



FARMACOLOGIA GENERALE, SPECIALE E DOPING A.A. 2019-2020



Università di Ferrara

fondata nel 1391

RICERCA E SVILUPPO DI NUOVI FARMACI



COS'E' UN FARMACO?

**UN FARMACO E' IL PUNTO DI ARRIVO
DI UNA RICERCA LUNGA, COMPLESSA E
COSTOSA, NELLA QUALE INTUIZIONE,
ORGANIZZAZIONE, INTELLIGENZA, CASO E
FORTUNA GIOCANO RUOLI NON SEMPRE
FACILMENTE IDENTIFICABILI**



DIFFERENZE TRA FARMACI E COMPOSTI BIOATTIVI

**PER DIVENTARE UN FARMACO UN COMPOSTO BIOATTIVO
DEVE POSSEDERE PARTICOLARI PROPRIETA' DI:**

FARMACOCINETICA

Assorbimento

Distribuzione

Metabolismo

Eliminazione

SICUREZZA

Effetti collaterali

Tossicità



Periodo Disciplina scientifica o tecnologica Esempio di farmaci

'40-'60	Estrazione Prodotti Naturali Chimica Farmaceutica Biochimica	Nuovi Antibiotici, Antistaminici Immunosoppressori (Azatioprina) Antitumorali (Daunomicina) Anti-Parkinson (L-DOPA) Antipsicotici Ansiolitici (Benzodiazepine)
'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

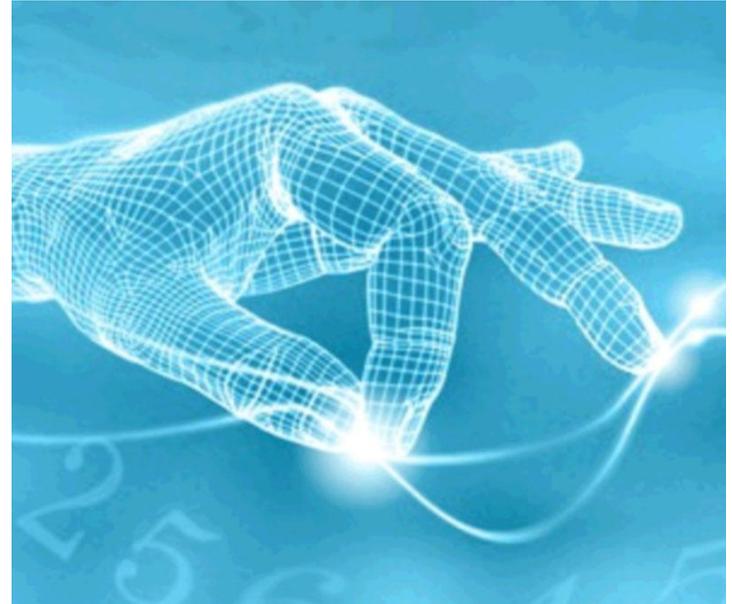


Periodo Disciplina scientifica o tecnologica Esempio di farmaci

'80	Biologia Molecolare Farmaci dalle biotecnologie	Insulina, Interferoni, Ormone della crescita, Immunostimolanti (G-CSF, GM-CSF) Alteplase (tPA), Eritropoietina, Anticorpi monoclonali
'90	Chimica combinatoriale Chimica delle Proteine Sequenziamento genoma Bioinformatica <i>Screening</i> altamente automatizzato (HTS)	Oligonucleotidi Antisenso (Fomivirsen) Inibitori proteasi
2000	Chimica e cristallografia delle proteine Funzione e proprietà delle proteine (<i>proteomica</i>) Studio funzionale dei geni (<i>genomica</i>) Genotipo dei pazienti (<i>farmacogenetica</i>)	Farmaci da RNA
2010	Nanotecnologie Medicina personalizzata	



Le conoscenze e le nuove tecnologie influenzano profondamente la ricerca e la scoperta di nuovi farmaci.



BIOTECNOLOGIE

Negli ultimi 30 anni l'evoluzione delle conoscenze nel campo della biologia molecolare e l'impressionante avanzamento delle metodologie e della tecnologia hanno sviluppato nuove prospettive nel processo di sviluppo e produzione di farmaci innovativi.

La combinazione della biologia molecolare e della tecnologia è nota come **“biotecnologia”**.



BIOTECNOLOGIE

Più di 325 milioni di persone nel mondo sono state aiutate da più di **155 farmaci e vaccini biotecnologici approvati dalla** “U.S. Food and Drug Administration (FDA)”.

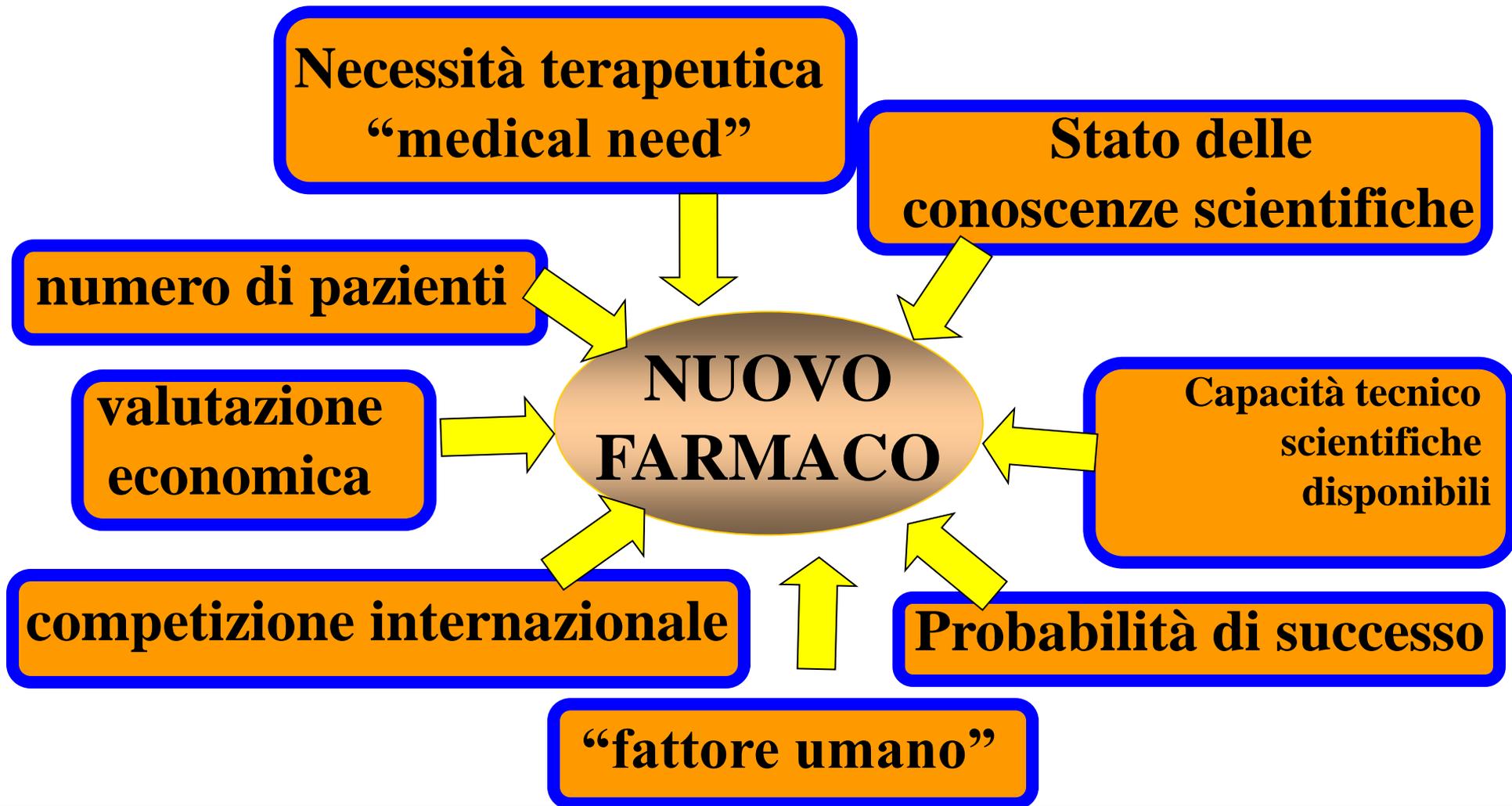
Il 70% dei farmaci biotecnologici presenti oggi sul mercato è stato approvato negli ultimi 6 anni.



