

# **PRINCIPI DI FARMACOCINETICA**

A: assorbimento

D: distribuzione

M: metabolismo

E: escrezione

T: tossicità

farmacocinetica

farmacodinamica

# ASSORBIMENTO

**SOSTANZE INSOLUBILI**

**SOSTANZE IDROSOLUBILI NON IONIZZABILI <4 Å**

**SOSTANZE IDROSOLUBILI NON IONIZZABILI >4 Å**

**SOSTANZE IDROSOLUBILI IONIZZATE a pH organici**

**SOSTANZE LIPOSOLUBILI ELETTROLITI DEBOLI**

**SOSTANZE LIPOSOLUBILI APOLARI**

**endocitosi**

**filtrazione**

**trasporto specializzato**

**trasporto specializzato**

**diffusione**

**diffusione**

# ASSORBIMENTO

## TRASPORTO SPECIALIZZATO

1. **ATTIVO** (mediante carrier)
2. **DIFFUSIONE FACILITATA** (per molecole non liposolubili e non in grado di attraversare le membrane; sono quindi necessari dei trasportatori di membrana [**proteine canale**] cui è dovuta la quota di diffusione, favorita dal gradiente di concentrazione)

Il TRASPORTO ATTIVO è:

**SELETTIVO**

**SATURABILE**

**ENERGETICAMENTE DISPENDIOSO**

# ASSORBIMENTO

1. SOLUBILITA' LIPIDICA (sostanze apolari)
2. IONIZZAZIONE (elettroliti deboli)
3. GRANDEZZA E STRUTTURA DELLA MOLECOLA

# ASSORBIMENTO

**1.** Presenza di gruppi lipofili (idrofobici) o non polari. La proprietà non polare dei gruppi alchilici aumenta con la lunghezza della catena



**2.** Acidi e basi deboli. La ionizzazione dipende dal pK della sostanza e dal pH del mezzo. Le membrane biologiche sono permeabili alla forma **NON IONIZZATA**

# ASSORBIMENTO

Per le sostanze che non siano elettroliti deboli vale la **LEGGE DI FICK**:

$$\Phi = \frac{RT u K_r \Delta C}{l}$$

$\Phi$  = flusso di assorbimento (n. di moli che passano per l'unità di superficie e di membrana nell'unità di tempo)

R = costante

T = temperatura assoluta

u = mobilità della molecola all'interno della membrana

$K_r$  = coefficiente di ripartizione lipidi/acqua

$\Delta C$  = gradiente di concentrazione

l = spessore della membrana

# ASSORBIMENTO

Per gli elettroliti deboli (acidi e basi) vale l'**EQUAZIONE DI HENDERSON-HASSELBACH**:

$$\text{acidi} = \text{pK} - \text{pH} = \log \frac{[\text{non ionizzato}]}{[\text{ionizzato}]}$$

$$\text{basi} = \text{pK} - \text{pH} = \log \frac{[\text{ionizzato}]}{[\text{non ionizzato}]}$$

**pK = pH** quando l'elettrolita è dissociato per il 50%

**ACIDI DEBOLI:**  $\text{pK}_a > 3$

**BASI DEBOLI**  $\text{pK}_b < 11$



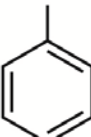
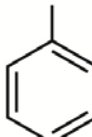
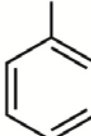
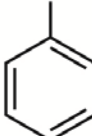
Acidic pH	pH	1	2	3	4	5	6	7	Neutral pH
	$\frac{[\text{Nonionized}]}{[\text{Ionized}]}$								
<p>COOH</p>  <p><math>pK_a \approx 4</math></p>	$\frac{1000}{1}$	$\frac{100}{1}$	$\frac{10}{1}$	$\frac{1}{1}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{100}$	$\frac{1}{1000}$	<p>COO<sup>-</sup></p> 	
<p>NH<sub>3</sub><sup>+</sup></p>  <p><math>pK_a \approx 5</math></p>	$\frac{1}{10000}$	$\frac{1}{1000}$	$\frac{1}{100}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{1}$	$\frac{10}{1}$	$\frac{100}{1}$	<p>NH<sub>2</sub></p> 	

Figure 5-3. Effect of pH on the ionization of benzoic acid ( $pK_a = 4$ ) and aniline ( $pK_a = 5$ ).

# ASSORBIMENTO

**ENDOCITOSI:** processo attraverso il quale le cellule adsorbono materiale presente al di fuori della membrana cellulare.

Coinvolge sempre la formazione di una vescicola.

## ASSORBIMENTO

**FAGOCITOSI:** processo per cui la cellula adsorbe materiale di grandi dimensioni quali cellule preda o materiale organico morto. Vengono assorbite attraverso ampi vacuoli. I lisosomi si mescolano coi vacuoli, comprendendoli in una camera digestiva. Il prodotto della digestione è rilasciato nel citosol. I macrofagi sono specializzati nella distruzione dei batteri per fagocitosi.

# ASSORBIMENTO

**PINOCITOSI** (letteralmente cellula che beve):  
avviene per invaginazione della membrana cellulare per formare una tasca che viene riempita con fluido extracellulare.

La tasca quindi si chiude per formare una vescicola e la vescicola si rompe per rilasciare il suo contenuto nel citosol.

# ASSORBIMENTO

**ENDOCITOSI MEDIATA DA RECETTORI:** simile alla pinocitosi ma viene attivata dal legame tra una molecola extracellulare grande, tipo una proteina, con un recettore della membrana plasmatica. L'invaginazione circonda la proteina e la rilascia nel citosol.

