

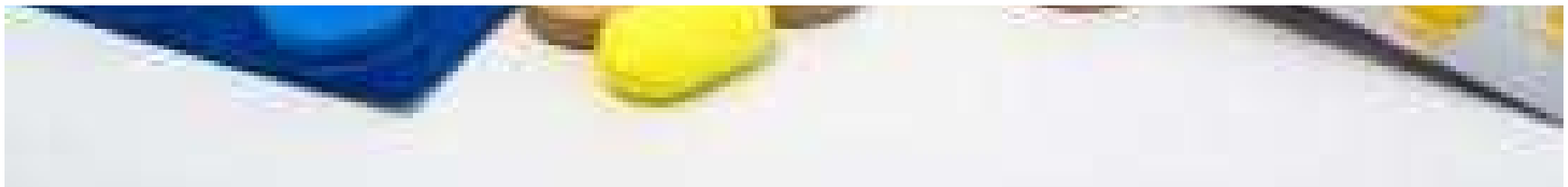
Farmacologia

Raffaella FRANCA

**Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e della Salute
Edificio FC – “Fondazione Callerio”
Campus Piazzale Europa**

Email: rfranca@units.it

Telefono: 040 5588778





Introduzione alla Farmacologia

Principi generali sul passaggio dei farmaci attraverso le barriere biologiche



...TERAPIA FARMACOLOGICA

*IL GIUSTO FARMACO ALLA GIUSTA DOSE AL GIUSTO PAZIENTE
A PRIORI*



FARMACOLOGIA: concetti e definizioni

Farmaci e organismo umano ↔ Interazione bidirezionale

I Fase:
Farmaceutica

Applicazione

Liberazione

II Fase:
Farmacocinetica

Assorbimento

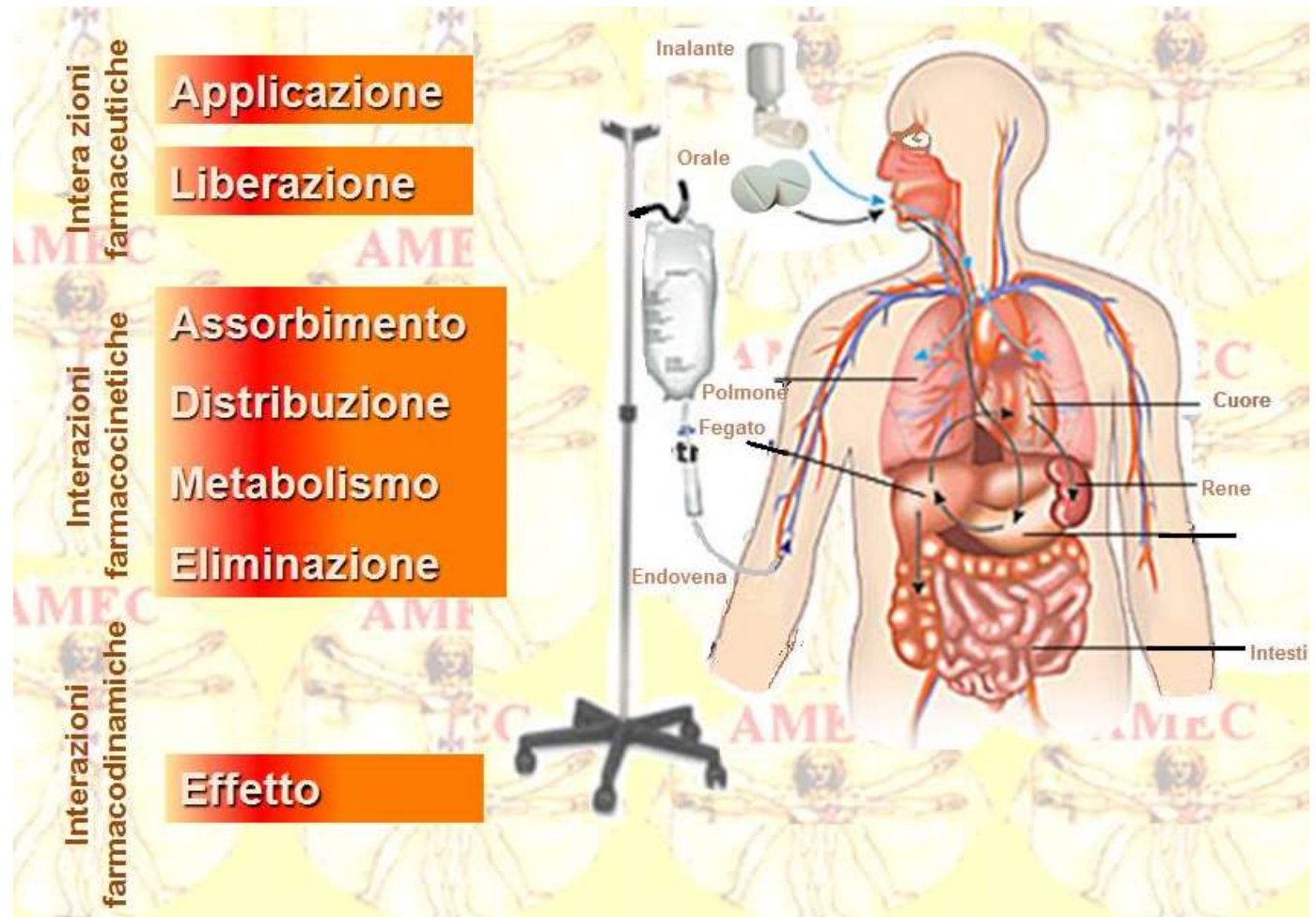
Distribuzione

Metabolismo

Eliminazione

III Fase:
Farmacodinamica

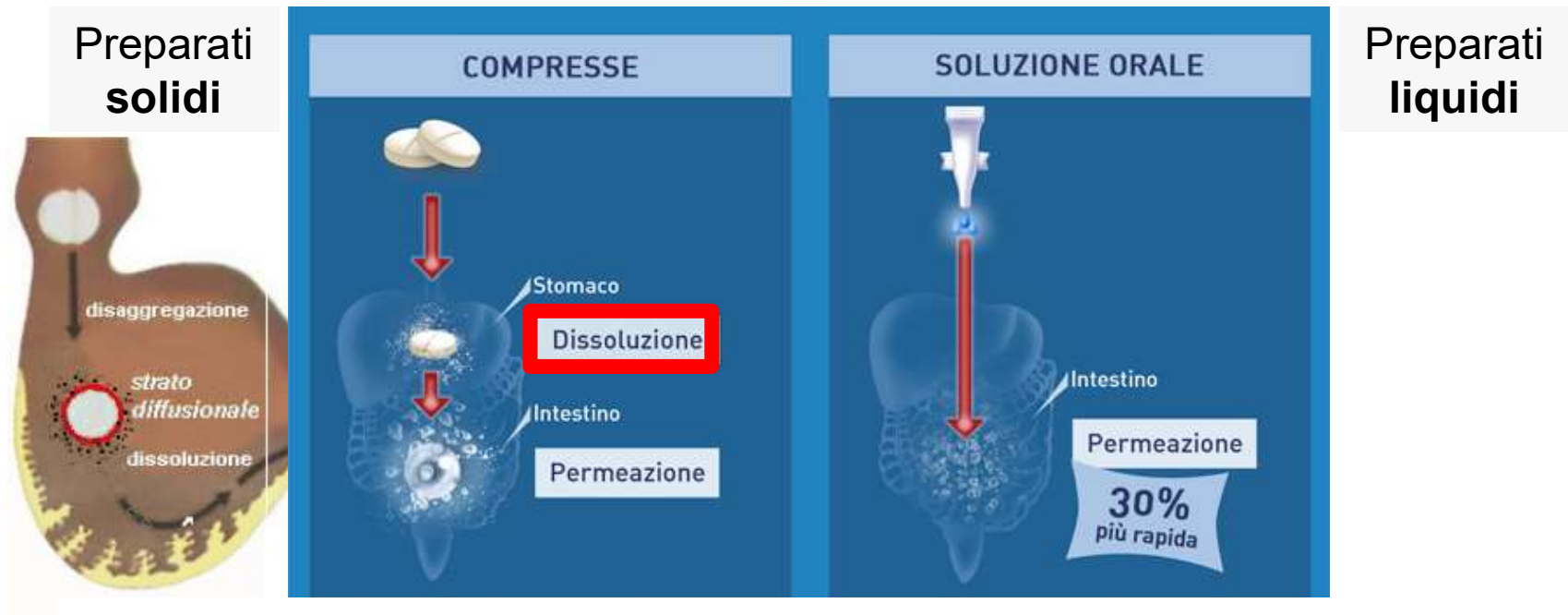
Effetto



FARMACEUTICA

