

Principi generali di farmacologia

Salvatore Salomone, Giuseppe Clementi[†], Matilde Amico-Roxas

DEFINIZIONI DI FARMACO, MEDICAMENTO E VELENO

Il farmaco, o **principio attivo**, è una sostanza in grado di indurre, attraverso le sue proprietà chimiche o fisico-chimiche, variazioni funzionali nell'organismo. Viene definito **medicamento** quando, a dosi opportune, determina variazioni utili in senso terapeutico, profilattico o diagnostico, mentre si comporta come **tossico** o **veleno** quando causa variazioni dannose per l'organismo. Nella maggior parte dei casi, il medicamento può divenire tossico se impiegato a dosi elevate o in particolari condizioni fisiopatologiche (vedi Capp. 5 e 6).

ORIGINE DEI FARMACI

Numerosi principi attivi provengono da fonti naturali (vegetali, animali, microrganismi, minerali), altri si ottengono attraverso modificazioni di molecole naturali (semisintesi) o per sintesi chimica o, più recentemente, attraverso procedure biotecnologiche, come la tecnica del DNA-ricombinante (rDNA) (Tab. 1.1).

Alcuni farmaci, anche di sintesi, sono del tutto identici a sostanze endogene (ormoni, neurotrasmettitori, vitamine, fattori di crescita ecc.) e, pertanto, seguono nell'organismo lo stesso destino. Altri, più numerosi, sono invece del tutto estranei e sono detti **xenobiotici** (dal greco *xenòs*, "straniero"); la loro presenza stimola nell'organismo l'attivazione di sistemi enzimatici differenti da quelli impegnati nella biotrasformazione delle sostanze endogene (vedi Cap. 2) e i metaboliti che ne derivano hanno di frequente proprietà tossiche diverse o più marcate rispetto alla molecola originaria (per es. azione neurotossica, cancerogena, allergizzante ecc.) (vedi Cap. 6).

NATURA DEI FARMACI

I farmaci possiedono proprietà fisiche (peso molecolare, punto di fusione ecc.), fisico-chimiche (idrofilia, lipofilia, viscosità, osmolarità ecc.) e chimiche, attraverso le quali agiscono nell'organismo interferendo sulle sue proprietà biochimiche e biofisiche.

La natura del farmaco condiziona la via di somministrazione, i processi farmacocinetici (assorbimento,

Tabella 1.1 Esempi di farmaci e della loro origine

Origine	Farmaci o classi di farmaci
Naturale	<ul style="list-style-type: none"> • Dal regno vegetale: atropina, scopolamina, morfina, digossina • Dal regno animale: cortisolo, adrenalina • Da microrganismi: penicillina-G, cefalosporina-C, eritromicina • Dal regno minerale: ossido di magnesio, solfato ferroso, selenio
Semisintesi	<ul style="list-style-type: none"> • Butilscopolamina, glucocorticoidi (prednisone, betametasona ecc.) • Penicilline (amoxicillina, ampicillina, piperacillina ecc.)
Sintesi chimica	<ul style="list-style-type: none"> • Spasmolitici atropinosimili, anestetici locali, antistaminici, antinfiammatori non steroidei, antipertensivi, antiaritmici, antiepilettici, antidepressivi, ansiolitici ecc.
Biotecnologia	<ul style="list-style-type: none"> • Anticorpi monoclonali, analoghi di ormoni peptidici (insulina, ormone somatotropo, paratormone, eritropoietina, incretine), fattori della coagulazione, trombolitici, interferoni, citochine ecc.

distribuzione, metabolismo, eliminazione) e la capacità di interagire con il bersaglio biologico.

La maggior parte dei farmaci di origine naturale, sintetica o semi-sintetica ha massa molecolare inferiore a 1.000 dalton (*small molecule*); dimensioni maggiori ne riducono la capacità di movimento dal sito di introduzione a quello d'azione e, nel caso di massa molecolare molto alta, è richiesta la somministrazione diretta nel compartimento vascolare.

I farmaci di origine biotecnologica sono per lo più proteine, con massa molecolare considerevole, che necessitano della somministrazione sottocutanea o endovenosa.

I farmaci sono perlopiù acidi o basi deboli. Per questa caratteristica, possono trovarsi, nei liquidi dell'organismo, in forma ionizzata (idrosolubile) o non ionizzata (liposolubile) in funzione del pH dell'ambiente biologico e del pK_a (costante di dissociazione) della molecola. Il grado di ionizzazione influenza il coefficiente di ripartizione lipidi/acqua e, di conseguenza, la capacità di diffondere attraverso le membrane biologiche e di distribuirsi nei compartimenti corporei a diverso pH (vedi Cap. 2).

