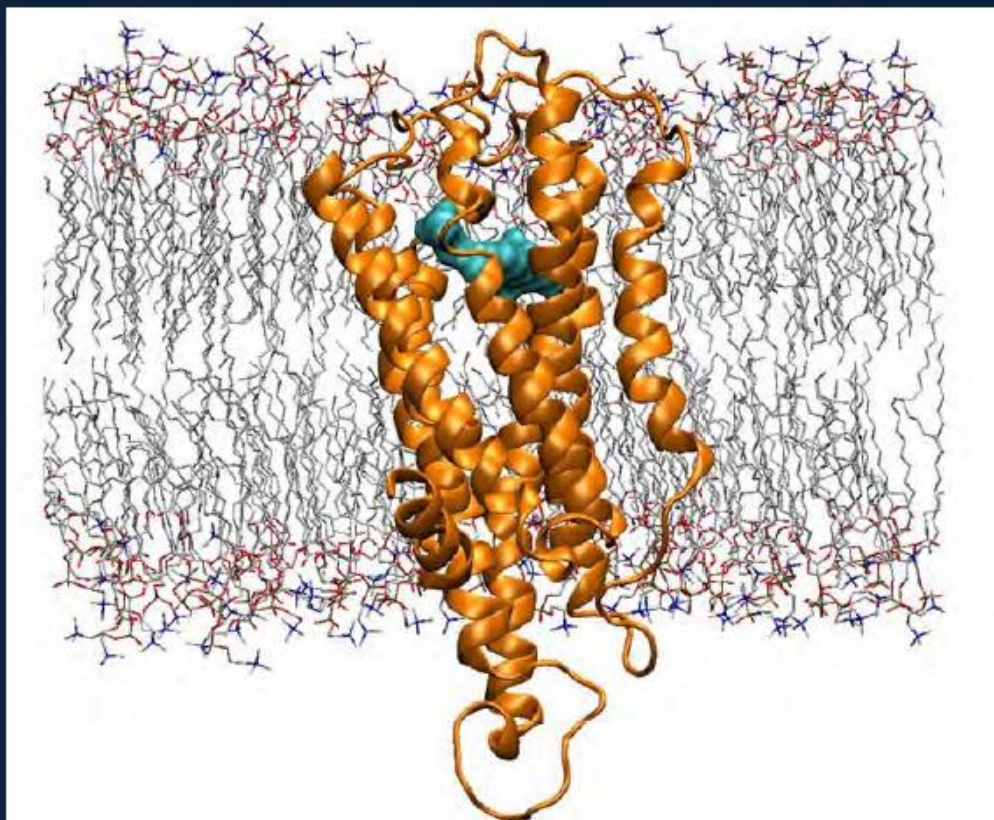


Chimica Farmaceutica 2

Prof. Claudiu T. Supuran

CHIMICA FARMACEUTICA: FARMACI SISTEMICI

Lezioni del prof. Ettore Novellino

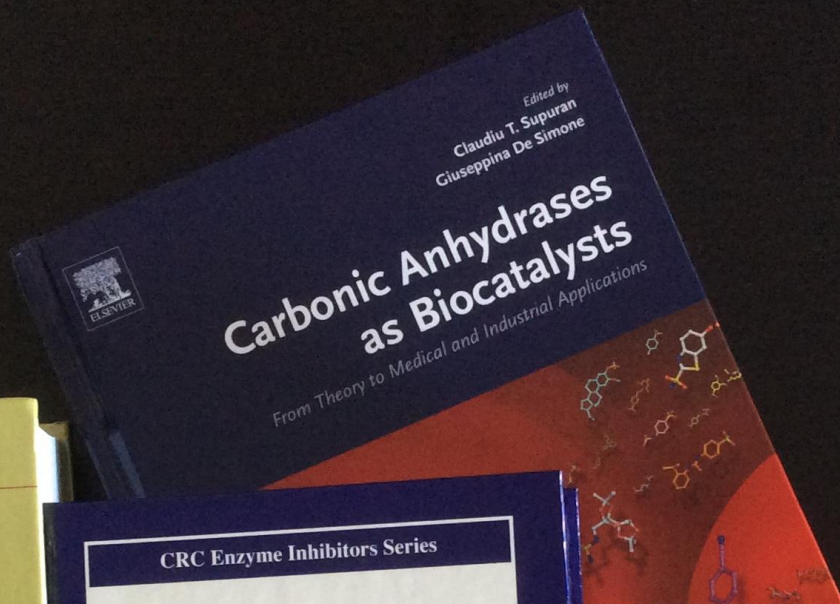


A cura di
Francesca Aiardo Esposito
Mariapaola Camera
Roberto Colonna
Ilario Sepe

Federico II University Press



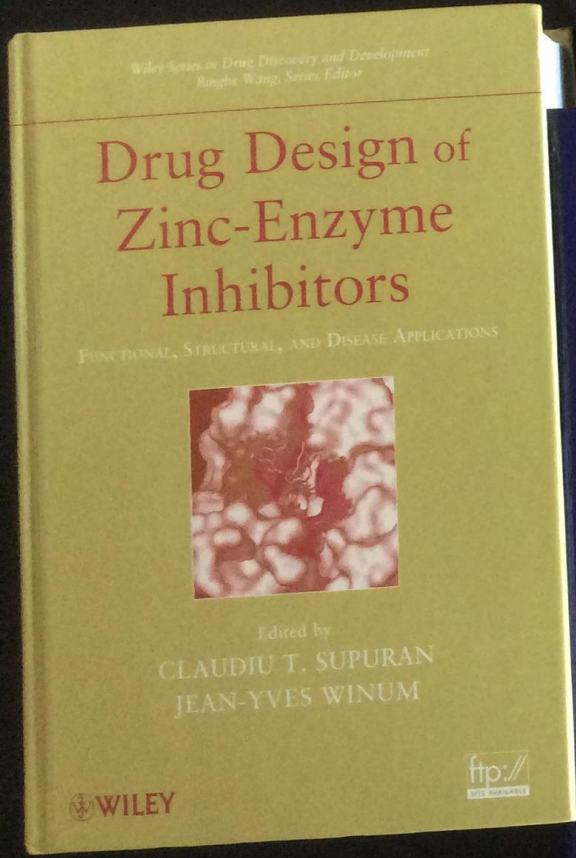
fedOA Press



Edited by
Claudiu T. Supuran
Giuseppina De Simone

Carbonic Anhydrases as Biocatalysts

From Theory to Medical and Industrial Applications



Wiley Series in Drug Discovery and Development
Ronghe Wang, Series Editor

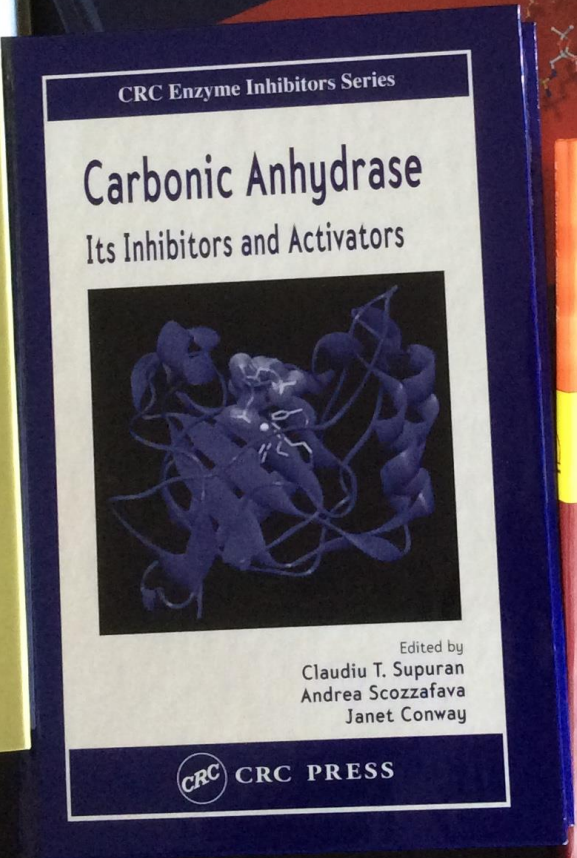
Drug Design of Zinc-Enzyme Inhibitors

FUNCTIONAL, STRUCTURAL, AND DISEASE APPLICATIONS



Edited by
CLAUDIU T. SUPURAN
JEAN-YVES WINUM

WILEY



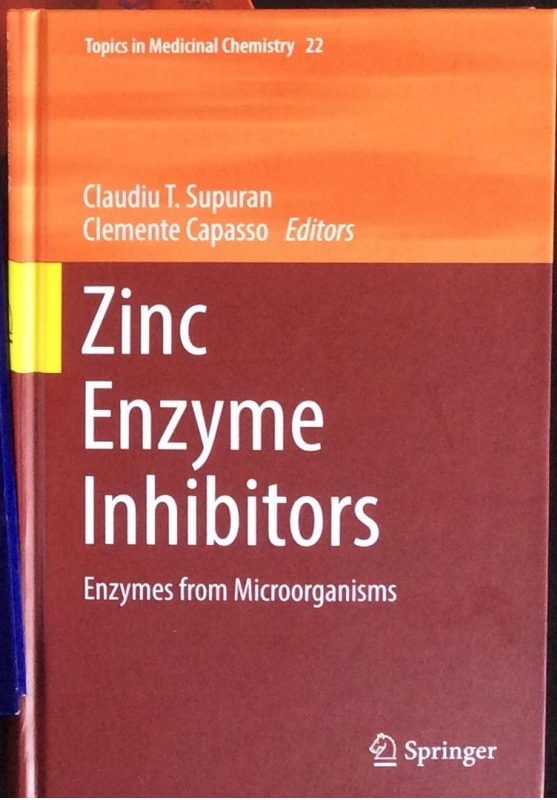
CRC Enzyme Inhibitors Series

Carbonic Anhydrase Its Inhibitors and Activators



Edited by
Claudiu T. Supuran
Andrea Scozzafava
Janet Conway

CRC PRESS



Topics in Medicinal Chemistry 22

Claudiu T. Supuran
Clemente Capasso *Editors*

Zinc Enzyme Inhibitors

Enzymes from Microorganisms

Springer



Claudiu T. Supuran

Researcher, [Universita di Firenze](#)
Email verificata su unifi.it

[Drug design](#) [carbonic anhydrases](#) [metalloenzymes](#) [enzyme inhibitors](#)

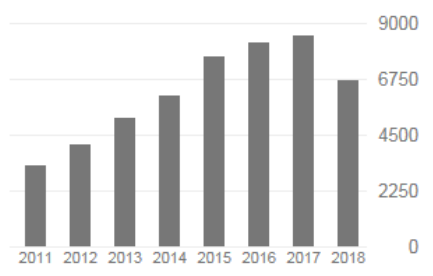
SEGUI

CREA IL MIO PROFILO

TITOLO	CITATA DA	ANNO
Carbonic anhydrases: novel therapeutic applications for inhibitors and activators CT Supuran Nature reviews Drug discovery 7 (2), 168	1961	2008
Carbonic anhydrase inhibitors CT Supuran, A Scozzafava, A Casini Medicinal research reviews 23 (2), 146-189	1395 *	2003
Interfering with pH regulation in tumours as a therapeutic strategy D Neri, CT Supuran Nature reviews Drug discovery 10 (10), 767	838	2011
Review article S Pastorekova, S Parkkila, J Pastorek, CT Supuran Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry 19 (3), 199-229	614	2004
Hypoxia activates the capacity of tumor-associated carbonic anhydrase IX to acidify	576	2004

Citata da [VISUALIZZA TUTTO](#)

