

Laboratorio di Preparazioni Estrattive

Estrattiva
Farmaci di Origine Naturale e Sintetica



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Farmaci di origine naturale (1)

L'uomo ha utilizzato per millenni sostanze provenienti dalla natura a scopo medicinale.

I primi documenti che testimoniano l'uso di piante a scopo medicinale risalgono a circa 2600 anni prima di Cristo; essi sono costituiti da centinaia di tavolette di argilla, ritrovate in Mesopotamia, in cui sono descritte in caratteri cuneiformi circa 1000 preparazioni ottenute da piante ed utilizzate a scopo medicinale; tra queste ritroviamo l'olio di cedro (*Cedrus*) e di cipresso (*Cupressus sempervirens*), la liquirizia (*Glycyrrhiza glabra*), mirra (specie *Commiphora*), e del *Papaver somniferum* (alcune delle sostanze attive presenti in tali estratti sono ancora oggi utilizzate in terapia)

Farmaci di origine naturale (2)

La medicina egiziana risale a circa il 2900 a. C.; il più noto documento farmaceutico egiziano è il papiro Ebers, datato 1500 a. C., che descrive oltre 700 farmaci (derivati principalmente da piante, ma anche da organi animali e dal regno minerale) formulati come impiastri, pillole, unguenti, infusioni, gargarismi, e veicolati con miele, vino, birra, latte.

La Materia Medica cinese, il cui primo documento risale al 1100 a. C., è stata insegnata per secoli. Analoghe documentazioni sono state ritrovate per la medicina indiana e tibetana.

Farmaci di origine naturale (3)

Nel mondo occidentale, i greci fornirono un contributo sostanziale allo sviluppo razionale di farmaci derivati da erbe.

- Teofrasto, filosofo e naturalista greco, (300 a. C.), nella sua Storia delle piante, descrive le proprietà delle erbe mettendo in evidenza i cambiamenti delle loro caratteristiche che si verificano durante la coltivazione (vita vegetativa).
- Dioscoride, un medico greco al seguito delle armate romane (100 d. C.), annotò accuratamente la raccolta, la conservazione e l'uso di erbe medicinali che ebbe modo di conoscere durante i suoi viaggi.
- Galeno (130-200 d. C.) praticò ed insegnò farmacia e medicina a Roma e pubblicò almeno 30 libri di argomento medico, con complesse descrizioni e formule per la preparazione di farmaci (le cosiddette preparazioni galaniche)

Farmaci di origine naturale (4a)

Durante il medioevo, dal quinto al dodicesimo secolo d.C., nei monasteri inglesi, francesi, irlandesi e tedeschi queste conoscenze furono tramandate ed arricchite, con l'apporto di conoscenze provenienti anche dalla Cina e dall'India.

Avicenna (980-1037), farmacista, medico, poeta e filosofo persiano di cultura araba, contribuì molto alla scienza farmaceutica e medica con opere quali la *Canon Medicinæ*. Tale opera, tradotta in latino da Gerardo da Cremona poco dopo la metà del sec. XII, è considerata la codificazione complessiva della medicina greco-romana e fu adottata quale testo principale nelle facoltà mediche rimanendo in auge fino al sec. XVI.

Questi ed altri furono formalmente codificati in Inghilterra nel 1618 nella *London Pharmacopoeia*.

Farmaci di origine naturale (4b)

Canon Medicinae:

Poderosa enciclopedia medica divisa in cinque parti, che tratta della medicina teorico-pratica in generale, dell'anatomia, dei medicamenti e delle singole malattie

Farmaci di origine naturale (5)

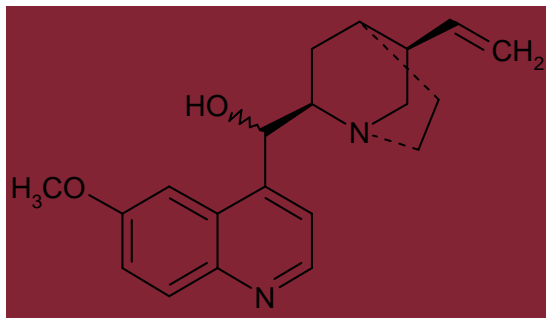
Un grosso progresso nella scienza farmaceutica si è avuto quando, all'inizio del XIX sec., sono stati messi a punto protocolli per l'isolamento dei principi attivi presenti in un campione naturale. Infatti, la possibilità di utilizzare il composto puro, piuttosto che la pianta, o un suo estratto, consente di poter dosare accuratamente il principio attivo, evitando sovra- o sottodosaggi, sempre possibili quando vengono somministrati preparati il cui tenore di principio attivo può variare in dipendenza da vari fattori (metodo di coltivazione, raccolta, essiccamento, conservazione, composizione del terreno, clima, etc.).

Farmaci di origine naturale (6a)

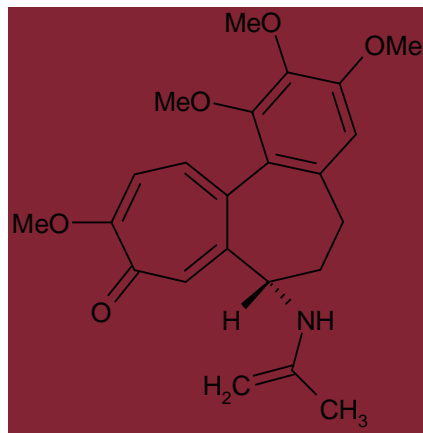
La morfina fu isolata da Serturmer nel 1806 e posta in commercio come prodotto puro nel 1826; la codeina fu isolata da Robiquet nel 1832, la papaverina da Merck nel 1848 e poi successivamente efedrina (1887), chinina, ergotamina, atropina, reserpina, colchicina e ajmalina (nella metà del XX secolo) e gli alcaloidi della Vinca, negli anni '60

Farmaci di origine naturale (6b)

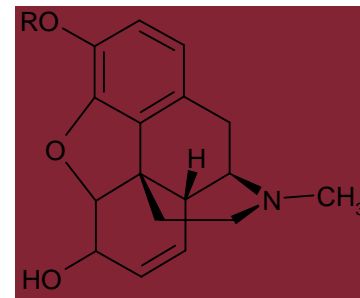
Chinina/Chinidina



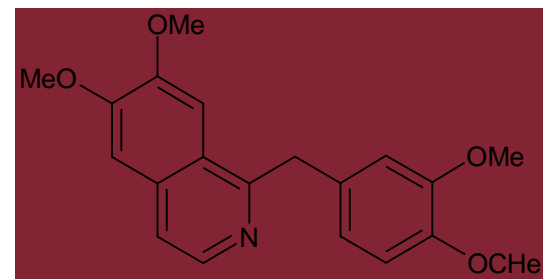
Colchicina



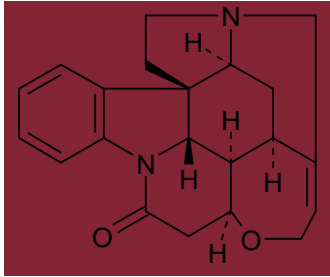
Morfina R = H (1806) Codeina R = CH₃ (1832)



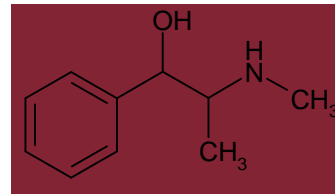
Papaverina (1848)



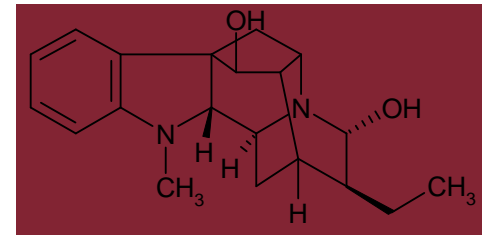
Farmaci di origine naturale (6c)



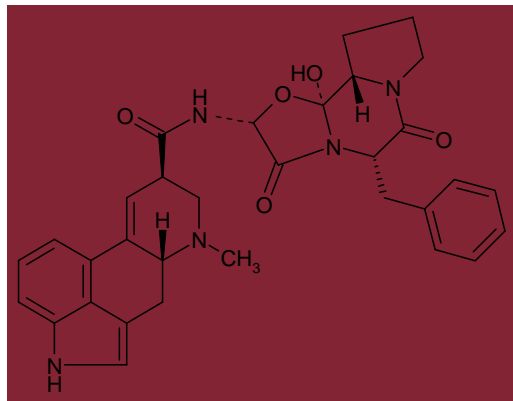
Stricnina



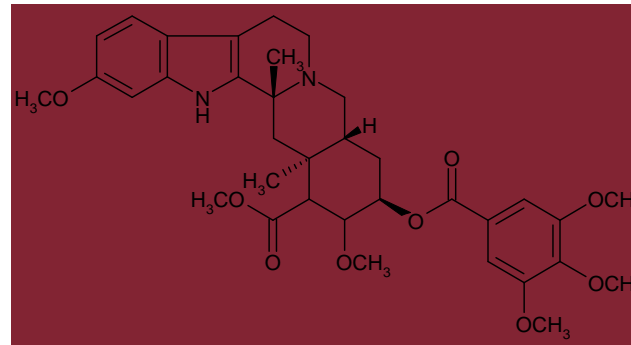
efedrina



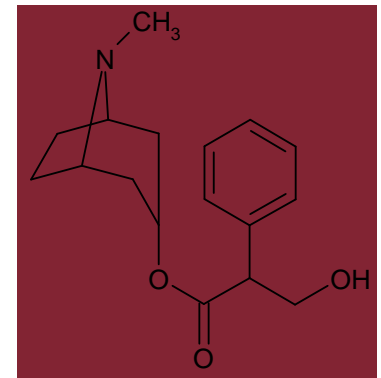
Ajmalina



Ergotamina



Reserpina



Atropina

Farmaci di origine naturale (7)

La nascita dell'estrattiva può quindi essere collocata storicamente in questo periodo. I prodotti naturali hanno quindi formato per millenni la base per la medicina tradizionale. Fino al 1930 la quasi totalità dei farmaci era di origine naturale (vegetale, animale, minerale). Negli anni '90 si calcolava che circa il 25% dei farmaci prescritti conteneva principi attivi estratti da piante

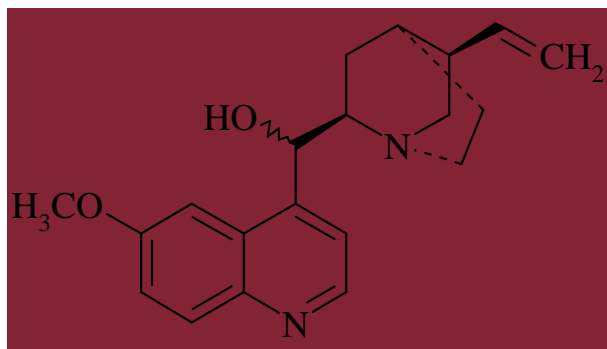
Farmaci di origine naturale (8)

L'industria farmaceutica ha rivolto verso i prodotti d'origine naturale un interesse decrescente negli anni compresi tra il 1960 ed il 1985. Un articolo apparso nei primi anni settanta, in piena era degli antibiotici, prospettava un futuro tetro per i prodotti naturali. Si riteneva infatti che la scoperta di nuovi farmaci da questa via fosse un processo troppo costoso, lento ed inefficiente.

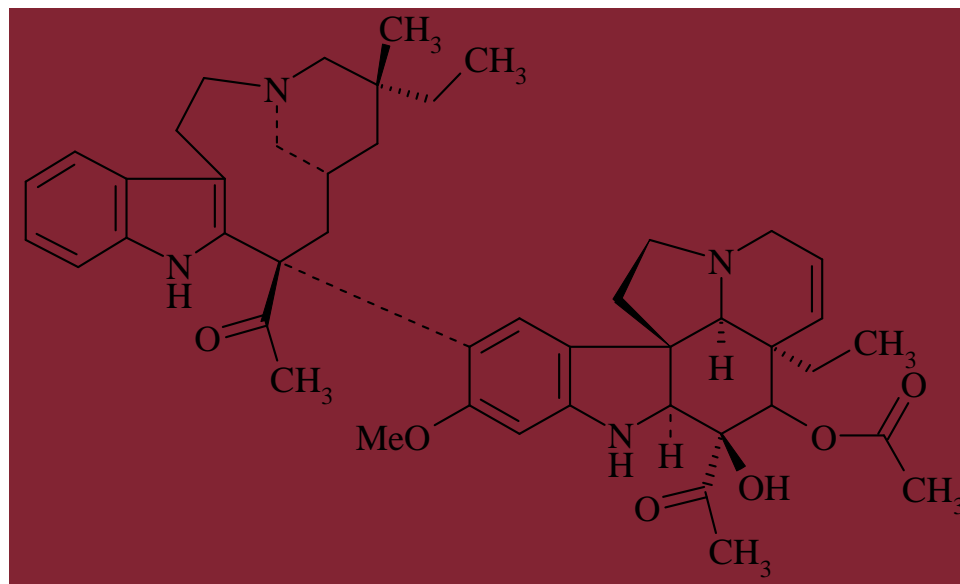
Farmaci di origine naturale (9a)

Inoltre, la produzione di farmaci mediante estrazione da una fonte naturale pone in genere dei problemi di carattere logistico, quali il rifornimento di grandi biomasse ed il successivo isolamento da esse, a volte in basse %, del principio attivo. Ad esempio, la produzione degli alcaloidi della china (principalmente chinina e chinidina) richiede circa 5.000-10.000 tonnellate di corteccia di china per ottenere 300-500 tonnellate di alcaloidi (5%); bisogna tra l'altro ricordare che l'albero della china impiega 10-12 anni per rigenerarsi. La vincristina e la vinblastina sono estratte dal *Catharanthus roseus* e dalla *Vinca rosea* in ragione di 2 g per tonnellata di pianta fresca (2×10^{-4} %).

