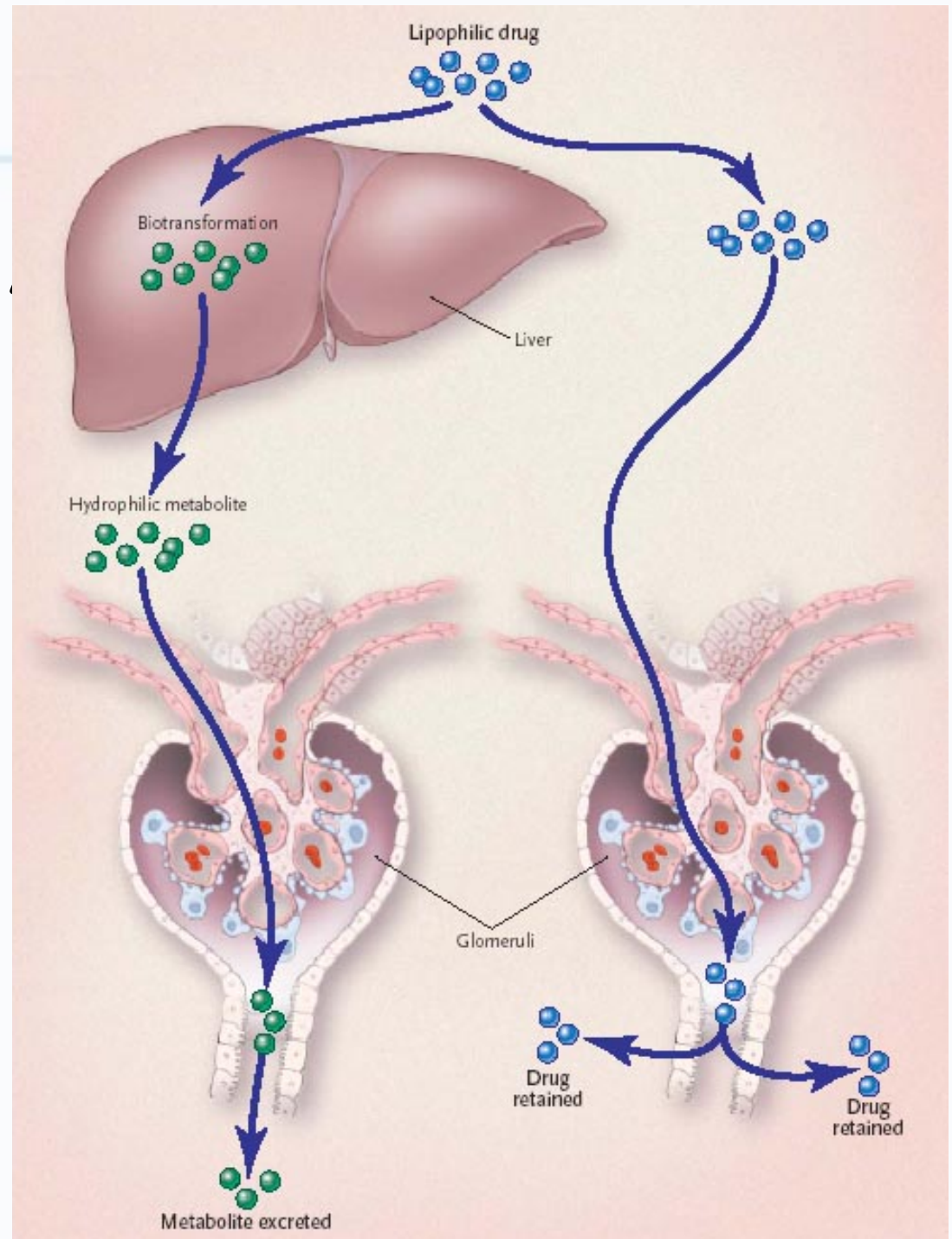
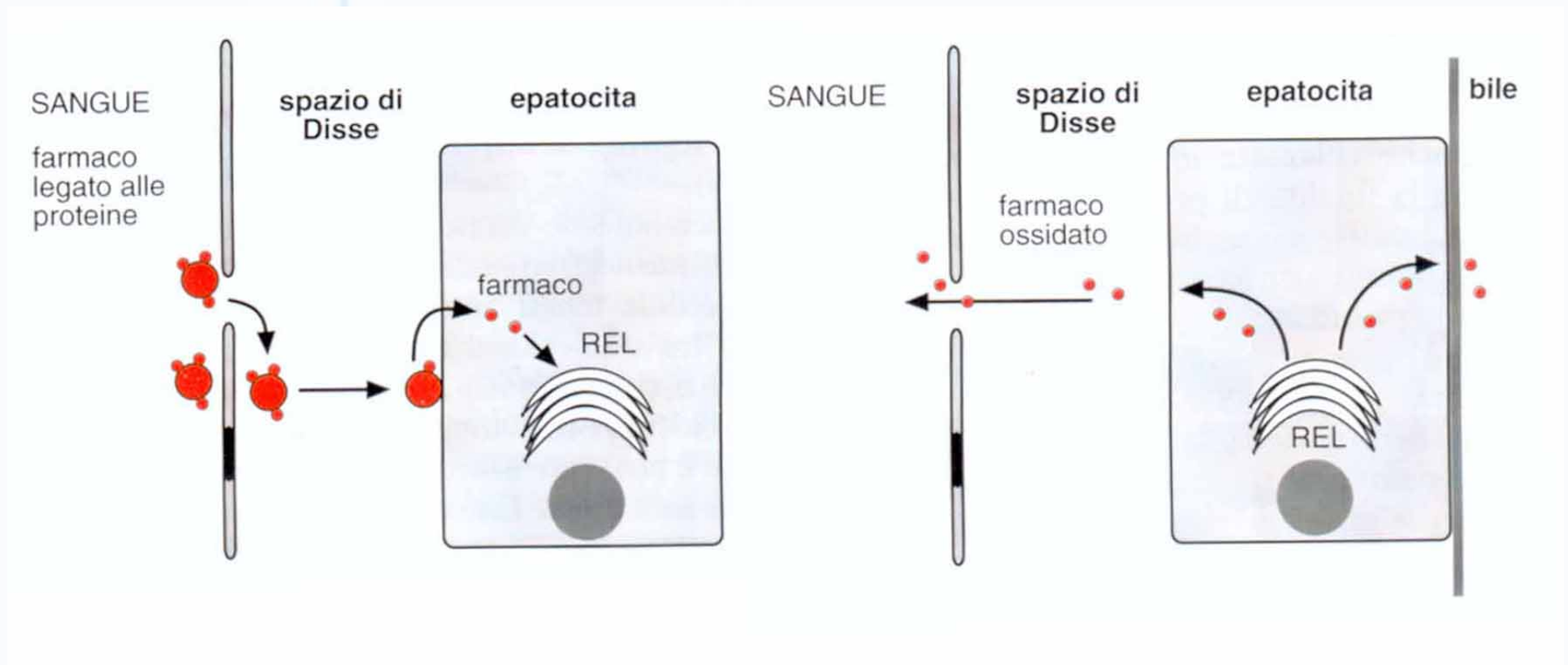


Biotrasformazione

- Avviene soprattutto, ma non solo, nel fegato
- Rende i farmaci più polari, meno liposolubili e quindi più facilmente eliminabili dal rene



Metabolismo epatico dei farmaci

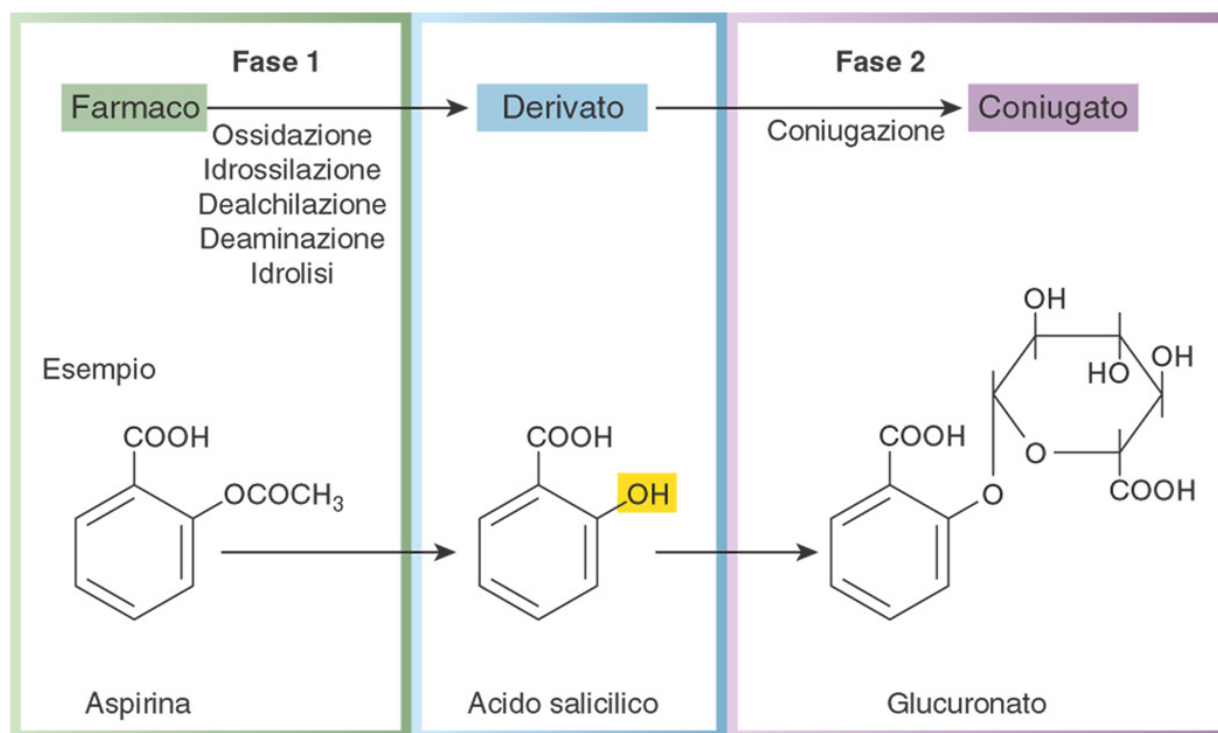


Biotrasformazione

- Può causare l'inattivazione del composto
- Può dar luogo a metaboliti dotati di un'azione farmacologica simile o diversa da quella del farmaco di partenza
- Può dar luogo a metaboliti tossici
- Può trasformare una sostanza inattiva (profarmaco) in un prodotto dotato di azioni farmacologiche

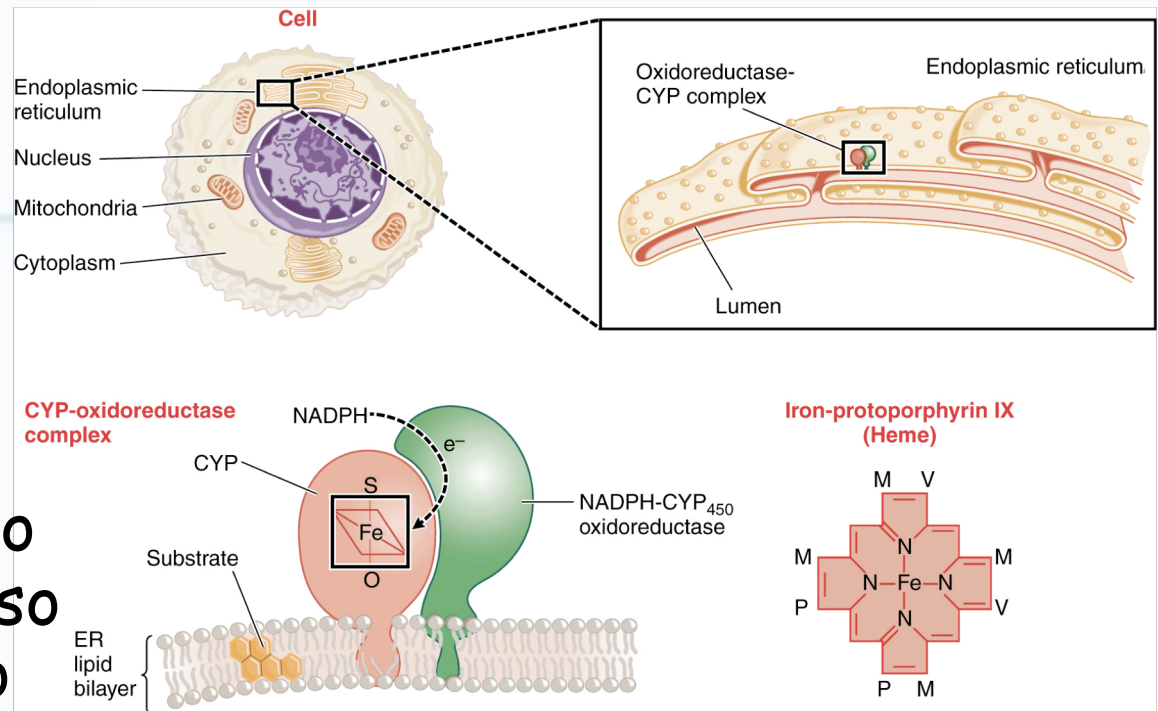
Metabolismo dei farmaci

- **Reazioni di fase I o di funzionalizzazione:** hanno la finalità di inserire o mettere in evidenza gruppi funzionali di legame (-OH, -SH, -NH₂, -COOH) per le reazioni di coniugazione. Dal punto di vista chimico sono prevalentemente reazioni di ossidazione, riduzione, idrolisi
- **Reazioni di fase II o di coniugazione:** glicuroconiugazione, solfatazione, metilazione, acetilazione, coniugazione con aminoacidi, con glutazione....



