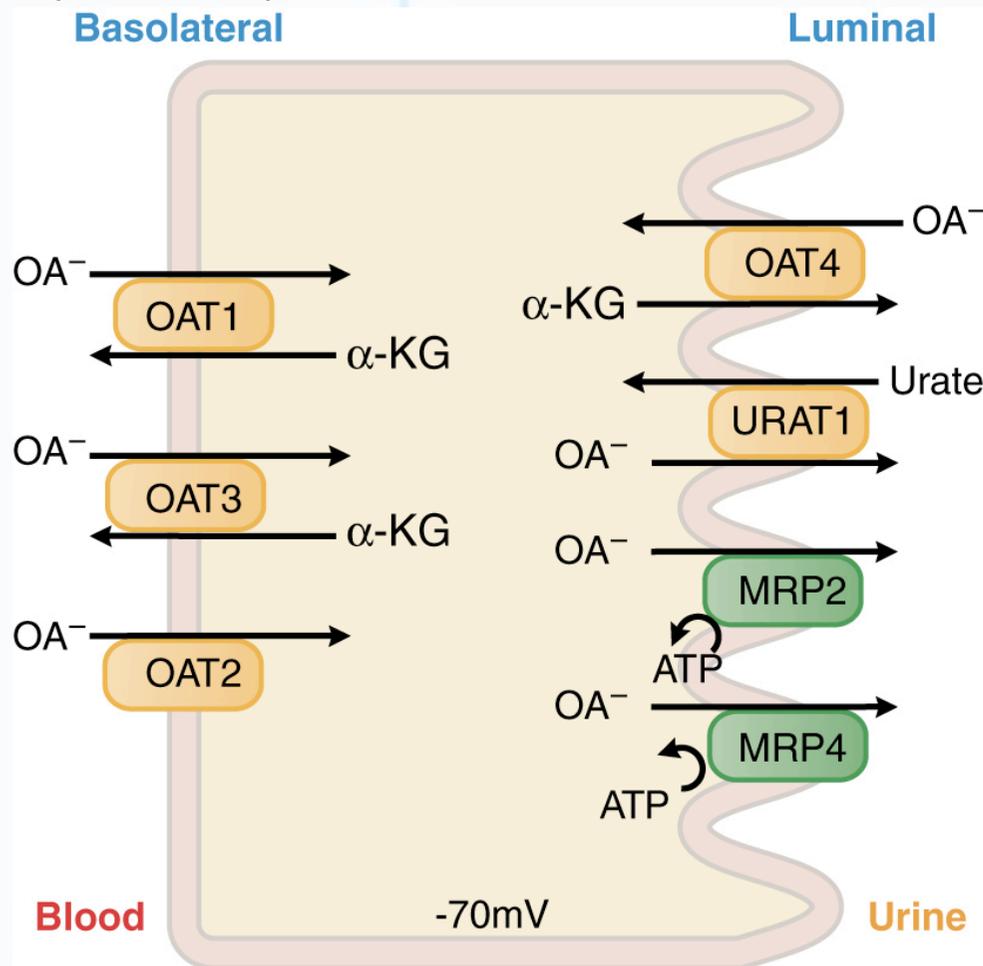


Composti secreti dal sistema di trasporto degli anioni organici (OAT)



Composti endogeni

Sali biliari, bilirubina, cAMP, cGMP, acidi grassi, ossalati, urati, prostaglandine

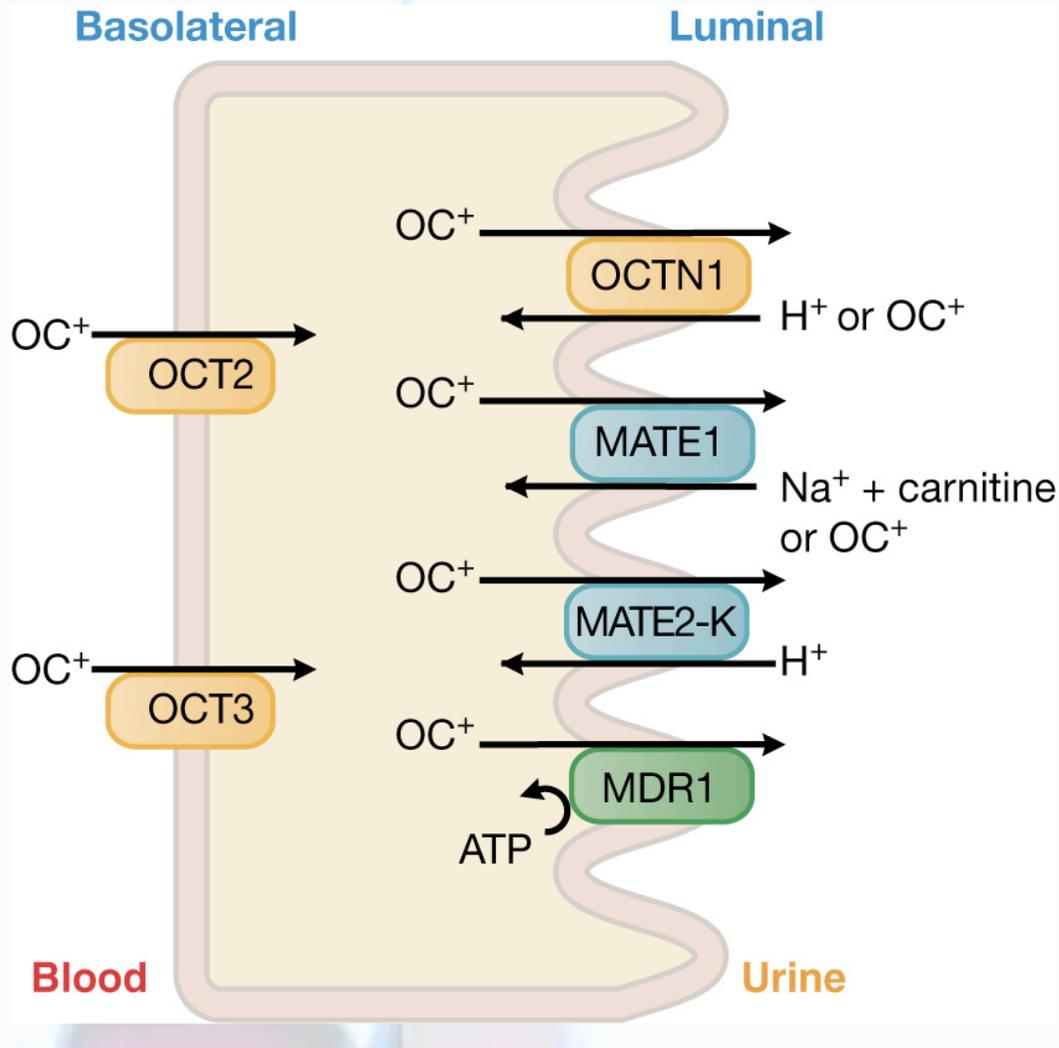
Metaboliti di farmaci

Glucuroconiugati, coniugati con glutathione, coniugati con glicina, sulfoni, sulfamidici acetilati

Farmaci

Aciclovir, cefalosporine, penicilline, sulfamidici, probenecid, captopril, chinolonici, tiazidici, furosemide, acido etacrinico, ibuprofene, indometacina, salicilati

Composti secreti dal sistema di trasporto dei cationi organici (OCT)



Composti endogeni

Acetilcolina, creatinina, catecolamine

Farmaci

Amiloride, atropina, cimetidina, ranitidina, β -bloccanti, procainamide, chinidina, chinina, triamterene, trimetoprim

Trasporto passivo

- Nella rete capillare peritubulare la pressione idrostatica è praticamente uguale a quella del liquido nel lume del tubulo contorto prossimale, ma la pressione colloidosmotica è molto più elevata → riassorbimento di acqua e soluti diffusibili
- la superficie di assorbimento è molto sviluppata, soprattutto a livello del tubulo prossimale, per la struttura dell'orletto a spazzola che aumenta di circa 40 volte la superficie di contatto
- i farmaci sono riassorbiti in percentuali variabili a seconda delle loro caratteristiche chimico fisiche
- l'aumento delle concentrazioni del farmaco nell'ultrafiltrato può raggiungere livelli tossici per le cellule renali o può comportare il raggiungimento del limite di saturabilità oltre al quale si ha la precipitazione formazione di cristalli