Farmaci di origine naturale (9a)



Chinina / Chinidina

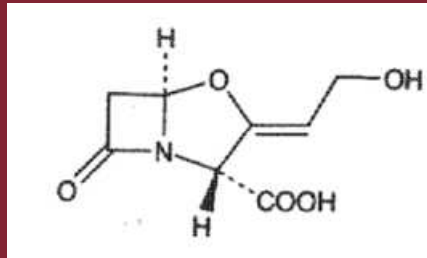


Vincristina / Vinblastina

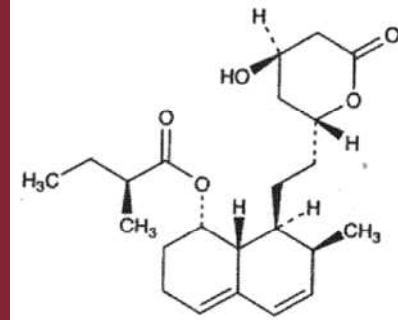
Farmaci di origine naturale (10a)

Successivamente, grazie anche ad un numero di scoperte molto significative, incluse quelle dell'acido clavulanico, ciclosporina A, mevastatina, avermectina, si è registrato un aumento degli sforzi da parte della industria farmaceutica tesi alla scoperta di nuovi farmaci basati su prodotti naturali.

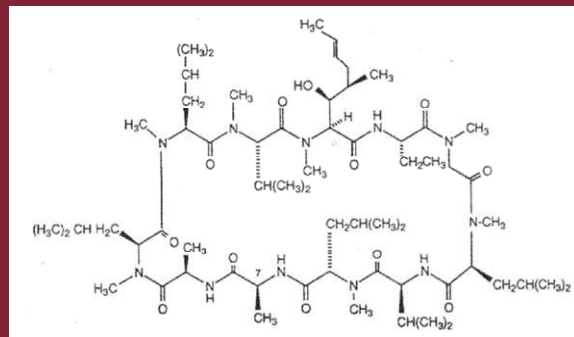
Farmaci di origine naturale (10b)



Acido Clavulanico

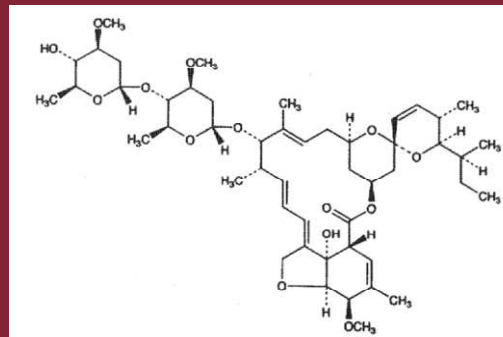


Mevastatina



Ciclosporina A

(Trichoderma polysporum)
attività: immunosoppressivo



Avermectina

Farmaci di origine naturale (11a)

Ciò dipende sia dagli importanti sviluppi nelle tecnologie in grado di accelerare la purificazione e l'identificazione di un composto (HPLC, NMR, MS), sia dal riconoscimento dell'importanza che la diversità (intesa come varietà e complessità strutturale) riveste nella scoperta di nuovi farmaci.

Farmaci di origine naturale (11b)

The pharmaceutical industry's productivity continues to be dismal. This state of affairs is due to many factors, and one may have been the diminished interest in natural products drug discovery as the industry embraced promising and exciting new technologies, particularly combinatorial chemistry. However, the tide may be turning, for three reasons.

- combinatorial chemistry's promise to fill drug development pipelines with de novo synthetic small-molecule drug candidates is unfulfilled.
- the practical difficulties of natural products drug discovery are being overcome by advances in separation technologies and in the speed and sensitivity of structure elucidation.
- a compelling case is being made for the intrinsic utility of natural products as sources of drug leads

Farmaci di origine naturale (12)

Un esame delle liste dei farmaci più venduti negli ultimi anni mostra diversi prodotti naturali o loro derivati.

Sintesi 49 %

Semi-Sintesi 10 %

Naturali ~35 %

Sieri e Vaccini ~ 5%

Farmaci di origine naturale (13a)

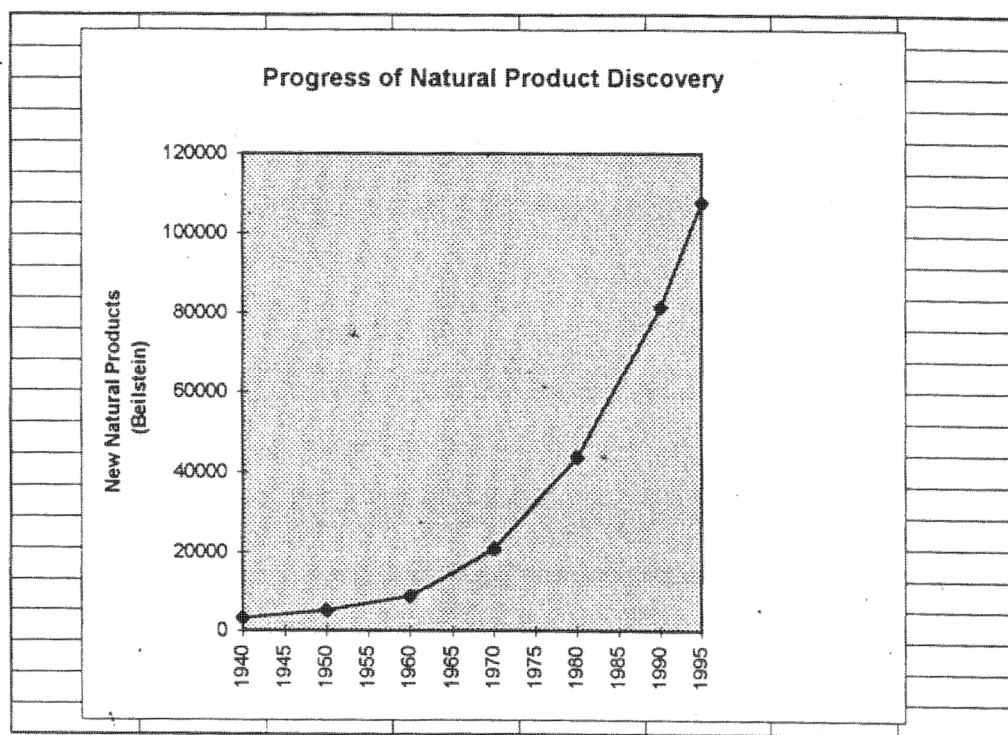


Fig. 13. Numbers of new natural products discovered over past 60 yr (data from ref. 66).

Farmaci di origine naturale (13b)

1022

J. Nat. Prod. 2003, 66, 1022–1037

Reviews

Natural Products as Sources of New Drugs over the Period 1981–2002

David J. Newman,^{*,†} Gordon M. Cragg,[†] and Kenneth M. Snader^{‡§}

Natural Products Branch and Pharmaceutical Resources Branch, Developmental Therapeutics Program, Division of Cancer Treatment and Diagnosis, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland 20892

Received March 7, 2003

This review is an updated and expanded version of a paper that was published in this journal in 1997. The time frame has been extended in both directions to include the 22 years from 1981 to 2002, and a new secondary subdivision related to the natural product source but applied to formally synthetic compounds has been introduced, using the concept of a "natural product mimic" or "NM" to join the original primary divisions. From the data presented, the utility of natural products as sources of novel structures, but not necessarily the final drug entity, is still alive and well. Thus, in the area of cancer, the percentage of small molecule, new chemical entities that are nonsynthetic has remained at 62% averaged over the whole time frame. In other areas, the influence of natural product structures is quite marked, particularly in the antihypertensive area, where of the 74 formally synthetic drugs, 48 can be traced to natural product structures/mimics. Similarly, with the 10 antimigraine drugs, seven are based on the serotonin molecule or derivatives thereof. Finally, although combinatorial techniques have succeeded as methods of optimizing structures and have, in fact, been used in the optimization of a number of recently approved agents, we have not been able to identify a *de novo* combinatorial compound approved as a drug in this time frame.

Farmaci di origine naturale (13c)

Classification of Bioactive Molecules by Source

- "B": Biological; usually a large (>45 residues) peptide or protein either isolated from an organism/cell line or produced by biotechnological means in a surrogate host.
- "N": Natural product.
- "ND": Derived from a natural product and is usually a semisynthetic modification.
- "S": Totally synthetic drug, often found by random screening/modification of an existing agent.
- "S*": Made by total synthesis, but the pharmacophore is/was from a natural product.
- "V": Vaccine.

Farmaci di origine naturale (13d)

Table 1. New Chemical Entities and Medical Indications by Source of Compound^{a,b}

indication	total	origin of drug						indication	total	origin of drug					
		B	N	ND	S	S*	V			B	N	ND	S	S*	V
analgesic	15				13	2		antiviral	35	2		1	8	24	
anesthetic	5				5			anxiolytic	10				10		
anti-Alzheimer's	4		1		3			benign prostatic hypertrophy	4		1	2	1		
anti-Parkinsonism	10			2	4	4		bronchodilator	8			2		6	
antiallergic	15		1	3	11			calcium metabolism	17			8	9		
antianginal	4				4			cardiotonic	13			3	5	5	
antiarrhythmic	15		1		12	2		chelator & antidote	5				5		
antiarthritic	12	2		1	9			contraception	6			6			
antiasthmatic	12			2	8	2		diuretic	4				4		
antibacterial	90		9	61	19	1		gastroprokinetic	4				3	1	
anticancer	79	12	9	21	25	10	2	hematopoiesis	5	5					
anticoagulant	16	3		12		1		hemophilia	9	9					
antidepressant	21				19	2		hepatitis	17	7				1	9
antidiabetic	23	12	1	2	7	1		hormone	20	10		10			
antiemetic	7				1	6		hormone replacement therapy	4			4			
antiepileptic	10			1	6	3		hypnotic	11				11		
antifungal	24	1		2	21			hypocholesterolemic	9		3	1	2	3	
antiglaucoma	13			4	5	4		hypolipidemic	8		1		7		
antihistamine	12				12			immunostimulant	10	4	3	2	1		
antihyperprolactinemia	4			4				immunosuppressant	10	4	5	1			
antihypertensive	75			1	40	34		muscle relaxant	10			4	3	3	
antiinflammatory	50	1		13	36			neuroleptic	10				8	2	
antimigraine	10				3	7		nootropic	8			3	5		
antiparasitic	13		2	5	4	2		platelet aggregation inhibitor	4			3	1		
antipsoriatic	4			3		1		respiratory distress syndrome	6	3	1		2		
antipsychotic	7				5	2		vasodilator	6			3	3		
antithrombotic	28	13	1	5	7	2		vulnerary	5	2		2	1		
antiulcer	32	1	1	12	18			grand total	868	91	40	209	386	131	11

Farmaci di origine naturale (13e)

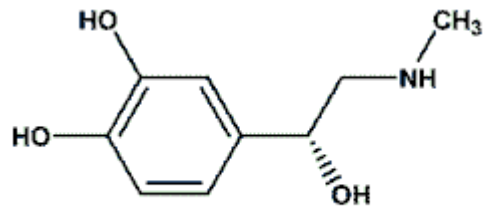
Rationale for the Use of the Subclassification of "NM" or "Natural Product Mimic".

