

CHIMICA FITOTERAPEUTICA

Prof.ssa Nicoletta Desideri

La *fitochimica* si occupa della *chimica* dei metaboliti e loro derivati presenti nelle piante

La *chimica fitoterapeutica* è la parte della fitochimica che studia i metaboliti e loro derivati con **riconosciute proprietà terapeutiche**

**La Chimica Fitoterapeutica è
una branca della Chimica
Farmaceutica**

CHIMICA FARMACEUTICA

Disciplina basata sulla chimica, coinvolgente anche aspetti delle scienze biochimiche, mediche e farmaceutiche. Si occupa dell'invenzione, scoperta, progettazione, identificazione e preparazione dei **composti biologicamente attivi, dello studio del loro metabolismo, dell'interpretazione del loro meccanismo d'azione a livello molecolare e della costruzione delle relazioni struttura-attività.**

**Definizione raccomandata dalla IUPAC
(*International Union of Pure and Applied
Chemistry*), 1997**

PROGRAMMA DI CHIMICA FITOTERAPEUTICA

PARTE GENERALE:

- **progettazione e sviluppo dei farmaci,**
- **classificazione e nomenclatura dei farmaci,**
- **fasi d'azione dei farmaci:**
 - **fase farmaceutica,**
 - **fase farmacocinetica,**
 - **fase farmacodinamica**

PARTE SISTEMATICA:

Principali farmaci di origine vegetale che rivestono un ruolo primario nell'attuale repertorio terapeutico

TESTI CONSIGLIATI

- **G. Greco: Farmacocinetica e Farmacodinamica su Basi Chimico-Fisiche, Ed. Loghà**
- **G.L. Patrick: Introduzione alla Chimica Farmaceutica, EdiSES**
- **Paul.M. Dewick: Chimica, biosintesi e Bioattività delle Sostanze Naturali, Ed. PICCIN**

MEDICINALE:

Art. 1 Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219

"Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonche' della direttiva 2003/94/CE"

- 1) OGNI SOSTANZA O ASSOCIAZIONE DI SOSTANZE PRESENTATA COME AVENTE PROPRIETÀ CURATIVE O PROFILATTICHE DELLE MALATTIE UMANE;**
- 2) OGNI SOSTANZA O ASSOCIAZIONE DI SOSTANZE CHE PUO' ESSERE UTILIZZATA SULL'UOMO O SOMMINISTRATA ALL'UOMO ALLO SCOPO DI RIPRISTINARE, CORREGGERE O MODIFICARE FUNZIONI FISIOLOGICHE, ESERCITANDO UN'AZIONE FARMACOLOGICA, IMMUNOLOGICA O METABOLICA, OVVERO DI STABILIRE UNA DIAGNOSI MEDICA**

Principali scopi della somministrazione di farmaci

- **Prevenzione di una infezione** (sieri, vaccini)
- **Trattamento di una infezione** (chemioterapici)
- **Blocco temporaneo di una funzione fisiologica** (anestetici, contraccettivi...)
- **Correzione di una funzione fisiologica alterata** (antiipertensivi, antiaritmici....)
- **Somministrazione di elementi di cui l'organismo è carente** (vitamine, sali, ormoni, idrolizzati proteici...)
- **Detossificazione dell'organismo** (antidoti)
- **Diagnosi della funzionalità o dello stato di mantenimento di un organo** (test di funzionalità, mezzi di contrasto)

Natura dei **Farmaci**

Organica

(la maggior parte)

Inorganica

Elementi (iodio, zolfo elementare...)

Ioni (calcio, potassio, bismuto, ferro...)

Sali (bicarbonato di sodio, solfato di magnesio...)

Metallorganica

Arseniacali (tripanocidi)

Mercuriali (antisettici)

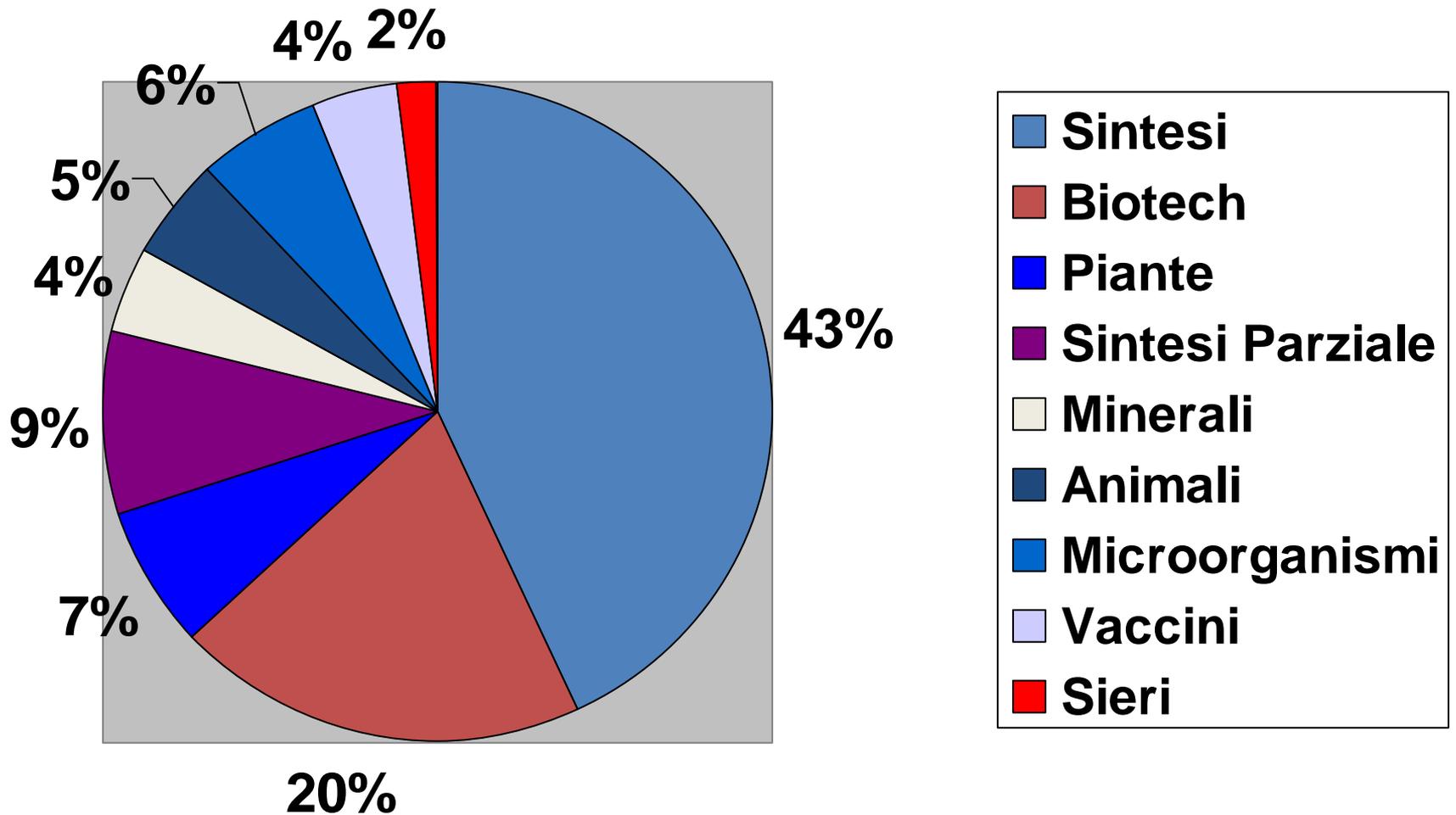
Derivati del platino (anticancro)

