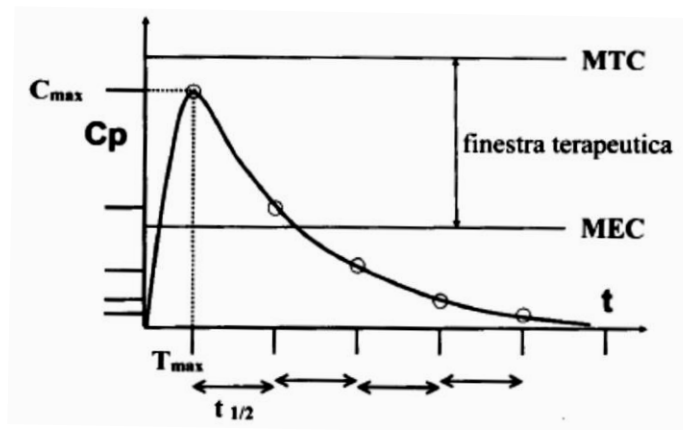


Sequenza di eventi nell'assorbimento dei farmaci dalle loro formulazioni.



**Forma Farmaceutica**

**Somministrazione**

**FASE FARMACEUTICA**

**Liberazione del farmaco  
dalla forma farmaceutica  
e passaggio in soluzione**

**FASE FARMACOCINETICA**

**Assorbimento  
Distribuzione  
Metabolismo  
Escrezione**

**FASE FARMACODINAMICA**

**Interazione farmaco-biopolimero  
bersaglio nella biofase**

**Effetto**

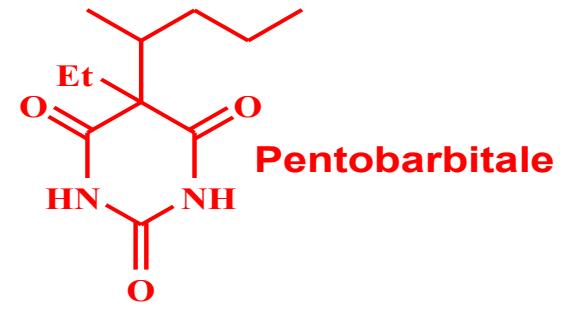
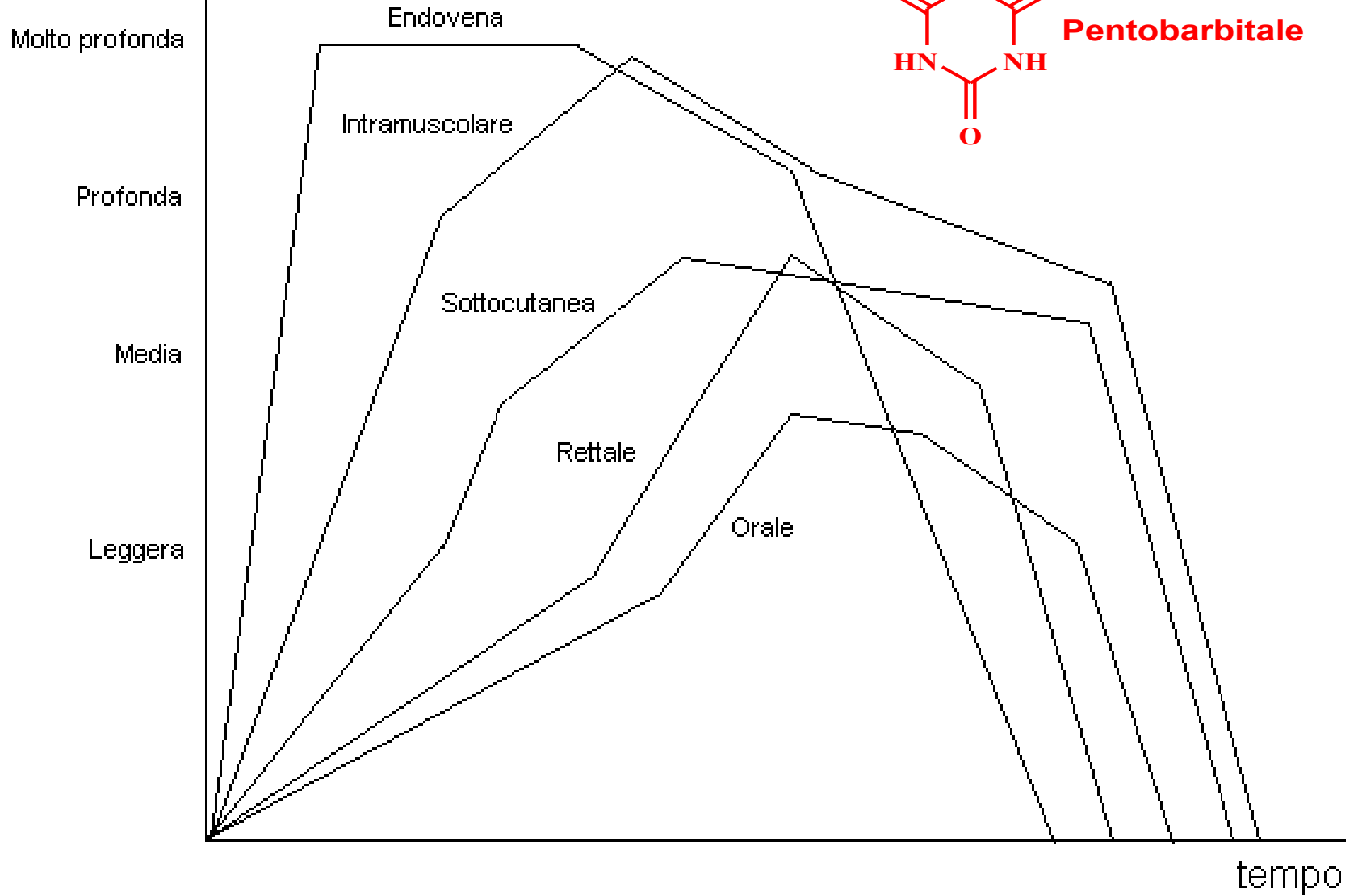
# FASE FARMACEUTICA

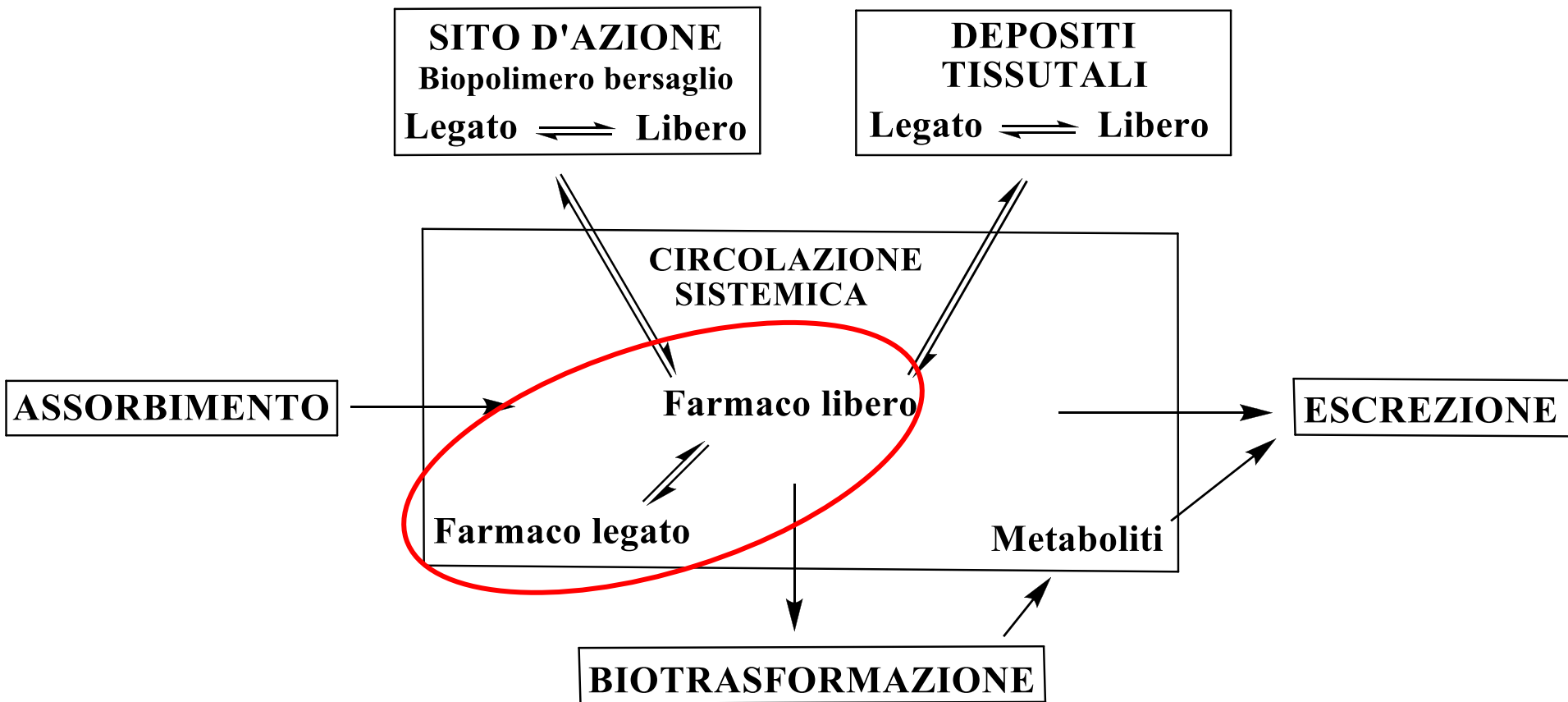
## Principali Vie di Somministrazione dei Farmaci

**Vie Topiche** {  
Epidermica  
Polmonare  
Oculare

**Vie Sistemiche** {  
Enterale {  
Sublinguale  
Orale  
Rettale  
Parenterale {  
Intravascolare (Endovenosa, Endoarteriosa)  
Intramuscolare  
Sottocutanea

AZIONE ANESTETICA





**Farmaco libero  $\rightleftharpoons$  Farmaco legato** = quota di farmaco immodificata nel plasma  
**BIODISPONIBILITA'**

# Un farmaco si muove nell'organismo secondo due modalità:

- per **trasferimento di massa** mediante la circolazione sanguigna
- per **trasferimento diffusionale**

## Il trasferimento diffusionale avviene:

- per **diffusione paracellulare**
- **attraverso le membrane cellulari.**

## In base al grado di permeabilità capillare i vari tessuti possono essere suddivisi in:

- tessuti con **permeabilità elevata** (fegato, milza, midollo osseo) accessibili a tutti i farmaci, macromolecole comprese;
- tessuti con **permeabilità scarsa** (cervello e midollo spinale) accessibili a farmaci lipofili e/o con PM < 150 Dalton
- tessuti con **permeabilità intermedia** (tutti gli altri tessuti) accessibili ai farmaci non macromolecolari (es. tessuto endoteliale)

## **Barriera ematoencefalica**

**E' una barriera a permeabilità selettiva per la diffusione passiva di sostanze dal torrente circolatorio alle varie regioni del sistema nervoso centrale (SNC).**

**L'endotelio dei vasi del SNC è caratterizzato da giunzioni serrate continue (tight junctions) ed è inoltre ricoperto da uno strato di cellule gliali.**

**L'SNC è inaccessibile a parecchi farmaci ad azione sistemica con insufficiente lipofilicità.**

**Forma Farmaceutica**

**Somministrazione**

FASE FARMACEUTICA

**Liberazione del farmaco  
dalla forma farmaceutica  
e passaggio in soluzione**

FASE FARMACOCINETICA

**Assorbimento  
Distribuzione  
Metabolismo  
Escrezione**

FASE FARMACODINAMICA

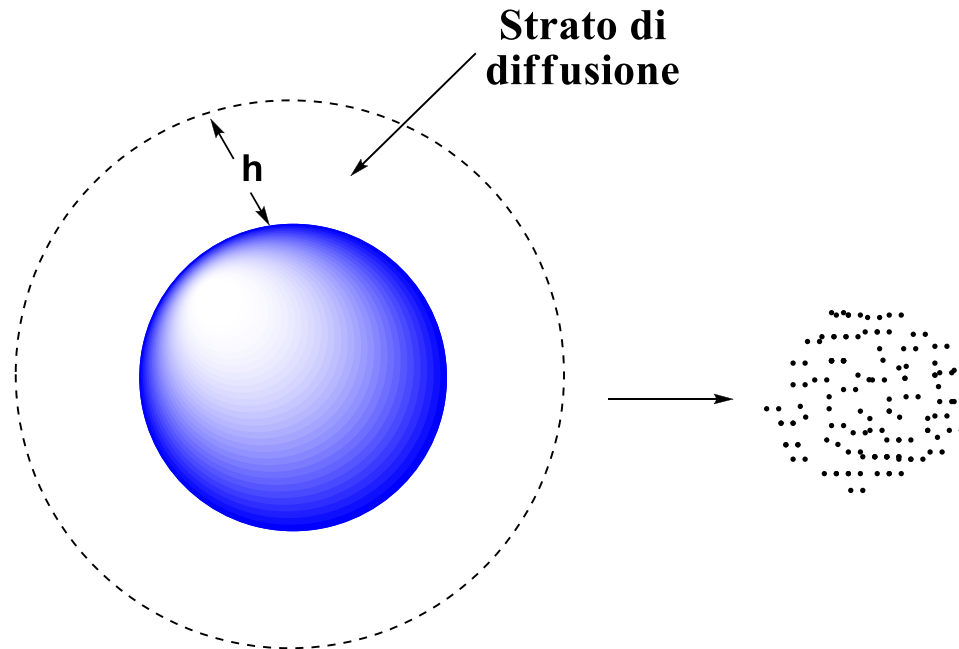
**Interazione farmaco-biopolimero  
bersaglio nella biofase**

**Effetto**

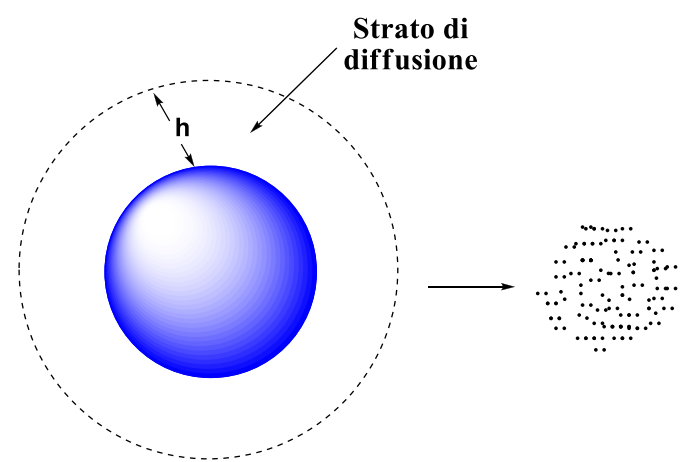
**Nel caso di farmaci somministrati in forma solida,  
il fattore limitante il loro assorbimento è costituito  
dalla velocità di dissoluzione della forma solida**

**Legge di Noyes-Whitney**

$$q/t = \frac{DA(C_s - C)}{h}$$



# Legge di Noyes-Whitney



area superficiale totale

coefficiente di  
dissoluzione

concentrazione di saturazione,  $C_s$ ,  
nello strato diffusionale del liquido  
che lo circonda

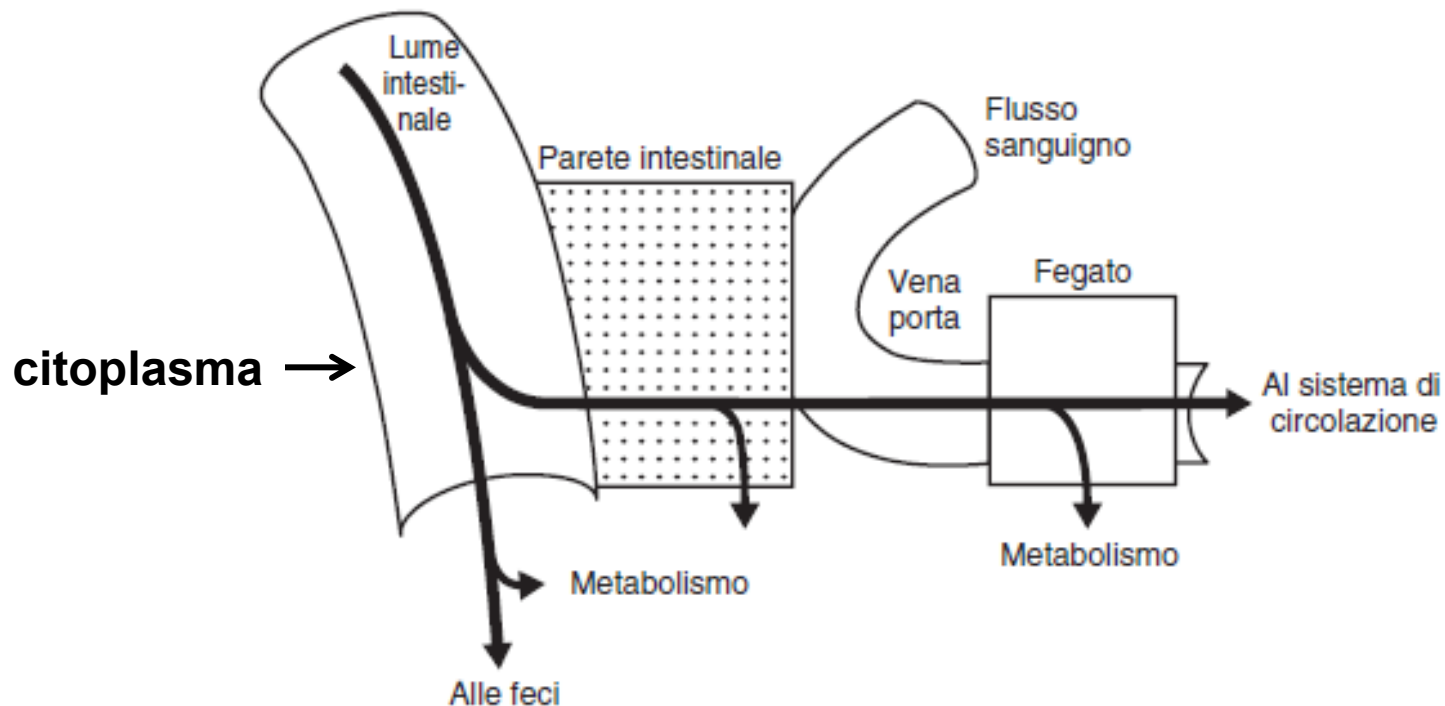
$$q/t = \frac{DA(C_s - C)}{h}$$

concentrazione del  
farmaco al tempo  $t$ ;

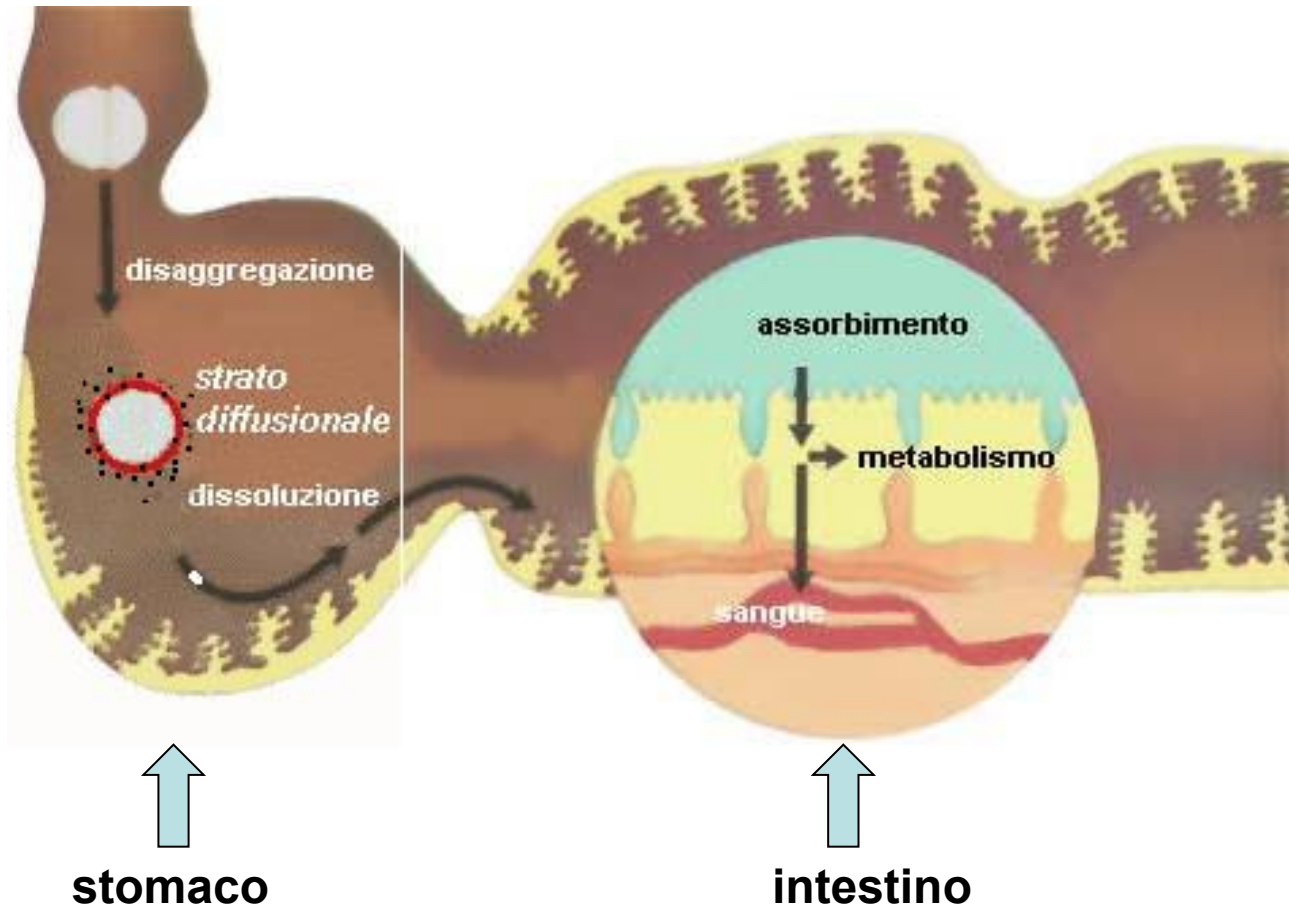
$h$

spessore dello strato di diffusione,  
cioè del sottile film stazionario adiacente  
alla superficie della particella solida con  
una concentrazione del farmaco pari a  $C_s$

Velocità di dissoluzione



**Un farmaco somministrato per via orale che viene assorbito nel tratto gastrointestinale deve, prima di raggiungere la circolazione sistemica, entrare in contatto con la mucosa intestinale e poi attraversare il fegato mediante la circolazione portale.**



