

Corso di Laurea in Igiene dentale

prof. Giuliana Decorti

Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e della
Salute,

Università di Trieste,

via Fleming 22 (Fondazione Callerio)

decorti@units.it

040 5588777

Programma del corso di Farmacologia AA 2018-19

- Introduzione alla Farmacologia
- Farmacocinetica
 - Principi generali sul passaggio dei farmaci attraverso le barriere biologiche
 - Assorbimento e vie di somministrazione dei farmaci
 - Biodisponibilità e bioequivalenza
 - Distribuzione dei farmaci
 - Biotrasformazione (Reazioni di fase I, Reazioni di fase II)
 - Escrezione renale dei farmaci e dei loro metaboliti
 - Escrezione biliare e circolo enteroepatico
 - Vie minori di escrezioni dei farmaci
 - Variabilità individuale e Interazioni tra farmaci

Farmacodinamica: meccanismi d'azione dei farmaci a livello cellulare e molecolare

Proteine come bersaglio per il legame dei farmaci

Tipi recettoriali

Curve dose-risposta

Agonisti, antagonisti, agonisti parziali e inversi.

Effetti dannosi dei farmaci

- Farmaci antinfiammatori non steroidei
- Farmaci anticoagulanti e antiaggreganti
 - Antiaggreganti piastrinici
 - Anticoagulanti orali
 - Eparine
- Glucocorticoidi
- Anestetici locali
- Benzodiazepine

- Terapia antimicrobica

- Utilizzo degli antibiotici in profilassi e terapia
- Antibiotici β -lattamici, tetracicline, macrolidi
- Farmaci antimicotici

Testo consigliato:

HP Rang, MM Dale, JM Ritter, RJ Flower, G
Henderson: Farmacologia, VIII ed., Elsevier
Masson, 2016

Testo di consultazione

Goodman & Gilman's the pharmacological basis of
therapeutics, 13th edition, McGraw-Hill, 2018.

- **Farmaco:** dal greco ΦΑΡΜΑΚΟΝ (Ippocrate di Kos 460-377 A.C. circa): qualunque sostanza che, introdotta in un organismo, è capace di indurre cambiamenti delle funzioni biologiche tali da modificare la funzionalità di cellule e organi.



- **Farmacologia:** branca delle scienze biomediche che studia i farmaci e le relazioni reciproche che hanno luogo tra questi e gli organismi viventi.

Nome dei farmaci

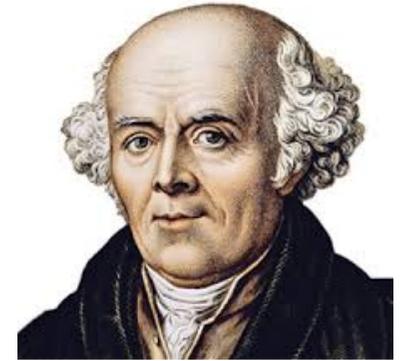
- I farmaci possono essere indicati con:
 1. il nome *chimico*, che ne identifica la composizione chimico-molecolare;
 2. il nome *generico o comune* che identifica il farmaco a livello internazionale e in cui l'iniziale del nome è in carattere minuscolo;
 3. il nome *commerciale*, che è brevettato e indica la specialità che contiene il farmaco e la cui iniziale è in carattere maiuscolo.

nome *chimico*: acido acetilsalicilico, nome *comune*: aspirina, nome *commerciale*: Aspirina, Ascriptin,

Lessico essenziale

- Farmaci equivalenti o generici e biosimilari (per i farmaci biologici)
- Quando il brevetto per la produzione o per una applicazione clinica di un farmaco decade (in genere dopo 15-20 anni), il farmaco può essere prodotto e venduto liberamente da chiunque, previa autorizzazione da parte delle autorità competenti. Il requisito fondamentale richiesto, oltre alle caratteristiche farmaceutiche di purezza e stabilità, è che il profilo farmacocinetico della nuova formulazione sia sovrapponibile ($\pm 20\%$) a quello del prodotto di riferimento.

Rimedi omeopatici



- proposta dal medico tedesco, C. F. Hahnemann (Meißen, 10 o 11 aprile 1755 - Parigi, 2 luglio 1843) basandosi su una interpretazione filosofica della natura e della medicina che potrebbe essere condensata in queste sue frasi "usa quindi nella malattia quella medicina che è in grado di provocare un'altra malattia artificiale più simile possibile alla precedente cosicché essa sarà guarita: similia similibus curantur"; "la medicina omeopatica è tanto più salutare quanto più la dose è ridotta".
- Attraverso diluizioni successive si può arrivare a 10-60 moli/l e oltre quindi, per la legge di Avogadro, nella preparazione "terapeutica" può non essere presente alcuna molecola attiva, una situazione non compatibile con le attuali conoscenze scientifiche sul meccanismo d'azione dei farmaci che prevedono che l'azione farmacologica nasca da una interazione fisica tra un farmaco e un suo recettore.

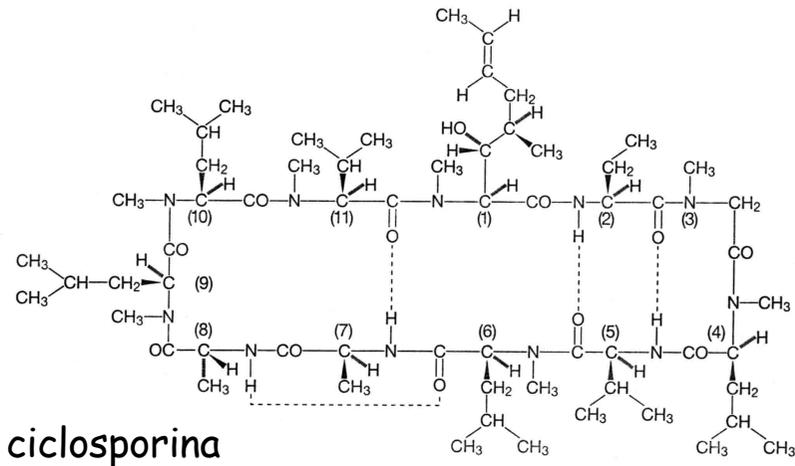
Esempi di usi diversi di farmaci

- Per prevenire la malattia (profilassi)
- per curare la malattia:
 - cura sintomatica
 - trattamento specifico
 - terapia sostitutiva
- per alterare una funzione fisiologica
- per indagare sulla malattia

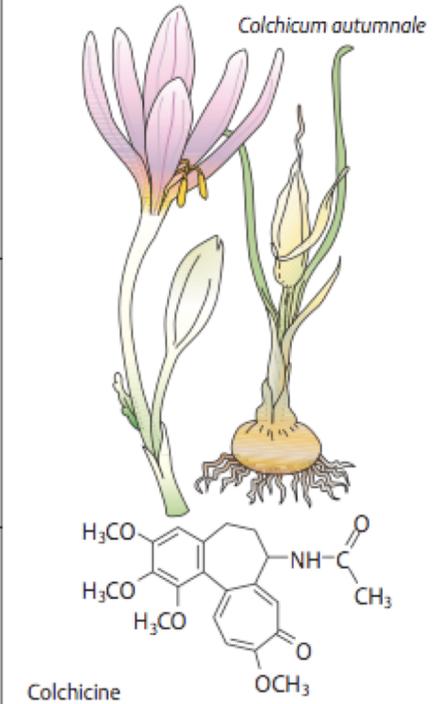
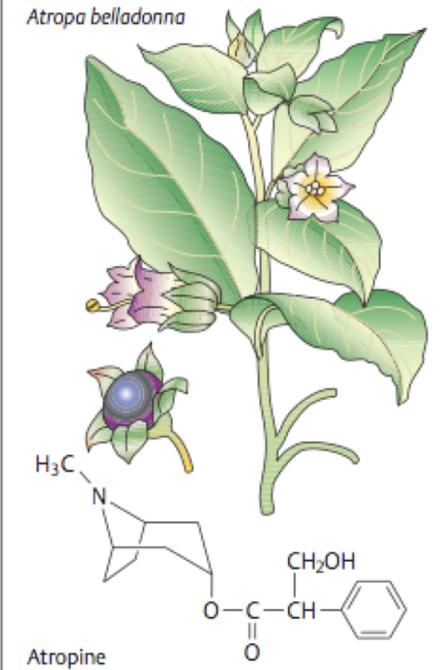
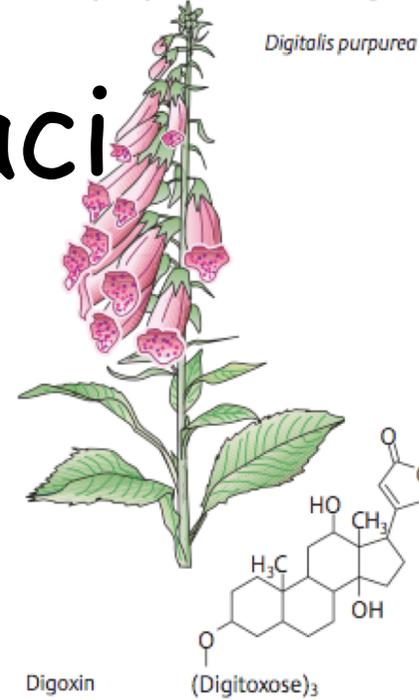
- La maggior parte dei farmaci è efficace perchè si lega a particolari proteine bersaglio, per esempio:
 - Recettori
 - Enzimi
 - Trasportatori
 - Canali ionici
- In seguito al legame viene modificata una funzione fisiologica *in modo specifico*.
- Nessun farmaco è completamente specifico nella sua azione. In molti casi, l'aumento della dose di un farmaco provocherà l'interazione con altri bersagli, diversi dal primario, e porterà alla comparsa di effetti collaterali