	Tutte	Dal 2013
Citazioni	68900	42530
Indice H	132	84
i10-index	1103	900



Coautori

Definizioni

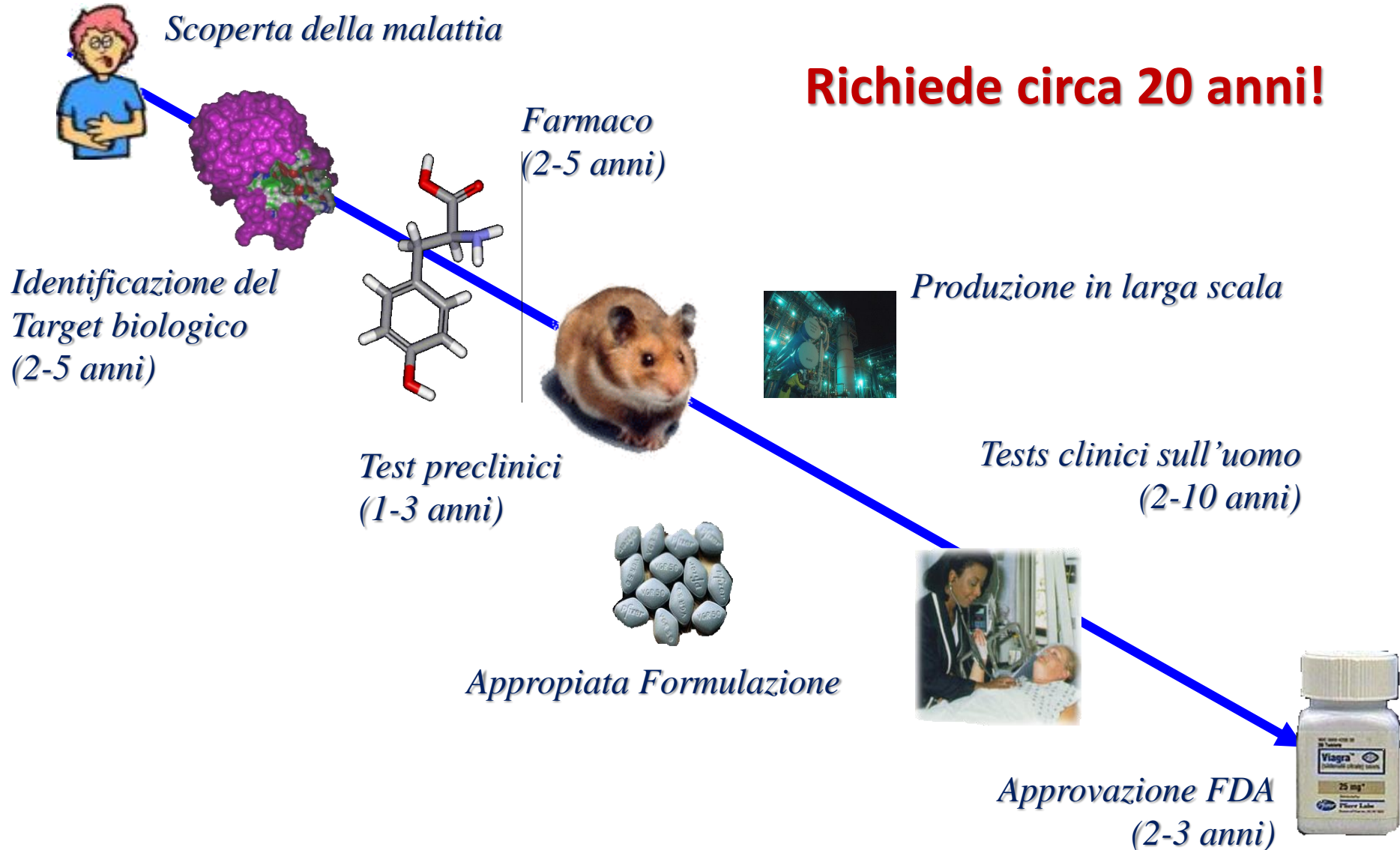
Chimica Farmaceutica: *“La Chimica Farmaceutica si occupa della scoperta, dello sviluppo, dell’identificazione ed interpretazione del meccanismo di azione a livello molecolare di composti biologicamente attivi”*

Farmaco: L’Organizzazione Mondiale della Sanità (O.M.S.) definisce **FARMACO**, una sostanza o prodotto, utilizzato per modificare o esaminare funzioni fisiologiche o stati patologici il tutto a beneficio del paziente.

Principio attivo (PA): Il termine **principio attivo** indica una sostanza naturale, semisintetica o sintetica che possiede un’attività biologica, includendo tutte le sostanze dotate di effetto terapeutico (farmaci), benefico (vitamine, probiotici) o tossico (veleni).

Forma farmaceutica: La forma farmaceutica, è la formulazione del PA che ne permetta la somministrazione attraverso la via prescelta e nel dosaggio richiesto (es. compresse, capsule, fiale, aerosol etc.)

Scoperta e Sviluppo di un Farmaco



Sviluppo di un farmaco

Dal punto di vista chimico farmaceutico prevede **tre** fasi:

- **SCOPERTA**: individuazione di *lead compounds* dotati di una certa attività verso una o più macromolecole biologiche (**target**) coinvolti nella patologia.
- **OTTIMIZZAZIONE**: modificazioni strutturali del *lead* per:
 - incrementarne l'attività e la selettività
 - migliorarne la farmacocinetica
 - diminuirne la tossicità
 - analizzare le relazioni struttura-attività (**SAR**).
- **SVILUPPO**: ottimizzazione del processo sintetico e preparazione di formulazioni farmaceutiche opportune.

Strategie per la scoperta dei farmaci

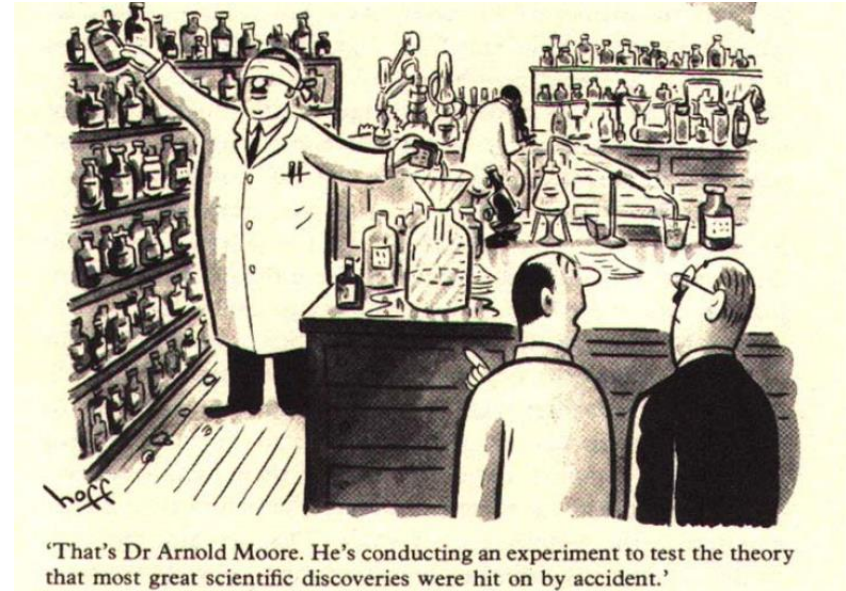
PASSATO

OGGI

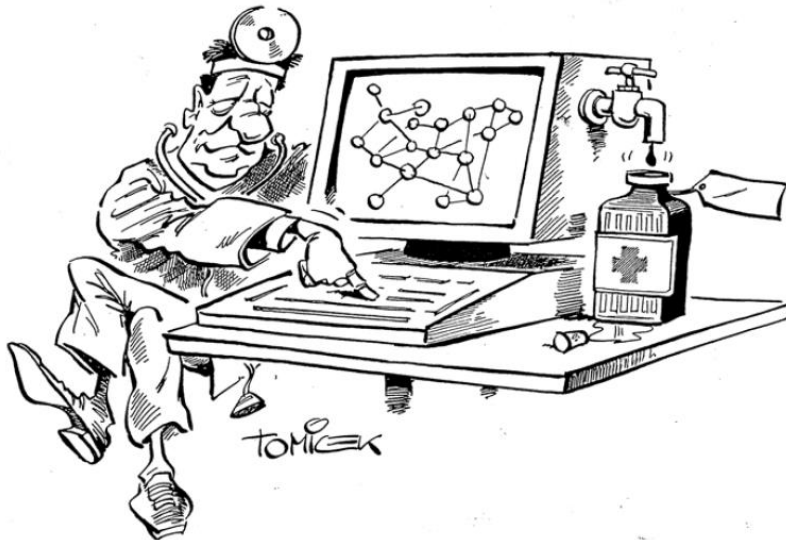
- **1940-1960:** Estrazione di prodotti naturali; Biochimica; Chimica Farmaceutica.
 - **1960-1980:** Farmacologia dei recettori; Farmacologia dei canali ionici.
 - **1980-1990:** Biologia molecolare e biotecnologie.
 - **1990-2000:** Chimica combinatoriale; Bioinformatica; Genoma umano; HTS; Farmacogenomica etc.
- Antibiotici, Curari, Anestetici locali, Antitumorali, Antipsicotici
 - Agonisti ed Antagonisti dei recettori adrenergici, Antiistaminici, Ansiolitici, Ca⁺⁺-antagonisti, Antiemetici 5-HT₃
 - Insulina, Interferoni, tPA, GM-CSF, Eritropoietina, Anticorpi monoclonali
 - Inibitori proteasi, Terapia anti HIV, Terapia genica

Scoperta e Sviluppo di un Farmaco

Nel Passato la scoperta dei farmaci era affidata al caso
(*serendipity*)



□



Oggi si può progettare un
farmaco al computer

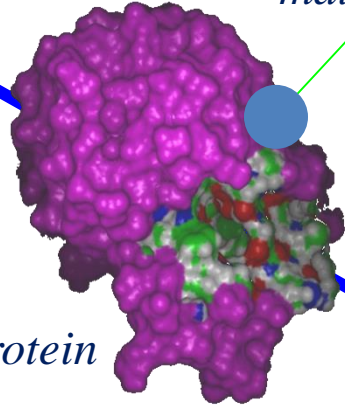
Scoperta e Sviluppo di un Farmaco



Identify disease

GENOMICA, PROTEOMICA & BIOINFORMATICA

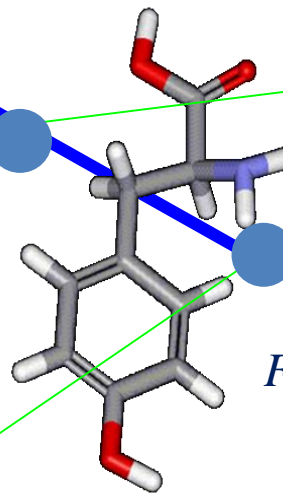
Cercano di individuare il legame tra geni-espressione proteica-malattia. Valutazione della bontà di un target



Isolate protein

CHIMICA COMPUTAZIONALE

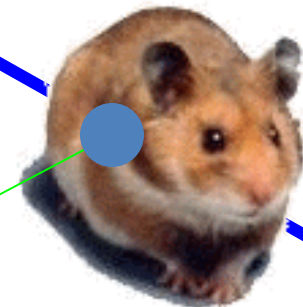
Permette di visualizzare le molecole d'interesse al computer e di calcolarne le proprietà e le interazioni con un eventuale macromolecola bersaglio



