

Farmacocinetica

Farmacocinetica

Fattori che possono influenzare la capacità di raggiungere il sito bersaglio da parte di un farmaco.

- Farmaci attivi *in vitro* possono essere inattivi *in vivo*
- Il composto più potente verso il target può essere **cl clinicamente** inutile
- Il drug design dovrebbe prendere in considerazione le interazioni di binding e la farmacocinetica **contemporaneamente**

Fattori da prendere in considerazione
(ADME)

Assorbimento

Distribuzione

Metabolismo

Escrezione

Assorbimento

Dipende anche dalla via di somministrazione

- Farmaci somministrati per via orale: devono attraversare la parete intestinale per raggiungere il circolo sanguigno
- La maggior parte farmaci attivi per via orale attraversa le cellule che rivestono la parete intestinale
- Attraversamento di due membrane cellulari lipofile
- Necessario equilibrio delle caratteristiche di idrofilia / idrofobicità
- Farmaci somministrati per via orale: di solito obbediscono Regola di Lipinski
- Farmaci polari: possono essere somministrati per iniezione
- Farmaci polari: possono essere mirati verso le infezioni intestinali

Assorbimento

Dipende anche dalla via di somministrazione

Regola di Lipinski

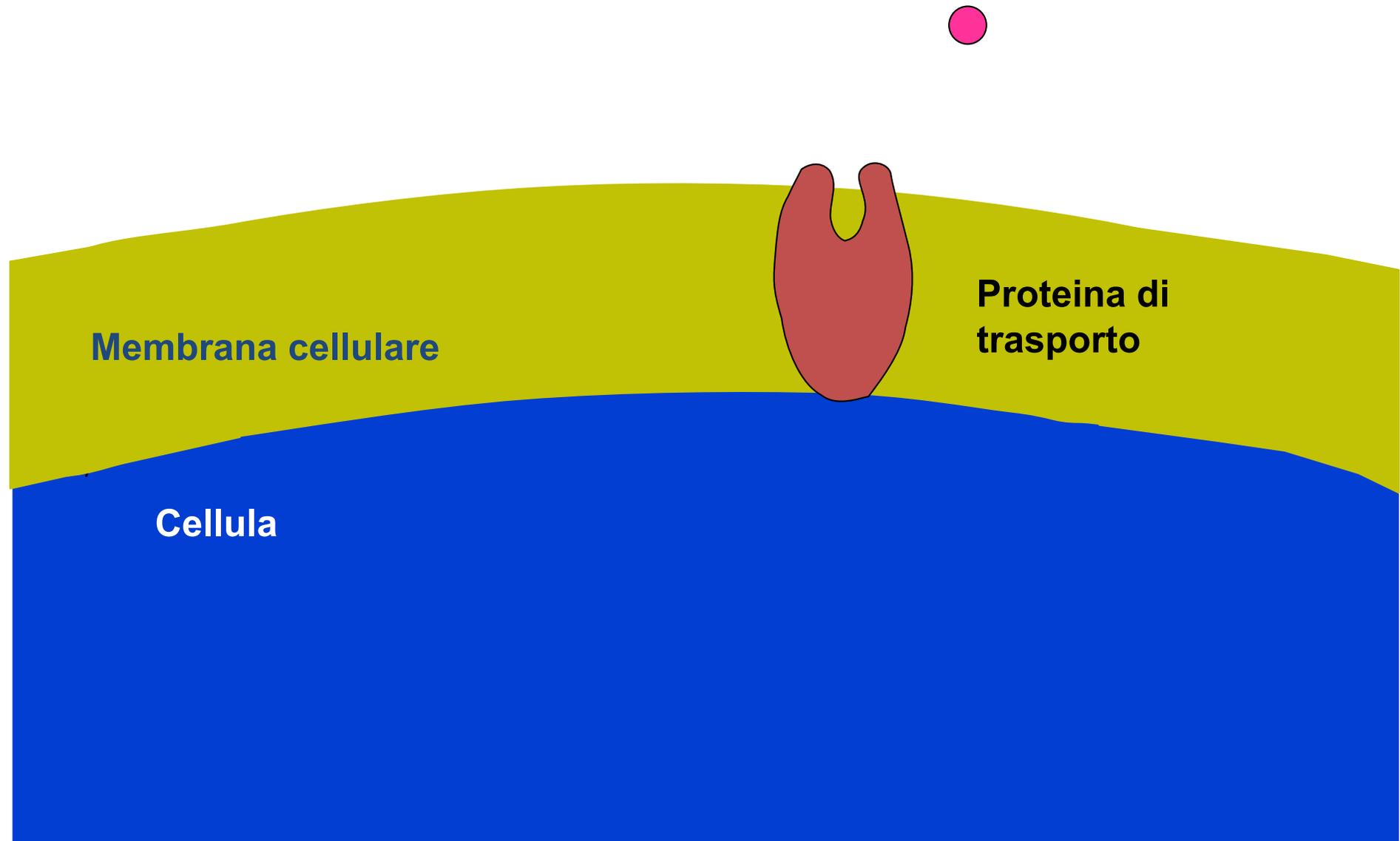
Farmaci attivi mediante somministrazione orale: bilancio delle proprietà idrofiliche/idrofobiche

