



Farmacocinetica



**Movimento del farmaco
nell'organismo**

Farmacodinamica



**Interazione del farmaco
con l'organismo**

FARMACOCINETICA



Studia le variazioni delle concentrazioni nel tempo di un farmaco e/o dei suoi metaboliti nel sangue e nei diversi fluidi e tessuti .

Variazioni dovute ai processi di:

ASSORBIMENTO

DISTRIBUZIONE

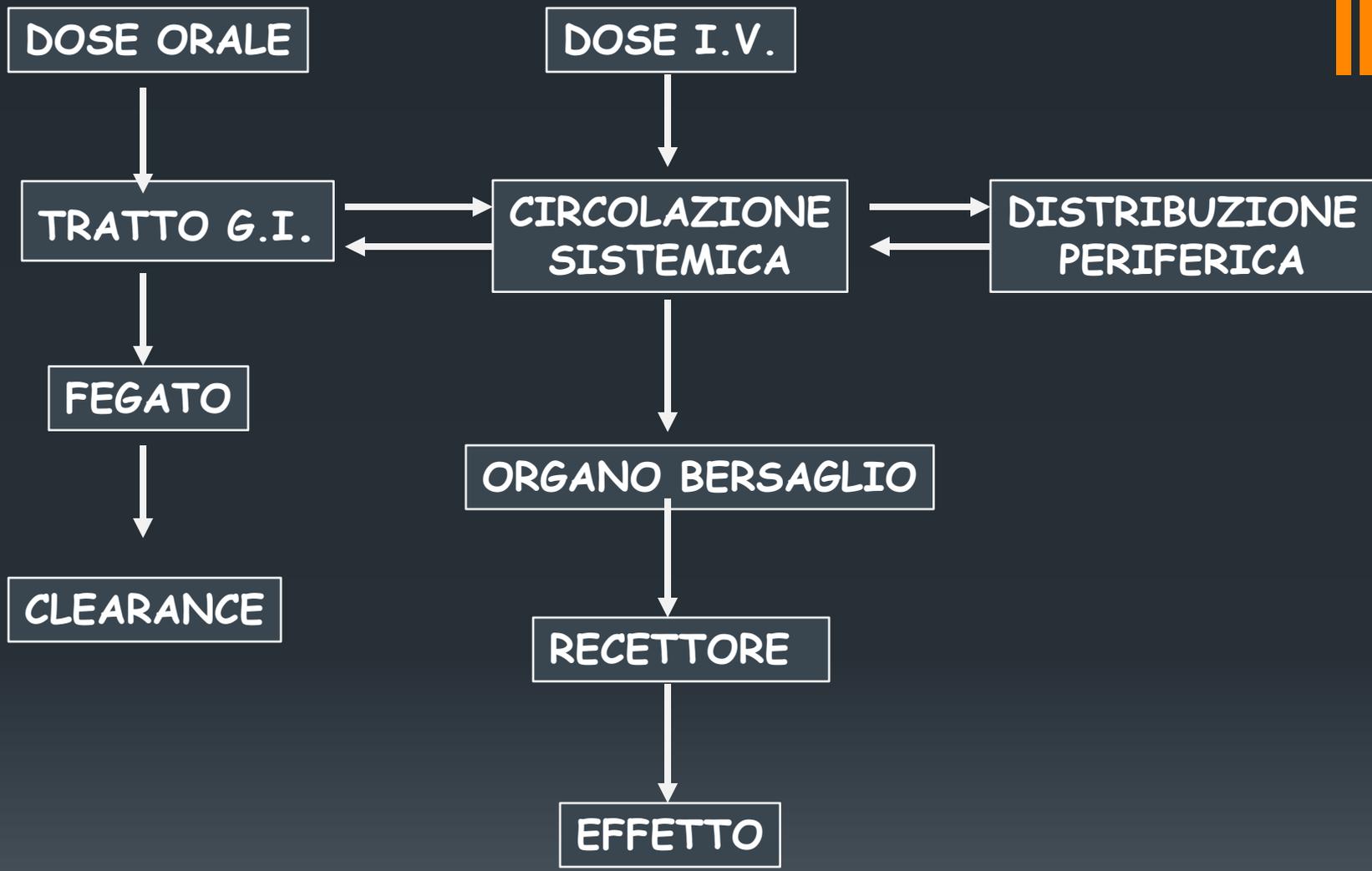
METABOLISMO

ELIMINAZIONE

ADME

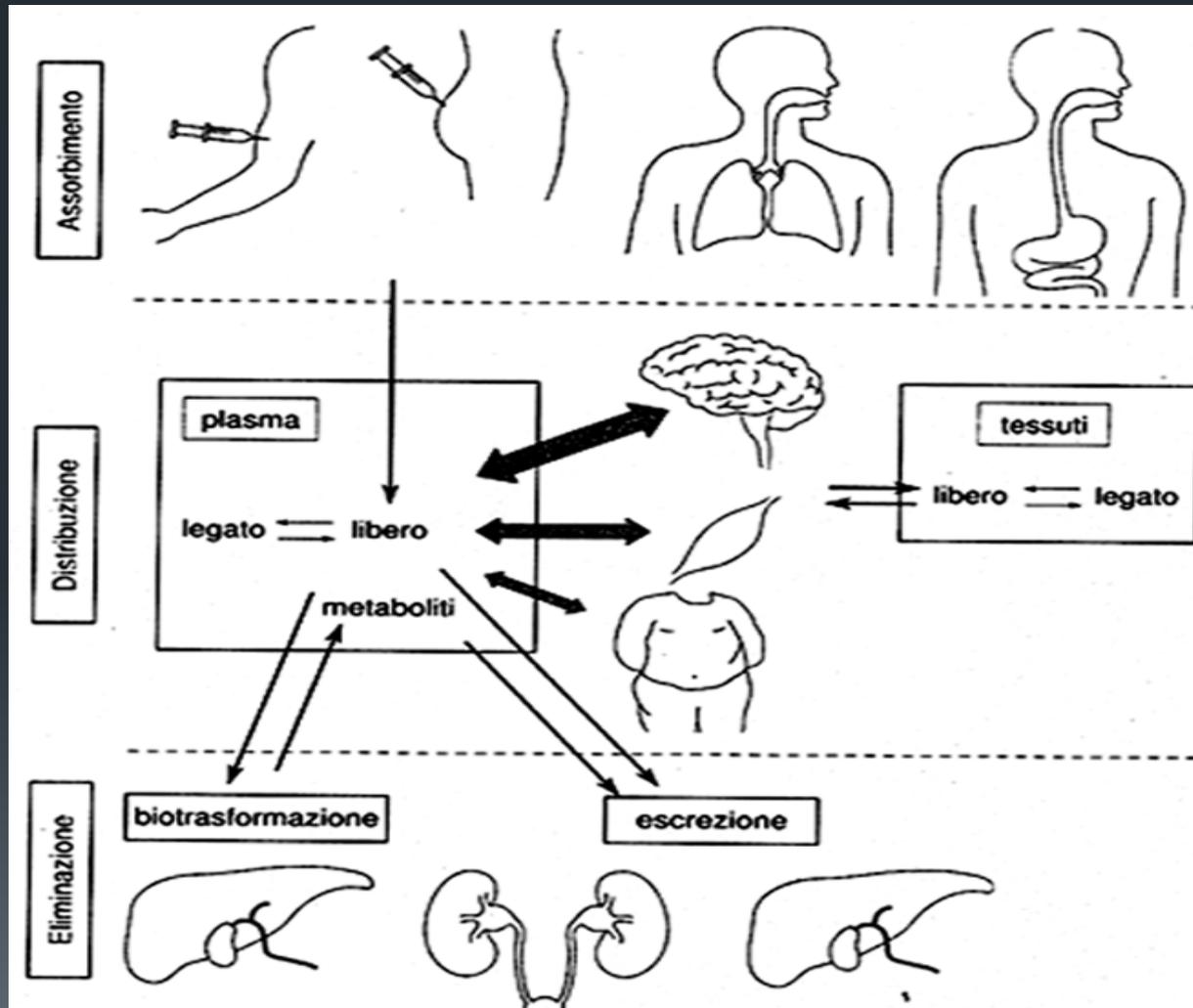
OBIETTIVI della farmacocinetica

- Sviluppare nuovi farmaci
- Selezionare la via di somministrazione
- Scegliere la forma farmaceutica
- Conoscere la capacità di accesso ad organi e tessuti
- Conoscere le vie metaboliche
- Caratterizzare i processi di eliminazione
- Stabilire le relazioni con la risposta farmacologica
- Migliorare i risultati dei trattamenti



Farmacocinetica

Può essere distinta in tre fasi



Concentración
plasmática

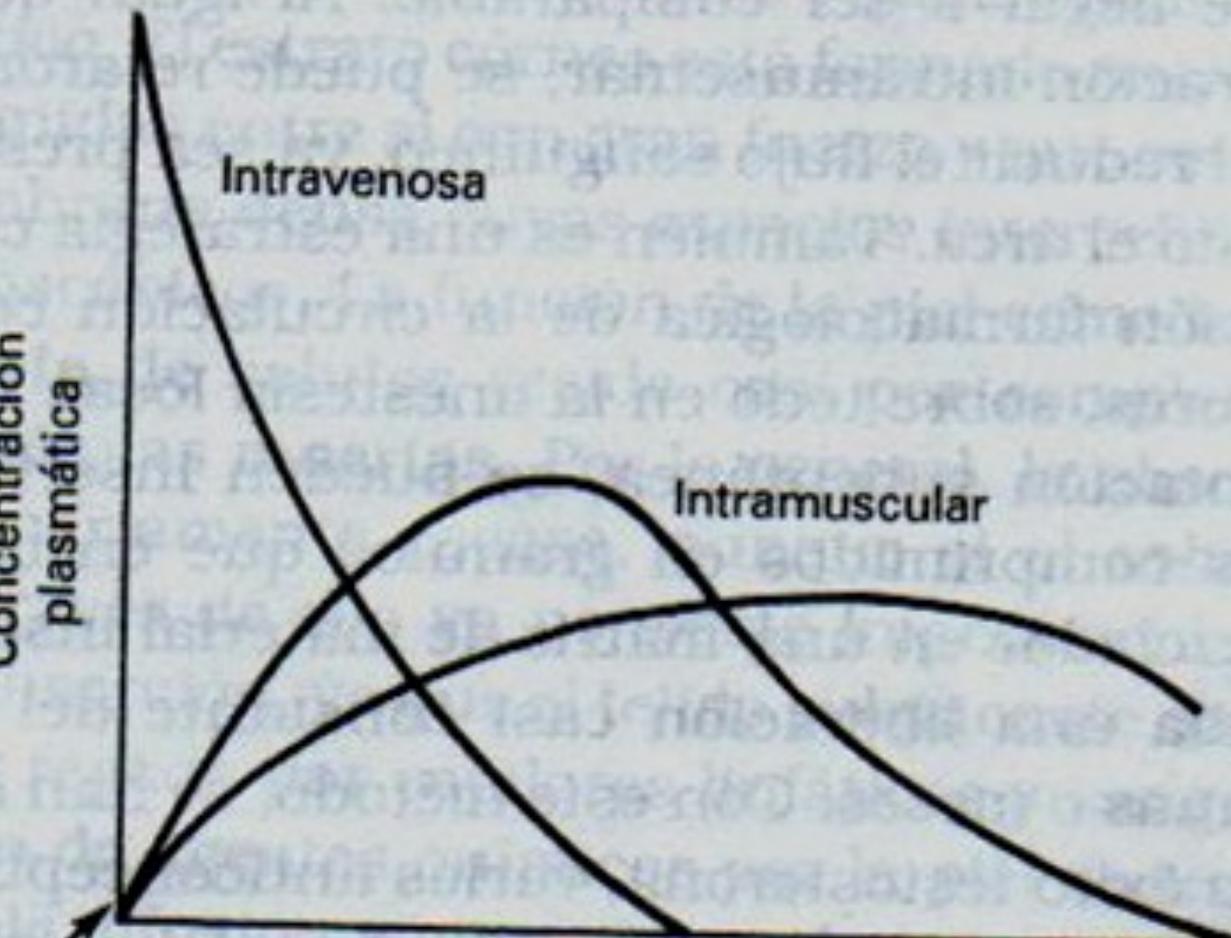
Intravenosa

Intramuscular

Subcutánea

Tiempo

Momento de la
administración



L'assorbimento.

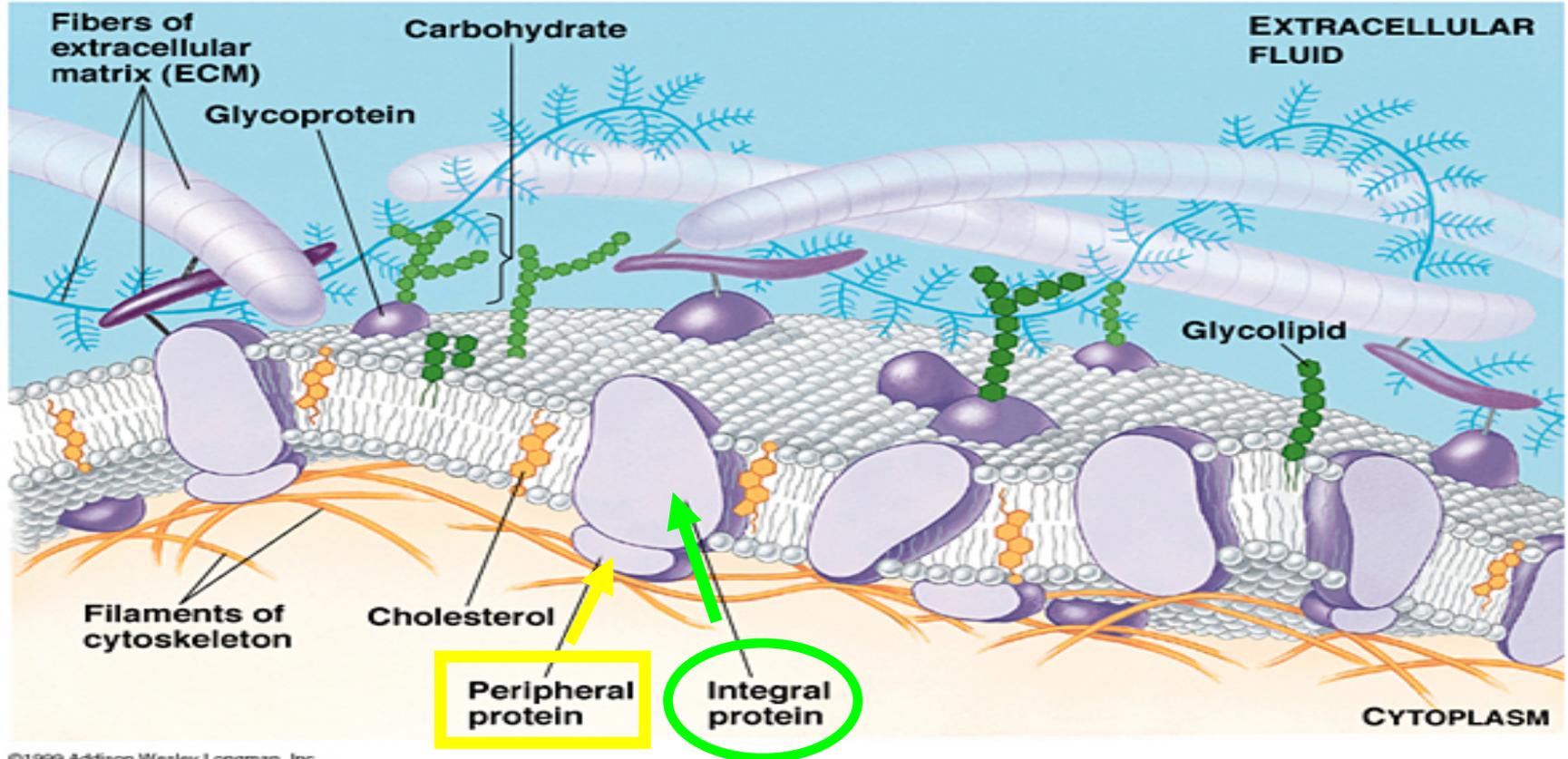
Il passaggio dei farmaci attraverso le membrane cellulare

L'assorbimento è quel movimento cinetico delle molecole di un farmaco dal sito di somministrazione o di contatto al sito d'azione.
(Biofase è la sede dell'organismo in cui il farmaco svolge l'azione. Sede in cui sono presenti i recettori)

Assorbimento esterno è il movimento delle molecole dal sito di contatto al sangue.

