

# Concetti generali di farmacologia

Definizione di farmaco

Farmacocinetica e farmacodinamica

Variabilità della risposta ai farmaci

Interazioni tra farmaci

Risposte abnormi

# Farmacologia: una disciplina dalle mille sfaccettature

Conoscenza delle interazioni tra farmaco e organismo in grado di determinare effetti terapeutici



Tutte le conoscenze sul farmaco dal livello molecolare a quello clinico



Meccanismi molecolari responsabili degli effetti dei farmaci  
Sviluppo di nuovi farmaci

Definizione delle linee guida cliniche e terapeutiche per valutare efficacia e sicurezza  
Capacità di prevenire le malattie o modificarne i sintomi



Acquisire conoscenza su: origine, farmacocinetica, farmacodinamica, usi terapeutici, possibili interazioni con altri farmaci, reazioni avverse

Per **FARMACO** si intende qualsiasi sostanza che

...sia capace di influenzare i processi vitali.

...introdotta nell'organismo, sia capace di indurre attraverso le sue azioni chimiche, cambiamenti dei processi biologici tali da modificare le funzioni di cellule e organi.

...sia utile nella prevenzione, diagnosi e nel trattamento delle malattie dell'uomo.

# Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità



- Farmaco è “[...] *qualsiasi sostanza o prodotto usato o che si intenda usare per modificare o esplorare sistemi fisiologici o patologici con beneficio di chi lo riceve*”.

World Health Organisation  
Model Lists of Essential Medicines

22nd List – September 2021

# Secondo il D.Lgs. N. 219/2006

DECRETO LEGISLATIVO 24 aprile 2006, n. 219.

## **Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE.**

Art. 1.

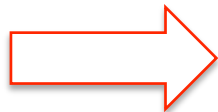
### *Definizioni*

1. Ai fini del presente decreto, valgono le seguenti definizioni:

a) **prodotto medicinale o medicinale** di seguito indicato con il termine «medicinale»:

1) ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane;

2) ogni sostanza o associazione di sostanze che può essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica;



FARMACO



AZIONE

Curativa o sintomatica



Profilattica o diagnostica

Modificazione  
funzionale indotta  
dal farmaco



Favorevole per la salute



MEDICAMENTO

Dannosa per la salute



TOSSICO o VELENO

# E' una questione di dose



Paracelso  
(1493 – 1541)

Indicazioni terapeutiche



Dosi in grado di determinare concentrazioni negli organi bersaglio e nel sito d'azione tali da causare modificazioni funzionali utili ai fini terapeutici

Medicamento

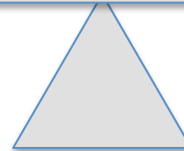
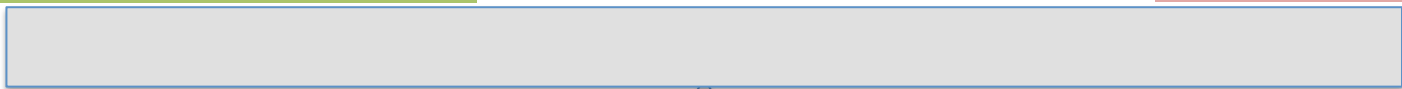
vs

Reazioni avverse



Dosi, e quindi concentrazioni attive più elevate, in grado di causare variazioni funzionali inutili e/o dannose

Tossico



Generalmente, per ogni **farmaco**, è possibile definire sia **l'effetto medicamentoso** che gli **effetti tossici**; la maggior parte dei farmaci a determinate dosi e concentrazioni attive, si comporta come medicinali, mentre, a dosi più elevate, si comporta come agenti tossici



**Tossicologia** è parte integrante della farmacologia

... mentre



**Veleno:** sostanza che non presenta alcuna dose o concentrazione alla quale si possa ottenere un effetto positivo medicamentoso, in assenza di effetti avversi



# Natura e origine dei farmaci

- **Naturale**, per estrazione da:
  - Microrganismi
  - Vegetali
  - Animali
- **Non naturale**
  - Sintesi chimica
  - Tecnologie di ingegneria genetica (farmaci biotecnologici)

# Natura e origine dei farmaci

- **Ormoni di origine naturale**
  - Insulina
  - Ormone della crescita
- **Piccole molecole organiche**
  - Serendipity e casualità
  - Analisi di library di composti
  - Sintesi di analoghi
- **DNA ricombinante**
  - Proteine umane o umanizzate
  - siRNA
  - miRNA
  - Nucleotidi antisenso (ANOs)

# Effetti farmacologici dipendono da:

- **Farmaco**

- Proprietà chimico-fisiche
- Interazione con specifici substrati
- Possibilità di trasporto fino all'organo bersaglio
- Possibilità di eliminazione e quindi cessazione della sua azione

