

Farmacologia e farmacoterapia

INTRODUZIONE

Farmacocinetica e farmacodinamica fanno parte della farmacologia in generale.

FARMACOCINETICA: cinetica di un farmaco, cioè cosa succede al farmaco da quando viene assunto a quando viene eliminato. Il farmaco ha un iter: viene Assorbito (cioè passa dal sito di somministrazione al torrente circolatorio), poi viene Distribuito nei vari organi (Il parametro farmacocinetico che ci dice in che modo e quanto è distribuito un farmaco è il volume apparente di distribuzione), viene Metabolizzato perché l'organismo fa in modo di rendere il farmaco più facilmente eliminabile (avremo reazioni di fase 1 e reazioni di fase 2), poi il farmaco arriva ad esempio a livello dei reni dove viene Eliminato/Escreto. Ognuno di noi risponde in maniera diversa ad un farmaco perché c'è una variabilità intra e inter-individuale di una risposta.

FARMACODINAMICA: risposte di un farmaco che possono essere graduali o quantali; la dose letale 50; farmaco agonista è una molecola capace di legarsi a un recettore, ma lo deve anche attivare quindi questa molecola ha affinità perché si lega, ma ha anche attività intrinseca cioè capace di attivare un recettore per dare attività farmacologica, nel nostro organismo ci sono i recettori perché ci sono delle molecole endogene che si legano a tale recettore; un farmaco antagonista è una molecola che ha la capacità di legarsi al sito recettoriale, quindi ha affinità, ma non ha attività intrinseca cioè non è capace di dare una risposta attivando il recettore, quindi occupa soltanto il recettore e quindi l'agonista endogeno trova il sito recettoriale occupato e quindi non può legarsi.

FARMACOTERAPIA: cioè i farmaci utilizzati per le patologie

PROGRAMMA DEL CORSO

FARMACOCOLOGIA GENERALE. Definizioni e concetti generali di farmacologia.

Farmacocinetica: Assorbimento dei farmaci. Vie di somministrazione dei farmaci. Passaggio dei farmaci attraverso le membrane. Fattori che modificano l'assorbimento. Biodisponibilità di un farmaco. Distribuzione dei farmaci. Volume apparente di distribuzione. Legame farmaco-proteico. Barriere alla distribuzione. Metabolismo dei farmaci. Reazioni di I fase e di II fase. Inibitori e induttori del metabolismo dei farmaci. Escrezione dei farmaci. Escrezione renale e biliare. Il circolo entero-epatico. Altre vie di escrezione: polmoni, saliva, sudore, latte. Somministrazioni singole o ripetute. Accumulo.

Farmacodinamica: Risposte farmacologiche: graduali o quantali. Dose efficace₅₀ (DE₅₀). Analisi della risposta dose effetto. Attività intrinseca: concetto di agonista, antagonista e agonista parziale. Efficacia e potenza dei farmaci. Sinergismo. Antagonismo competitivo e non competitivo.

FARMACOTERAPIA

Farmaci del sistema nervoso autonomo: agonisti (diretti ed indiretti) ed antagonisti adrenergici; agonisti (diretti ed indiretti) ed antagonisti colinergici.

Patologie neurodegenerative e loro trattamento farmacologico: farmaci anti-Parkinson e farmaci anti-Alzheimer.

Farmaci dell'apparato cardiovascolare: farmaci anti-ipertensivi. Farmaci ipocolesterolemizzanti.

Farmaci usati nella terapia dell'infiammazione: FANS e Glucocorticoidi.

Farmaci utilizzati nel trattamento dell'asma bronchiale.

Farmaci anti-diabetici.

Anticoagulanti.

Principi di chemioterapia.

Un farmaco è una sostanza capace di determinare una o più variazioni funzionali in un organismo vivente, quindi è una sostanza che ha azioni farmacologiche. **OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità)** definisce un farmaco una sostanza o prodotto utilizzato per modificare, esplorare sistemi fisiologici o patologici con beneficio di chi lo riceve, non esiste nessun farmaco presente in commercio che è sicuro al 100%.

