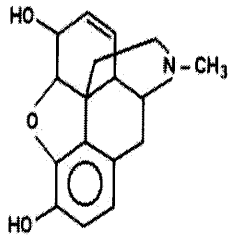
# CHIMICA FARMACEUTICA

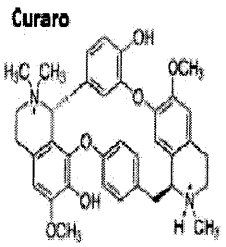
## Cos'è il farmaco

La chimica farmaceutica si propone di progettare e di sintetizzare composti che da soli o in combinazione, possono produrre effetti benefici per l'uomo o per altri esseri viventi.
I composti che vengono chiamati "***farmaci***" (i suoi sinonimi sono *rimedio, pozione, filtro, veleno, ...*) spesso condividono proprietà che alterano molte funzioni fisiologiche, tali sostanza prendono il nome di "*droghe*" (il termine inglese di farmaco è *drug*, cioè droga)
Una prima definizione di ***farmaco*** è quella di *sostanza chimica che interagisce con il sistema biologico producendo risposta biologica*; ma con questa definizione è molto generica perché è possibile che venga associata, altre che al farmaco, anche ai nutrimenti (per esempio carboidrati, proteine, ... → risposta biologica il metabolismo), sostanza di interesse nutrizionale (per esempio gli antiossidanti) e xenobiotico (sostanza particolari assunte dai tossici).
Quindi si potrebbe esprimere il ***farmaco*** come *sostanza biologicamente attiva*, ma con tale definizione si farebbe una approssimazione, perché:

- **Morfina**, è stato il primo principio attivo estratto dalle piante di varie specie del papavero, che agisce sia come farmaco che come droga. Esso è usato come farmaco nella terapia del dolore post-partum o come antidolorifico (eccellente analgesico – a piccole dosi), ma provoca importanti effetti collaterali (tolleranza, depressione respiratoria) e dipendenza; può addirittura essere mortale se presa eccessivamente (overdose).



Morfina




- **Curaro**, estratto vegetale preparato a partire da numerose piante della foresta amazzonica, esso è un veleno mortale utilizzato dalle popolazioni native del Sud d'America per avvelenare le punte delle frecce: è sufficiente una ferita superficiale con una feccia avvelenata per produrre la morte. Nonostante ciò esistono farmaci che si basano sulla struttura del principio attivo del curano, impiegati come rilassanti negli interventi chirurgici (nell'anestesie, è un biorilassante/bioanastesia generalmente).

"*Tutto è veleno, nulla esiste senza veleno. Solo la dose fa in modo che il veleno non faccia effetto*" questo è quello che riteneva Philip von Hohenheim nel 1493, cioè è la dose con cui viene somministrato a determinare se un composto agirà da farmaco o da veleno.
Quindi il ***farmaco*** assume un'altra definizione, quale quella di *sostanza chimica che interagisce con un sistema biologico producendo una risposta biologica legata alla quantità di utilizzo* (cioè in funzione della quantità), cioè i farmaci che non agiscono come veleno hanno la capacità di comportarsi come tali (duplice natura/effetto), specialmente in alte dosi, è quindi importante trattare tutti i farmaci come potenziale, e trattarli tutti con rispetto nell'uso.
Esiste un'espressione in chimica farmaceutica, l'**indice terapeutico**, che indica quanto è sicuro un certo farmaco. Esso confronta le dosi minime a cui il farmaco produce tossici nel 50% dei casi con le dosi che produce il massimo effetto benefico nel 50% dei pazienti. Un alto indice terapeutico significa che esiste un ampio margine di sicurezza tra l'effetto benefico e l'effetto tossico.
A questo concetto è necessario aggiungere un'altra espressione farmaceutica, ossia la **finestra/intervallo terapeutico**, definito come l'intervallo tra la concentrazione minima al di sotto della quale il farmaco è clinicamente inefficiente e la concentrazione massima al di sopra della quale compaiono effetti tossici.

