



Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Verona
Anno Accademico 2014-15

Corso di Farmacologia Generale

Il meccanismo d'azione dei farmaci

Prof. Guido Fumagalli

Le suddivisioni della farmacologia

Farmacologia Generale

Gli aspetti generali relativi ai farmaci e ai loro effetti

Farmacodinamica

Ciò che un farmaco fa ad un organismo

Farmacocinetica

Ciò che l'organismo fa ad un farmaco

Farmacologia Speciale

Le caratteristiche dei farmaci, il meccanismo d'azione e le basi razionali della terapia suddivisi per classe (alcune trattate in questo corso, molte al 4° anno)

..... E tante altre farmacologie (economia, chimica, tossicologia, chemioterapia, clinica, veterinaria,.....)

Le interazioni dei farmaci con i propri bersagli/recettori

Definizione di farmaco (principio attivo):

Qualunque molecola dotata di attività biologica

L'attività di un farmaco è dovuta ad interazione con recettore (***corpora non agunt nisi fixata***)

DEFINIZIONE DEL TERMINE RECETTORE

In farmacologia. sinonimo di bersaglio, sito di legame, target ...del farmaco.

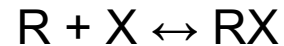
DEFINIZIONE CLASSICA DEL TERMINE RECETTORE

Macromolecola deputata al riconoscimento di sostanze chimiche (endogene) utilizzate tra le cellule per comunicare tra loro o con il mondo esterno e capaci di indurre risposte biologiche

INTERAZIONE FARMACO-RECETTORE

corpora non agunt nisi fixata

Interazione: formazione del complesso

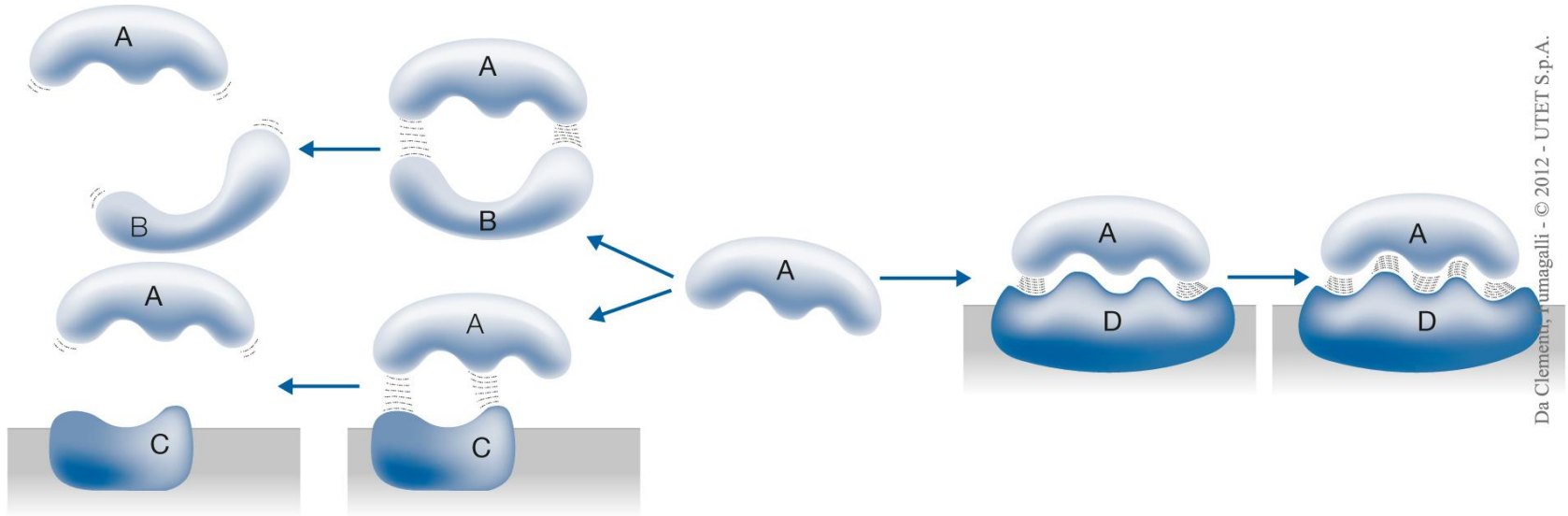


A seguito della formazione del complesso si genera l'effetto

$RX \rightarrow (RX)^* \longrightarrow$ (evento biochimico cellulare) $\longrightarrow$ effetto finale

INTERAZIONI FARMACO-RECETTORE

- 1** **MODELLO FISICO:** efficienza e stabilità di interazione è funzione del numero di legami chimici coinvolti e quindi della struttura chimica del farmaco e del recettore



INTERAZIONI FARMACO-RECETTORE

2 TIPI DI LEGAMI CHIMICI

	distanza in nm	Forza necessaria per rompere (Kcal/mol)	
Covalenti	0.15	90	
Ionici	0.25	≈ 1	-tra cariche di segno opposto
Idrogeno	0.30	≈ 1	-spartiti tra atomi (-) (O, N)
Van der Waals	0.10-0.20	≈ 1	- molto numerosi;

ogni atomo ha raggio al quale la forza è massima:

H = 0.12 nm

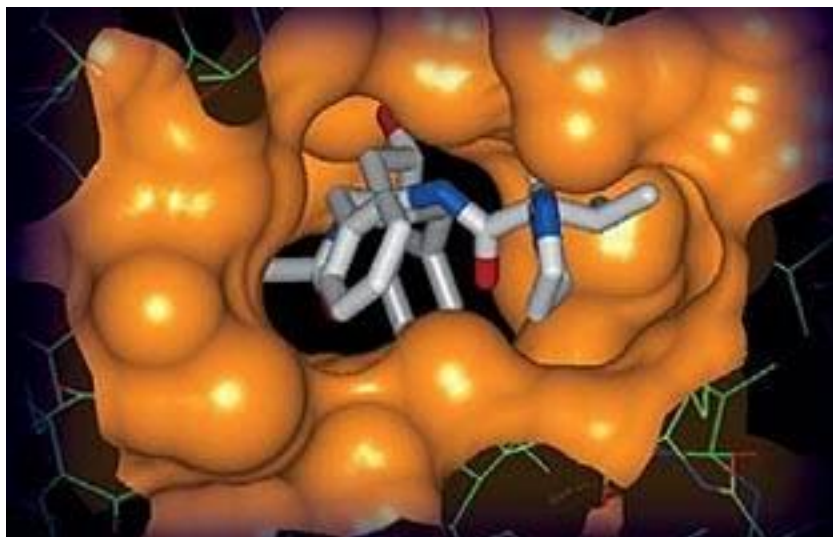
C = 0.20

N = 0.15

O = 0.14

La forza del legame FR dipende dal numero di legami spartiti e quindi dalle reciproche strutture chimiche di F e R

IL MODELLO CHIAVE-SERRATURA



RELAZIONI FARMACO/RECETTORE

- 3 **IL FARMACO NON CREA L'EFFETTO MA MODULA UNA FUNZIONE PREESISTENTE** connessa con l'attività del recettore per il farmaco
- 4 **UN RECETTORE** (inteso come macromolecola che lega il farmaco) **PUÒ ESSERE LEGATO/MODULATO DA:**
 - Farmaci della stessa classe ma struttura chimica diverse
Es. Moltitudine di FANS
 - Farmaci appartenenti a classi diverse
Es. Recettore GABAA modulato da benzodiazepine (ansiolitici) e da barbiturici (ipnotici-sedativi)
- 5 **UN FARMACO PUO' LEGARE PIÙ RECETTORI/BERSAGLI (SPECIFICITÀ?)**
Es. Amiloride (diuretico risparmiatore di potassio) modula l'attività di canali per il Na (non voltaggio-dipendenti) e del cotrasportatore H/Na
Beta-bloccanti terza generazione

RELAZIONI FARMACO/RECETTORE

- 3 SPESSO SI CONOSCE IL FARMACO E NON IL SUO RECETTORE**

- 4 ANCOR PIÙ SPESSO SI CONOSCE IL RECETTORE MA NON SI HANNO
FARMACI A DISPOSIZIONE**
Es. Malattie rare

BERSAGLI DI FARMACI

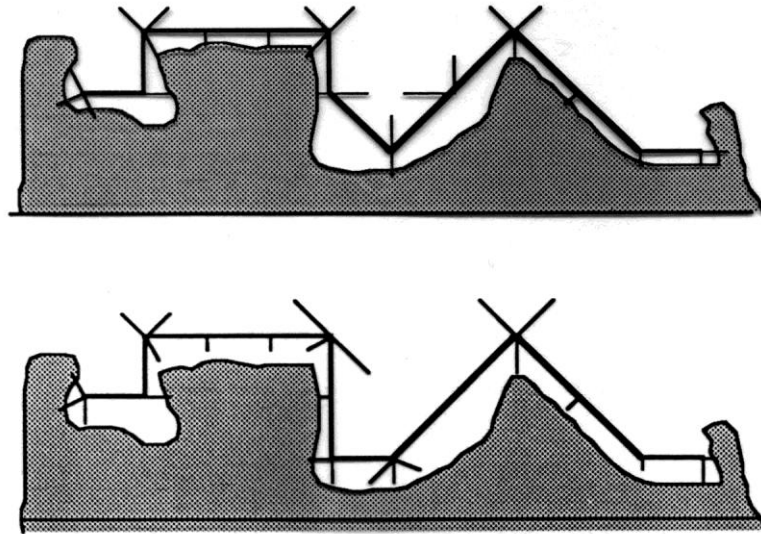
1 Recettori classici	-	benzodiazepine, oppiacei
2 Enzimi	-	aspirina, digitale
3 Canali ionici	-	anestetici locali, calcio- antagonisti
4 Proteine strutturali	-	colchicina
5 Acidi nucleici	-	cisplatino, sRNA

FARMACI SENZA RECETTORE/BERSAGLIO

bicarbonato
disinfettanti

INTERAZIONI FARMACO-RECETTORE

Minime variazioni di forma/struttura di recettore o farmaco modificano il **numero di legami coinvolti**

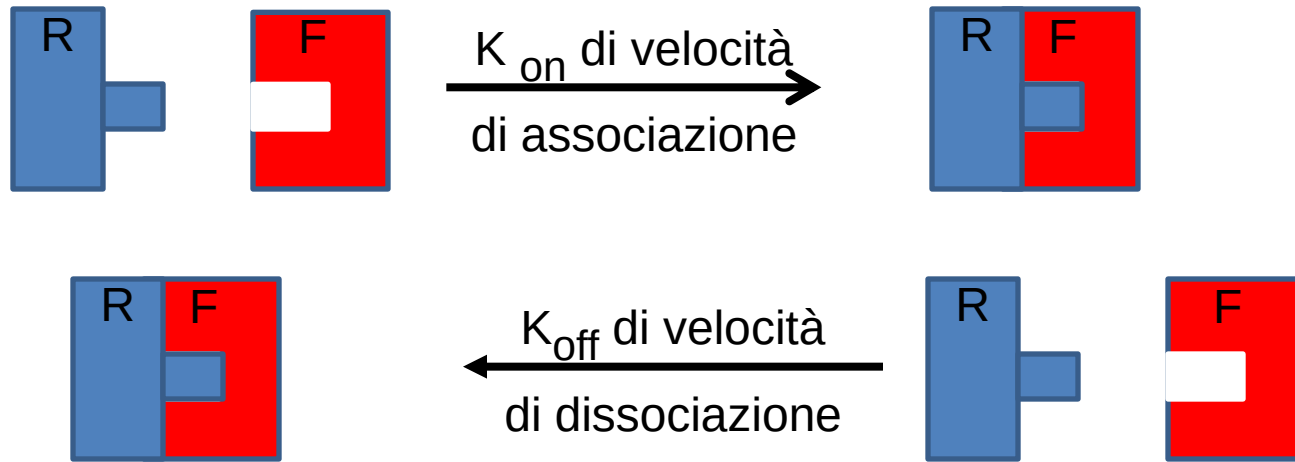


Parametri che caratterizzano l'interazione farmaco-recettore:

- 1- Le costanti cinetiche dell'interazione**
- 2- Costante di dissociazione**
- 3- Densità dei siti di legame**

Parametri che caratterizzano l'interazione farmaco-recettore:

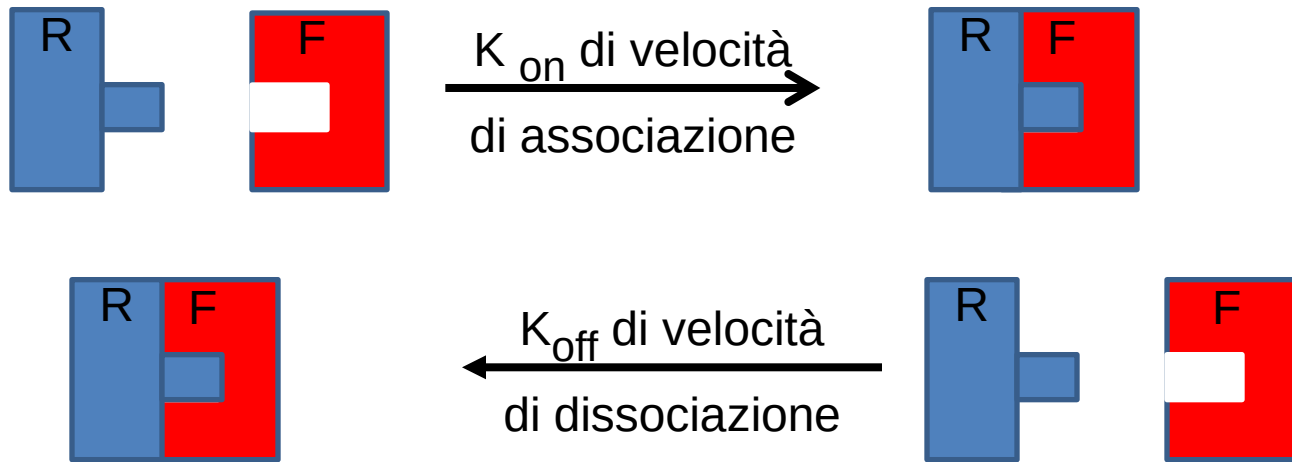
1- Cinetiche di legame



L'interazione F/R è un evento probabilistico e quindi dipende dalla concentrazione (di F)

Parametri che caratterizzano l'interazione farmaco-recettore:

1- Cinetiche di legame



All'equilibrio: velocità di associazione = velocità di dissociazione

$$[R] \times [F] \times (K_{on}) = [RF] \times (K_{off})$$

K_{on} dipende dalla capacità del F di entrare nella tasca di legame

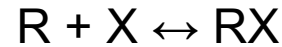
K_{off} dipende dalla stabilità del complesso FR e quindi dai legami spartiti

$$\frac{[R] \times [F]}{[RF]} = \frac{K_d}{K_a} = K_D$$

Parametri che caratterizzano l'interazione farmaco-recettore:

2- Costante di dissociazione

La formazione del complesso farmaco-recettore è reversibile



quindi possiede una costante di equilibrio

$$K_a = \frac{[RX]}{[R] [X]}$$

K_a è definita costante di associazione/affinità ed è correlata alla forza del legame

Più comunemente la forza di legame si indica con la relazione inversa di dissociazione del complesso che ha le dimensioni di una concentrazione

$$K_d = \frac{[R] [X]}{[RX]} = \frac{1}{K_a}$$

K_D : chiamata costante di dissociazione

INTERAZIONI FARMACO-RECETTORE

K_D :

chiamata costante di dissociazione

generalmente espressa in $-\log (F_{50})$ = affinità

affinità 9 = occorre una concentrazione di F pari **10^{-9} M** (nanomolare)
per legare il 50% dei recettori presenti

Più alta è affinità, maggiore è la POTENZA di un farmaco

Il termine potenza è riferito al legame di un farmaco ad un recettore e non alla generazione di un effetto (efficacia)

DIFFERENZA DI POTENZA TRA FARMACI

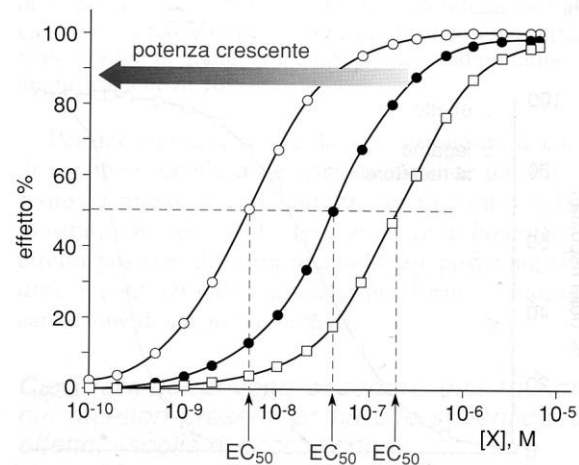


Fig. 4.7. Curve dose-risposta in scala semilogaritmica. Curve di farmaci con potenza diversa; un esempio di questo tipo potrebbe essere costituito dal rilassamento della muscolatura bronchiale da parte di farmaci β -adrenergici. $EC_{50} = 5$ nM (tondini vuoti), 40 nM (tondini pieni) e 200 nM (quadrati vuoti).

Parametri che caratterizzano l'interazione farmaco-recettore:

3- Densità dei siti di legame

Generalmente indicato con $B_{\max}$ o R_T

Numero massimo di siti di legame /cellula o / gr cellula o di tessuto

Determinato con studi di binding

Consistono nella valutazione quantitativa dell'interazione fra un ligando (marcato con un isotopo radioattivo) ed una preparazione contenente il recettore (o, eventualmente, il recettore isolato e purificato).

Svantaggi: impossibilità di distinguere fra le varie classi farmacodinamiche (es. agonisti, antagonisti ecc.); difficoltà di distinguere fra recettori funzionali e siti di legame di altra natura (enzimi, trasportatori, ecc.).

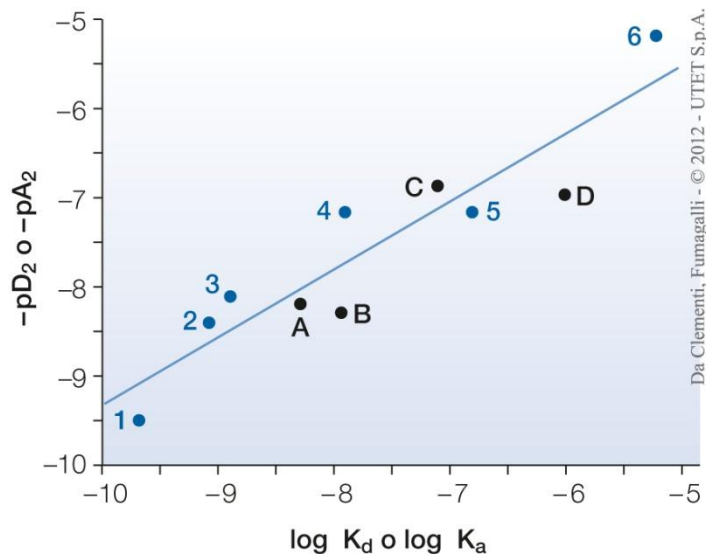
Differenziare tra recettore e accettore

Criteri di identificazione di un recettore

Criteri generici: saturabilità
affinità
selettività

Criteri farmacologici specifici:

specificità farmacologica del sito di legame
(qualunque agonista per quel recettore fornisce sempre le stesse risposte)
profilo farmacologico
(mantenuto ordine di potenza)
correlazione tra legame e effetto



Relazione tra potenza (pD o PA) e affinità (K_d) tra leucotrieni (A-C) e alcuni farmaci antagonisti (1-6)

Relazione fra concentrazione del farmaco e formazione del complesso farmaco-recettore

$$K_d = \frac{[R] [X]}{[RX]} = \frac{1}{K_a} \longrightarrow [R] = \frac{K_d [RX]}{[X]}$$

$[R_T]$ = concentrazione totale dei recettori e quindi $= [R] + [RX]$

$$[R_T] = [RX] + \frac{K_d [RX]}{[X]}$$

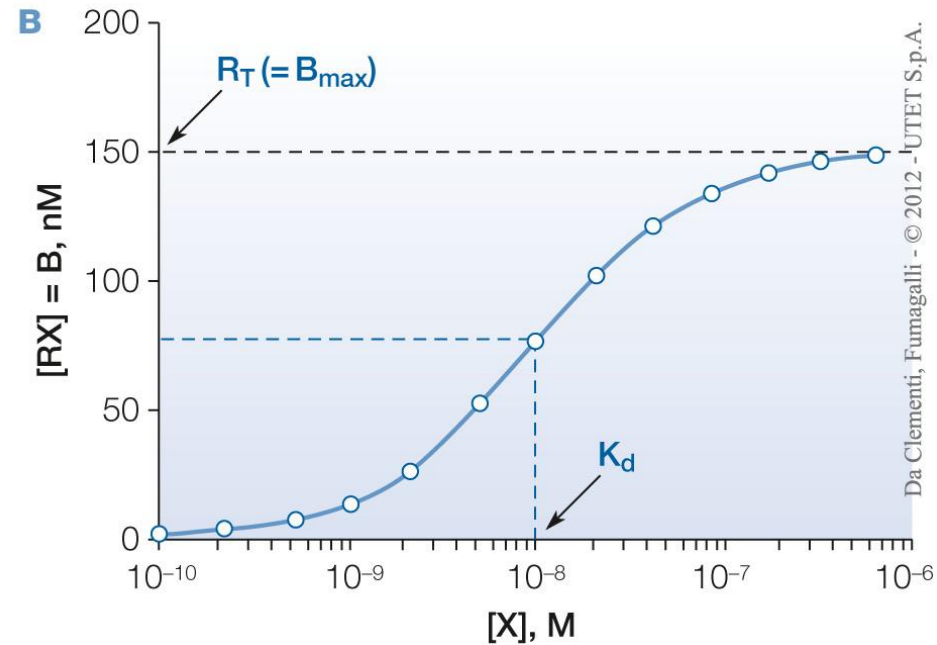
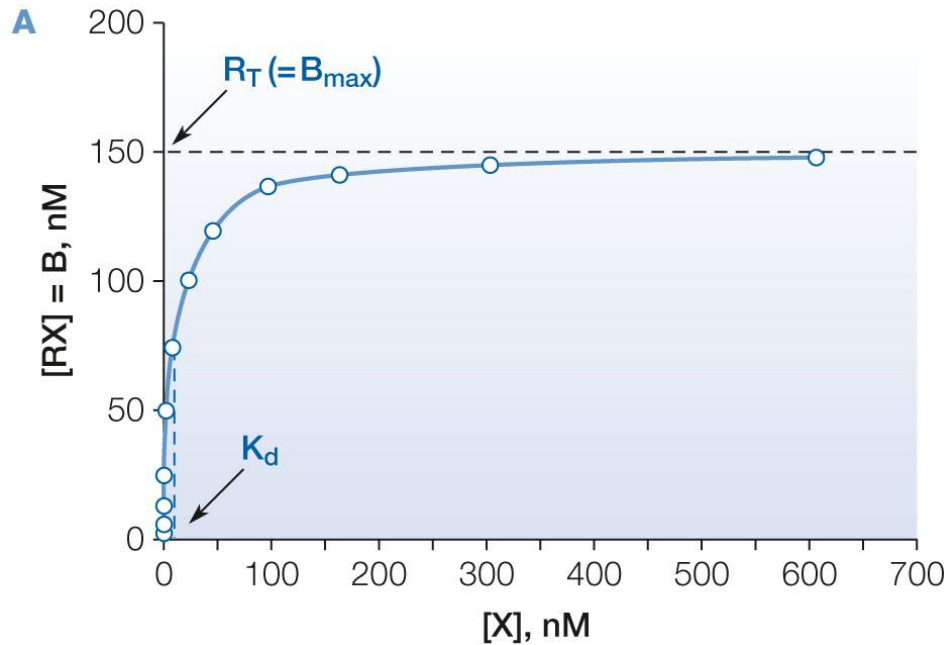
Da cui equazione fondamentale dell'interazione F-R: isoterma di Langmuir

