MASTER COPY
Tel. 050 8312126
Cell. 388 9837745

Farmacologia appunti prima parte esame 28/04

Introduzione

cos'è: scienza che studia i farmaci e la loro interazioni con gli organismi viventi.
Der. **Pharmacon** = principio attivo

1) **definizione** del **passato** → farmaco: sostanza che modifica lo stato dell'organismo in senso positivo **(medicamento)** o in negativo **(veleno)**

oggi → si intendono anche prodotti biologici e cellule modificate o non per produrre farmaci o ormoni in loco o per rigenerare/riparare txt danneggiati (medicina **rigenerativa).**

2) **Definizione farmaco OMS** 1996 → sostanza o prodotto usato per modificare o esaminare fx fisiologiche o stati patologici a beneficio del paziente.

3) **farmacopea** → sostanza o composizione avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane o animali somministrata allo scopo di stabilire una diagnosi o di ripristinare, correggere o modificare fx organiche nell'uomo o nell'animale.

Farmaco prende 2 diversi significati: **medicamento** (profilassi o terapia) o come **mezzo di diagnosi**.
Farmacopea → codice nazionale ufficiale in cui vengono riportate tutte le informazioni di ogni principio terapeutico riguardo: preparazione, controllo analitico, disponibilità e presidi da adottare in farmacia.
Medicinale = prodotto acquistato in farmacia 2 tipi: **galenico** se preparato dal farmacista o **specialità medicinale** se prodotto da ind farmaceutiche.
Specialità indica il nome commerciale del principio attivo confezionato nel modo più adatto alle esigenze.
Differenze nella preparazione farmaceutica non modificano il principio attivo, tuttalpiù la farmacocinetica.
Preparazione può essere eseguita secondo farmacopea ufficiale o secondo norme approvate dalle autorità competenti.

Branche farmacologia :

1) **farmacodinamica:** si occupa di ciò che il farmaco fa all'organismo. In particolare studia effetti biochimici e fisiologici del farmaco ovvero il meccanismo d'azione e il rapporto dose effetto per un esperimento in vivo (o concentrazione effetto per uno in vitro o se ci riferiamo al tessuto bersaglio o quello in cui svolge la sua azione (= **biofase)** del principio attivo).

Scopo: investigare e descrivere il comportamento del principio anche al lv cellulare.

2) **Farmacocinetica:** si occupa di ciò che fa l'organismo al farmaco → studia il destino del farmaco nell'organismo, tra cui i processi di **assorbimento** (dal sito di somministrazione al circolo sistemico), **distribuzione** (dal circolo ai txt), **metabolismo** (biotrasformazione: modifiche a cui va incontro il farmaco nell'organismo) **(profarmaci:** farmaci che una volta trasformati dall'organismo perdono o acquistano la loro attività) e **escrezione** (allontanamento farmaco dall'ambiente interno → un farmaco è considerato escreto quando arriva o nell'intestino o nel tubolo renale o nella bocca, dopo con feci e urine viene eliminato totalmente). Unione dei processi si chiama **ADME**

Escrezione e **biotrasformazione** = eliminazione del farmaco (anche tramite trasformazione in un metabolita). In più studia l'andamento temporale delle concentrazioni di farmaco all'interno dell'organismo (quelle al lv tissutale e nel plasma sono utili per capire effetti collaterali/tossici).
Altre branchie che sono comprese nelle 2 principali:

3) **Farmacogenetica** rapporto tra determinati geni e risposta ai farmaci. Geni possono essere diversi per polimorfismo (se avviene con una percentuale minore dell'1%) o mutazioni.
4) **Farmacogenomica:** tutto ciò che riguarda il genoma in relazione alla risposta ai farmaci → studia come i farmaci modifichino l'espressione di alcuni geni e proteine in un txt o organismo e come si possa collegare al beneficio terapeutico. Studia nuovi bersagli terapeutici avvalendosi delle nuove scoperte sul RNA e genoma. (include farmacogenetica)
5) **Farmacoantropologia:** si occupare di capire il perché ci sono differenze tra razze nella risposta ai farmaci.
6) **Farmacologia clinica:** scienza che studia l'effetto, la tollerabilità e la farmacocinetica del farmaco sia sul sano che sul malato per un uso razionale in ambiente sanitario. Inoltre studia l'uso fatto dopo l' immisione in commercio.

