

11

Farmacocinetica ed argomenti correlati

11.1 Farmacodinamica e farmacocinetica

Nei capitoli precedenti abbiamo esaminato i bersagli molecolari dei farmaci ed i meccanismi attraverso cui i farmaci interagiscono con questi bersagli. Nel capitolo 13 esamineremo com'è possibile progettare farmaci per ottimizzare le interazioni di legame con i loro bersagli. Questa è un'area della chimica farmaceutica nota come **farmacodinamica**. Tuttavia, il composto con le migliori interazioni di legame non è necessariamente il miglior farmaco da utilizzare in medicina. Questo perché un farmaco clinicamente utile deve viaggiare attraverso il corpo per raggiungere il suo bersaglio; ci sono molte barriere e difficoltà sulla sua strada e, per quanto riguarda il farmaco, è un lungo e arduo viaggio. Lo studio di come un farmaco raggiunge il suo bersaglio, e quello che gli capita durante il viaggio, è noto come **farmacocinetica**. Quando si porta avanti un programma di progettazione di un farmaco, è importante studiare la farmacocinetica insieme con la farmacodinamica. Non c'è nessuna ragione nel perfezionare un composto con magnifiche interazioni farmaco-bersaglio se questo non ha la possibilità di raggiungere il suo bersaglio. I quattro argomenti da considerare in farmacocinetica sono l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione (spesso abbreviati con il termine ADME).

11.2 Assorbimento dei farmaci

L'assorbimento di un farmaco si riferisce alla via o modo attraverso cui un farmaco raggiunge il circolo sanguigno. Questo a sua volta dipende da come il farmaco è somministrato. Il modo più comune e preferito per somministrare farmaci è la via orale e così ci concentreremo prima sulle diverse barriere e problemi associati a questa via di somministrazione.

Un farmaco assunto per via orale entra nel **tratto gastrointestinale** (GIT), che comprende la bocca, la gola, lo stomaco e l'intestino superiore ed inferiore. Una

certa quantità del farmaco può essere assorbita attraverso le membrane mucose della bocca, ma la maggior parte scende nello stomaco dove incontra i succhi gastrici e l'acido cloridrico. Queste sostanze chimiche aiutano la digestione del cibo e tratteranno i farmaci allo stesso modo se questi sono suscettibili alla rottura. Per esempio, la prima penicillina impiegata clinicamente era instabile nello stomaco e dovette essere somministrata per iniezione. Altri farmaci acidolabili, come gli anestetici locali o l'insulina, non possono essere somministrati oralmente. Se il farmaco sopravvive allo stomaco, entra nell'intestino superiore dove incontra gli enzimi digestivi che servono a digerire il cibo. Assumendo che il farmaco sopravviva a quest'attacco, dovrà allora passare attraverso le cellule che formano le pareti dell'intestino. Questo significa che il farmaco deve attraversare una membrana cellulare in due occasioni, prima per entrare nella cellula e quindi per uscirne dall'altra parte. Una volta che il farmaco ha attraversato le cellule della parete intestinale, può entrare facilmente nel circolo sanguigno in quanto le cellule dei vasi sanguigni presentano tra loro porosità attraverso cui la maggior parte dei farmaci può passare. In altre parole, i farmaci entrano nei vasi sanguigni passando tra le cellule piuttosto che attraversandole.

Il farmaco è ora trasportato nel sangue "all'ufficio dogana" del corpo – il fegato. Il fegato contiene enzimi che sono pronti ad intercettare sostanze chimiche estranee e modificarle in modo che siano più facilmente eliminate – un processo chiamato metabolismo dei farmaci (paragrafo 11.4).

Da ciò si evince che qualsiasi farmaco somministrato per via orale deve soddisfare requisiti rigorosi. Il farmaco deve essere chimicamente stabile per sopravvivere agli acidi dello stomaco, e metabolicamente stabile per sopravvivere agli enzimi digestivi del tratto GI ed agli enzimi metabolici del fegato. Deve anche possedere il corretto equilibrio di solubilità in acqua e nei grassi. Se il farmaco è troppo polare (idrofilico), non riuscirà ad attraversare le membrane cellulari grasse della parete intestinale (paragrafo 12.1). D'altra parte, se il farmaco è troppo grasso (idrofobico), sarà scarsamente solubile nell'intestino e si dissolverà in globuli grassi. Questo significa che ci sarà

una scarsa superficie di contatto con la parete intestinale, e dunque uno scarso assorbimento.

È possibile notare come molti farmaci contengano un gruppo funzionale amminico. Ci sono buone ragioni per questo. Le ammine sono spesso implicate in interazioni di legame di un farmaco con il suo bersaglio. Tuttavia, esse sono anche una soluzione al problema di bilanciare il doppio requisito di solubilità in acqua e grassi. Le ammine sono basi deboli, ed è stato osservato che molti dei farmaci più efficaci sono ammine che hanno un pK_a nell'intervallo tra 6-8. In altre parole, essi sono parzialmente ionizzati a pH ematico e possono essere facilmente in equilibrio tra la forma ionizzata e quella non ionizzata. Questo gli permette di attraversare le membrane nella forma non ionizzata, mentre la presenza della forma ionizzata dà al farmaco buona solubilità in acqua e permette buone interazioni di legame con il sito del suo bersaglio biologico (Fig. 11.1).

Il livello di ionizzazione ad un particolare pH può essere determinato con l'**equazione di Henderson-Hasselbalch**:

$$pH = pK_a + \log \frac{[RNH_2]}{[RNH_3^+]}$$

dove $[RNH_2]$ è la concentrazione della base libera e $[RNH_3^+]$ è la concentrazione dell'ammina ionizzata. K_a è la costante di equilibrio per l'equilibrio mostrato in Fig. 11.1, e l'equazione di Henderson-Hasselbalch può essere derivata dalla costante di equilibrio:

$$K_a = \frac{[H^+][RNH_2]}{[RNH_3^+]}$$

Perciò $pK_a = -\log \frac{[H^+][RNH_2]}{[RNH_3^+]}$

$$= -\log[H^+] - \log \frac{[RNH_2]}{[RNH_3^+]}$$

$$= pH - \log \frac{[RNH_2]}{[RNH_3^+]}$$

Perciò $pH = pK_a + \log \frac{[RNH_2]}{[RNH_3^+]}$

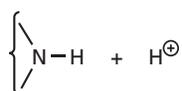
Si noti che quando le concentrazioni della forma ionizzata e non ionizzata sono uguali (cioè quando $[RNH_2] = [RNH_3^+]$), il rapporto ($[RNH_2]/[RNH_3^+]$) è 1. Poiché $\log 1 = 0$, l'equazione di Henderson-Hasselbalch sarà semplificata a $pH = pK_a$. In altre parole, quando l'ammina è ionizzata al 50%, il pH è uguale al pK_a . Perciò, farmaci con un pK_a di 6-8 sono approssimativamente ionizzati al 50% a pH ematico (7,4).

Ammina ionizzata



Interazione recettoriale e solubilità in acqua

Ammina non ionizzata (base libera)



Attraversamento membrane

FIGURA 11.1 Equilibrio tra la forma ionizzata e non ionizzata di un'ammina.

Il carattere idrofilico-idrofobico del farmaco è un fattore cruciale che influenza l'assorbimento attraverso la parete intestinale, ed il peso molecolare del farmaco dovrebbe essere in teoria irrilevante. Per esempio, la **ciclosporina** è assorbita con successo attraverso le membrane cellulari, sebbene abbia un peso molecolare di circa 1200. In pratica, comunque, le molecole più grandi tendono ad essere scarsamente assorbite, perché verosimilmente contengono un numero elevato di gruppi funzionali polari. In generale, i farmaci assorbiti per via orale cercano di obbedire a quella che è conosciuta come la **regola del cinque** di Lipinski. La regola del cinque fu sviluppata da un'analisi di composti contenuti nella banca dati del World Drugs Index, con il fine di identificare caratteristiche che erano importanti nel rendere un farmaco attivo per via orale. Si scoprì che i fattori rilevanti implicavano numeri che sono multipli di 5:

- un peso molecolare minore di 500
- non più di 5 gruppi donatori di legame a idrogeno
- non più di 10 gruppi accettori di legame a idrogeno
- un valore di $\log P$ calcolato minore di +5 ($\log P$ è una misura dell'idrofobicità di un farmaco - paragrafo 14.1).

La regola del cinque è stata una regola empirica estremamente utile per molti anni, ma non è quantitativa e neanche infallibile. Per esempio, farmaci attivi per via orale come **atorvastatina**, **rosuvastatina**, **ciclosporina** e **vinorelbina** non obbediscono alla regola del cinque. È stato anche dimostrato che un peso molecolare alto non causa di per sé una scarsa biodisponibilità per via orale. Una delle ragioni per cui il peso molecolare appare essere importante è che molecole più grandi hanno invariabilmente troppi gruppi funzionali capaci di formare legami a idrogeno. Perciò, ulteriori ricerche sono state condotte per trovare linee guida indipendenti dal peso molecolare.

Il lavoro svolto da Veber et al. nel 2002 mostrò piuttosto sorprendentemente che la flessibilità molecolare (misurata dal numero di legami rotabili liberi presenti nella struttura) gioca un ruolo importante nella biodisponibilità per via orale. Più è flessibile la molecola, minore è la sua capacità di essere attiva per via orale. Meno sorprendentemente, l'analisi mostrò che l'area della superficie polare della molecola poteva essere utilizzata come fattore rilevante al posto del numero di gruppi di legame a idrogeno. Queste scoperte portarono ai seguenti parametri per ottenere un'accettabile attività per via orale, ossia:

- un'area di superficie polare $\leq 140 \text{ \AA}^2$ ed un numero di legami rotabili ≤ 10 , oppure
- un numero totale di gruppi donatori ed accettori di legame a idrogeno ≤ 12 ed un numero di legami rotabili ≤ 10 .