- $MW < 500$
- max 5 HBD
- max HBA
- $\log P < +5$

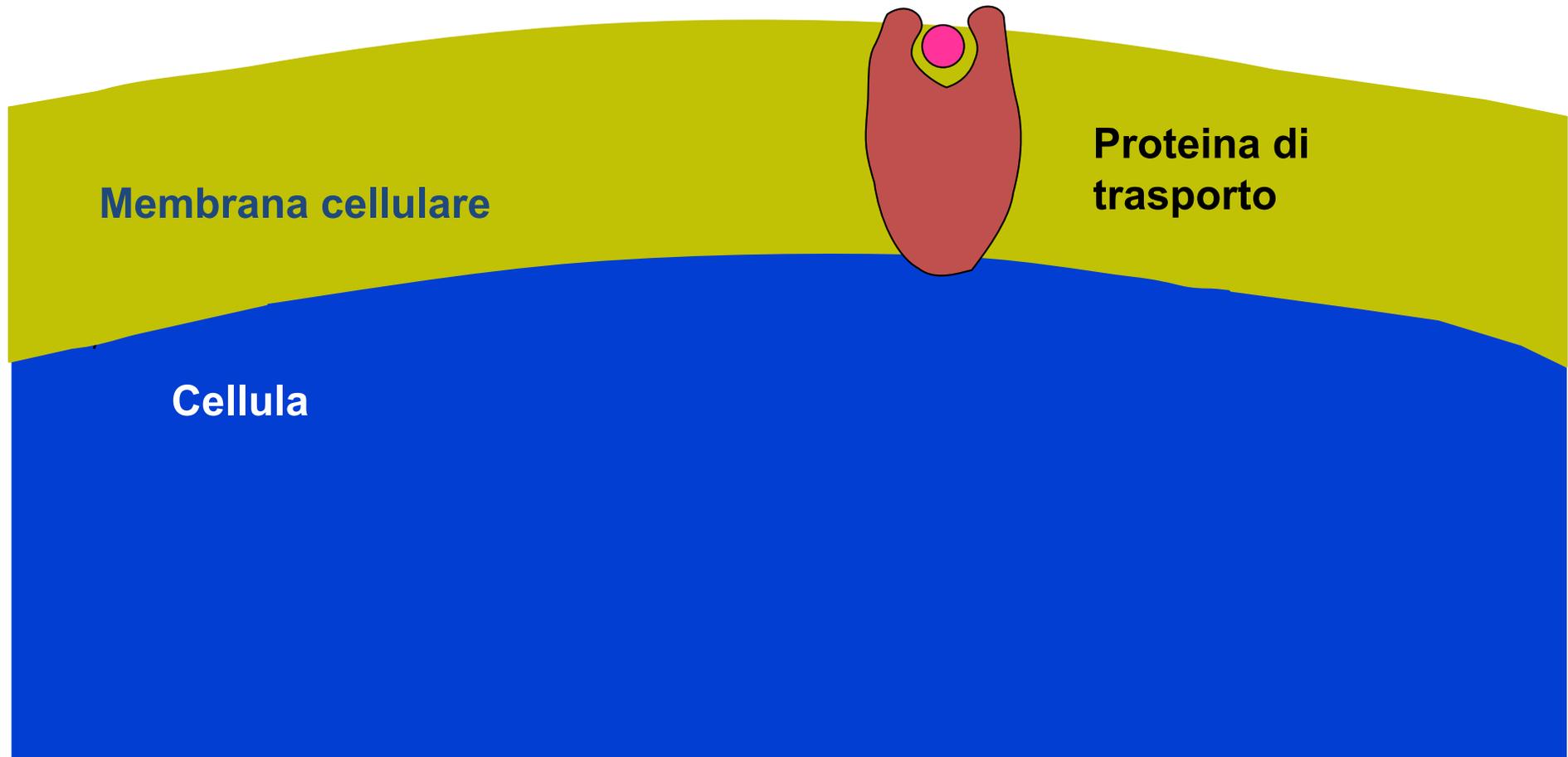
Eccezioni

- Piccole molecole polari ($MW < 200$) che attraversano la parete intestinale attraverso le fenestrazioni tra le cellule
- Molecole polari trasportate da proteine - amminoacidi, basi nucleiche e alcuni farmaci (e.g. lisinopril, anti-ipertensivo)