Find drug

VIRTUAL SCREENING

Il computer predice l'attività

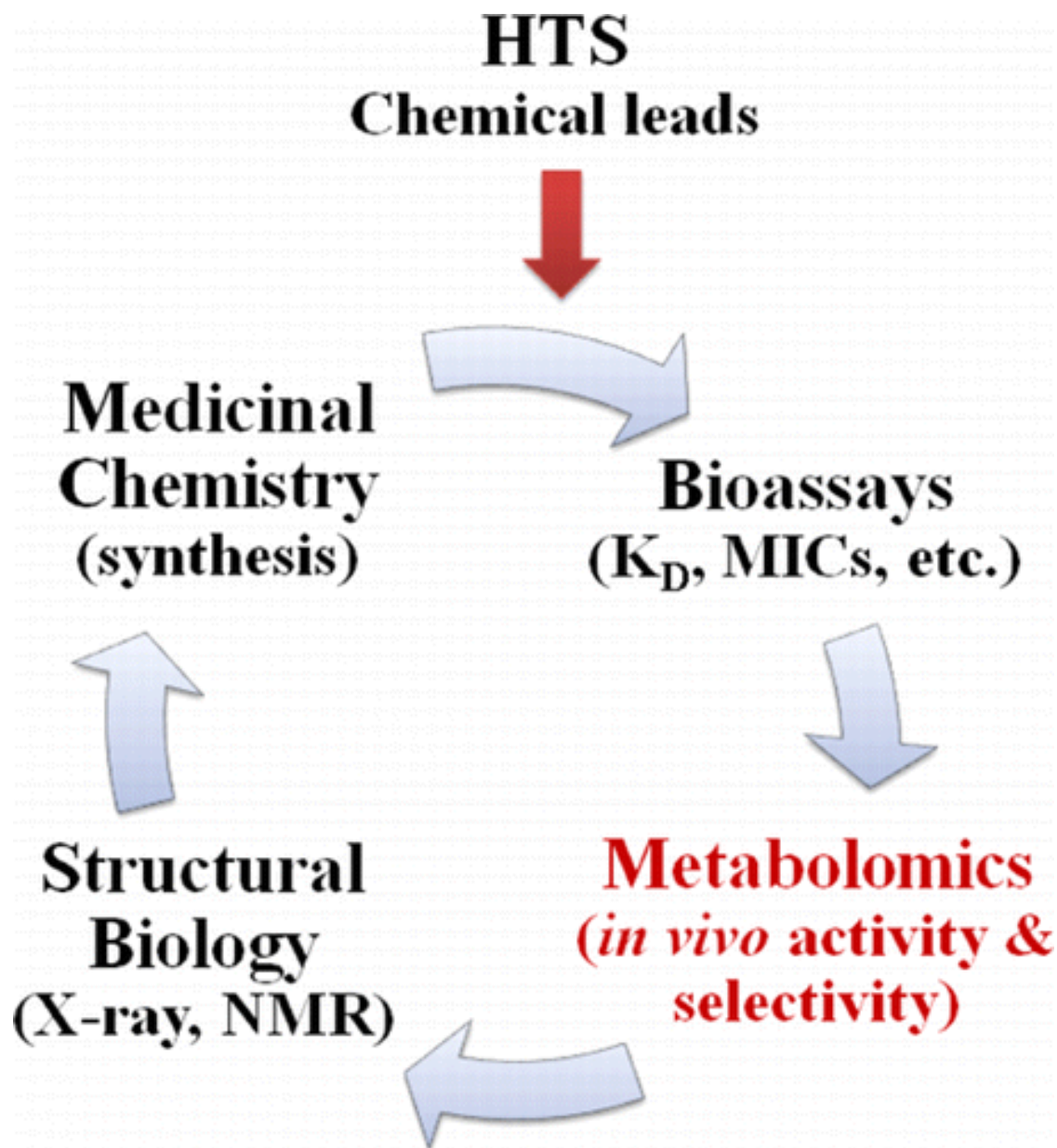


Preclinical testing

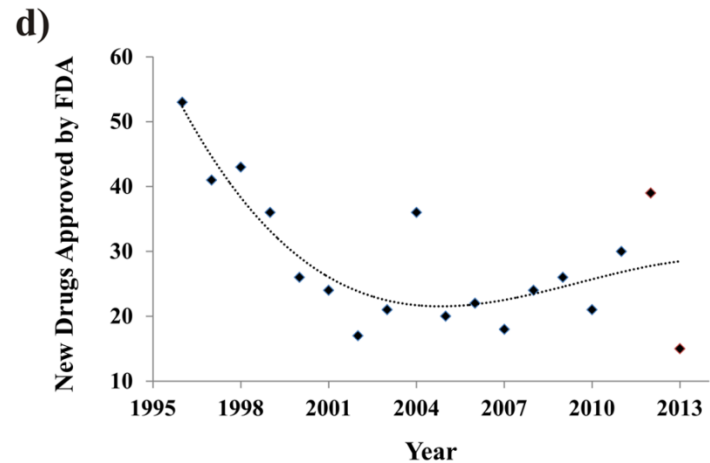
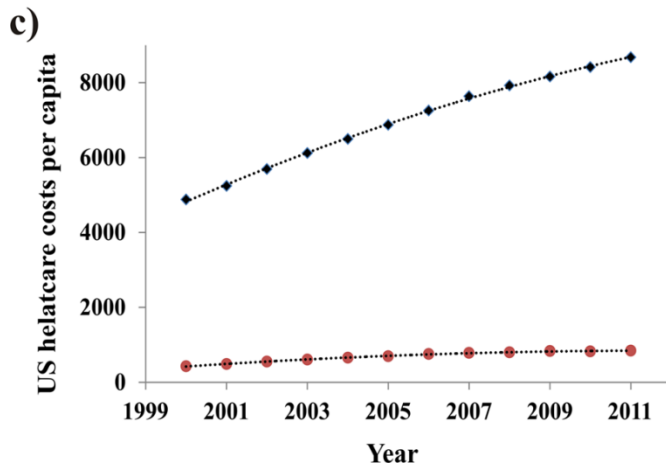
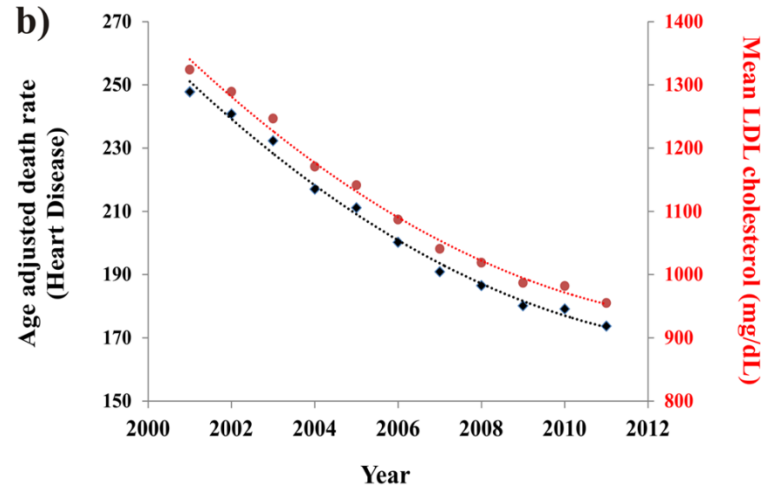
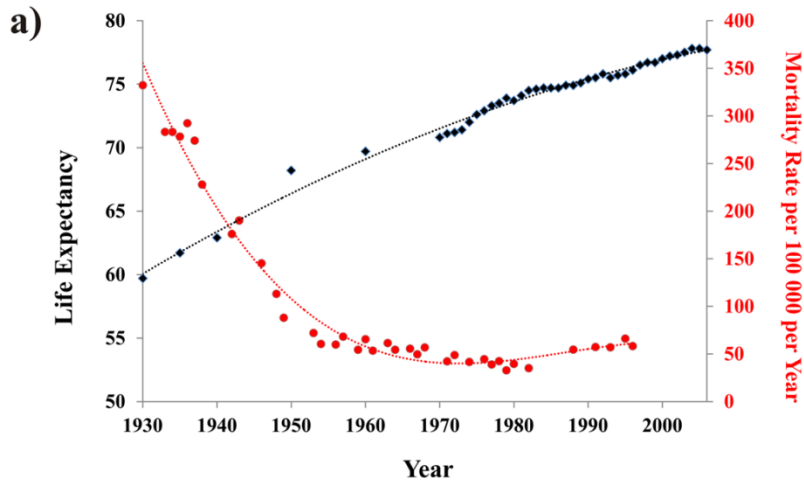
MODELLI ADMET IN SILICO

Incominciano a sostituire i tests sugli animali

Scoperta e Sviluppo di un Farmaco

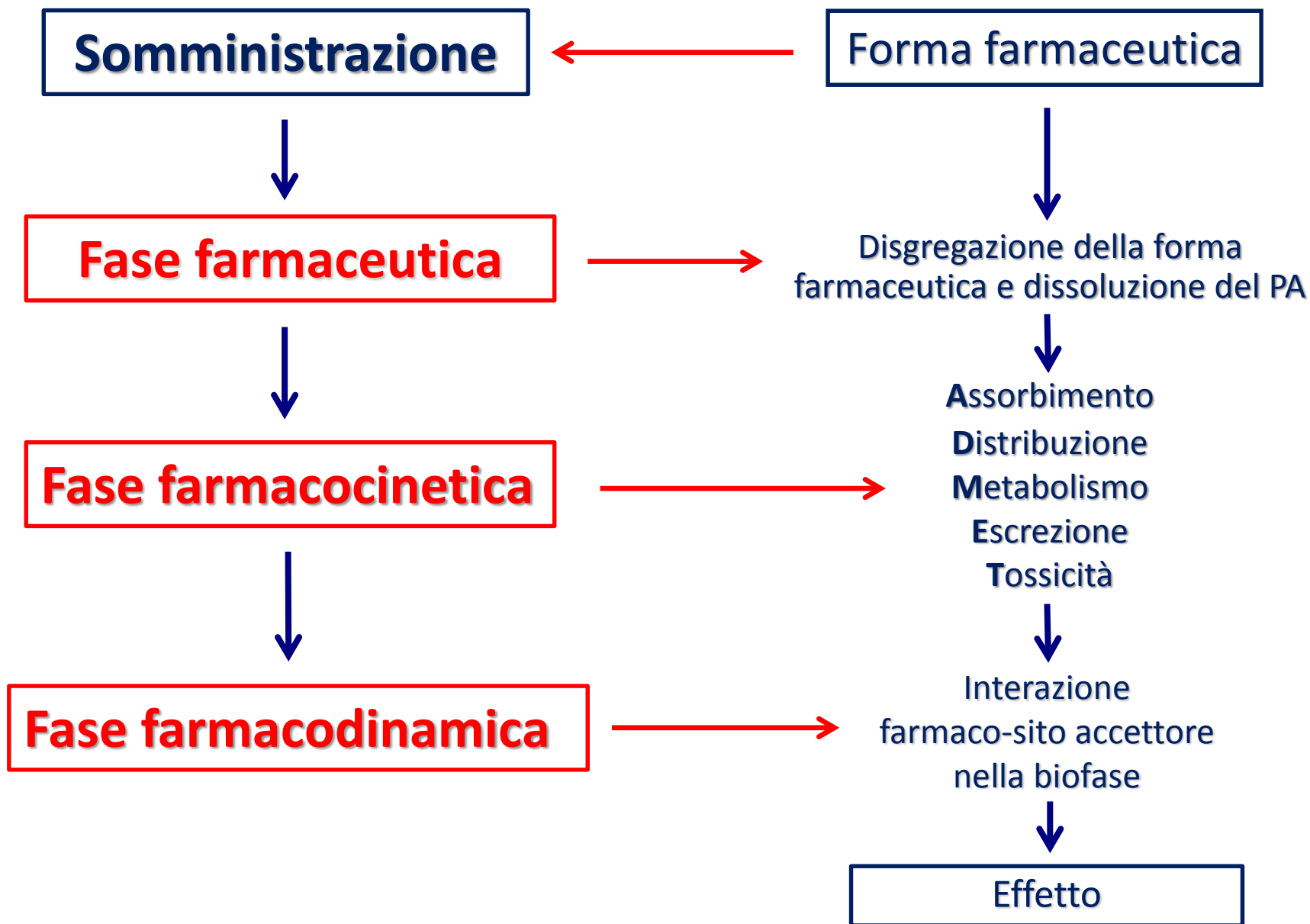


Scoperta e Sviluppo di un Farmaco



- (a) Correlazione tra la crescente aspettativa di vita negli USA (quadrati neri) e il ridotto tasso di mortalità associato a malattie infettive (cerchi rossi) tra 1930 ed il 2006.
- (b) Correlazione tra la riduzione del tasso di mortalità associato a patologie cardiache e la riduzione dei livelli di colesterolo negli USA.
- (c) Correlazione tra la spesa sanitaria pro capite negli USA (quadrati neri) e la spesa farmaceutica ad essa associata (cerchi rossi) tra il 2000 e il 2011.
- (d) Riduzione del numero di farmaci approvati dalla FDA tra il 1996 ed il 2013.

Momenti dell'azione di un farmaco



FARMACODINAMICA

Farmacodinamica

Studia l'azione gli effetti biochimici e fisiologici dei farmaci nei sistemi biologici. Nello specifico analizza:

- Meccanismo d'azione
- Effetti farmacologici e la correlazione con la dose di farmaco
- Effetti indesiderati e la correlazione con la dose di farmaco
- Interazioni tra farmaci
- Farmacoresistenza

Generalmente i farmaci agiscono legandosi a specifiche macromolecole (**recettori**) dando inizio ad una catena di eventi biochimici che portano agli effetti farmacologici osservati

Il legame farmaco-recettore



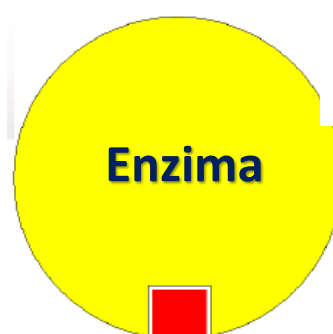
Paul Ehrlich (1854-1915)

«*Corpora non agunt nisi fixata*» (Una sostanza non è efficace se non è in grado di legare un'altra molecola)



Emil Fischer (1852-1919)

La specificità di un'enzima (**serratura**) per il suo substrato (**chiave**) dipende dalla loro complementarità geometrica



