

A03

---

47



Salvatore Vomero

**Principi di  
Chimica farmaceutica applicata**

Volume I  
Aspetti teorici



Copyright © MMXII  
ARACNE editrice S.r.l.

[www.aracneeditrice.it](http://www.aracneeditrice.it)  
[info@aracneeditrice.it](mailto:info@aracneeditrice.it)

via Raffaele Garofalo, 133/A-B  
00173 Roma  
(06) 93781065

ISBN 978-88-548-4385-1

*I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica,  
di riproduzione e di adattamento anche parziale,  
con qualsiasi mezzo, sono riservati per tutti i Paesi.*

*Non sono assolutamente consentite le fotocopie  
senza il permesso scritto dell'Editore.*

I edizione: agosto 2012

## INDICE

	<b>Pag</b>
<b>PREFAZIONE</b>	9
<b>INTRODUZIONE</b>	11
 <b>Capitolo I</b>	
1 Il ruolo dei farmaci nel trattamento e nella prevenzione delle malattie	13
1.1 La chimica del farmaco oggi: cambiamenti, problemi, opportunità	17
1.2 Fasi dello sviluppo di un farmaco	20
1.3 Il brevetto farmaceutico	22
1.4 Innovazione terapeutica	32
1.5 Metodologie per l'ottenimento di un principio attivo	43
1.6 Farmaci e prodotti farmaceutici: qualità e relativa valutazione	56
1.7 Il prodotto farmaceutico ottimizzato	59
1.8 Vie di somministrazione e di escrezione dei farmaci	66
 <b>Capitolo II</b>	
2 Farmacocinetica	71
2.1 Trasporto attivo e passivo	86
2.2 Cinetica dei farmaci nel corpo	95
2.3 Cinetica dell'eliminazione di un farmaco indecomposto	96
2.4 Cinetica dell'eliminazione di un farmaco per simultaneo metabolismo ed escrezione indecomposto	103

2.5	Cinetica dell'assorbimento di un farmaco (metodo dei resti)	107
-----	--	-----

### Capitolo III

3	Assorbimento orale dei farmaci	115
3.1	Fattori chimico fisici che governano l'assorbimento orale dei farmaci	122
3.2	Meccanismo dell'assorbimento orale dei farmaci (legge della diffusione di Fick)	131
3.3	Componenti e proprietà dei fluidi gastrointestinali	138
3.4	Fattori che complicano l'assorbimento dei farmaci	148

### Capitolo IV

4	Metabolismo dei farmaci	157
4.1	Ossidazione	158
4.2	Riduzione	164
4.3	Idrolisi	165
4.4	Meccanismi di sintesi (o di fase 2)	166
4.5	Metodi per lo studio del metabolismo dei farmaci	179

### Capitolo V

5	Biodisponibilità	181
5.1	Prove per accertare la biodisponibilità di una formulazione	192
5.2	Prove di dissoluzione e di assorbimento	196
5.3	Effetto della formulazione sulla biodisponibilità	207
5.4	Fattori chimico-fisici che influenzano l'assorbimento di un farmaco	211

### Capitolo VI

6	Stabilità delle formulazioni farmaceutiche	225
6.1	Effetto della temperatura sulla velocità di	

	degradazione dei farmaci	237
6.2	Stabilità delle singole formulazioni farmaceutiche	242
6.3	Valutazione delle proprietà chimico-fisiche	247
6.4	Test accelerati	249
6.5	Protocollo per la valutazione delle prove di stabilità	250

## Capitolo VII

7	Metodi per la determinazione dell'attività di un farmaco	253
7.1	Caratterizzazione farmacologica dei recettori	265
7.2	Cinetica dell'interazione farmaco-recettore	266
7.3	Preparazione dei composti marcati con tritio e con $^{125}\text{I}_2$ o $^{131}\text{I}_2$	268
7.4	Stabilità dei radioligandi	277

## Capitolo VIII

8	Progettazione di un farmaco a partire da un composto bioattivo noto: il farmaco madre	285
8.1	Modulazione dell'attività biologica e dello spettro d'azione del farmaco	286
8.2	Influenza delle dimensioni molecolari	290
8.3	Effetto della idrofilia e della lipofilia della molecola	293
8.4	Adattamento della struttura del composto a specifici meccanismi di trasporto	322
8.5	Adattamento della struttura del composto ai fini di una bioattivazione o di una bioinattivazione selettiva	325