Il ***farmaco*** per essere definito tale deve avere caratteristiche necessarie per: essere assorbito, distribuirsi nell'organismo, interagire col bersaglio molecolare in forma integra (come è stata pensata) e poi essere eliminata (come tale o opportunamente modifica).
A questo si aggiungono delle sottocategorie della farmaceutica:

- **Farmacodinamica**, lo studio delle modalità di interazioni e le reazioni tra il ligando ed il suo bersaglio.
- **Farmacocinetica**, lo studio dei processi di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione che subisce il farmaco dell'organismo; cioè quantizzazione delle interazioni tra la sostanza e l'organismo nel quale è stato introdotto (**A**ssorbimento **D**istribuzione **M**etabolismo **E**screzione **T**ossicità – **ADMET**, la tossicità venne inserito successivamente e sta a indicare gli effetti indesiderati della sostanza a breve e a lungo termine).

La **FUI** (**F**armacopea **U**fficiale **I**taliana) definisce il ***farmaco*** "*qualsiasi sostanza o composizione presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane ed animali usata a scopo di stabilire una diagnosi, correggere o modificare funzioni organiche dell'uomo o dell'animale*", mentre **WHO** (**W**orld **H**ealth **O**rganinization) lo definisce "*Qualsiasi sostanza o prodotto che viene usato o che si intende usare per modificare o esplorare uno stato fisiologico o patologico a beneficio del paziente*".
Quindi un ***farmaco*** (o *medicinale*) è una sostanza o una associazione di sostanza impiegata per curare o prevenire malattie. È composto da un elemento, il **principio attivo** da qui dipende l'azione curativa vera e propria, e da uno o più "*materiali*" privi di capacità terapeutica, viene così chiamato **eccipiente**, che possono avere funzionalità di proteggere il principio attivo da altre sostanza chimiche, facilitandole l'assorbimento da parte dell'organismo, o mascherandone eventuali odori o sapori sgradevoli del farmaco stesso; o almeno questa è la definizione data dall'**AIFA** (agenzia italiana del farmaco).
I ***farmaci*** possono essere classificati in base:

- **Natura chimica**: come gli steroidi, oligonucleotidi, prostaglanidine, …
- **Classe o categoria terapeutica**: sulla base degli organi su cui agisce o il tipo di azione che svolge.
- **Modalità di produzione**: se è di origine industriale, preparati in farmacia o detti anche **galenici**.
- **Forma farmaceutica**: basata sulla forma finale con cui del farmaco, o meglio della forma in come viene assunto, cioè pillole, compressa, fiale, gocce, creme, pomate, ungenti, …
- **Regime di fornitura**: ossia la modalità con cui un farmaco può essere distribuito al pubblico.
- **Regime di responsabilità**: se il farmaco è a carico del cittadino o del Servizio Nazionale Italiano.

Un'altra distinzione viene fatta sulla base del fatto che il farmaco sia coperto da brevetto o esso sia scaduto: i ***farmaci*** equivalenti anche detti **generici** sono intesi farmaci la stessa efficienza, sicurezza e qualità dei farmaci corrispondenti "di marca", ma hanno un costo inferiore almeno del 20%, perché, avendo scaduto il brevetto, si ha la perdita della produzione esclusiva di quelli che lì aveva "scoperti" per primi e anche le altre industri posso produrre tale farmaco. Tutti i farmaci devono avere l'autorizzazione dell'immissione in commercio, che si ottiene producendo evidenze dell'efficacia e della sicurezza del prodotto.
Dunque, un farmaco è una sostanza chimica ottenuta da vegetali, minerali o animali. Nel XIII secolo nascevano Officina Apothecaria, conventi di frati domenicani, che iniziarono a coltivare nei loro orti le piante e le erbe officiali per la preparare i medicinali destinati alla loro infermeria. I frati furono i primi farmacisti, coloro che in grado di usare e fare farmaci; ma bisogna aspettare la fine del '700 per arrivare al mondo del farmaco inteso come oggi,

