

# **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)

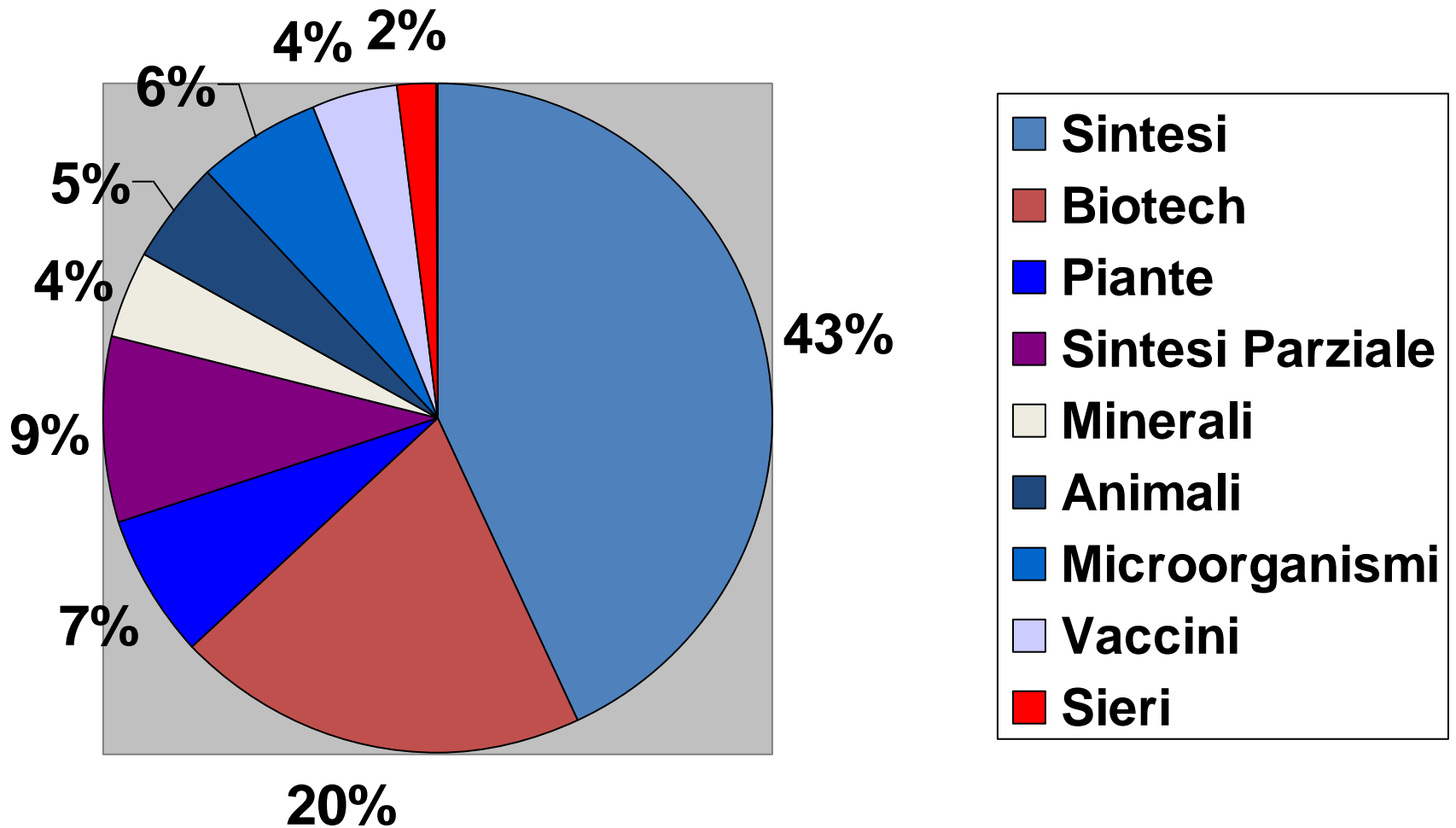
Derivati del platino (anticancro)

Derivati dell'alluminio (antiulcera)...

