



Facoltà di Scienze Motorie  
Università degli Studi di Verona

# **Corso di “Farmacologia”**

**Lezione 6: Farmacocinetica (metabolismo, eliminazione)**

# METABOLISMO O BIOTRASFORMAZIONE DEI FARMACI

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

# METABOLISMO O BIOTRASFORMAZIONE DEI FARMACI

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

OSSIDAZIONE

RIDUZIONE

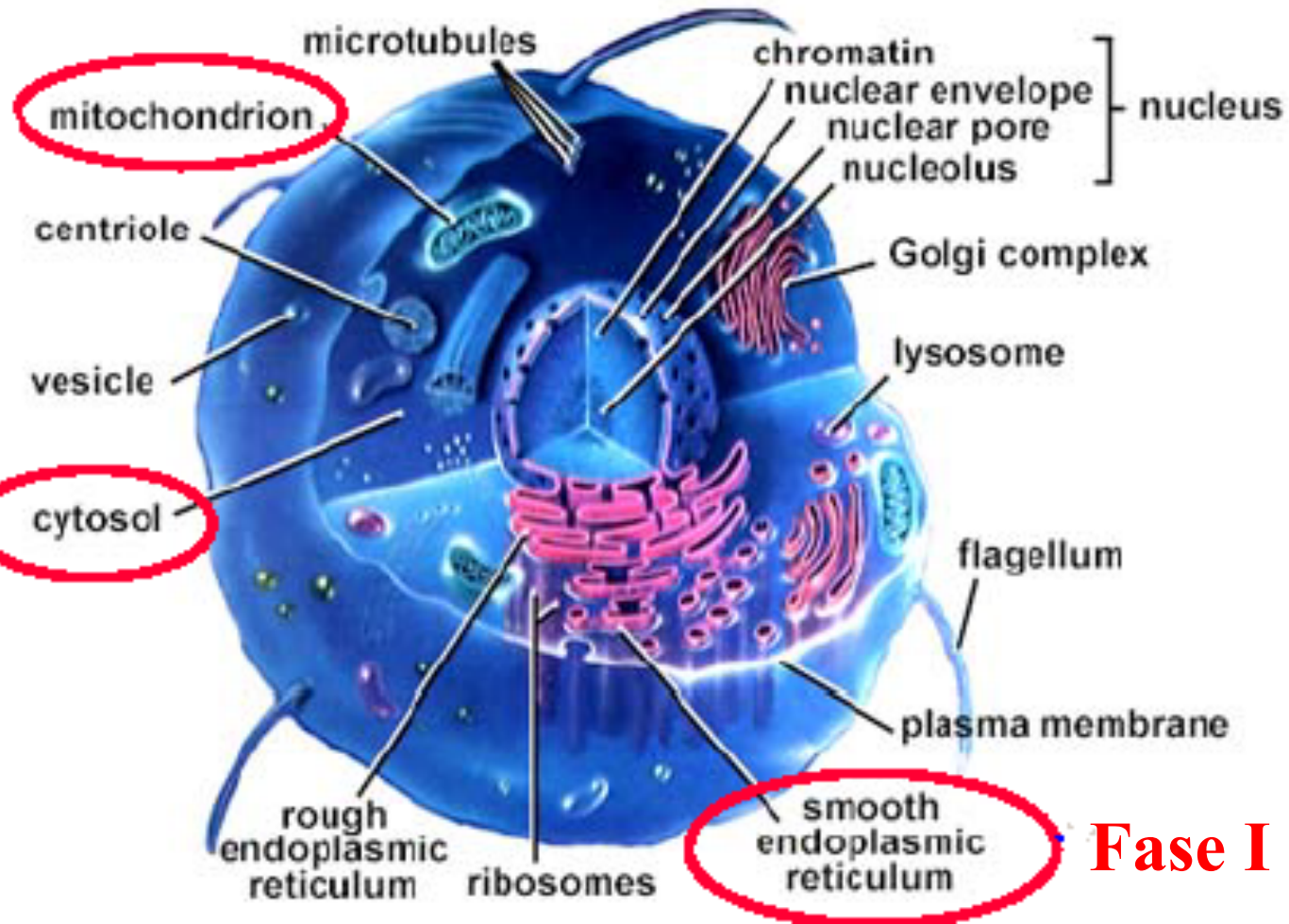
IDROLISI

FASE I (Citocromo P450)

