

**Facoltà di Scienze Motorie
Università degli Studi di Verona**

**Corso di
“Farmacologia”**

Lezione 6: Farmacocinetica (metabolismo, eliminazione)

METABOLISMO O BIOTRASFORMAZIONE DEI FARMACI

- Con il termine metabolismo si intendono le modificazioni chimiche che un farmaco subisce nell'organismo.
- Sede principale dei processi metabolici è il FEGATO per l'azione degli enzimi microsomiali delle cellule epatiche.
- Altre sedi di metabolizzazione di minore importanza sono il rene, il polmone, l'intestino (anche per azione della flora batterica).

METABOLISMO O BIOTRASFORMAZIONE DEI FARMACI

- Le reazioni chimiche con le quali si attua il metabolismo dei farmaci sono:

OSSIDAZIONE

RIDUZIONE

IDROLISI

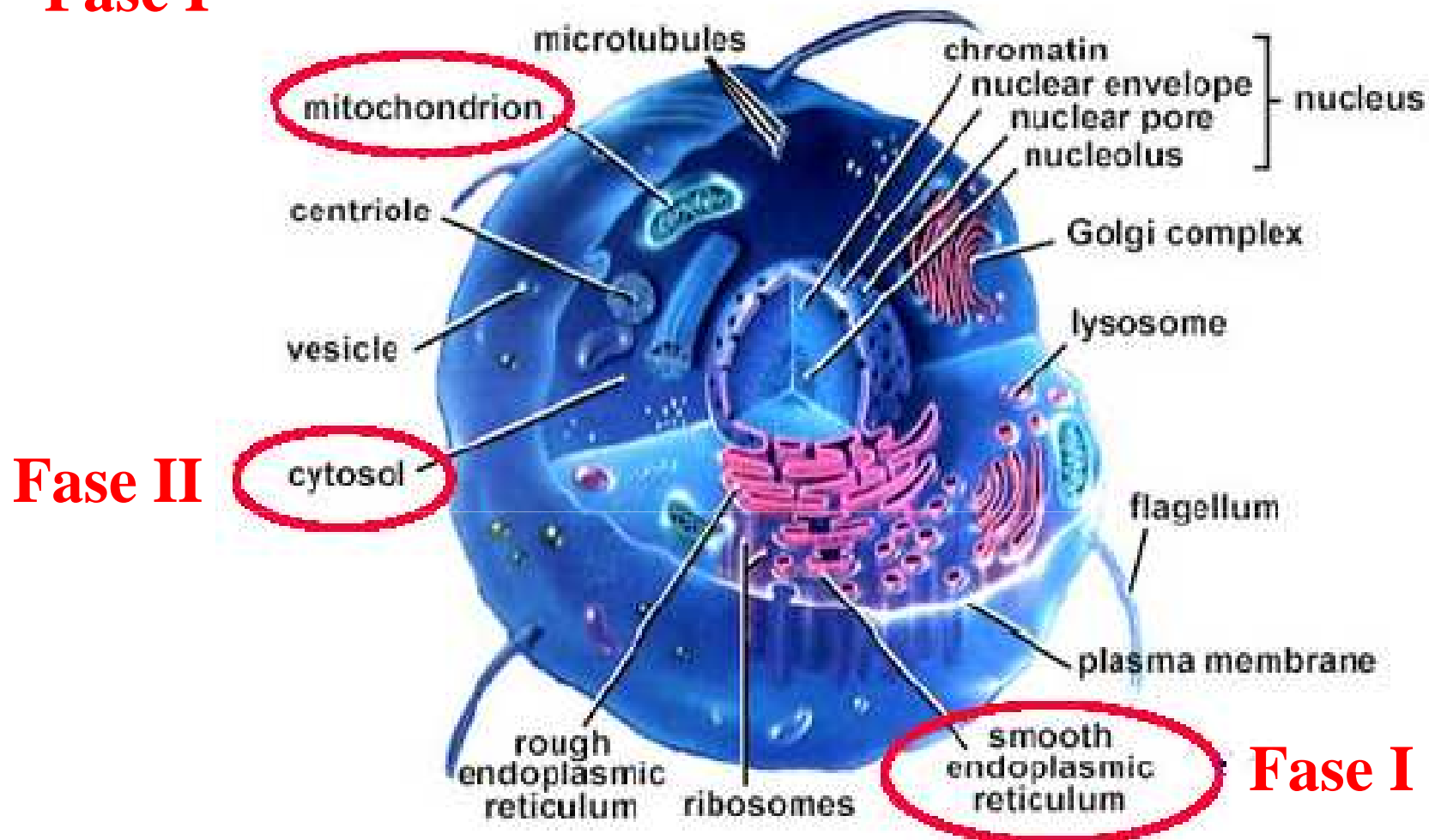
FASE I (Citocromo P450)

CONIUGAZIONE

FASE II

- Pazienti con patologie epatiche possono avere dei problemi di metabolizzazione di farmaci.