Liberazione del principio attivo dalle forme farmaceutiche

**IL PRINCIPIO ATTIVO PER ESSERE DISPONIBILE
DEVE ESSERE PRESENTE IN FORMA SOLUBILE**



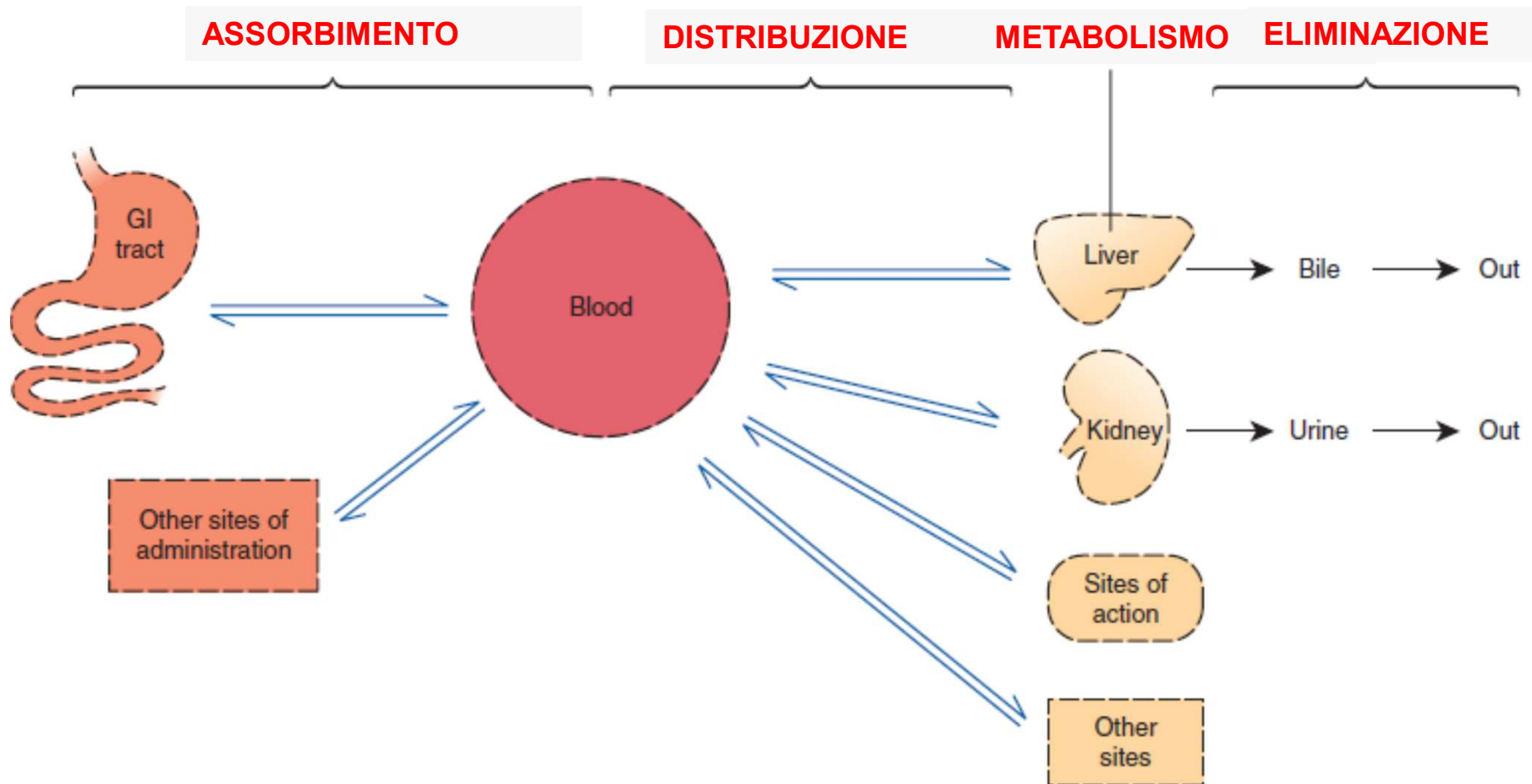
La forma farmaceutica consente di:

- **Modulare l'attività (topica o sistemica) e la durata d'azione**
- **Aumentare la stabilità mediante variazioni chimiche (salificazione di acidi insolubili), chimico-fisiche e fisiche (grandezza e area superficiale delle particelle)**

FARMACOCINETICA

CHE COSA E'?

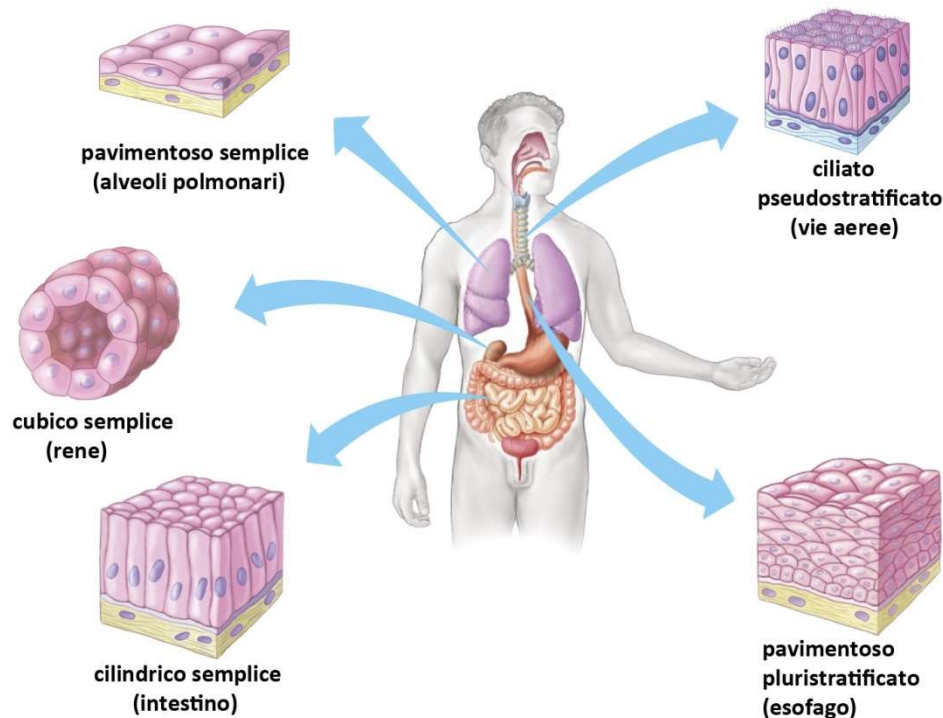
Passaggio del principio attivo attraverso l'organismo



ATTRAVERSAMENTO MEMBRANE BIOLOGICHE

Passaggio del principio attivo attraverso l'organismo =
passaggio del principio attivo attraverso i tessuti epiteliali

Tessuti EPITELIALI



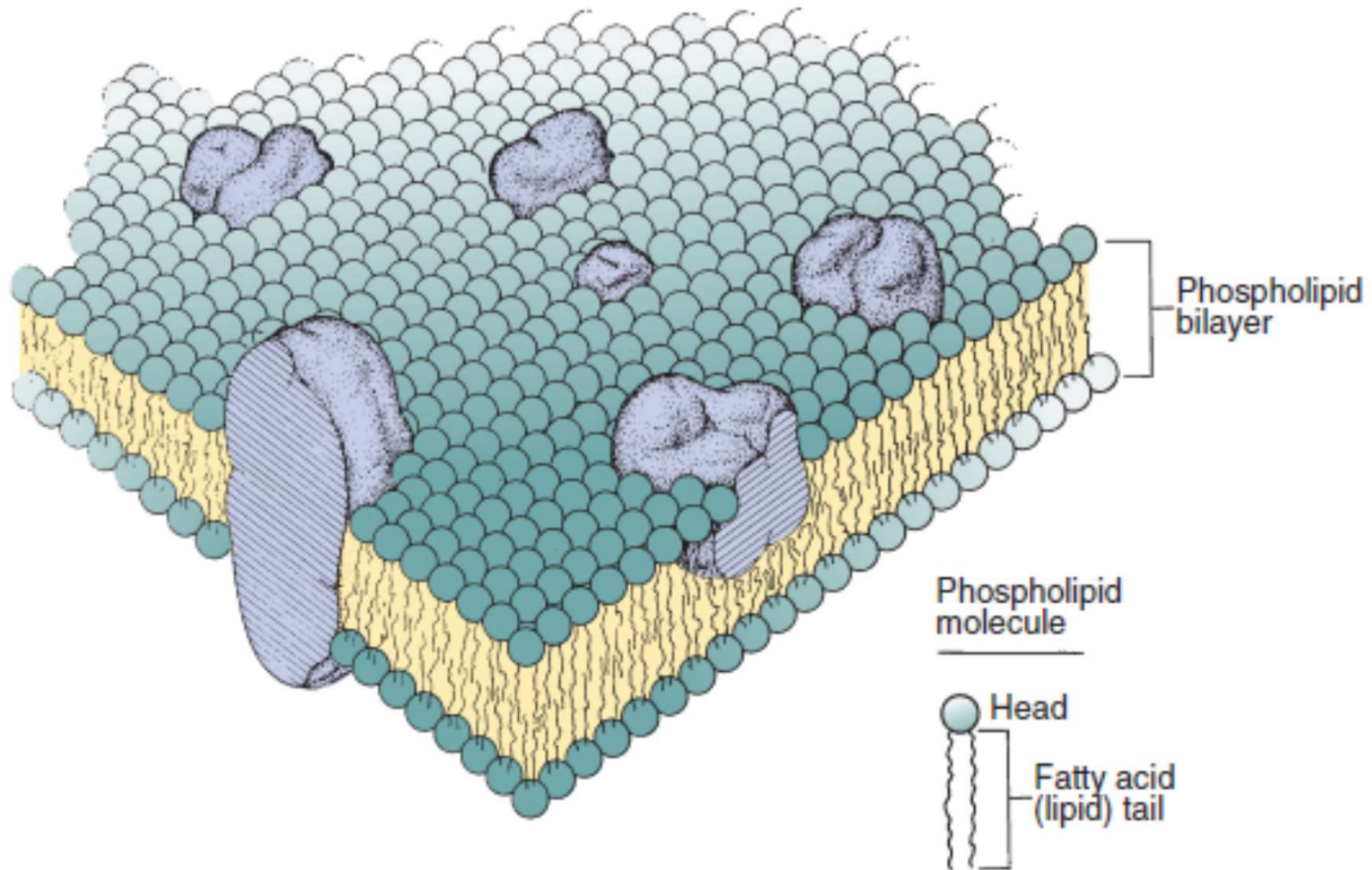
*Spazi intercellulari minimi
(10-30 nm)*

