

# FARMACOCINETICA della EROINA e dei suoi METABOLITI

RENATO URSO

*Dipartimento di Farmacologia "G. Segre", Università di Siena  
Centro Studi sulle Dipendenze Patologiche, Farmacovigilanza Toscana (Area Vasta Sud)*

\* I'm fine with my help



mental  
addiction  
treatment  
ERROIN  
DIAGNOSTIC  
DRUGSUSEABUSE  
SUBSTANCE  
MENTAL  
disorders  
CONFUSE  
CONTROL  
public  
ABUSE  
MYSELF  
HEALTH  
alcohol  
PROHIBITION  
SOCIAL  
cocaine  
CRACK  
ASSOCIATION  
MENTAL  
problems  
pharmacy  
DRUGSUSEABUSE  
SUBSTANCE  
ILLEGAL  
control  
DRUGSUSEABUSE  
addiction  
DEPENDENCE  
MYSELF  
ABUSE  
MYSELF  
DEPENDENCE  
SOCIAL  
MYSELF  
ecstasy  
LEGAL  
related  
death  
LEGAL  
problems  
DEPENDENCE  
MYSELF  
SOCIAL  
pharmacy  
MYSELF  
MENTAL  
DRUGSUSEABUSE  
SOCIAL  
DRUGSUSEABUSE

\* I'm fine with my help

# Farmacocinetica della eroina e dei suoi metaboliti

R. Urso

Dipartimento di Farmacologia Giorgio Segre

Università di Siena

Centro Studi sulle Dipendenze Patologiche

Farmacovigilanza Toscana (Area Vasta Sud Est)

# Indice

<b>1</b>	<b>Introduzione</b>	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>Proprietà dell'eroina e dei suoi metaboliti</b>	<b>7</b>
2.1	Metabolismo dell'eroina in vivo . . . . .	8
2.2	Gli enzimi coinvolti nel metabolismo dell'eroina . . . . .	10
<b>3</b>	<b>Farmacocinetica dell'eroina e dei suoi metaboliti</b>	<b>10</b>
3.1	Modelli compartimentali per descrivere la cinetica dell'eroina .	13
3.2	Stima dei parametri farmacocinetici dell'eroina e dei suoi metaboliti . . . . .	20
<b>4</b>	<b>Simulazioni</b>	<b>24</b>
4.1	Effetto della ridotta capacità di glucuronizzazione sulla cinetica di morfina e suoi glucuronidi . . . . .	25
4.2	Effetto della ridotta capacità di eliminazione renale sulla cinetica di morfina e suoi metaboliti . . . . .	27
4.3	Dosi ripetute in soggetti normali e soggetti con ridotta glucuronizzazione . . . . .	27
4.4	Dosi ripetute in soggetti normali e soggetti con ridotta eliminazione renale . . . . .	29
<b>5</b>	<b>Conclusioni</b>	<b>37</b>

## Elenco delle figure

1	Sintesi dell'eroina per acetilazione della morfina . . . . .	8
2	Metabolismo dell'eroina in vivo . . . . .	9
3	Concentrazioni plasmatiche di eroina, 6-monoacetil-morfina e morfina dopo somministrazione di 20 mg ev di eroina. A: cinetica fino a 12 ore; B: cinetica nelle prime 2 ore . . . . .	11
4	Concentrazioni plasmatiche della morfina e dei suoi glucuronidi dopo somministrazione di 5.64 mg ev di morfina. . . . .	12
5	Concentrazioni plasmatiche di M6G dopo somministrazione di morfina o di M6G per via endovenosa (concentrazioni normalizzate per dose). . . . .	13
6	Rappresentazione grafica di un modello utile per la descrizione della cinetica di eroina e dei suoi metaboliti: monoacetilmorfina (6-AM), morfina e suoi glucuronidi (MG6, MG3) . . . . .	14
7	Rappresentazione grafica del modello compartimentale per la cinetica di morfina e dei suoi metaboliti. A: dopo somministrazione ev di morfina; B: dopo somministrazione ev di M6G . . . . .	18
8	Rappresentazione grafica del modello compartimentale per la cinetica di eroina e dei suoi metaboliti dopo somministrazione ev di eroina . . . . .	19
9	Concentrazioni plasmatiche di morfina e dei suoi glucuronidi M6g e M3G dopo somministrazione ev di 5.64 mg di morfina. . . . .	22
10	Concentrazioni plasmatiche di eroina e 6-monoacetil-morfina (6-AM) dopo somministrazione di 20 mg ev di eroina. . . . .	22
11	Concentrazioni plasmatiche di morfina e suoi glucuronidi M6G e M3G dopo somministrazione di 20 mg ev di eroina . . . . .	23
12	Quantità escrete nelle urine di 6-monoacetil-morfina (6-AM), morfina e suoi glucuronidi, M6G e M3G, dopo somministrazione di 20 mg ev di eroina . . . . .	23
13	Ridotto metabolismo. Livelli plasmatici di morfina dopo somministrazione di 5.64 mg ev di morfina. Le cinque curve sono state ottenute riducendo progressivamente i valori dei parametri $k(2,1)$ e $k(1,2)$ nel seguente ordine: (0.0167 , 0.071) valori iniziali; (0.0125, 0.0532); (0.0084, 0.0355); (0.0041, 0.0178); (0.00167, 0.0071) rispettivamente. . . . .	25

14	Ridotto metabolismo. Livelli plasmatici di M6G dopo somministrazione di 5.64 mg ev di morfina. Le cinque curve sono state ottenute riducendo progressivamente i valori dei parametri $k(2,1)$ e $k(1,2)$ nel seguente ordine: (0.0167 , 0.071) valori iniziali; (0.0125, 0.0532); (0.0084, 0.0355); (0.0041, 0.0178); (0.00167, 0.0071) rispettivamente. . . . .	26
15	Ridotto metabolismo. Livelli plasmatici di M3G dopo somministrazione di 5.64 mg ev di morfina. Le cinque curve sono state ottenute riducendo progressivamente i valori dei parametri $k(2,1)$ e $k(1,2)$ nel seguente ordine: (0.0167 , 0.071) valori iniziali; (0.0125, 0.0532); (0.0084, 0.0355); (0.0041, 0.0178); (0.00167, 0.0071) rispettivamente. . . . .	26
16	Ridotta funzionalità renale. Livelli plasmatici di morfina dopo somministrazione di 5.64 mg ev di morfina. Le cinque curve sono state ottenute riducendo progressivamente i valori dei parametri $k(4,1)$ , $k(5,2)$ e $k(6,3)$ nel seguente ordine: (0.018, 0.0023, 0.0026) valori iniziali; (0.0135, 0.00173, 0.00195); (0.0090,0.00115, 0.00130); (0.0045, 0.00058, 0.00065); (0.0018, 0.00023, 0.00026) rispettivamente. . . . .	28
17	Ridotta funzionalità renale. Livelli plasmatici di M6G dopo somministrazione di 5.64 mg ev di morfina. Le cinque curve sono state ottenute riducendo progressivamente i valori dei parametri $k(4,1)$ , $k(5,2)$ e $k(6,3)$ nel seguente ordine: (0.018, 0.0023, 0.0026) valori iniziali; (0.0135, 0.00173, 0.00195); (0.0090,0.00115, 0.00130); (0.0045, 0.00058, 0.00065); (0.0018, 0.00023, 0.00026) rispettivamente. . . . .	28
18	Ridotta funzionalità renale. Livelli plasmatici di M3G dopo somministrazione di 5.64 mg ev di morfina. Le cinque curve sono state ottenute riducendo progressivamente i valori dei parametri $k(4,1)$ , $k(5,2)$ e $k(6,3)$ nel seguente ordine: (0.018, 0.0023, 0.0026) valori iniziali; (0.0135, 0.00173, 0.00195); (0.0090,0.00115, 0.00130); (0.0045, 0.00058, 0.00065); (0.0018, 0.00023, 0.00026) rispettivamente. . . . .	29
19	Ridotto metabolismo. Somministrazione ev di 5.64 mg di morfina ogni 12 ore: livelli plasmatici di morfina dopo la prima e l'ultima dose (ss). Le curve sono state per i seguenti valori dei parametri $k(2,1)$ e $k(1,2)$ : (0.0167 , 0.071) valori iniziali (A) e (0.00167, 0.0071) (B) rispettivamente. . . . .	31

20	Ridotto metabolismo. Somministrazione ev di 5.64 mg di morfina ogni 12 ore: livelli plasmatici di M6G dopo la prima e l'ultima dose (ss). Le curve sono state ottenute per i seguenti valori dei parametri $k(2,1)$ e $k(1,2)$ : (0.0167 , 0.071) valori iniziali (A) e (0.00167, 0.0071) (B) rispettivamente. . . . .	32
21	Ridotto metabolismo. Somministrazione ev di 5.64 mg di morfina ogni 12 ore: livelli plasmatici di M3G dopo la prima e l'ultima dose (ss). Le curve sono state ottenute per i seguenti valori dei parametri $k(2,1)$ e $k(1,2)$ : (0.0167 , 0.071) valori iniziali (A) e (0.00167, 0.0071) (B) rispettivamente. . . . .	33
22	Ridotta funzionalità renale. Somministrazione ev di 5.64 mg di morfina ogni 12 ore: livelli plasmatici di morfina dopo la prima e l'ultima dose (ss). Le curve sono state ottenute per i seguenti valori dei parametri $k(4,1)$ , $k(5,2)$ e $k(6,3)$ : (0.018, 0.0023, 0.0026) valori iniziali (A) e (0.0018, 0.00023, 0.00026) (B) rispettivamente. . . . .	34
23	Ridotta funzionalità renale. Somministrazione ev di 5.64 mg di morfina ogni 12 ore: livelli plasmatici di M6G dopo la prima e l'ultima dose (ss). Le curve sono state ottenute per i seguenti valori dei parametri $k(4,1)$ , $k(5,2)$ e $k(6,3)$ : (0.018, 0.0023, 0.0026) valori iniziali (A) e (0.0018, 0.00023, 0.00026) (B) rispettivamente. . . . .	35
24	Ridotta funzionalità renale. Somministrazione ev di 5.64 mg di morfina ogni 12 ore: livelli plasmatici di M3G dopo la prima e l'ultima dose (ss). Le curve sono state ottenute per i seguenti valori dei parametri $k(4,1)$ , $k(5,2)$ e $k(6,3)$ : (0.018, 0.0023, 0.0026) valori iniziali (A) e (0.0018, 0.00023, 0.00026) (B) rispettivamente. . . . .	36

## Elenco delle tabelle

1	Lista dei parametri del modello compartimentale . . . . .	20
2	Parametri farmacocinetici di eroina e suoi metaboliti . . . . .	24



## 1 Introduzione

L'eroina è un derivato semisintetico della morfina e un potente analgesico oppioide ed è la base per preparati che vengono utilizzate sia nella terapia contro il dolore sia per il trattamento della dipendenza cronica da eroina in pazienti che non rispondono ai trattamenti convenzionali quali il metadone e la buprenorfina.