Origine dei farmaci

- Identificazione, estrazione e purificazione di prodotti naturali
- Casualità



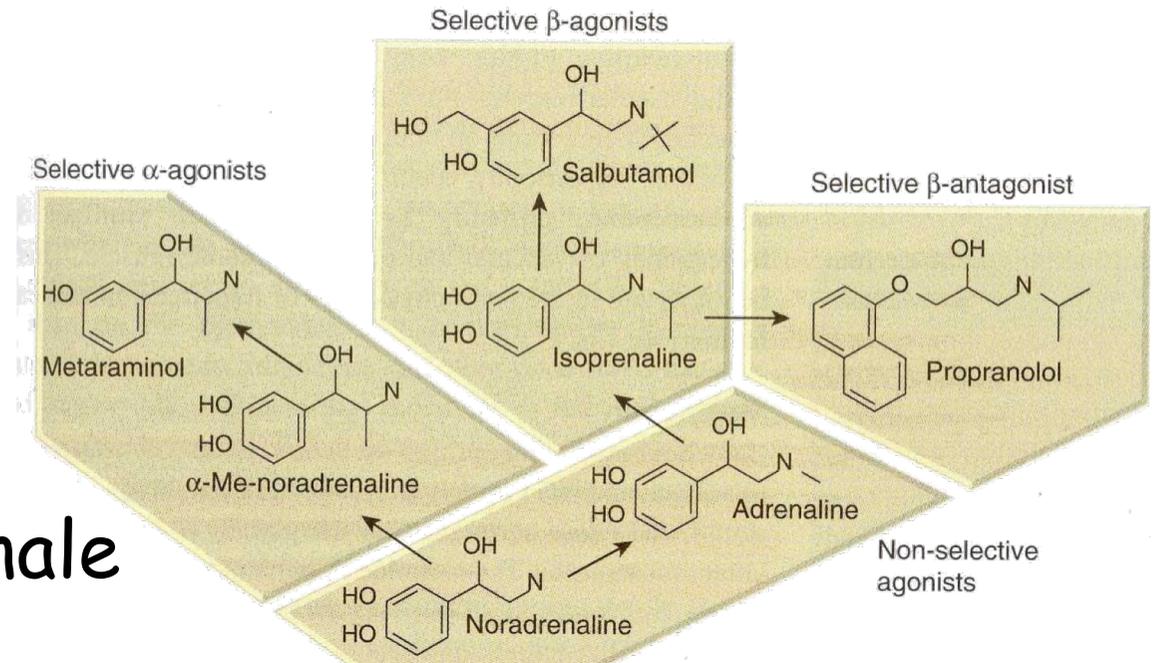
A. European plants as sources of drugs



Origine dei farmaci

- Prodotti da sintesi chimica

- Approccio razionale
- Identificazione del target
- Rapporto struttura-azione



Origine dei farmaci

- Prodotti da sintesi chimica
 - Chimica combinatoriale
 - Screening ad alto rendimento

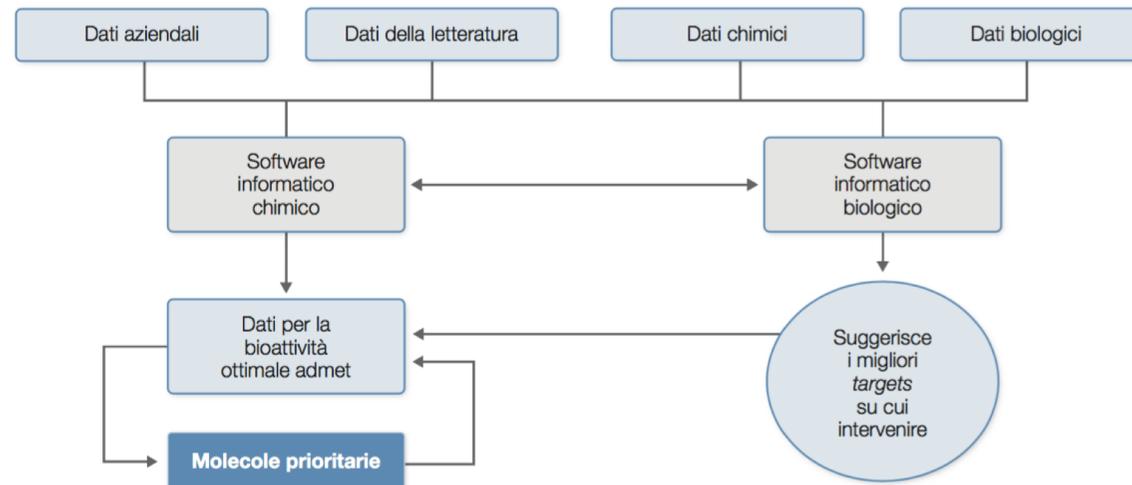
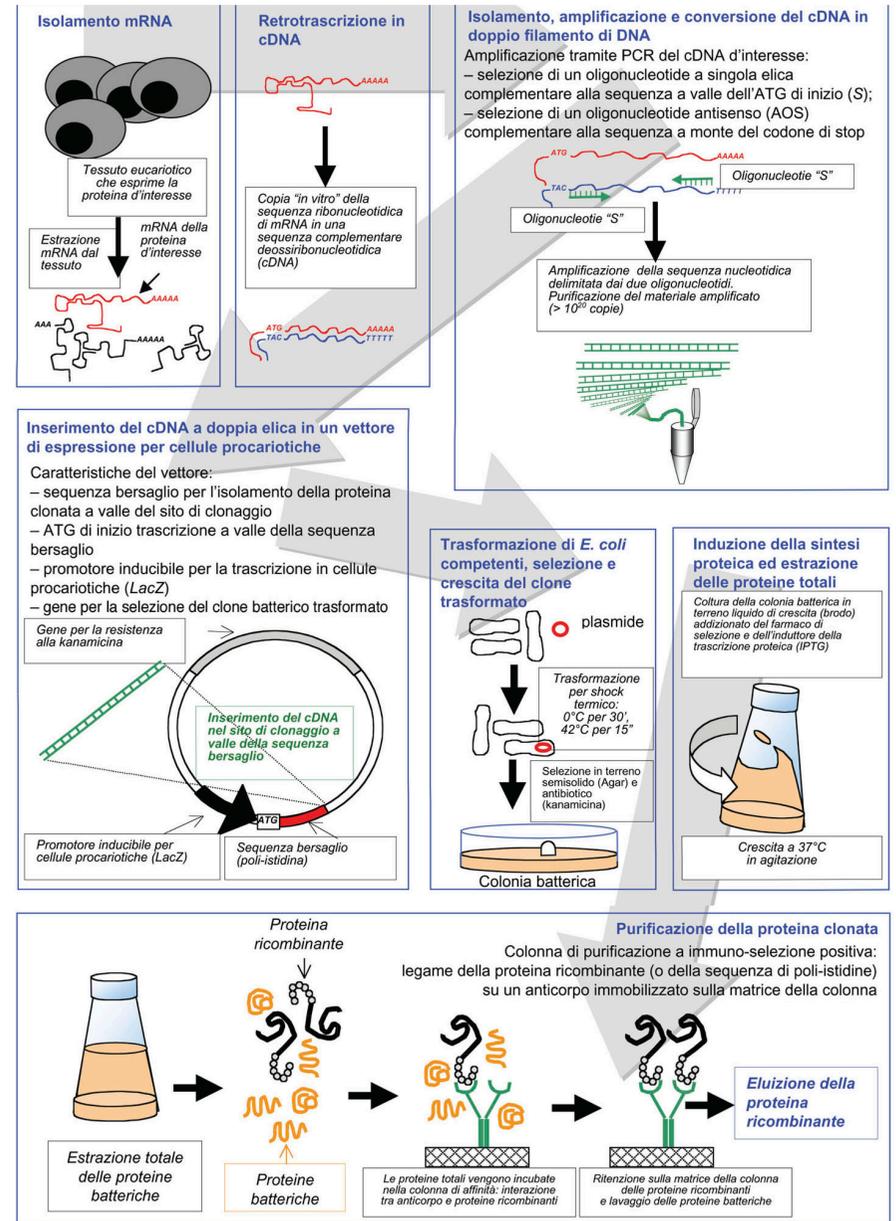


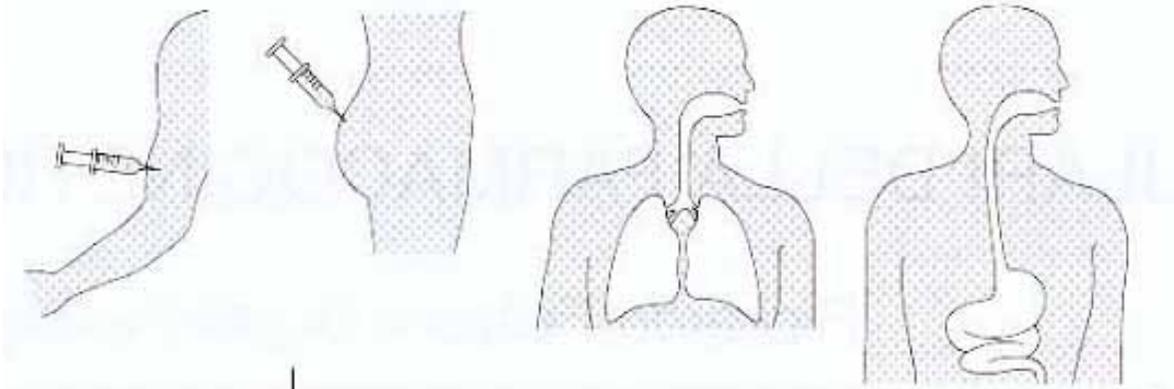
FIGURA 2.7 Scoperta virtuale dei farmaci. (Da: Gershell e Atkins, 2003, modificata)

Origine dei farmaci

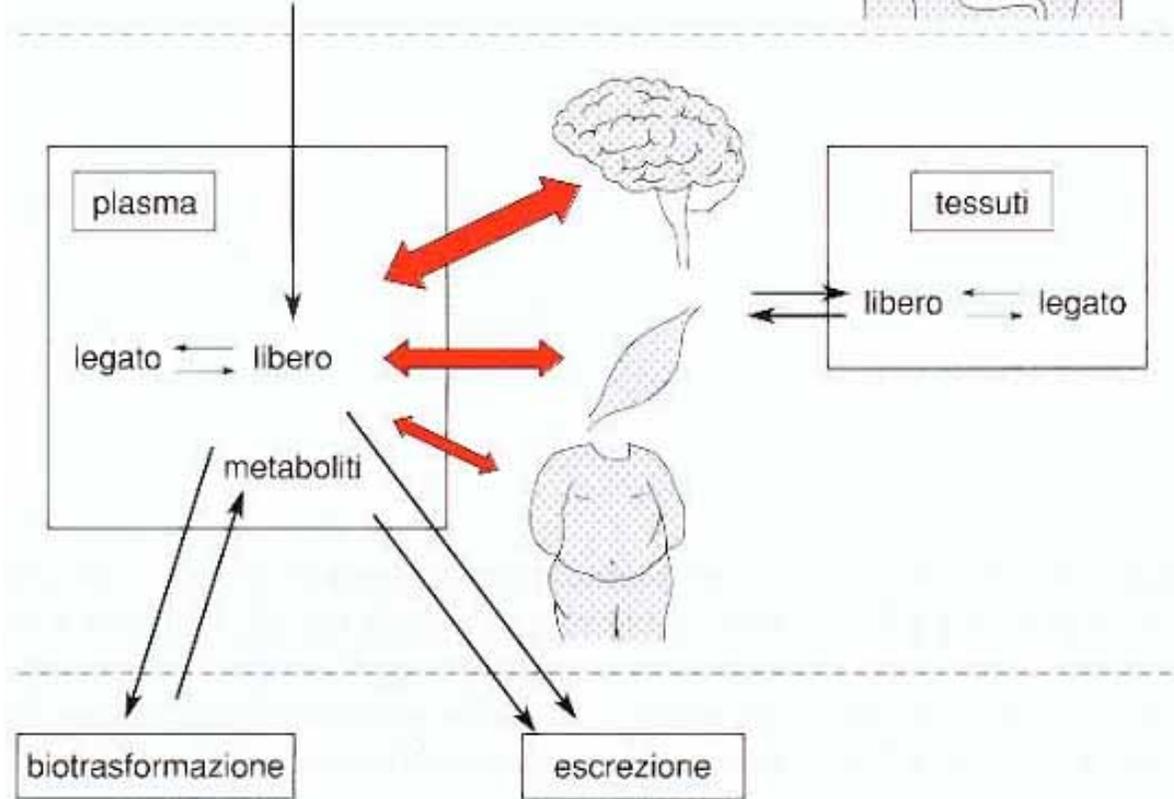
- Farmaci biotecnologici, da DNA ricombinante