Substrato



Recettori e relative classi di farmaci

Enzimi: inibitori reversibili ed irreversibili

Recettori: agonisti ed antagonisti

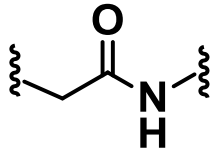
Canali Ionici: bloccanti ed attivanti

Trasportatori: inibitori del *reuptake*

DNA: agenti alchilanti, intercalanti, groove binders

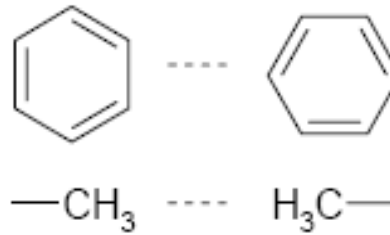
Interazioni Farmaco-Recettore

proteina ligando



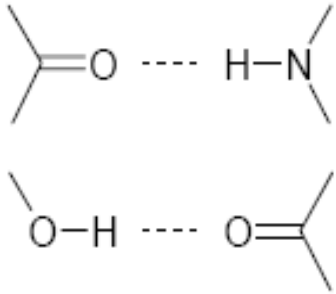
Legame covalente
irreversibile

proteina ligando



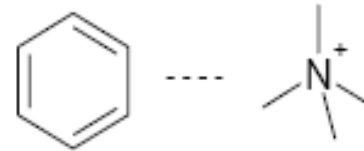
Interazioni di Van der Waals (π -stacking e idrofobiche)

proteina ligando



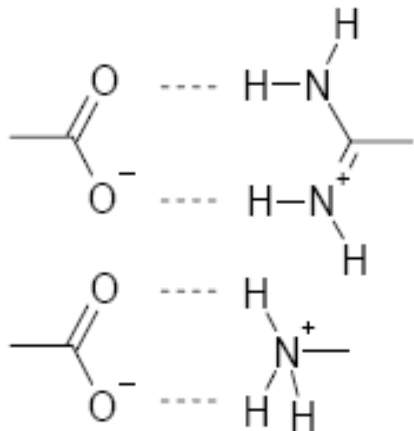
Legame a idrogeno
dipende da distanza e orientamento relativi di accettore e donatore

proteina ligando



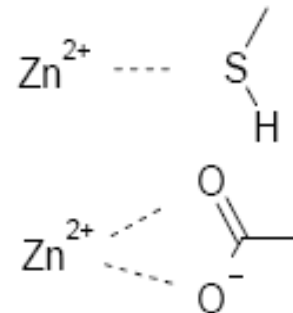
Interazioni cation- π
tra un gruppo carico positivamente e la nuvola di elettroni π di un sistema aromatico

proteina ligando



Interazioni ioniche
dipende da distanza e orientamento relativi di accettore e donatore

proteina ligando



Coordinazione di ioni metallici

Interazioni Farmaco-Recettore

Energia di legame

Tipo di legame	Energia (kcal/mol)
Covalente	40-140
Ionico	5-10
Idrogeno	1-7
Dipolo-dipolo	1-7
Idrofobico	1

Interazioni Farmaco-Recettore

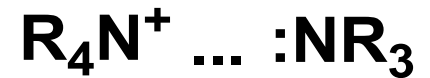
Tipo di legame

Energia (kcal/mol)

Esempio

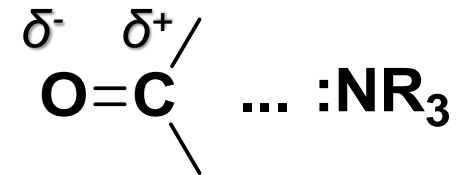
Ione-dipolo

1-7



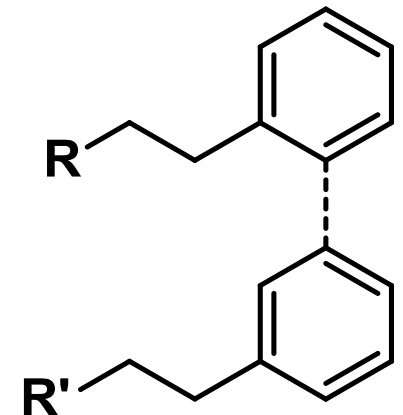
Dipolo-dipolo

1-7



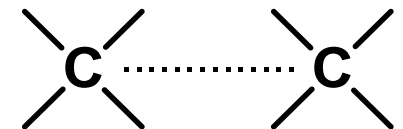
π -stacking

1



van der Waals

0,5-1



Il legame farmaco-recettore

Il legame farmaco-recettore può essere:

- **reversibile**: l'interazione farmaco-recettore è dovuta a legami deboli (es. legami H, interazioni idrofobiche, etc...)
- **irreversibile**: il farmaco si lega al suo recettore attraverso la formazione di legami covalenti (es. l'acido acetilsalicilico acetila irreversibilmente l'enzima COX-1)
- Nel caso di inibitori reversibili, molecole libere di recettore e molecole libere di farmaco sono in equilibrio dinamico:



- Nel caso di inibitori irreversibili, l'effetto della molecola si esaurisce solo quando vengono sintetizzati nuovi recettori.



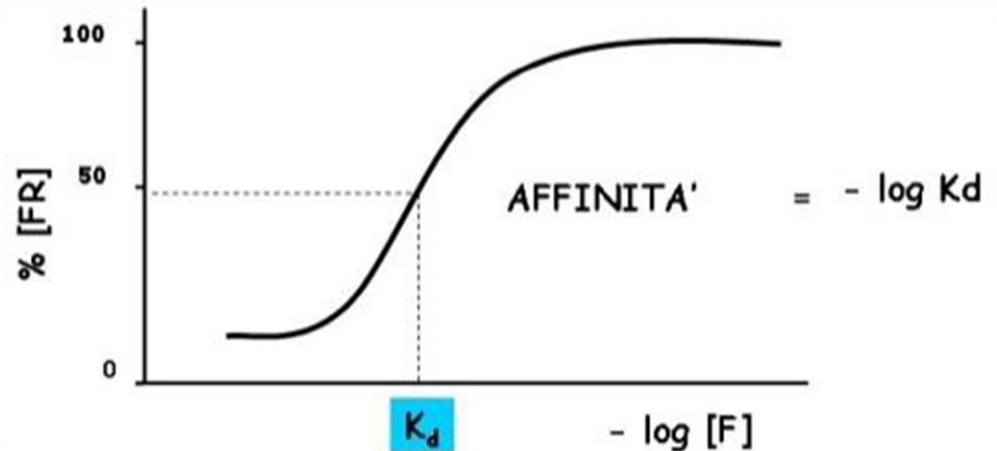
Inibitori reversibili: potenza

Nei casi più semplici, il rapporto stechiometrico farmaco/recettore è 1:1



Da tale equazione si ricava la costante di dissociazione K_d , che indica la concentrazione di F necessaria ad occupare la metà dei recettori

$$K_d = \frac{[F][R]}{[RF]}$$



K_d è un indice dell' affinità di un farmaco per il proprio recettore (**potenza**)

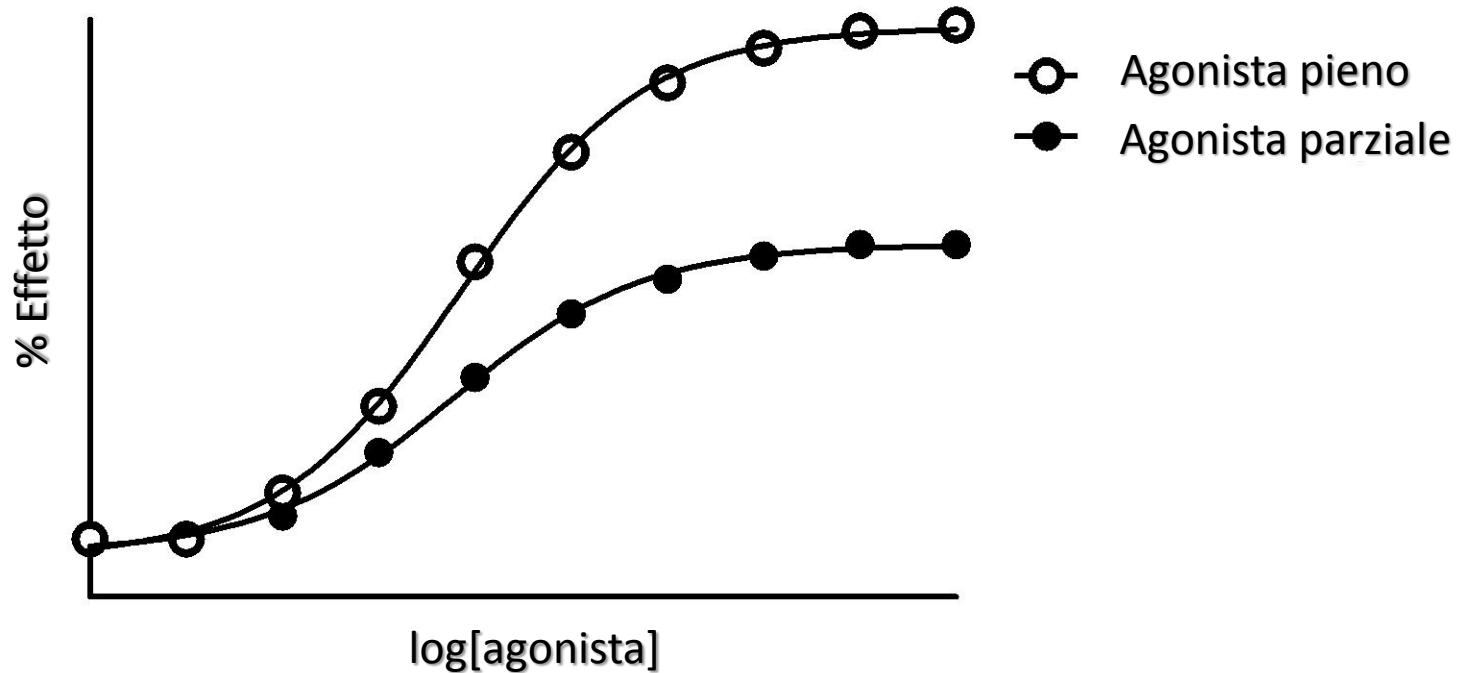
Attività intrinseca

La capacità del farmaco di attivare il recettore è detta **attività intrinseca** (α) ed è indice dell' **efficacia** del farmaco stesso.

Sulla base dell'attività intrinseca un farmaco viene classificato come:

- **Agonista**: capace di generare una risposta biologica in seguito al legame al proprio recettore. Si riconoscono:
 - Agonisti pieni (danno una risposta massimale $\rightarrow \alpha=1$)
 - Agonisti parziali (danno una risposta inferiore rispetto agli agonisti pieni $\rightarrow 0 < \alpha < 1$)
- **Antagonista**: incapace di produrre una risposta biologica ($\alpha=0$), inibendo (parzialmente o completamente) l'effetto di un agonista che agisce attraverso lo stesso recettore. Sono divisi in:
 - Antagonisti competitivi (agonista ed antagonista competono per un sito comune)
 - Antagonisti non competitivi (il legame antagonista-recettore può essere irreversibile oppure può avvenire su un sito "allosterico" cioè regolatorio e rendere il recettore meno accessibile all'attivazione da parte dell'agonista)

Agonismo

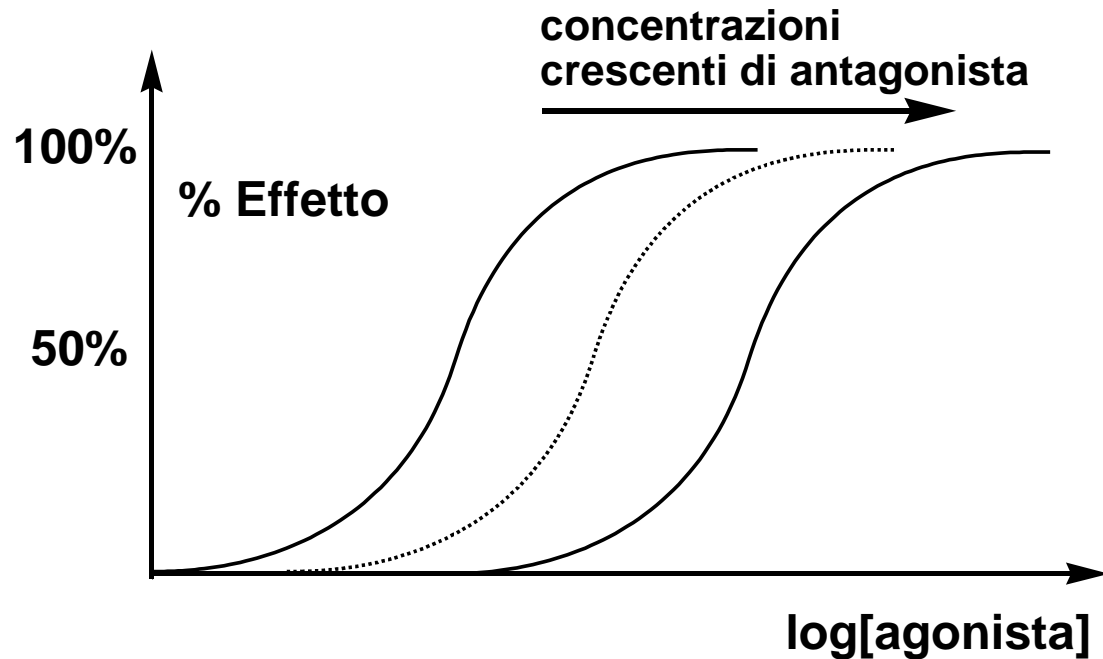


○ Agonista pieno
● Agonista parziale

- L'agonista pieno mima gli effetti del ligando endogeno e determina **attivazione massimale** dei recettori a cui si lega
- L'agonista parziale presenta **efficacia** (attività intrinseca) superiore a zero ma **inferiore a quella dell'agonista pieno**. In determinate condizioni può agire da antagonista nei confronti dell'agonista pieno.