BIOTECNOLOGIE

Attualmente sono presenti circa 400 prodotti biotecnologici (tra farmaci e vaccini) **in fase di sperimentazione per più di 200 malattie**, tra cui diversi tumori, malattia di Alzheimer, patologie cardiache, diabete, sclerosi multipla, AIDS e artrite.

PROCESSO DI SVILUPPO DI UN NUOVO FARMACO



PROCESSO DI SVILUPPO DI UN NUOVO FARMACO

<i>Classe di malattie</i>	<i>Investimento complessivo (%)</i>
CNS (malattie neurodegenerative, psicosi, depressione)	23
Tumori	21
Sistema Cardiovascolare (ad es. infarto cardiaco, ictus cerebrale)	15
Infezioni (virus, batteri, funghi)	14
Sistema Respiratorio (ad es. allergie, asma)	7
Sistema digerente ed escretorio	3
Altro (ad es. dermatologia, vaccini, ecc.)	17

FARMACI DEL FUTURO?

Classe di malattie

Investimento complessivo (%)

Nuove dipendenze

???

Persone portate a non distinguere tra i problemi della vita quotidiana e le condizioni cliniche della malattia



**NUOVO TIPO DI MALATTIA
deriva dai normali eventi della vita**

FARMACI DEL FUTURO?

La classifica delle più comuni non malattie

1. *Invecchiamento*
2. *Lavoro*
3. *Noia*
4. *Borse sotto gli occhi*
5. *Ignoranza*
6. *Calvizie*
7. *Lentiggini*
8. *Orecchie grandi*
9. *Capelli bianchi o grigi*
10. *Bruttezza*
11. *Parto*
12. *Allergia al 21° secolo*
13. *Jet lag*
14. *Infelicità*
15. *Cellulite*
16. *Postumi della sbronza*
17. *Ansia riguardante le dimensioni del pene/invidia del pene*
18. *Gravidanza*
19. *Furia stradale*
20. *Solitudine*

**NUOVO TIPO DI DIPENDENZA
deriva dai normali eventi della vita**

Il mercato delle non malattie

**Farmaci per valorizzare e migliorare corpo
e mente:**

Fluoxetina (pillola della felicità)

Viagra (in associazione a sostanze d'abuso)

Ad oggi gli investimenti delle industrie farmaceutiche sono solo su patologie croniche e ampiamente diffuse.

**E le patologie meno diffuse?
Chi si prende cura di esse?**

Malattie Orfane!



L'INVENZIONE DI QUESTO FARMACO È ECONOMICAMENTE SOSTENIBILE?

La realtà economica influenza
la direzione della ricerca farmacologica



I finanziamenti per creare farmaci per **patologie rare** e malattie che affliggono unicamente soggetti di **nazioni in via di sviluppo** (in particolare le infestazioni parassitarie) sono generalmente erogati da enti pubblici (tassazione) o da filantropi molto ricchi.

La vita di un Farmaco

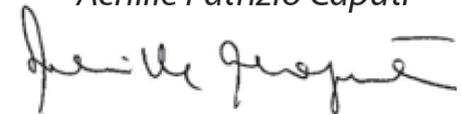


La vita di un farmaco non è poi così dissimile da quella di un uomo: la nascita porta con sé dolore, fatica ed aspettativa, la crescita avviene tra esami ed ostacoli continui ed ogni impedimento affrontato e superato porta con sé maturità, esperienza e forza.

Così è un farmaco dalla sua sintesi alla sperimentazione premarketing fino al lungo iter della ricerca post-marketing, così sono i giovani ricercatori rafforzati dalle difficoltà quotidiane, così sono i loro maestri che traggono dal confronto continuo l'entusiasmo, lo stesso entusiasmo del passato che non dovrà mai affievolirsi.

Tutto questo è il nostro Congresso.

Achille Patrizio Caputi



SIF
Società Italiana
di Farmacologia

34° Congresso Nazionale
della Società Italiana di Farmacologia

**IL VALORE
DEL FARMACO
PER LA TUTELA
DELLA SALUTE**

14-17 ottobre 2009
Rimini, Palacongressi

La vita di un Farmaco

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



ma almeno 14-16 anni prima.

La vita di un Farmaco

E durante questo periodo costa molto



La vita di un Farmaco

E durante questo periodo costa molto



....e non produce nulla!





La vita di un Farmaco

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



La vita di un Farmaco

-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.



La vita di un Farmaco

- 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.