Trasporto passivo

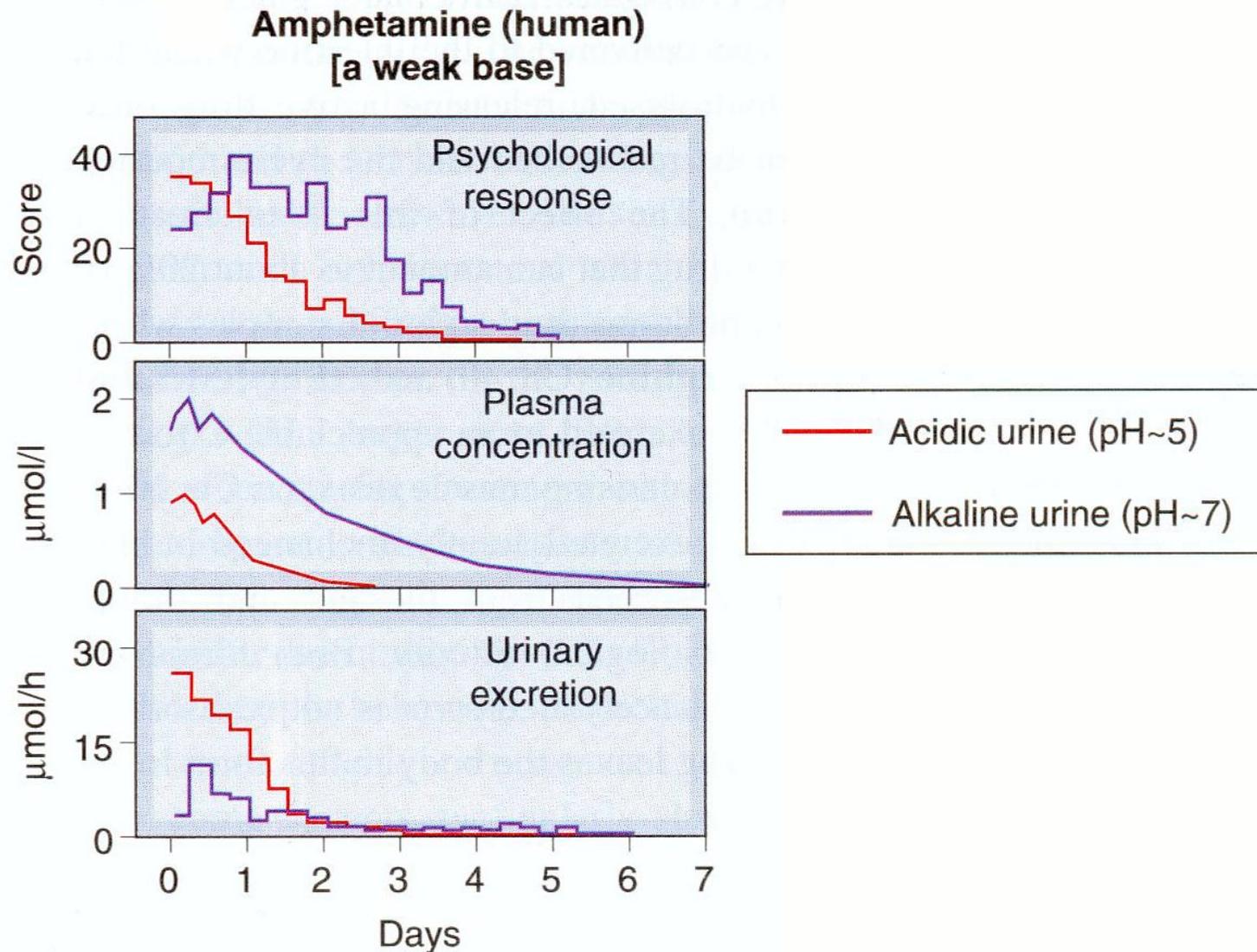
È condizionato da:

- pH urinario
 - un farmaco acido in ambiente alcalino è più ionizzato e quindi più facilmente escreto
 - un farmaco basico in ambiente acido è più ionizzato e quindi più facilmente escreto
- flusso urinario
 - diminuisce il gradiente di concentrazione (il farmaco è più diluito)
 - diminuisce il tempo di contatto del farmaco con le cellule tubulari

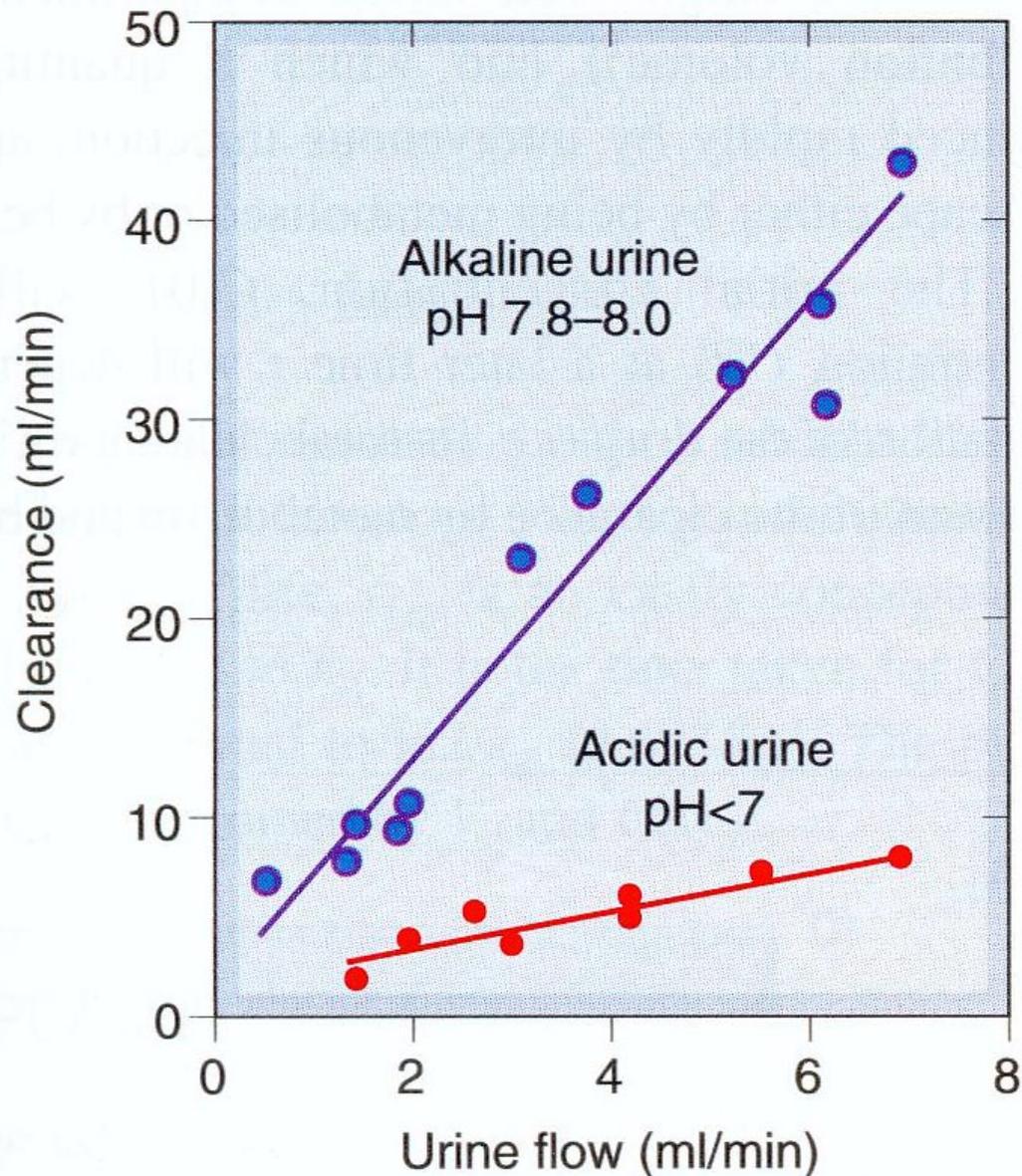
Composti con un' eliminazione urinaria pH-dipendente

Acidi deboli (pk 3 - 7.5)	Basi deboli (pK 5 - 11.3)
Fenobarbital	Anfetamine
Salicilati	Fenciclidina
Sulfamidici	Pseudoefedrina
Metotrexate	Tocainide

Effetto del pH urinario sull'escrezione dell'amfetamina



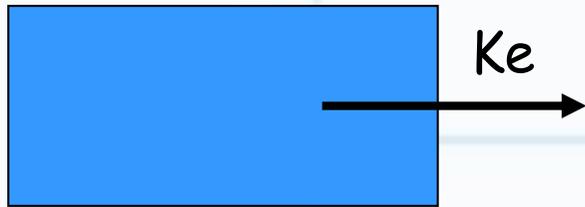
Phenobarbital (dog)
[a weak acid]



