

Analgesici o anti-nocicettivi

✓ Con questo termine vengono generalmente classificati quei farmaci capaci di alleviare il dolore

✓ Tra i farmaci capaci di esercitare un simile effetto si ritrovano:

Anestetici generali o locali

inibiscono la trasmissione del dolore attraverso azioni non mediate da recettori, sulle membrane delle cell. nervose

Agenti deprimenti il SNC

(etanolo, barbiturici) riducono la percezione del dolore

Antiinfiammatori non steroidei

Il cui sito d'azione è periferico. Utilizzati per dolori di lieve intensità

Analgesici oppioidi

Analgesici o anti-nocicettivi

Analgesici oppioidi



Utilizzati per il trattamento del dolore acuto e/o cronico il cui sito di azione è a livello dei neuroni efferenti il dolore.

Il loro nome deriva dal fatto che il primo farmaco capace di esercitare l'effetto analgesico di questo tipo è stato il lattice di *papaver somniferum* (oppio) che contiene circa il 10% di morfina, assieme ad altri alcaloidi



Analgesici o anti-nocicettivi

Peptidi endogeni

- ✓ Sono composti di natura proteica, prodotti dall'organismo (endogeni)
- ✓ esercitano effetti farmacologici simili a quelli della morfina e dei farmaci simili ad essa correlati, detti oppioidi esogeni.
- ✓ I precursori sono dei pro-oppioidi proteici che vengono sintetizzati nel nucleo e vengono trasportati ai terminali delle cellule nervose da cui vengono rilasciati
- ✓ I peptidi attivi vengono distaccati dai precursori proteici per idrolisi da parte di proteasi specifiche

Peptidi endogeni

Met-enkefalina = Tyr Gly Gly Phe Met

Leu-enkefalina = Tyr Gly Gly Phe Leu

β -endorfina = Tyr Gly Gly Phe Met - Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-
Val-Thr-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-Tyr-Lys-Lys-
-Gly-Gly

Dinorfina A = Tyr Gly Gly Phe Leu - Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Lys-Trp-Asp-
-Asn-Gln

Dinorfina B = Tyr Gly Gly Phe Leu - Arg-Arg-Ile

Dinorfina = Tyr Gly Gly Phe Leu - Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Lys-Trp

α -Neoendorfina = Tyr Gly Gly Phe Leu - Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys

β -Neoendorfina = Tyr Gly Gly Phe Leu - Pro-Lys

Funzioni fisiologiche

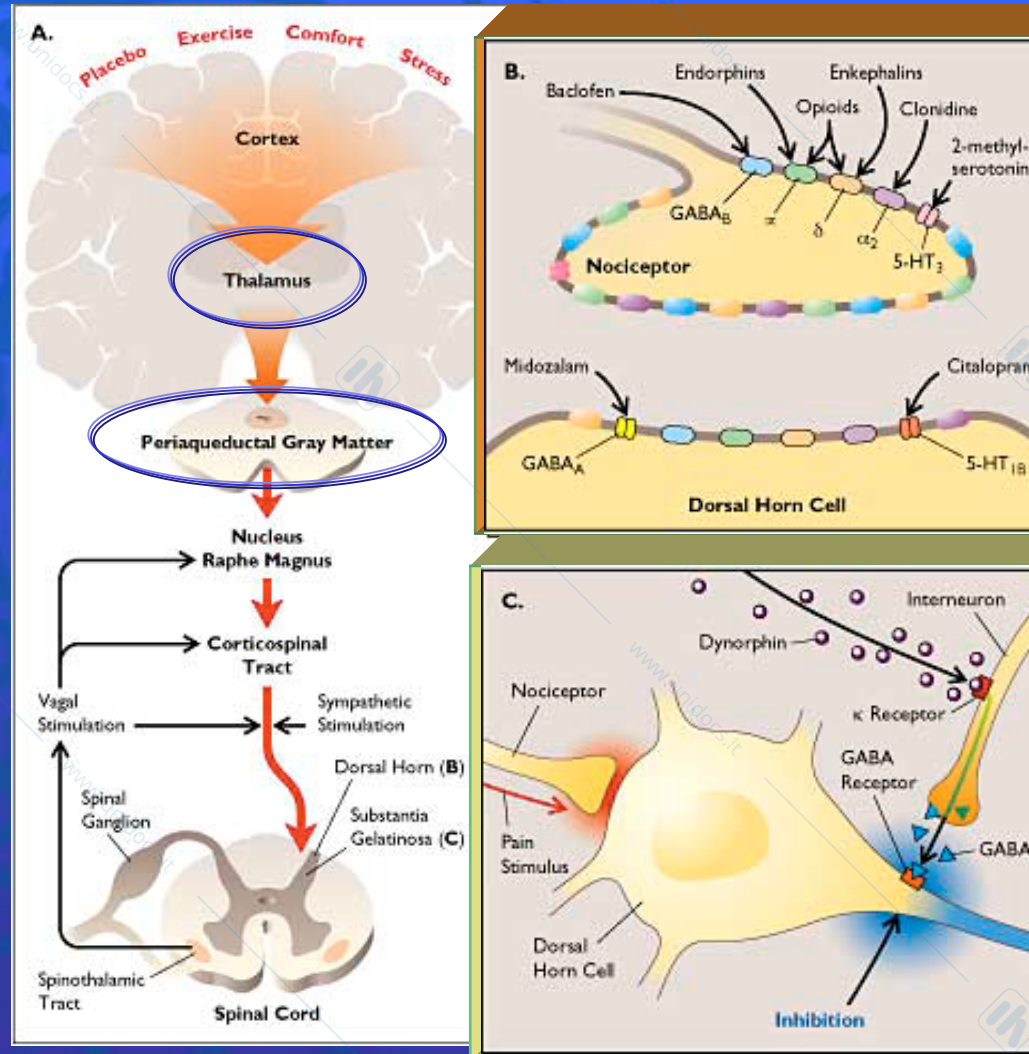
✓ Gli oppioidi endogeni esercitano la loro azione analgesica a livello dei siti spinali e sovraspinali

✓ Gli oppioidi endogeni esercitano un'azione inibitoria sui neuroni afferenti il dolore, situati:

nel corno dorsale del midollo spinale

sui circuiti interneuronali del dolore nel cervello

✓ Nel cervello l'area del periacquedotto e l'area talamica sono particolarmente ricche di recettori oppioidi e sono siti dove gli oppioidi esercitano un'azione analgesica



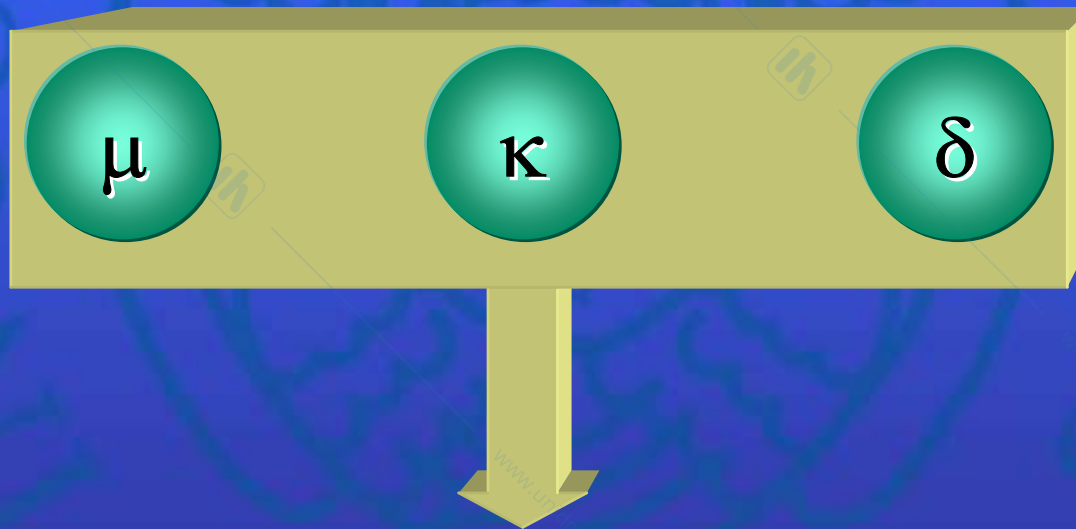
esami universitari

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche - Università di Pisa

I recettori degli oppioidi

- ✓ Sono state identificate tre classi maggiori di recettori per gli oppioidi in diverse regioni:
 - Sistema Nervoso Centrale
 - Sistema Nervoso Periferico
 - altri tessuti

- ✓ Le tre classi sono rappresentate dai recettori

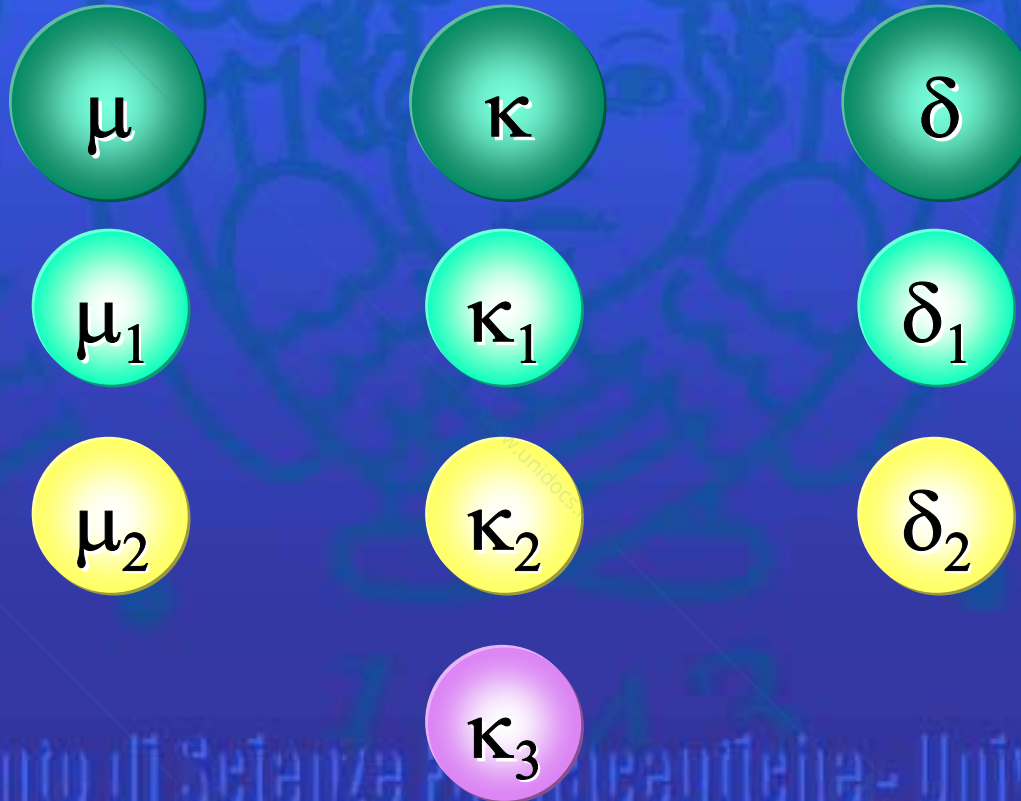


Sono membri della famiglia di recettori **accoppiati alle proteine G** e condividono significative omologie nella loro sequenza amminoacidica

I recettori degli oppioidi

- ✓ Sono state identificate tre classi maggiori di recettori per gli oppioidi in diverse regioni:
 - Sistema Nervoso Centrale
 - Sistema Nervoso Periferico
 - altri tessuti

- ✓ Le tre classi sono rappresentate dai recettori



Ciascun tipo recettoriale ha dei sottotipi

I recettori degli oppioidi

- ✓ Sono state identificate tre classi maggiori di recettori per gli oppioidi in diverse regioni:
 - Sistema Nervoso Centrale
 - Sistema Nervoso Periferico
 - altri tessuti

- ✓ Le tre classi sono rappresentate dai recettori



Effetti cellulari

- ✓ A livello molecolare i recettori per gli oppioidi, essendo collegati a proteine G, sono in grado di condizionare:

• L'ingresso di ioni all'interno della cellula

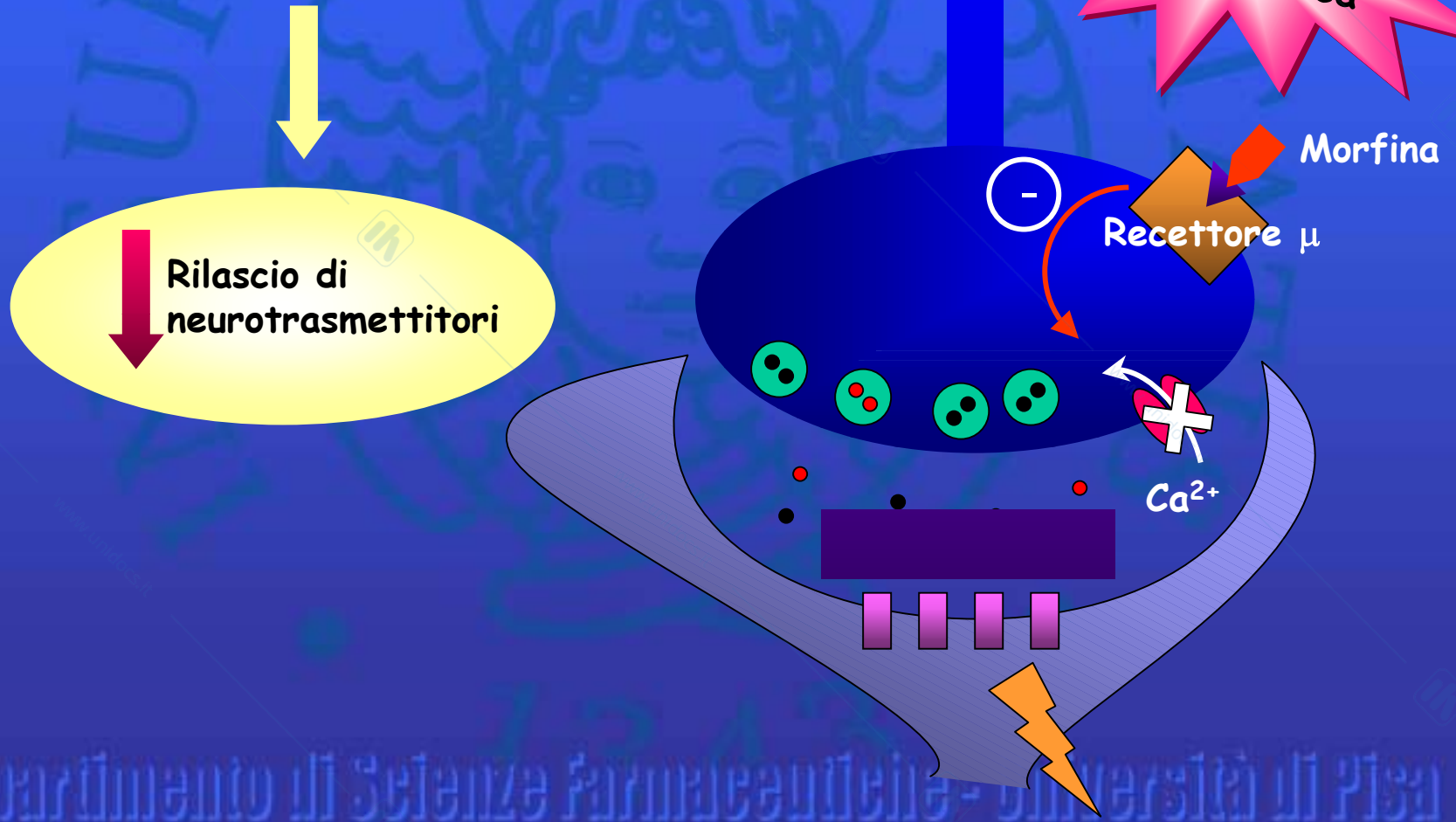
• la distribuzione del calcio intracellulare

• la fosforilazione delle proteine

Meccanismo d'azione degli oppioidi

✓ Gli oppioidi hanno due ben caratterizzate azioni sui neuroni:

① Possono produrre i loro effetti attraverso una riduzione dell'afflusso di ioni Ca^{2+} nei terminali nervosi presinaptici

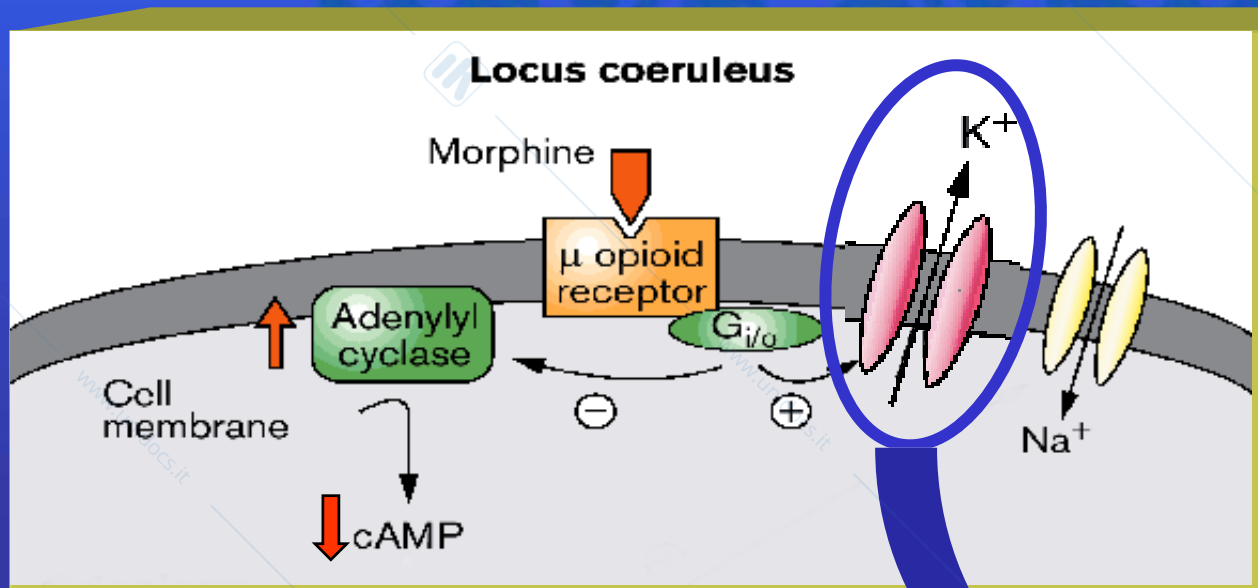


Meccanismo d'azione degli oppioidi

✓ Gli oppioidi hanno due ben caratterizzate azioni sui neuroni:

② Possono produrre i loro effetti attraverso una iperpolarizzazione e inibizione dei neuroni postsinaptici aprendo i canali del K^+

Attività postsinaptica



Iperpolarizzazione della membrana

Affinità e potenza dei farmaci oppioidi

Una sostanza oppioide può funzionare con differente potenza come:



**EFFETTI FARMACOLOGICI
DIFFERENTI TRA LORO**

Affinità e potenza dei farmaci oppioidi

Attività sui diversi sottotipi recettoriali di alcuni composti oppioidi

Composto	Sottotipo recettoriale		
	μ (mu)	δ (delta)	κ (kappa)
Peptidi oppioidi			
encefaline	Agonista	Agonista	
β -endorfina	Agonista	Agonista	
dinorfina	Agonista debole		Agonista
Agonisti			
codeina	Agonista debole	Agonista debole	
metadone	Agonista		
morfina	Agonista	Agonista debole	Agonista debole
sufentanile	Agonista		
Agonisti-Antagonisti			
buprenorfina	Agonista parziale		
pentazocina	Antag./Ag. parziale		
Antagonisti			
naloxone	Antagonista	Antagonista	Antagonista

Effetti dei farmaci oppioidi

www.unidocs.it

www.unidocs.it

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it

www.j

Effetto	Centrale	Periferico	Tolleranza
Analgesia	++	+	++
Depressione Respiratoria	++	0	++
Sistema cardiovascolare	+	+	+
Immunosoppressione	+	+	0
Sistema endocrino	++	0	+
Muscolatura liscia e transito intestinale	+	++	+
Antitosse	++	0	++
Miosi	++	0	0
Nausea e vomito	++	0	+

Il numero di "+" indica l'importanza della componente centrale o periferica

Il numero di "+" indica la suscettibilità alla tolleranza

0 = Assenza della componente centrale o periferica; assenza di tolleranza

Classificazione degli analgesici oppioidi esogeni

Questi farmaci possono essere classificati attraverso due criteri principali:

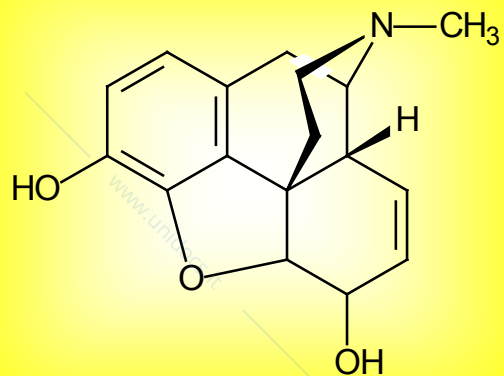
✓ Secondo l'intensità dell'attività analgesica:

- Marcata**
- Intermedia**
- Modesta**

✓ Secondo la durata di azione analgesica:

- Elevata (8-10 ore)**
- Intermedia (4-6 ore)**
- Breve (2 ore)**

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche - Università di Pisa



Morfina

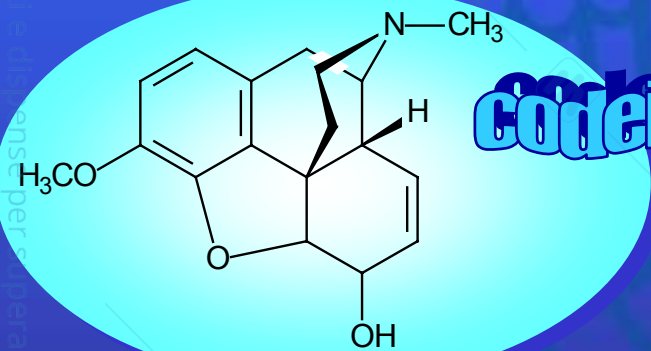
• La morfina si trova nell'oppio assieme alla

CODEINA (O-metil derivato)

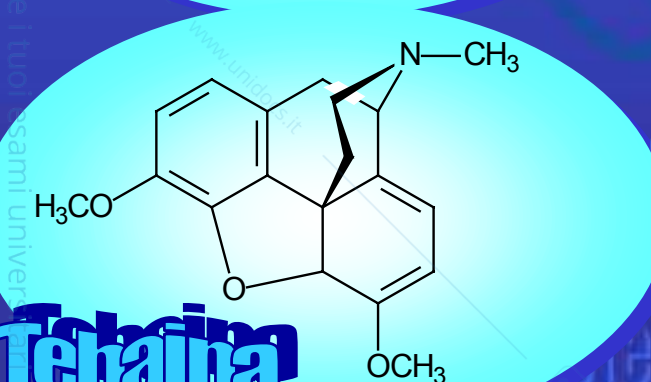
TEBAINA (dimetil derivato)

PAPAVERINA (derivato isochinolinico)

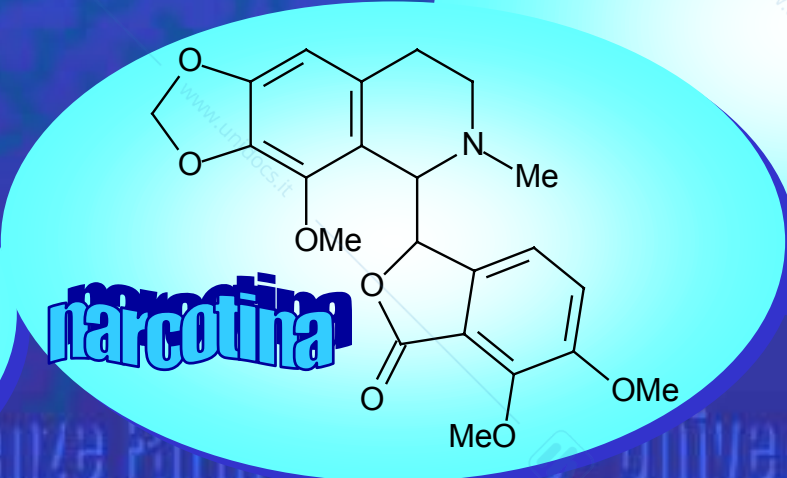
NARCOTINA (derivato isochinolinico parzialmente ridotto)



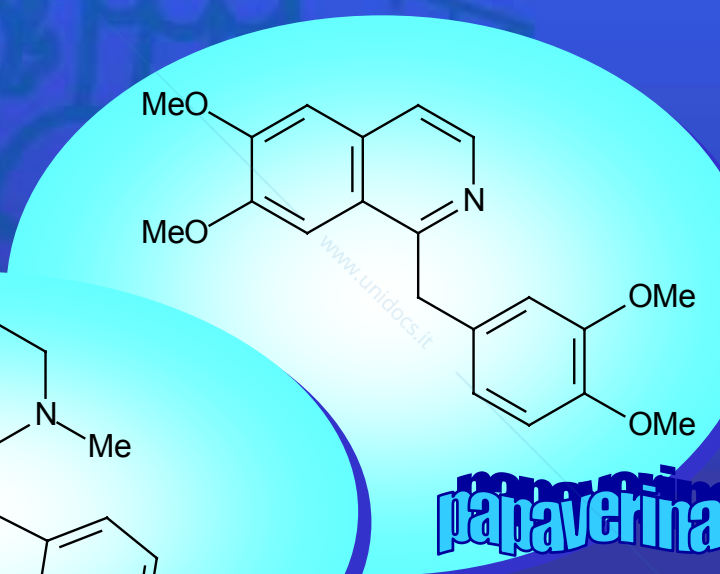
codeina



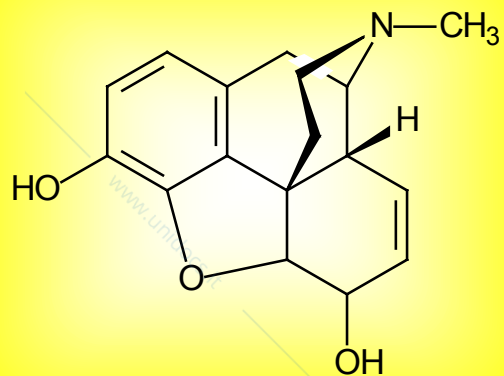
Tebaina



narcotina



papaverina



Morfina

- E' costituita da un sistema fenantrenico parzialmente ridotto, congiunto ad un anello diidrofuranico e un ciclo piperidinico

- La via biogenetica di sintesi della morfina parte dalla tirosina e passa attraverso la dopamina, che è anche un mediatore centrale

- La tebaina (convulsivante ad attività stricnino-simile) e la codeina (bechico-antitosse) sono intermedi della sequenza biosintetica

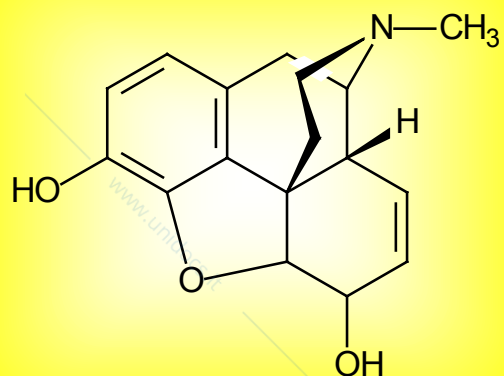
- La morfina è stata isolata come prodotto endogeno, in piccolissima quantità, dal cervello di mammiferi

- E' selettiva per i recettori

μ

- L'isomero naturale è quello *levogiro*, mentre la forma *destrogiro* è inattiva

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche - Università di Pisa



Morfina

Controindicata

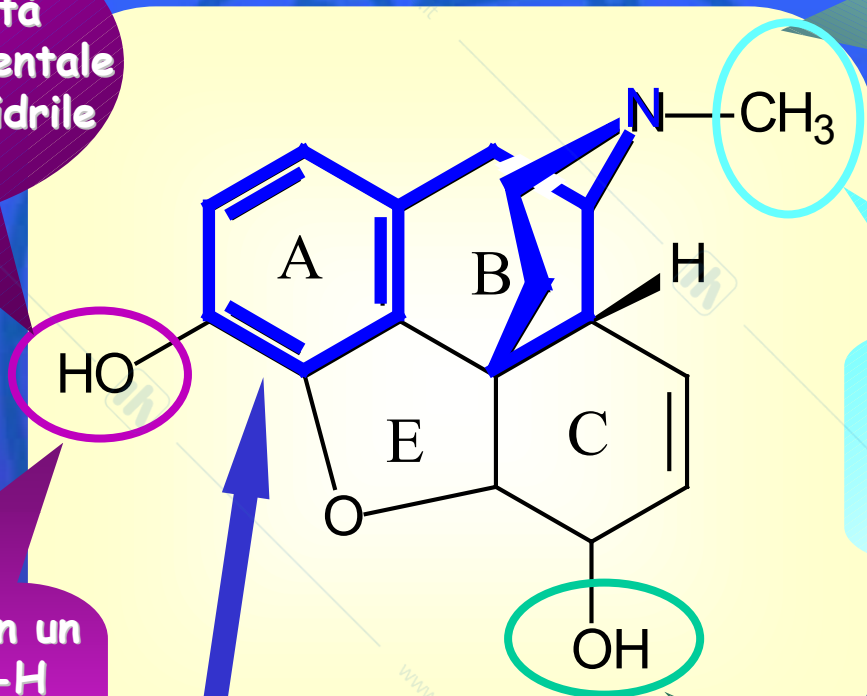
- Si somministra per via parenterale 2-3 volte al giorno (10 mg per dose)
 - E' un potente analgesico
 - E' in grado di indurre nausea e vomito
- Controindicata
- pazienti sofferenti di asma
 - pazienti con insufficienza epatica

• Il sovradosaggio di morfina, come la maggior parte degli agonisti μ può essere efficacemente contrastato con il naloxone

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche - Università di Pisa

Rapporti struttura-attività

Al fine dell'attività analgesica è fondamentale la presenza dell'ossidrile in 3



La sostituzione con gruppi alchilici ingombranti produce antagonismo

La sostituzione con un gruppo allilico porta l'azione da **stimolante** a **bloccante**

La sostituzione con un -OMe o con un -H

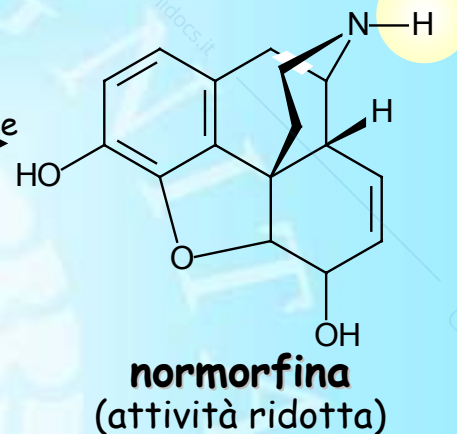
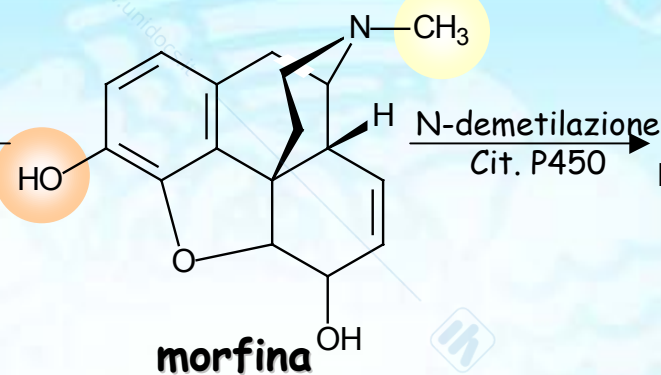
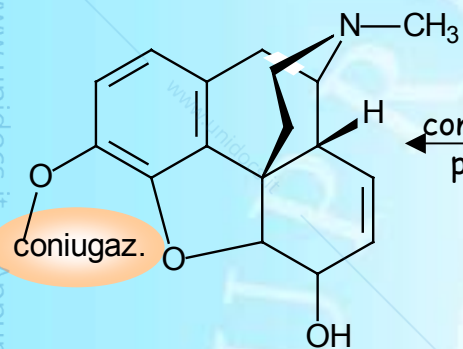
attività analgesica di circa 10 volte

La sostituzione con un -OMe o con un -H

attività analgesica

Rappresenta lo scheletro base che mima la tirosina della Met- o Leu-enkefalina

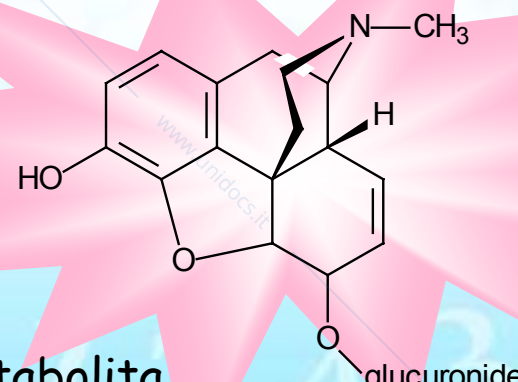
Metabolismo della morfina



conjugazione in
posizione 3

N-demetilazione
Cit. P450

Glucuronidazione
in posizione 6

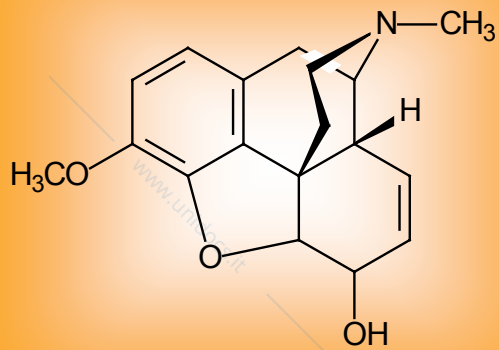


Metabolita
Attivo

- solfato
- ac. glucuronico

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



Codeina

- E' un debole agonista μ
- E' ampiamente usata per il trattamento del dolore da lieve a moderato
- L'emivita plasmatica dopo somministrazione orale è di circa 3 ore

• Circa il 10% di una dose orale è metabolizzata a morfina



Contribuisce all'effetto analgesico in modo significativo

Non è normalmente somministrata per via parenterale a causa dell'alto dosaggio richiesto



per produrre un apprezzabile effetto analgesico



per gli effetti secondari che si sviluppano in seguito ad un rilascio eccessivo di istamina (*ipotensione, reaz. allergiche, prurito*)

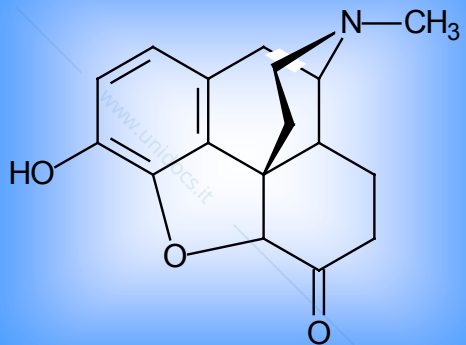
Metabolismo della codeina



- N-demetilazione
- Coniugazione in posizione 3

Metabolita attivo

- Glucuronidazione in posizione 6



Idromorfone

□ E' un potente agonista

μ

Produce assuefazione

□ E' circa otto volte più potente della morfina

□ E' usato per il trattamento del dolore intenso

□ Ha un'emivita plasmatica dopo dosaggio orale o parenterale rispettivamente di 4 e 2-3 ore

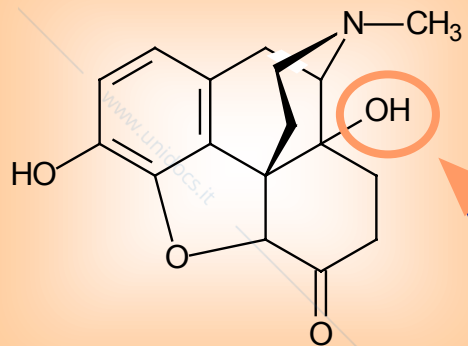
Somministrazione

□ Intramuscolare

□ endovenosa

□ orale

□ rettale



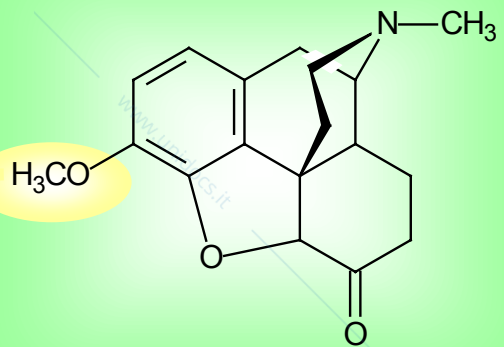
Ossimorfone

- E' un potente agonista μ
- E' usato per il trattamento del dolore intenso
- A causa della presenza del gruppo idrossilico in posizione 14- β questo farmaco ha una scarsa **ATTIVITA' ANTITUSSIVA**

Dopo somministrazione intramuscolare questo farmaco ha un'emivita plasmatica di 3 o 4 ore

Somministrazione

- Intramuscolare
- endovenosa
- sottocutanea
- rettale



Idrocodone

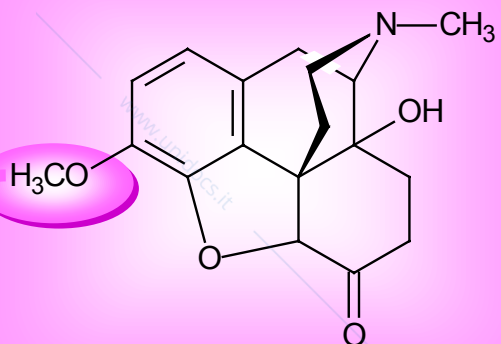
□ E' utilizzato per il trattamento del dolore moderato

□ Viene somministrato generalmente per via orale

Preparazioni in associazione con il paracetamolo

□ Il farmaco ha una buona biodisponibilità orale

□ VIENE METABOLIZZATO A IDROMORFONE per demetilazione in posizione 3



Ossicodone

□ E' circa equipotente alla morfina



A causa del gruppo 3-OCH₃ ha un rapporto dose orale/parenterale molto più basso

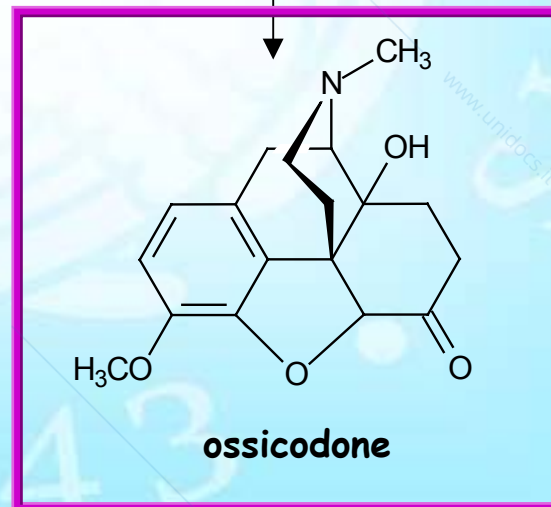
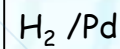
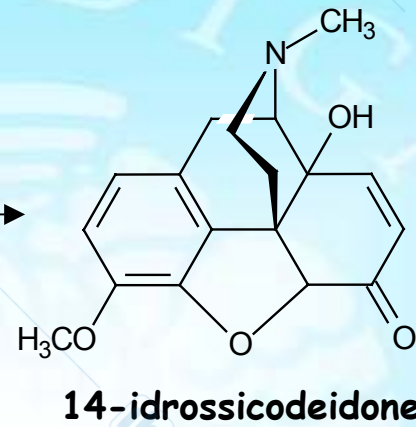
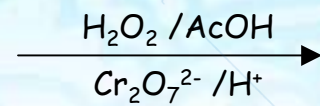
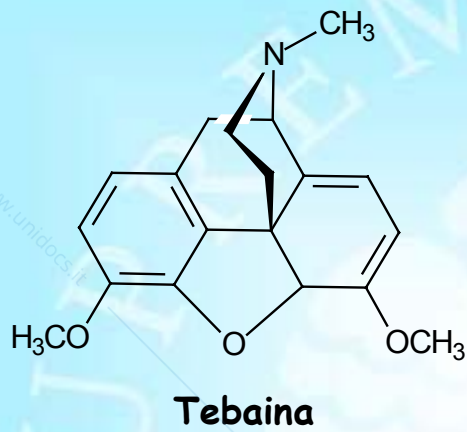
□ Il farmaco viene utilizzato oralmente per il trattamento del dolore da intenso a moderato

OH

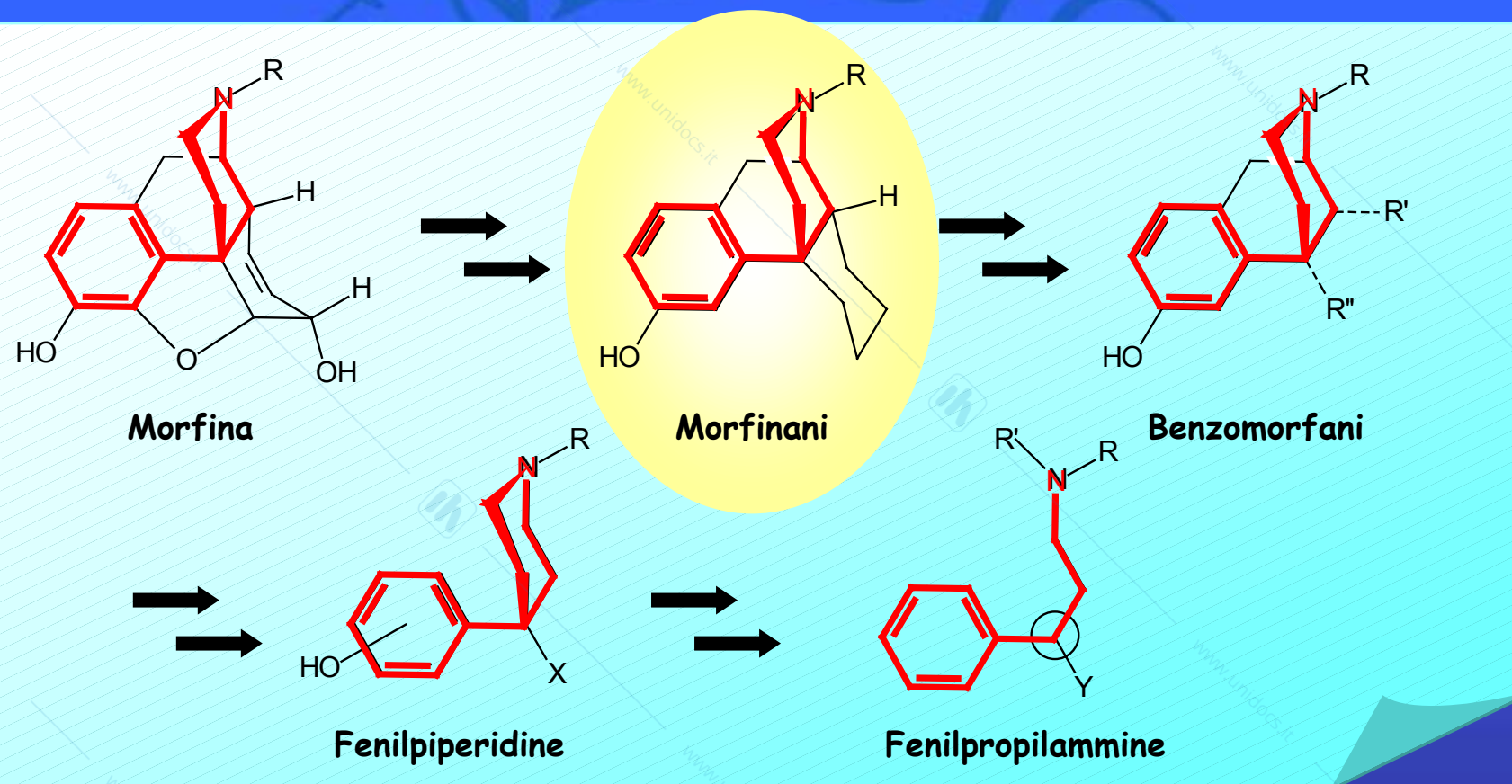
□ Può essere utilizzato in associazione ad altri analgesici

□ La sua emivita plasmatica è di 4-6 ore

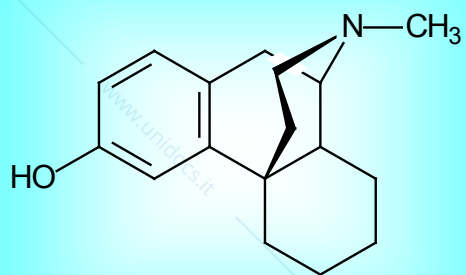
□ VIENE METABOLIZZATO A OSSIMORFONE per demetilazione in posizione 3



Strutture generali delle molecole ad azione analgesico-narcotica ottenute per progressiva semplificazione della molecola della morfina



- L'unità strutturale della fenilpiperidina è cruciale per le proprietà analgesiche centrali
- Oggi non è ancora stato possibile ottenere una netta separazione tra le proprietà analgesiche e quelle narcotiche



Levorfanolo

□ E' un potente agonista μ

E' circa 6 volte più potente della morfina

□ può essere somministrato:• per via orale

• per via sottocutanea

• per via endovenosa

□ La durata dell'effetto analgesico è di 4-6 ore, mentre l'emivita di eliminazione è di circa 11 ore

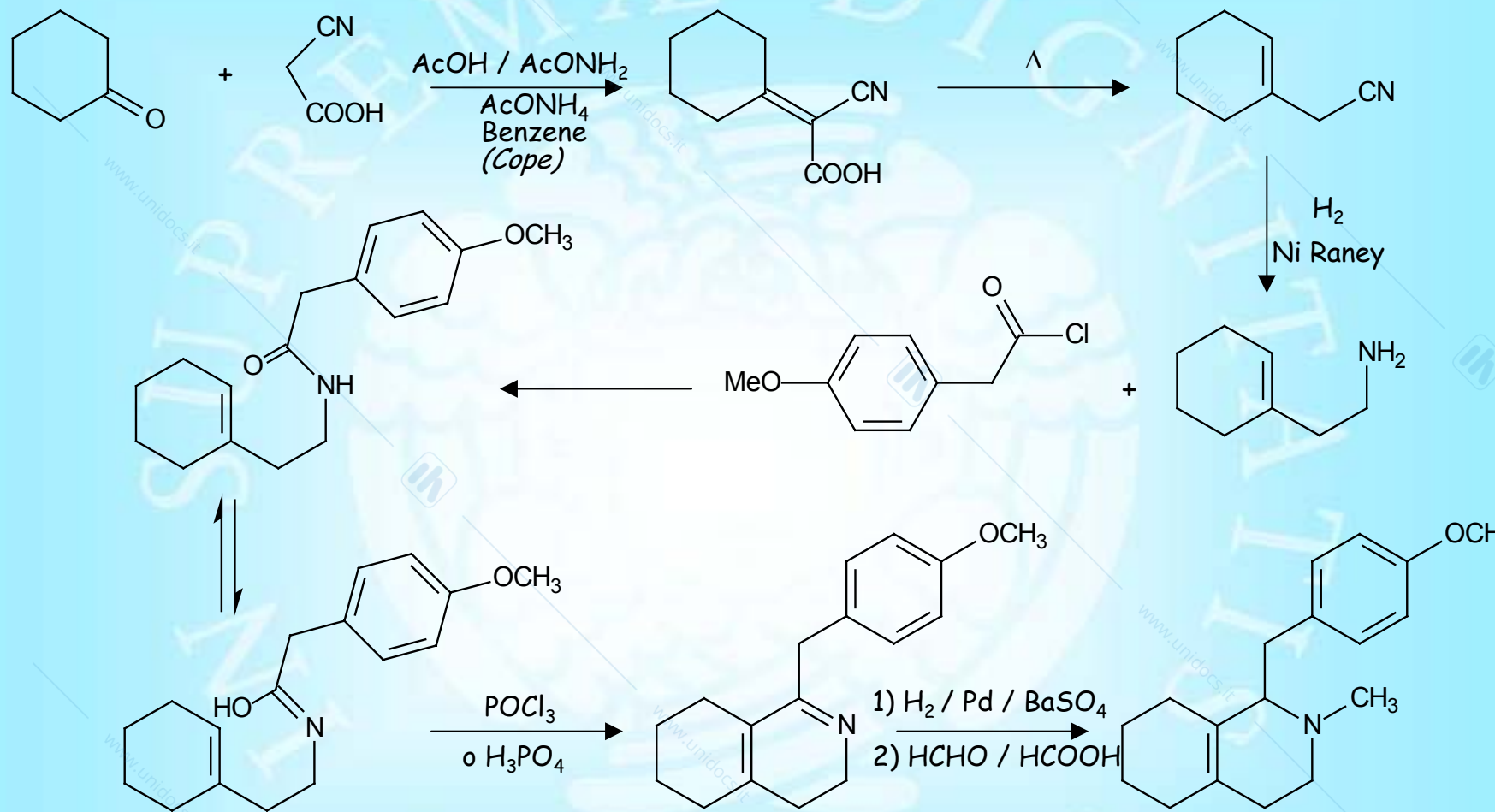
□ Usi

□ Effetti collaterali

□ Capacità di indurre dipendenza fisica

Simili a quelli dell'OSSICODONE e dell'IDROMORFONE

Sintesi del levorfanolo



segue

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

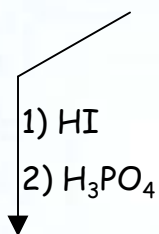
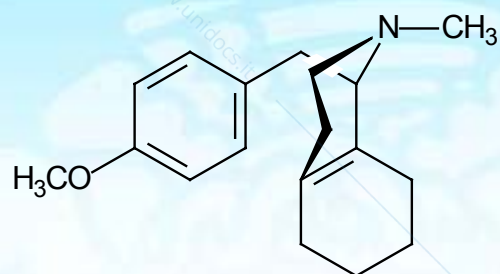
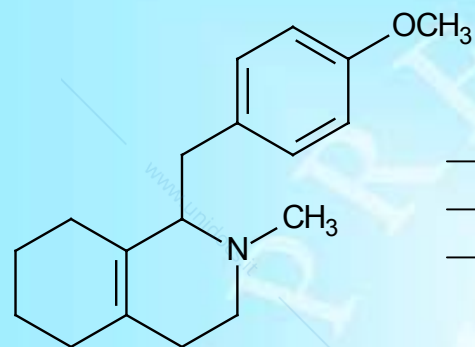
www.unidocs.it

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

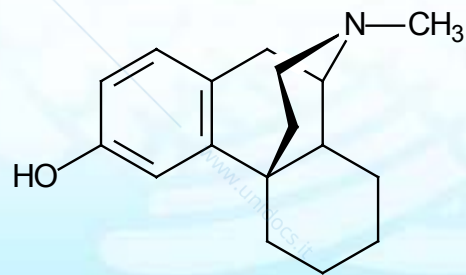
www.unidocs.it

www.unidocs.it

Sintesi del levorfanolo



HBr 48%



Racemorfanone (±)

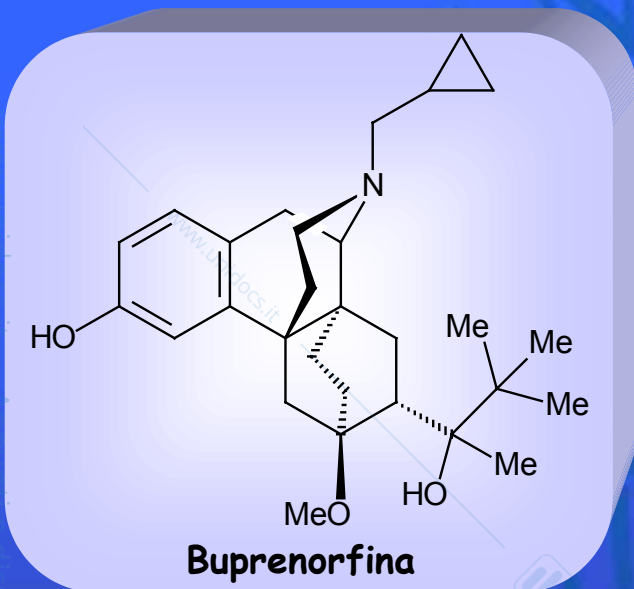
Risoluzione
(ac. tartarico)

Levorfanolo (-)

Destromorfano (+)

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



□ E' un agonista parziale

μ

κ

□ E' un antagonista

δ

Caratterizzato da:

☞ effetto analgesico massimo più basso rispetto a quello indotto dall'agonista

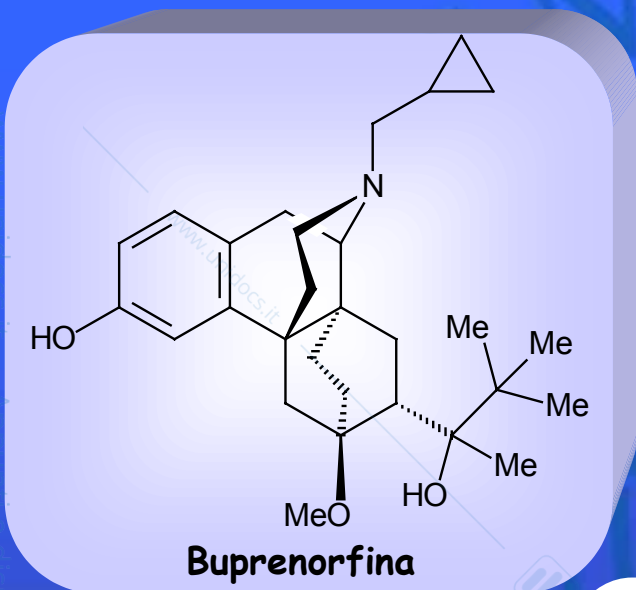
☞ depressione respiratoria meno severa rispetto a quella indotta dall'agonista

□ In Europa è disponibile come PREPARATO SUBLINGUALE

**non induce nè tolleranza
nè assuefazione**

□ Viene somministrato tre volte al giorno per via intramuscolare alla dose tipica che va da 0.3 a 0.6 mg

□ La durata dell'effetto analgesico è di 4-6 ore



□ E' un agonista parziale

μ

κ

□ E' un antagonista

δ

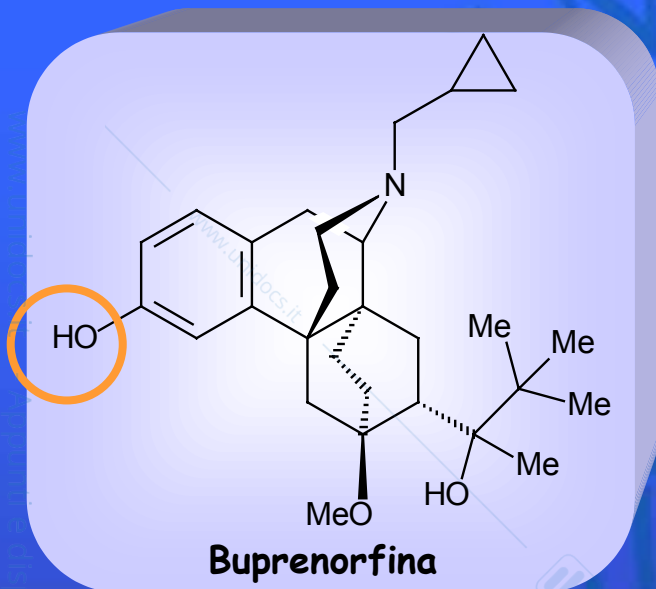
□ Le caratteristiche di questo farmaco di:

➤ Agonista parziale

➤ Elevata affinità per i recettori oppioidi

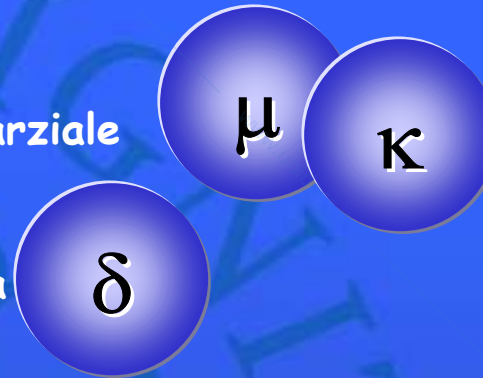
➤ Elevata lipofilia

Generano un profilo unico tra gli oppioidi di tolleranza, di assuefazione e di sintomi di astinenza



□ E' un agonista parziale

□ E' un antagonista



□ La buprenorfina scatena sintomi di astinenza in individui fortemente dipendenti, ma li sopprime in individui che stanno sospendendo l'uso di oppioidi

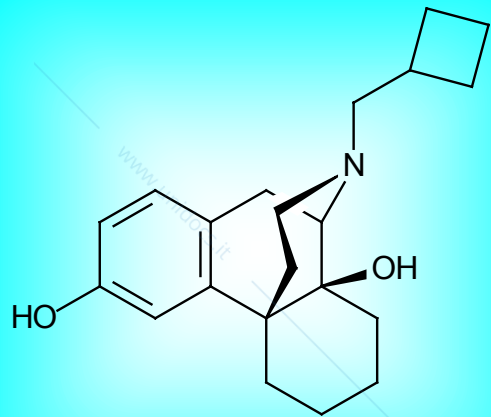
□ La buprenorfina **BLOCCA EFFICACEMENTE** gli effetti di alte dosi di eroina

Metabolismo

□ Subisce una considerevole 3-O-glucuronidazione di primo passaggio che rende inutile la sua somministrazione orale

□ Dopo somministrazione parenterale, circa il 70% del farmaco è escreto nelle feci ed il restante appare nelle urine sottoforma di metaboliti N-dealchilati e coniugati

utilizzata in programmi di disassuefazione dagli oppioidi



Butorfanolo

□ E' un agonista

K

risulta cinque volte più potente della morfina come analgesico

□ Un agonista κ presenta un effetto analgesico **MASSIMO** più basso di quello degli agonisti μ puri

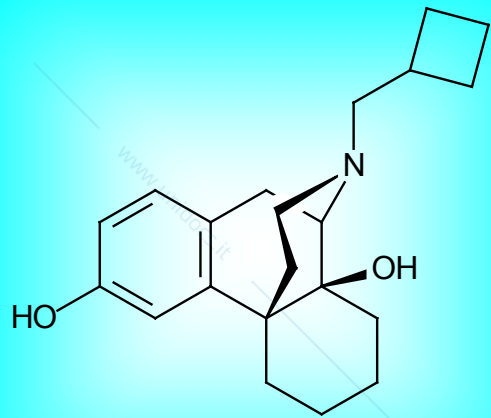
□ E' un antagonista

μ

Non sono efficaci nel trattamento del dolore intenso

Se viene somministrato ad una persona dipendente da un agonista μ

Induce **IMMEDIATAMENTE** l'insorgere di una sindrome di astinenza



Butorfanolo

- ❑ E' un agonista κ
- ❑ E' un antagonista μ
- ❑ Causa **DEPRESSIONE RESPIRATORIA**

