



Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

CHIMICA FARMACEUTICA E TOSSICOLOGICA I

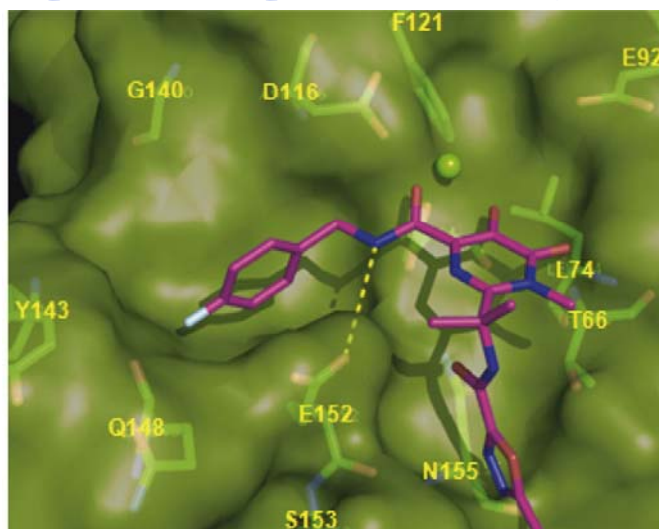
*Modalità di legame di
Raltegravir (Isentress) antivirale
first-in-class inibitore della HIV-1
integrasi*

In Resistance to HIV-1 integrase
inhibitors: A structural perspective, 07
June 2010

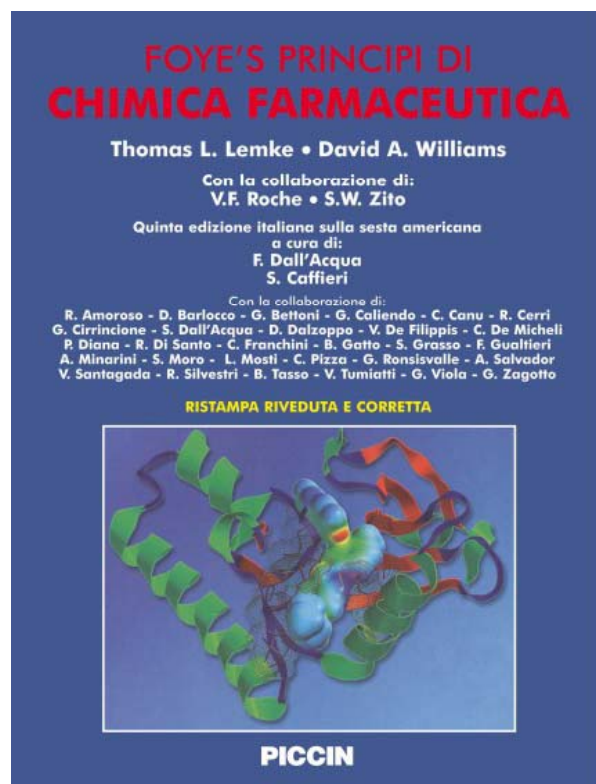
Jean-François Mouscadet, Olivier Delelis,
Anne-Geneviève Marcelin, Luba
Tchertanov

Drug Resistance Updates

August 2010 (Vol. 13, Issue 4, Pages 139-
150)



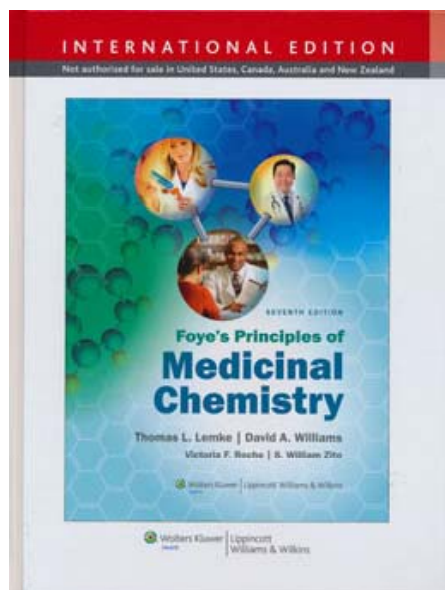
Corso di Laurea in Farmacia
Anno accademico 2012/2013
Prof. Annalisa Tait



*struttura del testo: l'integrazione della
chimica farmaceutica classica con la
biochimica e la farmacologia, ma
soprattutto con le tecniche più recenti, la
cui rilevanza sta emergendo con forza. A
livello sia di ricerca, che di produzione e
di applicazione clinica, non si può più
fare a meno di considerare la
farmacogenomica, la biologia
molecolare, la biotecnologia.*

Data di pubblicazione:
maggio 2011

Prezzo: 95,00 €



Foye's Principles of Medicinal Chemistry, International Edition
Lippincott Williams & Wilkins (2012-06-12)

Seventh Edition

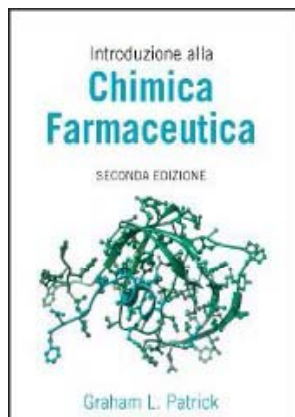
Introduzione alla Chimica Farmaceutica

Graham L. Patrick

Edizione II/2010

Prezzo: € 55.00

EdiSES



La seconda edizione di Introduzione alla Chimica Farmaceutica, basata sulla quarta edizione originale, risulta profondamente modificata ed arricchita rispetto alla prima, in linea con i profondi cambiamenti che la Chimica farmaceutica ha vissuto nell'ultimo decennio. Molti capitoli richiamano concetti di farmacologia, biologia molecolare e biochimica e possono rappresentare un valido strumento di ripasso di concetti già precedentemente acquisiti. Altri capitoli vertono, invece, su argomenti selezionati della Chimica Farmaceutica, affrontando di essi aspetti storici, chimico-sintetici, progettuali e biologici.

Punti di forza

L'approccio utilizzato di seguire le varie tappe che portano al farmaco, dall'idea originale allo sviluppo e all'ottimizzazione farmaceutica, è sicuramente di grande utilità per lo studente. Altri sussidi quali *Parole chiave in grassetto*, per acquisire familiarità con la terminologia, *Riquadri*, per presentare in dettaglio alcuni temi particolari e mostrare come i concetti sono applicati realmente, *Concetti chiave*, per ricapitolare i concetti più importanti analizzati nei paragrafi principali, *Domande*, per valutare il grado di preparazione raggiunto, *Esempi applicativi*, per approfondire determinate tematiche, *Appendici e Glossario*, per una rapida consultazione, faciliteranno lo studio della materia.

SCOPI DEL CORSO

Il corso si propone di fornire conoscenze integrate riguardo alle proprietà chimico-fisiche, al meccanismo chimico di azione, alla stabilità e alle relazioni struttura-attività delle classi di farmaci indicate nel programma.

INTRODUZIONE

Individuazione delle proprietà chimico-fisiche che influenzano farmacocinetica e farmacodinamica: proprietà acido base, pKa, % di ionizzazione, idro- e liposolubilità, isomeria configurazionale, geometrica e conformazionale.

Progettazione e sviluppo di nuovi farmaci e relazione dei gruppi funzionali con l'attività farmacologica.

Metabolismo dei farmaci. Reazioni di fase I e II. Cenni sul polimorfismo genetico.

Farmaci agenti come inibitori enzimatici. Profarmaci

Classificazione ATC (criterio anatomico-terapeutico-chimico)

Antinfettivi per uso topico (disinfettanti e antisettici)

Definizione di presidi sanitari, presidi medico chirurgici e specialità medicinali.

Composti contenenti alogeno attivo. Antisettici ad azione ossidante. Derivati degli acidi e sali inorganici. Derivati dei metalli pesanti. Tensioattivi cationici. Alcoli, fenoli, aldeidi e acidi

Antinfettivi per uso sistemico

Chemioterapici antibatterici:

Farmaci che influenzano la sintesi degli acidi nucleici: inibitori della diidropteroato sintetasi (sulfamidici) e della diidrofollato-reduttasi (DHFR) (trimetoprim)

Farmaci che intervengono sulla biosintesi della parete cellulare: betalattami (penicilline, cefalosporine, carbapenemi, monobattami, inibitori delle betalattamasi), vancomicina, fosfomicina, bacitracina.

Antibiotici inibitori della biosintesi ribosomiale: macrolidi, lincosamidi, tetracicline, amfenicoli, aminoglicosidi.

Agenti che agiscono sulla trascrizione e replicazione degli acidi nucleici: chinoloni

Altri antibatterici.

Antimicotici

Macrolidi polienici.

Inibitori della biosintesi dell'ergosterolo: derivati imidazolici e triazolici, allilamine, morfoline

Farmaci antifungini non attivi su ergosterolo di membrana

Antimicobatterici

Antitubercolari di prima scelta: ansamicine, isoniazide, pirazinamide, etambutolo, streptomina.

Antitubercolari di seconda scelta: cicloserina, etionamide, acido aminosalicilico, capreomicina

Farmaci antilebbra: rifampicina, dapsona, clofazimina

Antiprotozoari

Antimalarici

Aminochinoline, Biguanidi, Metanolchinoline, Diaminopirimidine, Artemisinina e derivati, altri antimalarici

Antitriptanosoma e leishmania

Derivati nitrofuranici, nitroimidazolici ed altri.

Antivirali

Nucleosidi e nucleotidi inibitori della DNA polimerasi virale

Derivati dell'acido fosfonico

Oligonucleotidi antisense: fomivirsene

Terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART): nucleosidi e nucleotidi inibitori della trascrittasi inversa, inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, inibitori delle proteasi, inibitori dell'ingresso virale (inibitori di fusione, antagonisti di CCR5), inibitori della integrasi,

Farmaci antinfluenzali: inibitori della neuraminidasi.

Antitumorali

Basi biochimiche del cancro

Farmaci antitumorali tradizionali che agiscono distruggendo la funzionalità del DNA o inibendo gli enzimi coinvolti nella sintesi del DNA.

Derivati citotossici alchilanti: mostarde azotate, alchilsolfonati, etilenimine, nitrosouree.

Antimetaboliti analoghi dell'acido folico, della purina e della pirimidina.

Alcaloidi citostatici: alcaloidi della vinca, derivati della podofillotossina, tassani

Antibiotici citotossici: agenti intercalanti (actinomicine, antracicline e derivati), bleomicine, mitomicina, camptotecine.

Composti del platino

Metilidrazine

Agenti terapeutici altamente selettivi indirizzati verso specifici target molecolari anormali o sovraespressi nelle cellule cancerose

Anticorpi monoclonali

Inibitori delle proteino-chinasi

Inibitori delle metalloproteinasi della matrice (MMP)

Antielmintici

Antitrematodi: derivati della chinolina e sostanze correlate

Antinematodi: derivati benzimidazolici, tertraidropirimidinici e avermectine

Anticestodi. Derivati dell'acido salicilico

Antiektoparassiti

Lindano, piretro e piretroidi

TESTI CONSIGLIATI

W. O. Foye - Principi di chimica farmaceutica - Piccin, Padova, V edizione sulla 6° americana, ristampa riveduta e corretta maggio 2011

Graham L Patrik - Introduzione alla chimica farmaceutica - EdiSES, Napoli, 2010

PREREQUISITI

Basi di Chimica Organica e Biochimica

METODO DI CONTROLLO

L'esame consta di una prova scritta in cui il candidato commenta cinque molecole scelte dal docente fra quelle presentate a lezione, in modo da dimostrare di avere compreso le caratteristiche strutturali, le relazioni struttura/attività e le caratteristiche chimico-fisiche delle molecole. Se il candidato supera l'esame scritto, si passa all'esame orale in cui il candidato deve dimostrare di conoscere le classi strutturali dei farmaci in base al target o alla patologia ed il loro uso in relazione alle loro caratteristiche chimico-fisiche, di metabolismo, stabilità.

Particolare enfasi viene attribuita alla conoscenza e comprensione della classificazione ATC dei farmaci in vista di una sua puntuale utilizzazione nell'esercizio della professione di farmacista.

ORARIO DI RICEVIMENTO

La Prof. Tait riceve per appuntamento presso il Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Via Campi 183 (Tel. 059-2055133; E-mail: tait.annalisa@unimore.it).

Prerequisiti indispensabili

Conoscenza della reattività e caratteristiche acido base dei gruppi funzionali sotto elencati:

Alcoli 1°, 2° e 3°

Fenoli

Mercaptoderivati alifatici ed aromatici

Aldeidi

Chetoni

Enoli

Acidi carbossilici e derivati : cloruri acidi, esteri, amidi, anidridi

Acidi solfonici e derivati: sulfamidi

Acidi idrossamici

Amine 1°, 2° e 3° alifatiche ed aromatiche. Sali di ammonio quaternari

Acidi carbammici e derivati

Eterocicli: pirrolo, imidazolo, piridina, piperidina, piperazina, pirimidina, indolo, purina, furano, tiofene, tiazolo, ossazolo

Classi di composti: aminoacidi, zuccheri, acidi nucleici (basi puriniche e pirimidiniche)

Esame scritto propedeutico all'esame orale: vengono proposti 5 composti

Di ogni composto scrivere:

- **struttura chimica**
- **classe terapeutica**
- identificare lo scheletro fondamentale
- identificare gli eventuali **centri stereogenici**, specificare se il tipo di configurazione è importante per l'attività e se si usa il racemo o uno degli enantiomeri
- identificare i **gruppi funzionali** che possono ionizzare tra pH 2 e 12
- illustrare il metabolismo (se descritto durante il corso)
- illustrare il **meccanismo chimico di azione**
- illustrare le **relazioni struttura attività**

4 settembre 2012

- Amoxicillina
- Meropenem
- Tigeciclina
- Cidofovir
- Busulfan



Cos'è la chimica farmaceutica?

- *La chimica farmaceutica si interessa della **scoperta, progettazione, identificazione e preparazione dei composti biologicamente attivi, dello studio delle loro proprietà, del loro metabolismo, dell'interpretazione del loro meccanismo d'azione a livello molecolare, della costruzione delle relazioni struttura-attività.***
- *E' una **DISCIPLINA FONDATA SULLA CHIMICA** che coinvolge anche numerosi aspetti delle scienze biologiche, farmacologiche e mediche e che applica i principi di tali scienze alla creazione di conoscenze finalizzate all'introduzione di nuovi utili farmaci.*
- *I farmaci sono tutte quelle sostanze di natura organica, organometallica od inorganica, ottenute per via estrattiva, fermentativa o sintetica che vengono impiegate per la diagnosi, la prevenzione e il trattamento delle malattie umane o animali.*

Cos'è la chimica farmaceutica?

Secondo la definizione della IUPAC, la chimica farmaceutica è una disciplina **basata sulla chimica** che coinvolge aspetti delle scienze biologiche, mediche e farmaceutiche.

Riguarda

- invenzione, scoperta, progettazione, identificazione e preparazione di composti biologicamente attivi,
- lo studio del loro metabolismo
- l'interpretazione del loro meccanismo d'azione a livello molecolare
- la costruzione di relazioni struttura attività (SAR) cioè la relazione tra la struttura chimica e la attività farmacologica in una serie di composti.

Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001 recante un **codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano**

Ai fini della presente direttiva, valgono le seguenti definizioni:

omissis

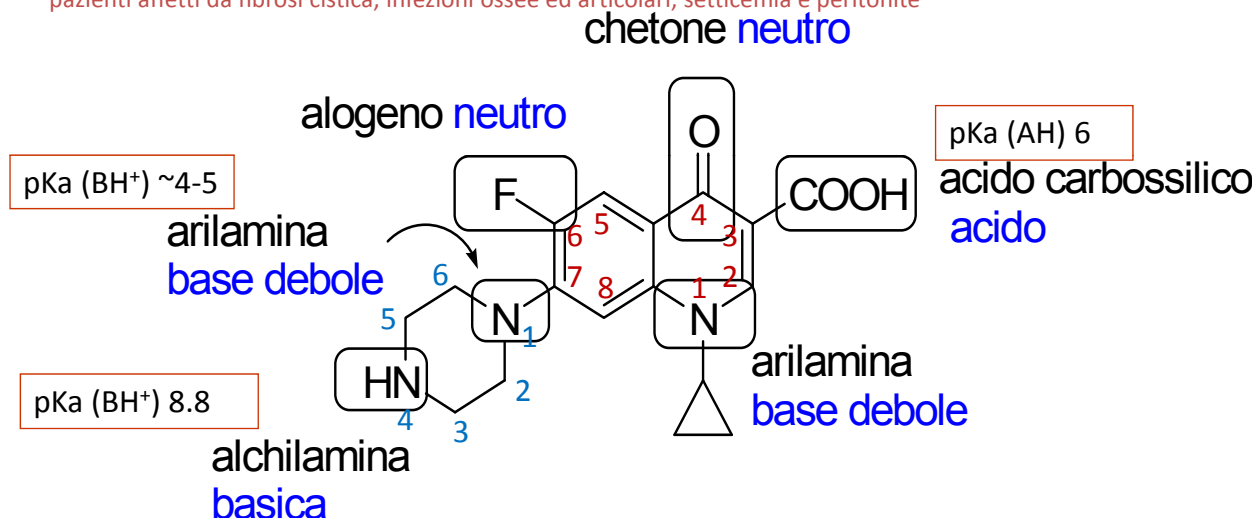
medicinale: ogni sostanza o composizione presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane.

Ogni sostanza o composizione da somministrare all'uomo allo scopo di stabilire una diagnosi medica o di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche dell'uomo è altresì considerata medicinale.

Struttura chimica della ciprofloxacina (antimicrobico chinolonico)

Campo di applicazione terapeutica:

- infezioni delle alte e basse vie urinarie
- infezioni delle vie respiratorie
- infezioni di particolare gravità che minacciano la vita quali polmonite streptococcica, infezioni ricorrenti in pazienti affetti da fibrosi cistica, infezioni ossee ed articolari, setticemia e peritonite



Nome chimico: acido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-il)-1,4-diidrochinolin-3-carbossilico

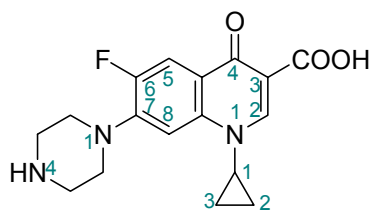
Sono evidenziati i vari gruppi funzionali organici e le relative caratteristiche di acidità/basicità

NOME CHIMICO

Secondo i principi della cosiddetta “*nomenclatura sostitutiva*” proposta dalla IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry - Unione Internazionale di Chimica Pura ed Applicata) le molecole organiche, anche se complicate, possono di norma essere considerate come composte da:

- a) una unità strutturale principale
- b) il/i gruppo/i funzionali (GF) direttamente attaccati ad essa
- c) i gruppi sostituenti

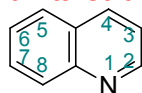
I nomi sistematici si formano citando i nomi dei componenti nell'ordine (c) (a) (b)



Acido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-diidro-4-oxo-7-(piperazin-1-il)chinolin-3-carbossilico

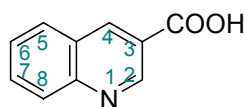
In questo caso:

unità strutturale principale



chinolina: eterociclo azotato a due anelli esaatomici condensati (1 anello piridinico condensato con un benzene)

il/i gruppo/i funzionali (GF) direttamente attaccati ad essa

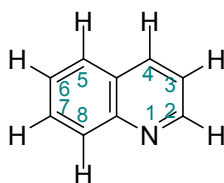


gruppo carbossilico legato in posizione 3

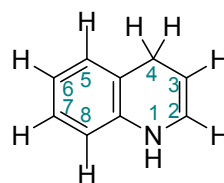
Acido chinolin-3-carbossilico

i gruppi sostituenti

- l'anello chinolinico è idrogenato nelle posizioni 1 e 4

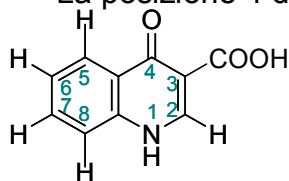


chinolina



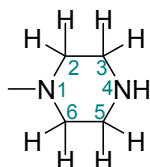
**1,4-
diidrochinolina**

- La posizione 4 dell'anello chinolinico è ossidata

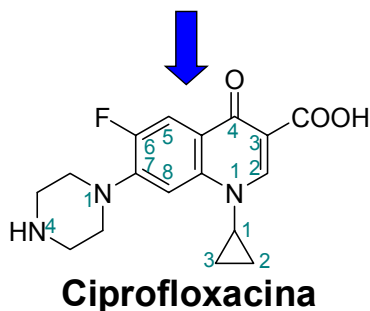


Acido **1,4-diidro-4-oxo-** chinolin-3-carbossilico

- in posizione 1 dell'anello chinolinico è legato un gruppo **ciclopropilico** 
- in posizione 6 dell'anello chinolinico è legato un atomo di **fluoro**
- in posizione 7 dell'anello chinolinico è legato un anello **piperazinico** con la sua posizione 1: un anello piperazinico è un eterociclo a 6 termini contenente due atomi di azoto in posizione 1,4



Acido **1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-diidro-4-oxo-7-(piperazin-1-il)**chinolin-3-carbossilico



Acido **1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-diidro-4-oxo-7-(piperazin-1-il)****chinolin-3-carbossilico**

ANALYSIS

How were new medicines discovered?