Antagonismo competitivo

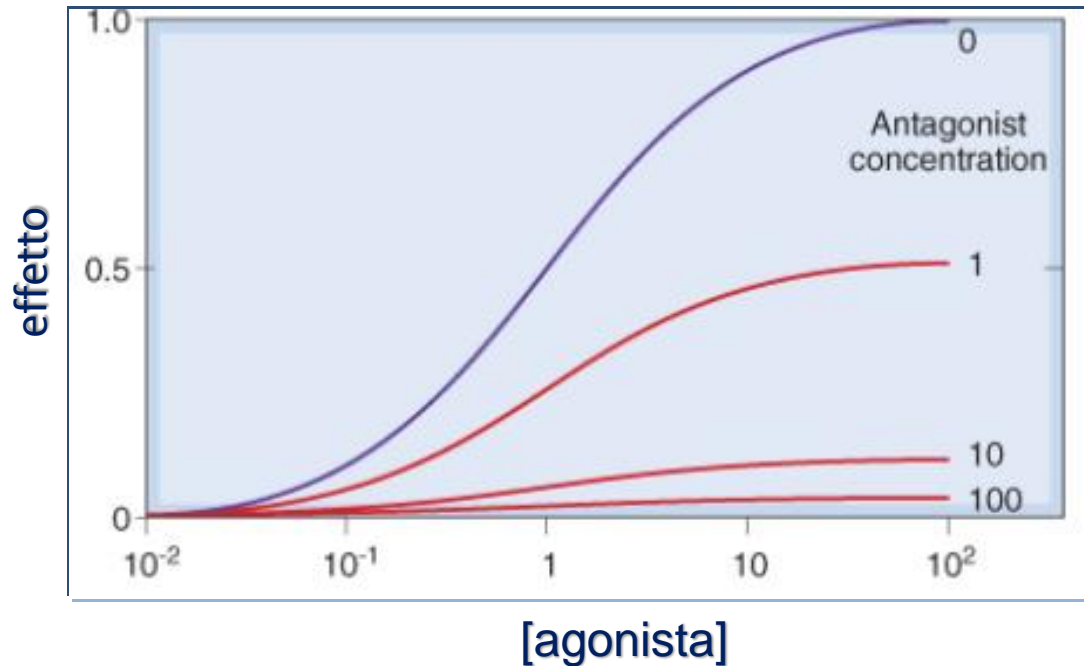
Curve concentrazione-effetto di un **agonista puro** in presenza di concentrazioni crescenti di un **antagonista competitivo**



- La curva concentrazione-effetto si sposta progressivamente verso destra → riduzione della **potenza** dell'agonista puro.
- Non si osserva variazione della risposta massimale (**efficacia**) dell'agonista.

Antagonismo non competitivo

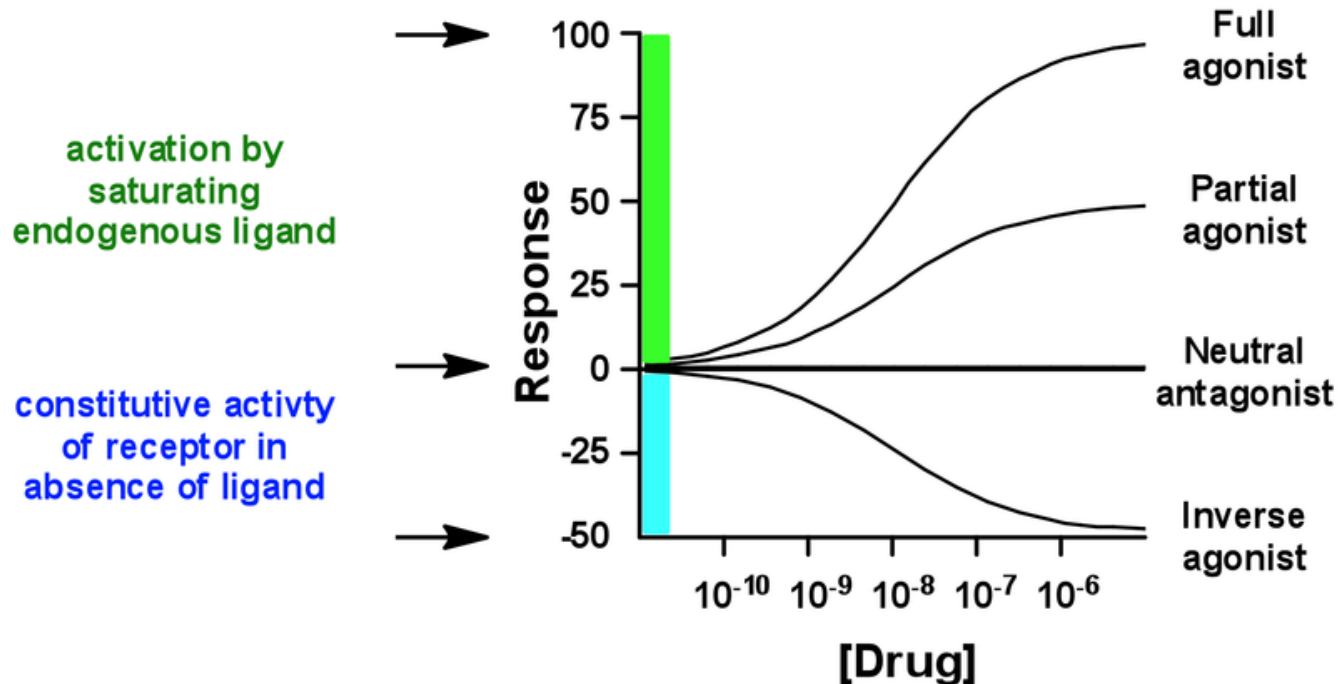
Curve concentrazione-effetto di un **agonista puro** in presenza di concentrazioni crescenti di un **antagonista non competitivo**



- Si osserva riduzione della risposta massimale (**efficacia**) dell'agonista.
- Non si osserva alcuna variazione nella **potenza** dell'agonista puro.

Agonismo inverso

- Un agonista inverso induce una risposta farmacologica opposta a quella dell' agonista.
- Prerequisito è la presenza di **recettori costitutivamente attivati** (livello basale o intrinseco)
- Un agonista inverso riduce l'attività recettoriale sotto i livelli basali



Desensibilizzazione

Ripetute esposizioni di un recettore ad un agonista possono portare a una riduzione della risposta, attraverso:

- riduzione dell'affinità del recettore per l'agonista
- riduzione del numero di recettori (down-regulation)
- riduzione della capacità del recettore di attivare la trasduzione del segnale

Saranno necessarie concentrazioni crescenti di farmaco per evocare la stessa risposta

Ipersensibilizzazione

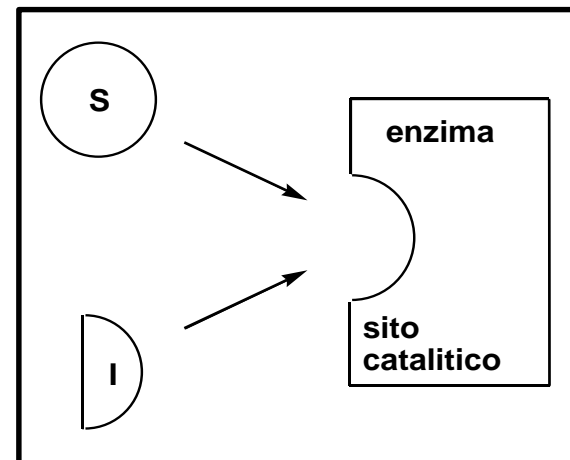
Il trattamento continuativo con un antagonista può determinare un aumento della sensibilità del recettore nell'evocare la risposta, o determina un aumento del numero dei recettori (up-regulation).

Inibizione Enzimatica

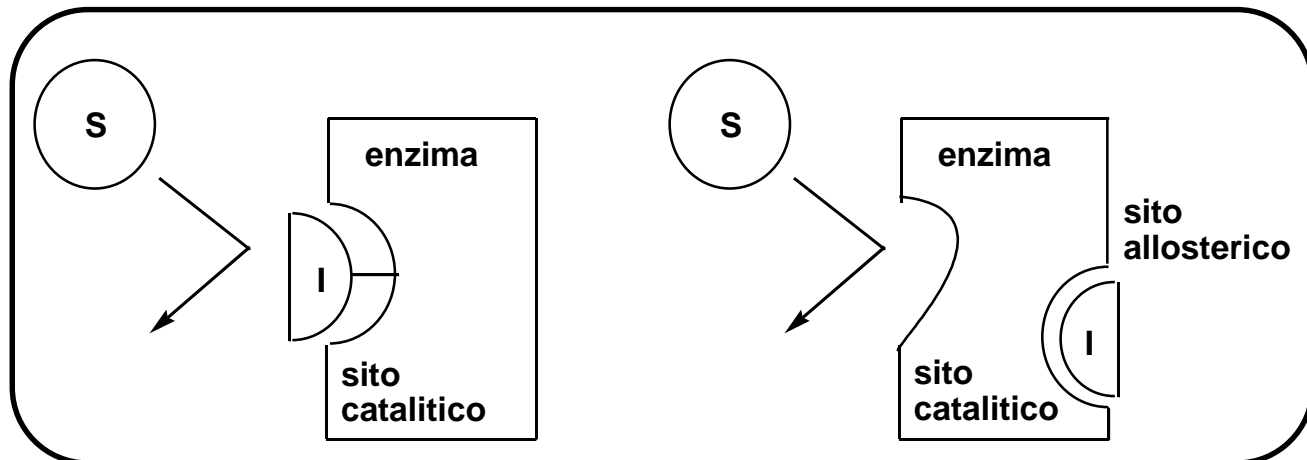
Numerosi farmaci agiscono inibendo uno specifico enzima

L'inibizione enzimatica può essere di tipo:

- **competitivo** (substrato ed inibitore competono per lo stesso sito catalitico)
- **non competitivo**:
 - **inibizione “suicida”**: l'inibitore si lega irreversibilmente al sito catalitico instaurando legami covalenti. L'enzima va rigenerato o re-sintetizzato.
 - **inibizione allosterica**: l'inibitore può legarsi ad un sito “allosterico” ed indurre un cambio conformazionale nel sito catalitico.



Inibizione competitiva

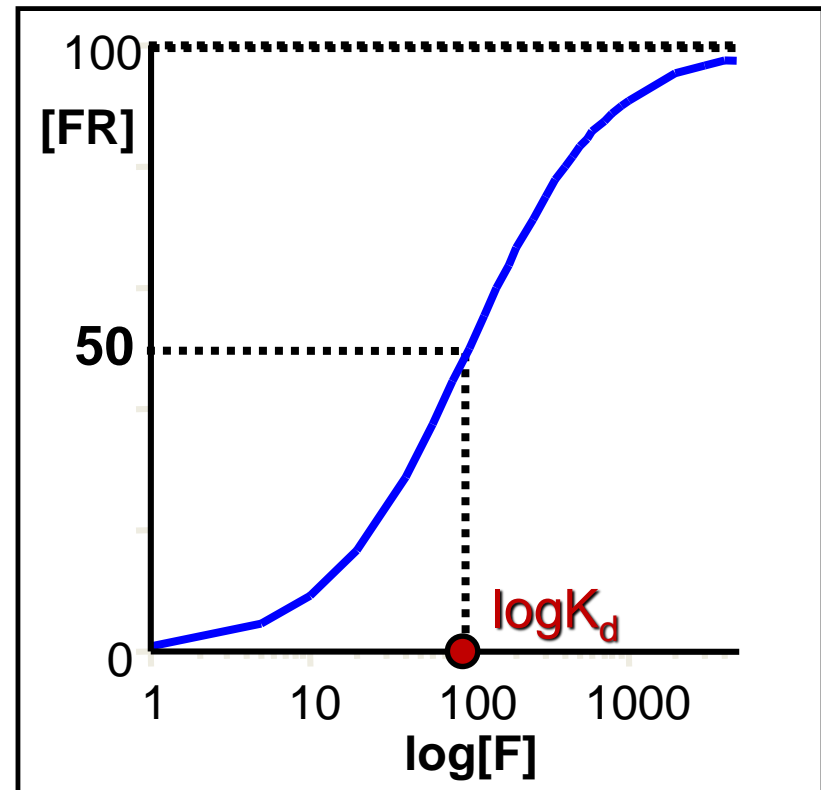


Inibizione suicida

Inibizione allosterica

Saggi di binding: K_d

- Nei saggi di binding ad una dispersione del recettore si aggiungono concentrazioni crescenti di **una soluzione del farmaco radiomarcato**.
- Dopo un certo periodo di incubazione (necessario per il raggiungimento dell'equilibrio) **la frazione di farmaco legato e non legato saranno separate** per microfiltrazione e dosate.
- Riportando in ascisse il logaritmo della concentrazione di farmaco e in ordinate la concentrazione del complesso farmaco-recettore si ottiene una curva semilogaritmica.
- L'ascissa del punto di flesso della curva specifico corrisponde al logaritmo della costante di dissociazione (**$\log K_d$**).