Fase I

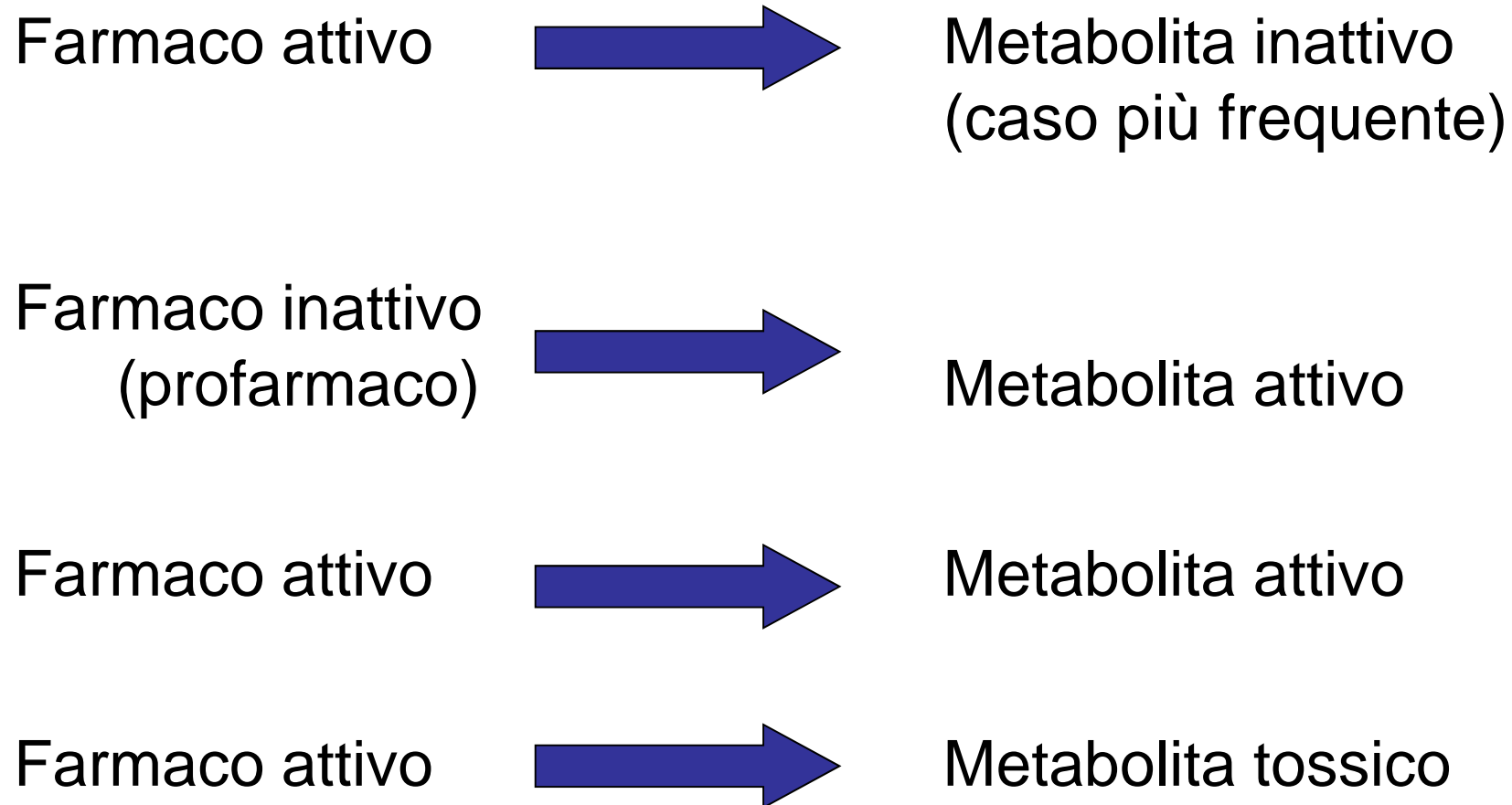


Gli enzimi della fase I predominano nel reticolo endoplasmatico liscio (microsomi), quelli della fase II nel citosol

METABOLISMO O BIOTRASFORMAZIONE DEI FARMACI

- Le caratteristiche lipofile, che promuovono il passaggio dei farmaci attraverso le membrane biologiche e il conseguente accesso ai siti d'azione, ostacolano la loro eliminazione dall'organismo.
- La biotrasformazione dei farmaci ha un'importanza **fondamentale** per la cessazione della loro attività biologica e per l'eliminazione dall'organismo.
- **Generalmente** le reazioni di biotrasformazione danno origine a composti più polari, metaboliti inattivi che vengono più facilmente escreti dall'organismo.

LE QUATTRO POSSIBILITÀ DI BIOTRASFORMAZIONE DEI FARMACI



ALCUNI ESEMPI DI PROFARMACI

➤ **LEVODOPA**

Utilizzata nel morbo di Parkinson è il precursore inerte della dopamina. La conversione metabolica (decarbossilazione) avviene nel SNC, principalmente entro i terminali presinaptici dei neuroni dopaminergici nello striato. Nella pratica clinica la levodopa viene somministrata assieme alla carbidopa o alla benserazide, inibitori periferici della decarbossilasi, per impedire che venga inattivata prima di raggiungere il SNC.

➤ **CODEINA**

Analgesico oppiaceo (contenuto nell'oppio) che esplica la sua azione antidolorifica dopo trasformazione nell'organismo in morfina.

➤ **ENALAPRIL-QUINAPRIL-FOSINOPRIL-RAMIPRIL**

ACE-inibitori che diventano attivi quando convertiti, dalle esterasi epatiche, rispettivamente a enalaprilato, quinaprilato, fosinoprilato, ramiprilato.