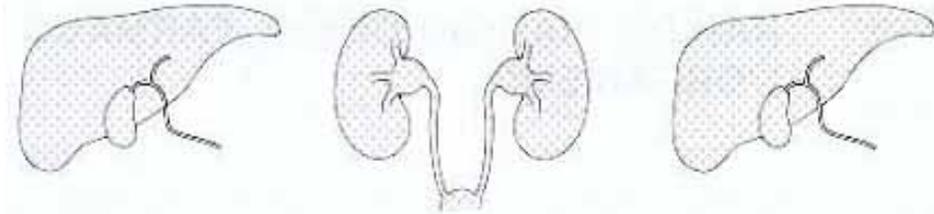
assorbimento



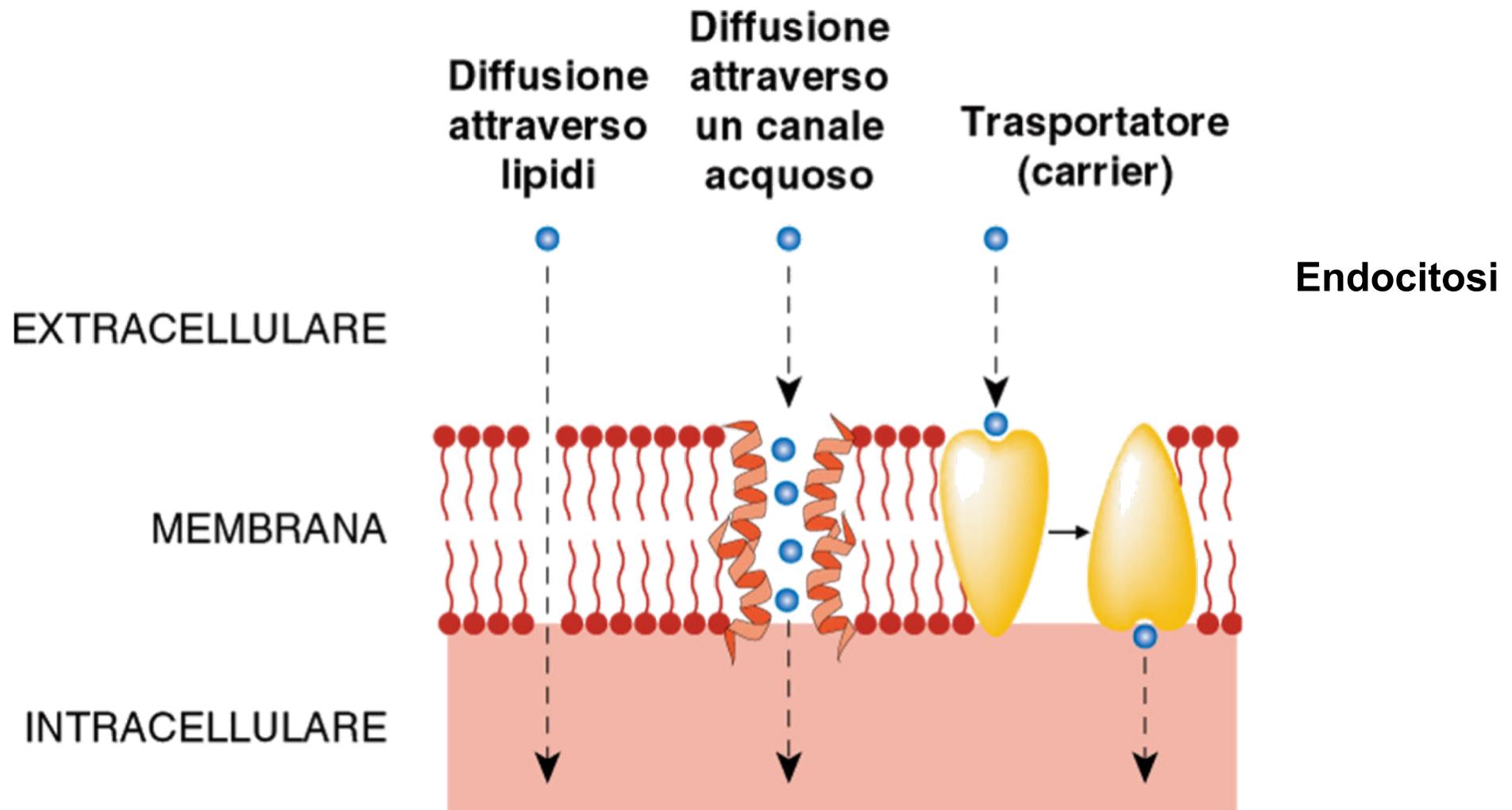
distribuzione



eliminazione

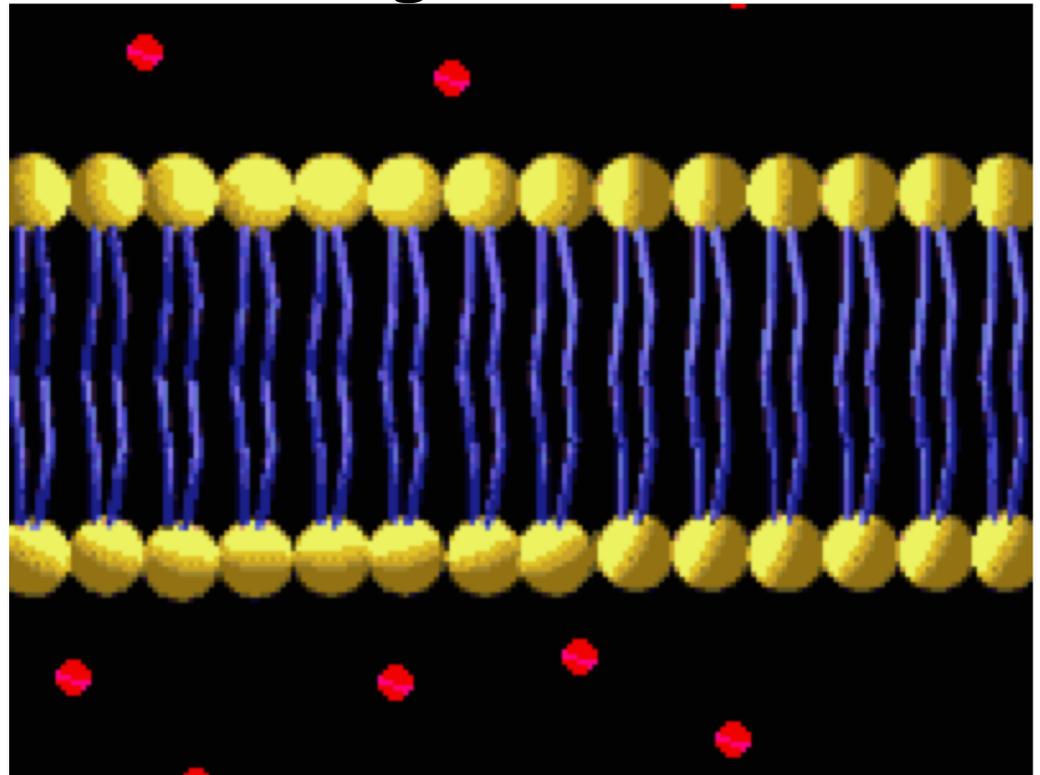


Passaggio dei farmaci attraverso le membrane cellulari



Diffusione semplice

- È la modalità più frequente di passaggio dei farmaci attraverso le membrane
- non richiede consumo di energia
- non è selettiva
- è tanto più rapida e completa quanto più il farmaco è liposolubile



- Per diffondere attraverso una cellula un farmaco deve possedere un grado di idrofilia sufficiente a tenerlo in soluzione nei liquidi extra- ed intra- cellulari e un grado di lipofilia sufficiente a permettergli di sciogliersi nell'ambiente lipidico della membrana cellulare
- Il grado di idro-lipofilia si misura verificando come il farmaco si distribuisce in un volume contenente acqua e olio
- Il rapporto tra la concentrazione nella fase oleosa e acquosa è il **coefficiente di ripartizione** della sostanza
- quando il rapporto è superiore a uno il composto è lipofilo
- il coefficiente di ripartizione si avvicina a zero quando il composto è molto idrofilo
- conferiscono idrofilia i gruppi capaci di dare legami idrogeno con l'acqua (gruppi carbossilici, alcolici, aminici, aldeidici e chetonici) e i gruppi elettricamente carichi

Diffusione semplice

- È la modalità più frequente di passaggio dei farmaci attraverso le membrane
- Non richiede consumo di energia e non è selettiva
- Avviene sempre secondo gradiente di concentrazione
- È direttamente proporzionale al gradiente di concentrazione e alla superficie della membrana
- È tanto più rapida e completa quanto più il farmaco è liposolubile
- È inversamente proporzionale allo spessore della membrana

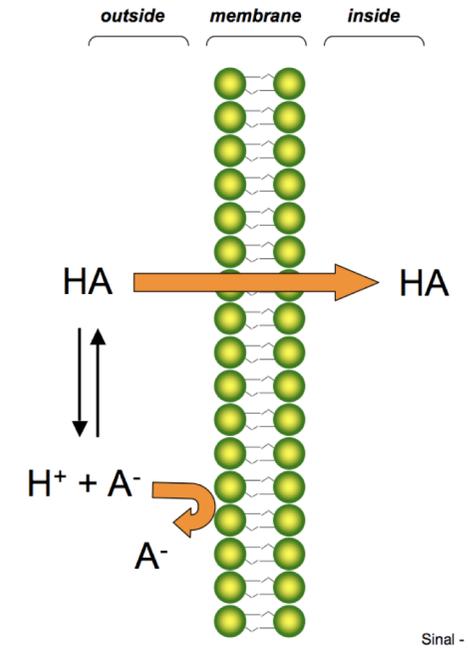
Legge di Fick

$$dQ/dt = (c_1 - c_2) D \cdot A/d$$

- dQ/dt = flusso molare (moli per secondo)
- $c_1 - c_2$ = concentrazioni del composto nei due compartimenti
- D = coefficiente di diffusione (dipende dalle caratteristiche chimico fisiche del soluto)
- A = area della membrana
- d = spessore della membrana