Assorbimento interno è il movimento delle molecole dal sangue alla biofase.

MEMBRANA CELLULARE



Costituita da un doppio strato fosfolipidico (le teste idrofile formano le superfici interna ed esterna e le code idrofobe si uniscono al centro della membrana).

Altri componenti: carboidrati, glicolipidi colesterolo e proteine (periferiche, disposte su entrambe le facce della membrana; integrali penetrano nella membrana e l'attraversano completamente)

Processi che consentono il movimento del farmaco all'interno dell'organismo



Fattori dipendenti dal farmaco

- ❖ dimensioni e forma molecolare
- ❖ solubilità in acqua e lipidi
- ❖ grado di ionizzazione
- ❖ solubilità in acqua e lipidi della forma ionizzata

Fattori dipendenti dalle membrane cellulari:



Passaggio dei farmaci attraverso le membrane biologiche
in funzione delle loro caratteristiche chimico-fisiche

| Caratteristiche del farmaco | Passaggio attraverso le membrane biologiche |
|---|---|
| | PROCESSO PASSIVO |
| Sostanze idrosolubili, non ionizzabili, con diametro molecolare inferiore a 4 Å (acqua, urea, alcool) | - <i>Filtrazione</i> attraverso i pori |
| Elettroliti deboli (la maggior parte dei farmaci) | - Diffusione semplice della forma indissociata. Il trasferimento dipende dal pKa della sostanza e dal gradiente di pH ai due lati della membrana |
| | MECCANISMO DI TRASPORTO |
| Sostanze idrosolubili non ionizzate con diametro superiore a 4 Å (glucosio) | - <i>Diffusione facilitata</i> senza dispendio energetico per mezzo di un trasportatore |
| Acidi e basi organiche ionizzate | - <i>Trasporto attivo</i> con dispendio energetico mediante un trasportatore |
| Proteine ed altre grosse molecole | - <i>Fagocitosi e pinocitosi</i> (trasporto vescicolare) |

LA DIFFUSIONE PASSIVA OBBEDISCE ALLA LEGGE DI FICK:

$$\text{Flusso molare: } (C1 - C2) \times D \times A/d$$

flusso molare: velocità del passaggio dal compartimento 1 al
compartimento 2

C1 e C2: concentrazione del farmaco (F) nei due compartimenti (C)

D: coefficiente di diffusione, che dipende sia da F che da C, cioè può
essere identificato come il coefficiente di ripartizione

A: area delle membrane che F deve attraversare

d: spessore delle membrane da attraversare

COEFFICIENTE DI RIPARTIZIONE

13

E' molto importante la solubilità del farmaco nel doppio strato lipidico, misurata dal

COEFFICIENTE DI RIPARTIZIONE

che indica come un farmaco si distribuisce

in una soluzione contenente H₂O e olio:

$$\begin{array}{l} \text{COEFFICIENTE DI} \\ \text{RIPARTIZIONE} \end{array} = \frac{\text{[farmaco] nella fase oleosa}}{\text{[farmaco] nella fase acquosa}}$$

Se > 1 il farmaco è lipofilo e diffonde facilmente

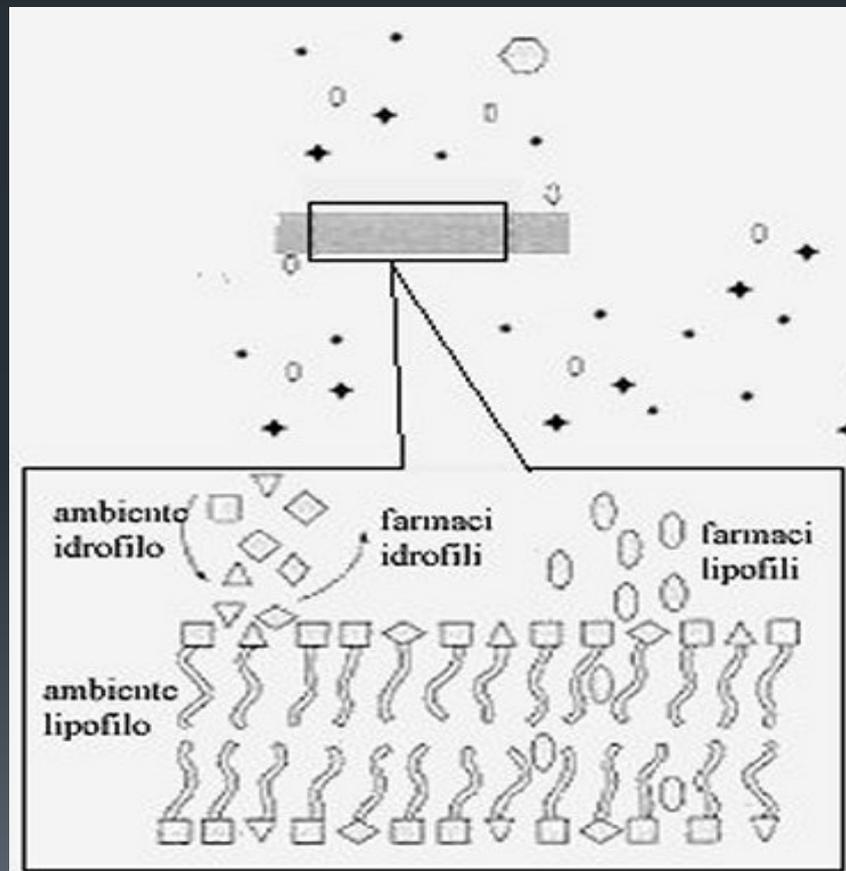
Se < 1 il farmaco è idrofilo e non diffonde facilmente

Il coefficiente di ripartizione non è un parametro fisso, ma può variare in diverse situazioni, per esempio:

- per metabolizzazione del farmaco
- la maggior parte dei farmaci sono acidi o basi deboli, quindi il coefficiente varia a seconda del pH dell'ambiente nel quale si trovano (questa variabile può essere sfruttata anche per aumentare la velocità di eliminazione: alcalinizzazione delle urine in caso di avvelenamento da barbiturici)

LA MAGGIOR PARTE DEI FARMACI E' ASSORBITA PER DIFFUSIONE PASSIVA DELLA FORMA NON-IONIZZATA

14



LEGGE DI AZIONE DI MASSA



$$K_a = \frac{[H^+] [A^-]}{[HA]}$$

$$[H^+] = K_a \frac{[HA]}{[A^-]}$$

$$\text{Log } [H^+] = \text{Log } K_a + \text{Log } \frac{[HA]}{[A^-]}$$

$$\text{pH} = -\text{Log } [H^+]$$

$$\text{p}K_a = -\text{Log } K_a$$

$$\text{pH} = \text{p}K_a + \text{Log } \frac{[A^-]}{[HA]}$$

$$\frac{[A^-]}{[HA]} = 10^{\text{pH} - \text{p}K_a}$$

EQUAZIONE DI
HENDERSON - HASSELBACK

ASSORBIMENTO GASTRICO DI UN SOSTANZA ACIDA (es.: acido acetilsalicilico pKa = 3,4)

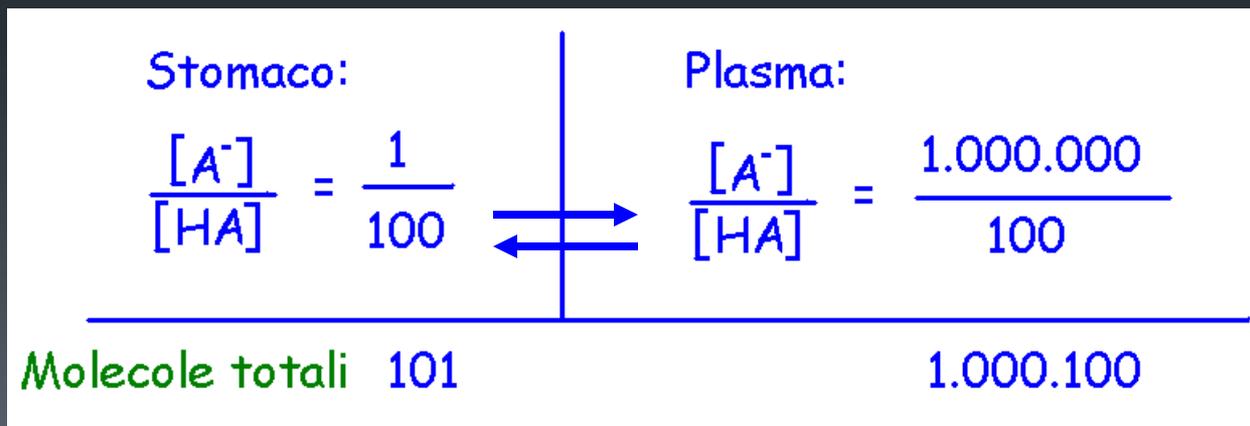
Stomaco: pH = 1,4
Plasma: pH = 7,4

Stomaco:

$$\frac{[A^-]}{[HA]} = 10^{1,4 - 3,4} = 10^{-2}$$

Plasma:

$$\frac{[A^-]}{[HA]} = 10^{7,4 - 3,4} = 10^4$$



FATTORI CHE CONDIZIONANO L'ASSORBIMENTO DI UN FARMACO

Caratteristiche del farmaco: massa molecolare, stato fisico, carica, stabilità, solubilità....

Proprietà dell'organismo: morfologia e dimensioni della superficie assorbente, perfusione dell'area assorbente, specie, razza, età, stato nutrizionale, stato di salute.....

Caratteristiche dell'esposizione: dose, via di somministrazione, durata del contatto con la superficie assorbente....

Fattori esogeni: formulazione, interazione con altre sostanze, condizioni fisiche (es. temperatura).....

VIE DI SOMMINISTRAZIONE

NATURALI

ORALE
CUTANEA
POLMONARE
RETTALE
MAMMARIA
CONGIUNTIVALE

ARTIFICIALI

ENDOVENOSA
INTRAMUSCOLARE
SOTTOCUTANEA
INTRAPERITONEALE

EPIDURALE
INTRARTICOLARE
INTRAMIDOLLARE
INTRARTERIOSA

Vie parenterali: al di fuori del tratto gastroenterico

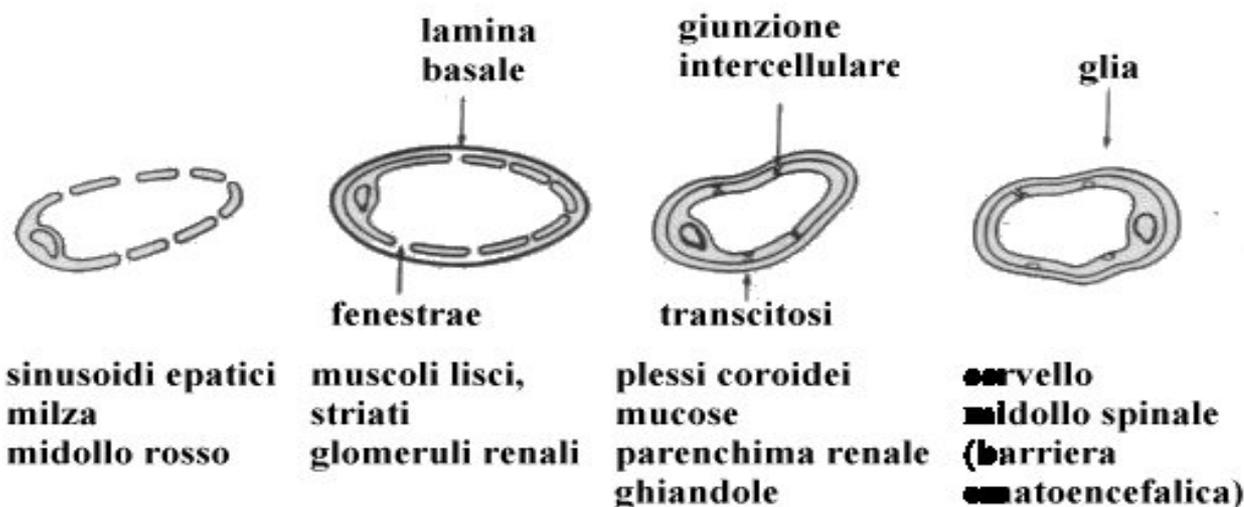
In definitiva l'entità dell'assorbimento di un farmaco dipende dal suo **pKa**, dalla sua **lipofilia** e dal **pH** del mezzo. Questi tre parametri sono tra loro correlati nella cosiddetta **ipotesi della ripartizione in funzione del pH**:

- Il tratto GI, al pari di altre membrane, si comporta come una barriera lipofila
- Acidi e basi sono assorbiti di preferenza in forma indissociata
- La maggior parte dei farmaci è assorbita per diffusione passiva
- La velocità di assorbimento e la quantità di farmaco assorbita sono correlate al coefficiente di ripartizione:
 - > liposolubilità > assorbimento
- Acidi deboli e farmaci neutri possono essere assorbiti nello stomaco, ma non le basi.

FATTORI CHE CONDIZIONANO L'ASSORBIMENTO GASTROINTESTINALE

- Legge di azione di massa
- Equazione di Henderson-Hasselbach
- Fase farmaceutica (disintegrazione e dissoluzione)
- Area della superficie di assorbimento
- Velocità del flusso ematico
- Resistenza al pH gastrico, agli enzimi dello stomaco, dell'intestino e della flora intestinale
- Trasporto specializzato
- Circolo enteroepatico
- Effetto di primo passaggio

I capillari sanguigni hanno un'organizzazione morfo-funzionale diversa a seconda della sede in cui si trovano



permeabilità capillare

QUINDI:
la permeabilità del letto vascolare ad un certo farmaco è diversa a seconda del distretto irrorato

ASSORBIMENTO POLMONARE (gas, vapori e liquidi volatili)

- ❖ Cellule epiteliali degli alveoli ed endotelio dei capillari ampiamente fenestrati
- ❖ Flusso ematico elevato
- ❖ Coefficiente di ripartizione liquido/gas

 Rapporto di solubilità sangue/gas (etilene)

 Assorbimento con maggiore velocità di circolo ematico

 Rapporto di solubilità sangue/gas (cloroformio)

 Assorbimento con maggiore frequenza e profondità del respiro

Assorbimento attraverso la cute

Caratteristiche chimico-fisiche del farmaco
(principio attivo ed eccipienti)

Struttura della cute

- strato corneo ed annessi cutanei
- regione corporea della sede di somministrazione
- Il grado di vascolarizzazione
- grado di idratazione

Fattori ambientali

- Umidità
- temperatura

DISTRIBUZIONE

Processo di ripartizione in tre fasi liquide:

- Plasma
- Fluidi extracellulari
- Fluidi intracellulari

Nell'attraversare le varie membrane biologiche (cioè nel processo di **distribuzione** tra i diversi distretti dell'organismo), la concentrazione del farmaco tende a diminuire progressivamente per effetto dell'**escrezione**, dell'**inattivazione metabolica** e dell'accumulo in **siti di deposito**, quali ad es. i grassi e le proteine plasmatiche.

Il deposito o accumulo è di norma reversibile ed il farmaco accumulato viene rimesso in libertà (secondo la legge d'azione di massa) via via che la sua concentrazione ematica diminuisce, comportandosi come farmaco ad azione protratta o forma ritardo:



dove F = farmaco, P = proteina, FP = complesso farmaco-proteina.

In genere il complesso FP costituisce una riserva del farmaco, in forma inattiva, che nel frattempo non subisce trasformazioni metaboliche né viene eliminato per escrezione.

