



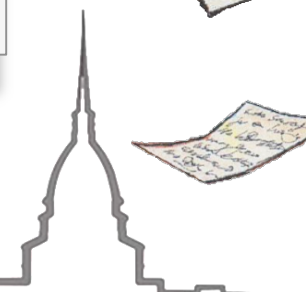
# Metodologie di Sintesi e Sviluppo Farmaceutico

*Synthesis and Development Pharmaceutical Methodologies*

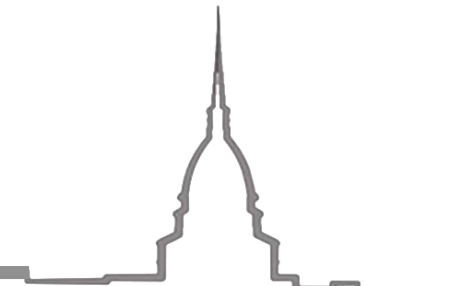
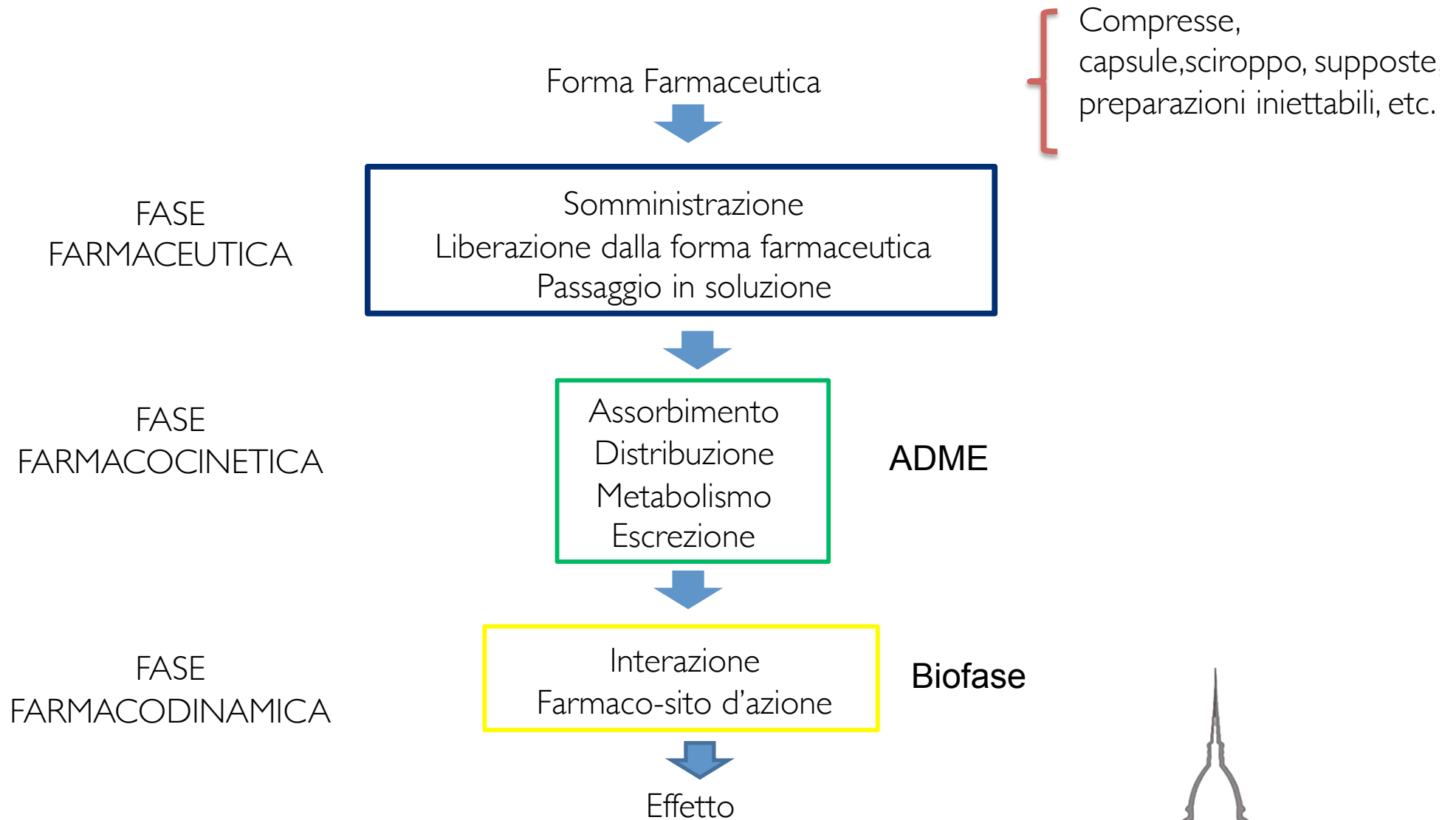
Laurea Magistrale in Chimica a.a. 2018/2019



Metabolism:  
enemy or friend?



# FASI DELL'AZIONE DI UN FARMACO



# Pharmacokinetics (ADME)

“The movement of a drug through the body”

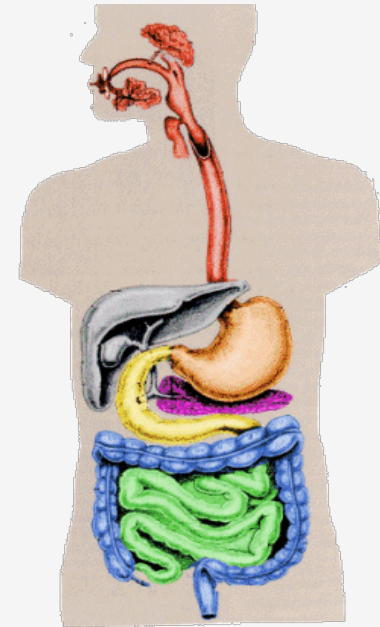
Absorption

Distribution

Metabolism

Elimination

Toxicity

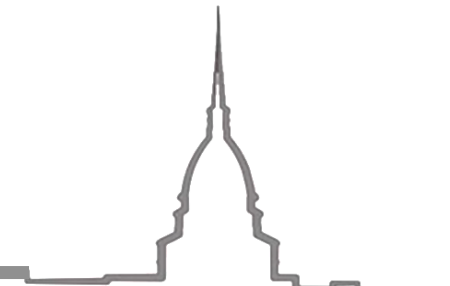


## Metabolismo:

Il processo di trasformazione chimica di farmaci o xenobiotici in derivati idrosolubili (Metaboliti) per facilitarne l'eliminazione (urina).

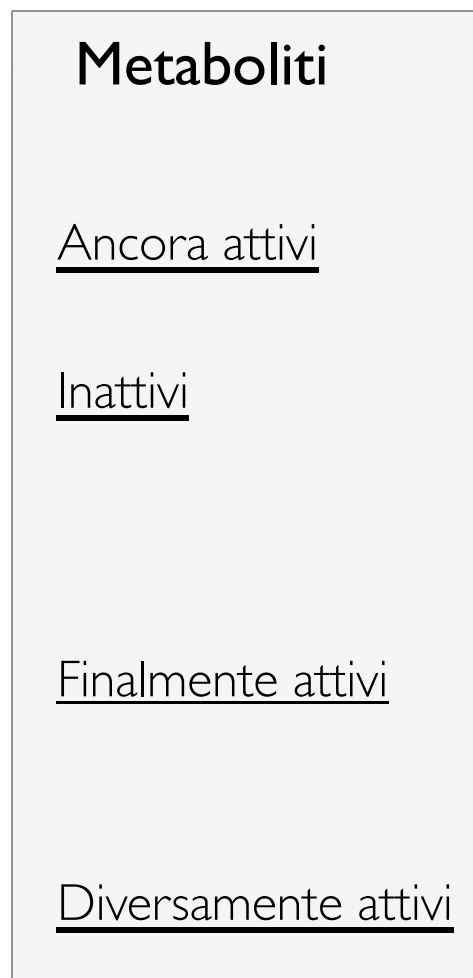
Le reazioni metaboliche avvengono:

- nel fegato (effetto di primo passaggio)
- nei reni
- nei polmoni
- nel cervello
- nella mucosa intestinale
- nella pelle
- nella placenta
- nel sangue



# Reazioni di biotrasformazione:

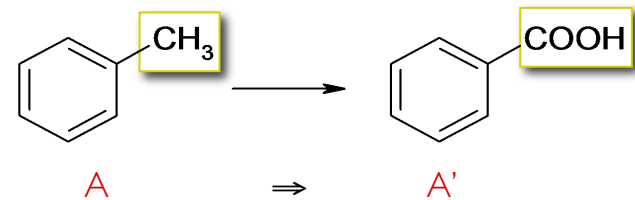
- ❖ Diminuzione dell'attività e della tossicità
- ❖ Soppressione dell'attività e della tossicità
- ❖ Attivazione delle molecole originali  
(farmaco originario: *profarmaco* o *prodrug*)
- ❖ Intermedi altamente reattivi che inducono  
meccanismi tossici



# Classificazione delle reazioni metaboliche

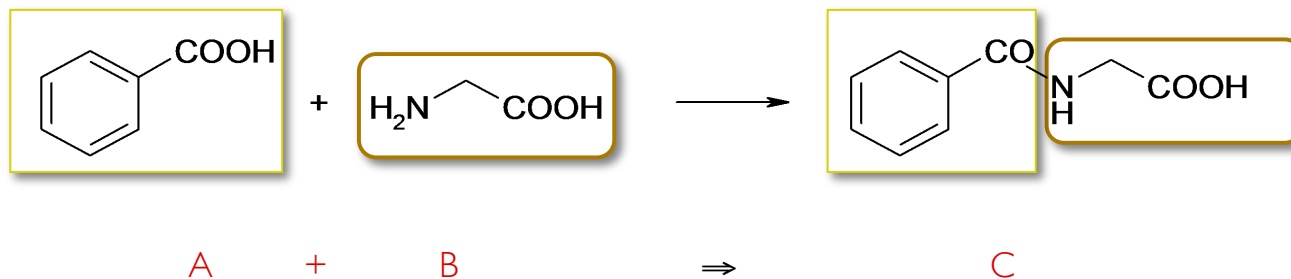
## ➤ Reazioni della fase I: *la funzionalizzazione*

reazioni di funzionalizzazione; gruppi polari (COOH, OH o NH<sub>2</sub>) vengono introdotti o generati per trasformazione di funzioni preesistenti (per essere successivamente coniugate)



## ➤ Reazioni della fase II: *la coniugazione*

reazioni di coniugazione con componenti endogeni



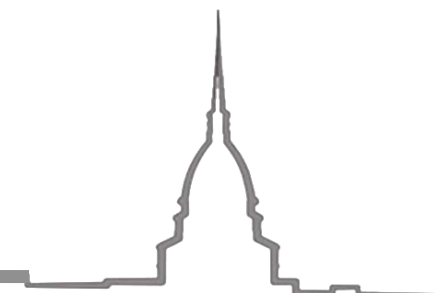
## Reazioni della fase I: *la funzionalizzazione*

reazioni di funzionalizzazione; gruppi polari ( $\text{COOH}$ ,  $\text{OH}$  o  $\text{NH}_2$ ) vengono introdotti o generati per trasformazione di funzioni preesistenti (per essere successivamente coniugate)

❖ Ossidazione

❖ Riduzione

❖ Idrolisi



# Ossidazioni catalizzate dagli enzimi CYP450

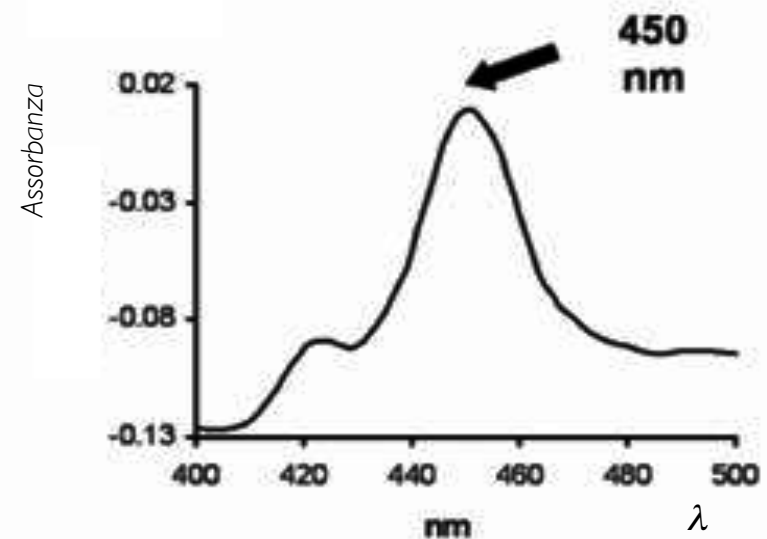
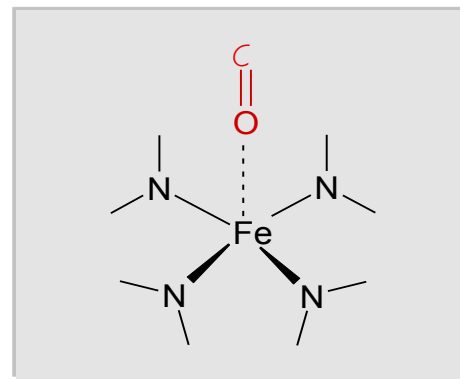
Ossidazione (Fase I)

## CYP450:

principalmente nel reticolo endoplasmatico degli epatociti, ha due componenti proteiche:

- ❑ eme-proteina (citocromo P450; protoporfirina di tipo ferrico; *sito catalitico*)
- ❑ flavoproteina (NADPH-CYP450 reduttasi; *trasportatore di elettroni*)
- ❑ Utilizzano  $O_2$  come substrato ossidante
- ❑ Esistono almeno 33 diversi enzimi citocromo P450 raggruppati in 4 famiglie CYP1-CYP4.

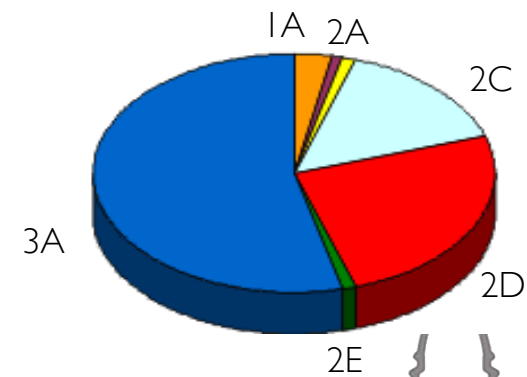
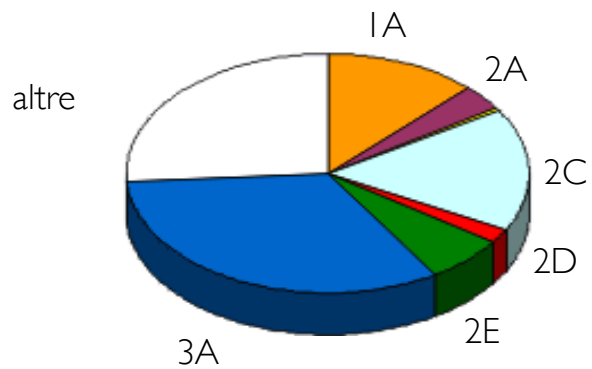
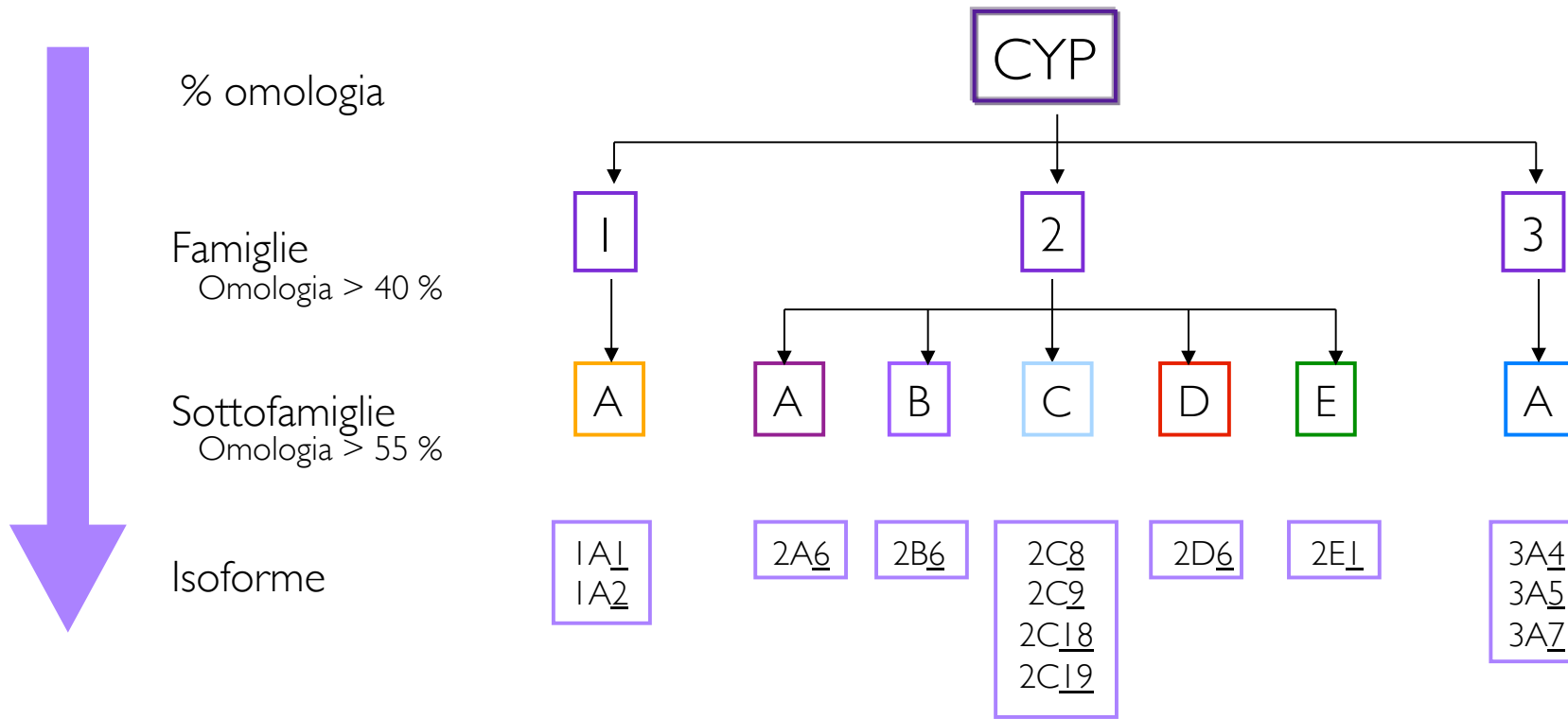
Il Fe(II) del gruppo eme lega monossido di carbonio formando un complesso con un picco di assorbimento a 450 nm





# Classificazione degli enzimi CYP450

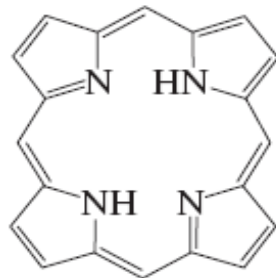
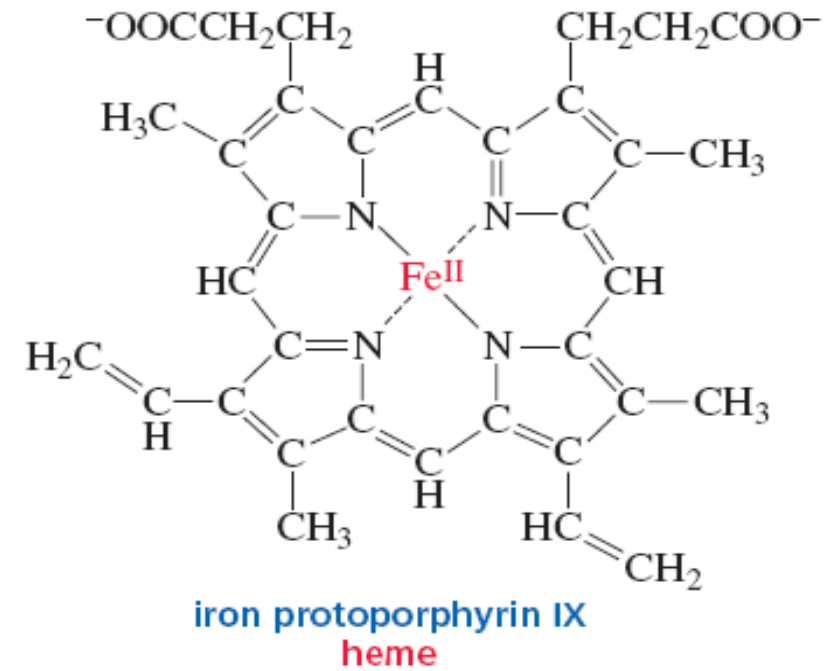
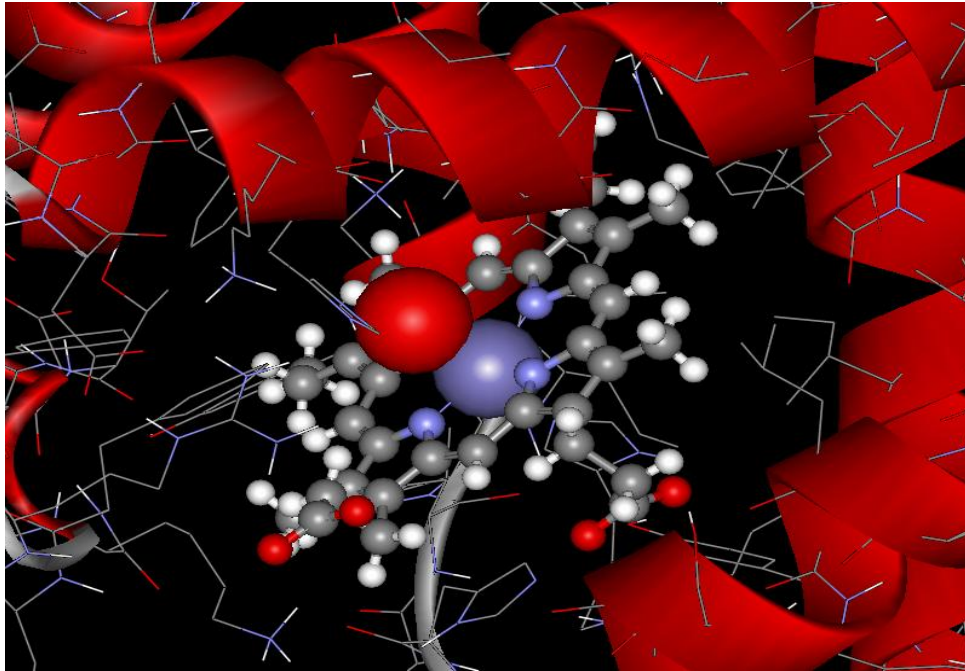
Ossidazione (Fase I)