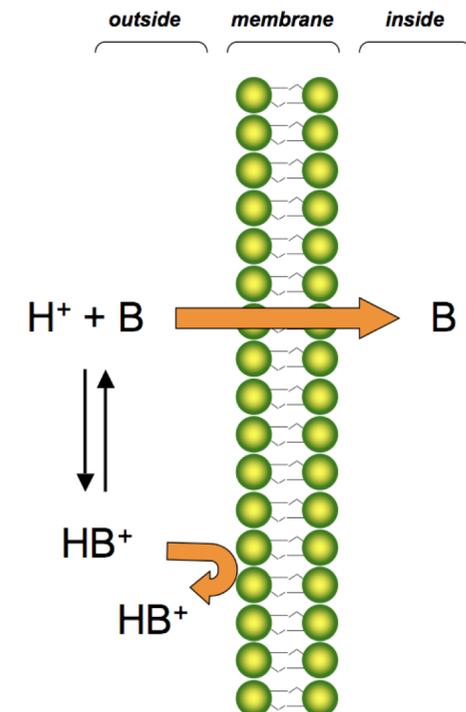
- Molti farmaci sono acidi o basi deboli, che sono presenti in soluzione sia in forma ionizzata che non ionizzata in una percentuale variabile a seconda del pH del mezzo in cui si trovano
- La forma ionizzata è in genere non liposolubile, e quindi non attraversa le membrane, quella non ionizzata è liposolubile e attraversa bene le membrane
- Il grado di ionizzazione di un farmaco dipende dal suo pKa, caratteristica intrinseca di ogni sostanza, che corrisponde a quel pH a cui il farmaco si trova per il 50% in forma ionizzata e per il 50% in forma non ionizzata

- Un farmaco acido sarà meno dissociato, e quindi meglio assorbito in ambiente acido
- Un farmaco basico sarà più dissociato, e quindi meno assorbito in ambiente acido



Sinal -

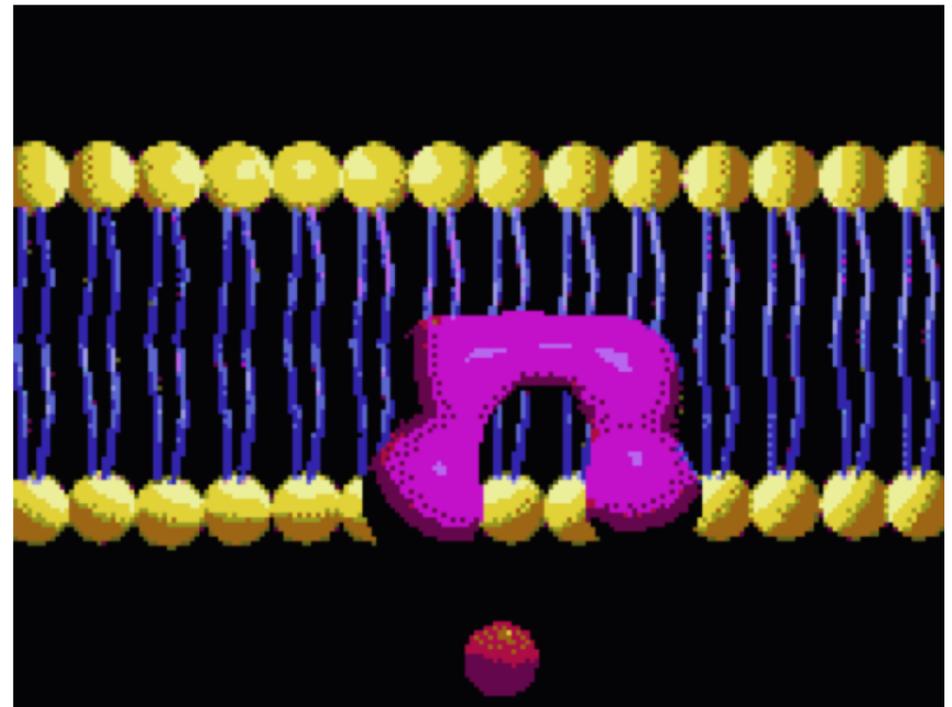
- Un farmaco acido sarà più dissociato, e quindi meno assorbito in ambiente alcalino
- Un farmaco basico sarà meno dissociato, e quindi meglio assorbito in ambiente alcalino

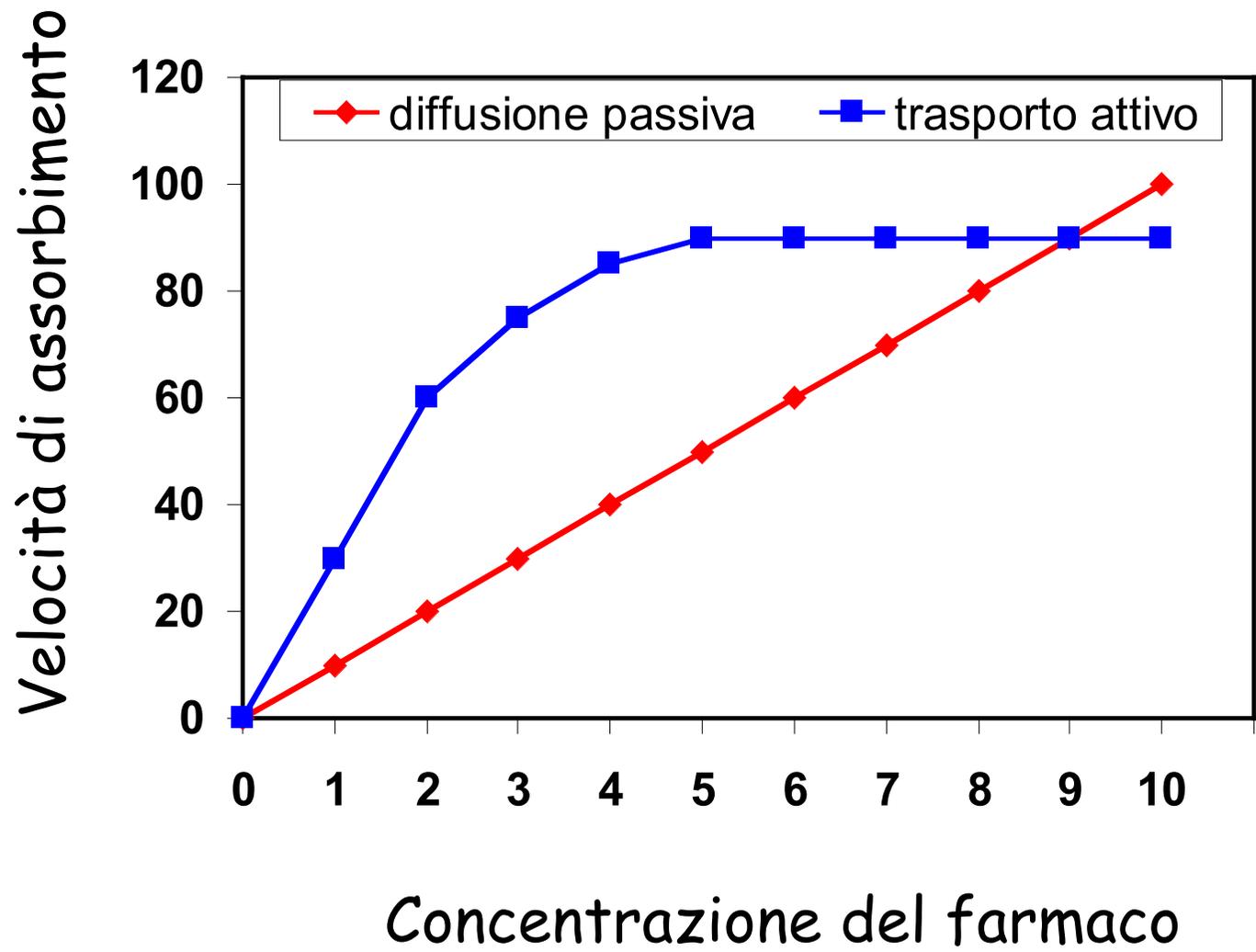


Sinal

Trasporto attivo

- È mediato da un carrier
- trasporta farmaci che sono analoghi di sostanze endogene (5-fluorouracile)
- trasporta contro gradiente e consuma energia
- è altamente selettivo ma molecole simili possono competere
- è saturabile





Esempi di trasporto attivo

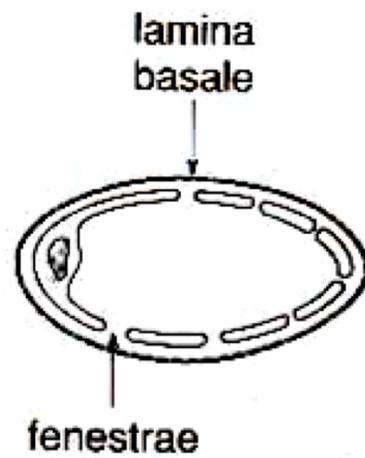
- Escrezione di acidi e basi deboli nel tubulo renale prossimale
- Escrezione biliare
- Plessi corioidei

Endocitosi

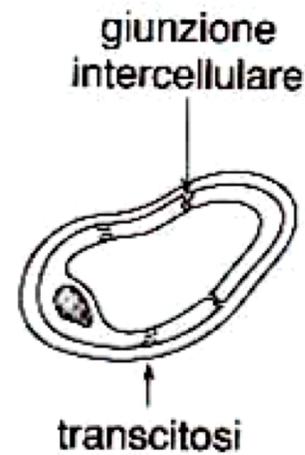
- Processo per cui porzioni di membrana cellulare, introflettendosi e chiudendosi su se stesse, si trasformano in vescicole intracellulari nelle quali rimangono intrappolati:
 1. Componenti della membrana stessa
 2. Sostanze dissolte nei fluidi extracellulari (fluid phase endocytosis)
 3. Sostanze legate ai componenti della membrana endocitata (receptor mediated endocytosis)



