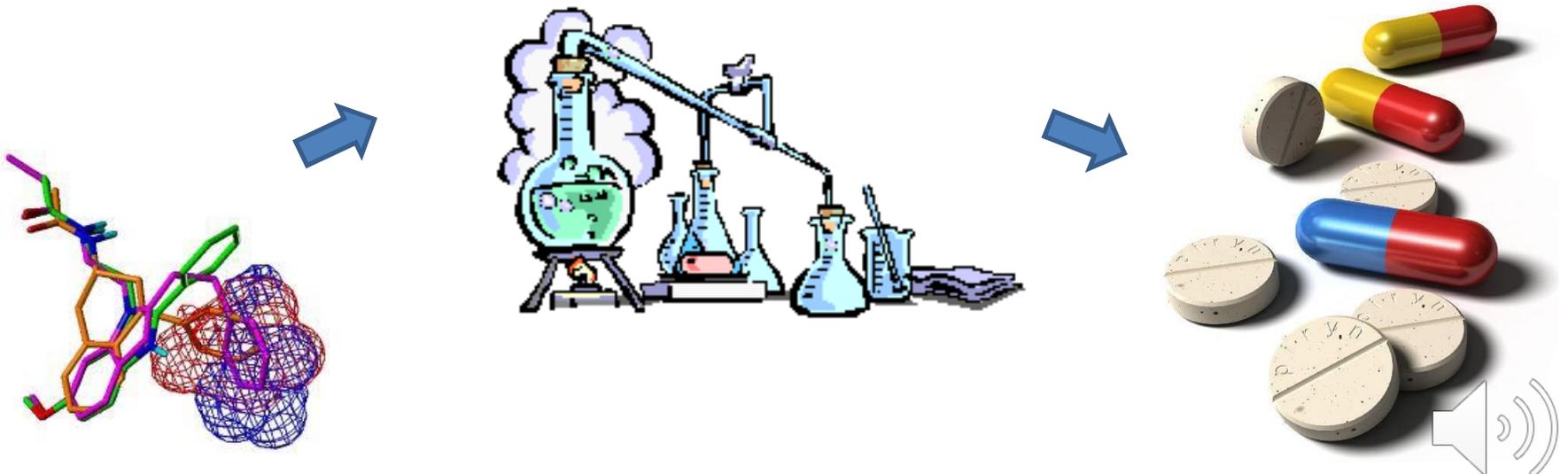


Ricerca e sviluppo del farmaco e aspetti regolatori



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

• Reazioni di fase II o di coniugazione

- Il farmaco o un suo metabolita della fase I viene condensato con un substrato endogeno (coniugante) per dare un coniugato
- Le funzioni che più comunemente vengono utilizzate per la coniugazione sono OH, SH, NH₂, COOH per dare un glicoside, un estere, un'amide, un etere, etc..
- I coniugati sono di solito più idrofili rispetto al farmaco (l'acetilazione e la metilazione portano ad aumento di lipofilia) e sono facilmente escreti per via renale
- I coniugati sono spesso sono inattivi
- Le reazioni di coniugazione sono catalizzate da transferasi localizzate nei microsomi e nel citosol in diversi tessuti (fegato, polmoni, tratto gastrointestinale, SN, reni...)
- Le diverse transferasi possono competere per la stessa funzione e quindi si possono originare diversi coniugati da ciascun farmaco