*David C. Swinney** and Jason Anthony**

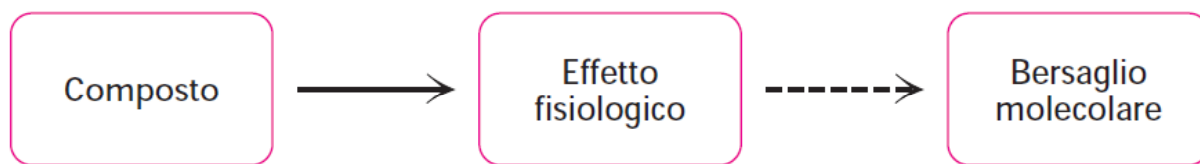
NATURE REVIEWS | **DRUG DISCOVERY**

VOLUME 10 | JULY 2011 | 507

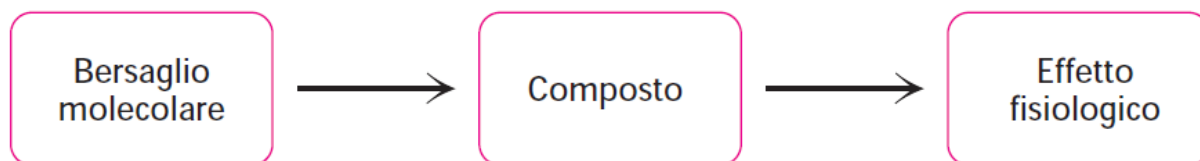
esistono fondamentalmente due diversi tipi di approccio

Identificare la sostanza che determina l'effetto fisiologico desiderato quando somministrata all'uomo, all'animale o a cellule isolate. Il bersaglio molecolare viene scoperto successivamente

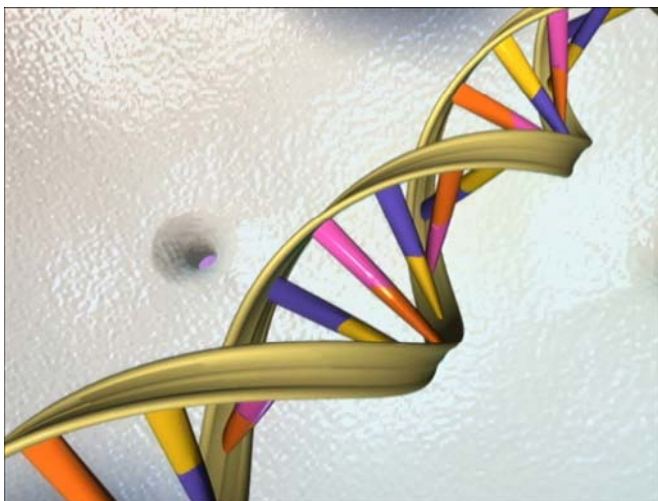
↑
(A)



(B)



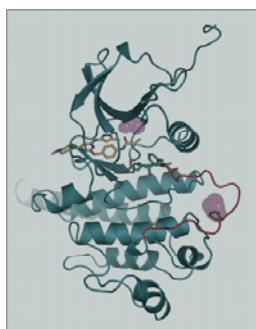
Viene prima selezionato il bersaglio molecolare, poi vengono selezionati i possibili farmaci che si legano a quel bersaglio e infine se ne valutano gli effetti fisiologici



Il recente sequenziamento del **genoma** umano ha messo a disposizione dei ricercatori un mezzo potente per l'identificazione di nuovi farmaci



Molte delle circa 23000 proteine codificate dal genoma umano, in particolare enzimi e recettori potrebbero rappresentare altrettanti **bersagli molecolari**



Dominio catalitico di BCR-ABL

Nei dieci anni tra il 1999 e il 2008 la FDA (Food and Drugs Administration) ha approvato 183 farmaci costituiti da piccole molecole, 20 agenti per imaging e 56 nuovi prodotti biologici (complessivamente 259 nuove entità molecolari).

I 259 nuovi farmaci sono stati suddivisi in tre categorie principali: farmaci che sono i primi della loro classe terapeutica (75 farmaci), farmaci appartenenti a classi terapeutiche consolidate (164 farmaci) e agenti per imaging (20 agenti che non sono stati ulteriormente analizzati). La metodologia di scoperta di ogni nuovo farmaco è stata classificata come:

- basata sul bersaglio molecolare
- basata sul fenotipo
- modificazione di una sostanza naturale
- basata su prodotti biologici
- altro

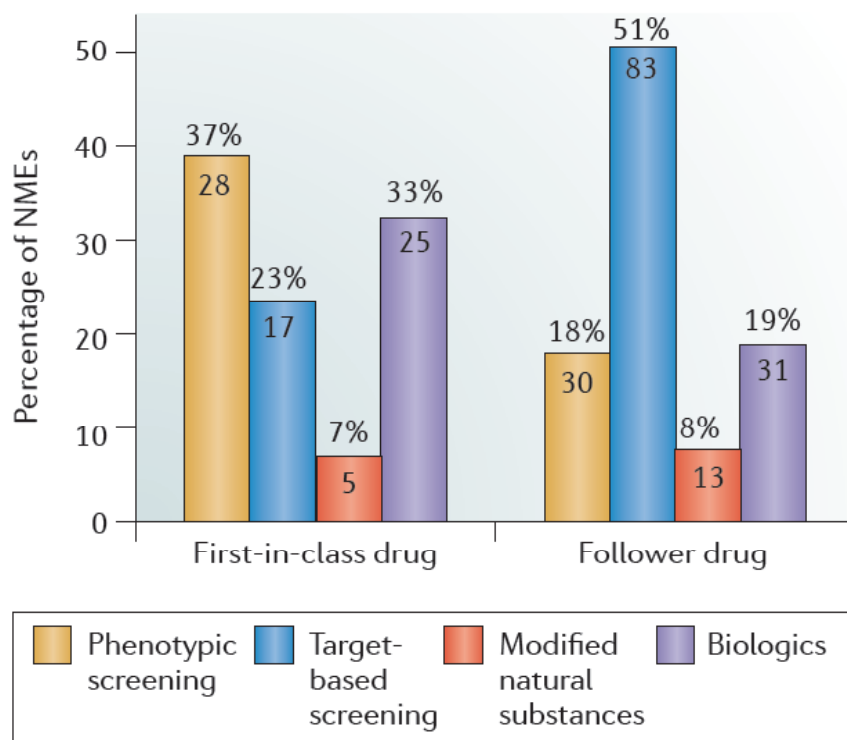
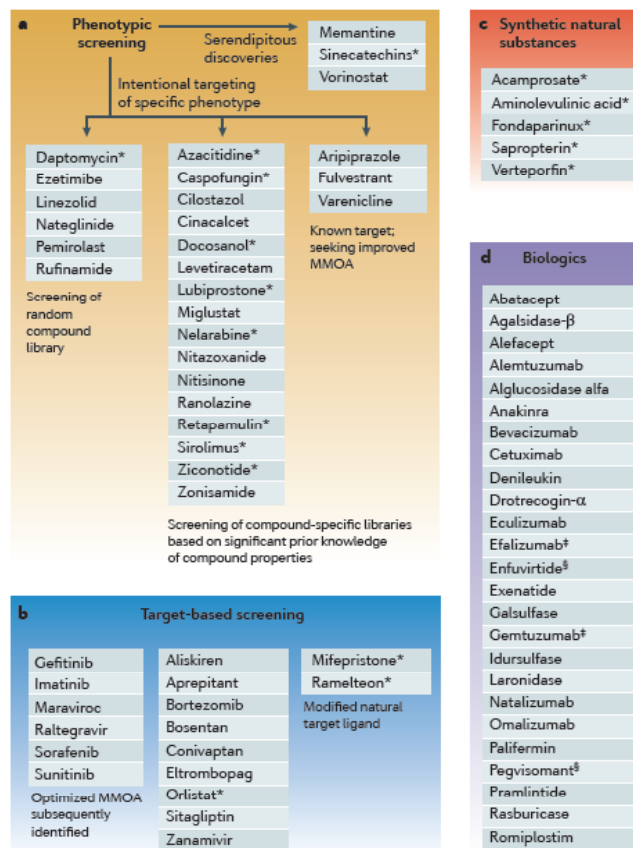


Figure 2 | The distribution of new drugs discovered between 1999 and 2008, according to the discovery strategy.

Tuttavia, nonostante la forza di questi strumenti nell'identificare potenziali candidati farmaco, la produttività di R&D rimane una caratteristica cruciale per l'industria farmaceutica in cui crescono gli interrogativi sui possibili limiti di un approccio bersaglio-centrico alla scoperta di nuovi farmaci. Peraltro, prima dell'introduzione degli approcci basati sul bersaglio, la scoperta dei farmaci era guidata principalmente da saggi fenotipici, spesso con limitate conoscenze sui meccanismi molecolari della malattia. Ciò nonostante l'industria farmaceutica era riuscita a scoprire e sviluppare nuovi farmaci innovativi. **E' stato pertanto ipotizzato che l'uso più limitato dello screening fenotipico negli ultimi anni abbia contribuito alla attuale mancanza di successo nella R&D di nuovi farmaci.**



Uno svantaggio dell'approccio basato sul bersaglio molecolare è che **la risoluzione della specifica ipotesi molecolare potrebbe non essere rilevante per la patogenesi della malattia o comunque non offrire un indice terapeutico adeguato.**

Scoperta, progettazione e sviluppo dei farmaci

Scoperta:

- scegliere la malattia da trattare
- scegliere il bersaglio del farmaco (**target**)
- identificare il saggio biologico opportuno
- identificare il prototipo (**lead**)
- se necessario, determinare la struttura del prototipo

Progettazione:

- identificare le relazioni struttura-attività (**RSA**)
- identificare il farmacoforo
- Ottimizzare le interazioni con il bersaglio (farmacodinamica)
- Ottimizzare le proprietà farmacocinetiche

Lo sviluppo del farmaco

- brevettare la molecola
- effettuare gli studi preclinici (metabolismo del farmaco, tossicità, saggi di formulazione e stabilità, studi farmacologici ...)
- mettere a punto un processo di produzione (sviluppo chimico di processo)
- effettuare i saggi clinici (**trials clinici**)
- registrare il farmaco ed immetterlo sul mercato
- fare il possibile per guadagnare !!

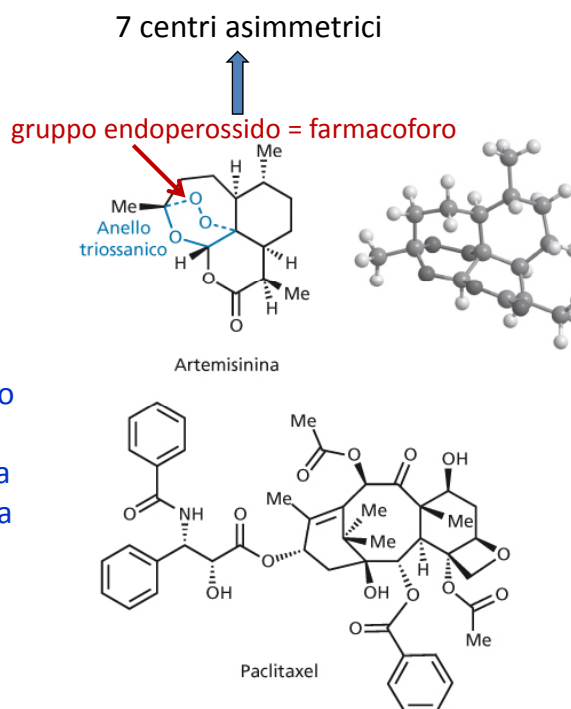
SCREENING DI SOSTANZE DI ORIGINE NATURALE

Storicamente i prodotti naturali hanno rappresentato la fonte principale di composti biologicamente attivi da usare nel processo di drug discovery.

(fino alla fine del XIX secolo si trattava dell'unico approccio utilizzato)

Punto di partenza è l'osservazione, casuale o derivante da uno screening sistematico, di una attività interessante nell'estratto di una parte di pianta, di un organo animale, di una coltura batterica o fungina.

La ricerca in questo settore può anche essere guidata dalle indicazioni della medicina tradizionale (etnofarmacologia).



Screening di “librerie” di prodotti di sintesi

- *screening estensivo*: l'indagine è condotta su una serie relativamente piccola di molecole chimicamente sofisticate e consiste in un'ampia varietà di tests biologici e farmacologici.
- *screening casuale (random)* il numero di molecole saggiate è molto ampio, mentre il tipo di attività cercata è unico.



Queste due varianti sono state combinate a partire dagli anni '80 come conseguenza della robotizzazione e delle miniaturizzazione delle metodologie di screening (**high-throughput screening**, screening ad alta capacità) che consentono di valutare simultaneamente centinaia di composti in decine di tests biologici.



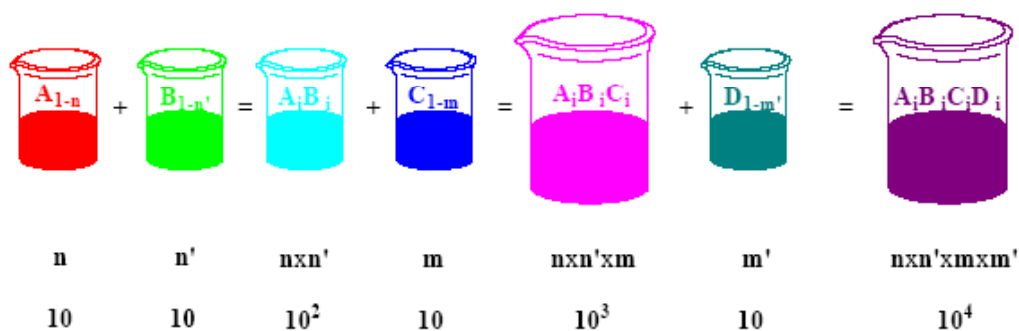
Il problema di porre la sintesi dei composti al passo con le nuove potenzialità degli screenings è stato in parte risolto mediante la

sintesi combinatoriale

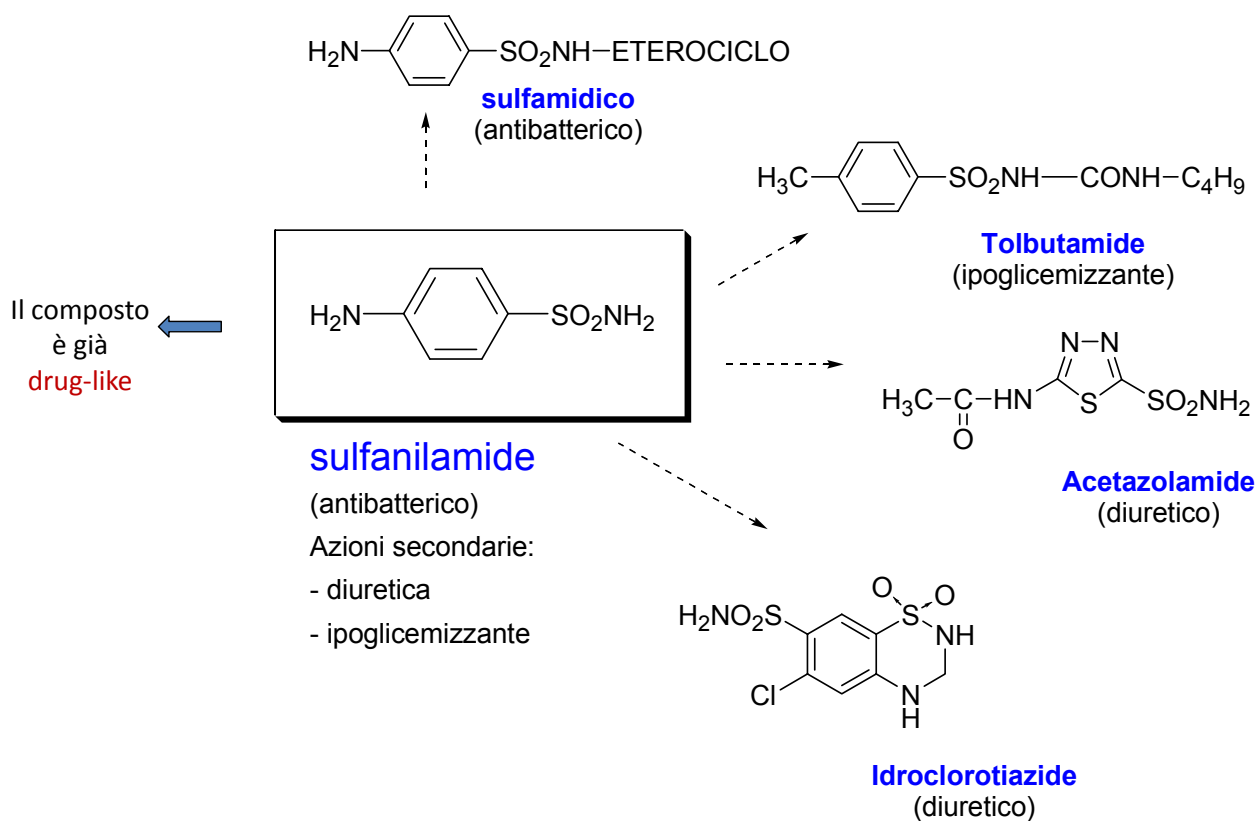
Sintesi classica



Sintesi combinatoriale

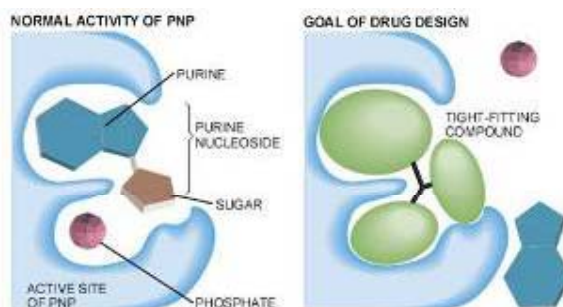


Ottimizzazione selettiva degli effetti collaterali



Progettazione assistita da computer

- **Structure based drug design**: sfruttando la conoscenza dettagliata del sito di legame di un bersaglio (ottenuta mediante cristallografia o tecnica NMR) attraverso programmi di modellistica molecolare si progettano strutture in grado di legarsi ad esso



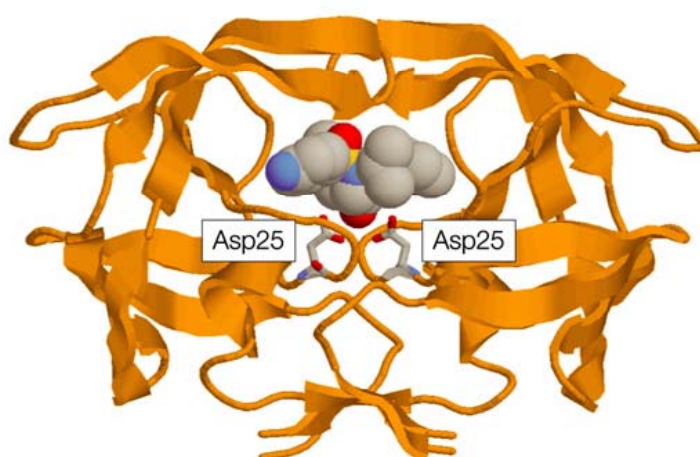
PNP = purina-nucleotide fosforilasi

La purina nucleoside fosforilasi (detta anche PNPasi) è un enzima, appartenente alla classe delle transferasi, che è coinvolto nel metabolismo delle [purine](#). La reazione catalizzata è la seguente:

[purina](#) nucleoside + fosfato = purina + α -D-[ribosio](#) 1-fosfato

HIV proteasi: un modello per la progettazione di farmaci che sfrutta la conoscenza dettagliata del sito di legame del bersaglio.

HIV proteasi:
dimero costituito
da due subunità
identiche ciascuna
costituita da 99
aminoacidi



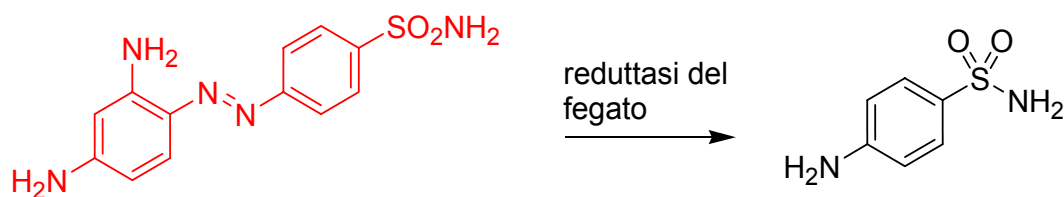
Amprenavir legato nel
sito attivo della HIV
proteasi

Possono essere progettate molecole che si adattino perfettamente allo spazio attorno al sito attivo della proteasi aspartica

Indagini riguardanti il metabolismo dei farmaci

dai metaboliti di composti noti è possibile sia individuare prodotti con attività biologiche diverse, che, più spesso, ottenere composti con caratteristiche farmacocinetiche migliori (maggior durata d'azione, attività per via orale, minor tossicità ecc.)

- Es. scoperta sulfamidici



4-(2,4-Diamino-fenilazo)-benzenesulfonamide

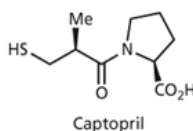
4-Amino-benzenesulfonamide

Farmaci copia “me too”

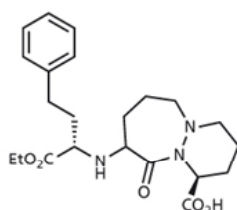
L'utilizzo di farmaci già affermati come modelli per individuare altre molecole attive è una pratica largamente utilizzata a livello industriale. Si modifica la struttura chimica originaria in modo tale da non rientrare nel brevetto esistente, di mantenere l'attività farmacologica e se possibile migliorarla.

A volte si dimostrano farmaci “me better” migliori del prodotto originale.