Generalmente non è letale

L'effetto massimo è minore rispetto a quello indotto dagli agonisti μ

Effetti Secondari

➤ Sedazione

➤ Nausea

➤ Sudorazione

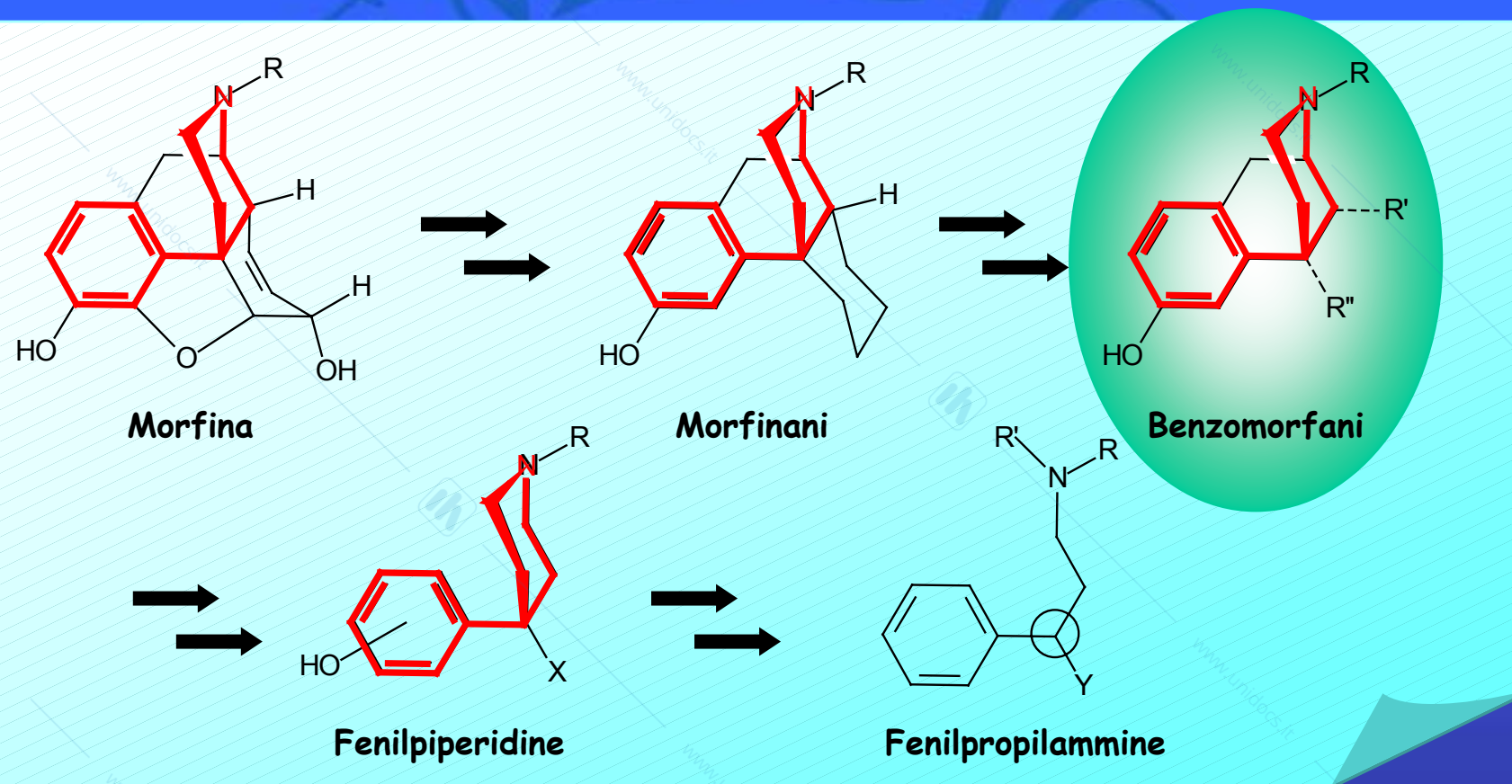
➤ Disforia (allucinazioni)

❑ A causa del suo metabolismo di primo passaggio, questo farmaco non viene usato per via orale

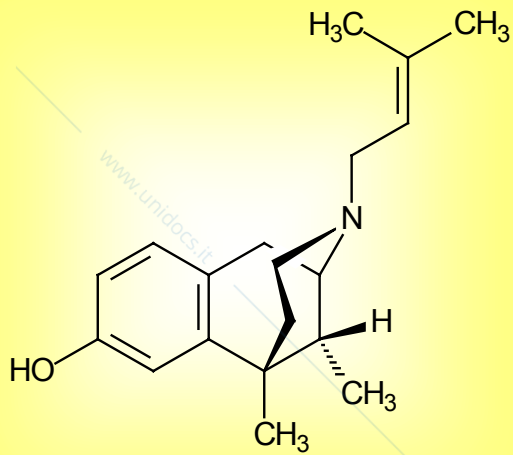
❑ Somministrato per via parenterale ha un'emivita plasmatica ed una durata dell'effetto analgesico di 3-4 ore

❑ I metaboliti principali vengono escreti con le urine

Strutture generali delle molecole ad azione analgesico-narcotica ottenute per progressiva semplificazione della molecola della morfina



- L'unità strutturale della fenilpiperidina è cruciale per le proprietà analgesiche centrali
- Oggi non è ancora stato possibile ottenere una netta separazione tra le proprietà analgesiche e quelle narcotiche



Pentazocina

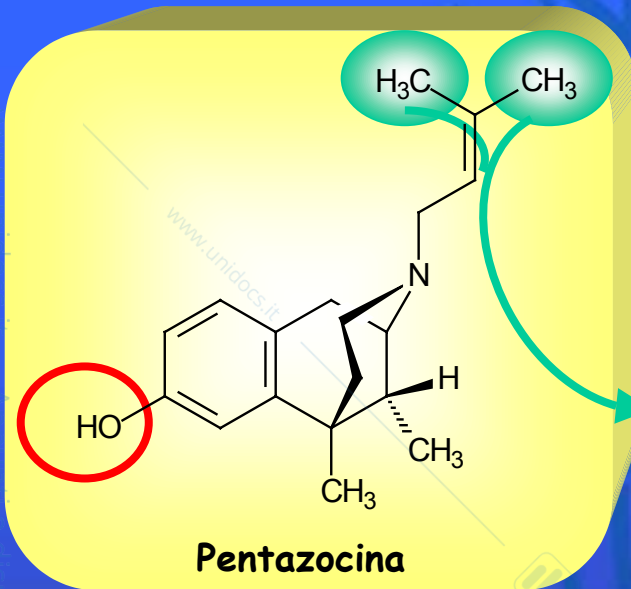
- E' un agonista **K**
- E' un debole antagonista **μ**
- Per somministrazione parenterale presenta un sesto della potenza analgesica della morfina
- Può essere somministrata anche per via orale
- E' normalmente utilizzata per il trattamento del **DOLORE MODERATO**

Le sue proprietà di antagonista μ sono sufficienti per produrre segni di astinenza nelle persone dipendenti da oppioidi

Effetti Secondari

- Provoca episodi disforici
- ↑ pressione sanguigna
- ↑ battito cardiaco

Metabolismo



□ Subisce un forte metabolismo di primo passaggio



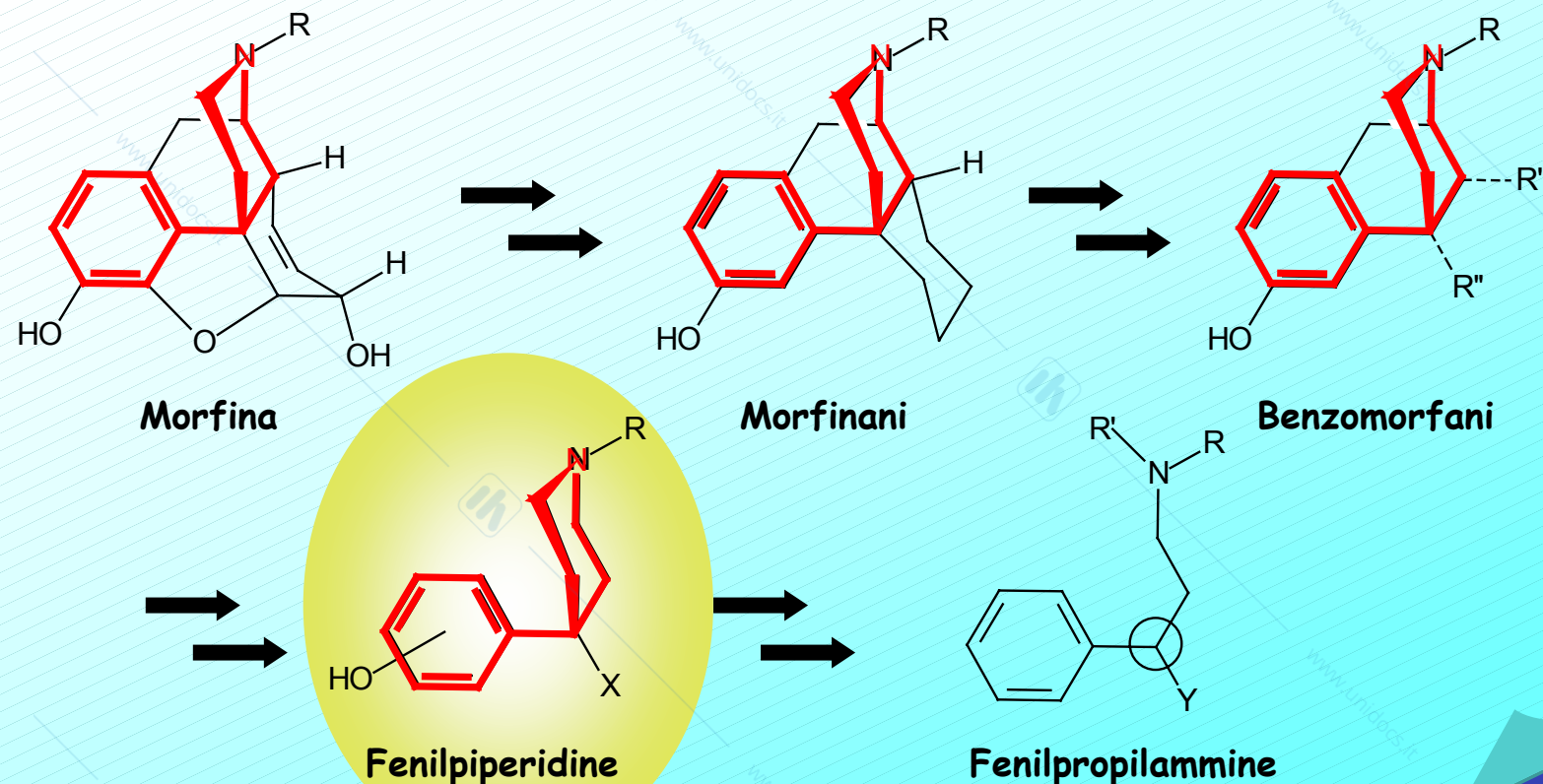
**Scarsa biodisponibilità
dopo somministrazione
orale**

□ La pentazocina è estesamente metabolizzata nel fegato ed escreta per via urinaria

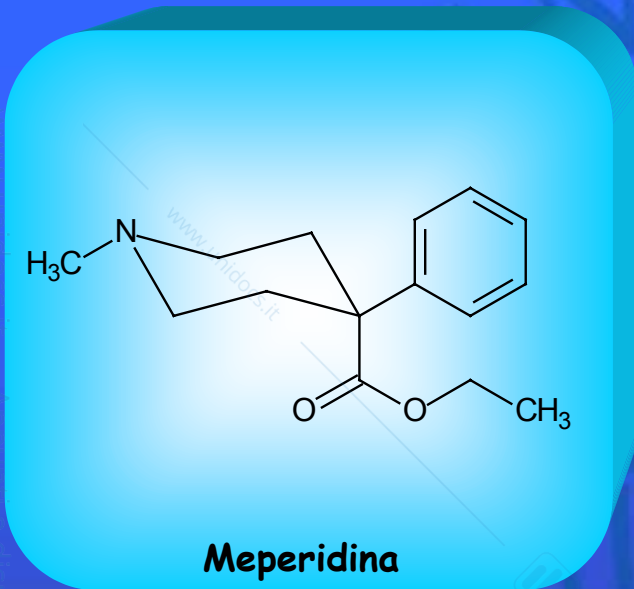
□ Metaboliti principali: ➤ derivati 3-O-coniugati

➤ derivati idrossilati a livello dei gruppi metilici terminali del sostituente sull'azoto

Strutture generali delle molecole ad azione analgesico-narcotica ottenute per progressiva semplificazione della molecola della morfina



- L'unità strutturale della fenilpiperidina è cruciale per le proprietà analgesiche centrali
- Oggi non è ancora stato possibile ottenere una netta separazione tra le proprietà analgesiche e quelle narcotiche



- ❑ E' un agonista μ
- ❑ Ha una potenza circa 10 volte < a quella della morfina somministrata per via intramuscolare
- ❑ Come altri agonisti μ provoca:
 - ☑ analgesia
 - ☑ depressione respiratoria
 - ☑ euforia

Induce una minore costipazione

Non inibisce la tosse

La biodisponibilità è compresa tra il 40 al 60%

❑ Rispetto ad altri agonisti μ :

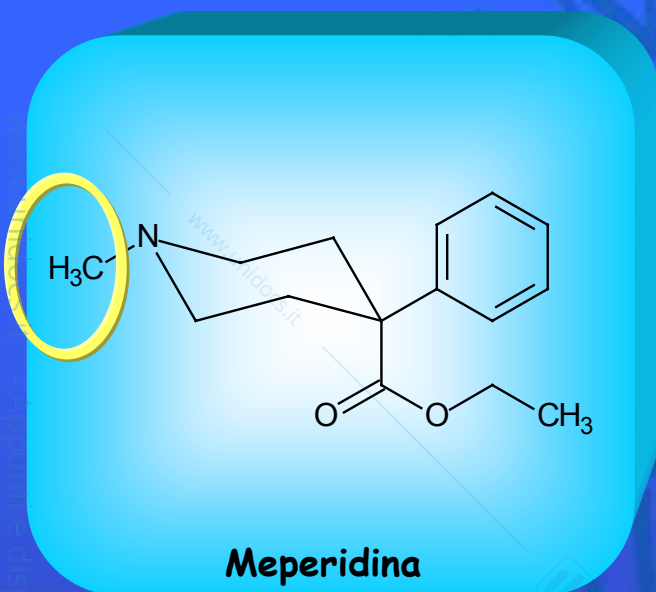
➤ Subisce un significativo metabolismo di primo passaggio

❑ Ampiamente utilizzato in ostetricia

☑ mancanza di attività antiossitocica

☑ rapida insorgenza d'azione

☑ breve durata d'azione



□ L'uso prolungato di questo farmaco può causare accumulo di **NORMEPPERIDINA**



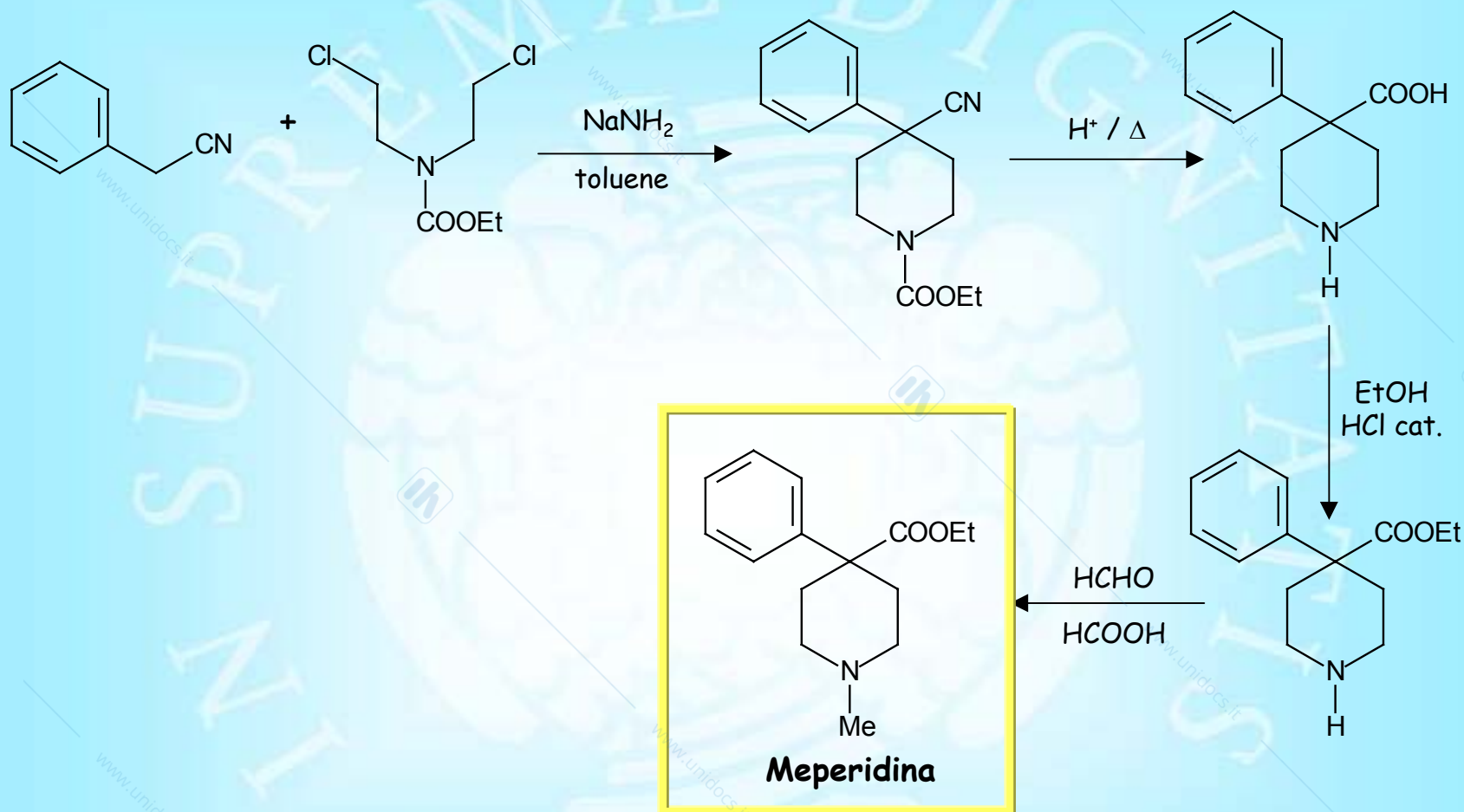
* **Causa eccitazione del SNC**

* **Può dare inizio a convulsioni di tipo "grande male"**

□ Ha una emivita di 3-4 ore ma può raddoppiare in pazienti con disfunzioni epatiche

□ La meperidina causa forti reazioni sfavorevoli se viene somministrata a pazienti trattati con un inibitore delle monoamminoossidasi (MAO)

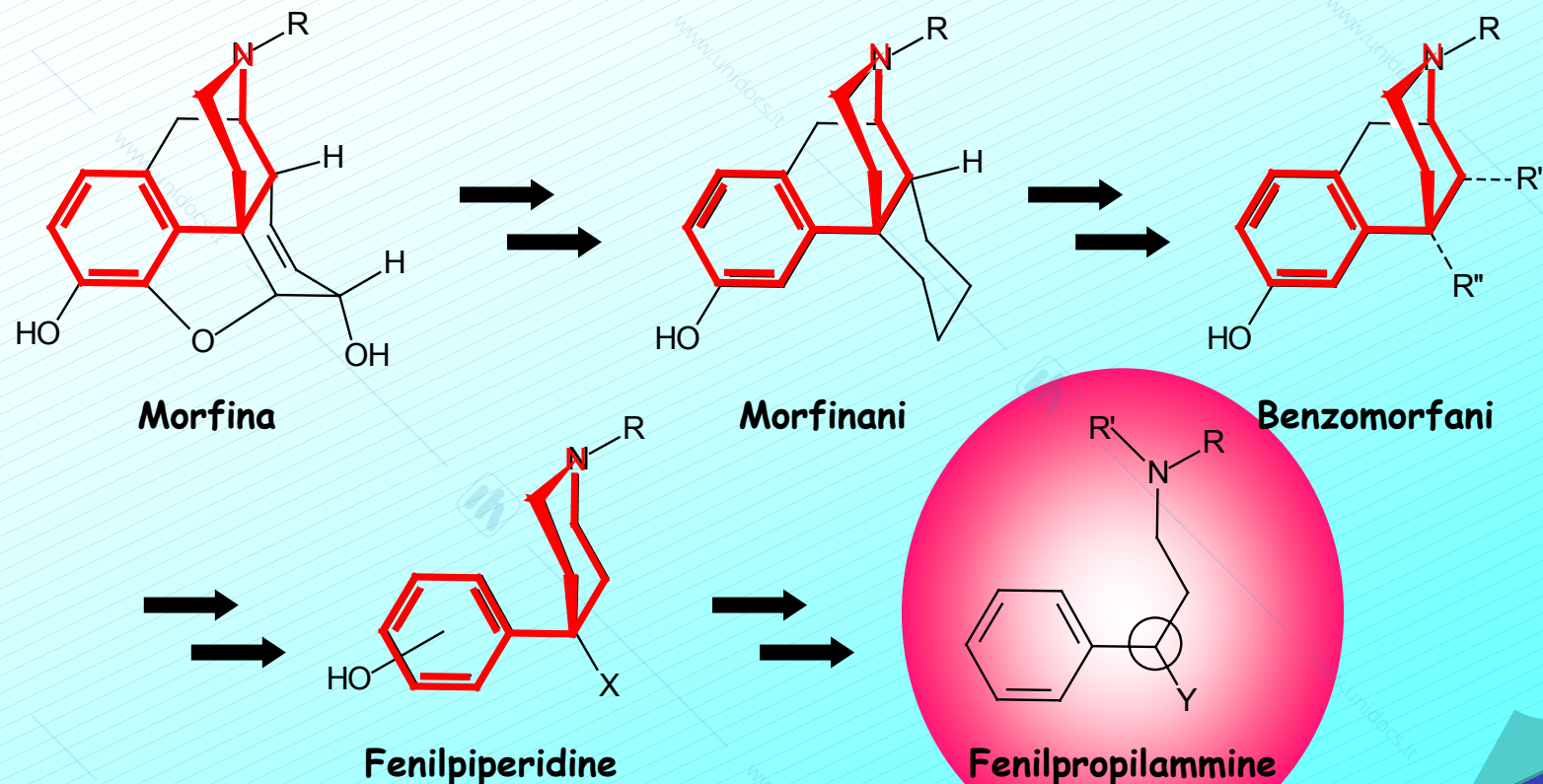
Sintesi della meperidina



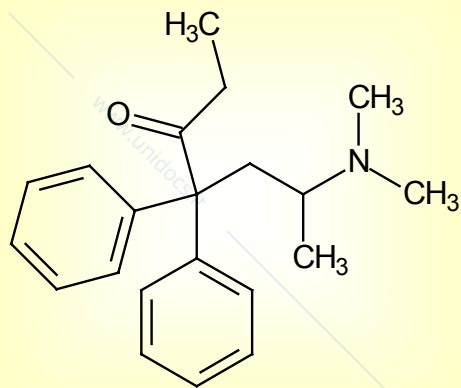
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Strutture generali delle molecole ad azione analgesico-narcotica ottenute per progressiva semplificazione della molecola della morfina



- L'unità strutturale della fenilpiperidina è cruciale per le proprietà analgesiche centrali
- Oggi non è ancora stato possibile ottenere una netta separazione tra le proprietà analgesiche e quelle narcotiche

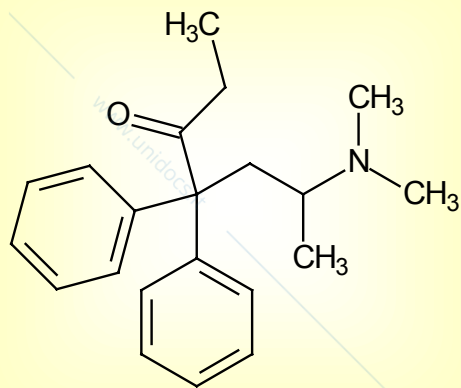


Metadone

- ❑ E' un agente sintetico che ha circa la stessa potenza oppioide μ della morfina
- ❑ E' utilizzato in terapia come racemo ma l'attività sembra essere dovuta all'isomero (-)

- * Potenza
- * Durata d'azione

Superiori rispetto a quelle della maggioranza degli agonisti μ



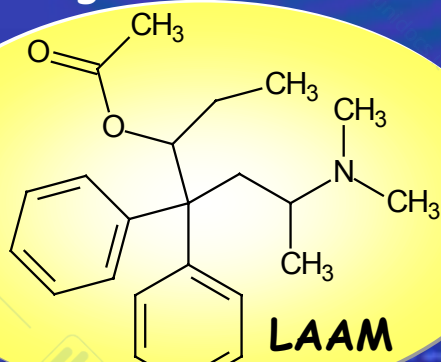
Metadone

- ❑ E' un agente sintetico che ha circa la stessa potenza oppioide μ della morfina
- ❑ E' utilizzato in terapia come racemo ma l'attività sembra essere dovuta all'isomero (-)
- ❑ Ha una lunga durata d'azione (24 ore) dovuta alla formazione di prodotti metabolici ancora attivi.
- ❑ E' utilizzato come analgesico in pazienti malati di cancro

❑ E' utilizzato per la soppressione dei sintomi di astinenza in tossicomani dipendenti da oppiacei

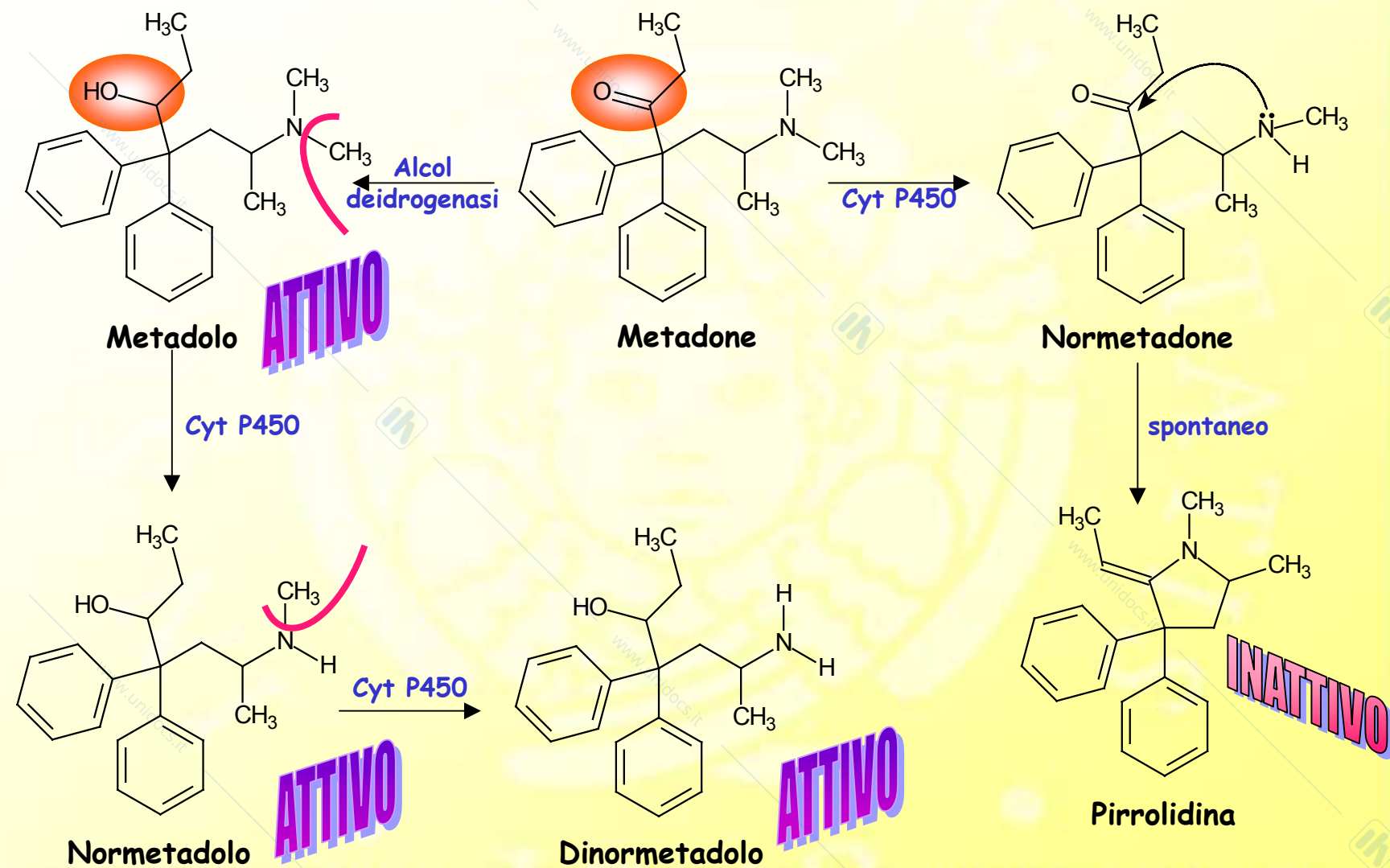
❑ Per poter sopprimere i sintomi di astinenza deve essere somministrato una volta al giorno

In qualche programma di trattamento è stato sostituito con il LAAM (levo- α -acetilmetadolo) che risulta più potente del metadone e con una durata d'azione maggiore (fino a 3 giorni)

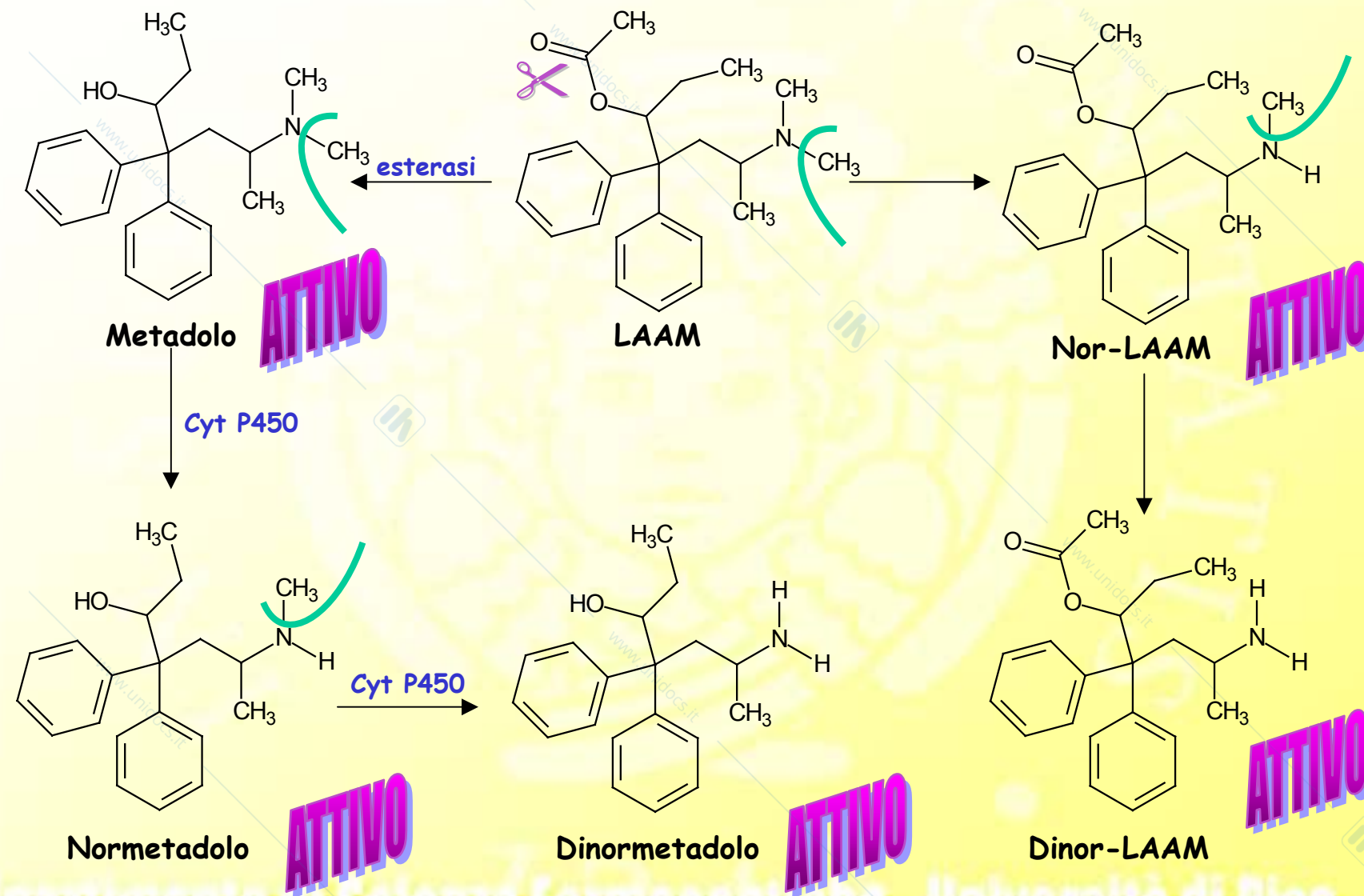


LAAM

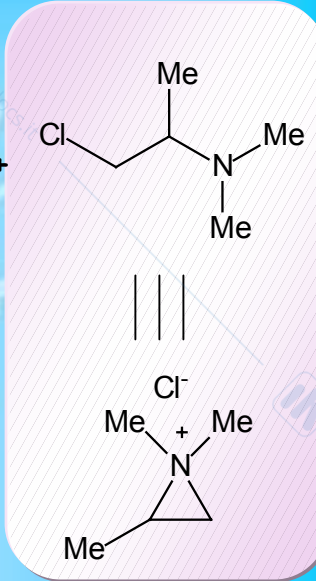
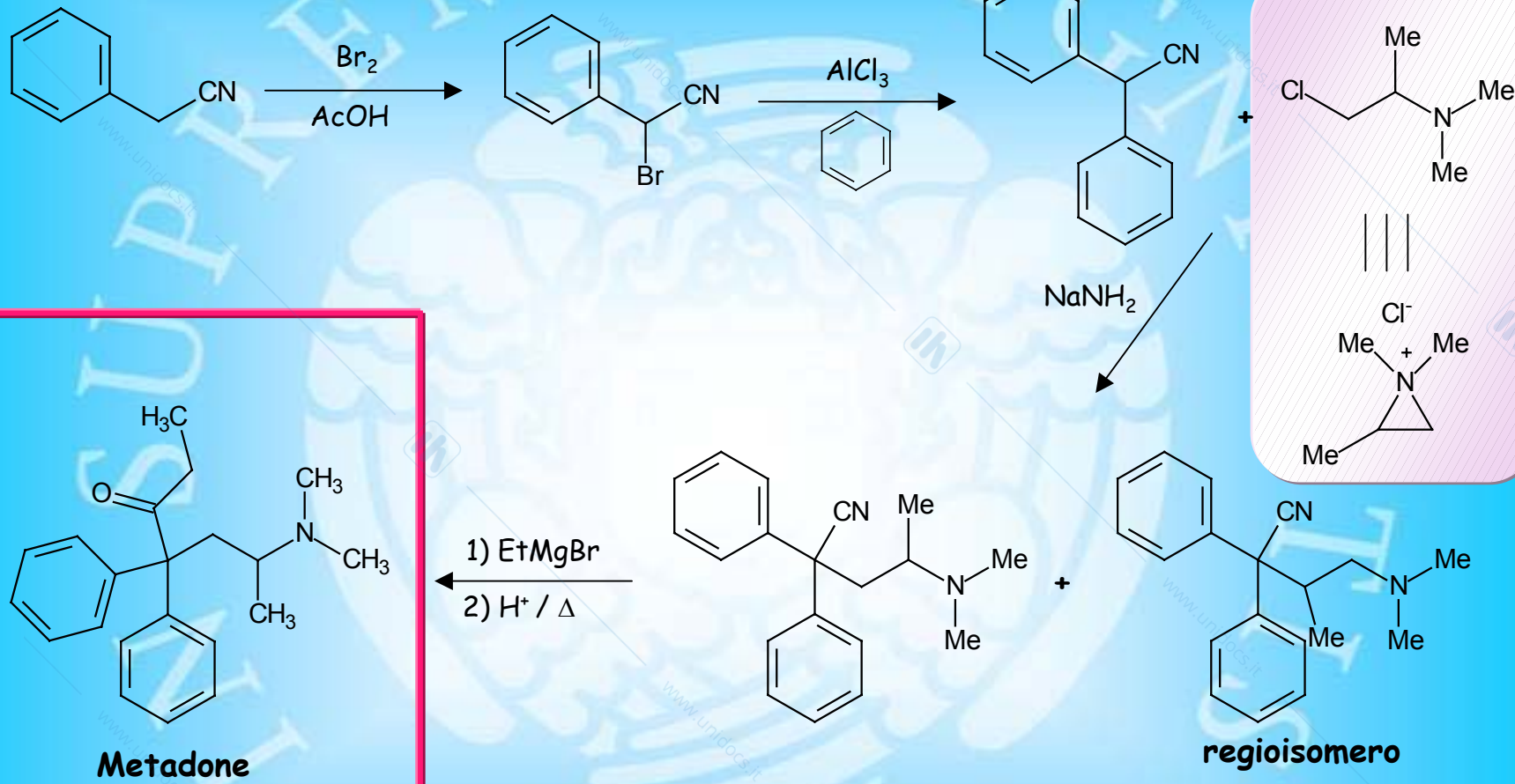
Metabolismo del metadone



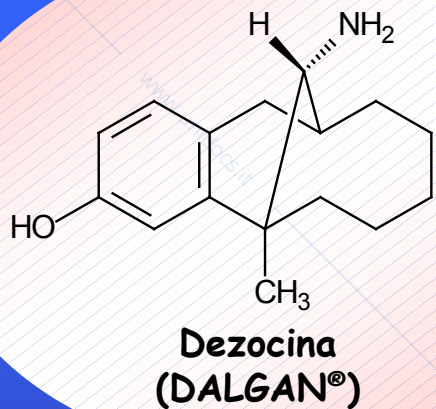
Metabolismo del LAAM



Sintesi del metadone



Analgesici narcotici vari



La dezocina è classificata come un **AGONISTA-ANTAGONISTA** misto

Sembra essere un agonista parziale

μ

A livello dei recettori
scarsa

K

l'azione è

E' utile nel trattamento del dolore da moderato a forte

E' indicato nel trattamento del dolore post-operatorio e per quello indotto da cancro

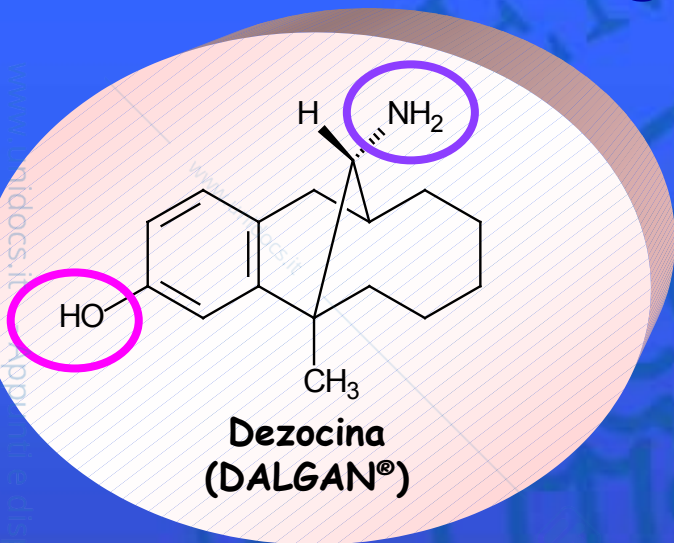
Può essere somministrato

per via intramuscolare

per via endovenosa

Analgesici narcotici vari

Metabolismo

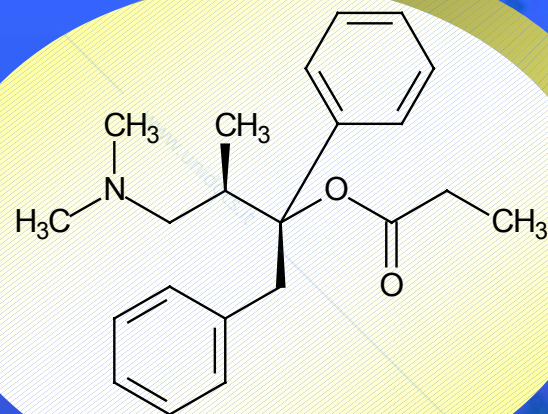


- Subisce glucuronidazione a livello dell'ossigeno fenolico
- Subisce N-ossidazione
- I metaboliti che si formano sono inattivi e vengono escreti prevalentemente per via urinaria

Effetti Secondari

- Depressione respiratoria (contrastabile col naloxone)
- senso di vertigine
- vomito
- euforia / disforia
- mal di testa
- sudorazione
- prurito
- nervosismo

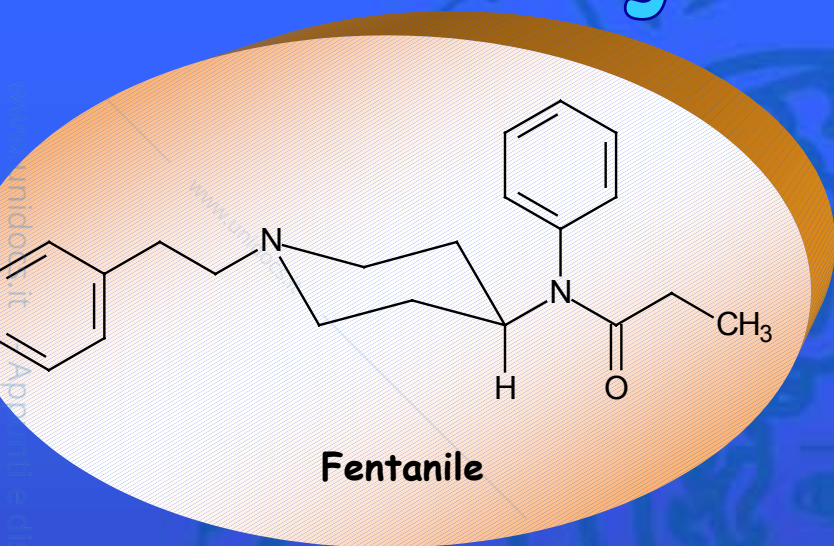
Analgesici narcotici vari



Propossifene

- E' un debole agonista μ
- Usato da solo o in associazione con i FANS per il trattamento del dolore leggero o moderato
- L'isomero attivo è il destrogiro (+)
- E' disponibile in commercio solo in forme farmaceutiche per la somministrazione orale
- La potenza analgesica è paragonabile a quella dell'aspirina
- Le dosi richieste per raggiungere un effetto simile a quello della morfina sono tossiche

Analgesici narcotici vari



E' un agonista

μ

Ha una potenza circa 80 volte superiore a quella della morfina

E' stato utilizzato nella neuroleptoanalgesia in associazione al droperidolo

Viene utilizzato nelle procedure anestetiche

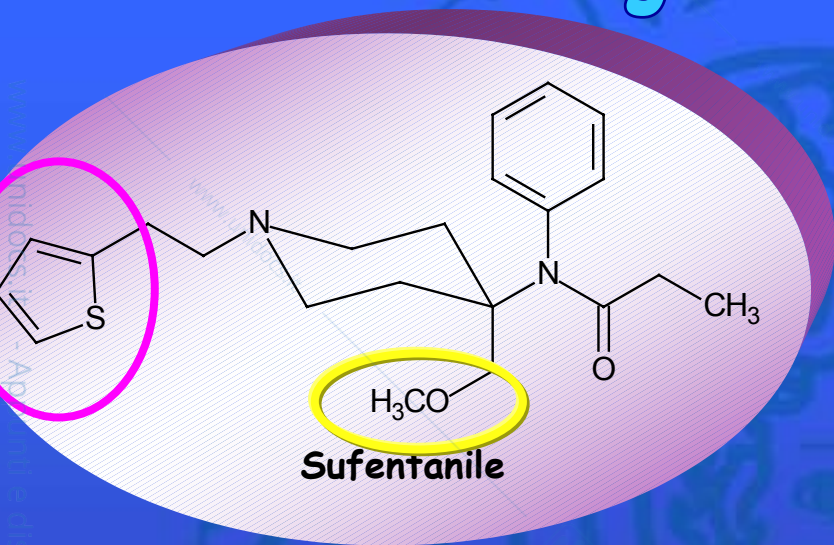
breve durata d'azione (1 o 2 ore)

non causa rilascio di istamina per iniezione endovenosa

E' dovuta ad una redistribuzione del farmaco a livello dei diversi tessuti

Sono disponibili in commercio cerotti transdermici per il trattamento del dolore cronico acuto (durata d'azione fino a 10 ore)

Analgesici narcotici vari



□ E' un agonista

μ

□ La modifica della struttura del fentanile

↳ con un gruppo 4-metossimetilico

↳ con la sostituzione bioisosterica del fenile con un gruppo 2-tienilico

□ Ha una potenza analgesica e sedativa dalle 600 alle 800 volte maggiore della morfina

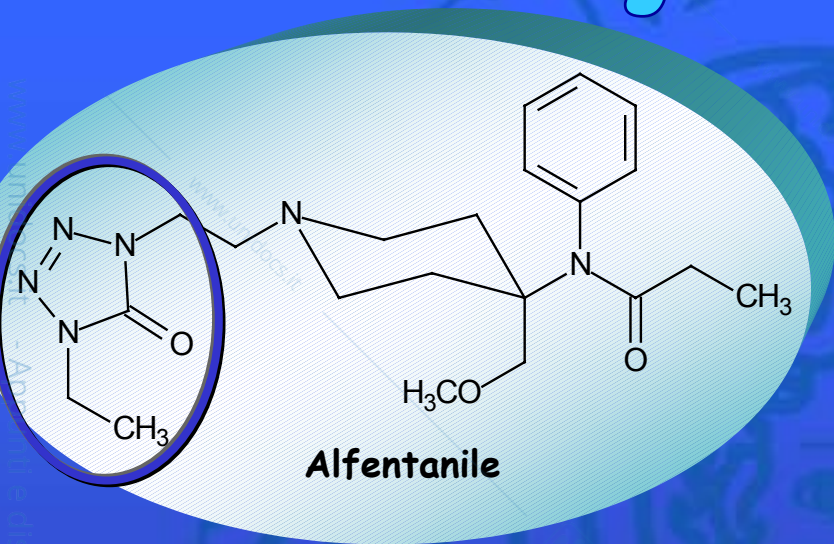
□ E' disponibile sottoforma di dosaggio endovenoso ed è utilizzato per procedure di anestesia

□ A dosi anestetiche efficaci produce una minore depressione respiratoria

□ La durata d'azione è più breve rispetto al fentanile a causa della redistribuzione del farmaco dal cervello ai tessuti

↑
DELL'ATTIVITA'
OPPIOIDE μ FINO
A 10 VOLTE

Analgesici narcotici vari



□ La sostituzione del ciclo tiofenico del sufentanile con un gruppo tetrazol-5-onico

□ Questo farmaco ha una pK_a più bassa del sufentanile

DELLA POTENZA
DEL FARMACO

della percentuale di
farmaco ionizzato a
pH fisiologico

Penetra attraverso
la barriera
ematoencefalica più
velocemente

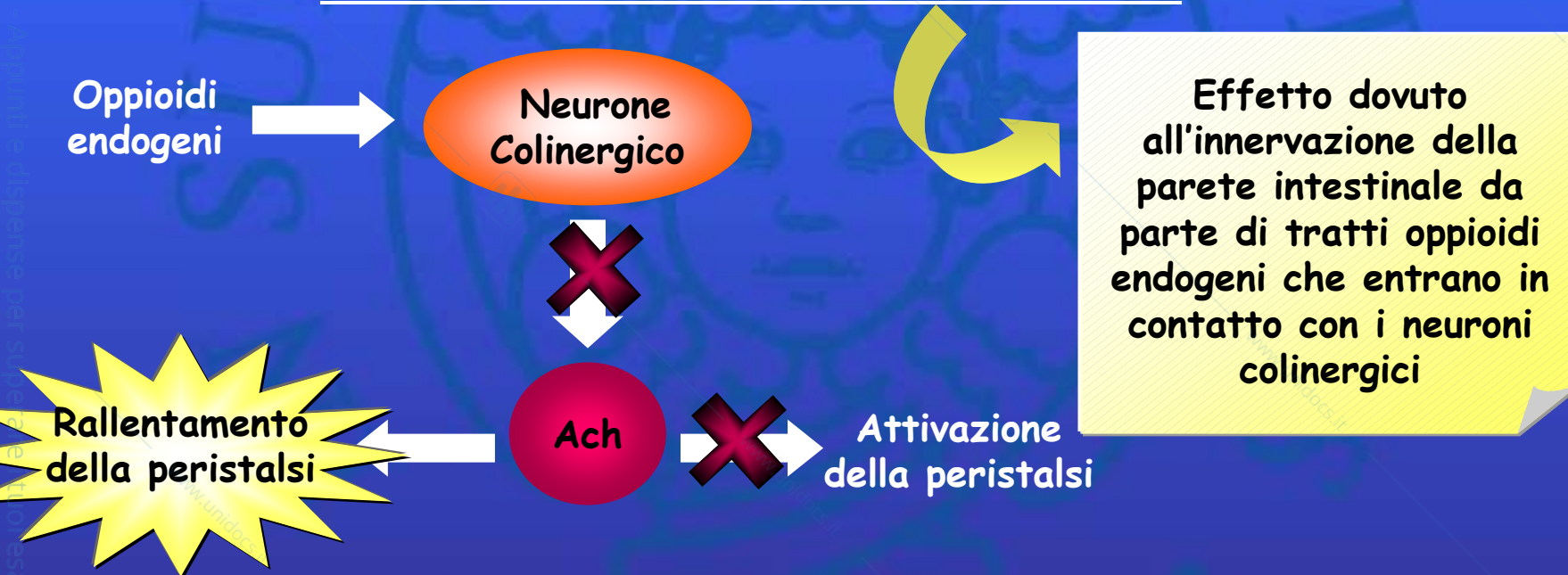
☑ rapida
insorgenza
d'azione

☑ breve durata
d'azione

□ E' disponibile in commercio come preparato endovenoso per procedure anestetiche brevissime.

Oppioidi usati come agenti antidiarroici

☞ Gli agonisti oppioidi che agiscono sui recettori μ e δ hanno sull'intestino una forte azione di INIBIZIONE DEL RIFLESSO PERISTALTICO



Effetto dovuto all'innervazione della parete intestinale da parte di tratti oppioidi endogeni che entrano in contatto con i neuroni colinergici

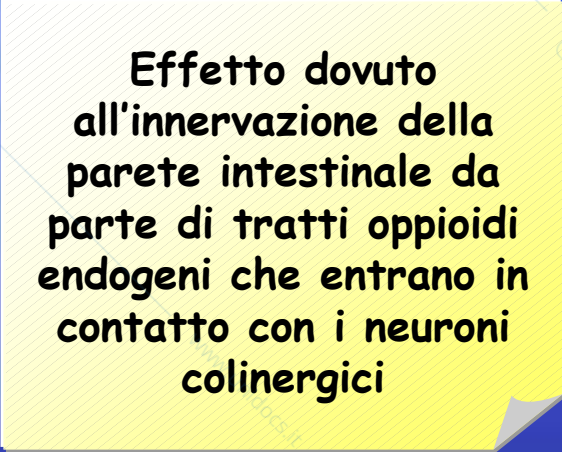
Oppioidi usati come agenti antidiarroici

☞ Gli agonisti oppioidi che agiscono sui recettori μ e δ hanno sull'intestino una forte azione di INIBIZIONE DEL RIFLESSO PERISTALTICO

☞ Tutti gli agonisti μ usati in medicina causano costipazione come effetto secondario

☞ La maggioranza degli agonisti μ non è usata come agente antidiarroico a causa del potenziale di abuso e dipendenza

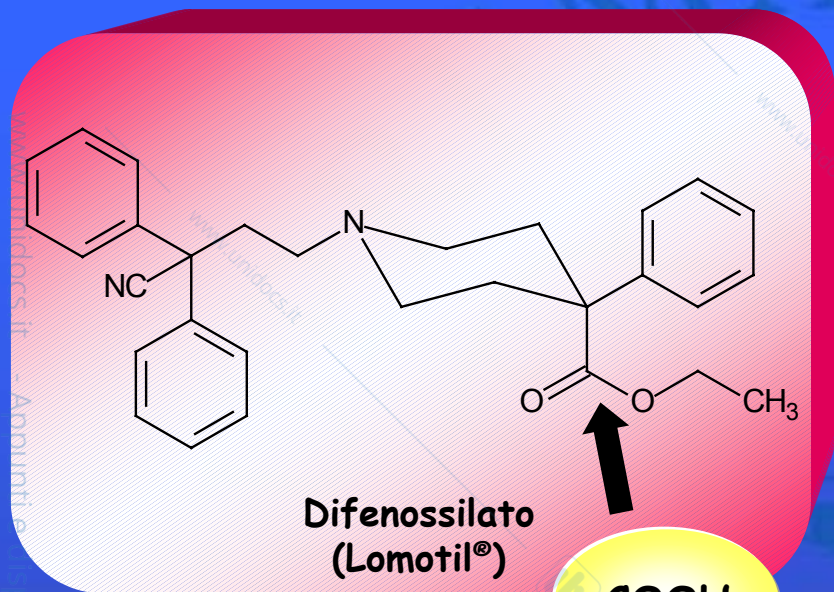
☞ I farmaci utilizzati a questo scopo sono delle combinazioni strutturali di MEPERIDINA e METADONE



Effetto dovuto all'innervazione della parete intestinale da parte di tratti oppioidi endogeni che entrano in contatto con i neuroni colinergici

Difenossilato

Loperamide



Difenoossilato
(Lomotil®)

COOH

DIFENOSSINA

- ❑ Utilizzato per il trattamento sintomatico della diarrea
- ❑ E' in commercio sottoforma di compresse in associazione all'atropina



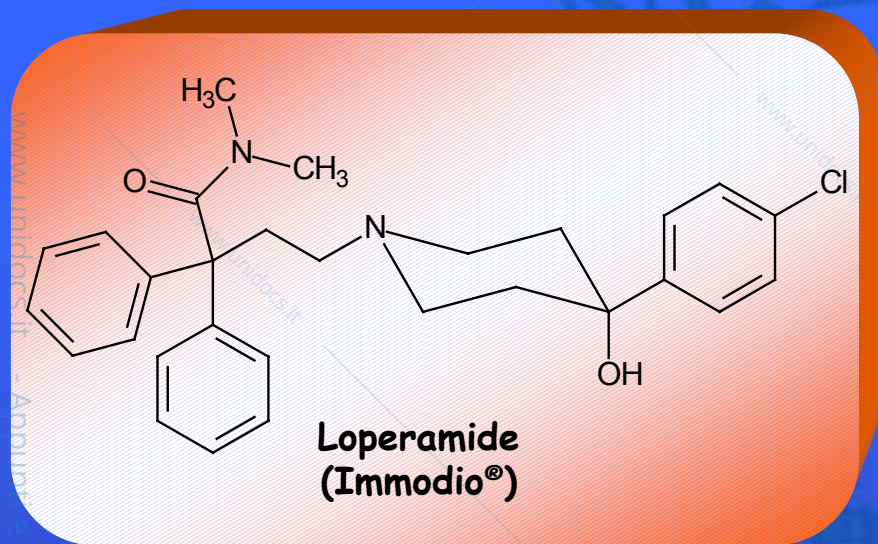
↑ del blocco della peristalsi stimolata dall'acetilcolina



agonista

Metabolismo

- ❑ Il difenoossilato presenta una bassa attività oppioide
- ❑ E' metabolizzato rapidamente per idrolisi dell'estere ad acido carbossilico (DIFENOSSINA) che è circa 5 volte meno potente del difenoossilato dopo somministrazione orale.
- ❑ L'elevata polarità della difenossina ne limita la sua penetrazione nel SNC e giustifica il basso potenziale di abuso di questo farmaco



- ❑ Utilizzato per il trattamento sintomatico della diarrea
- ❑ E' in commercio sottoforma di capsule o preparazioni liquide
- ❑ E' un prodotto molto lipofilo e subisce una lenta dissoluzione

Limitazione della biodisponibilità a circa il 40% della dose somministrata

- ↳ bassa velocità di assorbimento
- ↳ scarsa biodisponibilità
- ↳ metabolismo di primo passaggio

Basso potenziale d'abuso

Anestetici Generali

Farmaci depressivi che causano la parziale o totale perdita della sensibilità dolorifica accompagnata anche da perdita di coscienza.

Lo stato di insensibilità è definito con il termine di *ANESTESIA*.

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche - Università di Pisa

Anestetici Generali

☞ Gli anestetici generali agiscono deprimendo con una determinata successione il sistema nervoso centrale ad un grado che è funzione della dose impiegata

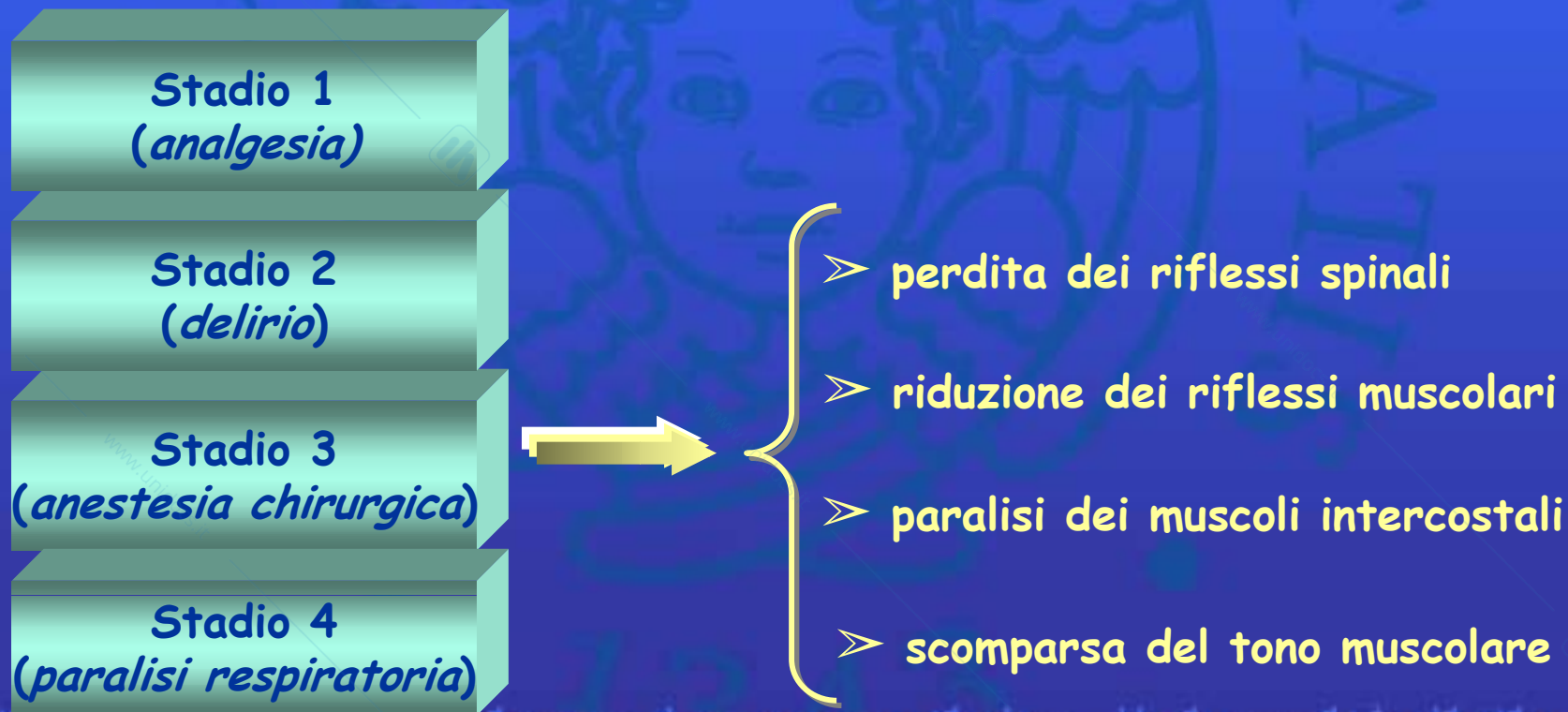
☞ L'anestesia può essere suddivisa in 4 fasi:



Anestetici Generali

☞ Gli anestetici generali agiscono deprimendo con una determinata successione il sistema nervoso centrale ad un grado che è funzione della dose impiegata

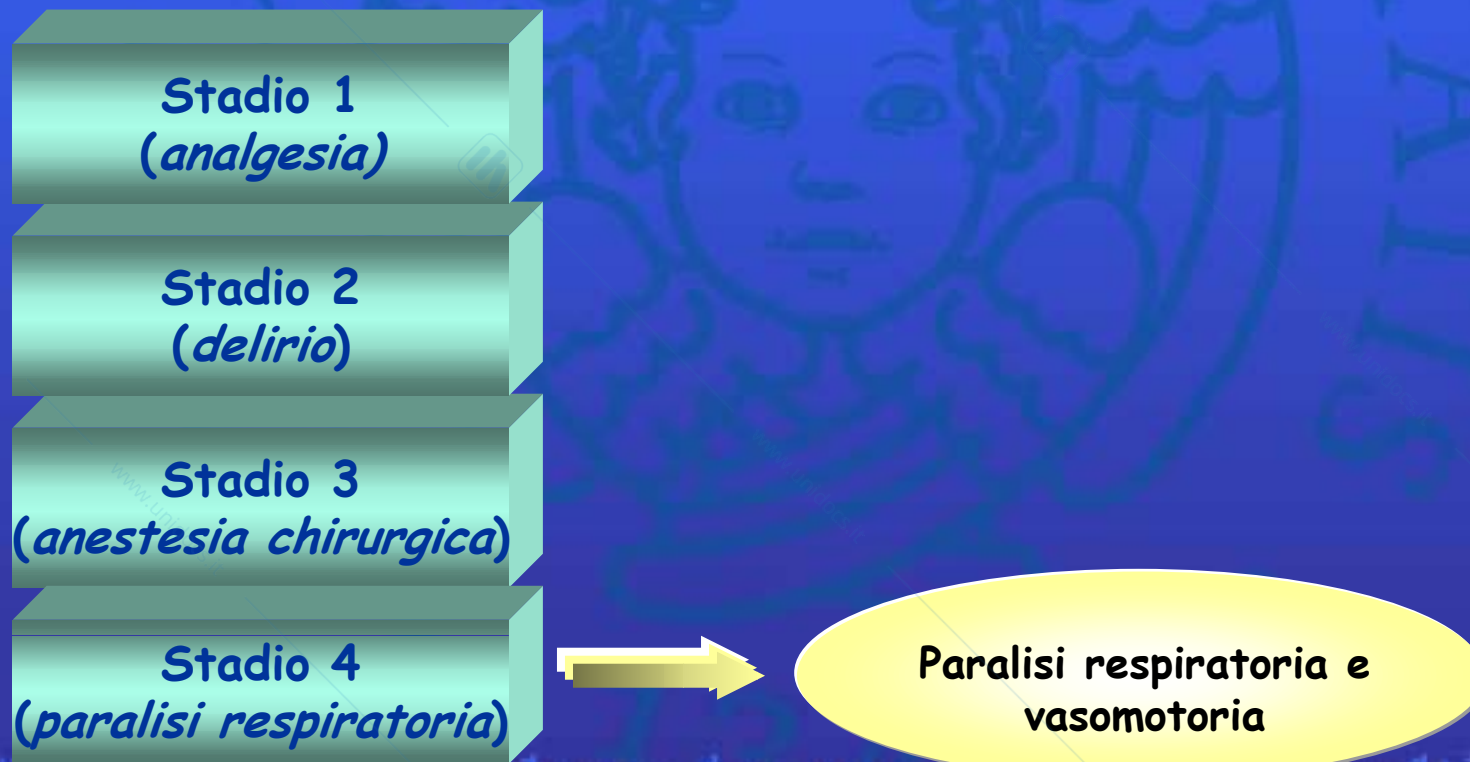
☞ L'anestesia può essere suddivisa in 4 fasi:



Anestetici Generali

☞ Gli anestetici generali agiscono deprimendo con una determinata successione il sistema nervoso centrale ad un grado che è funzione della dose impiegata

☞ L'anestesia può essere suddivisa in 4 fasi:



Anestetici Generali

☞ Gli anestetici generali agiscono deprimendo con una determinata successione il sistema nervoso centrale ad un grado che è funzione della dose impiegata

☞ L'anestesia può essere suddivisa in 4 fasi:

Effetti fisiologici

Stadio 1
(analgesia)

Depressione dei centri corticali più elevati e dei centri talamici cui fanno capo tutte le terminazioni sensoriali

Stadio 2
(delirio)

Perdita di coscienza accompagnata da movimenti scoordinati ed eccitazione. Pressione e frequenza cardiaca aumentano; il respiro diventa irregolare

Stadio 3
(anestesia chirurgica)

Il respiro è regolare e involontario. Man mano che il grado di anestesia si fa più profondo le manifestazioni si differenziano nei 4 piani dell'a. chirurgica

Stadio 4
(paralisi respiratoria)

Arresto respiratorio. In questa fase la respirazione deve essere mantenuta artificialmente

Teorie sull'anestesia...

