

# Escrezione dei farmaci

- Renale → urine
- Biliare → feci
- Polmonare
- Altre vie:
  - Lacrime
  - Saliva
  - Latte materno
  - Sudore

# Escrezione renale

- Filtrazione glomerulare
- Secrezione tubulare attiva
- Riassorbimento tubulare passivo

# Escrezione renale

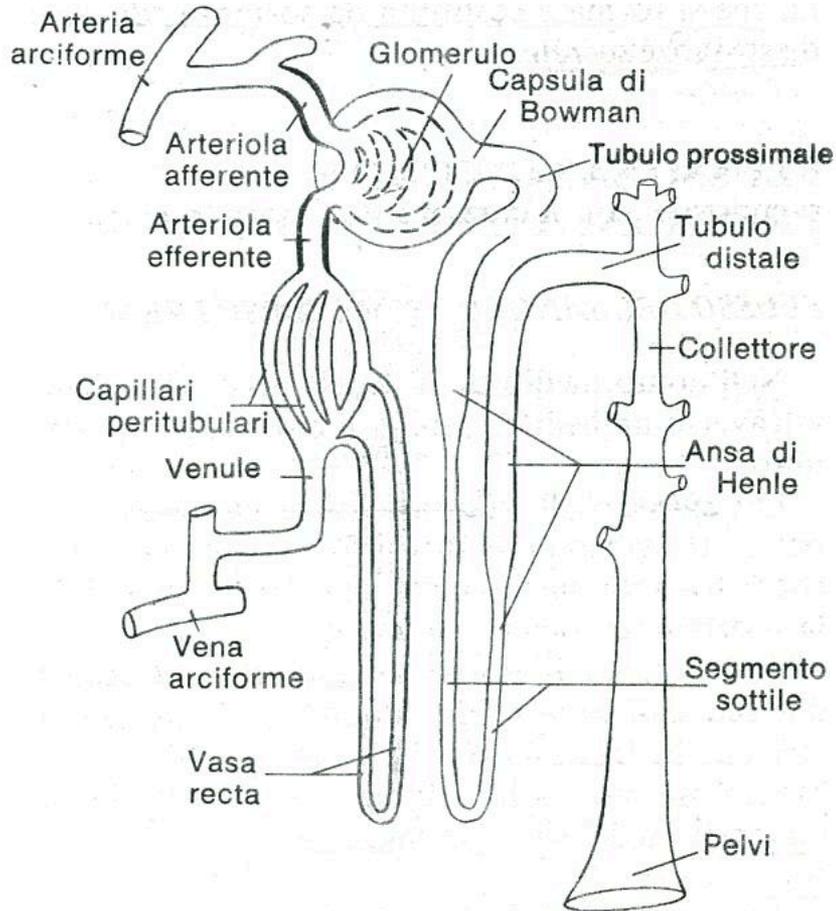


Figura 34-3. Schema funzionale del nefrone.

