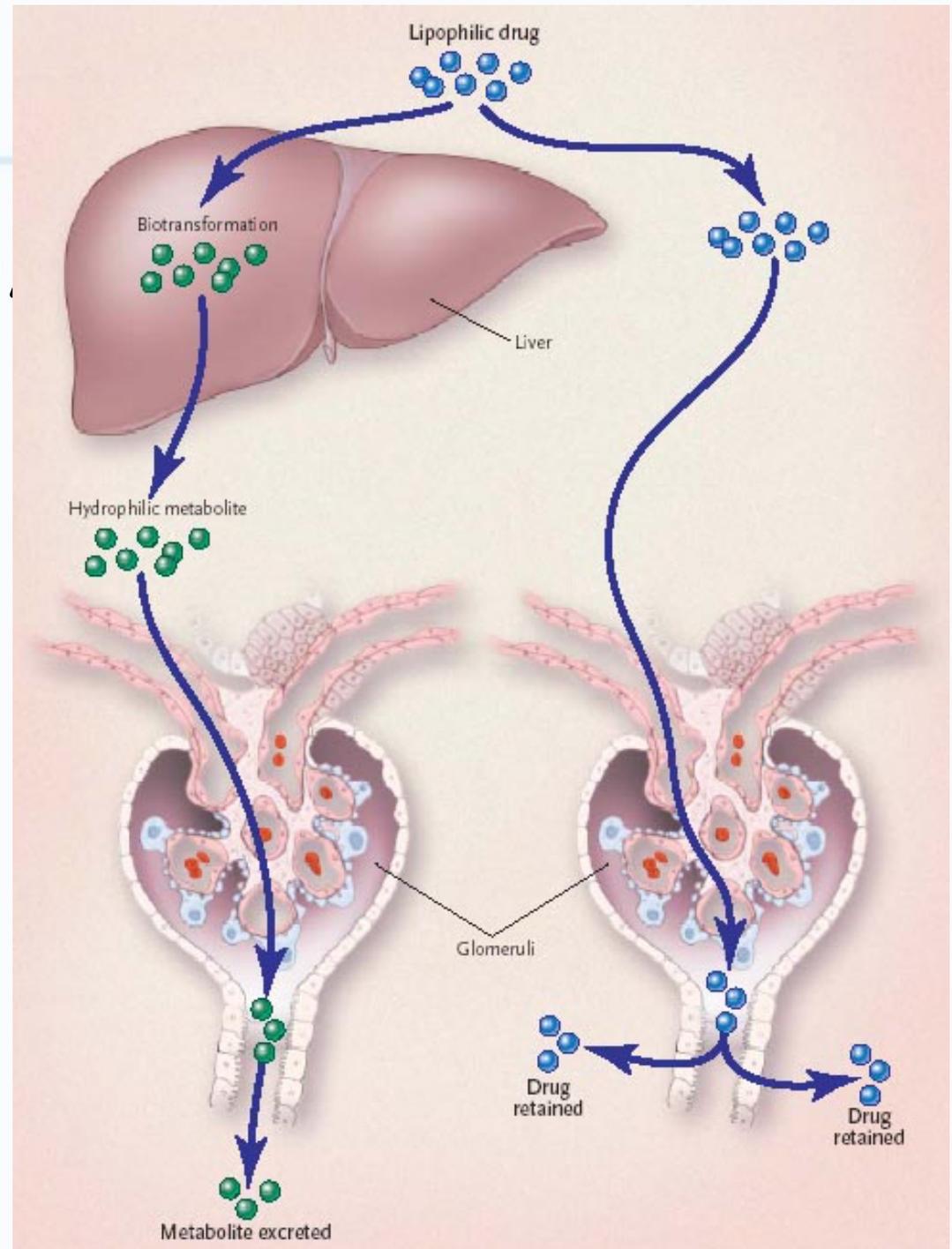
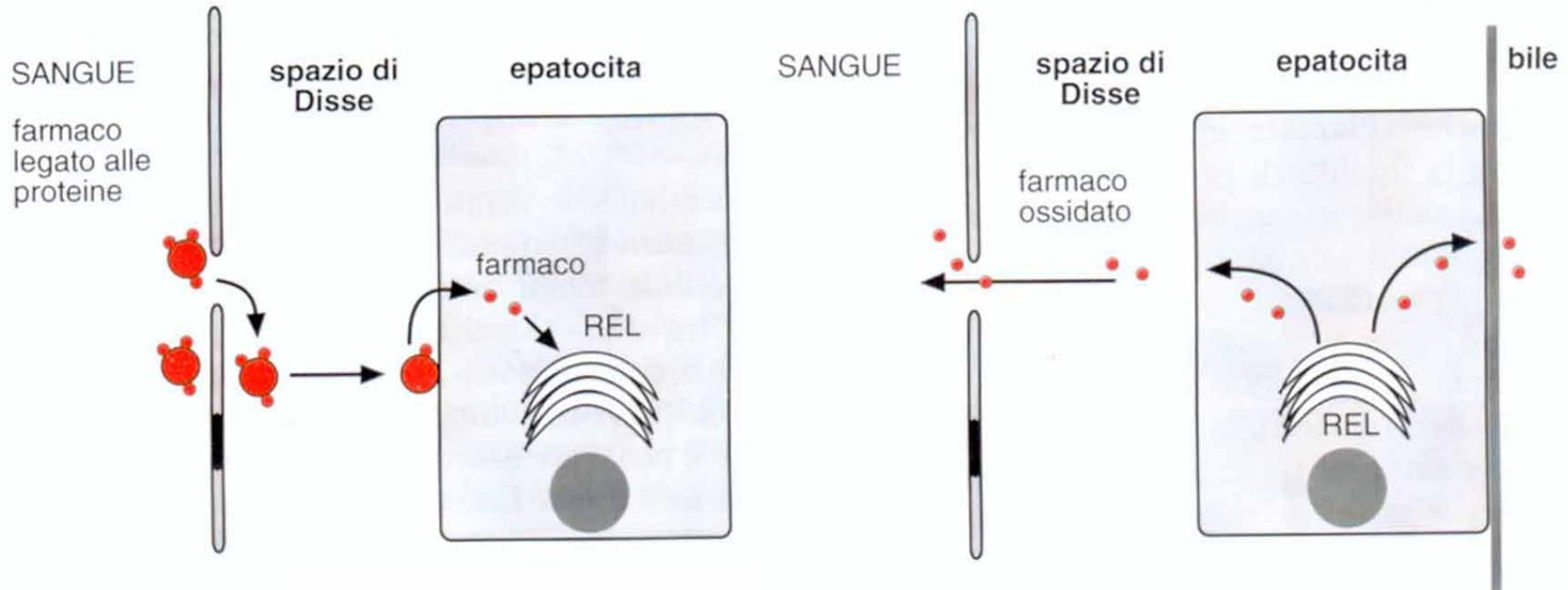


