

Farmacologia generale

Prof.ssa Dabbeni-Sala

Farmacocinetica qualitativa:

- **Assorbimento** ⇒ passaggio del farmaco dal sito di somministrazione al plasma.
- **Distribuzione** ⇒ passaggio del farmaco dal plasma al sito di azione.
- **Eliminazione**
 - **Biotrasformazione o metabolismo** ⇒ facoltativo
 - **Escrezione** ⇒ obbligatoria

Farmacocinetica:

- **Diffusione passiva** ⇒ passaggio di un farmaco attraverso una membrana biologica dovuto ad una differenza di concentrazione ai due lati di una membrana. Sostanze lipofile, sostanze idrofile con $pM < 150$. Non saturabile, bidirezionale, importante soprattutto nell'assorbimento.
- **Filtrazione** ⇒ passaggio di farmaci attraverso pori al seguito di flusso acquoso dovuto a differenza di pressione idrostatica e osmotica. Non saturabile, unidirezionale, importante nella distribuzione, nell'eliminazione renale e nell'assorbimento (somministrazione intramuscolare e sottocutanea).
- **Trasporto** ⇒ passaggio di un farmaco idrofilico attraverso una membrana biologica con l'aiuto di un trasportatore proteico normalmente usato da ioni, nutrienti o cataboliti naturali. Trasportatori: canali (passivi) e carriers (attivi o passivi). Importante soprattutto nell'eliminazione (perché aspecifico) (e nell'assorbimento di farmaci molto simili a sostanze naturalmente assorbite per trasporto). Trasporto in ⇒ specifico; trasporto out ⇒ aspecifico.
 - **Attivo** ⇒ orientato, contro gradiente, richiede energia, saturabile.
 - **Passivo** (diffusione facilitata) ⇒ non orientato, secondo gradiente, non richiede energia, saturabile.
- **Transcitosi** ⇒ passaggio attraverso la barriera cellulare di molecole con pM superiore ai 900 dalton. Consta di fagocitosi o endocitosi mediata da recettore o endocitosi aspecifica (pinocitosi) + esocitosi. È importante soprattutto per il passaggio delle Ig materne attraverso la barriera placentare. È saturabile.

Assorbimento – vie di somministrazione:

- Enterali
 - Orale
 - Sublinguale
 - Rettale
- Parenterali

- *Naturali*
 - Transcutanea
 - Transmucosa
 - Inalatoria
- *Artificiali*
 - Endovenosa
 - Intramuscolare
 - Sottocutanea
 - Intraperitoneale
 - Intrarteriosa
 - Intratecale

Fattori determinanti l'assorbimento enterale:

- Proprietà chimico-fisiche del farmaco ⇒ meccanismo di assorbimento principale: diffusione passiva (sostanze idrofile con $pM < 150$ Da, non elettroliti ed elettroliti deboli non dissociati lipofili ma non troppo)
- Anatomia e fisiologia dell'apparato digerente
 - Bocca ⇒ farmaci acidi deboli lipofili; poco assorbimento; entrata in circolo sistemico + bypass metabolismo epatico ⇒ > rapidità d'azione.
 - Stomaco ⇒ farmaci acidi deboli lipofili.
 - Intestino tenue ⇒ farmaci basici deboli e, più lentamente, farmaci acidi deboli con $pK_a < pH$ (per intrappolamento, vasta superficie assorbente, alto tempo di permanenza).
 - *Ampiezza della superficie assorbente* ⇒ legge di Fick.
 - *pH* ⇒ a pH acido vengono assorbiti gli acidi deboli, a pH basico vengono assorbite le basi deboli.
 - *Flusso sanguigno* ⇒ mantenimento del gradiente di concentrazione.
 - *Presenza di trasportatori* ⇒ vengono trasportati farmaci molto simili a zuccheri, AA, basi pirimidiniche, basi organiche, vitamine.
 - *Transcitosi* ⇒ Ig (solo nel feto), tossina botulinica.
 - *Motilità gastro-intestinale* ⇒ motilità gastrica: tempo di svuotamento variabile tra 20 min e 3 h; i liquidi la aumentano. Motilità intestinale: tempo di svuotamento del tenue = 4 h.
 - *Presenza di cibo o feci* ⇒ nello stomaco diminuisce la velocità di assorbimento e la quantità assorbita, nell'intestino aumenta la quantità assorbita. Quanto meno una sostanza permane nello stomaco, tanto più velocemente verrà assorbita a livello intestinale; l'assorbimento è più rapido a stomaco vuoto.
- Biofarmaceutica ⇒ ottimizzazione del farmaco per facilitare il suo assorbimento: rende una sostanza chimica un vero farmaco efficace. Mezzi: modificazione della forma farmaceutica, creazione di pro-farmaci. La biodisponibilità dipende da:

- via di somministrazione \Rightarrow endovenosa = 1 (\Rightarrow max, perché non c'è assorbimento).
- degradazione gastro-intestinale o scarso assorbimento \Rightarrow pH, enzimi, batteri.
- metabolismo epatico \Rightarrow first pass effect.

Forme farmaceutiche:

- **Forme liquide**
 - Soluzioni
 - Emulsioni
 - Sospensioni
- **Forme solide**
 - Capsule
 - Compresse
 - Rivestite
 - Gastroprotette
 - A cessione controllata

Via rettale

Forme farmaceutiche:

- Liquide \Rightarrow clisteri (azione rapida)
- Solide \Rightarrow supposte (azione lenta)

Via transcutanea

Effetti:

- Locali
 - Creme e gel \Rightarrow azione rapida
 - Pomate \Rightarrow azione lenta
- Sistemici
 - Cerotti \Rightarrow azione lenta

Via inalatoria

Forme farmaceutiche:

- Gas \Rightarrow anestetici generali (uso sistemico)
- Aerosol \Rightarrow terapia asma (broncodilatatori, glucocorticoidi, cromoglicato) (uso locale)

Vie transmucose

- Locali
 - Intraoculare
 - Intravaginale
 - Intranasale
- Sistemiche
 - Perlinguale
 - Transuterina
 - Intranasale

Distribuzione:

1. Legame alle proteine plasmatiche \Rightarrow albumina, α_1 -globulina, transferrina, ceruloplasmina, transcortine, $\alpha\beta$ lipoproteine.
2. Passaggio dello xenobiotico (libero) nei fluidi interstiziali \Rightarrow fattori limitanti: uscita dai capillari (continui, fenestrati, discontinui), V_d .
3. Passaggio nei liquidi intracellulari \Rightarrow diffusione passiva (soprattutto), trasporto, endocitosi.
 - Passaggio di barriere (emato-encefalica, emato-liquorale, placentare)

Dipende da:

- Flusso sanguigno
- Affinità dello xenobiotico per i tessuti (accumulo)
- Legame con le proteine plasmatiche
- Presenza di barriere

Escrezione:

- Rene
- Fegato
- Polmoni
- Secrezioni
 - Latte
 - Saliva
 - Sudore
 - Lacrime

Escrezione renale:

- Filtrazione \Rightarrow glomerulo
- Secrezione \Rightarrow tubulo prossimale
- Riassorbimento \Rightarrow tubulo prossimale e distale, dotto collettore

Glomerulo:

- Filtrazione

Tubulo prossimale:

- Riassorbimento
 - Nutrienti \Rightarrow trasporto attivo
 - Ioni
 - Xenobiotici \Rightarrow diffusione semplice
- Secrezione \Rightarrow trasporto attivo
 - Acidi organici (-) \Rightarrow OATP
 - Basi organiche (+) \Rightarrow OCTP
 - Sostanze neutre \Rightarrow glicoproteina P (MRP2)
- Pinocitosi

Tubulo distale e dotto collettore:

- Riassorbimento \Rightarrow ioni e acqua; i farmaci non riassorbiti sono eliminati (riassorbiti: lipofili, non carichi; eliminati: idrofili, carichi); ciò dipende da tre fattori: pH urine, pKa sostanza e flusso urinario.

