Università degli Studi di Ferrara

Università degli Studi di Ferrara

via Ariosto, 35 • 44121 Ferrara
ateneo@pec.unife.it

www.unife.it

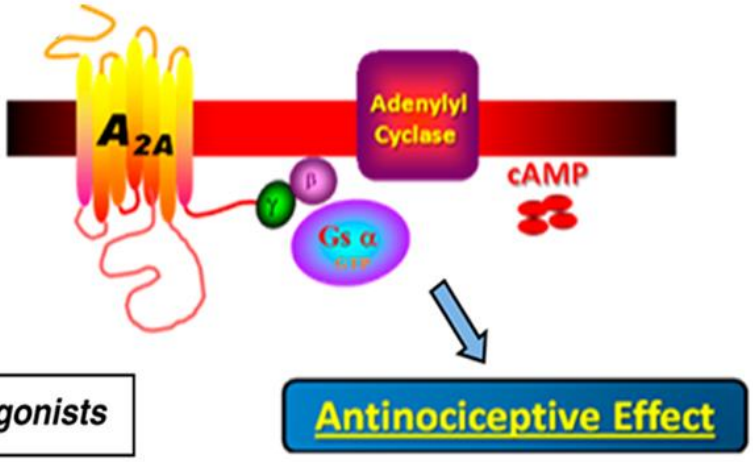
NUOVI COMPOSTI PER IL TRATTAMENTO DEL DOLORE ACUTO

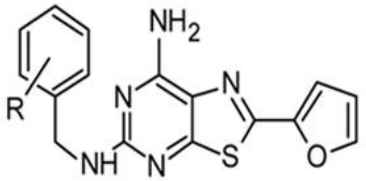
Trattamento dolore acuto - Attività antinocicettiva –

nuovi agonisti inversi dei recettori A_{2A} dell'adenosina

Area tecnologica: Sanità e Biomedicale

Mercati di riferimento: biomedicale, farmacologico, ospedaliero





13 R = 2-OCH_3
A_{2A}: KH = 3.55 fM
KL = 6.45 nM

14 R = 3-OCH_3
A_{2A}: KH = 5.31 fM
KL = 26 nM

Università degli Studi di Ferrara
via Ariosto, 35 • 44121 Ferrara
ateneo@pec.unife.it
www.unife.it

Titolare brevetto: Università degli Studi di Ferrara – Università di Firenze

STATO BREVETTO: concesso

ESTENSIONE GEOGRAFICA: Internazionale
DISPONIBILITÁ: licenziabile

L'invenzione consiste nella progettazione razionale, sintesi e caratterizzazione strutturale e farmacologica di nuovi composti a struttura tiazolo[5,4-d] pirimidinica quali **agonisti inversi dei recettori A_{2A} dell'adenosina.** La valutazione dell'affinità e selettività dei nuovi composti verso i recettori A_1, A_{2A}, A_{2B} e A_3 dell'adenosina ha dimostrato che alcuni di essi posseggono due distinti valori di affinità per il recettore A_{2A}. Il valore ad alta affinità di questi composti per il recettore A_{2A} risulta essere tra 100 e 1000 volte migliore rispetto ai composti attualmente presenti in commercio. **Esperimenti in vivo** dove viene valutato l'effetto anti-nocicettivo dei nuovi composti in diversi modelli del dolore quali writhing test (Fig. 1) e tail immersion test (Fig.2) hanno evidenziato il potenziale utilizzo di questi nuovi composti come farmaci analgesici.

CARATTERISTICHE DELL'INVENZIONE

I nuovi composti in oggetto sono stati sintetizzati e valutati farmacologicamente in base alla loro **capacità di legarsi ai recettori dell'adenosina**. L'adenosina è un modulatore endogeno che esplica i suoi effetti legandosi a quattro sottotipi recettoriali denominati A_1, A_{2A}, A_{2B} e A_3.
Attraverso studi di binding recettoriale si è potuto constatare che alcuni di questi composti sono in grado di legare il sottotipo recettoriale A_{2A} con due distinti valori di affinità. Questi studi evidenziano come alcuni dei nuovi composti leghino i recettori A_{2A} già a concentrazioni molto basse (nell'ordine di concentrazione femtomolare). Tale caratteristica, unita alla loro peculiarità di comportarsi da agonisti inversi (ovvero bloccano anche l'attività costitutiva del recettore), conferisce loro una potenzialità terapeutica in tutte le patologie dove un blocco dei recettori A_{2A} dell'adenosina possa risultare benefico. In particolare, risultati preliminari hanno permesso di valutare il loro effetto come **potenziali farmaci analgesici.**

I nuovi composti presentano una maggiore affinità nei confronti del recettore A_{2A} dell'adenosina rispetto ai composti attualmente disponibili. Questa maggiore affinità potrebbe essere legata ad un uso in terapia dei composti a basso dosaggio con riduzione significativa degli effetti collaterali e/o tossici.

