

FARMACOLOGIA

LEZIONE 1

FARMACOLOGIA: scienza che studia i farmaci e le leggi secondo cui i farmaci inducono degli effetti nell'organismo.

FARMACO: definito da Ippocrate come tutte le sostanze capaci di variare lo stato esistente dell'organismo = determinare modificazioni funzionali. Definito da OMS come sostanza chimica o prodotto utilizzato per modificare funzioni fisiologiche o stati patologici a beneficio del paziente.

Non esistono farmaci senza effetti collaterali. Il farmaco può risultare un rimedio valido, ma capace di determinare effetti tossici anche gravi. Le condizioni di utilizzo, in rapporto alle esistenti o preesistenti condizioni del malato, a determinare l'effetto benefico o un effetto dannoso.

CLASSIFICAZIONE FARMACI IN BASE A OBIETTIVI:

- *Causali/eziologici:* ostacolano o sopprimono cause della malattia; es. antibiotici.
- *Sintomatici:* contrastano sintomi della malattia; es. antiinfiammatorio, ansiolitici.
- *Patogenetici/sostitutivi:* bloccano o riducono meccanismi responsabili dello stato morboso ripristinando funzioni dell'organismo; es. antiipertensivi, antipsicotici.
- *Palliativi:* alleviano lo stato di sofferenza senza portare a guarigione.

CLASSIFICAZIONE FARMACI IN BASE A NATURA E PROVENIENZA:

- *Origine vegetale;* es. alcaloidi, morfina, chemioterapici.
- *Origine animale;* es. insulina, cortisonici. MA oggi sono prodotti in laboratorio.
- *Origine minerale;* es. sali di litio, sali di magnesio, sali di alluminio.
- *Produzione per sintesi nel laboratorio chimico e/o biologico;* es. anticorpi monoclonali.

FARMACOLOGIA: scienza che studia effetti di un farmaco su funzioni vitali di organismi viventi; effetti terapeutici e tossici della dose (farmacodinamica); come varia concentrazione di un farmaco nei suoi distretti (farmacocinetica); ricercare nuovi medicinali; identificare e comprendere attraverso la somministrazione di farmaci, i processi fisiologici presenti nell'organismo.

FARMACODINAMICA: studio degli effetti molecolari, fisiologici e biochimici del farmaco sul corpo = studio dell'azione del farmaco sul corpo.

- *Meccanismo specifico:* interazione selettiva con macromolecole (proteine) che hanno uno specifico ruolo fisiologico (recettori).
- *Meccanismo non specifico:* non mediati da interazioni selettive con macromolecole; es. antiacidi come bicarbonato, lassativi con osmosi. = meccanismo chimico-fisico.

RECETTORE: molecola in grado di legare specificamente un'altra molecola e di generare risposte biologiche. Definizione farmacologica: macromolecola biologica a cui il farmaco si lega specificamente e di cui modifica la funzione biologica. Es. per neurotrasmettitori, trasportatori o pompe, enzimi, canali ionici, acidi nucleici, proteine del citoscheletro. Un farmaco non crea una nuova funzione ma modula l'attività di un recettore responsabile di una funzione già naturalmente possibile.

L'interazione farmaco-recettore avviene in uno specifico sito di legame. Interazioni molecolari a bassa energia: legami idrogeno, forze di Van der Waals, interazioni idrofobiche, legami ionici; interazioni ad alta energia: legami covalenti.

Il legame farmaco-recettore può essere reversibile se limitato nel tempo quando il legame è dovuto a legami deboli; irreversibile, quando il farmaco si lega con legami covalenti al suo recettore o attraverso un numero molto elevato di legami deboli.

Affinità recettoriale: capacità di legare specificamente il recettore e dipende da complementarità chimico-fisica di farmaco e recettore; es. modello chiave-serratura.

L'interazione farmaco-recettore è una reazione reversibile e la costante di affinità è K_a ed indica quanto la reazione è spostata verso la formazione del complesso ed è correlata alla forza del legame chimico tra farmaco e recettore. Come indice di affinità del farmaco per il suo recettore si usa la costante di equilibrio della reazione inversa = K_d è la costante di dissociazione che ha le dimensioni di una concentrazione ed è inversamente proporzionale all'affinità del ligando per il recettore.