Citocromo P450

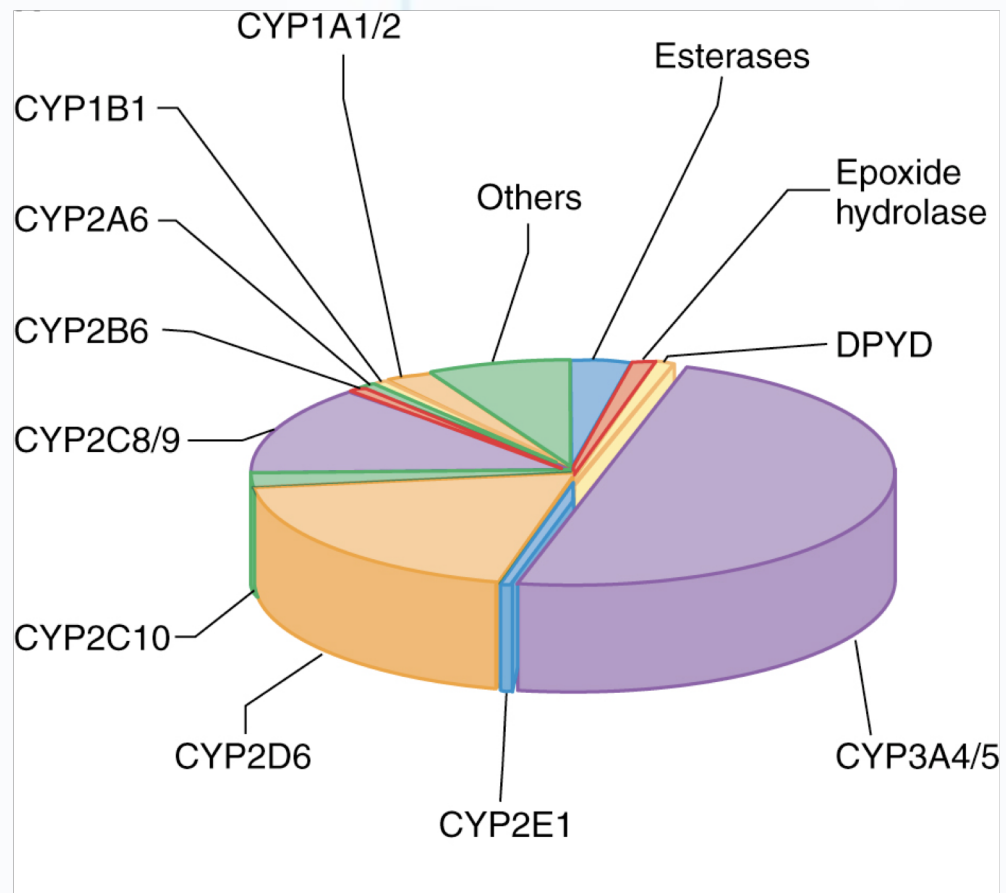
- Emoproteina (pigmento, P) che nello stato ridotto (Fe^{2+}) forma un complesso inattivo con il monossido di carbonio con un picco di assorbimento a 450 nm.
- È una proteina transmembrana situata sul reticolo endoplasmatico liscio. un secondo enzima, la NADPH-CYP ossidoriduttasi trasferisce elettroni al CYP, che può, in presenza di ossigeno, ossidare substrati xenobiotici. Ogni CYP contiene una molecola di ferroporfirina IX che serve a legare ed attivare l'ossigeno.
- Sono state clonate e sequenziate oltre 300 diverse famiglie (<http://drnelson.utmem.edu/cytochromeP450.html>)



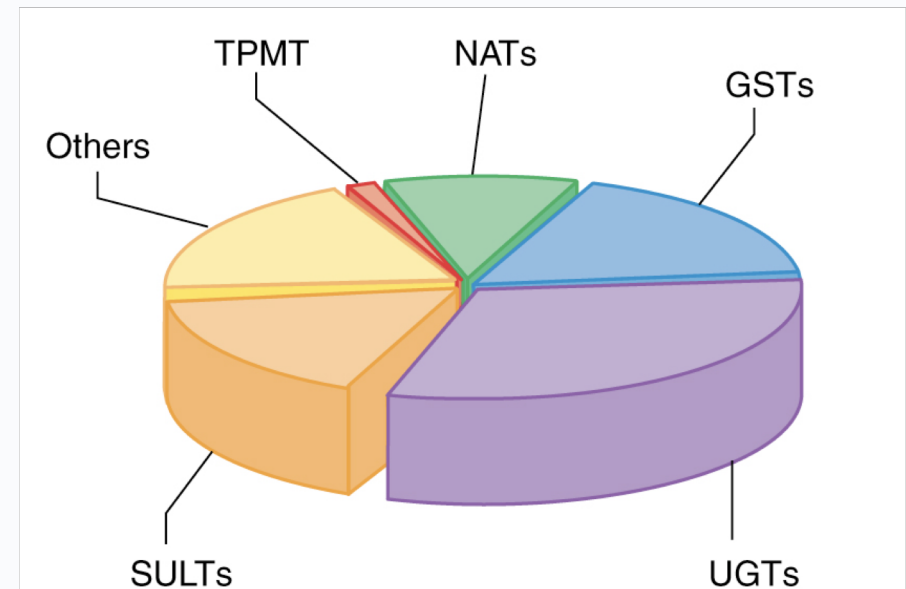
CYP	FARMACO	INIBITORE	INDUTTORE
1A2	Paracetamolo, caffeina, ondansetron, fenacetina, tamoxifene, teofillina, (R)-warfarin	Fluoxetina, fluorochinoloni, cimetidina, amiodarone	Fumo di sigaretta
2A6	Metossiflurano		
2C8	Tassani		
2C9	Molti FANS (inclusi i COXIB), losartan, fenitoina, antidiabetici orali, (S)-warfarin	Fluconazolo, fluoxetina, amiodarone	Barbiturici, rifampicina
2C19	Diazepam, (S)-mefenitoina, inibitori della pompa protonica, propranololo	Fluoxetina, inibitori della pompa protonica, isoniazide, ketoconazolo	Carbamazepina, rifampicina
2D6	Codeina, molti β -bloccanti, antidepressivi triciclici e SSRI, antipsicotici	Amiodarone, cimetidina, fluoxetina	Rifampicina, desametasone
2E1	Paracetamolo, caffeina, anestetici inalatori, teofillina		Etanolo (assunzione cronica), isoniazide
3A4	Molti calcio antagonisti, benzodiazepine, inibitori delle proteasi, nevirapina, statine, ciclosporina, tacrolimus, taxolo, terfenadina, etinilestradiolo, metadone	Macrolidi, telitromicina, quinupristin/ dalfopristin, azoli, cimetidina	Barbiturici, rifampicina, rifabutina, desametasone, carbamazepina, ritonavir

Isoforme che presentano polimorfismo genetico

Reazioni di fase 1

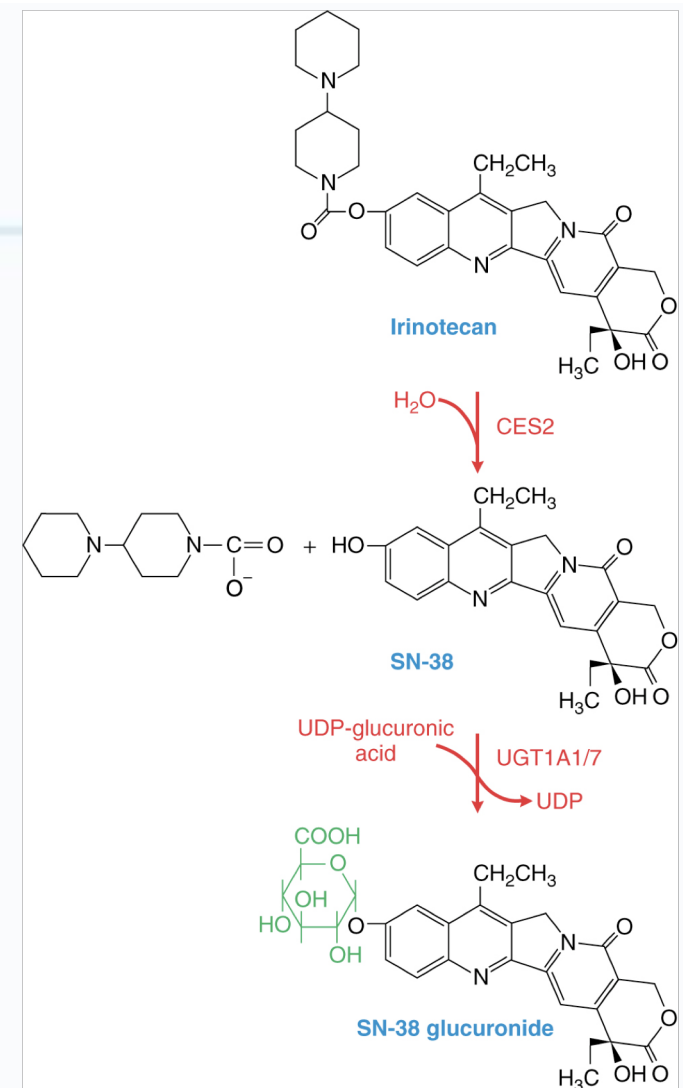
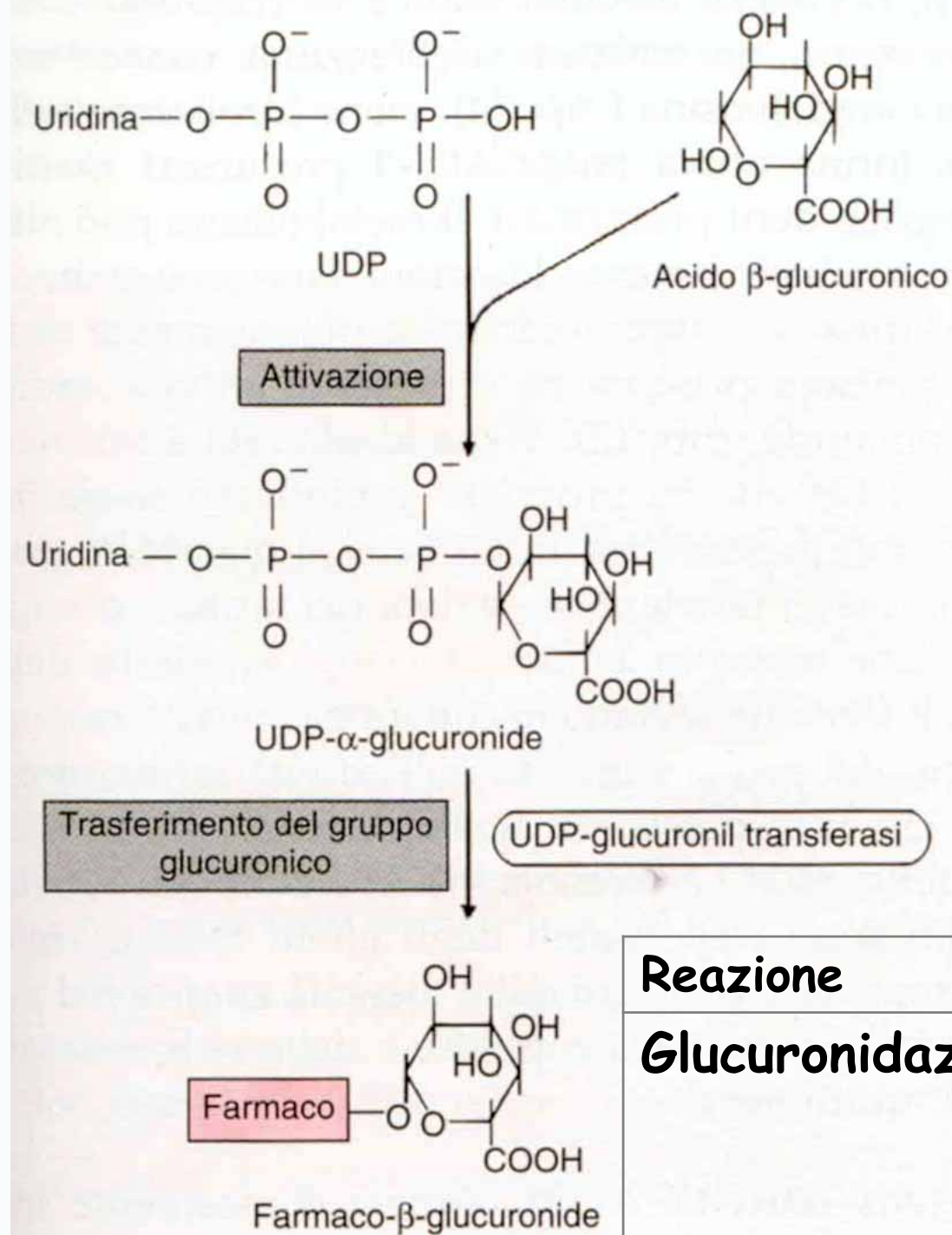