CONIUGAZIONE      FASE II

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

**Fase I**




**Fase II**


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

# METABOLISMO O BIOTRASFORMAZIONE DEI FARMACI


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

# LE QUATTRO POSSIBILITÀ DI BIOTRASFORMAZIONE DEI FARMACI

Farmaco attivo  Metabolita inattivo  
(caso più frequente)

Farmaco inattivo  
(profarmaco)  Metabolita attivo

Farmaco attivo  Metabolita attivo

Farmaco attivo  Metabolita tossico

# SISTEMA CITOCROMO P450 MONOOSSIGENASI

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

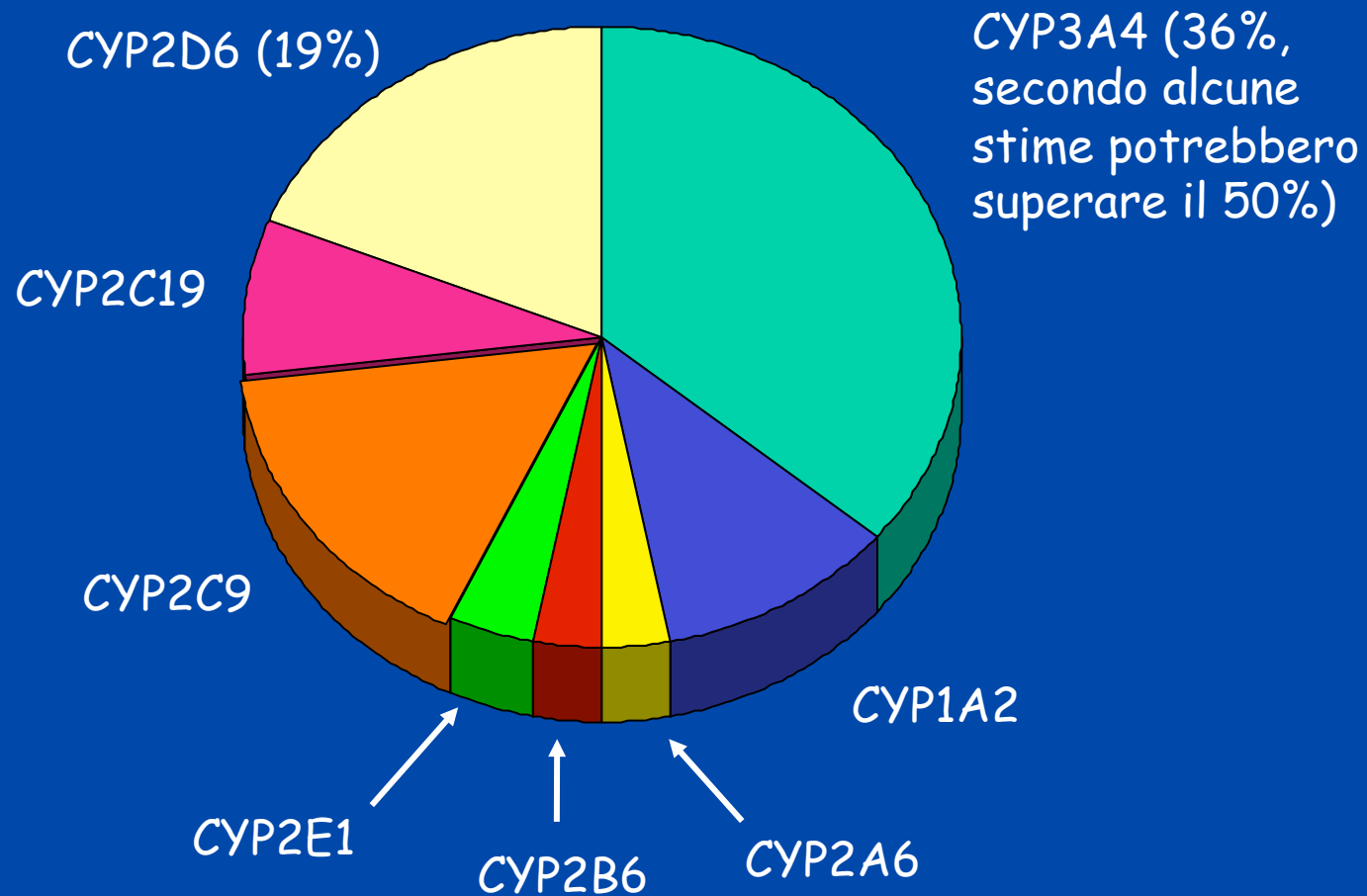
# Nomenclatura dei citocromi P450, esempio: CYP2D6