# Origine dei **Farmaci**

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

# Origine dei 350 Farmaci Essenziali dall'OMS

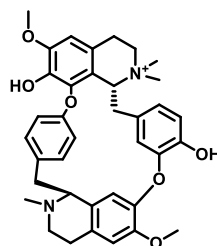


# IMPORTANZA DEI COMPOSTI NATURALI ESTRATTI DA PIANTE

- 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

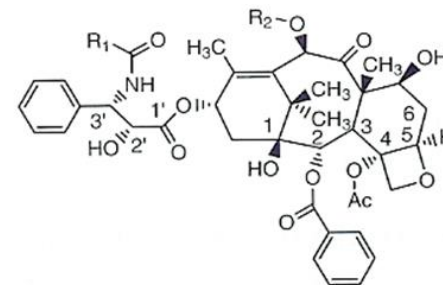
# Importanza dei composti naturali estratti da piante

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



d-TUBOCURARINA cloruro  
(*Chondodendron tomentosum*)

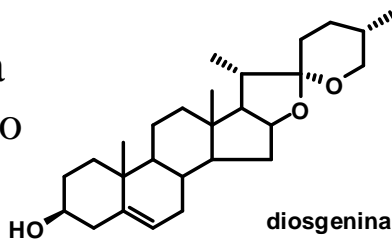
Bloccante neuromuscolare



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

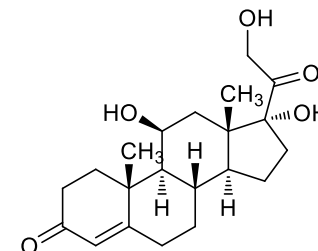
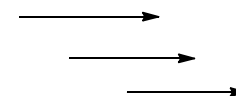
Antitumorali

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



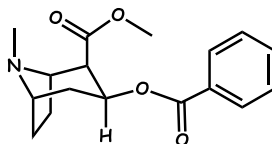
diosgenina

Da radici di piante della famiglia  
delle dioscoreacee

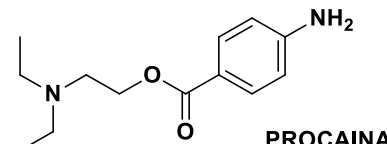
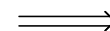


Idrocortisone  
corticosteroide

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



Cocaina

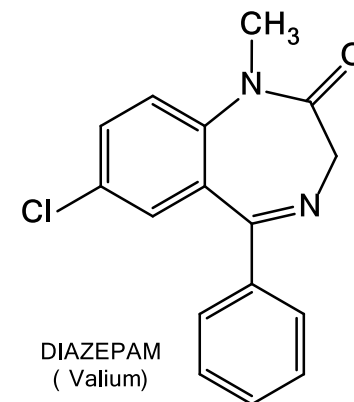
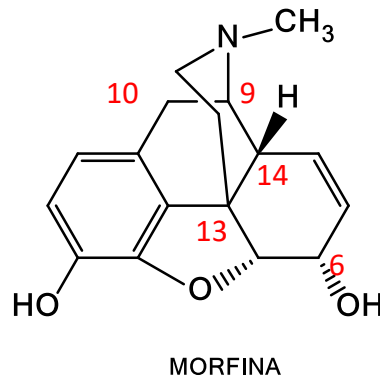