Reazioni di fase 2



Reazioni di fase II: le coniugazioni

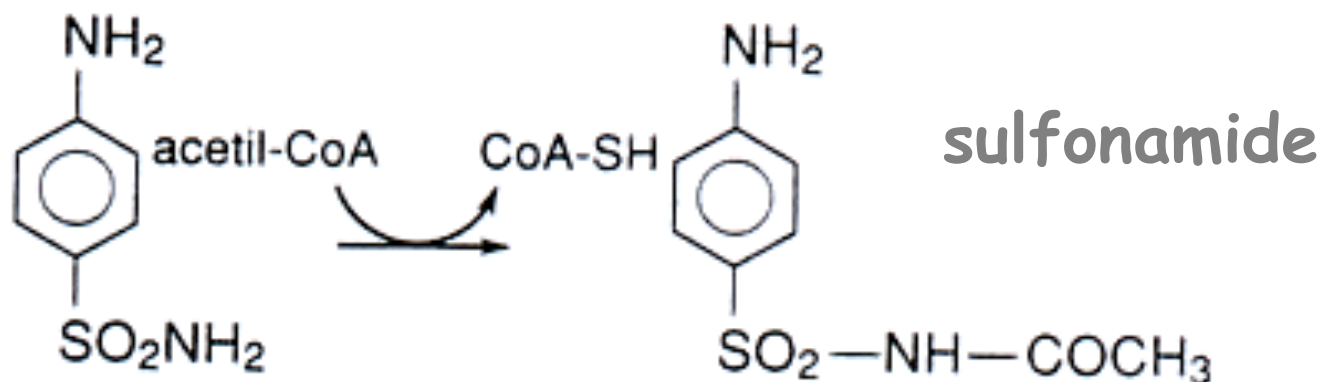
- Riguardano in genere residui polari (spesso resi tali da reazioni di fase I)
- Richiedono la presenza di un coenzima che fornisca la molecola coniugante al substrato tramite una transferasi



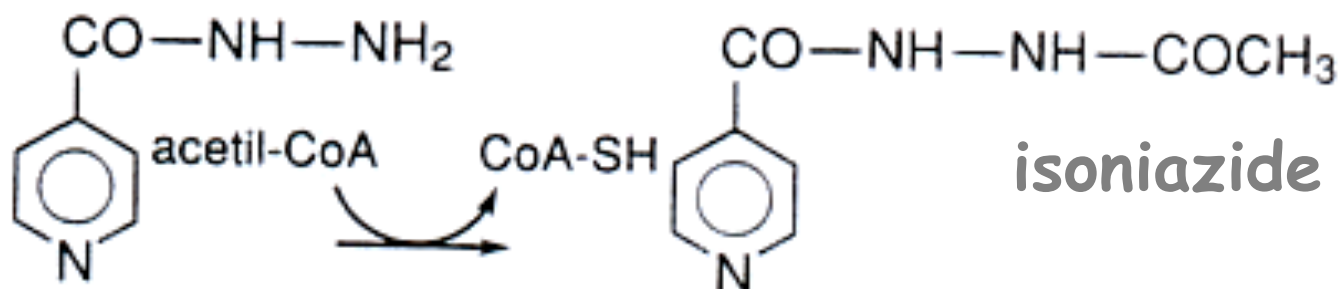
Reazione	Esempi di substrato
Glucuronidazione	Morfina, paracetamolo, diazepam, meprobamato, bilirubina, acido benzoico

Reazione	Esempi di substrato
N-acetilazione	Sulfamidici, idralazina, isoniazide, clorazepam, acido para-amino-salilico, dapstone

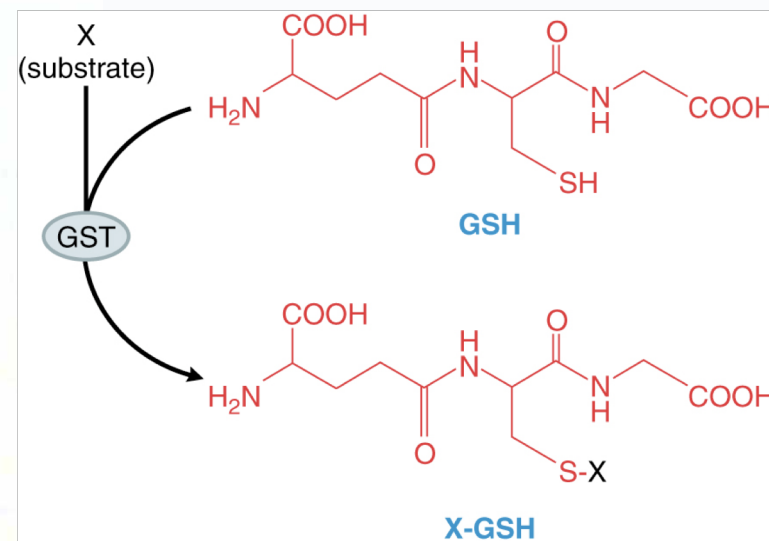
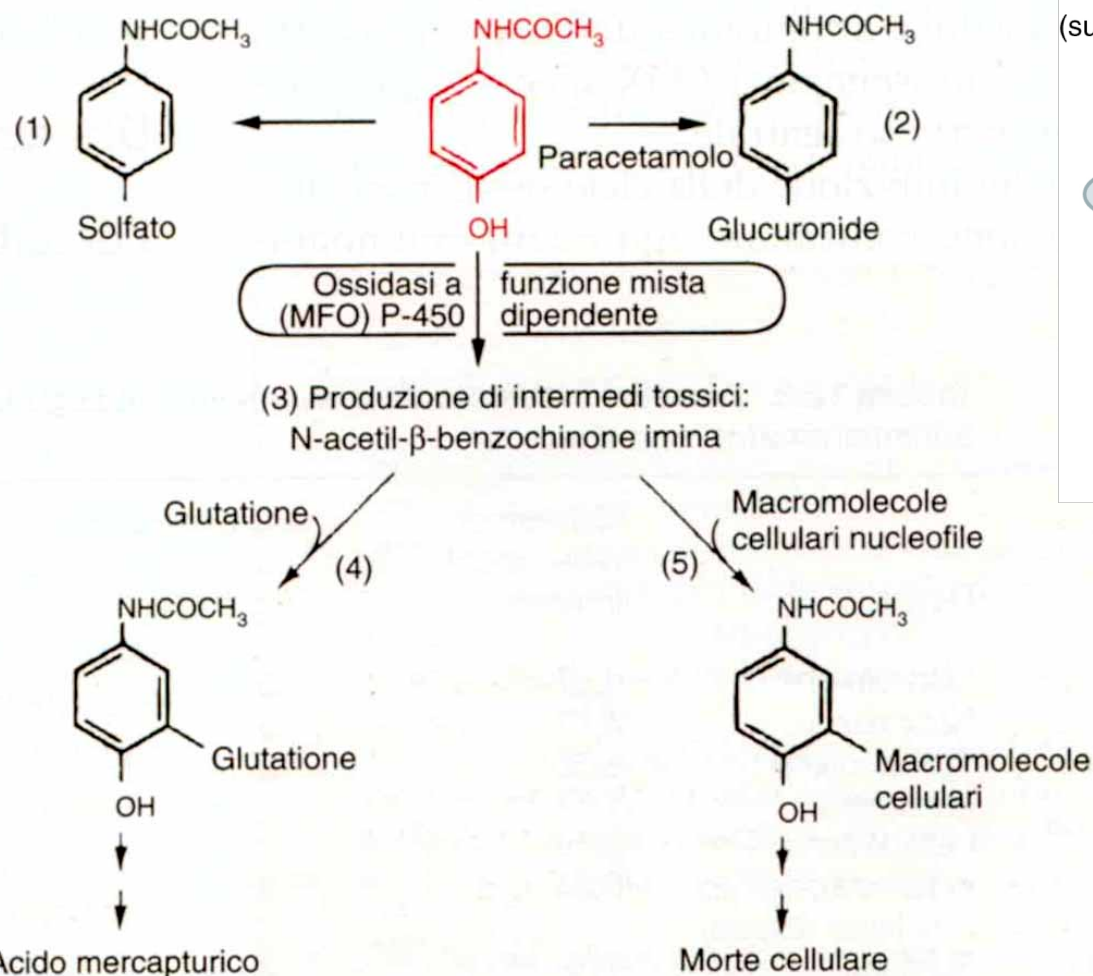
A)



B)

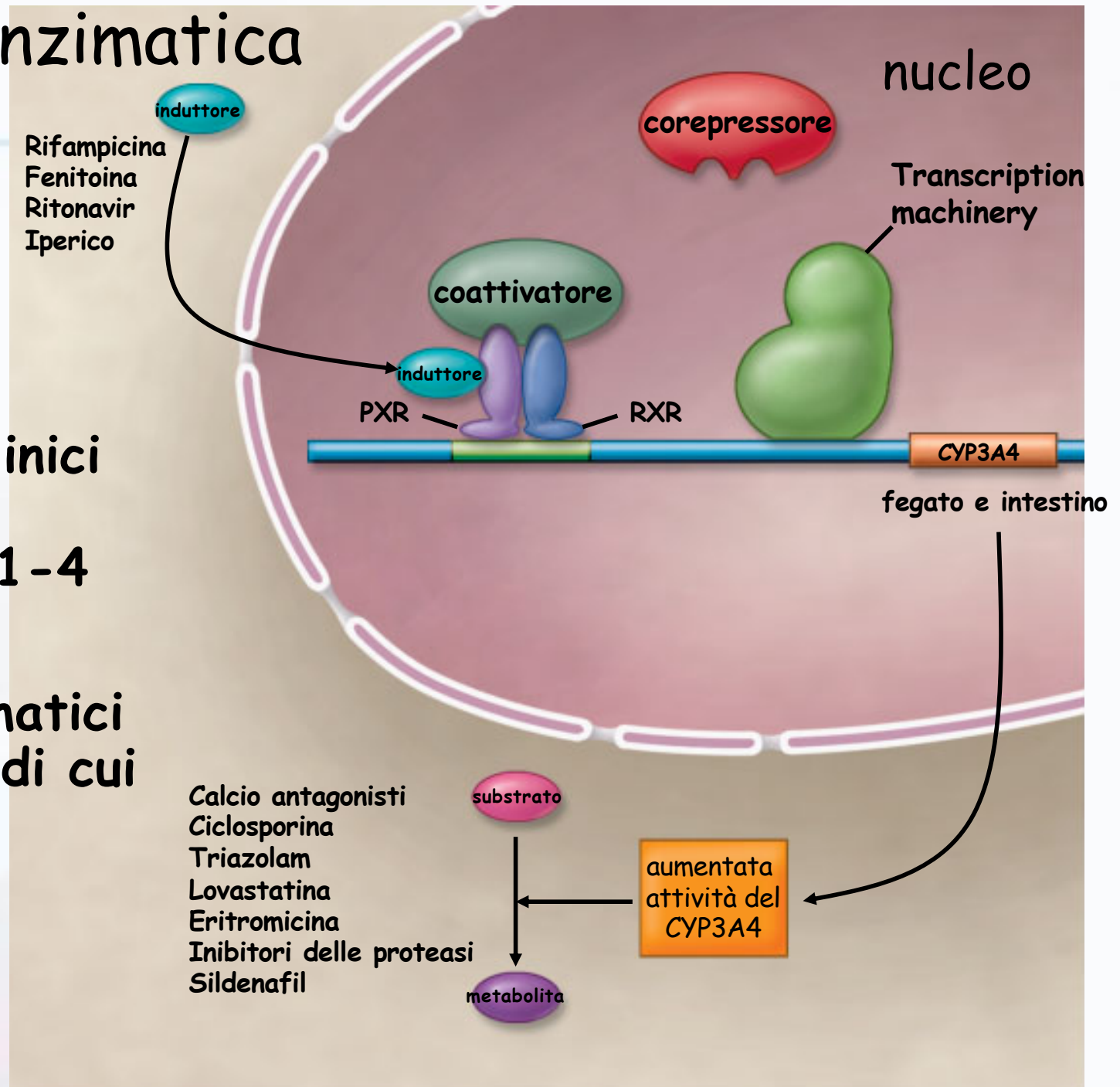


Reazione	Esempi di substrato
Coniugazione con glutathione	Acido etacrinico, bifenili policlorurati, naftalene, caffeina, paracetamolo



Induzione enzimatica

- Gli effetti clinici compaiono lentamente (1-4 settimane)
- I livelli plasmatici del farmaco di cui è indotto il metabolismo diminuiscono

