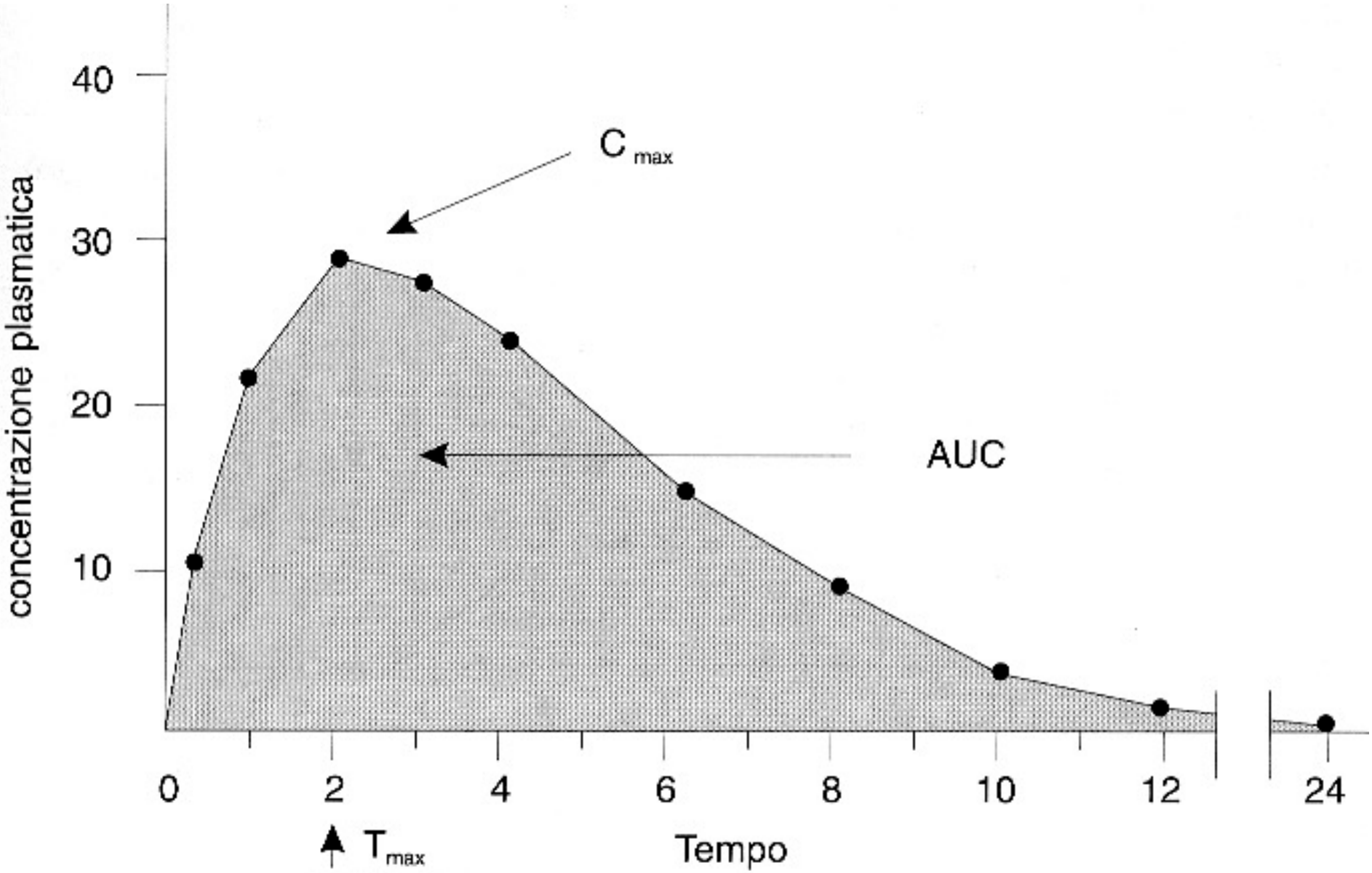
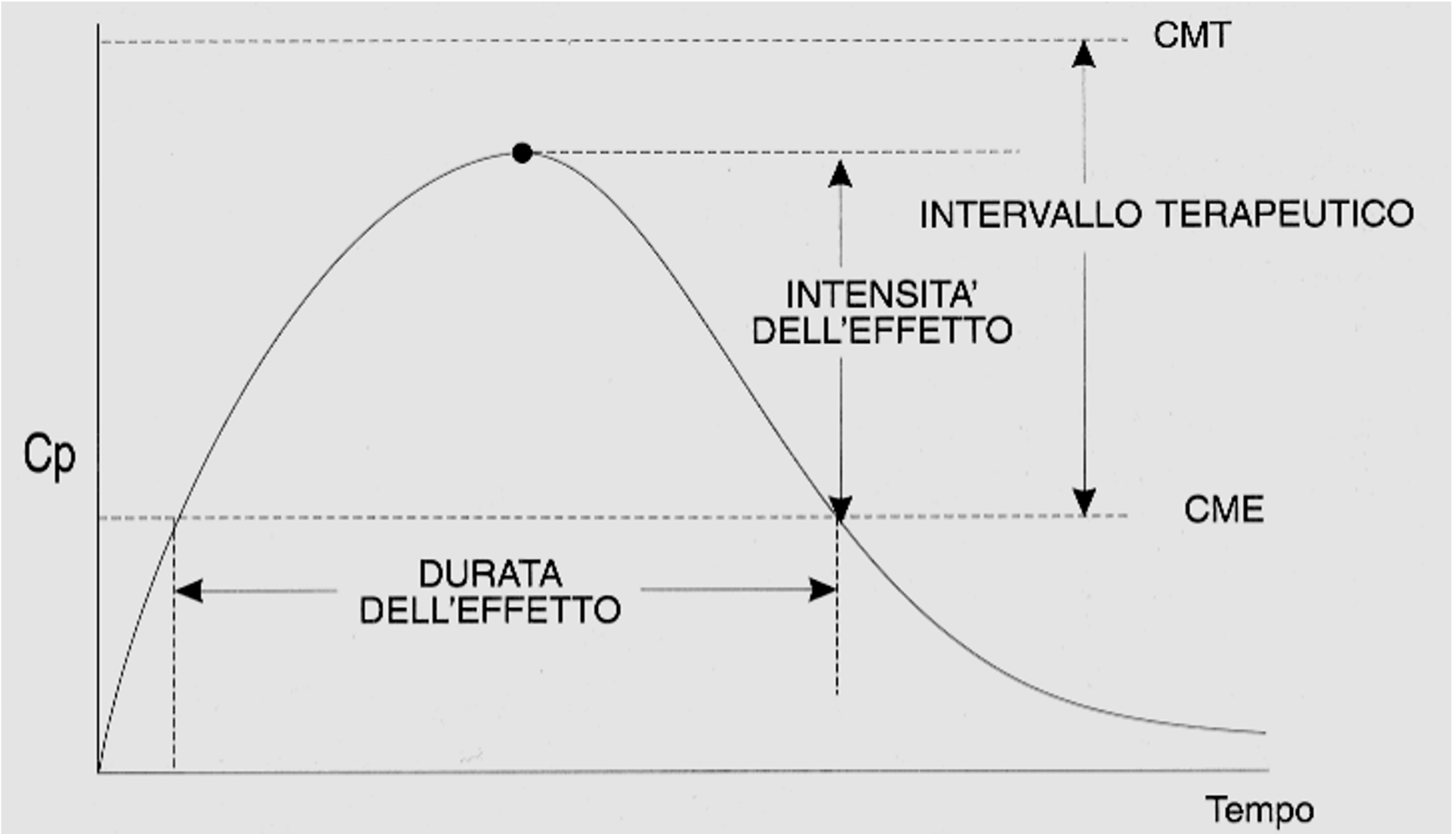
Biodisponibilità di un farmaco

- frazione della dose somministrata che passa nella circolazione generale dopo la somministrazione per una qualsiasi via



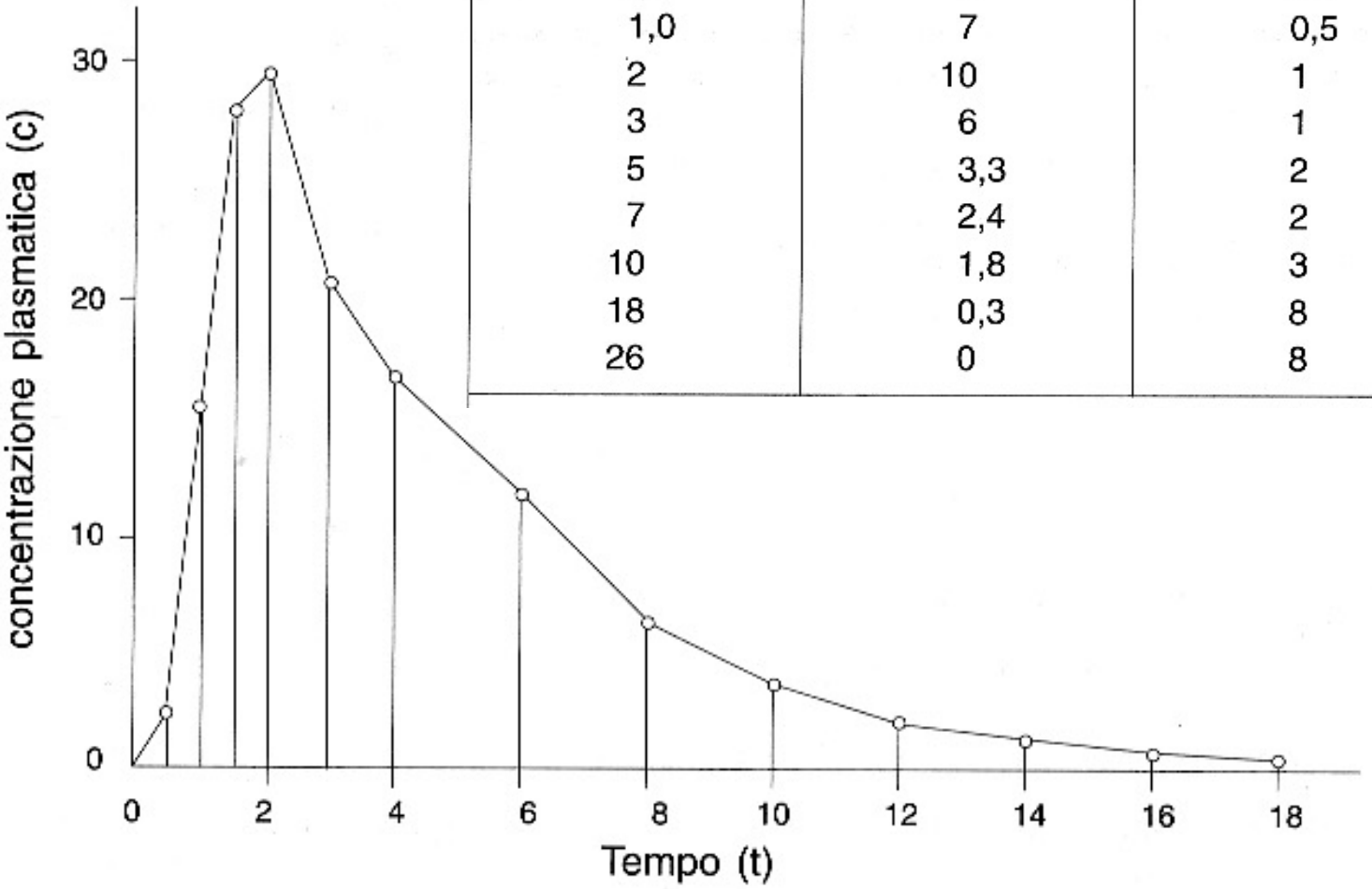
Andamento temporale della concentrazione plasmatica di un farmaco.
Sono indicati la concentrazione massima raggiunta (C_{max}), il tempo di massima concentrazione (T_{max}) e l'area sottocurva (AUC).



Rapporto tra la curva che esprime l'andamento temporale della concentrazione plasmatica di un farmaco e l'effetto farmacologico.
(Cp= concentrazione plasmatica; CME= concentrazione minima efficace; CMT= concentrazione minima tossica).

Tempo (ore)	Concentrazione (mg/L)	Intervallo (ore)	Area ((mg/L) ora)
0	0	—	—
0,5	3	0,5	0,75
1,0	7	0,5	2,5
2	10	1	8,5
3	6	1	8,0
5	3,3	2	9,3
7	2,4	2	5,4
10	1,8	3	6,3
18	0,3	8	8,4
26	0	8	1,2

AUC tot: 50,35



Calcolo dell'AUC mediante il metodo dei trapezi

$$AUC = \sum_{i=0}^{i=n} \frac{1}{2} (C_i + C_{i+1}) (t_{i+1} - t_i)$$

Biodisponibilità assoluta

$$F = AUC_{exv}DOSE_{ev}/AUC_{ev}DOSE_{exv}$$

AUC_{ev} = area sotto la curva del farmaco dato endovena

AUC_{exv} = area sotto la curva del farmaco dato per via extravasale

$DOSE_{ev}$ = dose del farmaco dato endovena

$DOSE_{exv}$ = dose del farmaco dato per via extravasale

Problema: quattro diverse preparazioni di un nuovo farmaco sono state studiate in gruppi di volontari sani, misurando le AUC delle curve tempo-concentrazioni plasmatiche. I risultati sono i seguenti:

Formulazione	Dose (mg)	AUC (µg/ml ora)
Fiala (iv)	50	37,8
Gocce (os)	100	65,3
Compresse (os)	200	92,1
Supposte	300	108,4

Quali saranno le biodisponibilità assolute delle preparazioni?

Formulazione	Dose (mg)	AUC (µg/ml ora)
Fiala (iv)	50	37,8
Gocce (os)	100	65,3
Compresse (os)	200	92,1
Supposte	300	108,4

$F_{gocce} = 65,3 \times 50/37,8 \times 100 = 0,86$

$F_{comp} = 92,1 \times 50/37,8 \times 200 = 0,61$

$F_{supp} = 108,4 \times 50/37,8 \times 300 = 0,48$

Bioequivalenza

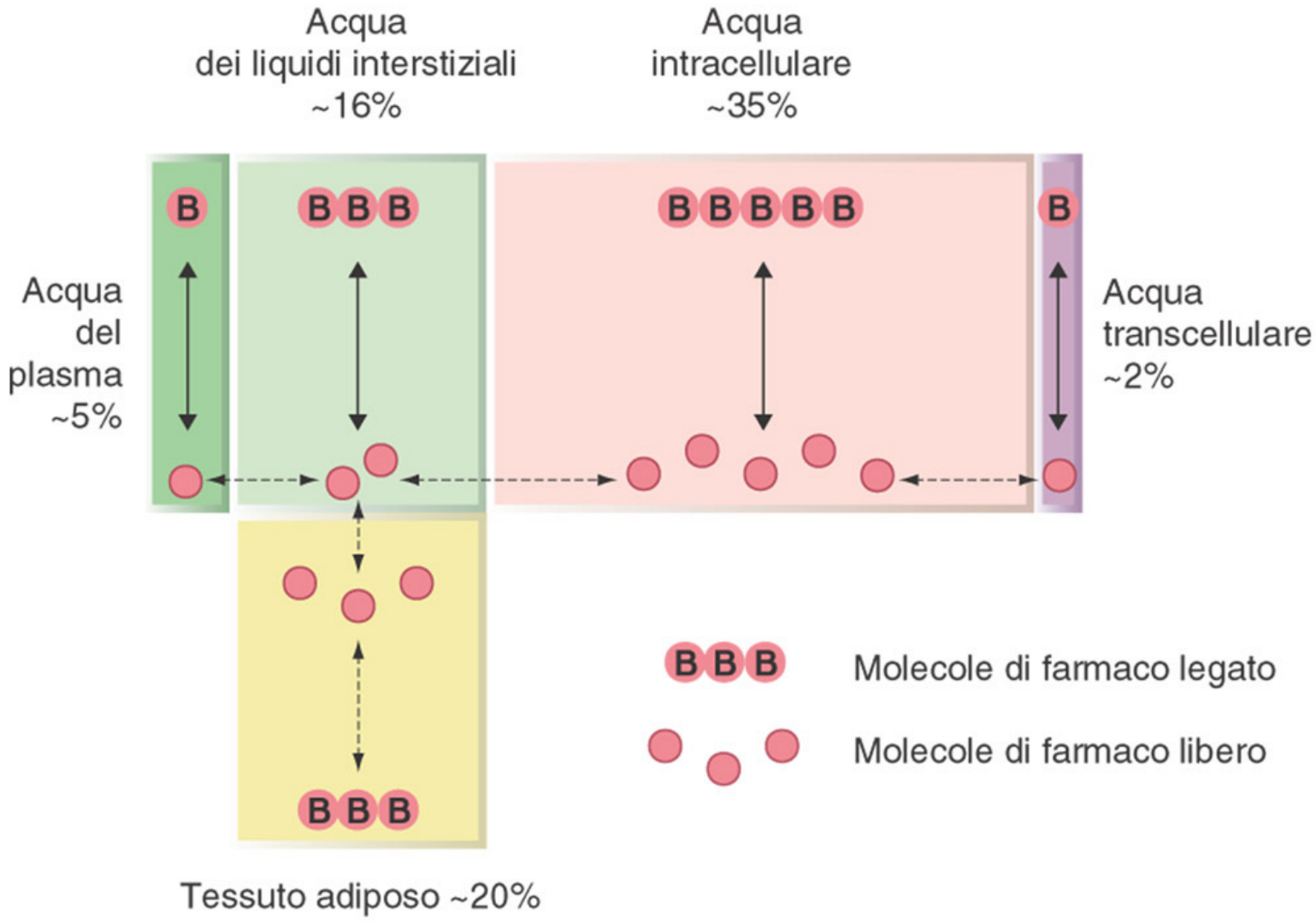
Due preparazioni farmaceutiche sono dette:

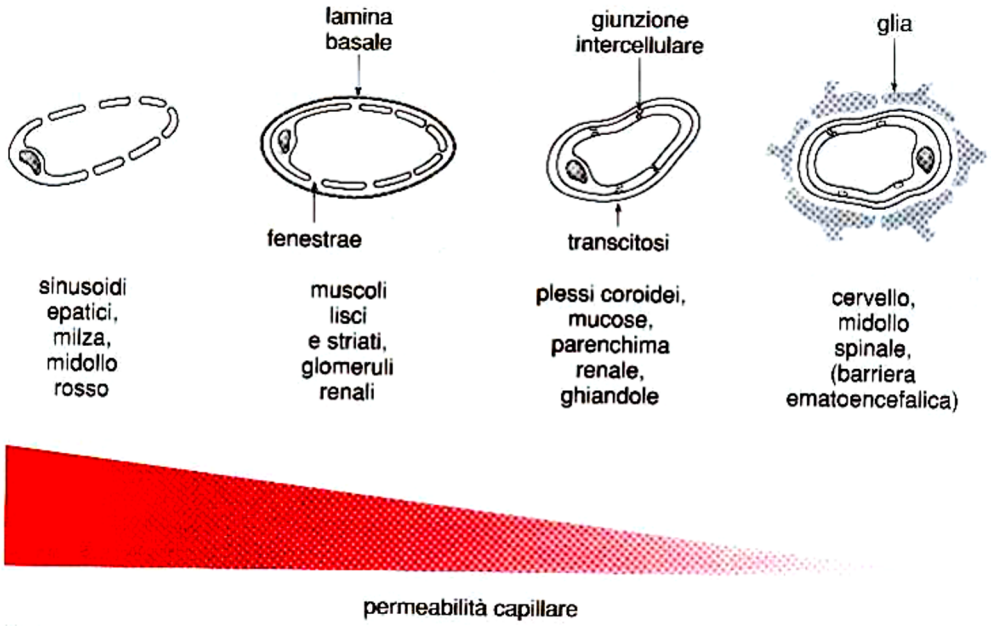
- *biologicamente equivalenti* (bioequivalenti) se portano alle stesse concentrazioni plasmatiche nel tempo, quando somministrate allo stesso individuo
- *terapeuticamente equivalenti* se danno lo stesso effetto terapeutico, quando somministrate allo stesso individuo

