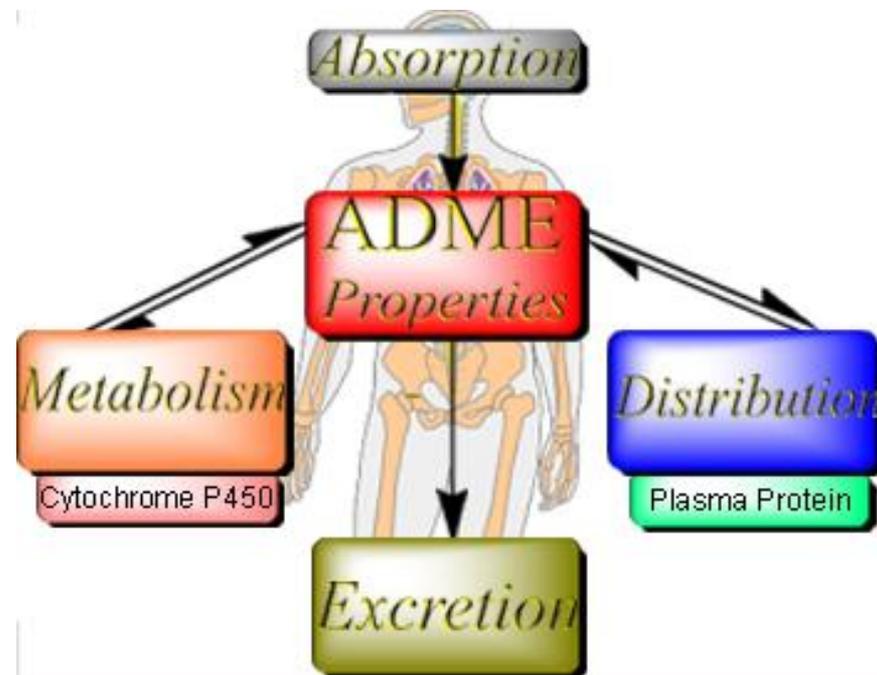
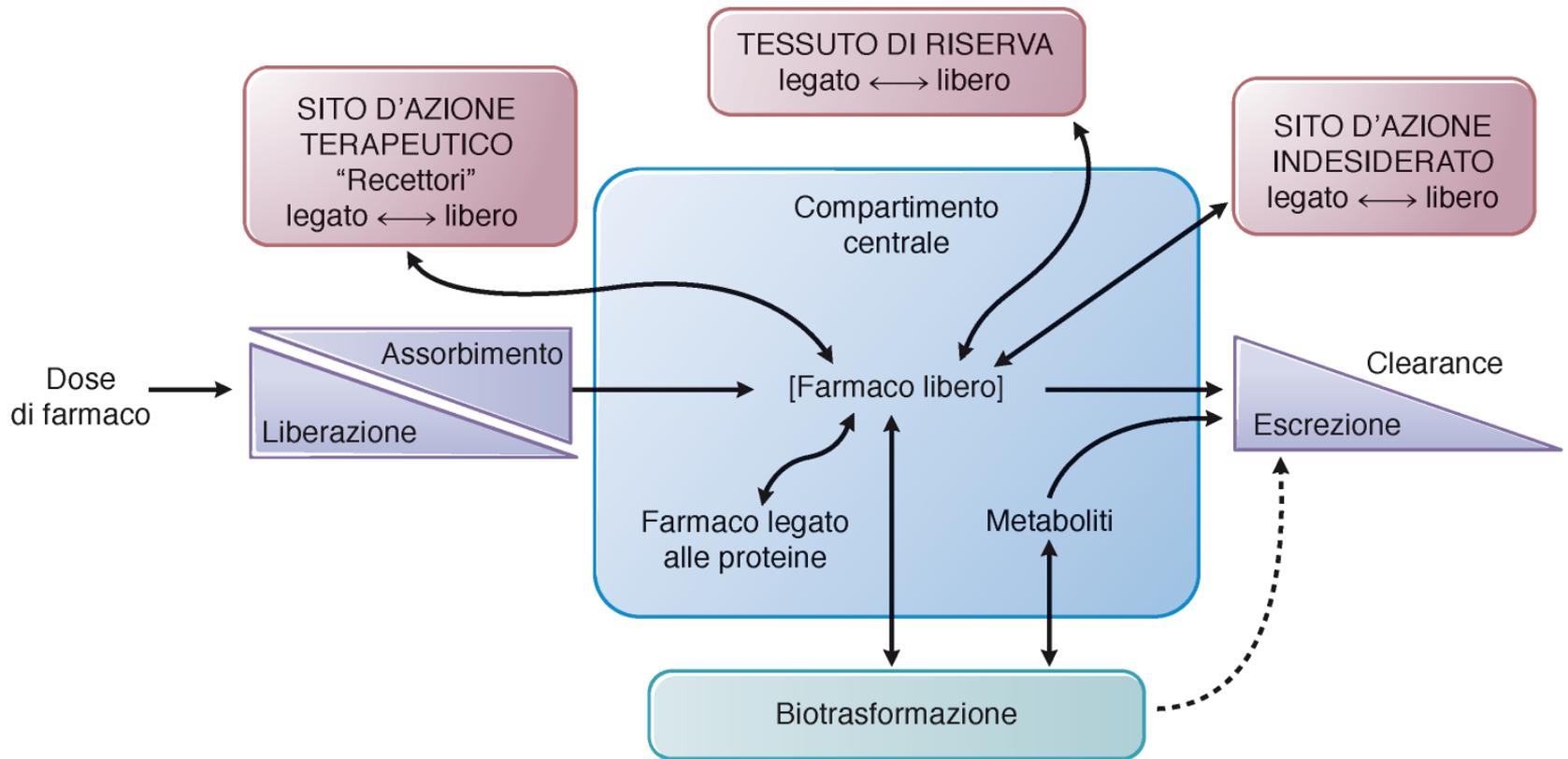


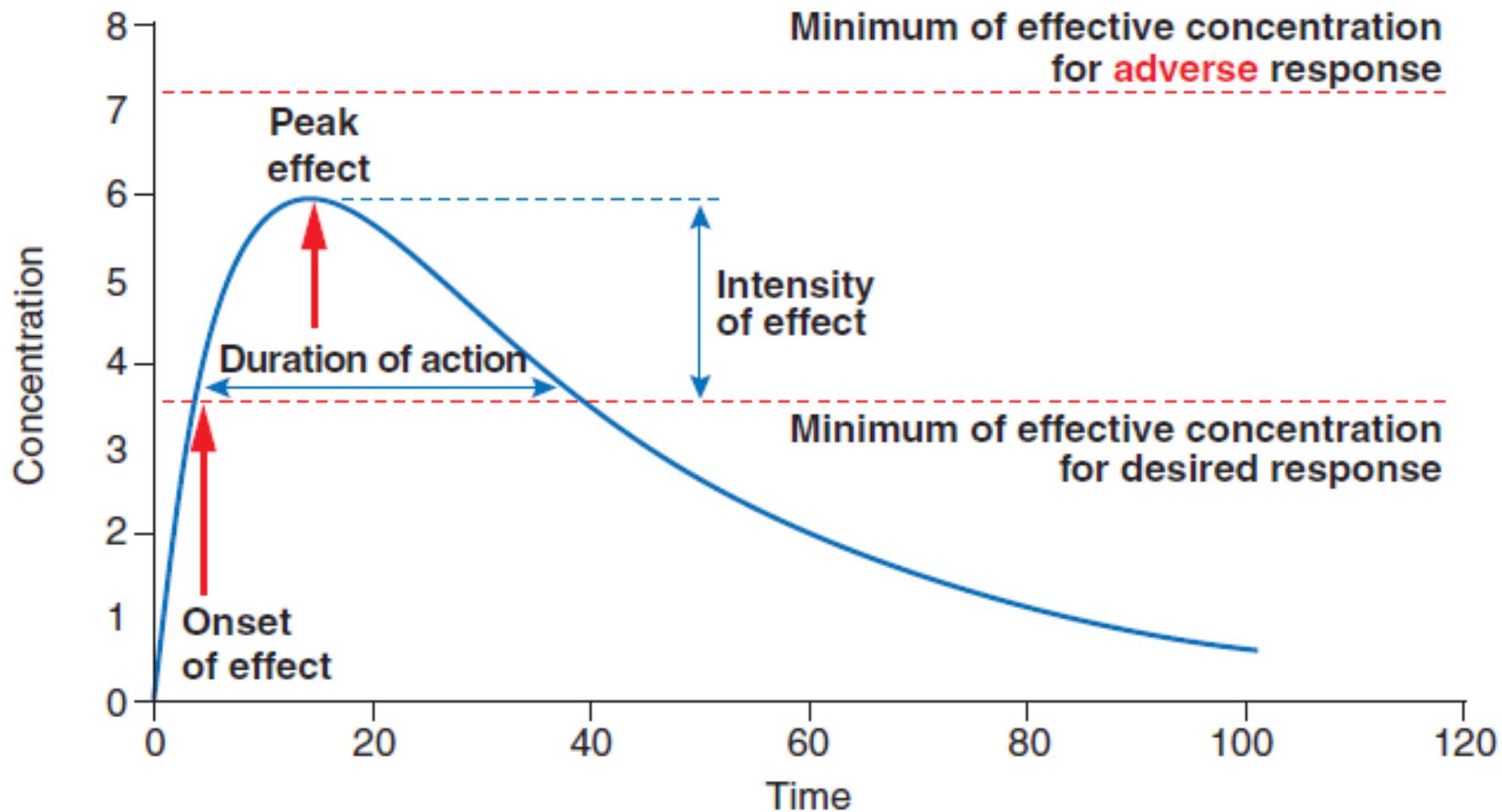
Farmacocinetica

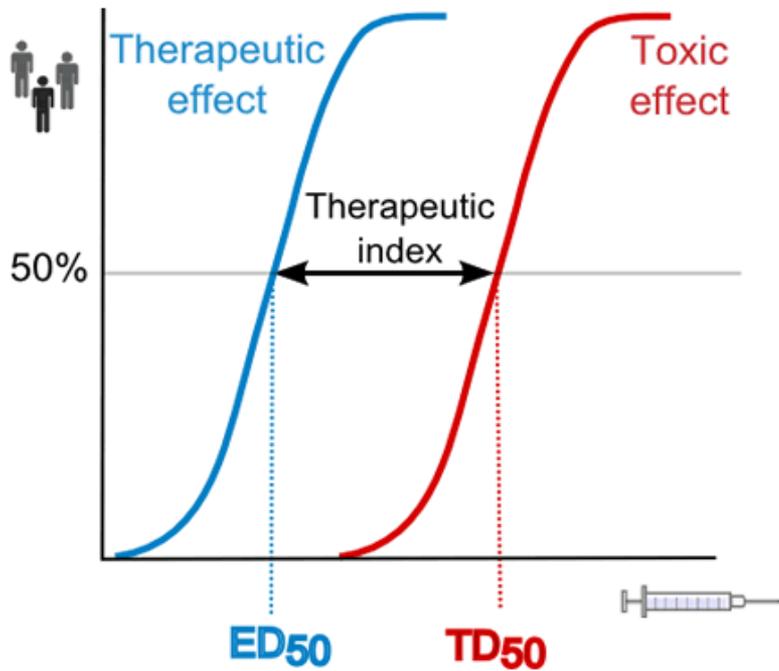
conoscenza dei principi biologici generali che regolano assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione dei farmaci. Studio dell'andamento temporale delle concentrazioni del farmaco all'interno dell'organismo



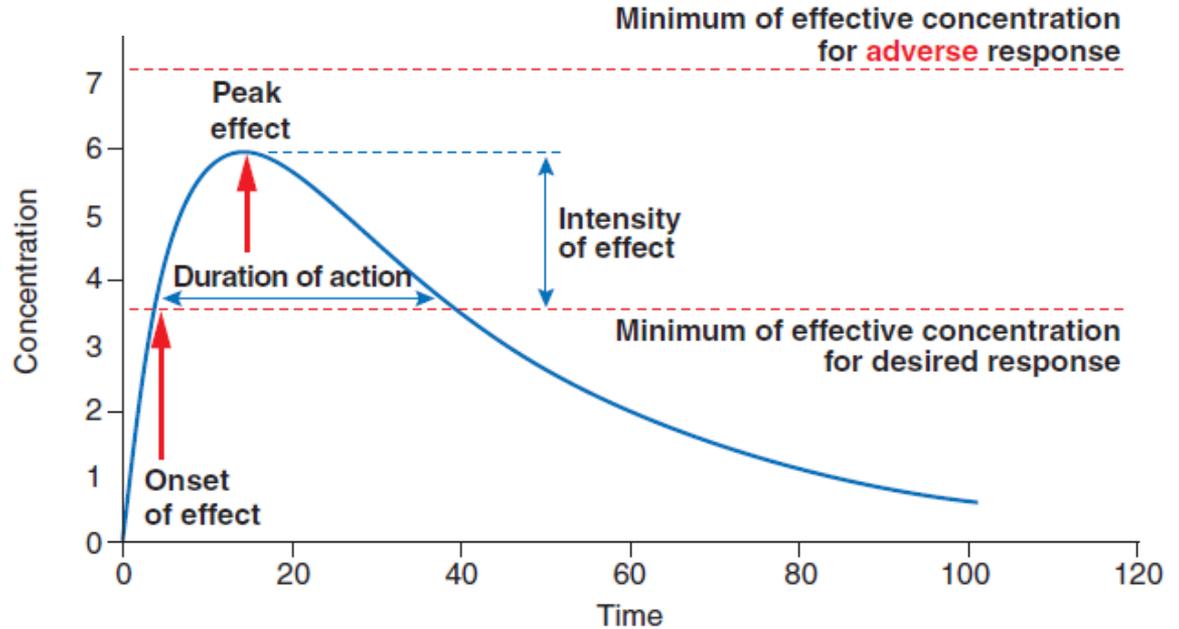
Comprendere e utilizzare i principi della farmacodinamica ci aiuta ad aumentare le probabilità di successo terapeutico e ridurre la frequenza degli effetti avversi associati all'uso dei farmaci



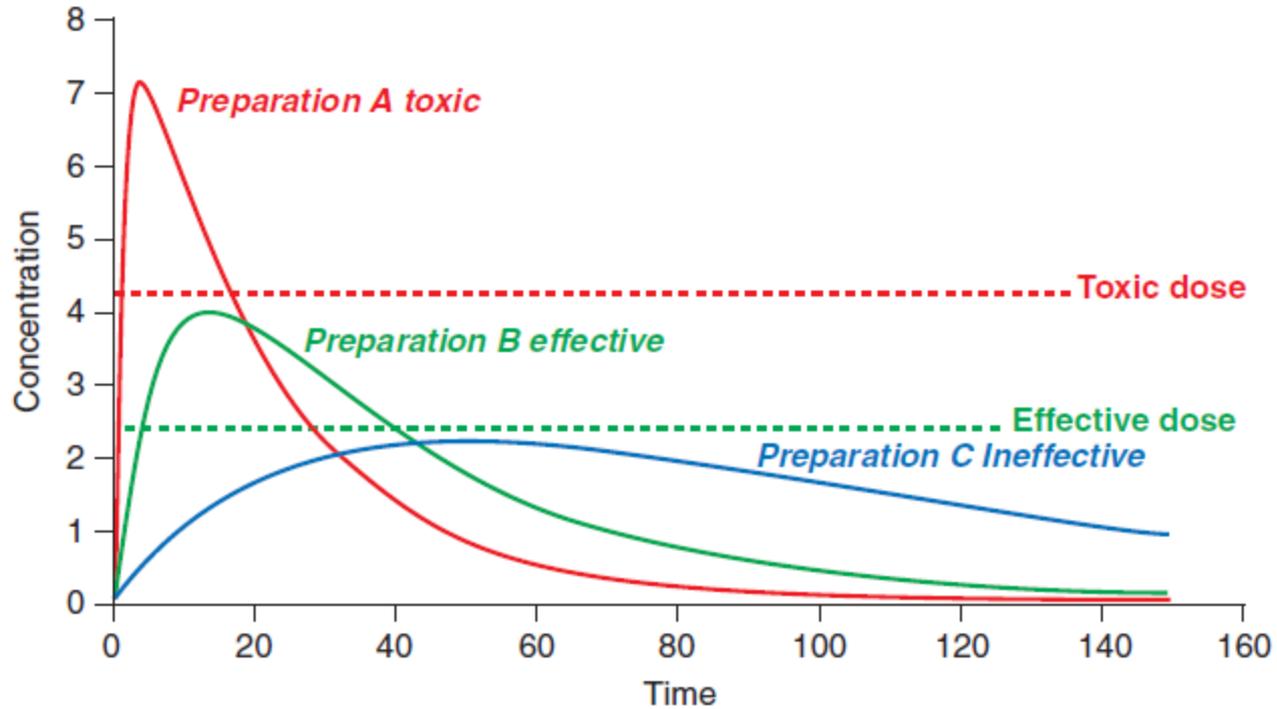




PharmacologyCorner.com



Formulazioni (farmaci generici e bioequivalenza)



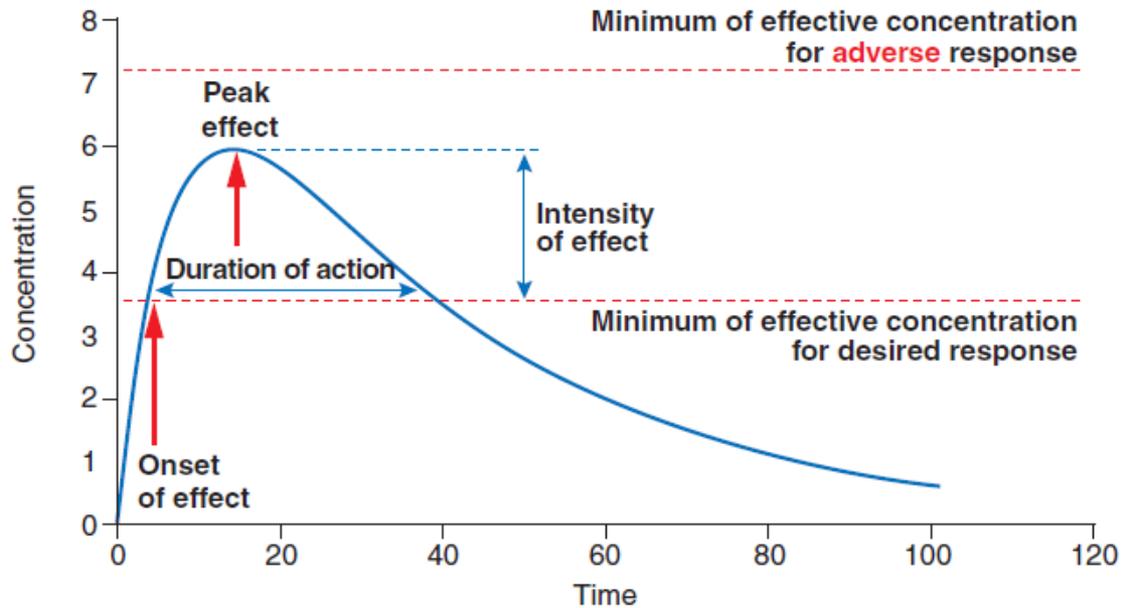
4 parametri fondamentali permettono di prevedere l'andamento nel tempo delle concentrazioni dei farmaci:

Biodisponibilità

Volume di distribuzione

Clearance

Emivita



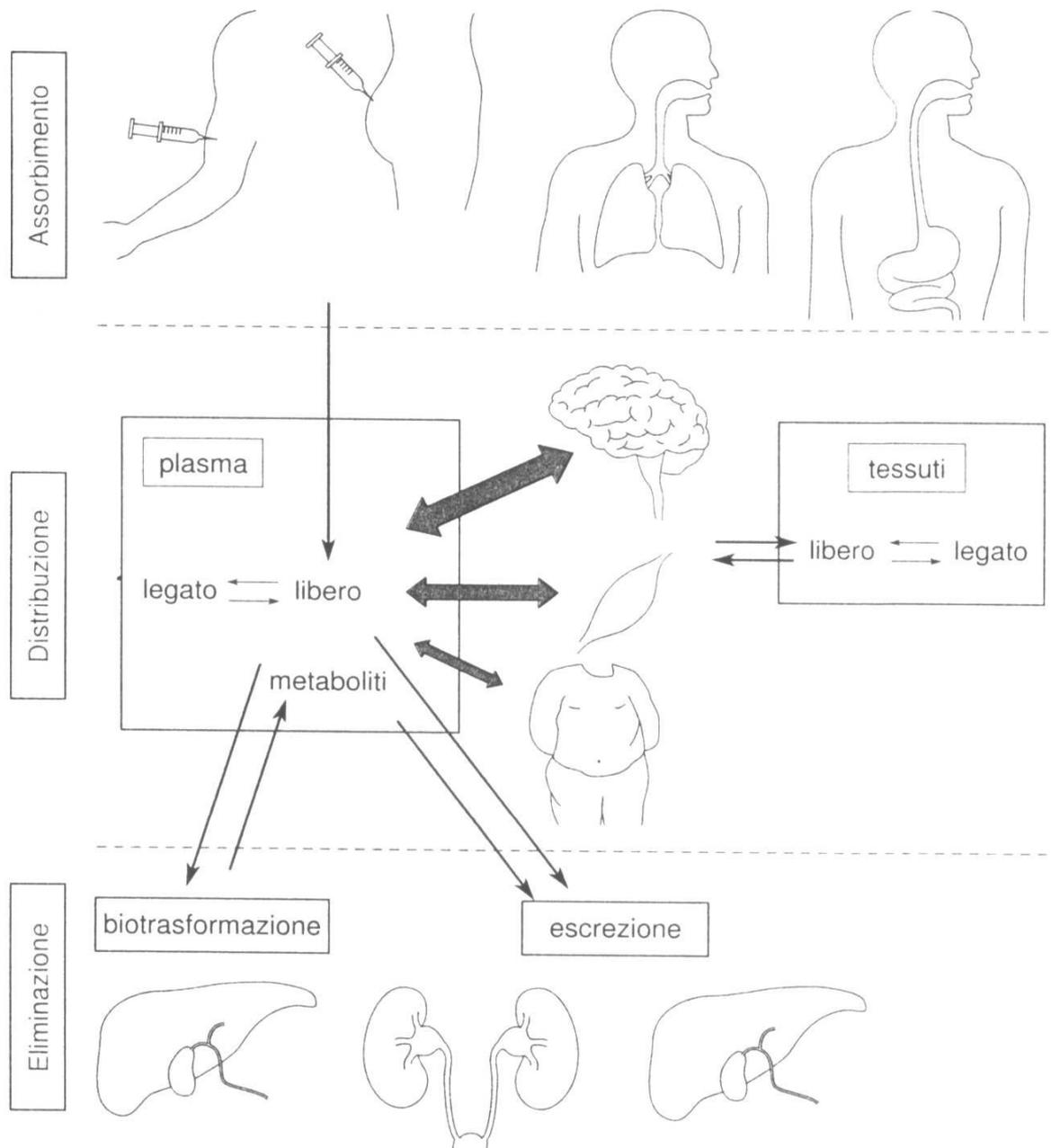
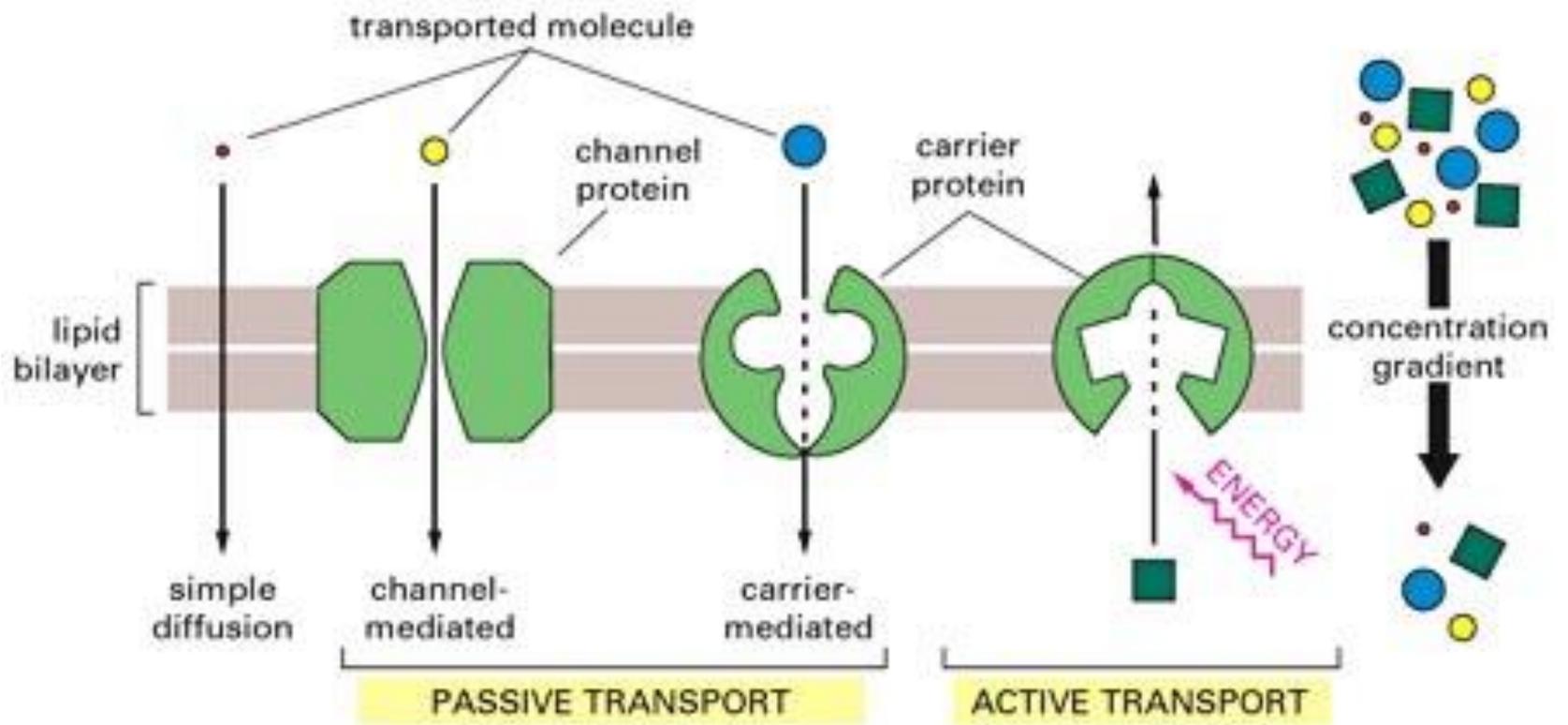
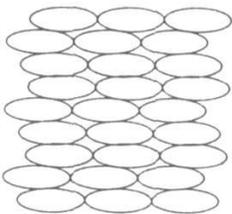
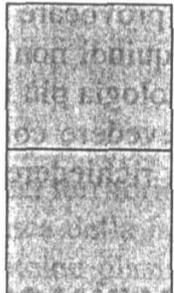
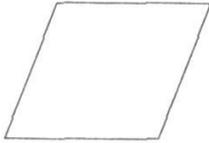
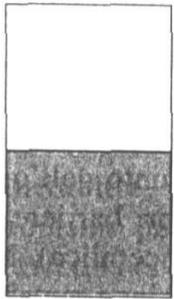


Fig. 33.1. Viaggio del farmaco nel corpo. Dal punto di vista concettuale, ma non necessariamente dal punto di vista temporale, si possono distinguere tre fasi: assorbimento, distribuzione ed eliminazione. La velocità dell'assorbimento può variare a seconda della via di somministrazione utilizzata. Una volta assorbito, il farmaco si distribuisce ai vari tessuti attraverso la rete vascolare, diffonde negli spazi interstiziali e raggiunge le cellule, tra cui quelle che rappresentano il bersaglio terapeutico del farmaco. Nel plasma, come pure nei tessuti, il farmaco può essere libero nella fase acquosa o legato a proteine (plasmatiche o tissutali). L'eliminazione può avvenire per biotrasformazione o escrezione. Benché il rene sia l'organo emuntorio principale, anche il fegato ed altre ghiandole secernenti possono essere quantitativamente importanti nei processi di escrezione. Lo stesso vale per la biotrasformazione che è principalmente effettuata a livello epatico ma che può avvenire in molti altri tipi cellulari.



Assorbimento – diffusione passiva

SITUAZIONI CHE OSTACOLANO LA DIFFUSIONE

basso	spessa	piccola	basso
			
coefficiente di ripartizione	spessore della barriera	superficie della barriera	rapporto di concentrazione
			
alto	sottile	ampia	alto

SITUAZIONI CHE FACILITANO LA DIFFUSIONE

Fig. 33.2. Fattori che influenzano la diffusione passiva attraverso le membrane cellulari. Nella parte alta del disegno sono riportate le situazioni che ostacolano il passaggio attraverso le barriere cellulari, nella parte bassa quelle che lo facilitano.

Diffusione passiva

Legge di Fick

$$\text{Flusso molare} = (c_1 - c_2) D * A / d$$

c_1 e c_2 = concentrazioni nei compartimenti 1 e 2

D = coeff. di diffusione (coeff. di ripartizione)

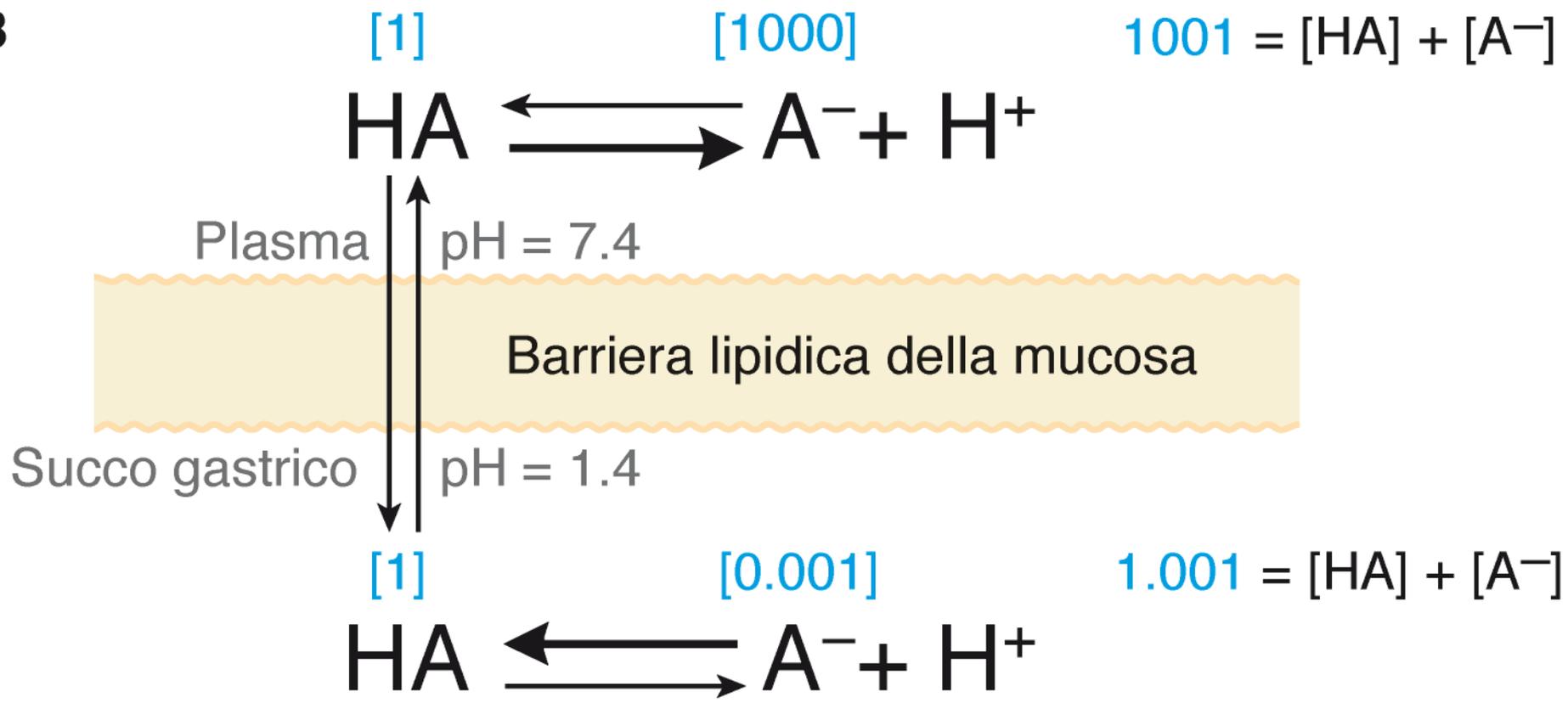
A = area

d = spessore

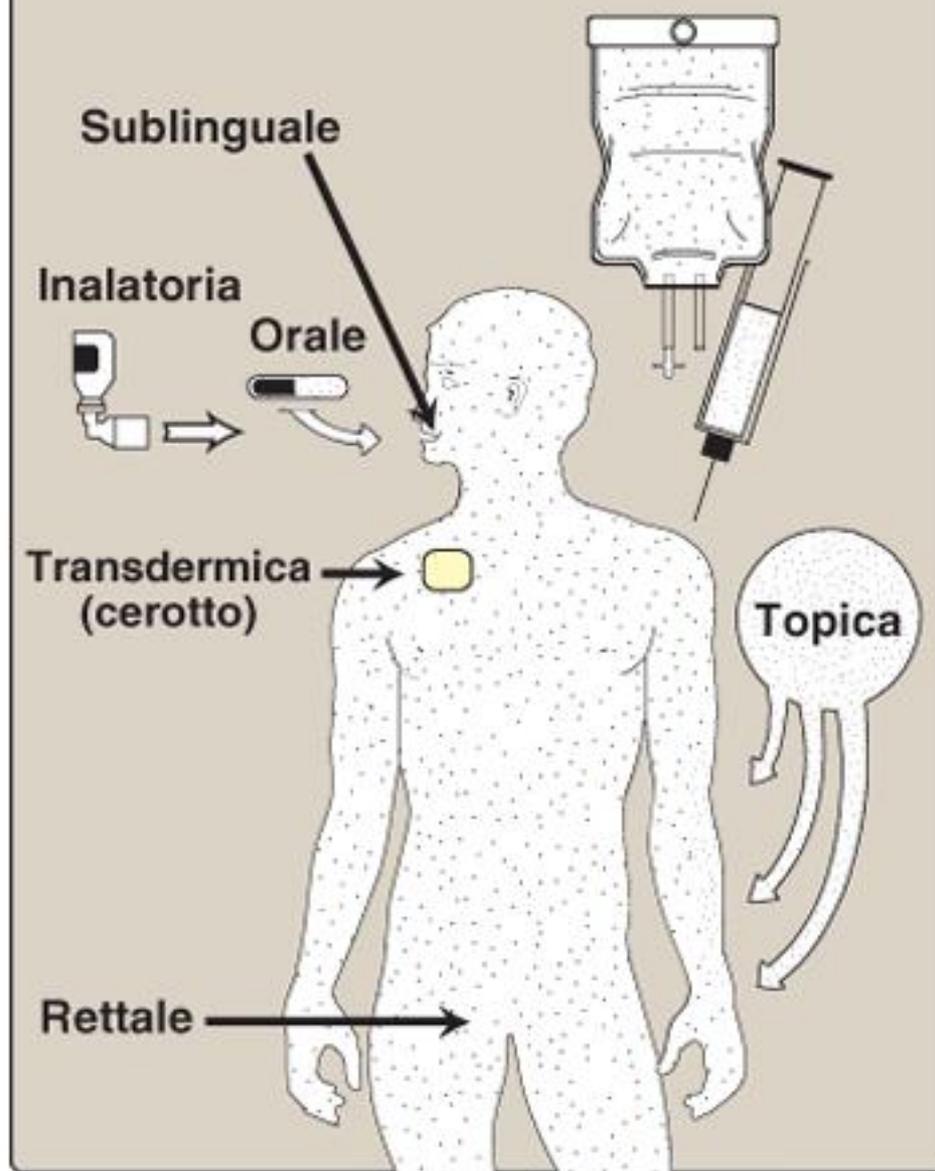
A



B

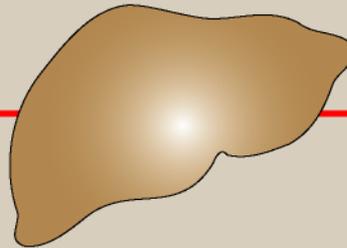
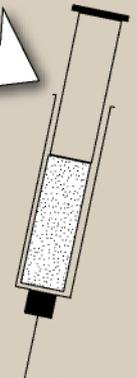


Parenterale: EV, IM, SC



**Un farmaco somministrato EV
entra direttamente
nella circolazione sistemica
e ha accesso diretto
al resto dell'organismo.**

EV

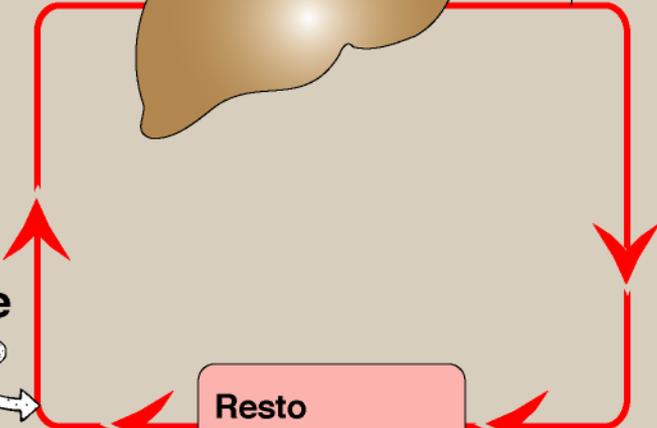
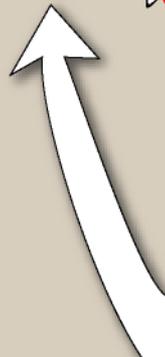


Orale



**Resto
dell'organismo**

**I farmaci somministrati per via
orale sono dapprima esposti
al fegato e possono essere
estesamente metabolizzati
prima di raggiungere il resto
dell'organismo.**



Vie di somministrazione

Vie enterali

orale

sublinguale

rettale

vie parenterali

endovenosa

sottocutanea

intramuscolare

intraarteriosa

Vie di somministrazione

Orale

E' il metodo piu sicuro, economico, e comodo (quindi il piu' comune).