Derivati dell'alluminio (antiulcera)...

Origine dei **Farmaci**

- **estrattiva**
 - **regno vegetale**
 - **animale**
 - **minerale**
- **fermentativa**
- **sintetica**
 - **totale**
 - **parziale**
- **biotecnologica**

Origine dei 350 Farmaci Essenziali dall'OMS

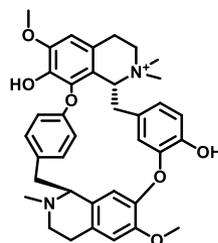


IMPORTANZA DEI COMPOSTI NATURALI ESTRATTI DA PIANTE

- principi medicinali il cui ottenimento non è possibile (o non conveniente) per via sintetica
- composti di partenza la cui successiva elaborazione sintetica (semi-sintesi) conduce al farmaco finale
- composti che possono essere utilizzati come modelli per nuovi farmaci di sintesi

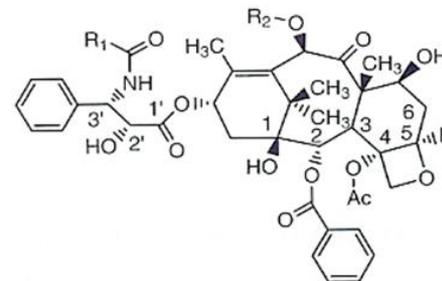
Importanza dei composti naturali estratti da piante

- principi medicinali il cui ottenimento non è possibile (o non conveniente) per via sintetica



d-TUBOCURARINA cloruro
(*Chondodendron tomentosum*)

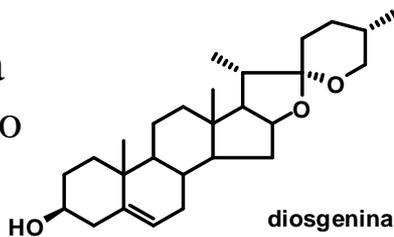
Bloccante neuromuscolare



Paclitaxel: $R_1 = C_6H_5$; $R_2 = Ac$
Docetaxel: $R_1 = (CH_3)_3C-O$; $R_2 = H$

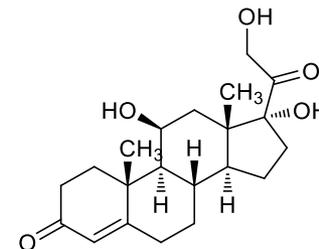
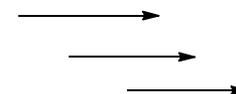
Antitumorali

- composti di partenza la cui successiva elaborazione sintetica (semi-sintesi) conduce al farmaco finale



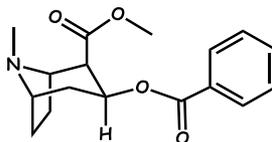
diosgenina

Da radici di piante della famiglia
delle dioscoreacee

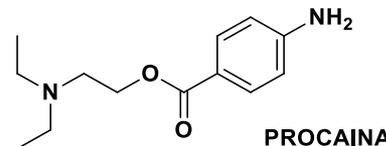


Idrocortisone
corticosteroide

- composti che possono essere utilizzati come modelli per nuovi farmaci di sintesi



Cocaina

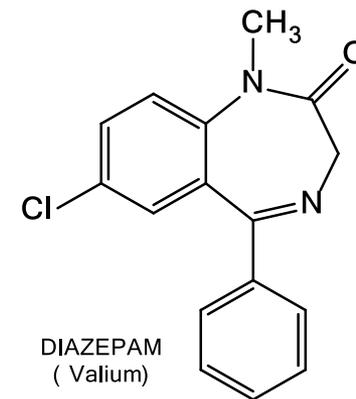
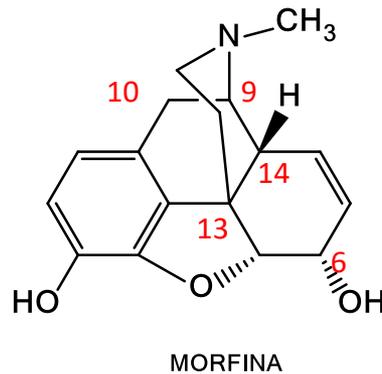