SISTEMA CITOCROMO P450 MONOOSSIGENASI

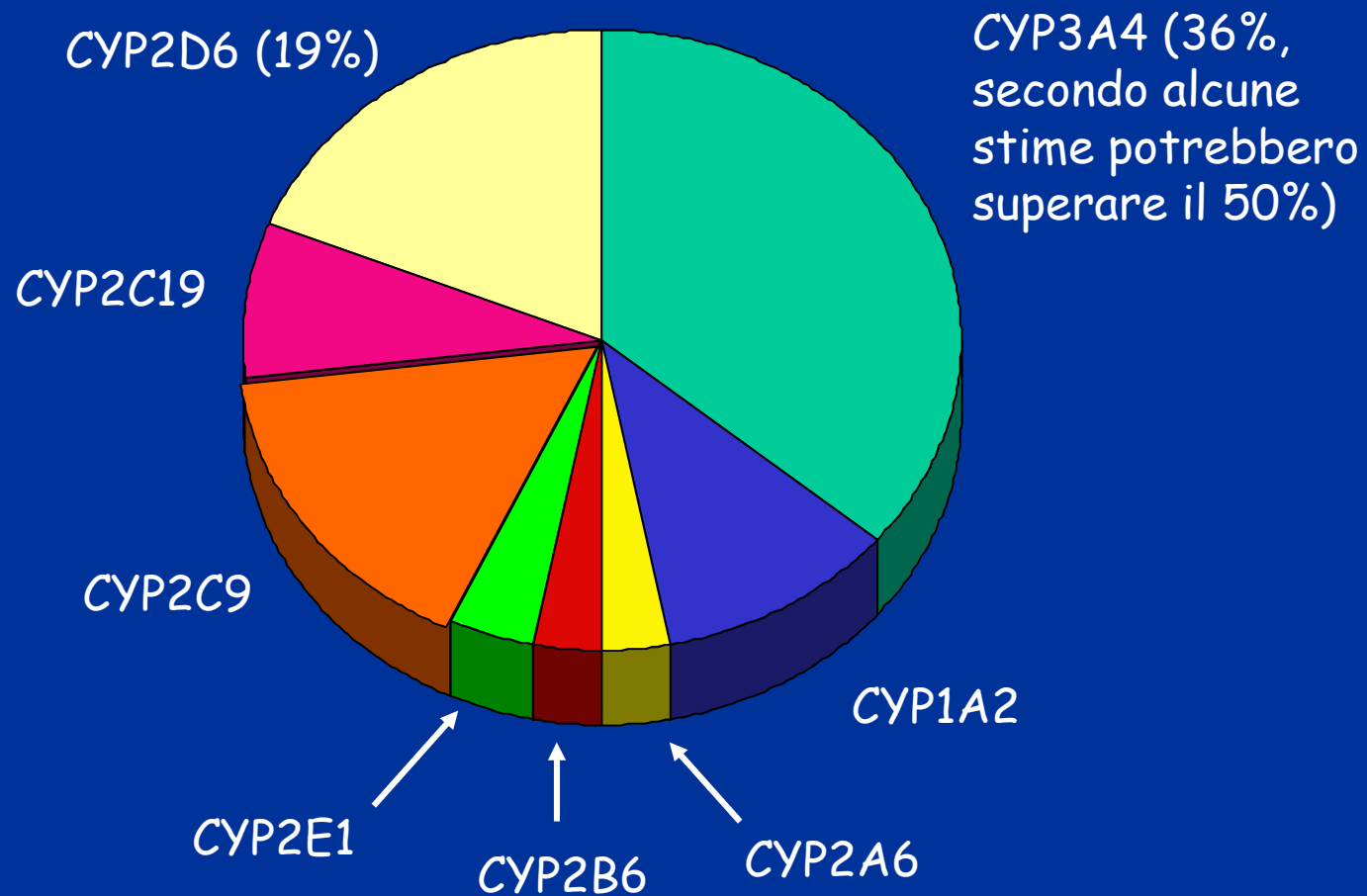
- E' costituito da proteine di membrana, contenenti un gruppo **eme**, localizzate nel reticolo endoplasmatico liscio, prevalentemente a livello epatico. Producono una caratteristica banda di assorbimento spettrofotometrico a **450 nM**.
- La famiglia del gene P450 (CYP) si è differenziata (in milioni di anni) garantendo il metabolismo di un numero sempre crescente di composti chimici ambientali, tossine alimentari, ecc.
- La superfamiglia di enzimi che ne è derivata catalizza una varietà enorme di reazioni (ossidazione, riduzione) nei confronti di diversi substrati, differenti dal punto di vista chimico.
- A seconda della somiglianza nella catena di aminoacidi gli isoenzimi sono raggruppati in famiglie e subfamiglie. Attualmente nell'uomo conosciamo 18 famiglie di CYP450, con 42 sottofamiglie e 57 geni codificanti.

