

PROF. MONIA PERUGINI 0861266988

mperugini@unite.it

*LABORATORIO DI  
FARMACOLOGIA E  
TOSSICOLOGIA*



# *TESTI DI RIFERIMENTO*

- Goodman and Gilman - Le basi farmacologiche della terapia ( risorse multimediali incluse ). Editore:Zanichelli. Edizione:XIII 2019
- Golan and Tashjian – Principi di farmacologia. Le basi fisiopatologiche della terapia. Editore: CIA. 2006
- Clementi and Fumagalli – Farmacologia generale e molecolare. Nuova ed. Editore : EDRA 2018.
- Appunti lezioni ed esercitazioni

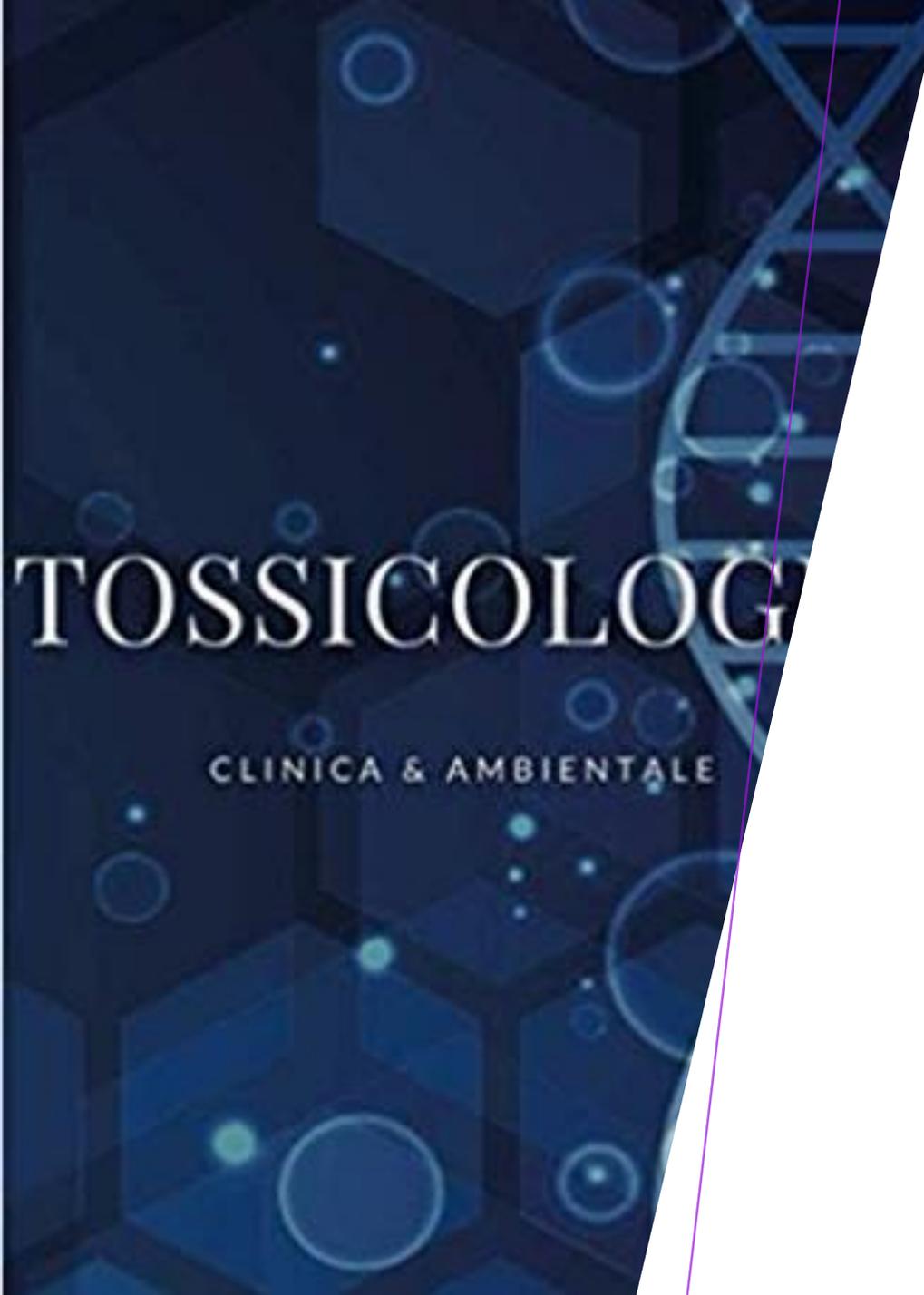
*STUDIA I  
FARMACI E LE  
LORO  
INTERAZIONI  
CON GLI  
ORGANISMI  
VIVENTI*

Scienza integrativa (Biologia,  
Fisiologia, Biochimica, Chimica,  
Matematica, Medicina)

COMPRENDE :

- - farmacocinetica & farmacodinamica
- - tossicologia
- - farmacoterapia - farmacogenetica -  
farmacologia di genere

- FARMACOCINETICA -assorbimento, vie di somministrazione, distribuzione, biotrasformazione ed eliminazione dei farmaci;
- FARMACODINAMICA - gli effetti biochimici e il meccanismo d'azione dei farmaci; - fattori che influenzano sicurezza ed efficacia dei farmaci;
- FARMACOTERAPEUTICA - applicazione dei farmaci nella prevenzione, trattamento e diagnosi delle malattie.
- FARMACOLOGIA DI GENERE - le differenze di genere in farmacologia
- TOSSICOLOGIA - effetti tossici e/o pericolosi degli agenti chimici e/o delle droghe medicinali



# TOSSICOLOGIA

CLINICA & AMBIENTALE

*STUDIA I MECCANISMI CON I QUALI  
SOSTANZE CHIMICHE O AGENTI FISICI  
PRODUCONO EFFETTI DANNOSI NEI SISTEMI  
BIOLOGICI*

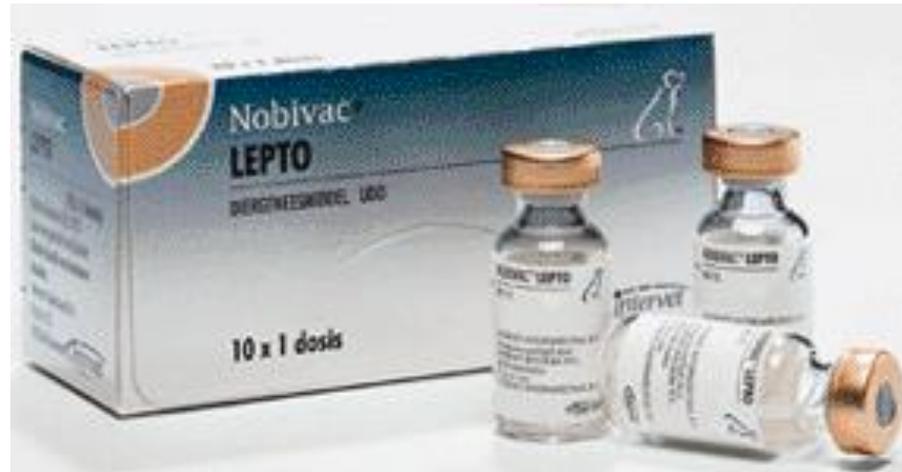
- Si occupa delle sostanze tossiche e delle intossicazioni.
- Valuta il grado di tossicità per poter definire il margine di sicurezza e l'entità del rischio derivante dall'esposizione. Inoltre fornisce indicazioni per ottenere prodotti chimici alternativi più sicuri per l'uomo e per l'ambiente, determinando le relazioni tra strutture chimiche e tossicità.
- “ Una sostanza chimica diventa tossica solo quando, attraverso un'ideale via di contatto riesce a superare le barriere naturali dell'organismo e a raggiungere gli organi o tessuti bersaglio ad una concentrazione o dosi in grado di determinare effetti dannosi” .