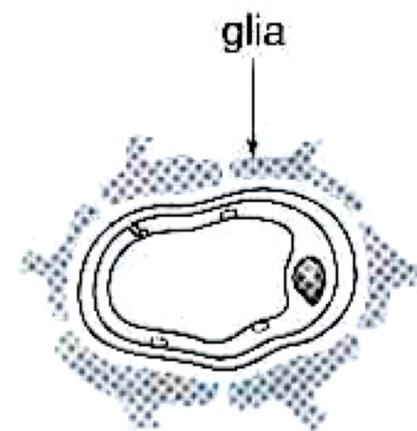
sinusoidi
epatici,
milza,
midollo
rosso



muscoli
lisci
e striati,
glomeruli
renali



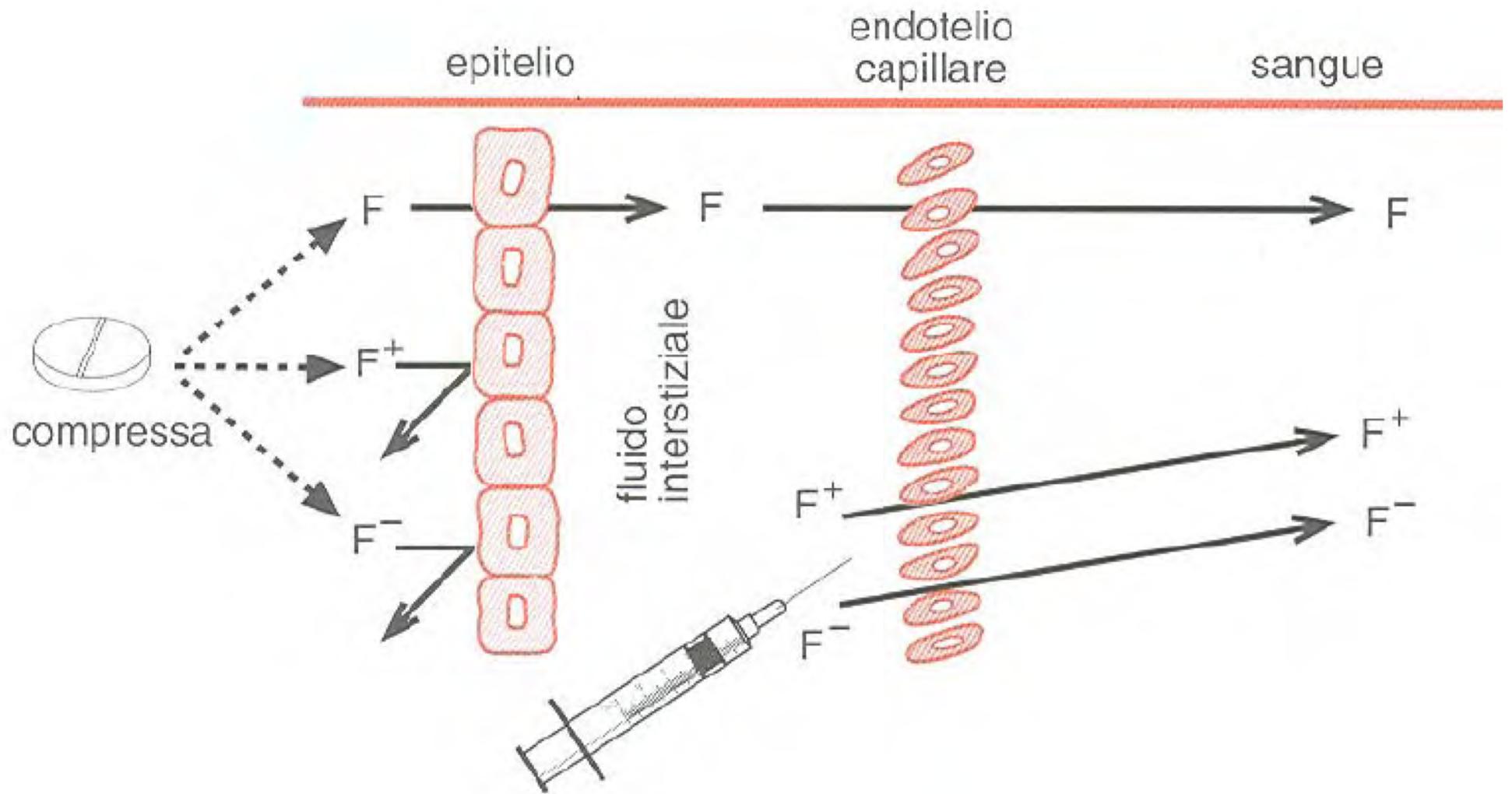
plessi coroidi,
mucose,
parenchima
renale,
ghiandole

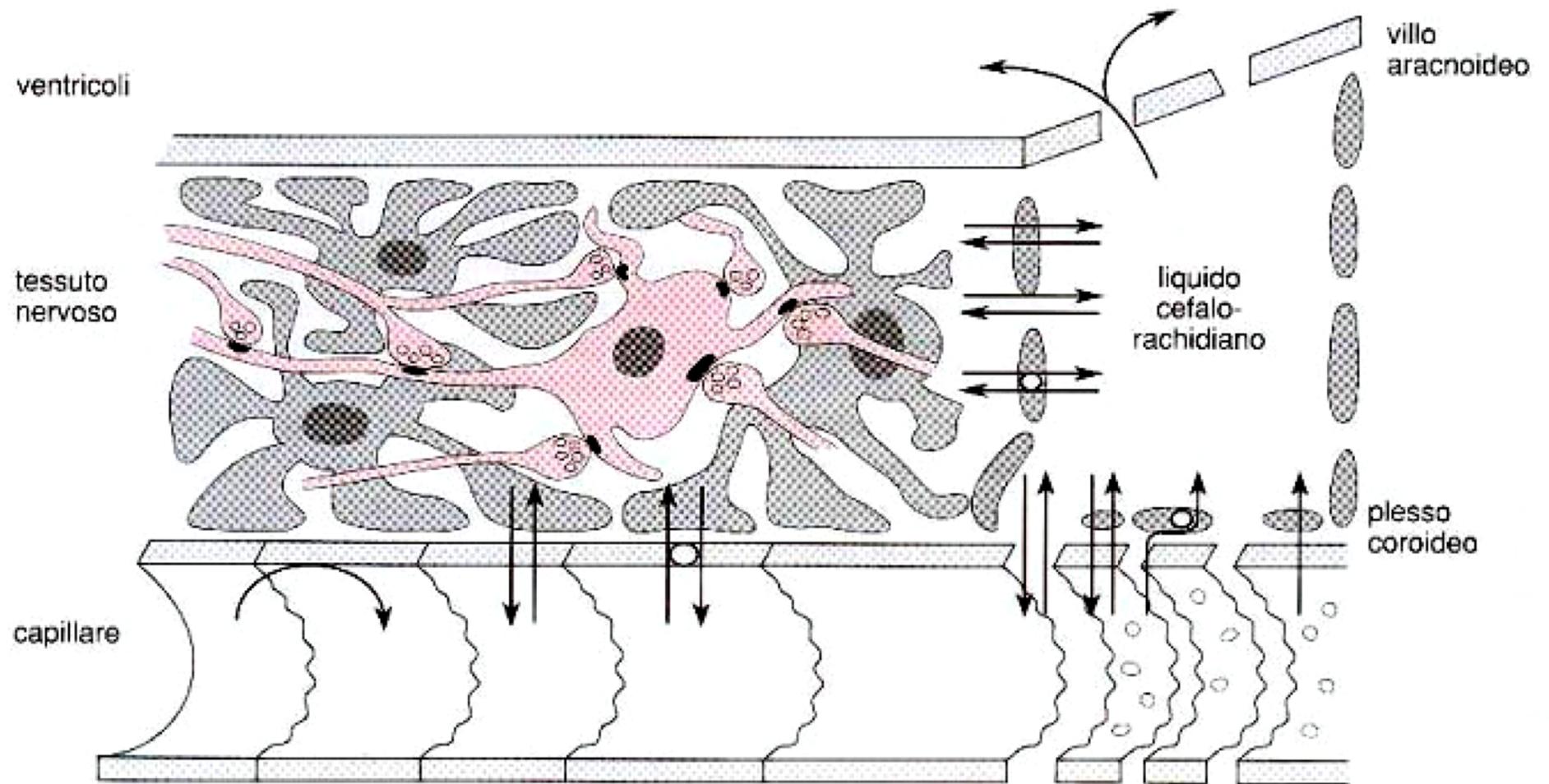


cervello,
midollo
spinale,
(barriera
ematoencefalica)



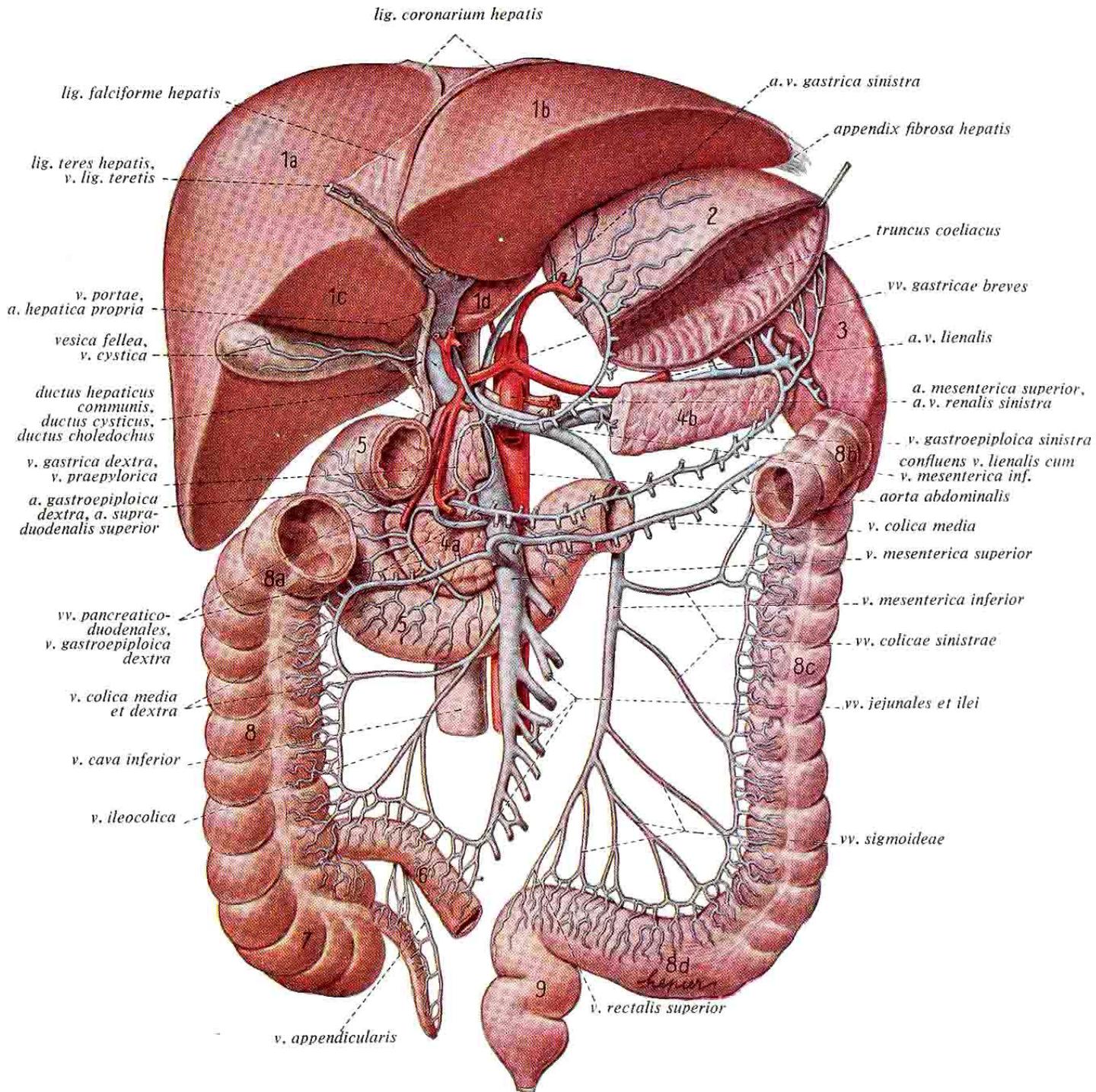
permeabilità capillare





Vie di somministrazione dei farmaci

Vie enterali	Orale Sublinguale o buccale Rettale	
Vie parenterali sistemiche	Intravascolare	Endovenosa intracardiaca intraarteriosa
	Intramuscolare	
	Cutanea	Sottocutanea intradermica
Altre vie	D'organo	Intratecale, intraarticolare inalatoria (topiche, inalatoria anche sistemica)
	Intracavitaria	Intraperitoneale intrapleurica
	Transcutanea	(principalmente topica ma anche regionale o sistemica)
	Transmucosale	Oculare, vaginale, ecc.