Un farmaco per essere autorizzato all'immissione in commercio, subisce una sperimentazione pre-clinica e clinica che ha come obiettivo la valutazione del rapporto rischio/beneficio che deve essere a favore del beneficio.

Un farmaco, poiché è una sostanza capace di indurre delle modifiche allo stato fisiologico o patologico dell'organismo, contiene all'interno un principio attivo. **Il principio attivo** è il componente principale del farmaco, che è responsabile del suo effetto terapeutico. Insieme al principio attivo ci sono anche gli **eccipienti**, che sono una serie di molecole che vengono aggiunte al principio attivo per ottenere una determinata formulazione (che può essere ad esempio una compressa o una pastiglia o granuli o uno sciroppo o una supposta o una pomata, etc.) che ne permette la somministrazione nel modo più sicuro e idoneo. Quando parliamo di **farmaco generico** questo è lo stesso farmaco rispetto a quello che presenta il brevetto, cioè "l'originale", ma presenta degli eccipienti differenti. Quindi tutti i generici hanno **lo stesso principio attivo** e ciò che li differenzia sono gli eccipienti. Ovviamente gli eccipienti che sono presenti in una pomata, piuttosto che in una supposta o in una capsula sono diversi.

Definiamo:

- **Medicinale**, la sostanza o la composizione avente proprietà curative o profilattiche nell'uomo o nell'animale.
- **Specialità medica**, ogni medicinale precedentemente preparato e immesso in commercio con una determinata denominazione speciale ed in confezione particolare.

Quindi, quando andiamo in farmacia ciò che acquistiamo è la specialità medica che contiene il principio attivo e gli eccipienti.

I farmaci biologici sono medicinali che contengono uno o più principi attivi prodotti o estratti da un sistema biologico, quindi i principi attivi dei farmaci biologici non vengono sintetizzati in laboratorio. Appartengono alla categoria dei farmaci biologici: gli ormoni, gli enzimi, gli emoderivati, le immunoglobuline, gli allergeni, gli anticorpi monoclonali, i sieri e i vaccini (Ad esempio nel caso del vaccino Pfizer che è un vaccino ad RNA messaggero ci iniettano mRNA che codifica per la proteina spike, ovvero la proteina che permette al virus di entrare nelle nostre cellule. Il nostro organismo produrrà degli anticorpi contro la proteina spike, così se veniamo in contatto con il coronavirus, già abbiamo gli anticorpi per la proteina spike e quindi non può infettare le cellule).

Tra i medicinali biologici sono definiti **biotecnologici** quei farmaci i cui principi attivi sono prodotti tramite le tecnologie del DNA ricombinante, attraverso l'espressione controllata di geni codificanti per proteine biologicamente attive sia nei procarioti e negli eucarioti, e tramite le tecniche utilizzate nella produzione di ibridomi e di anticorpi monoclonali.

Quindi un farmaco è una sostanza in grado di determinare una o più variazioni funzionali nell'organismo.

Le azioni farmacologiche di un farmaco possono essere:

- **Curative o sintomatiche**: i farmaci con azione curativa o sintomatica sono farmaci che curano la patologia e quindi si somministrano quando si ha una patologia;
- **Profilattiche o diagnostiche**: i farmaci con azione profilattica sono farmaci che prevengono la patologia e quindi si somministrano prima che la patologia si manifesti.

Oltre ai farmaci abbiamo anche i veleni. Viene definito **veleno**, una sostanza chimica che non presenta effetto positivo medicamentoso in alcuna dose o concentrazione. I farmaci possono anche essere tossici, infatti la maggior parte dei farmaci a determinate dosi e concentrazioni si comportano da medicinali mentre a dosi più alte si comportano da tossici. La maggior parte dei farmaci possono essere tossici perché si può avere un farmaco che ad una determinata dose mi dà un effetto, ma se aumento la dose mi dà tossicità.