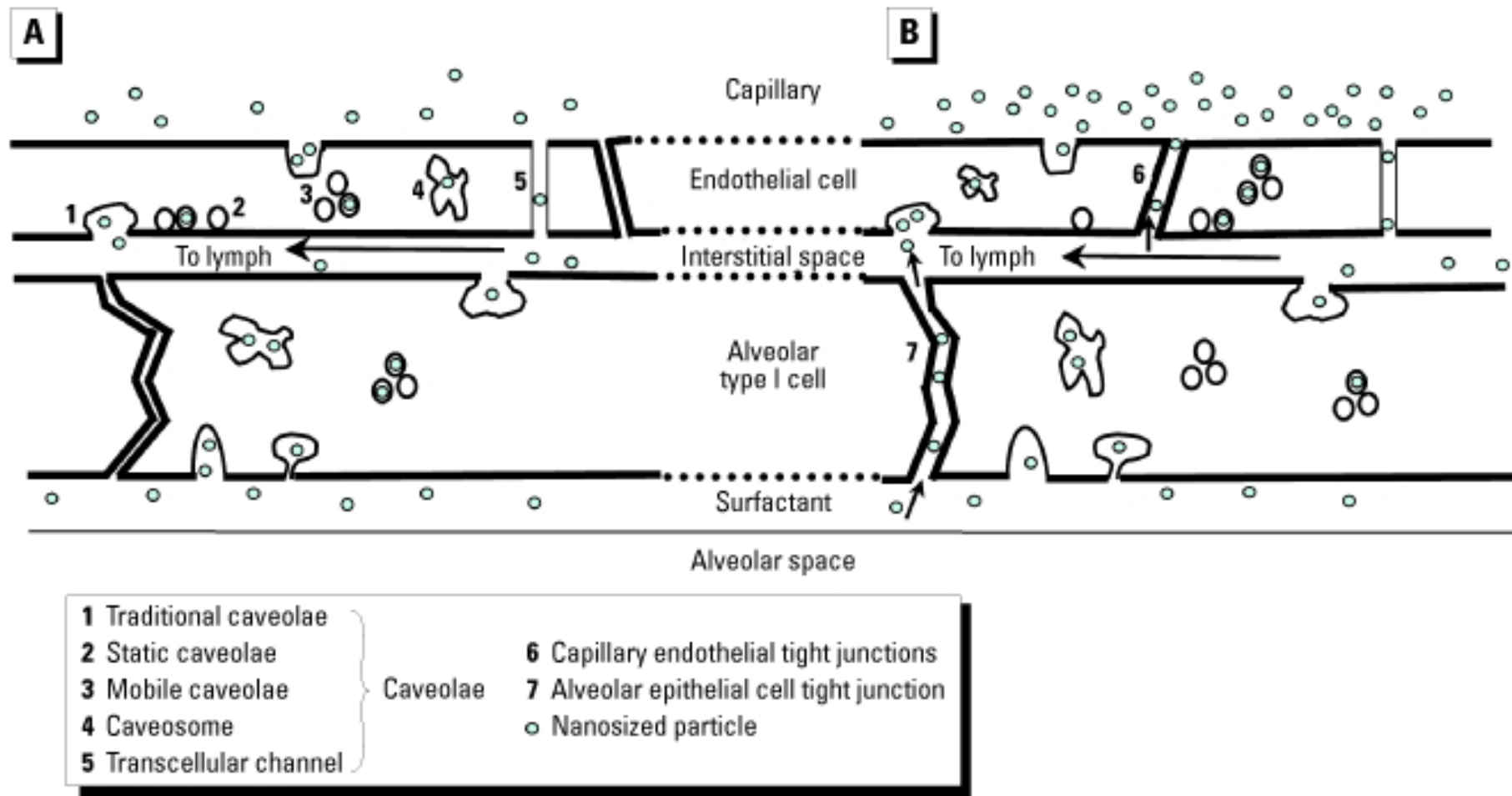
# ASSORBIMENTO

**ESOCITOSI:** processo nel quale cellule rilasciano materiale nel fluido extracellulare. Vescicole con sostanze che debbono essere rilasciate sono trasportate alla membrana plasmatica e fuse con essa.

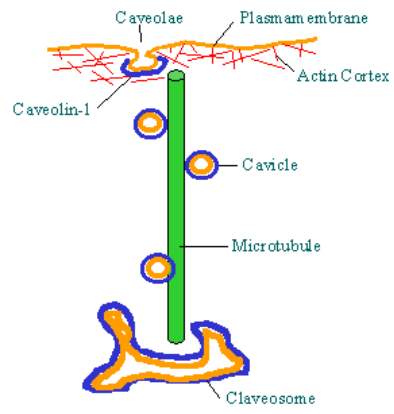
↳ La superficie totale della membrana plasmatica aumenta

↳ Le sostanze entro le vescicole vengono rilasciate all'esterno. Possono essere **prodotti di scarto** o **tossine**, ma anche molecole come **ormoni** o **neurotrasmettitori** durante la trasmissione sinaptica.

↳ Proteine inglobate nella membrana vescicolare sono infine parte della membrana plasmatica.

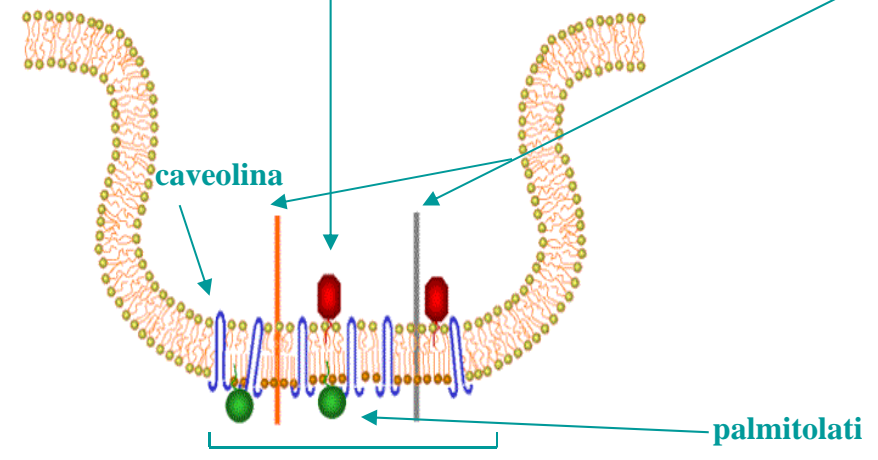


**Figure 11.** Different forms of caveolae and cellular tight junctions function as translocation mechanisms across cell layers. Depending on particle surface chemistry, NSPs have been shown to transcytose across alveolar type I epithelial cells and capillary endothelial cells (Table 4), but not via cellular tight junctions in the healthy state (A). However, in a compromised or disease state (e.g., endotoxin exposure; B) translocation across widened tight junction occurs as well (Heckel et al. 2004). This indicates that assessing potential effects of NSPs in the compromised state is an important component of nanotoxicology. Adapted from Cohen et al. (2004).