CURVA DI BINDING: da informazioni dettagliate sui legami e sulla quantità massima di recettore, misura le costanti di dissociazione e grazie a questa è possibile discriminare tipi diversi di recettore MA non da informazioni sull'effetto.

MODELLO DELL'OCCUPAZIONE RECETTORIALE DI CLARK: l'effetto di un farmaco è direttamente proporzionale al grado di occupazione del recettore = più un farmaco è affine, maggiore è l'effetto.

CURVA CONCENTRAZIONE DOSE-RISPOSTA= relazione tra concentrazione di un farmaco ed il grado di risposta ottenuto. EC_{50} : concentrazione di farmaco per il 50% dell'effetto massimo. → potenza del farmaco: concentrazione necessaria a produrre un effetto di un'entità stabilita. Potenza del farmaco dipende dall'affinità del farmaco → $EC_{50}=K_d$.

MA esistono farmaci che pur legandosi a un determinato recettore producono una risposta inferiore ad altri che occupano lo stesso recettore o non producono nessuna risposta; spesso la curva dose-risposta e la curva di interazione farmaco-recettore non coincidono.

TEORIA DELL'ATTIVITÀ INTRINSECA DI ARIENS E STEPHENSON: amplia la teoria di Clark perché l'interazione farmaco-recettore è stata considerata come un processo bifasico in cui la prima fase è rappresentata dalla formazione del complesso e la seconda dalla produzione dell'effetto biologico.

$\alpha=1$ per farmaco che stimola massimamente il recettore, agonista completo

$0<\alpha<1$ farmaco che stimola in parte, agonista parziale

$\alpha=0$ farmaci si legano a recettore e lo bloccano, antagonista.

I farmaci sono dotati di due proprietà:

1. Affinità per il recettore- indica la potenza di un farmaco e si riflette nella posizione della curva dose-risposta sull'asse dell'ascisse.
2. Attività intrinseca α , che consiste nella capacità del farmaco di dare inizio alla risposta biologica una volta che si è legato al recettore, correlata alla probabilità di

indurre un cambiamento conformazionale del recettore in modo da generare una risposta.

AGONISTA: farmaco che dopo essersi legato al recettore stimola una risposta biologica, mimando gli effetti dei ligandi endogeni, può essere completo o parziale.

ANTAGONISTA: si lega al recettore ma non lo stimola per una risposta biologica, occupa solo il sito di legame che impedisce che si leghi un altro agonista e quindi riduce o blocca la risposta, può essere **COMPETITIVO E SORMONTABILE**.

Quando si ha sia un agonista che un antagonista bisogna aumentare la concentrazione dell'agonista per aumentare le probabilità che si leghi l'agonista e non l'antagonista competitivo.

AGONISTA PARZIALE: presenta caratteristiche intermedie fra un agonista e un antagonista e per questo sono in grado di inibire parzialmente la risposta di un agonista completo.

POTENZA =/EFFICACIA: EC50

L'effetto è terapeutico MA può dare anche degli effetti tossici e collaterali che possono essere misurati con una curva dose risposta. Come varia l'effetto tossico in funzione del dosaggio; paragoni tra curve effetto terapeutico ed effetto tossico → maneggevolezza del farmaco- quanto si può modificare dose senza avere effetto tossico.

ED50: dose alla quale il 50% della popolazione ottiene l'effetto desiderato.

ED99: dose alla quale il 99% della popolazione ottiene l'effetto desiderato.

TD1: dose alla quale l'1% della popolazione ottiene l'effetto tossico.

TD50: dose alla quale il 50% della popolazione ottiene l'effetto tossico.

INDICE TERAPEUTICO: TD50/ED50: quanto è distante la dose che causa l'effetto tossico nel 50% della popolazione dalla dose che causa l'effetto terapeutico nel 50% della popolazione.

IT=1 --- sostanza è veleno in quanto l'effetto efficace e l'effetto tossico coincidono.

IT=10 --- sostanza può causare qualche reazione avversa MA sopportabile.

IT=1000 --- farmaco senza preoccupazioni.