Presenza di tight junctions

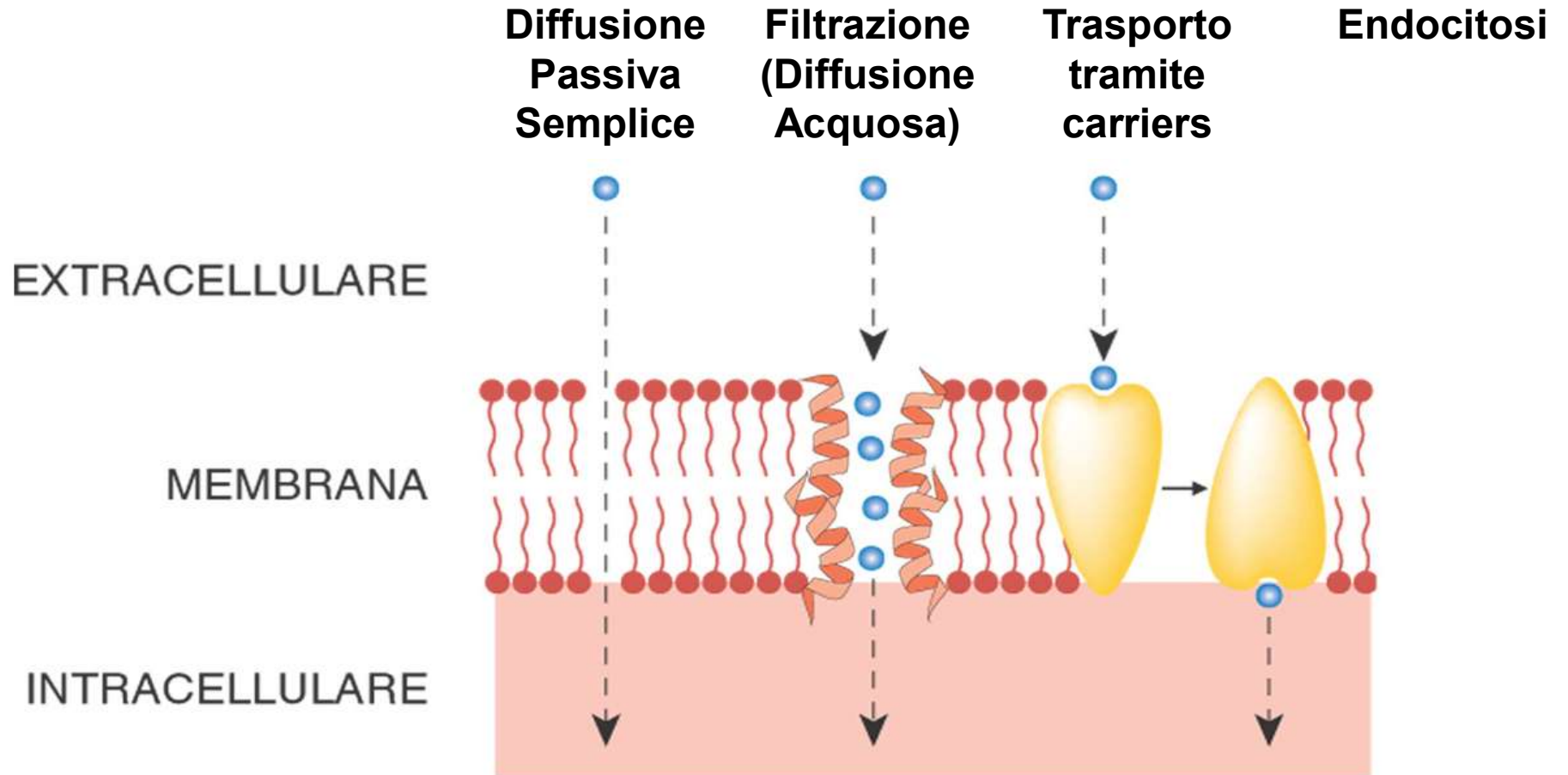


**Il passaggio del farmaco
avviene attraverso la cellula
e non attraverso gli spazi
intercellulari**

ATTRAVERSAMENTO MEMBRANE BIOLOGICHE

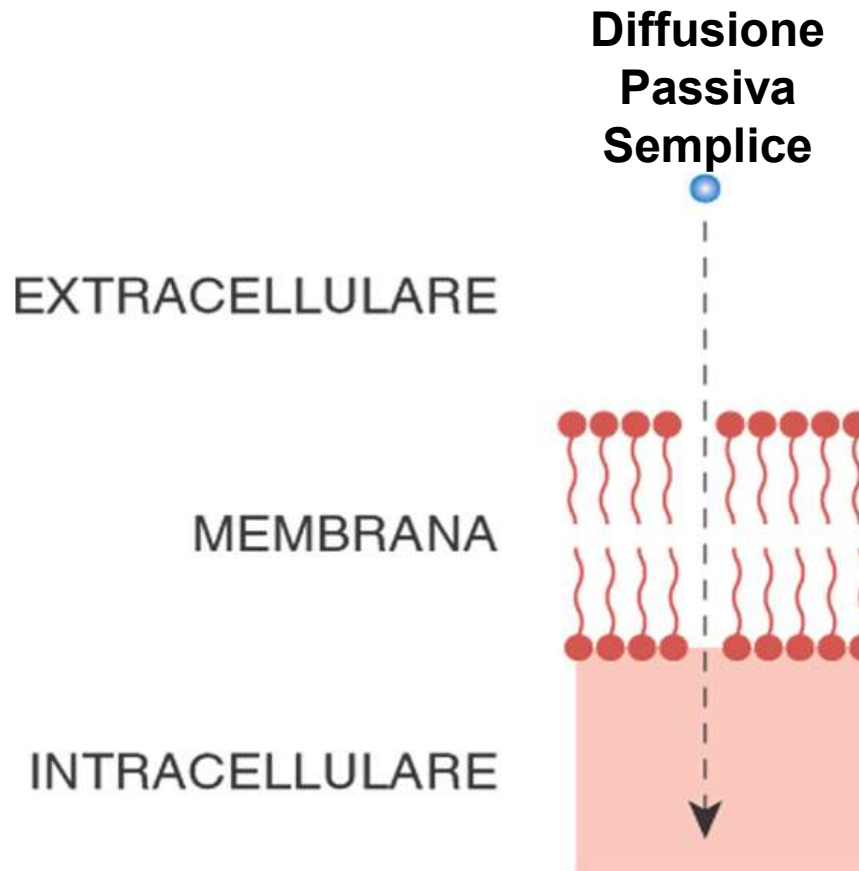


ATTRAVERSAMENTO MEMBRANE BIOLOGICHE



PASSAGGIO ATTRAVERSO LE MEMBRANE BIOLOGICHE

DIFFUSIONE PASSIVA SEMPLICE



Modalità più frequente dei farmaci

Secondo gradiente di concentrazione

Non richiede energia (no ATP)

Non selettivo

Non saturabile

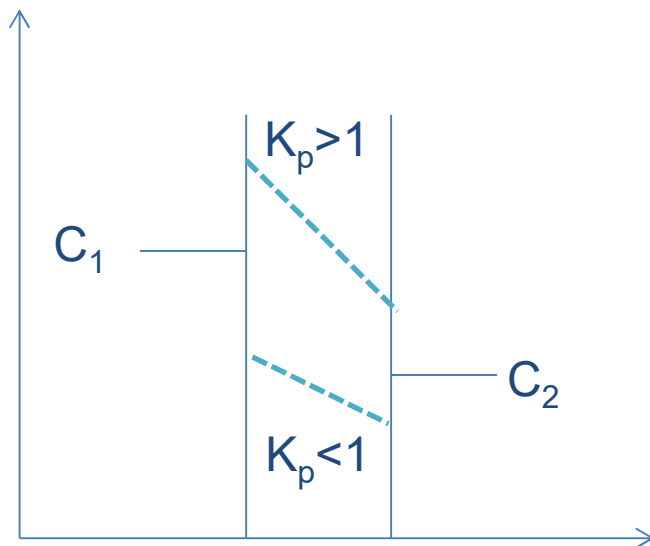
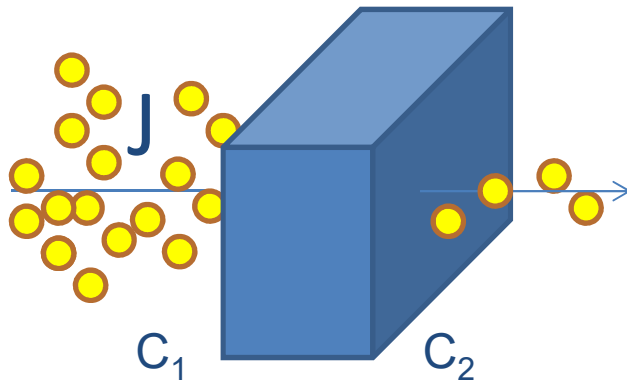
Non inibito da sostanze chimiche

Dipende poco dalla temperatura

Direttamente proporzionale al gradiente di concentrazione e alla superficie della membrana, inversamente proporzionale allo suo spessore (Legge di Fick)

PASSAGGIO ATTRAVERSO LE MEMBRANE BIOLOGICHE

LEGGE DI FICK



$$J = -P(c_2 - c_1)$$

- J = flusso molare per unità di superficie (moli/sec m^2)
- $c_2 - c_1$ = concentrazioni del composto nei due compartimenti (moli/ m^3)
- P = coefficiente empirico di permeabilità (m/sec)

$$P = D \cdot K_p / d$$

- D = coefficiente di diffusione del soluto (m^2 /sec)
- K_p = coefficiente di ripartizione olio-acqua del soluti
- d = spessore della membrana (m)

$$J = - (D \cdot K_p / d)(c_2 - c_1)$$

PASSAGGIO ATTRAVERSO LE MEMBRANE BIOLOGICHE

DIFFUSIONE PASSIVA SEMPLICE

Caratteristiche chimico-fisiche del soluto

Dimensioni del soluto (PM e forma)

Solubilità

Rapporto lipofilia-idrofilia

Grado di ionizzazione

Farmaci: acidi o basi deboli in soluzione

→ forma ionizzata (non liposolubile)

→ forma non ionizzata (liposolubile)

in percentuale variabile a seconda del pH

$$\text{pH} = \text{Log} \frac{[\text{A}^-]}{[\text{AH}]} + \text{pKa}$$

**Equazione di
Henderson-Hasselbalch**

Acido debole



$$\text{Log}K_a = \text{Log} \frac{[\text{A}^-]}{[\text{AH}]} + \text{Log}[\text{H}^+]$$

$$-\text{Log}[\text{H}^+] = \text{Log} \frac{[\text{A}^-]}{[\text{AH}]} - \text{Log}K_a$$

$$\text{pH} = \text{Log} \frac{[\text{A}^-]}{[\text{AH}]} + \text{p}K_a$$

*Equazione di
Henderson-Hasselbalch*

$$\frac{[\text{A}^-]}{[\text{AH}]} = 10^{(\text{pH} - \text{p}K_a)}$$

$\text{pH} = \text{p}K_a \rightarrow [\text{A}^-] = [\text{AH}] \rightarrow \text{ionizzata: } 50\%$

$\text{pH} > \text{p}K_a \rightarrow [\text{A}^-] > [\text{AH}] \rightarrow \text{ionizzata: } >50\%$

$\text{pH} < \text{p}K_a \rightarrow [\text{A}^-] < [\text{AH}] \rightarrow \text{ionizzata: } <50\%$

Base debole



$$\text{Log}K_a = \text{Log} \frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]} + \text{Log}[\text{H}^+]$$

$$-\text{Log}[\text{H}^+] = \text{Log} \frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]} - \text{Log}K_a$$

$$\text{pH} = \text{Log} \frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]} + \text{p}K_a$$

$$\frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]} = 10^{(\text{pH} - \text{p}K_a)}$$