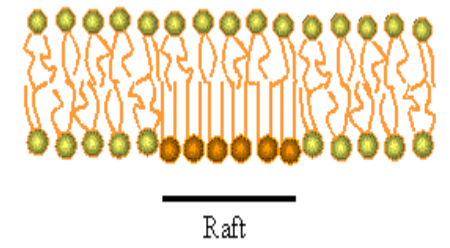


src-like kinase e recettori transmembrana:  
rappresentano caveole associate a recettori segnaletici

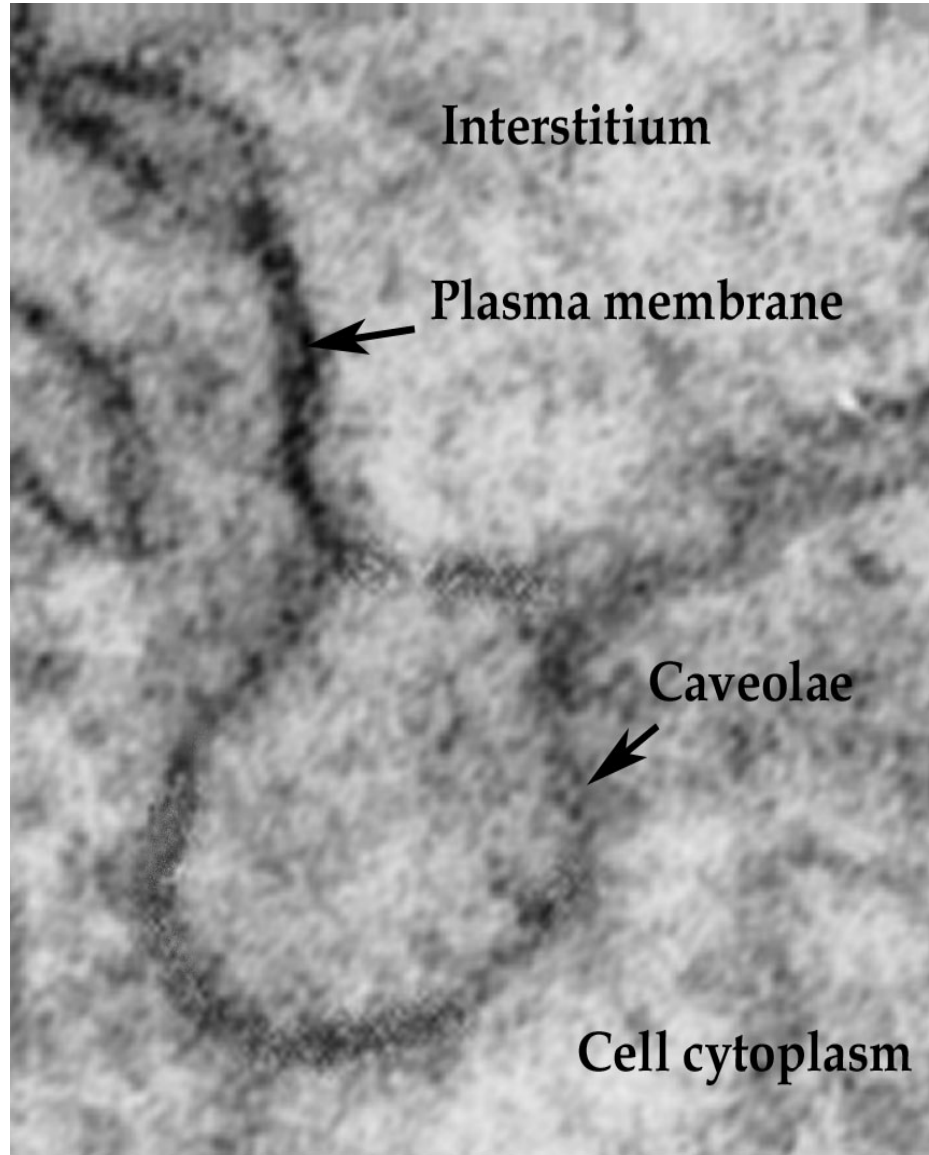
GPI-linked enzymes e recettori



glicofosfolipidi e altri lipidi con catene aciliche lunghe e dritte



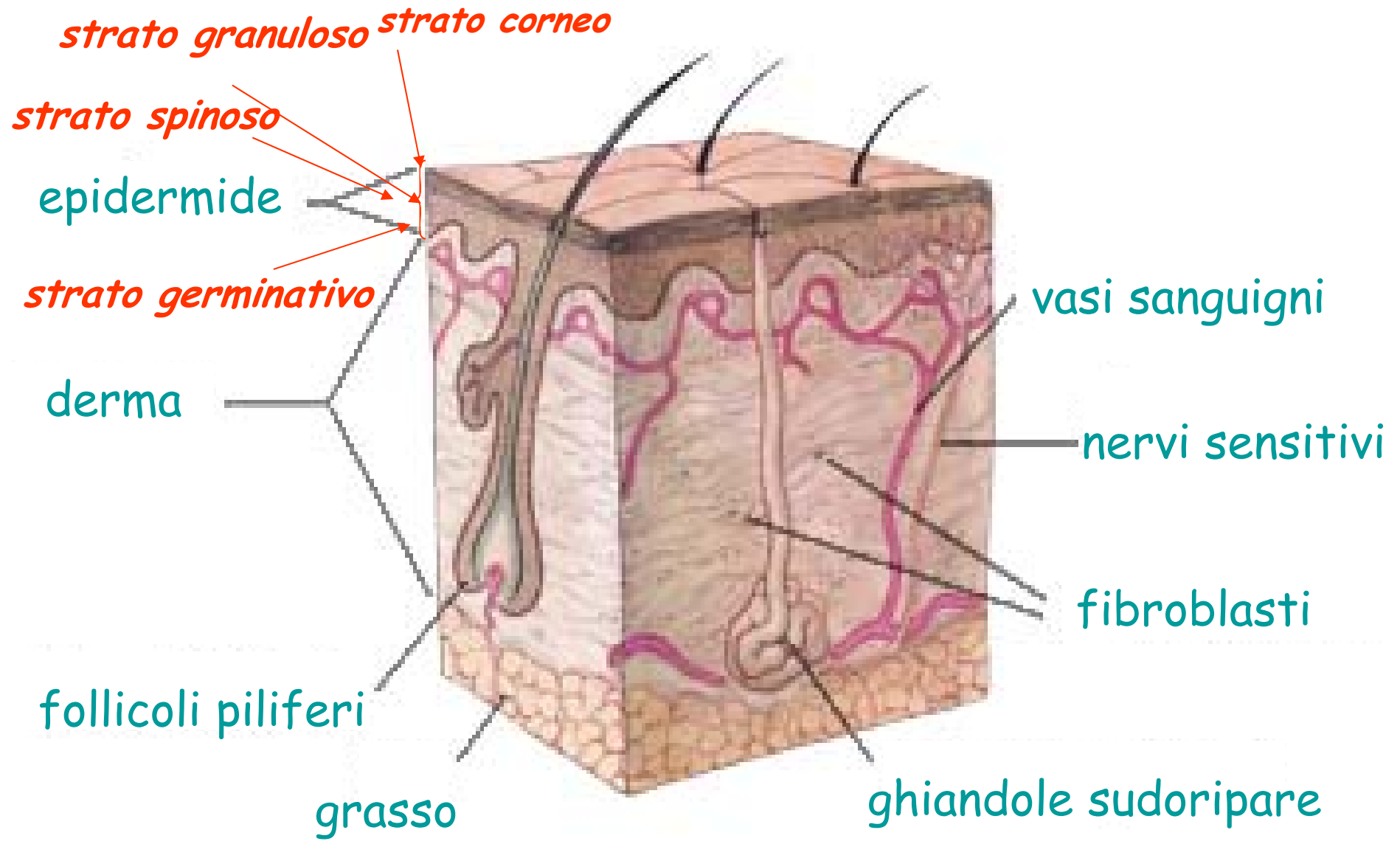




# ASSORBIMENTO

## VIE DI ASSORBIMENTO:

1. TRANSCUTANEA
2. POLMONARE
3. ORALE
4. ALTRE (e.v., i.m., s.c., i.p.)



FORMULA DI DUBOIS & DUBOIS PER IL CALCOLO  
DELLA SUPERFICIE CUTANEA

$$SCT = 0,007184 \times \text{peso}^{0,425} \text{ (kg)} \times \text{altezza}^{0,725} \text{ (cm)}$$

# ASSORBIMENTO

## 1. TRANSCUTANEA

La cute ha una superficie (nell'adulto) di 18.500 cm<sup>2</sup>.

La distanza tra lo strato esterno e la microcircolazione misura 150-200 µm.

