

FARMACOCINETICA

- **Via di somministrazione del farmaco**
 - Dose di farmaco in circolazione e sul sito d'azione
 - Tessuti nei quali si distribuisce il farmaco
 - Tempo di permanenza del farmaco nell'organismo
 - Vie di eliminazione del farmaco
- **Metaboliti del farmaco**
 - Eventuale azione dei metaboliti
- **Dose di farmaco necessaria all'azione farmacologia**
 - Eventuali effetti indesiderati
 - Dose alla quale iniziano eventuali effetti indesiderati
 - Meccanismo di eventuali effetti indesiderati
 - Eventuale reversibilità degli effetti indesiderati

FARMACOCINETICA

**Dose di farmaco
somministrata**

BIODISPONIBILITÀ



**Dose di farmaco
in circolo**

**Farmaco
metabolizzato
o escreto**

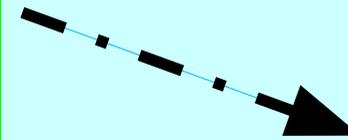


CLEARANCE

DISTRIBUZIONE



**Concentrazione di
farmaco
nel sito d'azione**



FARMACODINAMICA

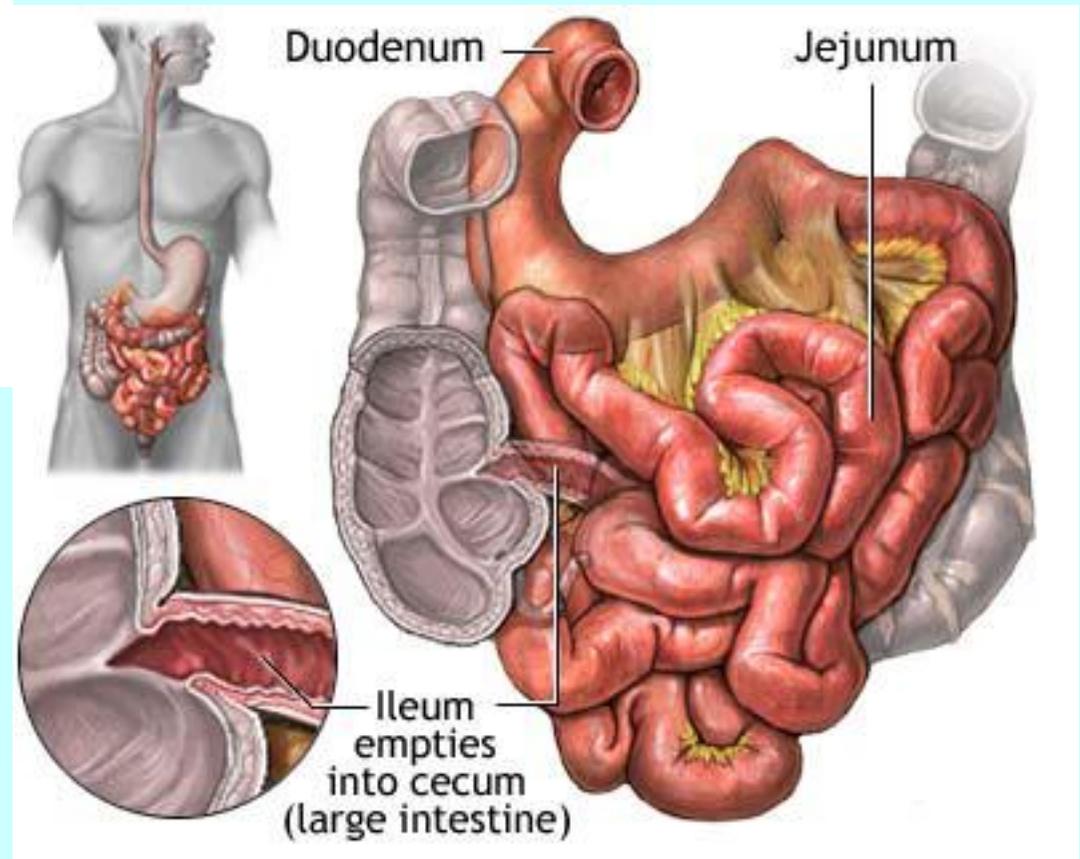
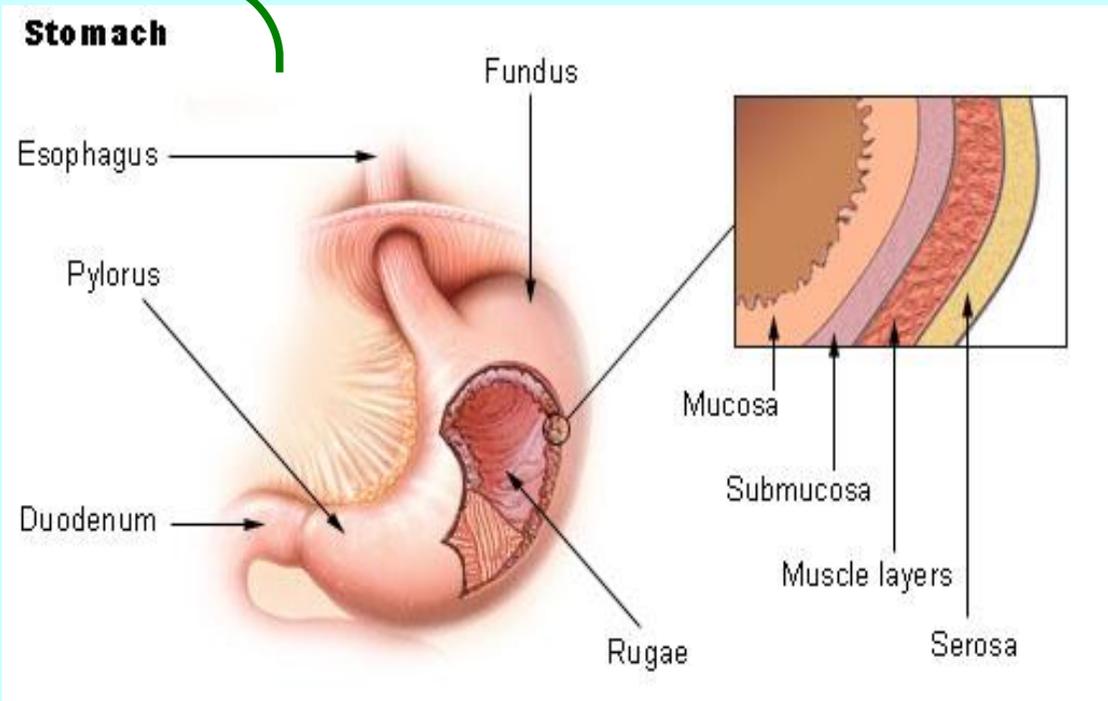
**Farmaco
distribuito nei
tessuti**

BIODISPONIBILITÀ

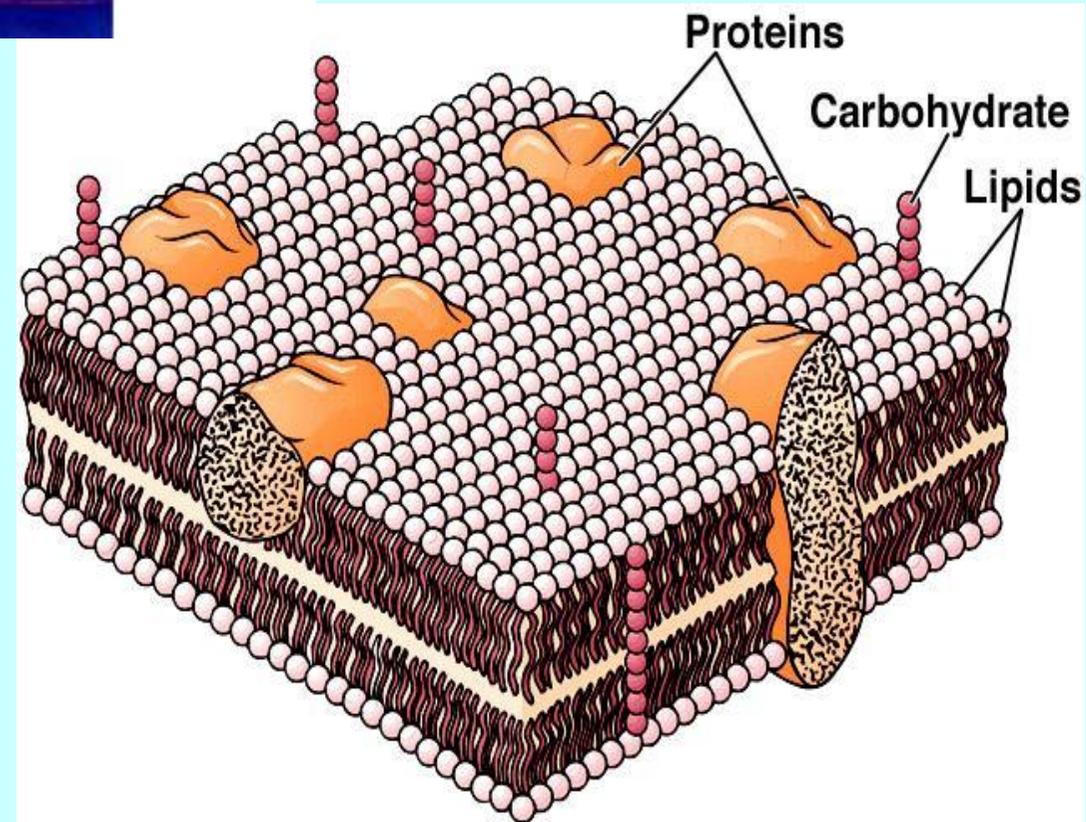
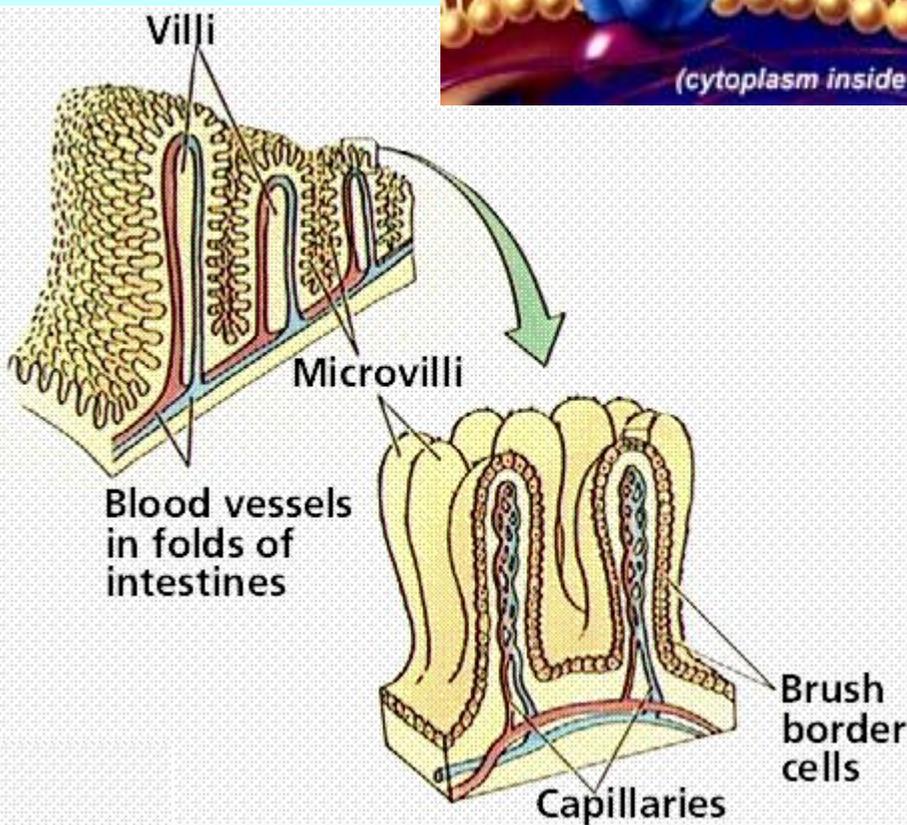
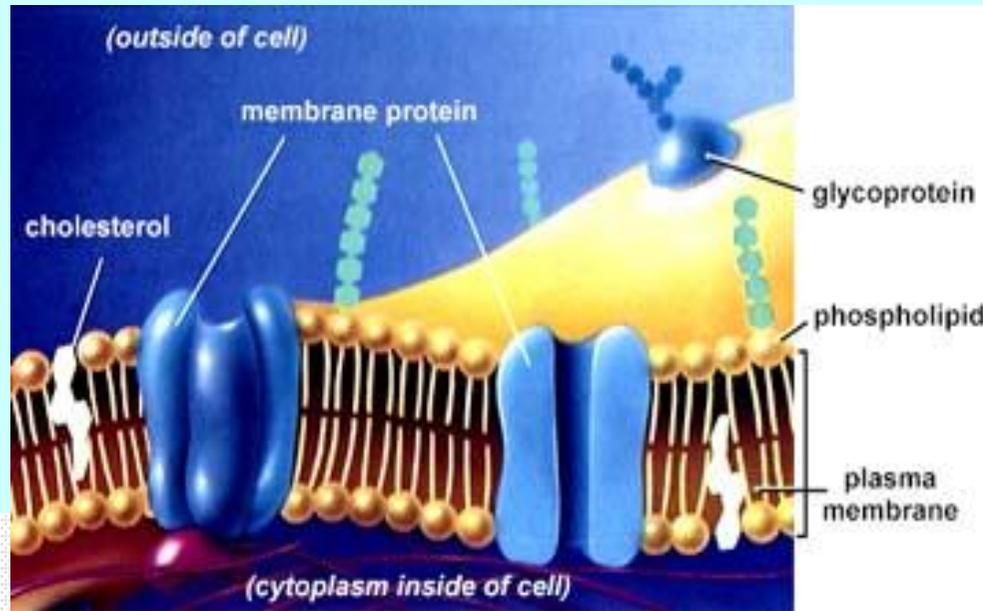
SOMMINISTRAZIONE	VELOCITÀ DI ASSORBIMENTO	UTILITÀ	LIMITAZIONI E PRECAUZIONI
ENDOVENA	L'assorbimento viene aggirato Potenzialmente si ottiene un effetto immediato	Utile per l'uso in emergenze Permette la titolazione del farmaco E' adatto alla somministrazione di grandi volumi	Alto rischio di effetti collaterali, non è sfruttabile per soluzioni oleose o sostanze poco solubili
SUBCUTANEA	Assorbimento veloce con soluzioni acquose, lento e continuo con preparazioni a lungo rilascio	Adatto a sospensioni insolubili e per l'impianto di pillole	Non adatto a grandi volumi. E' possibile l'insorgenza di dolore o necrosi.
INTRAMUSCOLARE	Assorbimento veloce con soluzioni acquose, lento e continuo con preparazioni a lungo rilascio	Adatto per volumi moderati e fluidi oleosi	E' precluso nelle terapie con anticoagulanti
ORALE	Variabile: dipende da molti fattori	Metodo più comodo ed economico, di solito è anche il più sicuro	Richiede la cooperazione del paziente. Biodisponibilità potenzialmente erratica e incompleta per farmaci poco solubili, poco assorbiti o metabolizzati.

BIODISPONIBILITÀ

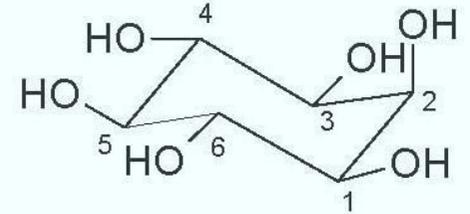
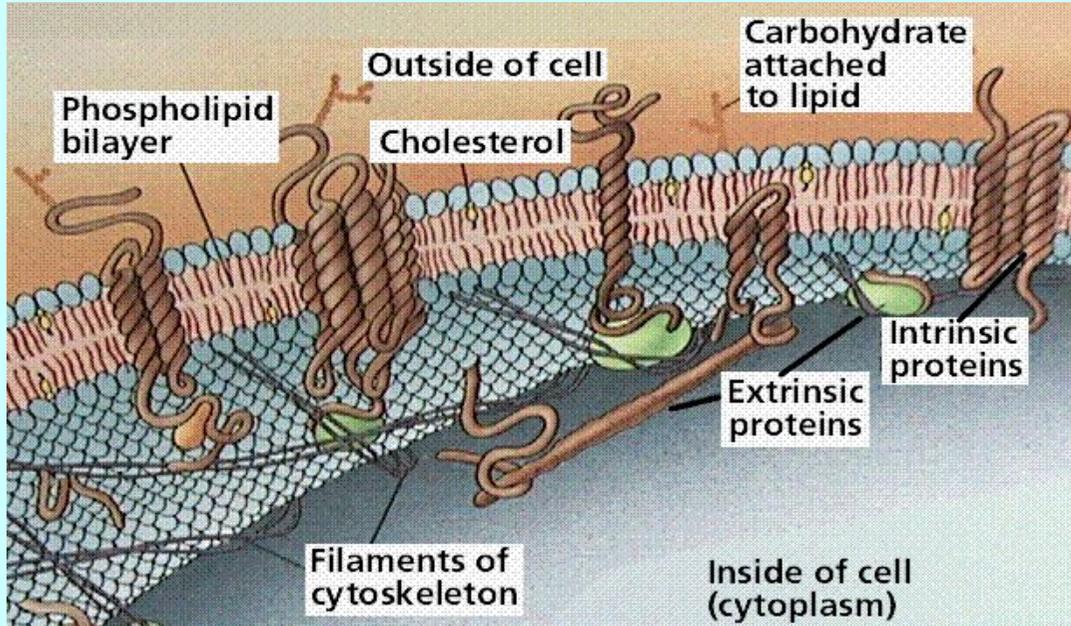
Via Orale



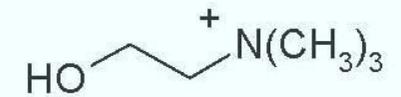
BIODISPONIBILITÀ



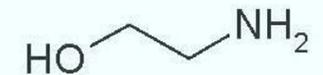
BIODISPONIBILITÀ



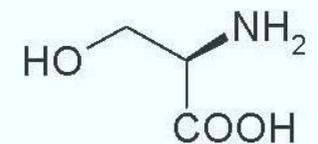
Inositolo



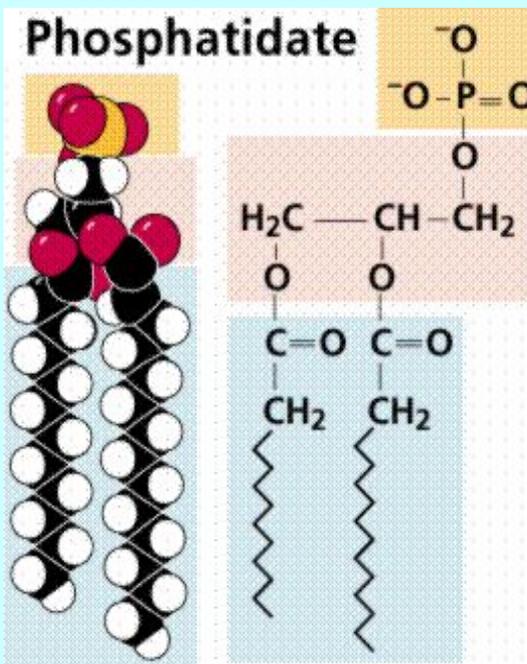
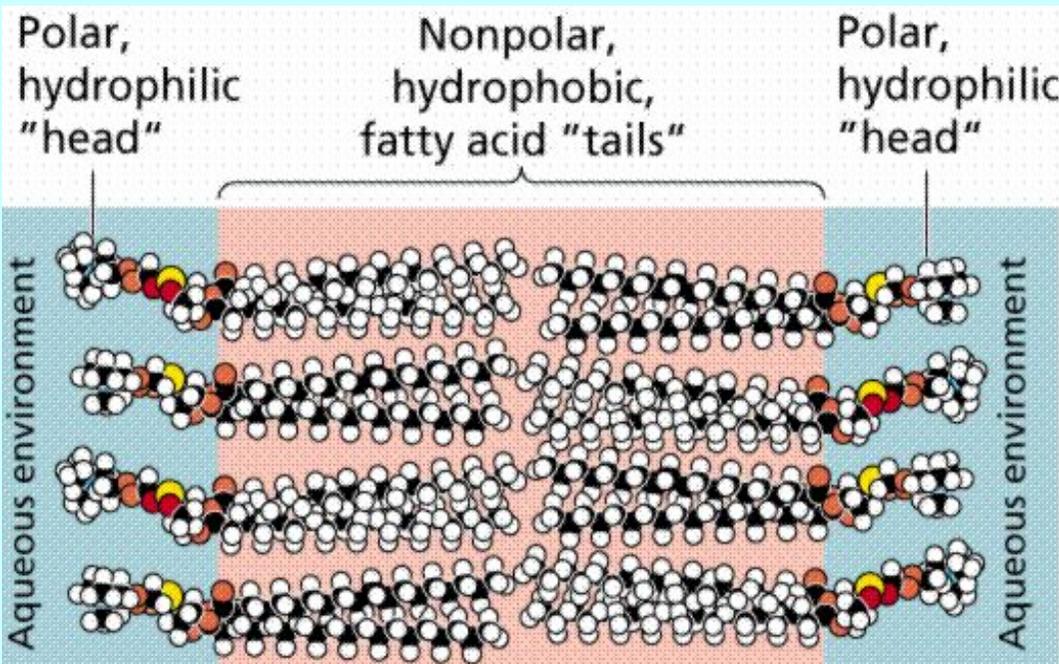
Colina