Farmacocinetica ed argomenti correlati

- **Reazioni di fase II o di coniugazione**

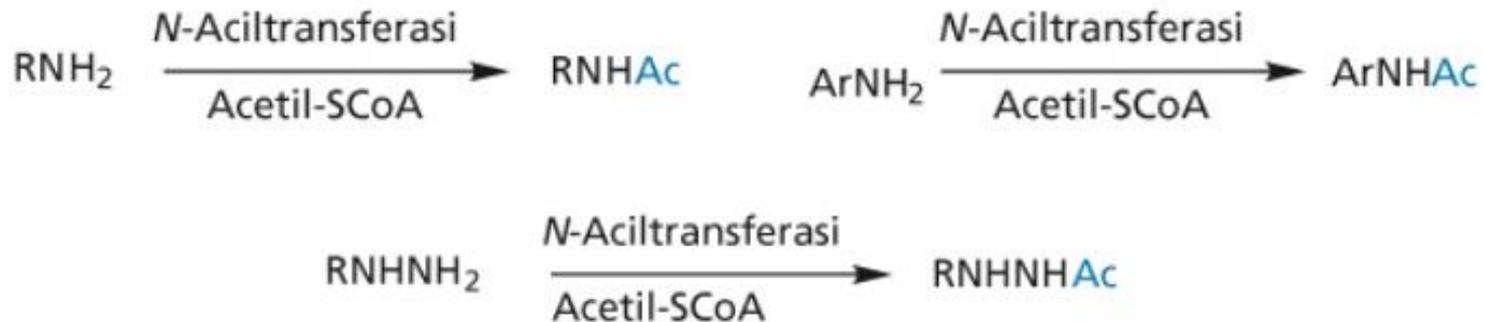
Le principali reazioni sono:

- Acetilazione
- Solfoconiugazione
- Glucuronazione
- Coniugazione con amminoacidi
- Metilazione

Farmacocinetica ed argomenti correlati

- Reazioni di fase II o di coniugazione
 - Acetilazione

Reazione che riguarda comunemente le aniline; altri substrati sono le ammine alifatiche primarie, le idrazidi, le idrazine e le solfonammidi. L'acetil coenzima A è il donatore di gruppi acetilici. Lo scopo in tal caso non è incrementare l'idrofilia della molecola quanto più ridurre la tossicità dei composti.