## Capitolo IX

9	Relazione struttura-attività (SAR)	347
9.1	Forze fisiche nell'azione dei farmaci	356

Capitolo X

10	Relazione quantitativa struttura-attività (QSAR)	365
10.1	Coefficiente di ripartizione	370
10.2	Relazione tra la risposta biologica ed il coefficiente di ripartizione	379



## **PREFAZIONE**

L'esigenza di vedere trattati insieme tutti gli argomenti che attengono alla "Chimica Farmaceutica Applicata" è stata più volte segnalata da studenti e colleghi data la difficoltà di coordinare argomenti spesso di carattere diverso. Proprio a causa dell'interdisciplinarietà della materia che non può prescindere dalla conoscenza della Chimica Farmaceutica, della Farmacologia, della Fisiologia, della Tecnica Farmaceutica, ecc., alcuni concetti culturali sono qui soltanto brevemente richiamati. Pur non potendo coprire tutti gli argomenti, l'opera si propone di consentire approfondimenti e di suggerire ulteriori letture per affrontare le problematiche che concernono l'attività, l'accertamento della purezza, la distribuzione e ancora, tutto ciò che riguarda i prodotti d'interesse farmaceutico. Nella descrizione dei metodi o dei sistemi utilizzati per rendere più chiaro l'argomento a volte si fa riferimento a composti che vengono riportati soltanto come esempi anche quando ne sia decaduto l'interesse terapeutico o commerciale

**Salvatore Vomero**



## INTRODUZIONE

Nell'espletamento della loro attività farmacologica la gran parte dei farmaci agisce su recettori specifici mentre, per alcune sostanze attive, come i depressivi, gli anestetici generali, molte classi di disinfettanti e di insetticidi e, probabilmente, una buona parte degli ipnotici, le sostanze osmoticamente attive, gli alcoli, gli acidificanti, gli alcalinizzanti, ecc., è sufficiente la presenza perché si abbia l'effetto farmacologico.

Per queste sostanze ad azione non specifica, pertanto, non è necessario che vi siano interazioni molto sofisticate con i recettori. D'altronde sono veramente pochi i medicinali conosciuti che risultano assolutamente specifici nella loro azione, nel senso che esercitano un unico effetto farmacologico e ciò significa che la maggior parte di essi non agisce su un solo tipo di recettore o quanto meno secondo un unico e ben definito meccanismo di azione. Per questi farmaci, pertanto, con una non assoluta specificità, l'utilità terapeutica deve risultare strettamente legata a parametri chimico-fisici, come può essere il coefficiente di ripartizione. Per quanto attiene, poi, alla "selettività d'azione", anche i farmaci non specifici possono essere resi relativamente selettivi, ovvero si può fare in modo che interagiscano principalmente con un unico sito (una volta che sia stato individuato e caratterizzato). Se, per esempio, si riesce a concentrarli in modo particolare nella zona in cui devono agire si parla in questo caso di selettività legata alla somministrazione, alla distribuzione, alla biotrasformazione, a differenze tra specie umane e tra specie animali o, semplicemente, all'interno della stessa specie, a differenze individuali legate allo sviluppo, al comportamento, all'età, ecc.).

Lo scopo di questo lavoro a completamento degli studi di Chimica Farmaceutica Applicata è di offrire non solo agli studenti ma anche a coloro che svolgono la propria attività nel campo del farmaco (addetti: alla preparazione, alla distribuzione, alla prescrizione, alla dispensazione, ecc.), un'analisi di un gran numero di composti che in letteratura vengono indicati come provvisti di una specifica attività biologica, compresi quei principi attivi presenti in medicinali che non sono più in uso per qualche ragione o che non hanno ancora

completato il loro ciclo di sperimentazione. Uno studio struttura-attività è essenziale per individuare, specialmente per i composti che presentano contemporaneamente più attività distinte, la parte della molecola alla quale può essere ascritta una specifica azione biologica. Per questo motivo, quando è stato possibile, partendo da una classificazione dei prodotti secondo la denominazione ATC (sistema Anatomico-Terapeutico-Chimico), i singoli composti sono stati catalogati in gruppi o inseriti in tabelle al fine di mettere in evidenza nella serie una componente chimica o strutturale comune. Tenendo conto di alcuni parametri chimico-fisici che di solito caratterizzano le sostanze o basandosi su principi di analogia, isosteria, equivalenza, bioequivalenza, ecc., si è lasciato, tuttavia, a ciascun lettore la possibilità di cogliere, all'interno di una singola categoria di composti, ulteriori aspetti significativi della loro struttura utili per apportare modifiche alla molecola o alla formulazione al fine di migliorare l'attività del farmaco