Fattori che condizionano l'assorbimento orale dei farmaci

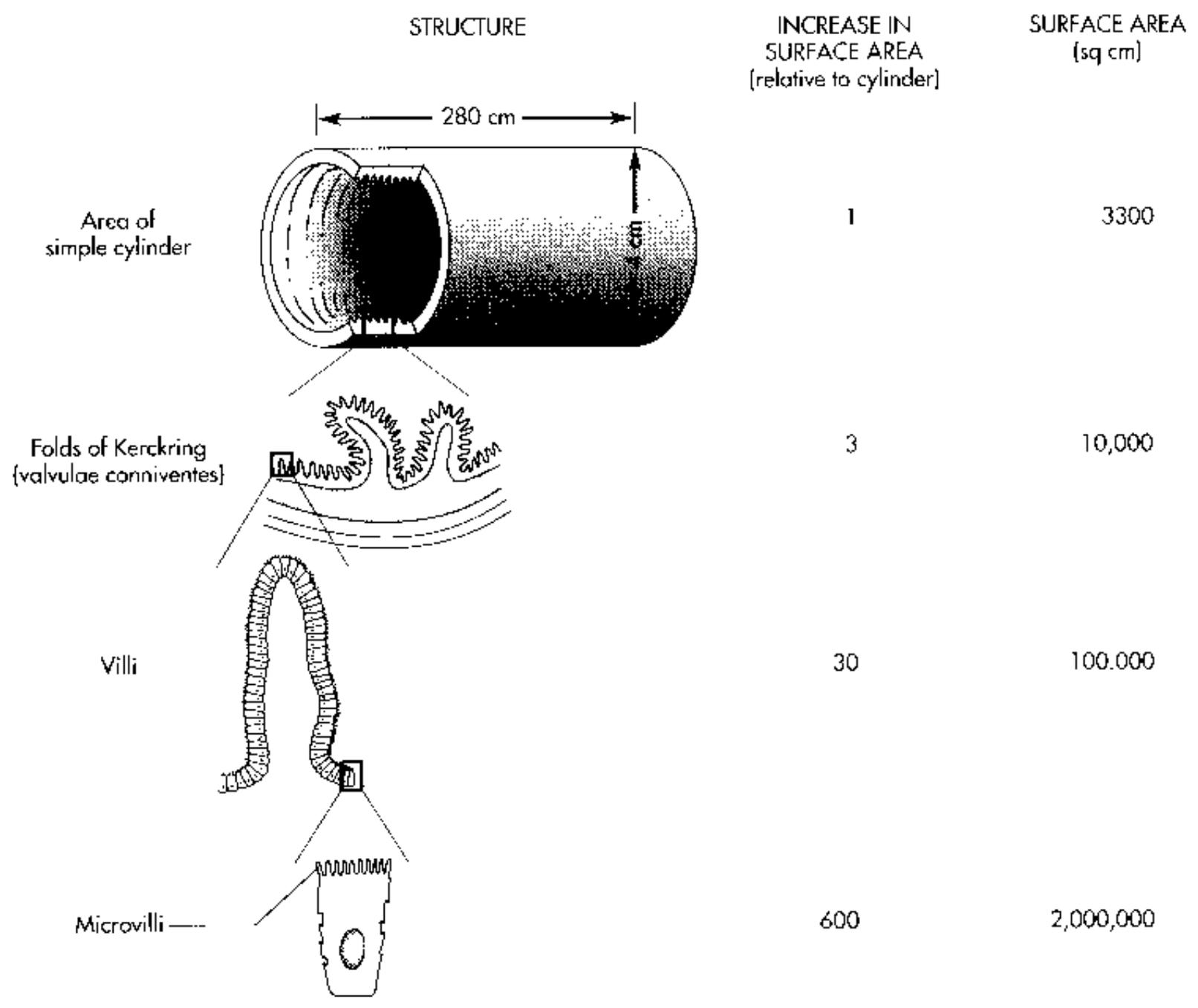
- Caratteristiche farmaceutiche
- caratteristiche del paziente
- presenza di altre sostanze nel tratto gastrointestinale

Caratteristiche farmaceutiche

- Disintegrabilità
- solubilità
- presenza di eccipienti
- stabilità nel tratto gastrointestinale

Caratteristiche del paziente

- pH del lume
- tempo di svuotamento gastrico
- tempo di transito intestinale
- area della superficie assorbente
- malattie gastrointestinali

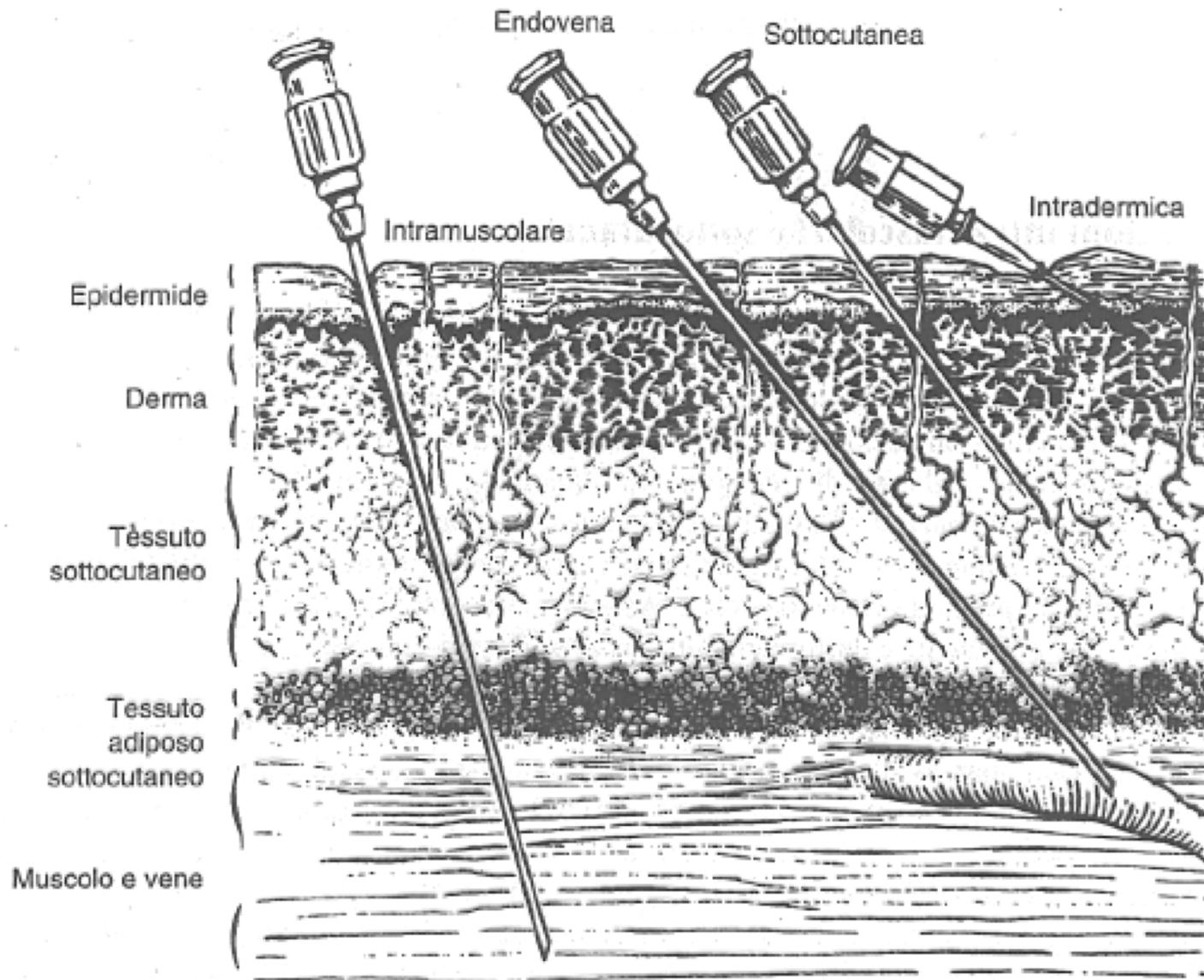


Presenza di altre sostanze

- Interazioni con altri farmaci
- interazioni con il cibo

- Via sublinguale
 - Non c'è effetto di primo passaggio epatico
 - Effetto rapido (vascolarizzazione elevata, mucosa sottile)
 - Pochi enzimi proteolitici
- Via rettale
 - Minor effetto di primo passaggio epatico
 - Sono assorbiti bene farmaci lipofili e basi deboli
 - Utile se il farmaco non può essere somministrato per os (vomito, convulsioni, in pediatria)