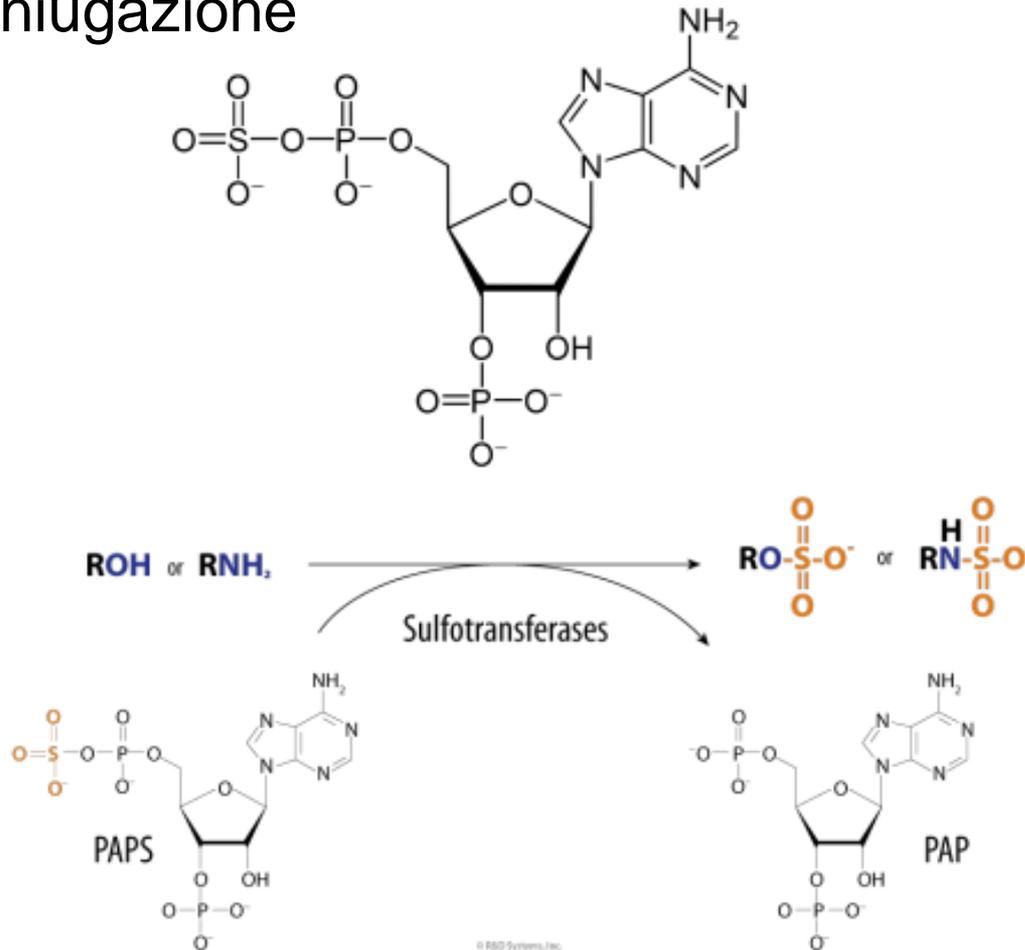


Farmacocinetica ed argomenti correlati

- **Reazioni di fase II o di coniugazione**
- Solfoconiugazione
- Consiste nel trasferimento del gruppo SO_3 dalla 3'-fosfoadenosina-5'-fosfosolfato (PAPS) all'accettore
- Reazione che riguarda spesso alcoli e fenoli, con formazione di un estere solfato.
- L'estere, a causa dell'elevata acidità, subisce rapida deprotonazione, formando un solfato anionico idrosolubile e facilmente eliminabile tramite filtrazione renale.
- La reazione può coinvolgere anche ammine o tioli con formazione di solfamati e tiosolfati rispettivamente.
- Meno comune della glucuronazione
- Catalizzata dalle solfotransferasi, enzimi citosolici presenti soprattutto nel fegato

Farmacocinetica ed argomenti correlati

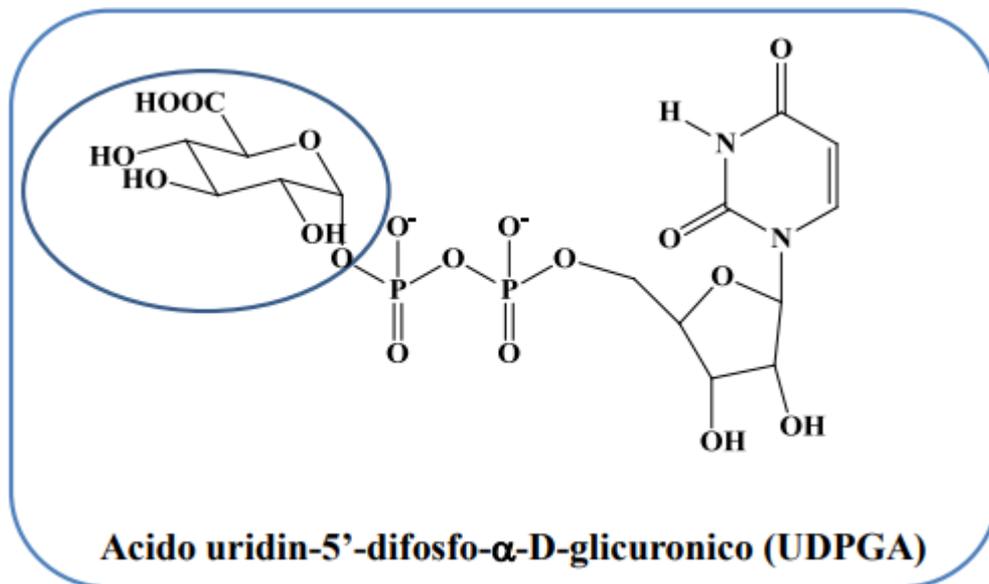
- Reazioni di fase II o di coniugazione
- Solfoconiugazione



Farmacocinetica ed argomenti correlati

- Reazioni di fase II o di coniugazione
 - Glucuronazione (I)