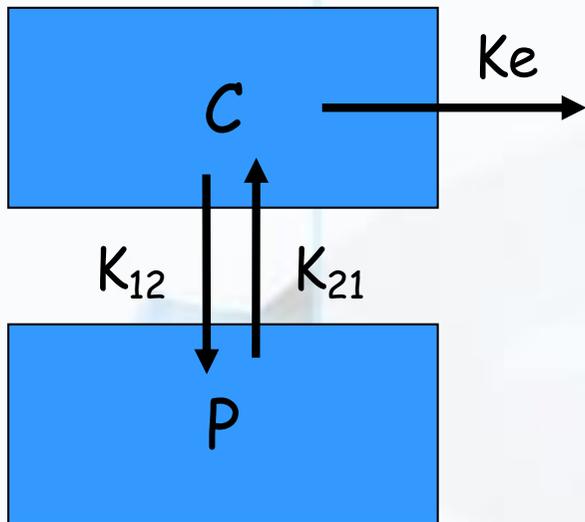
Clearance del
fenobarbital in
funzione del
pH e del flusso
urinario

Altre vie di eliminazione

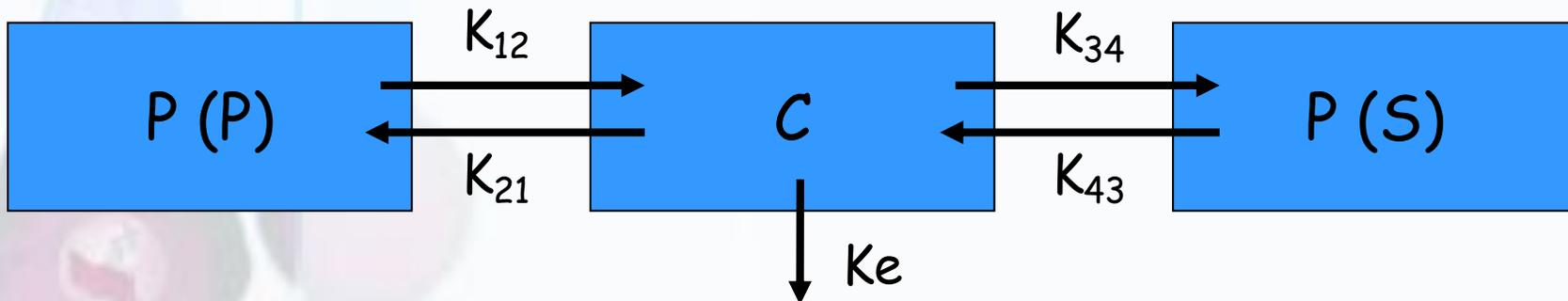
- Via biliare
- Via polmonare (anestetici generali, etanolo)
- Latte
- Saliva e sudore
- Capelli e cute



1 compartimento

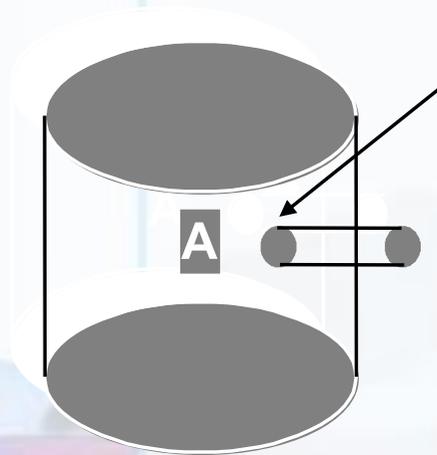


2 compartimenti



3 compartimenti

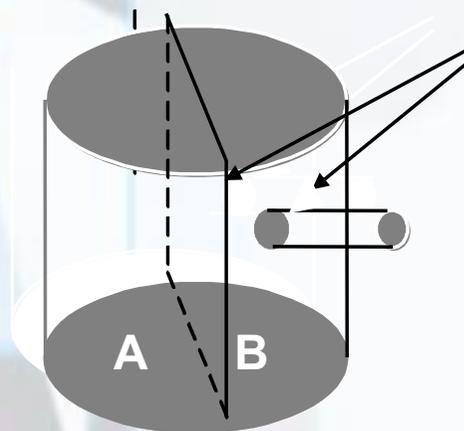
Compartimenti di una cinetica



membrana semipermeabile

La velocità con cui la concentrazione di una sostanza sciolta in A cala sarà proporzionale alla sua concentrazione

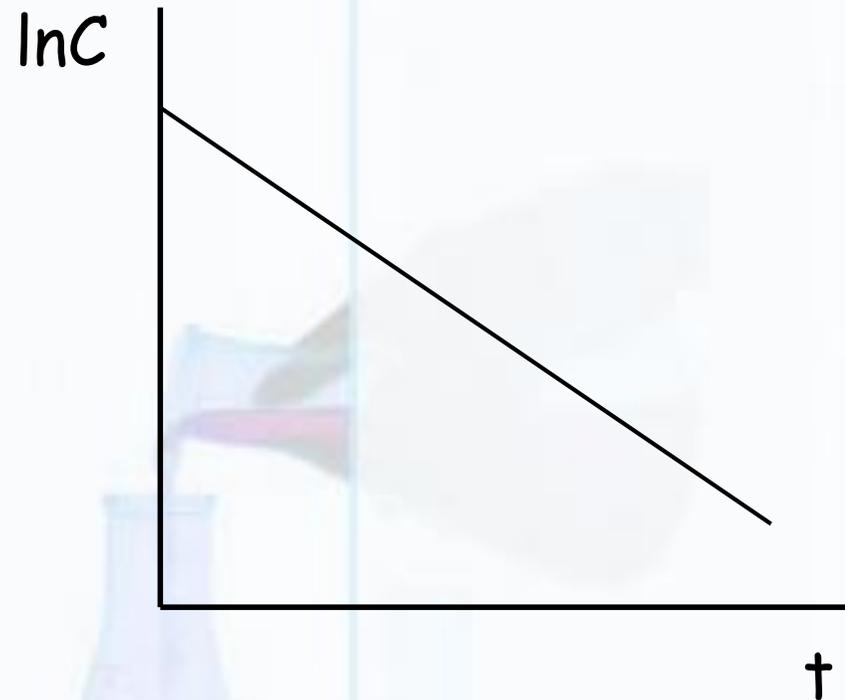
$$v = K [A]$$



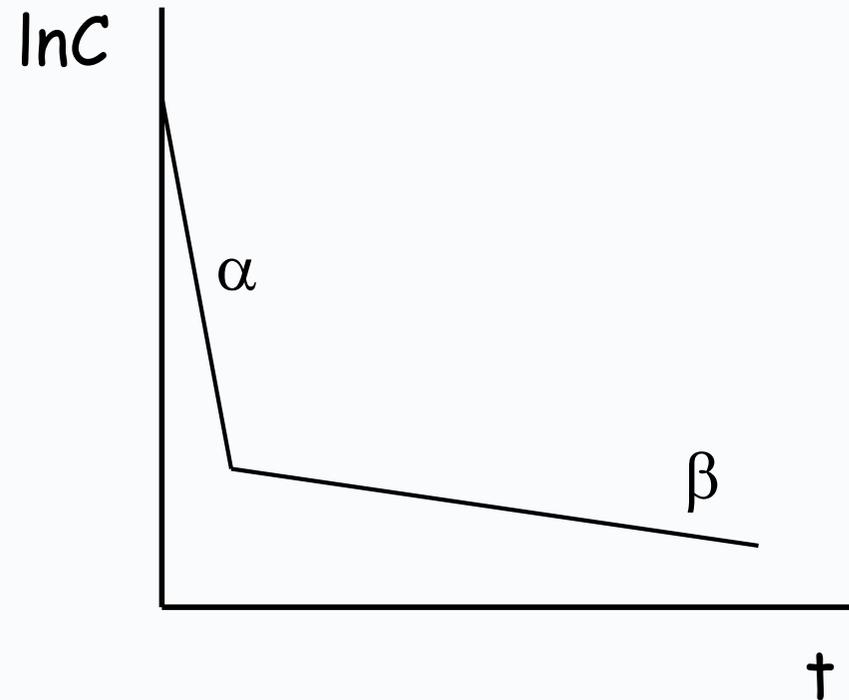
membrana semipermeabile

La velocità con cui la concentrazione di una sostanza sciolta in A cala sarà dapprima rapida (per la diffusione in B), poi più lenta

Cinetica monocompartimentale



Cinetica bicompartimentale o sistema aperto a due compartimenti



α : fase della distribuzione

β : fase dell' eliminazione o postdistributiva

- 1 compartimento
 - antipirina
- 2 compartimenti:
 - quasi tutti i farmaci; se la distribuzione avviene rapidamente, si approssima a cinetica monocompartimentale
- 3 compartimenti:
 - digossina, diazepam, tiopentale
- cinetica multicompartimentale:
 - ferro, ormoni tiroidei