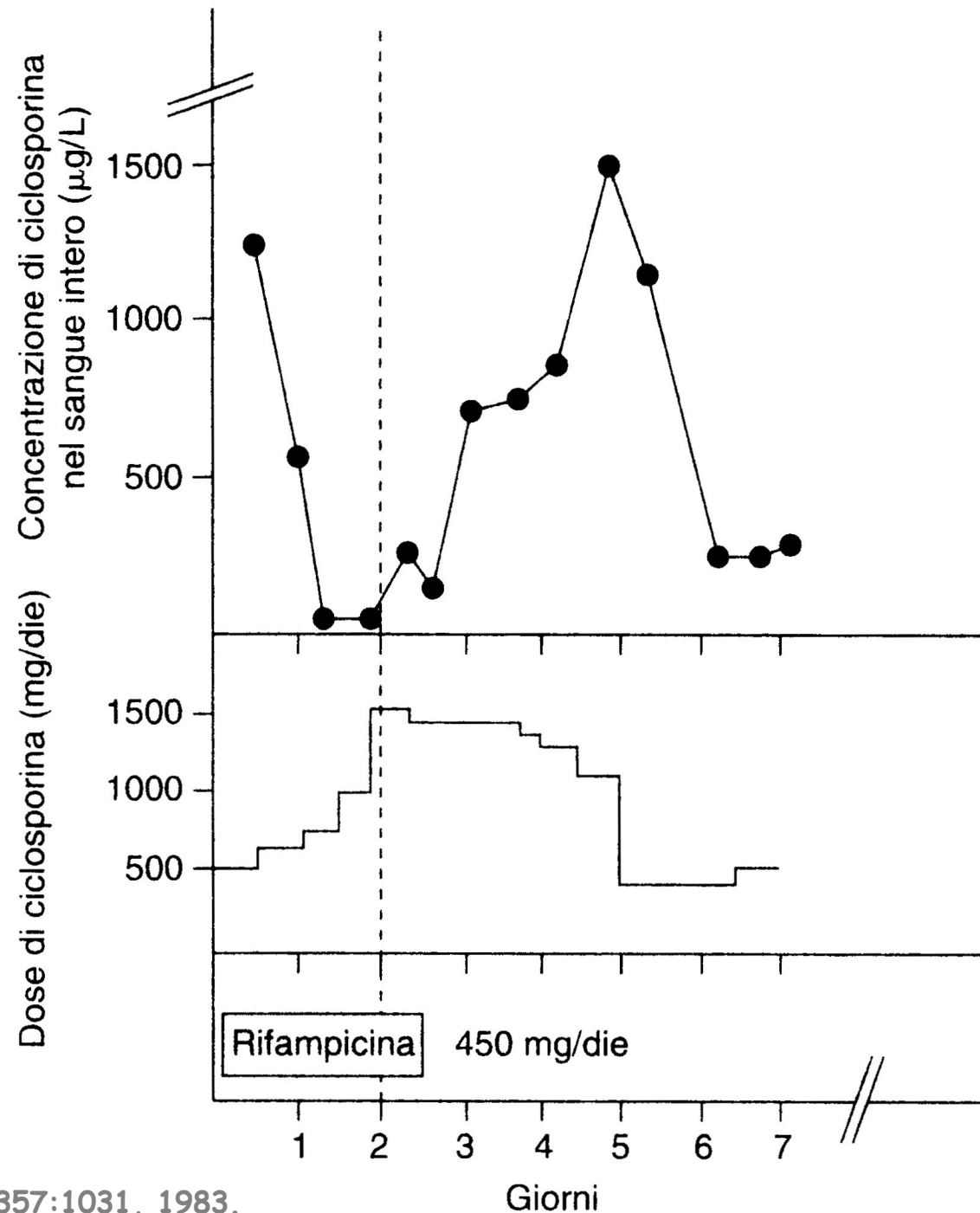


Induttori enzimatici

Classe	Composto
Antiepilettici	Fenobarbital, fenitoina, carbamazepina, primidone
Antibiotici	Rifampicina, griseofulvina
Antidiabetici	Tolbutamide
Antiinfiammatori	Fenilbutazone (cronico)
Droghe sociali	Alcool (cronico), caffeina, fumo di sigaretta
Antidepressivi	Iperico perforato
Alimenti	Brassicacee
Inquinanti ambientali	Idrocarburi policiclici aromatici
Erbicidi e defoglianti	TCDD
Additivi alimentari	Idrossianisolo butilato (antiossidante)



Induzione del metabolismo della ciclosporina da parte della rifampicina



Interaction between broad-spectrum antibiotics and the combined oral contraceptive pill A literature review.

Contraception, Volume 59, Issue 2, Pages 71-78

K. Weaver



Inibizione enzimatica

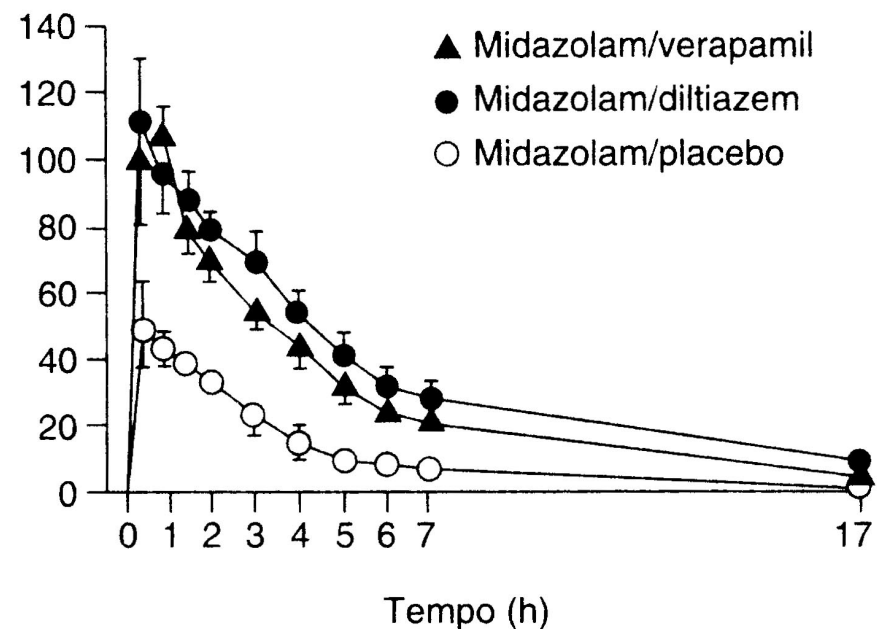
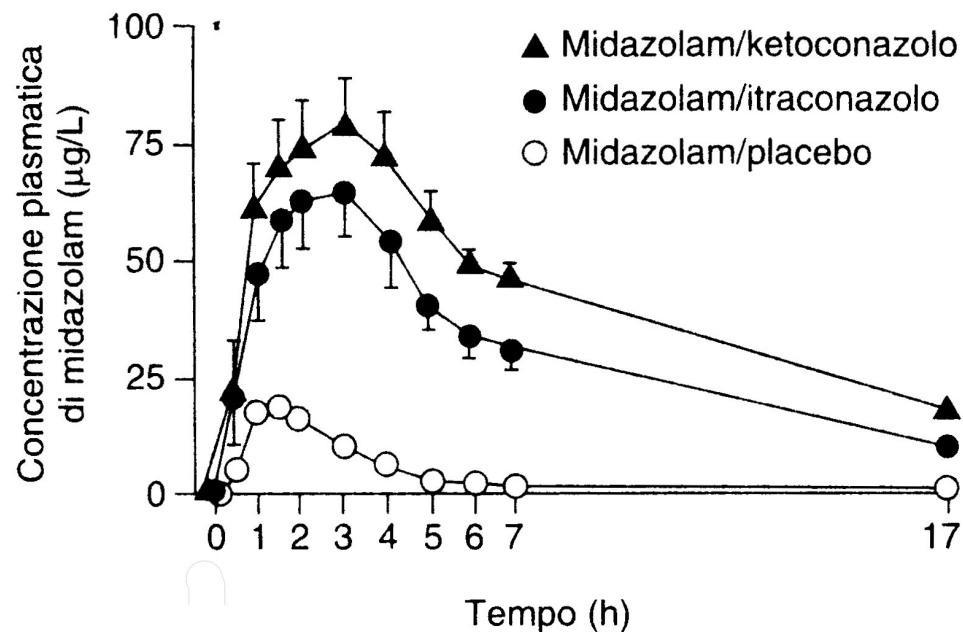
- Competizione reversibile tra due farmaci per il sito di legame dell'enzima (è il meccanismo più comune)
- Legame forte, ma non irreversibile, a formare un complesso inattivo (macrolidi)
- Distruzione dell'enzima (cloruro di vinile)
- I livelli plasmatici del farmaco di cui è inibito il metabolismo aumentano
- Gli effetti clinici sono quasi immediati

Inibitori enzimatici

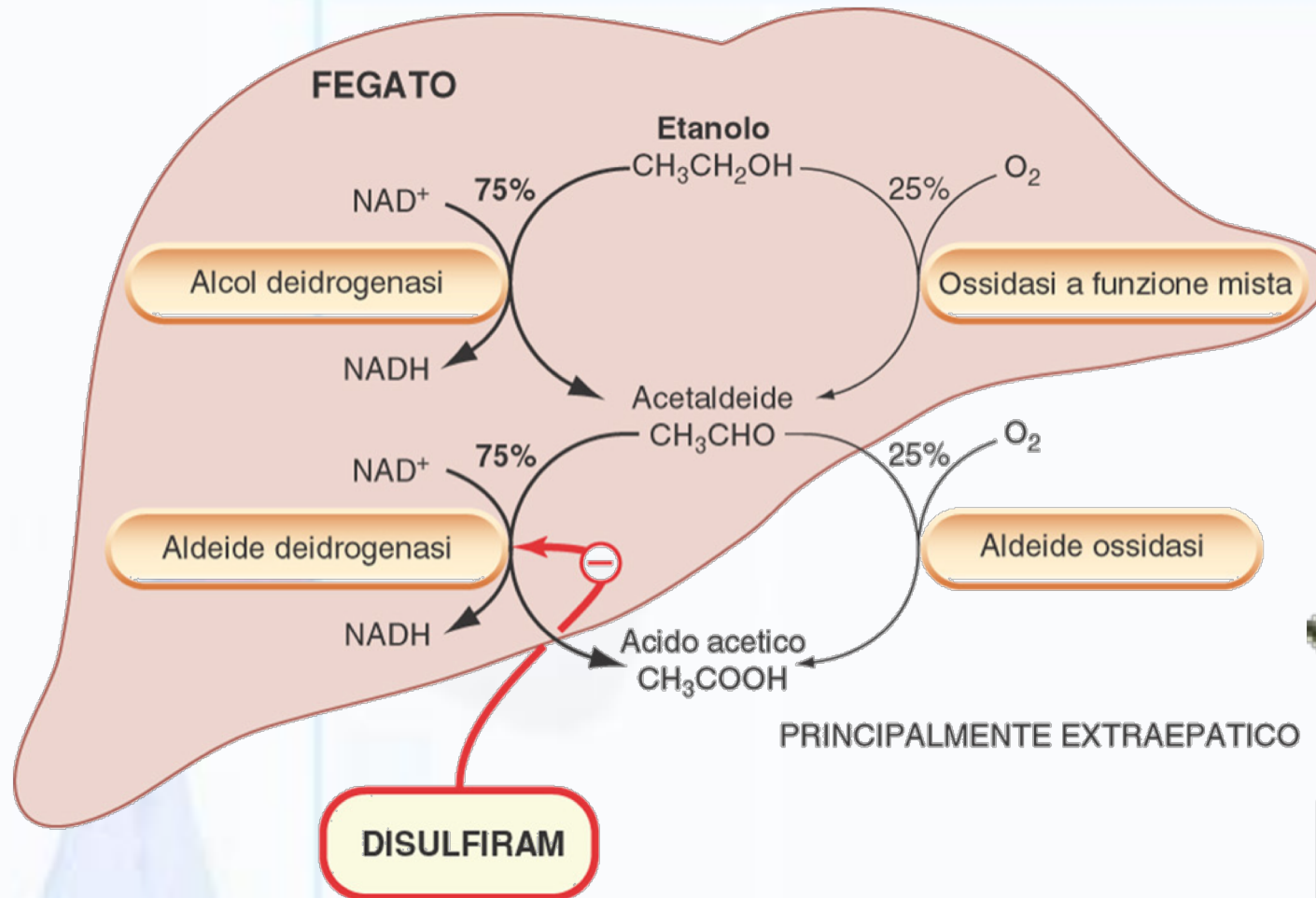
Isoforma	Farmaco inibente
1A2	Fluoxetina, cimetidina, eritromicina
2C	Cimetidina
2C9	Fluvastatina
2C19	Fluoxetina
2D6	Chinidina, cimetidina, fluoxetina
2E1	Alcool (acuto)
3A4	Cimetidina, chinidina, antifungini azolici, macrolidi, succo di pompelmo



Inibizione enzimatica: inibizione del metabolismo del midazolam ad opera di ketoconazolo, itraconazolo, verapamil e diltiazem