Fattori che influenzano la distribuzione di un farmaco

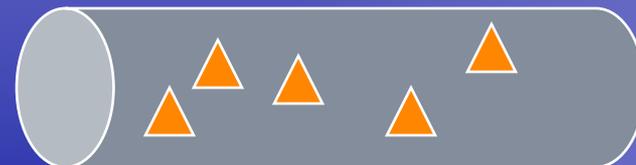
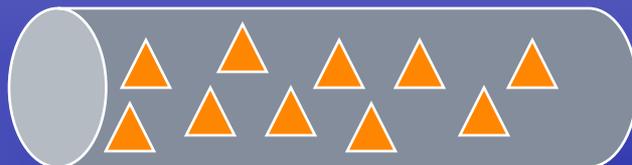
- Caratteristiche fisico-chimiche del farmaco**
- Fissazione proteica della molecola**
- Irrorazione degli organi**
- Affinità specifica dei tessuti**

Alla somministrazione
Farmaco idrosolubile

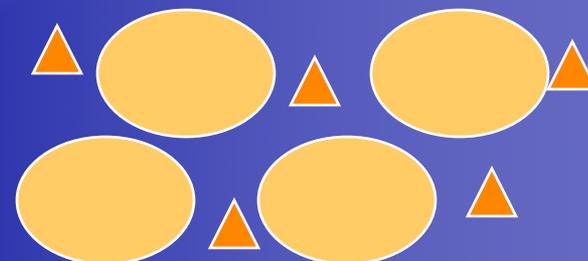
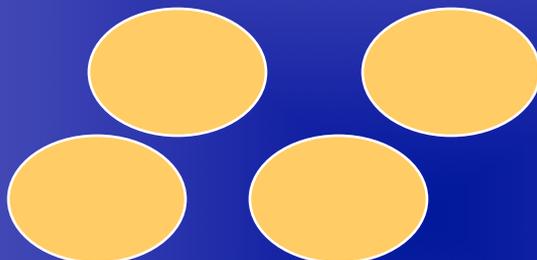
All'equilibrio



Plasma

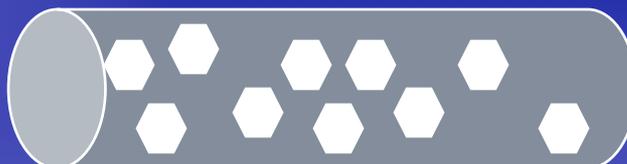


Cellule

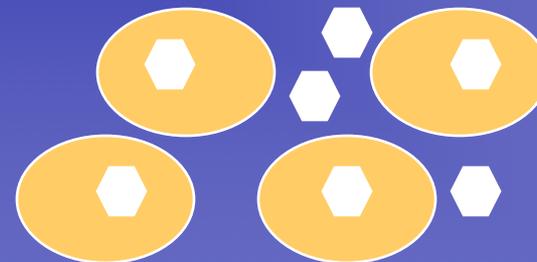
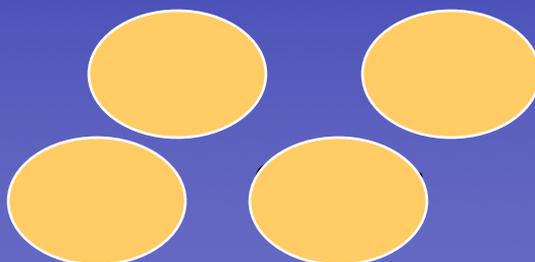


Farmaco liposolubile

Plasma



Cellule



Legame alle proteine

- **Alle albumine e alle glicoproteine**
- **Il farmaco legato non attraversa le membrane**
- **Equilibrio continuo tra parte libera e legata**

Distribuzione di un farmaco tra due soluzioni proteiche

| 50% legato | 90% legato |
|---------------------|---------------------|
| Farmaco libero (5) | Farmaco libero (1) |
| Farmaco legato (5) | Farmaco legato (9) |
| Farmaco totale (10) | Farmaco totale (10) |

Diagram illustrating the distribution of a drug between two protein solutions. The table shows the amount of free and bound drug in each solution, and the total amount of drug.

Annotations:

- Two vertical black arrows point from the 'Farmaco libero (5)' cell to the 'Farmaco legato (5)' cell.
- Two horizontal yellow arrows point from the 'Farmaco libero (5)' cell to the 'Farmaco libero (1)' cell.
- A yellow horizontal line is drawn under the 'Farmaco legato (5)' and 'Farmaco legato (9)' cells.
- A yellow diagonal line is drawn through the 'Farmaco legato (5)' and 'Farmaco legato (9)' cells.

Farmaci molto legati...

- **Legati alle albumine o alle glicoproteine alfa:**
 - **FANS**
 - **warfarin**
 - **ceftiofur**
 - **doxiciclina**
 - **furosemide**
 - **chinidina**
 - **diazepam**
 - **propranololo**

Fattori che modificano il legame farmaco-proteico

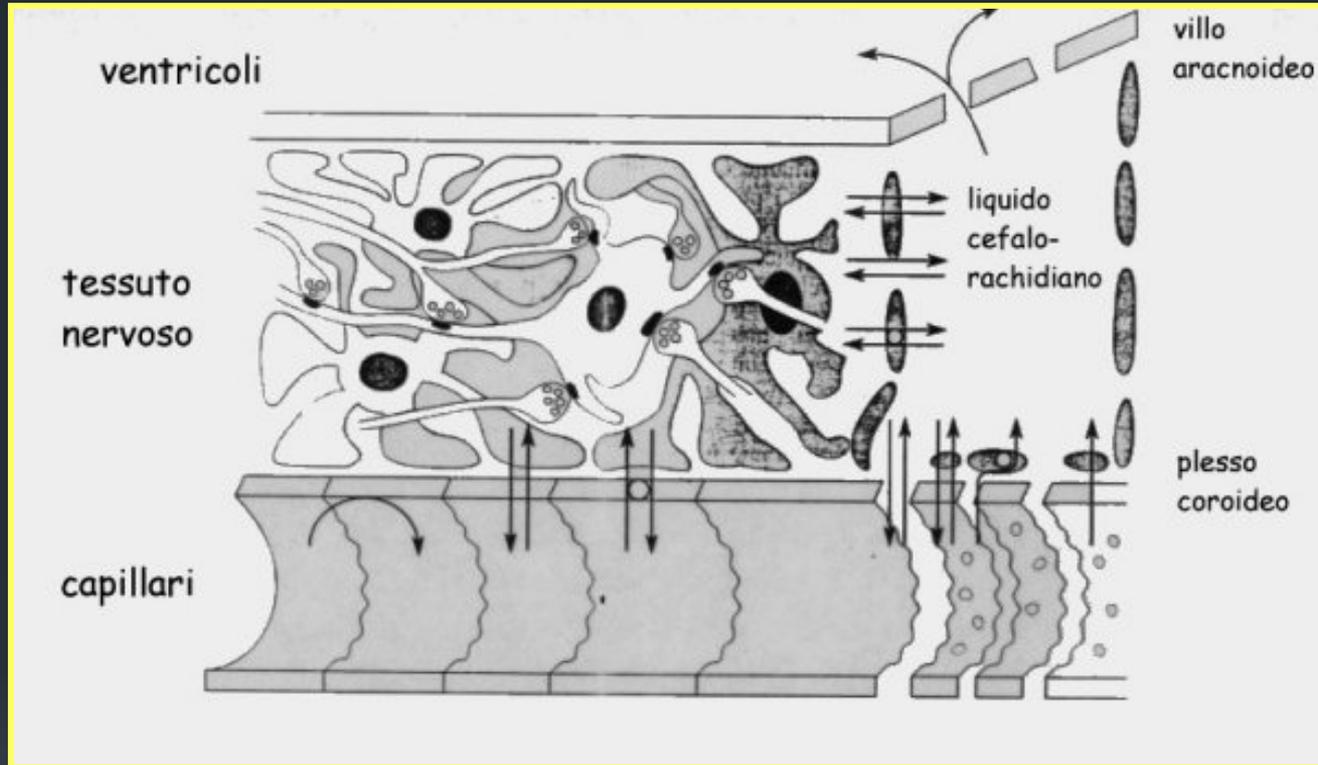
- **Ogni modifica n° delle proteine plasmatiche:**
 - Insufficienza epatica
 - Insufficienza renale
 - Enteropatie
 - Parassitosi
 - Ustioni
- **Se aumenta la quota libera:**
 - Aumento dell'effetto
 - Aumento della velocità di eliminazione

Barriera ematoencefalica

Non rappresenta un ostacolo assoluto al passaggio degli xenobiotici nel sistema nervoso centrale, ma fattori anatomici e fisiologici ne riducono la permeabilità:

- le cellule endoteliali dei capillari cerebrali hanno giunzioni serrate e i pori sono virtualmente assenti
- le cellule endoteliali stesse contengono un carrier proteico ATP-dipendente in grado di trasportare alcune sostanze in direzione del sangue
- i capillari del sistema nervoso centrale sono in gran parte avvolti dai processi delle cellule gliali

LA BARRIERA EMATOENCEFALICA



L'endotelio dei vasi cerebrali ha caratteristiche morfologiche e funzionali che permettono la realizzazione della barriera ematoencefalica che impedisce l'ingresso nel liquido interstiziale di qualunque sostanza incapace di diffondere liberamente attraverso le membrane

La Barriera Emato-Encefalica Contribuisce all'Omeostasi del Sistema Nervoso Centrale

I CAPILLARI DEL SNC SONO SIGILLATI DA GIUNZIONI SERRATE

I gas respiratori ed alcune molecole liposolubili diffondono liberamente.

Le sostanze nutritive vengono trasportate attivamente.

Quelle che potrebbero turbare l'omeostasi del SNC vengono bloccate.

GLI ASTROCITI SVOLGONO UN RUOLO FONDAMENTALE NEL PROMUOVERE LE GIUNZIONI SERRATE

Nel SNC possono quindi penetrare solamente:

- farmaci con un adeguato coefficiente di distribuzione (direttamente dipendente dal coefficiente di ripartizione)
- farmaci capaci di utilizzare i sistemi di trasporto presenti a livello della barriera ematoencefalica

Lo stato di impermeabilità è ridotto a livello dei plessi coroidei e di altre regioni periventricolari, dove hanno normalmente luogo i processi di filtrazione e secrezione. Inoltre, l'impermeabilità della barriera è ridotta in corso di infiammazione e infezione (meningite).

Barriera emato-testicolare

Localizzata tra il lume del capillare interstiziale e il lume del tubulo seminifero è costituita da endotelio capillare, lamina basale capillare, endotelio linfatico, cellule mioidi, lamina basale del tubulo seminifero e cellule del Sertoli

Barriera placentare

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.

Consiste di numerosi strati di cellule interposti tra la circolazione fetale e quella materna, strati che variano con il periodo di gestazione e da una specie all'altra

| | TESSUTI MATERNI | | | TESSUTI FETALI | | | Specie |
|------------------|-----------------|------------|----------|--------------------------|------------|---|-----------------|
| | endotelio | tess.conn. | epitelio | trofoblasto endotelio | tess.conn. | | |
| Epiteliocoriale | + | + | + | + | + | + | Maiale, cavallo |
| Sindesmocoriale | + | + | - | + | + | + | Bovini, ovini |
| Endoteliocoriale | + | - | - | + | + | + | Cane, gatto |
| Emocoriale | - | - | - | + | + | + | Uomo, scimmia |
| Emoendocoriale | - | - | - | - | - | + | Ratto, coniglio |

Il metabolismo

- Per **metabolismo** dei farmaci, intendiamo le trasformazioni (chimiche) a cui vanno incontro i farmaci, una volta assorbiti, ad opera di enzimi appartenenti al corredo genico dell'organismo.
- La **degradazione (o metabolismo presistemico)** è una trasformazione chimica del farmaco operata e da enzimi non appartenenti al corredo genico dell'organismo oppure da agenti chimico-fisici.

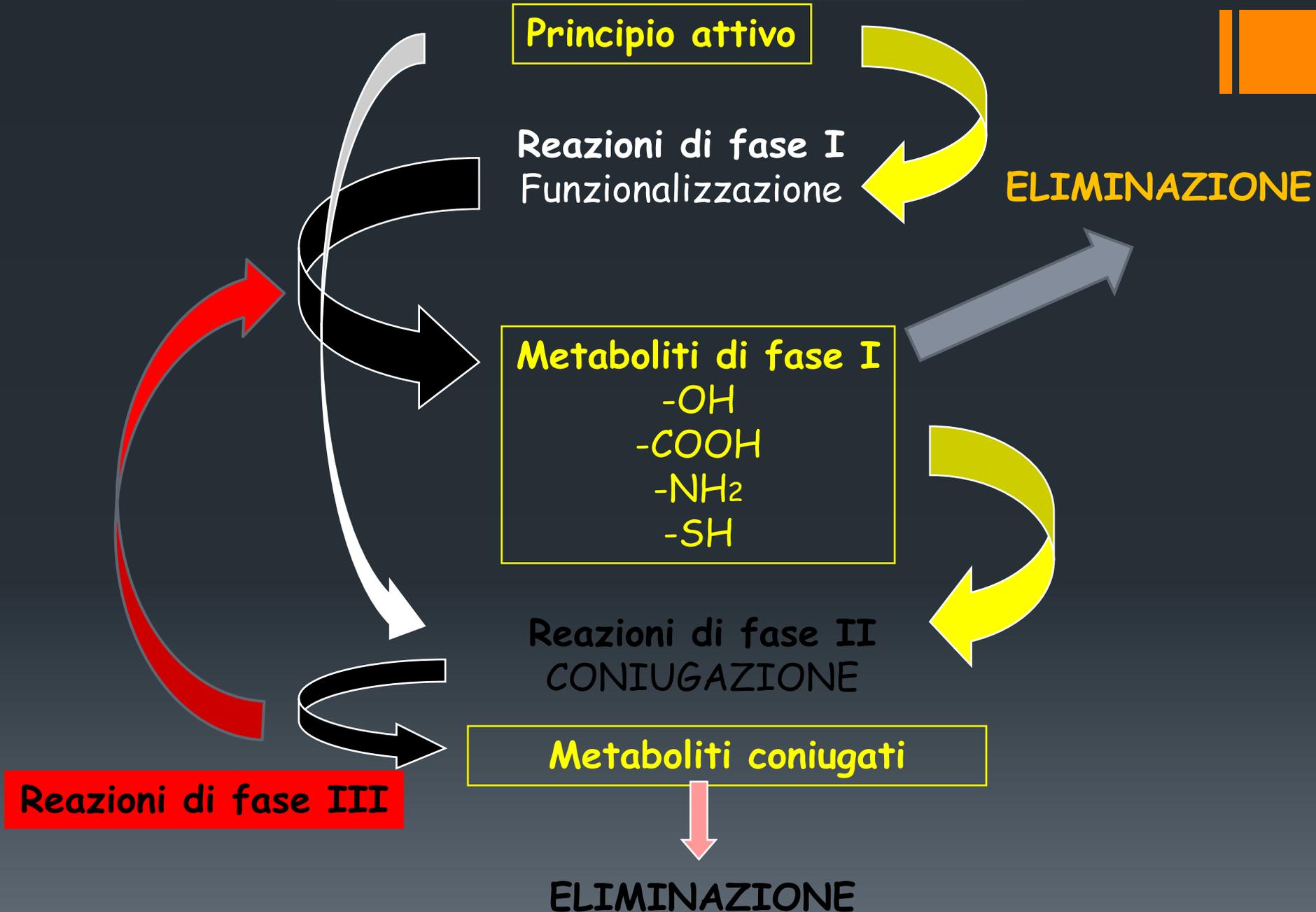
Perché i farmaci vengono metabolizzati?

- Il metabolismo fa sì che i prodotti del metabolismo (metaboliti) siano idrosolubili (eliminabili con l'urina).**
- Gli enzimi metabolizzanti sono in genere poco specifici, meta-bolizzano cioè molti substrati diversi (ma con un dominio strutturale comune).**
- Alcuni enzimi sono deputati solo al metabolismo dei xenobiotici, altri sono coinvolti anche nella sintesi o metabolismo di composti endogeni.**
- L'organo più ricco di enzimi metabolizzanti è il fegato. Altri organi o tessuti con significativa capacità metabolica sono i polmoni, i reni, il sangue.**
- Alcuni tessuti hanno un'elevata concentrazione di enzimi metabolizzanti (mucosa nasale, cristallino), ma il loro contributo al metabolismo sistemico è pressoché nullo dato il loro piccolo volume.**

Localizzazione intracellulare degli enzimi

- ⦿ Un determinato enzima ha in genere un'unica localizzazione intracellulare.
- ⦿ Nel fegato gli enzimi sono localizzati principalmente nel reticolo endoplasmatico (enzimi **microsomiali**) e nel citosol. Un numero minore di enzimi è localizzato nei mitocondri, nei lisosomi, nel nucleo.