One of the more interesting meta-analyses that can be performed on the structural data that we have assembled is to attempt to decide whether a given compound or series of similar compounds is derived from knowledge gained from a study of the original natural product-derived drug or, more usually, lead or initial hit, even though the final product of such a synthetic campaign may not bear much, if any, resemblance to the original natural product. As a result of such an analysis, we have given the subdesignation "NM" to a fairly substantial number of compounds that apparently fall into the category of "designed from knowledge gained from a natural product" or, in some cases, "discovered by using an assay whereby the compound is designed to displace the natural substrate in a competitive fashion", and are thus "Natural Product Mimics" or "NM". In practice, both methods and other information such as X-ray binding studies (ab initio or in silico), may well be involved in the derivation of the final drug

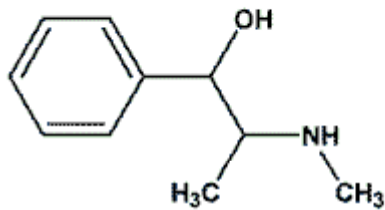
Farmaci di origine naturale (13f)

There are two limit cases, representing an obvious natural product relationship at one extreme, to the nonobvious cases at the opposite extreme, that can be considered in such analyses. In the first, where the drug entity is considered to be an "S*" (totally synthetic but based on a natural product pharmacophore), the relationship may be relatively obvious. Examples would be the ACE inhibitors that were designed to mimic the C-terminal sequence of angiotensin I (AT I) and thus prevent the production of angiotensin II (AT II) by removal of the C-terminal dipeptide following the work originally started from studies on teprotide. Another obvious example would be the α -blockers or α -agonists (selective or general) that are modeled upon the biogenic amines, and the subsets of dopamine receptor antagonists and serotonin receptor blockers derived from the base dopamine or serotonin structures (with modifications to aid in binding). In these cases (structures 1-6), the structural relationships are relatively obvious. We have identified the mechanism of action of all compounds that fall into the "S*/NM" subcategory, and these are available in database format from the authors.

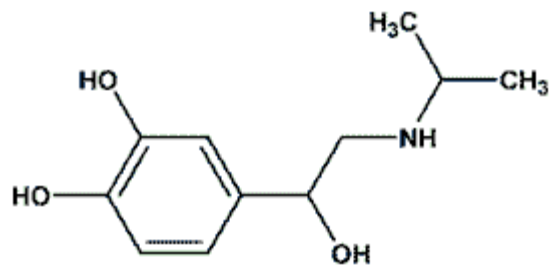
Farmaci di origine naturale (13g)



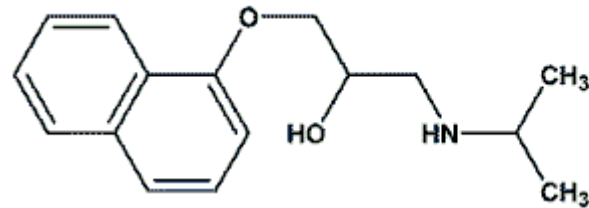
1 Epinephrine



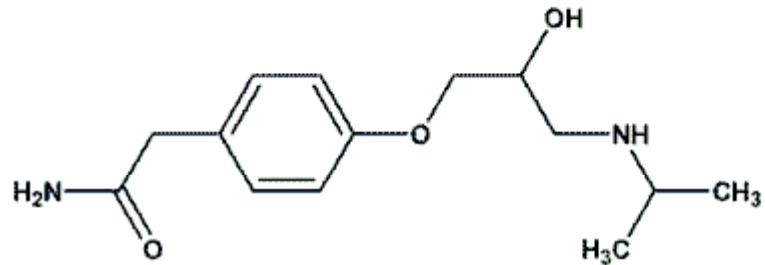
2 Ephedrine



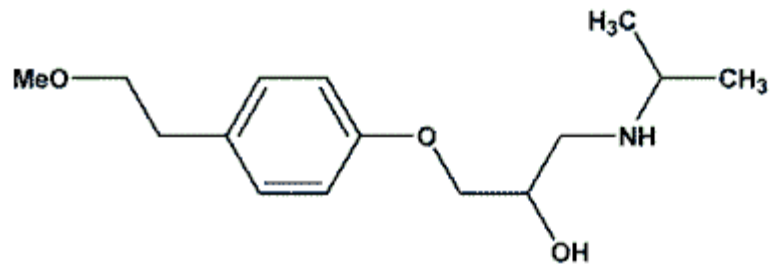
3 Isoprenaline



4 Propranolol



5 Atenolol



6 Metoprolol

Farmaci di origine naturale (13h)

In the second limit case, those compounds classified as "S" for totally synthetic, the relationships are frequently nonobvious and require some "structural forensics" to determine any relationship to a natural product. Where they have been identified by direct competitive assays against the natural product substrate, the relationship will be similar to the second "S*/NM" case discussed above, i.e., where there is a direct displacement of the natural substrate. However, in a number of cases the genesis of the synthetic drug can be derived directly from publications, and one can show how the compound(s) evolved from the natural product(s) structural information.

Perhaps the best examples to consider initially are those derived from the use of peptide isosteres and pseudopeptides (peptidomimetics), as the final product(s) in these cases bear little formal structural relationship to the original peptide(s). There are a series of excellent reviews, one published in 1993⁴⁸ and the others in 2002, that can aid materially in this type of study, and we recommend that readers who are interested in this aspect of the analyses consult them in detail.

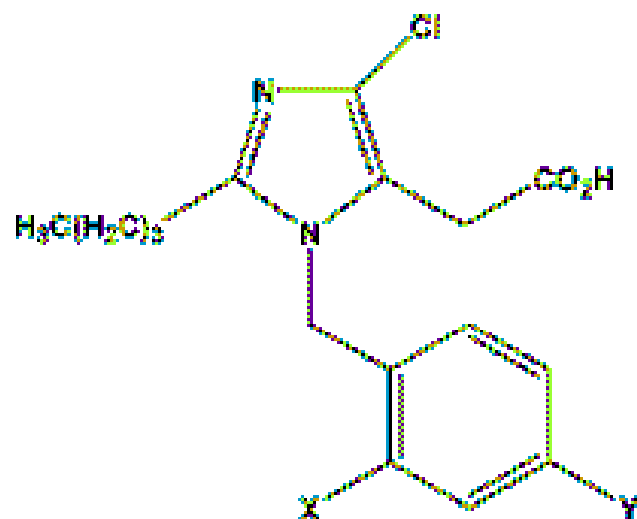
Farmaci di origine naturale (13i)

One example that demonstrates the point is the history of the angiotensin II receptor (AT1R) blocker, losartan, which we define as an "S/NM", both on the basis of its mechanism/assay and, in particular, from the following discussion. In this discussion there is a potential for confusion. The conventional shorthand biochemical designation for the pharmacologically active octapeptide that results from the action of angiotensin-converting enzyme (ACE) upon the decapeptide angiotensin I (or AT I) is AT II. However, from biochemical pharmacology nomenclature, the receptor for this octapeptide ligand is designated as the angiotensin 1 receptor (AT1R). Thus, AT1R is the receptor for the octapeptide AT II, the active ligand produced by ACE action upon angiotensin I (AT I), not, as some may expect, the receptor for the ACE substrate, AT I. From structure activity (SAR) studies on multiple peptide analogues of the octapeptide AT II, whose formal sequence is H₂N-Asp¹-Arg²-Val³-Tyr⁴-Ile⁵-His⁶-Pro⁷-Phe⁸-CO₂H, there were suggestions that the His⁶ residue was required for receptor recognition and that the agonist activity required the phenyl ring of the Phe⁸, the hydroxyl group of the Tyr⁴, and the C-terminal carboxylate. Thus, a working hypothesis for the binding pocket in AT1R for the ligand, AT II, would be a positively charged site, a lipophilic pocket or pockets, and a hydrogen bond acceptor.

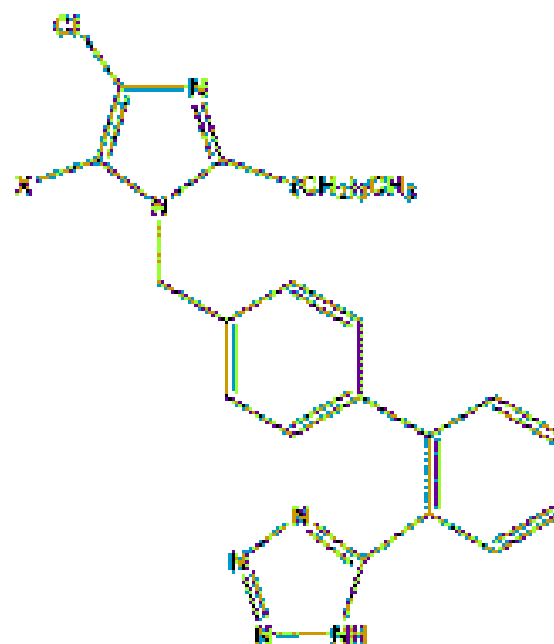
Farmaci di origine naturale (13I)

The first lead to a nonpeptidic structure that demonstrated AT₁R inhibition was actually from nature. In 1982, workers at Takeda reported in a U.S. patent the structures of three microbial metabolites (structures 7-9) that had low potency as antihypertensive agents. Using simple modeling methods, both Dreiding models and simple computerized techniques, workers at DuPont postulated that these compounds, which at high concentrations demonstrated a small reduction in blood pressure via blockade of AT₁R, bound to the receptor in a manner such that the carboxylic acid was equivalent to the C-terminal carboxylate of AT II; the imidazole nitrogens were comparable with the histidine residue; and the benzyl group pointed toward the N-terminus of AT II, with the para position of that residue holding the most promise for a systematic extension toward the amino-terminus of AT II. By making the (correct) assumption that a second carboxylate in the para position of the phenyl ring would give a negative charge in the vicinity of the Tyr⁴ hydroxyl and the Asp¹ -carboxylic acid, the compound was prepared (structure 10) and demonstrated a 10-fold increase in binding affinity. The rest of the story of the derivation of what finally became the first approved AT₁R antagonist (losartan) is told in three excellent papers by the DuPont group with a clinical efficacy review in 1996 in the New England Journal of Medicine,⁵⁶ and recently an excellent QSAR study of this and later drugs with a similar mechanism of action (MOA) has been published by Hansch and associates.

Farmaci di origine naturale (13m)



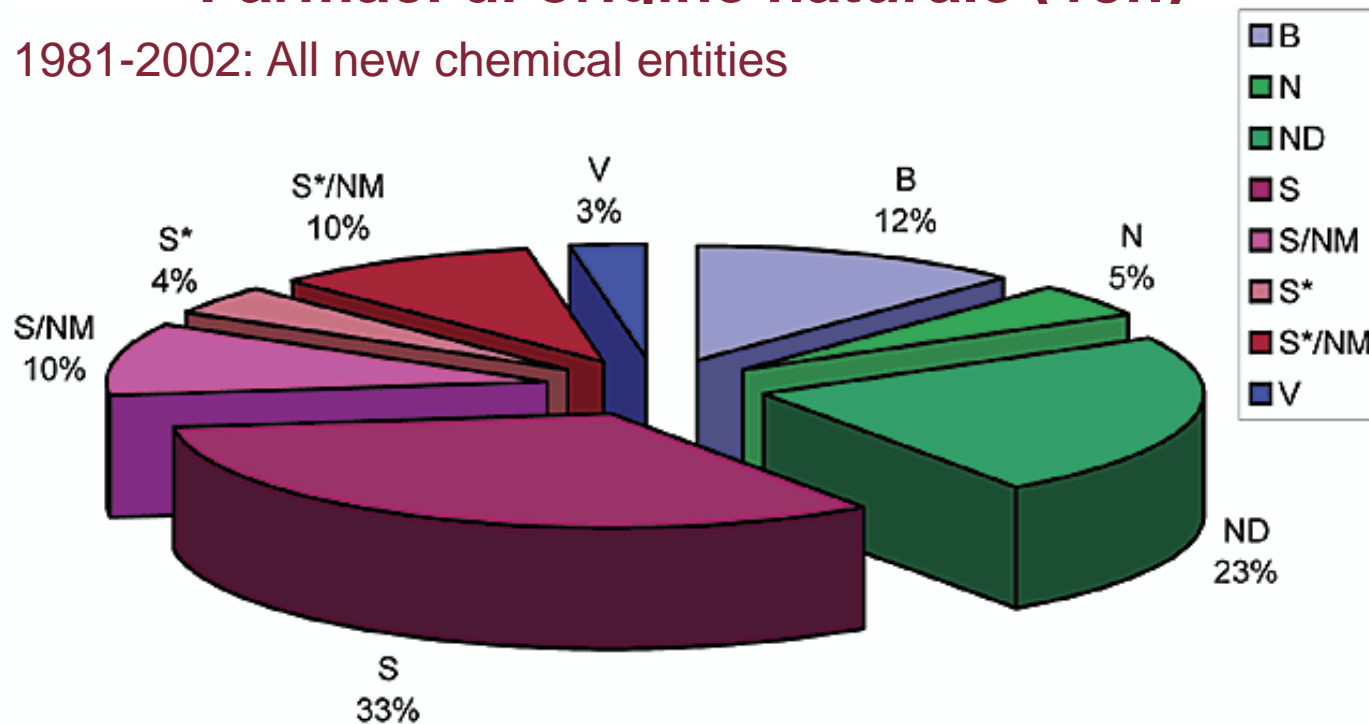
- 7 $X = \text{NO}_2$ $Y = \text{H}$
 8 $X = \text{Cl}$; $Y = \text{H}$
 9 $X = \text{H}$; $Y = \text{H}$
 10 $X = \text{H}$; $Y = \text{CO}_2\text{H}$



- 11 Lovastatin; $X = \text{CH}_2\text{OH}$
 12 EXP3174; $X = \text{CO}_2\text{H}$

Farmaci di origine naturale (13n)

1981-2002: All new chemical entities



"B": Biological; usually a large (>45 residues) peptide or protein either isolated from an organism/cell line or produced by biotechnological means in a surrogate host.