Vie parenterali



Via endovenosa

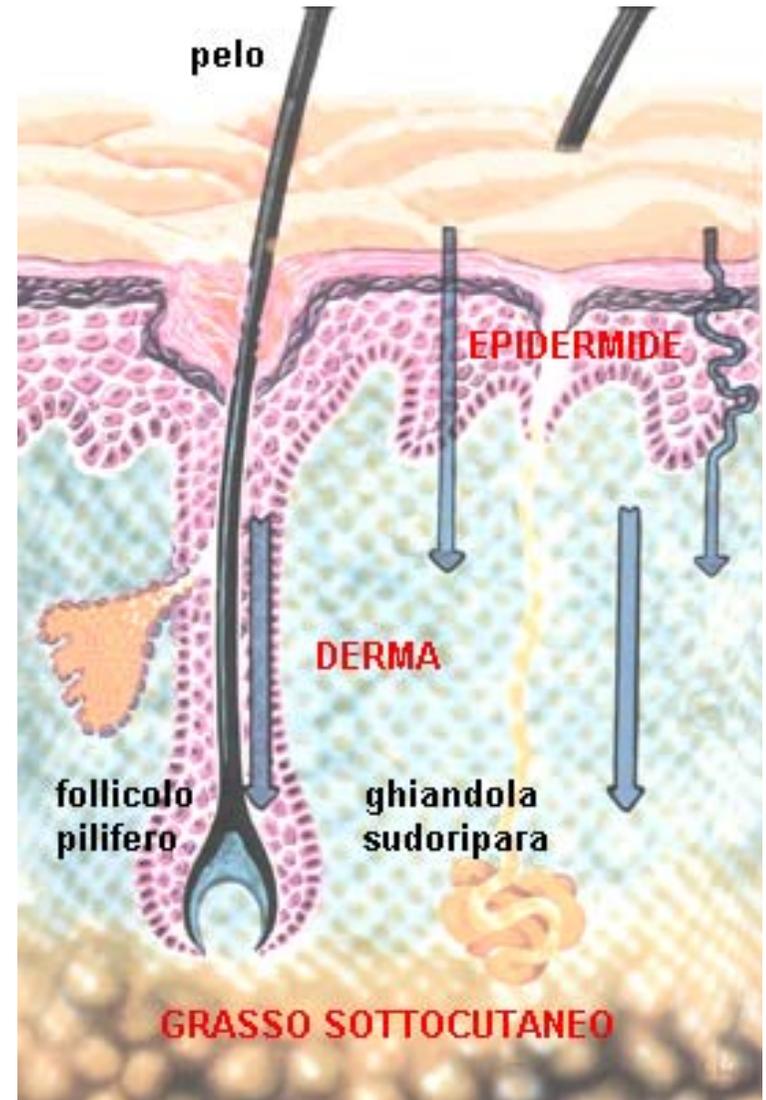
- Si usa quando è necessaria un'azione rapida e una precisione posologia
- quando i farmaci hanno uno scarso assorbimento orale o un'elevata estrazione presistemica
- quando si devono somministrare farmaci irritanti o con un peso molecolare elevato
- il farmaco può essere somministrato in bolo o infusione continua

Via intramuscolare

- Il farmaco deve essere idrosolubile a pH fisiologico (altrimenti preparazioni deposito)
- il flusso ematico deve essere adeguato
- si possono somministrare più di 5 ml di soluzione
- farmaci in soluzione acquosa vengono assorbiti completamente in 10-30 min.

Via intradermica

- un piccolo volume di liquido (0,1-0,2 ml) viene iniettato nel tessuto connettivo dermico sottostante l'epidermide
- è utilizzata quasi esclusivamente per l'introduzione di allergeni a scopo diagnostico



Via sottocutanea

- È utile quando si desidera un effetto costante e prevedibile (eparina, insulina)
- l'assorbimento è più lento che con la via intramuscolare perché il flusso ematico è inferiore
- la velocità di assorbimento può essere rallentata limitando il flusso ematico (anestetici locali più adrenalina)
- il tessuto sottocutaneo è la sede ideale per l'impianto di formulazioni deposito (ormoni steroidei esterificati, antipsicotici esterificati, insulina-zinco)
- non devono essere somministrati farmaci irritanti

Vie di somministrazione dei farmaci

Vie enterali	Orale Sublinguale o buccale Rettale	
Vie parenterali sistemiche	Intravascolare	Endovenosa, intracardiaca, intraarteriosa
	Intramuscolare	
	Cutanea	Sottocutanea, intradermica
Altre vie	D'organo:	Intratecale, intraarticolare inalatoria (topiche, inalatoria anche sistemica)
	Intracavitaria	Intraperitoneale, intrapleurica
	Transcutanea	(principalmente topica ma anche regionale o sistemica)
	Transmucosale	Oculare, vaginale, ecc.

Via percutanea

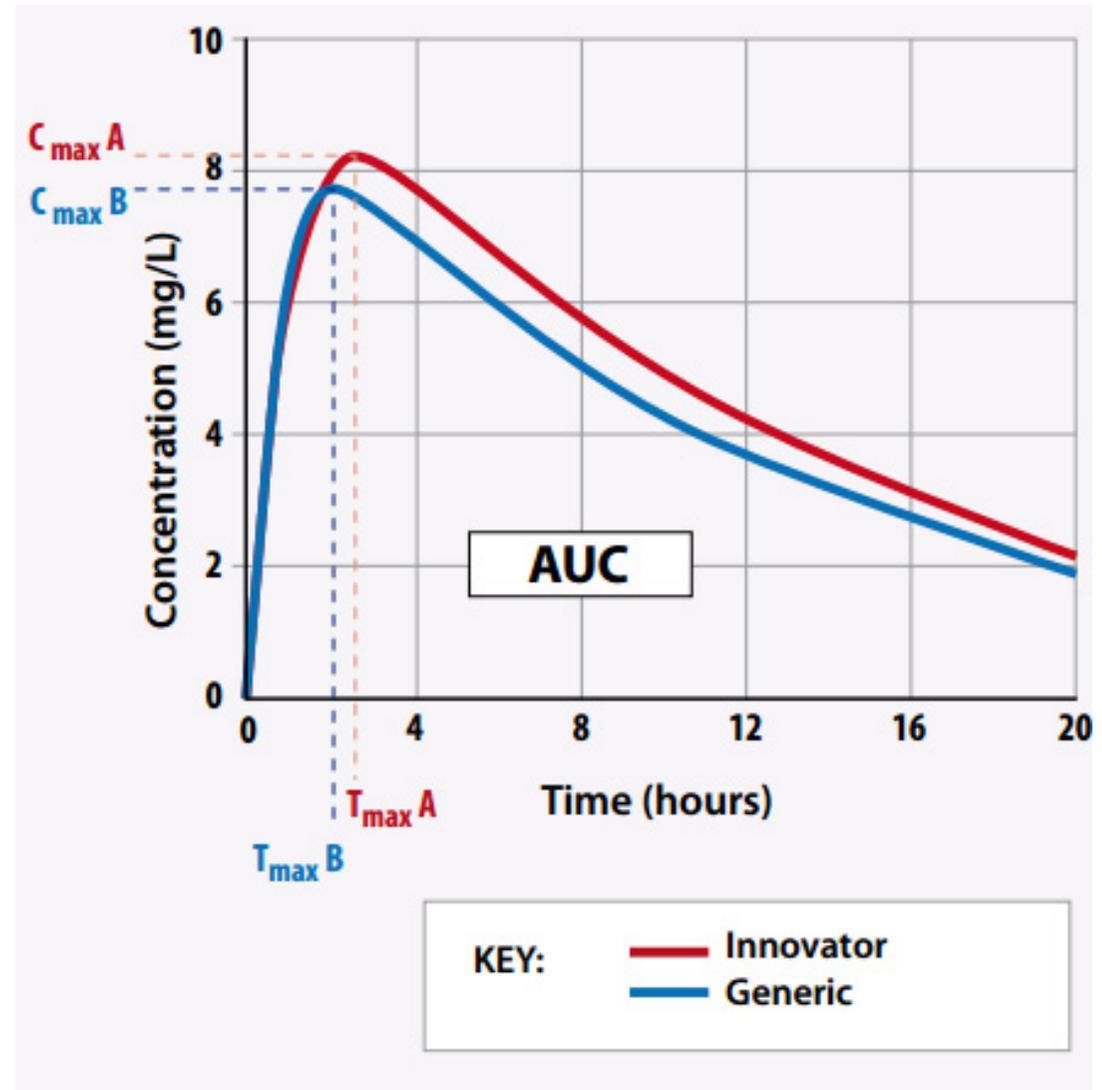
- L'assorbimento è condizionato dallo stato della cute, dal grado di vascolarizzazione e dallo stato di idratazione (medicazioni occlusive)
- l'assorbimento avviene attraverso lo strato corneo, le ghiandole sudoripare e i follicoli piliferi
- regioni diverse della superficie corporea hanno spessore e quindi permeabilità diverse
- è una via di assorbimento importante anche dal punto di vista tossicologico
- i farmaci possono avere un impiego topico o sistemico (gliceril-trinitrato, scopolamina, nicotina, ormoni steroidei, clonidina)

Biodisponibilità di un farmaco

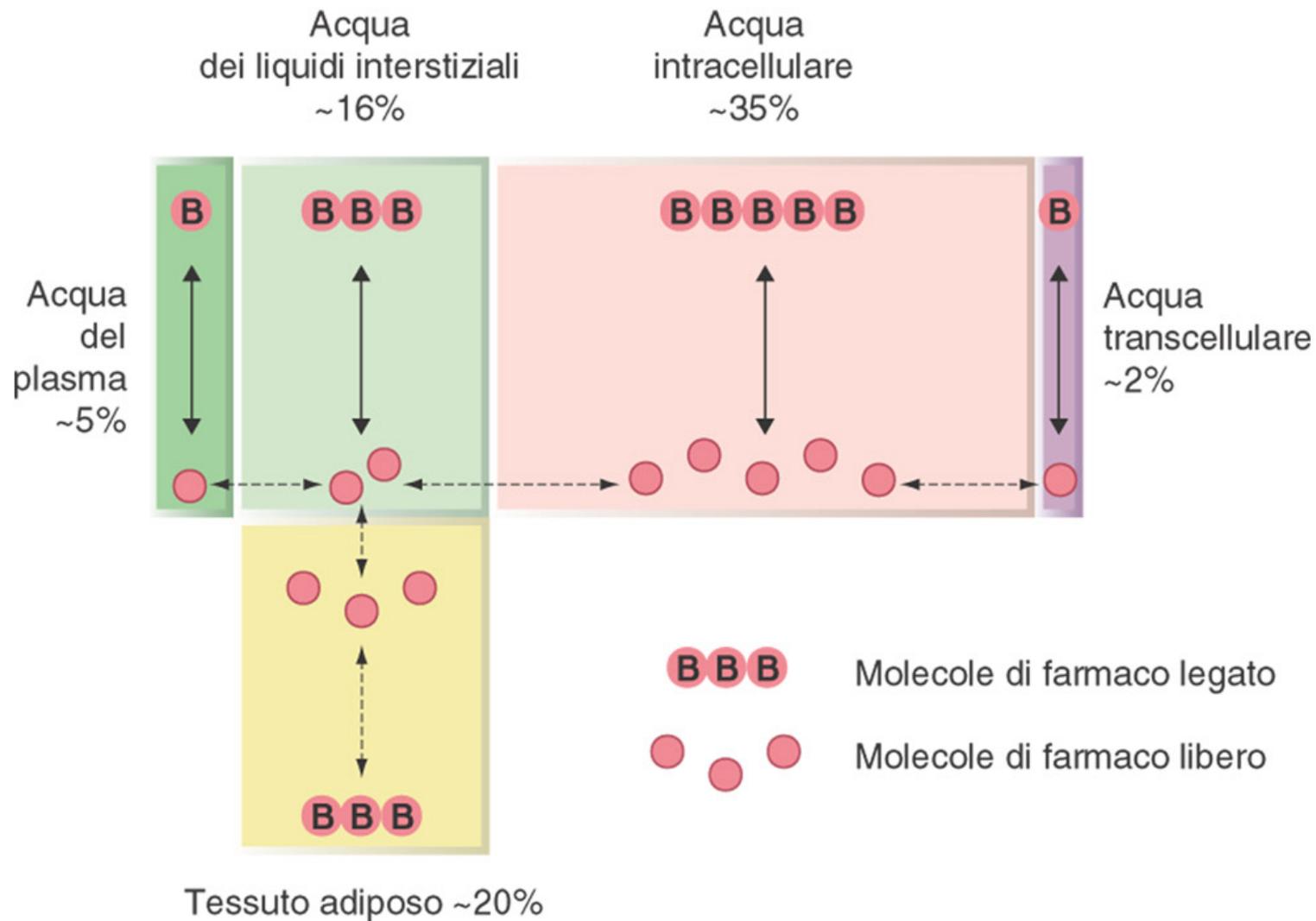
- frazione della dose somministrata che passa nella circolazione generale dopo la somministrazione per una qualsiasi via

Bioequivalenza

Due preparazioni farmaceutiche sono dette *biologicamente equivalenti* (bioequivalenti) se portano alle stesse concentrazioni plasmatiche nel tempo, quando somministrate allo stesso individuo.