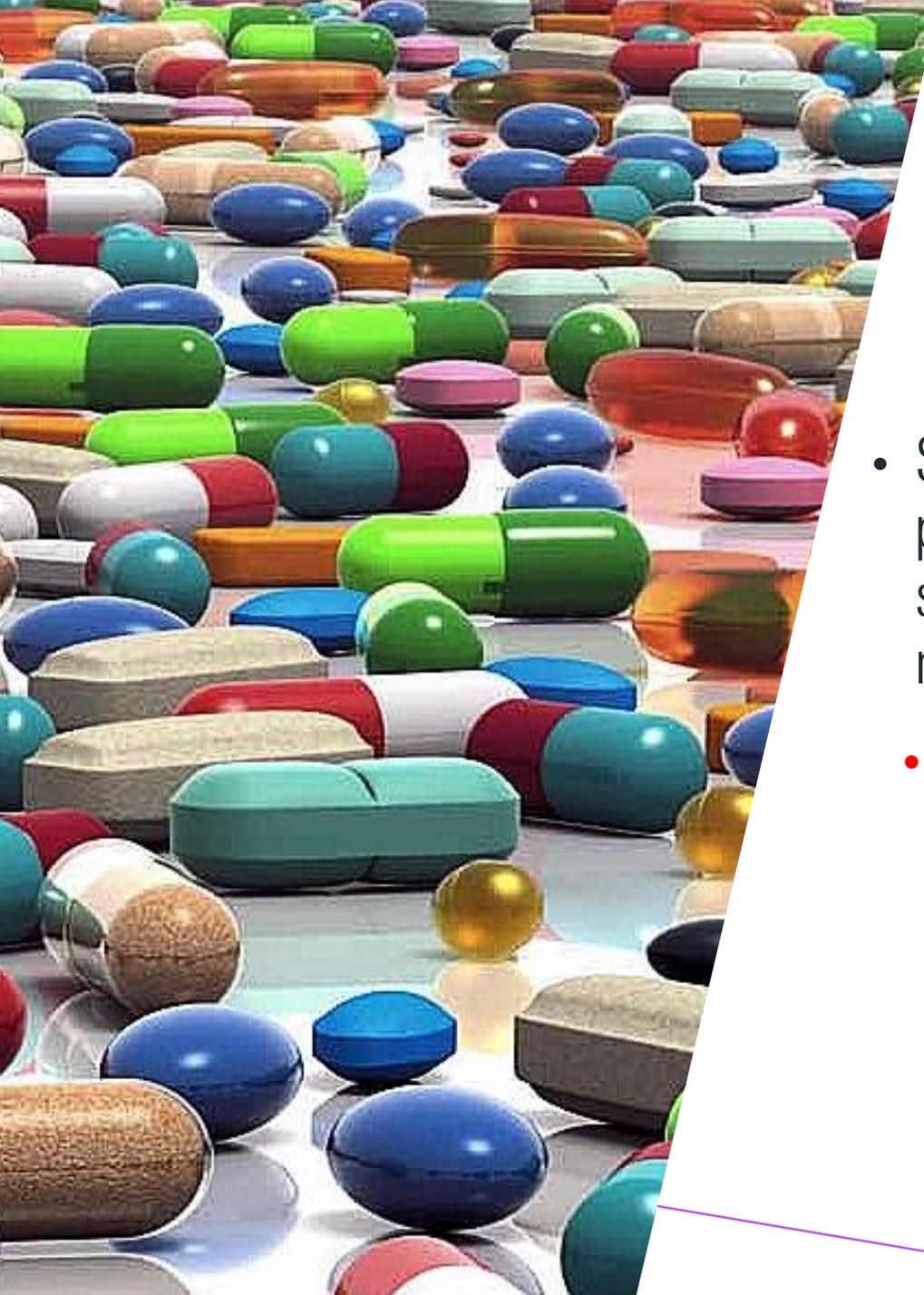


# *IL FARMACO*

- DEFINIZIONE OMS : Qualunque sostanza usata allo scopo di modificare funzioni fisiologiche o stati patologici a beneficio di chi la riceve.
- DEFINIZIONE CEE : Qualunque sostanza usata allo scopo curativo-terapeutico-diagnostico, e anche il prodotto che viene somministrato per prevenire l'insorgenza di determinate patologie (ad esempio prima di un intervento chirurgico viene attuata una profilassi antibiotica per proteggere il nostro organismo da eventuali contaminazioni batteriche).

*FARMACI  
PRODOTTI ERBORISTICI (FITOTERAPIA)  
PRODOTTI OMEOPATICI  
INTEGRATORI ALIMENTARI  
INTEGRATORI PER ATTIVITÀ FISICA/SPORTIVA*





# *IL PLACEBO*

- Sostanza farmacologicamente inerte somministrata a pazienti che si credono malati, oppure usata nelle sperimentazioni cliniche per eseguire confronti con medicinali attivi.
- **L'EFFETTO DI UN FARMACO E' LEGATO SIA ALLA SUA ATTIVITA' SPECIFICA CHE ALL'EFFETTO PLACEBO.**

# *ORIGINE DEI FARMACI*

I farmaci possono essere NATURALI o di SINTESI

I naturali possono essere di origine



- Minerale → ● es. bicarbonato
- Vegetale → ● es. digitale
- Animale → ● es. insulina
- Biologica → ● es. penicillina

Analoghi di sostanze naturali (es. aspirina)

Molecole chimiche non presenti in natura (es. diazepam)

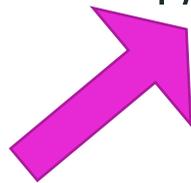
# *ORIGINE DEI FARMACI*



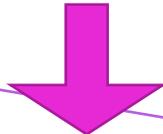
## FARMACI BIOTECNOLOGICI

scoperta DNA, biologia molecolare,  
ingegneria genetica

## FARMACOGENOMICA

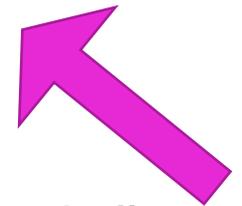


l'identificazione di differenze genetiche utili  
per lo studio di nuovi farmaci e il loro sviluppo.



TERAPIE PERSONALIZZATE

## FARMACOGENETICA



come le differenze genetiche influenzano la  
variabilità  
della risposta farmacologica di un individuo

## News Front Page

[Africa](#)[Americas](#)[Asia-Pacific](#)[Europe](#)[Middle East](#)[South Asia](#)[UK](#)[Business](#)[Health](#)[Medical notes](#)[Science/Nature](#)[Technology](#)[Entertainment](#)[Have Your Say](#)[In Pictures](#)[Week at a Glance](#)[Country Profiles](#)[In Depth](#)[Programmes](#)**BBC SPORT**

Last Updated: Monday, 8 December, 2003, 10:55 GMT

[E-mail this to a friend](#)[Printable version](#)

## Drugs 'don't work on many people'

**A senior executive at Europe's largest drug maker has admitted most prescription medicines don't work for most people, it is reported.**

Allen Roses, of GlaxoSmithKline, is quoted in a national newspaper as saying more than 90% of drugs only work in 30-50% of people.

He said: "Drugs on the market work, but they don't work in everybody."

Mr Roses, an expert in genetics, said new developments should help tailor drugs more specifically.

At present, pharmaceutical companies adopt a "one-drug-fits-all" policy.

But Mr Roses said refinements in genetic technology should make it possible to identify more precisely those people who were likely to benefit from a drug.



Drugs may be more specifically targeted

**SEE ALSO:**

- ▶ [Ethics backing for tailored drugs](#)  
23 Sep 03 | Health
- ▶ [DNA chip gives drug advice](#)  
14 Apr 03 | Health

**RELATED INTERNET LINKS:**

- ▶ [GlaxoSmithKline](#)
- ▶ [Association of the British Pharmaceutical Industry](#)

The BBC is not responsible for the content of external internet sites

**TOP HEALTH STORIES NOW**

- ▶ [Hopes of premature labour insight](#)
- ▶ ['I want to help young fathers'](#)
- ▶ [Clue to nicotine addiction found](#)
- ▶ [UK sets hospital superbug target](#)



# *FARMACI BIOTECNOLOGICI O BIOFARMACI*

- Sostanze **BIOLOGICAMENTE ATTIVE** (proteine e acidi nucleici) che vengono prodotte del tutto o in parte attraverso **BIOTECNOLOGIE INNOVATIVE** e che rispondono a precisi requisiti.

# *ESEMPI DI FARMACI BIOTECNOLOGICI OTTENUTI CON LA TECNICA DEL RDNA*

- Agenti trombolitici e anticoagulanti
  - Ormoni (insulina, glucagone, gonadotropine)
  - Fattori ematopoietici (eritropoietina, fattori stimolanti le colonie)
  - Interferoni
  - Enzimi terapeutici
  - Anticorpi monoclonali
  - Vaccini
- ❖ L'insulina umana è stata la prima proteina umana ricombinante terapeutica ad essere stata approvata dalla FDA (Genentech ed Eli Lilly, 1982)

*FARMACI  
BIOTECNOLOGICI  
O BIOFARMACI*

- Vengono generate da una fonte non nativa (non esistente come tale in natura). L'ingegnerizzazione del sistema biologico può consistere nella manipolazione del genoma sfruttando la tecnologia del DNA ricombinante o, come nel caso degli anticorpi monoclonali, nella generazione di un ibridoma.



*FARMACI  
BIOTECNOLOGICI  
O BIOFARMACI*

- La loro produzione non deve essere ottenuta in toto mediante tecniche puramente estrattive; ad esempio, un antibiotico prodotto da un microrganismo non è un biofarmaco.



