

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.

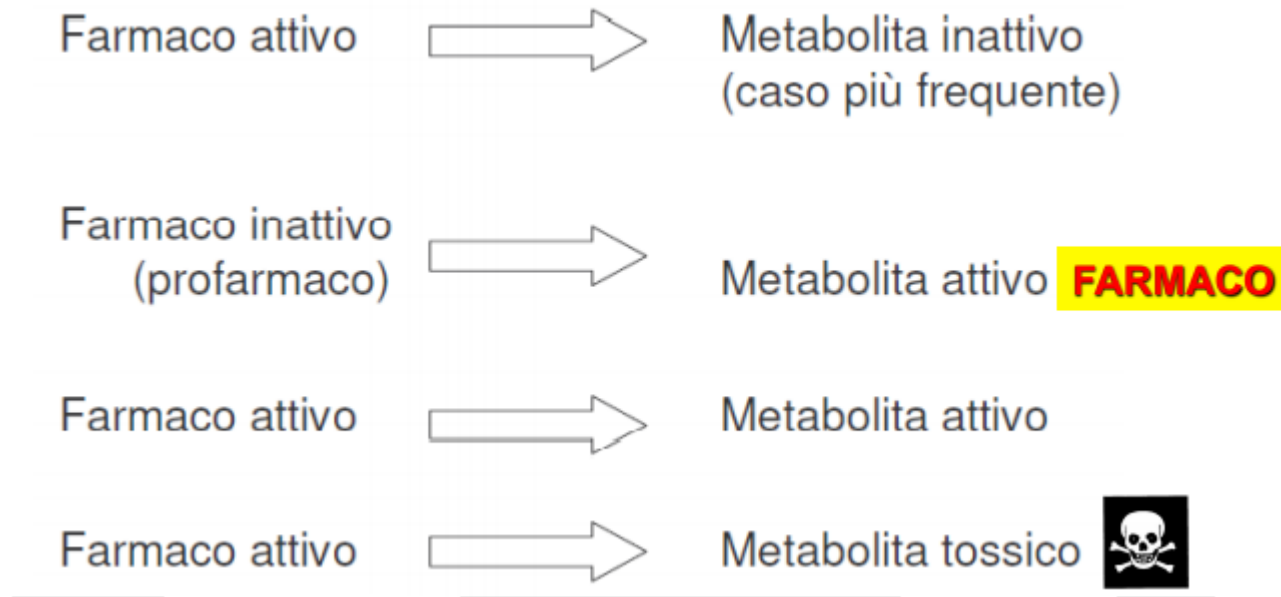
Fase II o di coniugazione

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

Metabolismo (II)



I metaboliti che si formano possono essere inattivi oppure possono presentare anch'essi attività farmacologica nei confronti dello stesso target del farmaco originale o di uno alternativo. In quest'ultimo caso, **l'attività off-target** del metabolita può contribuire alla tossicità del farmaco.

Farmacocinetica ed argomenti correlati

Metabolismo (II)

- **Metaboliti inattivi**

La formazione di metaboliti inattivi rappresenta l'opzione preferenziale nell'ottica del processo di drug-discovery. La perdita di attività può essere dovuta a ragioni farmacodinamiche (modifiche radicali nella struttura del farmaco tali da impedire l'interazione ulteriore con il target) o farmacocinetiche (modifiche non consentono il raggiungimento del target)

Farmacocinetica ed argomenti correlati

Metabolismo (II)

- **Metaboliti attivi sullo stesso target (I)**

I metaboliti possono mantenere la capacità di interagire con lo stesso target del farmaco di origine. I metaboliti possono mantenere, da un punto di vista quantitativo, l'attività del farmaco di origine. In genere, essendo più idrofili, i metaboliti vengono eliminati più rapidamente rispetto al farmaco di origine e presentano bassa emivita. In altri casi, essi possono permanere per molto tempo nell'organismo, contribuendo al prolungamento dell'effetto farmacologico del farmaco di origine