Tra gli svantaggi possiamo includere la bassa o variabile biodisponibilita' di alcuni farmaci, l'effetto primo passaggio, la necessita' di collaborazione da parte del pz.

Possibilita preparazioni a lento rilascio consentono la monosomministrazione per farmaci con bassa emivita (es calcioantagonisti)

Vie di somministrazione

sublinguale

Il drenaggio venoso e' diretto alla cava inferiore (no first passage)

Es nitroglicerina

Rettale

Circa il 50% del farmaco assorbito non passa attraverso il fegato. L'assorbimento rettale e' spesso irregolare e incompleto. Irritazione locale.

Vie di somministrazione

intravenosa

Biodisponibilità 100% (farmaci con basso IT)

Effetto immediato (tossicologia e situazioni emergenza)

No collaborazione pz

Sottocutanea

Solo sostanze non irritanti.

In genere si associa ad un assorbimento costante e lento.

Possibilità' di modulare l'assorbimento con formulazioni (es insulina)

Possibilità' associazioni con vasocostrittori (anestetici locali)

Dispositivi impiantabili

.

Vie di somministrazione

Intramuscolare

Assorbimento rapido per soluzioni acquose

Possibile formulazioni a lento assorbimento (es antibiotici)

Vie di somministrazione specialistiche

Intraarteriosa

Intratecale

Intraarticolare

Vie di somministrazione topiche

Cute

Azione topica

Azione sistemica (cerotti, nicotina, scopolamina, nitroglicerina, testosterone e estrogeni per terapia sostitutiva estroprogestinici per terapia anticoncezionale, fentalile)

Polmone

Azione topica (glicocorticoidi, antimuscarinici, beta2 agonisti)

Azione sistemica (anestetici generali)

Mucose

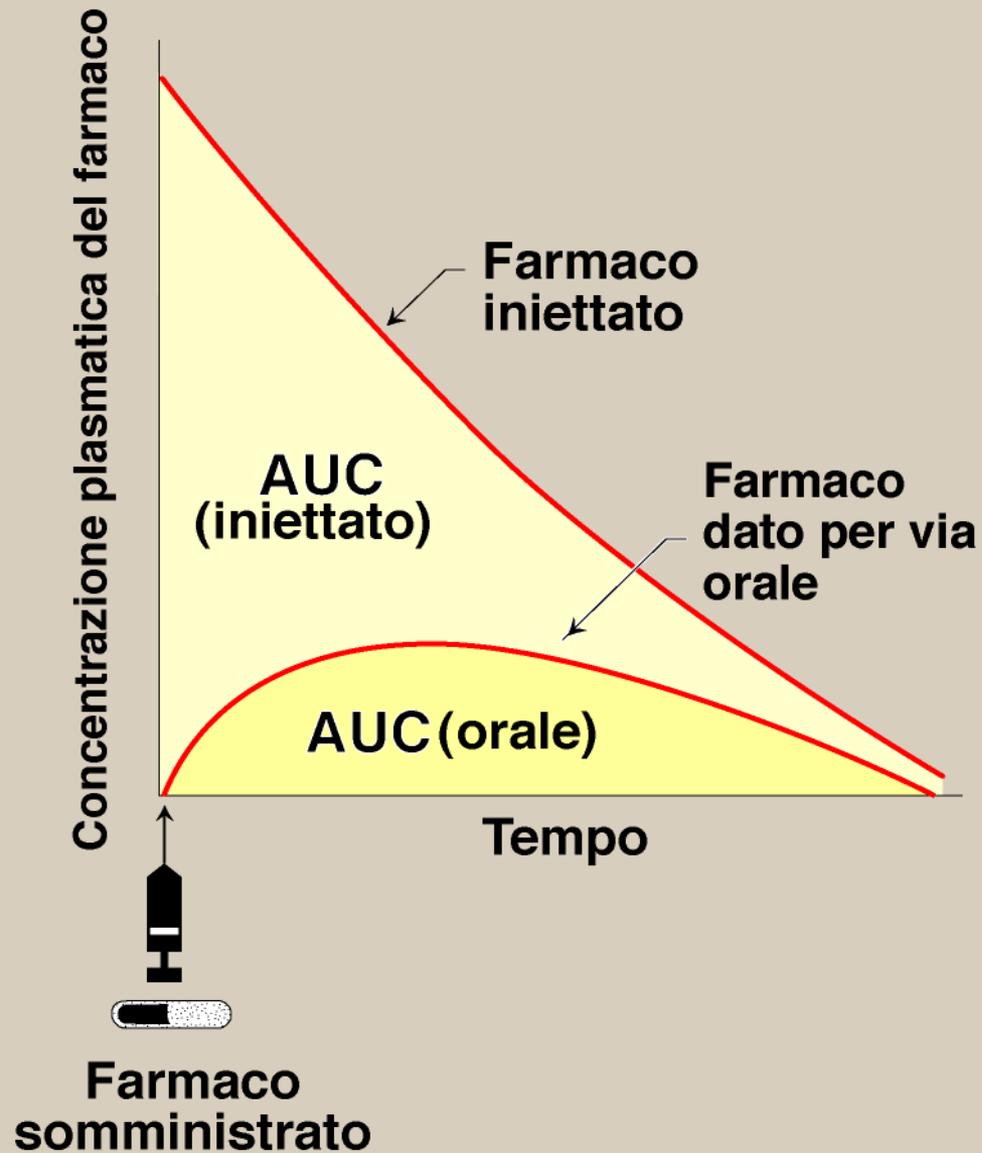
Naso

occhio

TABLE 9.5 Features of Various Routes of Drug Administration

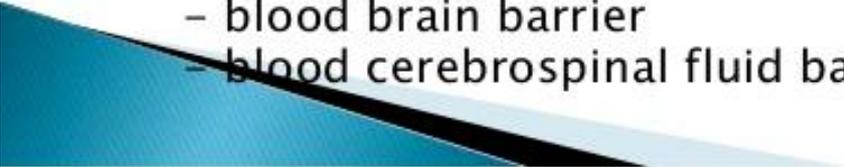
	Advantages	Disadvantages
Parenteral		
Intravenous	rapid attainment of concentration/precise delivery of dosage/easy to titrate dose	high initial concentration/toxicity invasive-risk of infection/requires skill
Subcutaneous	prompt absorption from aqueous medium/little training needed/avoid harsh GI environment/can be used for suspensions	cannot be used for large volumes/potential pain/tissue damage/variable absorption
Enteral		
Oral	convenient (storage/portability)/economical/non invasive/safe requires no training	delivery can be erratic/incomplete/depends on patient compliance/drugs degrade in GI environment/first pass effect
Sublingual	rapid onset/avoids first pass	few drugs adequately absorbed/patients must avoid swallowing/difficult compliance
Pulmonary	easy to titrate dose/rapid onset local effect/ minimize toxic effects	requires coordination/lung disease limits variable delivery
Topical	minimize side effects/avoids first pass effect	cosmetically unappealing/erratic absorption

$$\text{Biodisponibilità} = \frac{\text{AUC orale}}{\text{AUC iniettato}} \times 100$$



Factors effecting on drug distribution

Several factors influence drug distribution to various tissues of the body. They are listed below .

- 1) Physicochemical properties of the drug
 - * molecular size
 - * oil\water partition coefficient (K_o/w)
 - * degree of ionization that depends on pKa
 - 2) Physiological factors
 - * organ or tissue size
 - * blood flow rate
 - * physiological barriers to the diffusion of drugs
 - blood capillary membrane
 - cell membrane
 - specialized barriers
 - blood brain barrier
 - blood cerebrospinal fluid barrier
- 

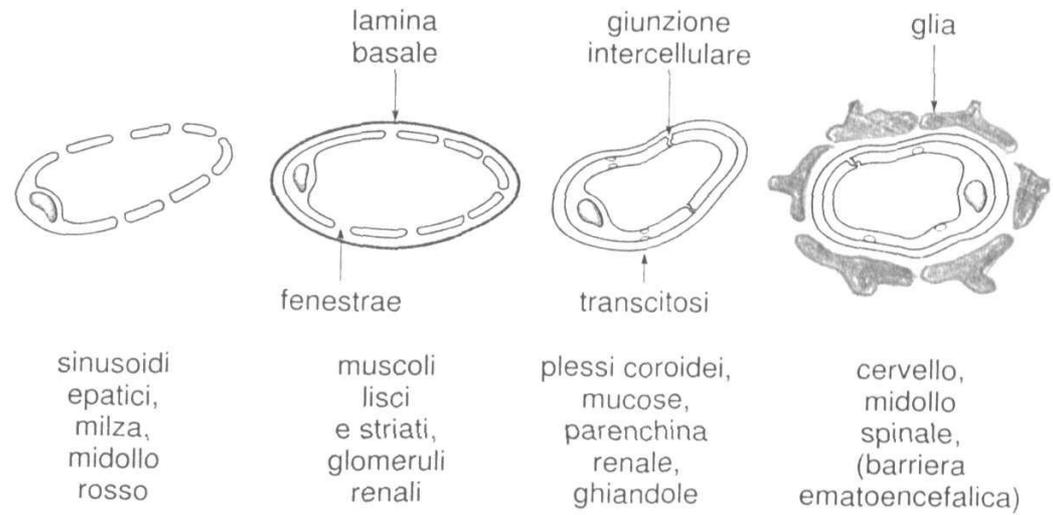


Fig. 33.5. I capillari sanguiferi hanno un'organizzazione morfo-funzionale diversa a seconda della sede in cui si trovano. Ciò fa sì che la permeabilità del letto vascolare ad un certo farmaco possa essere diversa a seconda del distretto irrorato.



permeabilità capillare

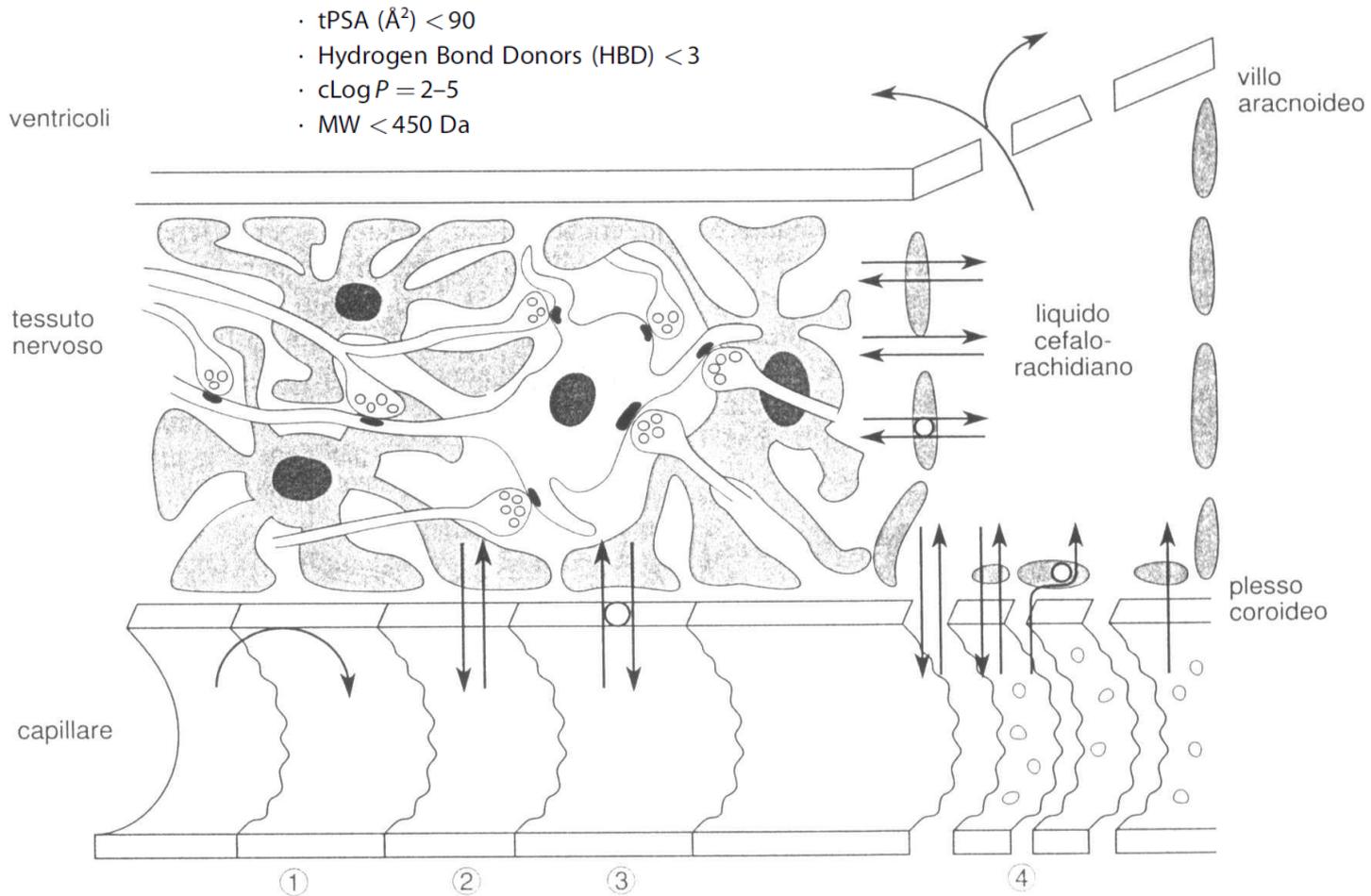


Fig. 33.6. La barriera emato-encefalica. Il liquido interstiziale che circonda le cellule nervose del cervello è in equilibrio con il liquido cefalo-rachidiano caratterizzato dalla virtuale assenza di proteine di origine ematica. L'endotelio dei vasi cerebrali ha caratteristiche morfologiche e funzionali che permettono la realizzazione della barriera emato-encefalica che impedisce l'ingresso nel liquido interstiziale cerebrale di qualunque sostanza incapace di diffondere liberamente attraverso le membrane (1). Nel SNC possono quindi penetrare solo farmaci con adeguato coefficiente di distribuzione (2) o capaci di utilizzare i sistemi di trasporto presenti a livello della barriera emato-encefalica (3). Lo stato di impermeabilità è ridotto a livello dei plessi corioidei (4) e di altre regioni periventricolari (eminenza mediana, area postrema del IV ventricolo) dove hanno normalmente luogo i processi di filtrazione e secrezione che controllano la formazione del liquido cefalo-rachidiano. La scarsa efficienza della barriera a questo livello rende alcune zone, come la «chemoreceptor trigger zone» più sensibile di altre aree del SNC all'azione di farmaci.