Nomenclatura dei citocromi P450, esempio: CYP2D6

- CYP = citocromo P450
- 2 = famiglia
- D = sub-famiglia
- 6 = specifico isoenzima (specifico gene)

La nomenclatura è basata sui geni e non ha implicazioni funzionali

Percentuale dei farmaci metabolizzati dagli enzimi appartenenti alla classe del citocromo P450



Farmaci metabolizzati dagli enzimi del citocromo P₄₅₀

(da Manzi and Shannon, *Clin Ped Emerg Med* 2005;6:93-102)

- **1A2:** acetaminofene, amitriptilina, antidepressivi triciclici, caffeina, clomipramina, clozapina, ciclobenzaprina, estradiolo, flavoxamina, aloperidolo, imipramina, mexiletina, naprossene, olanzapina, ondasetrone, pentazocina, propranololo, ropivacaina, tacrina, teofillina, verapamil, R-warfarin, zileuton, zolmitriptan.
- **2C9:** amitriptilina, celecoxib, diclofenac, fluoxetina, flurbiprofene, fluvastatina, glipizide, gliburide, ibuprofene, ibesartan, losartan, naprossene, fenitoina, piroxicam, rosiglitazone, sulfametossazolo, tamossifene, tosemide, tolbutamide, S-warfarin.
- **2C19:** amitriptilina, antidepressivi triciclici, carisoprodolo, citalopram, clomipramina, ciclofosfamide, diazepam, fluoxetina, imipramina, indometacina, lansoprazolo, nelfinavir, omeprazolo, pantoprazolo, fenitoina, primidone, progesterone, proguanil, propranololo, teniposide, R-warfarin.
- **2D6:** amitriptilina, amfetamina, antidepressivi triciclici, atomoxetina, carvedilolo, clorfeniramina, clorpromazina, clomipramina, clozapina, codeina, desipramide, destrometorfano, encainide, flecainide, fluoxetina, flavoxamina, aloperidolo, imipramina, lidocaina, metadone, metoclopramide, metoprololo, mexiletina, nortripilina, olanzapina, ondasetrone, oxicodone, paroxetina, perfenazina, propafenone, propranololo, risperidone, sertralina, tamoxifene, tioridazina, timololo, tramadolo, trazodone, venlafaxina.
- **2E1:** acetaminofene, caffeina, clorzoxazone, dapsona, destrometorfano, etanolo, enflurano, alotano, isoflurano, isoniazide, sevoflurano, teofillina, venlafaxina.
- **3A3/4:** alfentanil, alprazolam, amiodarone, amitriptilina, amlodipina, antidepressivi triciclici, atorvastatina, bromocriptina, budesonide, bupropione, buspirone, caffeina, calcio antagonisti, carbamazepina, chinina, chinidina, cisapride, clomipramina, clonazepam, cocaina, codeina, ciclosporina, dapsona, desametasone, destrometorfano, diazepam, diltiazem, disopiramide, doxiciclina, ergotamina, eritromicina, etinil estradiolo, etosuccimide, etoposide, fentanil, finasteride, fluconazolo, fluoxetina, aloperidolo, ifosfamide, imipramina, indinavir, isradipina, itraconazolo, ketoconazolo, lansoprazolo, lidocaina, loratadina, lovastatina (non pravastatina), metadone, midazolam, nefazodone, nifedipina, nifedipina, nimodipina, omeprazolo, ondansetrone, paclitaxel, paroxetina, pimozide, progesterone, proteasi inibitori, quetiapina, rifabutina, rifampina, ritonavir, salmeterolo, saquinavir, sertralina, sildenafil, simvastatina, tacrolimus, tamoxifene, teofillina, trazodone, triazolam, venlafaxina, verapamil, vinca alcaloidi, warfarin, zolpidem.

PRINCIPALI FATTORI RESPONSABILI DELLA VARIABILITÀ NEL METABOLISMO DEI FARMACI

- Polimorfismi genetici (variazioni a livello dei geni presenti in >1% popolazione)
- Stati fisiologici (età, sesso)
- Stati patologici
- Induzione o inibizione da farmaci concomitanti o fattori ambientali (vedi lezione interazioni)

Basi molecolari della variabilità umana

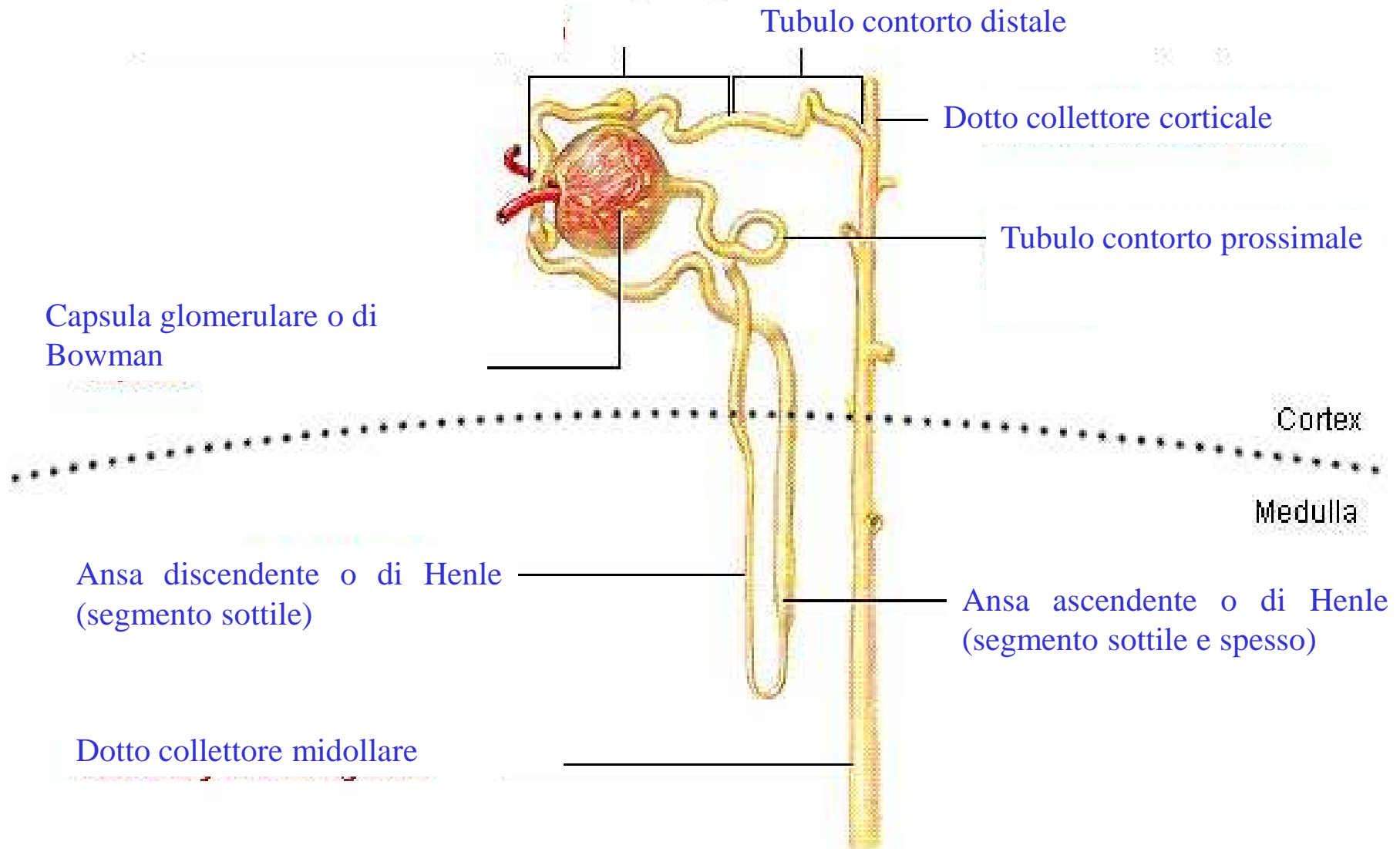
(Sachinananandan, Nature 2001)