- **Individuo**

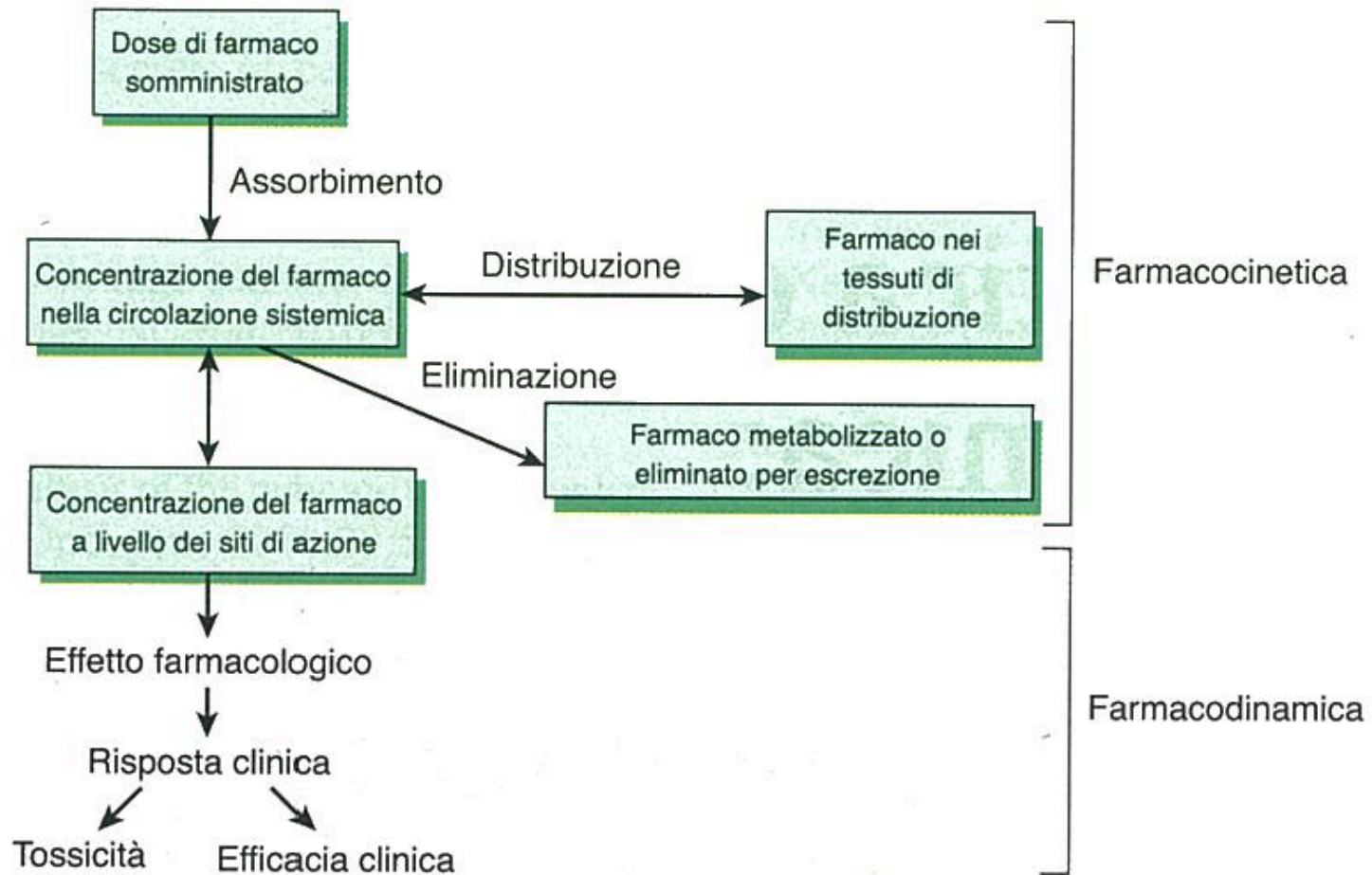
- Età
- Caratteristiche genetiche
- Caratteristiche fisiopatologiche
- Ambiente

# Caratteristiche dei farmaci

- **Natura fisica**
  - Solidi, liquidi o gassosi → via di somministrazione
  - Composti organici: carboidrati, proteine, lipidi, acidi nucleici
  - Composti inorganici: Li, Fe, metalli pesanti
- **Dimensione:** PM tra 100 – 1000
- **Reattività e legami farmaco-recettore**
  - Legami covalenti
  - Legami elettrostatici: ionici, legami a idrogeno, dipolo, van der Waals
  - Legami idrofobici
- **Conformazione**
  - Chiralità → enantiomeri → interazione con recettore, metabolismo, trasporto

# Dose somministrata – concentrazione plasmatica – effetto farmacologico

- Relazione dose – effetto



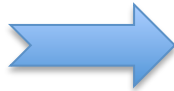
# Farmacocinetica

Studia i processi successivi alla somministrazione di un farmaco



**A**ssorbimento  
**D**istribuzione  
**M**etabolismo  
**E**screzione

Studi farmacocinetici



Esperienze precliniche &  
Studi clinici



- ✧ Intervallo delle concentrazioni terapeutiche
- ✧ Indice terapeutico (dose tossica/dose efficace)
- ✧ Fattori che possono influenzare la cinetica