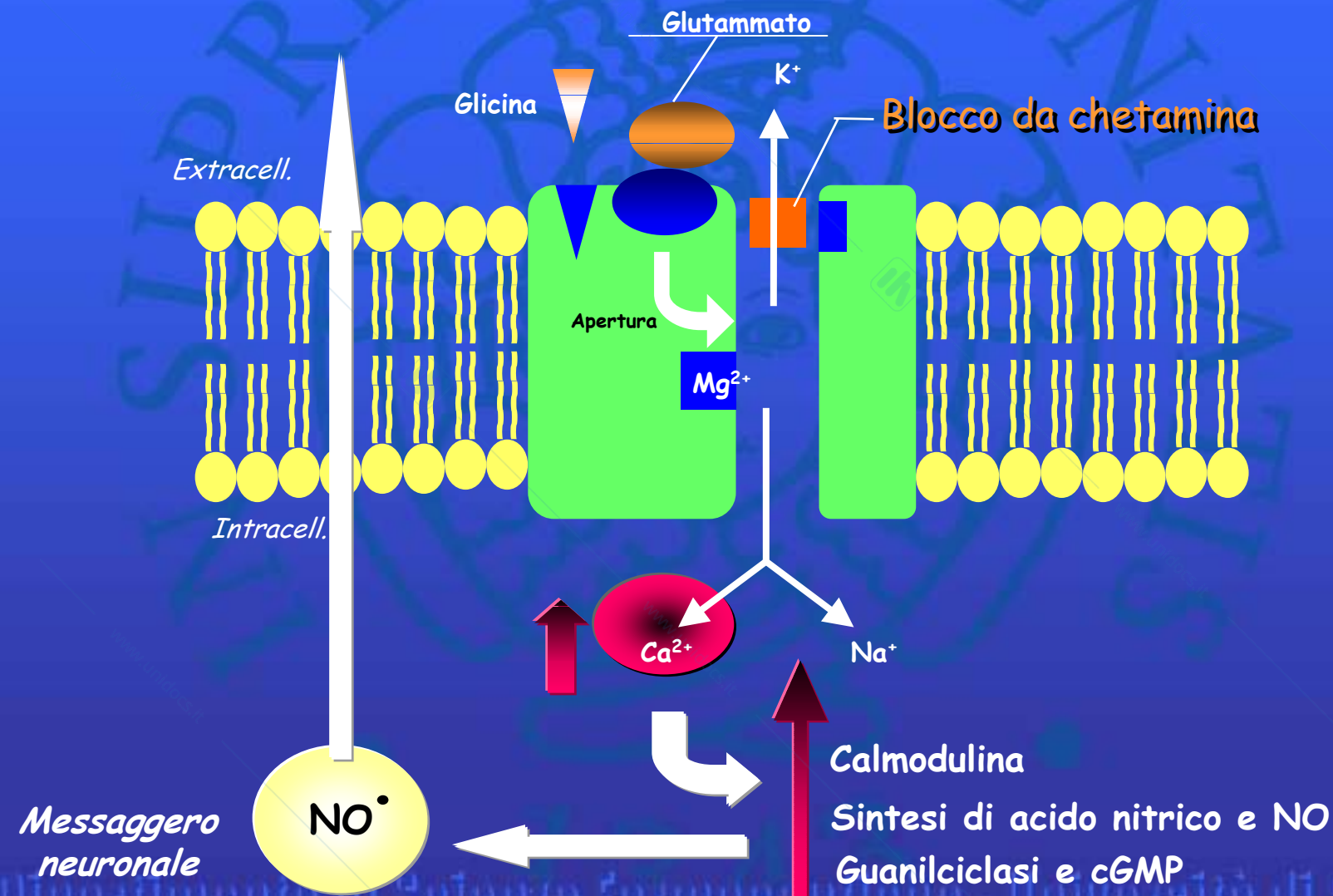
- ✎ Gli anestetici esercitano il loro effetto attraverso l'inibizione della trasmissione nel SNC
- ✎ Le cellule nervose sono collegate tra loro tramite sinapsi ed è a questo livello che si produce l'anestesia

Anestesia può essere dovuta:

Inibizione delle vie eccitatorie
INIBIZIONE SIST. GLUTAMINERGICO

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche - Università di Pisa

Teorie sull'anestesia... Inibizione delle vie eccitatorie (es. chetamina)



Teorie sull'anestesia...

- ✍ Gli anestetici esercitano il loro effetto attraverso l'inibizione della trasmissione nel SNC
- ✍ Le cellule nervose sono collegate tra loro tramite sinapsi ed è a questo livello che si produce l'anestesia

Anestesia può essere dovuta:

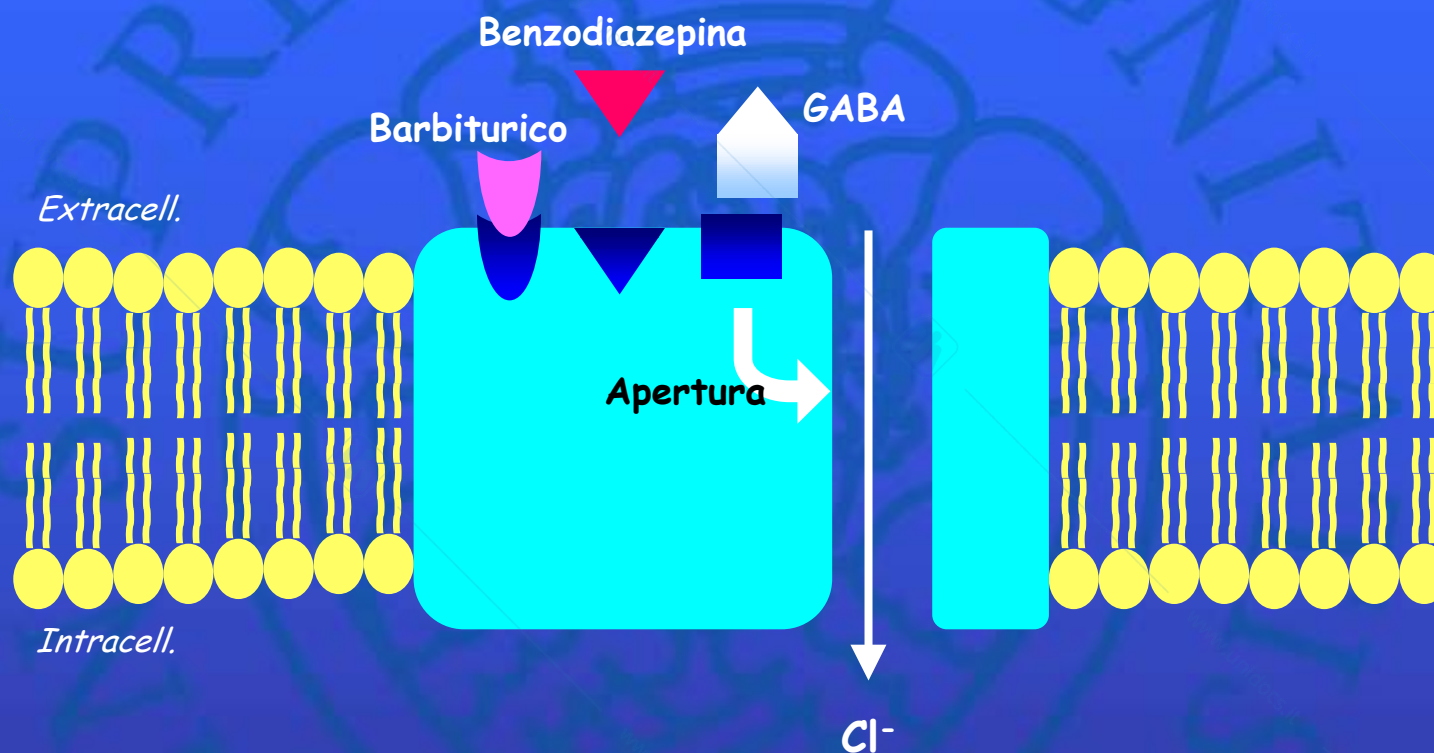
Inibizione delle vie eccitatorie
INIBIZIONE SIST. GLUTAMINERGICO

Potenziamento dell'attività inibitoria
POTENZIAMENTO SIST. GABAERGICO

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche - Università di Pisa

Teorie sull'anestesia...

- Potenziamento attività inibitoria (es. benzodiazepine e barbiturici)



Benzodiazepine e barbiturici possono causare anestesia potenziando allostericamente l'azione del GABA a livello delle sinapsi inibitorie sulle cellule piramidali

Teorie sull'anestesia...

- ✎ Gli anestetici esercitano il loro effetto attraverso l'inibizione della trasmissione nel SNC
- ✎ Le cellule nervose sono collegate tra loro tramite sinapsi ed è a questo livello che si produce l'anestesia

Anestesia può essere dovuta:

Inibizione delle vie eccitatorie
INIBIZIONE SIST. GLUTAMINERGICO

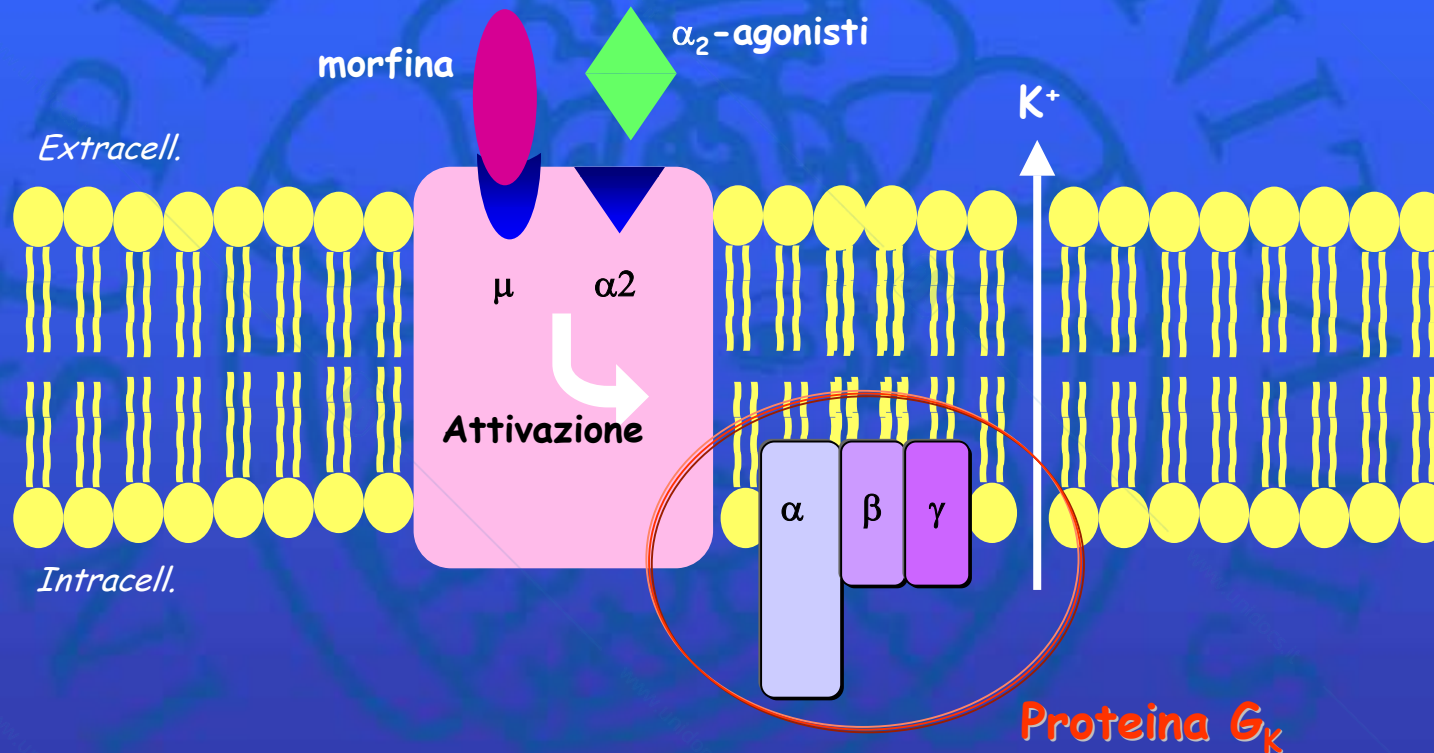
Potenziamento dell'attività inibitoria
POTENZIAMENTO SIST. GABAERGICO

Attivazione delle proteine G che regolano
l'attività dei neuroni del locus coeruleus
(inibitori)

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche - Università di Pisa

Teorie sull'anestesia...

- Attivazione proteine G (es. morfina e α_2 -agonisti)



La morfina e gli α_2 -agonisti attivano le rispettive proteine G che iperpolarizzano i neuroni riducendo la concentrazione intracellulare di K^+ . L'anestesia potrebbe essere dovuta alla rimozione degli effetti inibitori del locus coeruleus

Anestetici Generali

Gassosi o volatili

• Somministrati per via **inalatoria**

Barbiturici

• Somministrati per via **endovenosa**

- Durata dell'anestesia
- Tempo di risveglio
- Modalità di risveglio

Dipendono dalla **solubilità nel sangue del farmaco**

Anestetici Generali

• Anestetici **più insolubili** nel sangue →

Azione rapida
Anestesia breve

• Anestetici **meno insolubili** nel sangue →

Azione di media o
lunga durata

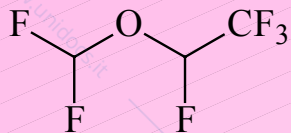
📖 Gli anestetici gassosi o volatili vengono eliminati attraverso i polmoni

📖 la solubilità condiziona la velocità di eliminazione e quindi i tempi di risveglio

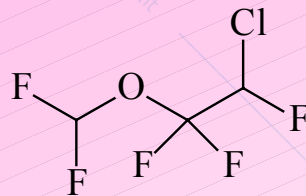
Anestetici Generali: Anestetici Volatili



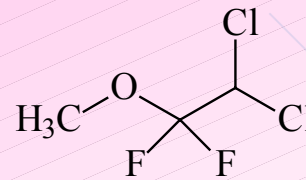
Protossido di azoto



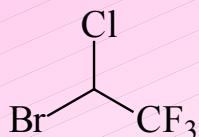
Desflurano (Suprane[®])



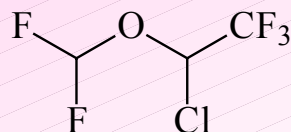
Enflurano (Etrane[®])



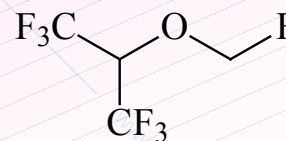
Metossiflurano (Pentran[®])



Alotano (Fluotano[®])



Isoflurano (Forano[®])

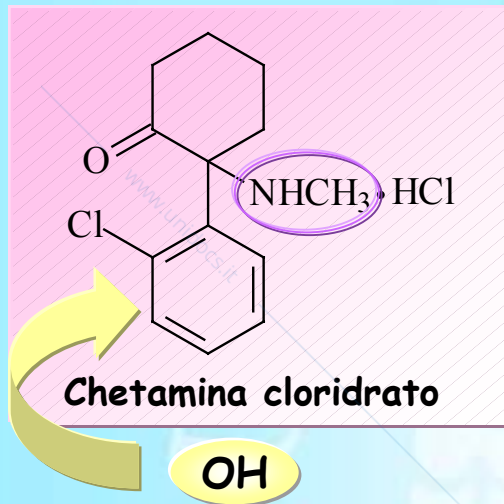


Sevoflurano

Gli eteri e gli idrocarburi fluorurati risultano :
✓ più volatili
✓ non infiammabili
✓ convulsivanti
✓ anticonvulsivanti

dipende dalla loro struttura e dalla distribuzione

Anestetici Generali: Anestetici Non Volatili

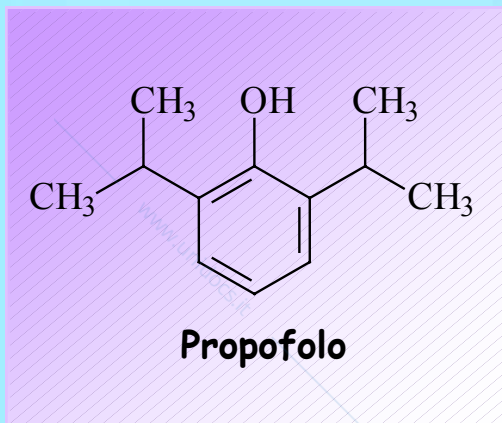


- Anestetico solido a breve durata d'azione
- Somministrato per via endovenosa raggiunge il massimo livello plasmatico entro 1'
- L'azione anestetica sembra dovuta al **blocco degli effetti del glutammato**
- Può causare incubi e allucinazioni antagonizzabili con le **benzodiazepine**

Metabolismo

- La **chetamina** viene metabolizzata nel fegato ed eliminata in coniugazione con l'acido glucuronico
- Può essere :
 - **N-demetilata**
 - **idrossilata sull'anello aromatico**

Anestetici Generali: Anestetici Non Volatili



☞ Anestetico usato per via endovenosa

Meccanismo d'azione

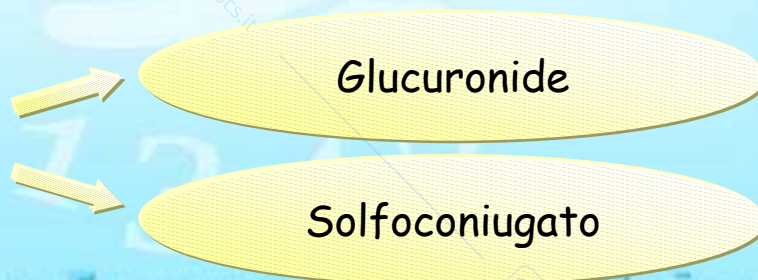
☞ Agisce potenziando l'attività inibitoria del GABA



Il sito di legame del propofolo al recettore GABAergico differisce da quello delle benzodiazepine

☞ L'associazione con un anestetico volatile ne prolunga la durata d'azione

☞ il farmaco viene eliminato principalmente per via renale



Metabolismo anestetici volatili

☞ La stabilità metabolica degli anestetici volatili alogenati è notevolmente influenzata dal tipo di alogeno presente sulla molecola.



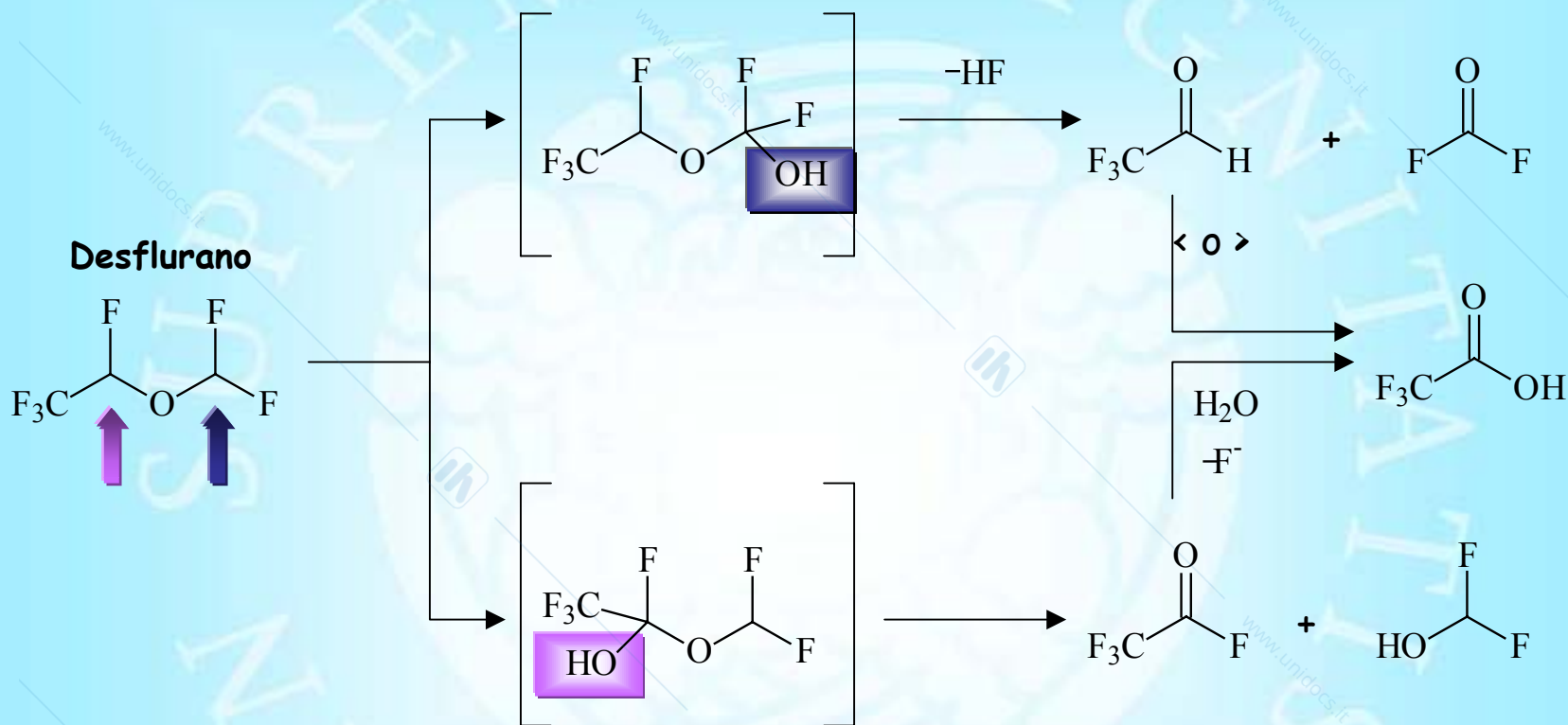
Diminuzione della metabolizzazione

☞ La metabolizzazione inizia al termine della somministrazione

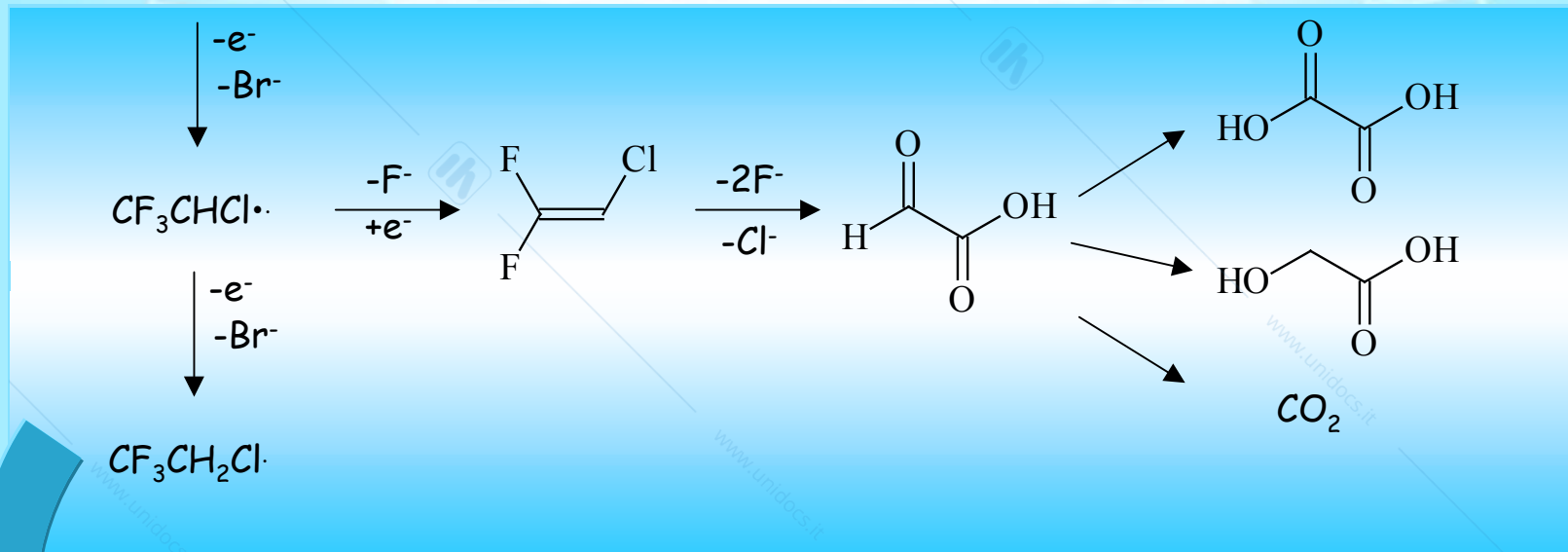
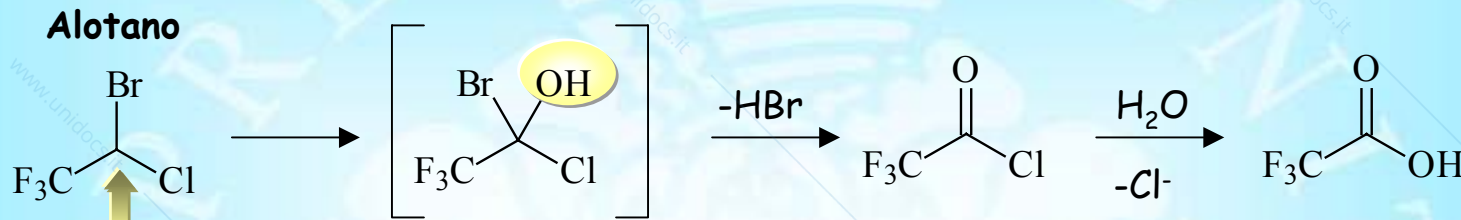
gli anestetici a lenta
eliminazione sono maggiormente
metabolizzati

☞ Il metabolismo è catalizzato dal **citocromo P450** epatico

Metabolizzazione di alcuni anestetici fluorurati



Metabolizzazione di alcuni anestetici fluorurati



L'alotano è l'unico anestetico generale che può subire anche un metabolismo riduttivo

Anestetici Generali

Tossicità

Epatotossicità

☞ Sembra dovuta alla formazione di metaboliti tossici alogenati (*derivati acido acetico*)

Nefrotossicità

☞ Sembra dovuta alla formazione di metaboliti inorganici fluorurati

Ipertermia maligna

☞ Causata da idrocarburi fluorurati

Anestetici Generali

Medicazione preanestetica

☞ Costituita da una associazione di analgesici narcotici, sedativi, anticolinergici, miorilassanti, tranquillanti fenotiazinici

Analgesici narcotici

↓ la sensibilità dolorifica

Ansiolitici

↓ Producono sedazione

Anticolinergici

↓ Gli effetti cardiovascolari di origine parasimpatica

Miorilassanti

↓ Il tono del complesso muscolare

**α 2-agonisti
(clonidina)**

↓ Producono sedazione

“Anestetici locali “

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche - Università di Pisa

ANESTETICI LOCALI



applicazione topica o parenterale
in un'area localizzata

Blocco della trasmissione della
sensazione dolorosa attraverso
inibizione reversibile della
conducibilità dei nervi

Anestetici locali



**Riduzione dell'eccitabilità
delle cellule**

dovuta ad una modifica
del movimento degli ioni
sodio attraverso
la membrana

Ipotesi di meccanismi di azione

- ➡ **Azione diretta sui canali ionici**
- ➡ **Competizione con l'Ach per i recettori colinergici**
- ➡ **Azione aspecifica sulla struttura della membrana**

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche - Università di Pisa

Anestetici locali



**Riduzione dell'eccitabilità
delle cellule**

dovuta ad una modifica
del movimento degli ioni
sodio attraverso
la membrana

Ipotesi di meccanismi di azione

➡ **Azione diretta sui canali ionici**

➡ **Competizione con l'Ach per i recettori colinergici**

➡ **Azione aspecifica sulla struttura della membrana**

Gli anestetici locali sembrano capaci di bloccare il movimento di apertura dei canali ionici del sodio, legandosi ad un sito presente a livello dei canali stessi

Anestetici locali



Riduzione dell'eccitabilità delle cellule

dovuta ad una modifica del movimento degli ioni sodio attraverso la membrana

Blocco della conducibilità del sodio

Legame dell'anestetico locale al canale chiuso e non attivato

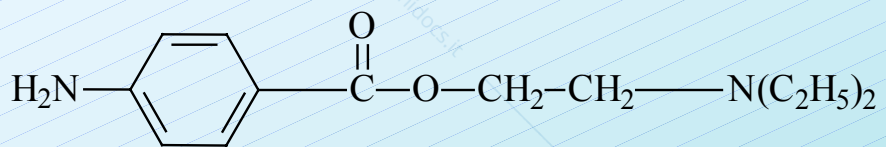
Inibizione tonica



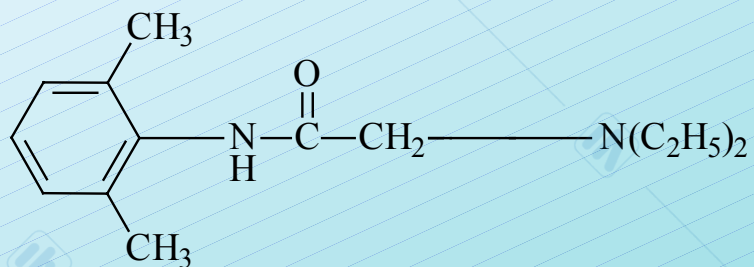
Legame dell'anestetico locale al canale attivato e aperto

Inibizione fasica

Caratteristiche strutturali comuni

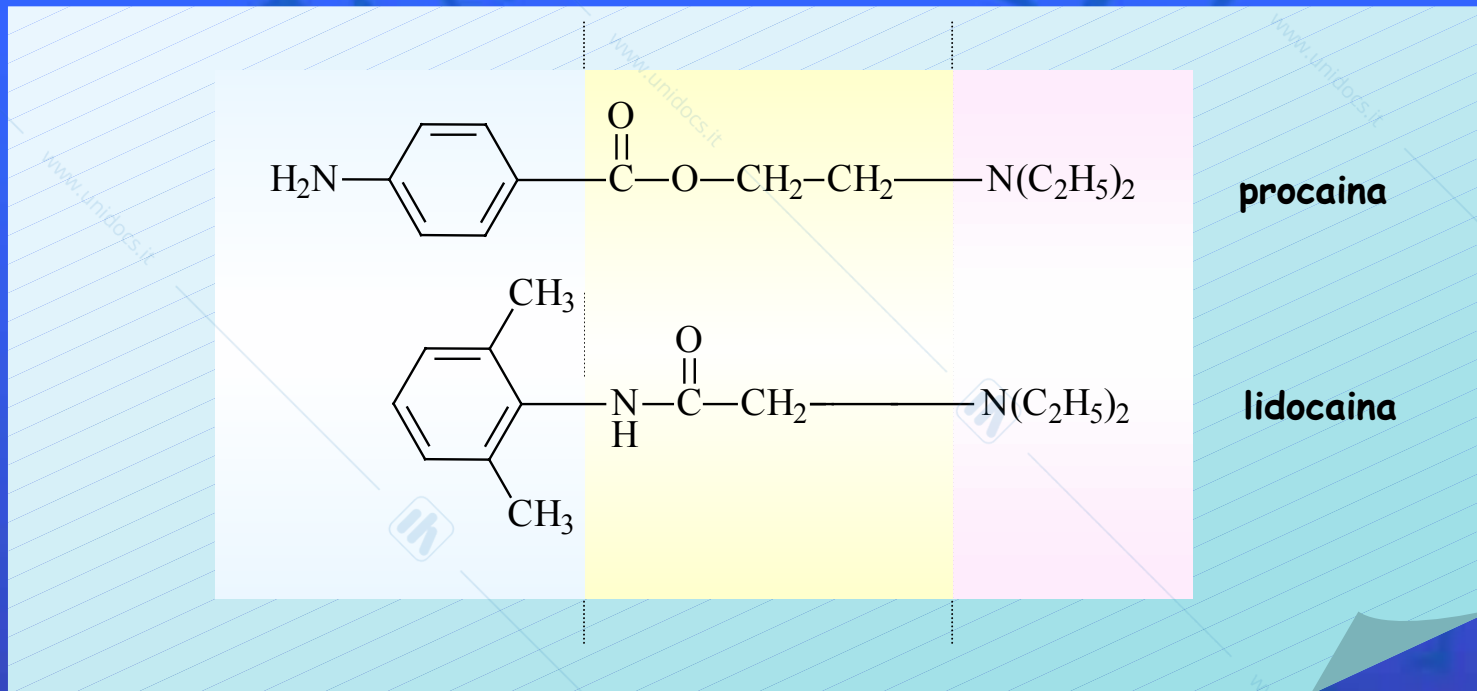


procaina



lidocaina

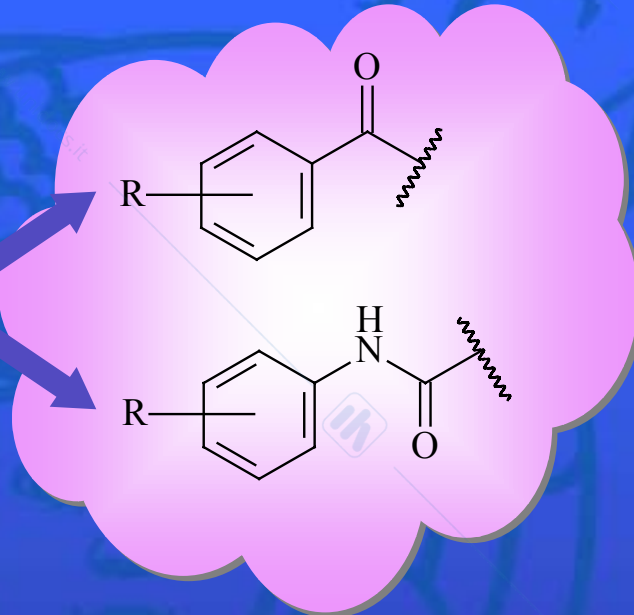
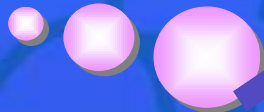
Caratteristiche strutturali comuni



- ✎ Porzione lipofila
- ✎ Catena intermedia
- ✎ Porzione idrofila

Caratteristiche strutturali comuni

 **Porzione lipofila**



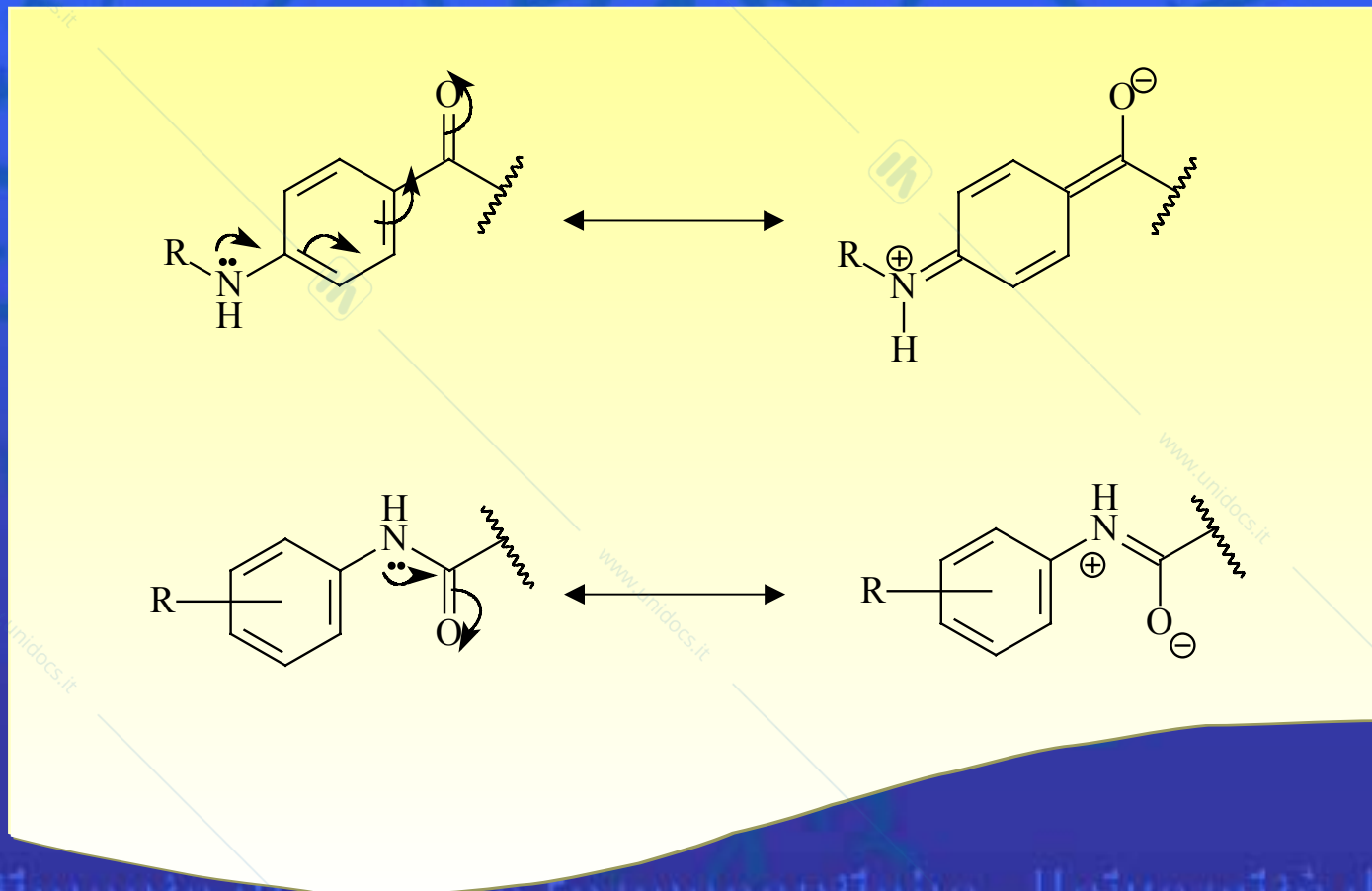
I sostituenti R migliori sono quelli:

- ✓ elettrondonatori
- ✓ in posizione orto o para

↑ la densità elettronica sul sistema aromatico

Caratteristiche strutturali comuni

☞ La maggiore attività degli anestetici sostituiti con gruppi elettron-donatori in posizione *orto* o *para* sembra attribuibile alla **forma zwitterionica** che alcuni composti possono avere

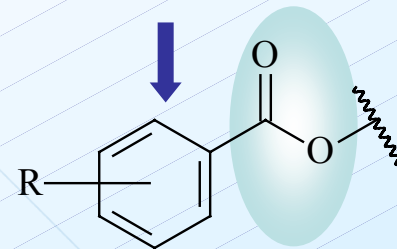
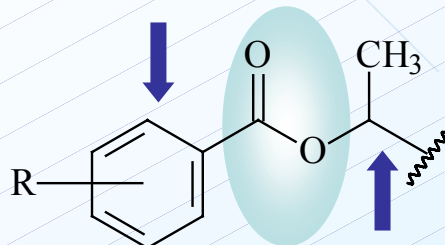
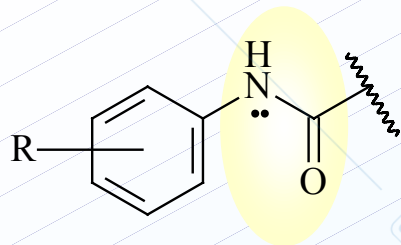


Caratteristiche strutturali comuni

 **Catena intermedia**



Breve catena alchilica da 1 a 3 atomi di carbonio



stabilità

Le ammidi sono metabolizzate a livello epatico dalle peptidasi

Gli esteri sono metabolizzati dalle esterasi che sono ubiquitarie

La ramificazione della catena intermedia
le sostituzioni in *orto* dell'anello aromatico

 **stabilità**

Caratteristiche strutturali comuni

✎ Porzione lipofila

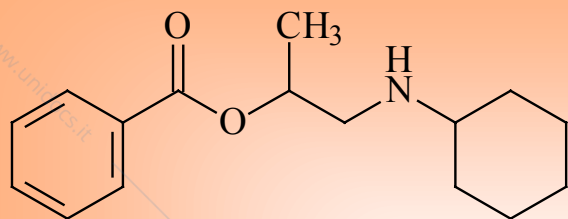
✎ Catena intermedia

✎ **Porzione idrofila**

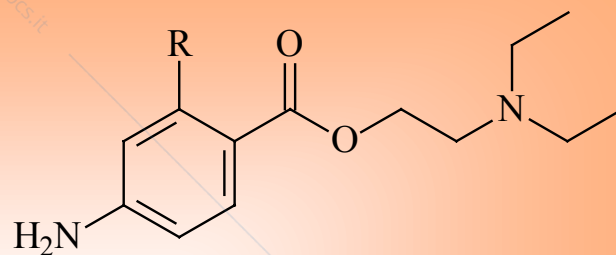


- Non **necessariamente** è un gruppo amminico
- Serve solo per la preparazione di sali solubili in acqua

Anestetici locali: Amminoesteri

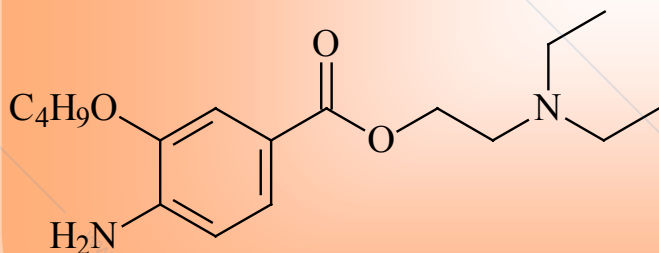


esilcaina

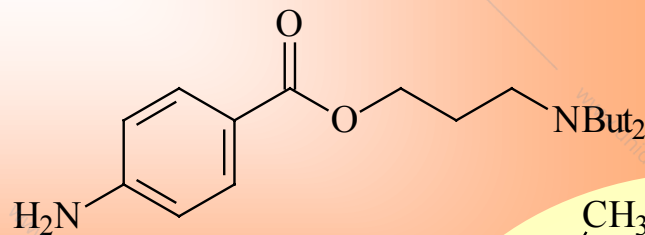


R = H, **procaina**

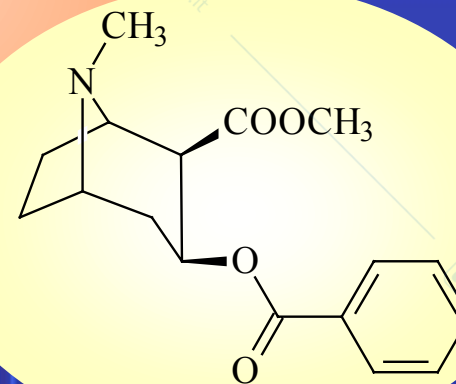
R = Cl, **cloroprocaina**



benoxinato



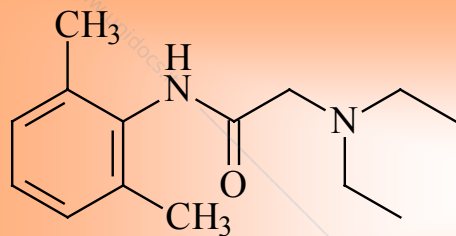
butacaina



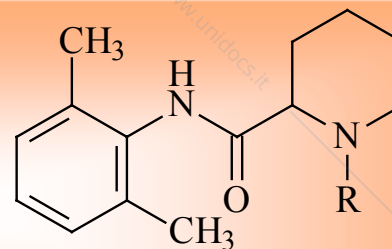
cocaina

Anestetici locali:

Amminoammidi



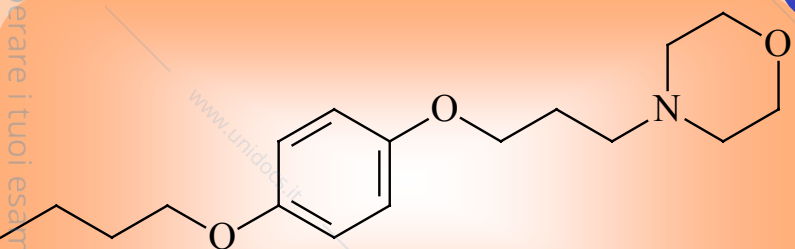
lidocaina



R = C₄H₉ bupivacaina

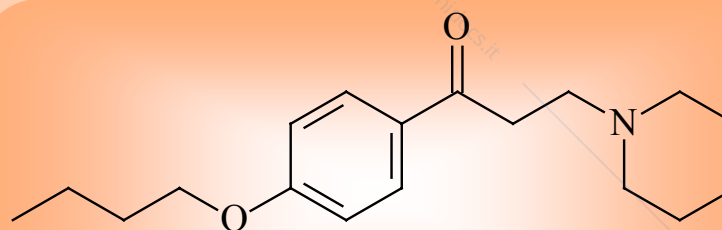
R = CH₃ mepivacaina

Amminoeteri



pramoxina

Amminochetoni

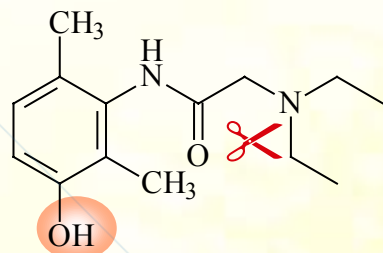


diclonina

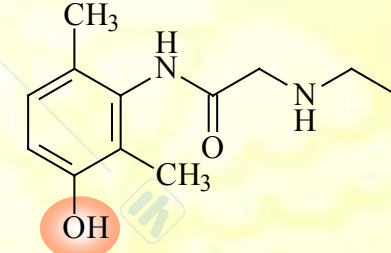
Metabolismo della lidocaina

CONIUGATI

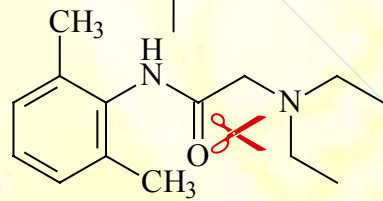
CONIUGATI



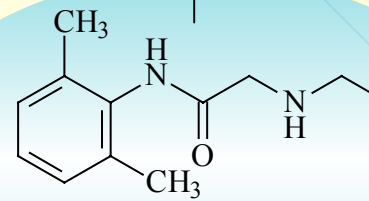
3-idrossilidocaina



3-idrossimonoetilglicinxilidide



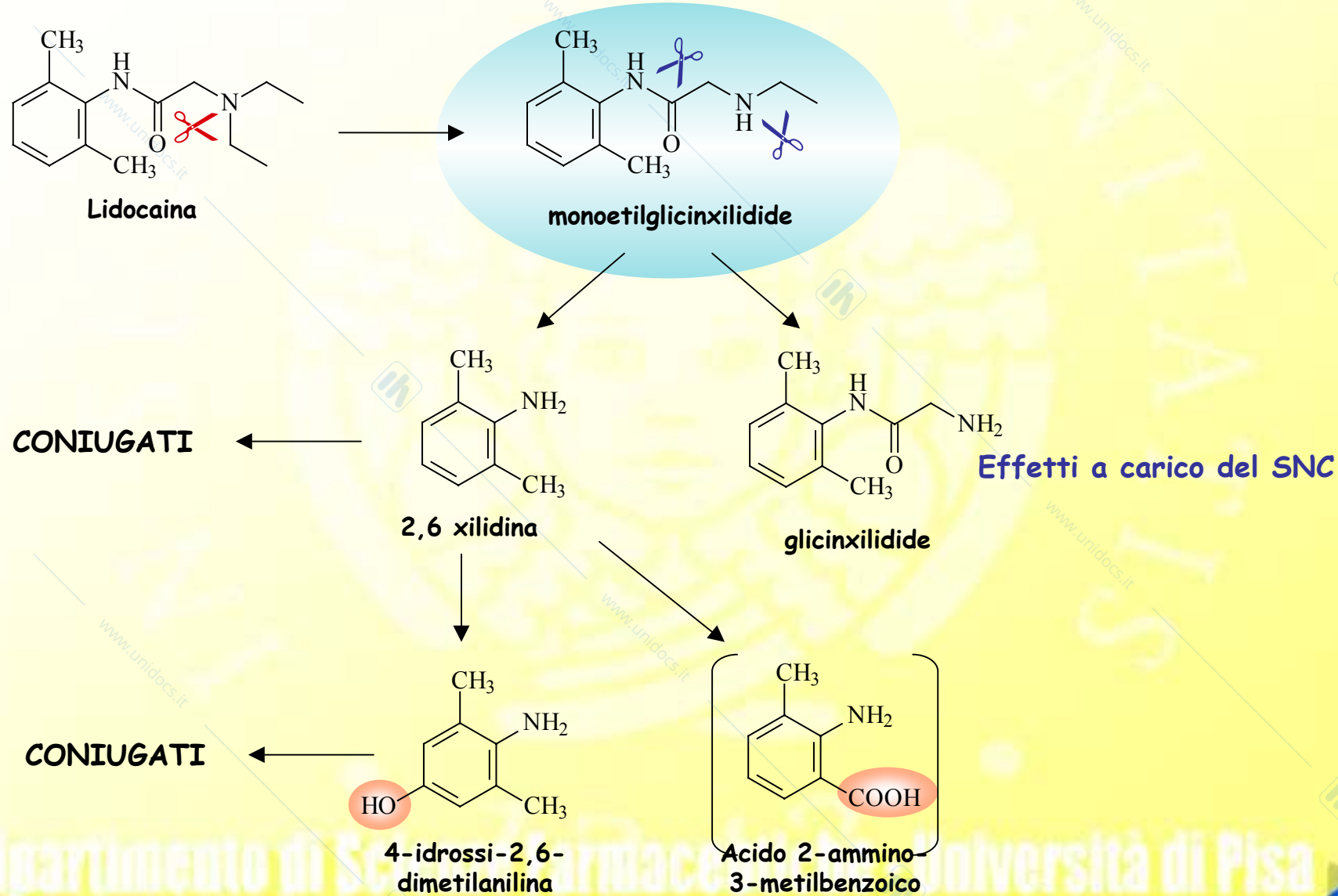
Lidocaina



monoetilglicinxilidide

Effetti a carico del SNC

Metabolismo della lidocaina



Anestetici locali

Associazioni

- Gli anestetici locali, una volta somministrati, tendono a diffondere nei vasi sanguigni adiacenti, allontanandosi dal luogo in cui devono agire

Associazione con farmaci vasocostrittori capaci di ridurre il flusso sanguigno nel luogo di somm.ne



Azione sistemica indesiderata

Epinefrina

Anestetici locali

Tossicità ed effetti collaterali

- Sembrano dovuti alla loro capacità di interagire con altre membrane eccitabili

Effetti secondari

Cuore

Giunzioni neuromuscolari

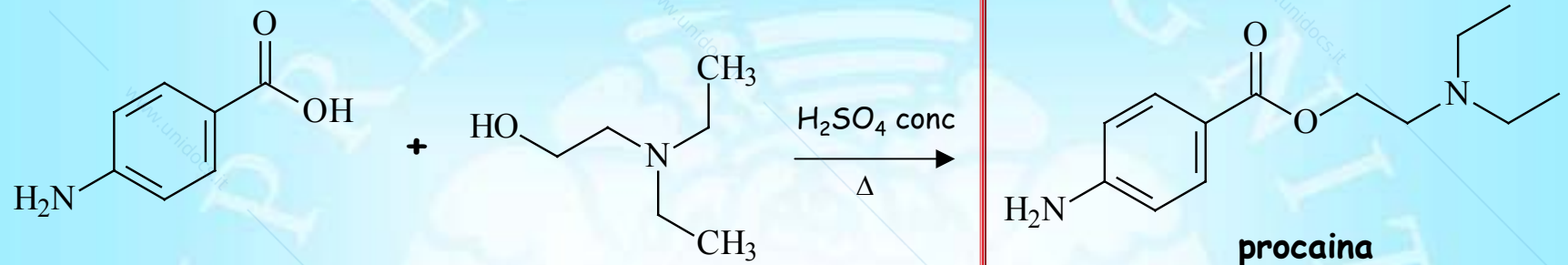
Sistema nervoso centrale

convulsioni

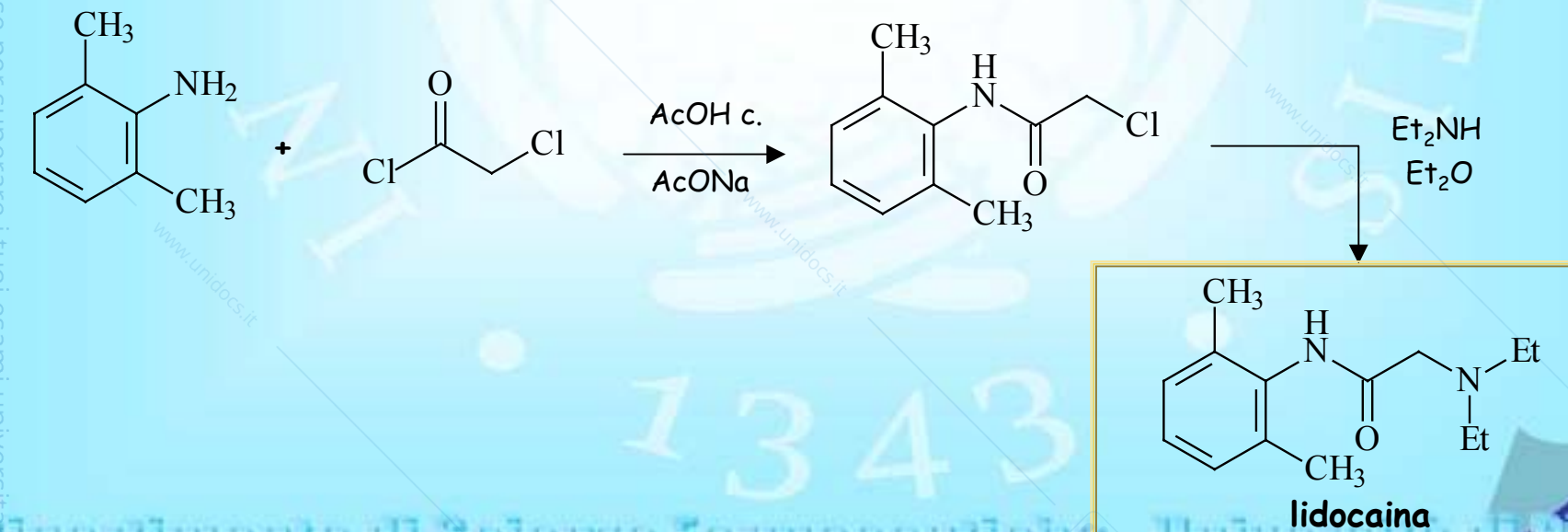
Depressione centro
respiratorio

Depressione centro
cardiovascolare

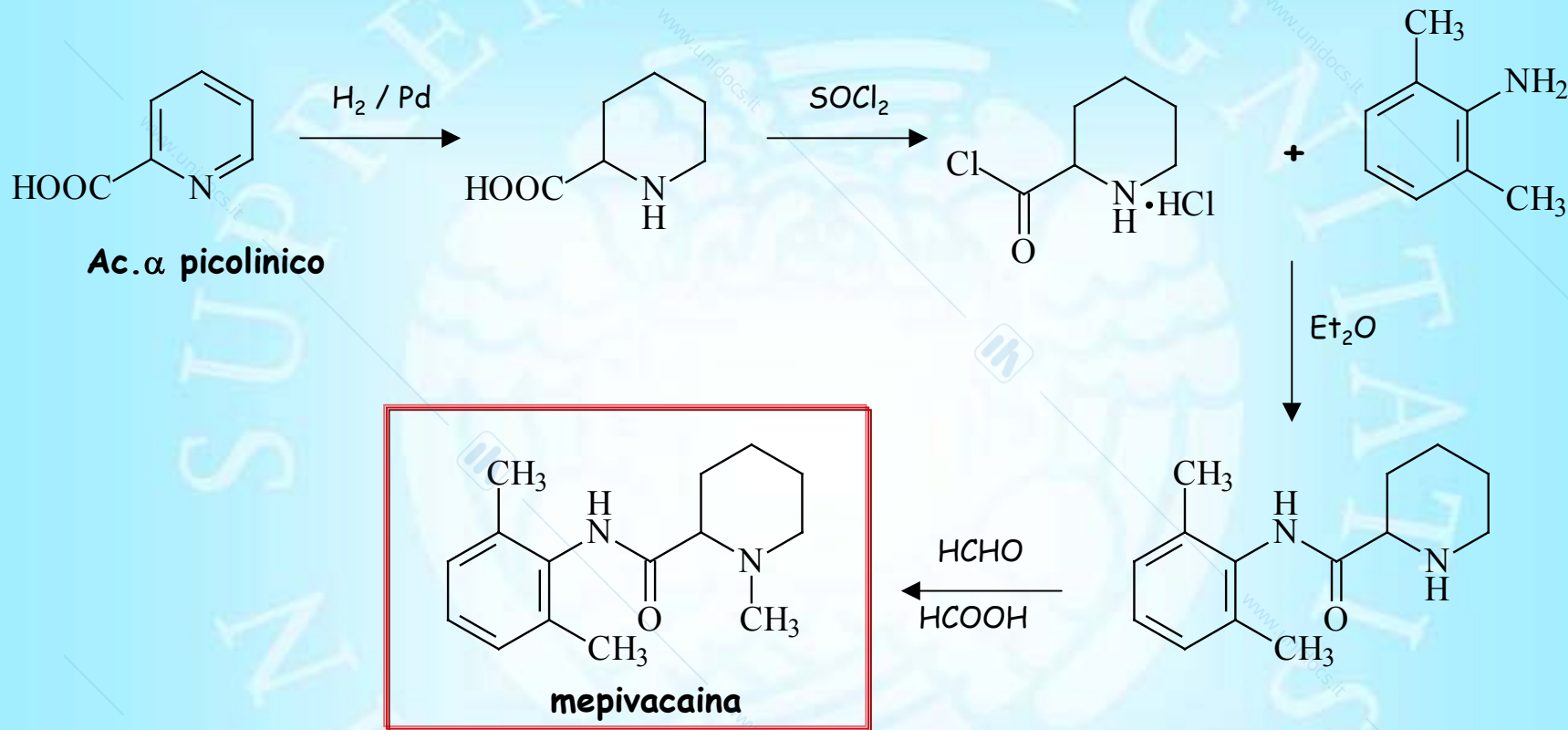
Sintesi procaina



Sintesi lidocaina



Sintesi mepivacaina



Ansiolitici

- Farmaci impiegati per il controllo diurno degli stati ansiosi, moderati o gravi
- Le **benzodiazepine** sono i più usati
- Anche i **barbiturici** rientrano in questa classe ma presentano effetti secondari molto più gravi