Ordine di una cinetica

- L'ordine di una cinetica è dato dalla somma degli esponenti a cui sono elevate le concentrazioni delle specie che compaiono nell'espressione cinetica.
- $V = k [A][B]^0$ $V = k [A]$ è una cinetica di 1° ordine; di 1° ordine rispetto ad A, di ordine 0 rispetto a B
- $V = k$ è una cinetica di ordine 0

Cinetica di I° ordine

- In una cinetica di I ordine la frazione della dose che viene assorbita, distribuita o eliminata nell'unità di tempo è costante ed indipendente dalla dose somministrata
- la maggior parte dei farmaci segue una cinetica di I° ordine perché il loro assorbimento, distribuzione ed eliminazione avvengono attraverso processi di diffusione semplice che sono tipicamente processi di I° ordine

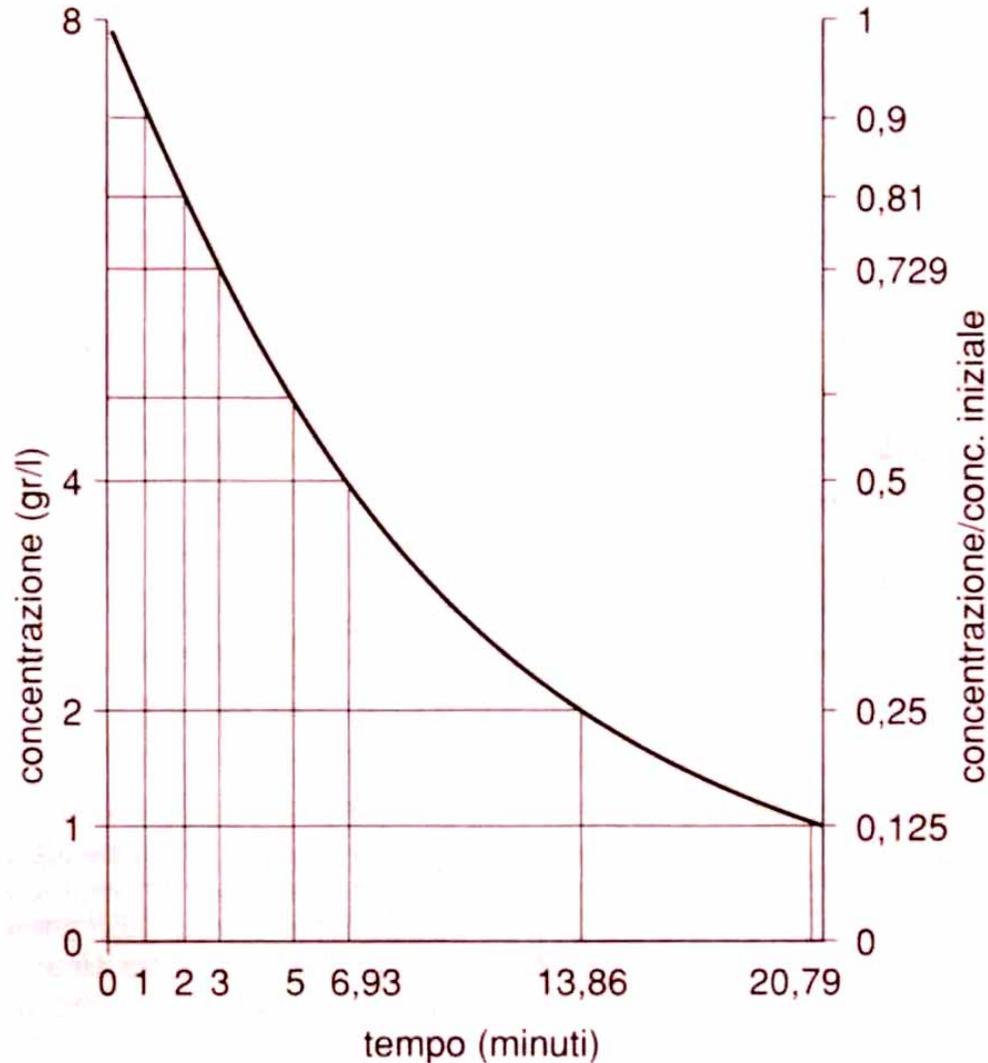
Cinetica di I° ordine

- La velocità è in ogni momento proporzionale alla concentrazione del farmaco rimasto.

$$V = K [A]$$

- Somministriamo un farmaco per via endovenosa e misuriamo le concentrazioni plasmatiche.
- Mettiamo i punti ottenuti su un grafico concentrazione tempo.

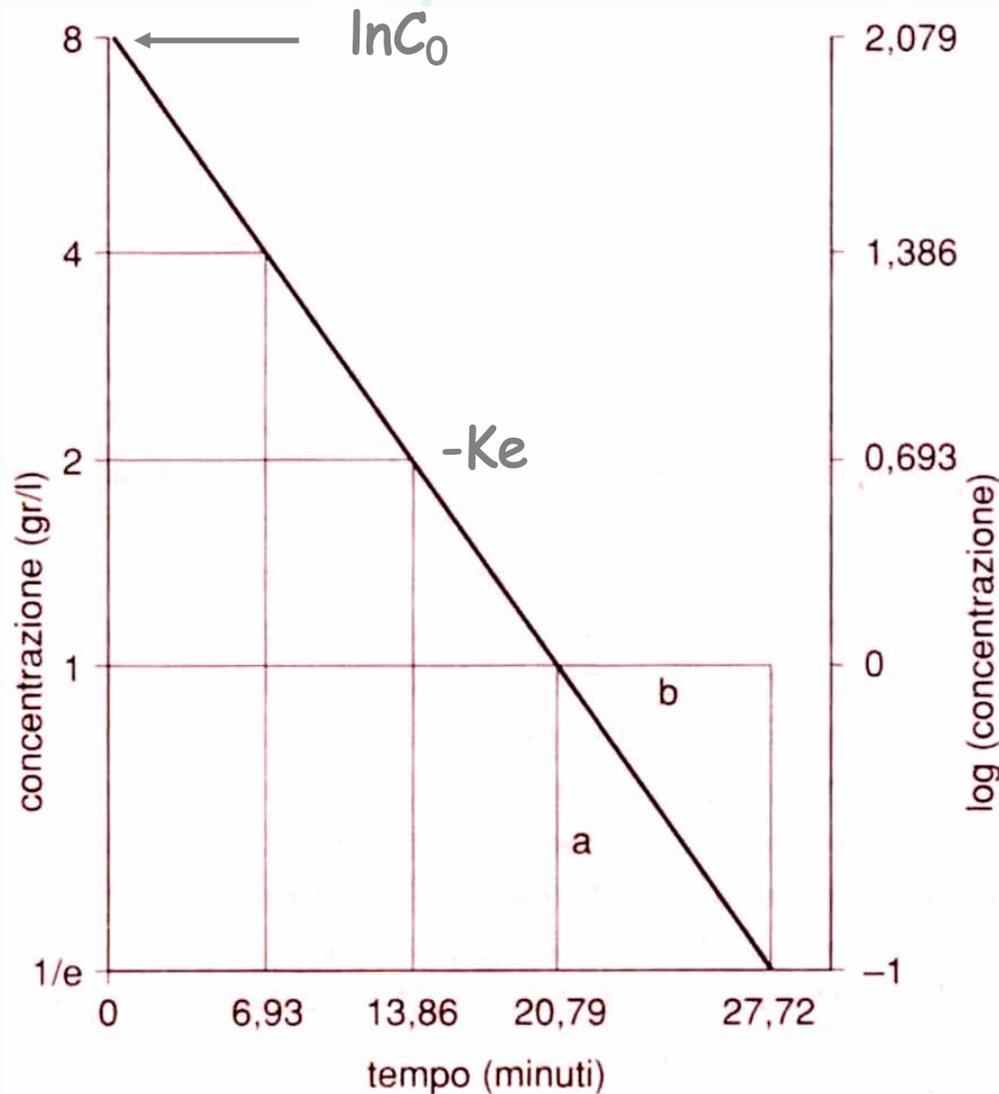
Cinetica di I° ordine



- La velocità di eliminazione è in ogni momento proporzionale alla concentrazione rimasta in quel momento, quindi la concentrazione del farmaco cala esponenzialmente, e nel grafico otteniamo un'iperbole.