Abbondanza delle sottofamiglie citocromiali nel fegato

Contributo delle sottofamiglie citocromiali alla metabolizzazione dei farmaci attualmente impiegati

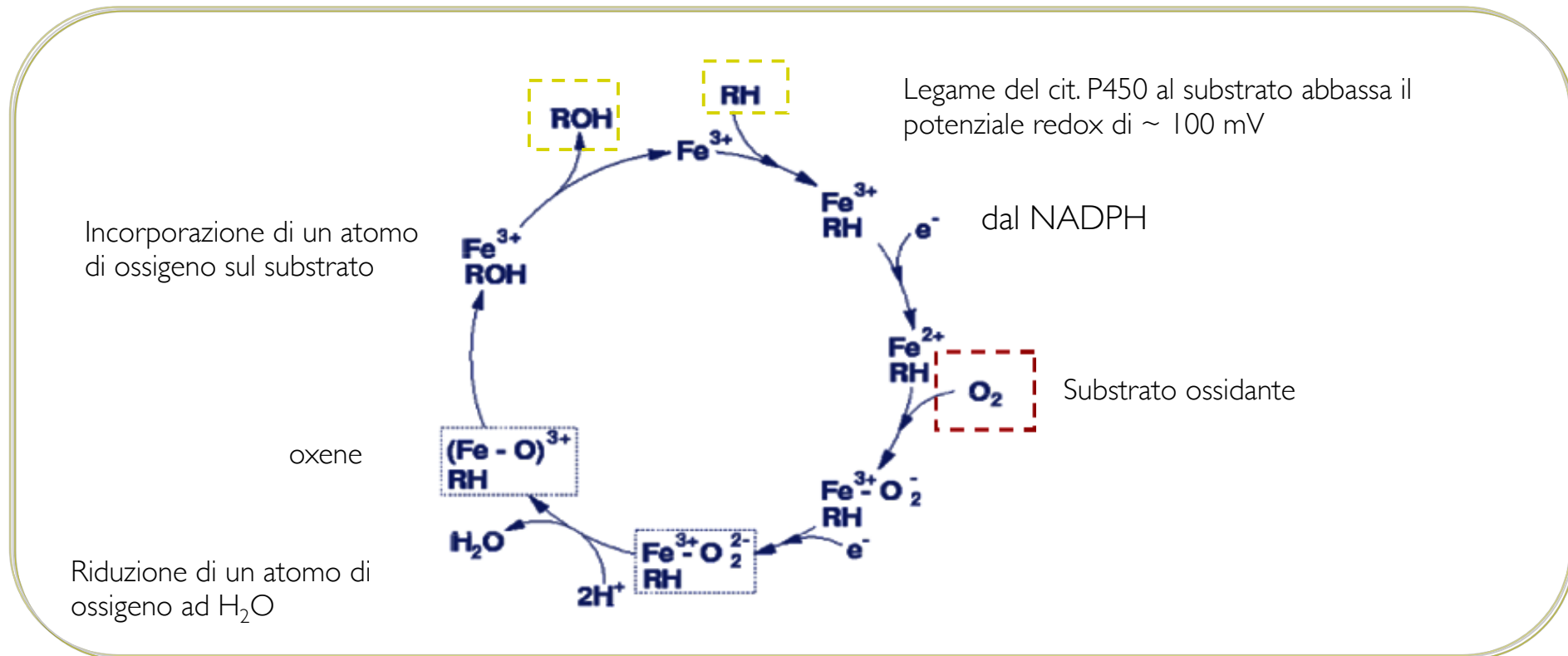
# eme-proteina



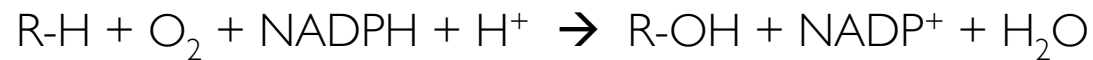
a porphyrin ring system

# Ciclo catalitico

## Ossidazione (Fase I)



CYP450 attiva l'ossigeno molecolare consentendo l'incorporazione di un atomo in un substrato organico e contemporaneamente la riduzione del secondo ad acqua



NUCLEI OSSIDABILI DAL CITOCROMO P450 MONOOSSIGENASI: C, N, P, S, Si, Se ecc

## Le reazioni di ossidazioni in fase I :

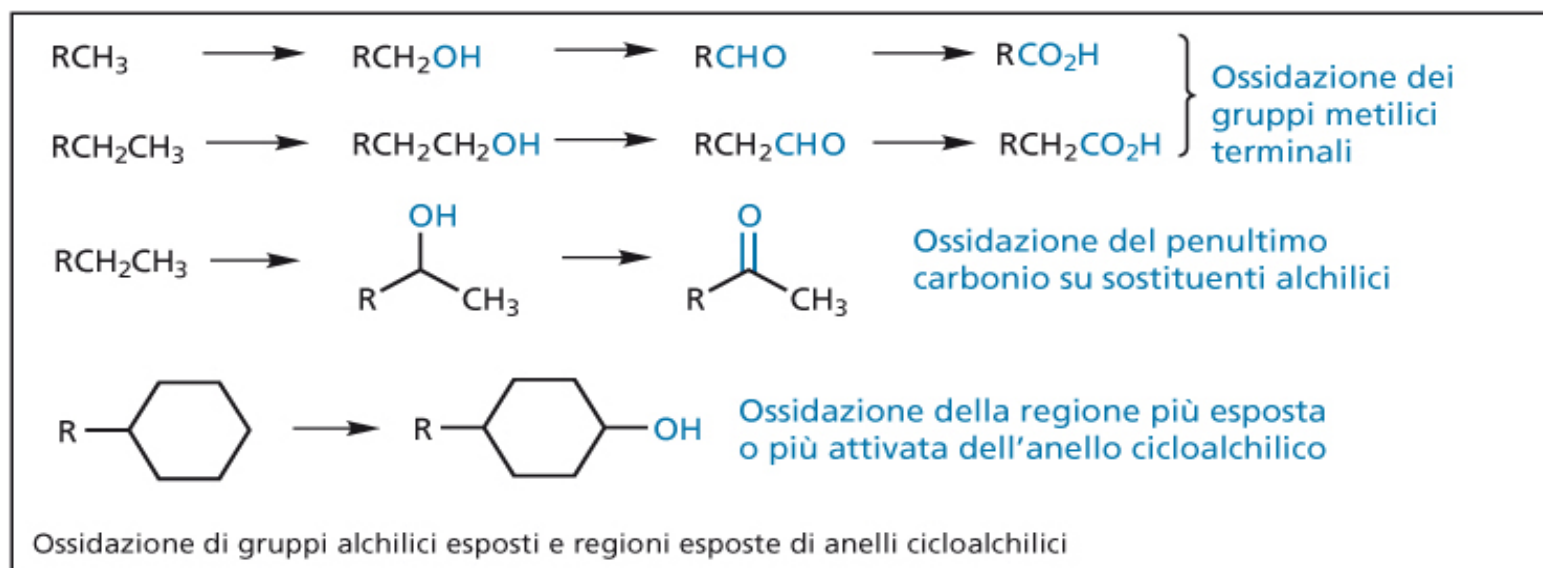
Catalizzano l'ossidazione di una ampia varietà di substrati:

- A. Ossidazione aspecifica del carbonio
- B. Ossidazione specifica di carboni adiacenti a carboni ibridizzati  $sp^2$
- C. Ossidazione di carboni ibridizzati  $sp^2$  /  $sp$
- D. Ossidazione di carboni adiacenti ad un eteroatomo
- E. Ammine (N-ossidazione)
- F. Atomi di zolfo e fosforo

## A. Ossidazione aspecifica del carbonio

## Ossidazione (Fase I)

L'ossidazione degli atomi di carbonio può avvenire se l'atomo di carbonio è esposto (cioè facilmente accessibile) o attivato (CYP450).

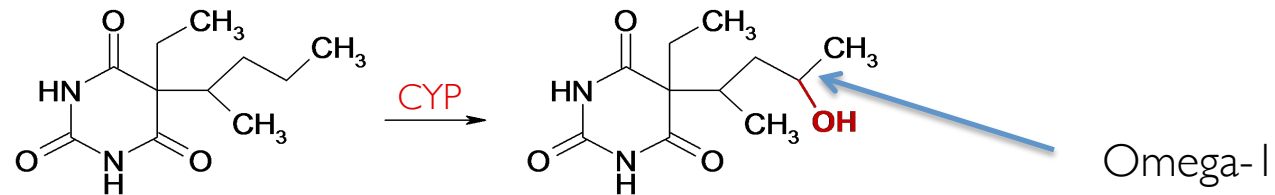


# A. Ossidazione aspecifica del carbonio

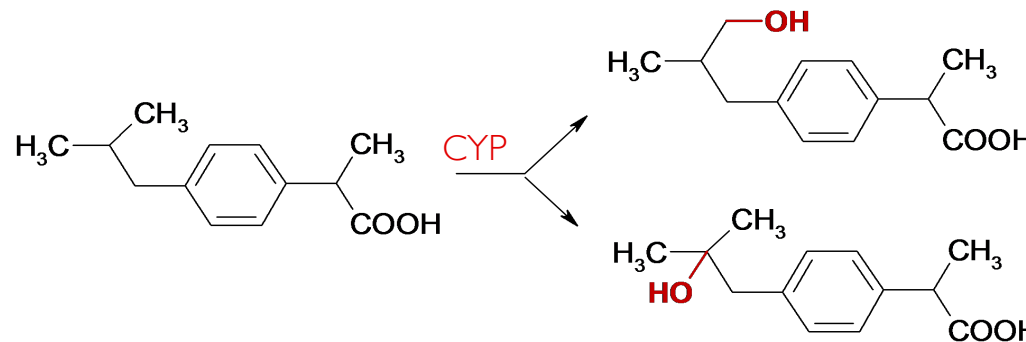
## Ossidazione (Fase I)

L'ossidazione degli atomi di carbonio può avvenire se l'atomo di carbonio è esposto (cioè facilmente accessibile) o attivato.

Pentobarbitale



Ibuprofene

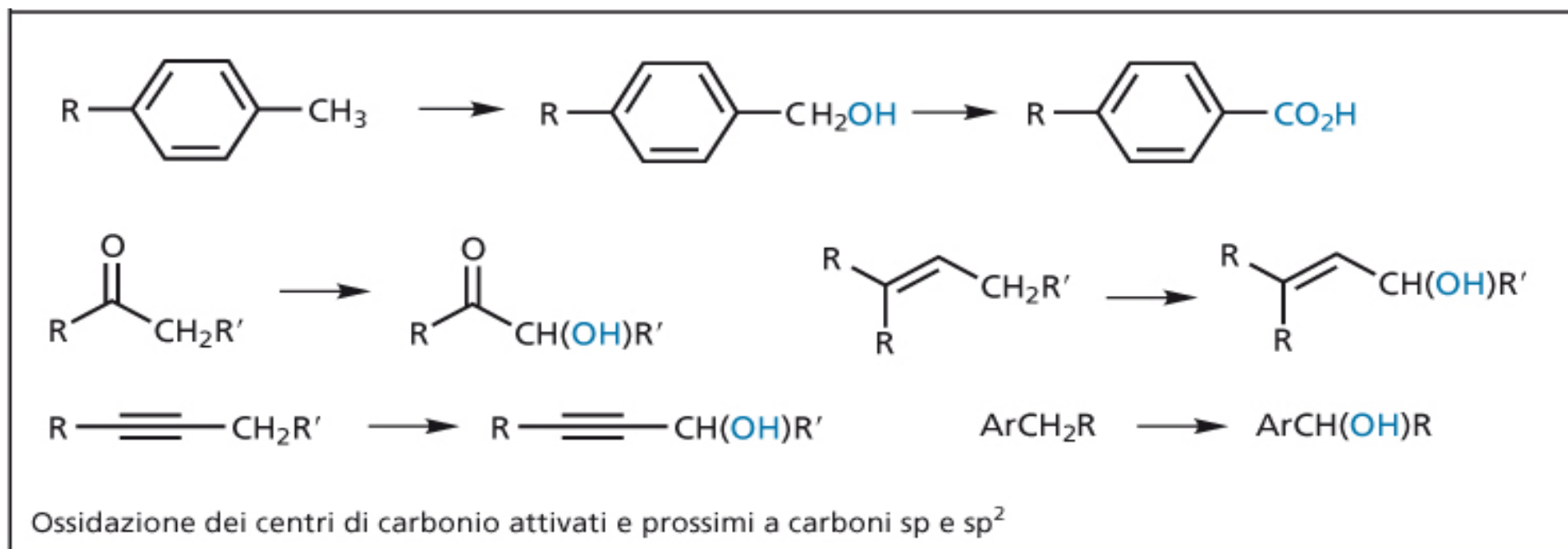


Es. Ossidazione della catena alchilica

B. Ossidazione specifica di carboni **adiacenti** a carboni ibridizzati  $sp^2$

Ossidazione (Fase I)

Gli atomi di carbonio adiacenti a C  $sp^2$  (posizioni alliliche o benziliche) o  $sp$  (propiniliche) sono ossidati più facilmente degli atomi di carbonio esposti

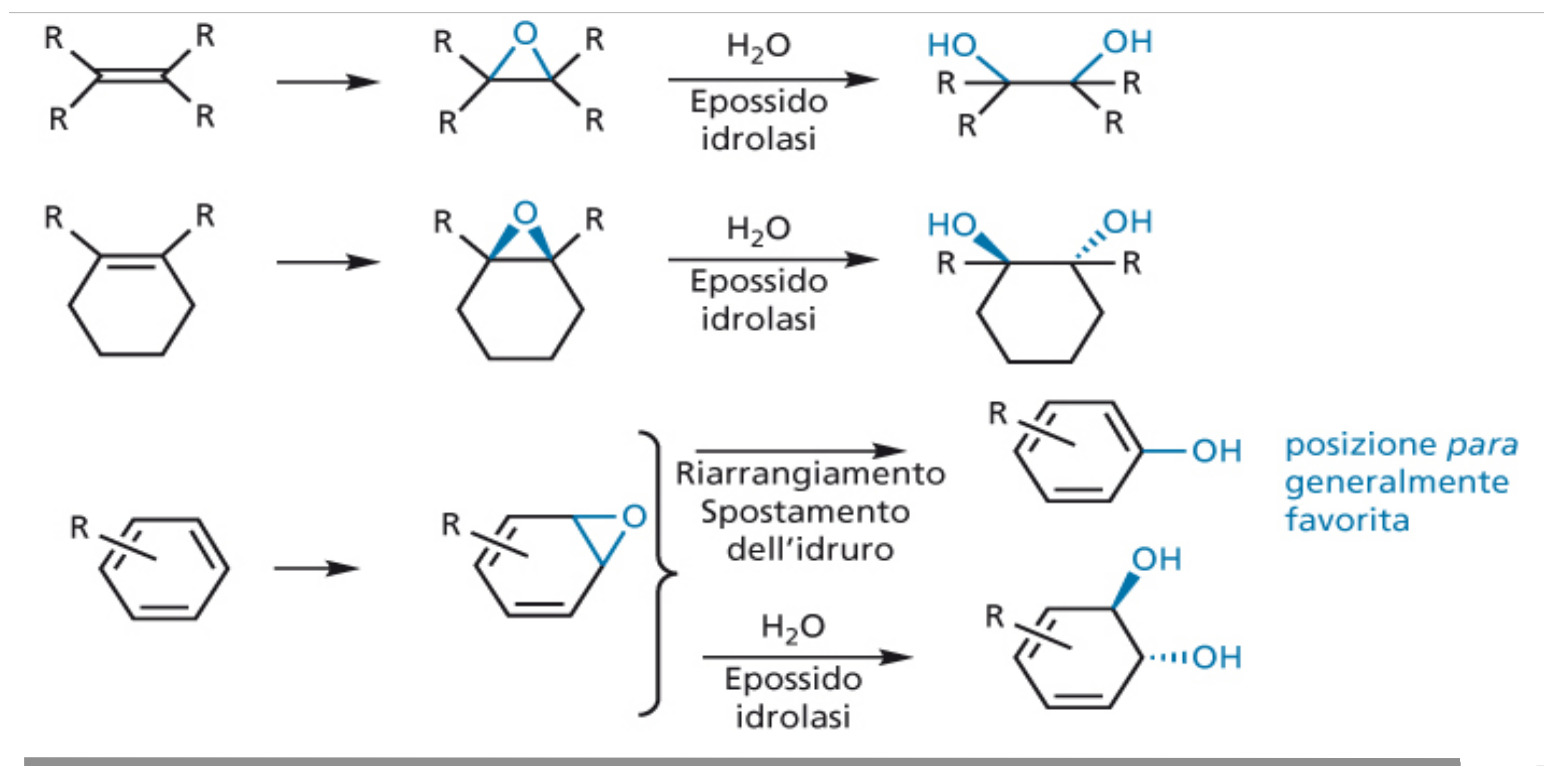


## C. Ossidazione specifica di carboni ibridizzati $sp^2$

## Ossidazione (Fase I)

I carboni ibridati  $sp^2$  (alcheni ed anelli sromatici) o  $sp$  (alchini) sono ossidati ad epossidi molto reattivi che vengono disattivati dall'enzima epossido idrolasi a formare un diolo

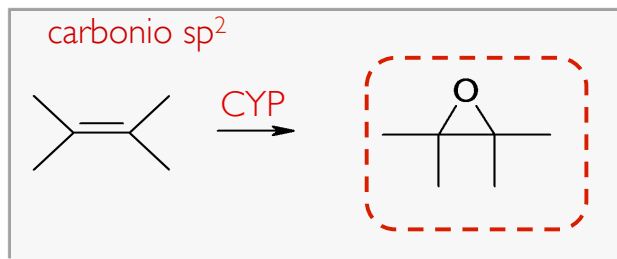
In alcuni casi l'eossido evita l'enzima e così può agire da agente alchilante e reagire con gruppi nucleofili presenti nelle proteine o negli acidi nucleici, portando tossicità





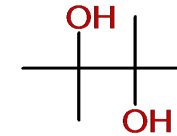
# C. Ossidazione specifica di carboni ibridizzati $sp^2$

## Ossidazione (Fase I)



se altamente reattivi

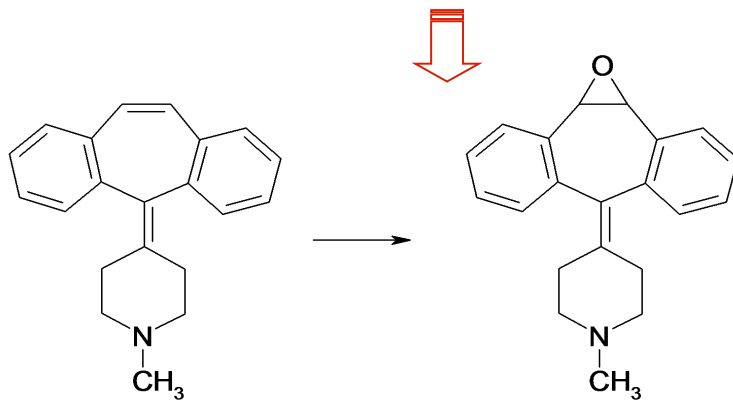
Epossidasi (ubiquitaria)



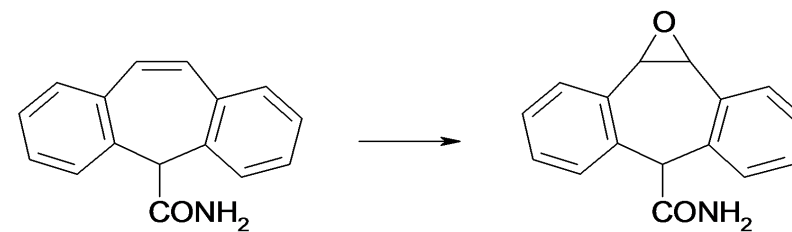
non tossici, facilmente escreti

se non particolarmente reattivi: escreti come tali

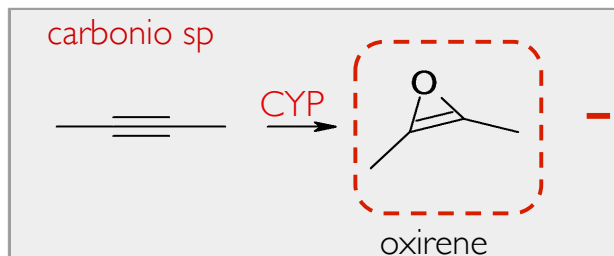
fungono da alchilanti per macromolecole o acidi nucleici: **necrosi tissutale o cancerogenicità**