$$[RX] = \frac{[X] [R_T]}{K_d + [X]} \quad \text{o} \quad B = \frac{[X] B_{\max}}{K_d + [X]}$$

In cui: B (bound/legato) indica la concentrazione del farmaco legato al recettore $[RX]$
 $B_{\max}$ equivalente a $[R_T]$

Isoterma di legame

Obiettivo: definire affinità e siti di legame



$$K_d = 10 \text{ nM};$$

$$R_T = B_{\max} = 150 \text{ nM}$$

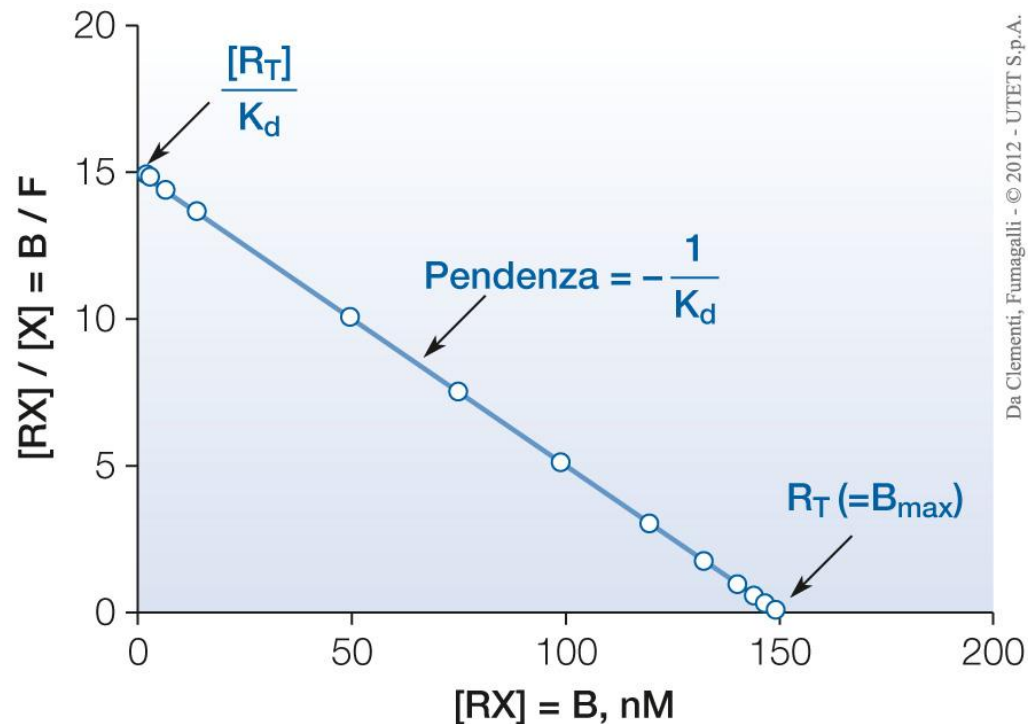
Trasformazioni lineari dell'isoterma di legame

$$[RX] = \frac{[X][R_T]}{K_d + [X]} \quad \text{o} \quad B = \frac{[X] B_{\max}}{K_d + [X]} \quad \longrightarrow \quad \frac{RX}{[X]} = -\frac{1}{K_d} \cdot [RX] + \frac{[R_T]}{K_d}$$

$$\left| \frac{B}{F} = -\frac{1}{K_d} \cdot B + \frac{B_{\max}}{K_d} \right.$$

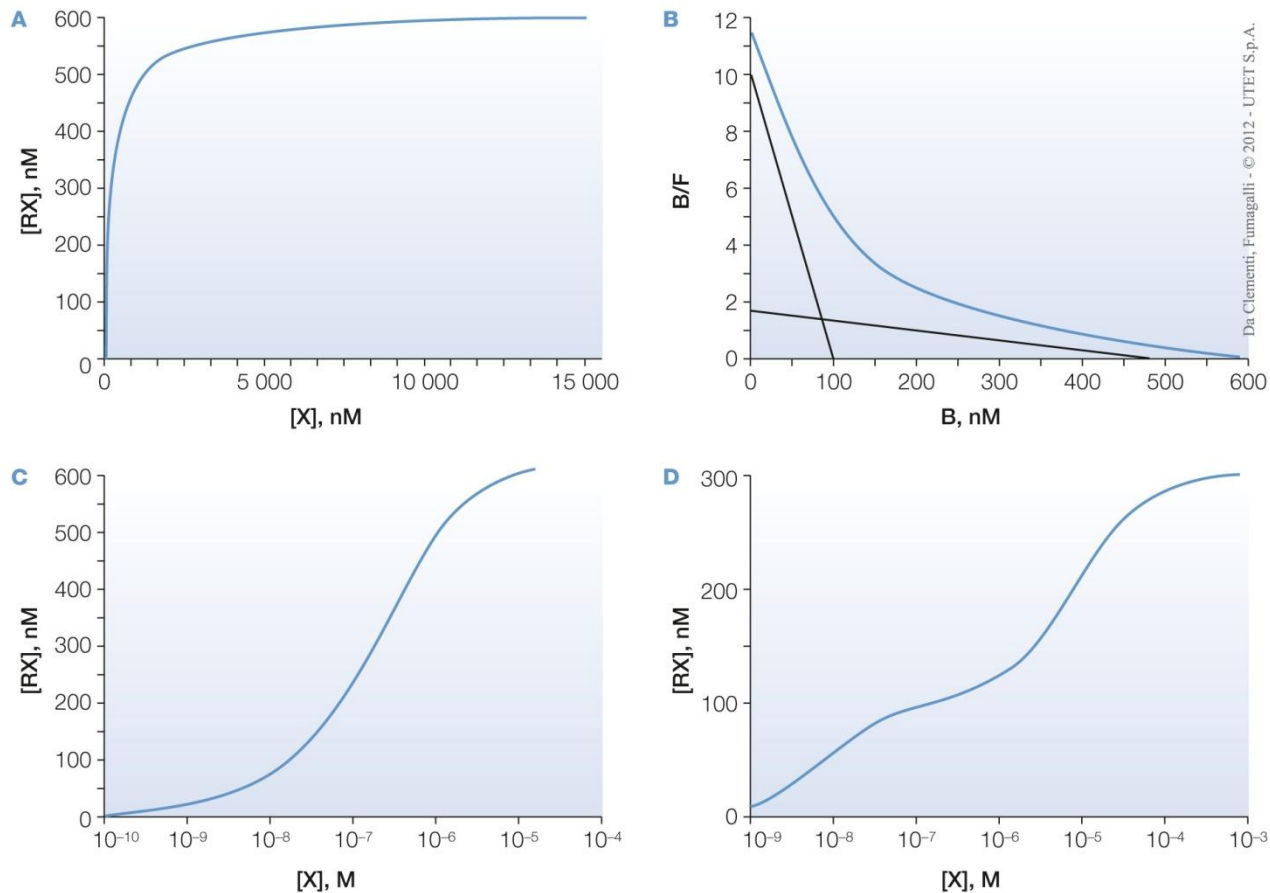
Grafico di Scatchard

**Oggi esistono
softwares!!!!!!**



Recettori eterogenei

Un farmaco può legarsi a più siti sulla stessa molecola/cellula con affinità diverse



La presenza di siti di legame a diversa affinità è facile da vedere in Scatchard plot

INTERAZIONI FARMACO-RECETTORE

**A SECONDA DEL TIPO E DEL NUMERO DI LEGAMI CHIMICI COINVOLTI,
L'INTERAZIONE FARMACO-RECETTORE PUÒ ESSERE REVERSIBILE O
IRREVERSIBILE**

Non sempre covalente vuol dire irreversibile: es fisostigmina

IL CONCETTO DI COMPETIZIONE TRA FARMACI

LEGAME DEI FARMACI E SUA MISURAZIONE

Tutti voi siete in un'enorme palestra buia con pavimento scivoloso
Nella sala sono presenti 100 pali, ognuno dotato di un pulsante che, quando tenuto schiacciato, accende una lampadina sul tetto esterno della palestra

A causa del pavimento scivoloso e del buio continuate a cadere e ad andare in giro senza meta; quando vi imbattete in un palo, vi aggrappate con una mano e con l'altra riuscite a tenere schiacciato il pulsante per un secondo; poi scivoliate via

All'esterno qualcuno fotografa il tetto e conta le lampadine accese in quel momento. All'inizio in media risultano accese ad ogni fotografia 20 lampadine