$$C_t = C_0 \cdot e^{-k \cdot t}$$

Cinetica di I° ordine

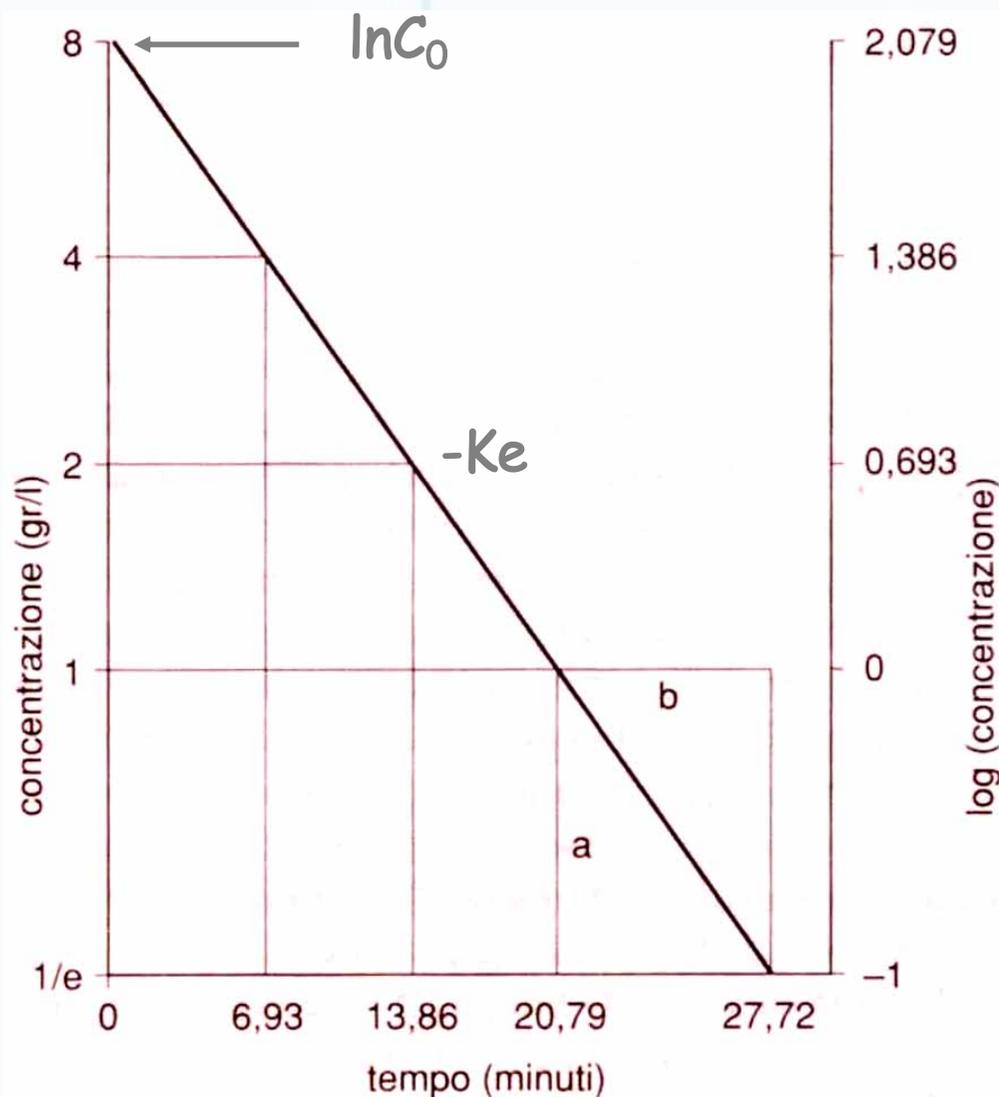


$$\ln C = \ln C_0 - K_e t$$

$$(y = a + bx)$$

- K_e può essere trovato sperimentalmente, rappresenta infatti la pendenza della retta nell'equazione
- la sua unità di misura è tempo⁻¹

Costante di eliminazione e tempo di dimezzamento (cinetica monocompartimentale di I° ordine)



La velocità di un processo esponenziale può essere espressa in due modi:

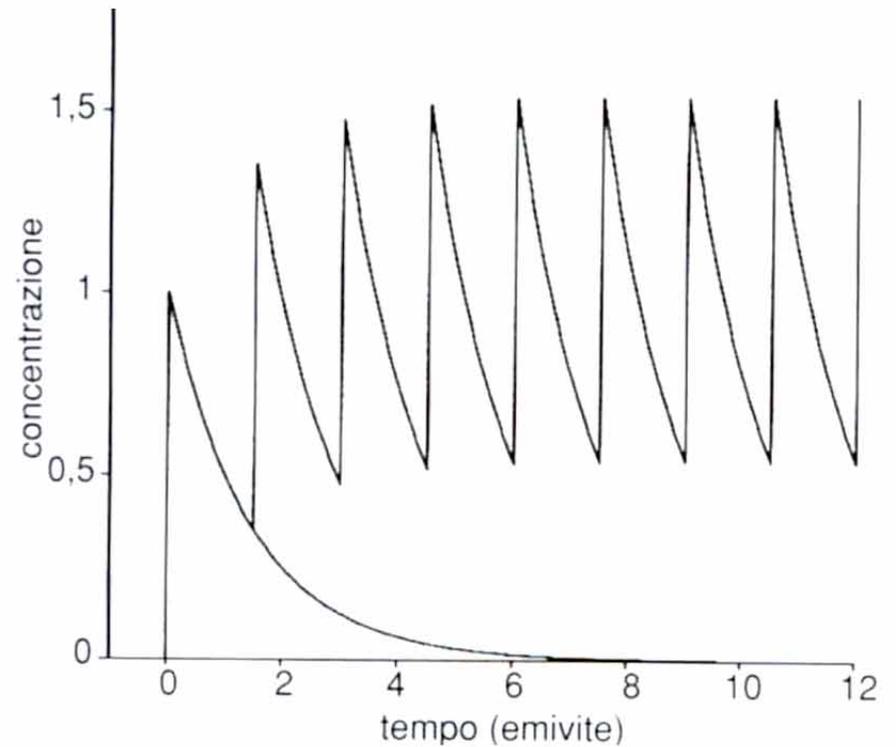
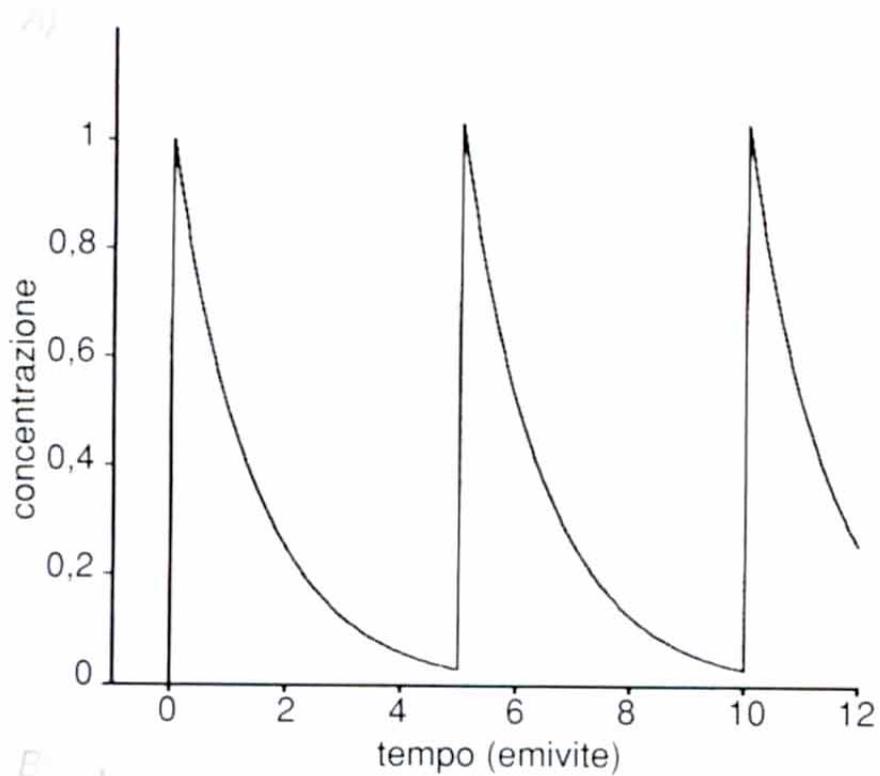
- per mezzo della costante di eliminazione K_e , che esprime la variazione frazionaria per unità di tempo
- per mezzo del tempo di dimezzamento $t_{\frac{1}{2}}$, che è il tempo richiesto per il completamento del 50% del processo.

$t_{\frac{1}{2}}$ o vita media biologica

- Per una cinetica di I ordine il $t_{\frac{1}{2}}$ è indipendente dalla concentrazione iniziale.
- La cinetica di I° ordine avrà un $t_{\frac{1}{2}}$ uniforme per l'intero processo.
- Questo requisito può servire come ottimo test per controllare, in base ad una presentazione grezza su grafico, se ci si trova di fronte ad un processo di I° ordine.