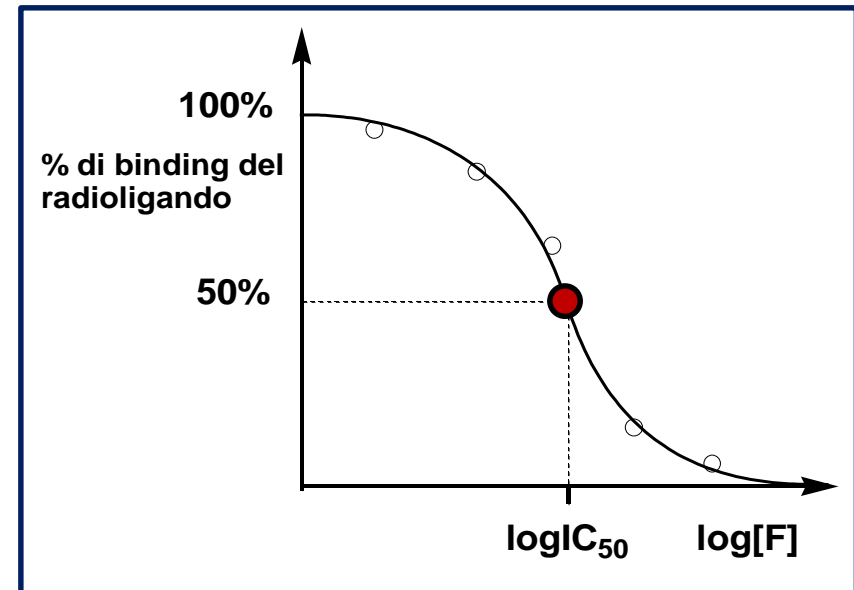


I saggi di binding: IC_{50}

Se il farmaco che si vuole saggiare non è disponibile come composto radiomarcato, il saggio di binding si effettua per “spiazzamento”.

Pertanto, si impiega un radioligando (**L**) di cui è nota la K_d nei confronti del recettore.

Alla preparazione contenente il complesso **LR** si aggiunge quantità crescenti di **F** in modo che si instauri il seguente equilibrio:



L'ascissa corrispondente al punto di flesso costituisce il $\log IC_{50}$ (conc. di F che inibisce il legame del 50% di radioligando al recettore).
Minore è il valore di IC_{50} , maggiore è la potenza del farmaco.

FARMACOCINETICA

Farmacocinetica

Per poter ottenere la **RISPOSTA BIOLOGICA** è necessario che il farmaco giunga al sito d'azione in **concentrazioni adeguate**

La farmacocinetica analizza quantitativamente e qualitativamente i fenomeni di:

- **Assorbimento (A)**
- **Distribuzione (D)**
- **Metabolismo (M) o Biotrasformazione**
- **Eliminazione (E)**

che regolano la concentrazione di farmaco nei tessuti bersaglio.

Inoltre, questa branca della farmacologia si occupa dello studio dei fenomeni di **Tossicità (T)** causati dai farmaci

Assorbimento

Definizione: passaggio del principio attivo di un farmaco dal sito di somministrazione al torrente circolatorio.

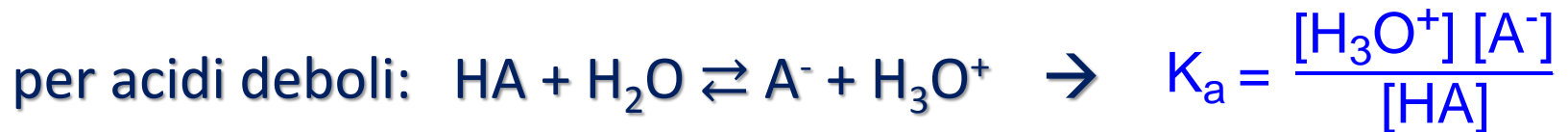
È fortemente influenzato da:

- **Proprietà chimico-fisiche del farmaco:**
 - Comportamento acido-base
 - Solubilità
 - Velocità di dissoluzione
 - Lipofilia
 - Dimensione molecolare
- **Via di somministrazione**

Comportamento acido-base

- Numerosi farmaci si comportano come **acidi** o come **basi deboli** in soluzione acquosa.
- Il pH di una soluzione ottenuta sciogliendo un acido o una base debole in acqua dipende dalla concentrazione del soluto e dalla sua costante di equilibrio acido-base.

Equilibri di ionizzazione:



Comportamento acido-base

- Spesso un farmaco è disciolto in una **soluzione tampone**
- In tale sistema, il rapporto tra la concentrazione della specie ionizzata e la concentrazione della specie neutra del soluto viene calcolata con l'equazione di Henderson-Hasselbach:

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

per gli acidi

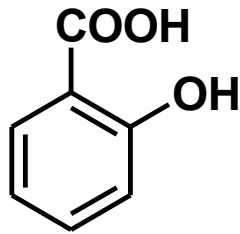
$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]}$$

per le basi

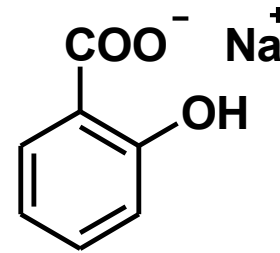
- Per gli acidi deboli la % di forma ionizzata cresce all'aumentare del pH e diminuisce con esso.
- Per le basi deboli la % di forma ionizzata diminuisce all'aumentare del pH e cresce alla sua diminuzione

Solubilità

- La solubilità (**S**) di una sostanza in un determinato solvente (acqua nei sistemi biologici) equivale alla sua concentrazione molare nella corrispondente soluzione satura.
- La solubilità (**S**) in acqua di un acido o di una base debole dipende dal pH del mezzo in cui si trova:
 - la solubilità degli acidi deboli aumenta con l'aumentare del pH
 - la solubilità delle basi deboli aumenta con il diminuire del pH



Acido Salicilico



Salicilato sodico

- I farmaci con funzioni acide o basiche sono spesso adoperati come sali (es. COO⁻Na⁺, SO₃⁻K⁺, NH₃⁺Cl⁻, N(CH₃)₂H⁺Br⁻)

Velocità di dissoluzione

Indica la quantità di soluto che si scioglie nell'unità di tempo

- E' governata dalla **legge di Noyes-Whitney**:

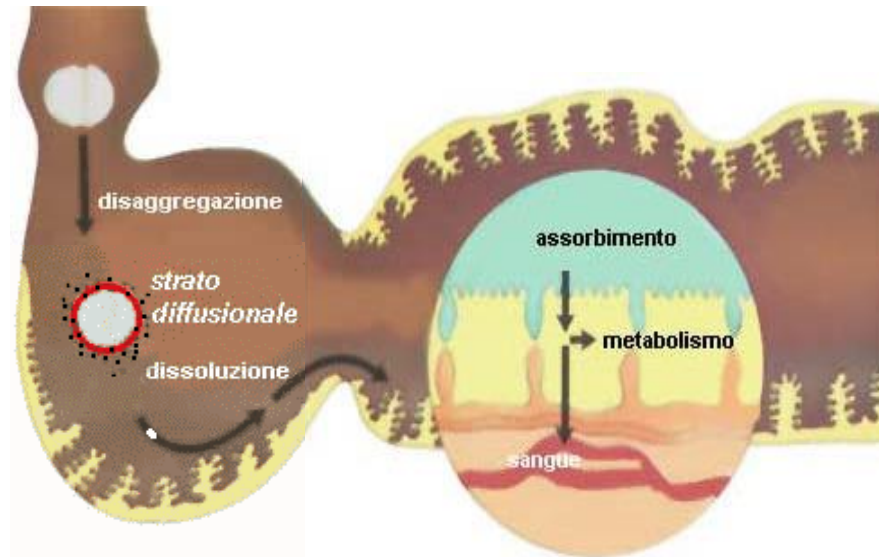
$$V_t = K \cdot A \cdot (S - C_t)$$

- V_t è la velocità di dissoluzione al tempo t
 - S è la solubilità
 - C_t è la concentrazione del soluto nella soluzione al tempo t
 - K è una costante che dipende da soluto, solvente e temperatura
 - A è l'area superficiale del solido
- Se il soluto viene continuamente allontanato dall'equilibrio, C_t diviene trascurabile rispetto a S e l'equazione diventa:

$$V_t = K \cdot A \cdot S$$

Velocità di dissoluzione

- In base alla legge di Noyes-Whitney, la velocità di dissoluzione è proporzionale alla solubilità e all'area superficiale del solido
- Una rapida dissoluzione del farmaco è ottenibile utilizzando polveri finemente suddivise, cioè con elevata superficie specifica (area superficiale/peso)
- Solubilità e velocità di dissoluzione del farmaco ne condizionano la scelta delle **vie di somministrazione** e la **biodisponibilità**



Lipofilia

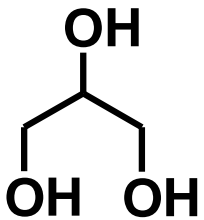
- La lipofilia di una sostanza descrive la sua tendenza a sciogliersi in un solvente apolare piuttosto che in acqua
- Viene di solito espressa come logaritmo decimale del suo coefficiente di ripartizione in un sistema n-ottanolo/acqua: logP

$$\log P = \frac{[\text{farmaco}]_{\text{n-ottanolo}}}{[\text{farmaco}]_{\text{acqua}}}$$

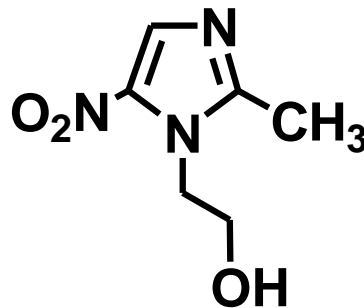
- **Il logP aumenta con il volume molecolare e diminuisce col numero di gruppi funzionali polari**
- Per acidi e basi deboli la ripartizione è espressa dal coefficiente di distribuzione D o, più frequentemente, dal $\log D$ che tiene conto dell'equilibrio acido-base ad un determinato valore di pH

Lipofilia

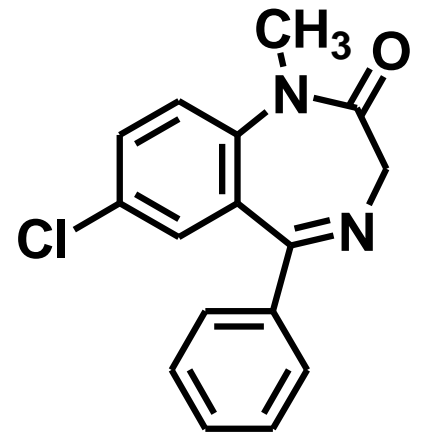
- In base al valore di logP possiamo classificare i composti in tre categorie:
 - 1) idrofobici o lipofili o apolari, con $\log P > 0$
 - 2) idrofili o polari, con $\log P < 0$
 - 3) di media polarità, con $\log P$ intorno a 0



Glicerina
 $\log P = -2,42$



Metronidazolo
 $\log P = -0,02$



Diazepam
 $\log P = 2,99$

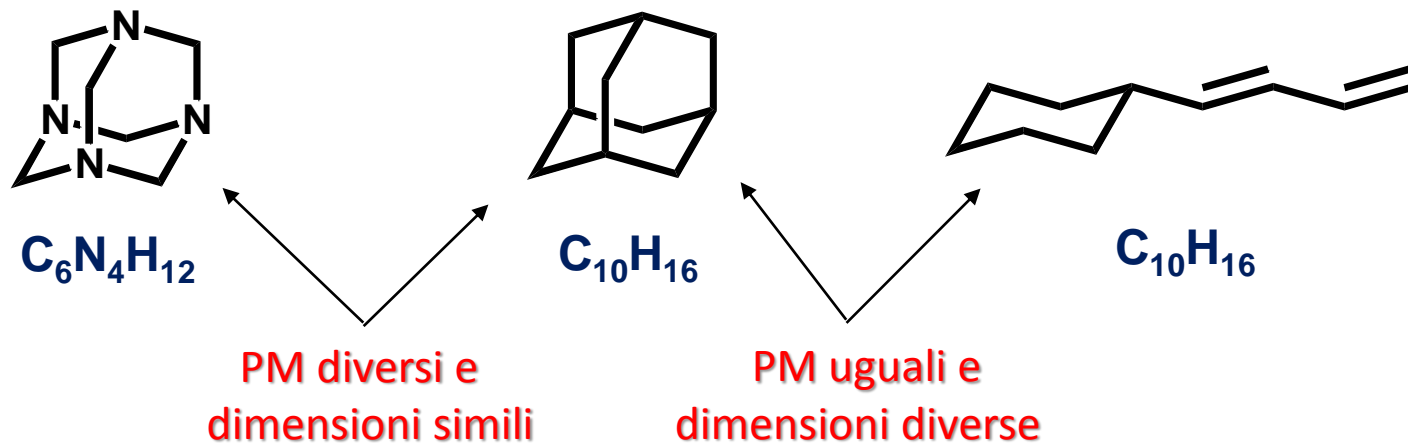
Lipofilia

Contributo alla variazione di lipofilia ($\log P$) di una molecola da parte di alcuni gruppi funzionali espressa come **costante idrofobica π**