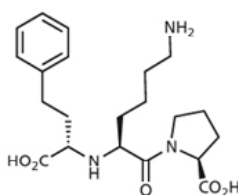
es.1



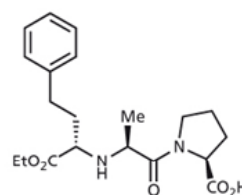
Antiipertensivo: inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE)



Cilazapril
(Hoffmann-LaRoche)



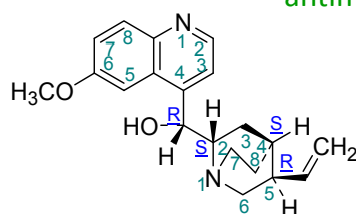
Lisinopril
(Merck)



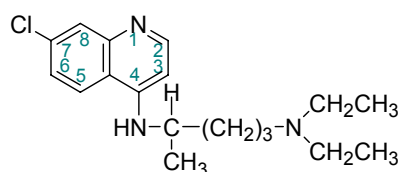
Enalapril
(Merck)

es.2

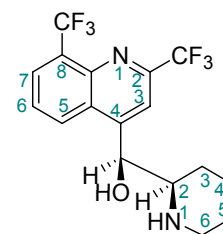
antimalarici



CHININA



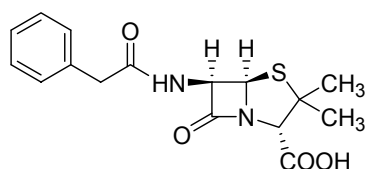
CLOROCHINA



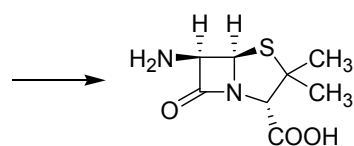
MEFLOCHINA

es.3

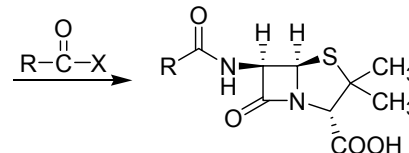
antibatterici



Penicillina G



Acido 6-amino
penicillanico



Penicilline
semisintetiche

dalla **penicillina G**, attraverso l'acido 6-aminopenicillanico, sono stati ottenuti antibiotici più potenti, più resistenti, più selettivi, con più ampio spettro ecc

isosteria



L'isosteria è stata spesso usata nella progettazione dei farmaci per modulare in modo razionale le caratteristiche della molecola



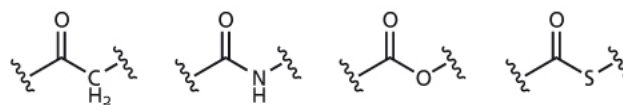
- si valuta l'importanza di un gruppo nella formazione del legame col target



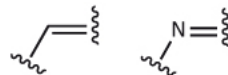
Isosteri sono atomi o gruppi di atomi che hanno la stessa valenza cioè stesso numero di elettroni nel guscio esterno

Isosteri monovalenti CH_3 , NH_2 , OH , F , Cl , SH
 Br , $i\text{-Pr}$, I , $t\text{-Bu}$

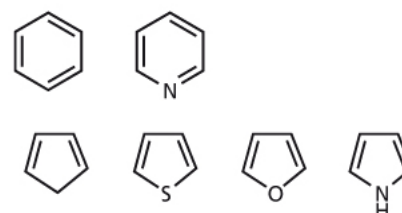
Isosteri bivalenti CH_2 , NH , O , S



Isosteri trivalenti



Equivalenti anulari



Es. n°1: **sostituzione di O con un gruppo CH₂**

1. Non cambia la grandezza della molecola
2. Cambia molto la polarità !
3. La nuova molecola non potrà funzionare come accettore di legami idrogeno

Es. n°2: **sostituzione di OH con un gruppo CH₃**

1. Cambia molto la polarità !
2. La nuova molecola non potrà funzionare come accettore o donatore di legami idrogeno
3. Sono così in grado di capire se il gruppo OH della molecola originale era coinvolto in legami ad idrogeno

Es. n°3: **sostituzione di OH con un gruppo SH**

1. cambia la grandezza della molecola → aumento delle dimensioni
2. Non cambiano molto polarità e carattere elettronico

Es. n°4 : **sostituzione di H con un gruppo F**

1. Non cambia la grandezza della molecola
2. Il fluoro è molto più elettronegativo

La modifica del composto lead viene attuata sostituendo i gruppi funzionali del lead con altri gruppi aventi proprietà simili: si parla di sostituzione isosterica

ISOSTERIA

1919 Langmuir : sono isosteri atomi che contengono lo stesso numero e lo stesso arrangiamento di elettroni di valenza, sono isostere quelle molecole o frammenti di molecole (ioni, radicali) che presentano identico numero e disposizione degli elettroni es. CO₂ ed N₂O

Table 1. Groups of Isosteres as Identified by Langmuir

groups	isosteres
2 elettroni di valenza nel 1° strato ← 1	H ⁻ , He, Li ⁺
8 elettroni di valenza nel 2° strato ← 2	O ²⁻ , F ⁻ , Ne, Na ⁺ , Mg ²⁺ , Al ³⁺
8 elettroni di valenza nel 3° strato ← 3	S ²⁻ , Cl ⁻ , Ar, K ⁺ , Ca ²⁺
8 elettroni di valenza nel 3° strato ← 4	Cu ²⁻ , Zn ²⁺
↓	↓
10 elettroni di valenza nel 2° strato ← 8	N ₂ , CO, CN ⁻
8 elettroni di valenza nel 2° strato ← 9	CH ₄ , NH ₄ ⁺
10	CO ₂ , N ₂ O, N ₃ ⁻ , CNO ⁻
↓	↓
20	MnO ₄ ⁻ , CrO ₄ ²⁻
21	SeO ₄ ²⁻ , AsO ₄ ³⁻

16 elettroni di valenza nel 2° strato

Grimm: regola dello spostamento dell'idruro per spiegare isosteria di gruppi con **stesso numero di elettroni di valenza ma diverso numero di atomi**. Se ad un atomo si aggiunge un atomo di idrogeno del quale si considera solo l'elettrone trascurando il nucleo si ottiene uno "pseudoatomo" le cui proprietà assomigliano a quelle dell'atomo con pari numero di elettroni

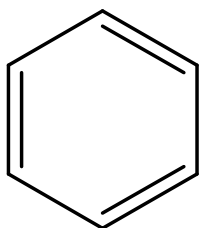
Ciascuna colonna verticale rappresenta un gruppo di isosteri.

Table 2. Grimm's Hydride Displacement Law

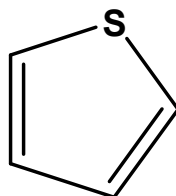
C	N CH	O NH CH ₂	F OH NH ₂ CH ₃	Ne FH OH ₂ NH ₃ CH ₄	Na – FH ₂ ⁺ OH ₃ ⁺ NH ₄ ⁺
---	---------	----------------------------	---	---	---

Hinsberg applica il concetto di isosteria all'intera molecola – sviluppo del concetto di equivalenti di anello

Es: tiofene è isostero del benzene



p.e. 81.1°C



p.e. 84.4°C

BIOISOSTERISMO

Per Friedman *bioisosteri* sono “gruppi funzionali con proprietà chimico-fisiche simili e che presentano proprietà biologiche comparabili”

Il punto chiave è che ci si deve riferire allo stesso bersaglio farmacologico



Un gruppo bioisosterico per un recettore può non esserlo per un altro !!!

Bioisosteri classici soddisfano le condizioni di Langmuir e Grimm

Bioisosteri monovalenti:

F, H

OH, NH₂

SH, OH

F, OH, NH₂, o CH₃ per H

Cl, Br, CF₃

ogni gruppo può essere sostituito con un gruppo appartenente alla stessa riga

Bioisosteri bivalenti:

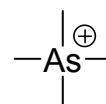
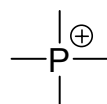
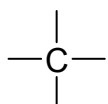
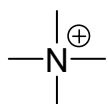
a. C=S, C=O, C=C (scambio di atomi coinvolti in un doppio legame)

b. C-C-C, C-NH-C, C-O-C, C-S-C (la sostituzione coinvolge atomi legati a due diversi sostituenti)

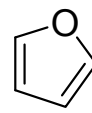
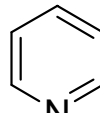
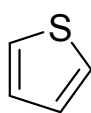
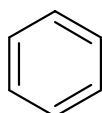
Isosteri trivalenti

-CH=, -N=, -P=, -As=

Atomi tetrasostituiti

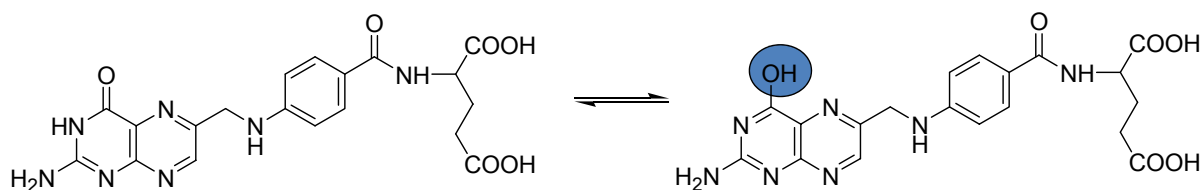


Equivalenti anulari

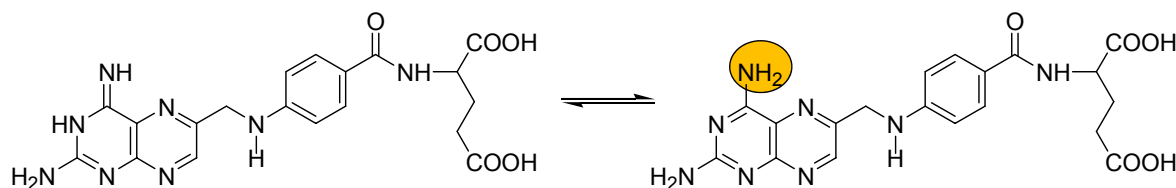


Esempi di bioisosterismo

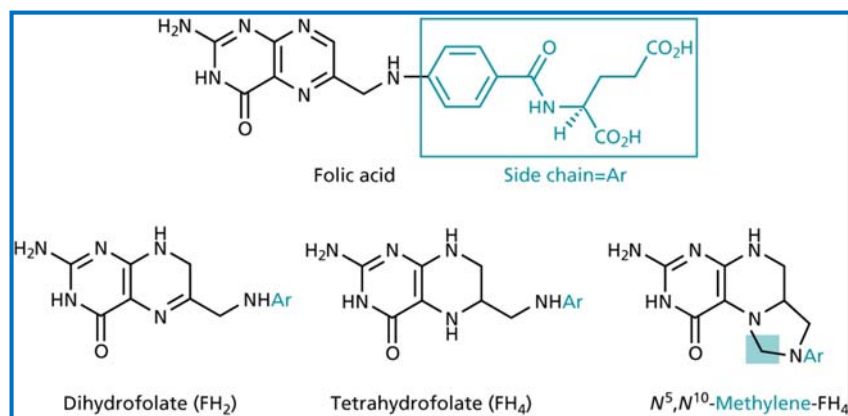
Sostituzione isosterica monovalente:

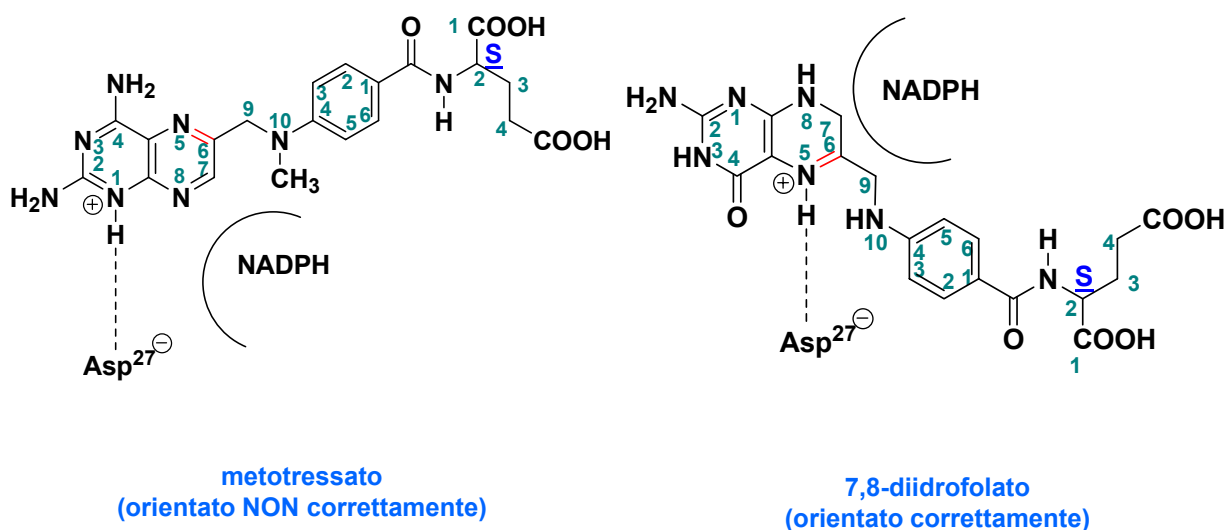
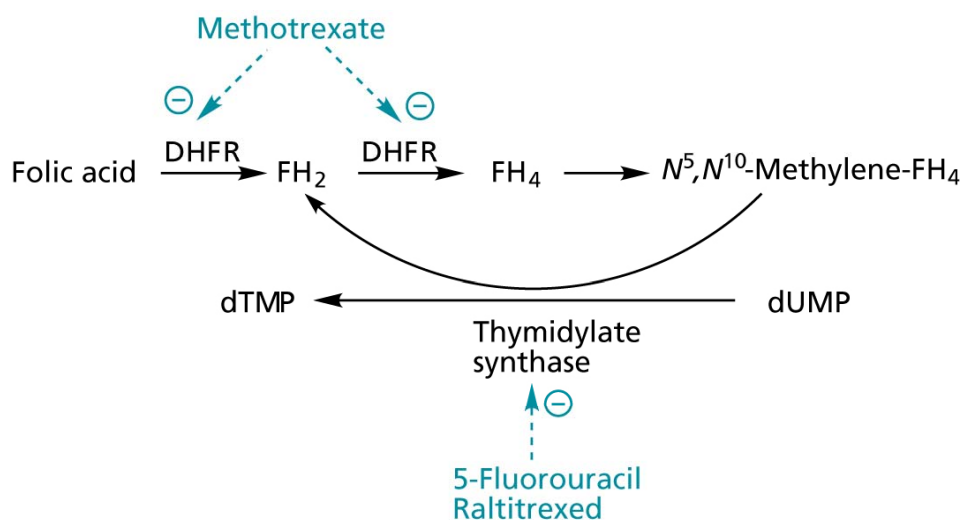


Acido folico

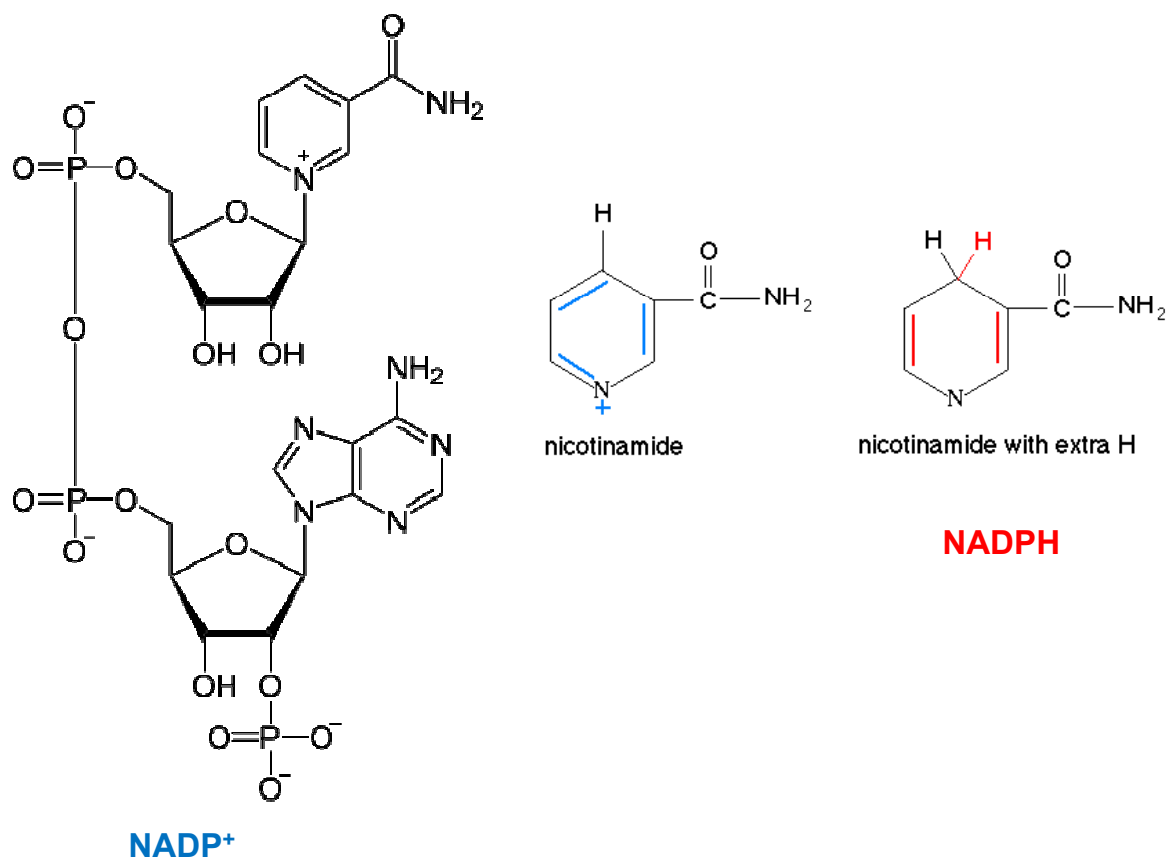


Aminopterina: inibitore della diidrofolato reduttasi con attività citostatica, soppiantato nell'uso da prodotti meno tossici fra cui il metotressato. Aminopterina compete con il substrato naturale (acido folico) per il sito attivo dell'enzima diidrofolato reduttasi.

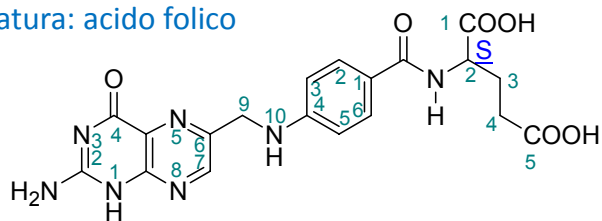




Meccanismo d'azione: metotressato è un inibitore della diidrofولاتoreduttasi, causa un aumento dei livelli di 7,8-diidrofolato e per feedback indiretto inibisce la timidilatosintasi. La presenza del gruppo amminico in posizione 4 del sistema pteridinico aumenta la densità elettronica su N1 rendendolo da 10 a 1000 volte più basico rispetto a N1 del 7,8-diidrofolato (substrato naturale dell'enzima). Questo provoca la protonazione di N1 e non di N5 da parte del residuo Glu³⁰ della diidrofولاتoreduttasi. La successiva interazione con il residuo di Asp²⁷ avviene quindi secondo una orientazione scorretta, nel caso del metotressato, ed il doppio legame 5-6 è lontano dal cofattore NADPH e non viene ridotto. Nel caso del substrato naturale la presenza del carbonile C4 diminuisce la densità elettronica attorno a N1 e N5 risulta essere la base più forte, protonata da Glu³⁰ e in grado di interagire con Asp²⁷ orientandosi correttamente rispetto a NADPH.



Esempi di nomenclatura: acido folico

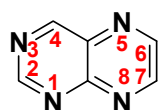
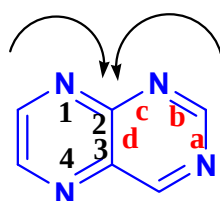


Acido (2S)-2-[[[4-[[[(2-amino-4-oxo-1,4-dihydropteridin-6-il)metil]amino]benzoil]amino]pentandioico

- a) una unità strutturale principale
- b) il/i gruppo/i funzionali (GF) direttamente attaccati ad essa
- c) i gruppi sostituenti

La pteridina è un sistema bibiclico aromatico formato da un anello pirimidinico fuso con un anello pirazिनico

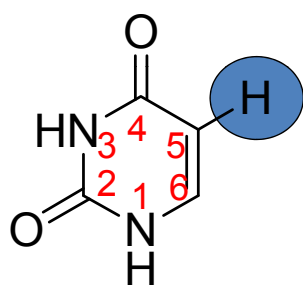
pirazino[2,3-d]pirimidina



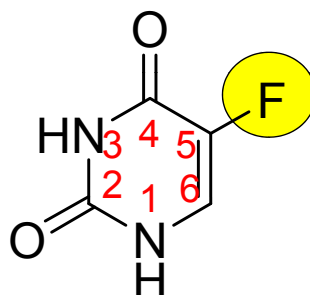
numerazione pteridina

Esempi di bioisosterismo

Sostituzione isosterica monovalente:



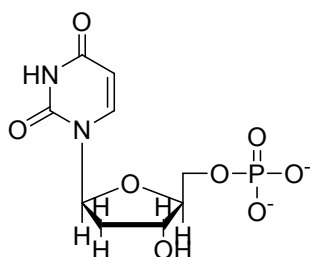
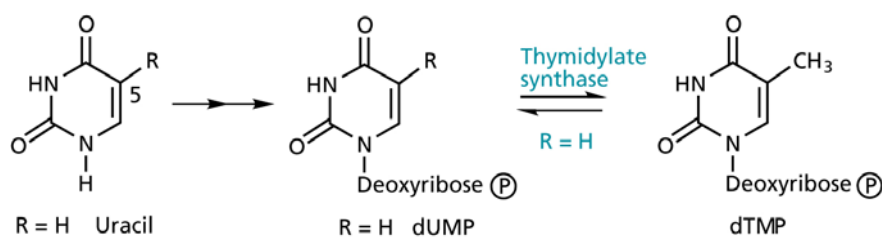
uracile



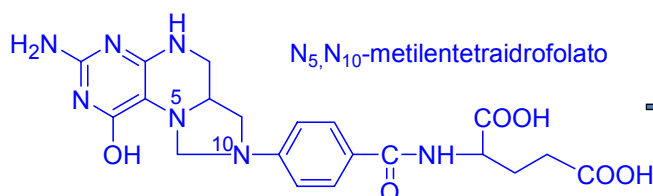
5-fluorouracile : antitumorale, inibitore della timidilato-sintasi (TS), arresta la sintesi di timidina e del DNA.
5-fluorouracile dopo attivazione a FdUMP (5-fluorodesossiridilmonofosfato) compete con il substrato naturale per il sito attivo dell'enzima.

NB: Raggi di van der Waals 1.2 Å (H) e 1.35 Å (F)

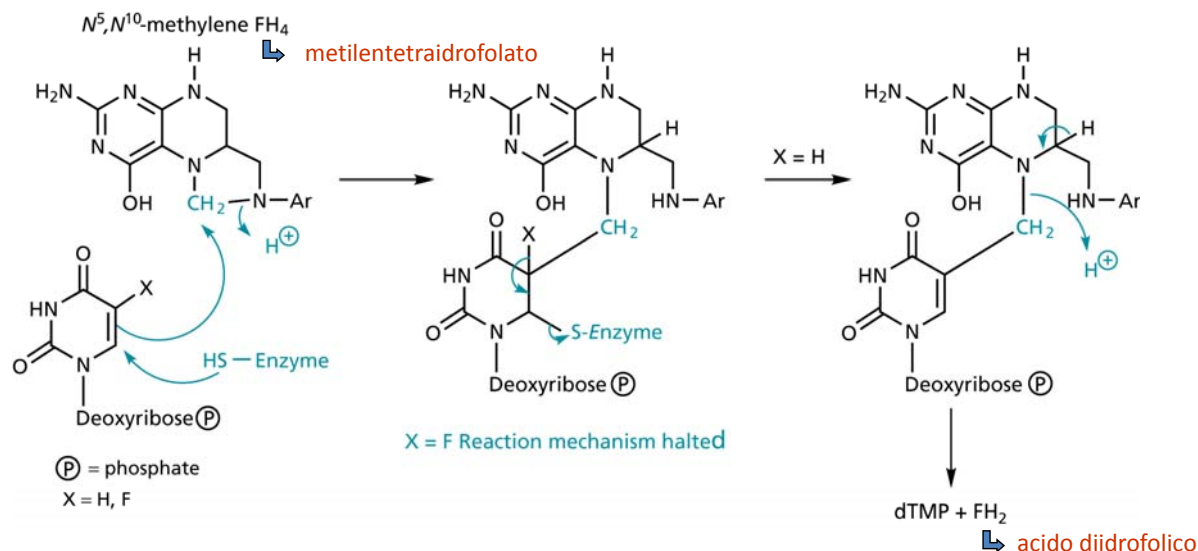
Sintesi dell'acido deossitimidilico dall'acido deossiuridilico



dUMP deossiuridinmonofosfato
= acido deossiuridinico



è il cofattore che fornisce l'unità monocarboniosa



Il 5-Fluorouracile inibisce direttamente l'enzima timidilato sintasi (TS), è convertito nell'organismo in analogo fluorurato dell'acido 2'-deossiuridilico monofosfato che poi **si combina con l'enzima e il cofattore per formare un substrato suicida in situ**. Fino a questo punto il meccanismo di reazione procede normalmente. Il tetraidrofolato forma un legame covalente col residuo uracilico attraverso l'unità metilenica che di norma è trasferita sull'uracile.