PROCAINA

Differenze strutturali generali tra i composti attivi di origine naturale e quelli di origine sintetica

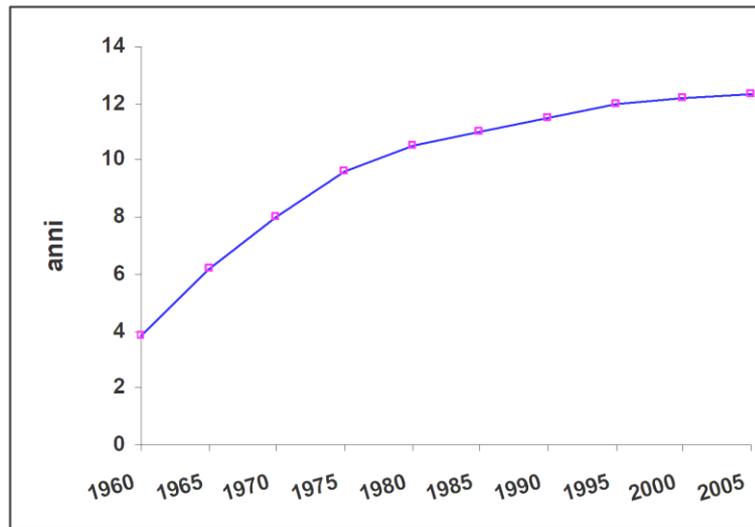
I farmaci di origine naturali solitamente presentano, rispetto a quelli di sintesi

- maggior numero di atomi di O
- minor numero di atomi di N
- maggior numero di centri stereogenici
- maggior numero di anelli fusi
- minor numero di anelli aromatici
- minor numero di legami con libera rotazione



SCOPERTA E SVILUPPO DI NUOVI FARMACI

- *costo di un nuovo farmaco: 200-800 milioni di €*
- *tempo necessario: 8-12 anni*



FARMACI ORFANI

“Orphan Drug Act” del 1983 negli USA

I farmaci orfani sono quei farmaci intrinsecamente **non redditizi perché destinati a curare “malattie rare” (meno di 7,5 casi /10.000 abitanti) o malattie diffuse principalmente (o esclusivamente) in paesi in via di sviluppo**