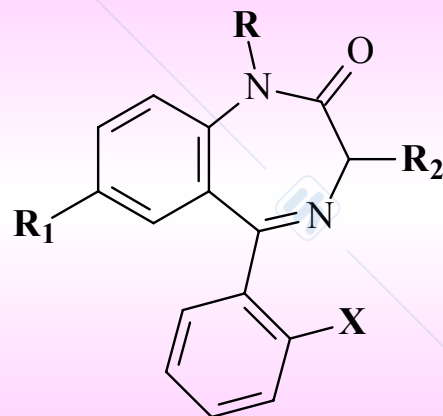
Induzione enzimatica

Basso indice terapeutico

Ansiolitici

Benzodiazepine

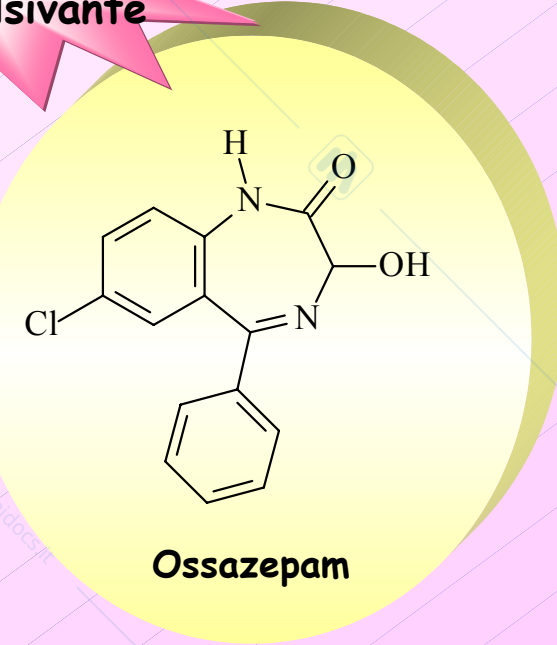
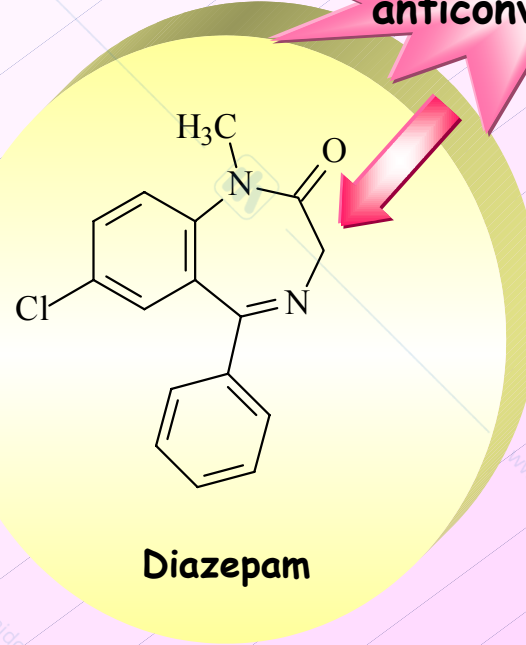
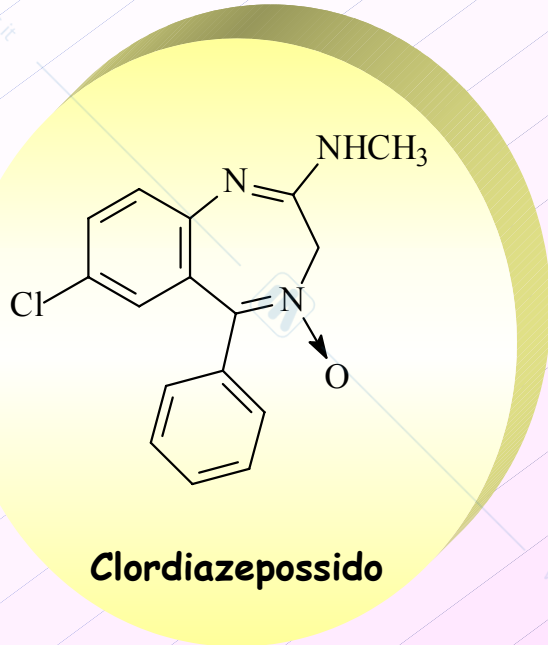
Struttura generale:



Nome	R	R ₁	R ₂	X
Diazepam	CH ₃	Cl	H	H
Ossazepam	H	Cl	OH	H
Nitrazepam	H	NO ₂	H	H
Nimetazepam	CH ₃	NO ₂	H	H
Lorazepam	H	Cl	OH	Cl
Flurazepam	Et ₂ NCH ₂ CH ₂ -	Cl	H	F

Ansiolitici

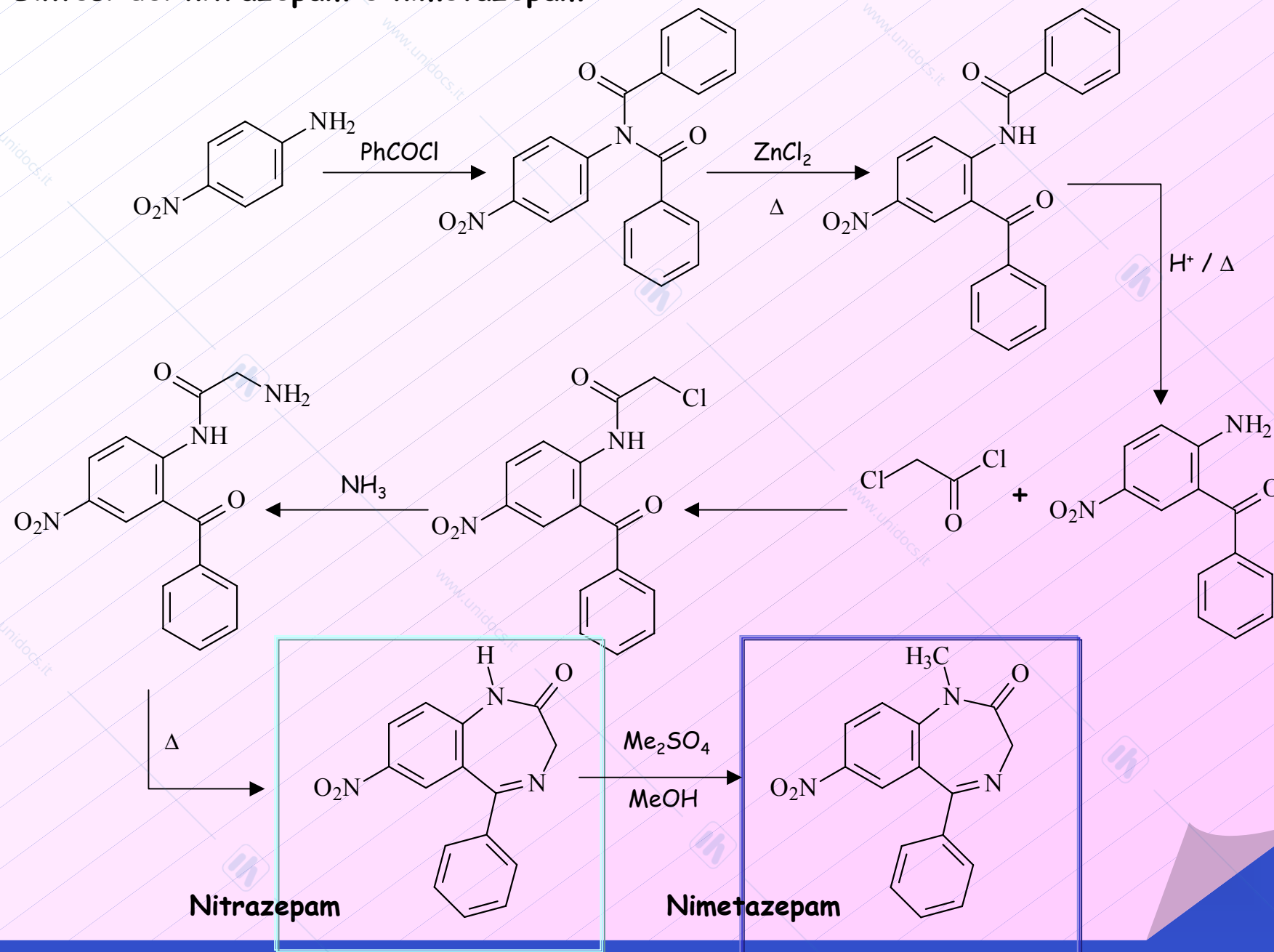
Benzodiazepine



Impiegato come
anticonvulsivante

- Riducono l'ipereccitabilità psicomotoria
 - Indicati nel trattamento delle crisi di astinenza degli alcolizzati
 - Molte benzodiazepine sono anche miorilassanti
- ➔ Impiegate nelle affezioni neuromuscolari

Sintesi del nitrazepam e nimetazepam



Benzodiazepine

Uso

- Farmacoterapia dell'ansia e di altri disturbi emotivi
 - Nell'insonnia
 - Nell'epilessia e in altre manifestazioni convulsive
 - Impiegati come miorilassanti centrali in preanestesia o come inducenti in anesthesiologia
-
- Le benzodiazepine o i loro metaboliti possono accumularsi nell'organismo

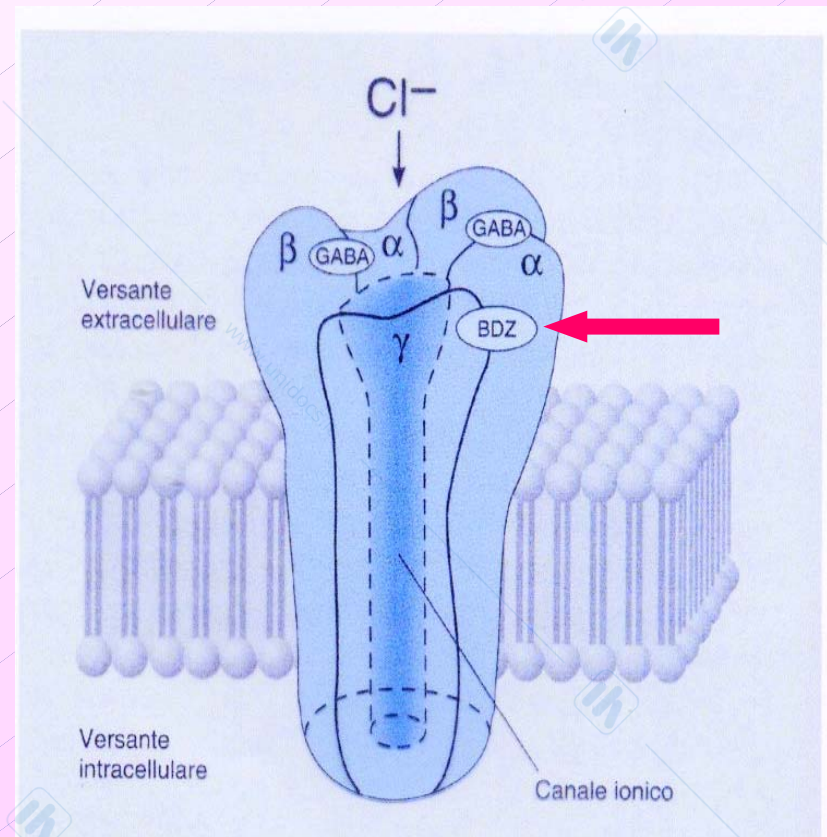


Effetti tossici compaiono
dopo 5-10 giorni

Benzodiazepine

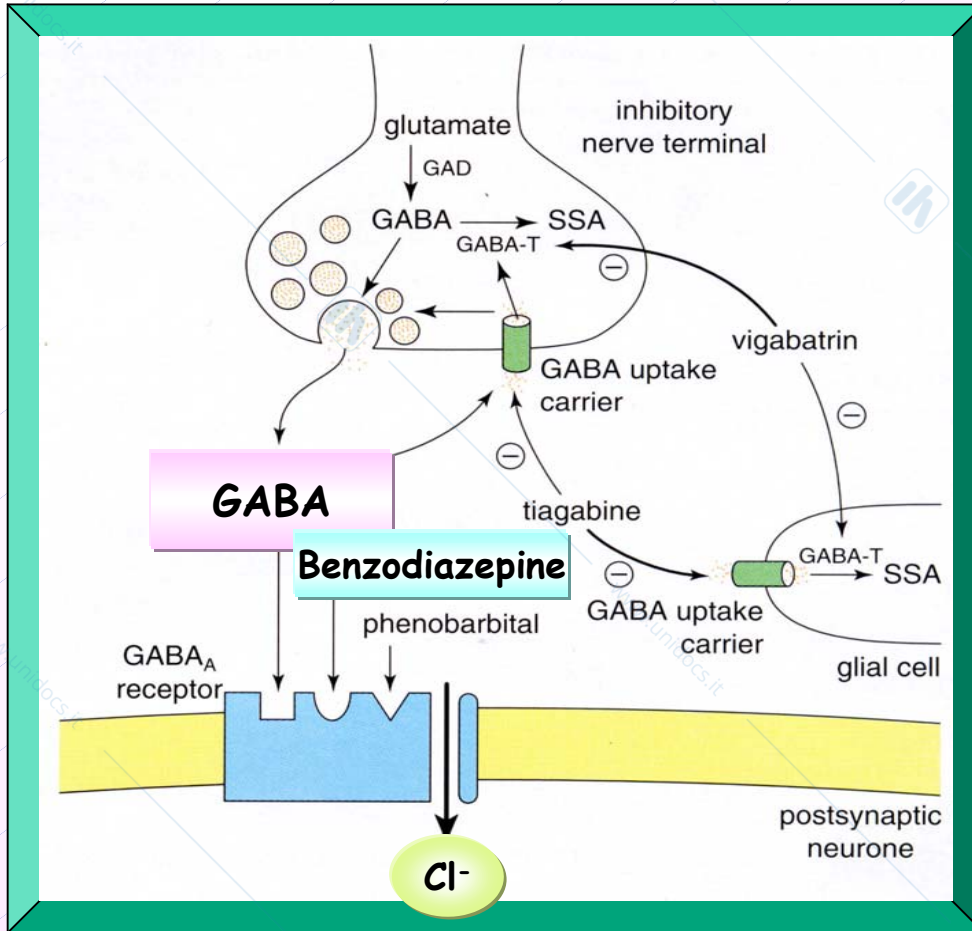
Meccanismo d'azione

- ⇒ Agiscono specificatamente alle sinapsi in cui il GABA opera da neuromediatore di inibizione
- ⇒ I recettori benzodiazepinici sono localizzati a livello delle sinapsi GABAergiche
- ⇒ Esistono dei siti di legame specifici e saturabili



Benzodiazepine

Meccanismo d'azione



⇒ Stimolazione del recettore GABA-A da parte del GABA

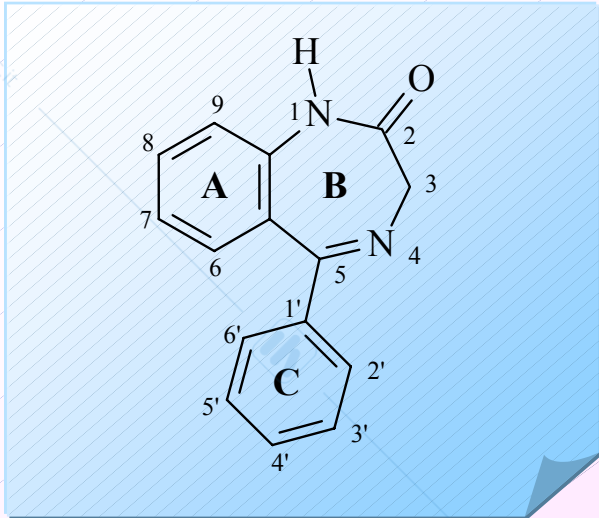


↑ Permeabilità della membrana neuronale al cloro

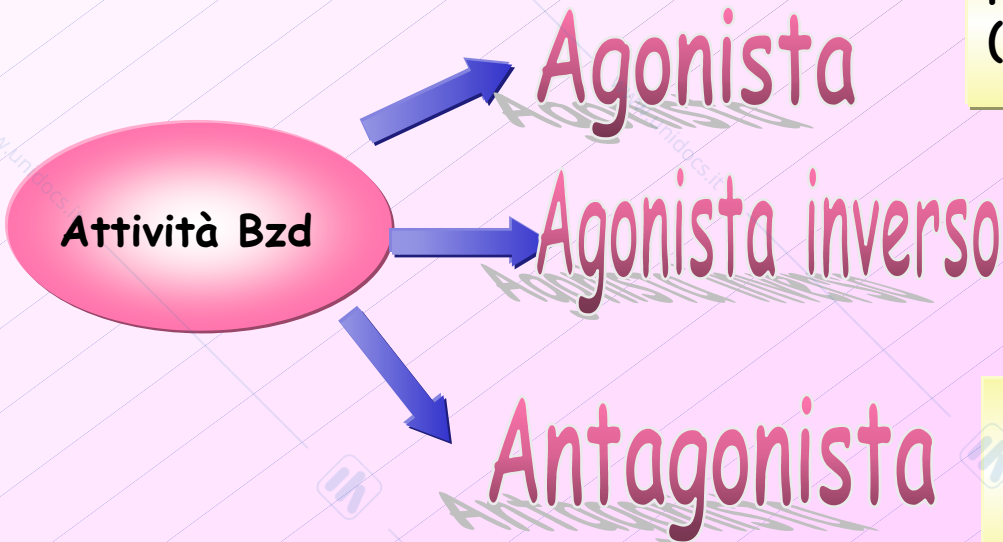
⇒ Le benzodiazepine agevolano la trasmissione a tutte le sinapsi GABAergiche del SNC.

Benzodiazepine

Relazioni attività-struttura



> Sistema ciclico "classico" delle benzodiazepine:
5-Fenil-1,4-benzodiazepin-2-one



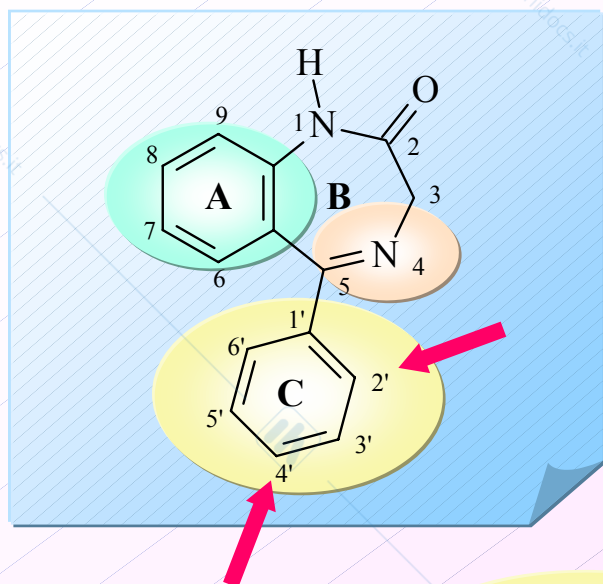
Facilita il legame del GABA
(risposta anticonvulsivante)

Inibisce il legame del GABA
(effetto proconvulsivante)

Non provoca modificazioni
conformazionali

Benzodiazepine

Relazioni attività-struttura



➤ Tutti i ligandi possiedono un **anello A** aromatico o eteroaromatico coinvolto in interazioni di tipo π - π con il recettore

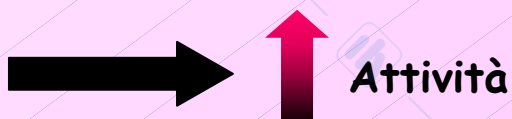
➤ E' presente in posizione 4, un **gruppo proton-accettore**, probabilmente coplanare con l'anello A

➤ Presenza di un **gruppo fenilico** in posizione 5 che può fornire interazioni steriche o idrofobiche con il recettore

• sostituzione in 4' sfavorisce l'interazione di tipo agonista (effetti di tipo sterico)

• sostituzione in 2' favorisce l'interazione di tipo agonista

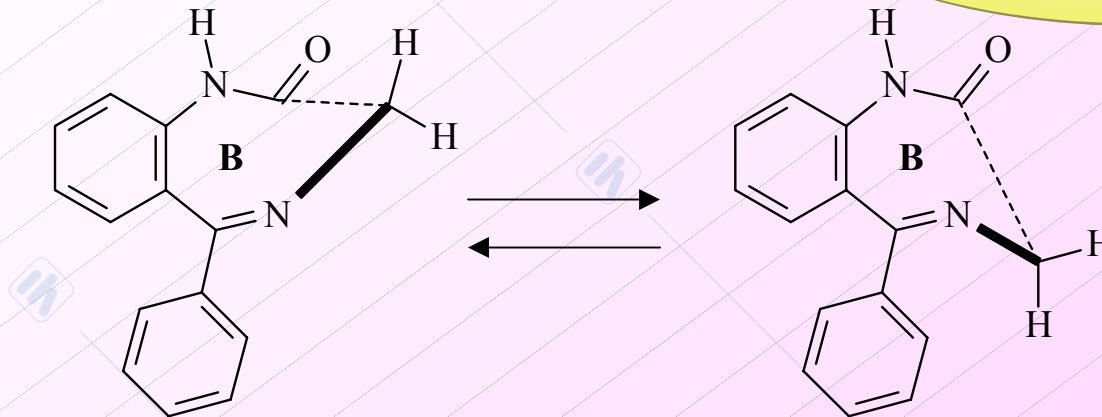
➤ Presenza di un **gruppo elettron-attrattore** in posizione 7



Attività

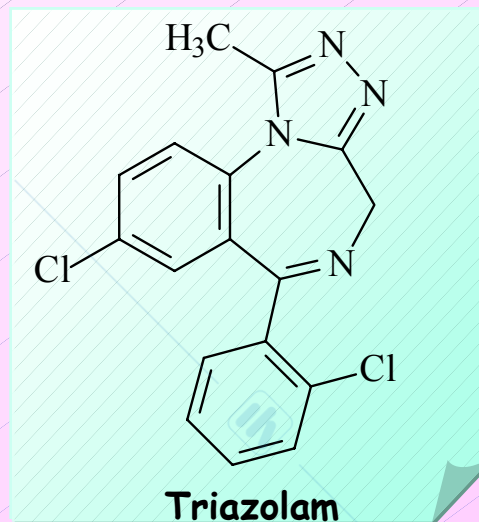
Benzodiazepine

- L'anello **B** delle benzodiazepine può adottare due conformazioni

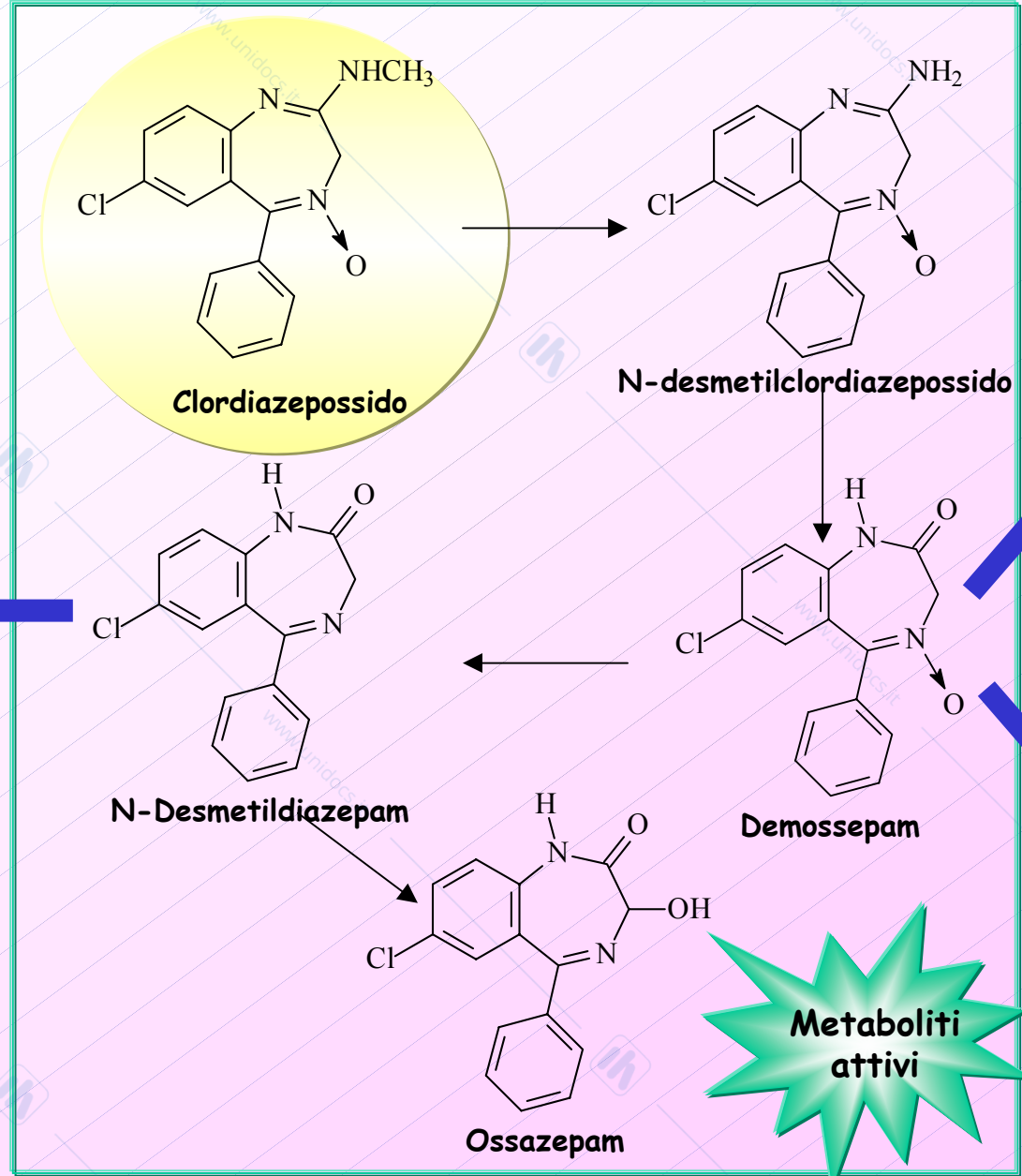


Relazioni attività-struttura

- La conformazione dell'anello **B** è determinante per l'affinità al recettore
- L'aggiunta di un altro ciclo fuso nelle posizioni 1,2 ha condotto alle **triazolobenzodiazepine**



Metabolismo Clordiazepossido



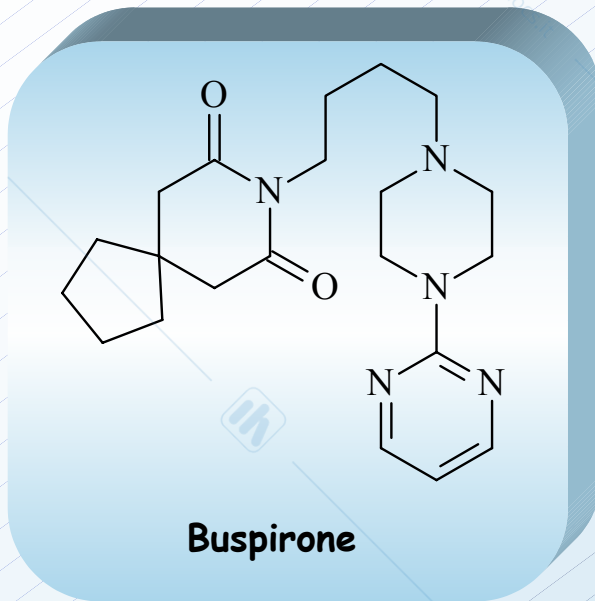
Idrossilazioni anelli aromatici

"Lattame Aperto"

Idrossilazioni anelli aromatici

Metaboliti attivi

Azaspirodecandioni



Buspirone

- E' un nuovo tipo di ansiolitico con modesta componente sedativa
- Efficacia paragonabile al diazepam

Attività

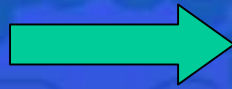
- Mitiga l'ansietà senza causare sedazione o alterazioni funzionali
- Non favorisce l'abuso, né dà dipendenza fisica
- Non possiede attività anticonvulsivante o miorilassante
- Non interferisce con i depressori de SNC

Meccanismo d'azione

- Altera i sistemi monoamminergico e GABAergico in modo diverso da quello delle benzodiazepine
- Interagisce con molti neuromediatori (serotonina, dopamina, noradrenalina, acido γ -amminobutirrico)

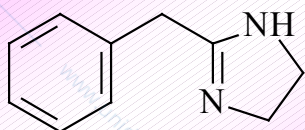
Antagonisti α adrenergici

Rilascio muscolatura liscia vasale



vasodilatazione

Imidazoline α antagoniste



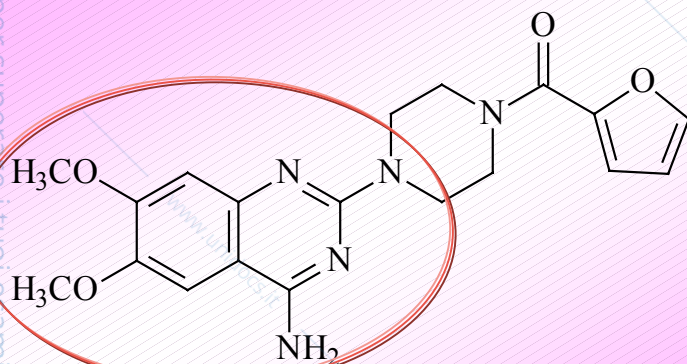
tolazolina

- ✓ α antagonista non specifico
- ✓ Stimola la secrezione gastrica attraverso il rilascio di istamina

USO

Limitato al trattamento del feocromocitoma

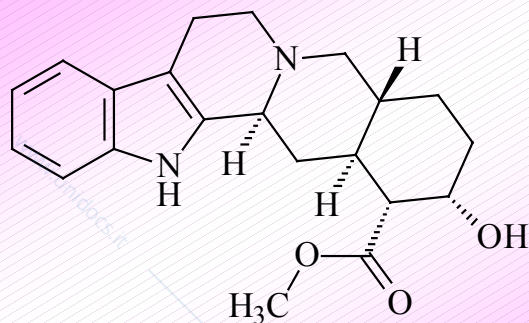
α_1 antagonisti selettivi



prazosina

- ✓ α_1 bloccante selettivo
- ✓ Appartiene alla famiglia delle **chinossaline antiipertensive**
- ✓ Abbassano la resistenza periferica sia in condizioni di riposo che di esercizio fisico

α_2 antagonisti selettivi



yohimbina

Azione

✓ α_2 antagonista

Agisce anche come antagonista dei recettori serotoninergici

centrale

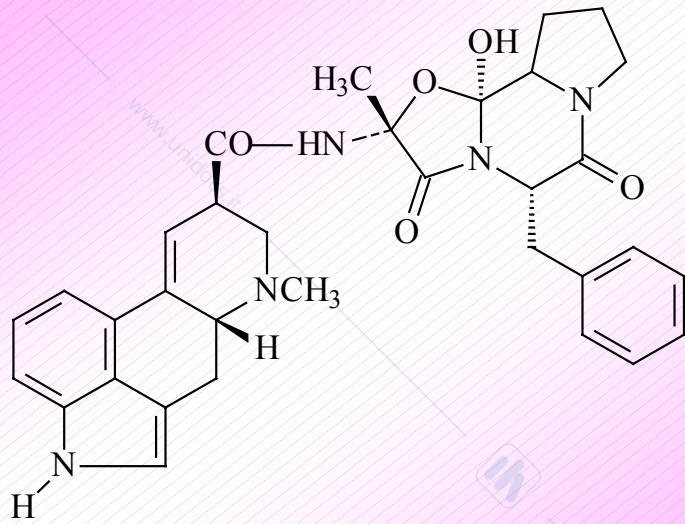
periferica

Uso

✓ Trattamento impotenza maschile e ipotensione posturale

✓ Usata in protocolli di ricerca per indurre l'ansia

Alcaloidi dell'Ergot



Ergotamina

✓ **agonista - antagonista misto**

Agisce a livello di vari recettori adrenergici sia periferici che centrali

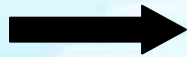
Uso

✓ Usata per contrarre l'utero

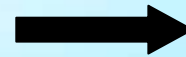
✓ Trattamento dell'emicrania

Effetti secondari

Contrazione muscolatura liscia



Diminuzione flusso sanguigno nei tessuti periferici



Necrosi tissutale

Nausea, crampi addominali, spasmi

ANTAGONISTI β ADRENERGICI

☞ Vasocostrizione

☞ inducono contrazione bronchiale

☞ ↓ Frequenza cardiaca

☞ ↓ Pressione sanguigna

☞ ↓ eccitabilità cardiaca

☞ Stabilizzanti di membrana

usi

Trattamento dell'angina pectoris

Prevenzione dell'infarto

Trattamento emicrania dovuta a vasodilatazione

Trattamento di alcune forme di ipertensione

Terapia del glaucoma

ANTAGONISTI β ADRENERGICI

☞ Vasocostrizione

☞ inducono contrazione bronchiale

☞ ↓ Frequenza cardiaca

☞ ↓ Pressione sanguigna

☞ ↓ eccitabilità cardiaca

☞ Stabilizzanti di membrana

Effetti secondari

INIZIO TRATTAMENTO



Senso di stanchezza, nausea, che regrediscono dopo poco tempo

- ☞ Contrazione muscolatura liscia bronchiale (broncospasmo)
- ☞ Diminuzione della glicolisi e della glicogenolisi

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche - Università di Pisa

ANTAGONISTI β ADRENERGICI

☞ Vasocostrizione

☞ inducono contrazione bronchiale

☞ ↓ Frequenza cardiaca

☞ ↓ Pressione sanguigna

☞ ↓ eccitabilità cardiaca

☞ Stabilizzanti di membrana

Precauzioni

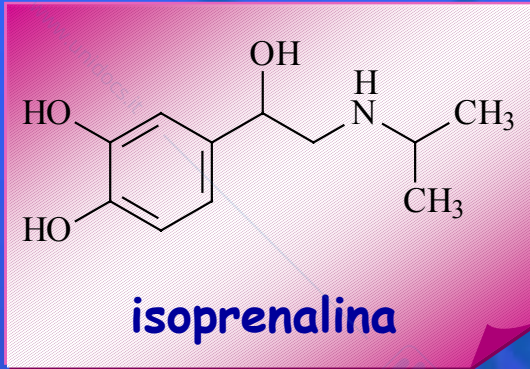
Somministrare con cautela a pazienti affetti da asma o da diabete

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche - Università di Pisa

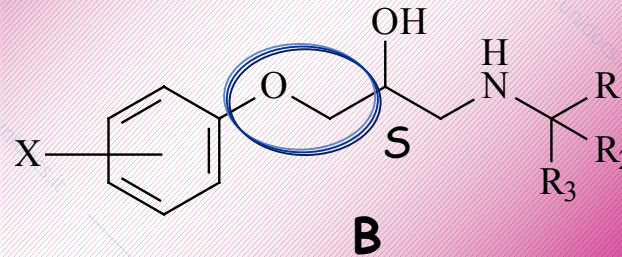
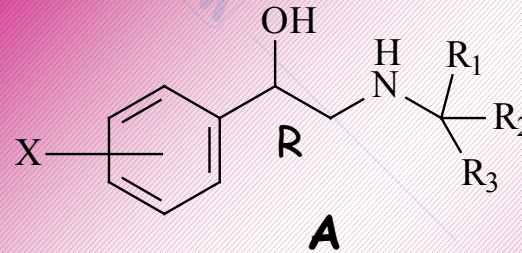
ANTAGONISTI β ADRENERGICI

La struttura ricorda quella dell'isoprenalina \Rightarrow

β -agonista



Struttura generale β -bloccanti

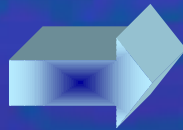


Struttura arilossipropanolamminica

L'anello aromatico può essere di tipo eterociclico sostituito

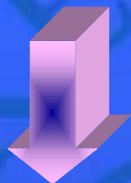
Il sostituito sull'azoto può essere i-Pr o t-But

La massima parte dei β -bloccanti presenta la struttura di tipo B \Rightarrow



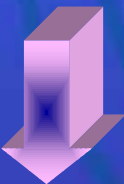
ANTAGONISTI β ADRENERGICI

Allungamento della catena etanolamminica



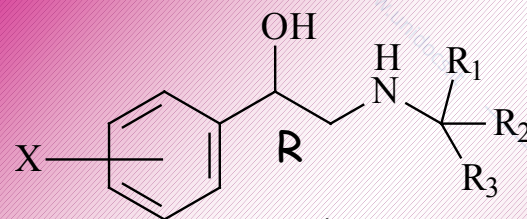
Perdita di attività

Sostituente presente sul carbonio in α o in β al gruppo amminico

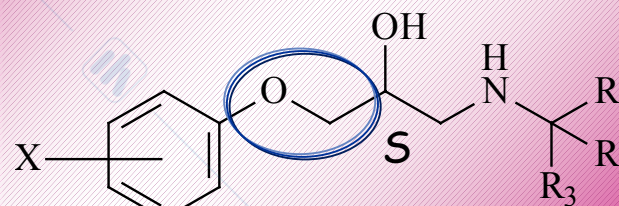


↓ attività

Struttura generale β -bloccanti



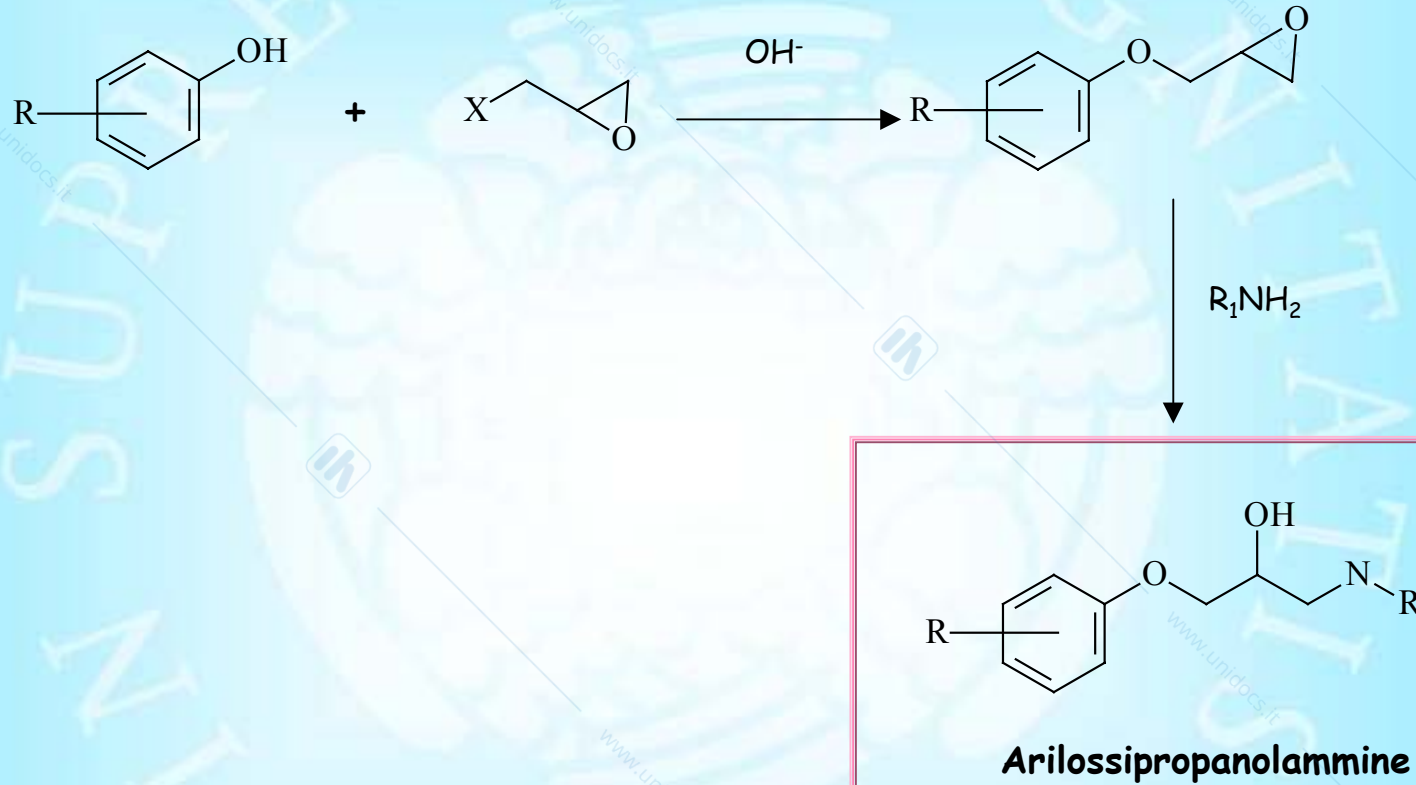
A



B

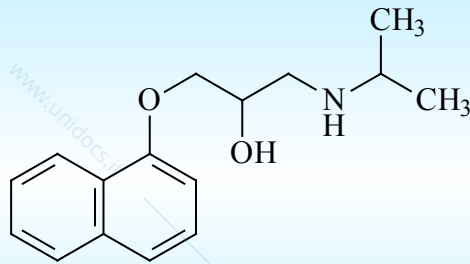
Struttura arilossipropanolamminica

Sintesi generale arilossipropanolammine



Derivati arilossipropanolamminici

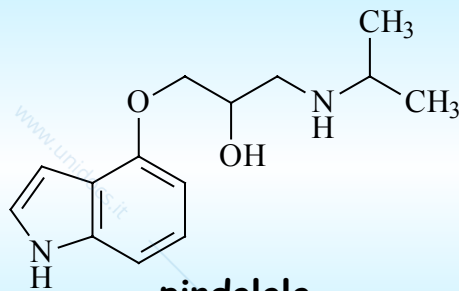
Le arilossipropanolammine sono più potenti delle corrispondenti ariletanolammine



propranololo

- Primo β bloccante (**non selettivo**) utilizzabile clinicamente
- Introdotta per il trattamento dell'angina pectoris
- Ha proprietà antiipertensive
- Può dare broncospasmo

E' altamente lipofilo e penetra nel SNC meglio di altri agenti come l'atenololo



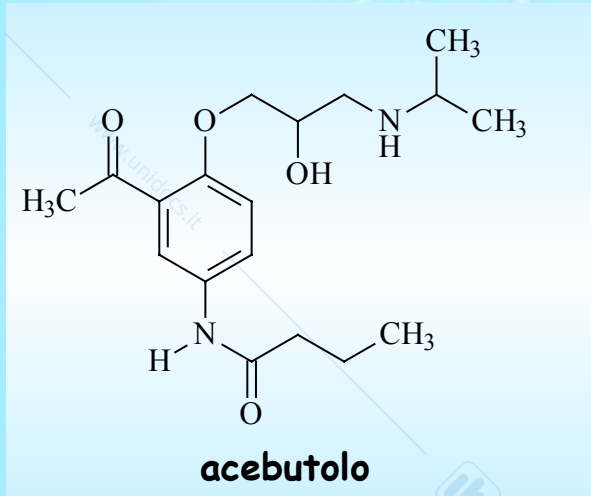
pindololo

β bloccante (**non selettivo**)

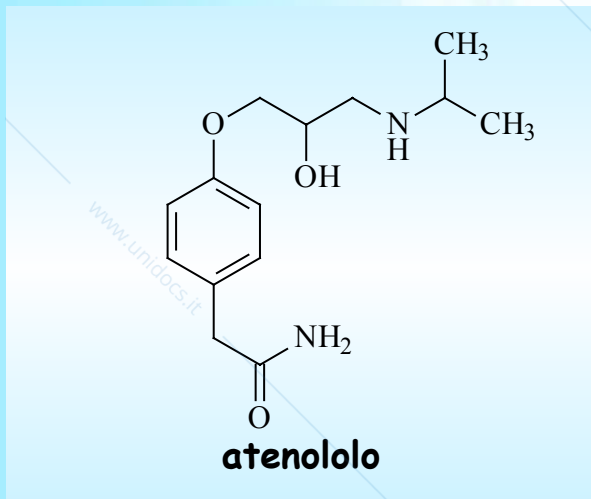
USO

- Riduce la frequenza e la gittata cardiaca

Derivati arilossipropanolamminici

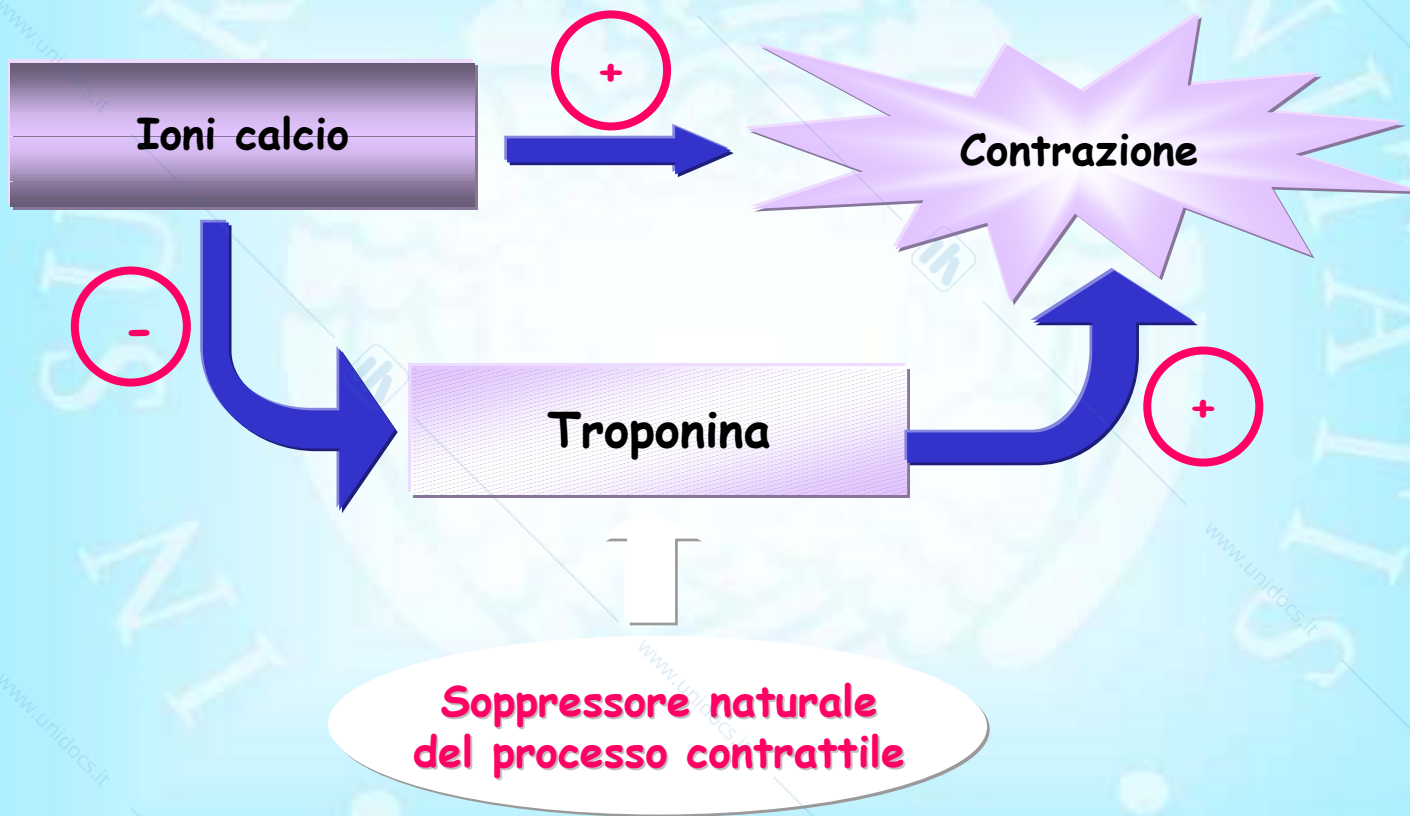


Antagonisti β_1 selettivi



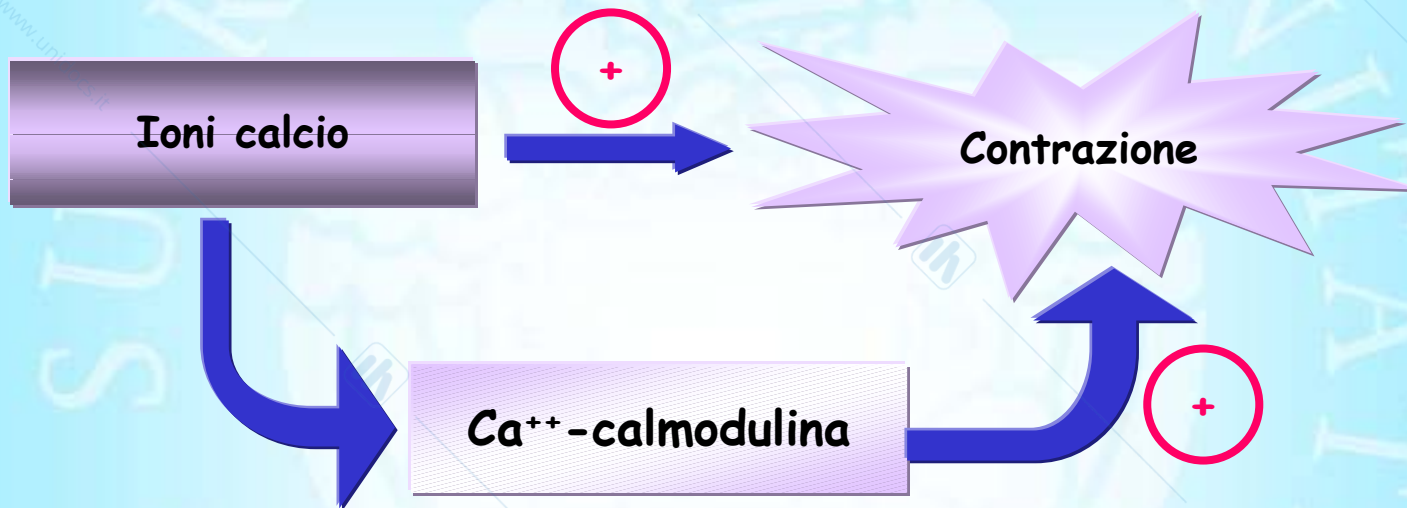
Farmaci antianginosi

A livello cardiaco ...



Farmaci antianginosi

A livello vascolare ...



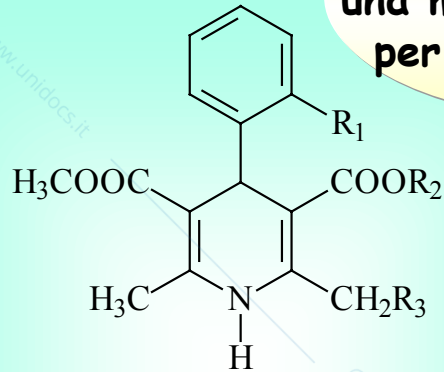
Bloccanti dei canali al calcio

Riducono la concentrazione di ioni calcio nelle cellule

Farmaci antianginosi

Bloccanti dei canali al calcio

Diidropiridine hanno una maggiore specificità per il letto vascolare

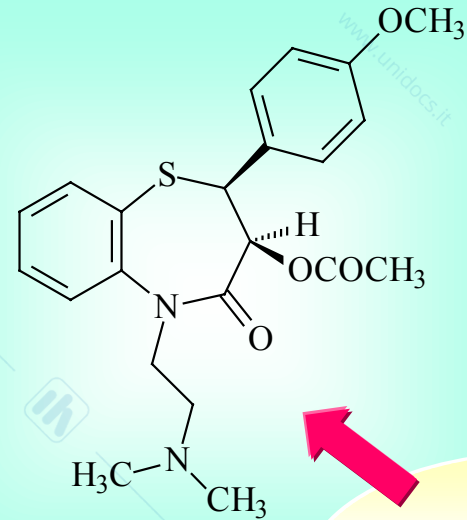


Nifedipina

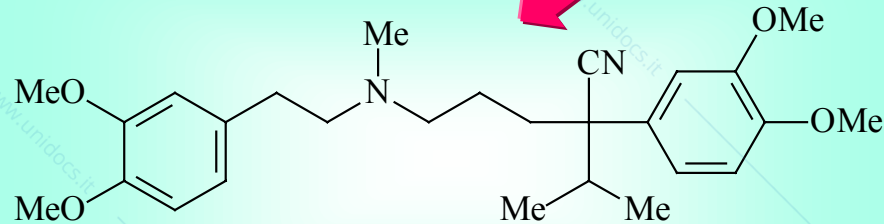
($R_1 = \text{NO}_2$; $R_2 = \text{CH}_3$; $R_3 = \text{H}$)

Amlodipina

($R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_3 = \text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$)



Diltiazem Agiscono sia sul cuore che sul letto vascolare

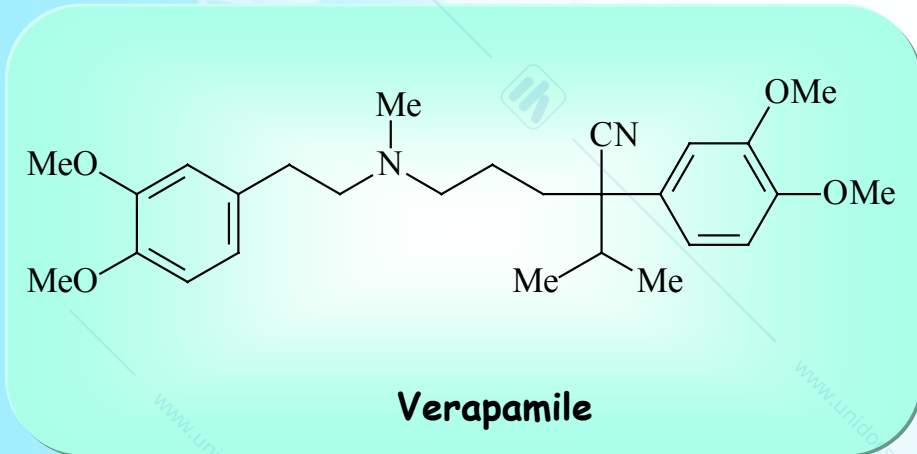


Verapamile

Farmaci antianginosi

Bloccanti dei canali al calcio

- Somministrati per via orale sottoforma di compresse o capsule
- Assorbiti rapidamente
- Subiscono rapido metabolismo di I passaggio

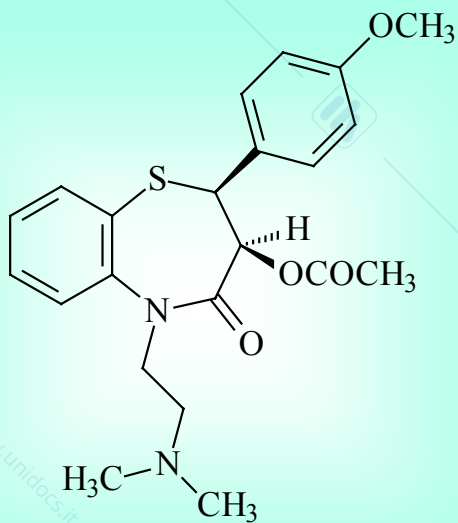


- N-demetilazione porta al **norverapamil (attivo)**
- O-demetilazione porta a prodotti inattivi

Farmaci antianginosi

Bloccanti dei canali al calcio

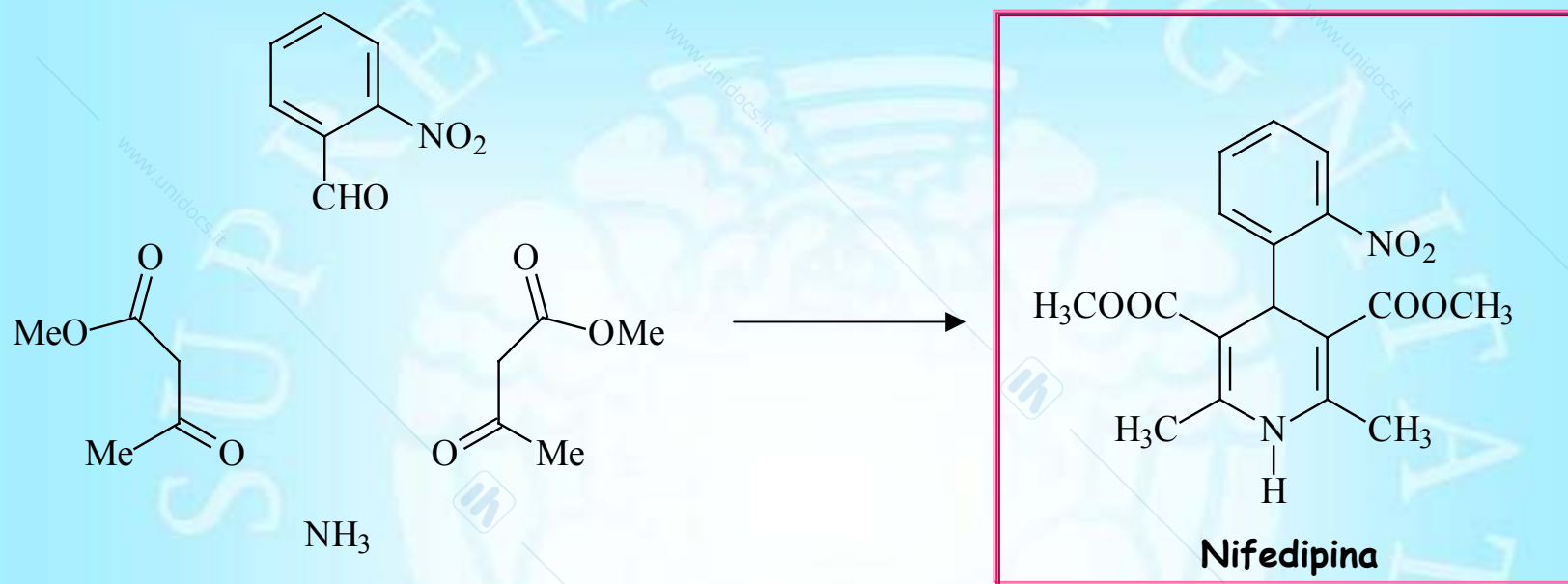
- Somministrati per via orale sottoforma di compresse o capsule
- Assorbiti rapidamente
- Subiscono rapido metabolismo di I passaggio



Diltiazem

- Metabolizzato a derivato desacetilato (**attivo**)

Sintesi nifedipina



Effetti farmacologici dei bloccanti del calcio

- Gli effetti di questi farmaci sono spesso la risultante di molte azioni farmacologiche in vari tessuti



Farmaci antiaritmici

• La **aritmia** è una alterazione nella normale sequenza di attivazione dell'impulso elettrico che provoca la contrazione del miocardio

• Si può manifestare:

Anormalità nella
velocità dell'impulso

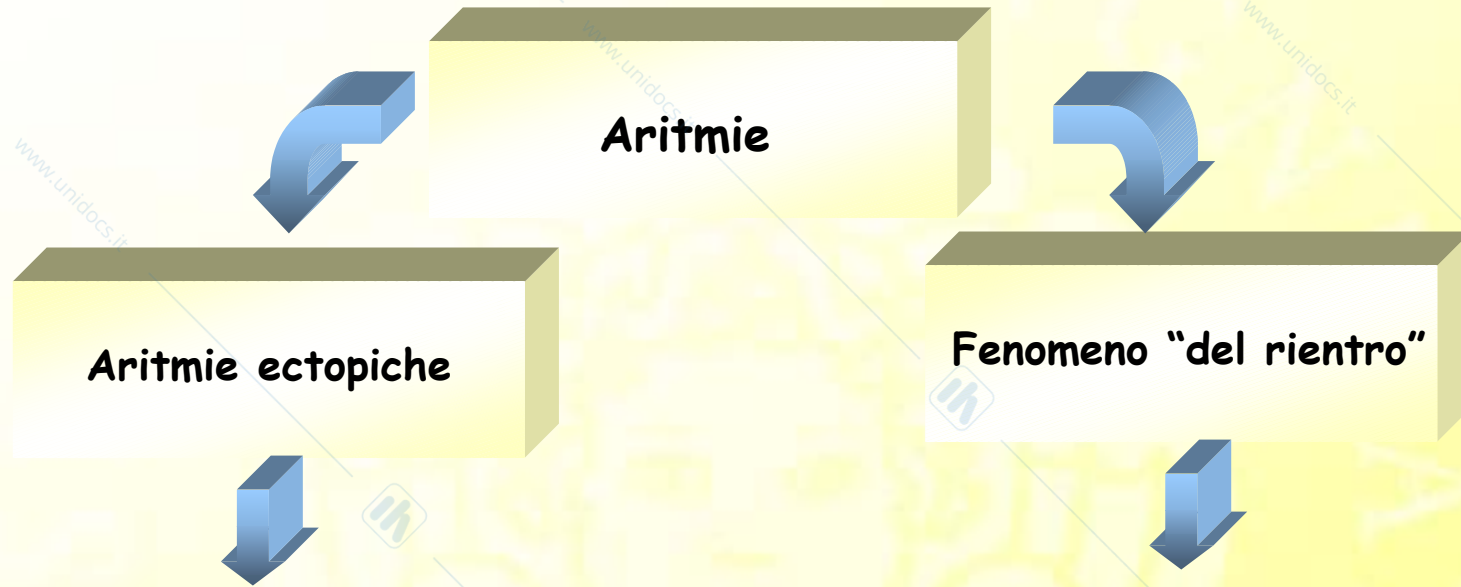
Anormalità nel sito di
generazione dell'impulso

Anormalità nella
conduzione dell'impulso

Cause dell'aritmia

- ⇒ funzionamento anomalo delle cellule "pace-maker"
- ⇒ Blocco della conduzione attraverso il nodo A-V
- ⇒ Aterosclerosi, ipertiroidismo o malattie polmonari

Farmaci antiaritmici



⇒ Si verificano quando nascono spontaneamente impulsi elettrici in regioni differenti da quelle del "pace maker" e poi competono con quelli normali

⇒ Si verifica quando l'impulso elettrico non si estingue dopo la scarica ma continua a propagarsi in senso circolare rieccitando e depolarizzando cellule cardiache a riposo

Farmaci antiaritmici

⇒ Sono farmaci che vengono classificati in quattro categorie distinguibili sulla base dei loro effetti sul potenziale di azione cardiaco

I classe

Sono generalmente **anestetici locali** che agiscono sulle membrane delle cellule nervose e miocardiche rallentando la conduzione degli impulsi elettrici

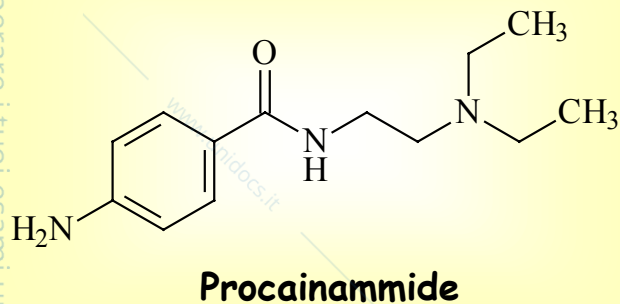
- ↓ la velocità massima di depolarizzazione senza modificare il potenziale di riposo
- ↑ la soglia di eccitabilità
- Prolungano il periodo refrattario
- ↓ la velocità di conduzione

Farmaci antiaritmici

⇒ Sono farmaci che vengono classificati in quattro categorie distinguibili sulla base dei loro effetti sul potenziale di azione cardiaco

I classe

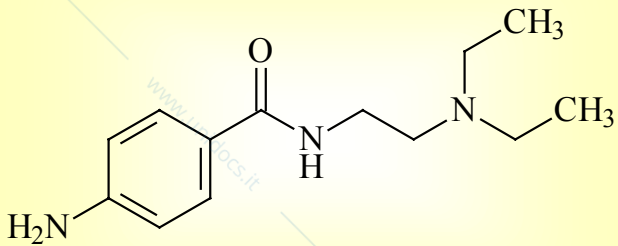
Sono generalmente **anestetici locali** che agiscono sulle membrane delle cellule nervose e miocardiche rallentando la conduzione degli impulsi elettrici



- ✎ Efficace nel trattamento di molti tipi di aritmie cardiache
- ✎ E' attiva per via orale

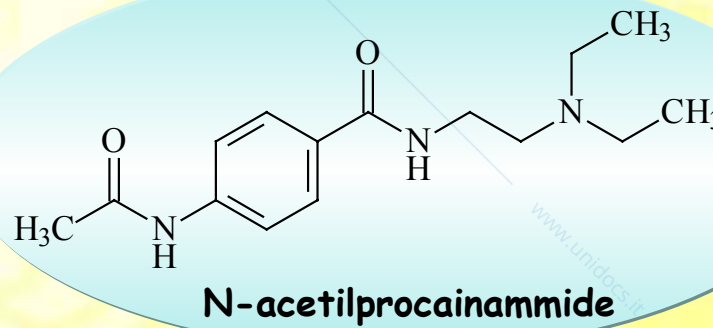
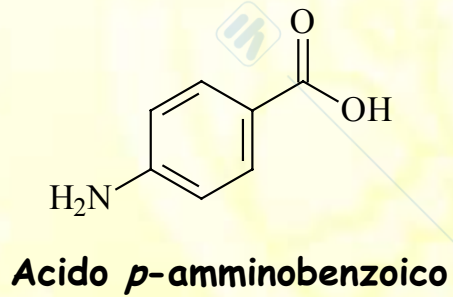
Farmaci antiaritmici

Metabolismo



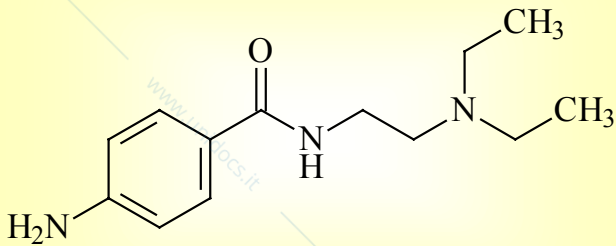
Procainamide

✍ Metabolizzato nel fegato ad *acido p-amminobenzoico* e *N-acetil procainamide*



Attivo come antiaritmico

Farmaci antiaritmici




Procainamide

Metabolismo

✎ Metabolizzato nel fegato ad *acido p-amminobenzoico* e *N-acetil procainamide*

Effetti secondari




-  livelli di anticorpi antinucleari dopo alcuni mesi di trattamento
- Possibilità di sviluppo di una sindrome da farmaco simile al lupus

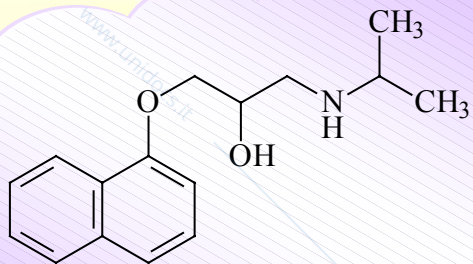
Si instaurano più frequentemente e più rapidamente in soggetti capaci di **acetilazione lenta**

Farmaci antiaritmici

II classe

Sono generalmente agenti β -bloccanti che influenzano il ruolo del sistema nervoso simpatico nella genesi di alcune aritmie cardiache

-  L'automatismo di origine neurologica
- Possono presentare proprietà anestetiche (dosi elevate)
-  la soglia di eccitabilità
-  la velocità di conduzione

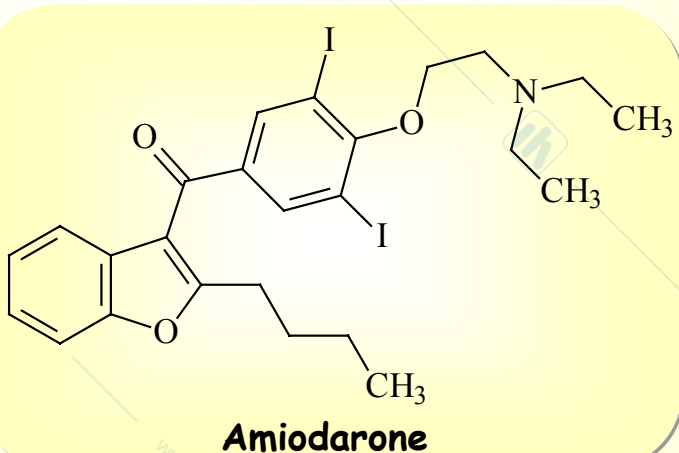


Propranololo

Farmaci antiaritmici

III classe

Inducono un prolungamento della durata del potenziale d'azione (prolungamento del periodo refrattario)



- ✎ Sviluppato come farmaco antianginoso (vasodilatatore coronarico)
- ✎ Ha attività antiaritmica
- ✎ Impiegato per il trattamento delle aritmie ventricolari refrattarie ad altri farmaci


✎ Presenta una **marcata tossicità**

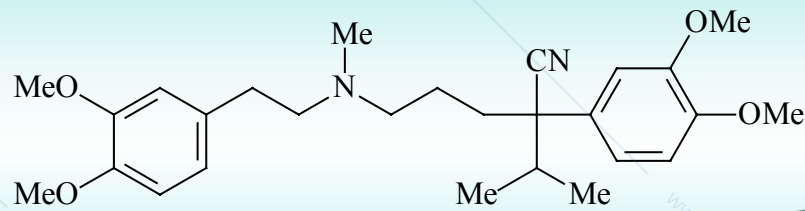
Agente di ultima scelta

Farmaci antiaritmici

IV classe

Appartengono a questa classe farmaci capaci di inibire selettivamente la corrente lenta del calcio in entrata (**calcio-bloccanti**)

- Prolungano il periodo refrattario
-  la velocità di conduzione



Verapamile

Anticonvulsivanti

Epilessia

Vera o idiopatica
(di cui non si conosce l'origine)

Sintomatica od organica
(causata da disturbi fisiologici)

Lesioni
cerebrali

neoplasie

intossicazioni

Disturbi
metabolici

Anticonvulsivanti

Epilessia

- E' una sindrome complessa caratterizzata da attacchi parossistici ricorrenti delle funzioni cerebrali, in genere di breve durata ed autocontrollati
- Tutte le forme di epilessia hanno origine centrale

Alterata attività neuronica



Epilessia

Anticonvulsivanti

Epilessia

Esistono 2 possibili meccanismi convulsivi:

Perdita del controllo inibitorio normale

Ipersensibilità chimica che accresce l'eccitabilità neuronica

Gli accessi epilettici originano da una improvvisa , massiva e rapida scarica di impulsi in varie zone dell'encefalo

Anticonvulsivanti

Classificazione delle manifestazioni dell'epilessia

Accessi parziali



➤ la scarica neuronica iniziale origina in un'area specifica e circoscritta della corteccia

Accessi convulsivi generalizzati



➤ accessi generalizzati di cui è impossibile precisare l'area anatomica o il sistema funzionale cerebrale responsabile della sindrome

Anticonvulsivanti

Classificazione delle manifestazioni dell'epilessia

Piccolo male

⇒ Si osserva generalmente nei bambini ed è caratterizzato da **assenze semplici o complesse** in cui si ha perdita di coscienza (in genere meno di 20 sec.)

⇒ Il soggetto appare assente, immobile e non risponde agli stimoli

⇒ **Terapie per le assenze**

Ossazolindioni (trimetadione)

Succinimidi (fensussimide)

Sodio valproato

Anticonvulsivanti

Classificazione delle manifestazioni dell'epilessia

Accessi mioclonici

⇒ Sono caratterizzati da improvvise contrazioni muscolari involontarie

⇒ Causano prolungate perdite di conoscenza

⇒ Terapie per gli accessi mioclonici

Clonazepam

Sodio valproato

Anticonvulsivanti

Classificazione delle manifestazioni dell'epilessia

**Grande male
(accessi tonico-clonici)**

⇒ Le crisi da grande male sono caratterizzate dalla facilità e dalla rapidità con cui la scarica iniziale diffonde nelle altre aree dell'encefalo

⇒ Causano contrazione di tutti i gruppi muscolari e irrigidimento del soggetto

⇒ Terapie per gli accessi tonico-clonici

Barbiturici

Idantoine

Carbamazepina

Struttura degli anticonvulsivanti

anticonvulsivanti

Prevenzione attacchi epilettici

Cura attacchi epilettici

Effetto prolungato dopo somm.ne orale

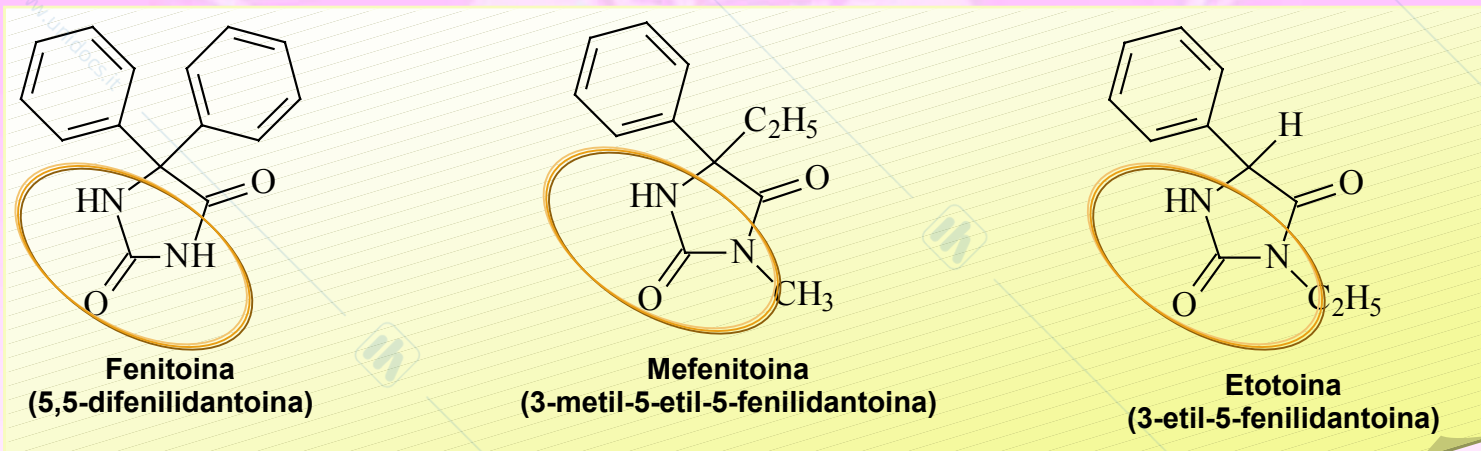
Rapida dopo iniezione parenterale

➤ Per controllare un attacco epilettico in atto l'azione del farmaco dovrebbe essere

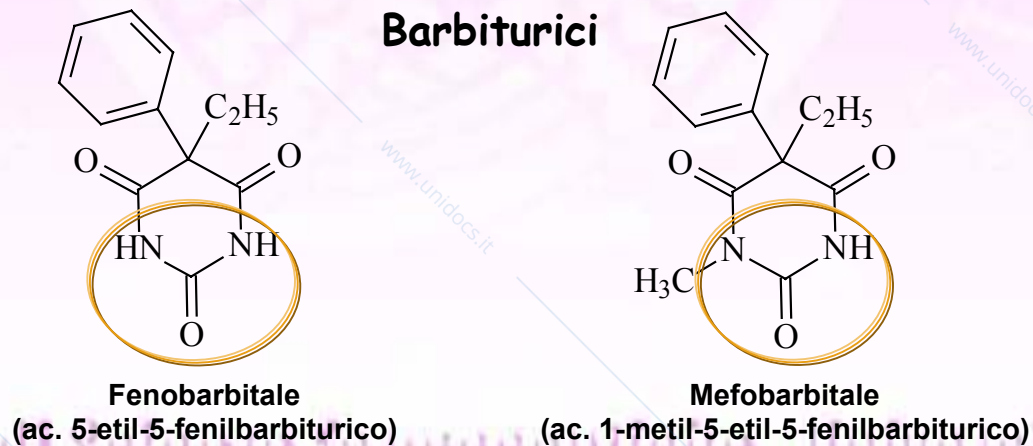
Struttura degli anticonvulsivanti

➤ La maggior parte dei farmaci più recenti ha **struttura ureidica** (anche in forma potenziale)

Idantoine

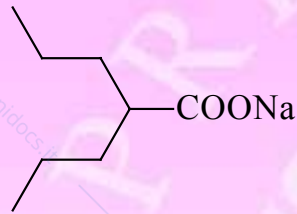


Barbiturici

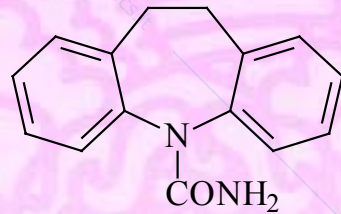


Struttura degli anticonvulsivanti

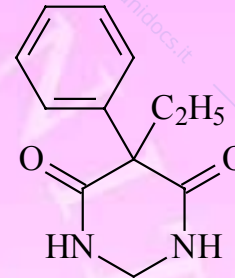
➤ Composti a struttura non ureidica



Sodio valproato

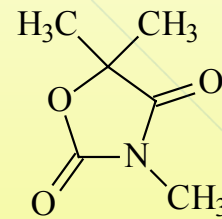


carbamazepina



primidone

Ossazolidindioni



Trimetadione
(3,5,5-trimetilossazolidin-2,4-dione)

Struttura degli anticonvulsivanti

➤ **Composti a struttura non ureidica**

Succinimidi



Fensussimide
(N-metil-2-fenilsuccinimide)

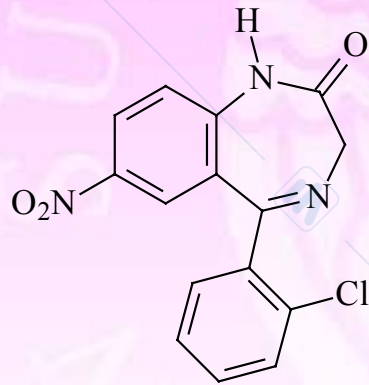


Etosussimide
(2-etil-2-metilsuccinimide)

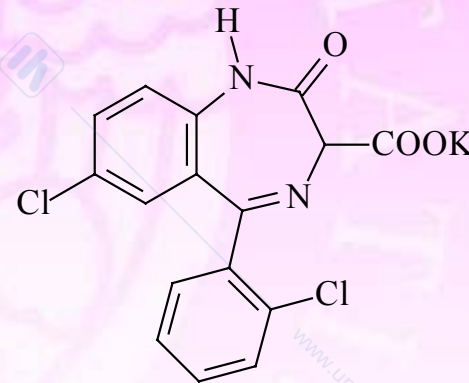
Struttura degli anticonvulsivanti

➤ Composti a struttura non ureidica

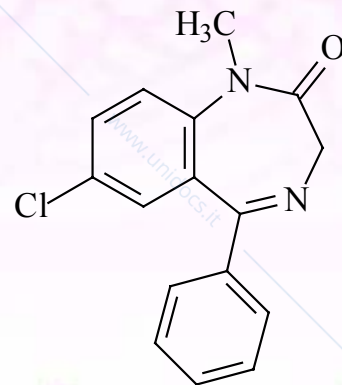
Benzodiazepine



Clonazepam

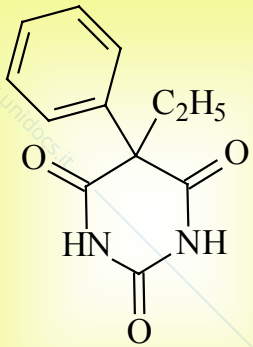


Clorazepato



Diazepam

Barbiturici



Fenobarbital

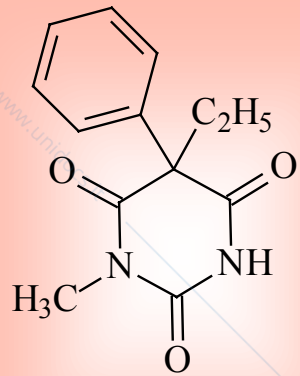
- Sopprime l'attività del focus epilettico primario
- Impiegato nel trattamento dei disturbi epilettici nei neonati e nei bambini
- Farmaco di elezione per il trattamento degli **accessi parziali** e delle **assenze**

➤ **Effetto collaterale più comune**



- Può instaurarsi tolleranza
- Può indurre sedazione

Barbiturici

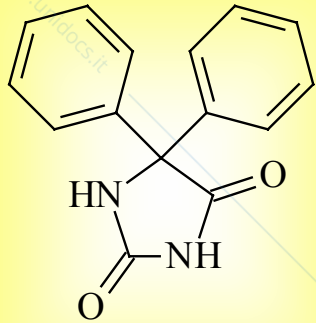


Mefobarbital

- Farmaco usato per il trattamento degli **accessi generalizzati e parziali**
- La metabolizzazione porta ad N-demetilazione e conversione in fenobarbitale

Idantoine

➤ Limitano la diffusione dell'eccitazione dal focus primario

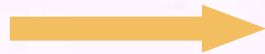


Fenitoina

➤ Farmaco di scelta, in alternativa al fenobarbital nella terapia antiepilettica nei bambini

➤ Efficace nel controllo degli accessi tonico-clonici (**grande male**), ma è impiegata anche negli **accessi psicomotori, clonici e tonici**

piccolo male



Frequenza della crisi epilettica

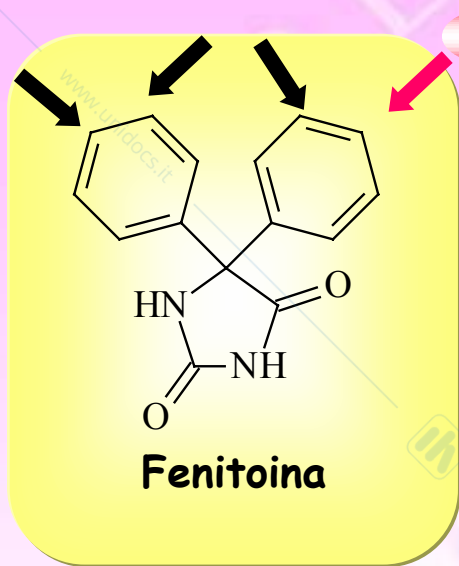
➤ La forma non ionizzata ha una solubilità molto bassa



Assorbimento limitato

Idantoine

➤ Limitano la diffusione dell'eccitazione dal focus primario



OH

➤ Passata nel sangue la fenitoina è poi rimossa e ridistribuita nel tessuto adiposo

➤ Parte del farmaco risulta legata a proteine sieriche e a fosfolipidi

➤ Metabolizzato nel fegato a 5-*p*-idrossifenil-5-fenilidantoina

➤ può subire idrossilazione su uno o entrambi i fenili in *meta* o *para*

Tossicità

Disturbi gastrici (nausea, vomito)

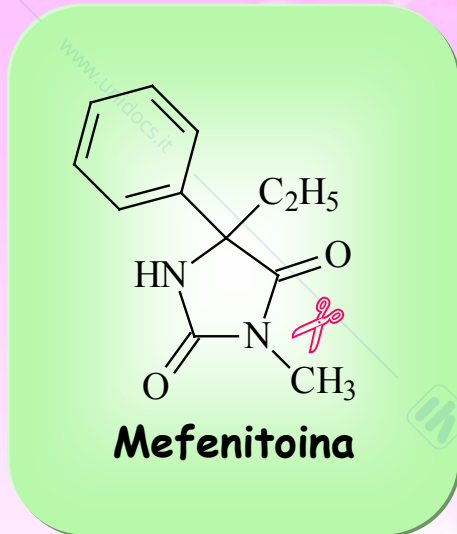
atassia

iperplasia gengivale

Anemia megaloblastica

Idantoine

➤ Limitano la diffusione dell'eccitazione dal focus primario



➤ Viene rapidamente demetilata a 5-etil-5-fenilidantoina

➤ Può essere usata in associazione con la fenitoina nel controllo delle convulsioni

Idantoine

➤ Limitano la diffusione dell'eccitazione dal focus primario



➤ Meno tossica della fenitoina

➤ Presenta marcati **effetti sedativi**

Idantoine

Meccanismo d'azione

Effetti neurofisiologici

- potenziale di membrana
- soglia di eccitabilità
- velocità di conduzione
- scariche ripetitive



Tessuti eccitabili

Stabilizzazione
membrana

Blocco dei canali al sodio



Idantoine

Meccanismo d'azione

Effetti neurofisiologici

- potenziale di membrana
- soglia di eccitabilità
- velocità di conduzione
- scariche ripetitive

➤ La fenitoina esercita anche un effetto tipo GABA sulla membrana pre- e postsinaptica

Inibizione pre- e postsinaptica

Idantoine

Meccanismo d'azione

Fenitoina

Effetto inibitorio
(a dosi terapeutiche)

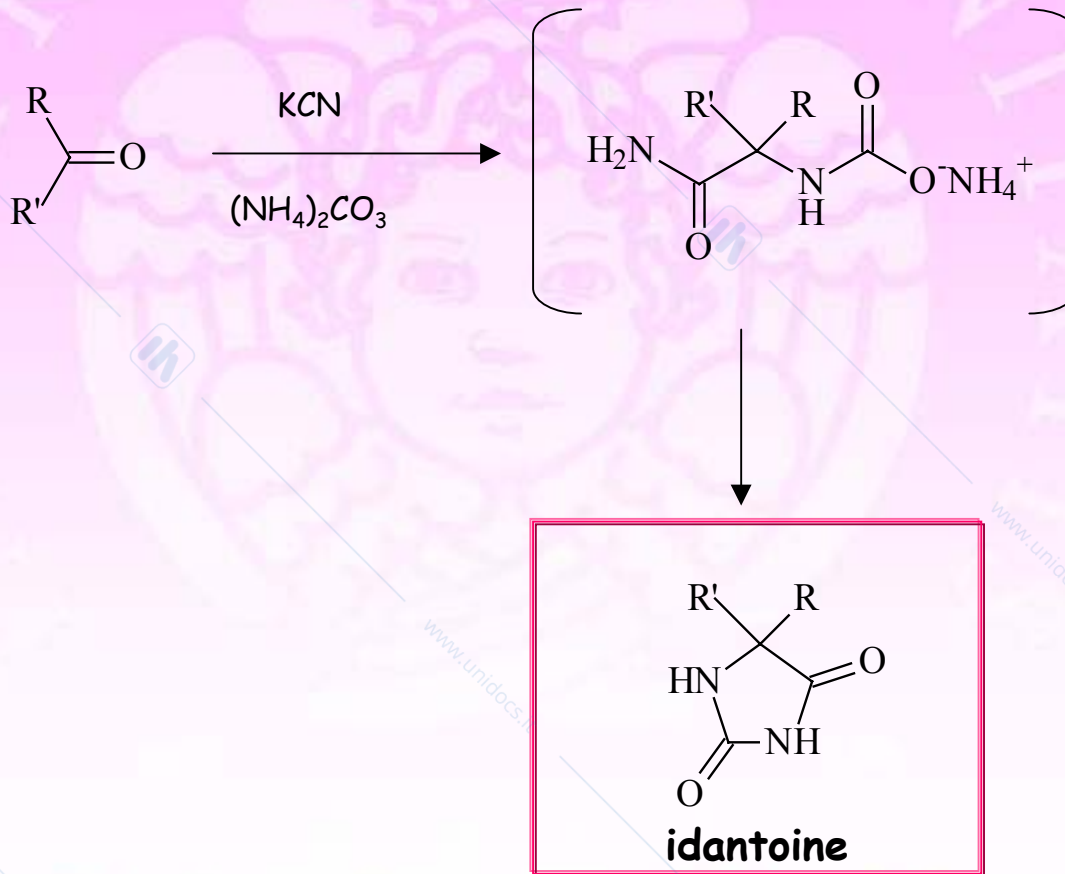
Effetto eccitatorio
(ad alte dosi)

Se le vie inibitorie
predominano
su quelle eccitatorie

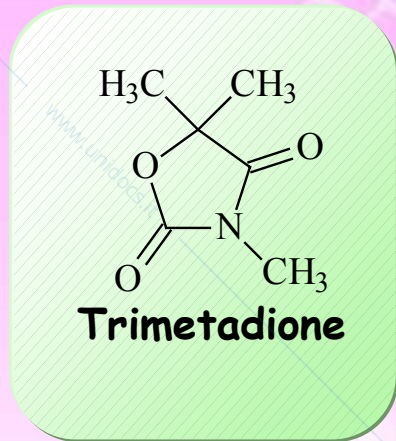
Se le vie eccitatorie
predominano
su quelle inibitorie

Sintesi delle idantoine

Reazione di Bucherer



Composti a struttura non ureidica: ossazolidindioni

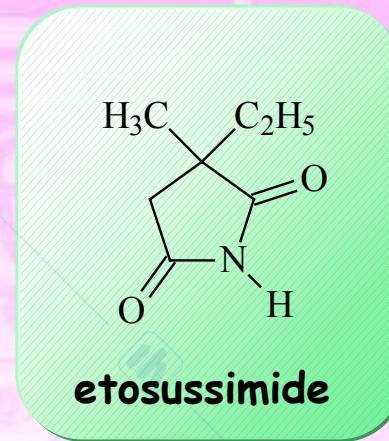
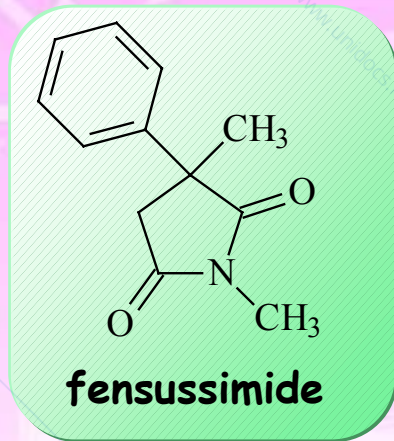


- Impiegato per il trattamento delle assenze (forme correlate al **piccolo male**)
- E' inefficace negli accessi generalizzati (**grande male**)
- Usato solo in pazienti che non rispondono o non tollerano le succinimidi o l'acido valproico

Effetti collaterali

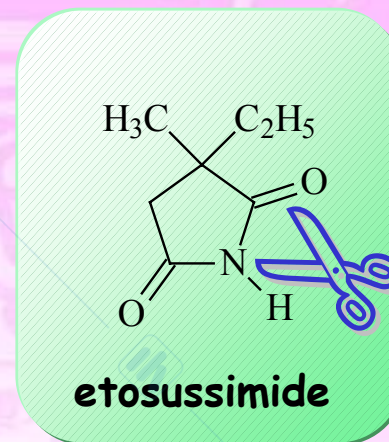
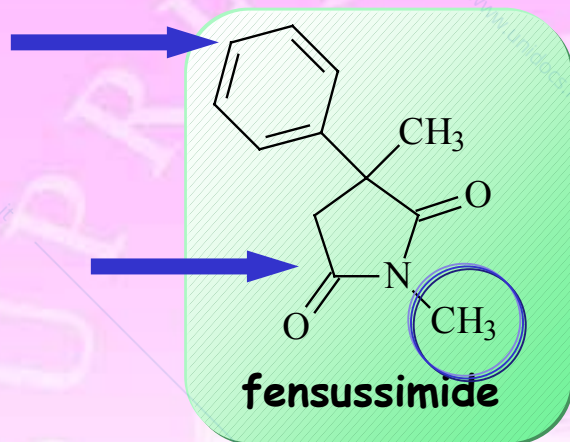
- ➔ nefrosi
- ➔ Anemia aplastica
- ➔ Depressione del midollo spinale
- ➔ fotofobia
- ➔ sonnolenza

Composti a struttura non ureidica: succinimidi



- Introdotte in terapia come succedanei degli ossazolidindioni che risultano **troppo tossici**
- Largamente impiegate nel trattamento delle assenze
- Le succinimidi sono assorbite nel tratto digestivo e raggiungono il massimo di concentrazione ematica dopo 3-7-ore

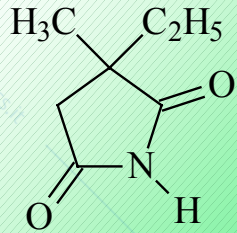
Composti a struttura non ureidica: succinimidi



➤ **Metabolismo**

- N-demetilazione
- Idrossilazione
- Apertura del ciclo

Composti a struttura non ureidica: succinimidi



etosussimide

Ampio controllo delle diverse forme di assenza

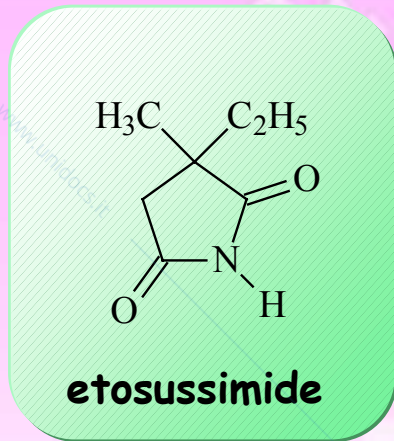
➤ Derivato più attivo e meno tossico nel trattamento delle assenze.

➤ Può causare:

Sonnolenza, atassia, eruzioni cutanee, disfunzioni epatiche o renali

➤ può essere usata in combinazione con altri farmaci senza aggravare forme di accessi generalizzati

Composti a struttura non ureidica: succinimidi

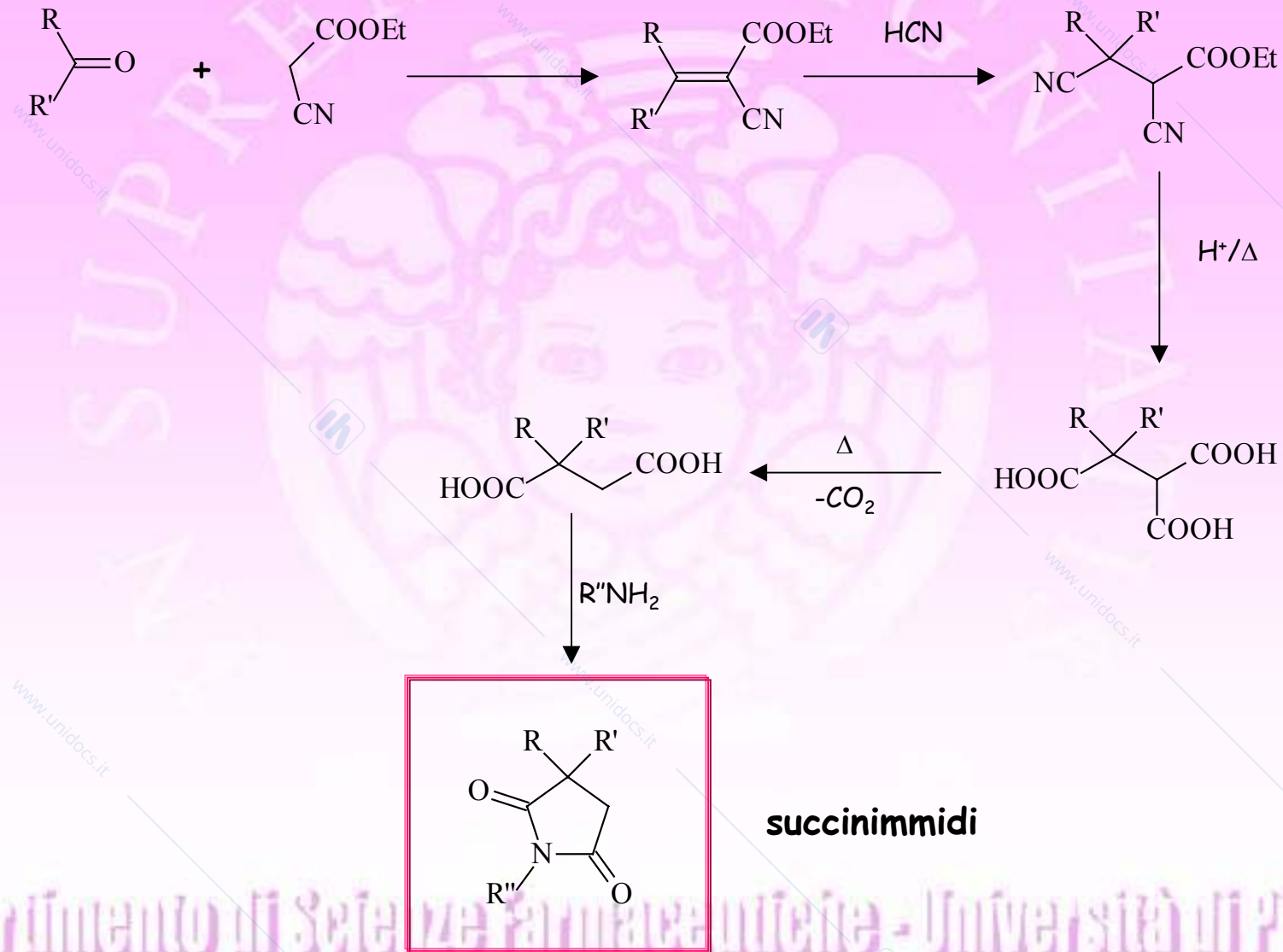


Meccanismo d'azione

Potenziamento dei processi inibitori del cervello

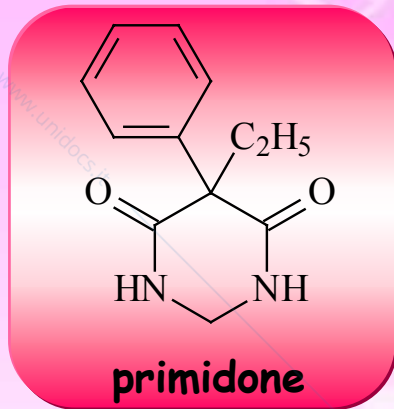
Effetto specifico sui
neuromediatori

Sintesi delle succinimidi



succinimidi

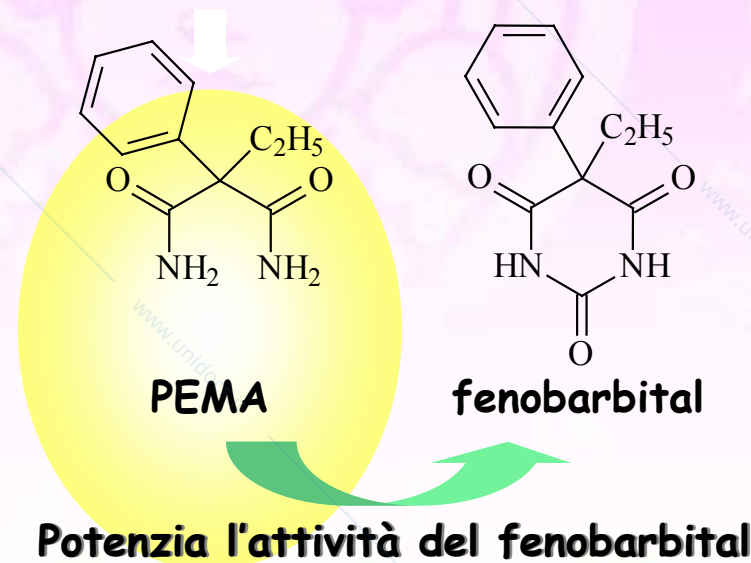
Composti a struttura non ureidica: primidone



- E' il 2-desossi analogo del fenobarbital
- Ha attività anticonvulsivante e risulta meno tossico del fenobarbital

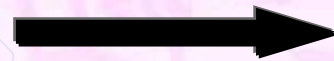
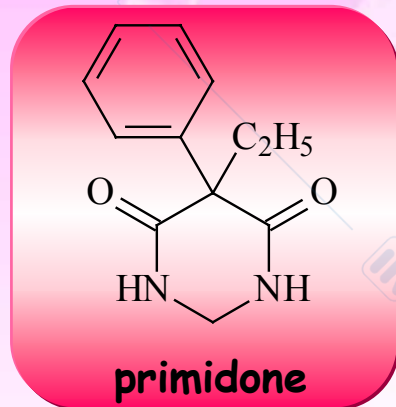
Attività anticonvulsivante

- Viene largamente metabolizzato a feniletilmalondialdeide (PEMA) e fenobarbital

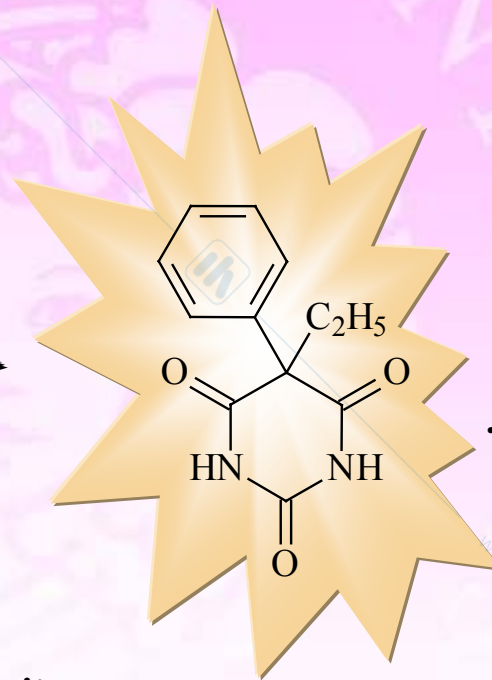


Composti a struttura non ureidica: primidone

Metabolismo



Ossidasi microsomiali

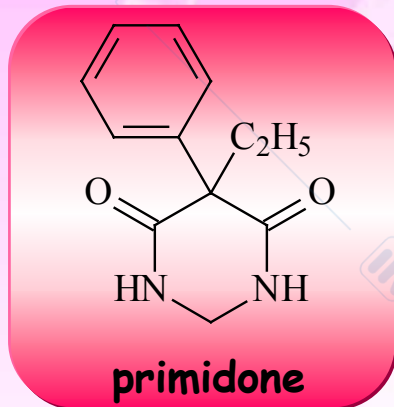


fenobarbital

➤ La conversione del primidone a fenobarbital è piuttosto lenta, ma può venire accelerata dalla presenza di altri farmaci della classe come fenitoina o carbamazepina

Composti a struttura non ureidica: primidone

Tossicità



➤ Il primidone somministrato a pazienti che non sono stati trattati con fenobarbital provoca **tossicità acuta** caratterizzata da:

vertigini

vomito

nausea

diplopia

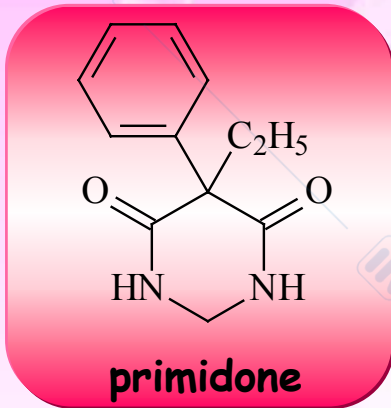


Tolleranza

➤ **Sindrome** che non si osserva in pazienti già trattati con fenobarbital

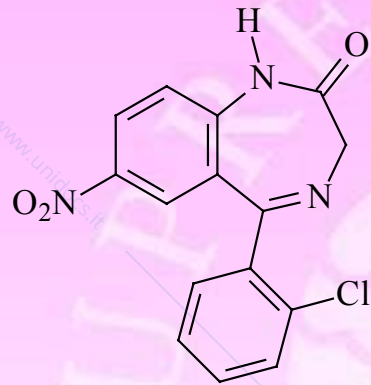
Composti a struttura non ureidica: primidone

Uso

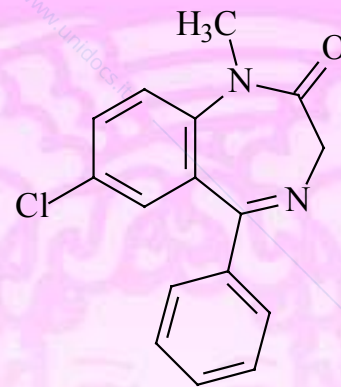


- Il primidone è impiegato per controllare gli accessi generalizzati e parziali
- La potenza è inferiore a quella del fenobarbital

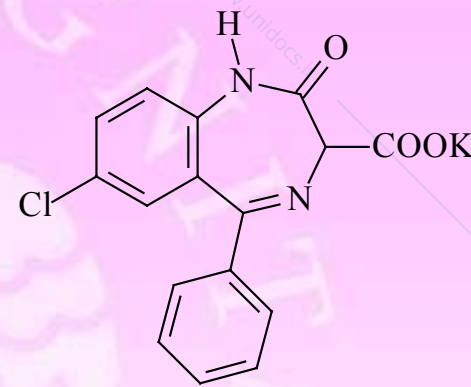
Composti a struttura non ureidica: Benzodiazepine



Clonazepam



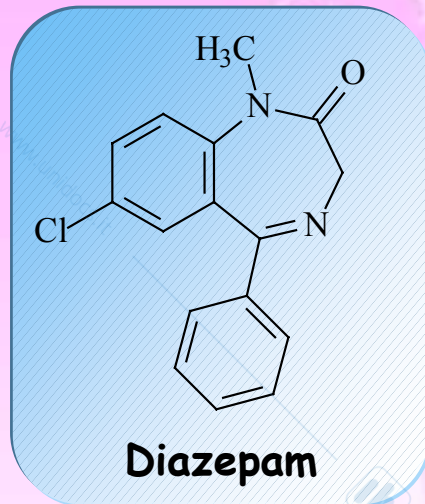
Diazepam



Clorazepato

- Farmaci largamente impiegati come ansiolitici e sedativo-ipnotici
- Hanno spiccate proprietà anticonvulsivanti
- Per il controllo rapido degli accessi questi farmaci vengono generalmente somministrati per via endovenosa lenta

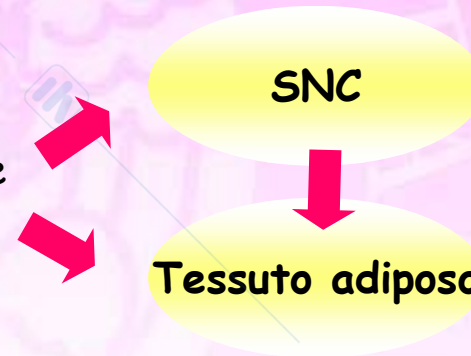
Composti a struttura non ureidica: Benzodiazepine



Somm.ne per e.v.

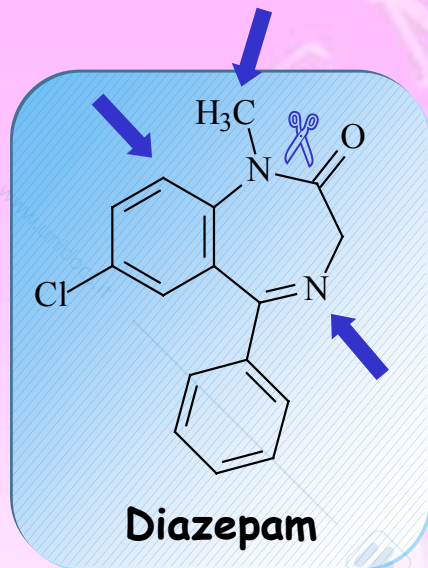
➤ Presenta una marcata solubilità nei lipidi

➤ Passa rapidamente



➤ Per ovviare a questo inconveniente si somministra diazepam + fenobarbital

Composti a struttura non ureidica: Benzodiazepine



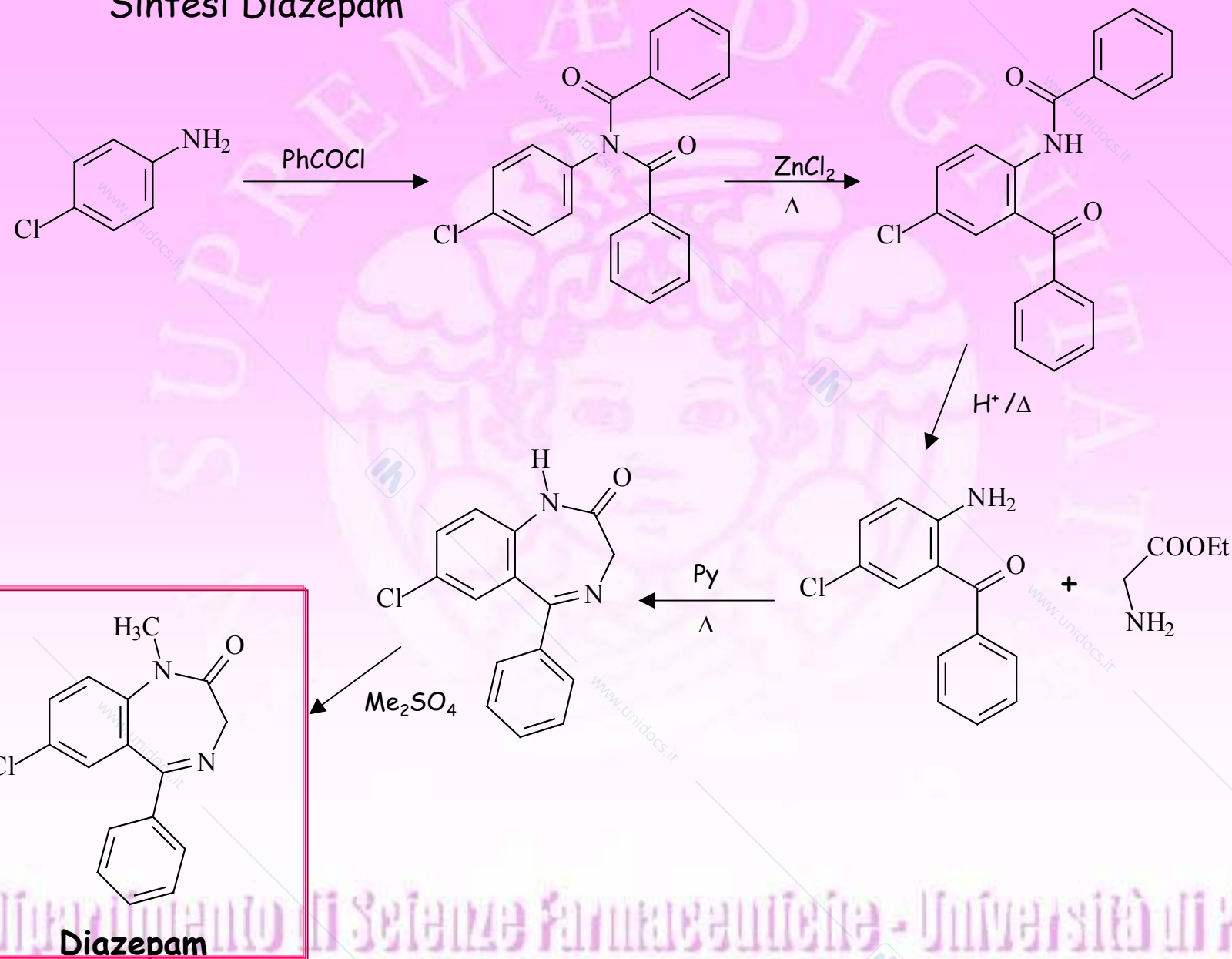
Somme.ne per via orale

- Efficacia del diazepam è molto modesta a causa dell'instaurarsi della **tolleranza**
- Provoca sedazione

Metabolismo

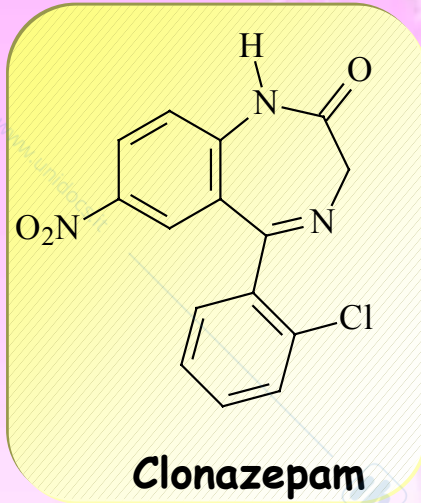
- Formazione N-ossido
- N-demetilazione → ➤ Apertura lattame
- Idrossilazione

Sintesi Diazepam



Diazepam

Composti a struttura non ureidica: Benzodiazepine



➤ Indicato nel trattamento di varianti del piccolo male, accessi cinetici e mioclonici

➤ Presenta una forte incidenza di effetti collaterali

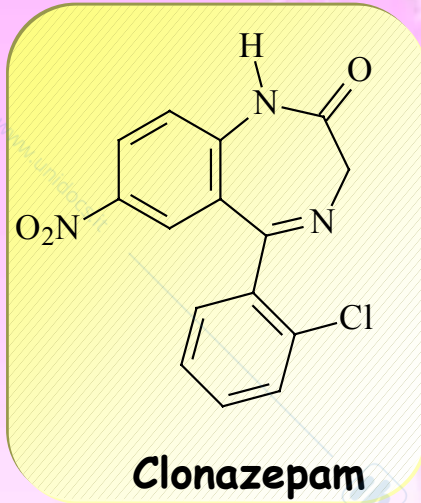


➤ Sostituito dalla etosussimide

➤ Utilizzato solo nel caso in cui la terapia con **succinimidi** risulti inefficace

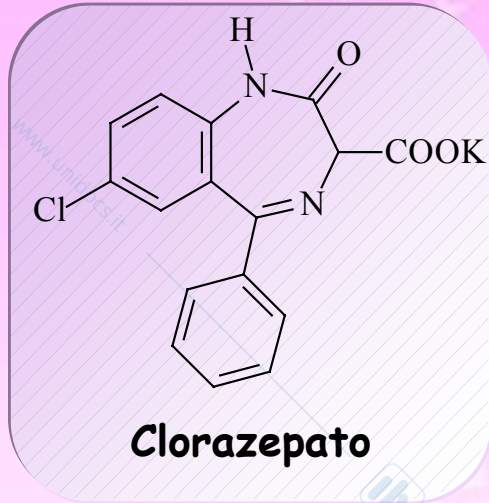
Composti a struttura non ureidica: Benzodiazepine

Effetti collaterali



- **Sonnolenza**
- **Atassia**
- **Torpore**
- **Tolleranza**

Composti a struttura non ureidica: Benzodiazepine

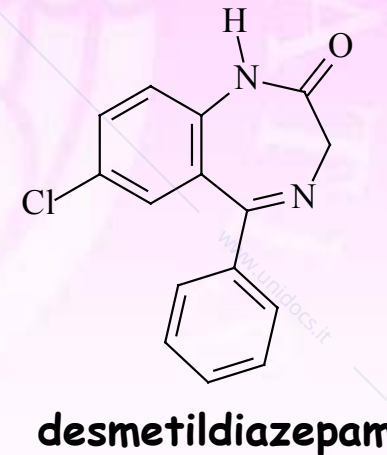


➤ pH acido dello stomaco

Decarbossilazione

Uso

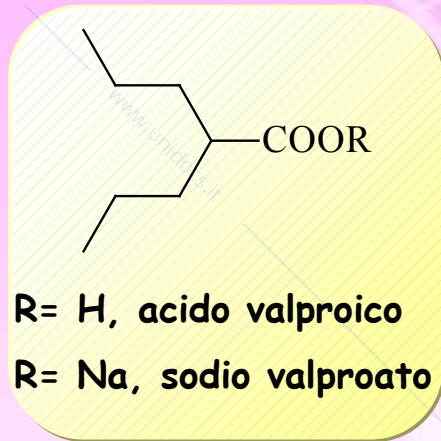
- Impiegato nella terapia degli accessi parziali
- Risulta più efficace nei bambini che negli adulti



Principale metabolita del diazepam

Composti a struttura non ureidica: acido valproico

⇒ Le proprietà anticonvulsivanti dell'acido valproico furono scoperte accidentalmente



⇒ Attività anticonvulsivante

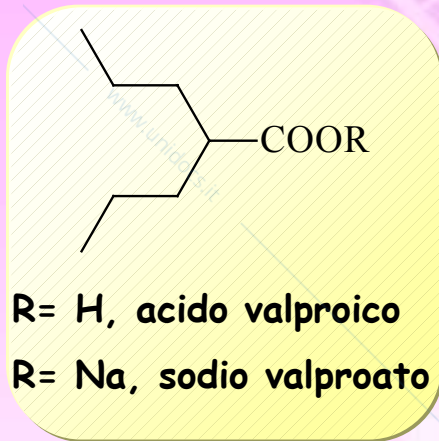
⇒ Livelli cerebrali del GABA



⇒ Le dosi di acido valproico necessarie a produrre un sensibile aumento del GABA cerebrale negli animali da esperimento sono molto **più alte** di quelle richieste per produrre **un'efficace azione anticonvulsivante**

Composti a struttura non ureidica: acido valproico

USO



⇒ Nei soggetti affetti da assenze tipiche

⇒ **Efficacia** paragonabile a quella della etosussimide.

⇒ Può essere impiegato nel trattamento delle assenze tipiche dei bambini in associazione ad altri farmaci.