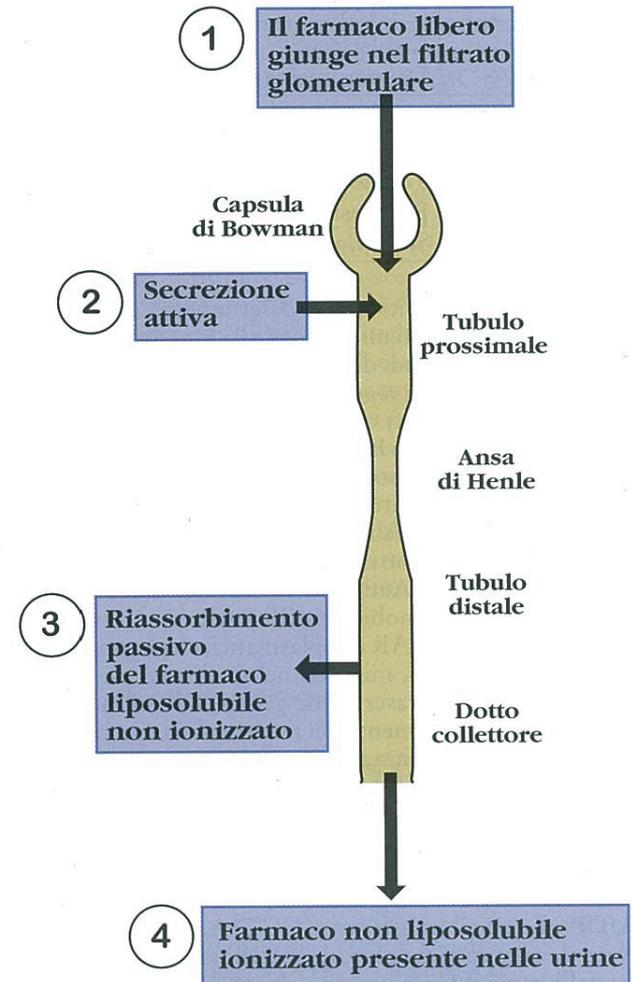
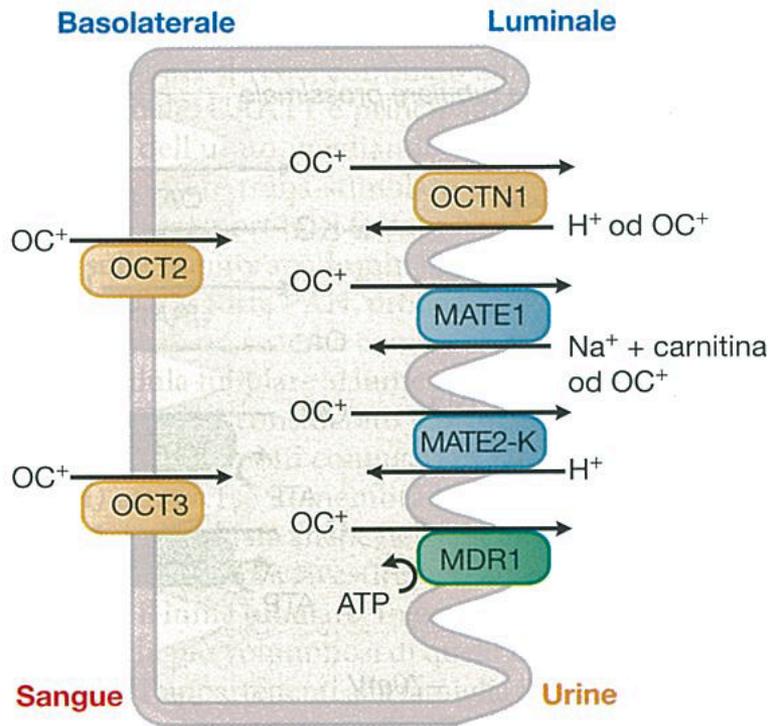


Figura 1.15. Escrezione renale dei farmaci.