PROCAINA

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

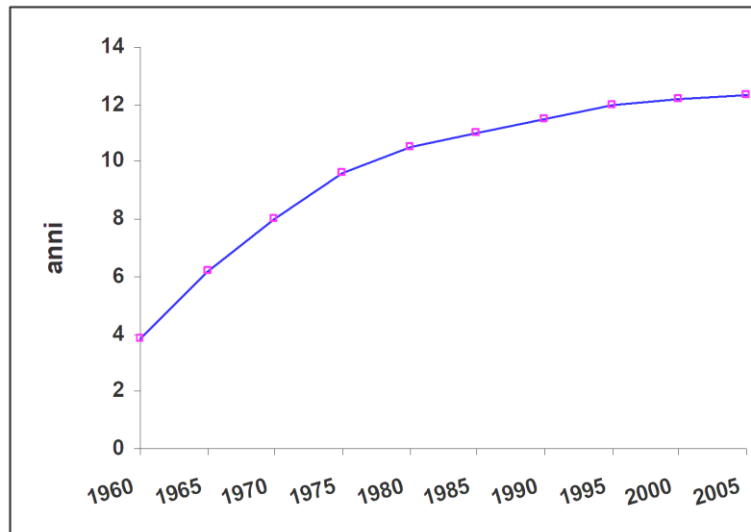
I farmaci di origine naturali solitamente presentano, rispetto a quelli di sintesi