Escrezione fecale:

- Escrezione biliare
- Secrezione della parete intestinale
- Non riassorbimento

Escrezione biliare:

1. Ingresso nell'epatocita:

- Diffusione semplice \Rightarrow sostanze lipofile, non legate alle proteine plasmatiche.
- Trasporto \Rightarrow sostanze idrofile, legate a proteine plasmatiche:
 - NTCP \Rightarrow acidi biliari
 - OATP \Rightarrow anioni
 - OCTP \Rightarrow cationi

2. Xenobiotico nell'epatocita

- Legame a proteine \Rightarrow ligandine, proteina Z, metallotioneine, ecc.
- Biotrasformazione \Rightarrow metabolismo

3. Uscita dall'epatocita

- Torrente circolatorio
 - Esocitosi \Rightarrow albumina, lipoproteine.
 - Trasporto attivo \Rightarrow MRP1, MRP3.
 - Diffusione facilitata \Rightarrow prodotti coniugati del metabolismo.
- Canalicoli biliari
 - MRP2
 - MDR1
 - MDR3

Trasportatori di xenobiotici nella bile \Rightarrow tutti ABC transporters:

- Acidi organici (anioni) \Rightarrow MRP2 (o MOAT)
- Metalli pesanti coniugati con glutatone \Rightarrow MRP2 (o MOAT)
- Acidi biliari \Rightarrow cBAT (o MRP1)
- Basi organiche (cationi) \Rightarrow MDR1 (alcune anche MDR3 \Rightarrow fosfatidilcolina)
- Sostanze neutre \Rightarrow MDR1

Metabolismo:

• Fase 1 \Rightarrow funzionalizzazione:

- Ossidazione
 - Citocromo P450

- Alcol e aldeide deidrogenasi
- Xantina ossidasi
- Mono- e di-amino ossidasi
- Riduzione
 - Citocromo P450
- Idrolisi
 - Esterasi
 - Amidasi
- **Fase 2 ⇒ coniugazione:**
 - Glucuroniltrasferasi
 - Acetiltrasferasi
 - Solfotrasferasi
 - Metiltrasferasi
 - Glutathione trasferasi
 - Aminoacido trasferasi

Ossidazioni:

- *Microsomiali:*
 - Citocromo P450 ⇒ 90%; >500 isoforme
 - Flavin mono-ossigenasi (FMO) ⇒ 10%; 5 isoforme
- *Non microsomiali:*
 - Alcol deidrogenasi ⇒ citosol; 3 isoforme
 - Aldeide deidrogenasi ⇒ citosol; 3 isoforme
 - Xantina ossidasi ⇒ citosol
 - Monoamino ossidasi ⇒ mitocondri
 - Diamino ossidasi ⇒ citosol

Citocromo P450 – biotrasformazioni catalizzate:

- Idrossilazione alifatica
- Idrossilazione aromatica
- Dealchilazione (N-, O-, S-)
- Ossidazione (N-, S-)
- Deaminazione
- Dealogenazione
- Epossidazione
- Sulfossidazione

| <i>Isoforma</i> | <i>Costitutivo/inducibile</i> | <i>Substrato</i> |
|-----------------|-------------------------------|---|
| CYP1A1 | Inducibile | Idrocarburi policiclici |
| CYP1A2 | Costitutivo inducibile | Teofillina, paracetamolo, nitrosamine |
| CYP2C9 | Costitutivo polimorfo | Warfarin, tolbutamide |
| CYP2C19 | Costitutivo polimorfo | Diazepam, omeprazolo |
| CYP2D6 | Costitutivo polimorfo | Antiaritmici, β bloccanti, neurolettici, antidepressivi |

| | | |
|--------|------------------------|---------------------------------------|
| CYP2E1 | Costitutivo inducibile | Alcol, caffeina, paracetamolo |
| CYP3A4 | Costitutivo inducibile | Ciclosporina, eritromicina, lidocaina |

Riduzioni:

- Nitro- e azo-riduzioni ⇒ riduzione di gruppi nitrici e azidici; batteri intestinali e fegato (citocromo P450 e DT diaforasi)
- Riduzione di carbonili ⇒ enzimi citosolici ubiquitari (aldeidi/chetoni ⇒ alcoli)
- Riduzione di sulfossidi ⇒ enzimi citosolici fegato e rene (rigenerazione gruppi -SH)
- Riduzione di chinoni ⇒ citocromo P450 e DT diaforasi

