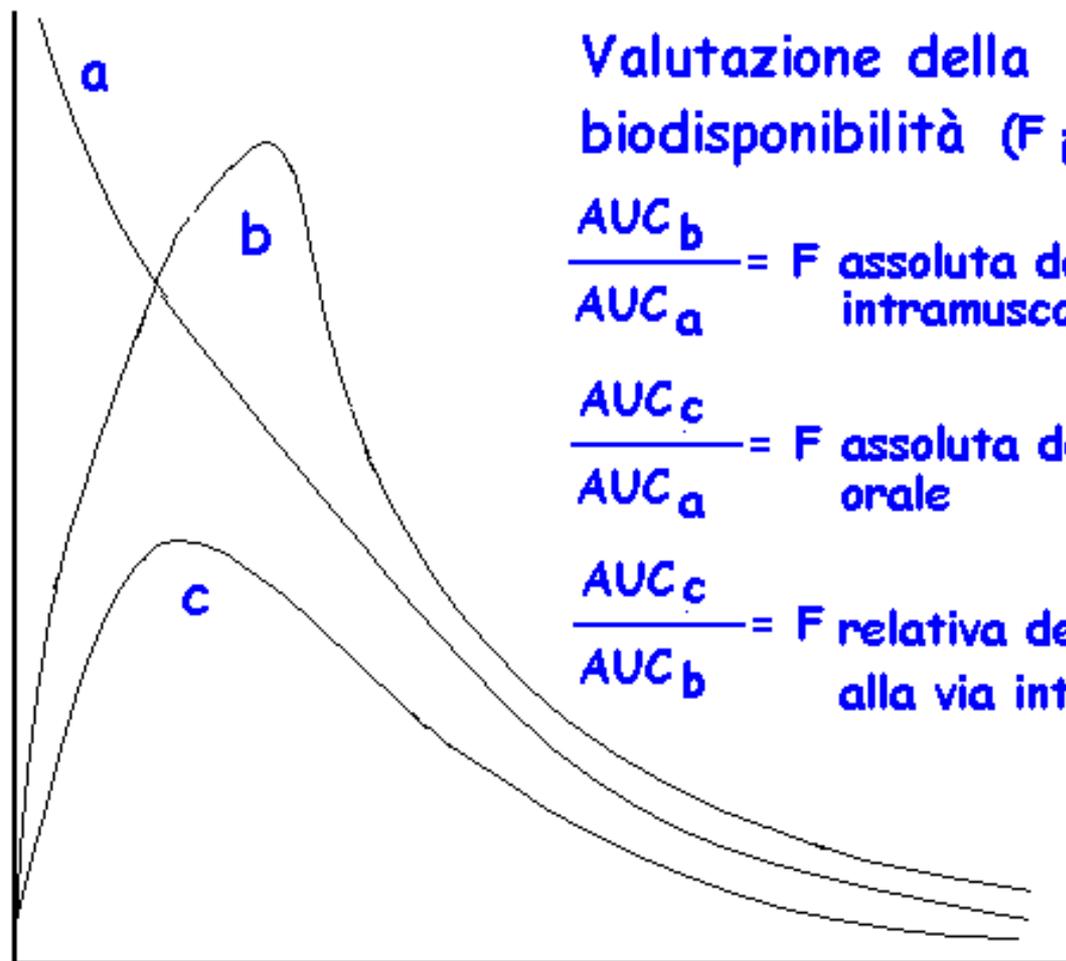
T_{1/2el}: tempo necessario perché la concentrazione plasmatica si riduca della metà

V_d: volume di distribuzione

Cl: clearance (unità di volume pulito dal farmaco nell'unità di tempo)

MRT: Tempo medio di residenza

concentrazione



Valutazione della
biodisponibilità ($F_{i.v.} = 100\%$)

$$\frac{AUC_b}{AUC_a} = F \text{ assoluta della via intramuscolare}$$

$$\frac{AUC_c}{AUC_a} = F \text{ assoluta della via orale}$$

$$\frac{AUC_c}{AUC_b} = F \text{ relativa della via orale rispetto alla via intramuscolare}$$

tempo

Curve concentrazione-tempo di una identica dose dello stesso farmaco somministrato allo stesso paziente per via endovenosa (a), intramuscolare (b) e orale (c)

PRINCIPALI PARAMETRI FARMACOCINETICI

C_{max}: concentrazione massima

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

AUC: area sotto la curva - biodisponibilità

F%: biodisponibilità farmaceutica

T_{1/2el}: tempo necessario perché la concentrazione plasmatica si riduca della metà

V_d: volume di distribuzione

Cl: clearance (unità di volume pulito dal farmaco nell'unità di tempo)

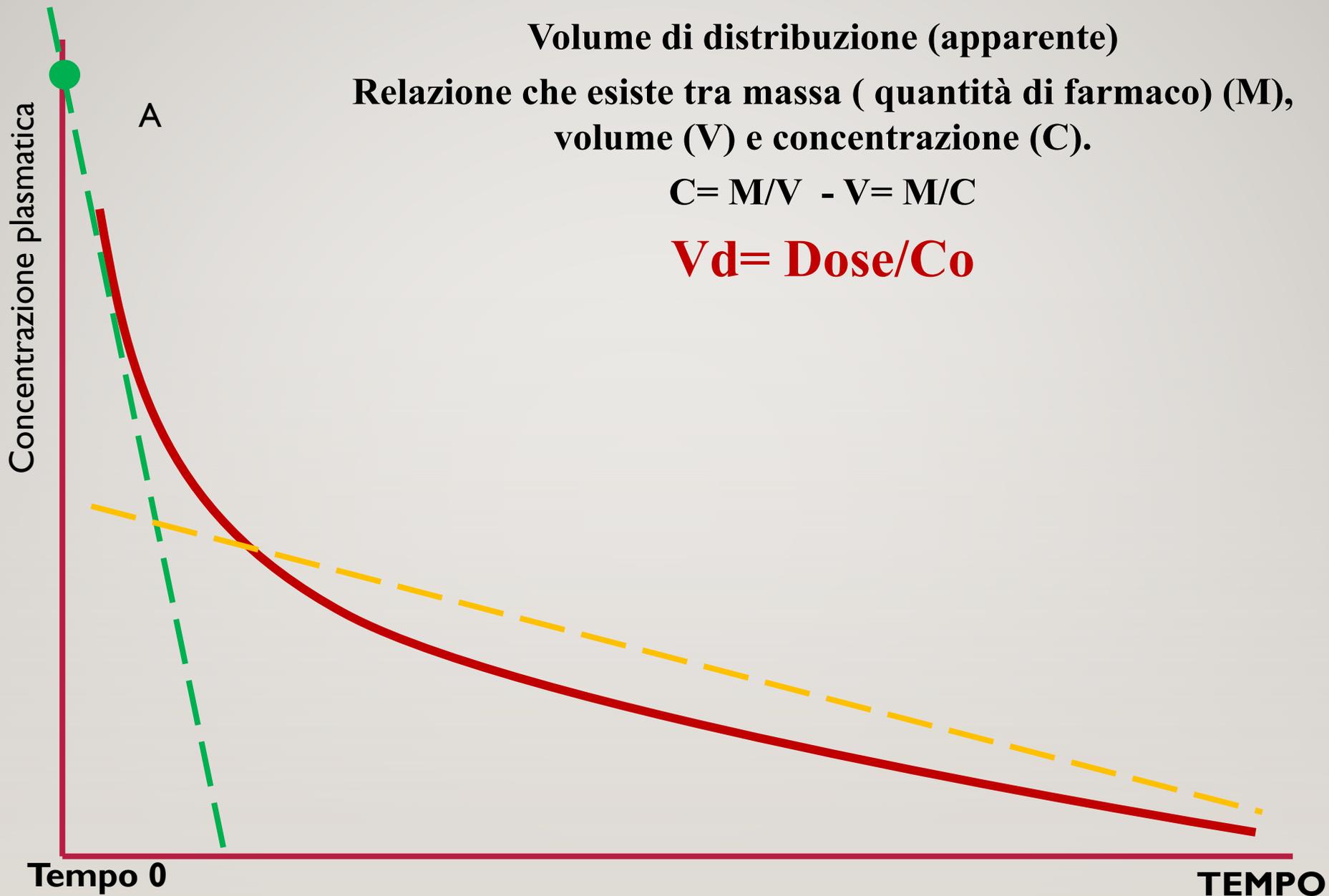
MRT: Tempo medio di residenza

Volume di distribuzione (apparente)

