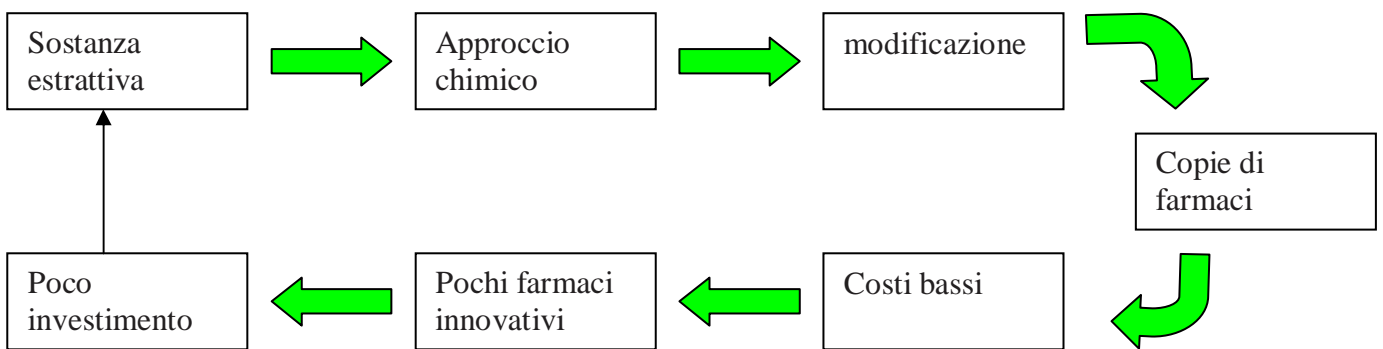


# FARMACOLOGIA

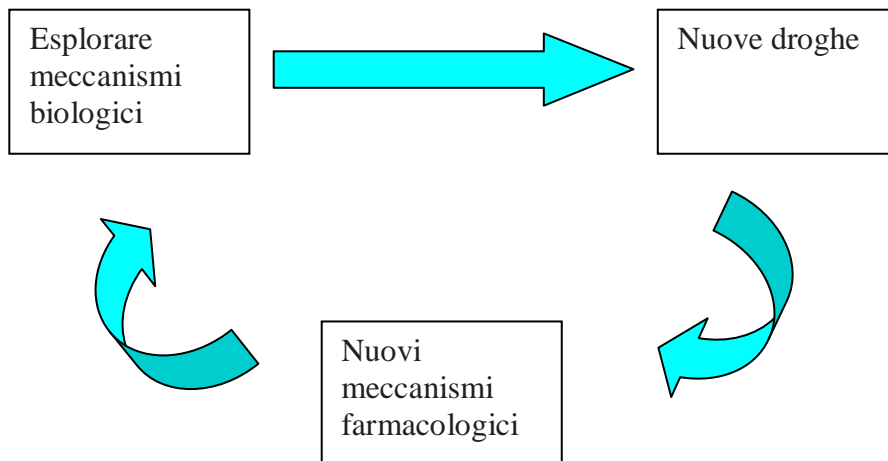
## COME NASCE UN FARMACO:

- occorrono circa 10 anni per cui i prezzi sono cari
- i primi farmaci erano sostanze naturali
- oggi sono ottenuti con le biotecnologie

## METODO CLASSICO→

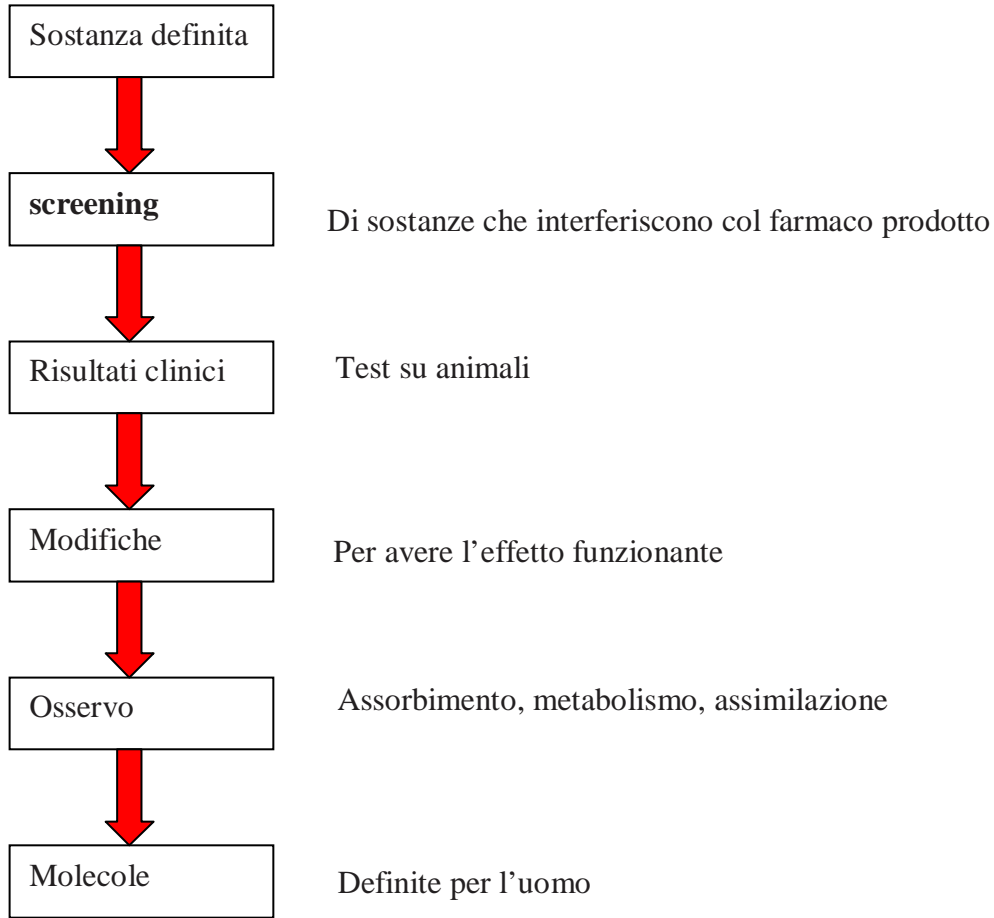


## METODO MIRATO→



Il farmaco è uno strumento di lavoro, non solo di terapia e viene usato anche per bloccare o potenziare una funzione corporea per studiarne gli effetti.