Sperimentazione clinica: diversa dalla preclinica (sugli animali), viene fatta prima su l'uomo sano per capire il profilo farmacocinetico e a quali dosi può causare eventi avversi → si passa al malato.
Farmacologia clinica si divide in

- **farmacovigilanza** (4 fase sperimentazione): studio effetti collaterali o tossici dopo immissione in commercio (il numero di soggetti studiati nella sperimentazione non potrà mai essere ampio quanto la popolazione e quindi si possono osservare nuovi effetti, come non si può provare in combinazione con tutti i farmaci esistenti)

- **farmacoepidemiologia:** studia come si distribuiscano gli effetti positivi o negativi del farmaco nella popolazione.
- **Farmacoeconomia:** rapporto costo benefici farmaco. Determina immissione in commercio.

Farmaci possono essere l**iquidi solidi o gas**. Sono per lo più molecole organiche o elettroliti deboli → pka del farmaco e ph della componente dell'organismo dove agisce sono importantissimi (influenza farmacocinetica es. se un farmaco si trova nello stomaco (ph 3) sarà nella forma non ionizzata, l'unica forma in cui attraversa le membrane).
Il rapporto tra forma ionizzata e non è importante anche nell'escrezione.
Hanno dimensioni da 100 a 1000 Da.

classi	**Origine farmaci**
farmaci classici	naturale (animali vegetali minerali), sintetica o semisintetica
biofarmaci	Organismi o cellule modificate geneticamente. Oggi si intendono anche porzioni di acidi nucleici o geni interi.

Vantaggio: produrre farmaci come insulina non più da txt animale o umano ma con tecniche come dna ricombinante. Insulina primo biofarmaco introdotto → prima si estraeva dal pancreas di suino o bovino invece oggi si fa produrre a un batterio direttamente l'ormone umano vero e proprio. Ciò ha un beneficio di costi oltre a eliminare le problematiche allergiche. Anche se la sequenza delle proteine è identica sono importanti le modifiche post traduzionali per avere le stesse fx.
Definizione 2008 *biofarmaco* → sostanza usato a scopo diagnostico o medicamento che si ottiene da una fonte biologica ingegnerizzata.
es. anticorpi monoclonali (insieme di cellule che derivano dalla stessa cell iniziale quindi identiche) → sono prodotti dai linfociti B dopo contatto con l'antigene. Con la loro introduzione in terapia si possono immettere nel corpo del paziente solo gli Ac che gli mancano, invece nei sieri usati in passato di derivazione animale (prodotti per immunizzazione) si avevano anche anticorpi diversi da quelli di interesse.
Dopo l'insulina è stato introdotto l'ormone della crescità che prima veniva prelevato dall'ipofisi di soggetti morti con il rischio di trasmissione di malattie, invece con le biotecnologie virus batteri e mo patogeni da cui si produce crescono in organismi diversi quindi non hanno la stessa patogenicità nell'uomo.
Biofarmaci sono mol grandi complesse con target specifici.
I farmaci classici agiscono intracellularmente es. aspirina 180,2 Da Paclitaxel 853.9 Da (antitumorale che deriva dalla taxus baccata) ibuprofene 206.3 Da (classe fans: farmaci antitumorali non steroidei)
biofarmaci agiscono extracellularmente e hanno dimensioni maggiori (insulina, filgastim,etanercept)

effetto farmacologico ciò che deriva dall'interazione tra farmaco e organismo.