DISTRIBUZIONE DEI FARMACI



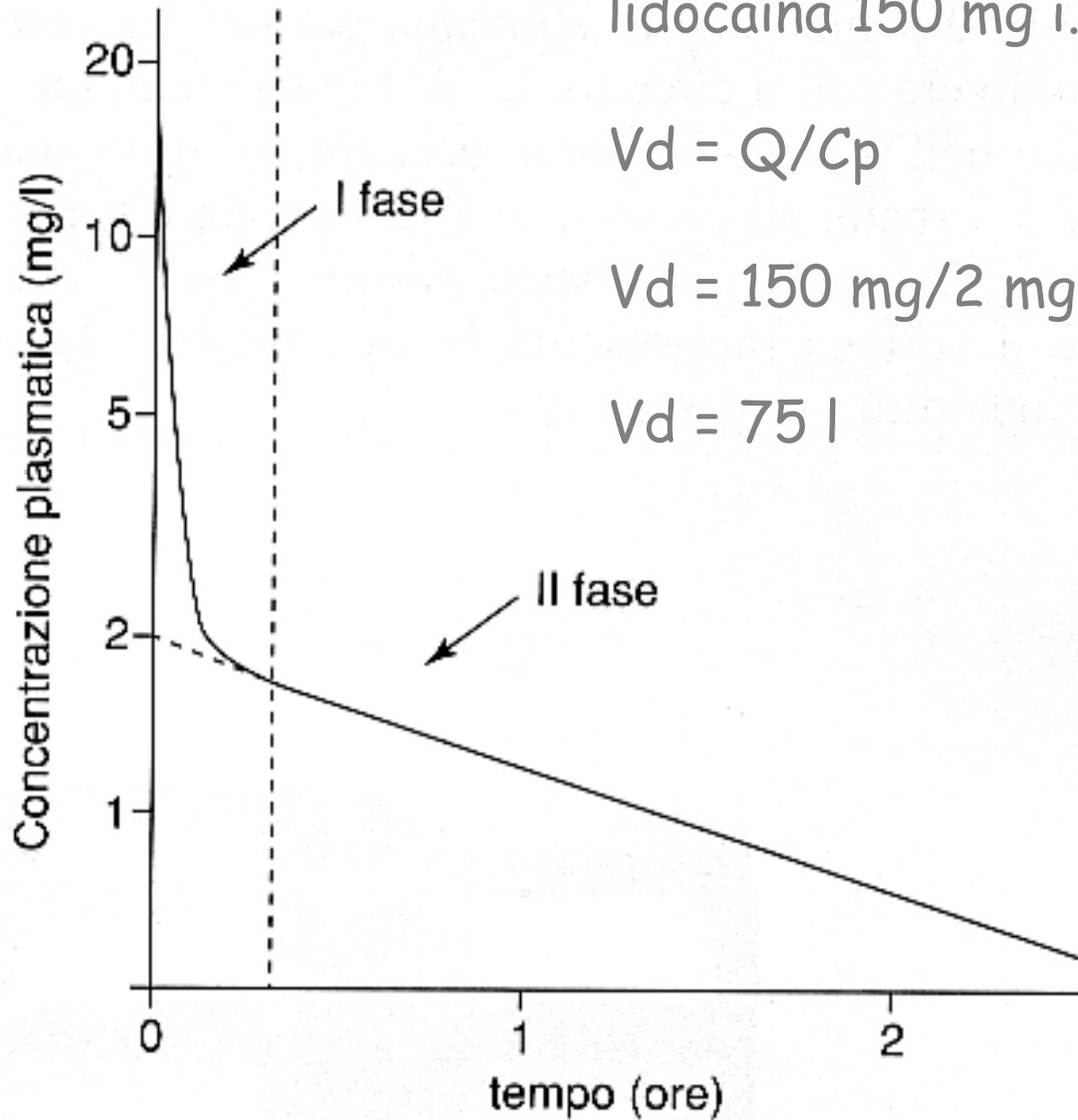
Fattori che condizionano la distribuzione di un farmaco

- Caratteristiche chimico-fisico del farmaco
- legame alle sieroproteine
- tipo di barriera che deve essere superato
- entità del flusso ematico nel tessuto
- massa del tessuto

DISTRIBUZIONE DEI FARMACI

- Il volume di distribuzione (V_d) viene definito come il volume di liquido che conterrebbe la quantità totale di farmaco nell'organismo se questo avesse in quel volume una concentrazione uguale a quella plasmatica

$$V_d = Q/C_p$$



lidocaina 150 mg i.v.

$$Vd = Q/Cp$$

$$Vd = 150 \text{ mg} / 2 \text{ mg} \cdot \text{l}^{-1}$$

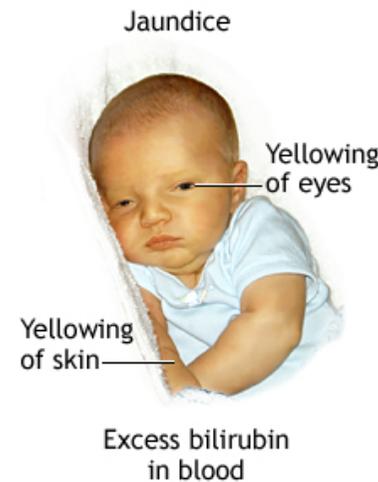
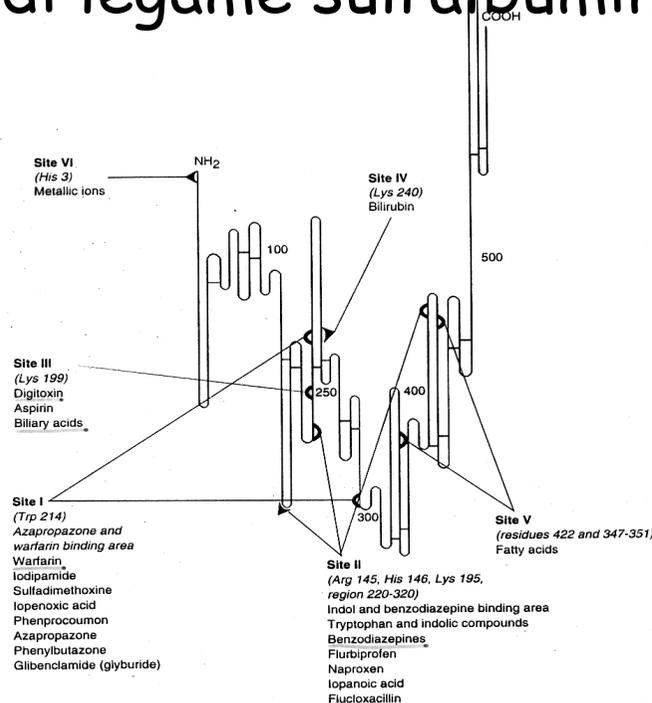
$$Vd = 75 \text{ l}$$

- I farmaci di PM molto elevato e quelli che sono molto legati alle proteine sono essenzialmente confinati nel compartimento plasmatico ($V_d \sim 5 \text{ l}$)
- I farmaci insolubili nei lipidi sono essenzialmente confinati nel plasma e nei fluidi interstiziali; la maggior parte non entra nel cervello ($V_d \sim 15 \text{ l}$)
- I farmaci liposolubili raggiungono tutti i compartimenti compreso il tessuto adiposo ($V_d \sim 42 \text{ l}$)
- I farmaci che si accumulano al di fuori del plasma (per es. nel grasso o in un dato tessuto) hanno un V_d che può risultare superiore al volume totale del corpo

< 5 l	5-15 l	15-40 l	40-100 l	>100 l
Eparina Streptokinasi	Warfarin Tolbutamide Aspirina Fenilbutazone Ac. Valproico Clorpropamide Carbenicillina Cefazolina Clorotiazide Clofibrato	Amikacina Clordiazepossido Digitossina Fenobarbitale Teofillina Vancomicina Atenololo Cefalexina Indometacina	Captopril Paracetamolo Carbamazepina Coramfenicolo Diazepam Lidocaina Litio Metotrexate Metronidazolo Fenitoina	Morfina (230) Propranololo (300) Diltiazem (370) Labetalolo (700) Digossina (740) Aloperidolo (1250) Imipramina (1600) Doxorubicina (1750) Amiodarone (4600) Cloroquina (13000)

Legame farmaco proteico

- I farmaci si legano, nella maggioranza dei casi, alle albumine (se acidi) o alla α_1 glicoproteina (se basici)
- Il legame è, salvo rare eccezioni, debole e perciò il complesso farmaco-proteina è facilmente dissociabile
- Farmaci e sostanze endogene possono competere per i siti di legame sull'albumina



FARMACO	QUOTA LEGATA	QUOTA LIBERA
A	99%	1%
A - x	98%	2%
B	10%	90%
B - x	9%	91%

Farmaci con elevato legame con le sieroproteine

antidepressivi triciclici	>90%	anfotericina B	>90%
clorotiazide	95%	clorpromazina	95-98%
clofibrato	96%	diazepam	98%
digitossina	90%	fenilbutazone	98%
furosemide	96%	fenitoina	>90%
prazosina	93%	prednisolone	90-95%
propranololo	93%	rifampicina	90%
tolbutamide	93%	acido valproico	93%
warfarin	99%		

Distribuzione nel Sistema Nervoso Centrale

- La maggior parte dei farmaci entrano nel SNC per diffusione semplice, e la rapidità di diffusione è direttamente proporzionale alla liposolubilità del farmaco
- alcuni composti endogeni attraversano la BEE per diffusione facilitata o trasporto attivo (aminoacidi precursori di neurotrasmettitori centrali, triptofano, fenilalanina, DOPA, metilmercurio)

Distribuzione transplacentare

- La placenta si comporta come una membrana molto permeabile, attraverso la quale i farmaci passano soprattutto mediante processi di diffusione semplice
- la stragrande maggioranza dei farmaci somministrati alla madre arriva al feto