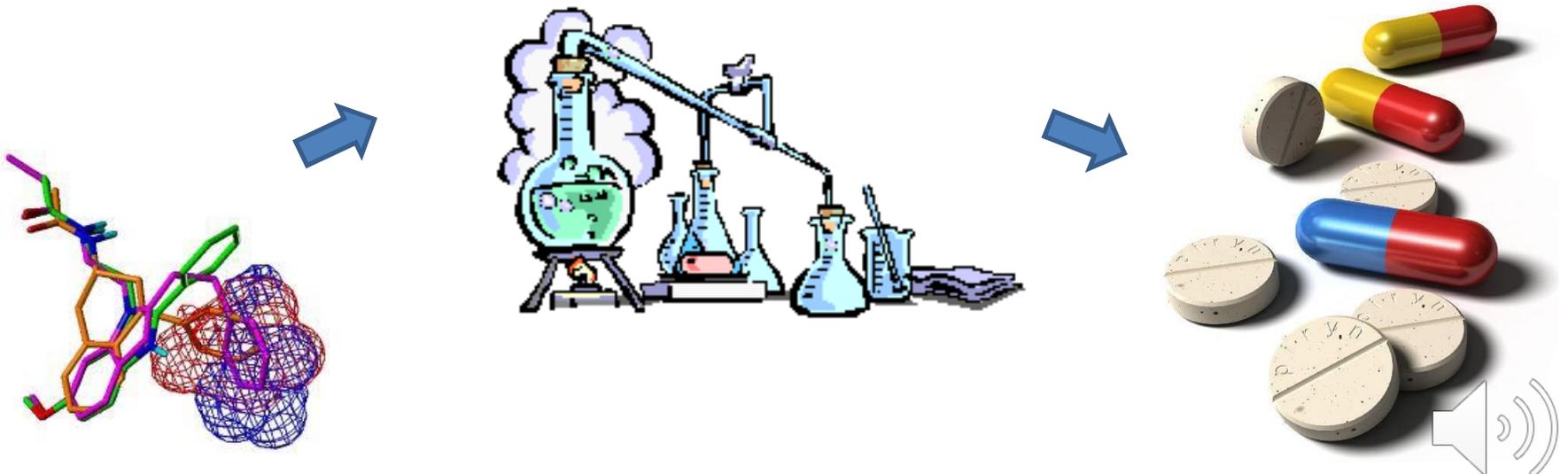


# Ricerca e sviluppo del farmaco e aspetti regolatori



# Ricerca per i nuovi farmaci

# Farmacocinetica ed argomenti correlati

- ✓ Le tre fasi dell'azione dei farmaci
  1. Fase farmaceutica
  2. Farmacocinetica
  3. Farmacodinamica

# Farmacocinetica ed argomenti correlati

## FASI D'AZIONE DEI FARMACI:

**FASE  
FARMACEUTICA**

**FASE  
FARMACOCINETICA**

**FASE  
FARMACODINAMICA**

*Somministrazione*



Liberazione del farmaco dalla  
forma farmaceutica  
Dissoluzione del farmaco



**A**ssorbimento  
**D**istribuzione  
**M**etabolismo  
**E**screzione



Interazione farmaco-  
macromolecola recettoriale



*Effetto*

# Farmacocinetica ed argomenti correlati

## FARMACOCINETICA

La Farmacocinetica studia il percorso del farmaco nell'organismo. In particolare:

- **A**ssorbimento
- **D**istribuzione
- **M**etabolismo
- **E**scresione

Gli studi di farmacocinetica permettono di stabilire:

- La corretta posologia di un farmaco
- La via di somministrazione più opportuna

# Farmacocinetica ed argomenti correlati

I farmaci introdotti nell'organismo vengono trasformati prevalentemente enzimaticamente in uno o più derivati (metaboliti)

Organi e tessuti coinvolti nel metabolismo:

- fegato
- stomaco e intestino
- reni
- polmoni
- tessuto nervoso
- plasma
- cute

# Farmacocinetica ed argomenti correlati

## Ruolo fisiologico del metabolismo.

Le biotrasformazioni hanno il ruolo di neutralizzare :

- la potenziale tossicità delle sostanze introdotte con la dieta (xenobiotici)
- l'attività biologica di sostanze endogene quali neurotrasmettitori, ormoni, nucleosidi, etc...

Questo spiega la bassa specificità degli enzimi metabolizzanti per i loro substrati

# Farmacocinetica ed argomenti correlati

Ruolo fisiologico del metabolismo.

Il metabolismo porta generalmente a prodotti più idrofili che vengono più rapidamente escreti per via renale perché sono:

- meno legati alle proteine plasmatiche
- meno riassorbiti a livello tubulare

# Farmacocinetica ed argomenti correlati

## Metabolismo e farmaci

Attività biologica dei metaboliti:

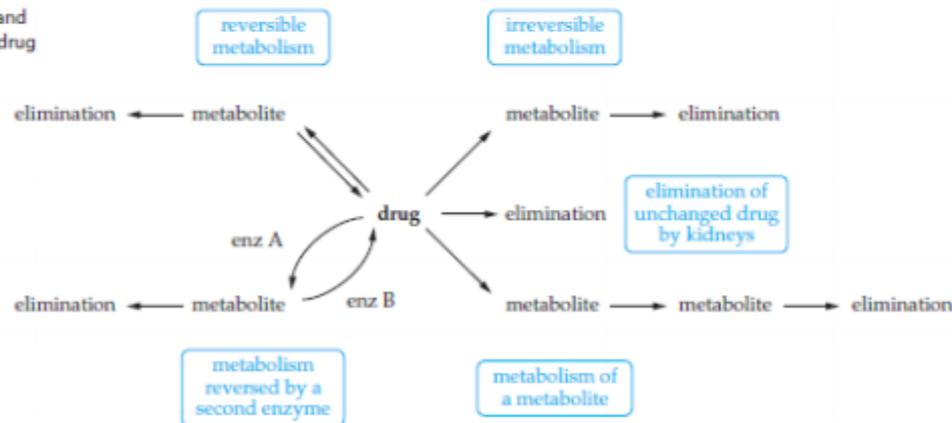
- scompare l'attività del farmaco
- viene mantenuta la stessa attività
- compare un'attività diversa che può essere utile o causa di effetti indesiderati
- compare l'azione desiderata (profarmaci)

