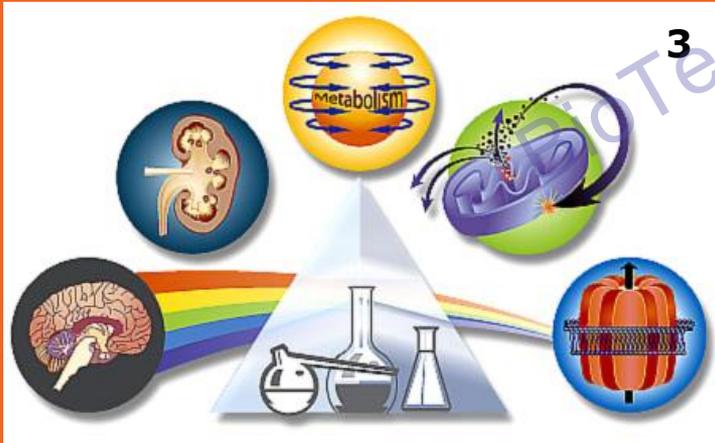


Farmacologia



Definizioni, farmacocinetica, farmacodinamica

Indice



Introduzione

Cos'è un medicinale?

A cosa serve un medicinale? prevenire, curare, guarire, diagnosticare

Da che cosa è composto un medicinale?

Esistono solo medicinali industriali?

Distribuzione al pubblico

Farmacocinetica: assorbimento, biodisponibilità, distribuzione, metabolismo, escrezione, schema finale

I grafici per capire meglio

Farmacodinamica

Photo credits

INTRODUZIONE

BioTecnologieSanitarie.it

Introduzione

Che cos'è la **farmacologia**?

Una branca della biologia che studia i **farmaci** e le reazioni indotte dai farmaci nei sistemi viventi alla luce delle leggi che li regolano.

Alla farmacologia sono legate la tossicologia, l'anatomia, la fisiologia, la patologia, la chimica, la matematica



Introduzione

Farmaco (dal greco PHARMAKON - φάρμακον) significa pianta curativa, veleno, droga. ...

Ma prima di tutto è corretto questo termine? spesso viene usato al suo posto medicinale e anche prodotto medicinale.

In effetti in tutte le direttive comunitarie si parla di medicinale e quindi d'ora in poi, come raccomanda anche il nostro Ministero della Salute, useremo il termine **medicinale**.

COS'È UN MEDICINALE?

BioTechnology Sanitarie.it

Cos'è un medicinale?

Un **medicinale** è una sostanza o un'associazione di sostanze organiche o inorganiche, naturali o sintetiche, in grado di indurre modificazioni in un sistema vivente attraverso un'azione chimica, fisica o chimico-fisica. Può avere un'azione di profilassi o curativa delle malattie umane.

Può essere applicato sull'uomo o somministrato all'uomo per ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche o per stabilire una diagnosi medica.

Cos'è un medicinale?

In altre parole un medicinale serve essenzialmente per:

- prevenire
- curare
- guarire
- diagnosticare

Facciamo qualche esempio.



A COSA SERVE UN MEDICINALE?

BioTecnologieSanitarie.it

Prevenire

Cominciamo con la **prevenzione** che è un campo molto complesso perché riguarda molti settori, dalle malattie infettive a quelle croniche. Tanto per citarne solo alcune.

La profilassi delle malattie infettive fa venire in mente le vaccinazioni (immunoprofilassi) e il nome di **Edward Jenner** (nell'immagine di lato).

5



Prevenire

Nel 1796 Jenner arrivò alla conclusione che le mungitrici di vacche da latte se contraevano il vaiolo, allora una vera e propria emergenza, sviluppavano una forma lieve e non mortale. Il fatto era che anche le mucche si ammalavano di vaiolo ma la forma bovina non era certo grave come quella umana. Pensò allora di inoculare ad un bambino di 8 anni il materiale prelevato da una pustola di una mucca malata. Il suo atto di coraggio lo premiò. La malattia non si sviluppò.

Prevenire

Quasi un secolo più tardi **Pasteur** usò midollo spinale di conigli infettati con la rabbia e bacilli di antrace manipolati al calore per creare l'immunità nei soggetti trattati.

La strada verso la produzione dei vaccini era tracciata.

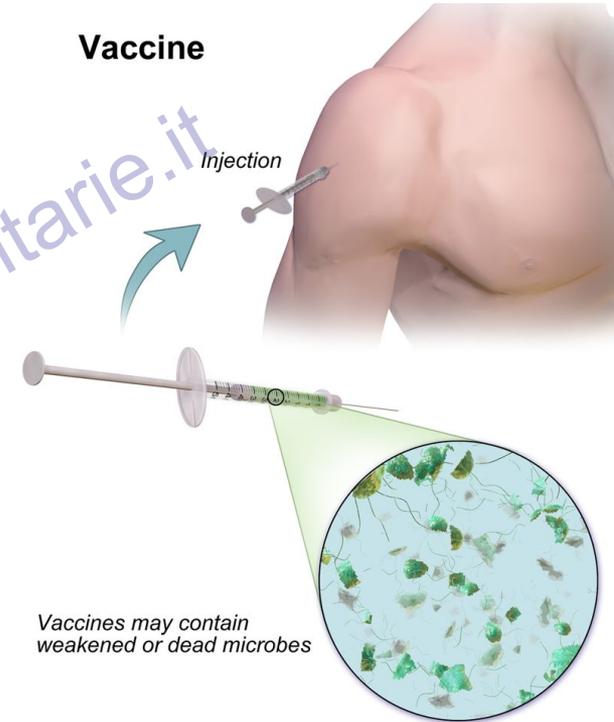


6

19 dicembre 1885 - A Jean Baptiste Jupille, morso due giorni prima da un cane rabbioso, viene inoculato uno dei primi vaccini attenuati della storia

Prevenire

Un vaccino è un preparato che può contenere germi patogeni attenuati o morti. Viene inoculato (nello schema di lato nel muscolo deltoide) per attivare la memoria immunologica del sistema immunitario.



Prevenire

Successivi “incontri” con lo stesso patogeno trovano l’organismo già preparato e combattivo. La malattia infettiva non si svilupperà.

Questa pratica è essenziale per la protezione individuale ma anche per la comunità.



Vaccinazione contro la rosolia
Brazile - 2008

Prevenire

Attualmente molti vaccini contro microrganismi patogeni vengono prodotti con processi biotecnologici.

Si è calcolato che i vaccini prevengano più di due milioni e mezzo di morti ogni anno.

Per concludere va ricordato che ormai non si parla più solo di vaccini contro le malattie infettive.

La nuova frontiera è rappresentata da vaccini anti-tumoral*i* e tollerogenici (verso le malattie autoimmuni).

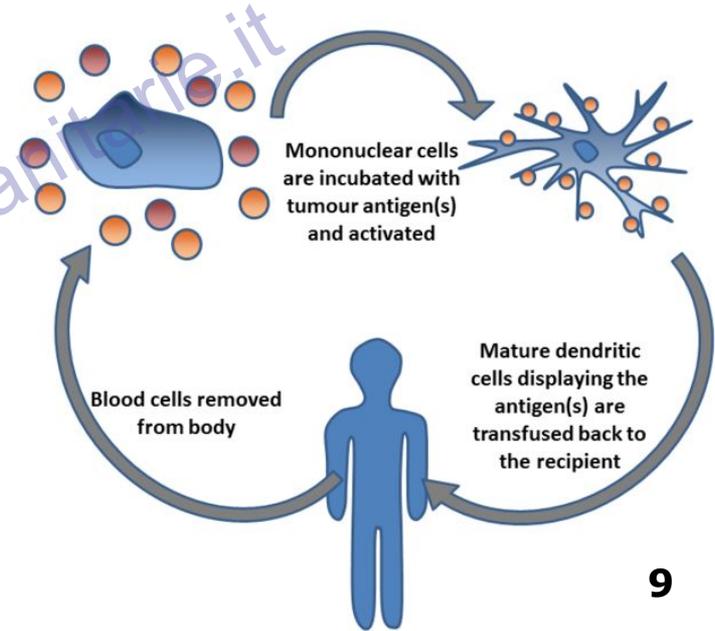
Prevenire

Ma vaccini sono prodotti anche come immunoterapici per diverse forme di [cancro](#). Il concetto è sempre quello che è stato appena spiegato ma in questo caso non sono utilizzati a scopo profilattico ma per la terapia. A riprova di quanto a volte sia molto tenue il confine tra un uso ed un altro. Basti pensare a:

- ★ vaccini a cellule intere (si prelevano cellule autologhe dal paziente, in genere durante un intervento chirurgico, o allogeniche da un altro individuo; si modificano in laboratorio e si introducono di nuovo nel soggetto)

Prevenire

- ★ vaccini ad antigeni (non sono individuali perché si producono verso antigeni che caratterizzano un tipo di cancro)
- ★ vaccini a cellule dendritiche (in pratica un vaccino a cellule intere che si ottiene a partire da cellule del sangue del paziente)



Prevenire

Proseguiamo con altri esempi di medicinali incrociandoli con la prevenzione primaria, secondaria e terziaria.

Ci sono molecole curative per certe patologie ma anche ad azione preventiva per altre.

Un esempio vale per tutti: gli antipertensivi. Vengono prescritti alle persone che soffrono di ipertensione arteriosa. Curarne i sintomi però significa anche fare prevenzione contro l'infarto, l'ictus e tutte le altre conseguenze della pressione alta.

Prevenire

La mortalità per queste malattie è calata all'incirca del 30% mano a mano che si diffondeva la prescrizione di:

- *diuretici*
- *farmaci attivi sul sistema nervoso autonomo* come i **beta-bloccanti** che agiscono antagonizzando gli effetti di adrenalina e noradrenalina nei recettori β -adrenergici;
- *vasodilatatori*
- *calcio-antagonisti* che inibiscono l'attivazione del canale ionico per il calcio a livello della muscolatura liscia delle arteriole;
- *inibitori del sistema renina-angiotensina* come gli **ACE-inibitori**

Curare

Vediamo ora qualche esempio di medicina con il compito di **curare**. Il primo che viene in mente è sicuramente l'insulina. L'insulina è un ormone prodotto dal pancreas che ha il compito, insieme principalmente al glucagone, di tenere sotto controllo la concentrazione plasmatica del glucosio. La carenza di produzione di insulina (insulino-deficienza) e/o la resistenza opposta dagli organi bersaglio del glucosio all'insulina stessa (insulino-resistenza) fanno sviluppare il diabete mellito di tipo 2.

Curare

Il diabete di tipo 1 è invece una malattia autoimmune. Il sistema immunitario del soggetto riconosce come antigeni le cellule β del pancreas che producono insulina, le distrugge nel tempo e arriva ad azzerare, così, l'insulina circolante. Il risultato è che il paziente deve assumere ogni giorno questo ormone.

Nel caso del diabete di tipo 2 prima di arrivare all'insulina si affronta la terapia con altri farmaci.

Non esistono medicine che facciano guarire i diabetici.

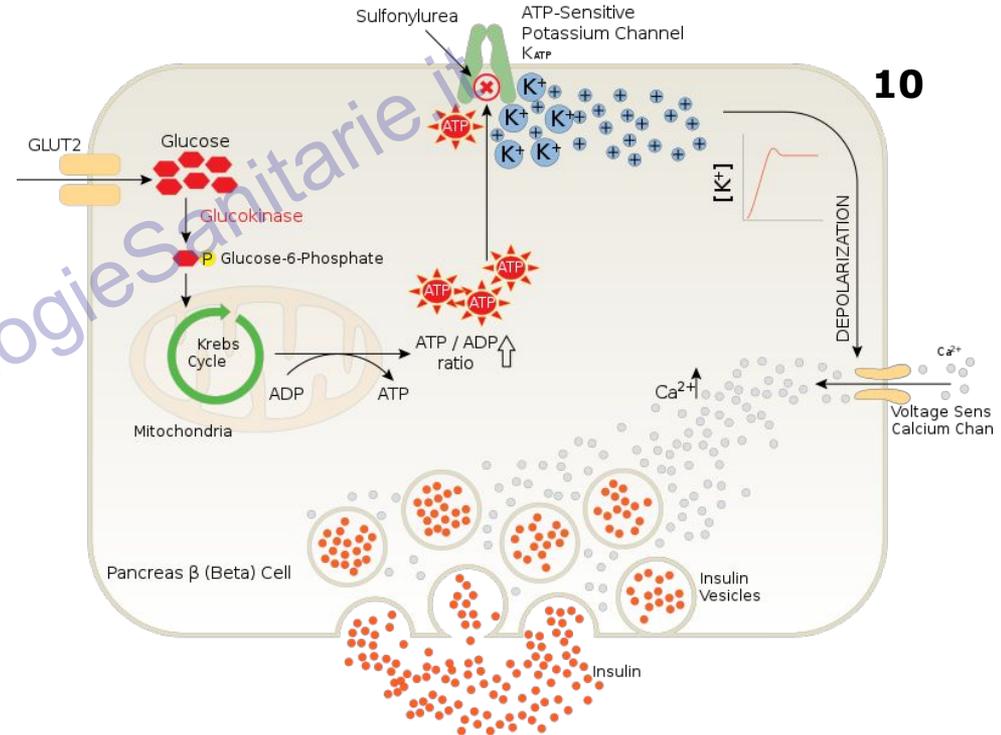
Curare

Ma si può scegliere ormai tra una vasta serie di farmaci studiati e prodotti per numerose necessità e che tengono sotto controllo il glucosio plasmatico.

Ci sono farmaci ottimali per gli obesi (biguanidi) e i non obesi (sulfoniluree). Molecole che lavorano essenzialmente sulle cellule epatiche come i biguanidi piuttosto che su quelle pancreatiche. Medicine di nuova generazione che agiscono inibendo l'attività dell'enzima alfa-glucosidasi (che trasforma il glicogeno in glucosio); di conseguenza, si riduce l'assorbimento del glucosio intestinale.

Curare

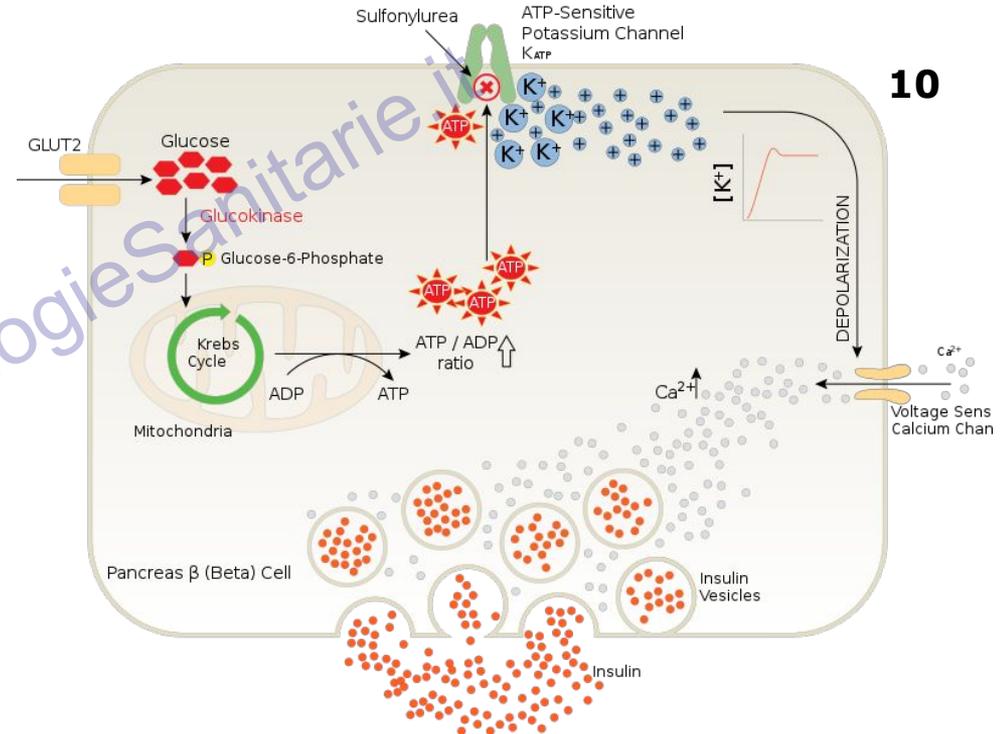
Meccanismo d'azione delle sulfoniluree. Queste molecole si legano ai recettori associati ai canali del potassio sensibili all'ATP, bloccandoli, e favorendo così la depolarizzazione della membrana cellulare. La depolarizzazione attiva l'ingresso di ioni calcio che a loro volta lavorano sulle vescicole che contengono insulina facendola rilasciare all'esterno delle cellule β in maggiore quantità.



Curare

Meccanismo d'azione delle sulfoniluree. Nello stesso tempo questa catena di reazioni mobilita glucosio all'interno della cellula che è necessario per la produzione di ATP.

Alcuni studi hanno anche evidenziato altri effetti di questo medicinale. La diminuzione della produzione di glucosio nel fegato e la diminuzione della lipolisi.



Curare

E poi, ovviamente, c'è l'insulina. Prima di estrarla dal pancreas di un cane ci sono voluti molti sforzi. Era l'inizio del XX secolo.

Insulin Delivery Devices



Insulin syringe



Insulin pen



Jet injector



Insulin pump

11

Curare

Per molti decenni ai diabetici è stata somministrata insulina estratta dagli animali, bovini e suini. Facile immaginare i problemi causati dall'utilizzo di un ormone non umano.

Tutto si è risolto con la tecnologia del DNA ricombinante. Dagli anni '80 viene prodotta l'insulina grazie all'aiuto di batteri e lieviti che in enormi bioreattori, dopo essere stati ingegnerizzati per trasferimento del gene umano che codifica per questo ormone, riescono a produrla in quantità.

Curare

Non tutte le medicine curano malattie gravi come il diabete o il cancro. Di estrema attualità per esempio in questi ultimi tempi sono gli antiacidi. Lo stile di vita che spesso ci obbliga a mangiare fuori non aiuta certo il processo digestivo. Sempre più persone fanno ricorso a molecole come il bicarbonato di sodio, il carbonato di calcio, l'idrato di sodio o di alluminio ...



Curare

Gli antiacidi hanno il compito di tamponare momentaneamente l'acidità gastrica. Quando l'acido cloridrico raggiunge le terminazioni nervose della mucosa gastrointestinale un segnale di dolore raggiunge il SNC. La sensazione è quella del classico “bruciore di stomaco” che può essere il sintomo di reflusso gastroesofageo e più semplicemente di cattiva digestione. Un buon antiacido deve essere pensato in modo che la sua azione duri non meno di tre ore.

Curare

Inoltre non deve essere assorbito perché se la sua azione diventa sistemica, cioè interessa l'intero organismo, potrebbe andare ad alterare il pH del sangue con conseguenze serie.

Poi deve essere una base debole e quindi abbinare insieme la capacità di contrastare l'eccessiva acidità gastrica senza innalzare troppo il pH. In caso contrario si avrebbe la secrezione di acido cloridrico per compensare il repentino rialzo del pH. Infine non devono interferire con la normale motilità gastrointestinale; ce ne sono alcuni che provocano stipsi o diarrea.

Curare

Alla luce di quanto detto si può concludere che tra i tanti antiacidi bisogna saper scegliere. Il più conosciuto è sicuramente il *bicarbonato di sodio* ma non è neanche il migliore visto che ha una scarsa durata d'azione che costringe a ripetute assunzioni. Con conseguente rischio, per esempio, di aumento della pressione arteriosa.

L'*idrossido di alluminio* può provocare stipsi mentre quello di *magnesio* diarrea. Per compensare la situazione è stato ideato un prodotto che li contiene entrambi (MAALOX®)

Curare

Il termine MAALOX® è indicativo della composizione. MA sta per magnesio, AL per alluminio e OX per idrato.

Va anche sottolineato che gli antiacidi possono formare dei complessi nell'organismo che potrebbero avere conseguenze sulla biodisponibilità di altri farmaci.



Guarire

Guarire. La maggior parte delle medicine cura, cioè allevia i sintomi, ma non guarisce. In altre parole non rimuove la causa scatenante della malattia. Ci sono però dei farmaci ben noti a tutti che rientrano in questa categoria e che ultimamente stanno creando notevoli preoccupazioni in campo sanitario. Gli antibiotici.

Dobbiamo la loro scoperta ad **Alexander Fleming** e ancora prima ad un medico italiano, **Vincenzo Tiberio**.

Guarire

V. Tiberio (1869 - 1915) era un medico del Corpo Sanitario della Marina Militare che in seguito ai contatti presi in ambiente universitario si era appassionato di igiene. Da una sua osservazione riuscì a scoprire la presenza di sostanze ad azione battericida in una muffa presente nei pozzi dei suoi vicini di casa. Egli aveva notato che in occasione della rimozione di una muffa verde queste persone soffrivano di forme di enterite. Non poteva essere un caso.



Guarire

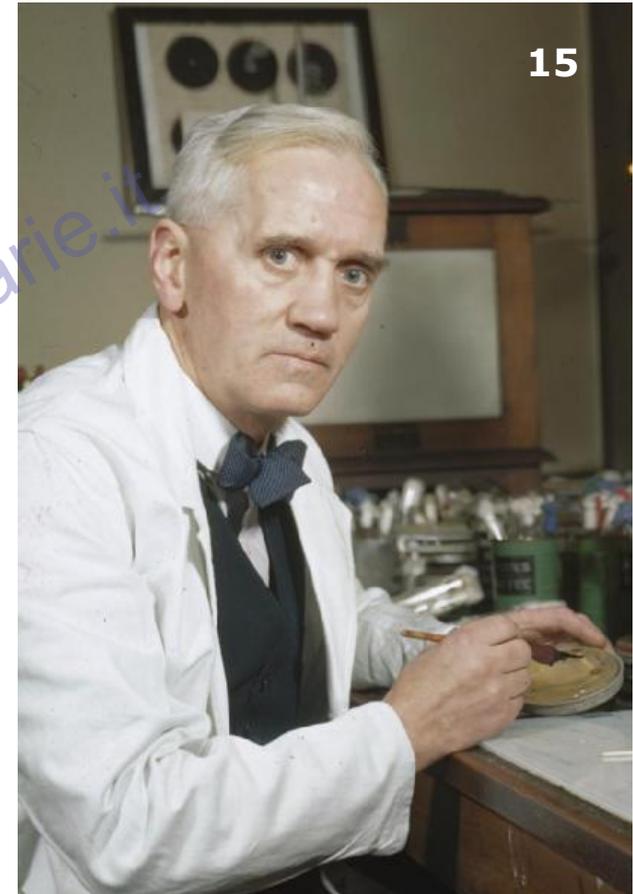
I suoi studi furono pubblicati nel 1895 ma subito dimenticati. Essere troppo precursori in alcuni campi non ha fatto quasi mai la fortuna dell'autore degli studi. Neanche Tiberio riuscì a sfuggire a questo destino. Eppure il livello delle sue ricerche molto acute e dettagliate e ben documentate sulla pagina di [Wikipedia](#) pongono il medico italiano molto più avanti rispetto a quanto scoperto, in modo del tutto fortuito, da Alexander Fleming nel 1928.

Guarire

[Alexander Fleming](#) (1881 - 1955), premio Nobel per la medicina nel 1945, fu un medico, biologo e farmacologo britannico.

Come già detto, egli scoprì la penicillina per un errore procedurale e non certo in seguito ad una ricerca mirata.

Ciononostante neanche lui ebbe fortuna all'inizio.



Guarire

Nei 35 anni trascorsi dalla pubblicazione del lavoro di Tiberio alla scoperta di Fleming molti altri studiosi furono protagonisti di tappe importanti nella ricerca su queste molecole con attività battericida. Ma il tutto comunque era episodico e legato ad interessi per lo più personali.

Fleming, che stava studiando ceppi batterici, si accorse un giorno che, in una delle tante piastre Petri contaminate da funghi, le colonie batteriche intorno non erano cresciute.

Guarire

Il principio attivo ottenuto dalla muffa si rilevò efficace contro stafilococchi e streptococchi, i bacilli del carbonchio e della difterite. Ma lo scienziato aveva un grosso problema: l'antibiotico era difficile da estrarre e le quantità scarse. Nella sua equipe di lavoro si faceva sentire l'assenza di un chimico.

In quel periodo le industrie farmaceutiche preferirono i sulfamidici, molto più produttivi.

Fleming dovette aspettare fino al 1942 quando somministrò ad un suo amico affetto da meningite la penicillina.

Guarire

La guarigione fu vissuta come un evento miracoloso e contribuì a riportare l'attenzione del mondo scientifico sulla molecola. Fu in quel periodo che avvenne un altro fatto miracoloso che non doveva mai più verificarsi: tutte le informazioni conosciute furono messe in comune tra le case farmaceutiche che unirono tutti i loro sforzi con l'obiettivo di produrre il farmaco. Si era anche in tempo di guerra e la cura delle ferite dei soldati al fronte stava diventando un problema sempre più serio.

Guarire

E oggi, a distanza di quasi un secolo, qual è la situazione degli antibiotici?

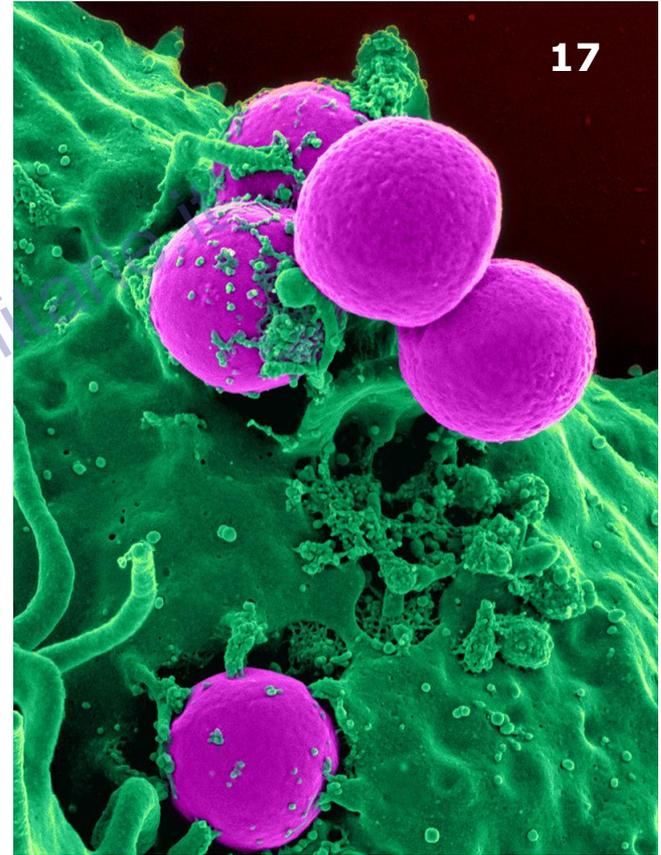
L'elenco delle molecole scoperte è lunghissimo ma altrettanto lungo l'elenco dei batteri che stanno manifestando forme di resistenza verso la maggior parte di esse.



Antibiogramma verso *S. aureus*

Guarire

Un esempio per tutti. La foto al microscopio elettronico mostra un neutrofilo che sta fagocitando alcuni esemplari di *Staphylococcus aureus* resistenti alla meticillina. I batteri sono noti con la sigla MRSA, cioè methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

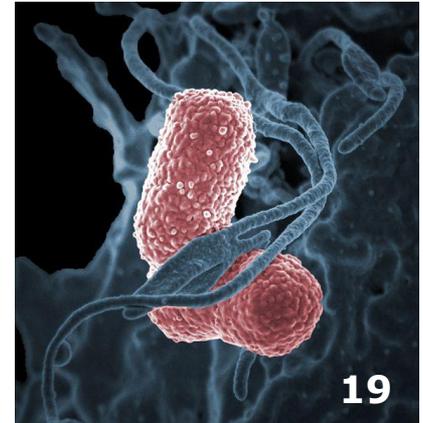


Guarire

Dalla fine del 2017 si parla del *superbatterio*. È del 16/11/2017 la notizia pubblicata da Adnkronos.

“Il suo nome è *Kpc, Klebsiella Pneumoniae Carbapenemasi-produttrice*, ed è un super batterio considerato un vero e proprio killer che, in oltre il 50% dei casi, è ormai diventato resistente ad ogni tipo di antibiotico, compresi i più potenti. “

Nelle foto esemplari di *K. pneumoniae*.



Diagnosticare

Diagnosticare.

A questa categoria appartengono quei farmaci che aiutano a evidenziare la condizione normale o patologica di un soggetto.

Possono essere mezzi di contrasto trasparenti, gassosi, che limitano l'assorbimento dei raggi x. Utilizzati per esempio nell'insufflazione del colon.

Diagnosticare

Diagnosticare.

Ma ci sono anche i mezzi di contrasto non trasparenti che, al contrario, presentando un elemento ad elevato numero atomico, fanno assorbire più intensamente i raggi x.

Il *solfato di bario* viene somministrato per via orale o rettale quando si debbano esplorare tratti dell'apparato gastroenterico.

Diagnosticare

Diagnosticare.

Non vanno dimenticati i mezzi di contrasto per la risonanza magnetica nucleare. Questa tecnica diagnostica permette di rilevare anche patologie caratterizzate da alterazioni della funzionalità della barriera emato-encefalica.

In genere si somministra il gadolinio, un lantanide che viene legato ad un agente chelante, l'acido dietilentriamino-pentacetico (DTPA), che diminuisce la tossicità.

All'elenco vanno aggiunti tutti i farmaci che stimolano la capacità funzionale degli organi (es. glucosio nelle prove da carico del diabete)

DA COSA È COMPOSTO UN MEDICINALE?

BioTecnologie e Farmaceutiche.it

Composizione

Ogni medicinale è composto dal principio attivo e dagli eccipienti. Il **principio attivo** è una sostanza (sintetica, semisintetica o naturale) dotata di attività biologica con

- ❖ effetto terapeutico (farmaco)
- ❖ effetto tossico (veleno)
- ❖ effetto benefico (probiotico, vitamine, integratori alimentari ...)



Filipendula ulmaria - Infiorescenza
Da questa pianta si ricavava l'acido acetilsalicilico (farmaco) prima che venisse prodotto per via sintetica dalla Bayer

Composizione

Eccipienti: con questo termine si intende qualsiasi composto che nella formulazione non sia il principio attivo.

- Assicurano la conservazione, la stabilità (*conservanti*).
- *Favoriscono la somministrazione e migliorano l'assorbimento.*
- Migliorano l'estetica (*coloranti*).
- Legano gli ingredienti tra di loro (*leganti*).
- Mascherano un cattivo gusto (*insaporitori e dolcificanti*).
- Impediscono che gli ingredienti si attacchino ai macchinari di produzione (*lubrificanti*).

Composizione

Tra i più comuni ricordiamo: il lattosio, il glucosio, il saccarosio, la mannite, il caolino (utilizzato nelle compresse), il talco (usato anche come additivo nei mangimi), il biossido di titanio (usato ad esempio nei filtri solari).



Biossido di titanio

**ESISTONO SOLO
MEDICINALI INDUSTRIALI?**

BioTech@IngegnerieSanitarie.it

M. galenici e industriali

Le medicine possono essere di origine **industriale** oppure preparate in farmacia (medicinali galenici). I **medicinali galenici** a loro volta possono essere distinti in:

- formule magistrali, se vengono preparati in base ad una prescrizione medica
- formule officinali



Parafarmacia

M. galenici e industriali

Le formule officinali possono essere preparate solamente se ci si attiene alle indicazioni della Farmacopea Europea oppure alla Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana (Farmacopea=codice farmaceutico per il controllo di qualità). Tali farmaci, da vendersi solo ai pazienti serviti dalla farmacia medesima, possono essere dispensati anche senza ricetta.

Il farmacista che prepara nel suo laboratorio tali medicine deve attenersi alle Norme di Buona Preparazione(N.B.P.) dei medicinali in farmacia e deve adeguarsi per i prezzi al Tariffario Nazionale dei Medicinali (T.N.).

M. galenici e industriali

Ai medicinali industriali e galenici bisogna aggiungere i **medicinali generici**. In pratica si tratta di farmaci per cui è scaduto il brevetto e non c'è un certificato protettivo complementare. Sono formati da uno o più principi attivi e sono indicati con la denominazione internazionale che fa riferimento al principio attivo oppure con il termine scientifico della molecola. Il tutto deve essere seguito dal nome del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

M. galenici e industriali

Il termine farmaci generici dovrebbe essere sostituito con **farmaci equivalenti** (legge n. 149 del 26 luglio 2005) perché la prima dizione si è rivelata particolarmente infelice. In Brasile (la foto si riferisce a questo Paese) e in Francia più del 20% dei farmaci sono generici.



M. galenici e industriali

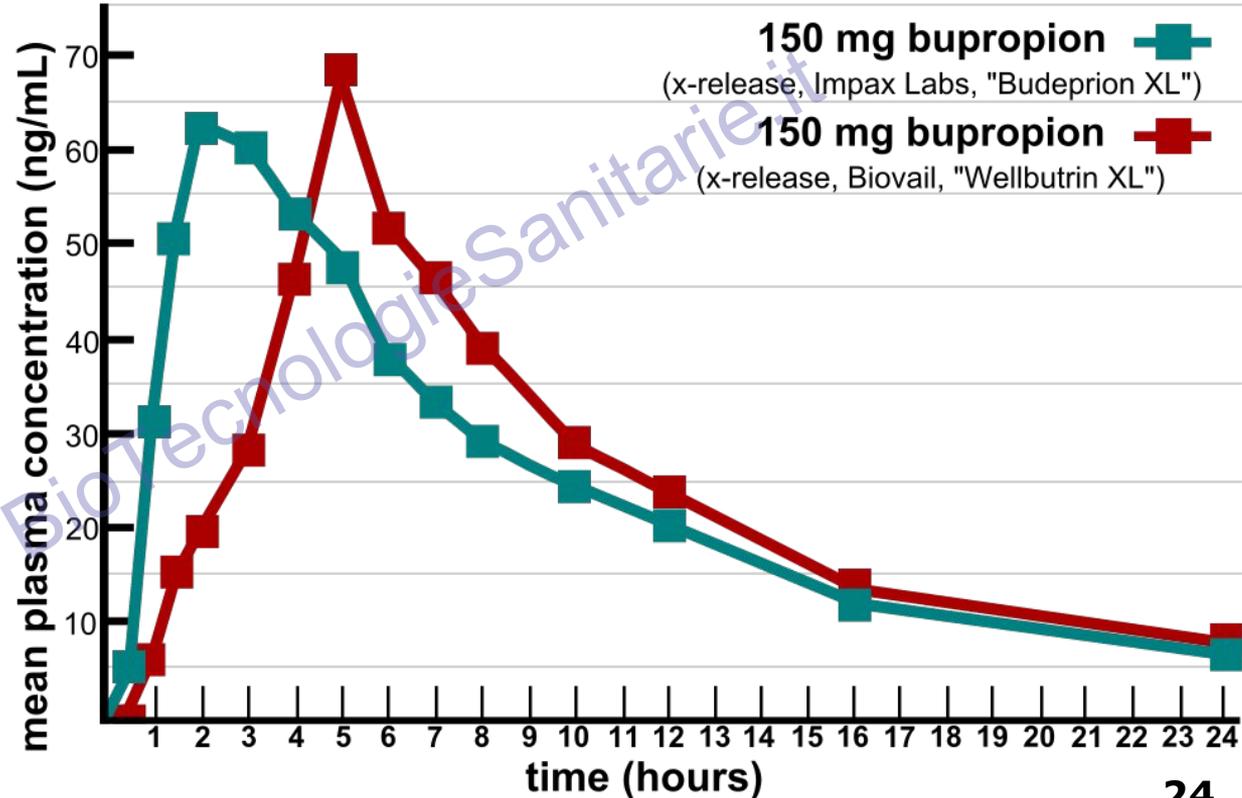
A proposito dei farmaci equivalenti vale la pena ricordare il termine **bioequivalenza**. Un farmaco generico è bioequivalente al farmaco di marca quando è in grado di rilasciare lo stesso principio attivo con analoga modalità, frequenza e concentrazione.

In pratica i due farmaci devono avere la stessa biodisponibilità.

La biodisponibilità viene trattata in modo specifico nella slide 64 a proposito della farmacocinetica. Qui basti sapere che si tratta della velocità con cui il principio attivo raggiunge l'organo bersaglio e della quantità effettiva rispetto alla dose somministrata con cui interagisce con i suoi recettori.

M. galenici e industriali

Confronto del profilo di bioequivalenza di 150 mg di bupropione a rilascio prolungato prodotto da Impax Laboratories per Teva e Biovail per GlaxoSmithKline. Il **bupropione** è un antidepressivo atipico Agisce inibendo la ricaptazione di dopamina e noradrenalina. Torneremo sul farmaco in altre sezioni della farmacologia.



DISTRIBUZIONE AL PUBBLICO

BioTecnologieSanitarie.it

Distribuzione al pubblico

In base a come si possono distribuire al pubblico le medicine vengono suddivise in tre categorie.

- Farmaci a prescrizione medica, da vendersi solo con prescrizione medica.
- Farmaci da banco, detti anche **OTC** (dall'inglese Over The Counter), da vendersi anche senza prescrizione medica; è lo stesso cliente con l'aiuto del farmacista o col medico specialista o di famiglia che li può scegliere. È l'unica categoria per cui, in Italia, è permessa la pubblicità su tutti i massmedia.

Distribuzione al pubblico

- Farmaci SOP (**Senza Obbligo di Prescrizione Medica**). Si tratta di un'altra categoria di medicinali, presente solo in Italia, per cui non è prevista la prescrizione medica ma non è consentita la pubblicità. Pertanto non possono neanche essere esposti. Possono essere venduti nelle farmacie e nelle parafarmacie su diretto consiglio del farmacista. Sono inseriti in questa categoria tutti quei medicinali che si possono assumere per disturbi lievi e passeggeri. Per esempio sono SOP tutti i farmaci galenici officinali.

FARMACOCINETICA

BioTechnology Sanitarie.it

Farmacocinetica

La **farmacocinetica** studia gli effetti che l'organismo esercita sul farmaco. Qualsiasi farmaco è un tossico e quindi questo argomento ricalca la tossicocinetica (trattata in tossicologia) sia pure con qualche precisazione in più. In pratica quindi la farmacocinetica si occupa di:

- assorbimento
- distribuzione
- metabolismo
- escrezione

Farmacocinetica

Chiaramente prima che si esplicino questi effetti è necessario che il farmaco venga somministrato.

La **somministrazione** può avvenire principalmente per 3 vie.

- ★ Enterale, cioè orale o sublinguale oppure rettale. In questo caso si usano compresse, capsule, sciroppi, supposte ...
- ★ Parenterale, iniezione che può essere sottocutanea, intramuscolare, endovenosa.
- ★ Topica, con un'applicazione sulla cute, sulle mucose, nell'occhio ...

Farmacocinetica

Assorbimento, ossia la diffusione del medicinale dalla sede di somministrazione alla circolazione sanguigna.

Intanto si deve tenere conto della velocità a cui avviene e della quantità di farmaco effettivamente coinvolto.

La via di somministrazione è quella che più influenza l'assorbimento ma ovviamente ci sono anche altri fattori importanti da prendere in considerazione.

Farmacocinetica

Assorbimento

Iniziamo col dire che ci sono fattori che dipendono dall'organismo e quindi anche dal paziente e fattori che, invece, dipendono dal farmaco.

Tra i primi prendiamo in considerazione per esempio l'estensione e lo spessore della superficie. L'area polmonare è monostratificata ma ampia; la cute è pluristratificata ma spesso la superficie di applicazione è ridotta.

Farmacocinetica

Assorbimento

Poi c'è da tenere in considerazione l'irrorazione dell'area di assorbimento ovvero il numero di capillari sanguigni presenti. Quanto è maggiore tanto più velocemente il farmaco può raggiungere il suo bersaglio.

Altro elemento è la temperatura.

Sulla cute, ad esempio, l'alta temperatura provoca vasodilatazione e quindi favorisce il processo di assorbimento. Ma ci sono dei medicinali che provocano vasocostrizione con l'intento di mantenere il principio attivo il più a lungo possibile nella sede di somministrazione (anestetici locali).

Farmacocinetica

Assorbimento

Inoltre bisogna valutare le caratteristiche del farmaco; cominciamo con il grado di liposolubilità. Quanto più una medicina è liposolubile, tanto più sarà facilitata nell'attraversare le membrane biologiche. È la caratteristica del farmaco che viene facilmente assorbito attraverso cute e mucose.

Viceversa, se la caratteristica è quella della idrosolubilità, tenderà a rimanere di più in ambiente acquoso e la penetrazione nelle cellule avverrà con meccanismi diversi (trasporto attivo, diffusione facilitata, endocitosi).

Farmacocinetica

Strettamente associato all'assorbimento c'è il concetto di **biodisponibilità**.

Prima ho accennato alla quota di farmaco effettivamente coinvolto. Si tratta proprio di questo.

Quale dose di principio attivo somministrato è in grado di raggiungere i recettori delle cellule bersaglio ed è quindi disponibile in modo veloce? la domanda vale anche per la dose in circolazione nel sangue.

Farmacocinetica

Biodisponibilità. La struttura del farmaco condiziona la sua biodisponibilità. Una *compressa* assunta per via orale ha a che fare, prima di raggiungere gli organi bersaglio, con i processi di digestione e di biotrasformazione nel fegato per cui può perdere il 90% delle sue caratteristiche funzionali. Rimarrebbe disponibile solo al 10%. Le *supposte* sono assorbite in modo imprevedibile dall'organismo e inoltre in modo diverso da individuo ad individuo. In più il principio attivo, considerato sempre xenobiotico, viene biotrasformato dal fegato. La sua biodisponibilità si riduce in questo caso al 50%.

Farmacocinetica

Biodisponibilità.

Le *iniezioni endovenose* garantiscono un assorbimento immediato mentre quelle *intramuscolari* richiedono più tempo (fino a 10 - 15 minuti).

In entrambi i casi i principi attivi sfuggono all'azione dell'apparato gastroenterico. Sembrerebbe una modalità da scegliere prioritariamente ma c'è da considerare che gli effetti collaterali previsti sono maggiori. Ci vorrebbe sempre la presenza del medico soprattutto in caso di somministrazioni endovenose.

Farmacocinetica

Biodisponibilità. Quindi bisogna studiare molto bene la formulazione del farmaco, le modalità di somministrazione e molti altri fattori per stabilire, al di là delle sue caratteristiche chimico-fisiche, ai fini della biodisponibilità:

- quali eccipienti unire al principio attivo;
- se è il caso che abbia un rilascio immediato o modificato;
- se deve essere somministrato a stomaco pieno o meno e se bisogna considerare la velocità di svuotamento dello stomaco;

Farmacocinetica

Biodisponibilità.

- se ha interferenze con altri farmaci;
- se c'è induzione/inibizione enzimatica da parte di altri farmaci;
- se ci sono influenze individuali e/o metaboliche (età, genere, dieta ...);
- se eventuali patologie in corso sono incompatibili con la sua somministrazione.

Farmacocinetica

Distribuzione. La seconda fase della farmacocinetica è la distribuzione e riguarda la velocità e i meccanismi con cui la medicina somministrata passa dai vasi sanguigni al fluido interstiziale per raggiungere i recettori sulla superficie delle cellule bersaglio e attivarli.

Per esempio un principio attivo di dimensioni molecolari notevoli può avere problemi nel superare le varie barriere citate.

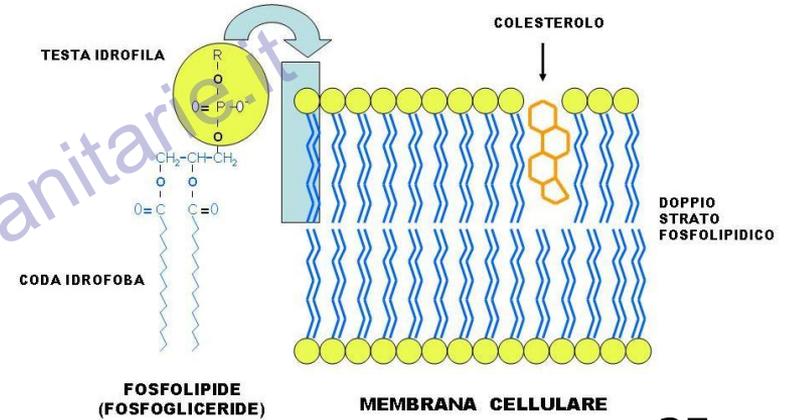
Altro fattore condizionante è il suo grado di liposolubilità che a sua volta incide sul volume di distribuzione.

Farmacocinetica

Distribuzione.

Valutiamo meglio, allora, la capacità del farmaco di passare attraverso le membrane perché questo è un fattore importante da molti punti di vista.

Intanto il disegno di lato ci ricorda la struttura molecolare della membrana cellulare con la sua netta prevalenza di lipidi; dal doppio strato di fosfolipidi al colesterolo e ai glicolipidi. 50 molecole di lipidi per ogni proteina è il bilancio medio.

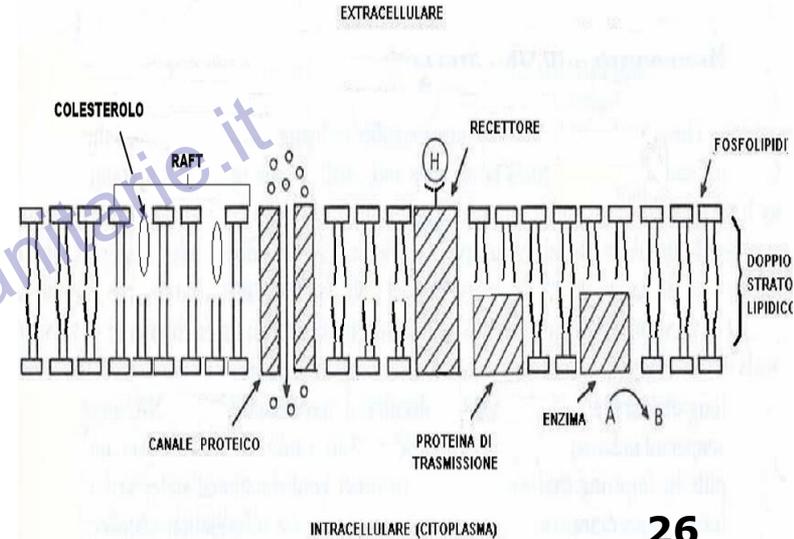


25

Farmacocinetica

Distribuzione.

Lo schema a fianco, invece, è un modello più completo che mette in evidenza anche la presenza di proteine con i molteplici ruoli che svolgono. In questo caso ci interessa la funzione di trasporto attraverso la membrana. Cominciamo dalle molecole apolari che passano facilmente attraverso il doppio strato di fosfolipidi; quindi i farmaci di questa natura non hanno problemi.



26

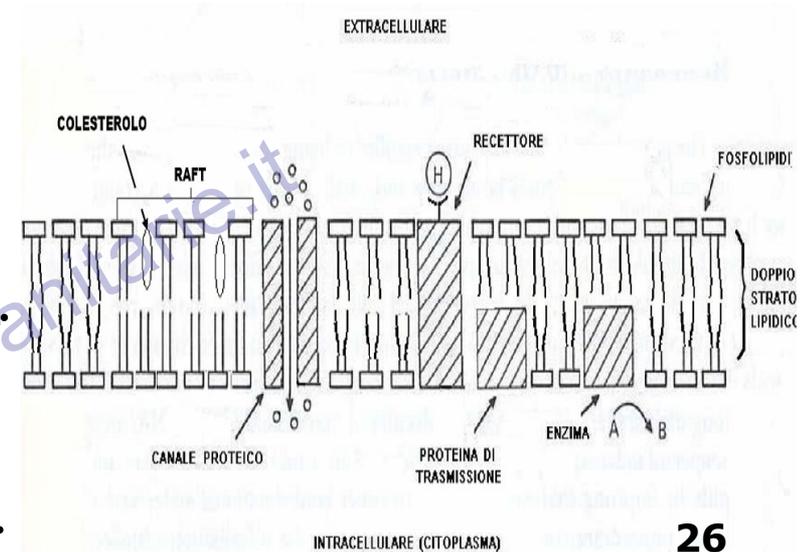
Farmacocinetica

Distribuzione.

Molecole polari ma piccole come il glicerolo, l'etanolo, l'indolo e l'urea passano pur se con qualche difficoltà. Anche l'acqua ci riesce perché la sua molecola è talmente piccola da insinuarsi tra le maglie dei fosfolipidi.

Nel caso dell'acqua è più corretto parlare di **osmosi** ma il meccanismo appena spiegato che avviene senza intervento energetico è noto come **diffusione semplice**.

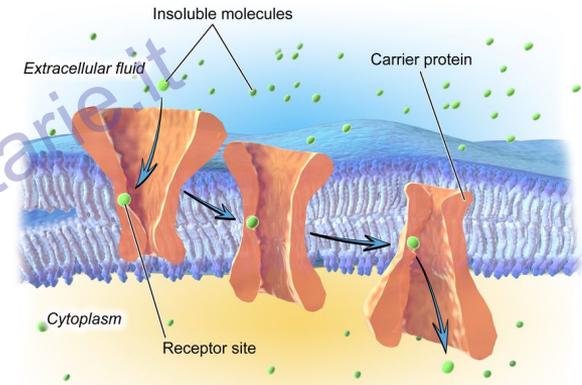
Ancora non abbiamo visto in funzione le proteine.



Farmacocinetica

Distribuzione.

Le proteine possono svolgere la funzione di carrier per trasferire sui due lati della membrana aminoacidi o zuccheri semplici. In questo caso si formano legami deboli che sono necessari per il rilascio sul lato opposto. Ma quando ci sono di mezzo molecole ioniche entrano in funzione dei veri e propri canali. Nel complesso si parla di **diffusione facilitata**. La figura evidenzia il ruolo di carrier delle proteine. Anche qui nessuna energia richiesta.



Facilitated Diffusion 27

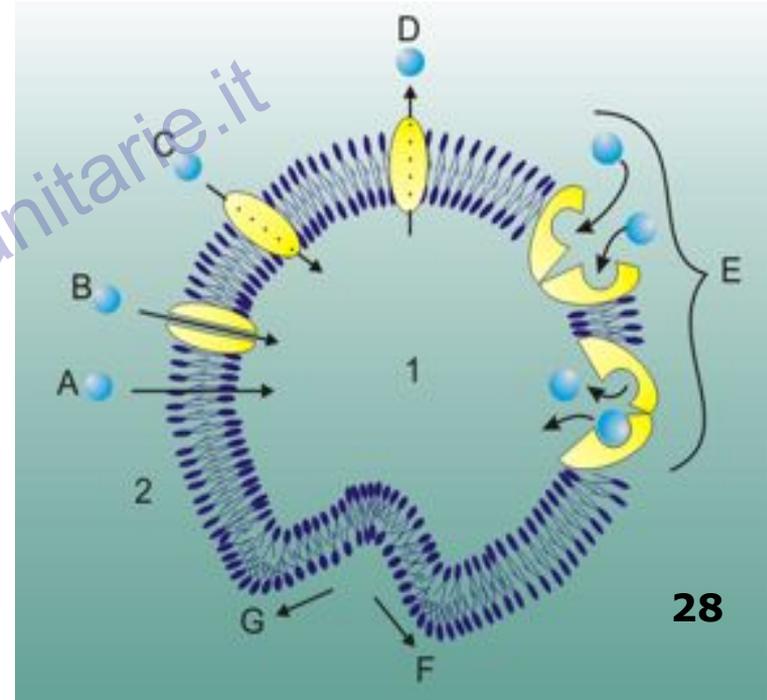
Farmacocinetica

Distribuzione.

Osmosi, diffusione semplice e facilitata sono comprese nel **trasporto passivo**.

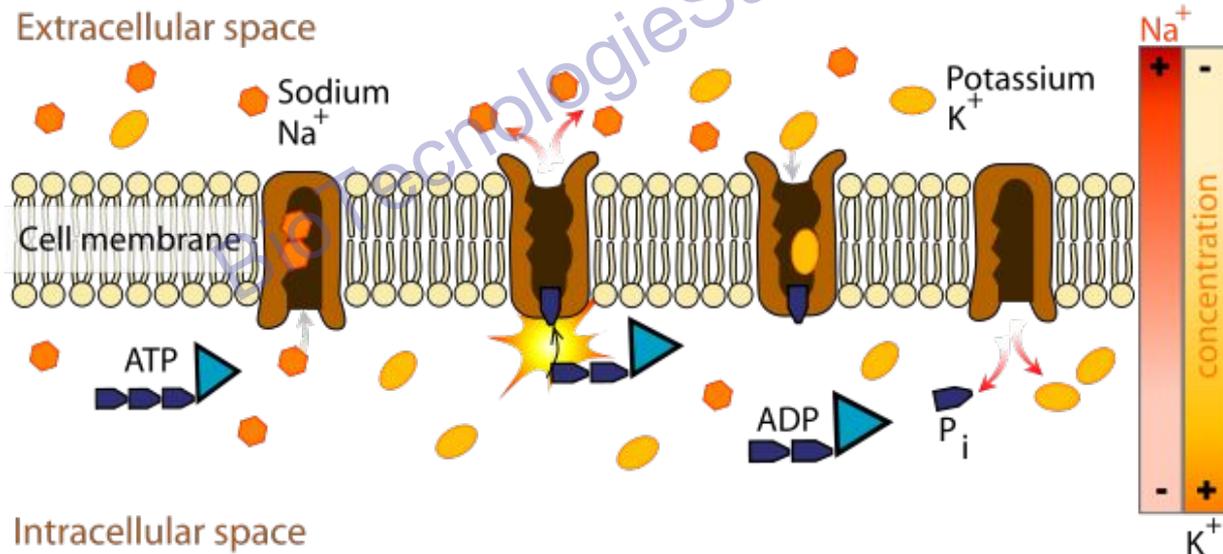
Nella figura di lato, che indica possibili movimenti di molecole attraverso la membrana cellulare, 1 sta ad indicare il citoplasma mentre 2 sta per spazio extracellulare.

A è il meccanismo di diffusione semplice e **B** quello di diffusione facilitata.



Farmacocinetica

Distribuzione. Il **trasporto attivo** vede come esempio più caratteristico la pompa sodio-potassio (disegno di sotto) che mantiene il potenziale a riposo espellendo tre ioni sodio contro l'ingresso di due ioni potassio. In entrambi i casi contro gradiente di concentrazione. Il trasporto è ATP dipendente perché richiede energia.



Farmacocinetica

Distribuzione. Chiarito il trasporto attraverso la membrana, proseguiamo con i fattori che influenzano la distribuzione del farmaco. Tra di essi c'è il **volume di distribuzione (Vd)** che si calcola come rapporto tra la dose di farmaco presente nell'organismo (se l'assorbimento è del 100% corrisponde alla dose somministrata) e la concentrazione plasmatica del farmaco.

Nel corpo sono presenti tre fluidi:

- plasma (3 litri circa)
- fluidi interstiziali
- fluidi intracellulari

Plasma e fluidi interstiziali formano i fluidi extracellulari (circa 12 - 13 litri). Tutti e tre i fluidi costituiscono la TBW (Total Body Water)

Farmacocinetica

Distribuzione. La tabella sottostante mette in evidenza il comportamento diverso dei farmaci a seconda della loro natura polare o apolare.

Sostanza	Vd	Fluido corporeo	Comportamento
Molto polare	3,3 l	Plasma	Non passa attraverso l'endotelio dei capillari e quindi non esce dal plasma
Idrosolubile	12 l	Fluidi extracellulari	Passa nei fluidi interstiziali ma non entra nelle cellule
Liposolubile	42 l	Acqua totale	Passa senza problemi tutte le membrane
Molto liposolubile	330 l	Vd apparente	Si lega alle proteine plasmatiche e si deposita nel tessuto adiposo

Farmacocinetica

Distribuzione. Il volume di distribuzione lo troveremo ancora successivamente esaminando alcuni modelli matematici.

Per concludere l'esame della distribuzione bisogna tenere presente altri fattori importanti che lo condizionano. Per esempio il flusso sanguigno dei vari organi e il loro volume. Il cuore, i reni, il fegato, i polmoni e il cervello hanno un flusso alto mentre il tessuto adiposo, l'osso e i muscoli lo hanno basso.

Farmacocinetica

Distribuzione. Altro fattore è la capacità del farmaco di legarsi con le proteine plasmatiche, decisamente uno dei più importanti.

Vediamo perché.

Nel torrente circolatorio un farmaco in genere si ripartisce tra una quota libera ed una quota legata e quindi una certa quantità del farmaco è sempre disponibile. La quota legata si riferisce ad un legame in genere debole (ionico, idrogeno o forze di Van der Waals) che unisce il farmaco a determinate proteine e che è quindi reversibile.

Farmacocinetica

Distribuzione.

Se un farmaco ha sulla sua superficie dei gruppi atomici con carica negativa si legherà a proteine plasmatiche cationiche.

È il caso degli acidi deboli che si uniscono all'albumina.

Al contrario le molecole basiche hanno un'alta affinità per l' α_1 glicoproteina acida.

Gli ormoni, invece, hanno una proteina specifica di trasporto.

Farmacocinetica

Distribuzione. Vediamo ora le conseguenze.

Intanto cominciamo col dire che il legame con le proteine plasmatiche è indispensabile per un farmaco liposolubile. Non esisterebbe altro mezzo per trasferirlo. Poi vediamo con un esempio numerico cos'altro succede. Se su 100 mg di farmaco presente nel plasma 70 mg sono legati, significa che ci saranno solo 30 mg in grado di diffondere nei tessuti e di essere metabolizzati ed eliminati. Il che significa che quei 70 mg sono come imprigionati.

Farmacocinetica

Distribuzione. Se vengono somministrate quote crescenti di farmaco è ovvio che aumenterà progressivamente prima la quota legata e poi quella libera. La differenza la fa il grado di legame.

Farmaci a basso legame proteico ($< 50\%$) raggiungono il picco di concentrazione plasmatica prima di quelli ad alto legame ($> 90\%$).

Ecco qualche esempio: i FANS (antinfiammatori non steroidei) sono ad elevato legame; diversi antibiotici sono a basso legame.

Farmacocinetica

Distribuzione. C'è poi un altro problema da segnalare. Ad esempio l'albumina possiede diversi siti di legame per i farmaci. Prendiamo in considerazione due di essi, quello per il *warfarin* che è un anticoagulante cumarinico e quello per le *benzodiazepine*, classe di psicofarmaci.

Il fatto è che sul sito per il *warfarin* si possono legare anche i sulfamidici, il naprossene che è un FANS, i derivati dell'acido salicilico e molti altri.

Il sito per le benzodiazepine è anche utilizzato dall'*ibuprofene* (un FANS), dall'acido etacrinico (antiipertensivo.) e altri.

Farmacocinetica

Distribuzione.

Quindi c'è una vera e propria competizione per i siti di legame. Il che comporta una particolare attenzione nelle terapie associative con l'utilizzo di più farmaci.

Per esempio somministrare contemporaneamente warfarin e sulfamidici in un paziente in terapia anticoagulante può avere come conseguenza un eccesso di quota libera di warfarin con effetti avversi (spiazzamento).

Farmacocinetica

Distribuzione. Piccoli spiazzamenti possono provocare il raddoppio della quantità libera di farmaco. Questo vale per le classi di farmaci con elevata capacità di legame alle proteine (> 90%) tra cui ricordiamo.

- sulfamidici
- derivati dell'acido salicilico
- anticoagulanti (tra cui il warfarin)
- sulfaniluree
- fibrati (somministrati contro l'ipertrigliceridemia)

Farmacocinetica

Distribuzione.

- farmaci antimalarici
- fenitoina (farmaco antiepilettico)
- uricosurici (aumentano l'escrezione di acido urico diminuendo la concentrazione di urati nel plasma)

Questi farmaci hanno un'emivita più lunga perché tendono ad essere eliminati molto più lentamente.

Farmacocinetica

Metabolismo.

Corrisponde a quelle reazioni di fase I (ossidoriduzioni e idrolisi) e fase II (coniugazione con l'acido glucuronico, la glicina o il solfato) che abbiamo già visto nella biotrasformazione a proposito di [tossicocinetica](#) (dalla slide 93 alla slide 101) e che inattivano il farmaco.

Nella detossificazione a cui sono sottoposti i farmaci, considerati anch'essi xenobiotici, si modificano molecole per lo più lipofile in modo da essere più agevolmente escrete.

Le sedi sono il fegato (reticolo endoplasmatico degli epatociti) e in maniera minore l'apparato digerente e i reni. Ma non bisogna dimenticare neanche i polmoni.

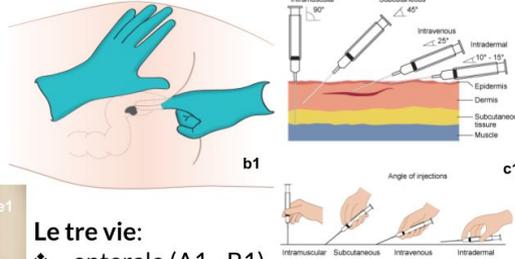
Farmacocinetica

Escrezione. Le vie di eliminazione dei farmaci inattivati possono essere di due tipi. Le principali rimangono:

- ❑ la via urinaria, utilizzata dalle molecole idrosolubili che vengono filtrate dai capillari glomerulari ed eliminate con le urine;
- ❑ la via epatica, utilizzata dai metaboliti non idrosolubili che passano direttamente nel circolo biliare, trasferiti nell'intestino ed eliminati con le feci;
- ❑ la via polmonare, per le sostanze volatili come l'etanolo

Altre vie di eliminazione sono il sudore, le lacrime, il latte, la saliva (per i farmaci).

LE FASI DELLA FARMACOCINETICA



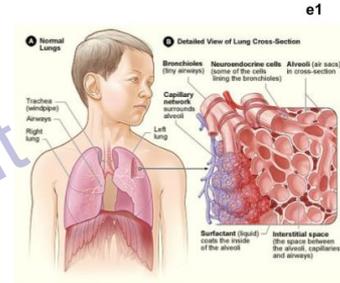
- Le tre vie:
- ❖ enterale (A1 - B1)
 - ❖ parenterale (C1)
 - ❖ topica (D1)

Prima dell'assorbimento c'è la somministrazione

1 - Assorbimento

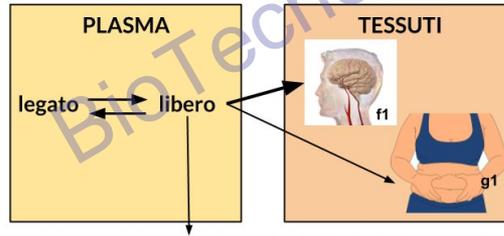
L'assorbimento è la fase in cui il farmaco passa dal sito di somministrazione alla circolazione sanguigna.

La forma di assorbimento più veloce nn avviene dopo la somministrazione per via endovenosa ma per inalazione



2 - Distribuzione

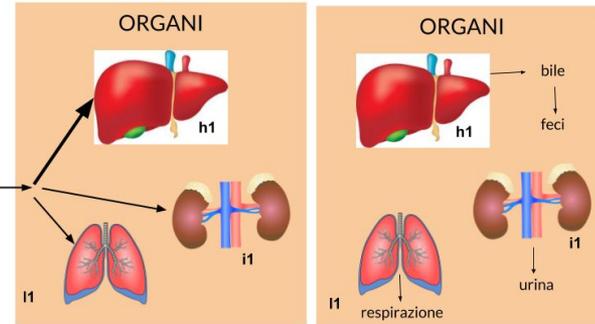
La distribuzione riguarda il trasferimento del farmaco dal sangue ai vari compartimenti dell'organismo. Qui ne sono rappresentati solo due.



La velocità e l'entità della distribuzione dipendono dal flusso ematico e dal volume di ciascun organo, dall'affinità del farmaco per quell'organo, dalla capacità del farmaco di legarsi alle proteine plasmatiche e dalla capacità di passare attraverso le membrane

3 - Metabolismo

4 - Escrezione



I GRAFICI PER CAPIRE MEGLIO

BioTechnologieSanitarie.it

I grafici

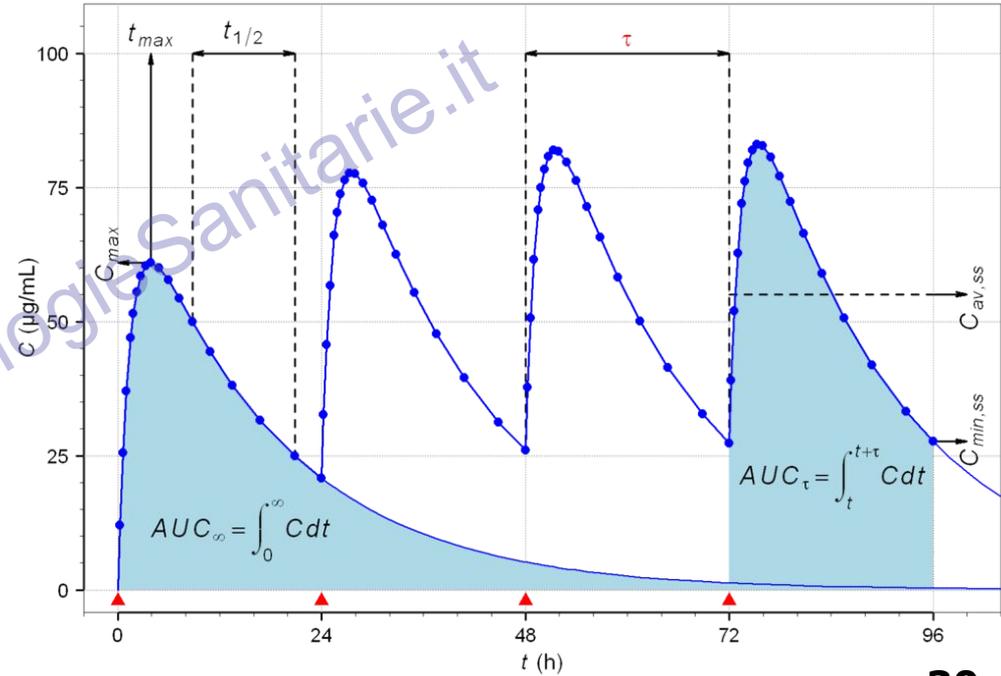
Le slide successive sono dedicate ad alcuni grafici. Saperli leggere significa agevolare i confronti che si possono fare tra due farmaci oppure a livello dello stesso farmaco capire meglio diverse modalità di somministrazione; oppure l'assorbimento, la distribuzione e la biodisponibilità in relazione a fattori importanti.

Incominciamo con un grafico base: la **curva tempo-concentrazione**. Tale curva evidenzia i parametri farmacocinetici essenziali. L'esempio riportato si riferisce alla somministrazione orale di 500 mg di un farmaco che viene rilasciato ad una velocità pari a 50 mg/h.

I grafici

Curva tempo-concentrazione.

La linea blu mostra la concentrazione del farmaco nel sangue, in un dato momento nel tempo. Il farmaco viene preso una volta al giorno. Ci vogliono 4 giorni perché il corpo possa assorbire completamente una dose del farmaco. Analizziamo la curva nei dettagli.



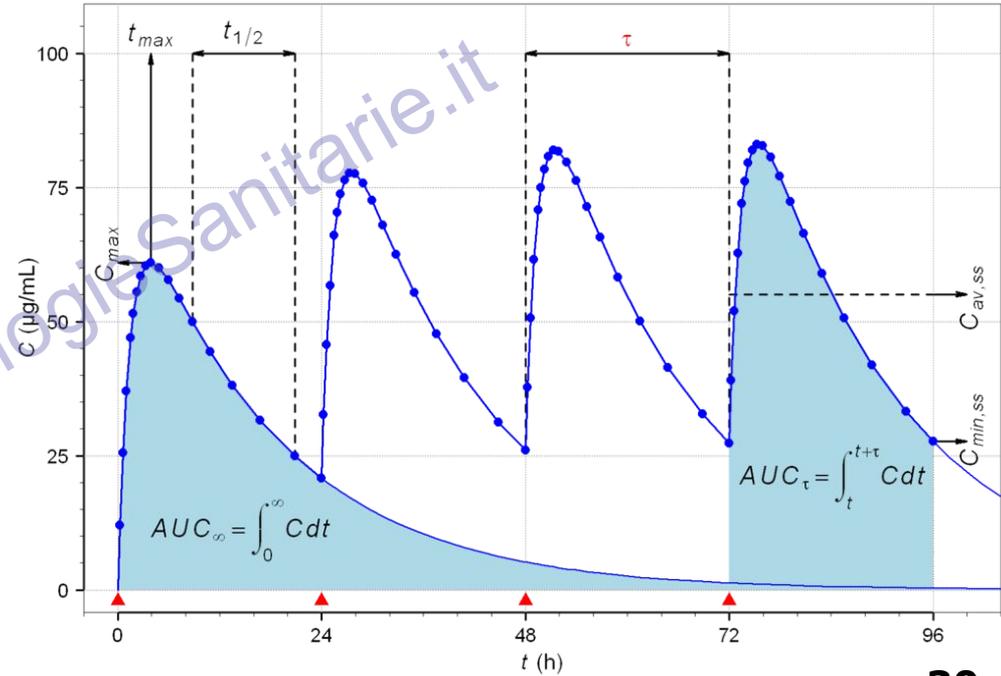
30

I grafici

Curva tempo-concentrazione.

I parametri farmacocinetici da prendere in considerazione sono numerosi.

La **concentrazione massima** (C_{max}) del farmaco, raggiunta nel plasma dopo la sua somministrazione; in questo caso corrisponde a $60,9 \mu\text{g/mL}$ il primo giorno.

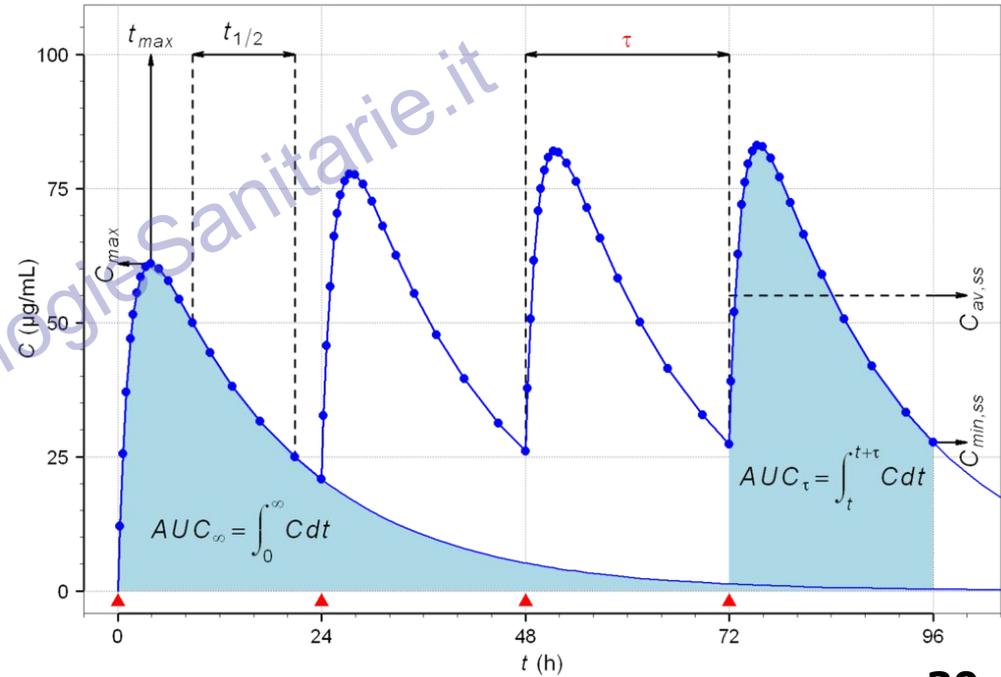


I grafici

Curva tempo-concentrazione.

Il tempo di concentrazione massimo (t_{max}) cioè il tempo impiegato per raggiungere la concentrazione massima; in questo caso ci vogliono 3,9 ore il primo giorno.

L'emivita o tempo di dimezzamento ($t_{1/2}$) è il tempo necessario per ridurre del 50% la sua biodisponibilità. In questo caso circa 11 ore il primo giorno.



I grafici

Fermiamoci un momento sull'**emivita** perché è un fattore importante sia per ottimizzare i tempi della somministrazione sia per calcolare i tempi della sua eliminazione totale.

L'emivita è direttamente proporzionale al suo volume di distribuzione (V_d) e inversamente proporzionale alla sua clearance.

Ma che cos'è la **clearance** (Cl)?

È la *quantità di plasma da cui il farmaco viene allontanato nell'unità di tempo*, calcolato in L/h o mL/minuto.

$$t_{1/2} = \ln 2 * V_d / Cl$$

I grafici

$$t_{\frac{1}{2}} = \ln 2 * V_d / Cl$$

Posto che il $\ln 2$ è uguale a 0,7 e che in questo esempio sono noti sia il volume di distribuzione che la clearance, andiamo avanti con i calcoli.

$V_d = 6 \text{ L}$ (si tratta del volume apparente di distribuzione)

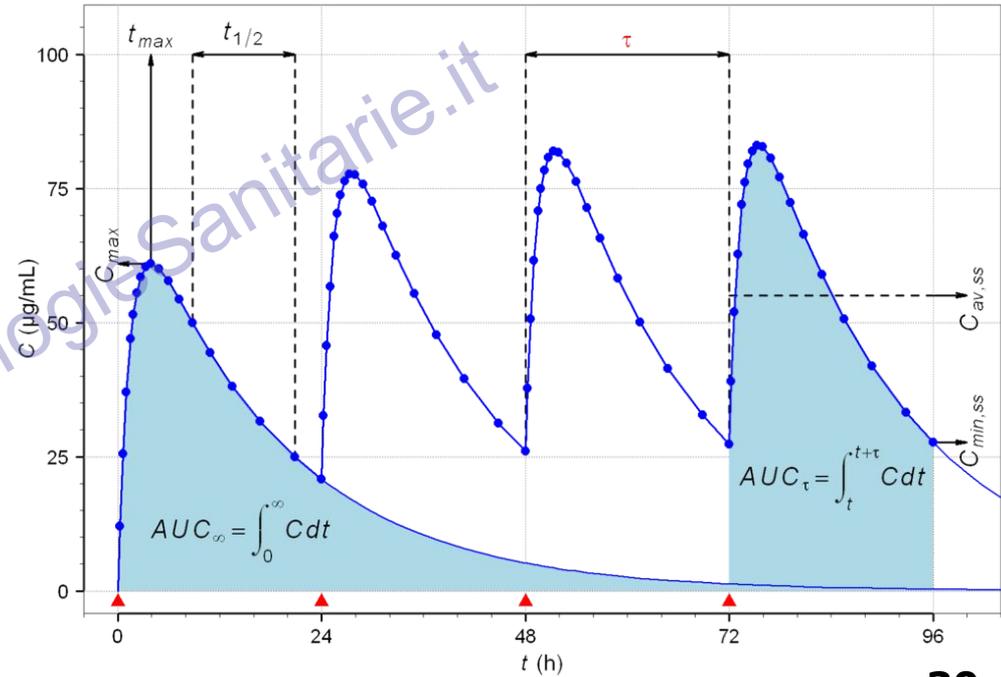
$Cl = 0,38 \text{ L/h}$

$$t_{\frac{1}{2}} = 0,7 * \frac{6\text{L}}{0,38 \text{ L/h}} = 11,05 \text{ h}; \quad 11 \text{ h } 1' 30''$$

I grafici

Curva tempo-concentrazione.

Passiamo alla **concentrazione minima** ($C_{\min,ss}$), ossia la concentrazione più bassa raggiunta dal farmaco prima che venga somministrata la dose successiva

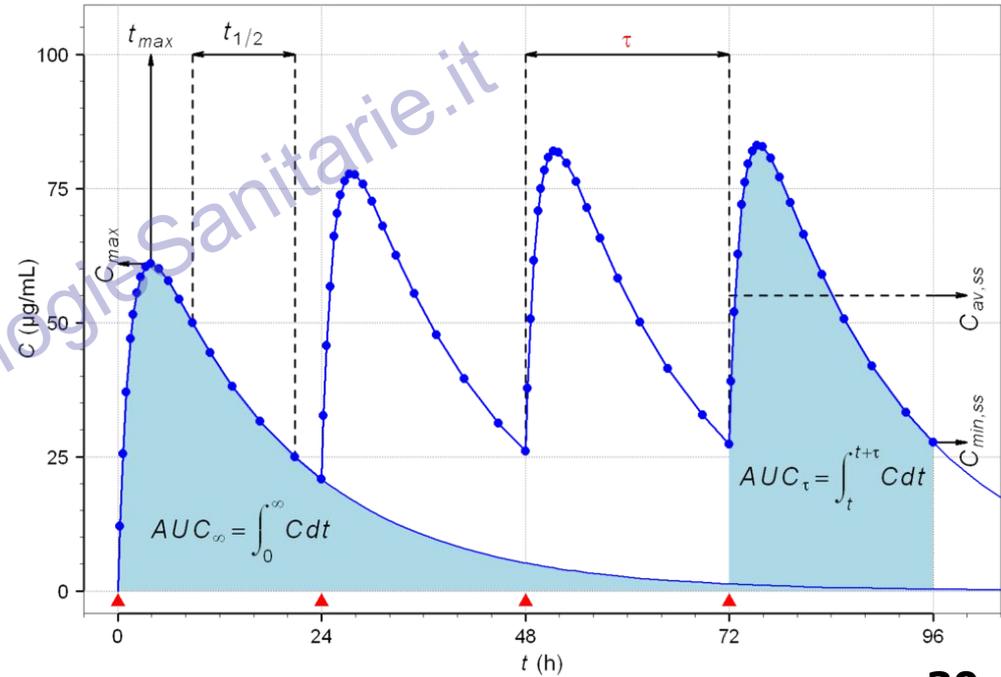


I grafici

Curva tempo-concentrazione.

Infine l'**AUC** o **Area Under the Curve**, vale a dire l'integrale della curva

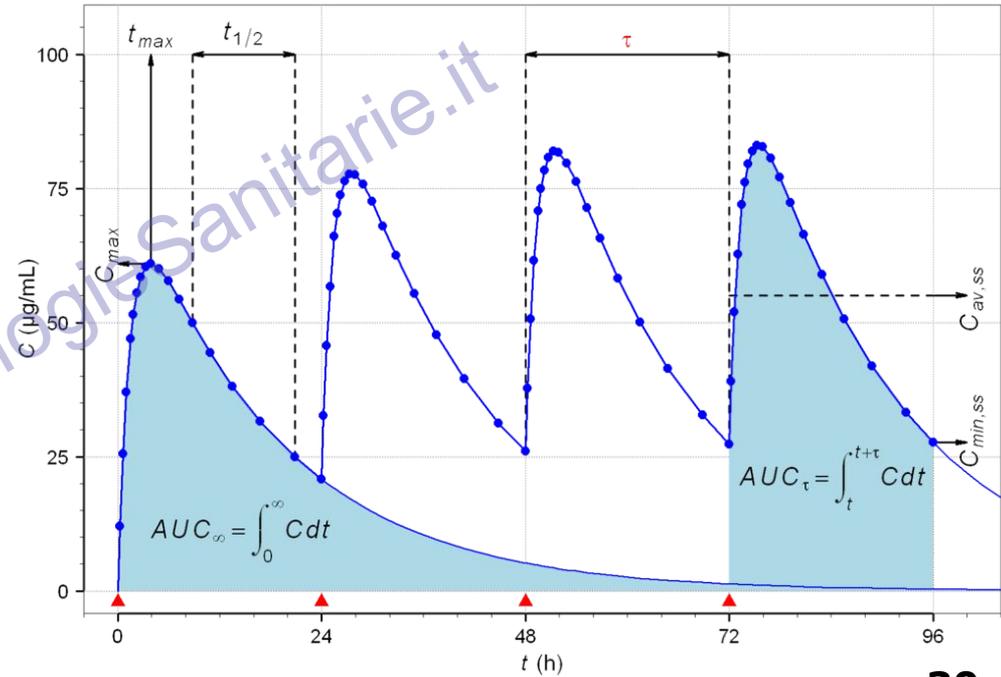
tempo-concentrazione (dopo una singola dose o nello stato stazionario). In pratica definisce la quantità totale di farmaco che raggiunge la circolazione generale, in altre parole la biodisponibilità relativa.



I grafici

Curva tempo-concentrazione.

Lo **stato stazionario** è la situazione in cui l'assunzione complessiva del farmaco è in equilibrio dinamico con la sua eliminazione. Si raggiunge, di solito, dopo 3 o 4 somministrazioni del farmaco fatte a una distanza di tempo l'una dall'altra pari almeno all'emivita del farmaco stesso.

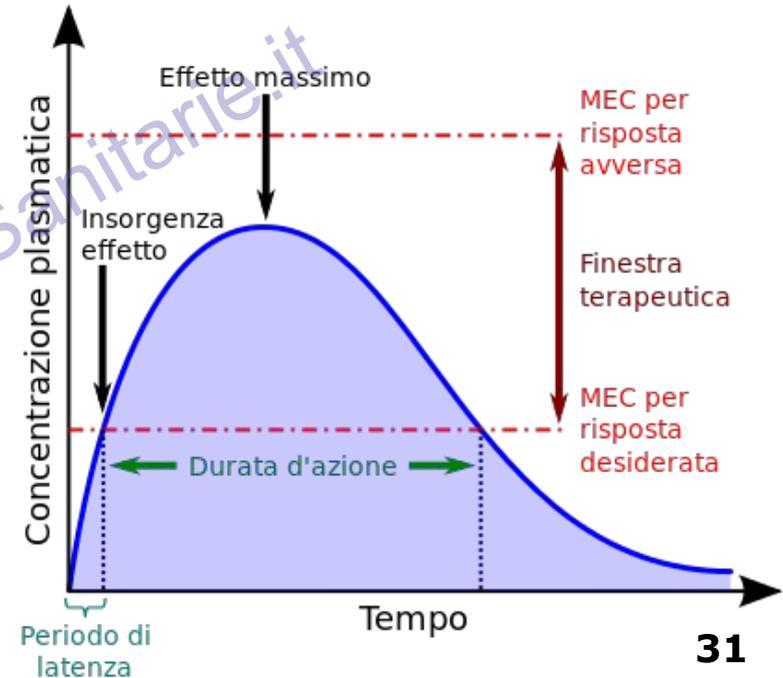


30

I grafici

Finestra terapeutica.

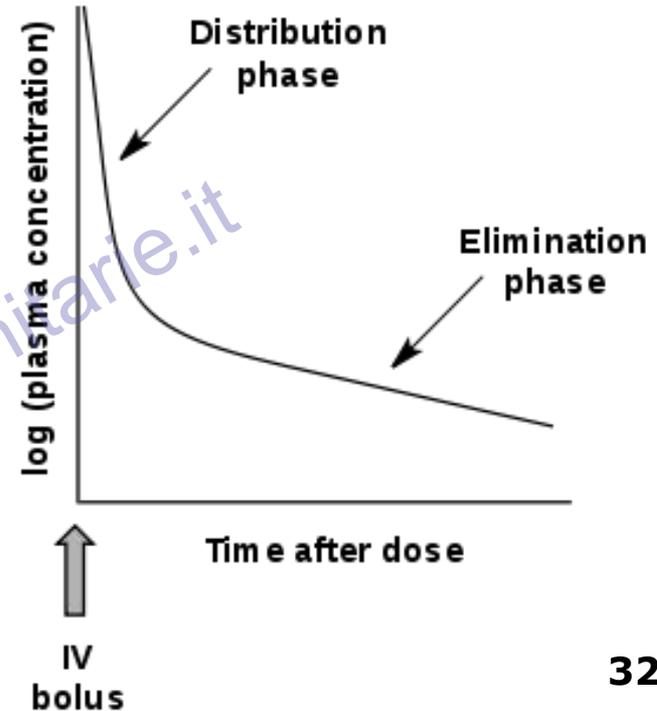
Proseguendo nell'esame dei grafici che ci consentono contemporaneamente di definire meglio altri parametri farmacocinetici eccoci alla **finestra terapeutica o intervallo terapeutico**. È definita come l'intervallo tra la concentrazione minima al di sotto della quale non si assiste a nessun effetto terapeutico e la concentrazione massima al di sopra della quale compaiono effetti tossici.



I grafici

Prima di passare ad altri grafici sarà bene verificare cosa succede quando la somministrazione avviene per via endovenosa. Di lato è rappresentato il grafico relativo. Nel modello matematico sono riconoscibili due fasi.

Fase alfa: si assiste ad una rapida diminuzione della concentrazione plasmatica del farmaco dovuta al passaggio dalla circolazione ai tessuti periferici con gli organi bersaglio.



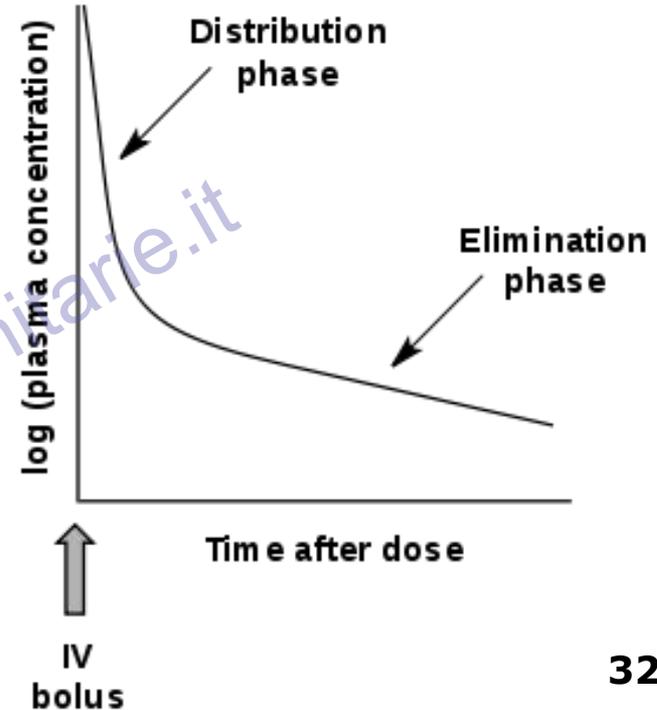
Concentrazione plasmatica del farmaco nel tempo dopo una somministrazione per via endovenosa.

I grafici

Questa fase perdura fino a quando non si raggiunge l'equilibrio.

Fase beta. Questa fase, indicata nel grafico come "elimination phase", indica una diminuzione graduale ed è legata ai meccanismi metabolici di escrezione.

I modelli matematici, quindi, relativi a diverse modalità di somministrazione sono differenti. Nei precedenti con somministrazione enterale (orale) è da notare la fase di latenza.



32

Concentrazione plasmatica del farmaco nel tempo dopo una somministrazione per via endovenosa.

I grafici

Vediamo ora altri modelli matematici relativi a studi sulla somministrazione di formulazioni o dosaggi diversi.

Molti sono i parametri da prendere in considerazione nelle medicine.

BioTechnologiesSanitarie.it

I grafici

Il grafico accanto mostra il decorso temporale delle concentrazioni plasmatiche di un farmaco a seguito della somministrazione di diverse formulazioni extravasali.

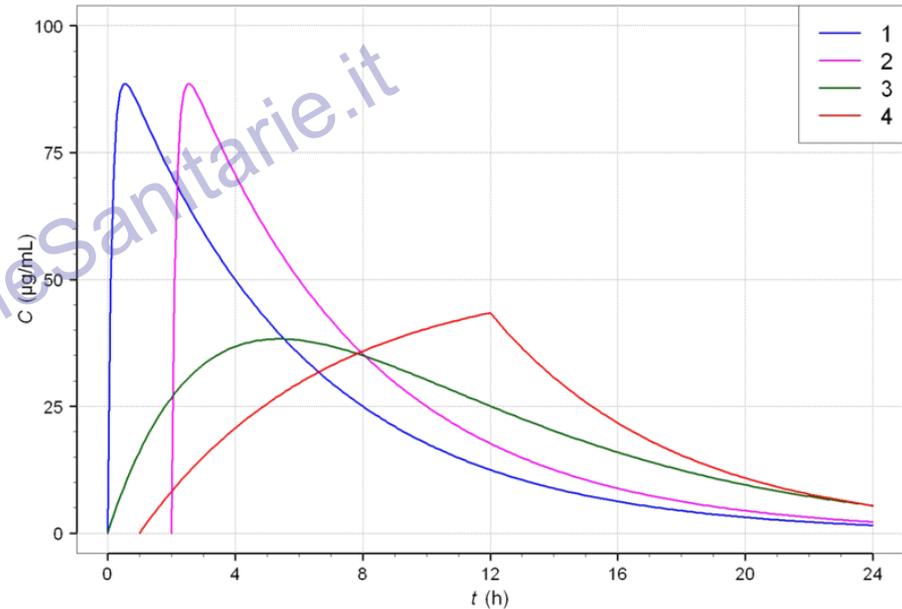
$t_{1/2} = 4$ ore

1 IR: rilascio immediato orale

2 DR: Rilascio ritardato (gastroresistente, tempo di attesa 2 ore)

3 CR: Rilascio controllato (flip-flop PK, assorbimento più lento dell'eliminazione)

4 TDS: sistema transdermico (velocità di input ordine zero, tempo di ritardo 1 ora, patch rimossa dopo 12 ore)



Si noti che tutte le AUC_{∞} dopo le somministrazioni sono identiche.

33

FARMACODINAMICA

BioTechnologySanitarie.it

Farmacodinamica

La **farmacodinamica** studia gli effetti del farmaco sull'organismo.

Gli effetti, biochimici o fisiologici che siano, partono dall'interazione con i recettori.

Verso il recettore il farmaco può avere un ruolo:

- *agonista*, se attiva il recettore e la risposta connessa;
- *antagonista*, se blocca il recettore.

Farmacodinamica

Farmacodinamica

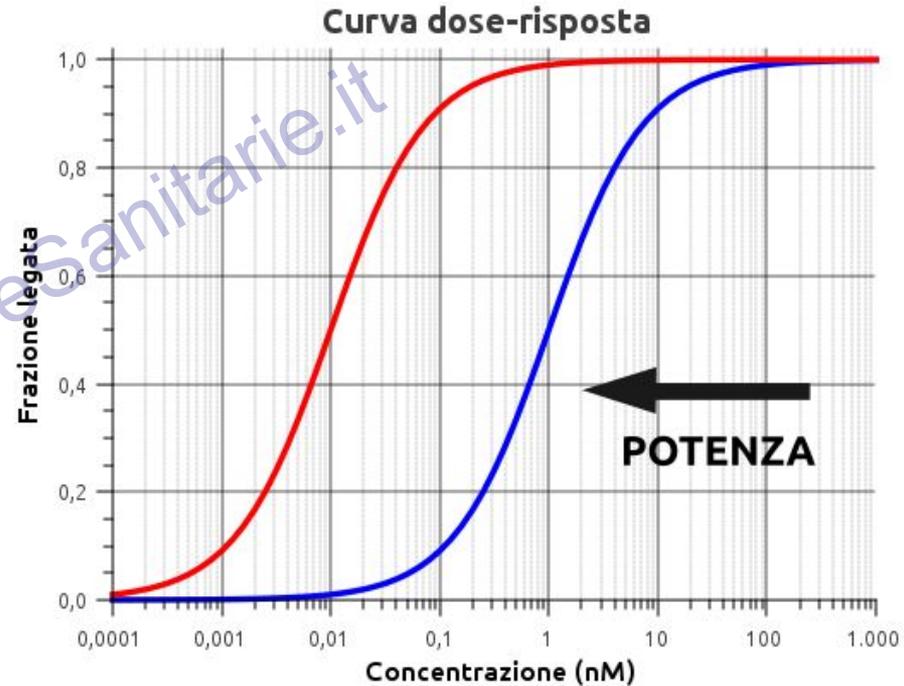
Inoltre il farmaco può legarsi al recettore in due modi:

- *reversibile* e quindi competitivo con altri farmaci affini verso lo stesso recettore;
- *irreversibile* e quindi non competitivo.

Farmacodinamica

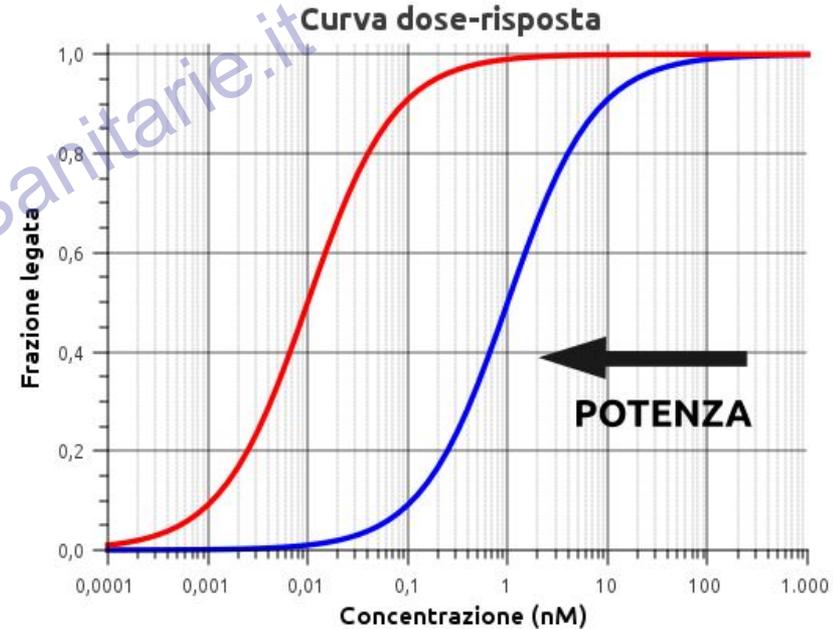
Farmacodinamica

Di seguito segnalo altre caratteristiche fondamentali. Per esempio la **potenza**. In pratica è un indicatore dell'attività del farmaco. Il grafico semi-logaritmico di lato indica la potenza di due farmaci agonisti con un diverso K_D , cioè con diversa affinità recettoriale.