- 1.4 milioni di polimorfismi a singolo nucleotide
- 60.000 in zone codificanti

ELIMINAZIONE DEI FARMACI

- La principale via di eliminazione dei farmaci (e dei loro metaboliti) è il **RENE**
- Altre vie di eliminazione possono essere la **VIA RESPIRATORIA**, ad esempio per i farmaci gassosi o la **VIA BILIARE** (escrezione con le feci)
- I farmaci che vengono eliminati tramite la bile possono venire in parte riassorbiti a livello intestinale: si viene così a creare il cosiddetto **CIRCOLO ENTERO-EPATICO**
- Altra via di eliminazione dei farmaci è rappresentata dal **LATTE MATERNO**. Questo fatto deve essere tenuto in considerazione quando si prescrivono farmaci a madri che allattano, per i possibili rischi di tossicità a cui si può esporre il neonato
- Fattori che possono modificare l'eliminazione dei farmaci, con possibile **ACCUMULO**, sono: presenza di patologie renali (insufficienza renale), l'età del paziente (neonati e anziani), ostacolo al deflusso biliare (per farmaci eliminati per questa via).

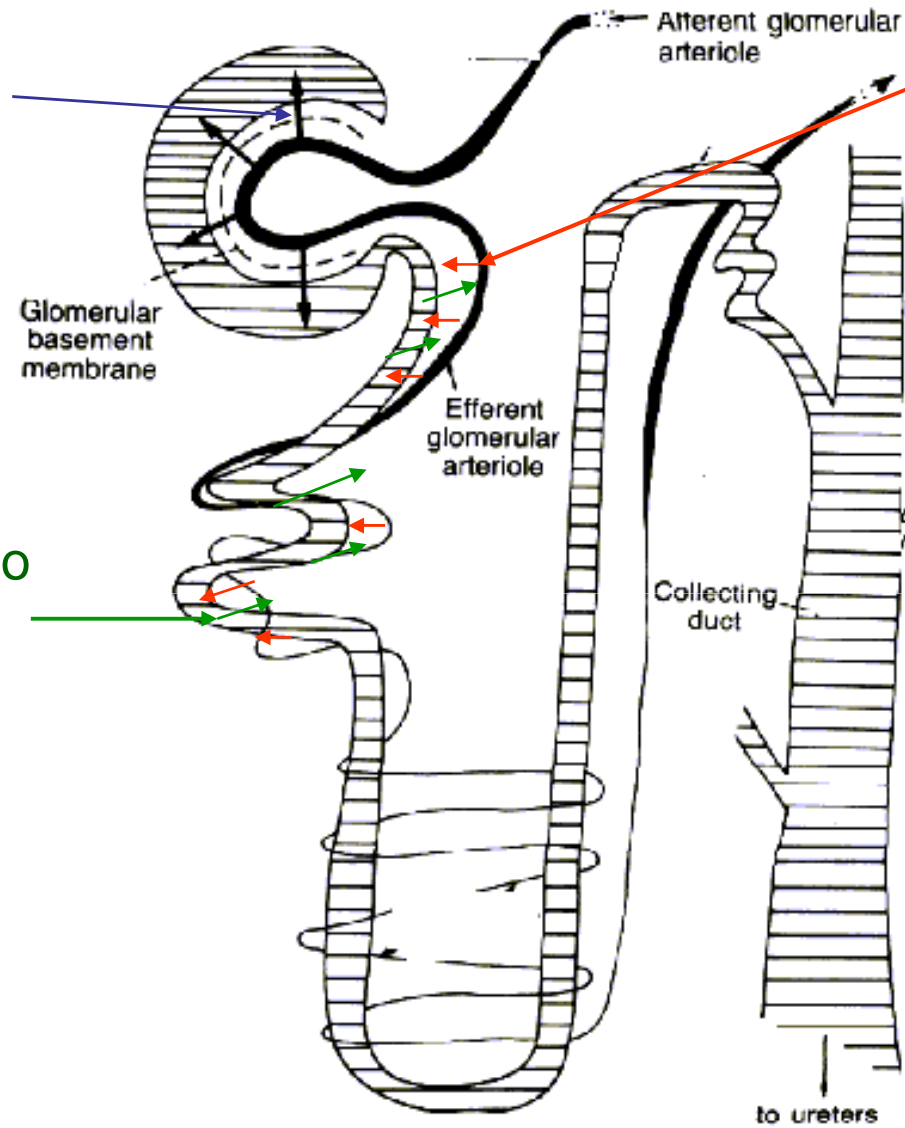
Il Nefrone



Farmaco filtrato

Secrezione attiva
alcuni farmaci

Riassorbimento
alcuni farmaci



Flusso sangue nel rene normale: 1500ml/min

Filtrazione glomerulare normale: 100ml/min

ELIMINAZIONE DEI FARMACI PER VIA RENALE

- 1) I farmaci **liposolubili** tendono ad essere escreti a concentrazioni simili a quelle presenti nel plasma. La loro concentrazione dipende soprattutto dal volume delle urine