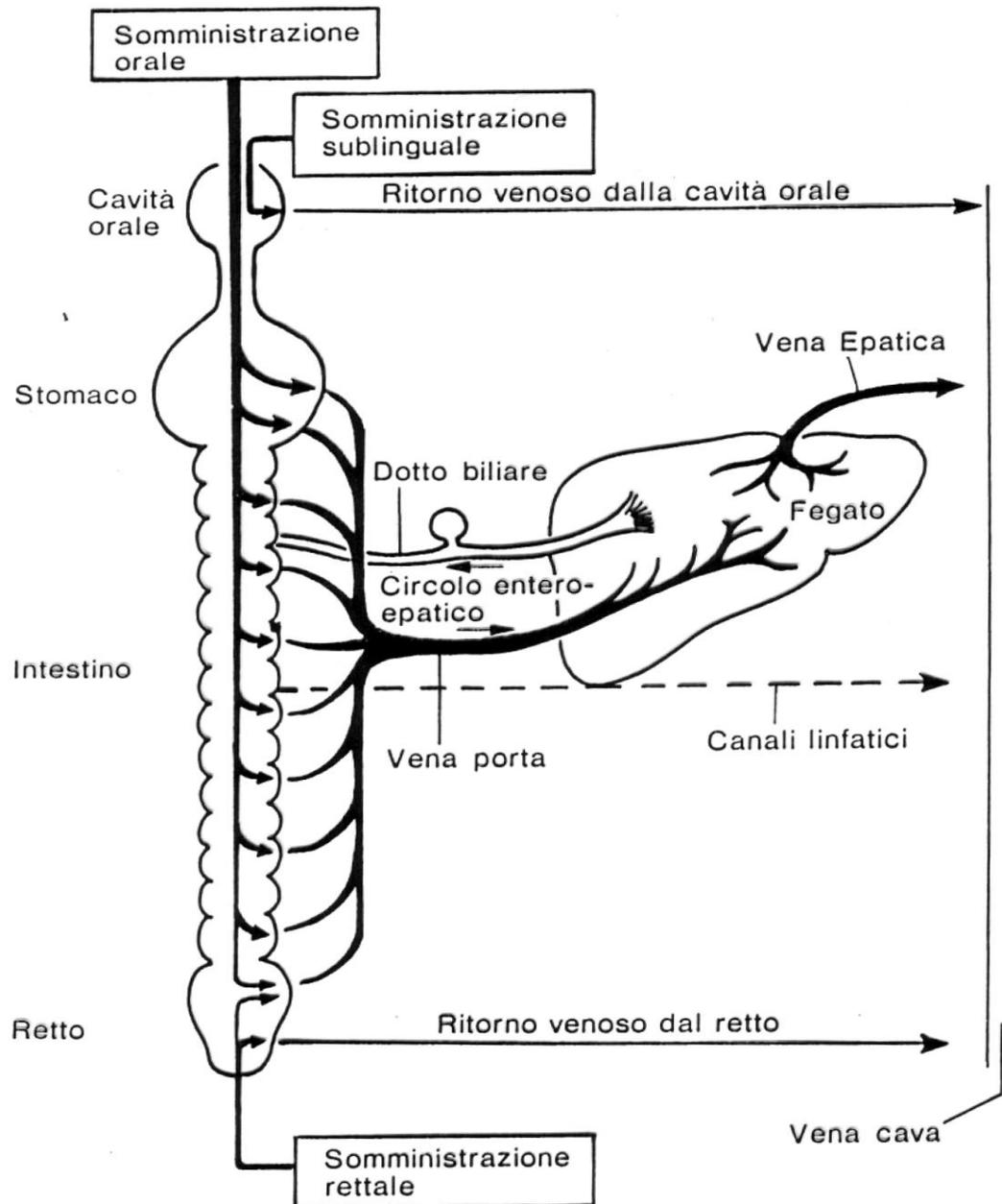
Etanolamina



L-Serina



BIODISPONIBILITÀ



PERFUSIONE E AREA

- STOMACO 0,15 Lt/min | 1 mq
- INTESTINO 1 Lt/min | 40 mq

EFFETTO DEL pH GASTRICO

VELOCITÀ DI SVUOTAMENTO GASTRICO

VELOCITÀ DI TRANSITO

EFFETTO DI PRIMO PASSAGGIO

BIODISPONIBILITÀ

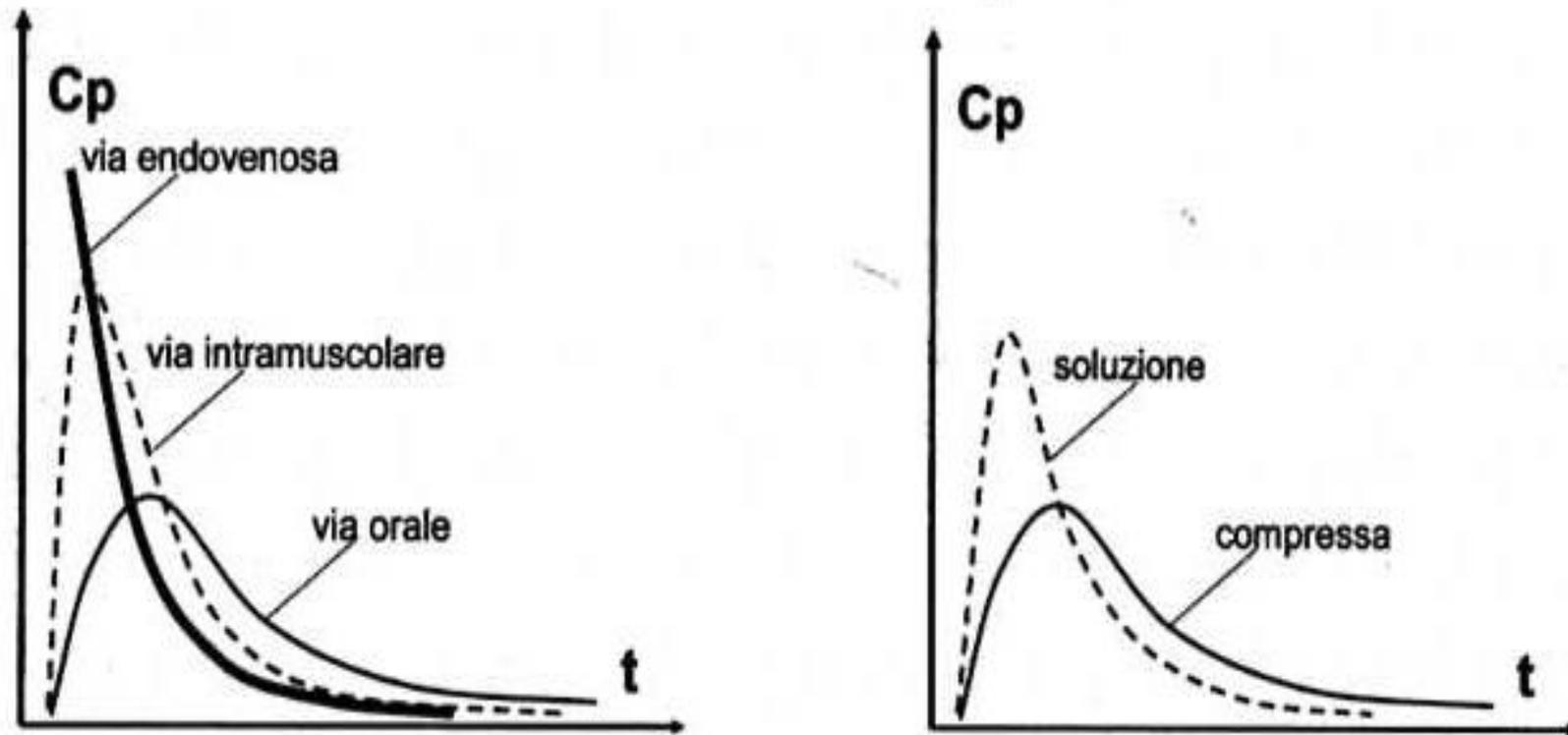
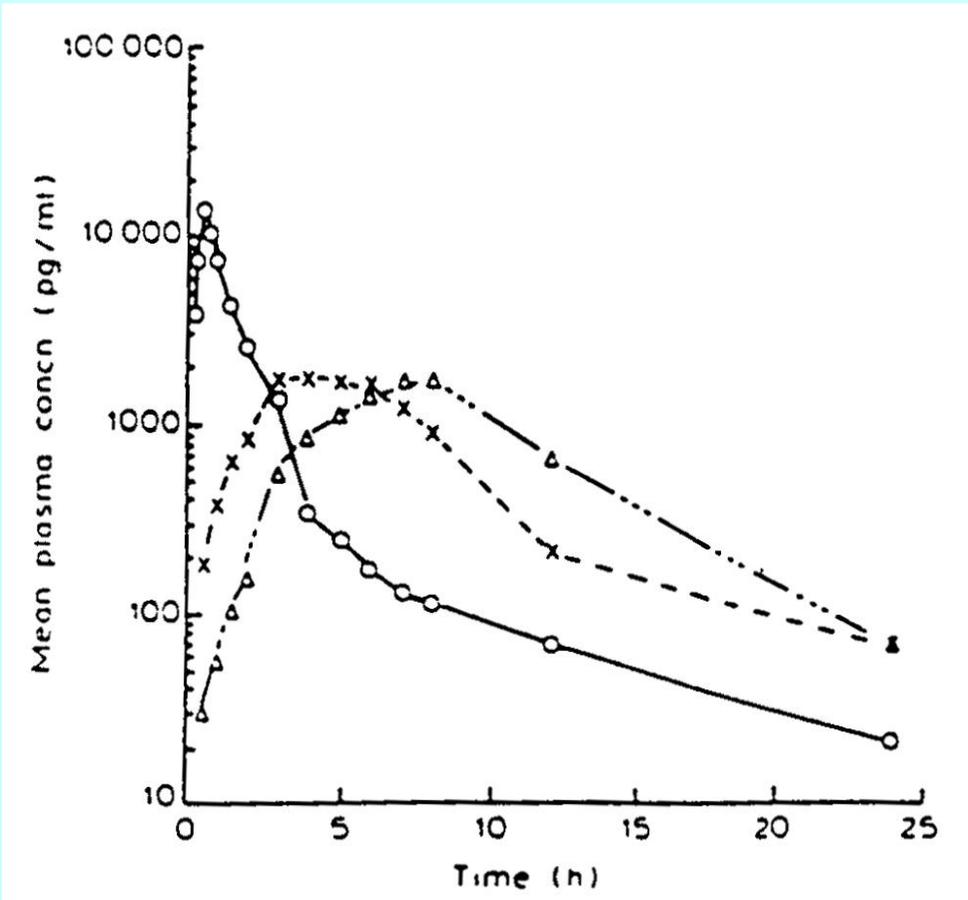


Figura 2.10. Curve di livello plasmatico relative alla stessa dose di principio attivo somministrato attraverso differenti vie (a sinistra) e differenti forme farmaceutiche orali (a destra).

La velocità di assorbimento **non** influenza la concentrazione plasmatica media del farmaco, ma solo l'ampiezza delle fluttuazioni della C_p intorno a tale valore.

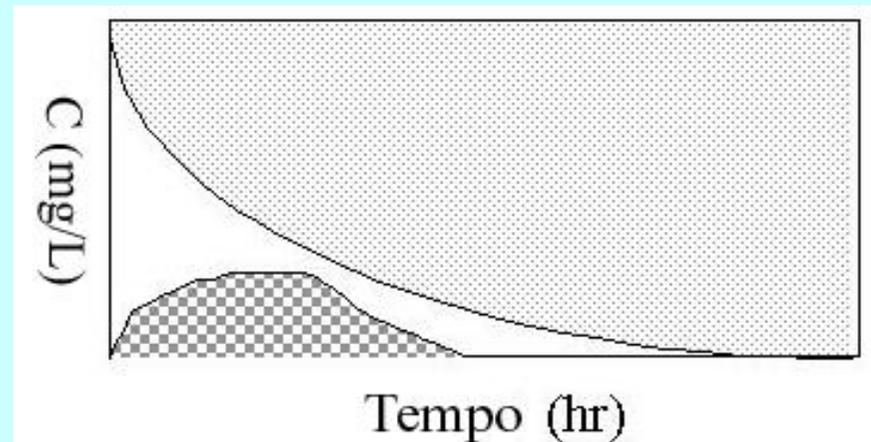
BIODISPONIBILITÀ



Concentrazione nel siero di un farmaco dopo una singola somministrazione per endovena (○), iniezione intramuscolare (x) o iniezione subcutanea (▲)

La **BIODISPONIBILITÀ** viene definita come la quota di farmaco che, attraverso una data via di somministrazione, raggiunge immutato il circolo sistemico.

Si calcola misurando le aree sotto la curva dei grafici relativi alle somministrazioni:



$$B = \frac{AUC_{(\text{test route})}}{AUC_{(\text{IV})}}$$

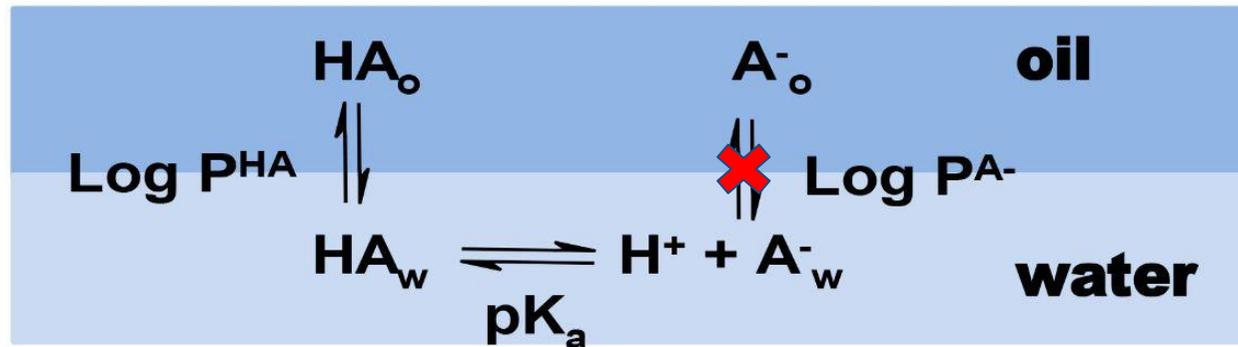
$$AUC = \text{mg} \times \text{hr}/\text{L}$$

BIODISPONIBILITÀ

Log P e LogD

Gli acidi e le basi deboli sottoposti a ripartizione tra due solventi non miscibili partecipano a due equilibri simultanei:

- ripartizione della specie neutra tra la fase acquosa e la fase organica (Log P);
- acido-base che ha luogo esclusivamente nella fase acquosa pKa.



La ripartizione complessiva che risulta dai due equilibri è espressa dal **coefficiente di distribuzione** (D) o, più frequentemente, dal $\log D$.

Per un dato soluto, il valore di P è una proprietà intrinseca (della specie neutra), mentre il valore di D varia in funzione del pH.

BIODISPONIBILITÀ

Calcolo del log D

approssimazione: forma ionizzata illimitatamente idrofila

$$D = \frac{[HA]_{\text{apol}}}{[HA]_{\text{acqua}} + [A^-]_{\text{acqua}}}$$
$$D = \frac{P \cdot \frac{[HA]}{[HA]_{\text{aq}}}}{\frac{[HA]}{[HA]_{\text{aq}}} + \frac{[A^-]}{[HA]_{\text{aq}}}}$$

$[A^-]/[HA] = 10^{(\text{pH} - \text{pKa})}$

per acidi deboli

$$D = \frac{P}{1 + 10^{(\text{pH} - \text{pKa})}}$$

$P \Rightarrow$ coefficiente di ripartizione della specie neutra

per basi deboli

$$D = \frac{P}{1 + 10^{(\text{pKa} - \text{pH})}}$$

$D \Rightarrow$ varia in funzione del pH

BIODISPONIBILITÀ

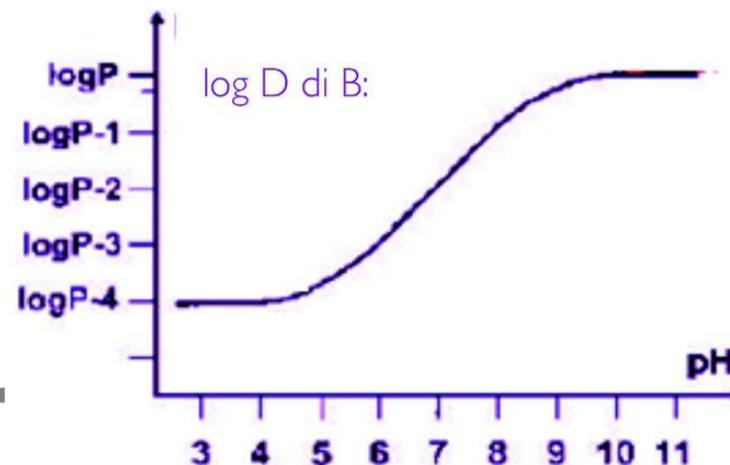
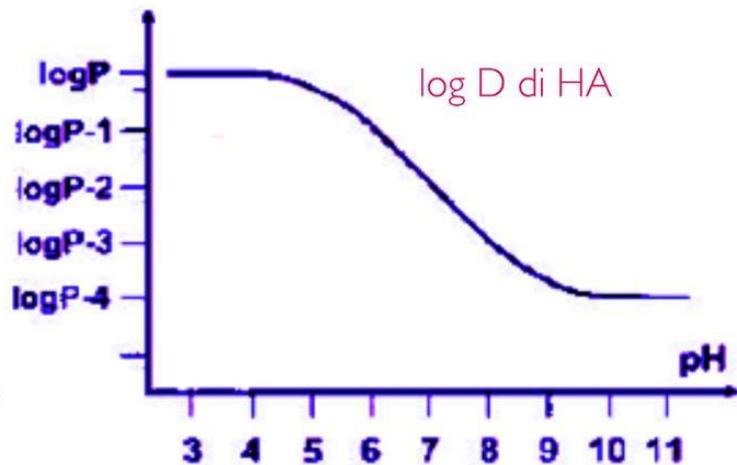
Es. calcolo del log D per HA con $P = 10$ e $pK_a = 5$

$$D = \frac{P}{1 + 10^{(pH - pK_a)}}$$

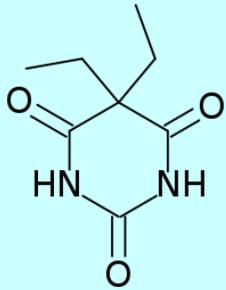
$$pH = 3 \quad D = \frac{10}{1 + 10^{(3-5)}} = \frac{10}{1 + 0.01} \cong 10 \Rightarrow \log D \cong 1$$

$$pH = 5 \quad D = \frac{10}{1 + 10^{(5-5)}} = \frac{10}{1 + 1} = 5 \Rightarrow \log D = 0.7$$