Farmacocinetica ed argomenti correlati

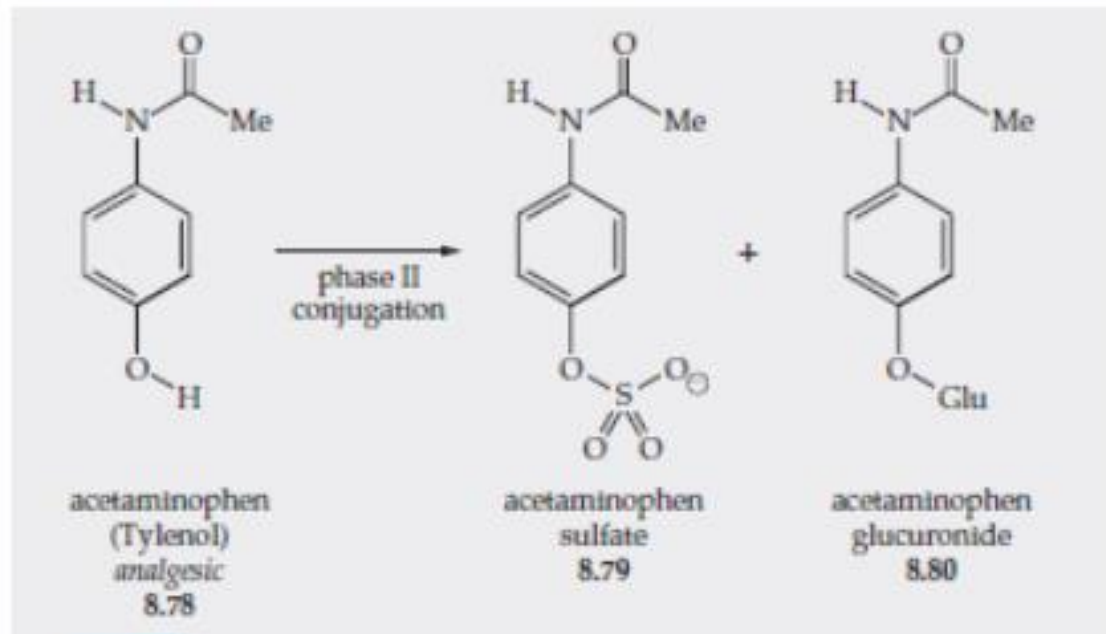
- **Effetti off-target**

Così come il farmaco di origine, i metaboliti possono interagire con siti alternativi (recettori o enzimi) determinando effetti alternativi e collaterali. Gli effetti off-target sono comuni, ma difficili da prevedere nel processo di drug-discovery, ostacolando la nascita di un farmaco. Il fegato, essendo il principale organo farmaco-metabolizzante, rappresenta uno dei siti di origine primaria di tali metaboliti ed è dunque maggiormente esposto a danni.

Farmacocinetica ed argomenti correlati

- Epatotossicità del paracetamolo

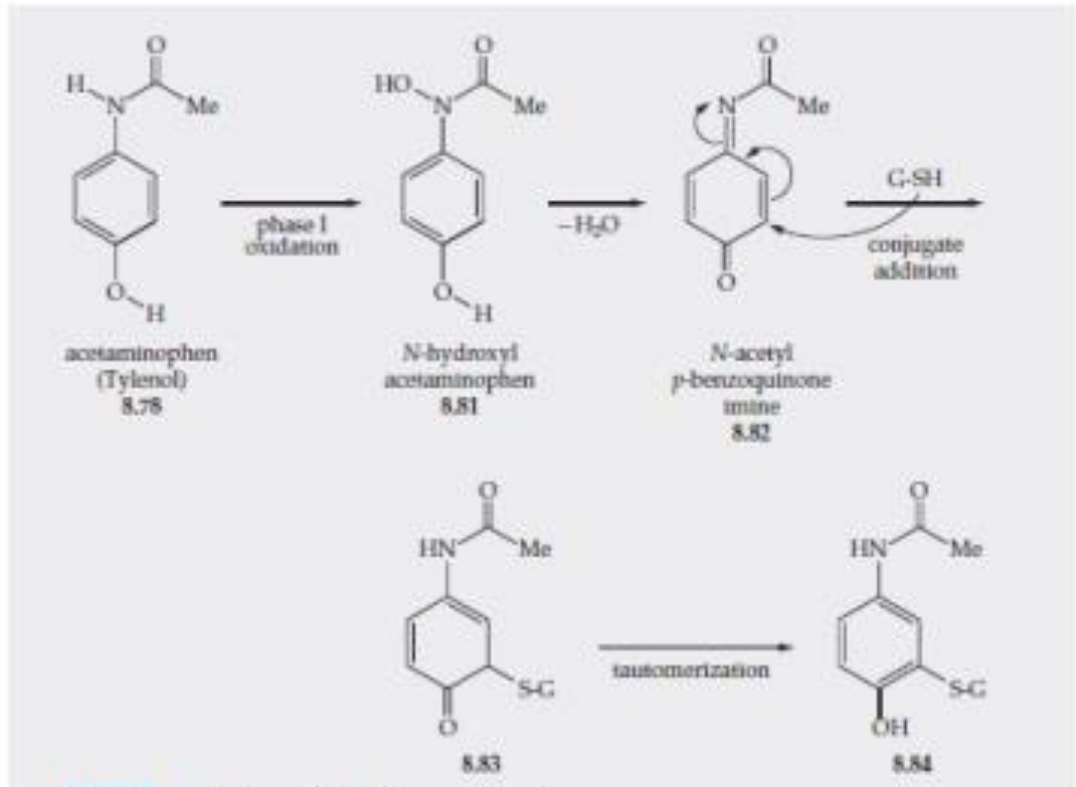
Il paracetamolo (o acetamminofene) è un farmaco antipiretico e analgesico. Esso subisce metabolismo epatico di fase II tramite coniugazione dell'OH fenolico a solfato e glucuronide.