# Farmacocinetica ed argomenti correlati

## Metabolismo.

- Un farmaco può essere soggetto a metabolismo da parte di diversi enzimi
- Alcune reazioni metaboliche possono essere più veloci di altre
- Il processo metabolico può essere reversibile o irreversibile
- I diversi metaboliti presentano diverse velocità di eliminazione

SCHEME 8.1 Metabolism and elimination pathways for a drug



# Farmacocinetica ed argomenti correlati

## Metabolismo.

Il metabolismo dei farmaci (o xenobiotici) può essere suddiviso in:

### **Fase I, o di funzionalizzazione:**

il farmaco è sottoposto a varie reazioni chimiche che determinano l'introduzione di nuovi gruppi funzionali o la modifica di quelli preesistenti attraverso reazioni di ossidazione, riduzione e idrolisi; in tale fase, il farmaco può subire frammentazione.

# Farmacocinetica ed argomenti correlati

## Metabolismo.

### Fase II o di coniugazione

Il farmaco o un suo metabolita della fase I viene condensato con un substrato endogeno (coniugante) per dare un glicoside, un estere, un'amide, un etere, etc (coniugato).

- glicuronazione
- solfoconiugazione
- coniugazione ippurica
- mercapturazione
- acetilazione
- metilazione

# Farmacocinetica ed argomenti correlati

## Metabolismo.

Entrambe le fasi del metabolismo contribuiscono alla produzione di specie maggiormente idrofile rispetto a quelle di partenza in modo da facilitarne l'escrezione renale.

Di solito il metabolismo di fase II segue quello di fase I (funzionalizzazione consente coniugazione), tuttavia alcuni farmaci possono subire in modo esclusivo una sola delle fasi di metabolismo.

Farmaci che presentano gruppi funzionali coniugabili possono subire direttamente metabolismo di fase II

# Farmacocinetica ed argomenti correlati

## Reazioni Metaboliche

## Localizzazione Enzimi

### Reazioni della Fase I

#### *Ossidazioni*

C-Ossidazione  
N, S-Ossidazione  
N, O, S-Dealchilazione  
Deaminazione  
Ossidazione di Alcoli  
Ossidazione di Aldeidi

Microsomi  
Microsomi  
Microsomi  
Microsomi, Mitocondri  
Microsomi, Citosol  
Citosol

#### *Riduzioni*

Nitroriduzione  
Azoriduzione  
Riduzione di Aldeidi

Microsomi, Citosol  
Microsomi  
Citosol

#### *Idrolisi*

Idrolisi di Esteri  
Idrolisi di Amidi

Microsomi, Citosol  
Microsomi, Citosol

### Reazioni della Fase II (Coniugazioni)

*Glicuronazione*  
*Solfoconiugazione*  
*Coniugazione ippurica*  
*Mercapturazione*  
*Acetilazione*  
*Metilazione*

Microsomi  
Citosol  
Microsomi, Mitocondri  
Citosol  
Mitocondri, Citosol  
Citosol

# Farmacocinetica ed argomenti correlati

Le reazioni di ossidazione possono essere microsomiali (catalizzate da enzimi presenti nel reticolo endoplasmatico liscio degli epatociti) e non microsomiali.

## 1a) Reazioni di ossidazione microsomiali

- **Ossidazione di atomi di carbonio**
  - saturi**
    - carboni esposti
    - attivati dalla vicinanza ad un carbonio  $sp^2$  o  $sp$
    - in  $\alpha$  ad un eteroatomo
  - insaturi**
- **Ossidazione di atomi di azoto**
- **Ossidazione di atomi di zolfo**
- **Ossidazione di atomi di fosforo**

# Farmacocinetica ed argomenti correlati

Le reazioni di ossidazione possono essere microsomiali (catalizzate da enzimi presenti nel reticolo endoplasmatico liscio degli epatociti) e non microsomiali.

## 1b) Reazioni di ossidazione non microsomiali

- **Ossidazioni di alcoli ad opera della alcol deidrogenasi**
- **Ossidazioni di aldeidi ad opera aldeide deidrogenasi**
- **Deaminazione ossidativa ad opera della MAO**

# Farmacocinetica ed argomenti correlati

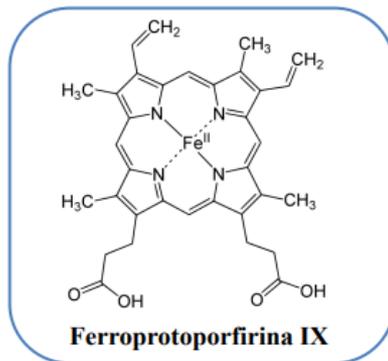
## Reazioni di ossidazione microsomiali.

Gli enzimi microsomiali sono mono-ossigenasi, ovvero enzimi che catalizzano l'inserzione di uno dei due atomi di  $O_2$  nel farmaco, mentre l'altro viene ridotto ad acqua per mediazione di un donatore di idruro da coenzima (NAD(P)H,  $FADH_2$ ).

# Farmacocinetica ed argomenti correlati

Reazioni di ossidazione microsomiali.

La principale mono-ossigenasi farmaco-metabolizzante è il citocromo P-450 (CYP450), una superfamiglia di enzimi redox che presentano l'eme (ferroprotoporfirina IX) quale gruppo prostetico.



- Sono eme proteine
- Il Fe oscilla tra +2 e +3

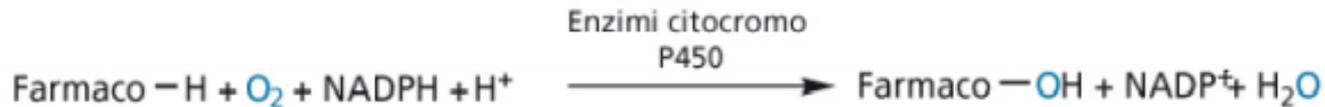
Il Fe (II) forma 4 dei suoi legami di coordinazione con l'anello porfirinico, un quinto con un residuo di cisteina dell'apoenzima ed un sesto variabile (probabilmente acqua).