Alcuni ricercatori hanno fissato il limite di legami rotabili ad un numero ≤ 7 in quanto l'analisi mostra un marcato miglioramento della biodisponibilità per via orale di questi farmaci.

Queste regole sono indipendenti dal peso molecolare ed aprono la strada allo studio di strutture più grandi che sono state “ignorate” fino ad ora. Sfortunatamente è abbastanza probabile che strutture con un peso molecolare più grande di 500 abbiano anche più di 10 legami rotabili. Tuttavia, le nuove regole suggeriscono che potrebbe essere vantaggioso rendere rigide le strutture per ridurre il numero di legami rotabili. Tattiche di irrigidimento sono descritte nel paragrafo 13.3.9 come strategia per migliorare le proprietà farmacodinamiche di un farmaco, ma queste stesse tattiche potrebbero essere utilizzate anche per migliorare le proprietà farmacocinetiche.

Farmaci polari che non rispettano le suddette regole sono in genere scarsamente assorbiti e devono essere somministrati per iniezione. Tuttavia, alcuni farmaci possono essere assorbiti dal sistema digestivo. Per esempio, ci sono farmaci polari che possono adoperare specifiche **proteine di trasporto** nella membrana cellulare (paragrafi 2.7.2 e 10.1). Le proteine di trasporto sono essenziali per la sopravvivenza della cellula, poiché trasportano unità di costruzione fortemente polari richieste per diverse vie biosintetiche (es. amminoacidi e basi di acidi nucleici). Se il farmaco è strutturalmente simile ad una di queste unità di costruzione, allora può essere trasportato nella cellula. Per esempio, la **levodopa** è trasportata dalla proteina di trasporto per l'amminoacido fenilalanina, così come il **fluorouracile** è trasportato dalle proteine di trasporto per le basi timina ed uracile. L'agente antipertensivo **lisinopril** è trasportato dalle proteine di trasporto per i dipeptidi, e l'agente antitumorale **metotressato** e l'antibiotico **eritromicina** sono anche essi assorbiti attraverso proteine di trasporto.

Altri farmaci molto polari possono essere assorbiti nel circolo sanguigno se hanno un basso peso molecolare (meno di 200), in quanto possono passare attraverso piccoli pori tra le cellule della parete intestinale.

Occasionalmente, farmaci polari con un alto peso molecolare possono attraversare le cellule della parete intestinale senza passare realmente attraverso la membrana. Questo implica un processo noto come pinocitosi in cui il farmaco è inglobato dalla membrana cellulare in una vescicola membranosa che lo trasporta attraverso la cellula (Fig. 11.2). La vescicola poi si fonde con la membrana sull'altra estremità della cellula per rilasciare il farmaco.

Qualche volta i farmaci sono deliberatamente progettati per essere altamente polari in modo da non poter essere assorbiti dal GIT. Si tratta generalmente di agenti antibatterici per il trattamento di infezioni intestinali.

Renderli polari assicura che il farmaco possa raggiungere il sito dell'infezione in concentrazione più alta (Riquadro 19.2).

11.3 Distribuzione dei farmaci

Una volta che il farmaco è stato assorbito, esso è rapidamente distribuito al circolo sanguigno e quindi più lentamente ai diversi tessuti ed organi. La velocità e la quantità di distribuzione dipendono da diversi fattori, tra cui le proprietà fisiche del farmaco stesso.

11.3.1 Distribuzione nel circolo sanguigno

I vasi che trasportano il sangue nel corpo sono chiamati **arterie, vene e capillari**. Il cuore è la pompa che spinge il sangue attraverso questi vasi. L'arteria principale che trasporta il sangue dal cuore è chiamata **aorta** e, man mano che si allontana dal cuore, si divide in arterie sempre più piccole - analogamente ai rami e rametti che si irradiano dal tronco di un albero. I vasi sanguigni possono dividersi sino ad un punto tale da diventare estremamente piccoli - equivalenti ai ramoscelli di un albero. Questi vasi sanguigni sono detti capillari ed è da loro che ossigeno, nutrienti e farmaci possono fuoriuscire per raggiungere i tessuti e gli organi del corpo. Allo stesso tempo, prodotti di scarto come l'anidride carbonica e quelli provenienti dalla rottura di cellule sono trasferiti dai tessuti ai capillari per essere portati via ed eliminati. I capillari iniziano ora ad unirsi in vasi sempre più grandi, portando alla formazione delle vene che riportano il sangue al cuore.

Una volta che il farmaco è stato assorbito nel circolo sanguigno, è rapidamente distribuito a tutti i vasi nell'arco di un minuto - il tempo richiesto dal volume sanguigno per completare una circolazione. Tuttavia, questo non significa che il farmaco è uniformemente distribuito nel corpo, in quanto l'apporto sanguigno è maggiore in alcune aree del corpo piuttosto che in altre.

11.3.2 Distribuzione ai tessuti

I farmaci non rimangono confinati nel circolo sanguigno; se lo facessero, sarebbero di scarsa utilità, in quanto i loro bersagli sono le cellule di diversi organi e tessuti. Il farmaco deve quindi lasciare il circolo sanguigno per raggiungere quei bersagli. È stato stimato che il corpo contiene 10 miliardi di capillari per un'area di superficie totale pari a 200 m².

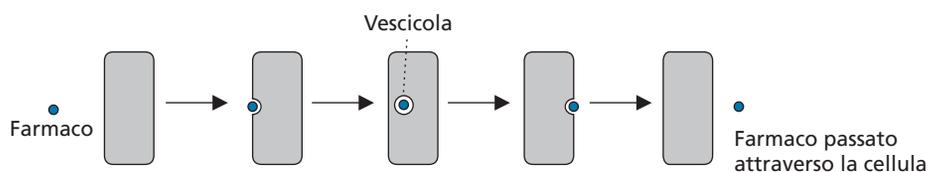


FIGURA 11.2 Pinocitosi.

Essi raggiungono tutte le parti del corpo, così che nessuna cellula disti più di 20-30 μm da un capillare. Ciascun capillare è molto piccolo, non tanto più grande dei globuli rossi che lo attraversano. Le sue pareti sono costituite da un singolo e sottile strato di cellule impaccate strettamente insieme. Tuttavia, esistono pori tra le cellule di 90-150 Å di diametro - larghi abbastanza da permettere alla maggior parte dei farmaci di fuoriuscire, ma non abbastanza da permettere **alle proteine plasmatiche** presenti nel sangue di fuoriuscire. Perciò, i farmaci non devono attraversare le membrane cellulari per lasciare il circolo sanguigno e possono essere distribuiti liberamente e velocemente nei fluidi acquosi che circondano i diversi tessuti ed organi del corpo. Detto questo, si è scoperto che alcuni farmaci legano le proteine plasmatiche nel sangue. Poiché le proteine plasmatiche non sono in grado di lasciare i capillari, anche la porzione di farmaco legata a queste proteine resta confinata nei capillari e non può raggiungere il suo bersaglio.

11.3.3 Distribuzione alle cellule

Una volta che il farmaco ha raggiunto i tessuti, può essere immediatamente efficace se il suo sito bersaglio è un recettore situato sulla membrana cellulare. Tuttavia, ci sono molti farmaci che devono entrare nelle cellule dei tessuti per raggiungere il loro bersaglio. Questi comprendono anestetici locali, inibitori enzimatici e farmaci che agiscono sugli acidi nucleici o sui recettori intracellulari. Tali farmaci devono essere abbastanza idrofobici per passare attraverso la membrana cellulare, a meno che non siano trasportati all'interno da proteine di trasporto o attraverso la pinocitosi.

11.3.4 Altri fattori di distribuzione

I livelli di concentrazione di un farmaco libero nel circolo sanguigno diminuiscono rapidamente dopo la somministrazione come risultato dei modelli di distribuzione sopra descritti. Tuttavia, ci sono altri fattori che incidono. Farmaci eccessivamente idrofobici sono spesso assorbiti nei tessuti grassi e rimossi dal circolo sanguigno; questa solubilità nei grassi può portare dei problemi. Per esempio, pazienti obesi che subiscono operazioni chirurgiche richiedono un volume di anestetico generale maggiore della norma in quanto i gas impiegati sono particolarmente solubili nei grassi. Sfortunatamente, una volta che l'operazione è terminata ed il paziente ha ripreso coscienza, l'anestetico immagazzinato nei tessuti grassi sarà rilasciato e potrà far perdere nuovamente coscienza al paziente. Una volta i **barbiturici** erano considerati come potenziali anestetici intravenosi in grado di sostituire gli anestetici gassosi. Malauguratamente, anche essi sono solubili nei grassi ed è perciò molto difficile stabilire un dosaggio sicuro di mantenimento. La dose iniziale può essere stabilita tenendo conto della quantità di barbiturico assorbito dalle cellule grasse, ma dosi ulteriori portano,

infine, alla saturazione dei depositi di grasso, risultando in un improvviso quanto probabile letale aumento dei livelli di barbiturico nel circolo sanguigno.

I farmaci ionizzati possono legarsi a diverse macromolecole ed anche essere rimossi dal circolo sanguigno. I farmaci possono essere anche reversibilmente legati alle proteine plasmatiche del sangue come l'**albumina**, abbassando così il livello di farmaco libero. Perciò, solo una piccola porzione del farmaco che è stato somministrato può davvero raggiungere il bersaglio desiderato.

11.3.5 La barriera emato-encefalica

La barriera emato-encefalica è un'importante barriera che i farmaci devono affrontare per penetrare nel cervello. I capillari che alimentano il cervello sono costituiti da cellule strettamente connesse che non contengono pori (a differenza dei capillari presenti in altre parti del corpo). In più, i capillari sono foderati con uno strato di grasso formato dalle cellule vicine che fornisce una barriera addizionale che i farmaci devono attraversare. Perciò, i farmaci per entrare nel cervello devono attraversare le membrane cellulari dei capillari ed anche il rivestimento di cellule grasse che ricopre i capillari. Come risultato, farmaci polari come la **penicillina** non penetrano facilmente nel cervello.

