



Università
degli Studi
di Ferrara

Corso di Laurea Triennale in Scienze Motorie

FARMACOLOGIA GENERALE

Prof. Katia Varani Dip.to Scienze Mediche Sezione di Farmacologia
Tel. 0532-455217 e-mail: vrk@unife.it

PIANO DEGLI STUDI PER GLI STUDENTI ISCRITTI
AL SECONDO ANNO DI CORSO NELL'ANNO ACCADEMICO 2019/2020

SECONDO ANNO

(attivo a partire dall'a.a. 2019/20 - disattivato dall'a.a. 2020/21)

Primo Semestre

N.	Attività formative	SSD	TAF	AD	Tot CFU	Ore frontali T+P	Obblig./ scelta	Tipo esame
8	Antropologia, antropometria ed ergonomia	BIO/08	A	2	6 (5T+1P)	40+12	Ob	S
9	Fisiologia Umana, degli ambienti speciali e supporti ergogenici				9		Ob	S
	Fisiologia Umana e degli ambienti speciali	BIO/09	B	5	7	56		
	Supporti ergogenici	CHIM/01	C		2	16		
10	Medicina legale e Farmacologia				9		Ob	S
	Medicina legale	MED/43	C		3	24		
	Farmacologia generale, speciale e doping	BIO/14	A	2	6	48		
11	Valutazioni funzionali I	M-EDF/01	B	1	6 (5T+1P)	40+12	Ob	S
	Totale 2° anno 1° semestre				30			

**TESTI CONSIGLIATI: ROSSI CUOMO RICCARDI Farmacologia Edizioni Minerva Medica
PAOLETTI, NICOSIA, CLEMENTI, FUMAGALLI Farmacologia Generale e Molecolare Edizioni UTET**

FARMACOLOGIA

Studia i Farmaci e le loro interazioni con gli organismi viventi

Scienza integrativa

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

Comprende : - farmacocinetica & farmacodinamica
- tossicologia - farmacognosia
- farmacoterapia - farmacogenetica
- farmacologia di genere



DEFINIZIONE DI FARMACO (OMS)

Qualunque sostanza usata allo scopo di modificare funzioni fisiologiche o stati patologici a beneficio di chi la riceve.

DEFINIZIONE DI FARMACO (CEE)

Qualunque sostanza usata allo scopo curativo-terapeutico-diagnostico, e anche il prodotto che viene somministrato per prevenire l'insorgenza di determinate patologie (ad esempio prima di un intervento chirurgico viene attuata una profilassi antibiotica per proteggere il nostro organismo da eventuali contaminazioni batteriche).



FARMACOCINETICA

- assorbimento, vie di somministrazione, distribuzione, biotrasformazione ed eliminazione dei farmaci;

FARMACODINAMICA

- gli effetti biochimici e il meccanismo d'azione dei farmaci;
- fattori che influenzano sicurezza ed efficacia dei farmaci;

TOSSICOLOGIA - FARMACOGNOSIA

- effetti tossici e/o pericolosi degli agenti chimici e/o delle droghe medicinali

FARMACOTERAPEUTICA

- applicazione dei farmaci nella prevenzione, trattamento e diagnosi delle malattie.

FARMACOLOGIA DI GENERE

- le differenze di genere in farmacologia



CENNI STORICI



“Pharmakon” parola greca : significa **PRINCIPIO ATTIVO** e quindi rimedio, ma anche veleno.

Medicine antiche: alcool, oppio, chinino, olio di ricino

Veleni: curaro, veratrina, ouabaina

IPPOCRATE (400 A.C.): l'organismo ha ampie risorse per combattere le malattie:

- Usare farmaci il meno possibile e a piccole dosi.
- Codice di etica medica

- **TEOFRASTO (350 A.C.):** storia e proprietà mediche delle piante

- **DIOSCORIDE (57 D.C.):** “De Materia Medica” primo trattato di farmacologia contenente la descrizione di 600 piante medicinali.

- **GALENO (160 D.C.):** preparazioni galeniche: tintura di oppio



CENNI STORICI (2)

1498: Ricettario Fiorentino - Orto Botanico (la prima farmacopea)

1500 PARACELSO (Ferrara): riprende il Laudanum:

- "ogni farmaco è tossico, dipende dalla dose".
- L'organismo è una macchina chimica.



1628 HARVEY W. (Londra):

- la circolazione del sangue "De motu cordis".
- trasporto e distribuzione

1850 BERNARD CLAUDE (Parigi):

- sito d'azione del curaro. "il curaro non blocca il nervo, non blocca il muscolo, blocca la sinapsi (giunzione)".

- Farmacologia sperimentale, metabolismo.
"Le milieu interne"



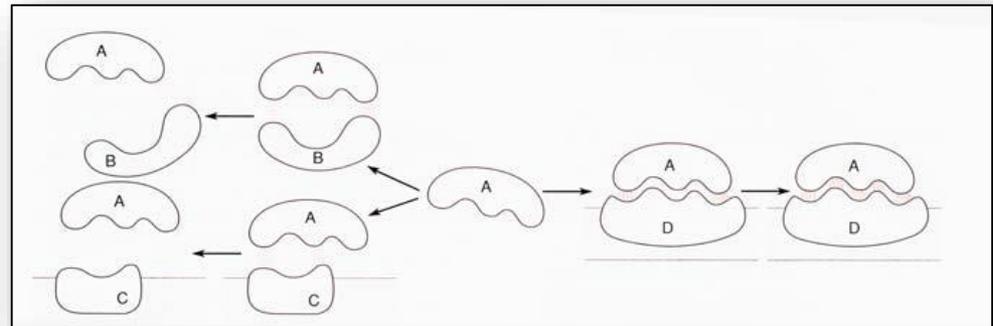
Palazzo Paradiso, Ferrara



1845-1915 PAUL EHRLICH (Germania)

Formula il concetto di **RECETTORE** (corpora non agunt nisi fixata), studi di struttura-attività con circa 900 sostanze.

Basata sulla “affinità chimica tra molecole coloranti e i recettori delle cellule batteriche o per sfruttare eventuali proprietà battericide del colorante stesso o per modificare le formule dei coloranti in modo da inserire agenti velenosi per i batteri o i protozoi infettivi.” (*Die experimentelle Chemotherapie der Spirillosen*)



Paul Ehrlich: corpora non agunt nisi fixata

1921 BAUTING E BEST (Toronto): scoprono l'insulina come cura del diabete

1943/45 FLEMING: scopre la penicillina. Inizia l'epoca degli antibiotici.

1947 SALK : scopre il vaccino contro la poliomelite

FARMACOLOGIA MODERNA (2)

1970 scoperta degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina.

Antiipertensivi (Ferreira)

1975 VANE (Londra): scopre il meccanismo d'azione dell'aspirina

1980 BLACK J.: Scopre gli inibitori dell'H₂ (terapia dell'ulcera gastrica)

1984 NAKANISHI (kyoto): studia il primo codice genetico di un recettore, l'NK-2

CHIMICA

1806 SERTOURMER: isola la morfina dall'oppio

1850 Germania: nasce l'industria farmaceutica: MERCK, BAYER.

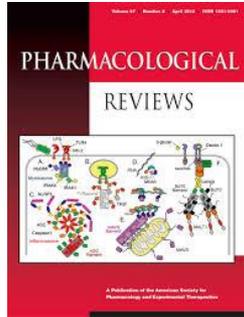
1870 (Strasburgo): BUCHHEIM, SCHMIEDEBERG

Libro di testo di farmacologia. Prima rivista scientifica:

"Naunyn-Schmiedeberg Arch. Für experimentelle Pathologie und Pharmakologie"
N.S.Arch.Pharmacol.

Un allievo di Schmiedeberg, J. ABEL fu il padre della farmacologia americana.

La farmacologia diventa una scienza e si organizza prima negli USA (1905-1910) ASPET, JPET e poi in Inghilterra, dove GADDUM fonda ad Edimburgo I primo Istituto di Farmacologia (1930).



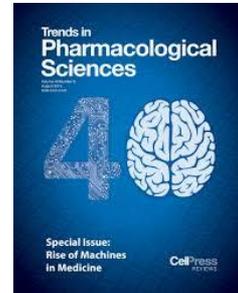
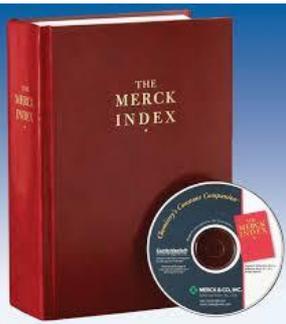
PUBBLICAZIONI:

-FARMACOPEE (codice farmaceutico)

-PERIODICI MENSILI: (JPET, Br.J.Ph., Biochem Pharmacol)

-RIVISTE (Review): Pharm. Rev., TIPS

-SERIE ANNUALI: Ann.Rev.Pharmacol.



ELENCO DELLE SOSTANZE IN COMMERCIO: INDICE MERCK

MESSA A PUNTO DELLE SOSTANZE:

MEDICAL LETTERS;

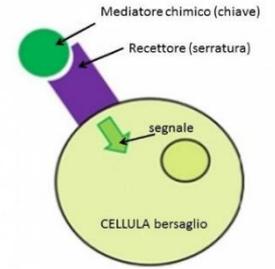
MODERN DRUG ENCIKLOPEDIA



Con le nuove conoscenze e le disponibilità tecnologiche sono avvenuti continui cambiamenti del percorso della ricerca di nuovi farmaci.

Periodo	Disciplina scientifica o tecnologica	Esempio di farmaci
Anni '40-'60	Estrazione Prodotti Naturali Chimica Farmaceutica Biochimica	Nuovi Antibiotici, Antistaminici, Curari sintetici, Anestetici locali, Antitumorali (daunomicina), Immunosoppressori (azioioprina), Anti-Parkinson(L-DOPA), Antipsicotici, Ansiolitici (benzodiazepine)
Anni '70	Chimica Farmaceutica dei Recettori Farmacologia dei Recettori Farmacologia dei canali ionici	Antagonisti β -adrenergici Agonisti β -adrenergici, Antistaminici H_2 , Antagonisti $5-HT_3$, calcio antagonisti
Anni '80	Biologia Molecolare Farmaci dalle Biotecnologie	Insulina, Interferoni, Ormone della crescita, Immunostimolanti (G-CSF, GM-CSF), Alteplase (tPA), Eritropoietina, Anticorpi monoclonali
Anni '90	Chimica combinatoriale Chimica delle proteine Sequenziamento genoma e bioinformatica Studio funzionale dei geni (genomics) Screening altamente automatizzato	Oligonucleotidi antisenso (fomivirsen), Inibitori proteasi
2000 e oltre	Chimica delle proteine Funzioni e proprietà delle proteine (proteomics) Genotipo pazienti (pharmacogenomics)	

RECETTORI



Molti farmaci mostrano **SELETTIVITA'** e **SPECIFICITA'** d'azione. Ciò implica qualcosa di eccezionale nelle proprietà chimico-fisiche della molecola biologica ai siti nei quali le risposte vengono prodotte grazie alla interazione col farmaco.

Relazione tra struttura e azione:

- piccole variazioni in una parte specifica del farmaco possono portare a grandi variazioni di azione fino a variazioni qualitative.
- grandi variazioni in altre parti del farmaco portano solo a variazioni quantitative.
- stereoselettività

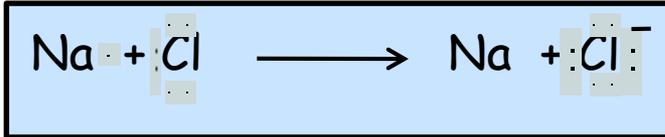
Recettori: I componenti cellulari con cui i farmaci interagiscono per produrre i loro effetti.

TIPI DI LEGAME FARMACO-RECETTORE

LEGAME IONICO

5 kcal/mole

Esempio chimico



Può essere definito come l'attrazione elettrostatica tra ioni di carica opposta.

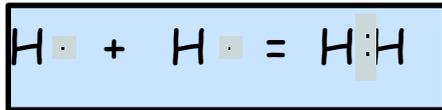
$$F = \frac{q_1 q_2}{r^2}$$

Es: Eparina con proteine del processo di coagulazione

LEGAME COVALENTE

100 kcal/mole

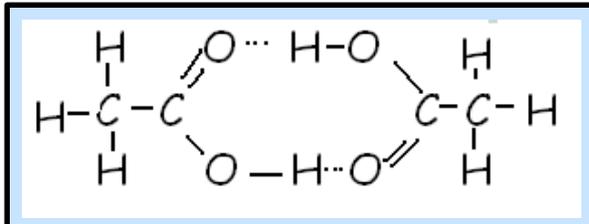
Si ha compartecipazione degli elettroni:



LEGAME IDROGENO

2-5 kcal/mole

Es:



FORZE DI VAN DER WAALS

0.5 kcal/mole

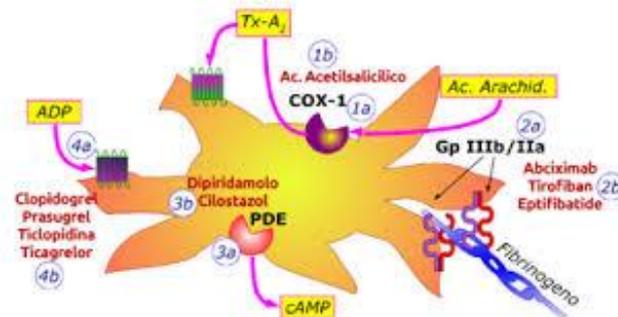
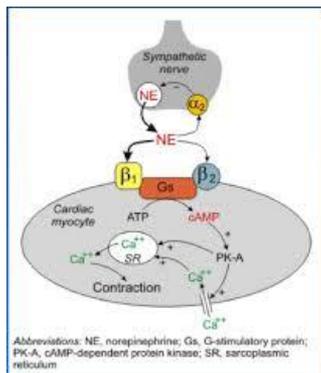
CARATTERISTICHE DELL'INTERAZIONE FARMACO-RECETTORE

- SELETTIVITA' per lo specifico sottotipo recettoriale
- STABILITA' il legame F-R deve essere stabile
- REVERSIBILITA' il legame F-R deve essere reversibile

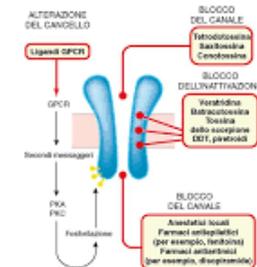
Un'operazione concertata di LEGAMI IONICI (rapidi a formarsi e capaci di agire a lunga distanza), LEGAMI IDROGENO e di VAN DER WAALS (legami deboli) e in alcuni casi covalenti è necessaria per iniziare l'azione della maggior parte dei farmaci ed è responsabile della loro SPECIFICITA'.

BERSAGLI DEI FARMACI

- recettori "classici" di sostanze endogene (Adrenergici, Colinergici, Serotoninergici, Dopaminergici, etc....);
- enzimi (COX per i FANS);
- canali ionici (Canali del Calcio per i calcio antagonisti);
- acidi nucleici (antibiotici e antimitotici);
- proteine strutturali (polimerizzazione della tubulina –colchicina).



Canali ionici come bersaglio di farmaci



SITO D'AZIONE SULLA MEMBRANA CELLULARE

Ach \longrightarrow contrazione della muscolatura scheletrica

Meccanismo d'azione:

Combinazione dell'Ach con un
RECETTORE(nicotinico) alla \longrightarrow EFFETTO
giunzione neuromuscolare

SITO DI AZIONE INTRACELLULARE

Sulfamidici \longrightarrow inibizione della crescita batterica

Meccanismo d'azione:

Interferenza con la sintesi del
Componente intracellulare \longrightarrow EFFETTO
Necessario per la crescita batterica

AZIONE DEI FARMACI

AZIONI COINVOLGENTI RECETTORI

AZIONI NON COINVOLGENTI RECETTORI

Es.

Farmaci antiacidi
Agenti chelanti



agiscono extracellularmente

Battericidi
Detergenti
Alcool
Agenti ossidanti
Anestetici generali



agiscono a livello cellulare

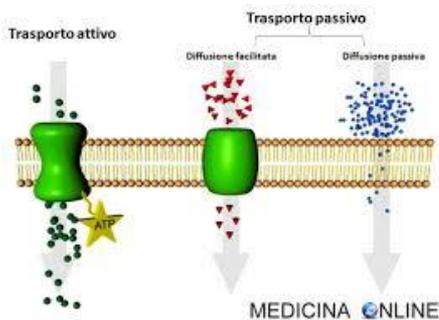
MgSO₄ (effetto osmotico)
Sostituenti macromolecolari
del plasma



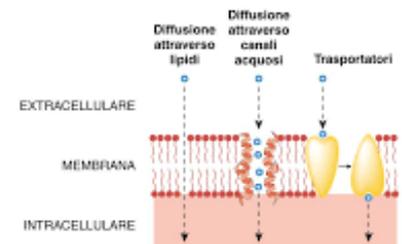
farmaci non recettoriali

PRINCIPI GENERALI DEL PASSAGGIO DEI FARMACI ATTRAVERSO LE BARRIERE BIOLOGICHE

- CARATTERISTICHE CHIMICO-FISICHE DEI FARMACI
- COEFFICIENTE DI DIFFUSIONE
- BIOTRASPORTO
- PRINCIPALI MECCANISMI DI TRASPORTO ATTRAVERSO LE BARRIERE BIOLOGICHE



Modalità di passaggio dei farmaci attraverso le membrane cellulari: piccole molecole



CARATTERISTICHE CHIMICO-FISICHE DEI FARMACI

SOLUBILITA'
DIFFUSIBILITA'
DISSOCIABILITA'
COEFFICIENTE DI RIPARTIZIONE OLIO/ACQUA

-PRINCIPIO DI
FERGUSON:

la potenza di farmaci non specifici
è determinata dalla loro attività
termodinamica

- COEFFICIENTE DI
DIFFUSIONE:

l'attività dei farmaci è legata
alla loro capacità di diffondere

LEGGE DI FICK: $\frac{dm}{dt} = -DA \frac{dc}{dx}$

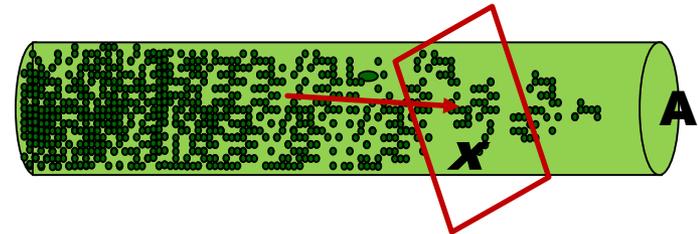
dm/dt = velocità di diffusione

A = area di applicazione

dc = gradiente di concentrazione

dx = spessore della membrana

D = coefficiente di diffusione



Il flusso è tanto maggiore quanto maggiore è l'area del cilindro A e quanto maggiore è la diffusibilità delle molecole espressa dal coefficiente di diffusione D che tiene conto sia dell'energia cinetica delle molecole sia degli attriti che esse incontrano muovendosi. Si giunge così alla legge di Fick.

Il **COEFFICIENTE DI DIFFUSIONE** esprime la capacità del farmaco di diffondere indipendentemente dalle condizioni ambientali in cui si trova, ma unicamente in base alle proprie caratteristiche.

È inversamente proporzionale al P.M. del farmaco: quanto meno pesa il farmaco tanto più grande sarà la sua distribuzione nei compartimenti idrici dell'organismo.

	PM	D(cm ² /sec.10 ⁵)
H ₂ O	18	3.2
UREA	60	1.95
GLUCOSIO	180	0.90
INULINA	5500	0.21
ALBUMINA	69000	0.09

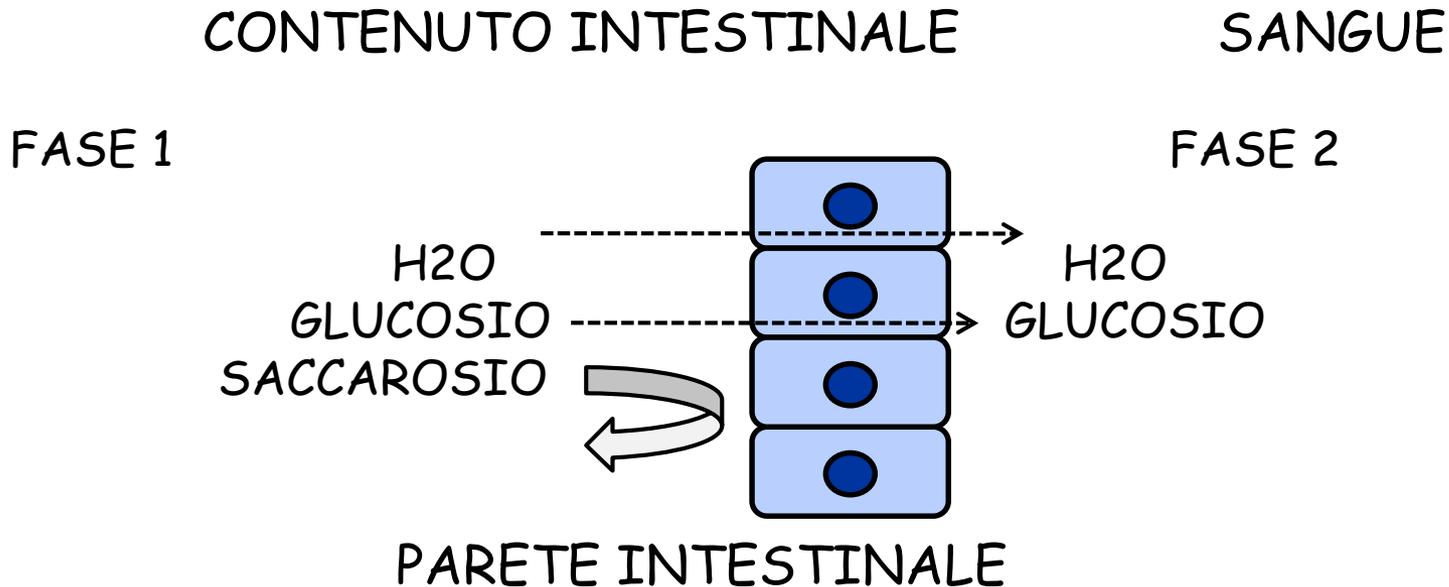
BIOTRASPORTO

Traslocazione di un soluto (nella stessa forma) da una fase all'altra.

FASE: parte omogenea, fisicamente distinta di un sistema, separata dalle altre parti del sistema da definite superfici di confine.

FASE BIOLOGICA: struttura anatomica (p.s. strato epidermico)

ES.:



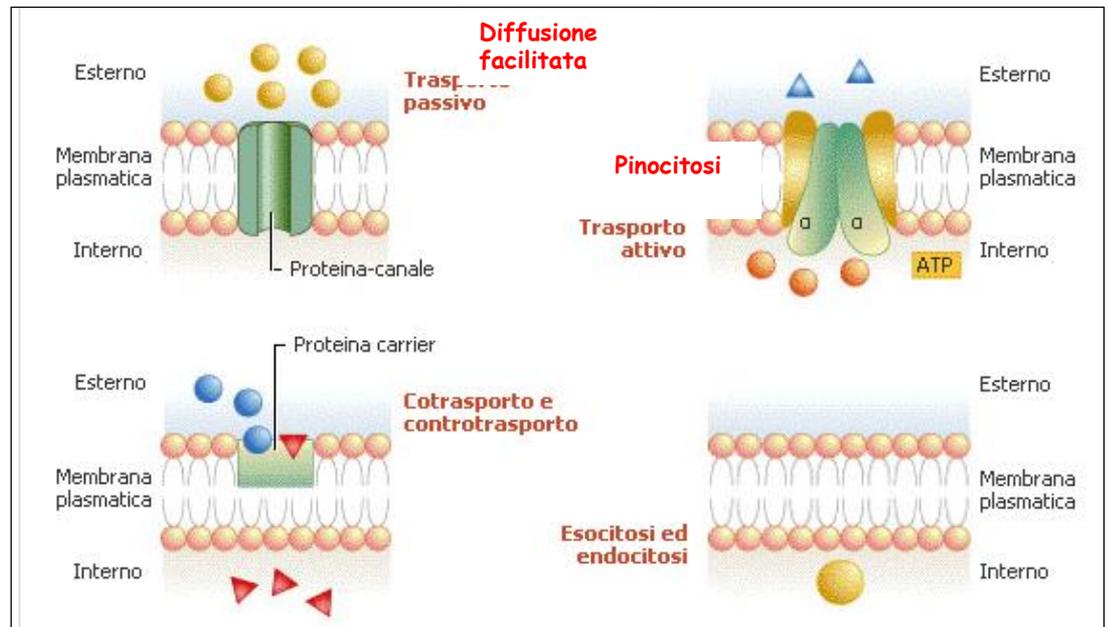
PRINCIPALI MECCANISMI DI TRASPORTO ATTRAVERSO LE BARRIERE BIOLOGICHE

1) DIFFUSIONE PASSIVA

2) DIFFUSIONE FACILITATA

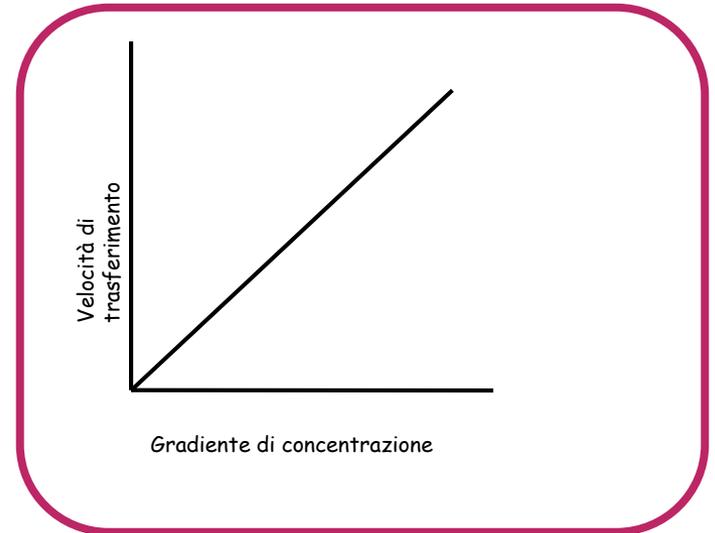
3) TRASPORTO ATTIVO

4) PINOCITOSI



DIFFUSIONE PASSIVA

Movimento diretto di un soluto attraverso una barriera biologica dalla fase a più alta concentrazione a quella a più bassa concentrazione senza richiesta di energia da parte del sistema biologico.

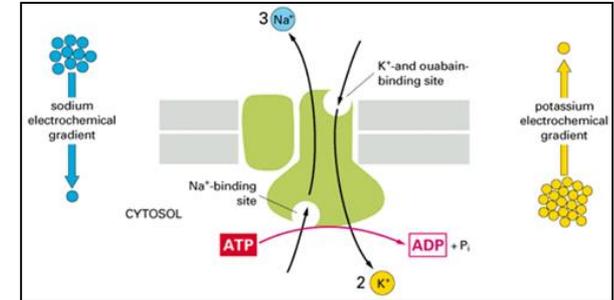


La facilità con cui un soluto diffonde dipende dalla natura della barriera.

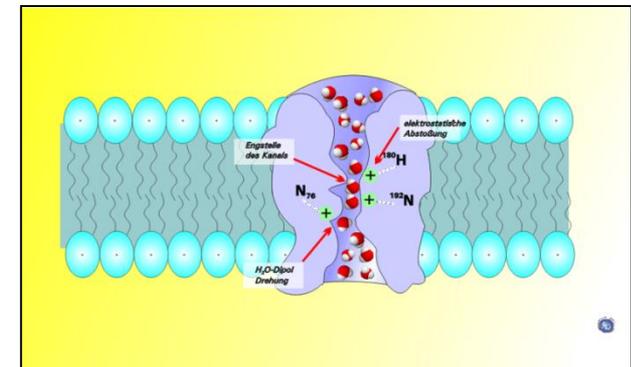
Però anche se le velocità assolute di diffusione dei diversi soluti variano secondo le caratteristiche delle barriere, le velocità relative di diffusione sono le stesse indipendentemente dal tipo di barriera coinvolta.

IMPORTANZA DELLE MEMBRANE

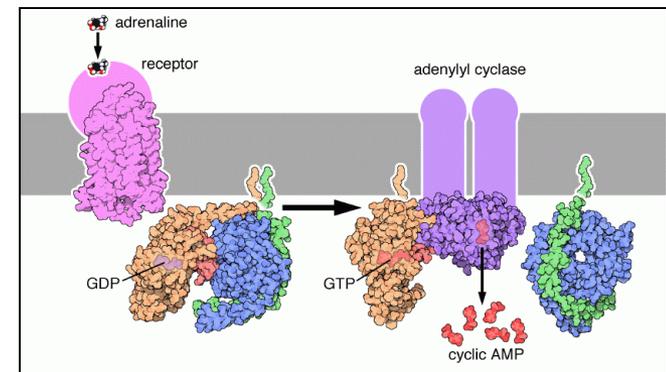
-POMPE Na^+/K^+ (sono parte integrale della membrana plasmatica)



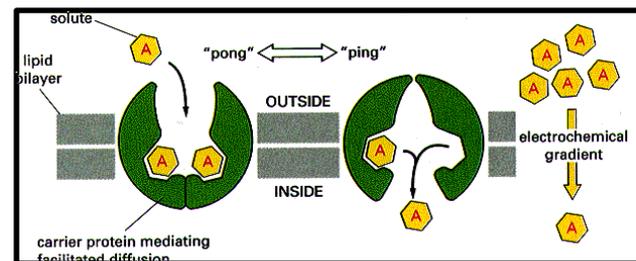
- PORI O CANALI (diametro 0.90 nm)



- RECETTORI ACCOPPIATI A CANALI O A SISTEMI ENZIMATICI (adenilato ciclasi)



- TRASPORTATORI



STRUTTURA DELLE MEMBRANE

Similarità

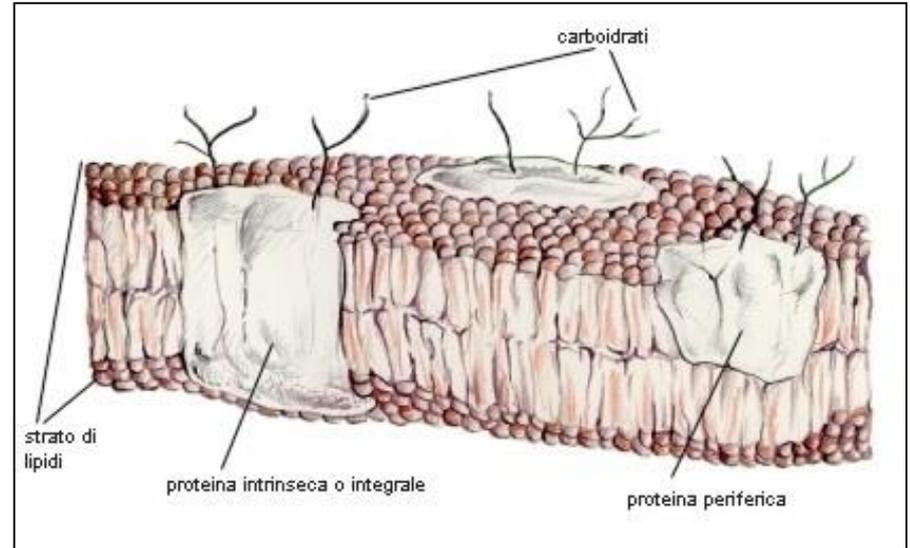
- a. LIPIDI
- b. PROTEINE

LIPIDI DI MEMBRANA

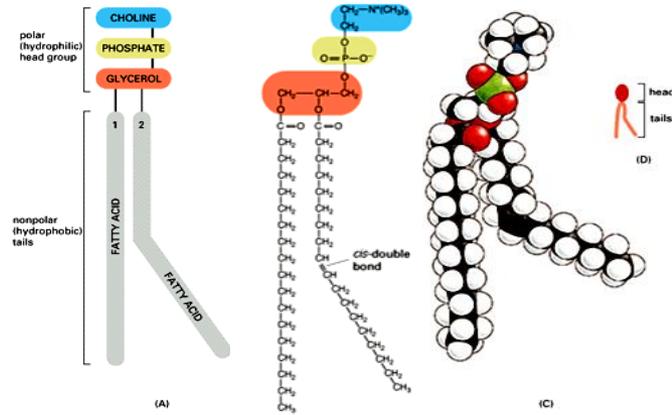
- Colesterolo
- Fosfolipidi

GRUPPI CHIMICI: - OH
- NH
- CH₂ - IDROFILI

CONFIGURAZIONE ORDINATA



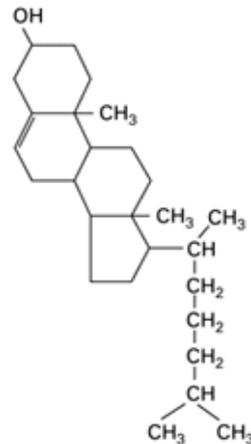
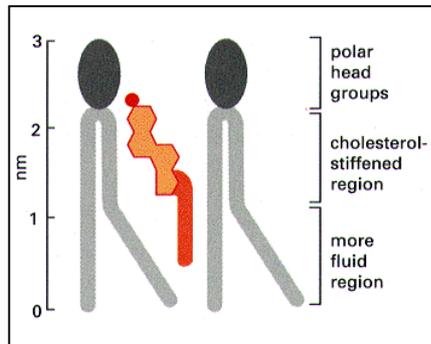
STRUTTURA DEI FOSFOLIPIDI



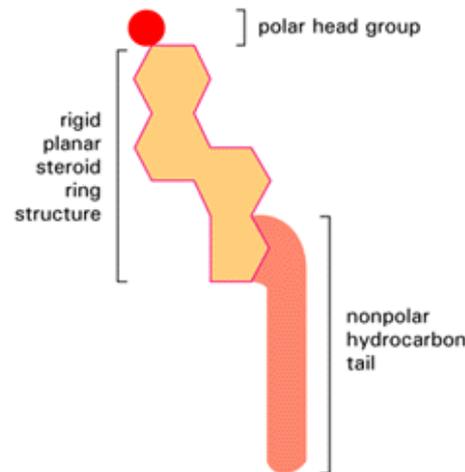
Fosfatidilcolina

Nel doppio strato lipidico il colesterolo è orientato in modo tale che le interazioni avvengano con la parte superiore prossimale dei fosfolipidi, lasciando le parti più distali delle catene lipidiche relativamente flessibili e permettere in tale regione maggiore fluidità.

Colesterolo



(A)

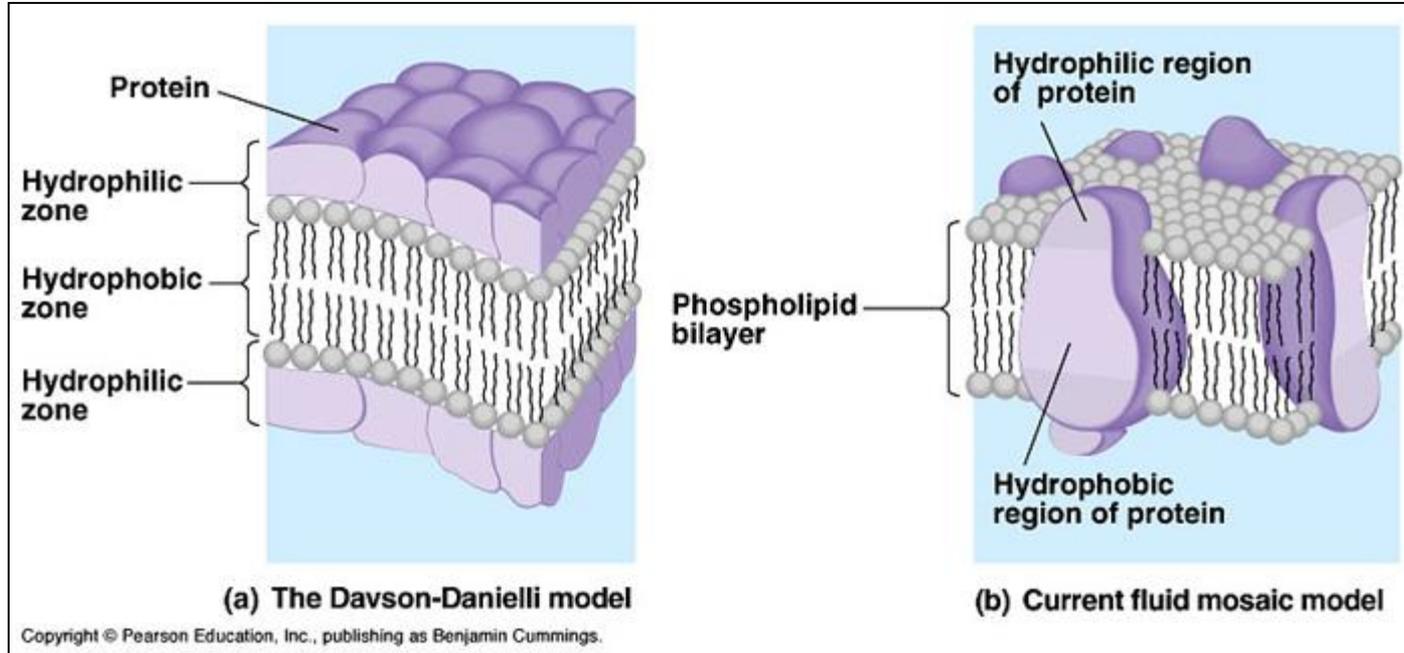


(B)



(C)

MODELLI DI MEMBRANA

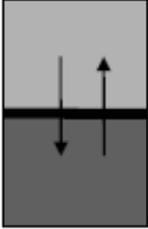
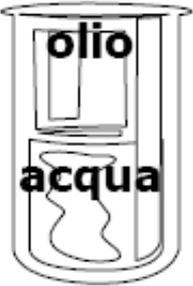
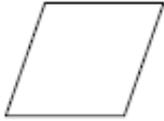
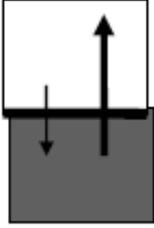


La struttura di membrana secondo l'ipotesi di Danielli e Davson è data da un doppio strato di fosfolipidi compreso fra due monostrati di molecole di proteine globulari che interagiscono con la testa polare dei lipidi e conferiscono alla membrana proprietà idrofile.

Nel modello a mosaico fluido di Singer e Nicolson, le proteine sono distribuite dentro e fuori il doppio strato lipidico relativamente fluido, che costituisce l'impalcatura della membrana.

FATTORI CHE INFLUENZANO LA DIFFUSIONE PASSIVA ATTRAVERSO LE MEMBRANE CELLULARI

Situazioni che ostacolano la diffusione

basso	spessa	piccola	basso
			
K_{ow} = Coeff, ripartizione ottanolo/acqua	d = Spessore della barriera	A = Superficie della barriera	C = Rapporto di concentrazione
			
alto	sottile	ampia	alto

Situazioni che facilitano la diffusione

DISSOCIAZIONE ED ASSORBIMENTO DEI FARMACI



$$\frac{[H_3O^+][A^-]}{[H_2O][AH]} = K_{eq}$$

$$\frac{[H_3O^+][A^-]}{[AH]} = K_a$$

$$pK_a = \log 1/K_a$$

$$pH = pK_a + \log \frac{[FORMA DISSOCIATA]}{[FORMA INDISSOCIATA]}$$

$$pK_b = \log 1/K_b$$

$$pH = pK_b + \log \frac{[FORMA DISSOCIATA]}{[FORMA INDISSOCIATA]}$$

ACIDI DEBOLI

pH < pKa prevale la forma indissociata

pH > pKa prevale la forma dissociata

pH = pKa [forma dissociata] = [forma indissociata]

BASI DEBOLI

pH < pKa prevale la forma dissociata

pH > pKa prevale la forma indissociata

pH = pKa [forma dissociata] = [forma indissociata]

Un farmaco acido è meglio assorbibile in ambiente acido

Un farmaco basico è meglio assorbibile in ambiente basico

DIFFUSIONE SEMPLICE DI UN FARMACO ATTRAVERSO LE MEMBRANE CELLULARI

- è la modalità più frequente di passaggio dei farmaci attraverso le membrane
- avviene attraverso la porzione lipidica della membrana
- è direttamente proporzionale al gradiente di concentrazione e alla superficie della membrana
- è inversamente proporzionale allo spessore della membrana
- è tanto più rapida e completa quanto più il farmaco è liposolubile
- non richiede consumo di energia da parte della cellula
- non è selettiva (non dipende dal tipo di farmaco ma solo dai suoi caratteri fisico-chimici).

DIFFUSIONE FACILITATA

DIFFUSIONE FACILITATA DI GLUCOSIO IN GLOBULI ROSSI UMANI

Specificità
E
Selettività



interazione
con carrier
specifici

Primum movens



gradiente di
concentrazione

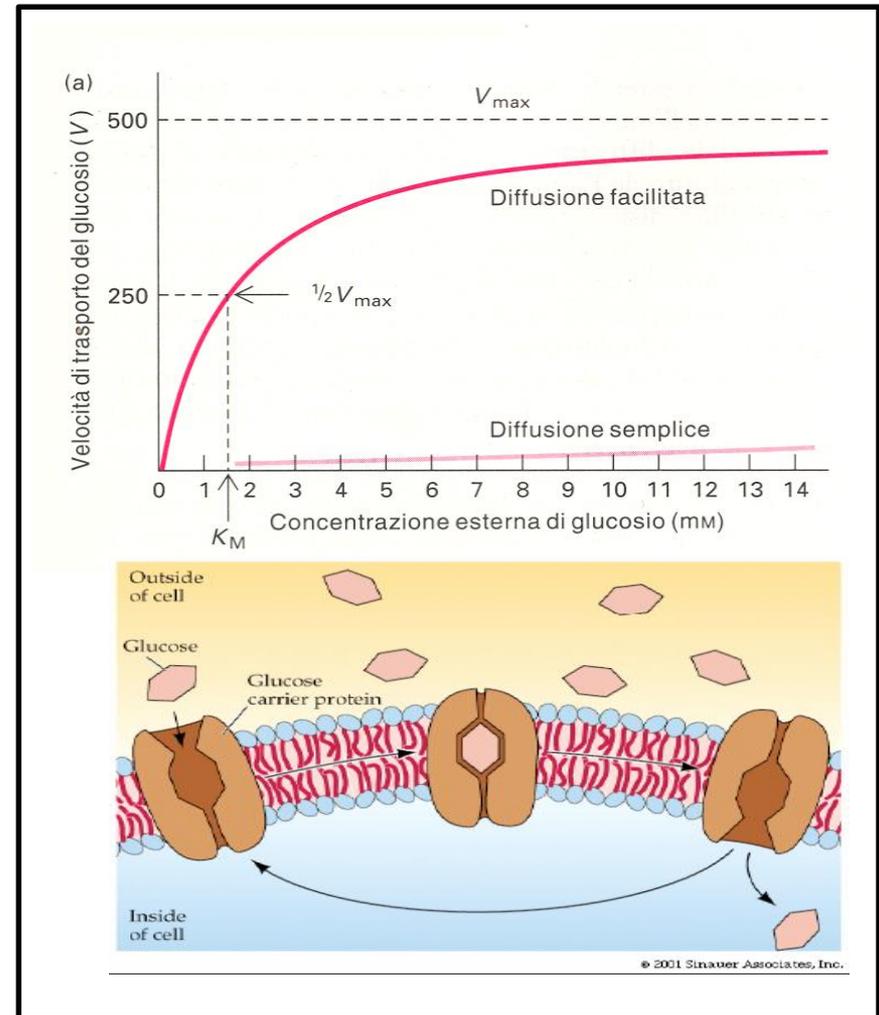
LA VELOCITA' DI DIFFUSIONE DIPENDE
DALLA CAPACITA' DEL SOLUTO DI
LEGARSI AL CARRIER

Limiting steps



disponibilità del
carrier

VALE PER : ZUCCHERI- AMINOACIDI-
IONI (FARMACI IDROSOLUBILI ?)



DIFFUSIONE FACILITATA

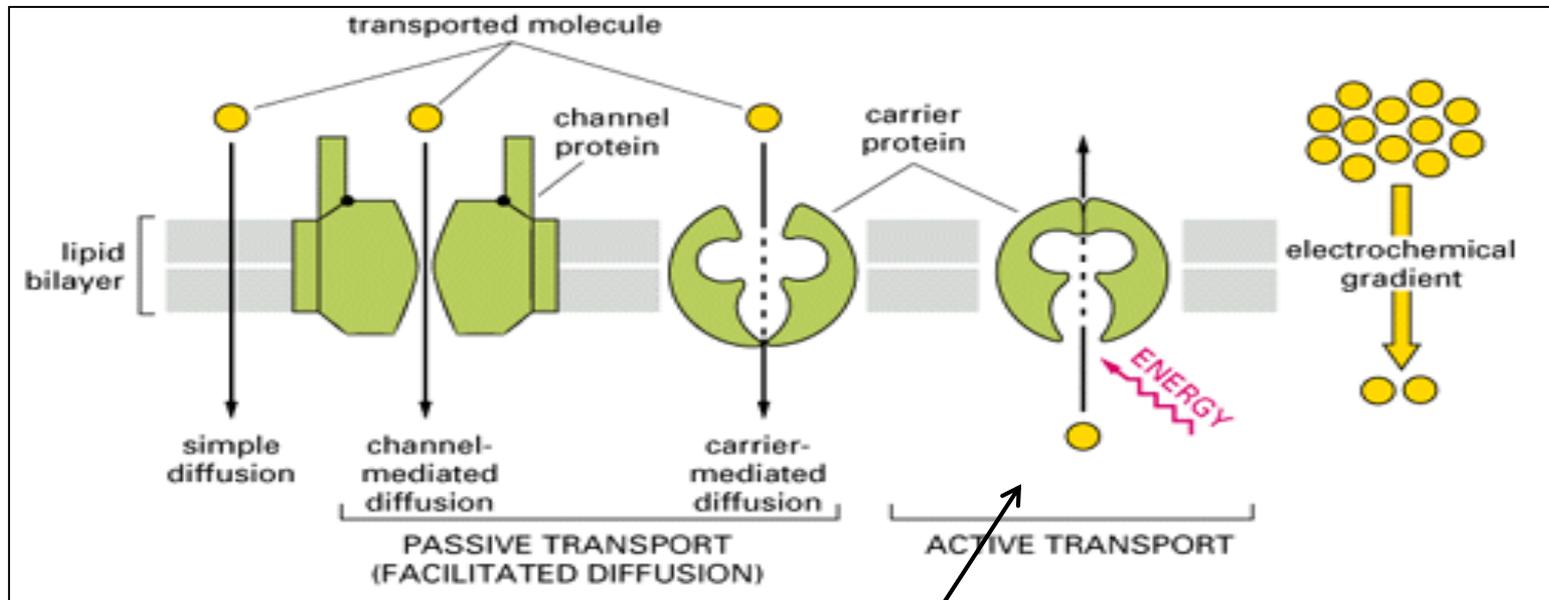
- avviene attraverso la porzione lipidica della membrana
- avviene sempre secondo il gradiente di concentrazione
- non è strettamente regolata dal gradiente di concentrazione (può cessare quando il gradiente è ancora presente)
- non richiede consumo di energia da parte della cellula
- richiede la presenza di particolari molecole dette TRASPORTATORI
- È selettiva (il trasportatore è specifico per un dato farmaco o farmaci strutturalmente affini)
- è antagonizzabile (competitivamente) da parte di farmaci affini a quello trasportato.
- È saturabile (quando il numero totale di molecole trasportabili è superiore al numero di trasportatori).

TRASPORTO ATTIVO

Processo di trasporto che richiede energia (metabolismo ATP) di origine cellulare per muovere un soluto attraverso una barriera biologica da un gradiente di concentrazione più basso a uno più alto.

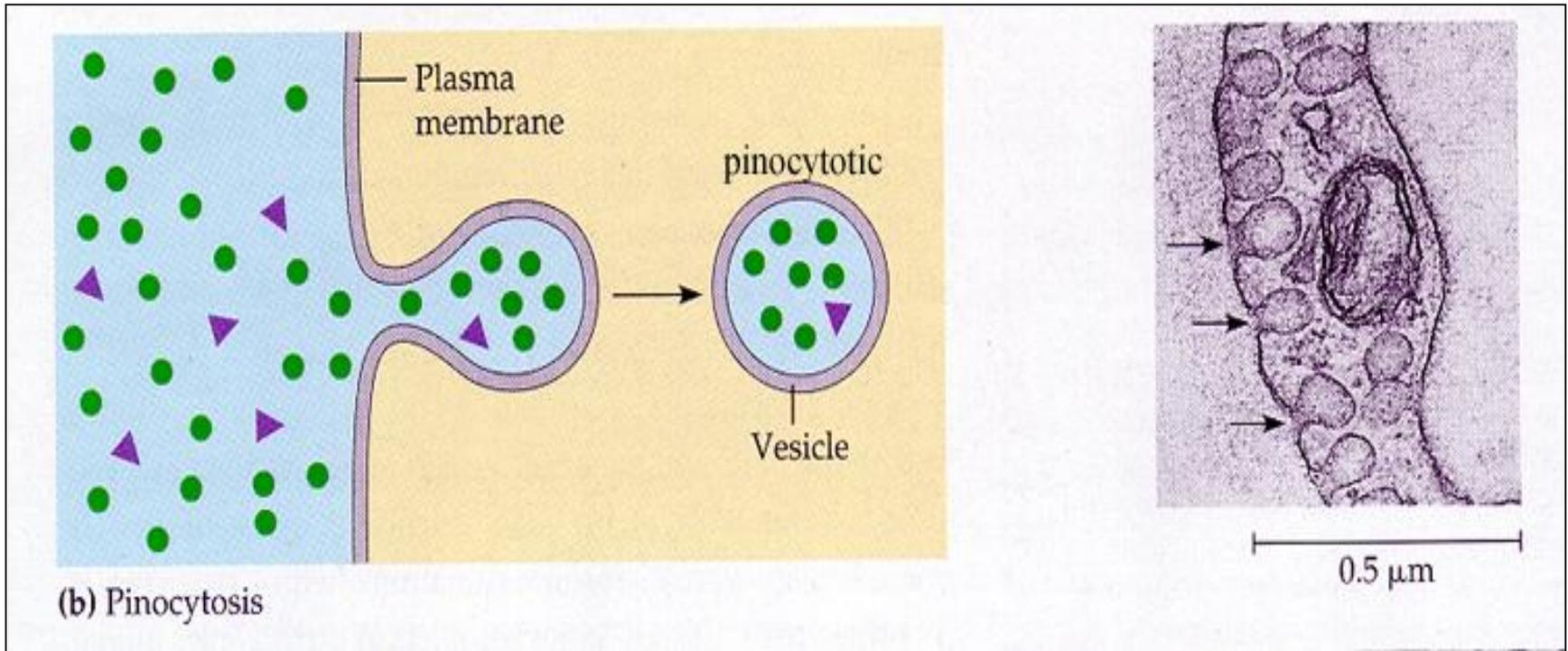
Velocità di trasporto \longrightarrow capacità di legarsi del soluto al carrier

Limiting step \longrightarrow disponibilità del carrier



Molecola insolubile nella membrana che si muove contro gradiente di concentrazione

PINOCITOSI



- le macromolecole di soluto a contatto con la membrana vengono inglobate in cavità microscopiche della superficie della membrana;
- la membrana si fonde e include completamente il liquido formando una vescicola;
- la vescicola si richiude trasferendo fluido e soluti attraverso la membrana all'interno della cellula.

Origine dei farmaci

I farmaci possono essere NATURALI, di SINTESI o BIOTECNOLOGICI

I naturali possono essere di origine:

Minerale —————> es. bicarbonato

Vegetale —————> es. digitale

Animale —————> es. insulina

Biologica —————> es. penicillina

I sintetici possono essere:

Analoghi di sostanze naturali (es. aspirina)

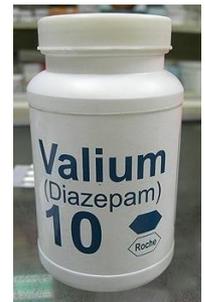
Molecole chimiche non presenti in natura (es. diazepam)

I biotecnologici possono essere prodotti utilizzando l'uso integrato della microbiologia, biochimica e ingegneria genetica applicando la capacità di microrganismi, colture di tessuti o loro parti a produrre proteine.
(es. insulina, interferone, ecc.)

Farmaci e Medicinali

- Un medicinale (medicina) è costituito da un **principio attivo** (farmaco) e da **eccipienti**.
- Il principio attivo è responsabile dell'attività farmaco-terapeutica.
- Gli eccipienti hanno varie funzioni, ma non hanno attività farmacologica (sono inerti)

Esempio: il VALIUM® (specialità medicinale) in capsule contiene DIAZEPAM (principio attivo) + amido, talco, lattosio (eccipienti)



**ACIDO ACETILSALICILICO (principio attivo, FANS):
Acesal, Aspirina, Aspirina-C, Aspro Clear, Bufferin, Cardioaspirine**



Le specialità medicinali possono essere MONOCOMPOSTE, cioè contenere 1 principio attivo solamente o POLICOMPOSTE, cioè contenere più di un principio attivo. Queste ultime sono anche dette di ASSOCIAZIONE.

Esempi di specialità policomposte:

BACTRIM (specialità medicinale) contiene due principi attivi con attività antibatterica: sulfametoxazolo + trimetoprim

RIFATER (specialità medicinale) contiene tre principi attivi con attività antitubercolare: isoniazide + pirazinamide + rifampicina

BLOPRESID (specialità medicinale) contiene due principi attivi con attività antiipertensiva: candesartan cilexetil + idroclorotiazide

Una specialità medicinale può essere presente sul mercato sotto forma di diverse confezioni che differiscono tra loro o per la forma farmaceutica (compresse, supposte, sciroppo, iniezioni, ecc.) e/o per il dosaggio:

Esempio: il TENORMIN® (atenololo, beta-bloccante, antiaritmico)

Compresse da 100 mg; Fiale per somm. endovenosa 5mg/10ml

Lo stesso farmaco (**principio attivo**) può essere contenuto in più specialità medicinali, che possono essere identiche tra di loro o differire per dosaggio e/o formulazione

Esempi

AMOXICILLINA (principio attivo, penicillina):

Alfamox, Amoflux, Amosol, Amox, Amoxillin, Amoxina, Bradimox solutab, Dodemox, Drupox, Genimox, Hydramox, Mopen, Moxiren, Neo-ampiplus, Neotetranase, Oralmoz, Pamocil, Simoxil, Simplamox, Sintopen, Velamox, Zimox (specialità medicinali)

ACIDO ACETILSALICILICO (principio attivo, FANS):

Acesal, ASA Ratio, Aspirina, Aspirinetta, Aspro, Bufferin, Cardioaspirin, Cemirit, Kilios (specialità medicinali)

Da un punto di vista terapeutico e quindi sulla base dei loro effetti i farmaci possono essere classificati come:

	ALCUNI ESEMPI
SOSTITUTIVI	insulina, ormoni tiroidei
PREVENTIVI	vaccini
CURATIVI	antibatterici
SINTOMATICI	FANS, benzodiazepine, antiipertensivi
DIAGNOSTICI	solfo di bario, tolbutamide, mezzi di contrasto



Dalla necessità terapeutica al consumismo farmacologico



L'arte di servirsi dei medicinali per guarire le malattie è antica quanto l'umanità.

In alcuni insediamenti preistorici, Parma, Varese, etc si sono rinvenuti i semi di *Sambucus nigra*, di *Sambucus ebulus* e di *Papaver somniferum* che forse venivano utilizzati dall'uomo primitivo come medicinali.

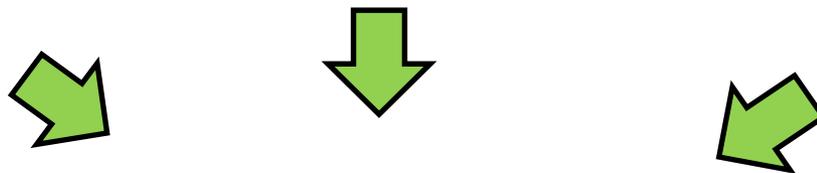
Con l'avvento dell'industria farmaceutica i farmaci sono progressivamente diventati dei beni di consumo al pari di altri prodotti industriali.

Una propaganda sempre più spinta, al limite del lecito, ha portato ad un iperconsumo di farmaci, che vengono indicati come soluzione per qualsiasi problema (dalla mancanza di memoria, all'aumento della performance).

Necessità terapeutica
("medical need")

Numero di pazienti

Stato delle conoscenze
scientifiche



Valutazione
economica

Probabilità di
successo

Competizione
internazionale

"Fattore umano"

Capacità tecnico-
scientifiche disponibili

La vita di un Farmaco

Non comincia nel momento in cui compare in Farmacia...



..... ma almeno 12-15 anni prima.

E durante questo periodo costa molto



e non produce nulla !!!



La vita di un Farmaco

Non comincia nel momento in cui compare in **Farmacia**, ma almeno 12-15 anni prima. E durante questo periodo costa molto e non produce nulla.

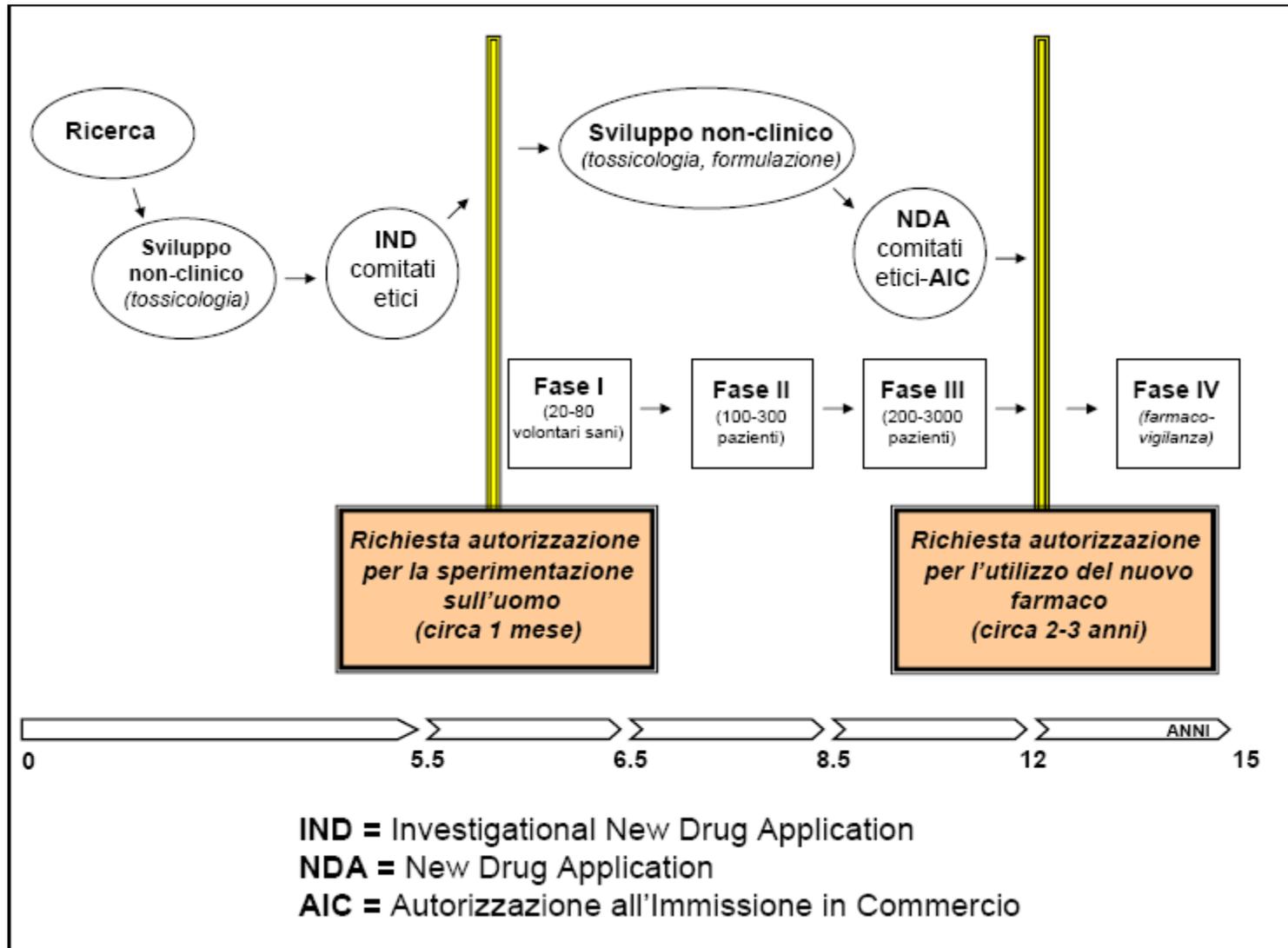
Costa scoprirlo e farlo nascere (1-2 anni) isolandolo da altre sostanze simili ma meno interessanti.

Costa produrlo in piccole quantità per provarne efficacia (riesce a curare quella particolare malattia meglio dei farmaci già disponibili?) e tollerabilità (gli effetti collaterali sono più lievi e più rari di quelli dei farmaci attuali?). E se ne vano altri 4-6 anni.

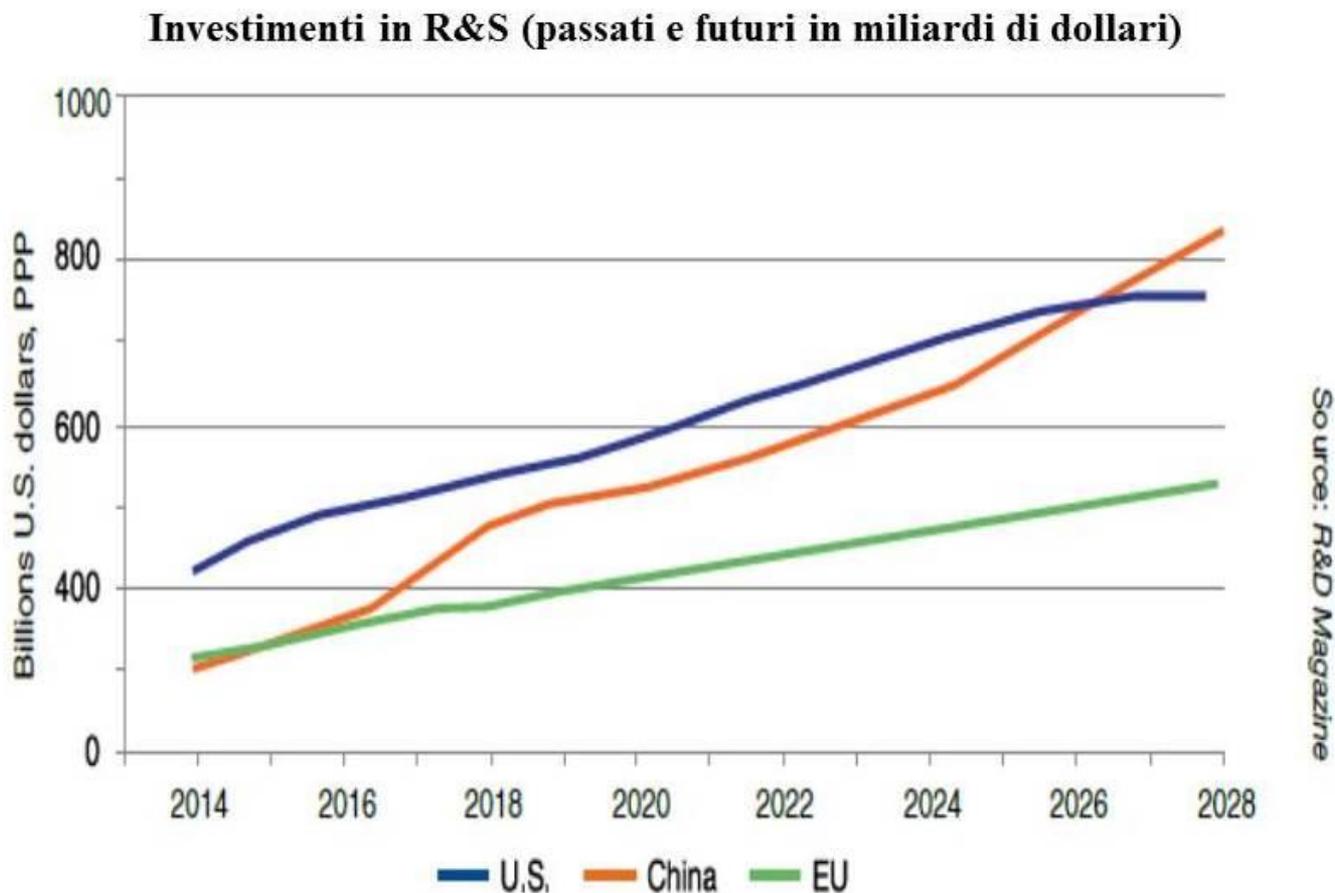
Costa studiare le forme farmaceutiche migliori per individuare la più adatta.

Costa, infine, raccogliere il materiale ed intraprendere la procedura di registrazione presso le diverse Autorità. Ed ancora non abbiamo affrontato alcuna spesa commerciale.

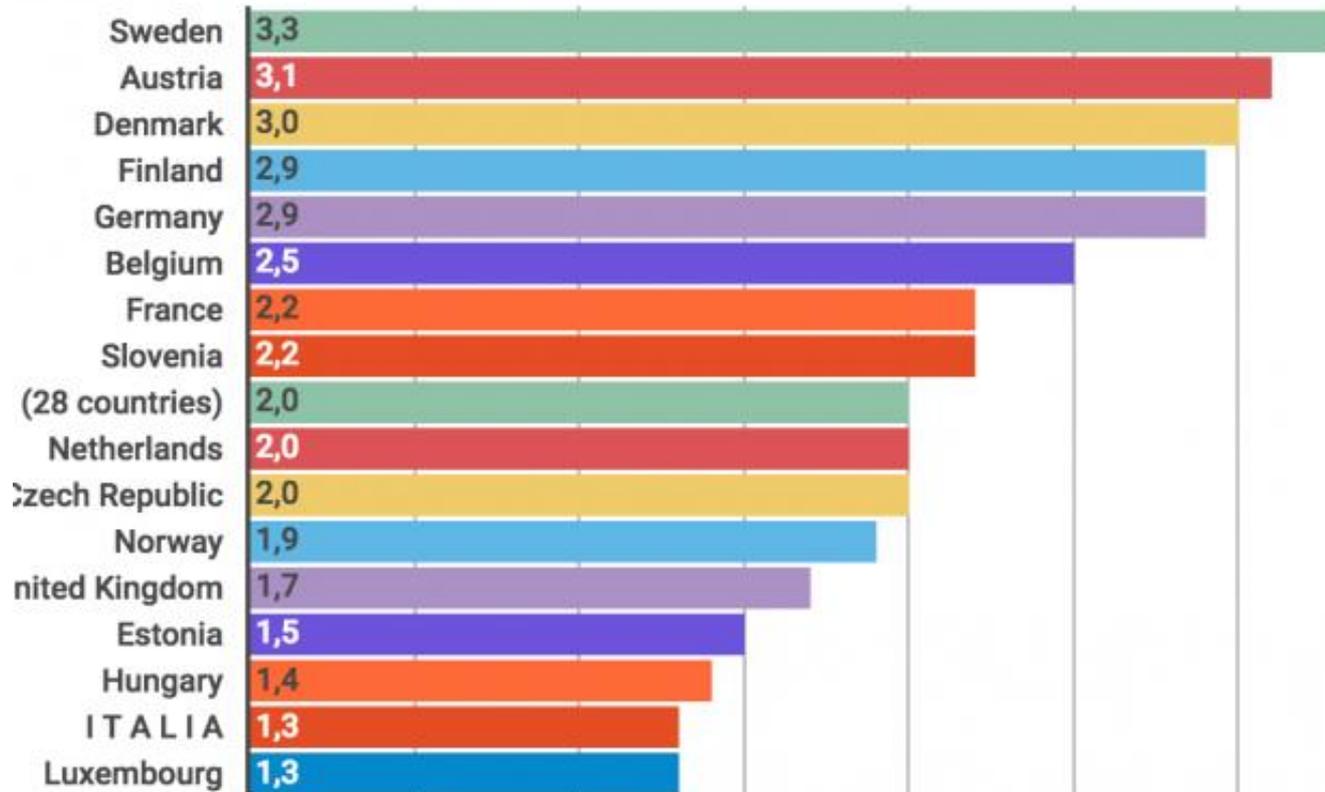
Processo complessivo di ricerca e sviluppo di nuovi farmaci.



Investimento per la ricerca e lo sviluppo di nuovi farmaci nel mondo



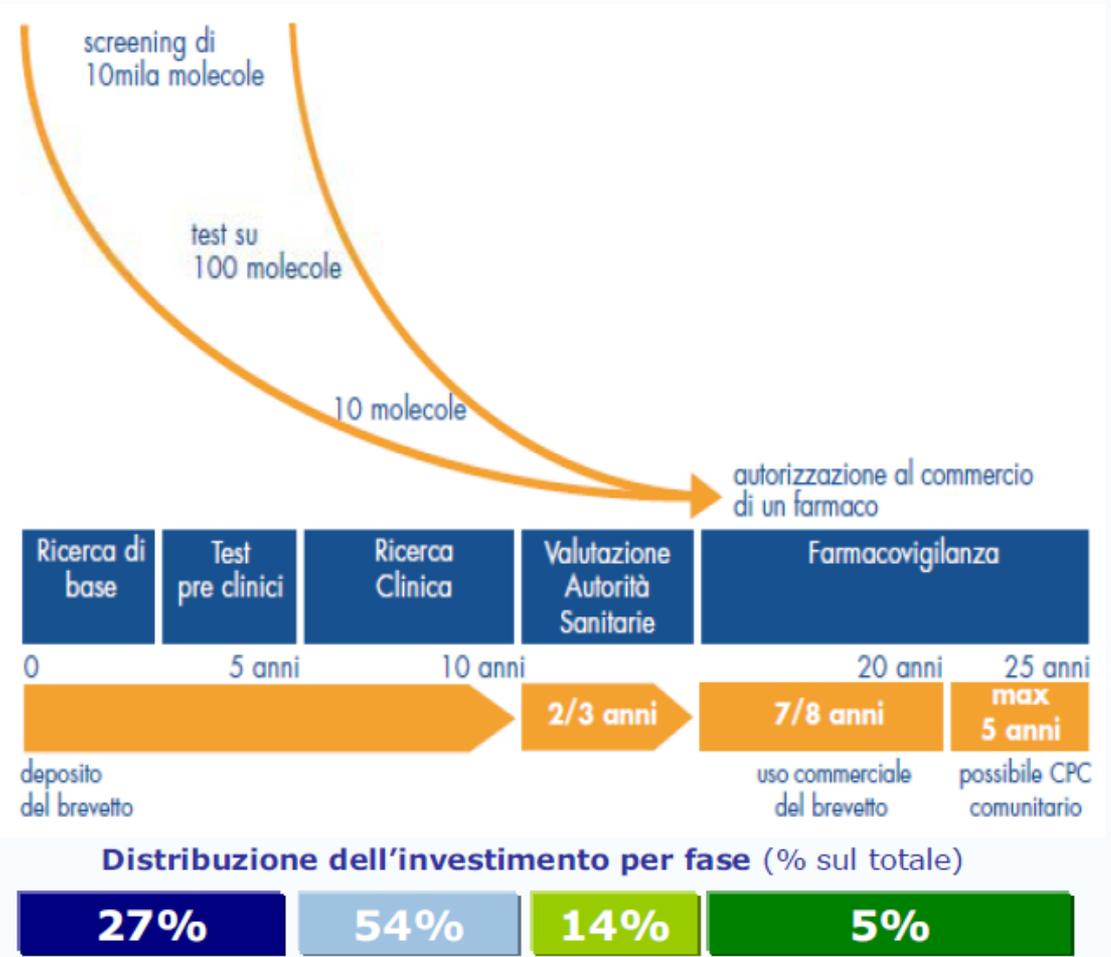
Investimento per la ricerca e lo sviluppo di nuovi farmaci in Europa (dati 2018)



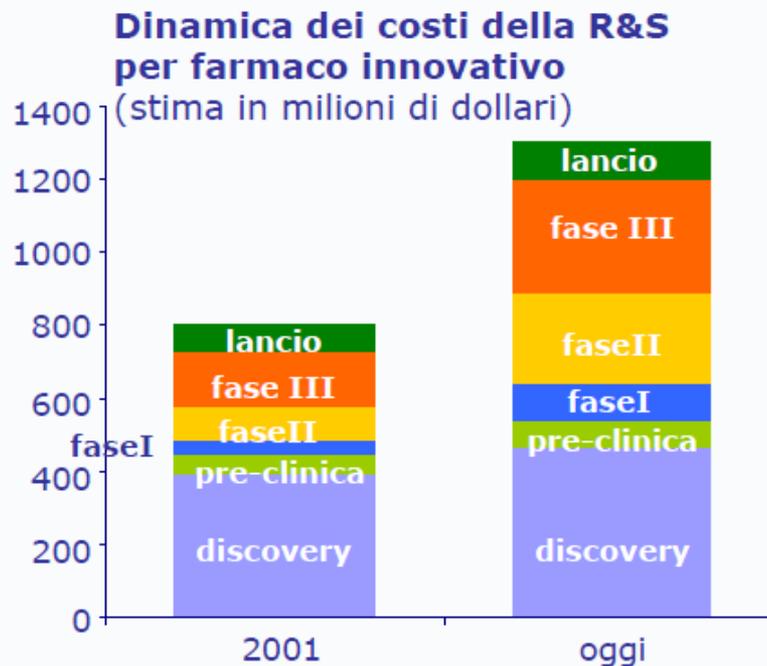
La R&S farmaceutica: un processo lungo, complesso e costoso

- 10-15 anni di studi e sperimentazioni
- Probabilità di successo 1 su 5-10 mila
- Costi che da diverse decine di milioni, possono anche arrivare a superare il miliardo di euro
- Dossier articolati e particolareggiati
- Solo 2 farmaci su 10 ammortizzano i costi

Il percorso per la nascita di un nuovo farmaco



Costi crescenti per la R&S farmaceutica, soprattutto in fase clinica



Indicatori di complessità degli studi clinici (var % dal 1999)

Procedure per studio clinico	+65%
Unità di lavoro necessarie	+67%
Durata dello studio (giorni)	+70%
Difficoltà di arruolamento (calo dell'enrollment rate)	+21%

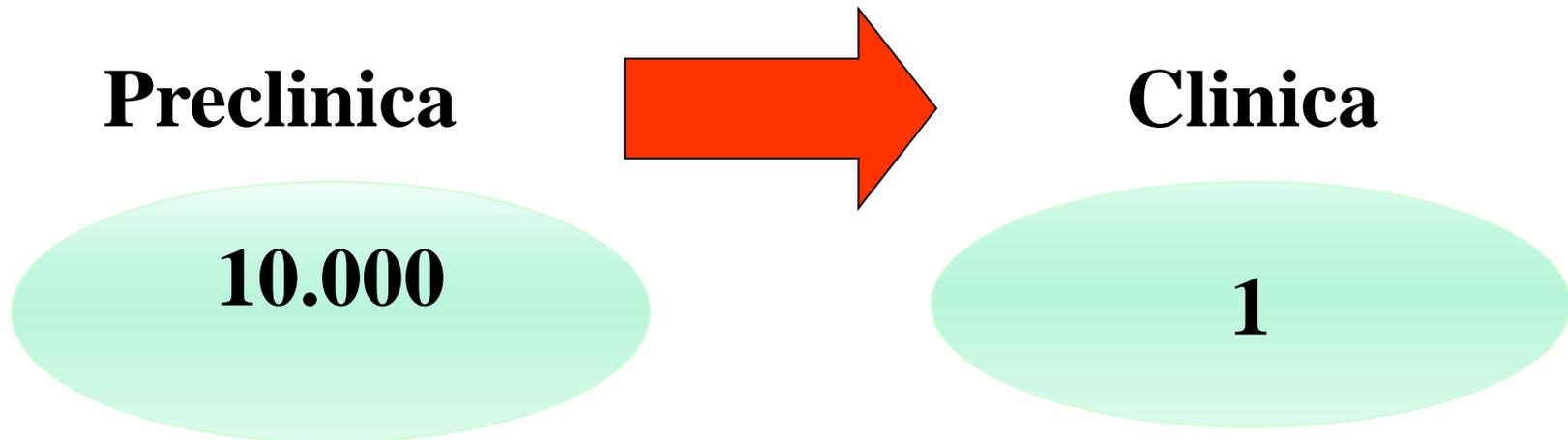
RICERCA DOPO L'APPROVAZIONE



AREA
VIDEOSORVEGLIATA

I test di efficacia clinica, chiamati **Studi di Fase IV**, sono condotti su farmaci in seguito alla loro approvazione.

La Fase IV riguarda la **sorveglianza da adottare** da quando un farmaco è già sul mercato.



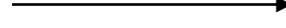
ELEVATA Spesa Farmaceutica

Lo sviluppo di un farmaco

Studi pre-clinici

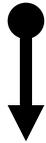
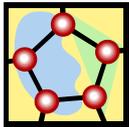


Studi clinici

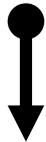


Fase registrativa

Scoperta e selezione delle molecole



Studi su animali



Richiesta autorizzazione alla sperimentazione



FASE I - sicurezza
(soggetti sani, ~20-80)



FASE II - efficacia
(pazienti, ~100-200)



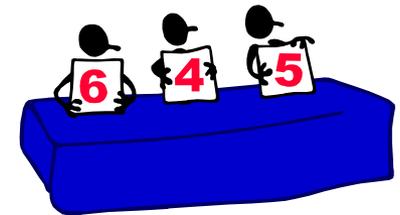
FASE III - speriment clinica
(pazienti, ~1000-3000)



Richiesta di commercializzazione



Valutazione delle autorità sanitarie (EMA)



IL PUNTO DI PARTENZA: l'identificazione del lead compounds

Avviene attraverso l'interazione di scienze interdisciplinari

CHEMISTRY

BIOLOGY

AUTOMATION

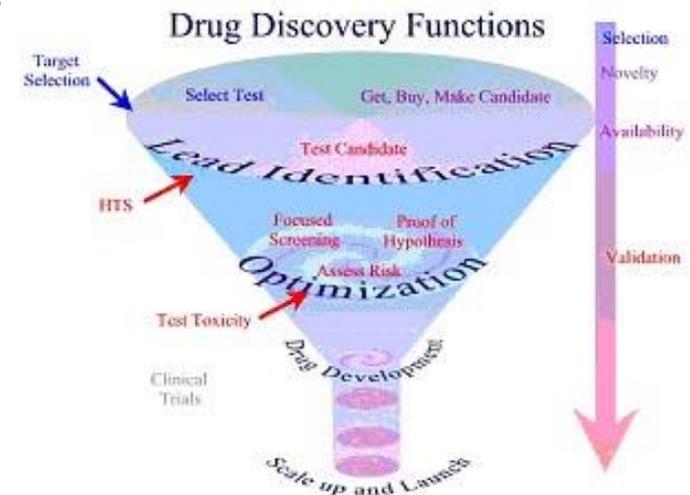
**ENGINEERING
AND PHYSICS**

INFORMATICS

Un **lead** è una molecola che possiede una definita promettente attività biologica che è potenzialmente capace di essere sviluppata in un farmaco ma che comunque non soddisfa tutte le necessità per essere un farmaco a causa di uno o più dei seguenti inconvenienti:
scarsa potenza, scarsa efficacia, scarsa selettività,
elevata tossicità, effetti collaterali, scarsa farmacocinetica,
scarsa stabilità chimica.

Un **lead** può essere scoperto attraverso varie vie che sono essenzialmente:

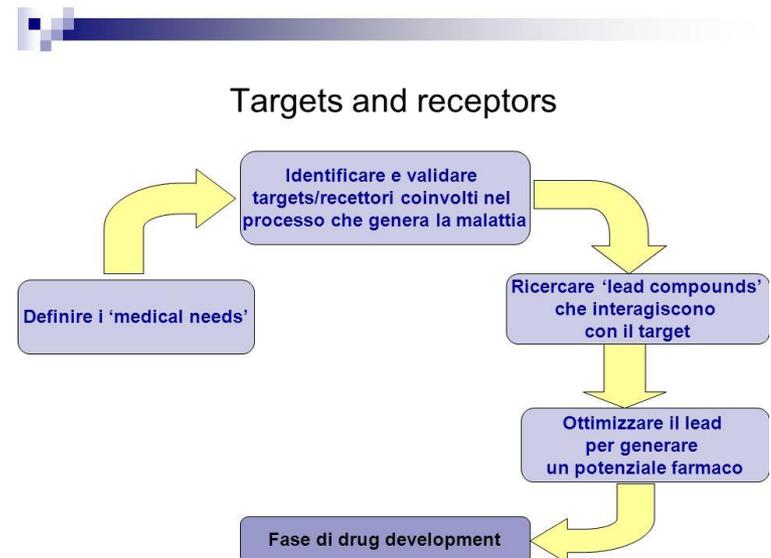
farmaci già noti; scoperta casuale; screening;
identificazione di principi naturali;
sintesi razionale; chimica combinatoriale;
farmaci dal genoma.



THE STARTING POINT: IDENTIFICATION OF THE LEAD

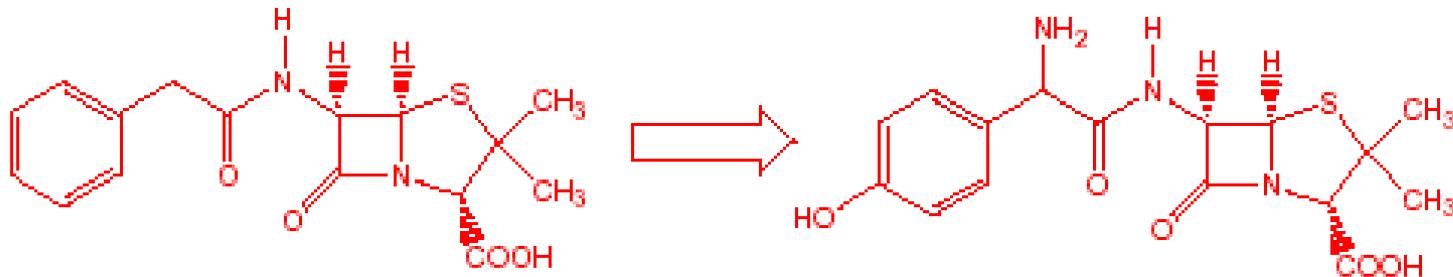
- Composti naturali (aspirina)
- Composti scoperti per caso (benzodiazepine)
- Sintesi Razionale a) ligandi endogeni; b) peptidi
- Manipolazione molecolare

DRUG DISCOVERY PROCESS



Composti naturali

Le sostanze naturali sono la più antica e valida sorgente di farmaci di successo. Essi possono essere usati in terapia o più spesso possono diventare lead per la costruzione di farmaci con proprietà migliori



Penicillin G



Amoxicillin

Composti naturali - Aspirina



Le foglie della corteccia del salice sono menzionate in antichi testi medici egizi del II millennio a.c. (papiro di Ebers, papiro di Edwin Smith).

Il celebre medico greco Ippocrate ne descrisse nel V secolo a.c. le proprietà antidolorifiche e antiinfiammatorie.



LA RIVOLUZIONE DELLE BENZODIAZEPINE

Scoperta casuale – Serendipity

Serendipity è lo scoprire un'cosa non cercata e impreveduta mentre se ne sta cercando un'altra.

Il chimico Leo Sternbach sintetizzò il Librium e il Valium partendo da un colorante che era stato dimenticato su uno scaffale dei laboratori Roche.

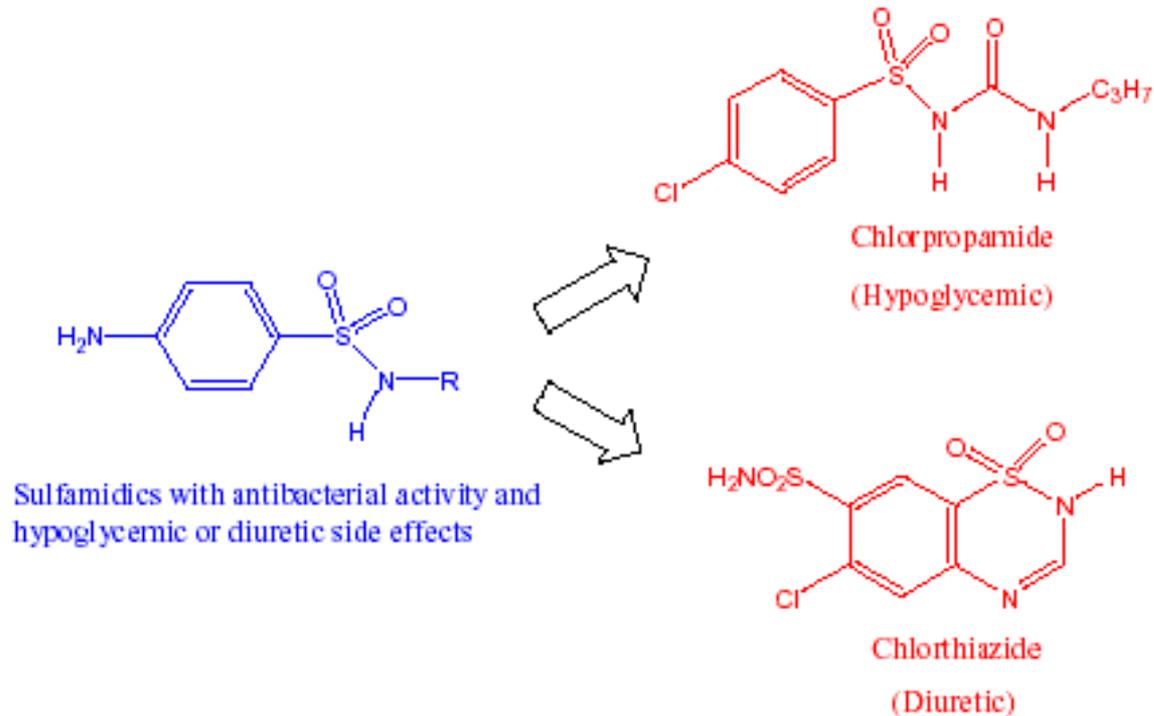
Il primo membro delle BDZ è il clordiazepossido (sintetizzato dalla Roche e commercializzato con il nome di LIBRIUM nel 1960). Da queste si ottenne il diazepam meglio noto come diazepam (Roche)





Esaltazione e/o eliminazione degli effetti collaterali

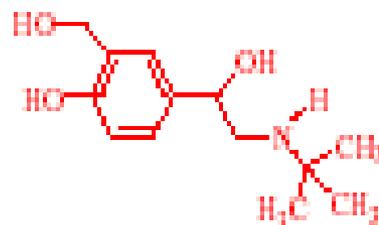
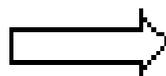
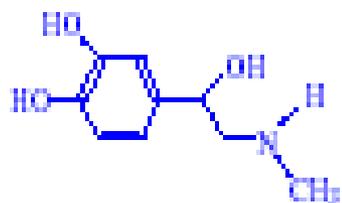
L'uso terapeutico dei farmaci mette in evidenza effetti collaterali che devono essere rimossi o che possono essere importanti per un nuovo uso del farmaco e che quindi deve essere amplificato.





Sintesi razionale: dalla conoscenza del ligando

Quando il recettore non è sufficientemente noto i farmaci possono essere ottenuti sulla base del ligando endogeno

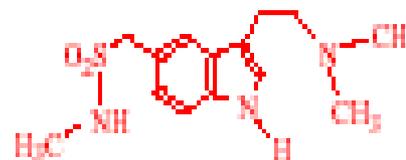
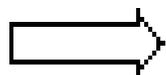
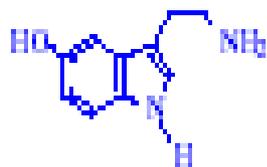


Adrenaline

adrenergic receptors natural ligand

Salbutamol

agonist specific for the β_2 subtype



Serotonin

5HT receptors natural ligand

Sumatriptan

5HT₁ subtype agonist



Sintesi Razionale: aumento dell'efficacia

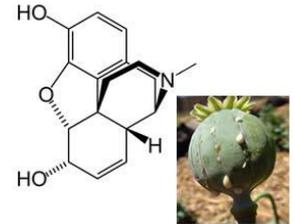
Oppioide: qualsiasi sostanza, sia endogena che esogena, che produce effetti morfino-simili, che vengono bloccati da antagonisti specifici come il naloxone. Oppioidi endogeni con scarse proprietà farmacologiche.

Met-Enkephalin

Leu-Enkephalin

Ligandi naturali dei recettori degli oppioidi

**Morphine,
opioid receptor agonist**



Oppiaceo: sostanze farmacologicamente morfino-simili, strutturalmente correlabili alla morfina, isolata da un farmacista tedesco Sertuner nel 1803 denominata con riferimento mitologico al dio del sonno Morfeo

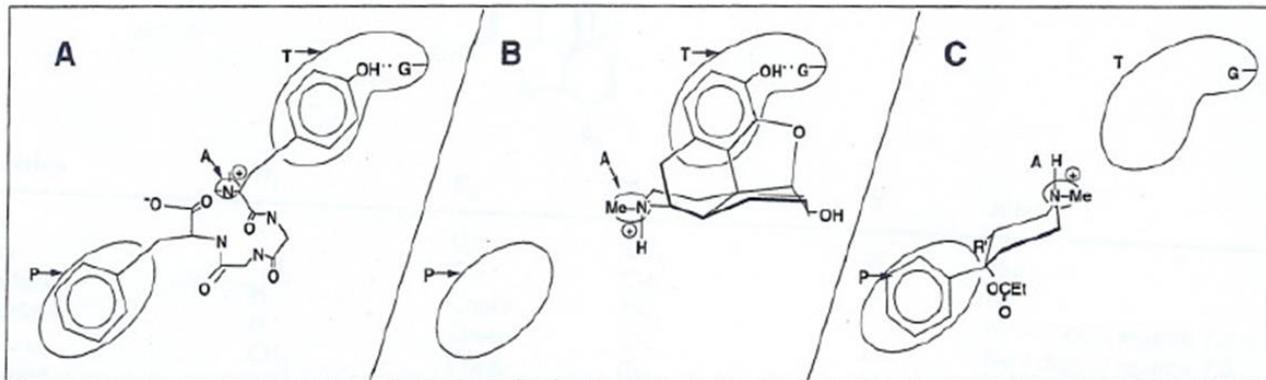
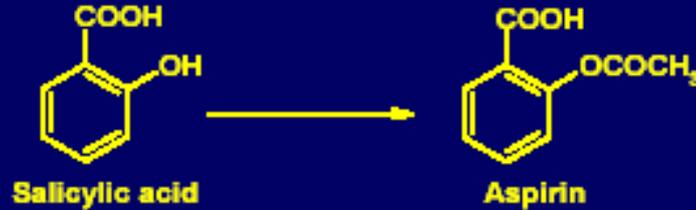


Fig. 19.14. Rappresentazione del sito di legame dell'encefalina al recettore mu (78). A, Encefalina legata al recettore. B, Morfina che si lega al recettore usando il sottosito T (cioè il sito di legame della tirosina). C, Oppioide di tipo meperidina che si lega al recettore usando il sottosito P (cioè il sito di legame della fenilalanina).

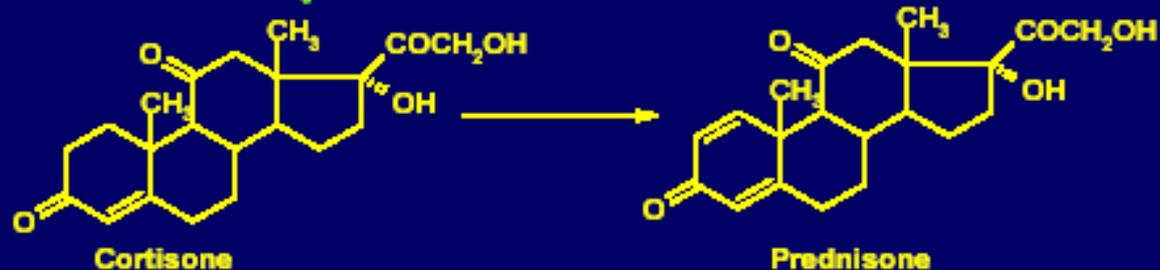
SUCCESSFUL MOLECULAR MANIPULATIONS

A. Improved Tolerance



FARMACIA
ESISTENTI

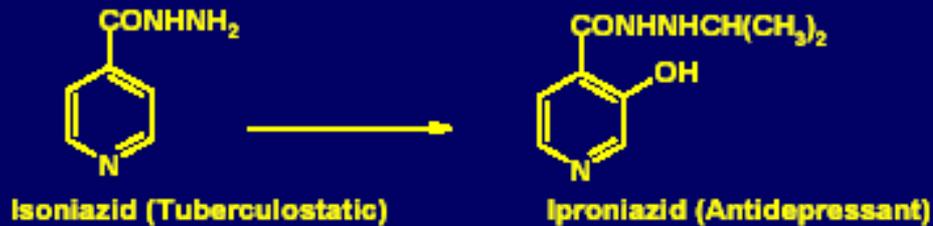
B. Enhanced Potency



C. Activation

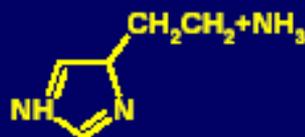


D. Change in Activity Spectrum



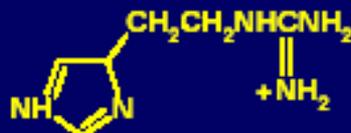
MAJOR STEPS IN THE DEVELOPMENT OF CIMETIDINE

Histamine



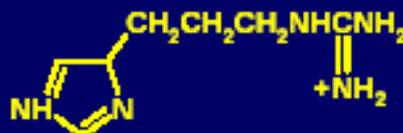
Year of Synthesis

SK&F 71448. Na-Guanylhistamine: the "lead"; a weakly active, partial agonist



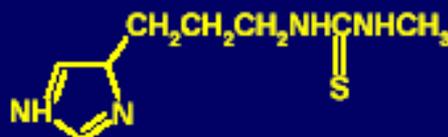
1964
(activity detected in 1968)

SK&F 91486. Lengthening the sidechain increases activity



1968

SK&F 91581. Thiourea analogue is much less active as an antagonist, but is not an agonist



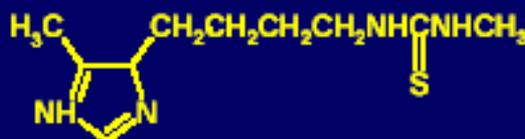
1969

Burimamide. Lengthening the sidechain again dramatically increases antagonist activity



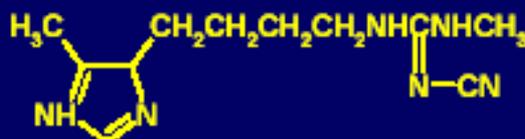
1970

Metiamide. Orally acting drug



1971

Cimetidine.



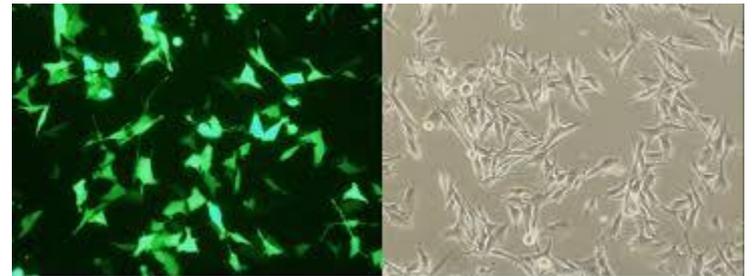
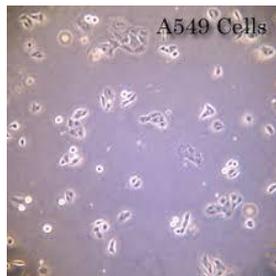
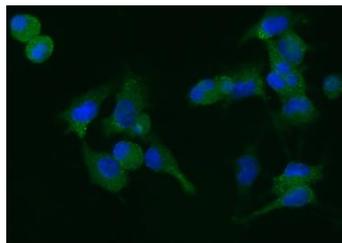
1972

SCREENING sistematico

In passato ciascun farmaco doveva essere testato in vitro su centinaia di saggi diversi. Il metodo era molto diffuso, venne abbandonato in quanto costoso ora rivalutato grazie al binding recettoriale.

Con il **binding recettoriale** un farmaco viene testato in un unico test farmacologico (valutazione dell'affinità recettoriale).

Approccio sperimentale: tessuti e/o cellule di derivazione umana.



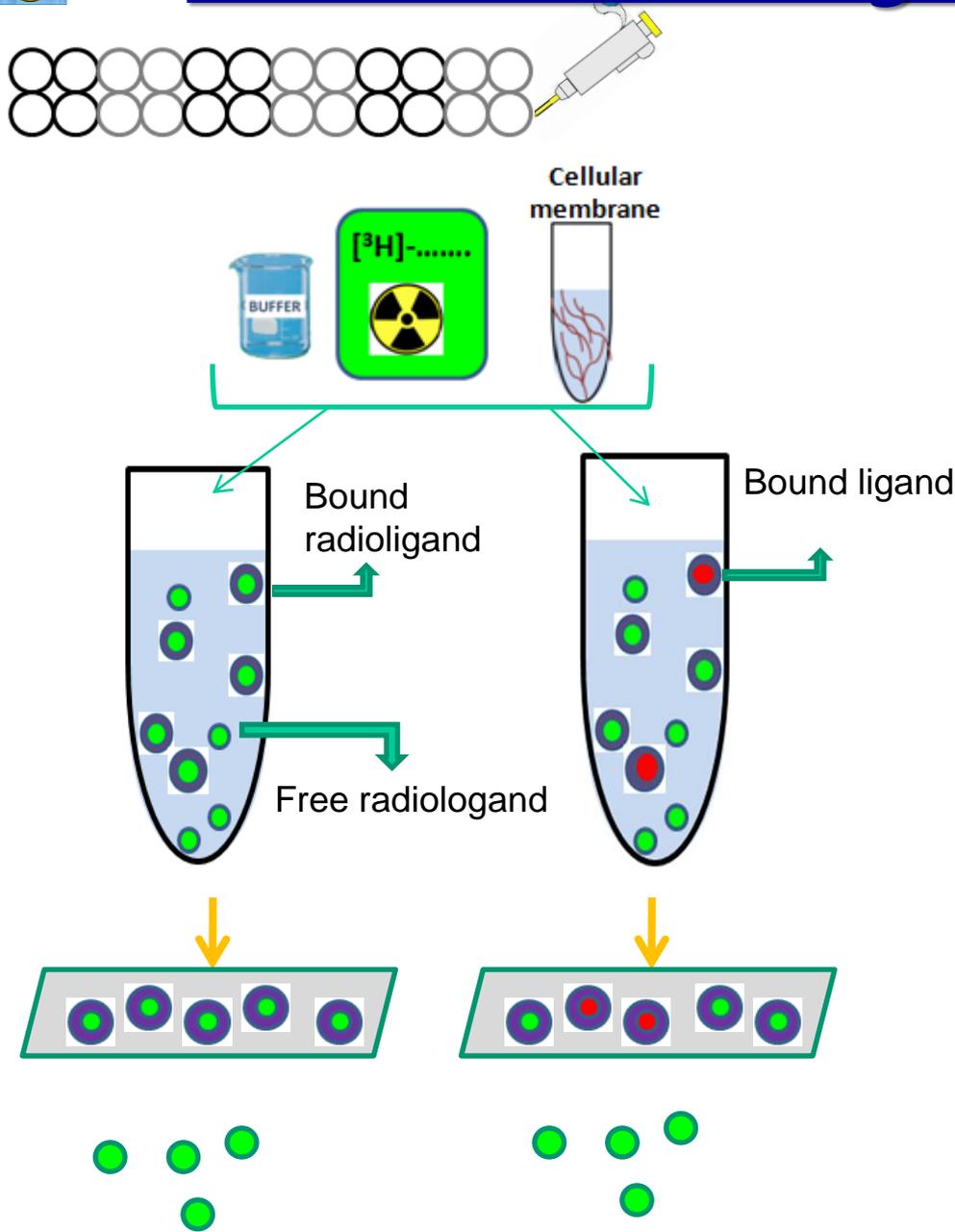
Classificazione degli Esperimenti di Binding

Esperimenti	Parametri
Saturazione	K_D, B_{MAX}
Competizione	K_i
Cinetica	K_{on}, K_{off}
Termodinamica	$\Delta G, \Delta H, \Delta S$



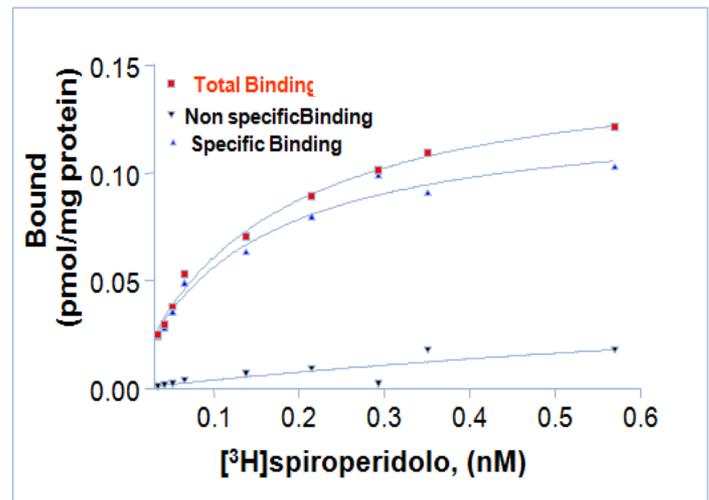


Saturation binding assays



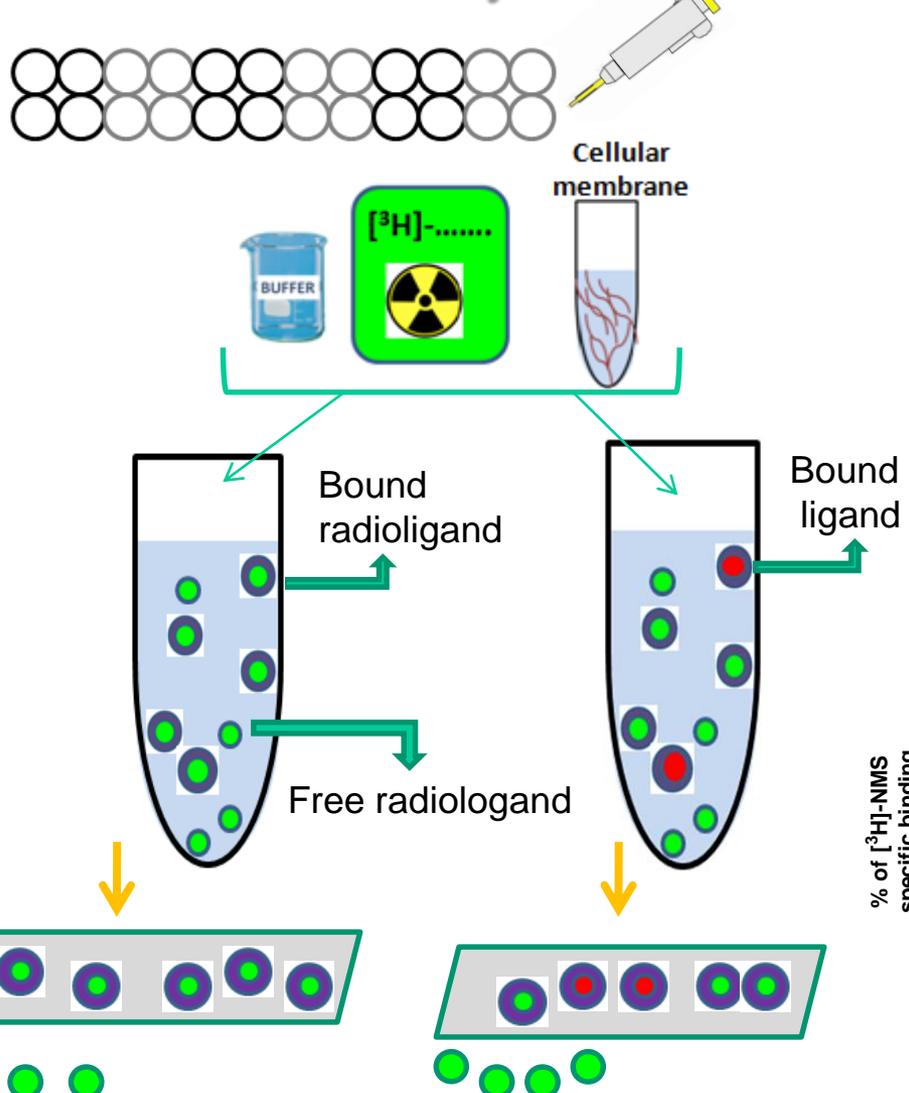
- [³H] radioligand (various concentrations)
- Ligand with high affinity vs receptors (specific binding)
- Cells or Membranes aliquots
 - Temperature
 - Incubation time
- Separation of bound radioligand (RL*) from free radioligand (L*) by Brandel filtration with glass fiber filters
- Radioactivity counting by Packard TR 2810

RECEPTOR BINDING PARAMETERS
K_D, nM
B_{max}, fmol/mg protein

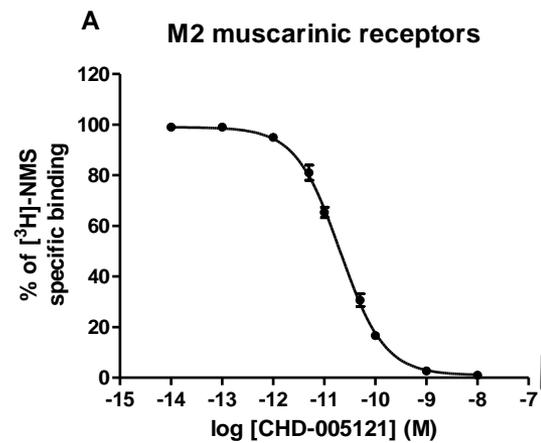




Competition binding assays



- [³H] radioligand
- Ligand (various concentrations)
- Cells or Membranes aliquots
- Temperature
- Incubation time
- Separation of bound radioligand (RL*) from free radioligand (L*) by Brandel filtration with glass fiber filters
- Radioactivity counting by Packard TR 2810



$K_i = 9.28 \text{ pM}$

Cheng-Prusoff Equation

$$K_i = IC_{50} / (1 + [C/K_D])$$

C = concentration of the radioligand; K_D = dissociation constant of the radioligand
 IC_{50} = inhibitor concentration that is able to displace the 50% of the radioligand from the receptor site



Un farmaco ideale:

una pillola al giorno per via orale



E' importante conoscere.... Farmacocinetica e
Farmacodinamica



Assorbimento
Distribuzione
Metabolismo
Eliminazione

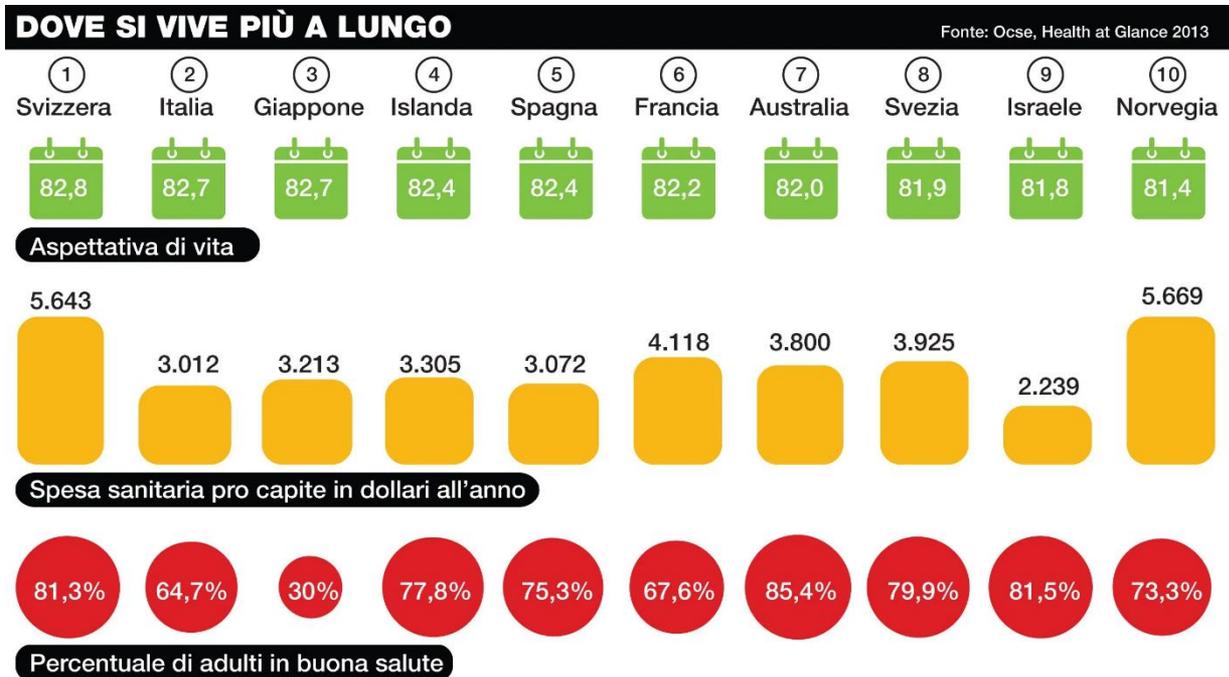
Sicurezza del farmaco



Il giusto farmaco per il giusto paziente

LA RICERCA E' VITA

UN ADEGUATO INVESTIMENTO NELLA RICERCA E IL
CONSEQUENTE SVILUPPO DI NUOVI FARMACI SONO
NECESSARI PER UNA MIGLIORE QUALITA' DELLA VITA.

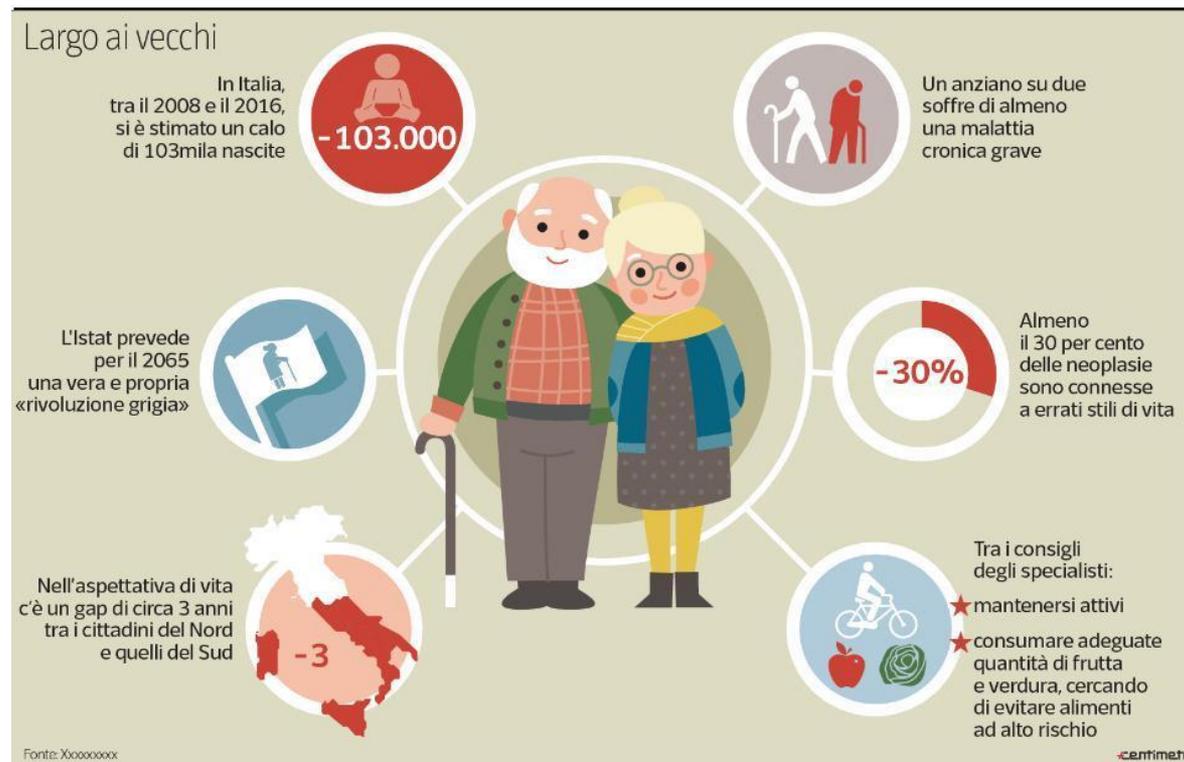


Più anni di vita
Più vita agli anni

I farmaci del 2030

Nel mondo della ricerca i farmaci di quel periodo esistono già nei laboratori di ricerca.

Saranno farmaci efficaci, più maneggevoli e più sicuri





SPIN-OFF and START UP



Big Pharma-Companies more and more rely, for lead discovery, on small flexible new realities: THE SPIN-OFF COMPANIES

The spin-off companies originate mostly from University knowledge. They are giving origin to several thousands of working positions in all the world.

Le iniziative di Spin Off e Start Up rappresentano lo strumento per eccellenza per realizzare una **nuova attività imprenditoriale** a carattere innovativo basata su un background di ricerca sviluppato in ambito accademico. Le Università favoriscono la nascita di imprese, aventi come finalità l'utilizzazione, su base imprenditoriale, di brevetti, invenzioni, know-how o ritrovati derivanti dai risultati della ricerca scientifica.

"Si definisce spin off o start up universitario la società di capitali costituita su iniziativa dell'Università o del personale universitario, nel rispetto della vigente normativa di legge che prevede la partecipazione al capitale da parte dell'Università ovvero la partecipazione al capitale e l'impegno diretto nel conseguimento dell'oggetto sociale da parte dei proponenti offrendo gli stessi, alla nuova entità giuridica, l'impiego del know how e delle competenze generate in un contesto di ricerca. «

Spin Off Universitario: la società di capitali alla quale l'Università partecipa in qualità di socio;

THE SPINOFF

Start Up Universitaria: la società di capitali alla quale l'Università non partecipa in qualità di socio.