**Forma Farmaceutica**

**Somministrazione**



**FASE FARMACEUTICA**

**Liberazione del farmaco  
dalla forma farmaceutica  
e passaggio in soluzione**



**FASE FARMACOCINETICA**

**Assorbimento  
Distribuzione  
Metabolismo  
Escrezione**



**FASE FARMACODINAMICA**

**Interazione farmaco-biopolimero  
bersaglio nella biofase**



**Effetto**

# **FASE FARMACOCINETICA**

## **ASSORBIMENTO**

**Trasferimento del principio attivo dal sito di assorbimento al torrente circolatorio**

**Il processo comporta generalmente  
l'attraversamento  
di una o più membrane biologiche**



# VIE DI SOMMINISTRAZIONE E MEMBRANE ASSORBENTI

## Vie

## Membrane

**Orale**

**Mucose del tratto  
gastroenterico**

**Sublinguale**

**Mucosa sublinguale**

**Rettale**

**Mucosa rettale**

**Intravascolare**

**Nessuna**

**Sottocutanea,  
Intramuscolare**

**Endotelio dei capillari  
vascolari e linfatici**

**Inalatoria**

**Mucosa del tratto  
respiratorio**

**Epidermica**

**Epitelio cheratinizzato e  
annessi cutanei**

# **Principali fattori influenzanti l'assorbimento**

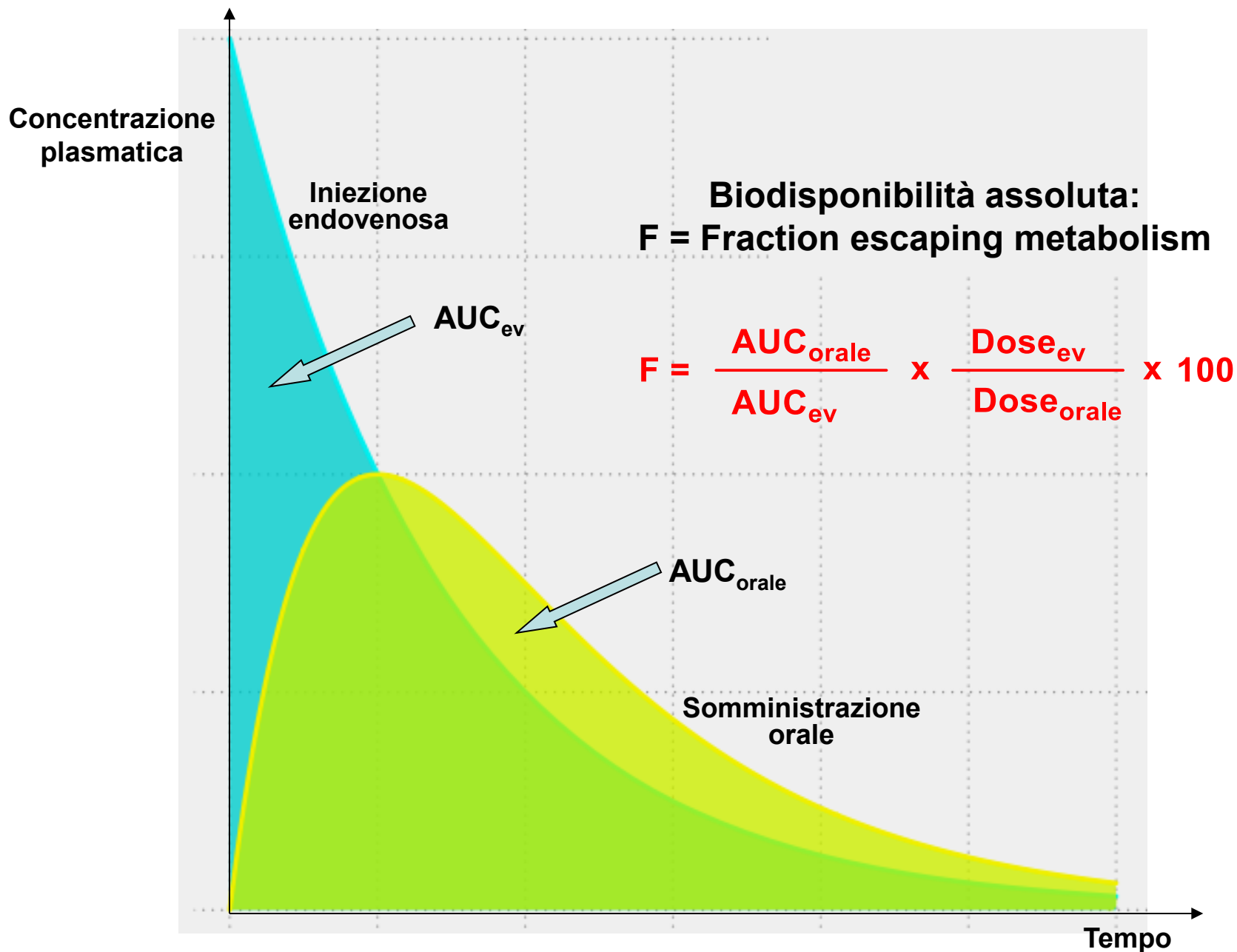
- formulazione del farmaco**
- motilità gastro-intestinale**
- flusso sanguigno irrorante il sito di assorbimento**
- fattori chimico-fisici**
- fattori anatomici**

# **Velocità di assorbimento**

**soluzione > sospensione > forma solida**

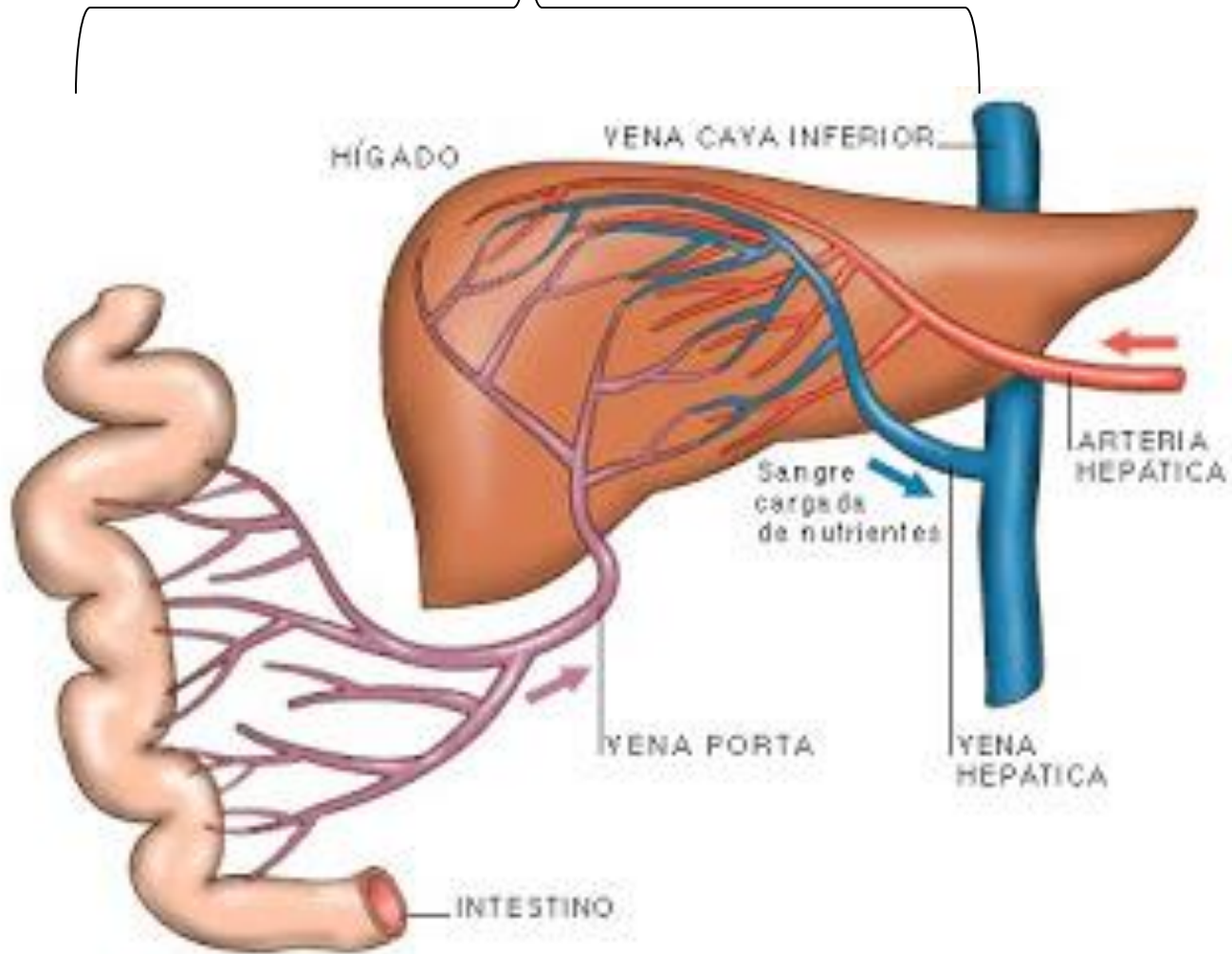
# Biodisponibilità

Quota di farmaco che è in grado di raggiungere intatta la circolazione sistemica ed è quindi disponibile per esercitare il suo effetto sistemico



$AUC_{ev}$  e  $AUC_{orale}$  = aree sotto le curve della concentrazione plasmatica in funzione del tempo relative alla somministrazione per endovena ed orale, rispettivamente

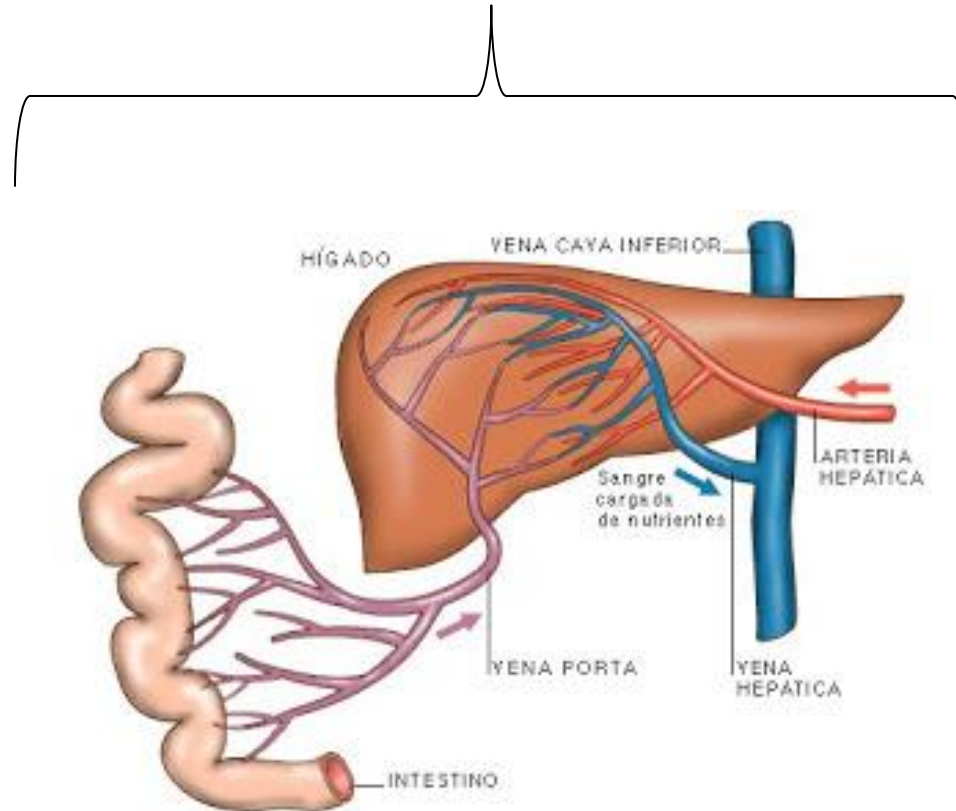
## Effetto di 1° passaggio



**Diminuzione della  
biodisponibilità di un farmaco  
assunto per via orale**

# Effetto di 1° passaggio (metabolismo pre-sistemico)

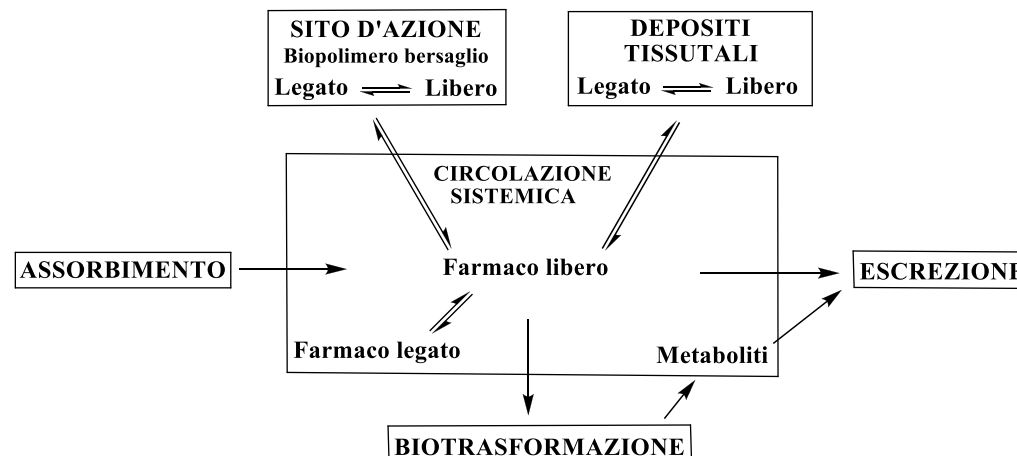
**Diminuzione della biodisponibilità di un farmaco assunto per via orale a causa della degradazione metabolica nel corso del 1° passaggio nell'intestino e nel fegato**



# Effetto di 1° passaggio (metabolismo pre-sistemico)

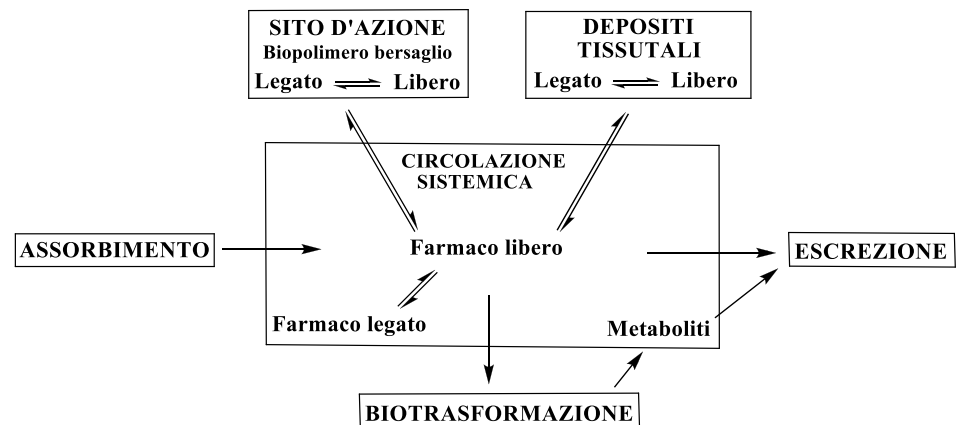
Diminuzione della biodisponibilità di un farmaco assunto per via orale a causa della degradazione metabolica nel corso del 1° passaggio nell'intestino e nel fegato

Un altro fattore che può limitare la biodisponibilità orale di un farmaco è la presenza **nella porzione apicale della membrana degli enterociti** della **glicoproteina P**, una proteina carrier che trasporta attivamente molti farmaci dal citoplasma al lume intestinale (attività di efflusso)



## Motivi di scarsa biodisponibilità di un farmaco

- Eccessivamente lenta dissoluzione della forma solida
- Bassa stabilità all'ambiente acido dello stomaco
- Esteso effetto di 1° passaggio
- Bassa idrosolubilità
- Bassa liposolubilità



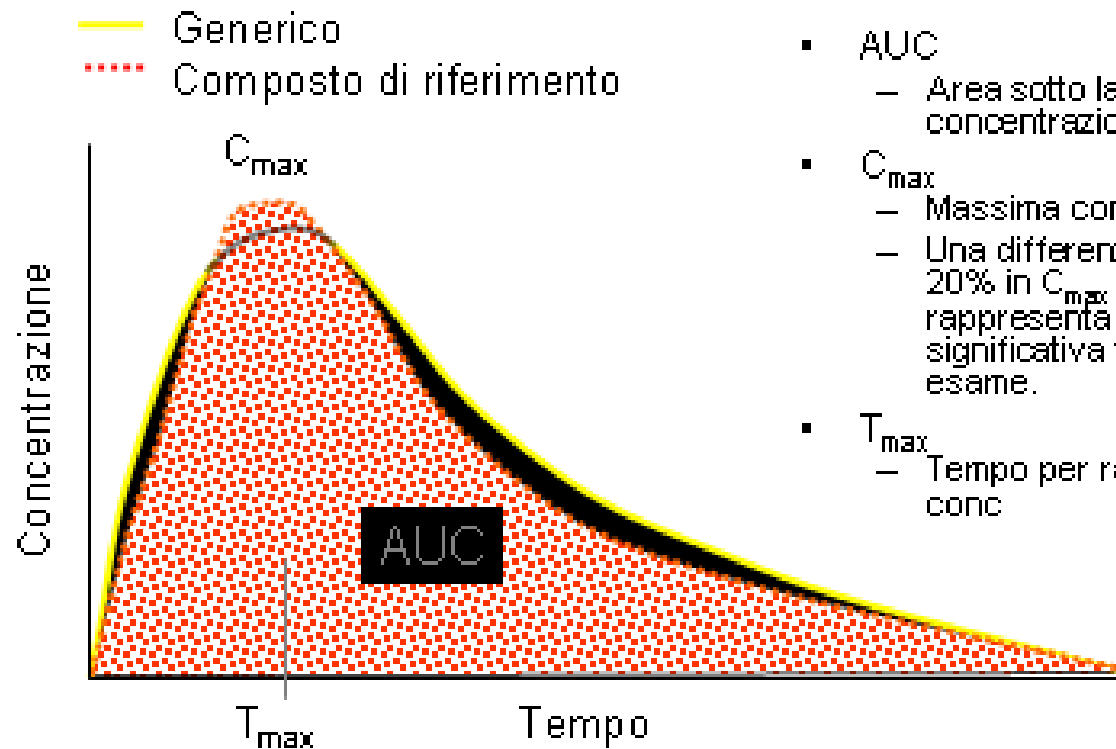
## BIOEQUIVALENZA

**Le linee guida che garantiscono la bioequivalenza dei medicinali 'generici' rispetto ai corrispondenti medicinali 'generatori' sono state fissate nel 2001 dall'EMA (agenzia europea per i medicinali) e successivamente recepite in Italia dal Ministero della Salute.**

**Secondo tali linee guida, due medicinali sono bioequivalenti se presentano valori della concentrazione plasmatica massima e dell'AUC che differiscono per meno del 20%**

# Studi farmacocinetici

## Parametri chiave.



- AUC
  - Area sotto la curva concentrazione-tempo
- $C_{max}$ 
  - Massima concentrazione
  - Una differenza più grande del 20% in  $C_{max}$  o dell' AUC rappresenta una differenza significativa tra i composti in esame.
- $T_{max}$ 
  - Tempo per raggiungere la max conc

**Al di fuori della circolazione sanguigna il farmaco si muove nell'organismo per **trasferimento diffusionale****

**Il trasferimento diffusionale può avvenire per:**

- attraversamento degli spazi tra le cellule (diffusione paracellulare)**
- attraversamento delle membrane cellulari**

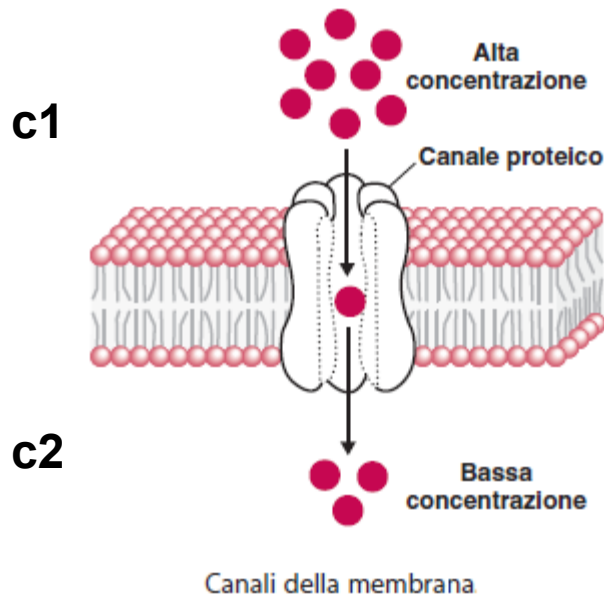


# Principali Meccanismi di Attraversamento delle Membrane Biologiche

- Diffusione attraverso i canalicoli acquosi presenti sulla membrana (trasporto convettivo)
- Diffusione passiva
- Trasporto mediato da una proteina trasportatrice  $\left\{ \begin{array}{l} \text{Trasporto facilitato} \\ \text{Trasporto attivo} \end{array} \right.$
- Endocitosi

# Principali Meccanismi di Attraversamento delle Membrane Biologiche

- Diffusione attraverso i canalicoli acquosi presenti sulla membrana (trasporto convettivo)



$$\frac{q}{t} = \frac{nr^2 S(c_1 - c_2)}{\eta \Delta}$$

$\Delta$  = spessore della membrana

$\eta$  = la viscosità del liquido negli

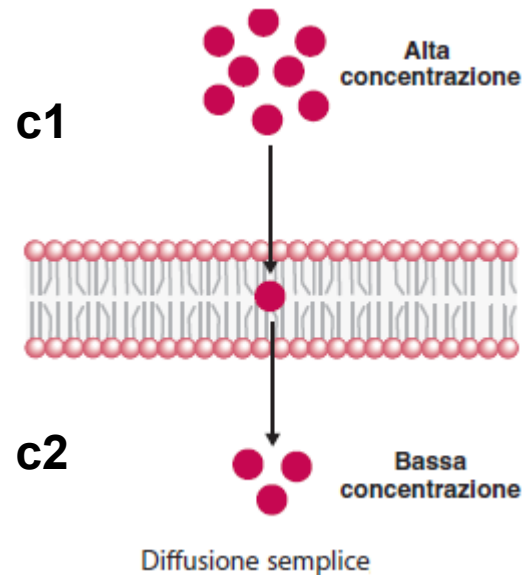
$n$  = pori di raggio  $r$

$S$  = con area superficiale dei pori

$c_1 - c_2$  = è il gradiente di concentrazione ai due lati della membrana.

# Principali Meccanismi di Attraversamento delle Membrane Biologiche

## -Diffusione passiva



## Diffusione passiva – Legge di Fick

$$\frac{q}{t} = \frac{SDP(c_1 - c_2)}{\Delta}$$

$$P = \frac{[farmaco]_{fase\ lipidica}}{[farmaco]_{fase\ acquosa}}$$

↓  
Coefficiente di ripartizione

↓  
In tampone  
fosfato, pH =  
7.4

# Diffusione passiva – Legge di Fick

gradiente di concentrazione ai due lati della membrana

dalla superficie  
della membrana

$$\frac{q}{t} = \frac{SDP (c_1 - c_2)}{\Delta}$$

Spessore della membrana

coefficiente di diffusione, costituisce una misura della mobilità delle molecole all'interno del doppio strato lipidico e varia solo leggermente tra i vari farmaci

coefficiente di ripartizione del farmaco tra fase lipidica (doppio strato) e fase acquosa

$$P = \frac{[farmaco]_{fase\ lipidica}}{[farmaco]_{fase\ acquosa}}$$

↓  
**Coefficiente di ripartizione**



**In tampone  
fosfato, pH = 7.4**

La lipofilia di un composto si esprime di solito come **logP**.