Esistenza della barriera emato-encefalica rende possibile la progettazione di farmaci che agiranno selettivamente in diverse parti del corpo (per esempio il cuore) e non avranno attività nel cervello, così da ridurre qualsiasi effetto collaterale a danno del sistema nervoso centrale (SNC). Questo è fatto aumentando la polarità del farmaco in modo che non attraversi la barriera emato-encefalica. D'altra parte, farmaci che sono pensati per agire nel cervello devono essere progettati in modo che siano capaci di attraversare la barriera emato-encefalica. Questo significa che devono avere un numero minimo di gruppi polari o avere questi gruppi temporaneamente mascherati (vedi i profarmaci; paragrafo 14.6). Detto questo, alcuni farmaci polari possono attraversare la barriera emato-encefalica con l'aiuto di proteine di trasporto, mentre altri (per esempio l'**insulina**) possono attraversarla grazie al processo di pinocitosi precedentemente descritto. La capacità di attraversare la barriera emato-encefalica ha un'importante conseguenza sull'attività analgesica degli oppioidi (paragrafo 24.5)

11.3.6 La barriera placentare

Le membrane placentari separano il sangue materno dal sangue fetale. Il sangue materno fornisce al feto i nutrienti essenziali e porta via i prodotti di scarto, ma queste sostanze chimiche devono attraversare la barriera placentare. Poiché i nutrienti ed i prodotti di scarto possono attraversare la barriera placentare, è del tutto possibile che anche i farmaci possano farlo. Sostanze come l'**alcol**, la **nicotina** e la **cocaina** possono passare nel circolo

sanguigno del feto. Farmaci solubili nei grassi attraverseranno la barriera più facilmente, e farmaci come i **barbiturici** raggiungeranno nel sangue del feto gli stessi livelli del sangue materno. Tali livelli possono avere effetti non prevedibili sullo sviluppo del feto; essi possono anche risultare pericolosi una volta che il bambino è nato. Farmaci ed altre tossine possono essere rimossi dal sangue fetale attraverso il sangue materno ed eliminati. Una volta che il bambino è nato, può avere gli stessi livelli di farmaci nel sangue di quelli materni, ma non avrà la stessa capacità di eliminarli. Come risultato, i farmaci avranno un tempo di emivita più lungo e potranno avere effetti letali.

11.3.7 Interazioni tra farmaci

Farmaci come il **warfarin** ed il **metotressato** sono legati all'albumina ed alle proteine plasmatiche nel sangue e sono incapaci di interagire con i loro bersagli. Quando viene assunto un altro farmaco che può competere per il legame alle proteine plasmatiche (per esempio le sulfonammidi), allora una certa percentuale del farmaco precedentemente legato viene rilasciata, aumentando la concentrazione del farmaco ed il suo effetto.

CONCETTI CHIAVE

- La farmacodinamica è lo studio di come i farmaci interagiscono con un bersaglio molecolare, mentre la farmacocinetica è lo studio di come un farmaco raggiunge il suo bersaglio nel corpo e di come è influenzato su questo percorso.
- I quattro fattori importanti della farmacocinetica sono l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione.
- I farmaci assunti per via orale devono essere chimicamente stabili per sopravvivere alle condizioni acide dello stomaco, e metabolicamente stabili per sopravvivere agli enzimi digestivi e metabolici.
- I farmaci assunti per via orale devono essere sufficientemente polari da sciogliersi nel GIT e circolo sanguigno, ma sufficientemente lipofili da passare attraverso le membrane cellulari.
- La maggior parte dei farmaci assunti per via orale obbedisce alla regola del cinque di Lipinski e non presenta più di sette legami rotabili.
- Farmaci molto polari possono essere attivi per via orale se sono abbastanza piccoli da passare tra le cellule della parete intestinale, sono riconosciuti da proteine di trasporto o sono trasportati attraverso la parete intestinale per pinocitosi.
- La distribuzione nel circolo sanguigno è veloce. La distribuzione nei fluidi interstiziali che circondano i tessuti ed organi è rapida se il farmaco non è legato alle proteine plasmatiche.
- Alcuni farmaci devono entrare nelle cellule per raggiungere il loro bersaglio.
- Una certa percentuale di farmaco può essere assorbita nei tessuti grassi e/o legato a macromolecole.
- Farmaci che entrano nel SNC devono attraversare la barriera emato-encefalica. I farmaci polari sono incapaci di attraversare questa barriera a meno che essi utilizzino proteine di trasporto o siano trasportati per pinocitosi.
- Alcuni farmaci entrano nel feto attraversando la barriera placentale e possono nuocere allo sviluppo o rivelarsi tossici nei neonati.

11.4 Metabolismo dei farmaci

Quando i farmaci entrano nel corpo, sono soggetti ad attacchi da parte di una serie di enzimi metabolici. Il ruolo di questi enzimi è di degradare o modificare la struttura estranea, così che possa essere più facilmente eliminata. Come risultato, la maggior parte dei farmaci subisce qualche forma di reazione metabolica che porta a strutture note come metaboliti. Spesso questi metaboliti perdono l'attività del farmaco originale, ma in alcuni casi possono mantenerne un certo livello. Alcuni metaboliti possono presentare una diversa attività rispetto ai farmaci originari, che risulta in effetti collaterali o tossici. Una conoscenza del metabolismo del farmaco e delle sue possibili conseguenze può aiutare il chimico farmaceutico nella progettazione di nuovi farmaci che non formano metaboliti tossici. Parimenti, è possibile avvantaggiarsi del metabolismo dei farmaci per attivare farmaci nel corpo. Questa strategia è nota come profarmaco (vedi paragrafo 14.6). È ora richiesto che vengano identificati tutti i metaboliti di un nuovo farmaco prima che possa essere approvato; devono quindi essere determinate la struttura e la stereochimica di ciascun metabolita e deve essere valutata la sua attività biologica (paragrafo 15.1.2).

11.4.1 Metabolismo di fase I e fase II

I farmaci sono sostanze estranee per il corpo, ed il corpo ha i suoi propri metodi per liberarsi da questi invasori chimici. Se il farmaco è polare, sarà velocemente eliminato dai reni (paragrafo 11.5). Tuttavia, farmaci non polari non sono facilmente eliminati e lo scopo del metabolismo dei farmaci è quello di convertire tali composti in molecole più polari che possono essere così facilmente eliminate.

Enzimi non specifici (in particolare gli **enzimi citocromo P450** del fegato) sono in grado di aggiungere gruppi funzionali polari ad una grande varietà di farmaci. Una volta aggiunto il gruppo funzionale polare, il farmaco diventa complessivamente più polare e solubile in acqua, ed è più probabile che venga eliminato quando passa attraverso i reni. Un insieme alternativo di reazioni enzimatiche può scoprire gruppi funzionali polari mascherati che potrebbero essere già presenti in un farmaco. Per esempio, ci sono enzimi che possono demetilare un etere metilico per scoprire un gruppo idrossilico più polare.

Ancora una volta, il prodotto più polare (metabolita) è eliminato più efficientemente.

Queste reazioni sono classificate come reazioni di fase I e generalmente coinvolgono l'ossidazione, la riduzione e l'idrolisi (vedi Figg. 11.3-11.9). Molte di queste reazioni avvengono nel fegato ma alcune (come l'idrolisi di esteri ed ammidi) possono anche aver luogo nella parete intestinale, nel plasma ematico ed in altri tessuti. Alcune delle strutture più suscettibili all'ossidazione sono i gruppi *N*-metilici, gli anelli aromatici, le posizioni terminali di catene alchiliche e le posizioni meno ingombrate di anelli aliciclici. I gruppi nitro, azo e carbonilici sono inclini alla riduzione attraverso reductasi, mentre le ammidi e gli esteri sono suscettibili all'idrolisi tramite esterasi. Per alcuni farmaci possono avvenire due o più reazioni metaboliche, che portano a diversi metaboliti; altri farmaci non possono essere affatto metabolizzati. Una conoscenza delle reazioni metaboliche possibili per diversi gruppi funzionali permette al chimico farmaceutico di prevedere i probabili prodotti per un qualsiasi farmaco, ma solo studi di metabolismo del farmaco stabiliranno se questi metaboliti si formano realmente.

Il metabolismo dei farmaci ha importanti implicazioni quando si utilizzano farmaci chirali, specialmente se il farmaco deve essere impiegato come racemato. Gli enzimi coinvolti nella catalisi delle reazioni metaboliche spesso distingueranno i due enantiomeri di un farmaco chirale, così che un enantiomero subirà reazioni metaboliche diverse dall'altro. Ne consegue che entrambi gli enantiomeri di un farmaco chirale devono essere saggiati separatamente per osservare quali metaboliti si formano. In pratica, è comunemente preferibile impiegare un singolo enantiomero in medicina, o progettare il farmaco in modo che non sia asimmetrico (paragrafo 13.3.8).

Una serie di reazioni metaboliche classificate come reazioni di fase II possono anche avvenire, principalmente nel fegato (vedi Figg. 11.10-11.16). Molte di queste reazioni sono **reazioni di coniugazione**, in cui una molecola polare è attaccata ad un idoneo "manico" polare che è già presente sul farmaco o è stato introdotto da una reazione di fase I. Il coniugato che si forma subisce un notevole aumento della polarità, incrementando ancora di più la sua velocità di eliminazione nell'urina o nella bile.

Sia le reazioni di fase I che quelle di fase II possono essere specie-specifiche e ciò ha implicazioni per gli studi di metabolismo *in vivo*. In altre parole, i metaboliti che si formano in un animale sperimentale possono non necessariamente essere quelli che si formano nell'uomo. Una buona conoscenza di come le reazioni metaboliche differiscono da specie a specie è importante nel determinare quali animali sperimentali sono rilevanti per saggi

di metabolismo dei farmaci. Questo significa che enzimi metabolici possono distinguere tra gruppi alchilici o gruppi funzionali identici localizzati su diverse parti della molecola (regioselettività) così come tra diversi stereoisomeri di molecole chirali (stereoselettività).