La parte più esterna è formata da uno strato cheratinizzato (**STRATO CORNEO**) con pori di 1000 Å; sostanze con P.M. <10.000 D possono facilmente passare. Ulteriori facilitazioni vengono dai follicoli piliferi e dalle ghiandole sebacee.

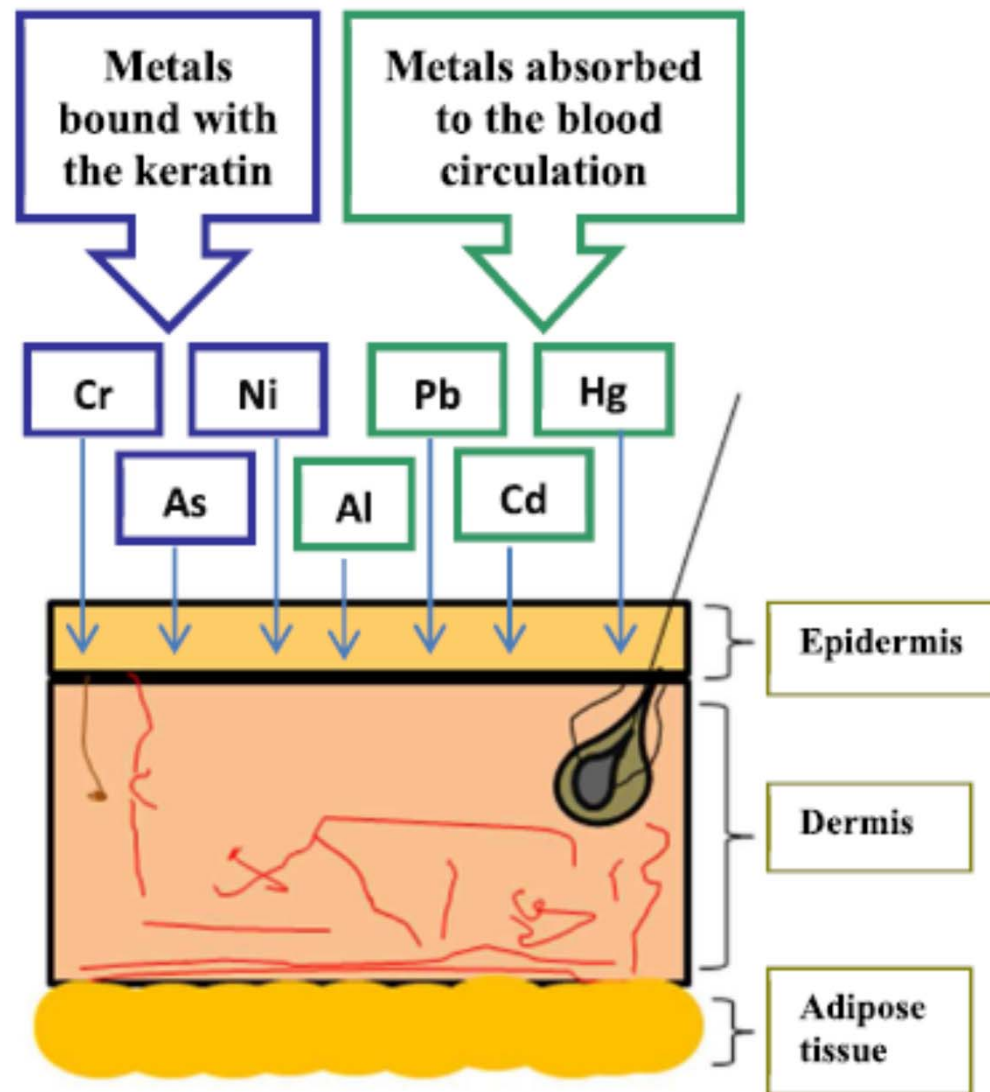
Sotto lo strato corneo si trova l'**EPIDERMIDE** in doppio strato, una membrana sottoepidermica, la **MATRICE DELLA CUTE** e, infine la parete dei **VASI SANGUIGNI** e **LINFATICI**.

# ASSORBIMENTO

## 1. TRANSCUTANEA

**Dose e liposolubilità** influenzano l'assorbimento (per **DIFFUSIONE PASSIVA**).

Fattori che alterino lo strato corneo o la microcircolazione possono modificare le condizioni di assorbimento.



# ASSORBIMENTO

## 2. POLMONARE

E' la via principale attraverso cui vengono assorbiti i tossici industriali (**DIFFUSIONE PASSIVA**).

L'epitelio alveolare è molto sottile (10  $\mu\text{m}$ ) e la superficie assorbente molto ampia (50-100  $\text{m}^2$ ).