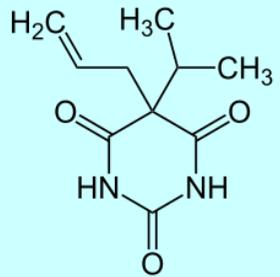
$$pH = 7 \quad D = \frac{10}{1 + 10^{(7-5)}} = \frac{10}{1 + 100} \cong 0.1 \Rightarrow \log D \cong -1$$



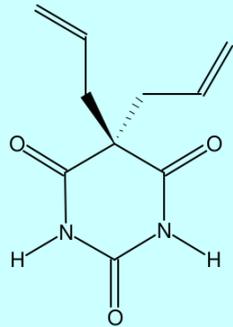
ASSORBIMENTO GASTRICO E INTESTINALE



Barbitale



Apobarbitale



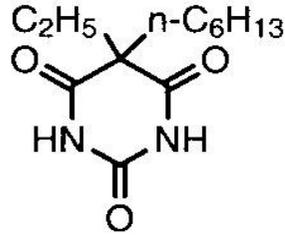
Allobarbitale

Confronto tra l'assorbimento di barbiturici (colon di ratto) e coefficiente di partizione (cloroformio/acqua) di farmaci indissociati

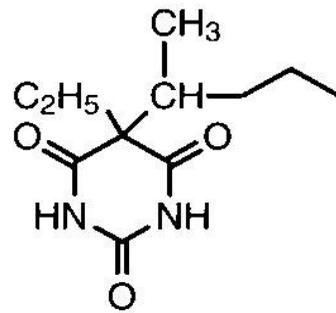
Barbiturici	Coefficiente di partizione	Percentuale di assorbimento
Barbitale	0.7	12
Apobarbitale	4.9	17
Fenobarbitale	4.8	20
Allobarbitale	10.5	23
Butetale	11.7	24
Ciclobarbitale	13.9	24
Pentobarbitale	28.0	30
Secobarbitale	50.7	40
Esetale	>100	44



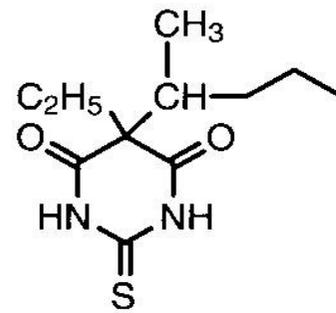
Fenobarbitale



Esetale



Pentobarbitale



Tiopentale

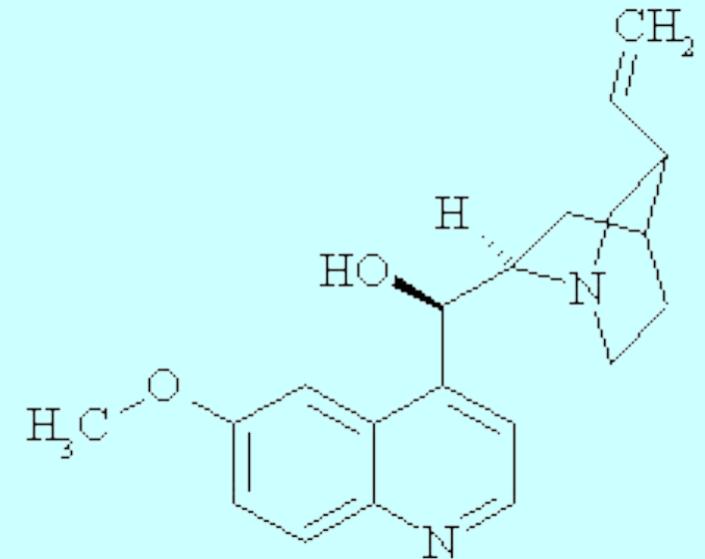
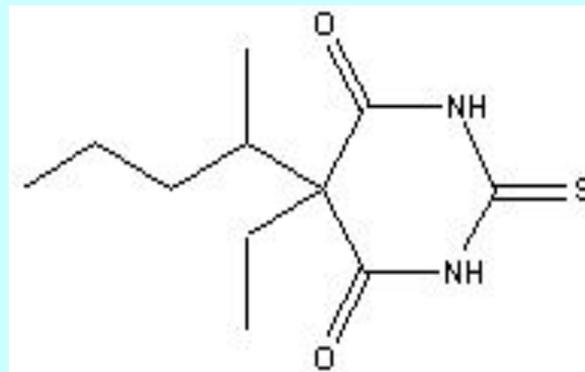
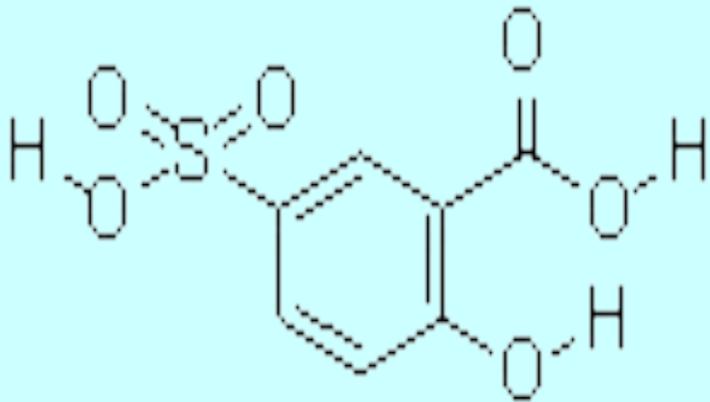
ASSORBIMENTO GASTRICO E INTESTINALE

Confronto dell'assorbimento gastrico (ratto) di acidi e di basi a pH 1 e 8

	pK _a	Percentuale di assorbimento a pH 1	Percentuale di assorbimento a pH 8
Acidi			
Acido 5-solfosalicilico	<2.0	0	0
Acido 5-nitrosalicilico	2.3	52	16
Acido salicilico	3.0	61	13
Tiopentale	7.6	46	34
Basi			
Anilina	4.6	6	56
p-Toluidina	5.3	0	47
Chinina	8.4	0	18
Destrometorfano	9.2	0	16

Confronto dell'assorbimento intestinale (ratto) di acidi e basi a diversi valori di pH

	pK _a	Percentuale di assorbimento intestinale nel ratto			
		pH 4	pH 5	pH 7	pH 8
Acidi					
Acido 5-nitrosalicilico	2.3	40	27	0	0
Acido salicilico	3.0	64	35	30	10
Acido acetilsalicilico	3.5	41	27	—	—
Acido benzoico	4.2	62	36	35	5
Basi					
Anilina	4.6	40	48	58	61
Aminopirina	5.0	21	35	48	52
p-Toluidina	5.3	30	42	65	64
Chinina	8.4	9	11	41	54



BIODISPONIBILITÀ

Acidi e basi polifunzionali

Alcuni farmaci contengono nella loro struttura più funzioni acide o più funzioni basiche

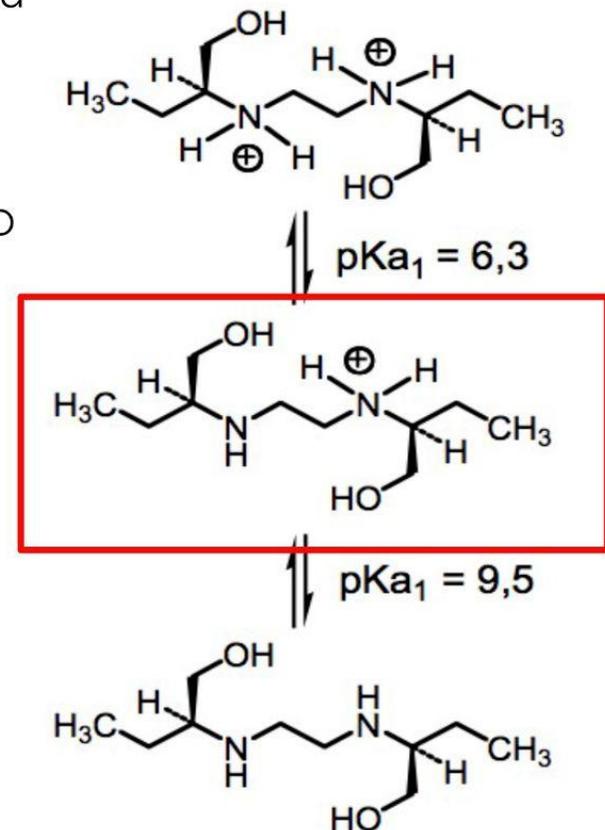
L'etambutolo, un farmaco antitubercolare, possiede due atomi d'azoto basici. L'acido diprotico coniugato ha $pK_{a1} = 6,3$ e $pK_{a2} = 9,5$.

Quale specie dell'etambutolo prevale a pH 7,4?

$$\%ionizzato = 100 \frac{10^{pH-pK}}{1 + 10^{pH-pK_a}}$$

$$\%ionizzato = 100 \frac{10^{7,4-6,3}}{1 + 10^{7,4-6,3}} = 100 \frac{10^{1,1}}{1 + 10^{1,1}} = 100 \times \frac{12,59}{1 + 12,59} = 92,64$$

90%
pH 7,4

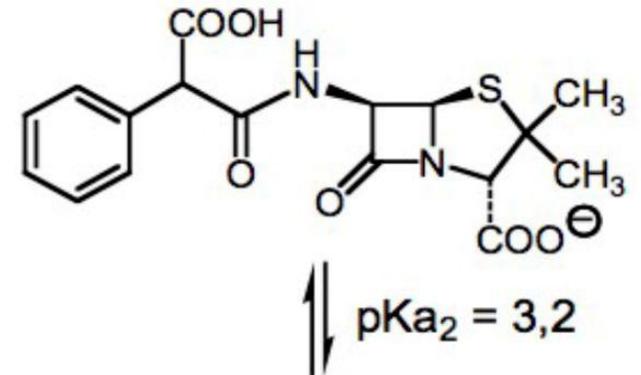
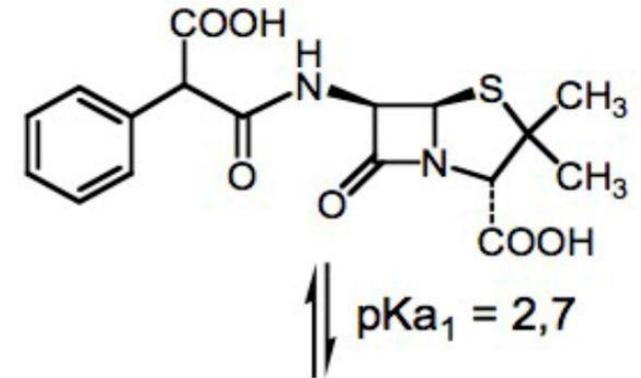


Se trascuriamo il contributo della coppia acido-base associata al $pK_{a2} = 9,5$, possiamo stimare che la specie monocationica prevale all'equilibrio nella misura di circa il 90%.

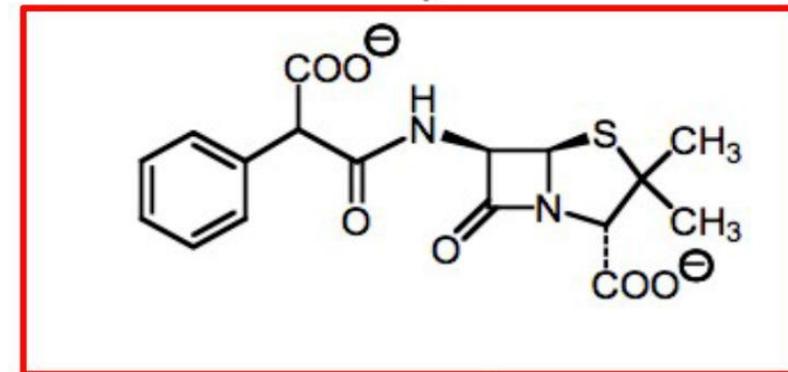
BIODISPONIBILITÀ

La carbenicillina è un antibiotico β -lattamico dotato di due gruppi carbossilici con $pK_{a1} = 2,7$ e $pK_{a2} = 3,2$.

A pH 7,4 la specie predominante di questo farmaco è quella dianionica. Infatti, il pH di 7,4 è di oltre 2 unità superiore ad entrambe le pK_a .



pH 7,4



BIODISPONIBILITÀ

Sostanze anfotere

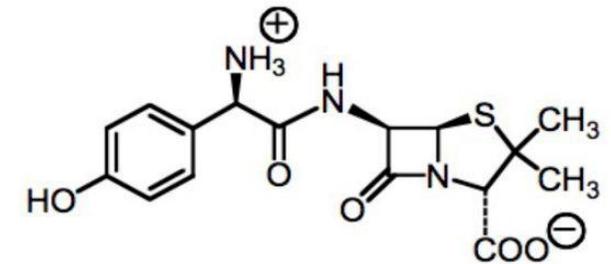
Le sostanze anfotere contengono nella loro struttura almeno un gruppo acido e almeno un gruppo basico.

Una sostanza anfotera può esistere in soluzione come zwitterione, una specie con due cariche locali di segno opposto e una carica netta uguale a zero.

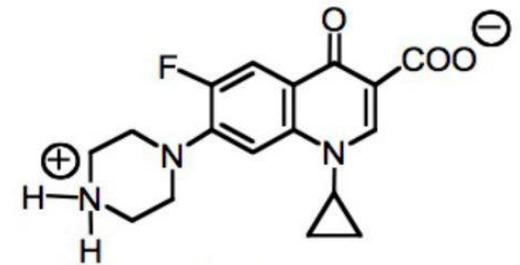
Esempi di farmaci anfoteri che esistono come zwitterioni sono l'amoxicillina ($pK_a = 2,4$ e $pK_b = 4,4$) e la ciprofloxacina ($pK_a = 6,0$ e $pK_b = 5,2$).

Il punto isoelettrico (pI) è il pH al quale risulta massima la percentuale della forma zwitterionica.

Il pI di una sostanza anfotera si calcola come punto medio tra pK_{a1} e pK_{a2} .



amoxicillina



ciprofloxacina

$$pI = (pK_{a1} + pK_{a2})/2$$

BIODISPONIBILITÀ

Nel caso dell'amoxicillina il pK_{a1} è 2,4 mentre il pK_{a2} è $14 - pK_b = 14 - 4,4 = 9,6$.

$$pI = (2,4 + 9,6)/2 = 6$$

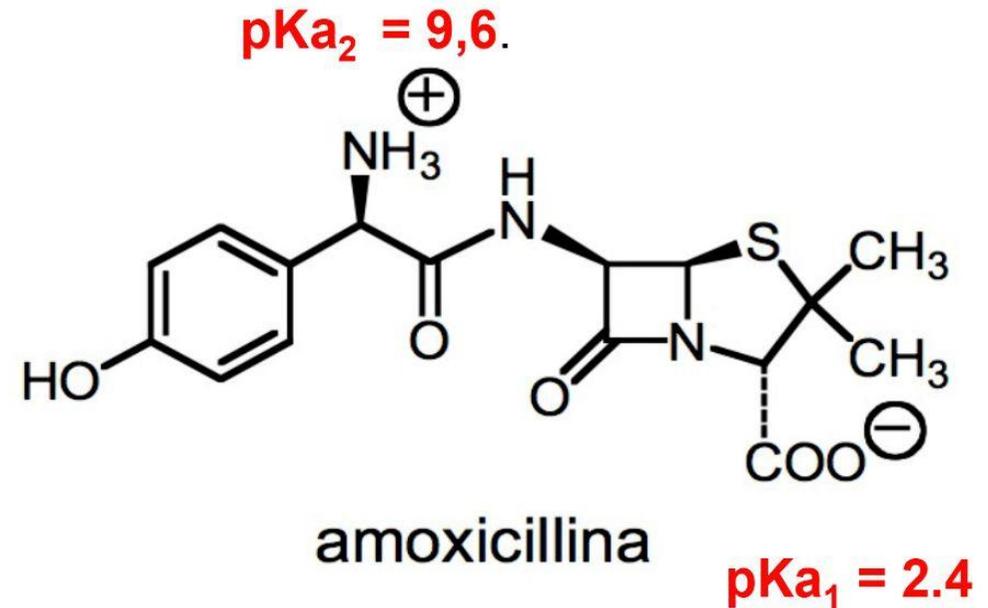
A questo valore di pH la forma zwitterionica è quella prevalente rispetto alle altre due possibili: cationica e anionica.

Praticamente, oltre il 99,9% dell'amoxicillina si trova all'equilibrio come zwitterione.

$$pH = pK_a + \log_{10} \left(\frac{[Base]}{[Acid]} \right) \quad \text{equazione di Henderson-Hasselbach}$$

Usando l'equazione di *Henderson-Hasselbach* è facile verificare che la specie zwitterionica prevale (> 50%) a valori di pH compresi tra il pK_{a1} e il pK_{a2} .

La forma zwitterionica dell'amoxicillina prevale a valori di pH compresi tra 2,4 e 9,6.



BIODISPONIBILITÀ

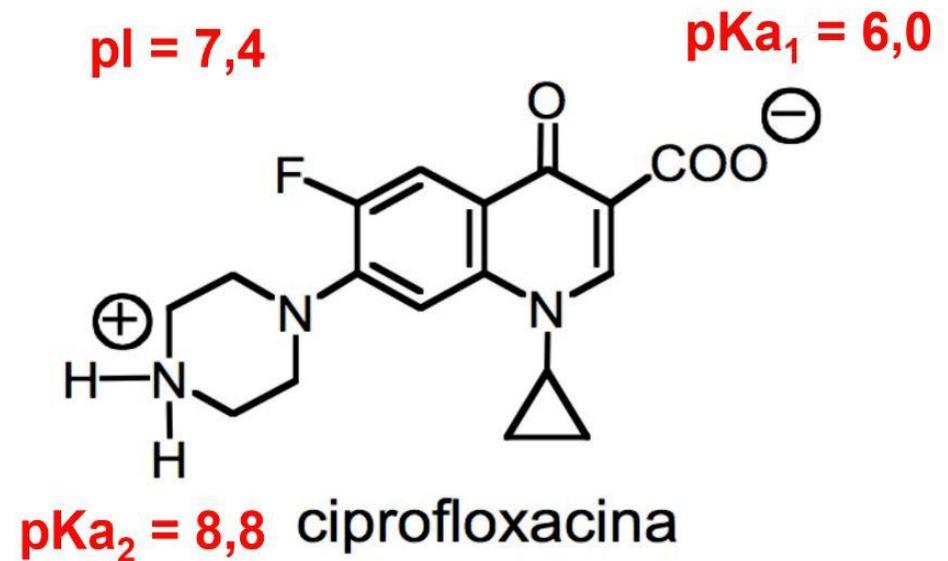
Nel caso della ciprofloxacina si ha:

$$pK_{a_1} = 6,0$$

$$pK_{a_2} = 14 - pK_b = 14 - 5,2 = 8,8$$

$$pI = (6,0 + 8,8)/2 = 7,4$$

La forma zwitterionica di questo farmaco è massima a pH 7,4 e prevale nell'intervallo di pH tra 6,0 e 8,8.