Relazione che esiste tra massa (quantità di farmaco) (M),
volume (V) e concentrazione (C).

$$C = M/V - V = M/C$$

$$V_d = \text{Dose}/C_0$$



Informazioni del Volume di distribuzione

- Volume anatomico ipotetico accessibile ad un farmaco
- Volume “apparente” nel quale è solubilizzato il farmaco
- Distribuzione del farmaco nell’intero organismo
- Capacità di attraversare le membrane biologiche
 - Grado di ionizzazione
 - Liposolubilità
 - Peso molecolare

Acqua corporea
Raggiungibile lentamente: osso, tendini, ecc)

6%

Etanolo
Sulfanilamide
Antipina

Acqua corporea
Facilmente raggiungibile

60%

Mannitolo
Inulina
(Saccarosio)

Membrana cellulare

Extracellulare
16-20%

Intacellulare
40-44%

Coloranti
(Blu di Evans)

Endotelio capillare

Intravascolare
(plasma)
4%

Interstiziale
12-16%

Libero

Legato

Vd = Quantità F/ Conc. Plasma

Più la concentrazione plasmatica di un farmaco è elevata rispetto alla dose iniziale, più il valore numerico del Vd sarà piccolo ad indicare che il farmaco ha un basso volume di distribuzione (le concentrazioni maggiori sono nel plasma).

Al contrario una bassa concentrazione plasmatica rispetto alla dose indicherà che il farmaco si è distribuito in altri distretti dell'organismo e sarà dotato di un alto volume di distribuzione. (le concentrazioni maggiori saranno in distretti diversi dal plasma).

<http://www.galenotech.org/farmacocin8.htm>

PRINCIPALI PARAMETRI FARMACOCINETICI

C_{max}: concentrazione massima

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

AUC: area sotto la curva - biodisponibilità

F%: biodisponibilità farmaceutica

T_{1/2el}: tempo necessario perché la concentrazione plasmatica si riduca della metà

V_d: volume di distribuzione

Cl: clearance (unità di volume pulito dal farmaco nell'unità di tempo)