"N": Natural product.

"ND": Derived from a natural product and is usually a semisynthetic modification.

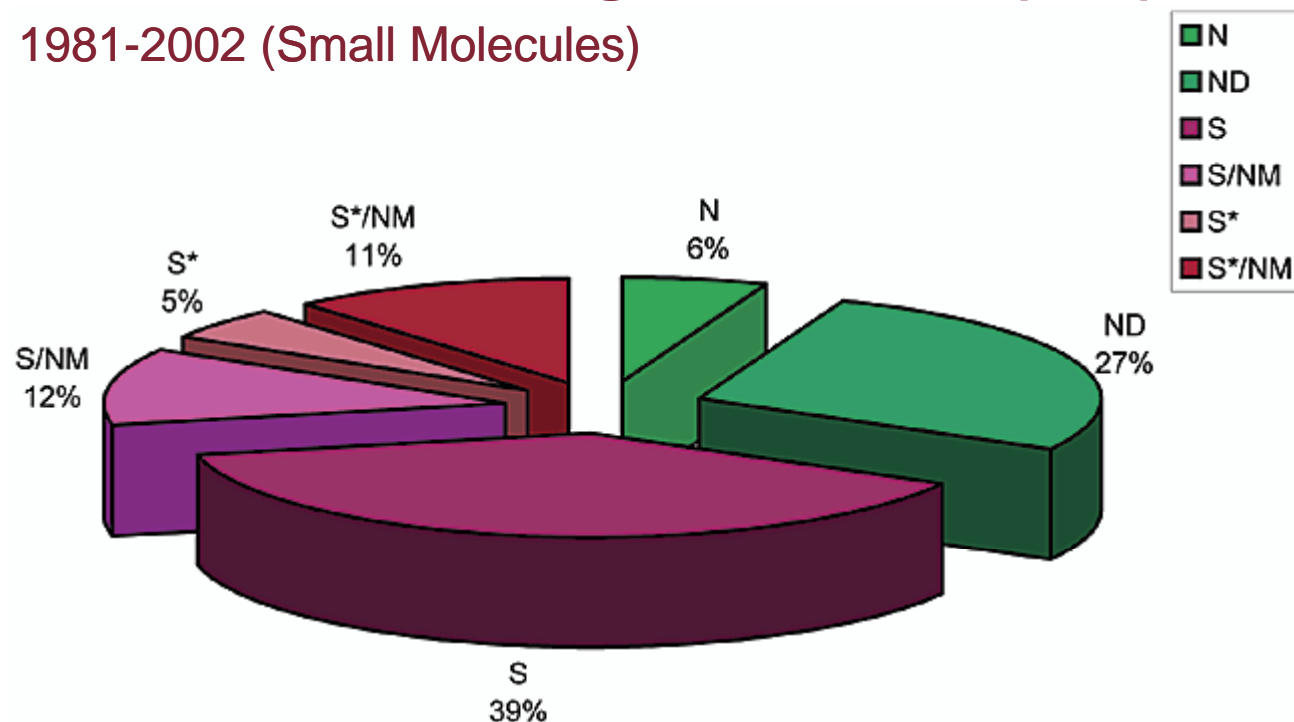
"S": Totally synthetic drug, often found by random screening/modification of an existing agent.

"S*": Made by total synthesis, but the pharmacophore is/was from a natural product.

"V": Vaccine.

Farmaci di origine naturale (13o)

1981-2002 (Small Molecules)



"B": Biological; usually a large (>45 residues) peptide or protein either isolated from an organism/cell line or produced by biotechnological means in a surrogate host.

"N": Natural product.

"ND": Derived from a natural product and is usually a semisynthetic modification.

"S": Totally synthetic drug, often found by random screening/modification of an existing agent.

"S*": Made by total synthesis, but the pharmacophore is/was from a natural product.

"V": Vaccine.

Nature is Vital to Drug Product Discovery [April 15, 2005, American Journal of Health-System Pharmacy News]

Envenomation by a cone snail

Venomous cone snails use a highly developed projectile apparatus to deliver their cocktail of [toxic conotoxins](#) into their prey. In fish-eating species such as *Conus magus* (seen below) the cone detects the presence of the fish using chemosensors in its siphon and when close enough extends its proboscis and fires a hollow harpoon-like tooth containing venom into the fish. This immobilizes the fish and enables the cone snail to wind it into its mouth via an attached filament. The fish is then digested



<http://pubs.acs.org/cen/coverstory/8141/8141pharmaceuticals.html>

COVER STORY

October 13, 2003

Volume 81, Number 41

CENEAR 81 41 pp. 77-78, 82-83, 86, 88-91

ISSN 0009-2347

REDISCOVERING NATURAL PRODUCTS

Cast aside for years, natural products drug discovery appears to be reclaiming attention and on the verge of a comeback

A. MAUREEN ROUHI, C&EN WASHINGTON

The pharmaceutical industry's productivity continues to be dismal. This state of affairs is due to many factors, and one may have been the diminished interest in natural products drug discovery as the industry embraced promising and exciting new technologies, particularly combinatorial chemistry.

BIODIVERSITA'

La biodiversità indica una misura della varietà di specie animali e vegetali nella biosfera; essa è il risultato di lunghi processi evolutivi. L'evoluzione è il meccanismo che da oltre tre miliardi di anni permette alla vita di adattarsi al variare delle condizioni sulla terra e che deve continuare a operare perché questa possa ancora ospitare forme di vita in futuro. La diversità della vita sulla terra è costituita dall'insieme degli esseri viventi che popolano il Pianeta. Questa diversità prende il nome di BIODIVERSITA', dall'inglese BIODIVERSITY, tale termine può essere tradotto "varietà della vita".

La biodiversità è intesa non solo come il risultato dei processi evolutivi, ma anche come il serbatoio da cui attinge l'evoluzione per attuare tutte le modificazioni genetiche e morfologiche che originano nuove specie viventi. La biodiversità si può considerare almeno in tre livelli diversi:

- - a livello di geni in una specie (o popolazione)
- - a livello di specie
- - a livello di ecosistemi.

BIODIVERSITA'

Le caratteristiche morfologiche, ovvero tutte le caratteristiche visibili degli esseri viventi come ad esempio il colore degli occhi e dei capelli dell'uomo, il colore del pelo dei gatti, sono esempi della varietà che esiste a livello di geni all'interno di ogni singola specie. La varietà di specie di farfalle che frequentano il nostro giardino, l'incredibile numero di fiori diversi che possono essere trovati in un campo sono esempi della biodiversità a livello di specie. Infine, la varietà di ambienti in una determinata area naturale è l'espressione della biodiversità a livello di ecosistemi.

BIODIVERSITA'

NONOSTANTE SPESSO LO SI DIA PER SCONTATO, il fatto di conoscere e di poter accedere alla biodiversità botanica – quel vasto e multiforme patrimonio che ci è stato tramandato dalla natura e da generazioni di contadini e foraggieri locali – rappresenta una delle più grandi fortune dell'umanità. Per nutrire le famiglie, per curare i malati, per costruire e arredare le case, la maggior parte dei popoli di tutto il mondo dipende da risorse che direttamente o indirettamente, provengono dalle piante. Fino a oggi i botanici hanno dato un nome e descritto più di 275 mila specie vegetali maggiori, e si stima che altre 50 mila siano in attesa di essere ufficialmente scoperte.

BIODIVERSITA'

La più alta concentrazione di varietà di piante si trova nelle zone tropicali e subtropicali. Nel caso di moltissime specie, l'esperto che le conosce meglio non è lo scienziato di professione, bensì la popolazione locale che vive dove cresce la pianta e sa come usarla. Per esempio una pianta su tre è commestibile e nella maggior parte dei casi è consumata localmente, come avviene per i 133 tipi di erbe selvatiche che da sempre crescono in Toscana, nella zona della Garfagnana. In tutto il mondo, poi, migliaia di specie di piante sono impiegate nei sistemi locali di medicina tradizionale, dove servono per curare ogni genere di malanno. In Cina, dove l'uso delle piante in medicina risale a quattromila anni fa, i guaritori utilizzano più di 5 mila piante. In Asia meridionale, le piante che hanno un impiego ben preciso in medicina sono più di 1.800.

BIODIVERSITA'

Table 5
Numbers of Described Species (76)

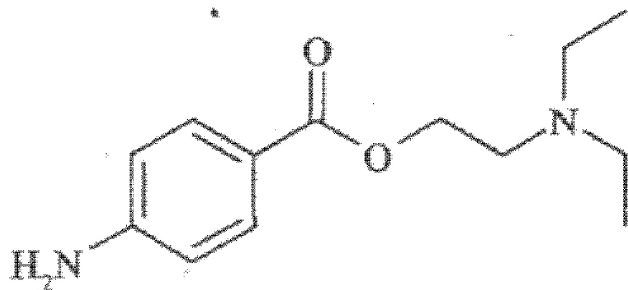
Organism	Number of described species
Insects	751,000
Other animals	281,000
Higher plants	248,400 ×
Algae	26,900
Protozoa	30,800
Fungi	69,000 ×
Bacteria	4800 ×

Farmaci di origine sintetica (1a)

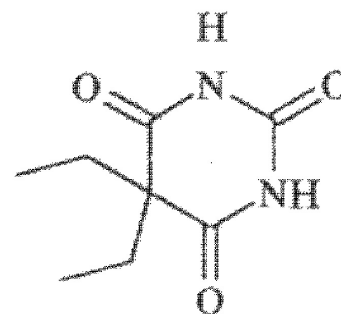
Accanto ai farmaci di origine naturale, a partire dalla fine del XIX secolo, cominciarono ad affermarsi, parallelamente allo sviluppo della chimica organica, farmaci di sintesi:

- Novocaina - antidolorifico locale
- Barbiturici - ipnotico-sedativi
- Salvarsan (1906) - antibatterico
- sulfamidici (1935) - antibatterici
- Clorochina (1943) - antimalarico
- Clorpromazina (1950) - antipsicotico
- Clordiazepossido (1959) - ansiolitico
- ac. Nalidissico(1961) - antibatterico

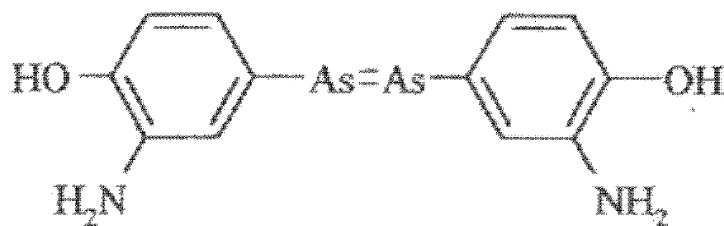
Farmaci di origine sintetica (1b)



Novocaina (1901)
anestetico locale



Veronal (1903)
barbiturico

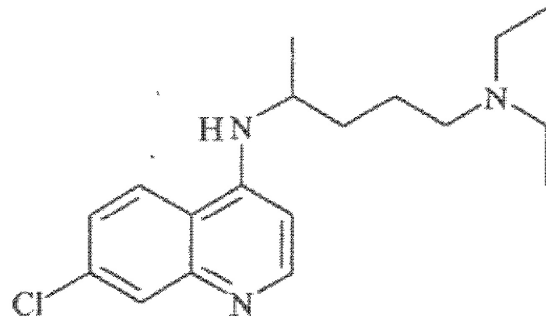


Salvarsan (1906)
arseniaceale antisifilitico

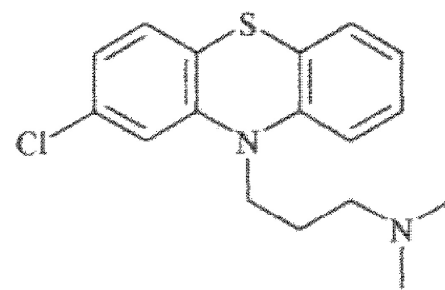


sulfamidici (1935)
antibatterici

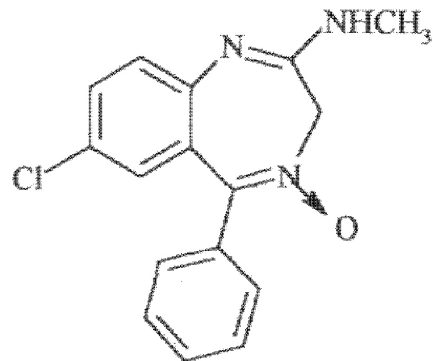
Farmaci di origine sintetica (1c)