Biotrasformazione

- 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

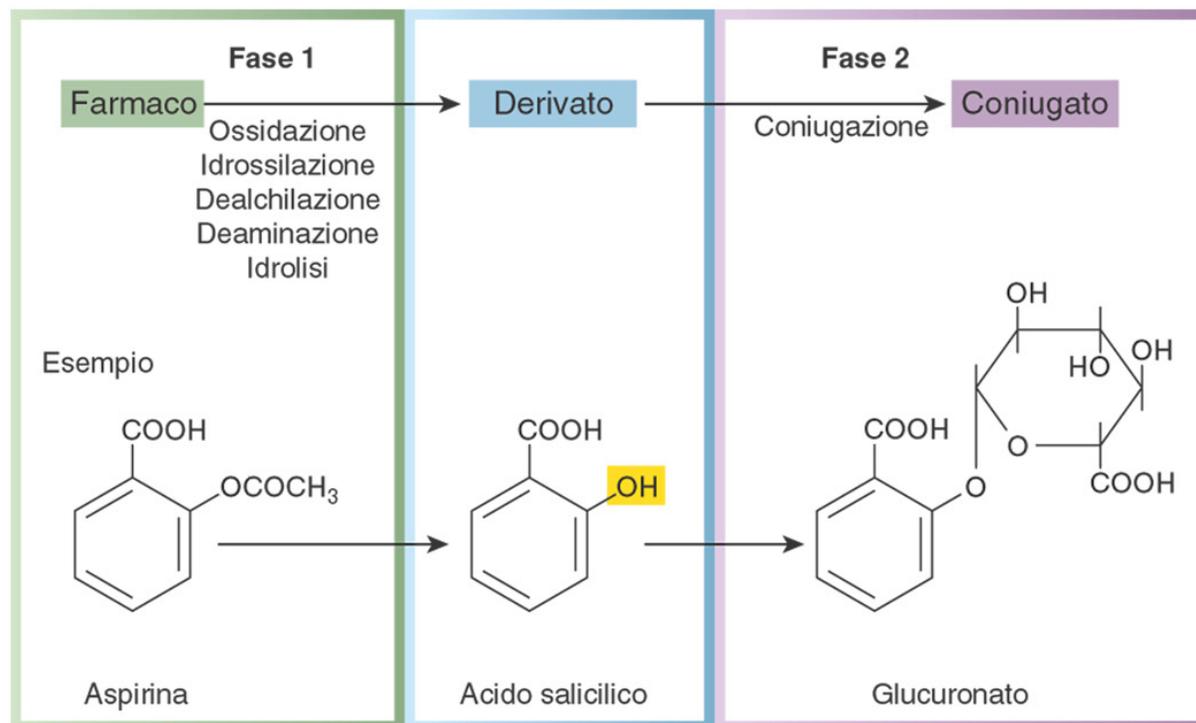


Biotrasformazione

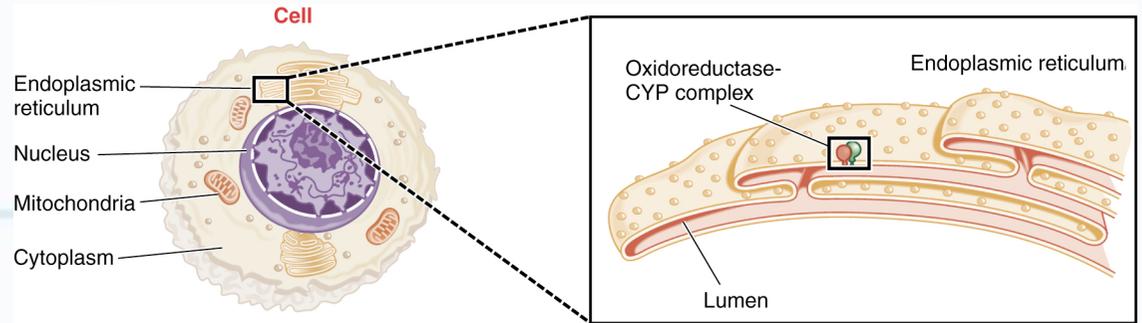
- Può causare l'inattivazione del composto
- Può dar luogo a metaboliti dotati di un'azione farmacologica simile o diversa da quella del farmaco di partenza
- Può dar luogo a metaboliti tossici
- Può trasformare una sostanza inattiva (profarmaco) in un prodotto dotato di azioni farmacologiche

Metabolismo dei farmaci

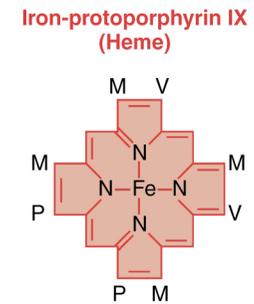
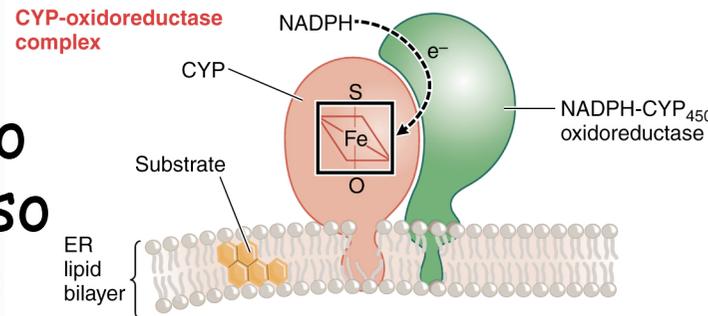
- **Reazioni di fase I o di funzionalizzazione:** hanno la finalità di inserire o mettere in evidenza gruppi funzionali di legame (-OH, -SH, -NH₂, -COOH) per le reazioni di coniugazione. Dal punto di vista chimico sono prevalentemente reazioni di ossidazione, riduzione, idrolisi
- **Reazioni di fase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



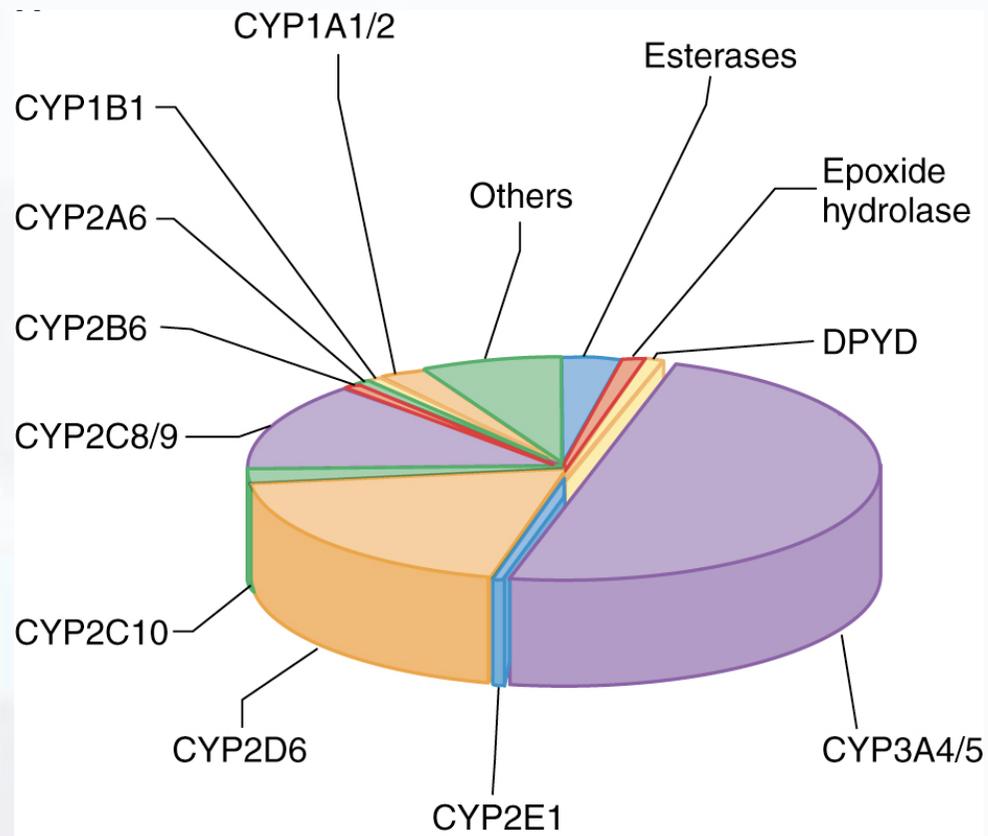
Citocromo P450



- 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>)



Reazioni di fase 1



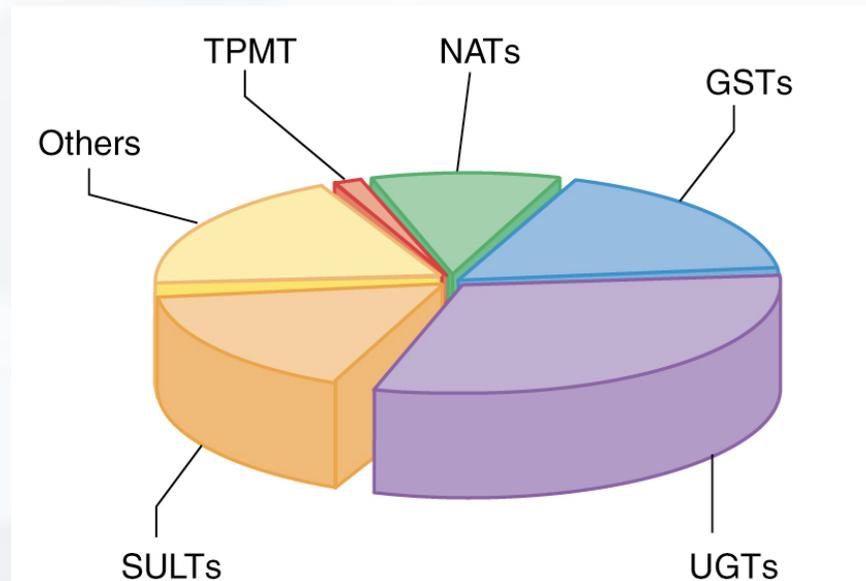
CYP	FARMACO	INIBITORE	INDUTTORE
1A2	Paracetamolo, caffeina, ondansetron, fenacetina, tamoxifene, teofillina, (R)-warfarin	Fluoxetina, fluoroquinolonici, cimetidina, amiodarone	Fumo di sigaretta
2A6	Metossiflurano		
2C8	Tassani		
2C9	Molti FANS (inclusi i COXIB), losartan, fenitoina, antidiabetici orali, (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

