

Somministrazione



**FASE
FARMACEUTICA**

Liberazione del farmaco dalla
forma farmaceutica
Dissoluzione del farmaco



**FASE
FARMACOCINETICA**

Assorbimento
Distribuzione
Metabolismo
Escrezione



**FASE
FARMACODINAMICA**

Interazione farmaco-
macromolecola recettoriale



Effetto

FARMACODINAMICA

- Interazione del farmaco con il suo bersaglio biologico al sito d'azione (o biofase)
- L'interazione con il biopolimero bersaglio è di solito specifica e reversibile
- L'interazione modifica (stimola o inibisce) i processi biochimici nei quali è coinvolto il bersaglio
- Le modifiche comportano effetti molecolari, cellulari, tissutali e sistemici

Bersagli dei farmaci

➤ Proteine

- enzimi
- recettori
- canali ionici
- proteine di trasporto
- proteine strutturali

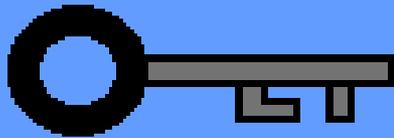
➤ Acidi nucleici

- DNA
- RNA

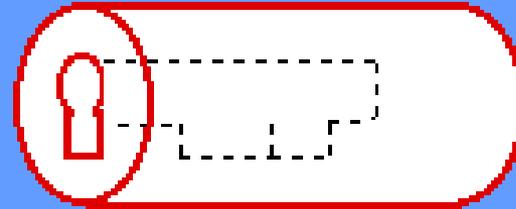
Farmaci che non agiscono su una macromolecola biologica

- Antiacidi
- Chelanti dei metalli pesanti
- Diuretici e purganti osmotici

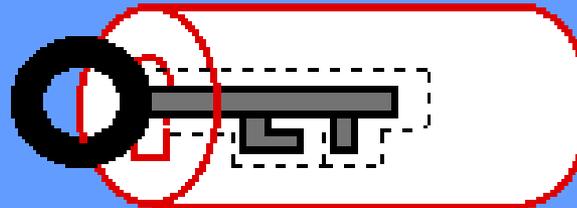
Lock and Key Analogy



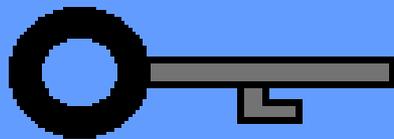
key = substrate



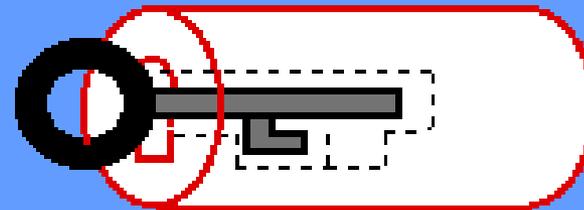
lock = enzyme



correct fit,
will react

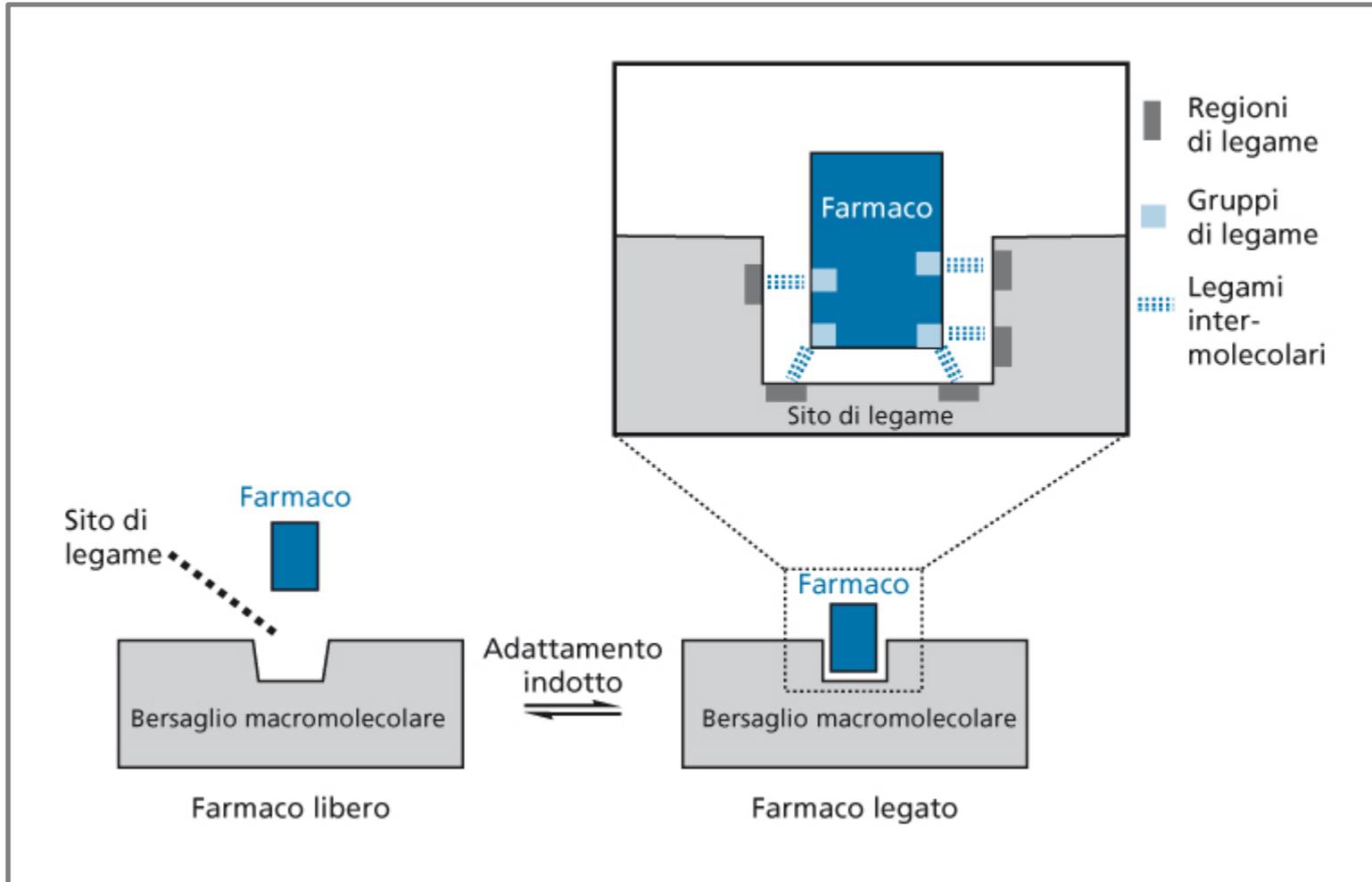


incorrect substrate

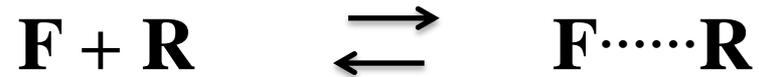


no reaction

Equilibrio tra farmaco libero e legato al suo bersaglio



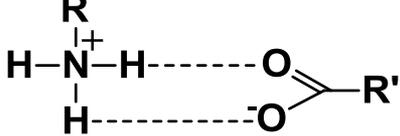
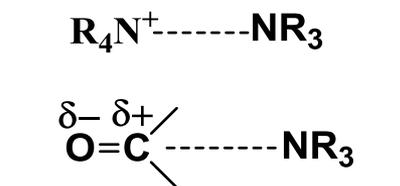
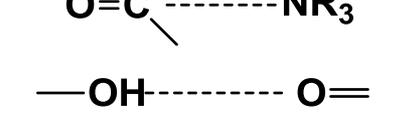
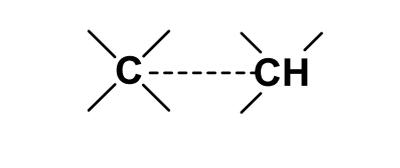
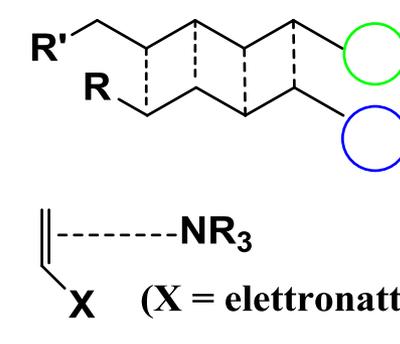
Complesso farmaco-macromolecola



$$\mathbf{Kd = \frac{[F] \cdot [R]}{[F \cdots R]}}$$

Minore è il valore della Kd maggiore è l'**affinità** del farmaco per il recettore

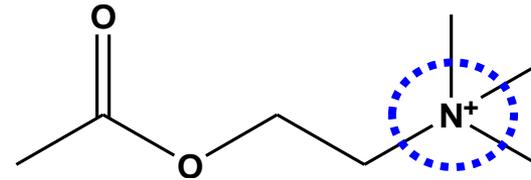
Legami farmaco-biopolimero bersaglio

Tipo di legame	Energia di interazione (kcal/mole)	Esempio
legame covalente	40-110	R OR'
legame ionico	5	$R_4N^+ I^-$
legame ionico rinforzato	10	
legame ione-dipolo	1-7	$R_4N^+ \cdots NR_3$
legame dipolo-dipolo	1-7	
legame idrogeno	1-7	$—OH \cdots O=$
legame di van der Waals	0.5-1	
interazioni idrofobiche	1	
trasferimento di carica	1-7	 <p>(X = elettroneattrattore)</p>

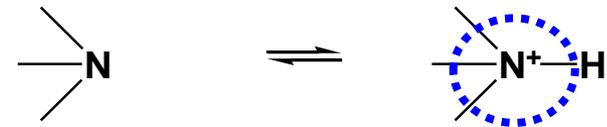
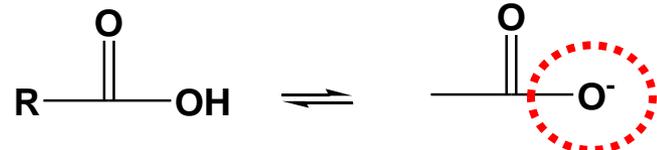
Legami ionici

- Molecole ioniche

ad es. acetilcolina



- Molecole ionizzabili

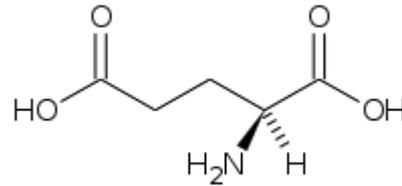
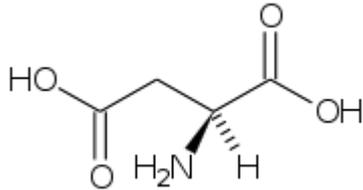


- Biopolimeri

- Proteine con AA acidi (Glu, Asp) o basici (Lys, Arg, His)
- Gruppi fosforici
 - Acidi nucleici
 - Fosfolipidi etc

- Biopolimeri

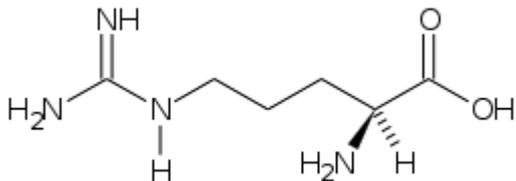
- Proteine con **AA acidi** (Asp, Glu)



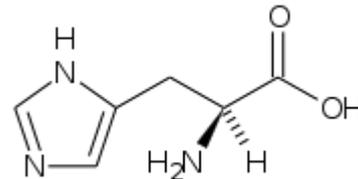
Acido Aspartico (Asp),

Acido glutammico (Glu)

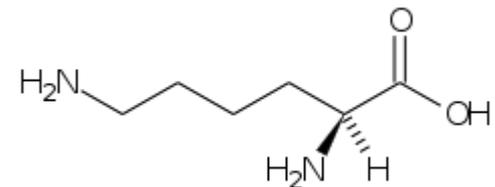
o **basici**



Arginina (Arg)



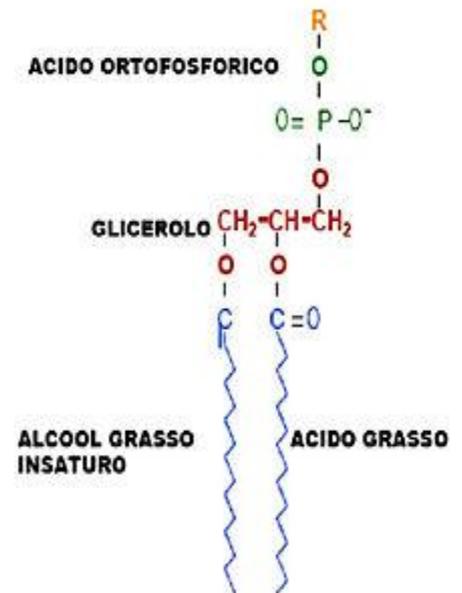
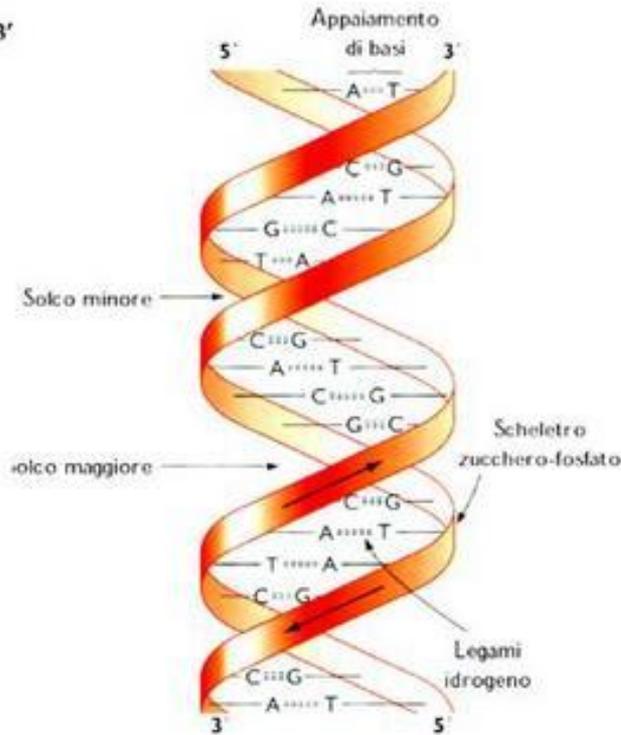
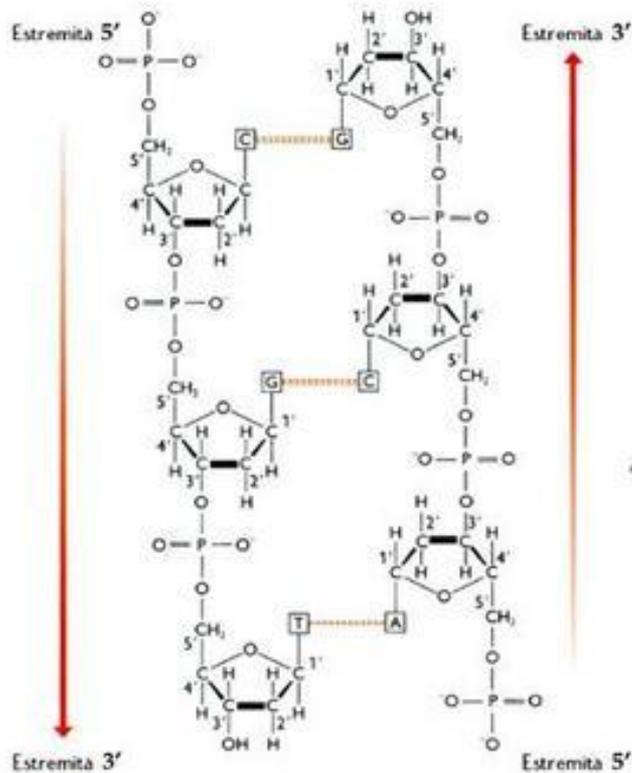
Istidina (His)



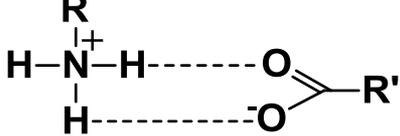
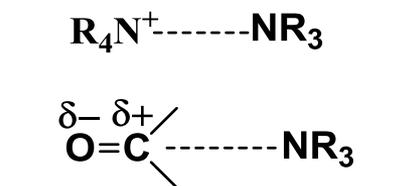
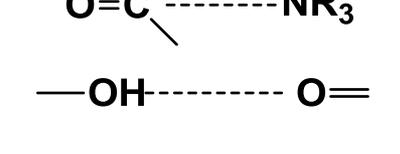
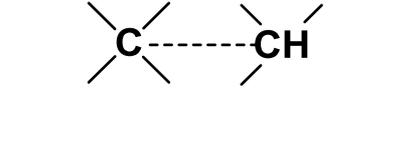
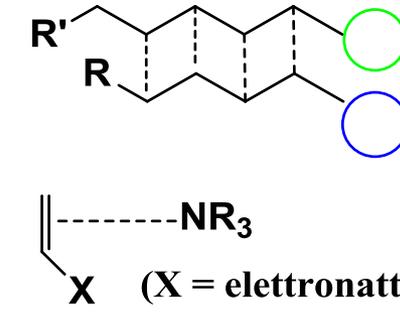
Lisina (Lys)

– Gruppi fosforici

- Acidi nucleici
- Fosfolipidi etc

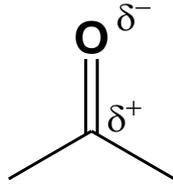


Legami farmaco-biopolimero bersaglio

Tipo di legame	Energia di interazione (kcal/mole)	Esempio
legame covalente	40-110	R OR'
legame ionico	5	$R_4N^+ I^-$
legame ionico rinforzato	10	
legame ione-dipolo	1-7	$R_4N^+ \cdots NR_3$
legame dipolo-dipolo	1-7	
legame idrogeno	1-7	$—OH \cdots O=$
legame di van der Waals	0.5-1	
interazioni idrofobiche	1	
trasferimento di carica	1-7	

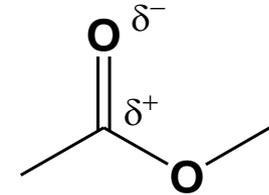
Dipoli permanenti

- Chetoni

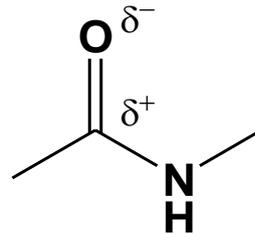


-

Esteri

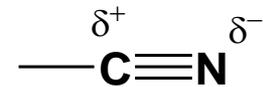


- Ammidi

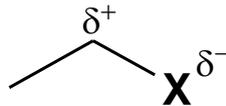


-

Nitrili



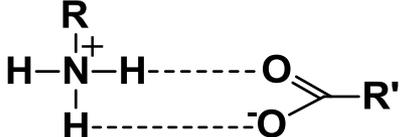
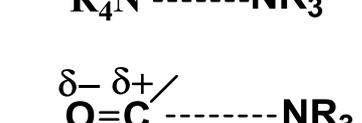
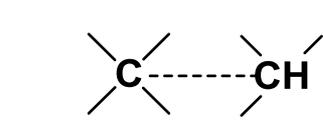
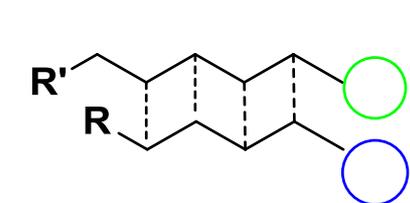
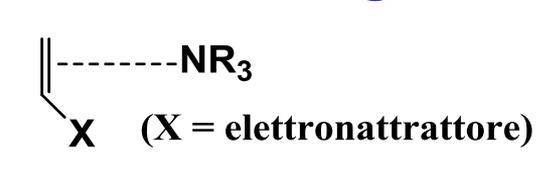
- Alchilalogenuri