# ASSORBIMENTO

## 2. POLMONARE

Viene regolato da alcuni fattori:

- a. liposolubilità
- b. gradiente di concentrazione tra aria alveolare e sangue
- c. coefficiente di diffusione membrana alveolo-capillare
- d. solubilità nei lipidi plasmatici
- e. capacità di legarsi alle plasma-proteine
- f. portata cardiaca

# ASSORBIMENTO

## 3. ORALE

Una delle vie di elezione in farmacologia, rara in tossicologia industriale, frequente negli avvelenamenti anche accidentali.

Acidi e basi deboli (**equazione di Henderson-Hasselbach**) vengono assorbiti per **DIFFUSIONE PASSIVA**:

<b>Cavo orale</b>	<b>pH 6,2-7,2</b>
<b>Stomaco</b>	<b>pH 1,0-3,0</b>
<b>Duodeno</b>	<b>pH 4,8-8,2</b>
<b>Digiuno-Ileo</b>	<b>pH 7,5-8,0</b>
<b>Colon</b>	<b>pH 7,0-7,5</b>

# DISTRIBUZIONE

**L'organismo è composto da:**

**58% di acqua (41 L) di cui 4% plasma (3 L), 13% extracellulare (9 L), 41% intracellulare (29 L)**

**20% di proteine**

**15% di grassi**

**7% di minerali**

# **DISTRIBUZIONE**

- 1. PROTEINE PLASMATICHE (prevalente)**
- 2. ERITROCITI**
- 3. LEUCOCITI**
- 4. ACIDI NUCLEICI**
- 5. MELANINA**

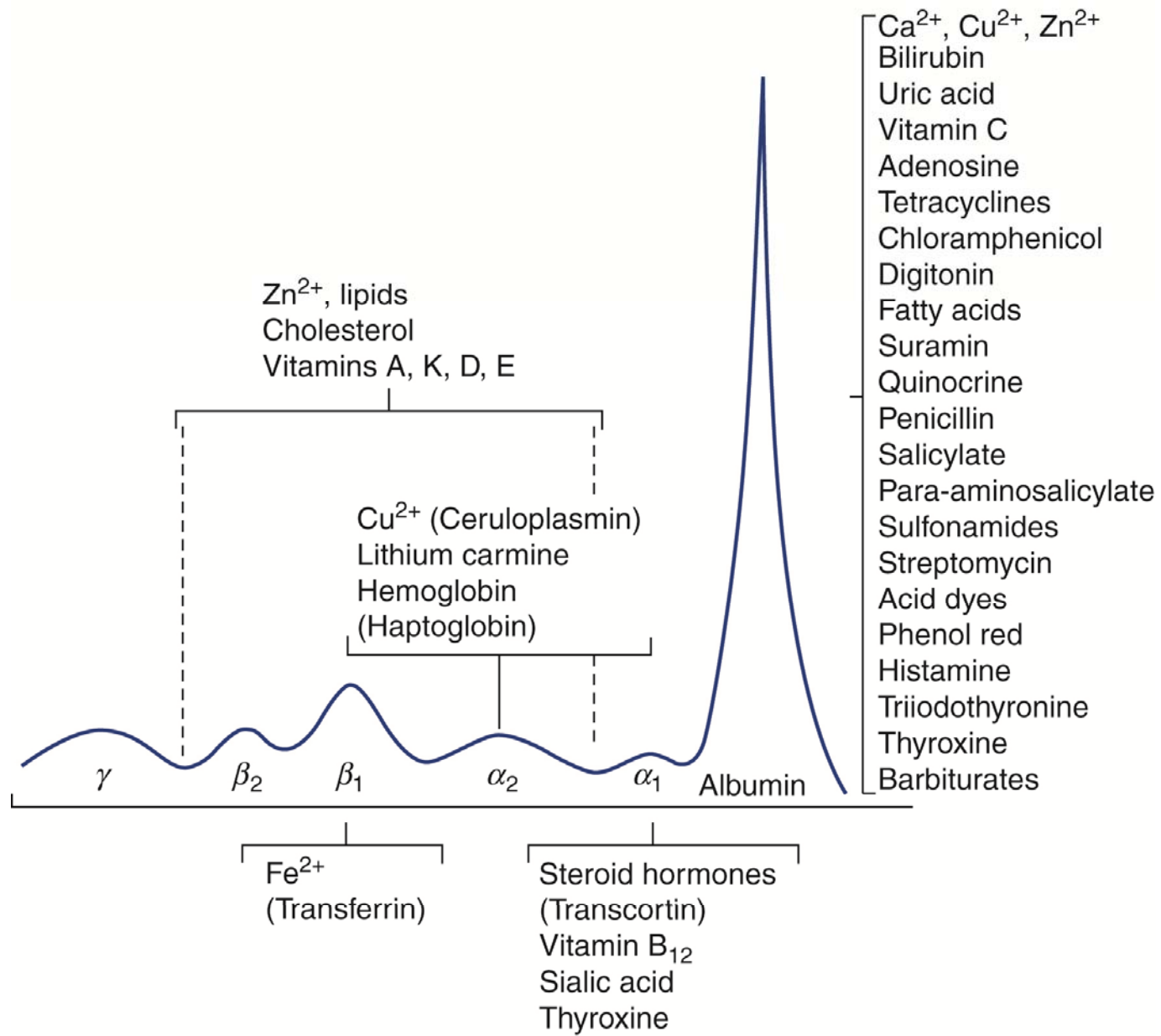


Figure 5-8. Schematic representation of the electrophoretic separation of plasma proteins and xenobiotics that interact with these proteins.

# DISTRIBUZIONE

Se la distribuzione avvenisse sempre nello stesso modo, sarebbe possibile calcolare, mediante la determinazione nel plasma, la distribuzione negli organi:

**VOLUME DI DISTRIBUZIONE APPARENTE:** quel volume nel quale la quota totale di una sostanza dovrebbe essere uniformemente distribuita per dare la concentrazione plasmatica osservata.

# DISTRIBUZIONE

## VOLUME DI DISTRIBUZIONE APPARENTE

$$V_d = Q/c$$

ove  $V_d$  = volume di distribuzione  
 $Q$  = quota nell'organismo in mg  
 $c$  = concentrazione plasmatica in mg/L

Il  $V_d$  è inversamente proporzionale alla distribuzione plasmatica e può essere di ordini di grandezza superiore a quello reale.