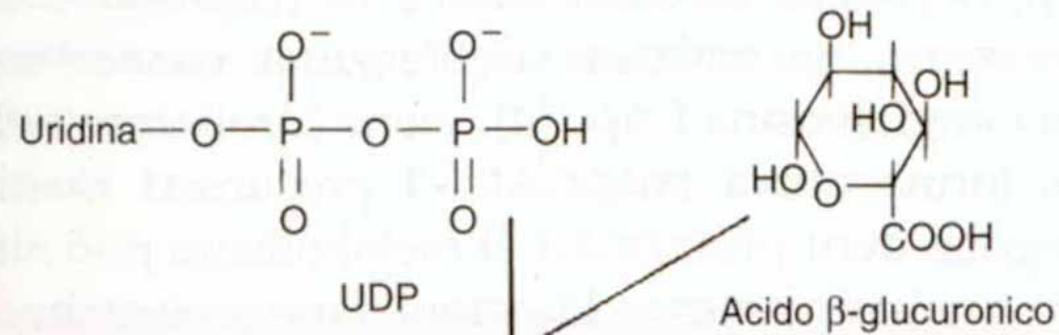
Isoforme che presentano polimorfismo genetico

Reazioni di fase II: le coniugazioni

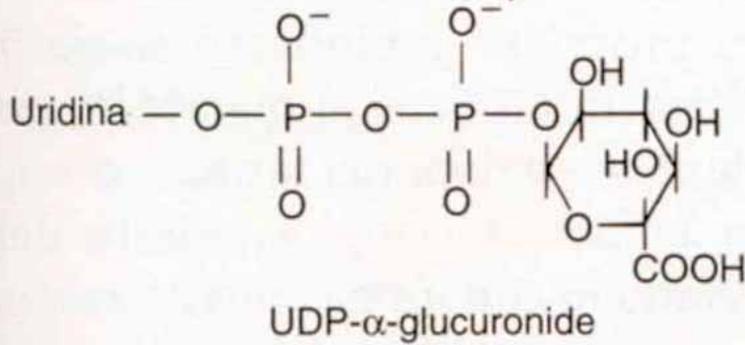
- Riguardano in genere residui polari (spesso resi tali da reazioni di fase I)
- Richiedono la presenza di un coenzima che fornisca la molecola coniugante al substrato tramite una transferasi

Reazioni di fase 2



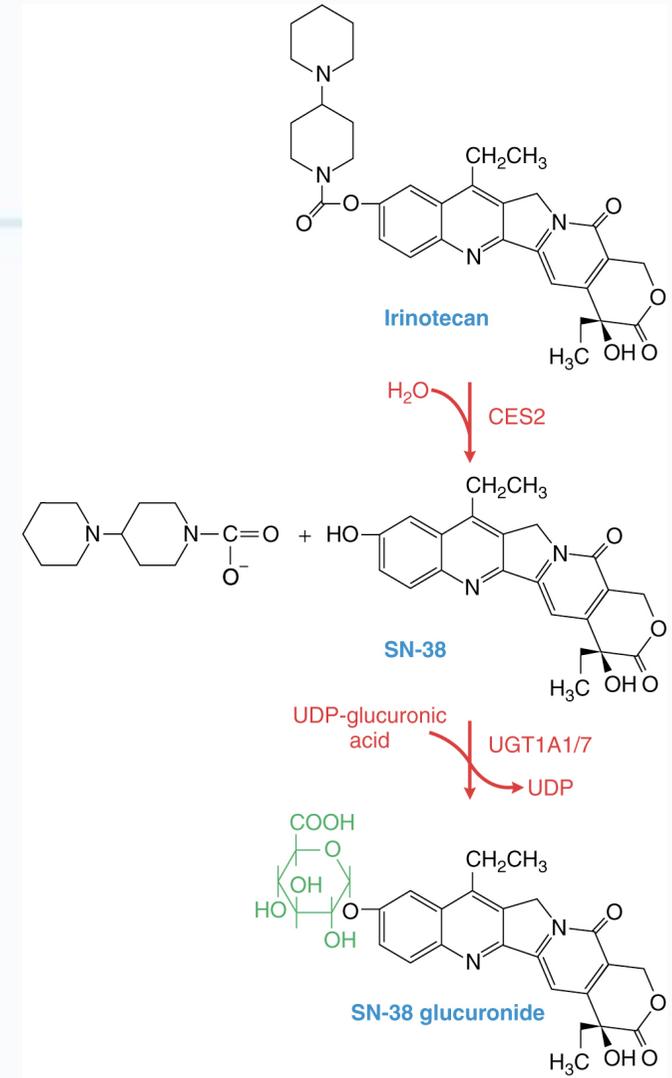
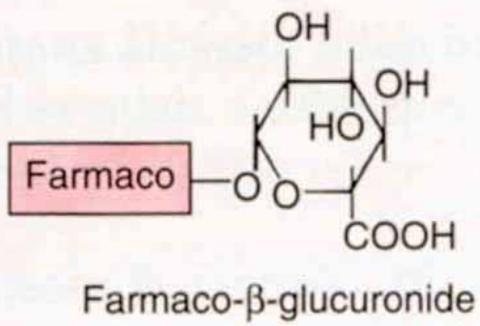


Attivazione



Trasferimento del gruppo glucuronico

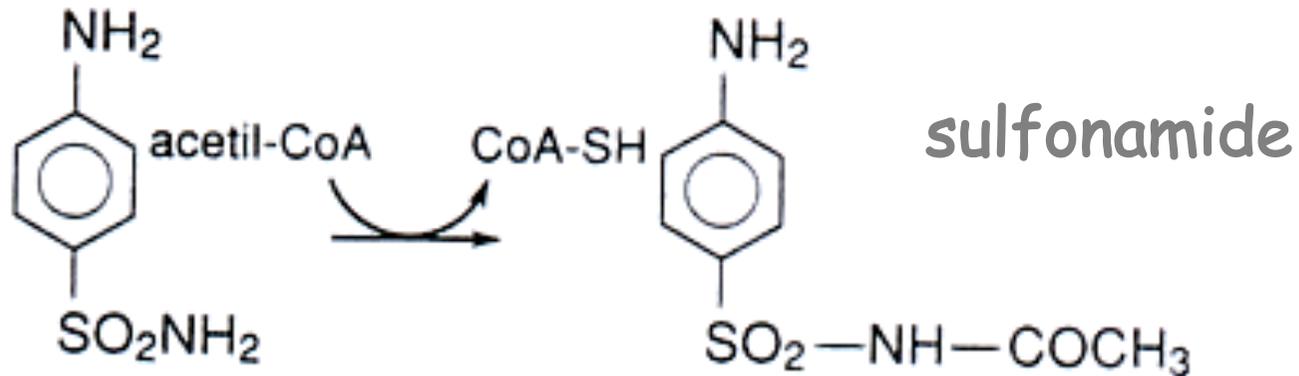
UDP-glucuronil transferasi



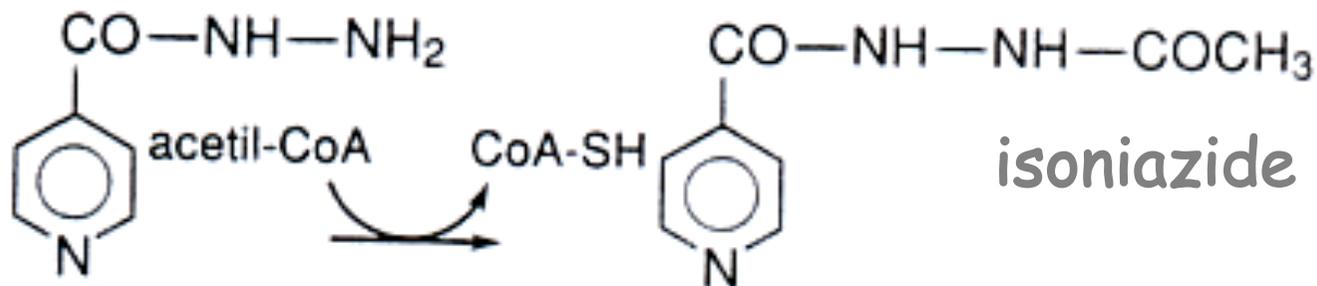
Reazione	Esempi di substrato
Glucuronidazione	Morfina, paracetamolo, nitrofenolo, diazepam, meprobamato, bilirubina, acido benzoico