- Vogliamo sapere dopo quanto tempo il farmaco sarà completamente eliminato.
- Per convenzione ogni processo asintotico è abolito quando è completato per il 90%.
- $1 t_{\frac{1}{2}} = 50\%$
- $2 t_{\frac{1}{2}} = 50\% + 25\% = 75\%$
- $3 t_{\frac{1}{2}} = 50\% + 25\% + 12.5\% = 87.5\%$
- $4 t_{\frac{1}{2}} = 50\% + 25\% + 12.5\% + 6.25\% = 93.75\%$
- quindi il farmaco si considera eliminato dopo 4 emivite

Somministrazione ripetuta di farmaci



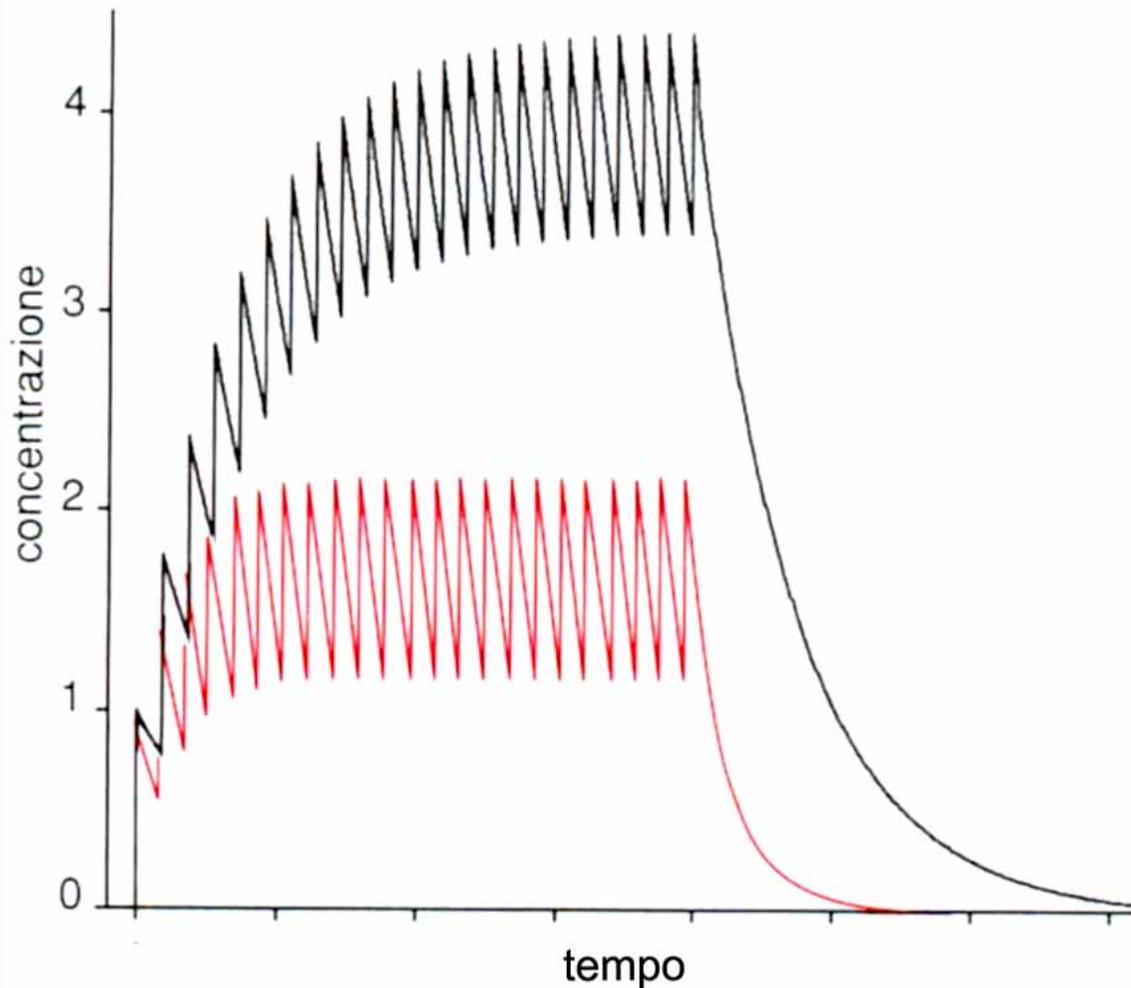
Accumulo di un farmaco ($t_{\frac{1}{2}}$: 4h) nell' organismo dopo somministrazioni ripetute

Intervallo tra le dosi: 4h			Intervallo tra le dosi: 8h		
ore	Quantità di farmaco nell' organismo		ore	Quantità di farmaco nell' organismo	
	Prima della dose	Dopo la dose		Prima della dose	Dopo la dose
0	0	10	0	0	10
4	5	15			
8	7.5	17.5	8	2.5	12.5
12	8.75	18.75			
16	9.375	19.37	16	3.125	13.125
20	9.69	19.69			
24	9.84	19.84	24	3.281	13.281
28	9.92	19.92			
32	9.96	19.96	32	3.320	13.320
∞	10.00	20.00	∞	3.33	13.333

Accumulo di farmaci con emivite diverse somministrati ogni 4 ore

Emivita: 4h			Emivita: 8h		
ore	Quantità di farmaco nell' organismo		ore	Quantità di farmaco nell' organismo	
	Prima della dose	Dopo la dose		Prima della dose	Dopo la dose
0	0	10	0	0	10
4	5	15	4	7.5	17.5
8	7.5	17.5	8	13.12	23.12
12	8.75	18.75	12	17.34	27.34
16	9.375	19.37	16	20.50	30.50
20	9.69	19.69	20	22.88	32.88
24	9.84	19.84	24	24.66	34.66
28	9.92	19.92	28	25.99	35.99
32	9.96	19.96	32	26.99	36.99
36	9.98	19.98	36	27.74	37.74
40	9.99	19.99	40	28.31	38.31
44	9.99	19.99	44	28.73	38.73
48	9.99	19.99	48	29.04	39.04
∞	10.00	20.00	∞	30	40

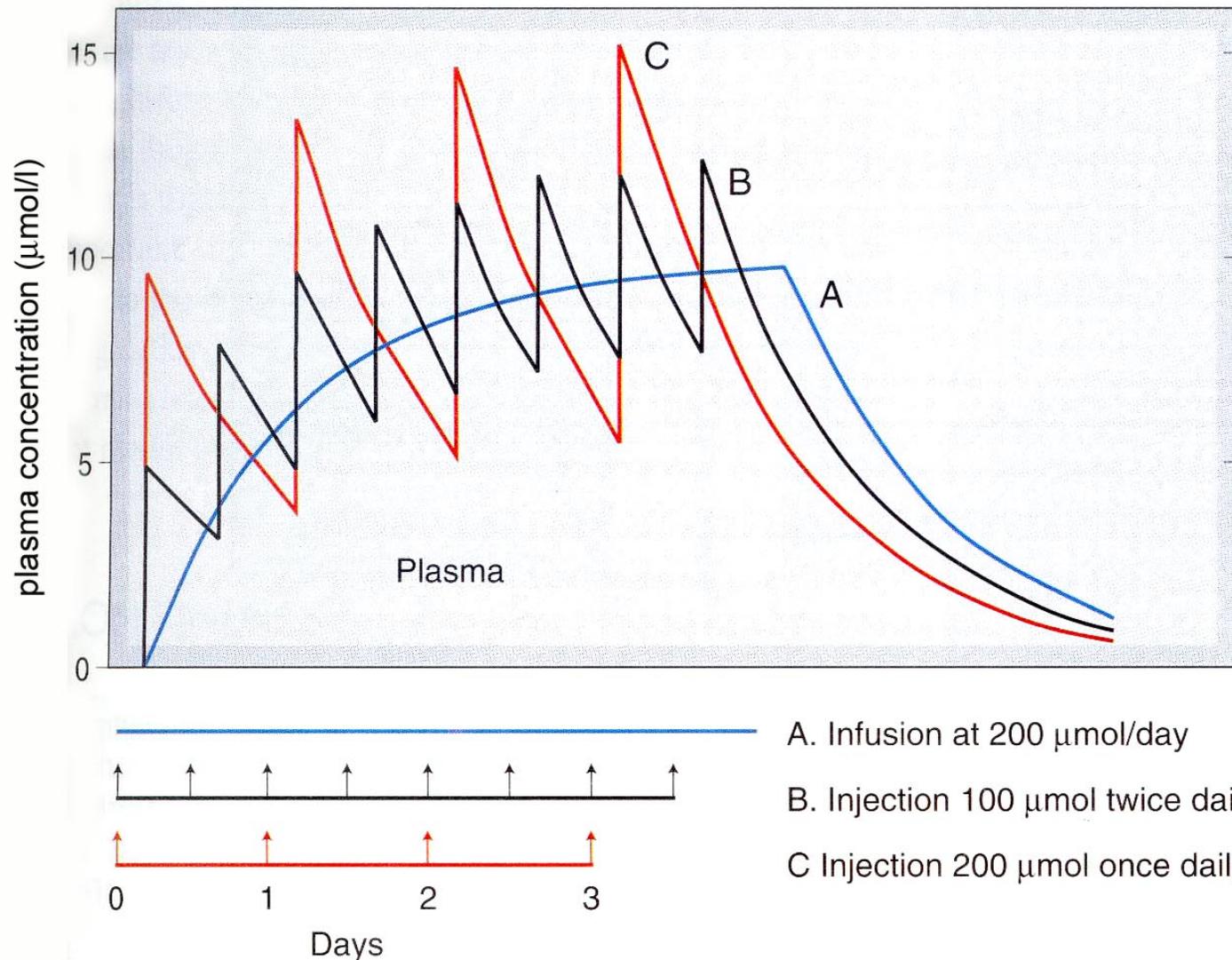
Somministrazione ripetuta di farmaci: effetto del $t_{\frac{1}{2}}$ sulle concentrazioni plasmatiche