Farmaci Orfani

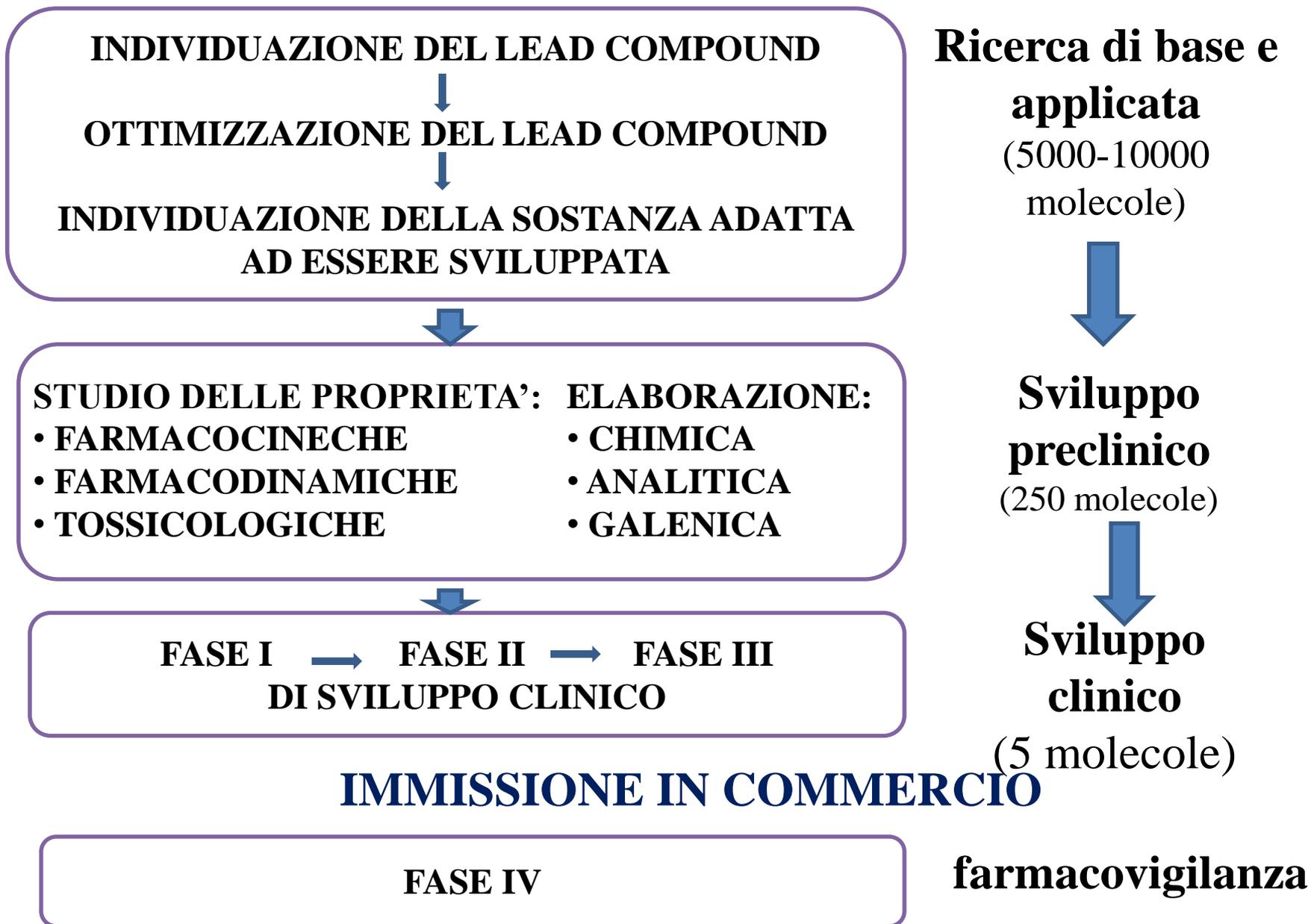
Malattie rare

- **Miopatia**
- **Fibrosi cistica**
- **Sclerosi a placche**
- **Malattie lisosomiali**
- **Sindrome di Turner**
- **Alcuni tumori (linfoma, melanoma oculare, sarcoma, cancro del rene, cancro nasofaringeo, cancro infantile...)**
- **Le malattie opportunistiche legate all'AIDS (diarrea da criptococco, leucoencefalopatia multifocale progressiva...)**

Malattie endemiche in paesi in via di sviluppo

- **Malaria (un miliardo di persone, con 3 milioni di morti all'anno)**
- **Tripanosomiasi (50 milioni di persone in 36 paesi africani)**
- **Leishmaniosi (12 milioni di persone all'anno)**
- **Schistosomiasi (dai 200 ai 300 milioni di persone nel mondo)**
- **Filariasi (oltre 100 milioni di persone nel mondo)**
- **Lebbra (15 milioni di persone)**

PROGETTAZIONE E SVILUPPO DEI FARMACI



BREVETTO

Il **BREVETTO** garantisce, alla ditta che ne è titolare, il diritto a commercializzare un determinato farmaco in esclusiva per un determinato periodo di tempo (di solito 20 anni a partire dalla data di deposito della richiesta)

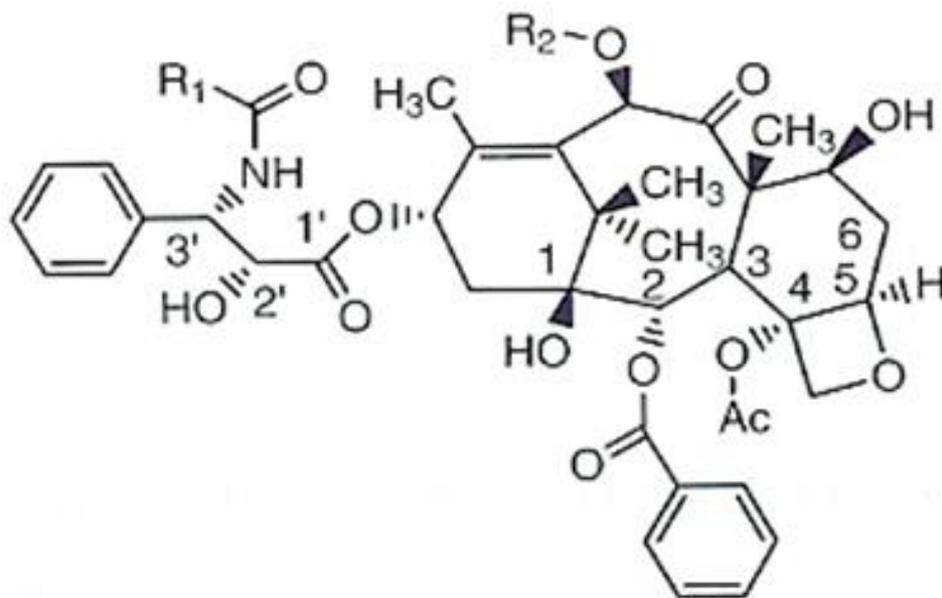
- Per ottenere il brevetto la ditta deve presentare alle autorità preposte un dossier nel quale viene descritto il nuovo farmaco
- La richiesta di brevetto viene presentata subito dopo l'individuazione di una molecola che potrebbe essere utile
- Il brevetto non copre una singola molecola ma tutta la classe
- Il brevetto può coprire la struttura chimica del farmaco, il suo impiego terapeutico e il metodo di sintesi
- La richiesta di brevetto viene accettata solo se le rivendicazioni sono innovative e non sono mai state rese note a voce nè per iscritto

1. Ricerca di base e applicata

1.1 Individuazione del Lead Compound

- Il lead compound è una molecola che mostra l'attività biologica interessante
- Molto spesso mostra caratteristiche indesiderate quali:
 - Bassa potenza
 - Elevata tossicità
 - Proprietà farmacocinetiche insoddisfacenti.....
- Costituisce il punto di partenza per la progettazione e sviluppo di un nuovo farmaco