Domanda: cosa fare per avere il 50% delle lampadine accese

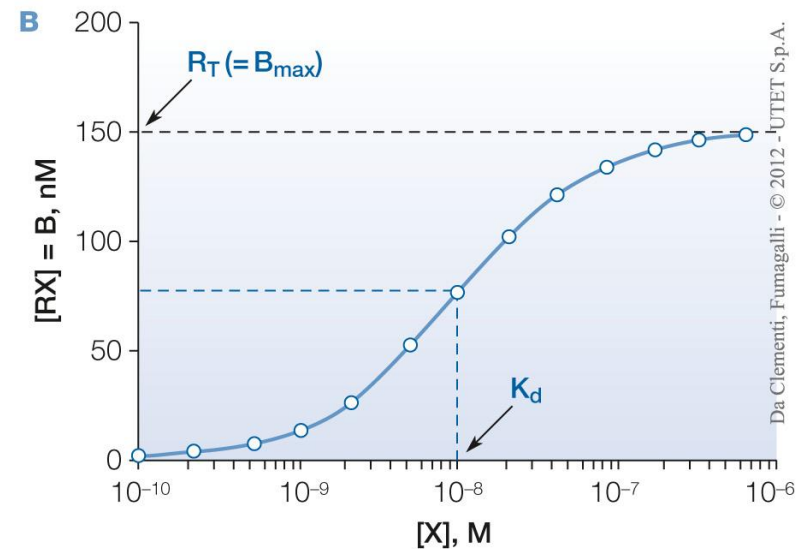
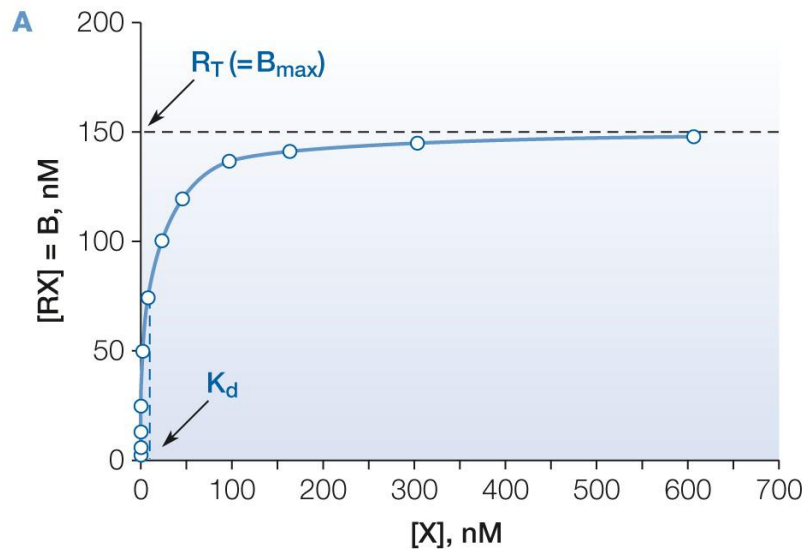
LEGAME DEI FARMACI E SUA MISURAZIONE

Domanda: cosa fare per avere il 50% delle lampadine accese?

Risposta 1

Viene mandata altra gente nella stanza; aumenta quindi la probabilità che qualcuno incontri un palo e accenda la lampadina

Concetto: all'aumentare della dose/concentrazione di F aumenta il numero di recettori legati



LEGAME DEI FARMACI E SUA MISURAZIONE

Domanda: cosa fare per avere il 50% delle lampadine accese?

Risposta 2

Vi mettete guanti gommati: quando incontrate un palo riuscite a rimanere attaccati per 10 sec invece che per 1

Concetto: modificazioni chimiche di un farmaco ne possono modificare la potenza (affinità)

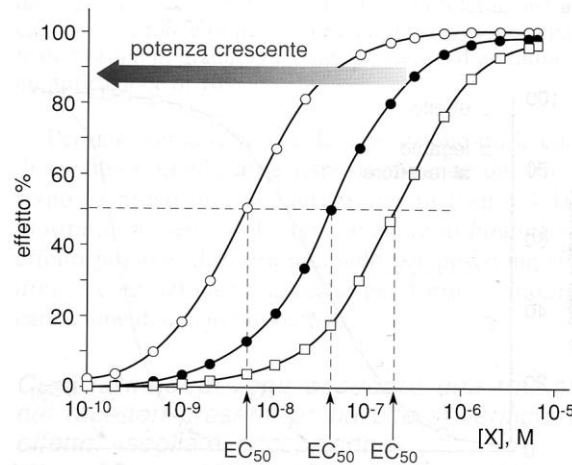


Fig. 4.7. Curve dose-risposta in scala semilogaritmica. Curve di farmaci con potenza diversa; un esempio di questo tipo potrebbe essere costituito dal rilassamento della muscolatura bronchiale da parte di farmaci β -adrenergici. $EC_{50} = 5$ nM (tondini vuoti), 40 nM (tondini pieni) e 200 nM (quadrati vuoti).

IL CONCETTO DI COMPETIZIONE TRA FARMACI

Vengono immessi nella palestra (buia e scivolosa) dei grossi palloni che tendono ad attaccarsi ai pali e vi ostacolano nei vostri tentativi di schiacciare i pulsanti

All'esterno fotografano e misurano una riduzione del numero di lampadine accese pur essendoci lo stesso numero di studenti in palestra

Concetto: due sostanze possono competere per legare lo stesso recettore e questo causa una (apparente) riduzione di affinità di un farmaco per il recettore

Domanda: Cosa fare per contrastare la riduzione del numero di lampadine accese ad ogni fotografia?

IL CONCETTO DI COMPETIZIONE REVERSIBILE

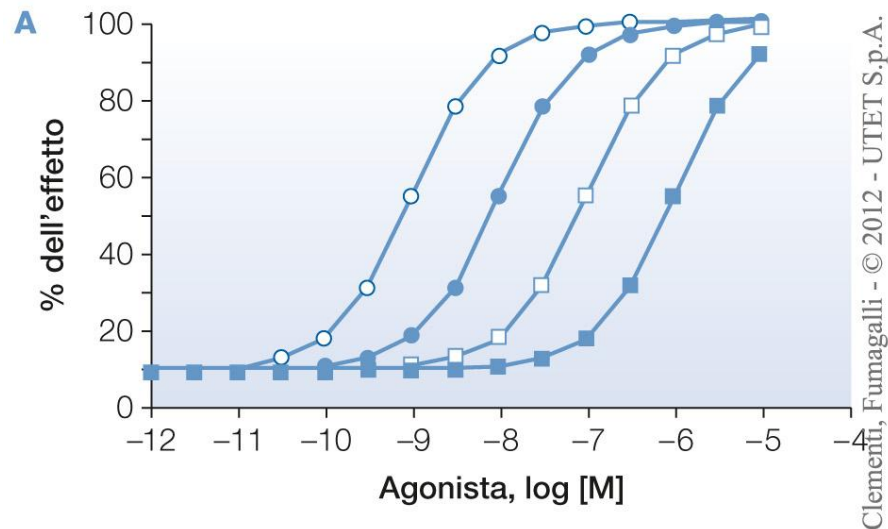
Domanda: Cosa fare per contrastare la riduzione del numero di lampadine accese ad ogni fotografia?

Viene aumentato il numero di studenti immessi nella palestra. Aumentano così le probabilità che sia uno studente e non un pallone ad attaccarsi al palo e ad accendere la lampadina.

L'effetto è tanto maggiore quanto più grande è il numero di studenti immessi nella palestra

Concetto: La perdita (apparente) di affinità può essere contrastata aumentando la dose del farmaco

Legame competitivo



IL CONCETTO DI COMPETIZIONE IRREVERSIBILE

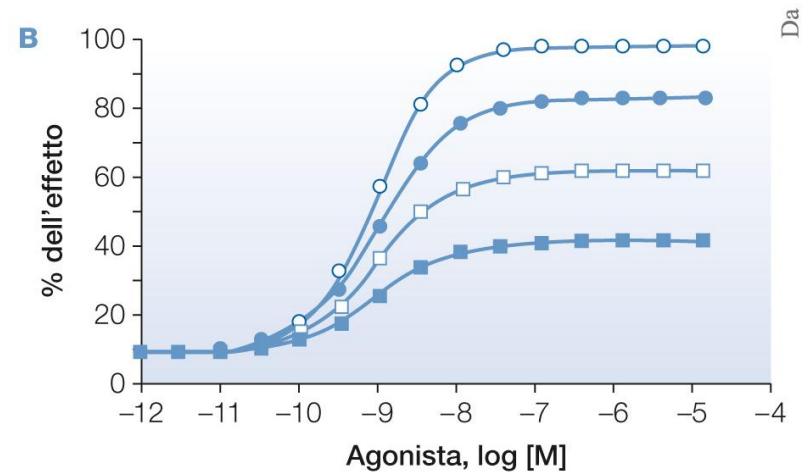
I grossi palloni vengono verniciati con un mastice che consente che essi si incollino al palo quando lo incontrano

Dato l'ingombro sterico, non riuscite più a schiacciare il bottone di quei pali a cui si sono incollati i palloni

Concetto: in presenza di legame irreversibile di un farmaco ad un recettore, sarà sempre impedito all'altro di legarsi

L'entità dell'inibizione dipende dalla probabilità che accada il legame tra farmaco irreversibile e recettore

Ciò dipende su tempi brevi dall'affinità; a tempi lunghi l'inibizione può essere totale anche in presenza di basse concentrazioni di farmaco



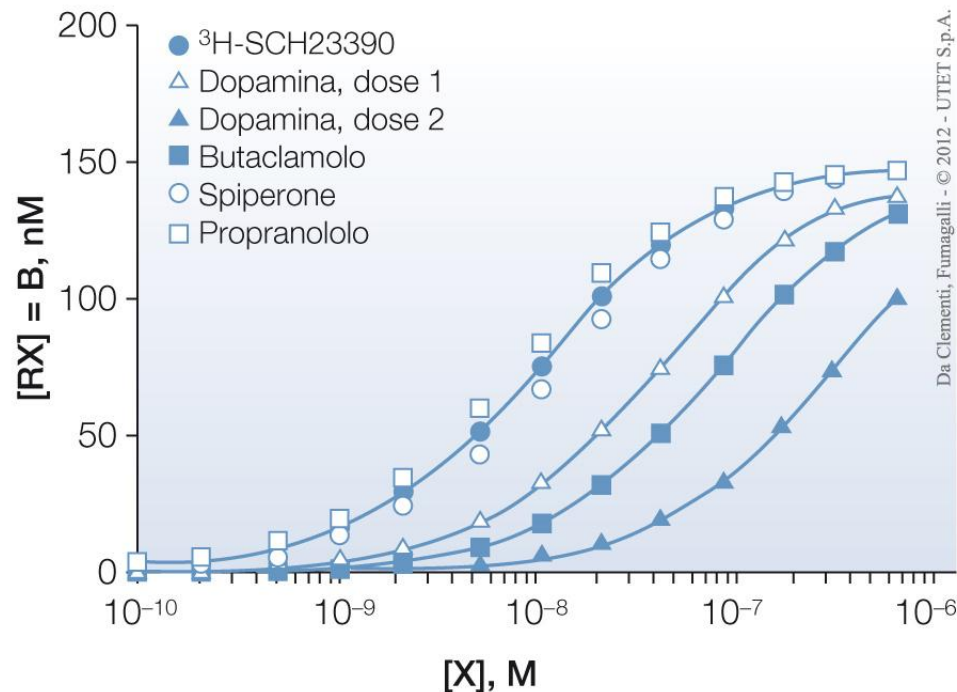
Conclusioni

Farmaci diversi possono competere per il legame ad uno stesso recettore

Legame dipende dalla affinità

A parità di concentrazione, farmaco con affinità 9 si lega mille volte di più rispetto a farmaco con affinità 6

Concetto di competizione per legame reversibile e di spostamento a destra della curva di legame