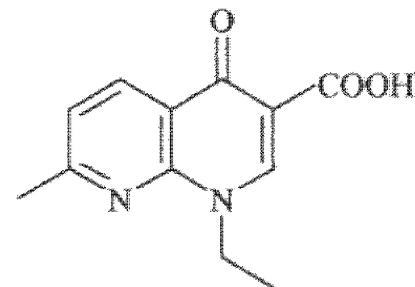
Cloroquina (1943)
antimalarico



Clorpromazina (1950)
antipsicotico



Clordiazepossido (1959)
ansiolitico

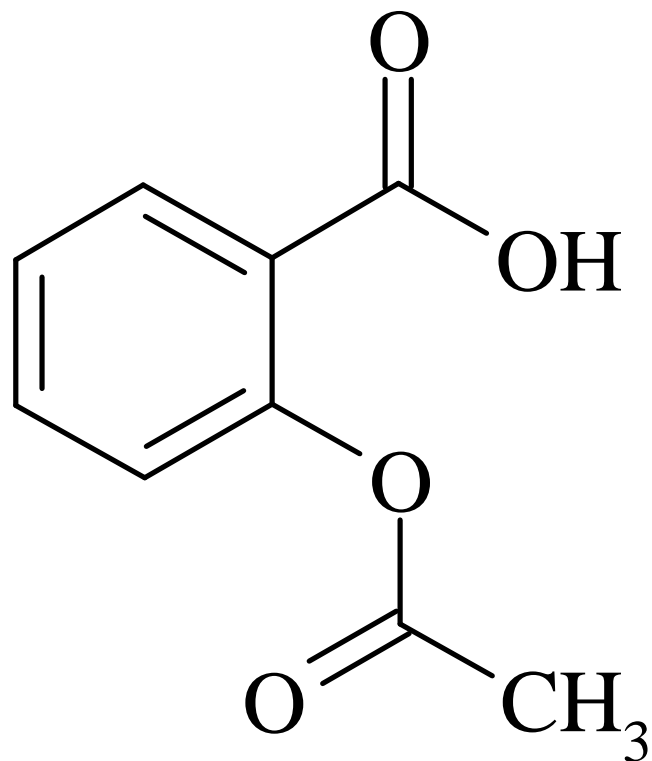


ac. Nalidissico (1961)
antibatterico

Farmaci di origine sintetica (2)

La sintesi organica, oltre che fornire farmaci completamente nuovi, è stata più spesso utilizzata per modificare composti d'origine naturale, tanto che le due strade di ottenimento dei farmaci (fonte naturale o sintetica) si sono frequentemente incrociate.

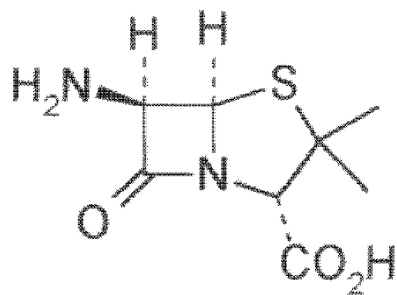
Un primo esempio di questo sinergismo tra composti di origine naturale e sintesi organica si ritrova nell'Aspirina: essa, introdotta in commercio nel 1899, rappresenta il primo farmaco semi-sintetico dove, mediante l'introduzione di un gruppo acetile, si ottiene un derivato privo dell'effetto collaterale (la nausea) presente nei salicilati



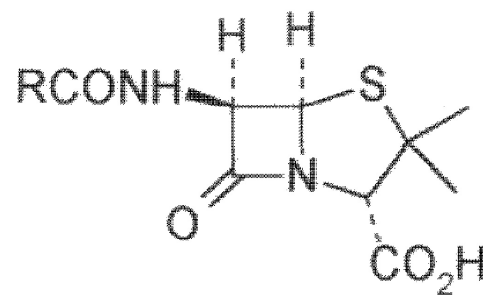
Farmaci di origine sintetica (3)

Gli esempi d'ottimizzazione di composti naturali mediante modifiche chimiche sono molto numerosi. Si riportano di seguito alcuni esempi.

Si calcola che siano stati preparati almeno 10.000 derivati semi-sintetici della penicillina a partire dal 6-APA.



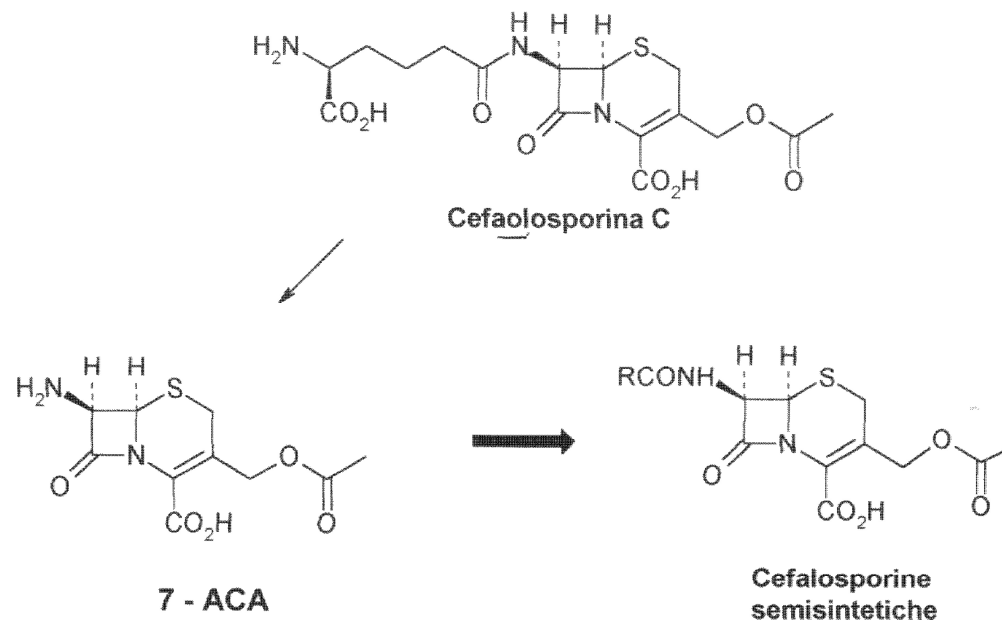
6 - APA



Penicilline semisintetiche

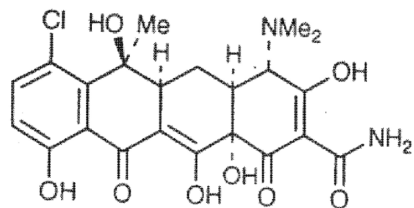
Farmaci di origine sintetica (4)

La cefalosporina C, prodotta dal fungo *Cephalosporium acremonium*, fu isolata nel 1948 da Brotzu in uno scarico fognario in Sardegna. Sebbene dotata di scarsa attività antibatterica, la cefalosporina C destò interesse in quanto resistente alle b-lattamasi allora note e fu quindi utilizzata come base per la sintesi di cefalosporine semisintetiche, mediante modifiche analoghe a quelle sperimentate nel campo delle penicilline, (ad esempio la Cefalexina fu la prima cefalosporina attiva per via orale).

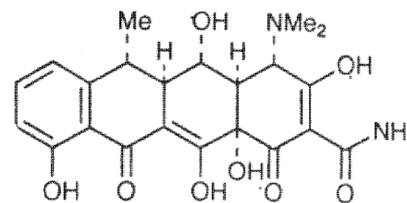


Farmaci di origine sintetica (5)

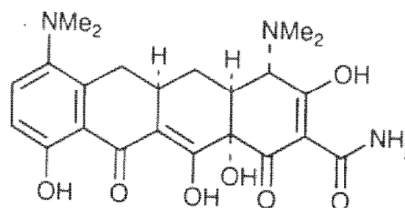
Le tetracicline prodotte da varie specie di *Streptomyces* non sono di per sé attive, mentre lo sono i derivati semisintetici aureomicina, minociclina e doxiciclina.



Aureomicina



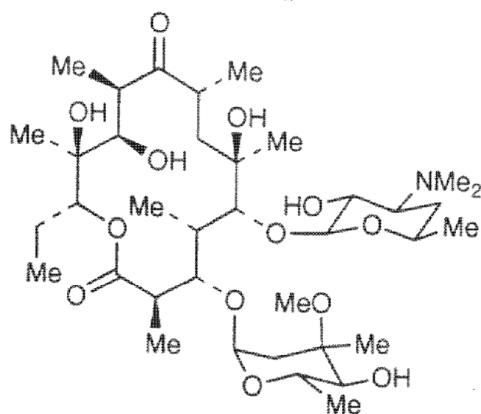
Dossiciclina



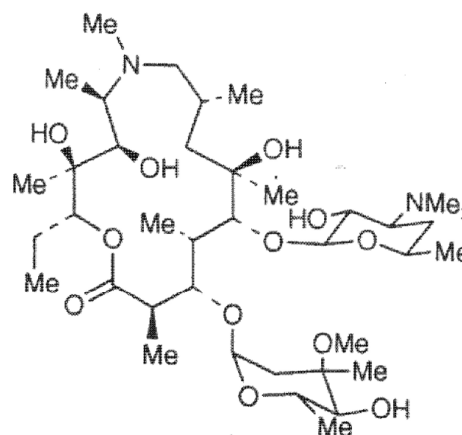
Minociclina

Farmaci di origine sintetica (7)

Sempre nell'ambito degli antibiotici, modifiche chimiche sono state apportate al nucleo dell'eritromicina (macrolide) consistenti in un allargamento di ciclo ed inserzione di un atomo d'azoto; la risultante molecola (Azitromicina) è dotata di una migliore stabilità in ambiente acido, una migliore penetrazione tissutale e di uno spettro d'azione ampliato e prolungato



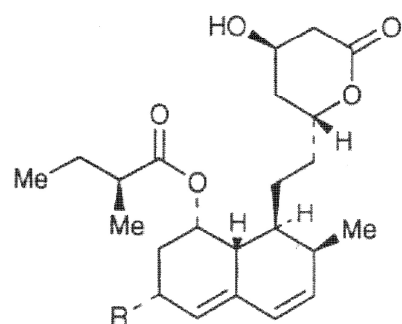
Eritromicina



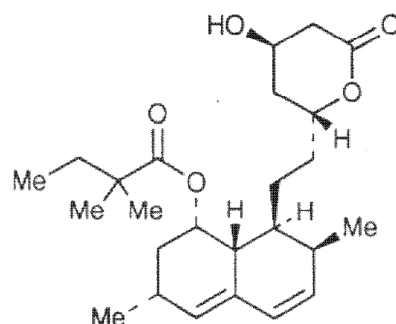
Azitromicina

Farmaci di origine sintetica (8)

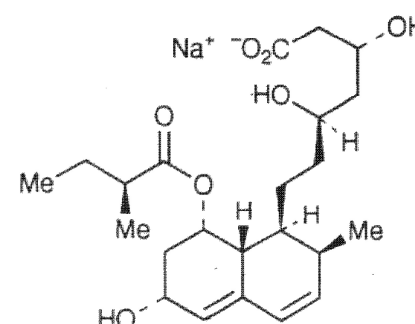
Passando ad un'altra categoria, i farmaci antiiperlipemici (azione ipocolesterolemica) di origine naturale hanno riscosso un grande successo, anche in termini di fatturato. La Mevastatina (Compactina) e la Lovastatina (Mevinolina) sono state ottenute, alla fine degli anni '70, dal *Penicillium brevicompactum* e dal *Aspergillus terreus*, rispettivamente. Essi hanno portato ai derivati semisintetici Simvastatina, Pravastatina ...



R = H, MEVASTATINA
R = Me, LOVASTATINA



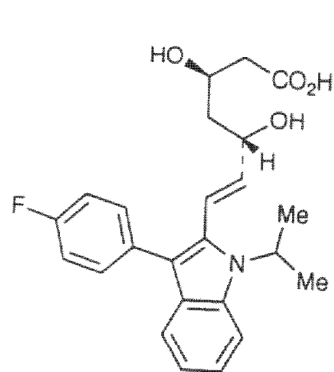
SIMVASTATINA



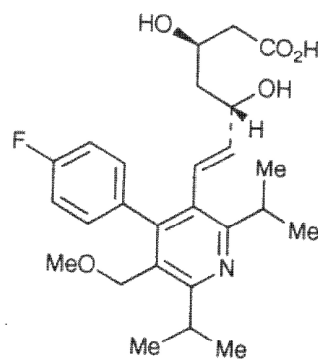
PRAVASTATINA

Farmaci di origine sintetica (9)

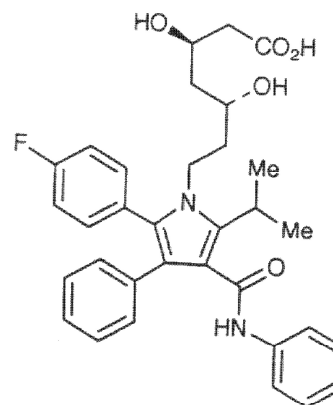
... e, più recentemente, ai derivati interamente sintetici Fluvastatina, Cerivastatina (Lipobay) e Atorvastatina (i primi due hanno la catena laterale diidrossieptenoica legata ad una struttura ciclica lipofila, mentre la terza è un derivato saturo dell'acido direttamente legato all'azoto di un anello pirrolico). I derivati manifestano un miglioramento dell'attività in termini di potenza (riduzione % di colesterolo) e selettività d'azione (nei confronti degli enzimi che sintetizzano lipidi).