# Farmacocinetica ed argomenti correlati

Reazioni di ossidazione microsomiali.

- Utilizzano ossigeno molecolare come ossidante
- Sono accoppiati ad una reduttasi flavinica che utilizza il NADPH come riducente.

Schema generale di una reazione di ossidazione catalizzata da un citocromo P450:



# Farmacocinetica ed argomenti correlati

Il CYP450 è una superfamiglia di enzimi che include diverse famiglie le quali a loro volta includono varie sottofamiglie e isoforme enzimatiche o isoenzimi.

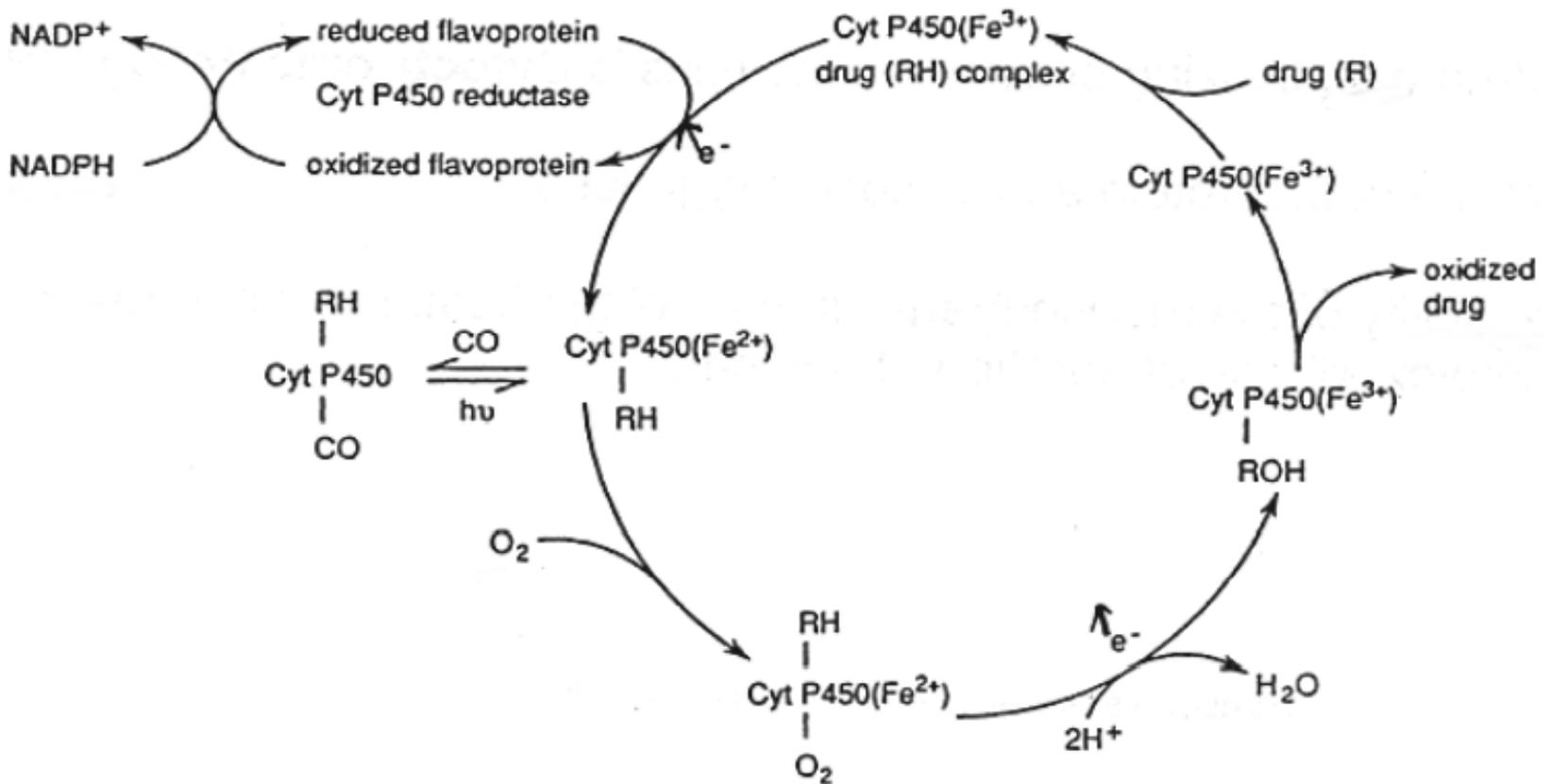
Il CYP3A4 è il principale isoenzima coinvolto nel metabolismo della maggior parte dei farmaci.

CYP denota la superfamiglia, il numero che segue (3) si riferisce alla famiglia, la lettera seguente (A) alla sottofamiglia e l'ultimo numero arabo (4) allo specifico isoenzima.

L'attività dei CYP varia nelle diverse popolazioni, ma anche da individuo ad individuo. Alcuni individui possono anche essere privi di particolari isoforme enzimatiche