Sostituente	π Aromatico	π Alifatico	Correzioni	$\Delta\pi$
			Ramificazioni:	
F	0.14	-0.17	1) Su un atomo di C	-0.20
Cl	0.71	0.39	2) di gruppi funzionali	-0.20
Br	0.86	0.60		
I	1.12	1.00	Doppio legame	-0.30
OH	-0.67	-1.16	«Ripiegamento»	-0.60
OCH ₃	-0.02	-0.47	Legame idrogeno	0.65
SCH ₃	0.61	0.45	Condensazione di sistemi anellari	-0.20
CN	-0.57	-0.84		
COOH	-0.28	-0.67		
COOCH ₃	-0.01	-0.27		
COCH ₃	-0.55	-0.71		
NH ₂	-1.23	-1.19		
N(CH ₃) ₂	-0.28	-0.85		
NO ₂	-0.28	-0.85		
CH ₃	0.56	0.50		

Dimensione Molecolare

- Il **PM** è frequentemente adoperato per descrivere in modo approssimato **la dimensione molecolare di un farmaco**

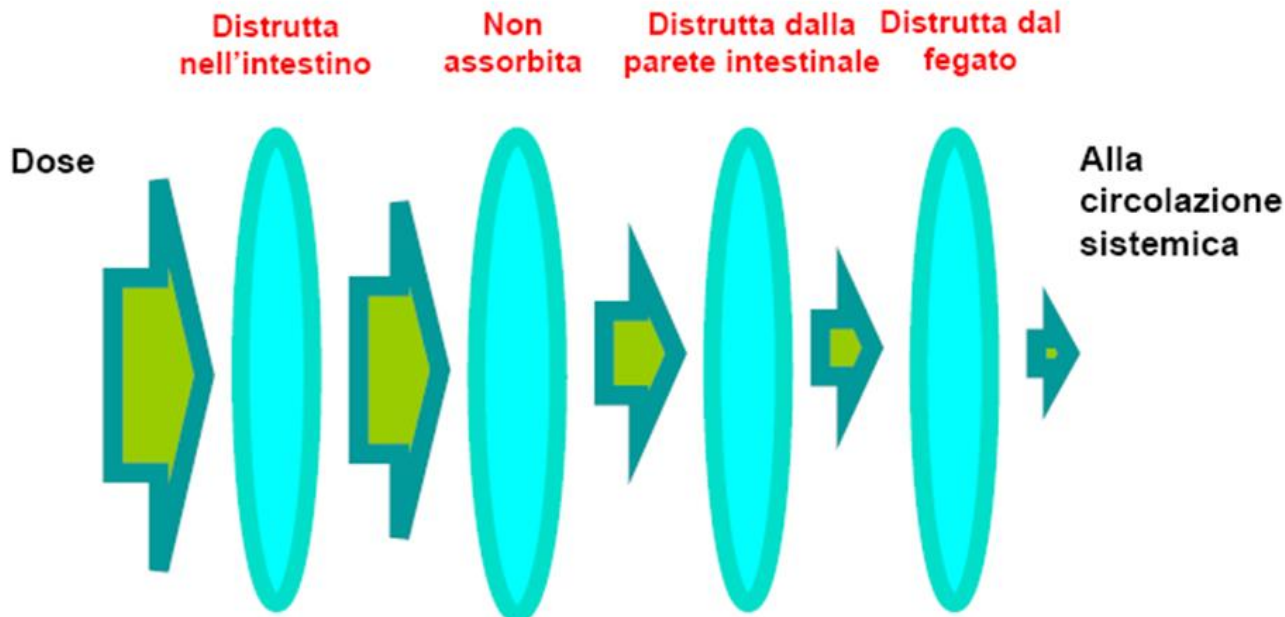


- Questa proprietà fisica **governa la diffusione dei farmaci attraverso le membrane cellulari**
- In particolare, minore è la dimensione molecolare di un farmaco, maggiore sarà la sua velocità di diffusione

Biodisponibilità

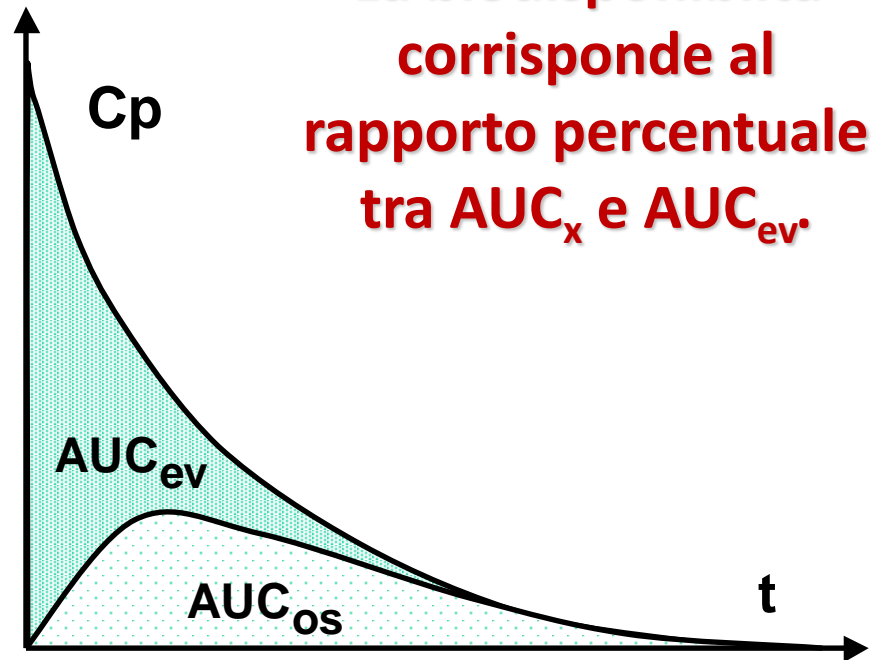
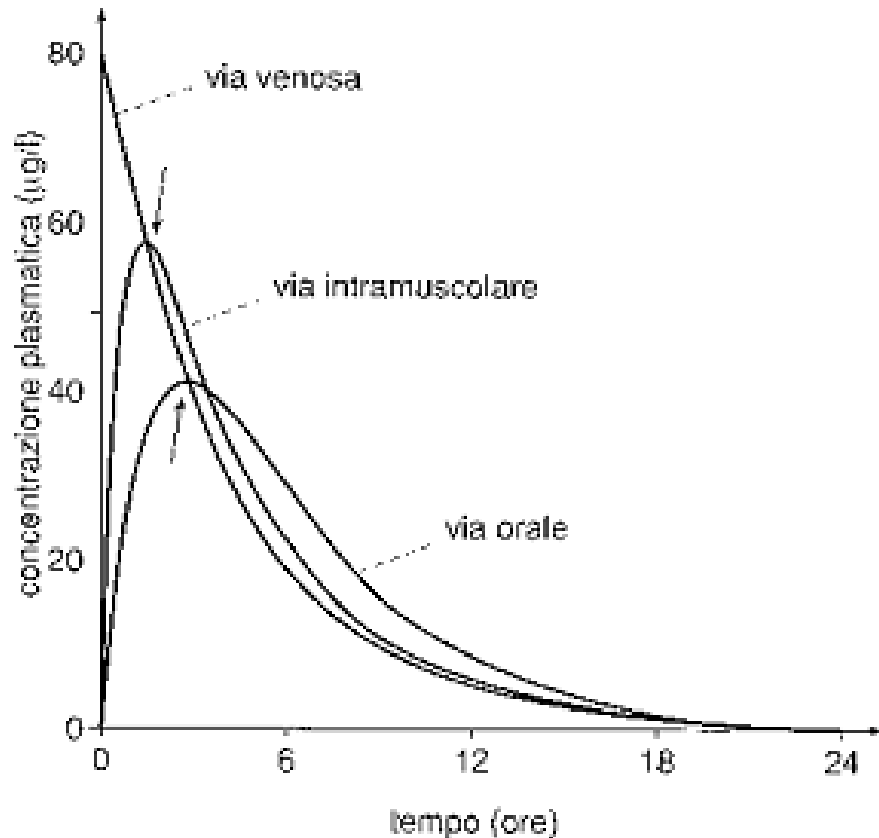
La **biodisponibilità** è la quota (espressa in %) di farmaco che raggiunge imm modificata la circolazione sistemica.

Dipende dalla via di somministrazione → per via endovenosa è del 100% perché l'intera dose di farmaco è immessa direttamente nel circolo sistemico.



Biodisponibilità

Per determinare la biodisponibilità per una data via di somm. si confrontano le **curve di livello plasmatico** che rappresentano la **concentrazione plasmatica (C_p)** del farmaco in funzione del **tempo (t)**.



La biodisponibilità
corrisponde al
rapporto percentuale
tra AUC_x e AUC_{ev} .

*La somministrazione ev. si riferisce al bolo (dose di attacco) endovenoso

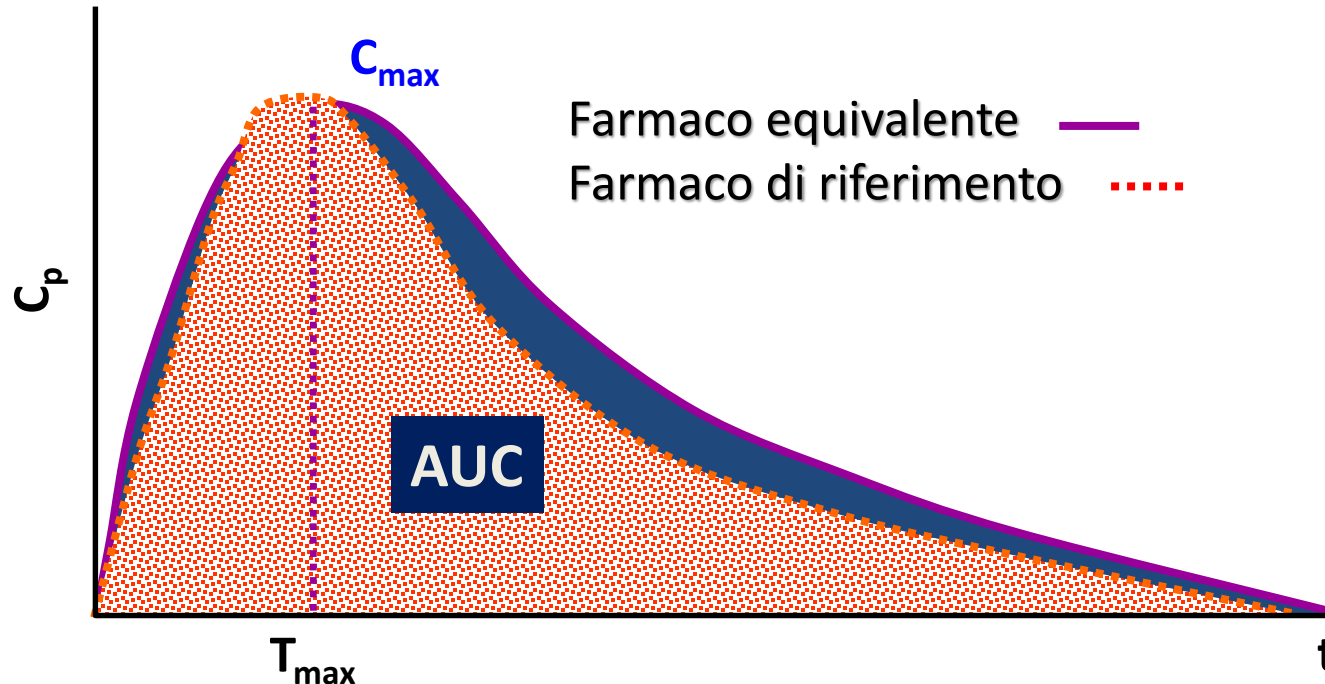
Biodisponibilità

La biodisponibilità è influenzata dai seguenti fattori:

- lipofilia e dimensione molecolare
- forma farmaceutica ed eccipienti
- suscettibilità alla degradazione chimica ed enzimatica
- **effetto di primo passaggio**
- suscettibilità all'efflusso a livello intestinale (**glicoproteina P**)
- interazioni tra farmaci e con alimenti
- età
- patologie