- **Terapeutico** o **primario** → effetto per cui viene somministrato
- **secondario** o **collaterale** → indesiderato che può essere nocivo (reazione avversa) o non, non avvengono in tutta la popolazione per la diversa sensibilità

farmacodinamica

un farmaco può sfruttare recettori (proteine di membrana o all'interno della cell) per agire sull'organismo, in senso lato qualsiasi macromol con cui il famaco interagisce per dare l'effetto :

- **enzimi**: (aspirina inibisce enzima ciclossigenasi per ridurre produzione di prostaglandine)
- **trasportatori**: (cocaina inibisce un trasportatore della noradrenalina con un effetto simpatico mimetico indiretto poiché aumenta la sua concentrazione)
- **acidi nucleici**

classicamente il termine recettore è riservato a quelle macromolecole che sono deputate al riconoscimento di sostanze chimiche endogene e alla generazione di risposte biologiche. Ma può indicare anche il **bersaglio molecolare** dei farmaci = macromolecola a cui si lega e cambia la fx.
La maggior parte dei farmaci agisce su una struttura all'interno dell'organismo (recettore in senso proprio) per dare azione specifica (=effetto voluto) invece pochi altri hanno azioni non specifiche ed agiscono con reazioni chimiche/fisiche di base (es. bicarbonato di sodio facendo tampone all'acidità di stomaco allieva la gastrite).
I farmaci che non hanno un recettore specifico danno effetti a concentrazioni più alte.

MASTER COPY
Tel. 050 8312126
Cell. 388 9837745

Tipi di farmaci:

2 classi principali

agonisti: si legano al recettore e lo stimolano attivandolo, si hanno eventi post recettoriali. Il farmaco stabilizza il recettore che oscilla tra diverse conformazioni non deve necessariamente cambiarla. Cambiamenti conformazionali possono determinare l'attivazione o non del recettore.

Antagonisti: si legano al recettore e ne determinano una perdita delle attività impedendo al mediatore endogeno di legarsi → inibiscono azione del mediatore endogeno o di un farmaco agonista di legarsi perchè ad. es ha dato problemi di tossicità.

Altre classi:

agonisti inversi si legano a stesso recettore agonista ma danno effetti inverso.

Quindi a differenza dell'agonista anche il segnale di fondo del recettore viene inibito (quando si lega riduce la probabilità che il recettore sia in stato attivo anche se non c'è il ligando o mediatore)

sia agonisti che agonisti inversi esistono in 2 forme

parziale → farmaco in grado di attivare solo in parte il recettore

totale → effetto più grande rispetto al parziale

MASTER COPY
Tel. 050 8312126
Cell. 388 9837745

azione farmaci

azioni non specifiche → meccanismi fisici o chimici di base

specifiche → tramite i recettori

accettore : molecola (generalmente proteina) che lega il farmaco, ma non è il mezzo attraverso il quale svolge la sua azione es. proteine plasmatiche trasportano farmaci nel sangue

nel passato si pensava che un recettore fosse qualcosa di statico, quindi il farmaco legandosi ne cambiava la conformazione e si parlava di attivazione del recettore. Poi si capì che il recettore oscilla tra più conformazioni diverse → forma attiva (quella che da effetti cellulari) e forma inattiva (non da effetti)

agonista totale si lega solo alla forma attiva (quella con cui ha più affinità) e la stabilizza

agonista parziale secondo la **teoria di Leff** ha più affinità per la attiva ma anche per la inattiva → le stabilizza entrambe quando tutti i recettori sono saturati.

Antagonista compete con il mediatore endogeno per legarsi al recettore ha uguale affinità per le 2 forme e quindi non interagisce con il rapporto tra le 2. viene usato perchè non consente ad altre sostanze di legarcisi.

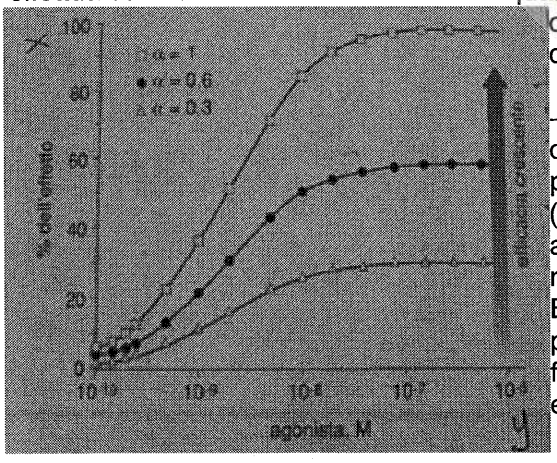
Agonista inverso ha più affinità per la forma inattiva. Può esistere come parziale o totale.