11.4.2 Trasformazioni di fase I catalizzate da enzimi citocromo P450

Gli enzimi metabolici più importanti sono quelli che costituiscono la famiglia dei citocromo P450 e sono localizzati nelle cellule epatiche. Essi sono **emeproteine** (contenenti gruppo eme e ferro) e catalizzano una reazione che scinde l'ossigeno molecolare, così che uno degli atomi di ossigeno è inserito nel farmaco e l'altro è incorporato nell'acqua (Fig. 11.3). Come risultato, essi appartengono ad una classe generale di enzimi chiamata **monoossigenasi**.

Ci sono almeno 33 diversi enzimi citocromo P450, raggruppati in quattro famiglie principali CYP1-CYP4. All'interno di ciascuna famiglia ci sono diverse sottofamiglie designate con una lettera, e ciascun enzima all'interno della sottofamiglia è designato con un numero. Per esempio, CYP3A4 è l'enzima 4 nella sottofamiglia A della famiglia 3. Molti farmaci di uso corrente sono metabolizzati da cinque enzimi CYP primari (CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 e CYP2E1). L'isoenzima CYP3A4 è particolarmente importante nel metabolismo dei farmaci, ed è responsabile del metabolismo di molti di essi. Le reazioni catalizzate dagli enzimi citocromo P450 sono mostrate nelle Figg. 11.4 e 11.5 e possono implicare l'ossidazione di carbonio, azoto, fosforo, zolfo ed altri atomi.

L'ossidazione degli atomi di carbonio può avvenire se l'atomo di carbonio è esposto (cioè facilmente accessibile all'enzima) o attivato (Fig. 11.4). Per esempio, i sostituenti metile sullo scheletro carbonioso di un farmaco sono spesso facilmente accessibili e sono ossidati a formare alcoli, i quali possono ulteriormente essere ossidati ad acidi carbossilici. Nel caso di sostituenti a catena più lunga, il carbonio terminale ed il penultimo sono i carboni più esposti nella catena e sono entrambi suscettibili all'ossidazione. Se è presente un anello alifatico, la regione più esposta è la parte più incline all'ossidazione.

Gli atomi di carbonio attivati vicino ad un centro di carbonio sp^2 (cioè posizioni alliliche o benziliche) o ad un centro di carbonio sp (cioè una posizione propinilica) sono ossidati più facilmente degli atomi di carbonio esposti (Fig. 11.4). Gli atomi di carbonio che sono in posizione alfa ad un eteroatomo sono anche essi attivati ed inclini all'ossidazione. In questo caso, l'idrossilazione porta ad un metabolita instabile che è immediatamente idrolizzato per risultare nella dealchilazione di ammine,

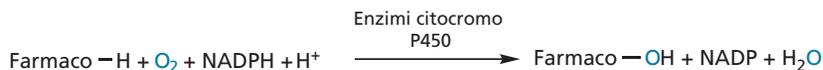


FIGURA 11.3 Ossidazione catalizzata dagli enzimi citocromo P450.

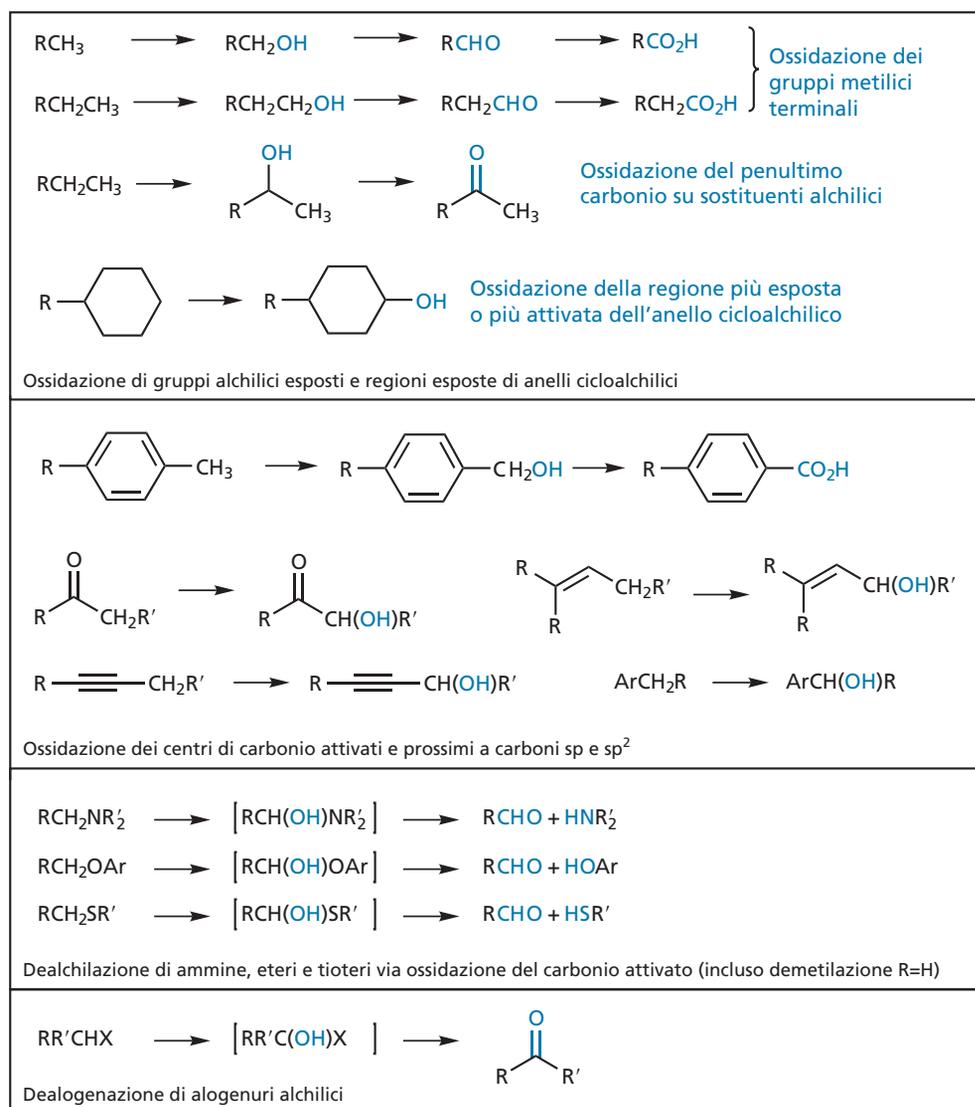


FIGURA 11.4 Reazioni ossidative catalizzate dagli enzimi citocromo P450 su centri di carbonio saturi.

eteri e tioeteri o la dealogenazione di alogenuri alchilici. Le aldeidi che si formano da queste reazioni subiscono generalmente un'ulteriore ossidazione ad acidi carbossilici attraverso l'aldeide deidrogenasi (paragrafo 11.4.4). Per la più elevata basicità, le ammine terziarie sono più reattive delle ammine secondarie alla dealchilazione ossidativa, mentre la *O*-demetilazione degli eteri aromatici è più veloce della *O*-dealchilazione di gruppi alchilici più grandi. La *O*-demetilazione è importante per l'attività analgesica della codeina (paragrafo 24.5).

Gli enzimi citocromo P450 possono catalizzare l'ossidazione di centri di carbonio sp² e sp presenti in alcheni, alchini ed anelli aromatici (Fig. 11.5). Nel caso di alcheni, si forma un epossido reattivo che è deattivato dall'enzima **epossido idrolasi** a formare un diolo. In alcuni casi, l'epossido può evitare l'enzima; se ciò accade, esso può agire da agente alchilante e reagire con gruppi nucleofili presenti nelle proteine o negli acidi nucleici, portando

tossicità. L'ossidazione di un anello aromatico porta ad un intermedio epossido reattivo simile che può avere diversi destini. Può subire una reazione di riarrangiamento che coinvolge il trasferimento di un idruo a formare un fenolo, generalmente in posizione *para*. Alternativamente, può essere deattivato dall'epossido idrolasi a formare un diolo o reagire con la **glutazione S-transferasi** a formare un coniugato (paragrafo 11.4.5). Se l'intermedio epossido evita questi enzimi, può agire da agente alchilante e rivelarsi tossico. Gli anelli aromatici ricchi di elettroni possono essere epossidati più facilmente di quelli con sostituenti elettron-attrattori, e questo ha conseguenze per la progettazione di farmaci (ad es. Esempio applicativo 6).