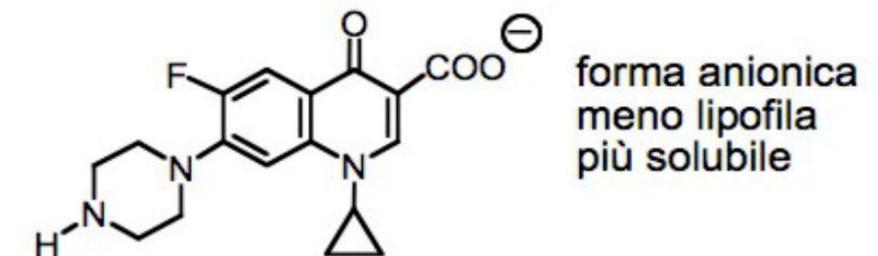
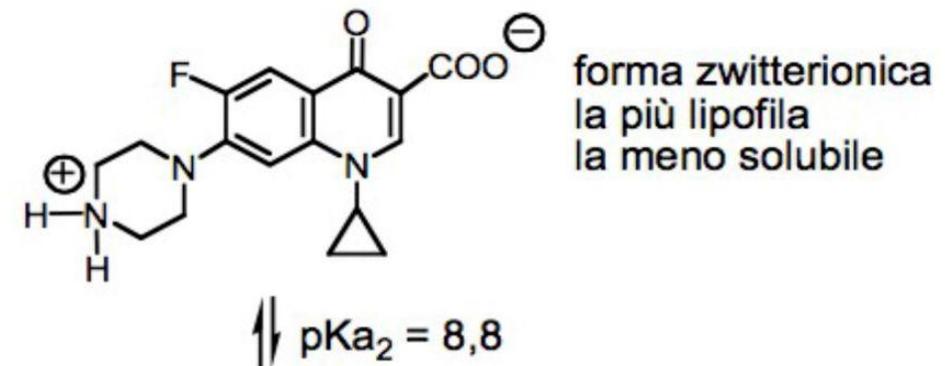
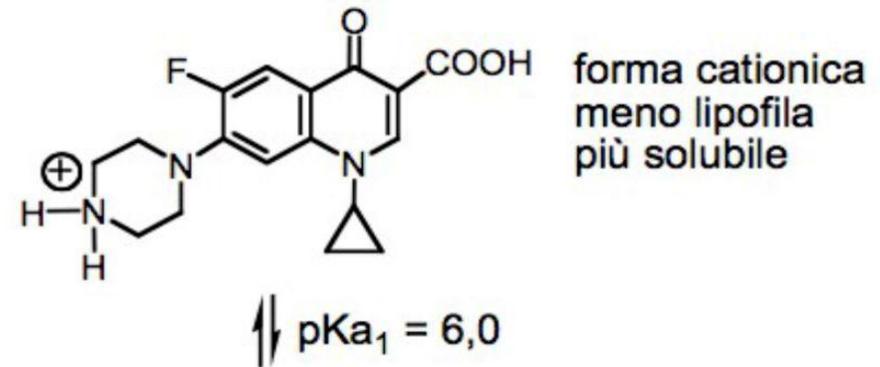
BIODISPONIBILITÀ

Il logD e la solubilità di una sostanza anfotera variano in funzione del pH.

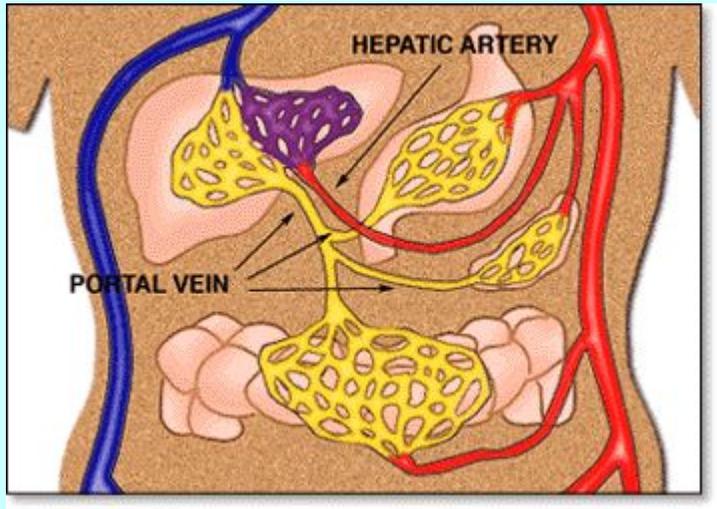
Al pH isoelettrico il logD raggiunge il suo valore massimo (che coincide con il logP “intrinseco”) mentre la solubilità raggiunge il suo valore minimo.

Man mano che il pH si allontana dal punto isoelettrico prevalgono le specie ioniche: se il $\text{pH} < \text{pI}$ prevale la specie cationica; se il $\text{pH} > \text{pI}$ prevale la specie anionica.

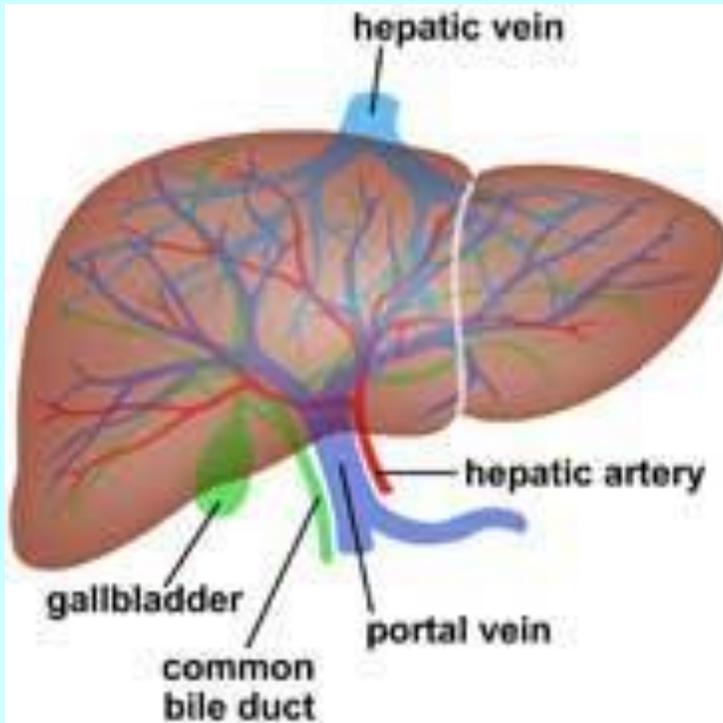
In ogni caso il logD diminuirà e la solubilità aumenterà come conseguenza del prevalere di una specie ionica che è più idrofila dello zwitterione.



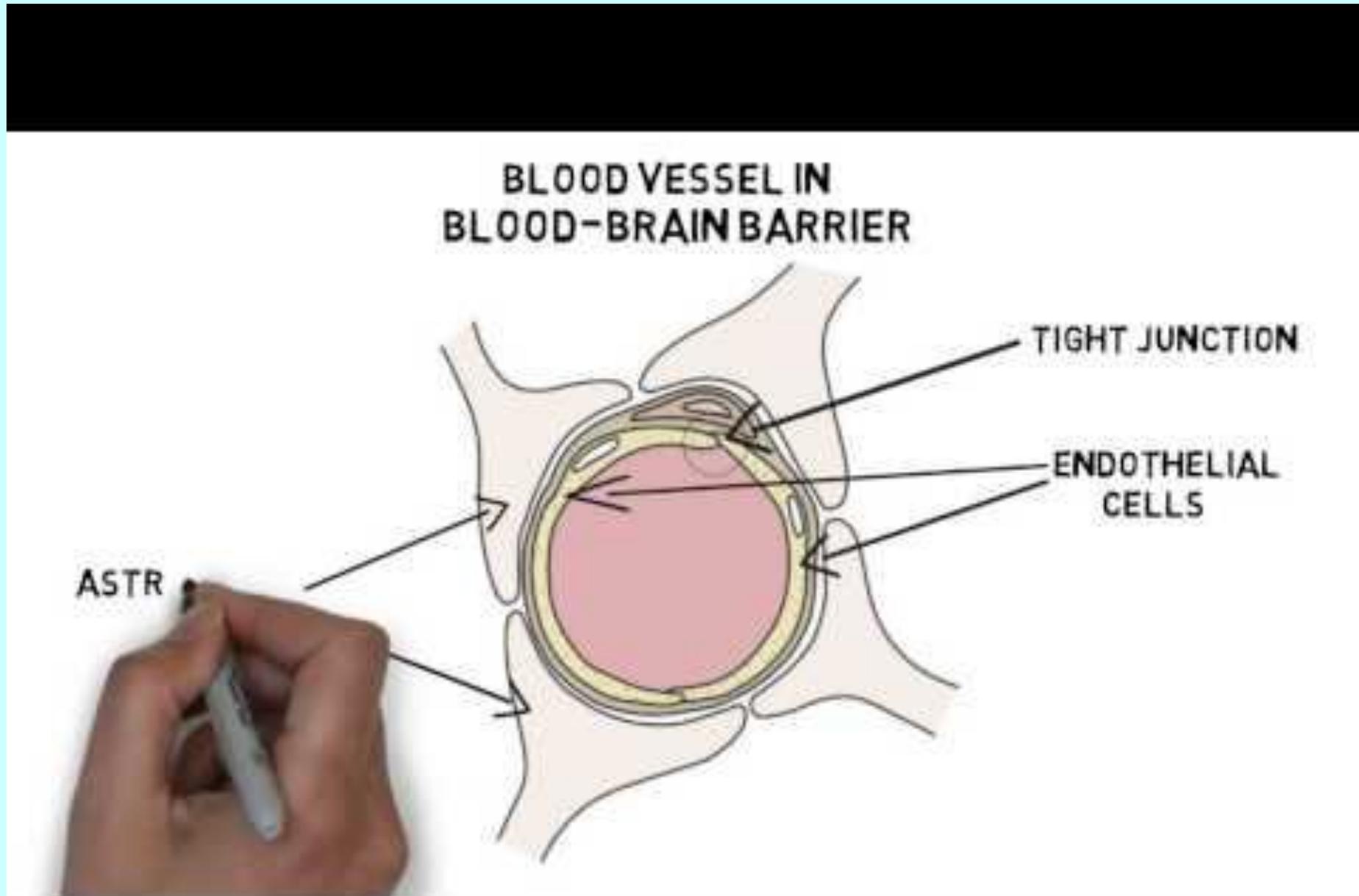
BIODISPONIBILITÀ



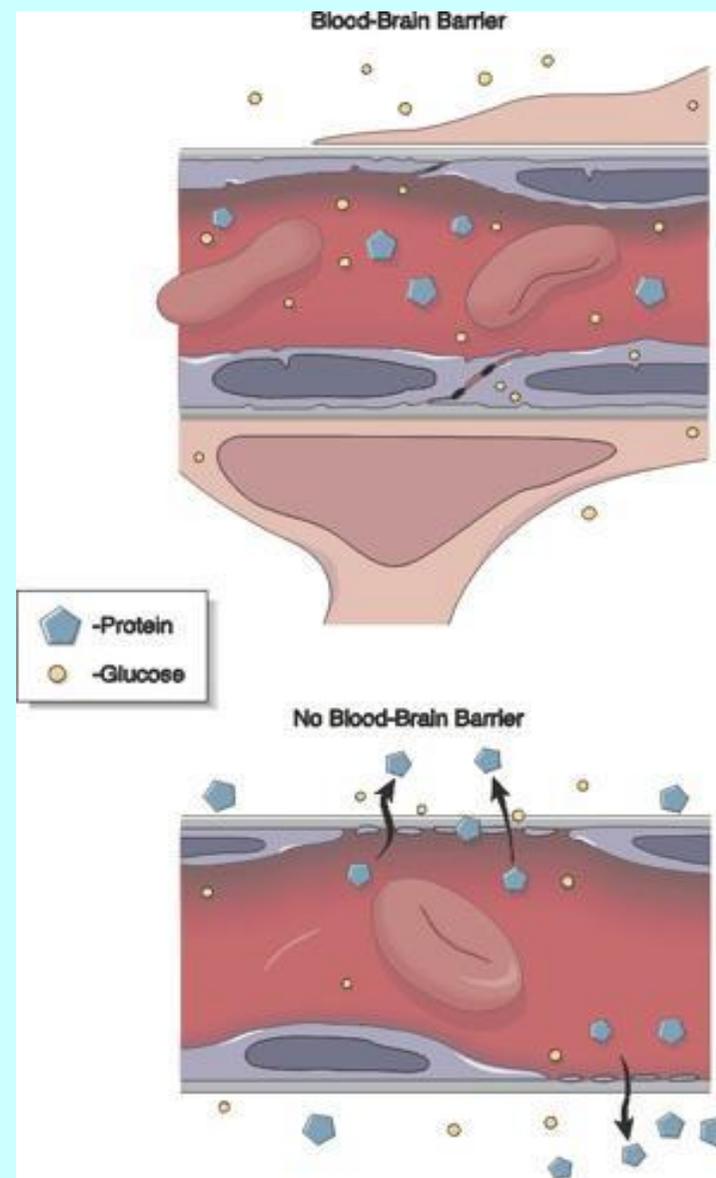
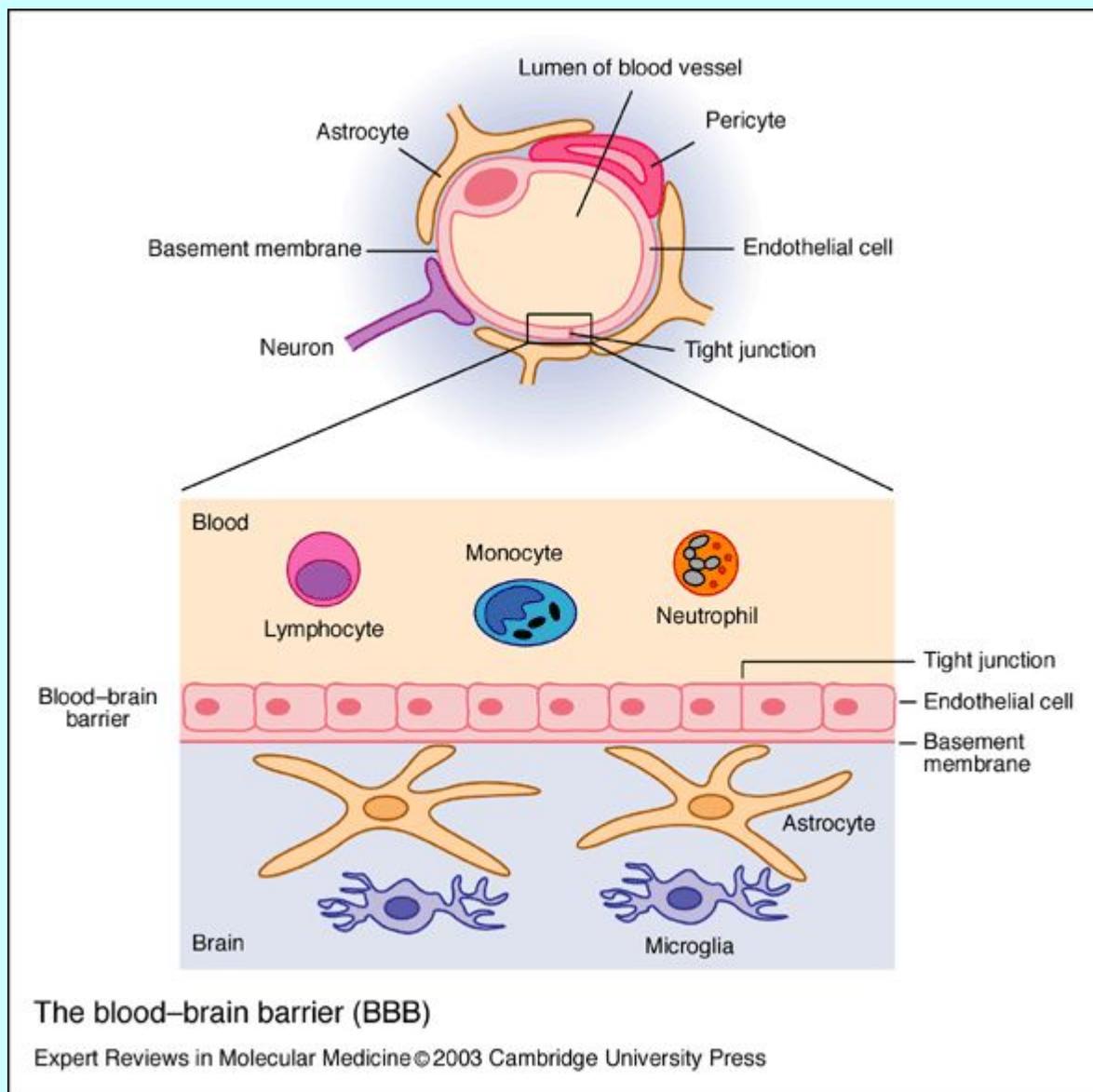
Nel caso dell'assorbimento per via orale il **METABOLISMO** gioca un ruolo fondamentale nel determinare la **BIODISPONIBILITÀ**. Tutte le sostanze assorbite dallo stomaco e dall'intestino passano immediatamente nel fegato attraverso la **VENA PORTA (FIRST PASS)** e quindi possono essere modificate dagli enzimi metabolici.