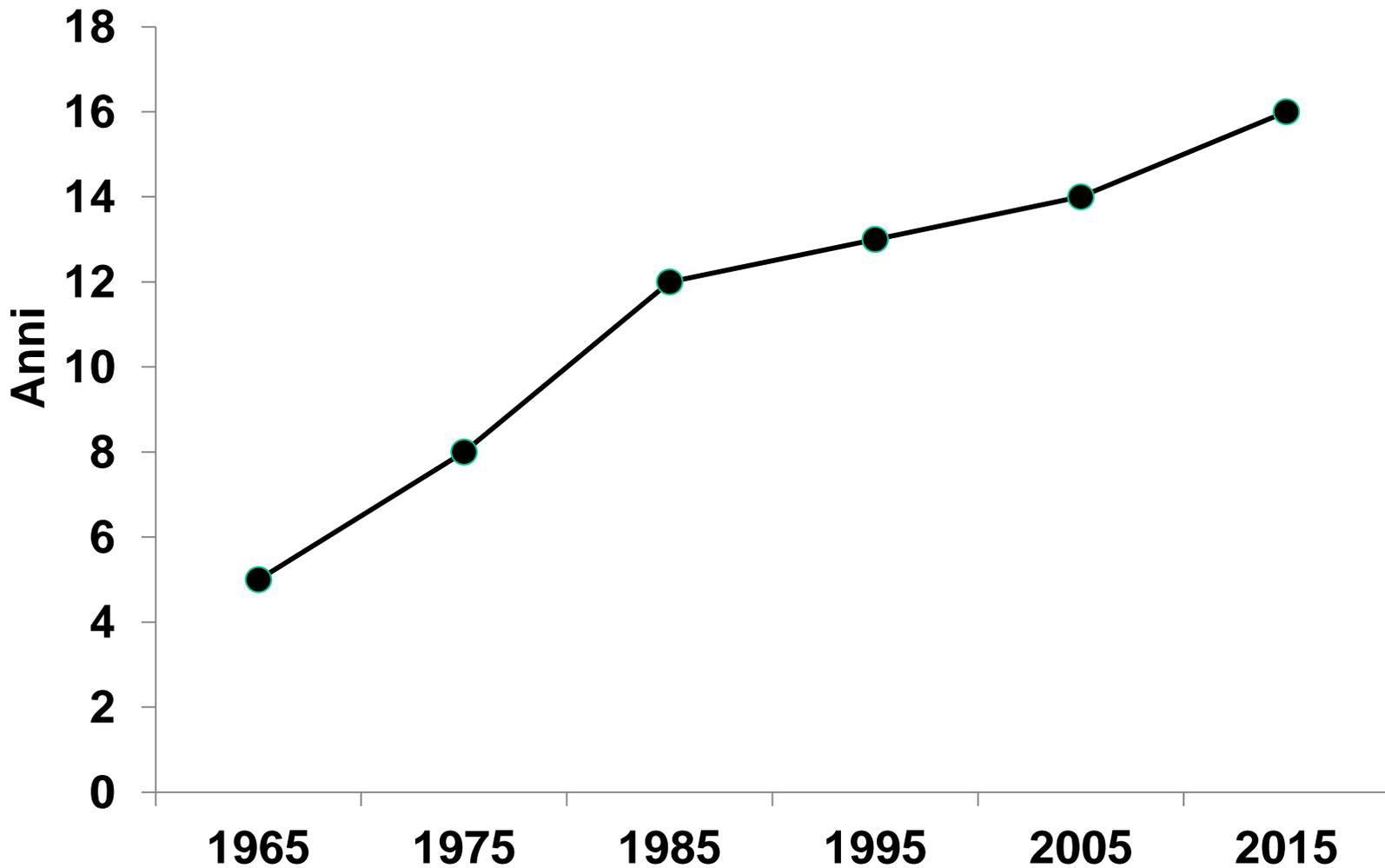


La vita di un Farmaco

- 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.



SVILUPPO DI UN FARMACO: I TEMPI



IL PROCESSO DI SVILUPPO DEL FARMACO È LUNGO ED ECONOMICAMENTE RISCHIOSO

**Per sviluppare un nuovo farmaco
dal laboratorio all'approvazione
da parte della FDA occorrono 14-16 anni.**

Il processo comprende molte tappe.

**Lo stesso processo di approvazione
da parte della FDA è molto lungo.**



FONTI DEI FARMACI

Le piccole molecole sono la tradizione

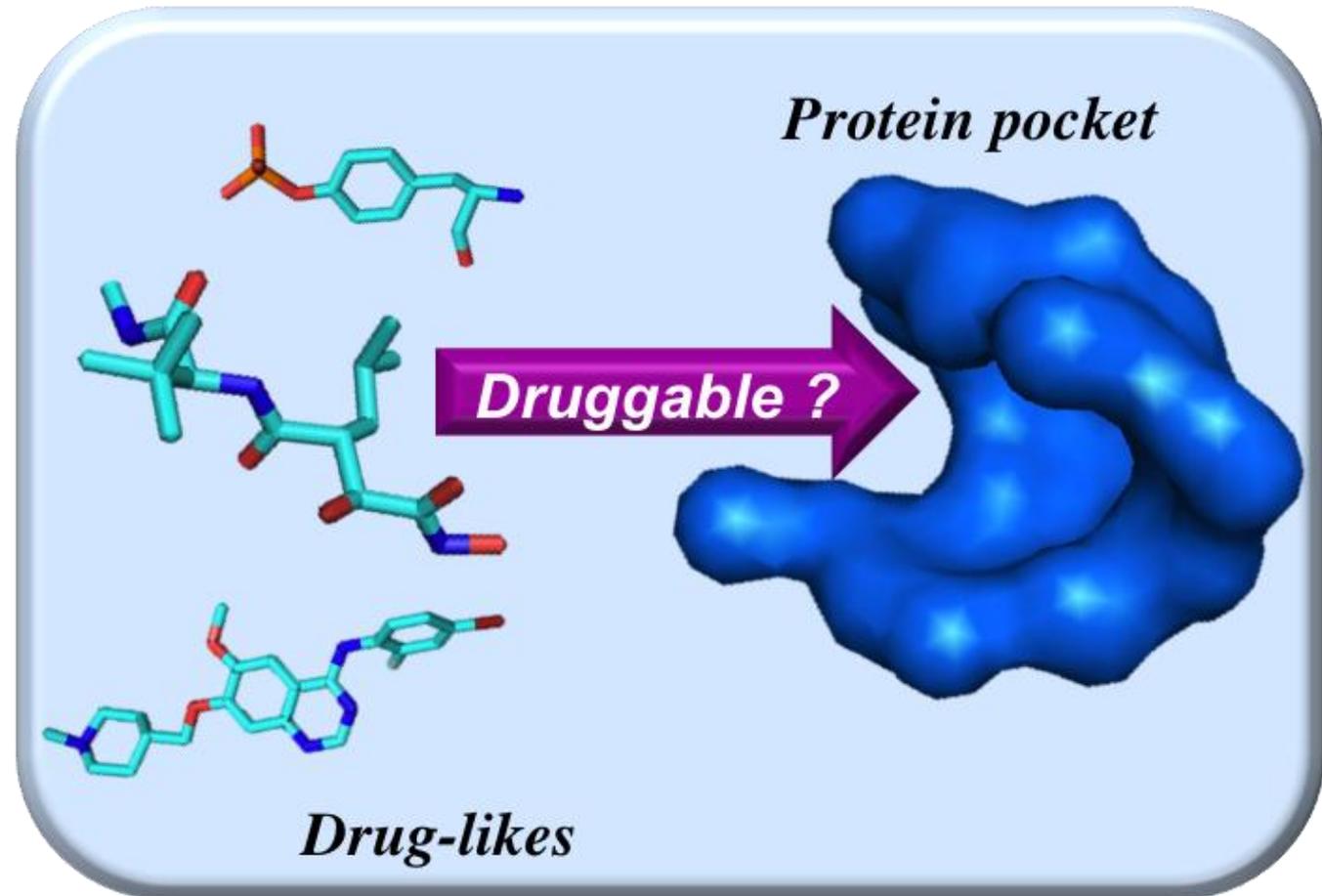
I potenziali farmaci identificati nell'ambito dello screening sono definiti **hits**.