Farmacocinetica ed argomenti correlati

- Epatotossicità del paracetamolo

Una piccola frazione di esso può tuttavia subire N-ossidrilazione dell'ammide con perdita di una molecola d'acqua e formazione di un p-benzochinone. Tale specie elettrofila può interagire con i numerosi nucleofili cellulari (proteine, acidi nucleici), causando tossicità epatica. Fisiologicamente, il glutatone reagisce con esso tramite addizione coniugata formando un intermedio che, in seguito a tautomeria, evolve in un composto stabile e rapidamente eliminato per via renale. Tuttavia se le concentrazioni di metabolita sono elevate, si esauriscono le riserve di glutatone e l'organo è soggetto a maggiore danno



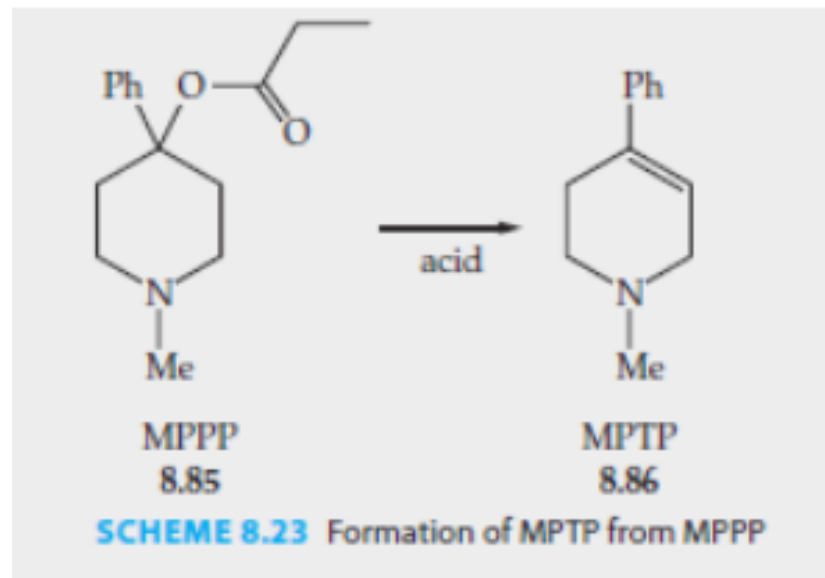
Farmacocinetica ed argomenti correlati

Il caso dell'MPTP

Nel 1976 Barry Kidston, studente di chimica di 23 anni del Maryland, sintetizzò nel piccolo laboratorio di casa la MPPP (derivato oppioides desmetilprodina) e si iniettò il prodotto