- 2) I farmaci **polari** tendono ad essere escreti nelle urine a concentrazioni superiori a quelle presenti nel plasma, quindi la loro escrezione dipende più dal volume del filtrato glomerulare che dal volume delle urine
- 3) I farmaci **coniugati** si comportano in maniera simile alle sostanze polari, ma possono essere escreti in misura maggiore perché soggetti a meccanismi di secrezione attiva
- 4) I farmaci che **si ionizzano** facilmente, cioè acidi e basi, vengono escreti in maniera pH dipendente

CLEARANCE

Quantità di plasma che in un minuto viene depurata da una sostanza

$$\text{CLEARANCE (ml/min)} = \frac{U \times V}{P}$$

U = Concentrazione del
farmaco nell'urina

V = Volume urina in 1 min.

P = Concentrazione del
farmaco nel plasma

Variazioni della clearance renale

La capacità di eliminazione (clearance) del rene varia con l'età. E' bassissima alla nascita ma è poi molto alta nella prima infanzia fino a scendere gradualmente nell'età adulta. (vedi figura)

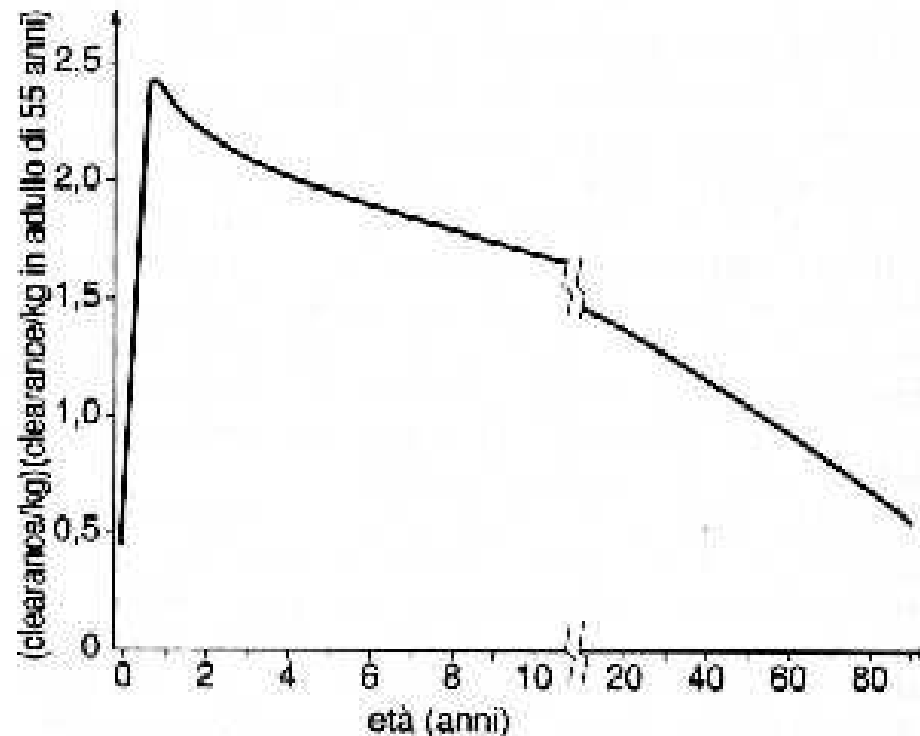


Fig. 45.9. Variazioni della clearance/kg della creatinina nel corso della vita. I dati sono riportati assumendo come valore unitario la clearance media misurabile in soggetti sani, maschi, di 70 kg di peso e di 55 anni.

ELIMINAZIONE DEI FARMACI

Nella grande maggioranza dei casi, l'eliminazione dei farmaci dal corpo segue una cinetica monoesponenziale con base e.