Principali reazioni metaboliche

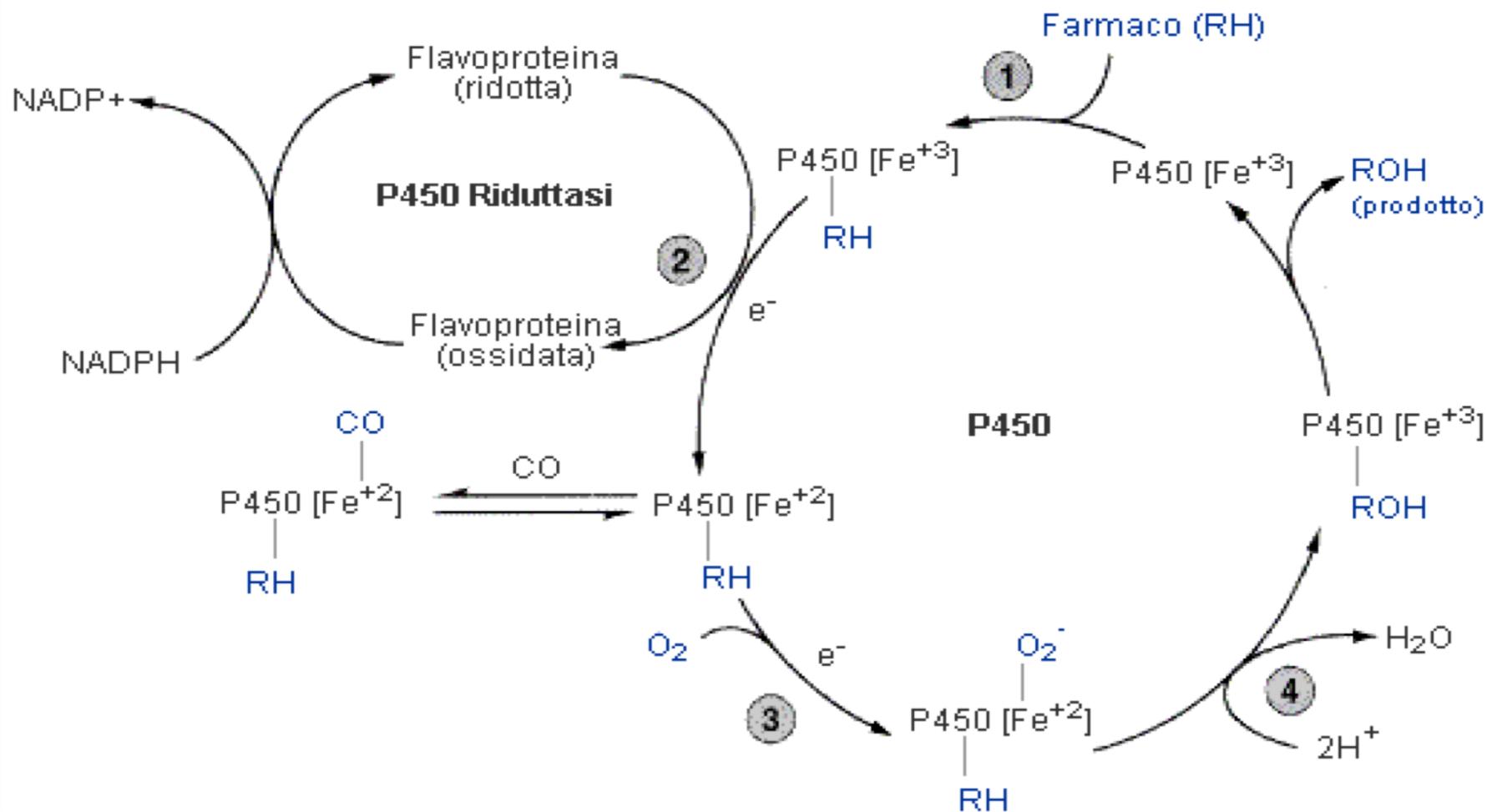


Reazioni di fase I o di funzionalizzazione

- Sono le reazioni di **idrolisi, riduzione, ossidazione**.
- Portano in genere all'introduzione o smascheramento di un gruppo nucleofilo (-OH, -NH₂, -SH, -COOH).
- Ciò causa solo un modesto aumento dell'idrofilia. Tuttavia, il gruppo funzionale nucleofilo fornisce un punto di attacco per le reazioni di fase II.
- Le reazioni di fase I determinano **in genere** perdita dell'attività farmaco-tossicologica (modificazione della struttura chimica e della capacità di interagire con il recettore). In alcuni casi, tuttavia, i prodotti delle reazioni di fase I sono biologicamente attivi. I pro-farmaci sono attivati dalle reazioni di fase I.
- Nelle reazioni di fase I, soprattutto le reazioni di ossidazione, si possono formare metaboliti tossici.

Enzimi di fase I - Ossidazioni

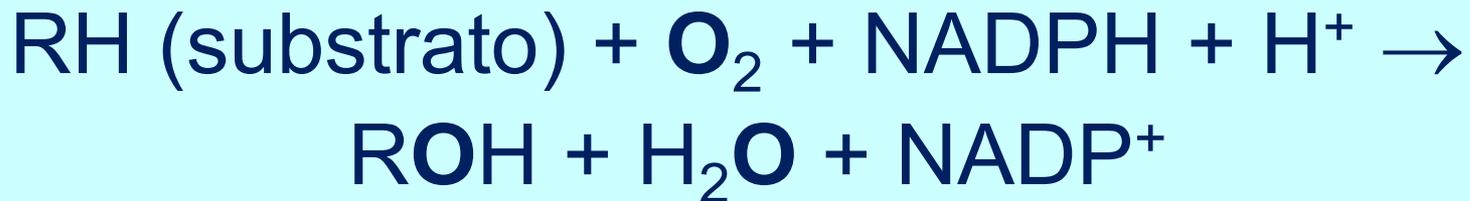
- ⊙ **Citocromo P450 (CYP 450).** E' l'enzima più importante di fase I perché metabolizza un gran numero di xenobiotici ⇒ principale responsabile dell'inattivazione di molti farmaci e tossici diretti.
- ⊙ Coinvolto anche nella biosintesi o degradazione di molti composti endogeni (ormoni steroidei, vitamine liposolubili, acidi grassi ecc.)
- ⊙ Presente in tutti i tessuti. I livelli più alti sono nel fegato, a livello del reticolo endoplasmatico (frazione microsomiale)



- CYP450 lega direttamente il substrato e O₂.
- I 2 elettroni provenienti da NADPH arrivano al complesso CYP450-substrato tramite una flavoproteina, la NADPH-citocromo P450 riduttasi.



- Reazione generale:



- E' una reazione di monoossigenazione in cui un atomo di ossigeno è incorporato nel substrato; l'altro atomo di O è ridotto ad H₂O, con l'apporto degli equivalenti riducenti (elettroni) provenienti da NADPH.

Tipi di reazione catalizzate dal CYP450:

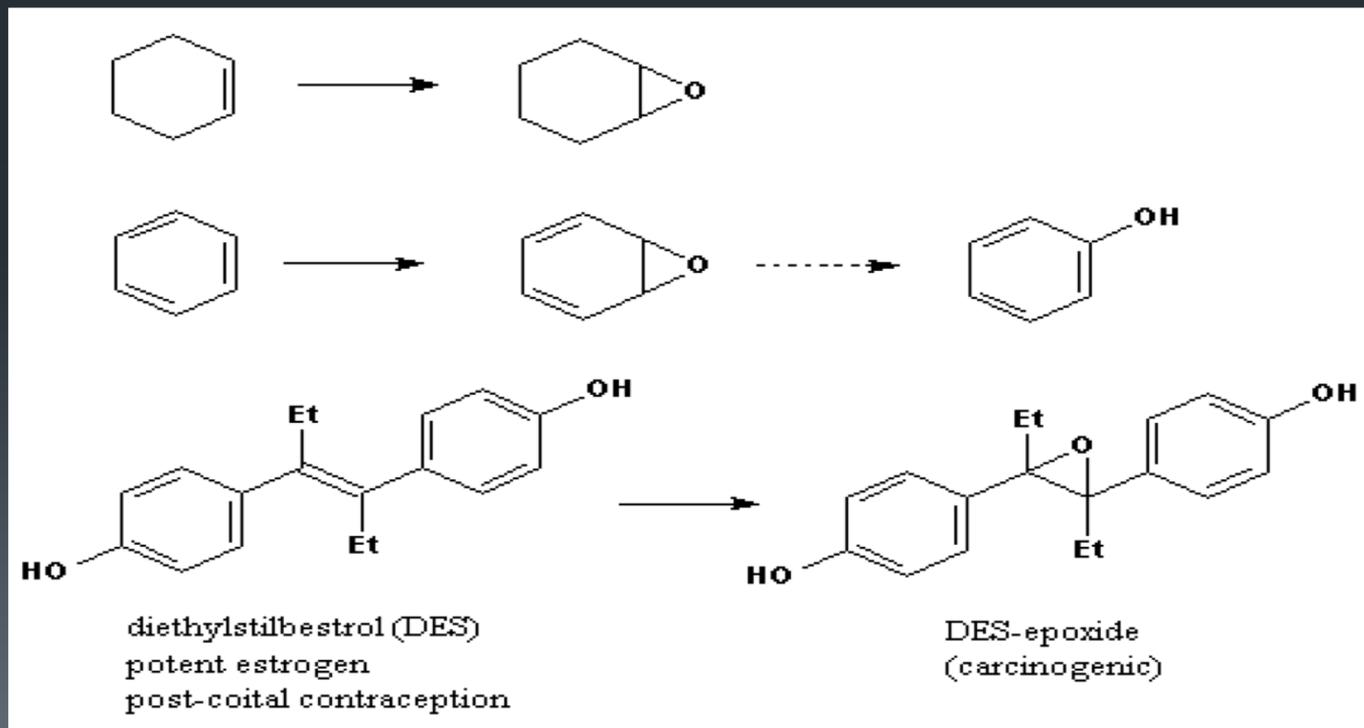
Idrossilazione alifatica e aromatica

De-alchilazione di un eteroatomo

Ossigenazione di un eteroatomo

Trasferimento di un gruppo ossidativo. Riduzione

Epossidazione catalizzata da CYP450



Epossido idrolasi.

Catalizza l'addizione di H_2O agli epossidi formati (dal citocromo P450) nelle reazioni di ossidazione di alcheni e composti arilici.

Dato che questi epossidi sono quasi tutti altamente reattivi e tossici (mutageni-cancerogeni), le epossido idrolasi sono enzimi detossificanti molto importante.

Sono ampiamente distribuiti nell'organismo; all'interno di alcuni tessuti, la loro distribuzione è parallela a quelle del citocromo P450 \Rightarrow rapida detossificazione degli epossidi.

Alcuni epossidi non possono essere metabolizzati dall'eossido idrolasi per ragioni steriche (*bay region*) e sono quindi particolarmente tossici (es., benzopirene-9,10-eossido).

- 
- ⊙ L'epossido idrolasi è un enzima **inducibile**. La sua induzione è sempre associata a quella del citocromo P450.
 - ⊙ Può essere inibito da alcuni epossidi e da alcuni farmaci \Rightarrow aumento della tossicità di composti metabolizzati ad epossidi.

Sono descritte 74 famiglie. 14 sono presenti nei mammiferi, 3 sono coinvolte nel metabolismo di xenobiotici (farmaci) (CYP1, CYP2, CYP3)

CYP450 NOMENCLATURE

Based upon Nelson et al. *DNA & Cell Biology* 12:1-51, 1993.

CYP3A4

CYP – abbreviation for cytochrome P450

3 – designates family ($\geq 40\%$ sequence identity)

A – designates sub-family ($\geq 55\%$ sequence identity)

4 – designates specific gene/enzyme

CYP – designates mRNA or protein

CYP – designates gene

CYP1A1 – gene that codes for cytochrome P450 1A1

CYP1A1 – mRNA or protein product of **CYP1A1** gene

- Ciascun isoenzima è caratterizzato dai substrati metabolizzati, dagli induttori ed inibitori.
- Tuttavia, data la scarsa specificità delle varie isoforme, spesso 2 o più isoforme partecipano al metabolismo di un singolo xenobiotico.
- Le varie isoforme possono catalizzare reazioni diverse sullo stesso substrato.
- In molti casi predomina il metabolismo operato da un'isoforma. Il contributo delle varie isoforme dipende dai valori di K_m e V_{max} .

Variabilità degli enzimi metabolizzanti

⊙ Fattori genetici (variabilità interindividuale)

Se il metabolismo di un farmaco è regolato principalmente da un solo gene (un solo enzima o isoenzima), si possono avere tre casi generali:

- 1 Il gene è presente in una sola forma, espressa in modo simile in tutti gli individui;
- 2 Il gene è presente, nella popolazione, in due o più forme (alleli), i cui prodotti hanno attività enzimatica nettamente diversa;
- 2 Il gene è presente in una sola forma ma mutazioni dei geni regolatori causano una marcata riduzione dell'espressione genica.

- ⦿ Nel caso 1), la variabilità è determinata da fattori non genetici e la distribuzione della capacità metabolizzante nella popolazione sarà normale (gaussiana).
- ⦿ Nei casi 2) e 3) si osserva una distribuzione non normale (bimodale); sono presenti due (o più) popolazioni.
- ⦿ Sono quindi presenti almeno due **fenotipi**. In questo caso si ha **polimorfismo genetico**. Vi saranno quindi individui **buoni metabolizzatori** e individui **cattivi metabolizzatori**. In alcuni casi vi ulteriori fenotipi (ad es., metabolizzatori ultrarapidi)

- ⦿ Diversi isoenzimi CYP450 (ad es., CYP2D6) presentano polimorfismo genetico.
- ⦿ Anche altri enzimi metabolizzanti che presentano polimorfismo; ad es.: N-acetiltransferasi, glutatione-S-transferasi.

CONSEGUENZE DEL POLIMORFISMO

- ⦿ I **cattivi metabolizzatori** eliminano il farmaco più lentamente e corrono quindi il rischio di sviluppare effetti avversi con dosi 'ordinarie' di farmaco.
- ⦿ D'altra parte, in soggetti con capacità metabolizzante molto rapida, dosi ordinarie possono determinare concentrazioni plasmatiche subterapeutiche e quindi un effetto clinico inadeguato.
- ⦿ L'influenza del polimorfismo di un enzima dipende dall'importanza della reazione catalizzata dall'enzima sull'eliminazione del farmaco.

Reazioni di fase II

- Le reazioni di coniugazione (fase II), oltre ad aumentare l'idrofilia, prevengono l'ossidazione di diversi composti (fenoli, idrochinoni ecc.) ad elettrofili (es. CYP450 e altri enzimi) o radicali liberi (es. perossidasi).

