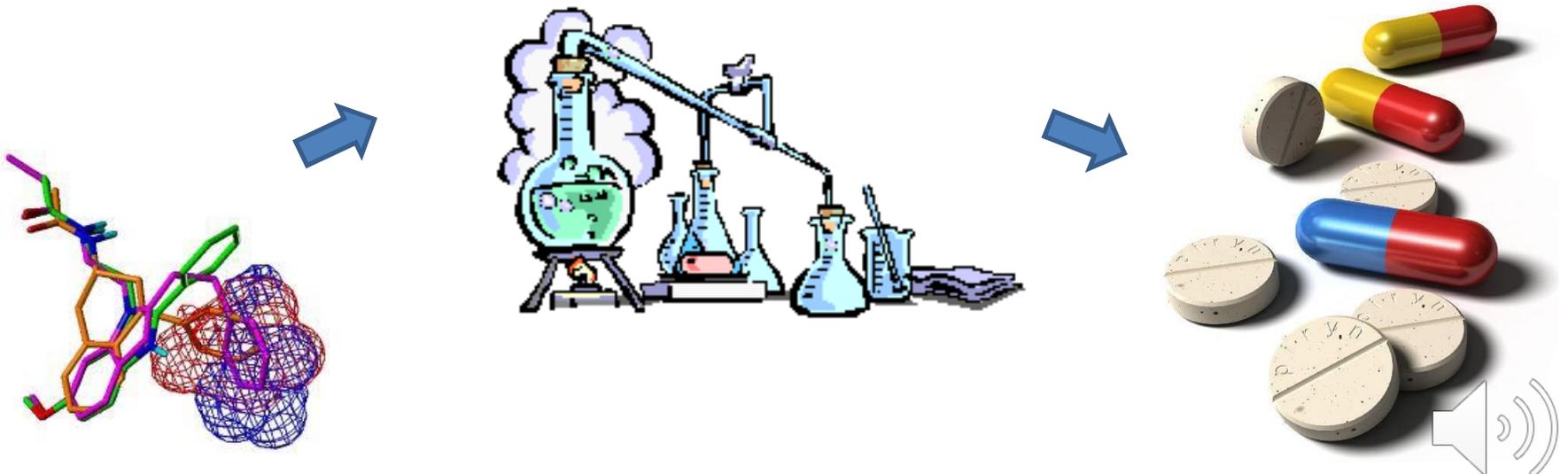


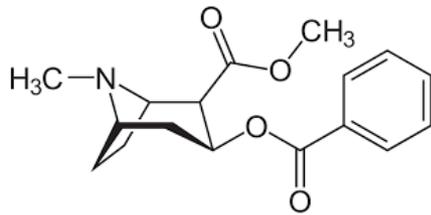
Ricerca e sviluppo del farmaco e aspetti regolatori



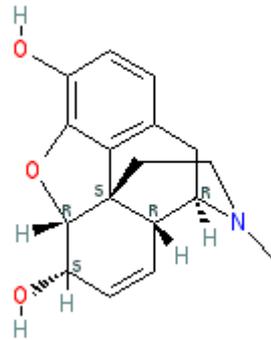
Origine dei nuovi farmaci

Il processo che porta alla nascita di un nuovo farmaco è complesso e articolato, richiede molto tempo e notevoli investimenti economici.

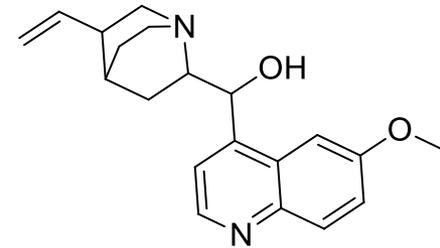
In passato:



Cocaina



Morfina



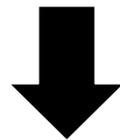
Chinina

Oggi:

- Prova e sbaglia
- Relazioni struttura-attività (SAR)
- Chimica farmaceutica

Origine dei nuovi farmaci

- ✓ Scegliere la malattia da trattare!
- ✓ Scegliere il bersaglio molecolare (target)
- ✓ Identificare il saggio biologico opportuno
- ✓ Identificazione del prototipo
- ✓ Isolare e purificare il prototipo
- ✓ Determinare la struttura del prototipo



Lead compound

Origine dei nuovi farmaci

Scegliere la malattia da trattare!

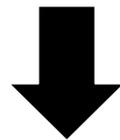
Malattie maggiormente studiate: Eemicrania, depressione, ulcera, obesità, influenza, cancro, disturbi cardiovascolari.

Scarsa attenzione viene dedicata alle malattie tropicali del terzo mondo.

La scelta della patologia è generalmente un problema di marketing e gli aspetti scientifici diventano importanti solo in una fase successiva.

Origine dei nuovi farmaci

- ✓ Scegliere la malattia da trattare!
- ✓ Scegliere il bersaglio molecolare (target)
- ✓ Identificare il saggio biologico opportuno
- ✓ Identificazione del prototipo
- ✓ Isolare e purificare il prototipo
- ✓ Determinare la struttura del prototipo



Lead compound

Origine dei nuovi farmaci

- ✓ Scelta del bersaglio (target).