Questi preparati sono usati nel Regno Unito, Svizzera e Olanda dopo fallimento delle terapie alternative e hanno dimostrato di ridurre in modo significativo la ricerca compulsiva della droga da parte di soggetti tossicodipendenti con conseguente miglioramento del loro stato fisico, dello stato mentale e del comportamento sociale [1, 2].

La cura prevede un periodo iniziale di aggiustamento personalizzato della dose di eroina che viene fatto in funzione della tolleranza e degli effetti osservati sul paziente, seguito dal trattamento vero e proprio che può durare anche anni. In questa seconda fase si possono verificare nei pazienti rapidi cambiamenti dei livelli medi di eroina circolante e dei suoi metaboliti attivi che possono indurre sia eventi avversi tossici che sindrome da astinenza.

Una causa importante di questi cambiamenti è l'interazione con altri farmaci, infatti è noto che i tossicodipendenti sono soggetti a rischio per molte patologie e quindi è alta la probabilità che assumano più farmaci contemporaneamente, per esempio antitubercolari, anti HIV, antidepressivi e neurolettici. In aggiunta, questi soggetti abusano anche di altre sostanze quali alcool, cocaina o benzodiazepine da strada che possono tutte interagire con l'eroina ed è alta la probabilità che siano affetti da disfunzioni renali o epatiche con possibile alterazione della capacità dell'organismo di eliminare i farmaci somministrati.

Queste osservazioni portano alla conclusione che è importante avere conoscenze approfondite delle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche dell'eroina e dei suoi metaboliti per essere in grado di predisporre un intervento terapeutico su basi razionali.

## 2 Proprietà dell'eroina e dei suoi metaboliti

L'eroina è stata sviluppata da A.C. Wright nel 1874 ed è stata commercializzata fin dal 1898 come farmaco antitosse e antitubercolare.

La sintesi avviene per acetilazione delle molecole di morfina che è un alcaloide naturale presente nel lattice di oppio estratto dal papavero insieme a molte altre sostanze quali la papaverina, la codeina, la noscapina e la tebaina.

La morfina viene utilizzata per il trattamento del dolore acuto e cronico e la

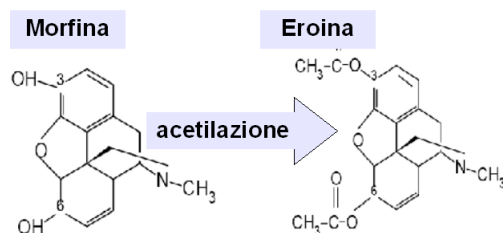


Figura 1: Sintesi dell'eroina per acetilazione della morfina

sua struttura chimica è riportata in Figura 1 insieme alla struttura dell'eroina.

L'aggiunta di esteri aumenta la lipofilità delle molecole, di conseguenza l'eroina riesce a passare la barriera emato-encefalica con maggiore facilità del suo precursore chimico con conseguente aumento dell'intensità e rapidità degli effetti.

In vivo l'eroina diventa a sua volta precursore della morfina e di altri metaboliti in parte ancora più attivi perchè i recettori degli oppioidi sono stereospecifici e l'eroina ha una affinità inferiore rispetto a metaboliti quali la 6 monoacetilmorfina (6MA), la stessa morfina e il suo 6-glucuronide (M6G). Per questo motivo l'eroina è spesso considerata un profarmaco cioè una molecola che agisce prevalentemente attraverso la formazione di prodotti metabolici attivi che si formano dopo la sua somministrazione.

A pH fisiologico l'eroina è mediamente ionizzata per circa il 60 %. Assumendo che in genere le membrane biologiche sono impermeabili alla parte ionizzata delle molecole, la quota disponibile ad attraversare le membrane è significativa ed è maggiore, per esempio, rispetto alla morfina che a pH fisiologico è ionizzata per più del 70 %.

Il legame reversibile all'albumina e ai globuli rossi è simile per eroina e morfina (20-40 %).

In soluzione acquosa e nel plasma l'eroina viene rapidamente idrolizzata e per aumentare la stabilità è necessario abbassare il pH fino a 3.5 – 5.2 e la temperatura sotto i 4°C [3, 4, 5].

## 2.1 Metabolismo dell'eroina in vivo

Nel plasma umano l'eroina è rapidamente idrolizzata a 6-monoacetil-morfina e quindi a morfina. Successivamente vengono coniugati i glucuronidi in posizione 3 e 6 della molecola di morfina (M3G e M6G rispettivamente).

Lo schema del percorso metabolico e dell'eliminazione dell'eroina con gli en-

zimi coinvolti nei vari passaggi è riportato in Figura 2.  
 M3G é prevalente su M6G infatti solo il 13 % della morfina viene convertita

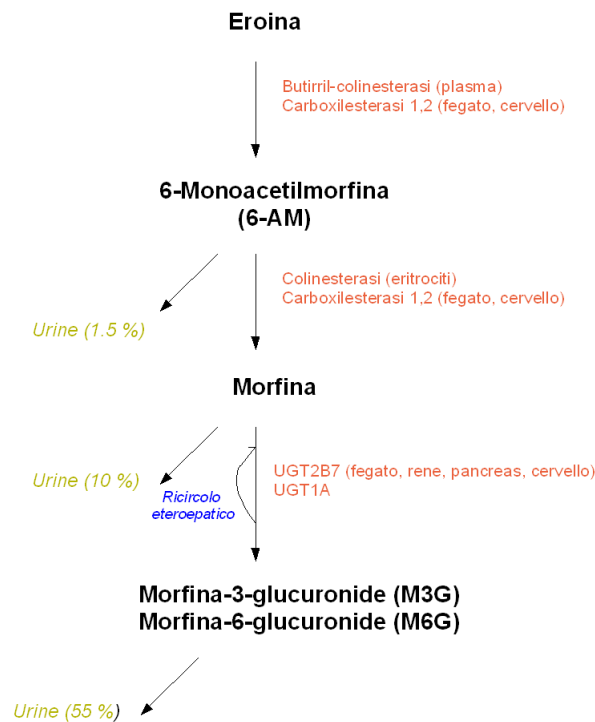


Figura 2: Metabolismo dell'eroina in vivo

in M6G dopo somministrazione ev di morfina, mentre circa il 55 % della dose di eroina si ritrova nelle urine come M3G e M6G.

Entrambi i glucuronidi sono molto idrofili e per questo vengono eliminati prevalentemente nelle urine, mentre la quota eliminata per via biliare è soggetta ad essere ritrasformata nell'intestino in morfina che viene poi riassorbita in circolo come tale. Questo fenomeno viene comunemente indicato con il termine ricircolo enteroepatico.

Complessivamente, dopo somministrazione per via endovenosa, circa il 70 % della dose di eroina viene recuperata nelle urine non solo come morfina coniugata, ma anche come altri metaboliti seppur in minima quantità (per esempio glucuronide della normorfina, codeina, 3-6-diglucuronide e 3-etersulfato di morfina che non sono riportati nello schema di Figura 2) [5].

## 2.2 Gli enzimi coinvolti nel metabolismo dell'eroina

L'idrolisi dell'eroina e della 6-monoacetilmorfina è catalizzata da diversi tipi di esterasi che abbondano sia nel circolo sistemico che nei tessuti.

Le esterasi umane presentano una grande variabilità sia per quanto riguarda il fenotipo che il genotipo. Per esempio l'eroina non è idrolizzata in vitro nel siero di portatori del 'silent plasma cholinesterase variant gene', tuttavia non è nota la rilevanza di questa variabilità genetica sul metabolismo dell'eroina in vivo.

La glucuronizzazione è catalizzata dalla 5'-difosfato-glucuronil transferasi (UGT), in prevalenza dalla UGT2B7 e, in misura minore, dalla UGT1A1. Queste trasformazioni avvengono prevalentemente nel fegato, ma sono presenti anche in altri organi quali il cervello, il rene e l'intestino.

Infine la N-demetilazione di morfina in normorfina è mediata dal citocromo P450 (3A4 e 2C8).

## 3 Farmacocinetica dell'eroina e dei suoi metaboliti

Diversi articoli sono stati pubblicati sulla cinetica della eroina, della morfina e degli altri metaboliti sia dopo somministrazione di eroina che di morfina e dai grafici e dai dati pubblicati è possibile ricostruire approssimativamente il profilo delle concentrazioni plasmatiche di queste molecole dopo diversi modi e vie di somministrazione [6, 7, 8, 9, 10].

Per esempio, in Figura 3 è riportato il profilo delle concentrazioni plasmatiche di eroina, 6-monoacetil-morfina e morfina dopo somministrazione di 20 mg di eroina per via endovenosa in meno di un minuto (20 mg sono pari a circa 54 micromoli, essendo il peso molecolare di eroina pari a 369.41). Il grafico è sdoppiato per mettere meglio a fuoco sia il profilo generale fino a 12 ore sia la parte iniziale della cinetica con la rapida scomparsa dell'eroina e la formazione di 6-monoacetil-morfina.

Si vede chiaramente che nell'arco di due ore le concentrazioni di eroina e del suo diretto metabolita scendono quasi a zero, mentre i livelli di morfina tendono a permanere in circolo molto più a lungo e risultano pari a circa 10 ng/ml a 12 ore dalla somministrazione. Si possono anche notare le oscillazioni dei livelli di morfina particolarmente evidenti nella prima ora e che sono probabilmente dovute al ricircolo enteroepatico.

In Figura 4 invece, si può vedere il profilo delle concentrazioni di morfina, di M3G e M6G dopo somministrazione e.v. di 5.64 mg (pari a 19.76 micromoli) di morfina. Le concentrazioni sono riportate in unità molarie per tenere

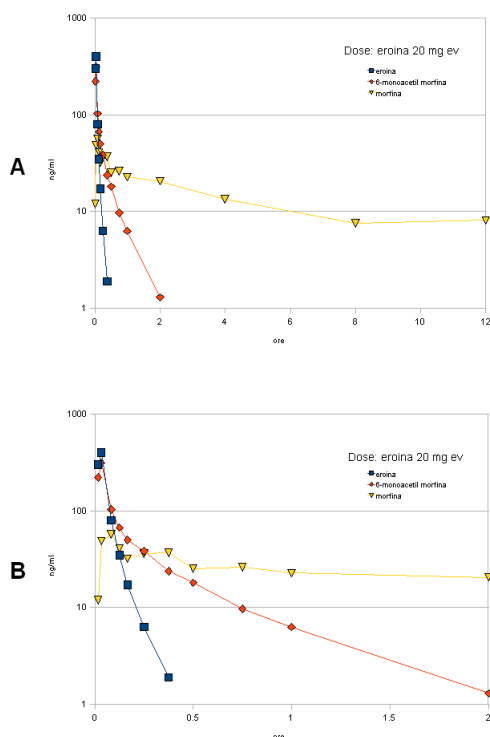


Figura 3: Concentrazioni plasmatiche di eroina, 6-monoacetil-morfina e morfina dopo somministrazione di 20 mg ev di eroina. A: cinetica fino a 12 ore; B: cinetica nelle prime 2 ore

conto dei diversi pesi molecolari, infatti, in assenza di altre trasformazioni, una mole di morfina (o eroina) produce una mole di metaboliti, mentre un grammo di morfina (o eroina) non produce un grammo di metaboliti. I pesi molecolari di eroina, monoacetilmorfina, morfina, M3G e M6G sono rispettivamente: 369.41, 327.37, 285.4, 461.46, 461.46 e sia le concentrazioni che le dosi, se si somministrano sostanze diverse, vanno sempre rapportate a questi valori per rendere i dati cinetici confrontabili.