# DISTRIBUZIONE

sostanza	Vd	Compartimento corporeo	Comportamento
Molto polare	3,3 lt	Plasma	Non passa le membrane cellulari e non esce dal plasma
Idrosolubile	12 lt	Acqua extracellulare	Passa nell'interstizio, ma non entra nelle cellule
Liposolubile	42 lt	Acqua totale	Passa tutte le membrane cellulari
Molto liposolubile	330 lt	Vd apparente	Lega le proteine plasmatiche e si deposita nel tessuto adiposo



# **DISTRIBUZIONE**

## **LEGAME COI TESSUTI**

- 1. Generico**
- 2. Specifico (organo-tropismo)**

## **TESSUTI DI DEPOSITO**

- 1. Tessuto adiposo**
- 2. Tessuto osseo**
- 3. Tessuto connettivale**

# **METABOLISMO**

- 1. reticolo endoplasmico liscio (microsomi)**
- 2. citoplasma (frazione solubile)**
- 3. mitocondri**
- 4. lisosomi**
- 5. nucleo**

# **METABOLISMO**

- 1. REAZIONI 1a FASE (metabolica propriamente detta)**
- 2. REAZIONI 2a FASE (coniugazione)**

# **METABOLISMO**

## **1. REAZIONI 1a FASE (metabolica propriamente detta)**

**microsomiali**

**extramicrosomiali**

# METABOLISMO

## a. MICROSOMIALI:

a. idrolisi

esteri, amidi, idrazidi, nitrili

b. ossidazione

idrossilazione di composti aromatici

idrossilazione di composti alifatici

N-dealchilazioni

O- e S-dealchilazioni

Epossidazioni

N- e S-ossidazioni

c. riduzione

composti nitrosi e azoici

# **METABOLISMO**

## **b. EXTRAMICROSOMIALI:**

**a. idrolisi**

**deesterificazione, deaminazione,  
dealogenazione**

**b. ossidazione**

**alcoli, aldeidi, amine**

**c. riduzione**

**chetoni**

# METABOLISMO

## 2. REAZIONI 2a FASE:

Reazioni di coniugazione tra un metabolita della sostanza xenobiotica ed un coniugante endogeno.

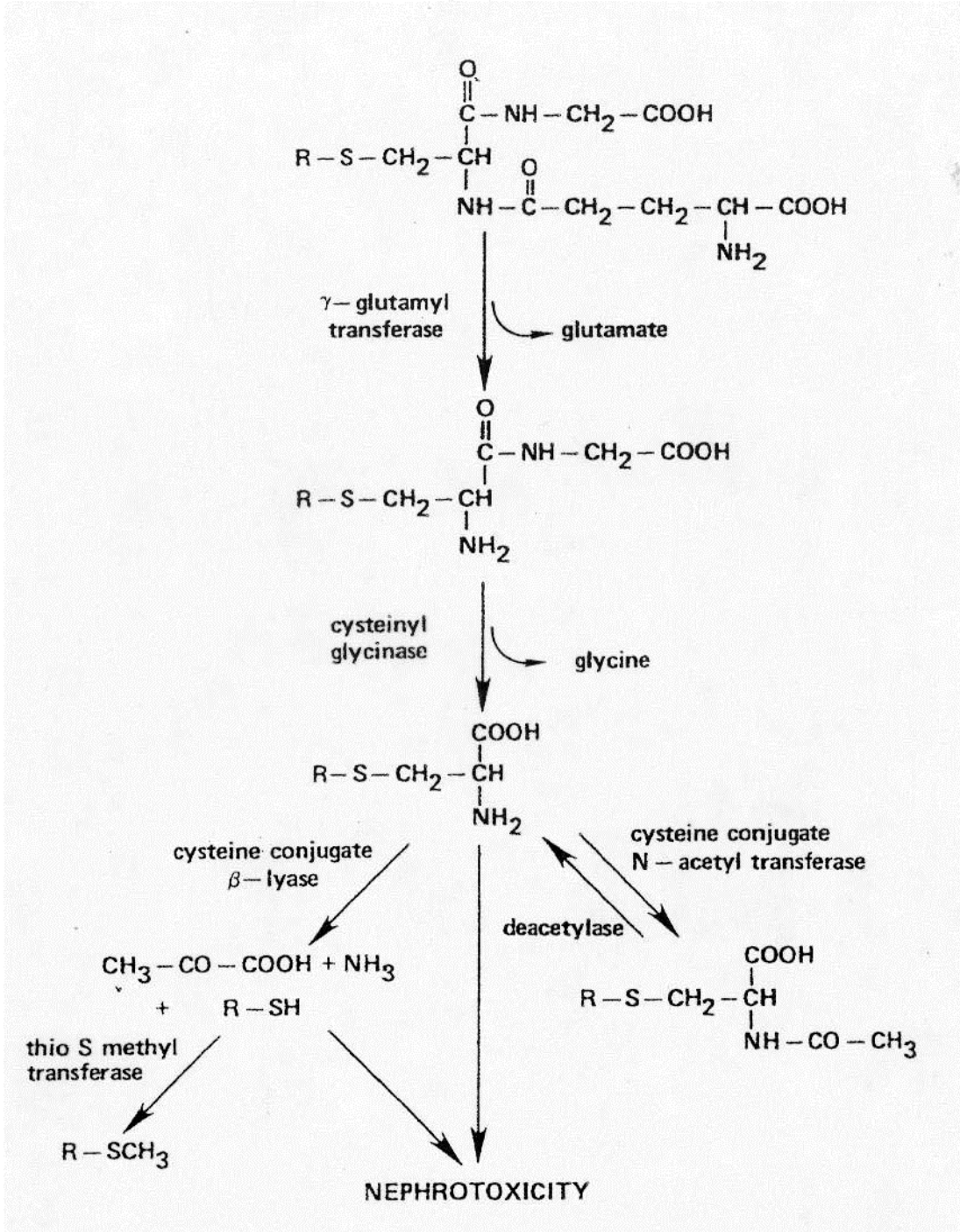
Il risultato è un metabolita più idrosolubile al fine di essere escreto con le urine.

Le reazioni di coniugazione riducono generalmente il pK del composto rendendolo più dissociato ai pH organici, aumentandone l'idrosolubilità.