# Farmacocinetica ed argomenti correlati

## Meccanismo catalitico di CYP450

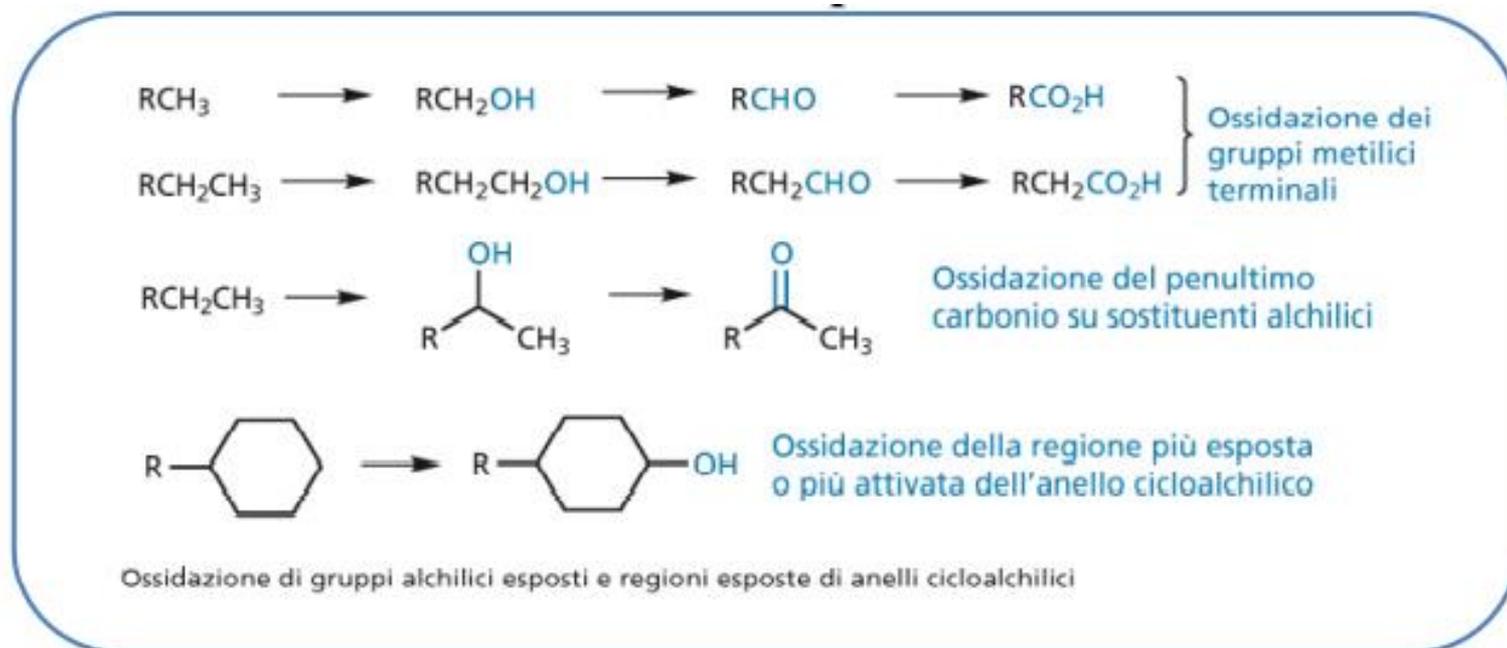


# Farmacocinetica ed argomenti correlati

Reazioni di ossidazione catalizzate da CYP450 su carboni saturi

Vengono ossidati gli atomi di carbonio esposti, attivati dalla vicinanza ad un carbonio  $sp^2$  o  $sp^1$ , in  $\alpha$  ad un eteroatomo

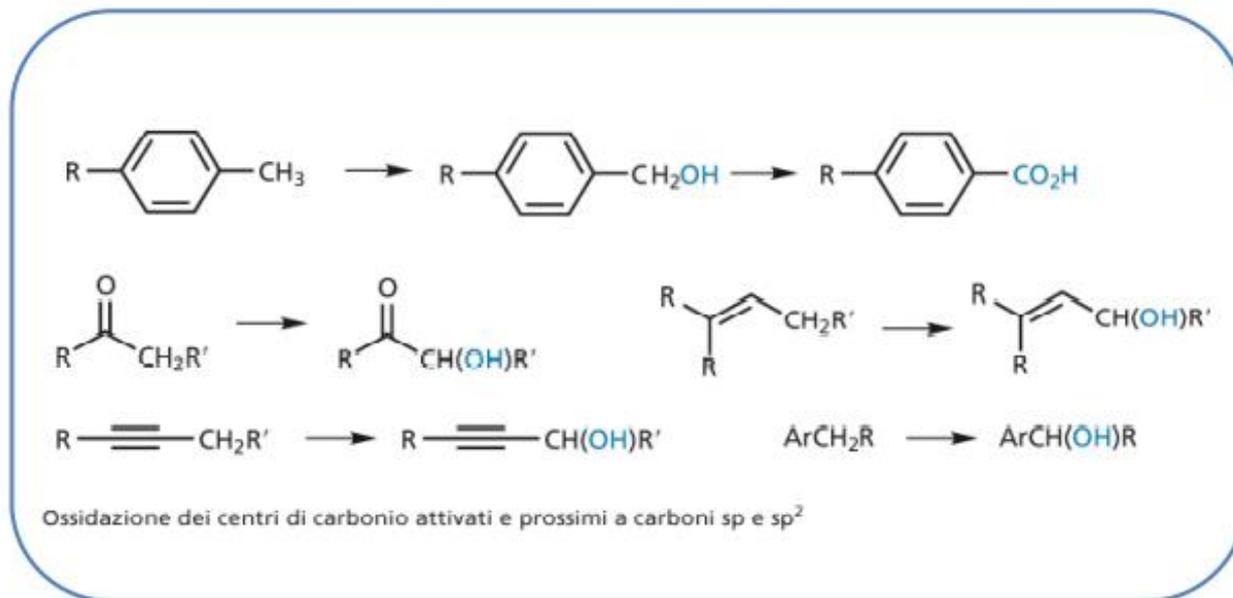
- Ossidazione di carboni saturi esposti



# Farmacocinetica ed argomenti correlati

Reazioni di ossidazione catalizzate da CYP450 su carboni saturi

- Ossidazione di carboni saturi attivati dalla vicinanza ad un carbonio  $sp^2$  o  $sp$