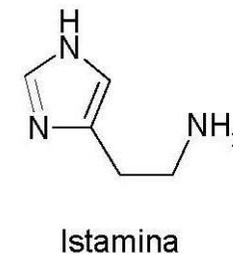
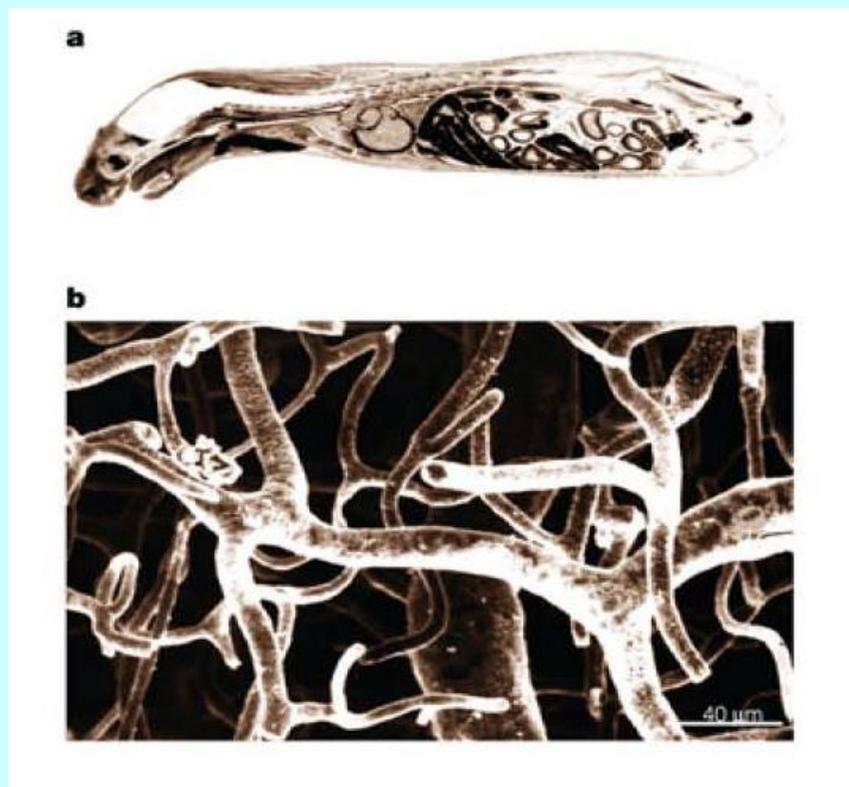
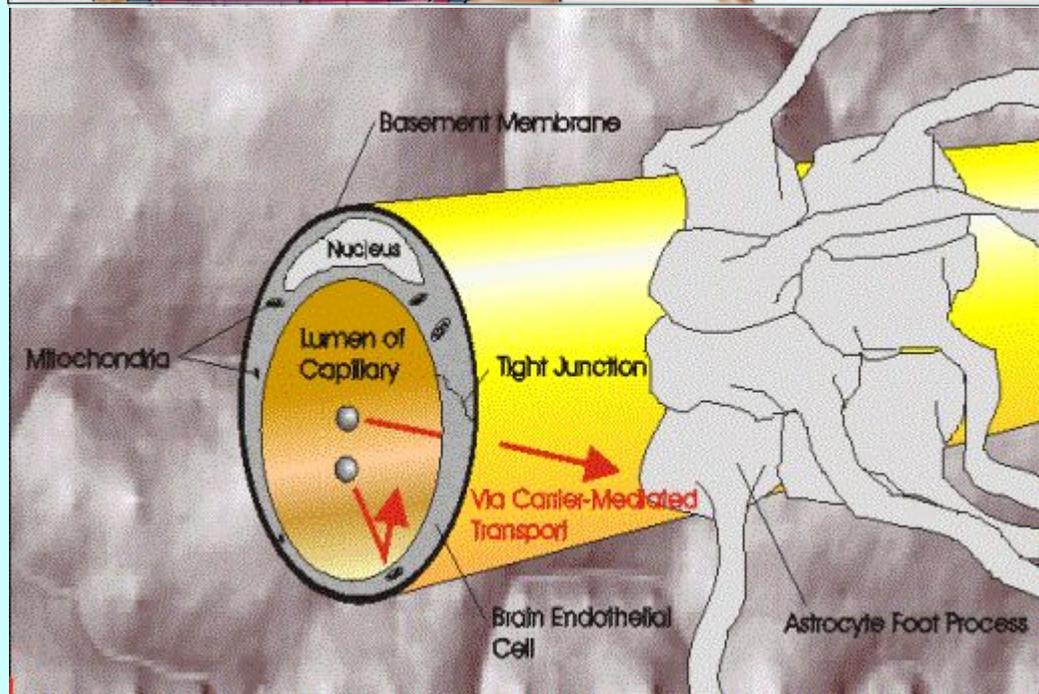
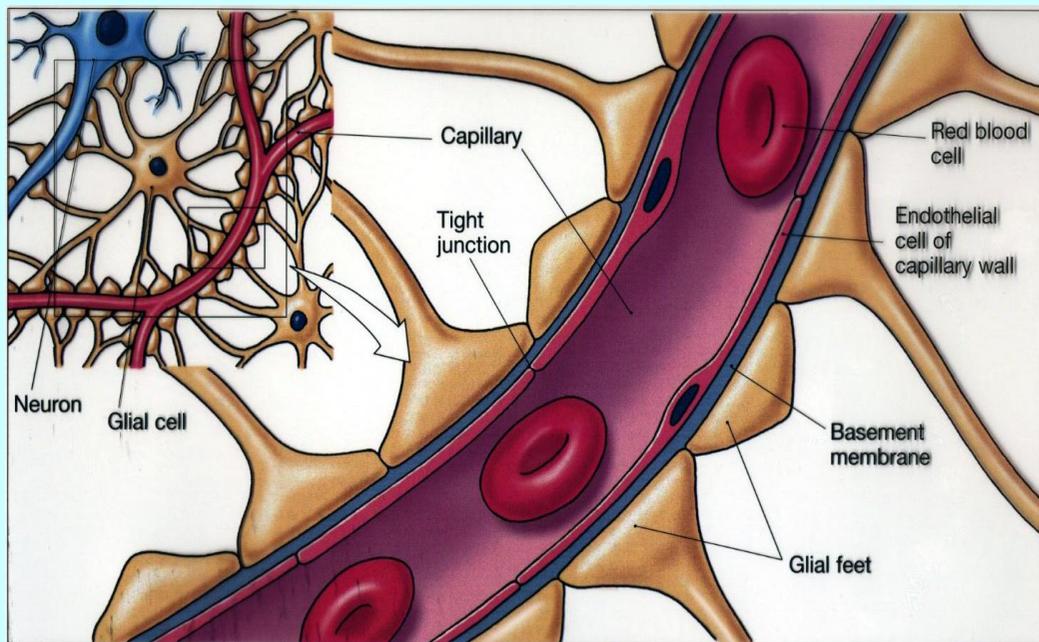
BARRIERA EMATOENCEFALICA



BARRIERA EMATOENCEFALICA



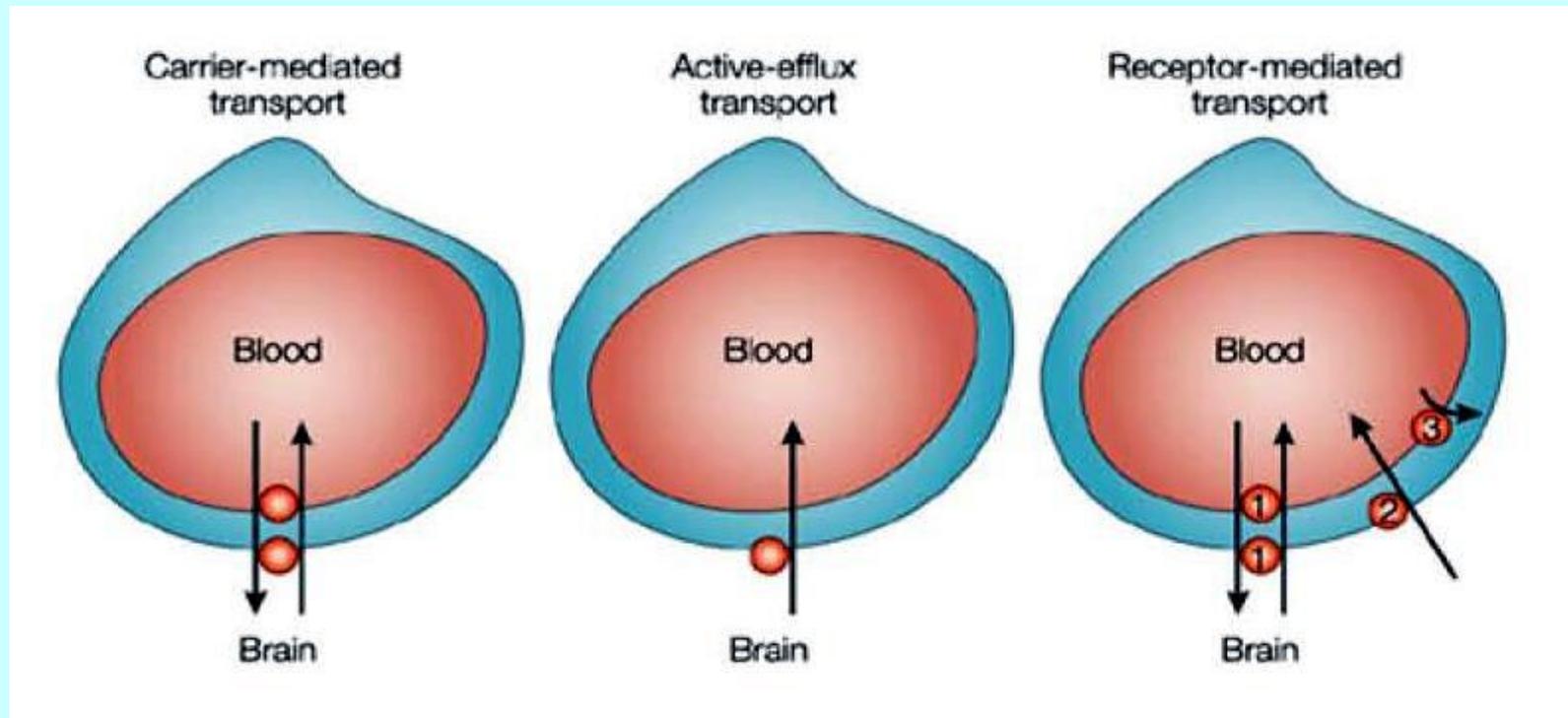
BARRIERA EMATOENCEFALICA



a) Autoradiogramma di un topo dopo somministrazione di isatmina (30 minuti)

b) Il sistema microvascolatre del cervello (corteccia cerebrale umana). Le barriere luminale e abluminale sono separate da circa 300 nm di citoplasma endoteliale

BARRIERA EMATOENCEFALICA



CARRIER MEDIATED TRANSPORT Permette il trasporto bidirezionale tra sangue e cervello di piccole molecole polari (glucosio, amminoacidi, colina, basi puriniche e pirimidiniche, ecc.). Avviene attraverso trasportatori specifici. E' presente sia sul lato luminale che abluminale.

ACTIVE-EFFLUX TRANSPORT Permette l'efflusso monodirezionale dal cervello al sangue di prodotti metabolici a basso peso molecolare. Le proteine dell'AET possono essere localizzate in modo asimmetrico sul lato abluminale.

RECEPTOR-MEDIATED TRANSCYTOSIS Comprende recettori specifici per peptidi (p.e. Recettore per l'insulina) che mediano l'assorbimento cerebrale di proteine o peptidi endogeni.

VOLUME DI DISTRIBUZIONE

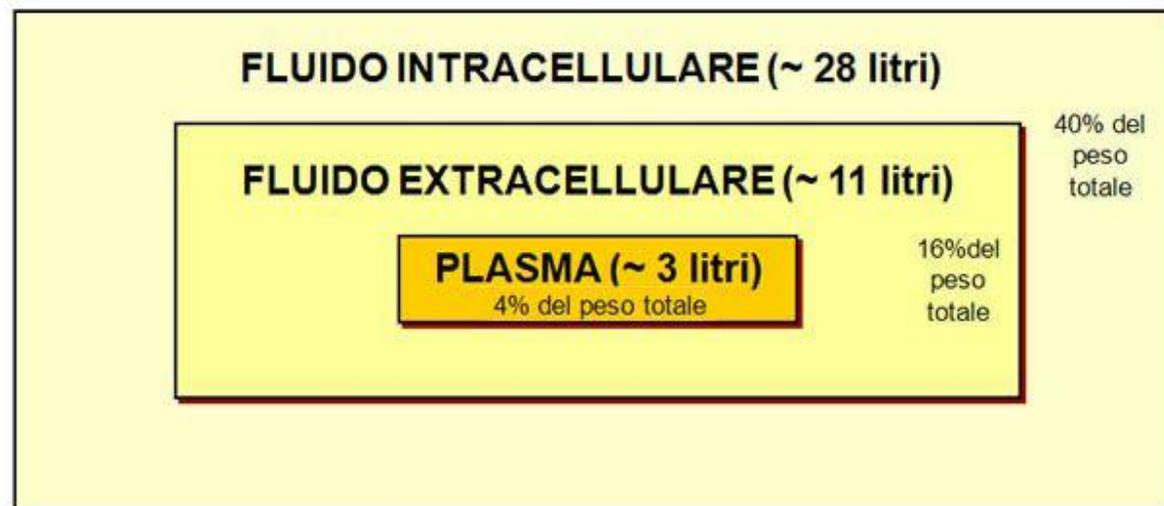
VOLUME APPARENTE DI DISTRIBUZIONE

E' possibile considerare l'organismo come costituito da diversi compartimenti distinti dal punto di vista funzionale.

Tre compartimenti idrici principali: **ADULTO MAGRO (70Kg): H₂O ca 60% peso (42L)**

- 1) acqua plasmatica (ca. 4% del peso corporeo) - **(3L)**
- 2) liquido interstiziale (extracellulare) (ca. 16% del peso corporeo) – **(11L)**
- 3) liquidi intracellulari (ca. 40% del peso corporeo) - **(28L)**

TOTALE FLUIDI CORPOREI ~ 42 litri
(equivalente a circa il 60% del peso totale di un individuo adulto di 70 Kg)

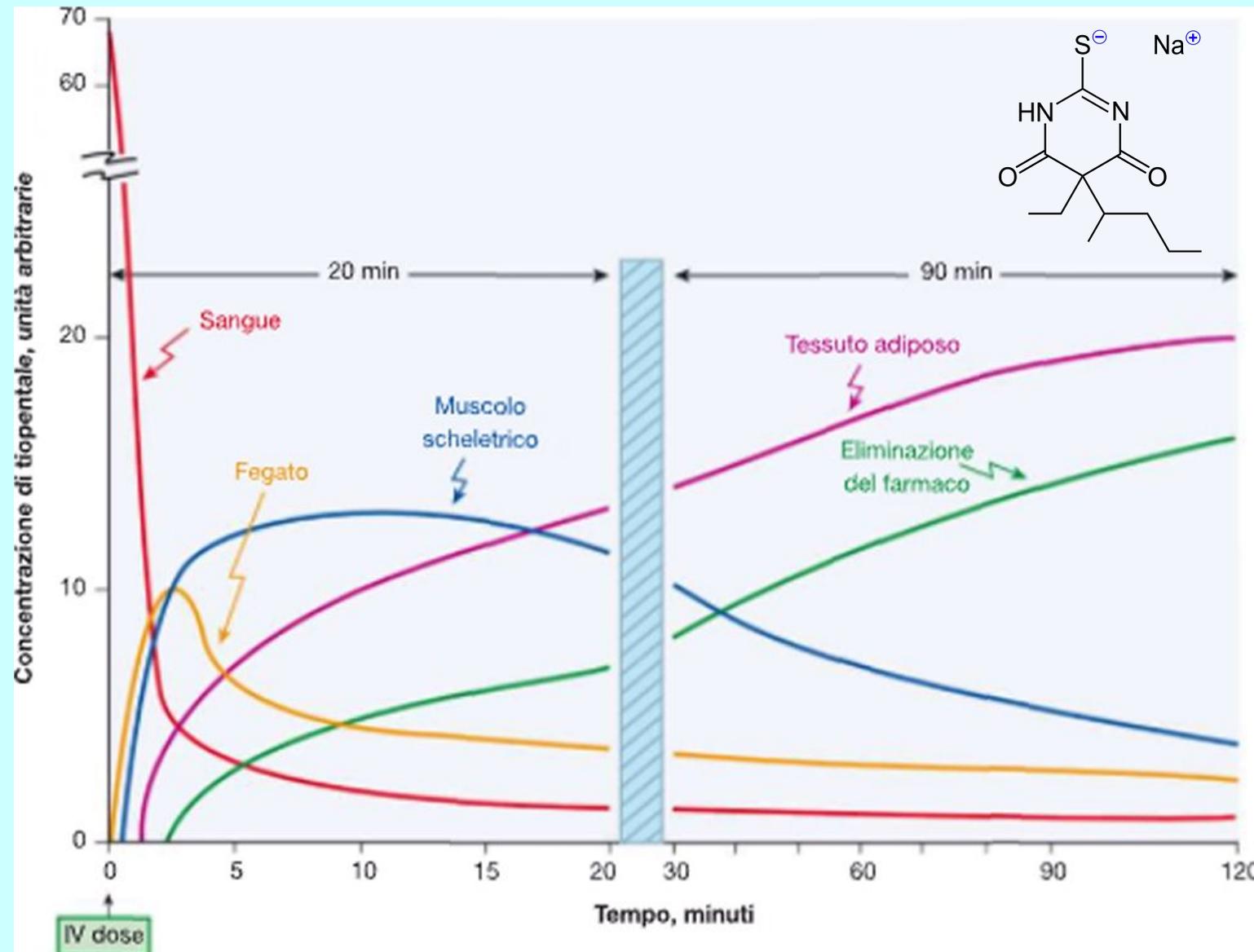


VOLUME DI DISTRIBUZIONE

A seguito dell'assorbimento o della somministrazione nella circolazione sistemica, un farmaco si distribuisce negli spazi interstiziali e nei fluidi intracellulari in funzione delle **proprietà chimico-fisiche** del singolo farmaco, della **velocità** con la quale il farmaco raggiunge organi e compartimenti diversi e della diversa capacità di questi ultimi di interagire con il farmaco.

	RENE	CUORE	FEGATO	CERVELLO	MUSCOLO	GRASSO	RESTO	Σ
Flusso ematico (mL/min)	1100	250	1700	800	900	250	500	5500
Massa (Kg)	0.3	0.3	2.6	1.3	34	10	21.5	70
Flusso/Massa (mL/min/Kg)	3667	883	654	615	26	25	23	
% gettata cardiaca	20	4.5	31	14.5	16.4	4.5	9.1	100

VOLUME DI DISTRIBUZIONE



Le concentrazioni del farmaco a livello del sito d'azione del tiopentale rispecchiano fedelmente le concentrazioni plasmatiche del farmaco. La **velocità di accumulo** nei vari compartimenti del corpo dipende dal **flusso ematico regionale**; l'**entità dell'accumulo** riflette le **diverse capacità dei compartimenti** e il lento ma costante **effetto di eliminazione** che porta alla riduzione della quantità di farmaco disponibile. La fine dell'effetto anestetico di questa singola dose di tiopentale dipende dalla redistribuzione, non dal metabolismo. Il farmaco si ripartirà in uscita dai depositi tissutali nel momento in cui metabolismo ed eliminazione svolgeranno il loro ruolo. Lo svuotamento dei compartimenti seguirà lo stesso ordine osservato in fase di accumulo, in funzione della loro perfusione.

Le curve rappresentano la distribuzione dell'anestetico barbiturico **tiopentale** nei diversi compartimenti dell'organismo in seguito a singola somministrazione endovenosa rapida di una dose.

VOLUME DI DISTRIBUZIONE

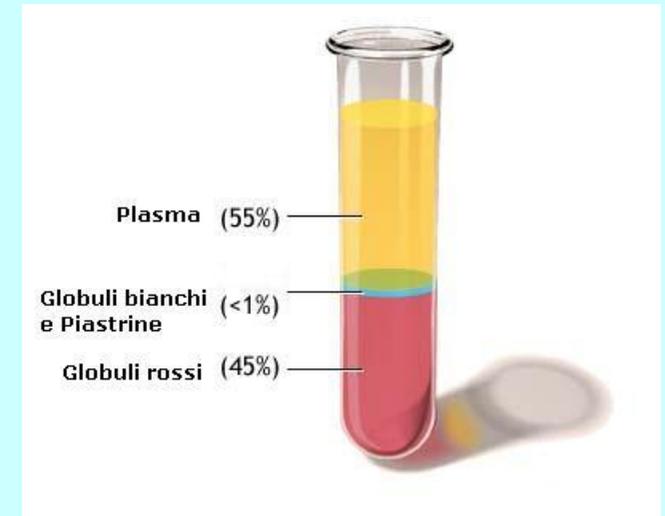
Il **VOLUME DI DISTRIBUZIONE (APPARENTE)** correla la quantità di farmaco presente nel corpo alla concentrazione del farmaco nel sangue (nel plasma)

$$V_D = \text{Quantità di farmaco nel corpo} / C$$

$$V = \frac{\text{Dose}}{C_p^0}$$

In un uomo di 70 Kg:
Volume plasmatico = 3 L
Liquidi totali nel corpo = 42 L

Dose = Farmaco somministrato iv (mg)
 C_p^0 = Concentrazione plasmatica (tempo 0)



$$V_{\text{digoxina}} = 70 \text{ mg} / 0.1 \text{ mg/L}$$

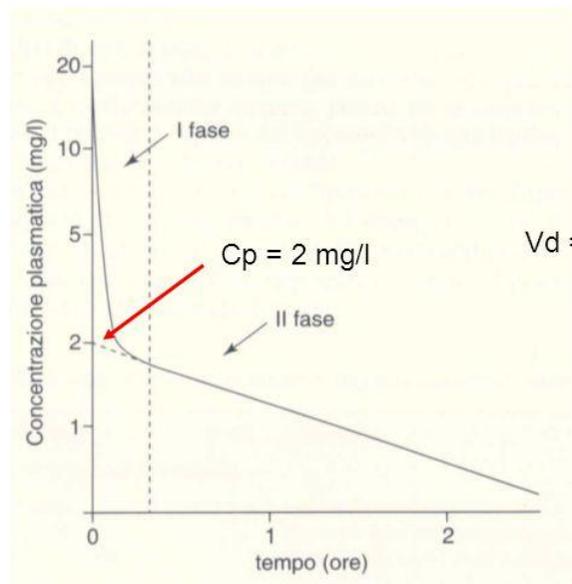
$$V_{\text{digoxina}} = 700 \text{ L!!}$$

VOLUME DI DISTRIBUZIONE

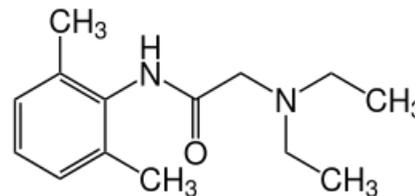
$$V_d = D / C_p$$

D = dose di farmaco somministrata

C_p = estrapolazione a zero della fase di eliminazione (C_p che si otterrebbe se l'intera dose somministrata raggiungesse l'equilibrio istantaneamente):



$$V_d = (150 \text{ mg}) / (2 \text{ mg/l}) = 75 \text{ litri}$$



NB: si preferisce esprimere il V_d come volume/Kg peso corporeo in modo da ridurre la variabilità tra individui di peso diverso (senza però tener conto di costituzione fisica, età e patologie)

Il volume di distribuzione definito nell'equazione

$$V = \text{dose} / C_p^0$$

considera l'organismo come un singolo compartimento omogeneo. In questo *modello a un compartimento*, la somministrazione di tutti i farmaci avviene direttamente all'interno del compartimento centrale e la distribuzione del farmaco è istantanea nel volume V.