Il grafico mostra che il precursore (morfina) e i metaboliti tendono a decrescere parallelamente in scala semilogaritmica nella fase di scomparsa terminale. Questo fatto viene comunemente spiegato assumendo che l'eliminazione del precursore (e quindi la formazione del metabolita) è il passaggio limitante della cinetica del prodotto, infatti, se l'eliminazione del prodotto fosse più lenta la sua semivita terminale sarebbe maggiore di quella del precursore e si potrebbe concludere che è l'eliminazione del prodotto ad essere il passaggio limitante della cinetica.

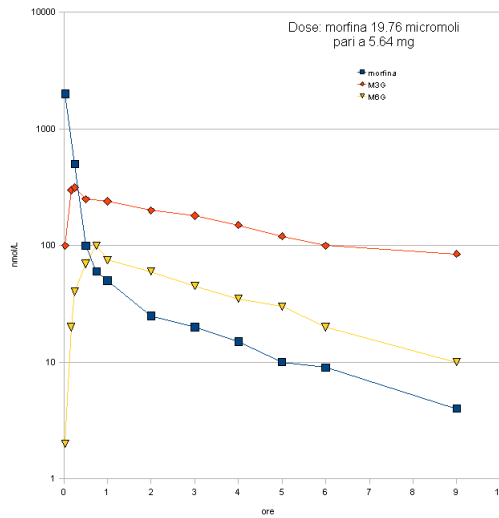


Figura 4: Concentrazioni plasmatiche della morfina e dei suoi glucuronidi dopo somministrazione di 5.64 mg ev di morfina.

Nel caso della eroina, si è visto che la 6-monoacetil-morfina tende a permanere più a lungo del precursore in circolo e così anche la morfina rispetto al suo diretto precursore, mentre in questo caso sia il precursore che il prodotto hanno la stessa semivita. Allora, secondo la teoria, dovrebbe essere la formazione sia di M6G che di M3G ad essere più lenta della loro eliminazione e se si somministrasse direttamente per via endovenosa uno di questi metaboliti, si dovrebbe osservare una semivita plasmatica terminale del metabolita minore, o al più uguale, di quella osservata dopo somministrazione del precursore.

Come mostra la Figura 5, nel caso della morfina e del suo glucuronide M6G questo non accade. Dopo una fase di scomparsa rapida iniziale di M6G che può essere interpretata come una fase dove prevalgono i processi di distribuzione, si vede che le concentrazioni plasmatiche terminali di M6G dopo somministrazione di M6G e dopo morfina ev tendono a decrescere parallelamente in scala semilogaritmica.

Questo fatto può essere spiegato dalla presenza di un ricircolo enteroepatico attraverso il quale M6G dopo essere stato eliminato per via biliare nell'intestino, viene riconvertito nel suo precursore. La morfina, a sua volta, viene riassorbita in circolo e ciò contribuisce a mantenere sostenuti sia i livelli di morfina che di M6g nel plasma. In altre parole, è come se morfina e glucuronide si mantengano in equilibrio tra loro attraverso un processo di biotrasformazione reversibile.

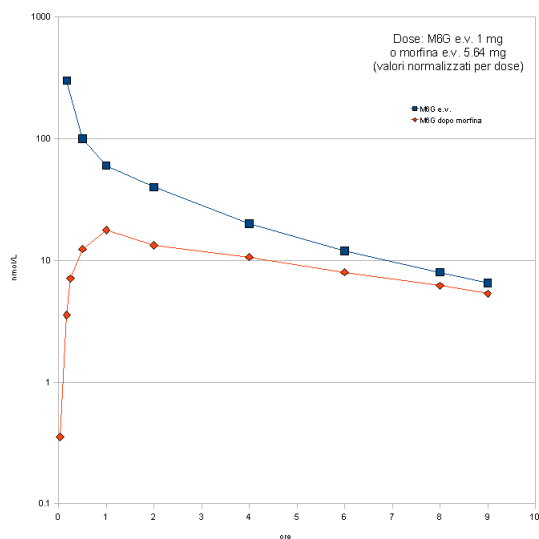


Figura 5: Concentrazioni plasmatiche di M6G dopo somministrazione di morfina o di M6G per via endovenosa (concentrazioni normalizzate per dose).

La presenza di questo meccanismo è stata dimostrata non solo da osservazioni di tipo farmacocinetico, ma anche da esperimenti mirati e le stesse considerazioni possono valere anche per l'altro glucuronide M3G.

### 3.1 Modelli compartimentali per descrivere la cinetica dell'eroina

Le informazioni ottenute sulla cinetica e sugli effetti (farmacodinamica) di un farmaco nell'uomo forniscono al medico un valido rationale per utilizzare al meglio il farmaco stesso nella pratica clinica [11]. La relazione tra dose somministrata ed effetti osservati è in genere dipendente dai livelli di farmaco nel sangue e nei tessuti e se formulazioni diverse o anche vie di somministrazione diverse producono livelli di farmaco sovrapponibili, allora queste possono essere considerate equivalenti rispetto all'efficacia terapeutica del trattamento. I modelli farmacocinetici permettono non solo di descrivere, ma anche di predire i livelli di farmaco in circolo e nei tessuti dopo somministrazioni di dosi diverse o ripetute o infusioni continue e quindi sono uno strumento indispensabile per comprendere i risultati di un trattamento farmacologico. Una descrizione accurata della cinetica dei farmaci può essere fatta interpolando le concentrazioni di farmaco a tempi diversi con delle funzioni matematiche. Queste funzioni possono avere essenzialmente due scopi: rappresentare

tutti i dati in forma concisa oppure verificare se le ipotesi incorporate nelle funzioni stesse sono confermate dalle osservazioni sperimentali. Nel primo caso si può parlare di simulazione dei dati, nel secondo di modello.

Le funzioni generalmente utilizzate in farmacocinetica sono le funzioni multiesponenziali e i modelli di riferimento sono i modelli compartimentali. Questi modelli sono costituiti essenzialmente da sistemi di equazioni differenziali lineari a coefficienti costanti che esprimono in termini matematici particolari ipotesi sulla cinetica di assorbimento, distribuzione ed eliminazione dei farmaci e dalla loro rappresentazione grafica. Il loro utilizzo permette di riassumere in pochi parametri tutta l'informazione fornita da più esperimenti diversi tra loro, di predire il risultato di esperimenti ipotetici e, anche, di interpretare e dare spiegazioni razionali di molte osservazioni sperimentali[12, 13, 14].

Per esempio, un modello ragionevole per descrivere la cinetica della eroina e dei suoi metaboliti può essere quello riportato graficamente in Figura 6. I cerchi (compartimenti) rappresentano le concentrazioni o quantità di so-

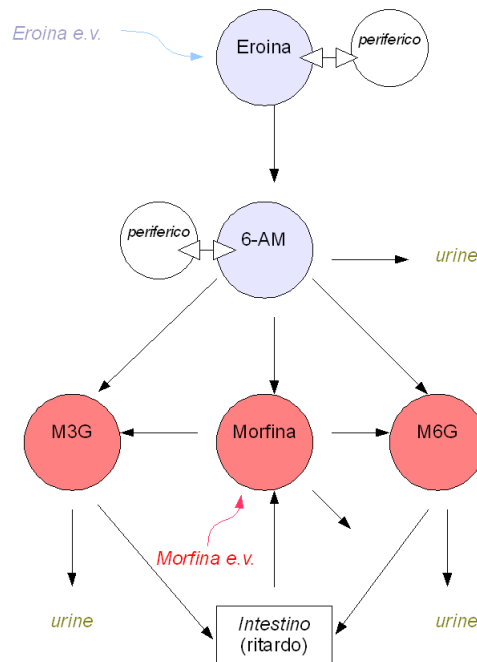


Figura 6: Rappresentazione grafica di un modello utile per la descrizione della cinetica di eroina e dei suoi metaboliti: monoacetilmorfina (6-AM), morfina e suoi glucuronidi (MG6, MG3)

stanza nel sangue o nei tessuti mentre le frecce rappresentano il passaggio di



sostanza da un compartimento all'altro.

Ad ogni compartimento corrisponde un'equazione differenziale lineare a coefficienti costanti, mentre ad ogni freccia è associato un termine lineare nelle equazioni del sistema. Date le condizioni iniziali (che sono o la dose somministrata nel compartimento o 0), il sistema di equazioni può essere integrato per avere le soluzioni, cioè le curve che rappresentano l'andamento delle concentrazioni o quantità nei diversi compartimenti nel tempo.

Il significato dei compartimenti andrebbe sempre definito caso per caso, infatti non sempre essi rappresentano la stessa variabile. Quando lo scopo del modello è anche quello di imporre dei bilanci di massa essi rappresentano le quantità di sostanza in tessuti specifici o quantità generiche presenti nel sistema o sue parti, ma in altri casi possono rappresentare delle concentrazioni oppure anche degli effetti farmacologici misurati su scale appropriate e dopo opportune trasformazioni.

Nel modello proposto i compartimenti rappresentano le quantità di eroina o metaboliti presenti nel sistema, che si trasformano e che vengono alla fine eliminate.

Per eroina e 6-monoacetil-morfina è stato aggiunto un compartimento periferico non monitorato e collegato reversibilmente con il suo corrispondente a rappresentare la distribuzione della sostanza in tessuti che si equilibrano più lentamente, mentre il compartimento centrale rappresenta le quantità di eroina o metaboliti nei tessuti che si equilibrano velocemente e che sono in equilibrio istantaneo con le rispettive concentrazioni plasmatiche misurate.