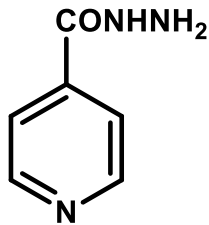
In base al suo valore i composti si possono classificare come:

- lipofili o idrofobici o apolari se  $\log P > 0$

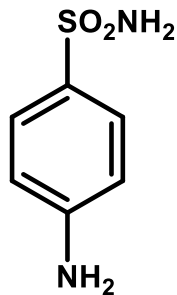
- idrofili o polari se  $\log P < 0$

- di media polarità se  $\log P$  intorno a 0

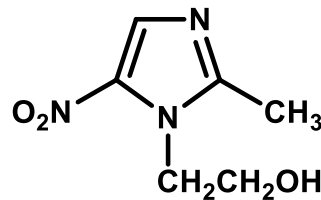
**Esempi:**



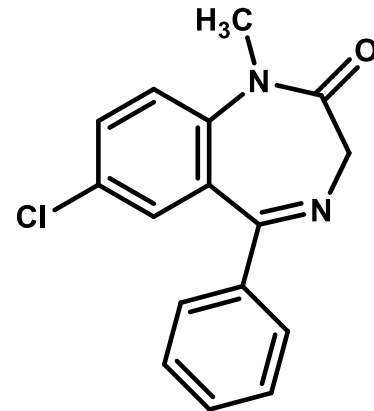
Isoniazide  
 $\log P = -0.70$



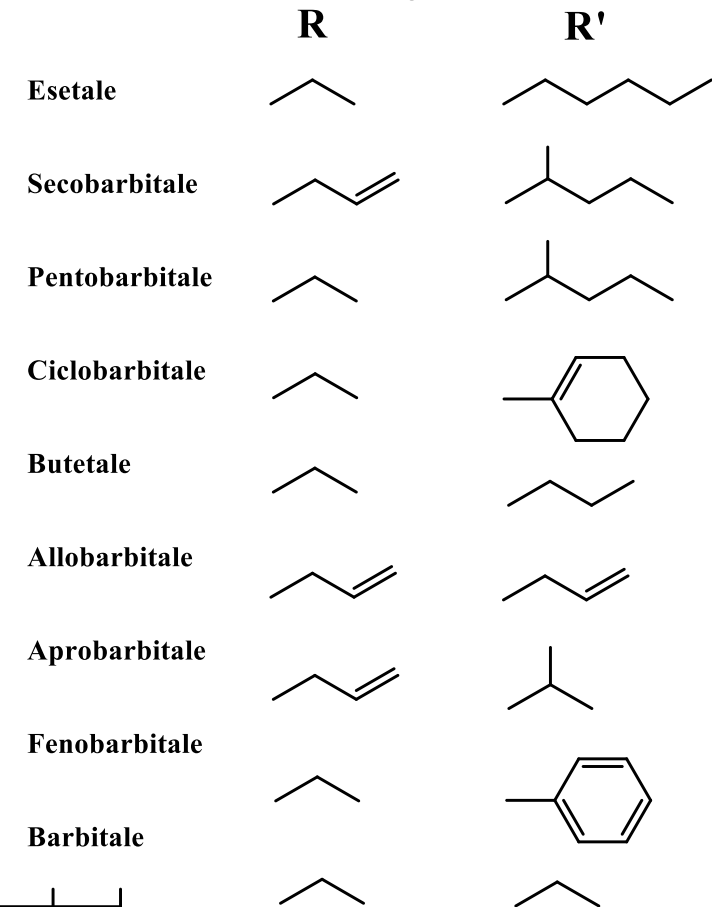
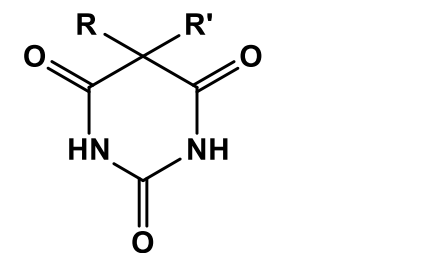
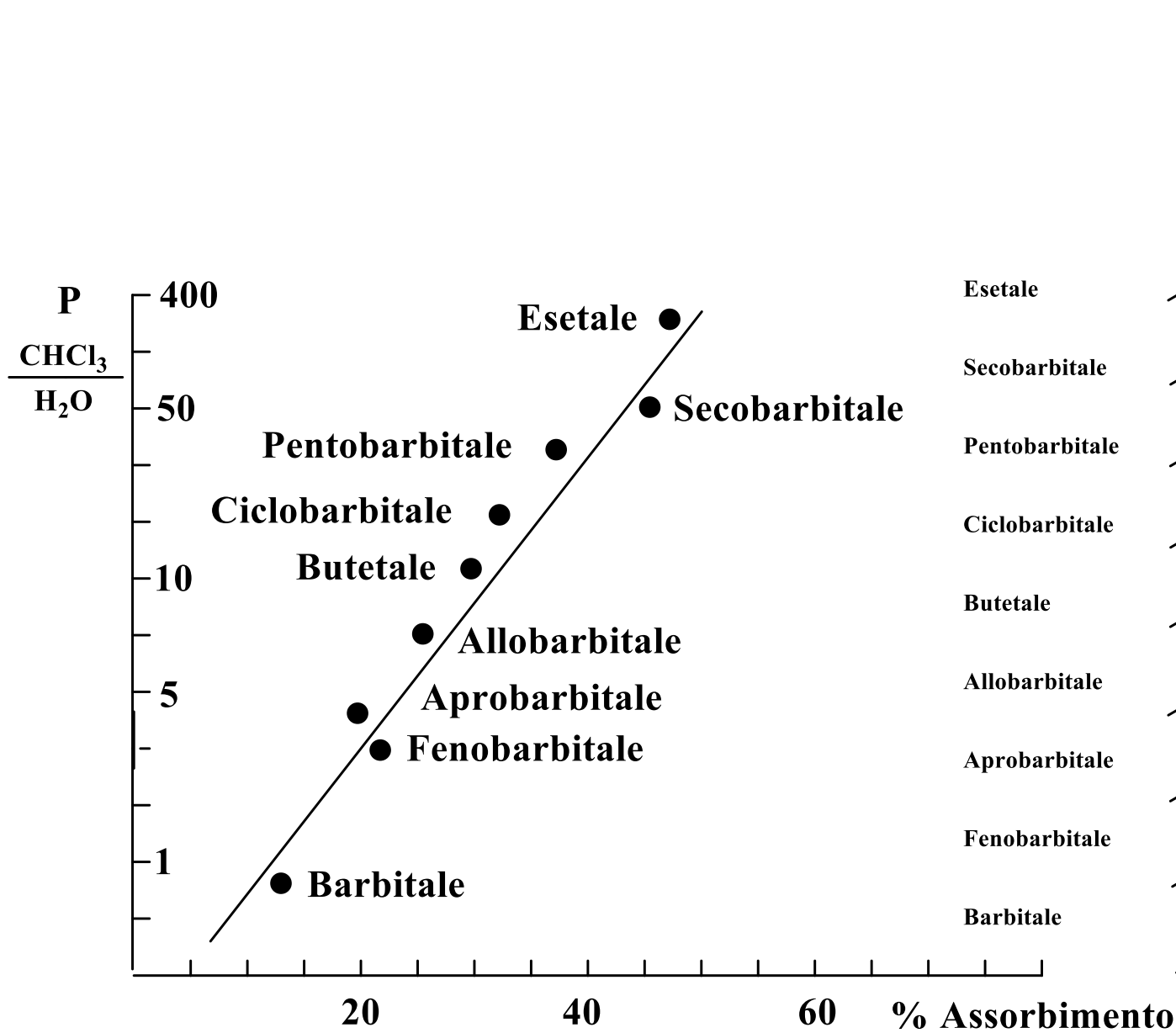
Sulfanilamide  
 $\log P = -0.62$



Metronidazolo  
 $\log P = -0.02$



Diazepam  
 $\log P = 2.99$



## **Regola del cinque di Lipinski**

- **Peso molecolare < 500 (ultimamente studi recenti portano a 1000 questo valore)**
- **< 5 (ultimamente studi recenti portano a 10 questo valore) gruppi donatori di legami idrogeno**
- **< 10 gruppi accettori di legami idrogeno**
- **$-1 < \text{lgP} < 5$**

Un fattore complicante il processo di diffusione passiva è che molti farmaci sono acidi o basi deboli e quindi esistono nelle forme non ionizzata e ionizzata in equilibrio tra loro. Il rapporto tra esse dipende dai valori di pK e di pH secondo le note equazioni di **Henderson-Hasselbach**

## Equazioni di Henderson-Hasselbach



$$\text{pH} = \text{pK}_a + \lg \frac{[\text{A}^-]}{[\text{AH}]}$$

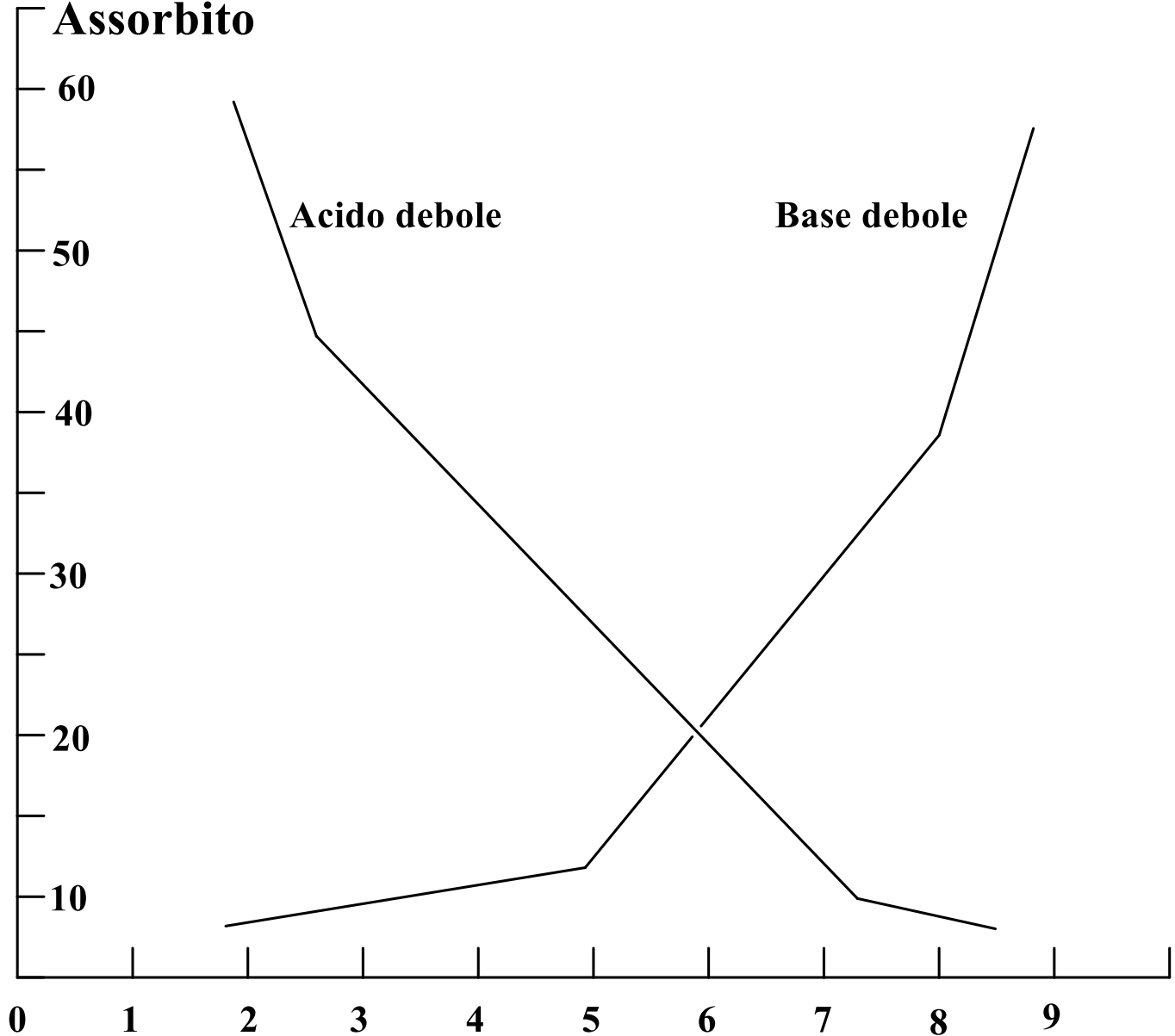


$$\text{pH} = \text{pK}_a + \lg \frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]}$$

$$\frac{q}{t} = \frac{SDP(c_1 - c_2)}{\Delta}$$

$c_1 - c_2 =$  *gradiente di concentrazione della forma neutra solamente*

**% Farmaco  
Assorbito**



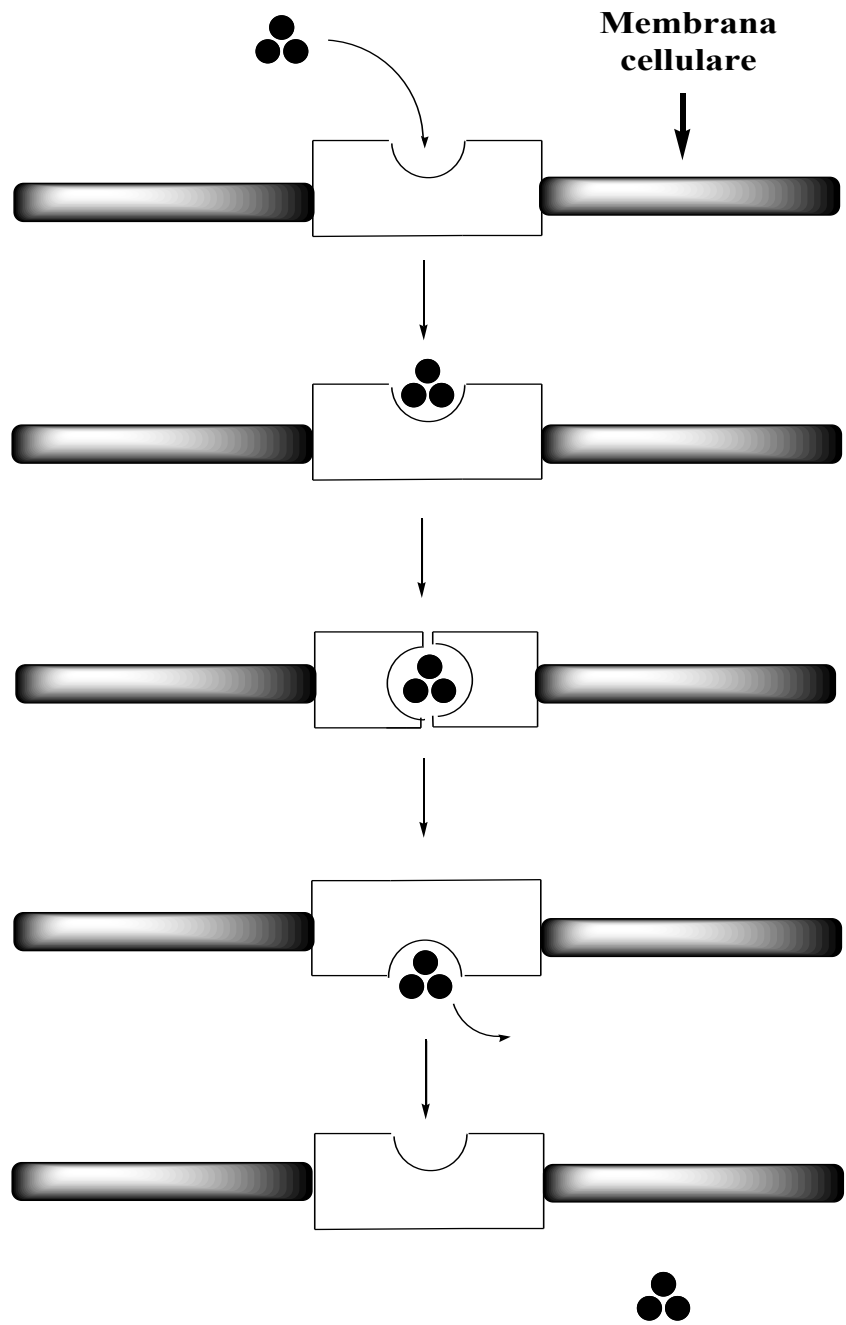
**Acido debole**

**Base debole**

**pH Apparato Digerente**

# Principali Meccanismi di Attraversamento delle Membrane Biologiche

- ★ - Diffusione attraverso i canalicoli acquosi presenti sulla membrana (trasporto convettivo)
- ★ - Diffusione passiva
  - Trasporto mediato da una proteina trasportatrice  $\left\{ \begin{array}{l} \text{Trasporto facilitato} \\ \text{Trasporto attivo} \end{array} \right.$
  - Endocitosi



**Membrana  
cellulare**

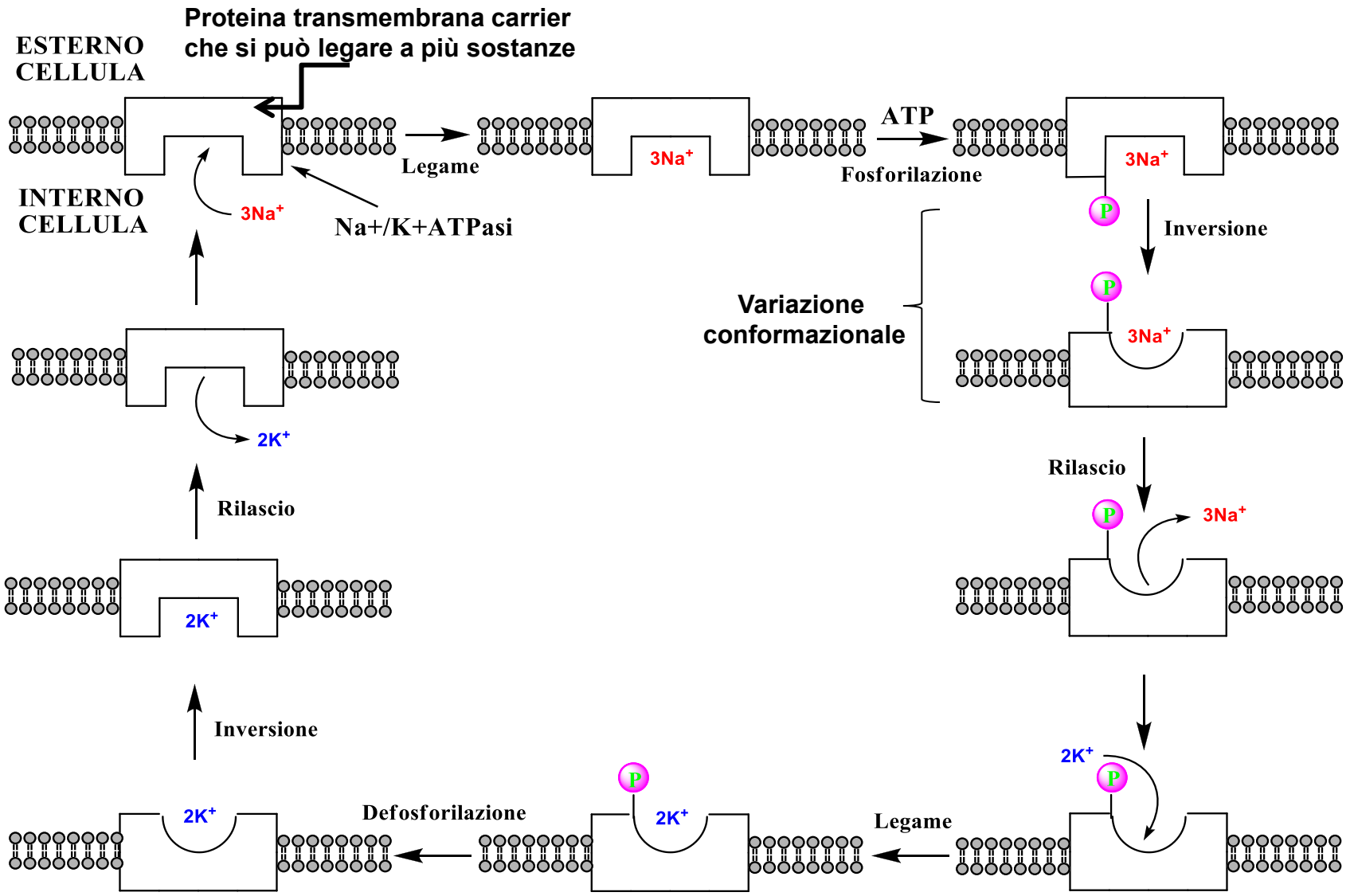


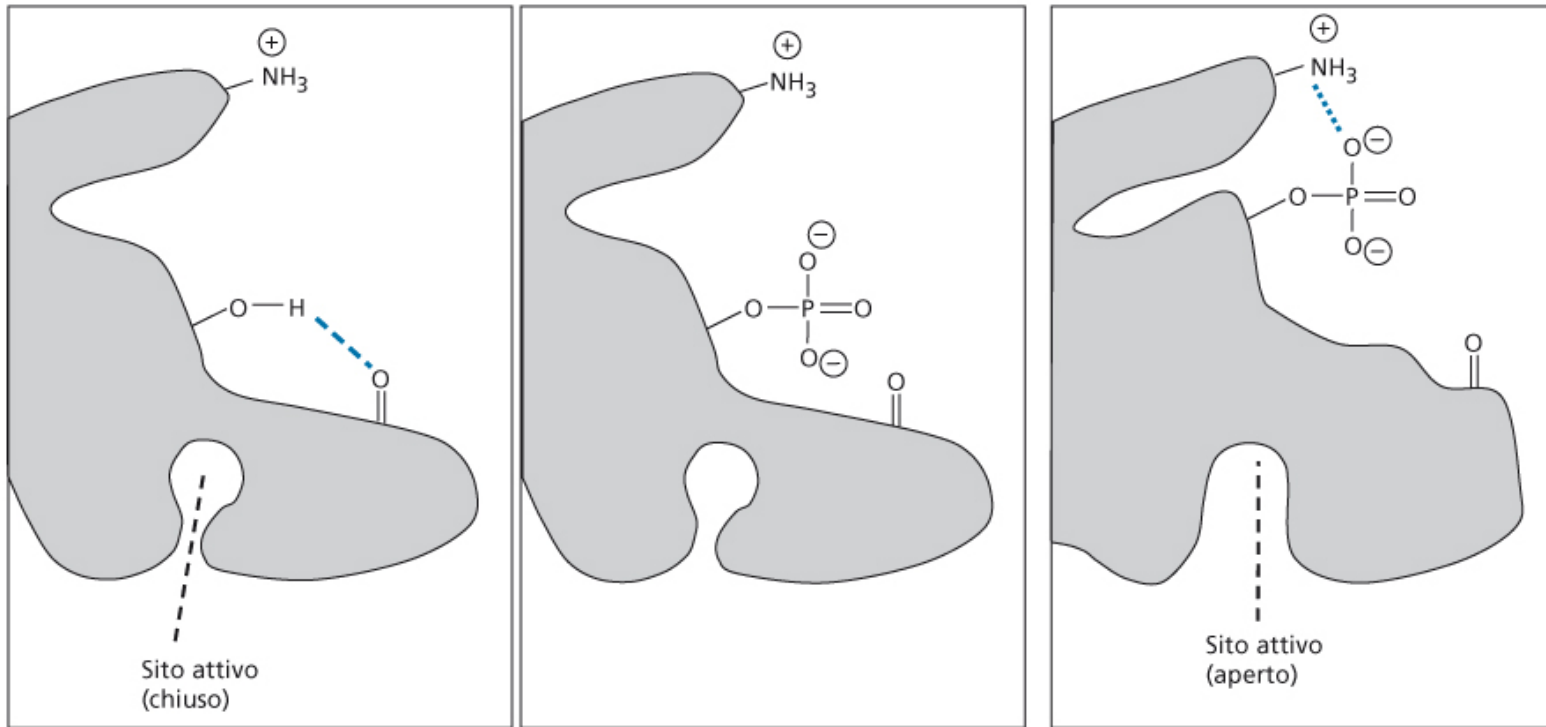
**Diffusione  
facilitata**



# Parecchie membrane cellulari possiedono meccanismi di trasporto specializzati

Senza dispendio di energia: **diffusione facilitata**; con dispendio di energia: **trasporto attivo**

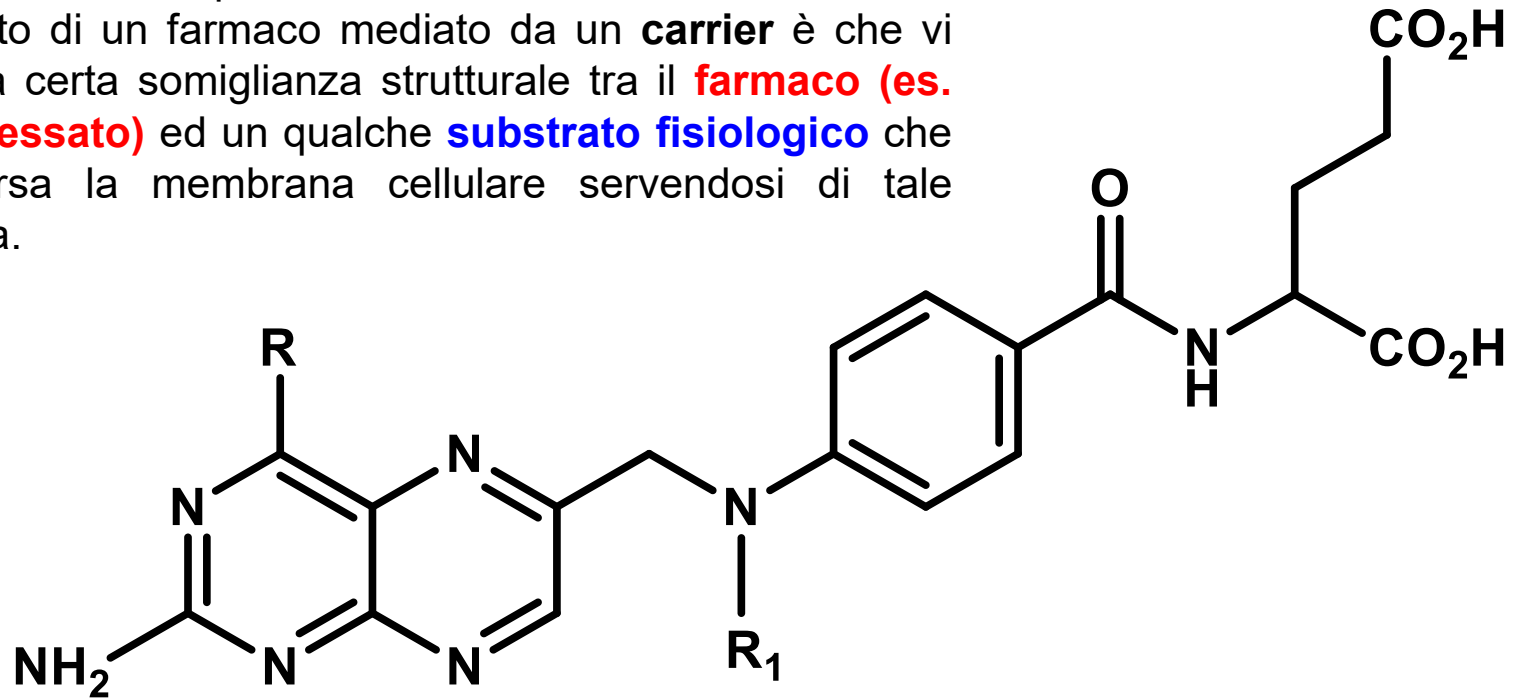




Cambiamenti conformazionali in una proteina, indotti da fosforilazione.