# Secrezione tubulare attiva

## -farmaci cationici-

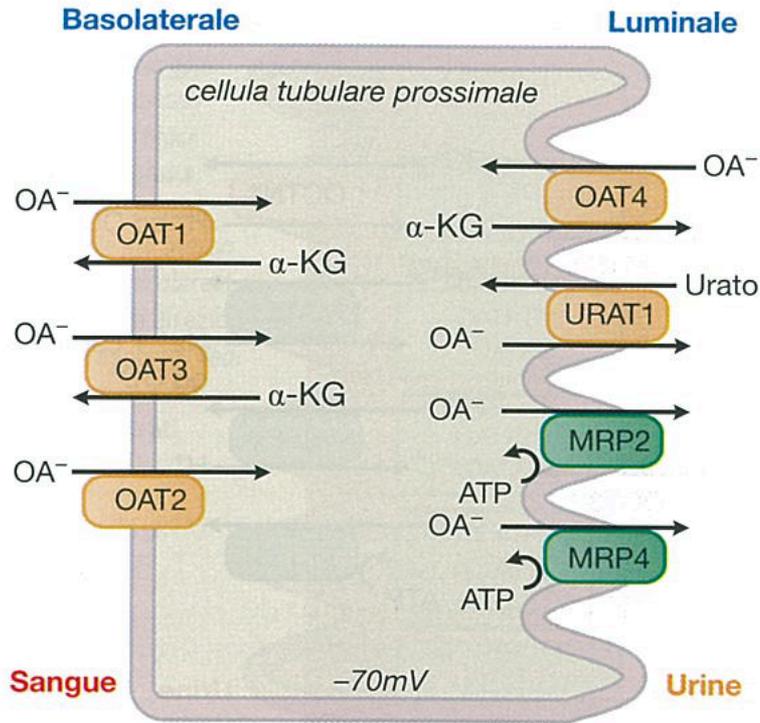


**Figura 5-10** *Trasportatori secretori di cationi organici nel tubulo prossima catione organico. Vedi il testo per i dettagli dei trasportatori illustrati.*

- MATE-1 e MATE-2k
  - Piccole molecole:
    - Cimetidina
    - Aciclovir
    - Metformina
    - Procainamide
    - Topotecano
- ABCB1/PgP/MDR1
  - Molecole di dimensioni maggiori:
    - Digossina
    - Fluorochinoloni
    - Rapamicina
    - Colchicina

# Secrezione tubulare attiva

## -farmaci anionici-

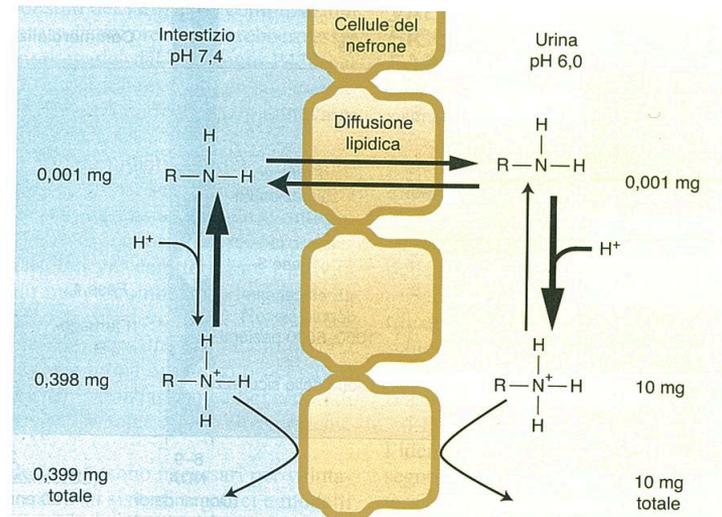


**Figura 5-11** *Trasportatori secretori di anioni organici nel tubulo prossimale.* Due trasportatori sulla membrana basolaterale, OAT1 (SLC22A6) e OAT3 (SLC22A8), mediano il flusso di OA<sup>-</sup> (anione organico) dal fluido interstiziale alla cellula tubulare. Gli OA idrofili sono trasportati attraverso la membrana basolaterale contro il gradiente elettrochimico scambiando con l'α-ketoglutarato (α-KG) intracellulare che si muove seguendo il proprio gradiente di concentrazione dal citosol al sangue. Il gradiente diretto verso l'esterno di α-KG viene mantenuto almeno in parte dal trasportatore di captazione basolaterale Na<sup>+</sup>-dicarbossilato (NaDC3). Il gradiente di Na<sup>+</sup> che pilota NaDC3 viene mantenuto dalla Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasi.

- ABCC2/MRP2
  - Metotrexate
  - Melfalan
  - Statine
- ABCC4/MRP4
  - Nucleotidi e nucleosidi antineoplastici e antivirali (es. mercaptopurina)
- URAT1
  - Probenecid
  - Losartan