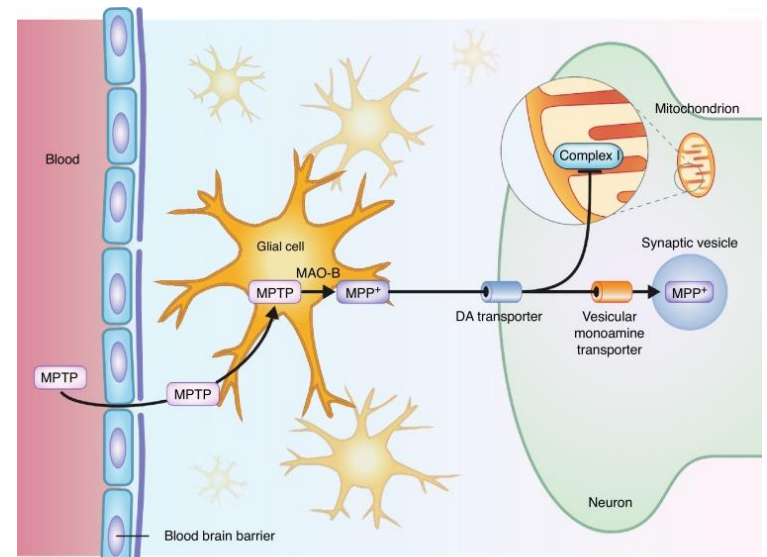
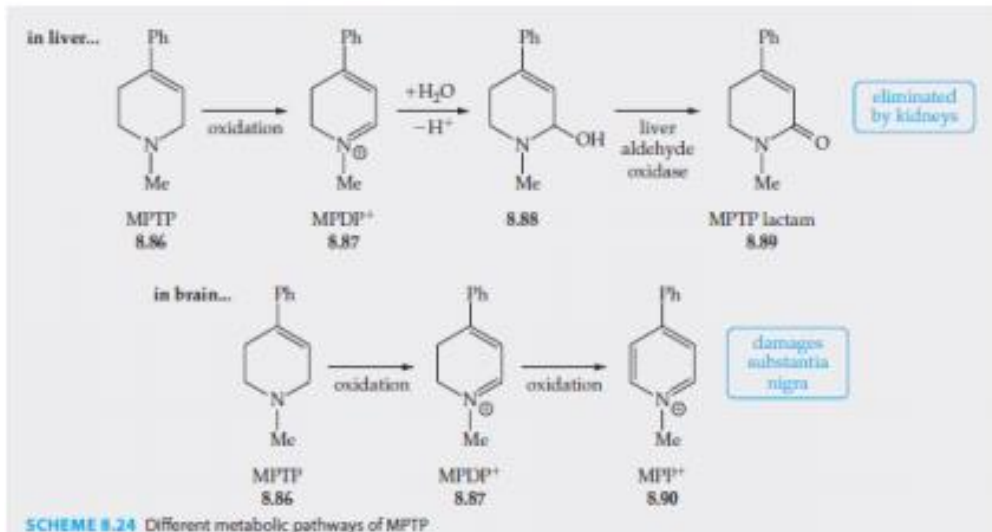
Pochi giorni dopo, sviluppò una forma di Parkinson molto precoce e aggressiva. Tramite indagini successive, si scoprì che l'MPPP sintetizzata era contaminata da MPTP, impurezza derivante dall'eliminazione acido-indotta del gruppo acetossi in seguito a riscaldamento.

“Frozen Addicts” – An Unusual Twist on Drug-Induced Parkinsonism



Farmacocinetica ed argomenti correlati

Il caso dell'MPTP



Drug Discovery Today: Disease Models

L'MPTP subisce metabolismo ossidativo epatico formando un metabolita stabile ed eliminato per via renale. Tuttavia, a causa del suo carattere lipofilo, l'MPTP può anche attraversare la barriera emato-encefalica e subire metabolismo ossidativo alternativo a livello del SNC che conduce all'MPP⁺, una neurotossina che provoca la morte dei neuroni dopaminergici della substantia nigra in seguito a blocco della respirazione mitocondriale e causando tale malattia neurodegenerativa (Parkinson indotto da MPTP)

Farmacocinetica ed argomenti correlati

Interazione farmacocinetica

L'organismo presenta un gran numero di enzimi deputati al metabolismo degli xenobiotici. Tuttavia, essendo il numero limitato, è evidente che uno stesso enzima può metabolizzare diversi substrati. Gli enzimi deputati al metabolismo dei farmaci (es CYP) presentano dunque elevata plasticità ed un sito attivo piuttosto ampio, tale da accogliere un'ampia varietà di substrati.

Alcuni farmaci/xenobioti possono comportarsi da induttori o inibitori enzimatici.

L'inibizione del metabolismo di un farmaco aumenta l'emivita e la concentrazione plasmatica dello stesso, con conseguente rischio di tossicità.

Al contrario, induttori enzimatici aumentano il metabolismo del farmaco ed impediscono il raggiungimento di concentrazioni plasmatiche efficaci.

Farmacocinetica ed argomenti correlati

Interazione farmacocinetica

Poiché diversi farmaci possono essere metabolizzati da uno stesso enzima e i farmaci possono interferire con l'attività metabolica di uno o più enzimi, nel contesto di una terapia multi-farmacologica gli induttori/inibitori enzimatici possono interferire con il metabolismo di un dato farmaco o con quello dei farmaci co-somministrati.