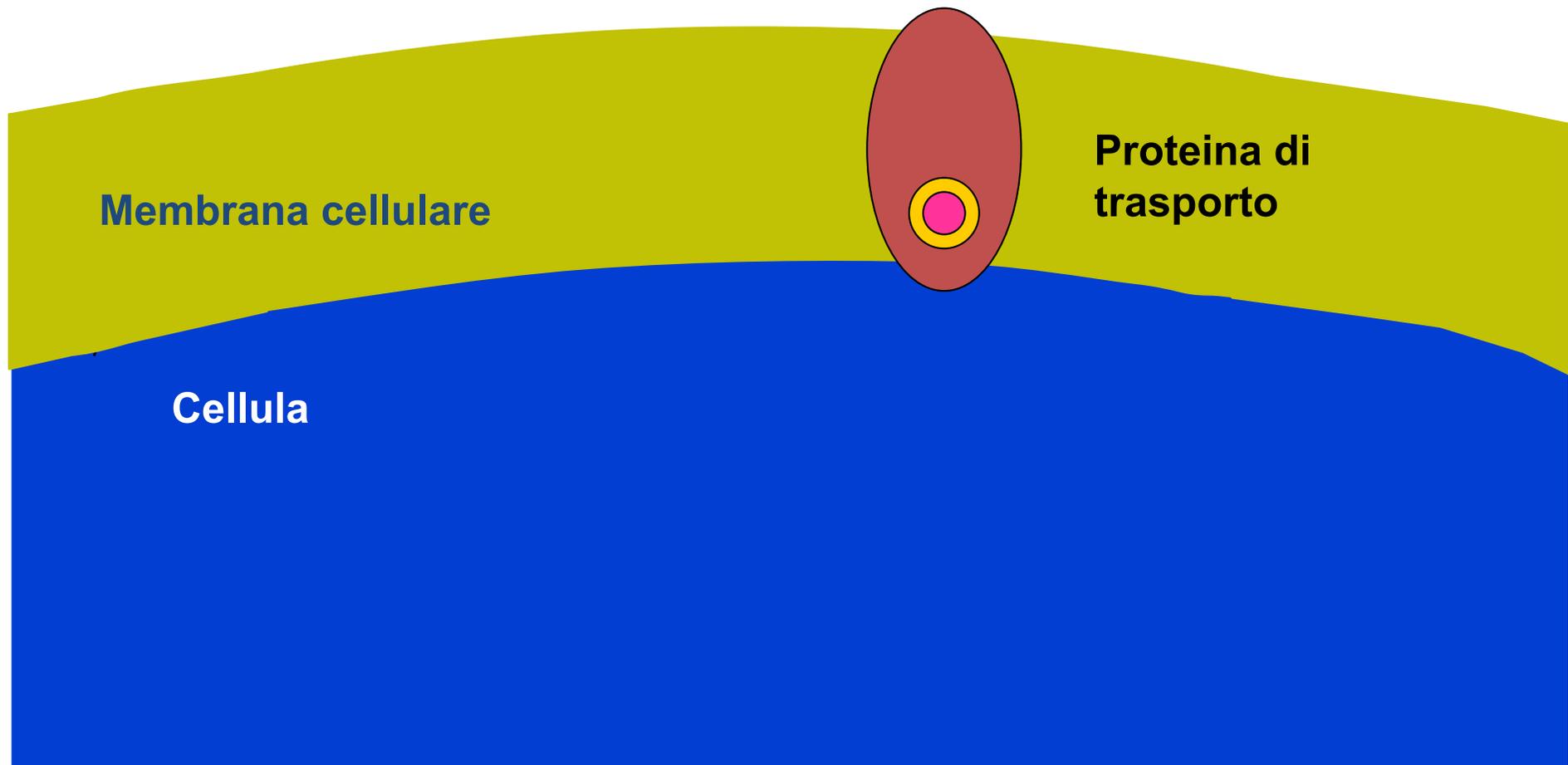
Assorbimento



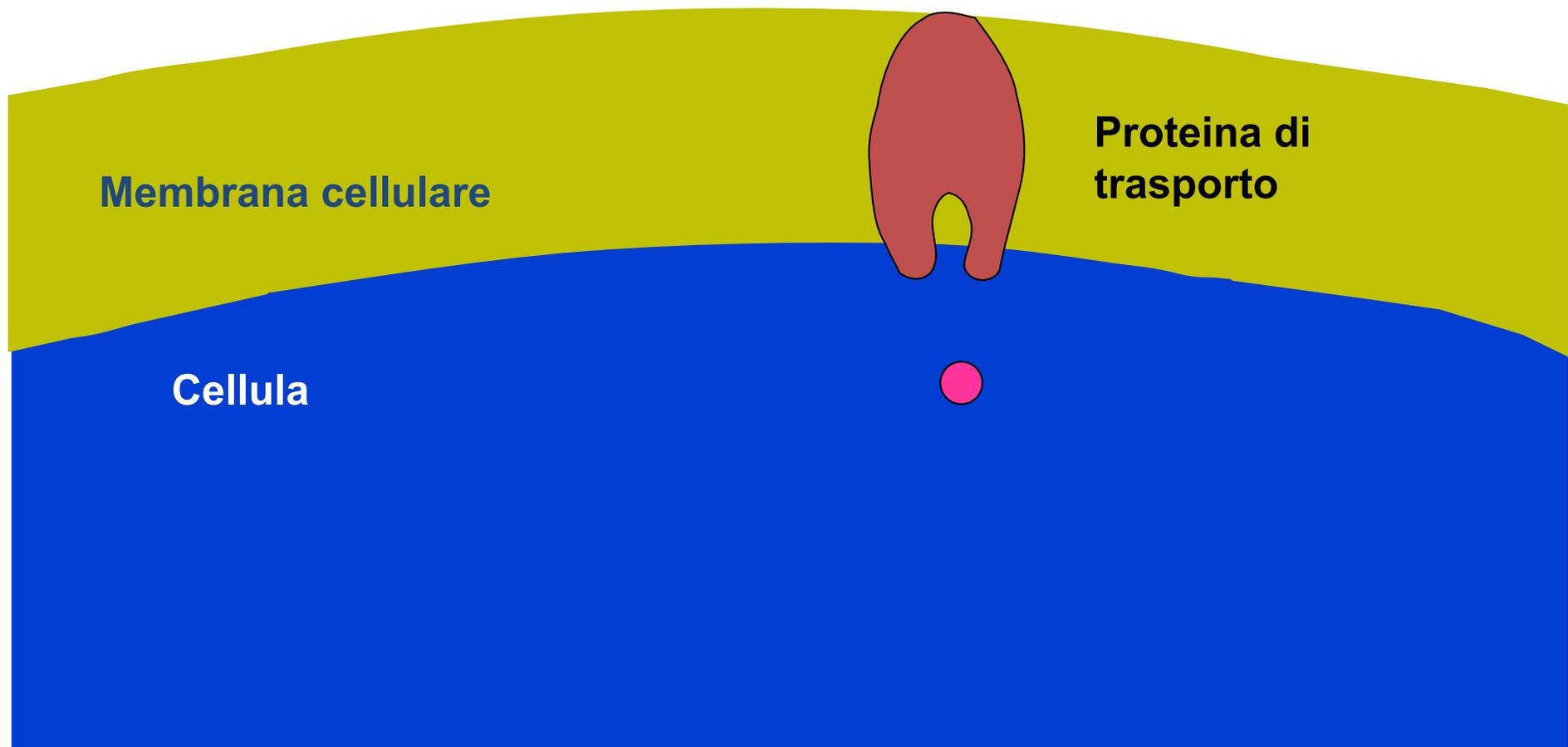
Assorbimento



Assorbimento



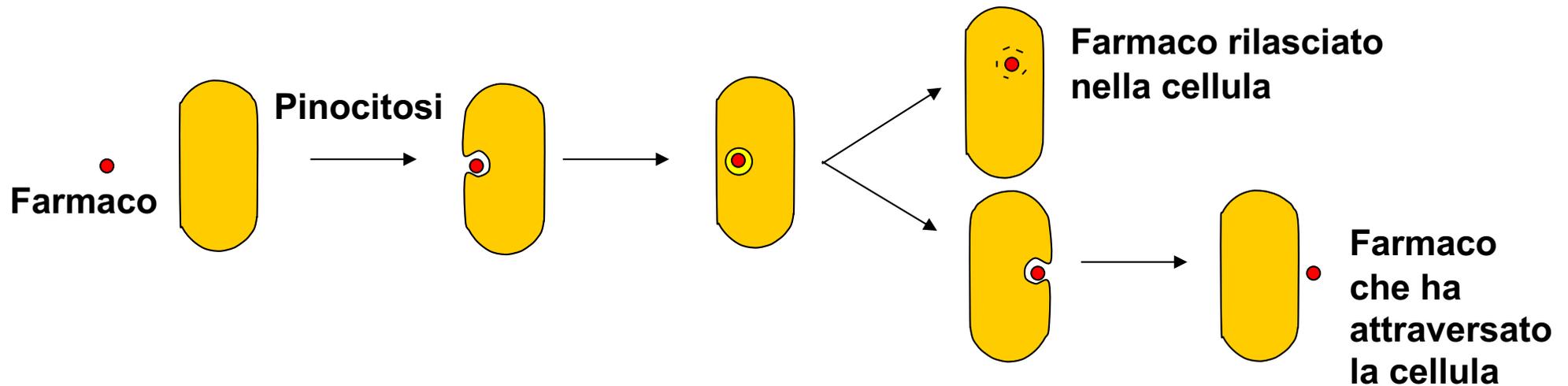
Assorbimento



Assorbimento

Eccezioni

Pinocitosi – un processo che permette il passaggio di farmaci polari di dimensioni importanti attraverso la cellula senza attraversare la membrana



Assorbimento

Parametri di Veber

(D.F. Veber, S.R. Johnson, H.-Y. Cheng, B.R. Smith, K.W. Ward, and K.D. Kopple, "Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates" *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 2615)

- Flessibilità molecolare: importante per l'assorbimento
- Troppi legami che ruotano vanno a detrimento dell'assorbimento
- Ruolo della superficie polare
- Peso molecolare: non considerato

Numero totale di HBDs e HBAs ≤ 12

Numero di legami che ruotano ≤ 10

o

Area della superficie polare $\leq 140 \text{ \AA}^2$

Numero di legami che ruotano ≤ 10

Distribuzione

- Una volta attraversata la parete intestinale, il farmaco entra nei vasi sanguigni
- Cellule che rivestono i vasi sanguigni sono distanti fra loro → Non c'è bisogno di attraversare le membrane cellulari
- Il farmaco può attraversare rapidamente pareti dei vasi sanguigni attraverso i pori tra le cellule
- Farmaci somministrati per via orale arrivano al fegato
- Possibili modificazioni del farmaco da parte di enzimi epatici - **metabolismo dei farmaci**
- Una certa percentuale del farmaco assorbita è inattivata (spesso) dal metabolismo epatico prima che avvenga la distribuzione (**first pass effect**)
- Farmaco distribuito uniformemente nel sangue entro 1 min dall'assorbimento