MEDICINALI E LORO FORME FARMACEUTICHE

Si definisce medicinale qualunque farmaco preparato in forma farmaceutica idonea alla via di somministrazione (orale, rettale, inalatoria, parenterale ecc.) prescelta ai fini del trattamento (Tab. 1.2).

La forma farmaceutica contiene il principio attivo (o associazione di principi attivi) in dose prestabilita e diversi componenti privi di attività, solidi (eccipienti) o liquidi (veicoli), destinati a conferire al prodotto finito un determinato stato fisico (forma, consistenza, volume), una migliore stabilità e caratteristiche orga-

nolettiche (odore, sapore) o proprietà particolari (per es. rilascio controllato) in grado di favorire l'accettabilità da parte del paziente e quindi il rispetto del regime terapeutico (compliance).

La forma farmaceutica e le modalità di fabbricazione adottate condizionano la **biodisponibilità** del farmaco nell'organismo, cioè l'entità del suo assorbimento dopo la somministrazione e, di conseguenza, l'efficacia terapeutica. In base alla preparazione, si distinguono diverse categorie di medicinali: galenici, prodotti magistrali, specialità e generici.

Galenici Sono preparati dall'industria farmaceutica secondo il Formulario Nazionale della Farmacopea Ufficiale (FU) e commercializzati con il nome della corrispondente monografia, seguito dal nome dell'azienda titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC). Rientrano in questa categoria le soluzioni infusionali (fisiologica, glucosata ecc.), preparati di glicerolo (per es. supposte di glicerina), antisettici (per es. acqua ossigenata, tintura di iodio) e numerose formulazioni di principi attivi (atropina, adrenalina, codeina, morfina ecc.).

Prodotti magistrali Sono allestiti estemporaneamente dal farmacista dietro specifica prescrizione del medico (*magister*) destinata a un singolo paziente. Tali prodotti possono contenere formulazioni di sostanze iscritte nella FU o presenti in specialità medicinali autorizzate in Italia o in altri Paesi dell'UE.

Specialità medicinali Rappresentano la stragrande maggioranza dei farmaci. Si differenziano dai galenici perché costituiti da molecole originali, frutto della ricerca farmaceutica e, come tali, coperte da un brevetto che ne garantisce l'esclusività della commercializzazione. Il brevetto, della durata di 20 anni (eccezionalmente estensibile fino a 25 anni), esclude la

Tabella 1.2 Principali forme farmaceutiche

Preparati per via orale	<ul style="list-style-type: none"> • Solidi: compresse, capsule, cachet, polveri e granulati in bustine, compresse e capsule gastroresistenti, compresse a cessione controllata • Liquidi: gocce, sciroppi, flaconi soluzione monodose per os
Preparati per vie parenterali	<ul style="list-style-type: none"> • Soluzioni iniettabili
Preparati particolari per vie sistemiche diverse dalla via orale e parenterale	<ul style="list-style-type: none"> • Compresse sublinguali • Spray nasali • Cerotti transdermici • Clismi, supposte
Preparati per uso topico	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatologici: creme, pomate, gel, tinture, soluzioni, polveri • Odontostomatologici: collutori gengivari, dentifrici medicati • Oftalmici: colliri, bagni oculari, pomate e dischi oftalmici • Otorinolaringoiatrici: gocce auricolari, gocce e spray nasali, aerosol, spray per uso orofaringeo

possibilità che, durante questo periodo, una specialità possa essere “copiata” e posta in vendita da altri senza autorizzazione dell’azienda proprietaria.

La specialità, nelle diverse forme brevettate, è introdotta in commercio con un nome di fantasia protetto da un marchio di proprietà o registrazione (®), seguito, oltre che dal nome del titolare dell’AIC, dalla denominazione comune internazionale (DCI) del principio attivo, o nome generico, raccomandato dall’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (Tab. 1.3).

La conoscenza della DCI è molto importante nella pratica clinica perché permette al medico e al personale infermieristico l’identificazione del principio attivo contenuto nel medicinale. Ciò, oltre ad assicurare il più corretto impiego del farmaco, consente di evitare, in corso di terapia, la somministrazione di altri medicinali contenenti lo stesso principio attivo (rischio di effetti tossici cumulativi) o principi attivi diversi che possono interferire negativamente con questo (rischio di interazioni farmacocinetiche o farmacologiche, vedi Cap. 5).

Farmaci generici Sono prodotti “copia” di specialità non più protette da brevetto. Alla scadenza della tutela brevettuale, infatti, un farmaco diviene “generico” (cioè di non-proprietà) e può essere prodotto e commercializzato da altre aziende, purché abbia la stessa dose e forma farmaceutica della specialità originale e la stessa indicazione terapeutica.

L’AIC del generico è concessa dal Ministero della Salute sulla base di una documentazione che ne attesti, attraverso studi specifici su volontari sani, la bioequivalenza con il prodotto di riferimento, cioè un uguale profilo di concentrazione plasmatica/tempo (vedi Cap. 2).

Poiché, per definizione, i medicinali bioequivalenti hanno la stessa biodisponibilità, e conseguentemente la stessa efficacia terapeutica, essi sono del tutto intercambiabili con le corrispondenti specialità, dalle quali differiscono esclusivamente per l’assenza di un marchio (nome di fantasia), sostituito dalla sola denominazione comune (DCI), seguita dal nome del titolare dell’AIC. Rispetto alle specialità, i generici hanno un prezzo

più basso in quanto non gravati dai costi di ricerca, notevolmente elevati, dei farmaci innovatori. Ciò, a parità di efficacia, li rende interessanti sia per lo Stato (farmaci di fascia A, rimborsabili), sia per il cittadino (farmaci di fascia C, non rimborsabili).

LO SVILUPPO DI NUOVI MEDICAMENTI

Lo sviluppo di un nuovo farmaco deriva da una complessa e lunga attività di ricerca, molto onerosa sotto il profilo economico. Dalla sintesi di una nuova sostanza, infatti, fino all’introduzione sul mercato come medicamento trascorrono circa 10 anni.

La ricerca farmaceutica prende origine dalla realizzazione di un numero elevato di molecole, sulla base di un unico prototipo di partenza, per le quali, seguendo il principio del rapporto struttura/azione, è ipotizzata una determinata attività terapeutica. Tali sostanze vengono sottoposte a uno screening preliminare, attraverso una serie di prove standardizzate, in vitro (su cellule e tessuti) e in vivo (su animali di laboratorio), necessarie per verificarne le caratteristiche farmacologiche e per individuare quelle meglio rispondenti alle finalità ipotizzate. Le molecole così selezionate costituiscono, a loro volta, il punto di partenza per la sintesi di analoghi di struttura da sottoporre allo stesso tipo di screening, per arrivare, infine, alla selezione della molecola con le migliori caratteristiche (chimico-fisiche, farmacodinamiche, tossicologiche ecc.) da avviare a tutta una serie di **studi preclinici e clinici**, necessari per l’ottenimento dell’AIC e per ulteriori accertamenti post-marketing (Fig. 1.1).

Studi preclinici

La sperimentazione preclinica comprende estese **indagini farmacologiche, farmacocinetiche e tossicologiche** finalizzate alla valutazione dell’efficacia, del comportamento nell’organismo e degli effetti collaterali o tossici della nuova molecola prima che essa sia valutata sull’uomo (Tab. 1.4). Sulla base di questi studi, esegui-

Tabella 1.3 Esempi di specialità medicinali e nomenclatura del principio attivo

Esempi di specialità	DCI	Nome chimico	Classe terapeutica
Aulin, Ledoren, Mesulid e molte altre	Nimesulide	4-nitro-2-fenossimetan-sulfonamide	Antinfiammatori non steroidei (FANS)
Amplital, Ibimicyl, Pentrexyl	Ampicillina sodica	Sale sodico dell’acido 2S, 5R,6R-6[(R)-2-amino-2-fenilacetamido]-3,3-dimetil-7-oxo-4-thia-1-aza-biciclo [3.2.0]eptano-2-carbossilico	Antibiotici

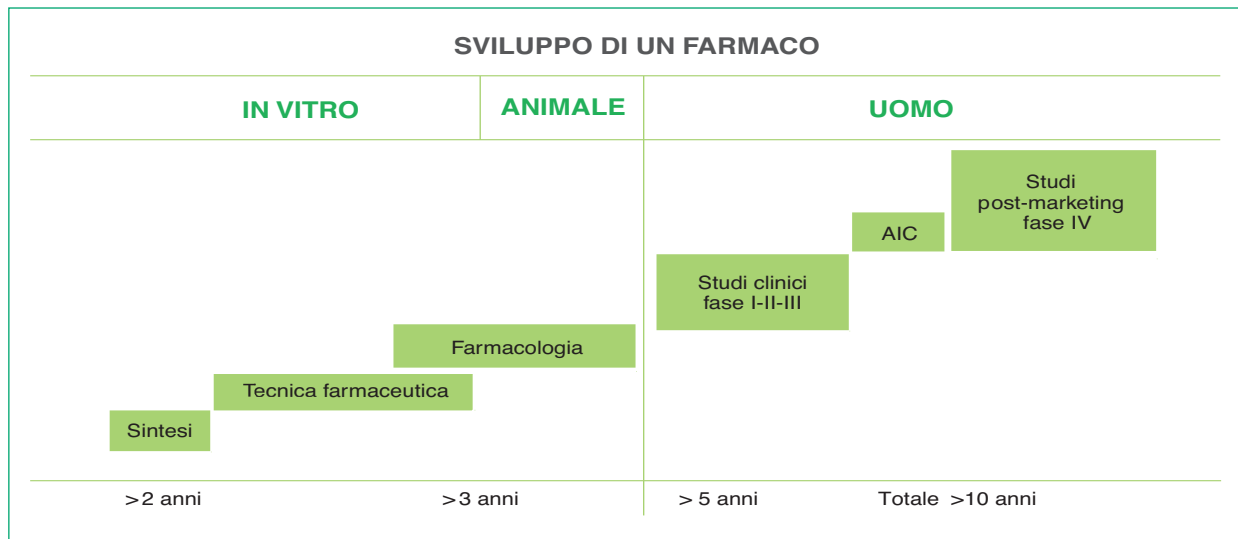


Figura 1.1 Andamento cronologico dello sviluppo di un nuovo medicamento. AIC = autorizzazione all'immissione in commercio.

ti su animali di laboratorio secondo specifici standard operativi di qualità (Good Laboratory Practice, GLP), se la molecola si dimostra terapeuticamente promettente e con un **rapporto rischio/beneficio** favorevole, potrà essere autorizzata per la sperimentazione clinica.

Studi clinici

Le indagini sull'uomo sono regolate da norme di legge che ne disciplinano la conduzione secondo precise linee guida internazionali (Good Clinical Practice, GCP) e nel rispetto delle raccomandazioni etiche contenute nella dichiarazione di Helsinki. La sperimentazione clinica comprende quattro fasi, di cui tre (fasi I, II e III) destinate alla definizione delle indica-

zioni e della posologia e alla dimostrazione dell'efficacia e della tollerabilità, necessarie per l'ottenimento dell'autorizzazione al commercio del farmaco (**studi pre-marketing**), e una (fase IV) successiva alla commercializzazione (**studi post-marketing e farmacovigilanza**) (Tab. 1.5).

Il protocollo sperimentale di ogni studio clinico è sottoposto al vaglio di un apposito **Comitato Etico** (CE) della struttura ospedaliera, che deve esprimersi sulla validità etica e scientifica e sulla fattibilità nell'ambito del reparto che ne ha fatto richiesta.

In questo contesto, a seguito del DM del 18 marzo 1998, i CE hanno assunto in Italia il ruolo vicariante del Ministero della Salute nella rigorosa verifica della sicurezza dei farmaci sperimentali, attraverso l'attento

Tabella 1.4 Studi preclinici su un nuovo farmaco

Farmacodinamica	Determinazione del meccanismo d'azione, dell'effetto principale e degli effetti secondari; determinazione dell'efficacia terapeutica in modelli animali (preclinici) di malattia
Farmacocinetica	Caratterizzazione dei processi farmacocinetici (assorbimento, distribuzione, metabolismo, escrezione) del principio attivo e della biodisponibilità alle diverse vie di somministrazione
Tossicità acuta	Valutazione della tossicità per singola somministrazione e determinazione delle dosi letali (DL50) e dell'indice terapeutico (IT) (vedi Cap. 3)
Tossicità per somministrazioni ripetute a breve e a lungo termine	Determinazione degli effetti tossici nel tempo, a vari livelli di dose, per una determinata via di somministrazione
Effetti sulla fertilità, embriotossicità e teratogenesi	Determinazione degli effetti sulla gametogenesi, sull'accoppiamento e sulla fecondazione; determinazione degli effetti sull'andamento della gravidanza e sullo sviluppo del feto
Tossicità neonatale	Determinazione dei rischi durante la lattazione, degli effetti sullo sviluppo post-natale e dei possibili rischi sulla seconda generazione
Mutagenesi e cancerogenesi	Individuazione di effetti sul patrimonio genetico (dalle mutazioni puntiformi fino alle mutazioni cromosomiche) e/o di effetti promoventi la proliferazione cellulare incontrollata

Tabella 1.5 Fasi dello studio clinico di un nuovo farmaco

Fasi	Tipo di studi
I	<p>Primi studi sulla nuova molecola</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valutazione preliminare, in volontari sani, dell'effetto principale e degli effetti secondari del farmaco, nonché della tollerabilità • Definizione delle caratteristiche farmacocinetiche (assorbimento, biodisponibilità, eliminazione)
II	<p>Studi clinici pilota (inizio della ricerca clinica controllata)</p> <p>Valutazione dell'efficacia e della sicurezza, a breve termine, in un numero limitato di pazienti volontari (200-300), affetti da una condizione clinica per la quale il farmaco è proposto, al fine di definire l'esatto dosaggio e lo schema terapeutico necessari per la pianificazione degli studi più estesi</p>
III	<p>Studi clinici allargati (studi multicentrici pre-marketing)</p> <p>Condotti su un numero rilevante (qualche migliaio) di pazienti volontari selezionati, al fine di definire l'efficacia del farmaco, la tollerabilità e il rapporto rischio/beneficio a breve e lungo termine, in confronto a un altro medicinale già in commercio per la stessa indicazione o a un placebo (nel caso in cui non esista una terapia standard per quella malattia, oppure se il nuovo farmaco è previsto in aggiunta alla terapia standard)</p>
IV	<p>Studi clinici post-marketing (studi osservazionali, il farmaco cioè viene prescritto secondo le modalità previste alla registrazione, indipendentemente dalle finalità dello studio)</p> <p>Studi multicentrici condotti su molte migliaia di pazienti al fine di:</p> <ul style="list-style-type: none"> • approfondire il profilo di efficacia e tollerabilità del farmaco (studi di farmacovigilanza) • studiare le possibili interazioni con altri farmaci assunti per patologie concomitanti • valutare gli effetti del trattamento sulla qualità della vita • valutare le ricadute economiche del trattamento rispetto ad altre terapie standard (studi di farmacoeconomia)

esame della documentazione farmaco-tossicologica e dei vari aspetti del protocollo di ricerca.

Un altro fondamentale compito dei CE consiste nell'accertamento dell'esistenza di un'adeguata copertura assicurativa per i soggetti da arruolare e della corretta informazione fornita per l'ottenimento del consenso dei soggetti arruolati (**consenso informato scritto**).

La sicurezza d'impiego di un farmaco, dopo la commercializzazione, oltre che attraverso studi specifici di fase IV, è attentamente sorvegliata nel corso di tutta la sua vita e implica la raccolta delle segnalazioni, provenienti dalla classe sanitaria, di tutte le reazioni avverse provocate. Questa attività, chiamata **farmacovigilanza**, è trattata in dettaglio nel Capitolo 6.

CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI (ATC)

Nella stesura dell'Informatore Farmaceutico e dei Prontuari Terapeutici (nazionali, regionali e delle singole aziende ospedaliere) è adottato un sistema di classificazione alfa-numerico, raccomandato dall'OMS e universalmente definito **ATC**, o classificazione **anatomica, terapeutica, chimica**. Il sistema base divide i farmaci in 14 gruppi "Anatomici" contraddistinti da una lettera dell'alfabeto (1° livello) (Tab. 1.6).

Ogni gruppo è suddiviso in sottogruppi "Terapeutici", contraddistinti da un numero di due cifre (2° li-

Tabella 1.6 Gruppi anatomici dei farmaci in ordine di codice ATC

Gruppo anatomico principale (1° livello)

A	Apparato gastrointestinale e metabolismo
B	Sangue e organi ematopoietici
C	Sistema cardiovascolare
D	Dermatologici
G	Sistema genitourinario e ormoni sessuali
H	Preparati ormonali sistemici
J	Antimicrobici generali per uso sistemico
L	Farmaci antineoplastici e immunomodulatori
M	Sistema muscoloscheletrico
N	Sistema nervoso
P	Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti
R	Sistema respiratorio
S	Organi di senso
V	Vari

Esempio di classificazione a 5 livelli del diazepam:

ATC = N05BA01

N	Sistema nervoso
N05	Psicolettici
N05B	Ansiolitici
N05BA	Derivati benzodiazepinici
N05BA01	Diazepam

vello) e da una lettera dell'alfabeto (3° livello). Questi ultimi, a loro volta, comprendono sottogruppi "Chimici", contraddistinti da una lettera dell'alfabeto (4° livello) e un numero di due cifre (5° livello).