Drugability: termine che si riferisce alla facilità con cui la funzione di un bersaglio può essere alterata nel modo desiderato da parte di una piccola molecola organica.

BERSAGLI DELL'AZIONE DEI FARMACI

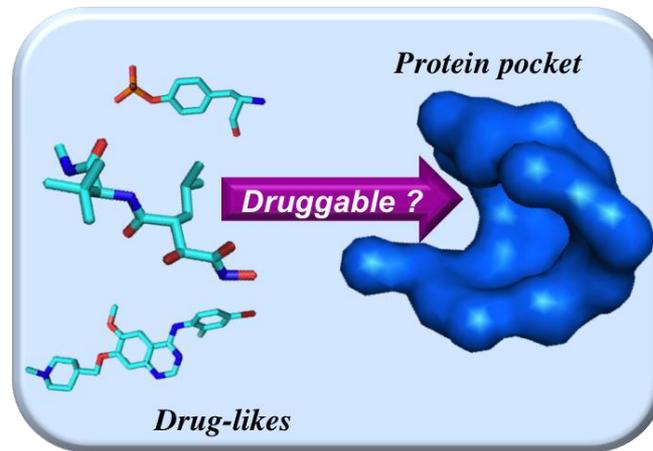
IL BERSAGLIO E' DRUGGABLE?

La druggability di un bersaglio si basa sulla presenza di un **sito di legame** per il farmaco che presenti una considerevole **affinità e selettività**.



FONTI DEI FARMACI

Le piccole molecole sono la tradizione



Sintetizzare derivati degli hits: ottimizzare la molecola: **da hits a lead**

LO SVILUPPO DI UN FARMACO

IDENTIFICAZIONE DEL FARMACO TARGET

Screening automatico di:

- A- archivi di composti chimici
- B- composti naturali
- C- composti ottenuti con la chimica combinatoriale
- D- sostanze endogene o composti che interagiscono con esse



SCOPERTA DEL LEAD

LO SVILUPPO DI UN FARMACO

SCOPERTA DEL LEAD

A- struttura-attività e ottimizzazione del lead

B- attività biologica in modelli sperimentali

C- farmacocinetica, biodisponibilità, metabolismo

D- farmacologia generale



MOLECOLA DA SVILUPPARE

SCOPERTA DEL LEAD



IL PUNTO DI PARTENZA:

L'IDENTIFICAZIONE DEL "LEAD"

Richiesta di competenze multidisciplinari

CHIMICA

BIOLOGIA

AUTOMAZIONE

INGEGNERIA E FISICA

INFORMATICA

IL FENOMENO SPIN-OFF

Le grandi industrie farmaceutiche si affidano sempre più,
per la scoperta del “lead”, a nuove realtà,
piccole ma flessibili:



Le grandi industrie farmaceutiche

Le grandi industrie farmaceutiche sono soggette a regolamentazioni tra le più rigide e devono far fronte a costi più elevati di qualsiasi altro settore industriale...



IL FENOMENO SPIN-OFF

Le spin-off nascono prevalentemente dalle conoscenze e dalle idee nate nell'università.



Le spin off sono strutture agili che utilizzano, nelle fasi iniziali, strutture e personale universitario.

Le spin-off creano migliaia di posti di lavoro in tutto il mondo.

IL FENOMENO SPIN-OFF

In diritto societario, uno spin-off universitario/accademico è una società di capitali sorta dall'idea di dare una ricaduta aziendale e produttiva ad un'idea nata dal contesto della ricerca tecnologica universitaria.



IL PUNTO DI PARTENZA: IDENTIFICAZIONE DEL “LEAD”

Un “lead” è una molecola che possiede una ben definita, **promettente attività biologica** che è potenzialmente capace di essere sviluppata in un farmaco ma che, purtroppo, non soddisfa tutte le richieste che devono essere presenti, a causa della mancanza di uno o più dei seguenti svantaggi:

- 1) **Scarsa potenza**
- 2) **Scarsa efficacia**
- 3) **Scarsa selettività**
- 4) **Alta tossicità**
- 5) **Effetti collaterali indesiderati**
- 6) **Scarsa farmacocinetica**
- 7) **Scarsa stabilità chimica**
- 8) **Problemi brevettuali**

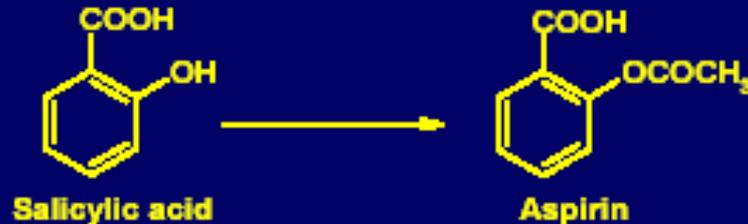


IL PUNTO DI PARTENZA: IDENTIFICAZIONE DEL “LEAD”

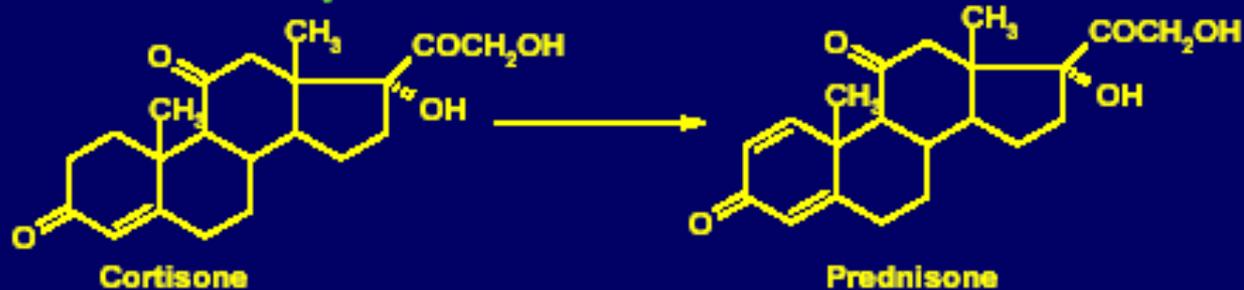
1) FARMACI ESISTENTI

SUCCESSFUL MOLECULAR MANIPULATIONS

A. Improved Tolerance



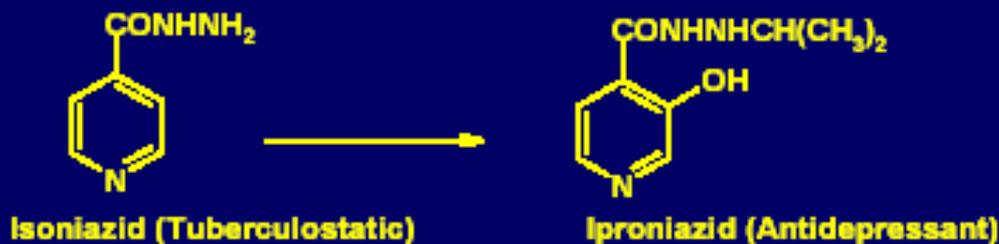
B. Enhanced Potency



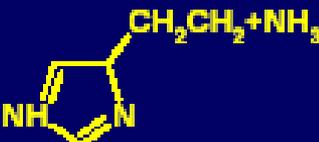
C. Activation



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



IL PUNTO DI PARTENZA: IDENTIFICAZIONE DEL “LEAD”