Le ammine terziarie sono ossidate a *N*-ossidi se i gruppi alchilici non sono stericamente ingombranti. Anche le ammine primarie e secondarie sono ossidate a *N*-ossidi, ma questi ultimi si trasformano rapidamente ad idrossilammine ed altro. Le ammine primarie aromatiche sono

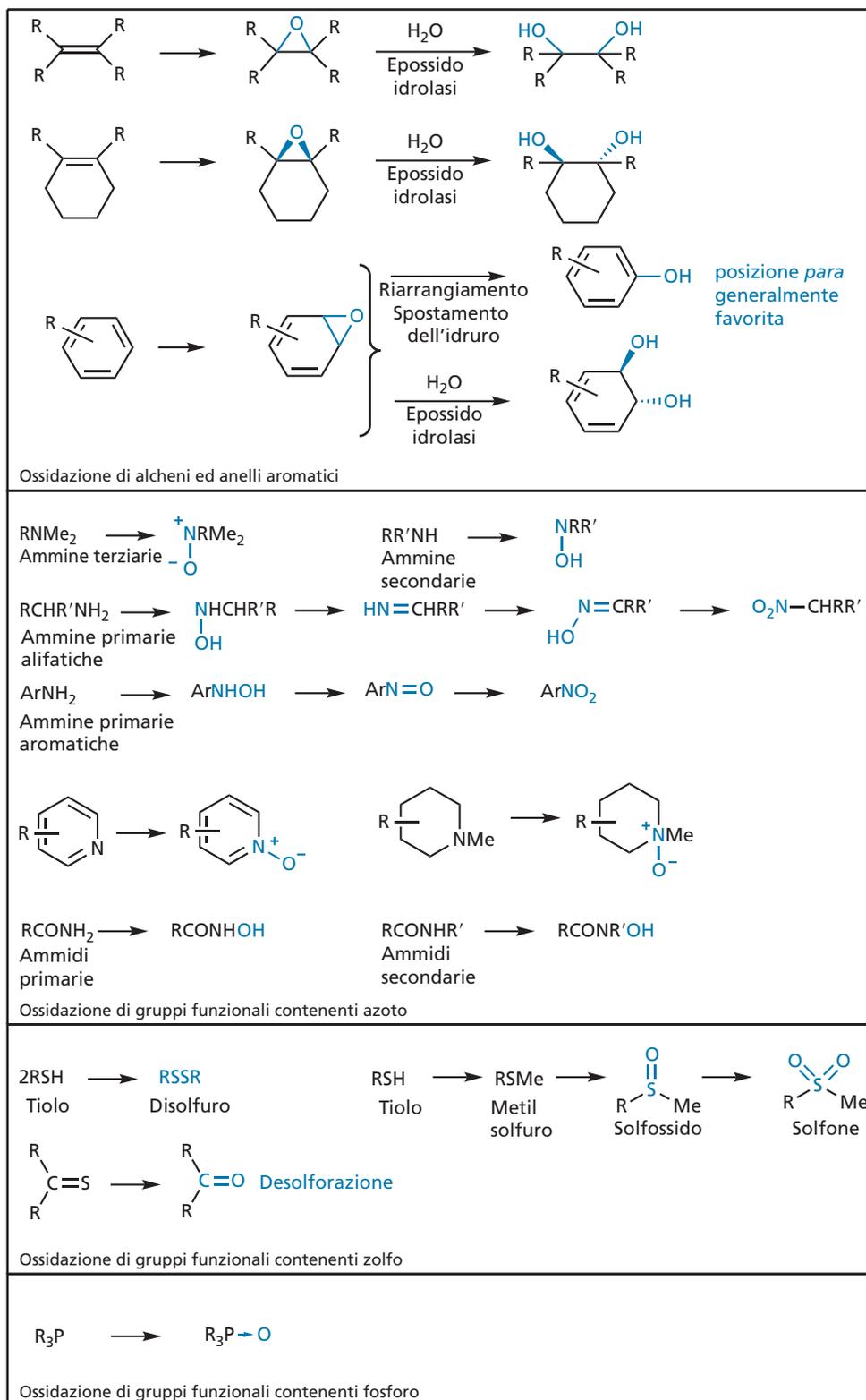


FIGURA 11.5 Reazioni ossidative catalizzate dagli enzimi citocromo P450 su eteroatomi e centri di carbonio insaturi.

anch'esse ossidate in più fasi a gruppi nitro – un processo che è correlato alla tossicità delle ammine aromatiche poiché si formano intermedi molto elettrofili che possono alchilare le proteine o gli acidi nucleici. Le ammine primarie aromatiche possono essere metilate in una reazione di fase II (paragrafo 11.4.5) ad ammine secondarie che possono poi subire un'ossidazione di fase I per formare formaldeide ed idrossilammine primarie. Le ammidi primarie e secondarie possono essere ossidate ad idrossilamidi. Questi gruppi funzionali sono stati anche associati a tossicità e cancerogenicità. I tioli possono essere ossidati a disolfuri. Ci sono evidenze che i tioli possono essere metilati a metil solfuri, che sono poi ossidati a solfuri e solfoni.

11.4.3 Trasformazioni di fase I catalizzate da monoossigenasi flavina-dipendenti

Un altro gruppo di enzimi metabolici presenti nel reticolo endoplasmatico delle cellule epatiche è costituito dalle

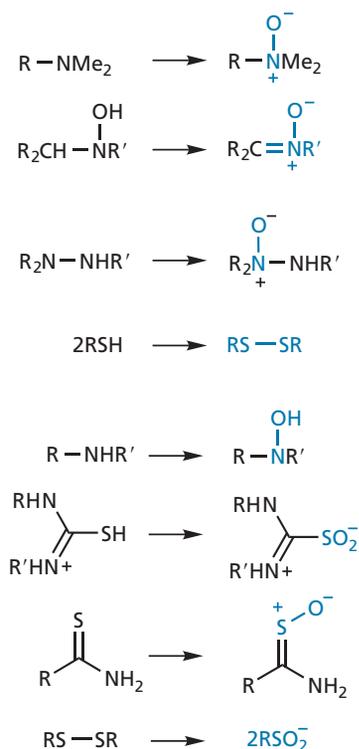


FIGURA 11.6 Reazioni di fase I catalizzate dalle monoossigenasi flavina-dipendenti.

monoossigenasi flavina-dipendenti. Questi enzimi sono soprattutto responsabili delle reazioni metaboliche che coinvolgono l'ossidazione di atomi nucleofili di azoto, zolfo e fosforo piuttosto che di atomi di carbonio. In Fig. 11.6 sono mostrati numerosi esempi. Molte di queste reazioni sono catalizzate anche dagli enzimi citocromo P450.

11.4.4 Trasformazioni di fase I catalizzate da altri enzimi

Ci sono molti enzimi ossidativi in diversi tessuti del corpo che sono coinvolti nel metabolismo di composti endogeni, tuttavia questi possono giocare un ruolo anche nel metabolismo dei farmaci (Fig. 11.7). Per esempio, le **monoammino ossidasi** sono implicate nella deaminazione delle catecolammine (paragrafo 23.5) ed è stato osservato che ossidano anche alcuni farmaci. Altri enzimi ossidativi importanti comprendono le alcool deidrogenasi e le aldeidi deidrogenasi. Le aldeidi che si formano dall'azione delle alcool deidrogenasi su alcoli primari non sono generalmente osservate, poiché sono trasformate in acidi carbossilici dalle aldeidi deidrogenasi.

Le reazioni di riduzione di fase I sono meno comuni delle reazioni ossidative, tuttavia riduzioni di gruppi funzionali aldeidici, chetonici, azo e nitro sono state osservate in specifici farmaci (Fig. 11.8). Molte delle reazioni d'ossidazione descritte per gli eteroatomi nelle Figg. 11.5-11.7 sono reversibili, e sono catalizzate da reductasi. Si rammenti che gli enzimi possono catalizzare una reazione in entrambe le direzioni, in dipendenza della natura del substrato, e così sebbene gli enzimi citocromo P450 siano principalmente enzimi ossidativi, è possibile per loro catalizzare alcune riduzioni.

L'idrolisi di esteri ed ammidi è una reazione metabolica comune, catalizzata rispettivamente da esterasi e peptidasi (Fig. 11.9). Questi enzimi sono presenti in diversi organi del corpo incluso il fegato. Le ammidi tendono ad essere idrolizzate più lentamente degli esteri. La presenza di gruppi elettron-attrattori può aumentare la suscettibilità all'idrolisi delle ammidi e degli esteri.

11.4.5 Trasformazioni di fase II

Molte reazioni di fase II sono **reazioni di coniugazione** catalizzate da enzimi transferasi. I coniugati che si formano sono generalmente inattivi, ma ci sono delle eccezioni.

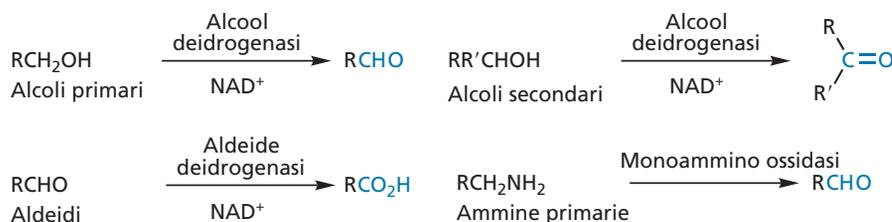


FIGURA 11.7 Reazioni ossidative di fase I catalizzate da diversi enzimi.

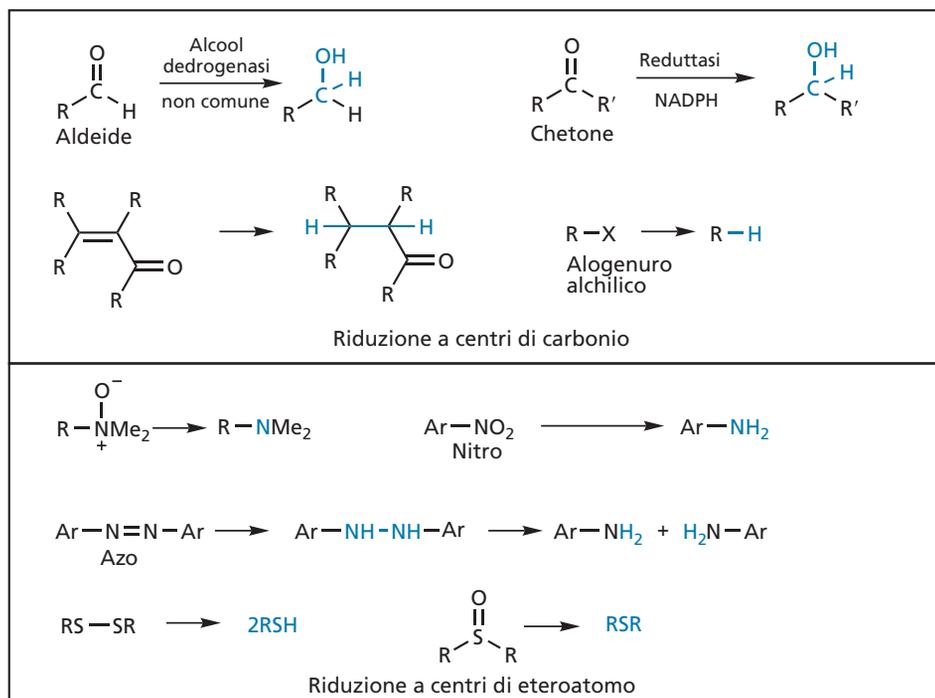


FIGURA 11.8 Reazioni riduttive di fase I.