## Capitolo I

### Il ruolo dei farmaci nel trattamento e nella prevenzione delle malattie

Il termine *farmaco*, *principio attivo*, viene generalmente usato per indicare una sostanza, sia di origine naturale che di sintesi, che può essere utilizzata per prevenire, alleviare o curare le malattie nell'uomo e nell'animale. Questo stesso termine, tuttavia, in una forma meno restrittiva, non limitata cioè ai soli composti usati come terapeutici o ---diagnostici, viene impiegato per indicare tutte le sostanze chimiche capaci di indurre effetti particolari nei sistemi biologici (veleni in generale, insetticidi, erbicidi, fungicidi, repellenti, ecc.) e che, pertanto, possono direttamente o indirettamente venire ad interessare la salute dell'uomo. Con il nome di *medicamenti* o di *specialità medicinali* si indicano, invece, in accordo con la legislazione farmaceutica, particolari preparazioni a composizione ben definita, contenenti principi attivi ed altre sostanze, che possono essere usate a scopo profilattico, terapeutico e diagnostico e che trovano applicazione topica, enterale o parenterale.

La chemioterapia, la chirurgia, la psicoterapia, la radioterapia, la terapia fisica sono le tecniche o forme di terapie più frequentemente utilizzate. Di questi metodi, la chemioterapia (trattamento con farmaci) è la tecnica che viene usata più frequentemente e che presenta, tra l'altro, il più largo raggio di applicazione nella maggior parte delle malattie e ad ogni stadio. Essa è anche la forma di terapia che viene generalmente preferita dai pazienti. L'uso dei farmaci è spesso associato alle altre forme di terapie, come la psicoterapia e la radioterapia, al fine di potenziare l'efficacia di questi metodi. Sebbene la chirurgia sia a volte il metodo più adatto nel trattamento di alcune forme di malattia, tuttavia, se sono disponibili metodi alternativi, e in modo speciale la chemioterapia, questa verrà usata per prima, nella fase iniziale per il controllo dello stato della malattia, per assicurare un soddisfacente sollievo, o addirittura come cura definitiva se è possibile.

A mano a mano che i farmaci vengono migliorati nella qualità e resi più sicuri, la chemioterapia tende a sostituire gli altri metodi di terapia. Questo tipo di cura, per esempio, sta diventando sempre di più il metodo di scelta primaria nel trattamento di alcune forme di cancro, compreso quello del seno, in cui la tempestività della diagnosi e l'impiego di farmaci può consentire di effettuare un intervento meno radicale. Ancora, quando il costo della cura e l'attendibilità del controllo della malattia con la chemioterapia eguagliano quelli del trattamento chirurgico, la maggior parte dei pazienti preferisce i metodi chemioterapici o la chemioterapia associata ad interventi chirurgici meno radicali. L'uso di farmaci è, inoltre, molto importante nella prevenzione delle stesse malattie, visto che i vaccini e gli altri agenti immunizzanti altro non sono che prodotti farmaceutici. Malattie come la tubercolosi, la poliomelite, la difterite, il vaiolo, ecc., che hanno in passato ucciso o reso deformi milioni di persone in tutto il mondo, raggiungendo spesso proporzioni epidemiche, sono oggi quasi del tutto scomparse grazie ai vaccini. Nella tabella 1 è riportata un'indagine statistica, condotta negli Stati Uniti d'America dal 1900 al 1975, sul numero e sulle cause di morte per le malattie più comuni accertate in anni in cui tali malattie non avevano carattere epidemico. Questa indagine che apparentemente può sembrare ormai superata, dato il periodo in cui è stata condotta, è tuttavia a nostro avviso, molto utile ancora oggi, sia per l'arco temporale veramente molto ampio, che prende in considerazione, - (indagini statistiche così lunghe sono ormai un ricordo del passato)- che per le cause di morte sulle quali è impostata l'indagine. La quasi totalità delle malattie indicate in tabella sono state curate e tenute sotto controllo con i chemioterapici anche se alcune sono ancora presenti in forma endemica nei paesi molto poveri ed anche da noi si riscontrano ad esempio alcune forme che hanno sviluppato una resistenza ai vecchi farmaci. Di lavoro da svolgere, quindi, sembra essercene ancora tanto ed il percorso da seguire abbastanza lungo e non privo di ostacoli.