Cipropeptadina (antiallergico)



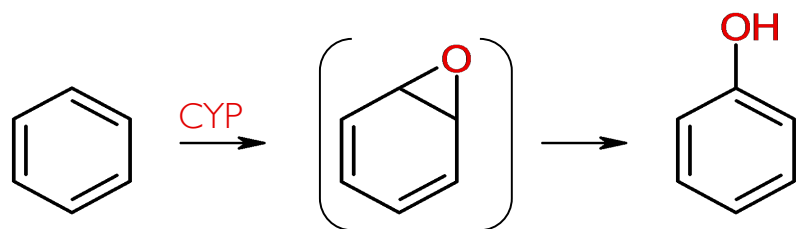
Carbamazepina (anticonvulsivante)



prodotti diversi in funzione della posizione

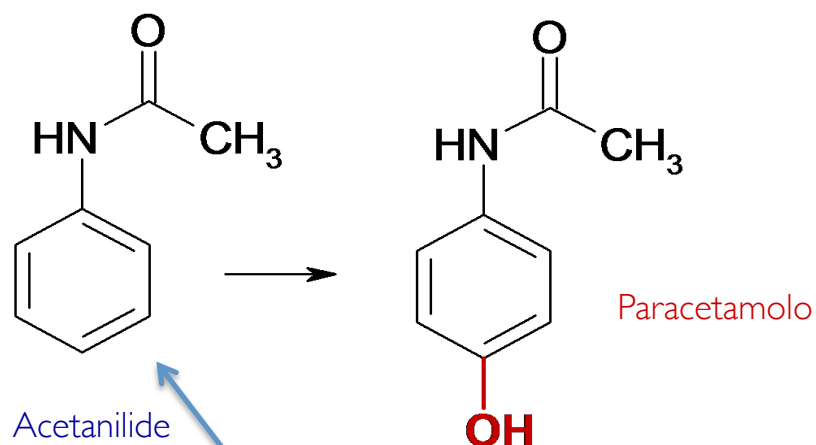
## C. Ossidazione specifica di carboni ibridizzati $sp^2$

## Ossidazione (Fase I)



posizione dell'ossidril è controllata dalla natura dei sostituenti presenti sull'anello:

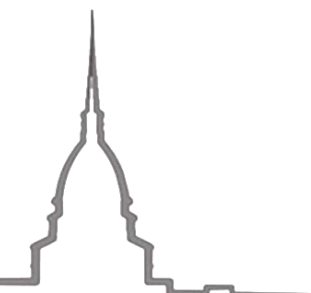
- caratteristiche elettroniche (SE aromatica)
- ingombro sterico (Posizione meno impedita)



Acetanilide

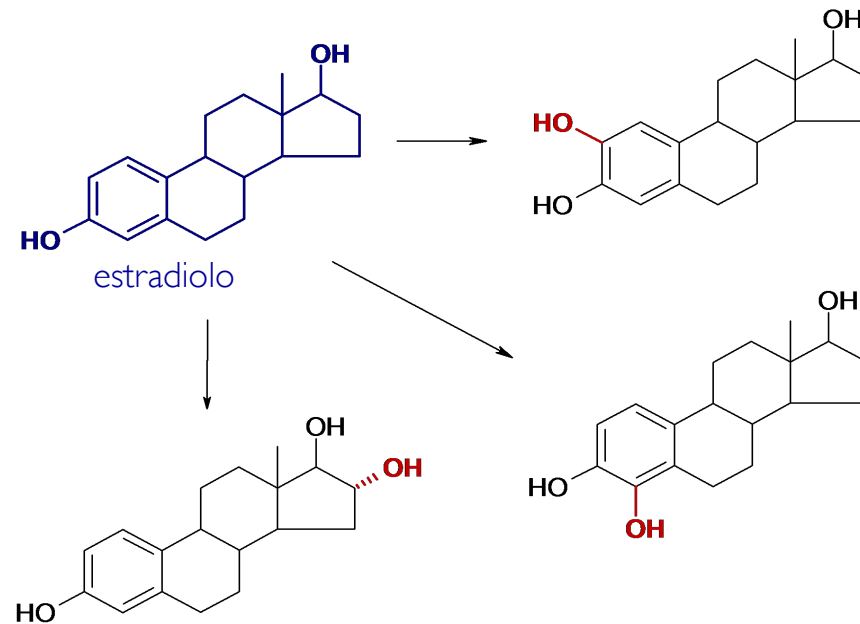
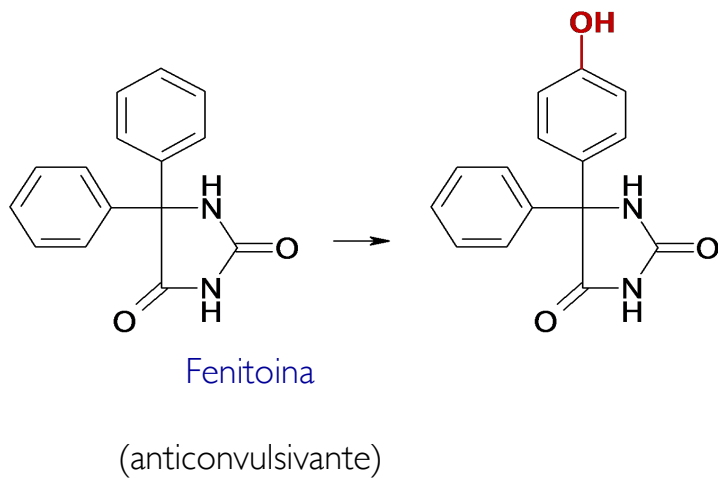
Paracetamolo

Analgesico e antipiretico  
(gravi effetti collaterali: Metaemoglobinemia ed ittero)



# C. Ossidazione specifica di carboni ibridizzati $sp^2$

## Ossidazione (Fase I)



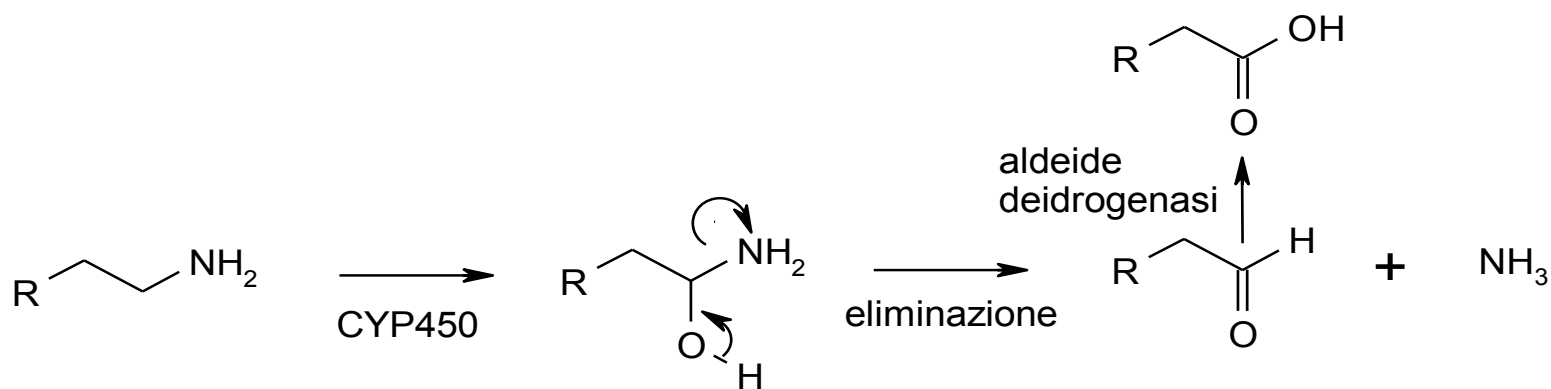
se presenti più anelli benzenici di norma uno solo viene ossidilato



D. Ossidazione specifica di carboni adiacenti ad un eteroatomo (X = N, O, S, Alogeni)

Ossidazione (Fase I)

Atomi di carbonio in posizione  $\alpha$  ad un eteroatomo sono inclini ad essere ossidati e il metabolita è instabile ed immediatamente subisce un'eliminazione. Le aldeidi così formate vengono ulteriormente ossidate ad acidi carbossilici ad opera di aldeidi deidrogenasi

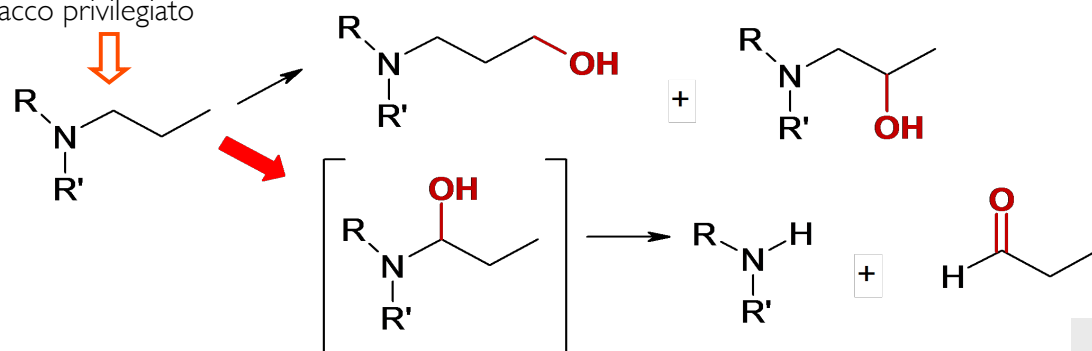


# D. Ossidazione specifica di carboni adiacenti ad un eteroatomo (X = N)

## Ossidazione (Fase I)

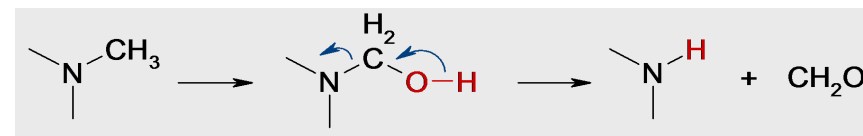
Ammine secondarie o terziarie: **N-dealchilazione ossidativa**

Attacco privilegiato

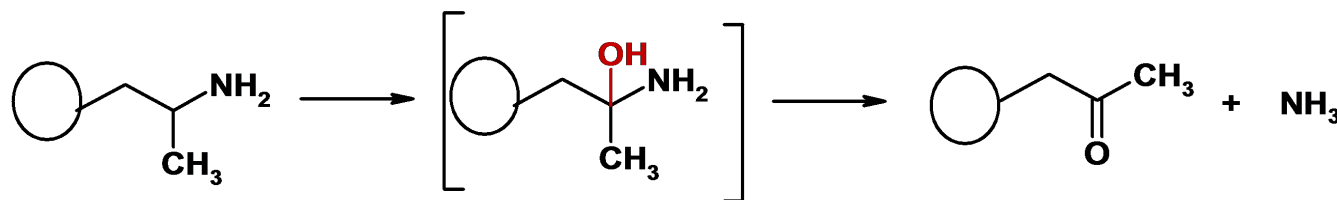


es. ammina a lunga catena

meccanismo

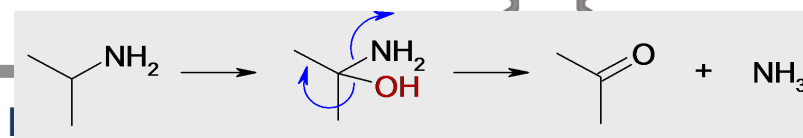


Ammine primarie: **Deamminazione**



meccanismo

Marco I

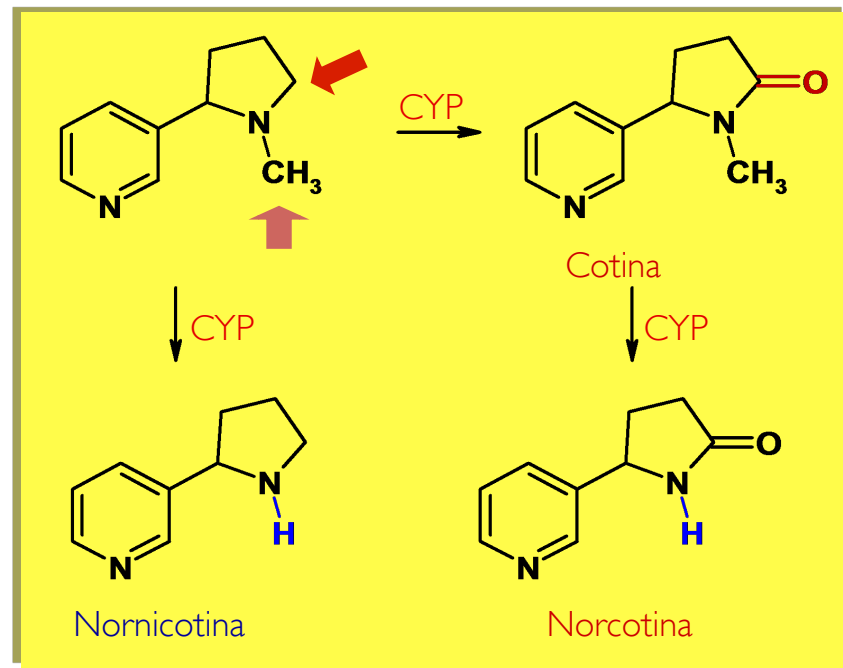
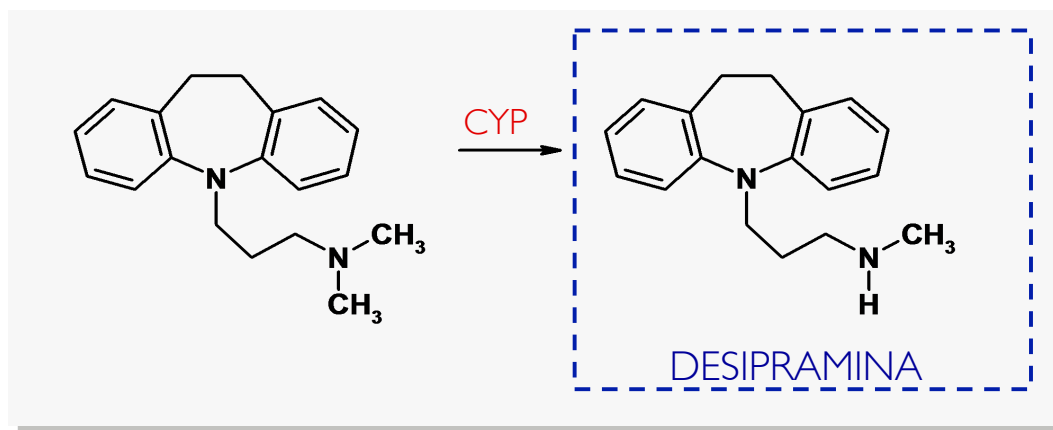


D. Ossidazione specifica di carboni adiacenti ad un eteroatomo (X = N)

Ossidazione (Fase I)

Es. IMIPRAMINA

Es. NICOTINA

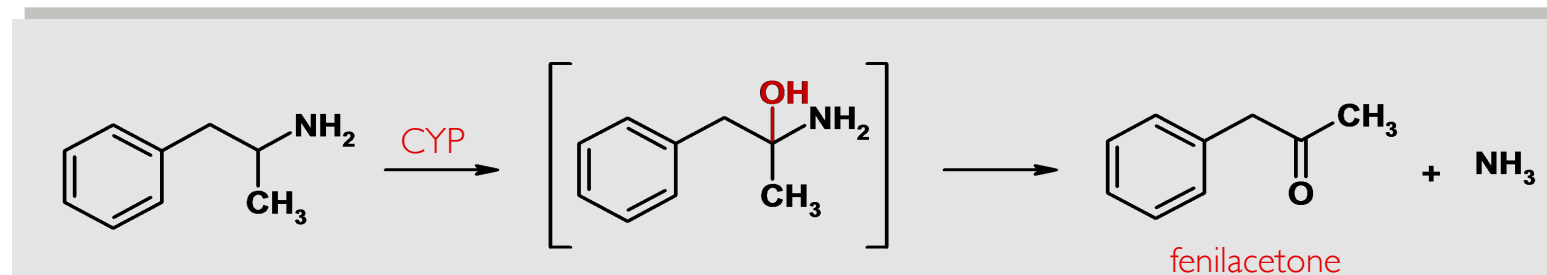


N-dealchilazione

Nornicotina

Norcotina

Es. AMFETAMINE



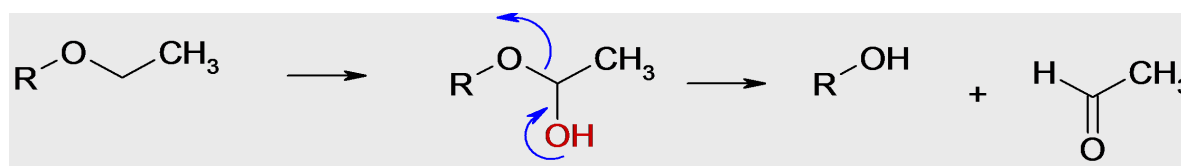
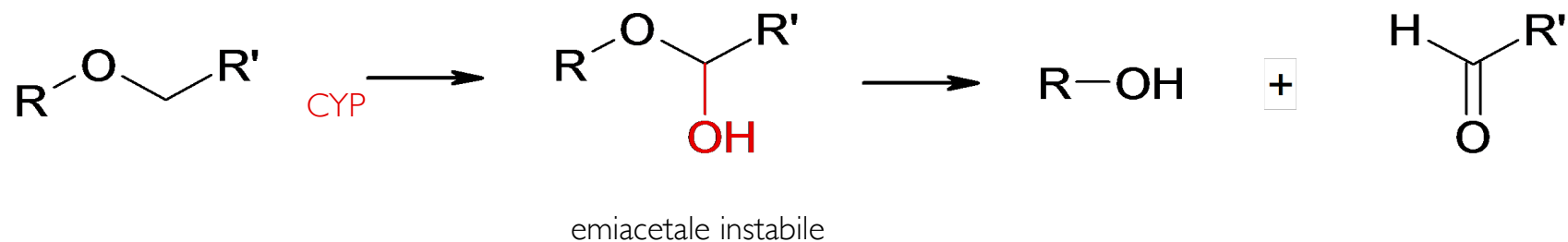
fenilacetone

Marco L. Lolli

University of Torino (UniTO)

D. Ossidazione specifica di carboni adiacenti ad un eteroatomo (X = O): O-dealchilazione

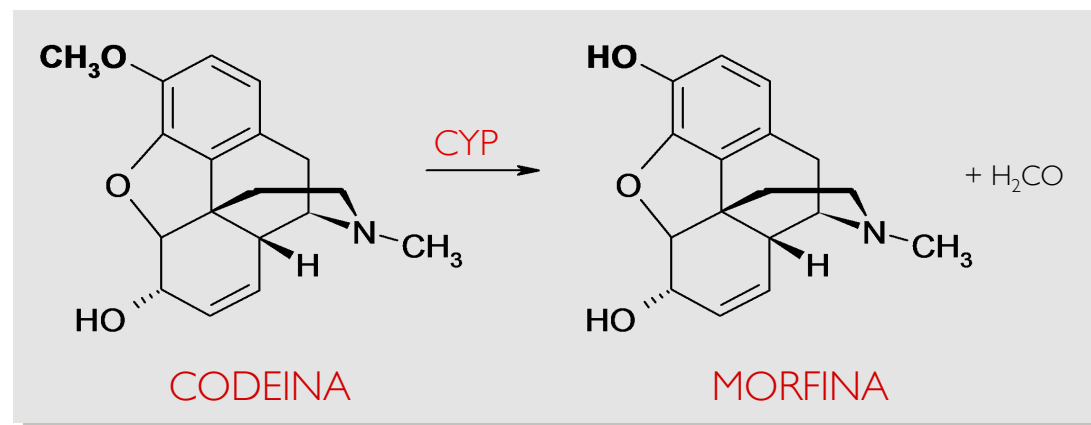
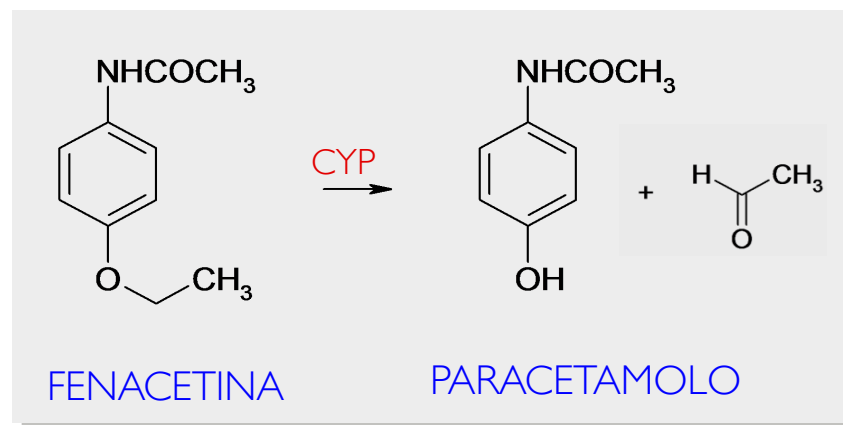
Ossidazione (Fase I)



meccanismo

D. Ossidazione specifica di carboni adiacenti ad un eteroatomo (X = O): O-dealchilazione

Ossidazione (Fase I)