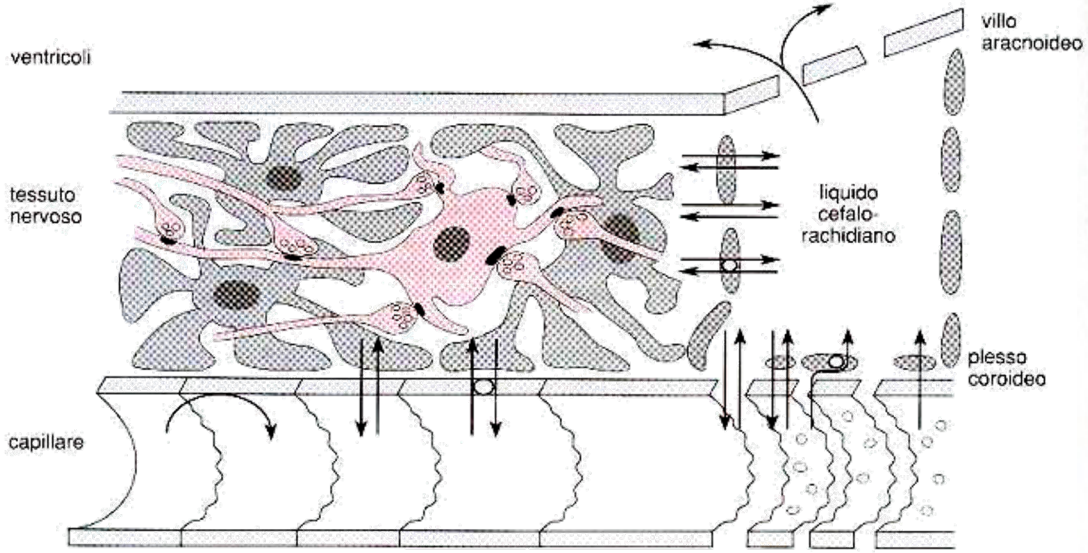
Bioequivalenza

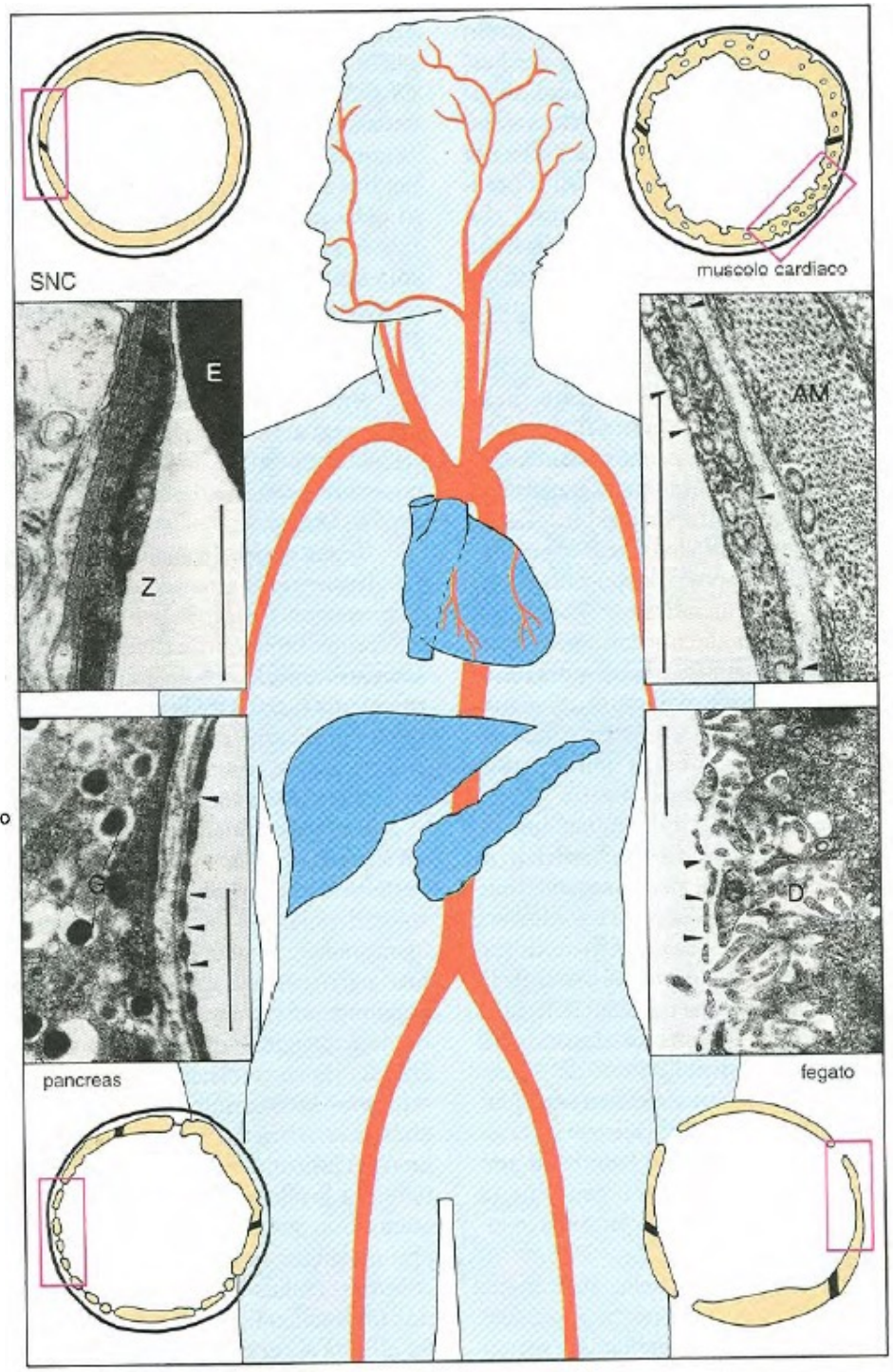
- È particolarmente importante per quei farmaci che:
  - sono poco solubili in acqua (la dissoluzione diventa la tappa limitante del processo di assorbimento);
  - hanno un basso indice terapeutico;
  - sono molto potenti (in tal caso spesso il rapporto eccipienti/farmaco è molto elevato e l' influenza della variabilità della formulazione risulta aumentata);
  - hanno una biodisponibilità assoluta bassa e variabile;
  - sono usate per il trattamento o la prevenzione di situazioni morbose gravi

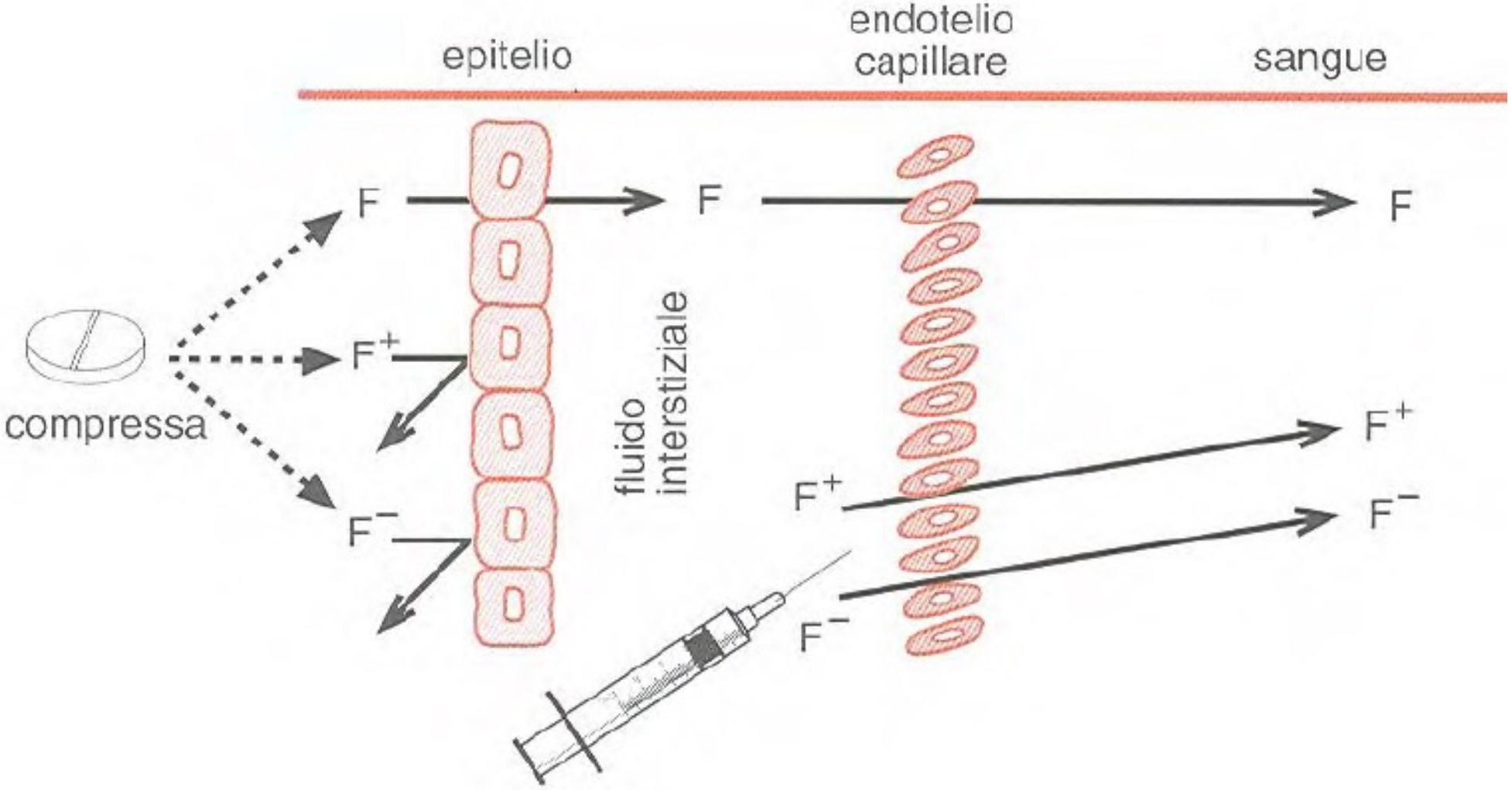
DISTRIBUZIONE DEI FARMACI

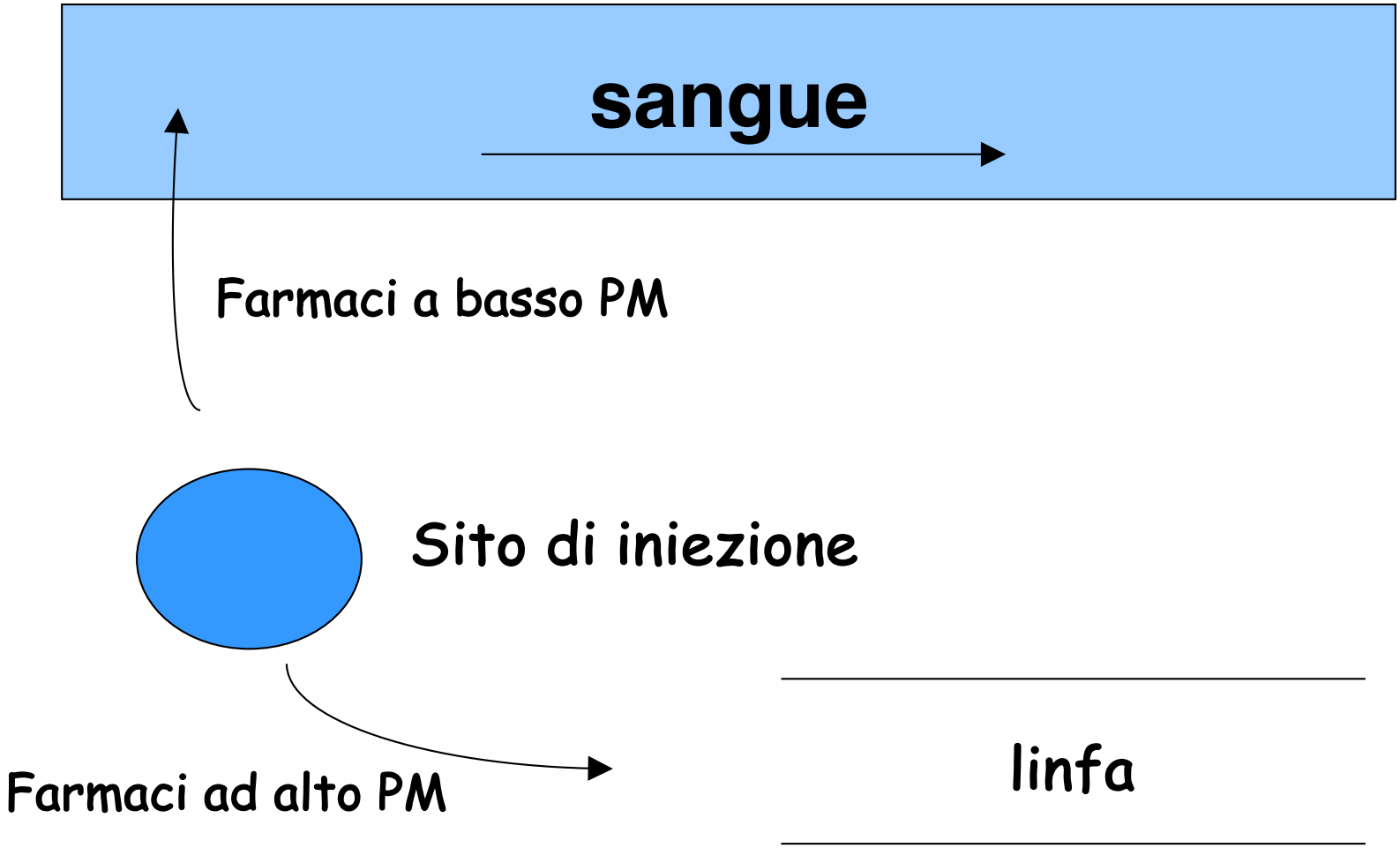



lamina basale
giunzione intercellulare
glia
fenestrae
transcitosi
sinusoidi epatici, milza, midollo rosso
muscoli lisci e striati, glomeruli renali
plessi coroidei, mucose, parenchima renale, ghiandole
cervello, midollo spinale, (barriera ematoencefalica)
permeabilità capillare


ventricoli
villo aracnoideo
tessuto nervoso
liquido cefalo-rachidiano
plesso coroideo
capillare


SNC
muscolo cardiaco
E
Z
AM
G
D
pancreas
fegato


epitelio
endotelio capillare
sangue
F
F
F
compressa
F+
F−
fluido interstiziale
F+
F+
F−
F−


sangue
Farmaci a basso PM
Sito di iniezione
Farmaci ad alto PM
linfa

Fattori che condizionano la distribuzione di un farmaco

- Caratteristiche chimico-fisico del farmaco
- legame alle sieroproteine
- entità del flusso ematico nel tessuto e massa del tessuto
- tipo di barriera che deve essere superato

DISTRIBUZIONE DEI FARMACI

- Il volume di distribuzione (V_d) viene definito come il volume di liquido che conterrebbe la quantità totale di farmaco nell'organismo se questo avesse in quel volume una concentrazione uguale a quella plasmatica

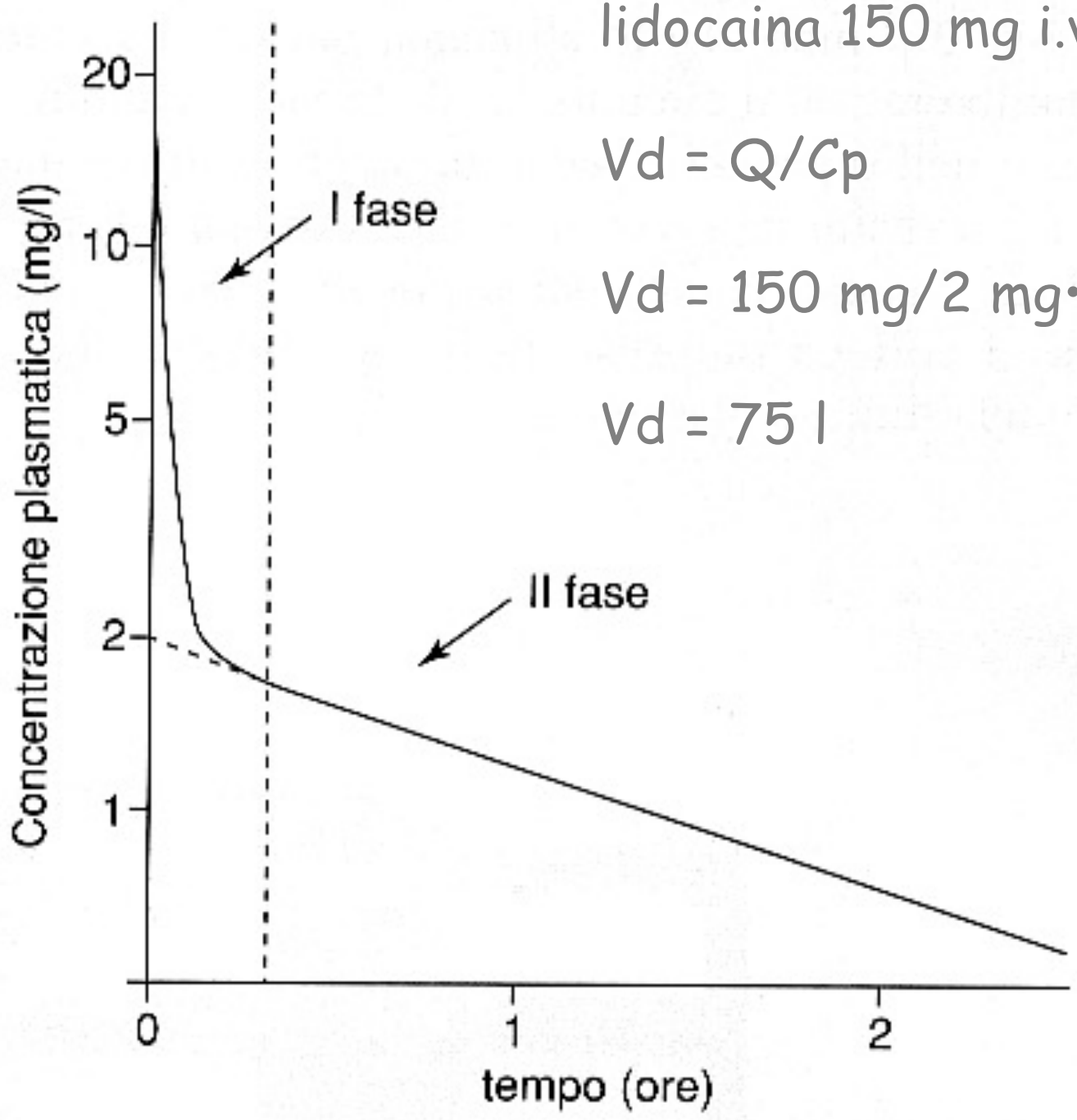
$$Vd = Q/Cp$$

lidocaina 150 mg i.v.

Vd = Q/Cp

Vd = 150 mg/2 mg·l^{-1}

Vd = 75 l



- I farmaci di PM molto elevato e quelli che sono molto legati alle proteine sono essenzialmente confinati nel compartimento plasmatico (Vd ~ 5 l)
- I farmaci insolubili nei lipidi sono essenzialmente confinati nel plasma e nei fluidi interstiziali; la maggior parte non entra nel cervello (Vd ~ 15 l)
- I farmaci liposolubili raggiungono tutti i compartimenti compreso il tessuto adiposo (Vd ~ 42 l)
- I farmaci che si accumulano al di fuori del plasma (per es. nel grasso o in un dato tessuto) hanno un Vd che può risultare superiore al volume totale del corpo

< 5 l	5-15 l	15-40 l	40-100 l	>100 l
Eparina Streptokinasi	Warfarin Tolbutamide Aspirina Fenilbutazone Ac. Valproico Clorpropamide Carbenicillina Cefazolina Clorotiazide Clofibrato	Amikacina Clordiazepossido Digitossina Fenobarbitale Teofillina Vancomicina Atenololo Cefalexina Indometacina	Captopril Paracetamolo Carbamazepina Coramfenicolo Diazepam Lidocaina Litio Metotrexate Metronidazolo Fenitoina	Morfina (230) Propranololo (300) Diltiazem (370) Labetalolo (700) Digossina (740) Aloperidolo (1250) Imipramina (1600) Doxorubicina (1750) Amiodarone (4600) Clorochina (13000)

Variabili fisiologiche e patologiche

- Età (nel neonato la percentuale dell' acqua corporea è più elevata, nell' anziano è diminuita)
- obesità
- gravidanza (ridotta concentrazione di albumina)
- presenza di altri farmaci
- malattie (insufficienza renale, epatopatie croniche, traumi, ustioni, neoplasie, malattie infiammatorie)

Problema

- Un paziente psicotico (35 anni, 75 kg) ha ingerito 18 compresse di clorpromazina da 50 mg a scopo suicida. Sapendo che la minima concentrazione plasmatica tossica della clorpromazina in un adulto normale è di circa 750 ng/ml e il Vd del farmaco è di circa 21 l/kg, come giudichiamo le condizioni del paziente?

Soluzione

- il Vd della clorpromazina per quel paziente sarà 21 l/kg x 75 kg = 1575 l
- Vd = D/C e quindi D = C x Vd
- dose minima tossica = 750 μg/l x 1575 l = 1181 mg
- poiché la dose ingerita è di 900 mg, la situazione non è preoccupante

Fattori che condizionano la distribuzione di un farmaco

- Caratteristiche chimico-fisico del farmaco
- **legame alle sieroproteine**
- entità del flusso ematico nel tessuto e massa del tessuto
- tipo di barriera che deve essere superato

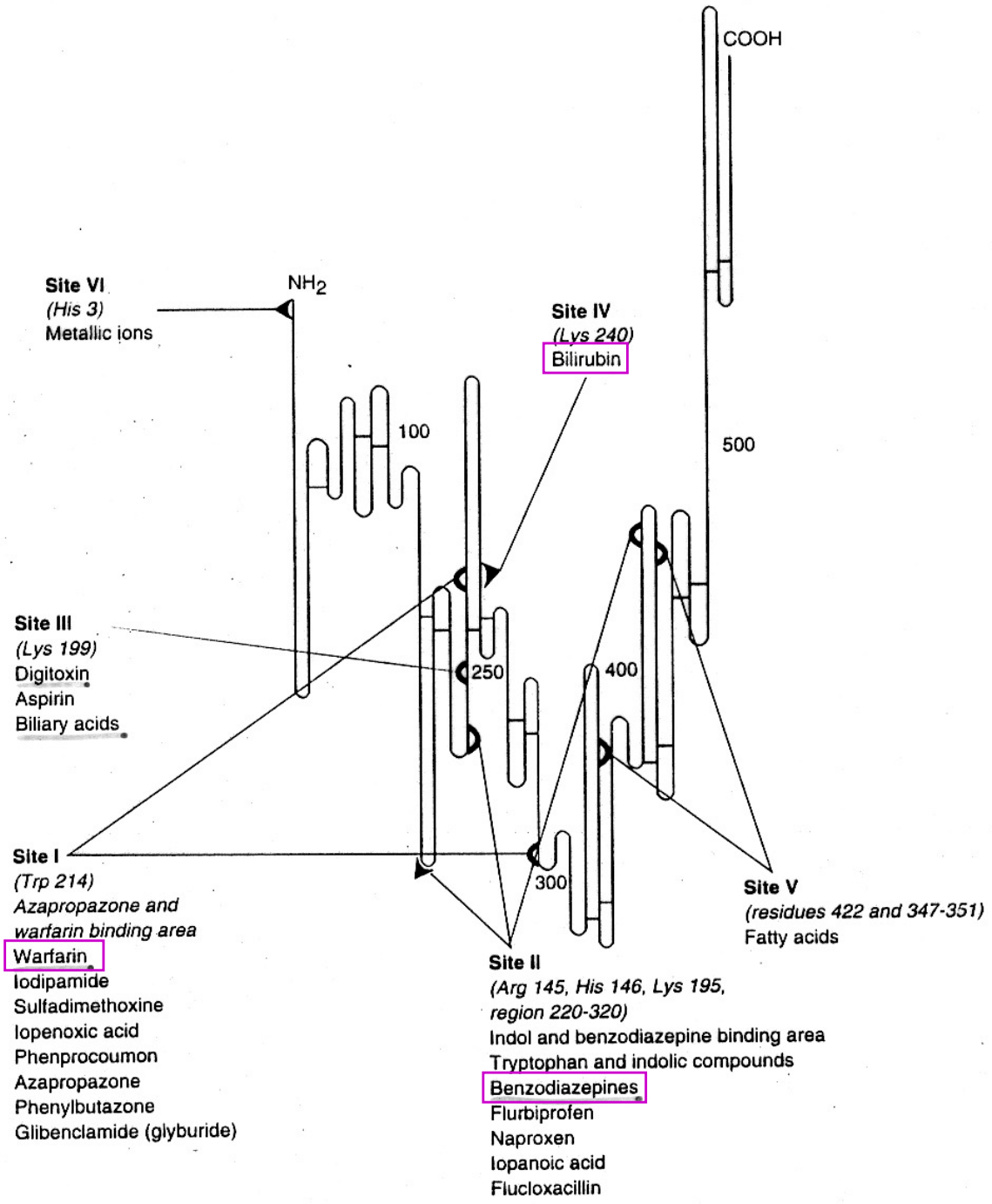
Legame farmaco proteico

- I farmaci si legano, nella maggioranza dei casi, alle albumine (se acidi) o alla alfa$_1$ glicoproteina (se basici)
- il legame è, salvo rare eccezioni, debole e perciò il complesso farmaco-proteina è facilmente dissociabile
- la quota di farmaco legata è in equilibrio con la quota libera nel plasma secondo la reazione:

$$[C] + [P_f] \underset{K_2}{\overset{K_1}{\rightleftharpoons}} [C\,P_f]$$

dove C = concentrazione del farmaco libero e P_f = concentrazione di recettori proteici liberi

- la concentrazione di farmaco legata è quindi funzione della concentrazione di farmaco libero: se questa cresce, cresce anche la quota legata fino ad un massimo (saturazione dei recettori disponibili). La concentrazione plasmatica dell' albumina è 0,6 mmol/l (4 g/100 ml). Per la maggior parte dei farmaci, la concentrazione richiesta per ottenere un effetto terapeutico è molto più bassa.