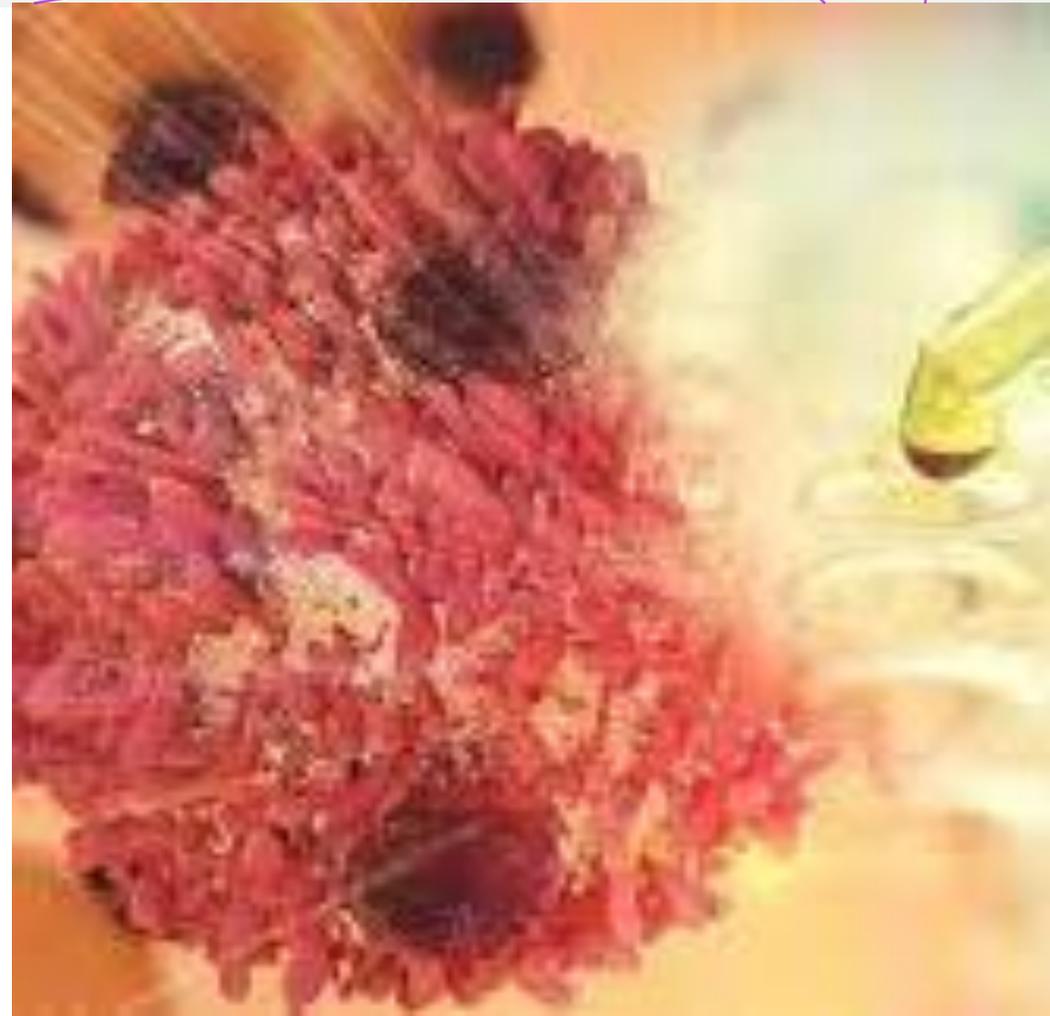
*FARMACI  
BIOTECNOLOGICI  
O BIOFARMACI*

- Agiscono da endofarmaci: il loro meccanismo d'azione mima la funzione delle molecole biologiche endogene, ad esempio degli ormoni proteici classici (come l'insulina) o innovativi (citochine).



# *BIOFARMACI*

- La maggior parte dei biofarmaci utilizzati ad oggi nella pratica clinica sono
- PROTEINE TERAPEUTICHE: -
- ANTICORPI MONOCLONALI - CITOCHINE - ORMONI - PROTEINE DI FUSIONE
- Molti di questi agiscono come modulatori della risposta infiammatoria e/o immunitaria e sono impiegati con relativo successo nel trattamento delle patologie infiammatorie su base autoimmunitaria (come l'artrite reumatoide) e in campo oncologico.





**Università degli Studi di Trieste**

**Dipartimento di Scienze della Vita**



**CORSO DI BASE**  
**SULLA SPERIMENTAZIONE ANIMALE:**  
**IL BENESSERE DELL'ANIMALE DA LABORATORIO**

# *DEFINIZIONI*

Tossico: sostanza che, una volta venuta a contatto con un sistema biologico, può causare un'alterazione omeostatica non desiderata

Intossicazione: una malattia acuta o cronica che si produce a seguito dell'esposizione dell'organismo ad una sostanza tossica

L'intossicazione è un fenomeno profondamente integrato tra processi di tossificazione e detossificazione.

# *TOSSICO O VELENO*

- “Tutte le sostanze sono dei veleni; non ne esiste una che non sia un veleno. La giusta dose differenzia un veleno da un rimedio”
- Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim detto Paracelsus o Paracelso 1493-1541
- La tossicità è funzione della concentrazione





# *SOSTANZE TOSSICHE*

Possono causare danni:

- a causa di un'unica breve esposizione
- a causa di più esposizioni
- a causa di un accumulo prolungato di sostanze nell'organismo.

# *COS'E' UN FARMACO?*

- UN FARMACO E' IL PUNTO DI ARRIVO DI UNA RICERCA LUNGA, COMPLESSA E COSTOSA, NELLA QUALE INTUIZIONE, ORGANIZZAZIONE, INTELLIGENZA, CASO E FORTUNA GIOCANO RUOLI NON SEMPRE FACILMENTE IDENTIFICABILI



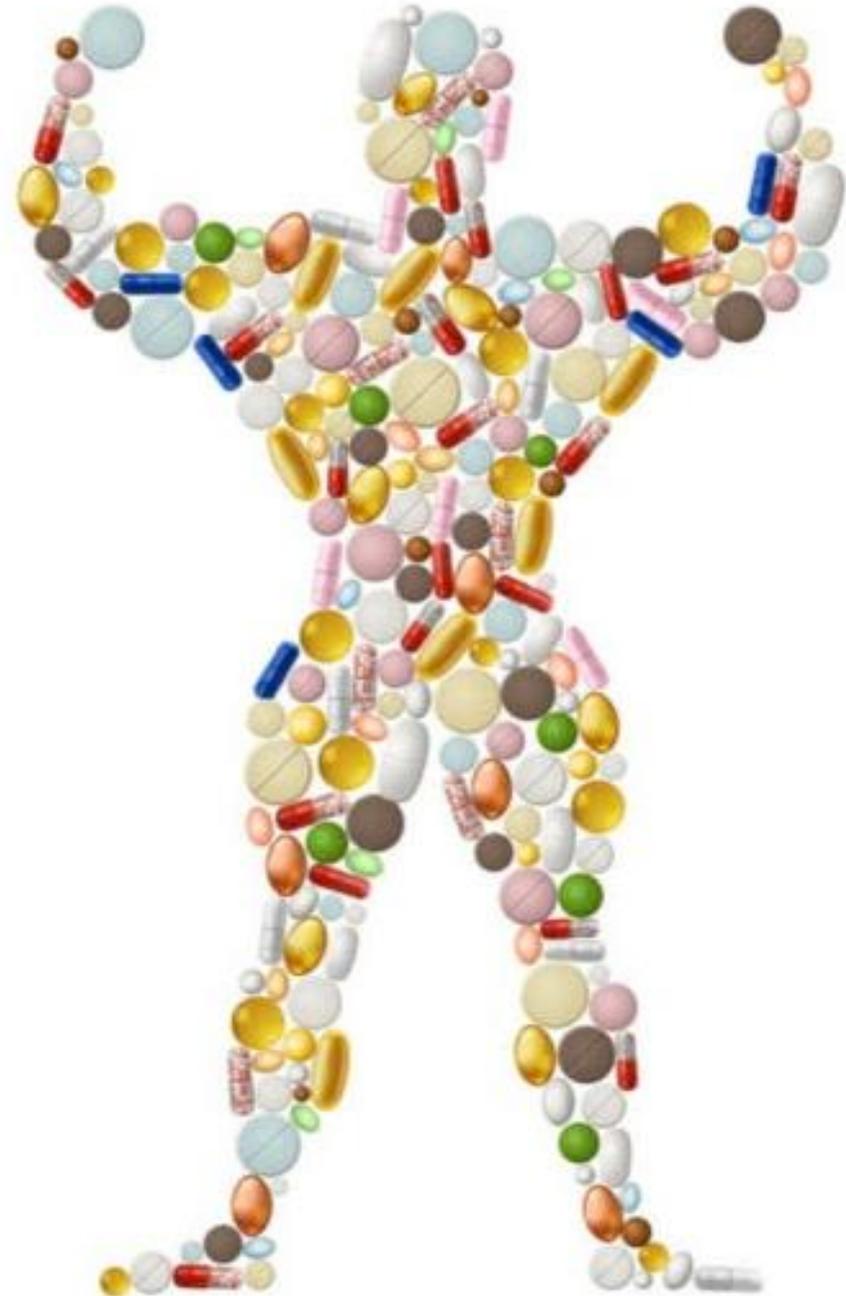
*QUALSIASI COMPOSTO  
BIOATTIVO PER DIVENTARE UN  
FARMACO DEVE POSSEDERE  
PARTICOLARI PROPRIETA' DI:*