# Farmacocinetica ed argomenti correlati

Reazioni di ossidazione catalizzate da CYP450 su carboni saturi

- Ossidazione di carboni saturi in  $\alpha$  ad un eteroatomo



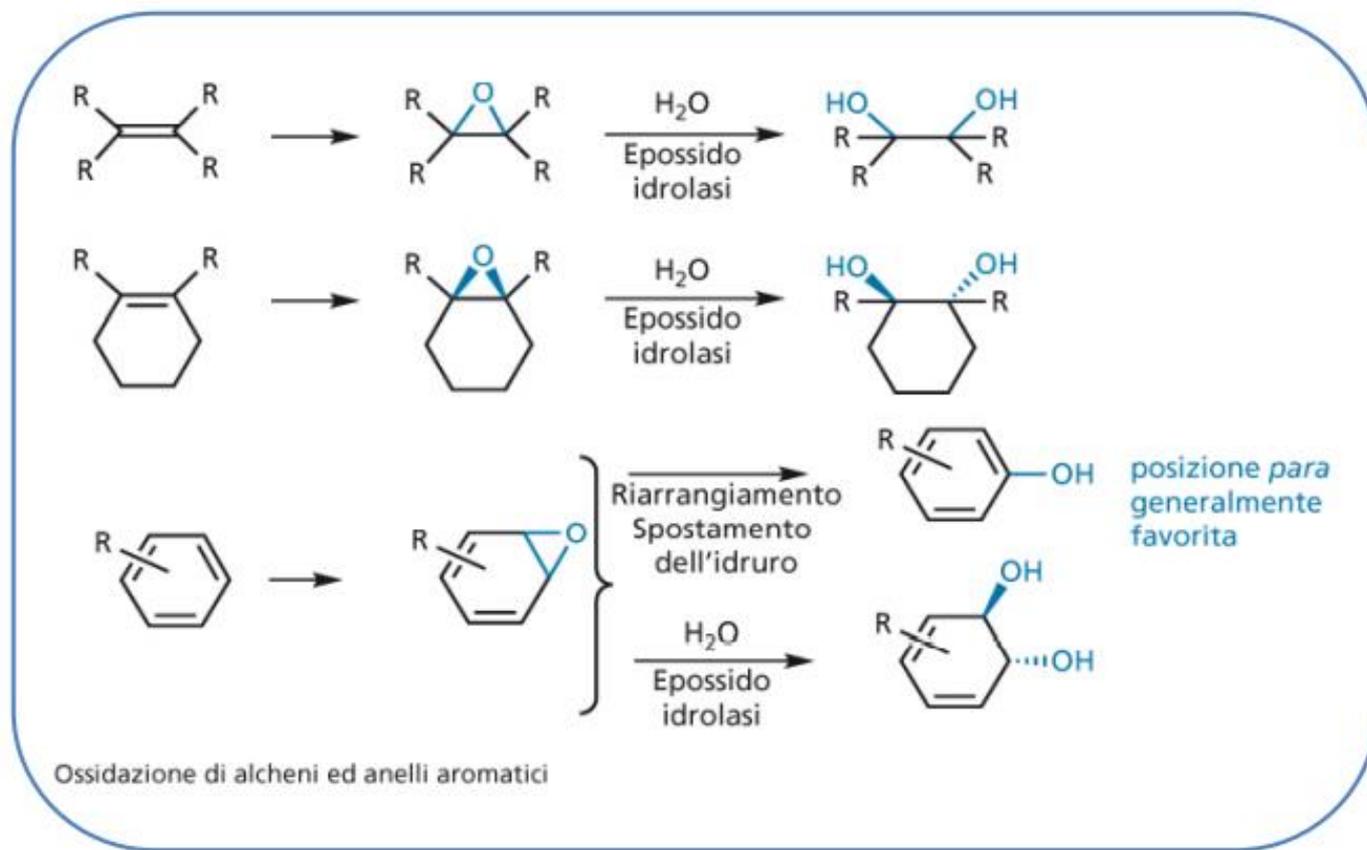
Dealchilazione di ammine, eteri e tioteri via ossidazione del carbonio attivato (incluso demetilazione R=H)



Dealogenazione di aloenuri alchilici

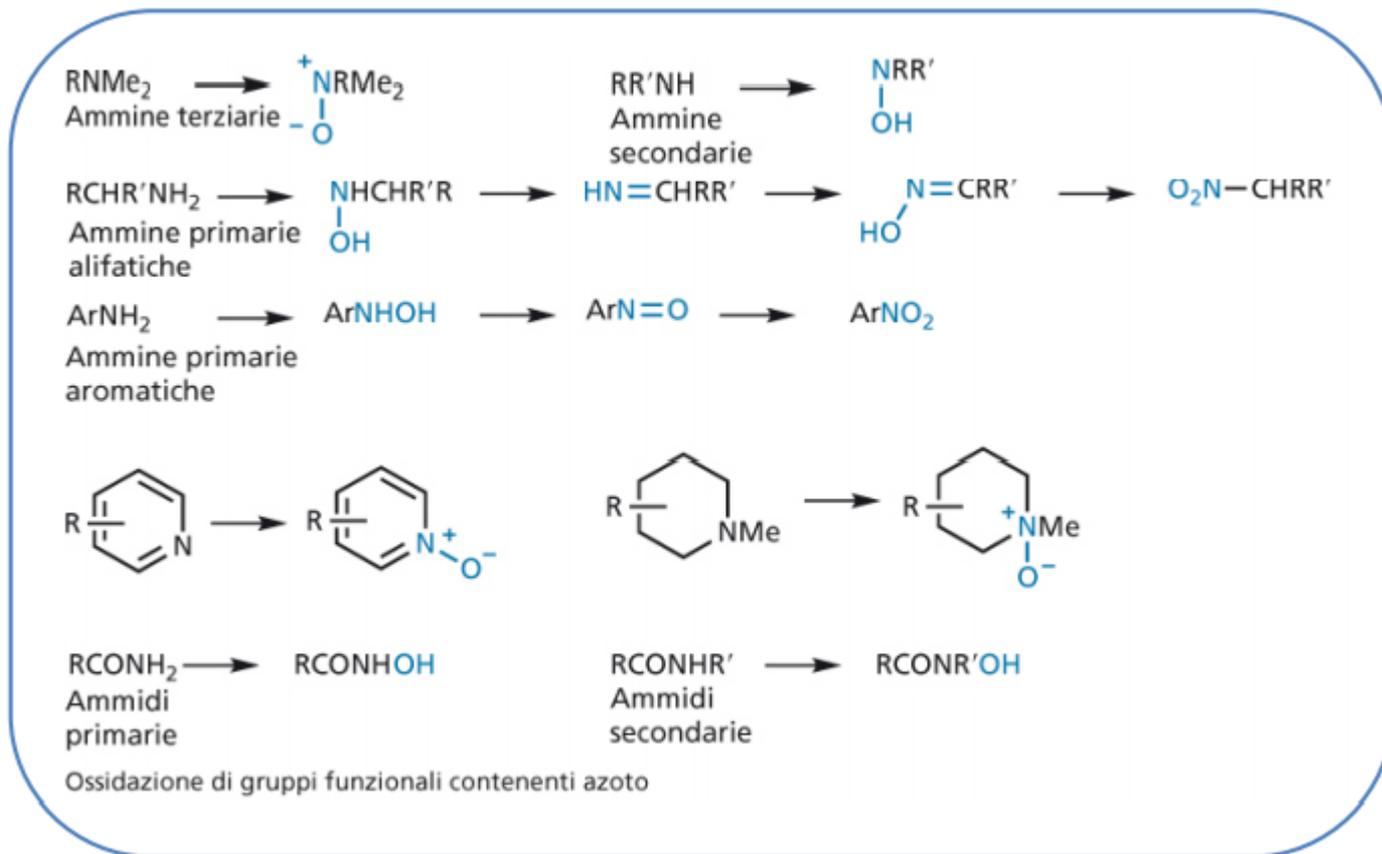
# Farmacocinetica ed argomenti correlati