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

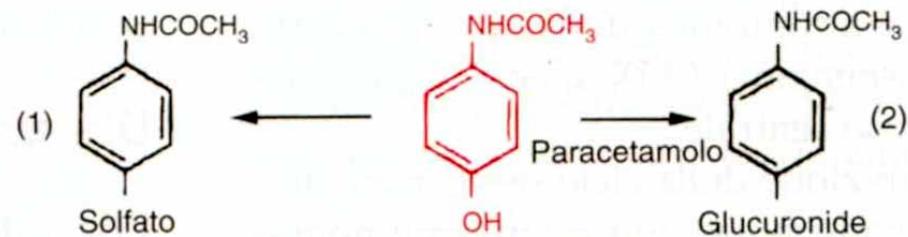
A)



B)



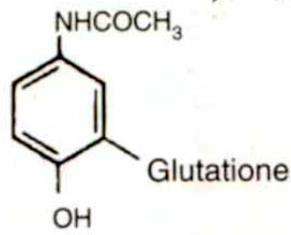
Reazione	Esempi di substrato
Coniugazione con glutatione	Acido etacrinico, bifenili policlorurati, naftalene, caffeina, paracetamolo



Ossidasi a (MFO) P-450
funzione mista dipendente

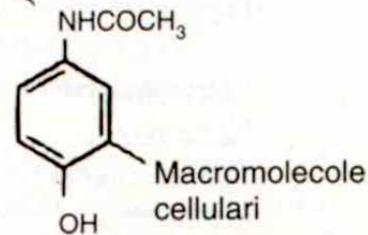
(3) Produzione di intermedi tossici:
N-acetil-β-benzochinone imina

Glutathione (4)

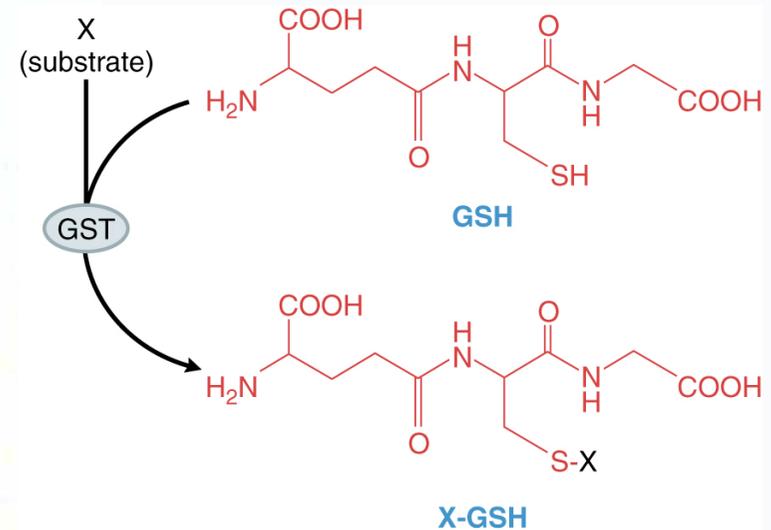


Acido mercapturico

Macromolecole cellulari nucleofile (5)