Farmacodinamica

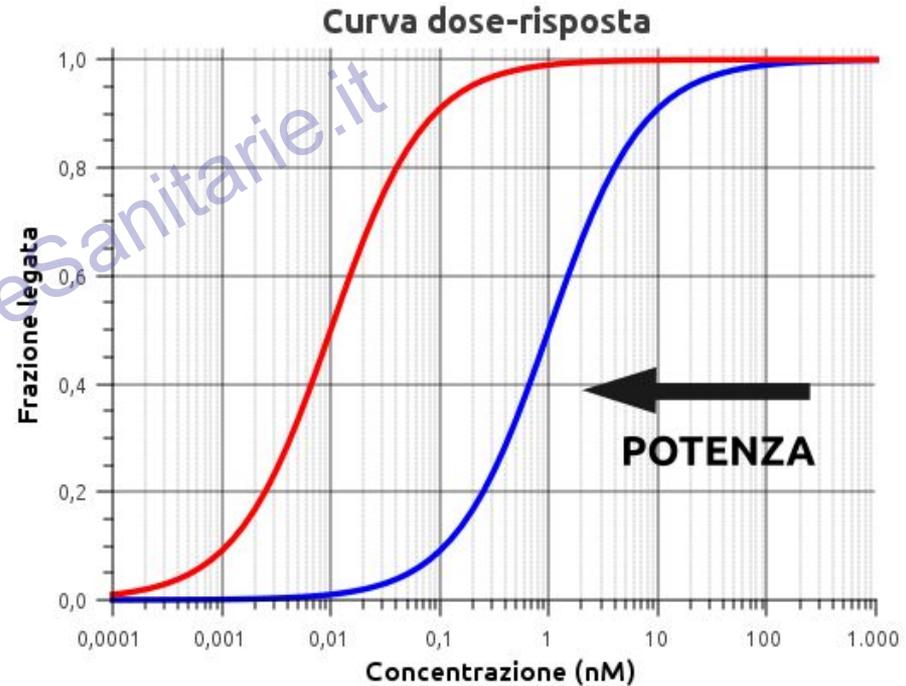
Farmacodinamica La **potenza** viene definita come la concentrazione necessaria per provocare una risposta di una certa intensità. Un farmaco molto potente come può essere la morfina induce una risposta elevata anche a basse concentrazioni. Per l'ibuprofene o l'acido acetilsalicilico, meno potenti, sono necessarie maggiori concentrazioni.



Farmacodinamica

Farmacodinamica Nel grafico di lato il farmaco agonista indicato in rosso è certamente più potente dell'agonista blu. Infatti, gli effetti sono uguali a concentrazioni più basse. Il valore massimo si ottiene quando tutto il farmaco è legato ai suoi recettori.

Qual è, a questo punto, il valore della concentrazione per cui i due farmaci raggiungono il 50% della potenza?

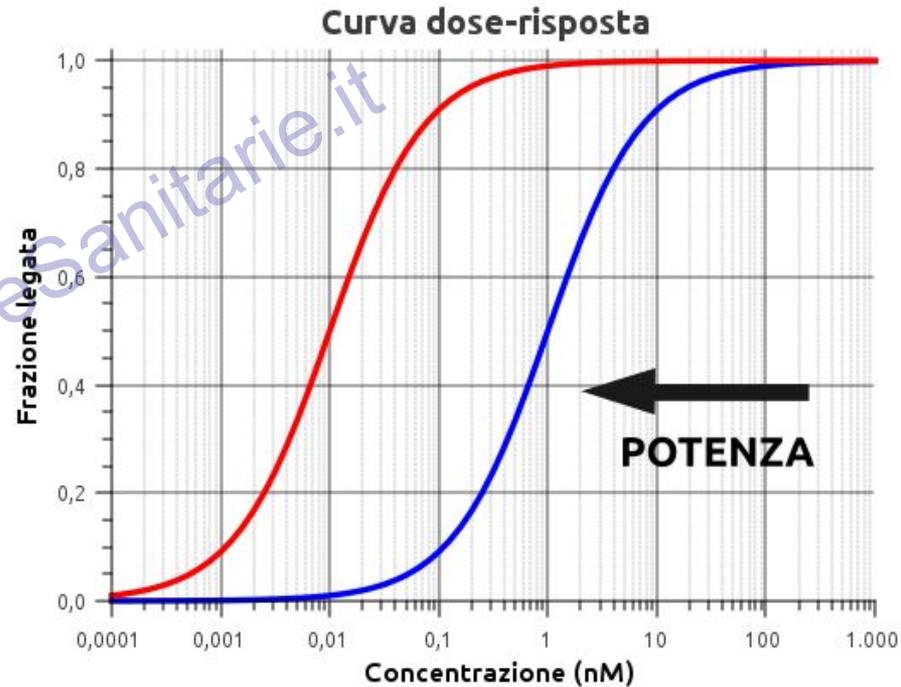


Farmacodinamica

Farmacodinamica

Il farmaco rosso raggiunge il 50% della frazione legata ad una concentrazione di 0,01 nM.

La concentrazione del farmaco blu per il 50% di frazione legata è molto superiore ed è pari a 1 mM.



Farmacodinamica

Farmacodinamica

Dalla potenza scaturiscono altri parametri.

Per esempio l'**efficacia**, ossia l'entità massima dell'effetto che il farmaco in questione può indurre.

La concentrazione alla quale il farmaco esercita il 50% del suo effetto massimo si definisce come **EC50** ed è ben rappresentata dai valori esaminati nella slide precedente. In altre parole, la misura della potenza che abbiamo analizzato nella slide precedente. Tra due farmaci interagenti, quello con EC50 più basso, come abbiamo visto prima, è il più efficace.

Farmacodinamica

Farmacodinamica Da ultimo va citato l'IT.

L'IT è l'**indice terapeutico** ed è determinato dal rapporto tra la DL50 e la DE50. Vediamo cosa sono.

La DL50 è la dose del farmaco in grado di far morire il 50% dei soggetti (ovviamente stiamo parlando di esperimenti in vivo su animali).

La DE50, invece, è la dose in grado di ottenere il 50% dell'effetto massimo del farmaco (ottenuta sempre da test in vivo).

Quanto più il rapporto è maggiore di 1 tanto più si ritiene il farmaco sicuro mentre se il risultato si avvicina ad 1 viene ritenuto pericoloso.

Photo credits

- 1** Di ignis - Opera propria, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=472939>
- 2** Public Domain - via pixabay.com
- 3** Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=7804360>
- 4** Public Domain - da pixnio.com
- 5** Edward Jenner - Di Vignerone Pierre Roch (1789-1872) - <http://portrait.kaar.at/>, <http://www2.biusante.parisdescartes.fr/img/?refbiogr=8701&mod=s>, Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1497994>
- 6** Pasteur e il momento della inoculazione del primo vaccino contro la rabbia - Di sconosciuto - http://medhum.med.nyu.edu/blog/wp-content/uploads/2009/07/innoculation_1.jpg, Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=18795282>
- 7** Schema di vaccinazione - Di BruceBlaus - Opera propria, CC BY-SA 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=44967603>
- 8** Vaccinazione contro la rosolia di una donna (Brazile 2008) - By Sandra Rugio - http://www.agenciaminas.mg.gov.br/admin/fotos/12082008010856vacina_ofelia.jpg, CC BY 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=5636463>
- 9** Terapia con cellule dendritiche - By Simon Caulton (Own work) [CC BY-SA 3.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/>)], via Wikimedia Commons
- 10** Schema del meccanismo d'azione delle sulfoniluree - By Aydintay (Own work) [Public domain], via Wikimedia Commons
- 11** Device per somministrare insulina - By BruceBlaus - Own work, CC BY-SA 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=44805230>

Photo credits

- 12** Antiacidi - Di Midnightcomm - Opera propria, CC BY 2.5, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1349743>
- 13** Maalox - By Siufaiho (talk). (Own work) [Public domain], via Wikimedia Commons
- 14** V. Tiberio nel ruolo di ufficiale medico - Di sconosciuto - <http://www.italiamagazineonline.it/images/tiberio.jpg>, Pubblico dominio, <https://it.wikipedia.org/w/index.php?curid=4552216>
- 15** Alexander Fleming - Di Official photographer - <http://media.iwm.org.uk/iwm/mediaLib//32/media-32192/large.jpg>This is photograph TR 1468 from the collections of the Imperial War Museums., Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=44424438>
- 16** Antibiogramma verso S. aureus - By CDC / Provider: Don Stalons - phil.cdc.gov, Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=342353>
- 17** Neutrofilo che fagocita Staphylococcus aureus resistente alla meticillina - By National Institutes of Health (NIH) - National Institutes of Health (NIH), Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=29540596>
- 18** Klebsiella pneumoniae - Di Janice Carr / CDC - CDC, Atlanta, USA, from de:WP, Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=716051>
- 19** Klebsiella pneumonia che interagisce con un neutrofilo - By NIAID (Klebsiella pneumoniae Bacteria) [CC BY 2.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>)], via Wikimedia Commons
- 20** Di Ivar Leidus - Opera propria, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=27165314>
- 21** Di L'utente che ha caricato in origine il file è stato Walkerma di Wikipedia in inglese - Trasferito da en.wikipedia su Commons., Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2443859>

Photo credits

- 22** Parafarmacia - CC BY-SA 3.0, <https://it.wikipedia.org/w/index.php?curid=3785738>
- 23** Farmacia brasiliana con scaffale di medicinali generici - By The Photographer - Own work, CC BY-SA 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=57940687>
- 24** Confronto nel profilo di bioequivalenza - By CMBJ - Own work based on FDA data [3], CC BY 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=25813138>
- 25** Disposizione dei fosfolipidi all'interno della membrana - GFDL con disclaimer, <https://it.wikipedia.org/w/index.php?curid=262653>
- 26** Modello della membrana cellulare - GFDL con disclaimer, <https://it.wikipedia.org/w/index.php?curid=261886>
- 27** Diffusione facilitata - By BruceBlaus. When using this image in external sources it can be cited as:Blausen.com staff (2014). "Medical gallery of Blausen Medical 2014". WikiJournal of Medicine 1 (2). DOI:10.15347/wjm/2014.010. ISSN 2002-4436. - Own work, CC BY 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=28781688>
- 28** Possibili movimenti di molecole tra citoplasma e spazio extracellulare - Di Uploader's edit on original de:User:Zoph's work - Edit of Image:Membrantransport.png, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=854681>
- 29** Pompa sodio-potassio ATP dipendente - By LadyofHats Mariana Ruiz Villarreal - Own work. Image renamed from Image:Sodium-Potassium_pump.svg, Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3981038>
- 30** Curva tempo-concentrazione - By Alfie↑↓© (Helmut Schütz) - Own work, CC BY 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=14784996>

Photo credits

- 31** Finestra terapeutica - By Radio89 (Own work) [CC BY-SA 3.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0>)], via Wikimedia Commons
- 32** Di Boghog - Opera propria, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=16237821>
- 33** Confronto nella somministrazione di diverse formulazioni extravasali - By Alfie↑↓© (Own work) [GFDL (<http://www.gnu.org/copyleft/fdl.html>) or CC BY 3.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0>)], via Wikimedia Commons
- 34** Grafico semilogaritmico di due agonisti - Di Potency_pharmacology.svg: Radio89 (Dario Cambié)derivative work: Radio89 - Questo file deriva da Potency pharmacology.svg, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=18894757>

BioTecnologieSanitarie.it

Photo credits di proprietà di R&D S.A.

Farmaocinetica: scheda riassuntiva

a1 Somministrazione orale - Di علاء - Opera propria, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=57160885>

b1 Administering medication rectally - By British Columbia Institute of Technology (BCIT). Download this book for free at <http://open.bccampus.ca> - <https://opentextbc.ca/clinicalskills/chapter/6-4-rectal-and-vaginal-medications/>, CC BY 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=58443644>

c1 Parenteral administration of medication - By British Columbia Institute of Technology (BCIT). Download this book for free at <http://open.bccampus.ca> - <https://opentextbc.ca/clinicalskills/chapter/safe-injection-administration-and-preparing-medication-from-ampules-and-vials/>, CC BY 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=58444279>

d1 Somministrazione oculare di un farmaco - By British Columbia Institute of Technology (BCIT). Download this book for free at <http://open.bccampus.ca> - <https://opentextbc.ca/clinicalskills/chapter/6-5-installing-eye-ear-and-nose-medications/>, CC BY 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=60230313>

e1 Lung structure normal - By National Heart Lung and Blood Institute (National Heart Lung and Blood Institute) [Public domain], via Wikimedia Commons

f1 Cervello - By BruceBlais (Own work) [CC BY-SA 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)], via Wikimedia Commons

g1 Adipe - **h1** Fegato - **i1** Reni - **l1** Polmoni - CCO Creative Commons (da pixabay.com)