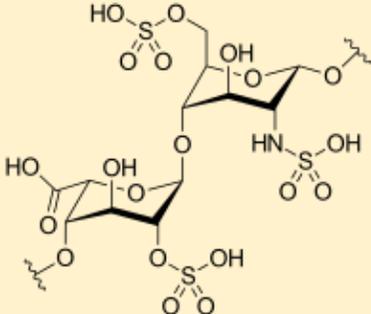
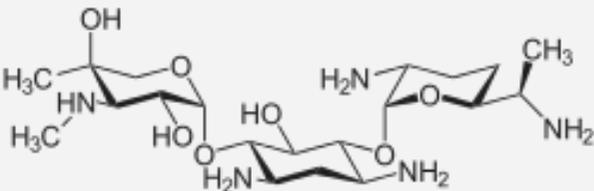
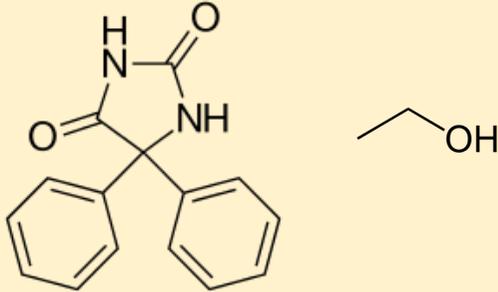
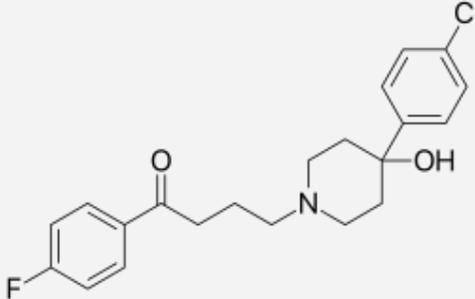
Somministrazione endovena di 150 mg di lidocaina

La concentrazione plasmatica decade con due velocità diverse

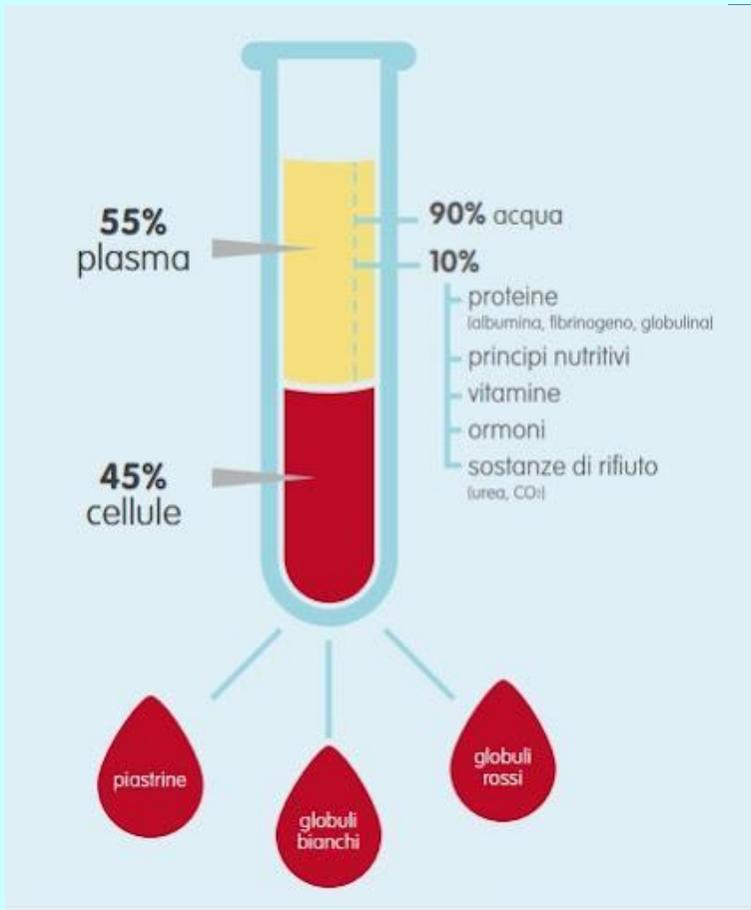
I fase: distribuzione nei tessuti

II fase: processi di eliminazione ed escrezione

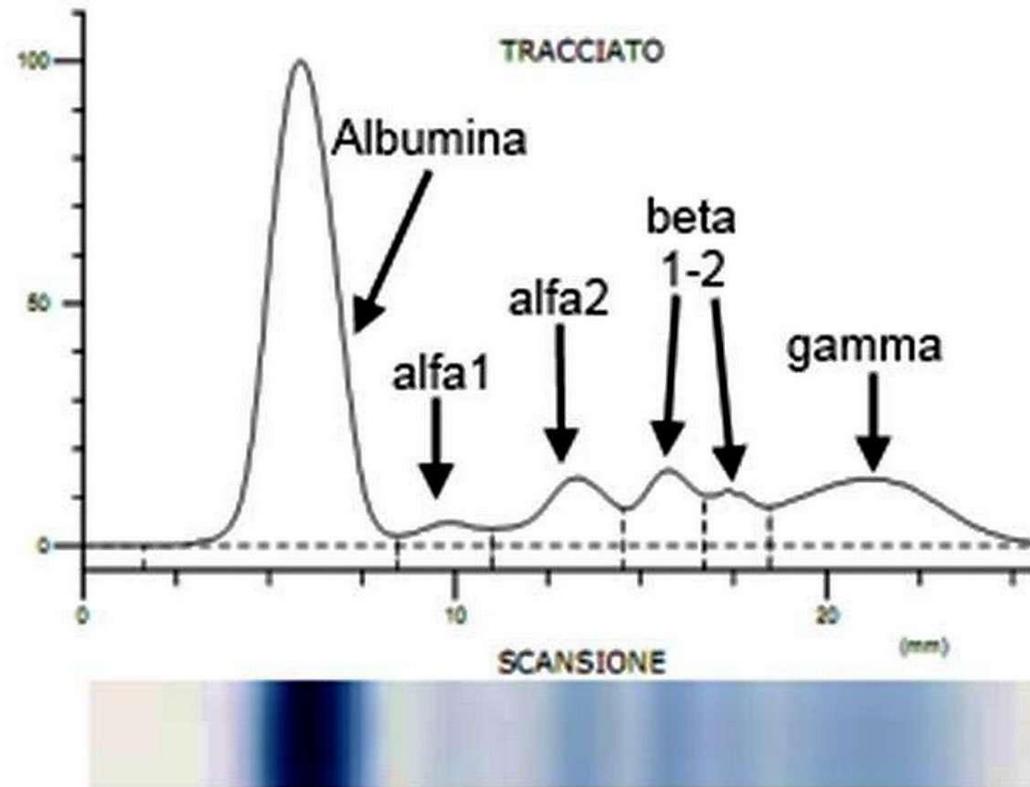
VOLUME DI DISTRIBUZIONE

$V_D \sim 3 \text{ L (0.05 L/kg)}$	Il farmaco resta nel sangue (eparina)	
$V_D \sim 7-22 \text{ L (0.1-0.3 L/kg)}$	Distribuzione dal sangue al fluido extracellulare (gentamicina - farmaci polari)	
$V_D \sim 40 \text{ L (0.5 L/kg)}$	Distribuzione dal sangue ai fluidi intracellulari ed extracellulari (fenitoina, etanolo)	
$V_D \gg 40 \text{ L (0.5 L/kg)}$	Distribuzione extracellulare e alto legame tissutale (aloperidolo - farmaci altamente liposolubili)	

VOLUME DI DISTRIBUZIONE

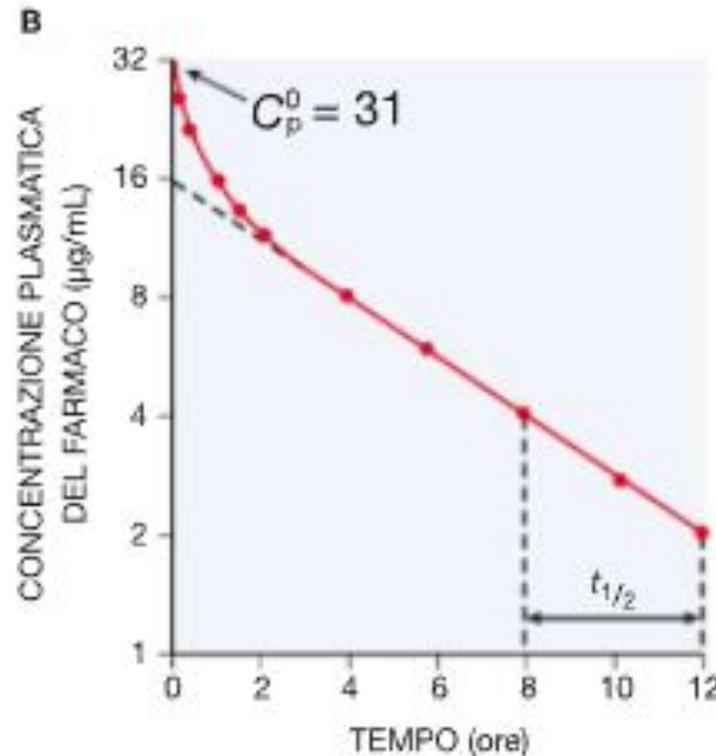
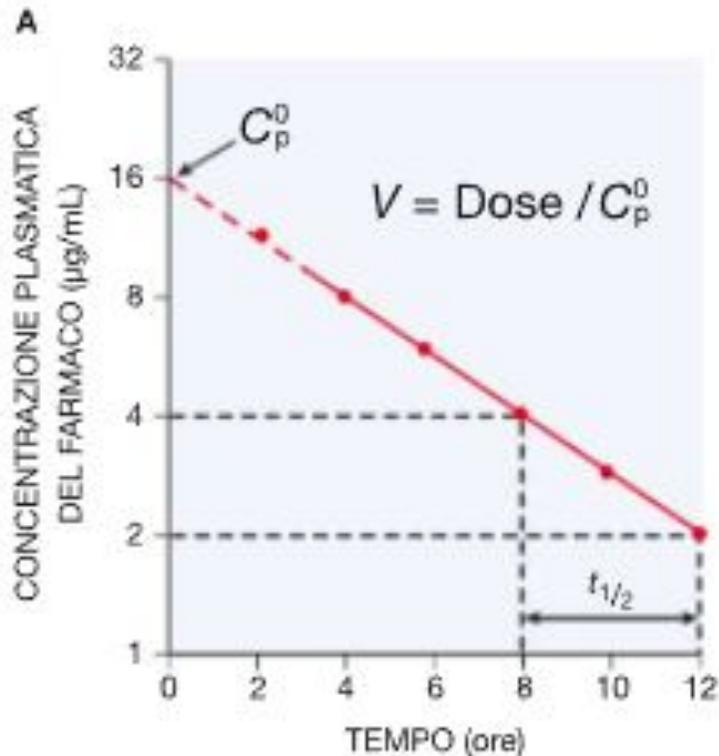


Numerosi farmaci circolano nel torrente circolatorio legati a proteine plasmatiche. L'albumina rappresenta il principale trasportatore di farmaci acidi; la α_1 -glicoproteina acida lega, invece, i farmaci basici.



Nel caso di farmaci che si legano abbondantemente alle proteine plasmatiche, ma non a componenti tissutali, il volume di distribuzione si avvicinerà al volume plasmatico, poiché il farmaco legato alle proteine plasmatiche è misurabile nel dosaggio della maggior parte dei farmaci. Al contrario, alcuni farmaci presentano un volume di distribuzione elevato, sebbene la maggior parte del farmaco sia legata in circolo all'albumina, poiché questi farmaci vengono sequestrati anche in altri distretti.

VOLUME DI DISTRIBUZIONE



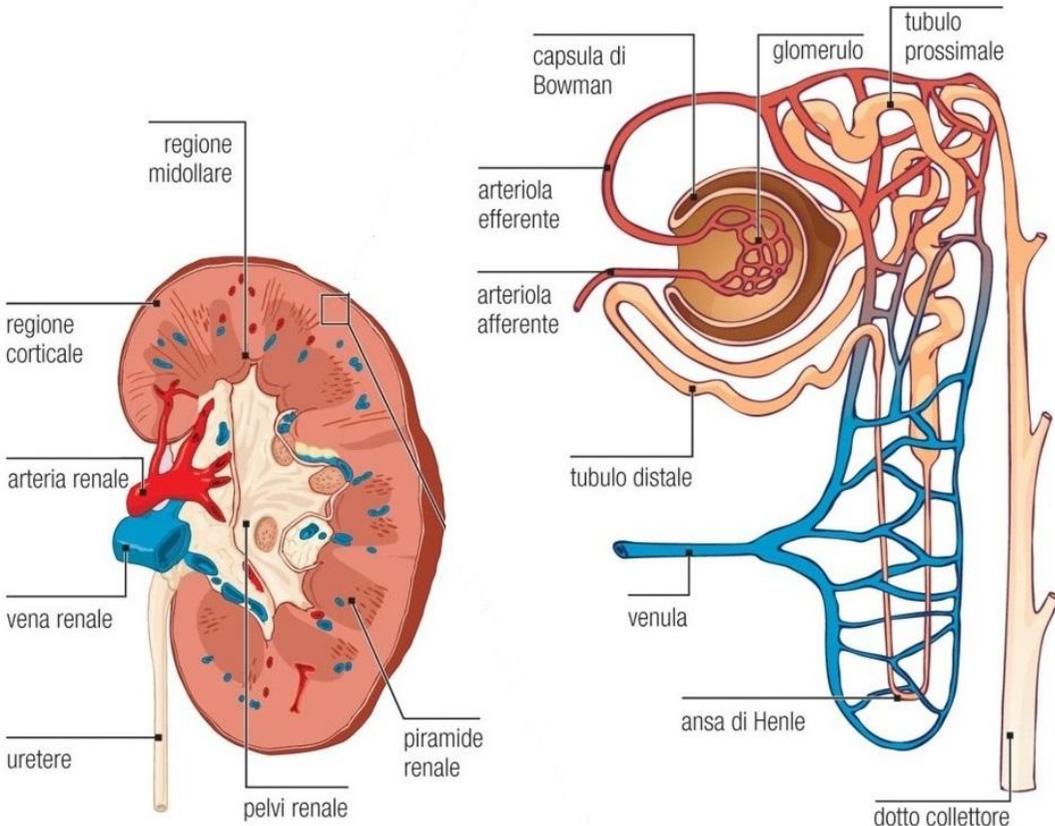
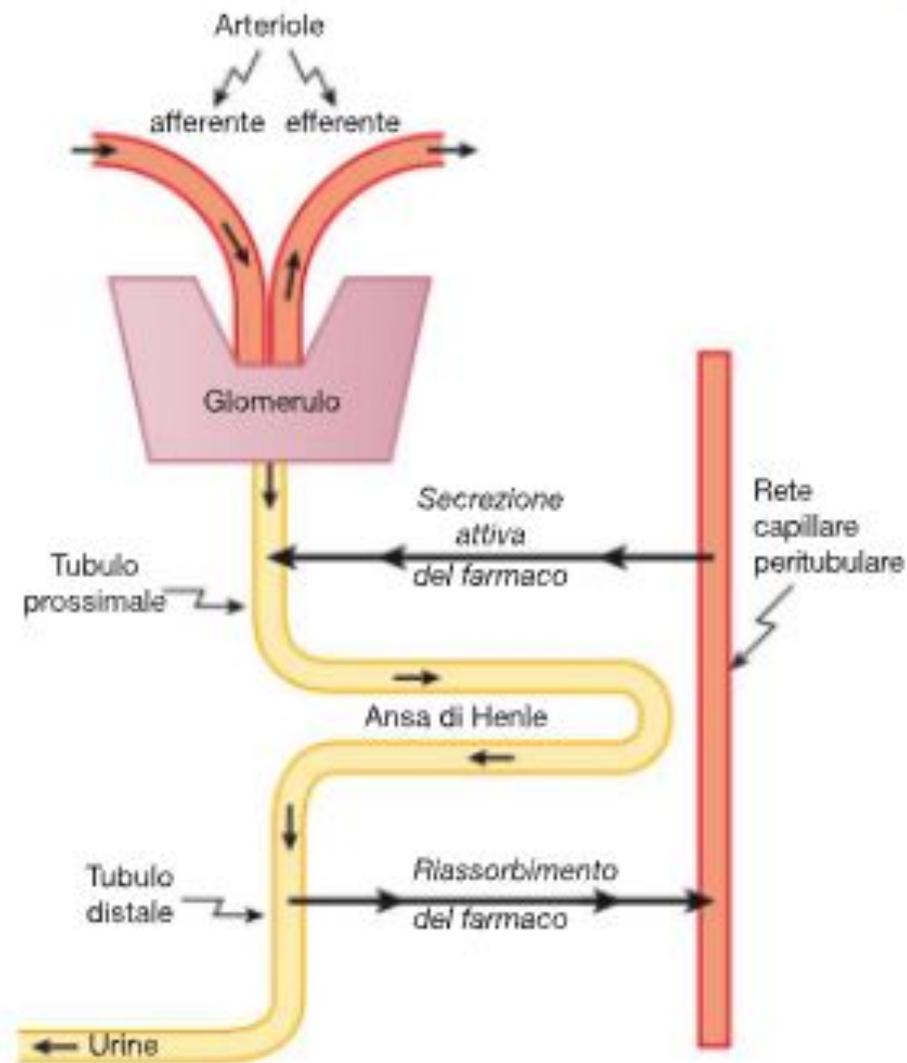
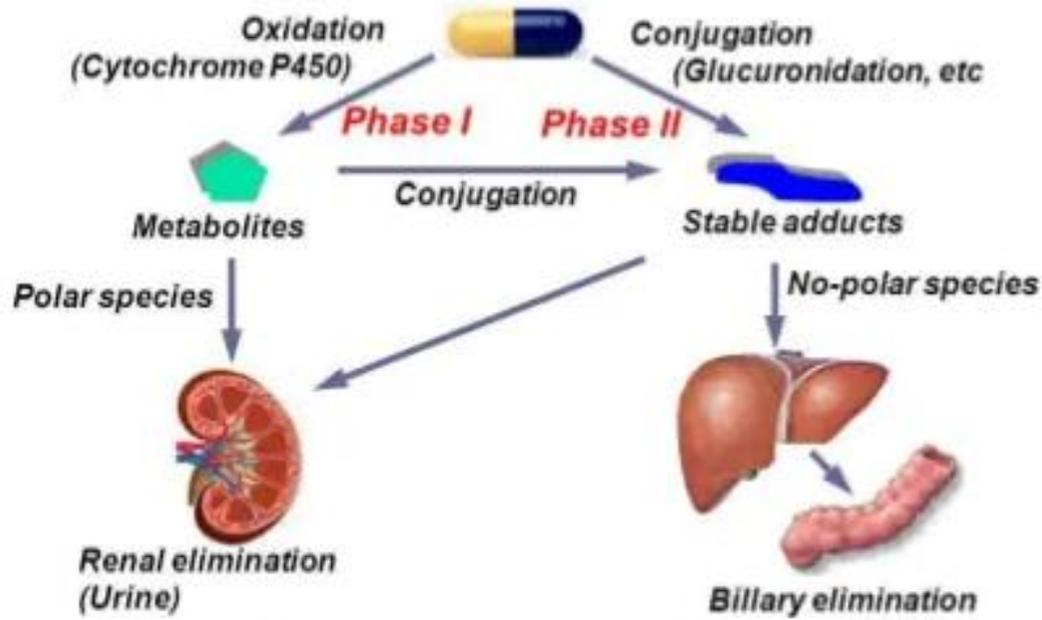
Generalmente il V_D viene espresso in L/Kg per rendere il parametro indipendente dal peso dell'individuo.