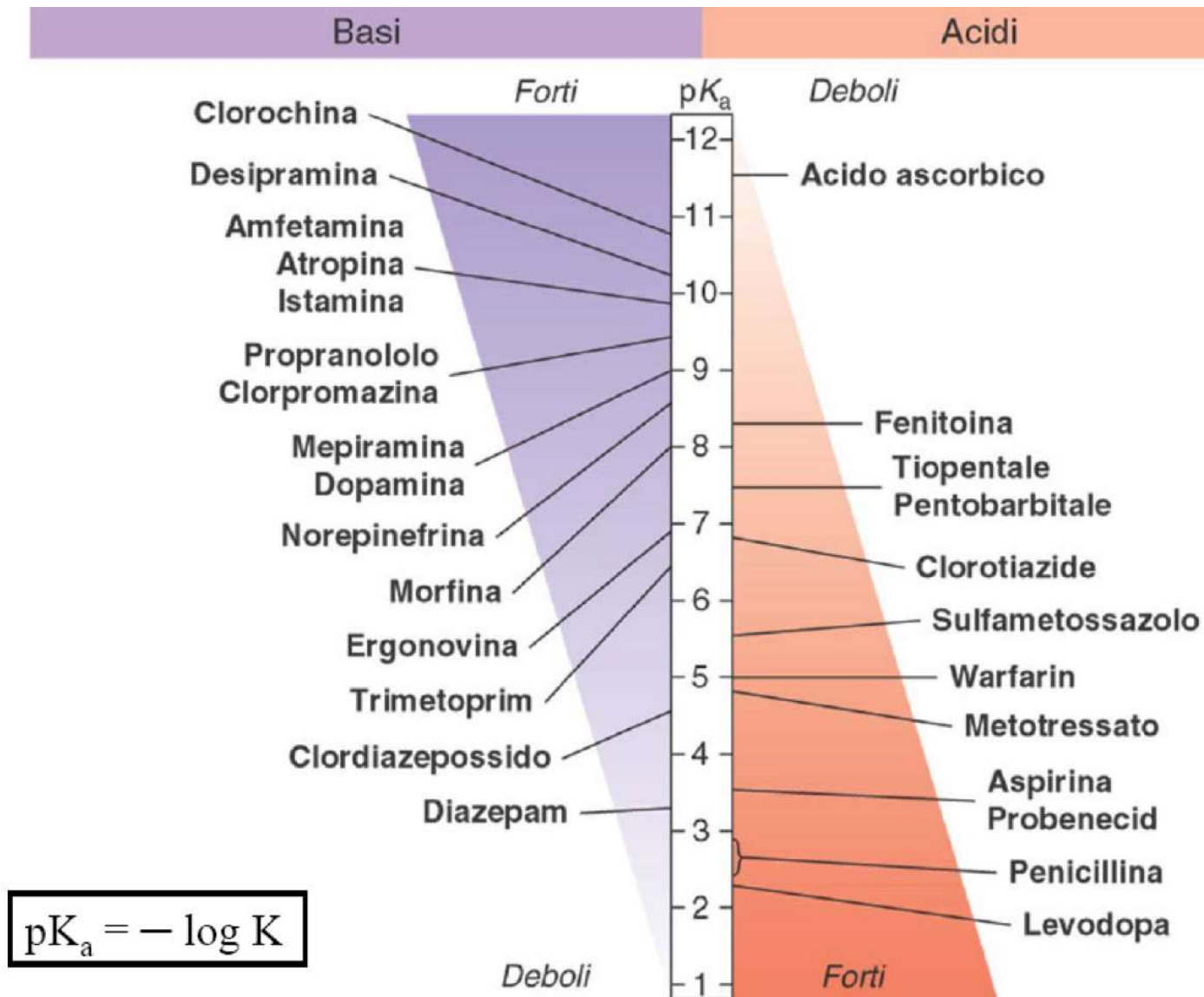
$\text{pH} = \text{p}K_a \rightarrow [\text{B}] = [\text{BH}^+] \rightarrow \text{ionizzata: } 50\%$

$\text{pH} > \text{p}K_a \rightarrow [\text{B}] > [\text{BH}^+] \rightarrow \text{ionizzata: } < 50\%$

$\text{pH} < \text{p}K_a \rightarrow [\text{B}] < [\text{BH}^+] \rightarrow \text{ionizzata: } > 50\%$

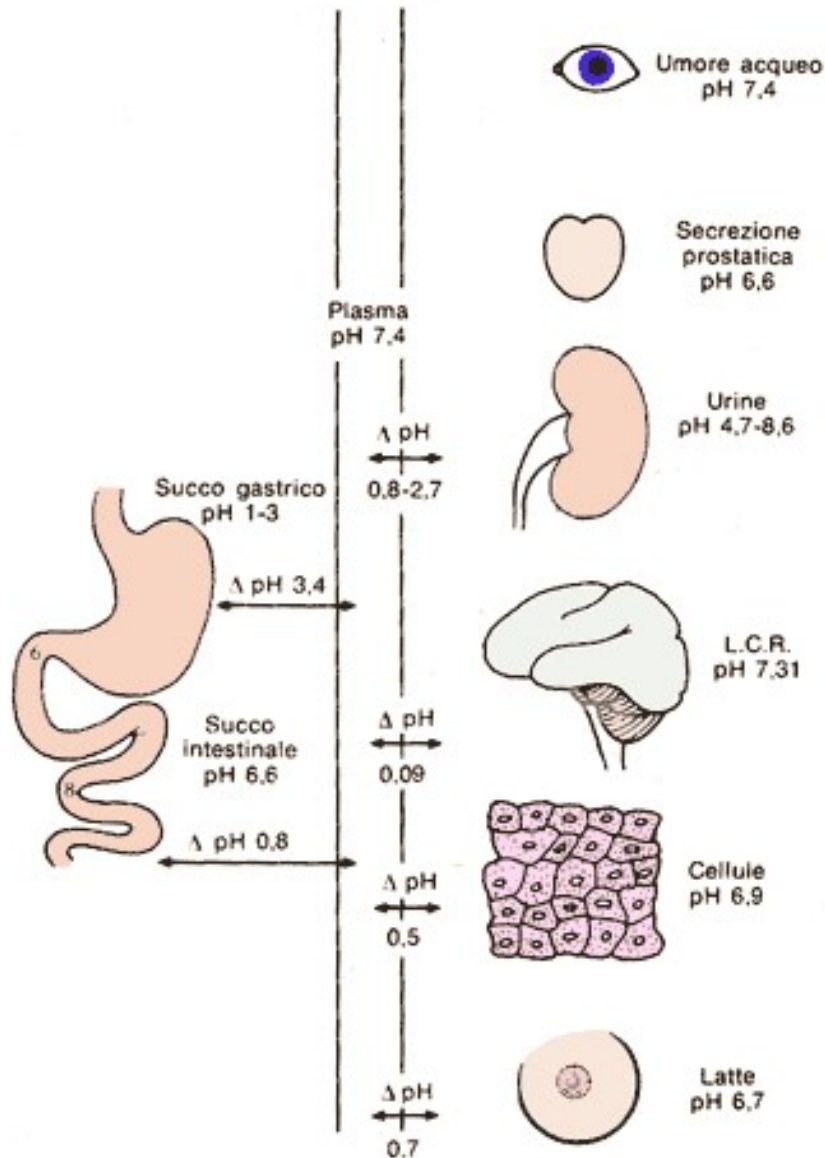
PASSAGGIO ATTRAVERSO LE MEMBRANE BIOLOGICHE

DIFFUSIONE PASSIVA SEMPLICE



PASSAGGIO ATTRAVERSO LE MEMBRANE BIOLOGICHE

DIFFUSIONE PASSIVA SEMPLICE



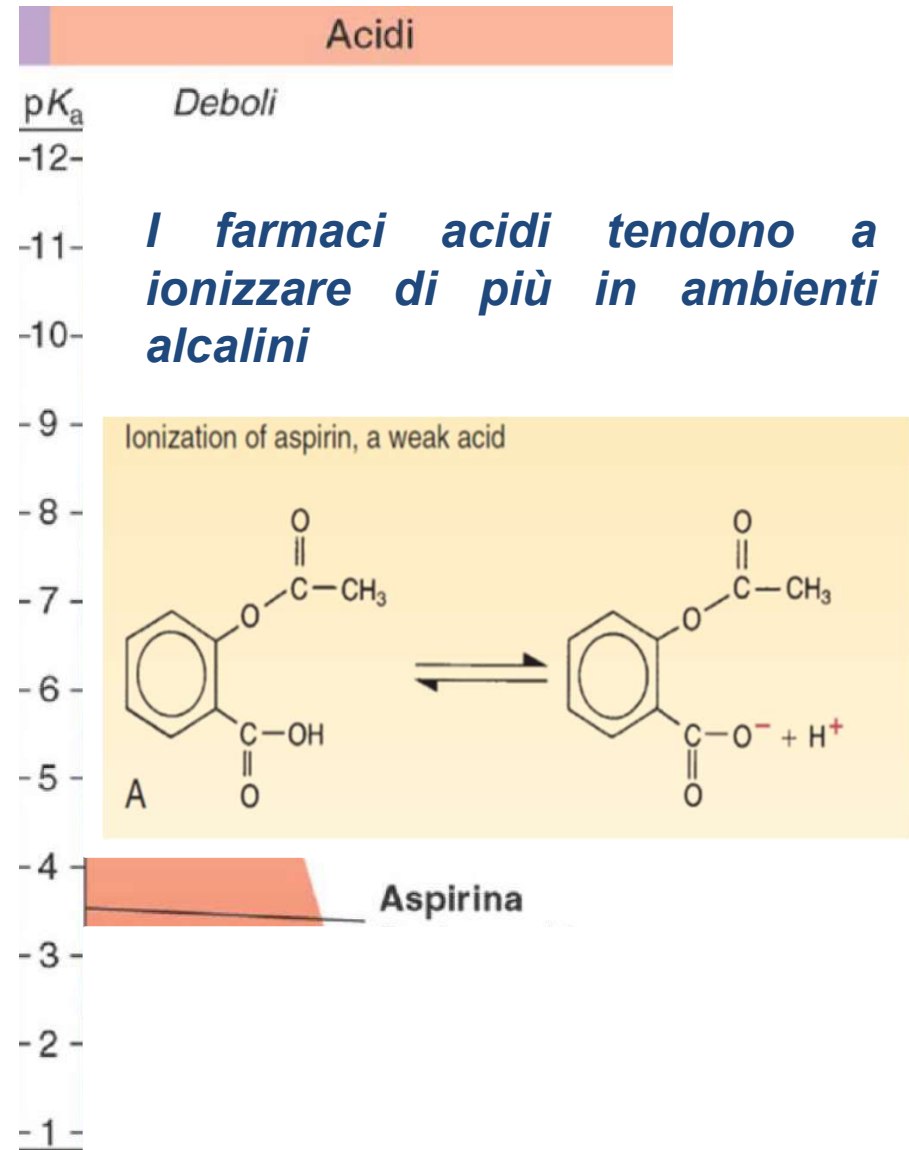
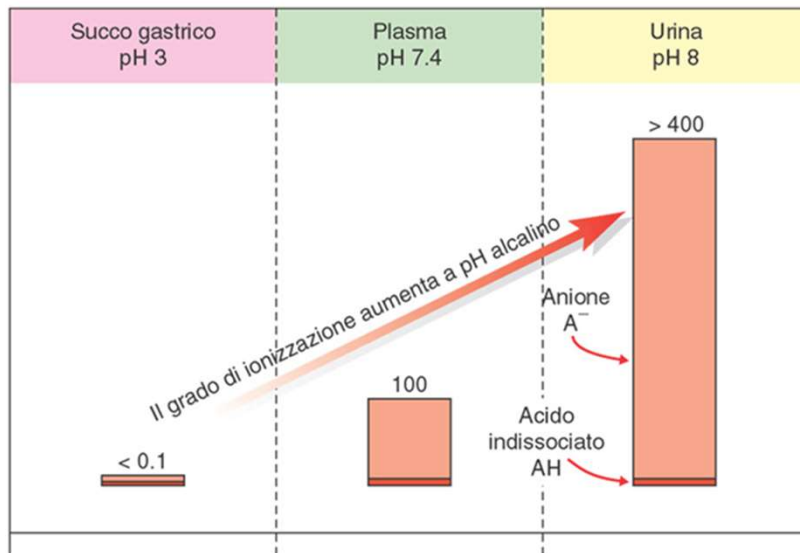
Quando c'è un gradiente di pH tra due lati di una barriera:

I farmaci acidi tendono ad accumularsi sul lato più alcalino

I farmaci basici tendono ad accumularsi sul lato più acido

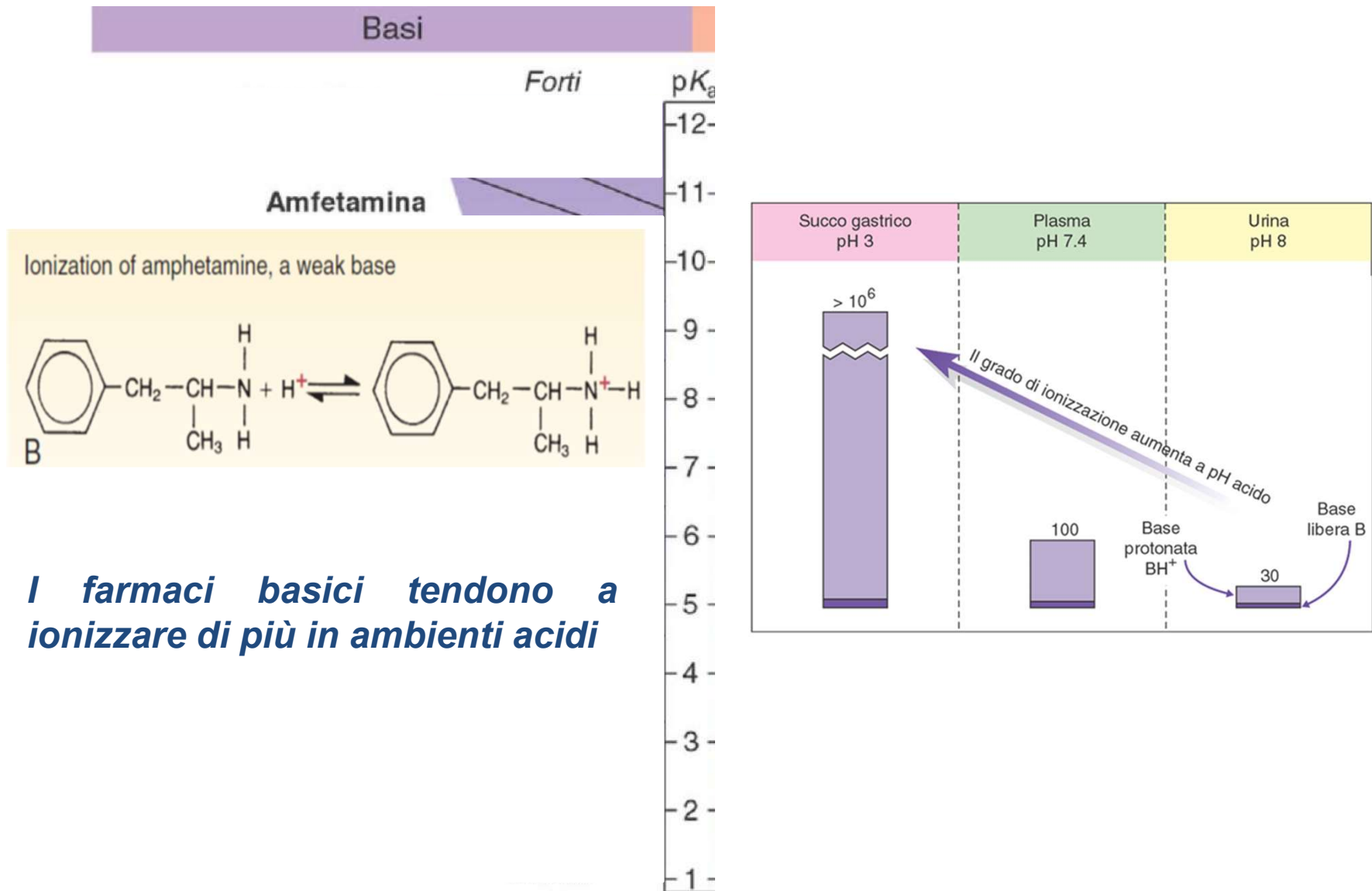
PASSAGGIO ATTRAVERSO LE MEMBRANE BIOLOGICHE

DIFFUSIONE PASSIVA SEMPLICE



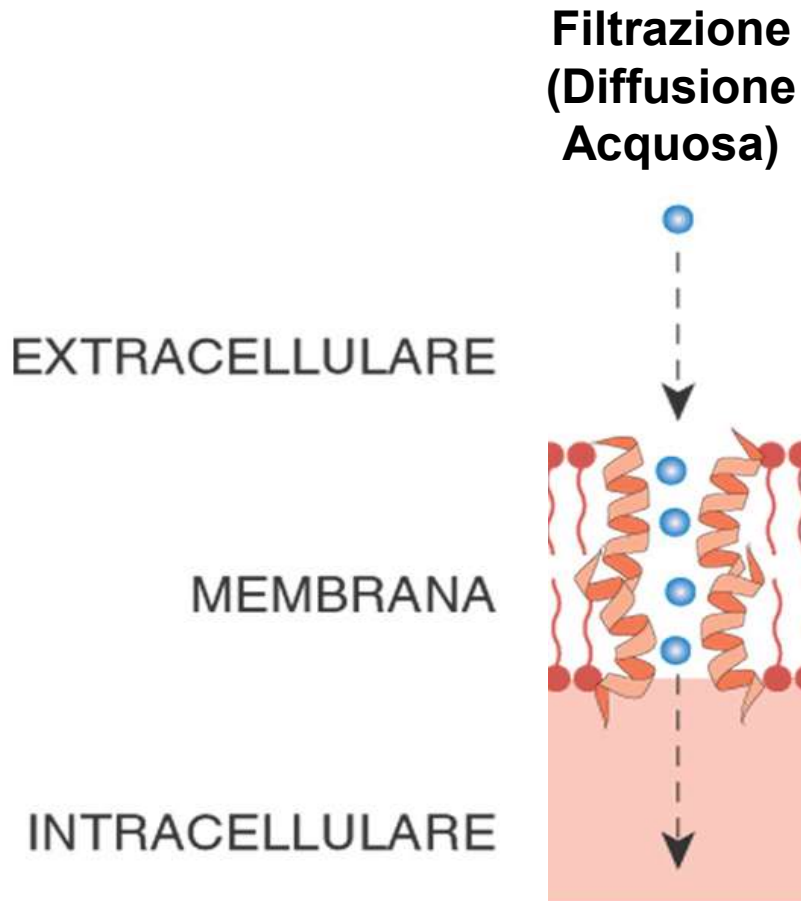
PASSAGGIO ATTRAVERSO LE MEMBRANE BIOLOGICHE

DIFFUSIONE PASSIVA SEMPLICE



PASSAGGIO ATTRAVERSO LE MEMBRANE BIOLOGICHE

FILTRAZIONE (DIFFUSIONE ACQUOSA)



Passaggio della massa d'acqua tramite i pori/canali idrofili della membrana per pressione osmotica/idrostatica

Non richiede energia

Non selettivo

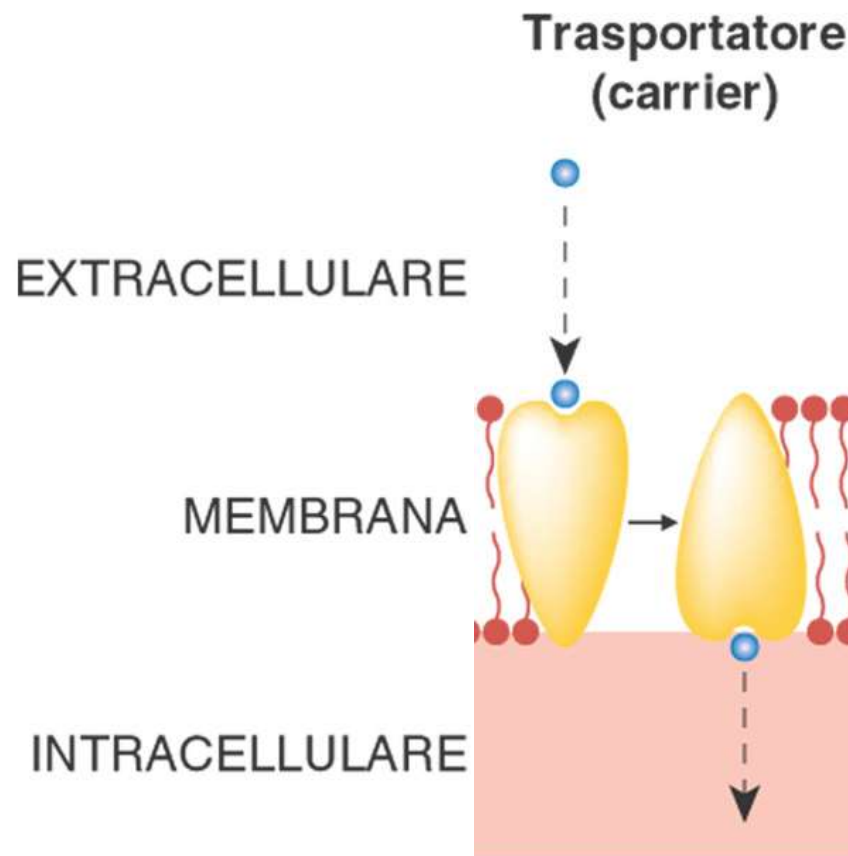
Non saturabile

• Ioni inorganici

• Molecole idrosolubili (cariche o meno) di dimensioni compatibili ai pori (100-200 Da)