L'aggiunta di un compartimento periferico permette spesso di adattare meglio i valori predetti dal modello con quelli sperimentali, infatti le concentrazioni plasmatiche di molti farmaci quando vengono somministrati per via ev hanno un andamento bifasico con una rapida caduta iniziale seguita da una fase di scomparsa più lenta e quindi, nel modello compartimentale, è necessario aggiungere un compartimento periferico collegato al centrale per rendere conto di questo andamento.

Si noti anche la presenza di più compartimenti senza uscite che rappresentano le quantità eliminate nelle urine e di alcuni percorsi che portano direttamente da 6-monoacetil-morfina a M3G e M6G.

Questi percorsi sono dovuti alla ipotesi che parte della morfina che si forma nel fegato da 6-monoacetil-morfina viene velocemente trasformata nei glucuronidi senza avere il tempo di entrare in circolo e quindi nel plasma compaiono in parte i metaboliti successivi prima ancora del metabolita intermedio.

L'intero modello può essere usato sia dopo somministrazione di eroina che di morfina o di qualunque altro metabolita, infatti basta imporre che la condizione iniziale (cioè la dose) sia diversa da 0 nel compartimento appropriato.

Se per esempio, la dose è morfina ev, allora tutti i compartimenti avranno come condizione iniziale 0 escluso il compartimento della morfina e la parte a monte di morfina nel modello sarà chiaramente inutile (tutti i compartimenti a monte avranno valore 0 a tutti i tempi). Se la dose è eroina ev, allora la condizione iniziale andrà imposta nel compartimento dell'eroina e tutti i compartimenti del modello avranno la loro soluzione che sarà diversa da 0. Costruito il modello, occorre tenere conto che negli studi di farmacocinetica i tipi di variabili oggetto di interesse possono essere due: le quantità di farmaco (per esempio dose somministrata, quantità di farmaco eliminata nelle urine, quantità metabolizzata, quantità assorbita, quantità presente in tutto il corpo) e concentrazioni (per esempio concentrazione di farmaco nel sangue, nel plasma, nei tessuti).

Nell'uomo le misure che si hanno a disposizione sono in genere le concentrazioni di farmaco nel sangue o plasma e non le quantità e quindi, per mettere in relazione le concentrazioni che si misurano con le quantità di farmaco che entrano in gioco per produrre tali concentrazioni (le dosi somministrate) è necessario introdurre nuovi parametri: i volumi di distribuzione.

Per un compartimento è intuitivo definire il suo volume come il rapporto tra la quantità di farmaco presente nel compartimento e la concentrazione misurata, cioè quel volume che a concentrazione uniforme conterrebbe quella quantità di farmaco. Questo parametro deve essere costante nel tempo perché si ipotizza che il farmaco sia sempre in equilibrio all'interno di tutto il compartimento in modo che, più il volume è alto, meno farmaco si trova nel particolare punto campionato e viceversa.

Riferito alle concentrazioni plasmatiche o nel sangue, questo volume viene usualmente chiamato volume di distribuzione. La sua stima può essere effettuata somministrando un bolo per via endovenosa e applicando la formula: dose diviso concentrazione iniziale. Questo è il volume del compartimento che rappresenta il plasma o sangue ( $V_c$ ) e questo compartimento è generalmente chiamato compartimento centrale (molti farmaci si equilibrano liberamente tra globuli rossi e plasma, di conseguenza le concentrazioni nel sangue equivalgono alle concentrazioni nel plasma). Teoricamente, il suo valore può variare da un minimo che è il volume reale del sangue (tutto il farmaco è presente nel sangue a concentrazione uniforme) fino ad infinito (tutto il farmaco è nei tessuti che si equilibrano velocemente con il sangue). In ogni caso, conoscendo  $V_c$  e misurando le concentrazioni nel sangue, si possono calcolare le quantità di farmaco presenti in tutto il compartimento.

Questa definizione è stata estesa da alcuni Autori per tenere conto anche delle quantità di farmaco in tutto il corpo, tuttavia per i nostri scopi è sufficiente considerare solo la presente definizione.

Allora i parametri del modello proposto sono le costanti di trasferimento tra

i compartimenti (una per ogni percorso definito tra i compartimenti) e i volumi dei compartimenti. Naturalmente i volumi che servono sono i volumi dei compartimenti campionati dei quali si hanno a disposizione le concentrazioni sperimentali.

Per esempio, se somministriamo eroina ev e nei campioni di plasma misuriamo eroina, 6-monoacetil-morfina, morfina, M3G e M6G allora ci servono i volumi di eroina e di tutti questi metaboliti per poter applicare il modello (si noti che anche se tutte le concentrazioni vengono misurate sempre nel plasma, queste si riferiscono a sostanze diverse e quindi i volumi risultanti possono essere diversi perchè diversi possono essere i tessuti nei quali le singole sostanze si diluiscono velocemente).

Per semplificare avremmo potuto definire i compartimenti come concentrazioni di sostanza e non come quantità così non avremmo avuto bisogno dei volumi, tuttavia in questo modo non sarebbe stato possibile fare dei bilanci di massa o, in altre parole, non avremmo potuto stimare le clearance dei vari passaggi metabolici anche se le equazioni usate sarebbero state le stesse. Avendo a disposizione un numero sufficiente di misure da consentire una stima ragionevole dei volumi e delle costanti di trasferimento (non sempre tutti i parametri del modello sono unicamente identificabili), in farmacocinetica è spesso più conveniente modellare le quantità perchè in questo modo si guadagnano informazioni importanti sul comportamento cinetico dei farmaci.

Per rappresentare compiutamente sia il modello che le condizioni sperimentali alle quali si fa riferimento, conviene ricorrere al simbolismo grafico utilizzato dal programma SAAM II che è illustrato nelle Figure 7 e 8. Nel grafico i compartimenti vengono indicati con la lettera q ( $q_1, q_2, q_3, \dots$ ) e rappresentano le quantità di sostanza nei compartimenti, con la lettera s ( $s_1, s_2, s_3, \dots$ ) vengono indicate le concentrazioni nei rispettivi compartimenti (s rappresenta anche le misure effettuate in quell'esperimento, quindi ad ogni s viene associato il corrispondente volume), con il simbolo  $ex_1, ex_2, \dots$  in blu vengono rappresentate le somministrazioni di sostanza (eroina, morfina, M6G a seconda degli esperimenti).

Le costanti di trasferimento tra i compartimenti sono indicate con la lettera k seguita da una coppia di indici che è riferita ai compartimenti di partenza e di arrivo (in questo caso  $k_{ij}$  rappresenta la costante di trasferimento dal compartimento j al compartimento i).

Si noti che i compartimenti d9, d19 e d28 sono indicati graficamente in modo diverso dagli altri perchè rappresentano compartimenti che introducono un ritardo tra l'ingresso e l'uscita di sostanza. In questo caso si usa il ritardo per rappresentare il fatto che il ricircolo enteroepatico non è un processo continuo, ma avviene attraverso lo svuotamento ritmico della vescica e il versamento della bile nell'intestino.

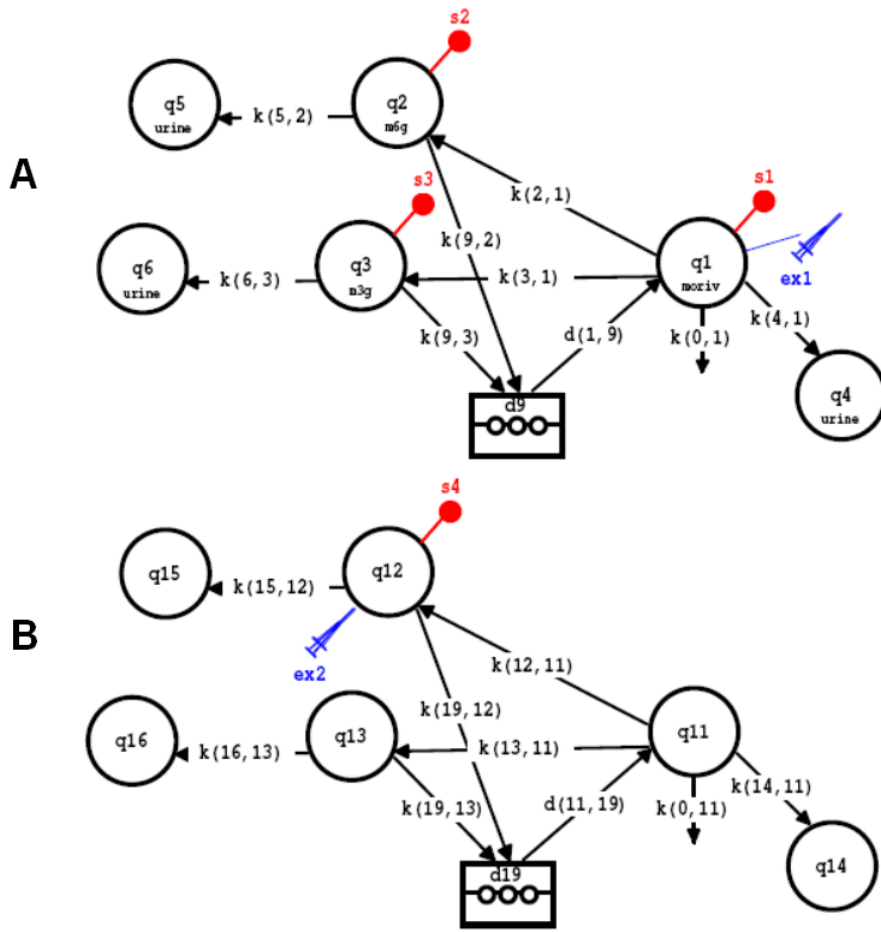


Figura 7: Rappresentazione grafica del modello compartimentale per la cinetica di morfina e dei suoi metaboliti. A: dopo somministrazione ev di morfina; B: dopo somministrazione ev di M6G