Legame idrogeno

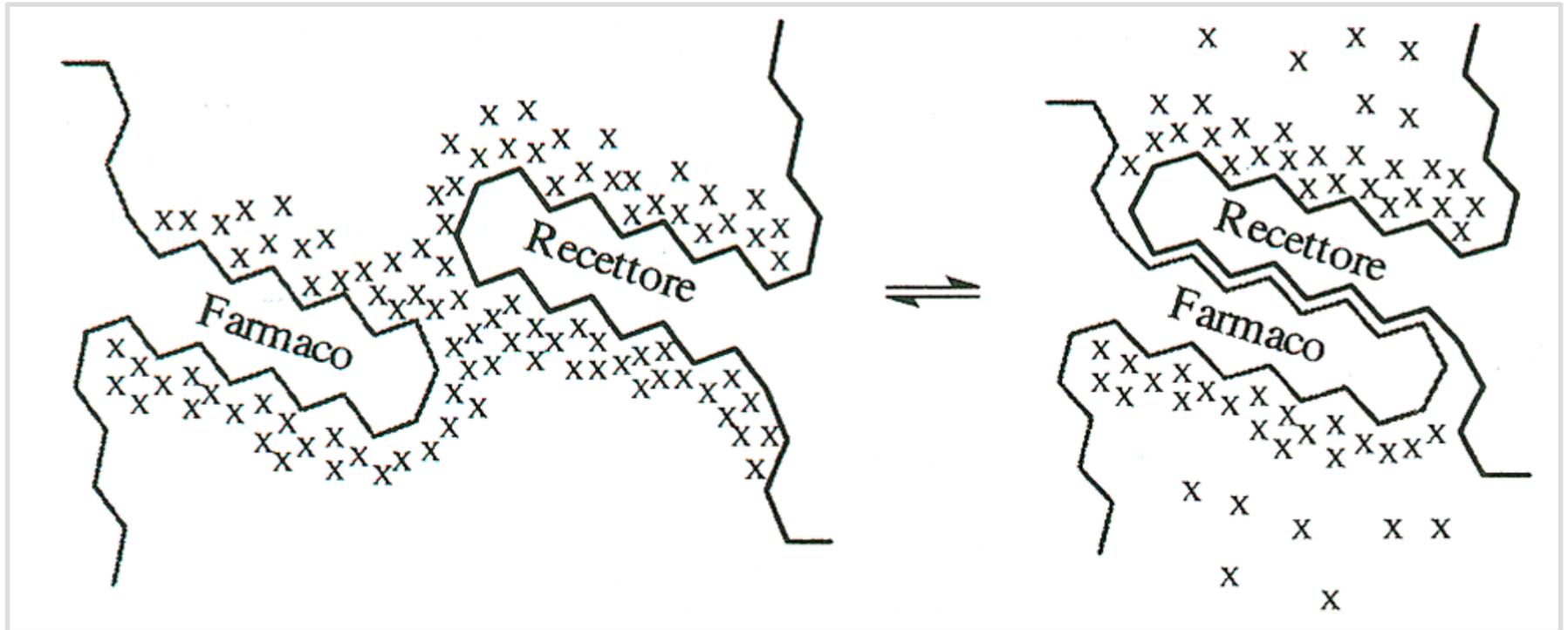
- Gruppi donatori di legame idrogeno:
-NH; -OH; -SH
- Eterotomi accettori di legame idrogeno:
N; O; S

Legami farmaco-biopolimero bersaglio

Tipo di legame	Energia di interazione (kcal/mole)	Esempio
legame covalente	40-110	R OR'
legame ionico	5	$R_4N^+ I^-$
legame ionico rinforzato	10	
legame ione-dipolo	1-7	$R_4N^+ \cdots NR_3$
legame dipolo-dipolo	1-7	
legame idrogeno	1-7	—OH \cdots O=
legame di van der Waals	0.5-1	
interazioni idrofobiche	1	
trasferimento di carica	1-7	

Interazioni idrofobiche

derivano da un guadagno di entropia del solvente acquoso



Trasferimento di carica

- I complessi a trasferimento di carica si formano fra una molecola elettrone-ricca (D) ed una elettrone-povera (A)
- I donatori D contengono elettroni π (alcheni, alchini, aromatici con sostituenti elettrondonatori o sostanze contenenti atomi con elettroni di non legame O, N, S)
- Gli accettori A hanno orbitali π elettrone-deficienti (alcheni, alchini, aromatici sostituiti con elettrone-attrattori)
- Sono ibridi fra due strutture limite, una in cui le due molecole interagiscono tramite legami di van der Waals e l'altra in cui formano una coppia ionica

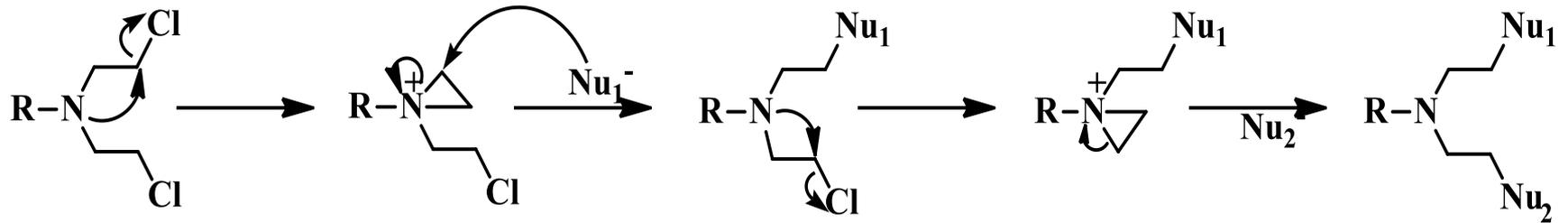


Legami covalenti

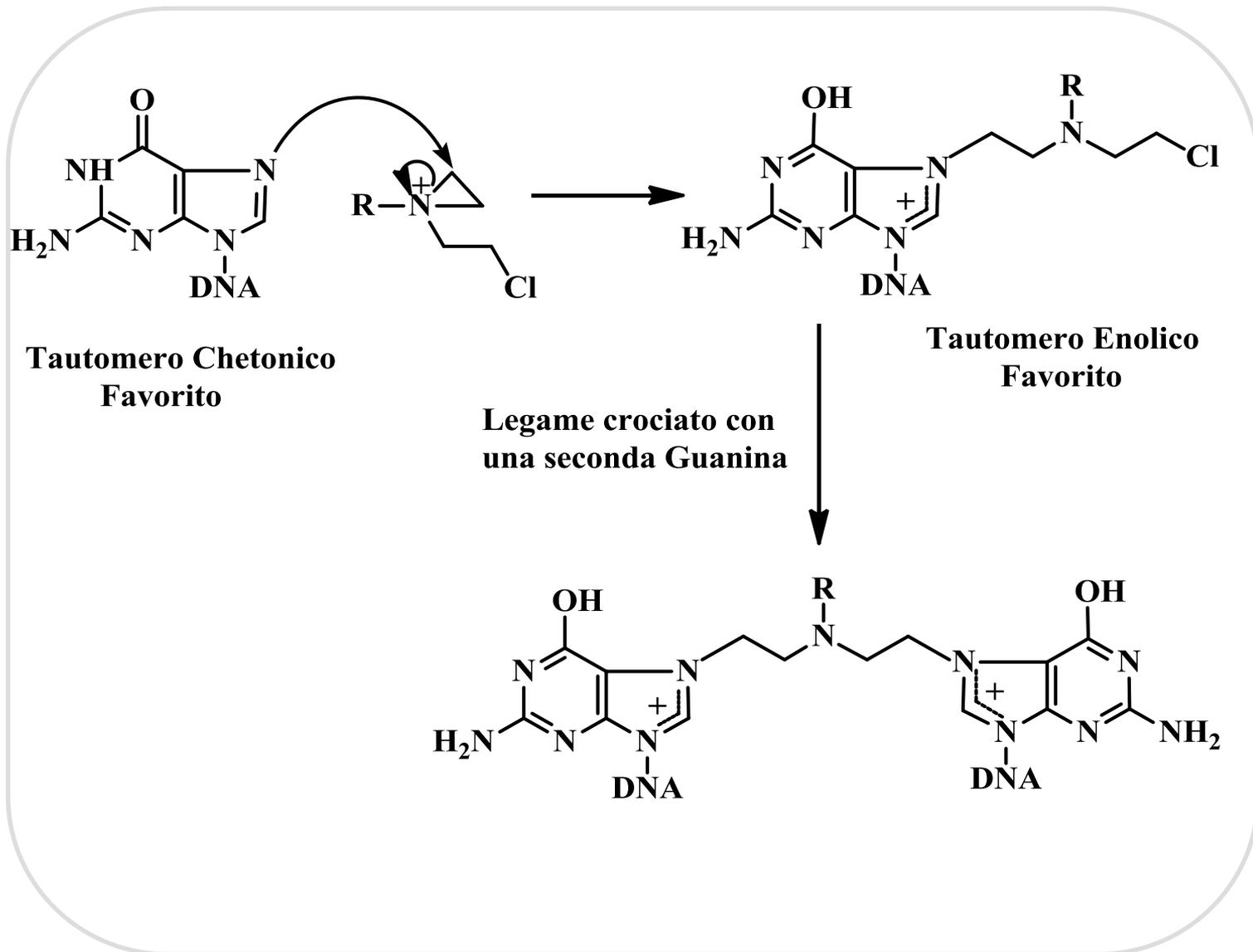
- Raramente si formano nelle interazioni farmaco-recettore propriamente detto
- Riguardano principalmente le interazioni farmaco-enzima e farmaco-acido nucleico
- Comportano modificazioni permanenti del bersaglio biologico
- Utili nella chemioterapia
- Le funzioni nucleofile di un recettore che danno legami covalenti con il farmaco sono prevalentemente: -OH, -SH, -NH-

Meccanismo d'azione delle mostarde azotate

Sono profarmaci, l'elettrofilo è lo **ione aziridinio** che si forma in vivo

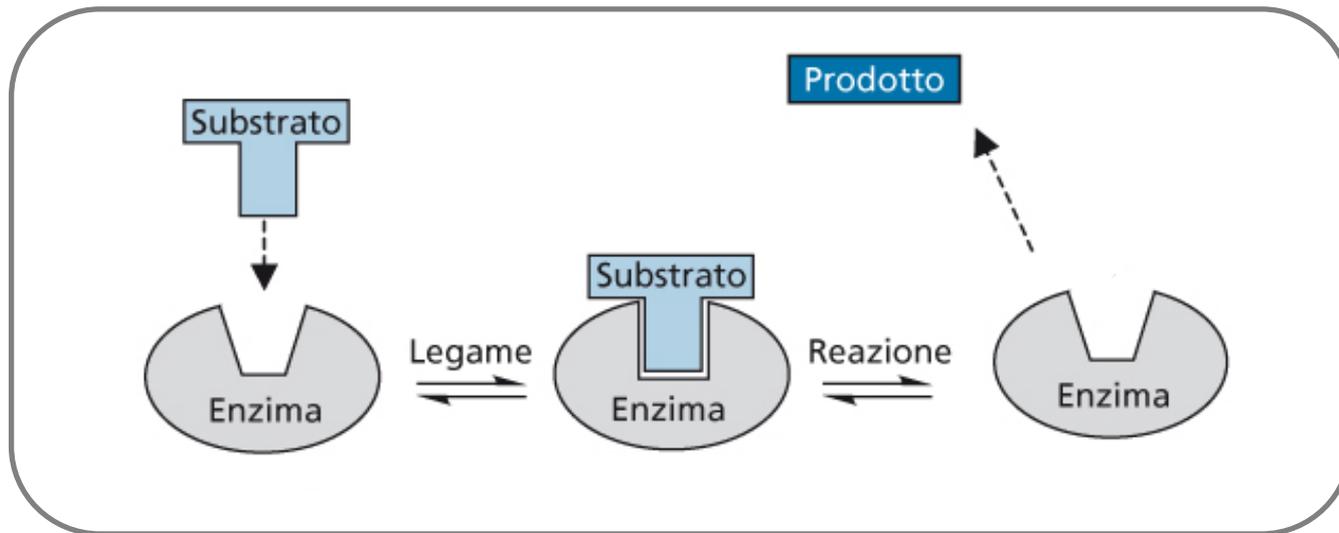


Meccanismo d'azione delle mostarde azotate



Enzimi

Interazione enzima-substrato



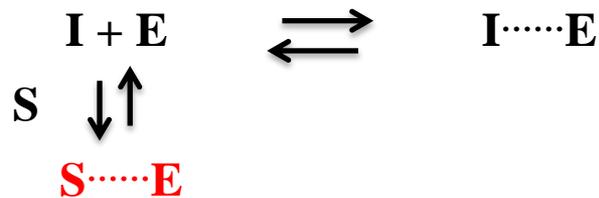
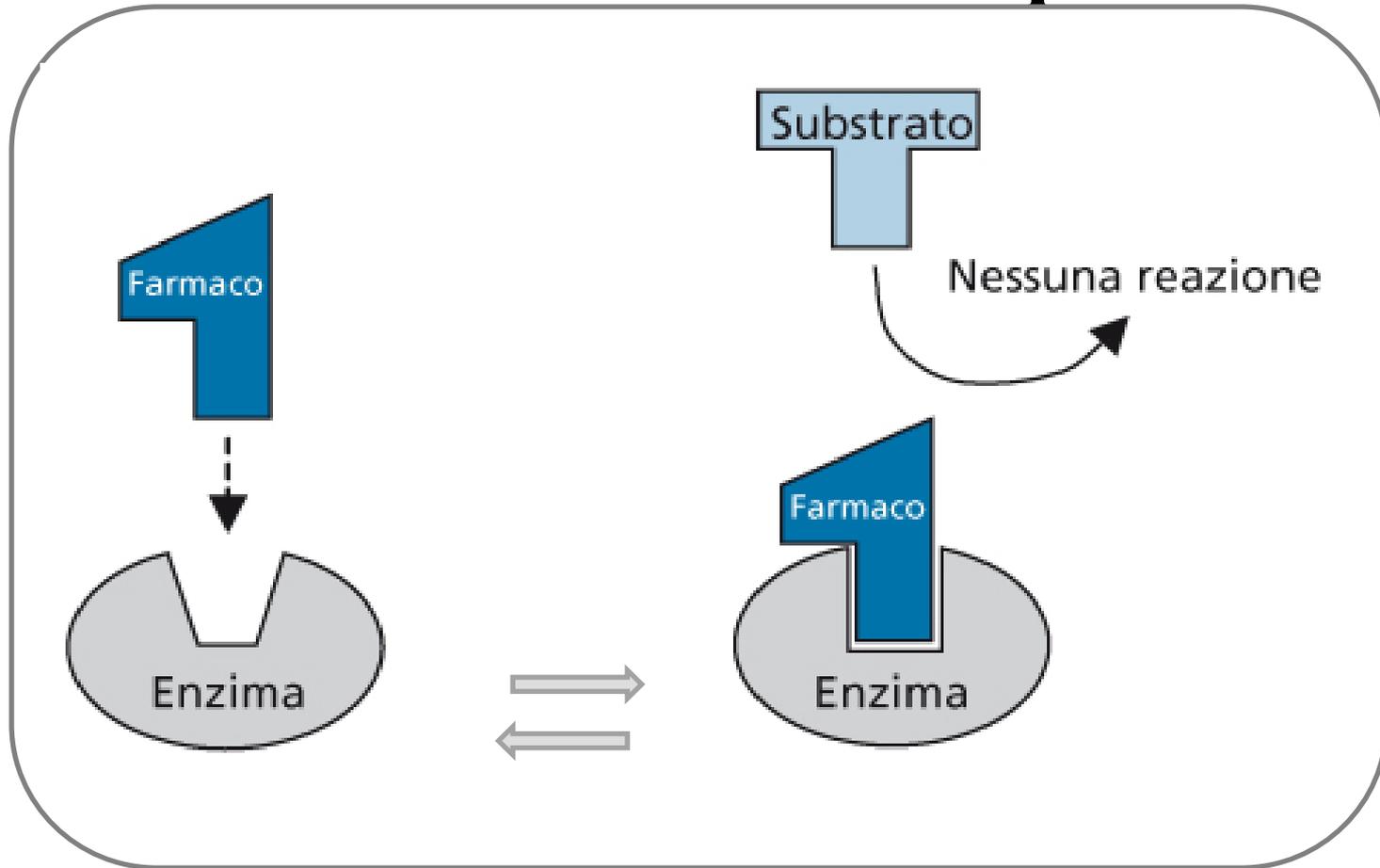
Farmaco	Enzima bersaglio	Campo terapeutico
Aspirina	Cicloossigenasi	Anti-infiammatorio
Capropril e enalapril	Enzima di conversione dell'angiotensina (ACE)	Anti-ipertensivo
Simvastatina	HMG-CoA riduttasi	Riduzione del livello di colesterolo
Desipramina	Monoammino ossidasi	Antidepressivo
Clorgilina	Monoammino ossidasi-A	Antidepressivo
Selegilina	Monoammino ossidasi-B	Trattamento della malattia di Parkinson
Metotressato	Diidrofolato riduttasi	Anticancro
5-Fluorouracile	Timidilato sintasi	Anticancro
Gefitinib e imatinib	Tirosina kinasi	Anticancro
Sildenafil (Viagra)	Enzima fosfodiesterasi (PDE5)	Trattamento della disfunzione erettile
Allopurinolo	Xantina ossidasi	Trattamento della gotta
Zidovudina	Trascrittasi inversa di HIV	Terapia dell'AIDS
Saquinavir	Proteasi di HIV	Terapia dell'AIDS
Aciclovir	DNA polimerasi virale	Trattamento di herpes
Penicilline e cefalosporine	Transpeptidasi batterica	Antibatterico
Acido clavulanico	β -lattamasi batterica	Antibatterico
Sulfamidici	Diidropteroato sintetasi	Antibatterico
Fluorochinoloni	Topoisomerasi batteriche	Antibatterico
Ro41-0960	Catecol-O-metiltransferasi	Trattamento della malattia di Parkinson
Omeprazolo	Pompa protonica H^+/K^+ ATPasi	Terapia dell'ulcera
Organofosfati	Acetilcolinesterasi	Trattamento di miastenia grave, glaucoma e malattia di Alzheimer
Acetazolammide	Anidrasi carbonica	Diuretico
Zileutin	5-lipoossigenasi	Antiasmatico

Enzimi come bersagli di farmaci

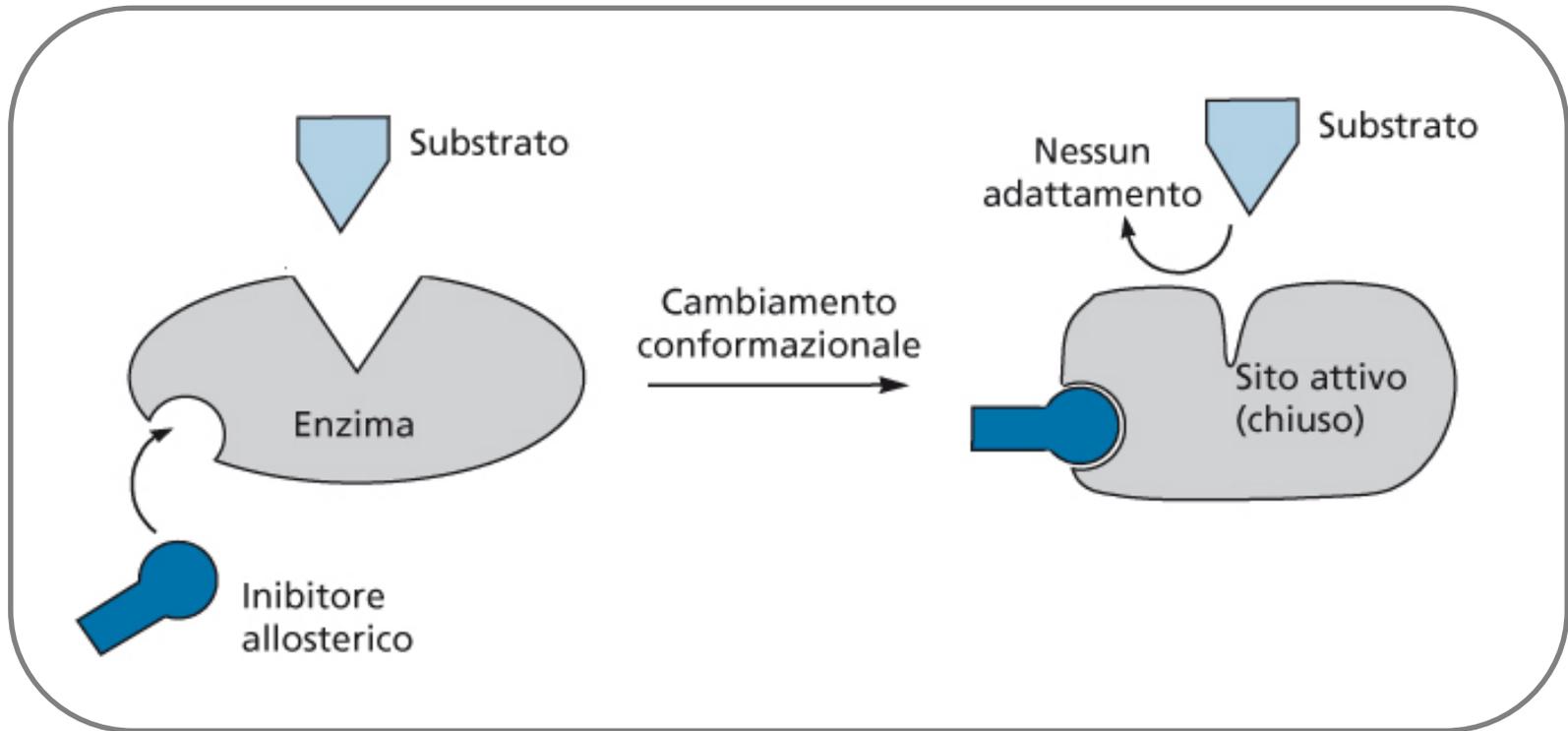
Inibizione enzimatica:

- reversibile e competitiva
- reversibile e non competitiva
- reversibile e incompetitiva
- irreversibile