COOH
NH2
Site VI
(His 3)
Metallic ions
Site IV
(Lys 240)
Bilirubin
100
500
Site III
(Lys 199)
Digitoxin
Aspirin
Biliary acids
250
400
Site I
(Trp 214)
Azapropazone and
warfarin binding area
Warfarin
Iodipamide
Sulfadimethoxine
Iopenoxic acid
Phenprocoumon
Azapropazone
Phenylbutazone
Glibenclamide (glyburide)
300
Site V
(residues 422 and 347-351)
Fatty acids
Site II
(Arg 145, His 146, Lys 195,
region 220-320)
Indol and benzodiazepine binding area
Tryptophan and indolic compounds
Benzodiazepines
Flurbiprofen
Naproxen
Iopanoic acid
Flucloxacillin

Farmaci con elevato legame con le sieroproteine			
antidepressivi triciclici	>90%	anfotericina B	>90%
clorotiazide	95%	clorpromazina	95-98%
clofibrato	96%	diazepam	98%
digitossina	90%	fenilbutazone	98%
furosemide	96%	fenitoina	>90%
prazosina	93%	prednisolone	90-95%
propranololo	93%	rifampicina	90%
tolbutamide	93%	acido valproico	93%
warfarin	99%		

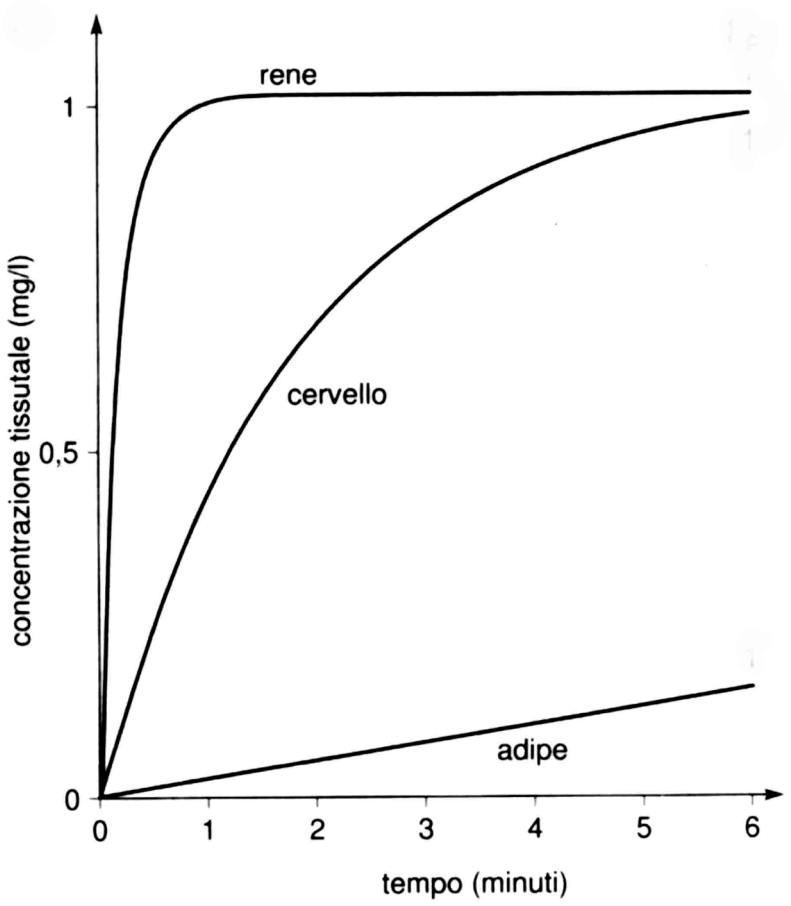
FARMACO	QUOTA LEGATA	QUOTA LIBERA
A	99%	1%
A - x	98%	2%
B	10%	90%
B - x	9%	91%

Fattori che condizionano la distribuzione di un farmaco

- Caratteristiche chimico-fisico del farmaco
- legame alle sieroproteine
- **entità del flusso ematico nel tessuto e massa del tessuto**
- tipo di barriera che deve essere superato

Valori emodinamici di vari organi

Organo	% vol corporeo	Flusso plasmatico (ml/min)	% gettata cardiaca	Vel di perfusione (ml/min per ml tessuto)
Polmoni	0.7	2500	100	5
Reni	0.4	650	22	2
Surrene	0.03	12	0.2	0.6
Fegato	2.3	650	27	0.4
Cuore	0.5	100	4	0.3
Cervello	2	350	14	0.25
t. adiposo	10	100	4	0.01
Ossa	16	125	5	0.01



Ridistribuzione

- Diversi farmaci sono in un primo tempo distribuiti soprattutto in certi organi che hanno un tasso di perfusione più elevato e in un secondo tempo sono "ridistribuiti" in altri organi con tasso di perfusione più basso (tiobarbiturici usati come anestetici generali)

Fattori che condizionano la distribuzione di un farmaco

- Caratteristiche chimico-fisico del farmaco
- legame alle sieroproteine
- entità del flusso ematico nel tessuto e massa del tessuto
- **tipo di barriera che deve essere superato**

Distribuzione nel Sistema Nervoso Centrale

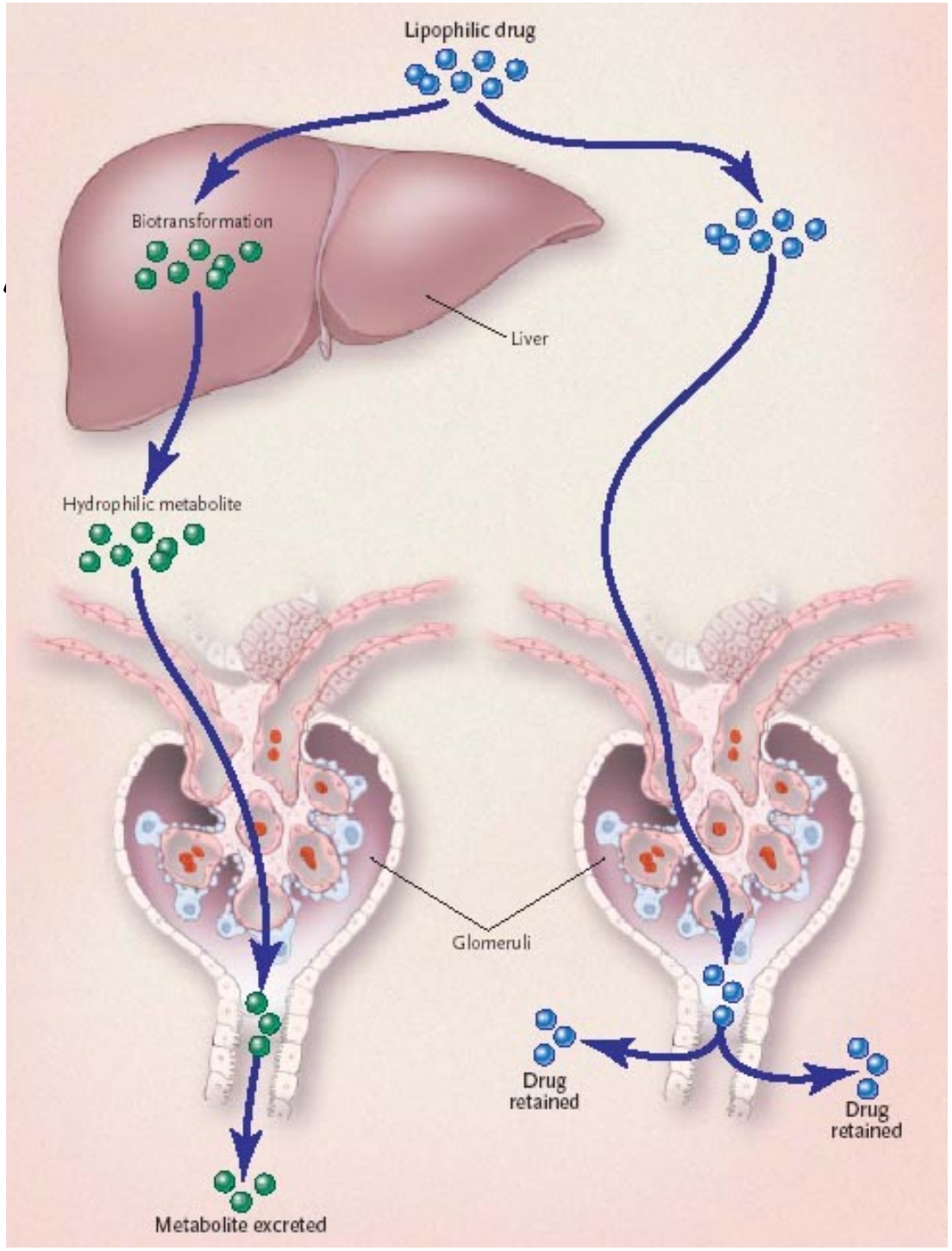
- La presenza della BEE ha diverse conseguenze cliniche importanti:
  - la somministrazione sistemica di certi farmaci può essere inefficace nella cura di malattie del SNC
  - farmaci che non passano la BEE possono essere somministrati sotto forma di precursori inattivi, che diffondono nel cervello e sono poi trasformati in loco in composti attivi (levodopa → dopamina)
  - la permeabilità della BEE è aumentata in età neonatale e in molti processi patologici del SNC
  - tra farmaci appartenenti alla stessa classe alcuni possono penetrare meglio di altri nel SNC
  - certe zone dell' encefalo sono prive di BEE (zona chemorecettrice del vomito)

Distribuzione transplacentare

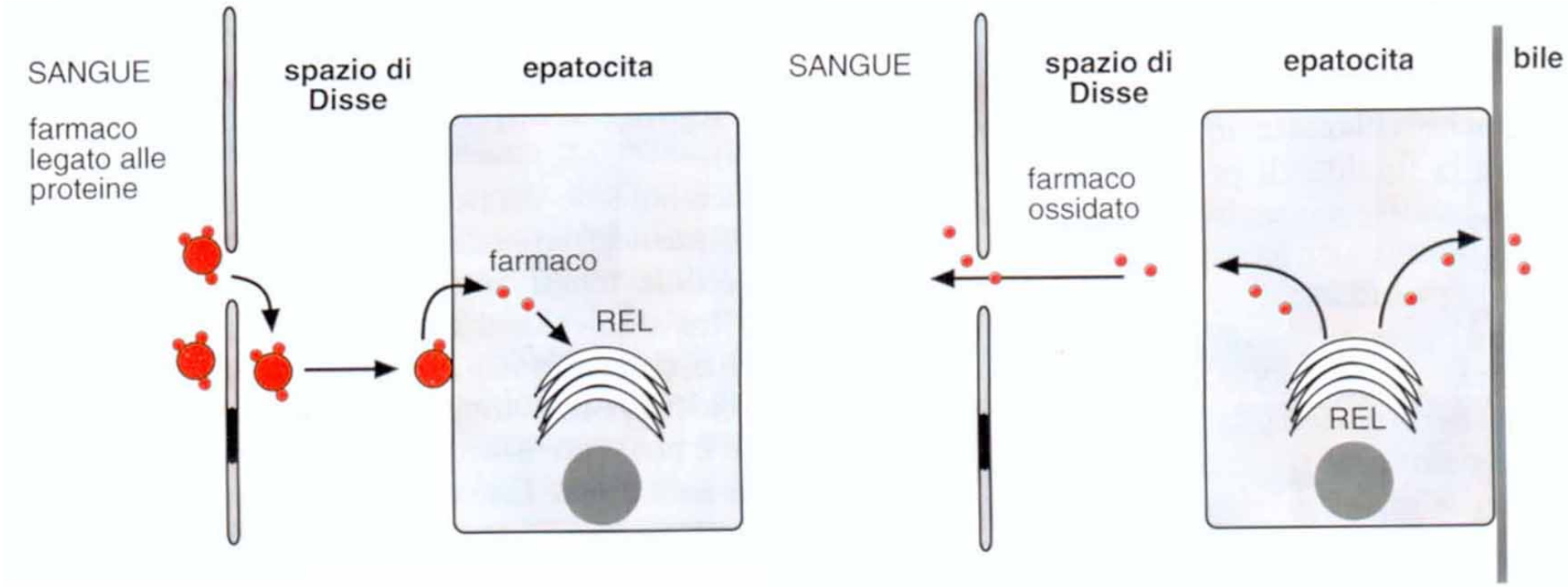
- La placenta si comporta come una membrana molto permeabile, attraverso la quale i farmaci passano soprattutto mediante processi di diffusione semplice
- la stragrande maggioranza dei farmaci somministrati alla madre arriva al feto

Biotrasformazione

- Avviene soprattutto, ma non solo, nel fegato
- Rende i farmaci più polari, meno liposolubili e quindi più facilmente eliminabili dal rene



Metabolismo epatico dei farmaci

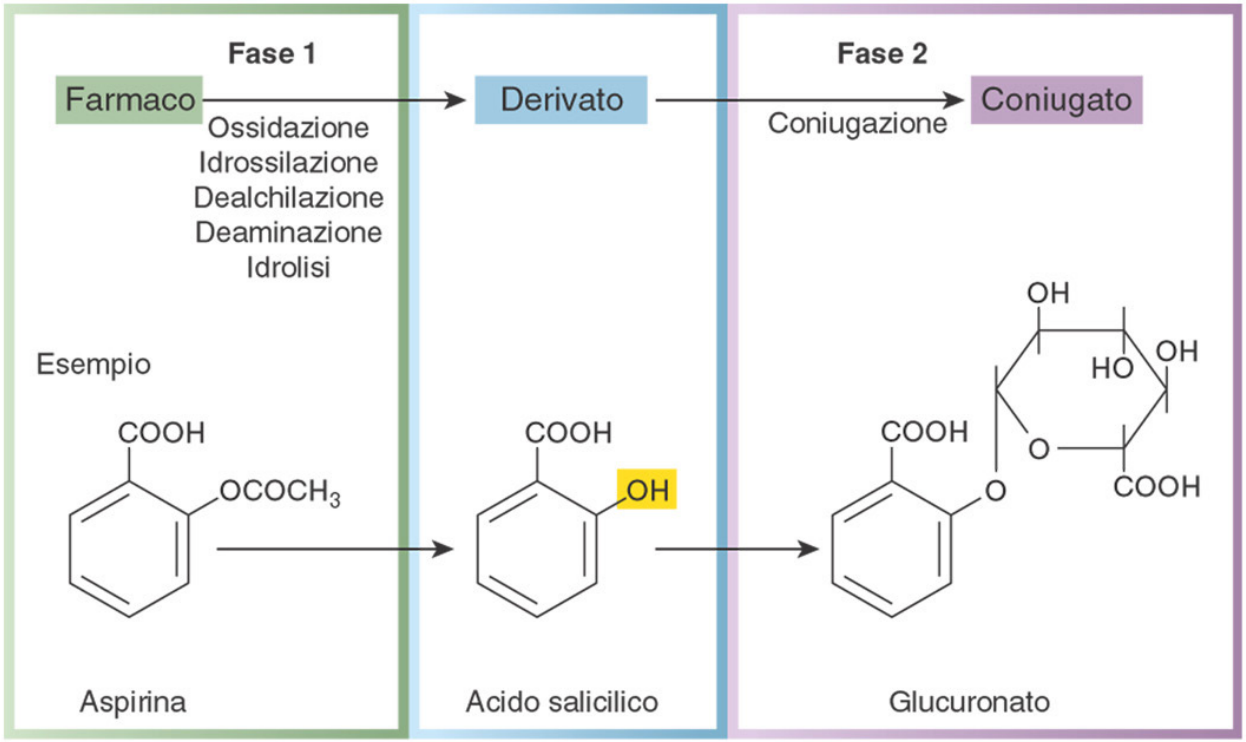


Biotrasformazione

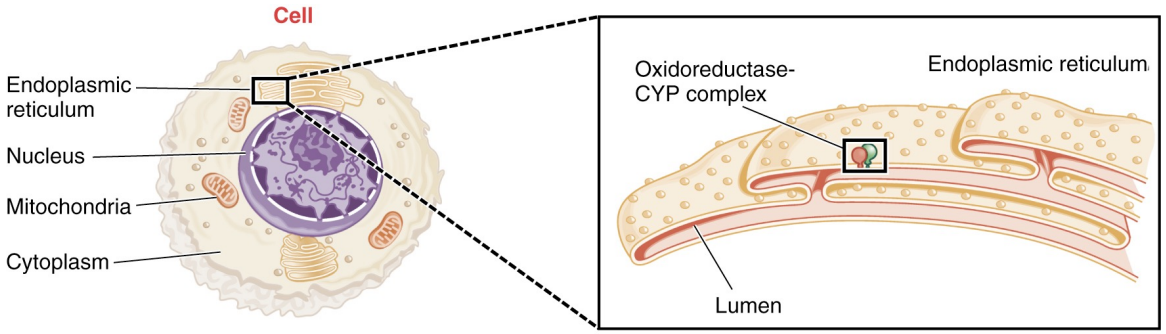
- Può causare l'inattivazione del composto
- Può dar luogo a metaboliti dotati di un'azione farmacologica simile o diversa da quella del farmaco di partenza
- Può dar luogo a metaboliti tossici
- Può trasformare una sostanza inattiva (profarmaco) in un prodotto dotato di azioni farmacologiche

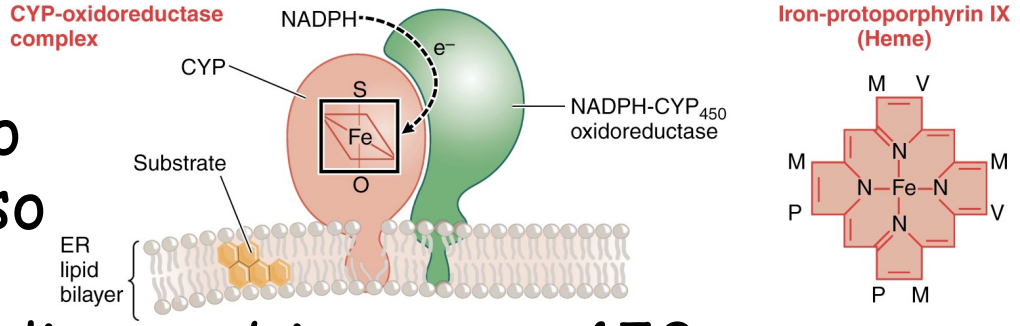
Metabolismo dei farmaci

- **Reazioni di fase I o di funzionalizzazione**: hanno la finalità di inserire o mettere in evidenza gruppi funzionali di legame (-OH, -SH, -NH_2, -COOH) per le reazioni di coniugazione. Dal punto di vista chimico sono prevalentemente reazioni di ossidazione, riduzione, idrolisi
- **Reazioni di fase II o di coniugazione**: glicuroconiugazione, solfatazione, metilazione, acetilazione, coniugazione con aminoacidi, con glutatione....



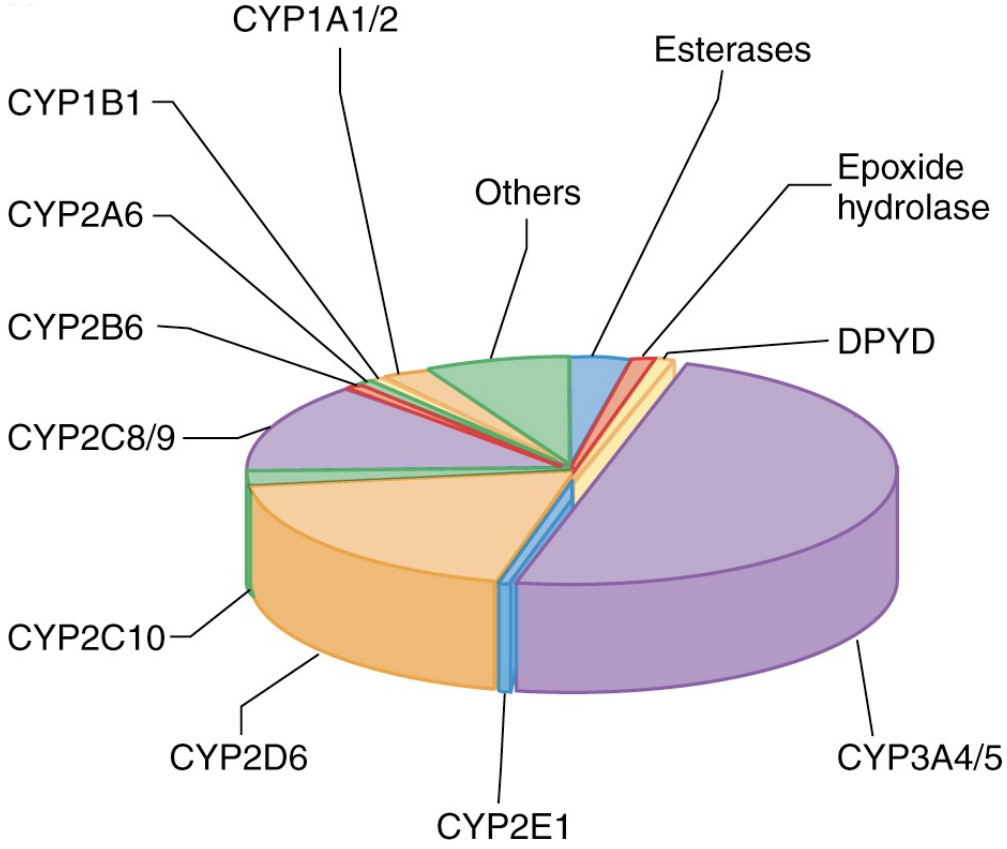
Citocromo P450





- Emoproteina (pigmento, P) che nello stato ridotto (Fe^{2+}) forma un complesso inattivo con il monossido di carbonio con un picco di assorbimento a 450 nm.
- È una proteina transmembrana situata sul reticolo endoplasmatico liscio. un secondo enzima, la NADPH-CYP ossidoriduttasi trasferisce elettroni al CYP, che può, in presenza di ossigeno, ossidare substrati xenobiotici. Ogni CYP contiene una molecola di ferroporfirina IX che serve a legare ed attivare l' ossigeno.
- Sono state clonate e sequenziate oltre 300 diverse famiglie (http://drnelson.utmem.edu/cytochromeP450.html)