- 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

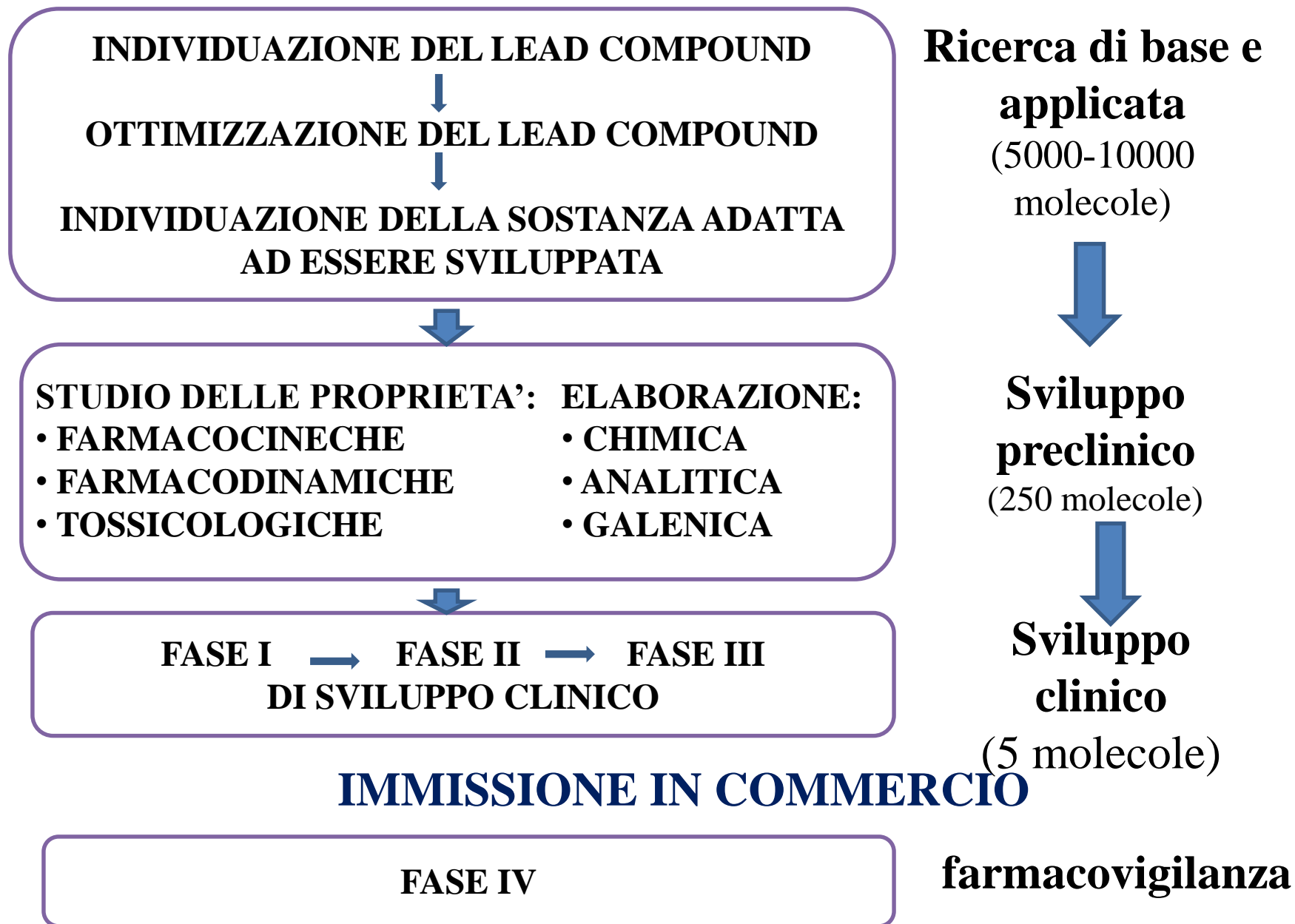
## Malattie rare

- **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)

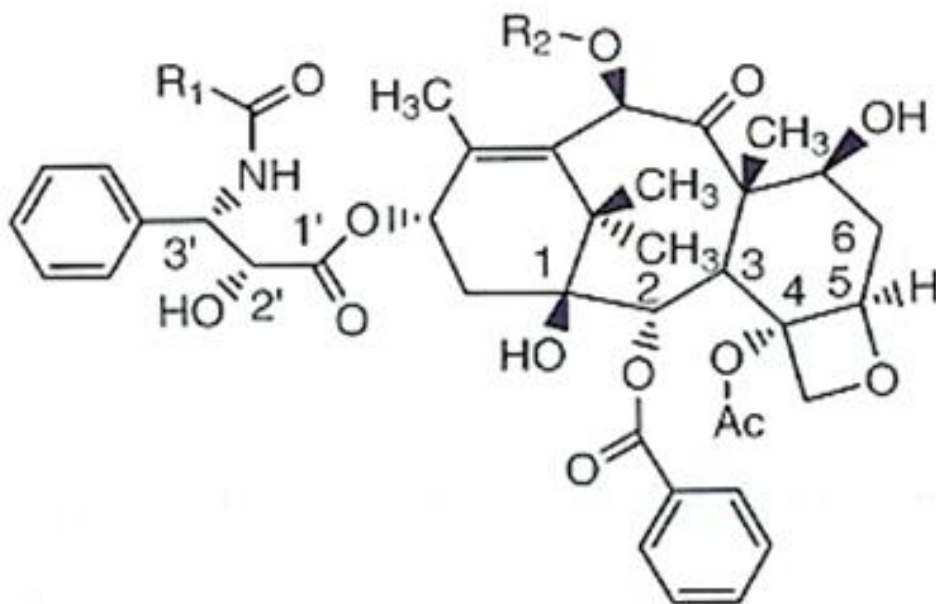
- Per ottenere il brevetto la ditta deve presentare alle autorità preposte un dossier nel quale viene descritto il nuovo farmaco
- La richiesta di brevetto viene presentata subito dopo l'individuazione di una molecola che potrebbe essere utile
- Il brevetto non copre una singola molecola ma tutta la 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