($X = F$) Il 5-fluorouracile avendo un atomo di fluoro in posizione 5 non può lasciare l'intermedio come ione positivo e quindi rimane covalentemente ed irreversibilmente legato nel sito attivo. La sintesi della timidina viene bloccata e di conseguenza anche la sintesi del DNA e la divisione cellulare.

TRIALS CLINICI

Gli studi clinici condotti sull'uomo con l'impiego di farmaci per la raccolta di dati da sottoporre alle Autorità Regolatorie ai fini dell'ottenimento di una AIC (Autorizzazione all'Immissione in Commercio) prevedono:

- **Fase I:** valutazione sulla sicurezza del farmaco su un gruppo ristretto di volontari sani;
- **Fase II:** valutazione sulla sicurezza ed efficacia del farmaco su un gruppo ristretto di pazienti;
- **Fase III:** valutazione sull'efficacia del farmaco su un gruppo allargato di pazienti, confrontata con altri farmaci e/o placebo;
- **Fase IV:** valutazione effetti collaterali, dosaggi, farmaco-vigilanza e sorveglianza post-marketing a lungo termine.

Figura B27 Le fasi della sperimentazione clinica

La sperimentazione clinica procede attraverso tre fasi che verificano la sicurezza e l'efficacia di un farmaco in gruppi di soggetti sempre più numerosi.

	Fase 1	Fase 2	Fase 3	
Scoperta preclinica del farmaco				Uso clinico ...
	Sicurezza	Sicurezza Efficacia Dosaggio	Sicurezza Efficacia Effetti collaterali	

Food and Drug Administration
(Agenzia per gli Alimenti e i Medicinali, abbreviato in FDA),

è l'ente governativo statunitense che si occupa della regolamentazione dei prodotti alimentari e farmaceutici. Esso dipende dal Dipartimento della Salute e dei Servizi Umani degli Stati Uniti.

L'FDA ha come scopo la protezione della salute dei cittadini attraverso regolamenti che controllino la messa sul mercato dei prodotti che sono sotto la sua giurisdizione, tra cui i farmaci, gli alimenti, gli integratori alimentari e gli additivi alimentari, i mangimi e farmaci veterinari, le attrezzature mediche, il sangue e gli emoderivati per trasfusioni e i cosmetici. Tra gli strumenti di controllo sono previsti sia valutazioni prima della messa sul mercato che il monitoraggio post-commercializzazione. È presieduta da un Commissario che viene nominato e confermato dal Senato.

[Investigational New Drug Application \(INDA\)](#) richiesta di autorizzazione alla sperimentazione di nuovi farmaci

[New Drug Application \(NDA\)](#) richiesta di approvazione di un nuovo farmaco

L'Agenzia Italiana del Farmaco

L'Agenzia Italiana del Farmaco è l'autorità nazionale competente per l'attività regolatoria dei farmaci in Italia. E' un Ente pubblico che opera in autonomia, trasparenza e economicità, sotto la direzione del [Ministero della Salute](#) e la vigilanza del Ministero della Salute e del [Ministero dell'Economia](#). Collabora con le Regioni, l'[Istituto Superiore di Sanità](#), gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, le Associazioni dei pazienti, i Medici e le Società Scientifiche, il mondo produttivo e distributivo.

Nello specifico:

- garantisce l'accesso al farmaco e il suo impiego sicuro ed appropriato come strumento di difesa della salute
- assicura la unitarietà nazionale del sistema farmaceutico d'intesa con le Regioni
- provvede al governo della spesa farmaceutica in un contesto di compatibilità economico-finanziaria e competitività dell'industria farmaceutica
- [assicura innovazione, efficienza e semplificazione delle procedure registrative, in particolare per determinare un accesso rapido ai farmaci innovativi ed ai farmaci per le malattie rare](#)
- rafforza i rapporti con le Agenzie degli altri Paesi, con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e con gli altri organismi internazionali
- favorisce e premia gli investimenti in Ricerca e Sviluppo (R&S) in Italia, promuovendo e premiando la innovatività
- dialoga ed interagisce con la comunità delle associazioni dei malati e con il mondo medico-scientifico e delle imprese produttive e distributive
- promuove la conoscenza e la cultura sul farmaco e la raccolta e valutazione delle best practices internazionali.
- [l'AIFA concede l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio \(AIC\). Nessun medicinale può essere infatti commercializzato sul territorio italiano senza aver ottenuto un'autorizzazione dell'AIFA.](#)

Nel momento in cui l'[AIC](#) è concessa, questa diviene la carta di identità del farmaco, poiché stabilisce:

- il nome del medicinale;
- La sua composizione;
- la descrizione del metodo di fabbricazione;
- le [indicazioni terapeutiche](#), le [controindicazioni](#) e le reazioni avverse;
- la [posologia](#), la forma farmaceutica, il modo e la via di somministrazione;
- Le misure di precauzione e di sicurezza da adottare per la conservazione del medicinale e per la sua somministrazione ai pazienti;
- il riassunto delle caratteristiche del prodotto;
- un modello dell'imballaggio esterno;
- il foglio illustrativo;
- la valutazione dei rischi che il medicinale può comportare per l'ambiente.

Attualmente, in Italia, per l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio dei medicinali è prevista, oltre alla **modalità di registrazione** nazionale quella **comunitaria**.

Quest'ultima prevede l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio dei medicinali secondo procedure che coinvolgono tutti i Paesi membri Unione europea (*procedura centralizzata*) o parte di essi (*procedura di mutuo riconoscimento* e decentrata).

Agenzia europea per i medicinali (EMA)

L'Agenzia europea per i medicinali è un organo decentrato dell'Unione Europea con sede a Londra. Il suo compito principale è di [tutelare e promuovere la sanità pubblica e la salute degli animali mediante la valutazione ed il controllo dei medicinali per uso umano e veterinario](#).

L'EMA è responsabile della [valutazione scientifica delle domande finalizzate ad ottenere l'autorizzazione europea di immissione in commercio per i medicinali \(procedura centralizzata\)](#). Nell'ambito della procedura centralizzata, le aziende presentano all'EMA un'unica domanda di autorizzazione all'immissione.

Tutti i prodotti [medicinali](#) per uso umano e per uso animale [derivanti dalle biotecnologie](#) e da altri processi tecnologici di avanguardia devono essere approvati mediante la procedura centralizzata. Lo stesso vale per tutti i medicinali per uso umano destinati al [trattamento delle infezioni da Hiv/Aids, del cancro, del diabete o delle malattie neurodegenerative e per tutti i medicinali "orfani"](#) destinati al trattamento di malattie rare.

Analogamente, la procedura centralizzata si applica anche a tutti i medicinali per uso veterinario destinati al miglioramento della resa mediante l'accelerazione della crescita degli animali trattati o l'incremento dei prodotti derivati dagli stessi.

Per i prodotti medicinali che non rientrano in nessuna delle summenzionate categorie, le società possono presentare una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio mediante la procedura centralizzata all'EMA, purché il prodotto medicinale in questione rappresenti [un'innovazione terapeutica, scientifica o tecnica significativa](#) oppure sia, sotto qualsiasi altro profilo, nell'interesse della salute dei pazienti o degli animali.

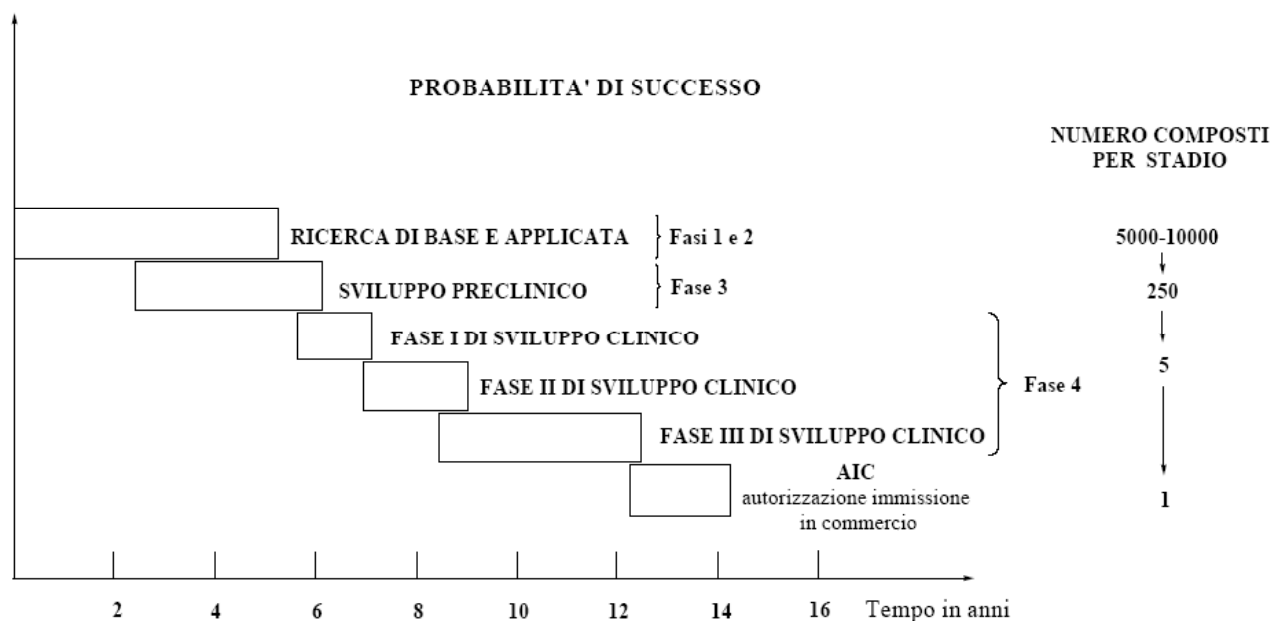
La sicurezza dei medicinali viene controllata costantemente dall'Agenzia tramite una rete di farmacovigilanza. Nel caso in cui vengano riferite reazioni negative che modifichino il rapporto rischi/benefici di un medicinale, l'EMA prende i dovuti provvedimenti. In relazione ai medicinali per uso veterinario, l'Agenzia ha il compito di fissare i limiti di sicurezza dei residui di medicinali negli alimenti di origine animale.

Con la creazione dell'agenzia (1995) ci si è prefissi il duplice scopo di ridurre il costo (circa 350 milioni di dollari l'anno) che le aziende farmaceutiche dovevano sostenere per ottenere le approvazioni dei farmaci separatamente dall'autorità di ciascuno Stato membro e nello stesso tempo di ridurre le tendenze [protezionistiche](#) degli Stati che potevano ostacolare le approvazioni di farmaci potenziali "competitors" di quelli già presenti sul mercato interno. Attualmente l'Unione Europea detiene circa un terzo della vendita di nuovi farmaci sul mercato mondiale.

Per i farmaci che necessitano di approvazione centralizzata, l'azienda farmaceutica presenta una domanda di autorizzazione al commercio all'EMA. Il CHMP (se farmaci per uso umano) o il CVMP (se farmaci per uso veterinario) procedono con una valutazione unica, dando un giudizio su:

qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale. Se tali requisiti sono tutti sufficientemente soddisfatti il Comitato di riferimento adotta un parere positivo. Attualmente viene molto utilizzato il concetto di [non inferiorità](#)

La maggior parte dei medicinali esistenti nei paesi dell'Unione è autorizzata a livello nazionale, ma la maggior parte dei nuovi medicinali vengono ormai autorizzati passando attraverso le procedure dell'EMA.



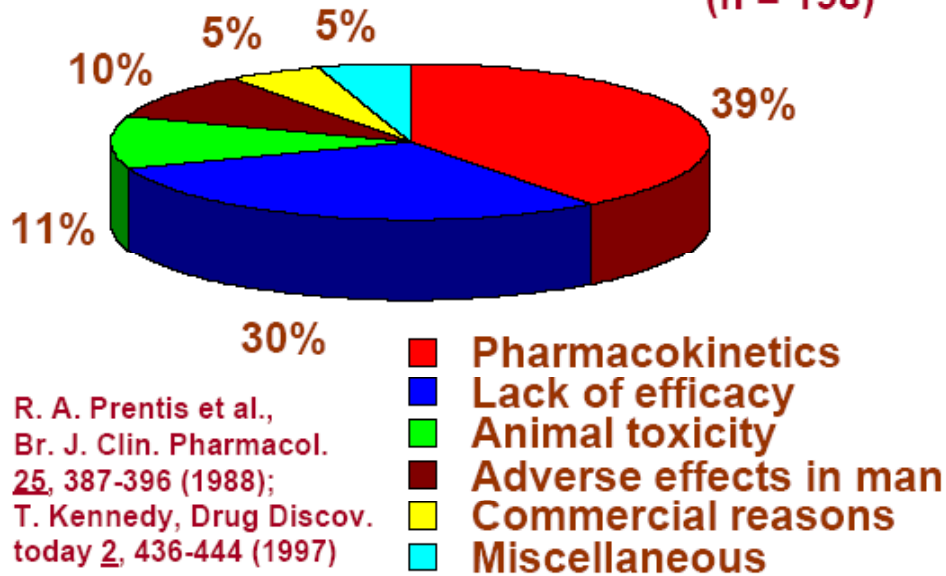
Lo sviluppo di un farmaco

prevede *tempi lunghi* – circa 15 anni dall’inizio del progetto all’ingresso sul mercato

è *costoso* – 800 milioni di dollari per portare sul mercato una nuova entità chimica

è *rischioso economicamente* – pochissimi prodotti completano lo sviluppo e sono approvati dalle autorità regolatorie (FDA, EMEA) e di questi solo il 30% consente di recuperare i fondi investiti per lo sviluppo e di ottenere un profitto.

Reasons for Failure in Drug Development (n = 198)



CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI

I farmaci possono essere classificati in base a vari criteri: struttura chimica, azione farmacologica, impiego terapeutico, meccanismo d'azione.

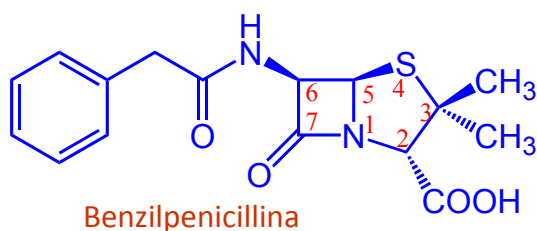
La classificazione raccomandata dalla OMS e curata in Italia dal Ministero della Salute è la classificazione secondo il

criterio ATC anatomico-terapeutico-chimico

che prevede 5 livelli gerarchici

1° livello: GRUPPI ANATOMICI PRINCIPALI

1. Antimicrobici generali per uso sistemico
2. Apparato gastrointestinale e metabolismo
3. Dermatologici
4. Organi di senso
5. Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori
6. Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti
7. Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali
8. Sangue ed organi emopoietici
9. Sistema cardiovascolare
10. Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali
11. Sistema muscolo-scheletrico
12. Sistema nervoso centrale
13. Sistema respiratorio
14. Vari



Classificazione ATC:

J01CE01

J = antimicrobici generali per uso sistemico

J01 = antibatterici per uso sistemico

J01C = antibatterici betalattamici, penicilline

J01CE = penicilline sensibili alle beta-lattamasi

J01CE01 = benzilpenicillina

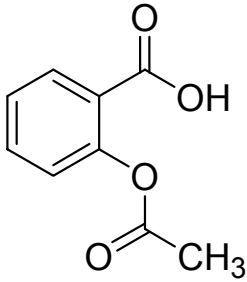
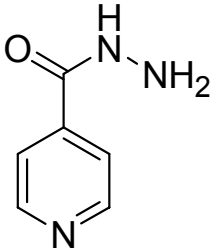
1° livello - Gruppo Anatomico Principale	J
2° livello - Gruppo Terapeutico Principale	J01
3° livello - Sottogruppo Terapeutico	J01C
4° livello - Sottogruppo Chimico/Terapeutico	J01CE
5° livello - Sottogruppo Chimico	J01CE01

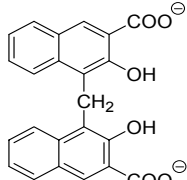
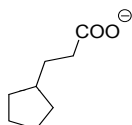
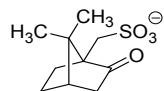
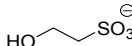
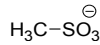
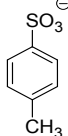
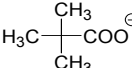
NOMENCLATURA DI UN FARMACO

- **nome chimico** secondo le regole della nomenclatura IUPAC fornisce una completa corrispondenza tra nome e formula
- **nome generico** o non proprietario nomi di uso libero facilmente pronunciabili e traducibili nelle varie lingue, raccomandati o proposti dall'OMS. L'OMS raccomanda di evidenziare l' *analogia esistente* con altre *sostanze appartenenti allo stesso gruppo terapeutico* alle quali già siano state attribuite denominazioni comuni.
- **nome brevettato**, depositato o proprietario [®],
- **sigle**, abbreviazioni, nomi vari.

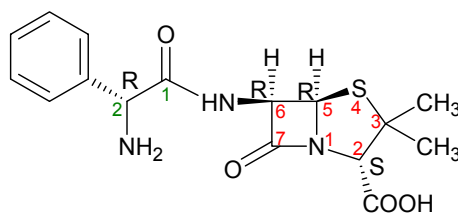
Esempi di nomi generici (denominazione comune internazionale)

<i>Cardiovascolari ACE-inibitori</i> Benazepril Captopril Cilazapril Enalapril Lisinopril Perindopril Quinapril Ramipril <i>Cardiovascolari β-bloccanti</i> Acebutololo Atenololo Celiprololo Nadolololo Pindolololo Propranolololo Timolololo <i>Ipolipemizzanti inibitori della HMG CoA reduttasi</i> Atorvastatina Cerivastatina Fluvastatina Pravastatina Simvastatina <i>Antimicotici imidazolici</i> Bifonazolo Clotrimazolo	Econazolo Fenticonazolo Isoconazolo Ketoconazolo Miconazolo Tioconazolo <i>Antibatterici-Chinoloni</i> Ciprofloxacina Enoxacina Lomefloxacina Norfloxacina Ofloxacina Pefloxacina Rufloxacina <i>Antibatterici-Tetraciclina</i> Clortetraciclina Doxiciclina Metaciclina Minociclina Tetraciclina <i>Antibatterici-Penicilline</i> Amoxiciclina Ampiciclina Bacampiciclina Cloxaciclina	Meticillina Mezlocillina Piperacillina Ticarillina <i>Antibatterici-Cefalosporine</i> Cefacloro Cefalexina Cefalotinina Cefamandolo Cefazolinina Cefoxitinina Ceftazidimina Cefuroximina <i>Sulfamidici</i> Sulfadiazina Sulfalene Sulfamazone Sulfametoxazolo Sulfametrolo <i>Ansiolitici-Benzodiazepine</i> Bromazepam Diazepam Lorazepam Medazepam Oxazepam Pinazepam
--	--	--

	1. acido 2-acetossibenzoico 2. acido acetilsalicilico 3. Aspirina®, Aspro®, Ascriptin® 4. ASA
	1. idrazide dell'acido isonicotinico 2. isoniazide 3. Nicotipina ®, Ismazide ®, 4. INI

Pamoato		4,4'-metilen-bis-3-idrossi-2-naftoato
Cipionato		ciclopentanpropionato
Camsilato		canfosulfonato
Isetionato		2-idrossietansulfonato
Mesilato		metansulfonato
Tosilato		p-toluensulfonato
Pivalato		trimetilacetato

Nomenclatura della ampicillina riportata dal Chemical Abstract Service (ricerca on line effettuata il 22 settembre 2010)



Formula: C₁₆ H₁₉ N₃ O₄ S

CAS Registry Number: 69-53-4

CA Index Name:

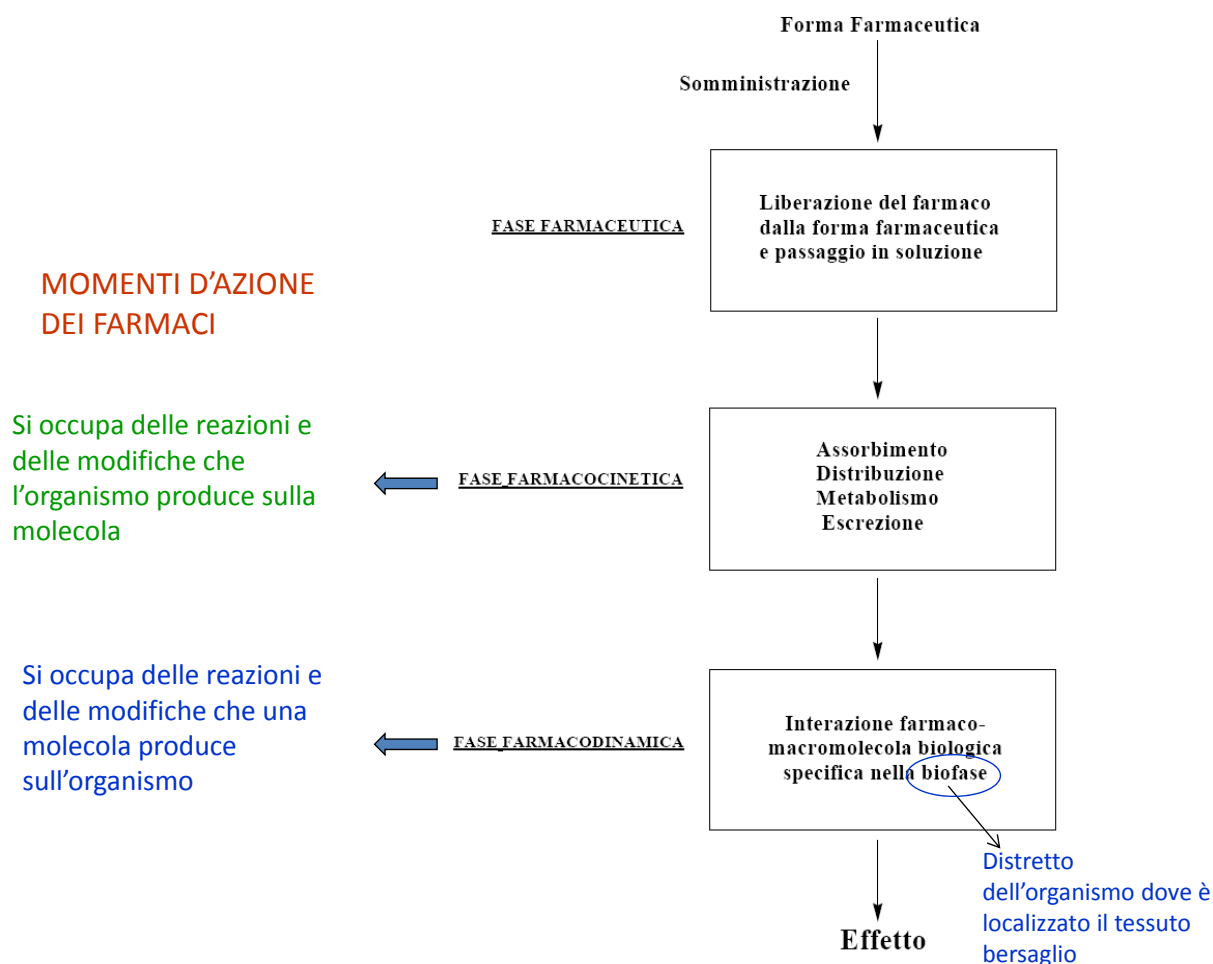
(2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-2-amino-2-phenylacetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-Thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid

acido (2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-2-amino-2-fenilacetil]amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabiciclo[3.2.0]eptan-2-carbossilico