ECCEZIONE

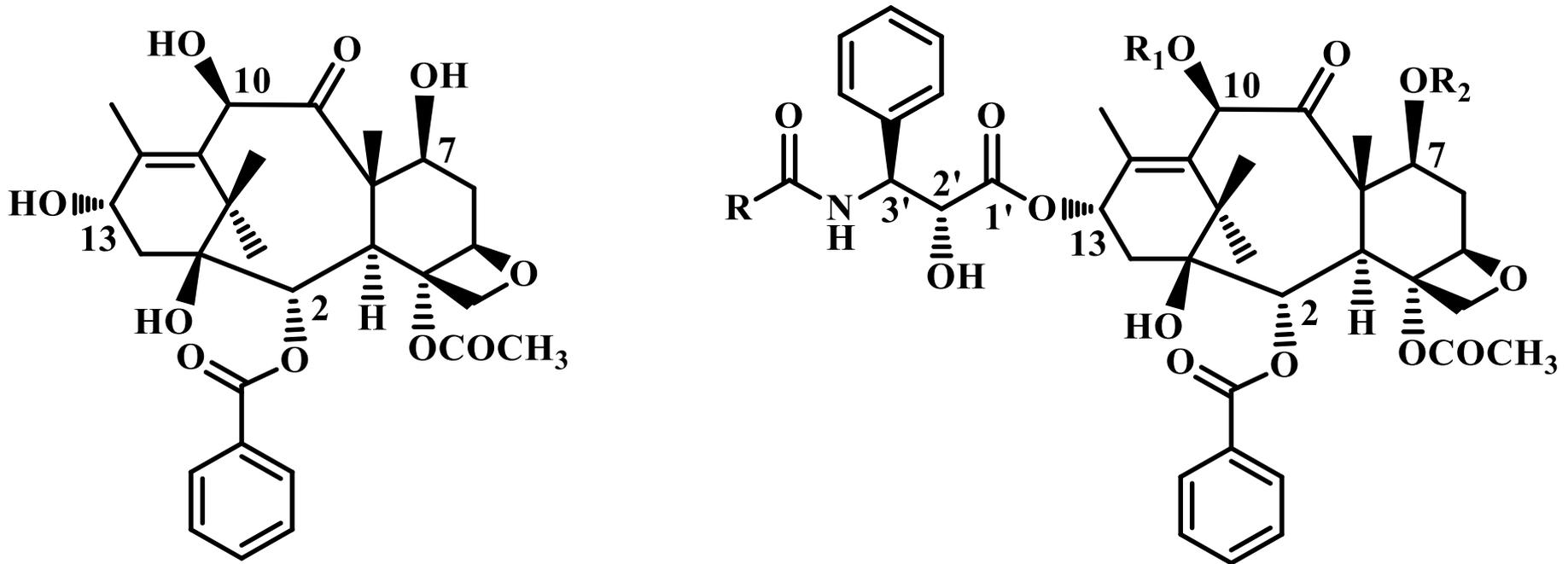


Paclitaxel: $R_1 = C_6H_5$; $R_2 = Ac$

1962: Estratto della corteccia del Tasso del Pacifico (*Taxus brevifolia*) che evidenziò una azione citotossica

1972: delucidazione della struttura del principio attivo

1993: Approvato l'uso come antitumorale



10-deacetylbaconin III isolat dalle foglie del tasso europeo (*Taxus baccata*)

Inattiva

Utilizzata come precursore nella sintesi dei taxani utilizzati in terapia

Vie per individuare un lead compound

- **Miglioramento di un farmaco già esistente**
- **Isolamento e sintesi di sostanze naturali**
- **Ottimizzazione selettiva dell'effetto secondario di un farmaco**
- **Studio delle sostanze endogene che intervengono nella deregolazione della funzione**
- **Studio del metabolismo dei farmaci**
- **Screening sistematico**
- **Progettazione “de novo”**

- **Miglioramento di un farmaco già esistente**

Modificare la struttura chimica di un farmaco già esistente in commercio in modo da non rientrare nel brevetto