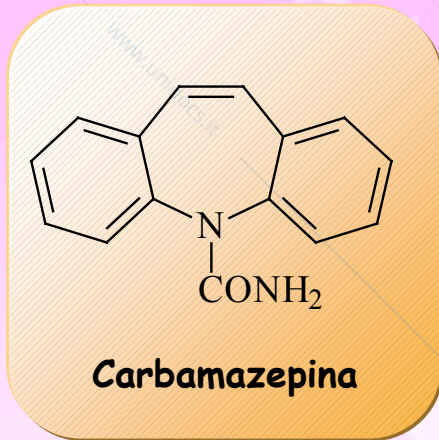
Tossicità

⇒ frequenti disturbi gastrointestinali

⇒ Non dà tolleranza

Composti a struttura ureidica: carbamazepina

⇒ Fortemente legata alle proteine plasmatiche (70-80%)



USO

Trattamento di

- ⇒ crisi psicomotorie
- ⇒ accessi generalizzati
- ⇒ accessi parziali

Soggetto adulto che non risponde ad altre terapie

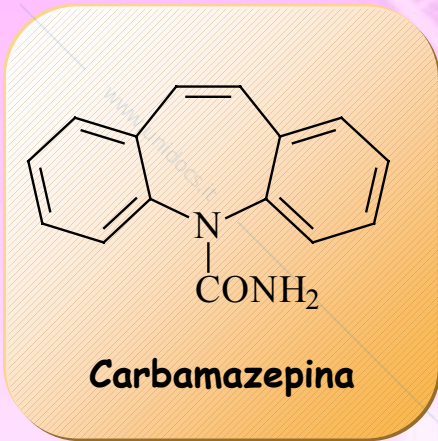
Meccanismo d'azione

⇒ Previene la diffusione dell'eccitazione prodotta dal potenziamento post-tetanico nel cervello

⇒ ↓ conduttanza del sodio e del potassio

⇒ ↓ la trasmissione sinaptica nel sistema reticolare attivante, nel talamo e nelle strutture limbiche

Composti a struttura ureidica: carbamazepina



USO

- Trattamento di
- ⇒ crisi psicomotorie
 - ⇒ accessi generalizzati
 - ⇒ accessi parziali

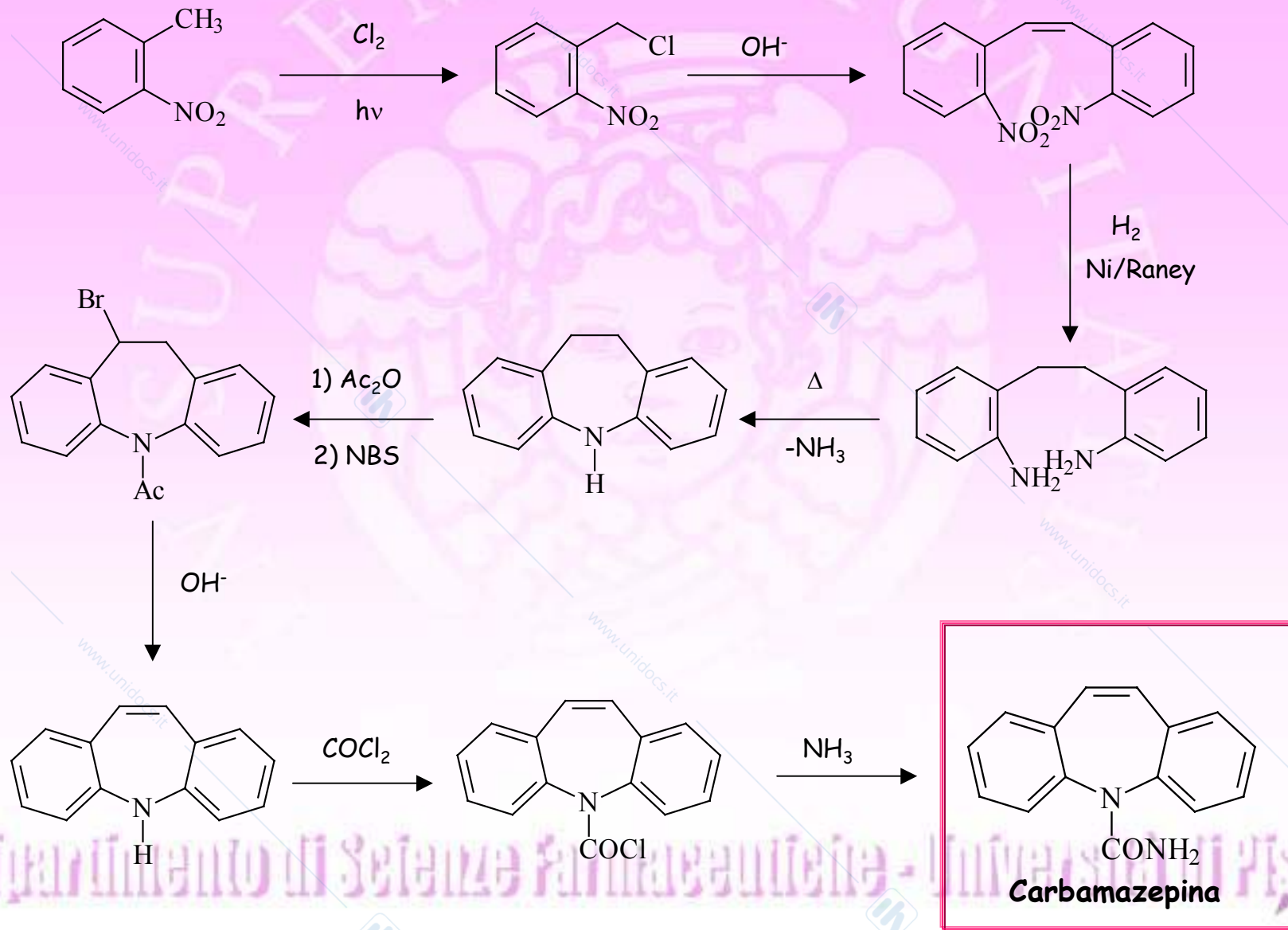
Soggetto adulto che non risponde ad altre terapie

Effetti secondari

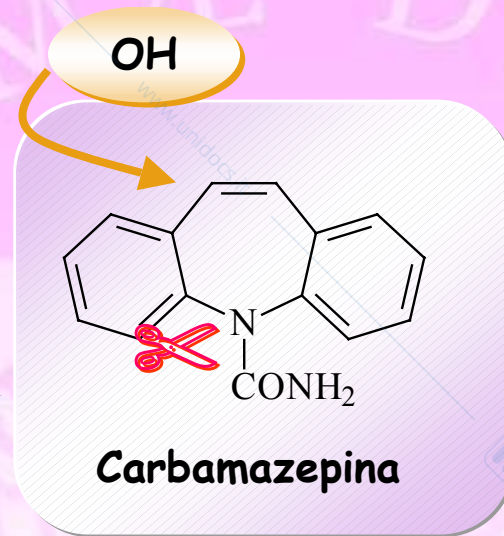
- ⇒ Sonnolenza
- ⇒ Diplopia
- ⇒ Irritazione gastrica
- ⇒ **Depressione del midollo osseo e danni ematici**

Controlli periodici dei pazienti

Sintesi della carbamazepina

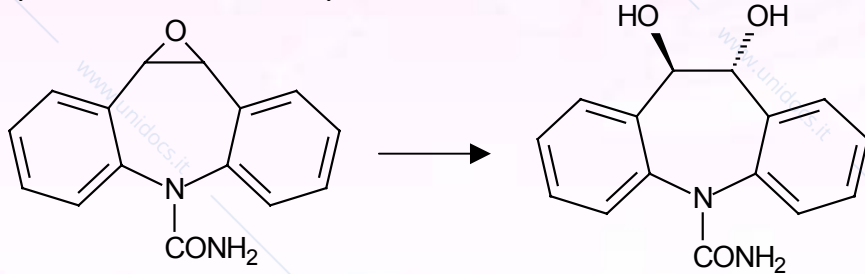


Composti a struttura ureidica: carbamazepina

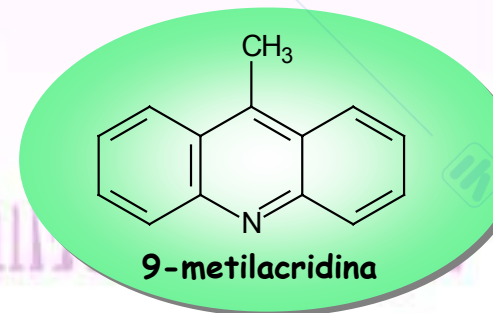


Metabolismo

- Ossidrilazione in posizione 10
- Idrolisi del gruppo ammidico
- Epossidazione in posizione 10-11 e successiva idrolisi



- Riarrangiamento a 9-metilacridina



Antiipertensivi

- **α_2 -agonisti centrali (clonidina)**
- **β_1 -bloccanti**
- **Metil-DOPA**
- **Prazosina**
- **Inibitori del sistema renina-angiotensina**

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche - Università di Pisa

angiotensinogeno

renina

angiotensina I

ACE

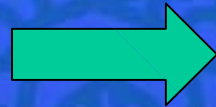
angiotensina II

angiotensina III

frammenti

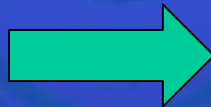
angiotensina II

**muscolatura
liscia vascolare**



➤ **Vasocostrizione**

cuore



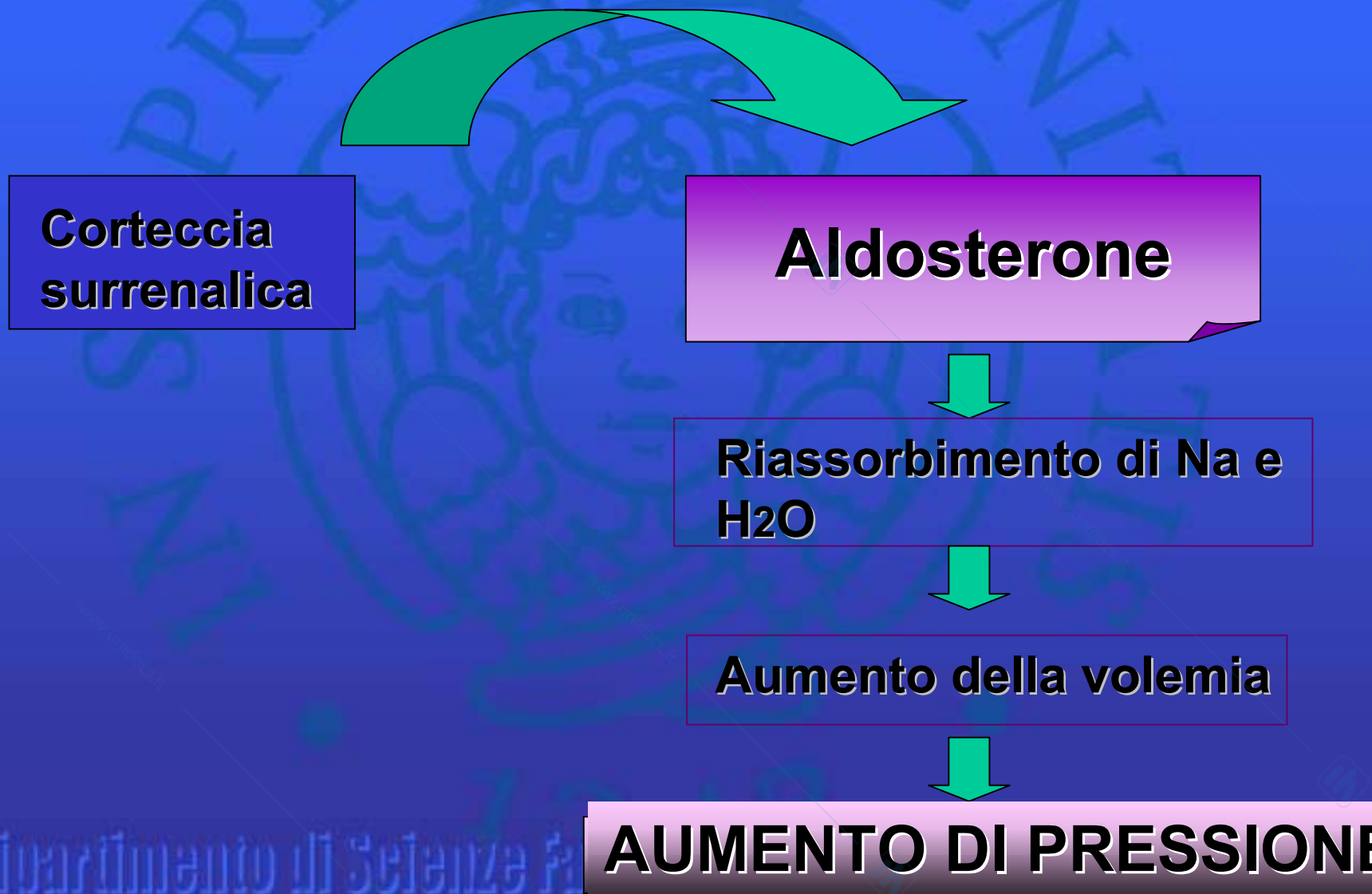
➤ **Aumento della
contrattilità cardiaca**

SNC



➤ **Stimolazione del
SNS**

angiotensina II



Angiotensina I

**ACE
inibitori**



Angiotensina II

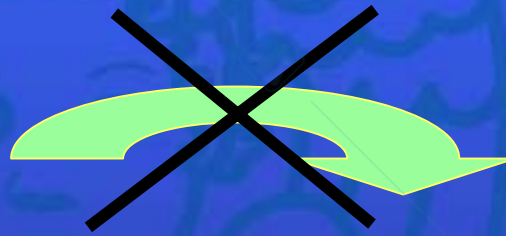


Azione antiipertensiva

ACE inibitori

bradichinina

ACE

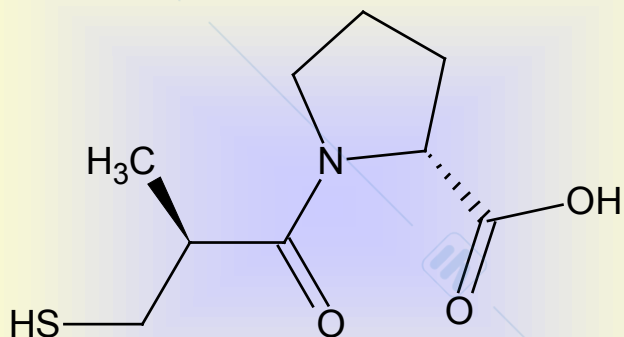


inattiva

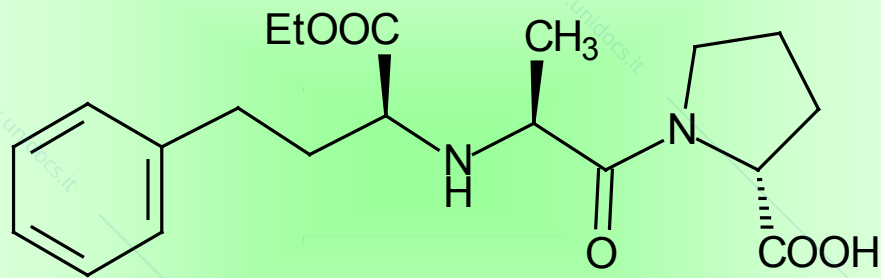


Azione ipotensiva

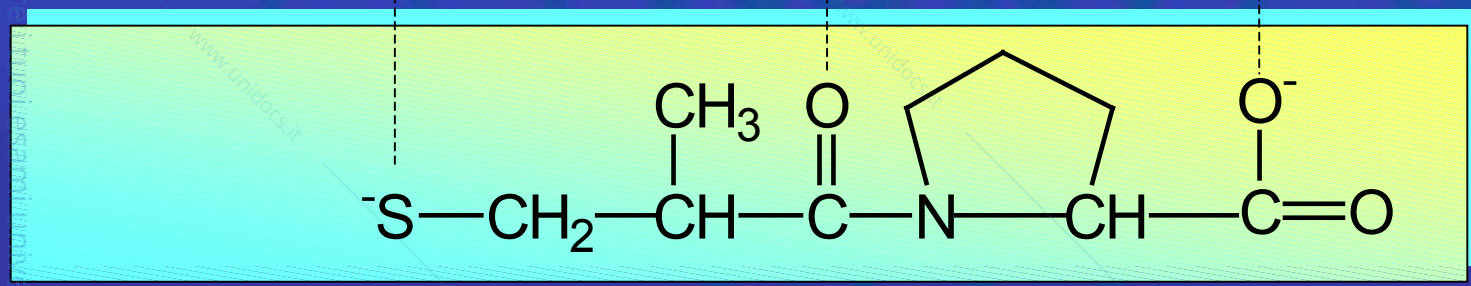
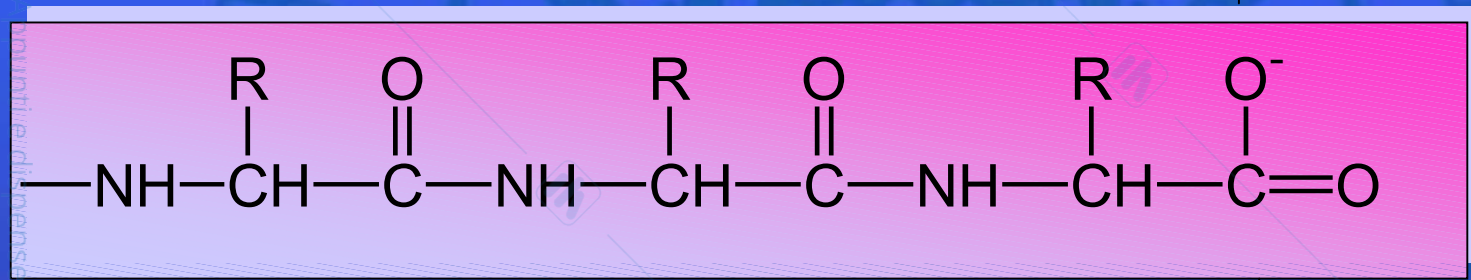
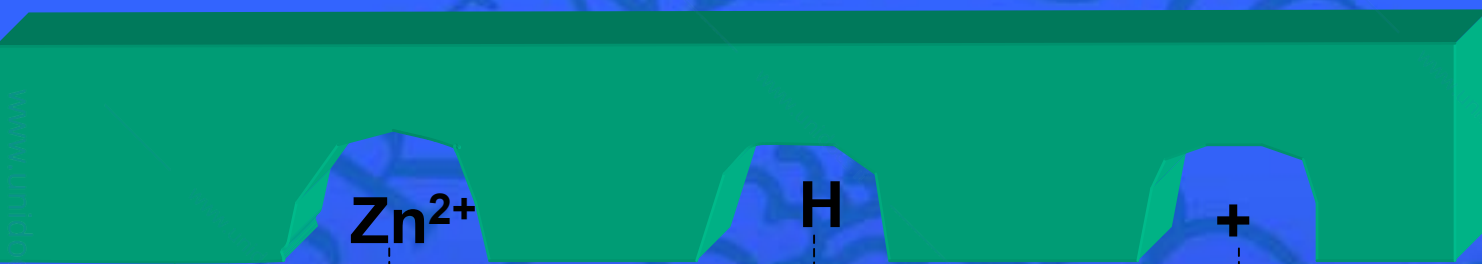
ACE inibitori



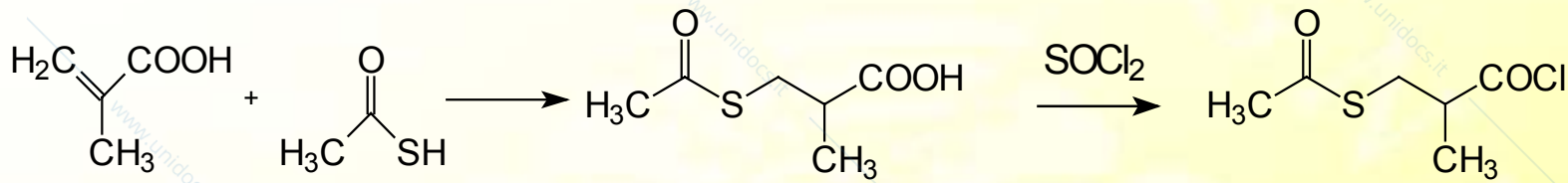
Captopril



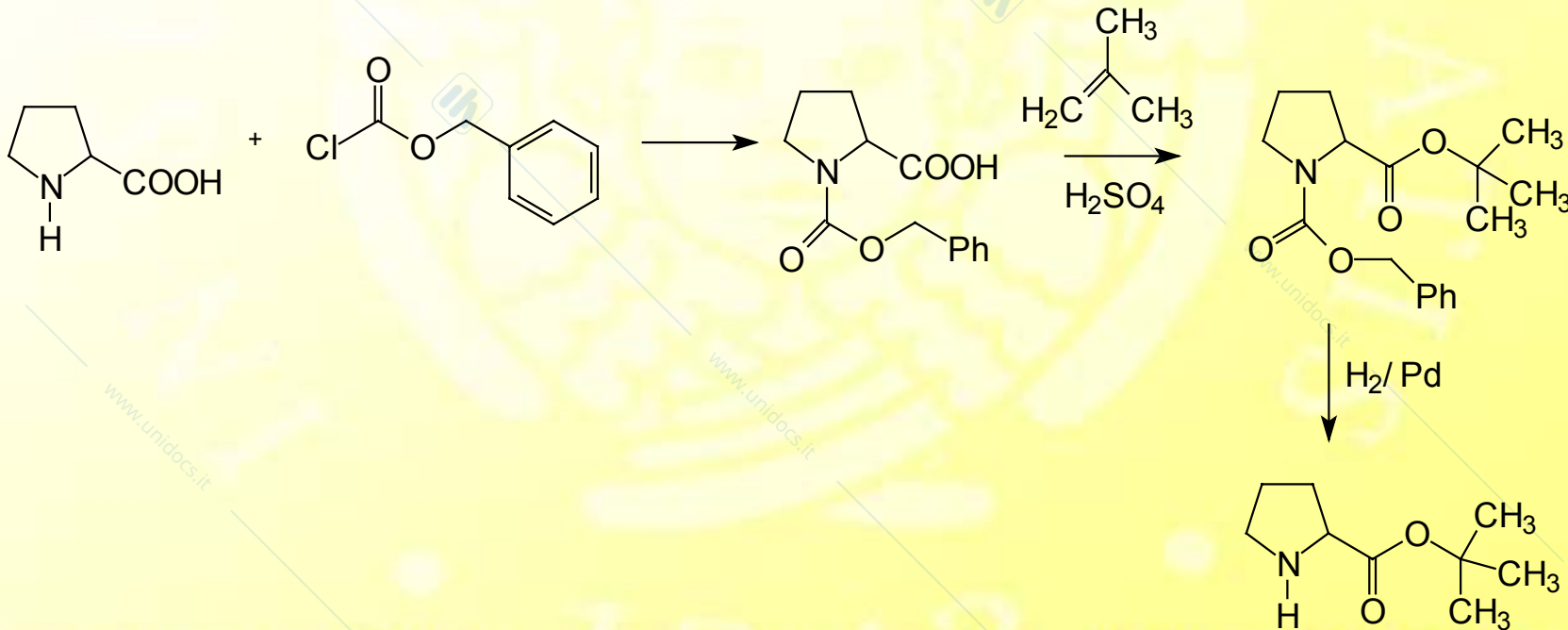
Enalapril



Sintesi del Captopril

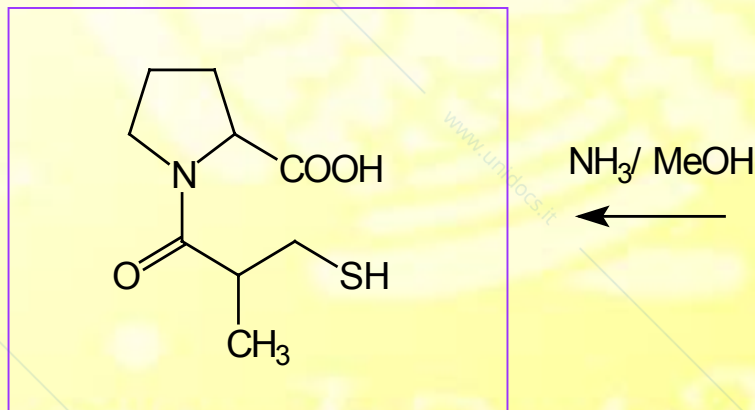
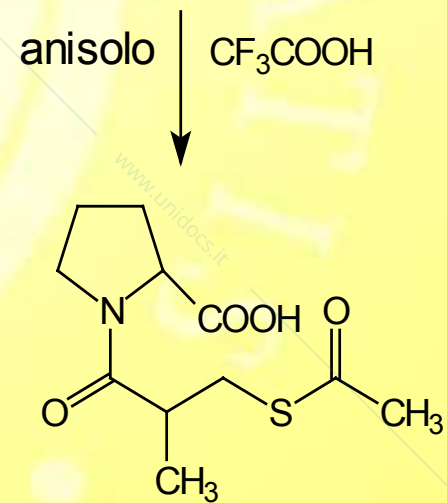
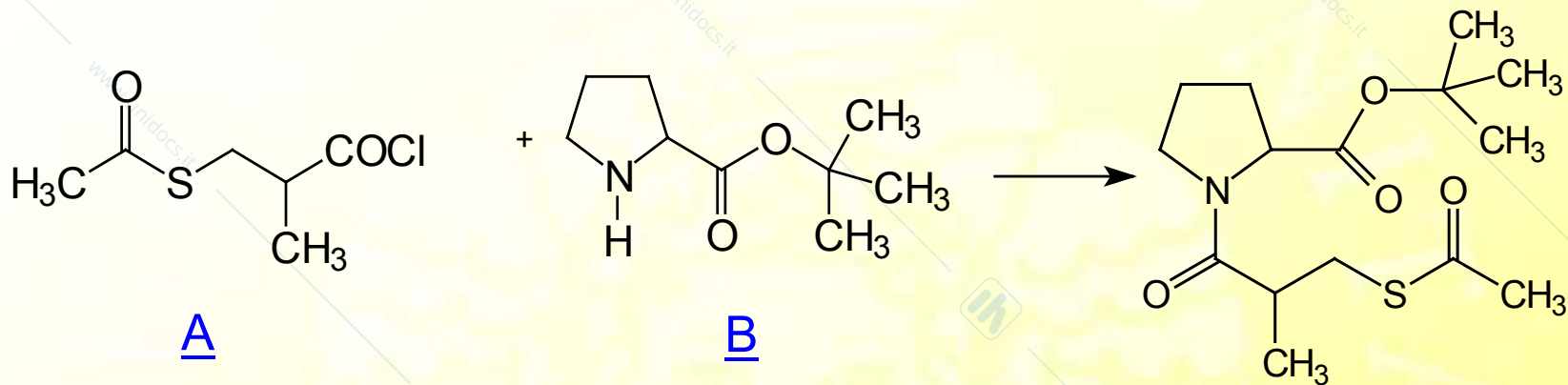


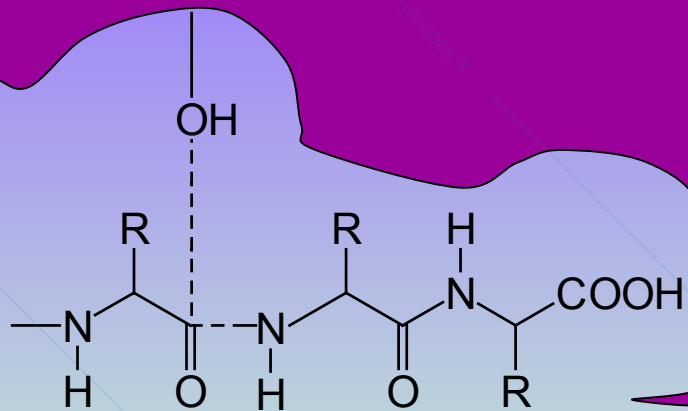
A



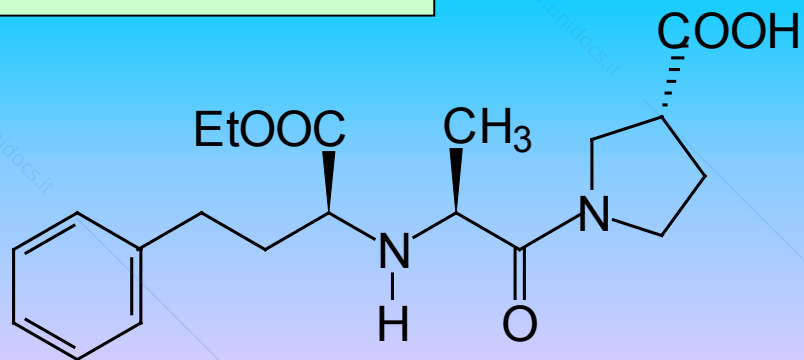
B

Sintesi del Captopril

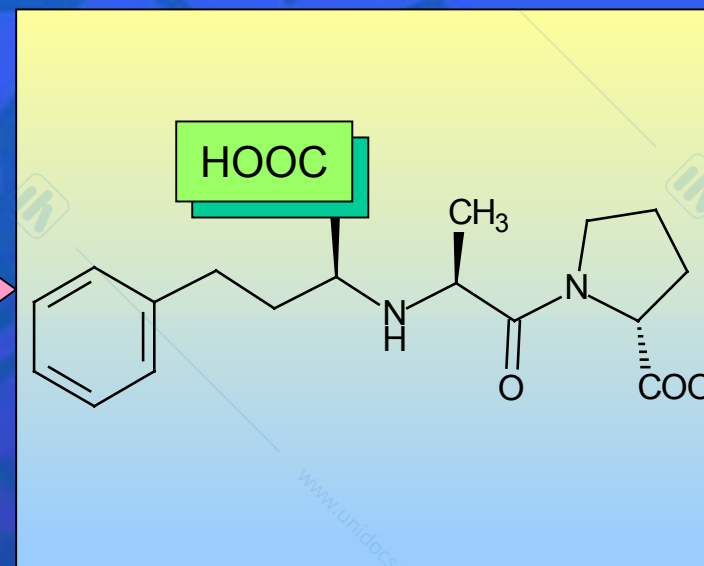
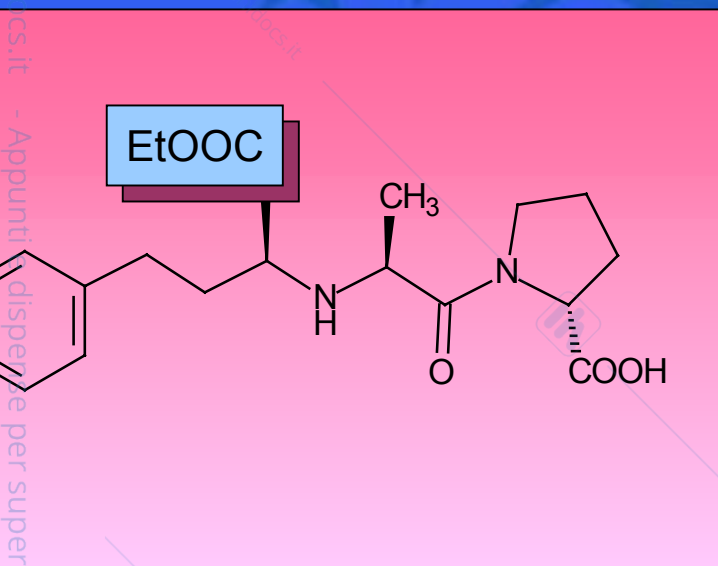




Stato di transizione



Enalapril



**•L'enalapril è un profarmaco
in vivo viene liberato l'acido**

**ACE
inibitori**



**effetto sul
metabolismo della
bradichinina**



tosse e angioedema

angiotensina II

AT₁

Proteina G

PLC

Adenilato
ciclastasi

PIP₂

IP₃

DAG

ATP

AMP_c



Effetti dell'angiotensina II



azione antiipertensiva

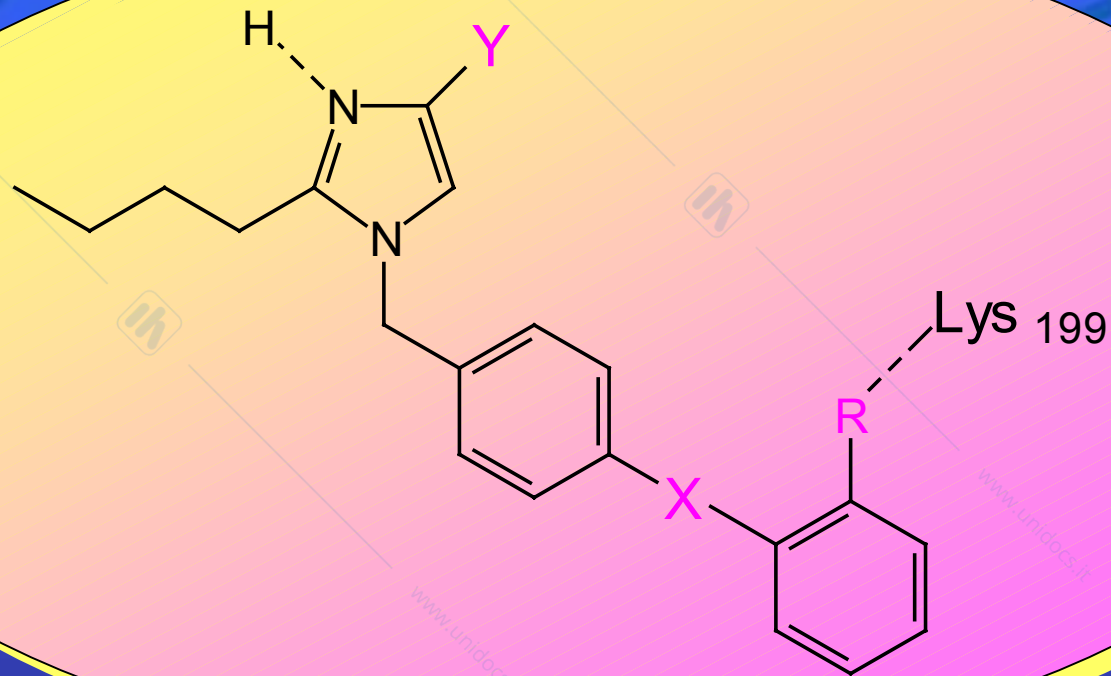
**ACE
inibitori**

Sartani

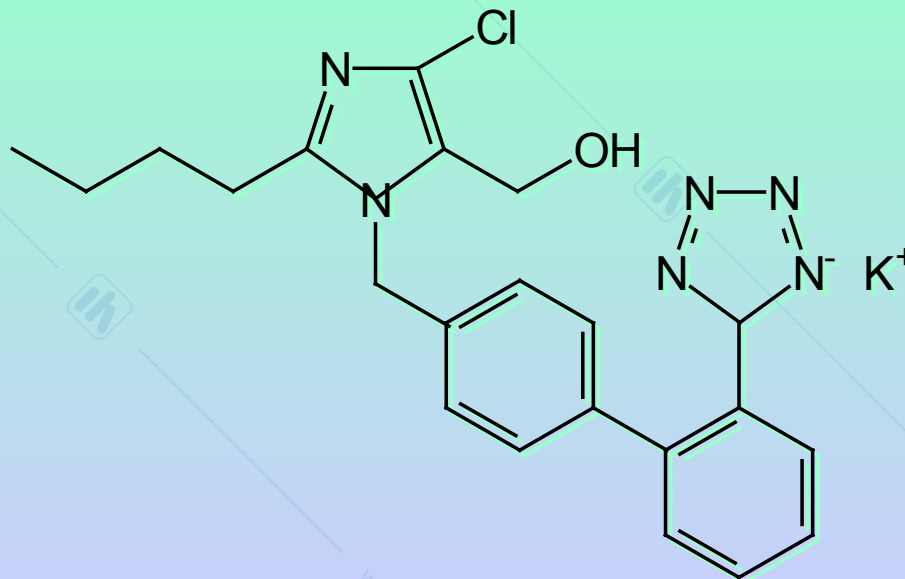
**effetto sul
metabolismo della
bradichinina**

tosse e angioedema

Sruttura generale dei sartani

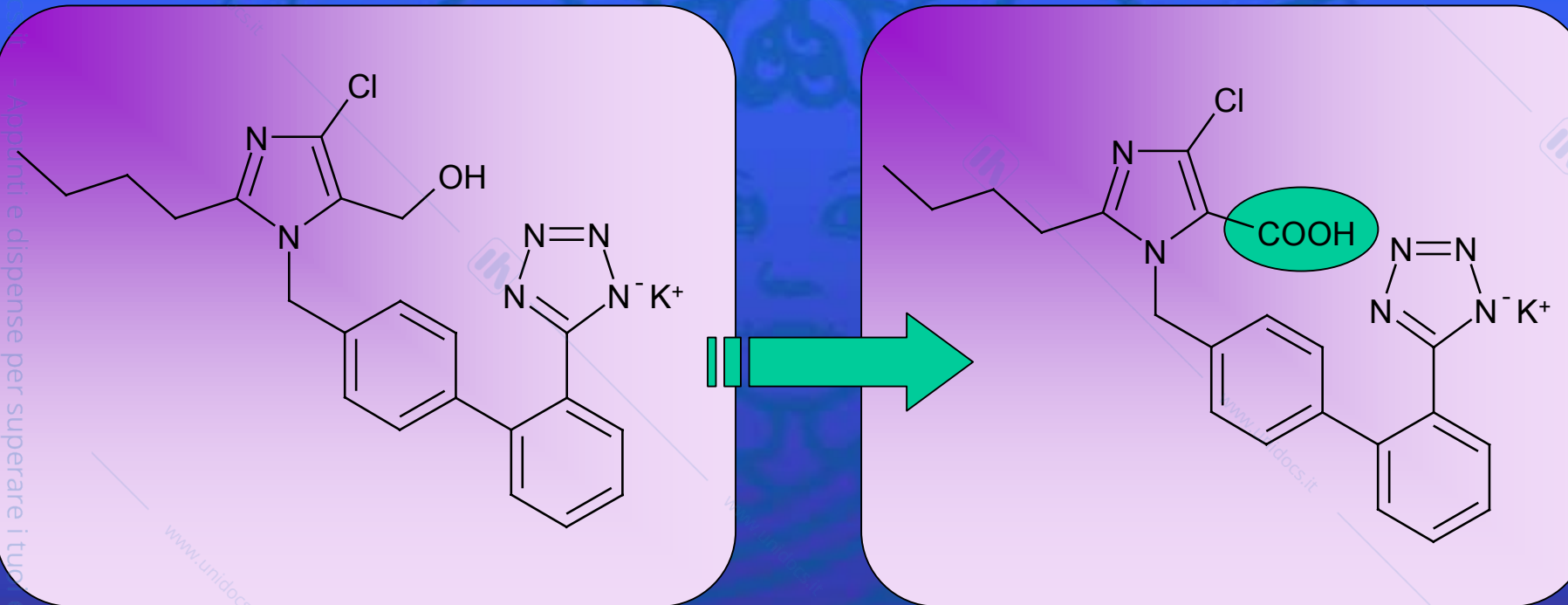


Losartan



**Antagonista competitivo
dell'angiotensina II a livello di AT₁**

METABOLISMO



Antiistaminici

⇒ Sono farmaci utilizzati per contrastare **reazioni allergiche**

⇒ Reazione di ipersensibilità a sostanze chimiche estranee con le quali l'individuo è venuto in contatto in precedenza

⇒ L'istamina è l'ammina biogena responsabile della manifestazione allergica

Sono definiti **farmaci antistaminici** o **antiallergici** gli antagonisti dell'istamina (H)

• I recettori dell'istamina si dividono in due tipi principali

H₁

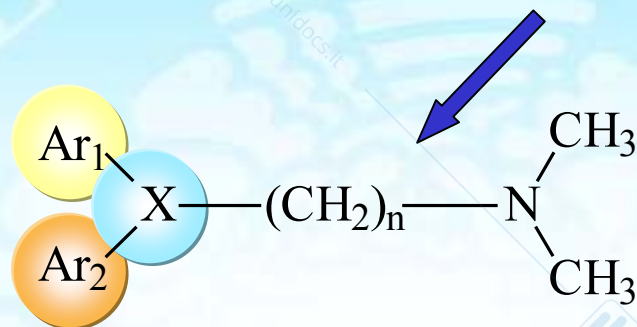
A livello dei bronchi, dell'epidermide e dei vasi

H₂

A livello gastrico

Rapporti struttura-attività

La distanza tra i centri degli anelli aromatici e l'azoto è compresa tra 5-6Å



Ar₁ Fenili o fenili sostituiti (la sostituzione in posizione *para* porta ad **aumento dell'attività**)

Ar₂ Fenile, piridina o altri eterocicli di natura aromatica

N (derivati etilendiamminici)

Derivati molto attivi e tossici

X

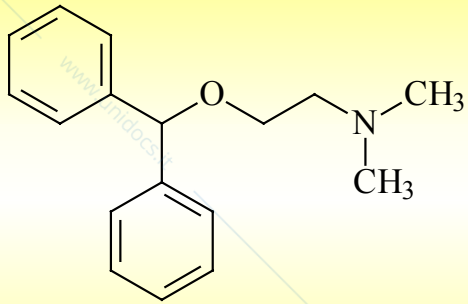
CH-O- (derivati etanolamminici)

Azione deprimente del SNC

CH- (derivati alchilamminici)

Derivati meno attivi e meno tossici

X = CH-O-



Difenidramina

Antistaminici

- Antagonista dei recettori H_1
- Associazioni con stimolanti del sistema nervoso centrale (derivati xantینici)

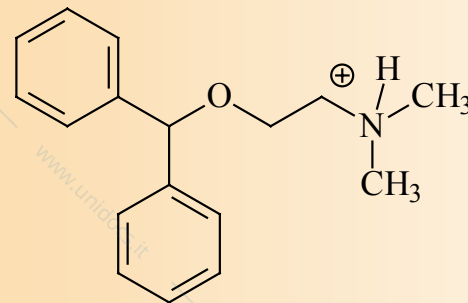


Sonnolenza
Nervosismo

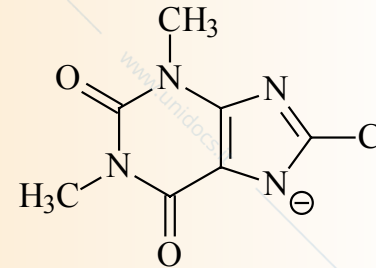


- La difenidramina è stata trasformata nel corrispondente 8-cloroteofillinato (**dimenidrinato**)

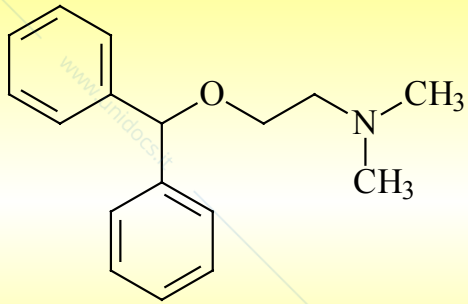
Impiegato come
anticinetosico



Dimenidrinato
(XAMAMINA)



X = CH-O-



Difenidramina

Antistaminici

- Antagonista dei recettori H_1
- Associazioni con stimolanti del sistema nervoso centrale (derivati xantینici)



Sonnolenza
Nervosismo

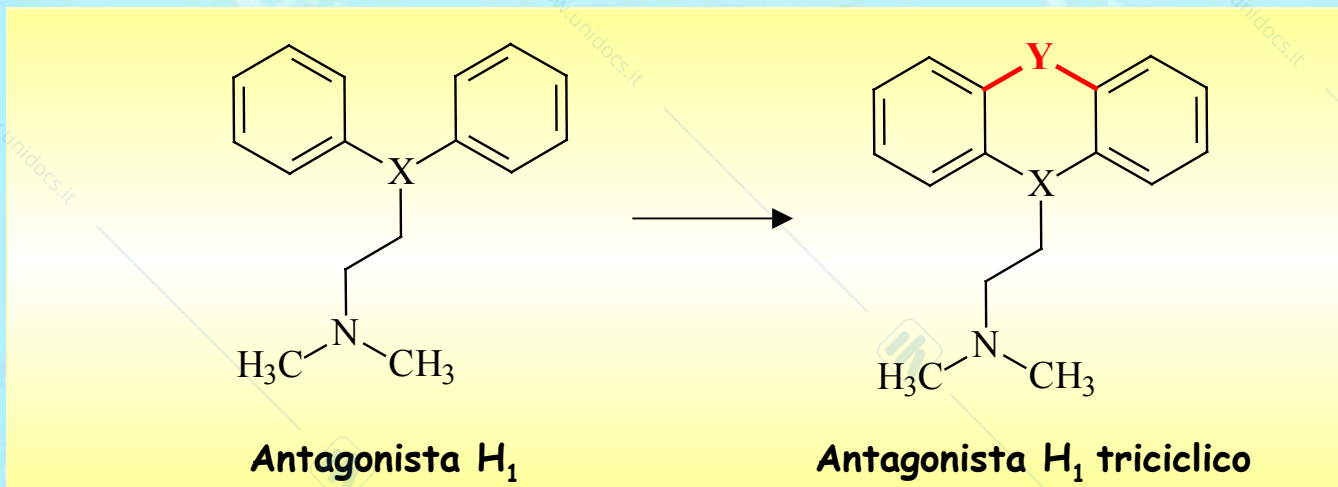


- La difenidramina è stata trasformata nel corrispondente 8-cloroteofillinato (**dimenidrinato**)

• L'attività antistaminica maggiore si osserva quando i due anelli aromatici sono **non-coplanari**

Antistaminici

Composti triciclici

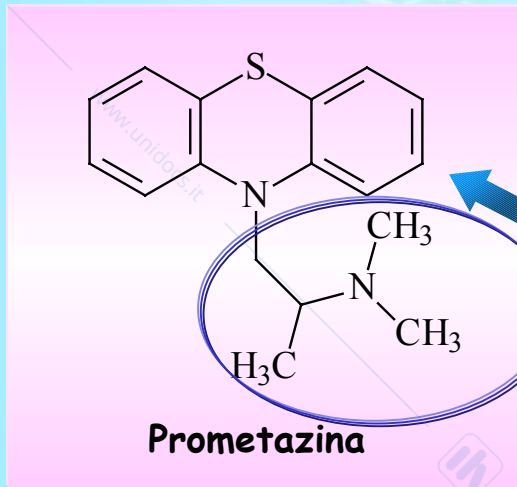


• Connettendo due porzioni *orto* degli anelli aromatici della struttura antistaminica generale attraverso un gruppo Y (C, eteroatomo, $CH=CH$) si ottengono composti a struttura triciclica

• Se $X = N$
 $Y = S$ } **Derivati fenotiazinici**

Antistaminici

Composti tricyclici



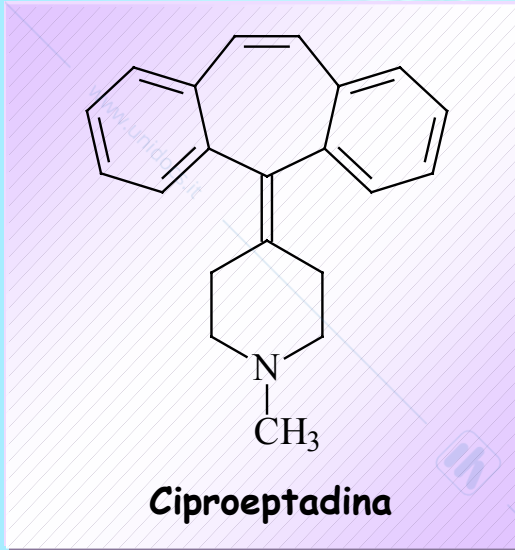
- Presenta anche proprietà **tranquillanti** ed **antiemetiche**
- Potenzia l'azione di **analgesici e sedativi**

Attività tranquillante è potenziata

- L'introduzione di alogeni o di gruppi come CF_3 in posizione 2
- La presenza della catena dimetilammino propilica

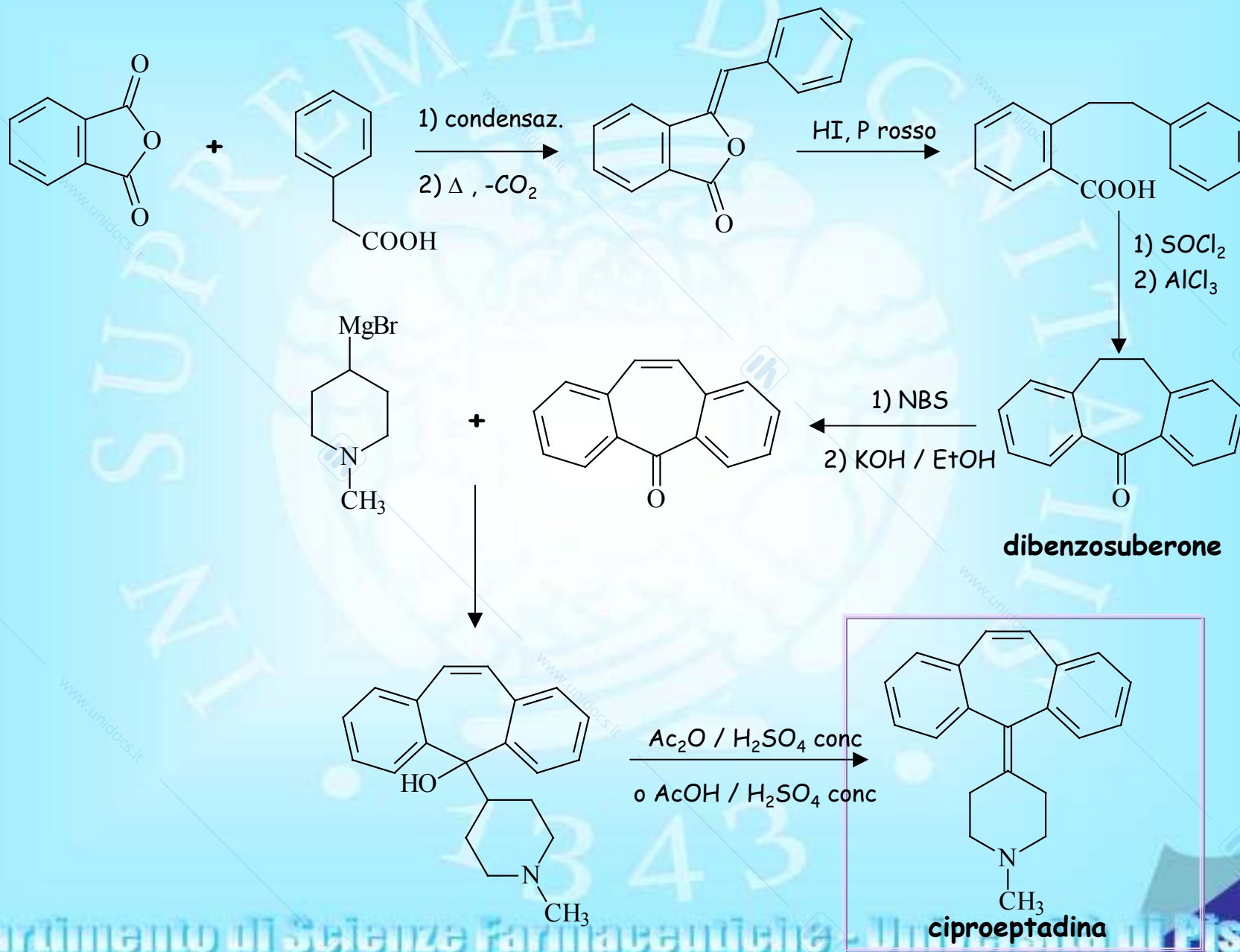
Antistaminici

Derivati benzocicloeptatrienici



- Presenta proprietà **antistaminiche** e **antiserotoniniche**
- Usata in pediatria per stimolare l'appetito (Periactin^(R))

Sintesi Ciproeptadina



Antistaminici con minori proprietà sedative

- Il principale effetto collaterale degli antagonisti H_1 classici è la **sedazione** dovuta probabilmente all'interazione con i recettori H_1 cerebrali

- Nuovi antistaminici caratterizzati da:

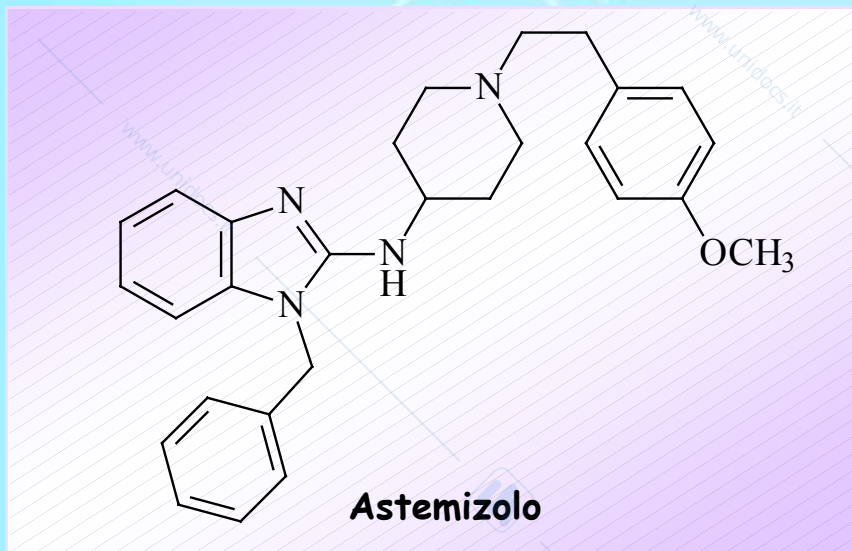
Bassa affinità per i recettori H_1 centrali

Scarsa capacità di penetrare nel SNC



Minori effetti collaterali

Antistaminici con minori proprietà sedative



Metabolismo

- Subisce idrossilazione aromatica
- dealchilazione ossidativa
- Metaboliti demetilati sono **attivi**

- Antistaminico non sedativo
- Ha una lunga durata d'azione
- Non ha proprietà anticolinergiche o anestetiche locali
- Scarsa attività a livello del SNC




Scarsa penetrazione dei suoi metaboliti attraverso la barriera ematoencefalica

Antagonisti muscarinici

- Sono composti che hanno un'alta affinità per il recettore muscarinico ma sono privi di attività intrinseca
- Sono antagonisti competitivi dell'Ach

Effetti

⇒  Contrattilità della muscolatura liscia del tratto gastrointestinale e del tratto urinario

⇒ Dilatazione delle pupille

⇒ Ridotta secrezione gastrica e salivare

Applicazioni terapeutiche

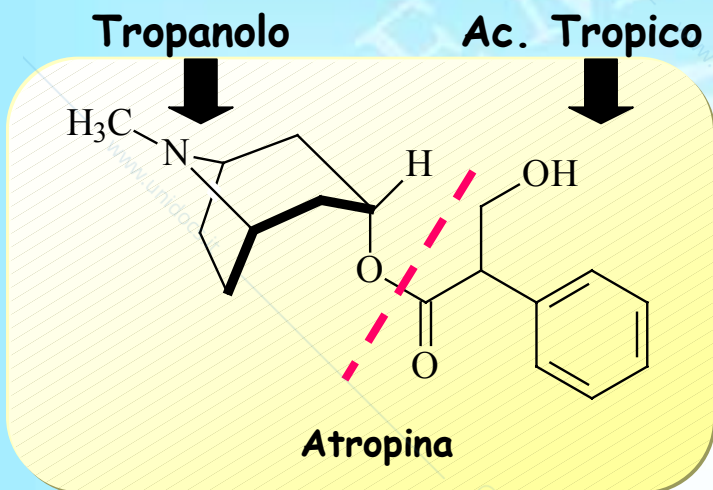
⇒ Trattamento degli spasmi della muscolatura liscia

⇒ negli esami oftalmici

⇒ Trattamento delle ulcere gastriche

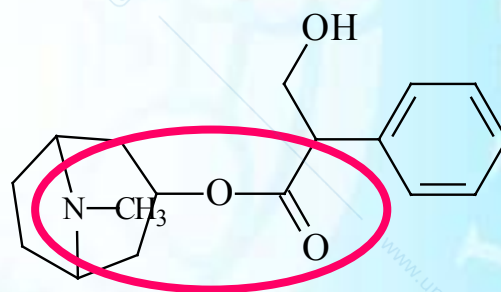
⇒ Preparati contro il raffreddore per ridurre le secrezioni nasali e del tratto respiratorio

Antagonisti muscarinici



⇒ Alcaloide della famiglia delle Solanaceae estratto dalla *atropa belladonna*

⇒ L'anello del tropanolo orienta il gruppo amminico e il gruppo estereo ad una distanza simile a quella che essi assumono nell'Ach



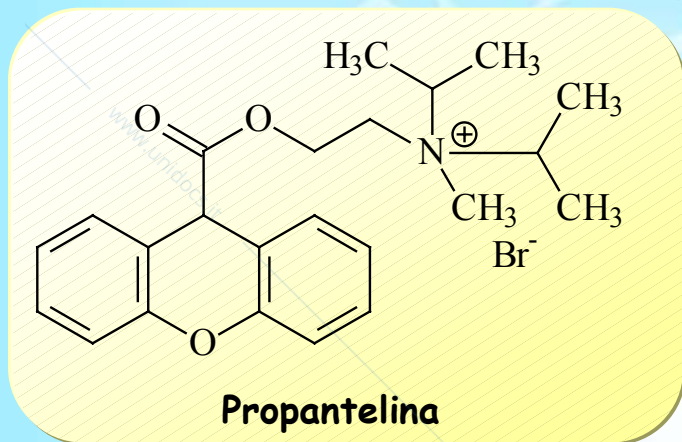
⇒ Differenza rispetto all'Ach



Dimensioni della porzione acilica delle due molecole

Antagonisti muscarinici

Esteri aminoalcolici



⇒ La presenza di due sostituenti ciclici e lipofili sul carbonio acilico aumentano l'attività

⇒ La presenza di un gruppo ammonico quaternario limita l'assorbimento gastrointestinale

⇒ La lunghezza della catena alchilica tra il carbonio sostituito con un ciclo e l'azoto amminico deve essere di 2-4 atomi di carbonio

⇒ I derivati aminoalcolici attraversano facilmente la barriera ematoencefalica

USO

⇒ Utili nel trattamento del morbo di Parkinson

⇒ Trattamento dell'ulcera

INDICAZIONI TERAPEUTICHE DELLE BDZ

- terapia dell' **insonnia**
- terapia dei disturbi di **ansia**
- terapia dell'**epilessia** in casi selezionati e nello **stato epilettico**
- **premedicazione** in anestesia
- **sedazione** per l'esecuzione di manovre diagnostiche o terapeutiche
- induzione e mantenimento **dell'anestesia bilanciata** (midazolam)

BDZ:

effetto ansiolitico

effetto ipnotico

effetto anticonvulsivante

**MECCANISMO D'AZIONE: selettiva facilitazione
dell'azione inibitoria del GABA a livello del SNC.**

GABA (gamma-aminobutyric acid): è un aminoacido che nel SNC dei mammiferi ha funzione di **neurotrasmettitore inibitore**, cioè una sostanza prodotta dalle cellule nervose e da queste liberata nello spazio sinaptico per trasmettere un messaggio inibitore ad altre cellule nervose.

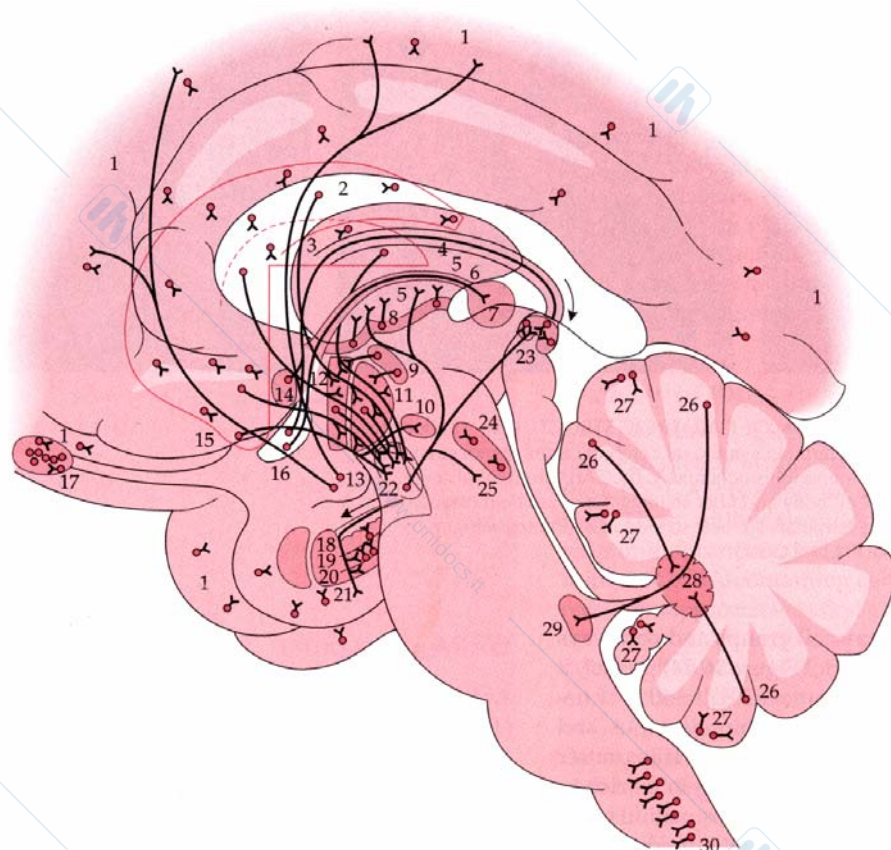
Il **GABA** è il **NT inibitore più abbondante** presente nel cervello dei mammiferi: il 35-40% delle sinapsi infatti sembrano essere **GABAergiche**.

Nel SNC l'azione **inibitoria del GABA** sull'attività neuronale controbilancia quella **eccitatoria mediata dal glutammato**.

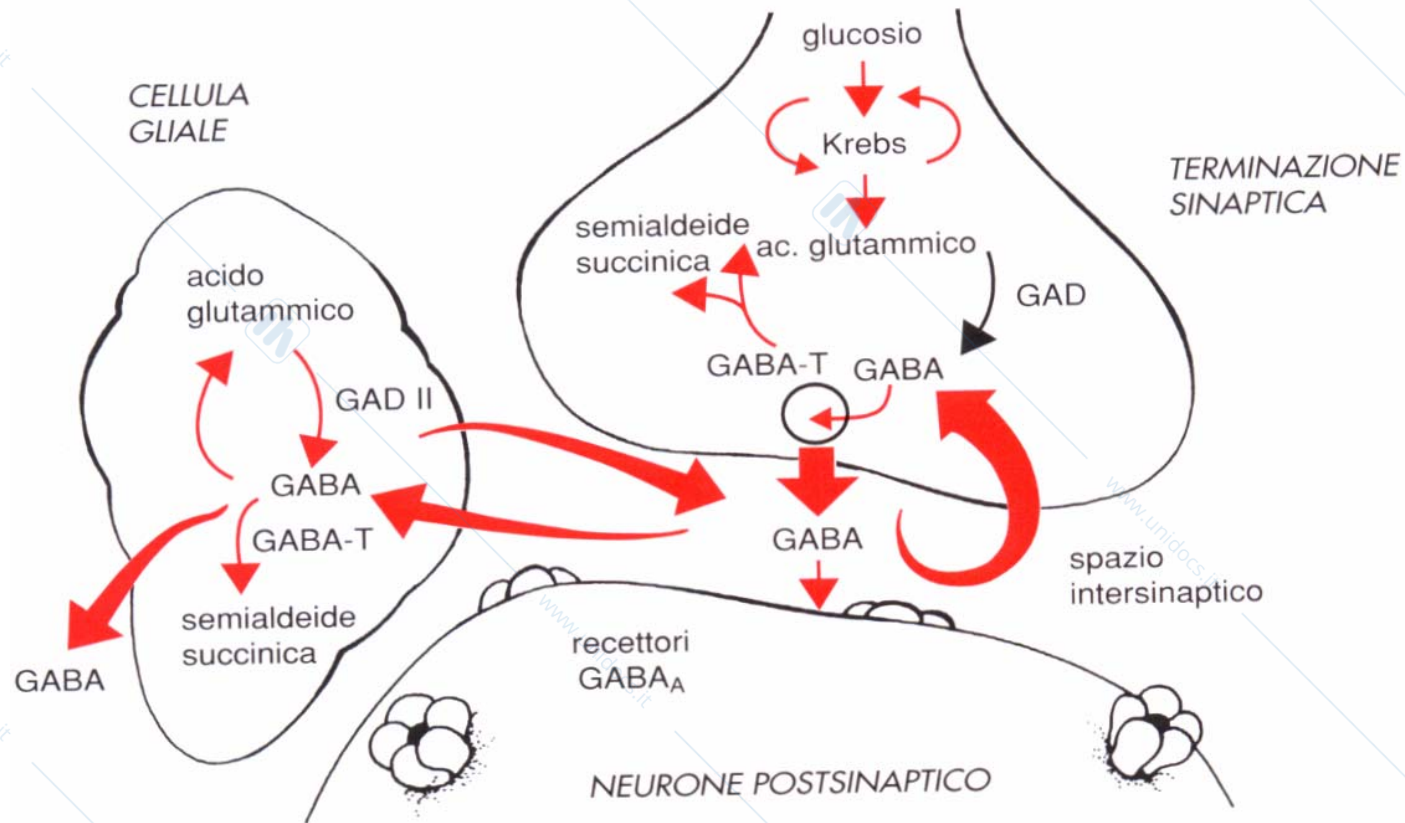
L'**equilibrio tra stimoli eccitatori e inibitori** previene livelli **eccessivi di attivazione neuronale** che sembrano essere alla **base dell'angiogenesi, dei disturbi del sonno e delle patologie epilettiche**.