Inibizione reversibile e competitiva



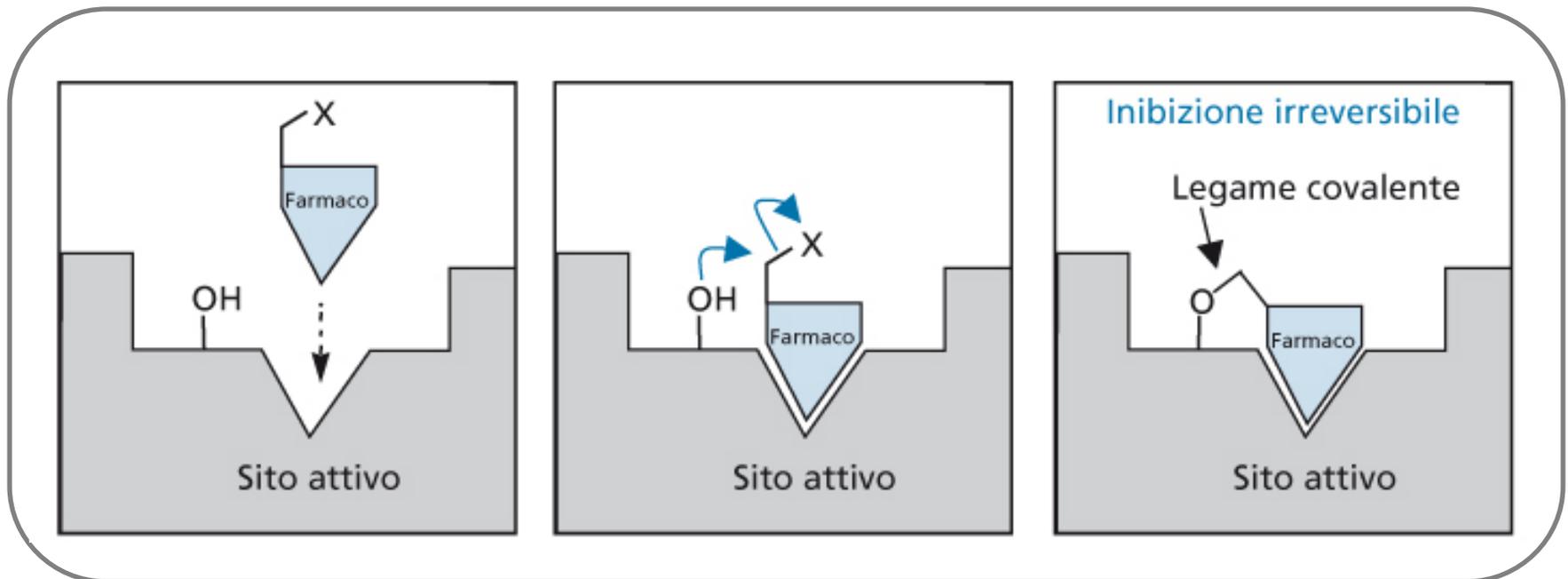
Inibizione reversibile e non competitiva



Inibizione reversibile e incompetitiva (o incompetitiva)



Inibizione irreversibile e non competitiva



- Il farmaco si lega con un legame covalente al sito catalitico o al sito allosterico dell'enzima
- Il blocco dell'enzima è permanente e non competitivo



Inibizione irreversibile e non competitiva

- marcatori per affinità (affinity labels)



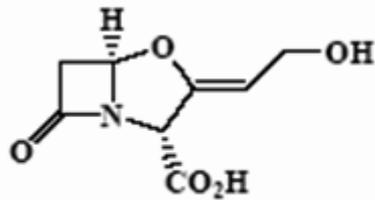
- inibizione suicida



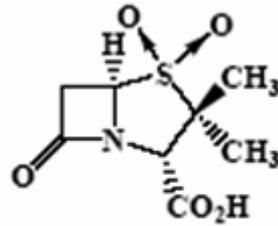
S' = pseudosubstrato

I_R = intermedio reattivo

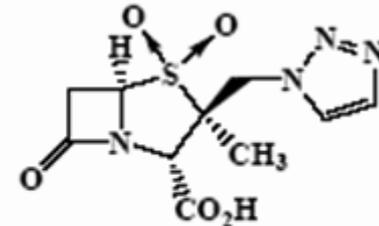
Inibitori delle β -lattamasi



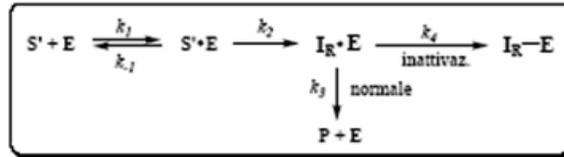
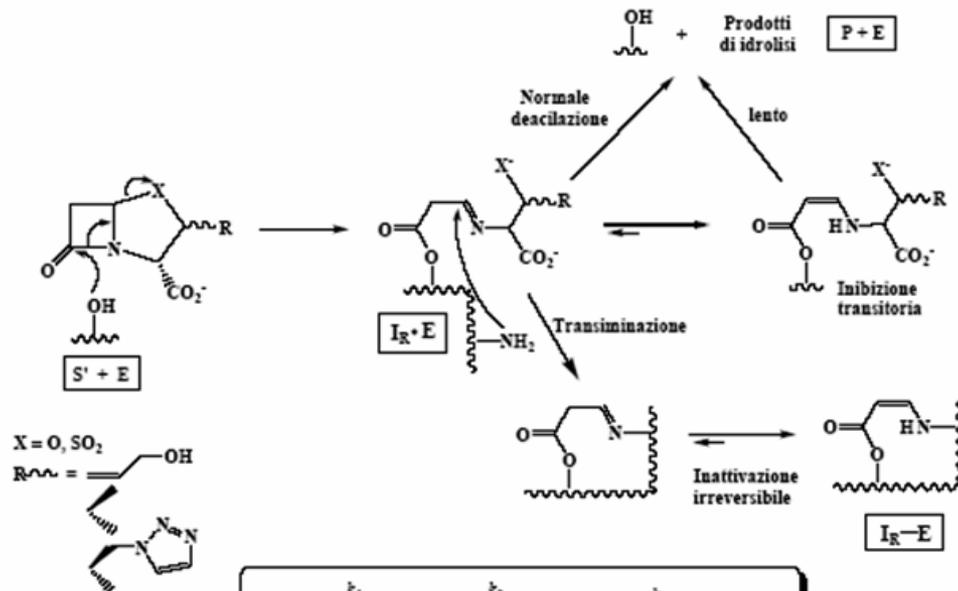
Acido clavulanico



Sulbactam



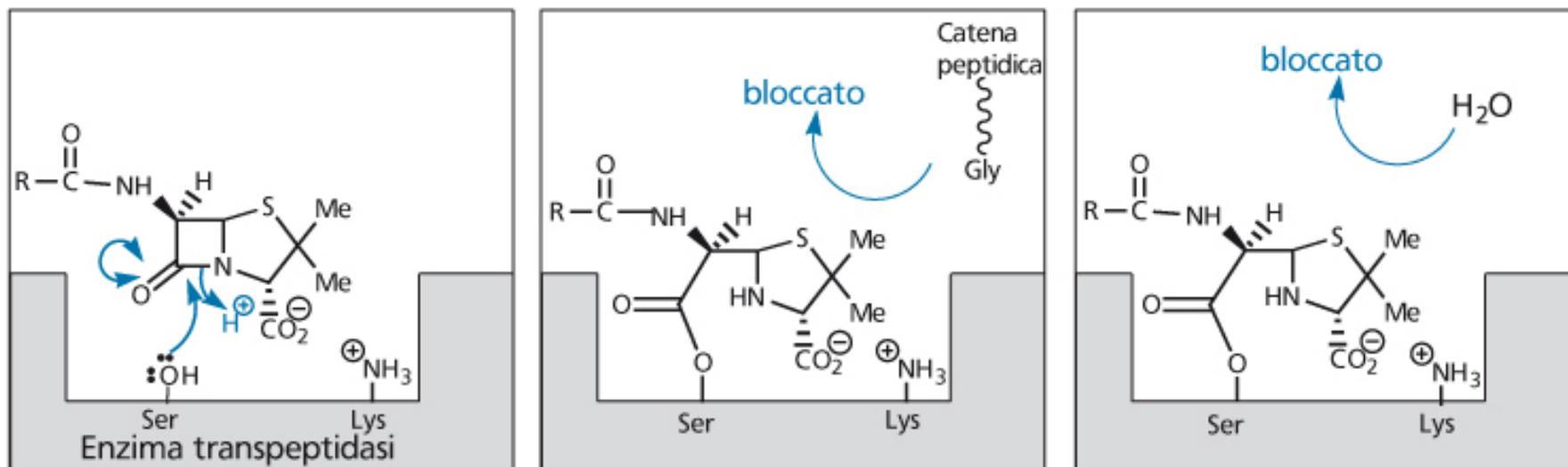
Tazobactam



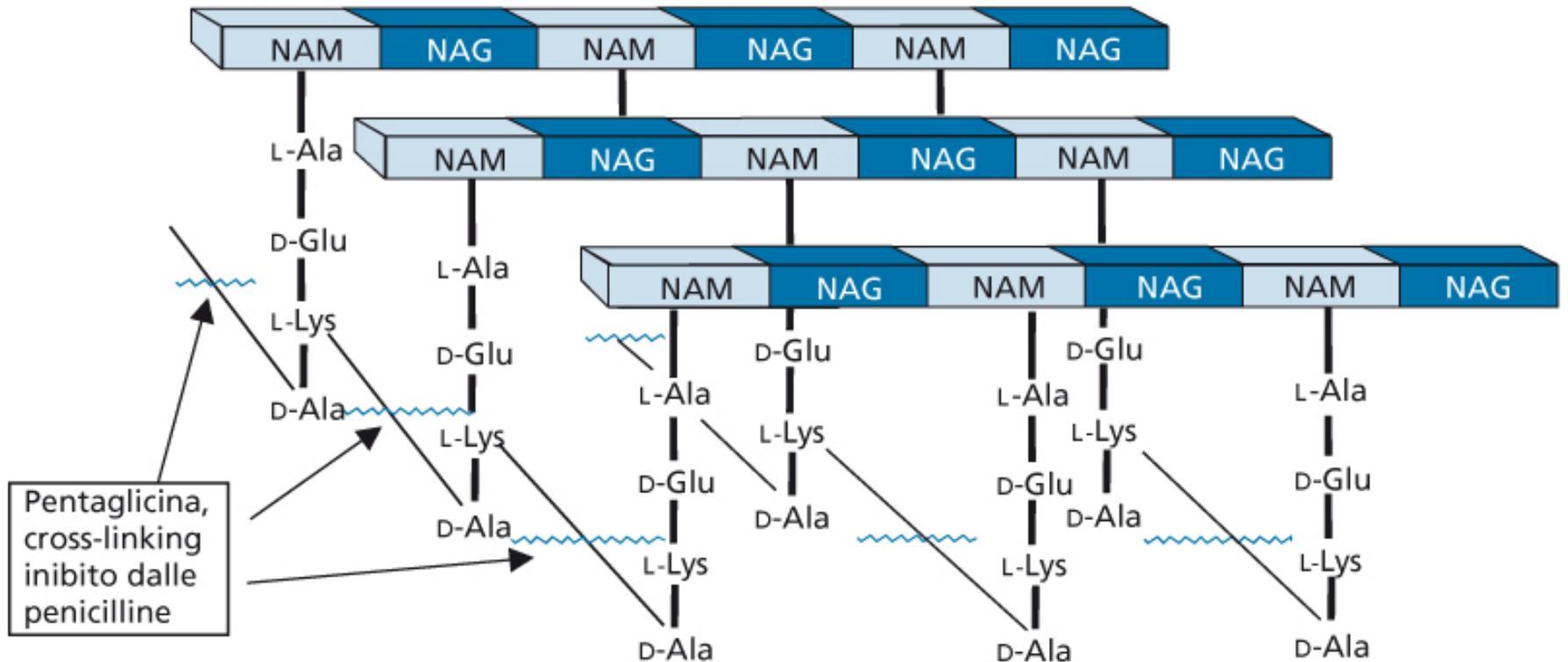
Esempi di **marcatori per affinità (affinity labels)**:

1. Antibiotici β -lattamici

Si legano irreversibilmente alle **proteine leganti le penicilline (PBP)**, enzimi batterici con **attività transpeptidasica** che intervengono nella biosintesi della parete cellulare batterica



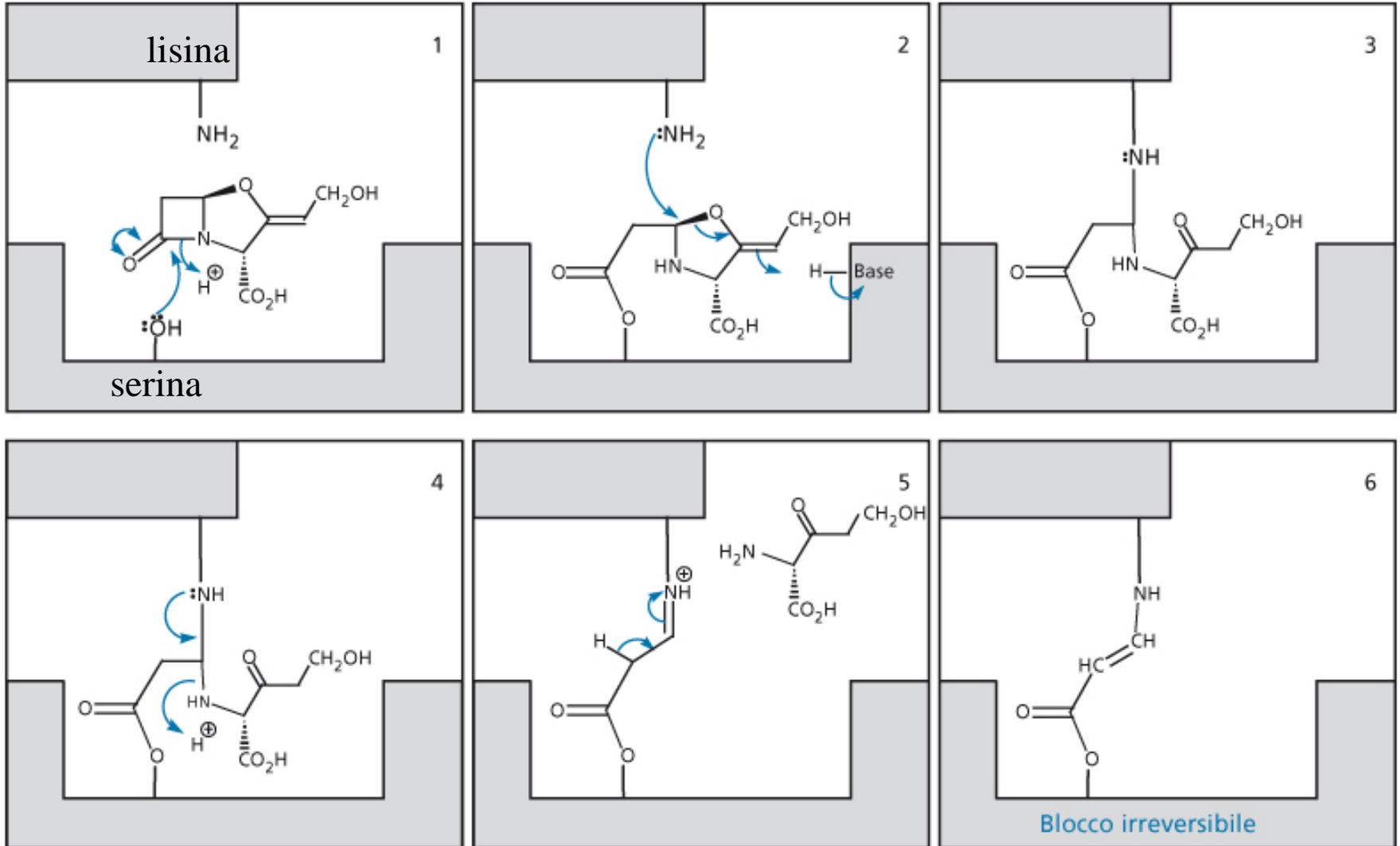
Struttura del peptidoglicano, costituente della parete cellulare



Acido N-acetilmuramico (NAM)

N-acetilglucosamina (NAG)

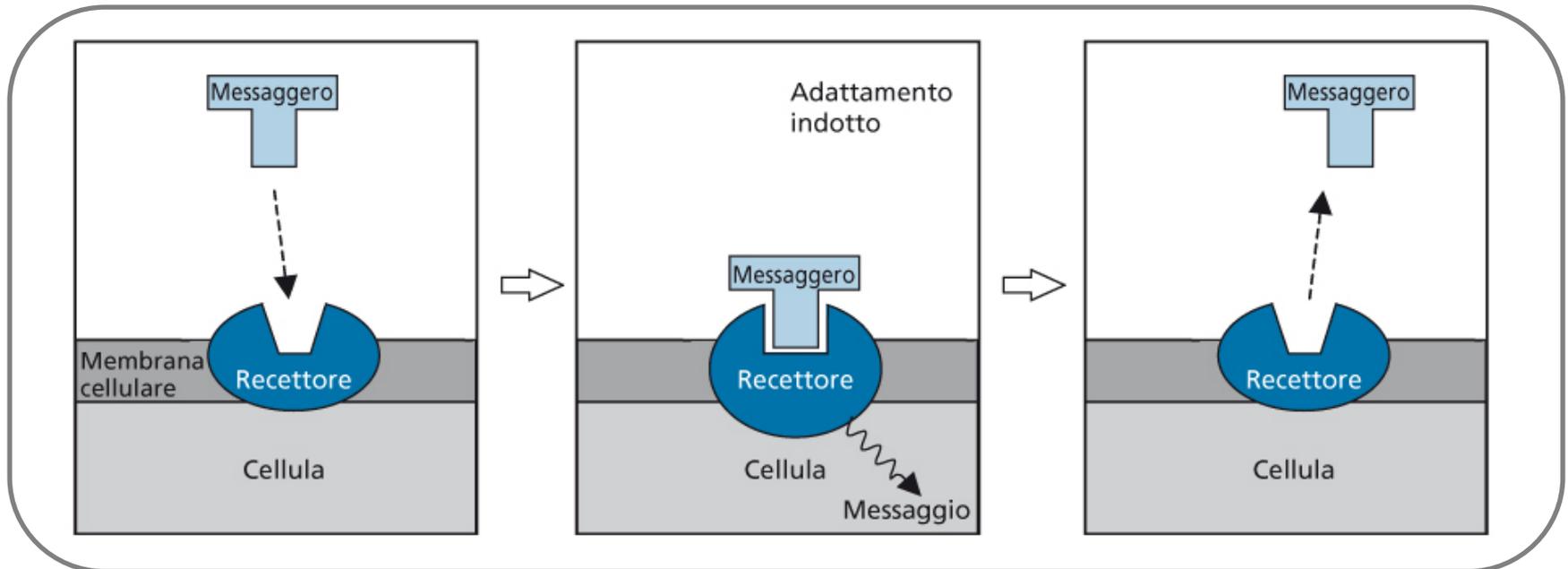
Esempio di **inibizione suicida:** **Acido clavulanico**



- acido 2-ammino-5-idrossi-3-ossopentanoico

Recettori

- Proteine localizzate all'interno della cellula o sulla membrana cellulare
- Attivano le funzioni biochimiche cellulari attraverso l'interazione con mediatori endogeni o esogeni (farmaci)
- **Recettori orfani** sono recettori di farmaci per i quali non è ancora noto il ligando endogeno



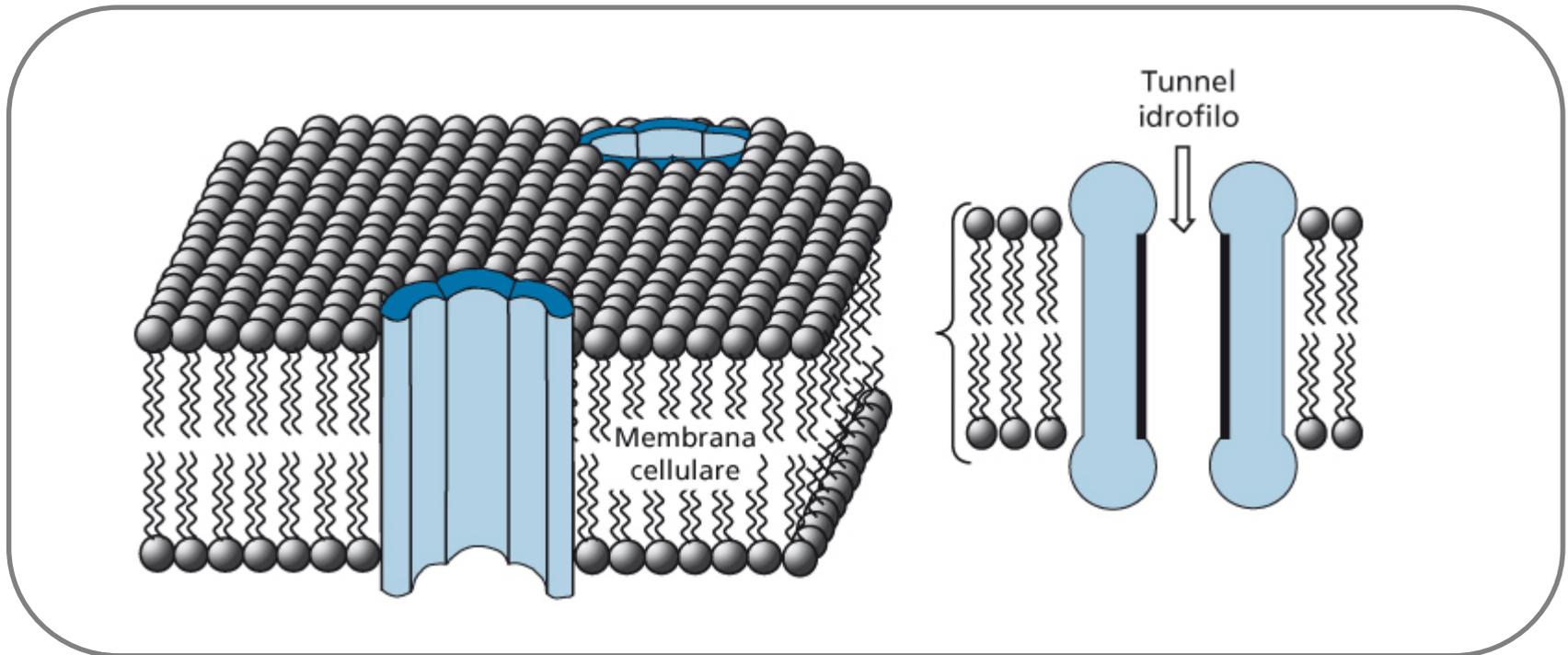
Famiglie di recettori

- *Recettori accoppiati ad un canale ionico (ionotropi)*
- *Recettori accoppiati alle proteine G (metabotropi)*
- *Recettori associati ad una chinasi*