## Se esiste un carrier:

Esigenza comune per l'esistenza di un meccanismo di trasporto di un farmaco mediato da un **carrier** è che vi sia una certa somiglianza strutturale tra il **farmaco** (es. **metotressato**) ed un qualche **substrato fisiologico** che attraversa la membrana cellulare servendosi di tale sistema.



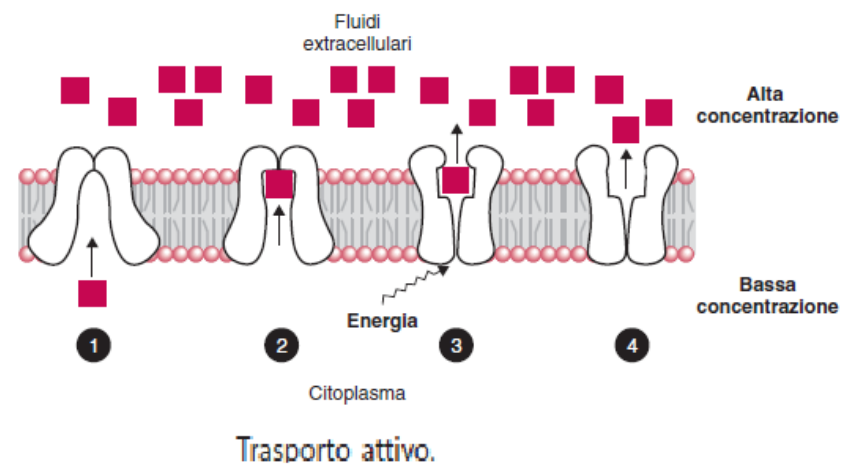
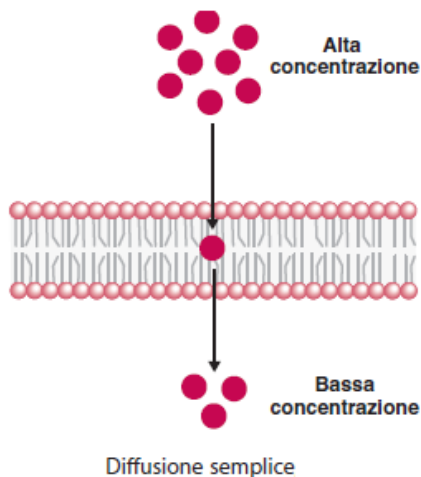
**Metotressato:**  $\text{R} = \text{NH}_2$ ;  $\text{R}_1 = \text{CH}_3$

**Acido folico:**  $\text{R} = \text{OH}$ ;  $\text{R}_1 = \text{H}$

# DIFFERENZA TRA DIFFUSIONE PASSIVA E TRASPORTO MEDIATO DA CARRIERS

**diffusione passiva:** la velocità del trasporto cresce in proporzione diretta con il gradiente di concentrazione

**trasporto mediato da carriers:** i siti del trasportatore si saturano ad alte concentrazioni di farmaco e la velocità non aumenta ulteriormente oltre tale punto.



# Principali Meccanismi di Attraversamento delle Membrane Biologiche

- ★ - Diffusione attraverso i canalicoli acquosi presenti sulla membrana (trasporto convettivo)
- ★ - Diffusione passiva
- ★ - Trasporto mediato da una proteina trasportatrice  $\left\{ \begin{array}{l} \text{Trasporto facilitato} \\ \text{Trasporto attivo} \end{array} \right.$
- Endocitosi

# **L'endocitosi**

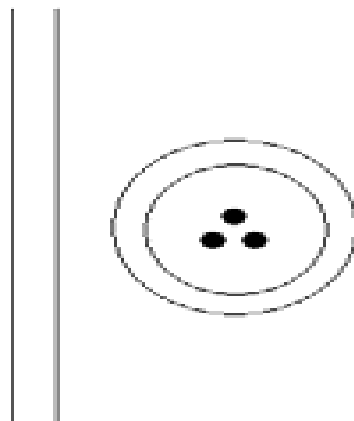
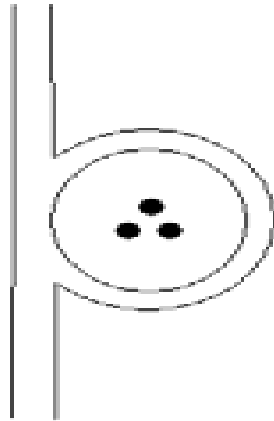
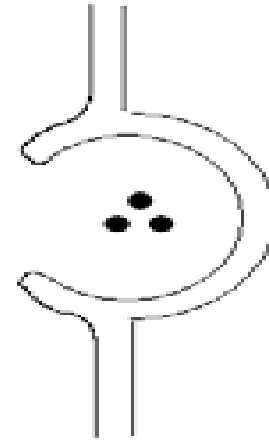
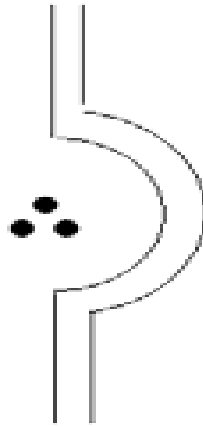
- 1. invaginazione di una parte della membrana che ingloba il farmaco**
- 2. coalescenza delle due facce della membrana**
- 3. separazione di una vescicola che migra all' interno della cellula**
- 4. Degradazione da parte degli enzimi lisosomiali.**

**Questo meccanismo appare essere importante per il trasporto di certe macromolecole come l'insulina che passa in tal modo la barriera ematoencefalica.**

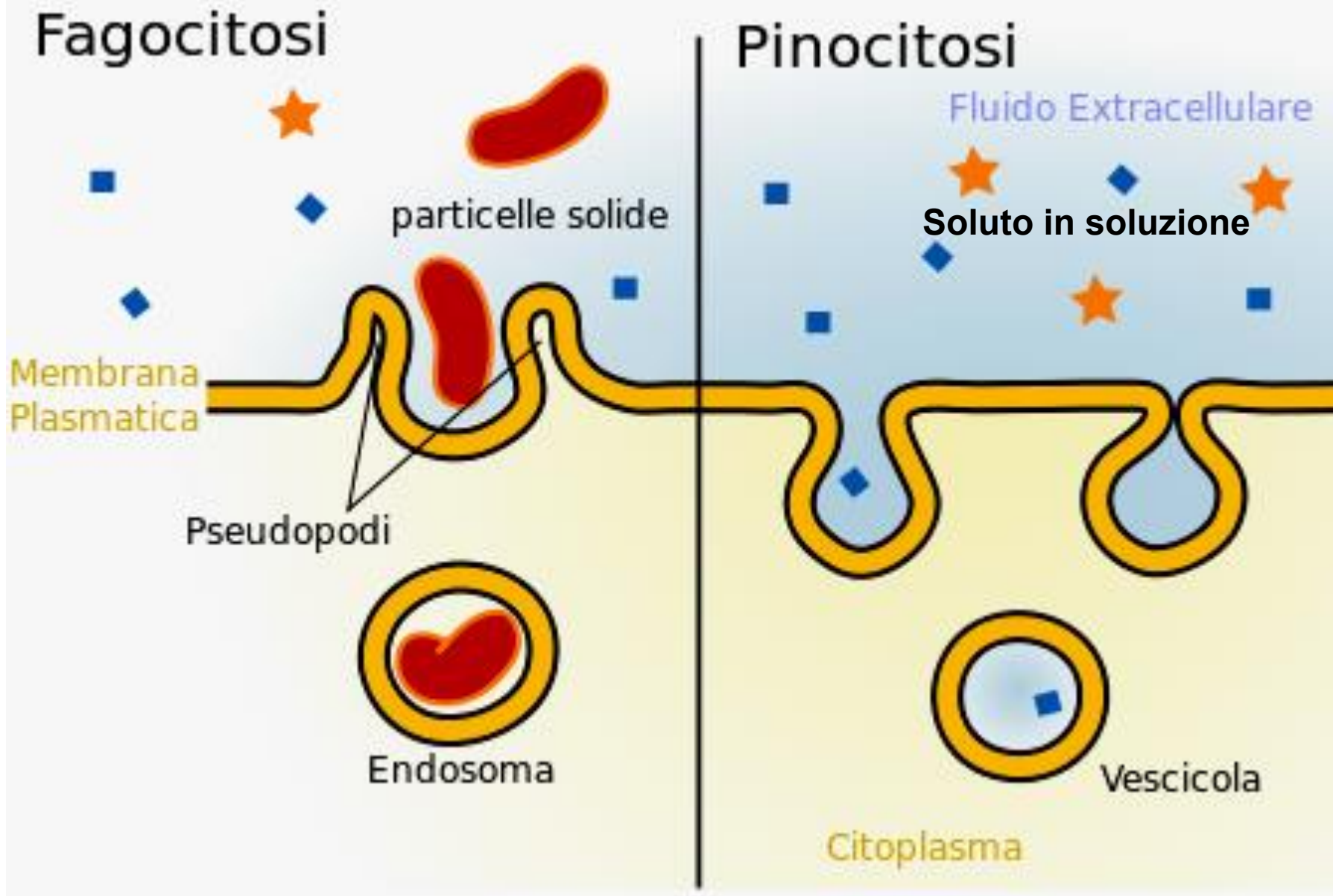
**MEMBRANA  
CELLULARE**

**Esterno**

**Interno**

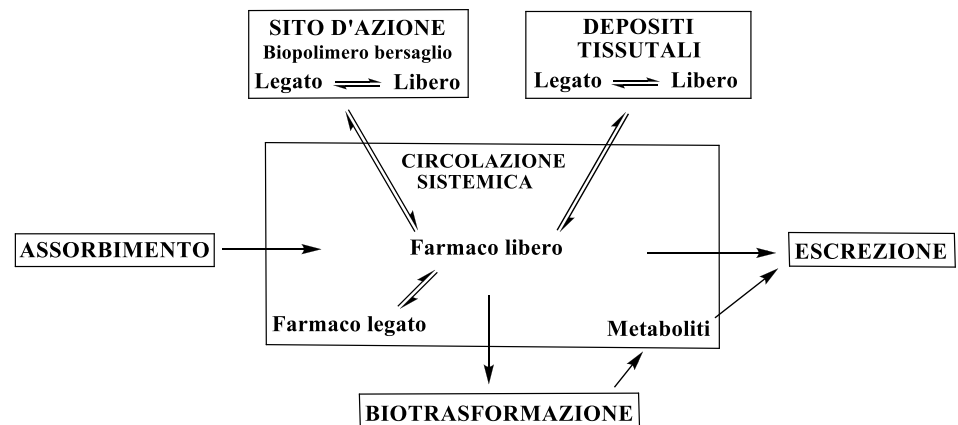


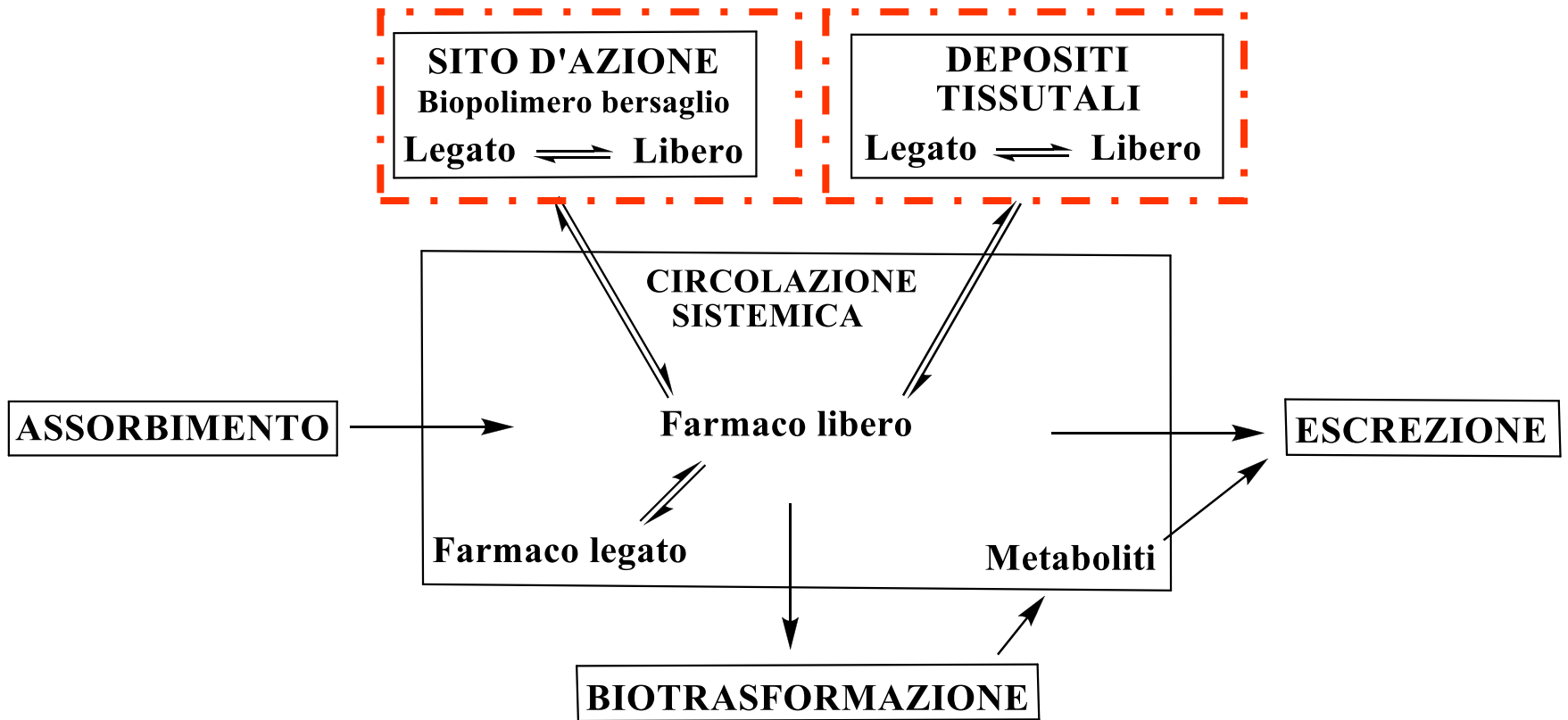
# Endocitosi → Fagocitosi + Pinocitosi



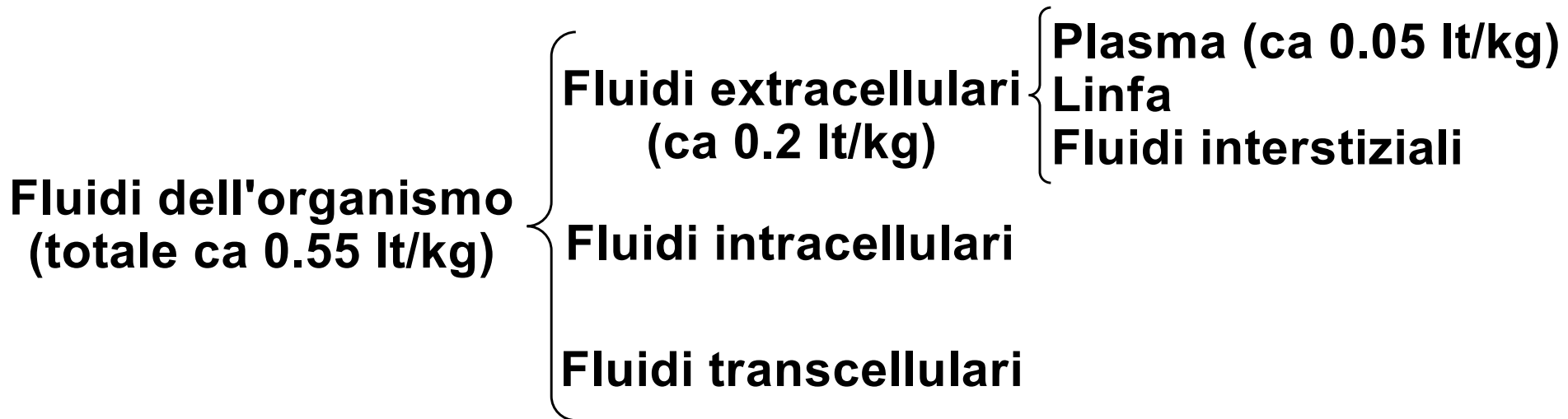
## Motivi di scarsa biodisponibilità di un farmaco

- Eccessivamente lenta dissoluzione della forma solida
- Bassa stabilità all'ambiente acido dello stomaco
- Esteso effetto di 1° passaggio
- Bassa idrosolubilità
- Bassa liposolubilità





La distribuzione è il processo di ripartizione del farmaco tra il circolo sanguigno e i vari tessuti. I farmaci raggiungono rapidamente i tessuti maggiormente perfusi (polmoni, reni, fegato, cervello) e più lentamente quelli meno perfusi ( adipe, cute , ossa).



## **Fattori influenzanti il Profilo di Distribuzione di un Farmaco**

- **Permeabilità tra le barriere tissutali (coefficiente di ripartizione P)**
- **Legame con le proteine plasmatiche e con componenti tissutali**
- **Ripartizione in funzione del pH**
- **ripartizione tra fasi lipidiche e fasi acquose (coefficiente di ripartizione P).**

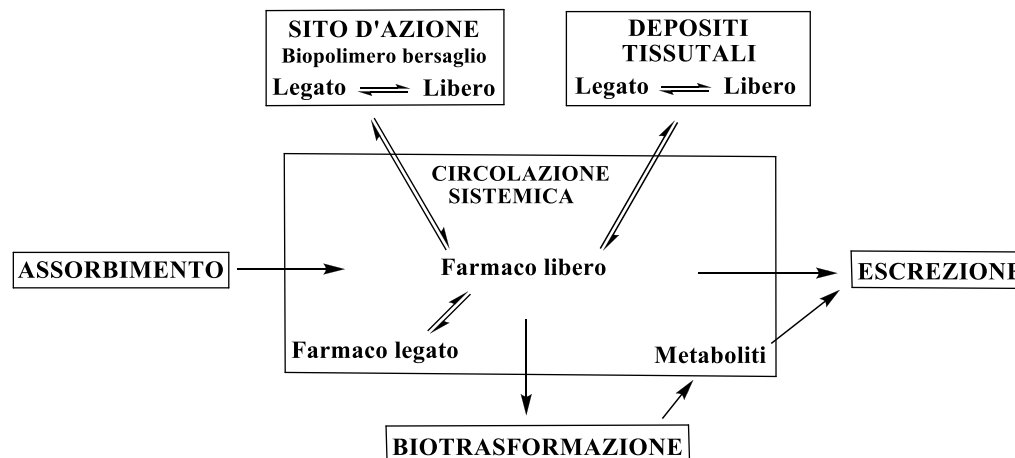
# **DISTRIBUZIONE DEL FARMACO**

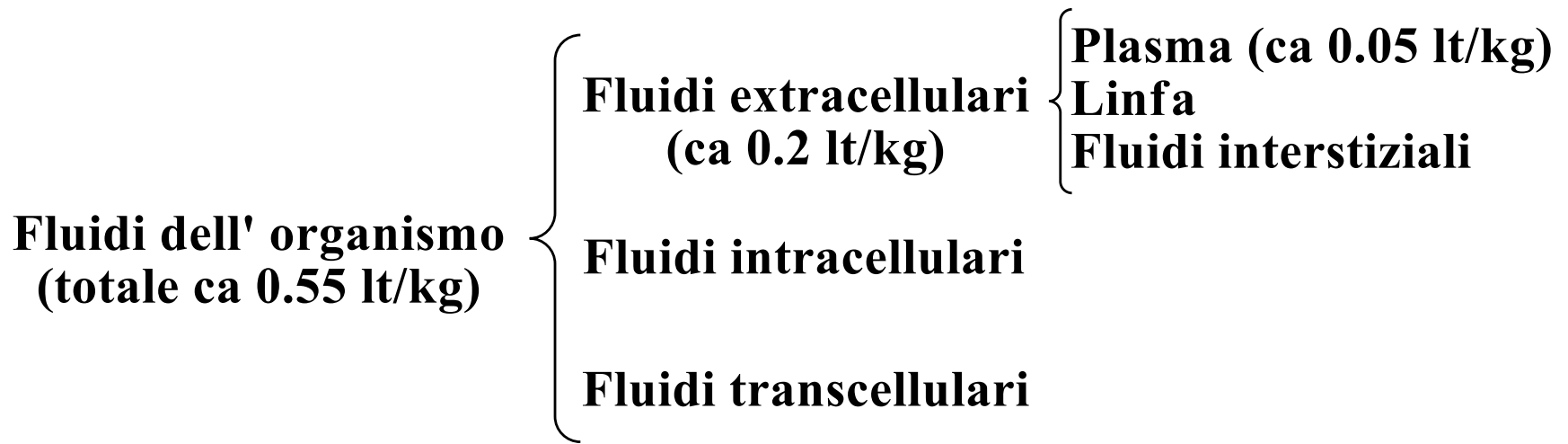
**Volume Apparente di Distribuzione  $V_d = Q_t/c_p$**

dove  $Q_t$  = quantità totale di farmaco

$c_p$  = concentrazione plasmatica del farmaco

$V_d$  esprime l'entità con cui un farmaco si distribuisce nei vari distretti dell'organismo. Maggiore è il suo valore, maggiori sono le concentrazioni tissutali e minore è la sua  $c_p$ . E' normalmente espresso in litri per unità di peso corporeo.