Inoltre

Ottimizzare il trattamento farmacologico attraverso il monitoraggio terapeutico

# -processi successivi alla somministrazione-

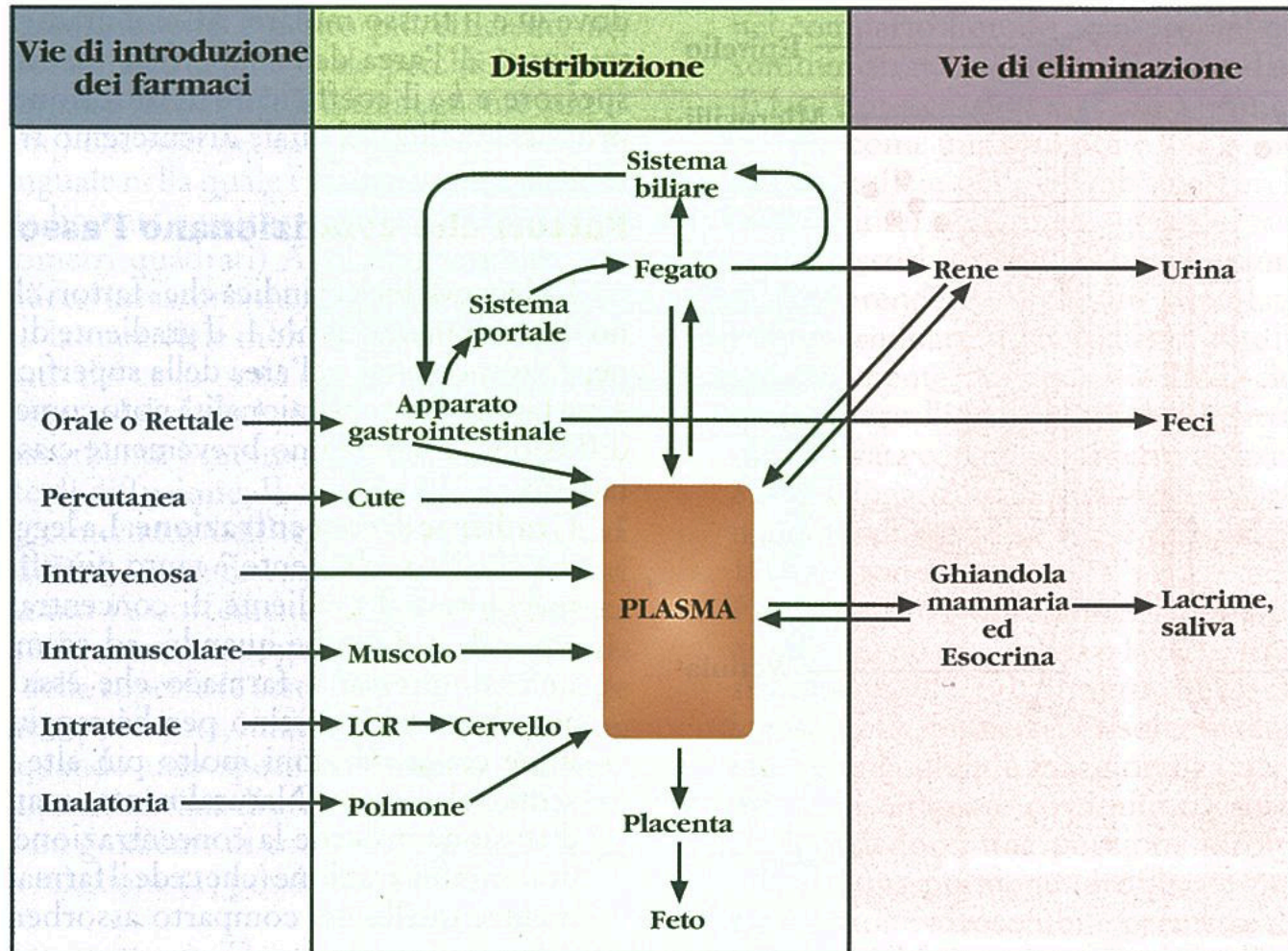


Figura 1.1. Le tappe della farmacocinetica.

# Vie di somministrazione

## Naturali

- **Enterali**
  - Orale
  - Sublinguale
  - Rettale
- **Inalatoria**
- **Cutanea**
  - Topica
  - Transdermica
- **Mucosale**
  - Congiuntivale
  - Nasale

## Artificiali

- **Parenterali**
  - Endovenosa
  - Intramuscolare
  - Sottocutanea
  - Endoarteriosa
  - Intratecale



# Vie enterali

## PRO

Sicure, economiche, pratiche

### VIA ORALE

- La più utilizzata
- Basso costo
- Terapie subcroniche e croniche
- Assorbimento nell'intestino tenue
- Latenza di comparsa dell'effetto
- Effetto di primo passaggio
- Paziente collaborativo
- Rilascio controllabile secondo FF