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

La nomenclatura è basata sui geni e non ha implicazioni funzionali



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



# Farmaci metabolizzati dagli enzimi del citocromo P<sub>450</sub>

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

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

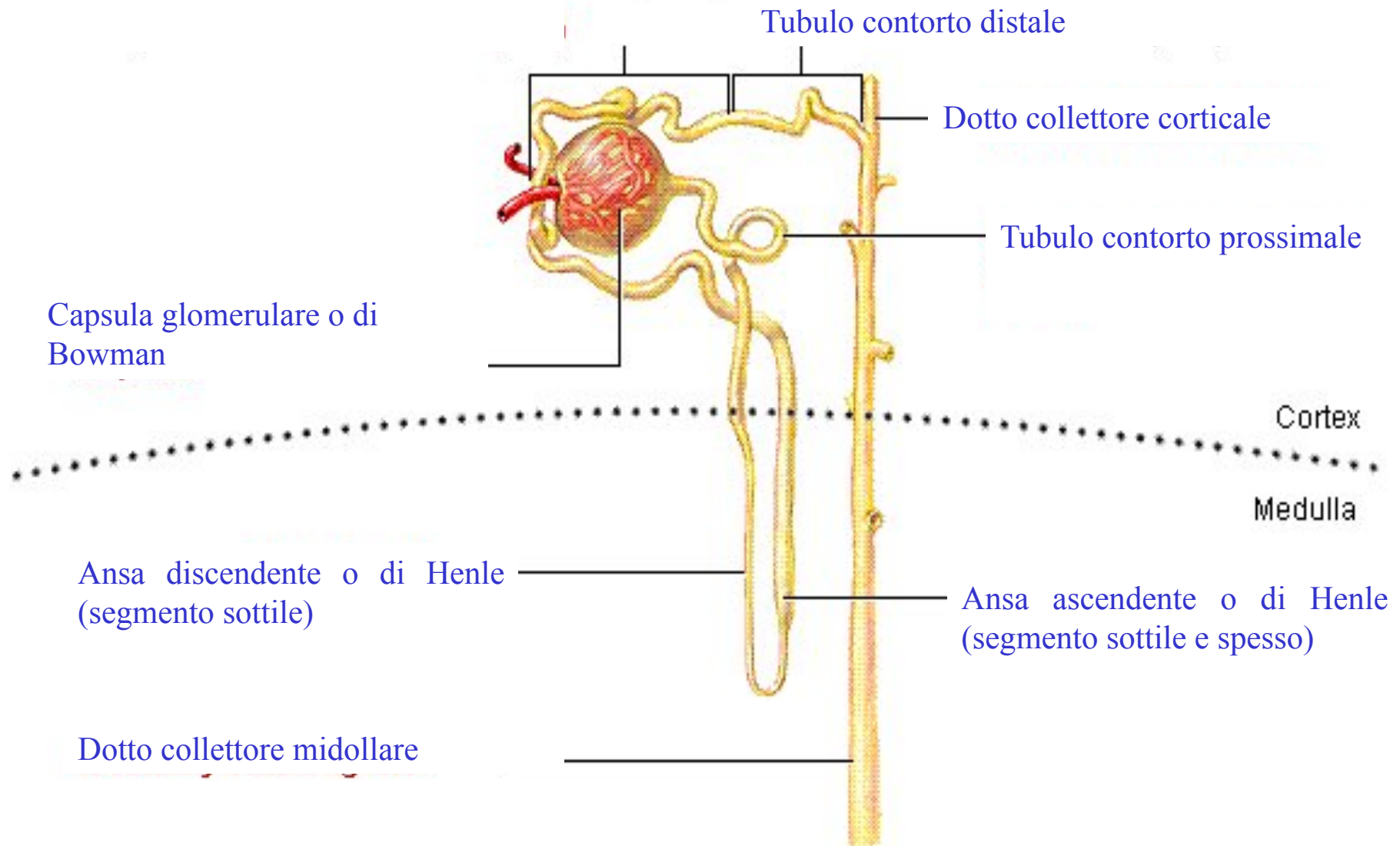
# PRINCIPALI FATTORI RESPONSABILI DELLA VARIABILITÀ NEL METABOLISMO DEI FARMACI

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

# ELIMINAZIONE DEI FARMACI

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

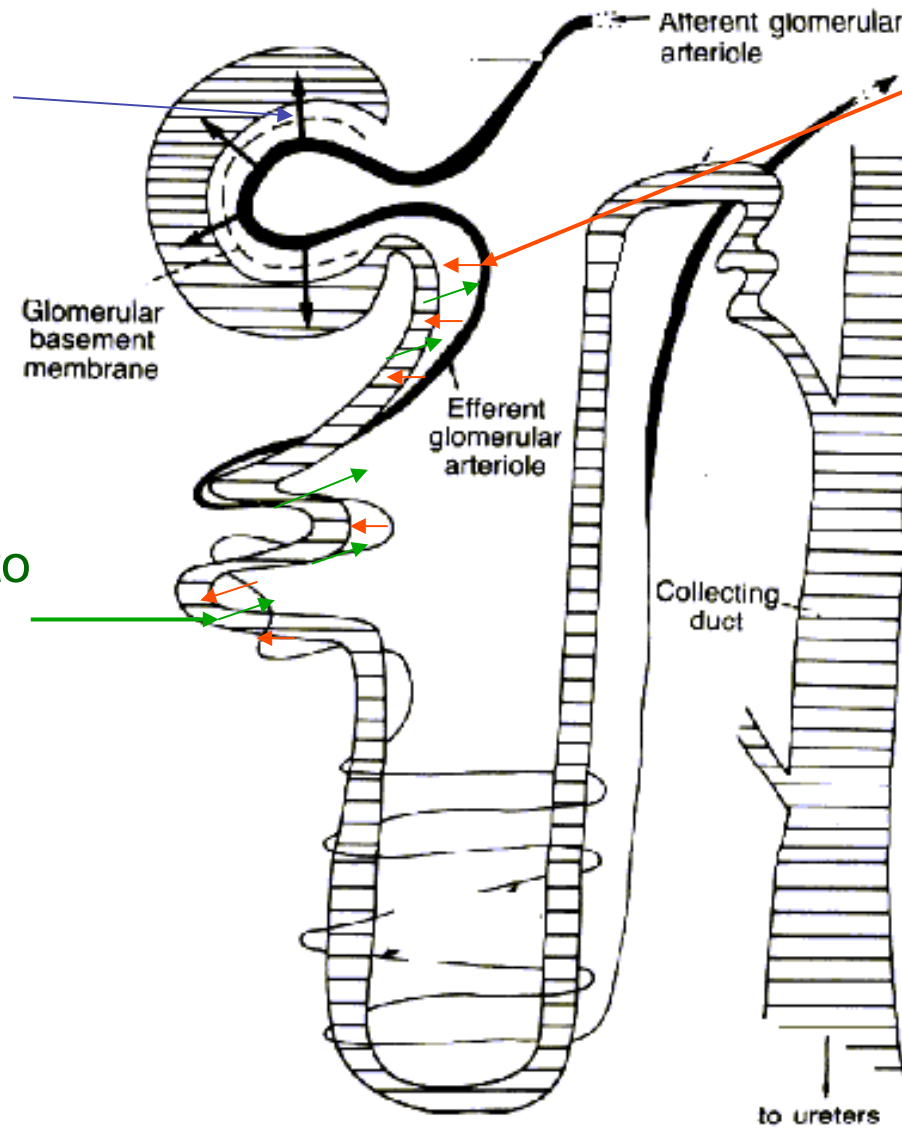
# Il Nefrone



Farmaco filtrato

Secrezione attiva  
alcuni farmaci

Riassorbimento  
alcuni farmaci



Flusso sangue nel rene normale: 1500ml/min

Filtrazione glomerulare normale: 100ml/min

# ELIMINAZIONE DEI FARMACI PER VIA RENALE

I farmaci **liposolubili** tendono ad essere escreti a concentrazioni simili a quelle presenti nel plasma. La loro concentrazione dipende soprattutto dal volume delle urine

I farmaci **polari** tendono ad essere escreti nelle urine a concentrazioni superiori a quelle presenti nel plasma, quindi la loro escrezione dipende più dal volume del filtrato glomerulare che dal volume delle urine

I farmaci **coniugati** si comportano in maniera simile alle sostanze polari, ma possono essere escreti in misura maggiore perché soggetti a meccanismi di secrezione attiva

I farmaci che **si ionizzano** facilmente, cioè acidi e basi, vengono escreti in maniera pH dipendente

# CLEARANCE

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

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

U = Concentrazione del  
farmaco nell'urina

V = Volume urina in 1 min.

P = Concentrazione del  
farmaco nel plasma



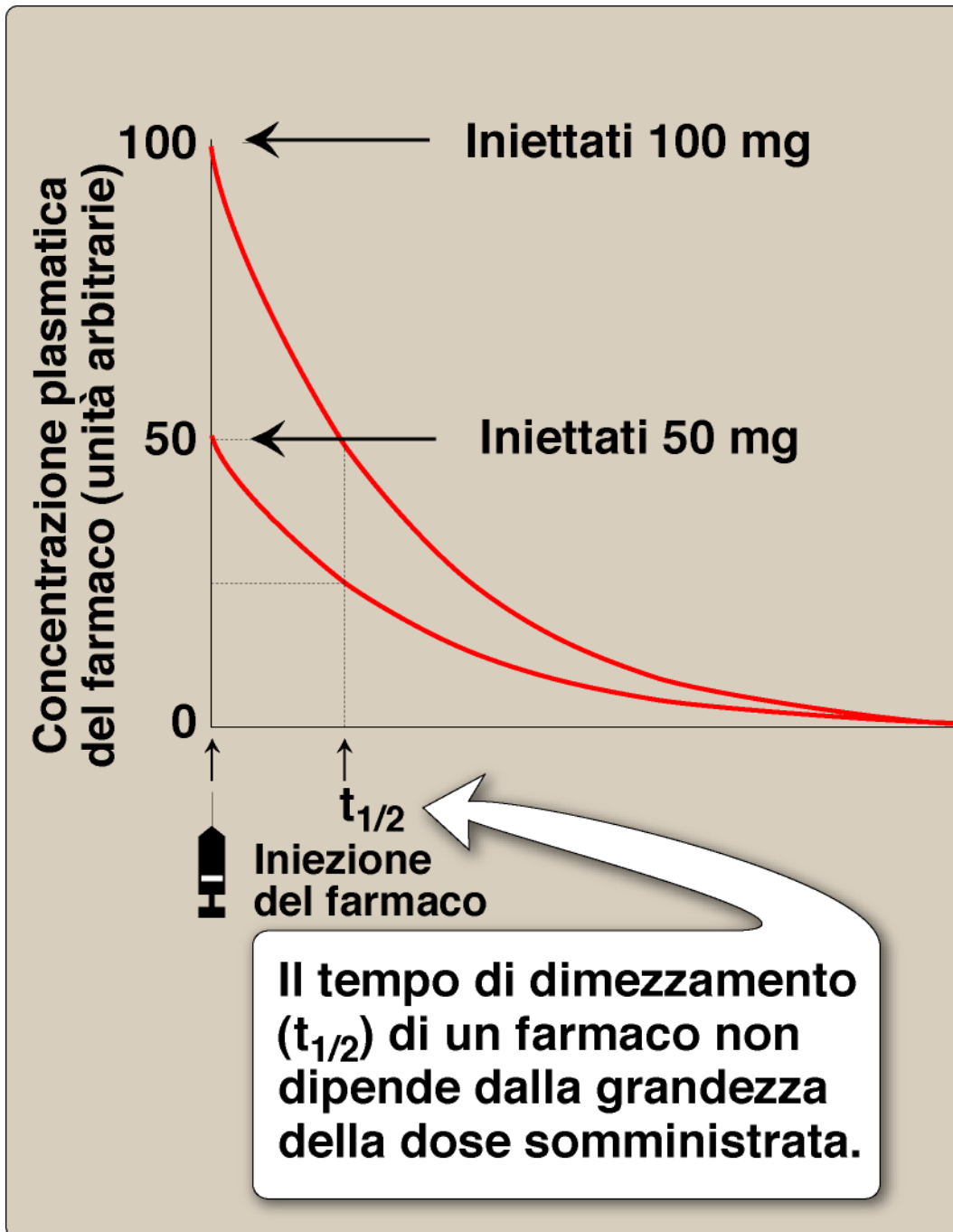
# EMIVITA

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

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

Sono necessarie circa 5 emivite per raggiungere lo steady-state

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



# ELIMINAZIONE DEI FARMACI

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

<i>Farmaco</i>	<b>Funzionante</b>	
	<i>Normale</i>	<i>Anuria</i>
Penicillina	05	23
Fittonina	14	55
Cefalodra	17	23
Streptomina	25	70
Gentamicina	25	35
Vancomina	58	200
Digossina	300	8700

# DURATA D'AZIONE DEI FARMACI

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