FARMACOCINETICA

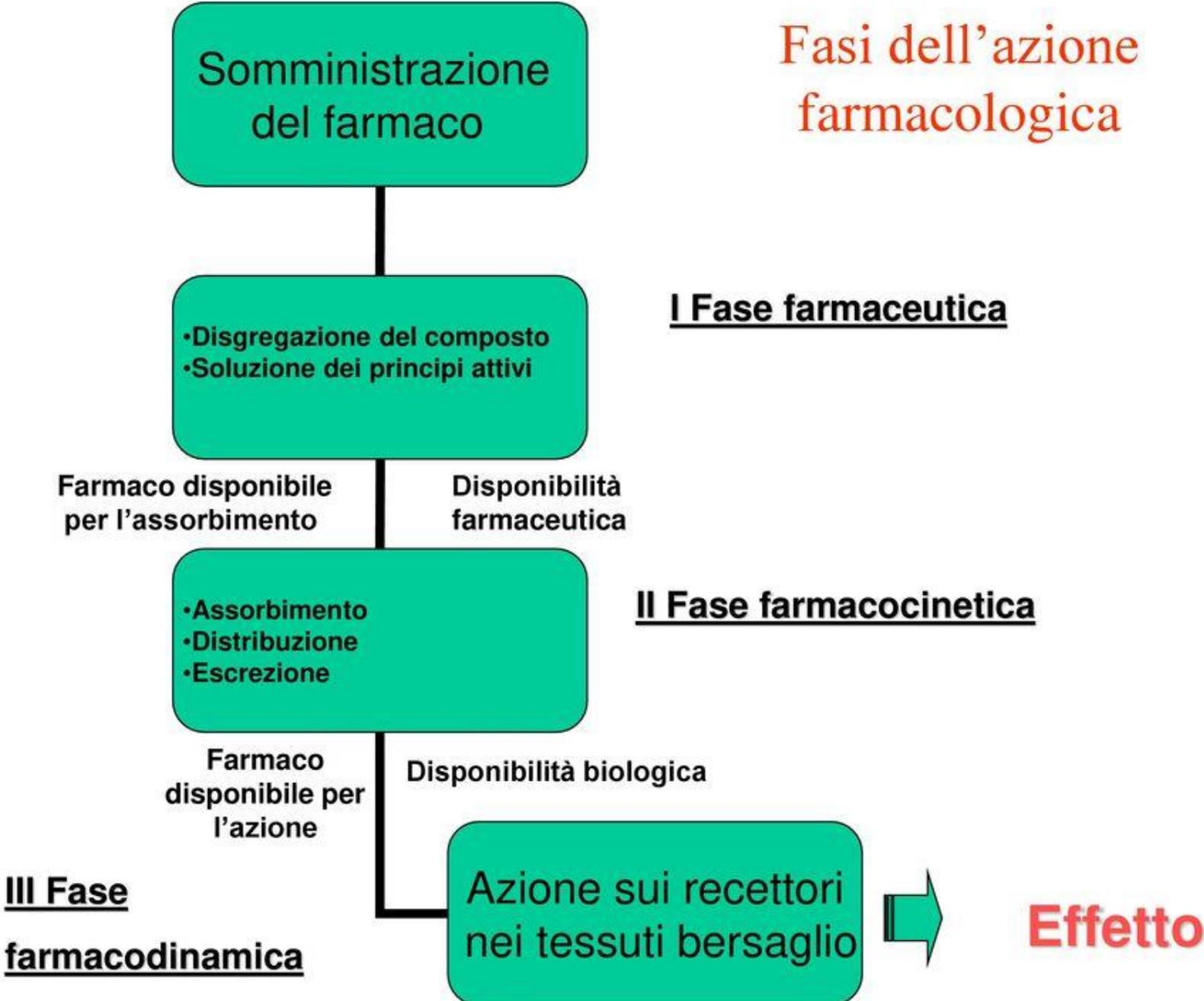
- ❖ Assorbimento
- ❖ Distribuzione
- ❖ Metabolismo
- ❖ Eliminazione