Reazioni di fase 1



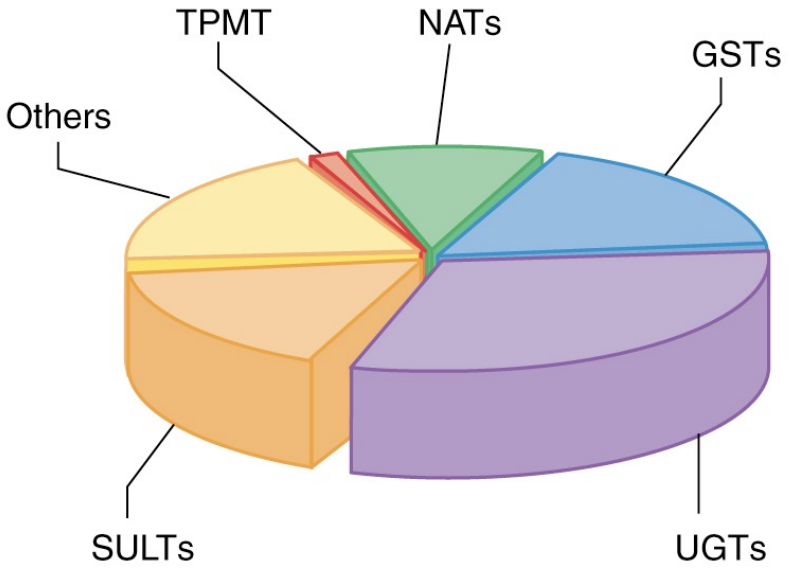
CYP	FARMACO	INIBITORE	INDUTTORE
1A2	Paracetamolo, caffeina, ondansetron, fenacetina, tamoxifene, teofillina, (R)-warfarin	Fluoxetina, fluorochinolonici, cimetidina, amiodarone	Fumo di sigaretta
2A6	Metossiflurano		
2C8	Tassani		
2C9	Molti FANS (inclusi i COXIB), losartan, fenitoina, antidiabetici orali, (S)-warfarin	Fluconazolo, fluoxetina, amiodarone	Barbiturici, rifampicina
2C19	Diazepam, (S)-mefenitoina, inibitori della pompa protonica, propranololo	Fluoxetina, inibitori della pompa protonica, isoniazide, ketoconazolo	Carbamazepina, rifampicina
2D6	Codeina, molti ß-bloccanti, antidepressivi triciclici e SSRI, antipsicotici	Amiodarone, cimetidina, fluoxetina	Rifampicina, desametasone
2E1	Paracetamolo, caffeina, anestetici inalatori, teofillina		Etanolo (assunzione cronica), isoniazide
3A4	Molti calcio antagonisti, benzodiazepine, inibitori delle proteasi, nevirapina, statine, ciclosporina, tacrolimus, taxolo, terfenadina,etinilestradiolo, metadone	Macrolidi, telitromicina, quinupristin/ dalfopristin, azoli, cimetidina	Barbiturici, rifampicina, rifabutina, desametasone, carbamazepina, ritonavir

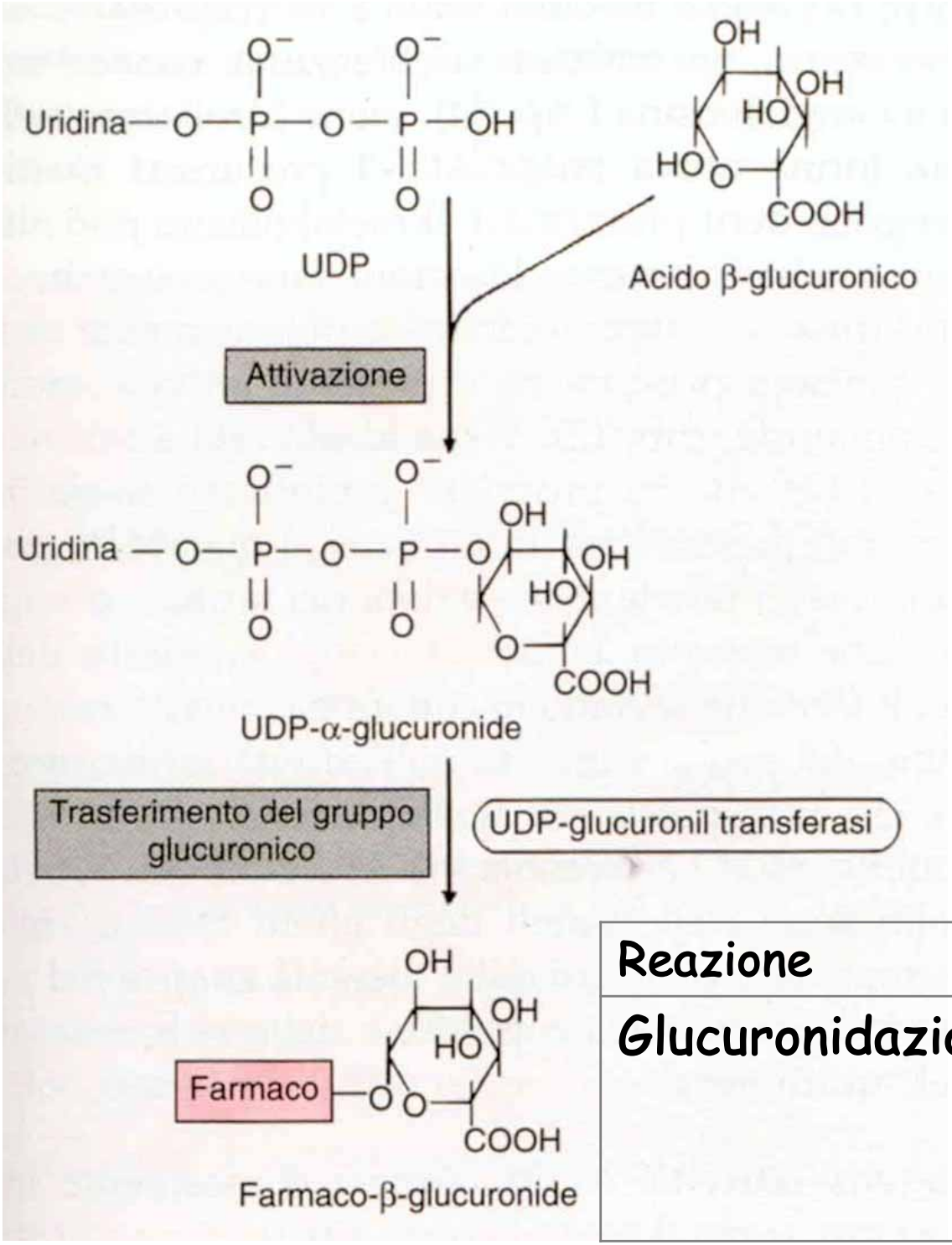
Isoforme che presentano polimorfismo genetico

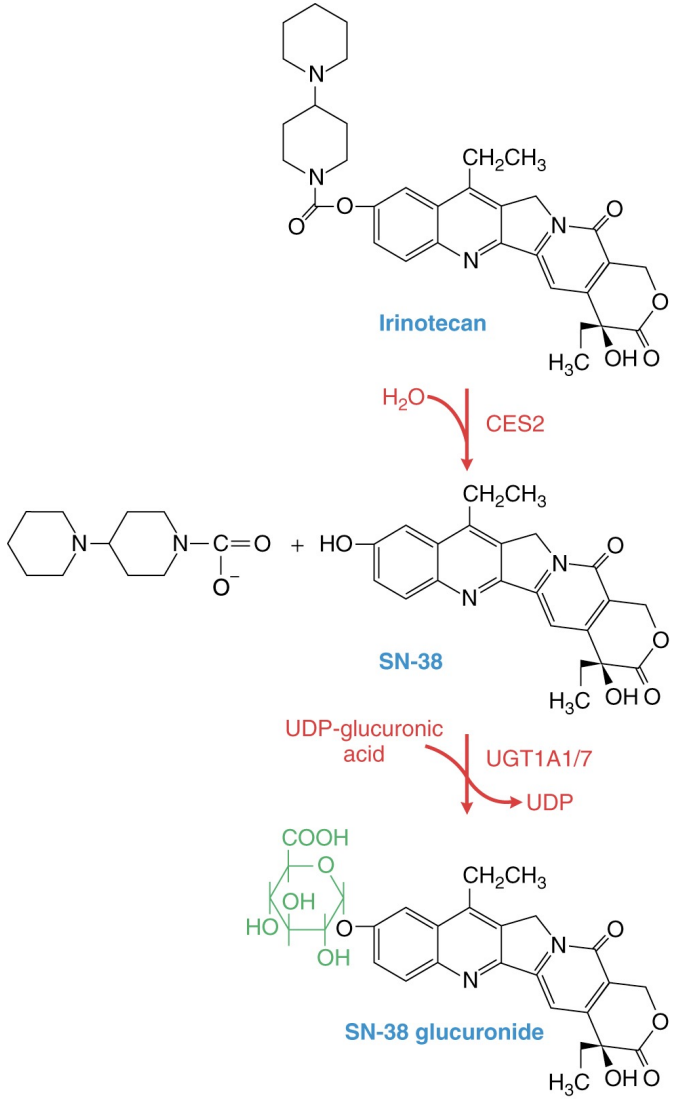
Reazioni di fase II: le coniugazioni

- Riguardano in genere residui polari (spesso resi tali da reazioni di fase I)
- Richiedono la presenza di un coenzima che fornisca la molecola coniugante al substrato tramite una trasferasi

Reazioni di fase 2

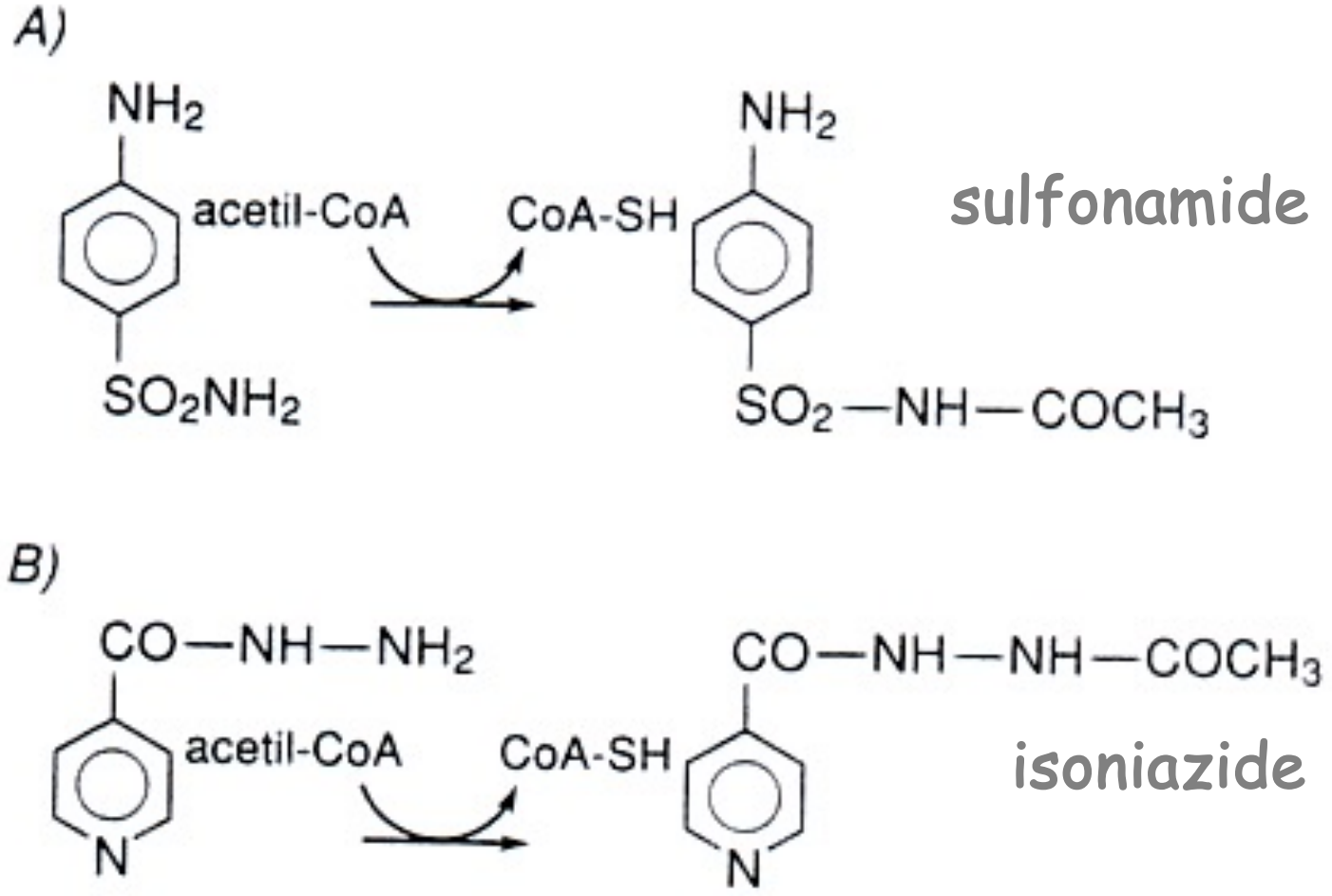




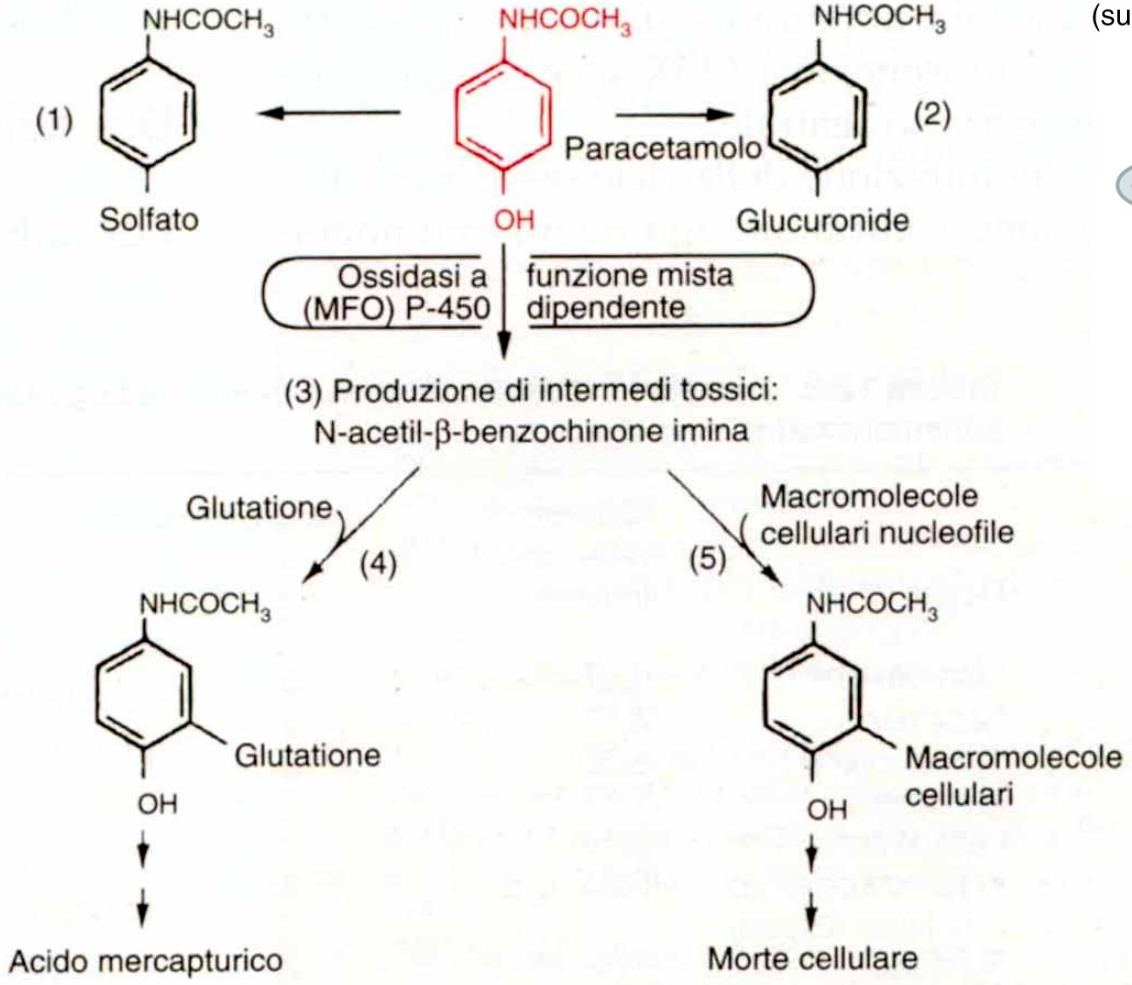


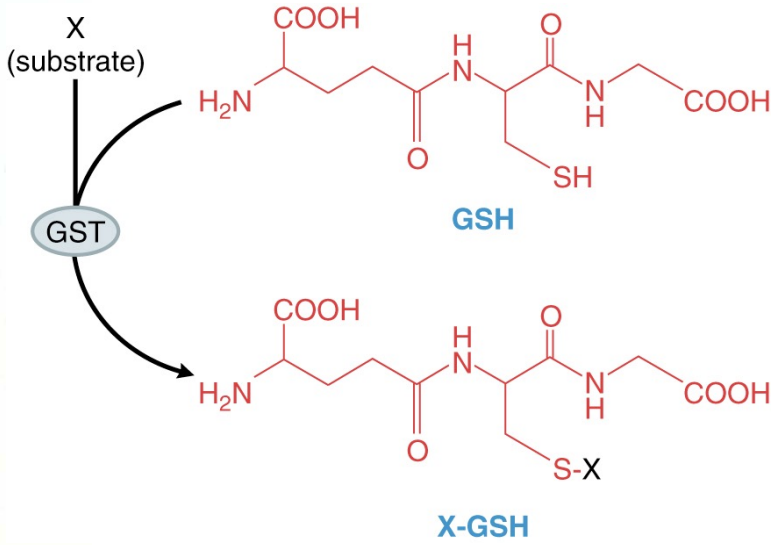
Reazione	Esempi di substrato
Glucuronidazione	Morfina, paracetamolo, nitrofenolo, diazepam, meprobamato,bilirubina, acido benzoico

Reazione	Esempi di substrato
N-acetilazione	Sulfamidici, idralazina, isoniazide, clorazepam, acido para-amino-salicilico, dapsone



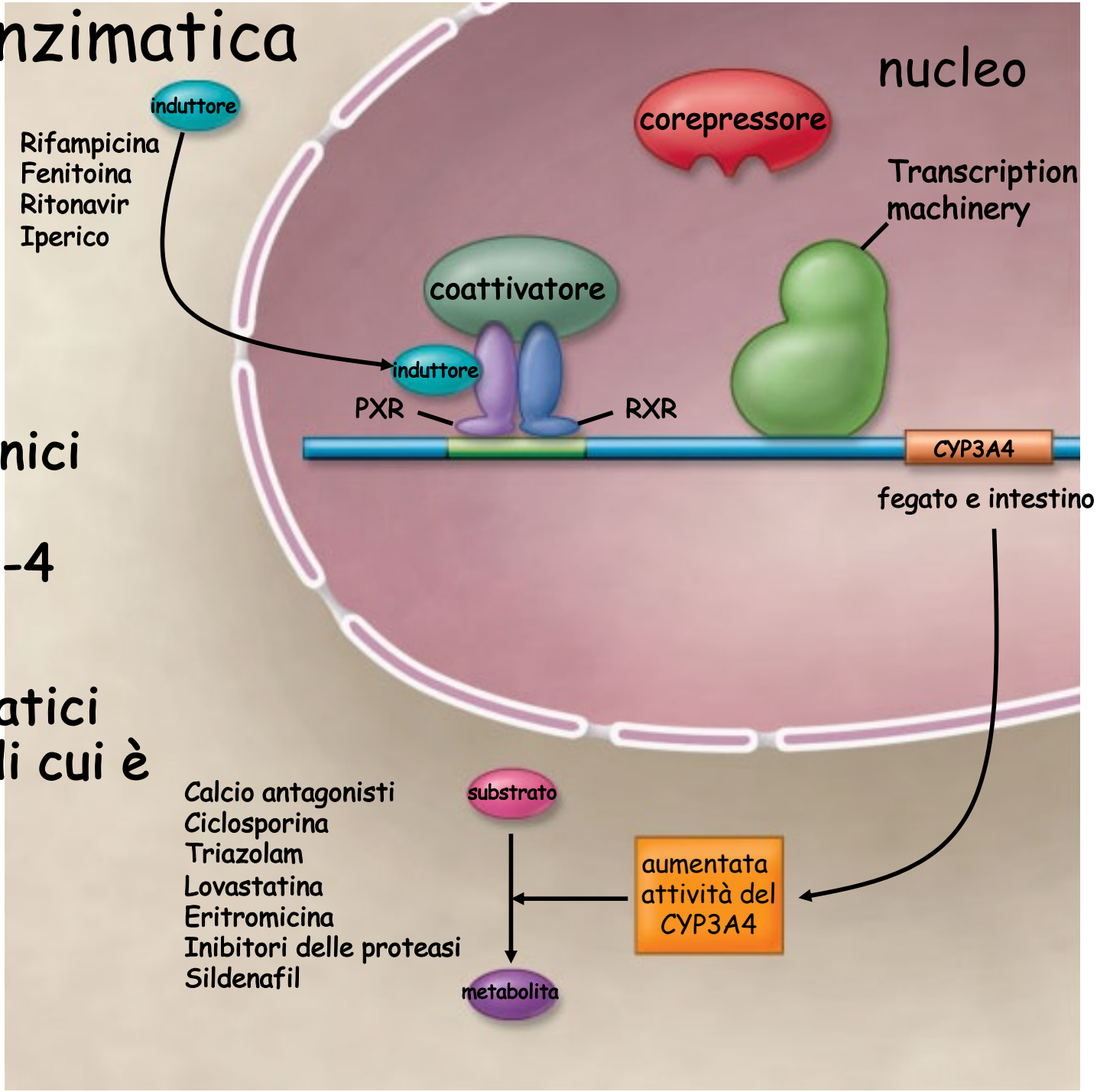
Reazione	Esempi di substrato
Coniugazione con glutatione	Acido etacrinico, bifenili policlorurati, naftalene, caffeina, paracetamolo