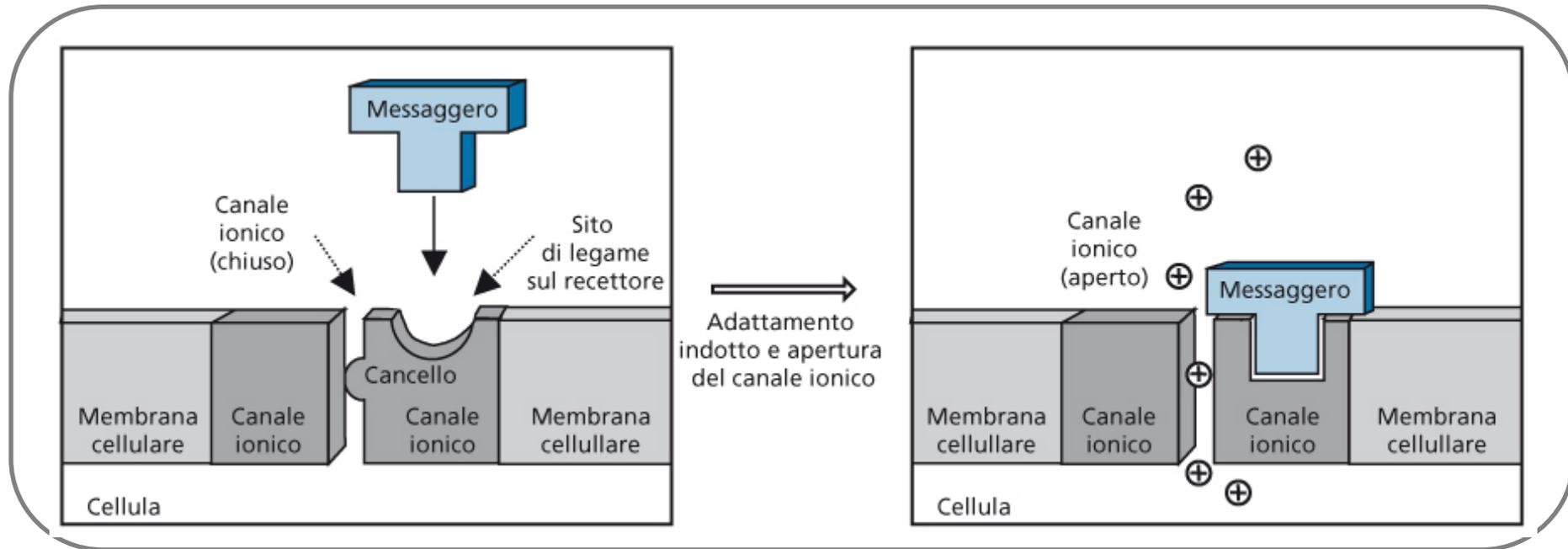
- *Recettori intracellulari (attivatori della trascrizione)*

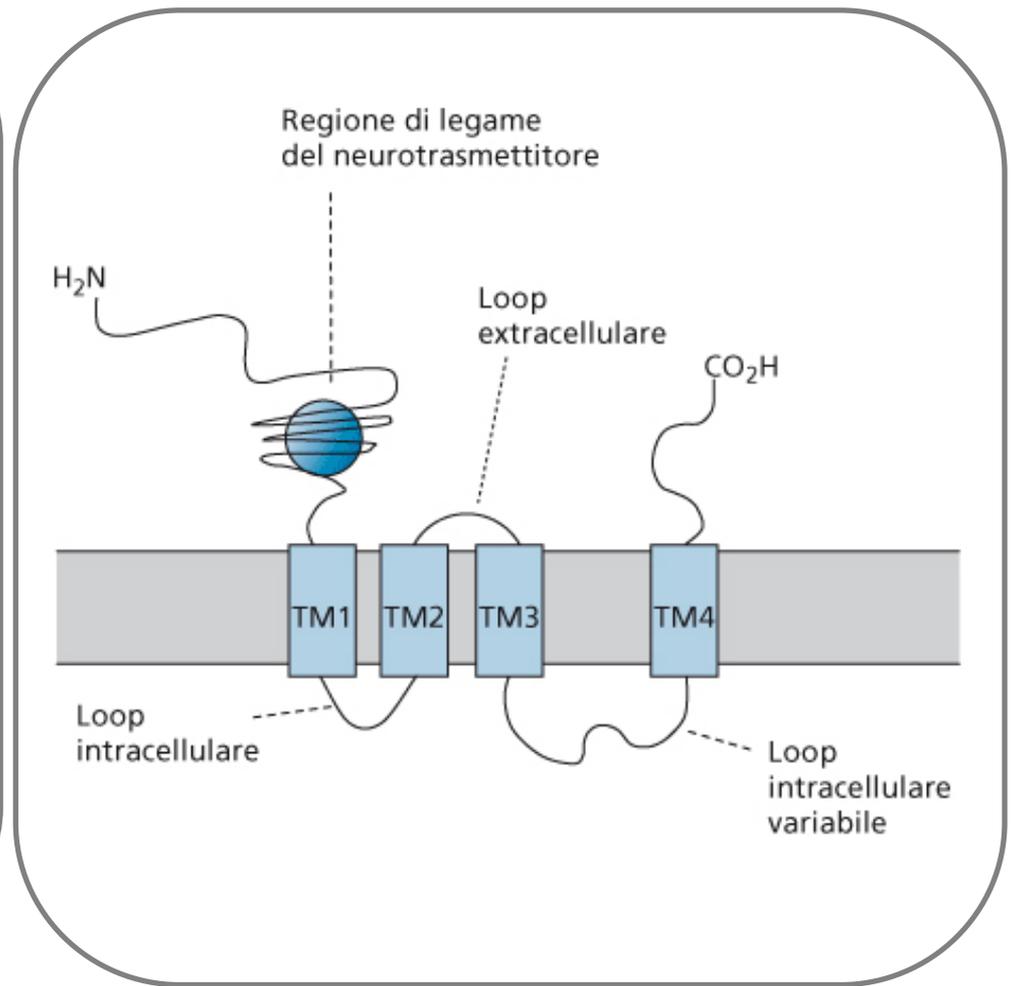
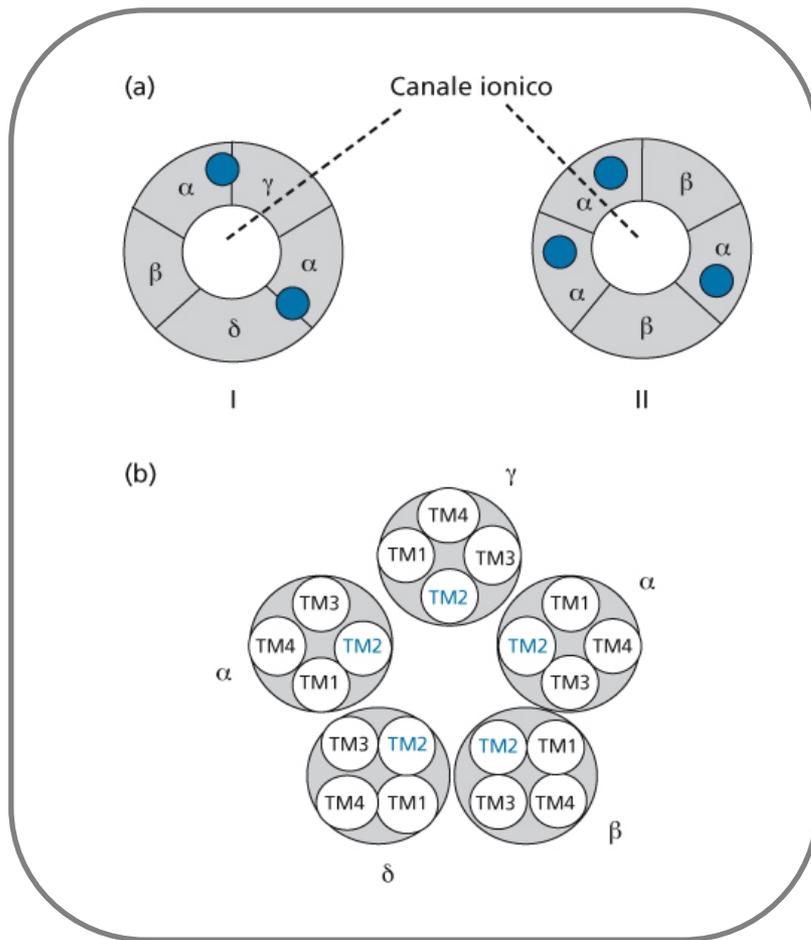
Recettori accoppiati ad un canale ionico (ionotropi)

- Canali ionici regolati da ligandi
- Canali ionici regolati da differenze di potenziale



Canali ionici regolati da ligandi

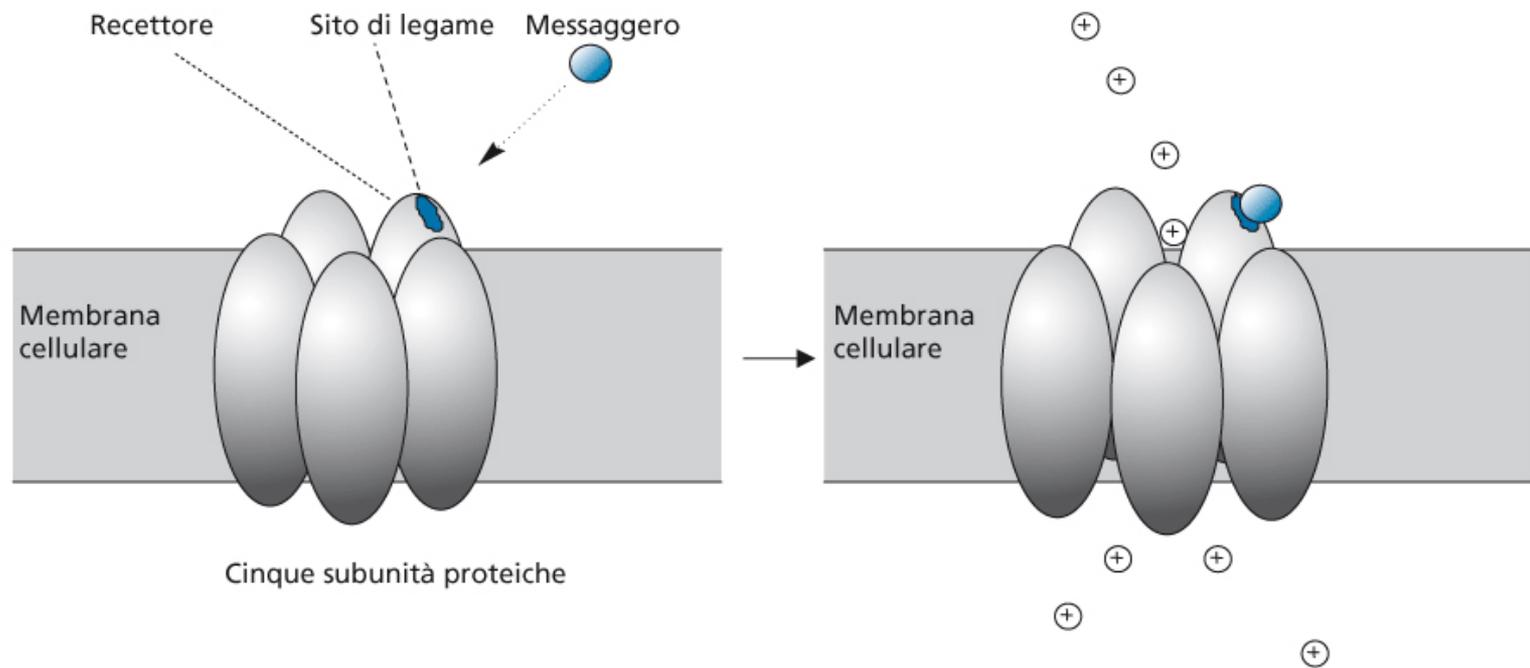


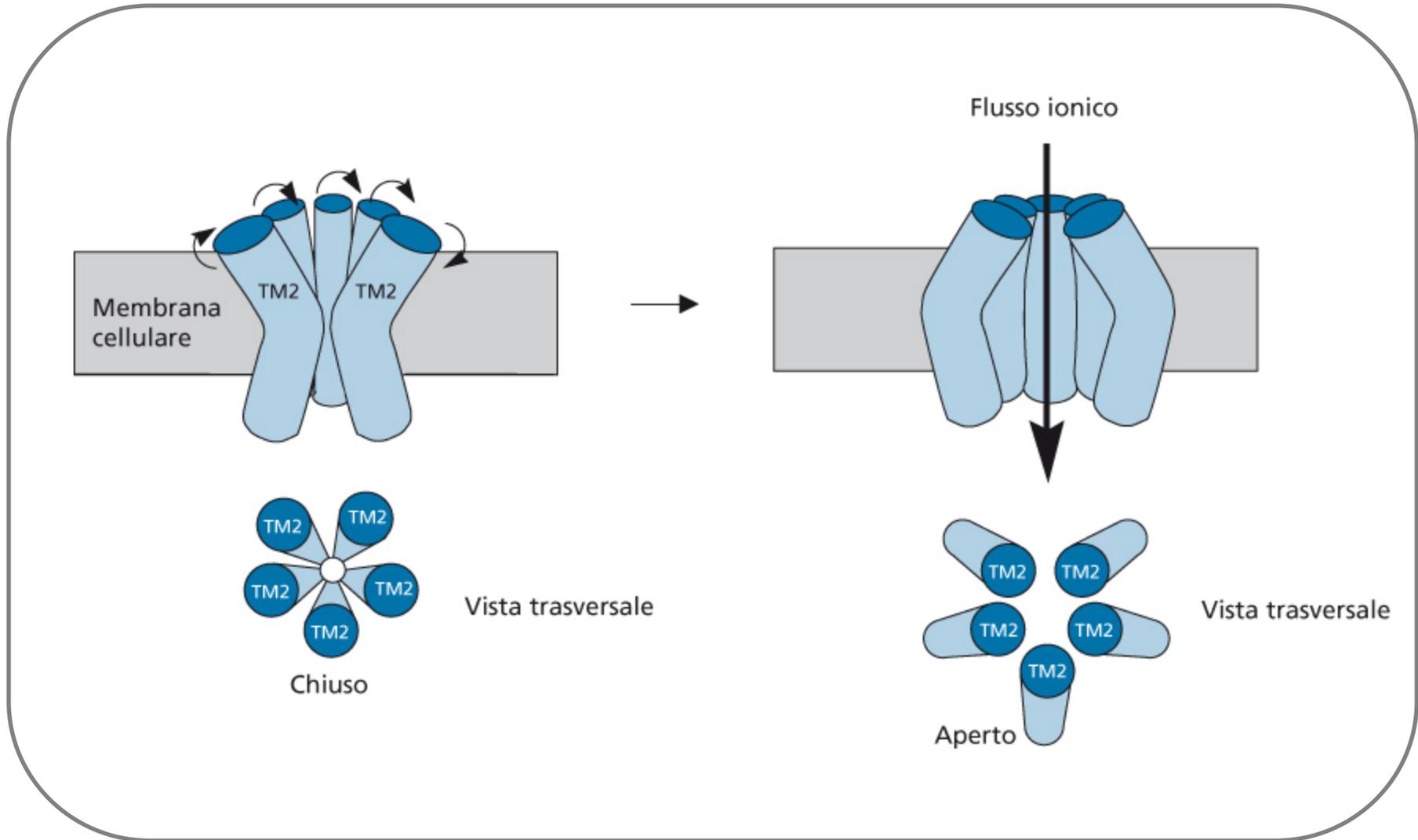


(a) Vista trasversale di: **I** canale ionico controllato da un recettore colinergico nicotinico; **II** canale ionico controllato da un recettore della glicina

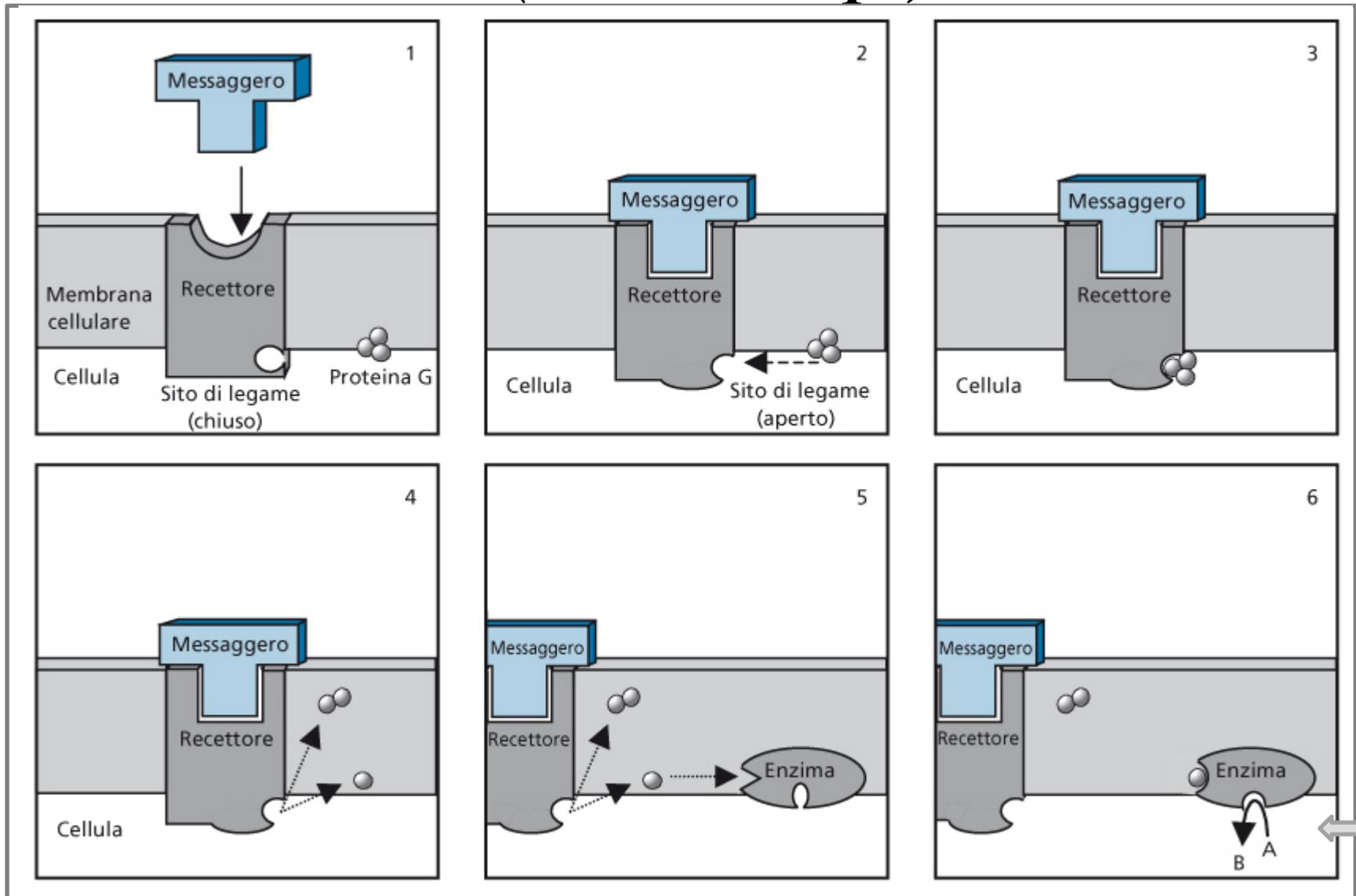
(b) Vista trasversale di **I** con regioni di transmembrana