Distribuzione

- Distribuzione non omogenea a livello del corpo: non omogenea distribuzione sanguigna
- Rapida distribuzione dai vasi sanguigni ai tessuti e organi ('leakage' dei vasi sanguigni)
- Bersaglio intracellulare: il farmaco deve ENTRARE nella cellula
- **Concentrazione ematica: scende rapidamente dopo l'assorbimento per distribuzione, legame del farmaco con macromolecole, deposito del farmaco nel tessuto adiposo (i.e. barbiturici) o nel tessuto osseo**
- **Barriera ematoencefalica (Blood brain barrier BBB):** ostacolo all'ingresso di farmaci polari a livello cerebrale
 - tight junctions a livello dei capillari cerebrali
 - capillari con un rivestimento di cellule adipose
- Aumento della polarità del farmaco che agisce a livello periferico: diminuzione degli effetti secondari a carico del SNC
- **Barriera placentare**

Somministrazione

- Orale
- Sublinguale
- Rettale
- Epiteliale (farmaci topici, gocce oculari)
- Inalazione (anti-asmatici, anestetici generali)
- Iniezione (sottocutanea, intramuscolare, endovenosa, intratecale)
- Impianti

Somministrazione orale



- **Comune via di somministrazione di farmaci**
- Stabilità gastrointestinale
- Stabilità in ambiente acido (HCl)
- Compresse / capsule: possono essere acidoresistenti
- Stabilità verso gli enzimi digestivi
- Farmaci somministrati per via orale: devono attraversare le cellule della membrana intestinale per raggiungere il torrente circolatorio
- Farmaci MOLTO polari: non riescono ad attraversare le membrane cellulari apolari e si concentrano a livello del tratto gastrointestinale (utili per farmaci che hanno come target le infezioni intestinali)
- Farmaci MOLTO idrofobici: poco assorbiti. Si dissolvono nei globuli di grasso derivanti dal cibo con conseguente scarso contatto con la parete intestinale

Inalazione (sistema respiratorio)

Sistema respiratorio: naso, vie aeree, polmoni (trachea, bronchi, bronchioli, alveoli)

Funzione dei polmoni: scambio gassoso con il sangue (O_2 in, CO_2 out)

Alveoli – sacca d'aria nella parete della cellula circondata da capillari che permettono un rapido ed efficace scambio dei gas

Area superficiale: circa 45 m^2 per scambio di 20 kg di aria al giorno



Usata per gas volatili (anestetici generali) e aerosol antiasmatici (salbutamolo o Ventolin)

Attraversamento delle membrane cellulari degli alveoli con **accesso al torrente circolatorio** (due membrane cellulari)

Farmaci molto polari difficilmente attraversano le membrane cellulari – farmaci antiasmatici (elevata concentrazione in situ)

No first pass effect

Iniezione

Usata per farmaci che sono scarsamente assorbiti per via orale (i.e. morfina)

Possibile danneggiamento dell'area di iniezione (infiammazione o irritazione localizzate)

Veloce e diretto raggiungimento del torrente circolatorio: distribuzione rapida e effetto veloce

No first pass effect

Elevati rischi di tossicità o overdose

Maggiori difficoltà a contrastare gli effetti tossici

Metodi

Endovenoso

Intramuscolare

Sottocutaneo

Intratecale - injection into the spinal cord

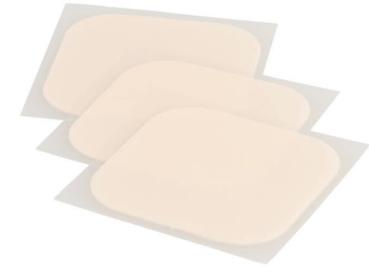
Intraperitoneale

Intraoculare



Endovenoso: più veloce e più rischioso. Diminuzione del rischio con flebo

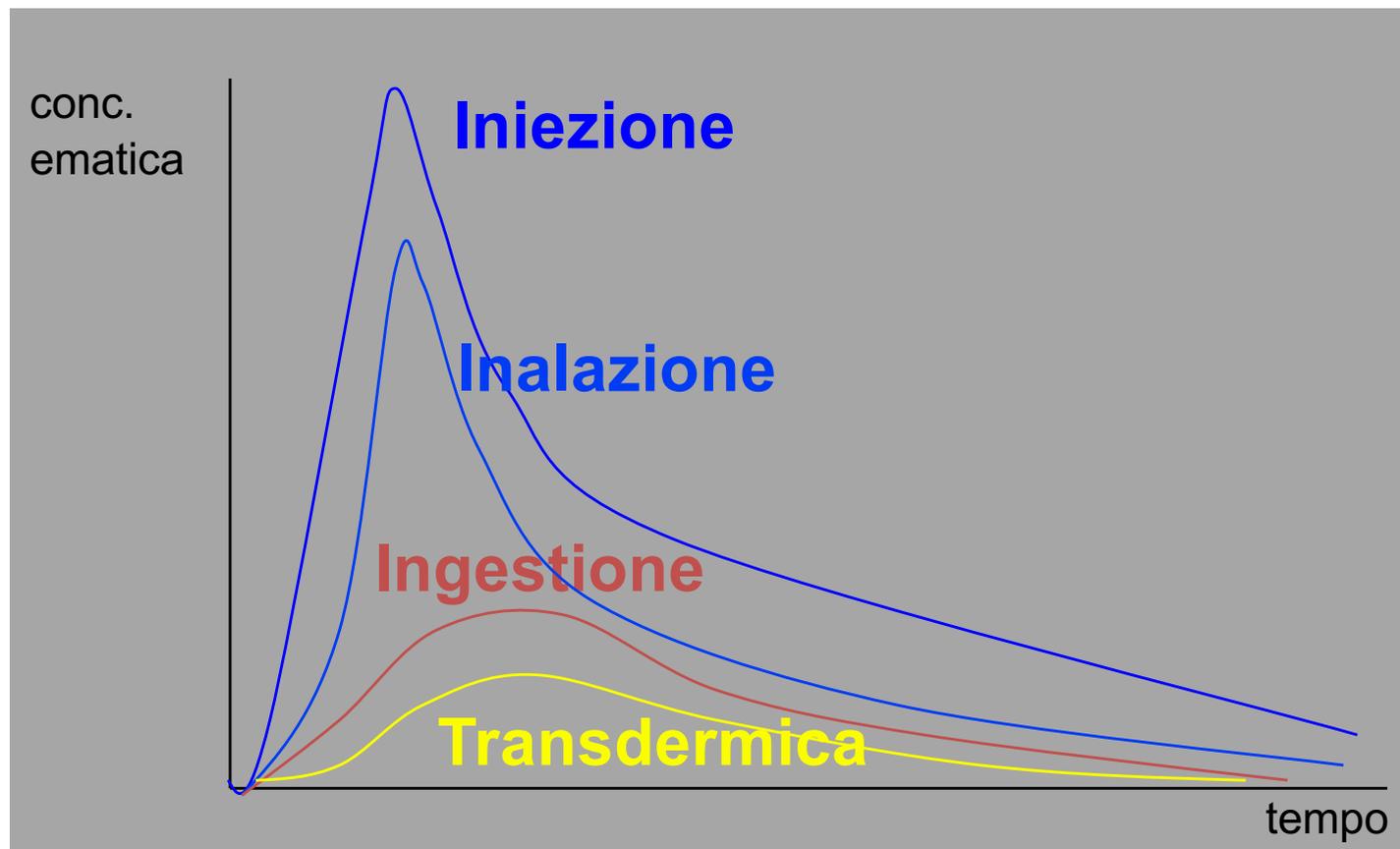
Somministrazione topica (assorbimento transdermico)