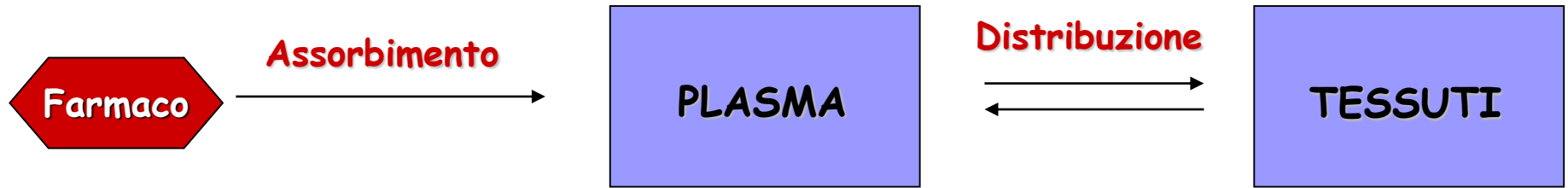
Bioequivalenza

- Due medicinali si dicono farmaceuticamente equivalenti se condividono principio attivo, dose, forma farmaceutica e via di somministrazione.
- Due medicinali farmaceuticamente equivalenti sono definiti bioequivalenti se la loro somministrazione produce curve di livello plasmatico sovrapponibili (**differenze in C_{max} e AUC < 20%**)



Distribuzione

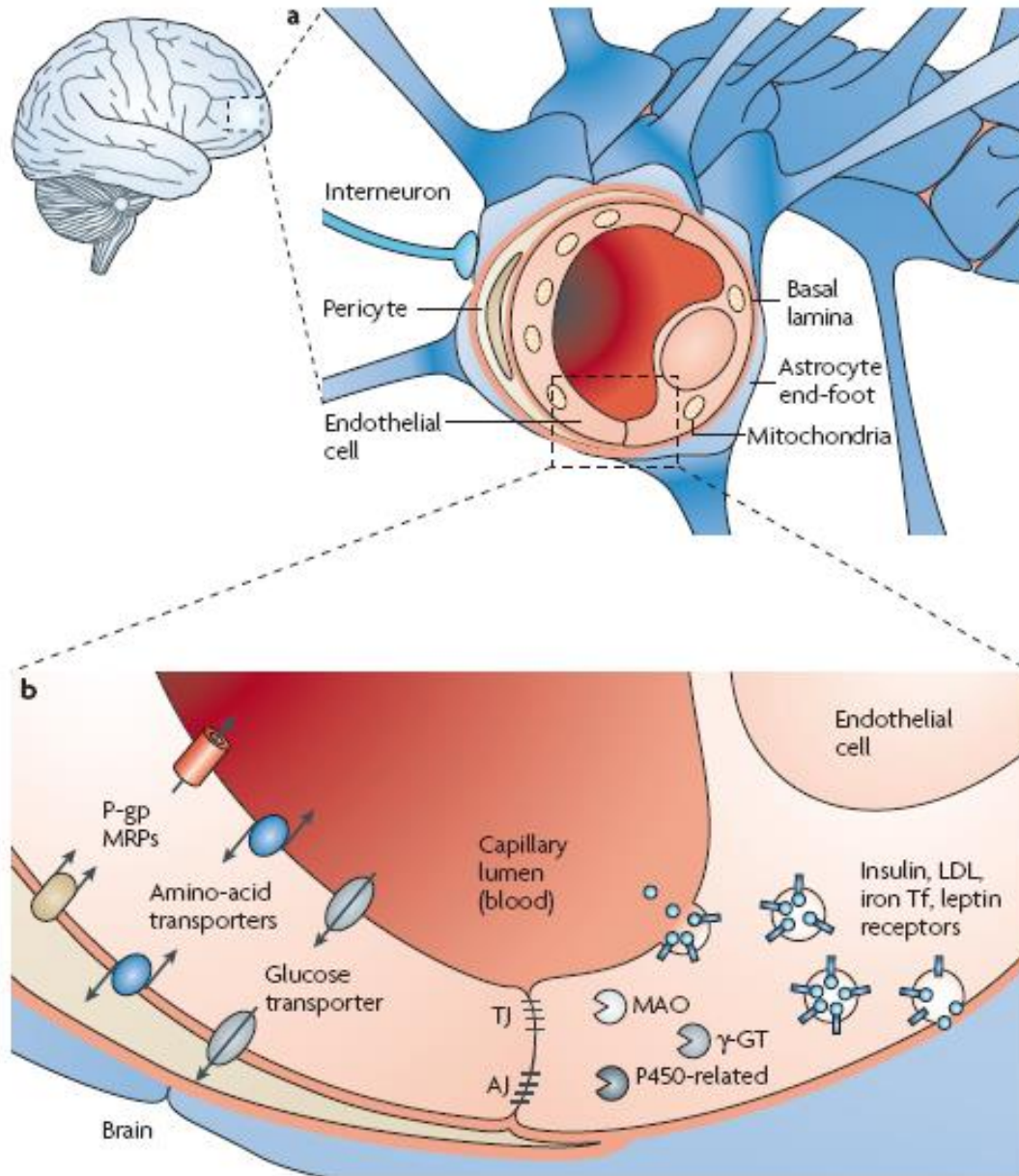
È il processo di trasferimento del farmaco dal circolo ematico ai tessuti.



Le modalità e l'entità di tale fenomeno dipendono da:

- Caratteristiche anatomico-fisiologiche del tessuto:
 - grado di vascolarizzazione
 - permeabilità dei capillari
 - temperatura
- Proprietà chimico-fisiche del farmaco:
 - lipofilia
 - comportamento acido-base
 - dimensioni molecolari
 - **grado di legame con le proteine plasmatiche**

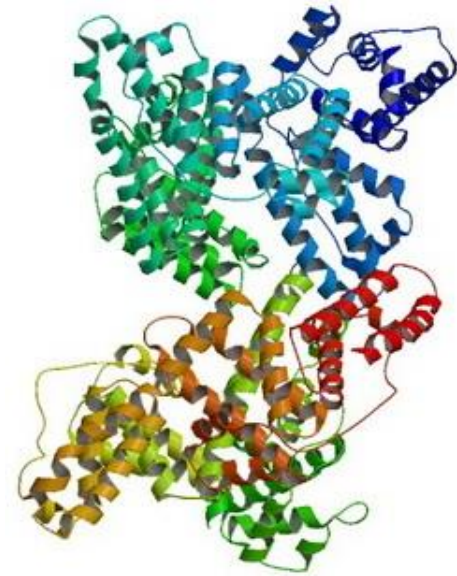
Barriera Emato-encefalica



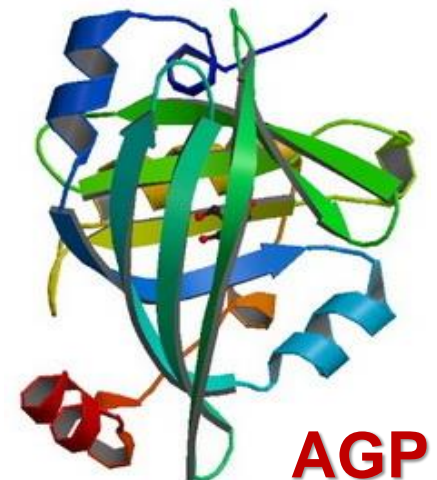
Le proteine plasmatiche

Tutti i farmaci si legano in misura variabile alle proteine plasmatiche **albumina** e **alfa 1-glicoproteina acida (AGP)**. In particolare:

- I **farmaci acidi** si legano alla **albumina** occupando **siti di legame “di tipo I”** (es. warfarin).
- I **farmaci lipofili e neutri** a pH fisiologico si legano all'**albumina** occupando i **siti di legame “di tipo II”** (es. diazepam).
- I **farmaci basici** (es. clorpromazina) si legano preferenzialmente all'**AGP**.



Albumina



AGP

Le proteine plasmatiche

- L'interazione con le proteine plasmatiche è il fattore che influenza maggiormente la distribuzione di un farmaco.
- Se il farmaco si lega ad una proteina plasmatica, esso rimane confinato nel plasma (basso V_d), secondo l'equilibrio:



Interazione in fase di distribuzione

- In base a tale equilibrio, due o più farmaci dotati di elevata affinità per una proteina plasmatica competono per il legame alla proteina.
- L'interazione tra farmaci che competono per una stessa proteina plasmatica assume **rilevanza clinica se il farmaco spiazzato è tossico a concentrazioni di poco superiori a quelle terapeutiche.**

Metabolismo

- Il metabolismo dei farmaci è la loro **trasformazione enzimatica** in uno o più derivati (metaboliti).
- Gli **enzimi** di biotrasformazione dei farmaci si trovano in:
 - **fegato**
 - mucosa intestinale
 - rene
 - sistema nervoso centrale e periferico
 - polmoni
 - cute
 - sangue
- Insieme con l'escrezione contribuisce ad eliminare il farmaco dall'organismo.



Reazioni di Biotrasformazione

Le biotrasformazioni sono classificabili in **due categorie**:

- 1. reazioni di funzionalizzazione o di fase I**, che consistono nell'introduzione o nella modificazione di un gruppo funzionale:
 - **ossidazione** (soprattutto ad opera del sistema **CYP450**)
 - **riduzione**
 - **idrolisi**
- 2. reazioni di coniugazione o di fase II**, che consistono nell'aggiunta di un residuo di acido glucuronico, solfato, acetile, metile, etc. ad un gruppo funzionale (principalmente OH, SH, NH₂, COOH) per formare un estere, un'amide, un etere, etc.

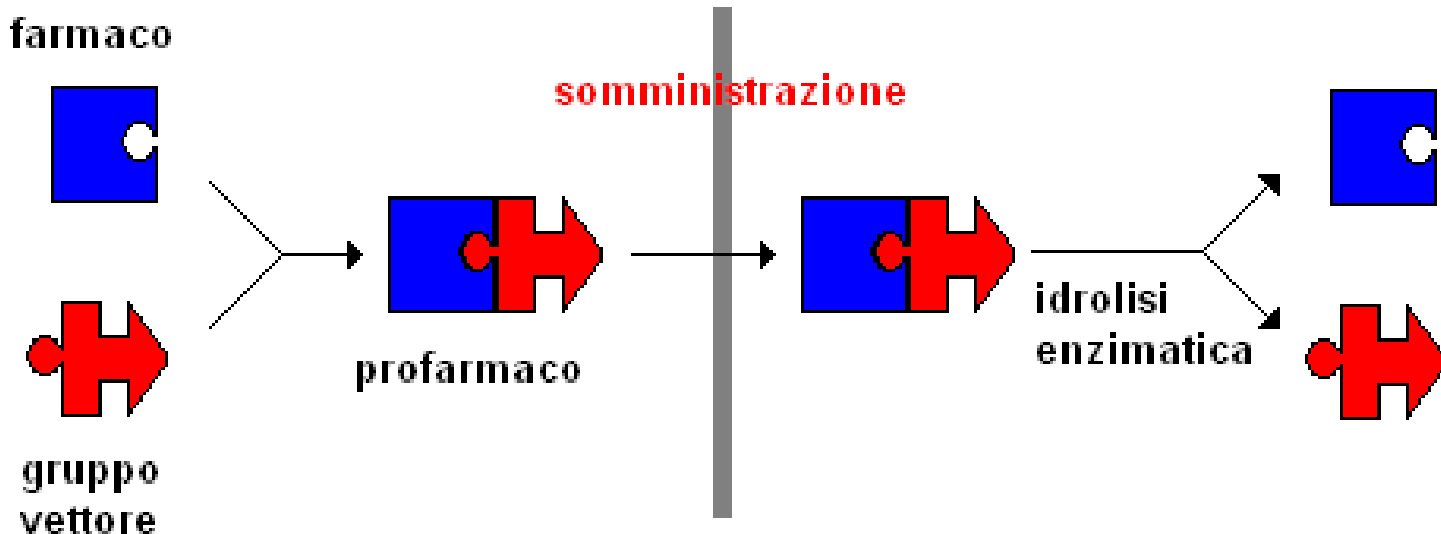
I **prodotti** di queste reazioni, in genere **più idrofili** dei farmaci precursori (specialmente **glucuronidi e solfati**), sono **escreti rapidamente per via renale**.

Metabolismo

I metaboliti possono essere:

- Farmacologicamente inerti
- Farmacologicamente attivi (anche più del farmaco originario)
- Tossici

Talvolta la sostanza somministrata è farmacologicamente inattiva e funge da **“profarmaco”** liberando in vivo un metabolita farmacologicamente attivo al quale è demandata l'azione terapeutica.



Metabolismo

Il tasso di metabolizzazione di un farmaco dipende da:

- **similarità** esistente tra la struttura del farmaco stesso e quella dei rispettivi **substrati endogeni**
- **variabili genotipiche, fenotipiche e fisiopatologiche** (età, malattie del fegato) che controllano i livelli dei vari enzimi nell'organismo.
- interazioni con altri farmaci e/o alimenti, attraverso meccanismi di **induzione** o **inibizione** enzimatica

Gli «**induttori enzimatici**» sono sostanze che **incrementano la trascrizione dei geni** che codificano per la sintesi degli enzimi preposti alla biotrasformazione accelerando l'eliminazione del substrato (es. Rifampicina, induttore del CYP450)

Gli «**inibitori enzimatici**» sono sostanze che **si legano** con alta affinità ad un enzima **spiazzando il farmaco substrato e rallentando la sua metabolizzazione** (es. Claritromicina, induttore del CYP450)