Curve di concentrazione plasmatica in funzione del tempo dopo somministrazione per via endovenosa di un farmaco [500 mg] in un paziente di 70 kg.

A. La misurazione delle concentrazioni plasmatiche del farmaco viene effettuata dopo 2 ore dalla somministrazione. La curva semilogaritmica della concentrazione plasmatica C_p in funzione del tempo sembra indicare che il farmaco viene eliminato da un singolo compartimento mediante un processo di primo ordine con una $t_{1/2}$ di 4 ore ($k = 0.693/t_{1/2} = 0.173 \text{ h}^{-1}$). Il volume di distribuzione V può essere determinato dal valore di C_p , ottenuto per estrapolazione al tempo zero. Il V nel caso di un modello a un compartimento, è di 31,3 L o 0,45 L/kg ($V = \text{dose}/C_p^0$)

B. Il prelievo di campioni effettuato prima di 2 ore dalla somministrazione indica che, in realtà, il farmaco segue delle cinetiche multiesponenziali. Il V iniziale o 'centrale' per il farmaco ($V = \text{dose}/C_p^0$) è di 16,1 L. L'esempio scelto indica che le cinetiche multicompartimentali possono passare inosservate nel caso non si operi un campionamento in tempi precoci. In questo caso particolare, trascurando le caratteristiche del sistema multicompartimentale vi è un errore solo del 10% nella stima della clearance. Per molti farmaci si possono osservare cinetiche multi compartimentali per periodi di tempo lunghi e il fatto di non considerare la fase di distribuzione può portare a commettere errori significativi nella stima della clearance e nella previsione della posologia appropriata.

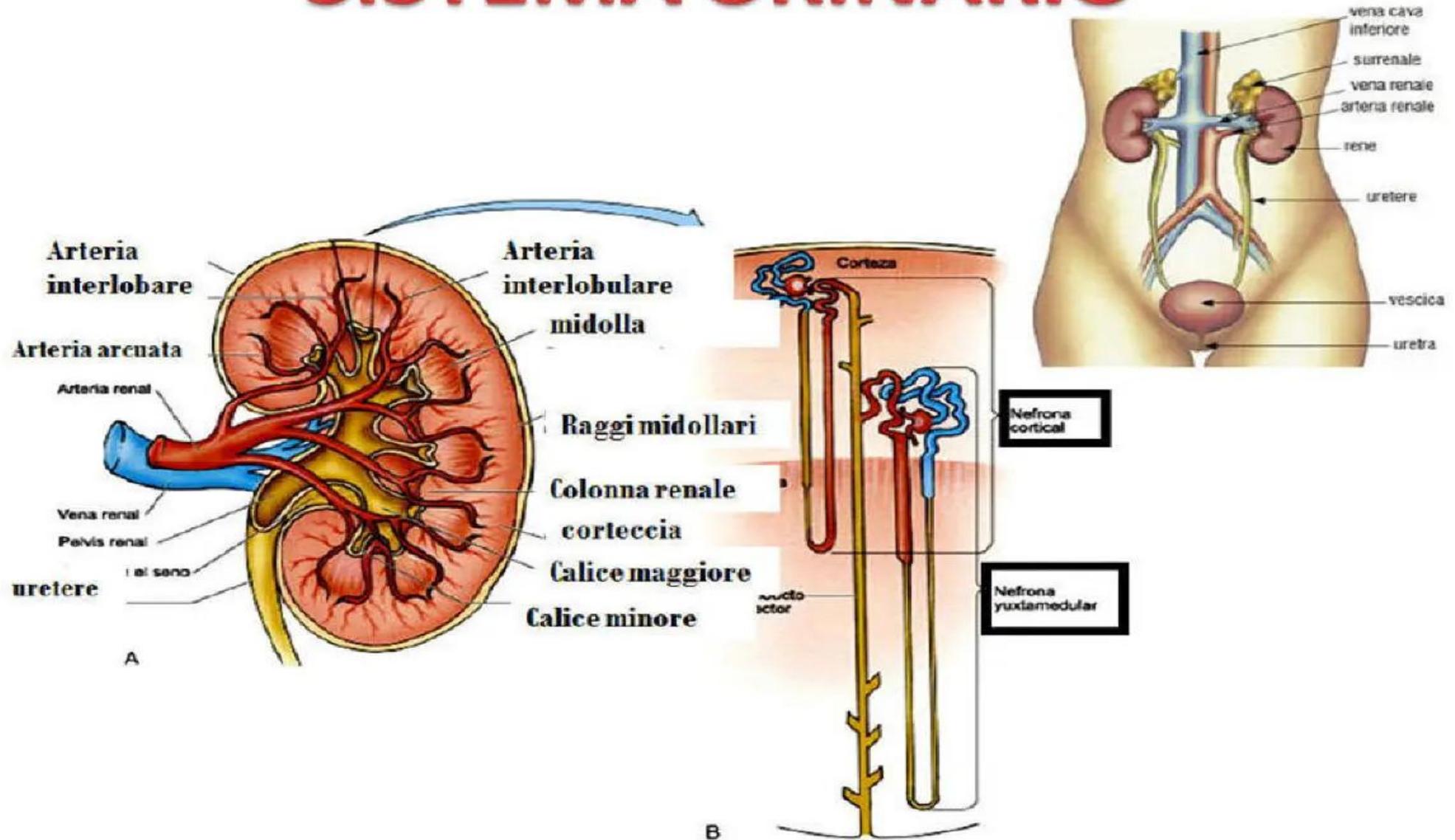
CLEARANCE



Ogni rene contiene circa 1.200.000 unità strutturali: i nefroni, che sono composti da glomeruli e tubuli. Il glomerulo è circondato da una fitta rete di capillari (arteriole) che hanno un diametro maggiori di quelle efferenti.

La forza di filtrazione è la pressione idrostatica del sangue che deriva dal lavoro del cuore. La pressione della filtrazione glomerulare è di circa 50 mm Hg, e facilita il rapido scambio di acqua ed una varietà di molecole a basso e medio peso molecolare.

SISTEMA URINARIO



Rimozione di acqua, elettroliti, prodotti del metabolismo, farmaci e altre piccole molecole dal sangue

Funzioni endocrine (secerne eritropoietina, renina, ecc.)

Riassorbimento dell'acqua, elettroliti e elementi nutritivi dalle urine

Ogni rene contiene circa 1.200.000 unità strutturali: i nefroni, che sono composti da glomeruli e tubuli.

180 L di filtrato glomerulare al giorno, cioè circa 60 volte il volume totale di plasma.

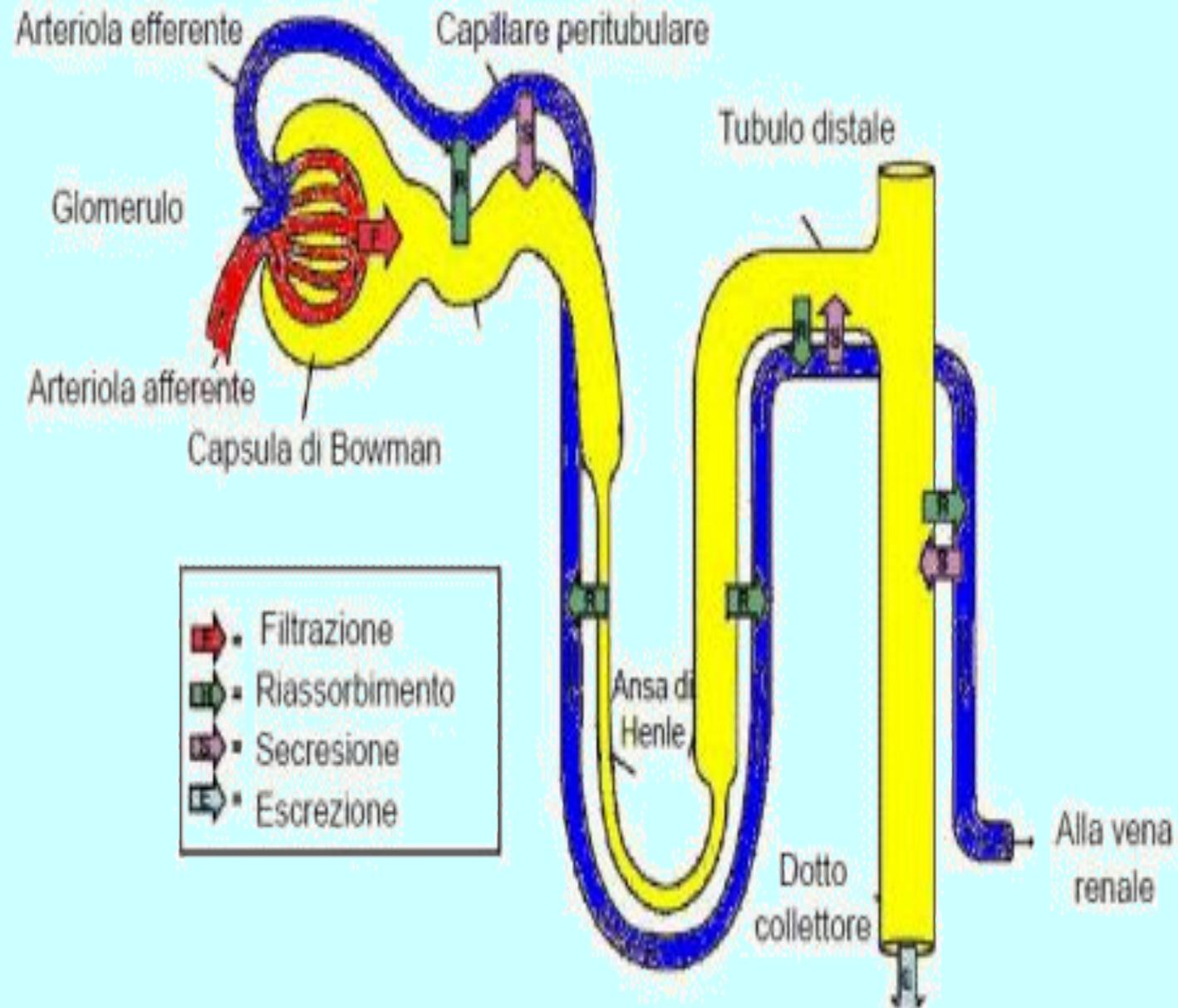
FUNZIONALITÀ RENALE

Il glomerulo è circondato da una fitta rete di capillari (arteriole) che hanno un diametro maggiore di quelli efferenti.

La forza di filtrazione è la pressione idrostatica del sangue che deriva dal lavoro del cuore. La pressione della filtrazione glomerulare è di circa 50 mm Hg, e facilita il rapido scambio di acqua ed una varietà di molecole a basso e medio peso molecolare.

La capsula di Bowman, composta da un singolo strato di cellule squamose, circonda il glomerulo e raccoglie il filtrato.

Tubulo prossimale, ansa di Henle, tubulo distale, dotti di raccolta.



CLEARANCE

La misura della capacità dell'organismo di eliminare un farmaco.
Viene espressa in volume per unità di tempo.

$$CL = \text{Dose}_{iv} / \text{AUC}$$

$$\text{Farmaco somministrato (nel tempo)} = CL \times C_{SS}$$

CL = Clearance sistemica

C_{SS} = Concentrazione del farmaco allo stato stazionario

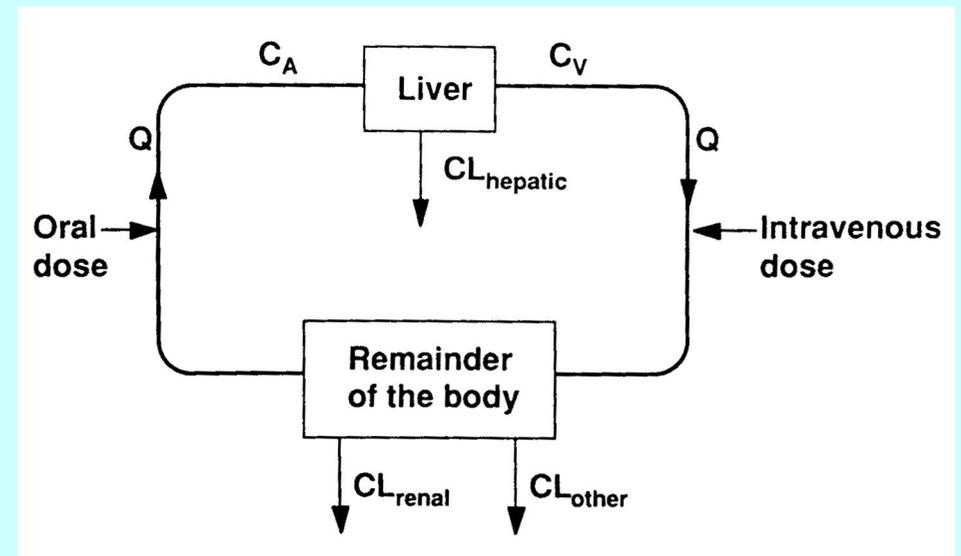
$$CL_{organ} = Q \left[\frac{C_A - C_V}{C_A} \right] = Q \cdot E$$

C_A = C Arteriosa

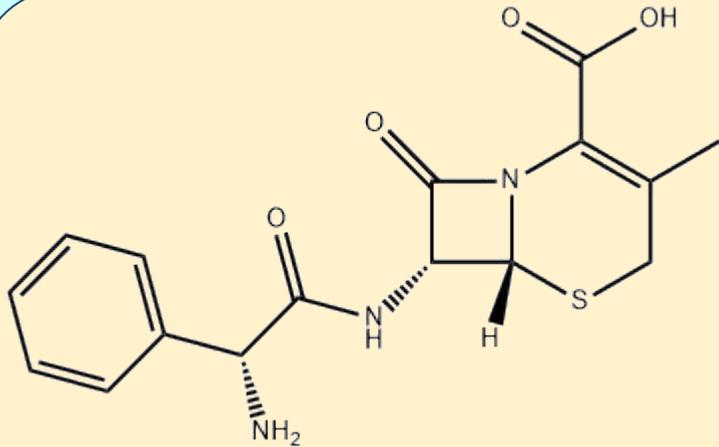
C_V = C Venosa

Q = Flusso ematico

E = *Rapporto di estrazione*



CLEARANCE



Cefalexina

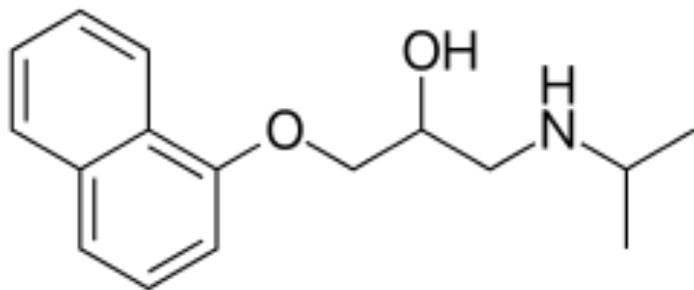
$CL_p = 4,3 \text{ mL/min per Kg}$

Persona di 70 Kg $\rightarrow CL_p = 301 \text{ mL/min}$

La clearance renale è del 90% (270 mL/min)

Quando la clearance è costante la velocità di eliminazione dipende dalla C_p

$CL = \text{velocità di eliminazione}/C$



Propranololo

$CL_p = 16 \text{ mL/min per Kg}$

La clearance epatica è $\sim 100\%$

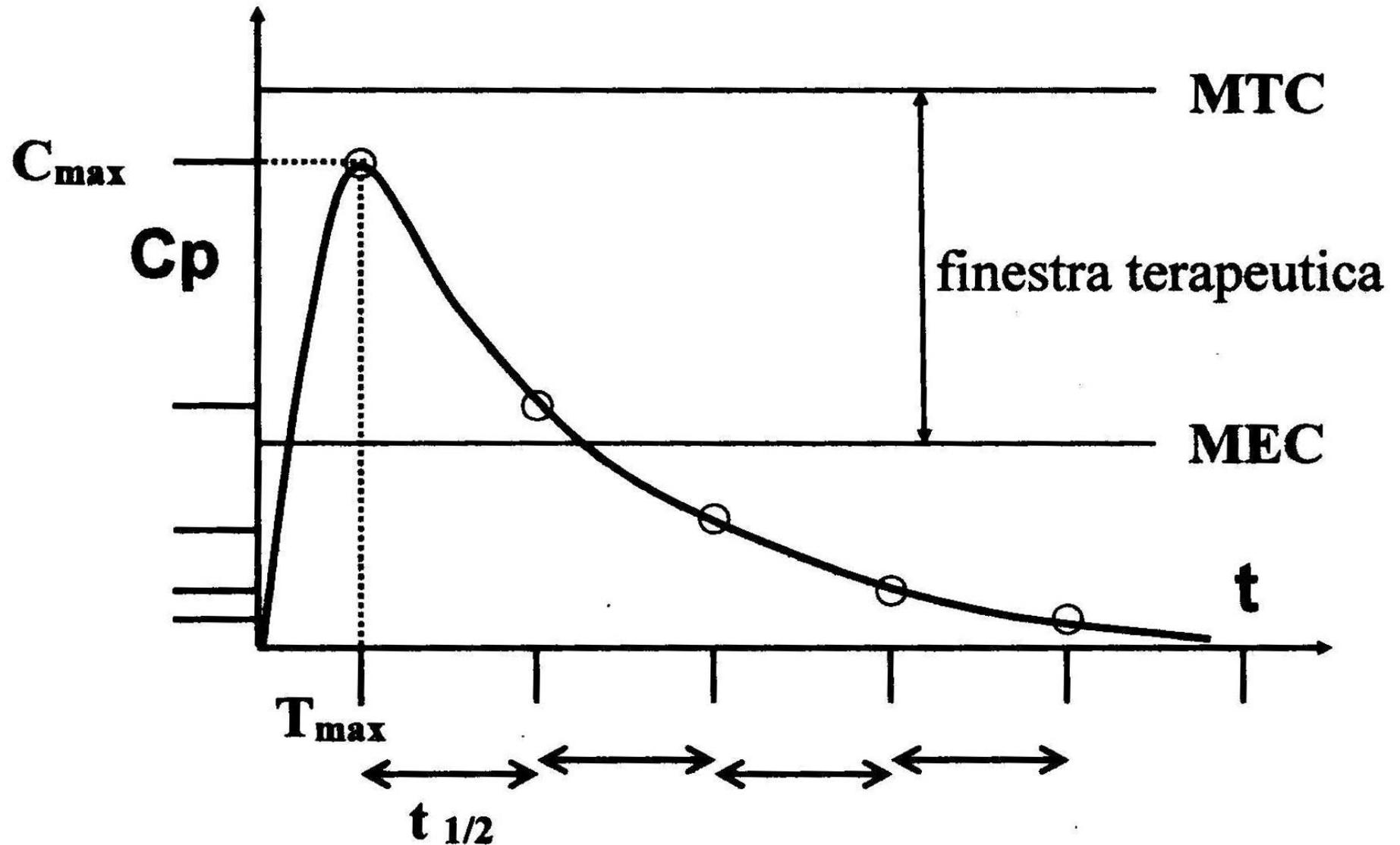
In una persona di 100 Kg il fegato rimuove il propranololo contenuto in 100 mL di sangue in un minuto (flusso \approx al flusso epatico, 1700 mL/min) ma si deve considerare la capacità della molecola di accumularsi nei globuli rossi e quindi si calcola la clearance ematica (CL_b). (H = ematocrito)

$$\frac{CL_p}{CL_b} = \frac{C_b}{C_p} = 1 + H \left[\frac{C_{\text{glob}}}{C_p} - 1 \right]$$