2) SCOPERTA FORTUNATA (SERENDIPITY)

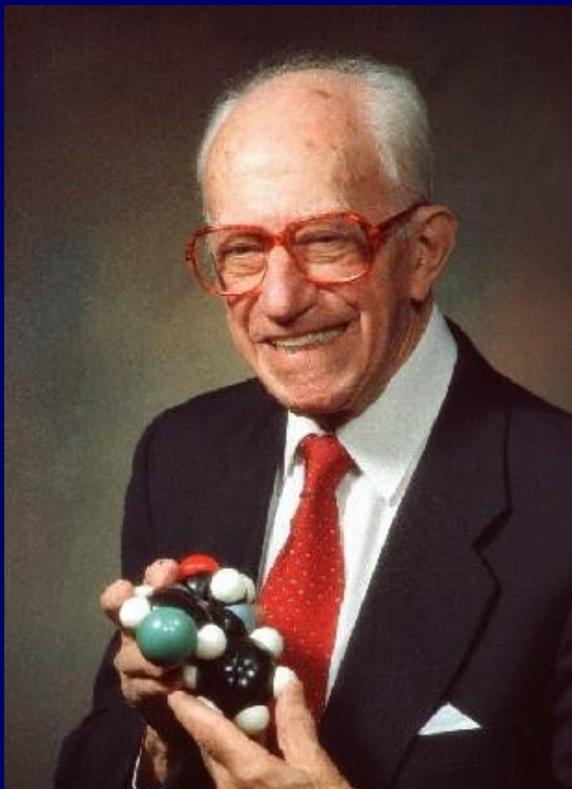
- IL CASO DELLE BENZODIAZEPINE

Clordiazepossido

IL PUNTO DI PARTENZA: IDENTIFICAZIONE DEL “LEAD”

2) *SCOPERTA FORTUNATA (SERENDIPITY)*

- IL CASO DELLE BENZODIAZEPINE



In molte scoperte ha svolto un ruolo determinante il caso.

Il chimico Leo Sternbach sintetizzò il Librium e il Valium.

La loro storia offre un esempio del ruolo importante che svolgono, nella scienza, le scoperte casuali e inattese.

SERENDIPITY

Sternbach è arrivato alle benzodiazepine utilizzando un colorante chimico dimenticato su uno scaffale dei laboratori Roche. Intravedendone una vaga somiglianza con sostanze psicoattive, lo diede da provare al Farmacologo L. Randall.

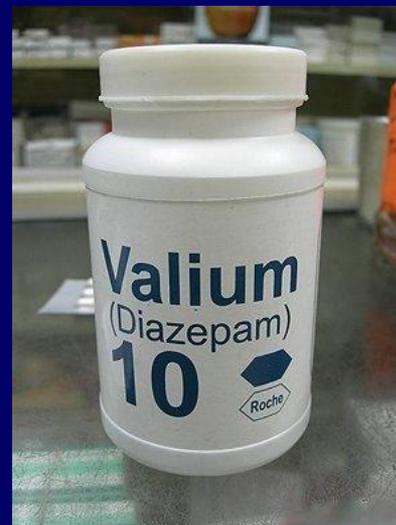
*«La fortuna aiuta le menti preparate»,
diceva Louis Pasteur.*

Louis Pasteur (1822 –1895),
chimico e biologo francese.



LA RIVOLUZIONE DELLE BENZODIAZEPINE

Il primo membro della classe delle benzodiazepine, il **clordiazepossido** (sintetizzato dalla casa farmaceutica svizzera Roche e commercializzato con il nome *Librium* nel 1960), diede origine a quel grande farmaco ancor oggi comunemente usato, il **diazepam**, meglio noto con il suo nome commerciale originale, *Valium* (anche esso introdotto e commercializzato dalla Roche).



LA RIVOLUZIONE DELLE BENZODIAZEPINE

1975: negli Stati Uniti i farmacisti evasero 100 milioni di ricette per Valium e farmaci affini; il 15% della popolazione statunitense faceva uso di benzodiazepine.



Il Valium era il farmaco più venduto in tutto il mondo, con un totale di vendite che superava i 500 milioni di dollari l'anno.



LA RIVOLUZIONE DELLE BENZODIAZEPINE



Il diazepam è una medicina ritenuta basilare dall'Organizzazione mondiale della sanità ed è inclusa nella **lista di farmaci essenziali**, una lista di medicinali minimi necessari per un sistema sanitario di base.

**WHO Model List
of
Essential Medicines**

BENZODIAZEPINE



*Ritirato
nel Regno Unito*

Triazolam



Midazolam

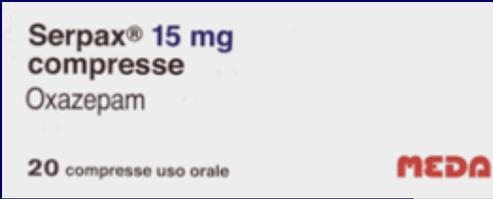
Lorazepam



Temazepam

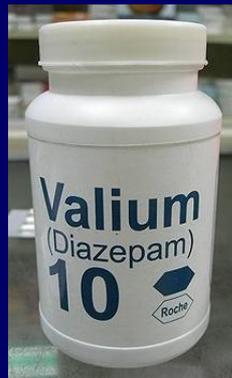
Lormetazepam

Oxazepam



Nitrazepam

Diazepam



Clorodiazepossido



Flurazepam



Clonazepam

Delorazepam

Bromazepam



Alprazolam



IL PUNTO DI PARTENZA: IDENTIFICAZIONE DEL “LEAD”

4) COMPOSTI NATURALI



Quando, sul finire degli anni Sessanta, Youyou Tu fu invitata dal dittatore cinese Mao Zedong a guidare un progetto di ricerca per mettere a punto farmaci antimalarici, non ci pensò due volte a lasciare per qualche tempo in collegio la figlia ancora piccola, per dedicarsi anima e corpo all'impresa. Ma, come ebbe a dire in seguito, questa esperienza non le causò affatto sensi di colpa: dopo aver visto personalmente gli effetti terribili della malaria anche sui bambini, la priorità, per lei, era diventata trovare una cura. Il team di ricercatori che le fu affidato finì con l'analizzare più di 2.000 preparazioni usate nella medicina tradizionale cinese per la cura di febbri intermittenti, e oltre 380 estratti, esaminando anche antichi testi alla ricerca di possibili ricette di uso popolare. ▶

IL PUNTO DI PARTENZA: IDENTIFICAZIONE DEL “LEAD”

4) *COMPOSTI NATURALI*

Dalle conoscenze della medicina tradizionale e dalla ricerca di principi attivi di origine vegetale sono nati diversi farmaci usati in oncologia



Il Nobel per la medicina e la fisiologia che Youyou Tu ricevette nel 2015, all'età di 85 anni, premia la scoperta dell'artemisinina, principio attivo che si ricava dall'*Artemisia annua*, in cinese *Qing Hao*, una pianta erbacea dai fiori gialli, originaria della provincia di Hunan.