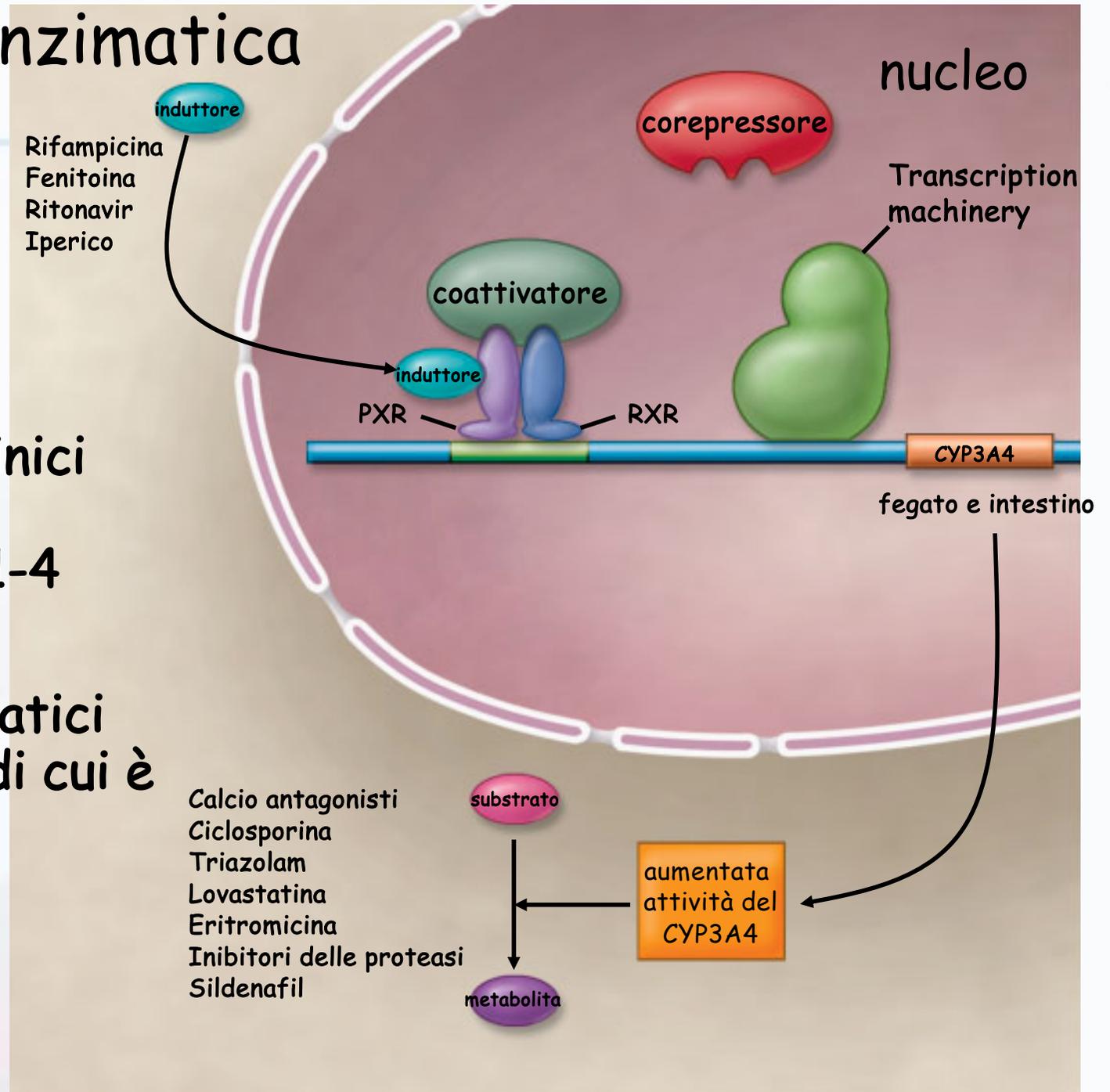


Morte cellulare



Induzione enzimatica

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

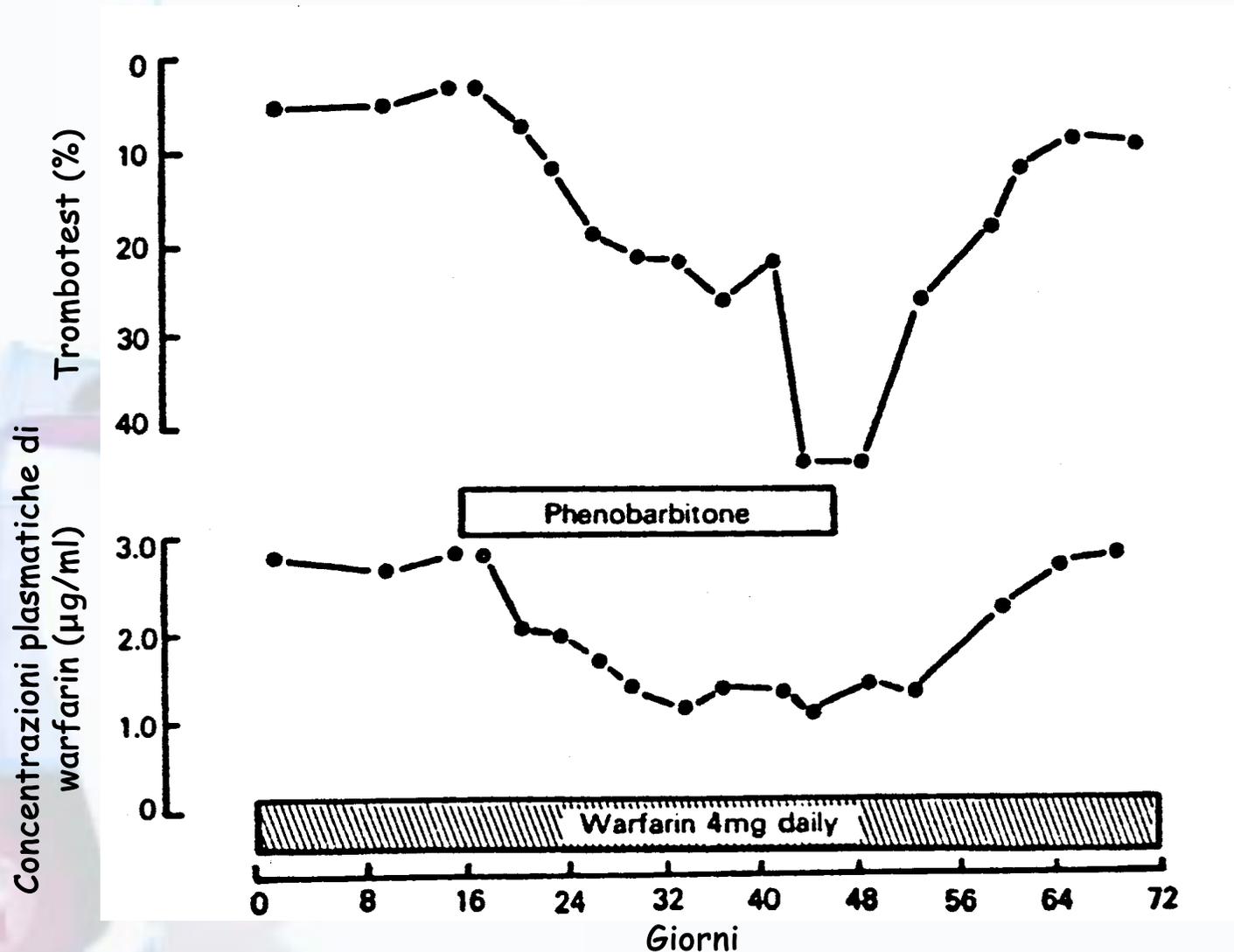


Induttori enzimatici

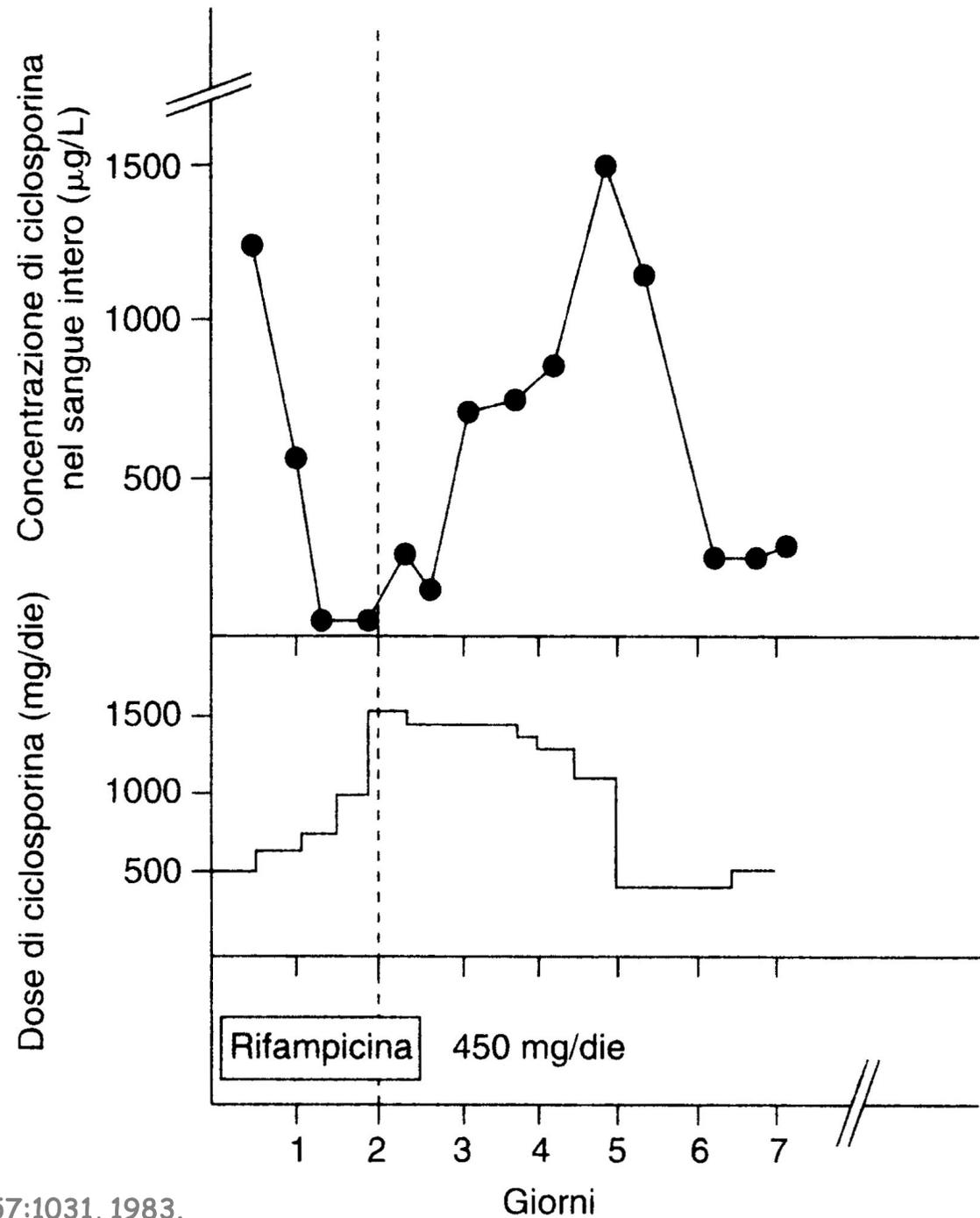
Classe	Composto
Antiepilettici	Fenobarbital, fenitoina, carbamazepina, primidone
Antibiotici	Rifampicina, griseofulvina
Antidiabetici	Tolbutamide
Antiinfiammatori	Fenilbutazone (cronico)
Droghe sociali	Alcool (cronico), caffeina, fumo di sigaretta
Antidepressivi	Iperico perforato
Alimenti	Brassicacee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



Effetto del fenobarbital sulle concentrazioni plasmatiche di warfarin e sul trombotest



Induzione del metabolismo della ciclosporina da parte della rifampicina



Langhoff & Madsen, Lancet 8357:1031, 1983.