# Riassorbimento passivo

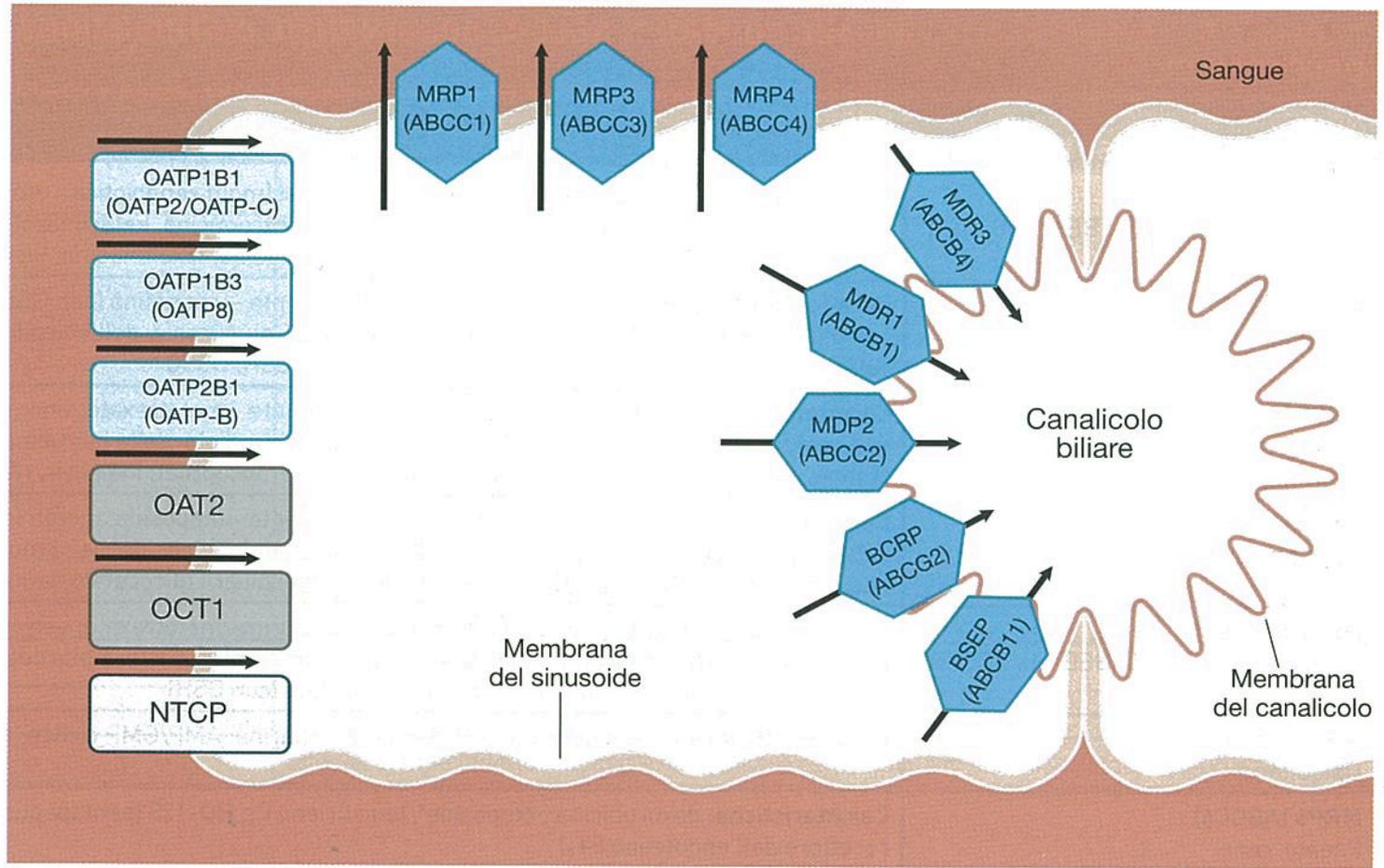
- Equazione di Henderson-Hasselbach:
- $pK_a = pH + \log[HA/A^-]$ 
  - con  $HA \rightleftharpoons H^+ + A^-$
- $pK_a = pH + \log[BH^+/B]$ 
  - con  $BH^+ \rightleftharpoons B + H^+$



**FIGURA 1-5.** Intrappolamento di una base debole (metamfetamina) nell'urina quando l'urina è più acida del sangue. Nel caso ipotetico illustrato, la forma neutra diffusibile del farmaco ha raggiunto l'equilibrio attraverso la membrana, ma la concentrazione totale urinaria (forma neutra più forma caricata) (più di 10 mg) è circa 25 volte più elevata di quella ematica (0,4 mg).