Struttura di una subunità recettoriale

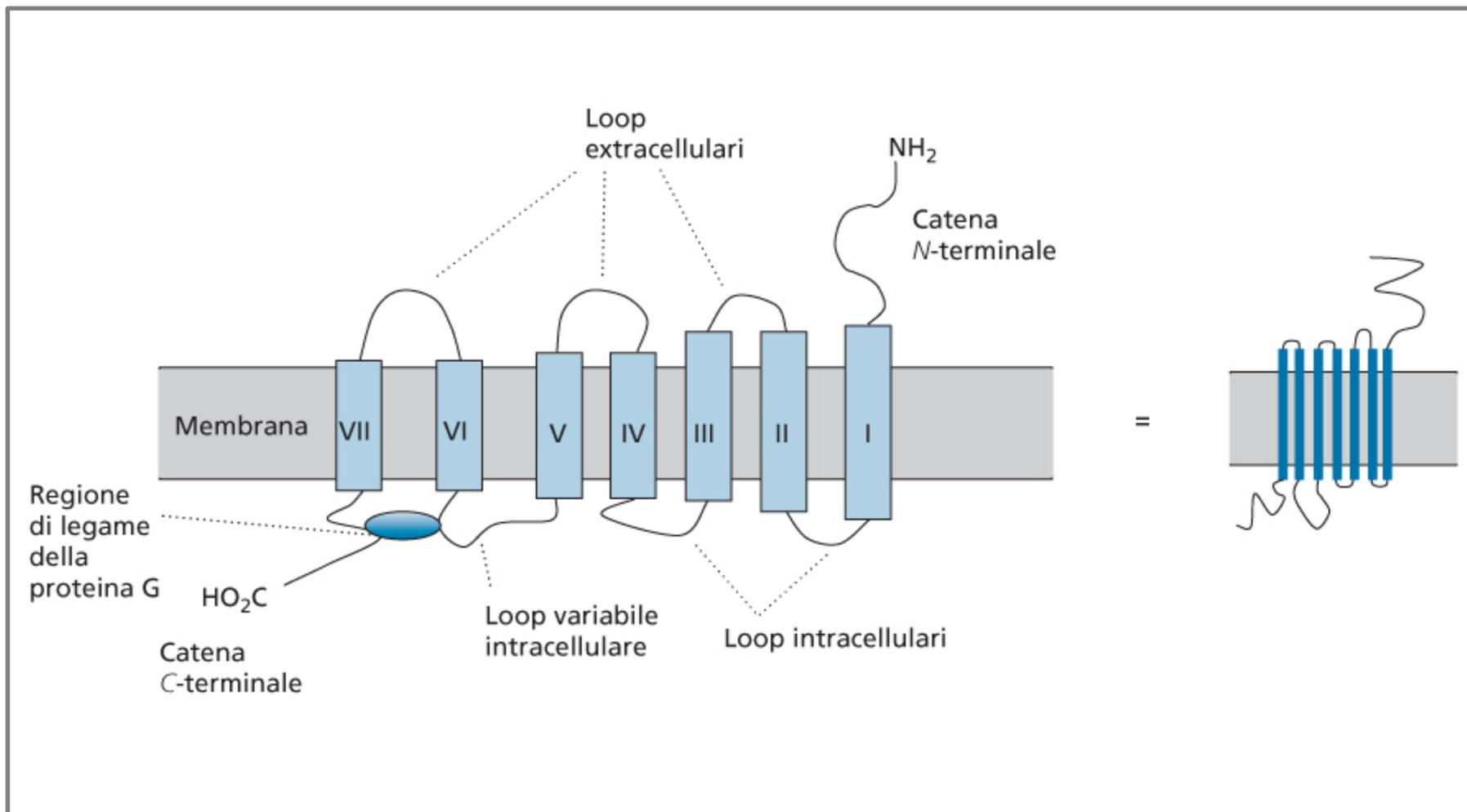




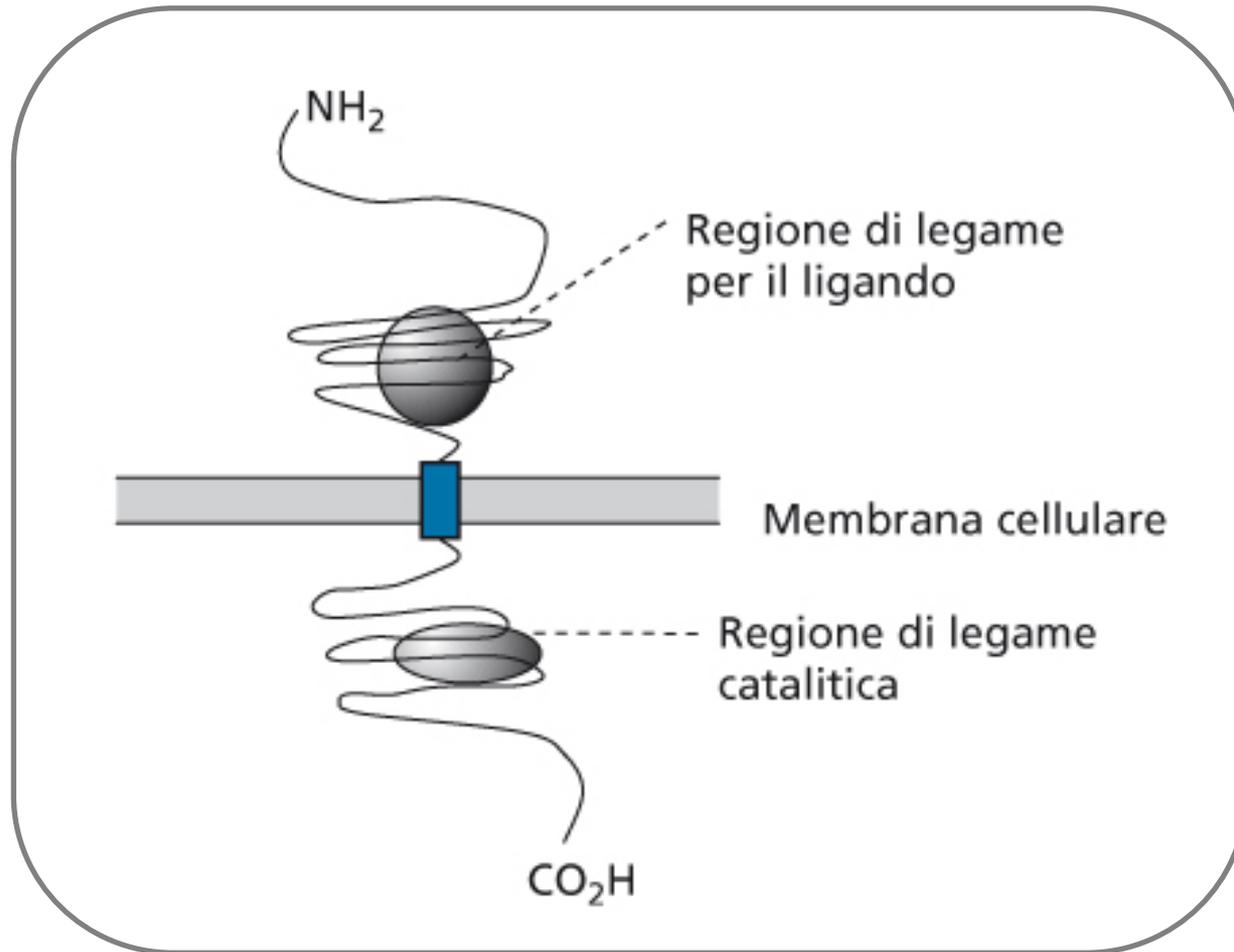
Recettori accoppiati alle proteine G (metabotropi)



Il messaggero



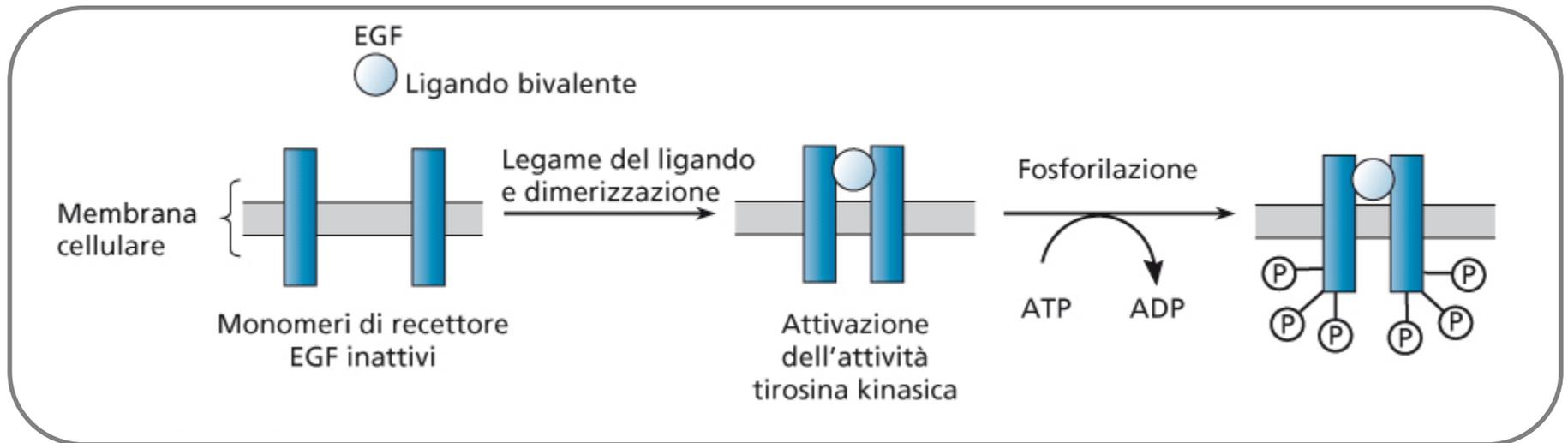
Recettori associati ad una chinasi



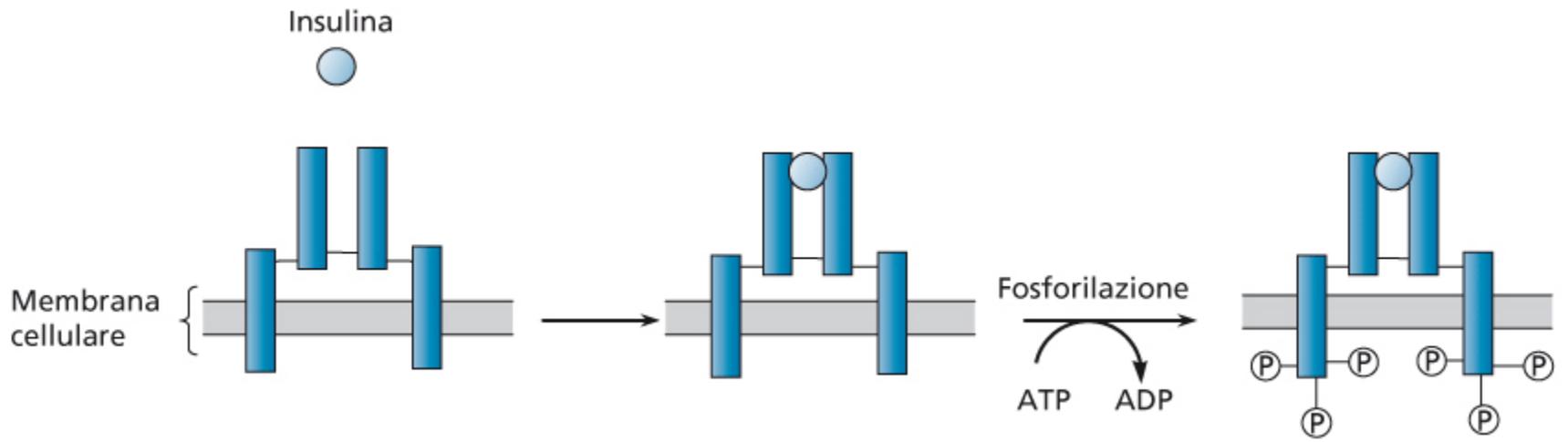
- **attività enzimatica intrinseca: dominio intracellulare con attività di proteina chinasi**
- **legano una chinasi del citoplasma**

Esempi di recettori tirosina chinasi:

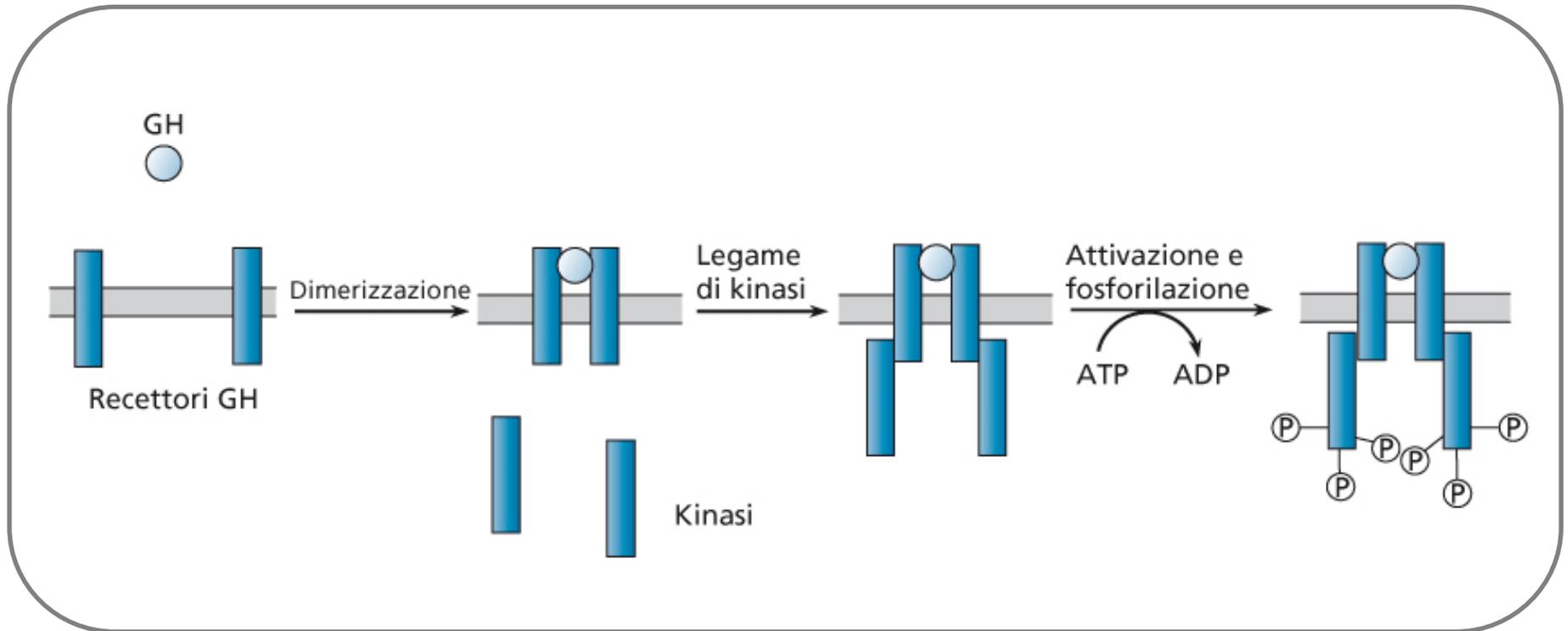
- *Recettore per il fattore di crescita epidermico (EGF)*



• *Recettore dell'insulina*



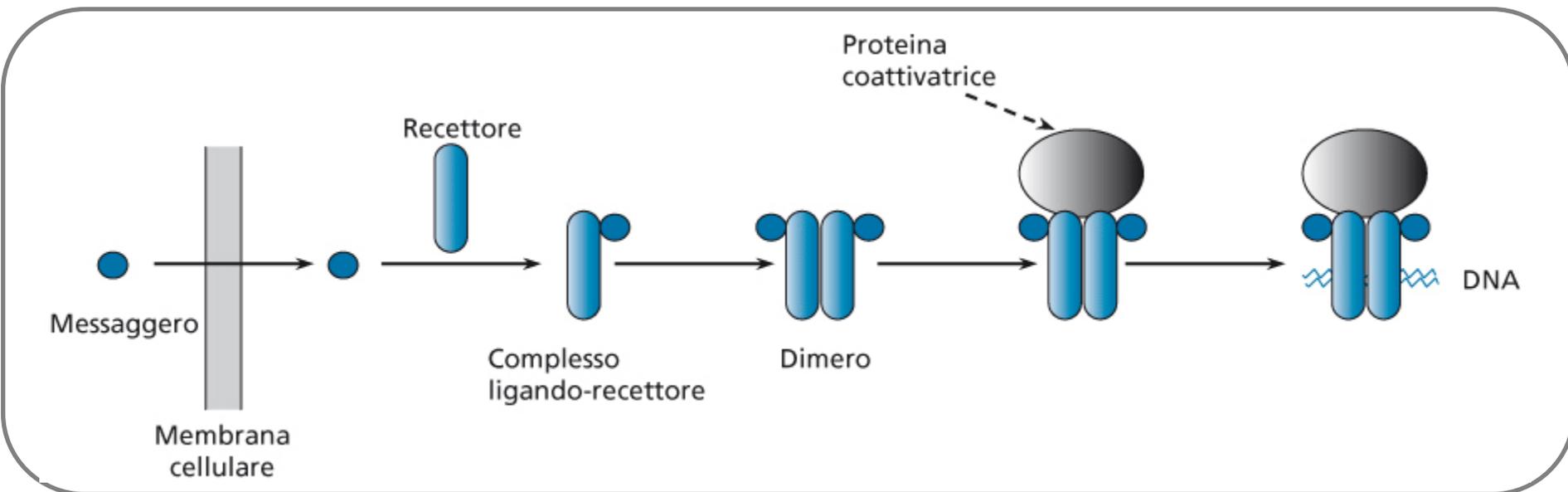
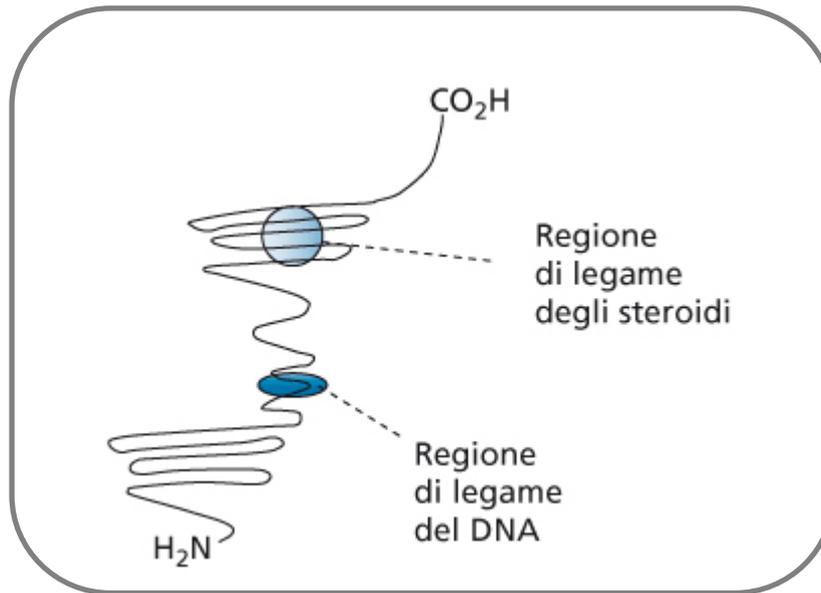
• *Recettore dell'ormone della crescita (GH)*



Recettori intracellulari

(attivatori della trascrizione)

- Localizzati nel nucleo o nel citoplasma
- Importanti nel regolare la trascrizione genica
- I messaggeri chimici includono: ormoni steroidei, ormoni tiroidei e retinoidi
- Il messaggero deve essere di natura idrofobica per raggiungere il recettore
- Tempo di risposta di questi recettori di ore o giorni



Recettori come bersagli di farmaci

Agonisti ed antagonisti

➤ **Agonista** recettoriale è un farmaco che si lega ad un recettore inducendo una risposta biologica

Si suddividono in:

- **Agonisti pieni**
- **Agonisti parziali**

➤ **Antagonista** recettoriale è un farmaco che occupa il recettore senza attivarlo ed impedisce al messaggero naturale di attivarlo

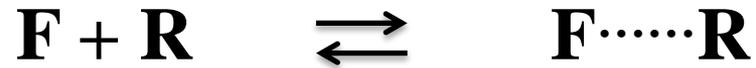
Si suddividono in:

- **Antagonisti competitivi**
- **Antagonisti non competitivi**
- **Antagonisti reversibili**
- **Antagonisti irreversibili**

Affinità, efficacia e potenza

- ***Affinità***: misurata dalla K_d (costante di dissociazione del complesso farmaco-recettore) ed indica quanto fortemente il farmaco è legato al recettore
- ***Efficacia***: effetto massimo che il farmaco può produrre
- ***Potenza***: concentrazione del farmaco richiesta per produrre un determinato effetto (solitamente il 50% dell'effetto massimo)