Identificazione del bersaglio: ad esempio recettore, enzima o acido nucleico.

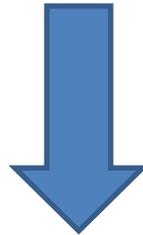


Agonisti ed antagonisti
Inibitori

Origine dei nuovi farmaci

✓ Interazioni farmaco-recettore.

Definiamo «recettore» ovvero qualunque molecola biologica con cui il farmaco interagisce. Tale interazione è responsabile dell'effetto finale (farmacologico) del farmaco.



Farmacodinamica

Origine dei nuovi farmaci

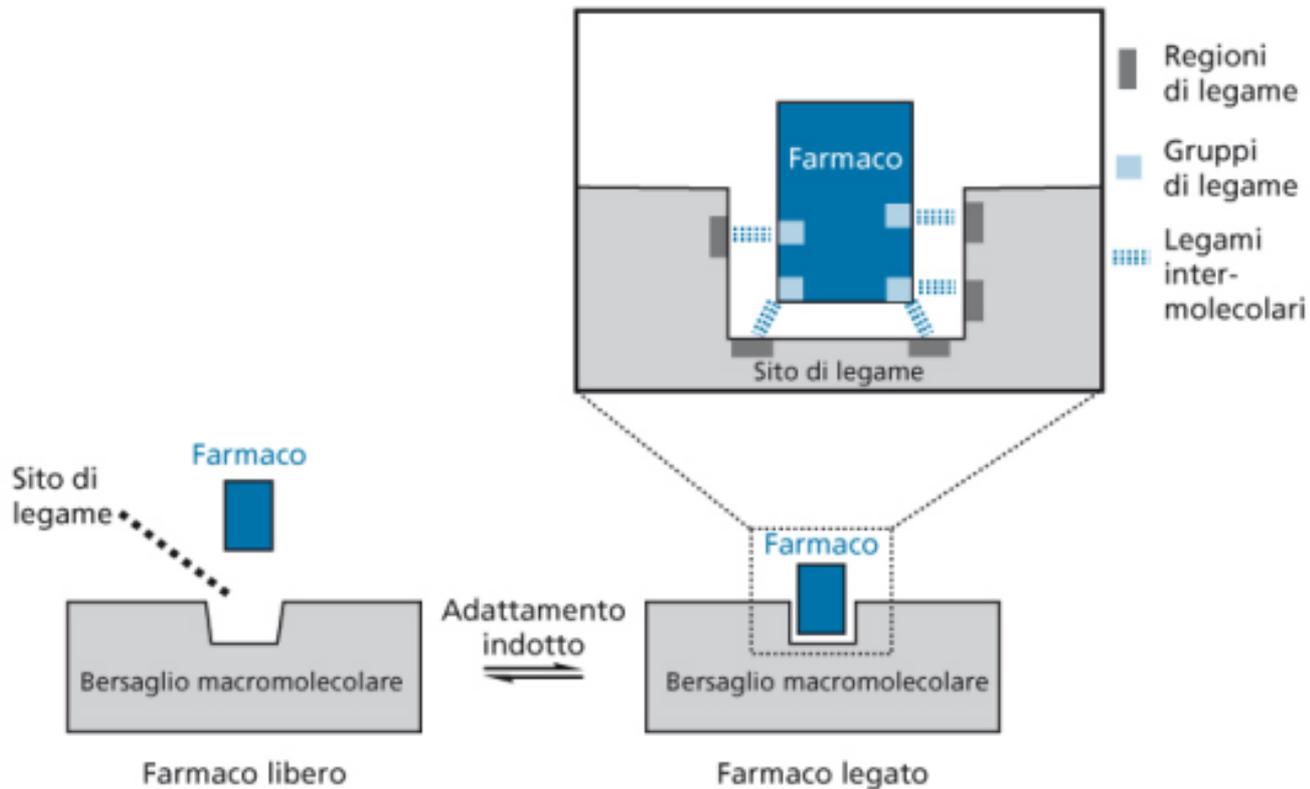
✓ Farmacodinamica

Processo d'interazione del farmaco con il suo sito d'azione all'interno dell'organismo, cui segue una determinata risposta biologica. Studia gli effetti biochimici e funzionali del farmaco e il suo meccanismo d'azione, proponendosi di:

- Identificare i siti di legame di un farmaco sul recettore
- Identificare le interazioni fisiche e/o chimiche tra farmaco e recettore,
- Caratterizzare la sequenza completa del processo di interazione farmaco-effetto.

Origine dei nuovi farmaci

✓ Farmacodinamica



Origine dei nuovi farmaci

✓ Farmacodinamica



Le macromolecole biologiche bersaglio dei farmaci sono principalmente proteine, di cinque tipi:

- Recettori classici di sostanze endogene
- Canali ionici
- Enzimi
- Trasportatori
- Proteine strutturali

Origine dei nuovi farmaci

✓ Interazione farmaco-recettore.