Idrolisi:

- Carbossilesterasi
 - Esterasi ⇒ polimorfismo
 - Amidasi
- Epossido idrolasi ⇒ polimorfismo
- Peptidasi

Coniugazione:

- Zuccheri ⇒ glucosio, ribosio
- Aminoacidi ⇒ glicina, metionina
- Acido acetico
- Acido solforico
- Glutazione

Coniugazione con acido glucuronico:

Agente coniugante: acido glucuronico

Enzimi: UDP-glucuroniltrasferasi

Sede: RE

Gruppi coniugati:

- Alcoli
- Fenoli
- Acidi
- SH
- Amine

Substrati naturali:

- Bilirubina ⇒ UGT1A1
- Acidi biliari ⇒ UGT2B

Prodotti eliminati con urine o feci a seconda del pM.

Coniugazione con acido solforico:

Agente coniugante: PAPS

Enzimi: solfotrasferasi

Sede: citosol

Gruppi coniugati:

- Alcoli
- Fenoli
- Amine aromatiche

Substrati naturali:

- Acidi biliari
- Neurotrasmettitori
- Ormoni

Prodotti eliminati esclusivamente per via renale.

Coniugazione con glicina:

Agente coniugante: glicina

Enzimi: acilCoA sintetasi + N-acil trasferasi

Sede: mitocondri + citosol

Gruppi coniugati:

- Acidi aromatici
- Acidi alifatici

Coniugazione con metionina:

Agente coniugante: SAM

Enzimi: O-metiltrasferasi (COMT), N-metiltrasferasi (PNMT), S-metiltrasferasi (TPMT)

Gruppi coniugati:

- SH
- OH
- NH₂

Coniugazione con glutatione:

Agente coniugante: glutatione

Enzimi: glutatione-S-trasferasi

Substrati:

- Elettrofili idrofobici

Coniugazione con acido acetico:

Agente coniugante: acetilCoA

Enzimi: N-acetil trasferasi (NAT1, NAT2)

Sede: citosol

Gruppi coniugati:

- Amine aromatiche
- Idrazine aromatiche

Variabilità metaboliche:

- Età

- Polimorfismo genetico
- Esposizione a xenobiotici
 - Induzione enzimatica
 - Inibizione enzimatica
- Specie
- Sesso
- Stati patologici o nutrizionali

CYP2D6:

Polimorfismo debresochina/sparteina.

CYP2D6 metabolizza:

- Antiaritmici
- β bloccanti
- Neurolettici
- Antidepressivi

43 alleli (24 non hanno attività, 6 hanno attività ridotta).

4 fenotipi (metabolizzatori lenti, intermedi, rapidi, ultrarapidi).

CYP2C9:

Metabolizza warfarin e tolbutamide.

2 varianti (col 5% e il 12% dell'attività).

CYP2C19:

Metabolizza diazepam e omeprazolo.

8 varianti (tutte non funzionanti).

Pseudocolinesterasi plasmatica:

Metabolizza esteri colinici e non (es., succinilcolina).

Molte isoforme, con attività catalitiche di grado diverso.

Alcol deidrogenasi:

Metabolizza etanolo.

ADH1 \Rightarrow no polimorfismo

ADH2 \Rightarrow polimorfismo nel 10% dei caucasici

ADH3 \Rightarrow polimorfismo nel 40-50% dei caucasici; alleli γ_1 e γ_2 .

Aldeide deidrogenasi:

Metabolizza acetaldeide.

13 varianti.

ALDH2 è polimorfa (carente nel 45% degli orientali e degli indiani d'America).

N-acetiltrasferasi:

NAT1 non è polimorfa; NAT2 è polimorfa.

NAT2 \Rightarrow due fenotipi:

- Acetilatori veloci \Rightarrow 60% caucasici
- Acetilatori lenti \Rightarrow 40% caucasici

NAT2 metabolizza:

- Caffaina
- Isoniazide \Rightarrow neurite periferica negli acetilatori lenti
- Procainamide \Rightarrow LES negli acetilatori lenti

Inibizione enzimatica:

Inibizione di un'attività metabolica enzimatica da parte di uno xenobiotico, con conseguente aumento dell'attività dello xenobiotico stesso o di xenobiotici assunti collateralmente.