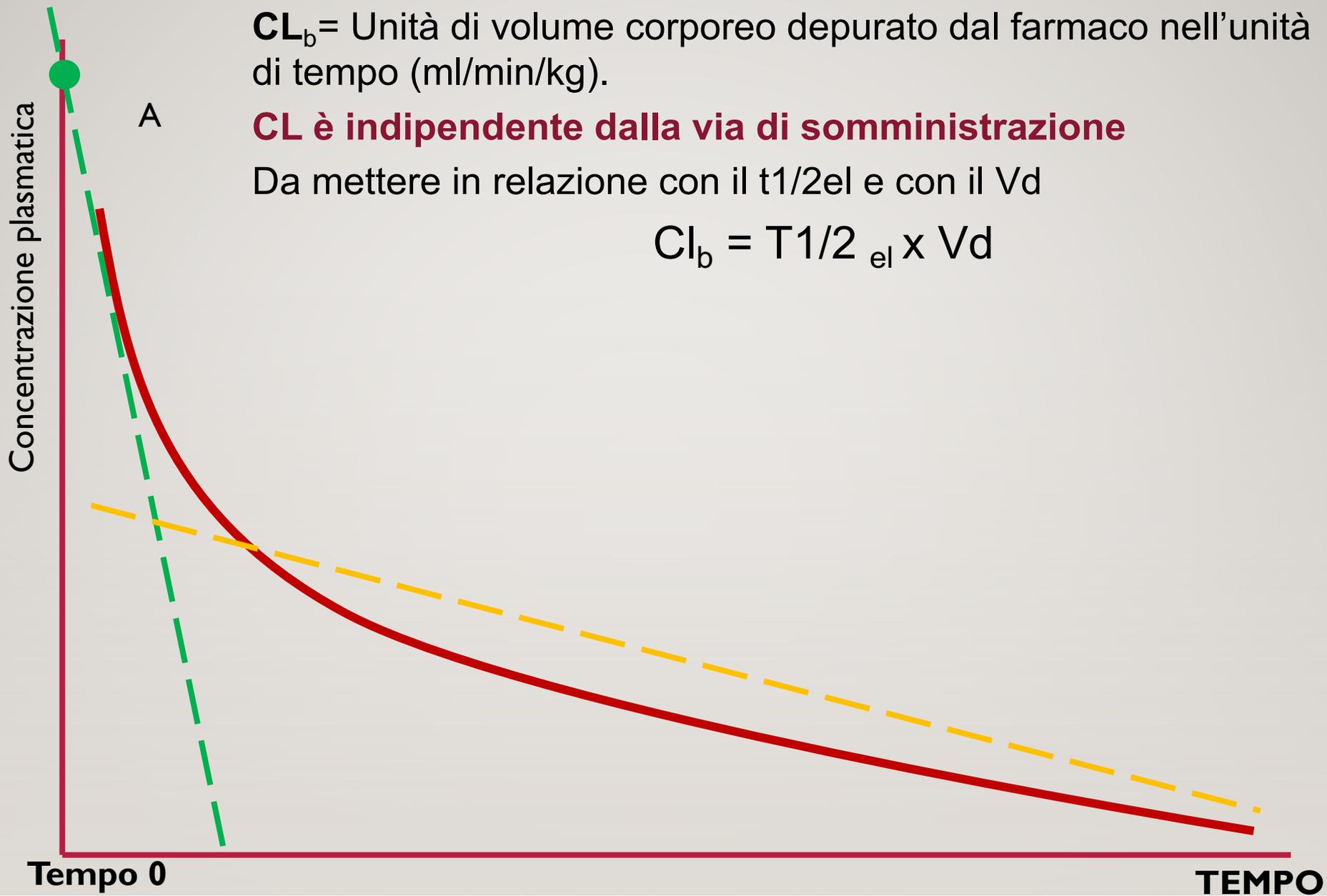
MRT: Tempo medio di residenza

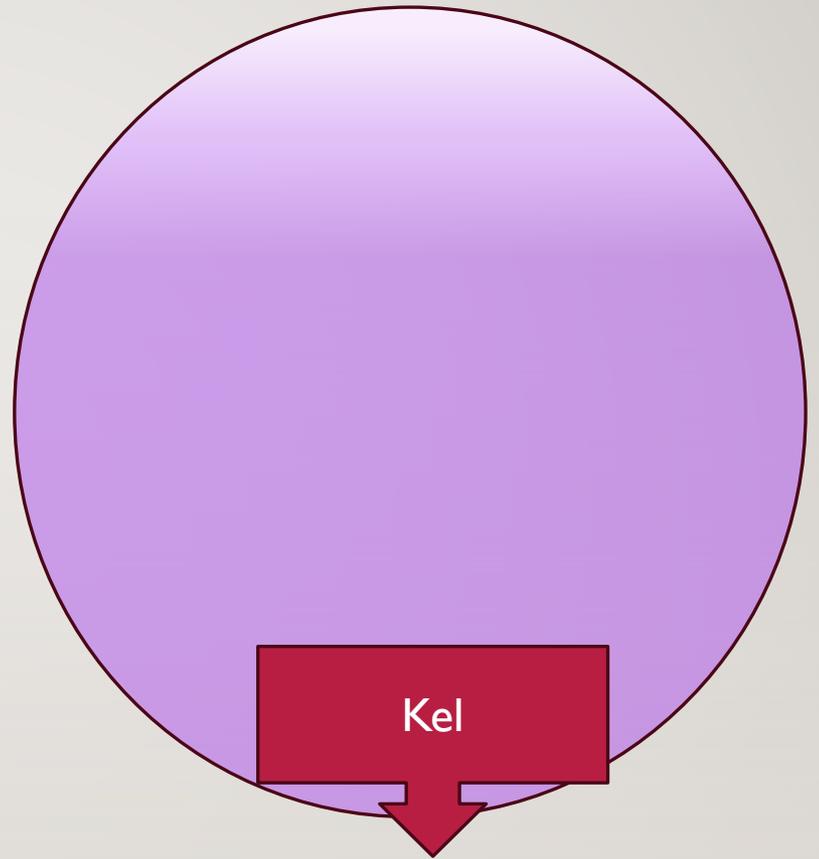
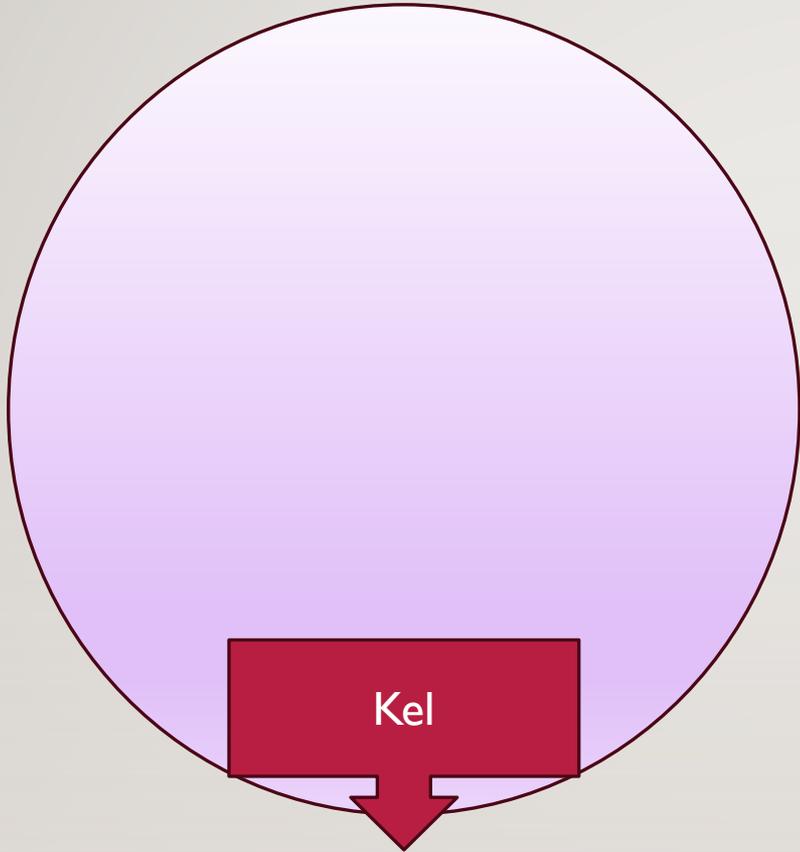
CL_b = Unità di volume corporeo depurato dal farmaco nell'unità di tempo (ml/min/kg).

CL è indipendente dalla via di somministrazione

Da mettere in relazione con il $t_{1/2el}$ e con il V_d

$$Cl_b = T_{1/2_{el}} \times V_d$$





PRINCIPALI PARAMETRI FARMACOCINETICI

C_{max}: concentrazione massima

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

AUC: area sotto la curva - biodisponibilità

F%: biodisponibilità farmaceutica

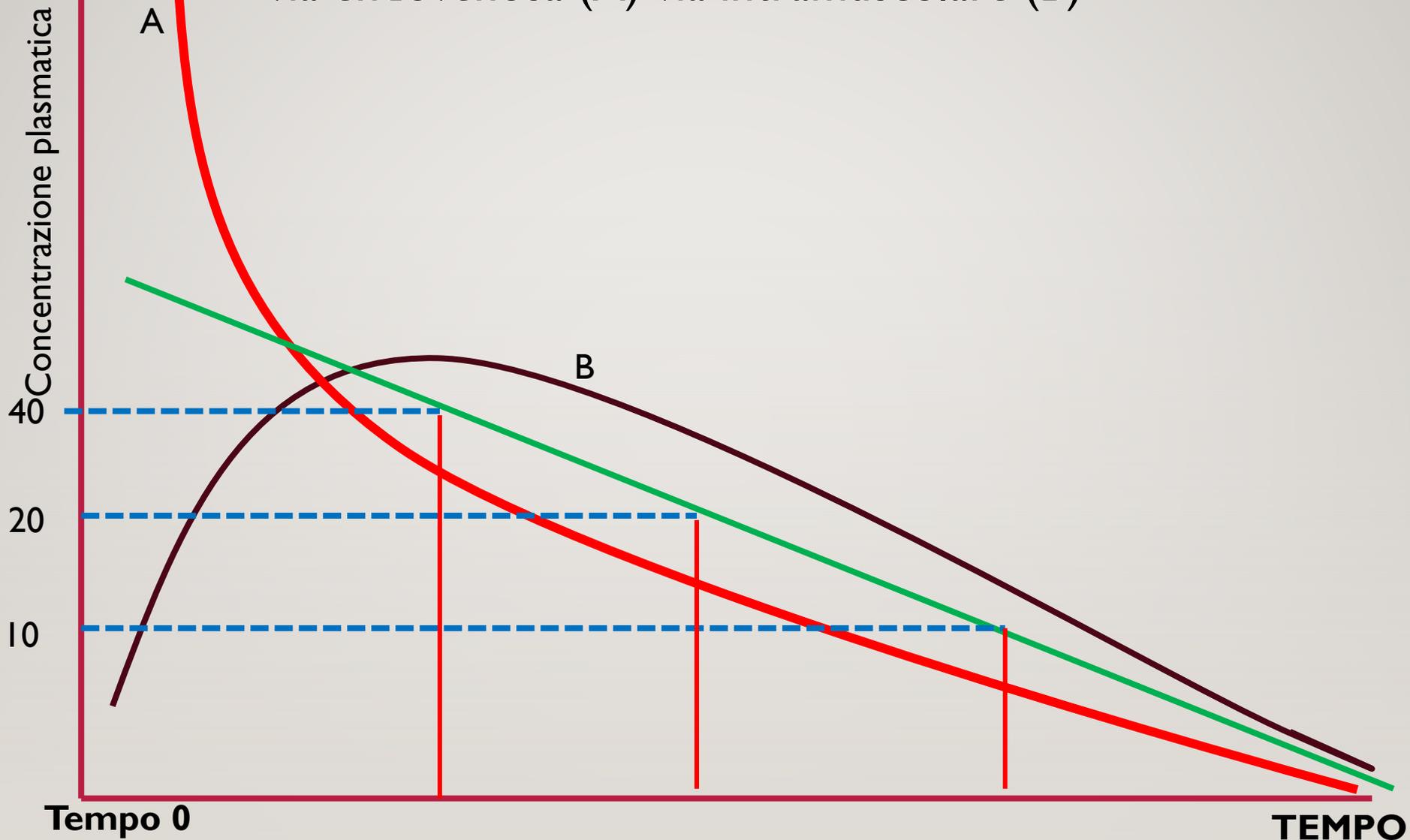
T_{1/2el}: tempo necessario perché la concentrazione plasmatica si riduca della metà

V_d: volume di distribuzione

Cl: clearance (unità di volume pulito dal farmaco nell'unità di tempo)

MRT: Tempo medio di residenza

Profilo cinetico di un farmaco somministrato attraverso la via endovenosa (A) via intramuscolare (B)



Emivita ($t_{1/2\text{ el}}$)

- Per reazioni di 1° ordine
 - $t_{1/2\text{ el}}$ è SEMPRE costante
 - $t_{1/2\text{ el}} = 0.693 * V_d / K_{el}$
- Necessaria per determinare la posologia:
 - Intervalli tra le dosi
 - Durata dell'effetto
 - Tempi di sospensione

Emivita

| N° di $t_{\frac{1}{2}el}$ | 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% |

50 +
25 + 75
12,5 + 87,5
6,25 + 93,75
3,125 + 96,875
1,56 + ecc.