## CONTRO

Maggiore variabilità interindividuale

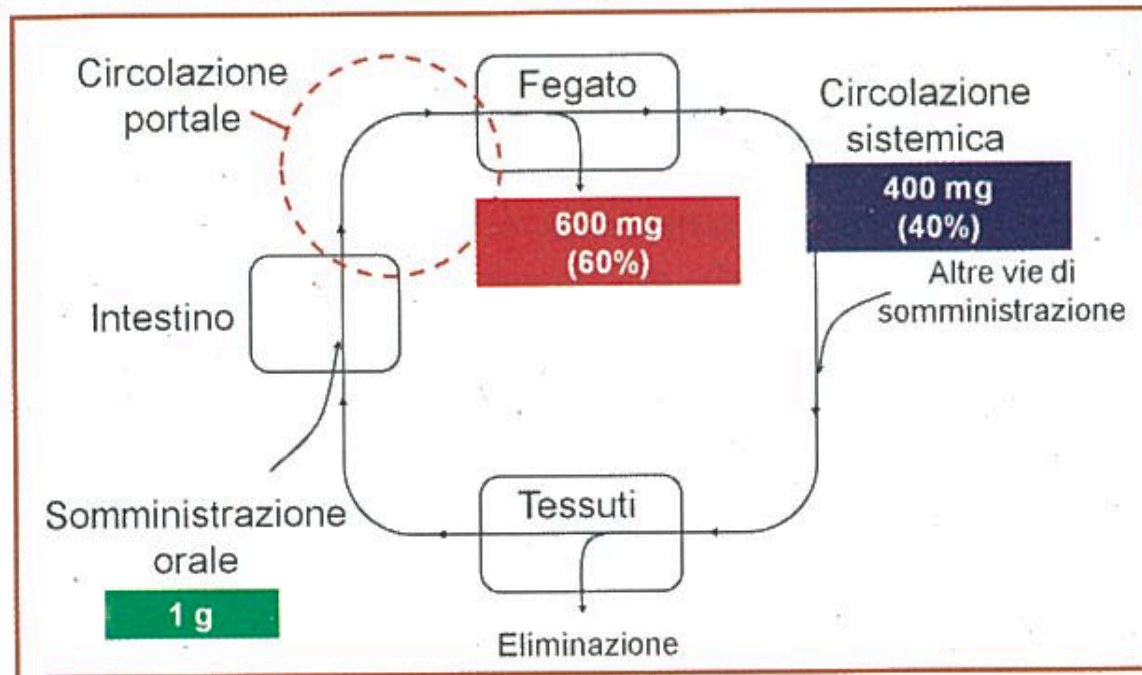
### VIA SUBLINGUALE

- Effetto di primo passaggio minore o del tutto trascurabile (< vs via orale)
- Rapida comparsa dell'effetto

### VIA RETTALE

- Effetti locali e sistemici
- Assorbimento incompleto
- Latenza di comparsa dell'effetto
- Effetto di primo passaggio < via orale
- Paziente non collaborativo o bambini

# Effetto di primo passaggio

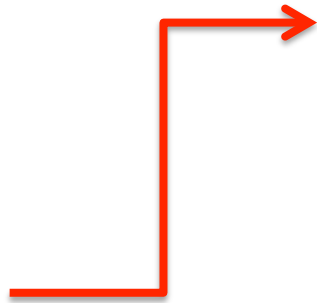


○ **FIG. 1.5.** Biodisponibilità dei farmaci. Durante il processo di assorbimento dei farmaci (vie enterali, intramuscolare, sottocutanea, transdermica), una quota più o meno elevata di farmaco è persa e non raggiunge la circolazione sistemica. Nell'esempio riportato in figura, solo il 40% del farmaco ha raggiunto la circolazione sistemica.

# Assorbimento & Biodisponibilità

## Assorbimento

- Velocità
- Entità
- Biodisponibilità



## Biodisponibilità

- *Frazione di farmaco immodificato che raggiunge la circolazione sistemica a seguito di somministrazione attraverso una qualsiasi via*

E' influenzata da:

- Effetto di primo passaggio
- Trasportatori transmembrana
- Sito anatomico (via di somministrazione)

# Assorbimento & Biodisponibilità

- Frazione di farmaco immodificato che raggiunge la circolazione sistemica a seguito di somministrazione attraverso una qualsiasi via
- $F = \frac{AUC_{per\ os} \times 100}{AUC_{IV}}$

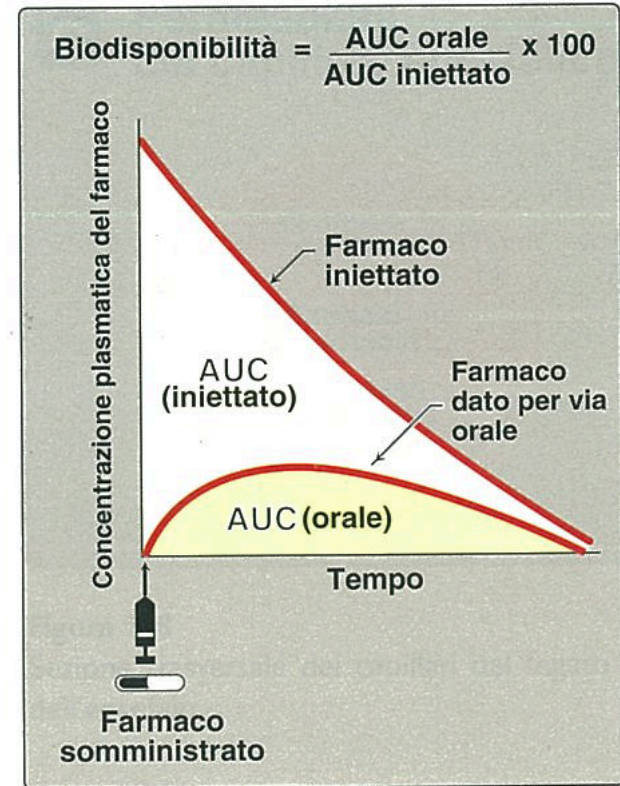


Figura 1.7

Determinazione della biodisponibilità di un farmaco. AUC = area sottesa alla curva (*area under curve*).

# Vie parenterali

- ❑ Prevedono l'impiego di un dispositivo di somministrazione con soluzione di continuità della cute
- ❑ Farmaci ad elevato PM, stato di ionizzazione...
- ❑ Impiego talvolta ristretto solo in ambienti ospedalieri o da parte di operatori sanitari

## VIA ENDOVENOSA

- Non c'è fase di assorbimento
- Rapida insorgenza effetto
- Precisione e regolazione della dose
- Bolo o infusione prolungata
- Effetti tossici locali o sistemici (somministrare lentamente)
- Non reversibile

## VIA INTRAMUSCOLARE

- Fase di assorbimento (di solito rapida)
- Velocità di assorbimento modulabile con veicolo o FF
- Non per tutti i farmaci (es. eparina)

## VIA SOTTOCUTANEA

- Assorbimento lento e costante
- Farmaci non irritanti

# Altre vie

## VIA INALATORIA

- Per vapori e gas anestetici
- Per effetti locali

## VIA CUTANEA

- Topica x effetti locali
- Transdermica x effetti sistemici
- Modulabile con FF

## VIA MUCOSALE

- Generalmente per effetto locale
- Occhio, cavità orale, cavità mucose

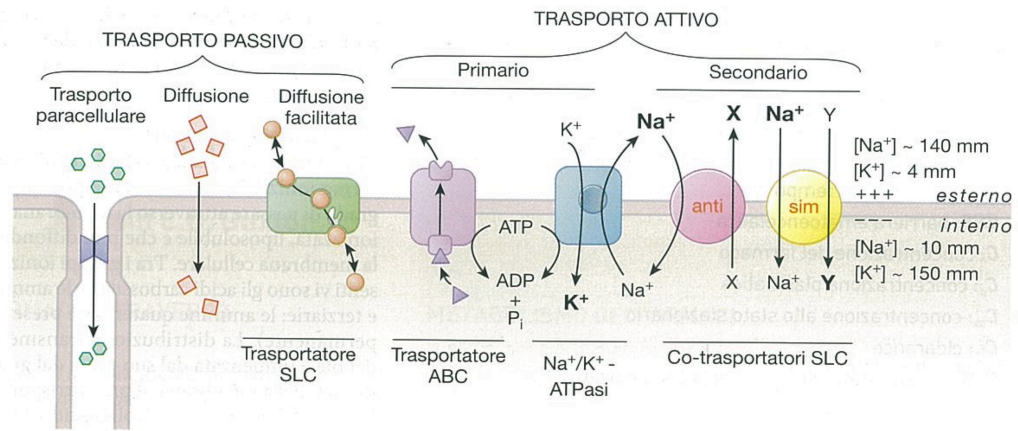
# Passaggio dei farmaci attraverso le membrane cellulari

**Processo fondamentale** della cinetica dei farmaci durante i processi di:

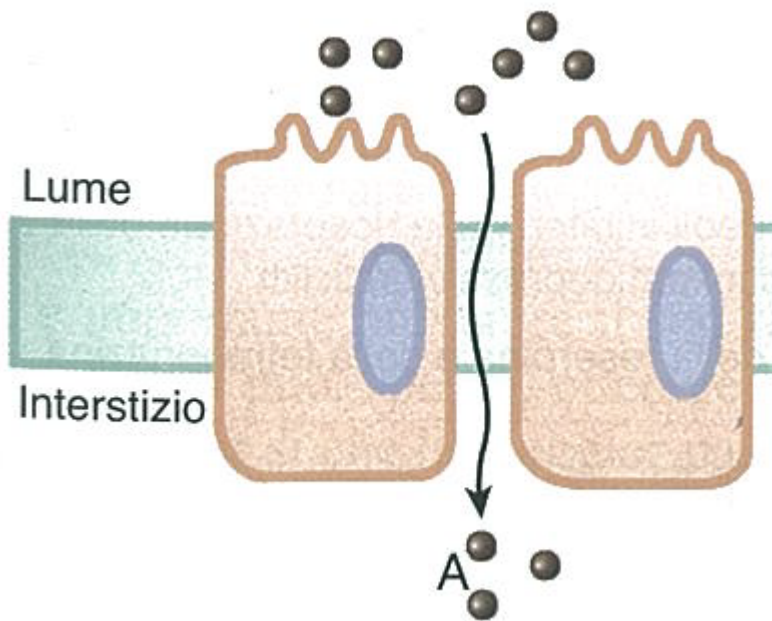
- Assorbimento
- Metabolismo
- Distribuzione
- Escrezione

**Quattro meccanismi:**

- Diffusione passiva
- Diffusione facilitata
- Trasporto attivo
- Endocitosi



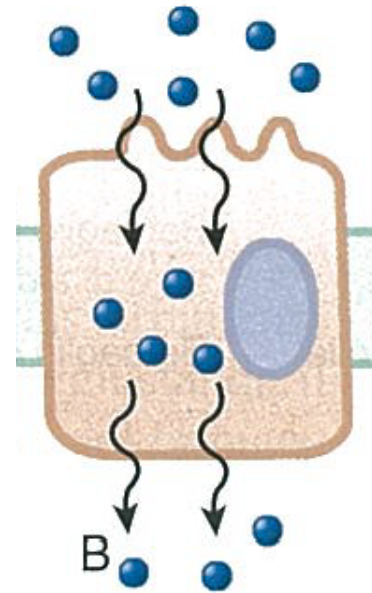
# Diffusione passiva attraverso i canali acquosi



- Attraverso giunzioni serrate di epitelii ed endoteli
- Regolata da gradiente concentrazione
- Farmaci legati a proteine plasmatiche di grandi dimensioni (es. albumina) non passano



# Diffusione passiva attraverso membrane lipidiche



- Regolata da gradiente di concentrazione
- Proporzionale al coefficiente di partizione lipidi/acqua
- Per farmaci < 1000 Dalton
- Descritto dalla Legge di Fick

**Legge di Fick:**

$$\text{Flusso} = \frac{(C_1 - C_2) \times A \times C_p}{S}$$

$$C_1 > C_2$$

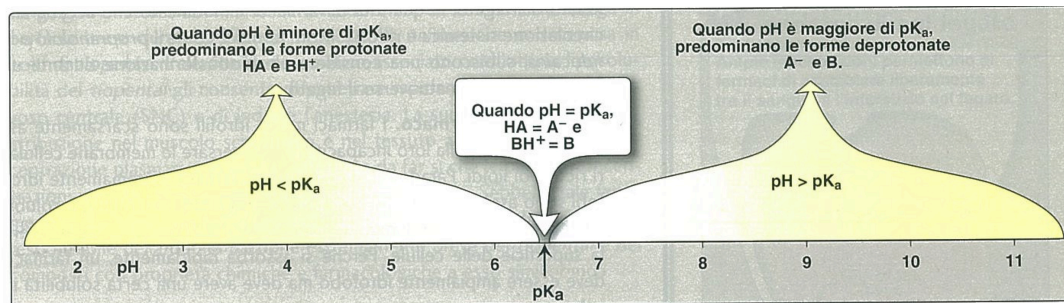
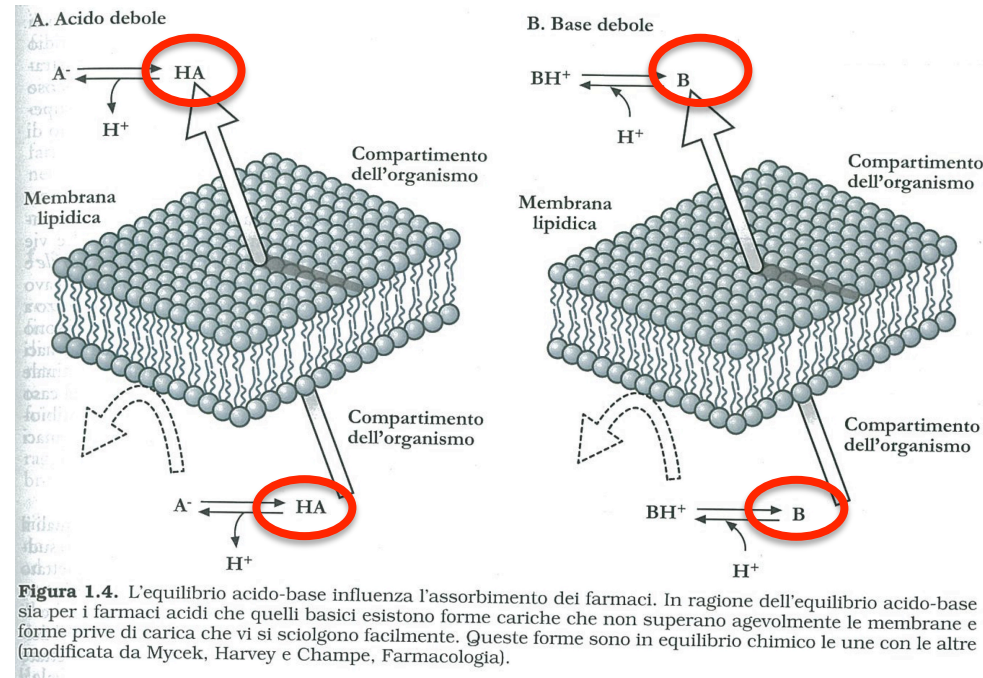
A = Area

C<sub>p</sub> = coefficiente di permeazione

S = spessore

# Diffusione passiva attraverso membrane lipidiche – elettroliti deboli

- Equazione di **Henderson-Hasselbach**:
- $pK_a = pH + \log[HA/A^-]$ 
  - con  $HA \rightleftharpoons H^+ + A^-$
- $pK_a = pH + \log [BH^+/B]$ 
  - con  $BH^+ \rightleftharpoons B + H^+$



# Diffusione passiva attraverso membrane lipidiche – elettroliti deboli

- Equazione di Henderson-Hasselbach:

- $pK_a = pH + \log[HA/A^-]$



Nel plasma:

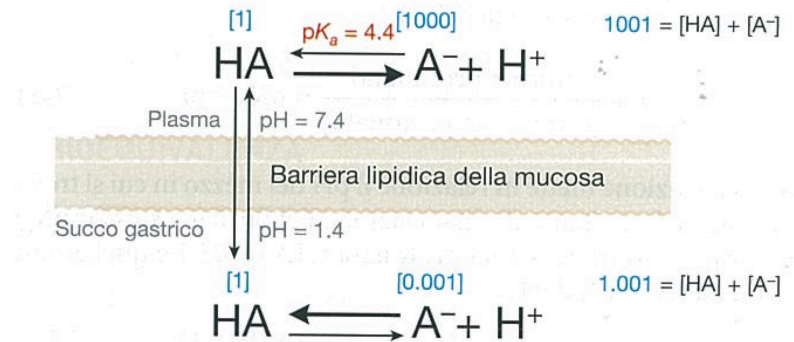
$$\log[HA/A^-] = -3$$

$$\rightarrow [HA/A^-] = 10^{-3} = 1/1000$$

Nel succo gastrico:

$$\log[HA/A^-] = 3$$

$$\rightarrow [HA/A^-] = 10^3 = 1000/1$$



**Figura 2-3** Influenza del pH sulla distribuzione di un acido debole ( $pK_a = 4,4$ ) tra plasma e succo gastrico, separati da una barriera lipidica. Un acido debole si dissocia diversamente nel plasma (pH 7.4) e nell'ambiente acido gastrico (pH 1.4): il pH più elevato facilita la dissociazione; il pH più basso riduce la dissociazione. La forma non carica, HA, si equilibra attraverso le membrane. I numeri in blu all'interno delle parentesi quadrate mostrano le concentrazioni relative di HA e  $A^-$  come calcolate dall'Equazione 2-1.

# Diffusione passiva attraverso membrane lipidiche – elettroliti deboli

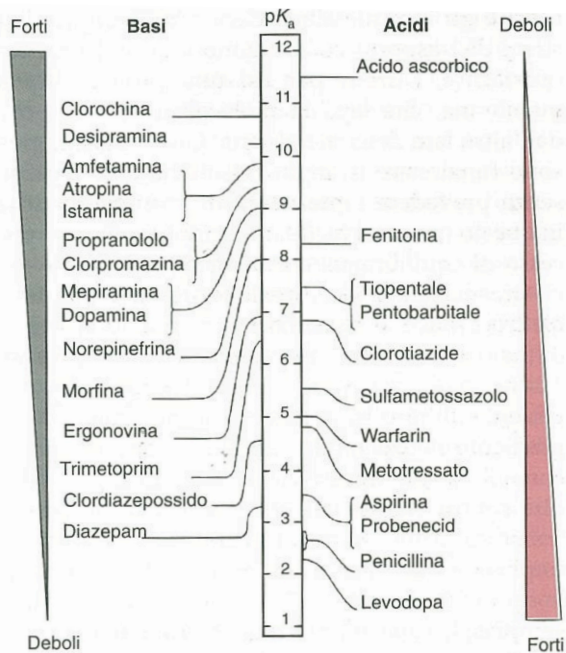


Figura 4.4 Valori di  $pK_a$  per alcuni farmaci acidi e basici.

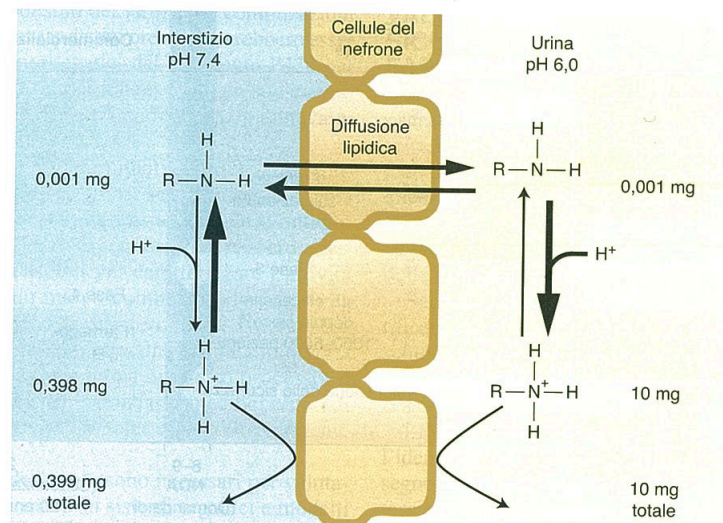
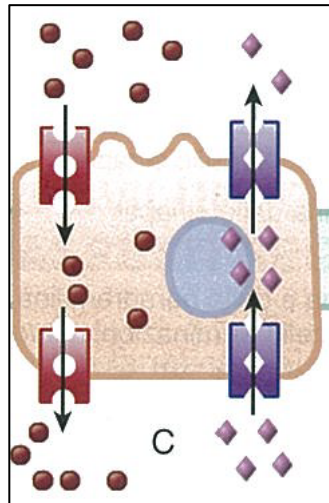


FIGURA 1-5. Intrappolamento di una base debole (metamfetamina) nell'urina quando l'urina è più acida del sangue. Nel caso ipotetico illustrato, la forma neutra diffusibile del farmaco ha raggiunto l'equilibrio attraverso la membrana, ma la concentrazione totale urinaria (forma neutra più forma caricata) (più di 10 mg) è circa 25 volte più elevata di quella ematica (0,4 mg).

# Trasporto mediato da carrier

- Diffusione facilitata:

- Selettività
- Inibizione competitiva
- Saturabilità
- Movimento **secondo gradiente**



- Trasporto attivo:

- Selettività
- Inibizione competitiva
- Saturabilità
- Movimento **contro gradiente** (idrolisi ATP)

- Equazione di Michaelis-Menten

$$J = \frac{J_{\max} \cdot C}{K_M + C}$$

$$(K_M + C)$$

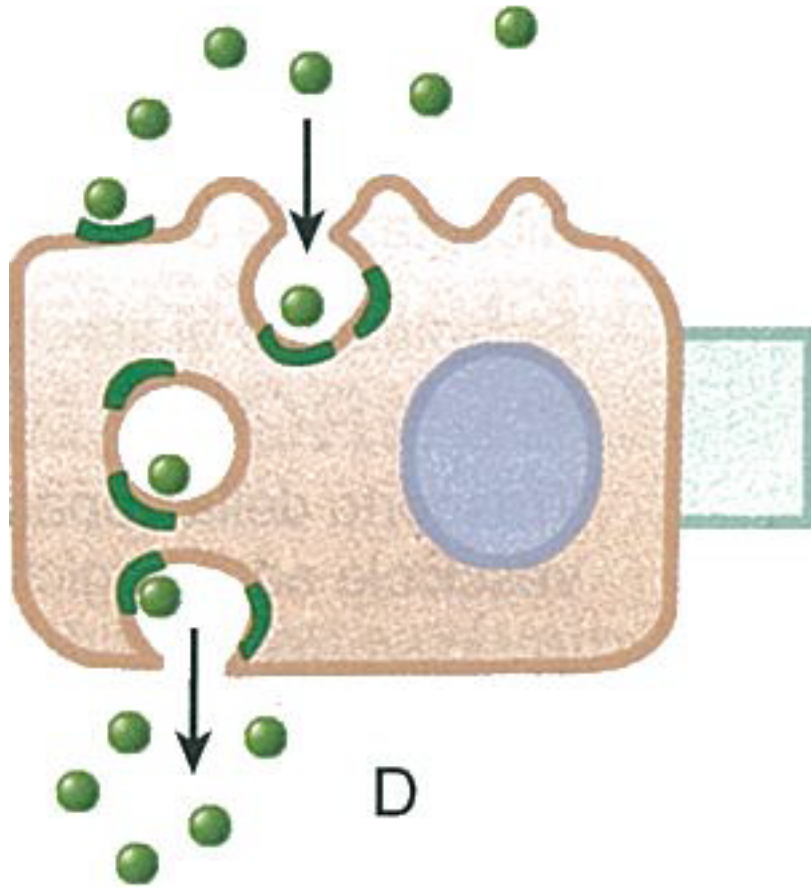
con  $K_M$  = concentrazione alla quale  $J = J_{\max}$

1)  $C \ll K_M \rightarrow J = J_{\max} \cdot C / K_M$   $J_{\max} / K_M = \text{costante} = K \rightarrow J = K \cdot C$

2)  $C \gg K_M \rightarrow J = \frac{J_{\max} \cdot C}{C} \rightarrow J = J_{\max}$

C

# Endocitosi



- Molecole di grandi dimensioni e ionizzate
- Esempi:
  - Vitamina B12 & fattore intrinseco
  - Ferro & transferrina