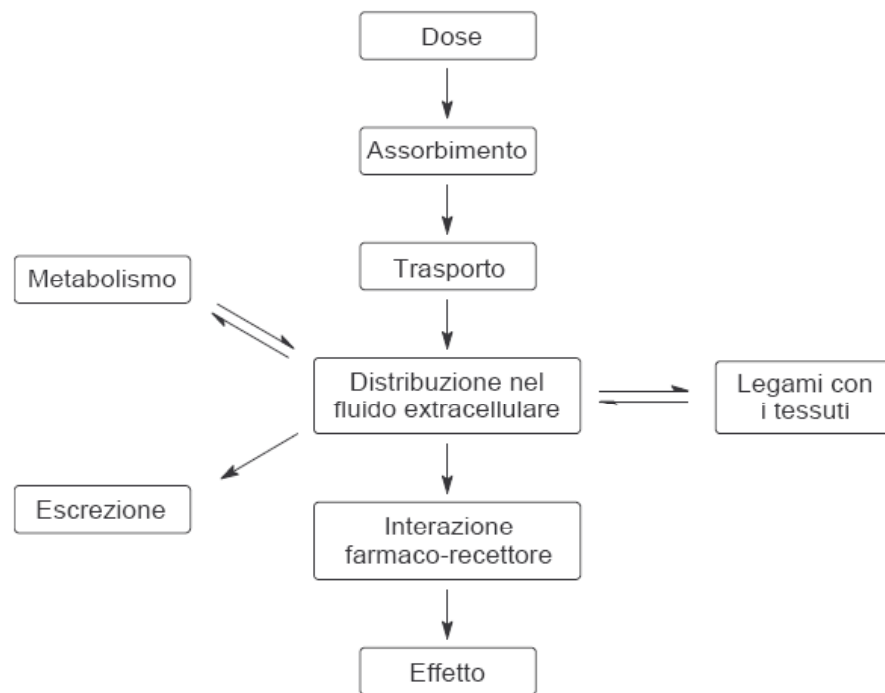
Altri nomi:

- D-(-)- 6-(2-amino-2-phenylacetamido)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-Thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid 8(Cl);
- 6-(D-2-amino-2-phenylacetamido)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-Thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid, (7Cl);
- [2S-[2 α ,5 α ,6 β (S*)]]-6-[(aminophenylacetyl)amino]-4-Thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid
- (2S,5R,6R)- 6-[[[(2R)-aminophenylacetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-3,3-dimethyl-7-oxo-4-Thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid (9Cl);
- (-)-6-(2-Amino-2-phenylacetamido)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid;
- 6-[D-(-)-2-Amino-2-phenylacetamido]penicillanic acid;
- 6-[D-(-)- α -Aminophenylacetamido]penicillanic acid;

A-Pen; AY 6108; Adobacillin; Albipen; Alpen; Amblosin; Amfipen; Aminobenzylpenicillin; Amipenix; Amipenix S; Amotital; Amp-Bol; Amp-kel; Ampicilina; Ampicillin; Ampicillin A; Ampicillin acid; Ampicillin anhydrate; Ampimed; Ampipenin; Ampisyn; Ampitab; Ampivet; Amplisom; Amplital; Austrapen; BRL 1341; Bacipen; Binotal; Bonapicillin; Britacil; Campicillin; Copharcilin; D-(-)-6-(α -Aminophenylacetamido)penicillanic acid; D-(-)-Ampicillin; D-(-)- α -Aminobenzylpenicillin; D-(-)- α -Aminopenicillin; D-Ampicillin; Doktacillin; Domicillin; Dumopen; Ficillin; Grampenil; Guicitrina; Marisilan; NSC 528986; Nuvapen; Olin Kid; Omnipen; Omnipen; P 50; Penbristol; Penbritin; Penbritin paediatric; Penbritin syrup; Penbrock; Penicillin, (aminophenylmethyl)-; Penicline; Pentrexyl; Polyflex; Polyflex (antibiotic); Ponecil; Principen; QIDamp; Redicilin; Roscillin; Semicillin; Synpenin; Tokiocillin; Tolomol; Totacillin; Totalciclina; Totapen; Ultrabion; Ultrabron; Viccillin; Viccillin S; Wy 5103



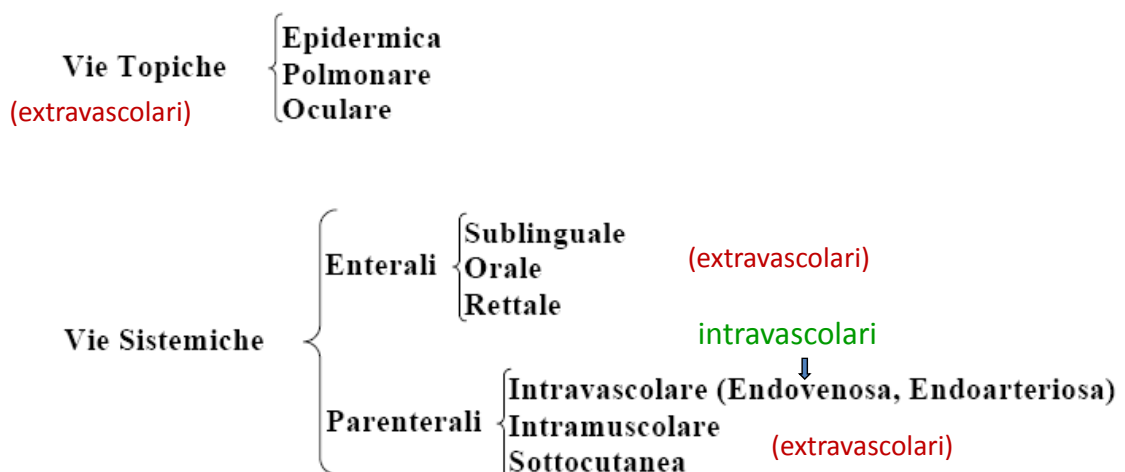
Il farmaco utile ai fini della azione terapeutica è solamente una frazione della dose somministrata



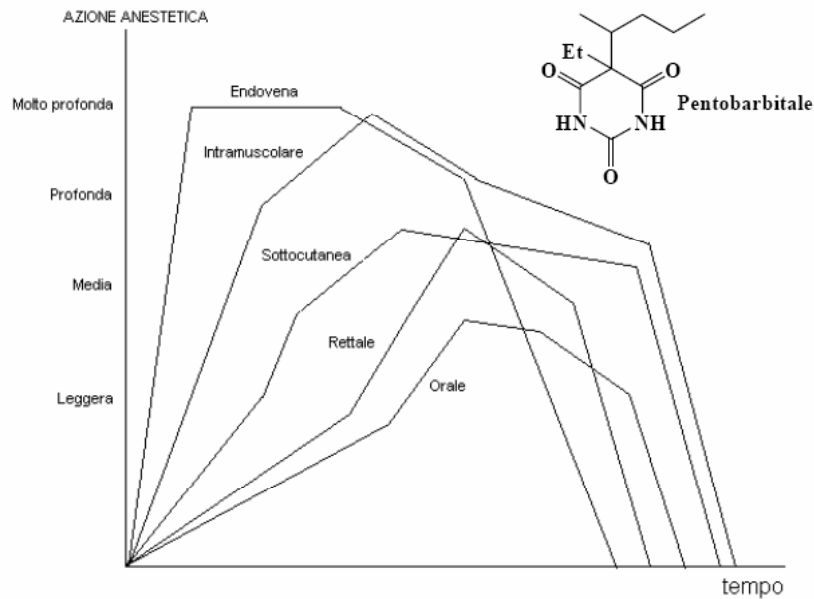
Fase farmaceutica

La fase farmaceutica comporta la liberazione del farmaco dalla forma farmaceutica in cui esso è contenuto, ad esempio la disaggregazione della compressa e la disaggregazione dei granuli risultanti, il passaggio in soluzione del principio attivo e la sua diffusione al sito di assorbimento.

Principali Vie di Somministrazione dei Farmaci



Rapporto tra le modalità di somministrazione di un farmaco ed inizio, intensità e durata dell' azione

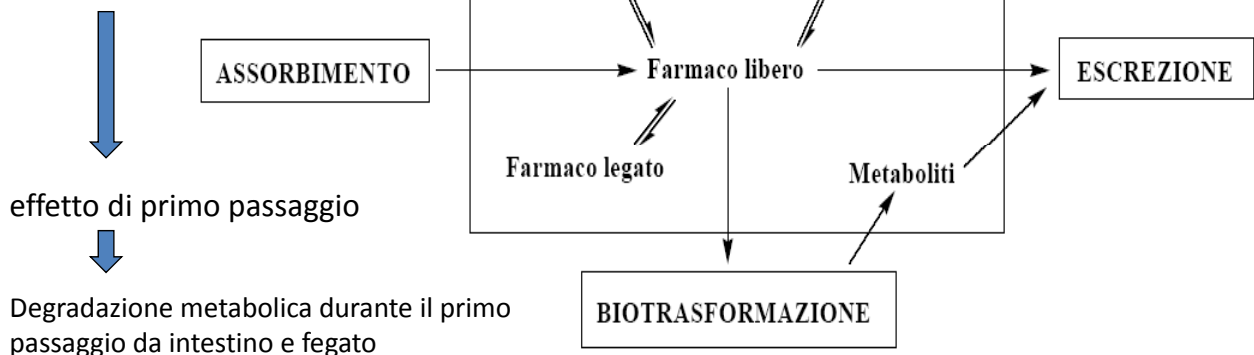


Fase farmacocinetica

Studia l'evoluzione temporale delle concentrazioni di un farmaco e dei suoi metaboliti nei diversi fluidi e tessuti dell'organismo mediante l'analisi dei processi che ne regolano:

ASSORBIMENTO, DISTRIBUZIONE, METABOLISMO, ELIMINAZIONE

Biodisponibilità = quota di farmaco in grado di raggiungere intatta la circolazione sistemica e disponibile per esercitare l'effetto sistemico



Assorbimento = trasferimento del principio attivo dal sito di assorbimento al torrente circolatorio in caso di somministrazione extravascolare.

NB: Il processo di assorbimento è assente nel caso di somministrazione intravascolare.

Vie di somministrazione e membrane assorbenti

<i>Vie</i>	<i>Membrane</i>
Orale	Mucose del tratto gastroenterico
Sublinguale	Mucosa sublinguale
Rettale	Mucosa rettale
Intravascolare	Nessuna
Sottocutanea, Intramuscolare	Endotelio dei capillari vascolari e linfatici
Inalatoria	Mucosa del tratto respiratorio
Epidermica	Epitelio cheratinizzato e annessi cutanei

Il passaggio attraverso le membrane biologiche è implicato non solo nel processo di assorbimento ma anche nei successivi processi di distribuzione, metabolismo ed escrezione poiché, in genere i farmaci passano attraverso le cellule e non tra cellula e cellula.

Quindi **le membrane biologiche rappresentano una barriera comune ai movimenti dei farmaci.**

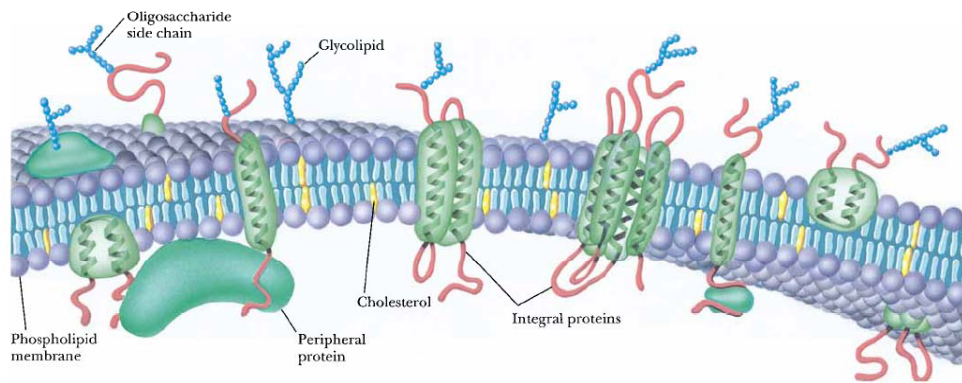
Sono perciò molto importanti

- i fattori chimico-fisici che influenzano il passaggio dei farmaci attraverso le membrane

Altri fattori importanti sono

- la concentrazione del farmaco,
- il flusso sanguigno che irrori il sito di assorbimento
- l' area della superficie assorbente.

Membrana cellulare



La membrana cellulare è costituita da un **doppio strato fosfolipidico** le cui teste idrofile formano le superfici interna ed esterna e le code idrofobe si uniscono al centro della membrana.

Il doppio strato ha uno spessore di circa 4,5 nanometri. Le **proteine**, che costituiscono gli altri componenti della membrana, possono essere di due tipi.

Alcune dette **periferiche** sono disposte su entrambe le facce della membrana, altre dette **integrali** penetrano nella membrana e l'attraversano completamente

Diffusione attraverso i pori (assorbimento convettivo)

Relativamente **poco importante per i farmaci**, in quanto i pori sono di diametro troppo piccolo (circa $0.4 \text{ m}\mu = 4\text{\AA}$) per consentire il passaggio della maggior parte di essi.

Molecole idrosolubili e di piccole dimensioni diffondono attraverso i canalicoli acquosi con una velocità regolata dalla equazione

$$\frac{q}{t} = \frac{nr^2 S(c_1 - c_2)}{\eta \Delta}$$

È importante il diametro
relativo pori/molecola
= **coefficiente di sieving**

in cui

q è la quantità di farmaco che attraversa la membrana di spessore Δ nel tempo **t**,

η è la viscosità del liquido

n numero dei pori

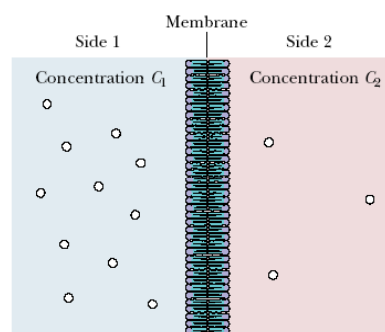
r raggio dei pori

S area superficiale dei pori

$c_1 - c_2$ è il gradiente di concentrazione ai due lati della membrana.

Trasporto Passivo – diffusione libera della forma indissociata

trasporto di un composto attraverso la membrana lipidica per mezzo di un gradiente di concentrazione
Interessa gli elettroliti deboli cioè **la maggior parte dei farmaci** ed il trasferimento dipende dal pKa della sostanza e dal gradiente di pH ai due lati della membrana.



$$\frac{q}{t} = \frac{SDP(c_1 - c_2)}{\Delta}$$

legge di Fick

$$P = \frac{[\text{farmaco}]_{\text{fase lipidica}}}{[\text{farmaco}]_{\text{fase acquosa}}}$$

La velocità del processo q/t dipende dal gradiente di concentrazione $c_1 - c_2$ ai due lati della membrana, dalla superficie S della membrana, dal suo spessore Δ e dal coefficiente di ripartizione del farmaco tra fase lipidica (doppio strato) e fase acquosa P secondo la legge di Fick. D è il coefficiente di diffusione, costituisce una misura della mobilità delle molecole all'interno del doppio strato lipidico e varia solo leggermente tra i vari farmaci.

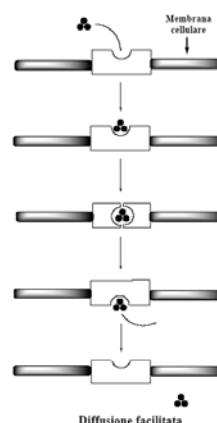
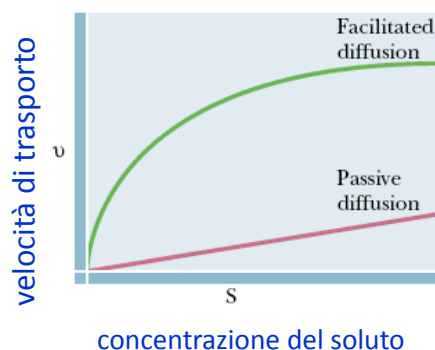
P è il rapporto all'equilibrio tra le concentrazioni del farmaco in fase lipidica ed acquosa.

Trasporto Passivo - Diffusione facilitata

Composti insolubili nella membrana quali le sostanze idrosolubili con un diametro superiore a $4\text{\AA}$, sono trasferiti per trasporto passivo attraverso alcune **proteine carrier** (permeasi) contenute nella membrana.

Il trasporto avviene ancora a favore di un gradiente di concentrazione, ma il composto può entrare solo se nella membrana c'è un carrier disponibile. La diffusione facilitata segue una cinetica di saturazione (tipo Michaelis-Menten)

Nel trasporto mediato da carriers i siti del trasportatore si saturano ad alte concentrazioni di farmaco e la velocità non aumenta ulteriormente oltre tale punto.



N.B. Un aumento della dose non porta ad un aumento della velocità e quindi della percentuale di assorbimento. Occorre procedere a piccole dosi ripetute.

Trasporto attivo

richiede energia libera per avvenire, ma e' in grado di trasportare sostanze anche contro un gradiente di concentrazione.

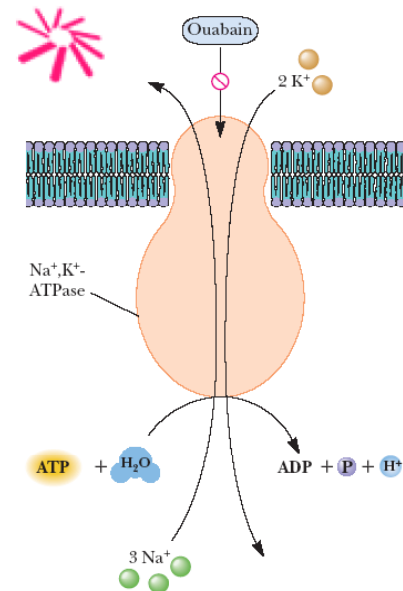


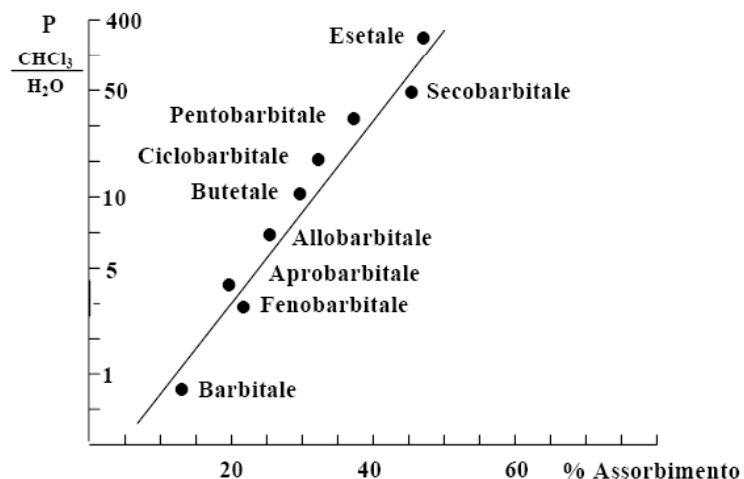
FIGURE 10.8 • A schematic diagram of the Na^+, K^+ -ATPase in mammalian plasma membrane. ATP hydrolysis occurs on the cytoplasmic side of the membrane, Na^+ ions are transported out of the cell, and K^+ ions are transported in. The transport stoichiometry is 3 Na^+ out and 2 K^+ in per ATP hydrolyzed. The specific inhibitor ouabain (Figure 7.12) and other cardiac glycosides inhibit Na^+, K^+ -ATPase by binding on the extracellular surface of the pump protein.

PROPRIETA' CHIMICO – FISICHE DEI FARMACI LIPOSOLUBILITÀ

La liposolubilità costituisce uno dei fattori più importanti per le caratteristiche farmacocinetiche di un farmaco e consente di prevedere:

- Il grado e la velocità di assorbimento nel tratto gastrointestinale
- la penetrazione nei tessuti e nel cervello
- il grado di eliminazione renale

Es. correlazione lineare tra % di farmaco assorbito dal colon di ratto e coefficiente di ripartizione $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ per una serie di barbiturici.



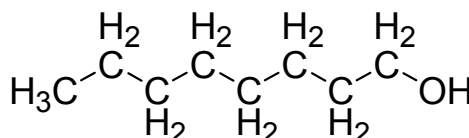
$$P = \frac{[farmaco]_{fase\ lipidica}}{[farmaco]_{fase\ acquosa}}$$

P cioè il rapporto all' equilibrio tra le concentrazioni del farmaco in fase lipidica ed acquosa è praticamente impossibile da misurare e quindi si è scelto un parametro facilmente determinabile per via sperimentale

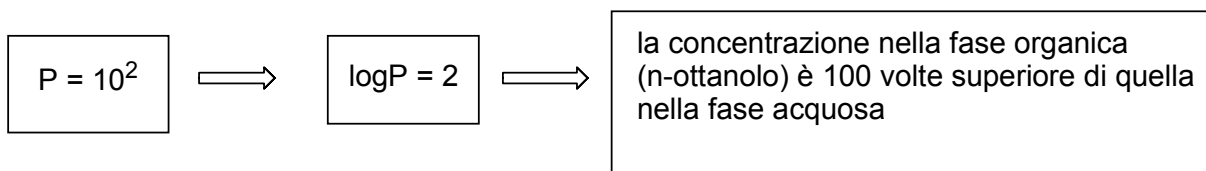
$$P = \frac{[C]_{ott}}{[C]_w}$$

dove $[C]_{ott}$ rappresenta la conc. molare del farmaco in n-ottanolo e $[C]_w$ quella in acqua.