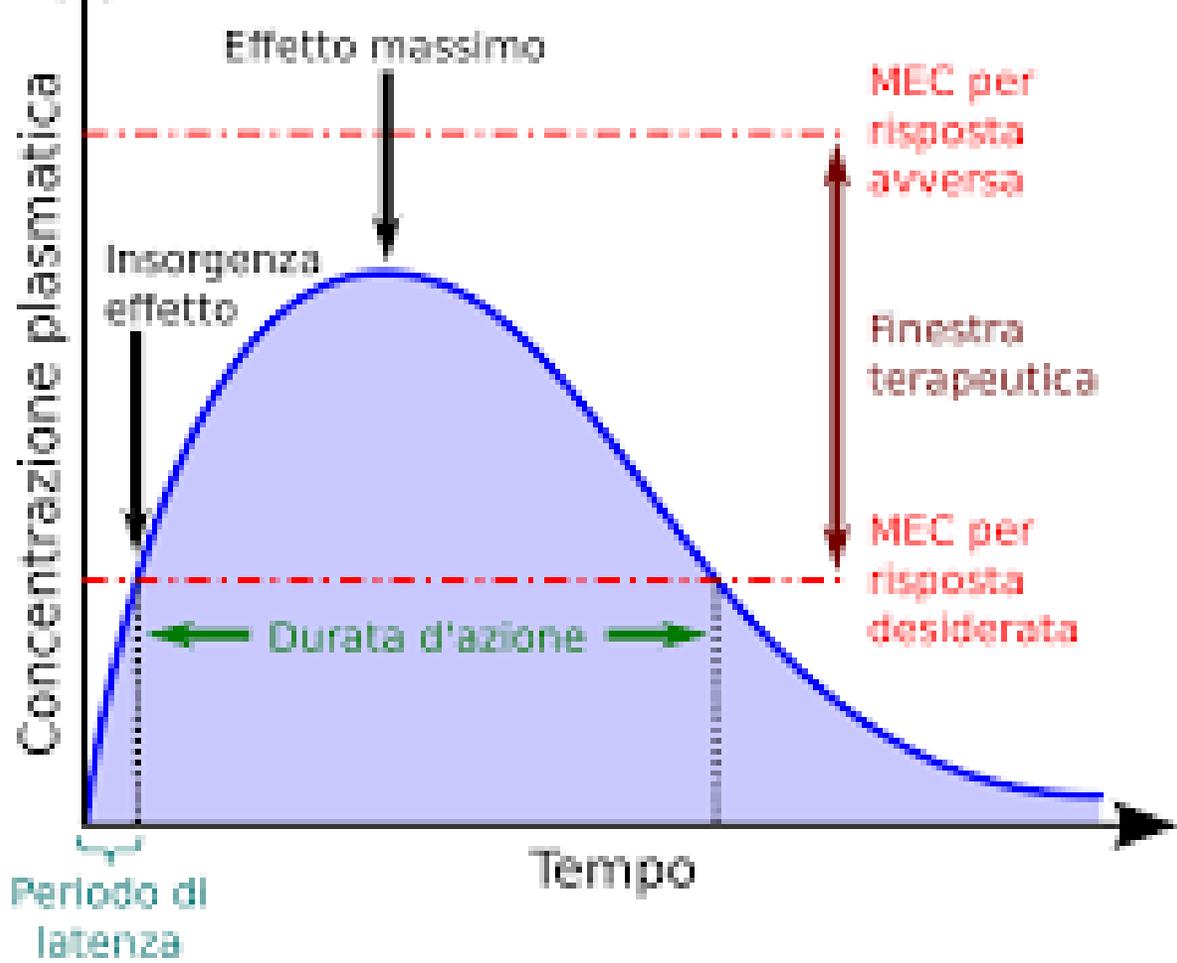
SICUREZZA

- ❖ Effetti collaterali
- ❖ Tossicità



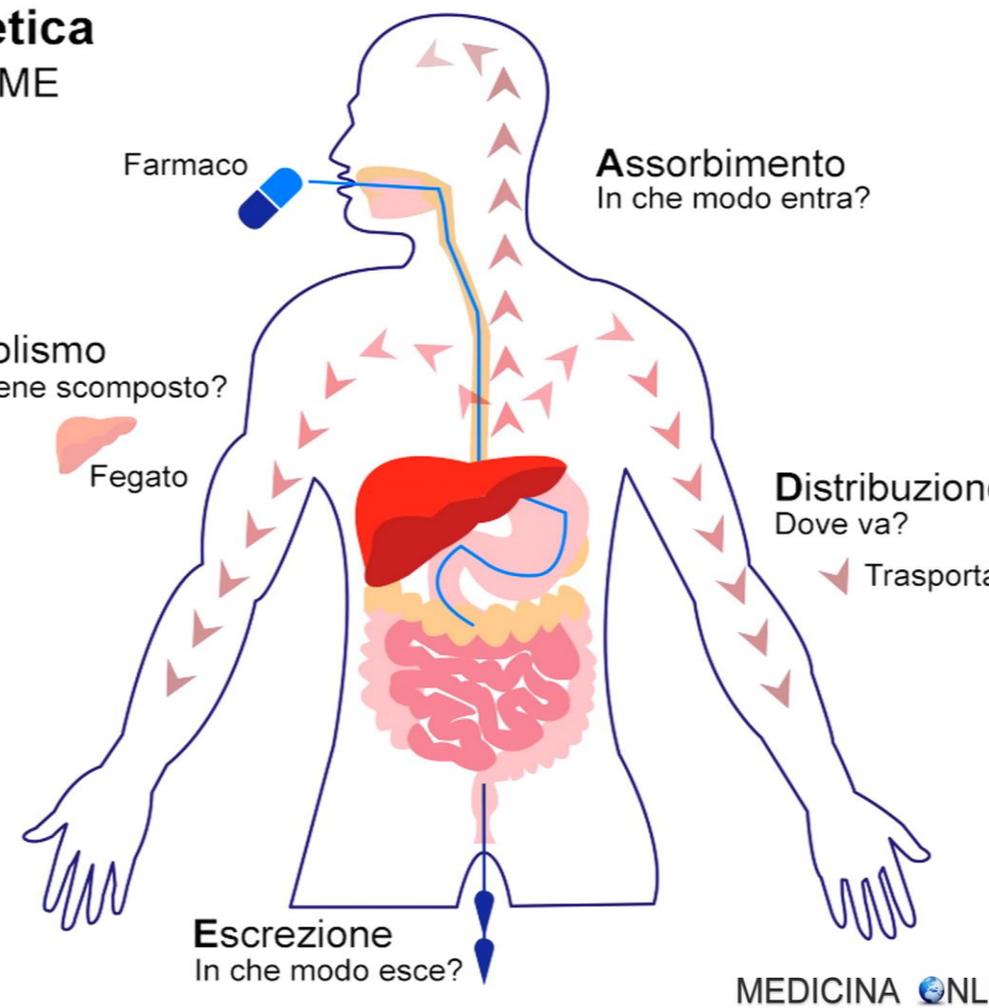
# Fasi dell'azione farmacologica



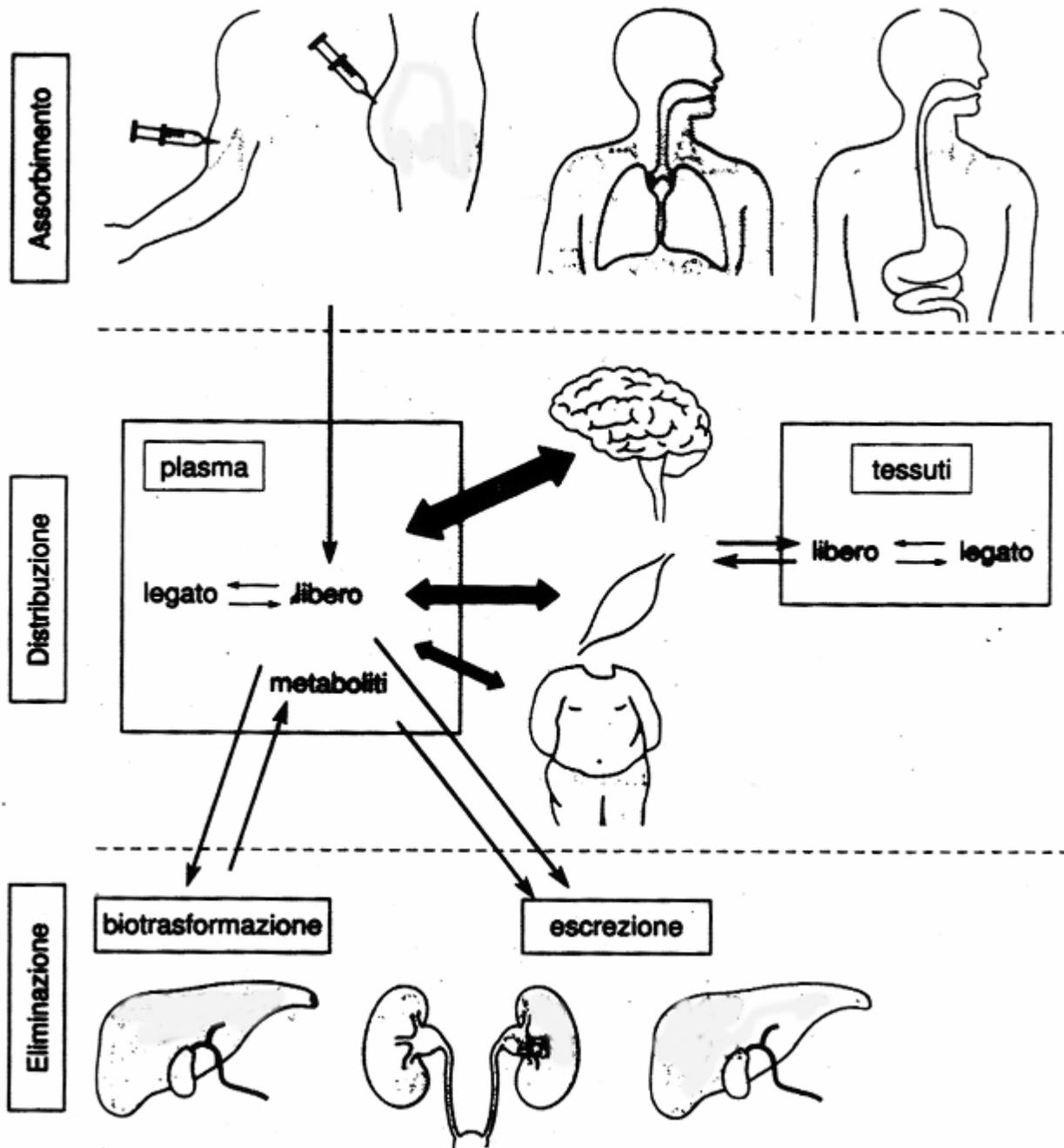


## Farmacocinetica

principi dell'ADME



# FARMACOCINETICA

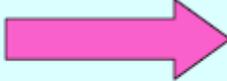


# Il percorso del farmaco nell'organismo

## ASSORBIMENTO: visione d'insieme

Alcuni farmaci funzionano al di fuori del corpo (creme e pomate, alcuni lassativi, decontaminanti etc.) ma la maggior parte devono:

- ❖ **Entrare in circolo:** via ENTERALE - orale, sublinguale, buccale, rettale - o PARENTERALE - sc, im, iv, it
- ❖ **Attraversare barriere lipidiche:** Parete intestinale, parete dei capillari, membrane cellulari, barriera emato-encefalica.

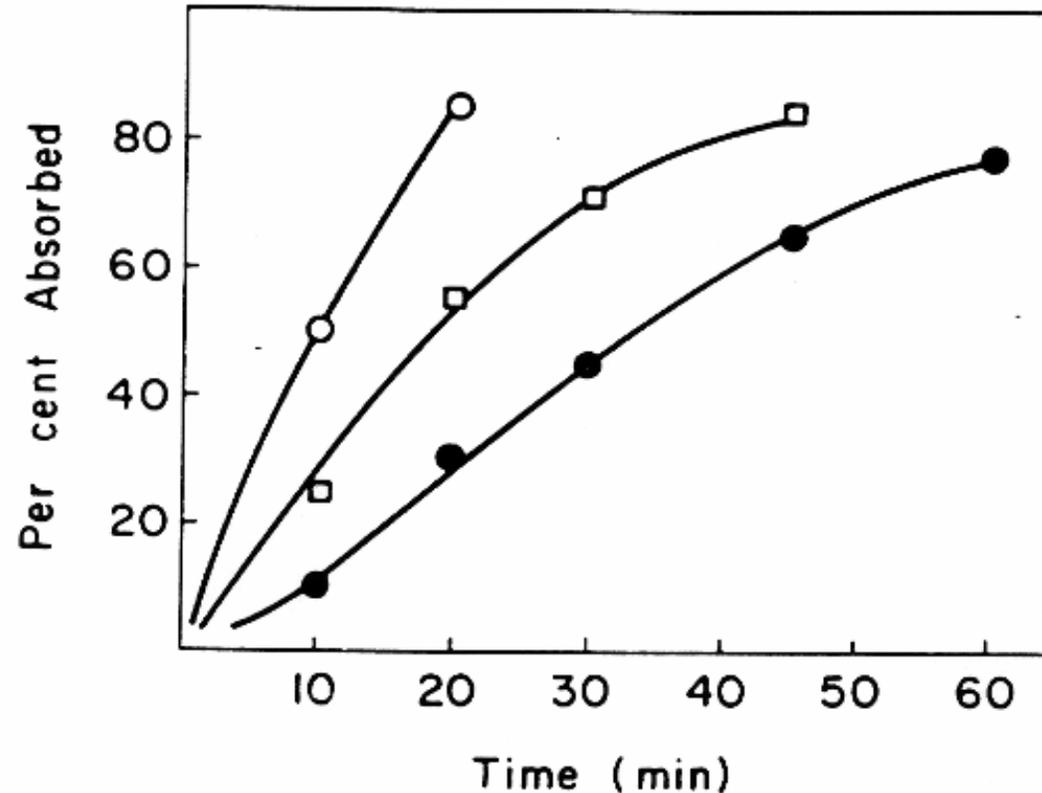
 Per arrivare all'interno del corpo e raggiungere target cellulari i farmaci debbono attraversare membrane biologiche. L'attraversamento avviene in genere per diffusione e l'energia è fornita dalla differente concentrazione delle molecole ai due lati della membrana.

# ASSORBIMENTO

L'entità e la velocità di assorbimento di un farmaco dipendono essenzialmente dalla:

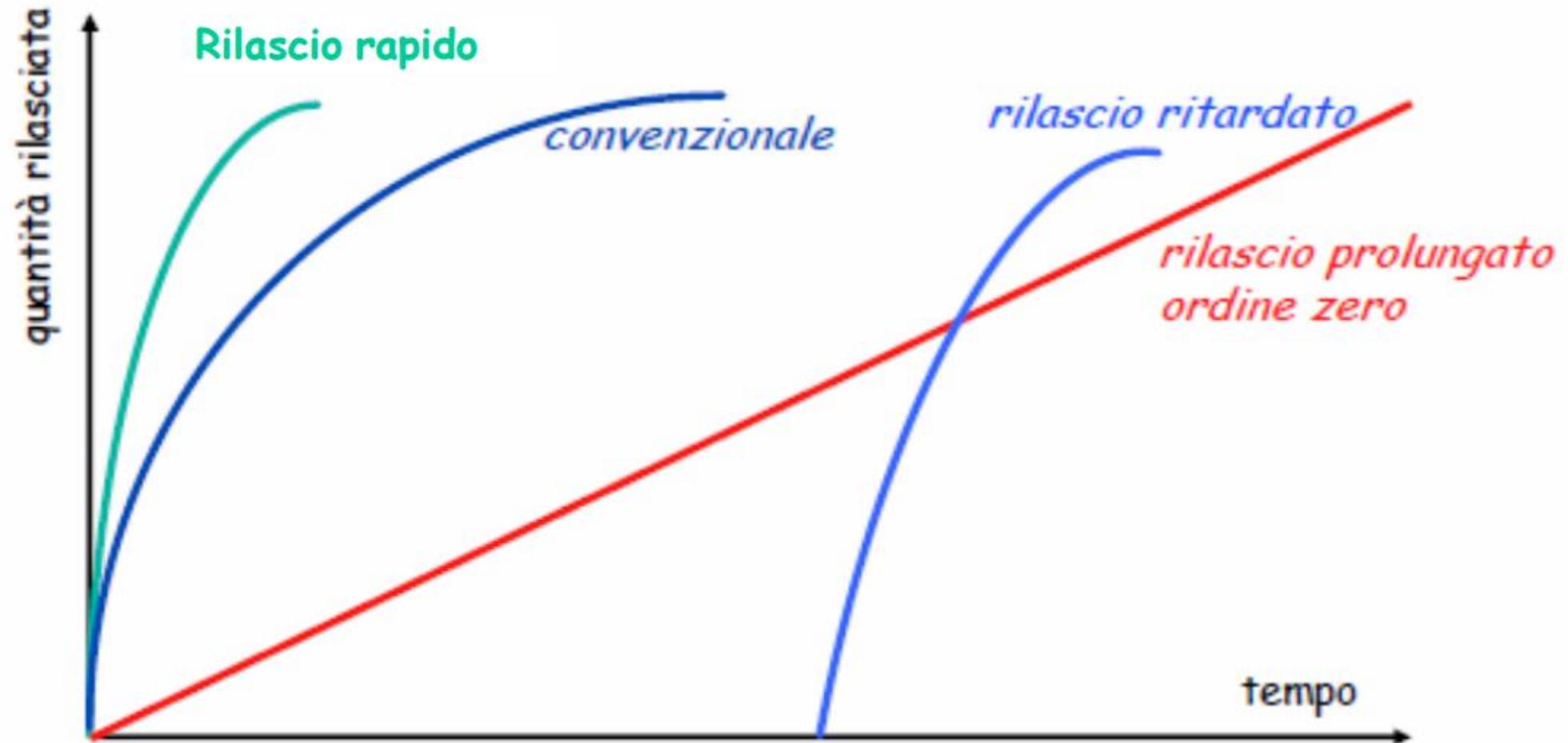
1. **Forma farmaceutica**
2. **Via di somministrazione**
3. Liposolubilità del farmaco
4. Per la via orale dal pH dell'ambiente e dalla costante di dissociazione del farmaco (pKa)

Per essere assorbito un farmaco deve essere in soluzione acquosa in prossimità dell'area di assorbimento e spesso la velocità di dissoluzione del farmaco è il passaggio limitante



**Fig. 4-4.** Absorption of aspirin after oral administration of a 650-mg dose in solution (○), in buffered tablets (□), or in regular tablets (●). (Data from Levy, G., Leonards, J.R., and Procknal, J.A.<sup>22</sup>)

# Rilascio del farmaco variabile in relazione alla formulazione farmaceutica



# *PRINCIPALI VIE DI SOMMINISTR AZIONE DEI FARMACI*

- Parenterali (al di fuori dell'apparato GE)
  1. Endovenosa
  2. Intramuscolo
  3. Sottocutanea
- Enterali (in cui si utilizza l'apparato GE)
  - 1. Orale
  - 2. Sublinguale e oro-mucosale
  - 3. Rettale

# *TIPI DI SOLVENTI DEI FARMACI*

Sono i solventi utilizzati per preparare soluzioni, emulsioni, sospensioni ecc..

La scelta del solvente dipende dalla via di somministrazione :

- a) parenterale: il criterio guida per la scelta del solvente è la tollerabilità. Il solvente più comune è l'acqua, ma a volte sono preferibili altri solventi iniettabili;
- b) orale: il criterio guida è generalmente il sapore;
- c) topica: i criteri guida possono essere le caratteristiche di odore e colore oltre ad una buona tollerabilità verso la pelle.

# *TIPI DI SOLVENTI DEI FARMACI*

La scelta del solvente dipende dalla natura del farmaco

comporta essenzialmente questioni di compatibilità. Il solvente dovrebbe essere inerte rispetto al principio attivo, ma ciò non è sempre possibile. L'acqua stessa, può essere reattiva (idrolisi, addizioni, ecc.) ed in questo caso può essere opportuno ricorrere all'uso di liofilizzati;

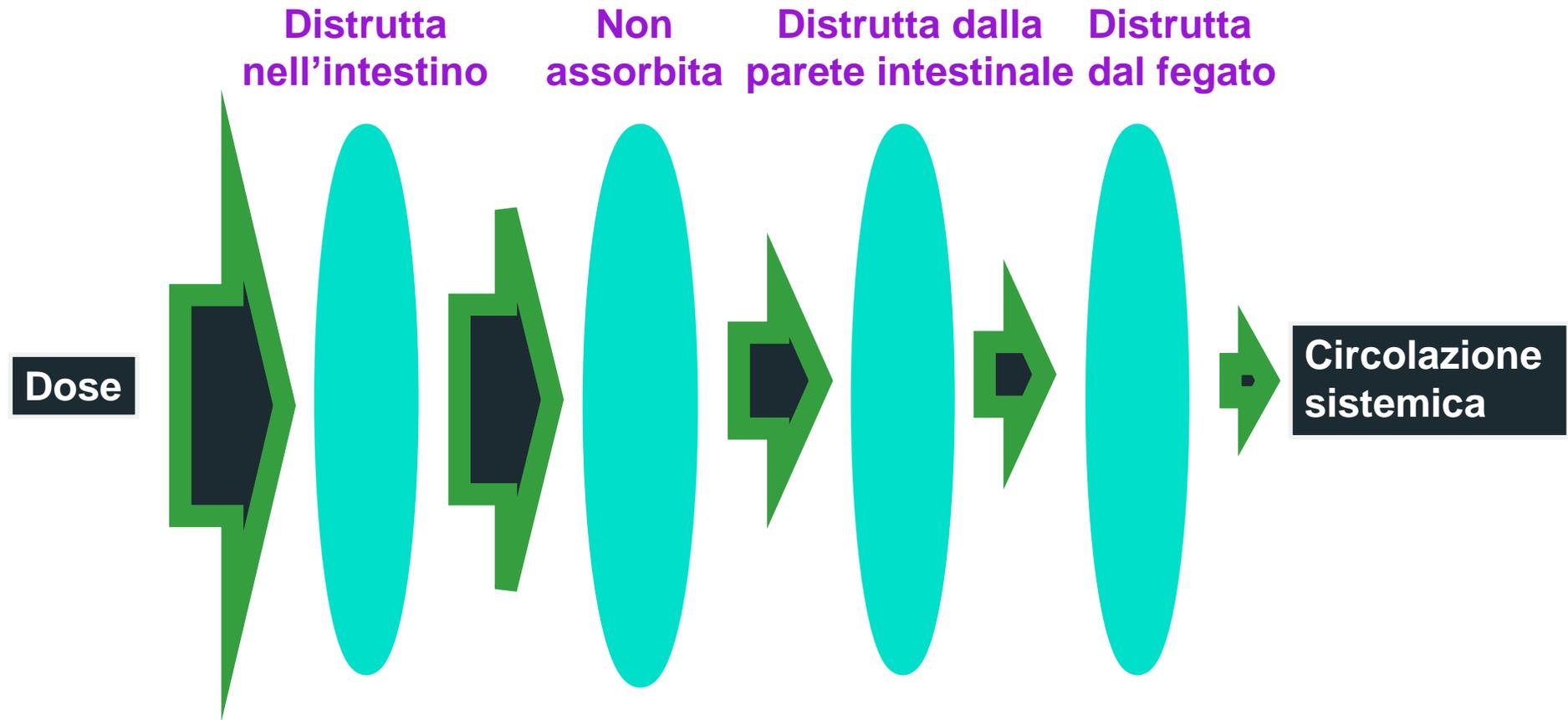
- effetti particolari: le preparazioni iniettabili oleose presentano un assorbimento ritardato rispetto a quelle acquose e ciò può essere a volte desiderabile. I solventi generalmente più usati sono acqua, alcol, glicerina, polietilenglicoli, paraffine, oli vegetali.