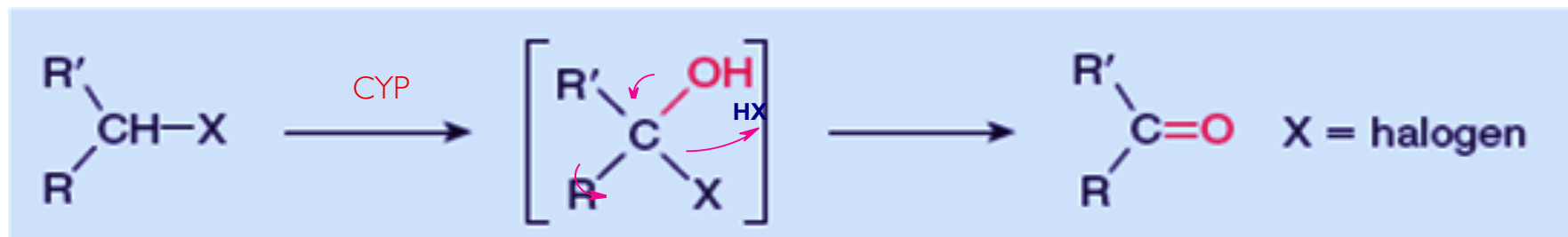


Se nella molecola sono presenti più gruppi eterici ne viene generalmente dealchilato uno solo

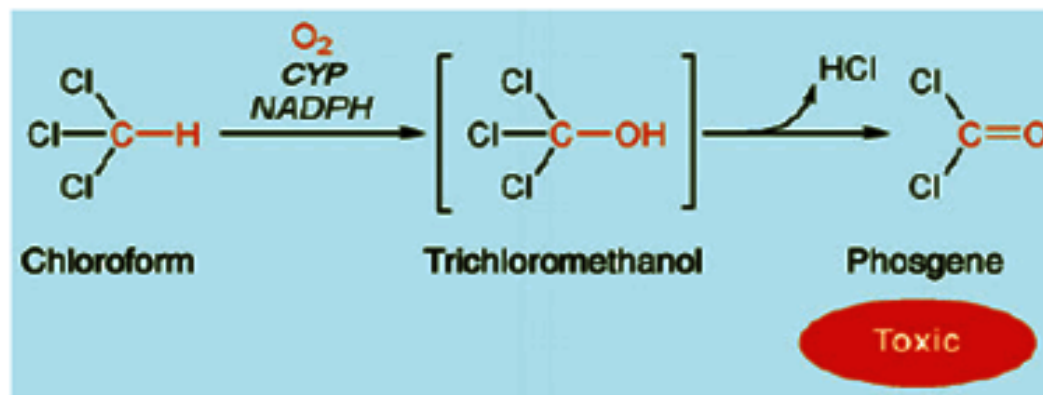


D. Ossidazione specifica di carboni adiacenti ad un eteroatomo (X = Alogeno)

Ossidazione (Fase I)



gem aloidrina intermedia

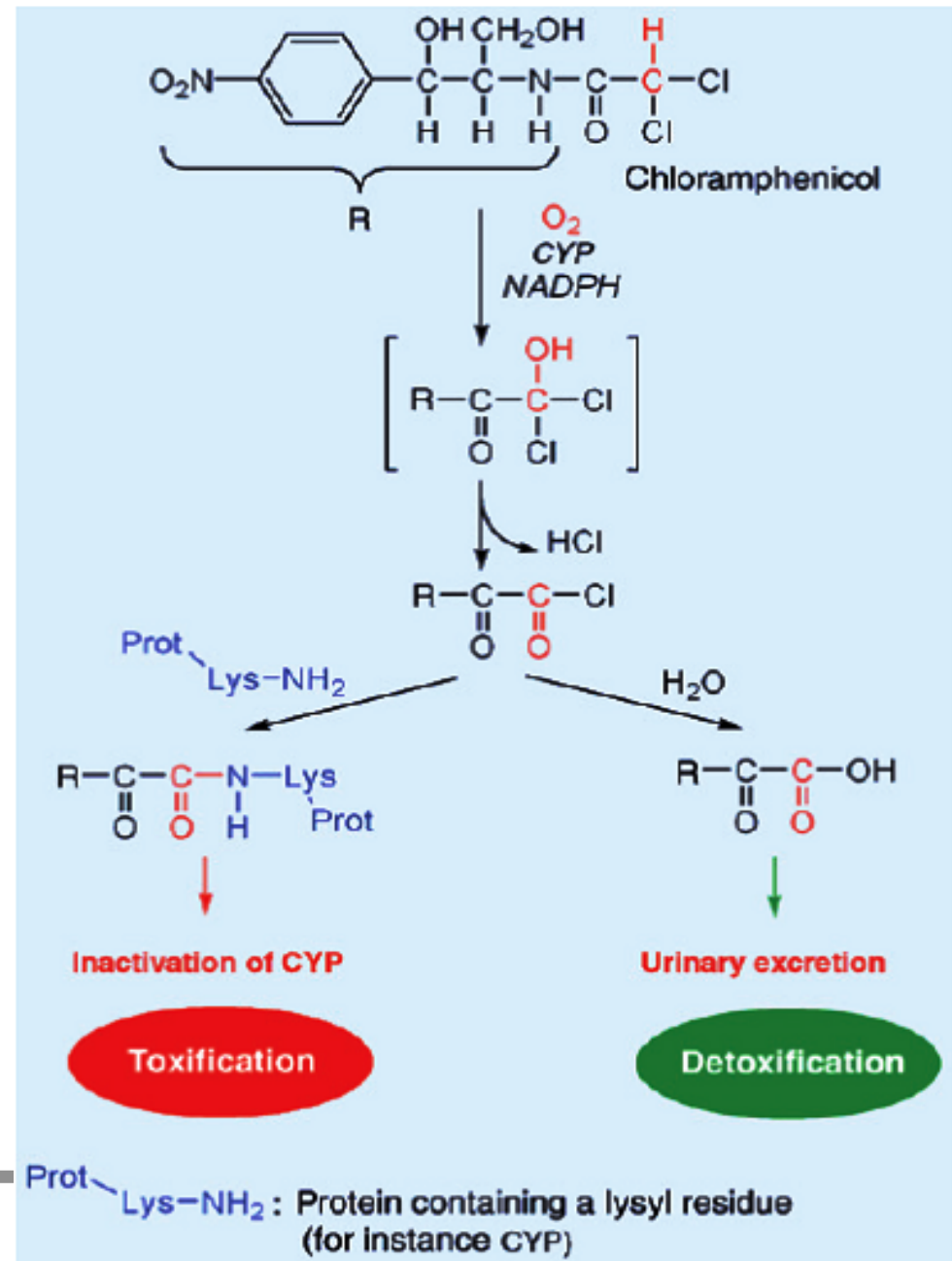


D. Ossidazione specifica di carboni adiacenti ad un eteroatomo (X = Alogeno)

Ossidazione (Fase I)

Cloramfenicolo (antibiotico):

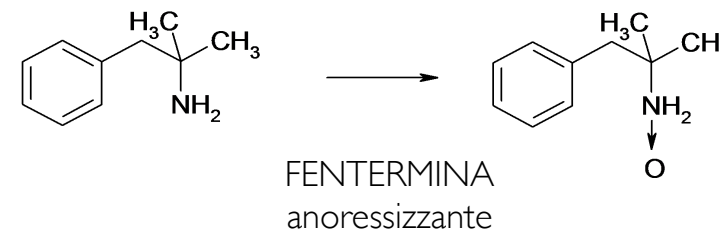
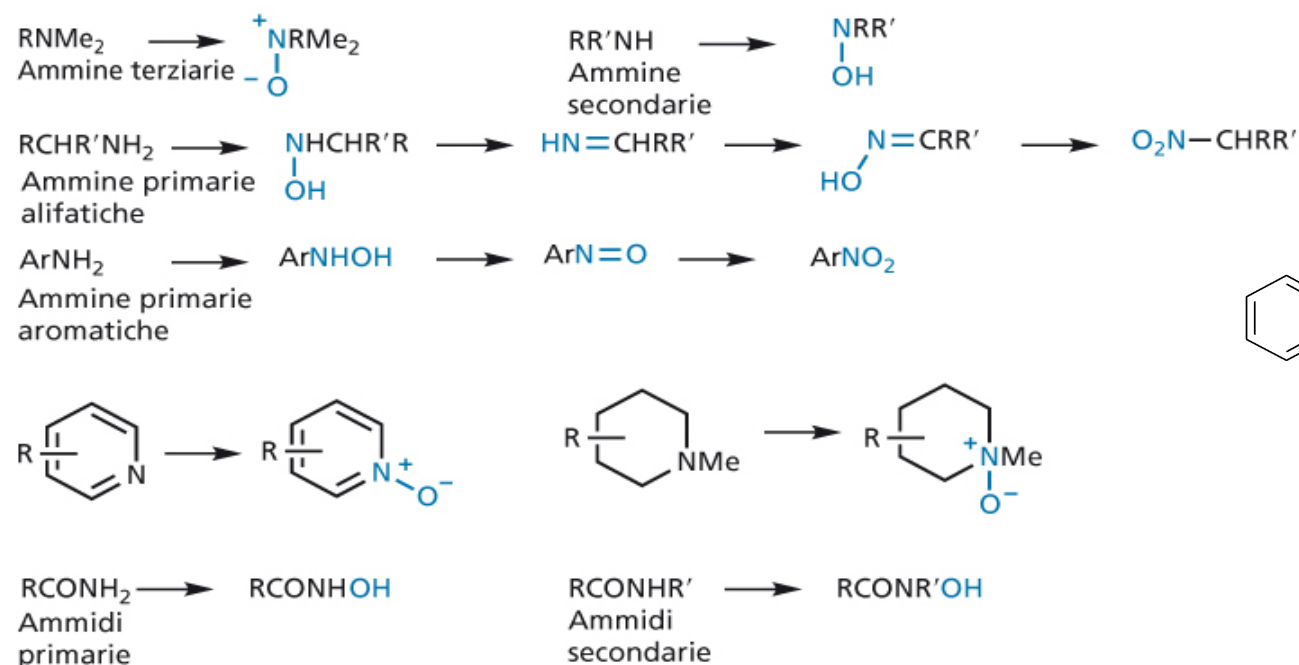
dealogenazione ossidativa porta alla formazione di un metabolita reattivo in grado di reagire con l'ammino gruppo di un residuo di lisina del CYP inibendo progressivamente la reazione enzimatica



## E. Ammine secondarie/terziarie (N-ossidazione)

### Ossidazione (Fase I)

Le ammine terziarie vengono ossidate ad N-ossidi se i gruppi alchilici non sono stericamente ingombranti. Gli N-ossidi delle ammine secondarie e primaria si trasformano rapidamente ad idrossilamine, e altri prodotti di ossidazione dell'azoto (nitroso, nitro) alcuni dei quali molto tossici perché anch'essi elettrofili in grado di alchilare proteine o ac. nucleici.



## E. Atomi di zolfo e fosforo

### Ossidazione (Fase I)

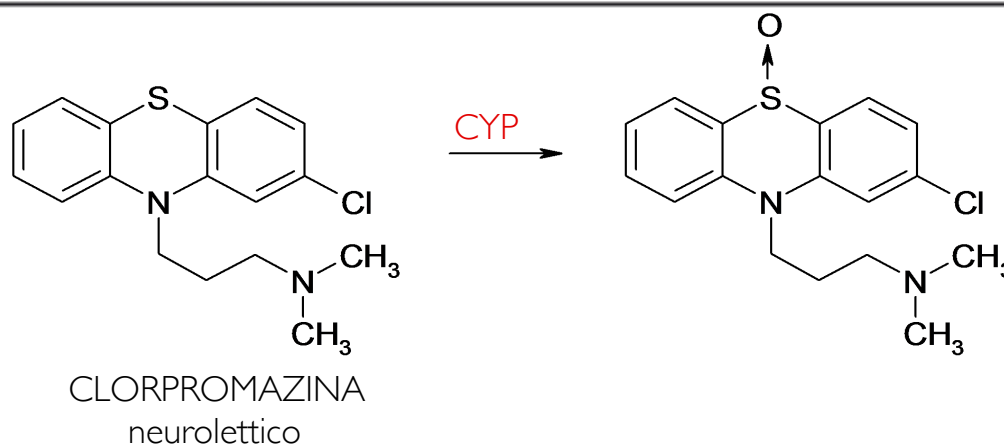
Anche zolfo e fosforo sono a volte substrati del CYP450



Ossidazione di gruppi funzionali contenenti zolfo



Ossidazione di gruppi funzionali contenenti fosforo



Marco L. Lolli

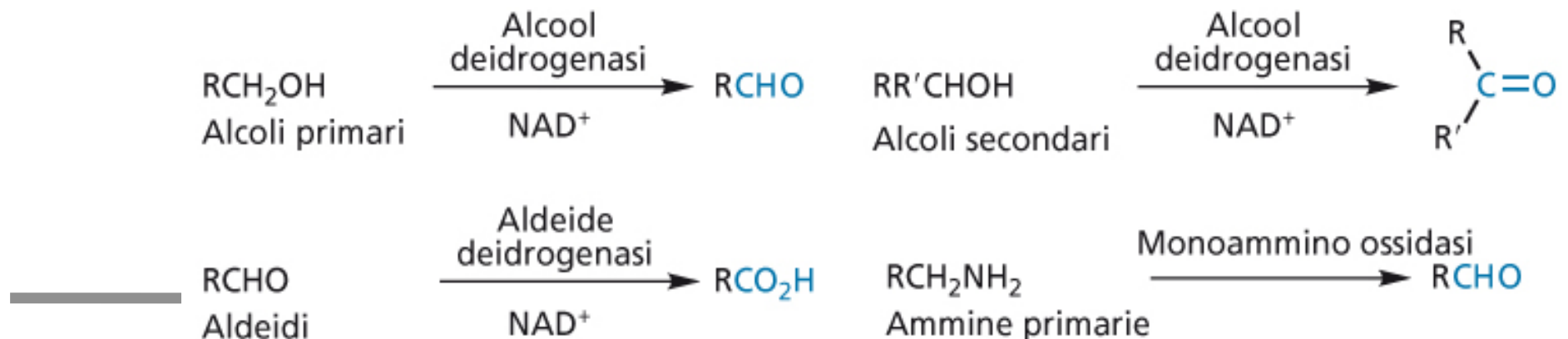
University of Torino (UniTO)

# Ossidazioni catalizzate da altri enzimi

## Ossidazione (Fase I)

Altri enzimi, non microsomiali, coinvolti nei metabolismi ossidativi oltre al CYP450:

- *Monossigenasi flavina dipendente*
- *Monoammino ossidasi (MAO)*
- *Alcool deidrogenasi*
- *Aldeide deidrogenasi*



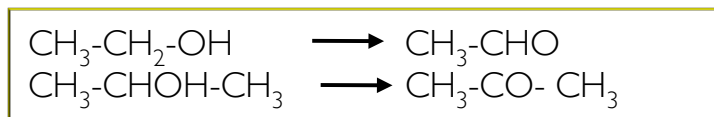
# Ossidazioni catalizzate da altri enzimi

## Ossidazione (Fase I)

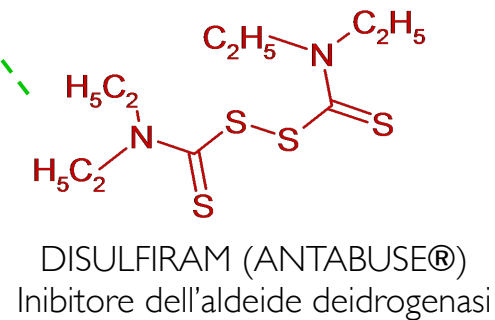
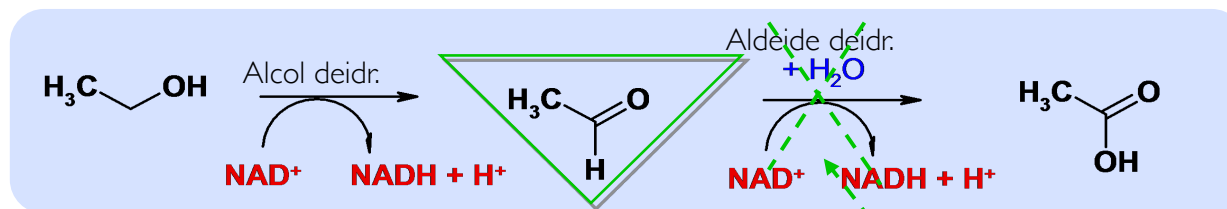
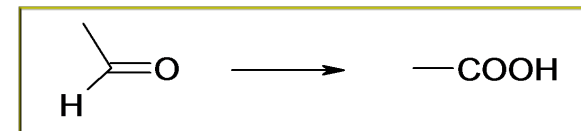
Altri enzimi, non microsomiali, coinvolti nei metabolismi ossidativi oltre al CYP450.

DEIDROGENASI: utilizzano  $\text{NAD}^+$  o  $\text{NADP}^+$  come agente ossidante

### Alcol deidrogenasi



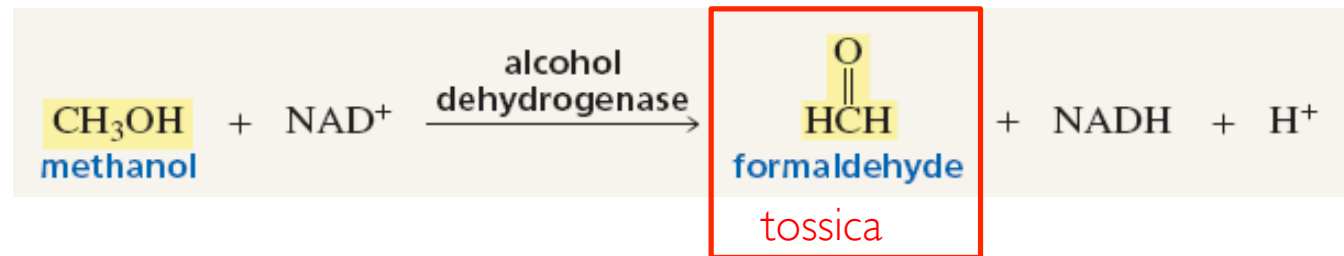
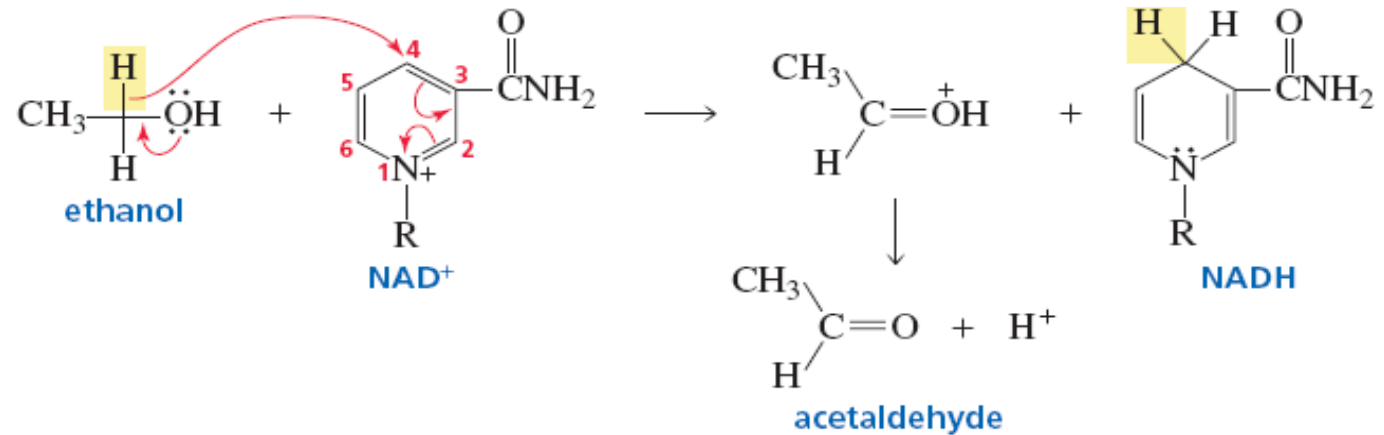
### Aldeide deidrogenasi



L'alcol deidrogenasi è anche l'enzima che catalizza l'ossidazione dell'etanolo ad acetaldeide.

Catalizza anche l'ossidazione del metanolo, che di per se non sarebbe tossico ma lo è il suo metabolita formaldeide.