Se il $t_{\frac{1}{2}}$ è più breve:

- L'equilibrio si raggiunge più rapidamente
- Il livello medio di concentrazione all'equilibrio è più basso
- Alla sospensione del trattamento si ha una più rapida caduta dei livelli plasmatici

Livelli plasmatici dopo somministrazione continua o intermittente



Clearance

- È il volume di plasma che viene depurato nell'unità di tempo (una clearance plasmatica di 100 ml/min significa che tutto il farmaco è stato rimosso da 100 ml di plasma in 1 min).
- Clearance renale: è quel volume di plasma, in ml, che viene depurato da una sostanza dal rene in 1 minuto.

$$Cl_R = UV/C$$

- U = concentrazione nell'urina (mg/ml)
- V = volume di urina in ml prodotto in un minuto
- C = concentrazione plasmatica

$$Cl = \frac{\text{velocità di eliminazione}}{C}$$

$$Cl = \frac{\text{velocità di eliminazione}}{C}$$

$$\text{vel. eliminazione} = \text{vel. somministrazione} = Cl \times C$$

Drug	Oral Availability (F) (%)	Urinary Excretion (%)	Bound in Plasma (%)	Clearance (L/h/70 kg) ¹	Volume of Distribution (L/70 kg)	Half-Life (h)	Target Concentrations	Toxic Concentrations
Sulfamethoxazole	100	14	62	1.32	15	10
Terbutaline	14	56	20	14.4	125	14	2 ng/mL	...
Tetracycline	77	58	65	7.2	105	11
Theophylline	96	18	56	2.8	35	8.1	10 mg/L	>20 mg/L

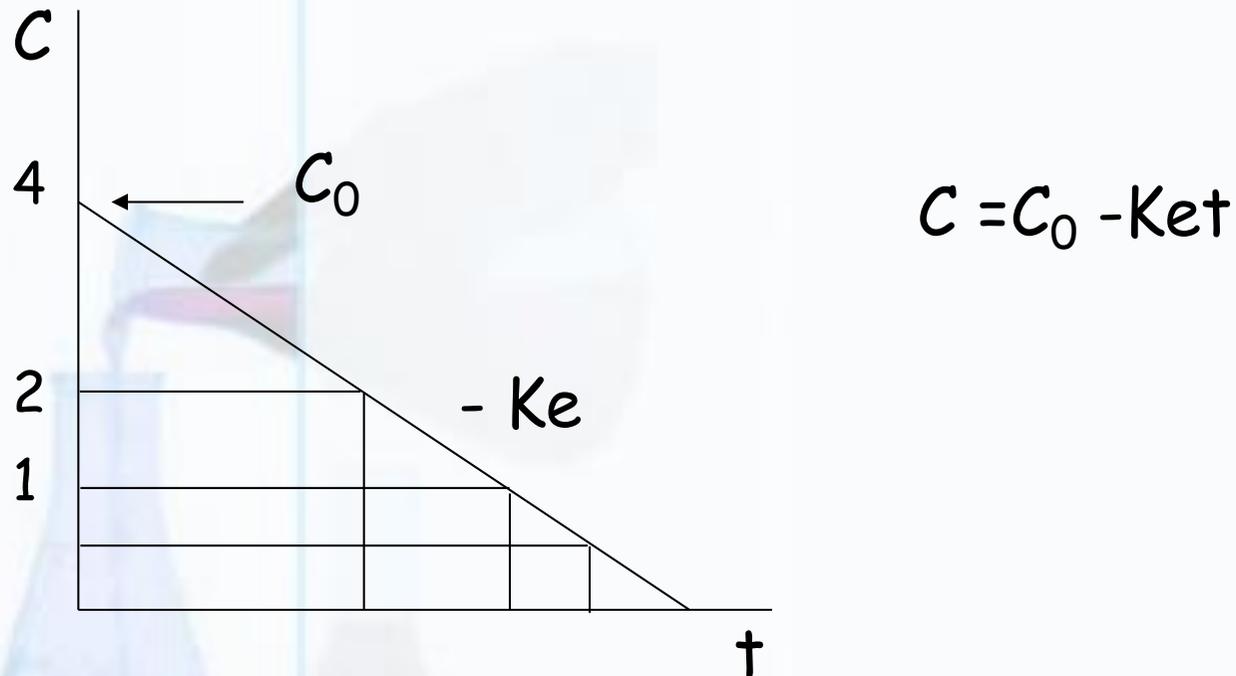
$$\text{vel. somministrazione} = 2,8 \text{ l/h/70 kg} \times 10 \text{ mg/l} = 28 \text{ mg/h/70 kg}$$

$$\text{p.o.: } \frac{\text{vel. somministrazione}}{F} \times \text{intervallo tra le dosi}$$

$$\text{p.o.: } \frac{28 \text{ mg/h/70 kg}}{0,96} \times 12 \text{ h} = 350 \text{ mg}$$

Cinetica di ordine 0

- Si somministra il farmaco per somministrazione e.v. rapida
- Si fanno prelievi a tempi opportuni e si determina la concentrazione plasmatica
- Si mettono in grafico le concentrazioni in funzione del tempo
 - I punti stanno su una retta: la cinetica è di ordine 0



Se un farmaco ha una cinetica di eliminazione di ordine 0 o mista, anche piccoli aumenti nel dosaggio possono provocare significativi innalzamenti delle concentrazioni ematiche.