$$V_d = Q_t / c_p$$

**Se  $V_d$  ca 0.05 lt/kg**

**il farmaco è confinato prevalentemente nel compartimento plasmatico**

**Se  $V_d$  ca 0.2 lt/kg**

**il farmaco è distribuito prevalentemente nei fluidi extracellulari**

**Se  $V_d$  ca 0.55 lt/kg**

**il farmaco è distribuito uniformemente nell' acqua corporea**

**Se  $V_d > 0.55$  lt/kg**

**il farmaco si lega selettivamente a costituenti tissutali  
o è captato da particolari cellule**

## Valori di $V_d$ di alcuni farmaci

Eparina

Warfarina

Aspirina

Sulfadimetoxina

Amoxicillina

Cefalexina

Acido nalidixico

Ampicillina

Cloramfenicolo

Isoniazide

Fenobarbitale

Diazepam

Indometacina

Paracetamolo

Trimetoprim

Morfina

Propranololo

Digossina

Clorpromazina

Aloperidolo

Desipramina

$$V_d = Q_t/c_p$$

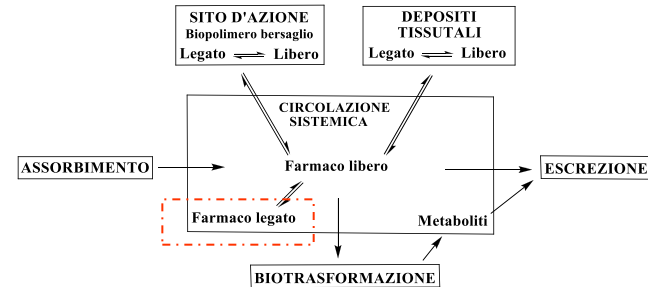
# Legame con le Proteine Plasmatiche

I farmaci lipofili e carichi negativamente (anioni) a pH fisiologico si legano ai **siti di tipo I** dell'**albumina**

I farmaci lipofili e neutri a pH fisiologico si legano ai **siti di tipo II** dell'**albumina**

I farmaci lipofili e carichi positivamente (cationi) a pH fisiologico si legano preferenzialmente all' **$\alpha_1$ -glicoproteina acida (AGA)**

I farmaci idrofili sono poco legati alle proteine plasmatiche



Poiché le concentrazioni di albumina sono  $\gg$  di quelle dell'AGA e i siti di tipo I sono più numerosi di quelli di tipo II e di quelli presenti sull'AGA



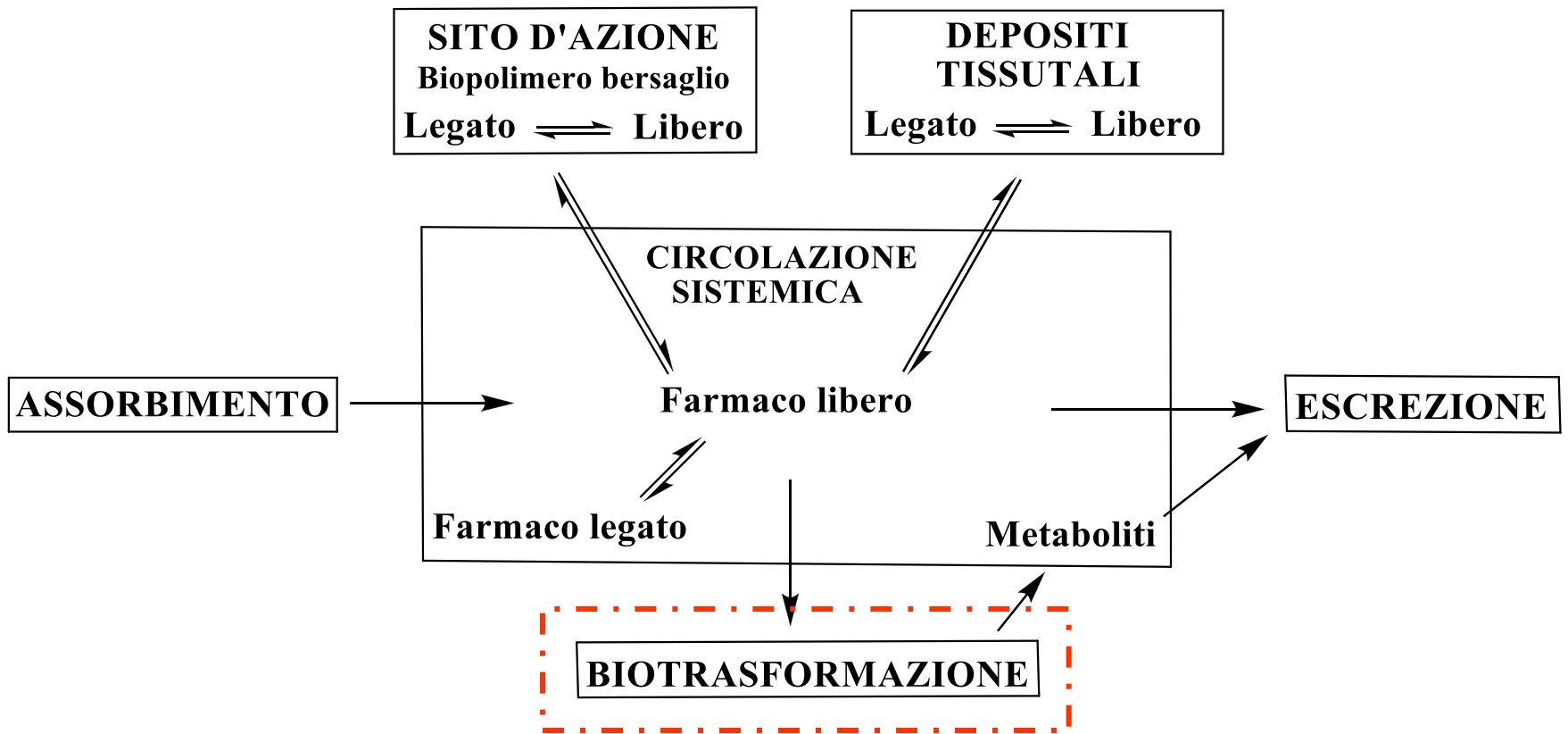
Gli anioni, *a parità di lipofilia*, tendono ad essere maggiormente trattenuti nel compartimento plasmatico rispetto ai cationi ed alle specie neutre

## In conclusione:

**Presentano Valori intermedi o elevati di  $V_d$  →**  
Farmaci lipofili cationici o neutri al pH del plasma e/o con basso peso molecolare

**Presentano Valori bassi di  $V_d$  →** Farmaci anionici al pH del plasma, cationi e zwitterioni idrofili

$$V_d = Q_t / c_p$$



# METABOLISMO

I farmaci subiscono nell'organismo in misura differente una **serie di modificazioni, prevalentemente enzimatiche, con formazione di uno o (generalmente) più prodotti di biotrasformazione (metaboliti).**

Solo in pochi casi, il farmaco viene **eliminato completamente inalterato.**

Già nel tratto gastrointestinale, i farmaci possono essere modificati per **l'azione idrolitica dell'ambiente acido dello stomaco.** Di gran lunga più importanti sono però i processi di trasformazione enzimatica in vari organi e tessuti.

# La sede principale del metabolismo dei farmaci è il **fegato**

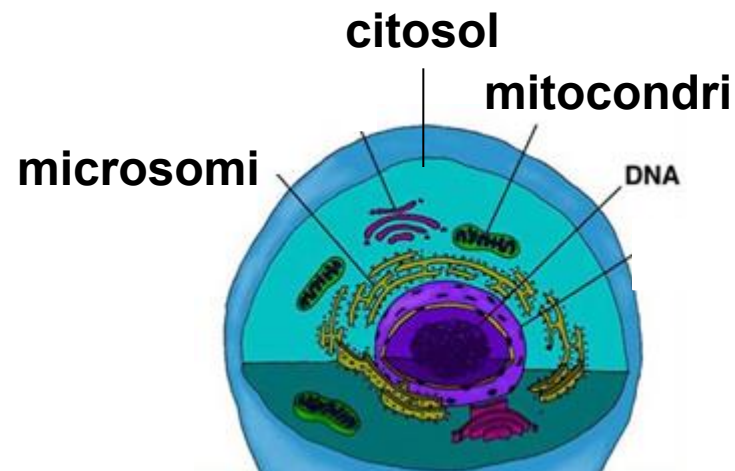
Sistemi enzimatici farmacometabolizzanti sono presenti anche **nell'intestino, nei reni, nei polmoni, nel tessuto nervoso e nel plasma**

## Prodotti di biotrasformazione:

- Generalmente **più polari e meno lipofili dei loro progenitori e ciò ne favorisce l'eliminazione.**
- **Minore attività o perdita completa di attività.**
- Talvolta formazione di **metaboliti attivi** alcune volte **con lo stesso tipo di attività del farmaco di origine**, altre volte invece **con attività diversa**, potenzialmente **utile oppure fonte di effetti indesiderati**

# Le reazioni metaboliche sono suddivise in due categorie principali:

1. reazioni di **fase I**
2. reazioni di **fase II**



# SCHEMA GENERALE DEL METABOLISMO DEI FARMACI E LOCALIZZAZIONE SUBCELLULARE DEGLI ENZIMI COINVOLTI

## 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

Azoridauzione

Riduzione di Aldeidi

Microsomi, Citosol

Microsomi

Citosol

#### *Idrolisi*

Idrolisi di Esteri

Idrolisi di Ammidi

Microsomi, Citosol

Microsomi, Citosol

## Reazioni Metaboliche

### Reazioni della Fase II (Coniugazioni)

*Glicuronazione*

*Solfoconiugazione*

*Coniugazione ippurica*

*Mercapturazione*

*Acetilazione*

*Metilazione*

## Localizzazione Enzimi

Microsomi

Citosol

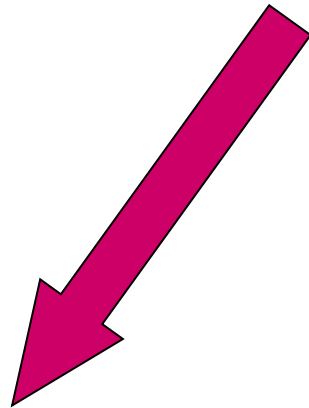
Microsomi, Mitocondri

Citosol

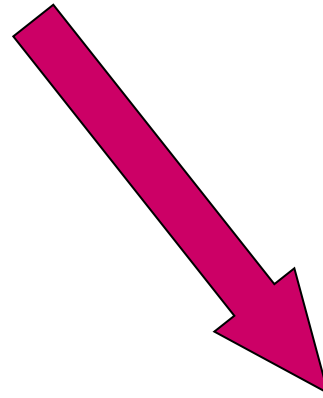
Mitocondri, Citosol

Citosol

# Reazioni di ossidazione



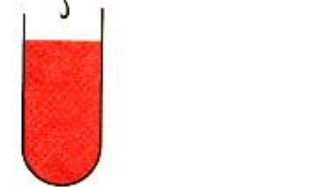
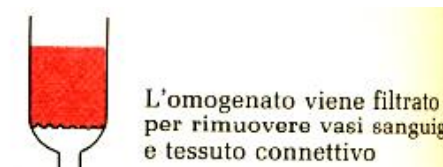
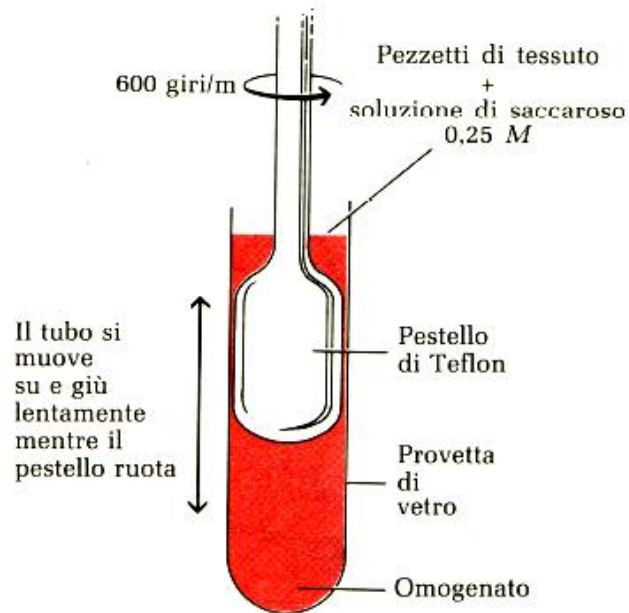
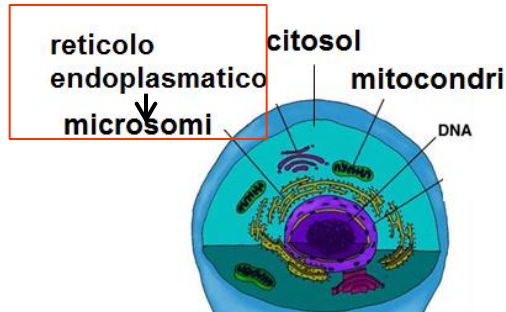
**Microsomiali**



**Non Microsomiali**

# OSSIDAZIONI MICROSOMIALI

Sono catalizzate da sistemi enzimatici **presenti nel reticolo endoplasmatico liscio**, soprattutto, ma non esclusivamente, **degli epatociti**. Sono indicati come **enzimi microsomiali** in quanto, a seguito di omogeneizzazione, **il reticolo endoplasmatico liscio viene demolito in piccoli frammenti che si richiudono in vescicole chiamate microsomi** che possono poi essere isolati per centrifugazione differenziale dell'omogenato tissutale nella frazione microsomiale.



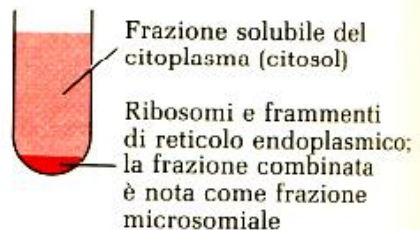
600 g x 10 min



Surnatante 1 centrifugato a 15 000 g x 5 min



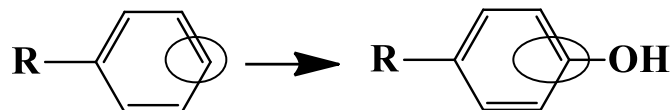
Surnatante 2 centrifugato a 100 000 g x 60 min



# Reazioni catalizzate dal citocromo P-450

## OSSIDAZIONI MICROSOMIALI

### Ossidrilazione Aromatica



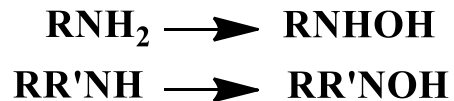
### Ossidrilazione Alifatica



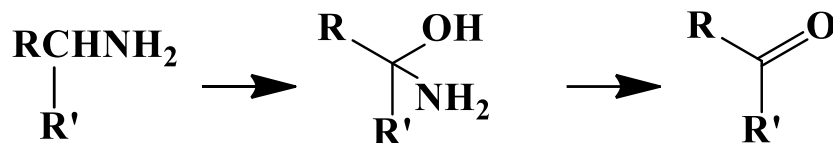
### N-Ossidazione (di Ammine Terziarie)

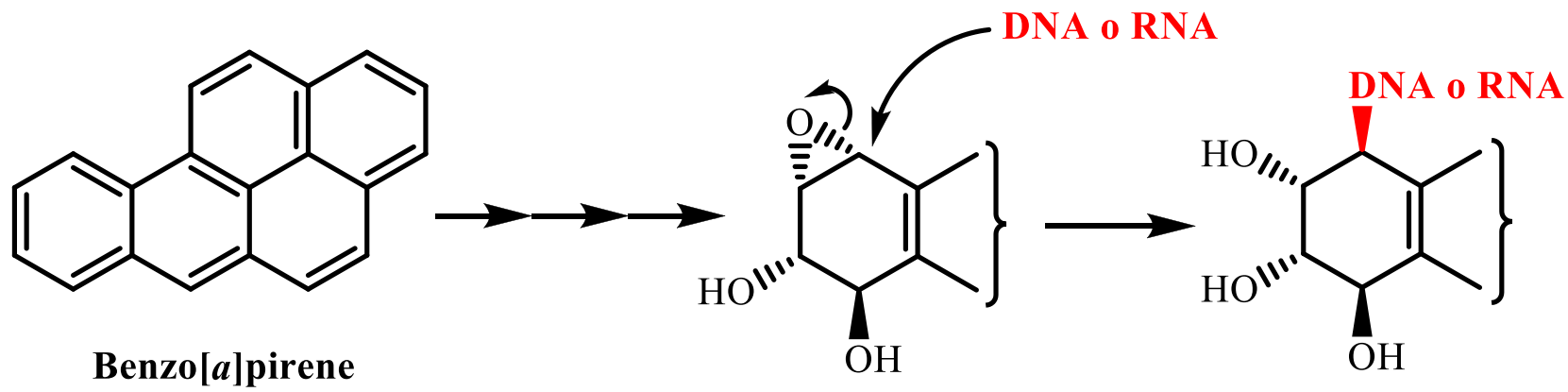


### N-Ossidrilazione (di Ammine Primarie e Secondarie)

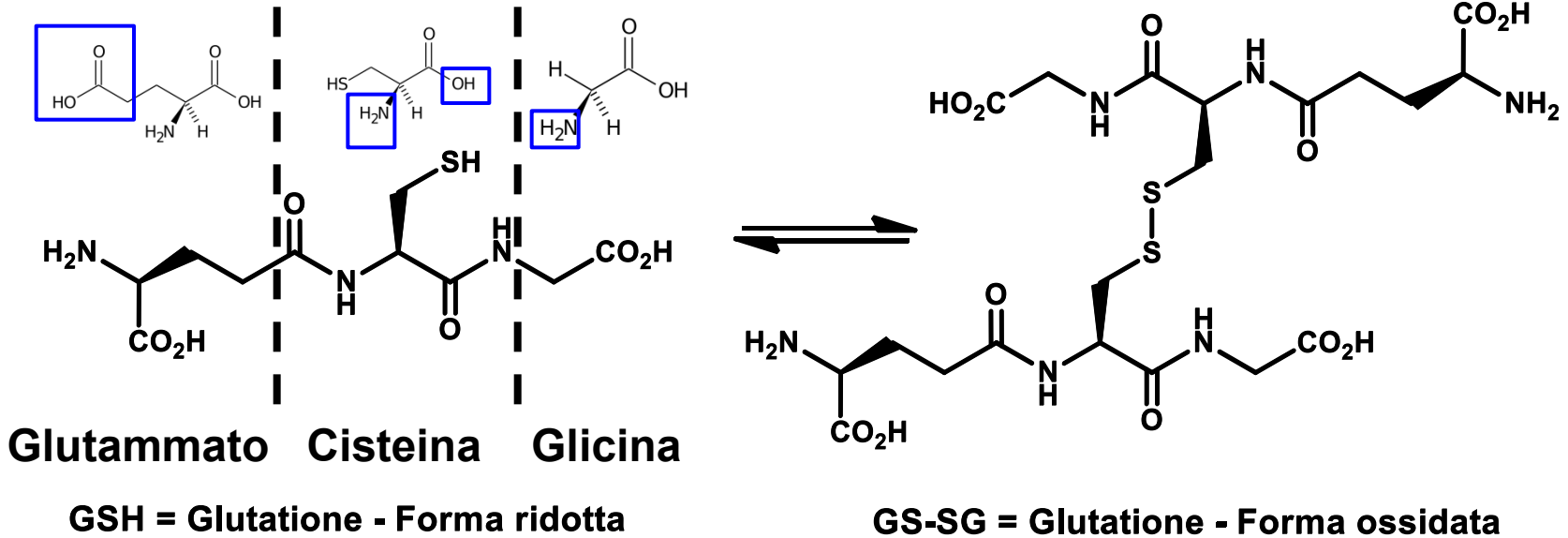


### Deaminazione (di Ammine Primarie $\alpha$ -Sostituite)





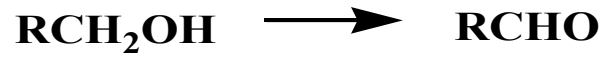
**Il glutatione è un tripeptide presente in tutte le cellule con funzioni protettive, agente come riducente nei confronti di perossidi tossici e come coniugante nei confronti di specie elettrofile**



## OSSIDAZIONI NON MICROSOMIALI



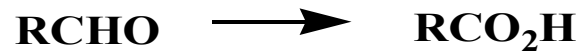
### Ossidazione di Alcoli



alcol deidrogenasi



### Ossidazione di Aldeidi



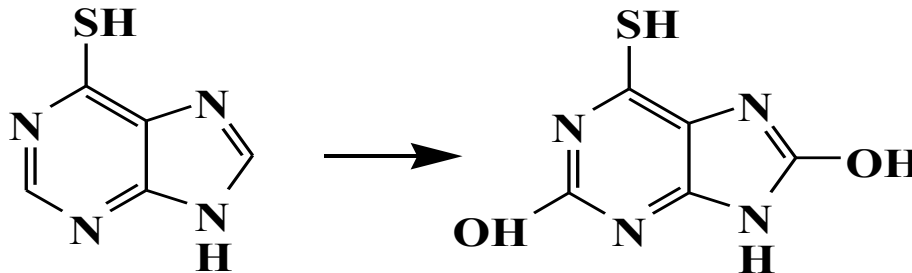
aldeide deidrogenasi, etc



### Deaminazione Ossidativa



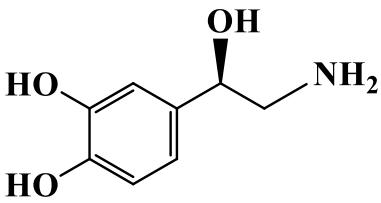
### Ossidazione di Purine



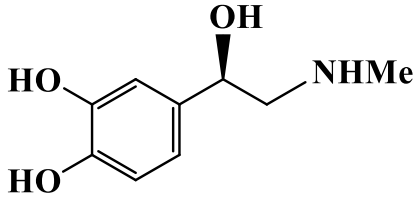
6-Mercaptopurina

Acido 6-tiourico

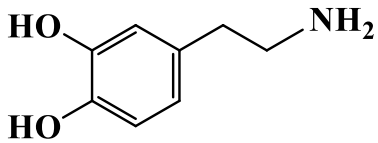
Le monoaminoossidasi (MAO) e le diaminoossidasi (DAO) catalizzano la deaminazione ossidativa delle amine ad aldeidi. Le **MAO** sono enzimi **mitocondriali** esistenti in due forme, **A e B**, ed i loro substrati sono le monoamine primarie prive di sostituenti sul carbonio in  $\alpha$   $RCH_2NH_2$ . Le amine secondarie vengono ossidate dalle MAO a patto che il sostituito sia un gruppo metilico  **$RCH_2NHMe$** .



Norepinefrina o  
Noradrenalina

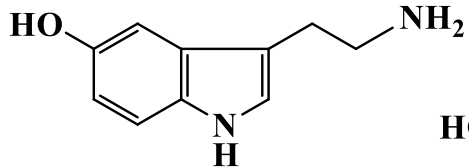


Epinefrina o  
Adrenalina

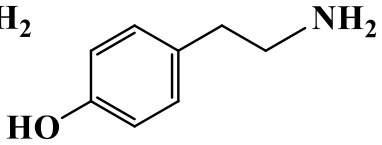


Dopamina

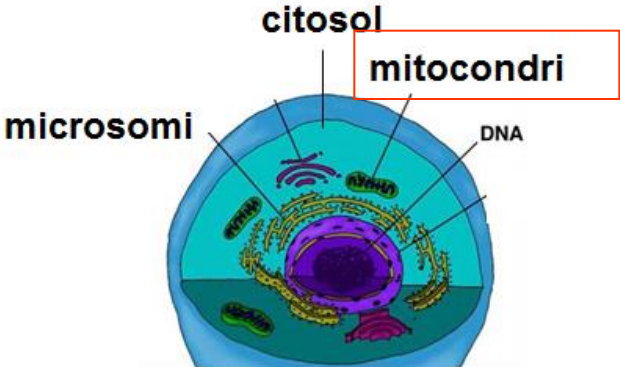
CATECOLAMMINE



Serotonina

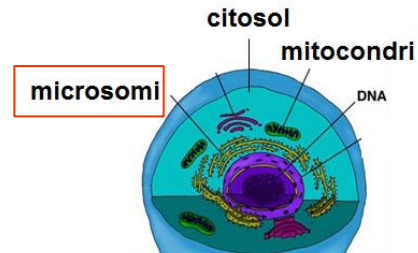
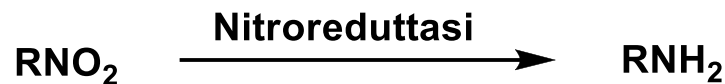


Tiramina

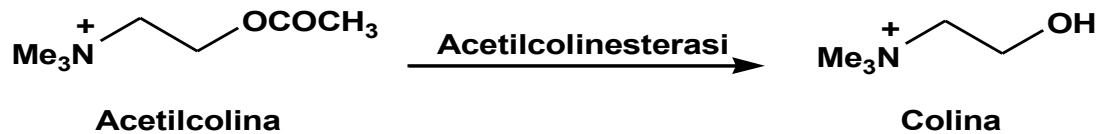


## Riduzioni Microsomiali

Sono reazioni quantitativamente meno importanti di quelle di ossidazione, ma possono essere di notevole significato farmacologico quando producono metaboliti attivi o tossici.