E' stato scelto il **n.ottanolo** perché **la presenza dell'ossidrile nella catena idrocarburica lo rende simile ai lipidi di membrana**. In esano la solubilità della maggior parte dei farmaci sarebbe troppo scarsa per poter effettuare misure accurate.



log P = logaritmo del rapporto tra la concentrazione del farmaco non ionizzato in n-ottanolo e la concentrazione del farmaco in acqua



Le sostanze non ionizzabili si ripartiscono tra la fase acquosa e lipofila corporea secondo il coefficiente di ripartizione,
quelle ionizzabili si ripartiscono in funzione anche del pH della soluzione acquosa
 infatti la **sostanza nella forma non ionizzata ha proprietà lipofile maggiori della stessa sostanza nella forma ionizzata.**

D = coefficiente di distribuzione è il rapporto della somma delle concentrazioni di tutte le forme del composto (ionizzate e non ionizzate) in ciascuna delle due fasi.

D dipende dal pH di misura che va specificato.

E' importante il log D a pH 7.4.

Per un composto non ionizzabile $\log P = \log D$ a tutti i valori di pH.

$$\log D_{\text{ottanolo/acqua}} = \log \frac{[\text{solute}]_{\text{ottanolo}}}{[\text{solute}]_{\text{acqua}}^{\text{ionizzato}} + [\text{solute}]_{\text{acqua}}^{\text{neutro}}}$$

NB: la forma ionizzata del soluto è considerata illimitatamente idrofila ed incapace quindi di ripartirsi nella fase apolare

D diminuisce con l'aumentare della frazione della specie ionica

COSTANTE DI IDROFOBICITA' (π) DEL SOSTITUENTE (X)

Consente di calcolare il contributo di un sostituto alla lipofilia totale del composto.

$$\pi_X = \log P_X - \log P_H$$

dove $\log P_X$ = coefficiente di ripartizione del composto standard in presenza del sostituto

$\log P_H$ = coefficiente di ripartizione del composto standard

$\pi > 0$ il sostituto è più idrofobico dell' H

$\pi < 0$ il sostituto è più idrofilo dell' H

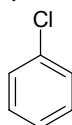
esempio:

$$\begin{aligned} \log P (\text{clorobenzamide}) &= \log P (\text{benzene}) + \pi_{\text{Cl}} + \pi_{\text{CONH}_2} \\ &= 2.13 + 0.71 + (-1.49) = 1.35 \end{aligned}$$

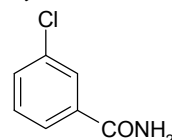
benzene
(log P= 2.13)



clorobenzene
(log P= 2.84)



clorobenzamide
(log P= 1.35)



PROPRIETÀ ACIDO - BASE

Il comportamento in soluzione di un farmaco all'interno del nostro organismo è quello tipico di una soluzione diluita.

Uomo 75 Kg $\longrightarrow$ 55 litri d'acqua

20 mg di farmaco con P.M. = 200 = 0.0001 moli = 1×10^{-4} moli



$$1 \times 10^{-4} \text{ moli} / 55 \text{ litri} = \text{soluzione } 1.8 \times 10^{-6} \text{ M} \\ \cong 2 \times 10^{-6} \text{ M}$$

Il prodotto ionico dell'acqua

In seguito alla dissociazione dell'acqua in ioni idrogeno ed in ioni ossidrile, in un litro di acqua a 25°C all'equilibrio sono presenti 10^{-7} moli di H^+ e 10^{-7} moli di OH^- .



La costante di equilibrio per questo processo è:

$$K_{eq} = \frac{[\text{H}^+][\text{OH}^-]}{[\text{H}_2\text{O}]}$$

conc in moli/litro

$1000 : 18 = 55.5$ moli in
un litro d'acqua il cui peso
molecolare è 18



$$K_{eq} = \frac{(10^{-7})(10^{-7})}{55.5} = 1.8 \times 10^{-16}$$



K_w = prodotto
ionico dell'acqua

$$K_w = 55.5 K_{eq} = 10^{-14} = [\text{H}^+][\text{OH}^-]$$

$$K_w = 55.5 K_{eq} = 10^{-14} = [H^+] [OH^-]$$

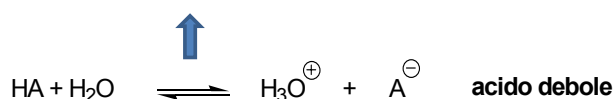
L'equazione mostra il rapporto reciproco tra le concentrazioni di H^+ e OH^- nelle soluzioni acquose.

Se una **soluzione** è **acida** cioè la concentrazione di H^+ è significativa, allora il prodotto ionico dell'acqua stabilisce che la concentrazione di OH^- sarà corrispondentemente inferiore.

Per esempio, se $[H^+]$ è $10^{-2}M$, $[OH^-]$ dovrà essere $10^{-12} M$ ($K_w = 10^{-14} = [10^{-2}] [OH^-]$; $[OH^-] = 10^{-12}M$).

Analogamente in una soluzione alcalina o basica, soluzione in cui $[OH^-]$ è grande, $[H^+]$ è bassa.

Equilibrio di dissociazione di un'acido debole HA



$$K_a = \frac{[H_3O^+][A^-]}{[HA]} \quad H_3O^+ = K_a \frac{[HA]}{[A^-]}$$

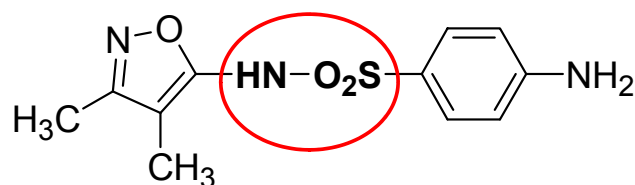
$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]} \quad \text{Equazione di Henderson-Hasselbach}$$

Il rapporto tra forma dissociata e forma indissociata dipende dal pH perché pKa è una costante

$$\text{per un acido debole} \quad \% \text{ di ionizzazione} = \frac{100}{1 + \text{antilog}(pK_a - pH)}$$

NB: Si chiama antilogaritmo di un numero il risultato che si ottiene elevando la base al numero assegnato. Ad esempio, l'antilogaritmo di 2 in base 10 è 100 ($10^2 = 100$).

Es. : calcolo della % di ionizzazione del sulfisossazolo a pH 2



$$pK_a (AH) = 5$$

$$\text{a pH } 2 \quad pK_a - pH = 5 - 2 = 3$$

$$\begin{aligned} \% \text{ di ionizzazione} &= \frac{100}{1 + \text{antilog}(pK_a - pH)} = \frac{100}{1 + \text{antilog } 3} \\ &= \frac{100}{1 + 1000} = \frac{100}{1001} = \mathbf{0.099} \end{aligned}$$

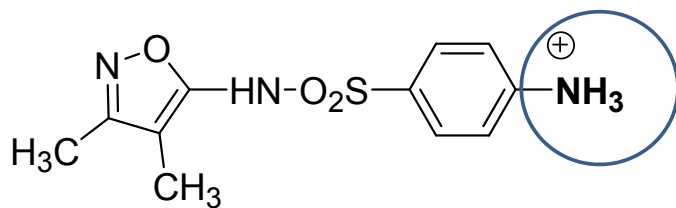
a pH acidi la forma non ionizzata assorbibile è prevalente nel caso degli acidi deboli



Possono essere assorbiti dallo stomaco oltre che dall'intestino

~ 0.099

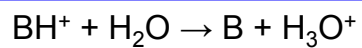
pH - pKa	% di forma ionizzata	
	Acidi (A ⁻)	Basi (BH ⁺)
- 4.0	0.01	99.99
- 3.0	0.10	99.90
-2.0	0.99	99.01
-1.0	9.09	90.91
- 0.5	24.03	75.97
0	50.00	50.00
0.5	75.97	24.03
1.0	90.91	9.09
2.0	99.01	0.99
3.0	99.90	0.10
4.0	99.99	0.01



$pK_a (BH^+) = 2$

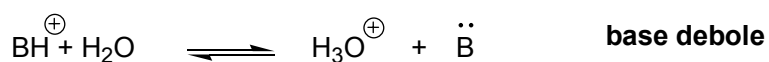
A pH 2 $pH - pK_a = 2 - 2 = 0$

Anche nel caso delle basi deboli si usa il valore di pK_a riferito alla dissociazione dell'acido coniugato



$pK_a (BH^+)$

	% di forma ionizzata	
pH - pKa	Acidi (A^-)	Basi (BH^+)
- 4.0	0.01	99.99
- 3.0	0.10	99.90
-2.0	0.99	99.01
-1.0	9.09	90.91
- 0.5	24.03	75.97
0	50.00	50.00
0.5	75.97	24.03
1.0	90.91	9.09
2.0	99.01	0.99
3.0	99.90	0.10
4.0	99.99	0.01



$$K_a = \frac{[H_3O^+][\ddot{B}]}{[BH^+]} \quad H_3O^+ = K_a \frac{[BH^+]}{[\ddot{B}]}$$

$$pH = pK_a + \log \frac{[\ddot{B}]}{[BH^+]}$$

per una base debole $\% \text{ di ionizzazione} = \frac{100}{1 + \text{antilog}(pH - pK_a)}$

$$pK_a (BH^+) = 2$$

a pH 0 $pH - pK_a = 0 - 2 = -2$

	% di forma ionizzata	
pH - pKa	Acidi (A ⁻)	Basi (BH ⁺)
- 4.0	0.01	99.99
- 3.0	0.10	99.90
-2.0	0.99	99.01
-1.0	9.09	90.91
- 0.5	24.03	75.97
0	50.00	50.00
0.5	75.97	24.03
1.0	90.91	9.09
2.0	99.01	0.99
3.0	99.90	0.10
4.0	99.99	0.01

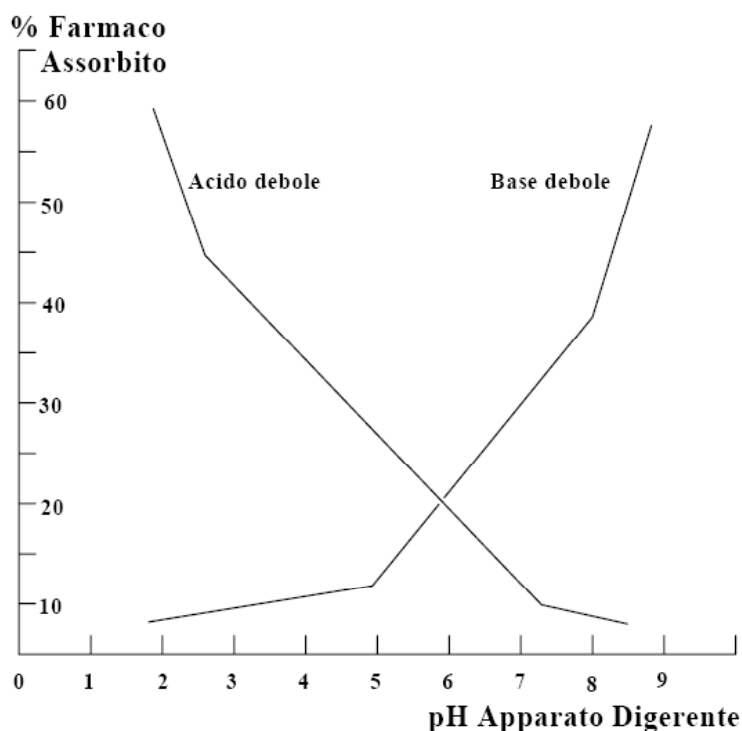
La forma
assorbibile
non
ionizzata è
pari allo
0.99%

La velocità di assorbimento di un farmaco elettrolita debole per diffusione passiva è proporzionale al gradiente di concentrazione ai due lati della membrana della forma neutra.

Nel tratto gastrointestinale il pH varia:

- nello **stomaco** il pH è compreso tra **1** e **2** a causa della secrezione di HCl;
- dopo il piloro nel duodeno e poi nell'ileo il pH sale a valori compresi tra 4 e 7,
- nel **colon** arriva fino ad **8**.

L'ambiente acido dello stomaco sarà perciò più adatto all'assorbimento di acidi organici deboli, nell'intestino la situazione è rovesciata: l'ambiente è favorevole all'assorbimento delle basi deboli



DISTRIBUZIONE

La distribuzione è il processo di ripartizione del farmaco tra il sangue e i vari tessuti.

Dal circolo il farmaco si distribuirà nei principali compartimenti acquosi dell'organismo:

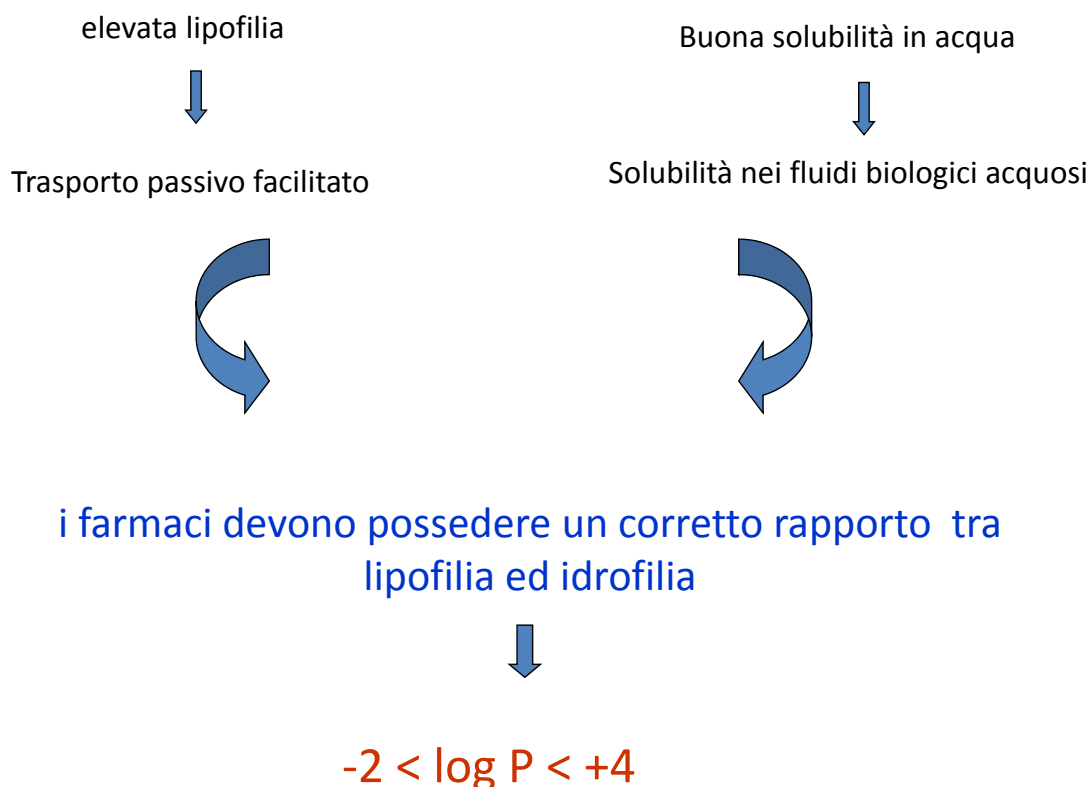
fluido extracellulare (plasma, fluido interstiziale e linfa),

fluido intracellulare (somma dei fluidi contenuti in tutte le cellule dell'organismo)

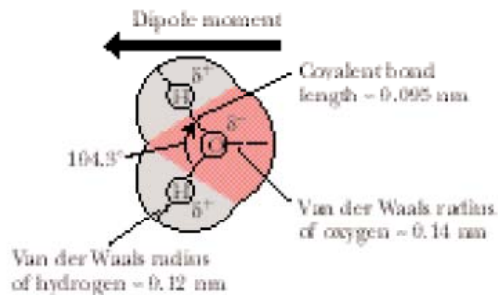
fluido transcellulare (fluidi cerebrospinale, intraoculare, peritoneale, pleurico e sinoviale e le secrezioni digestive).

Per entrare nei compartimenti transcellulari da quelli extracellulari, un farmaco deve attraversare una barriera cellulare.

La **barriera ematoencefalica** è una barriera a permeabilità selettiva per la diffusione passiva di sostanze lipofile dal torrente circolatorio alle varie regioni del sistema nervoso centrale (SNC).



Ruolo e struttura dell'acqua



Pag 35 Garrett & Grisham
BIOCHEMISTRY II ed

La struttura angolata dell'acqua è di enorme importanza, se fosse lineare non sarebbe una sostanza polare.

Due lobi di carica negativa formati dai doppietti elettronici dell'ossigeno si trovano sopra e sotto il piano. Questa densità elettronica contribuisce in maniera sostanziale all'elevato momento dipolare e alla polarizzabilità della molecola d'acqua.

Il **momento dipolare dell'acqua comporta che i legami O-H hanno un 33% di carattere ionico**. L'angolo H-O-H è di 104.3° e non 109°, il valore delle molecole con simmetria tetraedrica. Molte importanti proprietà dell'acqua derivano da questo.

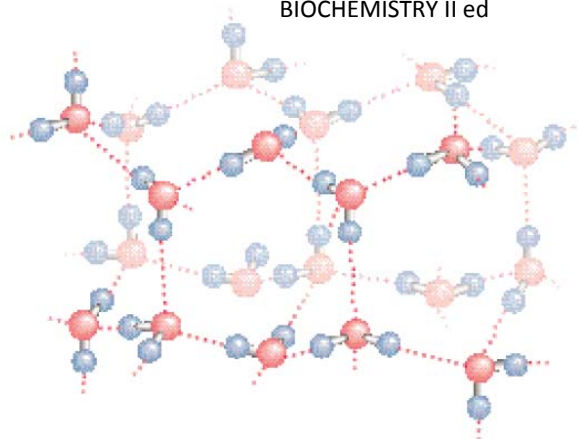
Legami ad H (legame dipolo-dipolo)

La struttura dell'acqua è l'ideale per la formazione di legami ad H.

L'acqua funziona sia come **donatore** che come **accettore di legami ad H**.

I **legami ad H nell'acqua sono cooperativi** cioè una molecola d'acqua che formi un legame ad H come accettrice è un miglior donatore di legami ad H rispetto alla molecola non legata. Nel ghiaccio ogni ossigeno dell'acqua è legato a quattro H, due in modo covalente e due attraverso legami ad idrogeno

Pag 36 Garrett & Grisham
BIOCHEMISTRY II ed



I legami ad H nel ghiaccio formano un network tridimensionale. Il numero più piccolo di molecole in ogni circuito chiuso è 6 → ghiaccio esagonale.

Anche l'acqua liquida è altamente organizzata: Nell'acqua allo stato liquido il tempo di vita medio di un legame ad H è di 10 picosecondi (10^{-11} secondi)

Le proprietà solventi dell'acqua

L'acqua interagisce con le **sostanze ioniche** e polari, distruggendone il lattice cristallino e generando ioni idratati più stabili del lattice cristallino stesso; il risultato è la solubilizzazione della sostanza.

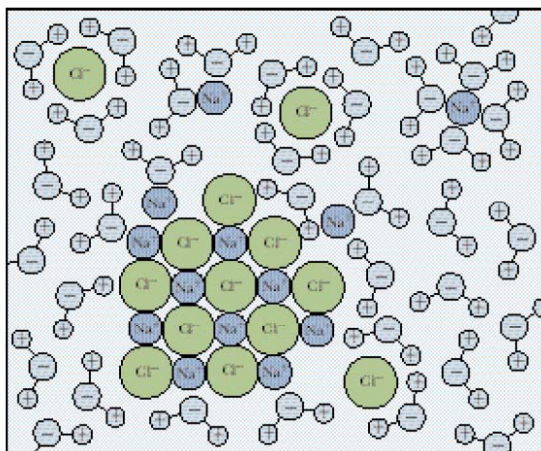


Table 2.1

Dielectric Constants* of Some Common Solvents at 25°C

Solvent	Dielectric Constant (D)
Water	78.5
Methyl alcohol	32.6
Ethyl alcohol	24.3
Acetone	20.7
Acetic acid	6.2
Chloroform	5.0
Benzene	2.3
Hexane	1.9

*The dielectric constant is also referred to as *relative permittivity* by physical chemists.

La formazione degli idrati è favorita dall'elevata **costante dielettrica** (rapporto adimensionale tra la forza che agisce fra due cariche nel vuoto e quella che agisce tra le stesse cariche nel solvente) dell'acqua, che si contrappone all'attrazione elettrostatica degli ioni.

I soluti causano una variazione nelle proprietà dell'acqua, in quanto gli involucri idratati, che si formano attorno agli ioni del soluto, sono più organizzati e quindi più stabili dei flickering cluster (grappoli in vibrazione) dell'acqua libera. Il risultato sarà quindi che gli ioni si comportano come demolitori della struttura organizzata non solo dei cristalli ma anche dell'acqua; per questo le proprietà delle soluzioni acquose, in relazione alla concentrazione delle sostanze disciolte, divergono da quelle dell'acqua pura.

Ogni gruppo funzionale capace di donare o di accettare un legame ad H contribuirà alla solubilità in acqua del composto.