Tabella 1

Cause e numero di morti per milione negli anni dal 1900 al 1975 (da un' indagine condotta negli USA)

Malattie	Anni				
	1900	1920	1940	1960	1075
Influenza e polmonite	2030	2080	700	310	370
Tubercolosi (tutte le forme)	2320	1150	460	220	50
Infezioni intestinali	1330	540	100	50	40
Affezioni renali	890	890	820	210	110
Bronchite	460	130	30	20	30
Difterite	180	260	10	3	0
Tifo e paratifo	360	80	10	0	0
Sifilide	120	160	140	50	20
Morbillo	120	90	5	3	0
Pertosse	120	120	20	7	0
Appendicite	100	130	100	20	0
Scarlattina	100	50	5	0	0
Malaria	80	40	10	0	0
Vaiolo	20	6	0	0	0

Un altro merito da attribuire alla chemioterapia, che non sempre viene riconosciuto, riguarda la diminuzione della mortalità infantile. Nel 1500 (da notizie desunte consultando documenti rinvenuti in alcune vecchie parrocchie di Londra) su 100 nati, 70 raggiungevano il primo anno di età, circa 48 arrivavano al quinto e solo 27-30 superavano il quindicesimo anno di età. Sebbene sia difficile trovare statistiche nel passato, pur tuttavia, un' idea della mortalità infantile, nel periodo tra il XVI ed il XX secolo, si può avere visitando antichi cimiteri annessi alle Chiese inglesi. L'elevato numero delle vittime di allora era certamente imputabile non solo alle limitate conoscenze della professione medica, ma anche alla mancanza ed alla scarsa qualità dei prodotti farmaceutici disponibili per combattere le infezioni e le malattie di allora. Dati più attendibili sulla riduzione della mortalità s'incominciano ad avere a partire dal 1900. Nella tabella 2 viene riportata una statistica sull'aspettativa di vita, effettuata negli USA dal 1900 al 1970, distinguendo i maschi dalle femmine in un campione di bianchi, di neri e di altri.

Tabella 2  
Aspettativa di vita negli USA dal 1900 al 1970

Anno	bianchi			neri e altri			
	maschi	Femmine	Media	maschi	femmine	media	Media generale
1900	46,6	48,7	47,6	32,5	33,5	33,0	40,3
1910	48,6	52,0	50,3	33,8	37,5	35,6	43,0
1920	54,4	55,6	55,0	45,5	45,2	45,3	50,1
1930	59,7	63,5	61,6	47,3	49,2	48,2	54,9
1940	62,1	66,6	64,3	51,5	54,9	53,2	58,7
1950	66,5	72,2	69,3	59,1	62,9	61,0	65,1
1960	67,4	74,1	70,7	61,1	66,3	63,7	67,2
1970	68,0	75,6	71,8	61,3	69,4	65,3	68,5

Evidente è l'incremento della vita media e certamente alla chemioterapia si deve attribuire in massima parte il merito di questa diminuzione di mortalità. Notevole, ancora, è il ruolo della chemioterapia nel migliorare la qualità della vita di alcuni malati di mente. La scoperta degli psicofarmaci ha reso possibile che molti di questi malati siano curati a casa dai propri familiari con evidente vantaggio sia per il paziente che per le aziende sanitarie. Per malattie come la tubercolosi e la lebbra che una volta richiedevano lunghe degenze dei malati in luoghi di cura appositi, con conseguente aggravio economico per l'intera comunità, oggi, con i farmaci disponibili, si è ridotto notevolmente il tempo di ospedalizzazione e gli stessi malati possono essere curati tranquillamente a casa, dopo un breve periodo di isolamento. Altre malattie, come l'artrite reumatoide, una patologia aggressiva ed invalidante che colpisce principalmente le donne (i linfociti attaccano i tessuti articolari come se questi normali costituenti corporei fossero invasori patogeni), un tempo causa di atroci dolori, che portavano molto spesso il soggetto colpito al suicidio, oggi si controlla abbastanza agevolmente con i chemioterapici, permettendo ai pazienti una vita quasi normale. Sembra opportuno a questo punto far osservare che mentre la chemioterapia ha fatto passi da gigante durante la II guerra mondiale e