Youyou Tu riceve il Nobel per la medicina e la fisiologia, per la scoperta dell'artemisinina.

IL PUNTO DI PARTENZA: IDENTIFICAZIONE DEL “LEAD”

4) *COMPOSTI NATURALI*

Podophyllum peltatum, pianta da cui si ricava la podofillotossina, precursore farmacologico di due importanti farmaci antineoplastici, etoposide e teniposide.

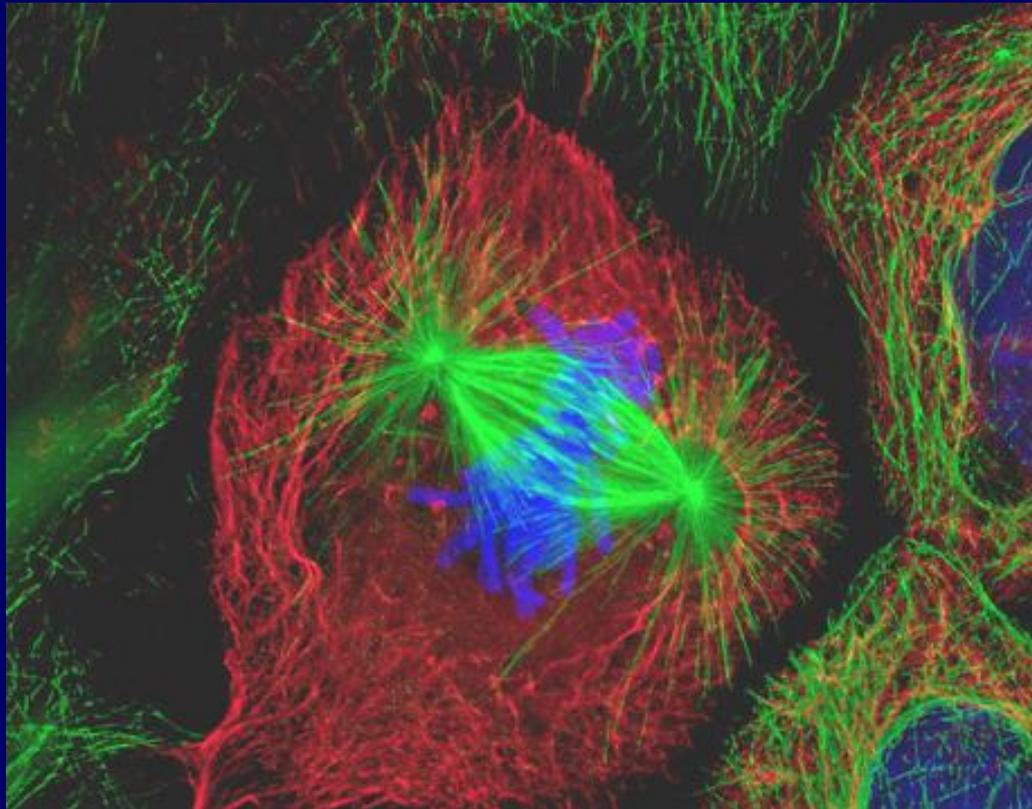


Camptotheca acuminata, fonte di camptotecina, inibitore proliferazione cellule tumorali.



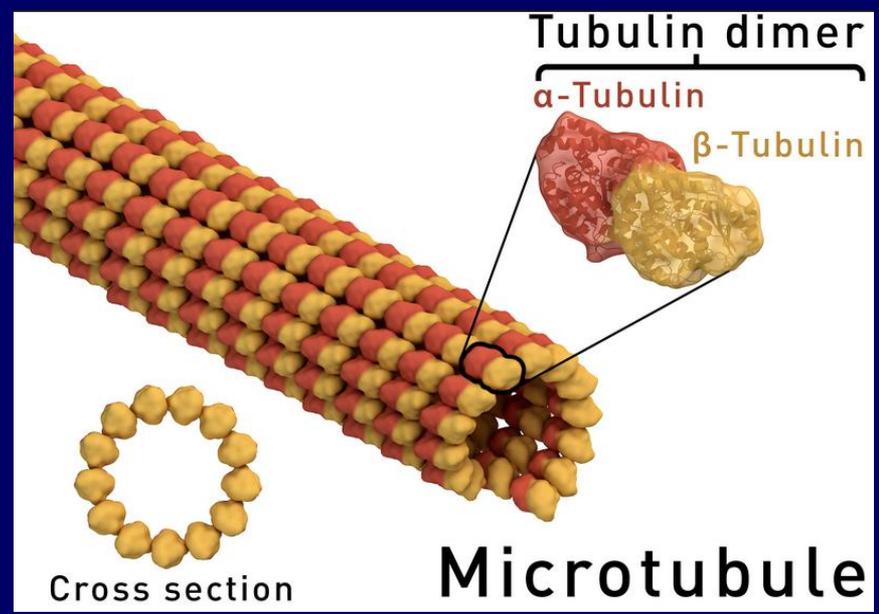
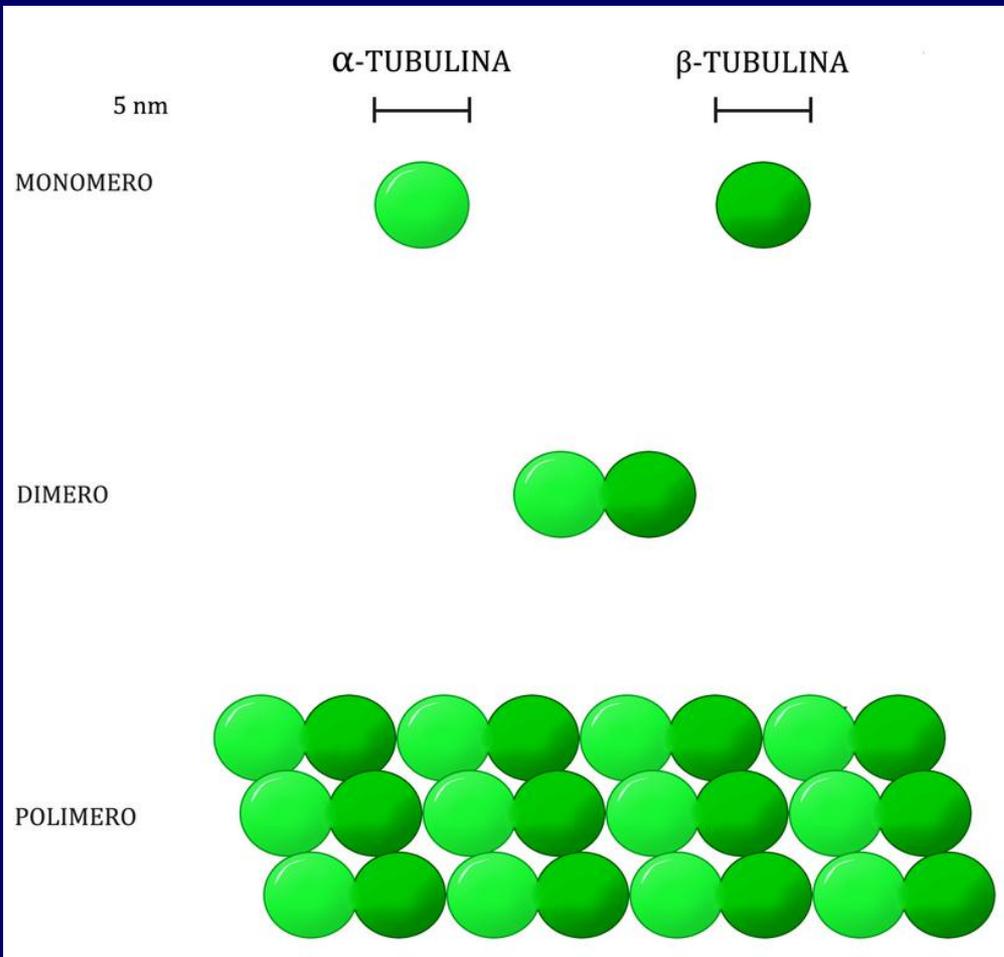
IL PUNTO DI PARTENZA: IDENTIFICAZIONE DEL “LEAD”