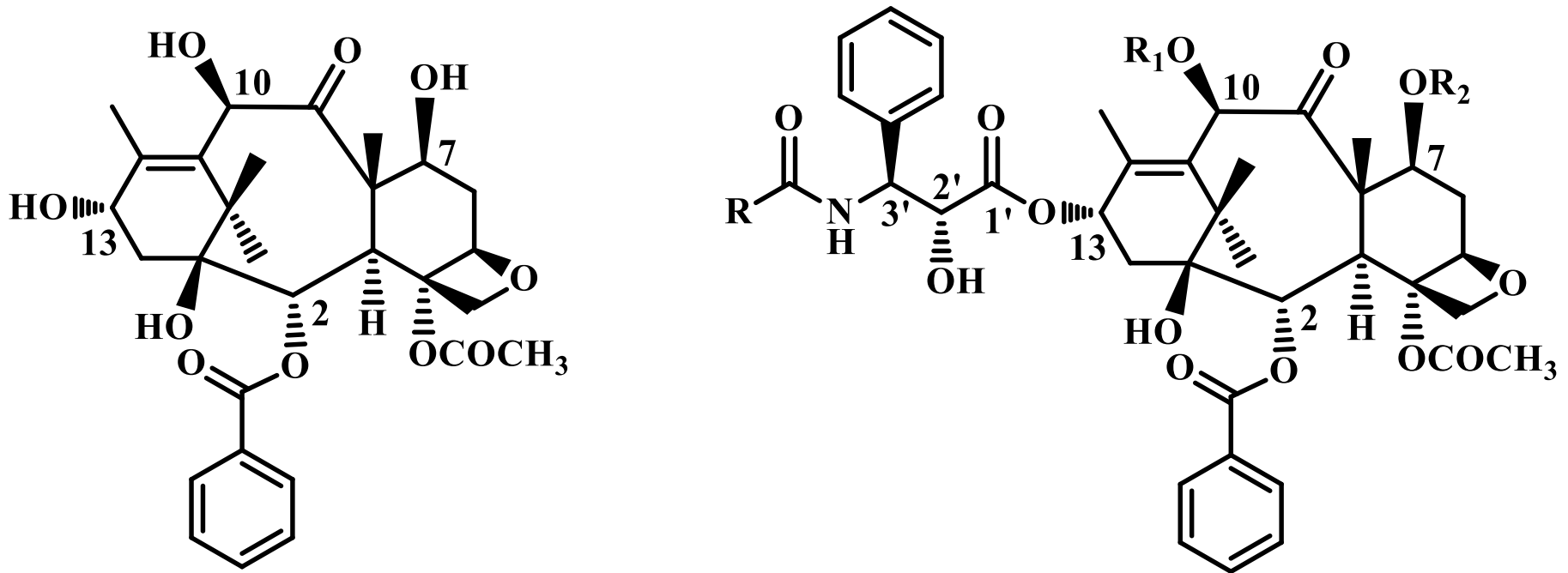


Paclitaxel:  $R_1 = C_6H_5$ ;  $R_2 = Ac$

**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”)**

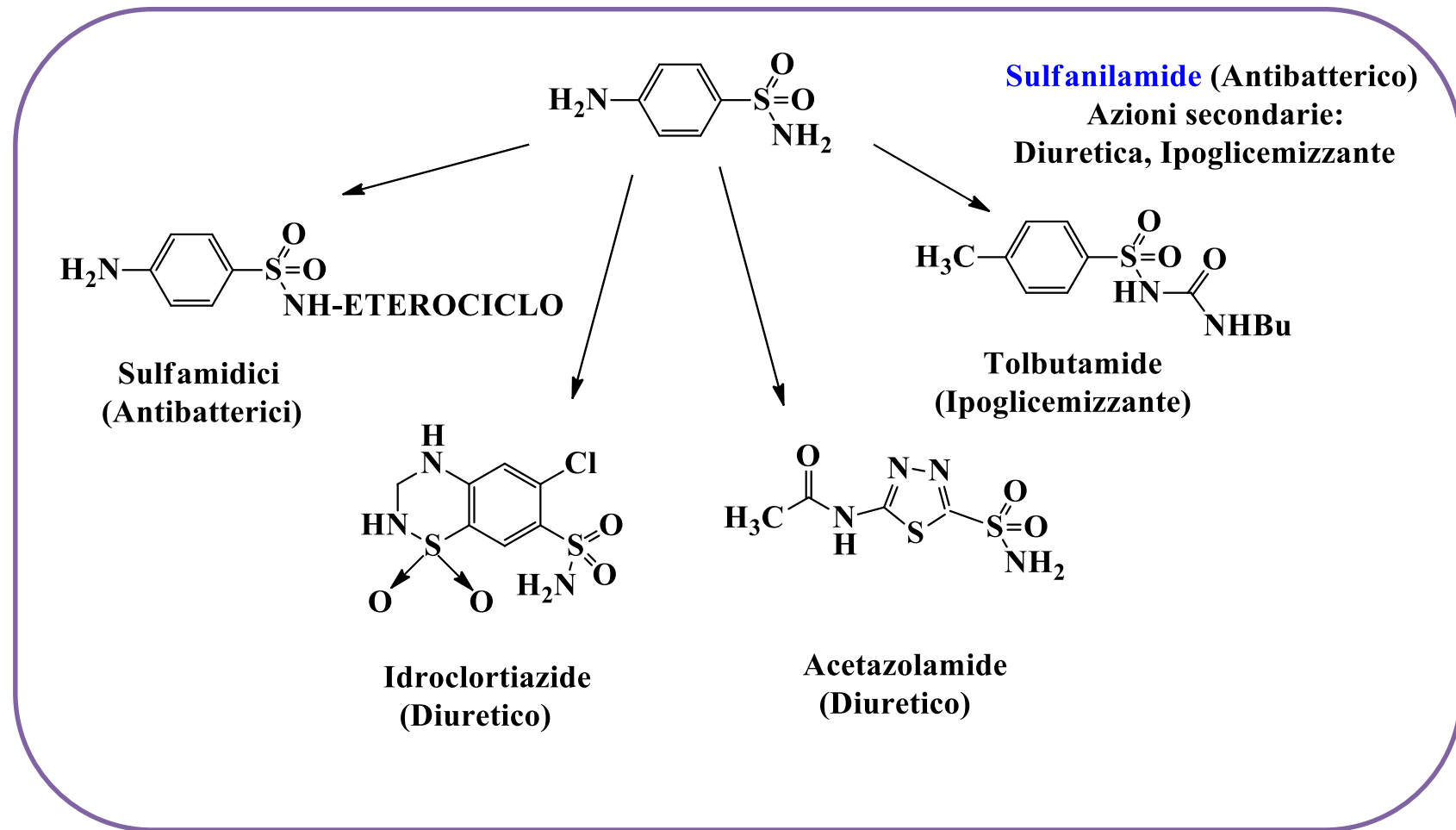
**Commutazione chirale (chiral switching): I farmaci che sono stati originariamente brevettati come racemati possono essere brevettati come enantiomeri puri purchè venga dimostrato che l'enantiomero abbia caratteristiche migliori rispetto al racemato.**