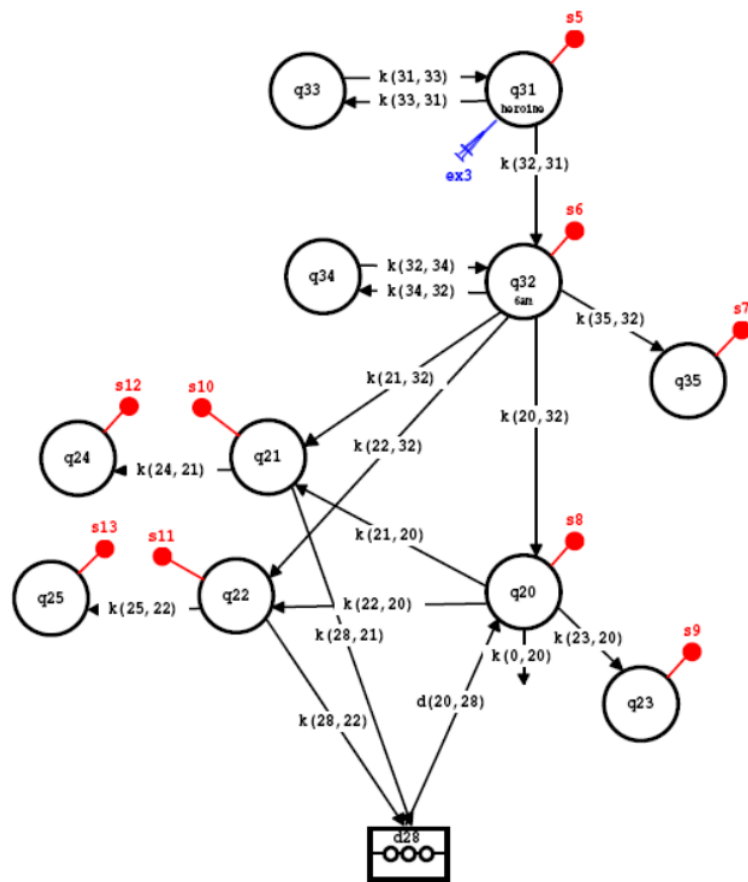


Figura 8: Rappresentazione grafica del modello compartimentale per la cinetica di eroina e dei suoi metaboliti dopo somministrazione ev di eroina

Tabella 1: Lista dei parametri del modello compartimentale di Figura 7 e 8

Parametro	Significato
V 6AM	Volume di 6AM associato a s6
V eroina	Volume eroina associato a s5
V M3G	Volume di M3G associato a s3, s11
V M6G	Volume di M6G associato a s2, s4, s10
V morfina	Volume di morfina associato a s1, s8
k(0,1)	= k(0,11) = k(0,20) eliminazione di morfina in altri metaboliti minori
k(2,1)	= k(12,11) = k(21,20) trasformazione da morfina a M6G
k(20,32)	= trasformazione da 6AM a morfina
k(21,32)	= trasformazione da 6AM a M3G (direttamente nel fegato)
k(22,32)	= trasformazione da 6AM a M6G (direttamente nel fegato)
k(3,1)	= k(13,11) = k(22,20) trasformazione da morfina a M3G
k(31,33)	= passaggio di eroina dal compartimento periferico al centrale
k(32,31)	= trasformazione di eroina in 6AM
k(32,34)	= passaggio di 6AM dal compartimento periferico al centrale
k(33,31)	= passaggio di eroina dal compartimento centrale al periferico
k(34,32)	= passaggio di 6AM dal compartimento centrale al periferico
k(35,32)	= eliminazione di 6AM nelle urine
k(4,1)	= k(14,11) = k(23,20) eliminazione di morfina nelle urine
k(5,2)	= k(15,12) = k(24,21) eliminazione di M6G nelle urine
k(6,3)	= k(16,13) = k(25,22) eliminazione di M3G nelle urine
k(9,2)	= k(19,12) = k(28,21) passaggio di M6G nell'intestino attraverso la bile
k(9,3)	= k(19,13) = k(28,22) passaggio di M3G nell'intestino attraverso la bile

I tre sistemi rappresentati in Figura 7 (A e B) e Figura 8 si riferiscono a tre esperimenti diversi. Il modello A descrive la cinetica di morfina e suoi metaboliti dopo somministrazione ev di morfina (ex1). Il modello B descrive la cinetica di morfina e suoi metaboliti dopo somministrazione ev di M6G (ex2). Il modello in Figura 8 descrive la cinetica di eroina e di tutti i suoi metaboliti dopo somministrazione ev di eroina (ex3).

I tre modelli diversi sono necessari perchè nel nostro caso si vogliono descrivere le concentrazioni di eroina e metaboliti dopo tre diverse somministrazioni (morfina, eroina o M6G), però si deve tenere conto che sia i volumi di distribuzione dei compartimenti, sia le costanti di trasferimento che collegano compartimenti corrispondenti devono essere uguali tra esperimento ed esperimento.

In Tabella 1 si riporta la lista dei parametri indipendenti del modello con il loro significato.

### 3.2 Stima dei parametri farmacocinetici dell'eroina e dei suoi metaboliti

Avendo a disposizione un modello e sufficienti dati sperimentali, si possono stimare i parametri del sistema di equazioni differenziali adattando le curve

di concentrazione predette ai valori osservati.

Esistono diversi criteri statistici per trovare i valori migliori dei parametri, tuttavia nel nostro caso abbiamo diverse limitazioni. La più importante è che i dati sperimentali che possiamo utilizzare sono ricavati da diverse pubblicazioni e quindi sono medie relative ad esperimenti fatti su soggetti diversi in condizioni diverse, mentre per una stima corretta dei parametri farmacocinetici sarebbe necessario avere i dati di cinetica in più soggetti studiati singolarmente nelle diverse condizioni sperimentali. In questo modo si potrebbero stimare i parametri nei singoli soggetti per poi passare alla stima dei valori nella popolazione.

Tutto quello che possiamo fare, allora, è trovare attraverso delle simulazioni successive, un insieme di parametri che possano interpolare qualitativamente in modo corretto i dati disponibili e che quindi possano rappresentare ragionevolmente la cinetica di eroina e suoi metaboliti.

Queste simulazioni sono state fatte sequenzialmente partendo dai dati ottenuti dopo somministrazione ev di morfina e M6G (Figura 7) e aggiungendo poi i compartimenti relativi a eroina e 6AM per descrivere anche i dati ottenuti dopo eroina ev (Figura 8).

Il risultato è che sono stati identificati dei valori dei parametri dell'intero modello che permettono di interpolare con buona approssimazione le concentrazioni di eroina e suoi metaboliti in tre esperimenti diversi: dopo somministrazione di eroina ev, dopo somministrazione di morfina ev e dopo somministrazione di M6G ev (quest'ultimo esperimento è utile essenzialmente per la stima del volume di distribuzione di M6G).

In Tabella 2 sono riportati i valori dei parametri farmacocinetici che sono stati stimati con le simulazioni. Diversi test statistici possono essere usati per valutare l'aderenza del modello ai dati sperimentali tuttavia, per i limiti in precedenza evidenziati, è sufficiente confrontare visualmente le concentrazioni ottenute sperimentalmente con quelle predette per avere una idea dell'affidabilità del modello.

In Figura 9 sono riportate le concentrazioni osservate e predette di morfina e dei suoi glucuronidi dopo somministrazione ev di 5.64 mg di morfina, in Figura 10 e 11 sono riportate rispettivamente le curve relative a eroina e 6-monoacetil-morfina e morfina e suoi glucuronidi dopo somministrazione di 20 mg ev di eroina, infine in Figura 12 sono riportate le quantità escrete nelle urine delle diverse sostanze. In quest'ultimo grafico i dati sperimentali sono relativi ad un solo tempo, 8 ore, perchè sono stati interpolati dalle quantità totali di sostanza escreta misurata in esperimenti diversi.

L'osservazione dei grafici mostra che il modello proposto è in grado di predire qualitativamente la cinetica della eroina e dei suoi metaboliti e che le stime dei parametri possono essere considerate sufficientemente affidabili.

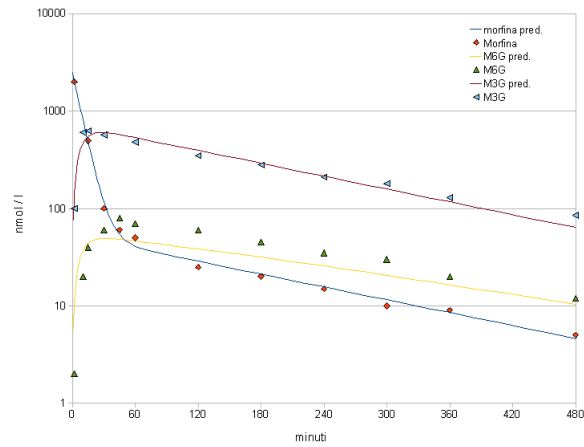


Figura 9: Concentrazioni plasmatiche di morfina e dei suoi glucuronidi M6g e M3G dopo somministrazione ev di 5.64 mg di morfina.

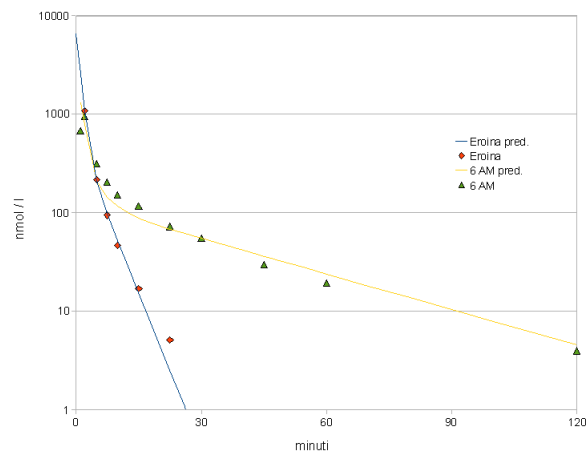


Figura 10: Concentrazioni plasmatiche di eroina e 6-monoacetil-morfina (6-AM) dopo somministrazione di 20 mg ev di eroina.



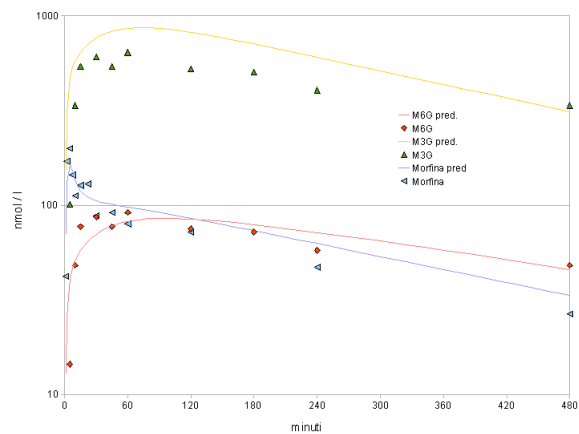


Figura 11: Concentrazioni plasmatiche di morfina e suoi glucuronidi M6G e M3G dopo somministrazione di 20 mg ev di eroina

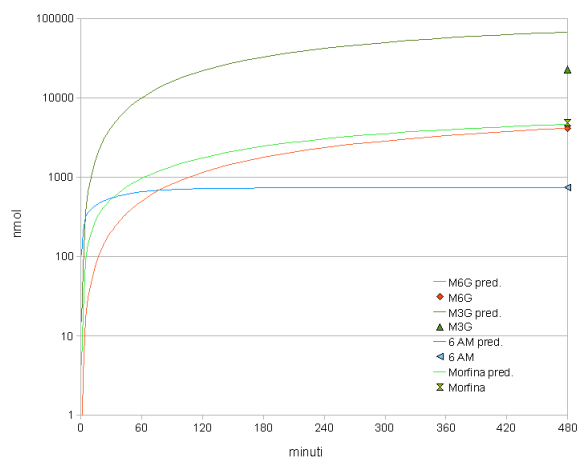


Figura 12: Quantità escrete nelle urine di 6-monoacetil-morfina (6-AM), morfina e suoi glucuronidi, M6G e M3G, dopo somministrazione di 20 mg ev di eroina