### Ossidazione (Fase I)



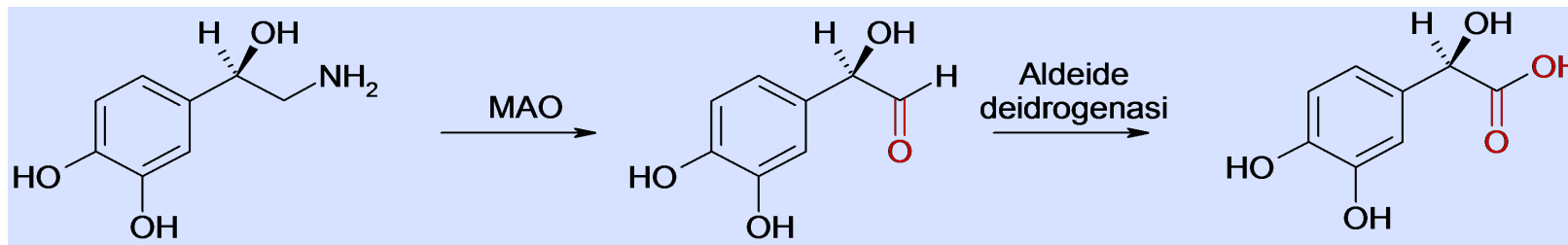
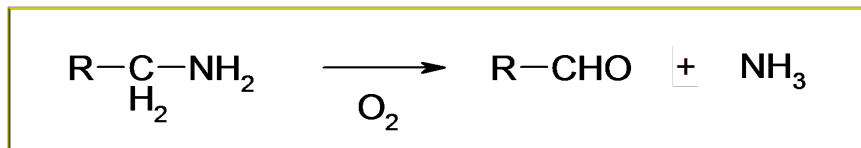
Poiché però l'etanolo ha un'affinità per questo enzima 25 volte più alta, l'antidoto è somministrare EV etanolo, così si blocca l'attività dell'enzima e si ha il tempo di eliminare il metanolo prima che questo venga metabolizzato.

# Ossidazioni catalizzate da altri enzimi

## Ossidazione (Fase I)

Altri enzimi, non microsomiali, coinvolti nei metabolismi ossidativi oltre al CYP450.

Monoamminoossidasi (MAO): enzima mitocondriale



NORADRENALINA  
(Neurotrasmettitori)

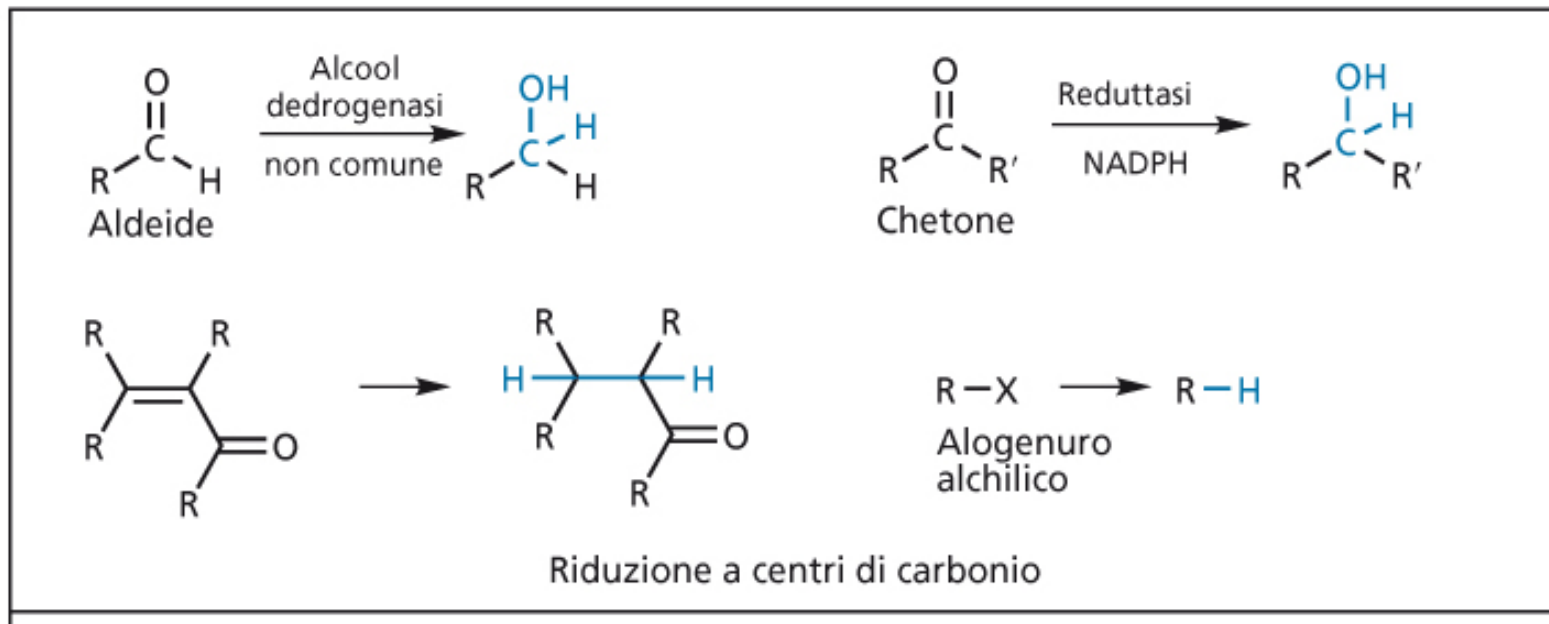
DOPGAL  
(diidrossifenilglicolaldeide)



# Riduzioni di riduzione

## Riduzione (Fase I)

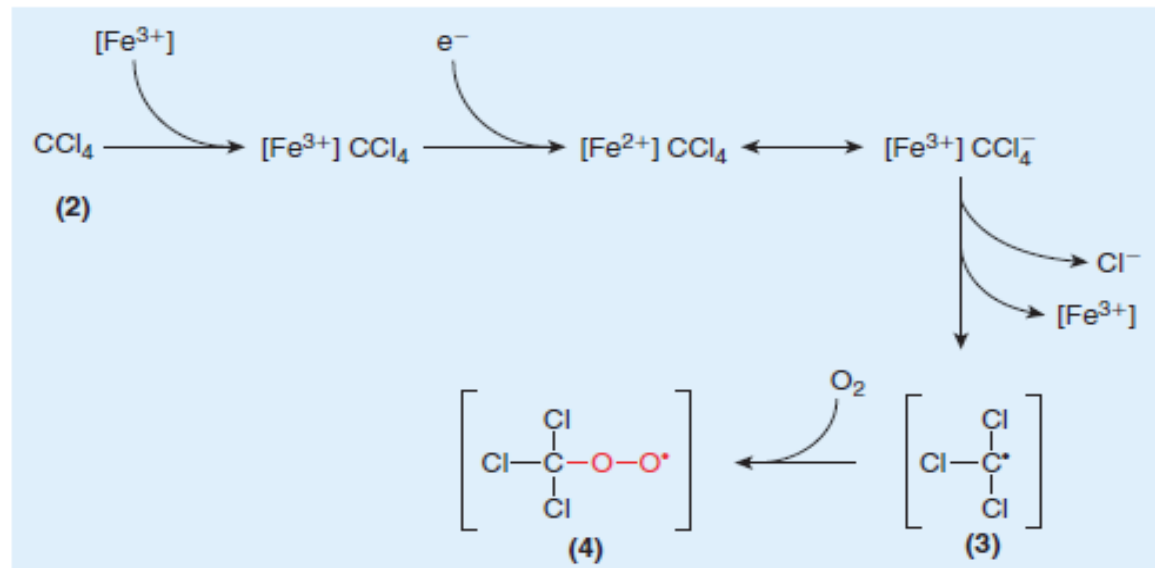
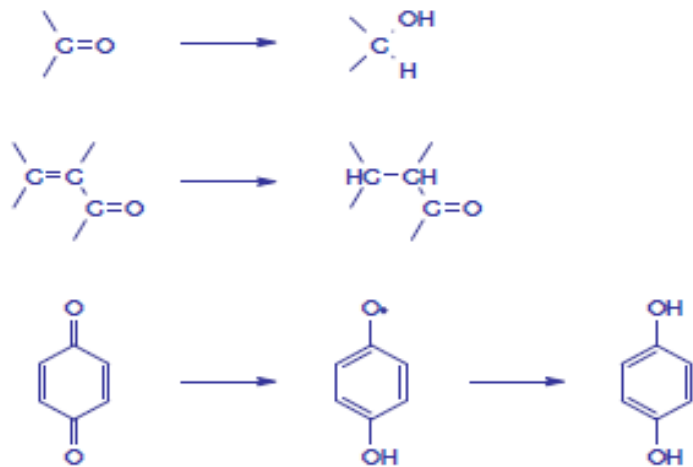
- Molte delle reazioni d'ossidazione sono reversibili e sono **catalizzate da reduttasi** (gli enzimi possono catalizzare una reazione in entrambe le direzioni)
- La riduzione di alcuni gruppi funzionali può portare alla formazione di uno stereocentro e di stereoisomeri in cui un isomero prevale



## Riduzione (Fase I)

La maggior parte degli enzimi riduttivi richiede il NADPH come coenzima.

Meno frequenti delle reazioni di ossidazione, dal momento che l'organismo umano è aerobico. Aldeidi e chetoni vengono facilmente ridotti rispettivamente ad alcoli primari e secondari. I chinoni possono venire ridotti a dioli attraverso un meccanismo a due elettroni o a singolo elettrone. Anche le reazioni di dealogenazione possono avvenire attraverso meccanismi riduttivi, in cui sono coinvolti intermedi radicalici che possono essere fonte di epatotossicità.

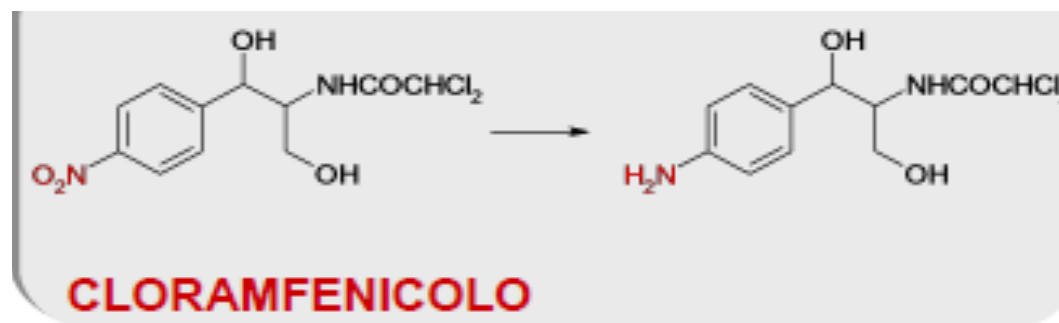
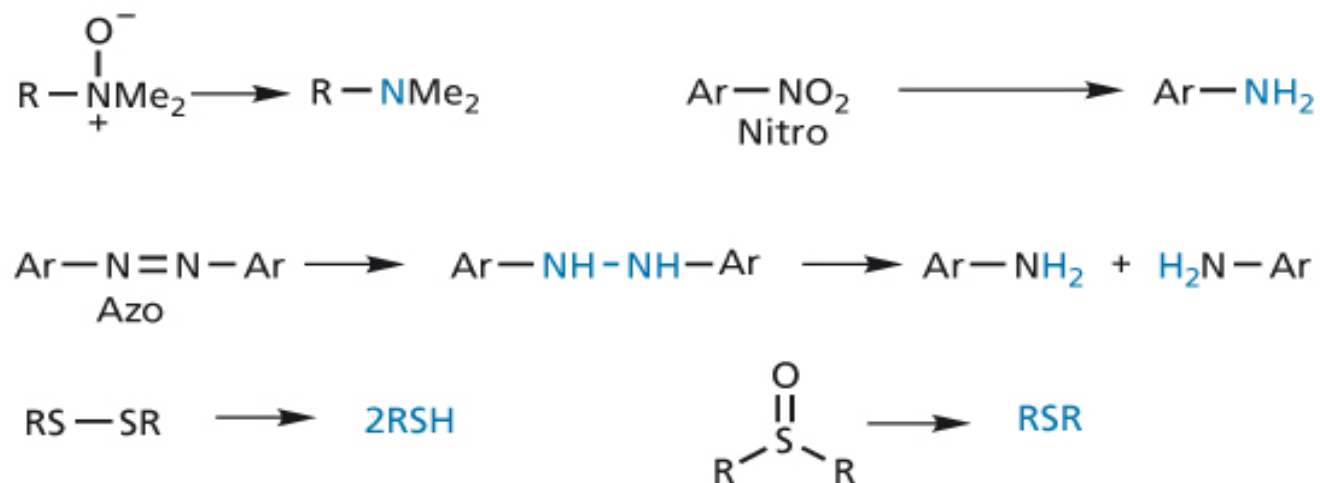


**FIGURE 32.4** The CYP-catalyzed reductive dehalogenation of carbon tetrachloride (2) leading to the reactive trichloromethyl radical (3). The latter reacts, among others, with molecular oxygen to form a peroxy radical (4).

# Riduzioni di riduzione

## Riduzione (Fase I)

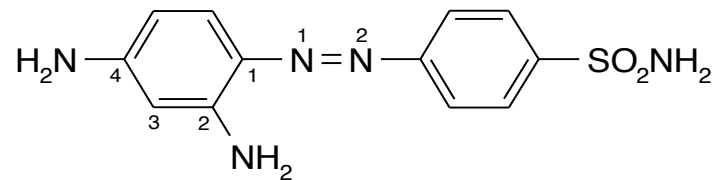
Parecchie reazioni di N-ossidazione sono reversibili, cosa che viene sfruttata per realizzare *prodrug* (gruppi amminici mascherati come N-ossidi, ad es. per le mostarde azotate).



# Riduzioni di riduzione

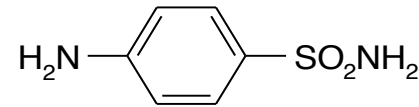
## Riduzione (Fase I)

Da evidenziare invece la riduzione di azogruppi per la bioattivazione del Prontosil rosso a sulfanilamide.

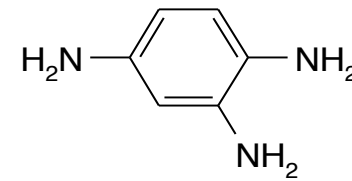


Prontosil rosso  
(Domagk 1932)  
Inattivo in vitro

riduzione  
in vivo



Prontosil bianco  
Forma attiva

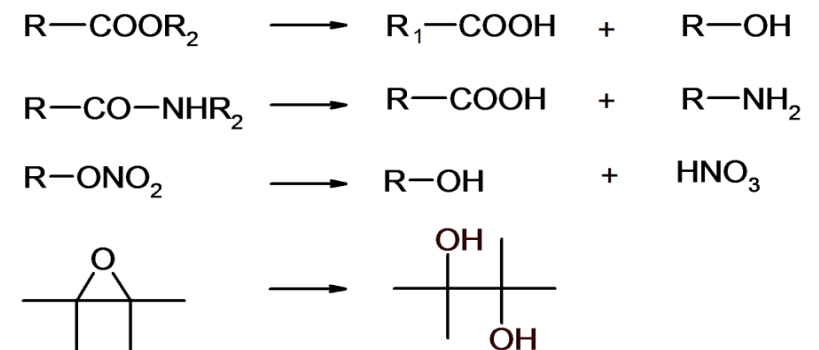


# Riduzioni di idrolisi

## Idrolisi (Fase I)

Le **idrolasi** sono un insieme di enzimi (es. *esterasi*, *amidasi*, ecc.) che catalizzano l'aggiunta di una molecola di acqua su diversi gruppi funzionali.

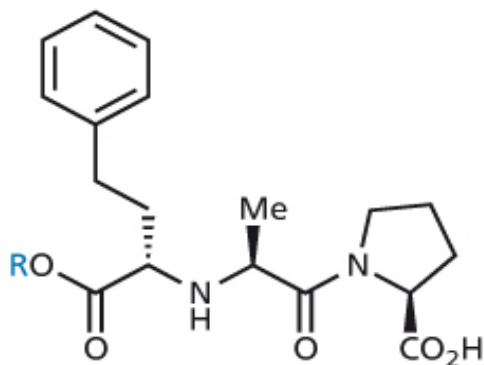
Idrolisi di esteri attraverso le esterasi è molto comune e veloce, quello delle amidi tramite amidasi comune ma più lenta. Non bisogna dimenticare che l'idrolisi *in vivo* può anche essere semplicemente chimica.



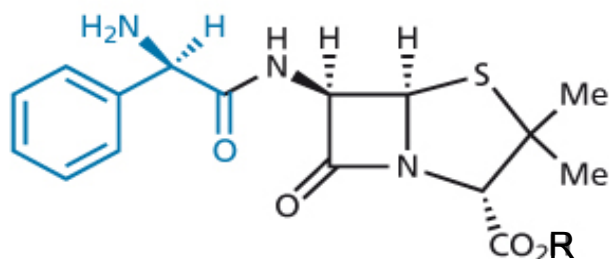
Acetilcolina

# Prodrug

## Idrolisi (Fase I)

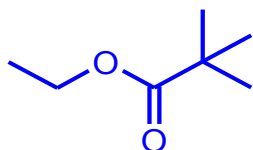


**FIGURA 14.19** Enalapril  
(R = Et); enalaprilat (R = H).



R = H Ampicillina

R =



pivampicillina

Questo metabolismo è stato sfruttato per progettare **prodrug** ovvero farmaci di per sé inattivi, che vengono trasformati nell'organismo in farmaci attivi.

Infatti le prodrugs si sono dimostrate molto utili per mascherare temporaneamente gruppi funzionali importanti per l'attività ma "scomodi" per l'assorbimento.

L'**enalaprilat** e la **ampicillina** sono le forme attive di un importante diuretico e antibiotico rispettivamente.

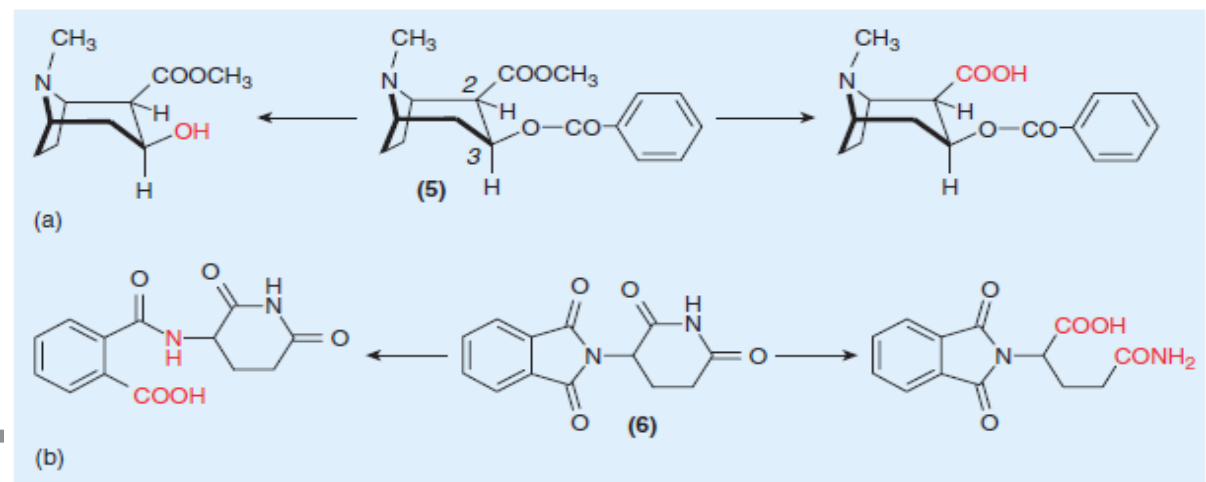
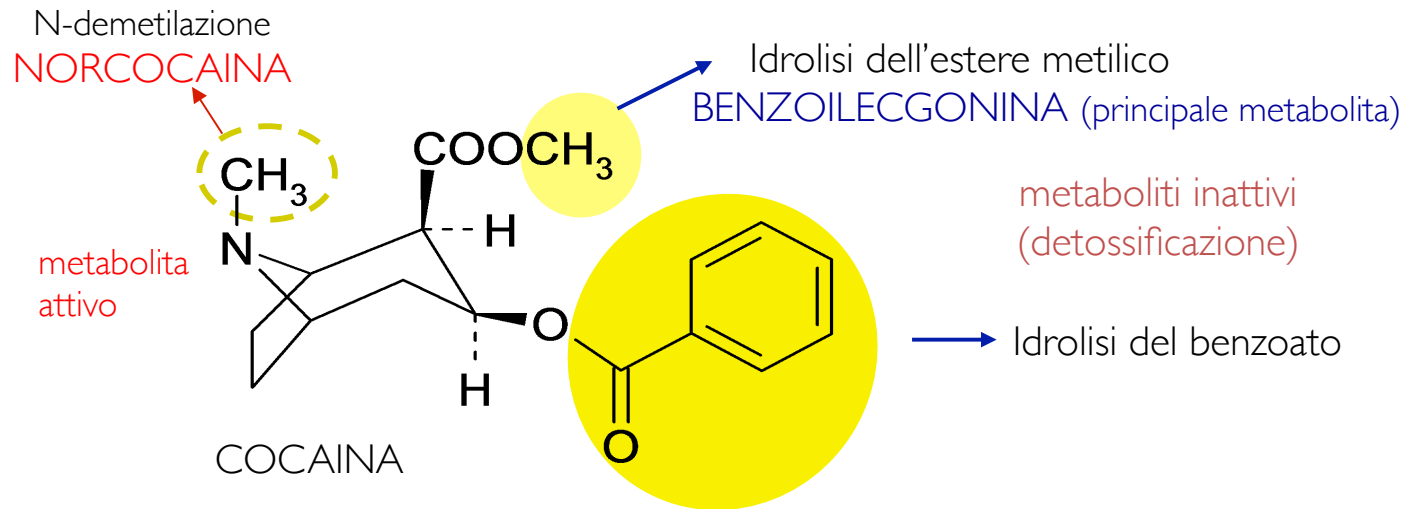
Il carbossile libero ionizzato impedisce loro di essere assorbiti, allora si maschera il carbossile come estere.