DISTRIBUZIONE DEL SISTEMA GABAERGICO

Il GABA è presente sia nel MIDOLLO SPINALE che in tutte le regioni del cervello, ma non sembra essere presente al di fuori del SNC.



Sinapsi GABAergica



Sintesi: si forma per per decarbossilazione dell'acido glutammico, reazione catalizzata dall'enzima GAD nel citoplasma della cellula. Il GABA viene poi immagazzinato nelle vescicole sinaptiche presenti nella porzione terminale degli assoni.

Degradazione: viene degradato dall'enzima GABA-T.

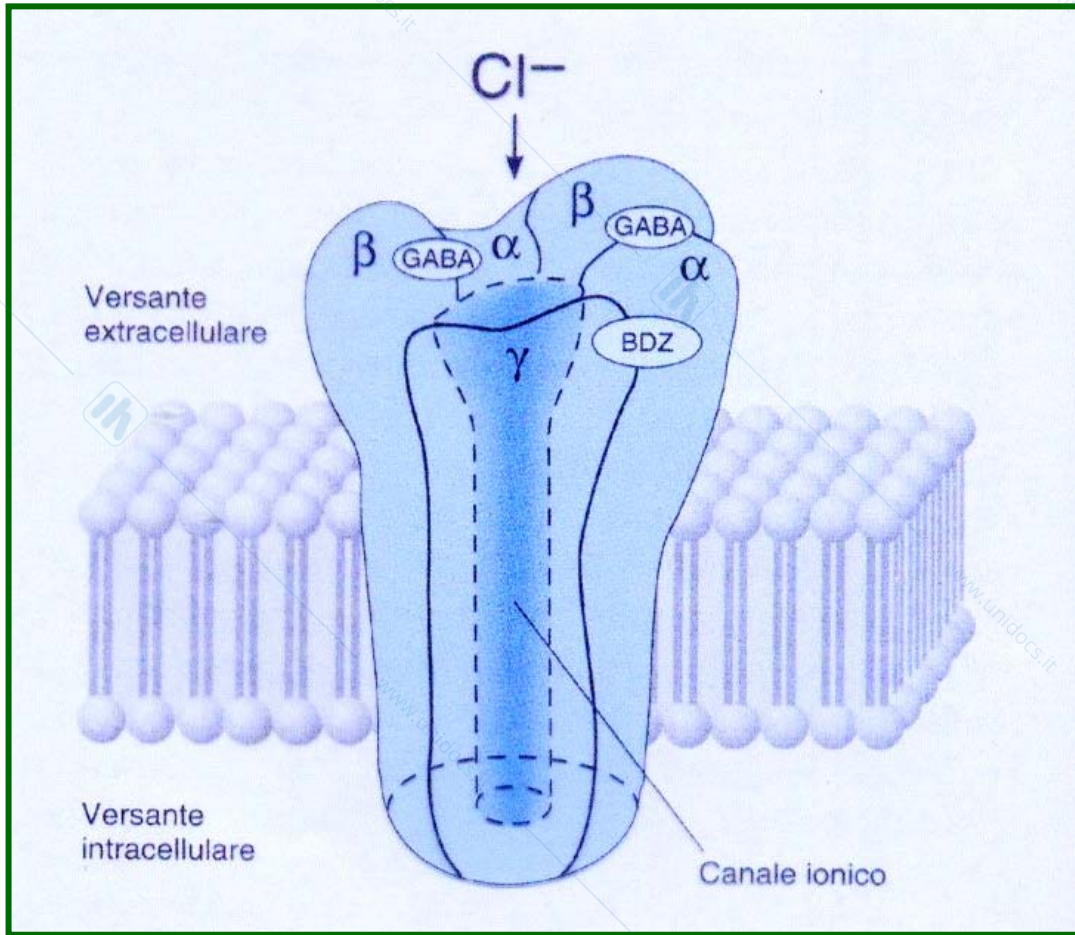
Liberazione: il GABA viene rilasciato sia spontaneamente che in seguito a stimolazione nervosa (con un meccanismo Ca^{++} -dipendente).

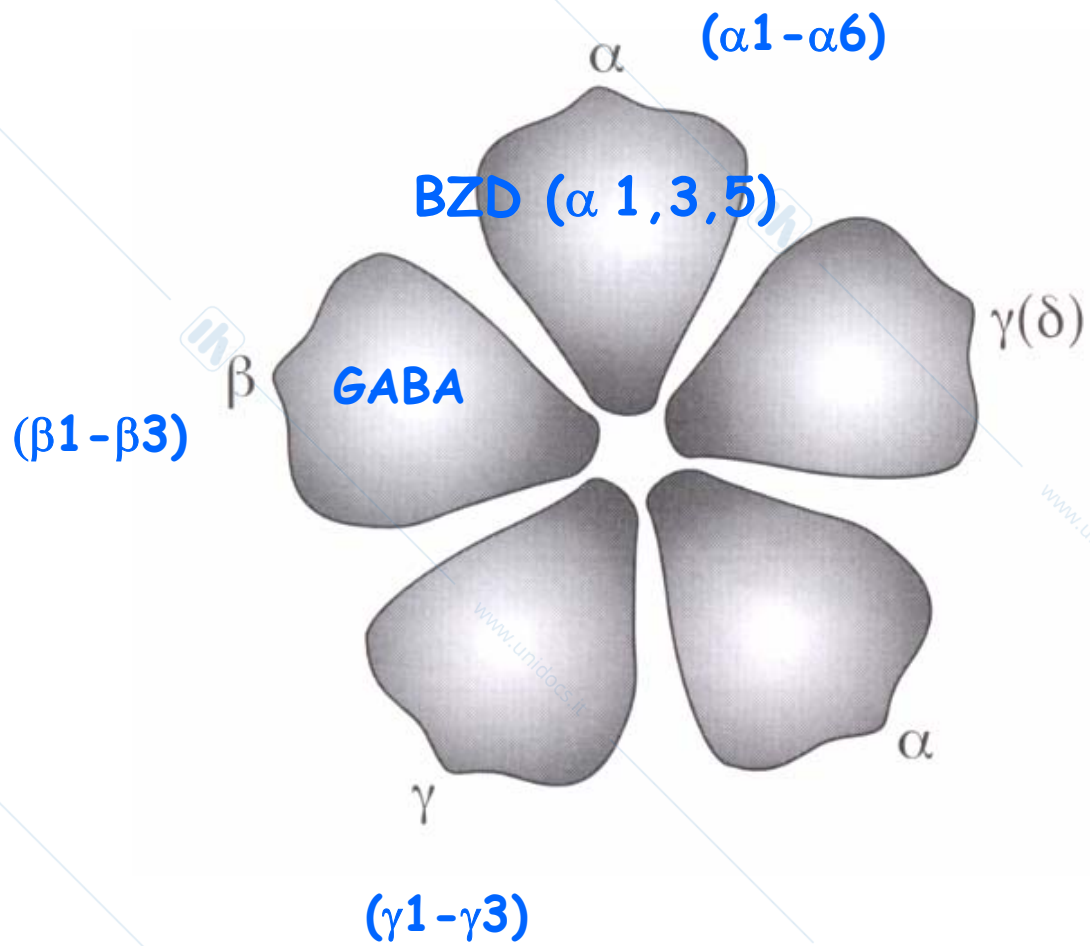
Ricaptazione: a livello delle sinapsi esistono specifici meccanismi di ricaptazione che rimuovono rapidamente il GABA dallo spazio sinaptico ponendo così fine alla sua azione post-sinaptica inibitoria.

RECETTORI PER IL GABA

- **GABA A: recettore -canale permeabile allo ione Cl^-**
- **GABA B: recettore a 7 domini transmembrana accoppiato a proteine G inibitorie**
- **GABA C**

Recettore GABA A





BDZ: l'interazione delle BDZ con i propri siti di legame **facilita** l'interazione del GABA con il proprio recettore

↓

aumento della FREQUENZA di apertura del canale allo ione Cl con aumento della permeabilità della membrana per questo ione

↓

inibizione neuronale per iperpolarizzazione

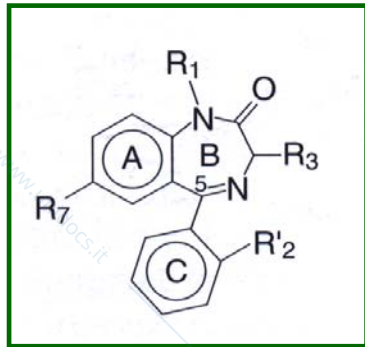
↓

Azione ansiolitica o ipnoinducente
Azione miorilassante
Azione anticonvulsivante e sedativa

BDZ: gruppo omogeneo di farmaci. Possono essere però **differenziati** in base a:

- **Struttura chimica**
- **Proprietà farmacodinamiche**
- **Caratteristiche farmacocinetiche**

1) Struttura chimica delle benzodiazepine

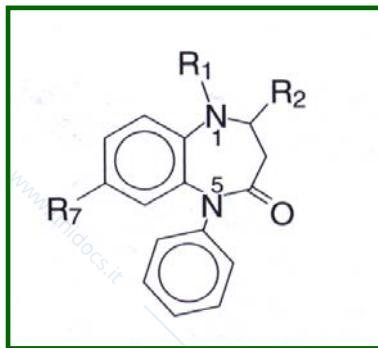


1-4 benzodiazepine

A - anello aromatico

B - anello diazepinico

C - sostituente benzenico



1-5 benzodiazepine

N in posizione 1 e 5

clobazam

2- chetobenzodiazepine

gruppo chetonico in posizione 2

diazepam

3-idrossibenzodiazepine

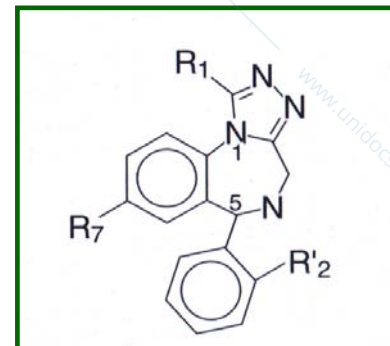
gruppo ossidrilico in posizione 3

lorazepam

7- nitrobenzodiazepine

gruppo nitroso in posizione 7

clonazepam



triazolobenzodiazepine

anello triazolico in posizione 1

triazolam

2) Farmacodinamica recettoriale

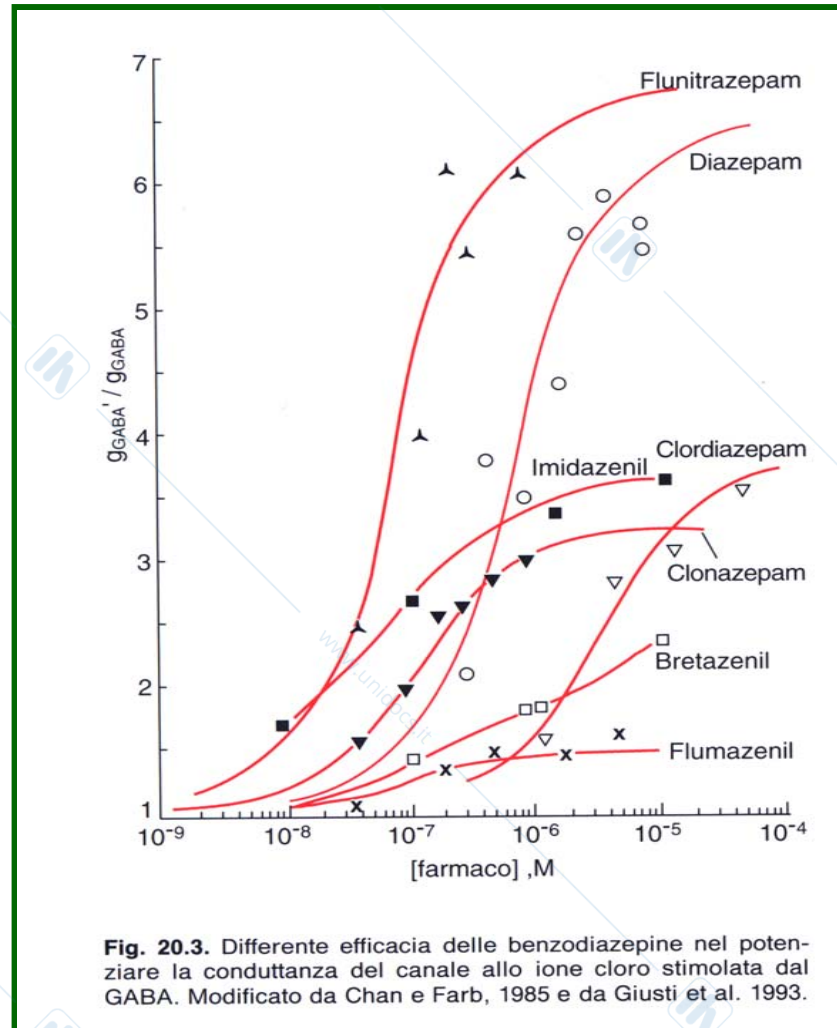
a) **potenza**

b) **attività intrinseca**

a) **Potenza** : affinità per il recettore; si misura con tecniche di binding radiorecettoriale

Ex: triazolam , imidazenil: max potenza

b) **Attività intrinseca**: efficacia nel potenziare la funzione dei recettori GABA A



In base alle **diverse caratteristiche farmacodinamiche** classifichiamo le **BDZ** in:

1) **AGONISTI PARZIALI** : hanno bassa attività intrinseca (non riescono ad attivare in modo massimale la funzione delle sinapsi GABAergiche)

2) **AGONISTI COMPLETI**: producono effetti massimali

NB:le diverse proprietà farmacodinamiche sembrano essere correlate alle **diverse sottopopolazioni** di recettori GABA A (ex: zolpidem: alfa 1, ma non alfa 3 o 5)

3) Farmacocinetica

- via di somministrazione
- **INSORGENZA DELL'EFFETTO**: velocità di assorbimento
- **DURATA DELL'EFFETTO**: velocità e grado di distribuzione; metabolismo (produzione di metaboliti attivi) ed eliminazione.

Benzodiazepine a emivita lunga (1 - 4 giorni)

clordiazepossido
clorazepato
diazepam
flurazepam
nitrazepam
flunitrazepam
clonazepam
prazepam
bromazepam
delorazepam

librium, reliberan
transene
ansiolin, noan, tranquirit, valium
dalmadorm, felison, flunox, remdue,
mogadon
darkene, roipnol, valsera
rivotril
prazene, trepidan
compendium, lexotan
en

Benzodiazepine a emivita intermedia (10 - 20 h)

oxazepam

limbial

lorazepam

control, lorans, tavor

temazepam

euipnos, normison

alprazolam

frontal, valeans, xanax

lormetazepam

minias

Benzodiazepine a emivita breve o brevissima (1.5-6 h)

triazolam

halcion, songar

midazolam

ipnovel

AGONISTI PARZIALI:

- hanno buona attività ansiolitica a anticonvulsivante ma producono meno ec
- ripristinano la normale funzione GABAergica solo quando questa è inibita da cause patologiche o ambientali senza potenzialrla in condizioni di attività fisiologiche
- Ex: imidazenil e bretazenil (molecole in corso di studio)

Antagonisti delle BDZ: flumazenil

- è un **antagonista competitivo** delle BDZ a livello del sito di legame di qs farmaci sul recettore GABA
- **ANTAGONIZZA** tutti gli effetti delle BDZ (terapeutici e da overdose)
- **totale assenza di attività intrinseca** (non attiva il canale)

Effetti collaterali delle benzodiazepine

Si tratta di farmaci dal **buon indice terapeutico**.

I principali effetti indesiderati sono legati ad un'accentuazione delle loro proprietà farmacologiche:

- **ridotte performances di tipo cognitivo e psicomotorio** (aumentato tempo di reazione, incoordinazione dei movimenti)
- **sedazione residua diurna**
- **amnesia anterograda**

Cautele particolari vanno osservate nei **pazienti anziani**

Nell'**età infantile** possono provocare effetti paradossi

Sono **sconsigliate** in **gravidanza** e durante **l'allattamento**

L'assunzione di **etanolo** potenzia gli effetti; l'eventuale **sovradosaggio non mette a rischio le funzioni vitali**, ma può risultare **letale** l'associazione con **alcolici** o con **farmaci ad azione deprimente il SNC**.

Altri effetti collaterali relativamente comuni

**Debolezza
Cefalea
Visione confusa
Vertigini
Nausea e vomito**

Effetti delle benzodiazepine sul respiro

Alle dosi terapeutiche solitamente non modificano il respiro nei soggetti normali.

Alle dosi più alte come quelle usate in anestesia e in endoscopia le benzodiazepine deprimono leggermente la ventilazione alveolare e causano acidosi respiratoria

Problemi della terapia cronica con benzodiazepine

TOLLERANZA : necessità di impiegare dosi sempre maggiori di un farmaco x mantenere gli effetti clinici desiderati.

Si sviluppa riguardo agli effetti **anticonvulsivante e ipnotico**, in **minor misura** riguardo a quello **ansiolitico**.

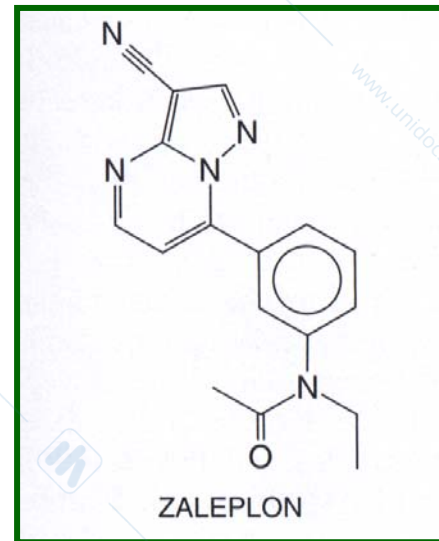
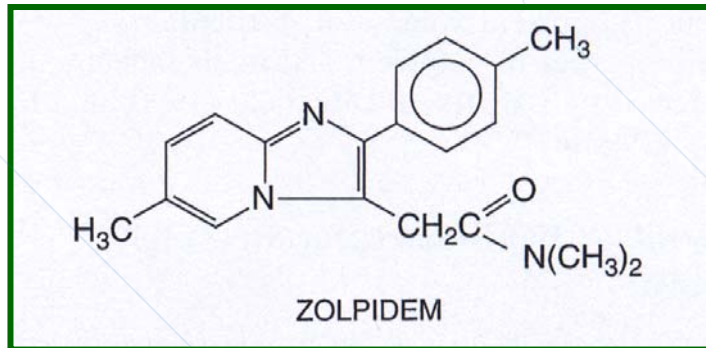
DIPENDENZA : si manifesta con una **sindrome di astinenza** alla brusca sospensione del trattamento, con **stato d'ansia, insonnia, irritabilità, nausea, cefalea, palpitazioni, tremore, sudorazione**.

Le molecole **più pericolose** per **gravità della dipendenza e severità delle crisi** sono quelle a **breve emivita ed elevata attività intrinseca**.

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

- **alcool**: le sinapsi GABAergiche sono un target funzionali nell'azione depressogena centrale dell'alcool; questo infatti sembra in grado di potenziare la funzione del GABA modificandone la conformazione, che risulta così ottimale per l'interazione con il GABA (c'è azione sinergica BDZ/alcool)
- **barbiturici**: si legano a recettori specifici diversi da quelli x le BDZ e prolungano il tempo di apertura del canale (anche in assenza del GABA: inducono depressione generalizzata dose-dipendente, diffusa a tutto il SNC).

struttura non benzodiazepinica



Ligandi selettivi della subunità $\alpha 1$, scarsa affinità per $\alpha 2$ e $\alpha 3$, nessuna affinità per $\alpha 5$.

- Buona efficacia come **ipnoinduttori**.
- Minimi effetti **miorilassanti e anticonvulsivanti**
- **Brevissima emivita (~2 ore)**: da assumersi immediatamente prima di coricarsi.
- Sembrano provocare **minori problemi di tolleranza e dipendenza**.
- Inducono **amnesia anterograda**.

Linee generali di terapia dell'insonnia

Insonnia transitoria

- ipnotico per 1-3 notti

Insonnia di breve durata

- ipnotico sino a che si è ristabilito il ritmo di sonno
- minima dose efficace
- sospensione graduale dopo alcuni giorni di sonno accettabile

Insonnia cronica

- L'utilità del trattamento è controversa
- psicoterapia cognitivo-comportamentale
- ipnotico per max 4 settimane seguito da sospensione graduale
- eventuale ipnotico saltuariamente, al bisogno

Farmaco a breve emivita per difficoltà nell'addormentamento

Farmaco a emivita intermedia per risveglio precoce o necessità di ansiolisi diurna

"Bloccanti neuromuscolari"


Dipartimento di Scienze Farmaceutiche - Università di Pisa

Antagonisti colinergici

Antagonisti muscarinici

Antagonisti nicotinici

- Sono prodotti chimici che si legano ai recettori nicotinici ma che risultano privi di efficacia

- Sono tutti antagonisti competitivi
-  Ach provoca una regressione degli effetti indotti dagli antagonisti

Antagonisti colinergici

Antagonisti muscarinici

Antagonisti nicotinici

Bloccanti gangliari

Bloccanti neuromuscolari

Interferiscono con la trasmissione post-sinaptica dell'Ach

Bloccano l'azione dei recettori colinergici nicotinici

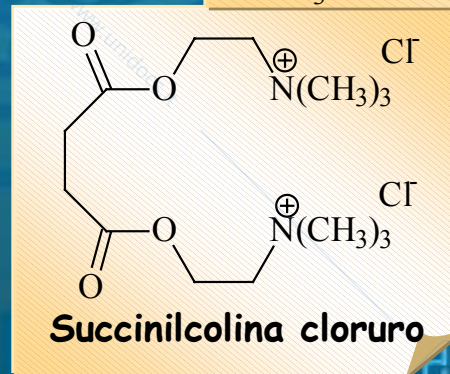
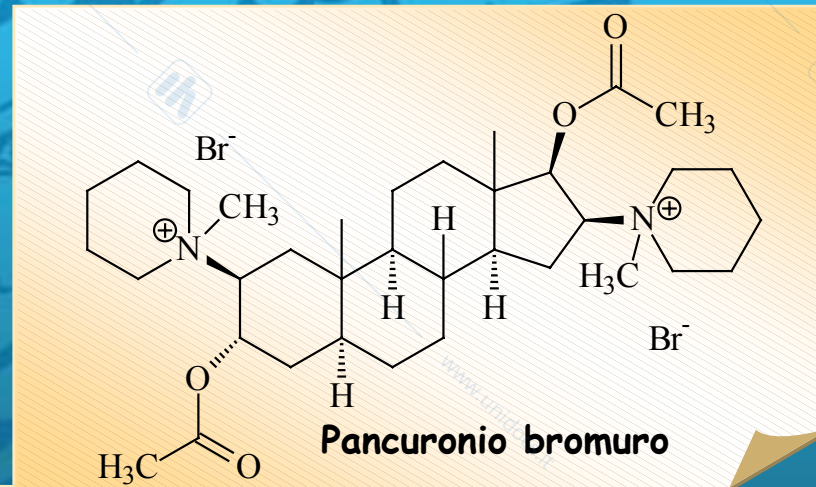
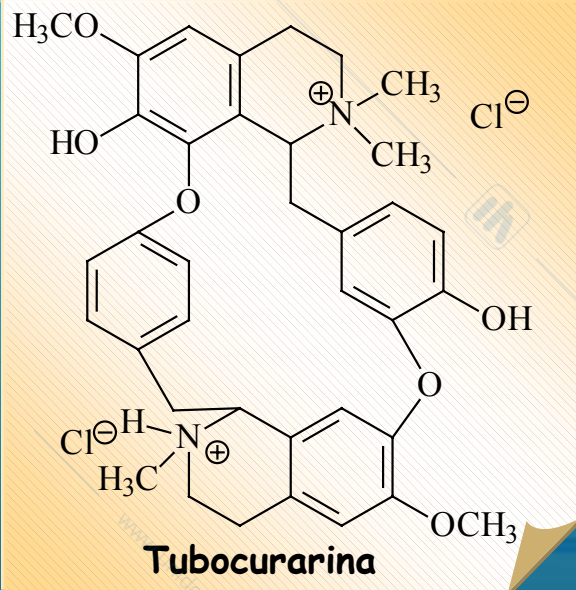
Bloccanti neuromuscolari

Sono farmaci utilizzati per indurre un completo rilassamento muscolo-scheletrico

Non depolarizzanti

Lunga durata d'azione

Breve durata d'azione



Depolarizzanti

Bloccanti neuromuscolari

- ✍ Sono farmaci utilizzati per indurre un completo rilassamento muscolo-scheletrico

Non depolarizzanti

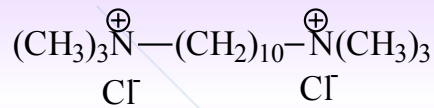
- ✍ Si legano al recettore nicotinicco e competono con l'acetilcolina

Depolarizzanti

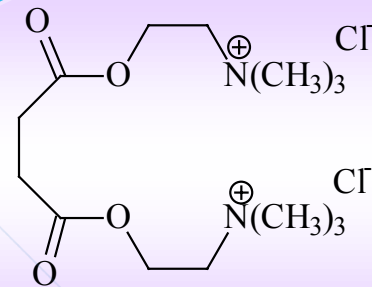
- ✍ Agiscono come agonisti del recettore nicotinicco e inducono depolarizzazione

Bloccanti neuromuscolari

Depolarizzanti



Decametonio cloruro



Succinilcolina cloruro

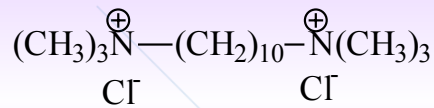
✎ Massima azione di blocco neuromuscolare si verifica con 10-12 metileni

✎ attività se il numero di atomi di carbonio aumenta o diminuisce

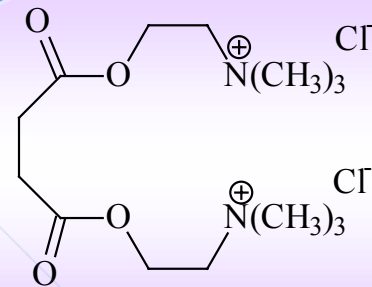
I composti di questa serie che hanno attività di blocco neuromuscolare causano anche depolarizzazione della membrana post-giunzionale

Bloccanti neuromuscolari

Depolarizzanti



Decametonio cloruro



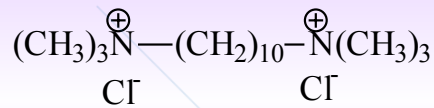
Succinilcolina cloruro

☞ La succinilcolina è rapidamente idrolizzata dalle esterasi del plasma a composto inattivo

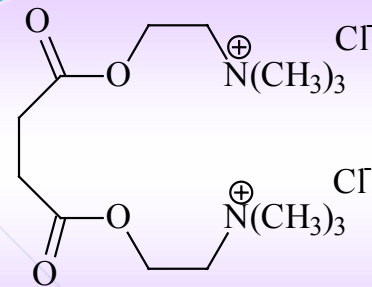
Breve durata d'azione

Bloccanti neuromuscolari

Depolarizzanti



Decametonio cloruro



Succinilcolina cloruro

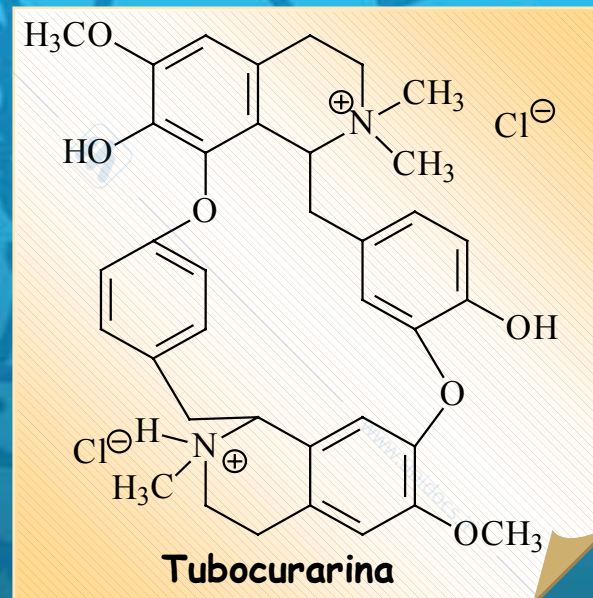
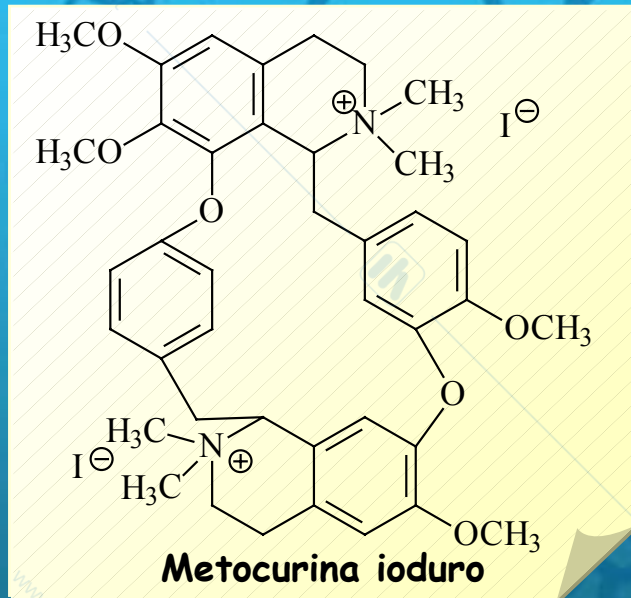
Controindicazioni

La proprietà depolarizzante non è desiderabile nei bloccanti neuromuscolari

Progettazione di nuovi agenti non depolarizzanti

Bloccanti neuromuscolari

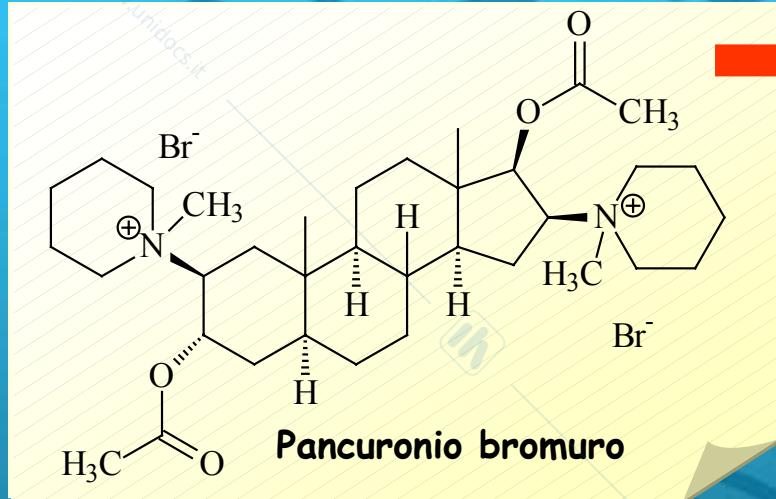
Non depolarizzanti



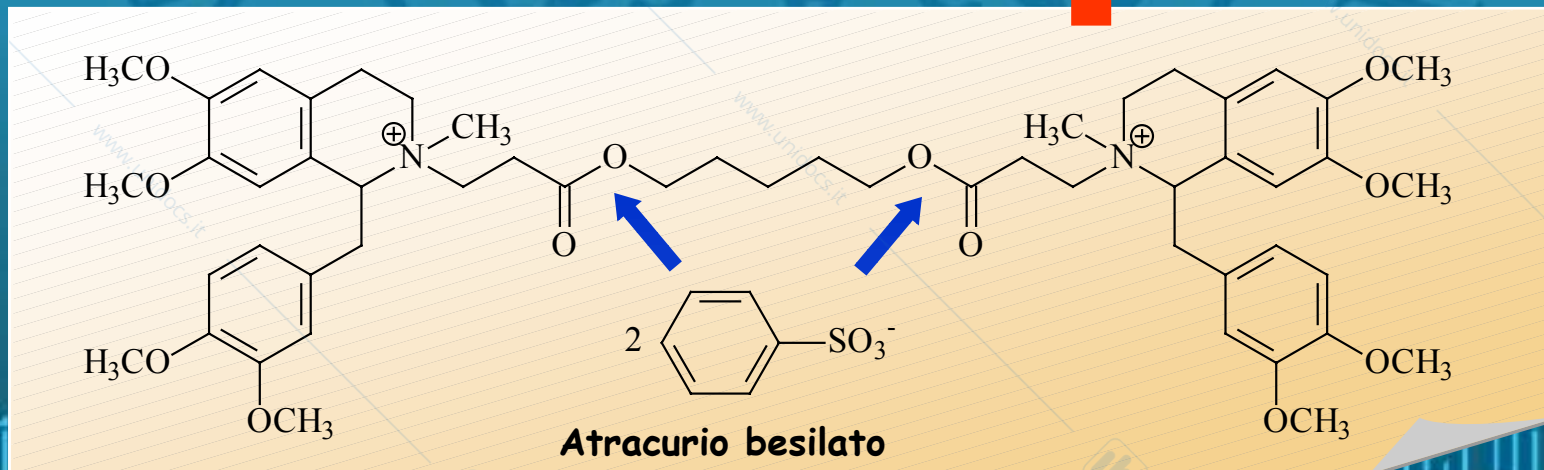
- Circa 4 volte più potente della tubocurarina
- Entrambi i prodotti hanno una lunga durata d'azione
- sono eliminati (prevalentemente non modificati) per via renale

Bloccanti neuromuscolari

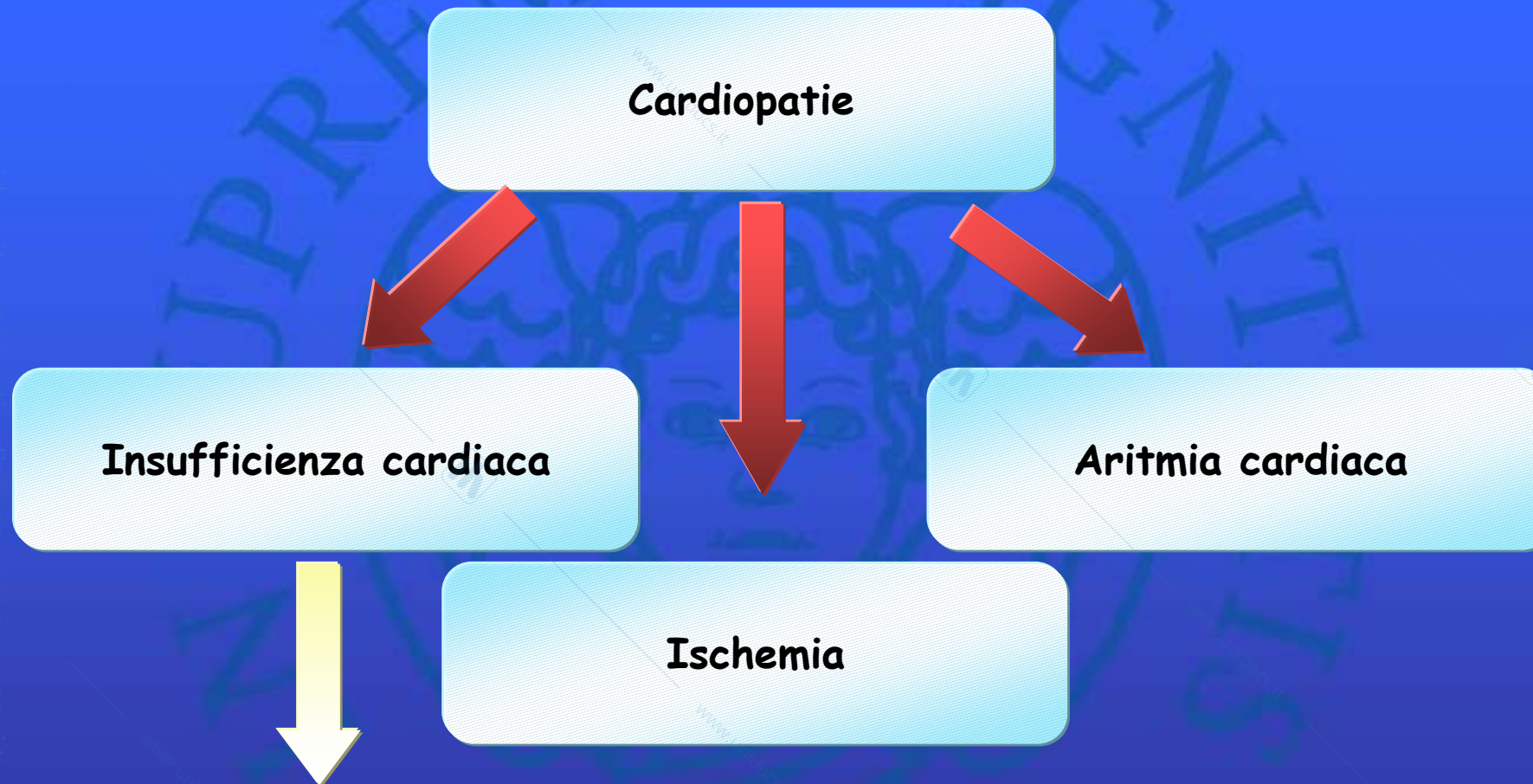
Progettazione di un bloccante neuromuscolare ideale ha portato allo sviluppo di



- eliminazione per via renale determina l'annullamento dei suoi effetti
- Durata d'azione maggiore della succinilcolina
- Inattivato per idrolisi dei gruppi esterei



Farmaci Cardiotonici



E' l'incapacità del cuore di pompare il sangue con una gittata adeguata alle esigenze metaboliche dei tessuti.

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche - Università di Pisa

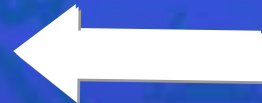
Ridotta contrattilità
dei muscoli cardiaci
(soprattutto di quella
ventricolare)



Insufficienza cardiaca



- Gittata cardiaca
- Pressione ematica
- Flusso ematico renale



Formazione di edema
degli arti inferiori,
edema polmonare, e
insufficienza renale

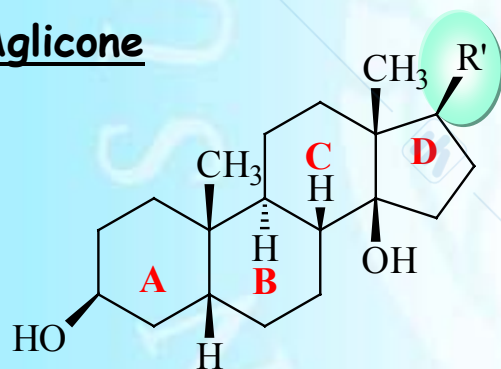
Glucosidi cardiaci: sono farmaci capaci di
normalizzare la maggior parte di questi sintomi
e complicazioni

Glucosidi cardiaci

⇒ Sono farmaci di origine naturale le cui attività comprendono effetti cardiaci sia favorevoli che tossici

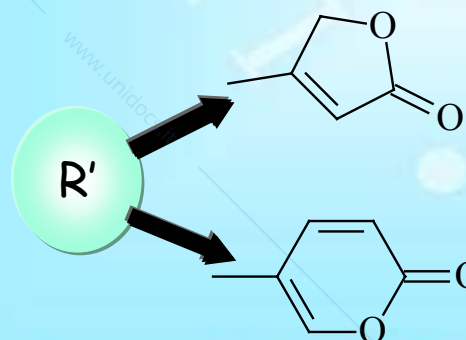
⇒ Sono costituiti da una combinazione di **zuccheri** ed **agliconi**, ed ogni combinazione prende un nome generico diverso in base alla natura e al numero di molecole di zucchero

Aglicone



⇒ E' costituito da un nucleo steroideo

⇒ I cicli **A-B** e **C-D** sono condensati in *cis* mentre la giunzione dei cicli **B-C** ha una conformazione *trans*



(cardenolidi)

(bufadienolidi)

Conformazione ad "U"

Glucosidi cardiaci

- ⇒ Sono farmaci di origine naturale le cui attività comprendono effetti cardiaci sia favorevoli che tossici
- ⇒ Sono costituiti da una combinazione di **zuccheri** ed **agliconi**, ed ogni combinazione prende un nome generico diverso in base alla natura e al numero di molecole di zucchero

Zuccheri

- ⇒ Gli zuccheri che si ritrovano più frequentemente nei glucosidi cardiaci sono:



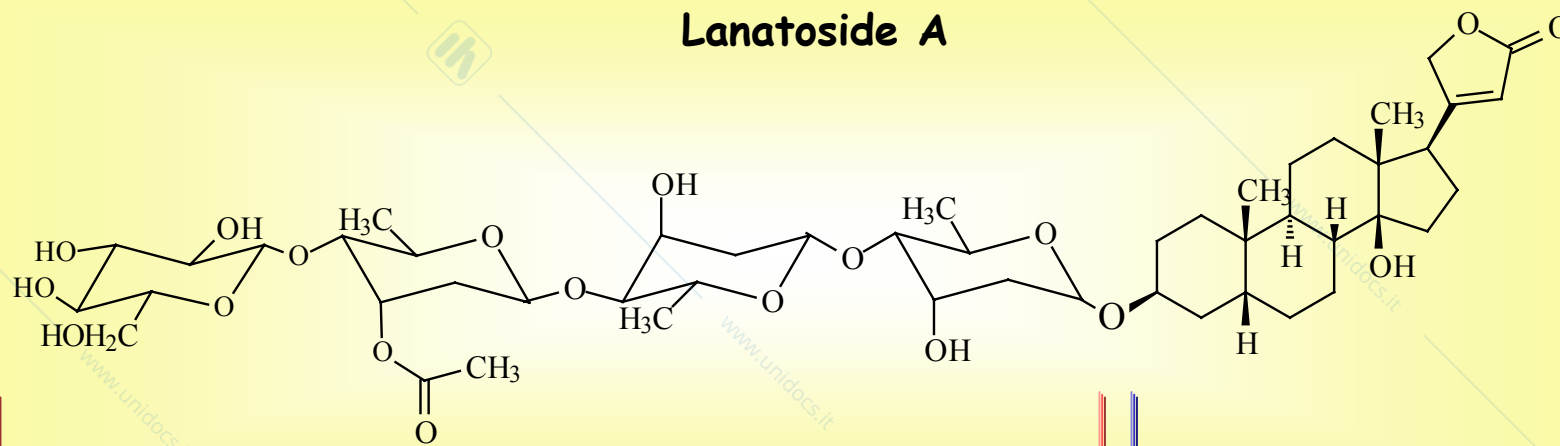
- ⇒ Lo zucchero si lega al gruppo ossidrilico del C-3 della porzione agliconica attraverso legami β , 1-4-glucosidici

Glucosidi cardiaci

⇒ Sono farmaci di origine naturale le cui attività comprendono effetti cardiaci sia favorevoli che tossici

⇒ Sono costituiti da una combinazione di **zuccheri** ed **agliconi**, ed ogni combinazione prende un nome generico diverso in base alla natura e al numero di molecole di zucchero

Lanatoside A



Porzione zuccherina

Porzione agliconica

Glucosidi cardiaci

Azione diretta sul muscolo cardiaco

Azione indiretta sul sistema cardiovascolare

Provocano la modifica delle proprietà elettrofisiologiche del cuore e promuovono la compensazione delle alterazioni a carico del miocardio (contrattilità, ritmo cardiaco,...)

Glucosidi cardiaci

Azione diretta sul muscolo cardiaco

Azione indiretta sul sistema cardiovascolare

Effetti farmacologici

- ↑ forza di contrazione del miocardio
- ↑ velocità di contrazione

- ↑ attività del nervo vago (vasodilatazione, diminuzione della pressione sanguigna)

- ↓ ritmo cardiaco

Glucosidi cardiaci

Ipotesi

Hanno la capacità di inibire l'enzima di membrana **adenosina trifosfatasi Na-K dipendente (Na, K ATPasi)**

Meccanismo dell'azione biochimica

Tossicità

➔ **Indice terapeutico molto basso**

➔ **L'intossicazione da glucosidi cardiaci è caratterizzata da:**

anoressia	bradicardia
vomito	nausea
debolezza muscolare	

Farmaci per il trattamento dell'angina

- L'*angina pectoris* è una malattia delle arterie coronarie caratterizzata da dolore intenso ed improvviso che si origina nel torace e che si irradia alla spalla e lungo il braccio sinistro

Cuore Ischemico

- L'arteria coronaria risulta meno efficiente nel rifornire il cuore di sangue e di ossigeno

Angina Pectoris

A. Tipica

Risultato di uno stato avanzato di aterosclerosi

Scatenata da cibo, sforzo fisico o fattori emotivi

A. Variante

Deriva da uno spasmo improvviso dell'arteria coronaria

Farmaci per il trattamento dell'angina

- Sono farmaci che servono ad alleviare e prevenire gli attacchi anginosi attraverso la dilatazione dell'arteria coronaria
- Le classi di farmaci attivi nell'angina pectoris sono tre:

Nitrati organici

Bloccanti β -adrenergici

Bloccanti del calcio

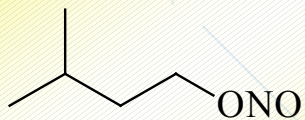


Trattamento di attacchi anginosi acuti

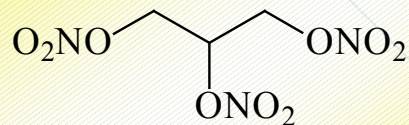
Farmaci per il trattamento dell'angina

Nitrati organici

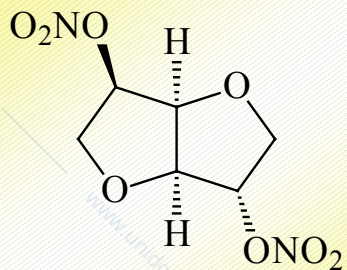
- Sono esteri di alcoli semplici o polialcoli con l'acido nitrico (eccezione: nitrito di amile).



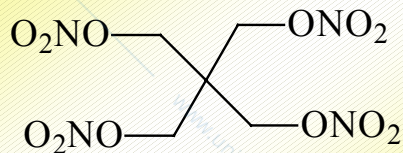
Nitrito di amile



Nitroglicerina



Isosorbide dinitrato

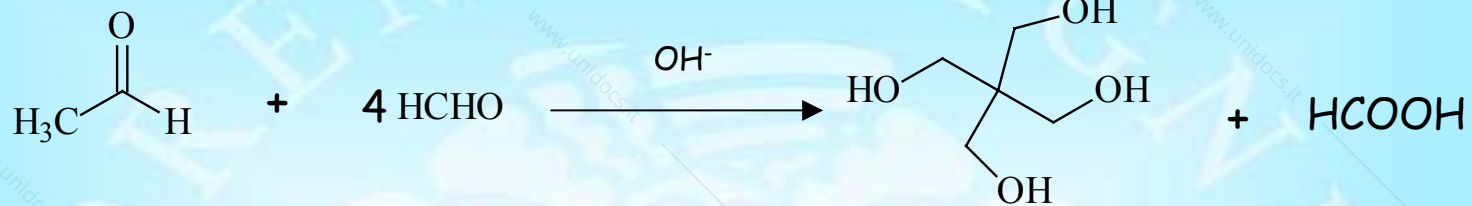


Pentaeritrolo tetranitrato

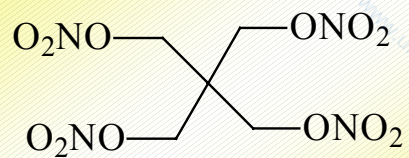
- Subiscono metabolismo di I passaggio piuttosto rapido ad opera della **glutathione-nitrato reduttasi** (fegato)

- A causa della loro **natura apolare** sono molto efficaci nel trattamento di **emergenze** di episodi anginosi a causa del loro **rapido assorbimento** attraverso le membrane biologiche

Sintesi pentaeritrolo tetranitrato



$\text{HNO}_3 / \text{H}_2\text{SO}_4 \text{ conc}$



**Pentaeritrolo
tetranitrato**

Farmaci per il trattamento dell'angina

Nitrati organici

- Sono esteri di alcoli semplici o polialcoli con l'acido nitrico (eccezione: nitrito di amile).

Problemi di formulazione

- Sono esteri non polari a basso peso molecolare (*volatili*)



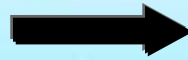
Può verificarsi perdita di principio attivo dalla preparazione formulata

- Legame estereo è piuttosto labile



Sono farmaci che devono essere mantenuti in ambienti esenti dall'umidità

- Sono esteri dell'acido nitrico



Sono prodotti che presentano proprietà esplosive, soprattutto quando si trovano allo stato puro e concentrate

Farmaci per il trattamento dell'angina

Nitrati organici

- Sono esteri di alcoli semplici o polialcoli con l'acido nitrico (eccezione: nitrito di amile).

Azione farmacologica

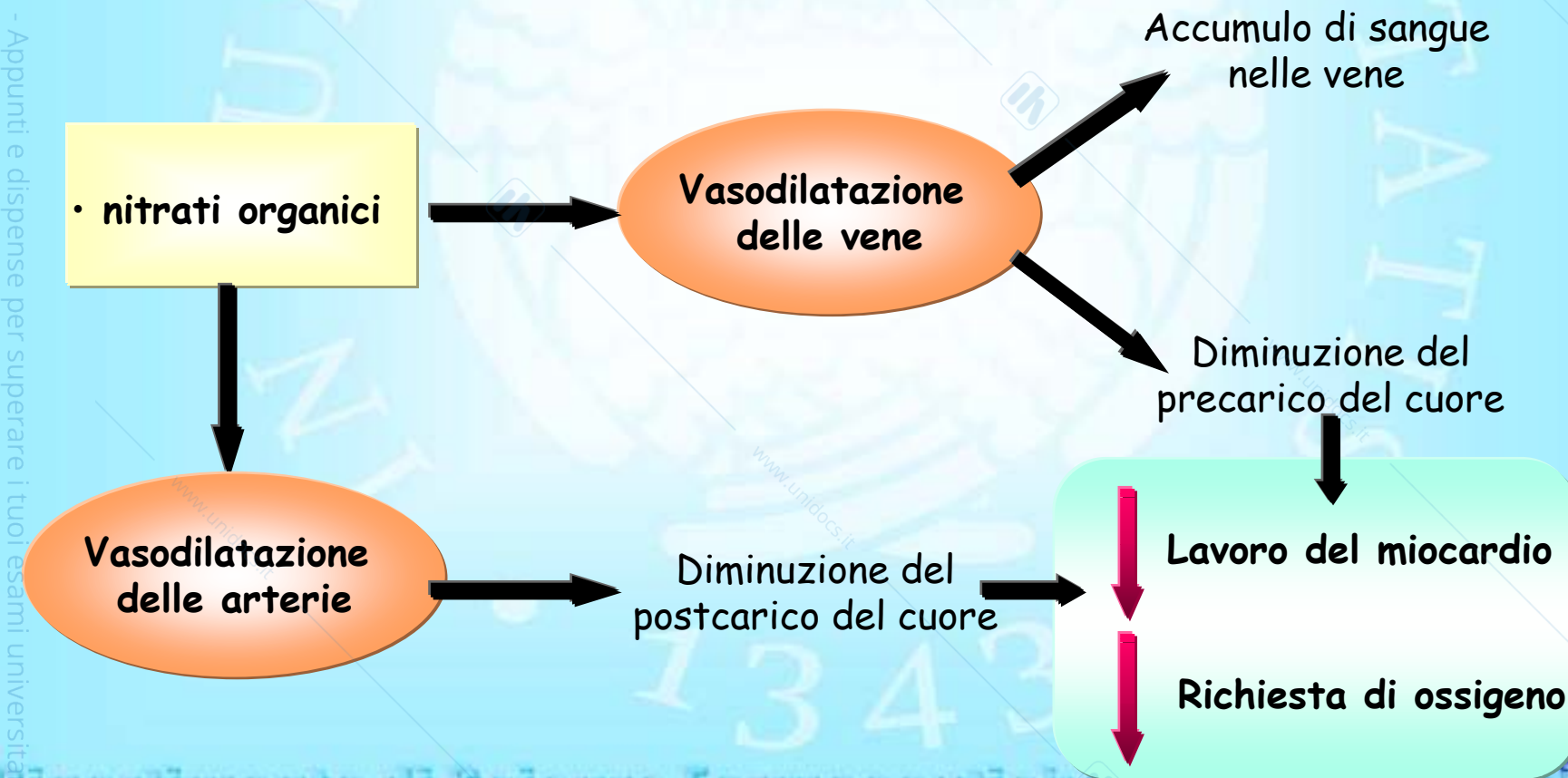


Farmaci per il trattamento dell'angina

Nitrati organici

- Sono esteri di alcoli semplici o polialcoli con l'acido nitrico (eccezione: nitrito di amile).

Azione farmacologica



Farmaci per il trattamento dell'angina

Nitrati organici

- Sono esteri di alcoli semplici o polialcoli con l'acido nitrico (eccezione: nitrito di amile).

Meccanismo d'azione

1

Esistono dei recettori per questi farmaci



Complesso
FARMACO-RECETTORE



Ossidazione di un gruppo SH
critico per l'attività di questo
recettore



Vasodilatazione

Farmaci per il trattamento dell'angina

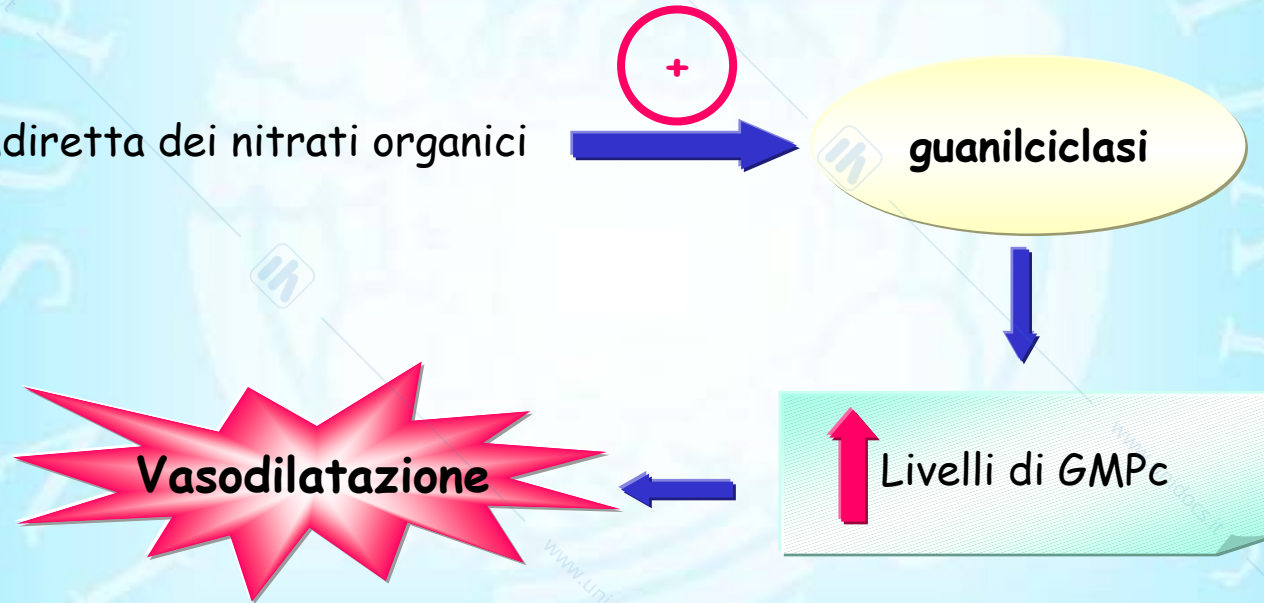
Nitrati organici

- Sono esteri di alcoli semplici o polialcoli con l'acido nitrico (eccezione: nitrito di amile).

Meccanismo d'azione

②

Azione indiretta dei nitrati organici



Farmaci per il trattamento dell'angina

Nitrati organici

- Sono esteri di alcoli semplici o polialcoli con l'acido nitrico (eccezione: nitrito di amile).

Meccanismo d'azione



Farmaci per il trattamento dell'angina

Nitrati organici

- Sono esteri di alcoli semplici o polialcoli con l'acido nitrico (eccezione: nitrito di amile).