Per ogni tipo di gruppo funzionale si può calcolare il **potere solubilizzante**. Ad es. un gruppo funzionale alcolico solubilizza da 5 a 6 atomi di C

GRUPPI FUNZIONALI

NUMERO DI POTENZIALI LEGAMI AD H



3



2



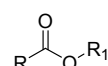
3



2



1

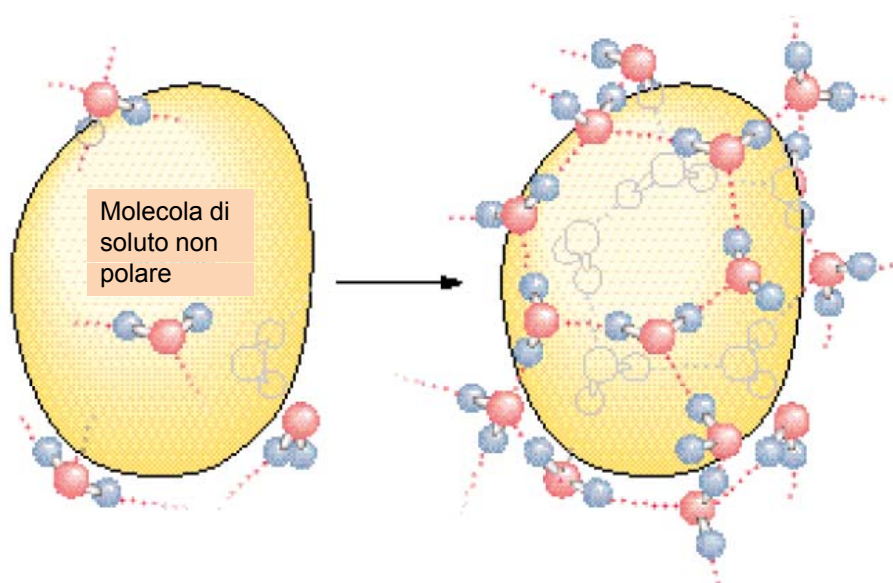


4

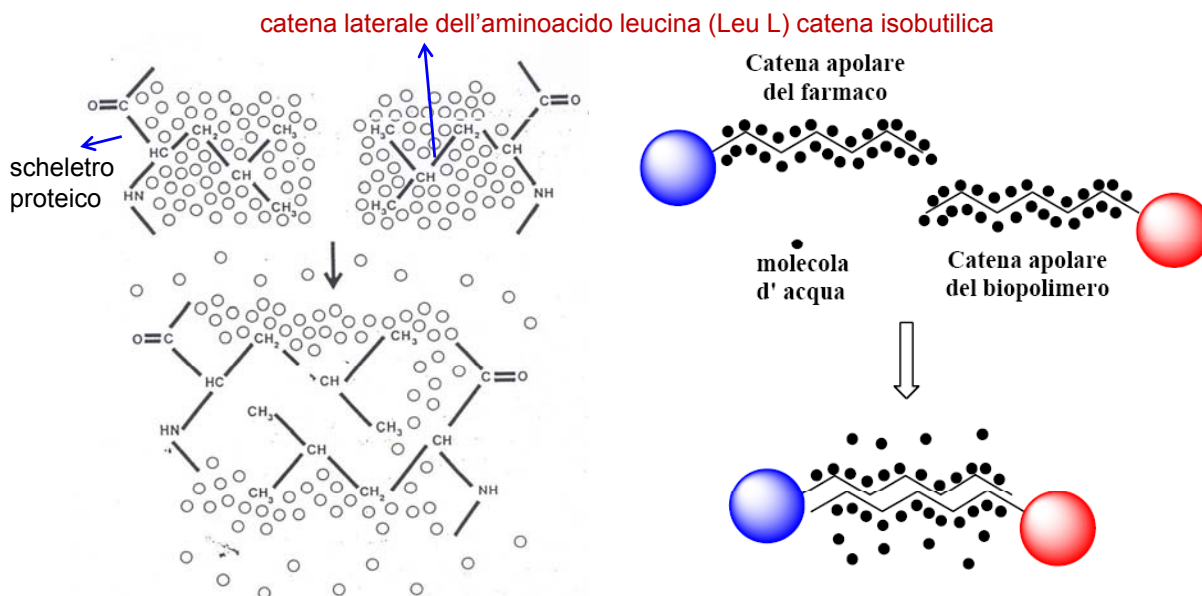
Potenziale di solubilizzazione in acqua di gruppi funzionali organici se presenti in molecole mono- o polifunzionali. La solubilità in acqua è definita come solubilità > 1%.

Gruppo funzionale	Molecola monofunzionale	Molecola polifunzionale
Alcol	da 5 a 6 carboni	da 3 a 4 carboni
Fenolo	da 6 a 7 carboni	da 3 a 4 carboni
Etere	da 4 a 5 carboni	2 carboni
Aldeide	da 4 a 5 carboni	2 carboni
Chetone	da 5 a 6 carboni	2 carboni
Ammina	da 6 a 7 carboni	3 carboni
Acido carbossilico	da 5 a 6 carboni	3 carboni
Etere	6 carboni	3 carboni
Ammide	6 carboni	da 2 a 3 carboni
Urea, carbonato, carbamato		2 carboni

Interazione idrofobica



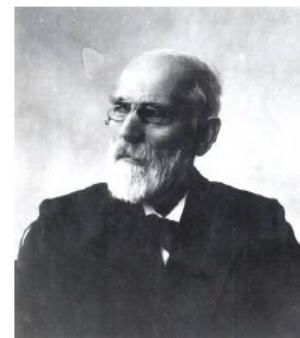
Causa l'incapacità della catena idrocarburica solitaria a formare legami idrogeno con l'acqua, questa è costretta a diventare più ordinata attorno alla catena dell'idrocarburo, formando a livello molecolare una interfaccia tra acqua e idrocarburo, del tutto simile a quella tra liquido-gas. [Le molecole d'acqua si associano attraverso ponti idrogeno in una struttura molto ordinata](#), quasi cristallina e questo fatto porta ad un aumentato grado di ordine nel sistema con conseguente diminuzione di entropia



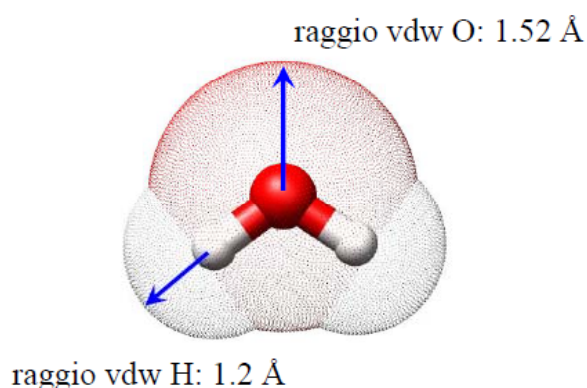
Quando due o più molecole di idrocarburo, o catene laterali di proteine o catene di acidi grassi, vengono avvicinate ad una distanza pari alla somma del loro raggio di van der Waals, queste si liberano delle molecole ordinate di acqua che le avvolgono e si uniscono tra loro, oltre che con legame di van der Waals anche con **forze idrofobiche**. Poiché le molecole di acqua spostata non partecipano più a quei domini ordinati di frontiera con l'idrocarburo, esse ritornano a disporsi in una struttura meno ordinata, con cessione di calore ed aumento di entropia, quindi maggiore stabilità del nuovo sistema formato (circa 3.4 kJ/mol per ogni metilene) .

Il raggio di van der Waals

- Il raggio di van der Waals o **raggio di collisione** di un atomo è la **semidistanza internucleare tra due atomi dello stesso tipo in contatto ma non impegnati in un legame chimico**.
- Si determina come il raggio di un'immaginaria sfera che può essere usata come modello dell'atomo per vari scopi.
- I raggi di van der Waals vengono determinati dalla misurazione degli spazi interatomici tra coppie di atomi privi di legami presenti nei cristalli.
- periodo: diminuiscono (es: C > N > O > F); gruppo aumentano (es: F << Cl < Br < I)

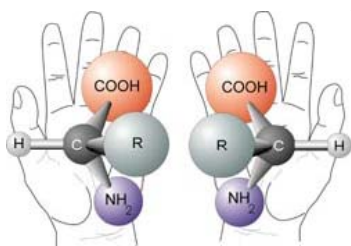


Johannes D. van der Waals
1837-1923



elemento	raggio (Å)
H	1.20
C	1.70
N	1.55
O	1.52
F	1.35
P	1.90
S	1.85

STEREOCHIMICA ED AZIONE DEI FARMACI



Modelli molecolari di due enantiomeri di un generico aminoacido

Il corpo umano è un ambiente asimmetrico !!

Per l'attività biologica è essenziale la disposizione nello spazio dei gruppi funzionali critici



Solo una appropriata disposizione dei gruppi funzionali critici consentirà l'interazione specifica di legame con la macromolecola biologica

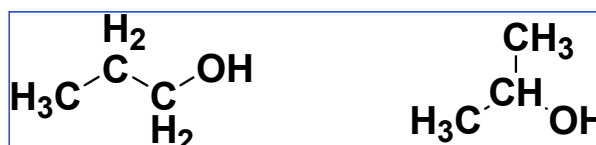
Isomeri sono composti che hanno lo stesso tipo e numero di atomi (formula bruta) ma differenti modalità di legame chimico

• **isomeri costituzionali o funzionali** differiscono nella formula di struttura

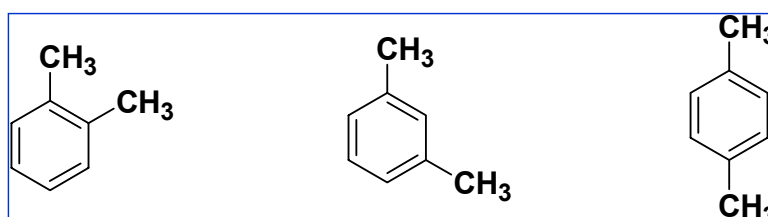
- dimetiletere ed alcol etilico C_2H_6O



- *n*-propanolo e *i*-propanolo



- *o*-xilene, *m*-xilene, *p*-xilene

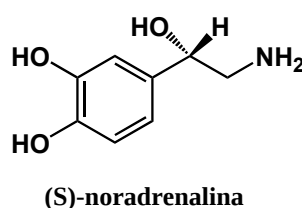
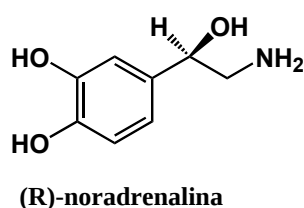


Stereoisomeri sono isomeri che presentano la stessa formula di struttura e differiscono soltanto per il modo con cui gli atomi che li costituiscono sono disposti nello spazio.

isomeri configurazionali interconvertibili per rottura di un legame covalente

isomeri conformazionali interconvertibili per rotazione attorno ad un legame singolo

enantiomeri (isomeri ottici): sono isomeri configurazionali le cui strutture tridimensionali sono le immagini speculari non sovrapponibili l'una dell'altra. Due enantiomeri hanno **identiche proprietà chimiche e fisiche ad eccezione del comportamento verso reagenti chirali e del senso di rotazione del piano della luce polarizzata**



diastereoisomeri: tutti gli stereoisomeri che non sono enantiomeri.

Due diastereoisomeri hanno **proprietà fisiche e chimiche differenti**.

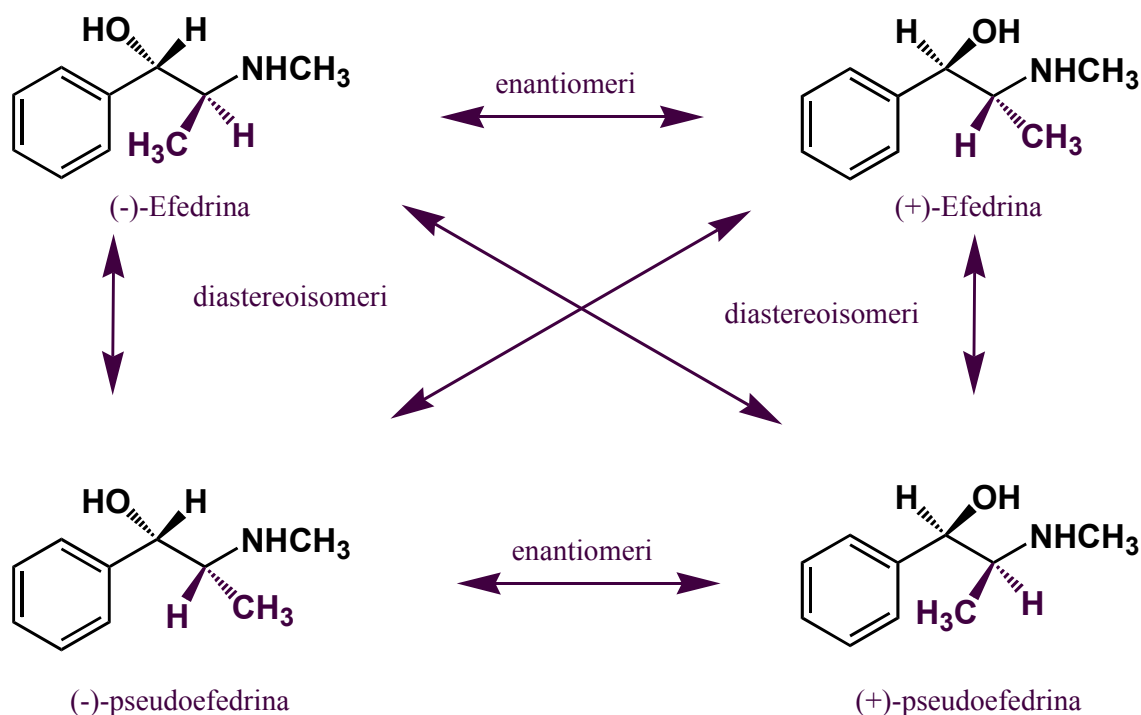
La diastereoisomeria si origina dall' esistenza in una molecola di due o più centri chirali, oppure dalla ristretta rotazione attorno ad un legame (isomeria geometrica o cis-trans).

Nel primo caso, se n sono i centri chirali, il numero massimo di stereoisomeri è 2^n . Le coppie di enantiomeri sono $2^n/2$ ed ogni enantiomero di una coppia è in relazione di diastereoisomeria con tutti i componenti delle altre coppie.

L'inversione di configurazione di un composto è definita **racemizzazione** o **epimerizzazione** se interessa rispettivamente tutti o uno soltanto dei suoi centri chirali.

Efedrina: 2 atomi di C asimmetrici = 2 centri stereogenici = $2^2 = 4$ stereoisomeri

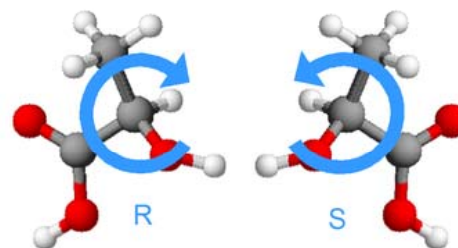
NB: ogni stereoisomero è enantiomero di solo uno degli altri stereoisomeri (di cui è l'immagine speculare non sovrapponibile) e diastereoisomero degli altri.



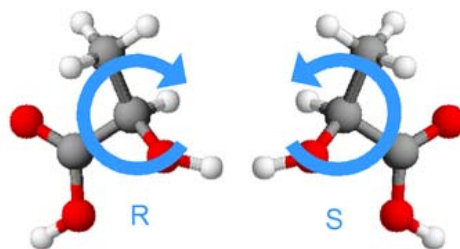
Nomenclatura degli enantiomeri

Per distinguere due enantiomeri tali per la presenza di un atomo di carbonio con quattro sostituenti diversi, la [IUPAC](#) assegna agli isomeri i prefissi (R) (dal latino rectus, destro) ed (S) (dal latino sinister, sinistro); per stabilire quale dei due sia l'isomero (R) e quale l'isomero (S) si segue la regola ideata da Cahn, Ingold e Prelog:

- si ordinano i quattro gruppi legati all'atomo di carbonio "stereogenico" dando priorità maggiore al gruppo che ha, direttamente legato all'atomo di carbonio "stereogenico", l'atomo dal peso atomico maggiore; se due gruppi sono legati all'atomo di carbonio "stereogenico" con atomi di uno stesso elemento si considerano i due successivi, se anche questi sono uguali si continua lungo le catene fino a quando viene individuata una differenza. A parità di atomi legati, legami tripli e doppi hanno priorità su quelli semplici.
- si osserva l'atomo di carbonio "[stereogenico](#)" mantenendo dietro di esso il gruppo a priorità più bassa; si osserva quindi se la sequenza delle priorità degli altri tre, in ordine decrescente, segue una rotazione oraria o antioraria
 se la rotazione è oraria si assegna il prefisso (R)
 se la rotazione è antioraria si assegna il prefisso (S)



Prendendo ad esempio l'acido lattico gli atomi rappresentati in nero sono quelli di **carbonio**, quelli in rosso sono di **ossigeno**, quelli in bianco di **idrogeno**, i quattro gruppi sono, in ordine di priorità decrescente
 -OH, -COOH, -CH₃, -H



La scritta "acido (RS)-lattico" ne indica sinteticamente il [racemo](#).

L'indicazione (R) o (S) deriva dall'applicazione della regola sopra indicata e **non è in relazione con il senso della rotazione del piano della luce polarizzata**, unica proprietà fisica che distingue i due enantiomeri. Quando il senso della rotazione del piano della luce polarizzata provocato da ciascun enantiomero è noto, questi può essere indicato nel nome del composto con i prefissi (+) (rotazione in senso orario, enantiomero destrogiro) o (—) (rotazione in senso antiorario, enantiomero levogiro).

NB: il senso della rotazione può variare in funzione del solvente utilizzato !!!

Se vi sono due o più atomi di carbonio "stereogenici", ad ognuno di essi viene assegnato il prefisso (R) o (S) in base alle regole sopra esposte.

In linea generale ed indipendentemente dallo stadio (o dagli stadi) in cui è operante la selettività, si verifica, come risultato più frequente, che **due enantiomeri mostrano risposte quantitativamente differenti**, cioè uno dei due enantiomeri è più potente dell' altro. L' **enantiomero più potente** è denominato **eutomero**, quello **meno potente distomero**. Il rapporto tra la potenza dell'eutomero e quella del distomero è definito **rapporto eudismico**. Esso aumenta all'aumentare della potenza dell'eutomero

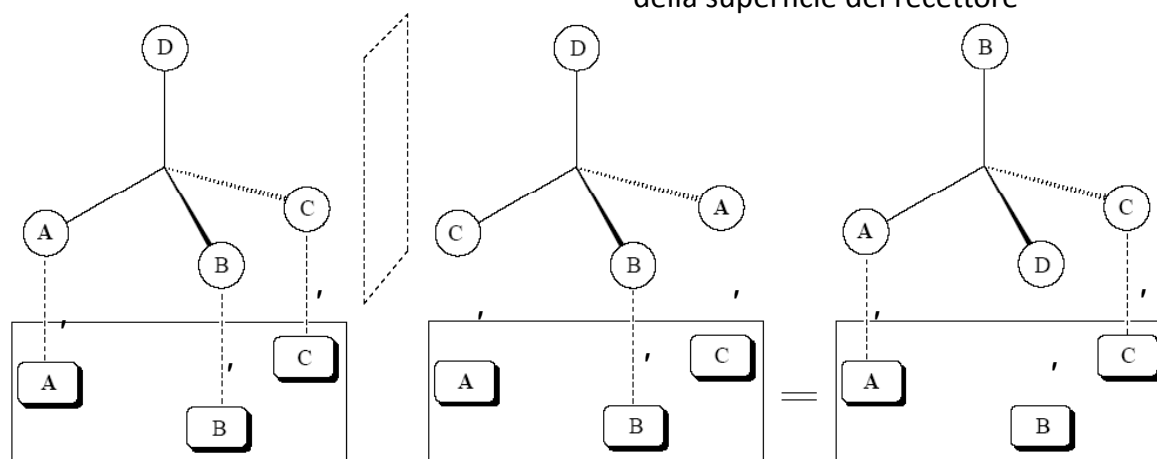
Tale risultato è la conseguenza di processi selettivi che possono avvenire sia nel corso della fase farmacocinetica che di quella farmacodinamica.

1. Fase farmacocinetica

- **Selettività di membrana**: in genere, i processi di diffusione passiva non **sono stereoselettivi**, mentre lo sono quelli che **coinvolgono proteine trasportatrici**
- Interazione con biopolimeri diversi dal target specifico (legame con le proteine plasmatiche, metabolismo selettivo etc.)

2. farmacodinamica: interazione col biopolimero target

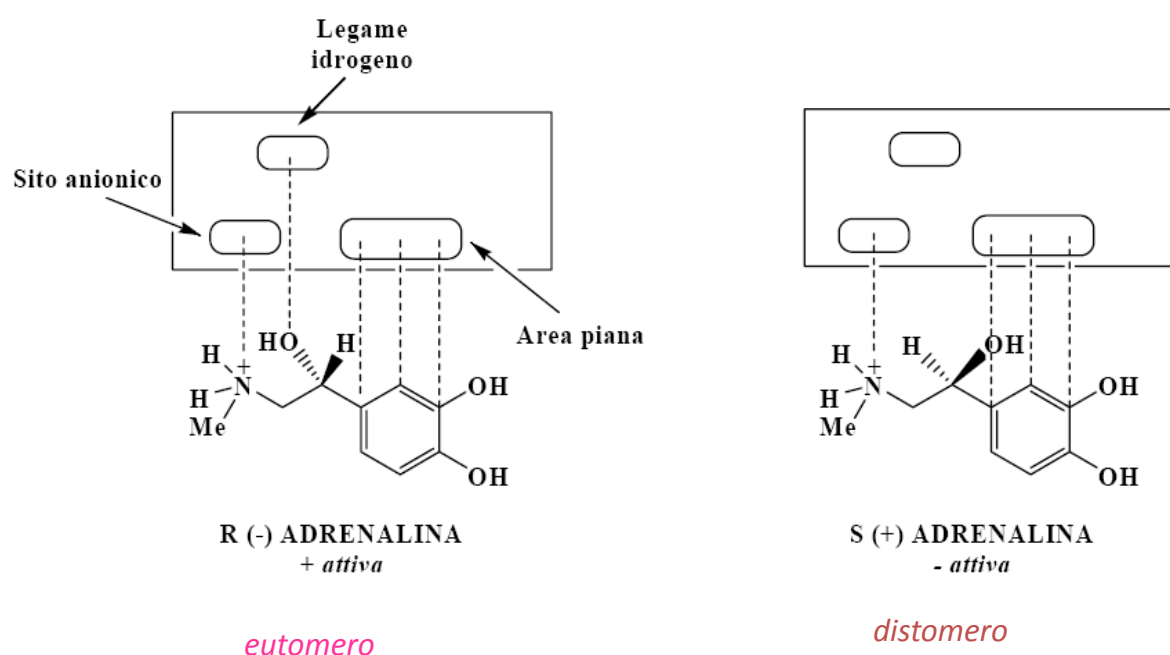
A, B e C sono ipotetici gruppi funzionali che interagiscono con siti complementari della superficie del recettore



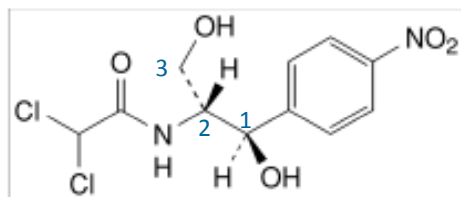
MODELLO A TRE PUNTI DI EASSON-STEDMAN

Easson e Sedman (1933) proposero che le differenze nelle attività biologiche degli enantiomeri fossero il risultato di una **interazione selettiva** di uno dei due enantiomeri **con il recettore**. Il più potente degli enantiomeri deve coinvolgere un **minimo di tre interazioni intermolecolari** con la superficie del recettore mentre l'enantiomero meno potente interagisce solo con due siti.