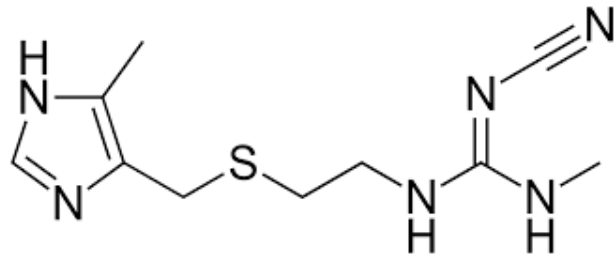
Nel processo di ottimizzazione hit-to-lead e lead-to-candidate, è importante valutare la potenziale interferenza nei confronti degli enzimi del CYP450.

Il CYP3A4 è l'isoforma enzimatica maggiormente coinvolta nel metabolismo di farmaci.

Farmacocinetica ed argomenti correlati

Interazione farmacocinetica

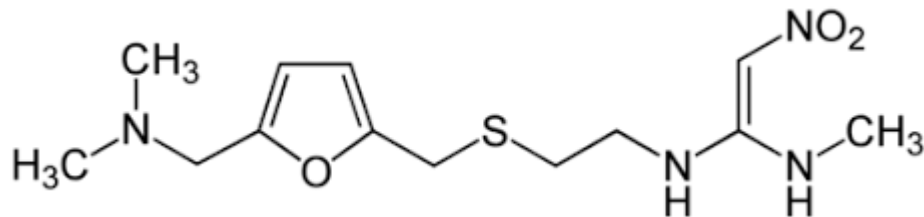
- **Cimetidina**



La cimetidina, farmaco anti-H₂ impiegato per il trattamento di ulcera peptica e reflusso gastroesofageo, è un inibitore di varie isoforme del CYP (CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6).

La co-somministrazione di un farmaco metabolizzato da una di tali isoforme comporta un aumento dei livelli plasmatici per riduzione della clearance e conseguente rischio di tossicità.

La cimetidina interferisce, tra gli altri, con il metabolismo di: warfarin, fenitoina, propranololo, nifedipina, clordiazepossido, diazepam, lidocaina, teofillina, metronidazolo.



La ranitidina è anch'esso un anti-H₂; inibisce il CYP2D6, isoforma enzimatica meno implicata nel metabolismo di farmaci.

Farmacocinetica ed argomenti correlati

Interazione farmacocinetica

L'iperico, o erba di S. Giovanni, è una pianta la cui droga contiene sostanze interferenti con il metabolismo dei farmaci. E' un rimedio fitoterapico per il trattamento non farmacologico della depressione. L'iperico contiene iperforina e ipericina che agiscono da induttori enzimatici nei confronti del CYP3A4 E CYP2C9 incrementandone l'espressione genica a livello nucleare.

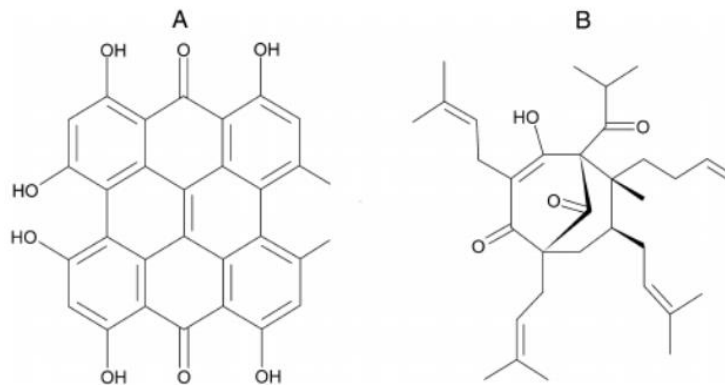


FIG. 1. THE CHEMICAL STRUCTURE OF THE TWO MAIN BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS OF ST. JOHN'S WORT (*HIPERICUM PERFORATUM* L.)
(A) Hypericin and (B) Hyperforin.



Farmacocinetica ed argomenti correlati

Metabolismo

Nell'ambito della **popolazione** esiste una grande **variabilità** che si riflette sulla diversa suscettibilità degli individui ad alcune classi di farmaci.

Tale variabilità è legata anche al metabolismo che può essere influenzato da fattori quali:

- Età
- Genere
- Genetica
- Stato di salute

Farmacocinetica ed argomenti correlati

Età

L'età può influenzare il metabolismo, in quanto **l'efficacia si riduce con l'età avanzata**; allo stesso modo, nei primi anni di età l'assetto farmacometabolizzante epatico non è ancora completo e pianamente efficace (maggiore emivita dei farmaci nei neonati).

