

Farmacologia

Stefano PONTONE

Dipartimento di Scienze Chirurgiche

stefano.pontone@uniroma1.it



Definizione di “farmaco”

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (*World Health Organisation, WHO*) definisce un farmaco come una sostanza in grado di influenzare i processi fisiologici o patologici di un organismo vivente.

Azione terapeutica su una determinata patologia

FAMACOLOGIA

FAMACOGNOSIA: studia le caratteristiche generali dei farmaci e delle droghe semplici

FARMACODINAMICA: studia i meccanismi d'azione dei farmaci e gli effetti biochimici e fisiologici degli stessi.

FARMACOCINETICA: studia il movimento o il destino dei farmaci nell'organismo.

FARMACOTERAPIA: studia l'impiego dei farmaci nella prevenzione e trattamento delle patologie.

TOSSICOLOGIA: studia gli effetti nocivi dei farmaci e più in generale di qualsiasi sostanza chimica.

Sostanze

- Sostanza inerte: non interferisce in alcun modo con la materia vivente.
- Xenobiotico: sostanza estranea alla normale nutrizione dell'organismo e al suo normale metabolismo.

Farmaci e Medicinali

- Un medicinale (medicina) è costituito da un **principio attivo** (farmaco) e da **eccipienti**.
- Il principio attivo è responsabile dell'attività farmacoterapeutica.
- Gli eccipienti hanno varie funzioni, ma non hanno attività farmacologica (sono inerti).

FARMACO

Prodotti naturali (droghe)

- Molecole isolate (principi attivi)
 - 1) principi attivi di estrazione
 - 2) principi attivi di semisintesi
 - 3) principi attivi di sintesi

FARMACO

Farmaci di origine Naturale (vegetali o animali): prodotti da microorganismi, vegetali o animali, e quindi di natura estrattiva.

Farmaci di origine non Naturale (sintetica o semisintetiche): prodotti per sintesi chimica o tramite tecnologie di ingegneria genetica.

Natura dei farmaci

- I farmaci possono avere diversa natura chimica:
- **Molecole organiche “semplici”**: sono la grande maggioranza dei farmaci ed agiscono in genere con meccanismo specifico
- Macromolecole biologiche (polimeri): proteine, *DNA*
- Composti inorganici: agiscono con meccanismo non specifico (es. NaHCO_3 , H_2O_2)

Natura dei farmaci

AZIONI FARMACOLOGICHE



SINTOMATICO



PROFILATTICO / DIAGNOSTICO

Droga

Per droga s'intende ogni preparazione NATURALE (vegetale o animale), contenente PRINCIPI ATTIVI.

Droga vegetale: parte della pianta utilizzata come medicamento o per l'estrazione di sostanze medicamentose.