La (-) adrenalina ha una affinità circa 100 volte superiore a quella dell' isomero (+). **Solo nell'enantiomero (-) il gruppo OH è orientato in modo tale da consentire il massimo di interazione.**



Generalmente solo uno degli stereoisomeri che si originano da molecole con due o più centri chirali è attivo

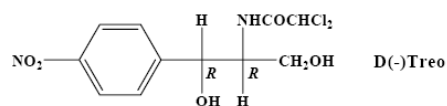


1*R*,2*R*-1-*p*-nitrofenil-2-dicloroacetamido-1,3-propandiol

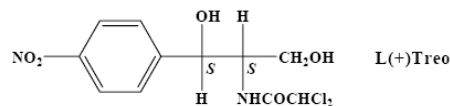
CLORAMFENICOLO

Attività Antibatterica
Relativa

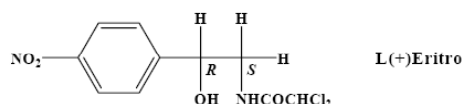
100



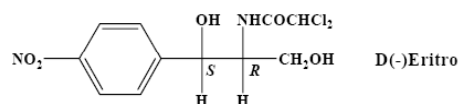
<0.4



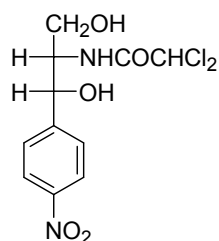
1.2



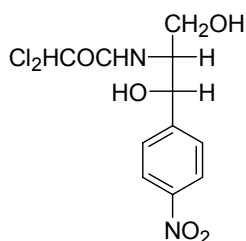
<0.4



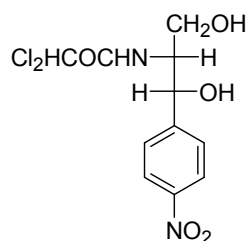
Descrittori di configurazione relativa treo e eritro cloramfenicolo



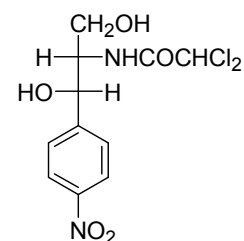
D-eritro



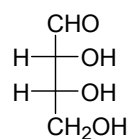
L-eritro



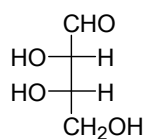
D-treo



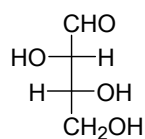
L-treo



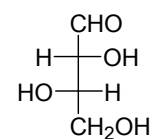
D-eritrosio



L-eritrosio



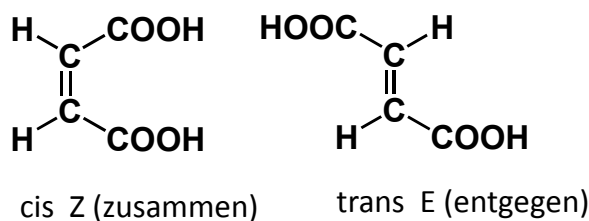
D-treosio



L-treosio

Isomeria geometrica

Restrizione della rotazione attorno ad un legame dovuta alla presenza di un doppio legame C=C produce **isomeri geometrici** (sono **diastereoisomeri**)
E' usata la definizione cis/trans o quella Z/E secondo i criteri di priorità CIP, cioè si parla di configurazione **trans** o **E** quando i sostituenti con la più alta priorità sono dai lati opposti rispetto al doppio legame.

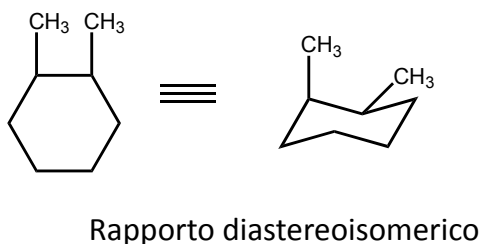


Anche nelle molecole cicliche si avranno diastereoisomeri ed enantiomeri

Es. 1,2-dimetilcicloesano

diastereoisomero **cis**

i due metili sono sullo stesso lato dell'anello

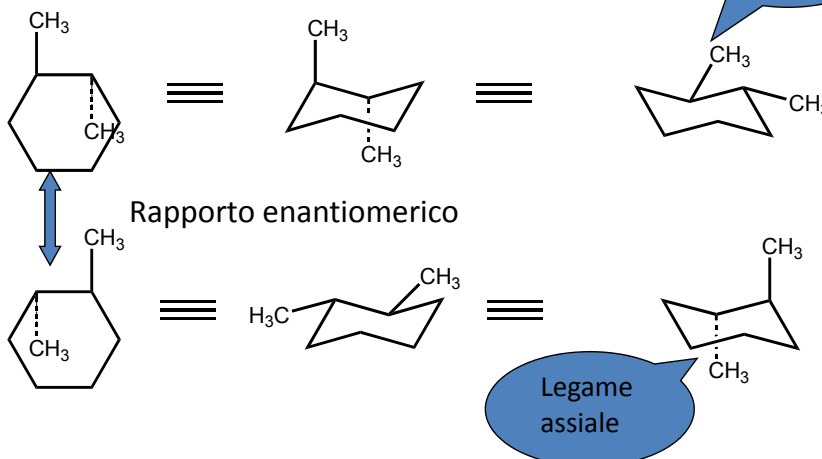


diastereoisomeri **trans**

i due metili sono sui lati opposti dell'anello

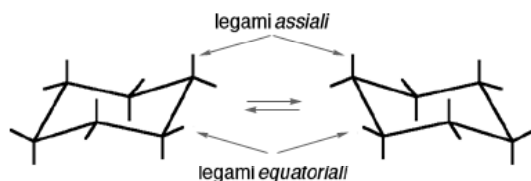


Esistono due possibili diastereoisomeri trans che sono fra loro in rapporto enantiomerico

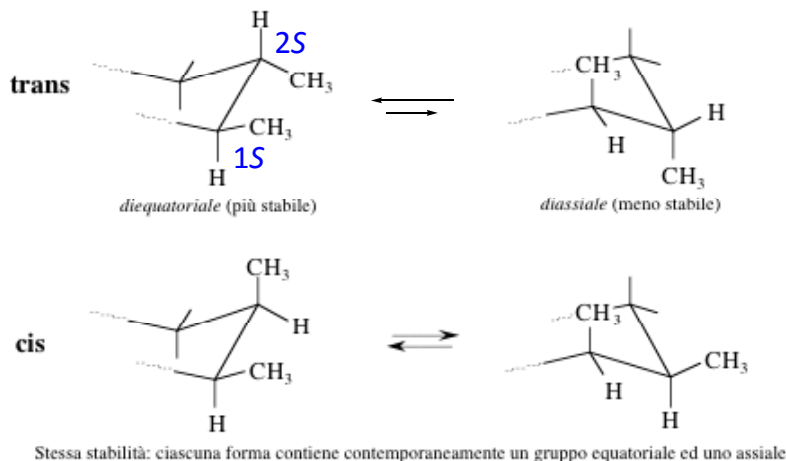


NB l'anello del cicloesano può avere isomeri conformazionali

Nel cicloesano, ciascun atomo di carbonio ha un legame equatoriale ed un legame assiale. L'interconversione di una forma *a sedia* in un'altra forma *a sedia rovesciata*, trasforma tutti i legami assiali di una conformazione in legami equatoriali nell'altra e viceversa.

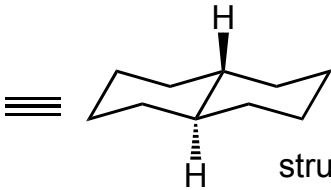
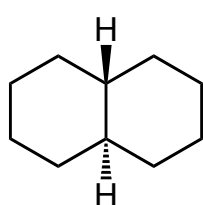


Anche in un anello ciclico è quindi possibile una sorta di isomeria di tipo conformazionale (*isomeria equato-assiale*), che è sempre correlata alla possibilità di rotazione intorno al legame semplice



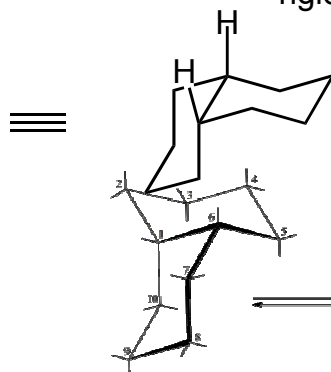
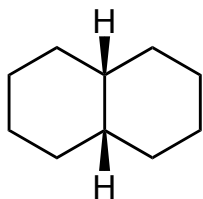
Nei sistemi ciclici a due anelli gli anelli possono presentare una giunzione cis o trans rispetto al legame comune

Gli atomi di idrogeno sui carboni della giunzione tra gli anelli sono da parti opposte = **trans**



transdecalina

struttura più stabile e più rigida non può interconvertire



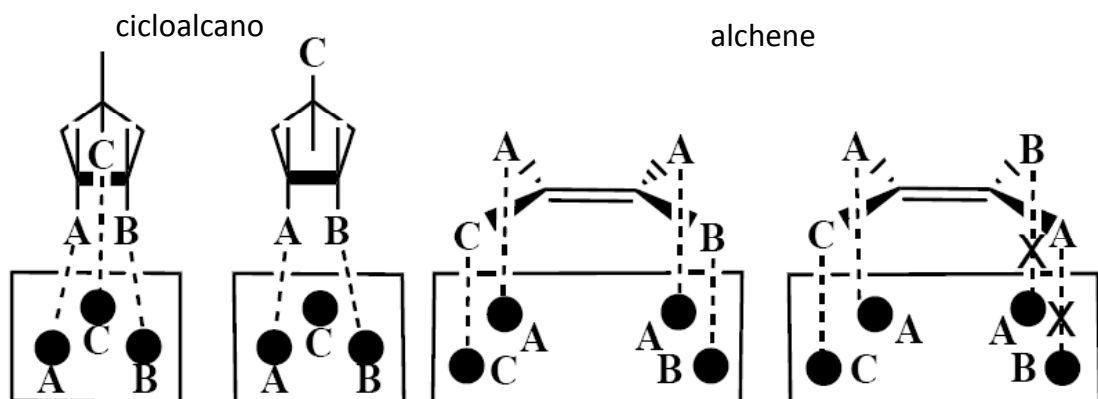
cisdecalina

interconverte dando luogo a due enantiomeri

Drammatico cambiamento nella forma tridimensionale della molecola

Isomeri geometrici

Le differenze di attività tra essi possono essere interpretate a livello recettoriale mediante modelli simili a quello di Easson-Stedman.



Soltanto negli isomeri cis i sostituenti A, B e C hanno disposizione complementare rispetto ai corrispondenti siti recettoriali, per cui risulteranno attivi.

Nell'esaminare l'influenza dell'isomeria geometrica nell'attività farmacologica si devono considerare le notevoli differenze di proprietà chimico-fisiche degli isomeri geometrici e la conseguente differente distribuzione in un sistema biologico

Isomeria geometrica comporta:

1. differenze farmacocinetiche
2. differenze di reattività a livello recettoriale

Le differenze di attività degli isomeri geometrici a livello recettoriale possono venire almeno in parte attribuite a differenze nelle distanze interatomiche di gruppi essenziali per l'attività.

Isomeria conformazionale

Isomeri conformazionali sono interconvertibili per rotazione attorno ad un legame singolo.

Un conformero o un rotamero è una conformazione che corrisponde ad un minimo di energia

Gli isomeri conformazionali (*conformer* o *rotamer*) interconvertono rapidamente e sono quindi non separabili.

Tra le infinite conformazioni possibili, se ne possono individuare alcune alle quali è associata una situazione energetica favorevole (*conformazioni preferite*) o sfavorevole (*conformazioni proibite*)

Informazioni sulla situazione conformazionale di una molecola possono essere ottenute con varie metodologie chimico-fisiche: cristallografia a raggi X, NMR, metodi teorici computazionali.

Tutti i metodi di analisi conformazionale ci forniscono informazioni sulle conformazioni preferite di una molecola in assenza di bersaglio biologico con cui questa si lega.

Conformazione attiva e conformazione preferita

L'interazione farmaco/recettore è estremamente specifica poiché fortemente dipendente dalla disposizione nello spazio dei gruppi che la determinano: diventa importante anche lo studio della conformazione.

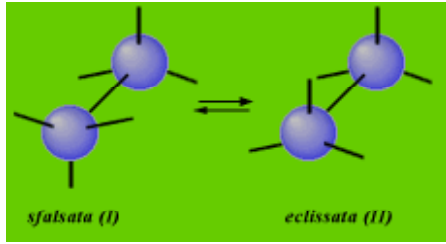
Un recettore interagisce preferenzialmente solo con una delle numerose conformazioni che una molecola flessibile può assumere: quella in cui tutti i gruppi coinvolti nell'interazione hanno una disposizione spaziale ottimale rispetto a quella dei corrispondenti siti di interazione sul recettore.

La conformazione che interagisce con il recettore non è necessariamente la conformazione preferita allo stato cristallino o in soluzione.

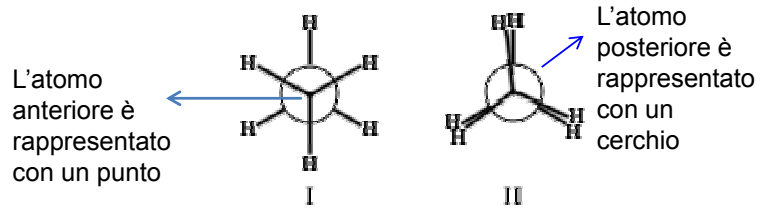
Il target biologico può infatti imporre la conformazione di legame: il guadagno energetico che si ha nella formazione del complesso farmaco-recettore può contribuire al superamento della barriera energetica che si oppone alla formazione del conformero termodinamicamente non favorito.

Rappresentazione degli isomeri conformazionali

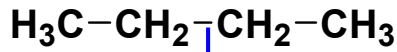
prospettica



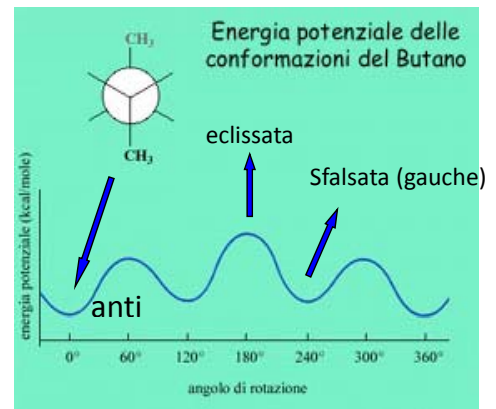
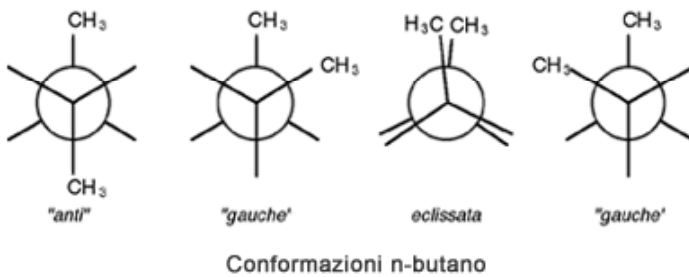
proiezioni di Newman



proiezione frontale lungo il legame tra due atomi, legame che è nascosto

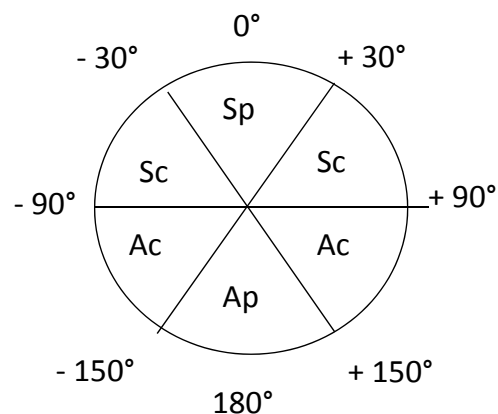
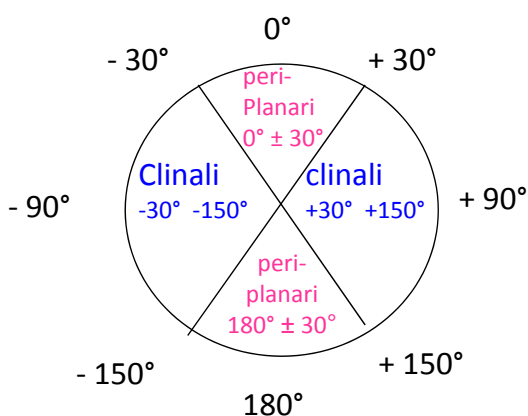
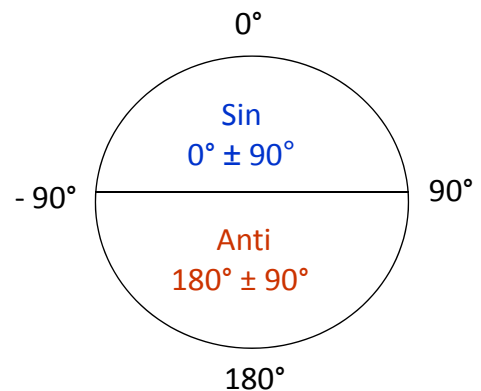
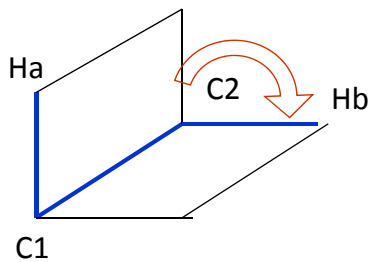


legame che ruota



Rappresentazione delle possibili conformazioni reciproche assunte dai sostituenti di due atomi C1 e C2 legati da un legame singolo che può ruotare.

Angolo di torsione fra i due piani: uno individuato da C1, C2 ed Ha, l'altro da C1, C2 e Hb



Per gli stati conformazionali intermedi è stata proposta da Klyne e Prelog la seguente **nomenclatura in funzione degli angoli di torsione**

Angolo di torsione	Nomenclatura	Simbolo
Da -30° a $+30^\circ$	$\pm$ sin-periplanare	$\pm$ sp
Da $+30^\circ$ a $+90^\circ$	+ sin-clinale	+ sc
Da $+90^\circ$ a $+150^\circ$	+ anti-clinale	+ ac
Da $+150^\circ$ a $+210^\circ$ (-150°)	$\pm$ anti-periplanare	$\pm$ ap
Da -30° a -90°	- sin-clinale	- sc
Da -90° a -150°	- anti-clinale	- ac

Definizione della conformazione attiva:

Frozen Analog Approach

Un metodo per stabilire la conformazione con la quale i farmaci interagiscono con i siti recettoriali consiste nella sintesi e nella valutazione dell'attività farmacologica di modelli rigidi o semirigidi di molecole flessibili terapeuticamente interessanti.

Questi modelli permettono di sistemare su un supporto rigido i gruppi funzionali qualificanti, rendendo possibile la determinazione della conformazione con la quale i farmaci interagiscono con i siti recettoriali.

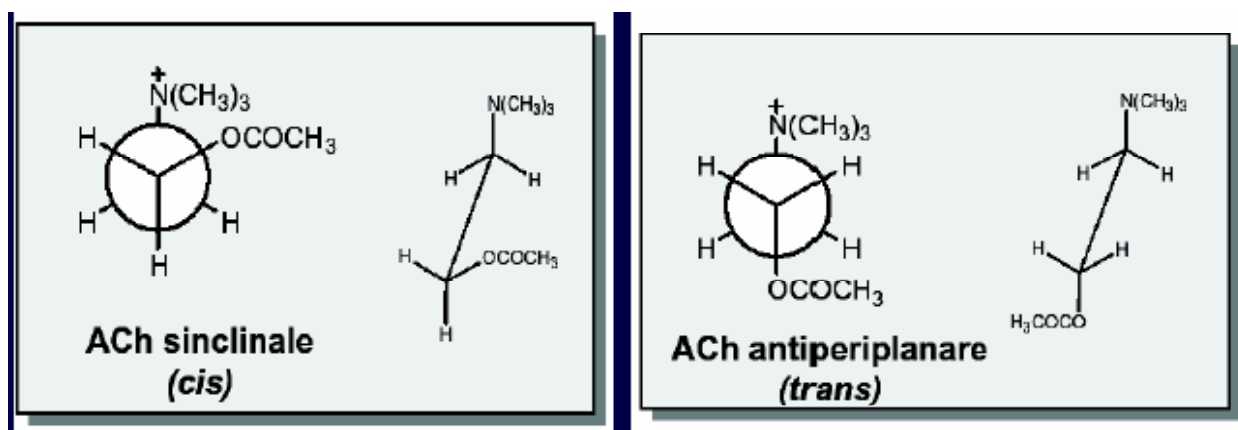
Frozen Analog Approach: esempio applicativo

L'acetilcolina (ACh): recettori muscarinico (M) e nicotinico (N);

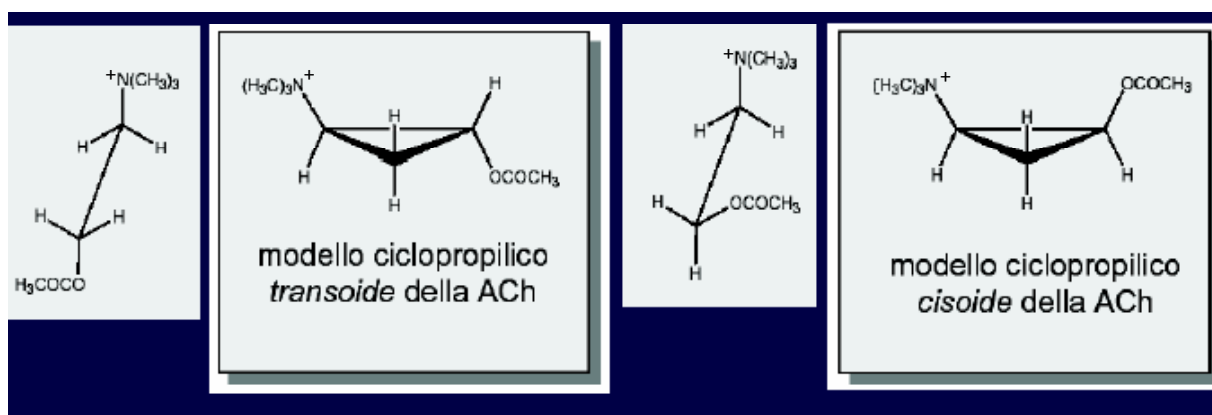
è substrato dell'acetilcolinesterasi (AChE)

La conformazione più stabile allo stato gassoso, solido ed in soluzione appare quella *sinclinale (gauche)*

Numerosi evidenze sperimentali indicano che l'ACh interagisca con recettore M e con l'AChE in una conformazione *transoide* mentre per l'interazione con il recettore N è necessaria una conformazione *cisoide*



Sono stati sintetizzati i modelli della ACh a conformazione bloccata:
2-acetossiciclopropiltrimetilammonio cloruro



Isomero *trans*: stessa attività M dell'ACh e stessa velocità di idrolisi da parte dell'AChE; inattivo nei test N

Isomero *cis*: inattivo nei test M; inaspettatamente è inattivo anche nei test N: la risposta N è altamente sensibile a influenze steriche dei sostituenti nella molecola dell'ACh