Generalmente si tratta di un'interazione reversibile e stechiometrica di una molecola di farmaco con una molecola di recettore. Il legame fra farmaco e recettore avviene normalmente in una piccola e specifica zona della macromolecola, chiamato sito di legame.

I legami intermolecolari possibili:

- Legami covalenti
- Non covalenti: ione-ione, ione-dipolo, dipolo-dipolo, idrogeno, dipolo-dipolo indotto, dipolo indotto-dipolo indotto (forze di van der Waals) ecc.

Origine dei nuovi farmaci

✓ Interazione farmaco-recettore.

- Legame covalente.

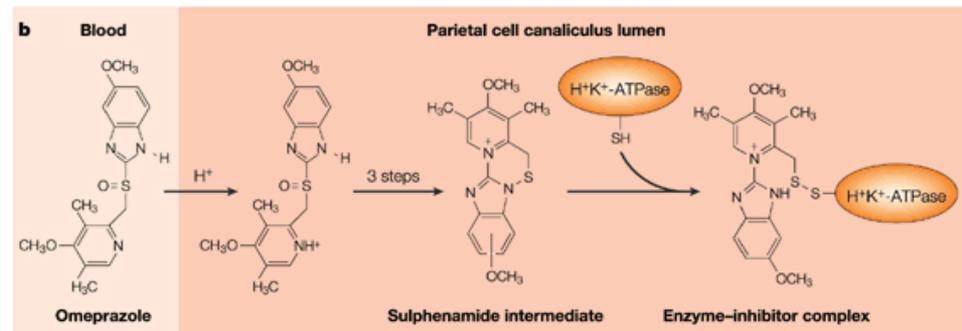
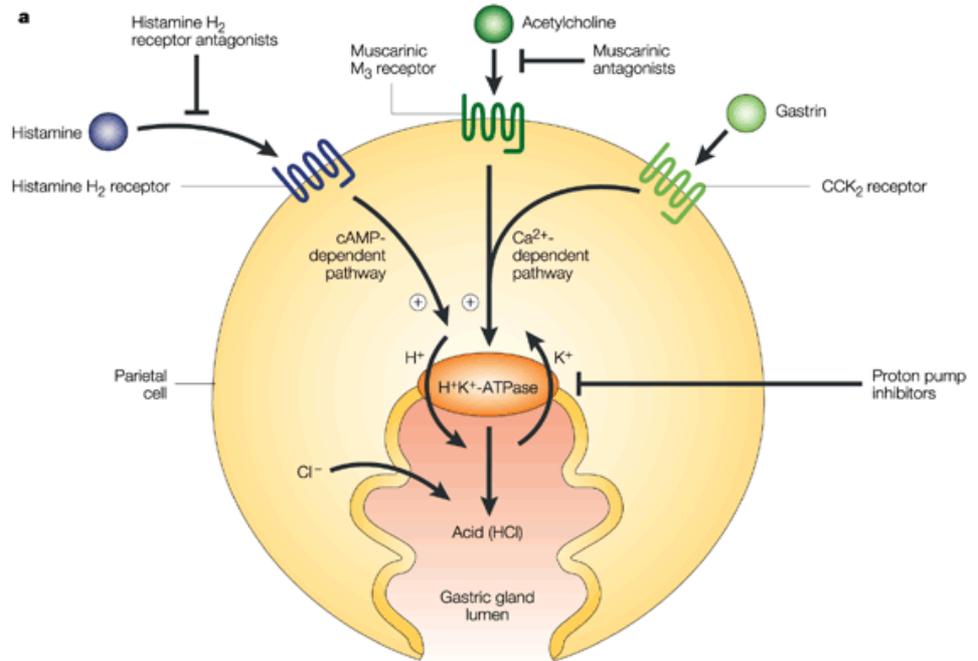
Deriva dalla compartecipazione di elettroni tra due atomi e si realizza attraverso la sovrapposizione di orbitali atomici ed è il tipo di legame più forte che si può instaurare tra un farmaco e un recettore. La formazione di questi legami irreversibili comporta quindi modificazioni permanenti nella macromolecola bersaglio, effetto non sempre auspicabile.

Origine dei nuovi farmaci

✓ Interazione farmaco-recettore.

- Legame covalente.