# Escrezione biliare

**Figura 5-9** Trasportatori nell'epatocita che svolgono un ruolo nella captazione e nell'efflusso di farmaci attraverso la membrana sinusoidale ed efflusso di farmaci nella bile attraverso la membrana canalicolare. Le frecce mostrano la direzione primaria del trasporto. Vedi il testo per i dettagli dei trasportatori illustrati.



# Trasportatori membrana sinusoidale

- Superfamiglia Solute Carrier (SLC), in particolare:
  - SLC21 → Organic Anion Transporter Polipeptide (OATP)
  - SLC22 → Organic Anion Transporters (OAT)
  - SLC10 → Ntcp
  - SLC16 → trasportatori di acidi monocarbossilici

# Pompe della membrana apicale

- Gruppo eterogeneo di pompe appartenenti alla superfamiglia degli ABC transporters

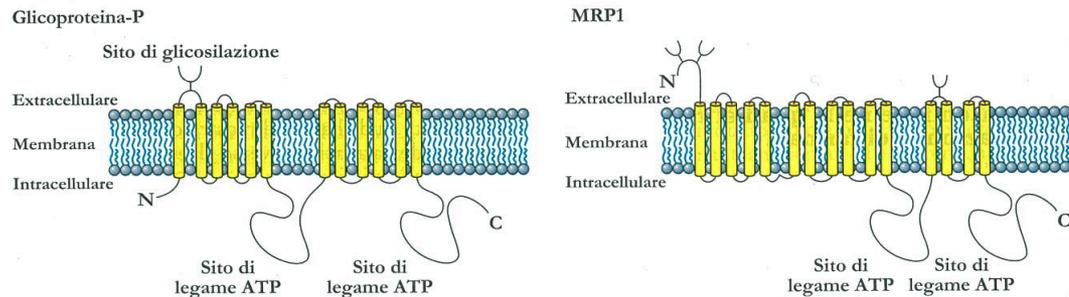
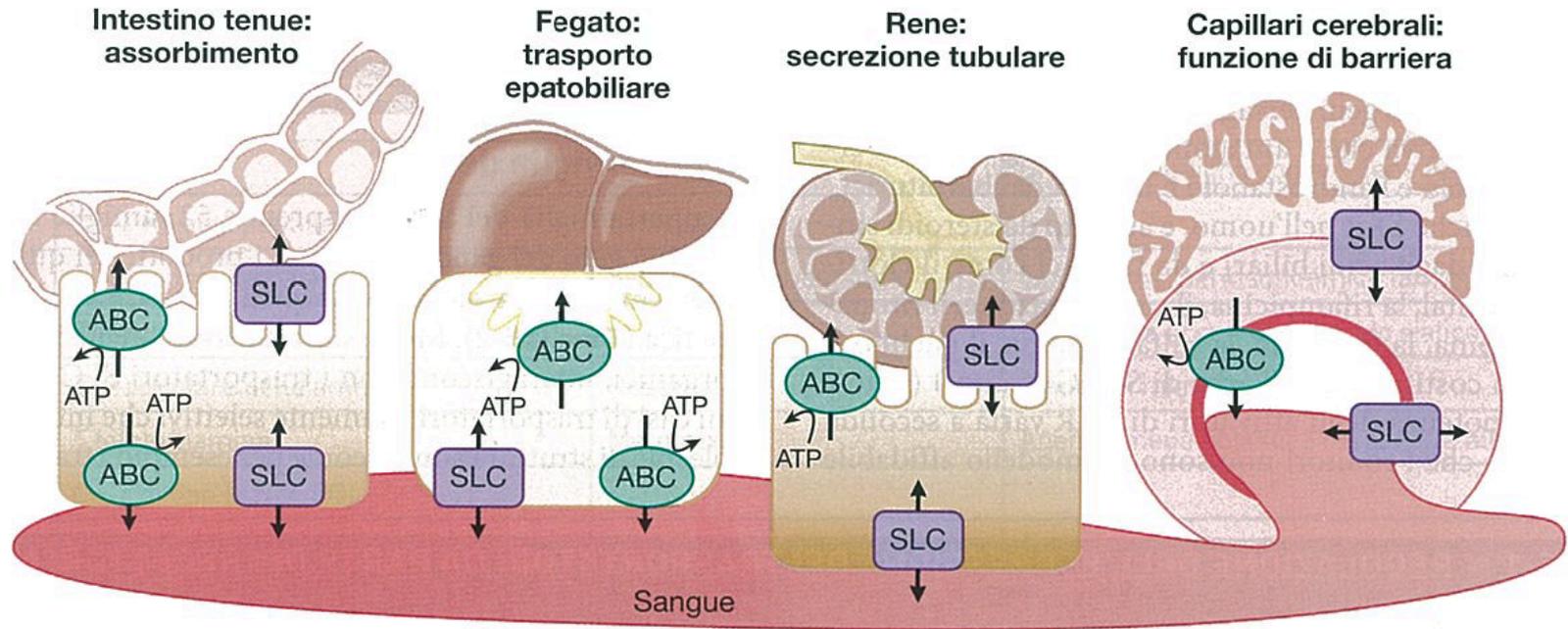