Iter di un farmaco

Un farmaco per essere messo in commercio subisce:

- Una **sperimentazione pre-marketing** che si divide in **sperimentazione pre-clinica** e **sperimentazione clinica** che comprende le fasi I, II e IIIa. Quando un farmaco supera tutte queste fasi, ha l'autorizzazione di poter essere messo in commercio, cioè entra nella pratica clinica ovvero può essere prescritto dai medici ai vari pazienti, ma la sperimentazione non è finita perché continuano gli studi nella sperimentazione post-marketing.
- La **sperimentazione post-marketing** avviene quando il farmaco è in commercio e comprende gli studi di fase IIIb e fase IV, cioè gli studi di farmacovigilanza.

Generalmente prima che un farmaco venga testato sull'uomo è soggetto ad una **sperimentazione pre-clinica**, in particolar modo ad un **drug screening** che consta di una serie di saggi biologici a livello molecolare, cellulare e sull'animale che hanno come obiettivo quello di definire il profilo farmacologico e tossicologico della molecola in studio. Inizialmente la molecola è valutata in **studi "in vitro"** che hanno come obiettivo quello di comprendere le caratteristiche della molecola, nonché il meccanismo d'azione e l'eventuale citotossicità. Se la molecola mostra in vitro potenziali effetti terapeutici, allora si può passare alla sperimentazione sugli animali (**studi "in vivo"**). Possiamo dire che la sperimentazione pre-clinica è il banco di prova di un farmaco e permette di identificare le dosi e le condizioni migliori per la successiva somministrazione del farmaco all'uomo (sperimentazione clinica).

Per sintetizzare un nuovo farmaco si parte sempre dalla patologia che si vuole curare: se io so che una patologia è dovuta a un'iper-produzione di un determinato mediatore, io potrò ideare e sintetizzare dei farmaci che mi vanno ad inibire la biosintesi di questo mediatore; per ridurre la sintesi di questo mediatore, posso andare ad inibire l'enzima che è responsabile della sintesi di questo mediatore (es voglio sintetizzare un nuovo farmaco antinfiammatorio, devo conoscere quindi bene l'infiammazione cioè tutte le molecole che sono prodotte che poi sono responsabili dell'effetto infiammatorio, ad es le prostaglandine; un farmaco anti infiammatorio deve inibire la produzione di prostaglandine, quindi inibisco le ciclo-ossigenasi). Conoscendo quindi come è fatto l'enzima, cioè conosco il sito conformazione dell'enzima, posso sintetizzare in laboratorio una molecola che è capace di legare l'enzima e bloccarlo, dopodiché si vanno a fare gli studi in vitro.

Gli studi in vitro possono essere condotti utilizzando enzimi ricombinanti, colture cellulari etc. Le colture cellulari possono essere di origine umana o animale, primaria o continue:

- Le colture cellulari primarie si ottengono direttamente dal tessuto o dall'organo, mantengono la maggior parte delle caratteristiche della cellula in vivo. Possono essere coltivate in vitro per un periodo di tempo limitato, dopodiché vanno incontro a morte (senescenza).
- Le colture continue, invece, derivano da singole cellule in cui sono indotte delle mutazioni che le rendono "immortali", per cui sono in grado di replicarsi in maniera continua. Rispetto alla coltura primaria, quella continua è più facile da maneggiare e reperire (banche cellulari), ma hanno lo svantaggio che non sempre mantengono le stesse caratteristiche delle cellule in vivo.

È possibile condurre anche studi ex vivo. Gli studi ex vivo sono condotti su organi prelevati direttamente dall'animale. Alcuni organi come cuore, polmone ed intestino, se tenuti in particolari condizioni (es in particolari bagnetti per organi isolati), mantengono la loro funzione fisiologica e possono essere utilizzati per valutare l'effetto di sostanze direttamente sull'organo stesso.

Vantaggi:

- Facile reperibilità;
- Sistemi semplificati ed altamente riproducibili;
- Possibilità di manipolazioni genetiche;
- Economicità;
- Rapida risposta;
- Possibilità d'impiego di materiale umano.

Svantaggi:

- Sistema semplificati rispetto all'organismo in toto;
- Impossibilità di valutare le caratteristiche farmacocinetiche;
- Difficoltà di estrapolare i risultati in vivo;
- Impossibilità di valutare alcune patologie;
- Impossibilità di valutare effetti tossici secondari;
- Necessità sperimentazione in vivo.