Esempi: inibitori della pompa protonica (PPI)

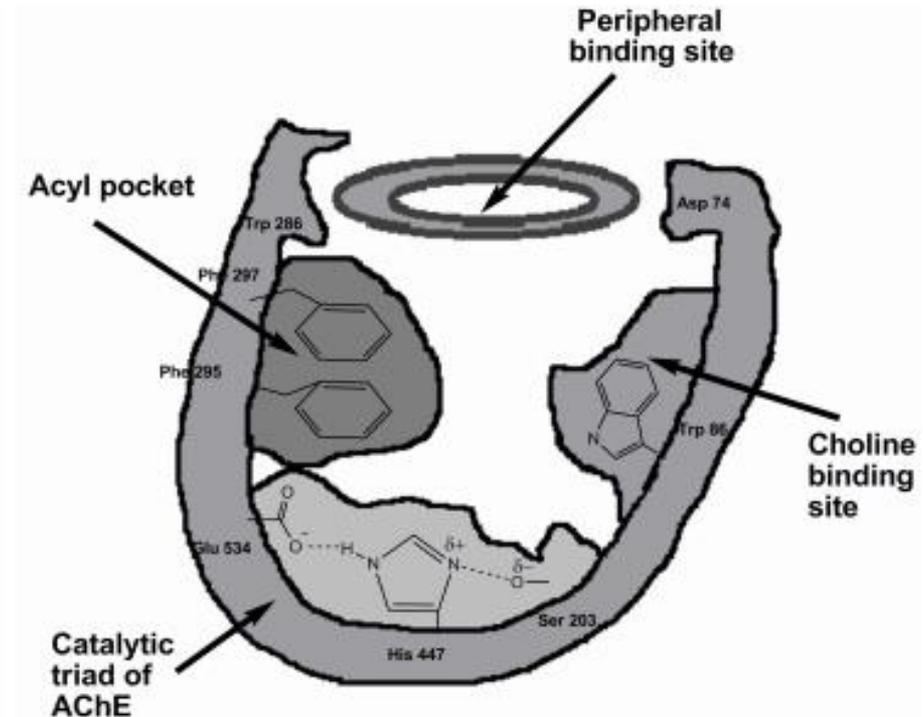
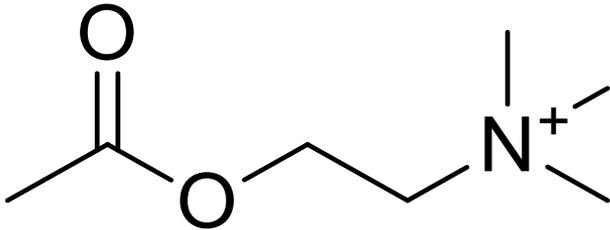


Origine dei nuovi farmaci

✓ Interazione farmaco-recettore.

- Legame covalente.

Esempi: inibitori irreversibile dell'acetilcolinesterasi (composti organo fosforici)

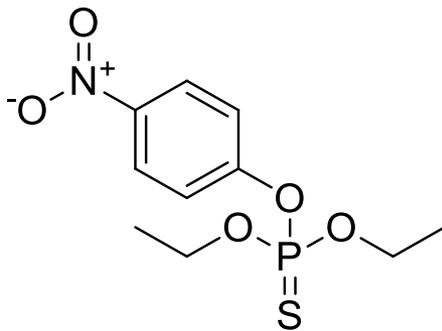


Origine dei nuovi farmaci

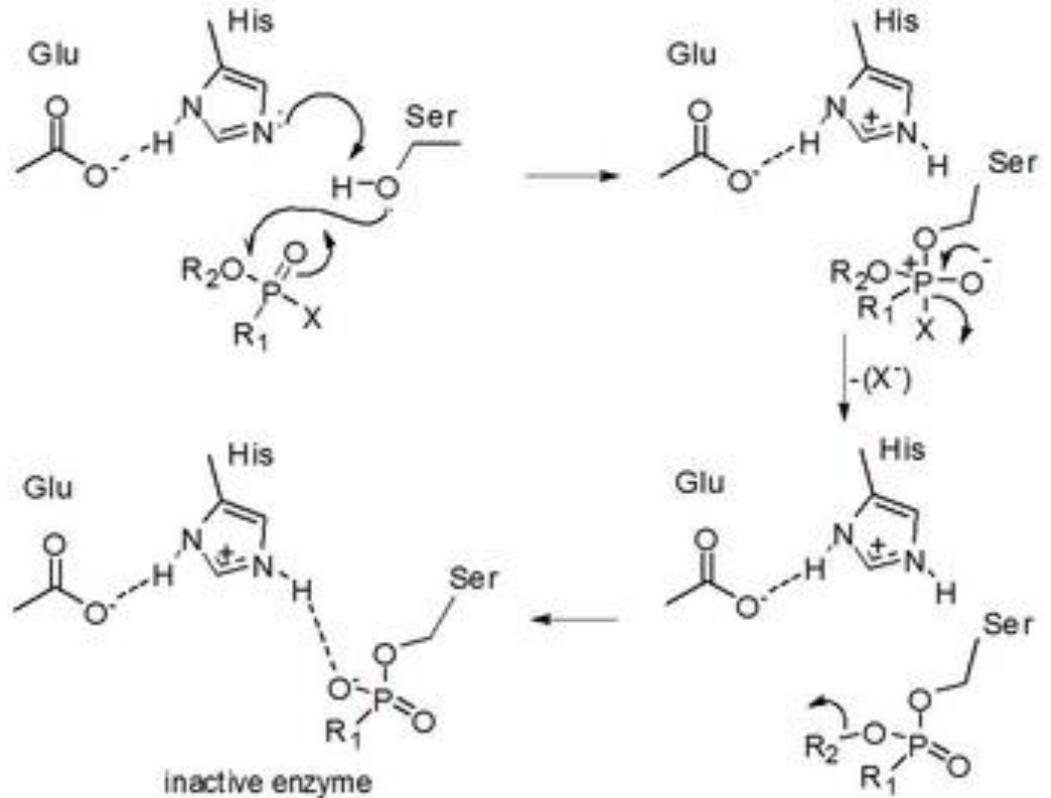
✓ Interazione farmaco-recettore.