Questo significa che viene eliminata nell'unità di tempo una percentuale fissa del farmaco presente nel corpo

Quindi, se un certo farmaco è eliminato al 10% all'ora e la sua concentrazione è di 10 mg/l alle ore 15.00, alle ore 16.00 sarà 9 mg/l; alle 17.00 sarà 8,1 mg/l; alle 18.00 sarà 7,3 mg/l; alle 19.00 sarà 6,6 ecc. ecc

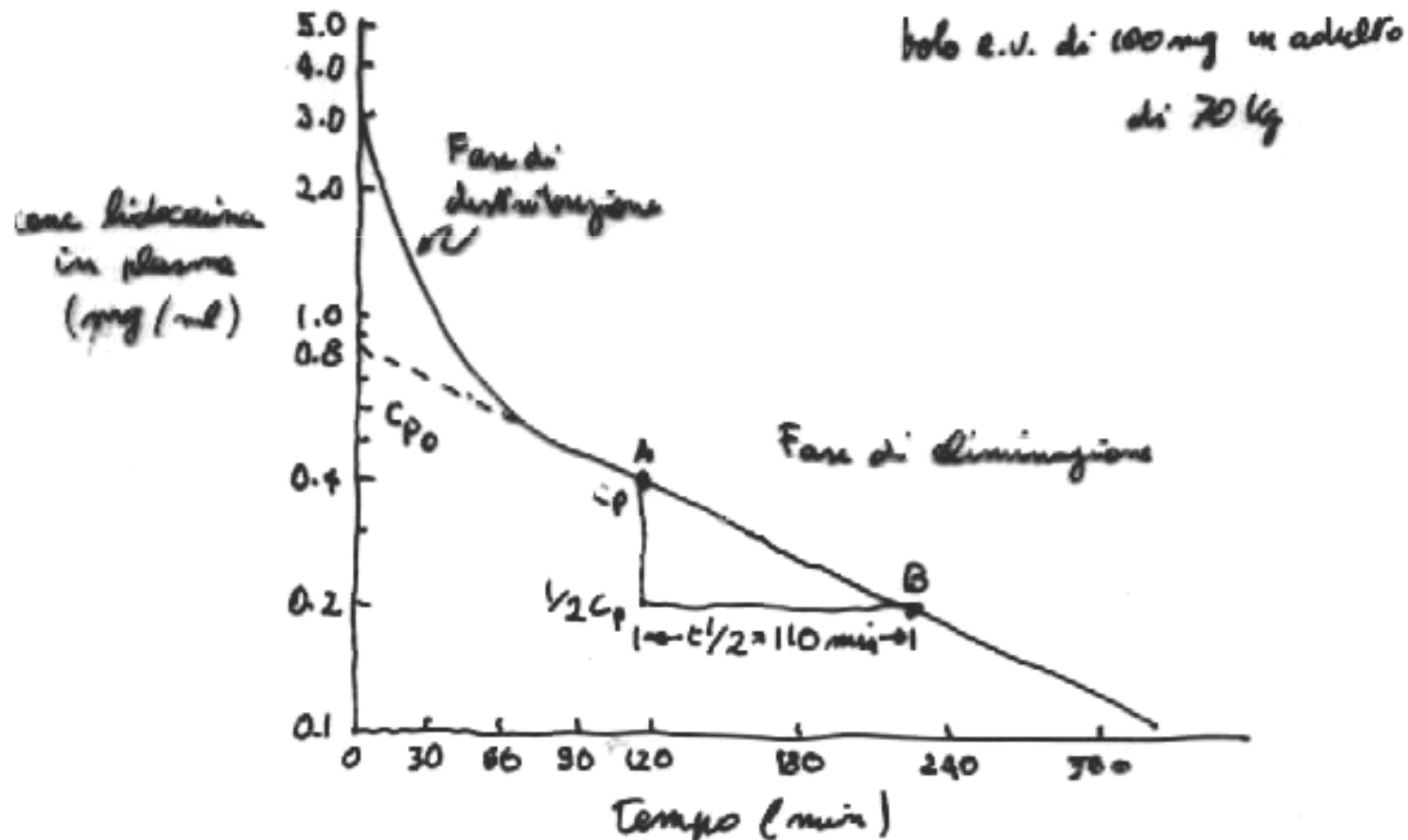
Quando una curva monoesponenziale viene disegnata su un grafico semilogaritmico (asse x lineare; asse y logaritmico in cui ogni tacca della stessa lunghezza corrisponde ad un raddoppio del valore) essa diventa una retta

Il dato cinetico più informativo di una cinetica monoesponenziale è l'emivita

L'emivita di un farmaco è il tempo necessario perché la concentrazione diventi la metà di quella che era al primo punto

ELIMINAZIONE DEI FARMACI

Poiché la riduzione della concentrazione in scala semilogaritmica è una retta, il valore di emivita è sempre lo stesso, indipendentemente dal momento in cui si considera il primo punto (vedi figura sottostante)