Distribuzione

Legame proteine plasmatiche

Legame ai tessuti

distribuzione fortemente disomogenea

effetti terapeutici es iodio

effetti tossici es antibiotici aminoglicosidici

Tessuto adiposo

Tessuto osseo

BBB

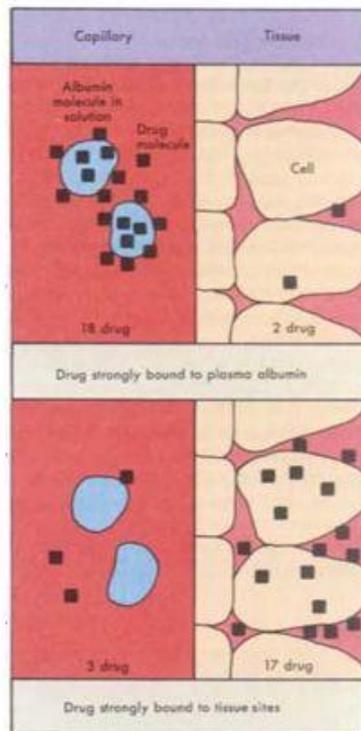
Barriera placentare

Plasma protein binding



$$\frac{[DP]}{[P_T]} = \frac{[D]}{K_D + [D]}$$

- Reversible equilibrium
- Saturable
- DP: Non-permeable
- Nonspecific & competitive

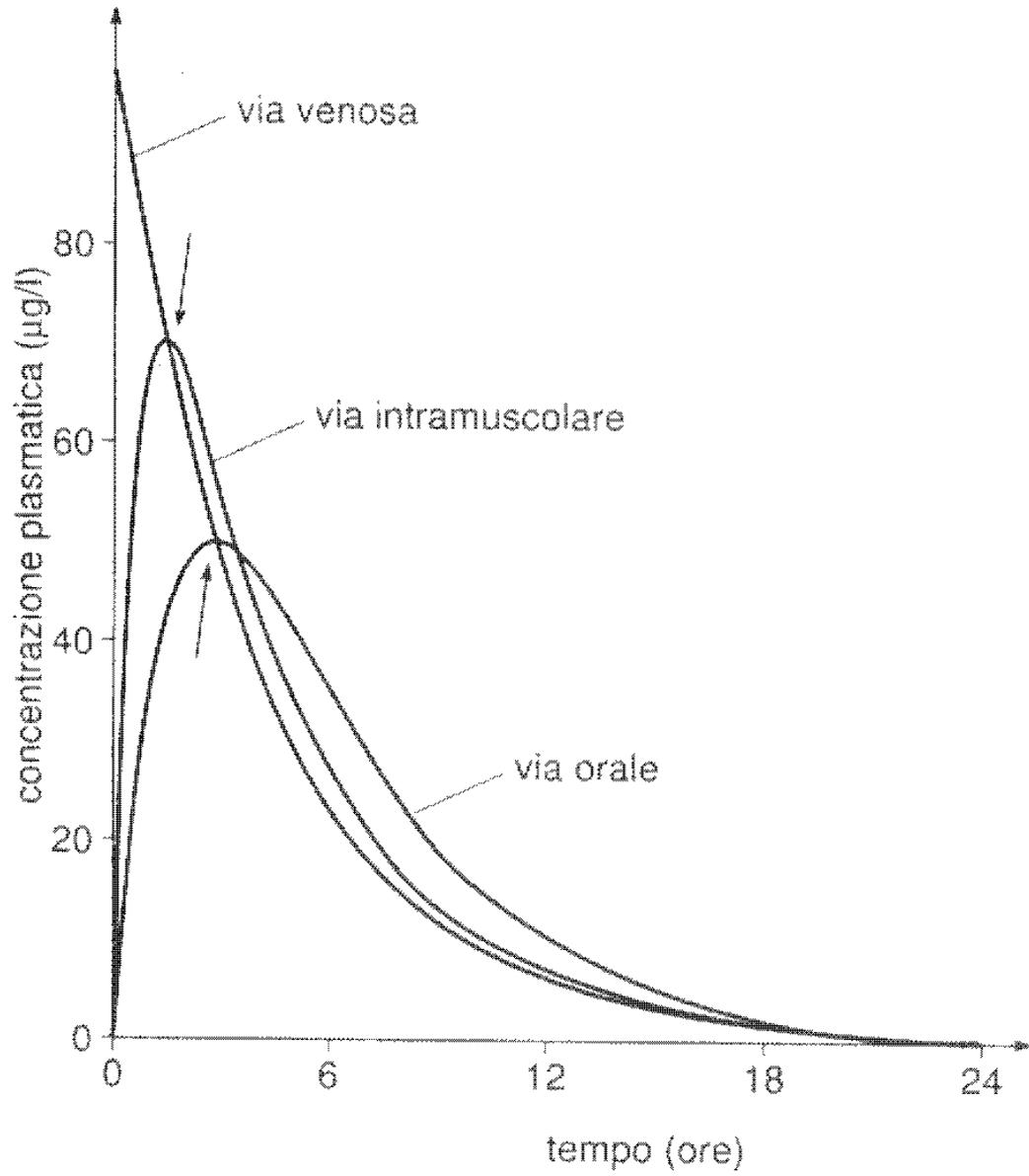


Plasma proteins

1. Albumin: Weak acids
2. alpha-acid glycoprotein: Weak bases

Effects of plasma protein binding

1. Free fraction: active, excreted, metabolized
2. the more binding, the less active drug
3. the more binding, the less excreted and metabolized: **“longer half-life”**



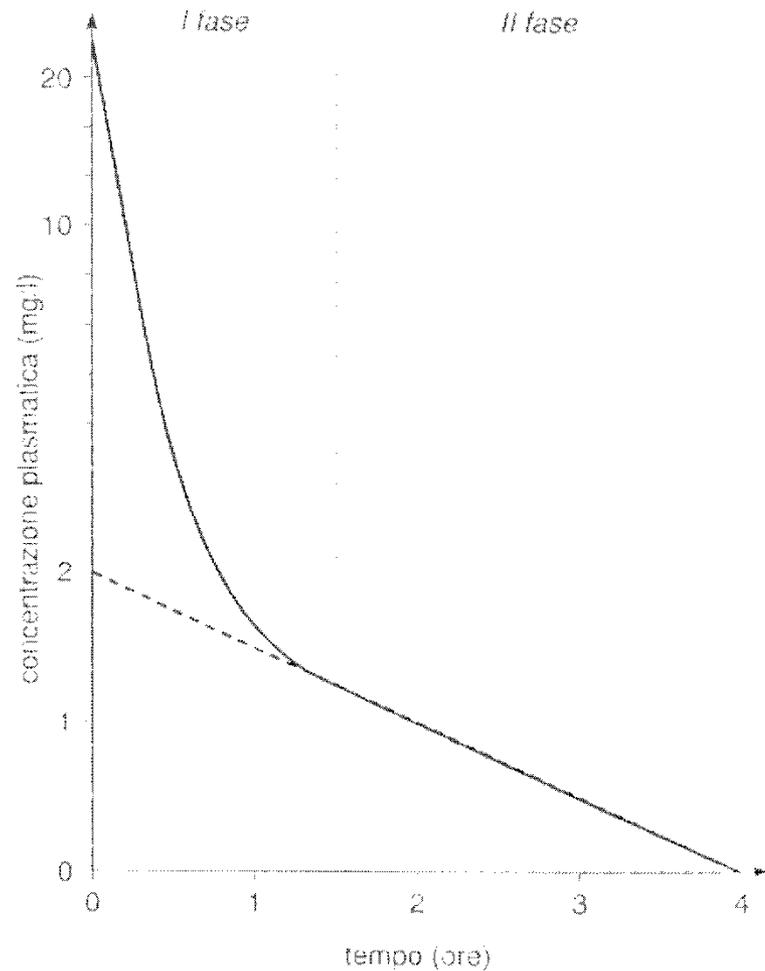


Fig. 35.1. Grafico semilogaritmico che illustra l'andamento della concentrazione plasmatica della lidocaina a seguito di somministrazione di 150 mg in bolo endovenoso. La prima fase di discesa della concentrazione plasmatica è principalmente dovuta alla redistribuzione del farmaco dal plasma ai tessuti. La seconda fase riflette l'eliminazione del farmaco dall'organismo. L'estrapolazione a zero della fase di eliminazione fornisce una concentrazione stimata a tempo zero di 2 mg/l, che indica un $V_d = (150 \text{ mg}) / (2 \text{ mg/l}) = 75 \text{ l}$.

Tab. 35.2. Valori emodinamici di vari organi.

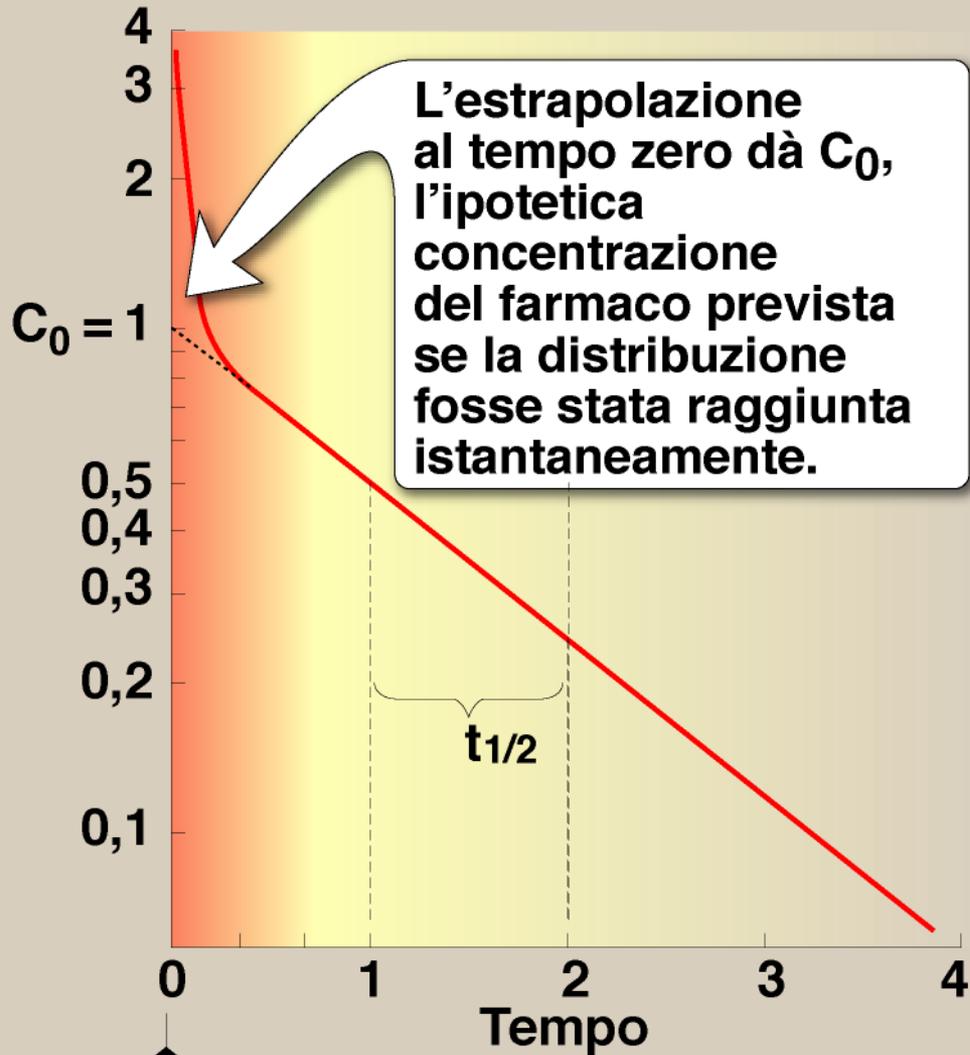
Organo	% vol corporeo	Flusso plasmatico	% gettata cardiaca	Vel di perfusione (ml/min per ml tessuto)
Polmoni	0,7	2500	100	5
Reni	0,4	650	22	2
Surrene	0,03	12	0,2	0,6
Fegato	2,3	650	27	0,4
Cuore	0,5	100	4	0,3
Cervello	2	350	14	0,25
T. adiposo	10	100	4	0,01
Ossa	16	125	5	0,01
Muscolo (a riposo)	42	375	15	0,01

La distribuzione di un farmaco dal sangue ad un tessuto segue generalmente una cinetica di I ordine

Concentrazione sierica

Fase di
distribuzione

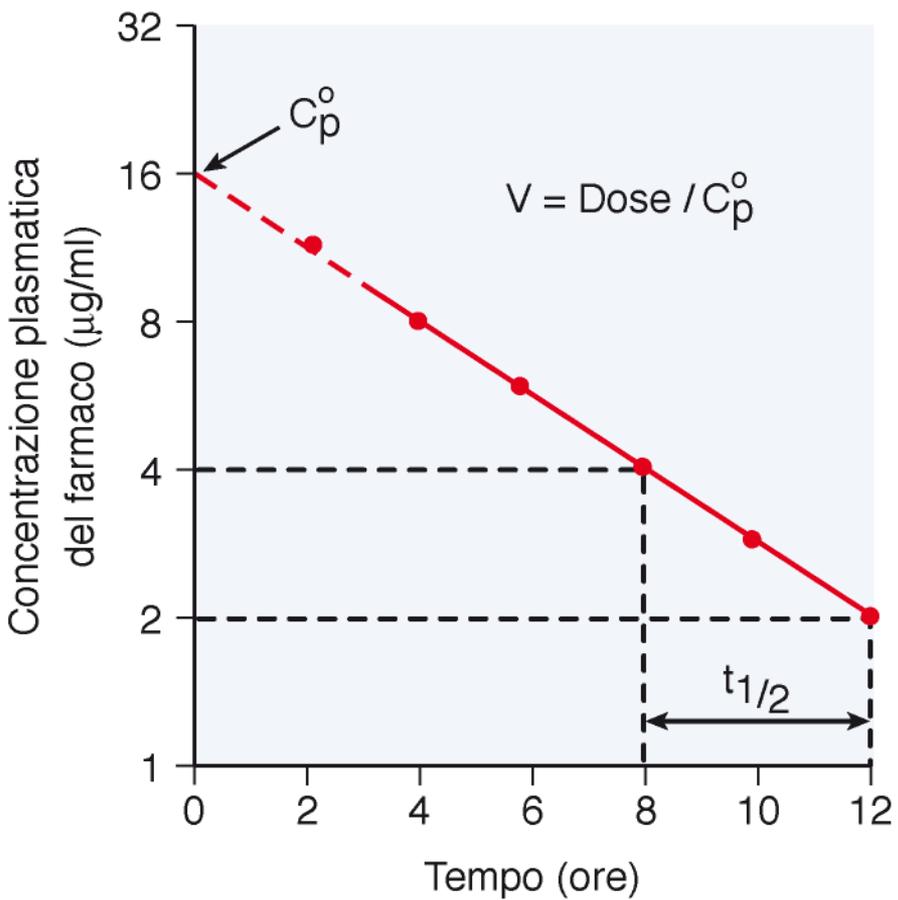
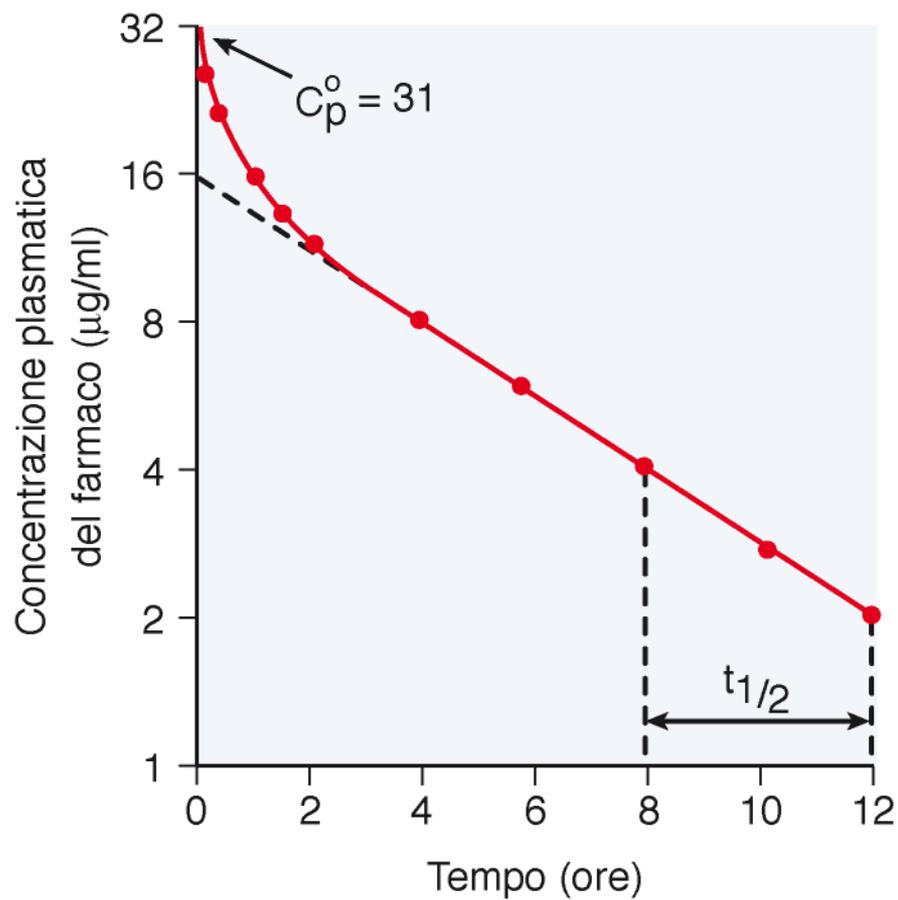
Fase di
eliminazione



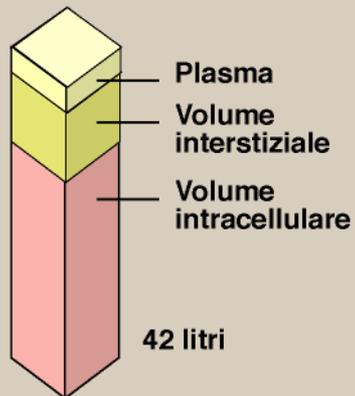
L'extrapolazione
al tempo zero dà C_0 ,
l'ipotetica
concentrazione
del farmaco prevista
se la distribuzione
fosse stata raggiunta
istantaneamente.