- Legame covalente.

Esempi: inibitori irreversibile dell'acetilcolinesterasi (composti organo fosforici)



Parathion

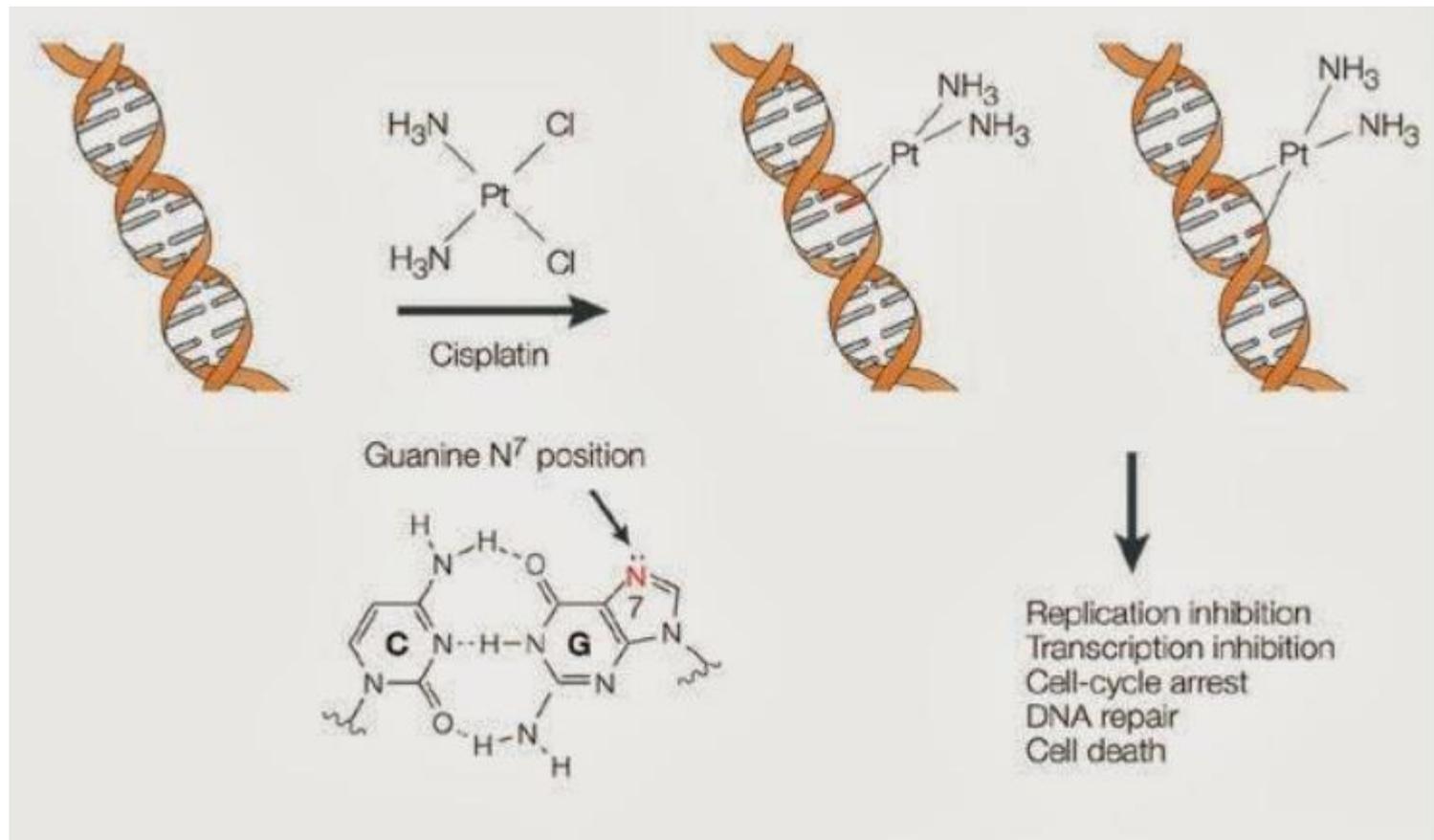


Origine dei nuovi farmaci

✓ Interazione farmaco-recettore.

- Legame covalente.

Chemioterapia: organismo invasore e/o cellula neoplastica.