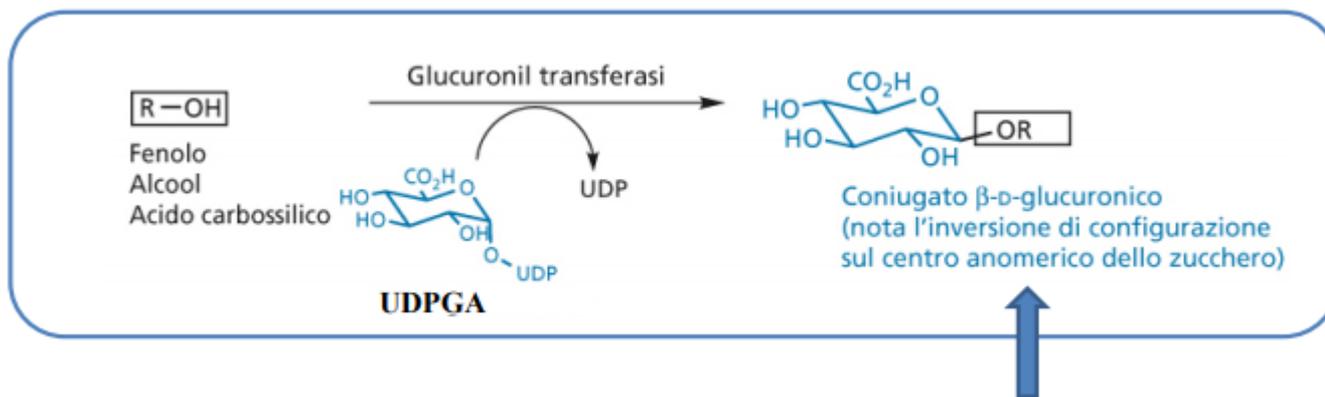
Reazione di coniugazione più comune, prevede la glicosilazione dei substrati (generalmente alcoli ed acidi carbossilici) per reazione con uridin-5'-difosfo- α -D-glicurónico (UDPGA)



Farmacocinetica ed argomenti correlati

- Reazioni di fase II o di coniugazione
 - Glucuronazione (II)

La reazione è catalizzata da una UDP glucuronosil transferasi, un enzima microsomiale presente soprattutto nel fegato. Interessa farmaci con gruppi funzionali quali ossidrili, carbossili, amine, amidi, tioli. I glucuronidi risultanti hanno configurazione β . E' la coniugazione più frequente, sia per l'ampia varietà di gruppi funzionali che possono essere coniugati che per l'abbondante disponibilità nell'organismo di UDPGA.



Farmacocinetica ed argomenti correlati

- Reazioni di fase II o di coniugazione
- Glucuronazione (II)

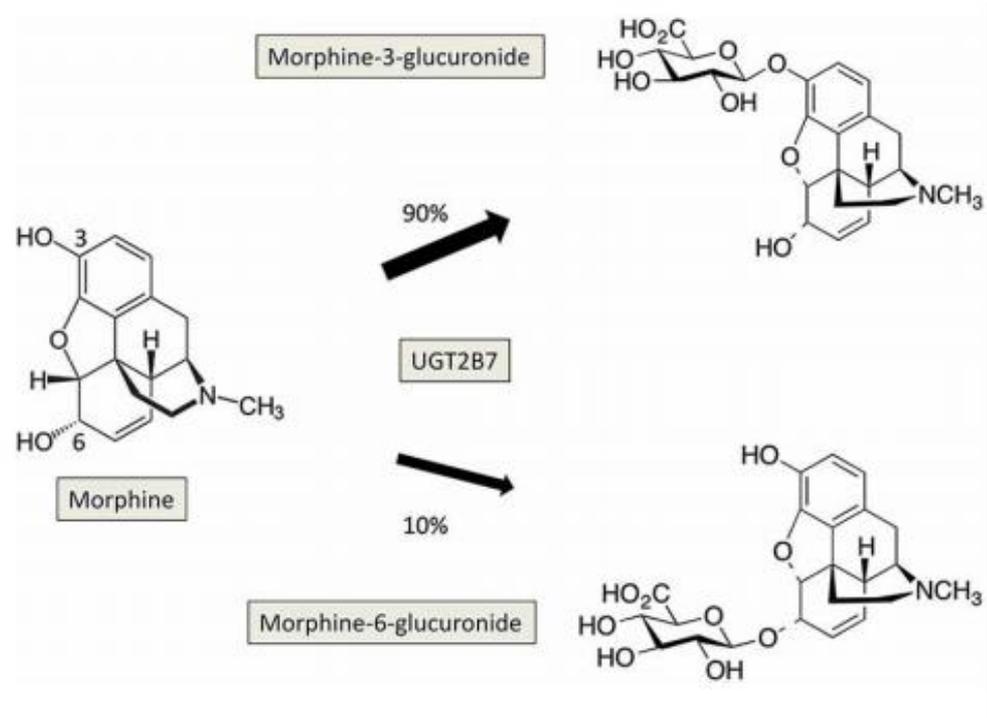
Non tutti i glucuronidi sono escreti per via renale. Alcuni vengono secreti con la bile nell'intestino; gli enzimi β -glucuronidasi qui presenti possono idrolizzare i coniugati e ridare il farmaco libero che può essere riassorbito e rientrare in circolo. Generalmente i glucuronidi sono biologicamente inattivi e sono prontamente eliminati senza interazioni con sostanze intracellulari.