Differenze rispetto a legame irreversibile

Interazione non competitiva

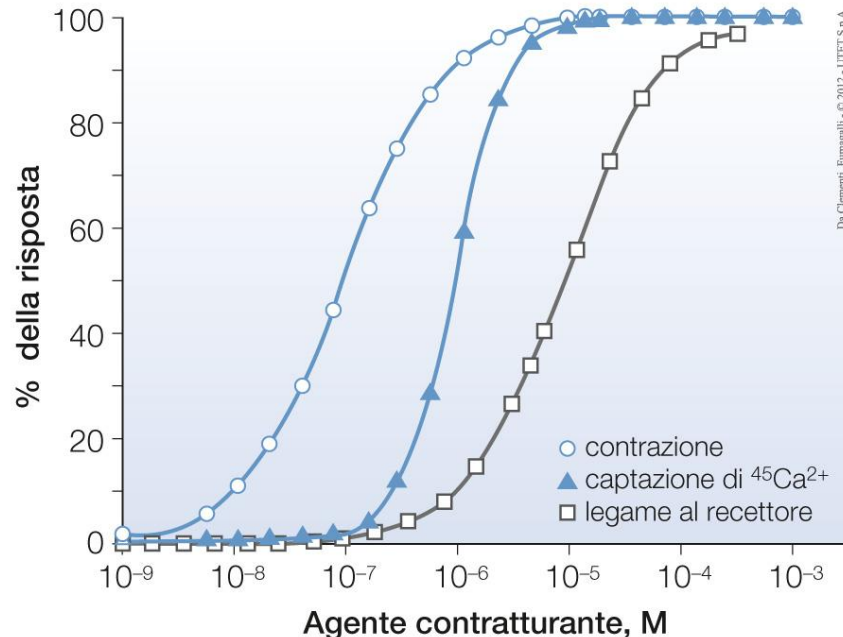
Il fattore determinante può essere il tempo

CONCETTO DI EFFETTO

Un farmaco può produrre più di un effetto misurabile

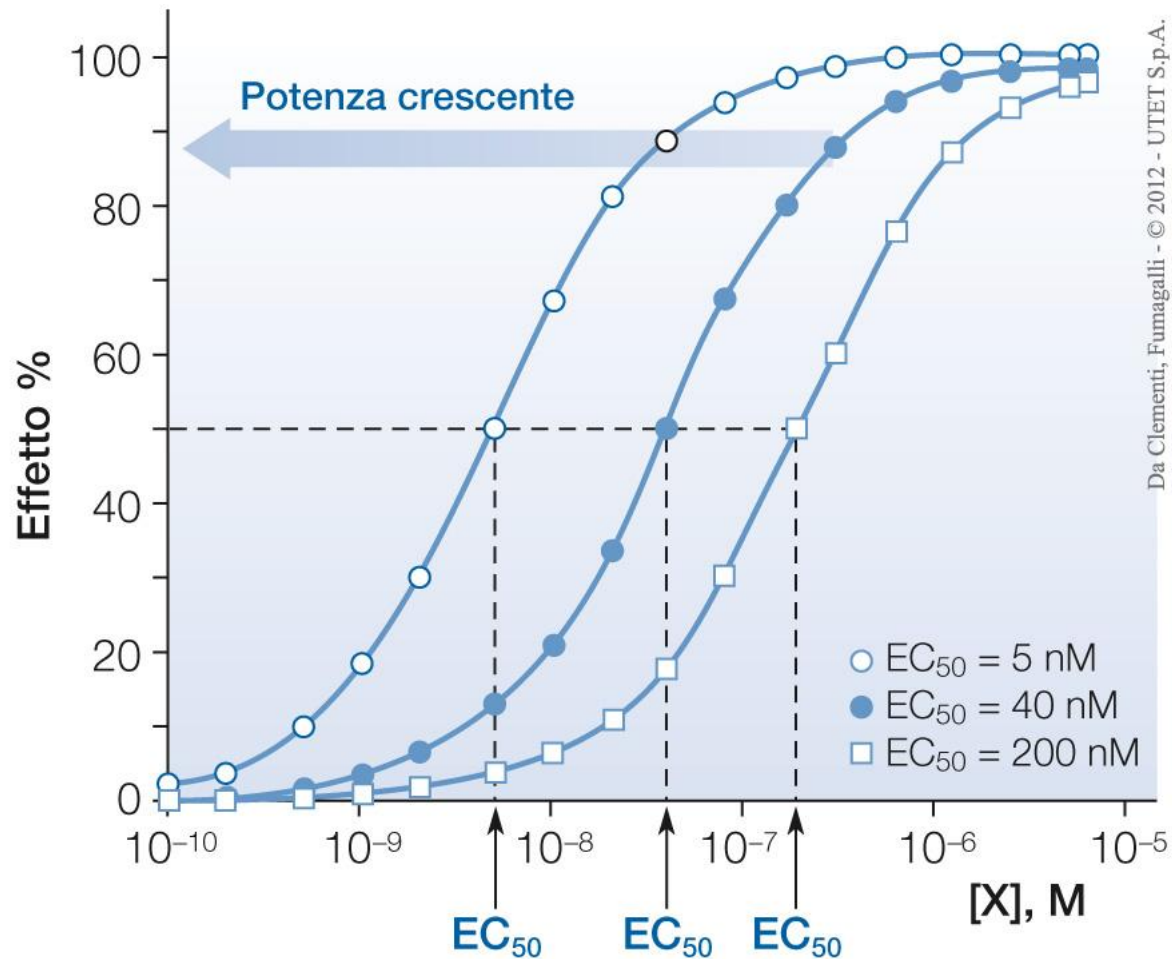
Curve dose-risposta diverse per forma e posizione nel grafico

Per uno stesso recettore, la separazione fra la curva di legame e quella dose-risposta dipende dalla tipo di risposta preso in considerazione



Efficacia dei farmaci

Per ogni effetto è possibile misurare una EC50



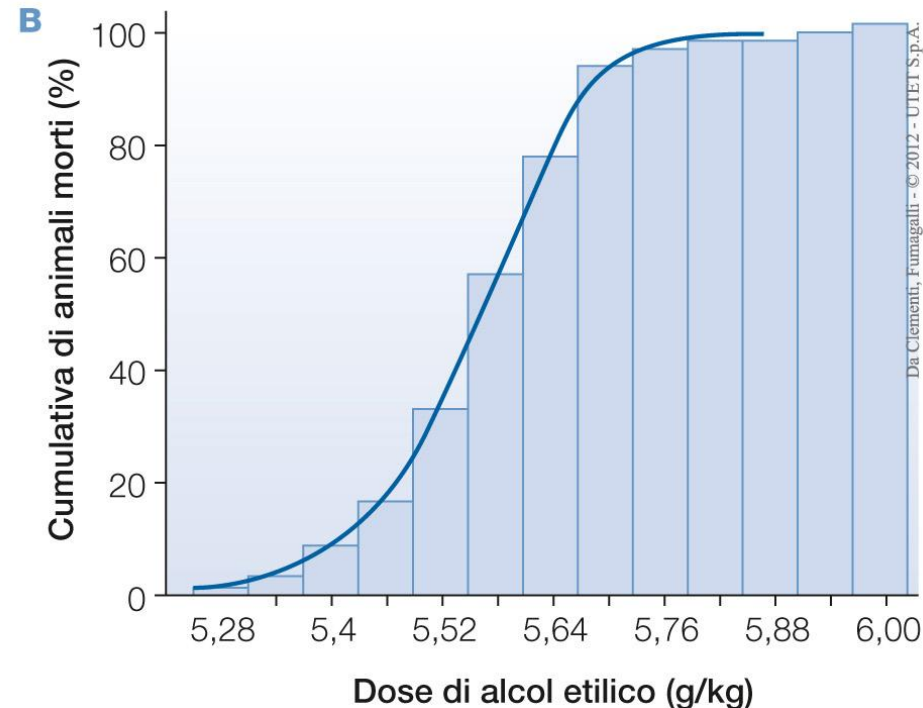
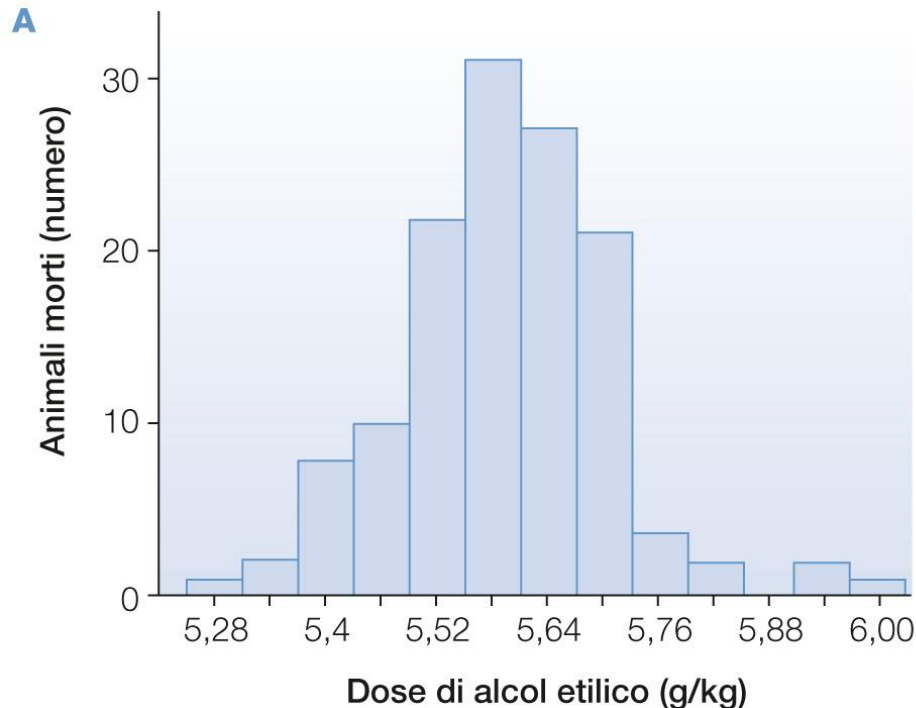
Classificazione delle risposte ai farmaci

Risposte graduali fino al raggiungimento asintotico di un max

Risposte non misurabili in continuo ma che si possono ordinare con un voto (score) o uno stadio (stage)

Risposte quantali (tutto-o-nulla; es. remissione della malattia, morte)

Per le risposte quantali la rappresentazione grafica della relazione dose/effetto è generalmente un istogramma di popolazione



Relazioni tra legame ed effetto

Teoria dell'occupazione

Proposta da Clark anni '30: effetto del farmaco (Δ) proporzionale all'occupazione del recettore ($[RX]$): $\Delta = [RX] \rightarrow \Delta_{\max} = k [R_T]$

↓

$$\Delta = \frac{[X] \cdot \Delta_{\max}}{K_d + [X]}$$

Valida solo se la relazione F/R è reversibile, se all'equilibrio, se stechiometrica, se recettori indipendenti (legame non influenza altro legame)

Si rappresenta con le stesse curve della Dose/legame

TUTTAVIA

Non tutti gli effetti sono spiegabili solo dalla semplice occupazione del recettore (tipo di risposta: agonista/antagonista)

Modificazioni della teoria dell'occupazione per accogliere agonisti parziali e curve dose/risposta non correlate a dose/legame

L'EFFICACIA DEI FARMACI: il tipo di risposta

A seconda dell'effetto che produce, un farmaco può essere definito agonista/attivatore o antagonista/inibitore

I termini agonista/antagonista si riferiscono in genere a farmaci attivi su recettori (per neurotrasmettitori, ormoni, mediatori, ecc.)