IL SEGRETO DEL PERFETTO ALLINEAMENTO DEI CROMOSOMI NELLA MITOSI



IL PUNTO DI PARTENZA: IDENTIFICAZIONE DEL “LEAD”

4) *COMPOSTI NATURALI*



IL PUNTO DI PARTENZA: IDENTIFICAZIONE DEL “LEAD”

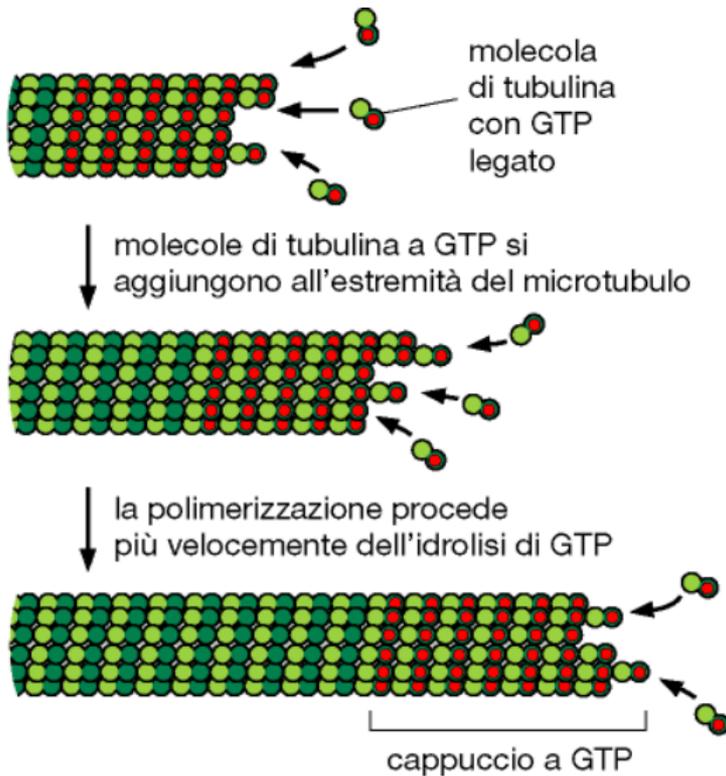
4) *COMPOSTI NATURALI*



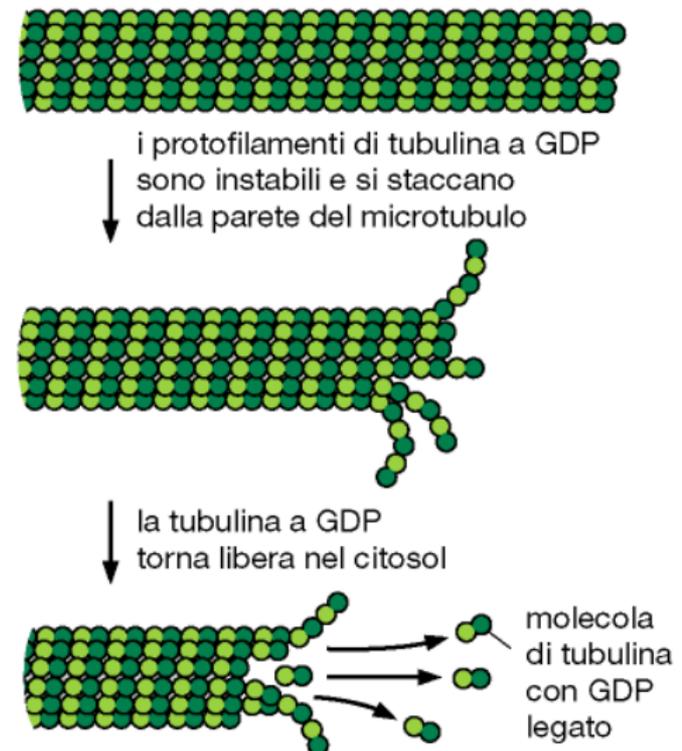
IL PUNTO DI PARTENZA: IDENTIFICAZIONE DEL “LEAD”

4) *COMPOSTI NATURALI*

INSTABILITA' DINAMICA



MICROTUBULO IN ALLUNGAMENTO



MICROTUBULO IN ACCORCIAMENTO

IL PUNTO DI PARTENZA: IDENTIFICAZIONE DEL “LEAD”

4) *COMPOSTI NATURALI*



La raccolta di
fiori e foglie di
pervinca del
Madagascar.