Induzione enzimatica

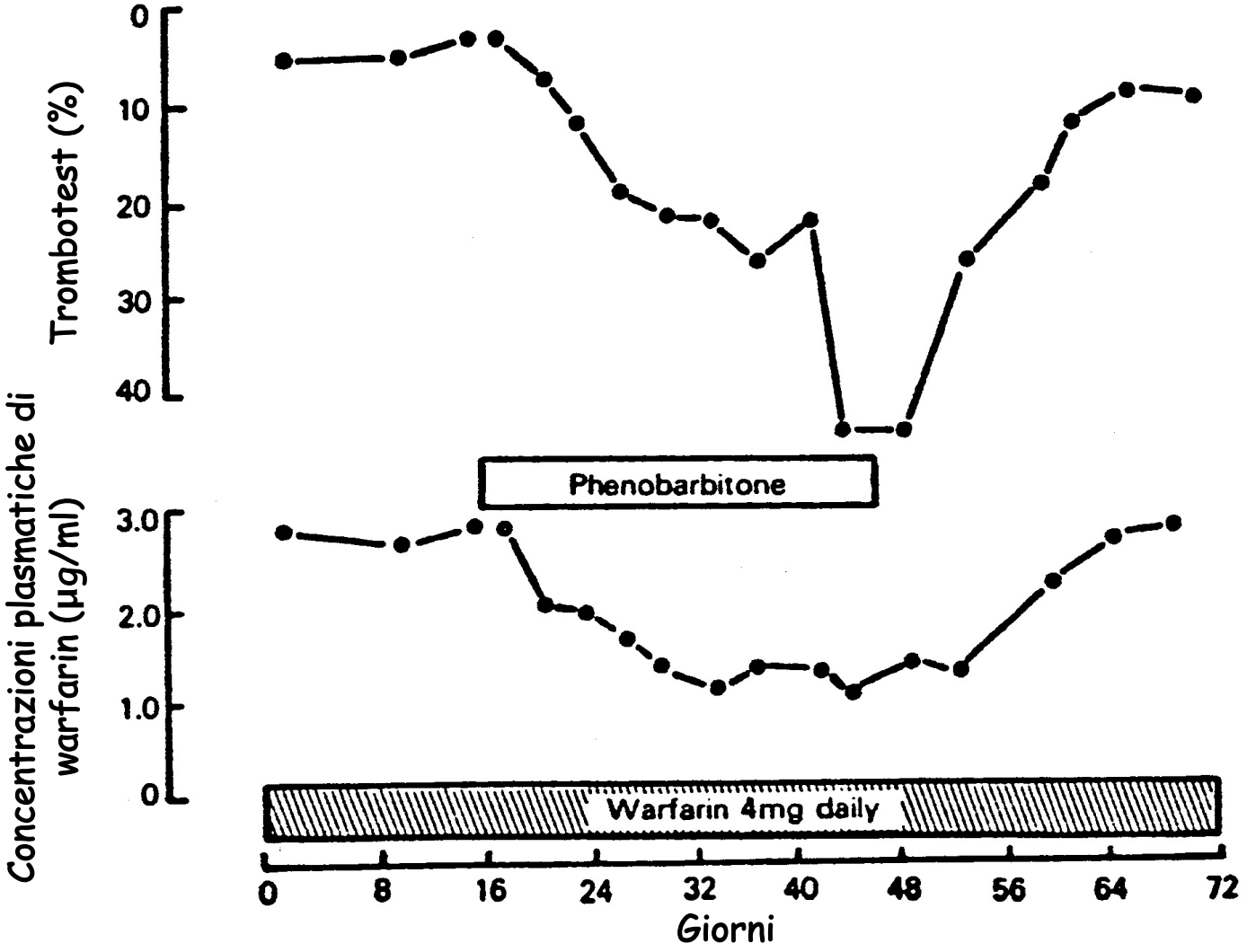
- Gli effetti clinici compaiono lentamente (1-4 settimane)
- I livelli plasmatici del farmaco di cui è indotto il metabolismo diminuiscono



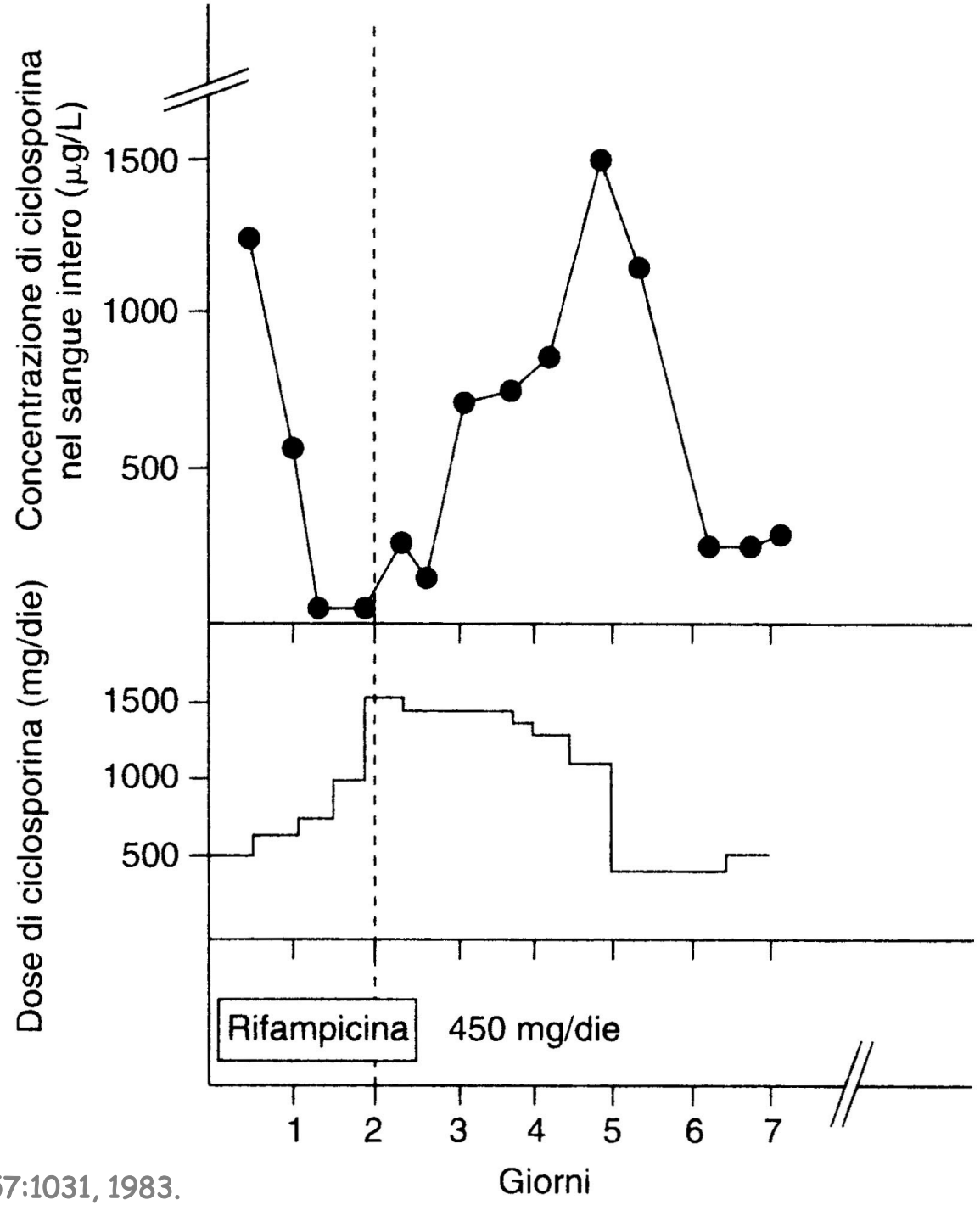
Induttori enzimatici

Classe	Composto
Antiepilettici	**Fenobarbital**, fenitoina, carbamazepina, primidone
Antibiotici	Rifampicina, griseofulvina
Antidiabetici	Tolbutamide
Antiinfiammatori	Fenilbutazone (cronico)
Droghe sociali	Alcool (cronico), caffeina, fumo di sigaretta
Antidepressivi	Iperico perforato
Alimenti	Brassicacee
Inquinanti ambientali	Idrocarburi policiclici aromatici
Erbicidi e defoglianti	TCDD
Additivi alimentari	Idrossianisolo butilato (antiossidante)

Effetto del fenobarbital sulle concentrazioni plasmatiche di warfarin e sul trombotest



Induzione del metabolismo della ciclosporina da parte della rifampicina



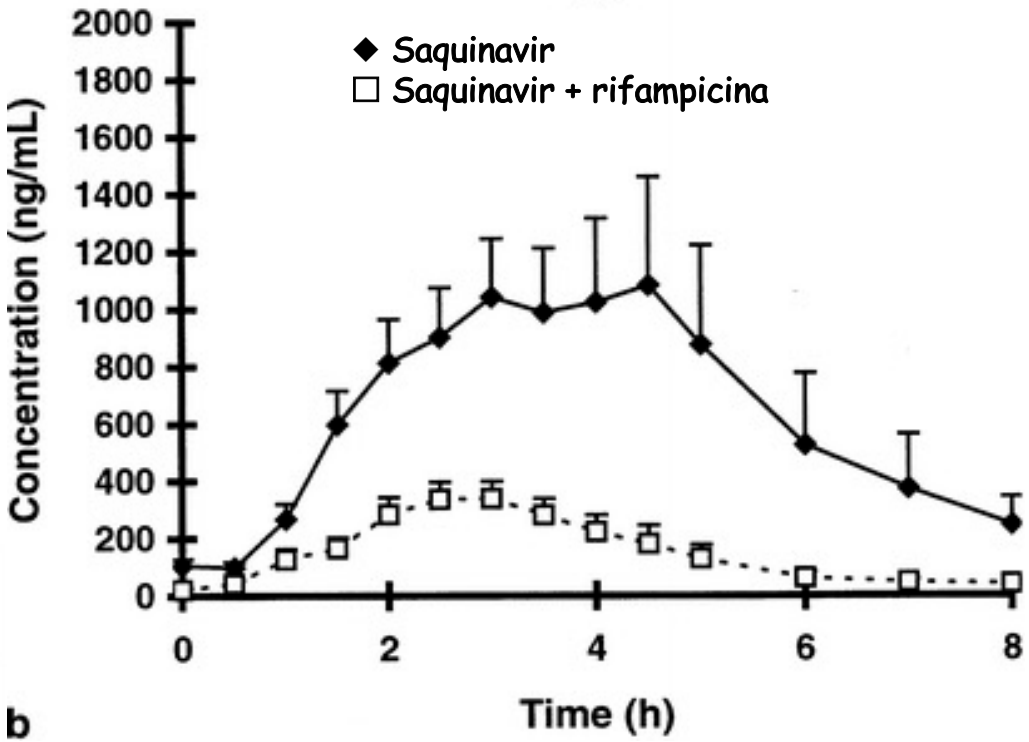
Langhoff & Madsen, Lancet 8357:1031, 1983.

Interaction between broad-spectrum antibiotics and the combined oral contraceptive pill A literature review.

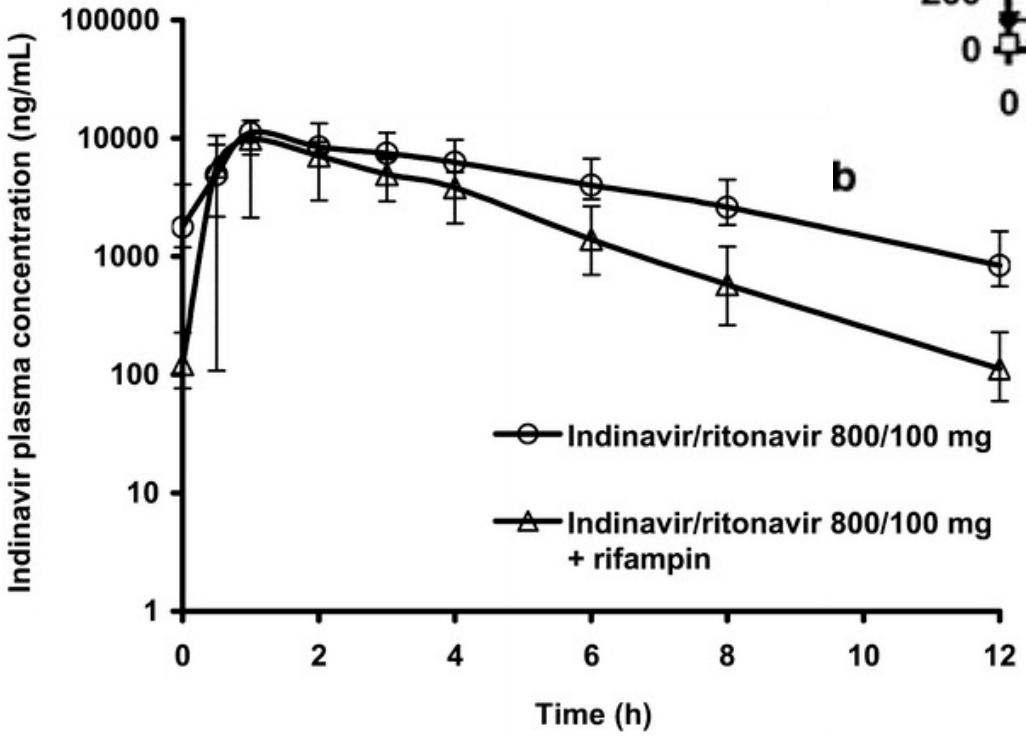
Contraception, Volume 59, Issue 2, Pages 71-78

K. Weaver

Effetto della rifampicina sulle concentrazioni plasmatiche degli inibitori delle proteasi



Grub et al., Eur J Clin Pharmacol. 57: 115, 2001



Justesen et al., Clin Infect Dis. 38: 426, 2004

Inibizione enzimatica

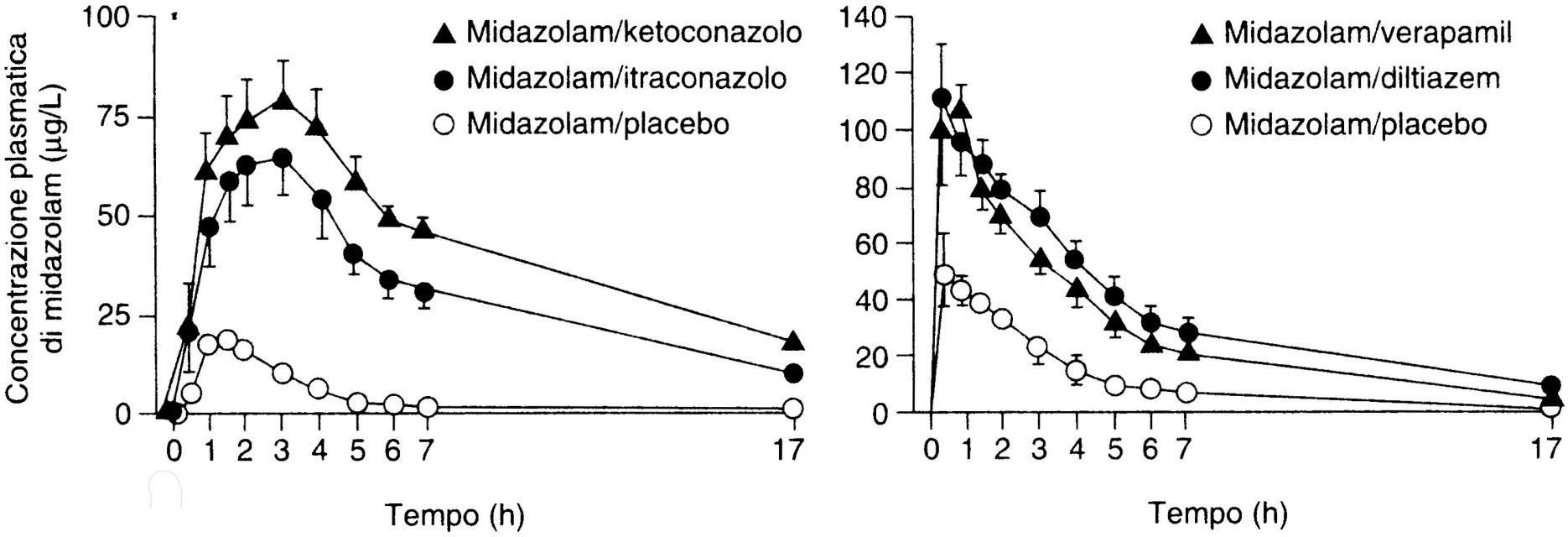
- Competizione reversibile tra due farmaci per il sito di legame dell' enzima (è il meccanismo più comune)
- Legame forte, ma non irreversibile, a formare un complesso inattivo (macrolidi)
- Distruzione dell' enzima (cloruro di vinile)

- **I livelli plasmatici del farmaco di cui è inibito il metabolismo aumentano**
- **Gli effetti clinici sono quasi immediati**

Inibitori enzimatici

Isoforma	Farmaco inibente
1A2	Fluoxetina, cimetidina, eritromicina
2C	Cimetidina
2C9	Fluvastatina
2C19	Fluoxetina
2D6	Chinidina, cimetidina, fluoxetina
2E1	Alcool (acuto)
3A4	Cimetidina, chinidina, antifungini azolici, macrolidi, succo di pompelmo

Inibizione enzimatica: inibizione del metabolismo del midazolam ad opera di ketoconazolo, itraconazolo, verapamil e diltiazem



Bacman et al., Pharmacol Toxicol 85:157, 1999

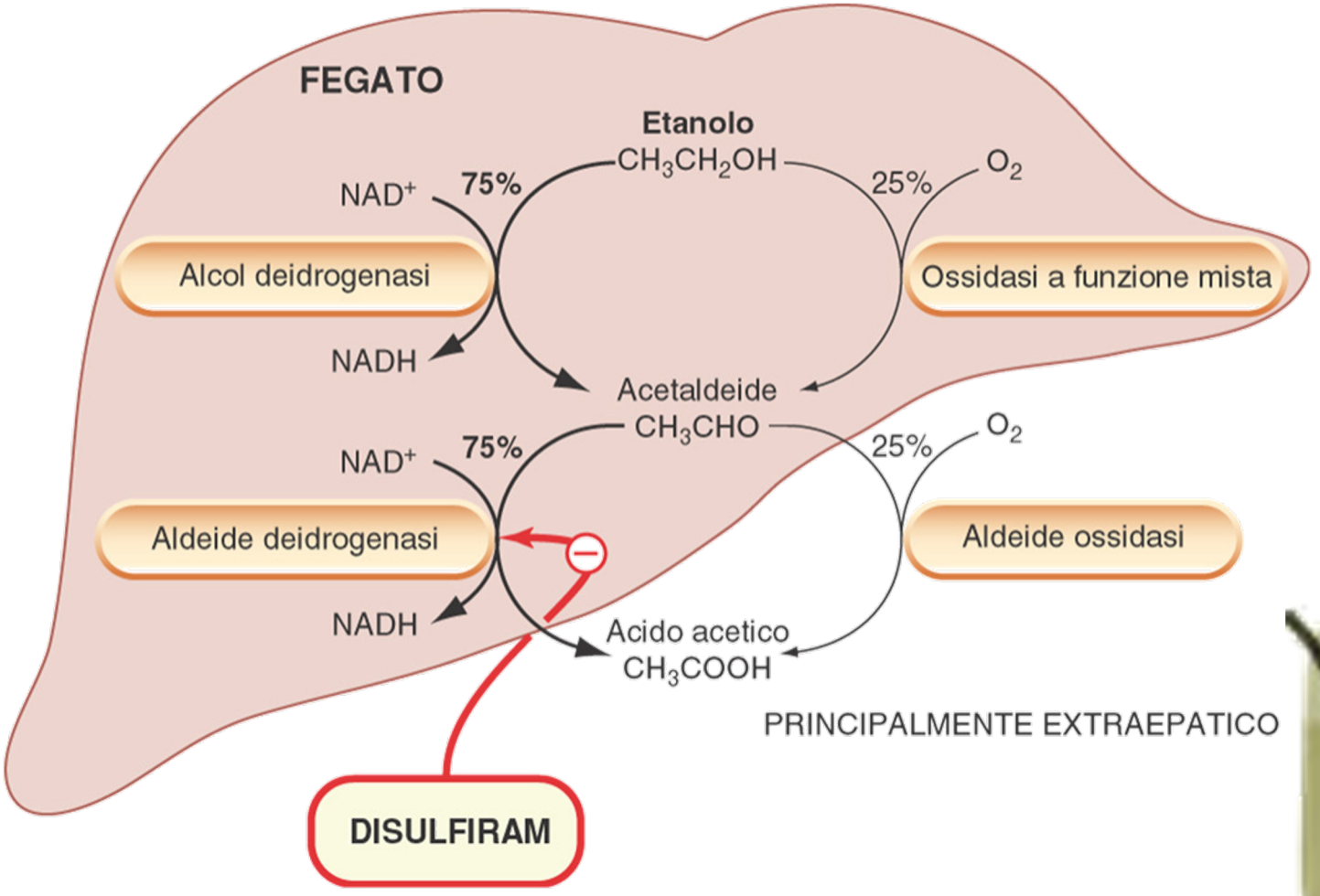
ELSEVIER

Transplantation Proceedings, 35, 215–216 (2003)

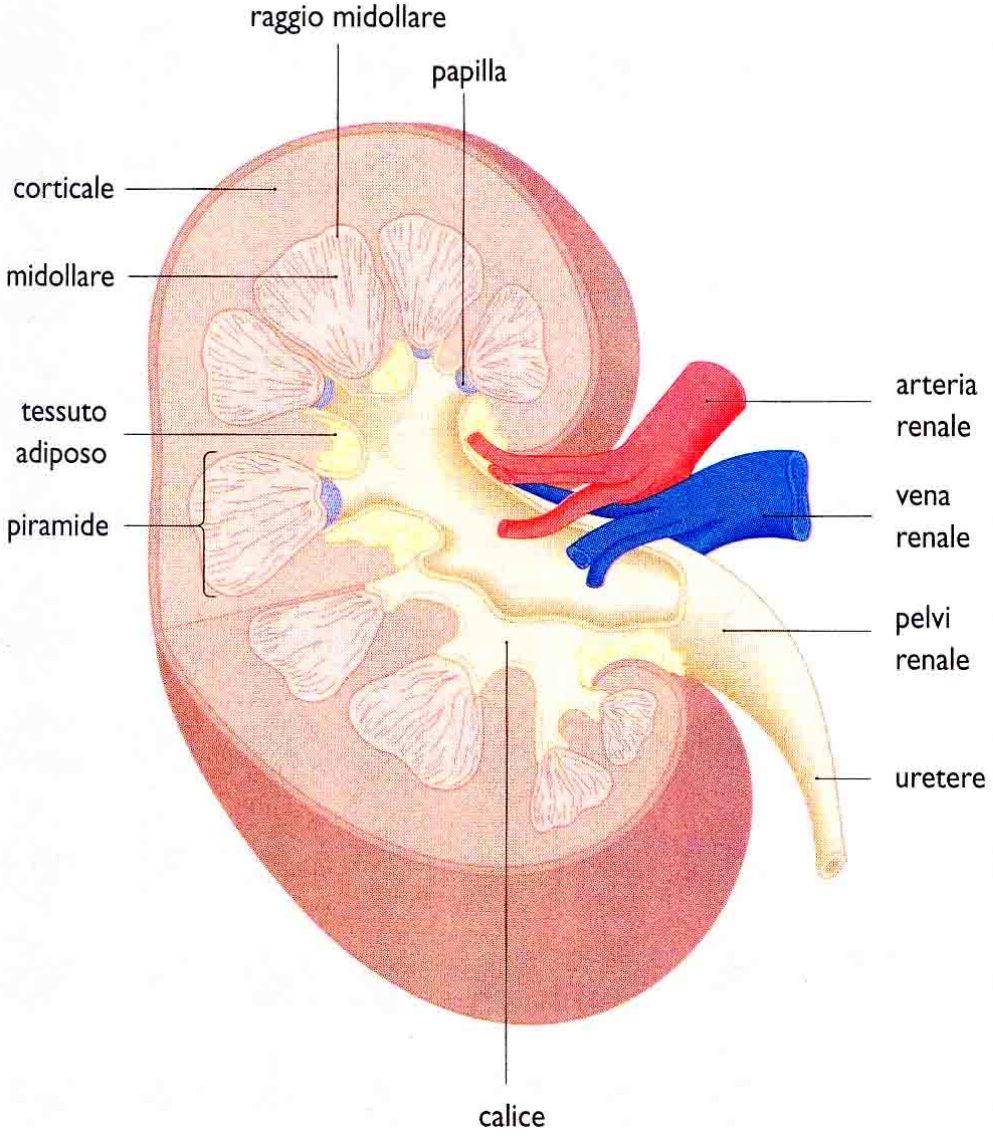
Efficacy and Safety of Low-Dose Ketoconazole (50 mg) to Reduce the Cost of Cyclosporine in Renal Allograft Recipients