I termini attivatore/inibitore si riferiscono a farmaci attivi su molecole non propriamente classificabili come recettori (es. enzimi, DNA, ecc.)

Agonista un farmaco che si lega ad un recettore in modo tale da generare una risposta biologica di per sé; generalmente, un agonista mima gli effetti di composti endogeni

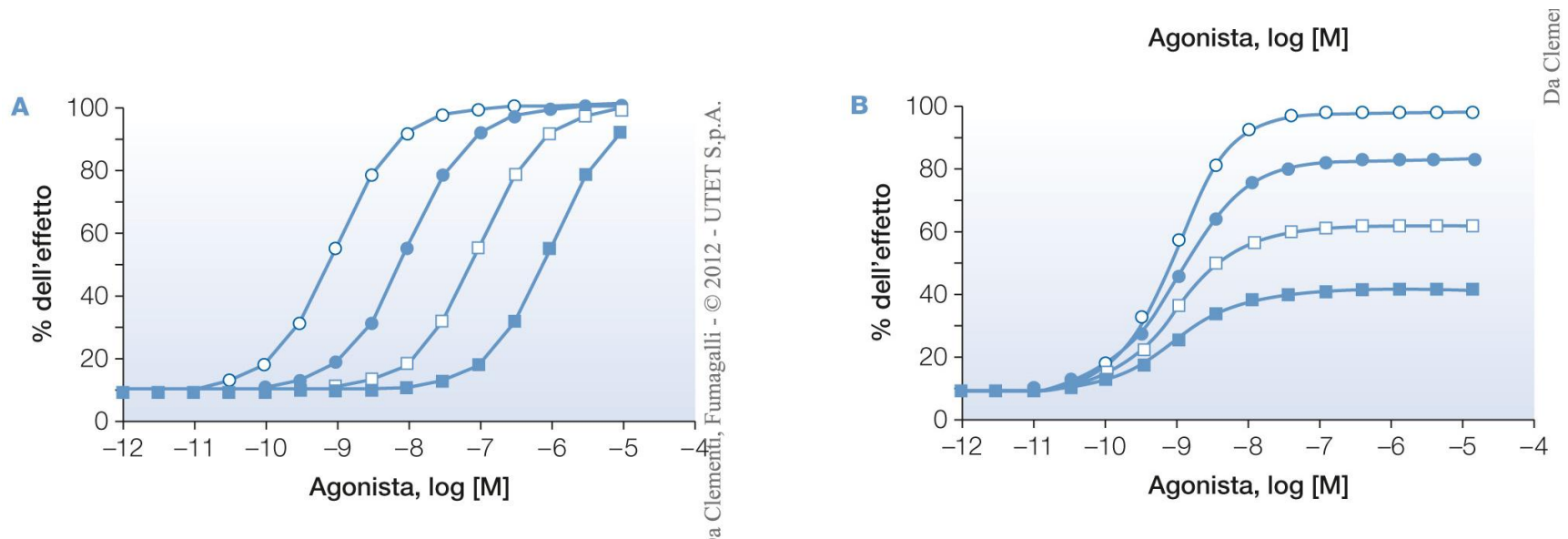
Antagonista in senso stretto si intende un antagonista recettoriale, cioè un farmaco che, pur legandosi ad un recettore, è incapace di produrre un effetto di per sé, ma inibisce (parzialmente o completamente, a seconda della concentrazione) l'effetto di un agonista che agisca attraverso lo stesso recettore

Antagonismo funzionale: il farmaco produce attraverso l'inibizione di un recettore un effetto che è mediato da un altro neurotrasmettitore (es. bradicardia da beta bloccante non dovuta a farmaco ma a "libertà d'azione" del parasimpatico)

Antagonisti recettoriali

Competitivi: legame sul recettore mutuamente esclusivo con legame di neurotrasmettitore/ormone

Gli antagonisti recettoriali possono produrre un effetto "sormontabile" (competitivo) o "insormontabile" (non-competitivo)



N.B.: la curva B è per i tempi brevi; a tempi lunghi anche conc minime possono saturare i siti di legame

Modulatori allosterici

Antagonisti allosterici: spostano a dx la curva D/R dell'agonista in modo:

- a) non parallelo modificandone l'efficacia e non la potenza
- b) parallelo modificando sia efficacia che potenza

Potenziatori allosterici: capaci di aumentare potenza/efficacia dell'agonista; da soli non hanno effetti (BDZ)

Agonisti allosterici: attivano il recettore senza legarsi al sito ortosterico (dell'agonista naturale)

Ligandi allosterici nulli: si legano a sito allosterico senza modificare D/R di agonista



Agonisti parziali

Teoria dell'efficacia o dell'attività intrinseca

Proposta da Ariens e Stephenson, conferisce due proprietà ai farmaci:

Affinità

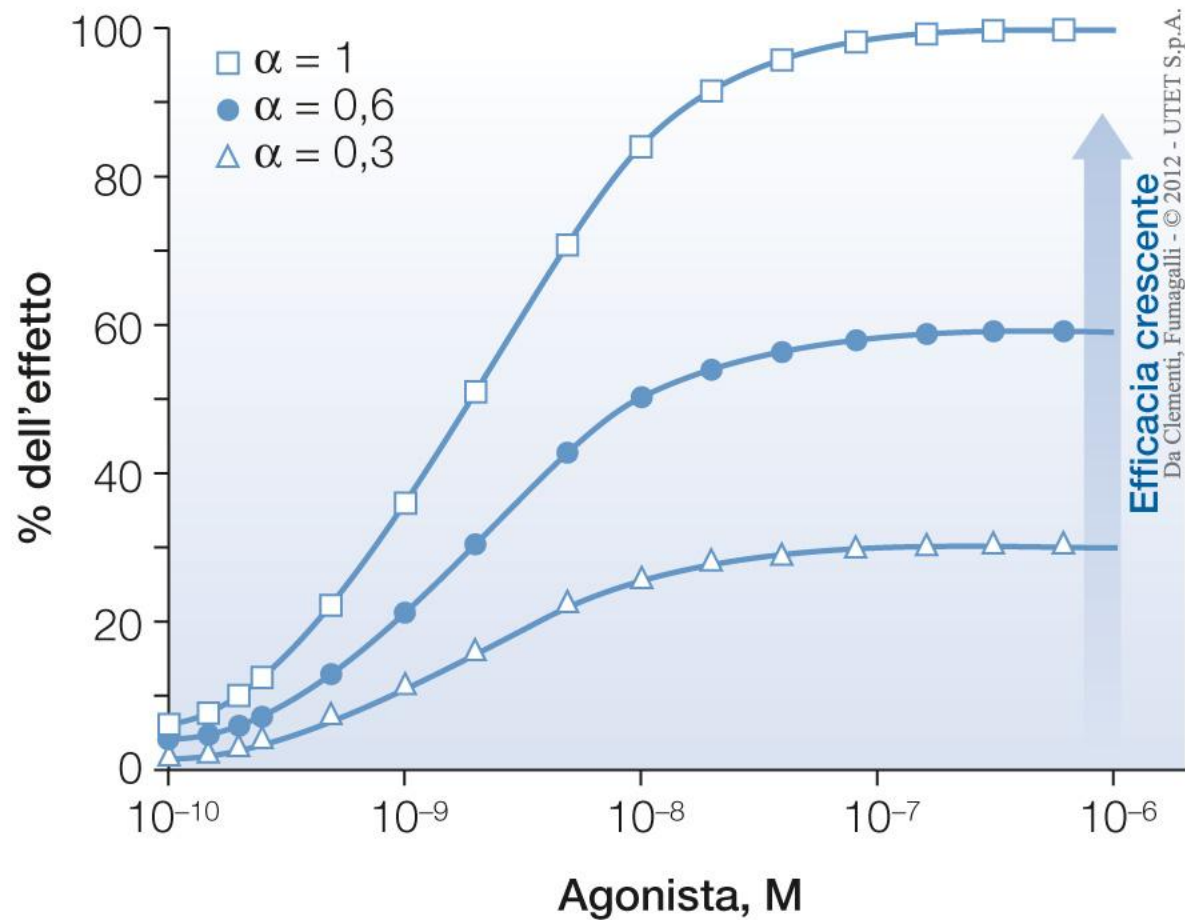
Attività intrinseca: capacità del F di dare inizio alla risposta biologica

Per cui:
$$\Delta = \frac{[X] \cdot \Delta_{\max}}{K_d + [X]} \quad \rightarrow \quad \bar{\Delta} = \frac{[X] \cdot \Delta_{\max} \cdot \alpha}{K_d + [X]}$$

Dove α è attività intrinseca compresa tra 0 e 1

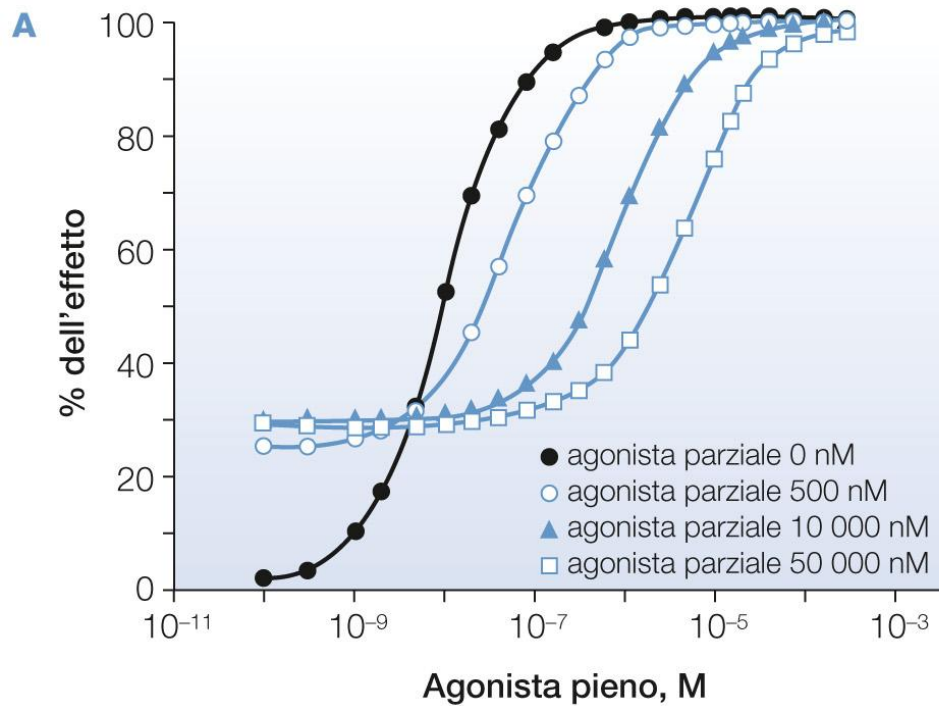
Farmaci con α intermedio: agonista parziale

Agonisti parziali

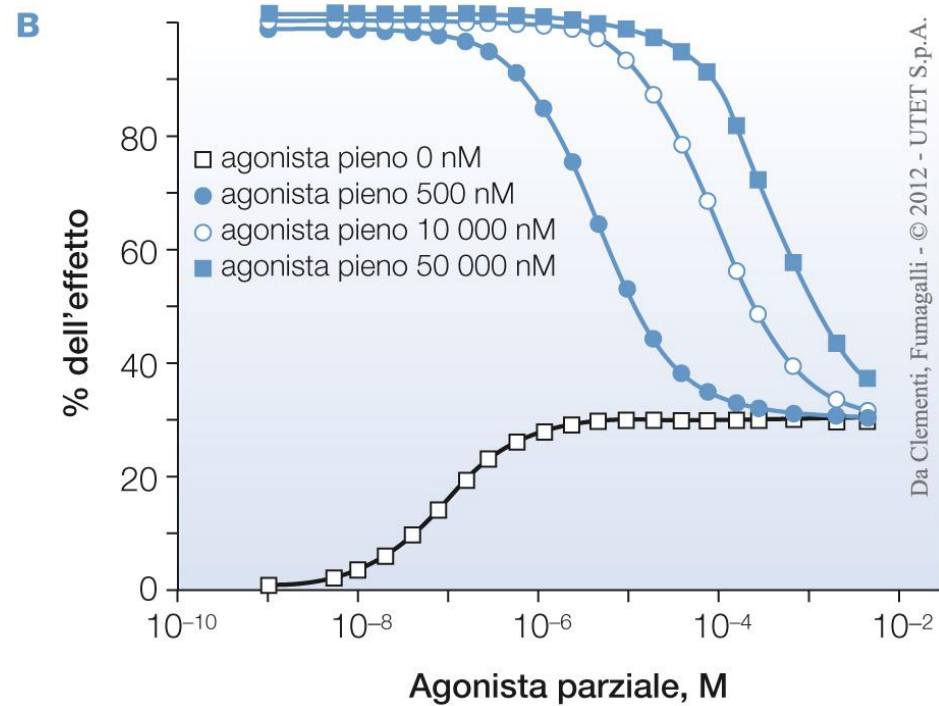


Agonista parziale un farmaco che attiva in modo parziale il suo recettore; in pratica ne impedisce l'attivazione completa da parte di un agonista

Agonisti parziali



Effetto di agonista pieno in
presenza di dosi crescenti di
agonista parziale



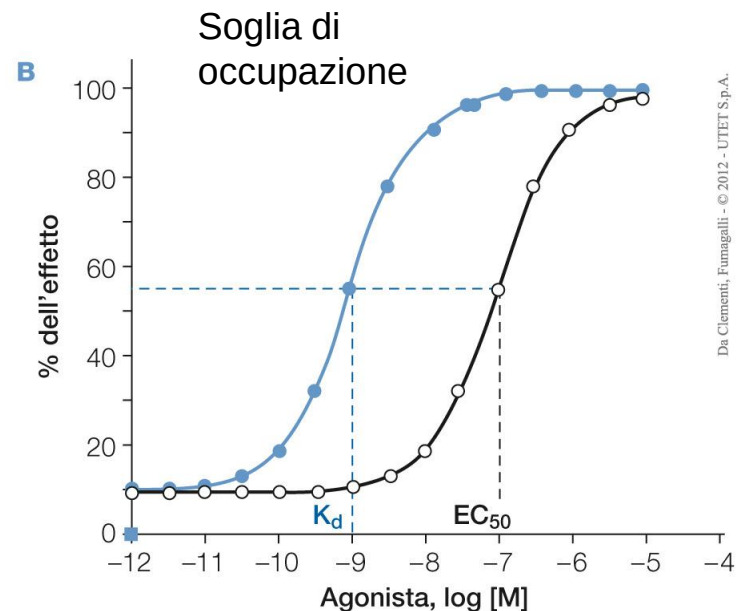
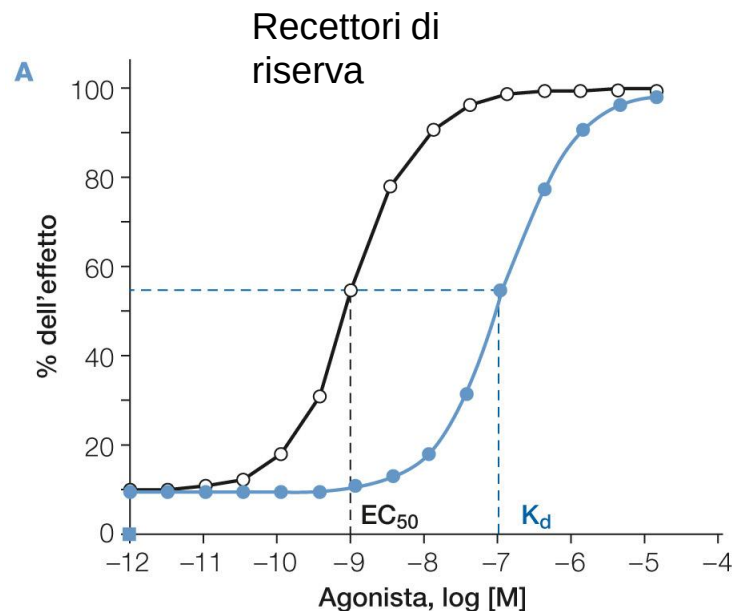
Effetto di agonista parziale in
presenza di dosi crescenti di
agonista pieno

Non linearità della relazione tra occupazione e risposta

Certi farmaci devono occupare una frazione dei recettori presenti prima che si verifichi un effetto: "soglia di occupazione"

es inibizione di enzima che non è rate limiting step: acetazolamide e inibizione anidrasi carbonica
– inibizione del 50% prima di osservare un effetto biologico, il 99.7% per ottenere un effetto pari a metà dell'effetto massimo e per effetto massimo 99.98%.)

Viceversa la curva di efficacia è a sinistra se esistono recettori "di riserva"

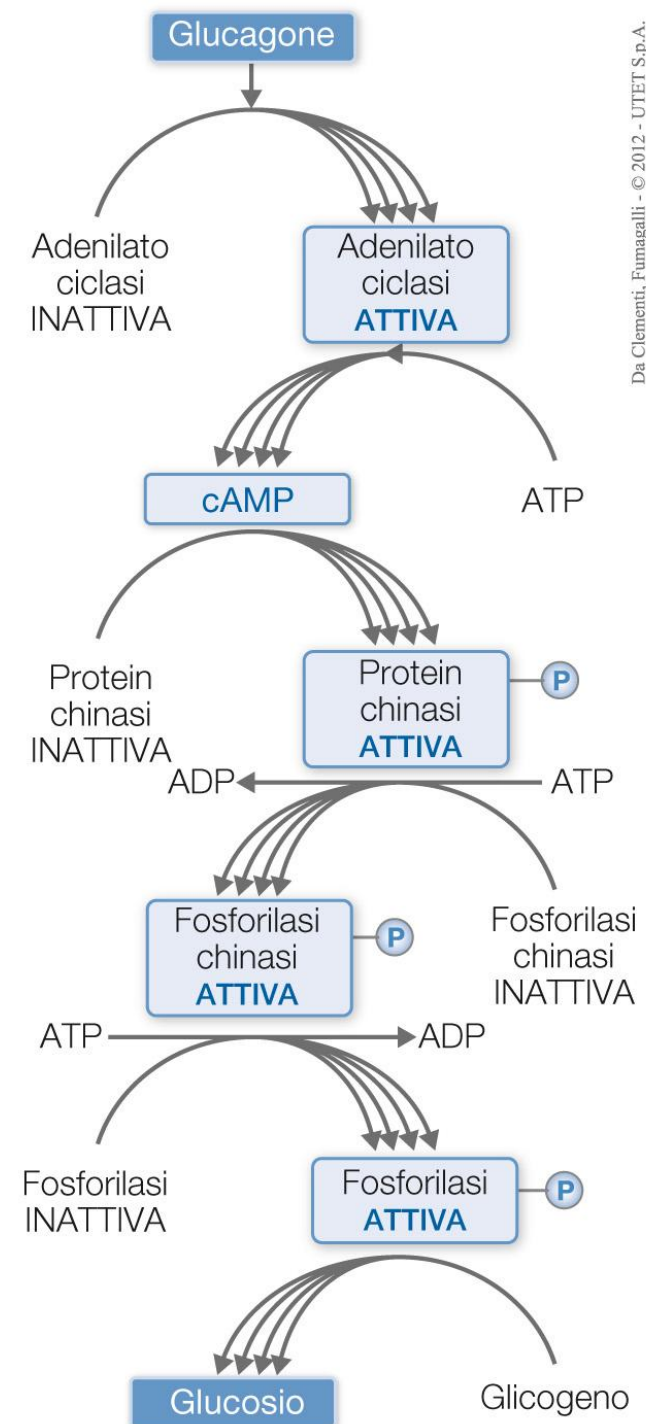


Efficacia dei farmaci

Effetto massimo con occupazione parziale

In diversi sistemi si può ottenere la risposta massima ad un farmaco occupando soltanto una frazione dei suoi recettori (es. sistema a cascata che amplifica la risposta)

Nel caso di glucagone, curva di binding e di produzione glucosio spostate di 8 ordini di grandezza



Recettori costitutivamente attivi e agonisti inversi

Frequente con GPCR e TKR

Recettore a due stati: R e R*

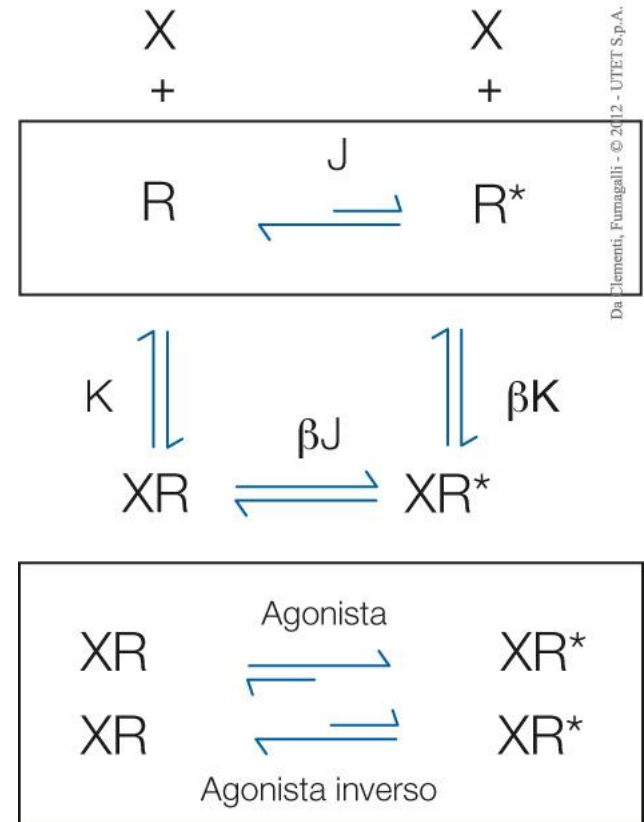
Agonista è più affine per R* e quindi sposta l'equilibrio forzando conversione R in R*

Agonista inverso è più affine per R e quindi sposta l'equilibrio forzando conversione R* in R: in pratica si riduce l'attività basale

Agonista inverso: α è tra 0 e -1

Esempi di agonisti inversi:

Prazosin	(α_1)
Metoprololo	(β_1)
Losartan	(AT1)
Aloperidolo	(D2)
Cetirina	(H1)
Cimetidina	(H2)



Modulazione delle risposte recettoriali

Causate da eccesso di stimolazione

Desensitizzazione

Condizione per cui un recettore non risponde più all'agonista pur essendo presente sia il farmaco che il recettore
Fenomeno che ha luogo per molti recettori (anche non di tipo recettore-canale)
Spesso legato a fosforilazione modulata da altri recettori

Downregulation

Condizione per cui una cellula riduce la risposta ad un agente/farmaco riducendo il numero di recettori presenti per quella sostanza

Causate da mancanza di stimolazione

Upregulation

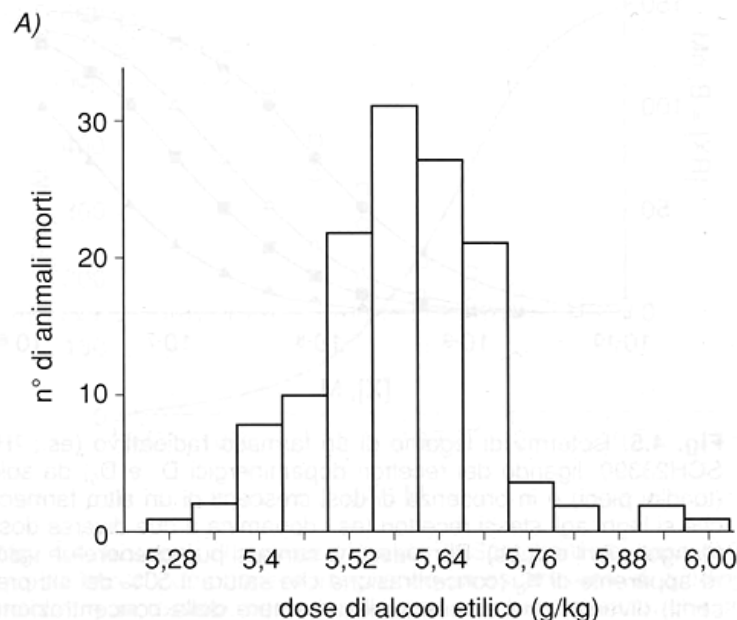
Condizione per cui una cellula aumenta la propria sensibilità all'agente/farmaco mancante aumentando il numero di recettori presenti per quella sostanza
Provoca iperreattività
Situazione classica: denervazione o uso cronico di antagonisti

Terminologia critica

1. Potenza
2. Efficacia
3. Pendenza
4. Specificità
5. Finestra (indice, range) terapeutica

Rappresentazione delle risposte ai farmaci

Istogramma delle frequenze



Curva cumulativa

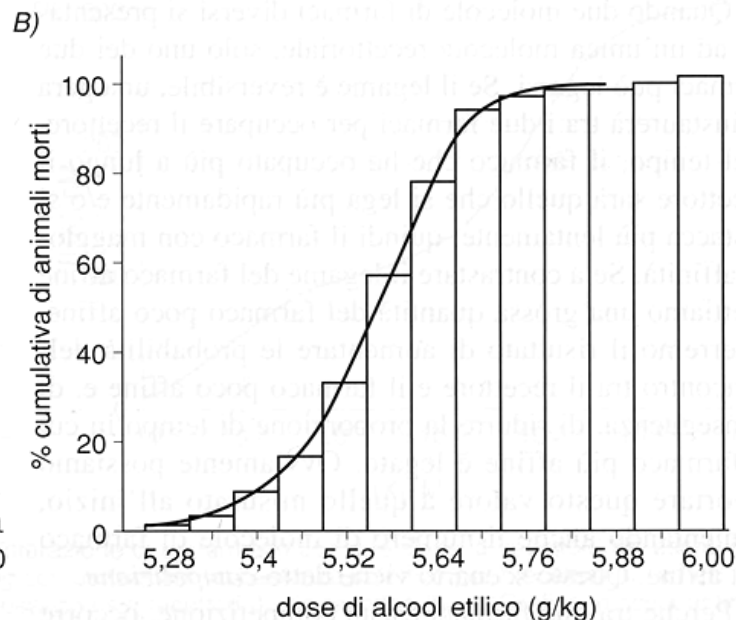


Fig. 4.6. Curve dose-risposta in una popolazione: effetto letale di dosi crescenti di alcool etilico. Dosi crescenti di alcool etilico venivano somministrate a ciascun animale, e si registrava il numero di animali che morivano a ciascuna dose (A): istogramma delle frequenze; solo pochi animali sopravvivevano fino a dosi di 5,7 g/kg. B) Curva cumulativa ottenuta dalla precedente calcolando per ciascuna dose la percentuale di animali che morivano rispetto al numero totale, e sommando tale percentuale alla percentuale relativa a tutte le dosi inferiori a quella considerata. La curva cumulativa mostra quindi la percentuale di soggetti in cui compare, al variare della dose, l'effetto misurato.

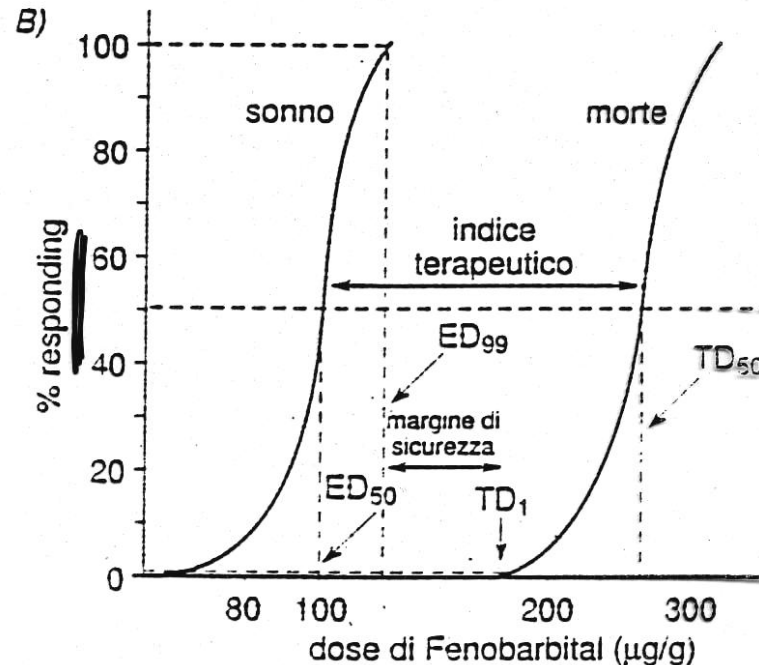
Soprattutto nel caso di risposte tutto-o-nulla (ma non solo!), poiché esistono soltanto due stadi possibili di risposta, generalmente si esprime la relazione fra dose (o concentrazione) e risposta indicando il numero di individui in una popolazione (frequenza) per cui si verifica quel determinato effetto.

Valutazione degli effetti

Efficacia di un farmaco commisurata all'entità massima dell'incidenza dell'effetto che esso può indurre

EC50, ED50: concentrazione o dose di farmaco che genera un effetto pari al 50% dell'effetto massimo

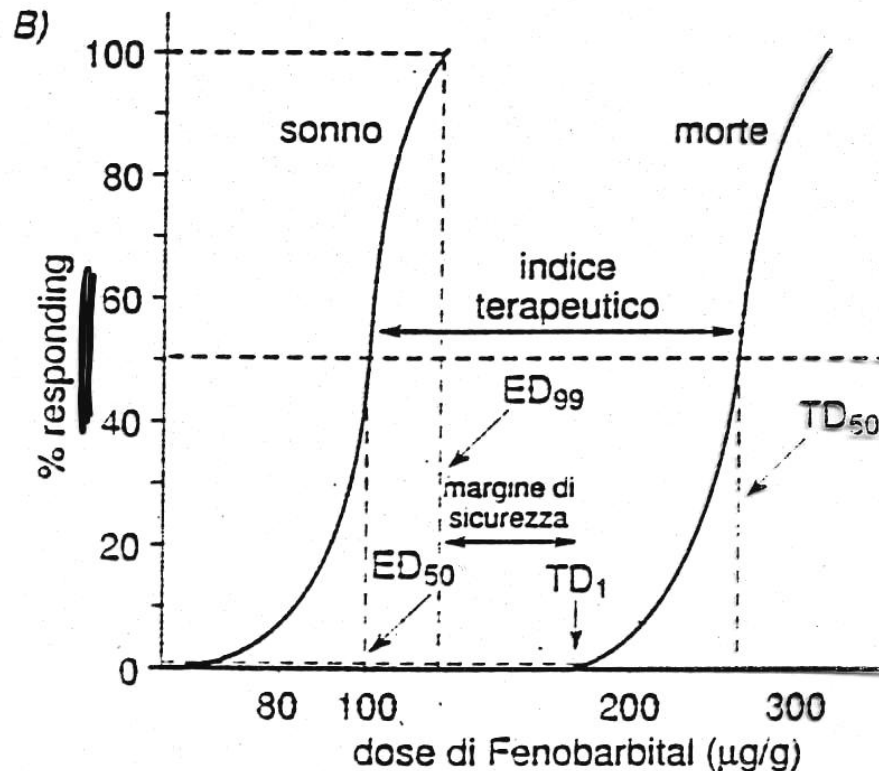
Per ciascun farmaco é possibile identificare più di un effetto ed avere EC50 diverse



Valutazione degli effetti

TD 50: dose che produce o il 50% del livello massimo di un effetto tossico oppure genera tossicità nel 50% della popolazione

Indice Terapeutico: TD_{50}/ED_{50} (o TC_{50}/EC_{50} rapporto fra le dosi che inducono rispettivamente il 50% dell'effetto tossico massimo e il 50% dell'effetto desiderato massimo (o che producono l'effetto tossico e l'effetto desiderato nel 50% dei casi).



Valutazione degli effetti

Margine di Sicurezza, definito come TD1/ED99

IMPORTANTE: per tutto gli indici, il numero che accompagna di TD o ED è funzione dei sintomi che si scelgono e di una valutazione del rapporto rischio/beneficio legato all'assunzione del farmaco

Iperreattività : comparsa di risposte anche a concentrazioni estremamente basse, usualmente inefficaci nella gran maggioranza dei pazienti

Polimorfismi genetici a livello del sistema citocromo P-450 o di altri enzimi farmacometabolizzanti (es. apnea da succinilcolina, neuropatie da isoniazide)

Iporeattività: opposto di iperreattività

Ipersensibilità : termine riservato agli aspetti allergici

Idiosincrasia: presenza di effetti inusitati (e per lo più indesiderati) che generalmente compaiono in un numero molto limitato di pazienti con modalità indipendenti dalla dose

Carenza di G6PD (anemia emolitica da agenti ossidanti)

Carenza di metaemoglobina reductasi (metaemoglobinemia da cloroquina)

Carenza di glutathione (epatotossicità da paracetamolo)