Tabella 2: Parametri farmacocinetici di eroina e suoi metaboliti

Parametro	Valore
V 6AM	17.2 l
V eroina	16.5 l
V M3G	90.7 l
V M6G	56.1 l
V morfina	8.0 l
k(0,1) = k(0,11) = k(0,20)	1E-10 1/min
k(2,1) = k(12,11) = k(21,20)	0.0167 1/min
k(20,32) =	0.0319 1/min
k(21,32) =	0.0391 1/min
k(22,32) =	0.7510 1/min
k(3,1) = k(13,11) = k(22,20)	0.0710 1/min
k(31,33) =	0.3159 1/min
k(32,31) =	0.8090 1/min
k(32,34) =	0.0622 1/min
k(33,31) =	0.1708 1/min
k(34,32) =	1.0000 1/min
k(35,32) =	0.0056 1/min
k(4,1) = k(14,11) = k(23,20)	0.0180 1/min
k(5,2) = k(15,12) = k(24,21)	0.0023 1/min
k(6,3) = k(16,13) = k(25,22)	0.0026 1/min
k(9,2) = K(19,12) = k(28,21)	0.0015 1/min
k(9,3) = K(19,13) = k(28,22)	0.0008 1/min

## 4 Simulazioni

Avendo a disposizione il modello e la stima dei suoi parametri, è possibile prevedere i livelli di eroina e suoi metaboliti in diverse condizioni sperimentali.

Per esempio si può prevedere come una ridotta capacità di metabolizzazione o eliminazione renale può influire sui livelli di eroina e suoi metaboliti, oppure si possono simulare i livelli plasmatici dopo somministrazioni di dosi diverse regimi di somministrazione diverse. Di seguito sono riportati i risultati di alcune di queste simulazioni.

## 4.1 Effetto della ridotta capacità di glucuronizzazione sulla cinetica di morfina e suoi glucuronidi

Per simulare una ridotta capacità del fegato di coniugare la morfina in riferimento al modello di Figura 7 A, si può agire sui valori dei parametri  $k(2,1)$  e  $k(3,1)$  che rappresentano il passaggio da morfina a M6g e M3G rispettivamente.

Assumendo che tutti gli altri parametri del modello, compresi i volumi di distribuzione, siano costanti e ponendo in successione  $k(2,1)$  e  $k(3,1)$  pari a  $3/4$  (75%),  $2/4$  (50%),  $1/4$  (25%) e  $1/10$  (10%) del loro valore iniziale, si possono simulare le risultanti concentrazioni plasmatiche di morfina, M6G e M3G dopo somministrazione endovenosa di morfina.

I risultati sono riportati in Figura 13, 14 e 15.

In Figura 13 si vede che aumenti importanti dei livelli di morfina circolan-

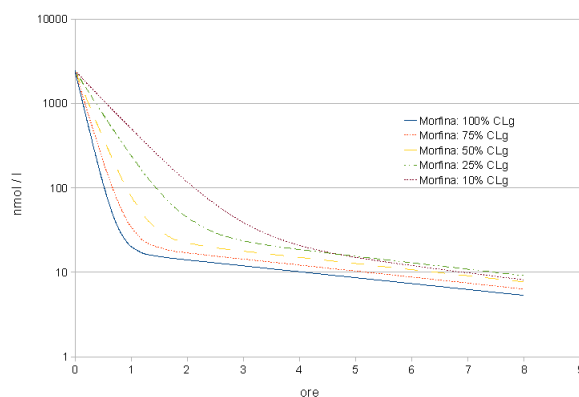


Figura 13: Ridotto metabolismo. Livelli plasmatici di morfina dopo somministrazione di 5.64 mg ev di morfina. Le cinque curve sono state ottenute riducendo progressivamente i valori dei parametri  $k(2,1)$  e  $k(1,2)$  nel seguente ordine: (0.0167, 0.071) valori iniziali; (0.0125, 0.0532); (0.0084, 0.0355); (0.0041, 0.0178); (0.00167, 0.0071) rispettivamente.

te si registrano solo durante le prime 2 – 3 ore, mentre a tempi successivi le variazioni sono contenute entro il 70 – 80% anche quando i parametri di glucuronizzazione sono ridotti di dieci volte. In figura si vede anche che riduzioni del 25% e anche del 50% dei parametri producono aumenti modesti delle concentrazioni, aumenti che possono essere considerati entro l'ordine di grandezza della variabilità tra ed entro soggetti della morfina.

Nella Figura 13 si vede che, al contrario, la riduzione della velocità di glucuronidazione ha come conseguenza un calo dei livelli di M6G che dal punto di

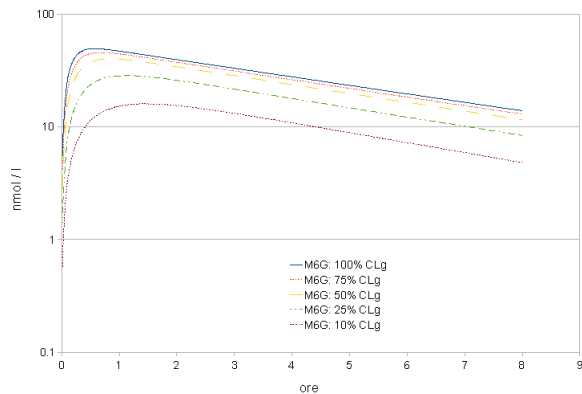


Figura 14: Ridotto metabolismo. Livelli plasmatici di M6G dopo somministrazione di 5.64 mg ev di morfina. Le cinque curve sono state ottenute riducendo progressivamente i valori dei parametri  $k(2,1)$  e  $k(1,2)$  nel seguente ordine: (0.0167 , 0.071) valori iniziali; (0.0125, 0.0532); (0.0084, 0.0355); (0.0041, 0.0178); (0.00167, 0.0071) rispettivamente.

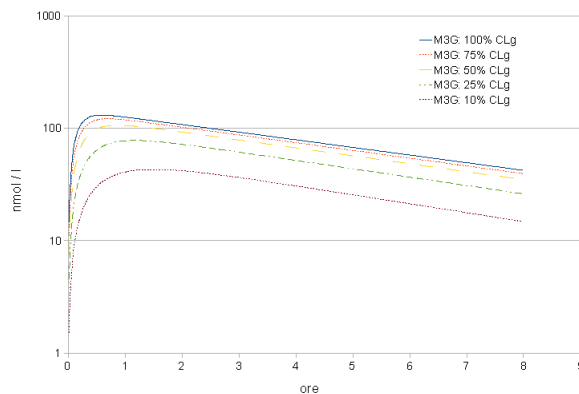


Figura 15: Ridotto metabolismo. Livelli plasmatici di M3G dopo somministrazione di 5.64 mg ev di morfina. Le cinque curve sono state ottenute riducendo progressivamente i valori dei parametri  $k(2,1)$  e  $k(1,2)$  nel seguente ordine: (0.0167 , 0.071) valori iniziali; (0.0125, 0.0532); (0.0084, 0.0355); (0.0041, 0.0178); (0.00167, 0.0071) rispettivamente.

vista farmacodinamico tende in parte a compensare l'aumento dei livelli di morfina. Come per la morfina, la variazione è molto contenuta fino ad una riduzione del 50% della velocità di glucuronizzazione e comunque dopo 2 ore è sempre inferiore al 60%.

Comportamenti simili possono essere rilevati nella cinetica di M3G (vedi Figura 13), comunque in tutti i casi si vede che la semivita della fase terminale di morfina e glucuronidi non è influenzata dal rallentamento del metabolismo.

Si può concludere che le simulazioni effettuate mostrano come variazioni anche importanti della velocità di glucuronizzazione hanno effetti contenuti sui livelli circolanti delle sostanze attive e quindi si può ritenere che anche le conseguenze sugli effetti attesi possano essere alquanto ridotti.

## **4.2 Effetto della ridotta capacità di eliminazione renale sulla cinetica di morfina e suoi metaboliti**

Analogamente si può simulare anche una riduzione della capacità di eliminazione renale agendo sui parametri del modello che caratterizzano quest'ultimo processo in relazione a morfina, M6G e M3G rispettivamente:  $k(4,1)$ ,  $k(5,2)$  e  $k(6,3)$ .

Come in precedenza questi parametri sono stati ridotti a 3/4 (75%), 2/4 (50%), 1/4 (25%) e 1/10 (10%) del loro valore iniziale e i livelli circolanti di morfina e metaboliti sono stati predetti.

I risultati sono riportati in Figura 16, 17 e 18.

Si può notare rispetto alle simulazioni precedenti che le differenze tra le diverse curve tendono ad aumentare all'aumentare dei tempi. Questo è dovuto al fatto che le semivite della fase terminale sia di morfina che di M6G e M3G aumentano al diminuire dei parametri che caratterizzano l'eliminazione renale e quindi sia il precursore che i metaboliti rimangono più a lungo in circolo. Il modello farmacocinetico permette anche di simulare i livelli di eroina e suoi metaboliti dopo somministrazioni ripetute.

Di seguito vengono riportati i risultati sia nel soggetto normale che nei soggetti con ridotta glucuronizzazione e ridotta eliminazione renale.

## **4.3 Dosi ripetute in soggetti normali e soggetti con ridotta glucuronizzazione**

In Figura 19, 20 e 21 sono riportati i grafici dei livelli di morfina, M6G e M3G rispettivamente, dopo somministrazione di 5.64 mg ev di morfina in soggetti con ridotta glucuronizzazione. La simulazione prevede sommini-

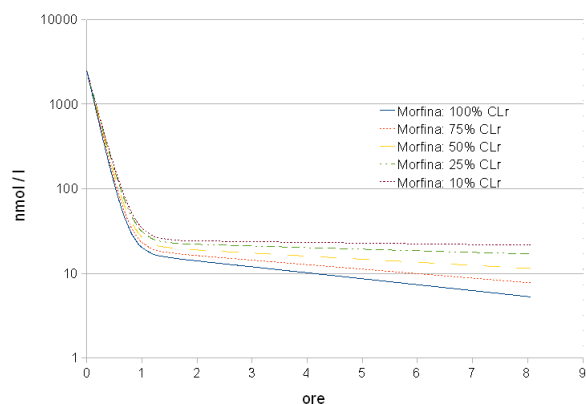


Figura 16: Ridotta funzionalità renale. Livelli plasmatici di morfina dopo somministrazione di 5.64 mg ev di morfina. Le cinque curve sono state ottenute riducendo progressivamente i valori dei parametri  $k(4,1)$ ,  $k(5,2)$  e  $k(6,3)$  nel seguente ordine: (0.018, 0.0023, 0.0026) valori iniziali; (0.0135, 0.00173, 0.00195); (0.0090, 0.00115, 0.00130); (0.0045, 0.00058, 0.00065); (0.0018, 0.00023, 0.00026) rispettivamente.