FLUVASTATINA



CERIVASTATINA



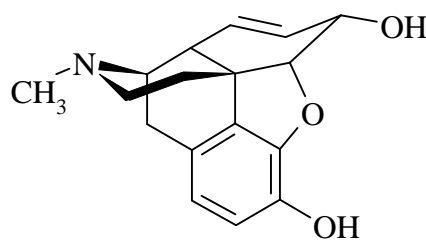
ATORVASTATINA

Farmaci di origine sintetica (10)

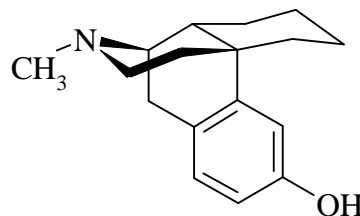
Come si può notare, in questa serie di farmaci abbiamo un progressivo allontanamento dalla struttura originaria dei composti naturali con modifiche sempre più marcate. In questo caso il composto naturale viene utilizzato non solo come farmaco vero e proprio, ma anche come un "lead compound" (composto-guida) che viene successivamente modificato sinteticamente allo scopo di migliorarne le caratteristiche (potenza, specificità d'azione, tossicità, biodisponibilità, caratteristiche farmacocinetiche). A volte le modifiche chimiche possono spingersi tanto avanti da arrivare ad un prodotto assai poco rassomigliante al suo progenitore

Farmaci di origine sintetica (11)

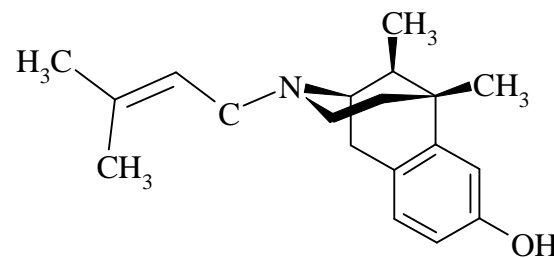
Esempi molto spettacolari in questo ambito sono il processo di semplificazione molecolare cui è stata sottoposta il sistema policiclico della Morfina ...



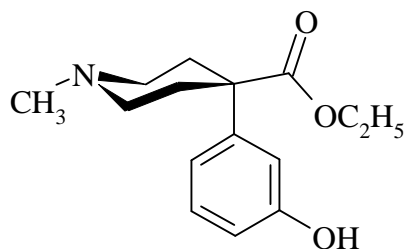
Morfina



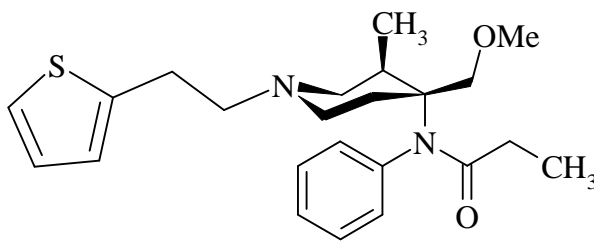
Levorfanolo



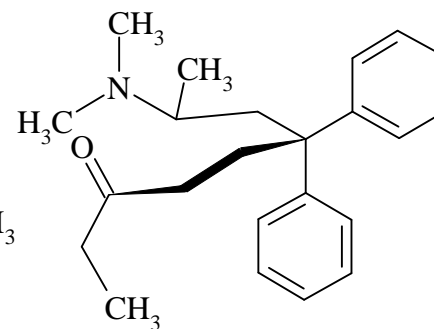
Pentazocina



Meperidina



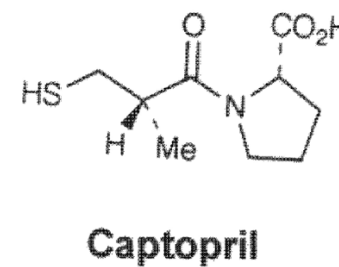
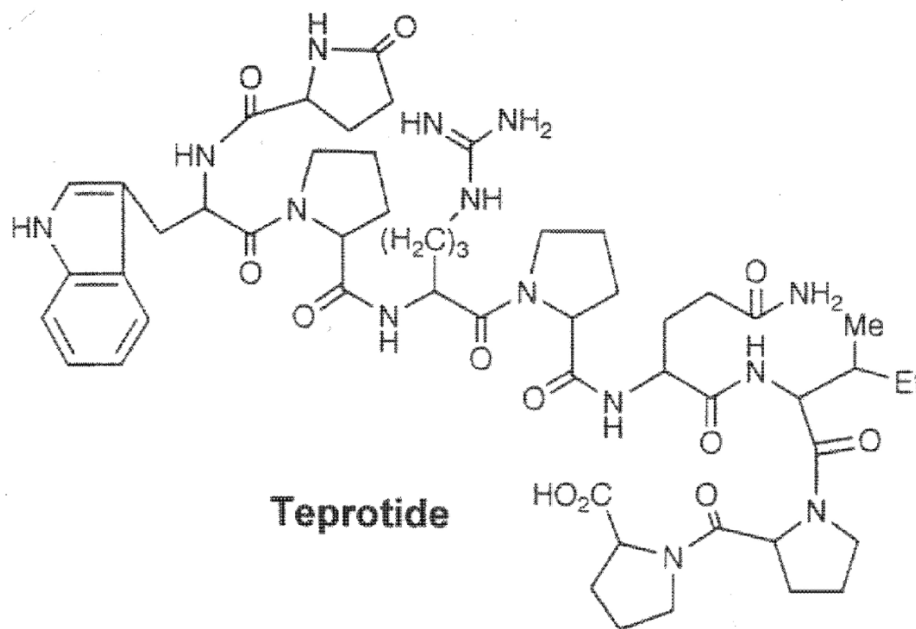
Sulfentanil



Metadone

Farmaci di origine sintetica (12)

... o la correlazione strutturale esistente tra la Teprotide, nonapeptide presente nel veleno della vipera *Bothrops jararaca* ed il Captopril, entrambi inibitori dell'ACE.

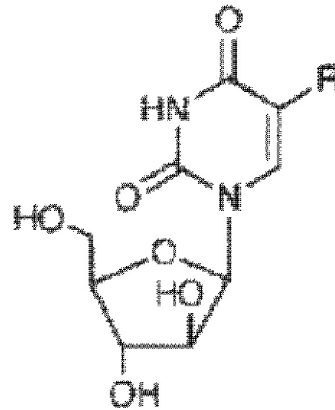


Farmaci di origine sintetica (13)

Nel 1965 Ferreira scopre che alcune frazioni provenienti dal veleno della vipera inibiscono la degradazione del nonapeptide Bradichinina. L'enzima che degrada questo peptide, una dipeptidil carbossipeptidasi, fu poi ritrovato avere anche una attività ACE ed infatti lo stesso enzima lavora su due differenti substrati. Il ruolo dell' ACE nella ipertensione fu chiarito da Ondetti, il quale dimostrò che il principio attivo presente nel veleno, il nonapeptide Teprotide; era un efficace inibitore dell'ACE e possedeva azione ipotensiva in test clinici, tuttavia essendo privo di attività per via orale, non era utilizzabile come farmaco. Avendo in seguito scoperto che l'ACE è un metallo-enzima, fu utilizzata come, surrogato una carbossipeptidasi simile (la carbossi peptidasi A; monopeptidil-carbossipeptidasi; CpdA). Sulla base di queste ricerche si arrivò al Captopril

Farmaci di origine sintetica (14)

Anche gli analoghi nucleosidici, che vengono utilizzati nelle terapie antivirali ed antitumorali, hanno un progenitore di origine naturale: tra il 1950 ed il 1956, Bergmann isolò da alcune spugne marine la Spongouridina e la Spongotimidina, dove per la prima volta veniva dimostrato che nucleosidi naturali potevano contenere zuccheri diversi dal ribosio o desossiribosio (arabinosio).



Farmaci di origine sintetica (15a)

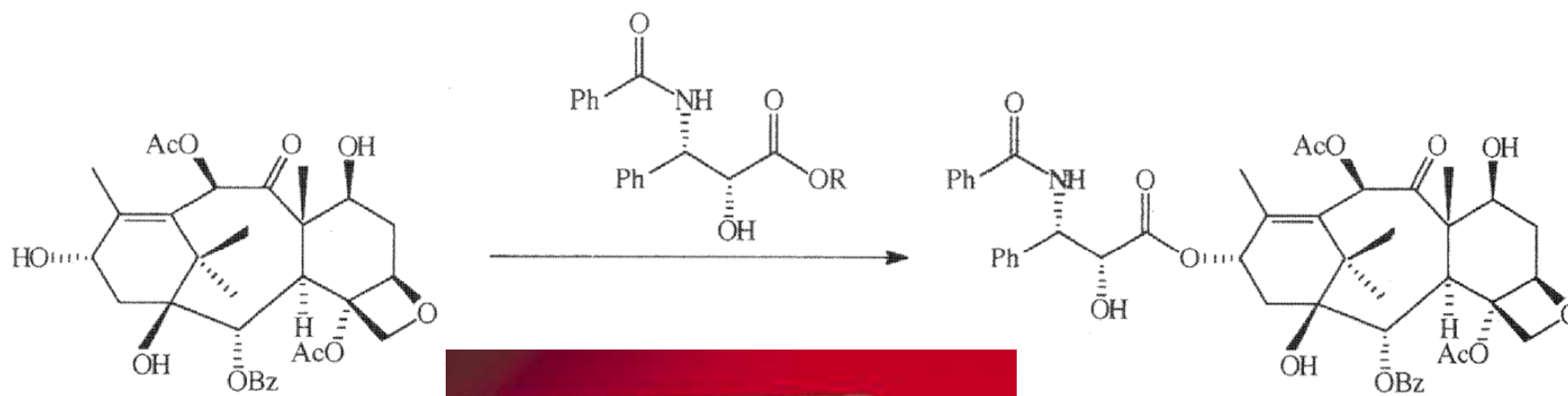
La sintesi organica può anche essere utilizzata per la preparazione di sostanze ottenute da fonti naturali.

La sintesi può essere:

- a) parziale
- b) totale

Farmaci di origine sintetica (15b)

Un esempio del primo tipo (sintesi parziale) è dato dall'ottenimento del Taxolo a partire dalla Baccatina III. Il tassolo, farmaco anticancro, è estratto dalla corteccia del tasso del pacifico (*Taxus brevifolia*).



Baccatina III



Tassolo

Farmaci di origine sintetica (16a)

L'albero cresce lentamente e raramente supera i 12 m di altezza ed i 60 cm di diametro; per ottenere 1 kg di taxolo (con il quale possono essere curati 500 pazienti - 2 gr per una cura) sono necessario 10 tonnellate di corteccia, ottenuti sacrificando circa 3000 alberi.

La Baccatina III è invece ottenuta mediante estrazione dagli aghi (fonte rinnovabile!) del *Taxus baccata*:

da 3 tonnellate di aghi => 1 kg di Tassolo.