Più è piccolo l'indice terapeutico più il farmaco è pericoloso con un effetto tossico. →

i farmaci migliori in termini di sicurezza sono quelli con alto indice terapeutico.

MARGINE DI SICUREZZA: TD1/ED99: quanto è distante la dose minima tossica da quella massimamente utile.

FARMACOCINETICA: come i farmaci si muovono nell'organismo. Studia quantitativamente le modificazioni temporali delle concentrazioni di un farmaco e dei suoi metaboliti nei diversi e tessuti dell'organismo mediante l'analisi dei processi che ne regolano.

ADME: assorbimento, distribuzione, metabolismo, eliminazione.

Aiuta a capire e farmaco arriverà al sito dove deve avere un effetto.

Parallelismo tra concentrazione plasmatica e distribuzione nei tessuti → effetto farmacologico.

ADME:

assorbimento: passaggio del farmaco dal sito di somministrazione alla circolazione sistemica.

Distribuzione: processo di ripartizione del farmaco tra plasma, liquidi interstiziali e cellulari.

Metabolismo: insieme delle reazioni di biotrasformazione di farmaci per favorirne l'eliminazione dall'organismo.

Eliminazione: escrezione fisiologica del farmaco in genere dopo trasformazione metabolica.

Passaggio attraverso membrana cellulare: trasporto attivo/passivo (con gradiente di concentrazione, no dispendio di energia).

Endocitosi: molecola inglobata da membrana cellulare. Mediata da recettore/ in fase fluida o trasporto vescicolare (pinocitosi).

Caratteristiche farmaco: molti sono elettroliti deboli che si spostano con diffusione facilitata.

Trasporto passivo: *coefficiente di ripartizione:* indica come un farmaco si distribuisce in una soluzione contenente H₂O e olio. → concentrazione del farmaco nella fase oleosa/concentrazione del farmaco nella fase acquosa. Se è >1 il farmaco è lipofilo e diffonde facilmente mentre se è <1 il farmaco è idrofilo e non diffonde facilmente nella membrana.

ASSORBIMENTO: definisce passaggio farmaco da sito di somministrazione a circolazione sistemica. Tempo impiegato dipende da via di somministrazione, da forma farmaceutica e da capacità del farmaco di permeare le membrane biologiche.

Vie di somministrazione:

- **Sistemiche:**
 - Vie enterali: cavo orale/gastroenterico. Via orale, sublinguale e rettale.
 - Vie parenterali: via endovenosa, sottocutanea e intramuscolare.
- **Topiche:** somministrare farmaco dove serve.:
 - Mucose, epiteli accessibili, via cutanea, via inalatoria, via oculare, via vaginale, intratecale, intracavitaria e intraarticolare.
- **Somministrazione orale:** facilità di assunzione, sfrutta assorbimento gastroenterico, assorbimento avviene a livello dell'intestino, superficie di assorbimento molto ampia. Possibilità di diluizione → alterazione del farmaco da parte dei succhi gastroenterici, irritazione della mucosa gastrointestinale e di causare nausea, vomito e diarrea MA reversibile con lavanda gastrica. Fondamentale è la cooperazione del paziente per l'assunzione. La velocità di assorbimento varia a seconda del contenuto dello stomaco; forma farmaceutica, la velocità di assorbimento è decrescente: soluzione, sospensione, capsula, compressa e compressa rivestita. Metabolismo da parte degli enzimi della flora batterica, della mucosa intestinale o del fegato.

EFFETTO DI PRIMO PASSAGGIO: somministrare il farmaco come profarmaco (non farmacologicamente attivo).

- **Buccale-sublinguale:** assorbimento attraverso la mucosa buccale e del lato inferiore della lingua. NO effetto di primo passaggio. Assorbimento molto rapido per sostanze liposolubili. Compresse orodispersibili: farmaco che si scioglie in bocca e quindi non si deve deglutire la compressa. Effetto terapeutico è più rapido rispetto solite compresse.
- **Via rettale:** assorbito da plessi emorroidari superiore, medio ed inferiore. Plesso superiore tributario della vena porta → metabolismo di primo passaggio. Plesso medio ed inferiore della vena cava inferiore → NO metabolismo di primo passaggio. Si utilizza in pediatria o in pazienti non collaboranti o se via orale è preclusa dal vomito. Alcuni farmaci possono causare irritazione rettale.
- **Via endovenosa:** somministrazione diretta nella circolazione sistemica; assorbimento totale e irreversibile perché diretta nel torrente ematico. Molecole complesse ed irritanti per i tessuti. Infusione lenta per evitare elevate concentrazioni in strutture molto irrorate e critiche come cuore e cervello e garantire concentrazioni plasmatiche costanti nel tempo. Caratteristiche della soluzione: sterilità assoluta e assenza di pirogeni, assenza di gas e sostanze oleose, pH neutro o leggermente alcalino, isotonica con il sangue, viscosità analoga a quella del sangue.
- **Intramuscolare:** iniezione nel parenchima muscolare (gluteo o deltoide), assorbimento totale MA più lenta rispetto a quella endovenosa e più rapida rispetto quella sottocutanea. La velocità del flusso ematico può essere modificata mediante massaggio. Mezzi non acquosi per dissolvere il farmaco permettono assorbimento più lento e costante = depot. I principali svantaggi sono il dolore, necrosi tissutale locale, lesioni vascolari o nervose e contaminazione batterica.
- **Sottocutanea:** farmaco iniettato nel tessuto connettivo lasso sottocutaneo. La velocità di assorbimento è più lenta rispetto a quella endovenosa e intramuscolare; i siti consigliati sono parte esterna superiore delle braccia, la zona periombelicale dell'addome e la parte anteriore delle cosce, la velocità di assorbimento varia in base alla sede e si può diminuire la velocità di un farmaco associandolo a un vaso costrittore.

Forme farmaceutiche a rilascio modificato:

- **A rilascio ritardato**
- **A rilascio ripetuto o pulsato**
- **A rilascio prolungato**

DISTRIBUZIONE: processo di ripartizione del farmaco tra plasma, liquidi interstiziali e cellulari. I fattori che influenzano la distribuzione sono le caratteristiche chimico-fisiche del farmaco, l'interazione con le proteine plasmatiche, l'irrorazione degli organi e la permeabilità delle membrane e l'affinità specifica dei tessuti.

Volume di distribuzione: è un volume apparente nel quale è disciolto il farmaco. Volume di liquido necessario quando si è raggiunto l'equilibrio di distribuzione. Si misura con la quantità di farmaco nell'organismo diviso la concentrazione plasmatica.

METABOLISMO: insieme delle reazioni di biotrasformazione o detossificazione di xenobiotici (sostanze esterne a organismo) per favorirne l'eliminazione dall'organismo. Lo scopo è quello di rendere il farmaco più idrosolubile e più facilmente eliminabile a livello renale.

Modifiche strutturali → modifica funzionale (da farmaco farmacologicamente attivo a inattivo):

- Metabolita inattivo
- Metabolita attivo con spettro farmacologico uguale a quello del farmaco originale
- Metabolita attivo con attività farmacologica diversa rispetto a farmaco iniziale
- Metabolita attivo con composti privi di attività farmacologica
- Metabolita tossico

La conversione metabolica dei farmaci avviene per via enzimatica MA oltre al fegato anche reni, cute e polmoni sono responsabili di reazioni metaboliche.

FASE I: reazioni di funzionalizzazione (introduzione/liberazione di un gruppo funzionale): dealchilazione, idrossilazione alifatica, ossidazione, riduzione, idrolisi, deaminazione → eliminazione renale. Citocromo P450 responsabile dell'ossidazione.

FASE II: coniugazione mediante legame covalente: glucuronazione, coniugazione con solfato, acetilazione → eliminazione renale/ eliminazione biliare/ ricircolo enteropatico. Vengono attaccati gruppi idrofilici per facilitare l'escrezione.

CYP2D6

CYP3A4

Farmaco lipofilo → idrofilo grazie a fase I (varia polarità e funzionalità) e fase II (varia dimensioni, carica e solubilità)

La biotrasformazione dei farmaci può essere influenzata da: induzione degli enzimi metabolizzanti, inibizione degli enzimi metabolizzanti, polimorfismi genetici, patologie, età, sesso, stato di nutrizione.

ELIMINAZIONE: escrezione o secrezione fisiologica del farmaco dopo la trasformazione metabolica. Le principali vie sono l'escrezione renale ed epatica, mentre quelle secondarie sono la via polmonare, cutanea, salivare, lacrimale e mammaria.

L'escrezione biliare avviene per trasferimento del farmaco attraverso membrane cellulari che separano plasma da canalicoli biliari; farmaci eliminati possono essere riassorbiti a livello dell'intestino.

Clearance: è un parametro farmacocinetico che descrive l'eliminazione irreversibile di un farmaco dalla circolazione sistemica. Volume di plasma depurato dal farmaco nell'unità di tempo (ml/min – l/h), è data dalla somma della clearance di diversi organi.

Emivita: è il tempo durante il quale la concentrazione plasmatica si riduce del 50%. Non dipende da dose del farmaco MA da volume di distribuzione e clearance del farmaco. Serve anche per determinare la posologia del farmaco perché dalla concentrazione plasmatica si può risalire ai tempi di durata ed effetto del farmaco.

Stato stazionario: concentrazione plasmatica fluttua poco all'interno della finestra terapeutica.

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE: somministrazione 2 o più farmaci/ 1 farmaco+ alimenti/ 1farmaco+ droghe vegetali/ 1 farmaco + tabacco.

Può essere clinicamente utile→ beneficio terapeutico, sfavorevole → reazione avversa o fallimento terapeutico, priva di conseguenze e quindi clinicamente inapparente.

Le interazioni possono avere conseguenze positive, infatti spesso molti farmaci vengono somministrati in associazione per ottenere un effetto terapeutico più intenso, per ridurre tossicità dei singoli componenti o per ritardare lo sviluppo di resistenza.

Politerapia: condizione in cui si assumono contemporaneamente 5 o più farmaci per avere un effetto terapeutico più intenso o di maggiore durata, per ridurre dosi di singolo farmaco e rischio di effetti avversi. Evitare farmaci con meccanismi d'azione uguale sia per effetto terapeutico che per effetto tossico.

Le interazioni tra farmaci possono avere conseguenze negative come un'inefficacia terapeutica perché la presenza del secondo farmaco modifica metabolismo del primo farmaco; sommazione di effetti tossici o comparsa di effetti tossici nuovi. Non è necessario che i due farmaci vengano assunti insieme in quanto l'interazione è possibile anche con farmaci con emivita lunga, per questo è necessario prima fare un washout e prendere l'altro farmaco solo in seguito.

Interazione farmacodinamiche: diretta- legate al meccanismo d'azione e avvengono a livello recettoriale/ indiretta- risultato di effetti biologici simili o contrari dei singoli farmaci.

INTERAZIONI DI TIPO FARMACOCINETICO: carbone attivo è usato per diminuire assorbimento di sostanze tossiche o farmaci. Ferro + levodopa: diminuisce assorbimento e l'efficacia. Antiacidi + tetracicline, chinoloni, penicillamine: si forma un complesso insolubile che non viene assorbito.

Interazioni a livello epatico, farmaci inibitori (aumento delle concentrazioni del substrato→ tossicità) o induttori (diminuzione concentrazioni substrato→ minor efficacia).

Inibizione metabolica: riduzione temporanea o prolungata dell'attività degli enzimi responsabili.

La presenza o meno di cibo condiziona la rapidità e l'entità dell'assorbimento gastrico-intestinale; in generale la somministrazione di un farmaco lontana dai pasti comporta un assorbimento più rapido e completo MA la somministrazione in vicinanza dei pasti può limitare fenomeni irritativi alle mucose.

Succo di pompelmo: bergamottino e naringina sono inibitori del citocromo 3 A 4. 200 ml sono sufficienti per inibire enzima e aumentare concentrazione farmaco→ effetti avversi.

Le interazioni tra farmaci a livello renale si verificano in seguito a un'alterazione del legame con proteine plasmatiche con coinvolgimento del processo di filtrazione glomerulare, inibizione secrezione tubulare e variazione ph urinario.

FITOTERAPIA: strategia terapeutica basata sull'uso di piante medicinali e di derivati ed estratti. Secondo l'OMS l'80% della popolazione usa le piante per curarsi o come principale o come unica fonte terapeutica. Ciò che si trova dentro le piante è il fitocomplesso – insieme di diversi principi attivi e altre sostanze che integrano il principio attivo. I vantaggi principali sono una ridotta tossicità, una sinergia farmacologica e molteplici attività. La fitoterapia si presta a terapie di lungo corso e nella prevenzione di malattie e disturbi ricorrenti come allergie, infezioni alle vie respiratorie. Non sono

considerati dei farmaci. Hanno più di un principio attivo e spesso non sono noti, il composto puro non è disponibile, il materiale grezzo è limitato, il meccanismo di azione e la tossicologia sono spesso sconosciuti e hanno un ampio spettro terapeutico.

MA non vengono controllati perché possono essere presenti metalli pesanti, pesticidi e microbi. Alcuni distributori mettono nel fitocomplesso un farmaco come, ad esempio, le anfetamine o i prodotti per dimagrire.

Le interazioni possono essere farmacocinetiche, con conseguente modifica dell'assorbimento, della distribuzione, del metabolismo e dell'eliminazione del farmaco → modificazione biodisponibilità del farmaco; o farmacodinamiche, con conseguente modifica dall'azione del farmaco → prodotto naturale aumenta o riduce attività di un farmaco.

ES.: l'iperico è utilizzato per il trattamento di sindromi depressive lievi e moderate.

Il ginseng viene assunto per un deperimento psico organico, un calo dell'appetito, riduzione della memoria ed è utile per migliorare la performance sportiva MA l'assunzione contemporanea di insulina causa ipoglicemia.

Valeriana: effetto su recettore del GABA? Non deve essere associata con benzodiazepine o barbiturici → depressione SNC / inefficacia.

Soggetti responders: beneficio da trattamento farmacologico e non tossicità

Soggetti non responders

Soggetti toxic-responders: reazioni avverse

I principali fattori che influenzano la risposta ai farmaci sono l'età, il sesso, il peso corporeo, lo stato fisico, la malattia, uso di altri farmaci ed interazioni farmacologiche, fattori ambientali, tutti diversi dal punto di vista genetico.

FARMACOGENETICA: studia diversa risposta a farmaci nella popolazione in relazione a variazioni inter-individuali nella sequenza di DNA.

POLIMORFISMI: variazioni nella sequenza del DNA presenti nella popolazione ad una frequenza maggiore del 1%. Queste variazioni possono modificare qualitativamente e quantitativamente il prodotto proteico codificato. *Polimorfismi a singolo nucleotide SNPs, Duplicazione pezzi DNA CNV, inserzione e delezione.*

I polimorfismi studiati sono ad esempio nei geni codificanti per proteine coinvolte nel metabolismo del farmaco, nell'assorbimento, distribuzione ed escrezione del farmaco e nei geni codificanti per il bersaglio terapeutico primario di recettori o enzimi.

CYP: polimorfismi sui geni CYP possono portare alla sintesi di enzimi con attività diverse, in grado di metabolizzare più o meno velocemente i farmaci, portando a un loro accumulo o all'eliminazione troppo rapida dal circolo sanguigno con conseguenze cliniche.

CYP2D6: coinvolto nel metabolismo di 25% dei farmaci di uso comune; è un enzima altamente polimorfico, circa 100 varianti alleliche.

*1-*2: allele senza polimorfismi → attività proteina normale

*3-*4-*5-*6-*7-*8-*12-*14: nessuna attività

*9-*10-*17-*29-*41: attività ridotta

*XN: attività aumentata

4 fenotipi:

1. *Ultra rapid:* farmaci sono metabolizzati troppo velocemente.
2. *rapid:* metabolizza normalmente farmaci.
3. *Intermediate:* farmaci e alcuni alimenti possono aumentare o diminuire metabolismo
4. *Slow:* farmaci non sono metabolizzati correttamente → pochi/troppi farmaci in corpo.

La nortriptilina è un antidepressivo triciclico prescritto per il trattamento della depressione e metabolizzato dal CYP2D6 MA la farmacocinetica è influenzata dal numero di copie di geni codificanti di CYP2D6 funzionante.

Circa il 40% di tutti gli antipsicotici (prima+ seconda generazione) è metabolizzato dal CYP2D6.

L'FDA ha controindicato l'uso di questi antipsicotici nei pazienti con genotipi poor metabolizer (riduzione efficienza metabolizzante del CYP2D6), in particolare dell' aripiprazolo, del risperidone e della clozapina.

Farmacocinetica + farmacogenetica: L'identificazione di un polimorfismo associato ad una reazione avversa prima della somministrazione di un farmaco potrebbe permettere di scegliere strategie terapeutiche alternative come l'impiego di un farmaco della stessa classe non influenzato dal polimorfismo o di un farmaco appartenente a una classe diversa; riduzione della dose di farmaco scelto e monitoraggio più approfondito e prolungato del farmaco e del paziente.

Conoscenza profilo farmacocinetico + paziente da trattare → regime dosaggio farmacologico → raggiungimento e mantenimento concentrazione desiderate ai vari siti d'azione → migliorare efficacia e diminuire effetti collaterali.

SVILUPPO DEI FARMACI

Identificare nuovi candidati farmaci: composto con effetto terapeutico desiderato → meccanismo molecolare con sperimentazione/ conosco malattia e molecole della malattia e selezione bersaglio molecolare → farmaci che si legano a bersaglio e esaminati effetti biologici./

Viene prima selezionato il bersaglio molecolare → vengono identificati i farmaci che si legano al bersaglio → esaminati effetti biologici.

Farmaco deve soddisfare principio di non nuocere, successivamente si valuta tossicità e rapporto beneficio e rischio.

Fase di sviluppo preclinico richiede da 2 a 3 anni e costituisce il 30% dell'investimento totale.

Fase di sviluppo clinico: 3 fasi-

Fase 1: gli obiettivi sono la tollerabilità nell'uomo, l'identificazione della dose massima tollerata e della dose ottimale e dati di farmacocinetica. I soggetti sono da 20 a 100 volontari sani divisi in gruppi a cui si somministrano diverse dosi di farmaco. Studio dura circa 1 anno e il 77% dei farmaci passa alla fase successiva.

Fase 2: gli obiettivi sono la definizione dell'efficacia e della tollerabilità nei pazienti e l'individuazione del rapporto dose/effetto. Fra 200 e 500 soggetti, la durata è circa di 1 o 2 anni e questi studi possono essere comparativi o no. Fase cruciale per stabilire se continuare o no la sperimentazione.

Fase 3: gli obiettivi sono l'acquisizione di dati di efficacia e tollerabilità su un campione ampio di pazienti fra 1000 e 3000, la durata è di circa 3/4 anni e il 25-30% di farmaci passa alla fase successiva.

Al termine della terza fase la New Drug Application viene presentata alle agenzie regolatorie per approvazione, registrazione e commercializzazione; rapporto fra benefici e rischi è il principio fondamentale che guida la valutazione di un medicinale, perché può essere autorizzato solo se i suoi benefici superano i rischi.

FARMACOVIGILANZA: complesso di attività finalizzate a valutare in maniera continuativa tutte le informazioni relative alla sicurezza dei farmaci e assicurare per tutti i medicinali in commercio, un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione.

RECETTORI: proteina che si trova sulla membrana o all'interno della cellula, ha il compito di riconoscere una sostanza endogena o esogena e provocare una risposta biologica all'interno della cellula. Sono il target di molte sostanze endogene come i neurotrasmettitori e gli ormoni.

Proteina con determinate caratteristiche per essere definita recettore:

- specificità: in grado di distinguere tra segnali correlati
- alta affinità: segnali presenti a basse concentrazioni, recettore deve captare queste concentrazioni
- saturabilità: limite al numero di molecole di ligando che una cellula può legare
- accoppiamento: recettore trasferisce un segnale dal ligando alla cellula.

Recettori canale: siti di legame che riconoscono molecole diverse dal legando.

1. Recettore nicotinico per acetilcolina
2. Recettore ionotropico per acido glutammico
3. Recettori canale aperti da nucleotidi ciclici
4. Recettori canale purinergici