IL PUNTO DI PARTENZA: IDENTIFICAZIONE DEL “LEAD”

4) *COMPOSTI NATURALI*



Gli **ALCALOIDI DELLA VINCA** bloccano la formazione del fuso mitotico:

INIBITORI DELLA POLIMERIZZAZIONE

Blocco mitosi

Morte cellulare



Catharantus roseus (pervinca del Madagascar)

IL PUNTO DI PARTENZA: IDENTIFICAZIONE DEL “LEAD”

4) *COMPOSTI NATURALI*

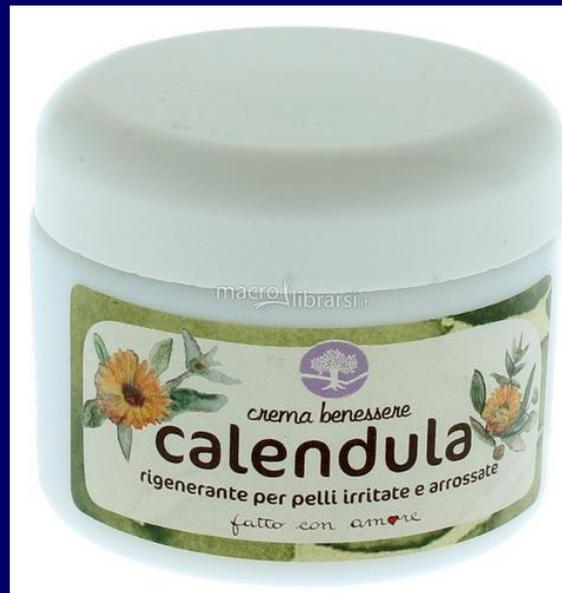
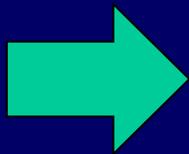
TASSANI

**bloccano la formazione del fuso mitotico:
INIBITORI DELLA DEPOLIMERIZZAZIONE**



IL PUNTO DI PARTENZA: IDENTIFICAZIONE DEL “LEAD”

4) *COMPOSTI NATURALI*



Pomate a base di calendula sono vendute anche in farmacia per il loro contenuto in FARADILOLO, ad azione antinfiammatoria e antibatterica.

IL PUNTO DI PARTENZA: IDENTIFICAZIONE DEL “LEAD”

4) *COMPOSTI NATURALI*

Anice stellato (Illicium verum)



Acido shikimico



Osetamivir,
antivirale somministrato contro l'influenza



DAL LABORATORIO ... ALLA PRODUZIONE SU SCALA INDUSTRIALE

Per la sintesi chimica si cerca di

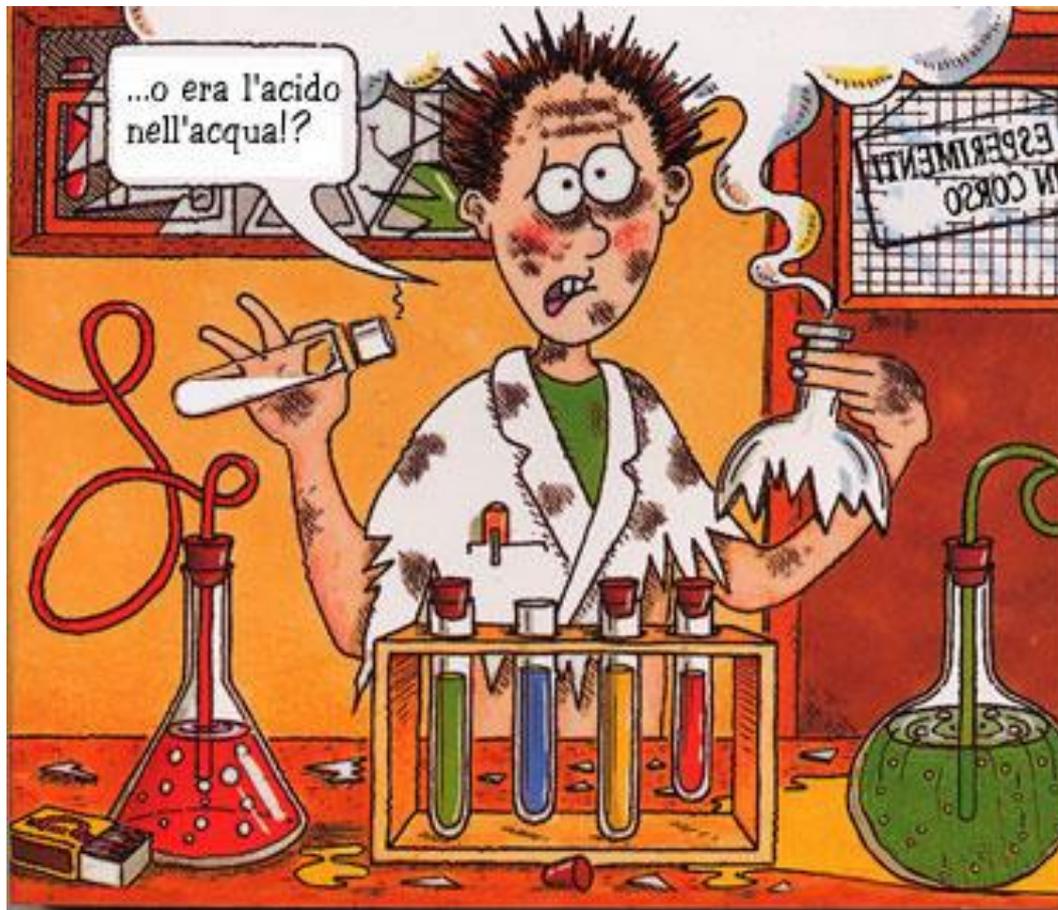
-ottenere metodi di purificazione efficienti e poco costosi



DAL LABORATORIO ... ALLA PRODUZIONE SU SCALA INDUSTRIALE

Per la sintesi chimica si cerca di

-eliminare l'uso di solventi o reazioni troppo pericolose



DAL LABORATORIO ... ALLA PRODUZIONE SU SCALA INDUSTRIALE

Per la sintesi chimica si cerca di
-evitare reazioni che portano a prodotti tossici



DAL LABORATORIO ... ALLA PRODUZIONE SU SCALA INDUSTRIALE

Per la sintesi chimica si cerca di

-preferire vie sintetiche che non introducano elementi inquinanti nell'ambiente:
“green chemistry”



RICERCA PRECLINICA

Nella fase preclinica viene sintetizzato un nuovo farmaco; vengono testate:

- l'attività farmacologica
- il potenziale terapeutico in studi su animali e su campioni di tessuti, enzimi, recettori clonati e modelli al computer.

In questo stadio i ricercatori valutano i composti per la loro attività farmacologica, potenziale terapeutico e proprietà biologiche potenzialmente pericolose.

RICERCA PRECLINICA

- Nella ricerca preclinica è comune che un farmaco venga sviluppato e poi abbandonato nel caso in cui non dia i risultati promessi.
- Un farmaco candidato può risultare inefficace o pericoloso/tossico a qualsiasi stadio dello sviluppo.

RICERCA PRECLINICA

- L'industria farmaceutica può decidere di continuare o interrompere la ricerca su un farmaco per svariate ragioni, tra cui anche semplicemente la via di somministrazione del farmaco.
- Un farmaco iniettabile sarà usato da meno pazienti rispetto a una formulazione orale, e se quel farmaco non è per una classe di pazienti che comunque fa iniezioni (esempio pazienti diabetici/insulina) quel farmaco potrebbe essere abbandonato anche solo per quella ragione.



L'**efficacia** dei farmaci è un piatto della bilancia.

L'altro piatto è rappresentato dalle **reazioni avverse**.