Si ottengono farmaci copia (“me too**”)**

o

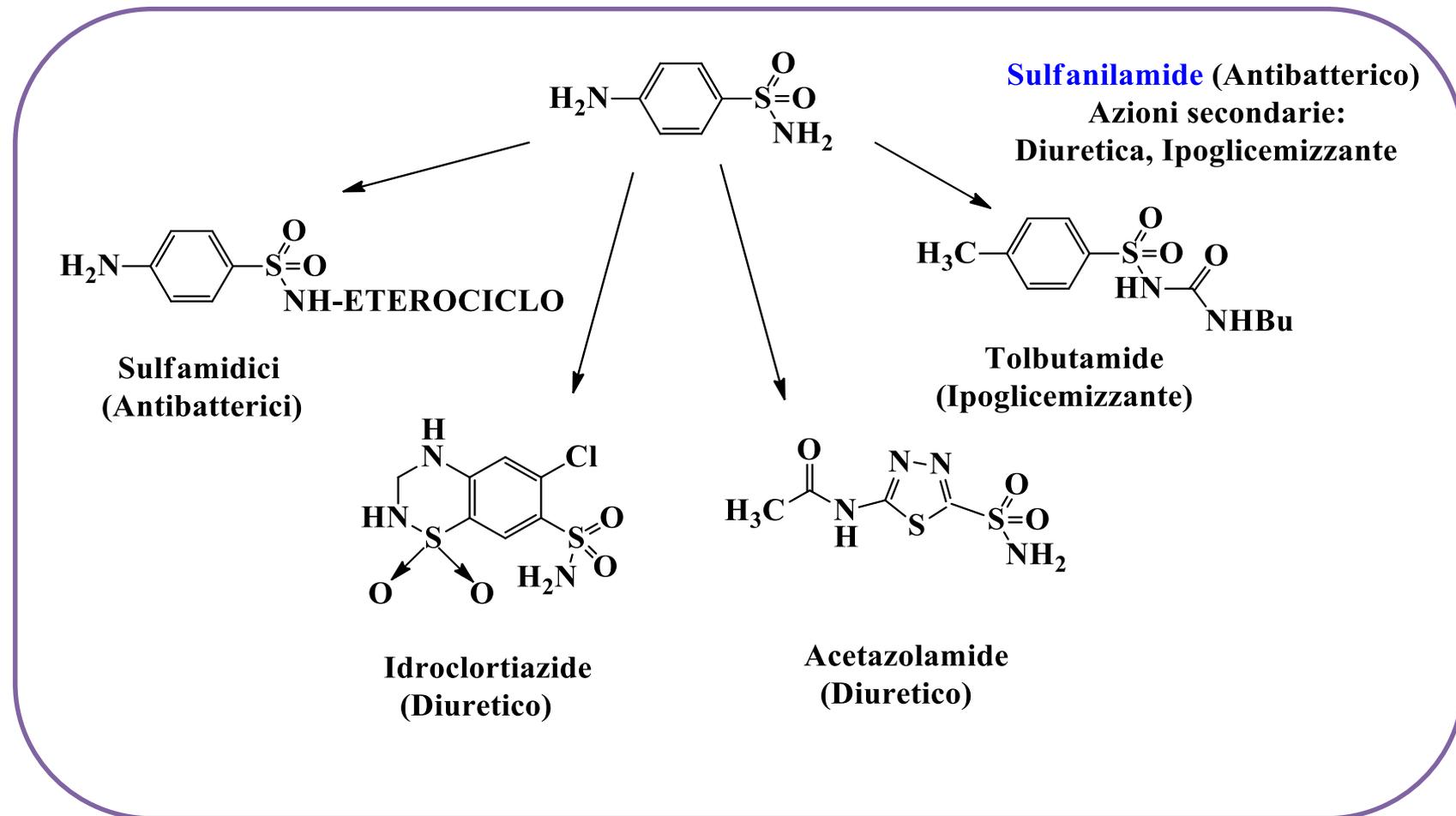
farmaci migliori (“me better**”)**

Commutazione chirale (chiral switching): I farmaci che sono stati originariamente brevettati come racemati possono essere brevettati come enantiomeri puri purchè venga dimostrato che l'enantiomero abbia caratteristiche migliori rispetto al racemato.

- **Isolamento e sintesi di sostanze naturali**

- **Studio delle sostanze endogene che intervengono nella deregolazione della funzione**

- **Ottimizzazione selettiva dell'effetto secondario di un farmaco**



- **Studio del metabolismo dei farmaci**

***Profarmaci (prodrugs)* sostanze inattive che vengono attivate in vivo**

- **Screening sistematico**

- **Screening estensivo**

serie limitata di molecole sottoposte ad un'ampia varietà di test biologici e farmacologici

- **Screening casuale (random)**

ampia serie di molecole valutate solo per una attività

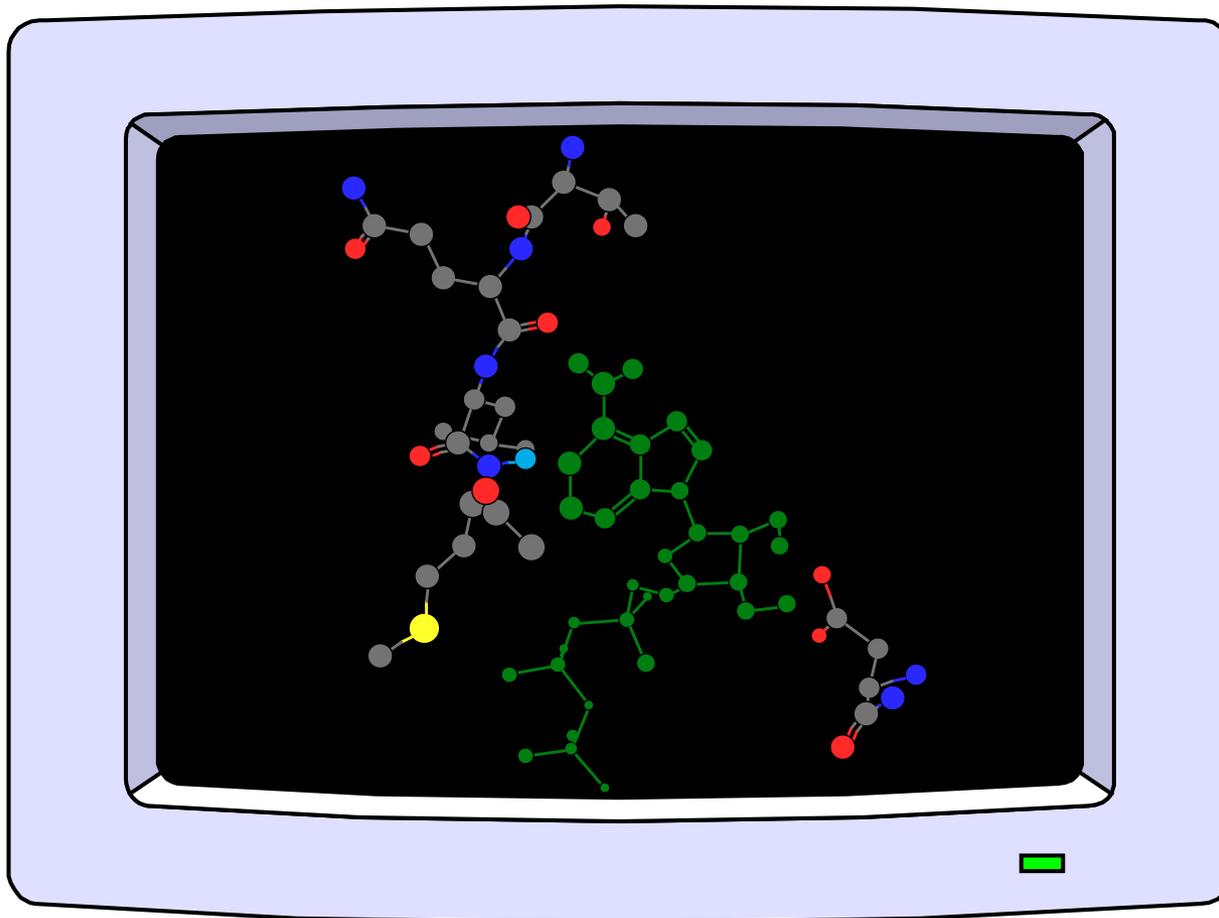
- **Screening ad alta capacità**

(HTS = High Throughput Screening)

ampia serie di molecole e ampia varietà di test

• Progettazione “de novo”