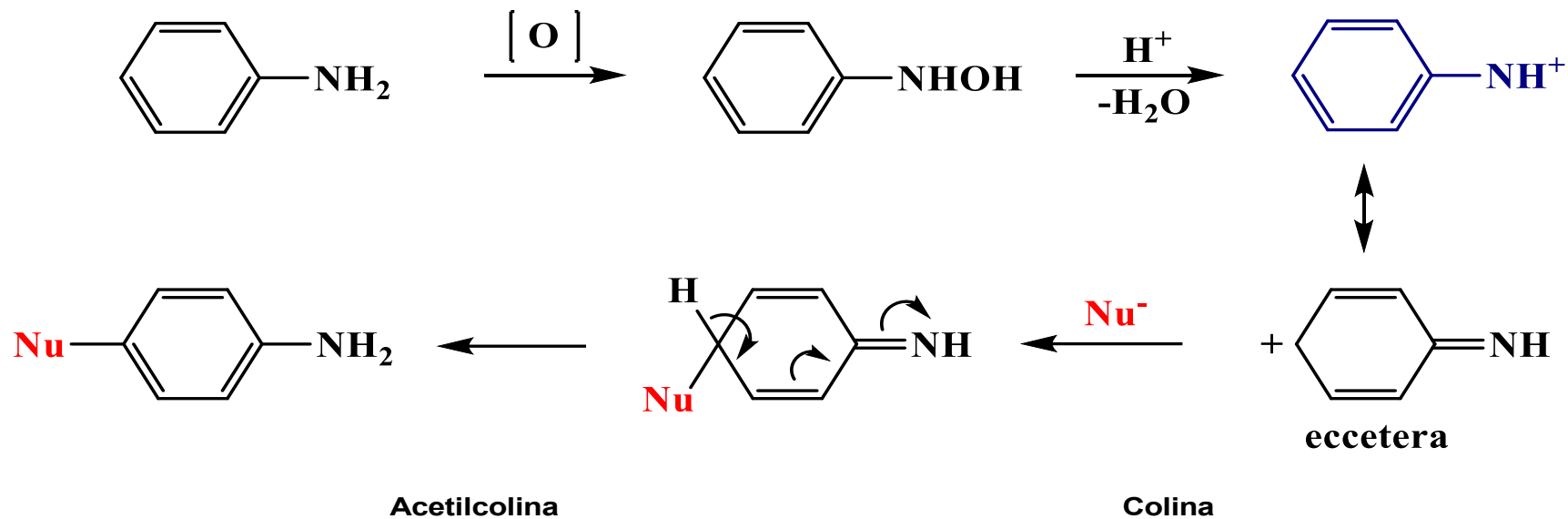


## Reazioni di idrolisi



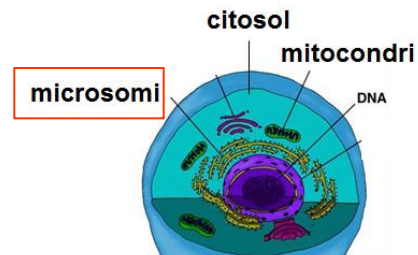
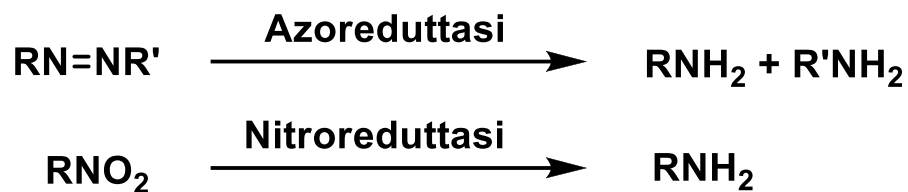
## Riduzioni Microsomiali

Sono reazioni quantitativamente meno importanti di quelle di ossidazione, ma possono essere di notevole significato farmacologico quando producono metaboliti attivi o tossici.

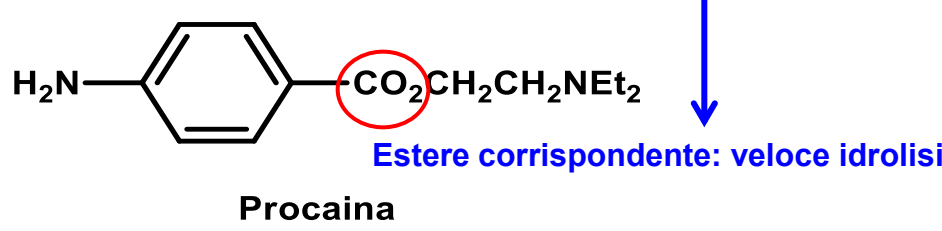
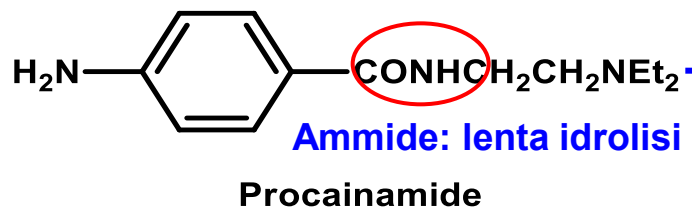
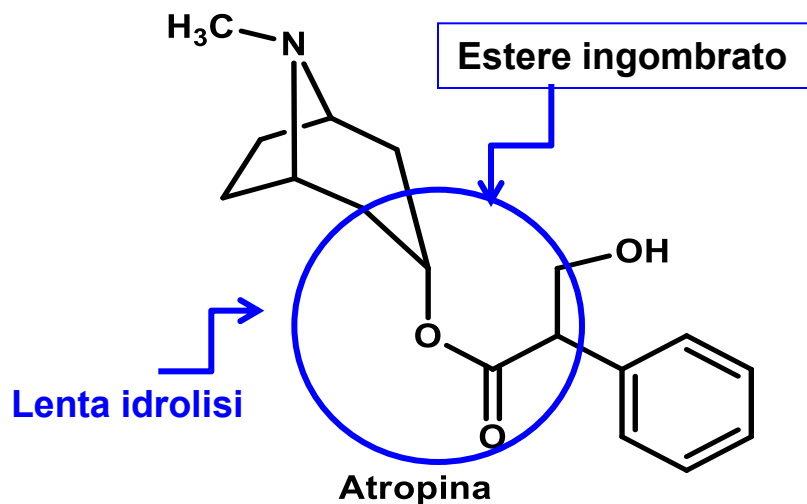
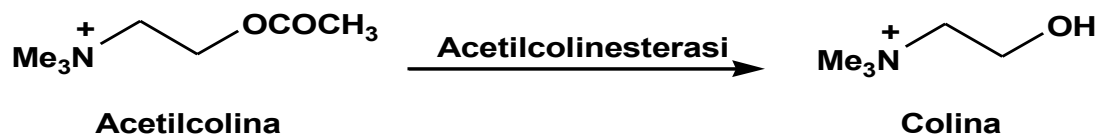


## Riduzioni Microsomiali

Sono reazioni quantitativamente meno importanti di quelle di ossidazione, ma possono essere di notevole significato farmacologico quando producono metaboliti attivi o tossici.



## Reazioni di idrolisi



# Reazioni di coniugazione

Le reazioni di coniugazione legano **una molecola endogena (coniugante)**

- al **farmaco originale** (se esso già contiene funzioni polari),
- **ad un suo metabolita della fase I.**

**I coniugati sono di solito:**

- **privi di attività farmacologica**, pur con alcune notevoli eccezioni.
- **più polari ed idrosolubili della molecola di partenza**
- **escreti facilmente per via renale.**

Tuttavia, certe coniugazioni quali **l'acetilazione e la metilazione portano a metaboliti più lipofili**. Le reazioni di coniugazione sono catalizzate da **transferasi**, presenti in numerosi tessuti (**fegato, reni, polmoni, cute, tratto gastrointestinale e tessuto nervoso**) e **localizzate nei microsomi e nel citosol**. Esse possono competere per la stessa funzione polare di un farmaco e quindi originare **coniugati chimicamente distinti**.

## Reazioni Metaboliche

### Reazioni della Fase II (Coniugazioni)

***Glicuronazione***

***Solfoconiugazione***

***Coniugazione ippurica***

***Mercapturazione***

***Acetilazione***

***Metilazione***

## Localizzazione Enzimi

Microsomi

Citosol

Microsomi, Mitocondri

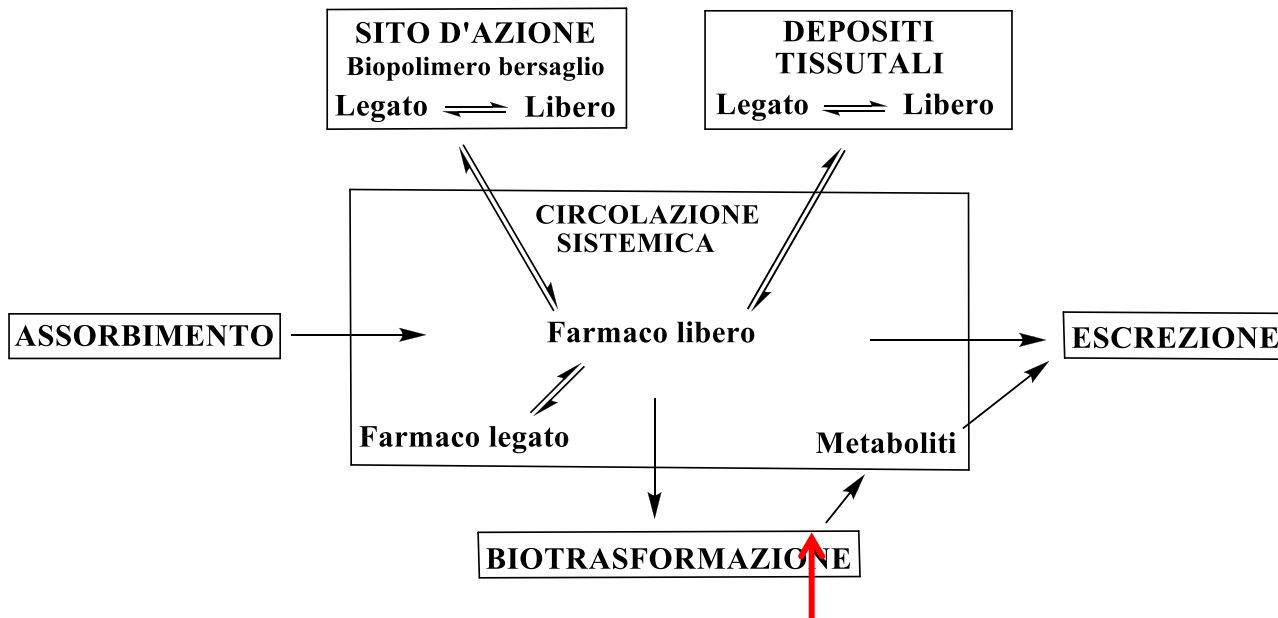
Citosol

Mitocondri, Citosol

Citosol

# GLICURONAZIONE

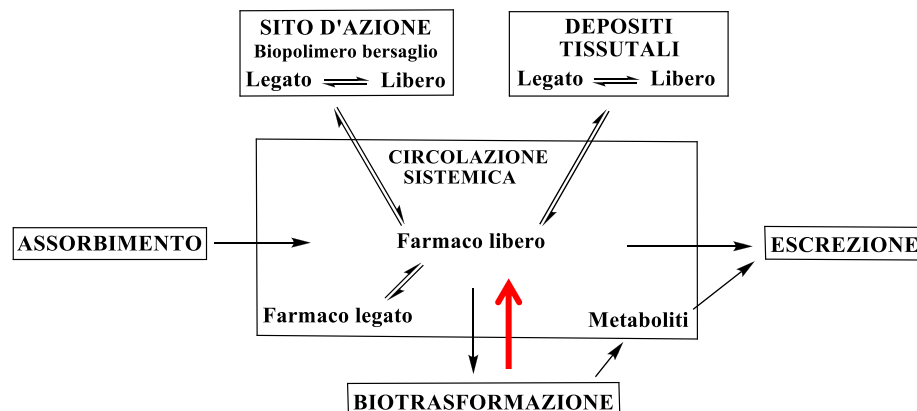
Consiste nel trasferimento di una molecola di acido glicurónico al farmaco dall'acido uridin-5'-difosfo- $\alpha$ -D-glicurónico (UDPGA), la forma attivata del coniugante.

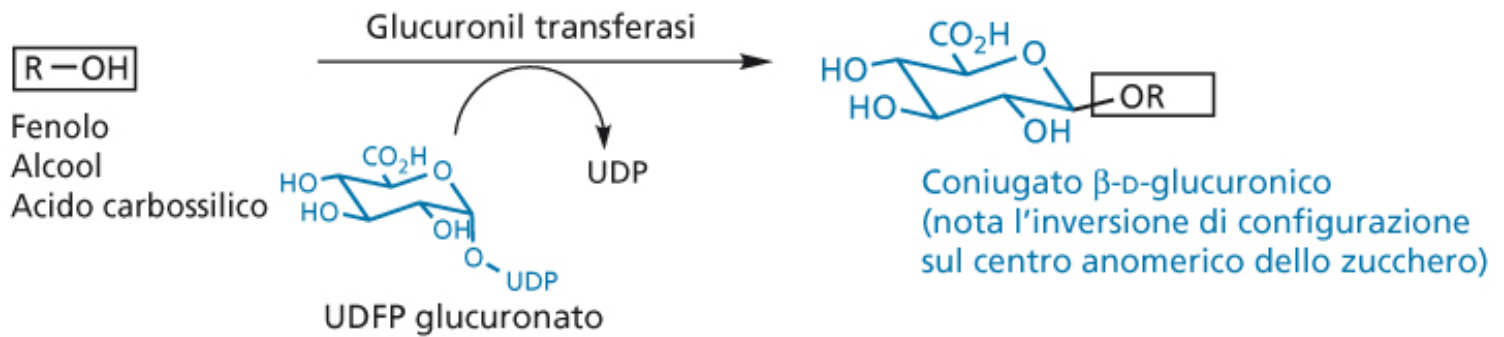


# GLICURONAZIONE

Consiste nel trasferimento di una molecola di acido glicurónico al farmaco dall'acido uridin-5'-difosfo- $\alpha$ -D-glicurónico (UDPGA), la forma attivata del coniugante.

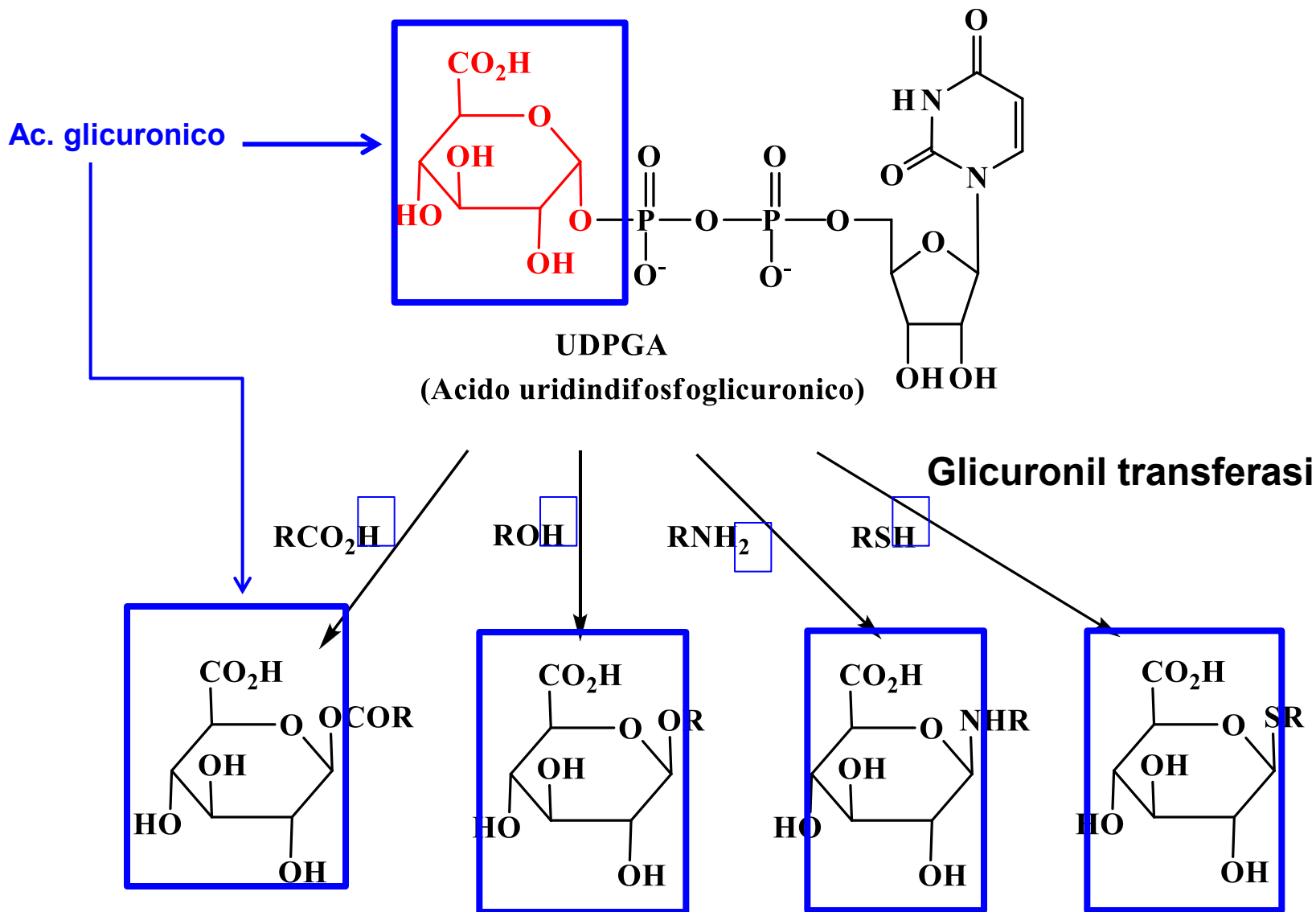
Gli enzimi  $\beta$ -glicuronidasi a volte possono idrolizzare i coniugati e ridare il farmaco libero che può essere riassorbito e rientrare in circolo



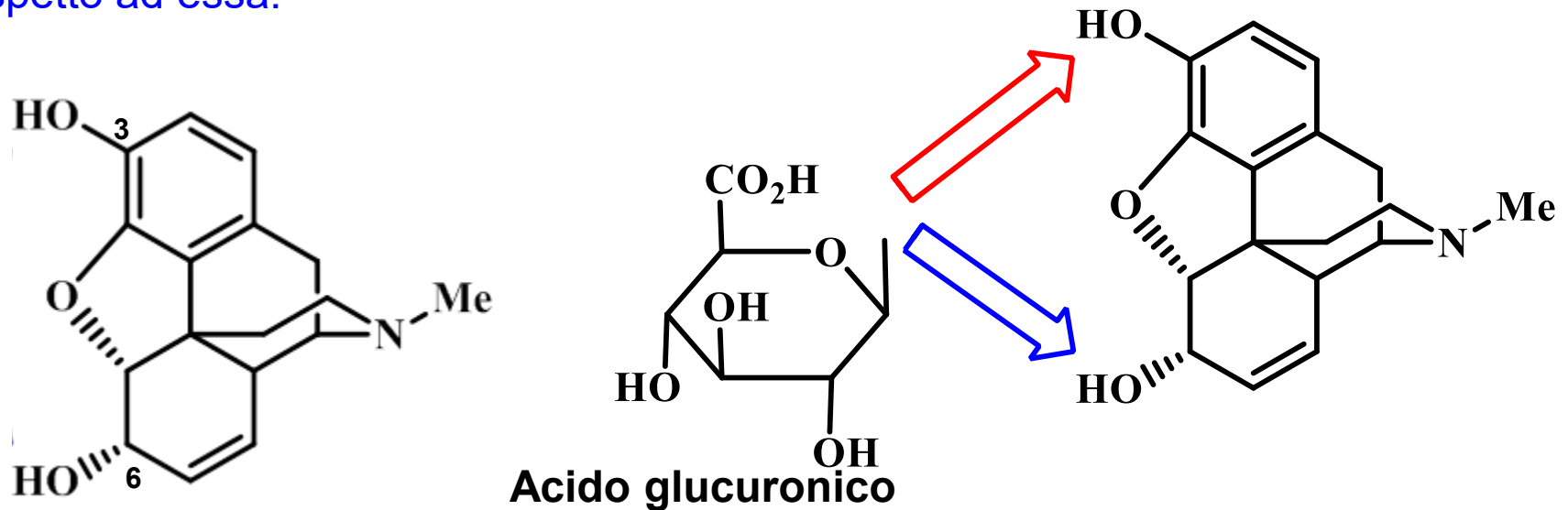


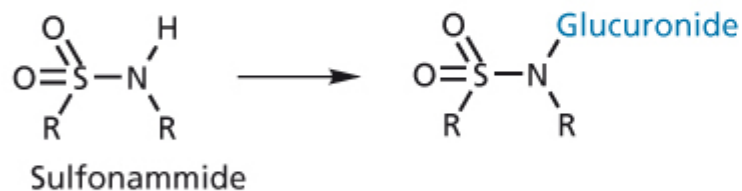
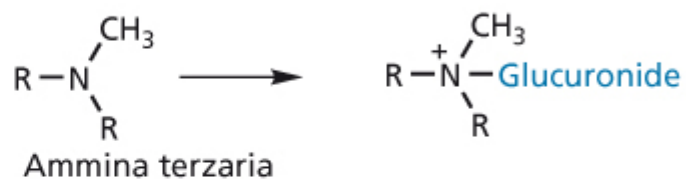
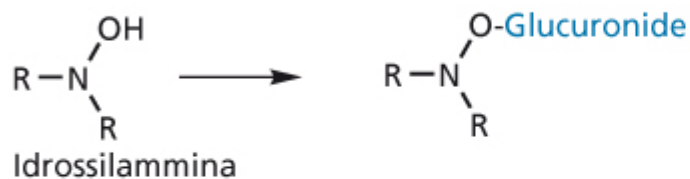
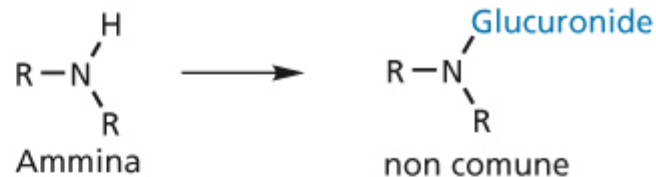
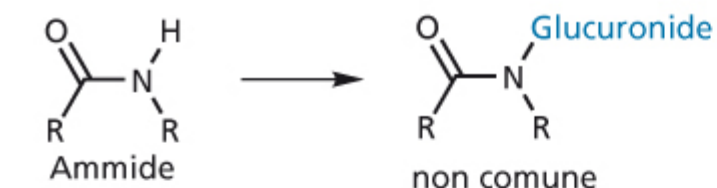
Glucuronazione di alcoli, fenoli ed acidi carbossilici.