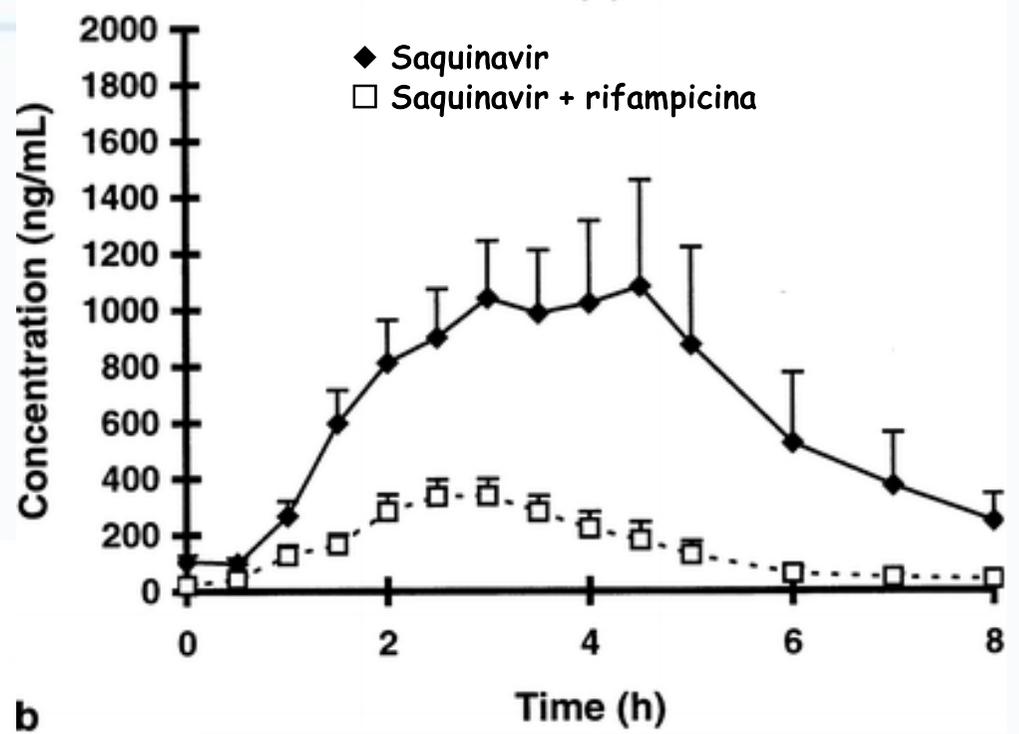
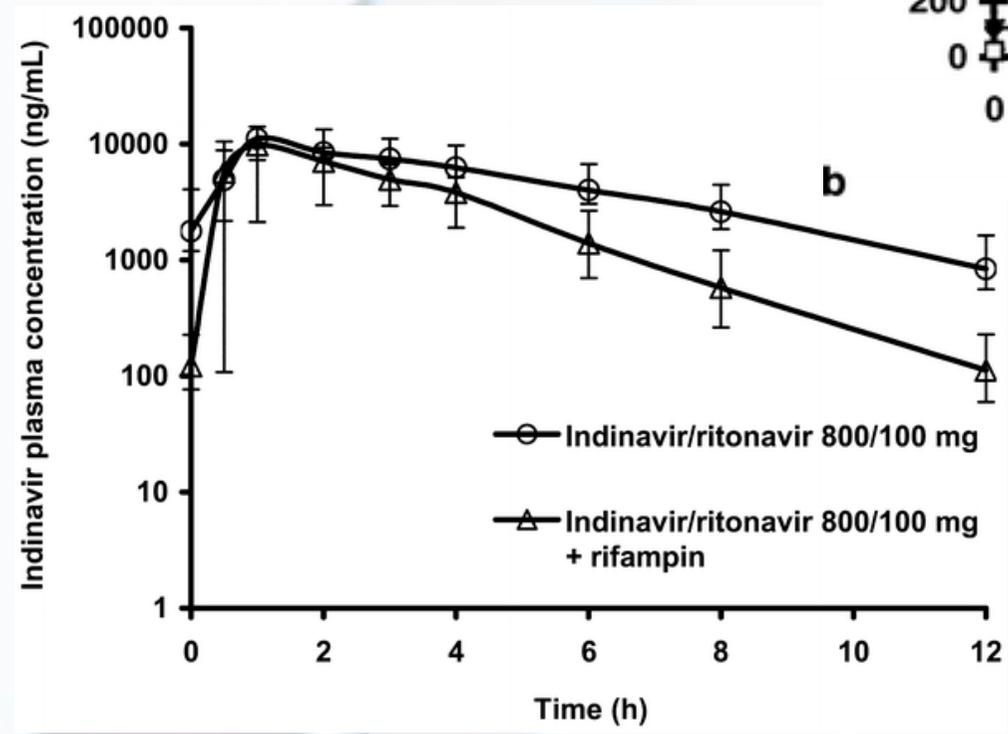
Interaction between broad-spectrum antibiotics and the combined oral contraceptive pill A literature review.

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

K. Weaver



Effetto della rifampicina sulle concentrazioni plasmatiche degli inibitori delle proteasi



Grub et al., Eur J Clin Pharmacol. 57: 115, 2001

Justesen et al., Clin Infect Dis. 38: 426, 2004

Inibizione enzimatica

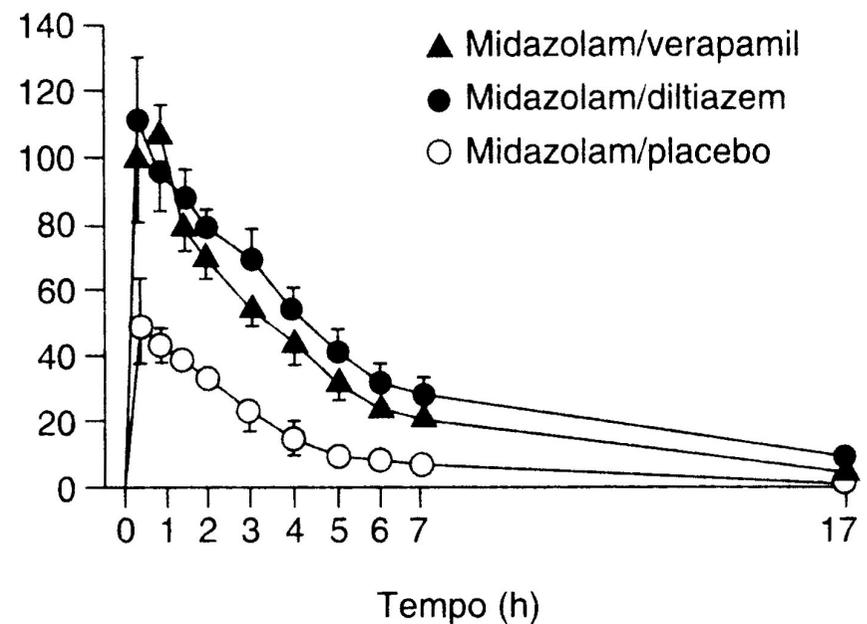
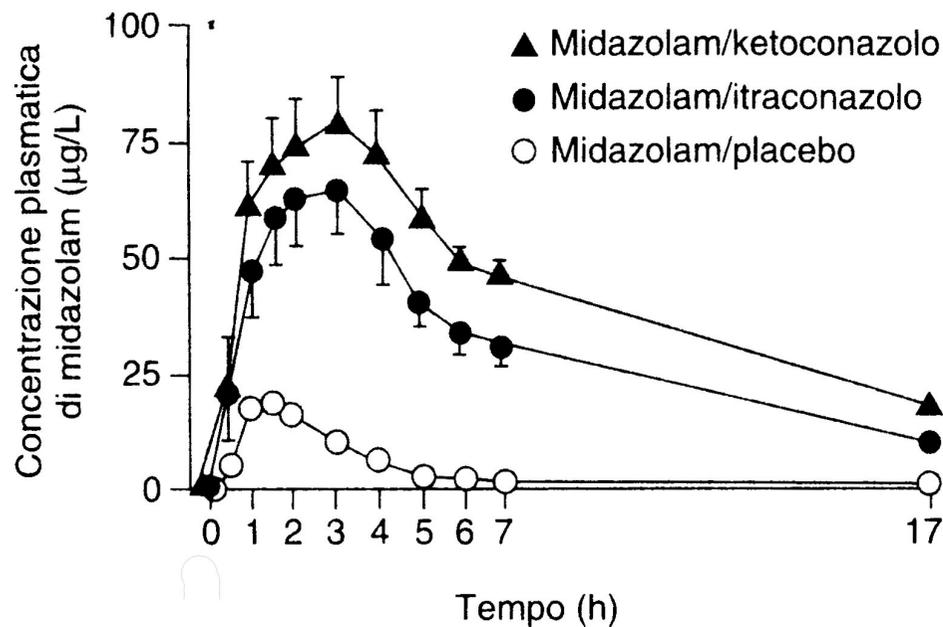
- Competizione reversibile tra due farmaci per il sito di legame dell' enzima (è il meccanismo più comune)
- Legame forte, ma non irreversibile, a formare un complesso inattivo (macrolidi)
- Distruzione dell' enzima (cloruro di vinile)
- I livelli plasmatici del farmaco di cui è inibito il metabolismo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