Necessaria la conoscenza del target biologico



1.2 Ottimizzazione del Lead Compound

Obiettivi:

- **Riduzione della tossicità**
- **Aumento della potenza**
- **Aumento della selettività**
- **Miglioramento delle caratteristiche farmacocinetiche**

1.3 Individuazione della sostanza adatta ad essere sviluppata

PROGETTAZIONE E SVILUPPO DEI FARMACI

INDIVIDUAZIONE DEL LEAD COMPOUND
↓
OTTIMIZZAZIONE DEL LEAD COMPOUND
↓
INDIVIDUAZIONE DELLA SOSTANZA ADATTA
AD ESSERE SVILUPPATA

STUDIO DELLE PROPRIETA':
• FARMACOCINECHE
• FARMACODINAMICHE
• TOSSICOLOGICHE

ELABORAZIONE:
• CHIMICA
• ANALITICA
• GALENICA

FASE I → FASE II → FASE III
DI SVILUPPO CLINICO

IMMISSIONE IN COMMERCIO

FASE IV

Ricerca di
base e
applicata



Sviluppo
preclinico



Sviluppo
clinico

farmacovigilanza

2. Sviluppo preclinico

2.1 Studio delle proprietà:

- **Farmacocinetiche**
- **Farmacodinamiche**
- **Tossicologiche**

2.2 Elaborazione:

- **Chimica**
- **Analitica**
- **Galenica**

Tossicità

Tossicità acuta: vengono valutati gli effetti della somministrazione di una singola dose

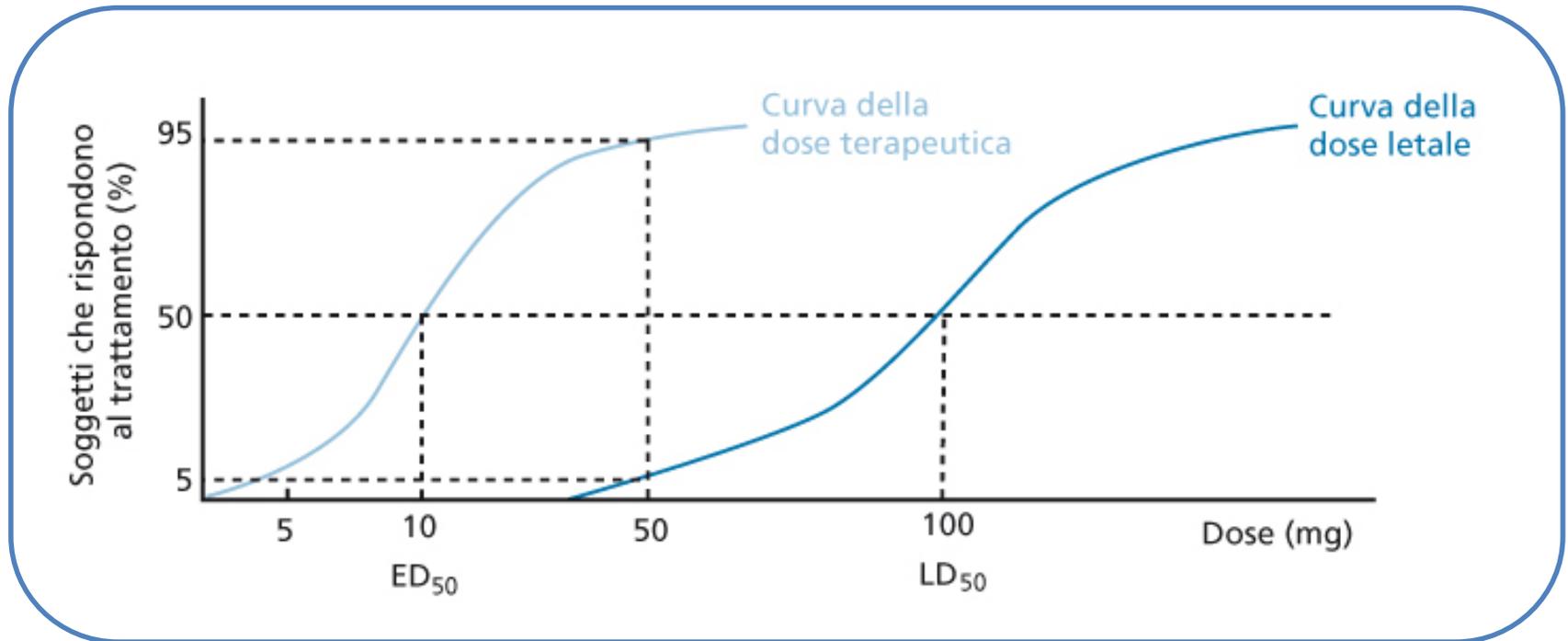
Tossicità subacuta:

Tossicità subcronica:

Tossicità cronica:

Il farmaco viene somministrato a basse dosi per periodi di tempo di più lunghi

Tossicità acuta di solito espressa come:
DL₅₀ = dose letale 50 (dose che determina la morte nel 50% degli animali trattati)



IT = Indice terapeutico

DE₅₀ = dose efficace 50 (dose necessaria per determinare l'effetto nel 50% degli animali trattati)