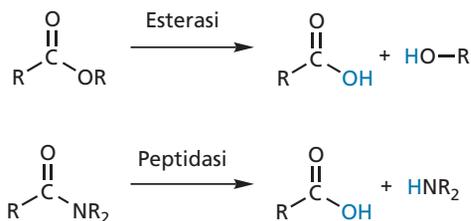


FIGURA 11.9 Idrolisi di esteri ed ammidi.

La coniugazione con l'acido glucuronico è la più comune di queste reazioni. Fenoli, alcoli, idrossilammine ed acidi carbossilici formano **O-glucuronidi** attraverso la reazione con l'**UDFP-glucuronato** in modo che una molecola polare di acido glucuronico sia attaccata al farmaco (Fig. 11.10). Il coniugato che si forma è eliminato nelle urine, ma può essere anche eliminato nella bile se il peso molecolare è superiore ai 300.

Una varietà di altri gruppi funzionali come le sulfonammidi, ammidi, ammine e i tioli (Fig. 11.11) possono reagire per formare *N*- o *S*-glucuronidi. Sono possibili

anche *C*-glucuronidi in situazioni dove c'è un centro attivato di carbonio vicino a gruppi carbonilici.

Un'altra forma di coniugazione è la coniugazione con il solfato (Fig. 11.12). Questa è meno comune della glucuronazione ed è ristretta principalmente a fenoli, alcoli, arilammine e *N*-idrossicomposti. La reazione è catalizzata da **sulfotransferasi** che utilizzano il cofattore 3'-fosfoadenosina 5'-fosfosolfato come sorgente di zolfo. Le ammine primarie, le ammine secondarie, gli alcoli secondari ed i fenoli formano solfati reattivi che possono agire da agenti alchilanti tossici. Anche le idrossilammine aromatiche e le idrossilammidi formano coniugati con il solfato instabili che possono essere tossici.

Farmaci che portano un gruppo acido carbossilico possono essere coniugati con aminoacidi attraverso la formazione di un legame peptidico. Anche se in molti animali si formano generalmente coniugati con la glicina, è *L*-glutammina l'amminoacido ad essere più comunemente impiegato per la coniugazione nei primati. L'acido carbossilico presente nel farmaco è inizialmente

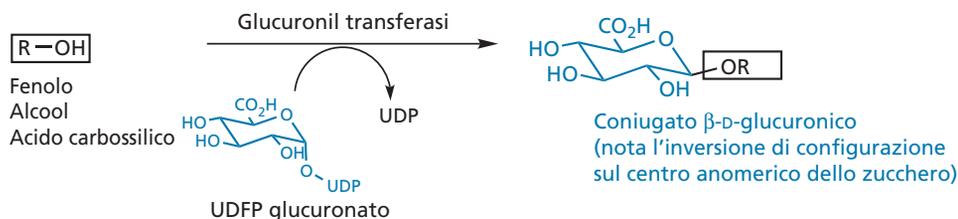
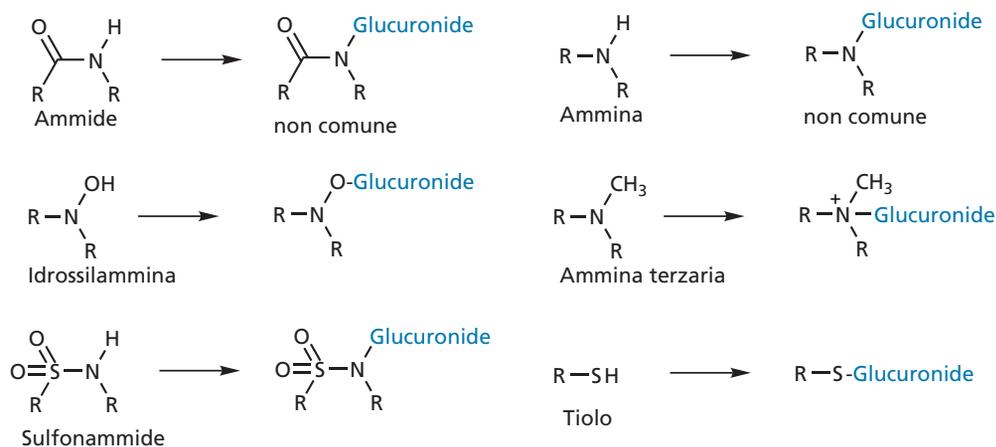
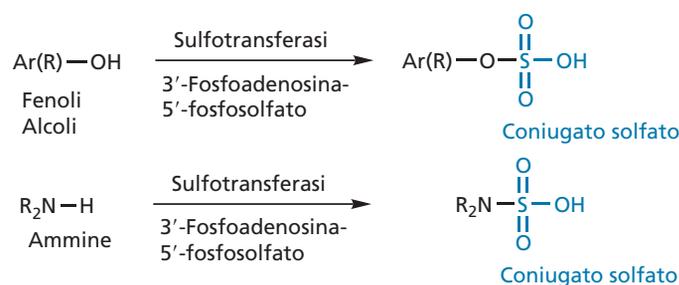
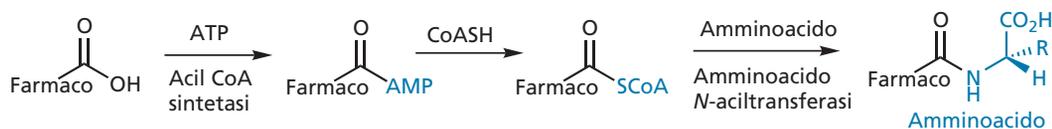


FIGURA 11.10 Glucuronazione di alcoli, fenoli ed acidi carbossilici.

**FIGURA 11.11** Glucuronazione di diversi gruppi funzionali.**FIGURA 11.12** Esempi di reazioni di fase II di sulfoconjugazione.**FIGURA 11.13** Formazione di coniugati amminoacidici.

attivato dalla formazione di un tioestere con il coenzima A che è poi legato all'amminoacido (Fig. 11.13).

Gruppi funzionali elettrofili come gli epossidi, alogenuri alchilici, solfonati, disolfuri e specie radicaliche possono reagire con il gruppo nucleofilo tiolo del tripeptide **glutazione** per dare coniugati glutationici che possono essere successivamente trasformati ad **acidi mercapturici** (Fig. 11.14). La coniugazione con il glutatione può avvenire in molte cellule, specialmente quelle del fegato e dei reni, ed è catalizzata dalla **glutazione transferasi**. Questa reazione di coniugazione è importante per eliminare tossine potenzialmente pericolose od agenti alchilanti elettrofili che si formano da reazioni di fase I (Fig. 11.15). I coniugati glutationici sono spesso eliminati nella bile, ma prima dell'eliminazione sono generalmente trasformati in acidi mercapturici.

Non tutte le reazioni di fase II portano un aumento della polarità. La metilazione e l'acetilazione sono reazioni

importanti di fase II che generalmente diminuiscono la polarità del farmaco (Fig. 11.16). Un'eccezione importante è la metilazione degli anelli di piridina, che porta alla formazione di sali quaternari.

I gruppi funzionali che sono suscettibili alla metilazione sono i fenoli, le ammine ed i tioli. Le ammine primarie sono anche suscettibili all'acetilazione. I cofattori enzimatici coinvolti nella donazione del gruppo metilico o acetilico sono rispettivamente la **S-adenosilmetionina** e l'**acetil-S-CoA**. Diversi enzimi metiltransferasi sono implicati nelle reazioni di metilazione. L'enzima più importante per le *O*-metilazioni è la catecol *O*-metiltransferasi, che metila preferenzialmente la posizione *meta* dei catecoli (paragrafo 23.5). È da evidenziare, in ogni caso, che la metilazione avviene meno frequentemente delle altre reazioni di coniugazione ed è più importante nelle vie biosintetiche o nel metabolismo di composti endogeni.

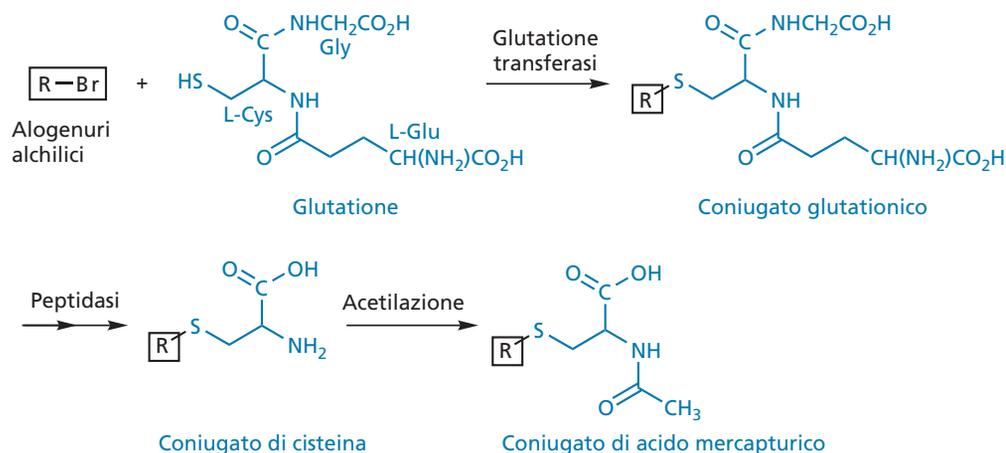


FIGURA 11.14 Formazione di coniugati di glutazione ed acido mercapturico da un alogenuro alchilico.