Origine dei nuovi farmaci

✓ Interazione farmaco-recettore.

- Legame non covalente.

Sono caratterizzati da energie di legame modeste, se paragonate a quelle dei legami covalenti, e di breve durata. La loro importanza non deve essere sottovalutata. Man mano che il farmaco si avvicina al suo recettore si ha la formazione contemporanea di legami multipli di diversa natura. Inoltre le attrazioni elettrostatiche che si instaurano tra recettore e farmaco, consentono, in base alla flessibilità delle due molecole di riorientare i loro gruppi funzionali sino a rendere massima la loro interazione. Esempi:

- Interazioni ioniche,
- Interazioni di van der Waals
- -interazioni dipolo permanente-dipolo permanente (legame idrogeno)
- Interazione dipolo indotto-dipolo indotto (forze di dispersione di London)
- ecc

Origine dei nuovi farmaci

✓ Interazione farmaco-recettore.

- Legame non covalente.
- Interazioni ioniche

È il più forte tra i legami non covalenti intermolecolari che si possono instaurare e ha luogo tra gruppi aventi carica elettrica opposta.

La forza di interazione è inversamente proporzionale alla distanza che separa i gruppi carichi e dipende anche dall'ambiente in cui si instaura, essendo molto più forte in ambiente idrofobico che non in un ambiente polare.



Origine dei nuovi farmaci

✓ Interazione farmaco-recettore.

- **Legame non covalente** → Legami a idrogeno.

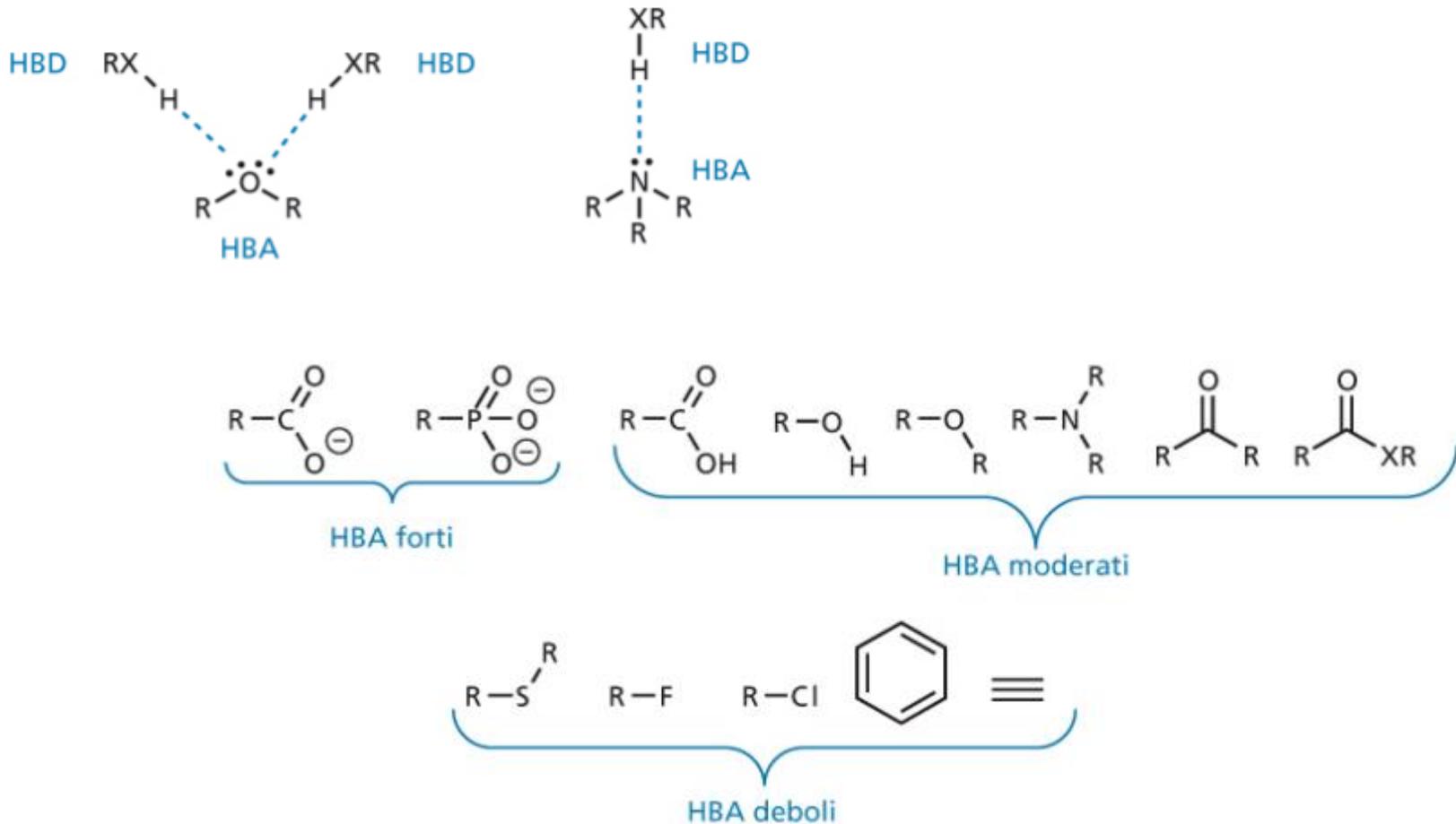
La forza è molto variabile. Ha luogo tra un eteroatomo elettron-ricco ed un atomo di idrogeno elettron-deficiente. L'eteroatomo deve avere un doppietto elettronico solitario disponibile (O e N). L'idrogeno è usualmente legato ad un atomo elettronegativo.