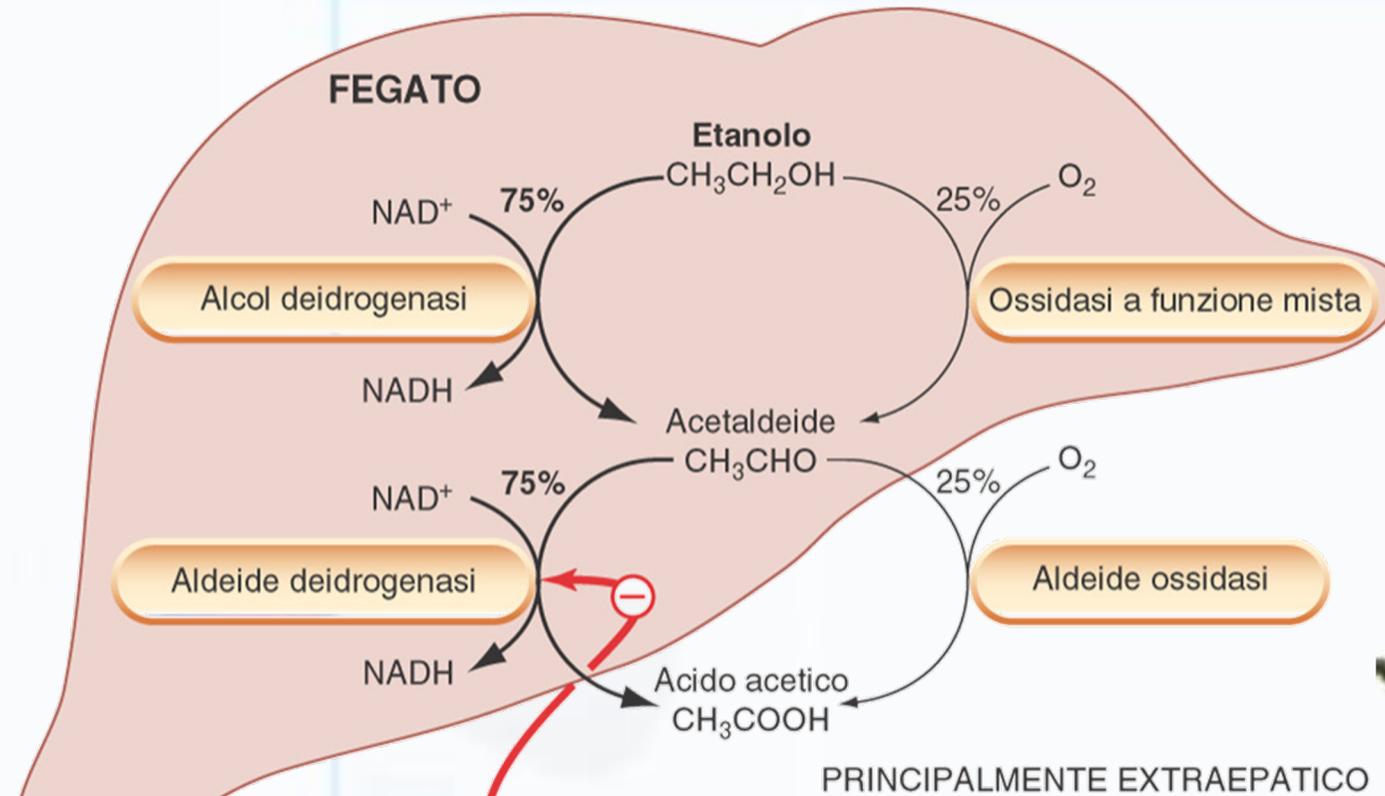
Transplantation Proceedings, 35, 215-216 (2003)

Efficacy and Safety of Low-Dose Ketoconazole (50 mg) to Reduce the Cost of Cyclosporine in Renal Allograft Recipients

M.A. Abraham, P.P. Thomas, G.T. John, V. Job, V. Shankar, and C.K. Jacob



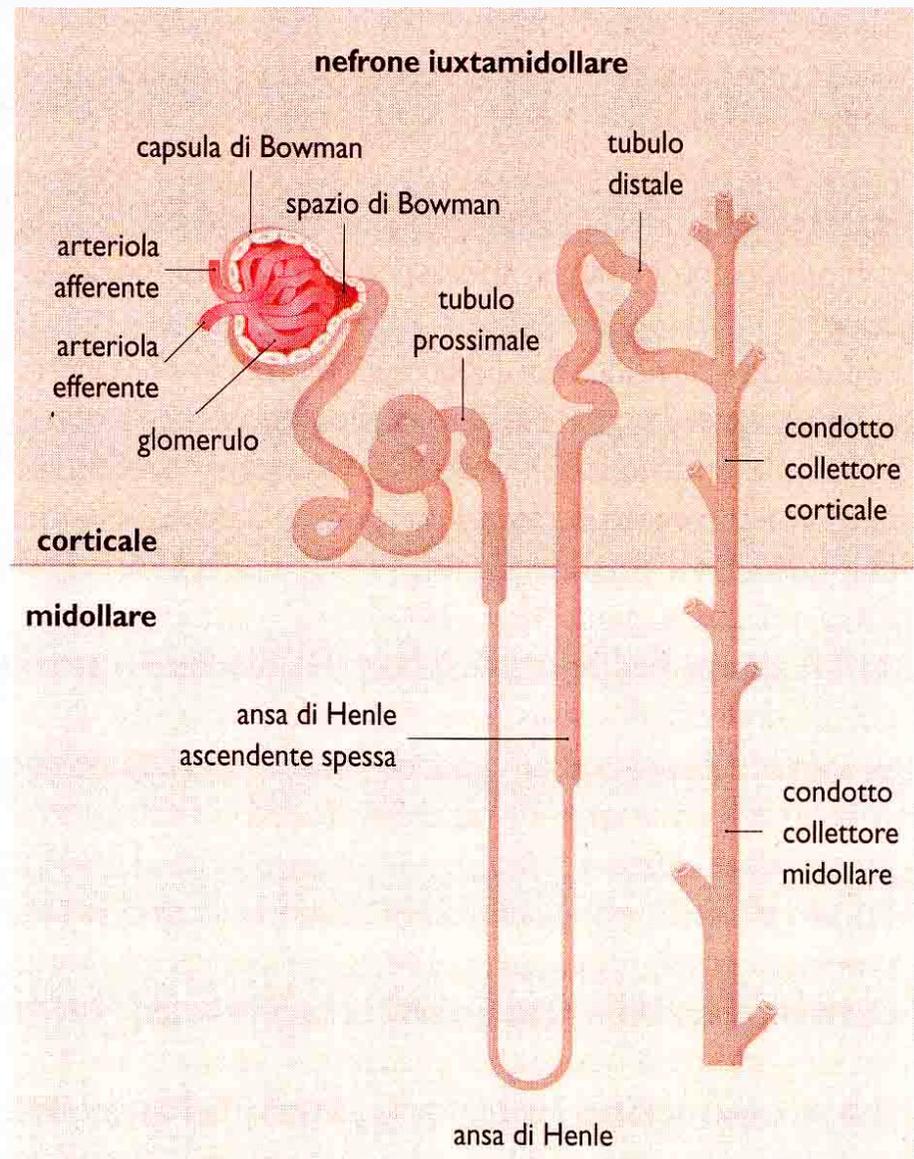
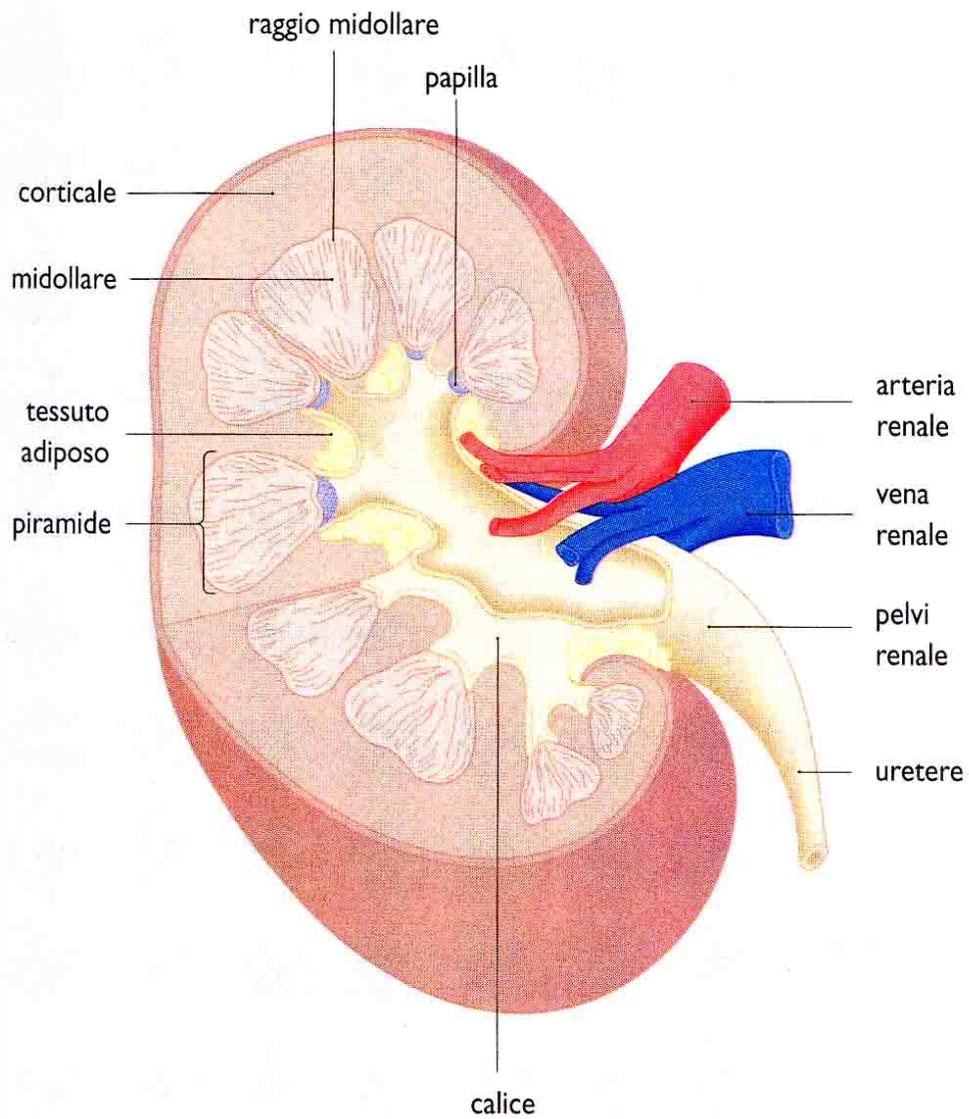
Metabolismo dell'etanolo