-OH
-COOH
-NH₂
-SH

Reazioni coniugative di fase II:

- ✓ glucuronidazione
- ✓ solfatazione
- ✓ acetilazione
- ✓ metilazione
- ✓ coniugazione con glutatione (formazione di acidi mercapturici)
- ✓ coniugazione con aminoacidi (glicina, taurina, acido glutammico)

L'acetilazione e la metilazione portano ad una diminuzione dell'idrofilia ma possono proteggere dalla formazione di metaboliti reattivi

Coniugazione con glutazione

- Un ampio spettro di substrati da' reazioni di coniugazione con il glutazione, con meccanismi diversi:
- Elettrofili (carboni fenilici e allilici):
GS⁻ può anche addizionarsi a composti insaturi (alcheni, chetoni)
- La coniugazione con GSH può detossificare molti composti elettrofili formati in fase I (epossidi, chinoni, chinoneimine, aflatossine ecc.)
- La metabolizzazione di I fase del paracetamolo può comportare la sintesi di metaboliti reattivi nel cane (necrosi epatica).
Bloccati dal GSH
- GS⁻ può anche dare reazioni di sostituzione con eteroatomi (O, N, S); es., nitroglicerina

- ⊙ Le reazioni possono avvenire spontaneamente (elevata concentrazione cellulare di GSH) oppure essere catalizzate (maggiore velocità) dalla **Glutathione-S-transferasi (GST)**.
- ⊙ La GST è un enzima ampiamente diffuso (fegato, reni, intestino, polmoni), molto abbondante nelle cellule (fino al 10% delle proteine totali).
- ⊙ Esistono 4 classi solubili e 2 microsomiali di GST; almeno alcune di queste sono inducibili
- ⊙ Molto importante nella detossificazione di metaboliti reattivi formati nelle reazioni di fase I e II.
- ⊙ La resistenza a xenobiotici tossici è spesso associata a sovraespressione della GST:
 - ✓ insetti resistenti a DDT
 - ✓ piante resistenti ad atrazina
 - ✓ cellule tumorali resistenti a chemioterapici

- ⊙ Differenze interspecie nell'attività GST \Rightarrow differenze interspecie nella tossicità

Es.: aflatossina B1 cancerogena nell'uomo e nel ratto ma non nel topo, che ha alti livelli di una forma di GST.

- ⊙ Differenze interindividuali. Sono stati individuati polimorfismi genetici per due delle forme di GST umana (GST Mu1 e GST Tau1). Nei caucasici, circa metà della popolazione non esprime GST Mu1. Questi individui hanno un rischio più elevato di cancro coloretale e potrebbero essere più sensibili al tumore polmonare indotto dal fumo.

Induzione enzimatica

- Numerosi agenti (farmaci, xenobiotici di sintesi e naturali, alimenti) possono indurre l'aumento della sintesi degli enzimi metabolizzanti, sia di fase I che di fase II.
- Gli induttori possono essere suddivisi in classi, in dipendenza del *pattern* di induzione.
- Alcune classi inducono un aumento della sintesi di numerosi enzimi metabolici. Altre classi sono induttori più selettivi; in genere, comunque, un induttore stimola la sintesi di più di un enzima metabolizzante.

- Induttori 'ad ampio spettro' come il **fenobarbital** determinano un'ipertrofia epatica e proliferazione del reticolo endoplasmatico ⇒ aumento generalizzato della sintesi proteica nel fegato (regione centro-lobulare) ⇒ aumento di numerosi enzimi metabolizzanti.
- **Idrocarburi policiclici aromatici (IPA)**: inducono l'aumento della sintesi di alcuni isozimi CYP450 (soprattutto CYP1A1), con elevata capacità catalitica verso gli induttori, e, in misura minore, di altri enzimi (epossido idrolasi, UDP-glucuronosiltransferasi, glutatione-S-transferasi).
- Altri induttori importanti sono: pesticidi alogenati (DDT, esaclorobenzene ecc.); policlorobifenili (PCB) e polibromobifenili (PBB); diossine clorurate (in particolare TCDD); steroidi.

- ◎ E' stata proposta la classificazione degli induttori in 2 classi, in dipendenza degli enzimi indotti e del meccanismo dell'induzione:
 1. **Induttori bifunzionali** (TCDD, IPA e altri): inducono sia enzimi di fase I che enzimi di fase II;
 2. **Induttori monofunzionali** (difenoli, tiocarbammati, isotiocianati ed altri): inducono **prevalentemente** enzimi di fase II (glutathione-S-transferasi, UDP-glucuronosiltransferasi) e la DT diossiforasi (o NADPH-chinone reduttasi, che viene assimilata agli enzimi di fase II per il suo effetto detossificante).

- 
- Altra classificazione è strutturata in funzione della sostanza inducente.
 1. **Induttori diossina simili**
 2. **Induttori fenobarbitale simili**
 3. **Induttori rifampicina simili**
 4. **Induttori etanolo simili**

Meccanismi dell'induzione enzimatica

Induzione mediata da **recettori intracellulari**, denominati tipo Ah (*Aromatic Hydrocarbon*); questo recettore è un fattore di trascrizione capace di legare il DNA in una regione denominata XRE (*Xenobiotic Responsive Element*), che contiene i geni che codificano per diversi enzimi metabolizzanti. Il legame dell'induttore con il recettore Ah causa la sua dissociazione dalle HSPs e la traslocazione nel nucleo (mediata da una proteina chiamata ARNT, *Ah Receptor Nuclear Translocation*); il complesso induttore-Ah-ARNT si lega alla XRE \Rightarrow modulazione della sintesi proteica.

- Gli induttori bifunzionali utilizzano questo meccanismo mediato dal recettore Ah

- Gli induttori monofunzionali stimolano l'espressione genica indipendentemente dal recettore Ah. Il meccanismo di induzione dipende dalla presenza di centri elettrofili (che possono essere acquisiti con il metabolismo).
- Molte piante della famiglia delle *Crucifere*, in particolare il genere *Brassica*, sono induttori monofunzionali. Queste piante contengono glucosinati, i cui metaboliti (indoli, isotiocianati) sono induttori monofunzionali \Rightarrow protezione dagli effetti genotossici di alcuni carcinogeni (IPA) negli animali da esperimento. Risultati contrastanti nell'uomo.

Effetti dell'induzione enzimatica

- Farmaci: aumento della velocità di inattivazione dell'induttore stesso (autoinduzione) e/o di altri farmaci, somministrati contemporaneamente ⇒ diminuzione delle concentrazioni plasmatiche medie ⇒ diminuzione dell'efficacia ⇒ rischio di insuccesso terapeutico (es. autoinduzione degli antiepilettici; rifampicina-anticoncezionali; rifampicina-ciclosporina; ecc.)

- ① **Tossici** che agiscono con **meccanismo specifico**, mediato dall'interazione con recettori \Rightarrow diminuzione della tossicità (es. riduzione della tossicità degli inibitori organofosforici dell'AChE).
- ① Composti attivati a **metaboliti tossici** (che agiscono con meccanismo non specifico) \Rightarrow l'induzione può aumentare o diminuire la tossicità, in dipendenza dell'**effetto complessivo** dell'induttore sull'attività degli enzimi attivatori e degli enzimi detossificanti.

⊙ Composti endogeni:

- ✓ aumento dell'eliminazione \Rightarrow **possibili stati carenziali**. Es., osteomalacia da antiepilettici per aumento della formazione del 25-idrossiderivato della vitamina D, inattivo.
- ✓ possibile risposta omeostatica dell'organismo con conseguenze dannose. Es. aumento dell'eliminazione della tiroxina per aumento della sua coniugazione con acido glucuronico \Rightarrow aumento dei livelli di TSH \Rightarrow neoplasie follicolari (nel ratto).

Inibizione enzimatica

- ⦿ Gli inibitori enzimatici agiscono diminuendo la trasformazione metabolica di altri xenobiotici da parte dell'enzima inibito, senza modificare la sintesi proteica*.
- ⦿ Gli inibitori sono in genere più selettivi degli induttori poiché inibiscono solo un enzima (o un isoenzima) o isoenzimi strettamente correlati.

* gli inibitori della sintesi proteica (in generale) possono essere considerati inibitori enzimatici

- Conseguenze dell'inibizione enzimatica
- ✓ Farmaci: diminuzione dell'eliminazione metabolica \Rightarrow aumento della concentrazione plasmatica del farmaco 'inibito' \Rightarrow possibile raggiungimento di livelli tossici (es. ketoconazolo-terfenadina).

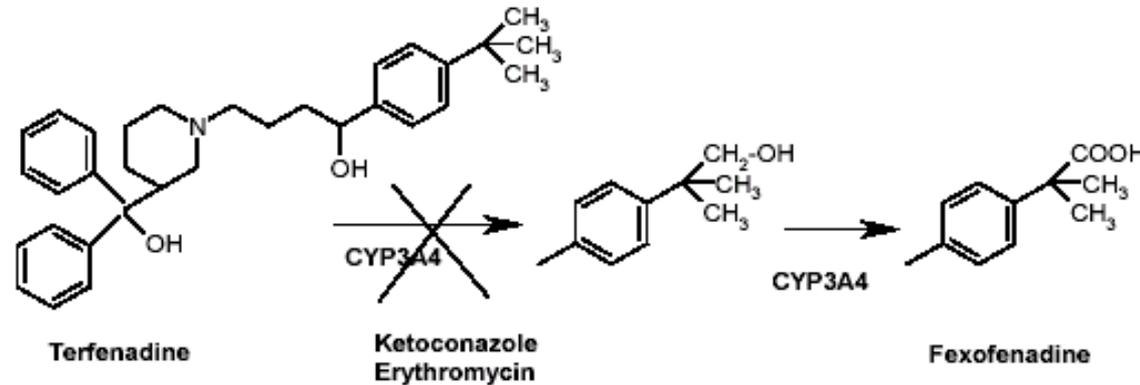


Figure 12 : Metabolism of terfenadine and inhibition by ketoconazole

Tossicità cardiaca (aritmie)

Altri fattori che influenzano la capacità metabolica individuale

- Specie 
- Razza
- Età: la capacità metabolica (in generale) è bassa alla nascita, aumenta fino ad un massimo nell'età adulta per poi decrescere in vecchiaia.
- Fattori patologici. Malattie epatiche (cirrosi, epatopatia alcolica, apatiti, epatomi): due effetti contrastanti: 1) diminuzione della capacità metabolizzante, soprattutto del metabolismo ossidativo (anche per alterazioni del flusso ematico); 2) ipoalbuminemia (l'albumina viene prodotta nel fegato) \Rightarrow aumento della quota di farmaco non legata \Rightarrow aumento della velocità del metabolismo. L'effetto globale dipende dall'entità del legame all'albumina e dal coefficiente di estrazione epatico \Rightarrow effetto poco prevedibile.



Capacità metaboliche in funzione della specie

Grammi di fegato/kg p.c.

| | |
|------------|----|
| ⊙ Topo | 66 |
| ⊙ Ratto | 40 |
| ⊙ Coniglio | 34 |
| ⊙ Gatto | 27 |
| ⊙ Quaglia | 25 |
| ⊙ Cane | 23 |
| ⊙ Ovino | 22 |
| ⊙ Suino | 15 |
| ⊙ Bovino | 12 |
| ⊙ Trota | 10 |

Proteine in mg/g di fegato

| | |
|------------|-----|
| ⊙ Ratto | 223 |
| ⊙ Cane | 212 |
| ⊙ Gatto | 209 |
| ⊙ Quaglia | 205 |
| ⊙ Topo | 200 |
| ⊙ Coniglio | 185 |
| ⊙ Trota | 174 |
| ⊙ Ovino | 128 |
| ⊙ Suino | 113 |
| ⊙ Bovino | 98 |

Citocromo P-450 nmoli/mg di proteina

- **Topo** **801**
- **Coniglio** **565**
- **Ratto** **528**
- **Gatto** **449**
- **Cane** **184**
- **Ovino** **165**
- **Trota** **103**
- **Quaglia** **84**
- **Bovino** **72**
- **Suino** **58**

Citocromo P-450 $\mu\text{moli/kg p.c.}$

- **Topo** **10.537**
- **Ratto** **4.757**
- **Coniglio** **3.606**
- **Gatto** **2.533**
- **Cane** **905**
- **Ovino** **477**
- **Quaglia** **444**
- **Trota** **192**
- **Suino** **101**
- **Bovino** **88**

Velocità (teorica) di biotrasformazione (catalizzata da MFO citocromo P-450 dipendenti) di un farmaco in sede epatica.

- **Topo** **120**
- **Ratto** **54.05**
- **Coniglio** **40.98**
- **Gatto** **29.4**
- **Cane** **10.3**
- **Ovino** **5.42**
- **Quaglia** **5.04**
- **Trota** **2.18**
- **Suino** **1.14**
- **Bovino** **1**



◎ Dieta.

- ✓ Presenza di induttori (es. IPA da combustione, Brassicacee ecc.) o inibitori (es. flavonoidi del succo di pompelmo).
- ✓ *Stati carenziali di minerali presenti negli enzimi (Fe, Cu, Zn) o che ne regolano l'attività (Ca, Mg).*
- ✓ *Stati carenziali di vitamine (C, E, gruppo B): diminuzione di cofattori enzimatici; alterazione dello status energetico e redox delle cellule.*