# GLICURONAZIONE



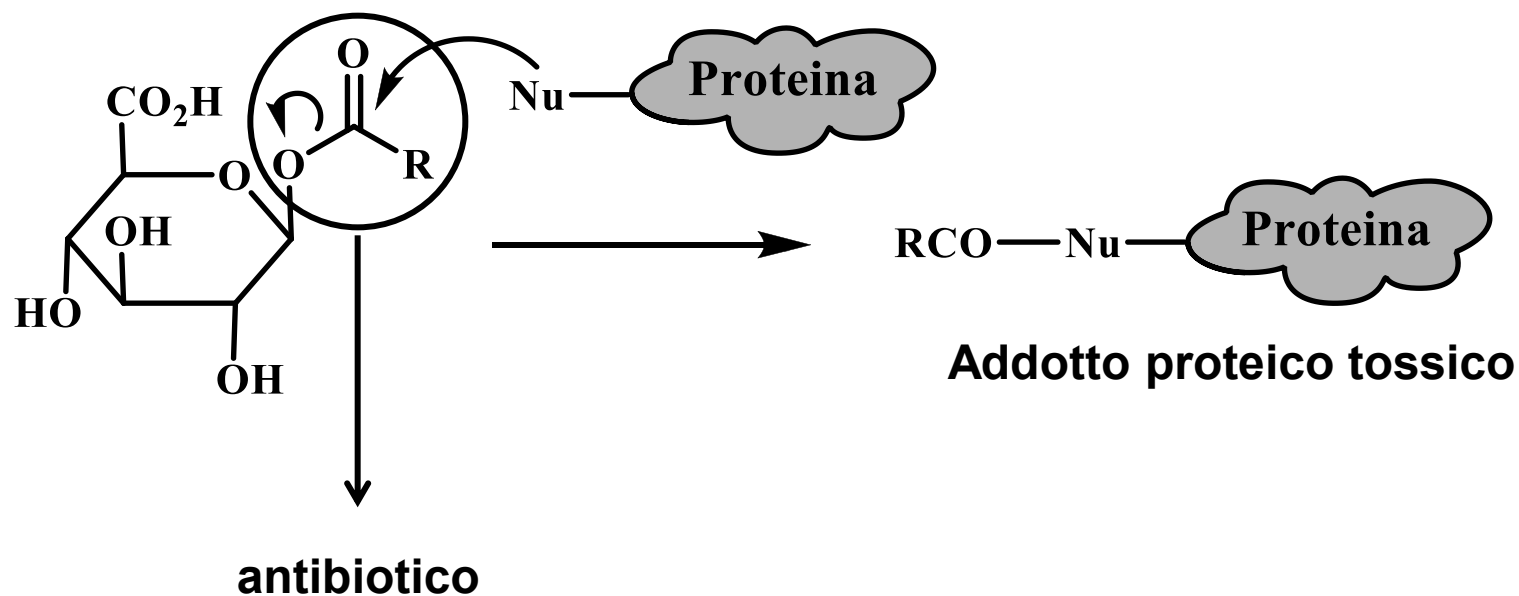
Generalmente i glicuronidi sono biologicamente inattivi e sono prontamente eliminati senza interazioni con sostanze intracellulari. Una eccezione importante è rappresentata dalla morfina, la quale forma nel fegato e nell'intestino due O-glicuronidi, uno a carico dell'OH fenolico in posizione 3 e l'altro su quello alcolico in posizione 6. Quest'ultimo è presente in circolo a concentrazioni superiori a quelle della morfina ed ha attività analgesica doppia rispetto ad essa.





Glucuronazione di diversi gruppi funzionali.

# Antibiotici beta lattamici



## Reazioni Metaboliche

### Reazioni della Fase II (Coniugazioni)

*Glicuronazione*

***Solfoconiugazione***

*Coniugazione ippurica*

*Mercapturazione*

*Acetilazione*

*Metilazione*

## Localizzazione Enzimi

Microsomi

Citosol

Microsomi, Mitocondri

Citosol

Mitocondri, Citosol

Citosol

## Reazioni Metaboliche

### Reazioni della Fase II (Coniugazioni)

*Glicuronazione*

*Solfoconiugazione*

*Coniugazione ippurica*

*Mercapturazione*

*Acetilazione*

*Metilazione*

## Localizzazione Enzimi

Microsomi

Citosol

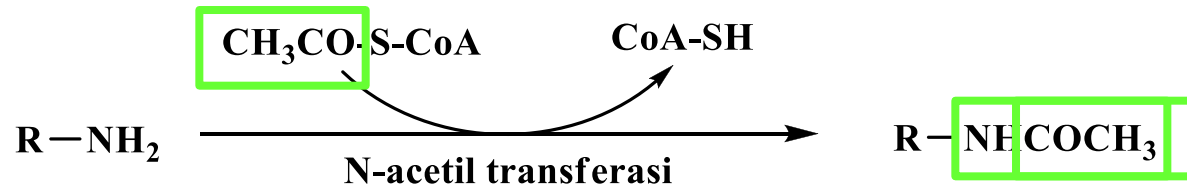
Microsomi, Mitocondri

Citosol

Mitocondri, Citosol

Citosol

## ACETILAZIONE

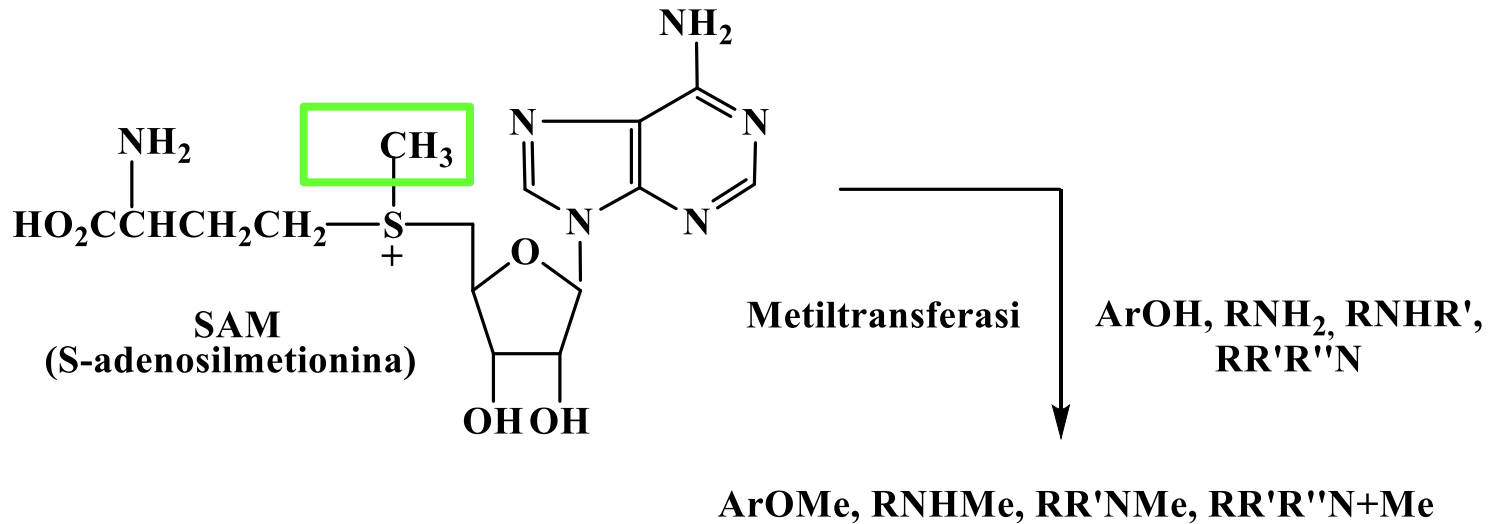


anche:



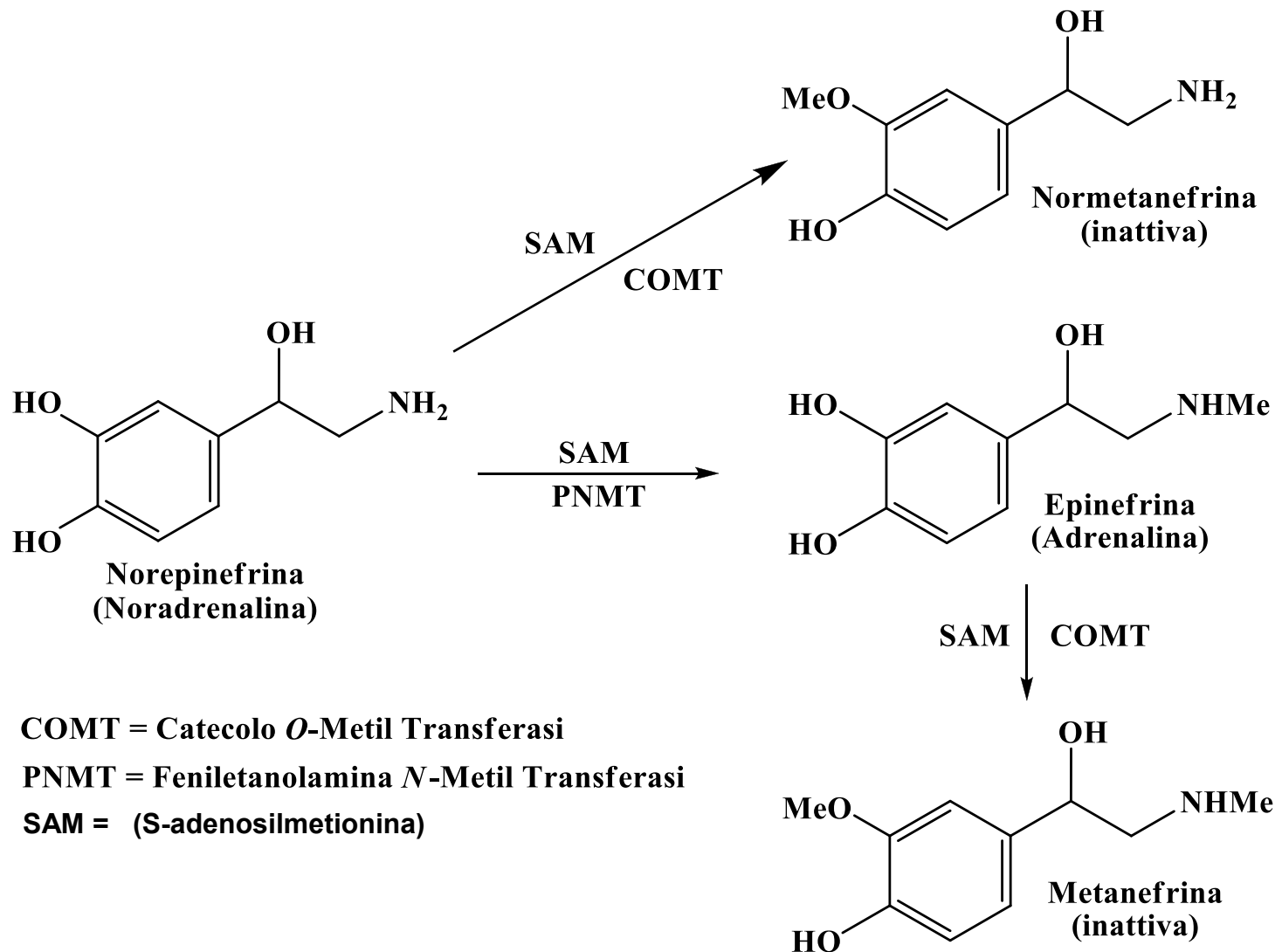
Le più frequenti reazioni di questo tipo coinvolgono gruppi amminici. Il coniugante endogeno è l'acetil coenzima A,  $\text{CH}_3\text{CO-S-CoA}$  e la reazione è catalizzata da una varietà di *N*-acetiltransferasi.

# METILAZIONE

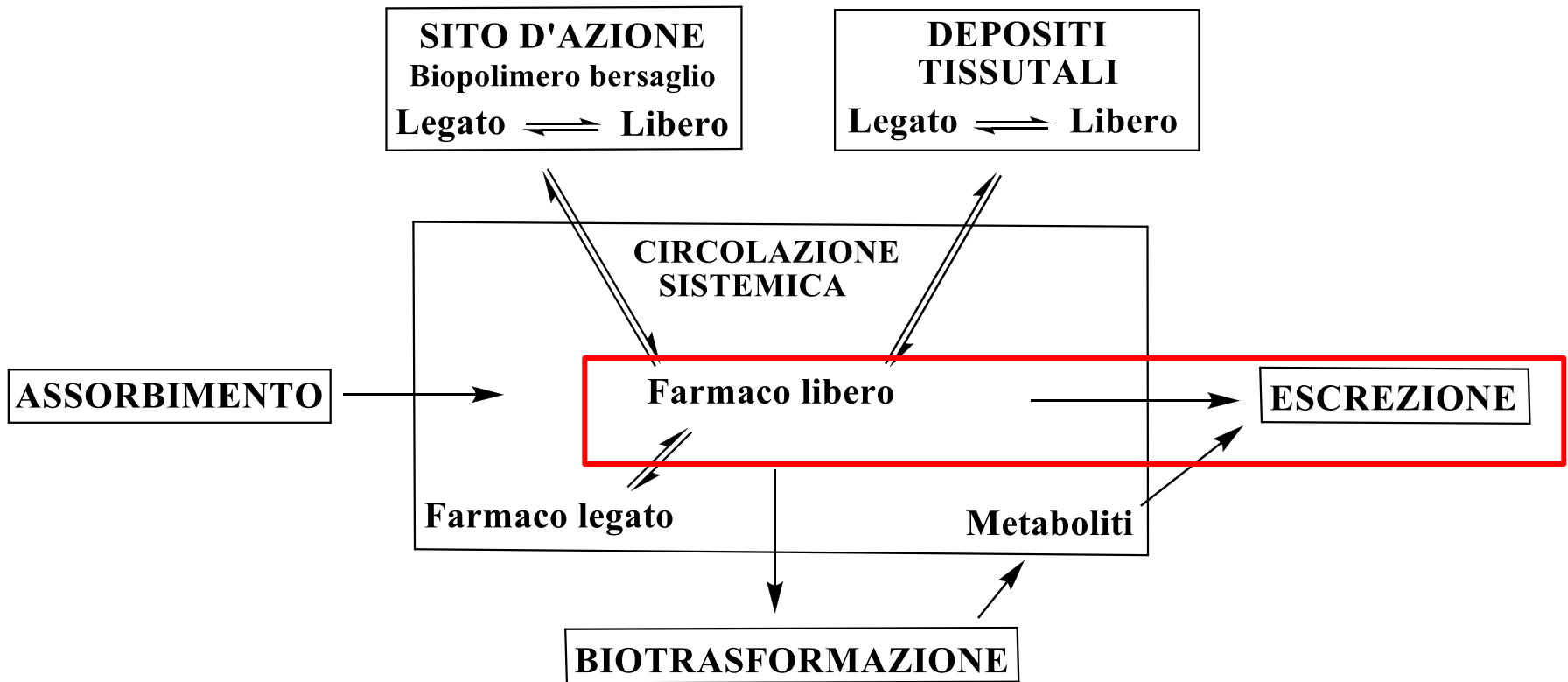


Differisce dalle altre reazioni di coniugazione per il fatto che i prodotti formati possono in certi casi avere una attività simile o superiore a quella dei progenitori. L'agente metilante è la *S*-adenosilmetionina (SAM) ed i substrati di metiltransferasi più o meno specifiche sono amine alifatiche (primarie, secondarie e terziarie), eterocicli azotati, fenoli e tiofenoli.

# Coinvolgimento del SAM nella biosintesi e nella inattivazione metabolica di alcune catecolammine.



# ESCREZIONE



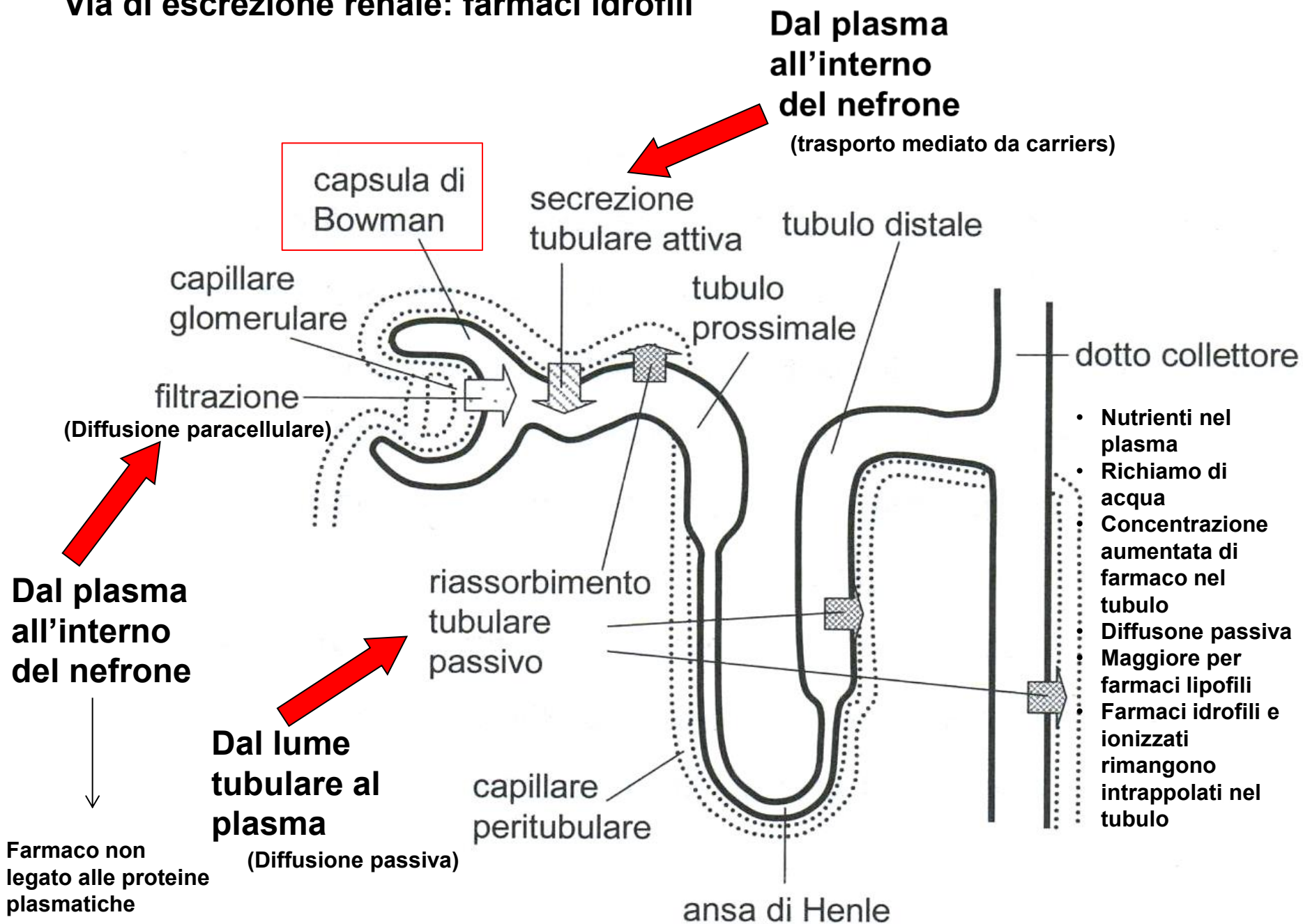
**Il rene:** l'organo più importante per l'eliminazione dei farmaci.

Le sostanze **lipofile non** sono eliminate facilmente dai reni. Di conseguenza, molti farmaci lipofili sono **metabolizzati a prodotti più polari i quali sono poi eliminati con le urine.**

**Tre processi:**

1. filtrazione glomerulare
2. secrezione tubulare
3. riassorbimento tubulare

# Via di escrezione renale: farmaci idrofili

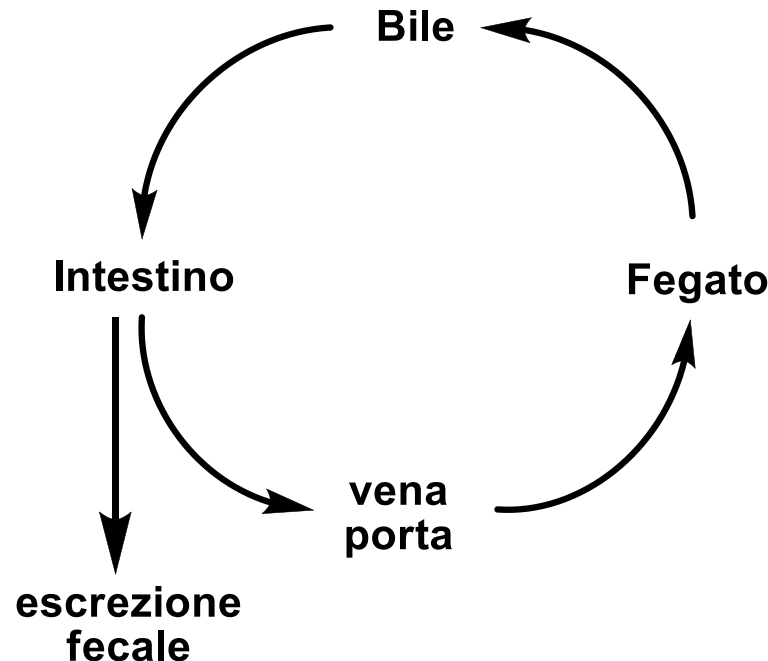


Alcuni farmaci e metaboliti di farmaci che si formano nel fegato sono **secreti nella bile**.

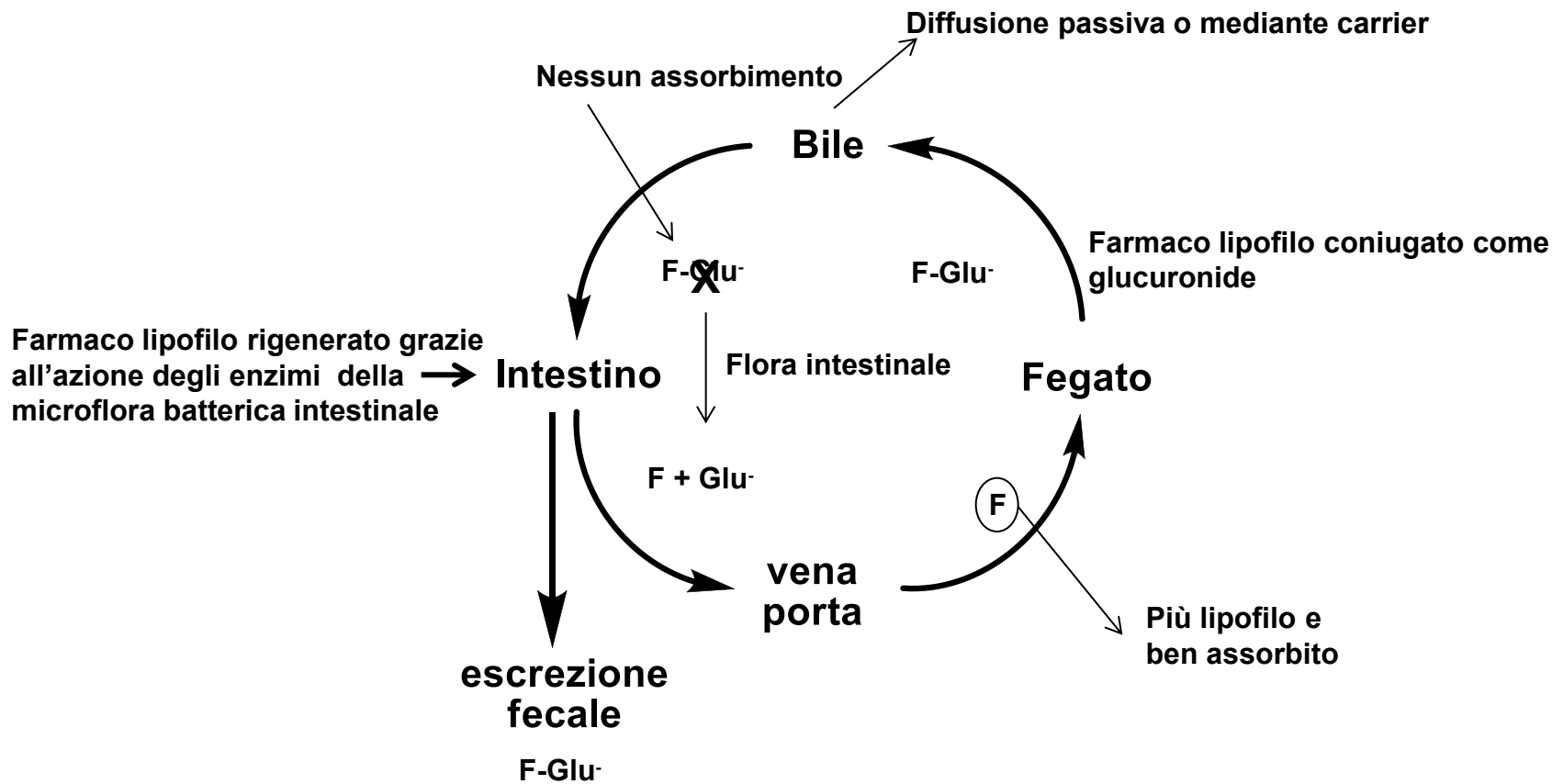
Tali sostanze hanno in genere un peso molecolare superiore a 500, mentre i composti con peso molecolare compreso tra 300 e 500 si ripartiscono tra bile ed urine.