DISULFIRAM

Metronidazolo,
nitrofurantoina,
sulfaniluree....

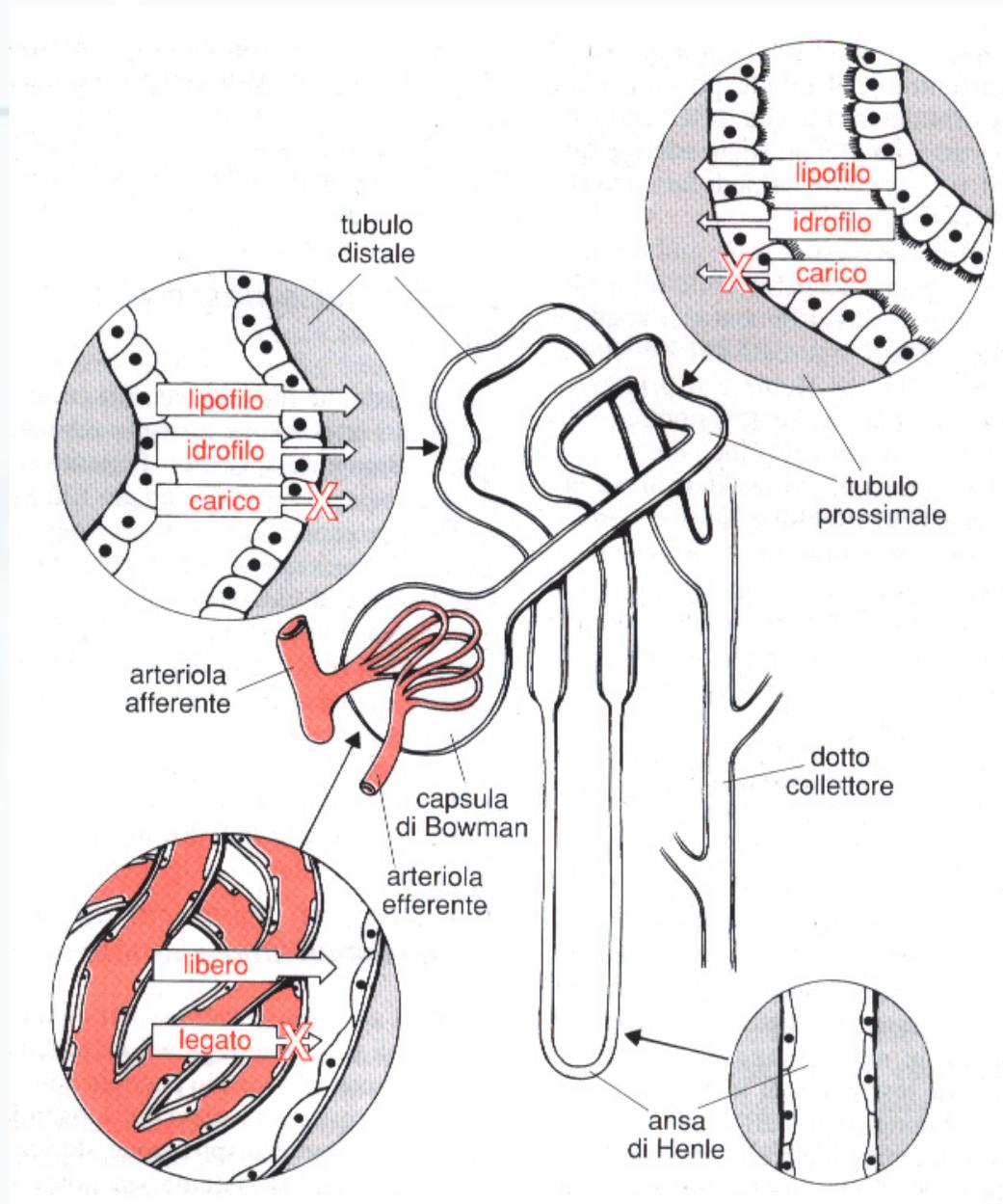




Escrezione renale: filtrazione

- 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)

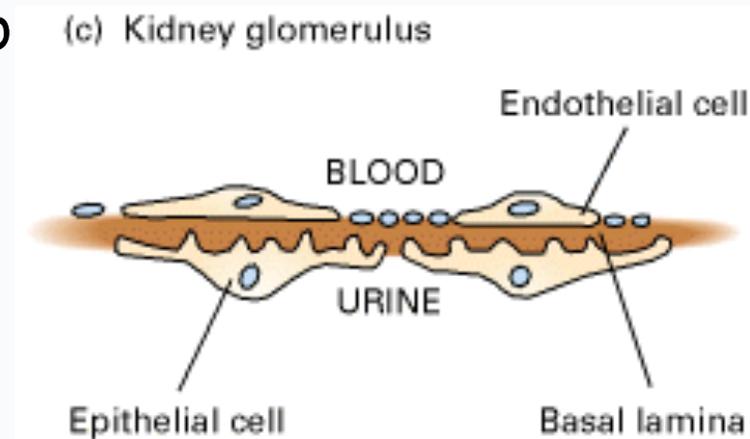
Movimenti dei farmaci lungo il nefrone



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