passando dalle species, campionari di droghe per le preparazioni galeniche, e i medicamentum, per la medicina chimica, arrivando al farmacista, ossia l'arte di fare e usare i farmaci. Sono stati i chimici coloro che hanno permesso il passaggio da considerazioni empiriche sulla cura delle malattie a considerazioni razionali, basate sull'isolamento delle sostanze chimiche biologicamente attive (principi attivi). Infatti, fu Karl W. Scheele ('700), con la scoperta di numerose sostanze chimiche, ad aprire la strada all'identificazione della maggior parte dei composti organici usati dalla nascente farmacologia. In particolare, è la Francia il paese da cui sono arrivati i maggiori contributi all'identificazione dei principi attivi delle piante medicinali, mentre la prima fabbrica per produrre cocaina e morfina con criteri proto-industriali sorse in Germani, favorito dalla possibilità di avere/ottenere in laboratorio composti in grado di svolgere un'azione selettiva ed efficiente sull'organismo malato, quindi una maggior capacità curativa e disponibilità di quantità maggiori.
Fino a giunge al 18 febbraio 1888 in cui nacque la prima moderna industria farmaceutica, impiegata nella produzione di acido acetil salicilico, ossia l'**aspirina**.
Quindi oggi il ***farmaco*** non più inteso solamente come sostanza chimica ricavata da vegetali, minerali o animali, ma piuttosto una *sostanza chimica di origine sintetica, impiegata nell'area terapeutica di interesse, indirizzata verso l'origine della patologia per poi agire, cioè verso un elemento o meccanismo biologico su cui va a intervenire.*
Dunque, oggi un ***farmaco*** è una sostanza chimica di origine sintetica.
Il lavoro dell'industria farmaceutica nella realizzazione di un nuovo ***farmaco*** è uno step fondamentale: consiste nell'individuare l'area terapeutica di interesse, la patologia specifica verso cui agire e, nella maggior parte dei casi, il **target** (=elemento o meccanismo biologico su cui si interviene per modificare il percorso/decorso di una malattia), nella sua struttura, oggi anche aiutate da tecniche di analisi in 3D, e il rispettivo mediatore naturale.
Determinare quali siano le caratteristiche necessarie perché una nuova molecola sia attiva rappresenta un processo molto delicato, che può essere condotto seguendo diversi iter. In questo modo si arriva ad ottenere una serie di possibili candidati, i cosiddetti **lead compound**, o composti guida, precursori del futuro principio attivo, usato infatti come punto di partenza per incrementare potenza, selettività e parametri farmacocinetici; spesso ciò permette di conoscere sia la struttura del target sia quella del suo mediatore naturale (endogeno). Tale processo viene definito *sviluppo razionale di un farmaco.*
Una metodologia alternativa, anche per diminuire i costi, molto utilizzata dalle industrie farmaceutiche per identificare nuovi *lead compound* consiste nell'**High Throughput Screening** (**HTS**) che permette di effettuare uno screening random, ovvero di passare al setaccio un gran numero di sostanze biologiche allo scopo di individuare le molecole che possiedono le potenzialità terapeutiche desiderate: conosciuto il **target**, esso viene confrontato con banche dati di molecole già conosciute, così da individuare il lead compound; tale saggio viene fatto in vitro ed è automatizzato. Si tratta di 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. Tali sostanze possono essere molecole precedentemente sintetizzate e usate anche ad altri scopi terapeutici, principi attivi scartati in altri screenings perché non dotati del profilo ricercato, oppure sostanze di origine naturale estratte da piante.
Per quanto tale meccanismo risulti vantaggioso ed economico non è molto efficacie nella ricerca, quindi c'è un ritorno al metodi di razionalità, si parla di *rinascimento di razionalità.*
In realtà, oggi non è più necessario fare fisicamente dei test in vitro, perché esistono dei programmi che possono fare degli screening a partire dal modello virtuale delle molecole.
Inoltre, a volte oltre allo sviluppo razionale c'è la **casualità** o **serendipity** ("*trovare per caso*"), ossia composti che durante il loro studio per una patologie hanno dimostrato un effetto collaterale, che però costituisce l'effetto terapeutico per altre patologie (anche detto