Farmaci di origine sintetica (16b)

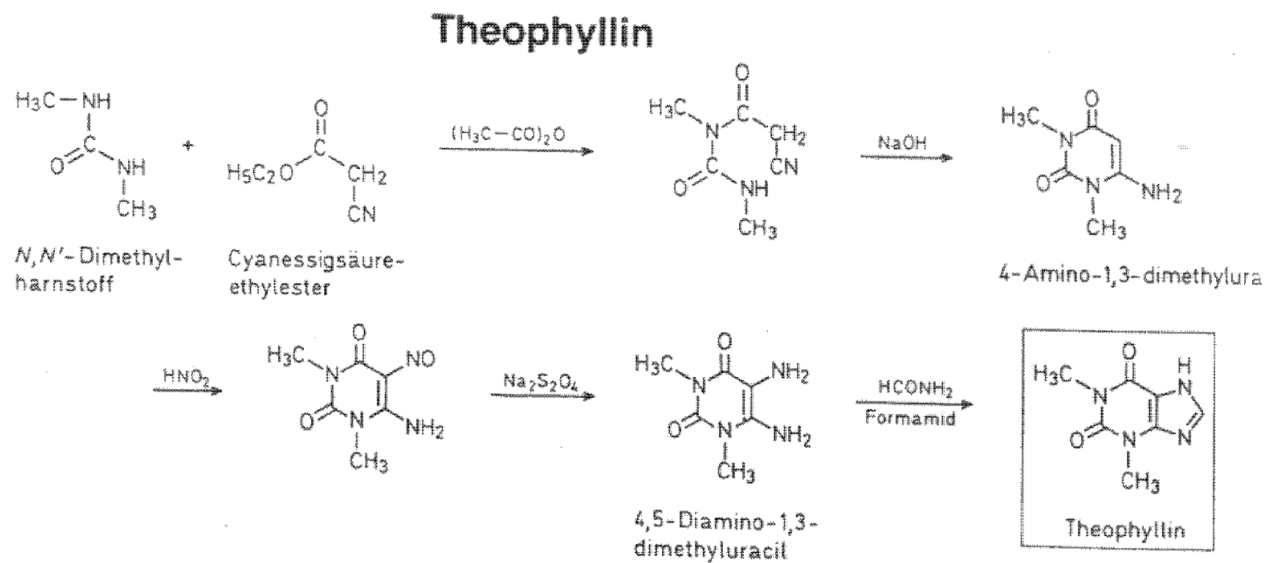


Taxus baccata

Tecniche per la separazione e purificazione
di miscele

Farmaci di origine sintetica (17a)

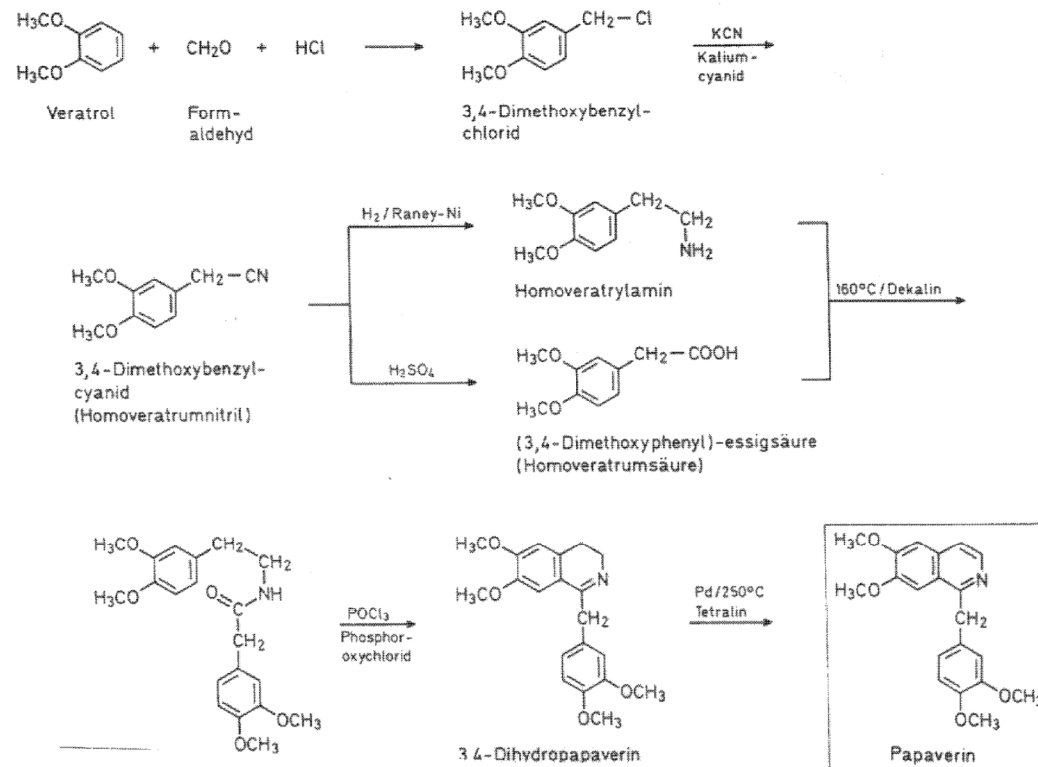
Esempi del secondo tipo (sintesi totale) sono molto numerosi e sono utilizzati soprattutto per ottenere le sostanze naturali dotate di una struttura relativamente semplice (alcaloidi xantینici, papaverina, efedrina etc.)



Farmaci di origine sintetica (17b)

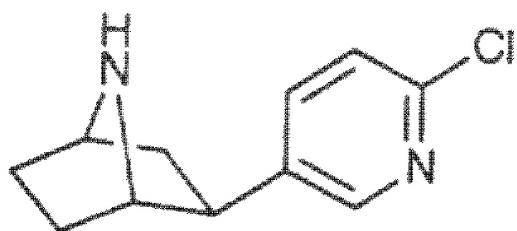
Papaverin

* isoquinoline, 6,7-dimethoxy-1-veratryl-

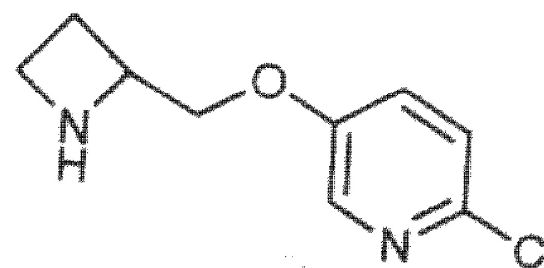


Farmaci di origine sintetica (18)

Un caso particolare è quello della Epibatidina. Nel 1974 fu isolato dalla pelle di una rana dell'Equador (*Epipedobates tricolor*) un alcaloide e se ne dimostrò la potente azione analgesica in particolari modelli sperimentali. Non si riuscì tuttavia a raccogliere altro materiale e, in mancanza della struttura del composto attivo, non si poté svolgere ulteriore lavoro. Con l'avvento di più moderne tecniche NMR, verso la fine degli anni '80, fu possibile utilizzare i circa 750 microgrammi di sostanza rimasti dell'estratto originale per la sua determinazione strutturale, che fu dimostrata essere una cloronicotina denominata epibatidina. Tale molecola fu successivamente sintetizzata e si dimostrò un eccellente inibitore dei recettori nicotinici sia a livello neuronale che nella placca neuromuscolare. Da questa molecola è stato derivato l'ABT 594, attualmente in fase avanzato di studi preclinici, [prima della Fase I].



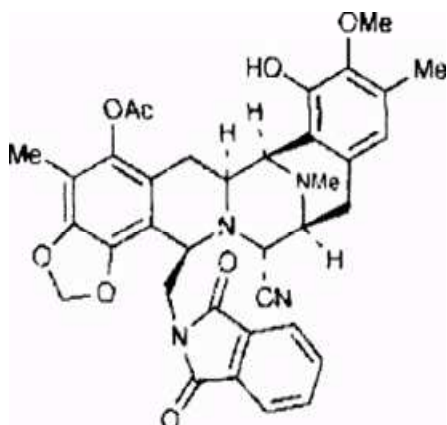
Epibatidina



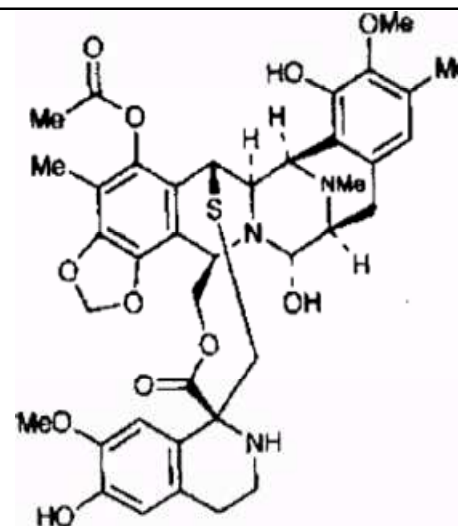
ABT 594

Farmaci di origine sintetica (19)

La sintesi organica può essere indispensabile quando il materiale attivo d'origine naturale è presente in piccole quantità. Un altro esempio è costituito dalla Ecteinasclidina 743 (Et743), un potente agente antitumorale (attualmente in Fase II/III) isolato da un organismo marino Ecteinasclidea turbinata (tunicato).



Ecteinasclidina (Et 743)



Ftalascidina

Farmaci di origine sintetica (20)

A causa dei problemi inerenti all'approvvigionamento dell'Et743 (bassa concentrazione nel tunicato) nel 1996 Corey sviluppò una sintesi totale di tale complessa molecola. Non solo il metodo sintetico ha permesso di ottenere l'Et743 in buone rese, ma ha permesso di testare una serie di intermedi semplificati ottenuti lungo la via sintetica. Tra questi, il più promettente è la Ftalascidina, avente una attività antitumorale comparabile con quella dell'Et.743.

Enantioselective Total Synthesis of Ecteinasцин 743

E. J. Corey,* David Y. Gin, and Robert S. Kania

Department of Chemistry, Harvard University
Cambridge, Massachusetts 02138

Received July 18, 1996

Described herein is the first total synthesis of ecteinasцин 743 (**1**),¹ an exceedingly potent and rare marine-derived antitumor agent which is slated for clinical trials when adequate quantities become available.^{2,3} The synthesis is enantio- and stereocontrolled, convergent and short (Scheme 1).

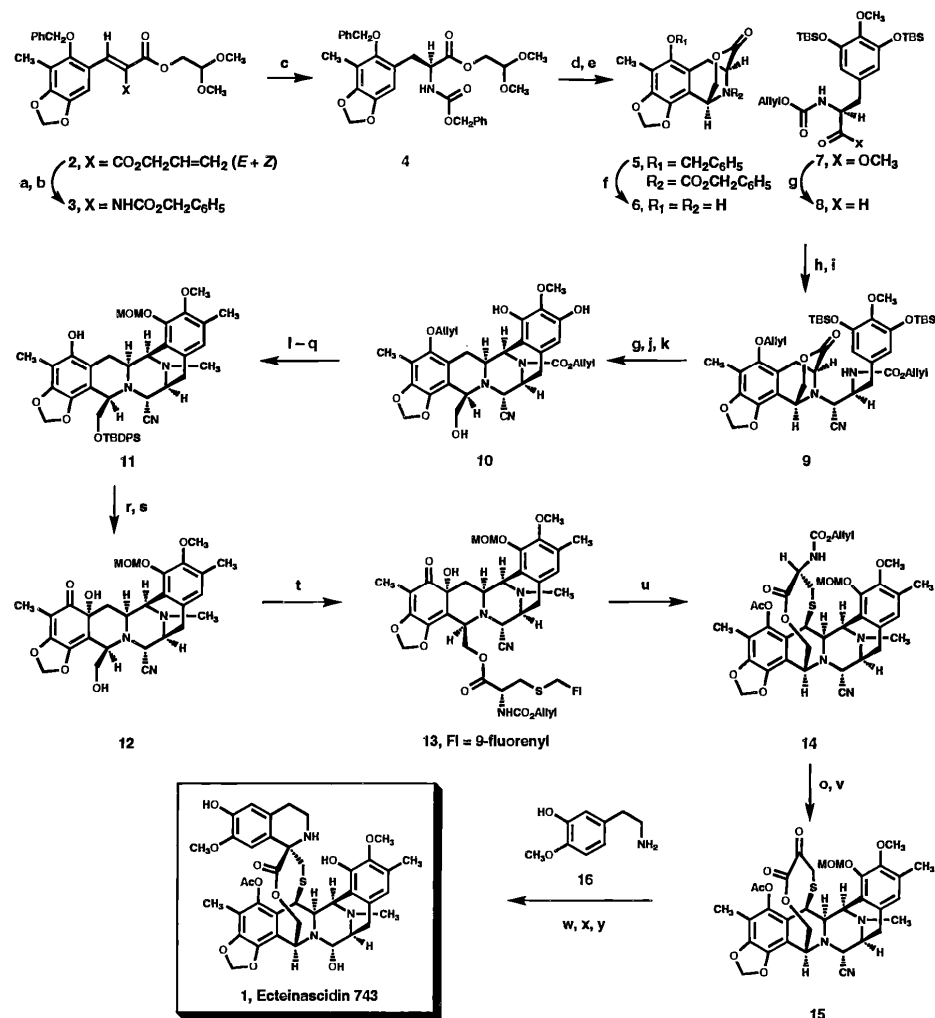
The α,β -unsaturated malonic ester **2**, prepared as a mixture of *E* and *Z* isomers from 2-(benzyloxy)-3-methyl-4,5-(methylenedioxy)benzaldehyde^{4a} and allyl 2,2-dimethoxyethyl malonate^{4b} (2 equiv of piperidine and 4 equiv of acetic acid in C₆H₆ or C₇H₈ at 23 °C for 18 h; 99%), was subjected to selective allyl ester cleavage (Et₃N–HCOOH, catalytic Pd(PPh₃)₄, 23 °C, 4 h; 94% yield), Curtius rearrangement (1.2 equiv of (PhO)₂P(O)N₃, 4 equiv of Et₃N, in C₇H₈ containing 4 Å molecular sieves at 70 °C for 2 h), and reaction of the intermediate isocyanate with benzyl alcohol at 23 °C for 1 h to form **3** stereospecifically (93% yield).⁵ Hydrogenation of **3** at 3 atm with Rh[(COD)-(R,R)-DIPAMP]⁺BF₄[–] as catalyst at 23 °C for 16 h afforded **4** in 97% yield and 96% ee.⁶ Acetal cleavage of **4** (10 equiv BF₃·Et₂O and 10 equiv of H₂O in CH₂Cl₂ at 0 °C for 10 min), isolation, and exposure of the resulting aldehyde to BF₃·Et₂O (17 equiv) and 4 Å molecular sieves in CH₂Cl₂ at 23 °C for 18 h gave the bridged lactone **5** in 73% yield.⁷ Hydrogenolysis of **5** (1 atm H₂, 10% Pd/C, EtOAc, 23 °C, 6 h) produced the free amino phenol **6** in 100% yield. The protected α -amino ester **7** was synthesized by an analogous route, starting with 3,5-bis-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-methoxybenzaldehyde and methyl hydrogen malonate, and then reduced (2 equiv of diisobu-

tylaluminum hydride in CH₂Cl₂ at –78 °C for 1 h) to give the chiral aldehyde **8** (>90% yield).