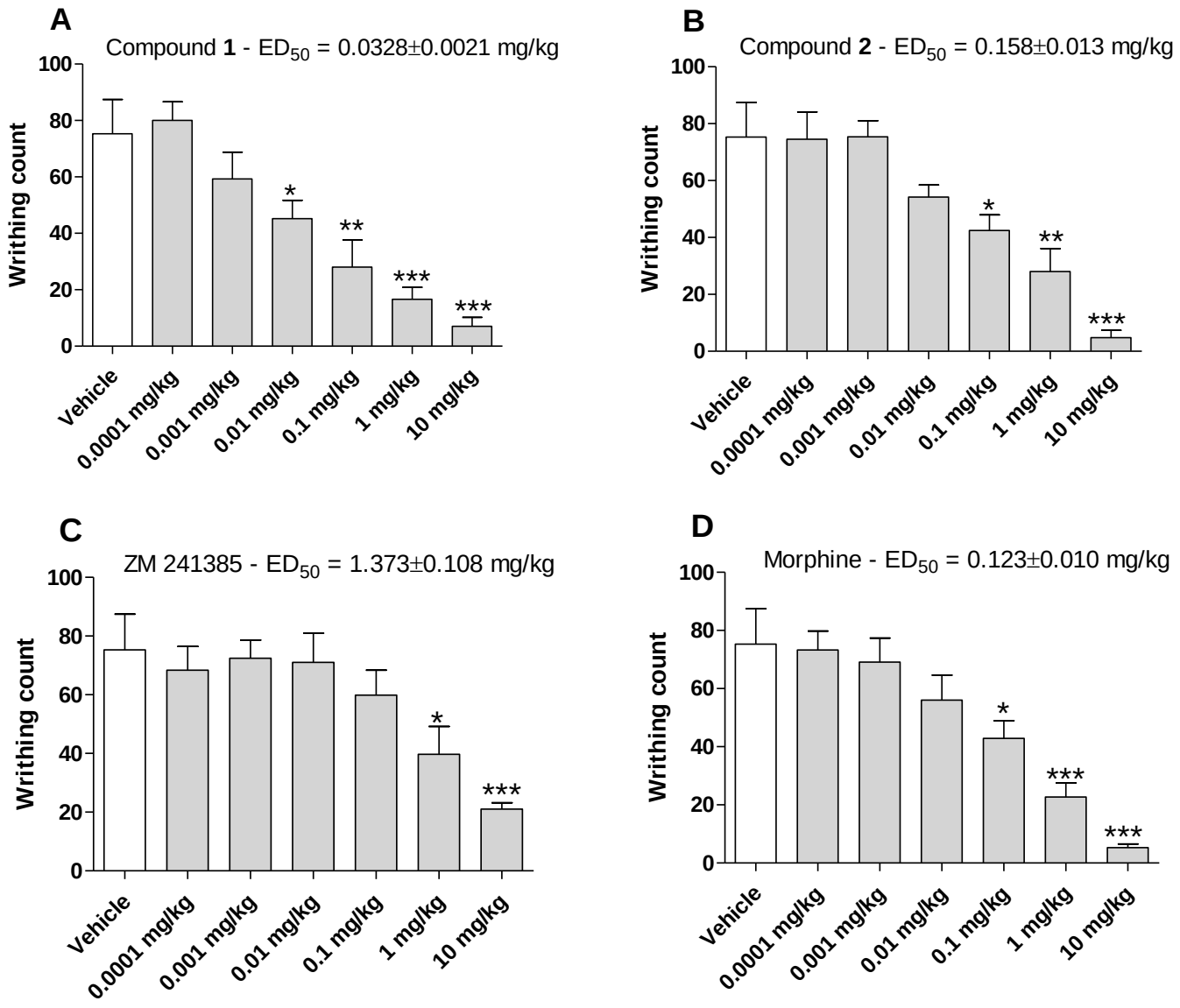


Fig 1. Effetto analgesico dei nuovi agonisti inversi A_{2A} (A, B) nel writhing test rispetto ai composti di riferimento ZM 241385 (C) e morfina (D).