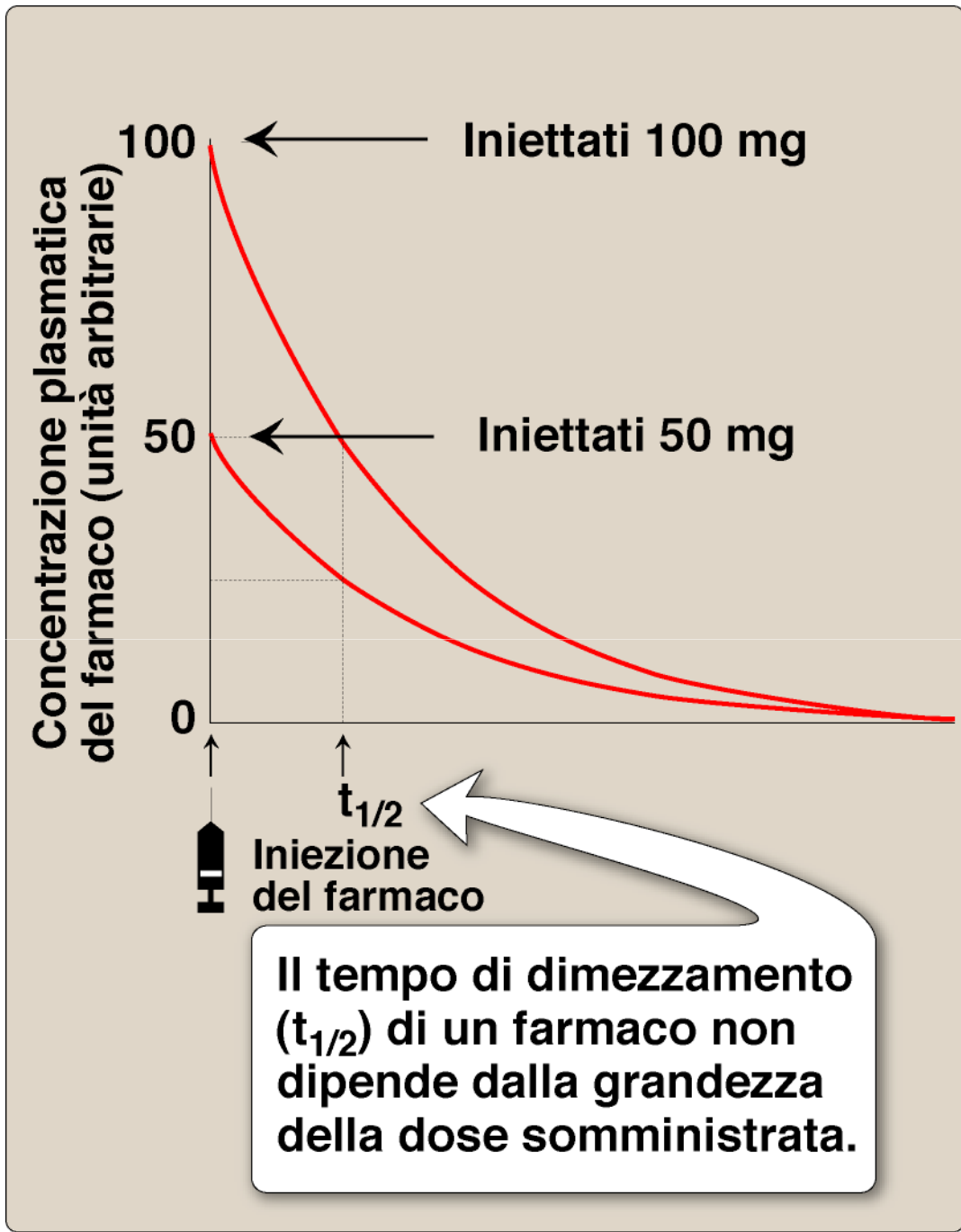
EMIVITA

L'emivita permette di stimare quanto tempo deve passare perchè buona parte del farmaci sia eliminata. Per un farmaco con emivita di 1 ora, la sua concentrazione diventa il 50% dopo un'ora, il 25% dopo due ore; il 12,5 dopo 3 ore, il 6,25 dopo 4 ore e il 3,12 dopo 5 ore. Se il farmaco ha emivita di 8 ore, la sua concentrazione si sarà ridotto al 3% 40 ore (5 emivite moltiplicato 8 ore)

Somministrando un farmaco a intervalli di una emivita si ottengono minime oscillazione della concentrazione ematica intorno a quella terapeutica (steady-state)

Sono necessarie circa 5 emivite per raggiungere lo steady-state

Sono necessarie almeno 7-10 emivite per ottenere il wash-out del farmaco



ELIMINAZIONE DEI FARMACI

L'insufficienza renale può modificare sensibilmente i processi di eliminazione dei farmaci. Negli esempi sottostanti si può vedere come aumenta **l'emivita** di eliminazione (espressa in ore) di alcuni farmaci in presenza di anuria.

<i>Farmaco</i>	Funzione renale	
	<i>Normale</i>	<i>Anuria</i>
Penicillina	0.5	23
Eritromicina	1.4	5.5
Cefaloridina	1.7	23
Streptomicina	2.5	70
Gentamicina	2.5	35
Vancomicina	5.8	230
Digossina	30-40	87-100

DURATA D'AZIONE DEI FARMACI

- I farmaci possono avere differenti durate d'azione (si parla di farmaci ad azione breve, talora ultrabreve, intermedia, lunga). La durata d'azione di un farmaco dipende principalmente:
 - o Dalla velocità di eliminazione
 - o Dai processi di biotrasformazione (metaboliti inattivi o attivi)
- La velocità di eliminazione dipende dalla funzionalità degli organi emuntori, dalle caratteristiche chimico-fisiche del farmaco o dei metaboliti (in particolare l'idrosolubilità), dalla forma farmaceutica, dalla via di introduzione. Normalmente la dose non influenza la velocità di eliminazione tranne che non si somministrino dosi molto elevate, tali da saturare i processi di eliminazione.