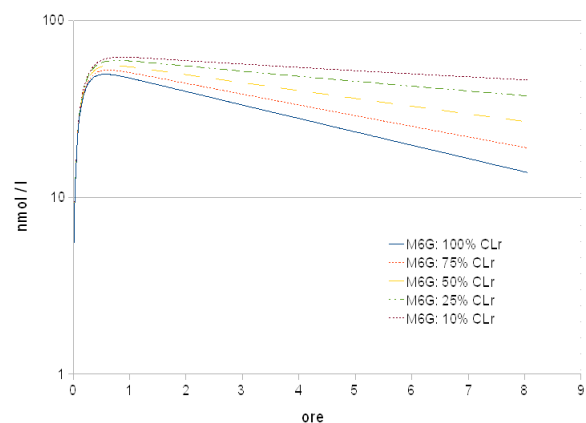


Figura 17: Ridotta funzionalità renale. Livelli plasmatici di M6G dopo somministrazione di 5.64 mg ev di morfina. Le cinque curve sono state ottenute riducendo progressivamente i valori dei parametri  $k(4,1)$ ,  $k(5,2)$  e  $k(6,3)$  nel seguente ordine: (0.018, 0.0023, 0.0026) valori iniziali; (0.0135, 0.00173, 0.00195); (0.0090, 0.00115, 0.00130); (0.0045, 0.00058, 0.00065); (0.0018, 0.00023, 0.00026) rispettivamente.

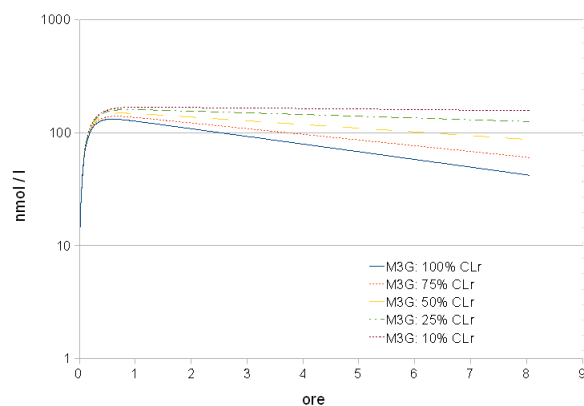


Figura 18: Ridotta funzionalità renale. Livelli plasmatici di M3G dopo somministrazione di 5.64 mg ev di morfina. Le cinque curve sono state ottenute riducendo progressivamente i valori dei parametri  $k(4,1)$ ,  $k(5,2)$  e  $k(6,3)$  nel seguente ordine: (0.018, 0.0023, 0.0026) valori iniziali; (0.0135, 0.00173, 0.00195); (0.0090, 0.00115, 0.00130); (0.0045, 0.00058, 0.00065); (0.0018, 0.00023, 0.00026) rispettivamente.

strazioni ripetute di morfina ogni 12 ore per circa una settimana e si vede che dopo l'ultima dose, quando precursore e metaboliti hanno raggiunto livelli stazionari (ss), l'accumulo è molto contenuto anche quando i parametri che caratterizzano la glucuronizzazione sono sensibilmente ridotti.

Considerando che le altre biotrasformazioni della morfina in vivo sono di minore entità, si può dedurre che riducendo anche sensibilmente la capacità di coniugazione della morfina, non si dovrebbero osservare variazioni importanti degli effetti.

#### 4.4 Dosi ripetute in soggetti normali e soggetti con ridotta eliminazione renale

In Figura 22, 23 e 24 sono riportati i grafici dei livelli di morfina, MG6 e MG3 rispettivamente, dopo somministrazione di 5.64 mg ev di morfina in soggetti con ridotta capacità di eliminazione renale. Come in precedenza la simulazione prevede somministrazioni ripetute di morfina ogni 12 ore per circa una settimana e si può vedere che la ridotta eliminazione renale ha effetti rilevanti sull'accumulo di morfina e suoi metaboliti dopo dosi multiple. L'accumulo è dovuto essenzialmente all'aumento della semivita terminale sia di morfina che di glucuronidi quando i parametri di eliminazione renale vengono ridotti. Questo risultato era in parte prevedibile dal modello, infatti, a causa del ri-

circolo enteroepatico e della trasformazione reversibile di morfina in M6G e M3G, precursore e metaboliti risultano sempre in equilibrio e vengono progressivamente eliminati nelle urine attraverso il rene.



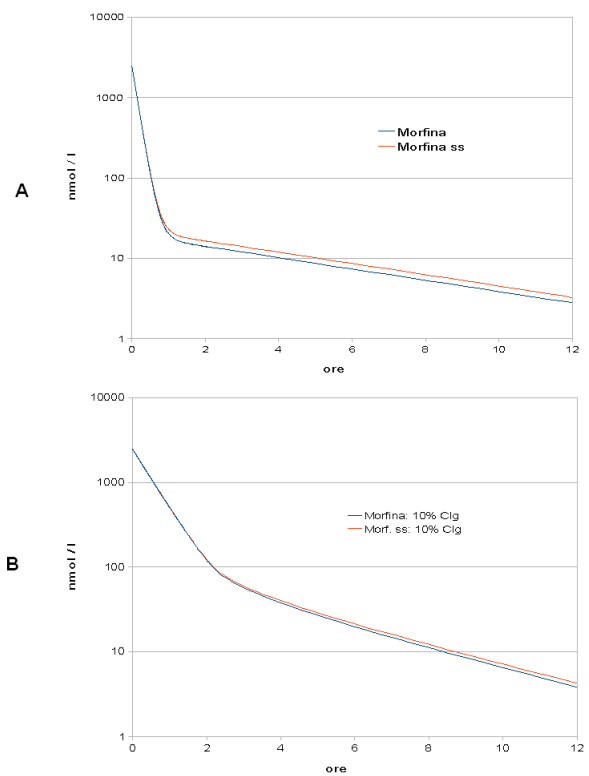


Figura 19: Ridotto metabolismo. Somministrazione ev di 5.64 mg di morfina ogni 12 ore: livelli plasmatici di morfina dopo la prima e l'ultima dose (ss). Le curve sono state per i seguenti valori dei parametri  $k(2,1)$  e  $k(1,2)$ : (0.0167 , 0.071) valori iniziali (A) e (0.00167, 0.0071) (B) rispettivamente.

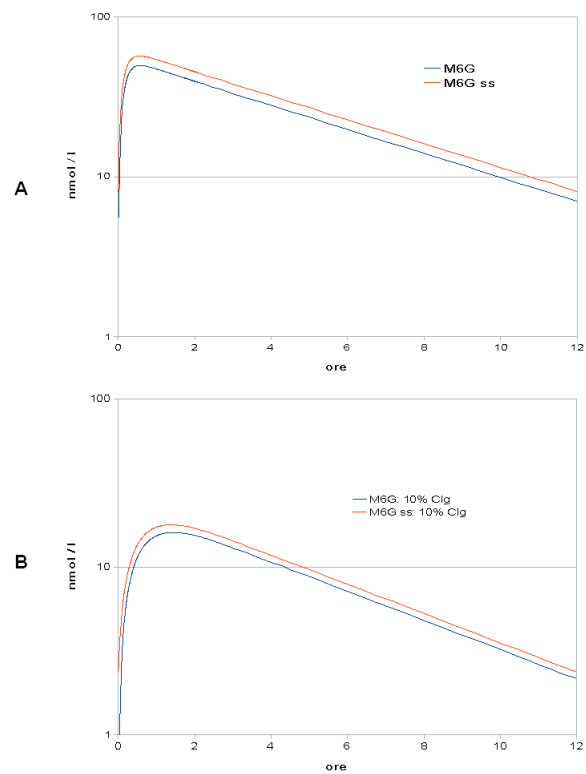


Figura 20: Ridotto metabolismo. Somministrazione ev di 5.64 mg di morfina ogni 12 ore: livelli plasmatici di M6G dopo la prima e l'ultima dose (ss). Le curve sono state ottenute per i seguenti valori dei parametri  $k(2,1)$  e  $k(1,2)$ : (0.0167 , 0.071) valori iniziali (A) e (0.00167, 0.0071) (B) rispettivamente.

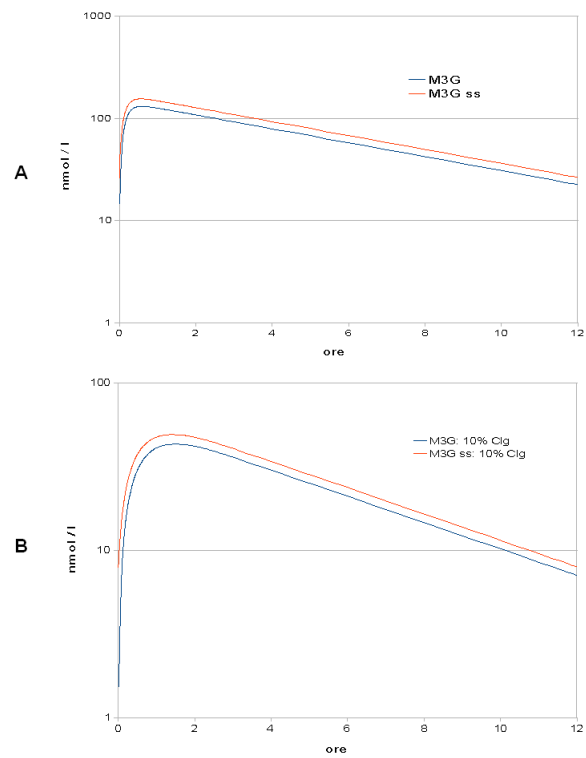


Figura 21: Ridotto metabolismo. Somministrazione ev di 5.64 mg di morfina ogni 12 ore: livelli plasmatici di M3G dopo la prima e l'ultima dose (ss). Le curve sono state ottenute per i seguenti valori dei parametri  $k(2,1)$  e  $k(1,2)$ : (0.0167 , 0.071) valori iniziali (A) e (0.00167, 0.0071) (B) rispettivamente.