# METABOLISMO

1. **GLUCURONO CONIUGAZIONE (microsomi)**
2. **SOLFO CONIUGAZIONE (frazione solubile)**
3. **SINTESI DI AMIDI (mitocondri; tra amine endogene e acidi esogeni; tra acidi endogeni e amine esogene → acetilazione)**
4. **SINTESI DI ACIDI MERCAPTURICI (frazione solubile, microsomi, mitocondri)**
5. **METILAZIONE**
6. **CONIUGAZIONE DI SUBSTRATI ANALOGHI (frazione solubile)**
7. **FORMAZIONE DI TIOCIANATI (mitocondri)**

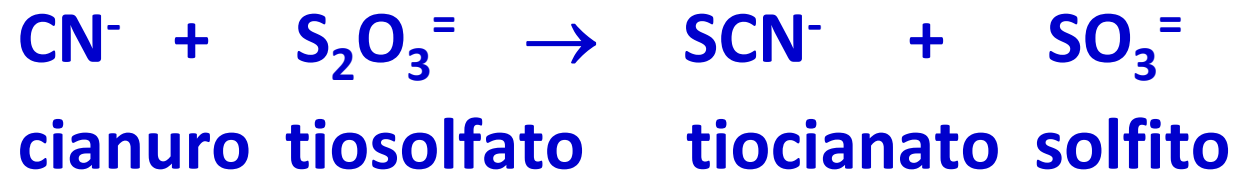




# METABOLISMO

## 7. FORMAZIONE DI TIOCIANATI (mitocondri)

rodanasi



# FATTORI CHE INFLUENZANO IL METABOLISMO

- 1. Dose e frequenza di somministrazione** (il pool coniugante è facilmente saturabile)
- 2. Specie, razza, etnia** (differenze metaboliche e farmacogenetiche)
- 3. Dieta e stato di nutrizione** (enzimi e pool coniugante, in particolare il GSH)
- 4. Età, sesso e peso** (sviluppo e cambiamenti costituenti organici)
- 5. Via di somministrazione** (distribuzione)

# FATTORI CHE INFLUENZANO IL METABOLISMO

6. **Interazione con altri tossici e contaminanti ambientali** (induttori e inibitori enzimatici, competitori, modificatori, fattori ormonali)
7. **Conseguenze di interazioni con altri enzimi** (glucuronasi, sulfatasi, deacetilasi)
8. **Gravidanza e anomalità fisiologiche** (ridistribuzione, alterazioni funzionali in organi quali il fegato)

# **ESCREZIONE**

## **RENALE**

- 1. Filtrazione glomerulare**
- 2. Secrezione tubulare (trasporto attivo)**

## **BILIARE**

- 1. Secrezione di anioni e cationi con P.M. <300 D**
- 2. Secrezione di sostanze anfifile ad elevato P.M.**
- 3. Sistema di secrezione per metalli pesanti**

# ESCREZIONE

## POLMONARE

Dipende da:

1. Quota totale assorbita
2. Solubilità nei tessuti
3. Velocità del metabolismo e dell'escrezione
4. Intervallo dall'esposizione

$$\text{velocità metabolismo} = \frac{\text{Concentrazione aria espirata (Ca)}}{\text{Concentrazione nell'ambiente (Ci)}}$$

<0,5 composti altamente solubili (toluene, stirene)

>0,5 composti poco solubili (esano, cicloesano)

# ESCREZIONE

## ALTRE

**LATTE (pH 6,5)**

**diffusione basi**

**SUDORE**

**diffusione**

**SALIVA (pH 6,5)**

**ultrafiltrazione quota libera**

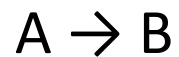
**LIQUOR**

**diffusione**

**trasporto attivo anioni e cationi**

# ORDINE DI UNA CINETICA

Consideriamo una trasformazione



La velocità di tale trasformazione si indica:

$$v_{A \rightarrow B} = k [A]^n$$

dove  $k$  è una costante e  $n$  è l'ordine della cinetica.

“ $n$ ” è l'esponente a cui è elevata la concentrazione della specie che compare nell'espressione cinetica che esprime la velocità della trasformazione.

In farmacocinetica “ $n$ ” può solo essere 0 o 1 e si misura sperimentalmente.



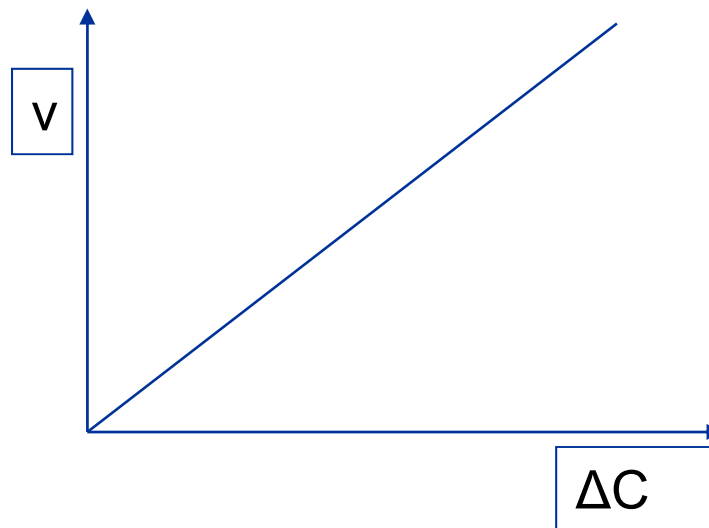
# ORDINE DI UNA CINETICA

Cinetica di ordine 1 ( $n = 1$ )

$$v = k [A]^1 \longrightarrow v = k [A]$$

La velocità è linearmente proporzionale alla concentrazione del farmaco A e varia con il valore della concentrazione del farmaco stesso.

Ad esempio, la diffusione semplice ha una cinetica di ordine 1:  $v = P\Delta C$



# ORDINE DI UNA CINETICA

Cinetica di ordine 0 ( $n = 0$ )

$$v = k [A]^0 \quad v = k_0$$

La velocità è costante nel tempo, ed è indipendente dalla concentrazione. I processi con cinetica di ordine 0 sono limitati, ma significativi:

per quanto riguarda l'assorbimento:

1. quando si somministra un preparato a cessione controllata che cede una quantità costante di farmaco nell'unità di tempo
2. assorbimento di un tossico ambientale che è a concentrazione costante nell'atmosfera
3. infusione e.v. continua a velocità costante

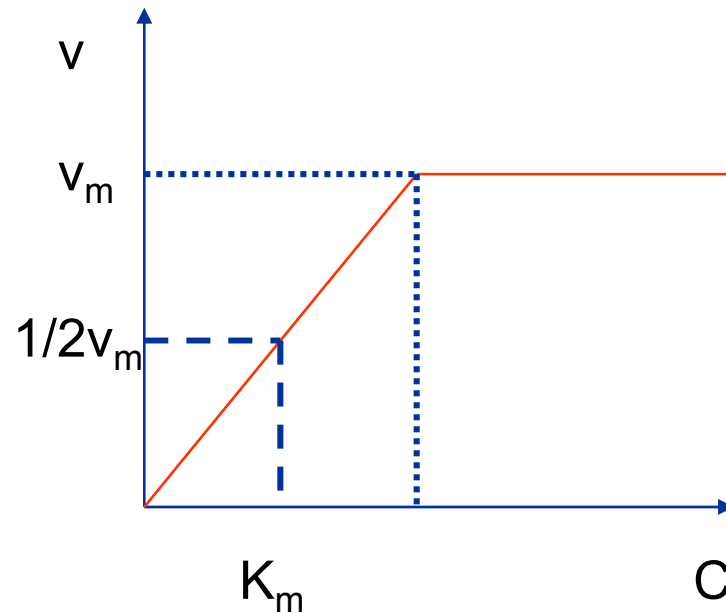
# ORDINE DI UNA CINETICA

Cinetica di ordine 0 ( $n = 0$ )

$$v = k [A]^0 \quad v = k_0$$

Non ci sono casi significativi di distribuzione di ordine 0.