VIE DI ELIMINAZIONE DEI FARMACI

PRINCIPALI

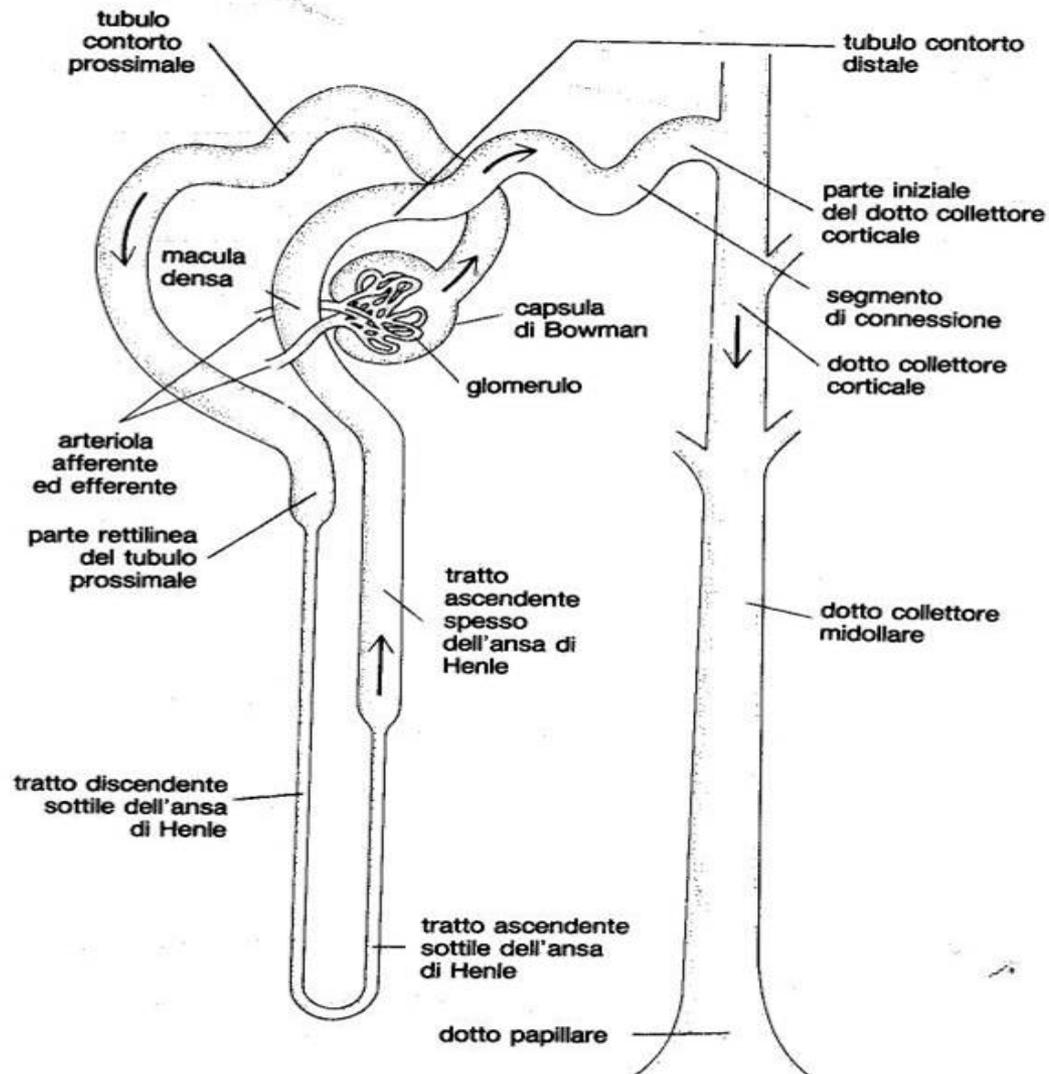
RENALE
EPATICA

SECONDARIE

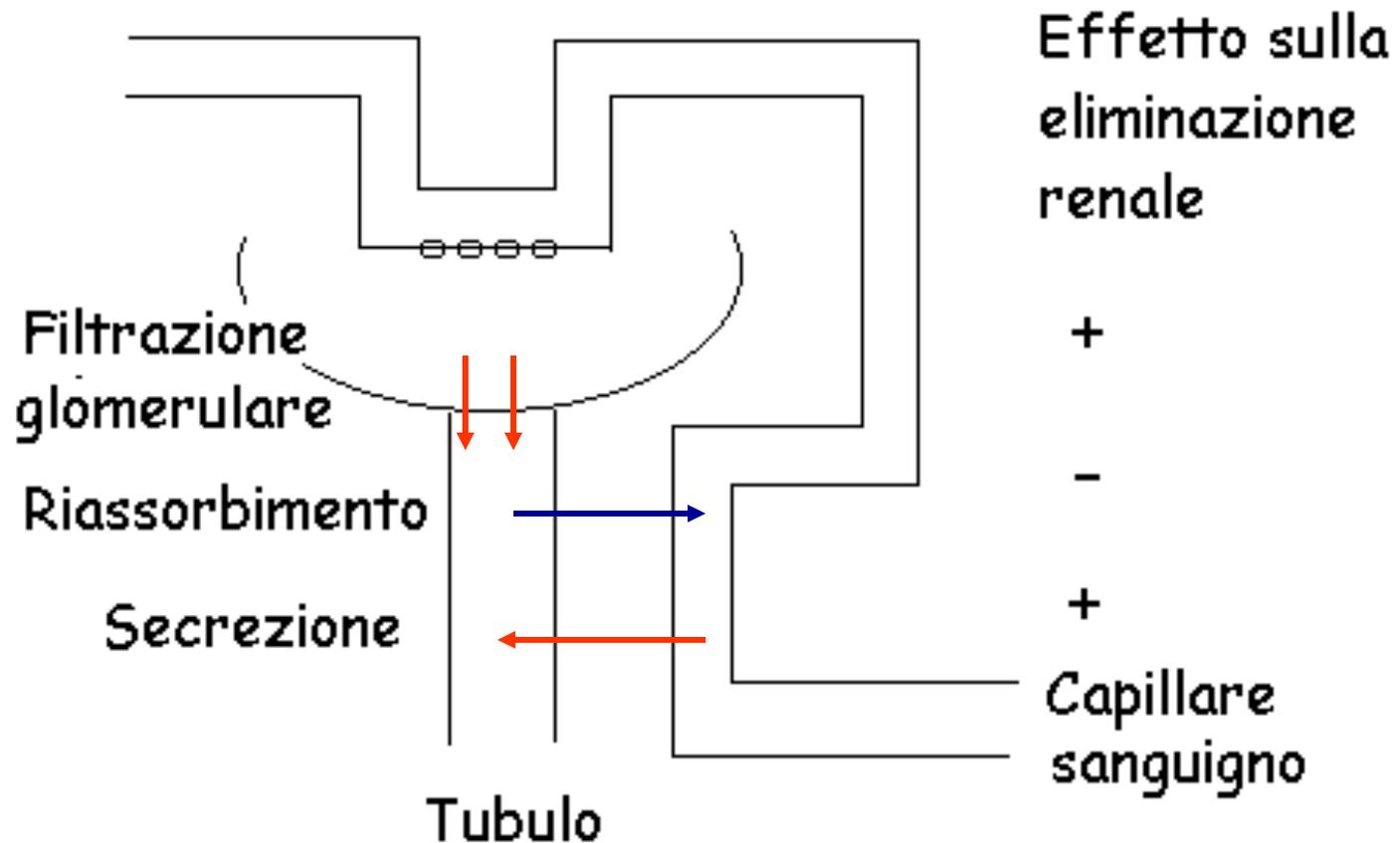
POLMONARE
INTESTINALE
CUTANEA
SALIVARE
LACRIMALE
MAMMARIA

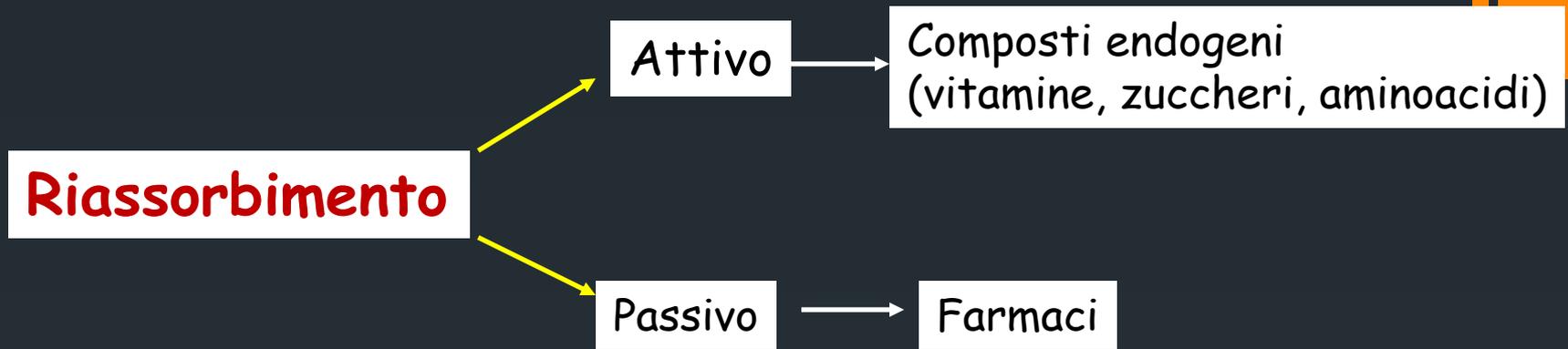
Il Nefrone

Struttura dei segmenti tubulari



Effetti della funzione renale sulla eliminazione urinaria dei farmaci





ELIMINAZIONE PER VIA RENALE

- 1) I farmaci liposolubili tendono ad essere escreti a concentrazioni simili a quelle presenti nel plasma. La loro concentrazione dipende soprattutto dal volume delle urine
- 2) I farmaci polari tendono ad essere escreti nelle urine a concentrazioni superiori a quelle presenti nel plasma , quindi la loro escrezione dipende più dal volume del filtrato glomerulare che dal volume delle urine
- 3) I farmaci coniugati si comportano in maniera simile alle sostanze polari, ma possono essere escreti in misura maggiore perché soggetti a meccanismi di secrezione attiva

$$\text{CLEARANCE } r \text{ (ml/min)} = \frac{U \times V}{P}$$

U = Concentrazione del farmaco nell'urina
V = Volume urina in 1 min.
P = Concentrazione del farmaco nel plasma

Volume di plasma che in un minuto viene depurata dalla sostanza

Cl = 0 - Viene completamente riassorbito (glucosio)

Cl = flusso plasmatico renale (PAI)

Per filtrazione glomerulare e per secrezione attiva tutto il plasma che attraversa i capillari, sia glomerulari che tubulari, viene depurato

Cl = volume di plasma ultrafiltrato (inulina)

Non si lega alle proteine, non subisce riassorbimento né secrezione

Cl < volume di plasma ultrafiltrato - Viene in parte riassorbito

Cl > volume di plasma ultrafiltrato - Viene in parte secreto

Escrezione biliare

4 sistemi di trasporto attivo

Acidi
Basi
Sostanze neutre
Metalli

Composti polari

P.M. < 250 → eliminazione renale
P.M. > 500 → eliminazione biliare

250 < P.M. < 500

BUONI

cane, ratto, uccelli

MODESTI

gatto, pecora

POVERI

cavia, coniglio, scimmia

Escrezione salivare

Bassa percentuale di proteine

Farmaco prevalentemente non legato

Il rapporto tra la misura contemporanea di farmaco totale nel plasma e nella saliva fornisce una buona indicazione della percentuale di farmaco libero nel plasma

pH saliva

| | |
|---------|----------------------|
| 8 -8.4 | ruminanti |
| 7.3-7.6 | cavallo, cane, gatto |
| 6.5 | uomo |

FATTORI CHE INFLUENZANO IL PASSAGGIO DEI FARMACI NEL LATTE

Proprietà chimico-fisiche del farmaco

Principio attivo - Veicolo

- Percentuale di ionizzazione nel siero e nel latte (pKa)
- Liposolubilità
- Peso molecolare
- Percentuale di legame alle proteine plasmatiche

Trattamento

- Dose
- Durata
- Via di somministrazione

Animale

- Stato di salute



**Il risultato dei processi «ADME»
si traduce in variazioni di concentrazione
nel tempo del farmaco nel sangue e nei tess**

FARMACOCINETICA

Relazioni matematiche che permettono di stabilire le dosi e la posologia mediante l'integrazione dei concetti di:

assorbimento/distribuzione/metabolismo/escrezione

“ciò che l'animale fa al farmaco”

- viene valutata su animali giovani e sani -

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_{1/2}: 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)