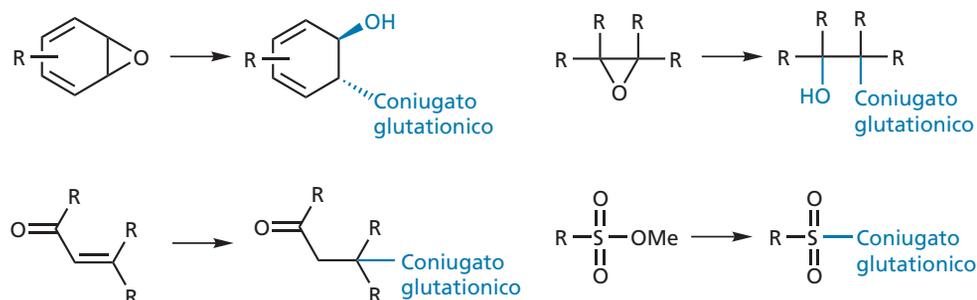


FIGURA 11.15 Formazione di coniugati di glutazione (Glu-Cys-Gly) con gruppi elettrofili.

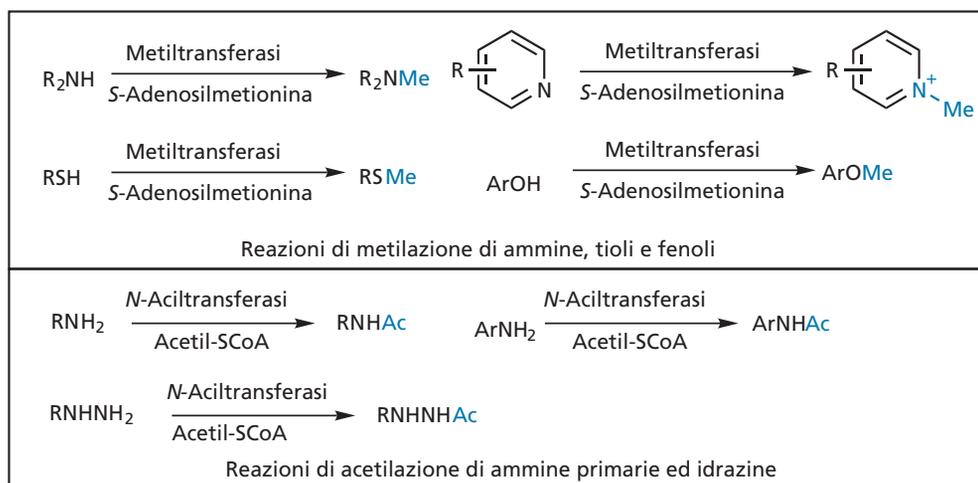


FIGURA 11.16 Metilazione ed acetilazione.

È possibile per i farmaci che presentano gruppi carbossilici essere coniugati con il colesterolo. I coniugati del colesterolo possono formarsi anche con farmaci che hanno un gruppo estereo mediante una reazione di transesterificazione. Alcuni farmaci con un gruppo funzionale alcolico formano coniugati con gli acidi grassi mediante la formazione di un legame estereo.

11.4.6 Stabilità metabolica

Idealmente, un farmaco dovrebbe essere resistente al metabolismo dei farmaci in quanto la produzione di metaboliti rende complicata la terapia farmacologica (Riquadro 11.1). Per esempio, i metaboliti formati avranno generalmente proprietà diverse dal farmaco originale. In

RIQUADRO 11.1 Metabolismo di un agente antivirale

L'**indinavir** è un agente antivirale impiegato nel trattamento dell'HIV che è suscettibile al metabolismo, risultando in sette diversi metaboliti (Fig. 1). Studi hanno mostrato che la sottofamiglia CYP3A degli enzimi citocromo P450 è responsabile della formazione di sei di questi metaboliti. Questi metaboliti si formano dalla *N*-dealchilazione dell'anello di piperazina, dalla *N*-ossidazione dell'anello di piridina, dalla *para*-idrossilazione dell'anello aromatico, e dall'idrossilazione dell'anello indanico. Il settimo metabolita è un coniugato glucuronide dell'anello di piridina. Tutte queste reazioni avvengono individualmente per formare cinque metaboliti separati. I rimanenti due metaboliti nascono da due o più reazioni metaboliche che avvengono sulla stessa molecola.

I metaboliti principali sono quelli che risultano dalla dealchilazione. Come risultato, è stata condotta una ricerca per tentare di progettare analoghi dell'indinavir che siano resistenti

a questa reazione. Per esempio, strutture che hanno due sostituenti metilici sul carbonio attivato vicino alla piridina si sono rivelate efficaci nel bloccare la dealchilazione (Fig. 2).

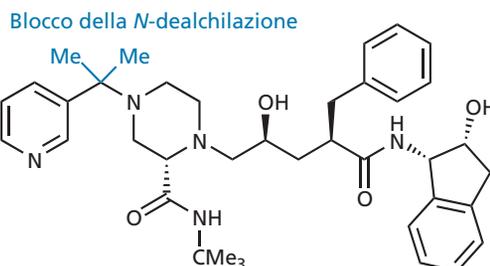


FIGURA 2 Analogo dell'indinavir resistente alla *N*-dealchilazione.

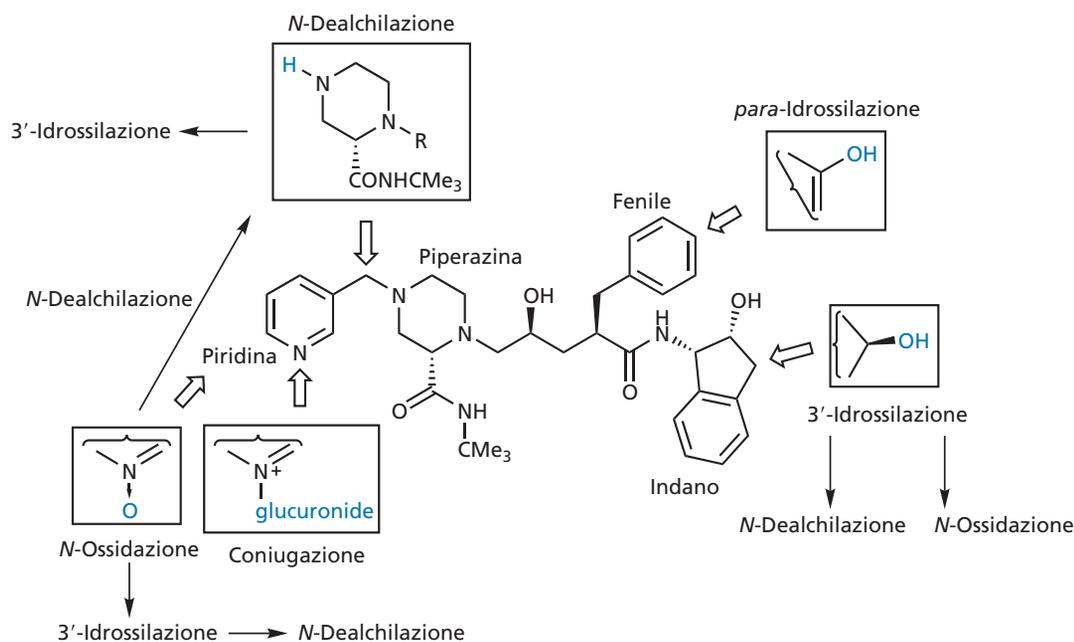


FIGURA 1 Metabolismo dell'indinavir.

alcuni casi l'attività potrebbe essere persa, in altri il metabolita potrebbe rivelarsi tossico. Per esempio, i metaboliti del **paracetamolo** causano tossicità epatica, e le proprietà carcinogeniche di alcuni idrocarburi policiclici sono dovute alla formazione di epossidi.

Un altro problema nasce dal fatto che l'attività degli enzimi metabolici varia da individuo ad individuo. Questo è particolarmente vero per gli enzimi citocromo

P450 con una variabilità di almeno 10 ordini per l'isoforma più importante CYP3A4. Alcuni individui possono persino non avere particolari isoforme enzimatiche. Per esempio, l'8% degli Americani non ha l'isoforma CYP2D6, per cui i farmaci normalmente metabolizzati da questo enzima possono raggiungere livelli tossici. Esempi di farmaci che sono comunemente metabolizzati da questo isoenzima sono la **desipramina**, l'**aloperidolo**

ed il **tramadolo**. Alcuni profarmaci richiedono di essere metabolizzati da CYP2D6 per essere efficaci. Per esempio, gli effetti analgesici della **codeina** sono dovuti al suo metabolismo da parte di CYP2D6 a morfina; ne consegue che la codeina è inefficace in pazienti che mancano di questo isoenzima. Il profilo di questi enzimi in diversi pazienti può variare risultando in differenze nel modo in cui un farmaco è metabolizzato. Come risultato, varia anche la quantità di farmaco che può essere somministrata senza pericolo.

Le differenze nelle popolazioni possono essere abbastanza significative da comportare in diversi paesi differenti livelli di dosi raccomandate per particolari farmaci. Per esempio, la velocità con cui l'agente antibatterico **isoniazide** è acetilato e deattivato varia tra le popolazioni: le popolazioni asiatiche acetilano il farmaco con una velocità elevata, mentre il 45-65% degli Europei e Nord Americani ha una bassa velocità di acetilazione. La **farmacogenomica** è lo studio delle variazioni genetiche tra gli individui e di come queste influenzano le risposte individuali ai farmaci. È possibile che in futuro "l'impronta digitale" del genoma di un individuo potrà permettere una predizione migliore di quali farmaci saranno idonei per quell'individuo e quali farmaci potranno produrre effetti collaterali inaccettabili. Questo, a sua volta, potrà evitare di dover ritirare dal commercio farmaci con rari effetti tossici collaterali.