Sono neccessarie 10 emivite per eliminare il 99,9% del farmaco

PRINCIPALI PARAMETRI FARMACOCINETICI

C_{max}: concentrazione massima

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

AUC: area sotto la curva - biodisponibilità

F%: biodisponibilità farmaceutica

T_{1/2el}: tempo necessario perché la concentrazione plasmatica si riduca della metà

V_d: volume di distribuzione

Cl: clearance (unità di volume pulito dal farmaco nell'unità di tempo)

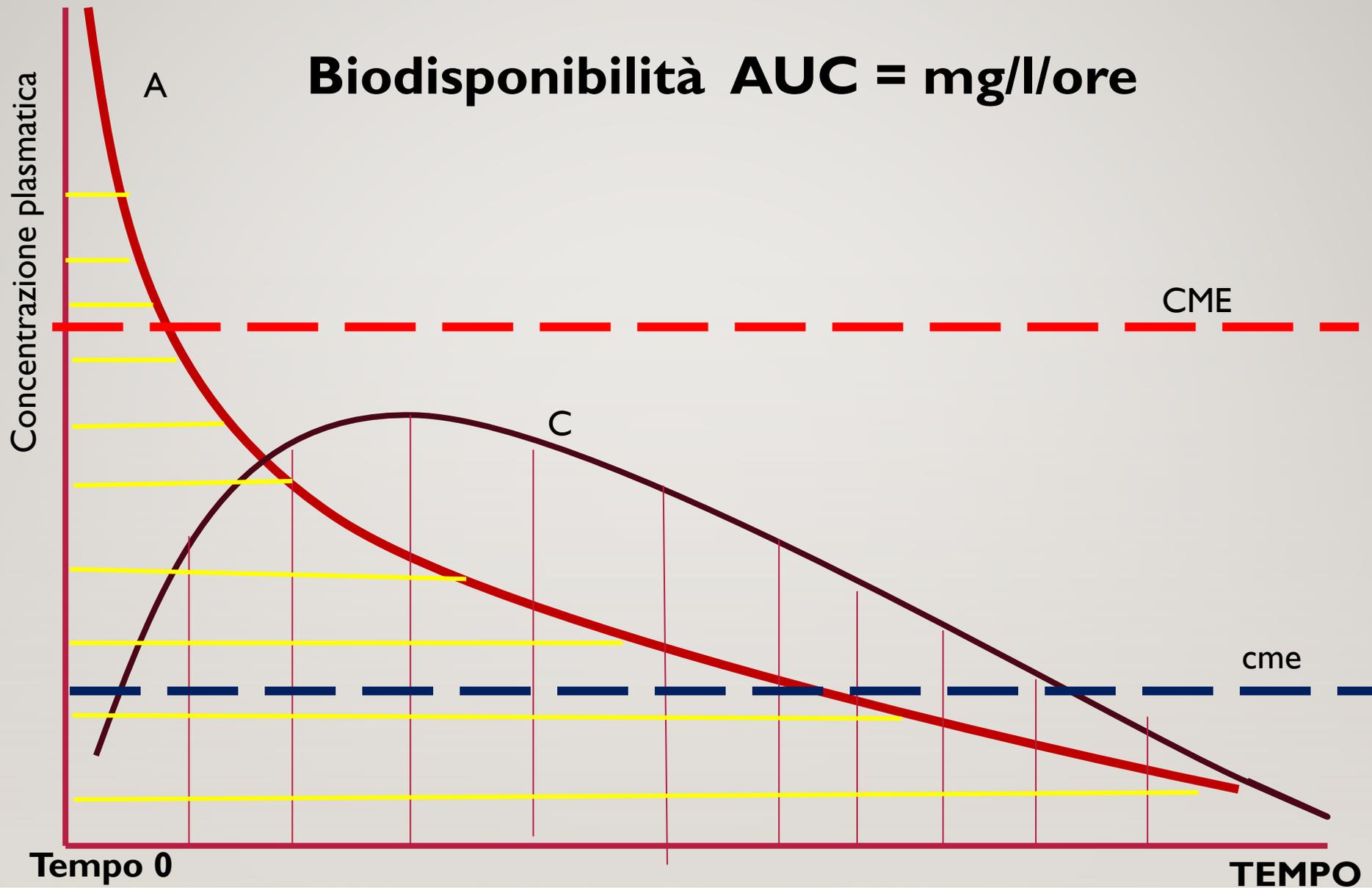
MRT: Tempo medio di residenza

MRT: Tempo medio di residenza

Il tempo medio di permanenza di una molecola nell'organismo prima di essere eliminato.

$$\mathbf{MRT} = \mathbf{AUMC/AUC}$$

Biodisponibilità $AUC = \text{mg/l/ore}$



ANALISI FARMACOCINETICA COMPARTIMENTALE

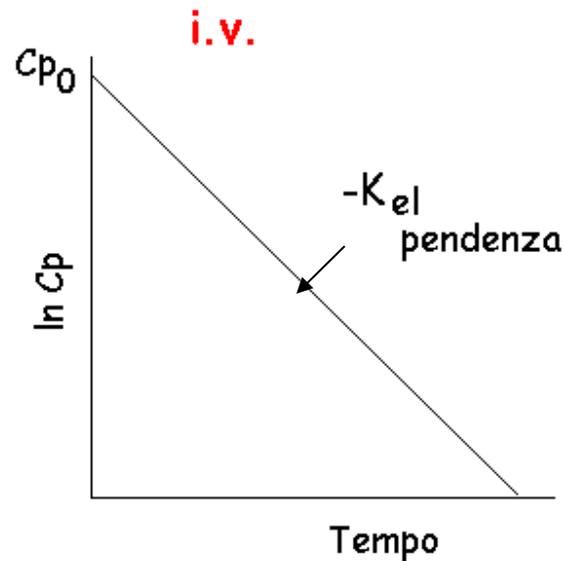
COMPARTIMENTO: tessuto o insieme di tessuti diversi che hanno un comportamento analogo nei confronti di una determinata sostanza

MODELLO MONOCOMPARTIMENTALE: ogni variazione che avviene nei livelli plasmatici di un farmaco si riflette in tutti i tessuti proporzionalmente.

MODELLO BICOMPARTIMENTALE: la concentrazione del farmaco diminuisce rapidamente dal plasma e dai tessuti più perfusi (compartimento centrale) e si distribuisce più lentamente nei tessuti meno perfusi (compartimento periferico). Si distingue una fase di distribuzione e una fase di eliminazione.

MODELLO TRICOMPARTIMENTALE: un terzo compartimento periferico è costituito dai tessuti più profondi scarsamente perfusi. Si distinguono una fase di distribuzione, una di eliminazione rapida ed una di eliminazione lenta.