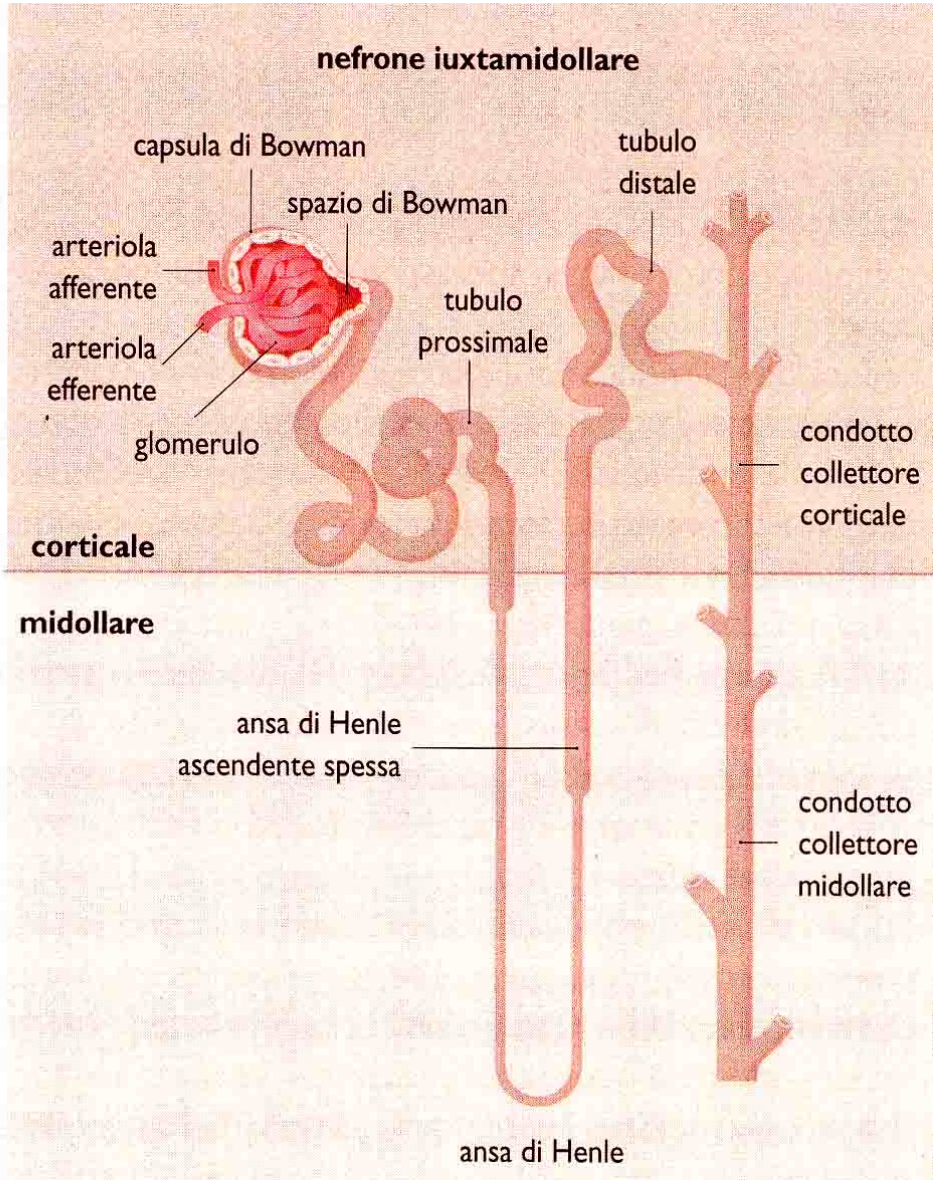
M.A. Abraham, P.P. Thomas, G.T. John, V. Job, V. Shankar, and C.K. Jacob

Metabolismo dell'etanolo



Metronidazolo, nitrofurantoina, sulfaniluree….

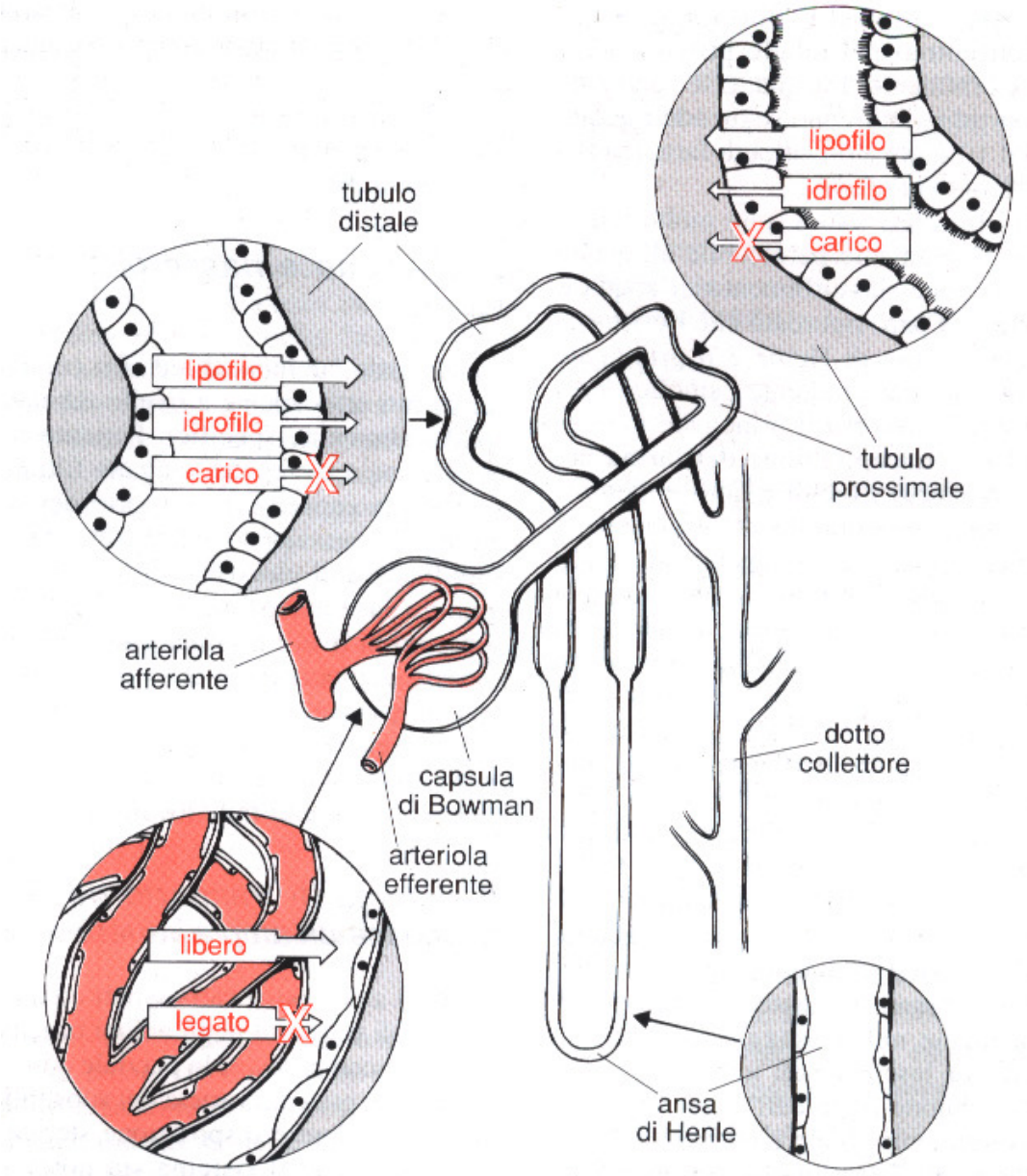

raggio midollare
papilla
corticale
midollare
tessuto adiposo
piramide
arteria renale
vena renale
pelvi renale
uretere
calice


nefrone iuxtamidollare
capsula di Bowman
spazio di Bowman
tubulo distale
arteriola afferente
arteriola efferente
glomerulo
tubulo prossimale
condotto collettore corticale
corticale
midollare
ansa di Henle ascendente spessa
condotto collettore midollare
ansa di Henle

Escrezione renale: filtrazione

- Ogni giorno attraverso i reni passano circa 850 l di sangue (50 volte il volume dei liquidi extracellulari, 17 l)
- Circa il 20% del plasma che circola attraverso i reni viene filtrato
- il volume di preurina prodotto in 24 ore è di circa 170 l (20% di 850 l)
- il 65% viene riassorbito nel tubulo contorto prossimale, il 15% lungo la branca discendente dell' ansa di Henle, il 19% in parti uguali nel tubulo contorto distale e nel dotto collettore
- l' 1% dell' ultrafiltrato viene escreto nelle urine (1.7 l)

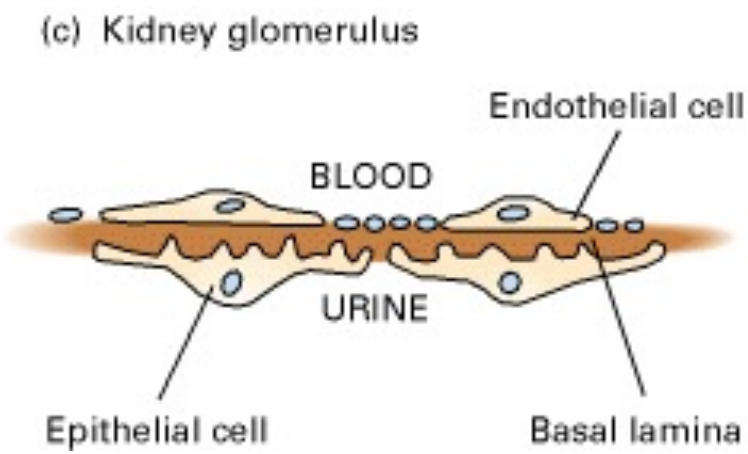
Movimenti dei farmaci lungo il nefrone



Filtrazione glomerulare

Il filtro glomerulare è costituito da tre strati che separano il lume dei capillari dallo spazio nella capsula di Bowman

- endotelio capillare: presenta ampie fenestrature con un diametro di 50-100 nm (non passano le cellule ematiche)
- lamina basale: reticolo tridimensionale di glicoproteine dotate di forte carica polianionica immerso in una matrice omogenea

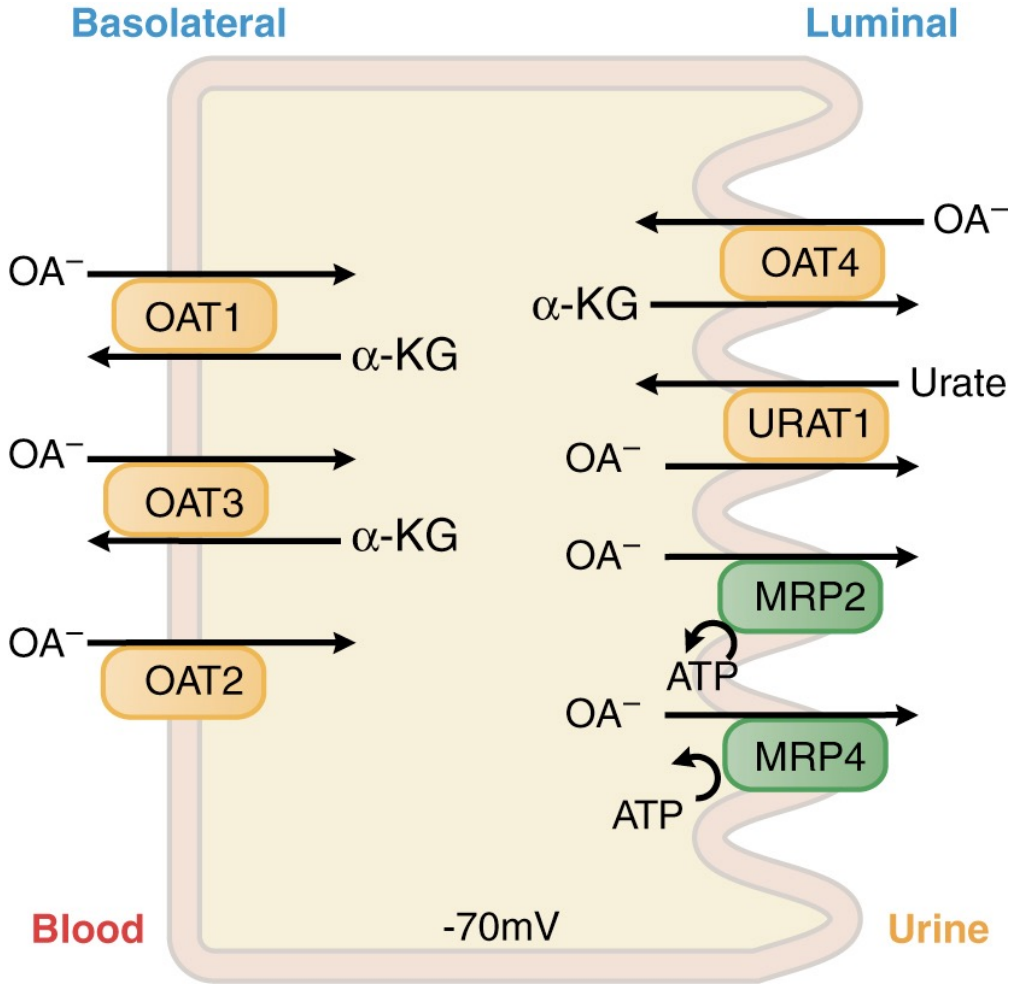


- podociti dell' epitelio della capsula di Bowman: formano delle fessure di filtrazione di 20-50 nm, ma sono ulteriormente ricoperti dal glicocalice che permette il passaggio di molecole con raggio effettivo < 1,5 nm, ed è praticamente impermeabile a molecole con raggio > 4,5 nm. In pratica non vengono filtrate molecole con un PM > 60 kDa (passano bene quelle con pM < 20 kDa). Macromolecole polianioniche passano con maggior difficoltà rispetto a molecole neutre o cationiche

Filtrazione glomerulare

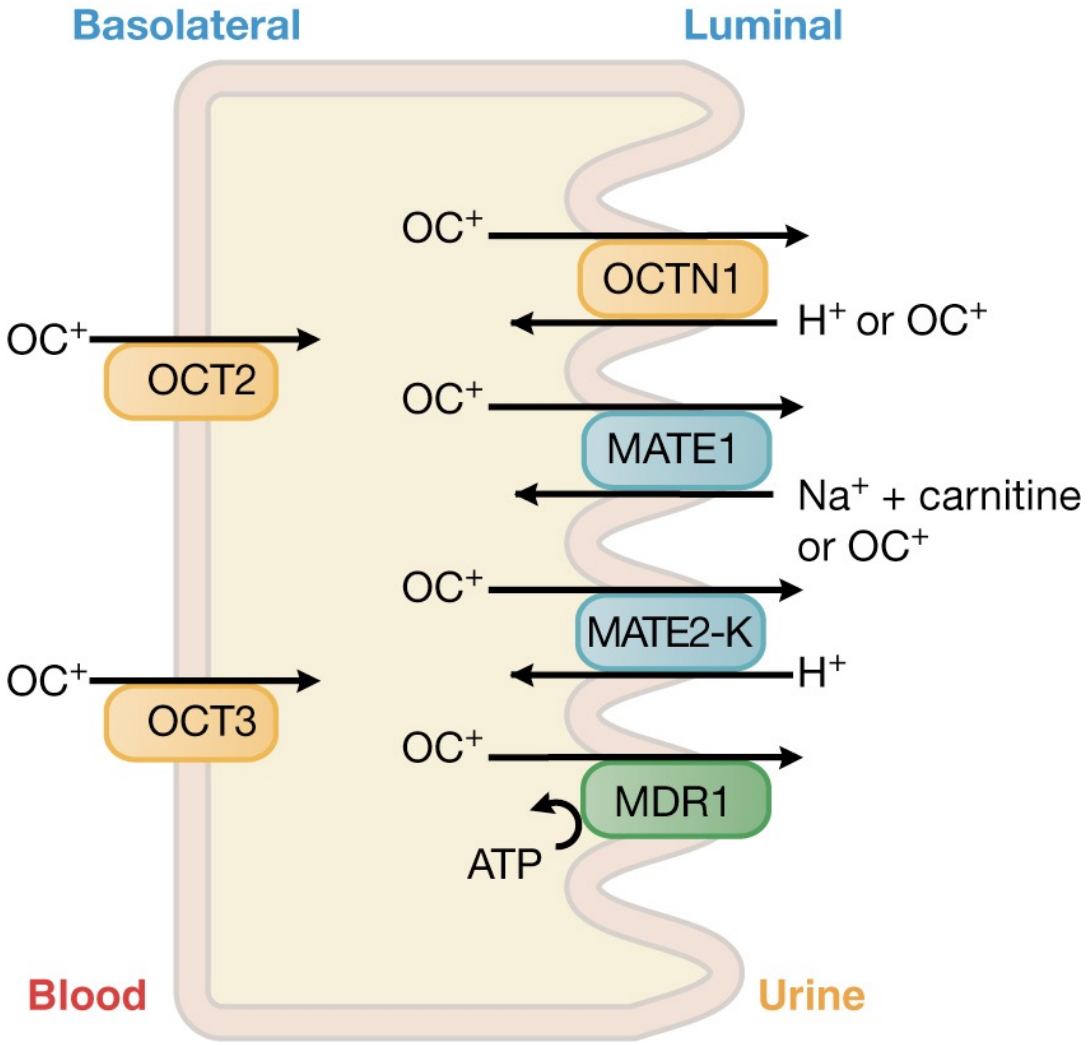
- Passano attraverso il filtro glomerulare tutti i farmaci, se non sono legati alle proteine plasmatiche

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 glutatione, coniugati con glicina, sulfoconiugati, 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, ß-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 $\rightarrow$ 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

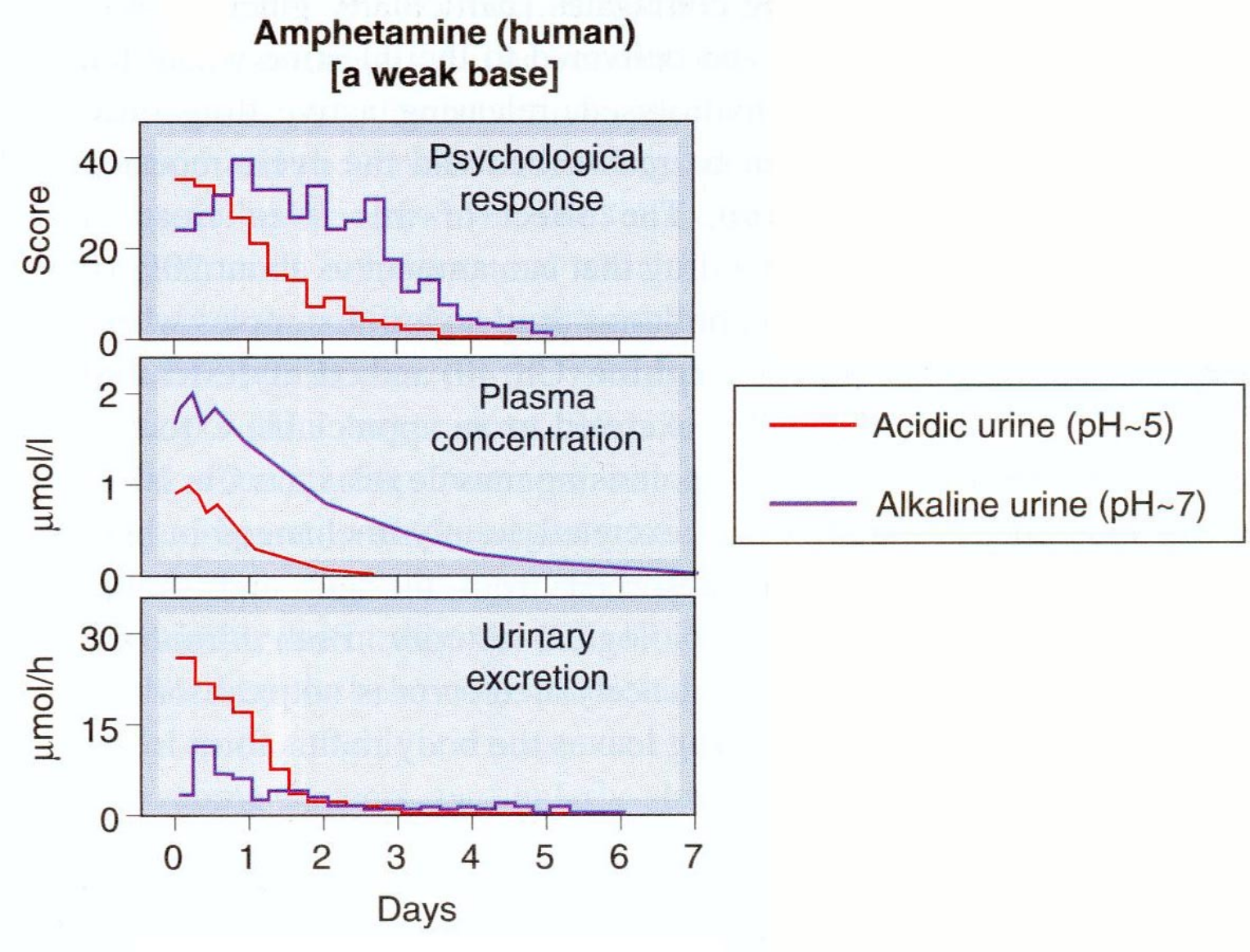
È condizionato da:

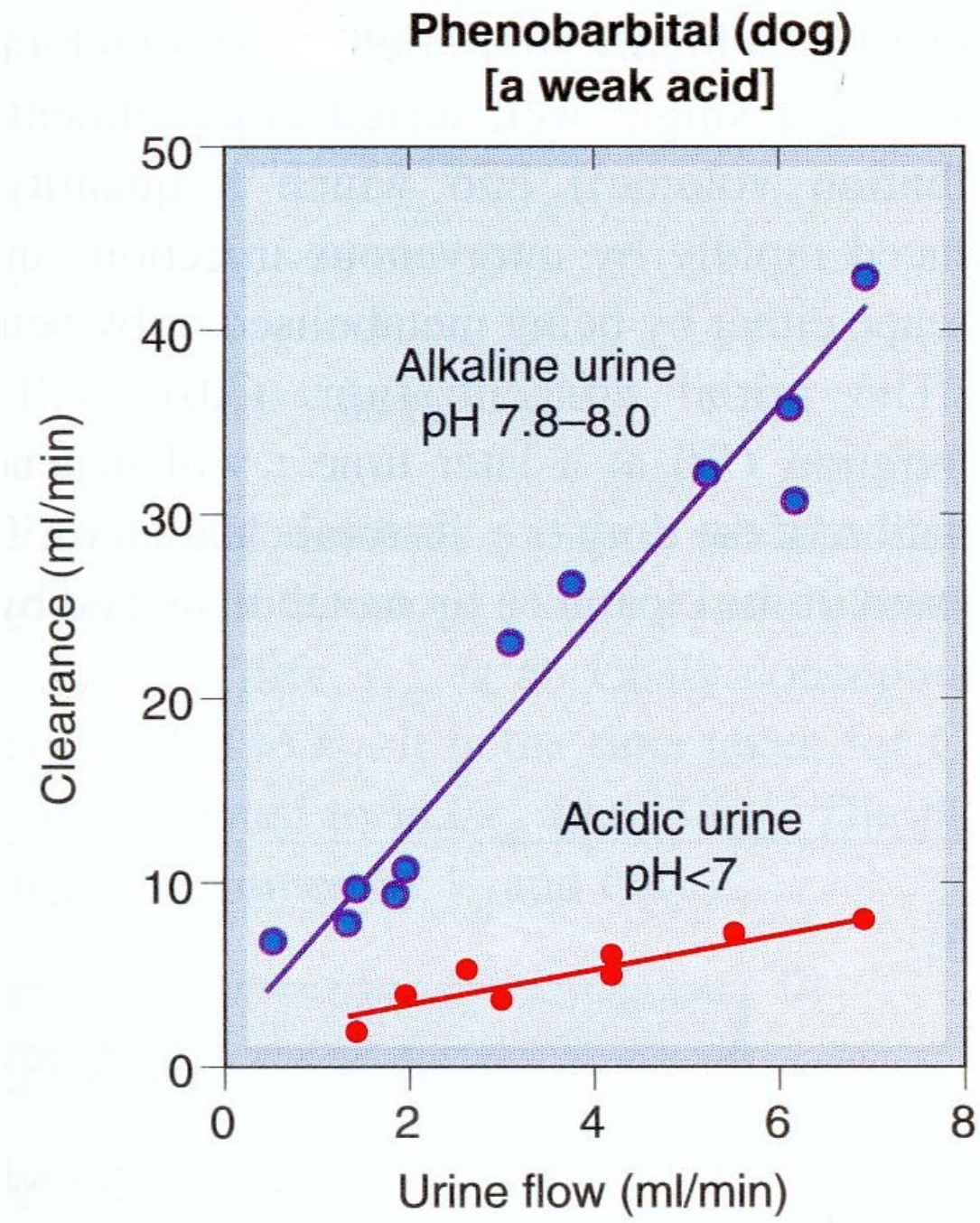
- pH urinario
  - un farmaco acido in ambiente alcalino è più ionizzato e quindi più facilmente escreto
  - un farmaco basico in ambiente acido è più ionizzato e quindi più facilmente escreto
- flusso urinario
  - diminuisce il gradiente di concentrazione (il farmaco è più diluito)
  - diminuisce il 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

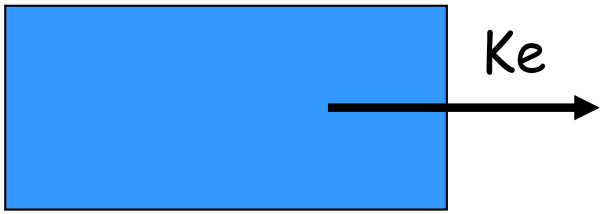




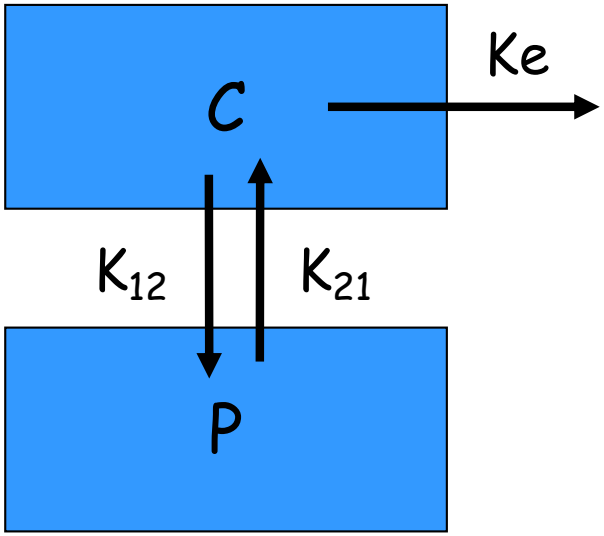
Clearance del fenobarbital in funzione del pH e del flusso urinario

Altre vie di eliminazione

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

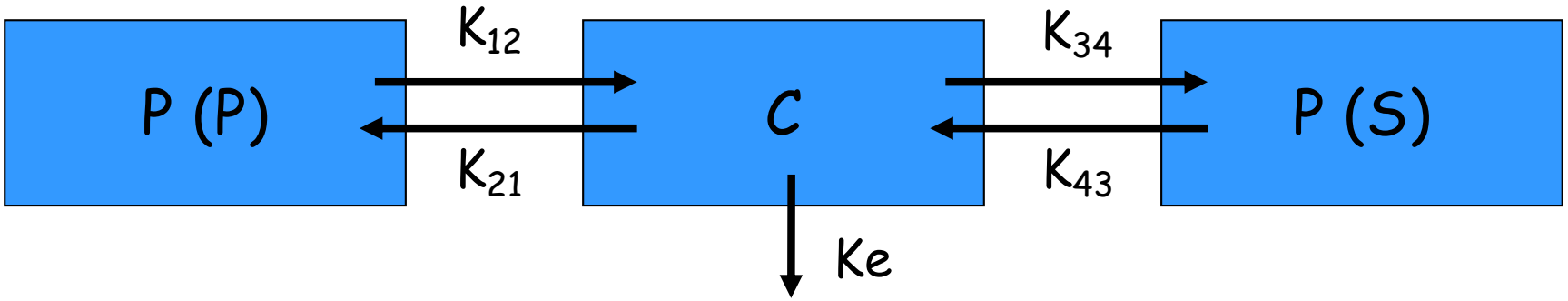


1 compartimento

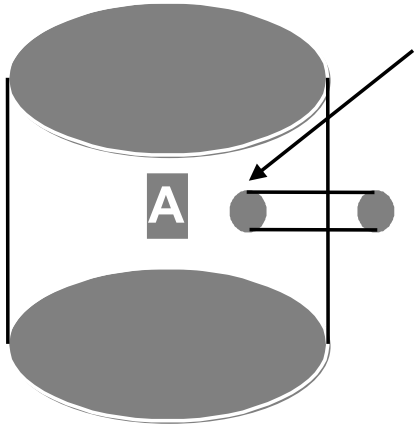


2 compartimenti

3 compartimenti

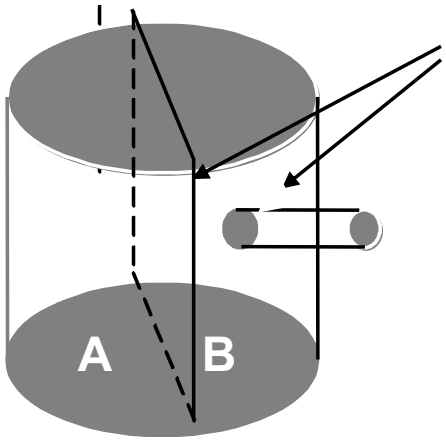


Compartimenti di una cinetica



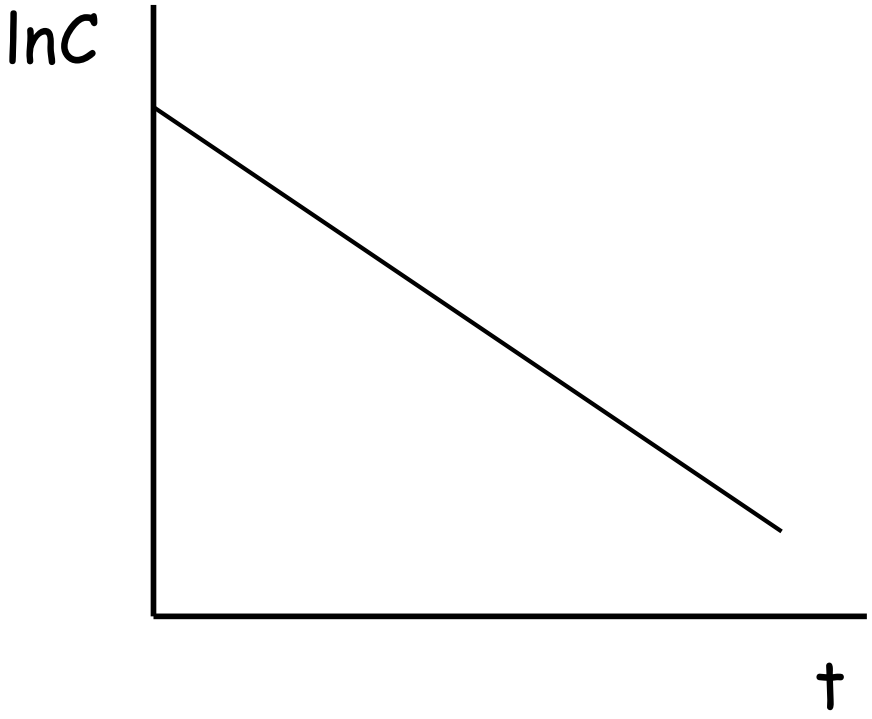
La velocità con cui la concentrazione di una sostanza sciolta in A cala sarà proporzionale alla sua concentrazione

$$v = K [A]$$

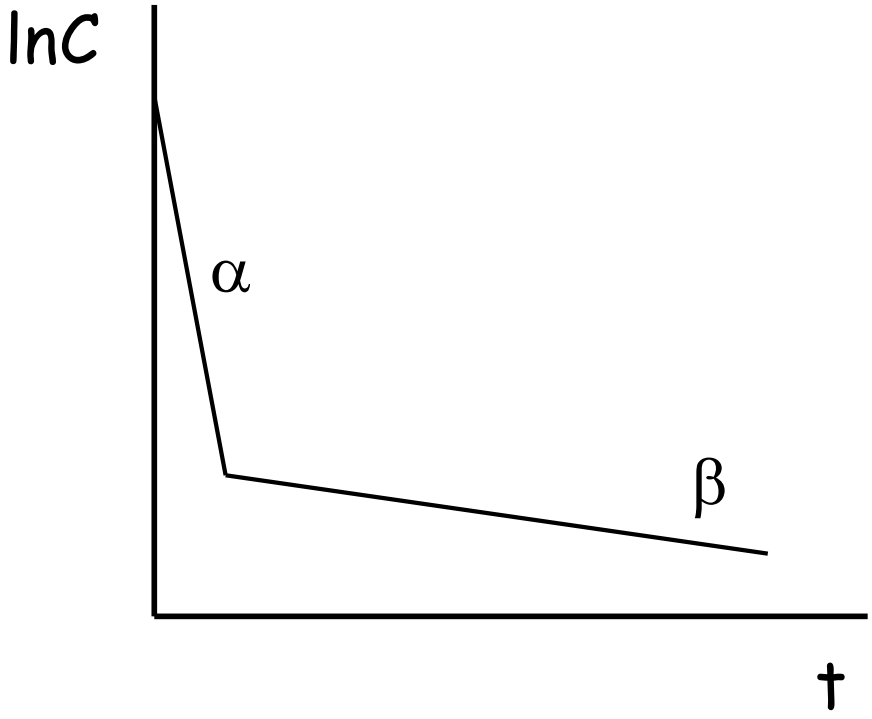


La velocità con cui la concentrazione di una sostanza sciolta in A cala sarà dapprima rapida (per la diffusione in B), poi più lenta

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

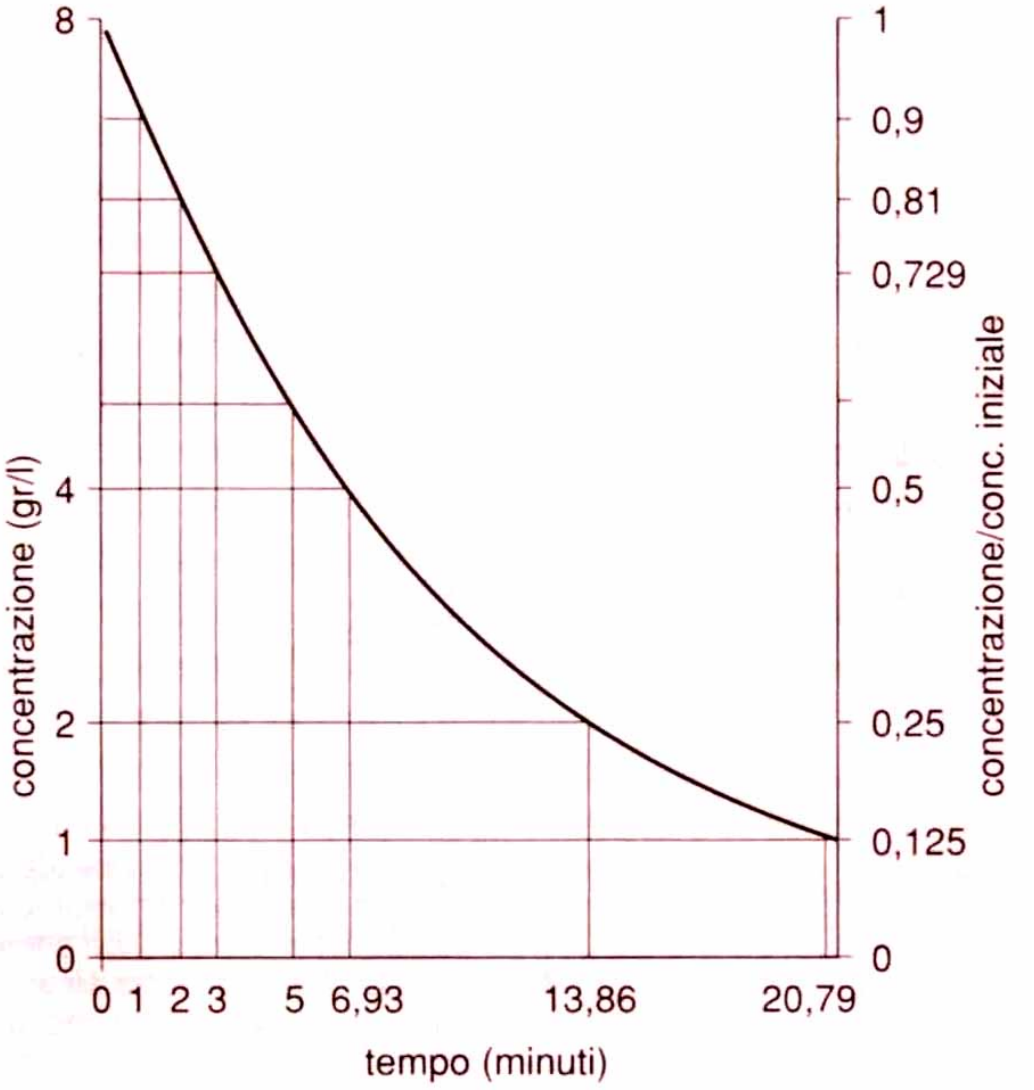
Cinetica di I° ordine

- 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.

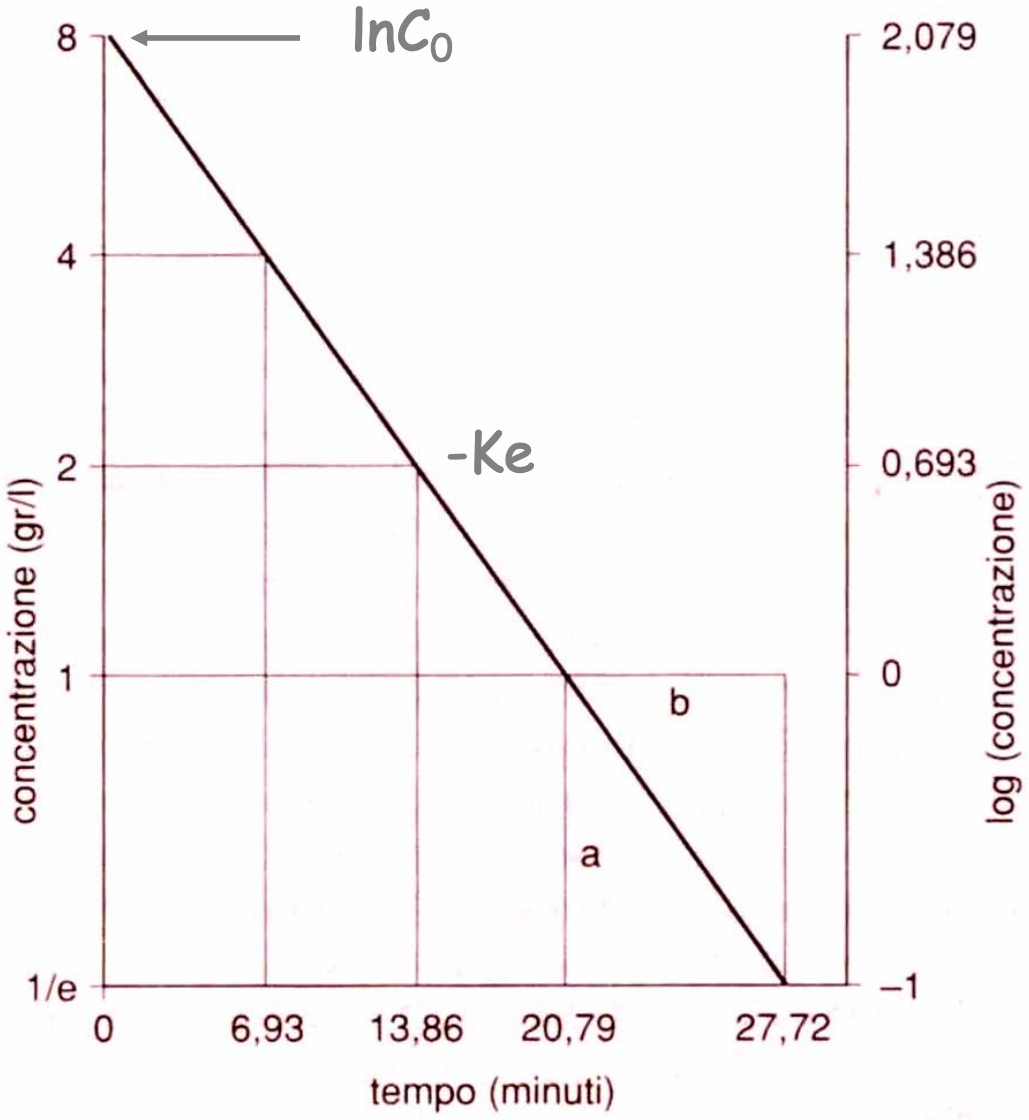
Cinetica di I° ordine



- 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.

$$C_t = C_0 \cdot e^{-Ket}$$

Cinetica di I° ordine

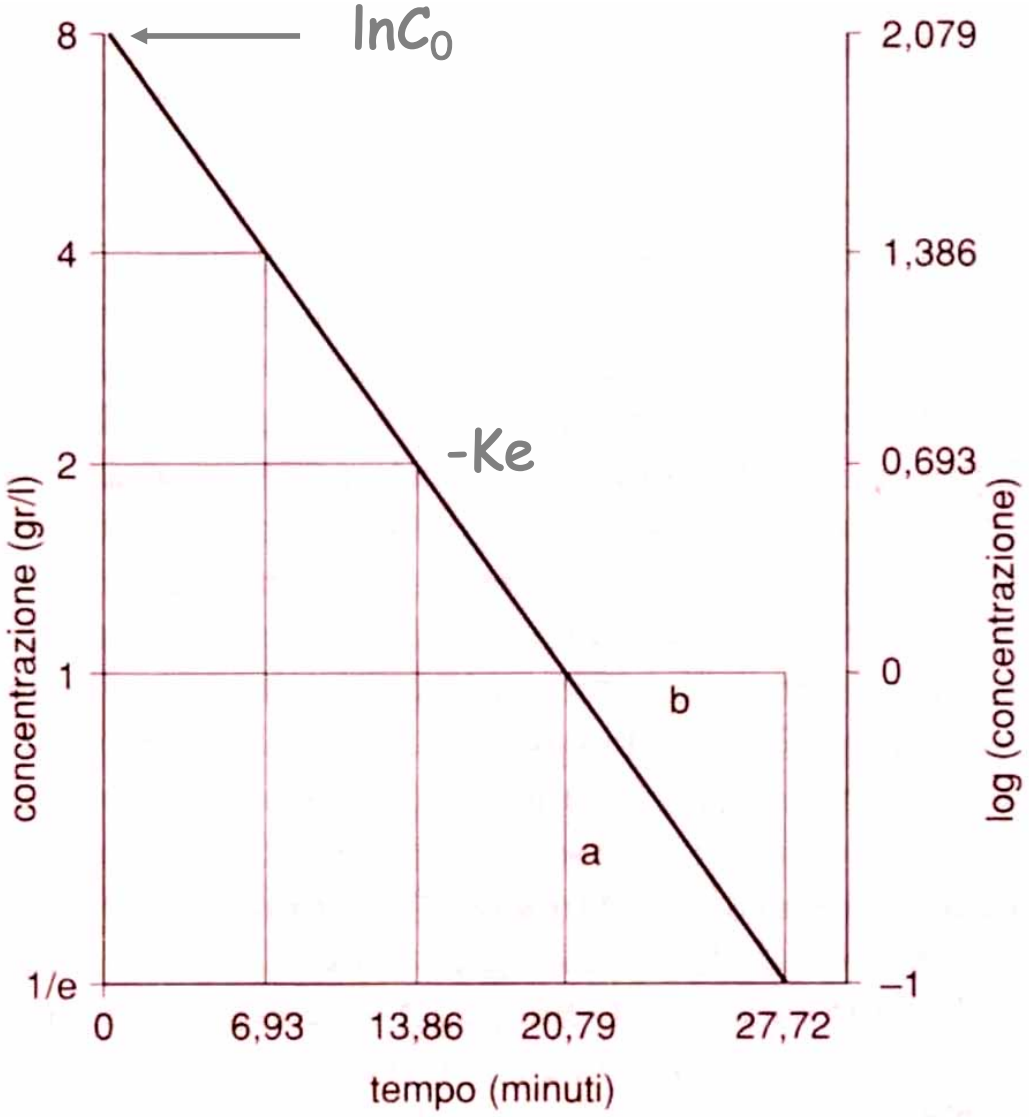


$$\ln C = \ln C_0 - Ket$$

$$(y = a + bx)$$

- Ke può essere trovato sperimentalmente, rappresenta infatti la pendenza della retta nell'equazione

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



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

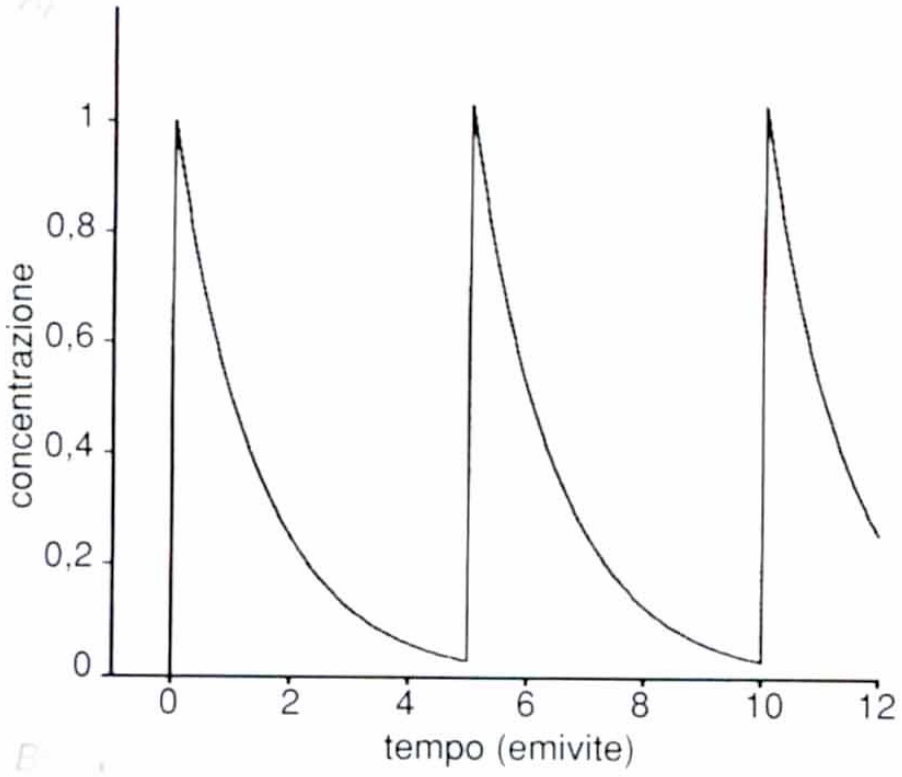
- per mezzo della costante di eliminazione Ke, che esprime la variazione frazionaria per unità di tempo
- per mezzo del tempo di dimezzamento $t\frac{1}{2}$, che è il tempo richiesto per il completamento del 50% del processo.