In terapia usare un agonista inverso o un antagonista ha lo stesso scopo: ridurre l'azione del mediatore endogeno.

Ci sono *due tipi di studi* sui nuovi farmaci che sono ligandi recettoriali quindi agonisti antagonisti o agonisti inversi:

studio di legame (binding): si fa per prima, ci indica se la molecola è in grado di legare quel recettore e con quale affinità. Si fa rendendo il farmaco radioattivo e verificando quanta radioattività è rimasta sulla membrana o usando una molecola nota radioattiva per spiazzare il farmaco o con sistemi fluorescenti.

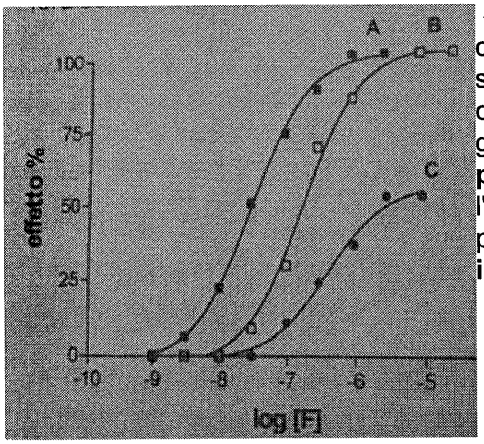
Studio fx analizza ciò che accade dopo il legamo farmaco-recettore e quindi quanto a esso sia affine. Si effettua con cellule in cultura misurando quando il recettore ha sviluppato tramite saggi specifici o con organi in vitro che reagiscono diversamente a seconda di quanto il recettore sia stato attivato.



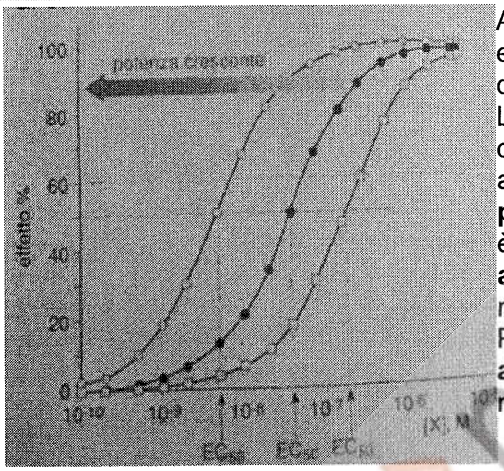
→ Ho andamento iperbolico, si ha la stessa curva se al posto dell'effetto mettiamo il legame del farmaco con il recettore. Il punto massimo si ha quando il 100% dei recettori è occupato (saturazione recettoriale) = **effetto massimale**.

agonista parziale curva più bassa, non si avrà l'effetto massimale con l'agonista totale si (curva più alta).

Efficacia del farmaco indica qual'è l'effetto massimale che possiamo raggiungere con quel farmaco. Per vedere se farmaco è agonista totale si confronta con il mediatore endogeno, devono avere lo stesso effetto massimale.



→ effetto asse y; logaritmo concetrazione molare farmaco asse x → curva è **sigmoide**. In questo caso cambia anche la posizione sull'asse delle x di a b c. il farmaco c darà effetto sul recettore a concentrazioni più alte rispetto ad a → in queste condizioni è più giusto dire che C è meno potente di B che lo è meno di A.
potenza di un farmaco indica a quale concentrazione si può avere l'effetto massimale
per misurare la potenza si usa **pD2** invece per l'efficacia, **l'attività intrinseca.**



Altro fattore **EC50** concentrazione di farmaco che genera un effetto del 50% dell'effetto massimale (corrisponde al plateau della sigmoide).
La curva del farmaco che sia agonista totale o parziale arriva comunque al 100% del SUO EFFETTO MASSIMALE quindi anche il parziale può arrivare al 100%
pD2= -logEC50 maggiore è pD2 più un farmaco è potente, meno è la sua concentrazione più un farmaco è potente.
attività intrinseca non è altro che il rapporto tra effetto massimale in studio e quello del mediatore endogeno.
Posso usare anche agonista sintetico.
agonista totale ha attività intrinseca 1, quello parziale tra 0 e 1 non compresi