Reazioni di ossidazione catalizzate da CYP450 su carboni insaturi



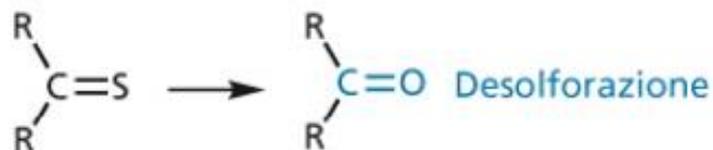
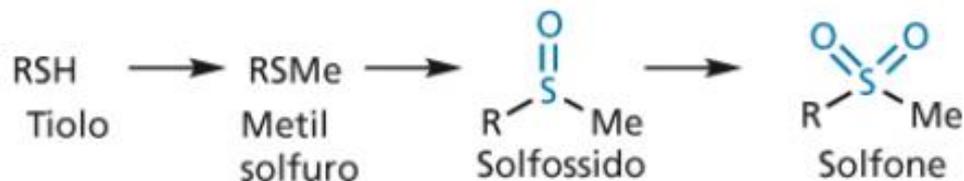
# Farmacocinetica ed argomenti correlati

Reazioni di ossidazione microsomiale catalizzate da CYP450 su atomi di azoto



# Farmacocinetica ed argomenti correlati

Reazioni di ossidazione catalizzate da CYP450 su atomi di zolfo e fosforo



Ossidazione di gruppi funzionali contenenti zolfo



Ossidazione di gruppi funzionali contenenti fosforo

# Farmacocinetica ed argomenti correlati

## 1b) Ossidazioni non microsomiali catalizzate da ossidasi mitocondriali e citosoliche

Sono catalizzate da altri enzimi localizzati a livello **citosolico** e **mitocondriale**.

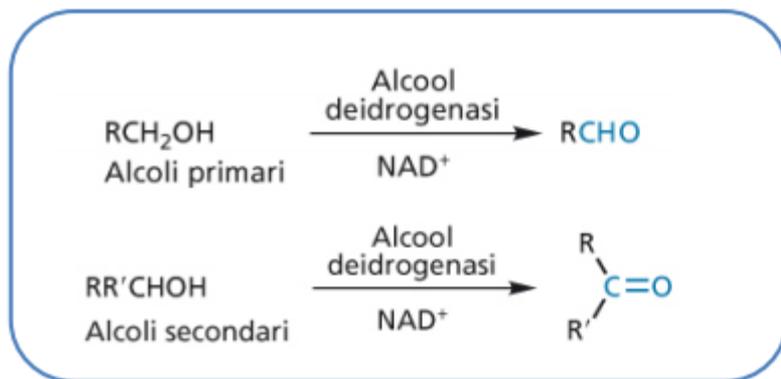
Tra queste:

- Ossidazione di alcoli ad aldeidi
- Ossidazione di aldeidi ad acidi
- Deaminazione ossidativa
- Ossidazione di purine

# Farmacocinetica ed argomenti correlati

## 1b) Ossidazioni non microsomiali catalizzate da ossidasi mitocondriali e citosoliche

L'alcol deidrogenasi converte gli alcoli primari in aldeidi e solo alcuni alcoli secondari a chetoni (secondari e terziari soggetti a coniugazione ed escrezione)



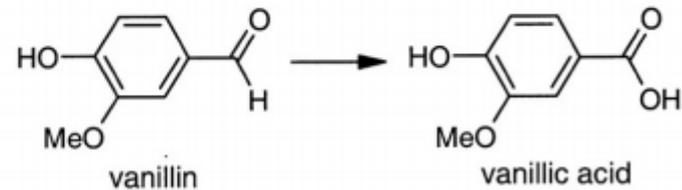
**Ossida la maggior parte degli alcoli primari**

**Ossida solo alcuni alcoli secondari**

# Farmacocinetica ed argomenti correlati

## 1b) Ossidazioni non microsomiali catalizzate da ossidasi mitocondriali e citosoliche

Le **aldeidi** derivanti sia dall'ossidazione degli alcoli che dalla deaminazione ossidativa vengono convertiti ad **acidi** per opera di enzimi quali aldeide deidrogenasi, xantina ossidasi, aldeide ossidasi.