- **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

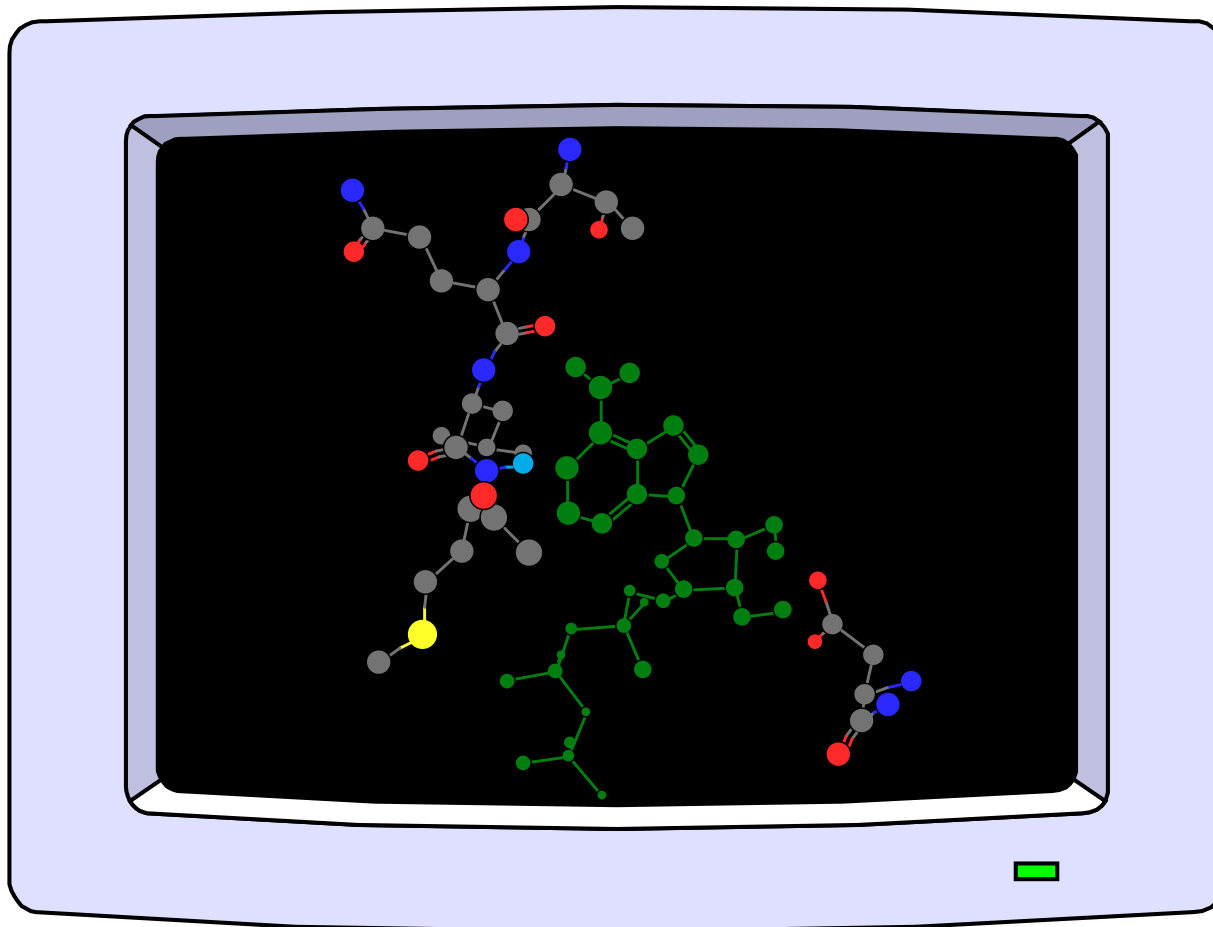
- **Screening ad alta capacità**

**(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':    ELABORAZIONE:  
• FARMACOCINECHE            • CHIMICA  
• FARMACODINAMICHE        • ANALITICA  
• TOSSICOLOGICHE            • 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