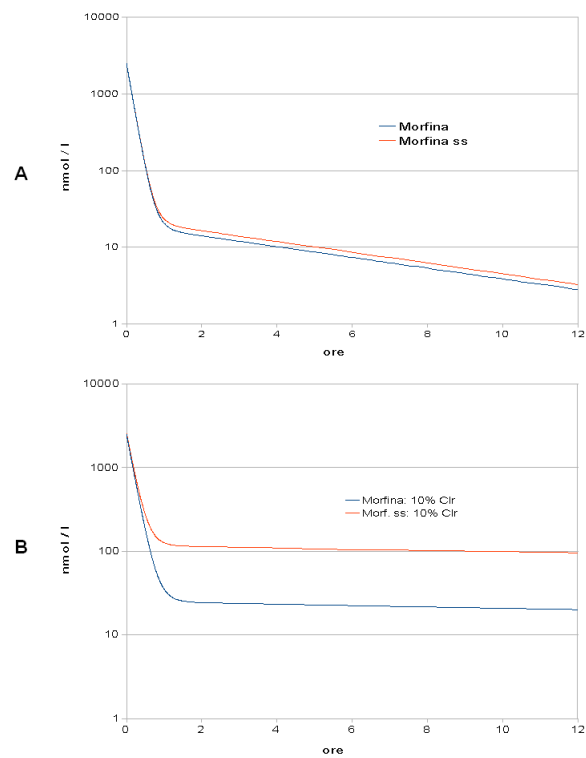


Figura 22: Ridotta funzionalità renale. Somministrazione ev di 5.64 mg di morfina ogni 12 ore: livelli plasmatici di morfina dopo la prima e l'ultima dose (ss). Le curve sono state ottenute per i seguenti valori dei parametri  $k(4,1)$ ,  $k(5,2)$  e  $k(6,3)$ : (0.018, 0.0023, 0.0026) valori iniziali (A) e (0.0018, 0.00023, 0.00026) (B) rispettivamente.

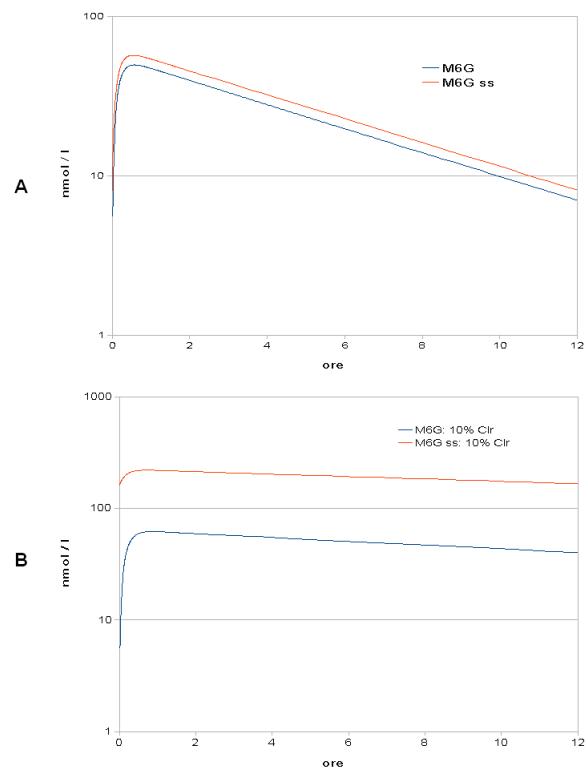


Figura 23: Ridotta funzionalità renale. Somministrazione ev di 5.64 mg di morfina ogni 12 ore: livelli plasmatici di M6G dopo la prima e l'ultima dose (ss). Le curve sono state ottenute per i seguenti valori dei parametri  $k(4,1)$ ,  $k(5,2)$  e  $k(6,3)$ : (0.018, 0.0023, 0.0026) valori iniziali (A) e (0.0018, 0.00023, 0.00026) (B) rispettivamente.

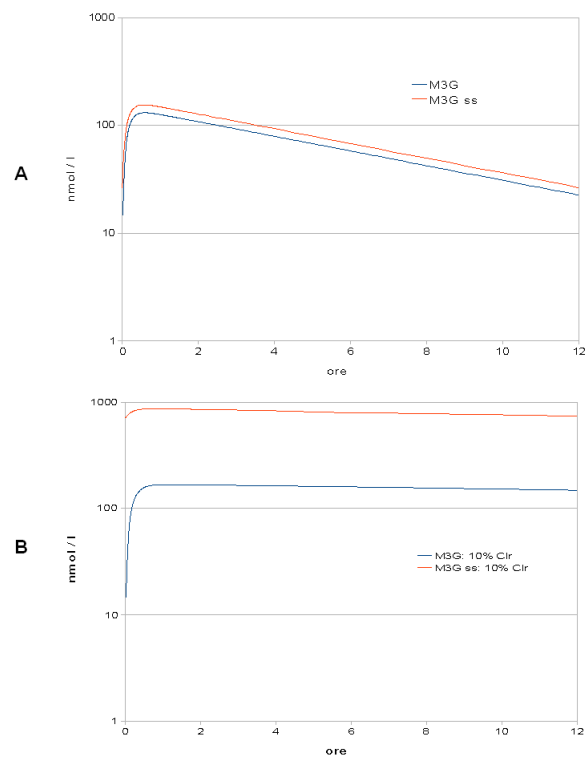


Figura 24: Ridotta funzionalità renale. Somministrazione ev di 5.64 mg di morfina ogni 12 ore: livelli plasmatici di M3G dopo la prima e l'ultima dose (ss). Le curve sono state ottenute per i seguenti valori dei parametri  $k(4,1)$ ,  $k(5,2)$  e  $k(6,3)$ : (0.018, 0.0023, 0.0026) valori iniziali (A) e (0.0018, 0.00023, 0.00026) (B) rispettivamente.

## 5 Conclusioni

Abbiamo visto come i modelli farmacocinetici e i modelli compartimentali permettono non solo di descrivere, ma anche di prevedere l'andamento delle concentrazioni plasmatiche di farmaco o sostanza dopo diverse vie di somministrazione e diversi regimi posologici [15].

Queste simulazioni sono essenzialmente basate su un principio che viene comunemente riportato come principio di sovrapposizione e che si applica ai sistemi lineari. In modo molto sintetico, anche se approssimativo, si può dire che la cinetica è lineare se i livelli di farmaco osservati nel sangue o tessuti sono sempre proporzionali alle dosi somministrate. Questo principio vale per molti farmaci quando somministrati alle dosi comunemente utilizzate nella pratica clinica. A dosi più alte, l'accumulo nell'organismo può risultare molto superiore a quello atteso e quindi la probabilità di avere effetti tossici anche gravi risulta aumentata.

Il modello compartimentale messo a punto per descrivere la cinetica della eroina e morfina nell'uomo ha permesso di predire l'effetto che disfunzioni epatiche o renali possono avere sui livelli circolanti di morfina e dei suoi metaboliti e può essere utilizzato anche per altri tipi di previsione. Per esempio, collegando il modello farmacocinetico ad un modello farmacodinamico, si possono predire anche agli effetti prodotti, il loro andamento temporale e la loro variabilità nella popolazione [16].

Nelle simulazioni attuali il modello indica che riduzioni della capacità di glucuronizzazione dovrebbero avere scarsi effetti sulla farmacocinetica, e quindi sulla farmacodinamica, di morfina e M6G, mentre, al contrario, disfunzioni renali potrebbero avere conseguenze rilevanti sull'accumulo di precursore e metaboliti nel sangue con possibili conseguenze tossiche gravi.

## Riferimenti bibliografici

- [1] W van den Brink, V M Hendriks, and JM Van Ree. Medical coprescription of heroin to chronic treatment resistant methadone patients in the netherlands. *J Drug Issues*, 75(29):587–608, 1999.
- [2] W van den Brink and JM Van Ree. Pharmacological treatments for heroin and cocaine addiction. *Eur Neuropsychopharmacol*, 75(13):476–487, 2003.

- [3] R B Barlow. The ionization of morphine, hydroxyamphetamine and (+)-tubocurarine chloride and a new method for calculating zwitterion constants. *Br J Pharmac*, 75:503–512, 1982.
- [4] P A Glare and T D Walsh. Clinical pharmacokinetics of morphine. *Ther Drug Monit*, 13(1):1–23, 1991.
- [5] Elisabeth J Rook, Alwin D R Huitema, Wim van den Brink, Jan M van Ree, and Jos H Beijnen. Pharmacokinetics and pharmacokinetic variability of heroin and its metabolites: Review of the literature. *Current Clinical Pharmacology*, 1:109–118, 2006.
- [6] Amanda J Jenkins, Jonathan M Oyler, and Edward J Cone. Comparison of heroin and cocaine concentrations in saliva with concentrations in blood and plasma. *J Anal Toxicol*, 19:359–374, Oct 1995.
- [7] Ingolf Meineke, Stefan Freudenthaler, Ute Hofmann, Elke Schaeffeler, Gerd Mikus, Matthias Schwab, Hilmar W Prange, Christoph H Gleiter, and J. Brockmöller. Pharmacokinetic modelling of morphine, morphine-3-glucuronide and morphine-6-glucuronide in plasma and cerebrospinal fluid of neurosurgical patients after short-term infusion of morphine. *Br J Clin Pharmacol*, 54(6):592–603, Dec 2002.
- [8] Elisabeth J Rook, Alwin D R Huitema, Wim van den Brink, Jan M van Ree, and Jos H Beijnen. Population pharmacokinetics of heroin and its major metabolites. *Clin Pharmacokinet*, 45(4):401–417, 2006.
- [9] Elisabeth J Rook, Jan M van Ree, Wim van den Brink, Michel J X Hillebrand, Alwin D R Huitema, Vincent M Hendriks, and Jos H Beijnen. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of high doses of pharmaceutically prepared heroin, by intravenous or by inhalation route in opioid-dependent patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 98(1):86–96, Jan 2006.
- [10] Carsten Skarke, Helmut Schmidt, Gerd Geisslinger, Jutta Darimont, and Jörn Lötsch. Pharmacokinetics of morphine are not altered in subjects with gilbert’s syndrome. *Br J Clin Pharmacol*, 56(2):228–231, Aug 2003.
- [11] R. Urso, P. Bardi, and G. Giorgi. A short introduction to pharmacokinetics. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 6(2-3):33–44, 2002.
- [12] G. Segre. Relevance, experiences, and trends in the use of compartmental models. *Drug Metab Rev*, 15(1-2):7–53, 1984.



- [13] G. Segre. Pharmacokinetic aspects relevant to biopharmaceutics. *Ann Ist Super Sanita*, 18(3):533–540, 1982.
- [14] G. Segre. Pharmacokinetics–compartmental representation. *Pharmacol Ther*, 17(1):111–127, 1982.
- [15] R. Urso and G. Segre. Multiple dose pharmacokinetics. *European Bulletin of Drug Research*, 1(Suppl.2), October 1992.
- [16] BE Dahlstrom, LK Paalzow, G Segre, and AJ Agren. Relation between morphine pharmacokinetics and analgesia. *J Pharmacokin Biopharm*, 6(1):41–, Aug 1978.

\* I'm fine with my help