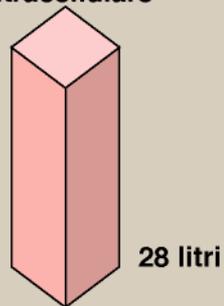
← Iniezione rapida del farmaco

A**B**

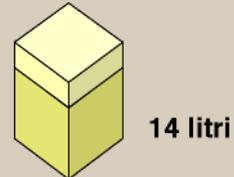
Acqua totale dell'organismo



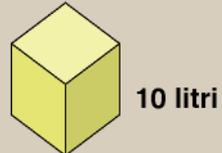
Volume intracellulare



Volume extracellulare

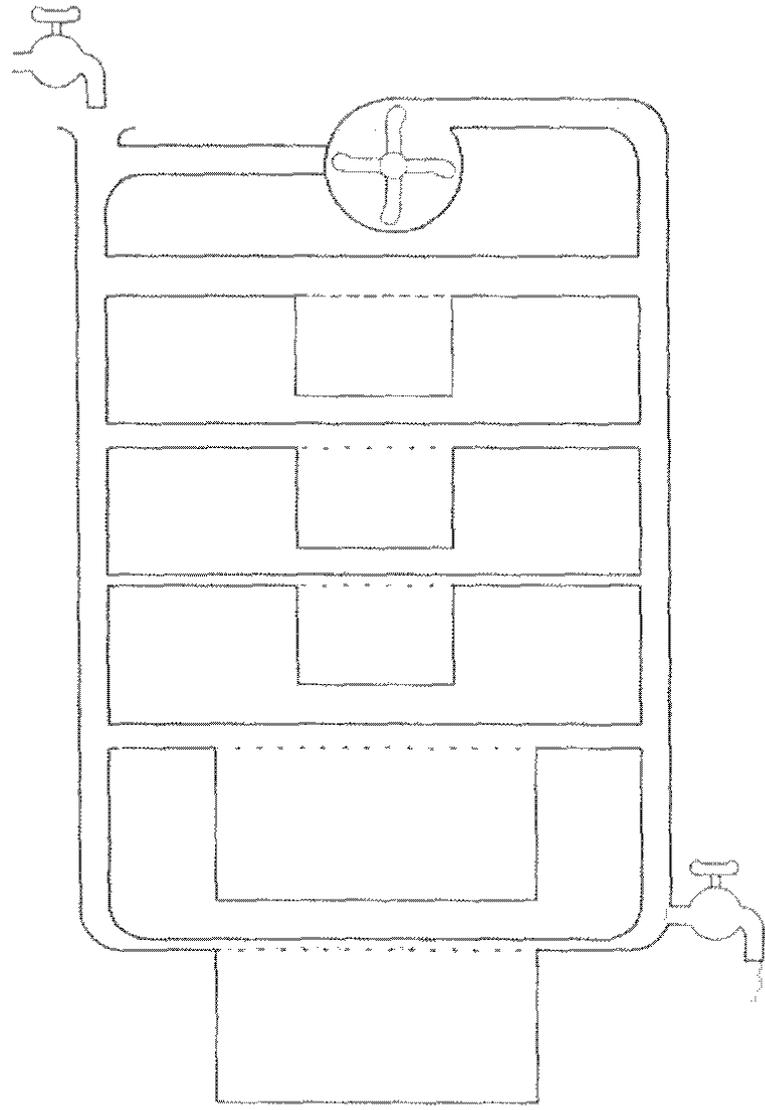


Volume interstiziale



Volume plasmatico





Un semplice esempio per capire il volume apparente di distribuzione

La concentrazione (C) di un soluto è la sua quantità (Q) per unità di volume (V), ovvero $C = Q / V$. Si può stimare il volume di un recipiente mettendovi un colorante in quantità nota, misurandone la concentrazione dal colore della soluzione, e calcolando il volume con la formula $V = Q / C$. Se il recipiente contiene acqua ed olio, otterremo stime di volume molto diverse misurando la concentrazione nella fase acquosa, o in quella oleosa, o in una emulsione dei due. Dalla concentrazione nell'emulsione stimeremo sempre correttamente il volume del recipiente. Misurando nella fase acquosa, per un composto molto idrofilo stimeremo un volume uguale a quello

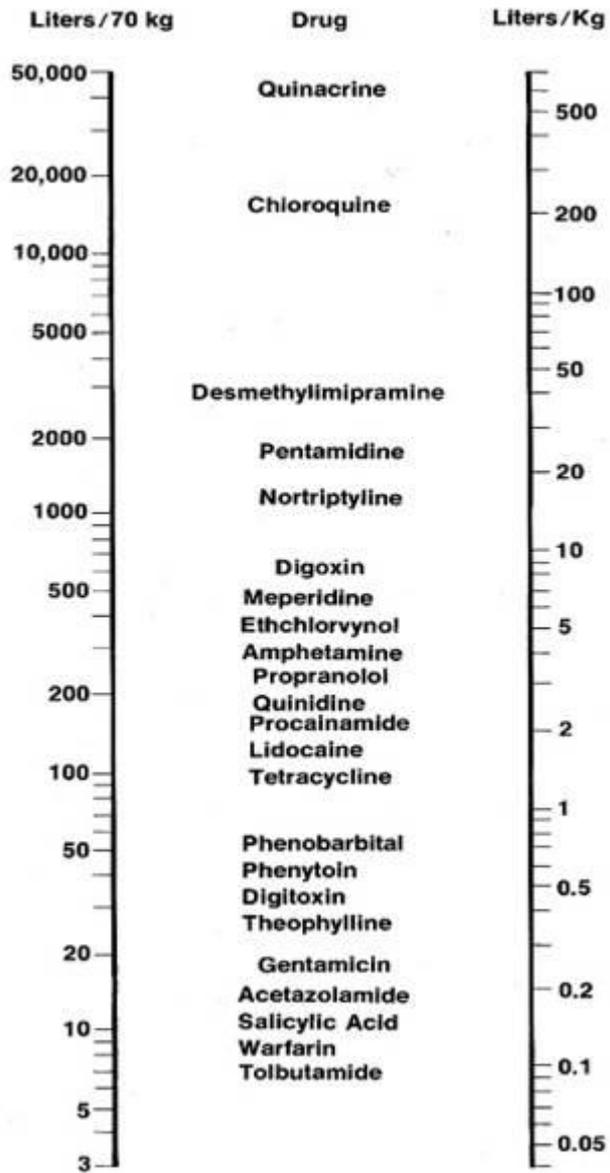
della fase acquosa, mentre per un composto molto lipofilo stimeremo un volume enorme (C molto piccola perché il composto è stato «sequestrato» dall'olio). In pratica misureremo il volume di acqua nel quale il colorante dovrebbe distribuirsi per determinare la concentrazione finale che si riscontra nella fase acquosa, che viene definito *volume apparente di distribuzione*, V_d . Questa misura è di grande utilità operativa perché ci permette di trascurare la presenza di lipidi in un compartimento, «sostituendoli» con un volume di acqua «equivalente» ai fini della distribuzione del composto in esame. È ovvio, ma importante, che il V_d può essere diverso per composti diversi.

$$V = Q / C$$

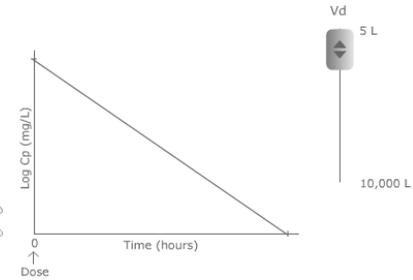
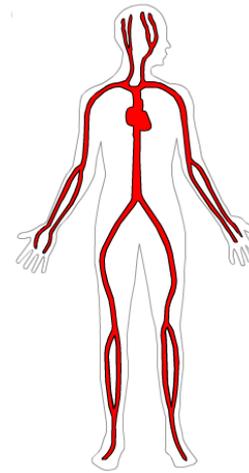
$$C = Q / V$$

$$Q = C * V$$

(dose di carico)



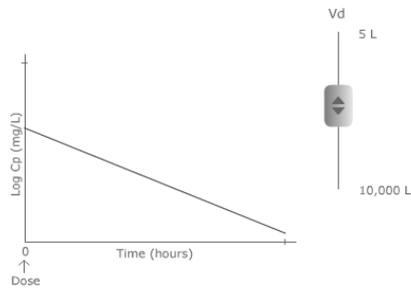
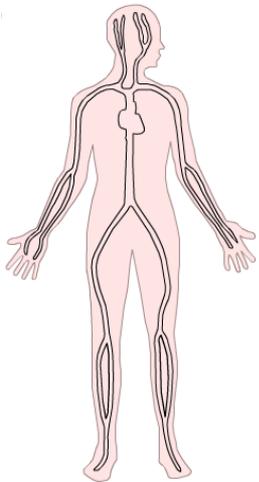
$$T_{1/2} = 0.693 V_d / CL$$



Amount in body = $V_d \times$ plasma concentration

$$Ab = V_d \times C_p$$

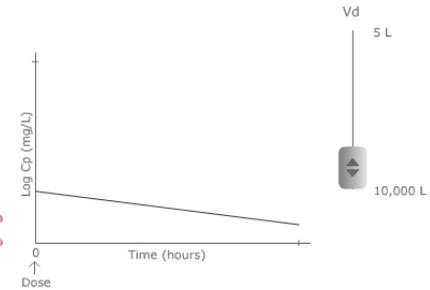
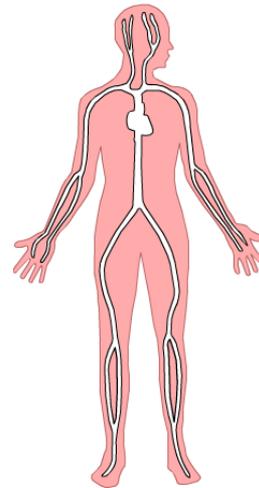
$$V_d = \frac{Ab}{C_p}$$



Amount in body = $V_d \times$ plasma concentration

$$Ab = V_d \times C_p$$

$$V_d = \frac{Ab}{C_p}$$



Amount in body = $V_d \times$ plasma concentration

$$Ab = V_d \times C_p$$

$$V_d = \frac{Ab}{C_p}$$

Metabolismo (xenobiotics)

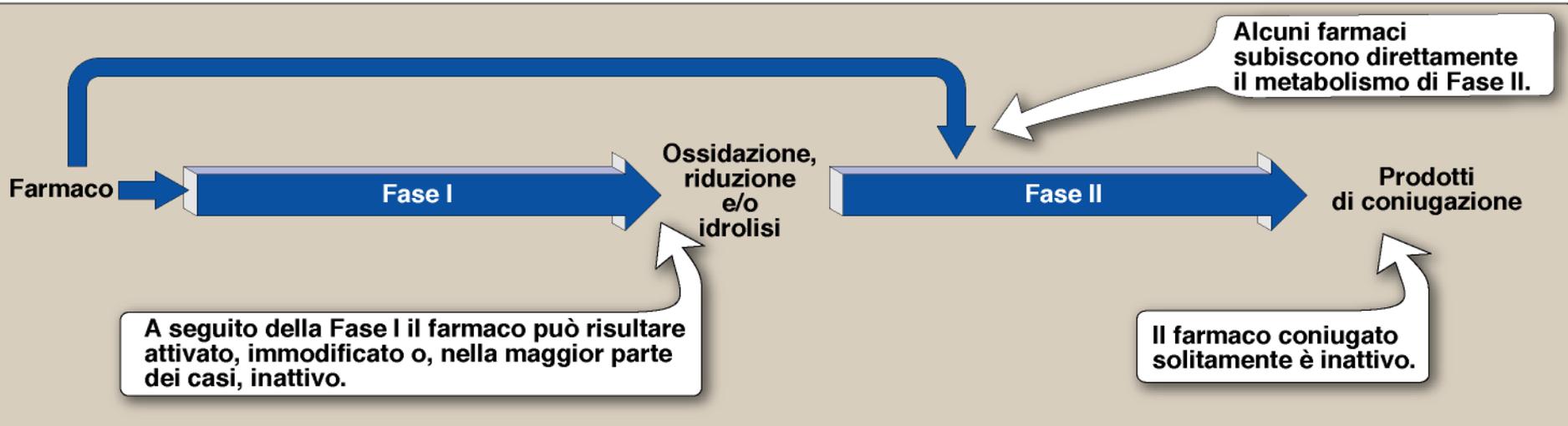
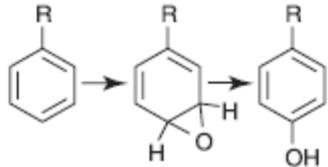
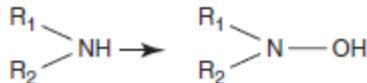
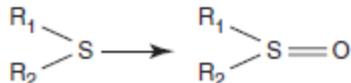
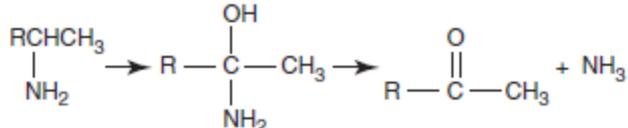
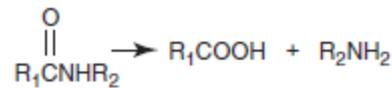
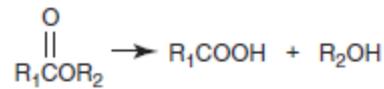
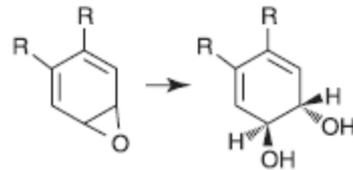


Table 3-2

Major Reactions Involved in Drug Metabolism

	Reaction	Examples
I. Oxidative reactions		
<i>N</i> -Dealkylation	$\text{RNHCH}_3 \rightarrow \text{RNH}_2 + \text{CH}_2\text{O}$	Imipramine, diazepam, codeine, erythromycin, morphine, tamoxifen, theophylline, caffeine
<i>O</i> -Dealkylation	$\text{ROCH}_3 \rightarrow \text{ROH} + \text{CH}_2\text{O}$	Codeine, indomethacin, dextromethorphan
Aliphatic hydroxylation	$\text{RCH}_2\text{CH}_3 \rightarrow \text{RCHOHCH}_3$	Tolbutamide, ibuprofen, phenobarbital, meprobamate, cyclosporine, midazolam
Aromatic hydroxylation		Phenytoin, phenobarbital, propranolol, ethinyl estradiol, amphetamine, warfarin
<i>N</i> -Oxidation	$\text{RNH}_2 \rightarrow \text{RNHOH}$ 	Chlorpheniramine, dapsone, meperidine
<i>S</i> -Oxidation		Cimetidine, chlorpromazine, thioridazine, omeprazole
Deamination		Diazepam, amphetamine

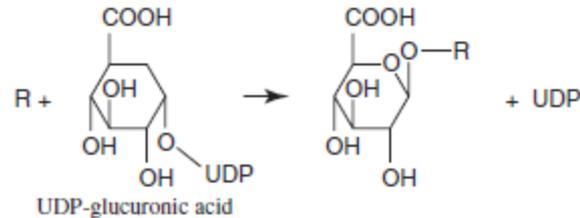
II. Hydrolysis reactions



Carbamazepine

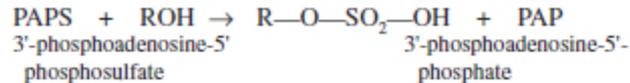
Procaine, aspirin, clofibrate, meperidine,
enalapril, cocaine
Lidocaine, procainamide, indomethacin

III. Conjugation reactions
Glucuronidation



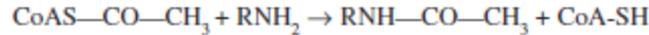
Acetaminophen, morphine, oxazepam, lorazepam

Sulfation



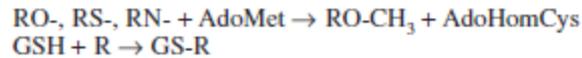
Acetaminophen, steroids, methyldopa

Acetylation



Sulfonamides, isoniazid, dapsone,
clonazepam (see Table 3-3)

Methylation
Glutathione
conjugation



L-Dopa, methyldopa, mercaptopurine, captopril
Adriamycin, fosfomycin, busulfan

Reazione

Substrato

Idrossilazione aromatica

Lignocaina

Idrossilazione alifatica

Pentobarbital

Eossidazione

Benzo(a)pirene

Deaminazione ossidativa

Amfetamina

N-Ossidazione

2-acetilaminofluorene

3-metilpiridina

S-Ossidazione

Clorpromazina

N-Dealchilazione

Diazepam

O-Dealchilazione

Codeina

S-Dealchilazione

6-metiltiopurina

Ossidazione dei fosfotionati

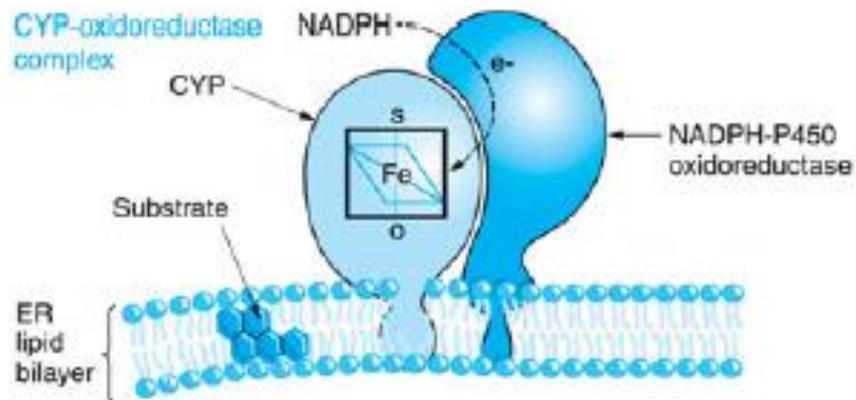
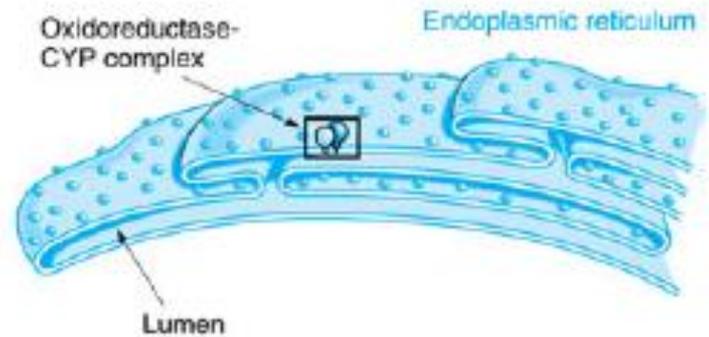
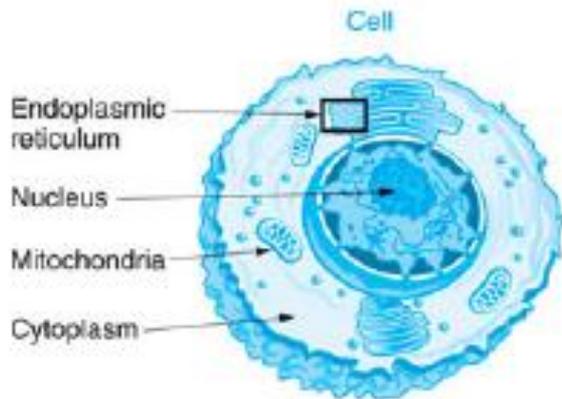
Parathion

Dealogenazione

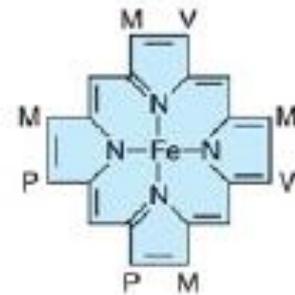
Alotano

Ossidazione alcoolica

Etanolo



Iron-protoporphyrin IX (Heme)



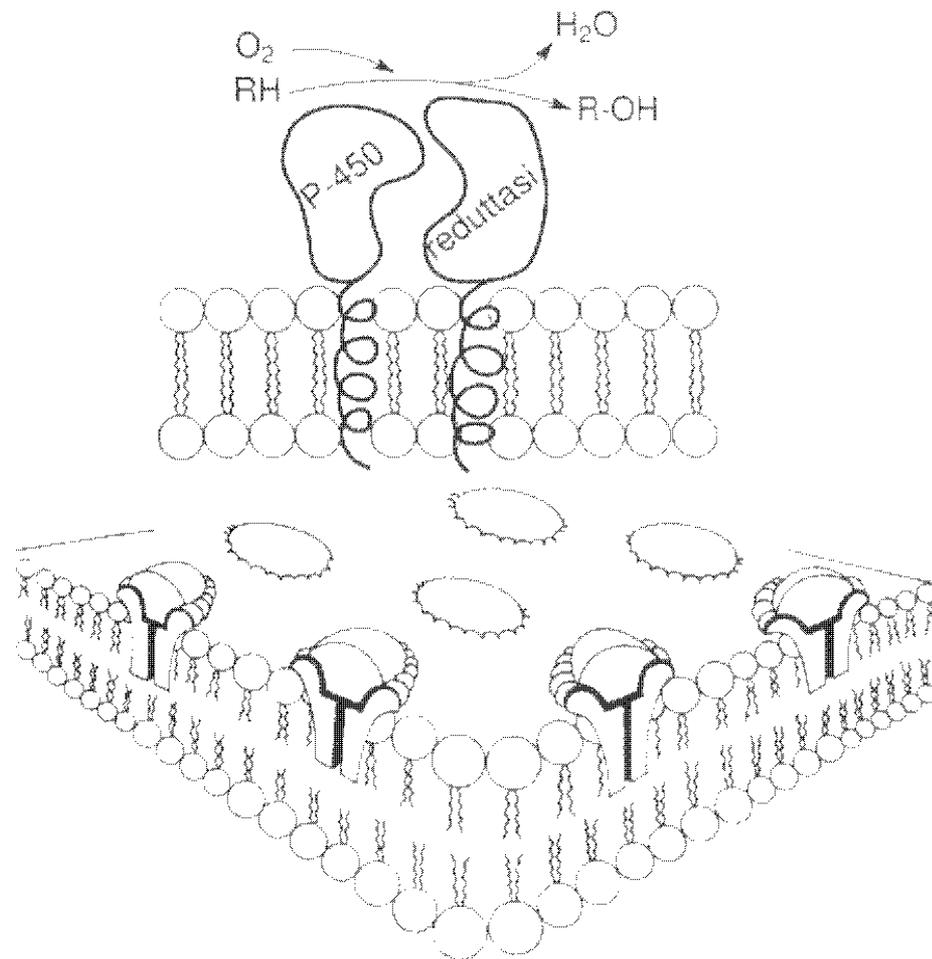


Fig. 36.2. Disposizione spaziale del sistema di ossidasi miste microsomiali sul reticolo endoplasmatico liscio. (Da D.W. Nebert, H.J. Eisen, M. Negishi, M.A. Lang, L.M. Hjelmeland, *Genetic mechanisms controlling the induction of polysubstrate monooxygenase (P-450) activities*, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 21: 431-462, 1981).