- Cerotti (e.i. nicotina)
- Farmaco che penetra attraverso la pelle e **raggiunge il flusso sanguigno**
- No first pass effect
- Solventi: possono aiutare la penetrazione
- Variazioni di porosità della pelle a seconda delle diverse parti del corpo
- Assorbimento più agevole dove la pelle è sottile (avambraccio)
- Buon rapporto idrofilia/idrofobicità per avere buon assorbimento
- Pelle umida o bagnata: migliore assorbimento

Livelli ematici

- Concentrazione ematica massima e tempo a cui si raggiunge: dipendono dalla via di somministrazione
- Diminuzione della concentrazione nel tempo (metabolismo ed escrezione)



Metabolismo

- Meccanismo di detossificazione dai composti “estranei” a livello epatico
- Reazioni del metabolismo: anche a livello sanguigno, intestinale e in altri organi
- Metaboliti dei farmaci
- Metaboliti: **in genere** meno attivi o inattivi (non i profarmaci)
- Modificazioni della struttura: interferenza o inibizione dell'interazione con il target (farmacodinamica)
- Composti somministrati per os: first pass effect
- Composti somministrati mediante altre vie: no first pass effect, raggiungimento del fegato dopo la distribuzione
- Una percentuale dei composti somministrati per via non-orale non raggiunge mai il fegato perchè si accumula nelle cellule, nei tessuti

Metabolismo

Reazioni di fase I e fase II

Reazioni di Fase I e Fase II

- Reazioni di fase I: in genere inserimento di una porzione polare nella molecola
- Reazioni di fase II: spesso avvengono sui gruppi funzionali introdotti con reazioni di fase I
- Aumento della polarità di un composto: aumento della velocità di escrezione (in genere)
- Citocromo P450: catalisi di ossidazioni di fase I

Citocromo P450

- Enzimi epatici
- Almeno 12 famiglie nella biochimica umana
- Differenze individuali nei Cyt P450 presenti
- Variabilità del paziente nel metabolismo: complicazioni nel determinare la dose di farmaci con basso IT
- Attività dei Cyt P450 variate da altri farmaci (interazioni farmaco-farmaco)

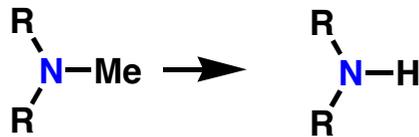
Metabolismo (reazioni di fase I)

Ossidazioni (Cyt P450)

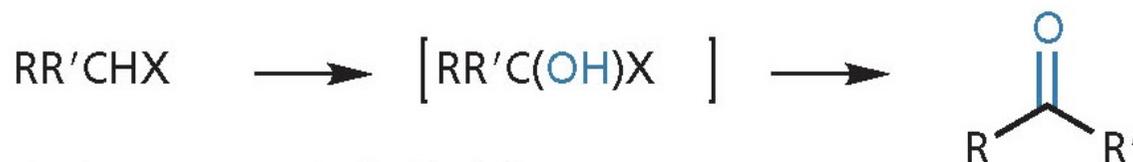
Ossidazione di gruppi alchilici 'esposti'



Ossidazione di gruppi *N*-alchilici (**demetilazione**)



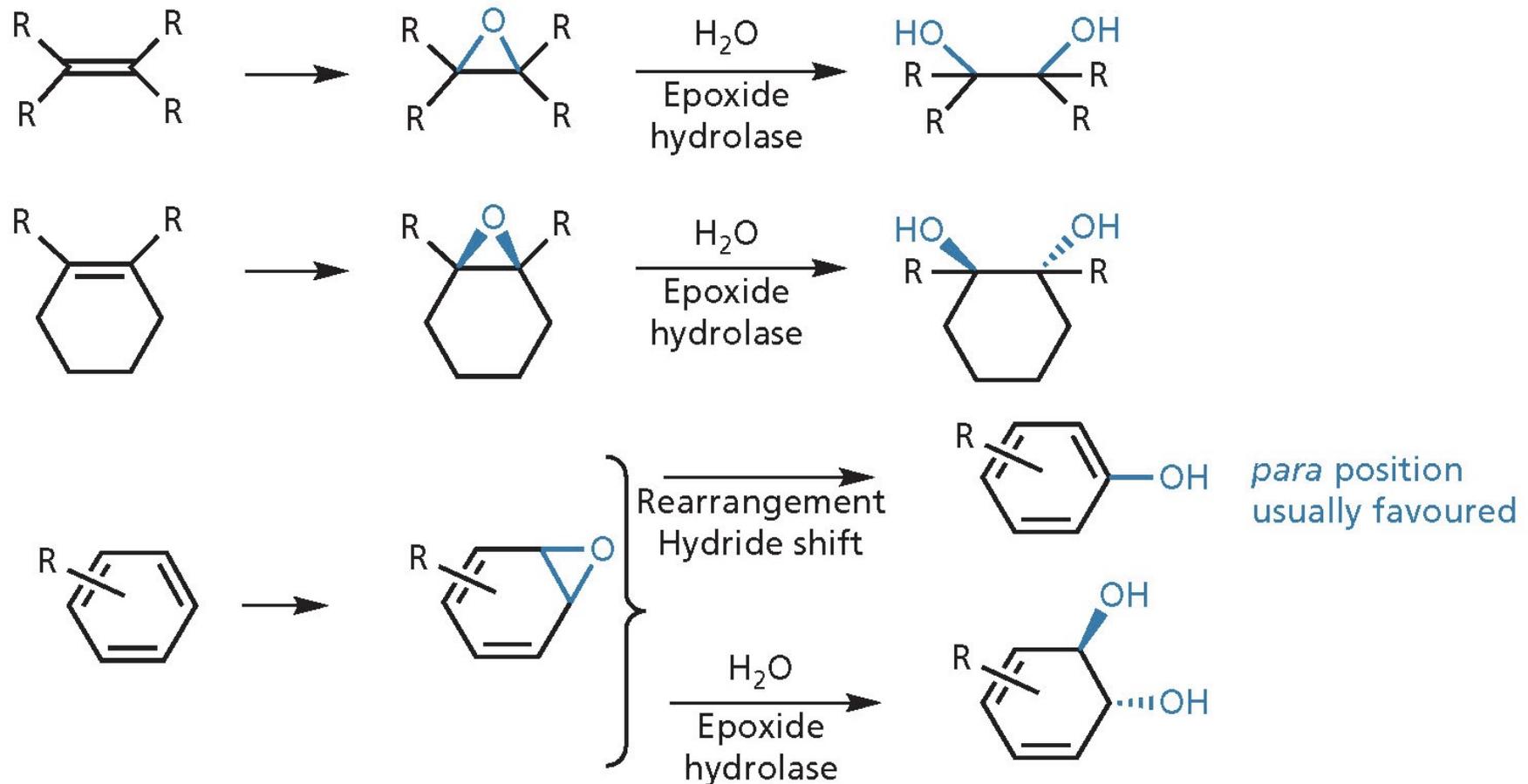
Dealkylation of amines, ethers and thioethers via oxidation of activated carbon (including demethylation R=H)