DL₅₀ = dose letale 50 (dose che determina la morte nel 50% degli animali trattati)

$$IT = \frac{DL_{50}}{DE_{50}}$$

PROGETTAZIONE E SVILUPPO DEI FARMACI

INDIVIDUAZIONE DEL LEAD COMPOUND
↓
OTTIMIZZAZIONE DEL LEAD COMPOUND
↓
INDIVIDUAZIONE DELLA SOSTANZA ADATTA
AD ESSERE SVILUPPATA

STUDIO DELLE PROPRIETA':
• FARMACOCINECHE
• FARMACODINAMICHE
• TOSSICOLOGICHE

ELABORAZIONE:
• CHIMICA
• ANALITICA
• GALENICA

FASE I → FASE II → FASE III
DI SVILUPPO CLINICO

IMMISSIONE IN COMMERCIO

FASE IV

Ricerca di
base e
applicata



Sviluppo
preclinico



Sviluppo
clinico

farmacovigilanza

3. Sviluppo clinico

deve essere autorizzato da istituzioni regolatorie quali:

- FDA (Food and Drug Administration) in America
- EMA (European Medicines Agency) in Europa

Sperimentazione clinica condotta sull'uomo

3.1 Fase I

3.2 Fase II

3.3 Fase III

**REGISTRAZIONE ED INTRODUZIONE IN
COMMERCIO**

4. Farmacovigilanza: Fase IV

CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI

- 1. Effetto farmacologico**
- 2. Struttura chimica**
- 3. Meccanismo d'azione**

Classificazione Anatomica Terapeutica Chimica (ATC)

Elaborata dal Centro di Documentazione sul Farmaco di Upsala, raccomandata dall'OMS, curata in Italia dal Ministero della Salute

Ciascun farmaco o associazione è descritto da un codice alfanumerico di 5 valori

I farmaci divisi secondo 5 livelli gerarchici:

I livello - 14 gruppi anatomici principali (contraddistinti da una lettera)

II livello - gruppi terapeutici principali (contraddistinti da due numeri)

III livello – sottogruppi terapeutici (contraddistinti da una lettera)

IV livello – sottogruppi chimici/terapeutici (contraddistinti da una lettera)

V livello – sottogruppi chimici (contraddistinti da due numeri)

GRUPPI ANATOMICI PRINCIPALI

- A Apparato gastrointestinale e metabolismo
- B Sangue ed organi emopoietici
- C Sistema cardiovascolare
- D Dermatologici
- G Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali
- H Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali
- J Antimicrobici generali per uso sistemico
- L Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori
- M Sistema muscolo-scheletrico
- N Sistema nervoso centrale
- P Antiparassitari, insetticidi e repellenti
- R Sistema respiratorio
- S Organi di senso
- V Vari

Esempi:

Ampicillina

codice ATC J01CA01

gruppo anatomico principale
gruppo terapeutico principale
sottogruppo terapeutico
sottogruppo chimico/terapeutico

sottogruppi chimici

J (antimicrobici sistemici)
01 (antibatterici)
C (β -lattamici: penicilline)
A (penicilline ad ampio
spettro)
01 (ampicillina)

ASPIRINA cpr 325 mg PRINCIPIO ATTIVO: **acido acetilsalicilico** ATC: **N02BA01**

gruppo anatomico principale	N (sistema nervoso)
gruppo terapeutico principale	02 (analgesici)
sottogruppo terapeutico	B (analgesici non oppioidi)
sottogruppo chimico/terapeutico	A (acido salicilico e derivati)
sottogruppi chimici	01 (acido acetilsalicilico)

CARDIOASPIRINA cpr 100 mg PRINCIPIO ATTIVO: **acido acetilsalicilico** ATC: **B01AC06**

gruppo anatomico principale	B (sangue e organi emopoietici)
gruppo terapeutico principale	01 (antitrombotici)
sottogruppo terapeutico	A (antitrombotici)
sottogruppo chimico/terapeutico	C (antiaggreganti piastrinici)
sottogruppi chimici	06 (acido acetilsalicilico)

DENOMINAZIONE DEI FARMACI

- **Nomi chimici** (secondo la nomenclatura IUPAC)
- **Denominazione comune**
- **Nomi brevettati** (nome della specialità che contiene il farmaco)

L'analogia esistente fra sostanze appartenenti alla stesso gruppo terapeutico viene evidenziata utilizzando suffissi o prefissi

Antibatterici-Penicilline

- Amoxi**cillina**
- Ampi**cillina**
- Bacampi**cillina**
- Cloxa**cillina**
- Meti**cillina**
- Mezlo**cillina**
- Piperac**cillina**
- Ticar**cillina**

Antibatterici-Cefalosporine

- **Cef**acloro
- **Cef**alexina
- **Cef**alotina
- **Cef**amandolo
- **Cef**azolina
- **Cef**oxitina
- **Cef**tazidima
- **Cef**uroxima

Antibatterici-Tetraciclina

Clortetr**iclina**

Doxi**iclina**

Met**iclina**

Minoc**iclina**

Tetr**iclina**

Antibatterici-Chinoloni

Ciprofl**oxacina**

En**oxacina**

Lomefl**oxacina**

Norfl**oxacina**

Of**loxacina**

Pefl**oxacina**

Ruf**loxacina**

Sulfamidici antibatterici

Sulf**adiazina**

Sulf**alene**

Sulf**atiazolo**

Sulf**ametoxazolo**

Sulf**asalazina**

Antimicotici azolici

Bifon**azolo**

Clotrim**azolo**

Econ**azolo**

Fenticon**azolo**

Isocon**azolo**

Ketocon**azolo**

Micon**azolo**

Tiocon**azolo**