La valutazione dell'influenza dell'età sull'efficacia di un farmaco è fatta durante le **fasi II-III di sperimentazione** clinica (aumento del campione sottoposto alla sperimentazione)

A causa di tali variazioni, è necessario un **aggiustamento del dosaggio** in funzione dell'età/peso del paziente.



Farmacocinetica ed argomenti correlati

Stato di salute

Lo stato di salute di un paziente influenza la capacità di metabolizzare ed eliminare efficacemente un dato farmaco.

Fegato e reni sono i principali organi deputati a metabolismo ed escrezione dei farmaci, dunque **alterazioni a carico di tali organi** si riflettono su una minore capacità di eliminazione del farmaco. Pazienti con cirrosi, epatite, danni epatici o renali non saranno in grado di metabolizzare ed eliminare efficacemente un farmaco con conseguente aumento dell'emivita plasmatica e ridotta clearance.

Farmacocinetica ed argomenti correlati

Stato di salute

Allo stesso modo, abitudini di vita possono influenzare il metabolismo.

L'obesità è associata ad alterazioni cardiovascolari ed aumento della pressione arteriosa che aumenta il rischio di danni agli organi interni, con conseguente riduzione dell'efficacia.

Il **fumo di sigaretta** è un induttore degli enzimi CYP farmaco-metabolizzanti

Farmacocinetica ed argomenti correlati

Stato di salute

La **teofillina**, sostanza analettica impiegata nel trattamento dell'asma, riflette bene la variabilità metabolica della popolazione.

L'emivita è maggiore nei **neonati** (assetto microsomiale incompleto) e minima nei **bambini** (elevata velocità metabolica).

Condizioni patologiche quali **cirrosi** e **ipertiroidismo** influenzano profondamente l'emivita del farmaco.

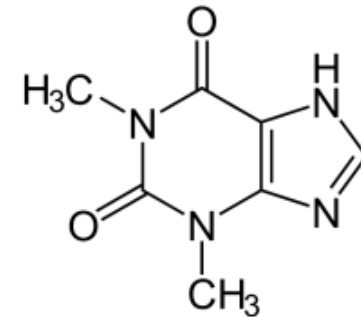


TABLE 8.2 Patient age and health effects on the half-life of theophylline

Age Effects		Health Effects	
Age	$t_{1/2}$ (h)	Condition	$t_{1/2}$ (h)
Infants (1–2 days)	25.7	Liver cirrhosis	32.0
Infants (3–30 weeks)	11.0	Hepatitis	19.2
Children (1–4 years)	3.4	Pregnancy (1st trimester)	8.5
Children (6–17 years)	3.7	Pregnancy (2nd trimester)	8.8
Adults (18–60 years)	8.7	Pregnancy (3rd trimester)	13.0
Elderly (>60 years)	9.8	Sepsis	18.8
		Hypothyroid	11.6
		Hyperthyroid	4.5

Farmacocinetica ed argomenti correlati

Genere

Le differenze nel metabolismo tra **uomo e donna** sono legate alla diversa massa corporea e dunque al diverso contenuto di acqua. Ciò influenza la velocità e l'entità del processo di distribuzione. Inoltre alcuni enzimi metabolici possono essere espressi in misura minore/meno efficaci nella donna rispetto all'uomo.

Un esempio noto è quello dell'**alcol deidrogenasi** che nelle donne ha un'attività enzimatica dimezzata rispetto a quella dell'uomo. Di conseguenza, le donne tollerano meno il consumo di bevande alcoliche rispetto all'uomo.