nei decenni immediatamente successivi, per gli scienziati che lavorano in questo campo, tuttavia, il lavoro è lontano dall'essere pienamente soddisfacente, visto che non si è riusciti ancora a guarire patologie come le malattie cardiovascolari, il cancro ed alcune distrofie muscolari che incidono ancora in maniera pesante sul numero dei decessi che si registrano in tutto il mondo. La mortalità per altre forme di malattie non è certamente in declino. Basta ricordare a questo punto le numerose malattie degenerative come quelle cerebrovascolari ed ancora, altre come l'AIDS, ecc.. La chemioterapia dovrà, pertanto, trovare un rimedio alla maggior parte di queste malattie, se non a tutte, nei prossimi anni. Il cammino da percorrere è, quindi, ancora lungo e non privo di ostacoli.

Idealmente per il miglior impiego di un qualsiasi agente terapeutico è necessario che il medico possa avvalersi non solo di approfondite conoscenze attinenti più specificatamente alla sua professione, ma che possa disporre anche di farmaci sicuri e affidabili. E', infatti, indispensabile per una corretta terapia, che il medico possa basarsi su:

- a) un'accurata diagnosi della malattia.
- b) una buona conoscenza della fisiopatologia della malattia
- c) una conoscenza della farmacologia, della biochimica, della biodisponibilità e della cinetica dell'agente bioattivo.
- d) una capacità di valutare l'azione del farmaco attraverso un'accorta previsione della sua efficacia e della sua tollerabilità, deducibili anche dall'esame obiettivo del paziente.
- e) la capacità di adattare queste conoscenze individualmente ad ogni assistito.
- f) alcuni metodi, infine, per valutare la risposta del farmaco in termini quantificabili in modo da poter prendere una decisione sulla continuazione, sulla modificazione o sull'interruzione della terapia.

### **1.1 La chimica del farmaco oggi: cambiamenti, problemi, opportunità**

#### La ricerca farmaceutica è ancora utile?

Prima di rispondere a questo quesito occorre fare almeno due considerazioni:

1) E' ormai accertato che in commercio si trova una sufficiente quantità e varietà di farmaci in grado di combattere la maggior parte delle malattie e che pertanto non sarebbe necessario prepararne altri.

2) L'analisi dei costi ci dice che realizzare oggi un nuovo farmaco diventa estremamente oneroso (da recenti studi risulta che il costo per lo sviluppo di un farmaco ammonta a circa 500 milioni di dollari USA, di cui due terzi per la fase pre-clinica ed un terzo per la clinica).

Solo poche sostanze tra i numerosissimi prodotti che vengono sperimentati, entreranno in commercio come medicine e potranno fare recuperare all'impresa prima di tutto quanto è stato necessario investire nel progetto iniziale e poi qualcosa di più, come utile per se e per gli eventuali azionisti, perché soltanto così si può pensare che possa essere finanziato rapidamente un nuovo progetto di ricerca. Malgrado tutto questo bisogna rispondere affermativamente alla domanda che è stata posta, se si tiene conto che una terapia farmacologia soddisfacente è disponibile solo per un terzo delle patologie, mentre, malattie gravi come il cancro, le infezioni virali, malattie cardiovascolari, giusto per citarne alcune, non hanno ancora farmaci risolutivi e saranno necessari notevoli sforzi prima di poterle avere tutte sotto controllo.