EMIVITA

MEC = Minima Cp efficace

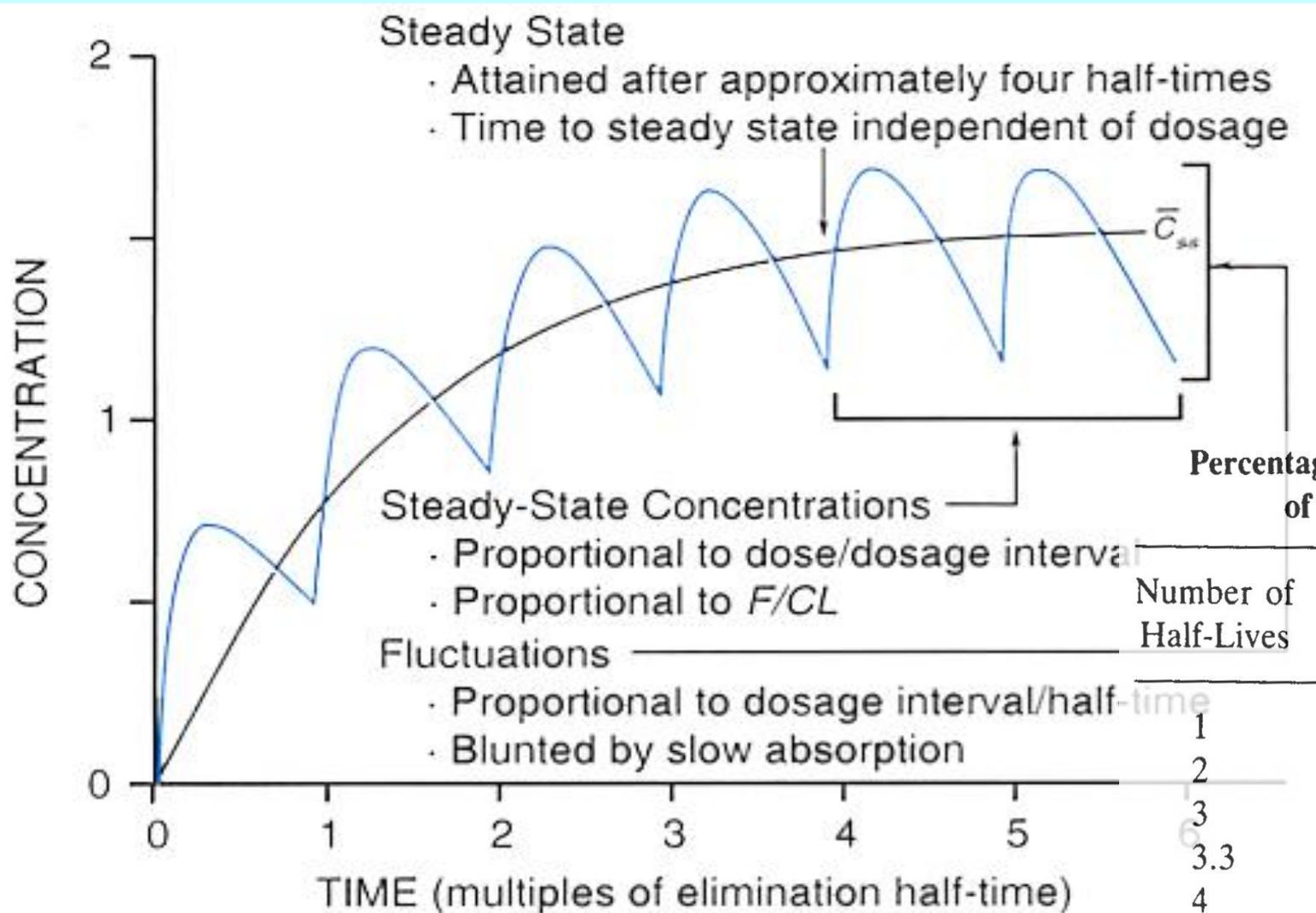
MTC = Minima Cp tossica



EMIVITA

Definisce l'intervallo del dosaggio del farmaco.

E' il tempo necessario al dimezzamento della concentrazione del farmaco nel corpo.

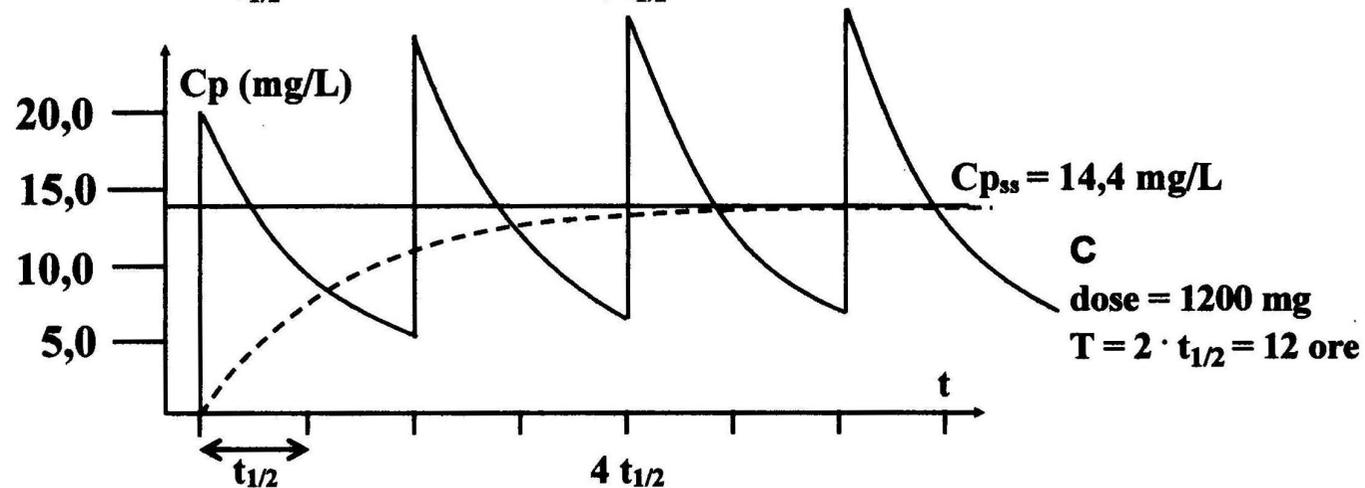
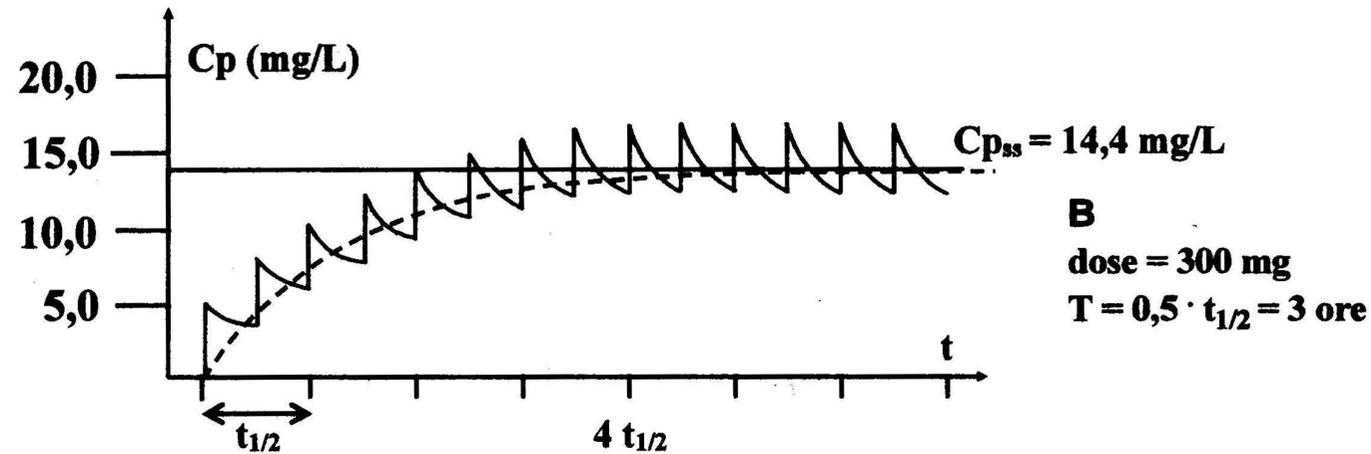
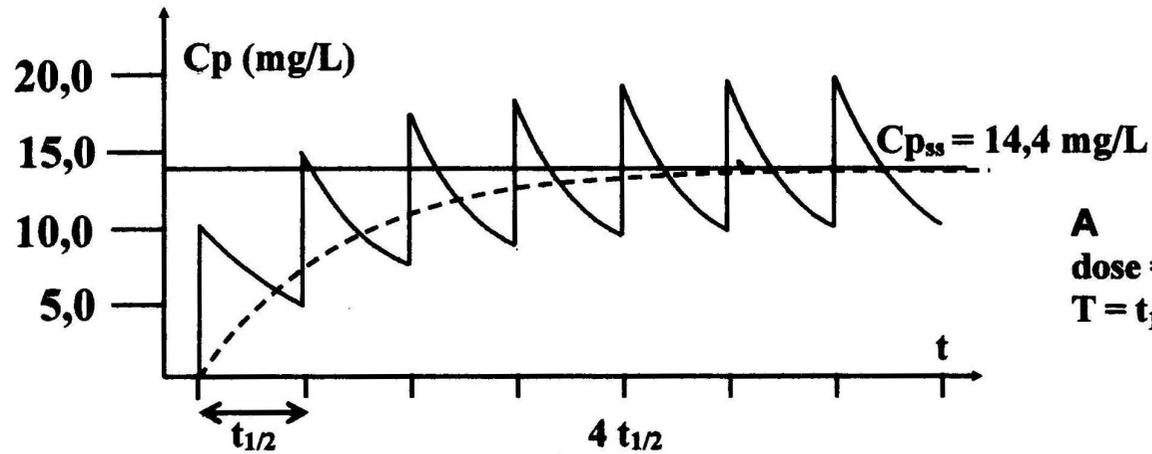


$$t_{1/2} = Vd / (1,44 * CL_{tot})$$

Percentages of Dose Lost as a Function of Number of Half-Lives

Number of Half-Lives	Dose Lost, %
1	50
2	75
3	87.5
3.3	90
4	93.8
5	96.9

EMIVITA



C_p di un farmaco con $t_{1/2} = 6$ h somministrato ad intervalli T costanti.

$C_{p_{ss}}$ = Conc. all'equilibrio

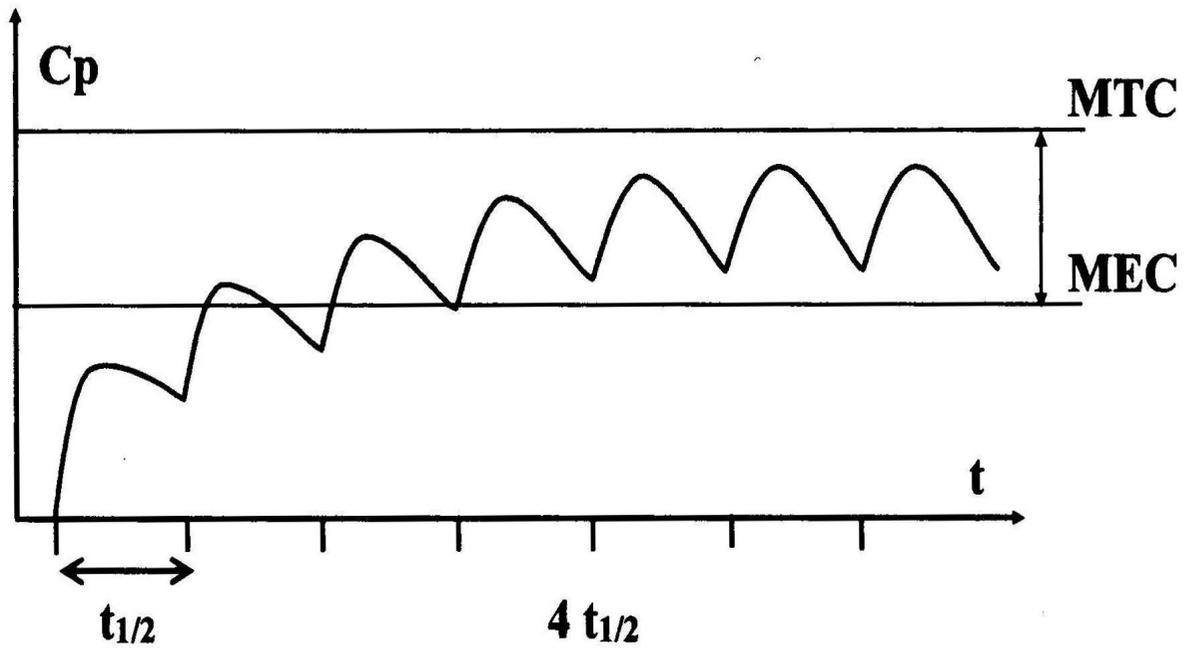
$$C_{p_{ss}} = 1,44 \frac{D t_{1/2}}{V_d}$$

$D t_{1/2}$ = Dose somministrata iv durante una emivita

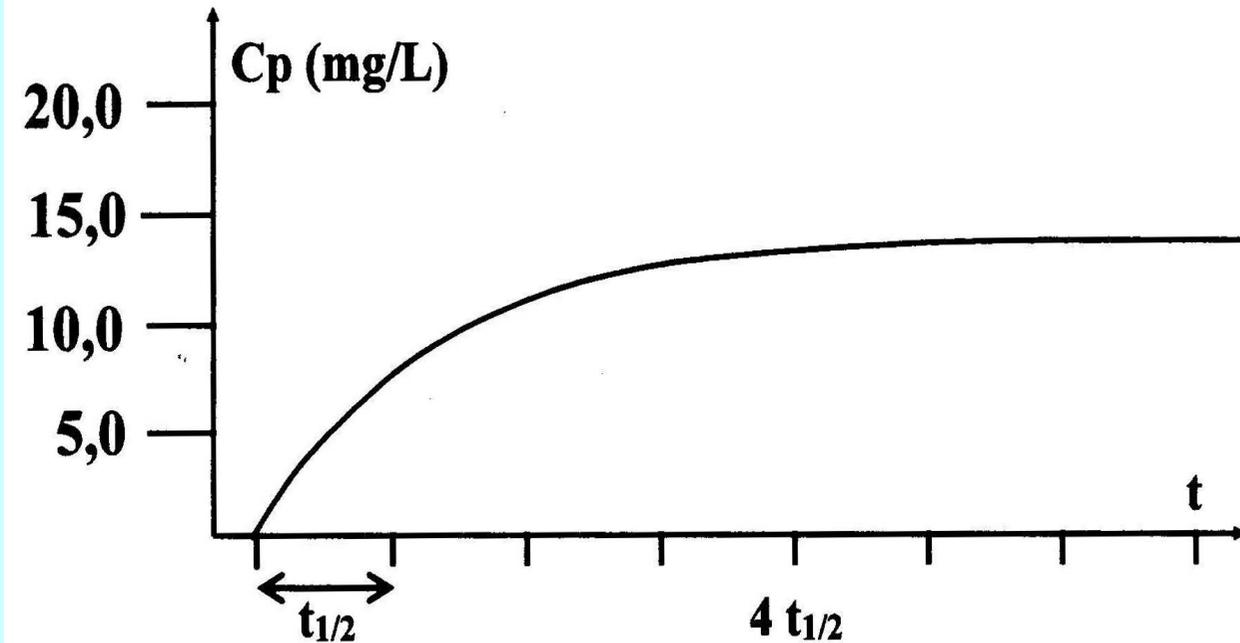
$$\frac{D t_{1/2}}{V_d} = C_{p_0}$$

L'ampiezza delle oscillazioni della C_p è prop. a T

EMIVITA



Somministrazione orale



Perfusione

POSOLOGIA

$$\text{dose/T} = \frac{C_{p_{ss}} \cdot V_d}{F \cdot 1,44 \cdot t_{1/2}} = \frac{C_{p_{ss}} \cdot CL_{tot}}{F}$$

$C_{p_{ss}}$ = Conc. All'equilibrio
 V_d = Volume di distribuzione
 F = Biodisponibilità

Se desidero una $C_{p_{ss}} = 1 \text{ mg/L}$,
con $F = 0,8$ - $V_d = 1,0 \text{ L/Kg}$ - $t_{1/2} = 8 \text{ h}$
Su un paziente di 70 Kg che posologia uso?

$$\frac{1 \text{ mg/L} * 70 \text{ L}}{0.80 * 1.44 * 8 \text{ h}} = \mathbf{7.6 \text{ mg/h}}$$

FUNZIONALITÀ RENALE

Rimozione di acqua, elettroliti, prodotti del metabolismo, farmaci e altre piccole molecole dal sangue

Funzioni endocrine (secerne eritropoietina, renina, ecc.)

Riassorbimento dell'acqua, elettroliti e elementi nutritivi dalle urine

Ogni rene contiene circa 1.200.000 unità strutturali: i nefroni, che sono composti da glomeruli e tubuli. Il glomerulo è circondato da una fitta rete di capillari (arteriole) che hanno un diametro maggiore di quelle efferenti.

La forza di filtrazione è la pressione idrostatica del sangue che deriva dal lavoro del cuore. La pressione della filtrazione glomerulare è di circa 50 mm Hg, e facilita il rapido scambio di acqua ed una varietà di molecole a basso e medio peso molecolare.

La capsula di Bowman, composta da un singolo strato di cellule squamose, circonda il glomerulo e raccoglie il filtrato.

Tubulo prossimale, ansa di Henle, tubo distale, dotti di raccolta.

180 L di filtrato glomerulare al giorno, cioè circa 60 volte il volume totale di plasma.

Circa il 99% di acqua e di elettroliti vengono riassorbiti nei tubuli.

Il riassorbimento avviene in due fasi: 1) Riassorbimento del sodio dal fluido tubulare nelle cellule tubulari, 2) estrusione del sodio dalle cellule al fluido peritubulare.

Nel filtrato c'è: acqua, elettroliti (ione ammonio, Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , HPO_4^{2-}), glucosio, aminoacidi, metaboliti e molecole azotate di scarto.

La composizione è simile a quella del sangue tranne che per il contenuto di cellule e proteine.

Ogni tratto del neurone ha i suoi sistemi di trasporto ionico.

Nel tubulo prossimale viene riassorbito il 50% di Sodio e acqua ed il 90% degli aminoacidi, bicarbonato glucosio e fosfato (per cotrasporto elettrogenico con il sodio).

Il meccanismo più importante di riassorbimento è la pompa sodio/protoni che è responsabile anche del riassorbimento del bicarbonato e del cloro per trasporto passivo