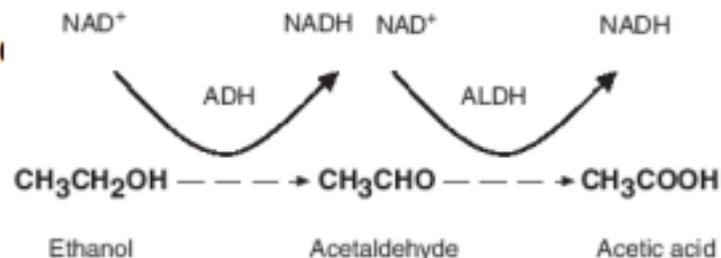


# Farmacocinetica ed argomenti correlati

## 1b) Ossidazioni non microsomiali catalizzate da ossidasi mitocondriali e citosoliche

L'alcol deidrogenasi metabolizza l'**etanolo** ad **acetaldeide** la quale è ossidata ad **acido acetico** per opera dell'aldeide deidrogenasi. Anche il metanolo viene metabolizzato da tali enzimi, ma presenta ridotta affinità rispetto all'etanolo.

Ciò rappresenta la base dell'impiego dell'etanolo nelle intossicazioni da metanolo, deprimendo per inibizione competitiva la formazione dei metaboliti tossici formaldeide e acido formico.

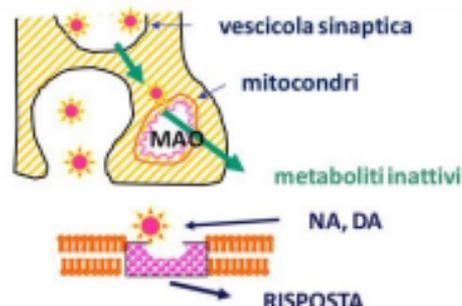


# Farmacocinetica ed argomenti correlati

- Deaminazione ossidativa ad opera delle monoamino ossidasi (MAO)

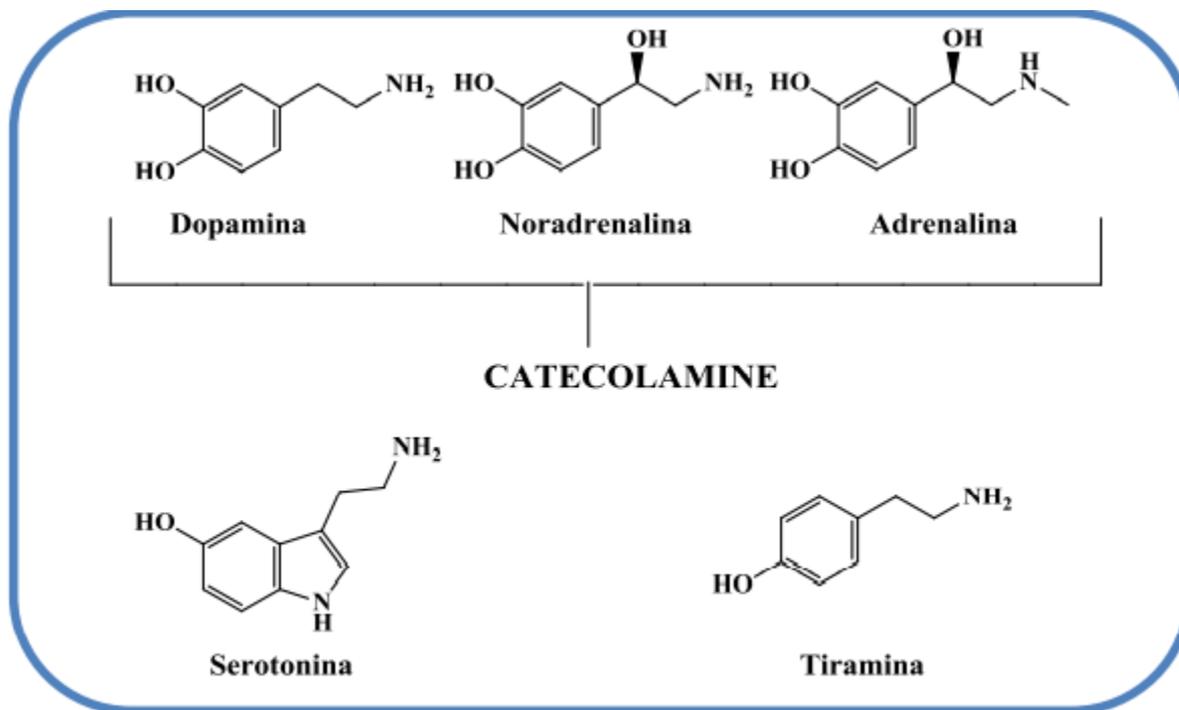
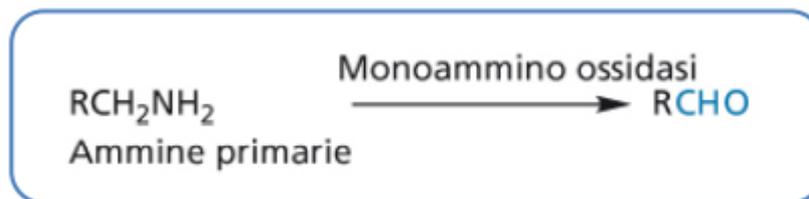
Le **monoamminoossidasi (MAO)** e le **diamminoossidasi (DAO)** sono enzimi che catalizzano la deaminazione ossidativa di ammine primarie (o secondarie sostituite con gruppo metilico) ad aldeidi.

Fisiologicamente esse intervengono nella regolazione della **degradazione metabolica** nei tessuti neurali delle amine biogene con funzione di neurotrasmettitori; inoltre svolgono un ruolo cruciale nella **inattivazione delle monoamine** circolanti e di quelle presenti negli alimenti (tiramina) o prodotte da essi nel tratto gastrointestinale.