3 tipi di inibizione:

1. inibitori competitivi \Rightarrow reversibile
2. inibitori non competitivi \Rightarrow irreversibile
3. inibitori suicidi \Rightarrow irreversibile

Induzione enzimatica:

Aumento del metabolismo degli xenobiotici conseguente all'aumento degli enzimi metabolici, causato dal farmaco stesso o da cibi ed inquinanti atmosferici.

5 tipi di induzione:

1. da idrocarburi aromatici policiclici
2. da fenobarbital
3. da etanolo
4. da glucocorticoidi
5. da clofibrato

Induzione da idrocarburi aromatici policiclici:

Induttori: 3-metilcolantrene, diossina, omeprazolo.

Enzimi indotti: CYP1A1, CYP1A2, DT-diaforasi, UDP-glucuroniltrasferasi, glutatione-S-trasferasi, aldeide deidrogenasi.

Substrati: idrocarburi aromatici policiclici, paracetamolo, teofillina, caffeina.

Meccanismo molecolare: attivazione trascrizione mRNA, stabilizzazione mRNA.

Recettore: AHR (citosol).

Induzione da fenobarbital:

Induttori: fenobarbital e altri farmaci e prodotti industriali (es., DDT).

Enzimi indotti: CYP2 (B6 e C9), CYP3 (A4), UDP-glucuroniltrasferasi, glutatione-S-trasferasi, aldeide deidrogenasi, epossido idrolasi, NADH reduttasi e cyt b5.

Substrati: numerosi farmaci metabolizzati dal CYP3A4 (es., ciclosporina A, lidocaina) o dal CYP2C9 (es., warfarin, tolbutamide).

Meccanismo molecolare: attivazione trascrizione mRNA.

Recettore: CAR e PXR (nucleo).

Induzione da etanolo:

Induttori: etanolo, isoniazide, acetone, ketoconazolo.

Enzimi indotti: CYP2E1.

Substrati: etanolo, CCl_4 , CHCl_3 , benzene, stirene, paracetamolo, nitrosamine, caffeina.

Meccanismo molecolare: stabilizzazione proteina/mRNA.

Induzione da glucocorticoidi:

Induttori: desametasone, spironolattone, rifampicina, macrolidi, antimicotici azoici.

Enzimi indotti: CYP3A4 (e CYP3A5).

Substrati: ormoni steroidei, rifampicina, macrolidi, ciclosporina A, lidocaina.

Meccanismo molecolare: : attivazione trascrizione mRNA, stabilizzazione proteina/mRNA.

Recettore: PXR (nucleo).

Induzione da clofibrato:

Induttori: antilipemici (clofibrato), diossina, erbicidi.

Enzimi indotti: CYP4A, enzimi ossidativi (catalasi).

Substrati: perossisomi, acidi grassi a lunga catena.

Meccanismo molecolare: attivazione trascrizione mRNA.

Recettore: PPAR.

Farmacocinetica quantitativa

Cinetica di ordine zero \Rightarrow la velocità del processo (quantità di farmaco che viene assorbita, distribuita o eliminata nell'unità di tempo) è indipendente dalla concentrazione del farmaco, cioè costante nel tempo. La concentrazione del farmaco varia di una quantità costante nell'unità di tempo. I parametri farmacocinetici (V_d , $t/2$ e clearance) non sono costanti, e quindi sono difficilmente misurabili. I processi di ordine primo non possono essere studiati con modelli mono- e bi-compartimentali. Sono detti processi dose-dipendenti. La curva ha andamento lineare.