The next stage of the synthesis, which involved the combination of the building blocks **6** and **8** and subsequent elaboration to construct the key monobridged pentacyclic intermediate **10**, commenced with the reaction of **6** and **8** in HOAc containing 25 equiv of KCN at 23 °C for 18 h to give a coupled phenolic α -amino nitrile (61%) and subsequent *O*-allylation to give allyl ether **9** in 87% yield (2 equiv of Cs₂CO₃ and 5 equiv of allyl bromide in DMF at 23 °C for 1 h). Treatment of **9** with 1.2 equiv of diisobutylaluminum hydride in toluene at –78 °C for 5 h effected the selective conversion of the lactone function to a lactol which was desilylated by exposure to excess KF·2H₂O in CH₃OH at 23 °C for 20 min and cyclized to pentacycle **10** by internal Mannich bisannulation with 20 equiv of CH₃SO₃H in CH₂Cl₂ in the presence of 3 Å molecular sieves at 23 °C for 5 h (55% overall from **9**). Selective trifluoromethanesulfonation of the least hindered phenolic hydroxyl (5 equiv of Tf₂NPh, Et₃N, 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) in CH₂Cl₂ at 23 °C for 6 h; 72% yield) was followed by (1) selective silylation of the primary hydroxyl (excess *tert*-butyldiphenylsilyl chloride–DMAP in CH₂Cl₂ at 23 °C for 13 h; 89%), (2) protection of the remaining phenolic group as the methoxymethyl ether (MeOCH₂Br and *i*-Pr₂NEt in CH₂Cl₂ at 23 °C for 20 min; 92%), (3) double deallylation (Bu₃SnH, catalytic Cl₂Pd(PPh₃)₂, excess HOAc in CH₂Cl₂ at 23 °C for 15 min; 100%), (4) reductive *N*-methylation (excess Formalin, NaBH₃CN, HOAc in CH₃CN at 23 °C for 30 min; 95%), and (5) replacement of CF₃SO₃ by CH₃ (excess Me₄Sn, Cl₂Pd(PPh₃)₂, LiCl, DMF, 80 °C, 2 h) to give **11** in 83% yield. Oxidation of the phenol **11** with 1.1 equiv of (PhSeO)₂O in CH₂Cl₂ at 23 °C for 15 min effected position-selective angular hydroxylation to yield after desilylation (2 equiv of Bu₄NF in THF at 23 °C for 10 min) the dihydroxy dienone **12** (75% from **11**).

The last three rings of ecteinasцин 743, the 10-membered lactone bridge and the spiro tetrahydroisoquinoline subunit, were then added in the final stage of the synthesis of **1** by a novel sequence of reactions. The primary hydroxyl function of **12** was esterified with (*S*)-*N*-((allyloxy)carbonyl)-*S*-(9-fluorenylmethyl)cysteine using 5 equiv of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride and 5 equiv of DMAP in

(1) The pioneering research in this area is due to Prof. Kenneth L. Rinehart and his group; see: (a) Rinehart, K. L.; Shield, L. S. In *Topics in Pharmaceutical Sciences*; Breimer, D. D., Crommelin, D. J. A., Midha, K.

Scheme 1^a

^a Reagents: (a) Et₃N-HCO₂H, Pd(PPh₃)₄; (b) (PhO)₂P(O)N₃, Et₃N, 4 Å molecular sieves; 70 °C, BnOH; (c) Rh[(COD)]-(R,R)-DiPAMP]⁺BF₄⁻, 3 atm of H₂; (d) BF₃·OEt₂, H₂O; (e) BF₃·OEt₂, 4 Å molecular sieves; (f) 10% Pd/C, H₂; (g) DIBAL, -78 °C; (h) HOAc, KCN; (i) allyl bromide, Cs₂CO₃; (j) KF·2H₂O; (k) CH₃SO₃H, 3 Å molecular sieves; (l) Tf₂NPh, Et₃N, DMAP; (m) TBDPSCI, DMAP; (n) MOMBr, *i*-Pr₂NEt; (o) PdCl₂(PPh₃)₂, Bu₃SnH, HOAc; (p) CH₂O, NaBH₃CN, HOAc; (q) PdCl₂(PPh₃)₂, SnMe₄, LiCl, 80 °C; (r) (PhSeO)₂O; (s) TBAF; (t) Alloc-Cys(CH₂Fl)-OH, EDC·HCl, DMAP; (u) DMSO, Tf₂O, -40 °C; *i*-Pr₂NEt, 0 °C; *t*-BuOH, 0 °C; (Me₂N)₂C=N-*t*-Bu, 23 °C; Ac₂O, 23 °C; (v) [N-methylpyridinium-4-carboxaldehyde]⁺I⁻, DBU, (CO₂H)₂; (w) 16, silica gel; (x) CF₃CO₂H, H₂O; (y) AgNO₃, H₂O.

Previsioni circa i 25 farmaci più venduti nel 2002

Principio Attivo	Produzione	Specialità	Indicazione	Milioni di \$
1) Atorvastatina	Naturale	Lipitor	Iperlipemia	5.696
2) Simvastatina	Naturale	Zocor	Iperlipemia	5.325
3) Loratadina	Sintesi	Claritin	Rinite	4.155
4) Amlodipina	Sintesi	Norvasc	Ipertensione	4.077
5) Omeprazolo	Sintesi	Losec	Ulcera	3.629
6) Sildenafil	Sintesi	Viagra	Disfunz. erett.	3.498
7) Fluoxetina	Sintesi	Prozac	Depressione	3.486
8) Pravastatina	Naturale	Pravachol	Iperlipemia	3.279
9) Lansoprazolo	Sintesi	Prevacid	Ulcera	2.849
10) Olanzapina	Sintesi	Zyprexa	Schizofrenia	2.732
11) Paroxetina	Sintesi	Seroxat/Paxil	Depressione	2.602
12) Paclitaxel	Naturale	Taxol	Neoplasie	2.537
13) Sertralina	Sintesi	Zoloft	Depressione	2.457
14) Celecoxib	Sintesi	Celebrex	Infiammazione	2.383
15) Estrogeni	Sintesi	Premarin	Deficit estrog.	2.354
16) Losartan	Sintesi	Cozaar	Ipertensione	1.947
17) Eritropoietina	Bioteχνologie	Epogen	Anemia	1.929
18) Alendronato	Sintesi	Fosamax	Osteoporosi	1.886
19) Interferon α -2b	Bioteχνologie	Intron A Rebetron	Infez.virali, Neoplasie	1.780
20) Rofecoxib	Sintesi	Vioxx	Infiammazione	1.843
21) Epoetina	Bioteχνologie	Procrit	Anemia	1.870
22) Raloxifene	Sintesi	Evista	Osteoporosi	1.758
23) Fluticasone	Sintesi	Flixotide	Asma	1.754
24) Pravastatina	Naturale	Mevalotin	Iperlipemia	1.672
25) Azitromicina	Naturale	Zithromax	Infez. Batter.	1.614

Tabella 1 - I gruppi terapeutici più venduti

Gruppo terapeutico	% su tot delle vendite	Crescita rispetto al 2002
Ipolipemizzanti	6%	+14%
Antiulcera	5%	+9%
Antidepressivi	4%	+10%
FANS	3%	+6%
Antipsicotici	3%	+20%
Calcio antagonisti	2%	+2%
Epoetine	2%	+16%
Antiepilettici	2%	+22%
Ipoglicemizzanti orali	2%	+10%
Cefalosporine	2%	+3%
Totale primi 10 ATC	30%	+11%

Tabella 2 - I principi attivi più venduti

Principi attivi	% su tot delle vendite	crescita rispetto al 2002
Atorvastatina	2%	+14%
Simvastatina	1%	-4%
Olanzapina	1%	+13%
Amlodipina	1%	+7%
Epoetina alfa	1%	+13%
Lansoprazolo	1%	0%
Esomeprazolo	1%	+62%
Clopidogrel	1%	+40%
Salmeterolo/fluticasone	1%	+40%
Sertralina	1%	+11%
Totale primi 10 ATC	10%	+14%

Farmaci di origine naturale e sintetica

I 10 farmaci più venduti in Italia nel 2001: Dati forniti dall'agenzia AMS Health, Istituto Specializzato nella Rilevazione delle Vendite Farmaceutiche in Italia.

	UNITA' ANNO 12/2001 (Valori assoluti)	LIT ANNO 12/01 (milioni)	EURO ANNO 12/01 (migliaia)
HYDROCHLOROTHIAZIDE	51.948.536	746.464	385.516
OMEPRAZOLE	14.384.530	493.657	254.952
ENALAPRIL	27.580.425	389.696	201.261
FLUTICASONE	5.390.284	330.486	170.682
AMLODIPINE	15.122.477	313.230	161.770
AMOXICILLIN	22.013.219	279.629	144.416
SIMVASTATIN	14.303.246	278.819	143.998
SALMETEROL	3.596.272	267.683	138.247
ETHINYLESTRADIOL	30.237.831	256.667	132.558
NIMESULIDE	25.581.346	254.144	131.254

Rapporto OsMed2004

(Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali)

I Rapporti nazionali OsMed, annuali e periodici, rendono disponibili in maniera continuativa i dati sull'uso dei farmaci in Italia nella popolazione generale, descritti in termini di spesa, volumi e tipologia. Le analisi in essi contenute offrono anche spunti per correlare la prevalenza delle patologie nel territorio con il corrispondente utilizzo dei farmaci, e propongono l'interpretazione dei principali fattori che influenzano la variabilità nella prescrizione. In questo modo si può non solo documentare ciò che è accaduto in tempi relativamente brevi, ma anche valutare gli effetti degli interventi che il mercato, le normative o la cultura del farmaco sviluppano nel tempo. Il principale obiettivo dell'OsMed, a partire dalla sua costituzione avvenuta nel 1998, è stato quello di produrre analisi periodiche e sistematiche sull'uso dei farmaci in Italia; le analisi sono realizzate grazie al contributo multidisciplinare di un gruppo di lavoro nel quale sono presenti clinici, farmacologi, epidemiologi, statistici, economisti ed informatici

Rapporto OsMed2004 (Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali)

L'analisi delle sostanze più prescritte mette in luce che l'acido acetilsalicilico utilizzato come antiaggregante piastrinico si conferma la sostanza a maggior utilizzo in termini di dosi, con 29 DDD (Dose Definita Die) ogni mille abitanti. Anche l'amlodipina, il ramipril e la nitroglicerina, sostanze indicate nella terapia antiipertensiva, fanno registrare consumi superiori alle 20 DDD ogni mille abitanti. I farmaci del sistema cardiovascolare coprono da soli circa la metà delle dosi prescritte, con un aumento di oltre il 10% rispetto al 2003 e del 140% rispetto al 2000. I farmaci del sistema gastrointestinale si trovano al secondo posto in termini di consumi e rappresentano oltre l'11% delle dosi. Rispetto al 2003 sono aumentati i farmaci per l'apparato respiratorio e quelli per il sistema nervoso centrale. Tra le categorie terapeutiche le statine e gli omega 3, indicati nella terapia ipocolesterolemizzante, fanno registrare importanti aumenti sia in termini di spesa che di dosi, aumenta anche la prescrizione dei farmaci per la prevenzione dell'osteoporosi (bifosfonati) e degli analgesici oppiacei utilizzati nella terapia del dolore.