Farmacocinetica ed argomenti correlati

- Reazioni di fase II o di coniugazione
- Glucuronazione (II)

Una eccezione importante è rappresentata dalla morfina, la quale forma nel fegato e nell'intestino due O-glucuronidi, uno a carico dell'OH fenolico in posizione 3 e l'altro su quello alcolico in posizione 6. Quest'ultimo ha attività analgesica superiore alla morfina.



Farmacocinetica ed argomenti correlati

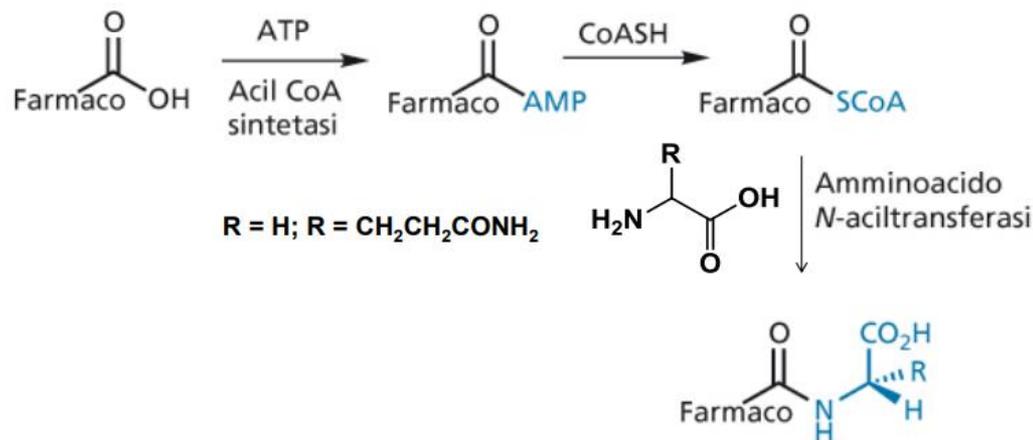
- Reazioni di fase II o di coniugazione
- Coniugazione con amminoacidi

Gli acidi carbossilici possono essere coniugati con amminoacidi come glicina e glutamina ad opera di enzimi mitocondriali

E' anche detta coniugazione ippurica (nome deriva dall'acido ippurico, prodotto di coniugazione della glicina con acido benzoico).

Inizialmente si forma un'anidride mista (acil adenilato) che reagisce con AcCoA per formare un intermedio tioestere (acilCoA) che reagisce con l'opportuno amminoacido.