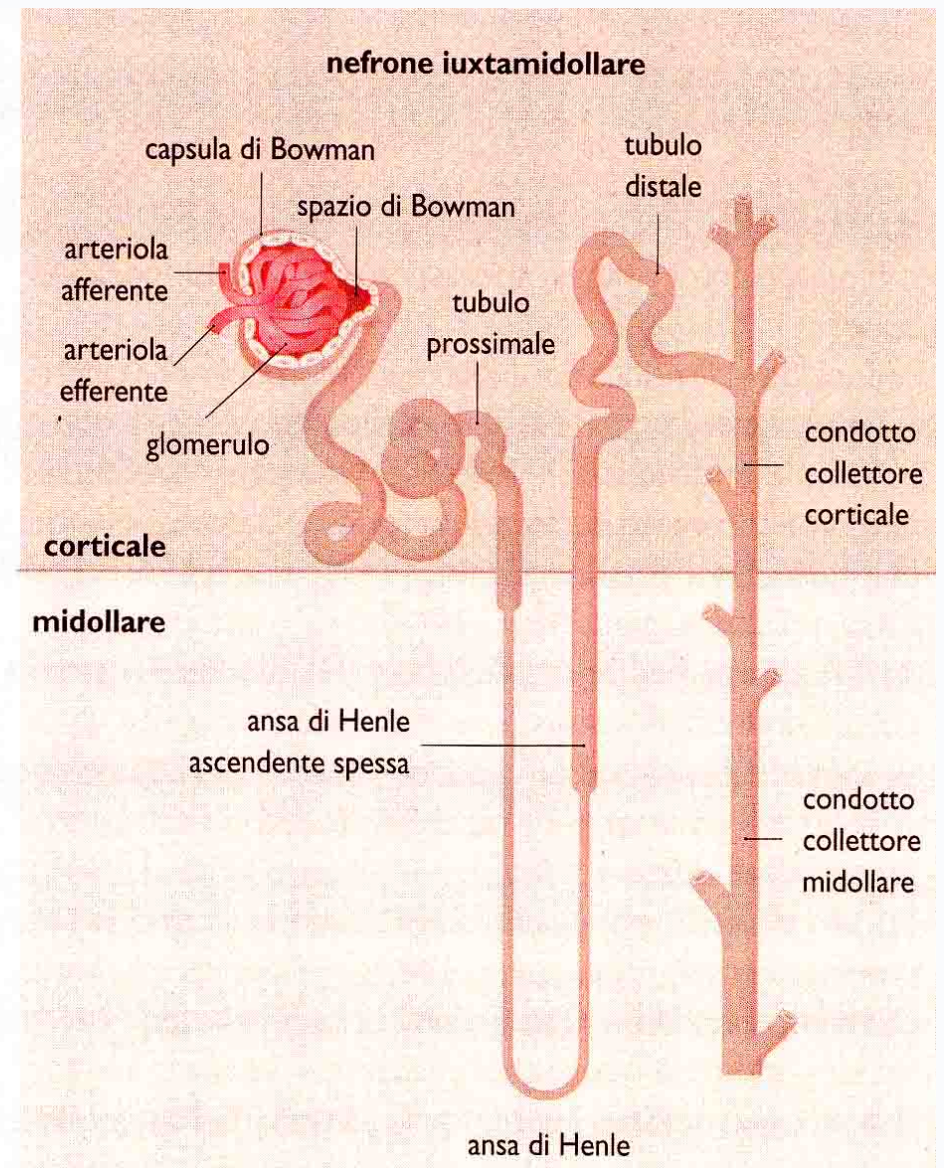
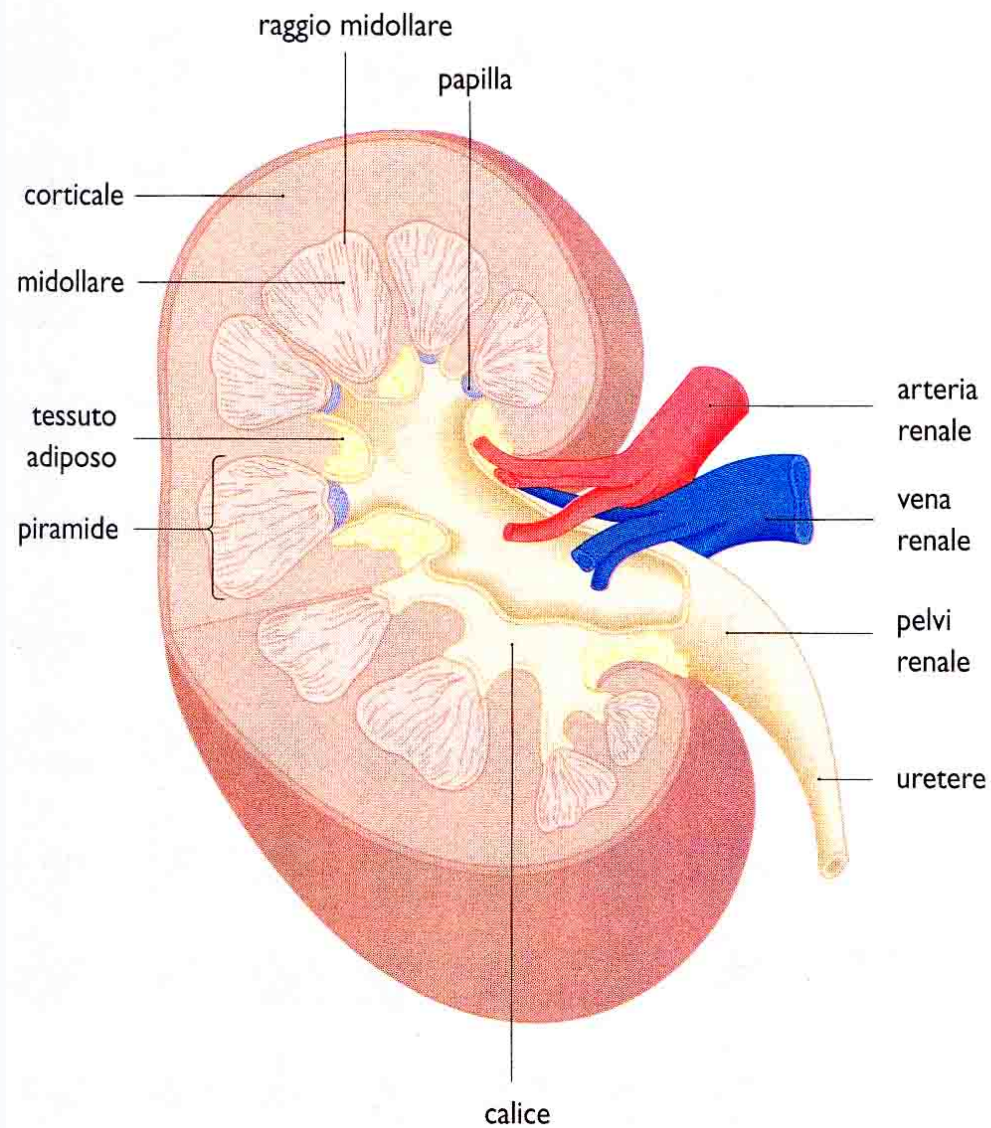


Metabolismo dell'etanolo



Metronidazolo,
nitrofurantoina,
sulfaniluree....

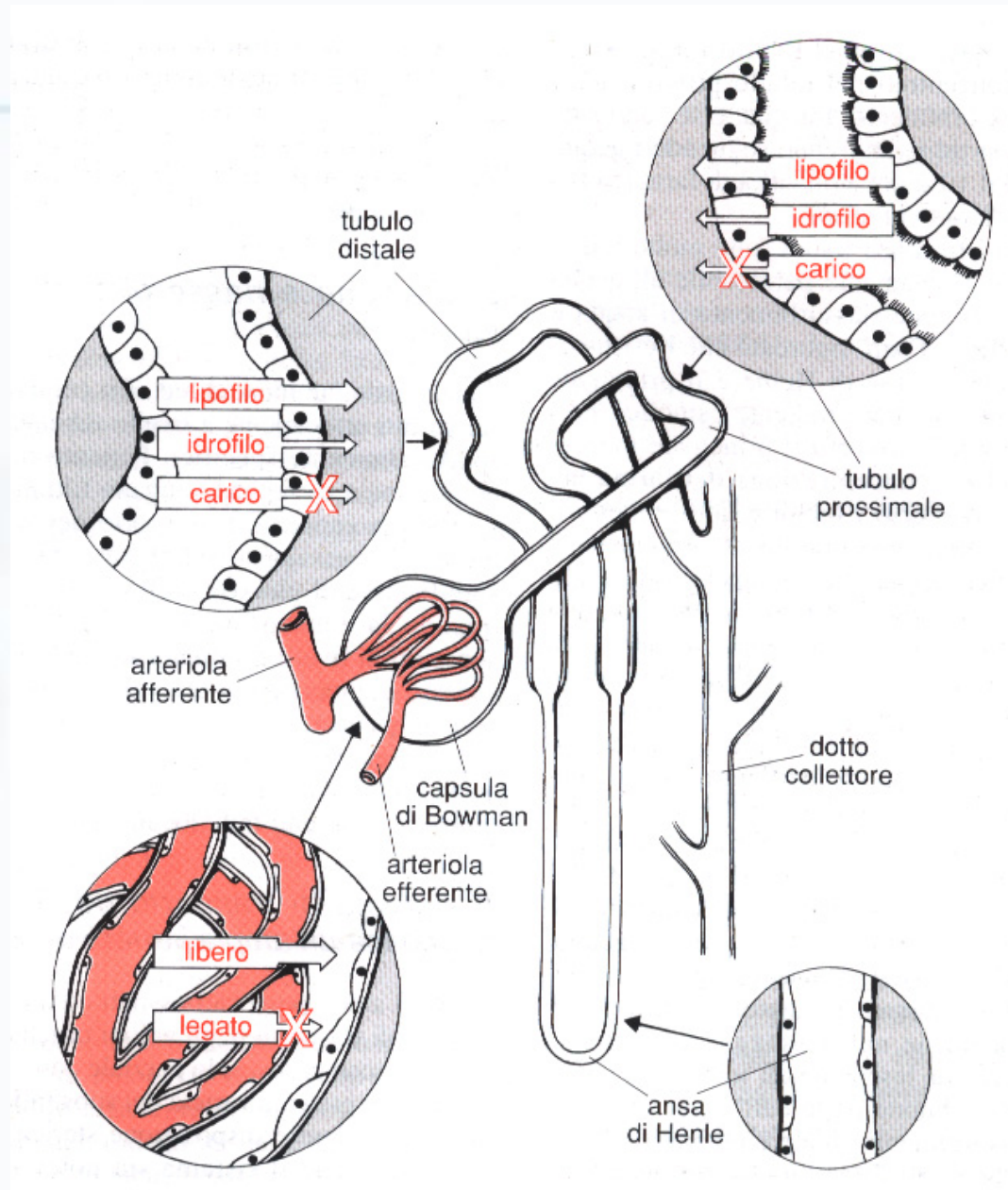




Escrezione renale: filtrazione

- Ogni giorno attraverso i reni passano circa 850 l di sangue (50 volte il volume dei liquidi extracellulari, 17 l)
- Circa il 20% del plasma che circola attraverso i reni viene filtrato
- il volume di preurina prodotto in 24 ore è di circa 170 l (20% di 850 l)
- il 65% viene riassorbito nel tubulo contorto prossimale, il 15% lungo la branca discendente dell'ansa di Henle, il 19% in parti uguali nel tubulo contorto distale e nel dotto collettore
- l'1% dell'ultrafiltrato viene escreto nelle urine (1.7 l)

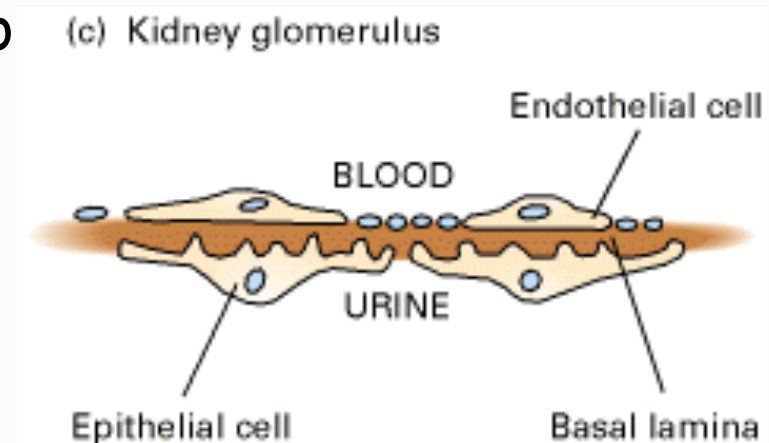
Movimenti dei farmaci lungo il nefrone



Filtrazione glomerulare

Il filtro glomerulare è costituito da tre strati che separano il lume dei capillari dallo spazio nella capsula di Bowman

- endotelio capillare: presenta ampie fenestrature con un diametro di 50-100 nm (non passano le cellule ematiche)
- lamina basale: reticolo tridimensionale di glicoproteine dotate di forte carica polianionica immerso in una matrice omogenea
- podociti dell'epitelio della capsula di Bowman: formano delle fessure di filtrazione di 20-50 nm, ma sono ulteriormente ricoperti dal glicocalice che permette il passaggio di molecole con raggio effettivo $< 1,5$ nm, ed è praticamente impermeabile a molecole con raggio $> 4,5$ nm. In pratica non vengono filtrate molecole con un PM > 60 kDa (passano bene quelle con pM < 20 kDa). Macromolecole polianioniche passano con maggior difficoltà rispetto a molecole neutre o cationiche