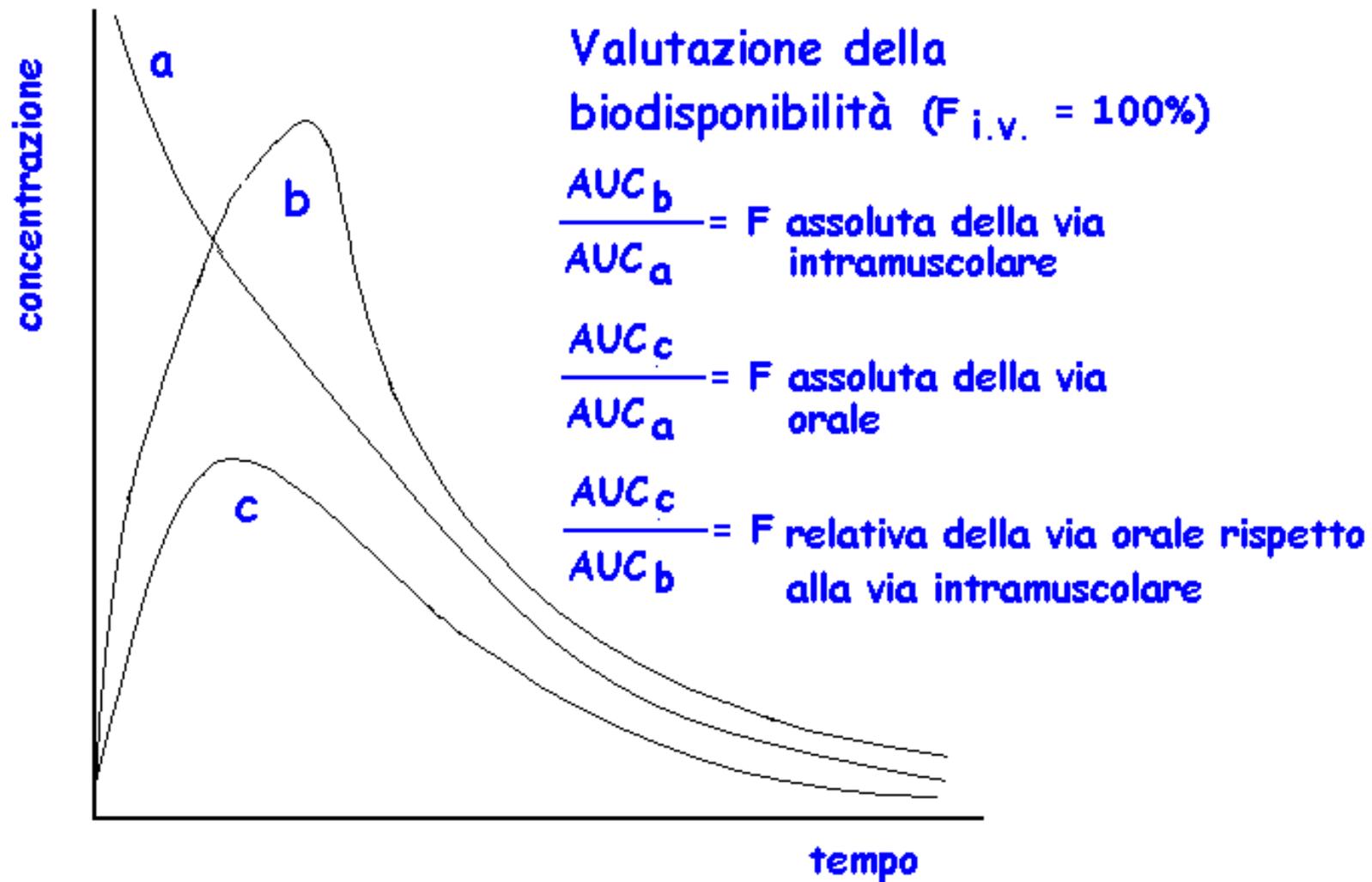
# *BIODISPONIBILITÀ*

Rappresenta la percentuale di farmaco che è reso disponibile all'organismo

- L'iniezione intravenosa del farmaco determina una biodisponibilità del 100%
- Nelle altre vie di somministrazione la biodisponibilità può essere inferiore al 100%

# *BIODISPONIBILITÀ*





Curve concentrazione-tempo di una identica dose dello stesso farmaco somministrato allo stesso paziente per via endovenosa (a), intramuscolare (b) e orale (c)

La **DISTRIBUZIONE** di un farmaco è  
l'insieme di eventi che determinano il  
trasferimento reversibile del farmaco dal  
sangue ai vari organi tra i quali il suo sito  
di azione

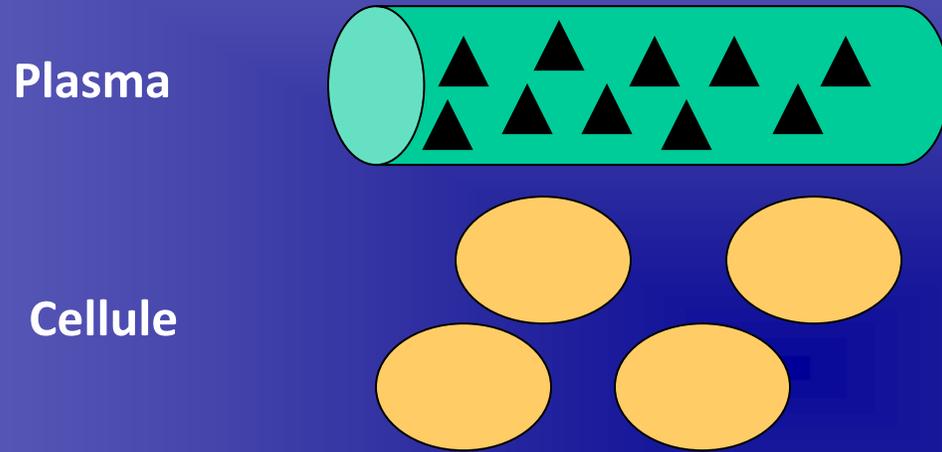
# DISTRIBUZIONE DEI FARMACI NELL'ORGANISMO

Il processo di distribuzione di un farmaco dal sangue ai diversi compartimenti dell'organismo è influenzato da diversi fattori:

- Caratteristiche chimico-fisiche del farmaco (in particolare la sua liposolubilità)
- Vascolarizzazione degli organi (un farmaco raggiunge più velocemente gli organi maggiormente perfusi dal sangue, quali cuore, encefalo, fegato e rene, ricevono il farmaco)
- Percentuale di farmaco legato alle proteine plasmatiche
- Presenza di particolari strutture anatomico/funzionali (barriera placentare, barriera emato-encefalica)