La cinetica di ordine zero è tipica di intossicazioni da farmaci. Si ha inoltre in:

- infusione endovenosa a velocità costante
- preparati a cessione controllata (cerotti, compresse osmotiche)
- enzimi e sistemi di trasporto "a saturazione"

$$V(C) = K_0$$

$$C = C_0 - K_0 \cdot t$$

Cinetica di ordine primo \Rightarrow la velocità del processo (quantità di farmaco che viene assorbita, distribuita o eliminata nell'unità di tempo) è proporzionale alla concentrazione del farmaco. Quasi tutti i farmaci seguono una cinetica di ordine primo. I parametri farmacocinetici (V_d , $t/2$ e clearance) sono costanti. I processi di ordine primo possono essere studiati con modelli mono- e bi-compartimentali. La curva ha andamento esponenziale (lineare, in scala semi-logaritmica). Sono detti processi dose-indipendenti.

Riguardano:

- Diffusione passiva
- Filtrazione

$$V(C) = K_e \cdot C$$

$$C = C_0 \cdot e^{-K_{et}t}$$

Modelli farmacocinetici meccanicistici compartimentali (applicabili solo a cinetiche di ordine primo):

- monocompartimentali \Rightarrow un solo compartimento, in cui la distribuzione è istantanea. L'unico processo osservabile è l'eliminazione.

$$C = C_0 \cdot e^{-K_{et}t}$$

- bicompartimentali \Rightarrow due compartimenti: centrale (plasma e organi ben irrorati) e periferico. La distribuzione al compartimento centrale è istantanea, mentre quella al compartimento periferico è lenta. L'eliminazione avviene esclusivamente dal compartimento centrale. Si può valutare la distribuzione (fase α) e l'eliminazione a distribuzione compiuta (fase β).

$$C = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t}$$

Volume di distribuzione apparente (V_d) \Rightarrow volume dei fluidi in cui il farmaco dovrebbe sciogliersi per avere la stessa concentrazione di quella plasmatica. Il V_d di un farmaco è un indice del suo destino distributivo; esso fornisce una misura della penetrazione di un farmaco nei tessuti extraplasmatici.

$$V_d = Q / C$$

È di facile calcolo solo nelle cinetiche di ordine primo monocompartimentali:

$V_d = D / C_0$ (la dose la decidiamo noi; C_0 è la concentrazione del farmaco al tempo 0 e la estrapoliamo da rilevazioni della concentrazione in momenti successivi)

Nelle cinetiche di ordine primo bicompartimentali:

$$V_{\beta} = K_{10} \cdot V_c / \beta \approx D / B \quad (V_c \Rightarrow \text{volume del compartimento centrale, } V_{\beta} \Rightarrow V_d \text{ nella fase } \beta)$$

$$V_d = Cl \cdot t/2 / \ln 2 = D \cdot t/2 / (\ln 2 \cdot AUC)$$

Tempo di dimezzamento ($t/2$) \Rightarrow tempo necessario perché un processo si compia per metà. È il tempo necessario affinché la concentrazione plasmatica di un farmaco si riduca della metà durante la fase di eliminazione. Serve a:

- misurare il tempo di eliminazione del farmaco
- calcolare gli intervalli di dosaggio
- valutare la velocità e l'entità dell'accumulo

Nelle cinetiche di ordine primo monocompartimentali:

$$t/2 = (\ln 2) / K_e = 0,693 / K_e$$

Nelle cinetiche di ordine primo bicompartimentali:

$$t/2_{\beta} = (\ln 2) / \beta$$

Nelle cinetiche di ordine zero:

$$t/2 = (0,5 \cdot D) / K_0 \Rightarrow \text{non è costante, bensì dipende dalla dose.}$$

$$t/2 = \ln 2 \cdot V_d / Cl$$

Clearance (Cl) \Rightarrow capacità di un organo o di tutto l'organismo (\Rightarrow clearance sistemica) di depurare il plasma da una determinata sostanza (farmaco). È il volume di plasma da cui tutta la sostanza è rimossa nell'unità di tempo.