Così i profarmaci enalapril e pivampicillina verranno assorbiti, e una volta nel sangue le esterasi libereranno il principio attivo.

# Cocaina:

## Idrolisi (Fase I)

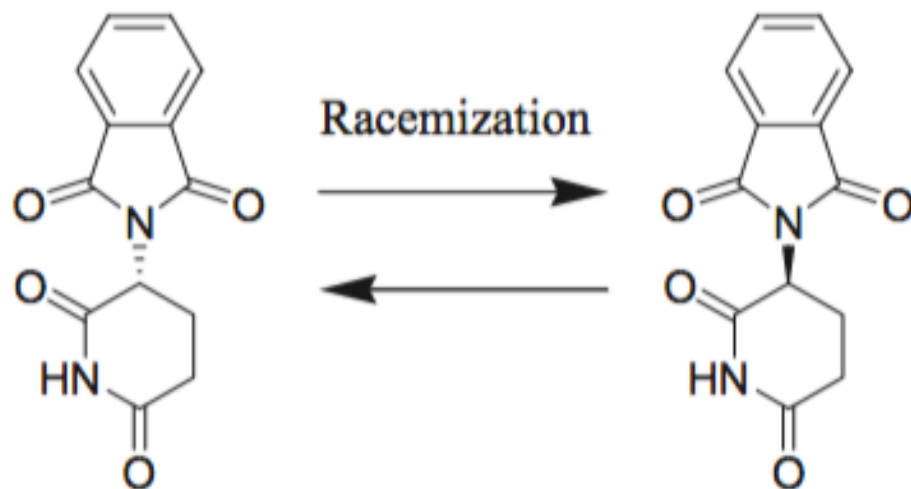
Viene idrolizzata ad entrambe le funzioni esteree da due esterasi diverse.



# Talidomide:

## Idrolisi (Fase I)

Oltre a subire una rapida inversione di configurazione ed una lenta ossidrilazione, a  $\text{pH} > 6$ , subisce **un'idrolisi base catalizzata** a tutti e quattro i centri amidici.



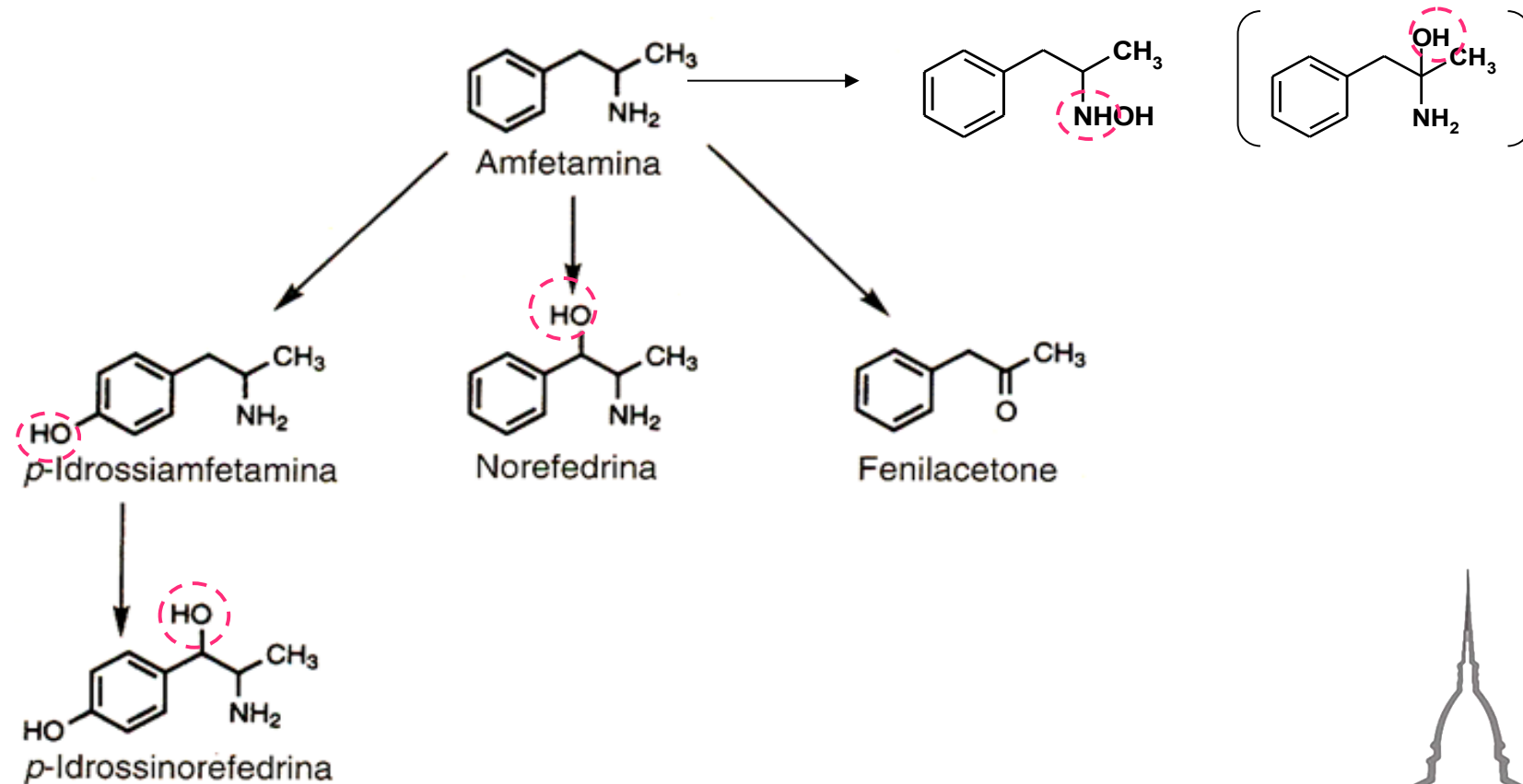
Thalidomide is not chiroptically stable in vivo. The (R) isomer (left) is readily converted to the (S) isomer (right). As a result, the pure (R) isomer is no safer than the originally marketed racemic material.





# Metabolismo dell' Amfetamina (Fase I)

Un farmaco quasi mai è degradato attraverso una singola via metabolica, ma comunemente funziona da substrato per molte vie metaboliche competitive



## Reazioni della fase II: *la coniugazione*

Catalizzate da enzimi transferasi, originano **coniugati molto solubili**, eliminati in urina o bile. I prodotti di coniugazione sono generalmente inattivi ma esistono eccezioni.

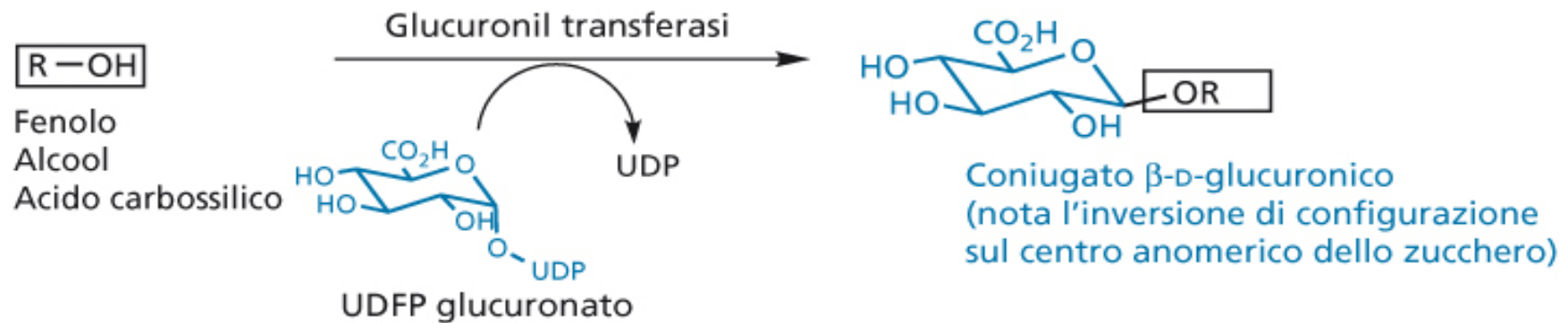
- ❖ Coniugazione con ac. Glucuronico
- ❖ Coniugazione con il solfato
- ❖ Coniugazione con aminoacidi
- ❖ Coniugazione con glutatione
- ❖ Metilazione ed acetilazione



## FASE II: Coniugazione con acido Glucuronico

Catalizzate da enzimi transferasi, originano coniugati molto solubili, eliminati in urina o bile. Generalmente inattivi ma esistono eccezioni.

La più comune è con **ac. glucuronico**



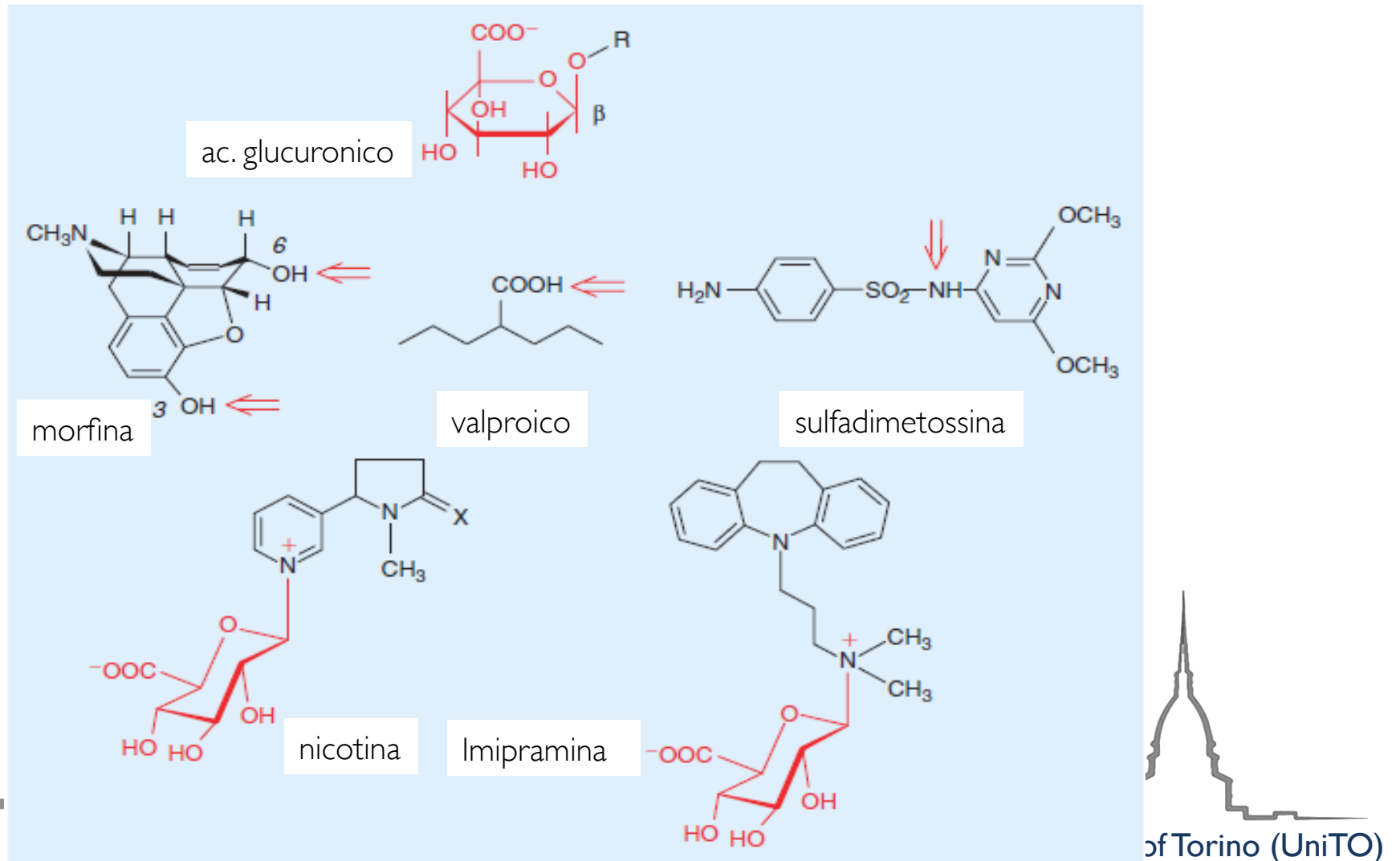
Viene coniugato con:

fenoli, alcoli, idrossilamine, ac. carbossilici e a volte anche sulfonamidi, ammidi, ammine, tioli.

## Acido Glucuronico (Fase II)

Esempi di coniugazione dell'ac. glucuronico con i centri segnati dalle frecce.

N. B. la morfina 6-glucuronide ha un'attività analgesica superiore a quella della morfina stessa.

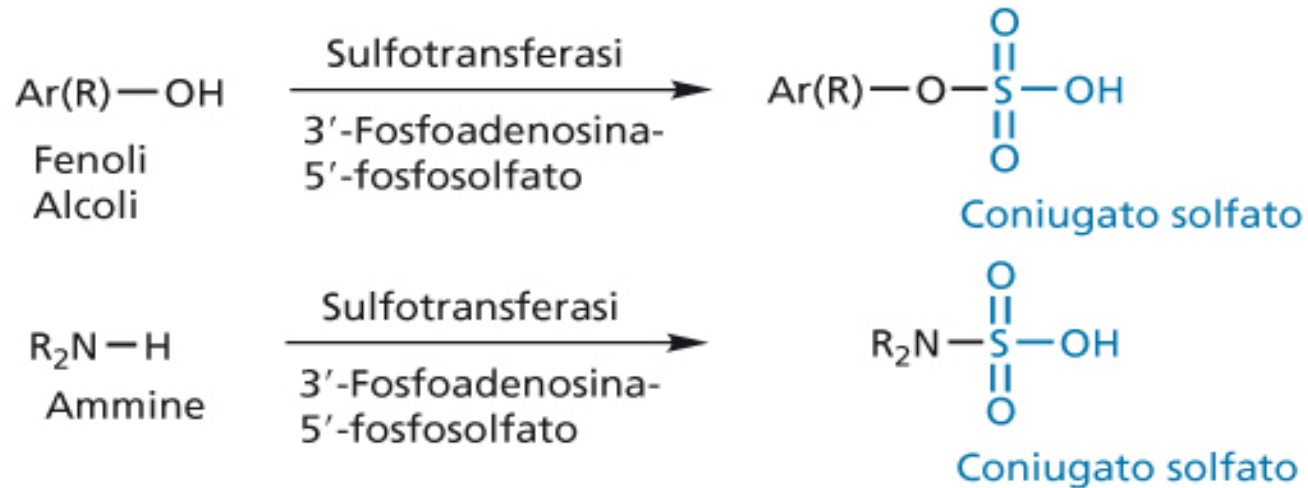


## FASE II: Coniugazione con il solfato

Meno comune.

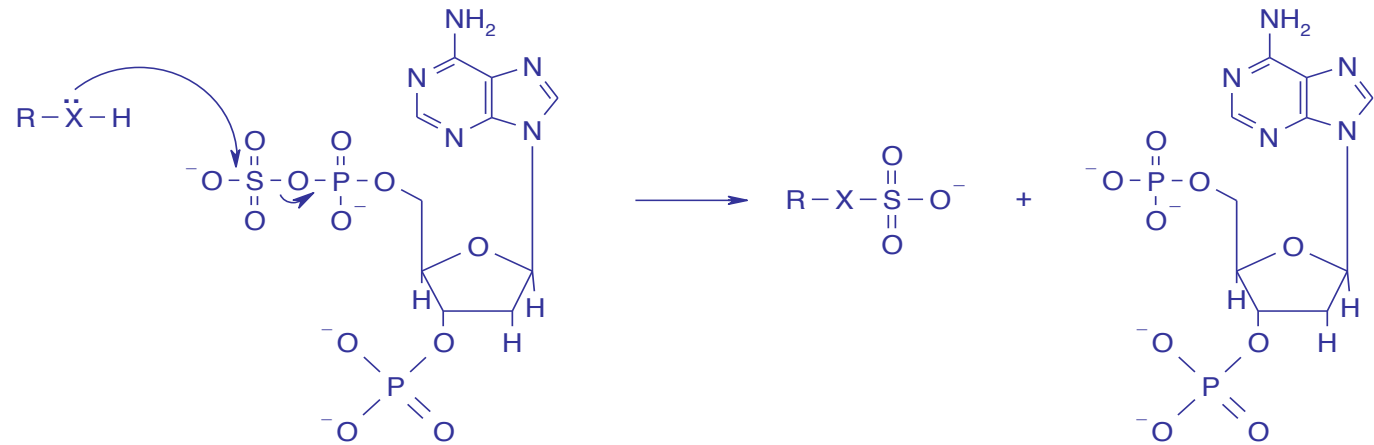
Riguarda alcoli, fenoli, arilamine e N-idrossicomposti.

Talvolta si formano solfati reattivi che possono agire da alchilanti e divenire tossici

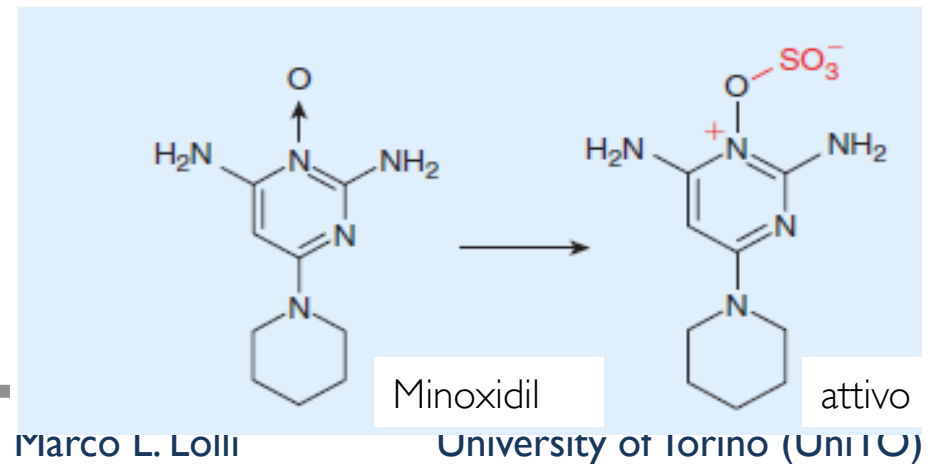
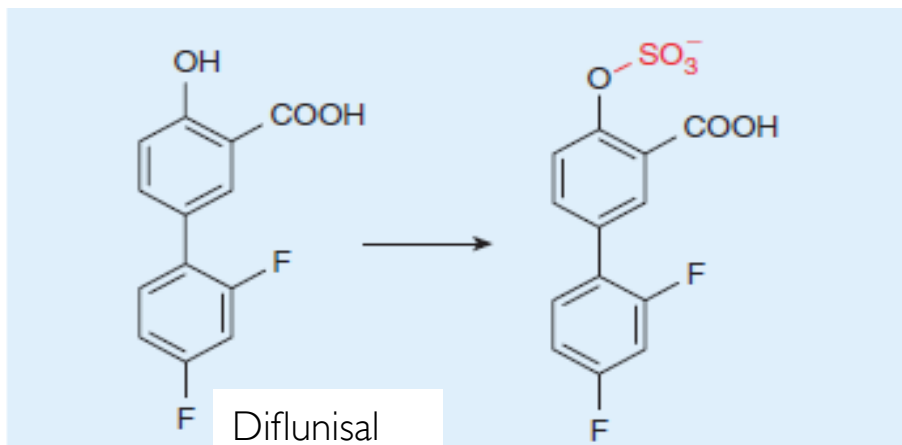


## Solfato (Fase II)

Ad opera di solfotransferasi con la mediazione del cofattore 3'-fosfoadenosin 5'-fosfosolfato (PAPS).



Esempio di sulfonazione del Diflunisal e del Minoxidil. Quest'ultimo è un altro esempio di metabolita attivo.