Dehalogenation of alkyl halides

Metabolismo (reazioni di fase I)

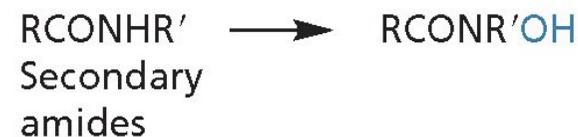
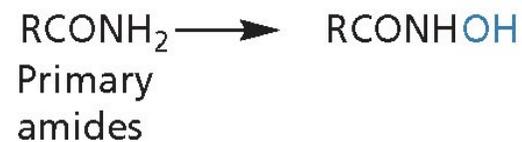
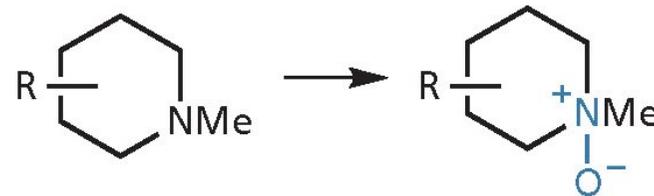
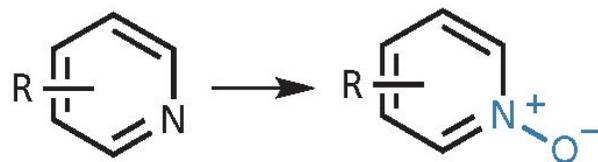
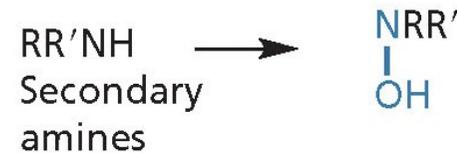
Ossidazioni (Cyt P450)



Oxidation of alkenes and aromatic rings

Metabolismo (reazioni di fase I)

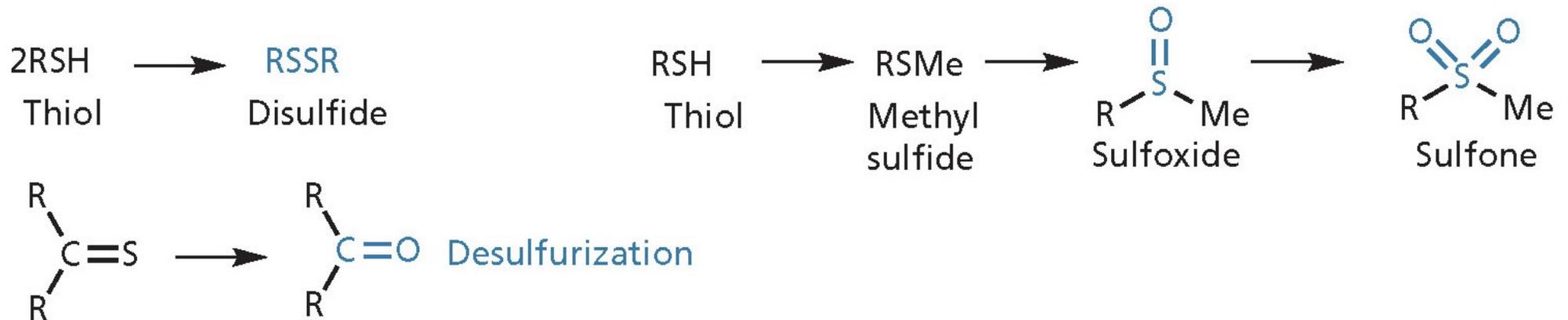
Ossidazioni (Cyt P450)



Oxidation of nitrogen-containing functional groups

Metabolismo (reazioni di fase I)

Ossidazioni (Cyt P450)



Oxidation of sulfur-containing functional groups

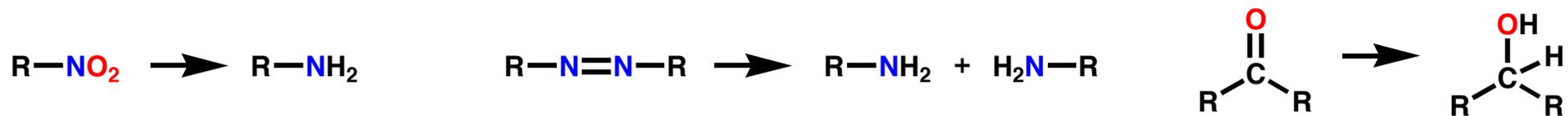


Oxidation of phosphorus-containing functional groups

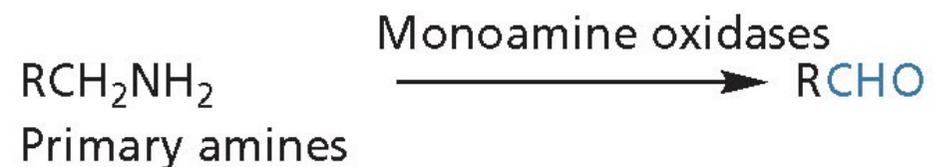
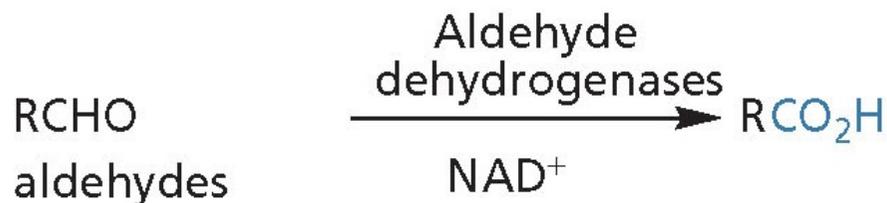
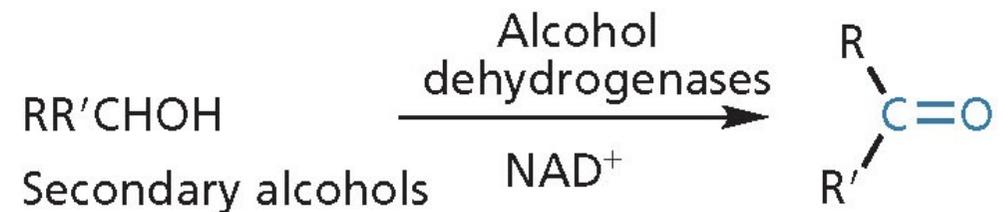
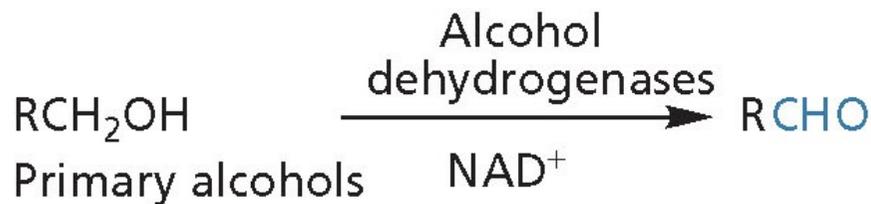
Metabolismo (reazioni di fase I)