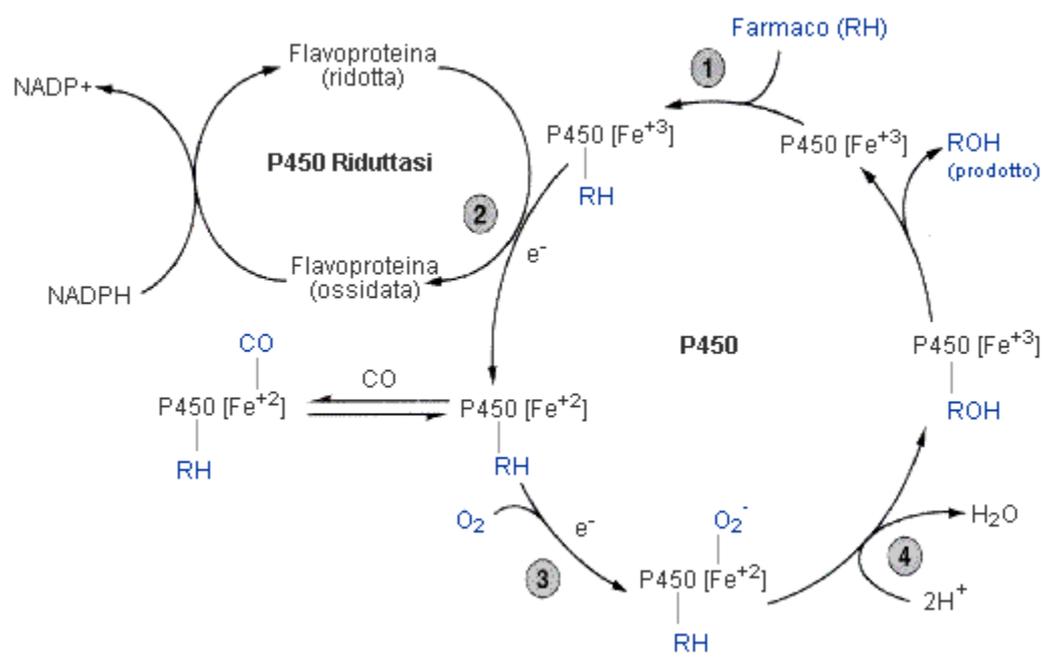
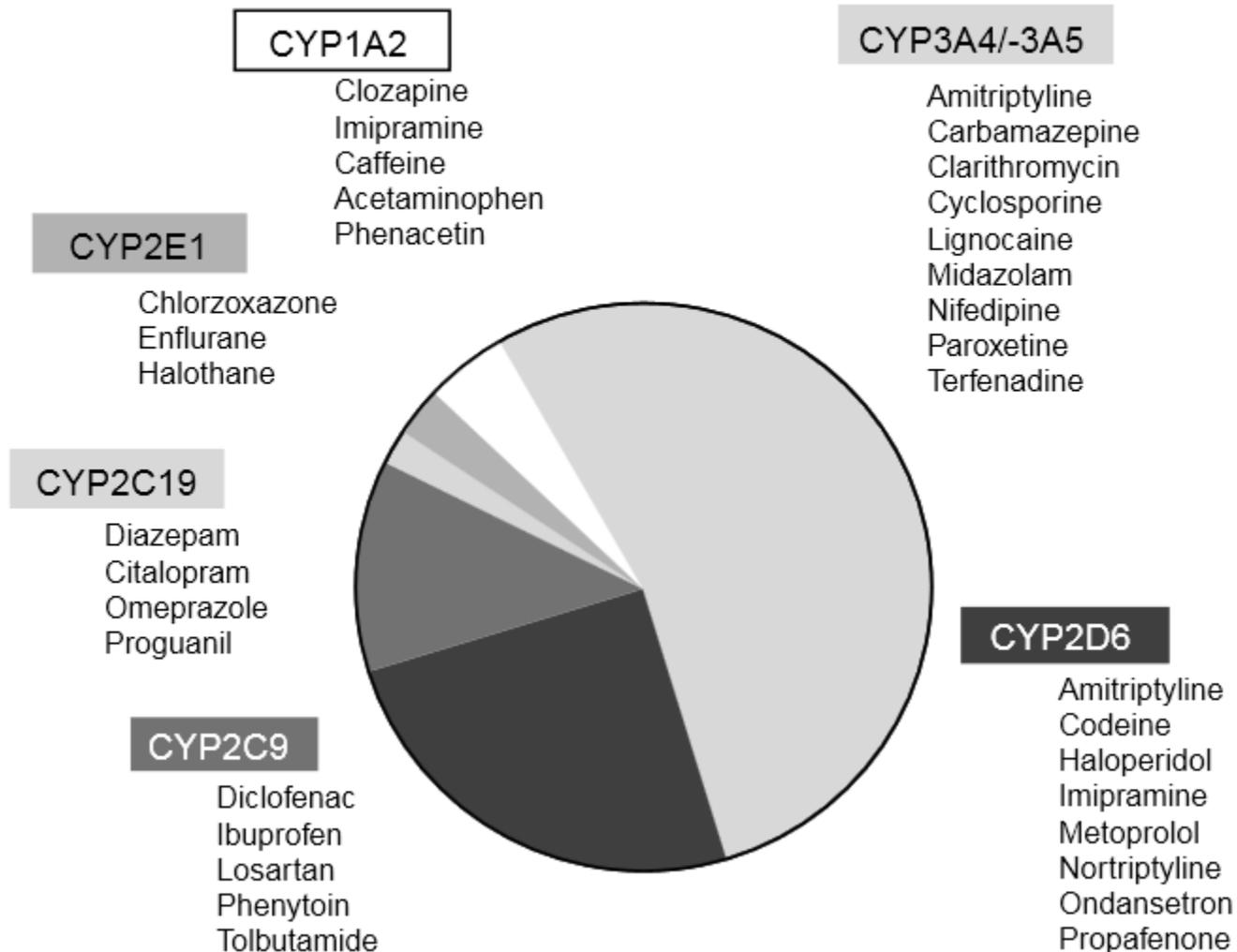


Figure 3. Major detoxification activities in drug metabolism. Reprinted from Iarovici (1997) with permission.¹¹



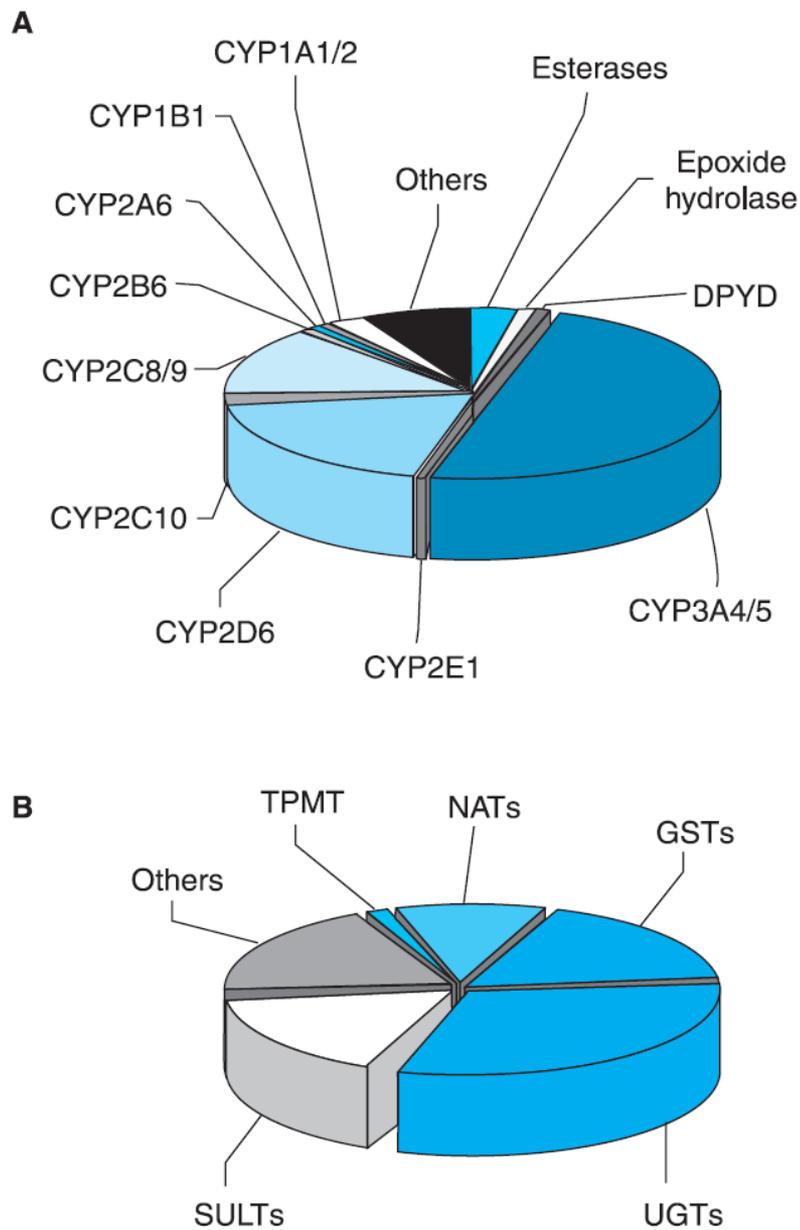
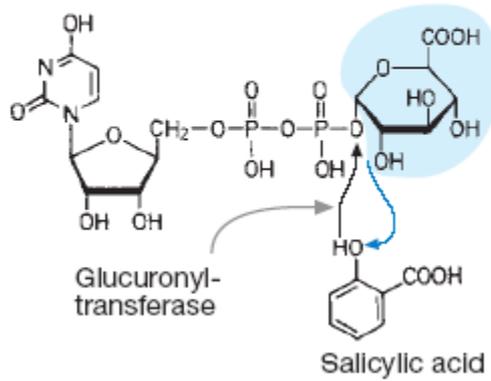


FIGURE 3–2 *The fraction of clinically used drugs metabolized by the major phase 1 and phase 2 enzymes.* The relative size of each pie section represents the estimated percentage of drugs metabolized by the major phase 1 (panel **A**) and phase 2 (panel **B**) enzymes. In some cases, more than a single enzyme is responsible for metabolism of a single drug. CYP, cytochrome P450; DPYD, dihydropyrimidine dehydrogenase; GST, glutathione-S-transferase; NAT, N acetyltransferase; SULT, sulfotransferase, TPMT, thiopurine methyltransferase; UGT, UDP-glucuronosyltransferase.

Tab. 36.2. Reazioni di fase II.

Reazione	Enzima	Gruppo funzionale
Glicurono- coniugazione	UDP-glicuronil- transferasi	$-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$
Glicosilazione	UDP-glicosil- transferasi	$-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{SH}$
Sulfatazione	Sulfotransferasi	$-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$
Metilazione	Metiltransferasi	$-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$
Acetilazione	Acetiltransferasi	$-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$
Coniugazione con glutazione	Glutazione-S- transferasi	Epossido organico
Coniugazione con aminoacidi	—	$-\text{COOH}$
Coniugazione con acidi grassi	—	$-\text{OH}$
Condensazione	—	Vario

UDP- α -Glucuronic acid



3'-Phosphoadenine-5'-phosphosulfate

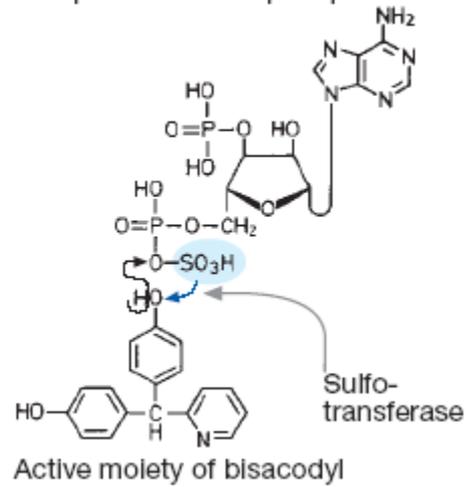


Table 3–3

Indications and Unwanted Side Effects of Drugs Metabolized by N-Acetyltransferases

Drug	Indication	Major Side Effects
Acebutolol	Arrhythmias, hypertension	Drowsiness, weakness, insomnia
Amantadine	Influenza A, parkinsonism	Appetite loss, dizziness, headache, nightmares
Aminobenzoic acid	Skin disorders, sunscreens	Stomach upset, contact sensitization
Aminoglutethimide	Adrenal cortex carcinoma, breast cancer	Clumsiness, nausea, dizziness, agranulocytosis
Aminosalicyclic acid	Ulcerative colitis	Allergic fever, itching, leukopenia
Amonafide	Prostate cancer	Myelosuppression
Amrinone	Advanced heart failure	Thrombocytopenia, arrhythmias
Benzocaine	Local anesthesia	Dermatitis, itching, rash, methemoglobinemia
Caffeine	Neonatal respiratory distress syndrome	Dizziness, insomnia, tachycardia
Clonazepam	Epilepsy	Ataxia, dizziness, slurred speech
Dapsone	Dermatitis, leprosy, AIDS-related complex	Nausea, vomiting, hyperexcitability, methemoglobinemia, dermatitis
Dipyrrone (metamizole)	Analgesic	Agranulocytosis
Hydralazine	Hypertension	Hypotension, tachycardia, flushing, headache
Isoniazid	Tuberculosis	Peripheral neuritis, hepatotoxicity
Nitrazepam	Insomnia	Dizziness, somnolence
Phenelzine	Depression	CNS excitation, insomnia, orthostatic hypotension, hepatotoxicity
Procainamide	Ventricular tachyarrhythmia	Hypotension, systemic lupus erythematosus
Sulfonamides	Antibacterial agents	Hypersensitivity, hemolytic anemia, fever, lupus-like syndromes

Tab. 36.3. Effetto di un pretrattamento (48 ore) con farmaci ad azione centrale sulla tossicità della stricnina.

Pretrattamento	N° animali	N° ratti in convulsione	N° ratti morti	Mortalità (%)
1. Controlli	45	36	34	76
2. Fenobarbital	24	1	0	0
3. Fenaglicolo	23	3	2	9
4. Glutetimide	24	4	2	8
5. Tiopental	16	5	3	18
6. Niketamide	24	8	7	19
7. Primidone	16	6	4	25
8. Difenilidantoina	16	7	5	31
9. Uretano	16	9	7	44
10. Meprobamato	16	9	8	50
11. Carisoprodolo	16	11	9	55
12. Pentobarbital	16	11	10	62

Tab. 36.4. Effetto di un pretrattamento (48 ore) con farmaci ad azione centrale sul tempo di sonno da pentobarbital.

Pretrattamento	Tempo di sonno (minuti) Media \pm deviazione standard	Variazione (%)
1. Controlli	82 \pm 2,8	
2. Fenaglicodolo	13 \pm 3,1	- 84
3. Glutetimide	26 \pm 4,1	- 68
4. Tiopental	22 \pm 3,8	- 73
5. Fenobarbital	28 \pm 3,2	- 66
6. Niketamide	36 \pm 3,4	- 56
7. Meprobamato	46 \pm 4,6	- 44
8. Pentobarbital	47 \pm 4,8	- 43
9. Clorbutolo	51 \pm 6,1	- 37
10. Clorpromazina	49 \pm 4,5	- 40
11. Fluopromazina	55 \pm 4,6	- 33
12. Uretano	52 \pm 6,3	- 37
13. Fenitoina	58 \pm 5,4	- 29
14. Esobarbital	56 \pm 5,8	- 31
15. Primidone	62 \pm 6,3	- 26
16. Mefenesina dicarbammato	66 \pm 5,3	- 19
17. Carisoprodolo	66 \pm 4,5	- 19

Tab. 36.5. Sostanze inducenti le biotrasformazioni epatiche nell'animale.

Classificazione	Esempio	Uso/Origine
Farmaci	Fenobarbital Rifampicina, Triacetiloleandomicina	Sedativo / ipnotico Antibiotici
Insetticidi	DDT, aldrin, lindano	Pesticidi
Idrocarburi policiclici aromatici	Benzo(a)pirene, 3-metilcolantrene, Benzantracene	Inquinanti ambientali ritrovati in prodotti di combustione di uso domestico ed industriale. Distillazione del petrolio
Alcool	Etanolo	Disinfettanti della pelle. Bevande
Idrocarburi alogenati	TCDD	Contaminanti di erbicidi e defoglianti
Additivi alimentari	Idrossianisolo butilato	Antiossidanti degli alimenti

Tab. 36.6. Caratteristiche degli effetti del fenobarbital e degli idrocarburi policiclici aromatici sul fegato e sul corredo enzimatico biotrasformativo.