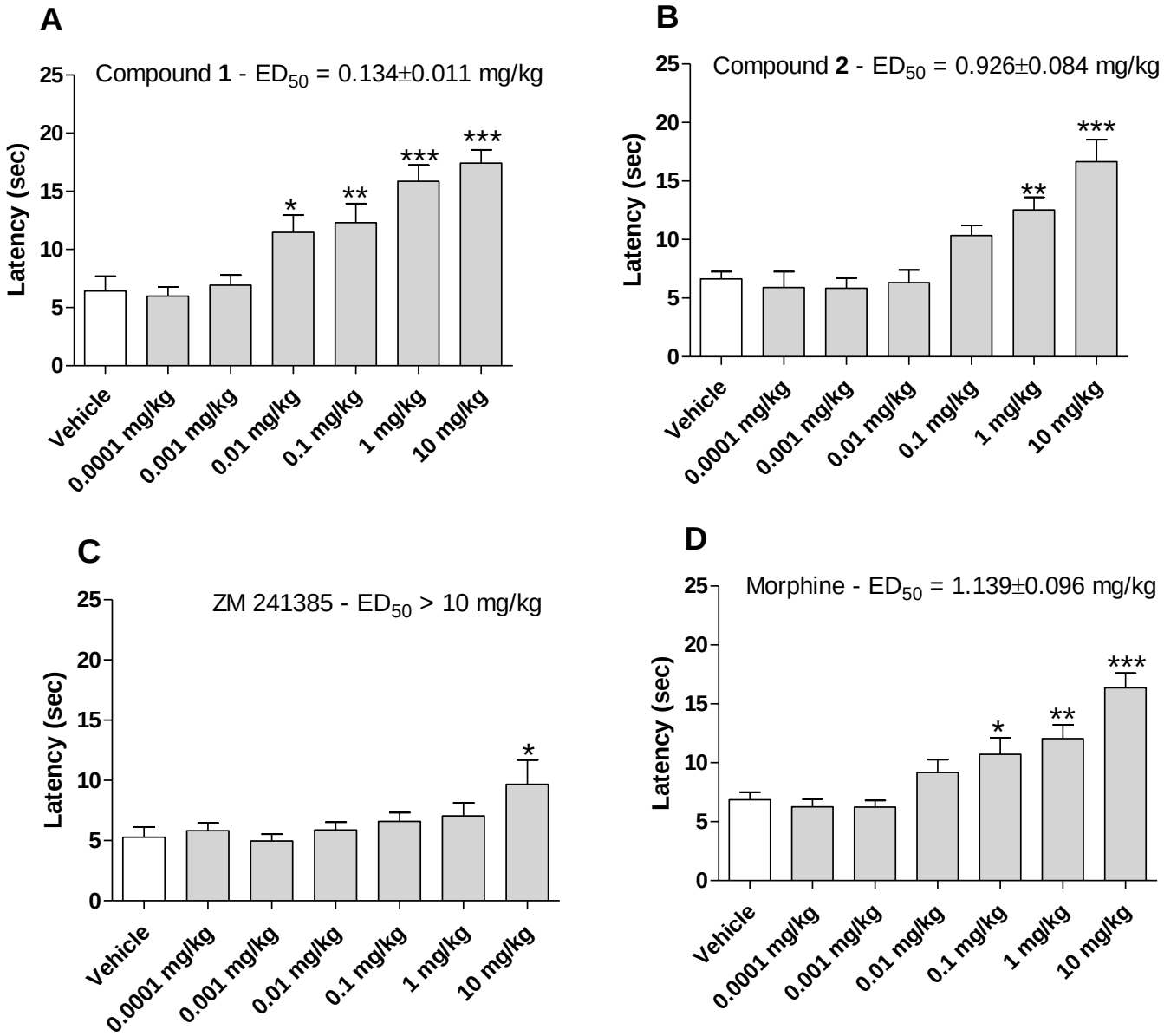


Fig 2. Effetto analgesico dei nuovi agonisti inversi A_{2A} (A, B) nel tail immersion test rispetto ai composti di riferimento ZM 241385 (C) e morfina (D).

Università degli Studi di Ferrara
via Ariosto, 35 • 44121 Ferrara
ateneo@pec.unife.it
www.unife.it

POSSIBILI APPLICAZIONI

Il trattamento del dolore è uno dei problemi medici più comuni in quanto si stima che il 20% della popolazione adulta soffra di una qualche forma di dolore. Per questo motivo il mercato dei farmaci analgesici ha dimensioni enormi a livello mondiale anche se non esiste un farmaco analgesico **privo di effetti collaterali.** A tutt'oggi la ricerca di nuove strategie farmacologiche è di primaria importanza per cercare di identificare nuovi farmaci analgesici.

VANTAGGI

I nuovi composti presentano una maggiore affinità nei confronti del recettore A_{2A} dell'adenosina rispetto ai composti attualmente disponibili. Questa maggiore affinità potrebbe essere legata a un uso in terapia dei composti a **basso dosaggio con riduzione significativa degli effetti collaterali e/o tossici.**

È da sottolineare che, per questi nuovi composti potenzialmente utili nella terapia del dolore, la distribuzione geografica del mercato di riferimento è di tipo mondiale ed il ciclo di vita del prodotto potenzialmente infinito.