Invece esistono casi importanti di biotrasformazione di ordine 0.



$$v = \frac{v_m C}{k_m C}$$

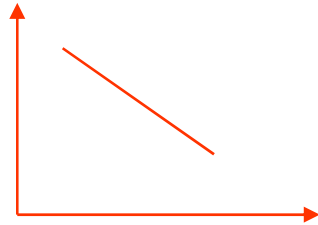
# ORDINE DI UNA CINETICA

La curva indica che vi è una saturazione dell'enzima che deve biotrasformare il farmaco.

Fino a quando viene raggiunta la saturazione dell'enzima vi è una certa proporzionalità tra velocità e concentrazione, ma oltre questo limite, anche se viene aumentata la concentrazione, la velocità del metabolismo non aumenta a causa della saturazione

# MODELLI COMPARTIMENTALI

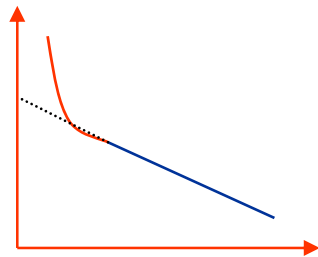
## Cinetica monocompartimentale



La distribuzione è molto più veloce della eliminazione per cui è trascurabile. Il prefisso “mono” indica che l’organismo si comporta come se fosse costituito da un singolo contenitore (un solo comparto).

I farmaci di questo tipo sono quelli molto liposolubile e con una legame trascurabile con le proteine plasmatiche

## Cinetica bicompartimentale



La distribuzione non è trascurabile rispetto alla eliminazione e l’organismo si comporta come fosse diviso in due compartimenti: il farmaco viene immesso in un comparto (plasma) ed è necessario un tempo misurabile perché si equilibri nei tessuti (secondo comparto)

# INTERAZIONI

## 1. EFFETTO INDIFFERENTE

## 2. EFFETTO INTERATIVO:

a. azione contraria

**ANTIDOTISMO** (interno o esterno)

**ANTAGONISMO** (recettoriale o funzionale)

b. azione sinergica

**ADDIZIONE** ( $1/2+1/2 = 1$ )

**POTENZIAMENTO** ( $1/2+1/4=1$ )

# INTERAZIONI

## GLI AGENTI CHELANTI

**La chelazione viene definita come l'incorporazione di un metallo-ione in una struttura eterociclica ad anello:**

**Sono complessi in cui il metallo-ione è coniugato con legami covalenti di coordinazione a molecole neutre e/o negative (leganti)**

**Un legante può essere definito come un donatore che possiede almeno un paio di elettroni non condivisi capaci di formare un legame**

## **Recommendations for Provoked Challenge Urine Testing**

Anne-Michelle Ruha

### **Post-Chelator Challenge Urinary Metal Testing**

# **American College of Medical Toxicology Position Statement on Post-Chelator Challenge Urinary Metal Testing**

It is, therefore, the position of the American College of Medical Toxicology that post-challenge urinary metal testing has not been scientifically validated, has no demonstrated benefit, and may be harmful when applied in the assessment and treatment of patients in whom there is concern for metal poisoning.



## URINE TOXIC METALS



LAB#: [REDACTED]  
 PATIENT: [REDACTED]  
 SEX: Male  
 AGE: [REDACTED]

*Patient copy*

CLIENT#: [REDACTED]  
 DOCTOR: [REDACTED]

### POTENTIALLY TOXIC METALS

METALS	RESULT µg/g CREAT	REFERENCE RANGE	WITHIN REFERENCE RANGE	ELEVATED	VERY ELEVATED
Aluminum	< dl	< 25			
Antimony	0.3	< 0.6			
Arsenic	44	< 120			
Beryllium	< dl	< 0.5			
Bismuth	< dl	< 10			
Cadmium	0.5	< 2			
Lead	10	< 5			
Mercury	6.3	< 3			
Nickel	4.4	< 10			
Platinum	< dl	< 1			
Thallium	0.2	< 0.7			
Thorium	< dl	< 0.3			
Tin	9.5	< 9			
Tungsten	< dl	< 0.7			
Uranium	< dl	< 0.1			

### CREATININE

	RESULT mg/dL	REFERENCE RANGE	2SD LOW	1SD LOW	MEAN	1SD HIGH	2SD HIGH
Creatinine	46	45- 225					

### SPECIMEN DATA

Comments:  
 Date Collected: 1/11/11 Method: ICP-MS Collection Period: **timed: 6 hours**  
 Date Received: 1/11/11 <dl: less than detection limit Volume: 1300 ml  
 Date Completed: 1/11/11 Provoking Agent: **DNPS EDTA** Provocation: **POST**

Toxic metals are reported as µg/g creatinine to account for urine dilution variations. Reference ranges are representative of a healthy population under non-challenge or non-provoked conditions. No safe reference levels for toxic metals have been established. V10.00

*Clinical Toxicology* (2008) **46**, 1083–1084  
Copyright © Informa UK, Ltd.  
ISSN: 1556-3650 print / 1556-9519 online  
DOI: 10.1080/15563650701261488

## CASE REPORT

# Pediatric fatality secondary to EDTA chelation

ARLA J. BAXTER<sup>1</sup> and EDWARD P. KRENZELOK<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Pittsburgh Poison Center, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA, USA*

<sup>2</sup>*Schools of Pharmacy and Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA*

# **INTERAZIONI**

## **POPRIETA' DEGLI AGENTI CHELANTI**

- 1. Sono solubili in acqua**
- 2. Non sono biodegradabili**
- 3. Sono biodisponibili**
- 4. Sono facilmente eliminabili**
- 5. Sono stabili**
- 6. Non sono o sono poco tossici**
- 7. Hanno affinità maggiore dei chelanti endogeni**
- 8. Hanno un metabolismo praticamente nullo**