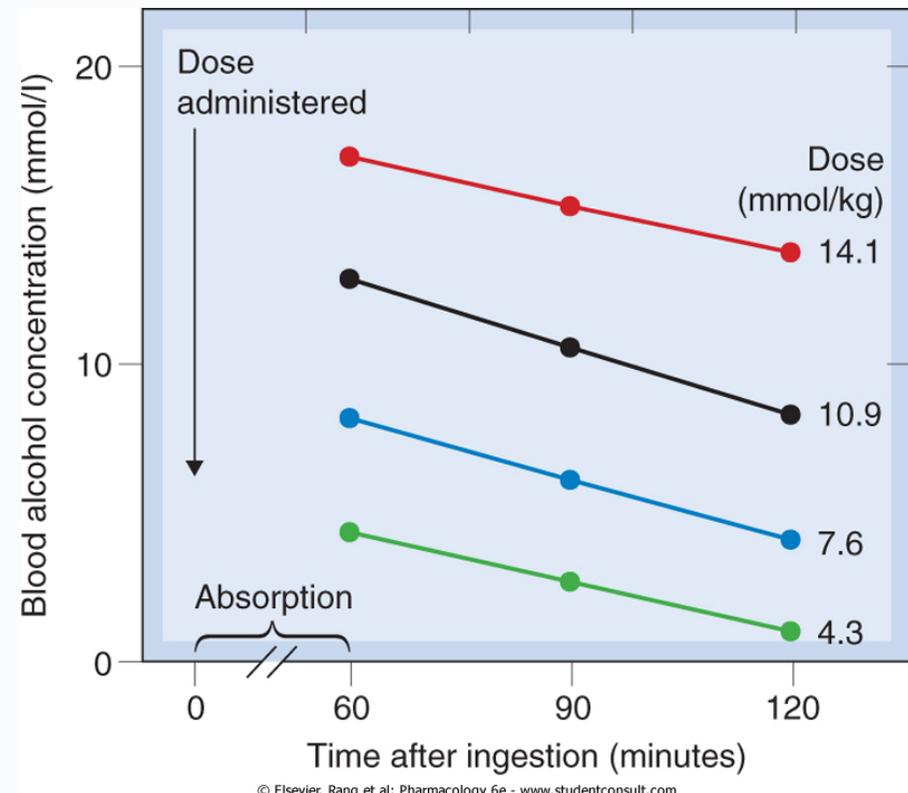
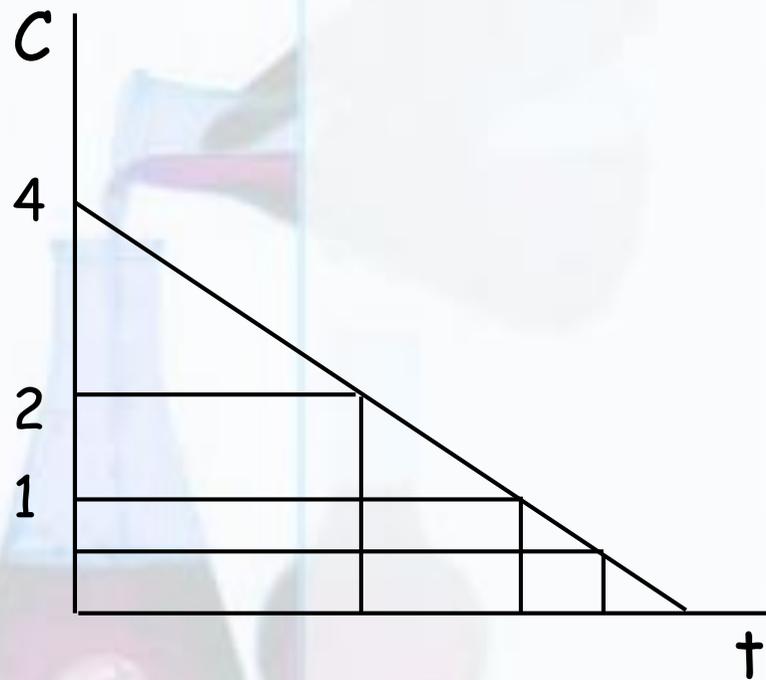
Esempi di cinetiche di ordine 0

- Assorbimento:
 - infusione endovenosa lenta
 - preparati a cessione protratta
- metabolismo
 - alcol etilico, aspirina, fenitoina,

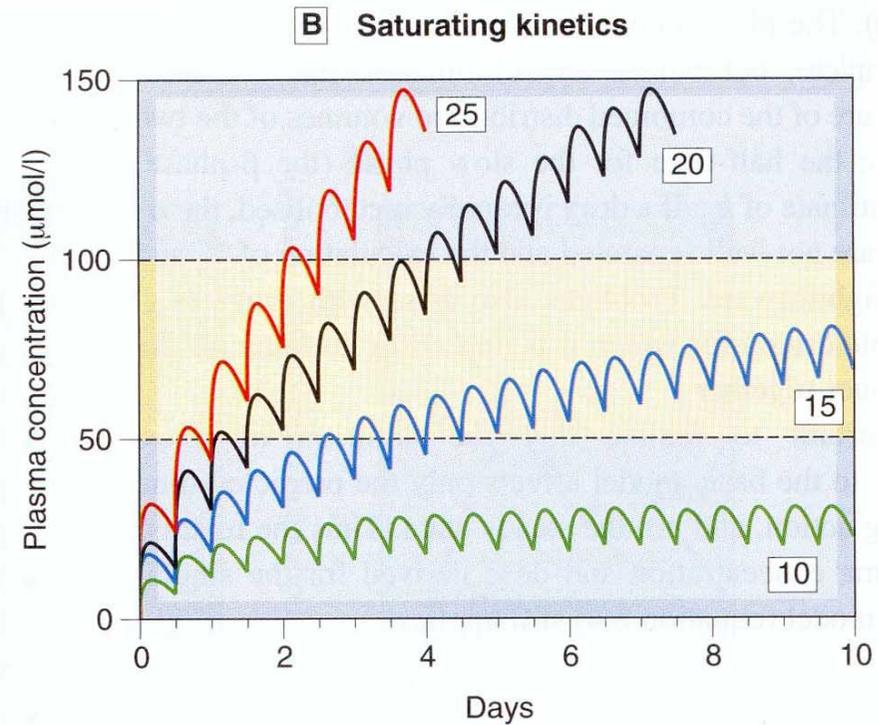
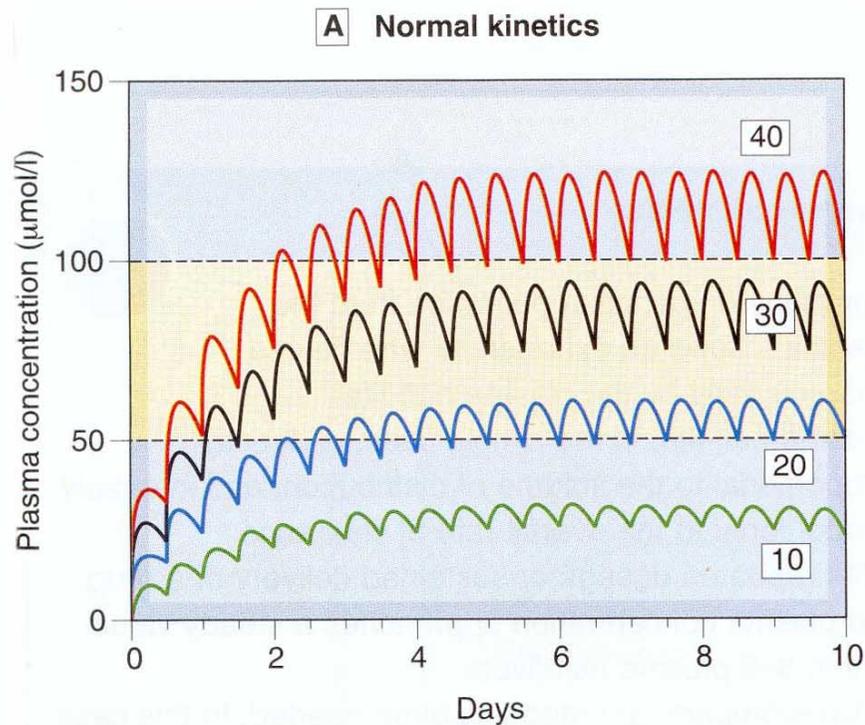
Cinetica di ordine 0: metabolismo

- L' alcol etilico è ossidato ad acetaldeide dall' alcol deidrogenasi
- gli effetti tossici si osservano con concentrazioni plasmatiche di 1 mg/ml (50 cc di alcol, 1/2 litro di vino)
- questa concentrazione è già saturante
- la velocità di metabolismo diventa di ordine 0 ed è di 10 cc/h, quindi è sufficiente assumere questa quantità per mantenere la stessa alcolemia

In una cinetica di ordine 0 il $t_{\frac{1}{2}}$ dipende dalla dose; più grande è la concentrazione iniziale, più lunga sarà l'emivita.



Livelli plasmatici dopo somministrazione ogni 12 ore



Therapeutic range

10 Dose (units = $\mu\text{mol/kg}$)

- Solo in un terzo dei soggetti che vengono trattati con un farmaco si ottiene l'effetto terapeutico desiderato; nei due terzi dei soggetti il farmaco o non funziona o non è tollerato
- negli Stati Uniti ogni anno 2 milioni di pazienti vengono ospedalizzati per un effetto collaterale a un farmaco correttamente prescritto e 100.000 di questi casi sono fatali (6° causa di morte)

Cause di inefficacia o di tossicità dei farmaci

- età, sesso, peso
 - malattie concomitanti
 - stile di vita (alcol, fumo)
 - interazioni tra farmaci
 - variazioni genetiche degli enzimi farmaco metabolizzanti, dei recettori o trasportatori
- If it were not for the great variability among individuals, medicine might as well be a science and not an art.

Sir William Osler (1892)

Effetti collaterali dei farmaci

Effetto	Definizione	Esempi
Effetti farmacologici accresciuti	Effetti collaterali legati alla farmacologia del farmaco e dose correlati. Raramente fatali e relativamente comuni	Ipoglicemia da insulina Bradycardia da antagonisti dei β_2 -adrenorecettori Emorragia da anticoagulanti
Effetti non correlati all'azione del farmaco	Prevedibili, in genere correlati alla dose	Epatotossicità da paracetamolo Ototossicità da aminoglicosidici
	Imprevedibili, non sono correlati alla dose e mostrano spesso un alto tasso di morbosità e mortalità. Non sono comuni	Anafilassi da penicillina Necrosi epatica acuta da alotano Anemia aplastica da cloramfenicolo