Il trasporto nella bile è mediato da carriers aspecifici.

Essi sono poi escreti con le feci o riassorbiti dall' intestino (in tal caso si instaura un circolo enteroepatico).



**Circolo enteroepatico**



## Circolo enteroepatico

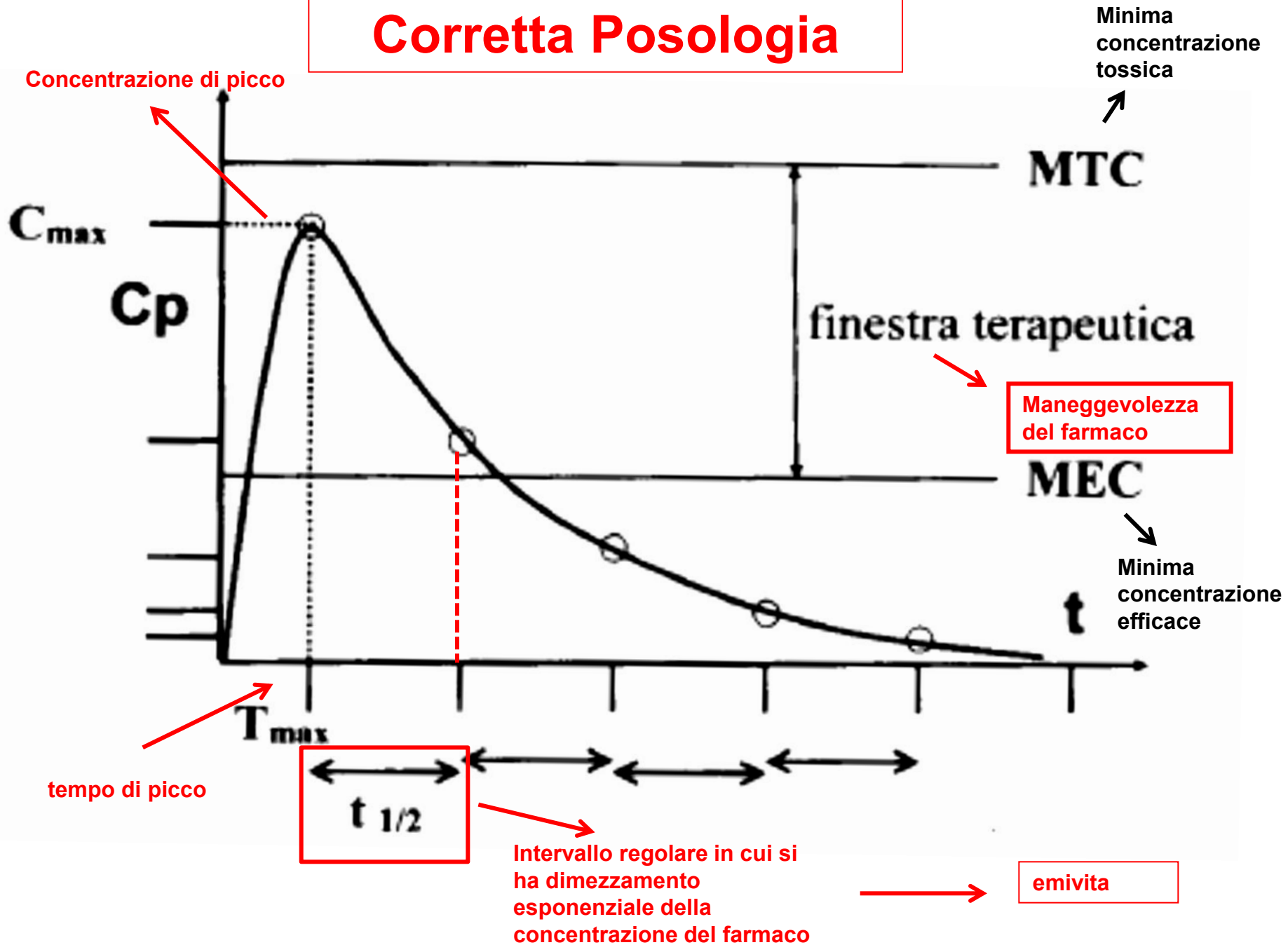
I farmaci possono essere escreti anche attraverso il **latte materno** ed **il sudore**

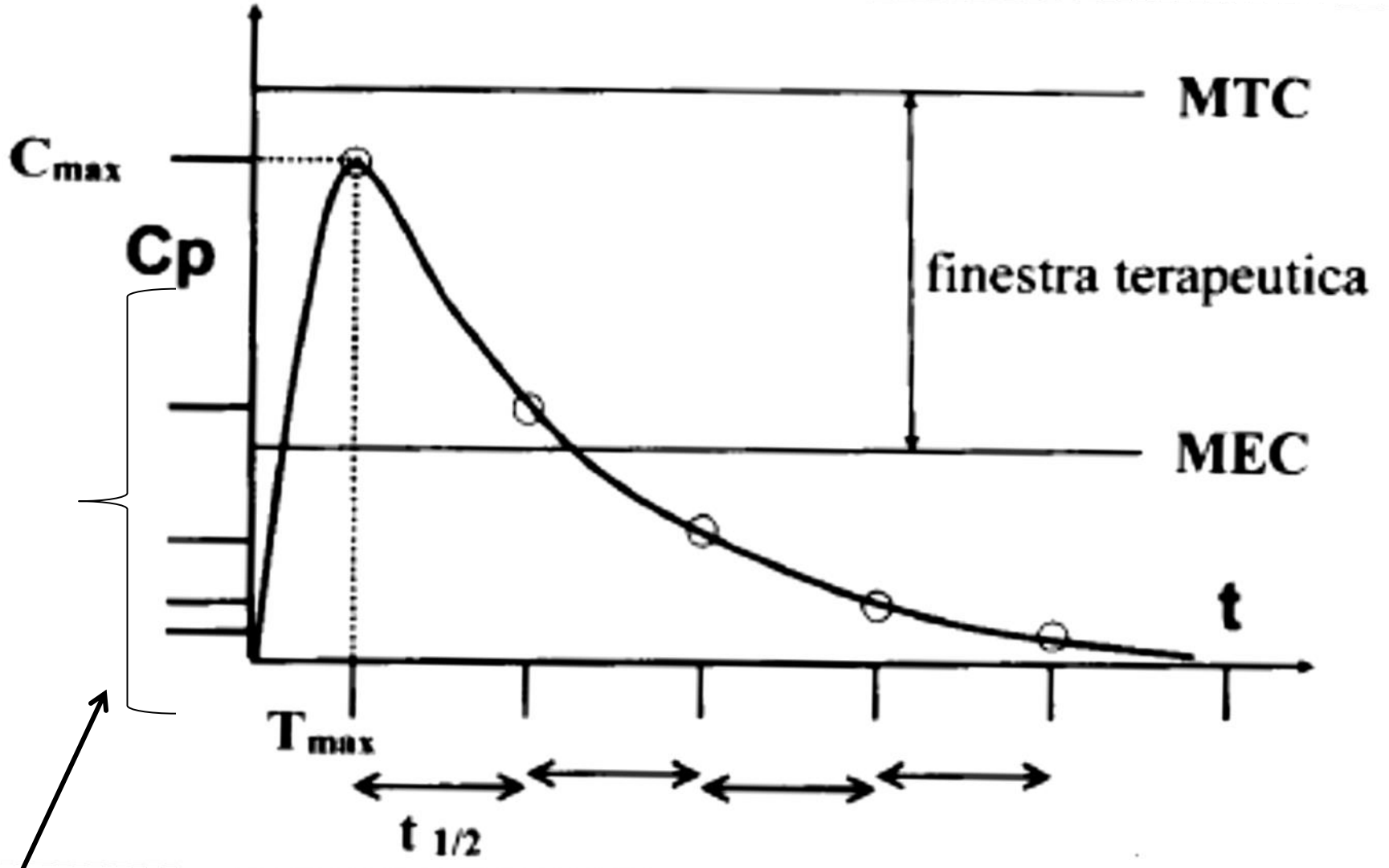
**Latte materno:** generalmente farmaci poco biodisponibili vengono scarsamente assorbiti da lattante. Tuttavia la carenza di alcuni enzimi determinano un diminuito metabolismo del farmaco con conseguente aumento di biodisponibilità

## Curve di livello plasmatico

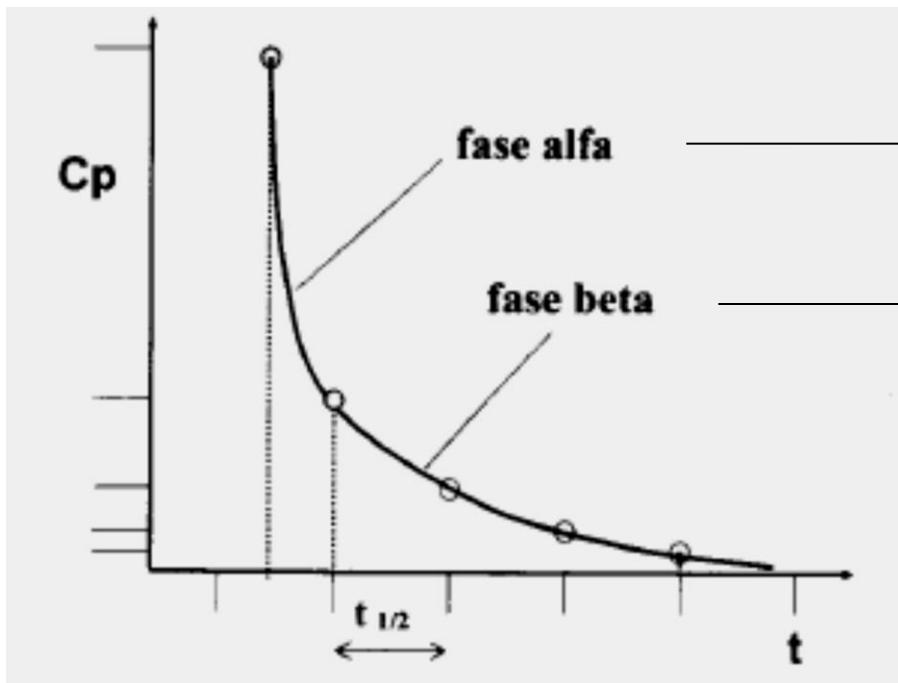
I parametri farmacocinetici fondamentali quali biodisponibilità, volume di distribuzione ed emivita che sono necessari per stabilire la via di somministrazione di un farmaco e la sua posologia si ricavano dalle **curve di livello plasmatico**, cioè dalle **curve che descrivono l'andamento della sua concentrazione plasmatica  $C_p$  in funzione del tempo**

# Corretta Posologia





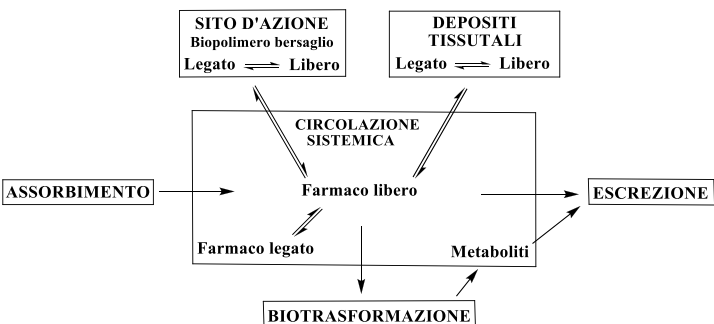
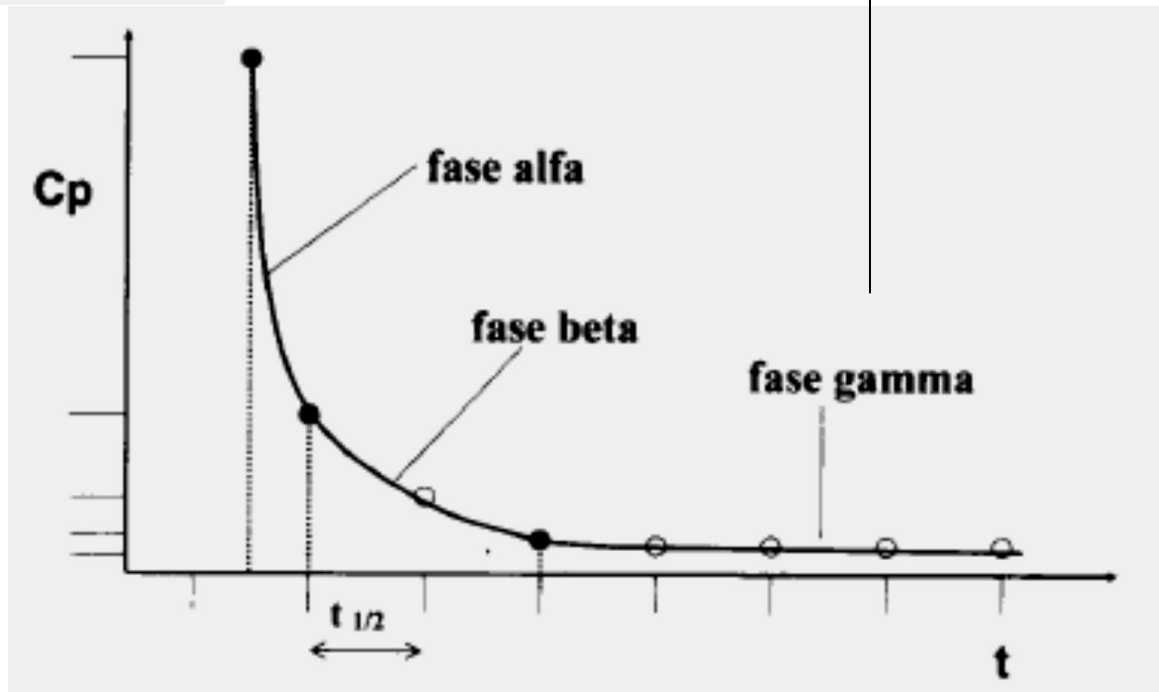
Prevalenza  
dell'assorbimento  
sull'eliminazione



Prevalenza della distribuzione

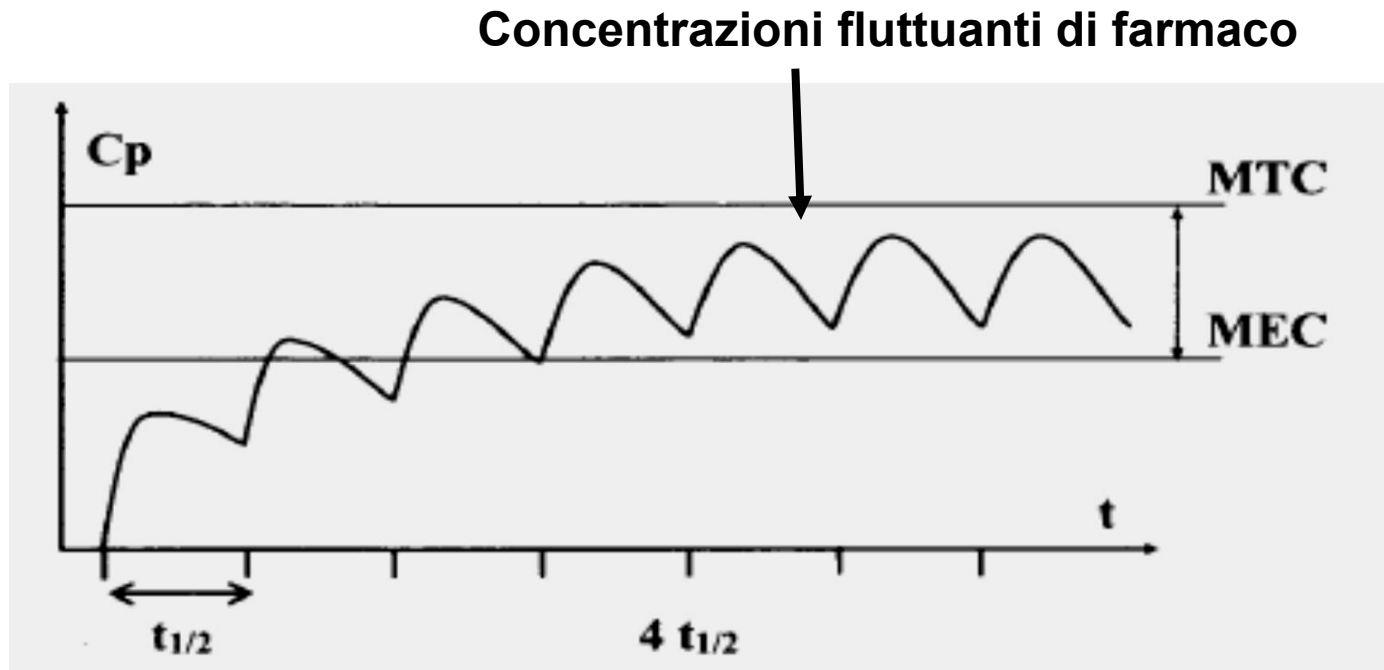
Prevalenza della eliminazione

Farmaco rilasciato dai tessuti di deposito



# Dosaggio dei farmaci

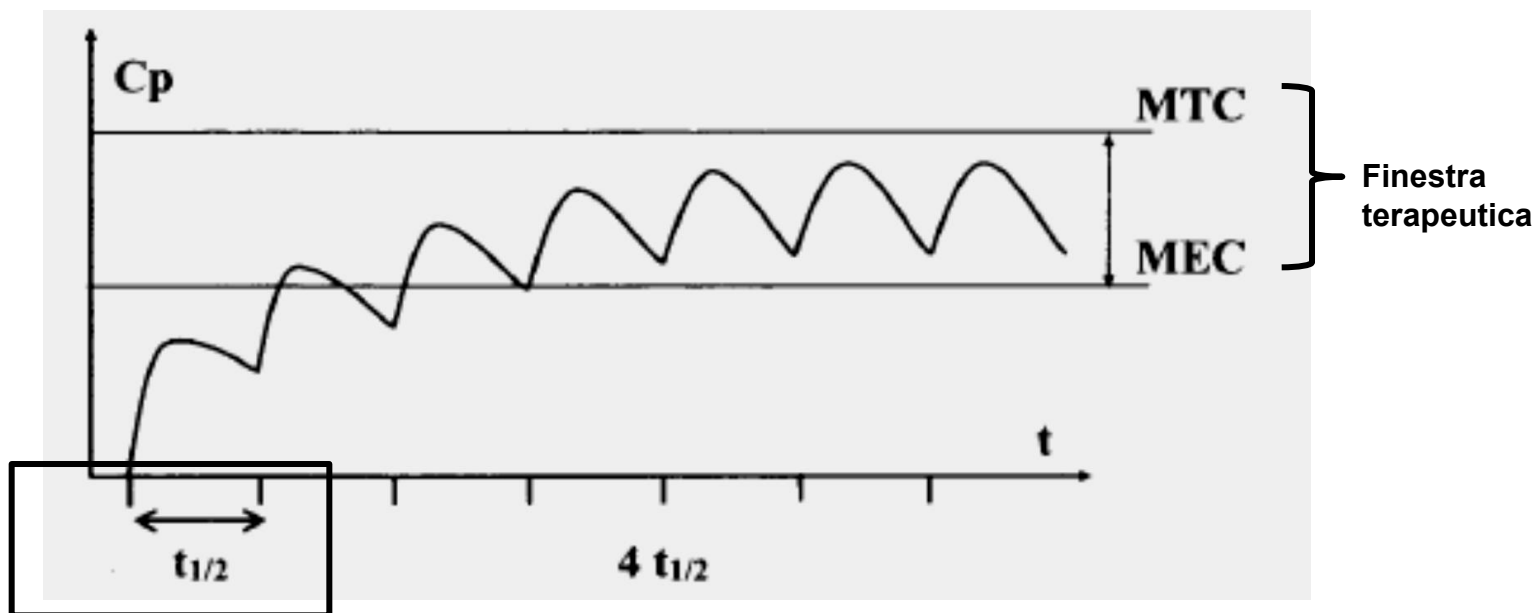
Somministrazioni ripetute per via orale, le curve di livello plasmatico assumono l'aspetto mostrato.



Nell'esempio, le fluttuazioni della  $C_p$  dopo 4 emivite sono contenute all'interno della finestra terapeutica

# Dosaggio dei farmaci

Se il farmaco ha una finestra terapeutica stretta, le oscillazioni della  $C_p$  possono essere attutate praticando una infusione lenta o utilizzando forme ritardo.



La scelta dell'intervallo tra le somministrazioni è un compromesso tra la necessità di contenere le fluttuazioni e quella di distanziare le assunzioni del farmaco per meglio fare aderire il paziente al protocollo terapeutico

# Fattori che influiscono sui regimi di dosaggio di un farmaco:

- 1) Parametro da considerare: **legame alle proteine plasmatiche** → **farmaco libero** (quello che va al sito d'azione) → fluttuazioni di concentrazione simili
- 2) Parametro da considerare: **differenza d'età, di razza e di sesso**
- 3) Parametro da considerare: **dieta, ambiente, altitudine**
- 4) Parametro da considerare: **peso della persona**: es. le persone obese tendono all'accumulo del farmaco nei tessuti grassi
- 5) Parametro da considerare: **diverso metabolismo del farmaco** a seconda dell'ora in cui viene somministrato
- 6) Parametro da considerare: possibili **interazioni con altri farmaci**: influenza dell'aspirina sulla scissione del legame con le proteine plasmatiche dei farmaci antidiabetici con conseguente sovradosaggio
- 7) Parametro da considerare: **inibizione da parte di un farmaco della via metabolica di un altro farmaco** → sovradosaggio

**VARIAZIONE DELLA RISPOSTA INDIVIDUALE**

# Interazioni tra farmaci

Interazione può portare a: **sinergia:** (somma degli effetti) risposta osservata *maggiore* di quella causata da un singolo farmaco

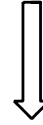
**antagonismo:** risposta osservata *minore* di quella causata da un singolo farmaco

## Classificazione

- 1) **Interazioni farmaceutiche:** prima della somministrazione, ad es. incompatibilità tra tetracicline e sali di calcio in una formulazione (precipitazione delle tetracicline)
- 2) **Interazioni farmacocinetiche:** si realizzano durante le quattro fasi farmacocinetiche
- 3) **Interazioni farmacodinamiche:** influiscono sul legame dei farmaci al recettore

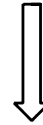
# Forma Farmaceutica

**Somministrazione**



FASE FARMACEUTICA

**Liberazione del farmaco  
dalla forma farmaceutica  
e passaggio in soluzione**



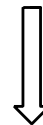
FASE FARMACOCINETICA

**Assorbimento  
Distribuzione  
Metabolismo  
Escrezione**



FASE FARMACODINAMICA

**Interazione farmaco-biopolimero  
bersaglio nella biofase**



**Effetto**