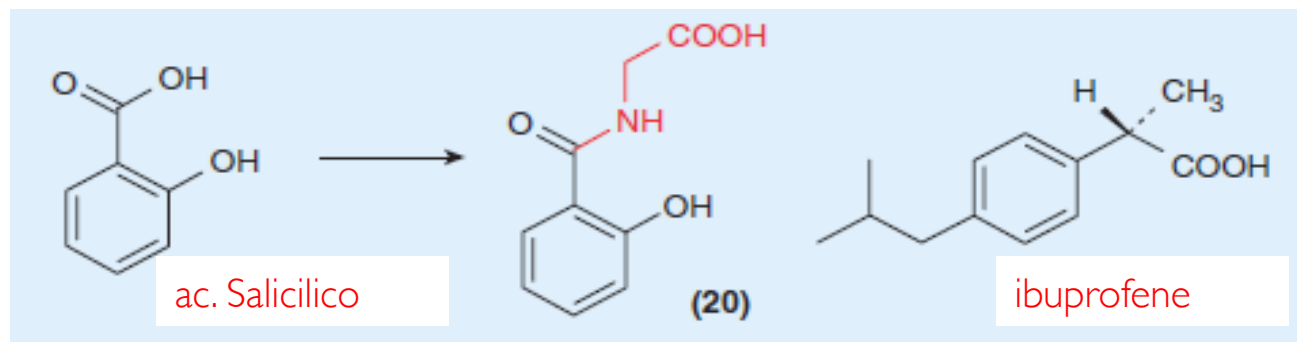
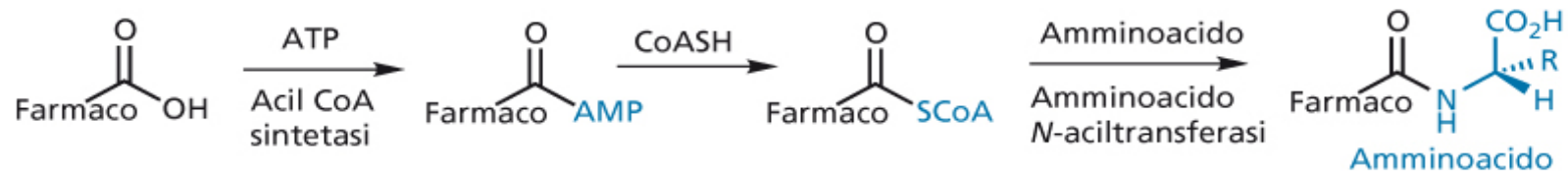


## FASE II: Coniugazione con ammino acidi

Solfato (Fase II)

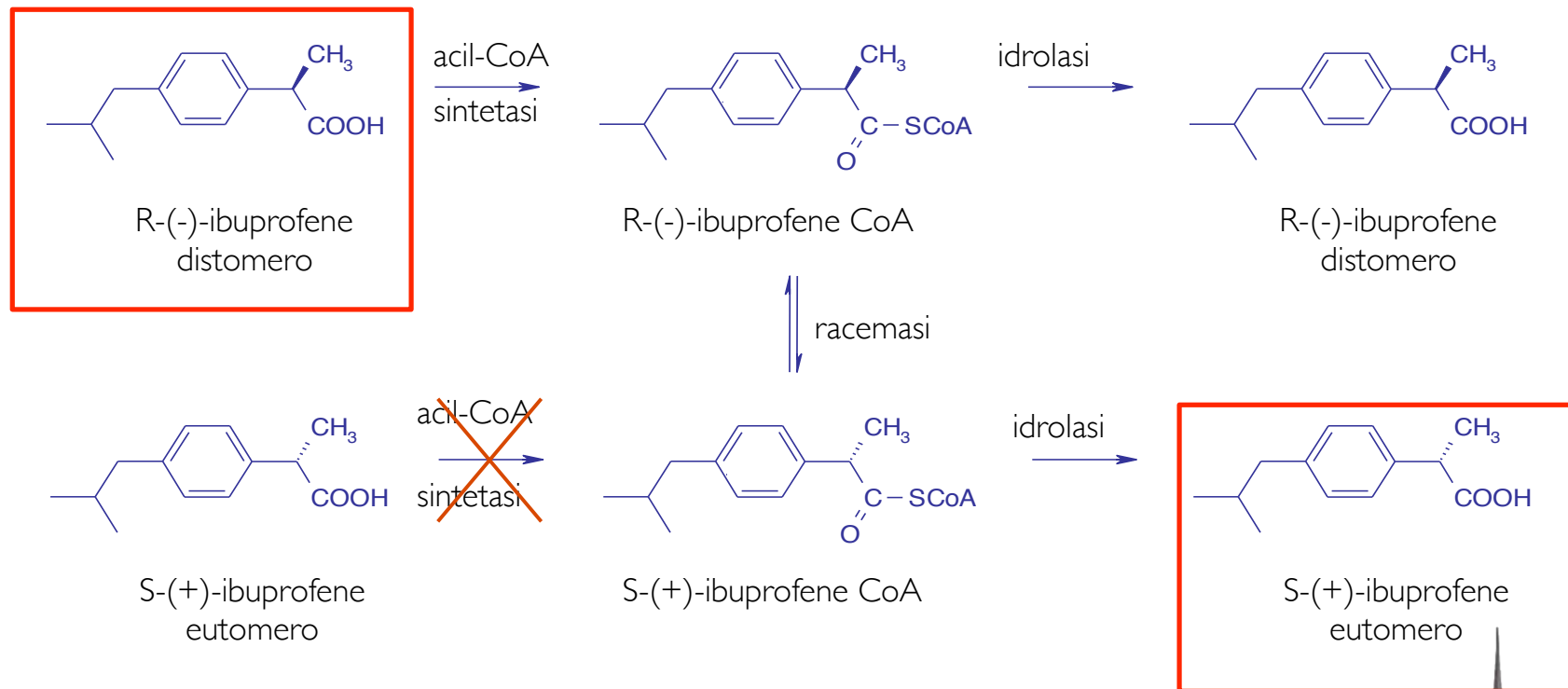
Farmaci che hanno un gruppo carbossilico possono essere coniugati con amminoacidi attraverso la formazione di un legame peptidico, il farmaco deve prima venire attivato a dare un tioestere con il coenzima A.

L'aminoacido prescelto è la L-glicina.



## Ammino acidi (Fase II)

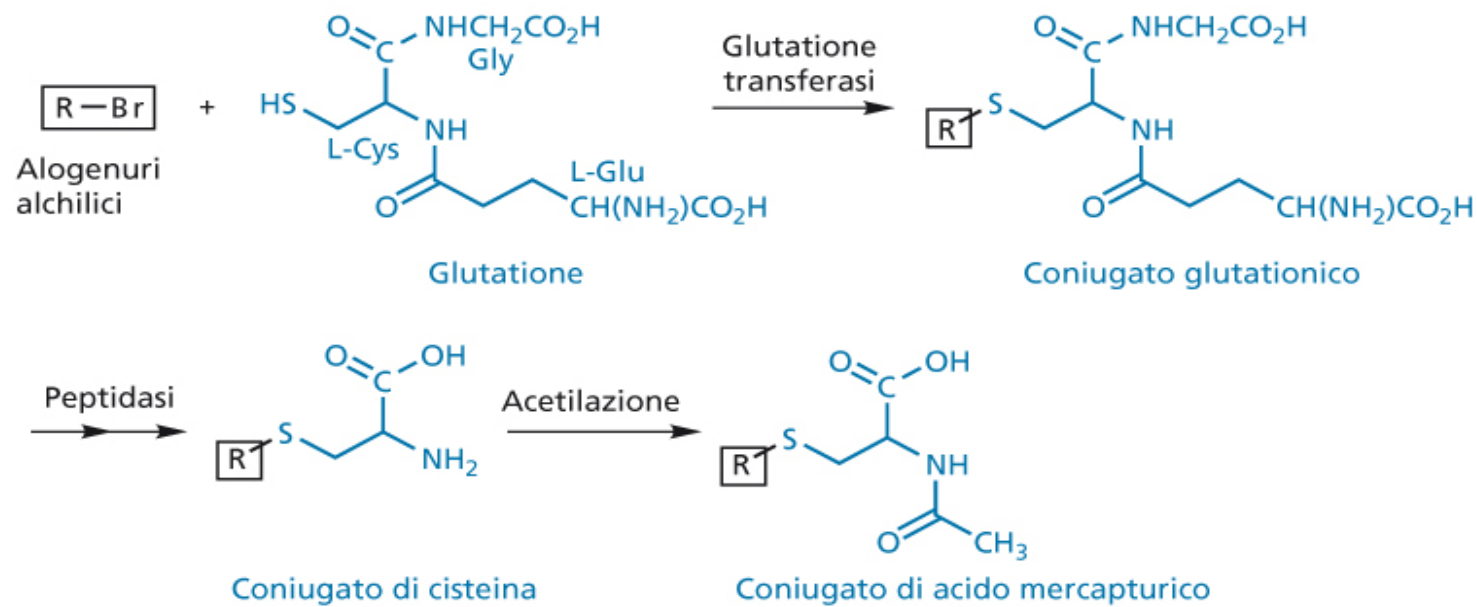
E' interessante osservare come attraverso l'intermedio tioestere avvenga la conversione in vivo dell'ibuprofene miscela racemica nel suo enantiomero attivo (eutomero) S:





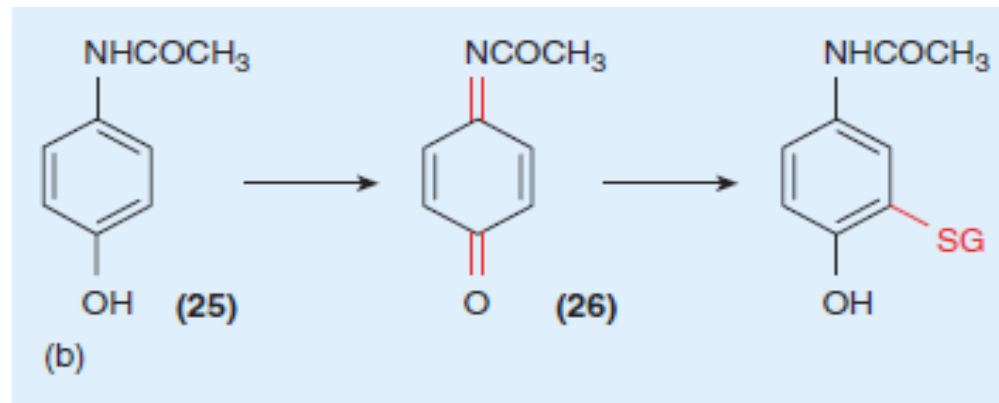
## FASE II: Coniugazione con glutazione

Gruppi funzionali elettrofili come gli epossidi, alogenuri alchilici, solfonati, disolfuri, e specie radicaliche possono reagire con il gruppo SH del **tripeptide glutazione** e poi essere trasformati in acidi mercapturici. Importante per eliminare agenti alchilanti pericolosi.

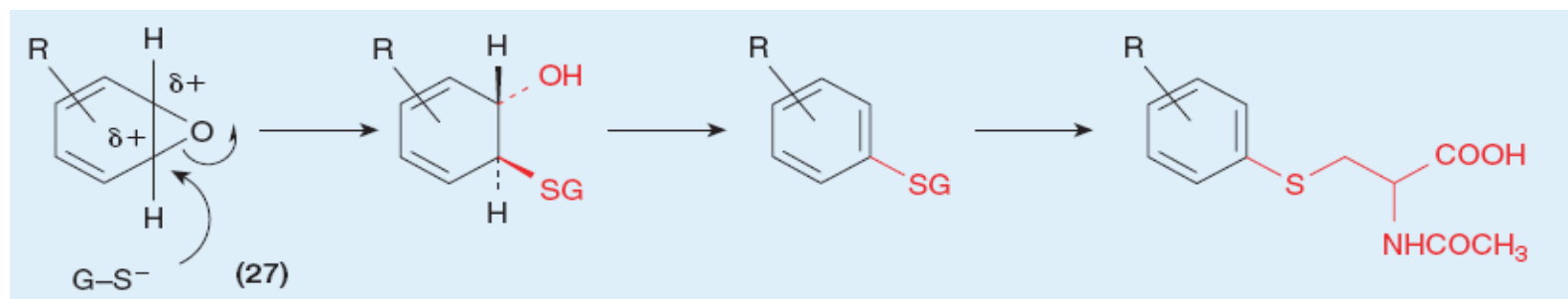


## Glutazione (Fase II)

Esempio di metabolismo del **paracetamolo**: il metabolita a struttura chinoniminica, molto tossico in quanto epatotossico e capace di dare necrosi al fegato, in grado di essere attaccato da nucleofili endogeni, viene detossificato dal nucleofilo glutazione.



Il glutazione detossifica anche gli epossidi originati per metabolismo ossidativo degli anelli aromatici:

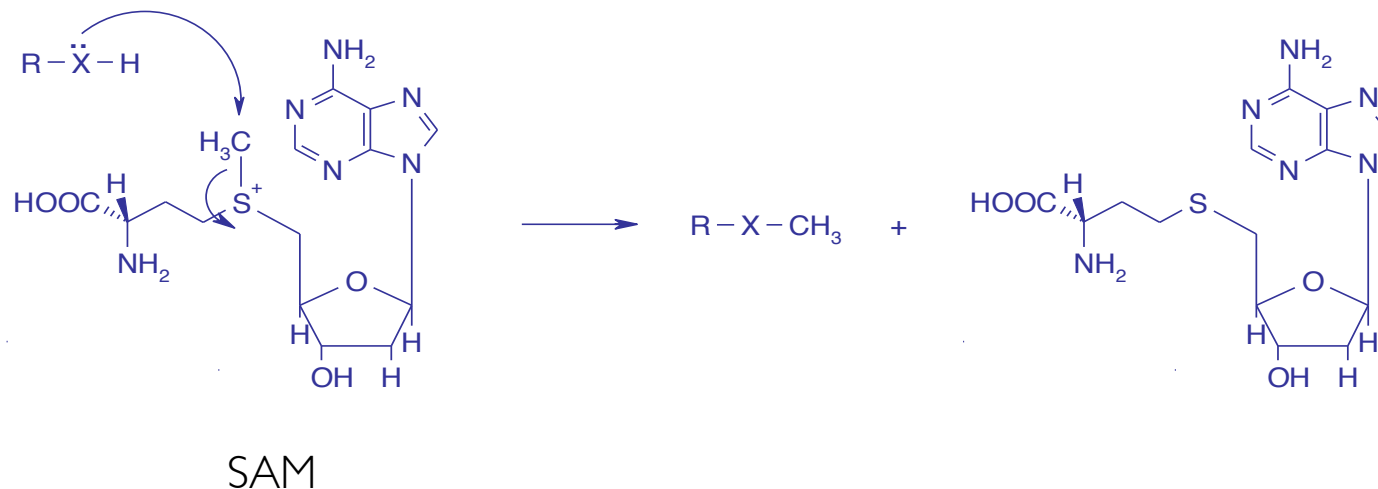


## FASE II: Metilazione ed acetilazione

In questa trasformazione si diminuisce la polarità del farmaco (eccezione metilazione piridina a sale ammonico quaternario).

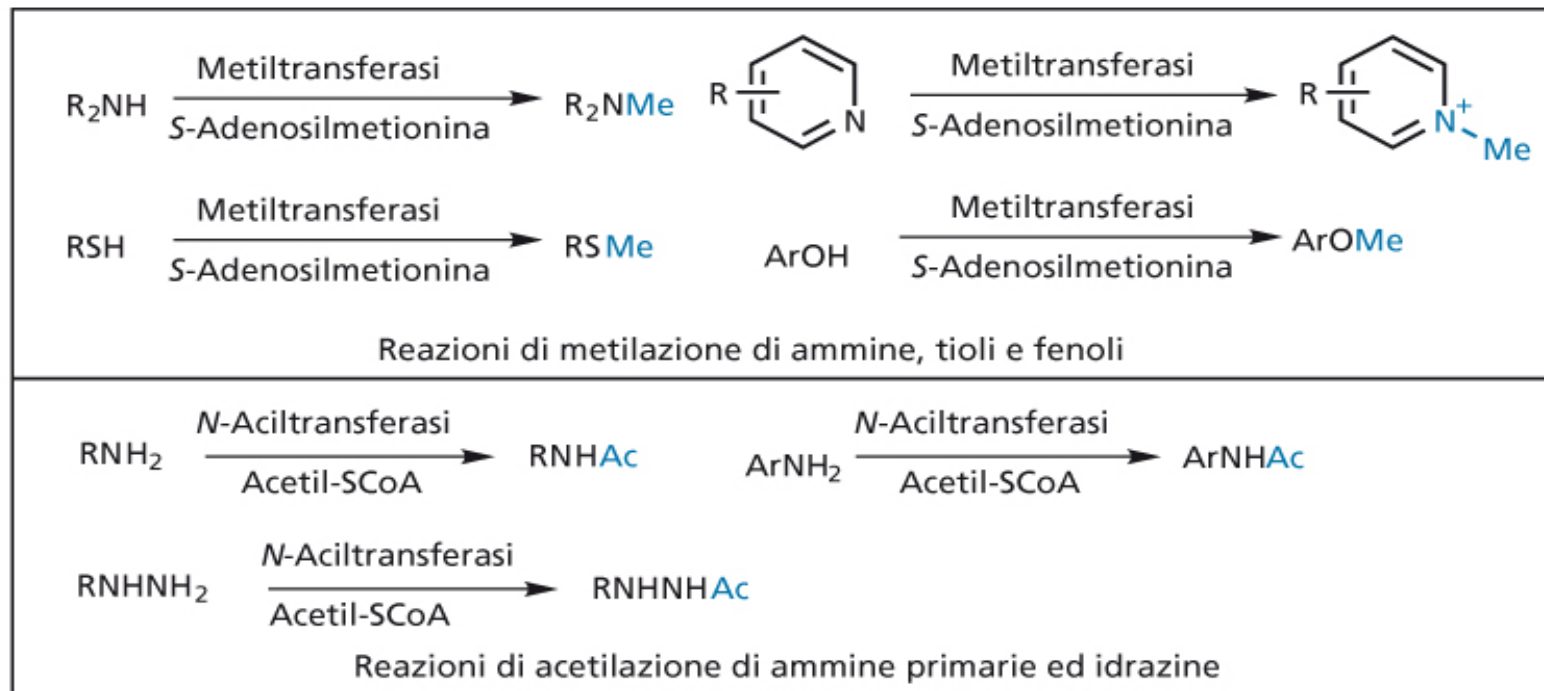
Cofattori sono S-adenosilmetionina ed acetil-SCoA.

Trasferimento di un gruppo  $\text{CH}_3$  dal cofattore S-adenosilmetionina (SAM):



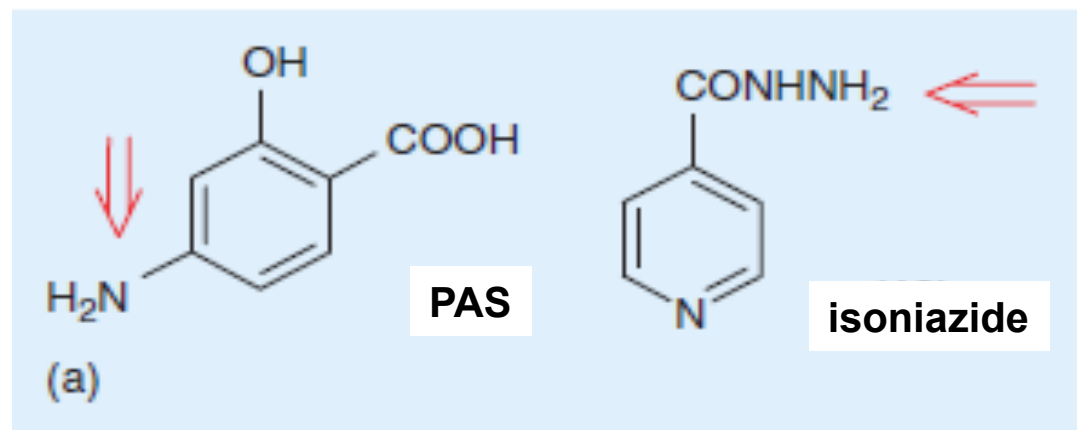
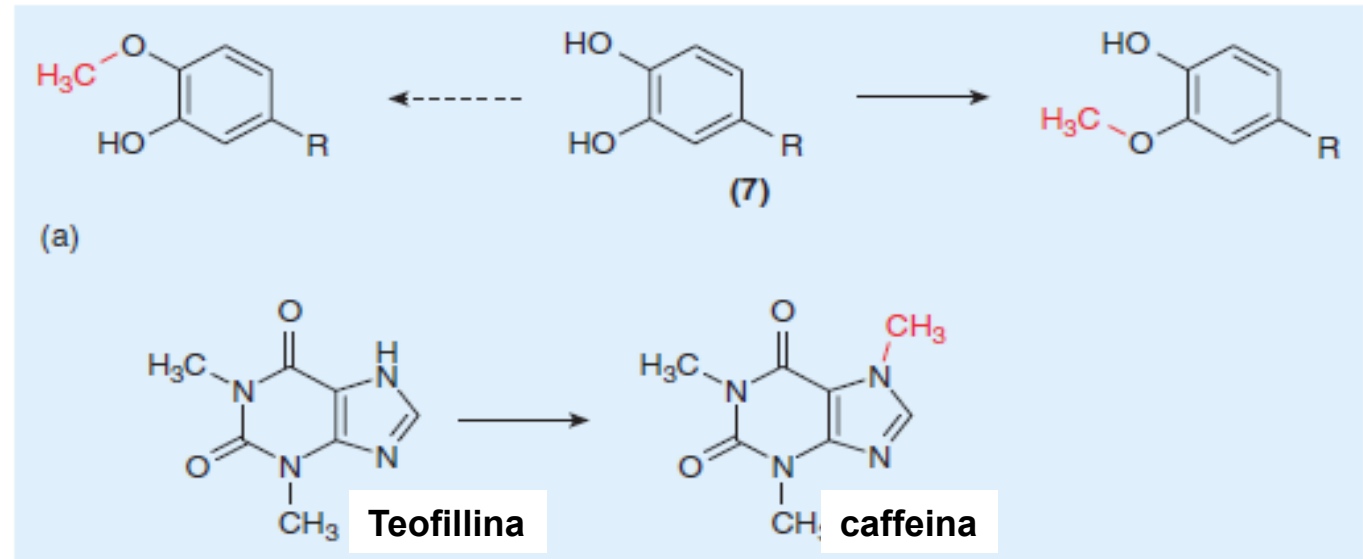
## Metilazione ed acetilazione (Fase II)

Ricordare la catecol o-metiltransferasi (COMT) che metila la posizione meta dei catecoli (ortodifenoli).