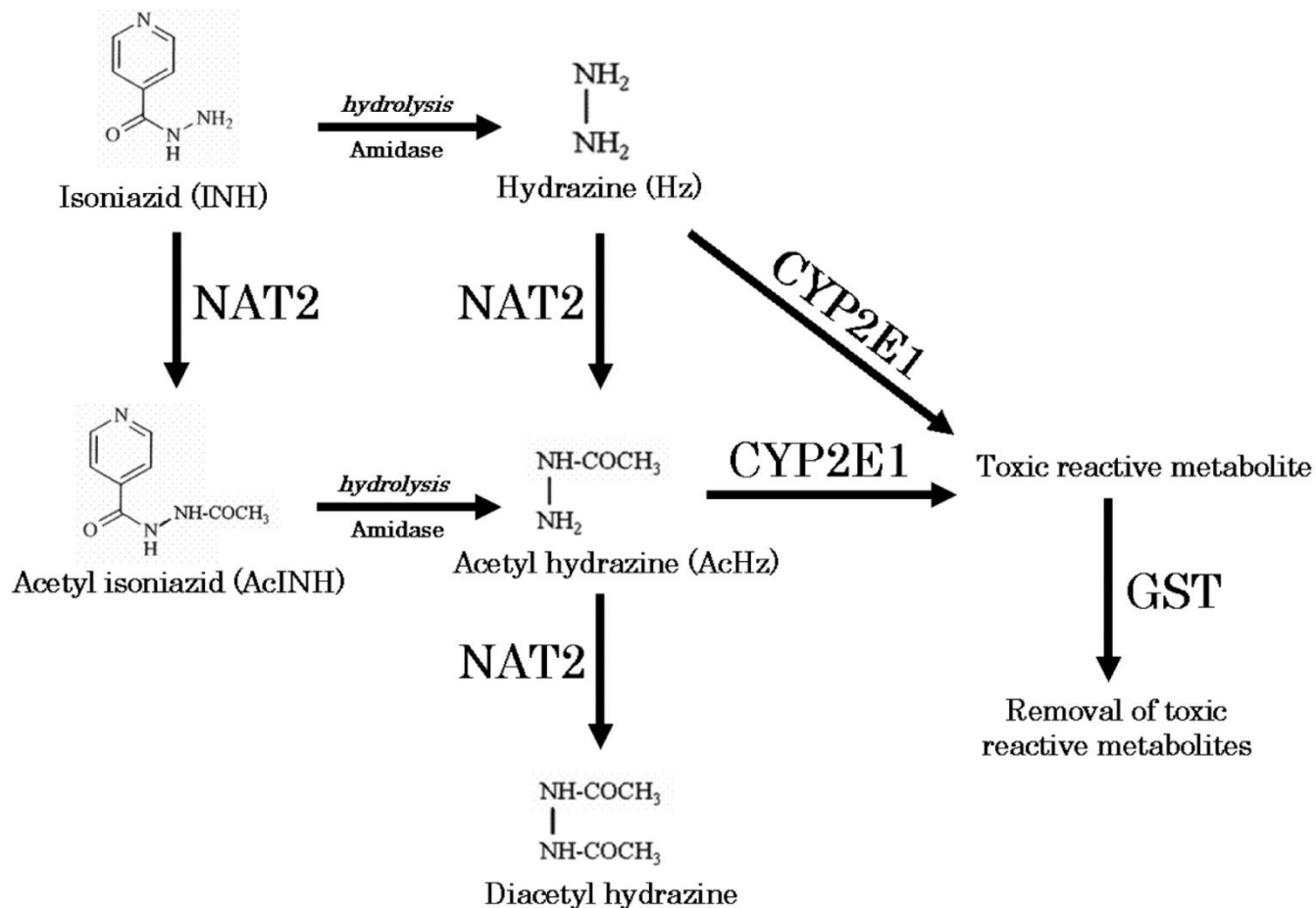
In **gravidanza** (soprattutto nelle fasi avanzate) il metabolismo femminile subisce notevoli modifiche.

Farmacocinetica ed argomenti correlati

Genetica

La variabilità genetica (polimorfismo), rispetto ad altri parametri, è difficile da valutare. In una popolazione, alcuni individui possono essere privi di alcuni enzimi deputati al metabolismo o presentarli in forma mutata. Tali individui metabolizzeranno i farmaci correlati a velocità diversa rispetto al resto della popolazione, con possibile aumentato rischio di tossicità. Durante il processo di drug-discovery, bisogna valutare l'interferenza dell'hit nei confronti delle diverse isoforme CYP. Se il farmaco interferisce con isoforme soggette a variabilità genetica, esso presenterà variabilità metabolica, richiedendo modifiche e adattamento del dosaggio. In ogni caso, la valutazione di tale fenomeno ostacola il corretto sviluppo del farmaco.

Farmacocinetica ed argomenti correlati



La variabilità è ben correlata alla razza (giapponesi sono acetilatori rapidi, caucasici acetilatori lenti, americani 50/50) L'emivita dell'isoniazide può variare da 70 minuti a 2-5 h.