Caratteristiche	Fenobarbital	Idrocarburi policiclici aromatici
Inizio degli effetti	8-12 ore	3-6 ore
Tempo dell'effetto massimo	3-5 giorni	24-48 ore
Persistenza dell'induzione	5-7 giorni	5-12 giorni
Epatomegalia	+++	+
Sintesi proteica	+++	+
Sintesi fosfolipidica	+++	n.e.
Citocromo P450	++	n.e.
Citocromo P448	n.e.	++
NADPH cit. P450 reduttasi	++	n.e.
N-demetilazione	++	n.e.
Idrossilazione alifatica	++	n.e.
Idrossilazione degli idrocarburi policiclici	+	++
Dealogenazione riduttiva	++	n.e.
Epossido idrolasi	++	+
Coniugazione con:		
UDPG	++	+
glutazione	+	+

+ = aumento lieve; ++ = aumento; +++ = aumento spiccato; n.e. = nessun effetto.

Tab. 36.7. Differenti meccanismi induttivi di alcuni isoenzimi del citocromo P450.

Isoenzima del citocromo P450	Induttore	Meccanismo di induzione
IA1	Diossine (es: TCDD), benzo(a)pirene, idrocarburi policiclici aromatici	Attivazione trascrizionale mediante il legame e l'attivazione del recettore Ah
IA2	3-metilcolantrene dell'mRNA	Stabilizzazione
IIIA1	Desametasone	Attivazione trascrizionale
IIB1/IIB2	Fenobarbital	Attivazione trascrizionale
IIE1	Etanolo, acetone, isoniazide	Stabilizzazione delle proteine

Table 3–4

Nuclear Receptors that Induce Drug Metabolism

Receptor	Ligands
Aryl hydrocarbon receptor (AHR)	Omeprazole
Constitutive androstane receptor (CAR)	Phenobarbital
Pregnane X receptor (PXR)	Rifampin
Farnesoid X receptor (FXR)	Bile acids
Vitamin D receptor	Vitamin D
Peroxisome proliferator activated receptor (PPAR)	Fibrates
Retinoic acid receptor (RAR)	<i>all-trans</i> -Retinoic acid
Retinoid X receptor (RXR)	<i>9-cis</i> -Retinoic acid

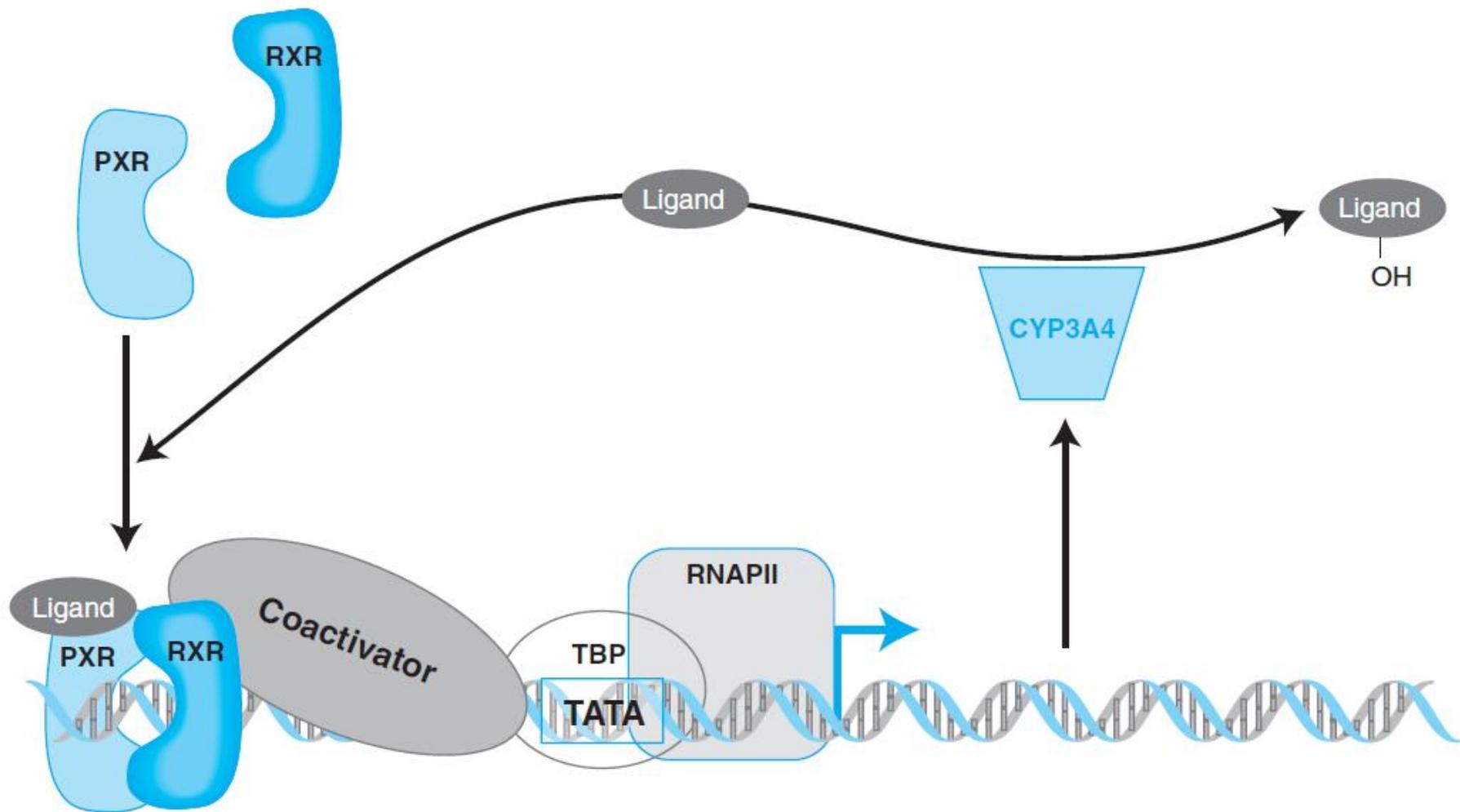
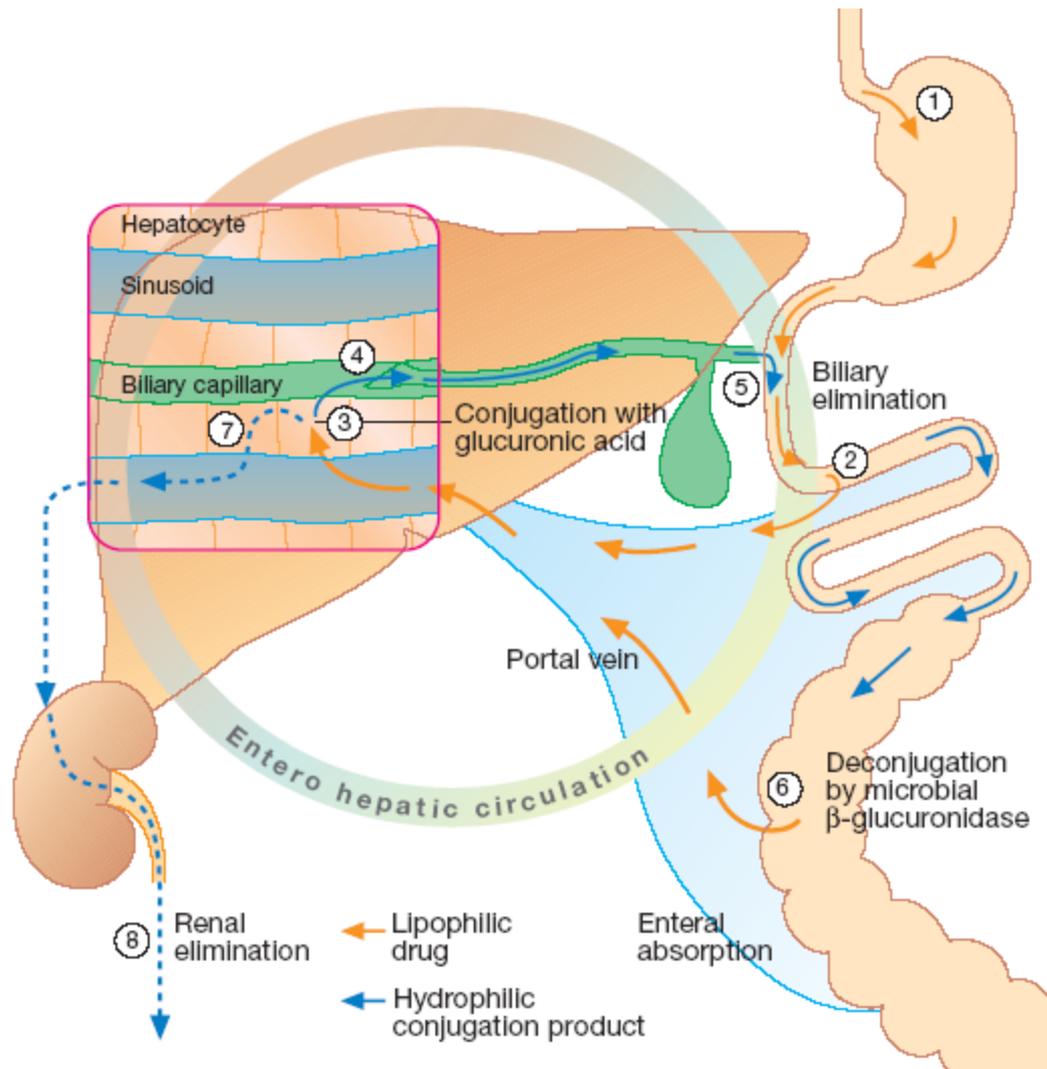


FIGURE 3–5 *Induction of drug metabolism by nuclear receptor–mediated signal transduction.* When a drug such as atorvastatin (Ligand) enters the cell, it can bind to a nuclear receptor such as the pregnane X receptor (PXR). PXR then forms a complex with the retinoid X receptor (RXR), binds to DNA upstream of target genes, recruits coactivator (which binds to the TATA box binding protein, TBP), and activates transcription. Among PXR target genes are CYP3A4, which can metabolize the atorvastatin and decrease its cellular concentration. Thus, atorvastatin induces its own metabolism, undergoing both ortho- and para-hydroxylation.

Tab. 36.8. Alcuni fra i più comuni farmaci e xenobiotici in grado di inibire il metabolismo attraverso un legame con il citocromo P450.

Composti azotati	Composti non-azotati
SKF 525A	Isosafrolo
Fenfluramide	Butossido di piperonile
Isoniazide	
Metadone	
Sulfanilamide	
Fenmetrazina	
Triacetiloleandomicina	
Amfetamine	
Cimetidina	
Desimipramina	



Controllo della concentrazione plasmatica dei farmaci

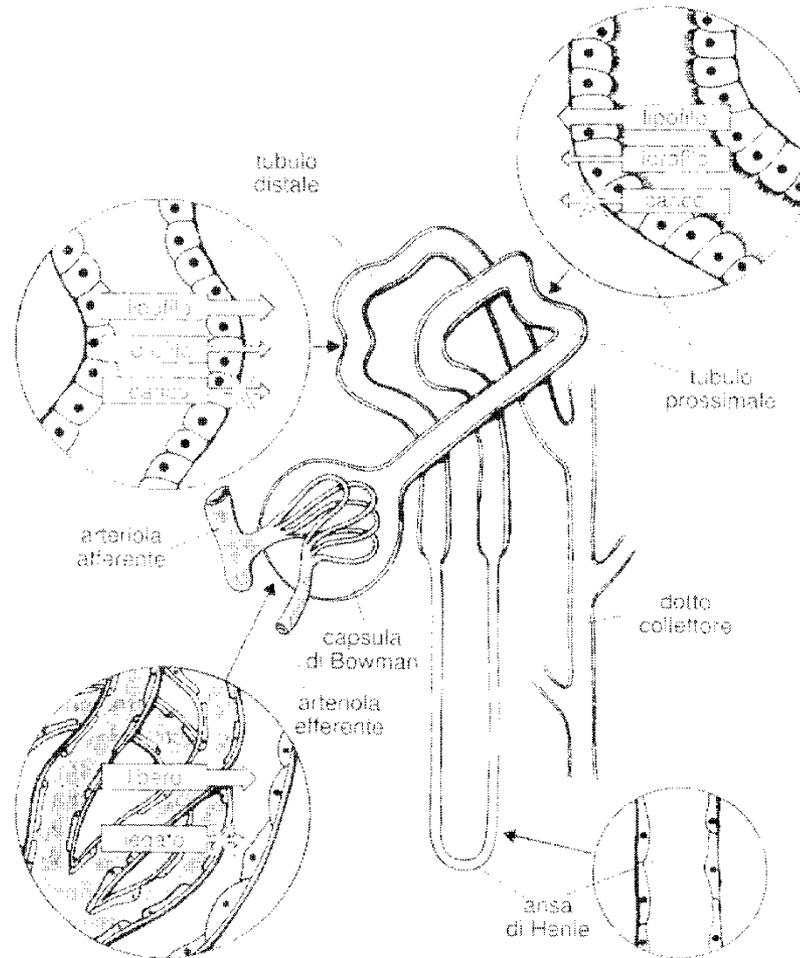


Fig. 35.4. Illustrazione dei movimenti dei farmaci nel percorso lungo il nefrone.

Clearance della creatinina
(composto solo filtrato)
viene utilizzata come indice
di funzionalità renale
(filtrazione glomerulare)

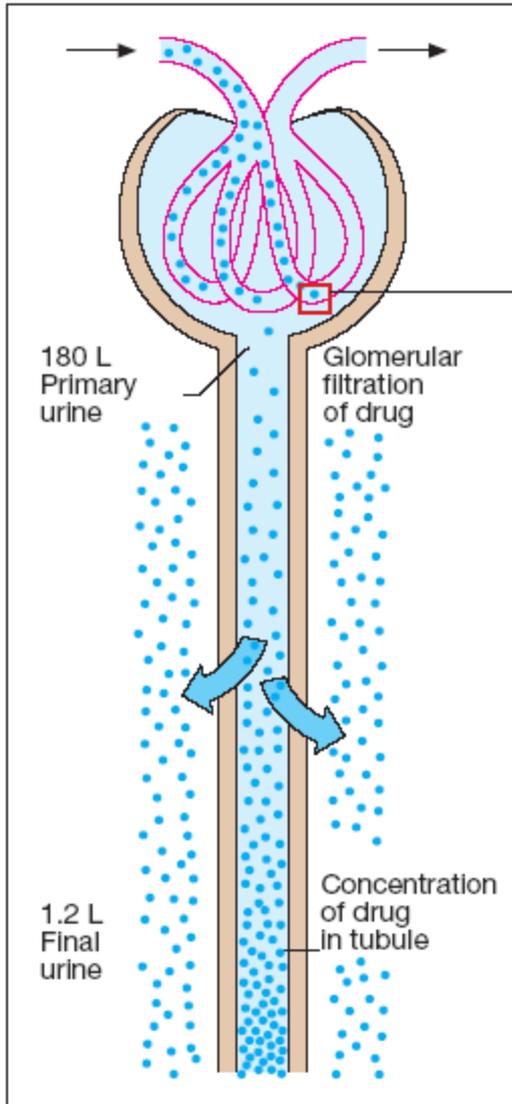


Clarence: volume di plasma dal quale viene rimosso il farmaco
Nella unita di tempo ml/min

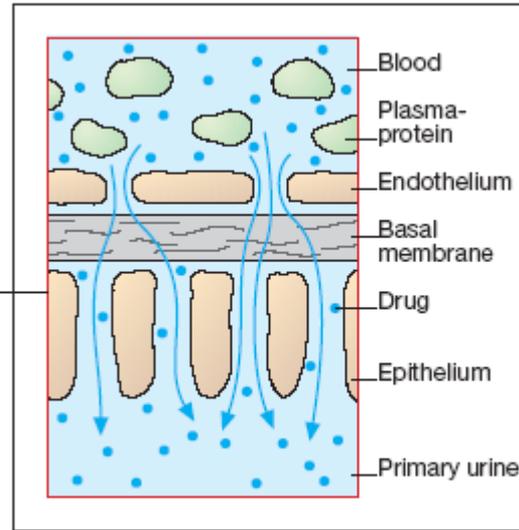
Velocita somministrazione = clearance x C