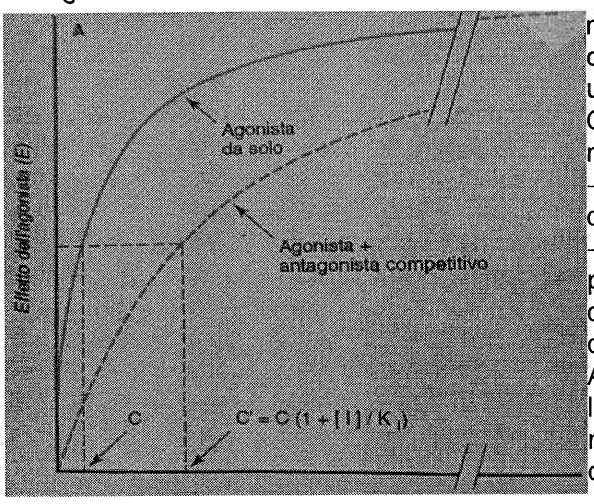
STORIA

Teoria di Clark → **teoria dell'occupazione** 1933 ipotizza che l'effetto di un farmaco sia proporzionale al grado di occupazione del recettore. Non capiva perchè pur legandosi al 100% diversi farmaci non davano lo stesso effetto. Ipotizzò appunto che i farmaci avessero una diversa capacità di stimolare il recettore, intuì l'esistenza dei parziali.

Teoria di Ariens → rapporto tra legame ed effetto necessitava di un correttivo, l'**attività intrinseca**. In pratica l'effetto di un farmaco è proporzionale alla formazione del complesso farmaco-recettore moltiplicato per un fattore detto attività intrinseca . Non si capiva ancora perchè esistessero gli antagonisti inversi.

Teoria dell'equilibrio tra 2 conformazioni del recettore (o del **doppio stato di Leff**) → il recettore non esiste in 1 sola forma ma oscilla spontaneamente tra conformazioni diverse → permette di spiegare l'esistenza di tutti i tipi di farmaci.

Antagonisti

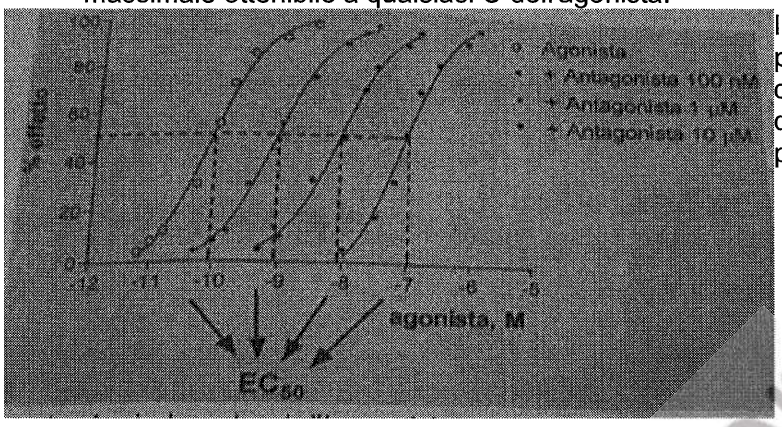


non scatena eventi post recettoriali e lascia inalterate le conformazioni → pero non basta non vederne l'effetto in un sistema, devo dimostrare che c'è e la sua potenza. Quindi lo devo studiare insieme a un agonista o a un mediatore endogeno per dimostrare che sia **antagonista** → si deve studiare come l'antagonista sia in grado di cambiare la risposta dell'organismo all'agonista.
→ asse y effetto agonista; asse x concentrazione, la prova verrà ripetuta in txt diversi con C sempre maggiori di antagonisti, C basse possono non spostare la curva dell'agonista, mentre andando a C alte si.
Antagonista è definito **competitivo** perchè compete con l'agonista per legarsi al recettore → se cè antagonista nell'organismo l'agonista dovrà essere somministrato a dosi più alte per avere effetto.