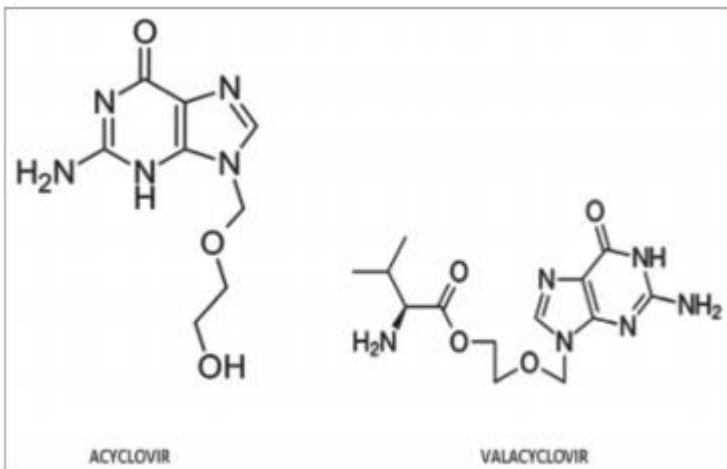
Farmacocinetica ed argomenti correlati

• Profarmaci

Alcuni farmaci presentano un profilo farmacocinetico non ottimale, con conseguente rischio di bassa biodisponibilità e bassa concentrazione al sito di azione.

In tali casi, essi vengono somministrati sotto forma di **profarmaci**, ovvero precursori metabolici della forma attiva del farmaco che presentano migliori caratteristiche PK

Durante o in seguito ai processi di assorbimento e distribuzione, il profarmaco deve subire modificazioni chimiche/enzimatiche tali da costituire la forma attiva del farmaco che sarà in grado di interagire con il target.



Il valaciclovir (profarmaco dell'aciclovir) grazie alla presenza di un residuo di valina in posizione 5' viene riconosciuto ed assorbito a livello intestinale dal trasportatore di oligopeptidi di tipo 1. Dopo assorbimento, il valaciclovir viene idrolizzato ad aciclovir. L'introduzione di un residuo di valina incrementa notevolmente la biodisponibilità orale (dal 10-20% al 55%)

Farmacocinetica ed argomenti correlati

- **Profarmaci**

L'approccio di progettazione di un profarmaco è corretto poiché consente la somministrazione orale di principi attivi altrimenti scarsamente biodisponibili. Tuttavia è **fondamentale** il ruolo degli **enzimi metabolici** che devono restituire la forma attiva del farmaco.

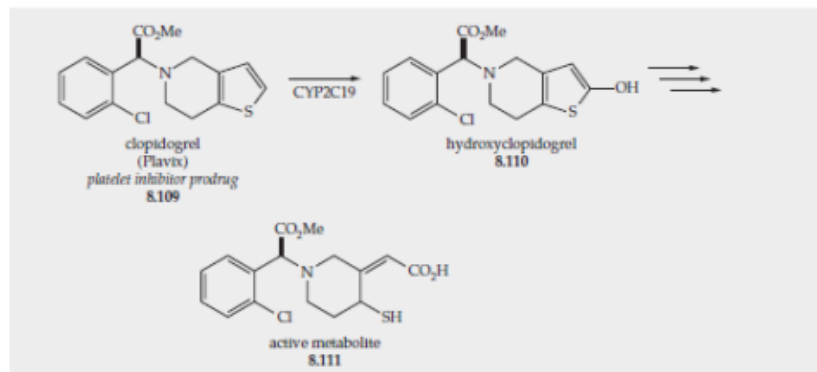
La **variabilità genetica** della popolazione inerente il metabolismo può essere un **fattore limitante**.

Farmacocinetica ed argomenti correlati

• Profarmaci

Il **clopidogrel** è un profarmaco utilizzato come antiaggregante. Esso viene attivato per metabolismo ad opera del CYP2C19 che induce l'ossidazione e l'apertura del tiofene.

Una parte della popolazione tuttavia presenta **variabilità** per tale isoforma enzimatica e per questo negli USA l'FDA ha imposto l'introduzione di una speciale avvertenza circa l'uso di tale farmaco (possibile **inefficacia** in una parte della popolazione, rischio di **attacco cardiaco**).



Farmacocinetica ed argomenti correlati

• Profarmaci

Il **prasugrel** è un altro agente antiaggregante simile strutturalmente al clopidogrel. Anche esso è un profarmaco, la cui attivazione metabolica è operata da parte di una **lipasi**. Tale enzima, rispetto al CYP2C19, presenta **minore variabilità** nella popolazione e dunque l'utilizzo del prasugrel non è associato ad avvertenze analoghe a quelle del clopidogrel.