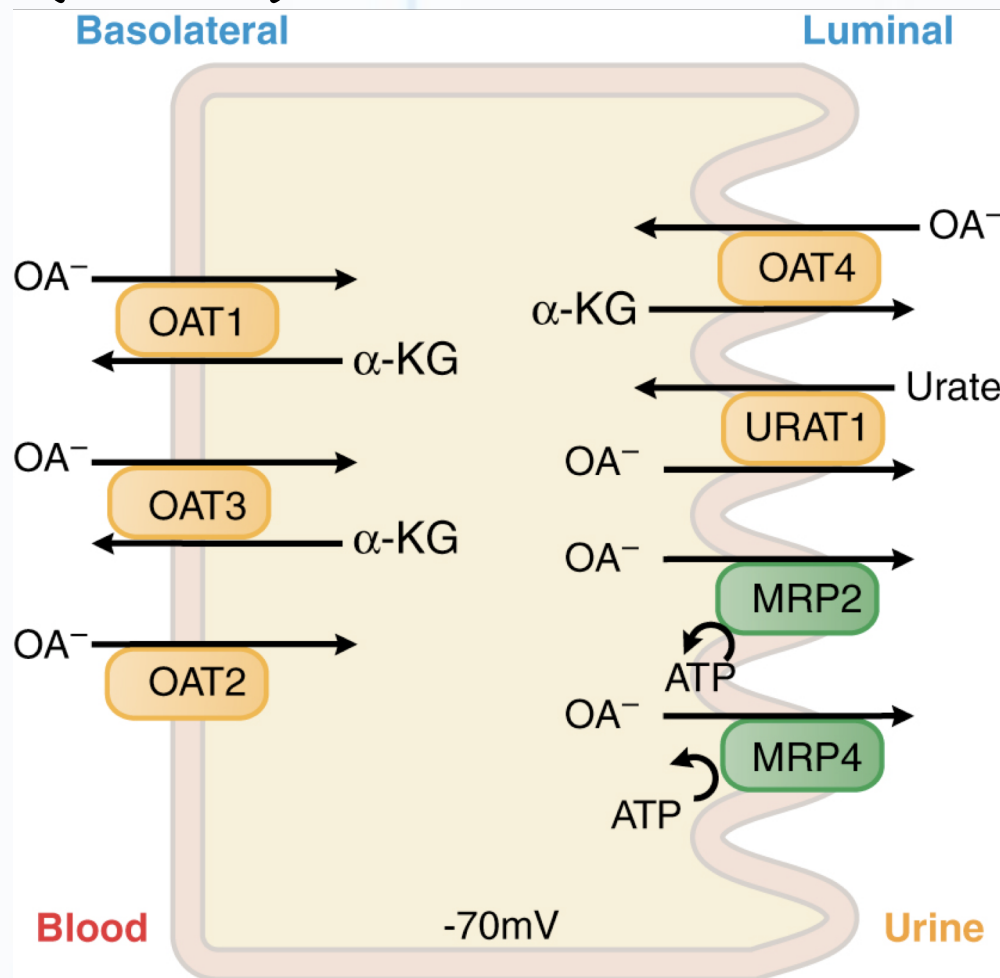


Filtrazione glomerulare

- Passano attraverso il filtro glomerulare tutti i farmaci, se non sono legati alle proteine plasmatiche



Composti secreti dal sistema di trasporto degli anioni organici (OAT)



Composti endogeni

Sali biliari, bilirubina, cAMP, cGMP, acidi grassi, ossalati, urati, prostaglandine

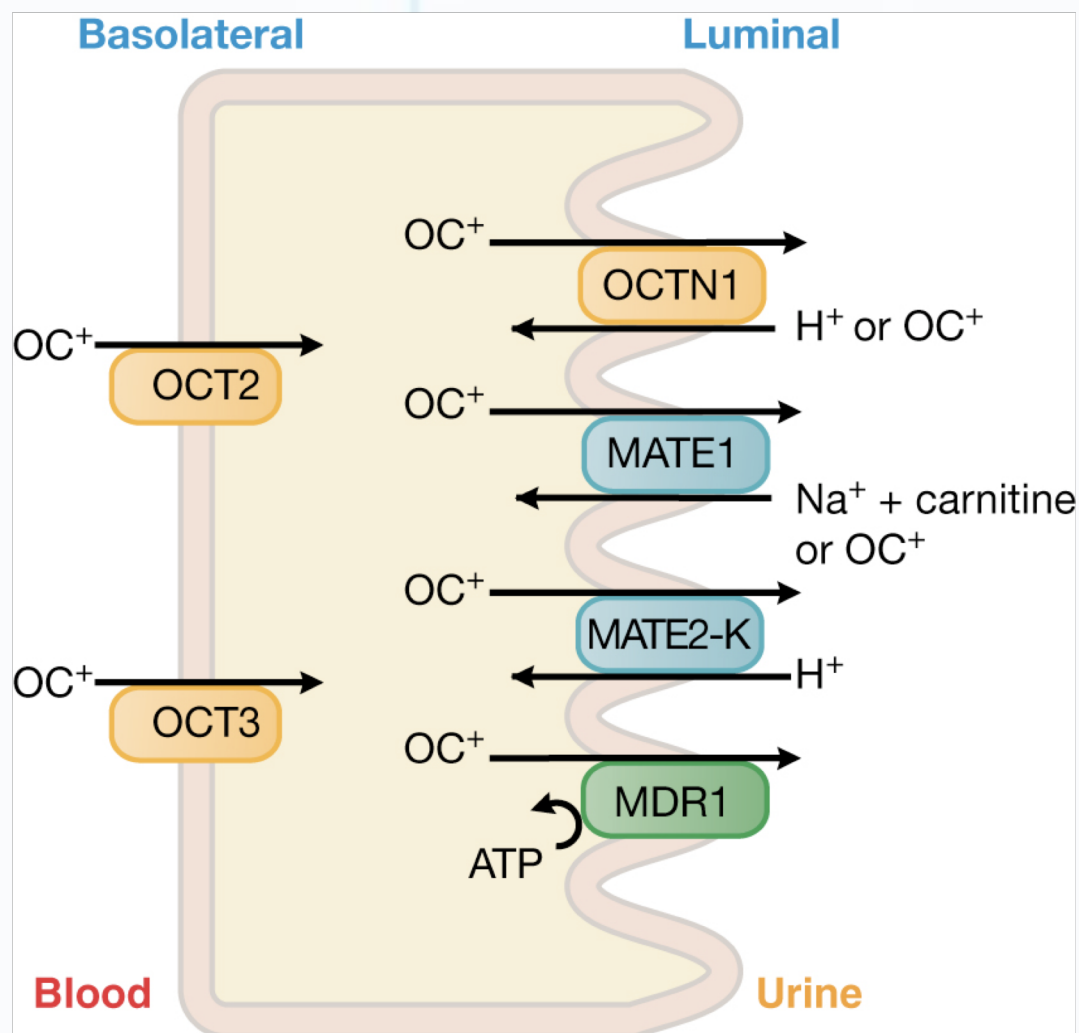
Metaboliti di farmaci

Glucuroconiugati, coniugati con glutathione, coniugati con glicina, sulfoconiugati, sulfamidici acetilati

Farmaci

Aciclovir, cefalosporine, penicilline, sulfamidici, probenecid, captopril, chinolonici, tiazidici, furosemide, acido etacrinico, ibuprofene, indometacina, salicilati

Composti secreti dal sistema di trasporto dei cationi organici (OCT)



Composti endogeni

Acetilcolina, creatinina, catecolamine

Farmaci

Amiloride, atropina, cimetidina, ranitidina, β -bloccanti, procainamide, chinidina, chinina, triamterene, trimetoprim

Trasporto passivo

- Nella rete capillare peritubulare la pressione idrostatica è praticamente uguale a quella del liquido nel lume del tubulo contorto prossimale, ma la pressione colloidosmotica è molto più elevata → riassorbimento di acqua e soluti diffusibili
- la superficie di assorbimento è molto sviluppata, soprattutto a livello del tubulo prossimale, per la struttura dell'orletto a spazzola che aumenta di circa 40 volte la superficie di contatto
- i farmaci sono riassorbiti in percentuali variabili a seconda delle loro caratteristiche chimico fisiche
- l'aumento delle concentrazioni del farmaco nell'ultrafiltrato può raggiungere livelli tossici per le cellule renali o può comportare il raggiungimento del limite di saturabilità oltre al quale si ha la precipitazione formazione di cristalli

Trasporto passivo

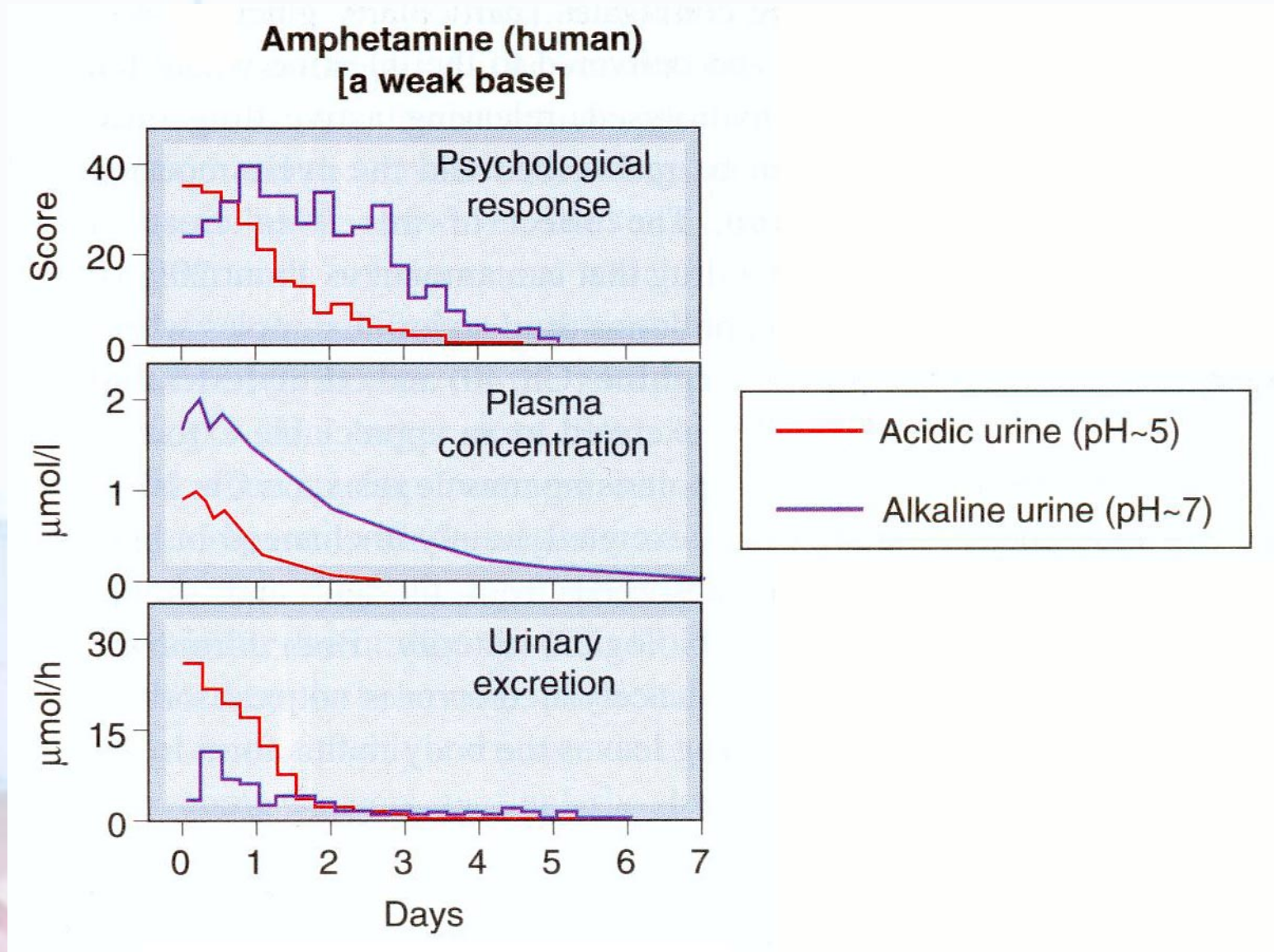
È condizionato da:

- pH urinario
 - un farmaco acido in ambiente alcalino è più ionizzato e quindi più facilmente escreto
 - un farmaco basico in ambiente acido è più ionizzato e quindi più facilmente escreto
- flusso urinario
 - diminuisce il gradiente di concentrazione (il farmaco è più diluito)
 - diminuisce il tempo di contatto del farmaco con le cellule tubulari