Nelle cinetiche di ordine primo monocompartimentali:

$$Cl = K_e \cdot V_d$$

Nelle cinetiche di ordine primo bicompartimentali:

$$Cl = \beta \cdot V_\beta$$

Nelle cinetiche di ordine zero:

$$Cl = K_0 / C$$

$$Cl = (\ln 2 \cdot V_d) / t/2$$

$$Cl = D_{ev} / AUC_{ev}$$

Biodisponibilità (F) \Rightarrow frazione di farmaco somministrato che raggiunge il circolo sistemico e rapidità con cui lo raggiunge.

$$F = AUC_{or} / AUC_{ev}$$

$$Cl = F \cdot D_{or} / AUC_{or}$$

$$V_d = F \cdot D_{or} \cdot t/2 / (\ln 2 \cdot AUC_{or})$$

Stato stazionario (SS) \Rightarrow condizione di equilibrio in cui la velocità di assorbimento del farmaco è uguale a quella della sua eliminazione \Rightarrow la concentrazione del farmaco rimane costante nel tempo.

Si ottiene con:

- somministrazione endovenosa continua e costante
- somministrazione orale ripetuta

Somministrazione endovenosa continua:

$$C_{ss} = \text{velocità di infusione} / Cl = (1,44 \cdot K_0 \cdot t/2) / V_d$$

$$\text{Dose da carico (endovena)} = 1,44 \cdot K_0 \cdot t/2$$

Somministrazione orale ripetuta:

$$C_{ss} \text{ media (orale)} = F \cdot D / (Cl \cdot \Delta t)$$

$$\text{Dose da carico (orale)} = (1,44 \cdot t/2 \cdot D) / \Delta t = FA \cdot D$$

$$\text{Dose di mantenimento (orale)} = D / \Delta t$$

Farmacodinamica

Specificità chimica dei farmaci:

- Rapporto struttura-azione \Rightarrow complementarietà 3D ligando e sito recettoriale
- Stereospecificità \Rightarrow stessa formula chimica, ma diversa disposizione molecolare spaziale:
 - *Isomeria ottica* (o enantiomeria) \Rightarrow con un atomo di carbonio chirale; stesse proprietà chimico-fisiche (in assenza di una superficie di asimmetria).
 - *Diastereoisomeria* \Rightarrow con più atomi di carbonio chirali; diverse proprietà chimico-fisiche.
 - *Isomeria geometrica* \Rightarrow intorno a un doppio legame; diverse proprietà chimico-fisiche.

Cinetica di Michaelis-Menten:

$$v = (v_{\max} \cdot [s]) / (K_m + [s])$$

Diagramma di Lineweaver-Burk (linearizzazione della Michaelis-Menten):

$$1/v = K_m / (v_{\max} \cdot [s]) + (1/v_{\max})$$

Isoterma di Langmuir:

$$[F] / (K_F + [F]) = [FR] / [RT]$$

$$E = (E_{\max} \cdot [F]) / (K_F + [F])$$

$$[FR] / [F] = ([RT] / K_F) - ([FR] / K_F)$$

Equazione di Schild:

$$[A'] / [A] = ([B] / K_B) + 1$$

(se la regressione è una retta con coefficiente angolare = 1 \Rightarrow antagonista competitivo)

Agonista totale \Rightarrow preferisce esclusivamente $R_a \Rightarrow$ effetto massimale

Agonista parziale \Rightarrow preferisce sia R_a che R_i , ma più $R_a \Rightarrow$ effetto sub-massimale

Antagonista \Rightarrow preferisce sia R_a che R_i , ma più $R_i \Rightarrow$ mantiene il tono basale

Agonista inverso \Rightarrow preferisce esclusivamente $R_i \Rightarrow$ sopprime il tono basale

Tossicologia

Effetti avversi:

- Tipo A:
 - Iperdosaggio \Rightarrow su base farmacocinetica
 - Iper-risposta a dosi normali
 - Ipo-risposta a dosi normali
 - Effetti collaterali
 - Effetti secondari
- } su base farmacodinamica

- Interazioni \Rightarrow su base farmacocinetica e farmacodinamica
 - Tipo B:
 - Iper-risposta a dosi piccole \Rightarrow su base farmacodinamica
 - Idiosincrasia \Rightarrow su base farmacocinetica e farmacodinamica
 - Allergia da farmaci
 - Pseudo-allergia
 - Reazioni autoimmuni
 - Patologia embio-fetale
 - Cancerogenesi
- } su base immunitaria