MODELLO MONOCOMPARTIMENTALE



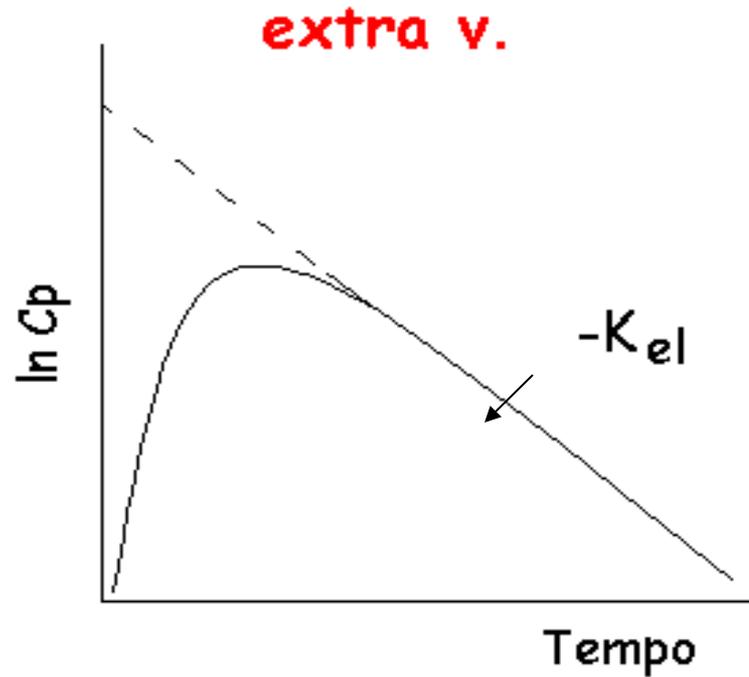
La variazione della concentrazione di farmaco nel compartimento è proporzionale alla concentrazione osservata in quel determinato momento secondo la costante Kel:

$$\frac{dC_p}{dt} = -K_{el} C_p \quad C_p(t) = C_{p0} \cdot e^{-K_{el} \cdot t} \quad \ln C_p(t) = \ln C_{p0} - K_{el} \cdot t$$

$$t = \frac{\ln \frac{C_{p0}}{C_p(t)}}{K_{el}}$$

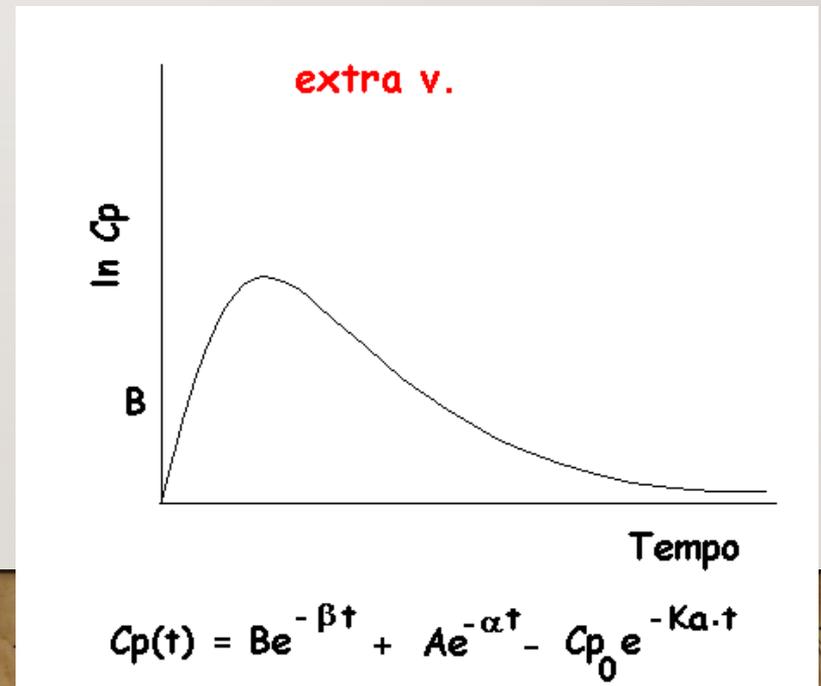
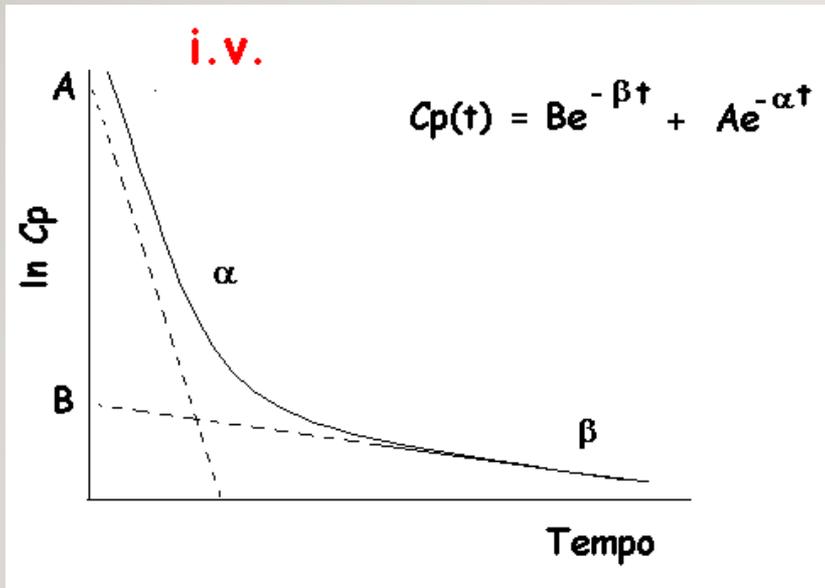
$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{K_{el}} = \frac{0.693}{K_{el}}$$

MODELLO MONOCOMPARTIMENTALE



$$C_p(t) = B e^{-K_{el} \cdot t} - A e^{-K_a \cdot t}$$

MODELLO BICOMPARTIMENTALE

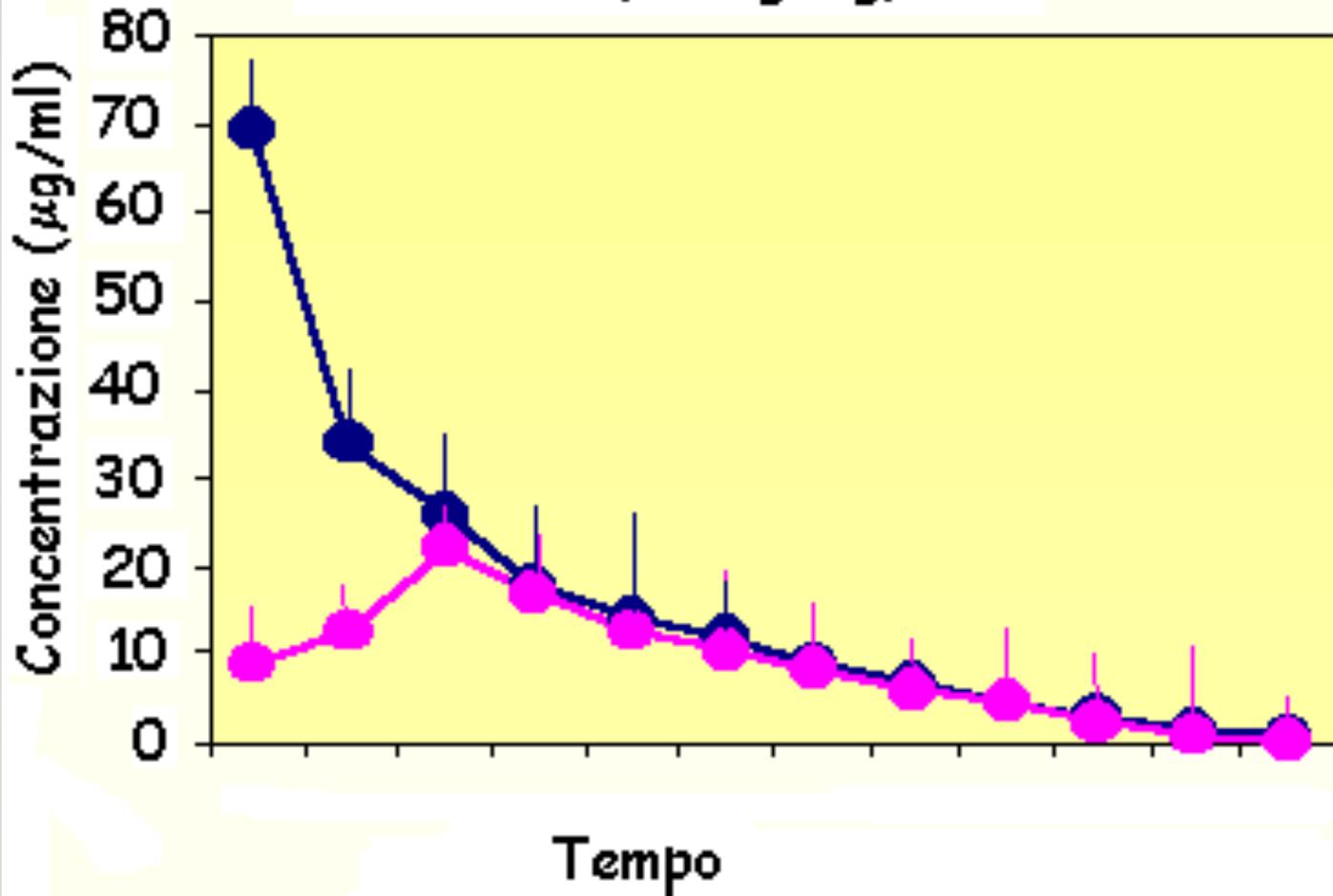


Esempio

Concentrazione plasmatica di tiamfenicolo (TAP) in vitelli trattati per via endovenosa e intramuscolare con una dose di 20 mg/kg

| Tempo (ore) | TAP ($\mu\text{g/ml}$) I.V. | TAP ($\mu\text{g/ml}$) I.M. |
|-------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 0.08 | 69.21 \pm 9.51 | 8.70 \pm 1.18 |
| 0.16 | 34.09 \pm 7.14 | 12.75 \pm 2.24 |
| 0.25 | 25.78 \pm 5.66 | 21.73 \pm 3.81 |
| 0.5 | 17.98 \pm 3.24 | 16.80 \pm 2.84 |
| 0.75 | 14.28 \pm 2.34 | 12.30 \pm 1.84 |
| 1 | 11.67 \pm 2.26 | 10.00 \pm 1.42 |
| 1.5 | 8.55 \pm 2.17 | 8.00 \pm 0.79 |
| 2 | 6.45 \pm 1.75 | 6.20 \pm 1.14 |
| 3 | 4.69 \pm 1.66 | 4.23 \pm 0.41 |
| 4 | 3.16 \pm 1.03 | 2.56 \pm 0.47 |
| 6 | 1.50 \pm 0.67 | 0.90 \pm 0.48 |
| 8 | 0.44 \pm 0.27 | 0.27 \pm 0.21 |

TAP Vitelli (20 mg/kg)

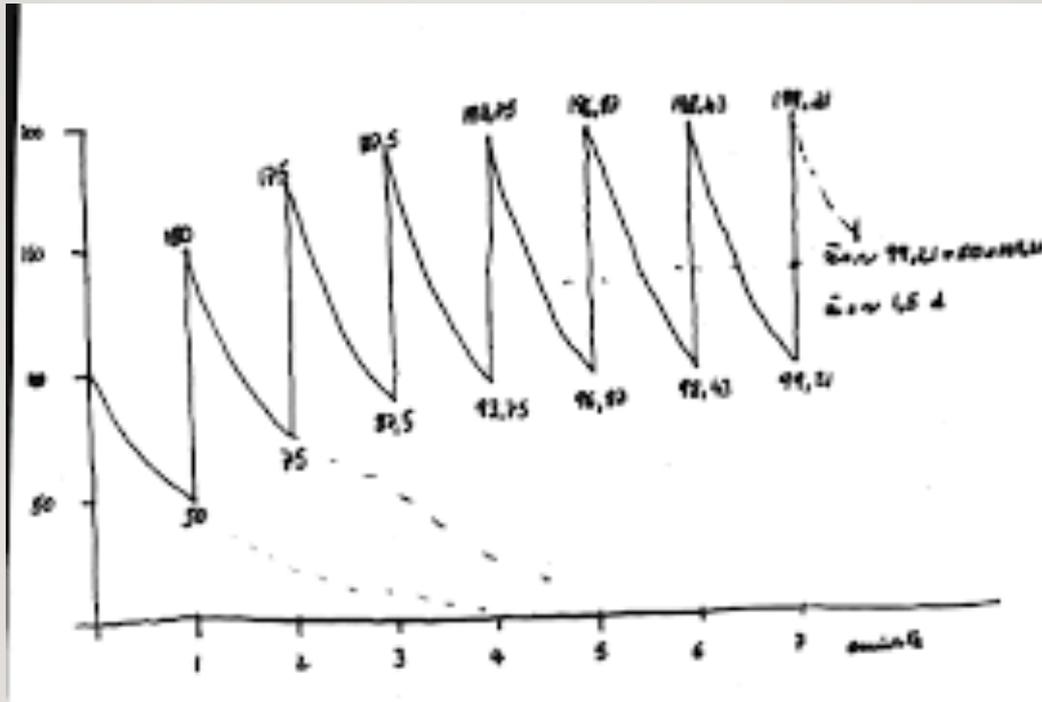


Esempio

Parametri farmacocinetici del tiamfenicolo (TAP) in vitelli trattati per via endovenosa e intramuscolare con una dose di 20 mg/kg

| Parametri | TAP I.V. | TAP I.M. |
|--|------------------|------------------|
| C_{max} ($\mu\text{g/ml}$) | 69.21 ± 9.51 | 16.52 ± 3.21 |
| T_{max} (h) | - | 0.36 ± 0.12 |
| AUC ($\text{mg} \times \text{h/ml}$) | 52.50 ± 6.85 | 41.19 ± 5.23 |
| V_d (l/kg) | 0.19 ± 0.02 | - |
| $T_{\frac{1}{2}}$ (h) | 1.75 ± 0.33 | 1.75 ± 0.33 |
| Cl (l/kg×h) | 0.38 ± 0.11 | 0.38 ± 0.11 |
| F% | - | 78.46 ± 0.79 |

Somministrazione ripetuta



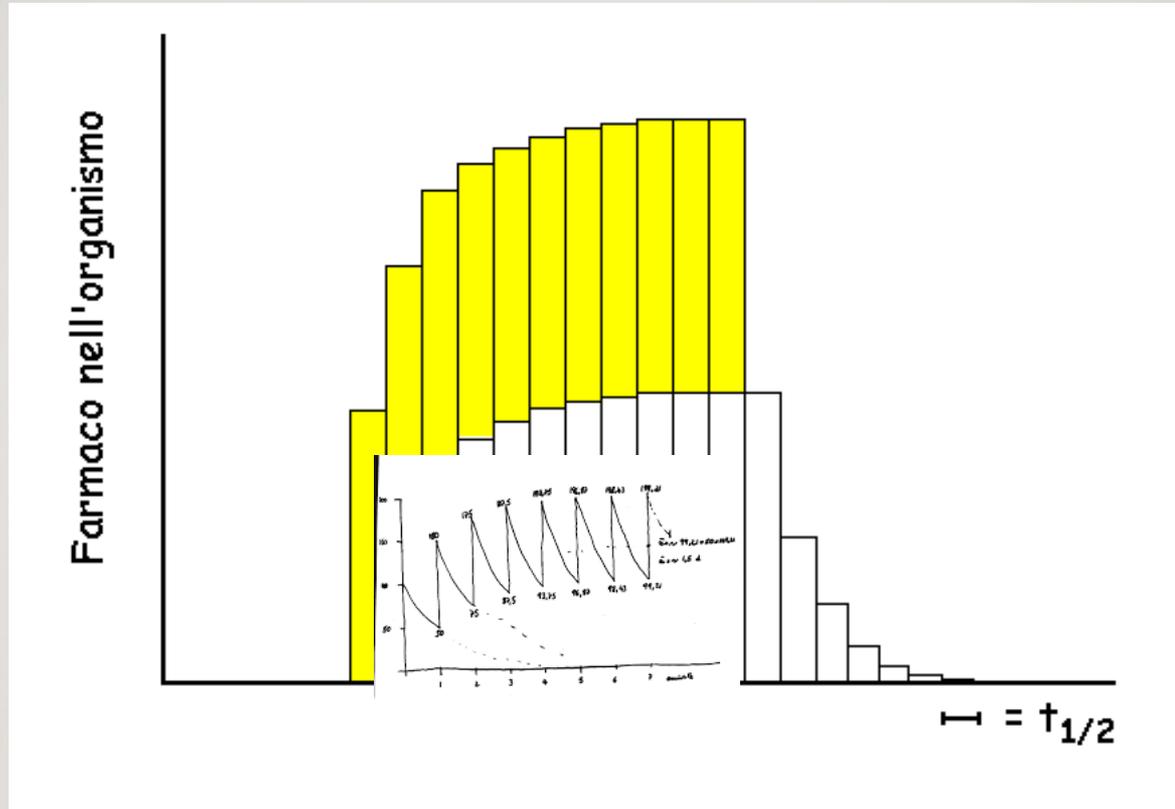
Somministrazione i.v. ripetuta di dosi uguali di un farmaco conferisce all'organismo le caratteristiche cinetiche di un sistema ad un compartimento; intervallo tra le dosi = $t_{1/2el}$. I rettangoli bianchi indicano la quantità di farmaco presente nell'organismo nel momento immediatamente precedente la somministrazione della dose; i rettangoli gialli rappresentano la dose e la somma indica la quantità di farmaco presente nell'organismo nel momento immediatamente successivo ad ogni somministrazione.

Somministrazione ripetuta



In teoria il plateau è raggiunto dopo un numero infinito di dosi e quindi di $t_{1/2}$, in realtà per $t=7 t_{1/2}$ si raggiunge il 99% del valore del plateau; lo stesso intervallo di tempo riduce la quantità di farmaco nell'organismo, a somministrazione interrotta.

Somministrazione ripetuta



Somministrazione i.v. ripetuta di dosi uguali di un farmaco che conferisce all'organismo le caratteristiche cinetiche di un sistema ad un compartimento; intervallo tra le dosi = $t_{1/2}$. I rettangoli bianchi indicano la quantità di farmaco presente nell'organismo nel momento immediatamente precedente la somministrazione della dose; i rettangoli gialli rappresentano la dose e la somma indica la quantità di farmaco presente nell'organismo nel momento immediatamente successivo ad ogni somministrazione.

Somministrazione di un farmaco.....

- **Attività quotidiana**
- **Posologia**
 - sicura ed efficace
 - stato fisiologico del paziente
 - natura e formulazione del farmaco
 - presenza di residui illegali
- **Risposta**
 - diversità individuale
 - età e specie animale
 - interazioni

Scopo finale...

UNA TERAPIA
INDIVIDUALIZZATA E RAZIONALE



La **FARMACOCINETICA CLINICA** permette al veterinario di aggiustare la posologia, studiata e stabilita negli animali sani, in funzione delle modificazioni che si verificano negli animali ammalati

Volumi di distribuzione

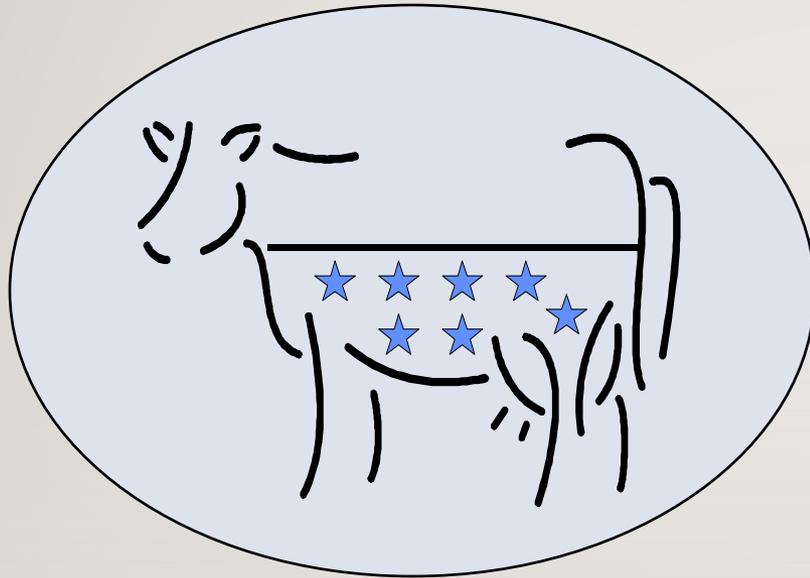
| Piccolo Vd (< 0.3 L/kg) | Medio Vd ($0.3 - 1$ L/kg) | Grande Vd (> 1 L/kg) |
|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| β -lattamine | sulfamidici | fluorochinoloni |
| aminoglicosidi | florfenicolo | trimetoprim |
| FANS | fenobarbital | tetracicline |
| | | macrolidi |
| | | cloramfenicolo |
| | | metronidazolo |
| | | rifampicina |

Fattori che modificano il Vd

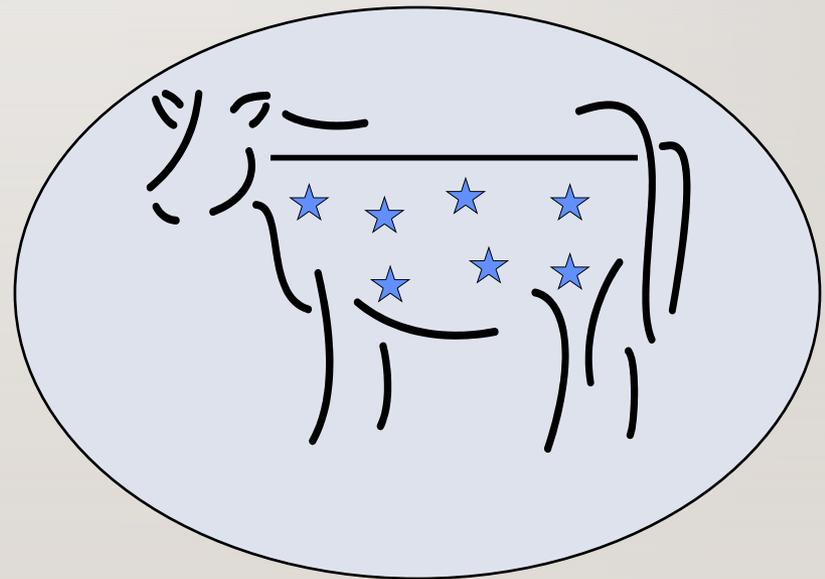
Per farmaci con piccolo Vd

- Cambiamenti del volume extracellulare o del pH
- Condizioni cliniche:
 - neonati/animali vecchi
 - emoconcentrazione e disidratazione
 - edema
 - variazioni del tasso di proteine
 - modificazioni dell'equilibrio acido-base