SOSA) un esempio di tale farmaci sono il Viagra, farmaci antitubercolari e farmaci antidepressivi.
Il riposizionamento dei farmaci per nuovi impieghi terapeutici sta emergendo come nuova strategia di sviluppo farmacologico e come un promettente filone di ricerca nel campo della scienza medica traslazionale; consiste nel ripescare vecchi farmaci che agiva per una specifica area, viene ristudiato e riposizionato (ciò rappresenta una nuova frontiera per l'industri farmaceutica), nella loro azione, in nuove aree. Questo fenomeno prende il nome di *drug repurposing*, questo riduce i costi di sviluppo per la nuova indicazione (il farmaco esiste solo lo studio nel nuovo target), tempi necessari per raggiungere il mercato (già conosciuta sul mercato) e il rischio di fallimento (se non trovato il nuovo target non importa dato che il farmaco è già sul mercato). I costi della fase preclinica sono quasi azzerati, la fase clinica I (sicurezza e tolleranza nel volontario sano) non necessaria, la fase clinica II facilitata (si conoscono già i dosaggi e tempi di somministrazione) e la fase clinica III facilitata (ampia casistica di pazienti a cui il farmaco è già stato prescritto precedentemente), per esempio l'aspirina viene usata per la terapia contro il tumore al colon.
Trovato il *lead compound* è necessario verificarne l'efficacia funzionale, tramite studi successivi a livello temporale e di complessità:
1. Isolamento del target, quando possibile (per esempio i recettori di membrana sono difficilmente isolabili), ossia lo studio in vitro;
2. Studio in ambiente cellulare;
3. Studio in ambiente animale, ossia animali modello da laboratorio, su cui il farmaco deve avere un'azione efficace e non deve essere tossico;
4. Sperimentazione clinica sull'uomo.

Tra il punto 1 fino al punto 3 si parla di **investigazione preclinica** e solo se il composto supera tali test allora si può passare al punto 4. Queste fasi vengono fatte secondo specifiche linee guida e caratterizzate da altissimi costi e tempi lunghi.
Tutte le sperimentazione viene accuratamente documentata al fine di creare 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 procedure ad ogni fase della sperimentazione.
**Fase 0 – sperimentazione preclinica** è caratterizzata da una durate di circa 2-3 anni.
I composti sono saggiati in vitro e/o in vivo su un modello sperimentale della patologia, ossia 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 tramite test in vitro, quindi su cellule isolate, per altri è necessario usare 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.
Per determinare i rischi e la potenziale tossicità per l'uomo è necessario studiare le proprietà chimico-fisiche del farmaco, come la stabilità e la solubilità, cercando di stabilire quali modifiche debbano essere apportate alla composizione chimica del composto guida, in vista della formulazione prevalente che si prevede verrà usata negli studi clinici sull'uomo.
Lo scopo principale è quello di determinare le concentrazioni relative all'attività e alla tossicità dei vari composti e di confrontarne la potenza in modo da scegliere quelli dotati di un profilo migliore. Si determina la dose e le modalità di somministrazione, che verrà usata per la prima volta nel trial clinico. Una volta accertati sia l'efficacia desiderata del composto in esame sul bersaglio farmacologico sia un accettabile grado di sicurezza per l'utilizzo, è necessario verificare la reale tollerabilità ed efficacia sull'uomo.