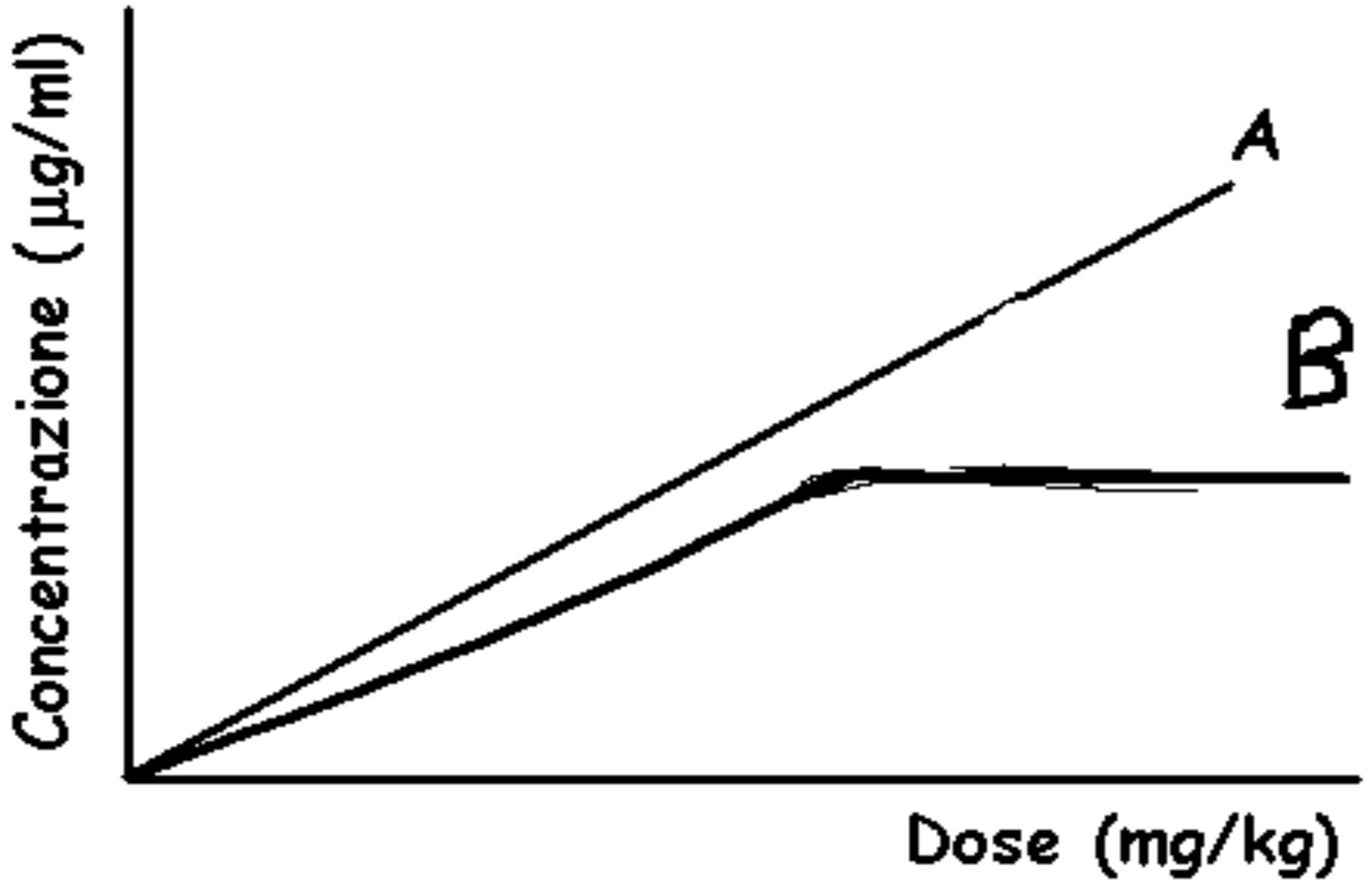
CINETICA DI I° ORDINE

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

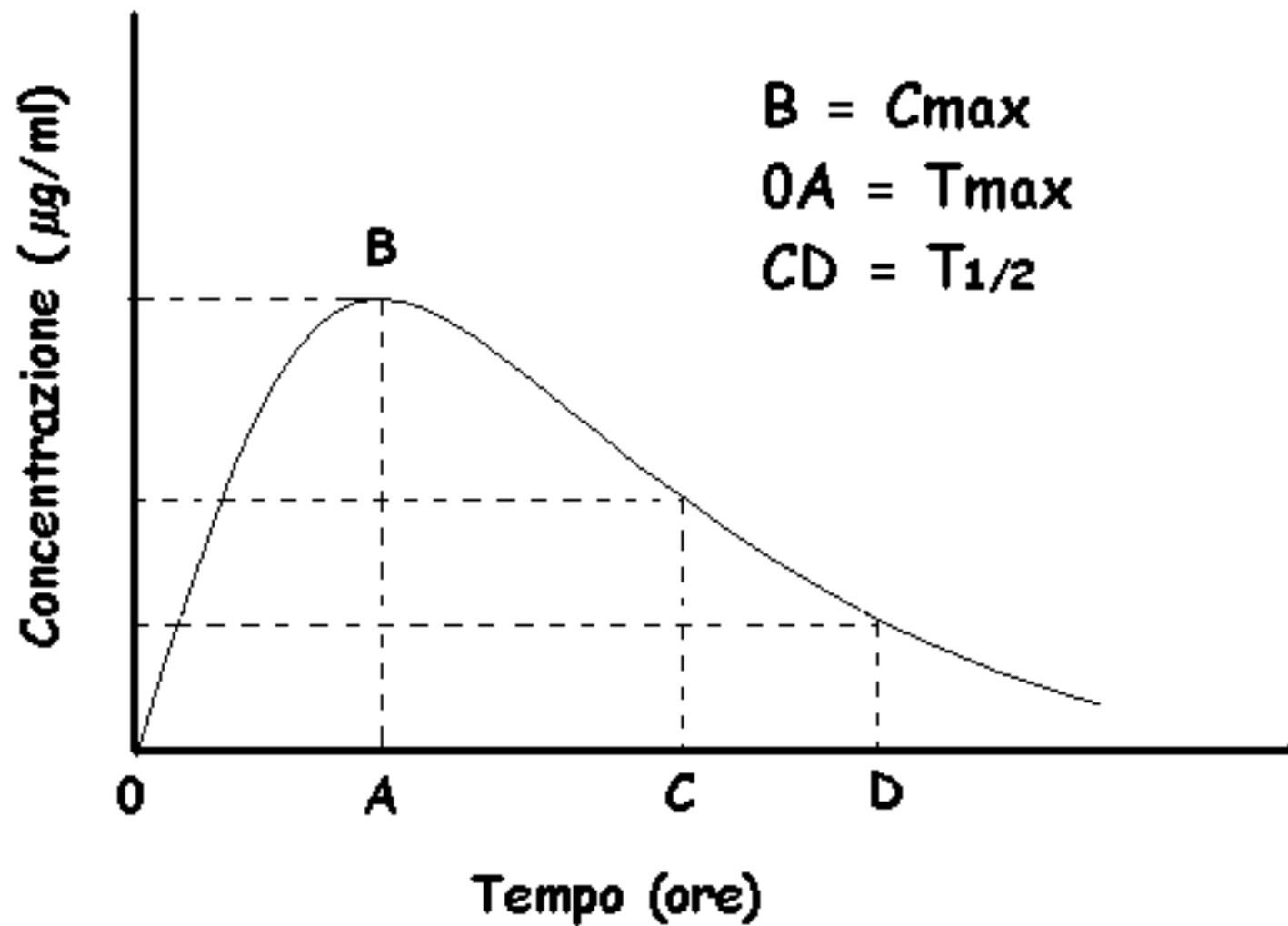
CINETICA DI ORDINE ZERO

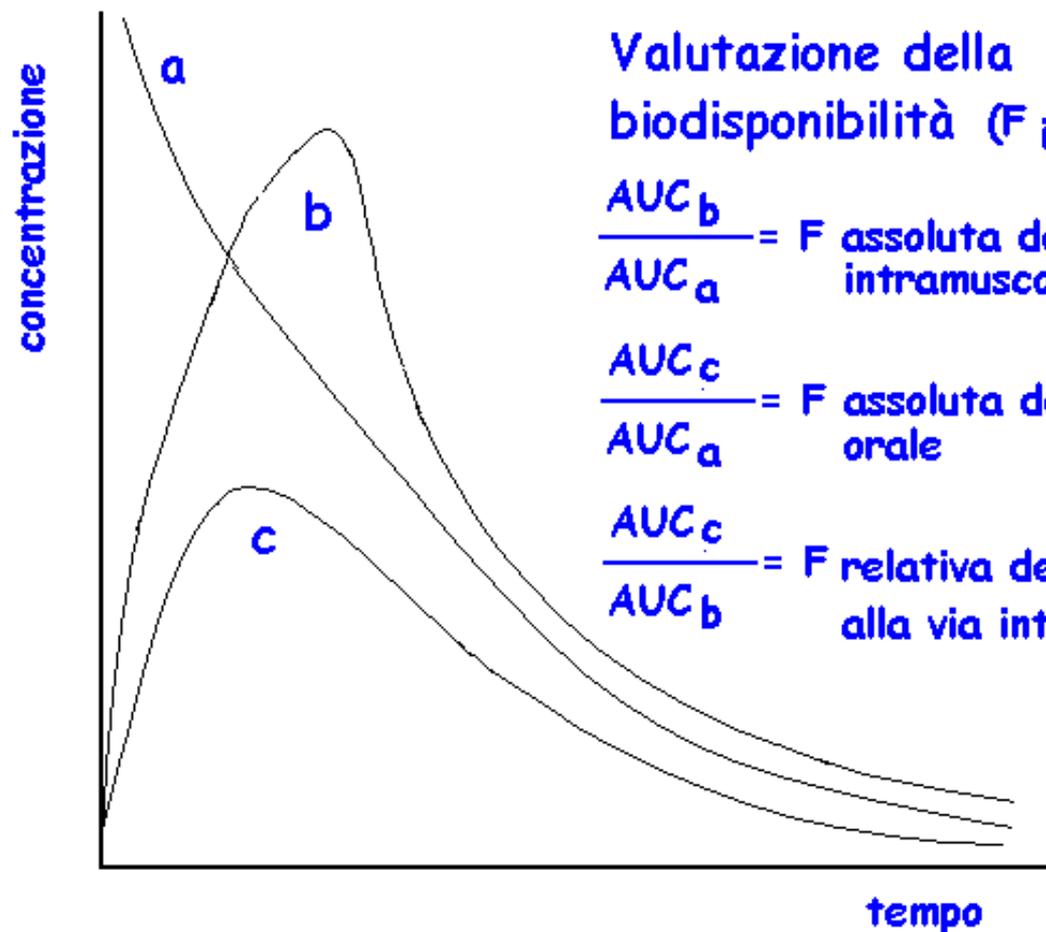
Al di sopra di un certo valore di concentrazione l'assorbimento, la biotrasformazione e l'eliminazione di un farmaco non risultano più proporzionali alla sua concentrazione nel plasma

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



A = Cinetica lineare di I° ordine





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

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

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

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

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

Tempi di emivita

- Necessari per determinare:
 - Intervalli tra le dosi
 - Durata dell'effetto benefico o tossico
 - Tempi di sospensione
- Per reazioni di I° ordine
 - $t_{1/2_{el}}$ SEMPRE costante
 - $t_{1/2_{el}} = 0.693 / K_{el}$

Emivita

| N° di $t_{\frac{1}{2}}$ | 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% |

*** Sono necessarie 10 emivite per eliminare il 99,9%***

Acqua corporea
Raggiungibile lentamente: osso, tendini, ecc)

6%



Acqua corporea
Facilmente raggiungibile

60%

Etanolo
Sulfanilamide
Antipina

Mannitolo
Inulina
(Saccarosio)

Coloranti
(Blu di Evans)

Membrana cellulare

Extracellulare
16-20%

Intacellulare
40-44%

Intravascolare
(plasma)
4%

Interstiziale
12-16%
Endotelio capillare

Libero

Legato



Volume di distribuzione

- **Valore teorico (calcolato)**

Relazione che esiste

tra massa (quantità di farmaco) (M),

volume (V)

e concentrazione (C).

$$C = M/V$$

$$V = M/C$$

Informazioni del Volume di distribuzione

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


$$Vd = \text{Quantità F} / \text{Conc. Plasma}$$

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.

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.

Clearance

- Cl_b = Unità del volume corporeo depurato dal farmaco nell'unità di tempo (ml/min/kg)
- Eliminazione completa di un farmaco indipendentemente dalla via di somministrazione
- Da mettere in relazione con il $t_{1/2el}$ e con il V_d

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

ANALISI FARMACOCINETICA COMPARTIME

COMPARTIMENTO: tessuto o insieme di tessuti diversi che hanno un

comportamento analogo nei confronti di una determinata

MODELLO MONOCOMPARTIMENTALE: ogni variazione che avviene

nei livelli plasmatici di un farmaco si riflette proporzionalmente nei

livelli tissutali

MODELLO BICOMPARTIMENTALE: la concentrazione del farmaco

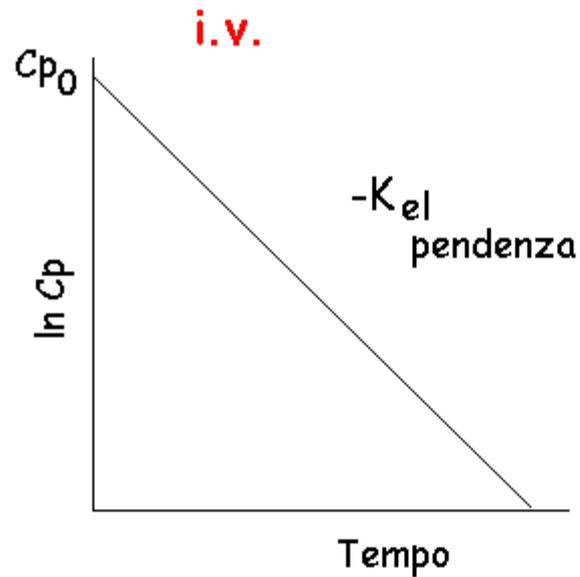
diminuisce rapidamente dal plasma e dai tessuti più perfusi (compartimento centrale) e si distribuisce più lentamente nei tessuti

meno perfusi (compartimento periferico). Si distingue una fase di

distribuzione e una fase di eliminazione.

MODELLO TRICOMPARTIMENTALE: un terzo

MODELLO MONOCOMPARTIMENTALE



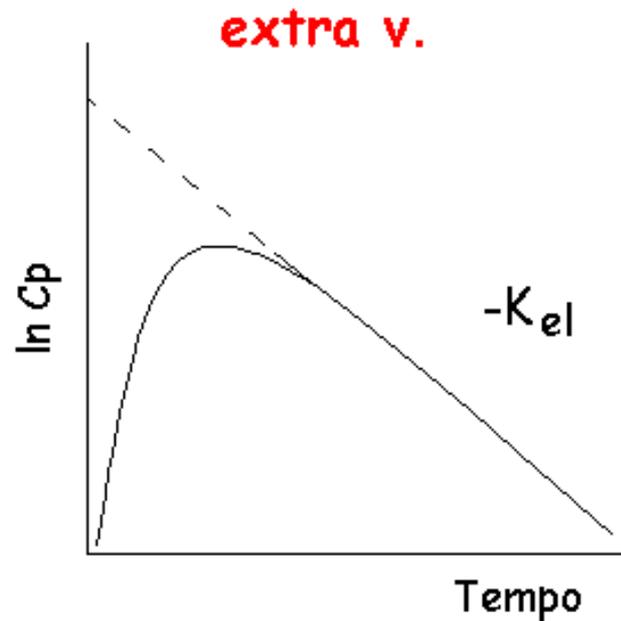
La variazione della concentrazione di farmaco nel compartimento è proporzionale alla concentrazione osservata in quel determinato momento secondo la costante K_{el} :

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

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

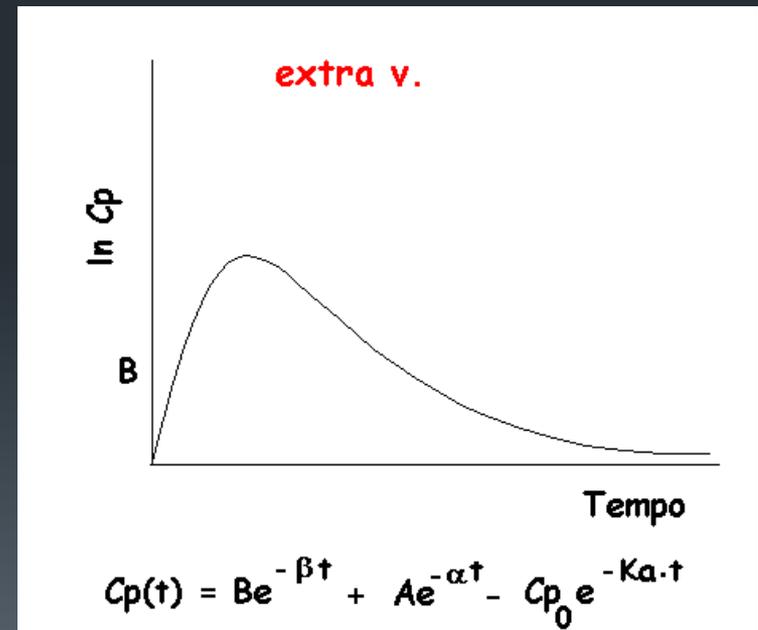
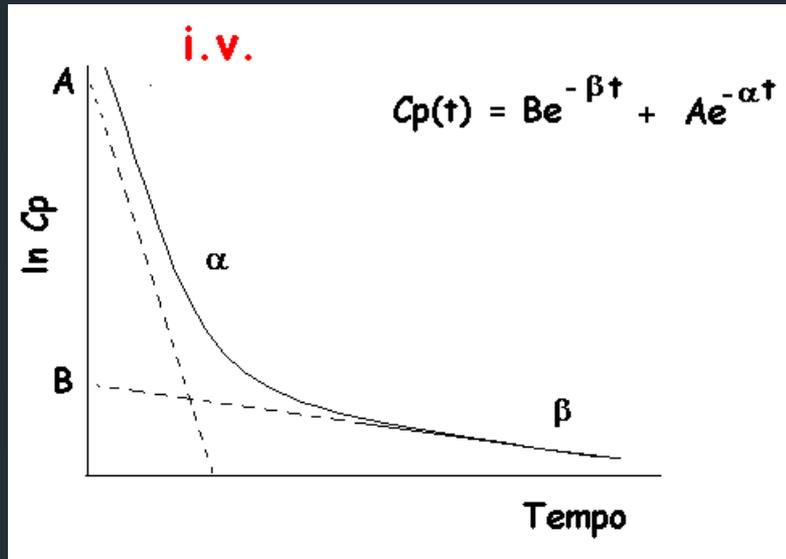
$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{K_{el}} = \frac{0.693}{K_{el}}$$

MODELLO MONOCOMPARTIMENTALE



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

MODELLO BICOMPARTIMENTALE

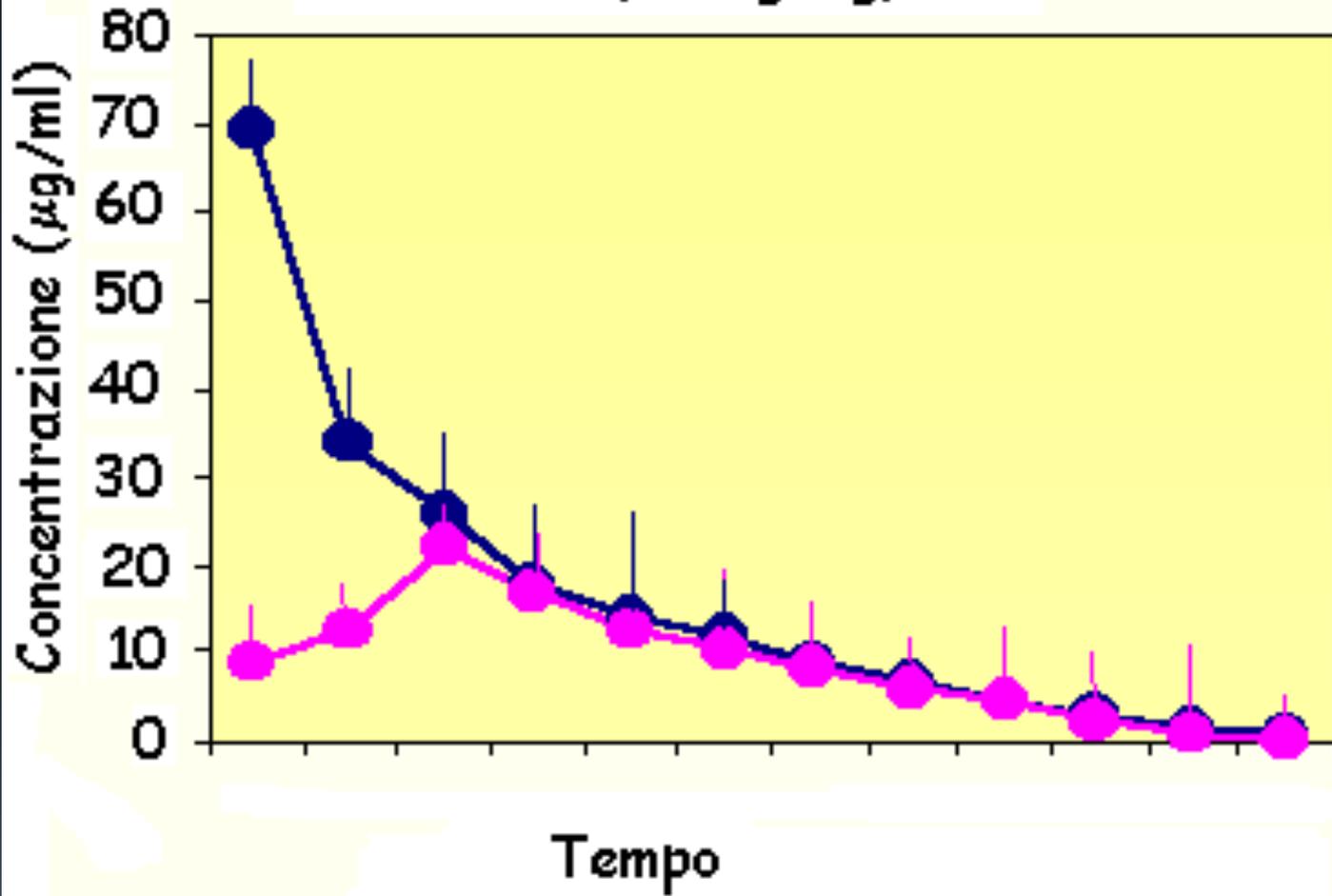


Esempio

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)