Nella tab. 3 sono riportate le tendenze della mortalità per le cause più frequenti riguardanti individui di età compresa tra i 65-74 anni, in paesi selezionati nel periodo tra il 1950 ed il 1984 (calcolate come medie quinquennali), così come risultano da uno studio eseguito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e distinte per maschi e per femmine. L'arco temporale scelto per l'analisi statistica risale a parecchi anni fa e potrebbe dare l'impressione al lettore che si tratta di un'indagine poco accurata; ma ciò non è vero, la situazione, infatti, in un periodo successivo di oltre 20 anni non è molto cambiata rispetto a quella registrata allora dall'OMS, almeno per quanto riguarda le percentuali. Oggi è piuttosto difficile trovare in letteratura statistiche condotte per periodi così ampi.

Tabella 3

	Neoplasie maligne	Malattie cardiache	Malattie Cerebrova- scolari	Malattie respiratorie
Maschi				
Australia	+	-	-	-
Danimarca	+	-	-	+
Francia	+	-	-	-
Giappone	+	Cost	-	cost (-)
Inghilterra	+	Cost (-)	-	-
USA	+	-	-	+
Ungheria	+	+	+	+
Femmine				
Australia	cost (+)	-	-	Cost
Danimarca	cost (+)	-	-	cost (+)
Francia	cost (-)	-	-	-
Giappone	cost	Cost (-)	-	cost (-)
Inghilterra	+	-	-	cost (-)
USA	+	-	-	cost (-)
Ungheria	cost (+)	Cost	+	+

(+): in aumento; (-): in diminuzione; cost ( $\pm$ ): costante con tendenza (+) o (-)

Come si può osservare, i tassi di mortalità per i vari tipi di neoplasie maligne, nel periodo preso in considerazione, sono cresciuti per i maschi, mentre sono rimasti essenzialmente invariati per le femmine. Anche se per le altre malattie si può riscontrare un calo delle tendenze in tutte le nazioni prese in considerazione, ad eccezione dell'Ungheria, con tassi di mortalità molto più bassi per le femmine rispetto ai maschi, i dati riportati non sono, comunque, confortanti. (nella casistica più recente, tuttavia, vi sono indicazioni che il rapporto maschio/femmina per alcune patologie, quali il carcinoma polmonare e l'infarto del miocardio, stia cambiando e il divario si stia in parte colmando. La vita media pur avendo nel frattempo fatto registrare un

incremento in tutti i paesi presi in considerazione, lascia, tuttavia, per il resto le tendenze riscontrate allora.

Sarebbe auspicabile oggi che venissero potenziati più adeguatamente i mezzi diagnostici per prevenire o per curare nella fase pre-clinica quei malanni che, quando diventano palesi, risulta poi difficile trattare in maniera completa.

## 1.2 Fasi dello sviluppo di un farmaco

La scoperta di farmaci completamente nuovi come concezione (**farmaci innovativi**) è riservata oggi solo alla grande industria che dispone di notevoli mezzi economici, magari provenienti dal ricavato delle vendite di prodotti già affermati. Se si tiene conto che statisticamente solo una sostanza su 10.000 di quelle che vengono oggi preparate è destinata ad avere successo e che, inoltre, perchè un farmaco possa entrare nel Prontuario Nazionale si deve aspettare che passi mediamente un periodo di intenso lavoro di 7-10 anni, si comprende facilmente come questi fattori siano tali da non invogliare nessuno ad intraprendere nuove ricerche. E' più proficuo per le piccole industrie farmaceutiche lavorare per migliorare i farmaci attualmente in commercio e lasciare alle grandi industrie il compito dell'innovazione. A questo si aggiunga che la protezione brevettuale, che copre è vero un periodo di 20 anni, in realtà si riduce a poco meno della metà se si tiene conto dei tempi necessari per ogni singola fase dello sviluppo del farmaco. D'altro canto, negli ultimi decenni la ricerca farmaceutica è stata condotta in prevalenza dall'industria e, pertanto, non deve destare meraviglia se questa intraveda la possibilità di tutelare con il brevetto gli investimenti effettuati e di evitare che l'invenzione venga sfruttata magari da una sua concorrente, a tutto discapito della ricerca in generale. Per la realizzazione di un farmaco sono richieste collaborazioni interdisciplinari di chimici, biologi, fisici, matematici, farmacologi, tecnologi, ecc.. Lo sviluppo di un farmaco si articola in vari stadi (tab. 4). Per semplicità nello schema si riportano solo le operazioni più importanti: