Fondamenti di chimica farmaceutica (24/09/18)

Concettina La Motta

concettina.lamotta@unipi.it 050-2219593

Esame scritto da due moduli: -17/12/18

3 CFU 24 h di lezione totali -18/01/19

↳ Lunedì (11.00-16.00) - 8/2/19

Testi: "Introduzione alla chimica farmaceutica"

di Graham L. Patrick, EdiSES

"Foye's. Principi di chimica farmaceutica"

di William O Foye, Piccin Editore

Vedi foto laterali!

Diclofenac
Nimesulide
Ibuprofene
Acido salicilico
Acetilsalicilico
Ketorolac

Studio di farmaci

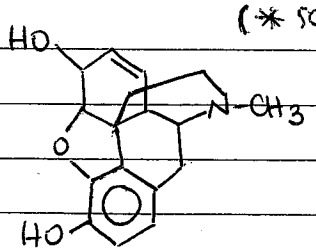
PHÀRMAKON: (rimedio, pozione, filtro, veleno)

↓ Sostanza chimica che interagisce con un sistema biologico producendo una risposta biologica

La definizione generale include farmaco, nutriente, sostanza di interesse nutrizionale e *xenobiotici (estranee al chimismo, anche tossiche)

[Il Farmaco è una sostanza "biologicamente attiva"] [~~inerte~~]

(* sostanza di qualsiasi tipo estranea al corpo umano)



MORFINA: farmaco per terapia del dolore

Paracelso medico (1493-1541)

La differenza tra i farmaci risiede nella dose, ~~Sole~~ Paracelso disse:

"Tutto è veleno

Nulla esiste senza veleno

Solo la dose fa in modo che il veleno non faccia effetto"

Cioè [è la dose cui viene somministrato a determinare se un composto agirà da farmaco o da veleno.]

LD50
ED50

Indice terapeutico = Rapp. dose minima di sostanza che produce effetti tossici nel 50% (dose che produce il massimo effetto benefico nel 50% dei casi

Finestra terapeutica (o intervallo terapeutico): intervallo tra la concentrazione minima al di sotto della quale il farmaco è clinicamente inefficace e la concentrazione massima al di sopra della quale compaiono effetti tossici ←

Caratteristiche necessarie per (ADMET) di un farmaco:

- essere assorbito;
- distribuirsi nell'organismo;
- interagire con il bersaglio molecolare in forma integra;
- essere eliminato (come tale oppure opportunamente modificato);
- non avere tossicità (effetti indesiderati a breve o lungo termine).

FARMACODINAMICA: insieme delle interazioni e delle reazioni che conducono all'effetto biologico della sostanza; studia il meccanismo d'azione

FARMACOCINETICA: quantizzazione delle interazioni tra la sostanza e l'organismo nel quale è stato introdotto (ADMET)

T = tossicità, effetti indesiderati della sostanza a breve e lungo termine.

~~Cos'è un FARMACO?~~

- Qualsiasi sostanza o composizione presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane ed animali ed usata allo scopo di stabilire una diagnosi, correggere o modificare funzioni organiche dell'uomo e dell'animale. (Farmacopea Ufficiale Italiana)
- [Qualsiasi sostanza o prodotto che è usato o che si intende usare per modificare o esplorare uno stato fisiologico o patologico a beneficio del paziente] (WHO).
- Un farmaco (o medicinale) è una sostanza o un'associazione di sostanze impiegata per curare o prevenire le malattie.
- Il farmaco è composto da un elemento, il Principio attivo, da cui dipende l'azione curativa vera e propria, e da uno o più "materiali" privi di ogni capacità terapeutica chiamati eccipienti che possono avere la funzione di proteggere il principio attivo da altre sostanze chimiche, facilitarne l'assorbimento da parte dell'organismo, oppure mascherare eventuali odori o sapori sgradevoli del farmaco stesso (AIFA)

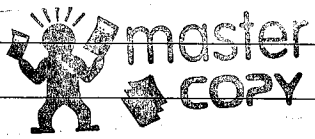
Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione dei farmaci

- Natura chimica: steroidi, oligonucleotidi, prostaglandine ...;
- Classe o Categoria Terapeutica: gli organi su cui agisce o il tipo di azione che svolge (WHO, 1968);
- Modalità di produzione: di origine industriale, preparati in farmacia o galenici;
- Forma farmaceutica: compresse, fiale, gocce, pomate, unguenti, creme, gel, paste...;
- Regime di fornitura: modalità in cui il farmaco può essere distribuito al pubblico;
- Regime di rimborsabilità: [a carico del Servizio Sanitario Nazionale o del cittadino]

Farmaci coperti da brevetto e Farmaci a brevetto scaduto (equivalenti, legge 149 del 26 Luglio 2005) — equivalenti = generici

I farmaci equivalenti sono spesso chiamati generici. Si tratta di medicinali che hanno la stessa efficacia, sicurezza e qualità dei corrispondenti farmaci di marca, ma hanno un costo inferiore di almeno del 20% perché, essendo scaduto il brevetto che consentiva la produzione in esclusiva alla ditta che li aveva "scoperti" per prima, anche altre aziende possono produrli. (AIFA)