Reazioni catalizzate da altri enzimi

Riduzioni di nitro, aza e gruppi carbonilici

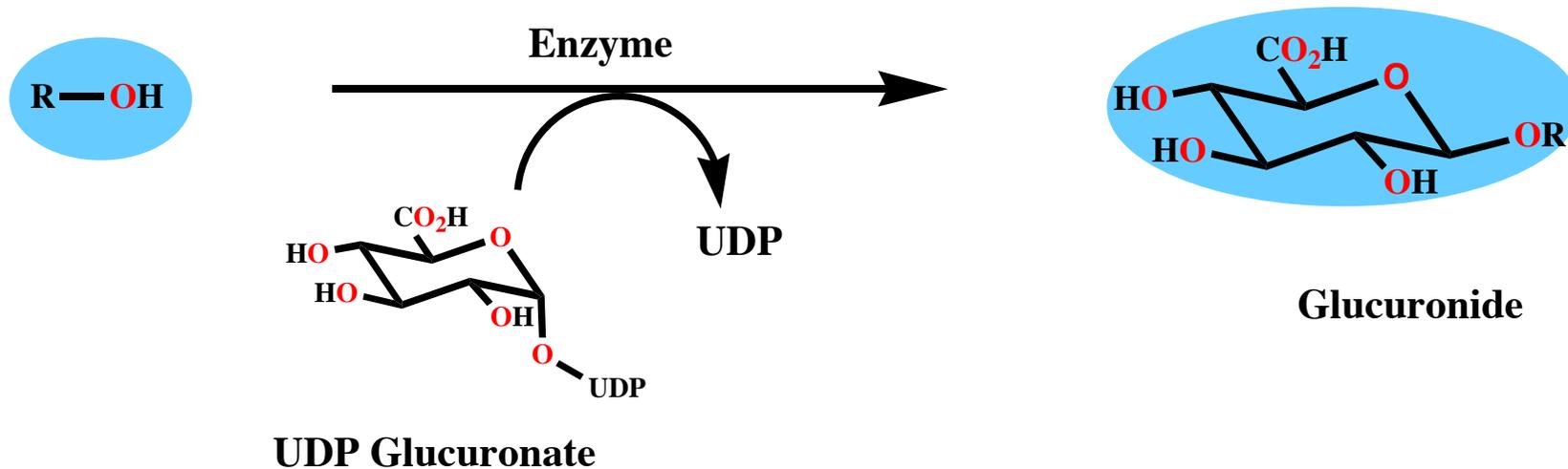


Idrolisi di esteri e ammidi

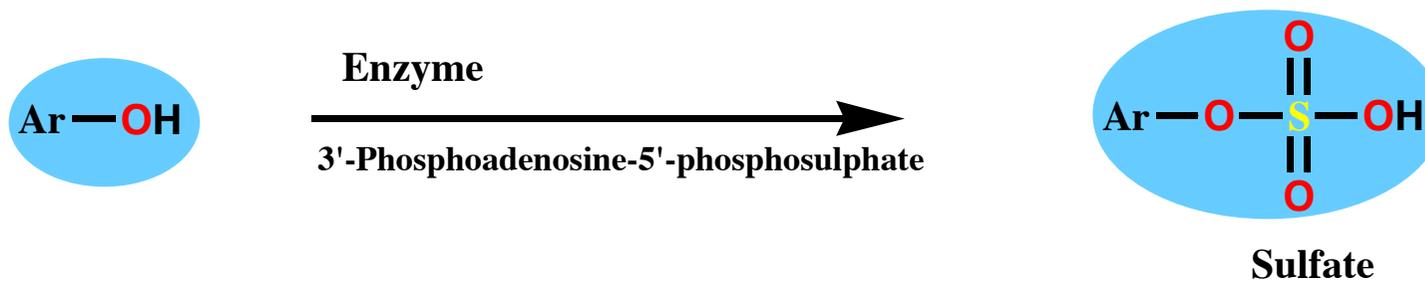


Metabolismo (reazioni di fase II)