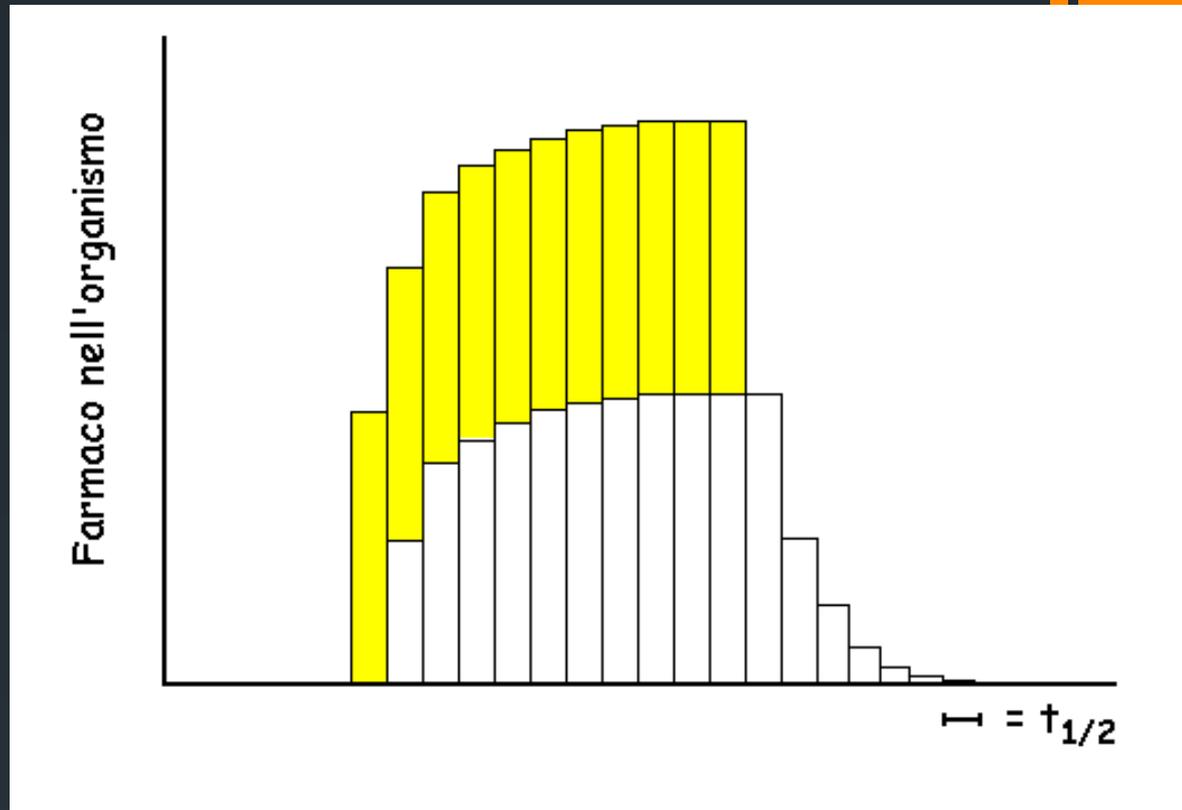
Esempio

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

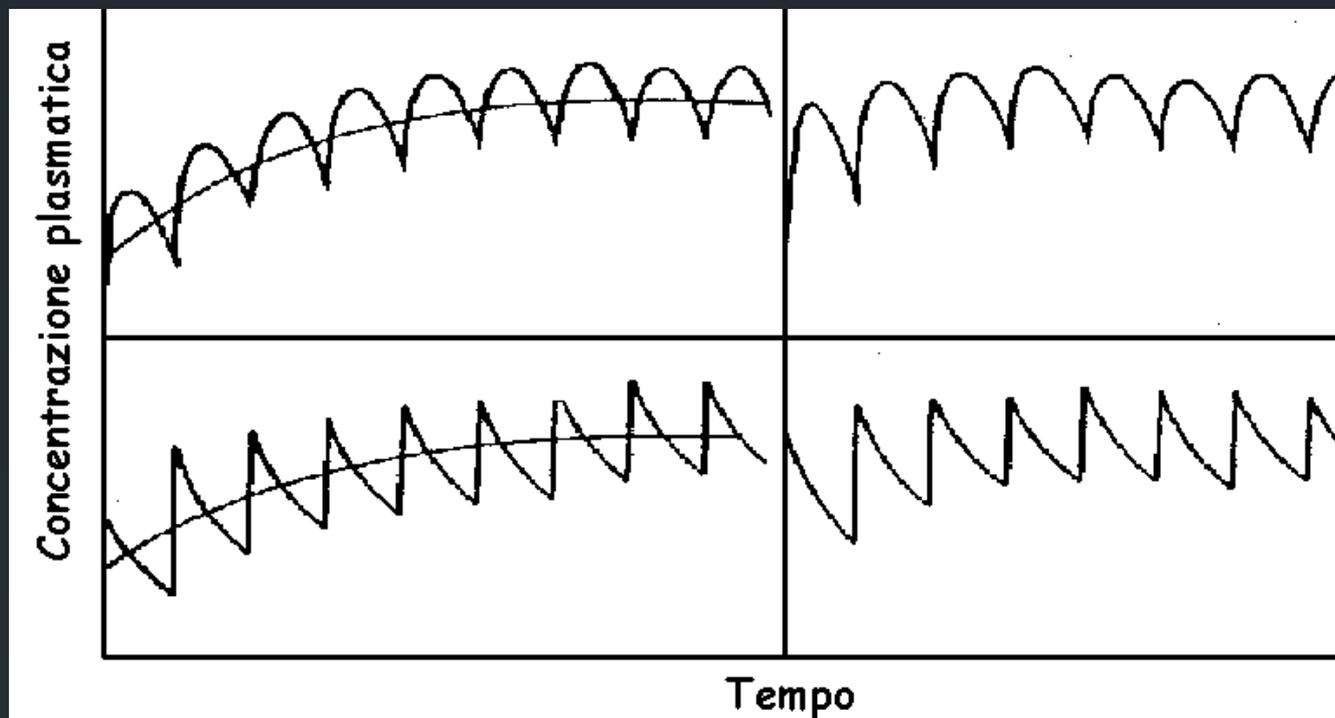
| Parametri | TAP I.V. | TAP I.M. |
|--|------------------|------------------|
| C_{max} ($\mu\text{g/ml}$) | 69.21 ± 9.51 | 16.52 ± 3.21 |
| T_{max} (h) | - | 0.36 ± 0.12 |
| AUC ($\text{mg} \times \text{h/ml}$) | 52.50 ± 6.85 | 41.19 ± 5.23 |
| V_d (l/kg) | 0.19 ± 0.02 | - |
| $T_{\frac{1}{2}}$ (h)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

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 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



Curve di concentrazione plasmatica durante somministrazione

intravasale (in basso) ed extravasale (in alto) di un farmaco che

conferisce all'organismo le caratteristiche cinetiche di un sistema

ad un compartimento; la dose e l'intervallo tra le dosi sono mantenuti costanti. A sinistra le dosi somministrate

in modo continuo, a destra in modo discontinuo.

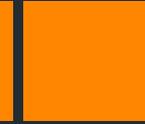
Somministrazione di un farmaco.....

- **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, stabilita negli animali sani, in funzione delle modificazioni fisiologiche e patologiche che si verificano negli animali ammalati

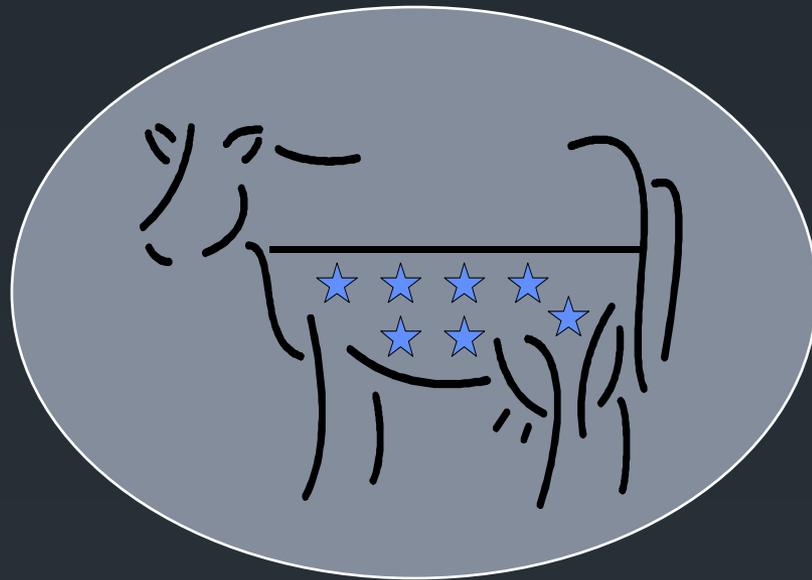
Volumi di distribuzione

| 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 V_d

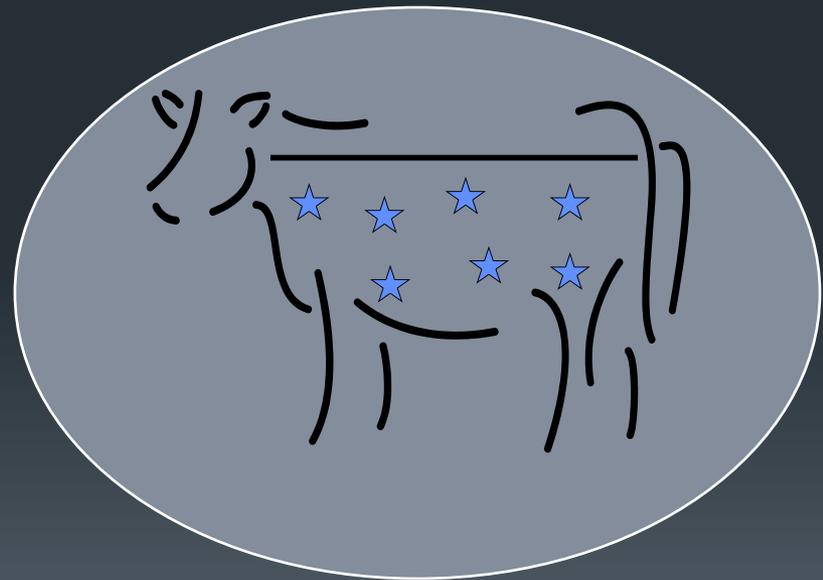
- **Per farmaci con piccolo V_d**
- **Cambiamenti del volume extracellulare o del pH**
- **Condizioni cliniche:**
 - neonati/animali vecchi
 - emococoncentrazione e disidratazione
 - edema
 - variazioni del tasso di proteine
 - modificazioni dell'equilibrio acido-base

Volume di distribuzione



Bovina adulta
LC totali = 60%

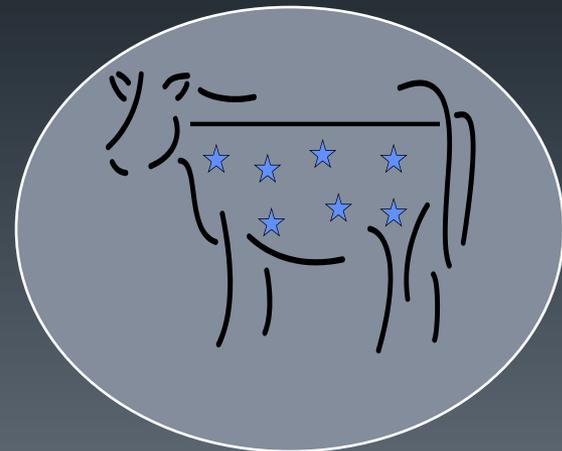
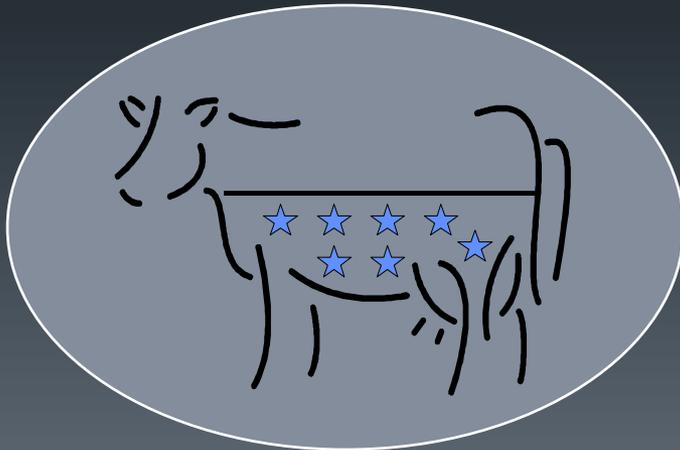
Vitello
LC totali = 80%



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

Penicilline

Cefalosporine

Sulfamidici

Basi deboli

Aminoglicosidi

Macrolidi

Cloramfenicolo

Anfoteri

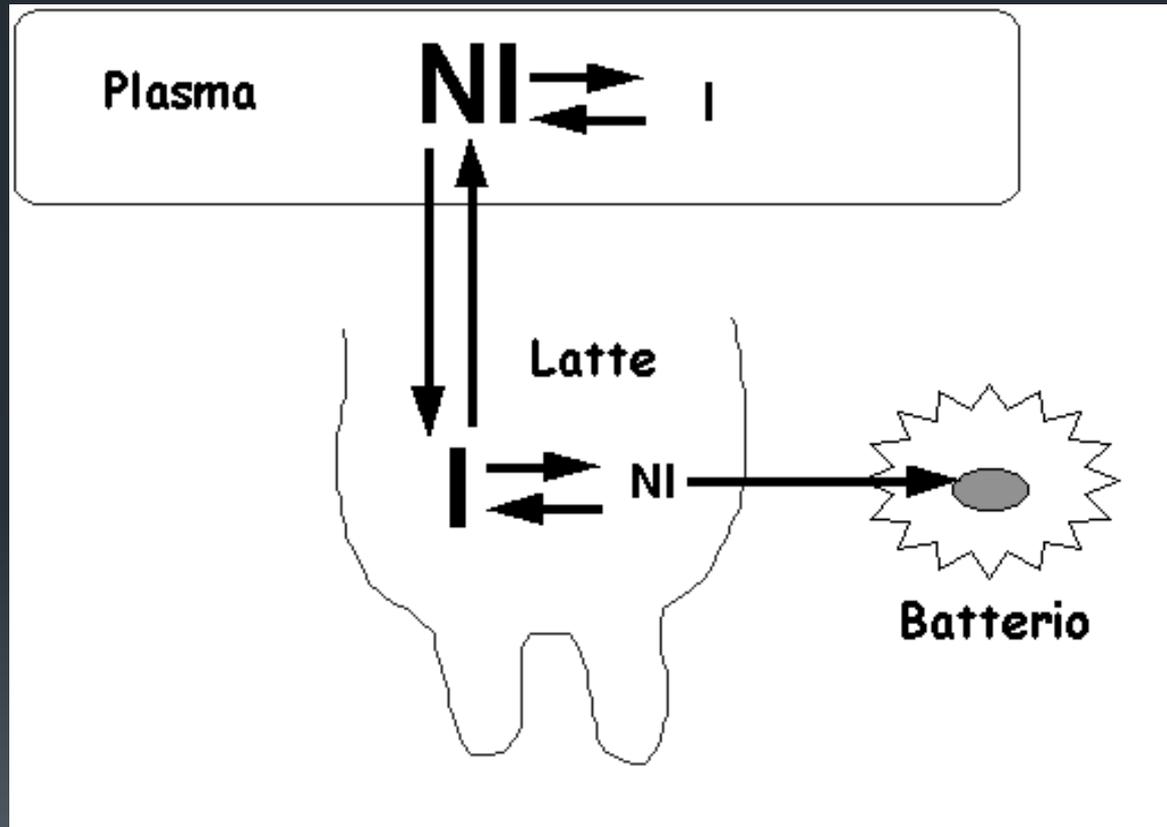
Fluorochinoloni

Tetracicline

Somministrazione di un antibiotico per la mastite bovina

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

Eritromicina e mastite



Importanza della clearance

- **Neonati**

- \uparrow liquidi corporei = \uparrow Vd
- 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
 - $\downarrow V_d$
ridurre la dose
- Induzione enzimatica
 - $\uparrow Cl$ et $\downarrow t_{1/2}$
ridurre l'intervallo tra le dosi