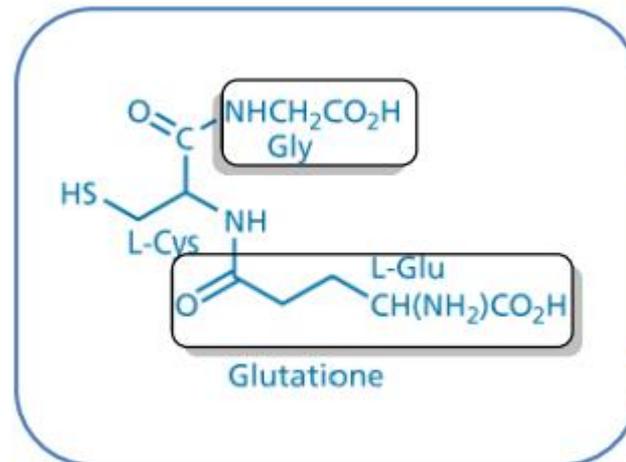
Il prodotto coniugato presenta maggiore idrof rispetto a quello iniziale.



Farmacocinetica ed argomenti correlati

- Reazioni di fase II o di coniugazione
- Coniugazione con glutathione (mercapturazione)

Il glutathione è un tripeptide (Glu-Cys-Gly) presente principalmente a livello epatico e coinvolto nei processi di detossicazione dei farmaci e di altri xenobiotici. Grazie alla presenza del gruppo tiolico, GSH reagisce con forti elettrofili (agenti alchilanti, accettori di Michael, epossidi). L'addotto subisce due reazioni consecutive di idrolisi ed una di acetilazione costituendo un acido mercapturico (S-derivati della N-acetilcisteina).



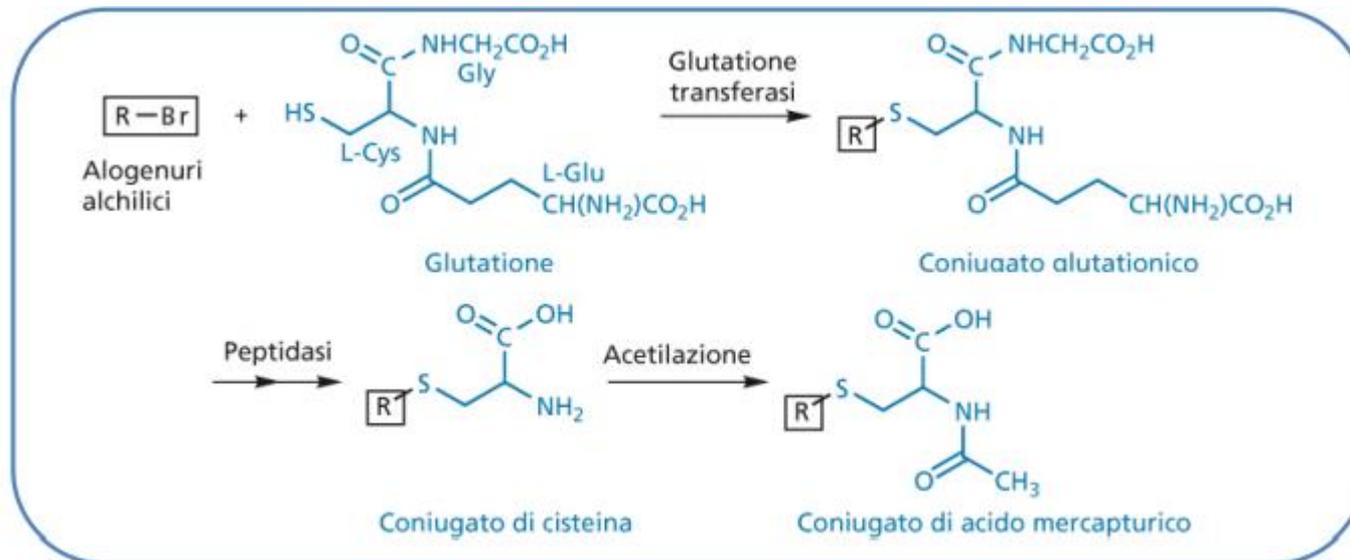
Farmacocinetica ed argomenti correlati

- **Reazioni di fase II o di coniugazione**

- Coniugazione con glutathione (mercapturazione)

- La coniugazione con GSH avviene prevalentemente nel fegato e nel rene ed è catalizzata dall'enzima citosolico glutathione S-transferasi