Coniugazione con glucuronato

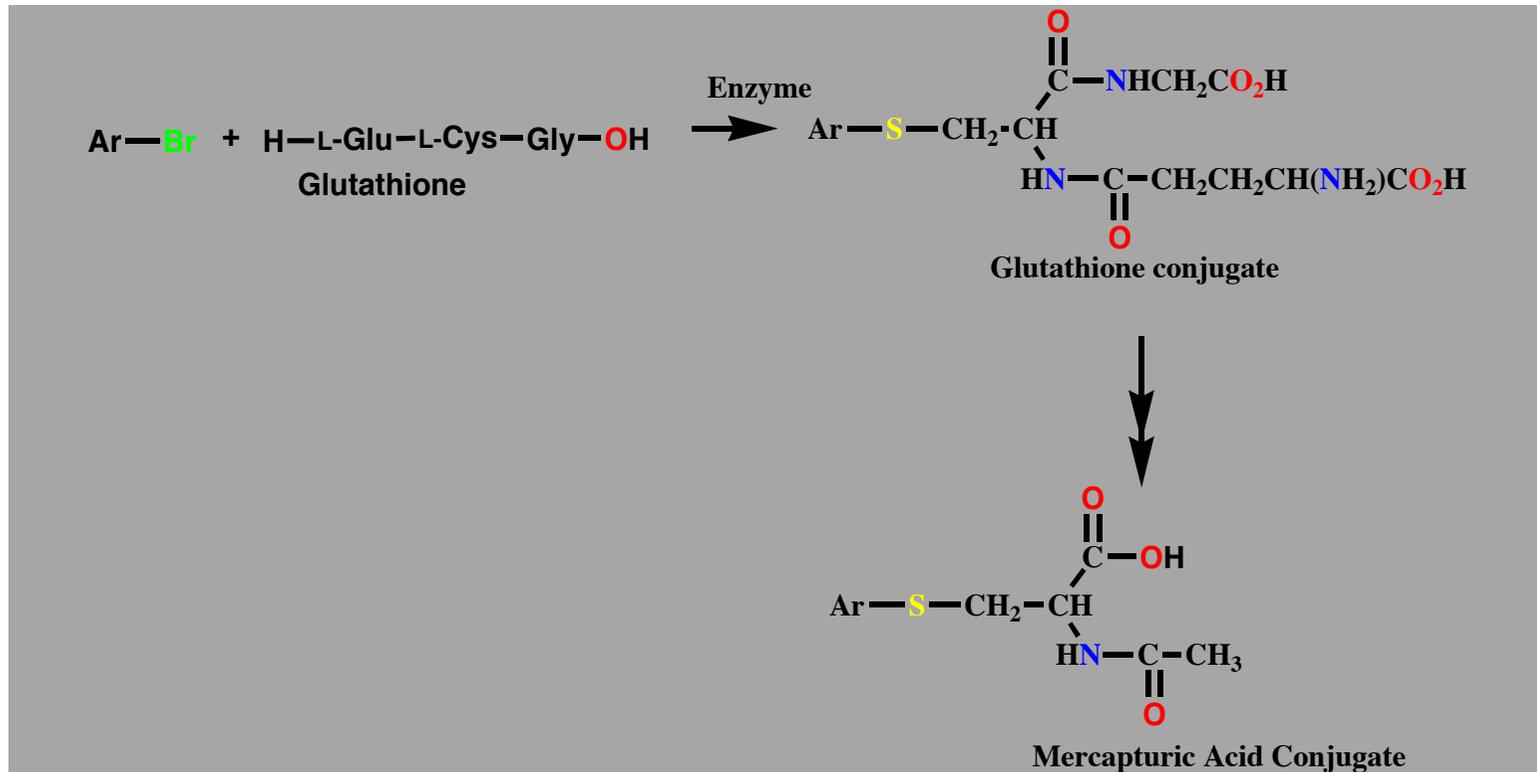


Solfati

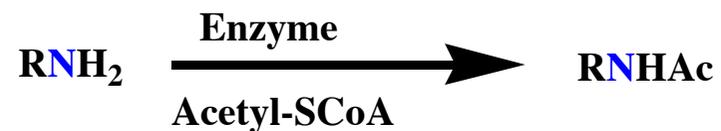
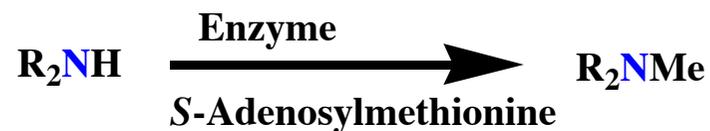


Metabolismo (reazioni di fase II)

Coniugazione con glutatione



Metilazione e acetilazione



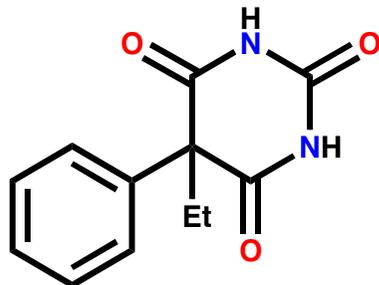
Metabolismo

Interazioni farmaco-farmaco

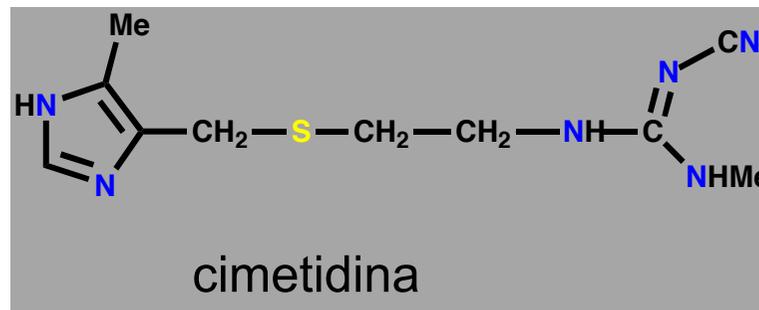
Alcuni farmaci alterano l'attività del citocromo P450

- fenobarbital (ipnotico, anti-epilettico): **aumento dell'attività**
- cimetidina (anti-ulcera): **inibizione dell'attività**

Consequente diminuzione o aumento della concentrazione degli altri farmaci che vengono metabolizzati



fenobarbital



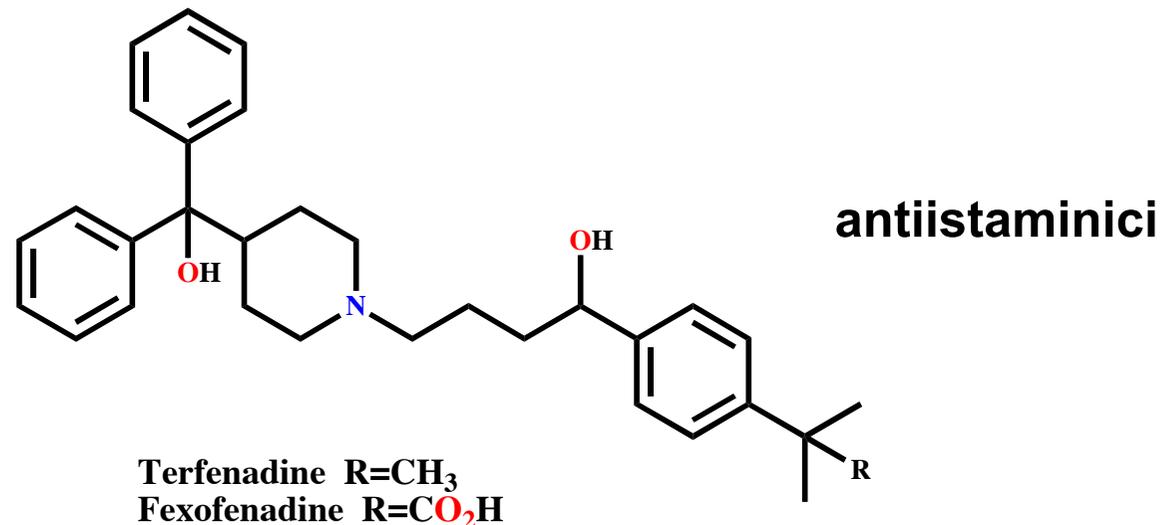
cimetidina

Metabolismo

Interazioni cibo-farmaco

Alcuni cibi possono influenzare l'attività dei citocromo P450

- cavolini di Brussels & fumo di sigaretta: aumento dell'attività
- pompelmo: inibizione dell'attività



- Terfenadina (Seldane) - profarmaco fexofenadina (Allegra)
- Metabolizzato dal citocromo P450
- Metabolismo rallentato dal succo di pompelmo
- Aumento della concentrazione di terfenadine, con tossicità cardiaca
- Uso della Fexofenadina favorito in terapia

Escrezione

Vie

Polmoni – anestetici generali

Pelle (sudore)

Latte materno - nicotina

Dotti biliari - morfina

Reni – maggiore via di escrezione