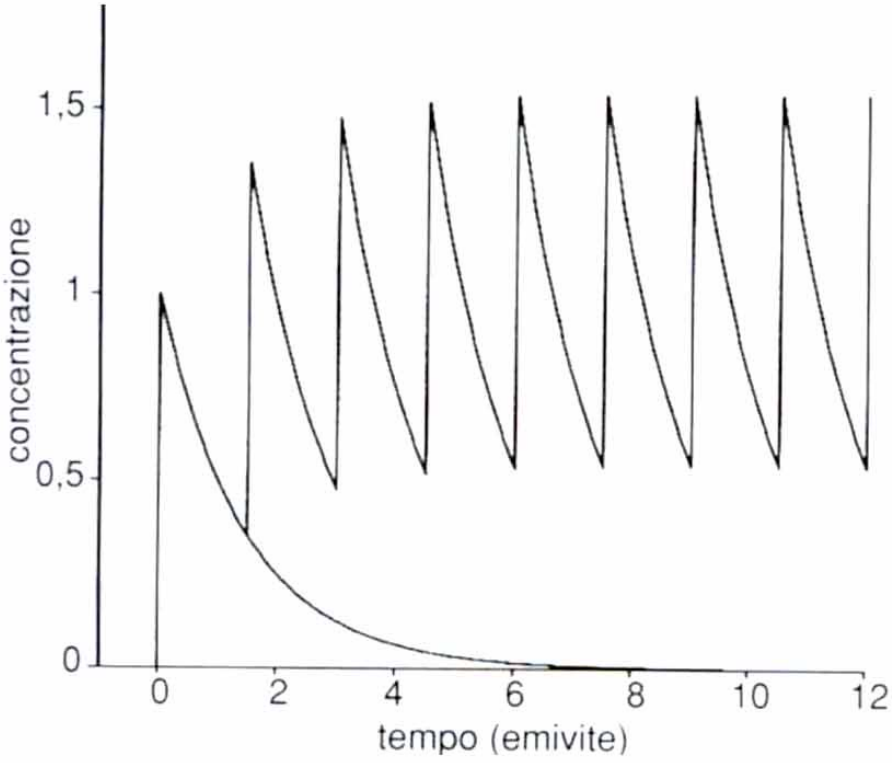
$t_{\frac{1}{2}}$ o vita media biologica

- 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





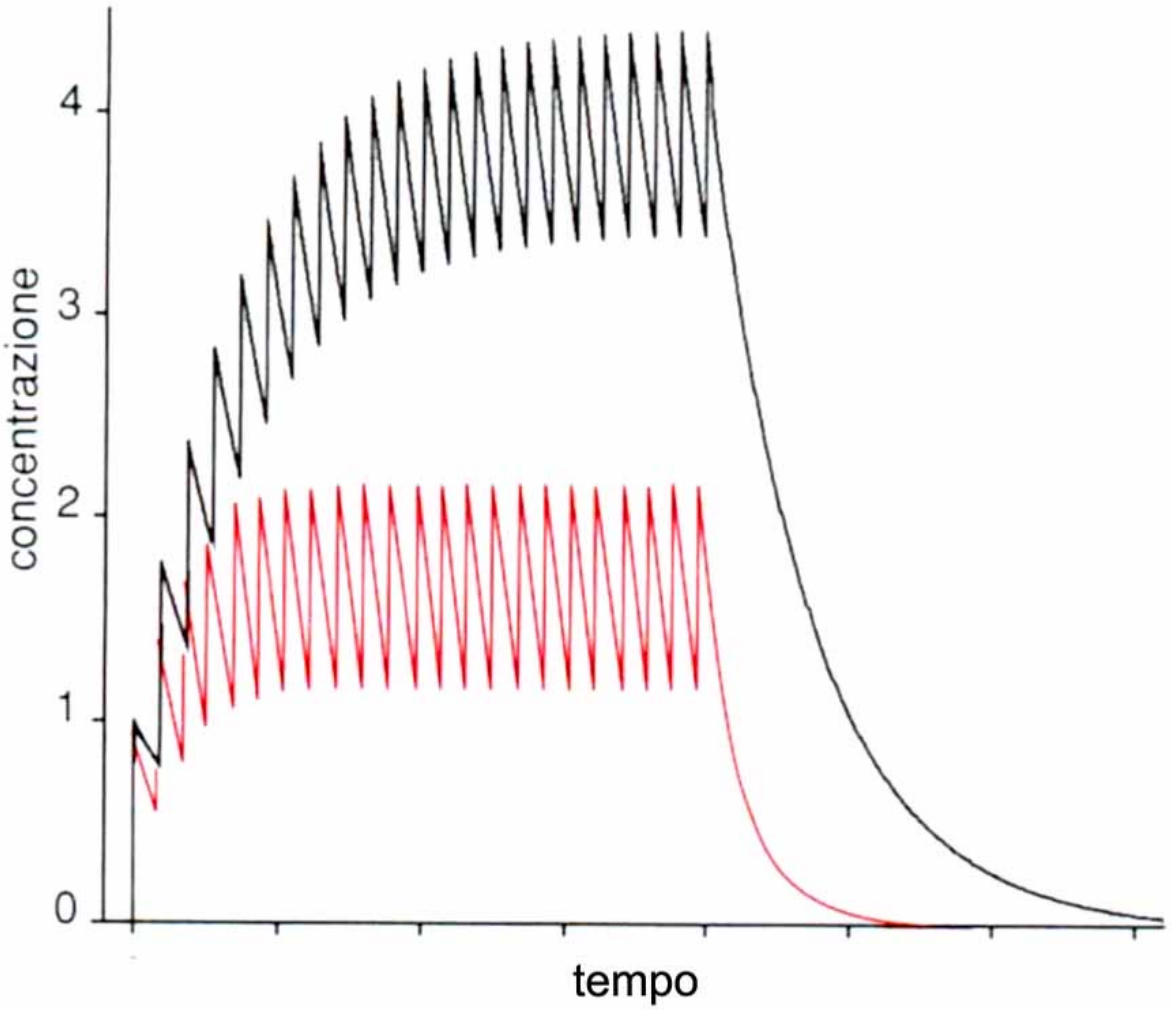
Accumulo di un farmaco ($t\frac{1}{2}$: 4h) nell' organismo dopo somministrazioni ripetute

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

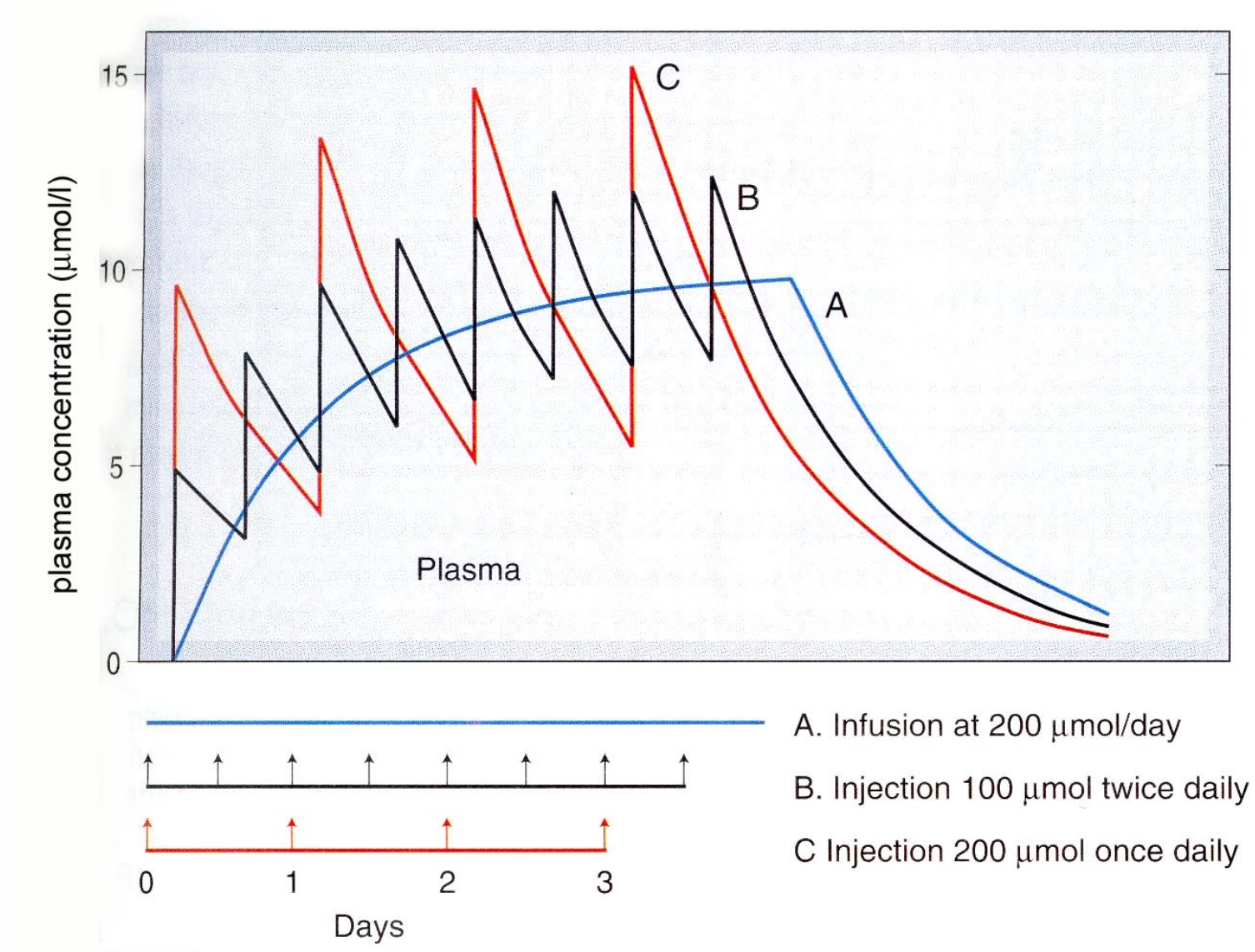
Somministrazione ripetuta di farmaci: effetto del $t\frac{1}{2}$ sulle concentrazioni plasmatiche



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.

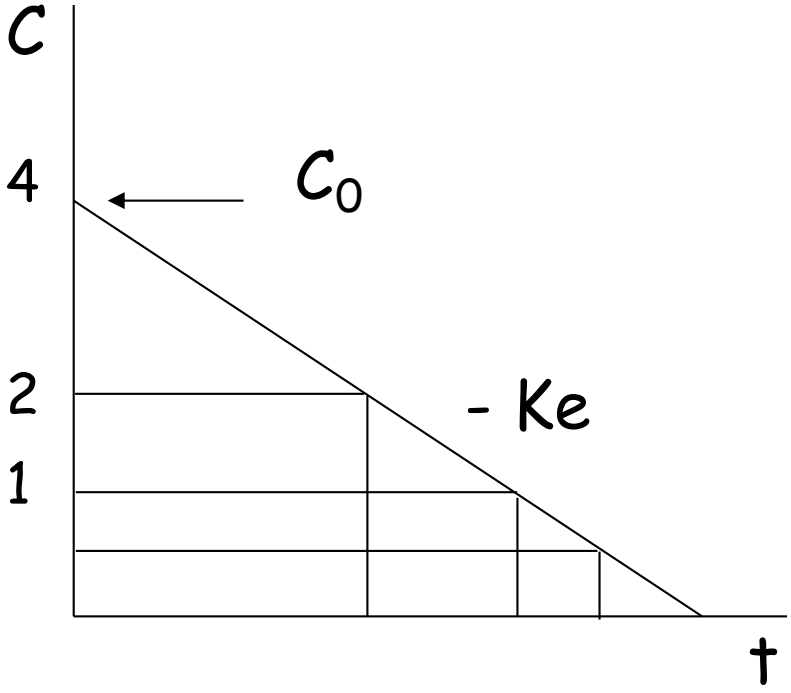
$$Cl_R = UV/C$$

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

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

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



$$C = C_0 - Ket$$

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.

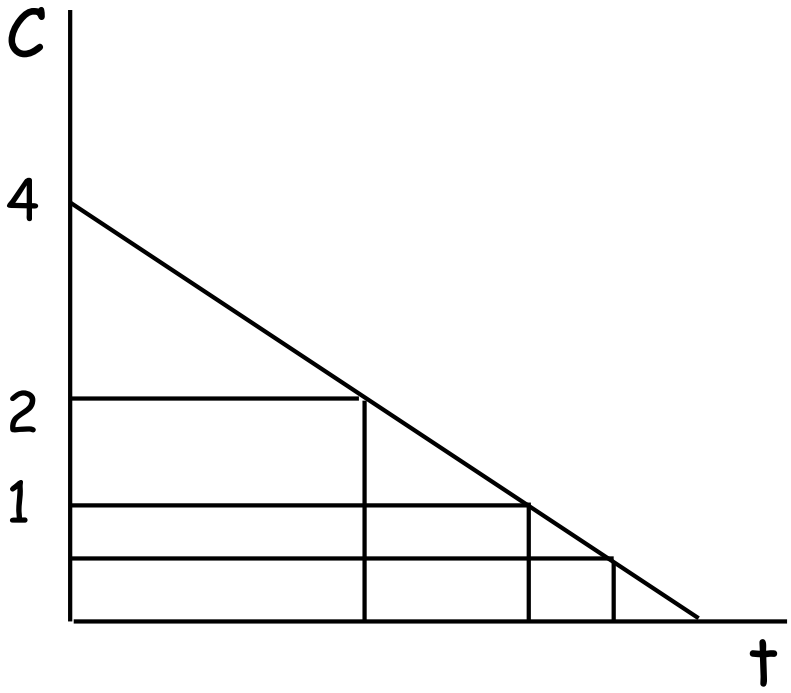
Esempi di cinetiche di ordine 0

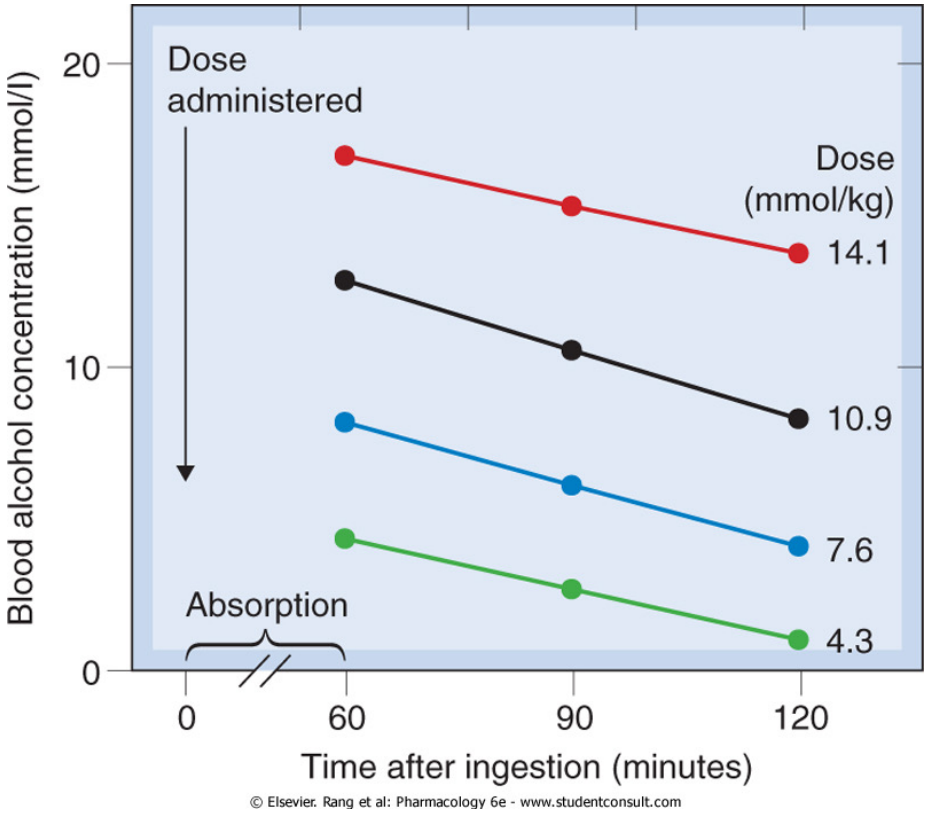
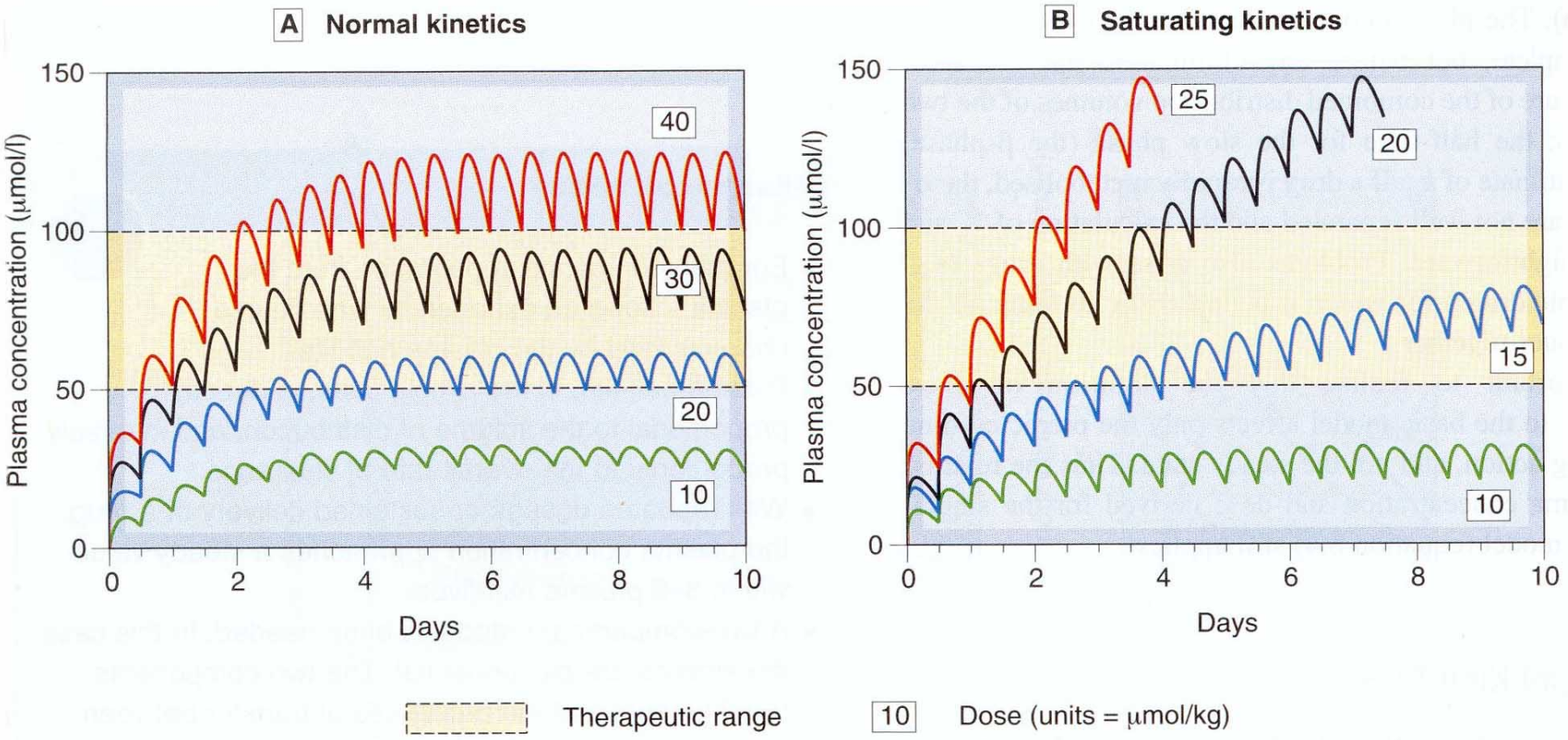
- Assorbimento:
  - infusione endovenosa lenta
  - preparati a cessione protratta
- metabolismo
  - alcol etilico, aspirina, fenitoina,

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