*Schizofrenia* → non si sanno bene quali sono le basi ma se si bloccano i recettori della dopamina allora i malati tornano "normali" quindi si può dedurre che una delle basi patologiche è proprio la dopamina.



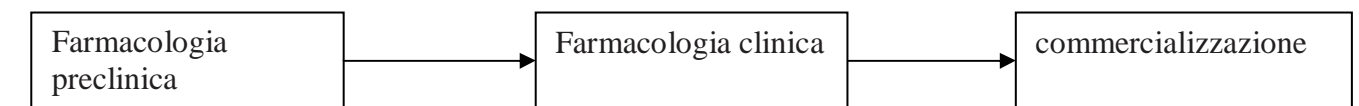
**CHIMICI** → 10.000 molecole

**BIOLOGI** → 1.000 molecole (effetti biologici)

**FARMACOLOGHI CLINICI** → 100 molecole (tollerabilità)

**MEDICI** → 10 molecole (efficacia)

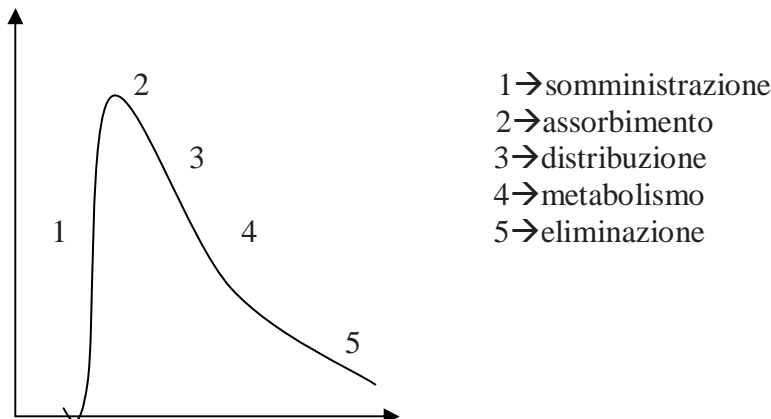
**FARMACIA** → 1 commercializzata



In vivo e in vitro e si compone di 4 fasi:

- 1) le molecole selezionate vengono provate su 4-5 soggetti maschi di 25-30 anni di peso 70Kg in buona salute e si studiano gli effetti→DURATA: 1 anno
- 2) primi studi per concepire una dose (sui normali o sui malati) in genere 100-200→DURATA: 2-3 anni
- 3) malati ospedalieri (1000-2000), controllo tossicologia, confronto con farmaci noti→DURATA: 3-4 anni
- 4) osservazione del farmaco sulla popolazione quando va in commercio (milioni di persone) e in media un farmaco resta in vendita per 6 mesi (a seconda dei casi).

**ASSORBIMENTO**→passaggio dal sito di somministrazione al circolo



**BIODISPONIBILITA'**→dal sito di somministrazione al sito di azione e varia a seconda delle vie di somministrazione

**FATTORI CHE CONDIZIONANO L'ASSORBIMENTO**→

- 1) **La FORMULAZIONE**: liquido (sciroppo, soluzione acquosa o alcolica); granulare; cialde; perle; compresse (semplici o composte); confetto (semplice o gastroprotetto); capsula; fiala (acquosa, oleosa, solventi); supposte; ovuli; pellet; cerotti transdermici; pomata (gel, unguento, crema, pasta); tinture; spray, aerosol (questi ultimi devono andare solo al polmone e in minima parte al cuore dove potrebbero creare danni a seconda delle quantità)
- 2) **Le VIE DI SOMMINISTRAZIONE**: **parenterali** (sottocutanea, intradermica, intramuscolare, endovenosa, endoarteriosa, peridurale, subaracnoidea, intracerebroventricolare); **non-parenterali** (orale, sublinguale, nasale, sublabiale, inalatoria, rettale, vaginale, transdermica); **topiche** cioè mirate (aerosol, congiuntivele, cutanea, uretrale, intracerebroventricolare, intratecale ovvero nel midollo spinale, orale, intrarticolare, intracavitaria); **l'iniezione intramuscolare**→se il farmaco a pH acido incontra il muscolo che è a pH basico allora precipita
- 3) **Le SUPERFICI DI ASSORBIMENTO**: a **livello intestinale** si ha il maggior assorbimento a causa dei villi e microvilli
- 4) **La VASCOLARIZZAZIONE DEL SITO**: il **flusso ematico** nel sito di somministrazione condiziona l'assorbimento del farmaco difatti questo aumenta se c'è + vascolarizzazione
- 5) **La PERMEABILITA'**: un farmaco **lipofilo** passa + facilmente attraverso la barriera cellulare e se il farmaco è indissociato (acido e base deboli)
- 6) **IL COEFFICIENTE DI RIPARTIZIONE**:
- 7) **L'ATTIVITA' DEL FARMACO**: un anestetico locale blocca l'innervazione dei vasi ma ciò li fa dilatare per cui circola + sangue e il farmaco rimane per poco tempo di conseguenza devo iniettare insieme all'anestetico anche un vasocostrittore in modo da aumentare la durata dell'effetto

- 8) I FARMACI CONCOMITANTI:
- 9) Le PATOLOGIE CONCOMITANTI:
- 10) La RELAZIONE CON I PASTI:
- 11) La POSIZIONE DEL SOGGETTO: un paziente posto sul lato destro assorbe meglio il farmaco perché assume un orientamento corretto per la comunicazione tra piloro e intestino
- 12) La COMPLIANCE: quanto il paziente esegue quello che gli è stato prescritto

**Il passaggio del farmaco nelle membrane** avviene per→

- diffusione lipidica passiva
- diffusione acquosa passiva (pori)
- diffusione facilitata
- trasporto attivo + enel
- endocitosi (e pinocitosi)
- endocitosi mediata da recettori

La biodisponibilità è condizionata dall'**effetto di primo passaggio** cioè se il farmaco passa prima dal fegato e poi va in circolo, nel fegato può essere reso attivo o modificato, ma il primo passaggio può essere evitato se si somministra il farmaco per via parenterale, sublinguale, rettale (50%)

**BIOEQUIVALENZA** → *chimica* (standard chimico-fisici); *biologica* ([ ] =); *terapeutica* (= benefici)

Il **tempo di assorbimento** condiziona la durata dell'effetto del farmaco difatti se una sostanza è assorbita più lentamente allora il suo effetto durerà + a lungo.

# Farmacologia molecolare e cellulare

**FARMACOLOGIA** → scienza che studia le proprietà e interazioni dei F con organismi viventi

**FARMACO** → molecola dotata di attività biologica e terapeutica che può anche essere tossico

**FARM. MOLECOLARE CELLULARE** → come una sostanza interagisce con siti bersaglio e eventi cellulari che ne scaturiscono.

La maggior parte dei F interagisce con macromolecole specifiche.

**UN F NON CREA EFFETTO ma MODULA UN FUNZIONE PREESISTENTE !!!** alterando lo stato funzionale del suo recettore.

**BERSAGLIO dei F:**

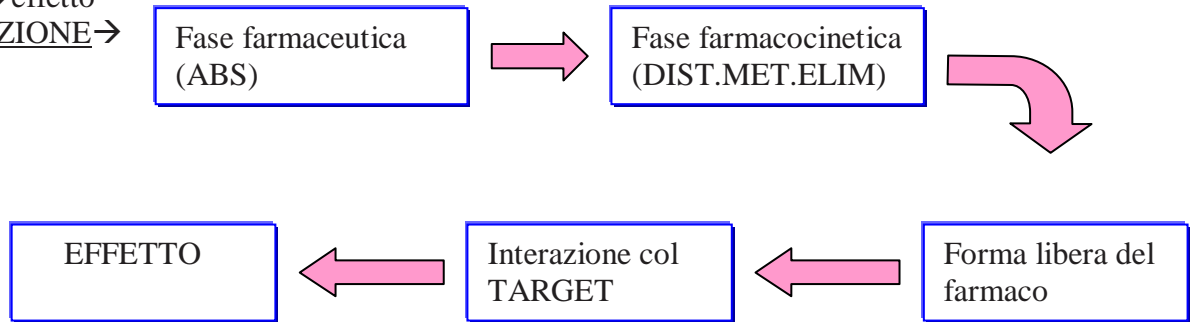
- proteine
- enzimi
- trasportatori
- canali ionici
- **RECETTORI**
- **Eccezione** → anestetici generali (lipidi) e F che agiscono su DNA e antitumorali

### AZIONE del F:

- espressione in eccesso o difetto di una attività funzionale già preesistente nell'organismo
- meccanismo d'azione può essere ASPECIFICO (detergenti,  $\text{AlOH}_3$ , anestetici generali)

### TRAGITTO di un F:

- DOSE → quantità di somministrazione farmacologia in attesa dell'effetto
- BIODISPONIBILITA' → % di dose introdotta che raggiunge in forma attiva il circolo → effetto
- ASSUNZIONE →



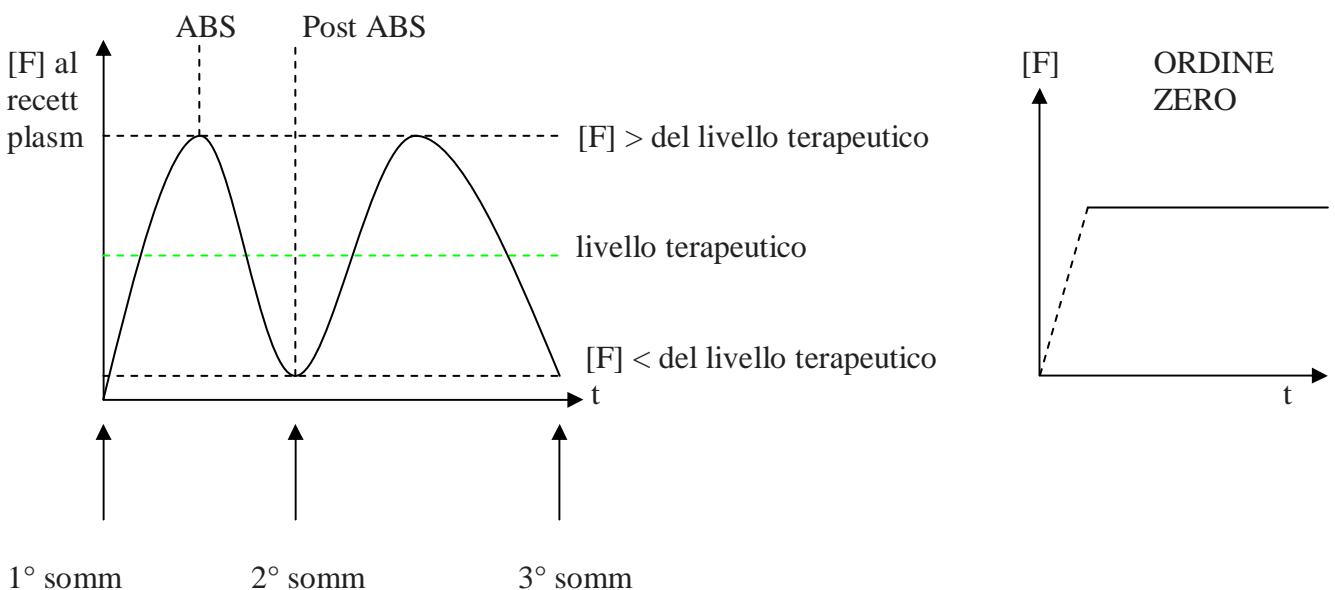
### FORMA FARMACEUTICA:

- superare difficoltà di ABS
- superare metabolismo troppo marcato
- superare durata d'azione troppo breve
- cessioni a velocità controllata
- minipompe osmotiche
- sistema transdermico
- LIPOSOMI

### CONCENTRAZIONI PULSANTI:

La  $[F]$  plasmatica varia nel tempo per cui non si realizza l'obiettivo di avere una  $[F]$  costante che sia quella terapeutica quindi devo somministrare + volte il farmaco.

Tutti i F seguono una cinetica di **primo ordine** → flusso di ABS o eliminazione è sempre proporzionale alla  $[F]$  plasmatica. Quest'ultima in una cinetica di **ordine zero** è in equilibrio tra assunzione ed eliminazione. L'ideale sarebbe una cinetica di ordine zero perché si avrebbe un flusso indipendente dalla  $[F]$  plasmatica.



## **VIE DI SOMMINISTRAZIONE:**

(vedi parte generale)

## **INDICE TERAPEUTICO:**

Rapporto tra  $TD_{50}$  e  $ED_{50}$  (dose tossica su dose efficace)

> è il rapporto e – pericoloso è il farmaco.

## **LIPOSOMI:**

- vescicole fosfolipidiche che si formano spontaneamente in ambiente acquoso
- non tossici
- non riconosciuti dal sistema immunitario
- efficace protezione del farmaco
- simili alle membrane cellulari
- multi-bilayer con diametro tra i nm e i micron

## **MODALITA' di ABS→**

- 1) non si fonde ma rilascia il F in cellula
- 2) inglobare il liposoma
- 3) scambio di fosfolipidi e sfingolipidi per cui il F può uscire
- 4) fusione del liposoma con la membrana

## **PROBLEMI→**

- non passano l'endotelio
- nel circolo venoso vengono identificati dalle OPSONINE e poi rimossi dall'immunitario
- funziona meglio con patologie che alterano l'endotelio

## **RISOLUZIONE→**

- liposomi di 2° generazione
- immunotargeting: caratterizzare i liposomi congiungendoli con molecole che riconoscono antigeni tissutali
- anticorpi legati al LIP2° con ponti di biotina

## **PROMETTENTI IN PATOLOGIE COME→**

- Leishmaniosi
- Infezioni micotiche
- Tumori solidi e leucemie

**FARMACOCINETICA** → si occupa dei fenomeni dei movimenti dei F

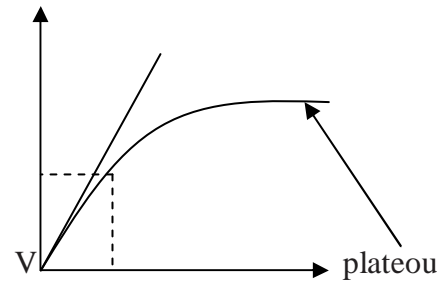
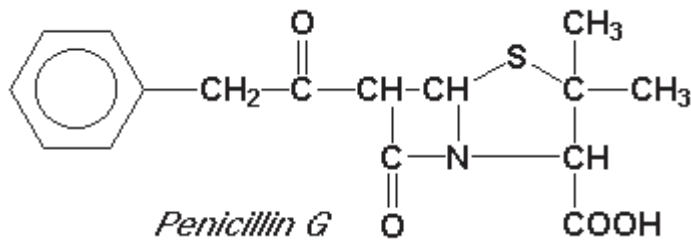
**ASSORBIMENTO (ABS)** → processi attivi e/o passivi che consentono il passaggio del F dal suo sito di somministrazione alla circolazione sistemica. Dipende da vari fattori (vedi generale)

## **PASSAGGIO F ATTRAVERSO MEMBRANE→**

- 1) *diffusione semplice*: F lipofili, seguono la legge di Fick

$$J = (c_1 - c_2) * D * \frac{A}{d}$$

- 2) *trasporto facilitato con carrier*: una volta che la molecola "x" di un F ha occupato i trasportatori non può + passare → **SATURAZIONE SISTEMA**. Questi trasportatori portano sugar, aa neurotrasmettitori. Tale meccanismo è usato dalla penicillina



- 3) *pinocitosi-endocitosi*: importante per polipeptidi e proteine
- 4) *diffusione tra canali e pori*: vale per F piccoli, idrosolubili, apolari, diametro  $< 4 \text{ \AA}$ , elettroliti deboli, PM  $< 200 \text{ kD}$ . I **pori o canali** sono proteine transmembrana con una precisa conformazione e creano una cavità virtuale. Il passaggio avviene secondo gradiente di [ ].
- 5) *trasporto attivo controgradiente*: scambiatori/cotrasportatori che trasportano un F contro gradiente accoppiandolo ad altri processi.

### PER GIUNGERE ALL'ORGANO BERSAGLIO IL F DEVE ESSERE ASSORBITO:

In alcuni casi il F si somministra direttamente dove svolge la sua azione ma in generale l'organo bersaglio è difficilmente raggiungibile o lontano dal punto di somministrazione.

#### VIE DI SOMMINISTRAZIONE→

- NATURALI: cutanea, rettale, vaginale, orale, congiuntivele, ecc.
- ARTIFICIALI: intradermica, sottocutanea, endotermica, endocavitaria, intramuscolare
- ENTERALE: F nel tratto gastroenterico
- PARENTERALE: F che scartano il tratto gastroenterico

#### SCELTA VIA DI SOMMINISTRAZIONE→

- caratteristiche chimico-fisiche del F
- praticità
- problemi psicologici
- strategie farmacologiche

PER VIA ORALE→il F viene assorbito per via gastroenterica→tutto assorbito dalla vena porta che veicola tutto il F a livello del fegato e qui viene metabolizzato buona parte del F per cui solo una piccola % viene davvero utilizzato: **effetto di primo passaggio**.

Nel tubo gastroenterico l'ABS avviene nel tenue perché:

- max estensione
- vascularizzazione
- mucosa permeabile a sostanze di piccole dimensioni

#### INTERFERISCONO CON L'ABS DEL F:

- peristalsi troppo elevata
- STOMACO→pH acido, enzimi gastrici, mucosa che non fa passare piccole molecole

Quindi un F è meglio prenderlo a digiuno e in forma LIQUIDA.

#### APPARATO RESPIRATORIO→

- assorbimento rapido
- il capillare è a stretto contatto con l'alveolo
- sia uso topico che sistemico
- gas, aerosol, glucocorticoidi (ASMA)
- la calcitonina viene inalata ma per altro distretto d'azione

#### INALAZIONE:

- ampia superficie
- ricca vascularizzazione

- epitelio alveolare sottile
- anestesia, asma bronchiale
- aerosol → particelle piccole (< 20µm per le patologie aeree superiori; tra 10 e 1µm per le affezioni bronchiali; diametro inferiore viene esalato ma non trattenuto)

#### VIA NASALE/MUCOSALE

#### VIA CUTANEA o TRANSDERMICA →

- vaccini
- farmaci x azione in loco
- condizioni della cute
- vascolarizzazione
- idratazione
- cheratinizzazione
- cerotti

#### VIA ARTIFICIALE →

Si utilizza questa via perché:

- F è poco assorbito dalle mucose
- F è reso inattivo nel tratto GI o dal passaggio nel circolo
- F provoca vomito
- Necessità di risposta rapida

INCONVENIENTI:

- > costo delle preparazioni
- standard di APIROGENITA' (liberazione di proteine che danno febbre)
- < tempo di conservazione
- personale specializzato

#### SOMMINISTRAZIONE INTRAMUSCOLO →

- F iniettato direttamente nei fasci muscolari
- ABS in un tempo tra 10-30minuti
- Piccole assorbite nei capillari
- Grandi molecole → circolo linfatico

#### SOMMINISTRAZIONE SOTTOCUTANEA →

- ABS + lento
- Dolorosa
- Terminazioni sensoriali

#### SOMMINISTRAZIONE INTRAVENA →

- effetto immediato
- rapida, dosaggio controllato e + accurato
- controllo dell'effetto
- grandi volumi in continuazione

SVANTAGGI:

- iperdosaggi
- allergie
- embolie

Il tempo di circolo del nostro sangue è 1-2 minuti quindi un F si somministra per via IV iniettandolo entro questo tempo di circolo; se è troppo veloce in alcuni distretti si può concentrare di + rispetto a quella terapeutica (può diventare anche tossica la [F]).



La [plasmatica] di F dopo somministrazione IV è sempre + alta rispetto alle altre vie intravascolari.

### VIA INTRATECALE →

- anestetico nello spazio subaracnoideo (tra le 2 meningi del SNC) tra la dura e la pia madre
- azione sui nervi spinali
- anestesia TRONCULARE (tronco nervoso mandibolare del trigemino)

**DISTRIBUZIONE FARMACO** → la capacità di un F di distribuirsi nei diversi compartimenti idrici dell'organismo; dallo spazio vascolare (plasma: 4-5%) → interstiziale (15%) → intracellulare (40%)

### FATTORI REGOLANTI LA DISTRIBUZIONE →

- barriere
- vascolarizzazione
- liposolubilità

**TIOPIENTAL**: barbiturico nell'anestesia di breve durata, liofilo, entro pochi minuti si equilibra a livello del cervello-sangue-fegato; dopo circa 30 minuti si equilibra anche nel muscolo per cui scende la [plasmatica]; dopo 4 ore è in equilibrio col tessuto adiposo → effetti collaterali.

### SEQUESTRO DI FARMACI →

- attività modificata del F → persistenza nell'organismo
- F liofili → nei tessuti ricchi di grasso
- Metalli pesanti → nel tessuto osseo
- TETRACICLINE → formano complessi con il  $Ca^{++}$  nel tessuto osseo
- Il sequestro tissutale può essere sfruttato diagnosticamente (tiroide e  $^{135}I$ )

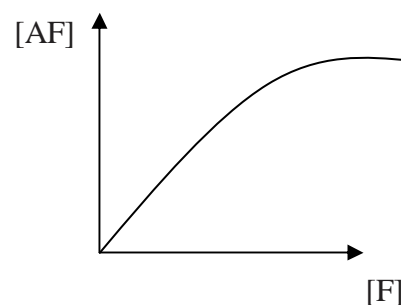
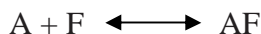
### LEGAME ALLE PROTEINE PLASMATICHE →

- nel sangue un F può essere libero o legato alle proteine
- proteine sono prodotte dal fegato (alfa, beta, albumine, fibrinogeno)
- se il F è legato non agisce a livello recettoriale

Il PLASMA consta di una parte proteica e una liquida ed è questa dove il F si muove.

ALBUMINA:

- 50% delle proteine plasmatiche
- 0.6mmol(l; 4-4.5g/100ml
- ha carica negativa
- 500 aa
- lega F cationici con alta capacità ma bassa affinità
- i F acidi vengono legati bene ma pochi



### F legato

### F totale

Questo indice varia da 1 a 0:

se  $> 0.9$  F è fortemente legato

se  $< 0.2$  F è poco legato

I costituenti normalmente legati alle proteine sono:

- ormoni tiroidei
- istamina
- bile

- ioni Cu

Parte dei composti endogeni sono liberati dall'assunzione del F

Ogni ALBUMINA presenta 2 siti di legame e questa proteina potrebbe legare i F sino a 1.2 mmol/l

Per molti F la [plasmatica] richiesta per l'effetto clinico è inferiore a questo valore QUINDI di norma → siti NON saturati di legame. Fanno **eccezione** i SULFAMINIDI attivi a [ ] plasmatiche con siti saturi di albumina.

#### **CONSEGUENZE LEGAME ALBUMINA →**

- alta solubilità apparente nel plasma
- influenza proprietà farmacocinetiche
- possibile riduzione attività farmacologia
- piazzamento dal legame

#### **FATTORI INFLUENZANTI IL LEGAME →**

- ipoalbuminemia
- uremia
- età (kernittero)

#### **LE BARRIERE:**

##### **ENDOTELIO CAPILLARE →**

Barriera cellulare labile:

- spessore limitato
- fenestrature
- endo-esocitosi
- pori

Molecole idrofile e polarizzate passano in pori e finestre mentre le molecole lipofile e i gas passano attraverso le membrane cellulari.

Il F che si trova nel plasma per entrare nei tessuti deve superare l'endotelio.

I vari ostacoli per una molecola di F sono:

- fenestrature del midollo rosso della milza
- lamina basale del rene
- giunzioni dei plessi coreoidei
- barriera ematoencefalica del SNC

Nell'ipotalamo c'è una BEE incompleta perché deve sentire le variazioni ormonali.

##### **BARRIERA EMATOENCEFALICA (BEE) →**

Tra neurone e neurone; tight junction

GLIA: struttura e immunità del SNC

Le sostanze nutritive devono passare le cellule tramite trasportatori:

- **penicillina**: poco lipofila ed entra poco nel cervello
- **eroina**: entra facilmente e molto
- **cloramfenicolo**: entra nel cervello ed è contro le infezioni

##### **STRATEGIE per superare la BEE:**

- 1) iniettare direttamente la penicillina
- 2) alte [penicillina]
- 3) iniettare direttamente in carotide e insieme al F inietto soluzioni saline → barriera + lassa
- 4) avere farmaci molto liposolubili

##### **BARRIERA PLACENTARE →**

- poco selettiva
- facilmente attraversata
- un F dopo 15-20 minuti passa nel fegato e il sangue si riequilibra.
- Nell'anestesia epidurale il F anestetico è – probabile che vada in circolo

## MORBO DI PARKINSON→

Richiede un profarmaco e presenta una sintomatologia tipica:

- tremore arti
- difficoltà scrittura
- curvatura in avanti
- rigidità muscolare elevata
- problemi psicologici

PATOGENESI: degenerazione della **sostanza nigra** che manda innervazioni allo **striato** fino alla corteccia e i neuroni di questa sostanza rilasciano dopamina a livello dello **striato**. La dopamina regola senza INIBITORI i motoneuroni a livello del midollo spinale e se manca si esalta il tono eccitatorio dell'Acetilcolina→ipertono muscolare.

- 1) CURA→antagonisti dell'Acetilcolina **MA** funzionavano poco e vi erano molti effetti collaterali
- 2) CURA→si somministra dopamina **MA** essendo idrofila non passa la barriera ematoencefalica
- 3) CURA→LEVODOPA: trasportata dentro e metabolizzata in dopamina

PERCHE' LE CELLULE MUOIONO?

Si pensa:

- genetica (sul cromosoma 4) ma non sembra essere ereditaria
- "tossicodipendenti congelati" da MPTP (metyl phenil tetraidropyridimina) che si trasformava in MPP<sup>+</sup>→danno mitocondriale **quindi** sostanze endogene o esogene potrebbero esserne la causa→danno ossidativo e apoptosi
- abnorme attivazione gliale da citokine: uno stimolo ignoto che passa attraverso la glia produce citokine di tipo infiammatorio→radicali liberi + OSSIDO DI AZOTO (prodotto dalla glia)→APOPTOSI. I radicali tendono a sottrarre elettroni per es. dal bilayer lipidico di membrana→**perossidazione dei lipidi**→il neurone degenera
- stimolo ignoto→glutammato
- tossine ambientali che in alcuni soggetti danno luogo alla malattia

**la somministrazione cronica di L-DOPA causa in breve una perdita di effetto** per cui:

- agonisti della DA
- inibitori delle MAO-B (monoamminoossidasi)
- fattori trofici: NGF, GDNF
- resezione chirurgica talamica o sua stimolazione elettrica
- trapianto di cellule mesencefaliche fetali
- trapianto cellule staminali.

**ELIMINAZIONE FARMACO**→Tanto + favorita quanto F è idrofilo (caratteristiche inverse rispetto all'ABS). I principali sistemi di eliminazione sono riguardano l'escrezione:

- urinaria
- biliare
- fecale
- polmonare
- traspirazione

E' necessario che l'organismo provvedo ad una trasformazione della molecola:

LIPOFILE ←→ IDROFILE



**BIOTRASFORMAZIONE**

**BIOTRASFORMAZIONE:** la > parte dei F sono metabolizzati attraverso le stesse vie di metabolismo delle componenti endogene.

La possibilità di metabolizzare F e il suo grado di metabolizzazione dipende dalla struttura chimica che è riconosciuta dagli enzimi.

### **CONSEGUENZE CHE SUCCEDONO AL RECETTORE →**

La [F] vicino al recettore = influsso – efflusso del F stesso.

In genere quanto + un F è liposolubile tanto > è la possibilità che vada incontro ad una trasformazione metabolica in quanto le sue caratteristiche chimico – fisiche gli permettono di raggiungere i siti subcellulari → reazioni enzimatiche.

*Es. la SURAMINA non essendo attaccata da enzimi permane + a lungo.*

### **METABOLISMO →**

I metaboliti privi di attività farmacologia sono facilmente escretabili, a volte però:

- 1) metaboliti ancora attivi (eroina → morfina)
- 2) metaboliti tossici
- 3) bioattivazione: profarmaco (L-DOPA)

Di norma vi sono metaboliti inattivi o poco attivi.

Prima di commercializzare un F occorre eseguire molti studi di farmacocinetica.

### **SITI ANATOMICI delle BIOTRASFORMAZIONI:**

Sono determinati dalla distribuzione del F nel corpo

Pelle, placenta, flora intestinale

FEGATO → citocromo P450: famiglia di enzimi numerosa perché quando si complessa col C=O → lunghezza d'onda di 450 nm

### MICROSOMI:

- sono di natura lipoproteica
- contengono frammenti di RE
- LISCI: membrana cellulare, REL, Golgi, mitocondri
- RUVIDI: RER
- Sono artefatti e al loro interno si riscontrano gli **enzimi microsomiali** che sono selettivi per le sostanze liofile o parzialmente lipofile e il prodotto del loro metabolismo è + solubile
- Le sostanze meno lipofile sono degradate da **enzimi citoplasmatici**

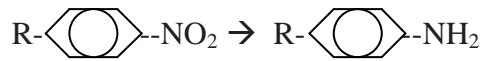
### **Le trasformazioni dei F sono reazioni ENZIMATICHE →**

- 1) *reazioni non sintetiche* (fase I): ossidazione, riduzione, idrolisi, prevalentemente microsomiali o non microsomiali, modificazione molecola

CITP450: ossidazione della > parte delle molecole ed è ubiquitario nel regno animale; trasforma R-H in R-OH che è + idrosolubile e escretabile. Questo enzima si trova:

- a livello del REL
- complessato con NADPH450reduttasi
- coda che si inserisce nel bilayer lipidico
- la testa sporge
- occorre O<sub>2</sub> e NADPH
- trasporto e-, passa da uno stato ossidato a uno ridotto perché contiene del Fe che passa da Fe<sup>+3</sup> → Fe<sup>+2</sup>
- (*vedere figura libro della reazione*)
- P450 epatico si trova nei mitocondri
- Isoenzimi con diversa specificità di substrato

- Ossidazioni citosoliche: alcol → acetaldeide → acido acetico  
 RIDUZIONI e IDROLISI:  $R-N\equiv N-R' \rightarrow R-NH_2 + R'-NH_2$

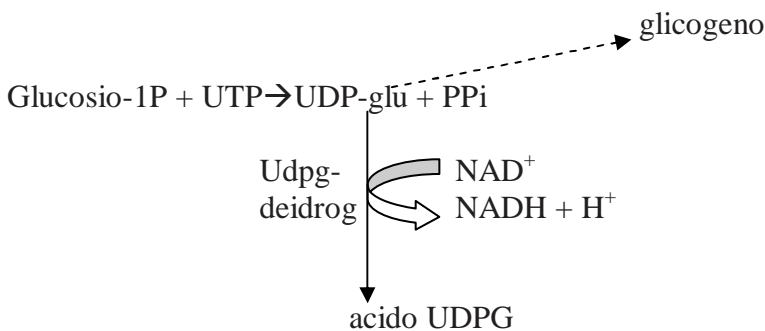


IDROLISI: avviene ad alte [esterasi] nel plasma; scinde l'acetilcolina in colina e acido acetico  
 La succinilcolina è un curaro depolarizzante usato in chirurgia → provoca rilasciamento muscolare → bloccante depolarizzante dei recettori nicotinici delle giunzioni neuromuscolari.

2) reazioni sintetiche (fase II):

CONIUGAZIONI → reazioni cui al metabolita è legata una molecola endogena e si crea un prodotto detto coniugato. I coniugati sono + solubili in acqua.

GLUCURONAZIONE: UDP-glu; -acetile; -metile; occorre il cofattore **uridindifosfoglucuronico**; l'acido UDPG rientra nel metabolismo intermedio della sintesi del glicogeno in tutti i tessuti.



ALTRI TIPI DI CONIUGAZIONE:

- 1) sulfatazioni
- 2) mutilazioni
- 3) acetilazioni → acetilderivati meno idrosolubili → danno renale
- 4) coniugazioni con aa: *glutathione* (gly-glu-cys) → azione antiossidante importante e il F legato può produrre acido mercapturico + acetilCoA → mercapturico

### FATTORI INFLUENZANTI IL METABOLISMO →

- età
- sesso
- fattori genetici
- dieta
- fumo
- malattie
- temperatura

### ETA':

La capacità di metabolizzare è bassa alla nascita e alla vecchiaia sia per la diversa attività metabolica degli enzimi che per la loro diversa quantità

Nei neonati → degradazione Hb fetale → **bilirubina**

↳ Pigmento biliare non escreto perché non glucuronato → kernittero

Il cloramfenicolo occorre farne un uso cauto perché può provocare il "bambino grigio"

### DIFFERENZA TRA SPECIE:

il metabolita ossidato dell'ESOBARBITAL varia da specie a specie

### DIFFERENZE INTRASPECIFICHE:

acetilatori lenti → un F permane in circolo di + degli acetilatori veloci (es. ISONIAZIDE che è un antiTBC negli acetilatori lenti crea tossicità)

**ORMONI SEX:** i barbiturici vengono metabolizzati meglio nelle donne

**FUMO:** aumenta la biotrasformazione dei F

### **FARMACI STIMOLANTI IL METABOLISMO:**

- barbiturici
- alcool
- cloroformio
- additivi
- insetticidi

Si può stimolare il metabolismo aumentando l'attività o la quantità enzimatica

L'induzione è reversibile

L'aumento di metabolismo non si verifica solo per il F induttore ma per TUTTI i F metabolizzati attraverso quella stessa via.

TOLLERANZA METABOLICA → nel tempo l'effetto diminuisce

### **Meccanismo molecolare dell'induzione:**

- TCDD: proteina-recettore capace di traslocare nel nucleo e modulare la trascrizione e traduzione di geni per il CIT-P450
- Barbiturici: modulano l'attività trascrizionale
- Etanolo: rallenta la velocità di degradazione degli enzimi

### **FARMACI INIBITORI DEL METABOLISMO:**

- 1) *proadifen* → inibisce molte reazioni catalizzate dal cit-P450 aumentando il metabolismo
- 2) *cimetidina* → interazione col *diazepam*, lega il P450 con il suo gruppo imidazolo
- 3) *disulferam* → inibisce l'aldeide deidrogenasi per cui si accumula acetaldeide → nausea.

**VIE DI ESCREZIONE** → movimento retrogrado che il F compie per poter essere eliminato:

- rene
- epatointestinale
- polmonare
- cutanea
- ghiandola mammaria

### **RENE:**

Contiene  $10^6$  nefroni, produce urina e mantiene costante il volume del sangue, elevata pressione idrostatica. Vi sono arterie, arteriole → capillari glomerulari → capsula di Bowmann → ultrafiltrato → passaggio di ioni.

Endotelio con natura porosa; *flusso ematico* di 1.3 l/min di cui il 20% è filtrato a livello glomerulare ma non si ultrafiltrano gli elementi figurati del sangue e neanche le proteine (albumine)

Nell'**ansa di Henle** viene riassorbito il plasma.

Il F si ritrova nell'ultrafiltrato se è in forma libera (se è legato all'albumina non può uscire), incanalato nel tubulo prossimale, per gradiente di diffusione passiva, torna indietro e viene riassorbito (sia se è liofilo che idrofilo ma non se presenta cariche). Nell'ansa vi è epitelio + sottile e non si ha riassorbimento di  $H_2O$  e F.

Nel **tubulo distale** → riassorbimento di F liofili e idrofili (+ fatica), non quelli carichi.

- 1) il F entra nel glomerulo
- 2) secrezione attiva nel **tubulo prossimale** (acidi e basi) → sistema di trasporto a bassa specificità.
- 3) **Tubulo distale e dotto collettore** → no sistemi di trasporto ma alcuni F possono entrare in circolo

### **Urina:**

- F ionizzati
- Forme + grosse e cariche che non possono essere riassorbite

- PH 5-6.5: i barbiturici → acidi deboli → a questo pH vengono a trovarsi per il loro pKa in forma **INDISSOCIATA** → + facilmente riassorbita. **QUINDI** bisogna basicificare le urine con bicarbonato (pH 7.5-8) di modo che il bicarbonato → forma **DISSOCIATA** carica e non viene + riassorbito.

**ESCREZIONE EPATICA** → 4 sistemi di trasporto attivo:

- sostanze neutre
- anioni
- cationi
- acidi biliari

1 litro di bile al giorno: parte di questa può essere metabolizzata dalla flora e la molecola essere riassorbita o eliminata con le feci.

**ESCREZIONE POLMONARE** → sostanze gassose e volatili

**ELIMINAZIONE tramite CUTE**

**ELIMINAZIONE tramite Gh. Mammaria** → diffusione semplice non ionizzata; pH latte è + acido del sangue → i F basici sono ionizzati ed escreti.

# Farmacologia Molecolare

## Farmacologia Molecolare

Studia la natura dei siti di legame e il meccanismo con cui scaturisce la risposta.

I F antitumorali → intercalanti del DNA che disturbano gli acidi nucleici.

Il F riconosce 1 e 1 sola struttura bersaglio:

- ha una specificità relativa a seconda delle [F]
- mima il ligando naturale
- blocca l'azione del ligando
- modula l'azione del ligando interagendo sul sito accessorio

**FARMACI CON MECCANISMO ASPECIFICO** →

- attivi per le loro proprietà osmotiche (lassativi, diuretici)
- attivi per le loro proprietà acido/base (antiacidi)
- agenti ossidanti e riducenti (disinfettanti)
- precipitanti proteici
- agenti assorbenti (x diarrea)
- agenti surfactanti (antisettici)
- barriere fisiche (contraccettivi)
- F radioattivi
- Anestetici generali → agiscono a [ ] + alte di quelli la cui azione è mediata da un recettore specifico

**ANESTETICI LOCALI** →

- iniettati localmente
- bloccano la conduzione dell'impulso nervoso dalla periferia al SNC

**EFFETTI sul SNC:**

- inibiscono la trasmissione sinaptica
- riduzione liberazione neurotrasmettitori
- inibizione postsinaptica del neurotrasmettitore
- nuclei talamici, strati profondi corticali

**STADI:**

- 1) analgesia: soggetto conscio
- 2) eccitazione: risposte riflesse presenti, il paziente parla e si muove incoerentemente
- 3) anestesia chirurgica: riflessi muscolari assenti, respiro regolare
- 4) paralisi midollare: la respirazione si interrompe → morte

**Analgesia** → toglie la coscienza dolorifica perché agisce sul processo infiammatorio che ha causato il danno.

### ANESTETICI GENERALI →

- per via sistemica
- effetto a livello del SNC
- estremamente lipofili
- liposolubili (alitano, enflurano, NO<sub>2</sub>)
- struttura chimica diversa → non recettore specifico.

L'anestetico potrebbe inserirsi nelle code delle membrane e opporsi all'apertura del canale ionico → **TEORIA di OVERTON-MEYER**

L'anestetico **modifica**:

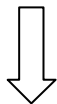
- fluidità di membrana → aumenta l'entropia
- > tensione superficiale
- > espansione di membrana
- no-trasmissione impulso nervoso

Correlazione tra potenza anestetica e coefficiente di ripartizione (olio/gas):

- bassa pressione → alta lipofilia
  - + lipofilia → facile anestesia
- 1) correlazione potenza anestetica e coefficiente di ripartizione (olio/acqua)
  - 2) correlazione fino a un CUT-OFF (punto massimo)

**In vitro:**

- gli effetti sulla membrana neuronale sono evidenti solo a  $[F] \gg \gg$  di quelle anestetiche → incongruenza
- le modifiche di membrana possono essere riprodotte da vari fattori che non danno anestesia (T, dieta, ecc)



**IPOTESI → TARGET ANCHE PER GLI ANESTETICI ?**

**TEORIA PROTEICA:**

- F anestetici → interazione con domini idrofobici di proteine di membrana
- I target erano proteine solubili e casualmente fu scoperto che era la LUCIFERASI la quale lega molto bene gli anestetici modificando la sua funzionalità.

Gli anestetici generali potrebbero agire sia a livello dei lipidi o all'interfaccia (lipidi/proteine) OPPURE legarsi alla proteina vicino al punto di contatto coi lipidi o con la proteina verso l'ambiente acquoso.

**LEGAMI DEI FARMACI →**

- legami reversibili → effetti transitori e attività biologica e/o tossicità
- legami covalenti utili per effetti terapeutici
- legami chimici deboli
- legami ionici
- legami dipolo
- legami H → H<sub>2</sub>O è eccellente solvente per F ionici o parzialmente carichi
- forze di Van der Waal → attrazione elettrostatica → squilibri di carica



- legame covalente → ognuno dei 2 atomi contribuisce con 1 e- all'ottetto  
Un F che si lega a un R → vari legami

#### **FASI INTERAZIONE F-R →**

- 1) forza Colombiana → F si avvicina lentamente a R
- 2) attraversa un **cluster** di molecole d'H<sub>2</sub>O e il F tende a distruggerle → aumento entropia → stretta vicinanza a R
- 3) legami ionici che da soli non sono sufficienti a determinare il legame F-R per via della T corporea
- 4) legami accessori (Van der Waal, dipolo-dipolo)
- 5) tempo sufficiente per generare risposte

Per cui si ha un effetto del F che può essere transiente, modulabile, flessibile, spazzabile.