Quando un farmaco da buoni dati in vitro, allora si possono condurre degli studi in vivo sugli animali da laboratorio (gli studi sull'animale devono essere condotti sempre nel rispetto della Direttiva 2010*63 dell'Unione Europea che è stata recepita dall'Italia con la legge del 26 del 2014, che hanno come scopo quello della tutela dell'animale).

Gli studi in vivo ci permettono di avere delle informazioni sul profilo farmacologico e tossicologico della molecola:

- Per profilo farmacologico si intende una dettagliata analisi farmacologica tesa a delucidare oltre che l'azione farmacologica, il meccanismo d'azione e la specificità dell'effetto. Possiamo ottenere informazioni sul profilo farmacologico perché possiamo indurre nell'animale la patologia e vedere poi se il farmaco cura quella determinata patologia. Per esempio nel caso dell'infiammazione, potremo indurre l'infiammazione nell'animale (edema da carragenina nella zampa del topo o del ratto), possiamo poi trattare con un farmaco e vedere se l'infiammazione si riduce e quindi sapremo se il farmaco ha effetto anti-infiammatorio o no;
- Per profilo tossicologico si intende l'analisi della tossicità di un farmaco o dei suoi metaboliti e le vie diverse di somministrazione. Possiamo valutare la tossicità acuta con dose singola in 24h; o valutare la tossicità a lungo termine (subcronica e cronica) con somministrazione

quotidiana del farmaco per periodi da giorni ad anni (almeno 2/3 della vita dell'animale) e si vanno a valutare gli effetti del farmaco.

Vantaggi della tossicità acuta:

- relazione dose-effetto;
- organi bersaglio della tossicità;
- reversibilità della tossicità;
- fattori che influenzano la tossicità (sesso, età, stato nutrizionale).

In base ai dati ottenuti dagli studi in vivo, si potrà decidere poi la dose da utilizzare negli studi clinici cioè la dose da dare all'uomo.

I limiti della sperimentazione preclinica sono:

- Costosa e lunga (2-5 anni);
- Uso di un grande numero di animali (problema etico);
- Estrapolazione non completa dei dati di tossicità dall'animale all'uomo;
- Per ragioni statistiche effetti avversi rari non sono rilevabili.

Tutti i dati ricavati vanno a costituire la scheda preclinica e se sono dati validi, si autorizza la sperimentazione clinica del farmaco stesso.

Non possiamo passare da una sperimentazione preclinica in vitro direttamente sull'uomo perché con gli esperimenti in vitro stiamo sperimentando il farmaco direttamente sulle cellule e viene a mancare quindi tutta la farmacocinetica, manca quindi l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione. In vitro ci sono studi di tossicità, mutagenicità, cancerogenicità, ma ovviamente non conosciamo ad esempio la tossicità dei metaboliti del farmaco che conosceremo soltanto quando andremo a fare degli esperimenti in vivo.

Una volta che abbiamo i dati sull'animale, il farmaco non può essere messo direttamente in commercio per diversi motivi:

- Nella ricerca preclinica si testa su animali singenici cioè animali che hanno tutti più o meno lo stesso corredo cromosomico e quindi non avremo idea della variabilità interindividuale del farmaco, cosa che poi accade nella pratica clinica quando il farmaco è assunto dalla popolazione;
- Nella sperimentazione preclinica le condizioni ambientali sono uguali per tutti gli animali (dieta, ritmo sonno-veglia, luce-oscurità);
- Fattori che possono influenzare la risposta farmacologica quali il peso e superficie corporea omogenea;
- Compliance (aderenza alla terapia) ottimale perché è lo sperimentatore che somministra la terapia all'animale, cosa che poi non accade nella pratica clinica.

Tutte queste condizioni non si verificano nella sperimentazione clinica in cui:

- ogni paziente ha un diverso corredo cromosomico;
- diverse condizioni etnico-ambientali e abitudini di vita: anche l'alimentazione può influenzare la risposta farmacologica;
- compliance (aderenza alla terapia) variabile da paziente a paziente;