- Il coniugato glutathionico viene generalmente trasformato in acido mercapturico tramite due peptidasi (glutamil transferasi e cisteinil glicinasi) e successiva acetilazione del gruppo amminico ad opera di una N-acetil transferasi



Farmacocinetica ed argomenti correlati

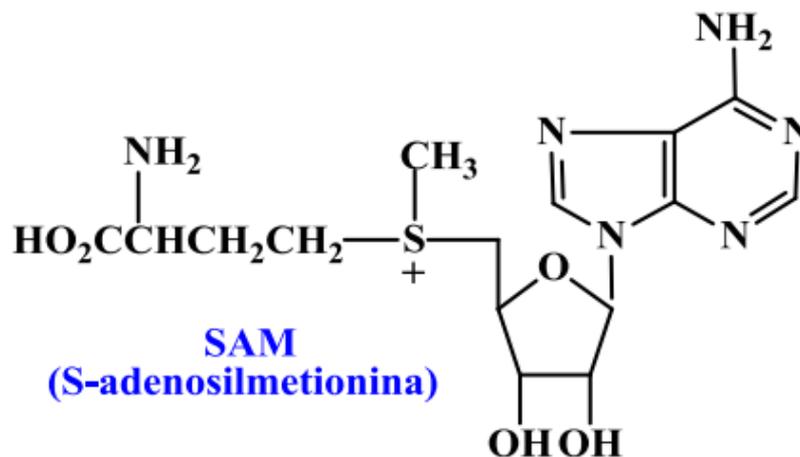
- **Reazioni di fase II o di coniugazione**

- **Metilazione**

- Catalizzata da metiltransferasi che utilizzano come agente metilante la S-adenosilmetionina (SAM)

- Vengono metilate ammine primarie, secondarie e terziarie, eterociclici azotati, fenoli, tioli e tiofenoli.

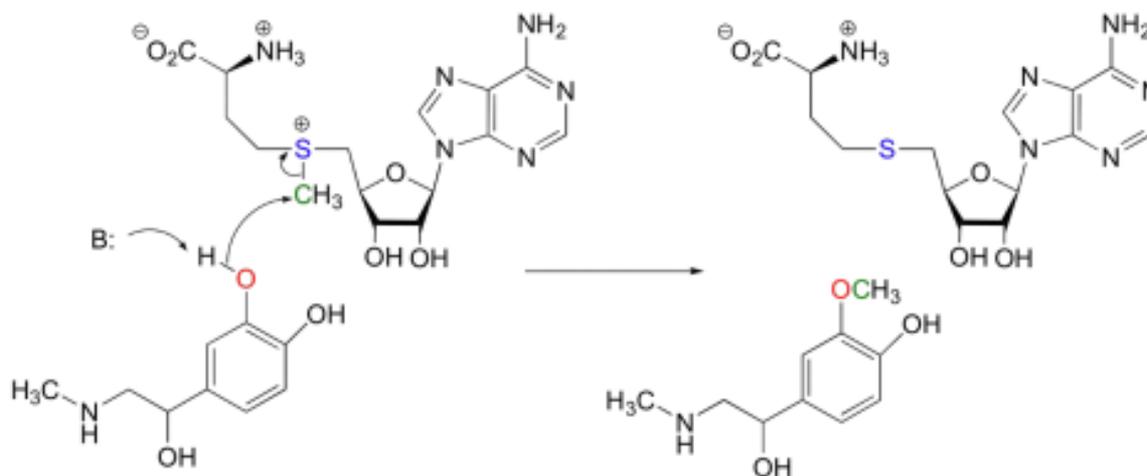
- La metilazione diminuisce la polarità del farmaco a meno che non si formino sali quaternari



Farmacocinetica ed argomenti correlati

- Reazioni di fase II o di coniugazione
 - Metilazione

La metilazione è di maggior significato per le sostanze endogene che per i farmaci. Differisce dalle altre reazioni di coniugazione per il fatto che i prodotti formati possono in certi casi avere una attività simile o superiore a quella dei progenitori.



Farmacocinetica ed argomenti correlati

Farmacocinetica ed argomenti correlati