Origine dei nuovi farmaci

✓ Interazione farmaco-recettore.

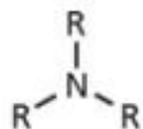
- Legame non covalente → Legami a idrogeno.



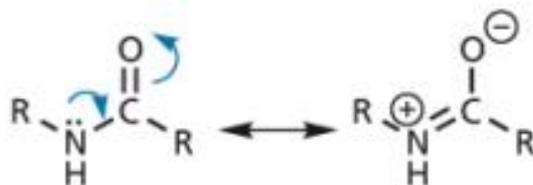
Origine dei nuovi farmaci

✓ Interazione farmaco-recettore.

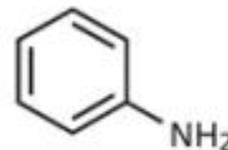
- Legame non covalente → Legami a idrogeno.



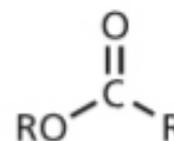
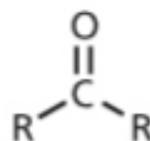
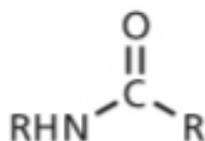
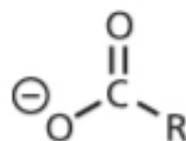
Ammina terziaria—buon HBA



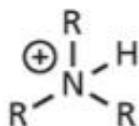
Ammide—N è un debole HBA



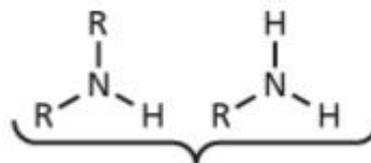
Anilina—N è un debole HBA



← Forza crescente di idrogeno-accettore



Ione alchilammonio
(HBD più forte)

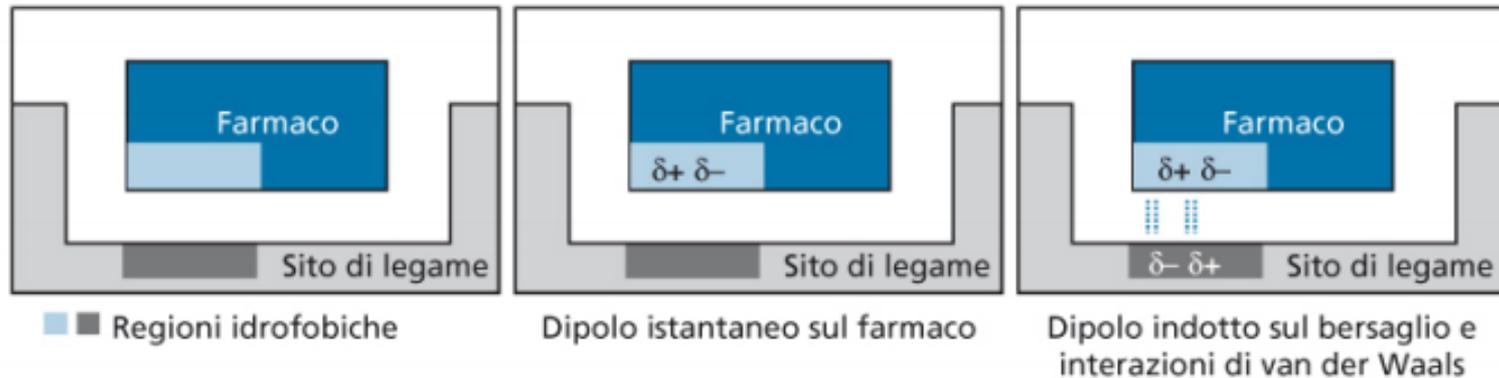


Ammine primarie
e secondarie

Origine dei nuovi farmaci

✓ Interazione farmaco-recettore.

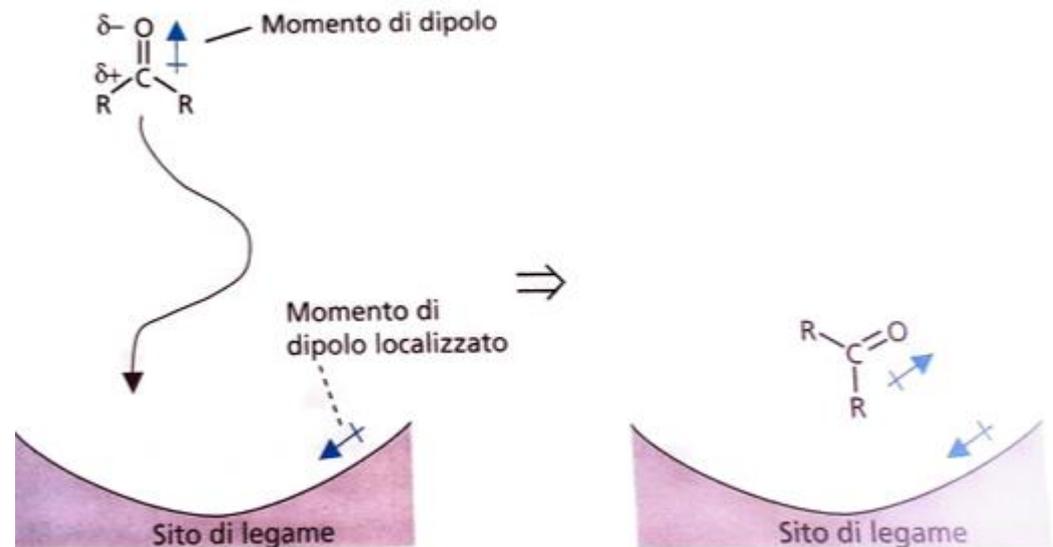
- Legame non covalente → Interazioni di van der Waals.



Origine dei nuovi farmaci

✓ Interazione farmaco-recettore.

- Legame non covalente → Interazioni dipolo-dipolo e ione-dipolo.



Origine dei nuovi farmaci

✓ Interazione farmaco-recettore.

- Interazioni repulsive
- Sovrapposizione orbitali molecolari
- Gruppi di eguale carica elettrica.

Origine dei nuovi farmaci

✓ Interazione farmaco-recettore.

- Ruolo dell'acqua ed interazioni idrofobiche.

I bersagli molecolari, nell'organismo, si trovano generalmente immersi in ambiente acquoso ed il farmaco deve attraversare questo ambiente prima di raggiungere il sito d'azione.



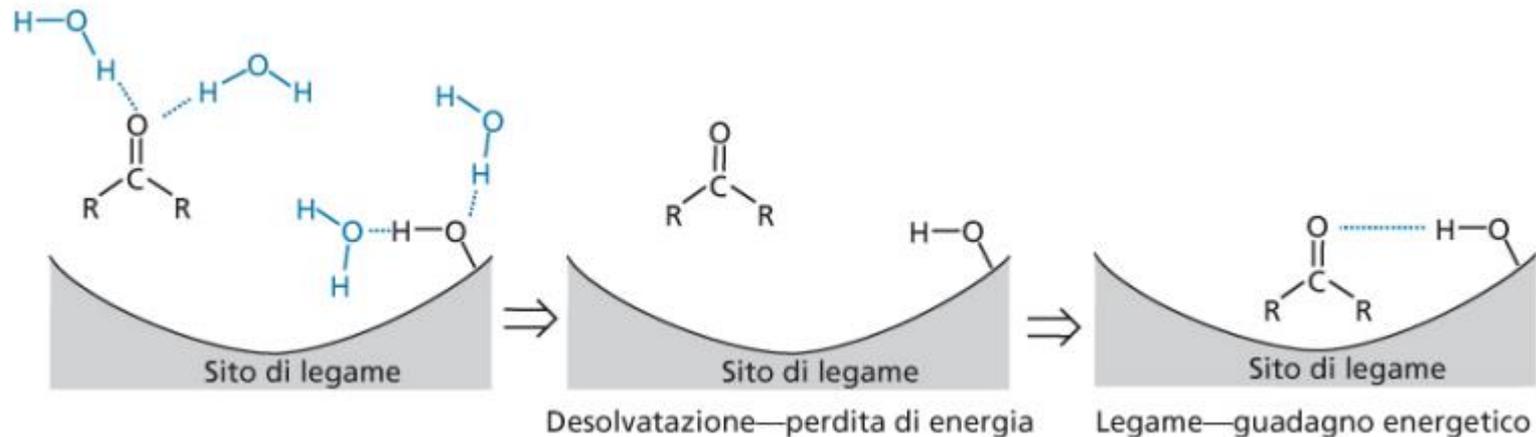
Farmaco e recettore entrambi solvatati prima dell'interazione

Ciò richiede energia per desolvatare sia il farmaco che il recettore: se l'energia di desolvatazione è maggiore dell'energia di interazione, il legame risulta inefficace. Una strategia può essere l'eliminazione di gruppi polari nella molecola del farmaco.

Origine dei nuovi farmaci

✓ Interazione farmaco-recettore.

- Ruolo dell'acqua ed interazioni idrofobiche.



Origine dei nuovi farmaci

✓ Interazione farmaco-recettore.

- Ruolo dell'acqua ed interazioni idrofobiche.