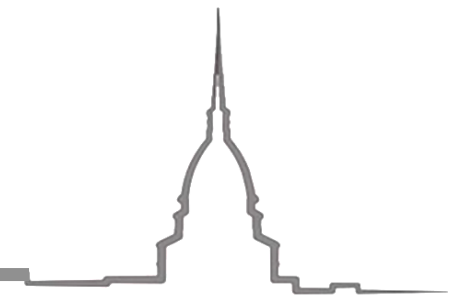


## Metilazione ed acetilazione (Fase II)

Esempio di metilazione di un catecolo endogeno e della teofillina a caffeina

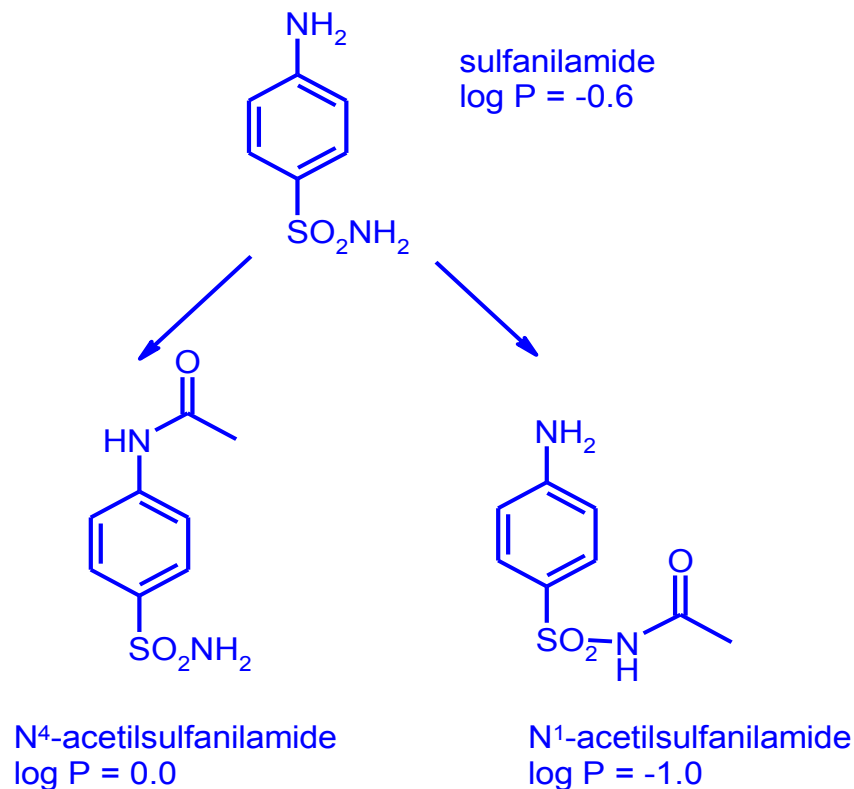


Esempio di acetilazione dell'ac. p-aminosalicilico (PAS) e dell'isoniazide



## Metilazione ed acetilazione (Fase II)

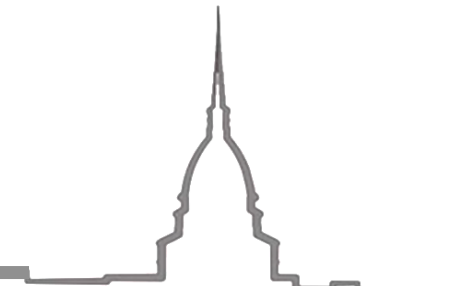
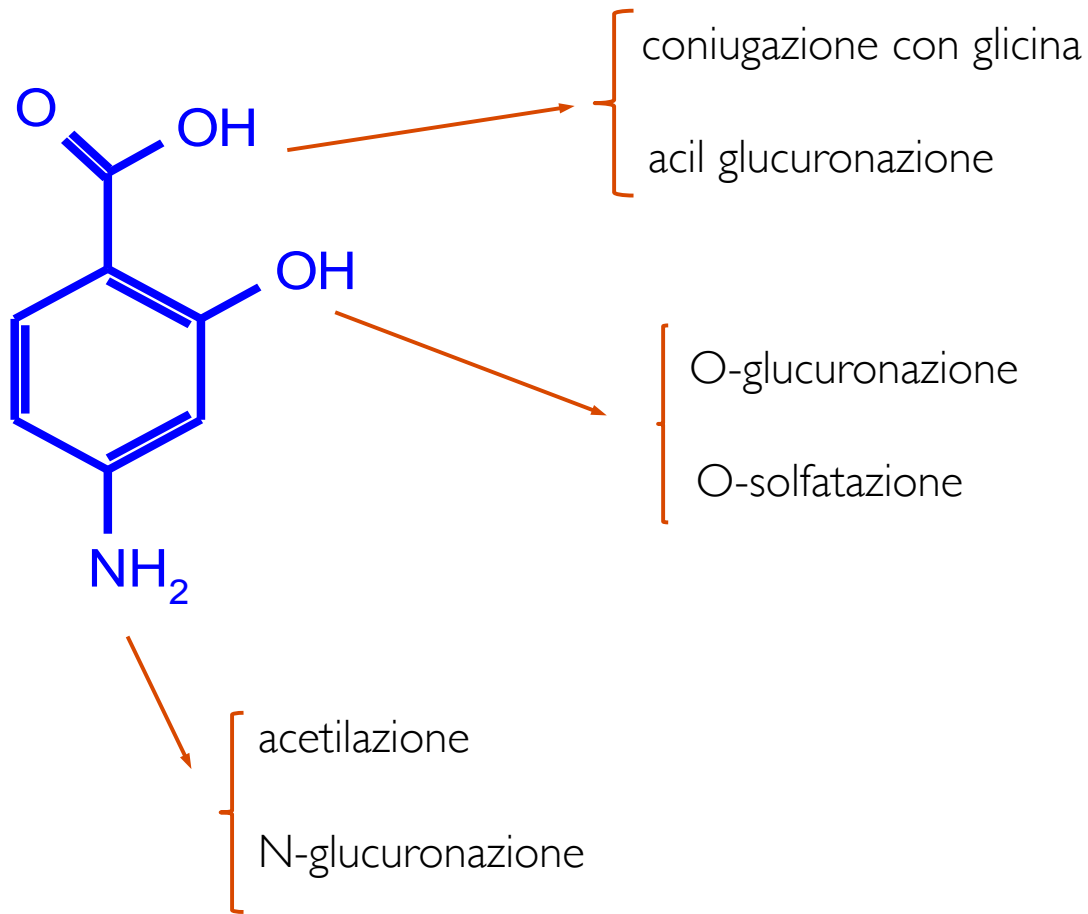
Non sempre questo metabolismo porta a metaboliti più idrofili e quindi più solubili. Gli N-acetilderivati infatti possono essere più lipofili o meno lipofili delle amine di partenza. L'acetilazione all' $N^4$  dei sulfamidici infatti porta a metaboliti meno idrosolubili, che possono precipitare nelle urine e dare come effetto collaterale problemi di cristalluria.



Per questa ragione spesso vengono somministrati cocktail di sulfamidici simili. Per il principio della solubilità indipendente, si troveranno singolarmente in concentrazioni minori nelle urine e i loro acetil derivati non precipiteranno.

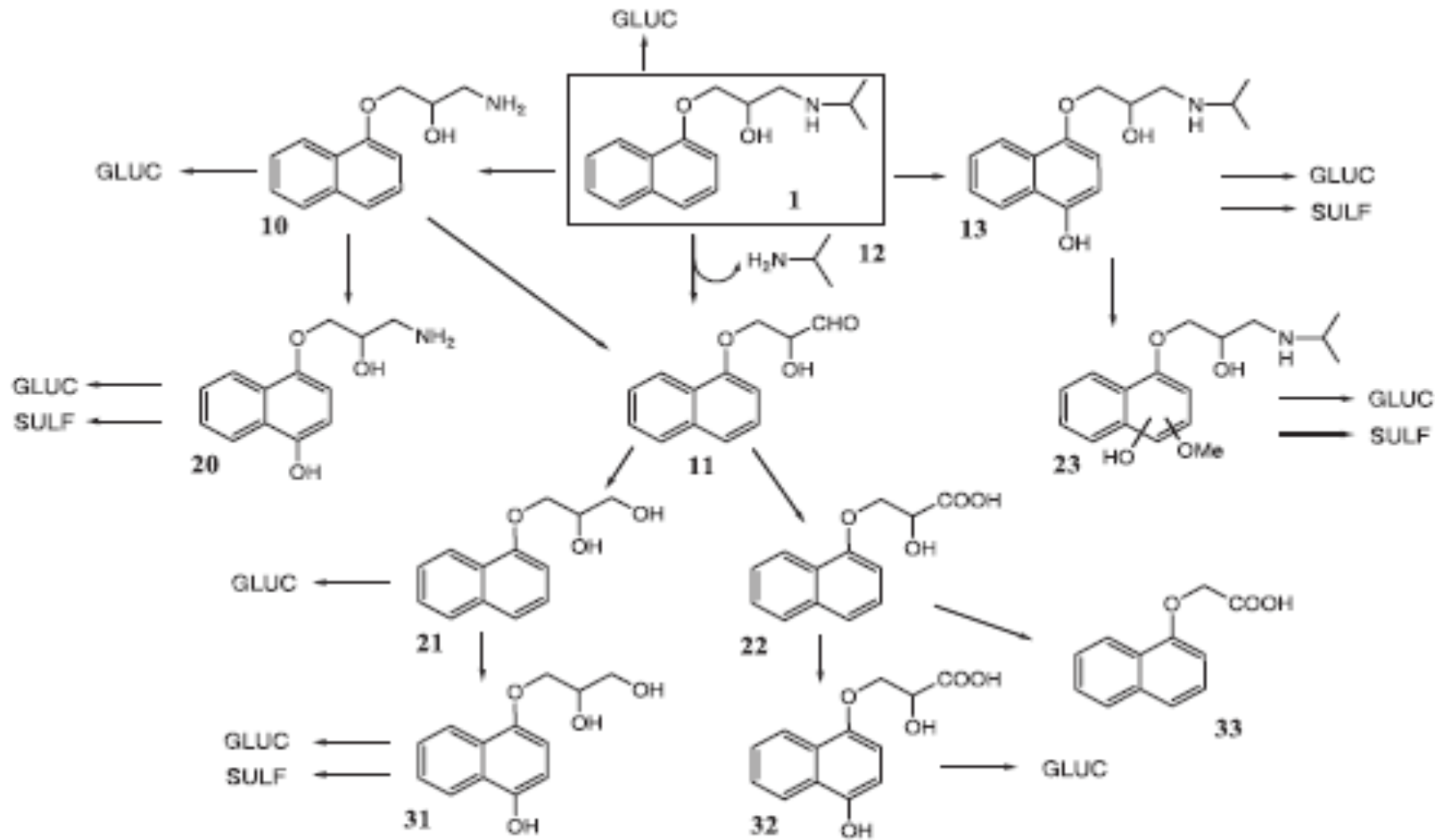
Esempio:

## Metabolismo completo del PAS (ac. p-aminosalicilico, antitubercolare)



Esempio:

# Metabolismo completo del Propranololo







# Metodologie di Sintesi e Sviluppo Farmaceutico

*Synthesis and Development Pharmaceutical Methodologies*

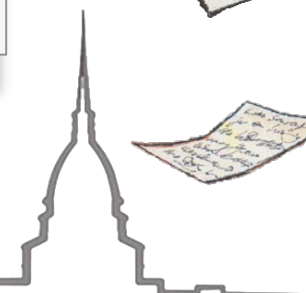
Laurea Magistrale in Chimica a.a. 2018/2019



L-ADME-T



Excretion



Marco L. Lolli

University of Torino (UniTO)

## ESCREZIONE

I farmaci devono essere eliminati dall'organismo ad una **velocità appropriata**

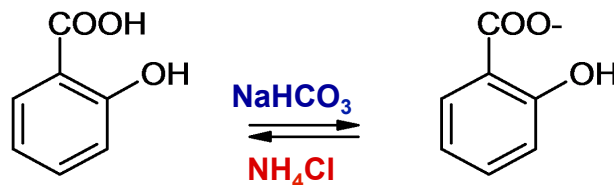
- ❖ **eliminazione troppo lenta**: progressivo accumulo del farmaco e sviluppo di effetti tossici
- ❖ **eliminazione troppo rapida**: necessità di ripetere più volte la somministrazione durante la giornata

**vie di eliminazione:**  
(farmaci inalterati o metabolizzati)

- **renale** (urina)
  - **biliare** (feci)
  - **polmonare** (aria espirata)
  - **orale** (saliva)
  - **cute** (sudore)
- } **principali**
- } **occasional**

farmaci e metaboliti vengono escreti più facilmente nell'**urina** se sono ionizzati (**idrofil**):

**acidificazione dell'urina** favorisce l'eliminazione di **basi deboli**  
**alcalinizzazione dell'urina** favorisce l'eliminazione di **acidi deboli**



2 % eliminato per  
via urinaria

← NH<sub>4</sub>Cl

10 % eliminato per via urinaria in  
condizioni normali

→ NaHCO<sub>3</sub>

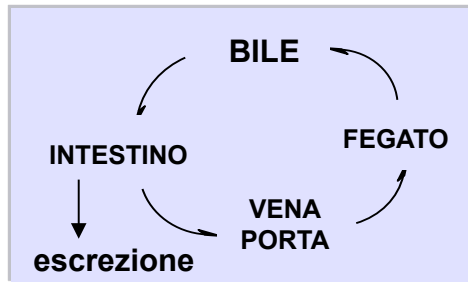
30 % eliminato per  
via urinaria

Mario L. Lolli

University of Torino (UniTO)



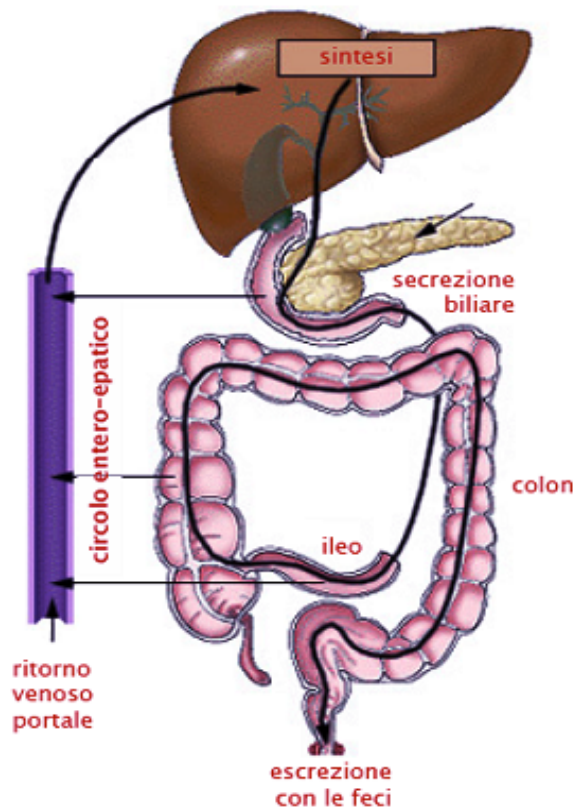
**sostanze** (PM > 400 ÷ 500) **escrete nella bile** (diffusione passiva o trasporto attivo) ⇒ **intestino**



- ✓ **escrete con le feci se idrofile**
- ✓ **riassorbite attraverso l'intestino se lipofile (circolo entero-epatico)**

### Il circolo entero-epatico:

- ❑ prolunga il tempo di permanenza del farmaco
- ❑ aumenta le concentrazioni di farmaco nel fegato, nelle vie biliari e nell'intestino



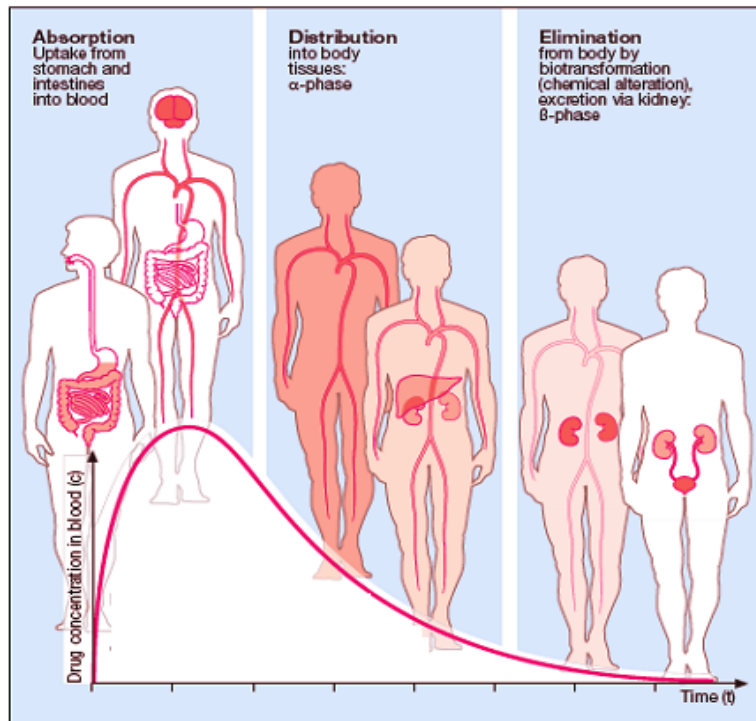
Farmaci coniugati come glucuronidi o solfati (idrofilo, non assorbibili dal lume intestinale) possono subire **idrolisi ad opera della flora intestinale**



**molecole lipofile:** assorbimento intestinale e redistribuzione nel fegato

**N.B. l'efficienza del circolo entero-epatico dipende dallo stato della microflora batterica intestinale**

Es. deplezione dei batteri intestinali (antibiotici ad ampio spettro) → riduce i livelli plasmatici dei farmaci



A. Time course of drug concentration

La conoscenza del **PROFILO FARMACOCINETICO** è **FONDAMENTALE** per **STABILIRE LA POSOLOGIA (DOSI e gli INTERVALLI tra le somministrazioni)**

Una **POSOLOGIA OTTIMALE** produce concentrazioni plasmatiche e tissutali che assicurano l'efficacia terapeutica con il minimo rischio di effetti indesiderati



## FARMACOCINETICA QUANTITATIVA

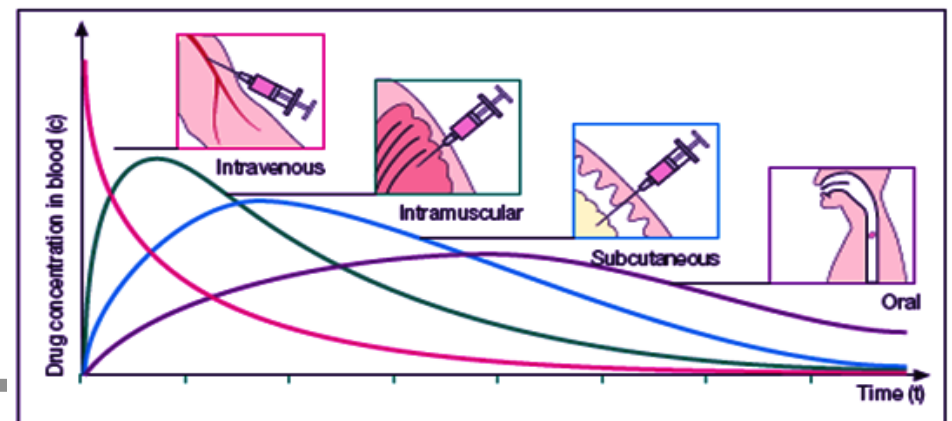
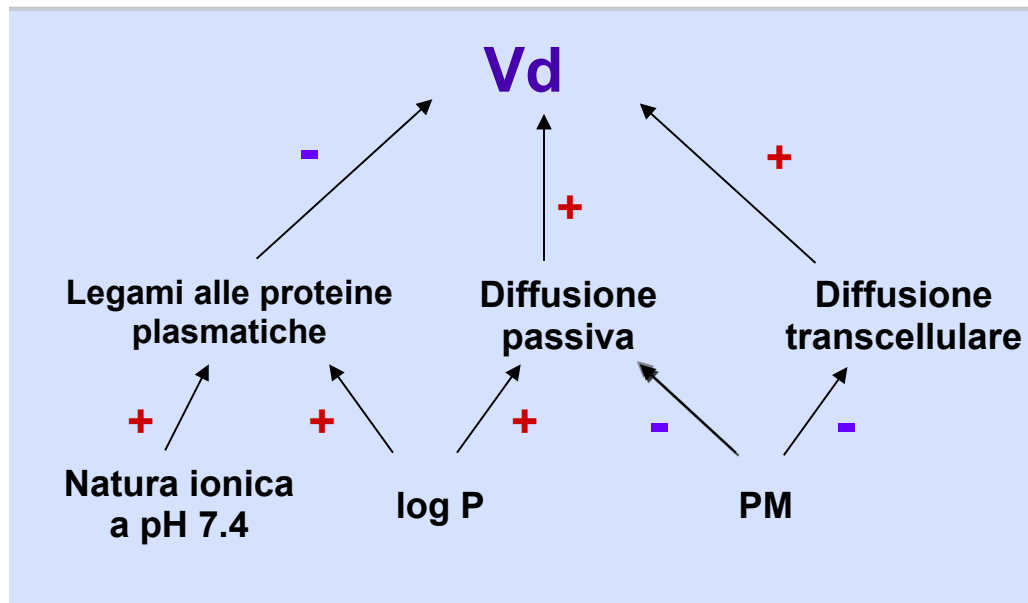
**PARAMETRI:**

$T_{1/2}$

$V_d$

% legame con le proteine plasmatiche

$CL$



B. Mode of application and time course of drug concentration