MASTER COPY
Tel. 050 8312126
Cell. 388 9837745

Vi sono **2 tipi di antagonisti competitivi**:

- *sormontabile*: legame con il recettore è reversibile → si può raggiungere effetto massimale del agonista anche il presenza dell'antagonista anche se a dosi maggiori.
- *Insormontabile*: sposta curva agonista verso destra in modo non parallelo deprimendo effetto massimale ottenibile a qualsiasi C dell'agonista.



Il parametro che si usa per valutare la potenza dell'antagonista è **pA2** = -log concentrazione dell'antagonista in presenza della quale si deve raddoppiare C agonista per avere effetto massimale.

Interazione farmaco recettore

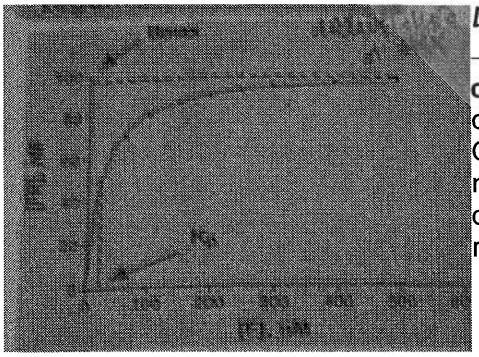
è una interazione chimica che agisce secondo la legge di azione di massa A+B → C+D;
a forza agente di A e B è proporzionale alle masse attive, ovvero le concentrazioni molari di A e B (uguale per C e D), all'eq K= [C][D]/ [A][B]

Legame farmaco recettore →

Recettore + Farmaco → RF(complesso farmaco-recettore)
K affinità= [RF]/[R][F]= Ka tendenza dei due reagenti a unirsi per formare prodotto – Kdissociazione= [RF]/[R][F]= Kd l'inverso

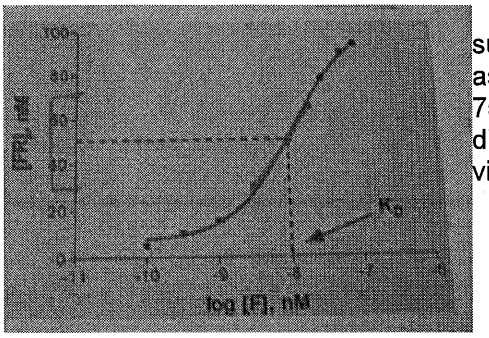
Interazione farmaco-recettore

quando il farmaco è in presenza del ricettore avremo una v1 = velocità di formazione del prodotto. Invece v2 sarà la velocità con la quale il prodotto FR si dissocia.
v1 = k1[F][R]; v2=k2[FR];
v1=v2 all'equilbrio → k1[F][R]=k2[FR] però Kd=K2/K1 = [F][R]/[FR]
il numero dei recettori totali si definisce con l'insieme della concentrazione del ricettore libero + la concentrazione dei recettori legati ai farmaci. [Rt]= [R]+[FR]
quindi [R]= [Rt]-[FR] → Kd= [F]x([Rt]-[FR] / [FR]) moltiplichiamo per [FR]
Kd[FR]= ([Rt]-[FR])x[F] → [FR]= ([F][Rt]) / (Kd +[F])
se [FR] = [Rt]/2 allora Kd = [F] → La Kd è la concentrazione di farmaco per la quale [FR]= [Rt]/2 cioè i recettori occupati sono la metà dei r totali.



Legame farmaco recettore:

→ asse x [F]concentrazione di farmaco che uso; asse y [FR]: **concentrazione di farmaco legato al recettore** → va a misurare quanto il farmaco si lega al recettore. Ha andamento iperbolico. Quando ho il 50% di [FR], [F] corrisponde alla Kd
maggiore è la Kd, minore sarà la Ka : per cui maggiore è la concentrazione di farmaco per dare il 50% del legame con il recettore minore sarà la affinità con esso.



su scala semilogaritmica è piu facile calcolare il valore di Kd
asse x → log [F] asse y → [FR] ottengo **sigmoide** che tra il 25 e il 75% dell'effetto è rettilinea per cui bastano anche solo 2 punti per disegnarla anche se è sbagliato considerarne così pochi dal punto di vista sperimentale

MASTER COPY
Tel. 050 8312126
Cell. 388 9837745