Volume di distribuzione



Bovina adulta
LC totali = 60%

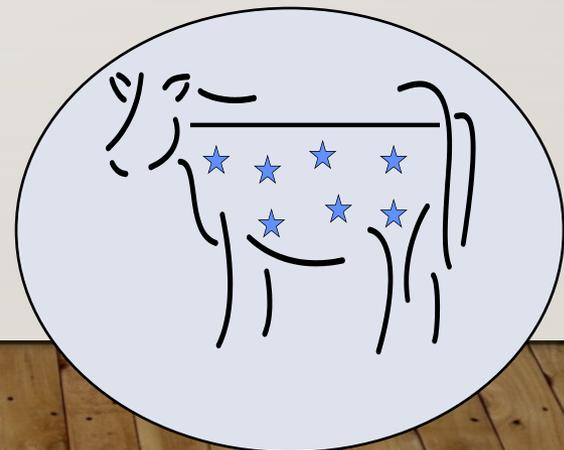
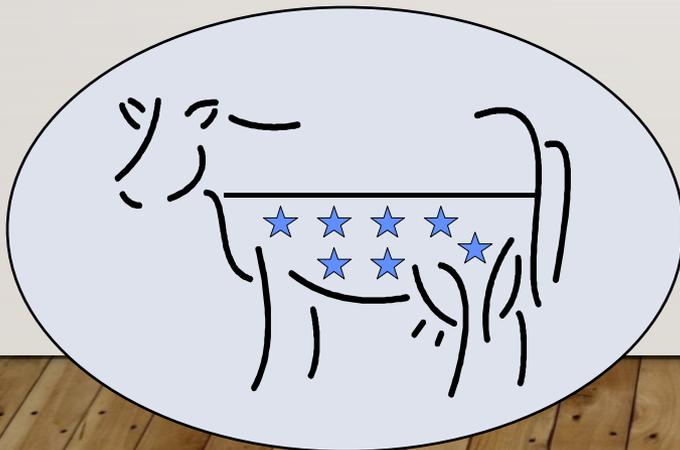


Vitello
LC totali = 80%

Volume di distribuzione

Tutte le condizioni che modificano la proporzione del liquido corporeo rispetto al peso richiedono un aggiustamento della dose di farmaci con basso volume di distribuzione

- Cavallo disidratato in stato di colica?
- Cane vecchio con scompenso cardiaco?
- Gatto investito in stato di shock?



Grado di ionizzazione



Acido non ionizzato in ambiente acido

Base non ionizzata in ambiente basico

Grado di ionizzazione

Acidi deboli

Basi deboli

Anfoteri

Penicilline

Aminoglicosidi

Fluorochinoloni

Cefalosporine

Macrolidi

Tetracicline

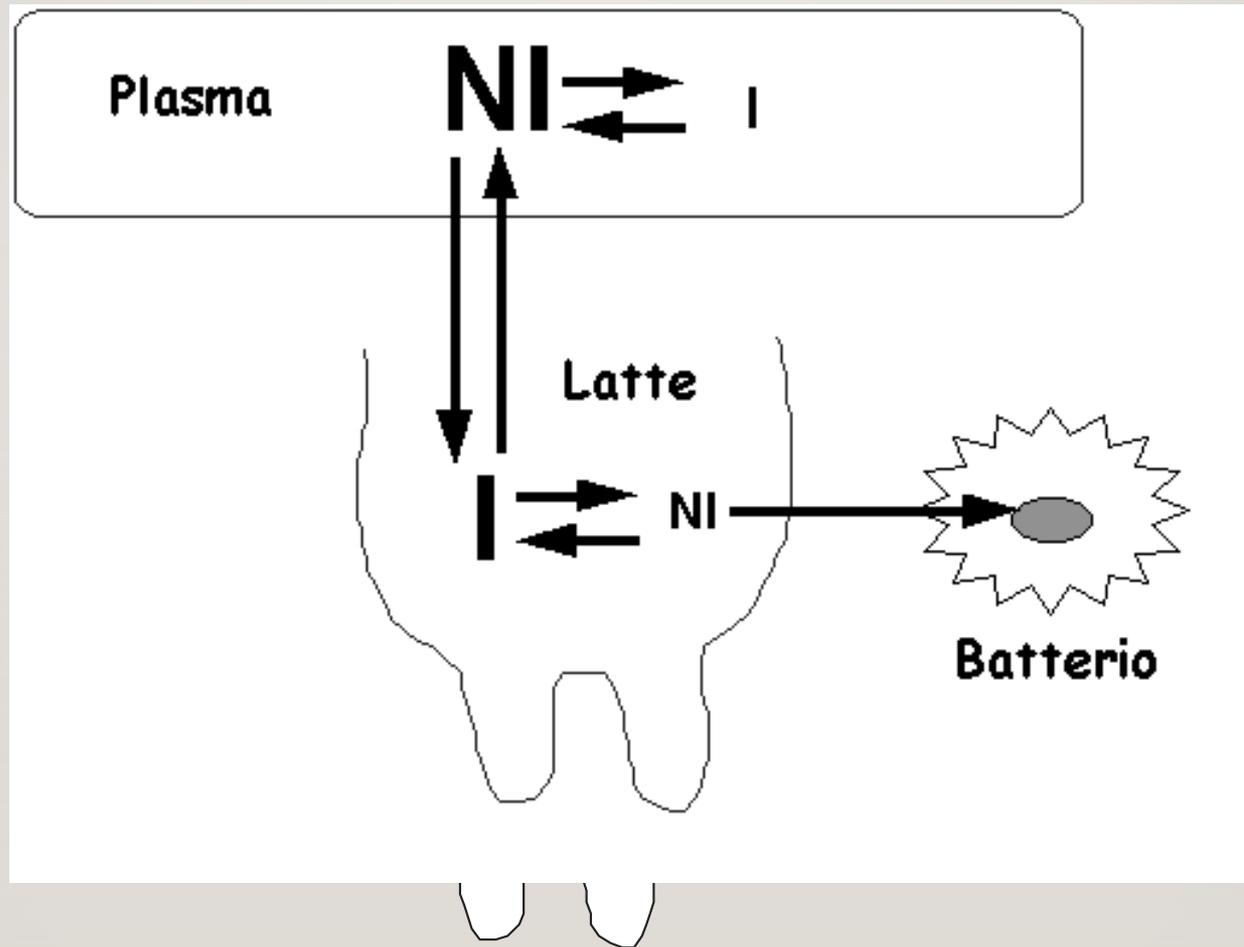
Sulfamidici

Cloramfenicolo

Somministrazione di un antibiotico per la mastite bovina

- Eritromicina
- base debole pKa 8.8
- Trattamento della mastite
- pH plasma = 7.4
- pH latte = 6.5

Eritromicina e mastite



Importanza della clearance

- Neonati

- \uparrow liquidi corporei = $\uparrow V_d$
- funzione renale ed epatica immature = \downarrow Cl e $\uparrow t_{1/2}$

Aumentare la dose e gli intervalli tra le dosi

- Insufficienza renale o epatica

- \downarrow Cl e $\uparrow t_{1/2}$

Aumentare l'intervallo tra le dosi

Importanza della clearance

- Stato di shock o disidratazione
 - ↓ V_d
 - ridurre la dose
- Induzione enzimatica
 - ↑ Cl et ↓ $t_{1/2}$
 - ridurre l'intervallo tra le dosi



Farmacologia Veterinaria pag. I – 87

Per approfondire

<http://www.galenotech.org/submenu/biofarmaceutica.htm>