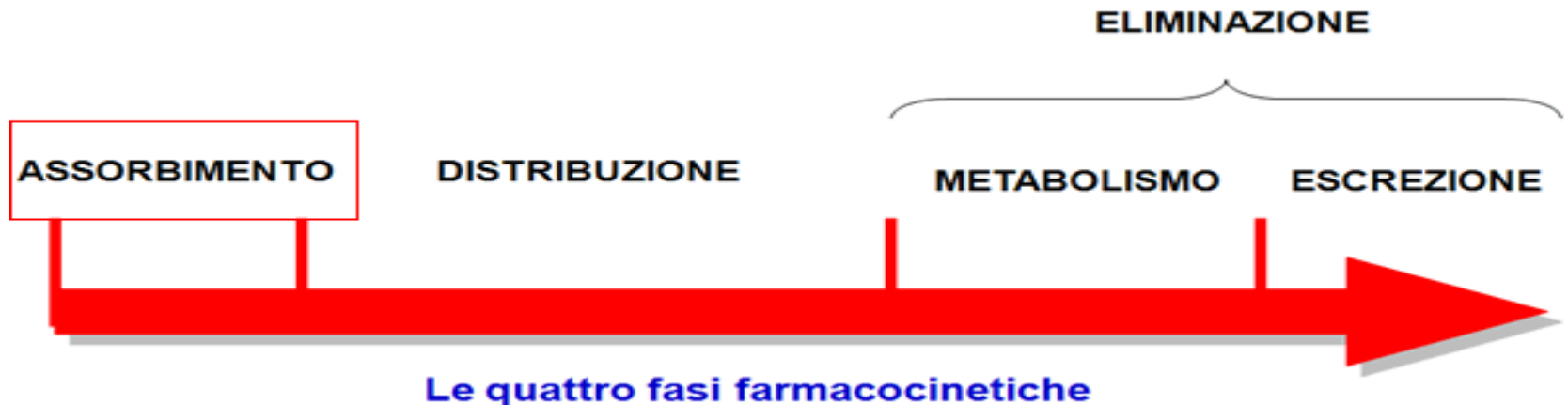
PRINCIPI ATTIVI DI UNA DROGA VEGETALE

Molecole che, prodotte dal metabolismo di un corpo vegetale che possiede una serie di principi attivi con induzione di azione farmacologica

Introdotte nell'organismo, sono in grado di provocare delle modificazioni funzionali ben precise, responsabili dell'effetto farmacologico.

I meccanismi di interazione di farmaci e composti tossici

Assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione dei farmaci (Farmacocinetica) sono uguali a quelli dei composti tossici (Tossicocinetica), anche se le modalità di esposizione possono essere diverse.



I meccanismi di interazione di farmaci e composti tossici

Se la modificazione indotta dal farmaco è positiva per la salute si parla di medicamento, se è dannosa si parla di tossico.

Veleno e Tossici

VELENO

sostanza chimica che non presenta effetto positivo medicamentoso in alcuna dose o concentrazione (il fungo di alice, morso di serpente, morso di scorpione).

TOSSICI

La maggior parte dei farmaci, a determinate dosi e concentrazioni, si comportano da medicinali mentre a dosi più elevate, si comportano da tossico (es: intossicazione da Beta-blocanti, Ca-antagonisti, BDZ, Barbiturici).

Meccanismi d'Azione

Meccanismo specifico. Interazione selettiva con macromolecole (quasi sempre proteine) che hanno uno specifico ruolo fisiologico (*'recettori'*).

L'interazione avviene ad uno specifico **sito di legame**.

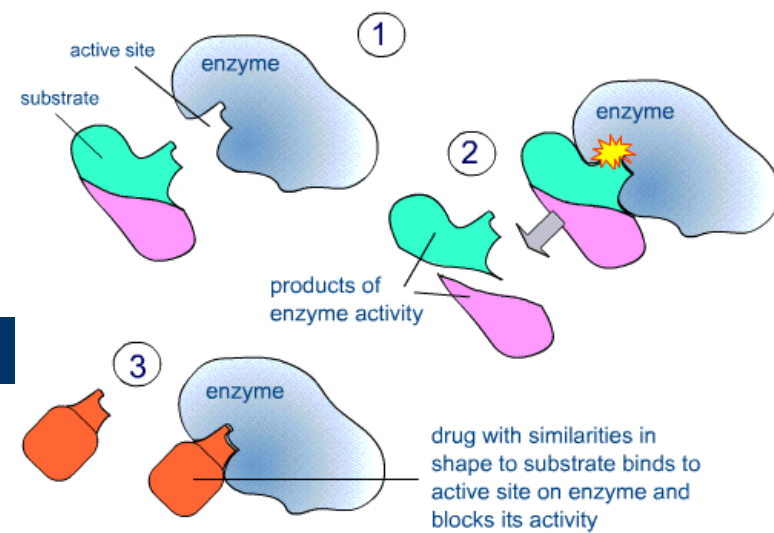
In molti casi i farmaci si legano a siti di legame per composti endogeni.

Meccanismi d'Azione

Le macromolecole ('recettori') con cui interagiscono i farmaci sono in genere proteine:

- Recettori di sostanze endogene (es. recettore adrenergico; recettore steroideo)
- Canali ionici (es., canale del Na^+ , canale del Cl^-)
- Enzimi (es., colinesterasi, ACE)
- Trasportatori (es., trasportatore della nor-adrenalina, trasportatori di NaCl)
- Proteine strutturali
- Un numero limitato di farmaci (antitumorali, antibiotici) interagisce con gli acidi nucleici (DNA)

Meccanismi d'Azione Specifico



- 1) I farmaci si legano ad un **sito specifico (sito di legame)** della proteina, provocando una **modifica della conformazione** della proteina
- 2) La modifica conformazionale determina un'**alterazione dell'attività**, fisiologica o patologica, della macromolecola.
- 3) Questa alterazione determina una **modifica della funzionalità cellulare** e, di conseguenza, della funzionalità del tessuto bersaglio.

Meccanismi d'Azione

Meccanismi non specifici, non mediati da interazioni selettive con macromolecole:

Alterazioni delle proprietà chimico-fisiche dei fluidi biologici (es., antiacidi, lassativi osmotici)

Alterazione chimica non-specifica (es., disinfettanti)

Farmaci Antagonisti

Molti farmaci agiscono **antagonizzando le azioni di composti endogeni (neurotrasmettitori, ormoni, fattori di crescita)**. Gli antagonisti si legano ai recettori ma non provocano una risposta cellulare. Gli agonisti endogeni non possono legarsi al proprio recettore perché occupato dall'antagonista. Il risultato è un'interruzione della trasmissione mediata dall'agonista endogeno.

Effetti sull'organismo

Spesso, l'organismo risponde nel senso di ripristinare l'equilibrio iniziale.

La risposta complessiva alla somministrazione del farmaco (specie se cronica) è quindi la risultante dell'effetto del farmaco e della risposta dell'organismo.

Desensibilizzazione

Meccanismi:

Riduzione del numero di recettori (nel caso di farmaci agonisti).

Modificazioni (es. fosforilazioni) del recettore che causano una diminuzione dell'affinità del recettore per l'agonista

Disaccoppiamento del meccanismo di trasduzione del segnale

Specificità e potenza

I farmaci si legano agli stessi siti dei regolatori endogeni. La loro specificità è variabile.

Alcuni farmaci si legano ad uno solo recettore, altri a più recettori.

La specificità è correlata alla potenza, che è la dose (concentrazione) di farmaco necessaria per ottenere l'effetto. Un farmaco poco potente ha bassa affinità per il 'suo' recettore; per ottenere l'effetto occorre quindi raggiungere concentrazioni alle quali il farmaco ha affinità anche per altri recettori.

Specificità ed effetti indesiderati

I farmaci poco specifici provocano, oltre all'effetto ricercato, anche effetti indesiderati (effetti collaterali), dovuti all'interazioni con 'altri' recettori.

Per ottenere farmaci ad elevata specificità, si studia la struttura del sito di legame e si progettano quindi farmaci in grado di legarsi ad esso con alta affinità.

Classe Farmacologica

Farmaci che agiscono con lo stesso meccanismo producono gli stessi effetti (**classe** di farmaci).

Tuttavia, all'interno di una stessa classe, vi possono essere variazioni notevoli delle dosi necessarie a produrre lo stesso effetto.

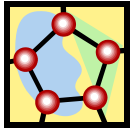
Lo sviluppo di un farmaco

Studi pre-clinici

Studi clinici

Fase registrativa

Scoperta e selezione delle molecole



Studi su animali



Richiesta autorizzazione alla sperimentazione



FASE I
(soggetti sani, ~20-80)



FASE II
(pazienti, ~100-200)



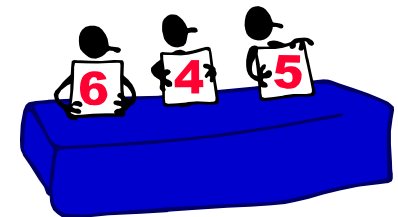
FASE III
(pazienti, ~1000-3000)



Richiesta di commercializzazione



Valutazione delle autorità sanitarie



1^a FASE

- Caratteristiche farmacodinamiche
 - Effetto principale
 - Effetti collaterali
 - Durata dell'effetto
- Tossicità acuta
 - Variazioni dei parametri vitali
 - Determinazione DL50
- Stabilità chimica

2^a FASE

Parametri farmacocinetici

Assorbimento
Distribuzione
Metabolismo
Eliminazione

Tossicità subacuta e cronica

Alterazioni funzionali
Alterazioni anatomopatologiche
Effetti teratogeni
Effetti sulla fertilità
Effetti sul periodo peri- e post-natale
Prove di mutagenesi
Prove di cancerogenesi

Tecnica farmaceutica

Formulazione
Dosaggio