Come nasce un FARMACO

Sostanza chimica ottenuta da vegetali, minerali o animali. ←

Karl W. Scheele (1742-1786) → chimico, cura delle malattie su basi razionali. Con la scoperta di numerose sostanze chimiche, Scheele apre la strada alla identificazione della maggior parte dei composti organici utilizzati dalla nascente farmacologia ←

- 1803 Louis Charle Derosne estrae dall'oppio una sostanza bianca, cristallina, insolubile in acqua → sale di Derosne;
- 1807 Friedrich W. Serturner isola dall'oppio il *principium somniferum* morphium; ? Da oppio
- 1809 Louis Nicolas Vauquelin separa dal tabacco una forma impura di nicotina;
- 1811 Bernardino A. Gomes isola la anconina dalla corteccia di china. ↓ utilizzato come farmaco antimalarico

- 1820 Pierre Joseph Pelletier e Joseph Bienaimé Caventou isolano la chinina dalla cinconina, la stricnina dalla noce vomica e la caffeina dai grani di caffè;
- Francia → paese da cui sono venuti i maggiori contributi all'identificazione dei principi attivi delle piante medicinali;
- Germania → prima fabbrica per produrre cocaina e morfina con criteri protoindustriali;

I composti ottenuti artificialmente in laboratorio erano in grado di svolgere un'azione selettiva ed efficace sull'organismo malato avendo una maggiore capacità curativa e una disponibilità del farmaco in quantità maggiori perché prodotto artificialmente e quindi dall'uomo stesso.

- 1856 William H. Perkin scopre la mauveina (mauve) dal solfato di anilina e il bicromato di potassio nel tentativo di ottenere la sintesi chimica della chinina;
- 1887 Anton Kast e Karl Hinsberg scoprono la fen~~a~~acetina, antifebbrile meno tossico dell'anilina;
- 19 Febbraio ~~1888~~ 1899 : Bayer → nasce la moderna industria farmaceutica!
  ↳ isola l'aspirina dalla corteccia di salice.

Sostanza chimica di origine sintetica

- area terapeutica di interesse (scelta da BigPharma);
- patologia specifica verso cui agire (determinata da bisogni molecolari);
- elemento o meccanismo su cui intervenire (chimici farmaceutici);

↓

- malattie orfane o rare (incentivate e sostenute dalla politica)

Si studia la struttura del target e del suo mediatore naturale (ligando endogeno) e sviluppo di un "LEAD COMPOUND", un [composto primario o guida], che ha attività farmacologica o biologica e la cui struttura chimica è usata come punto di partenza per modifiche chimiche volte ad incrementare [potenza, selettività e parametri farmacocinetici]

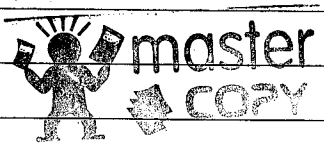
master COPY

HTS (ita = screening ad alto rendimento)

High Throughput Screening: metodo per ridurre il numero di prove e possibili candidati, e trovare il lead compound. (prima in "umido", oggi svolto in). Permette di passare al setaccio un gran numero di sostanze chimiche allo scopo di individuare quelle che possiedono le potenzialità terapeutiche desiderate. E' un operazione vantaggiosa che permette di saggiare migliaia di composti scartando a priori quelli non interessanti e riducendo in questo modo il numero di possibili candidati. (composti)

Si verifica l'efficacia funzionale del farmaco sperimentando su:
- target isolato
- cellule
- animali
- uomo

! Scelta importante!



Sperimentazione che si articola in (4) fasi condotte secondo precise linee guida e caratterizzate da altissimi costi e tempi lunghi.

Tutta la sperimentazione viene accuratamente documentata al fine di costruire un "dossier" che deve essere studiato e approvato dal Ministero della Sanità e, in alcuni casi, dall'Istituto Superiore di Sanità che devono dare l'autorizzazione a procedere ad ogni fase della sperimentazione.

FASE 0 : SPERIMENTAZIONE PRE-CLINICA

Caratterizzata da una durata di 2-3 anni

I composti sono saggiati in vitro e/o in vivo su un [modello sperimentale della patologia] un sistema che esibisce lo stesso bersaglio farmacologico per cui si studia il farmaco, che può essere rappresentato [da una coltura cellulare, da animali di laboratorio o da sistemi artificiali che riproducono determinate caratteristiche dell'organismo umano.]

Mentre alcuni esperimenti possono essere condotti su test in vitro, quindi su cellule isolate, per altri è necessario utilizzare animali sperimentali poiché solo in un organismo "completo" si può osservare la complessa interazione tra metabolismo ed esposizione al farmaco al fine di rilevarne la tossicità. ←

Vi sono dei rischi e potenziale tossicità per l'uomo che sono riscontrabili