Figura 1.14. Topologia delle pompe della membrana canalicolare epatocitaria MDR-1 (Pgp) e MRP1.

- 48 geni
- 7 sottofamiglie (da ABCA a ABCG)
- Ruolo correlato a:
  - Assorbimento dei farmaci (intestino)
  - Distribuzione farmaci (BEE)
  - Eliminazione dei farmaci (fegato e rene)

# Distribuzione dei trasportatori nei principali organi



**Figura 5-8** *Flusso transepiteliale o transendoteliale.* Il flusso transepiteliale o transendoteliale dei farmaci richiede la presenza di trasportatori distinti a livello delle due superfici della barriera epiteliale o endoteliale. Questi sono raffigurati schematicamente per il trasporto attraverso l'intestino tenue (assorbimento), il fegato (eliminazione) e i capillari cerebrali che formano la BEE.

# Pompe ABC nella eliminazione epatica

**Tabella 1.3. Caratteristiche delle pompe responsabili dell'eliminazione di farmaci attraverso la membrana canalicolare epatocitaria.**

GENE CODIFICANTE PER LA POMPA	ALTRE DENOMINAZIONI DELLA POMPA	DISTRIBUZIONE TISSUTALE	SUBSTRATI	INIBITORI
 <b>ABCB1</b>	PGP, MDR1	Intestino, Fegato, Rene, Cervello, Placenta, Surrene, Testicolo	Digossina, Fexofenadina Indinavir Vincristina Colchicina Topotecano Paclitaxel Loperamide	Ritonavir Ciclosporina Verapamil Eritromicina Ketoconazolo Itraconazolo Chinidina Elacridar Azitromicina Valspodar
<b>ABCB11</b>	BSEP	Fegato	Vinblastina	
<b>ABC-C1</b>	MRP1	Intestino, Fegato, Rene, Cervello	Adefovir Indinavir	
<b>ABC-C2</b>	MRP2, cMOAT	Intestino, Fegato, Rene, Cervello	Indinavir Cisplatino	Ciclosporina
<b>ABC-C3</b>	MRP3, cMOAT2	Intestino, Fegato, Rene, Placenta	Etoposide Metotrexate Teniposide	
<b>ABC-C6</b>	MRP6	Fegato, Rene	Cisplatino Daunorubicina	
<b>ABC-G2</b>	BCRP	Intestino, Fegato, Mammella, Placenta	Daunorubicina Doxorubicina Topotecano Rosuvastatina Sulfasalazina	Elacridar Fumitremorgina C Gefitinib

# Escrezione per altre vie

- **Sudore**
- **Saliva**
- **Lacrime**
- **Latte materno**
- **Capelli e cute**