# Farmacocinetica ed argomenti correlati

- Deaminazione ossidativa ad opera delle monoamino ossidasi (MAO)



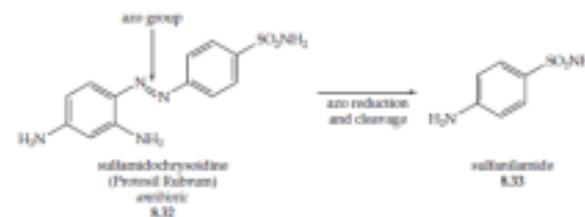
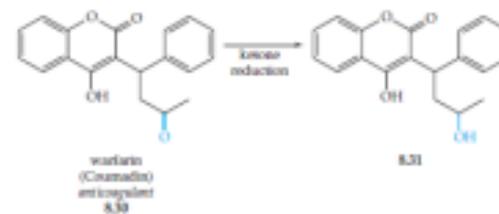
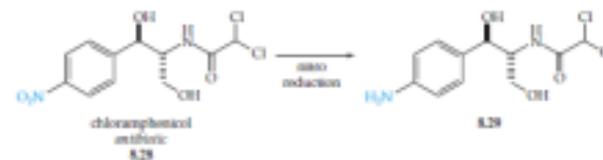
# Farmacocinetica ed argomenti correlati

## Riduzione

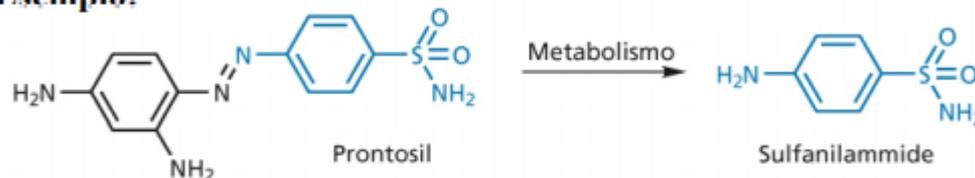
Sono reazioni **meno comuni ed utili** rispetto a quelle di ossidazione.

Comuni sono le riduzioni di nitro ed aza gruppi ad ammine e di chetoni o aldeidi ad alcol.

Tali reazioni possono contribuire in alcuni casi alla formazione di metaboliti attivi o tossici



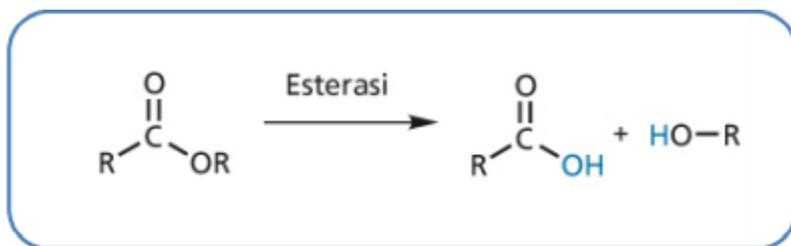
**Esempio:**



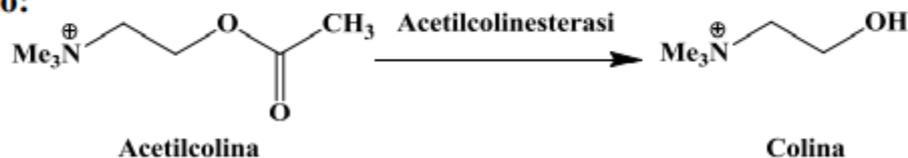
# Farmacocinetica ed argomenti correlati

## Idrolisi (I)

Riguarda principalmente la conversione di esteri e ammidi in alcol e ammine rispettivamente, prodotti maggiormente idrofili rispetto a quelli di partenza ed escreti rapidamente. Esterasi e amidasi si ritrovano a livello gastrointestinale, cellulare e plasmatico.



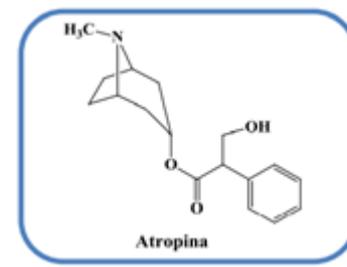
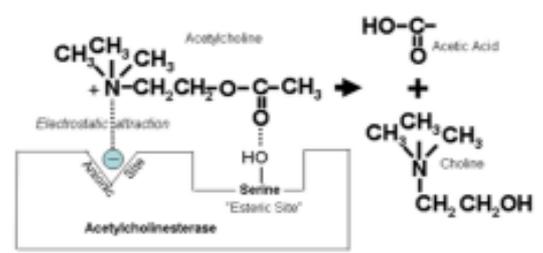
**Esempio:**



# Farmacocinetica ed argomenti correlati

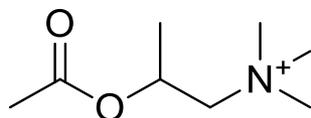
## Idrolisi (I)

L'**acetilcolinesterasi** è presente a livello neuronale e plasmatico e determina, per idrolisi, la cessazione dell'attività dell'acetilcolina.

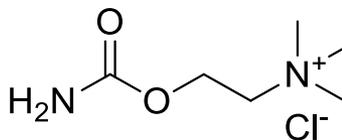


L'idrolisi degli **esteri** è influenzata dall'**ingombro sterico** intorno al gruppo carbonilico; ad esempio l'atropina è idrolizzata solo per il 50%.

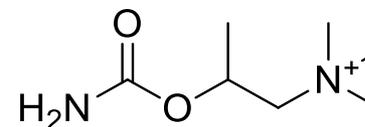
Le **ammidi** presentano **maggiore stabilità** all'idrolisi rispetto agli esteri; questo fatto è stato ad esempio sfruttato nello sviluppo della procainamide a partire dalla procaina



• metacolina



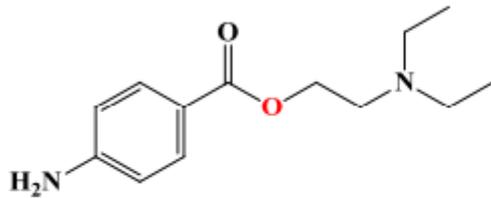
• carbacolo



• betanecolo

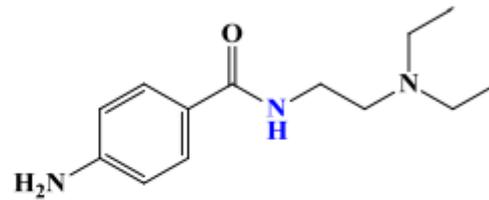
# Farmacocinetica ed argomenti correlati

## Idrolisi (I)



**procaina**

Anestetico locale a breve durata d'azione



**procainamide**

Antiaritmico