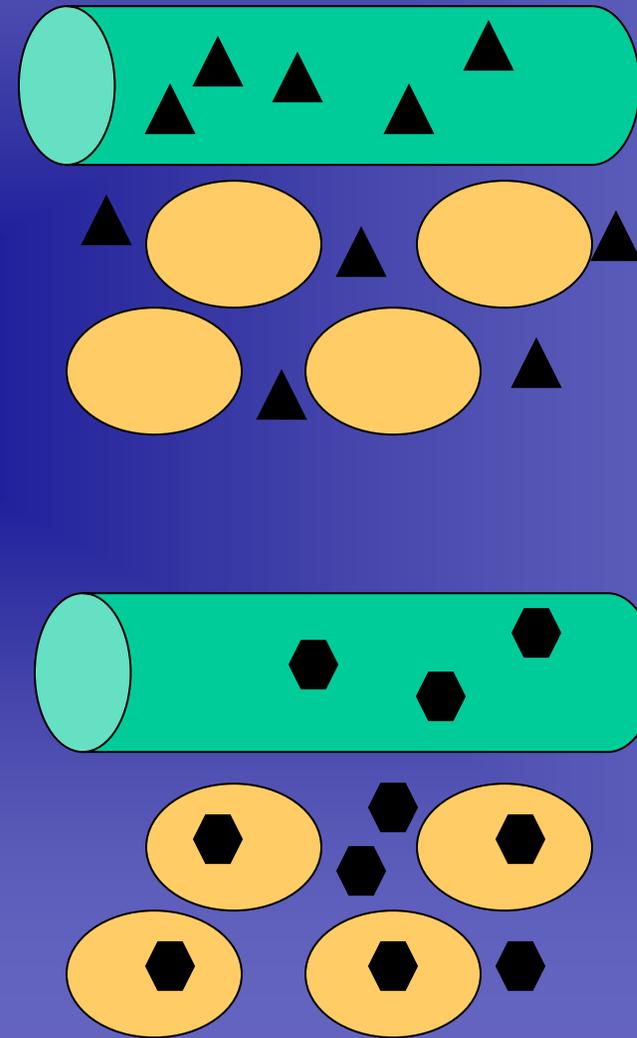
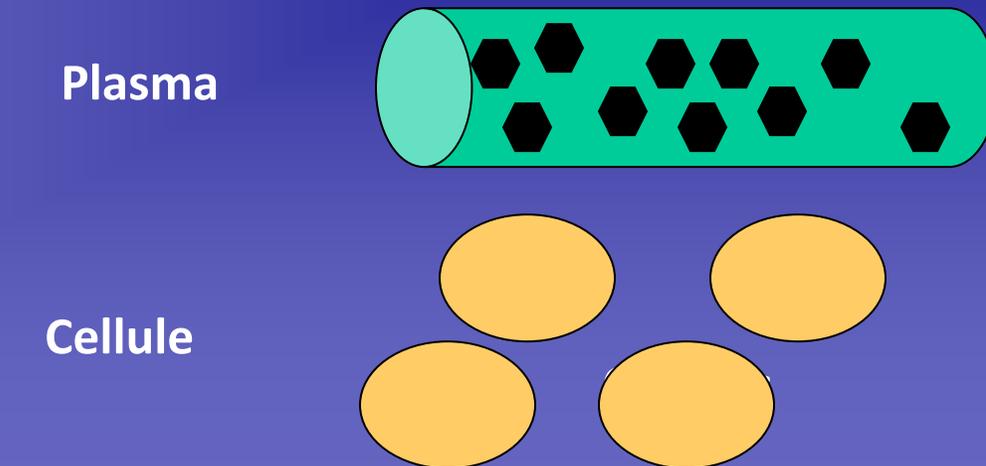
# L'influenza della liposolubilità sulla distribuzione del farmaco

Alla somministrazione  
Farmaco idrosolubile



All'equilibrio

Farmaco liposolubile



# ESCREZIONE DEI FARMACI

- La principale via di escrezione dei farmaci (e dei loro metaboliti) è il RENE
- Altre vie di escrezione possono essere la VIA RESPIRATORIA, ad esempio per i farmaci gassosi o la VIA BILIARE (escrezione con le feci)
- I farmaci che vengono eliminati tramite la bile possono venire in parte riassorbiti a livello intestinale: si viene così a creare il cosiddetto CIRCOLO ENTERO-EPATICO
- Altra via di escrezione dei farmaci è rappresentata dal LATTE MATERNO. Questo fatto deve essere tenuto in considerazione quando si prescrivono farmaci a madri che allattano, per i possibili rischi di tossicità a cui si può esporre il neonato

# Rapporti e proporzioni

Il **rapporto** indica una relazione fra due numeri

$3 : 4$  oppure  $3 / 4$

(si legge 3 sta a 4)

La **proporzione** è un'uguaglianza fra due rapporti di eguale valore.

$3 : 4 = 6 : 8$  (oppure  $3 / 4 = 6 / 8$ )

(si legge 3 sta a 4 come 6 sta ad 8)

Un mese

Gennaio: 31 giorni  
Febbraio: 28 giorni  
Marzo: 31 giorni  
Aprile: 30 giorni  
Maggio: 31 giorni  
Giugno: 30 giorni  
Luglio: 31 giorni  
Agosto: 31 giorni  
Settembre: 30 giorni  
Ottobre: 31 giorni  
Novembre: 30 giorni  
Dicembre: 31 giorni

Un

- Proporzioni: le unita' di misura
- $\text{mg} : \text{g} = \text{mg} : \text{g}$
- $\text{mg} : \text{mg} = \text{cpr} : \text{cpr}$

Le unità di misura all'interno di una proporzione devono essere omogenee a due a due.

- $1 \text{ cpr} : 125 \text{ mg} = 3 \text{ cpr} : X \text{ mg}$

# *SISTEMA METRICO DECIMALE*

## MISURE DI CAPACITÀ

- Ettolitro 1 hl = 100 l
- Decalitro 1 decl = 10 l
- **LITRO 1 l**
- Decilitro 0,1 l
- Centilitro 1 cl = 0,01 l
- **Millilitro 1 ml = 0,001 l**
- Microlitro 1  $\mu$ l = 0,001 ml

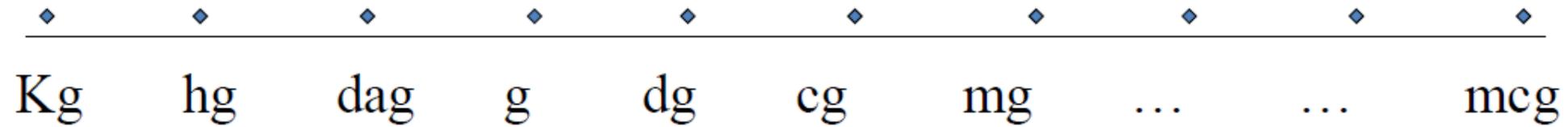
## MISURE DI PESO

- Chilogrammo 1 kg = 1000g
- Ettogrammo 1 hg = 100 g
- Decagrammo 1 dag = 10 g
- **GRAMMO 1 gr**
- Decigrammo 1 dg = 0,1 g
- Centigrammo 1 cg = 0,01 g
- **Milligrammo 1 mg = 0,001 g**
- ...
- Microgrammo 1 mcg (= 1  $\mu$ g) =  $\gamma$  = 0,000001 g
- Nano = 0,000000001 g
- Picogrammo = 0,000000000001 g

Le misure di capacità(ml) vanno utilizzate oltre che per i liquidi anche per indicare il contenuto di un **tubetto di crema, gel o unguento.**



# Ancora un esempio ...



Da una misura più grande mi  
sposto verso dx aggiungendo tanti  
0 quanti sono i posti tra le 2 unità  
di misura:

$$1 \text{ kg} = 1000 \text{ g}$$

$$1 \text{ gr} = 1000 \text{ mg}$$

$$1 \text{ mg} = 1000 \text{ mcg}$$

Da una misura più piccola mi  
sposto verso sn aggiungendo tanti  
0 quanti sono i posti tra le 2 unità  
di misura:

$$1 \text{ g} = 0,001 \text{ kg}$$

$$1 \text{ mg} = 0,001 \text{ g}$$

$$1 \text{ mcg} = 0,001 \text{ mcg}$$



## *CALCOLO DELLA DOSE DI UN FARMACO CON LE PROPORZIONI*

Prescrizione medica: 1 g di antibiotico per os

- Disponibilità del farmaco: capsule da 500 mg
- Quante capsule dovrò somministrare al paziente?

# DILUIZIONI



Quando le dosi sono molto piccole e non sono disponibili nelle confezioni in commercio alla concentrazione desiderata, se la preparazione è allo stato liquido occorre diluire il farmaco.

- Diluire = diminuire la concentrazione della soluzione.
- Si diluisce aggiungendo un'opportuna quantità di solvente

# *ESEMPI*

- Baytril al 5%

Dose 1 mg/kg

Peso paziente 40 kg.....quanti ml?

- Madre a 150 ppb

Arrivare ad avere una soluzione a 10 ppb ed un'altra a 100ppt

# Calcolo della velocità di infusione di una soluzione (1)

La velocità di infusione di una soluzione si esprime normalmente in:

- ml/ora
- gtc/min

**Gocciolatore standard  
(foro emissione Ø 3mm)  
1 ml  $\approx$  20 gtc**

Esempio: 15 ml/ora,

$$\frac{15 * 20 \text{ gtc}}{60 \text{ min}} = 5 \text{ gtc/min}$$

Esempio: 30 gtc/min,

$$\frac{30 \text{ gtc} * 60 \text{ min}}{1 \text{ min} * 20 \text{ gtc}} = 90 \text{ ml/ora}$$



- 1. Fare attenzione a porre in modo corretto tra loro tutti i termini della proporzione
- 2. Le unità di misura devono essere omogenee tra loro (esempio:  $g/g = cpr/cpr$ )
- 3. Porre sempre accanto a ciascun termine della proporzione la relativa unità di misura
- 4. Fare lo stesso con il risultato ottenuto!

Esempio:

Devo somministrare 80 ug/g di un farmaco ad un bambino. Sono disponibili solo le confezioni da adulto dove 1 fl=2ml=400 ug/g di farmaco. Come potrò procedere?

- Diluisco la fiala da 2 ml con 8 ml SF.
- Ottengo una soluzione più diluita (400 ug in 10 ml)
- Imposto la proporzione:
- $400\text{mcg}:10\text{ml}=80\text{mcg}:X\text{ml}$
- $X=2\text{ml}$