Quindi, comincia la vera e propria **sperimentazione clinica**, articolata in 3 fasi successive e distinte. Gli studi clinici sono strettamente supervisionati da un'appropriata autorità regolatoria. Tutti gli studi che interessano un intervento medico o terapeutico su un paziente devono essere supervisionati da un comitato etico, prima che venga fornito il permesso di procedere con lo studio clinico. Il comitato etico è un organismo indipendente, presente nelle strutture sanitarie pubbliche e negli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico privati (IRCCS), composto da personale sanitario e non, incaricato di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti della sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di questa tutela, emettendo per esempio opinioni/pareri sul protocollo di sperimentazione, sull'idoneità degli sperimentatori, sulle strutture e sui metodi e documenti da impiegare per informare i soggetti della sperimentazione prima di ottenere il consenso informato locale.

**Fase 1 – farmacologia clinica**, la durata di questa fase è di 1-2 anni, essa fornisce elementi preliminari per una valutazione della sicurezza del principio attivo e per accettare la tolleranza. Inoltre, si studiano le proprietà ADMET dell'organismo rispetto al farmaco.
Quindi, si seleziona un limitato numero di volontari sani (60-80 persone), che sotto rigoroso controllo medico assumono dosi sempre più alte del farmaco in sperimentazione per testarne la tollerabilità. In questa fase vengono avviati gli studi di farmacocinetica, quindi si valutano i possibili effetti a carico di altri organi e altre funzioni dell'organismo, i cosiddetti effetti collaterali: infatti, capita spesso che un dato principio attivo agisca su più organi, a volte in modi diversi e inaspettati.
In questo stadio è possibile apportare gli ultimi ritocchi alla molecola del principio attivo, sia in termini di composizione chimica che di processo di produzione, al fine di migliorarne le caratteristiche e il profilo. Di solito, a causa di sfavorevoli aspetti farmacocinetici, il 70% delle molecole sottoposte a tale fase viene eliminato.

**Fase II – studio sull'efficienza**, tale sperimentazione è rivolta al paziente affetto dalla patologia nei confronti della quale il farmaco è stato ideato: si passa quindi a determinarne l'efficacia terapeutica, cercando di individuare la dose in grado di dare l'effetto terapeutico nell'uomo. Le modalità secondo cui possono essere condotti tali studi sono "in cieco" o "in doppio cieco", che hanno lo scopo di valutare l'effetto del farmaco eliminando tutte le possibili influenze psicologiche soggettive, che possono alterare la risposta farmacologica. In entrambi i casi, si hanno a disposizione due formulazioni identiche nell'aspetto e nella composizione, ma una contiene il **principio attivo**, mentre l'altra, detta **placebo**, ne è priva.
Nel caso dello *studio "in cieco"* il paziente non sa cosa sta assumendo (se il vero farmaco o il placebo), ma il medico ne è al corrente. Mentre nello *studio "in doppio cieco"* né il medico né il paziente sanno cosa sta prendendo quest'ultimo: lo scopo di tale metodo è quello di evitare che i risultati della ricerca vengano influenzati a priori non solo dal condizionamento del paziente, ma anche da quello dello stesso medico che sta effettuando la ricerca.

**Fase III – studio multicentrico**, la sperimentazione continua allargando il numero di centri coinvolti con l'obiettivo di confermare l'efficacia del farmaco, affinarne i dosaggi e la formulazione scelta, ma soprattutto di valutarne la sicurezza a lungo termine e la variabilità individuale (genetica), cioè il problema delle possibili diverse reazioni su pazienti diversi. Si studiano a questo livello anche gli effetti collaterali a incidenza relativamente bassa, poiché il numero dei pazienti coinvolti è decisamente maggiore, anche fino a 3.000.
Anche se non sempre viene richiesto, è consuetudine ottenere almeno due studi in fase 3 con successo, a dimostrare l'efficacia e la sicurezza del farmaco, in modo da ottenere l'approvazione dalle appropriate agenzie regolatorie (per esempio EMA in Europa): esse sottoporranno a revisione il documento e sosterranno l'approvazione per l'immissione in commercio.