Un'altra complicazione che riguarda il metabolismo dei farmaci e la farmacologia è che l'attività dei citocromi P450 può essere influenzata da altri farmaci. Per esempio, alcuni cibi influenzano l'attività degli enzimi citocromo P450. I cavoletti di Bruxelles ed il fumo di sigarette aumentano l'attività, mentre il succo di pompelmo la inibisce. Questo può avere un effetto rilevante sull'attività dei farmaci metabolizzati dagli enzimi citocromo P450. Per esempio, il farmaco immunosoppressore **ciclosporina** e gli agenti ipotensivi diidropiridinici sono più efficaci quando sono assunti con il succo di pompelmo, in quanto il loro metabolismo è ridotto. Tuttavia, possono insorgere gravi effetti tossici se è l'agente antistaminico **terfenadina** ad essere preso con il succo

di pompelmo. La terfenadina è in realtà inattiva, ma è metabolizzata ad una forma attiva chiamata **fexofenadina** (Fig. 11.17). Se il metabolismo è inibito dal succo di pompelmo, la terfenadina persiste nel corpo dove può causare grave tossicità cardiaca. Come risultato, ora alla terfenadina è preferita la fexofenadina, che è commercializzata con il nome di **Allegra**.

Certi farmaci sono capaci di inibire o promuovere gli enzimi citocromo P450, portando ad un fenomeno conosciuto con il nome di **interazione tra farmaci**, in cui la presenza di un farmaco influenza l'attività di un altro. Per esempio, molti antibiotici possono agire come inibitori degli enzimi citocromo P450 rallentando il metabolismo di farmaci che sono metabolizzati da questi enzimi. Altri esempi sono le interazioni tra farmaci che avvengono tra l'anticoagulante **warfarin** ed il barbiturico **fenobarbitale** (Fig. 11.17) o tra il warfarin ed il farmaco antiulcera **cimetidina** (paragrafo 25.2.7.3).

Il fenobarbitale stimola gli enzimi citocromo P450 ed accelera il metabolismo del warfarin, rendendola meno efficace. Dall'altra parte, la cimetidina inibisce gli enzimi citocromo P450, rallentando così il metabolismo del warfarin. Queste interazioni tra farmaci influenzano i livelli plasmatici del warfarin e possono causare gravi problemi se spingono questi livelli al di fuori della normale finestra terapeutica.

Neanche i prodotti erboristici sono immuni da questo problema. L'**erba di San Giovanni** è un rimedio popolare utilizzato per il trattamento di lievi forme di depressione. Tuttavia, promuove l'attività degli enzimi P450 e diminuisce l'efficacia dei contraccettivi orali e del warfarin.

A causa dei problemi associati all'attivazione od inibizione dei citocromi P450, i farmaci di nuova progettazione sono solitamente testati per controllare se essi hanno un qualche effetto sull'attività dei citocromi P450 o sono metabolizzati loro stessi da questi enzimi. In effetti, un obiettivo importante in molti progetti di ricerca è quello di assicurare che tali proprietà siano assenti.

I farmaci possono essere definiti come duri o delicati rispetto alla loro suscettibilità metabolica. In tale

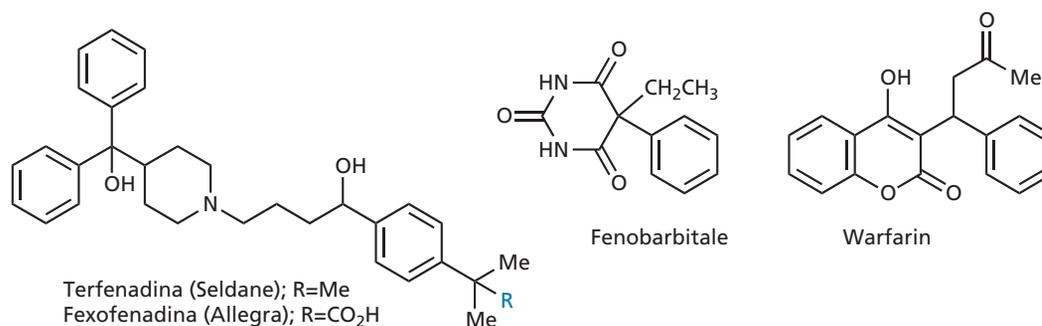


FIGURA 11.17 Farmaci che sono metabolizzati dagli enzimi citocromo P450 od influenzano l'attività di enzimi citocromo P450.

contesto, i **farmaci duri** sono quelli che sono resistenti al metabolismo e non sono trasformati nel corpo. I **farmaci delicati** sono progettati per avere un metabolismo prevedibile e controllato nel quale essi sono inattivati a metaboliti non tossici ed eliminati. Di solito in questi farmaci si inserisce un gruppo che è suscettibile al metabolismo e che assicurerà al farmaco di sopravvivere sufficientemente a lungo per svolgere la sua azione prima che esso venga metabolizzato ed eliminato. Tali farmaci sono anche noti come **antefarmaci**.

11.4.7 L'effetto di primo passaggio

I farmaci assunti per via orale passano direttamente al fegato una volta entrati nel circolo sanguigno. Qui, essi sono esposti al metabolismo prima di essere distribuiti nel resto del corpo, così una certa percentuale del farmaco è trasformata prima di avere la possibilità di raggiungere il suo bersaglio d'azione. Questo è noto come effetto di primo passaggio. Farmaci che sono somministrati in maniera differente (per esempio iniezione o inalazione) evitano l'effetto di primo passaggio e sono distribuiti nel corpo prima di raggiungere il fegato. In effetti, una certa percentuale di farmaco può anche non passare affatto attraverso il fegato, ma essere assorbita da altri tessuti ed organi del corpo.

11.5 Eliminazione dei farmaci

I farmaci ed i loro metaboliti possono essere eliminati dal corpo attraverso varie vie. Farmaci volatili o gassosi sono eliminati attraverso i polmoni; essi fuoriescono dai capillari che compongono le sacche d'aria (alveoli) dei polmoni, quindi diffondono attraverso le membrane cellulari degli alveoli nelle sacche d'aria, da dove sono esalati. Gli **anestetici generali** gassosi sono eliminati in questo modo e si muovono secondo gradiente di concentrazione dal circolo sanguigno nei polmoni. Essi sono anche somministrati per via polmonare, in tal caso il gradiente di concentrazione è in direzione opposta ed il gas va dai polmoni al circolo sanguigno.

Il **dotta biliare** collega il fegato all'intestino e trasporta un fluido verdastro chiamato **bile** che contiene acidi biliari e sali che sono importanti per il processo di digestione. Un piccolo numero di farmaci sono deviati dal circolo sanguigno indietro all'intestino per questa via. Dato che questo avviene a partire dal fegato, qualsiasi farmaco eliminato in questo modo non è stato distribuito a tutto il corpo. Perciò, la quantità di farmaco distribuita è minore di quella assorbita. Tuttavia, una volta che il farmaco è entrato nell'intestino, può essere riassorbito in modo che abbia un'altra possibilità.

È possibile che il 10-15% di un farmaco sia perso attraverso il sudore della pelle. I farmaci possono anche essere

eliminati attraverso la saliva ed il latte, sebbene queste siano vie di eliminazione minori se confrontate con quella dei reni. Ci sono preoccupazioni, tuttavia, che la madre possa passare farmaci come la **nicotina** al suo bambino attraverso il latte.

I **reni** rappresentano la principale via attraverso la quale i farmaci ed i loro metaboliti sono eliminati (Fig. 11.18). I reni filtrano il sangue dai rifiuti chimici, che passano successivamente nelle urine. I farmaci ed i loro metaboliti sono escreti mediante lo stesso meccanismo.

Il sangue entra nei reni attraverso l'**arteria renale**, la quale si divide in un gran numero di capillari, ciascuno dei quali forma una struttura nodosa chiamata **glomerulo** che s'inserisce all'interno dell'apertura di un dotto chiamato **nefrone**. Il sangue che entra in questi glomeruli è sotto pressione, e così il plasma è spinto attraverso i pori delle pareti dei capillari nel nefrone, trasportando con sé tutti i farmaci e metaboliti che possono essere presenti. Tutte le sostanze che sono troppo grandi per passare attraverso i pori, come le proteine plasmatiche ed i globuli rossi, restano nei capillari con il rimanente plasma. Nota che questo è un processo di filtrazione, quindi non ha importanza se il farmaco è polare od idrofobico: tutti i farmaci ed i metaboliti dei farmaci passeranno nel nefrone con eguale efficacia. Questo, tuttavia, non significa che qualsiasi composto sarà eliminato con la stessa efficacia, perché nel processo è coinvolto qualcosa in più della semplice filtrazione.

Il plasma filtrato e le sostanze chimiche passano ora attraverso il nefrone sulla loro via verso la vescica. Però, solo una piccola porzione di ciò che inizia questo viaggio lo porta a compimento. Questo perché il nefrone è circondato da una ricca rete di vasi sanguigni che trasportano il sangue filtrato lontano dai glomeruli,

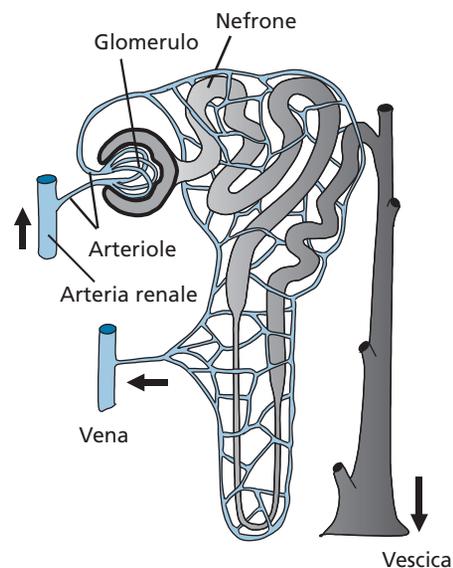


FIGURA 11.18 Eliminazione attraverso i reni.