PASSAGGIO ATTRAVERSO LE MEMBRANE BIOLOGICHE

TRASPORTO MEDIANTE PROTEINE CARRIERS



Carriers

Proteine intrinseche di membrana

Secondo gradiente

Non richiede energia

DIFFUSIONE PASSIVA FACILITATA

Contro gradiente

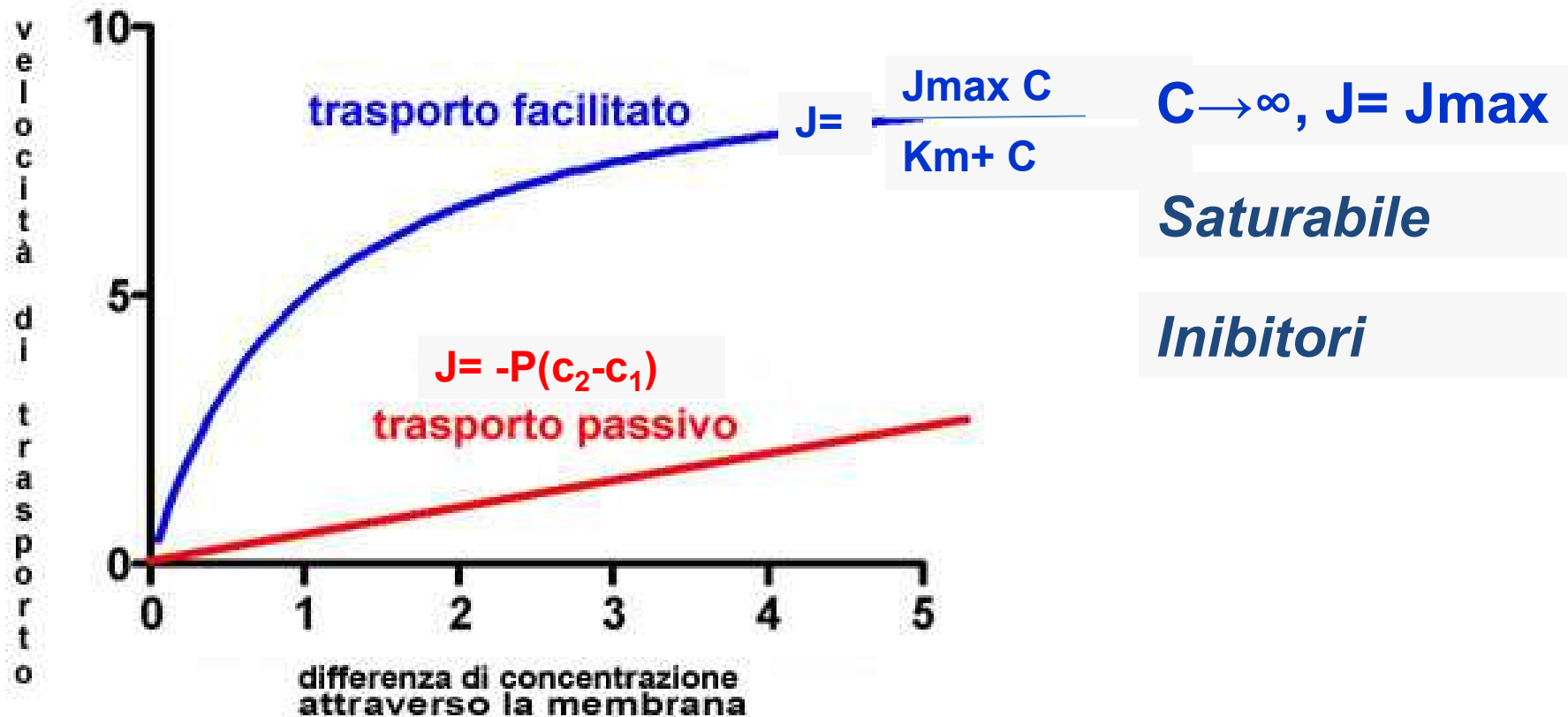
Richiede energia-ATP

TRASPORTO ATTIVO

Selettivo!

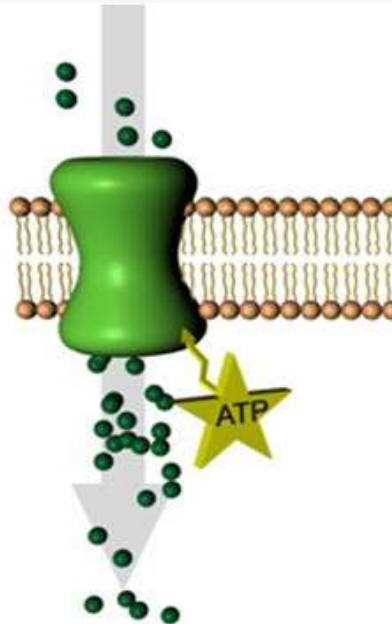
PASSAGGIO ATTRAVERSO LE MEMBRANE BIOLOGICHE

DIFFUSIONE PASSIVA Versus DIFFUSIONE FACILITATA

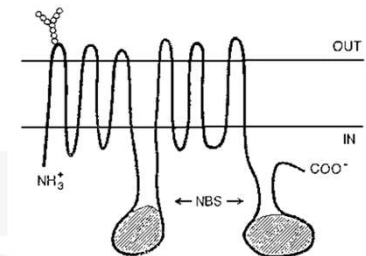


PASSAGGIO ATTRAVERSO LE MEMBRANE BIOLOGICHE

TRASPORTO ATTIVO



Proteina integrale di membrana



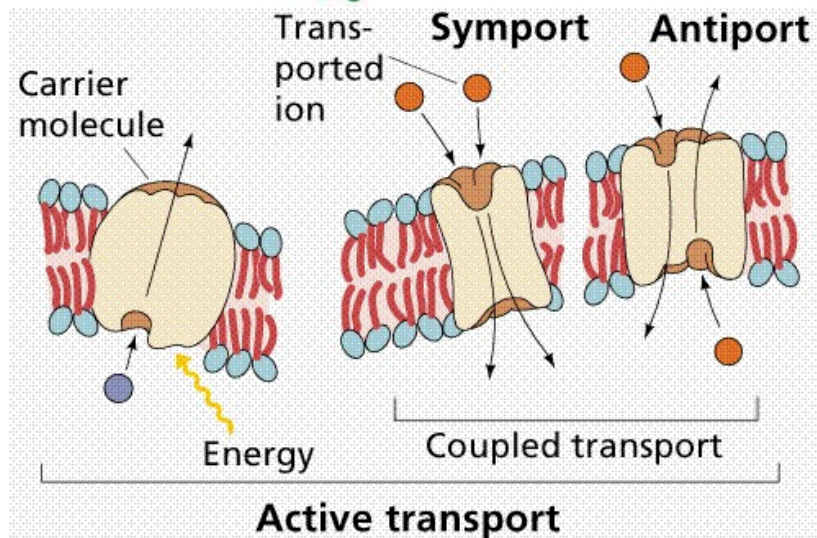
Selettivo

Saturabile

Inibito da sostanze chimiche

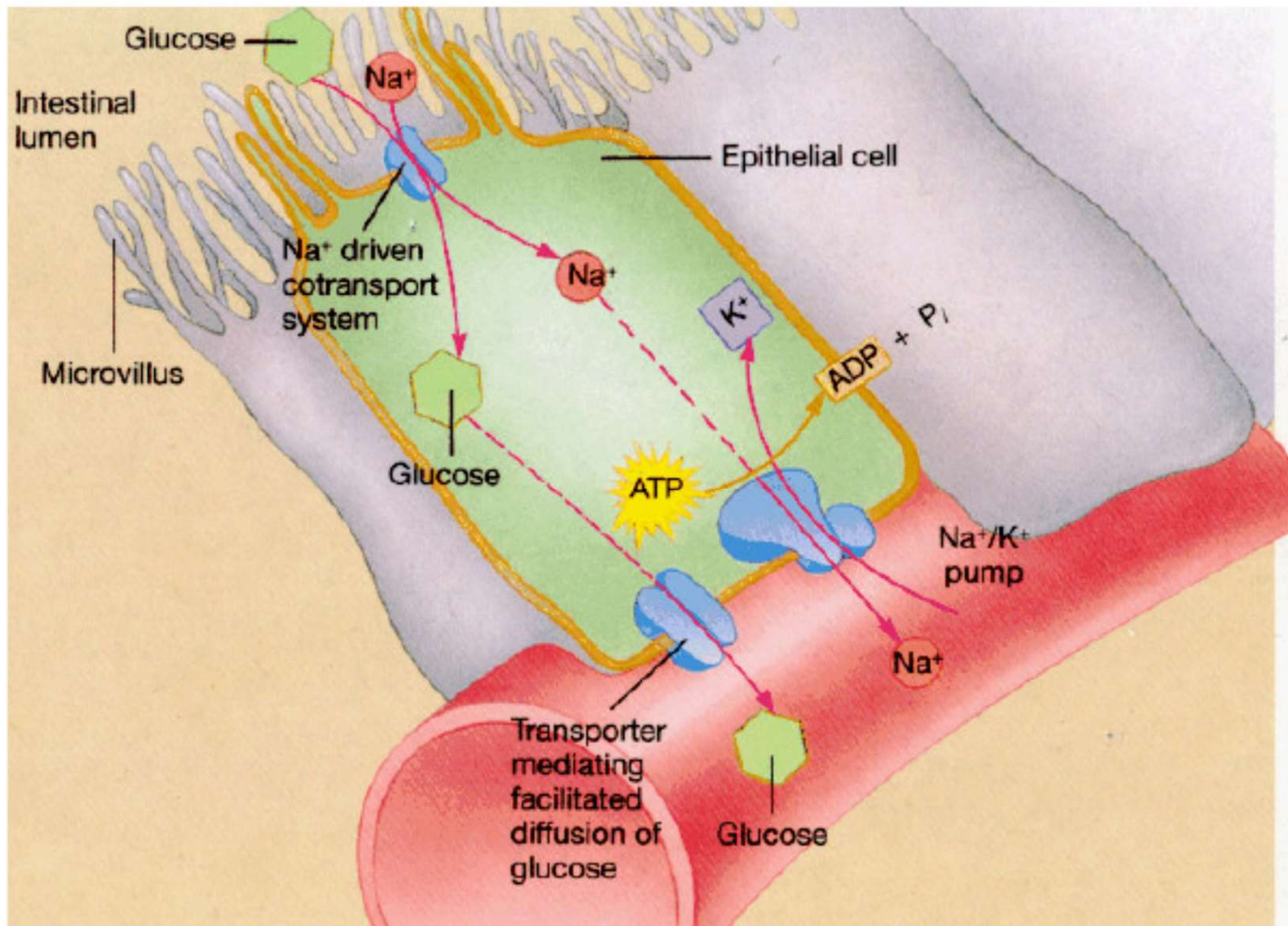
CONTRO gradiente di concentrazione

Richiede energia



PASSAGGIO ATTRAVERSO LE MEMBRANE BIOLOGICHE

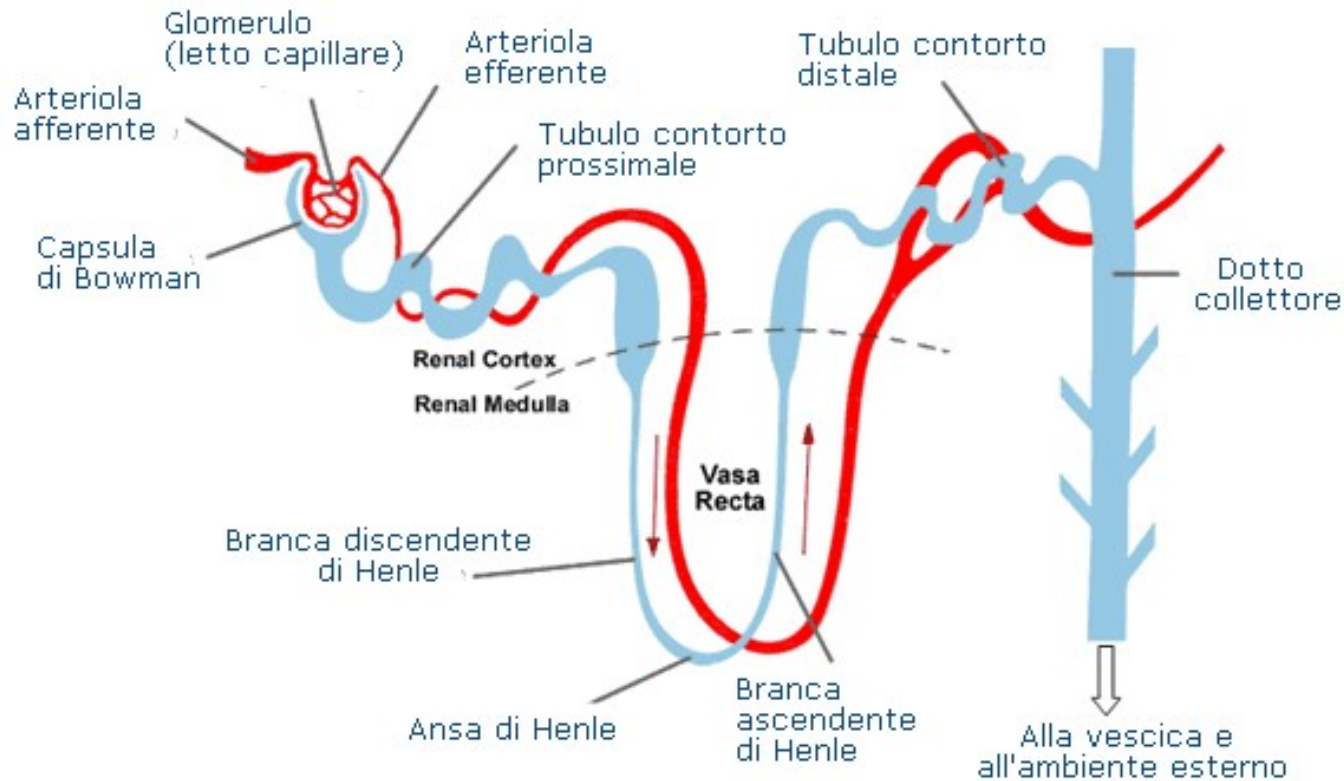
Co-TRASPORTO sodio-glucosio



PASSAGGIO ATTRAVERSO LE MEMBRANE BIOLOGICHE

TRASPORTO ATTIVO

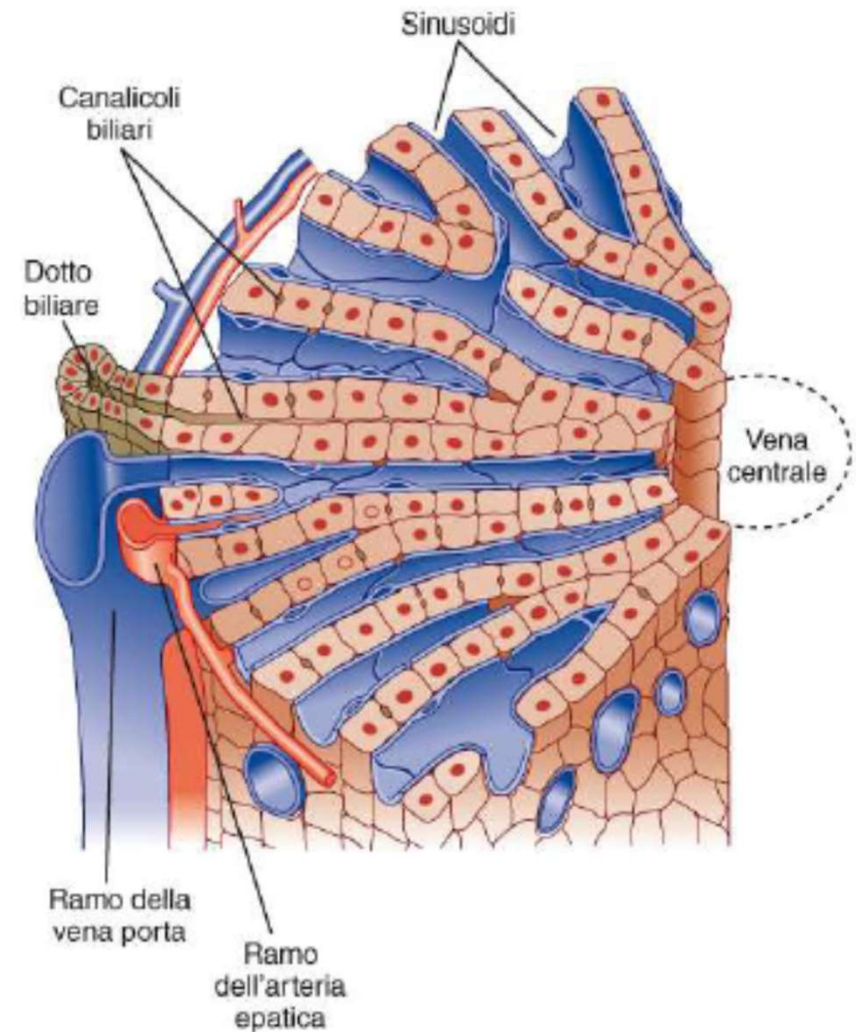
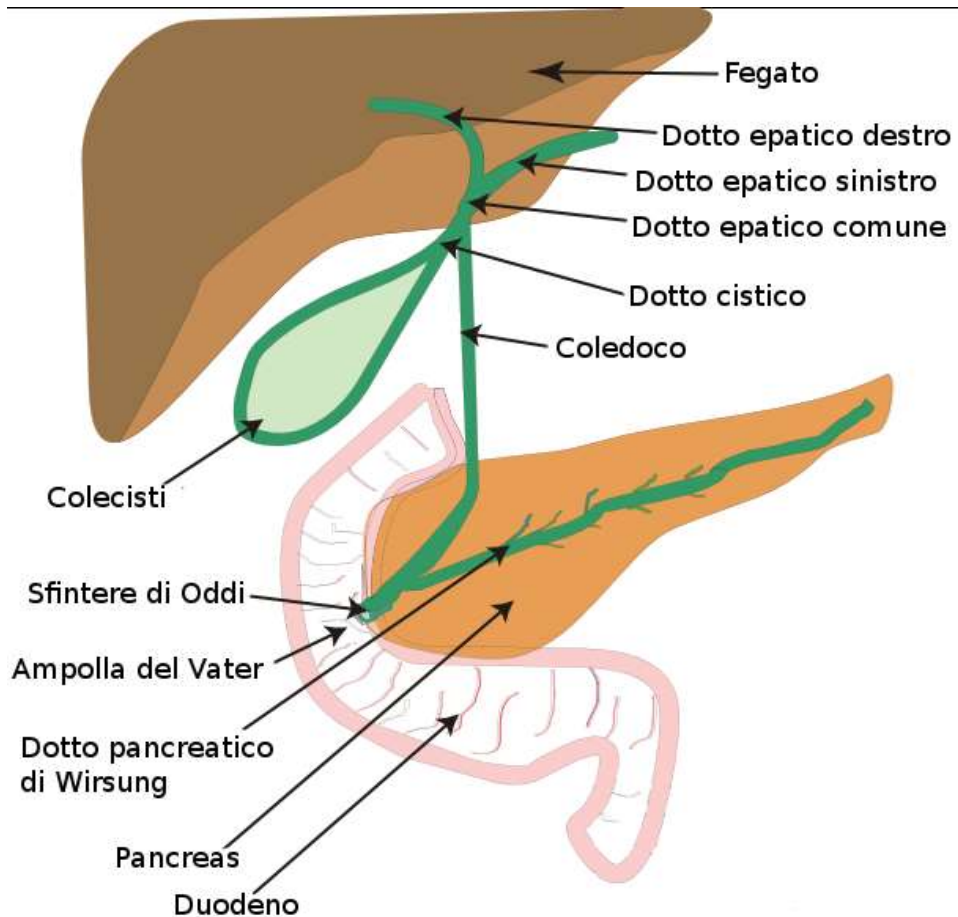
Escrezione di acidi e basi deboli nel tubulo renale prossimale



PASSAGGIO ATTRAVERSO LE MEMBRANE BIOLOGICHE

TRASPORTO ATTIVO

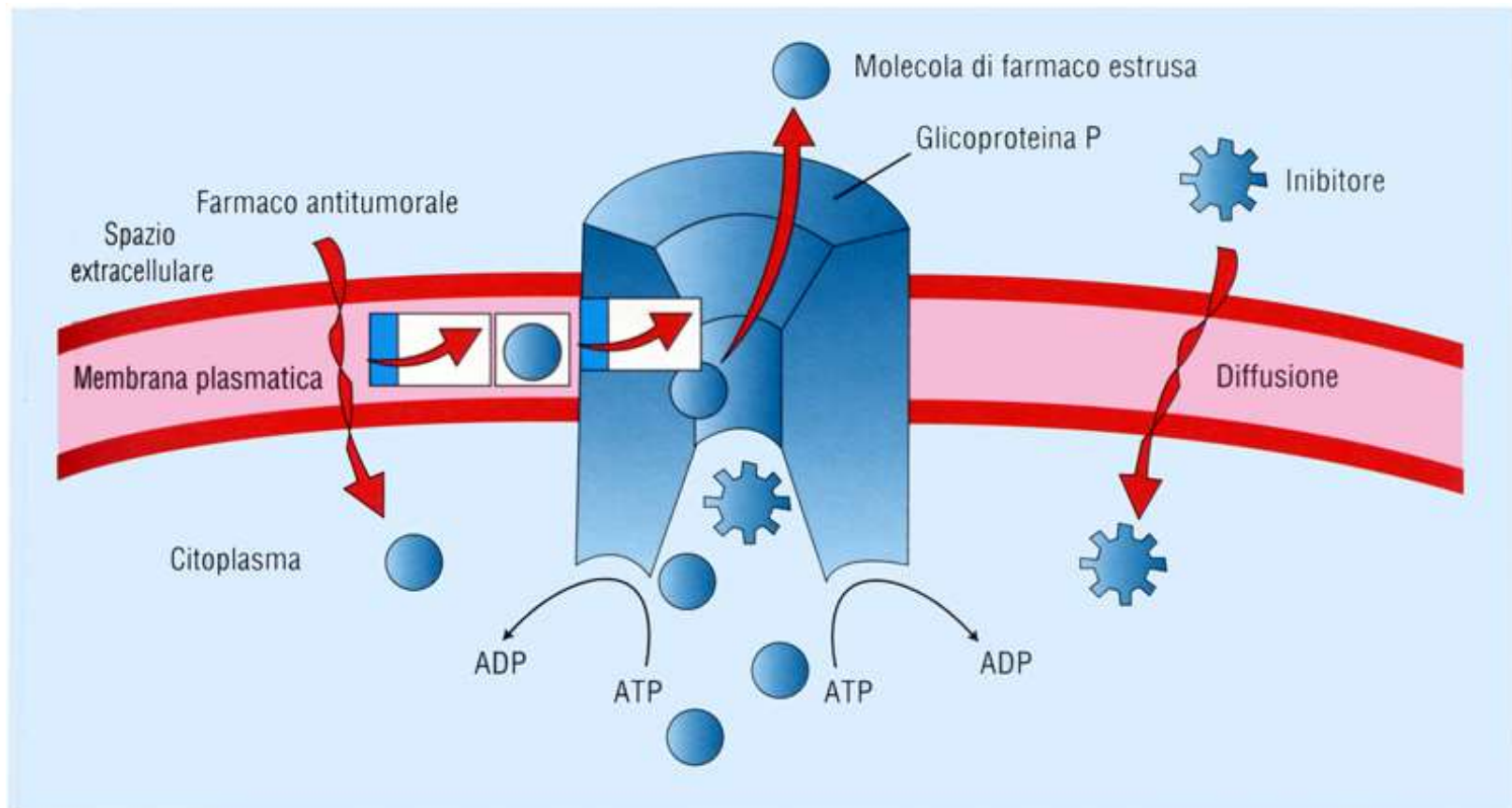
Escrezione Biliare



PASSAGGIO ATTRAVERSO LE MEMBRANE BIOLOGICHE

TRASPORTO ATTIVO

GLICOPROTEINA-P (multidrug resistant protein)

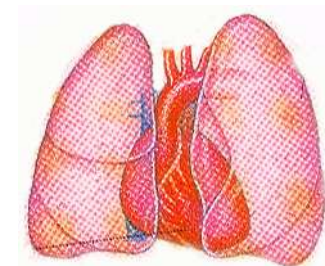
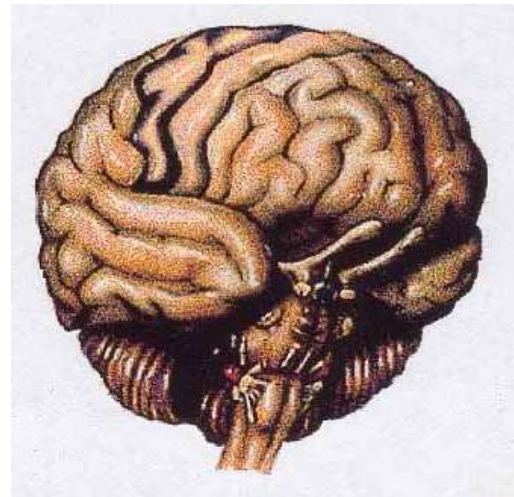
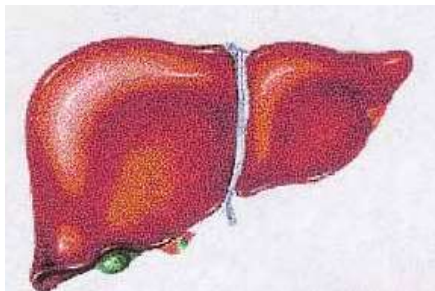
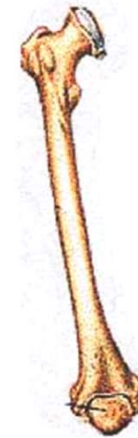
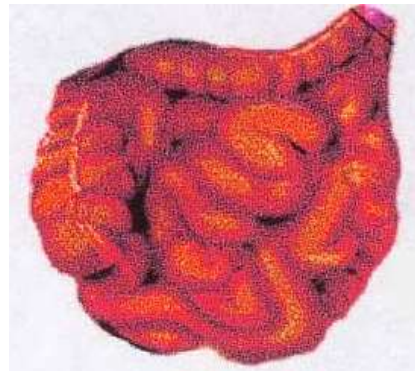


Rappresentazione schematica dell'attività della P-glicoproteina per l'estruzione di chemioterapici.

PASSAGGIO ATTRAVERSO LE MEMBRANE BIOLOGICHE

TRASPORTO ATTIVO

GLICOPROTEINA-P (multidrug resistant protein)



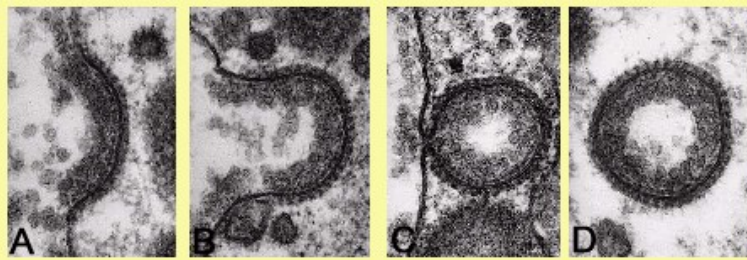
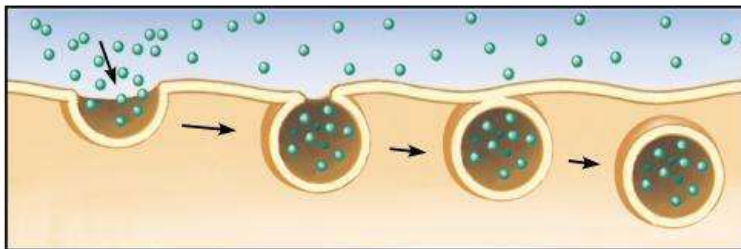
PASSAGGIO ATTRAVERSO LE MEMBRANE BIOLOGICHE

SUBSTRATI della GLICOPROTEINA-P

Farmaci antineoplastici Antracicline Epipodofillotossine Tassani Actinomicina D Topotecano Mitramicina Mitomicina Alcaloidi della vinca	Calcio antagonisti Verapamil Nifedipina Nicardipina Niguldipina Bepridil	Immunosoppressori Ciclosporina A SDZ PSC 833 SDZ 280-446 FK506 Rapamicina	Antagonisti della calmodulina Trifluoperazina Proclorperazina Flufenazina
Antibiotici Cefoperazone Ceftriaxone Eritromicina Tetracicline Rifampicina	Inibitori delle proteasi Ritonavir Indinavir Saquinavir	Steroidi Progesterone Tamoxifen Toremifene Megestrol acetato	Miscellanea Dipiridamolo Chinidina Cloroquina Terfenadina Reserpina Amiodarone

PASSAGGIO ATTRAVERSO LE MEMBRANE BIOLOGICHE

PINOCITOSI ed ENDOCITOSI



TRASPORTO VESICOLARE

Pinocitosi

Endocitosi

Fagocitosi

*Molto frequente nell'intestino
tenue del neonato*

PASSAGGIO ATTRAVERSO LE MEMBRANE BIOLOGICHE

In funzione delle caratteristiche chimico-fisiche del farmaco

Sostanze idrosolubili, non ionizzabili, con diametro molecolare inferiore a 4 Å (acqua, urea, alcool)

- **Filtrazione** attraverso i pori

Elettroliti deboli (la maggior parte dei farmaci)

- **Diffusione semplice** della forma indissociata. Il trasferimento dipende dal pKa della sostanza e dal gradiente di pH ai due lati della membrana

Sostanze idrosolubili non ionizzate con diametro superiore a 4 Å (glucosio)

- **Diffusione facilitata** senza dispendio energetico per mezzo di un trasportatore

Acidi e basi organiche ionizzate

- **Trasporto attivo** con dispendio energetico mediante un trasportatore

Proteine ed altre grosse molecole

- **Fagocitosi e pinocitosi** (trasporto vescicolare)