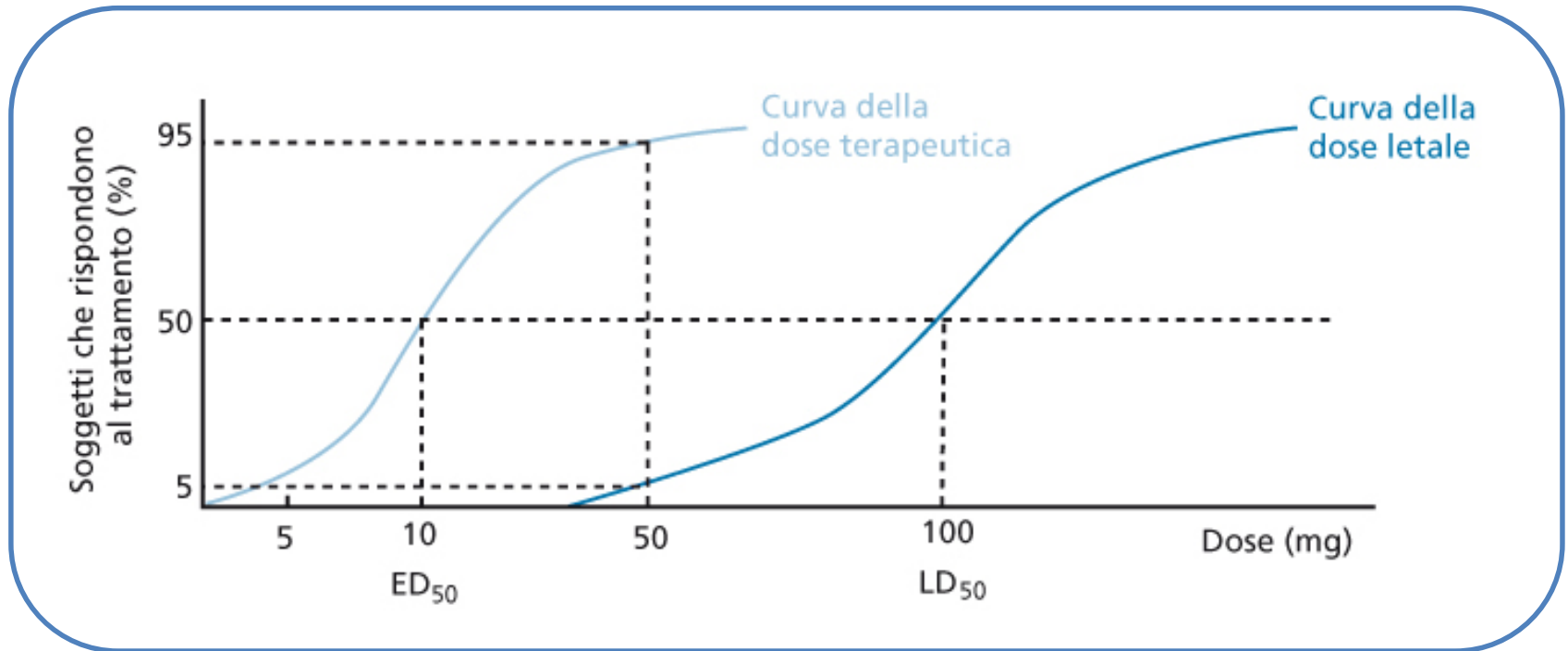
**Tossicità subacuta:**

**Tossicità subcronica:**

**Tossicità cronica:**

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

**Tossicità acuta** di solito espressa come:  
**DL<sub>50</sub> = dose letale 50** (dose che determina la morte nel 50% degli animali trattati)



**IT = Indice terapeutico**

**DE<sub>50</sub> = dose efficace 50** (dose necessaria per determinare l'effetto nel 50% degli animali trattati)

**DL<sub>50</sub> = 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':    ELABORAZIONE:  
• FARMACOCINECHE            • CHIMICA  
• FARMACODINAMICHE        • ANALITICA  
• TOSSICOLOGICHE            • 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 ( $\beta$ -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**ic**lina

Doxi**ic**lina

Met**ic**lina

Minoc**ic**lina

Tetr**ic**lina

*Antibatterici-Chinoloni*

Ciprofl**ox**acina

En**ox**acina

Lomefl**ox**acina

Norfl**ox**acina

Of**lox**acina

Pefl**ox**acina

Ruf**lox**acina

*Sulfamidici antibatterici*

Sulf**a**diazina

Sulf**a**lene

Sulf**a**tiazolo

Sulf**a**metoxazolo

Sulf**a**salazina

*Antimicotici azolici*

Bifon**azol**o

Clotrim**azol**o

Econ**azol**o

Fenticon**azol**o

Isocon**azol**o

Ketocon**azol**o

Micon**azol**o

Tiocon**azol**o