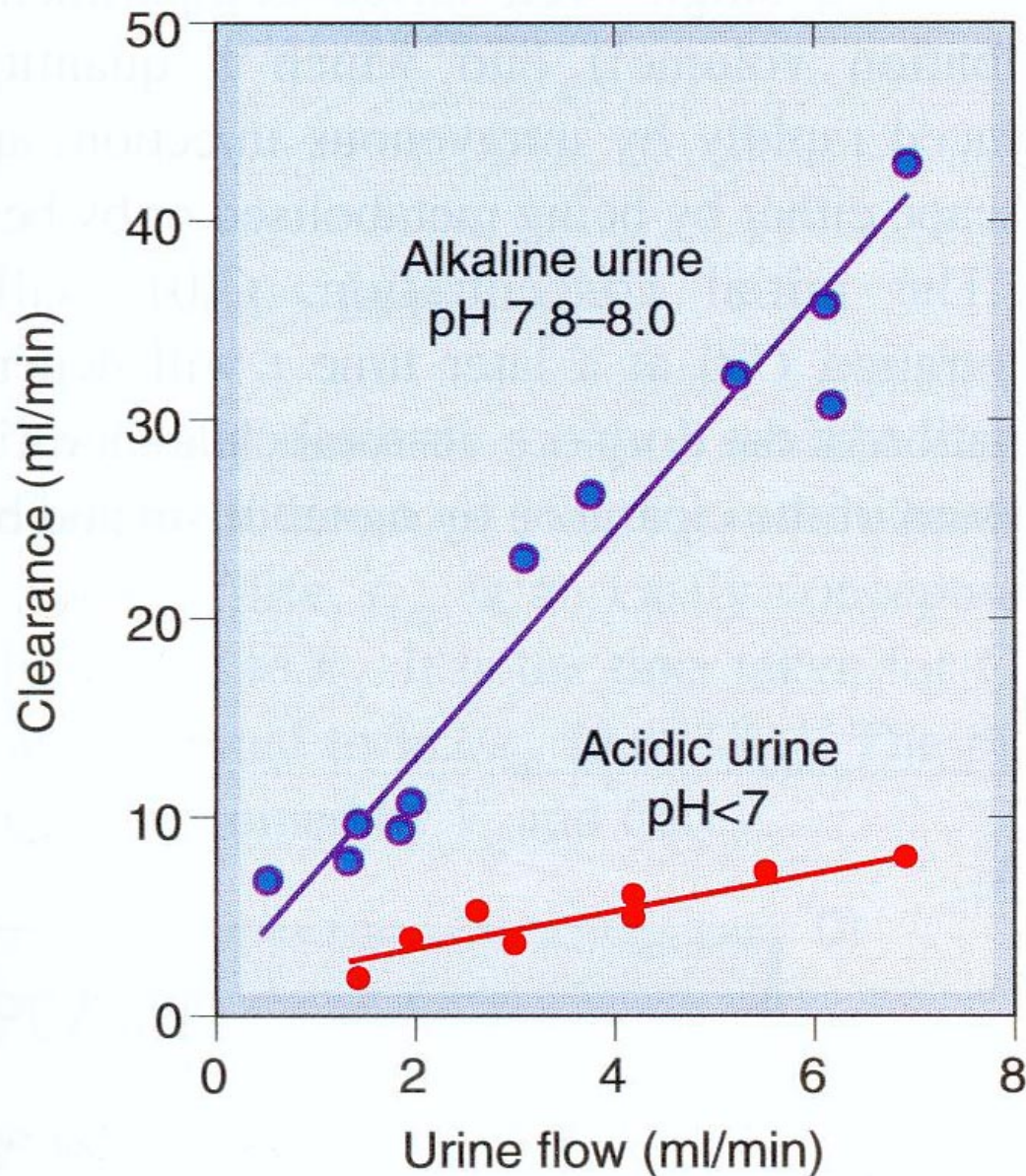
Composti con un' eliminazione urinaria pH-dipendente

Acidi deboli (pk 3 - 7.5)	Basi deboli (pK 5 - 11.3)
Fenobarbital	Anfetamine
Salicilati	Fenciclidina
Sulfamidici	Pseudoefedrina
Metotrexate	Tocainide

Effetto del pH urinario sull'escrezione dell'amfetamina



Phenobarbital (dog)
[a weak acid]



Clearance del
fenobarbital in
funzione del
pH e del flusso
urinario

Altre vie di eliminazione

- Via biliare
- Via polmonare (anestetici generali, etanolo)
- Latte
- Saliva e sudore
- Capelli e cute

Cinetica di I° ordine

- In una cinetica di I ordine la frazione della dose che viene assorbita, distribuita o eliminata nell'unità di tempo è costante ed indipendente dalla dose somministrata
- la maggior parte dei farmaci segue una cinetica di I° ordine perché il loro assorbimento, distribuzione ed eliminazione avvengono attraverso processi di diffusione semplice che sono tipicamente processi di I° ordine

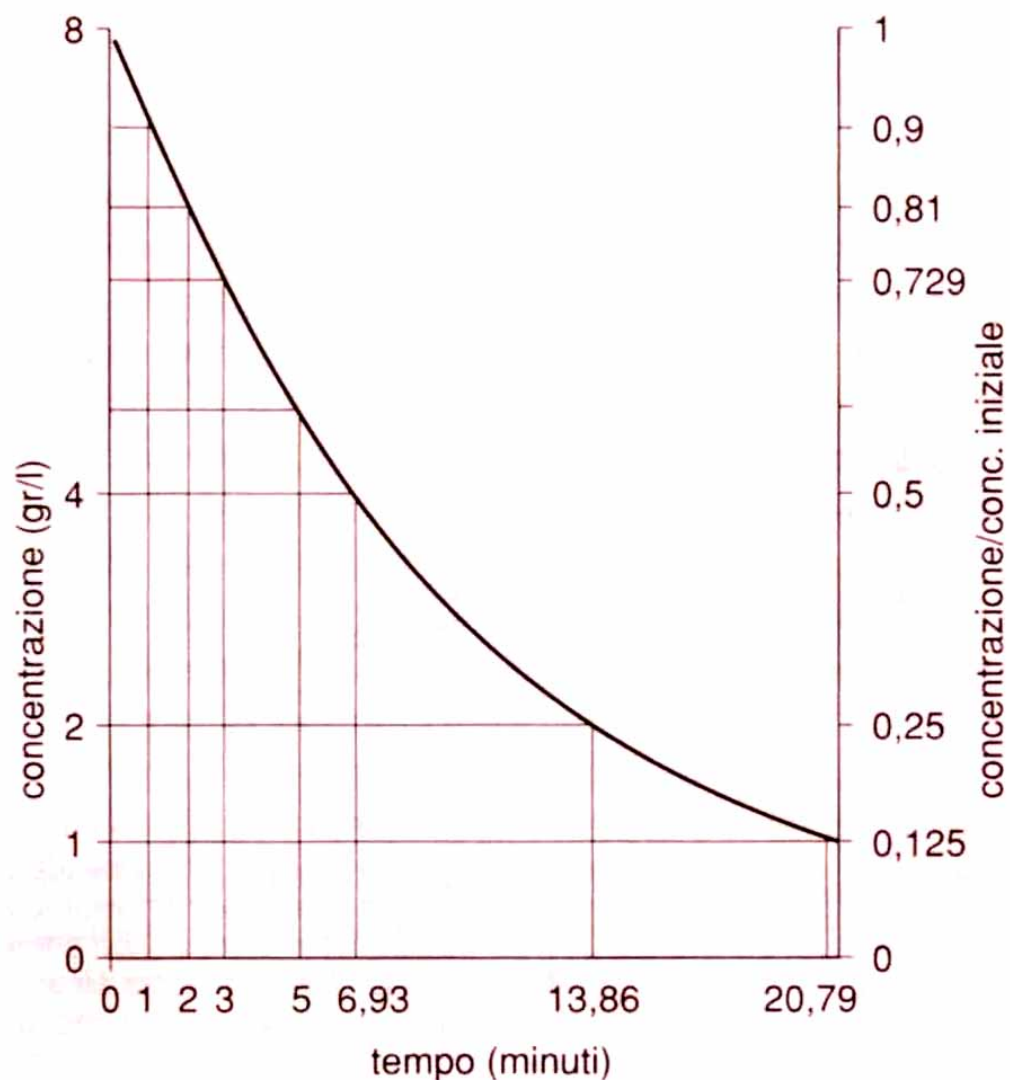
Cinetica di I° ordine

- La velocità è in ogni momento proporzionale alla concentrazione del farmaco rimasto.

$$V = K [A]$$

- Somministriamo un farmaco per via endovenosa e misuriamo le concentrazioni plasmatiche.
- Mettiamo i punti ottenuti su un grafico concentrazione tempo.

Cinetica di I° ordine

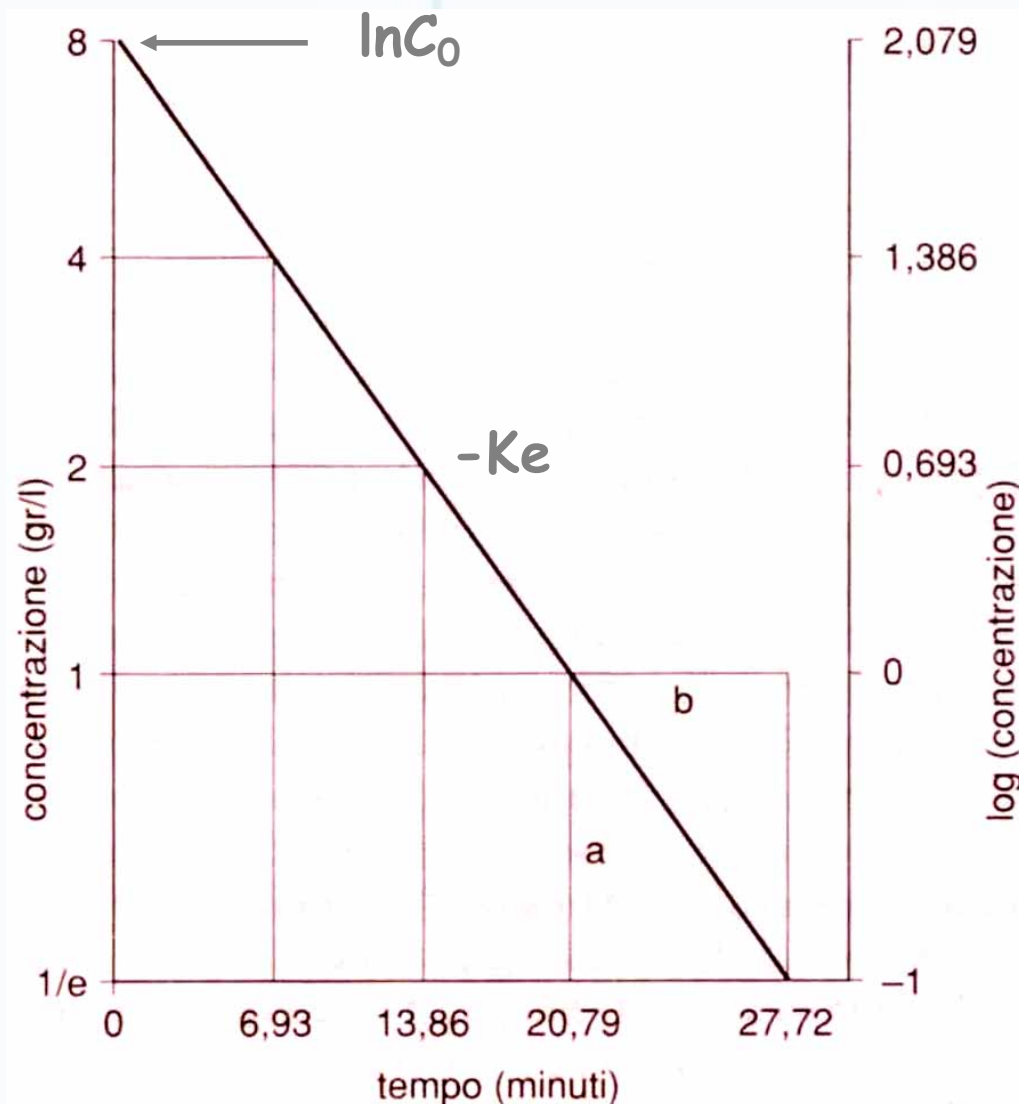


- La velocità di eliminazione è in ogni momento proporzionale alla concentrazione rimasta in quel momento, quindi la concentrazione del farmaco cala esponenzialmente, e nel grafico otteniamo un'iperbole.

$$C_t = C_0 \cdot e^{-k_{el}t}$$

Costante di eliminazione e tempo di dimezzamento

(cinetica monocompartimentale di I° ordine)



La velocità di un processo esponenziale può essere espressa in due modi:

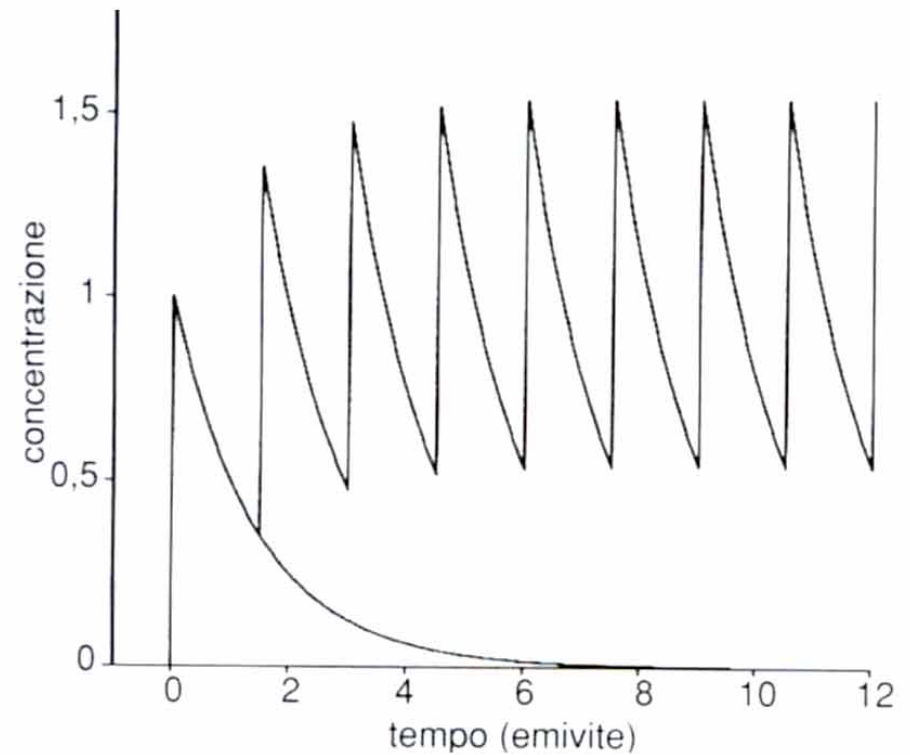
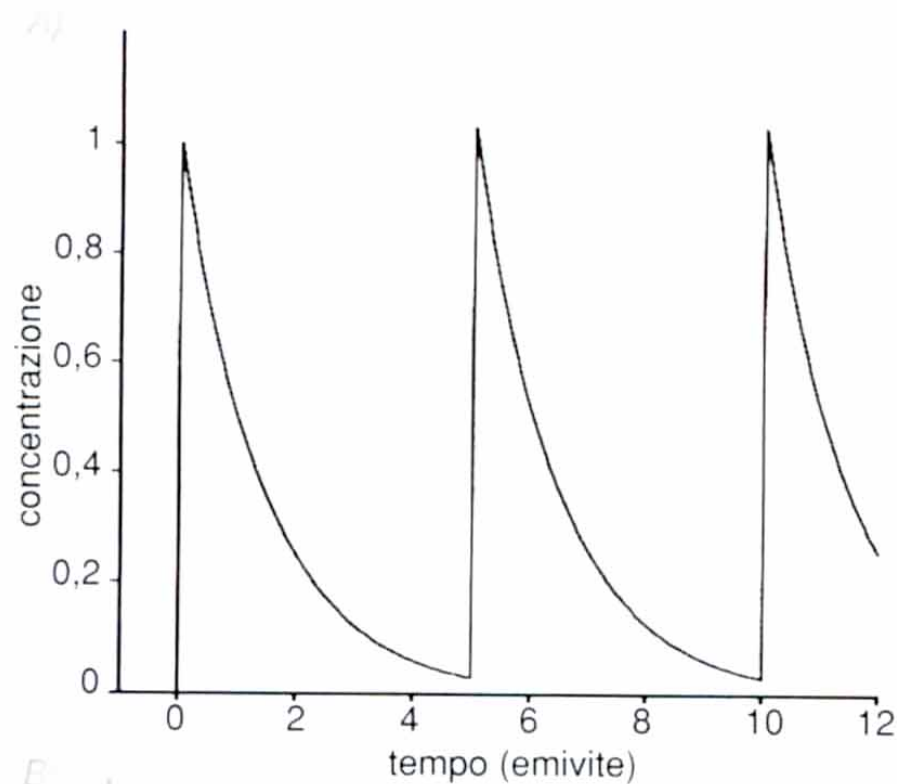
- per mezzo della costante di eliminazione K_e , che esprime la variazione frazionaria per unità di tempo
- per mezzo del tempo di dimezzamento $t_{\frac{1}{2}}$, che è il tempo richiesto per il completamento del 50% del processo.

$t_{\frac{1}{2}}$ o vita media biologica

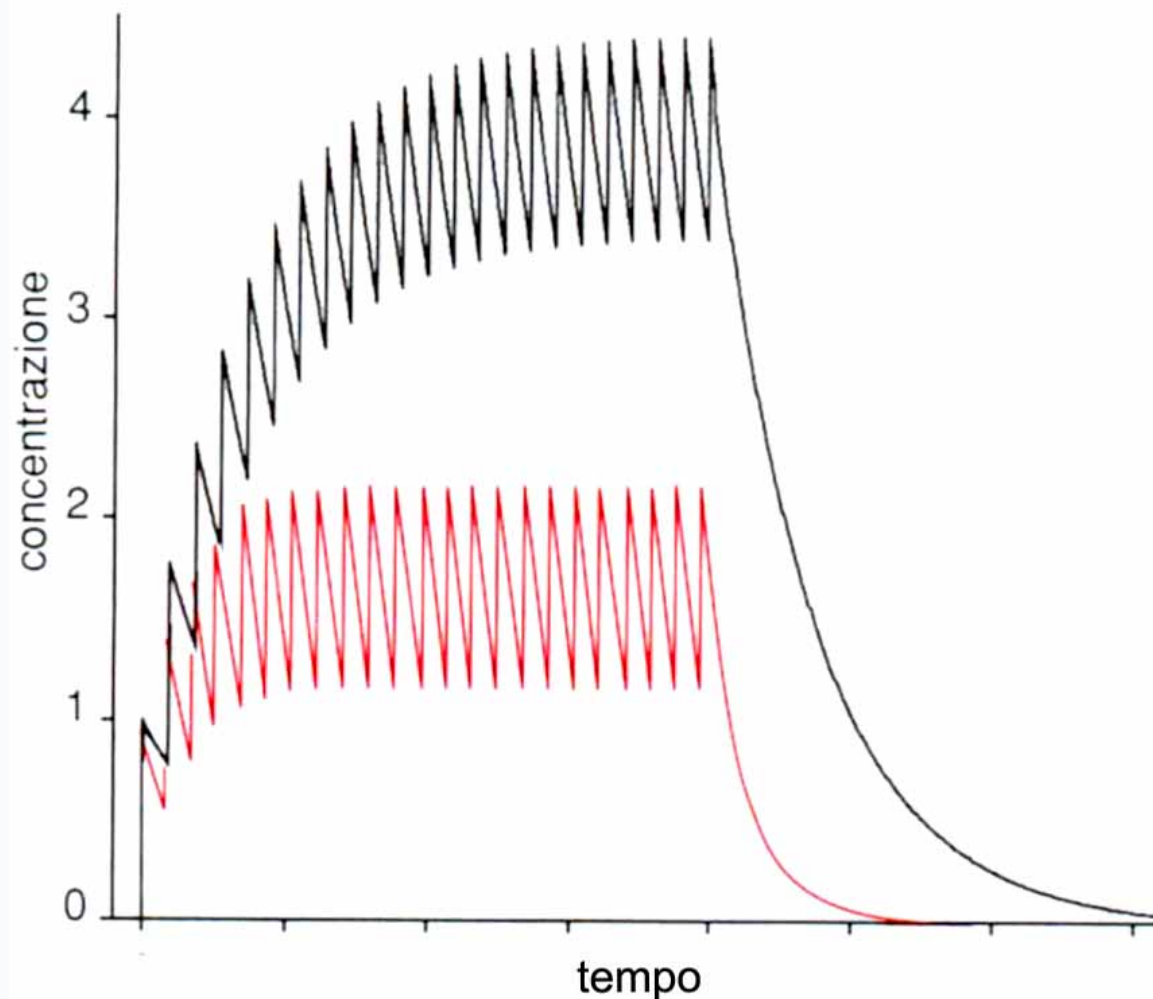
- Per una cinetica di I ordine il $t_{\frac{1}{2}}$ è indipendente dalla concentrazione iniziale.
- La cinetica di I ordine avrà un $t_{\frac{1}{2}}$ uniforme per l'intero processo.

- Vogliamo sapere dopo quanto tempo il farmaco sarà completamente eliminato.
- Per convenzione ogni processo asintotico è abolito quando è completato per il 90%.
- $1 t_{\frac{1}{2}} = 50\%$
- $2 t_{\frac{1}{2}} = 50\% + 25\% = 75\%$
- $3 t_{\frac{1}{2}} = 50\% + 25\% + 12.5\% = 87.5\%$
- $4 t_{\frac{1}{2}} = 50\% + 25\% + 12.5\% + 6.25\% = 93.75\%$
- quindi il farmaco si considera eliminato dopo 4 emivite

Somministrazione ripetuta di farmaci



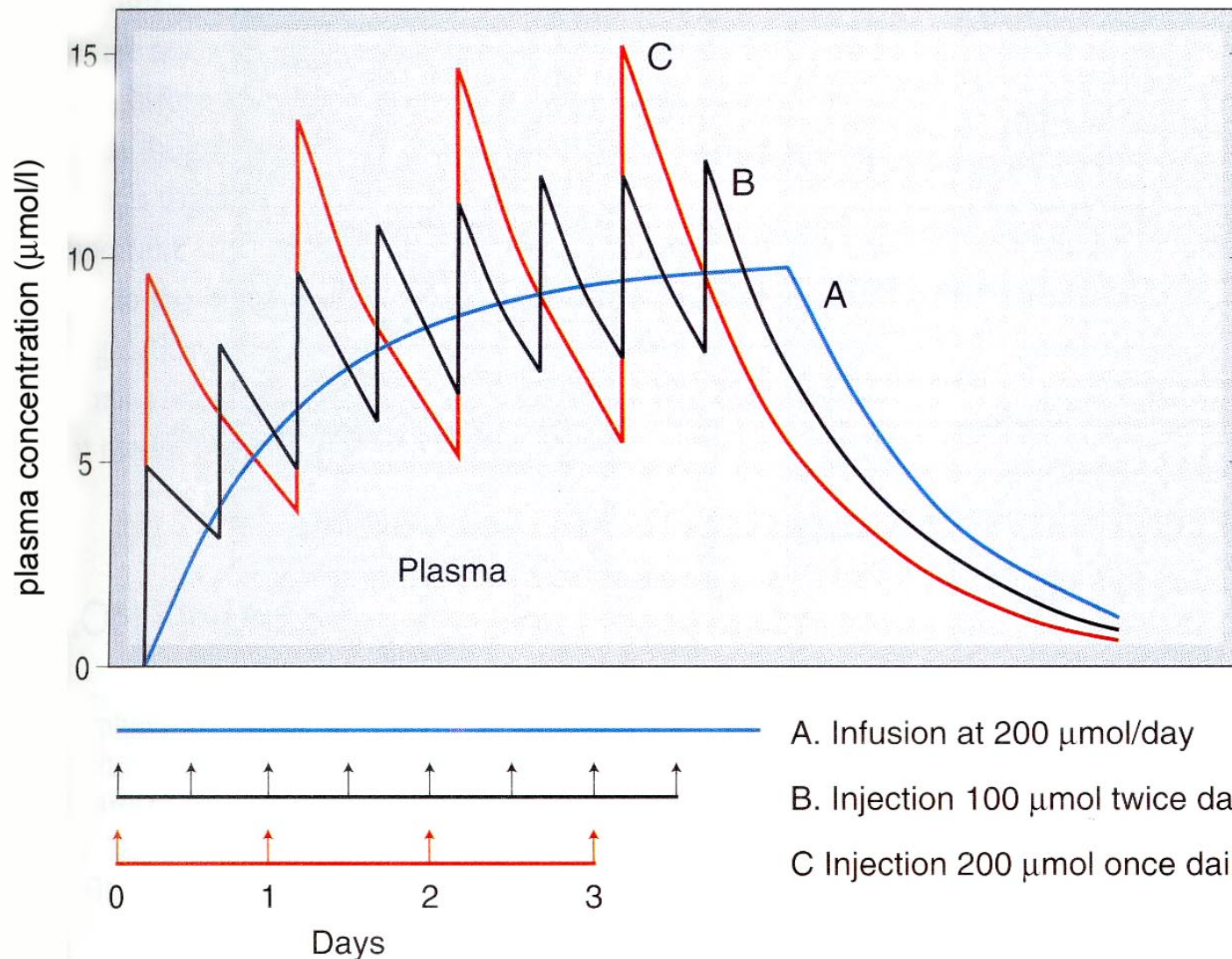
Somministrazione ripetuta di farmaci: effetto del $t_{\frac{1}{2}}$ sulle concentrazioni plasmatiche



Se il $t_{\frac{1}{2}}$ è più breve:

- L'equilibrio si raggiunge più rapidamente
- Il livello medio di concentrazione all'equilibrio è più basso
- Alla sospensione del trattamento si ha una più rapida caduta dei livelli plasmatici

Livelli plasmatici dopo somministrazione continua o intermittente



Clearance

- È il volume di plasma che viene depurato nell'unità di tempo (una clearance plasmatica di 100 ml/min significa che tutto il farmaco è stato rimosso da 100 ml di plasma in 1 min).
- Clearance renale: è quel volume di plasma, in ml, che viene depurato da una sostanza dal rene in 1 minuto.