Complesso farmaco-recettore



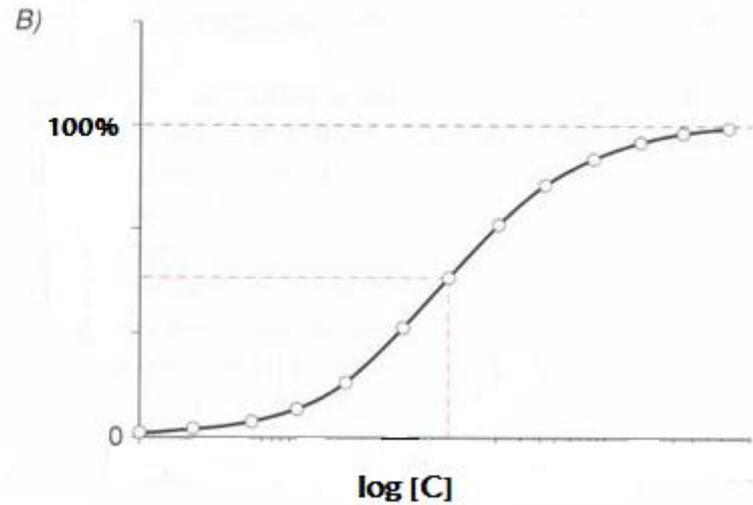
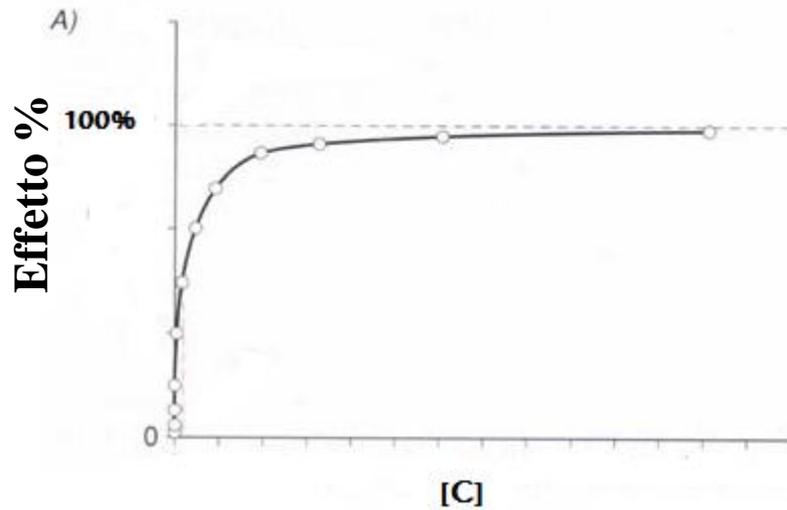
$$\mathbf{Kd = \frac{[F] \cdot [R]}{[F \cdots R]}}$$

Minore è il valore della Kd maggiore è l'**affinità** del farmaco per il recettore

Un **agonista** è dotato di affinità e anche di efficacia

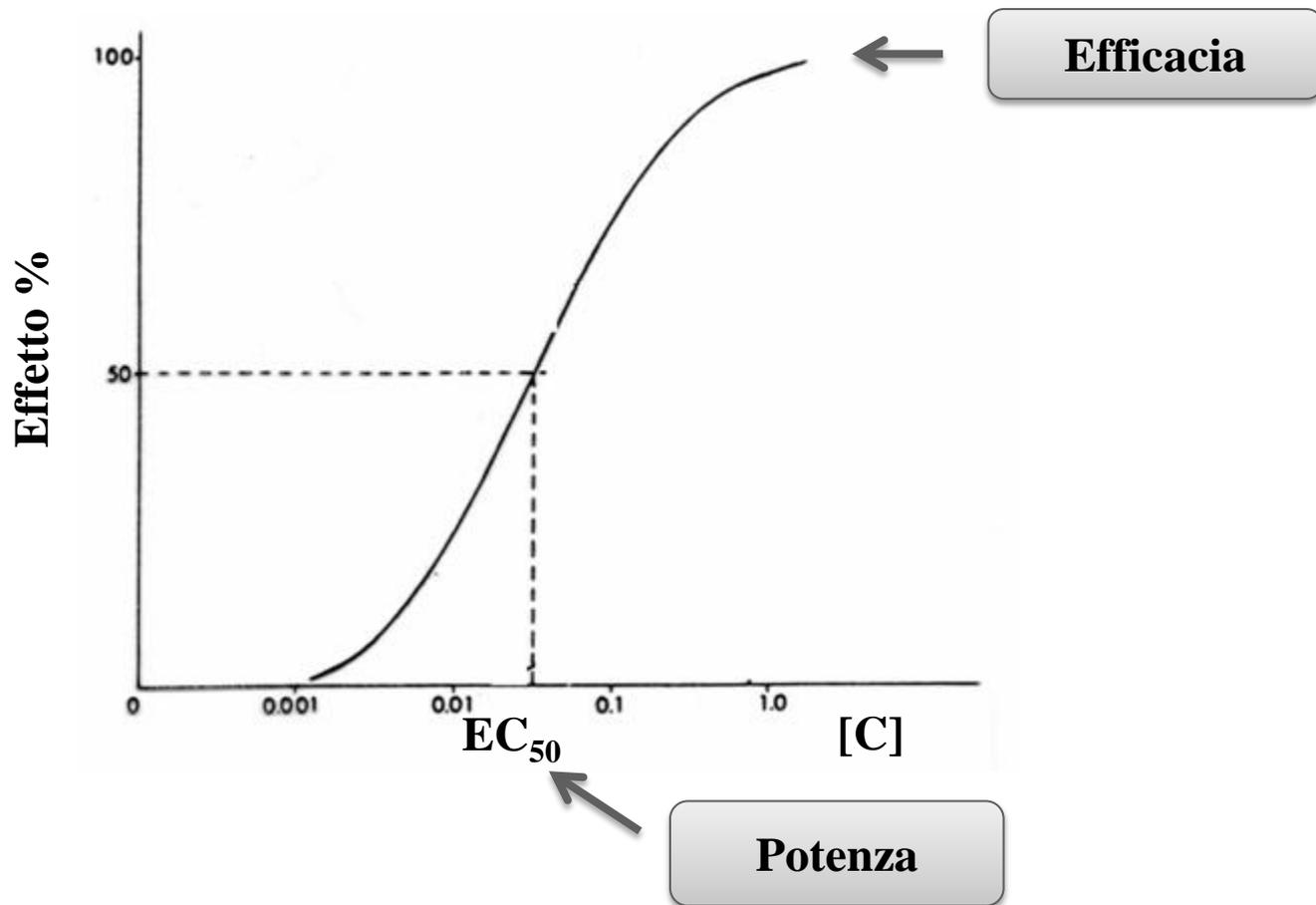
Un **antagonista** è dotato di affinità ma non ha efficacia

Efficacia e potenza vengono desunte dalle **curve dose-risposta**



L'**efficacia** è una misura dell'effetto massimo che il farmaco può produrre

La **potenza** è la concentrazione di farmaco richiesta per produrre un determinato effetto (**EC₅₀** = concentrazione di farmaco che produce il 50% dell'effetto massimo)



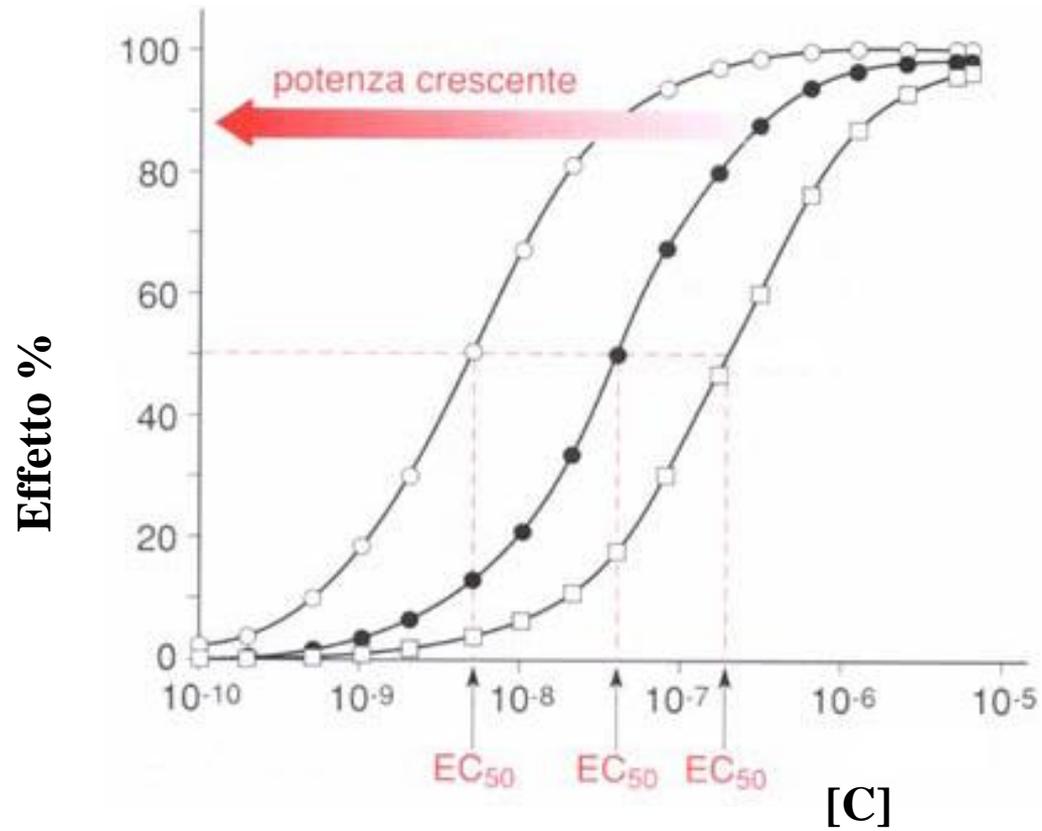
Farmaci agonisti

Gli **agonisti** sono farmaci che si legano ad un recettore inducendo una risposta biologica
Generalmente riproducono gli effetti del mediatore endogeno

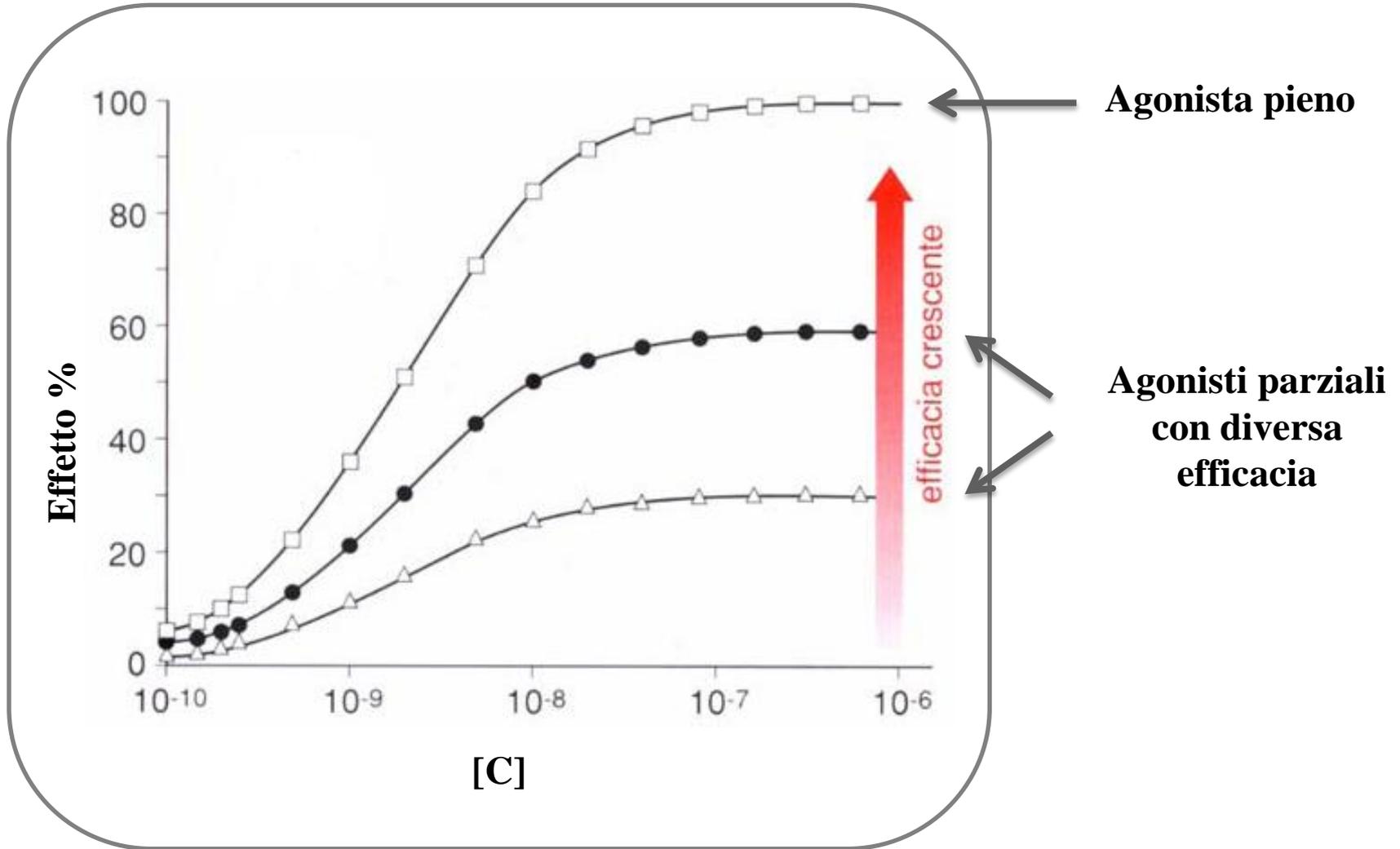
Si suddividono in:

- **Agonisti pieni**
- **Agonisti parziali**

Agonisti pieni con stessa efficacia e diversa potenza

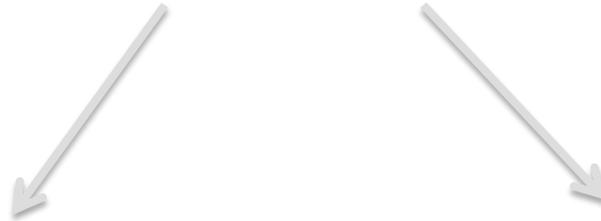


Agonista pieno e agonisti parziali



Farmaci antagonisti

Gli **antagonisti** sono farmaci che occupano il recettore senza attivarlo ed impediscono al messaggero naturale di attivarlo



- **competitivi**
- **non competitivi**

- **reversibili**
- **irreversibili**

- **Antagonisti competitivi**

Interagiscono con lo stesso sito di legame dell'agonista e competono con esso

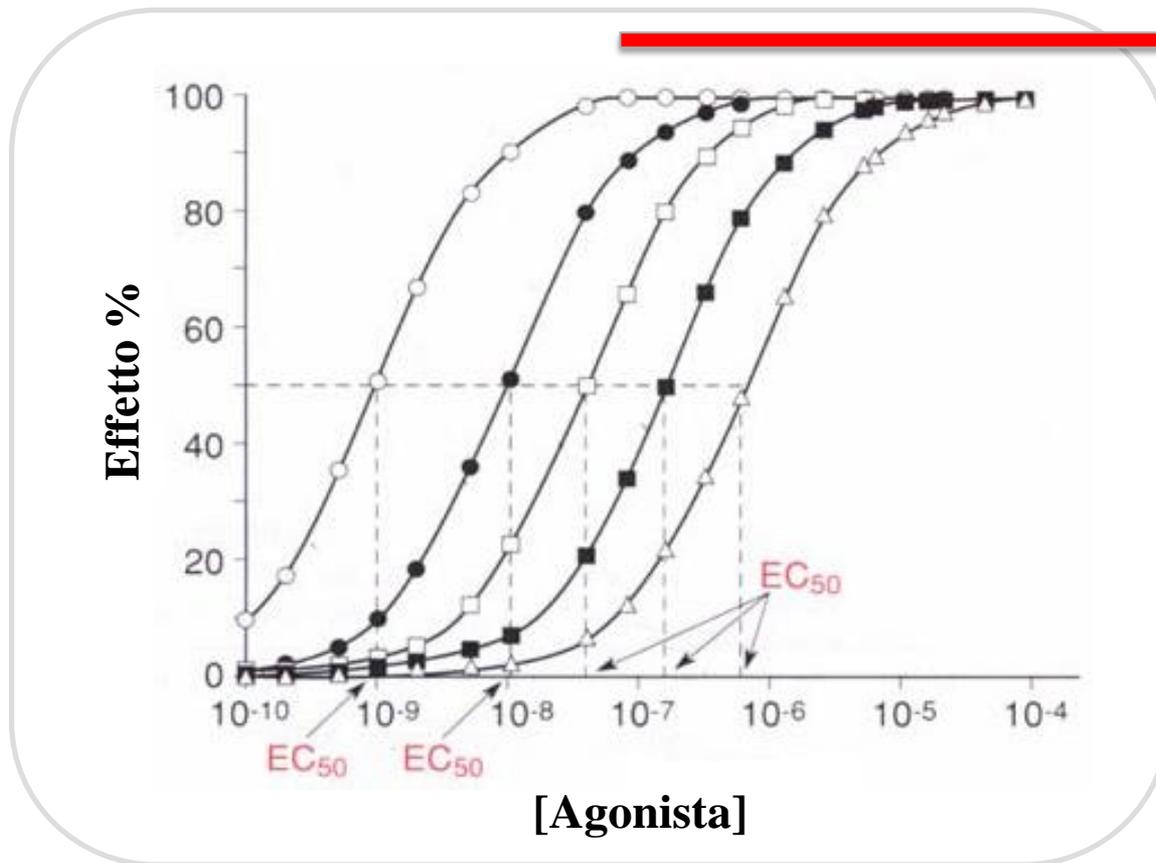
- **Antagonisti non competitivi**

Prevencono l'attivazione del recettore da parte dell'agonista con due diversi meccanismi:

- ✓ si legano ad un sito diverso da quello dell'agonista (meccanismo allosterico)
- ✓ interagiscono in modo irreversibile con lo stesso sito di legame dell'agonista

Antagonisti competitivi

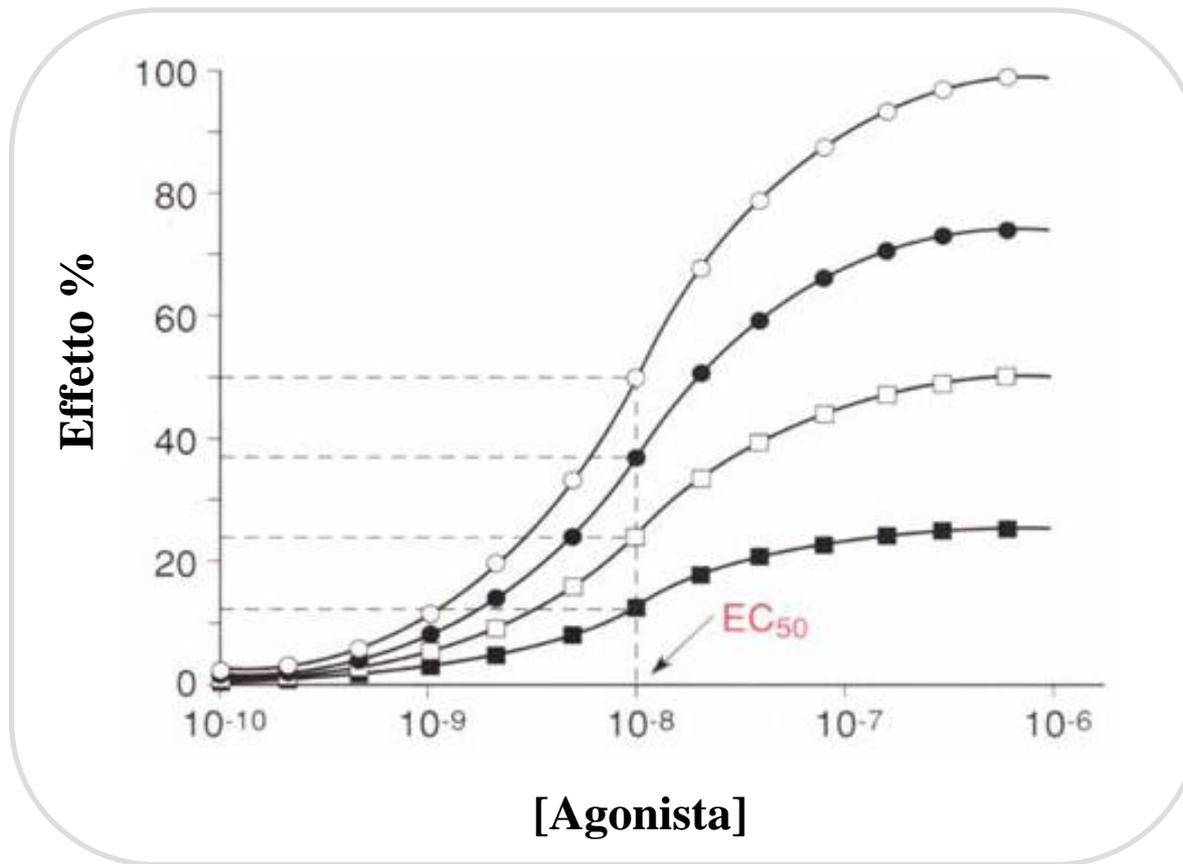
La presenza di un antagonista competitivo provoca lo spostamento parallelo verso destra delle curve dose-risposta dell'agonista



Concentrazioni crescenti di antagonista competitivo

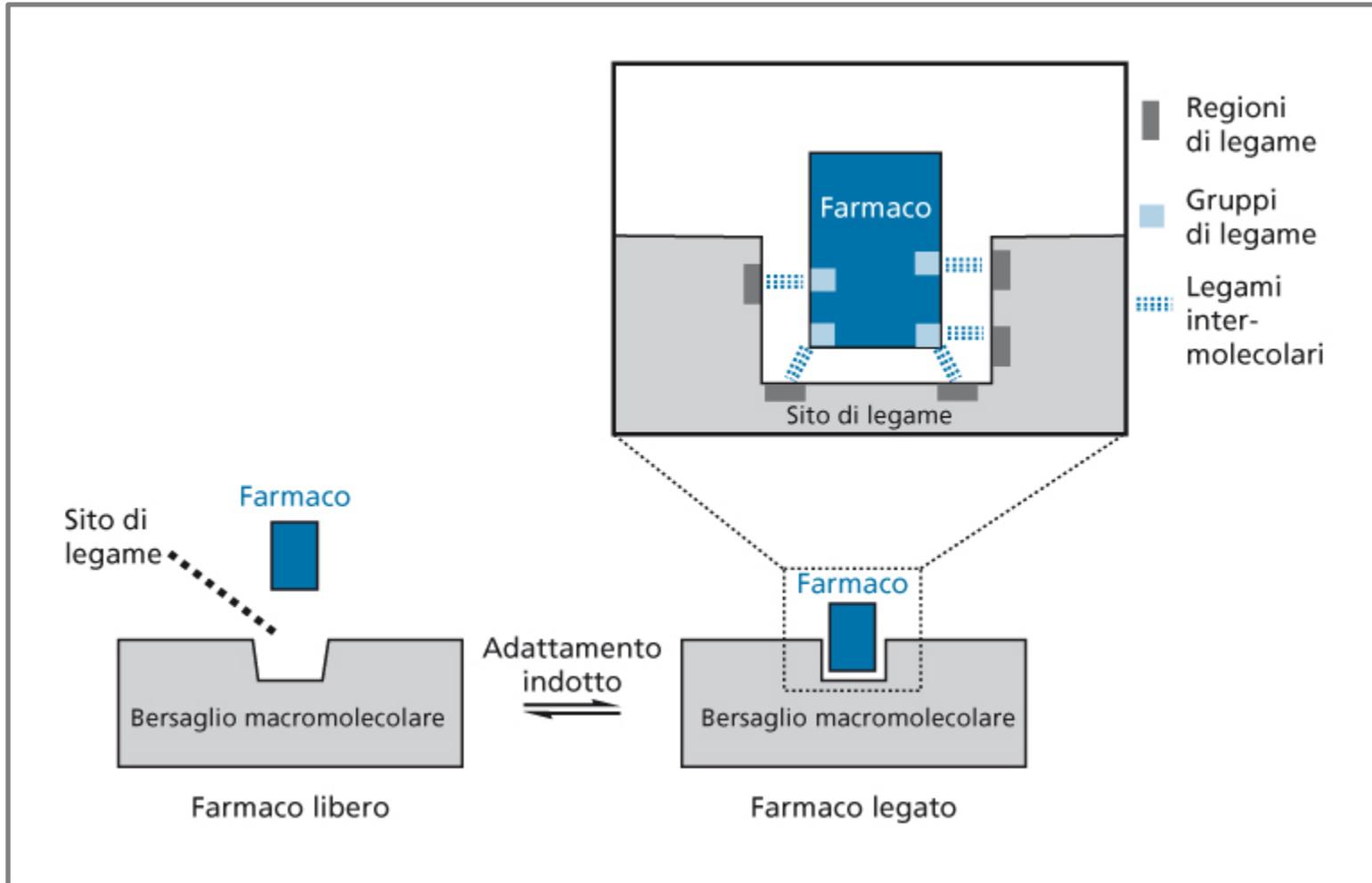
Antagonisti non competitivi

La presenza di un antagonista non competitivo provoca una diminuzione della risposta massima anche ad alte dosi di agonista



Concentrazioni crescenti di antagonista non competitivo

Equilibrio tra farmaco libero e legato al suo bersaglio



Stereochimica

Isomeri

Stessa formula bruta ma diversa disposizione spaziale degli atomi



Isomeri costituzionali

Differiscono nella formula di struttura e nelle proprietà chimiche e fisiche

Stereoisomeri

Differiscono solo nel modo in cui gli atomi sono disposti nello spazio

Stereoisomeri

```
graph TD; A[Stereoisomeri] --> B[Isomeri conformazionali]; A --> C[Isomeri configurazionali]; C --> D[Isomeri geometrici]; C --> E[Isomeri ottici];
```

Isomeri conformazionali

Interconvertibili per rotazione
attorno ad un legame singolo

Isomeri configurazionali

Interconvertibili per rottura di
un legame covalente

Isomeri geometrici

Differiscono per la
configurazione degli
atomi rispetto ad un
doppio legame

Isomeri ottici

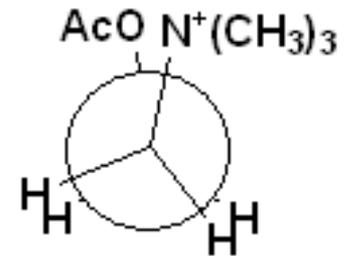
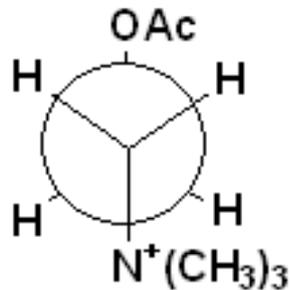
Differiscono per la
configurazione di
uno o più centri
chirali

Isomeri conformazionali

Interconvertibili per rotazione attorno ad un legame singolo



*Proiezioni di
Newman*

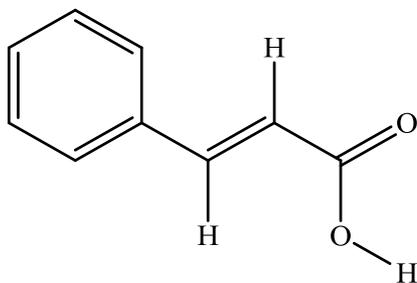


Isomeri configurazionali

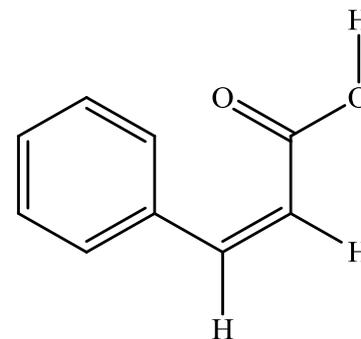
Interconvertibili per rottura di un legame covalente

Isomeri geometrici

Differiscono per la configurazione degli atomi rispetto ad un doppio legame



acido (*E*)-3-fenilprop-2-enoico
acido *trans*-cinnamico



acido (*Z*)-3-fenilprop-2-enoico
acido *cis*-cinnamico

Nell'olio essenziale di cannella (dal *Cinnamomum Verum*), assieme all'aldeide cinnamica

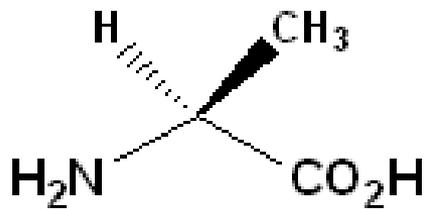
Come acidi e sia come esteri nei balsami di Tolù e del Perù e nello storace (balsamo ottenuto per spremitura della corteccia, bollita in acqua, del *Liquidambar orientalis*, albero delle Amamelidacee).

Isomeri configurazionali

Interconvertibili per rottura di un legame covalente

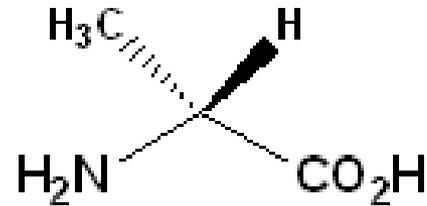
Isomeri ottici

Differiscono per la configurazione di uno o più centri chirali



(+) (L)-Alanina

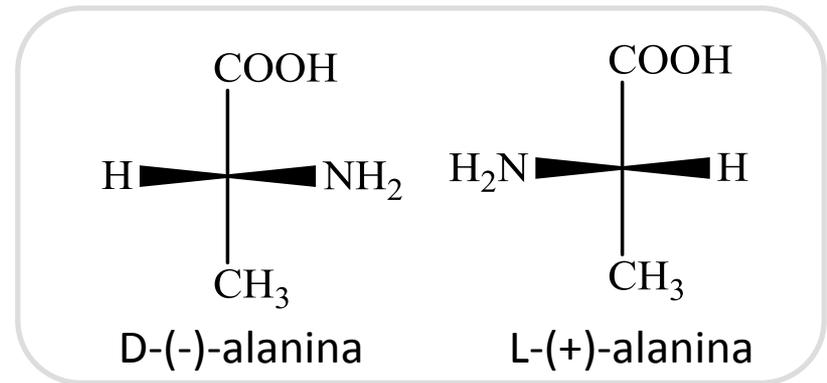
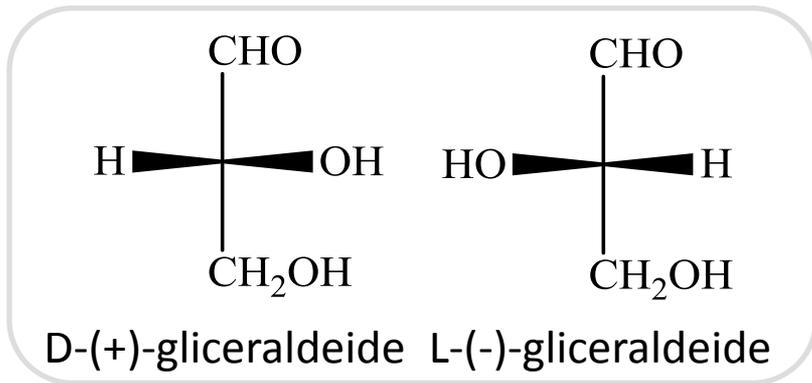
(+) (*S*)-Alanina



(-) (D)-Alanina

(-) (*R*)-Alanina

La configurazione di un C asimmetrico può essere descritta in modo relativo (D, L) o assoluto (R,S)



R-(-)-alanina

S-(+)-alanina

numero massimo di stereoisomeri :

$$2^n$$

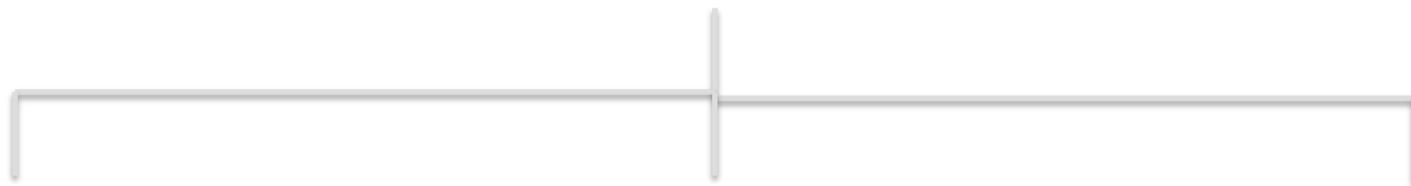
n = numero di centri chirali

Coppie di enantiomeri:

$$2^n/2$$

ogni enantiomero di una coppia è diastereoisomero rispetto ai componenti delle altre coppie

Isomeri ottici



Enantiomeri

Immagini speculari
non sovrapponibili

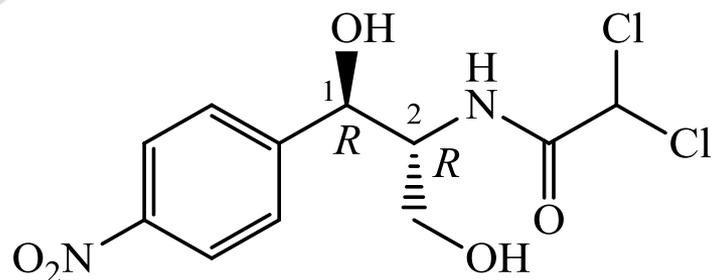
Diastereoisomeri

Non sono
sovrapponibili e
non sono immagini
speculari

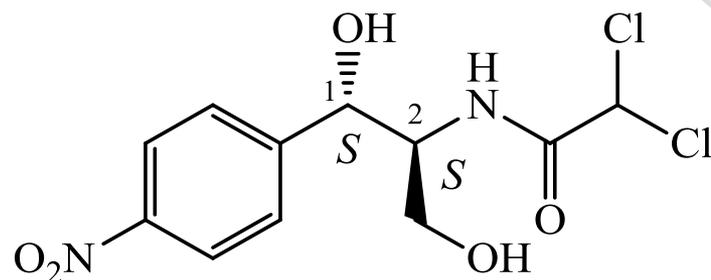
Mesoforme

Le immagini
speculari sono
sovrapponibili

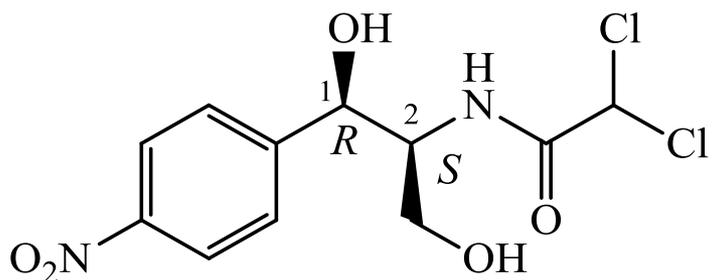
Isomeri ottici del cloramfenicolo [D-(-)-*treo*-1-(*p*-nitrofenil)-2-dicloroacetamido-1,3-propandiolo]



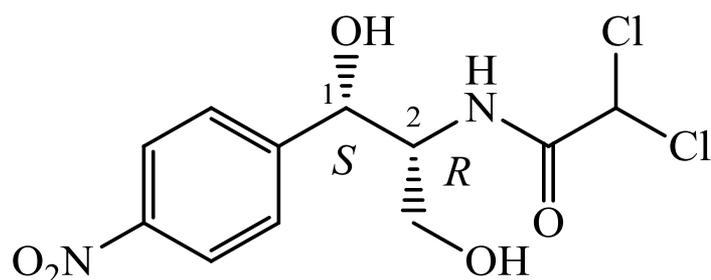
1R,2R



1S,2S

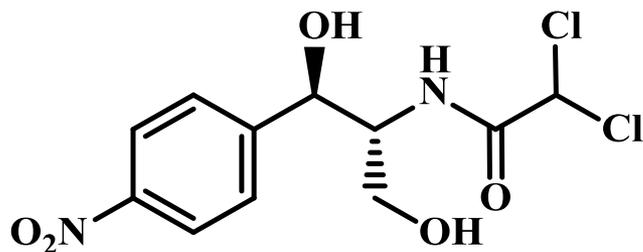


1R,2S

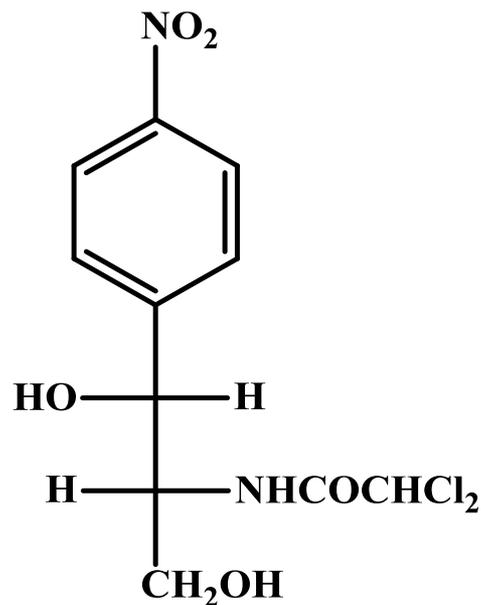
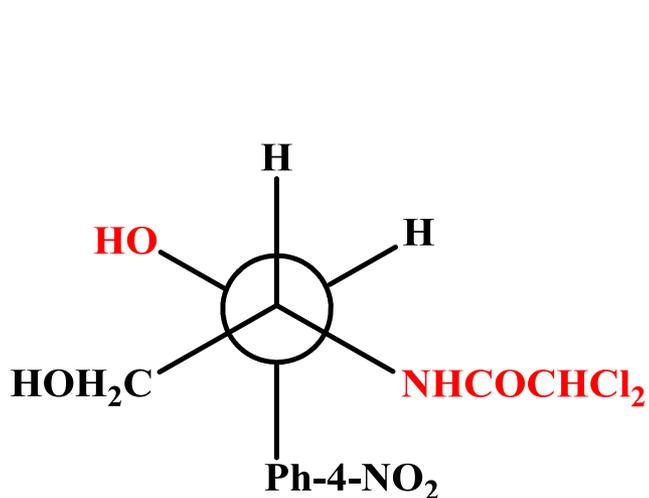


1S,2R

2ⁿ isomeri



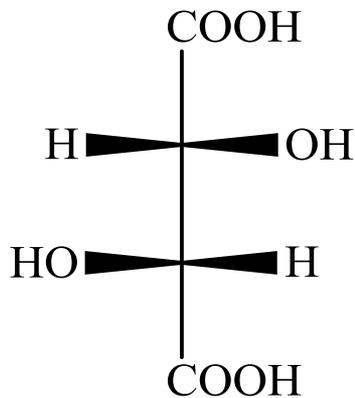
D-(-)-*treo*-1-(p-nitrofenil)-2-dicloroacetamido-1,3-propandiolo



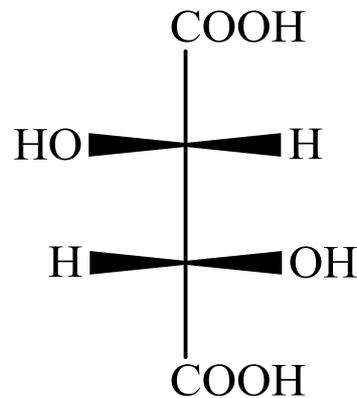
Proiezioni di Newman

Proiezioni di Fisher

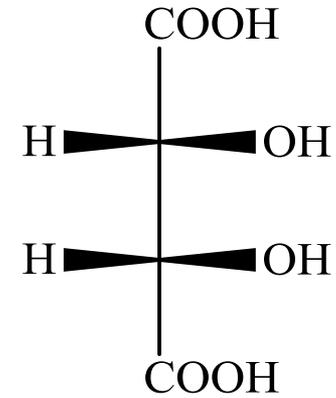
Isomeri ottici dell'acido tartarico



Acido L-(+)-tartarico



Acido D-(-)-tartarico



Acido *meso*-tartarico

Enantiomeria ed attività

Frequentemente gli enantiomeri presentano lo stesso tipo di attività ma uno dei due è più potente dell'altro

Eutomero = enantiomero più potente

Distomero = enantiomero meno potente

$$\frac{\text{Potenza}_{\text{eutomero}}}{\text{Potenza}_{\text{distomero}}} = \text{Rapporto eudismico}$$

Aumenta con l' aumentare della potenza dell'eutomero
(Regola di Pfeiffer)

Possibili cause della differenza d'attività dei due enantiomeri

Durante la fase farmacocinetica:

- Assorbimento selettivo
- Legame stereoselettivo alle proteine plasmatiche
- Captazione stereoselettiva da parte di tessuti ed organi
- Escrezione stereoselettiva
- Metabolismo stereoselettivo.
 - stereoselettività di substrato
 - stereoselettività di prodotto
 - stereoselettività di substrato e prodotto

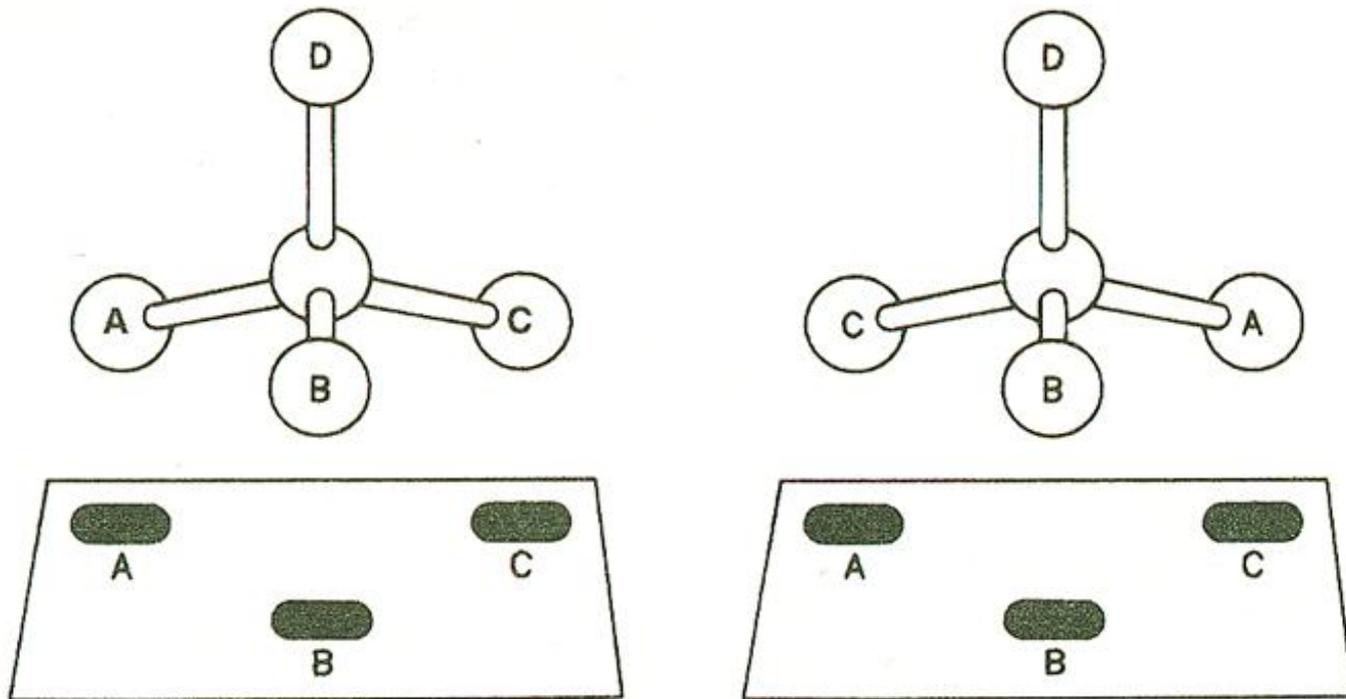
Durante la fase farmacodinamica:

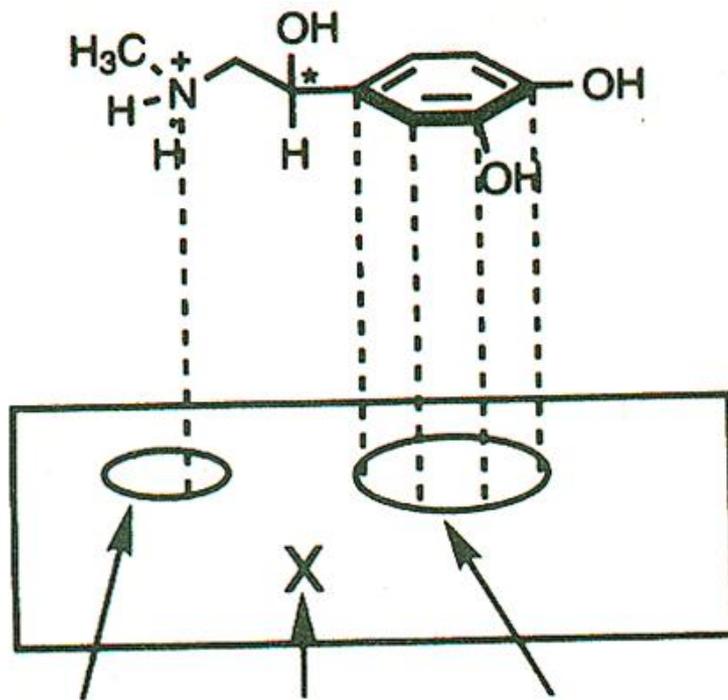
- Interazione stereoselettiva con il biopolimero bersaglio

Attività di due enantiomeri

- **I due enantiomeri mostrano lo stesso tipo di attività ma uno è più potente dell'altro**
- **Uno solo è attivo (l'altro potrebbe essere responsabile di effetti collaterali indesiderati)**
- **I due enantiomeri mostrano lo stesso tipo di attività e la stessa potenza**
- **I due enantiomeri mostrano attività di tipo differente**

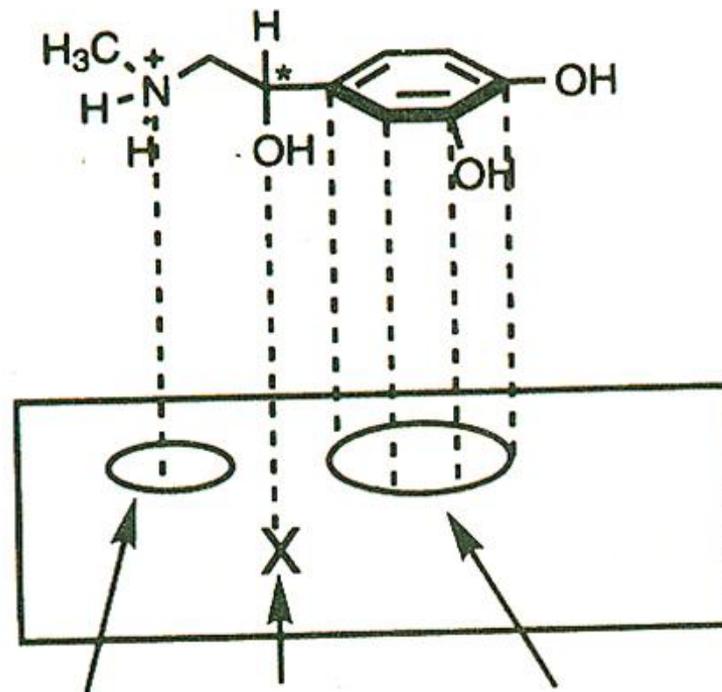
Modello a tre punti di Easson-Stedman





Sito anionico Recettore non occupato Area piana

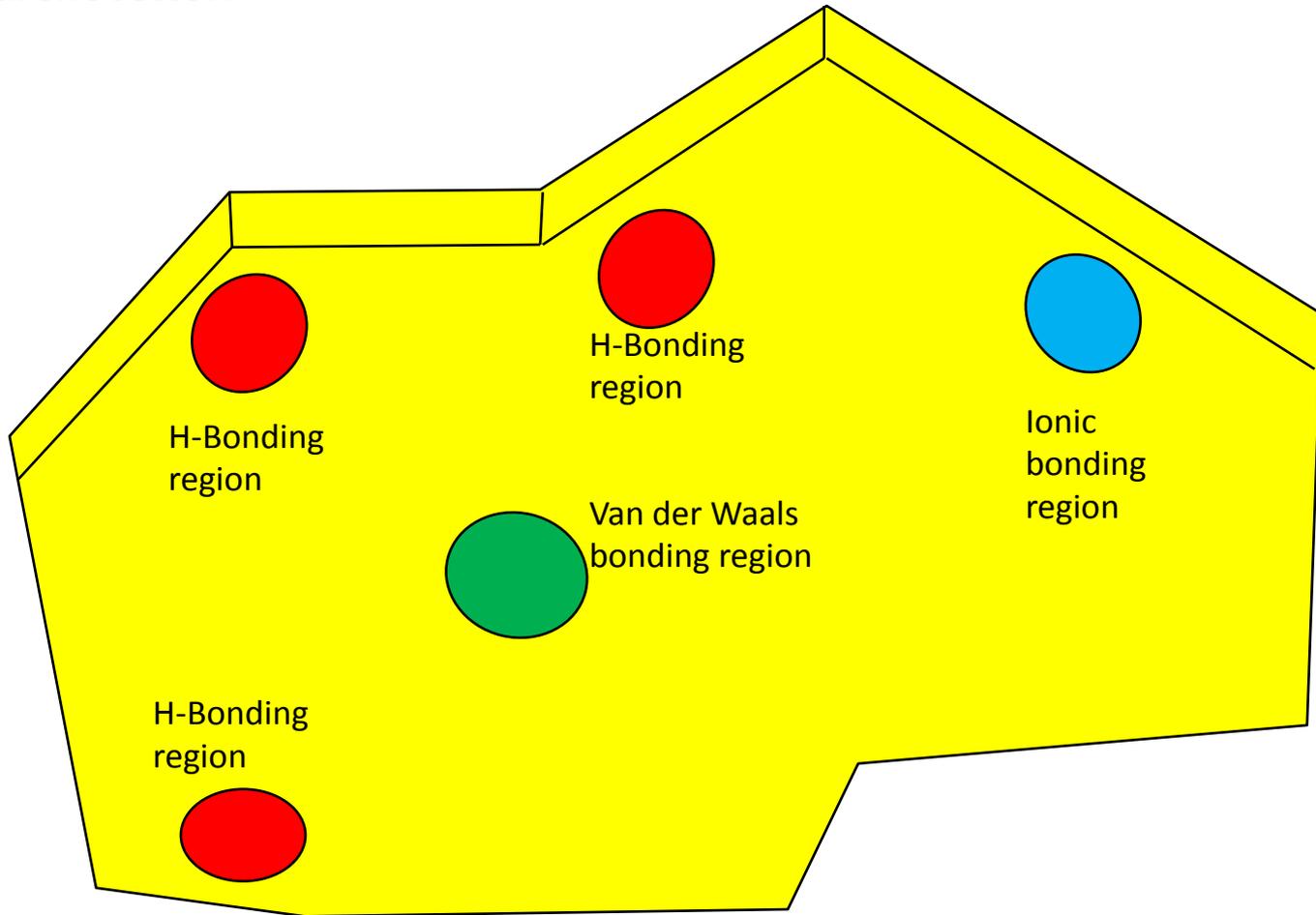
S(+)-Adrenalina (epinefrina)
meno attiva



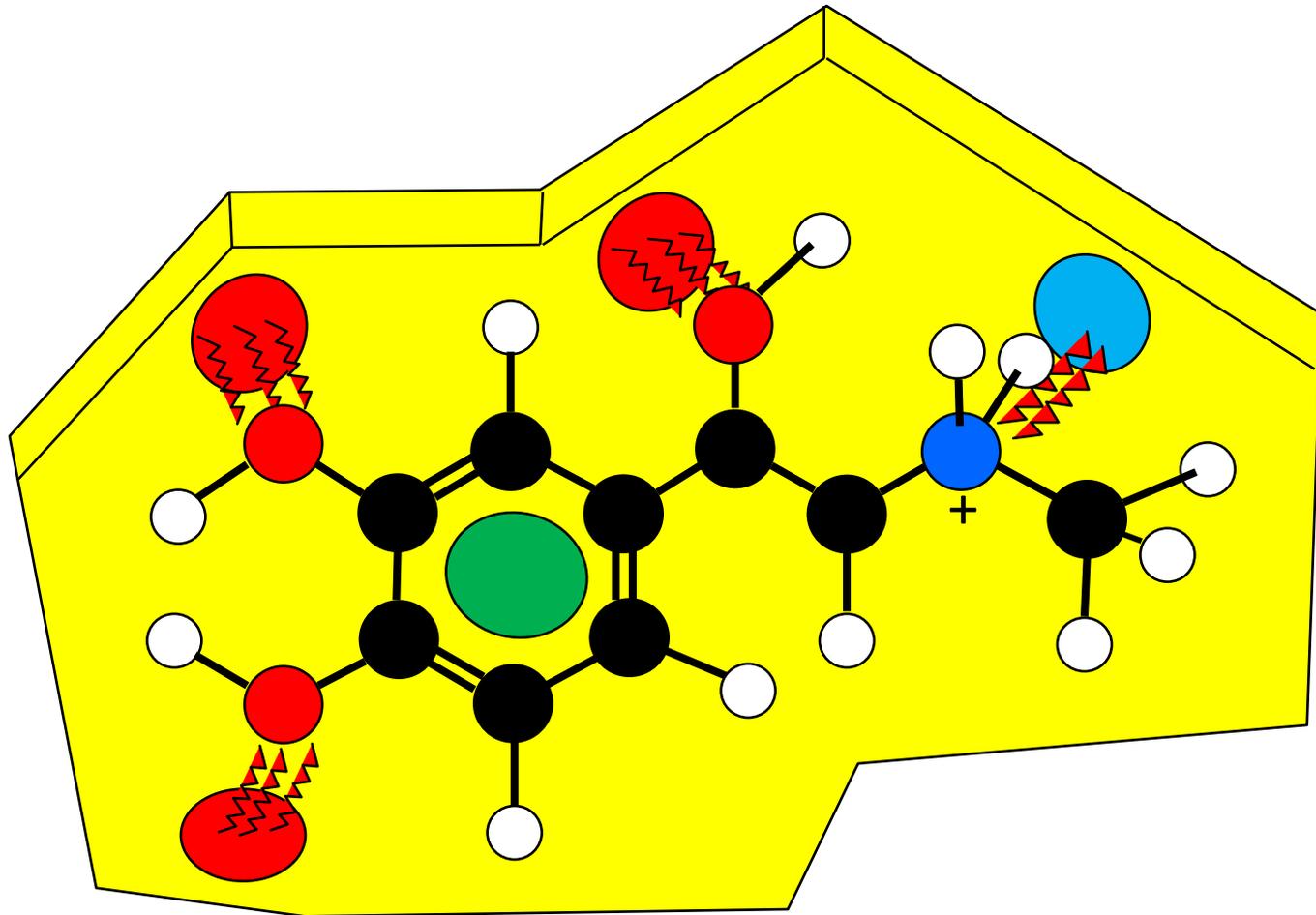
Sito anionico Recettore Area piana

R(-)-Adrenalina (epinefrina)
più attiva

α -Adrenocettori

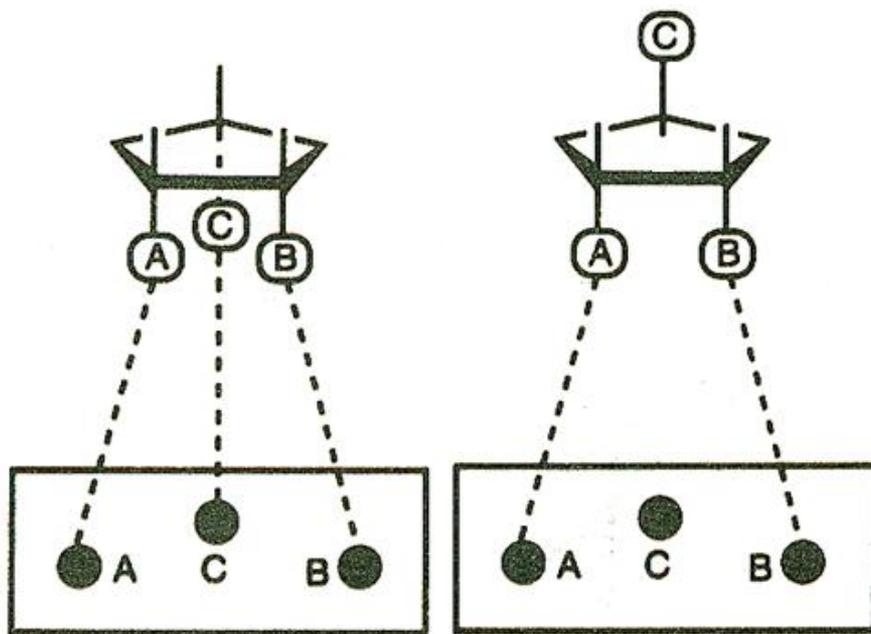


α -Adrenocettori



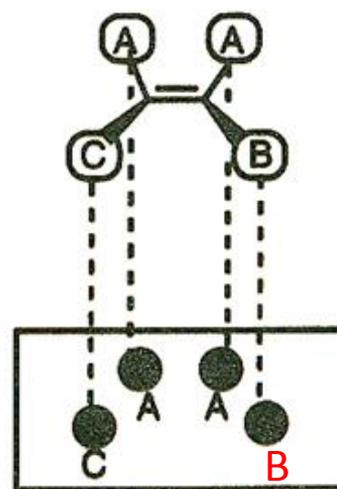
R(-)-ADRENALINA

Diastereoisomeria ed attività

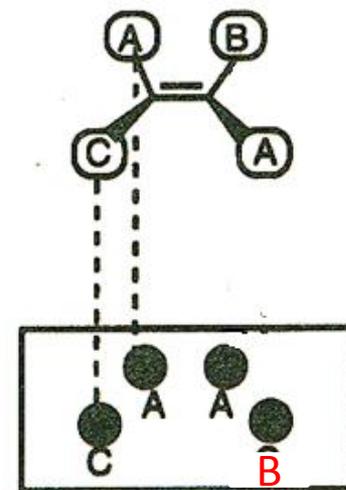


Gruppi A, B e C
tutti *cis*

Gruppi A e B *cis*,
C *trans* rispetto ad
A e B



Gruppi B
e C *cis*



Gruppi B
e C *trans*

Isomeria conformazionale ed attività

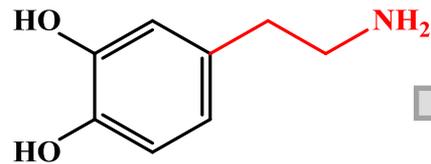
Conformazione attiva o farmacoforica

- Conformazione con la quale un farmaco interagisce con il proprio bersaglio biologico
- Non sempre corrisponde alla conformazione più stabile

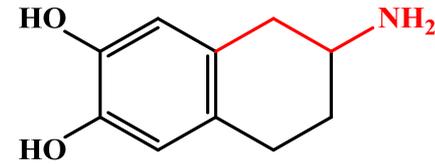
Metodi di analisi conformazionale

- Cristallografia a raggi X
- Risonanza magnetica nucleare (NMR)
- Metodi teorici

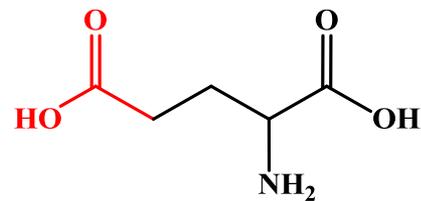
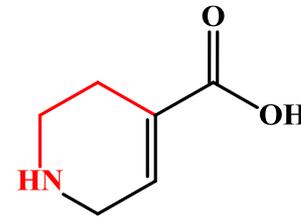
Analoghi conformazionalmente ristretti di neurotrasmettitori



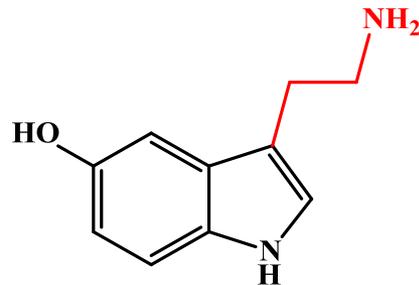
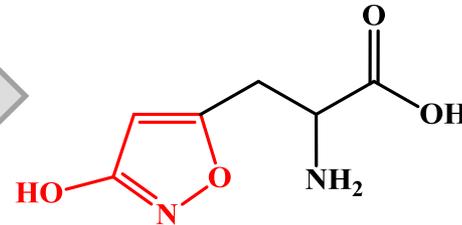
Dopamina



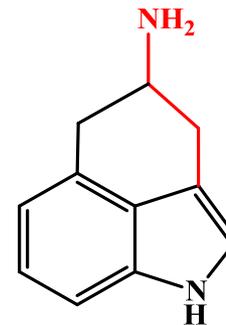
GABA



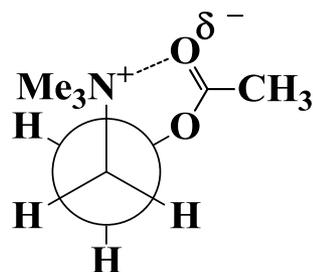
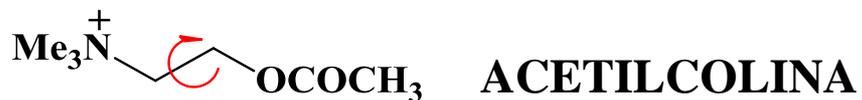
Acido glutammico



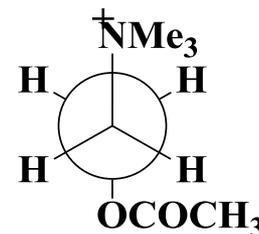
Serotonina



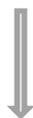
Conformeri dell'acetilcolina



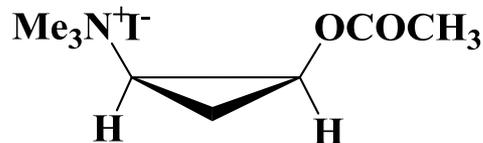
sinclinale (gauche)



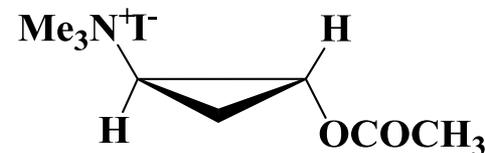
antiperiplanare (anti)



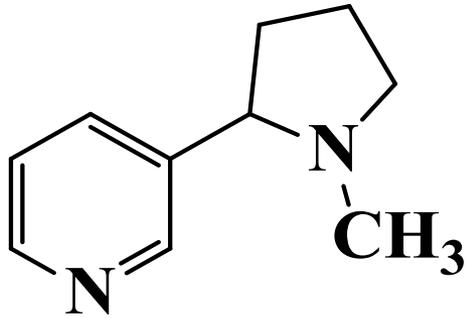
Analoghi conformazionalmente ristretti



(+) *cis*-2-acetossiciclopropil-trimetilammonio ioduro

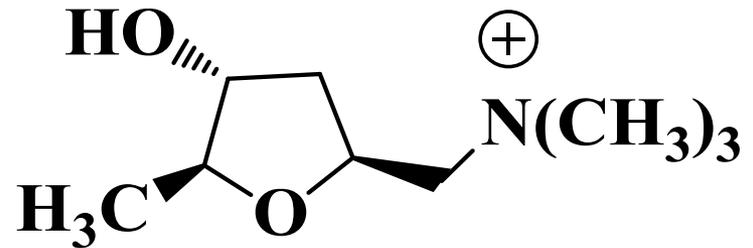


(+) *trans*-2-acetossiciclopropil-trimetilammonio ioduro



S(-)Nicotina
Nicotiana tabacum

agonista a livello delle sinapsi
presenti nei muscoli scheletrici e a
livello delle sinapsi tra neuroni



2S,4R,5S(+)Muscarina
Amanita muscaria

agonista nelle sinapsi presenti nella
muscolatura liscia e muscolo cardiaco