$$CL_{\text{tot}} = CL_{\text{renale}} + CL_{\text{epatica}} + \text{etc}$$

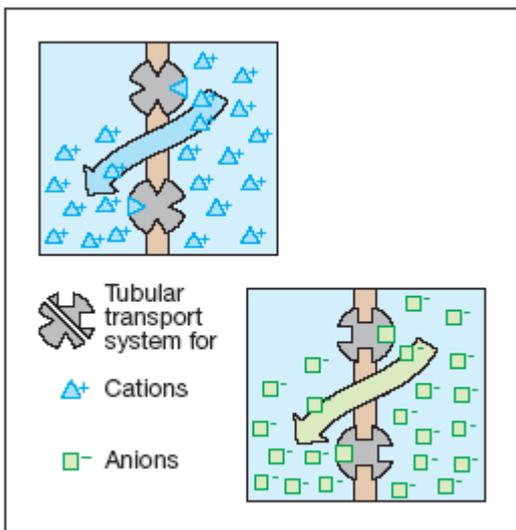
$$T_{1/2} = 0.693 V_d / CL$$



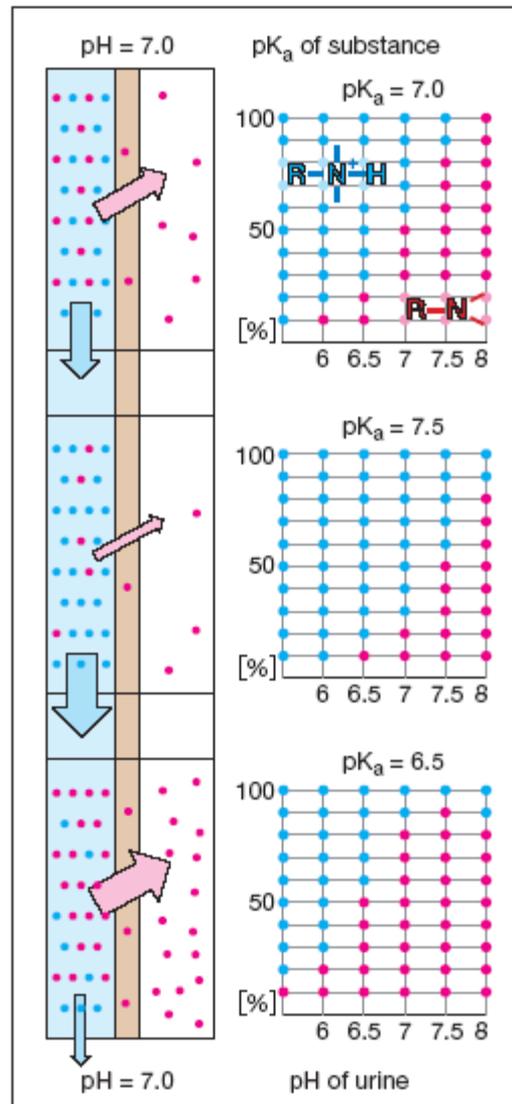
A. Filtration and concentration



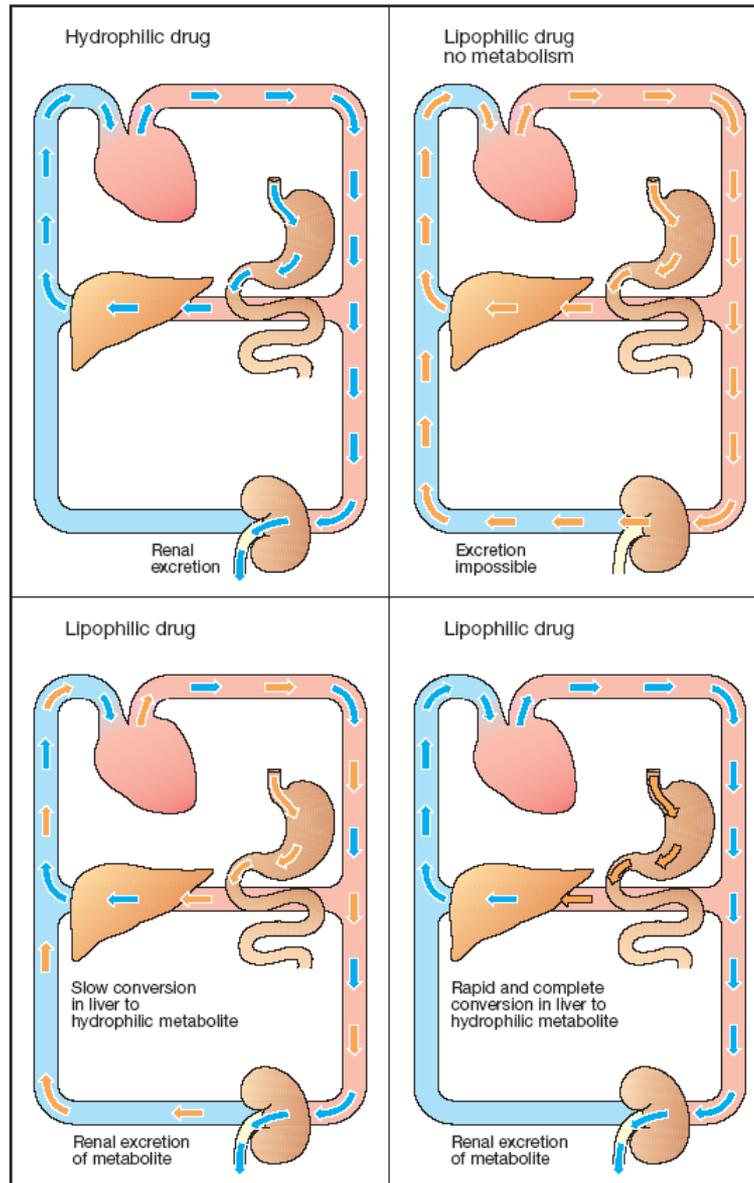
B. Glomerular filtration



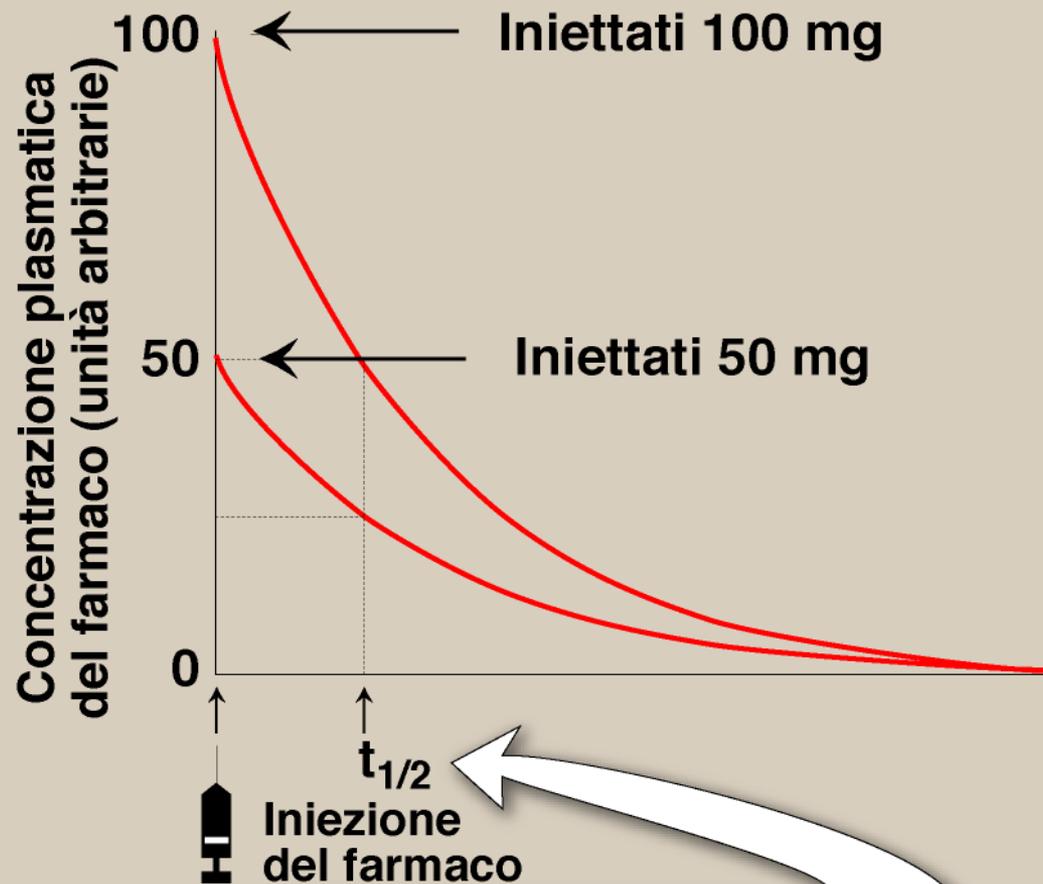
C. Active secretion



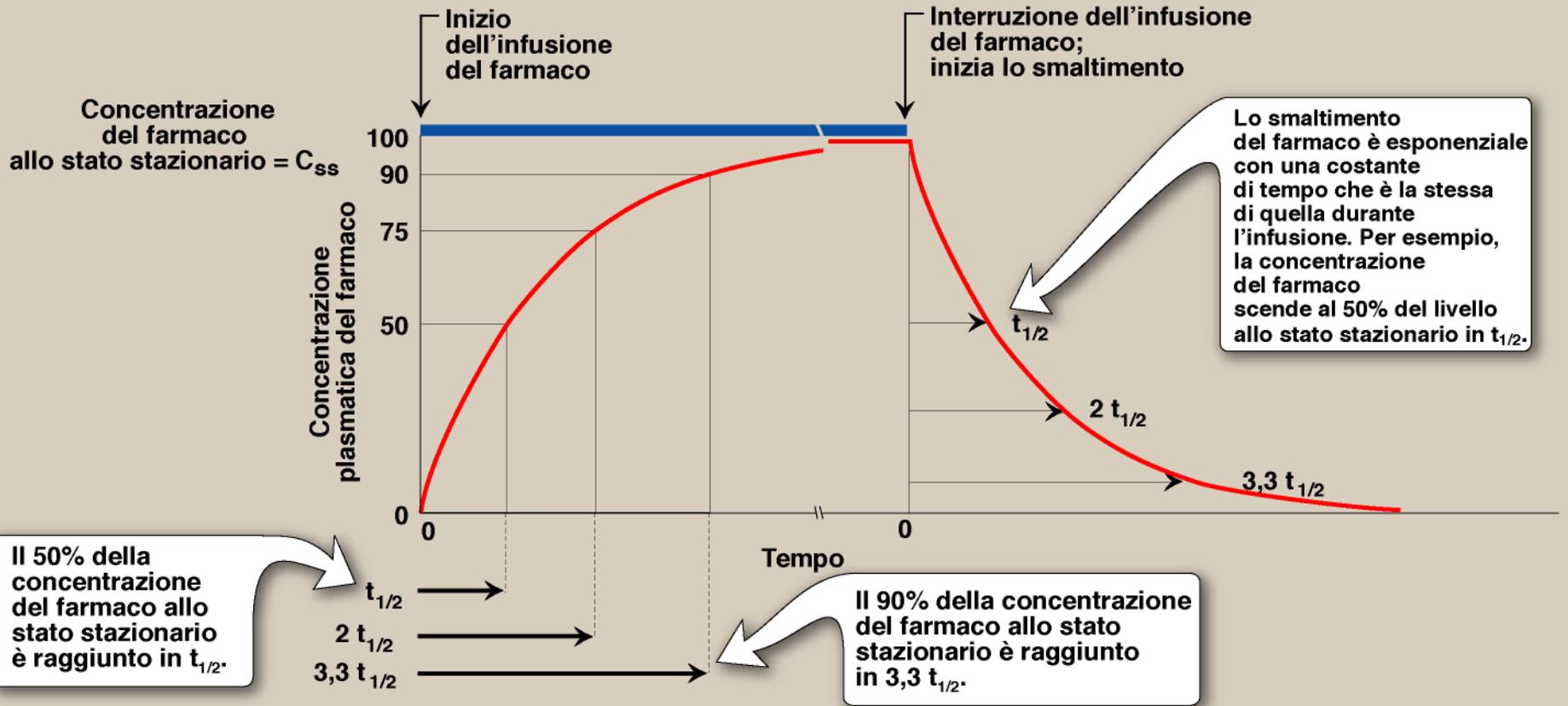
D. Tubular reabsorption



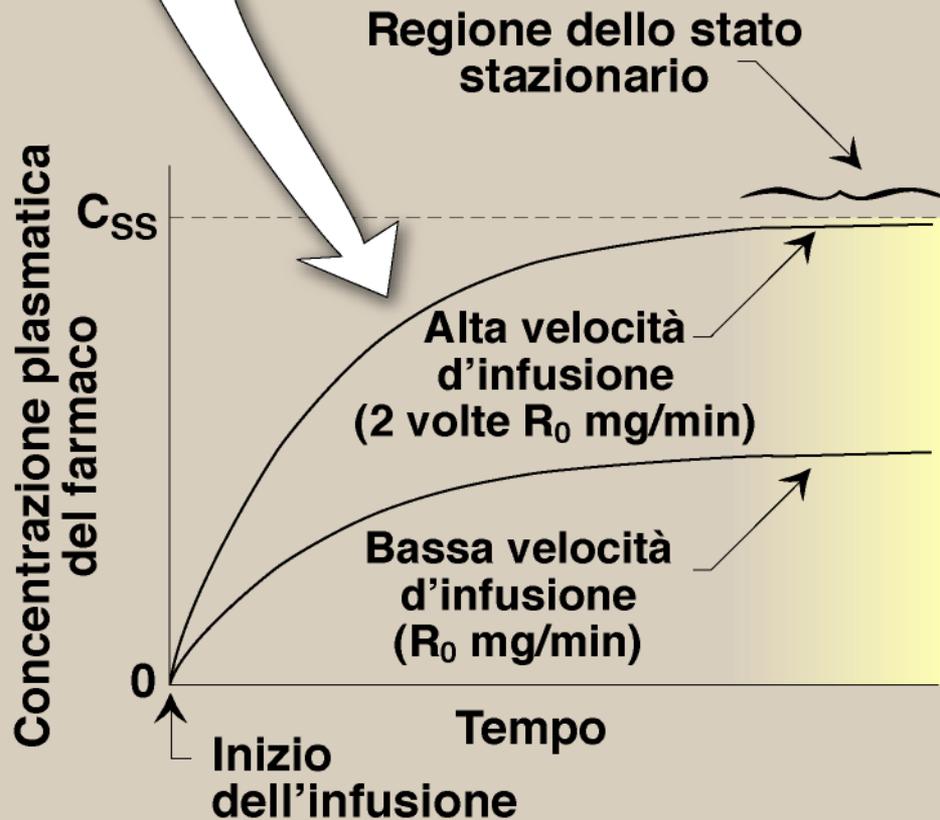
A. Elimination of hydrophilic and hydrophobic drugs

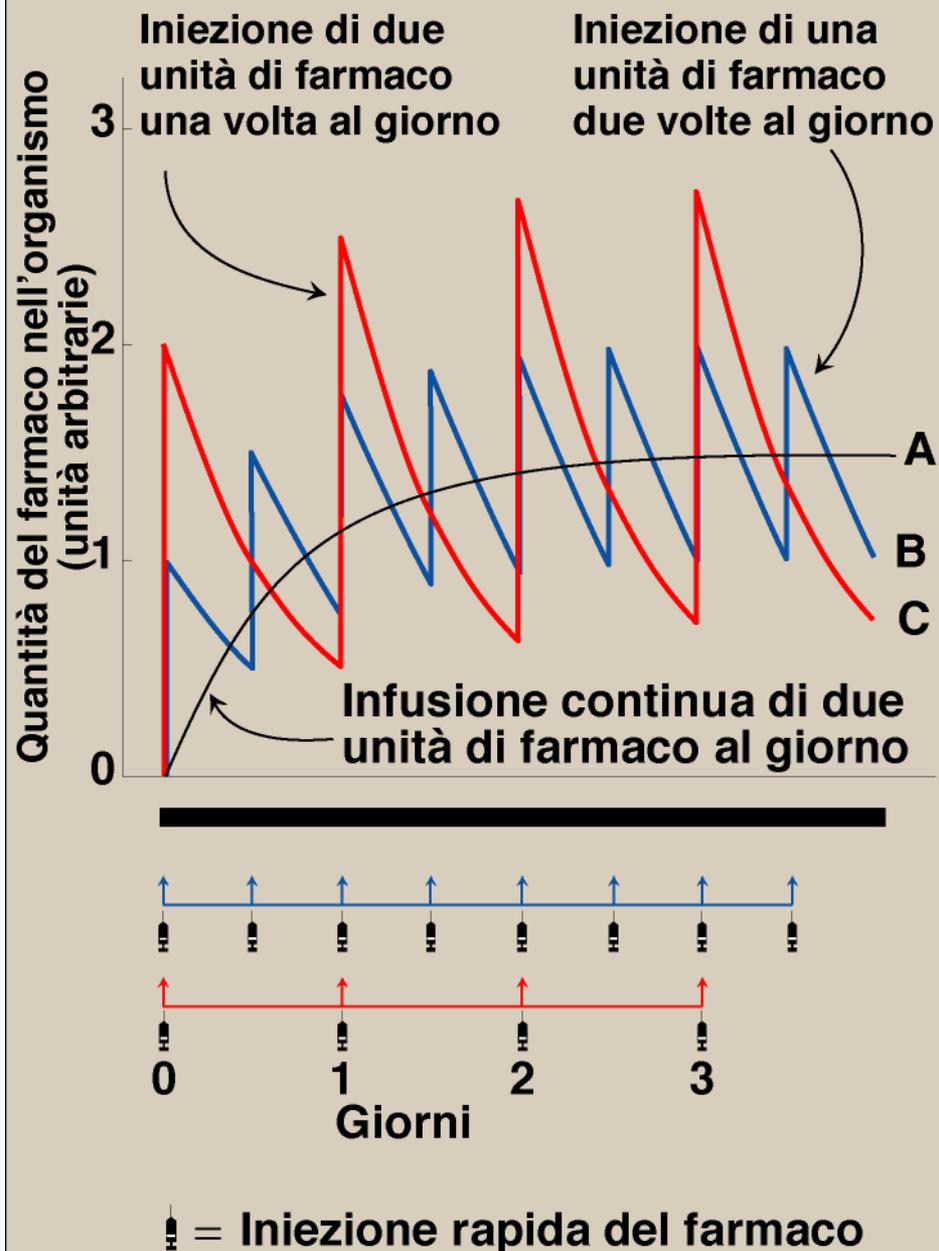


Il tempo di dimezzamento ($t_{1/2}$) di un farmaco non dipende dalla grandezza della dose somministrata.



Nota: una velocità d'infusione più rapida non modifica il tempo necessario per raggiungere lo stato stazionario; cambia solamente la concentrazione allo stato stazionario (C_{ss}).



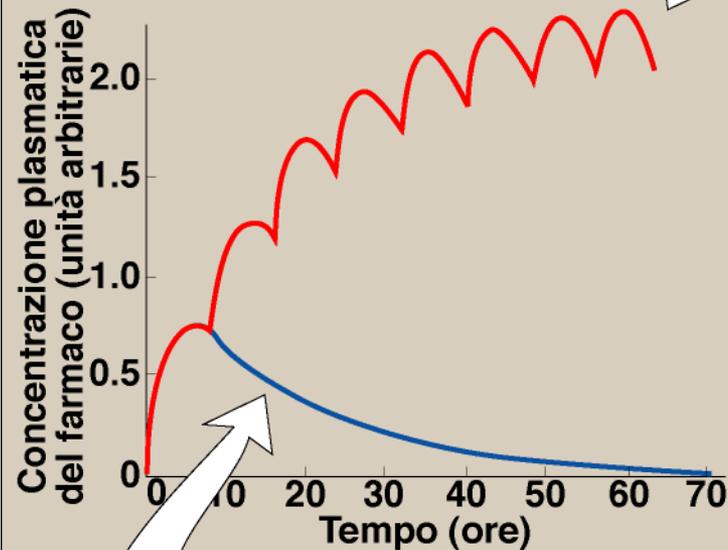


$$Q = C * V$$

(dose di carico)

DOSE FISSA RIPETUTA

La somministrazione orale ripetuta dà luogo a oscillazioni delle concentrazioni plasmatiche che sono influenzate sia dalla velocità di assorbimento sia dalla velocità di eliminazione del farmaco.



DOSE FISSA SINGOLA

Una singola dose del farmaco data per via orale dà luogo a un singolo picco della concentrazione plasmatica seguito da un progressivo declino dei livelli del farmaco.