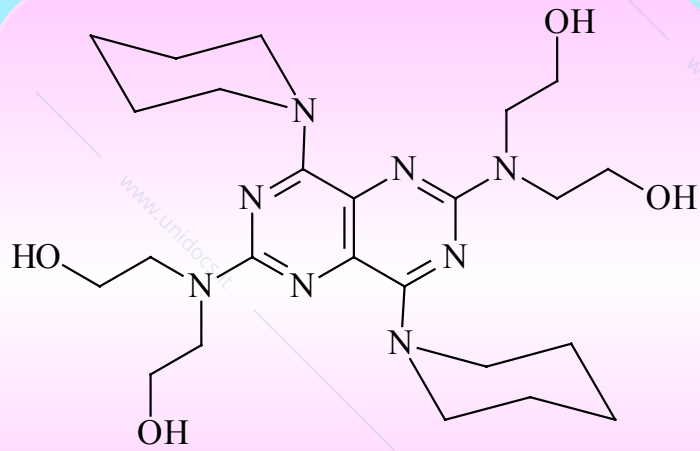
Formulazioni e forme di dosaggio

- Sono somministrati per inalazione, iniezione, compresse sublinguali, cerotti transdermici o compresse a rilascio lento
- La durata d'azione è influenzata dal loro metabolismo

Effetti secondari

- Ipotensione posturale
- Mal di testa
- Nausea
- Confusione
- Irrequietezza

Farmaci per il trattamento dell'angina



Dipiridamolo

- **Coronaro dilatatore** che aumenta il flusso coronarico senza provocare contemporaneamente modificazioni della resistenza periferica vascolare

- Ha anche azione anticoagulante

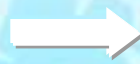


Potenzia l'azione delle PGI₂

Uso

- Inibizione della formazione di emboli dovuti a valvole cardiache artificiali
- anticoagulante

Meccanismo d'azione

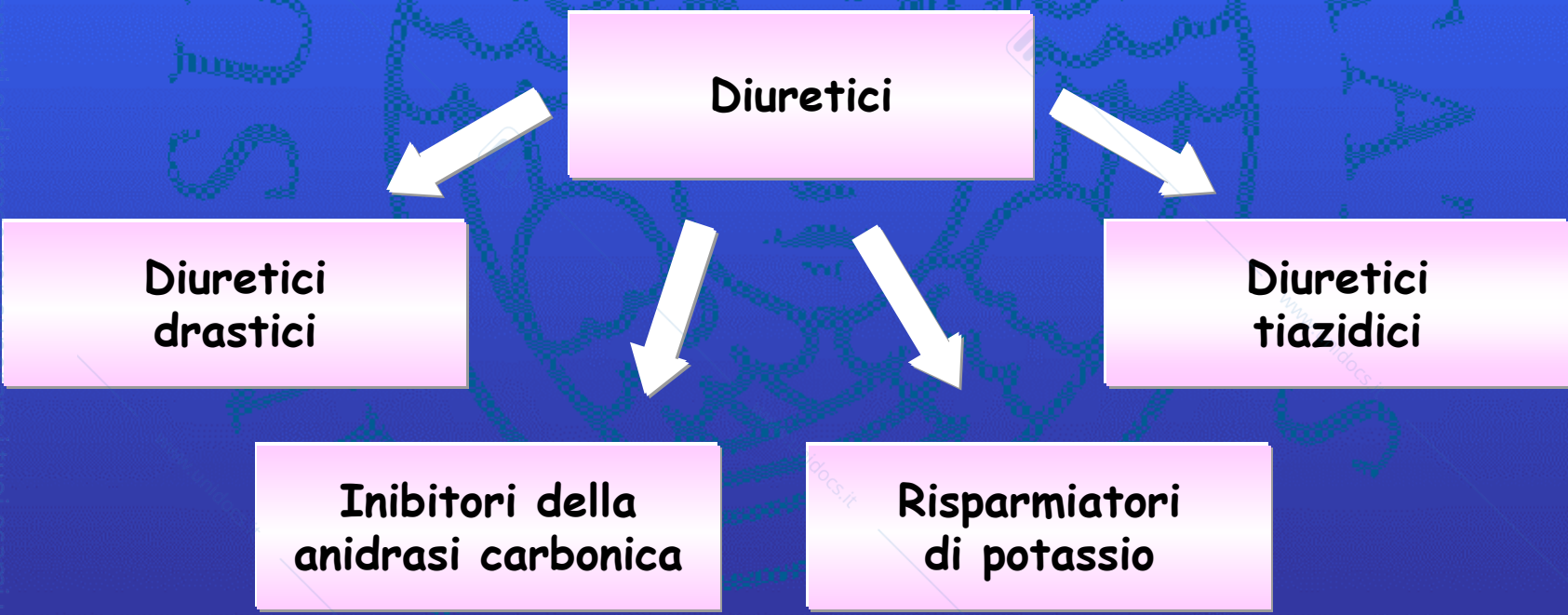


- Inibizione del riassorbimento di adenosina negli eritrociti e nei vasi

Diuretici

- Sono prodotti chimici che accrescono la formazione di urina
- Sono farmaci utilizzati nel **trattamento dell'ipertensione arteriosa** (in associazione a metildopa)

nel **trattamento dell'edema di origine cardiaca**

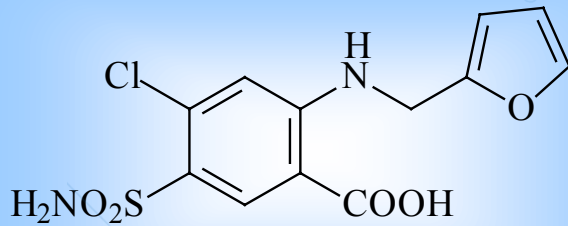


Diuretici drastici

Determinano un picco di diuresi molto alto

Meccanismo d'azione

- Inibiscono il sistema luminale di co-trasporto $\text{Na}^+ / \text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$



Furosemide

A causa della sua azione diuretica drastica
può provocare:

Ipopotassemia

Iperuricemia

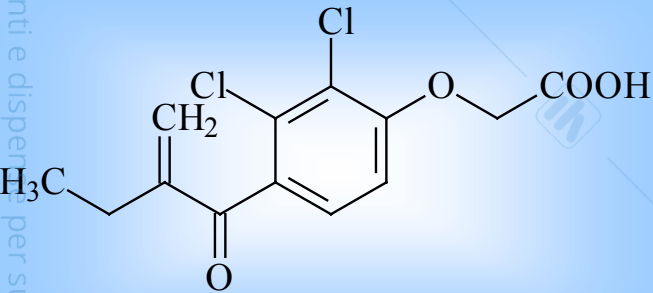
Iperglicemia

Diabetici

Diuretici drastici

Determinano un picco di diuresi molto alto

Derivati dell'acido fenossiacetico



Acido etacrinico

Meccanismo d'azione

- Inibisce gli enzimi che presentano dei gruppi sulfidrilici preposti al riassorbimento dei soluti

- E' irritante per le mucose, la pelle e gli occhi
- Intolleranza gastrica: può provocare nausea, vomito

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche Università di Pisa

Diuretici

Risparmiatori di Potassio

Diuretici anti-aldosteronici

• La corteccia surrenale secreta un ormone con potente attività antidiuretica:

Aldosterone



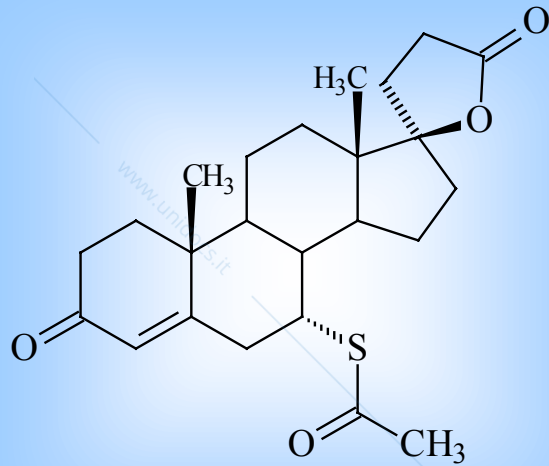
Antagonista



Riassorbimento di ioni Na^+ e Cl^-

Escrezione di ioni K^+

Attività diuretica



Spironolattone

- E' un antagonista competitivo dei mineralcorticoidi come l'aldosterone
 - Si lega al recettore dell'aldosterone e impedisce la sua conversione nella configurazione attiva
- ↓
- L'aldosterone non è in grado di legarsi al proprio recettore

Effetti secondari

- Il più grave effetto secondario associato a questo farmaco è l'iperpotassemia

Emicrania

- Una delle forme più comuni di cefalea che si manifesta in modo localizzato da un solo lato della testa e, raramente compare **bilateralmente**.
- L'attacco emicranico si manifesta come **dolore pulsante** che interessa la zona delle tempie da cui diffonde verso la nuca o gli zigomi.

**Vasodilatazione della
circolazione extracerebrale**

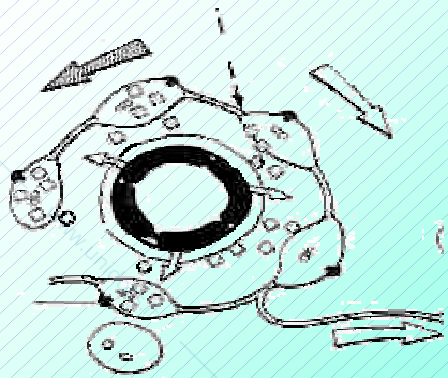


Dolore

Stimolo



Terminazioni nervose
trigeminali



➤ Alterazione della permeabilità delle arteriole cerebrali

➤ Attivazione della risposta infiammatoria delle pareti vasali

Basi fisiopatologiche dell'emicrania

Ipotesi sulla patogenesi dell'emicrania:

➤ Anomalie del flusso ematico cerebrale.

➤ Anomalie serotoninergiche.

Emicrania

Variano i livelli
plasmatici e piastrinici
di 5-HT

↑ **Escrezione urinaria di 5-HT e
dei suoi derivati**

Basi fisiopatologiche dell'emicrania

Ipotesi sulla patogenesi dell'emicrania:

- Anomalie del flusso ematico cerebrale.
- Anomalie serotoninergiche.
- Alterazioni dei sistemi neurotrasmettitoriali (es.: glutammato, oppioidi)
- Alterazioni del sistema nervoso autonomo

Terapia dell'emicrania

Terapia sintomatica

Terapia profilattica

Combinazione dei due approcci

Farmaci impiegati:

- Analgesici leggeri (aspirina, paracetamolo)
- Associazioni di analgesici (es: associazione di aspirina o paracetamolo con un lieve vasocostrittore o un sedativo)
- Antiemetici (difenidramina)

Emicrania lieve

Terapia dell'emicrania

Terapia sintomatica

Terapia profilattica

Combinazione dei due approcci

Farmaci impiegati:

- Alcaloidi della segale cornuta o triptani (sumatriptan, naratriptan)
- Associazioni di analgesici
- Antiemetici (difenidramina)

Emicrania moderata o grave

LA SEROTONINA

CENTRALE

PERIFERICO

NUMEROSE FUNZIONI BIOLOGICHE
MEDIATE DA UNA VARIETÁ DI RECETTORI
SEROTONINERGICI

TIPI RECETTORIALI
PRINCIPALI

5-HT₁

5-HT₂

5-HT₃

5-HT₄

5-HT₇

5-HT_{1A}

5-HT_{1B}

5-HT_{1C}

5-HT_{1D}

5-HT_{1E}

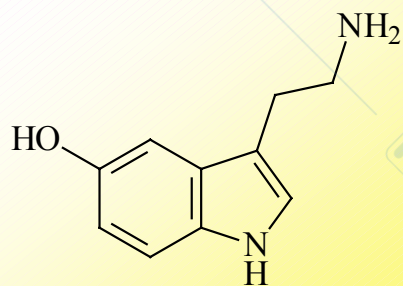
5-HT_{1F}

emicrania

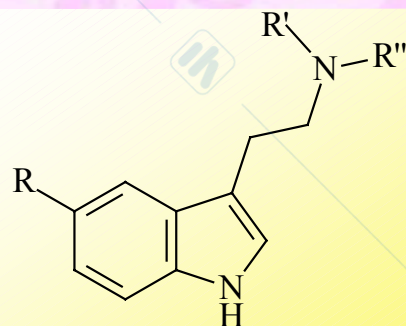
Agonisti 5-HT₁ : triptani

5-HT₁

➤ Sono accoppiati a proteine G inibitorie e la loro attivazione determina una riduzione dei livelli di cAMP



Serotonina

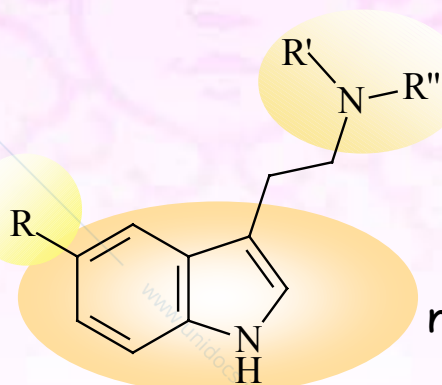


Struttura generale triptani

Agonisti 5-HT₁ : triptani

Relazioni struttura-attività

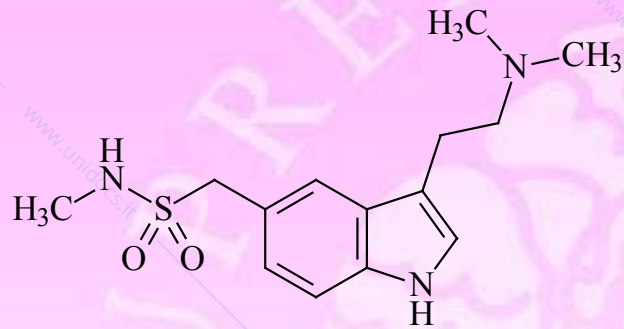
Sostituente capace di formare legami ad idrogeno



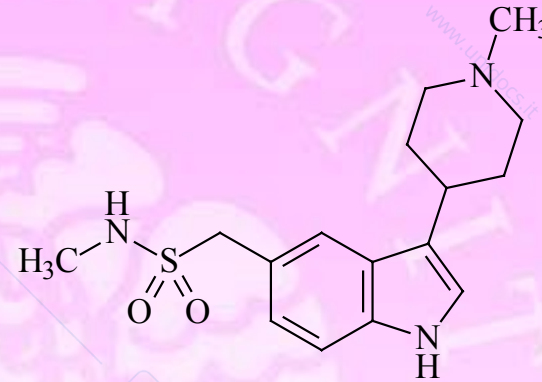
nucleo indolico

Ammina basica mono-
o di-sostituita

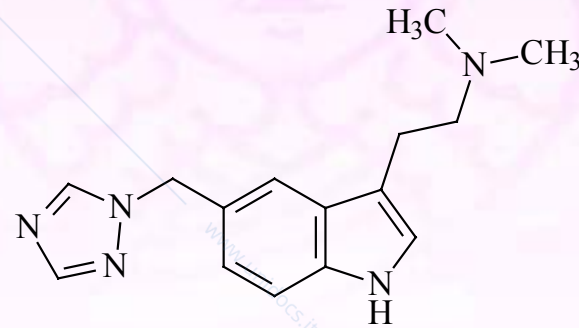
Agonisti 5-HT₁ : triptani



sumatriptan

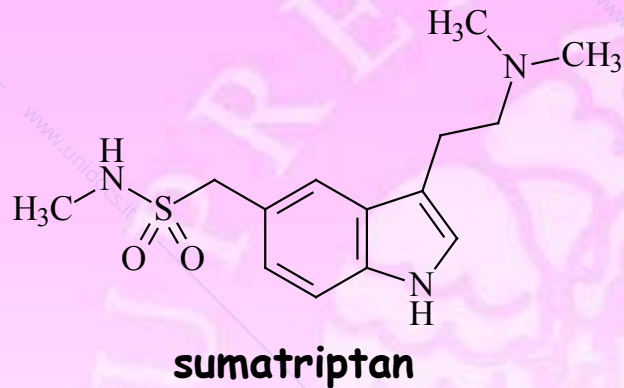


naratriptan



rizatriptan

Agonisti 5-HT₁ : triptani



- Primo **agonista del recettore 5-HT₁** utilizzato per il trattamento dell'emicrania
 - E' praticamente inattivo nei confronti di tutti **gli altri recettori 5-HT** (da 5-HT₂ a 5-HT₇)
 - presenta un'alta affinità per il recettore 5-HT_{1D}, mentre risulta circa 5 volte meno potente per il recettore 5-HT_{1B}
-
- Farmaco efficace per il trattamento dell'attacco di emicrania acuto.
 - Ha la proprietà di ridurre nausea e vomito

Meccanismo d'azione sumatriptan

+ 5HT_{1B}

+ 5HT_{1D}

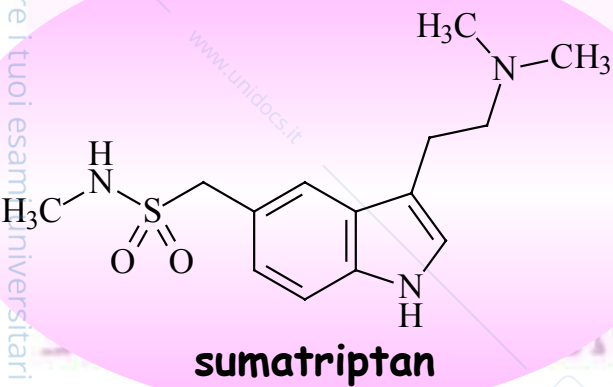
Autorecettori →

Recettori presinaptici
che controllano il
rilascio di serotonina e
di altri
neurotrasmettitori

agonista



Inibizione del rilascio di
neurotrasmettitori
infiammatori a livello delle
terminazioni nervose



Meccanismo d'azione sumatriptan

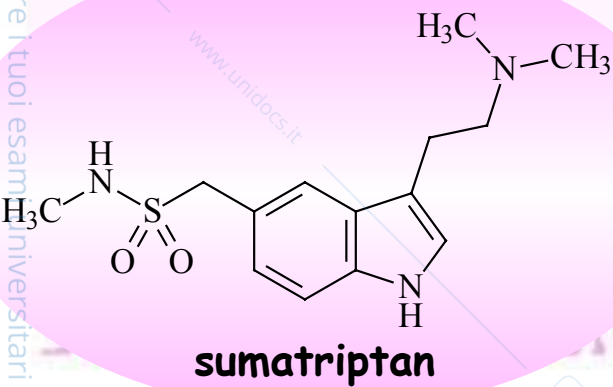
+ 5HT_{1B}

+ 5HT_{1D}

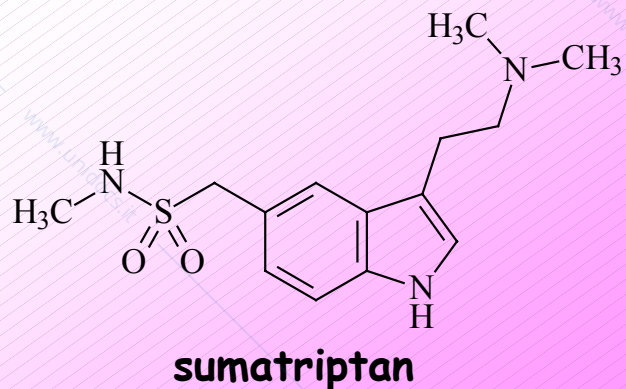
agonista

Azione diretta

Costrizione delle arteriole intracraniche



Agonisti 5-HT₁ : triptani



Assorbimento e metabolismo

➤ viene metabolizzato principalmente dalle monoamminoossidasi (MAO-A) e i metaboliti sono escreti con le urine.

➤ Può essere somministrato per via sottocutanea o per os

Effetti secondari:

➤ cardi tossicità

➤ può indurre vasospasmo coronarico

➤ può causare un improvviso rialzo pressorio → Non somministrare a pazienti ipertesi

Deprimenti non selettivi del SNC: sedativo-ipnotici

- Depressori non specifici ad azione generalizzata

Sedativo

Composto in grado di esercitare una blanda azione depressiva

Riduce l'ansietà e l'eccitazione senza causare sonnolenza o alterare la capacità lavorativa del soggetto

Deprimenti non selettivi del SNC: sedativo-ipnotici

➤ Depressori non specifici ad azione generalizzata

IPNOTICO

Composto in grado di conciliare il sonno

Presenta un'azione depressiva accentuata che risulta molto profonda nel caso degli anestetici generali

Sono farmaci che dovrebbero consentire di ottenere il grado di depressione desiderato in dipendenza della dose impiegata

sedazione

Anestesia profonda

"I Farmaci Antiinfiammatori non Steroidei FANS"

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche - Università di Pisa

I farmaci antiinfiammatori non steroidei comprendono:

- farmaci con proprietà antipiretiche
- farmaci con proprietà analgesiche
- farmaci con proprietà uricosuriche (utili nel trattamento della gotta)

Disturbi di natura infiammatoria trattati con i FANS

• Disturbi reumatici

Forme di artrite ad eziologia ignota

- Artrite reumatoide
- Spondilite anchilosante

Disfunzioni del tessuto connettivo

- Lupus eritematoso sistemico

• Malattia degenerativa delle giunture (osteoartrite)

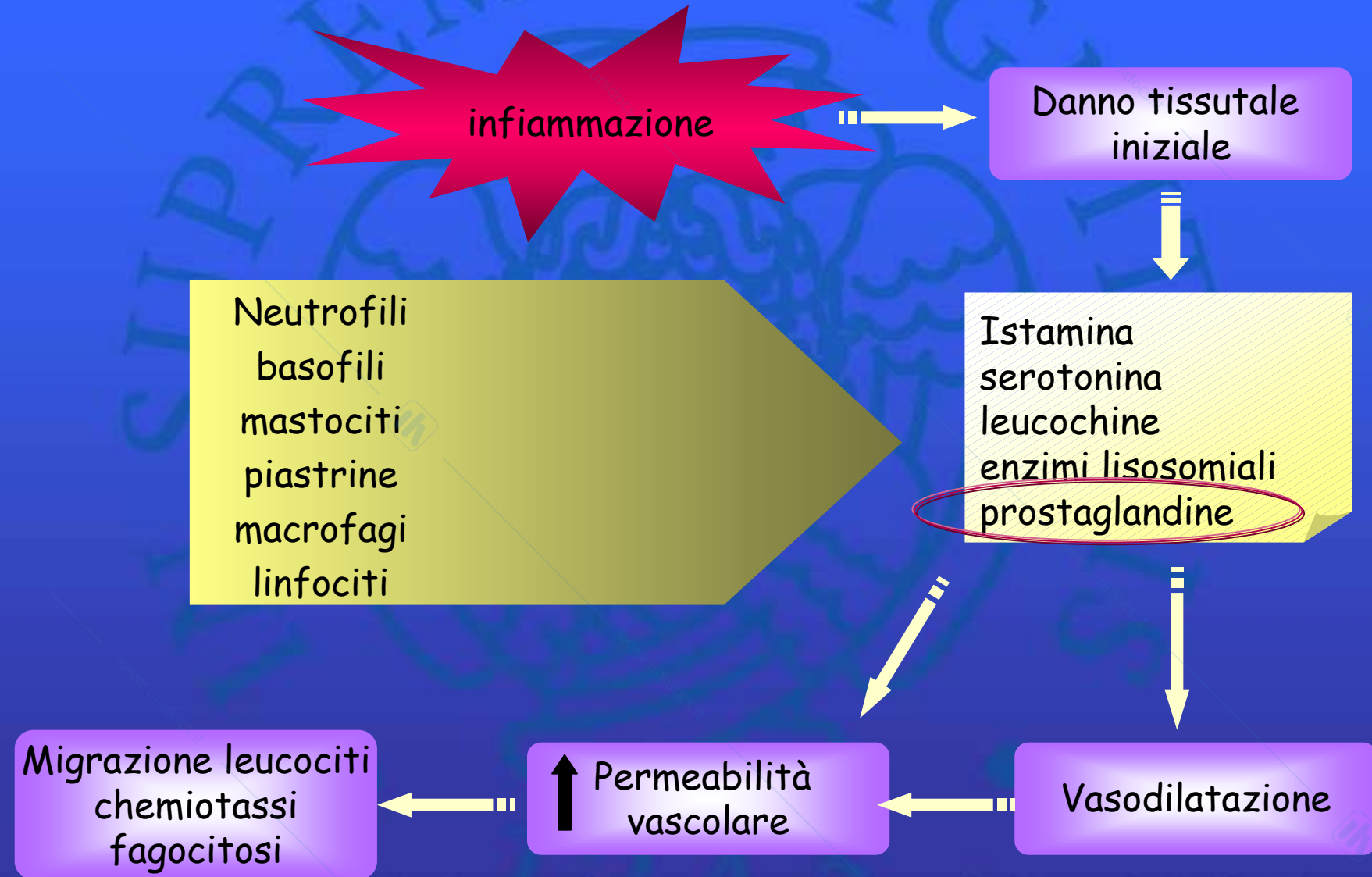
• Forme associate con anomalie biochimiche o endocrine (**gota**)

Queste malattie rappresentano un insieme di meccanismi di difesa dell'organismo

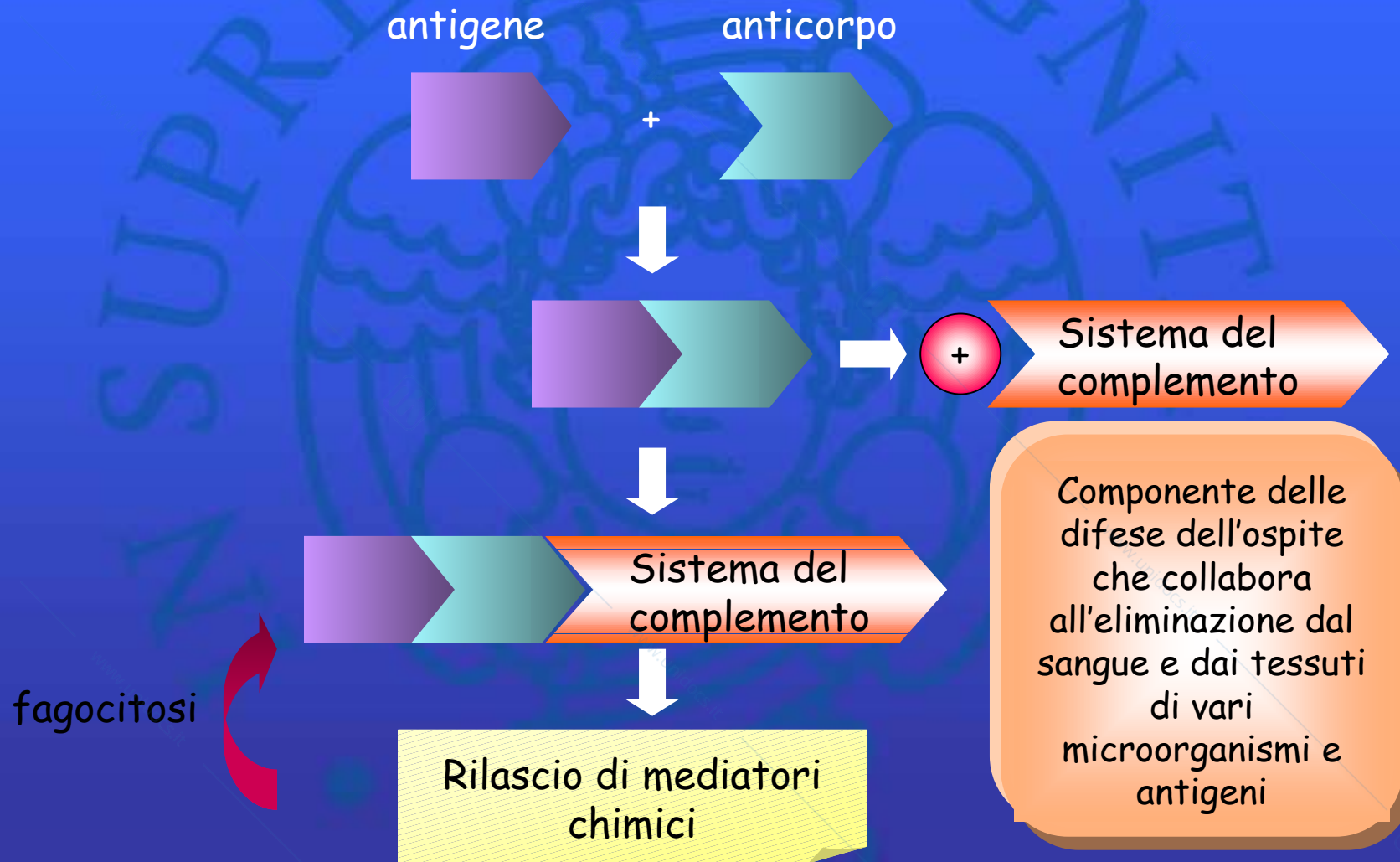
Cos'è l'infiammazione ?

- ✎ E' una risposta normale ed essenziale dell'organismo a stimoli nocivi che lo mettono in pericolo.
- ✎ Può essere di tipo locale o generalizzata

Cos'è l'infiammazione ?



Patogenesi delle malattie

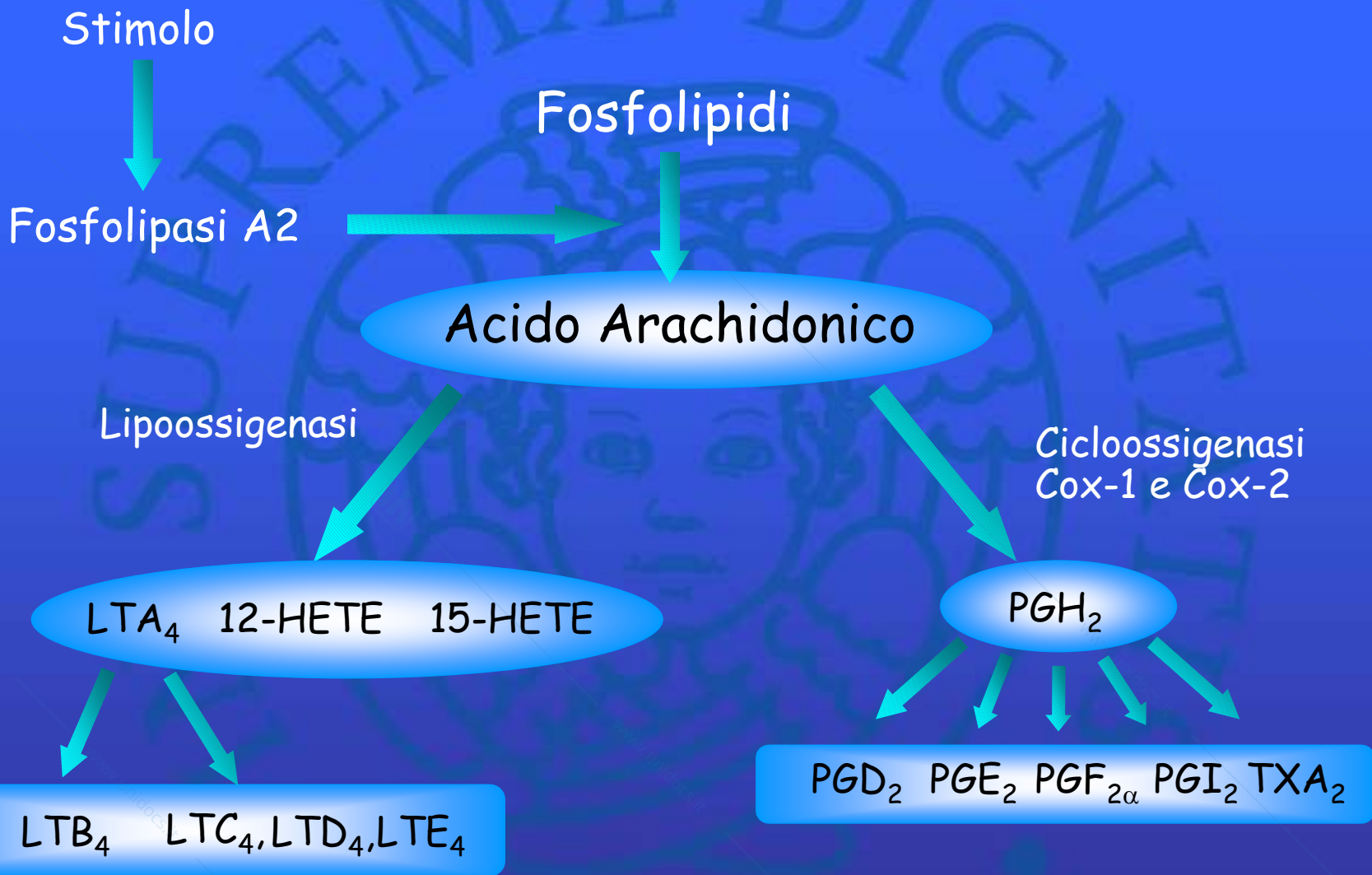


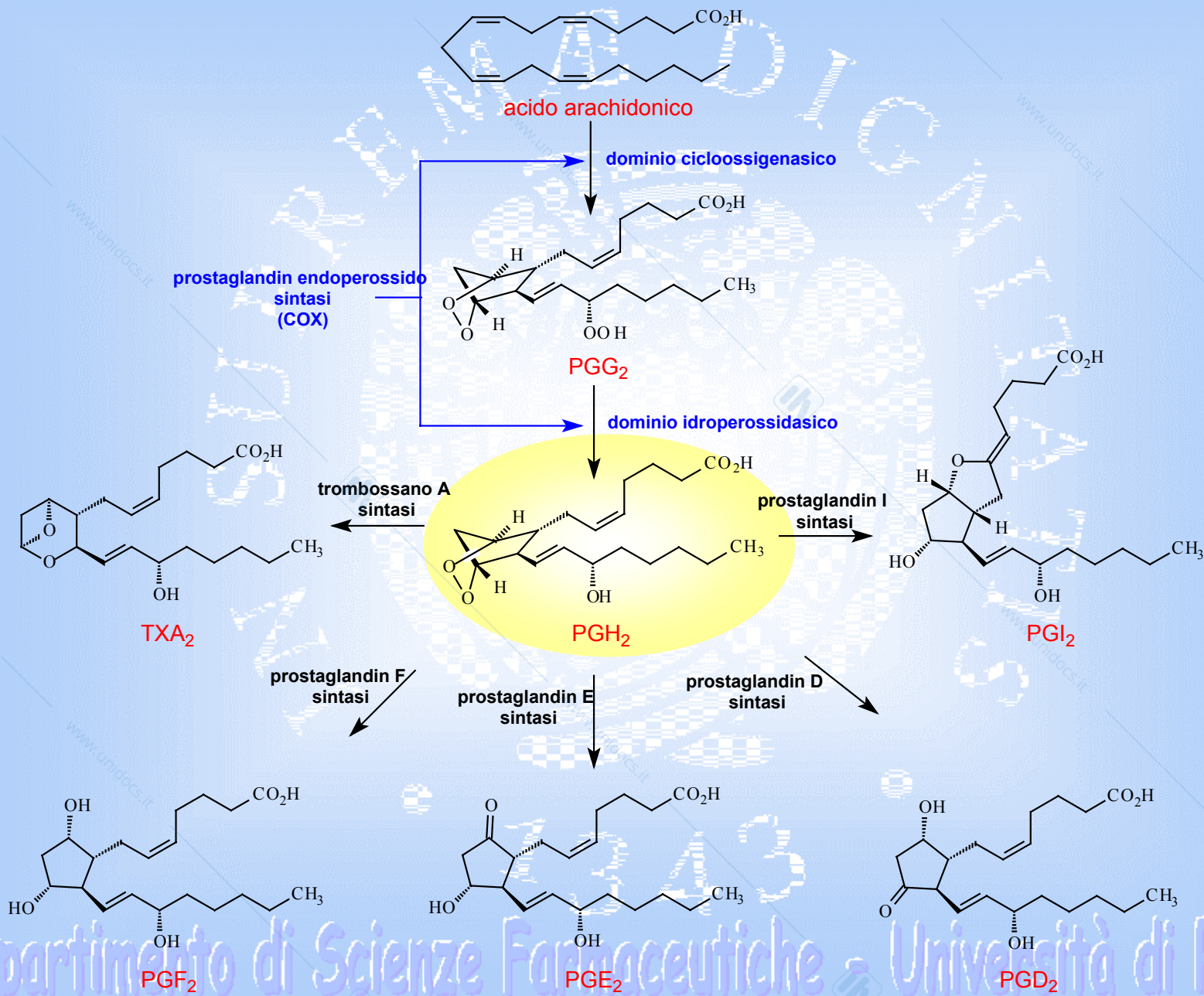
Sistema del
complemento



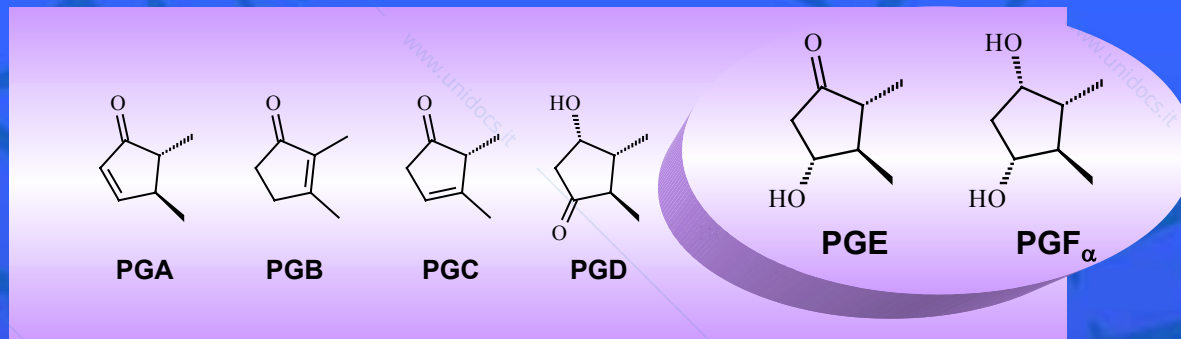
Limitazione attività o inibizione
dei prodotti che si formano

Interleukina-1
(citochina proinfiammatoria)
Prostaglandine
(PGE₂)
Leucotrieni (LTB₄)
trombossani

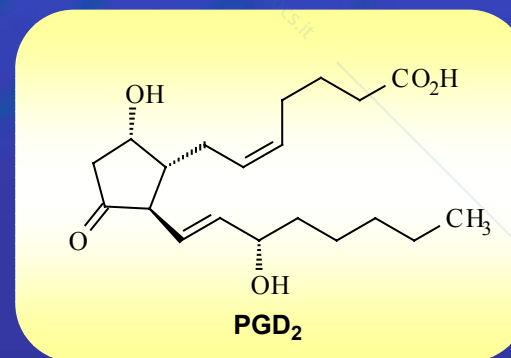
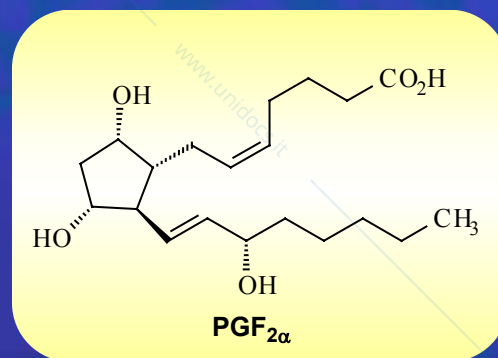
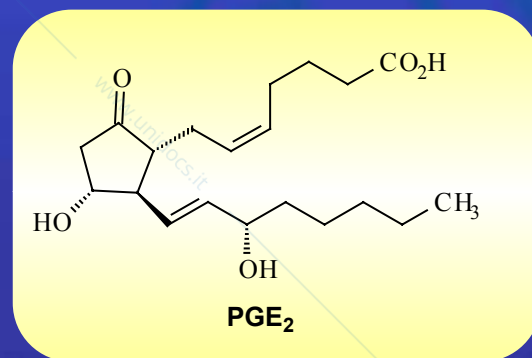
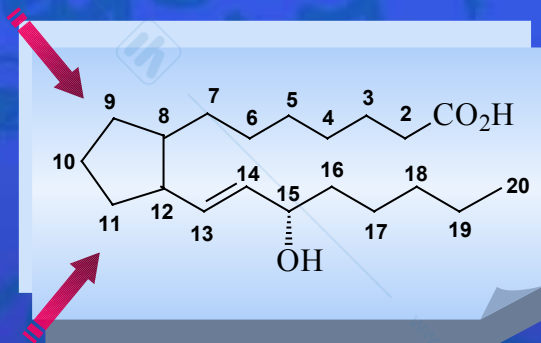




Dipartimento di Scienze Farmaceutiche - Università di Pisa



◇ Struttura generale delle Prostaglandine



PGD_2

☞ vasodilatazione, inibizione dell'aggregazione piastrinica, rilassamento muscolatura gastrointestinale e uterina, rilascio di ormoni ipotalamici

PGE_2

☞ Vasodilatazione, determina contrazione e rilassamento della muscolatura liscia gastrointestinale e bronchiale

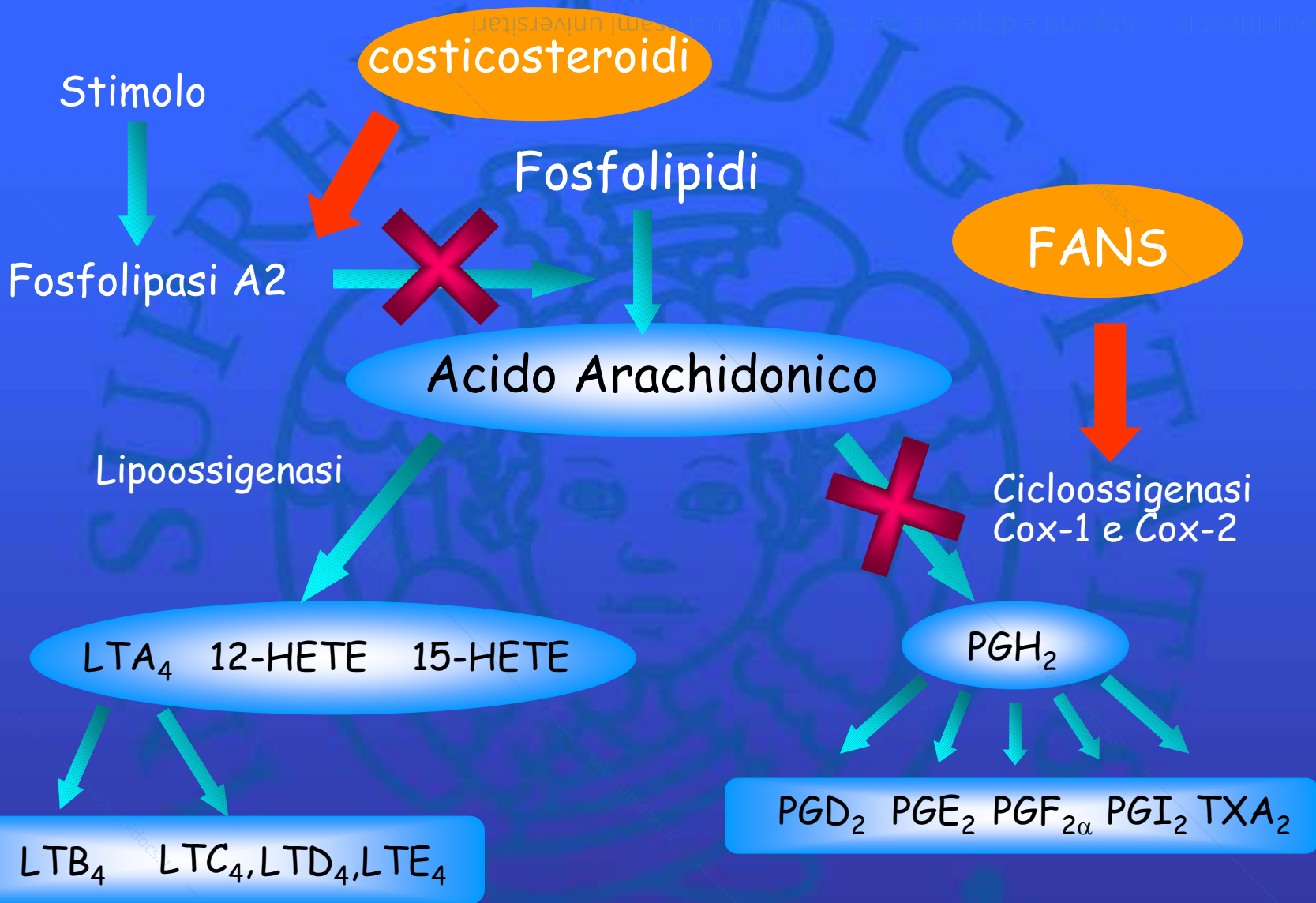
☞ Inibizione del rilascio di secrezione acida a livello gastrico, aumento del rilascio di muco a livello gastrico

PGI_2

☞ potente vasodilatatore e presenta un sinergismo d'azione con altri vasodilatatori come l'istamina e la bradichinina;

$PGF_{2\alpha}$

☞ provoca broncocostrizione e e contrazioni del miometrio.



Acido Arachidonico

FANS Cox-2
SELETTIVI

Cox-1
costitutiva

Cox-2
inducibile o costitutiva

FANS classici

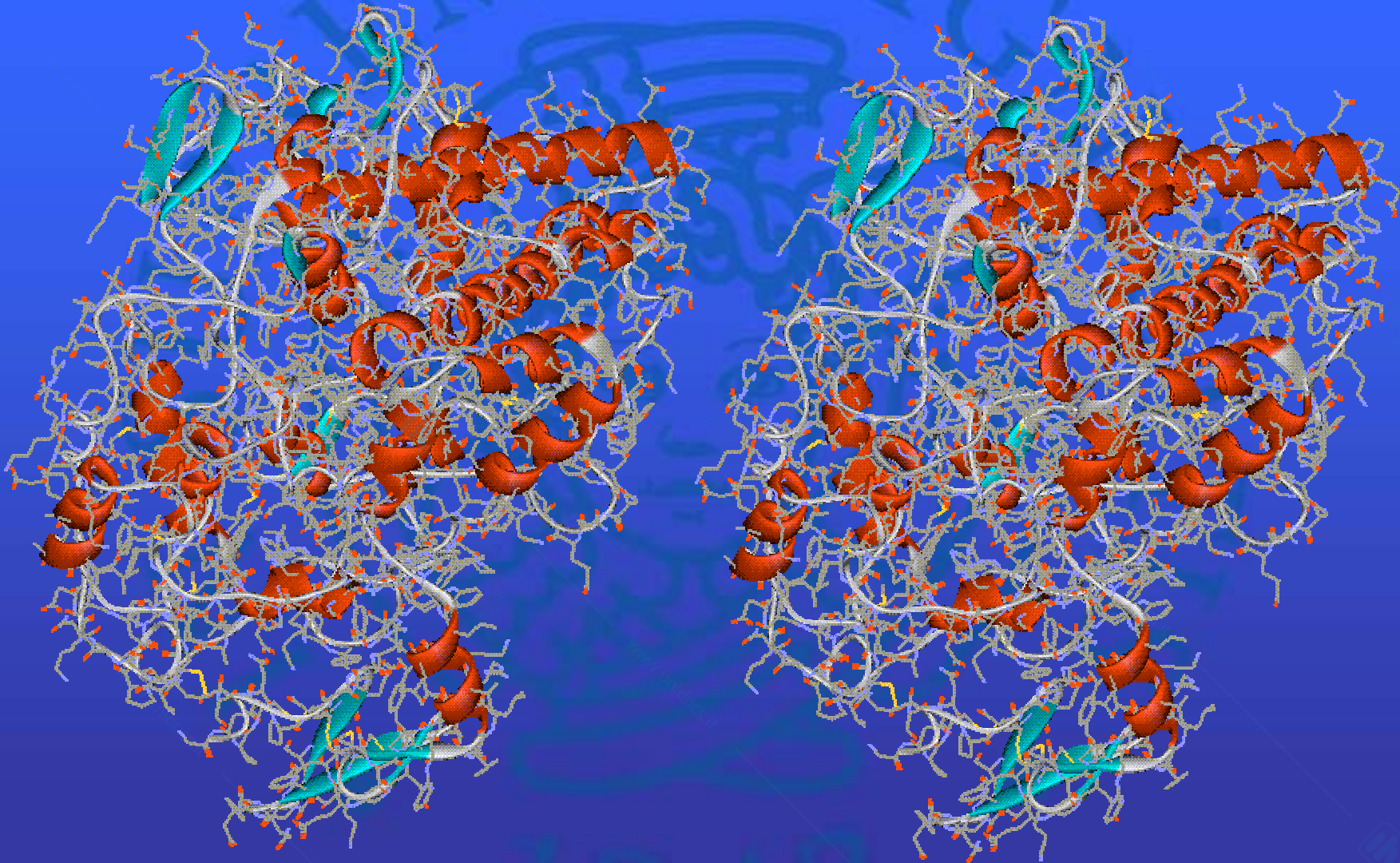
Omeostasi fisiologica

- Stomaco e intestino
- rene
- piastrine

Inflammatione

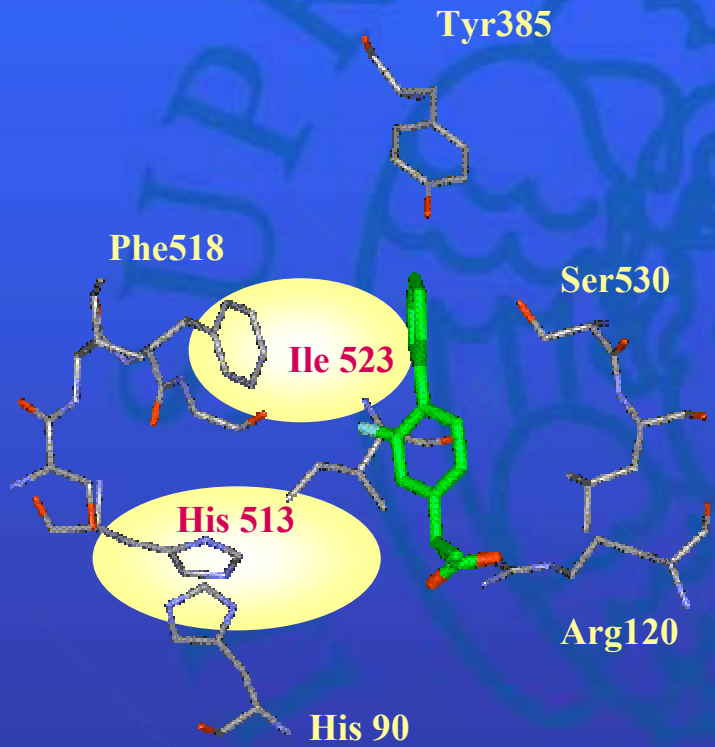
COX-1

COX-2

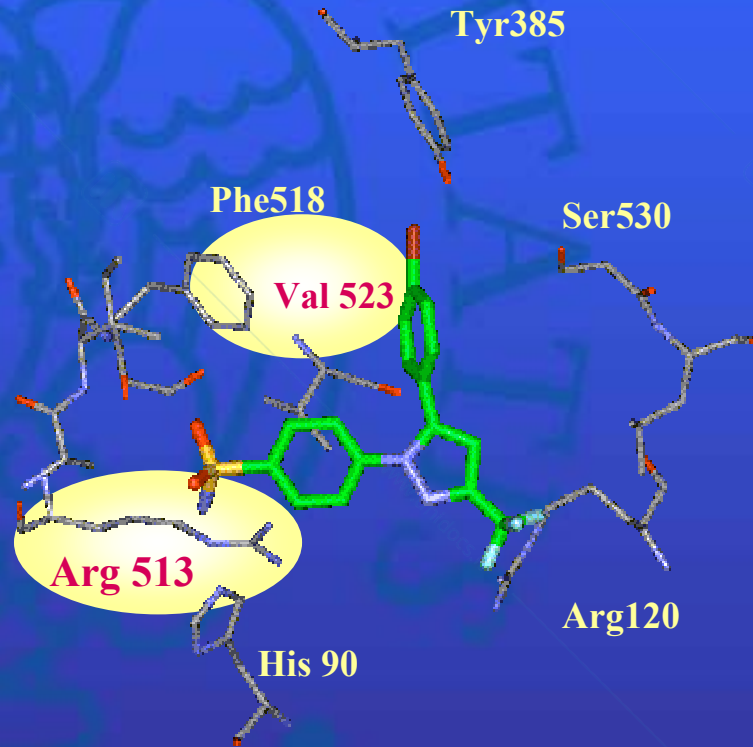


Dipartimento di Scienze Farmaceutiche - Università di Pisa

Sito attivo della COX-1 proveniente dai raggiX del complesso con il flurbiprofene



Sito attivo della COX-2 proveniente dai raggiX del complesso con SC-558



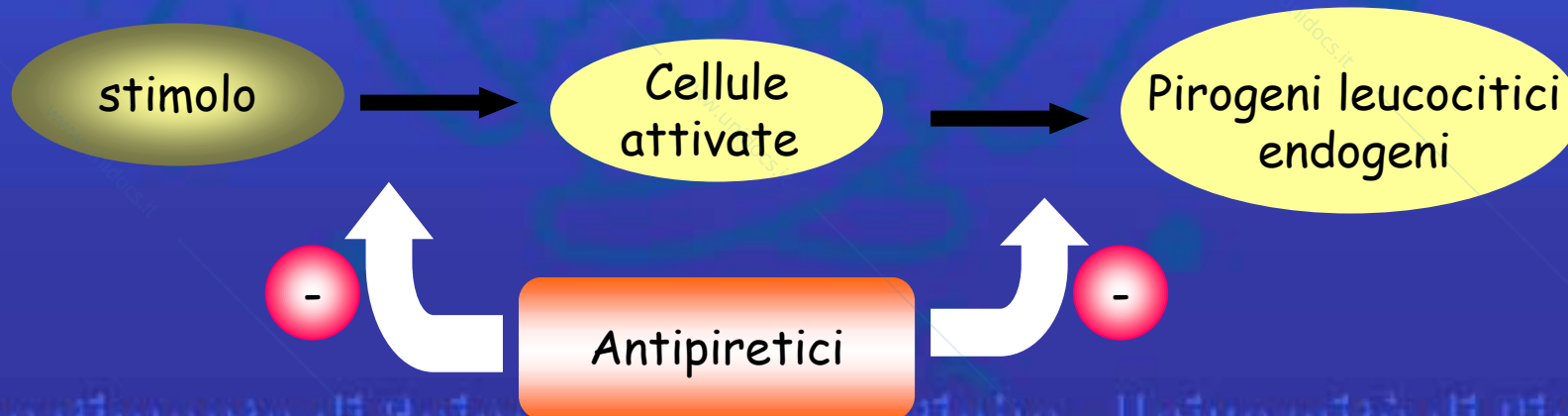
I farmaci antiinfiammatori non steroidei comprendono:

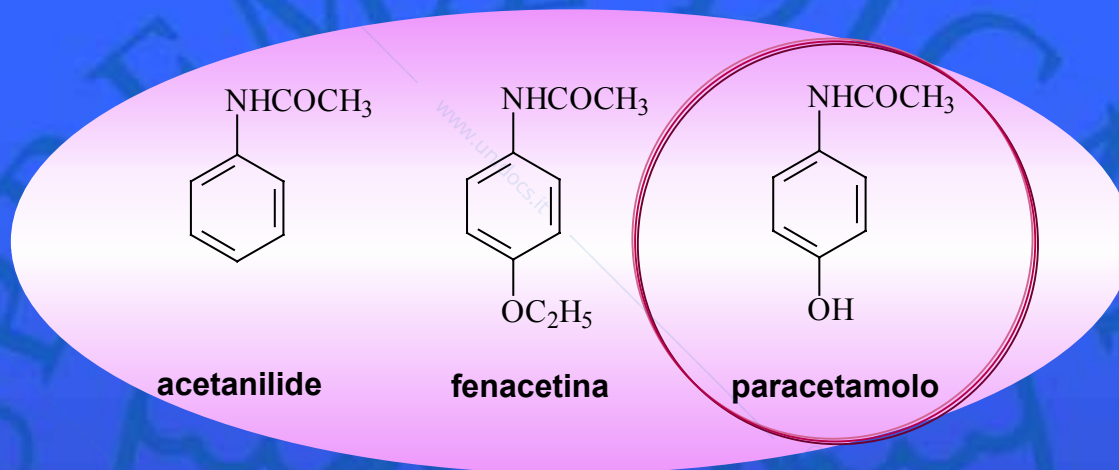
- farmaci con proprietà antipiretiche
- farmaci con proprietà analgesiche
- farmaci con proprietà uricosuriche (utili nel trattamento della gotta)

☞ Agenti con azione antipiretica e analgesica, ma NON antiinfiammatoria

Meccanismo d'azione:

Azione antipiretica dovuta all'attività sul centro termoregolatorio ipotalamico ma anche ad una azione periferica





acetanilide

fenacetina

paracetamolo

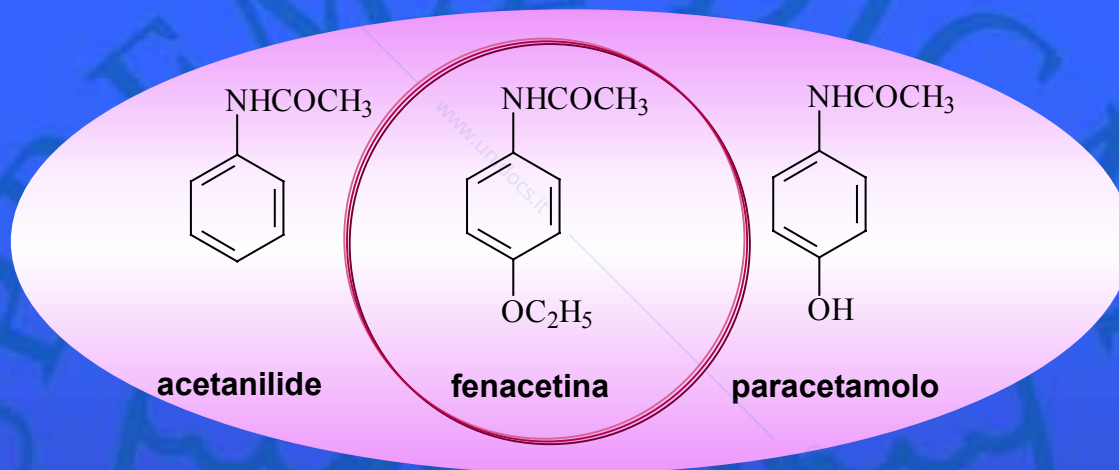
Meccanismo d'azione del paracetamolo:

Effetti antipiretici dovuti all'inibizione dei pirogeni endogeni sui centri termoregolatori ipotalamici

Usi:

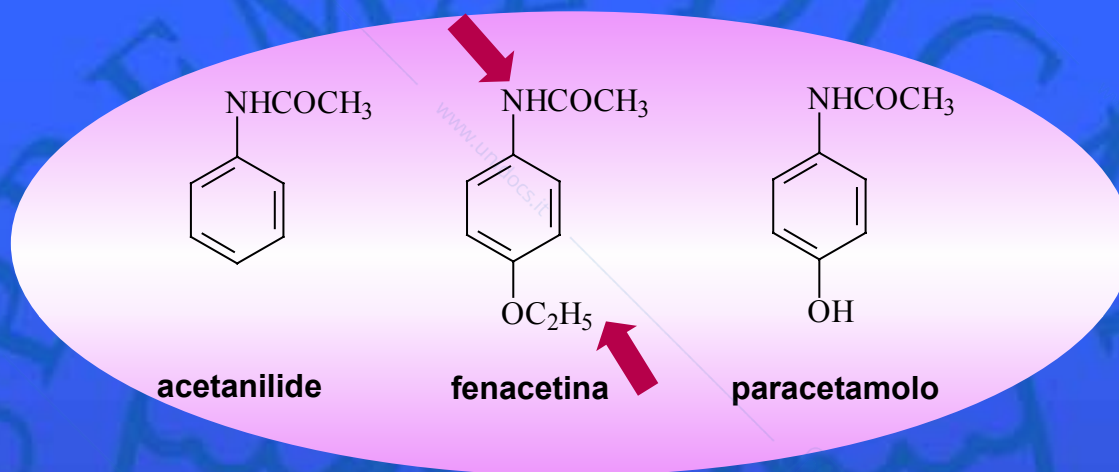
Utilizzato come antipiretico e analgesico, in pazienti con ipersensibilità all'aspirina

Stabile in soluzione (uso pediatrico)



Fenacetina:

Ritirata dal commercio a causa della sua nefrotossicità



acetanilide

fenacetina

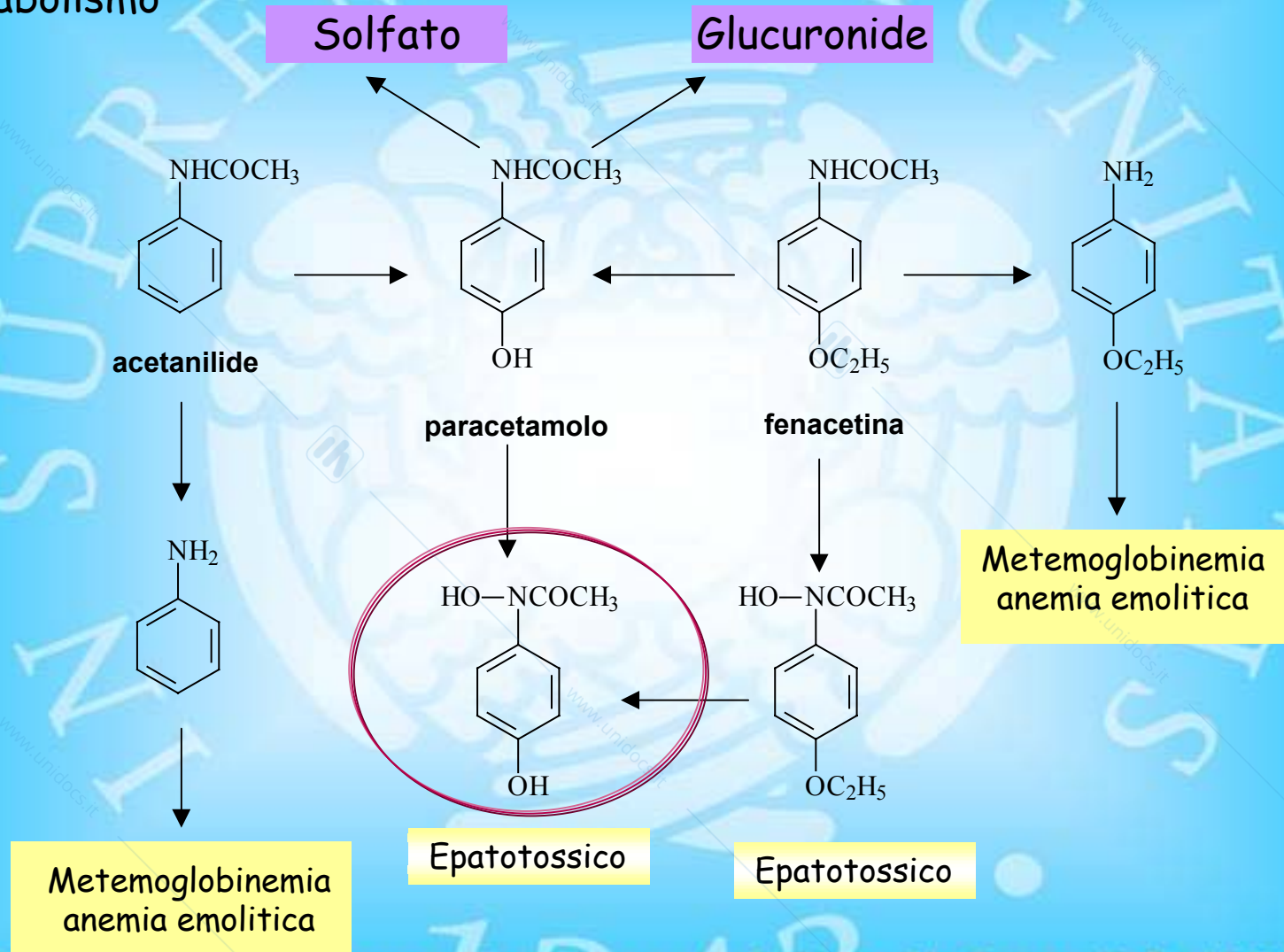
paracetamolo

Relazioni struttura-attività

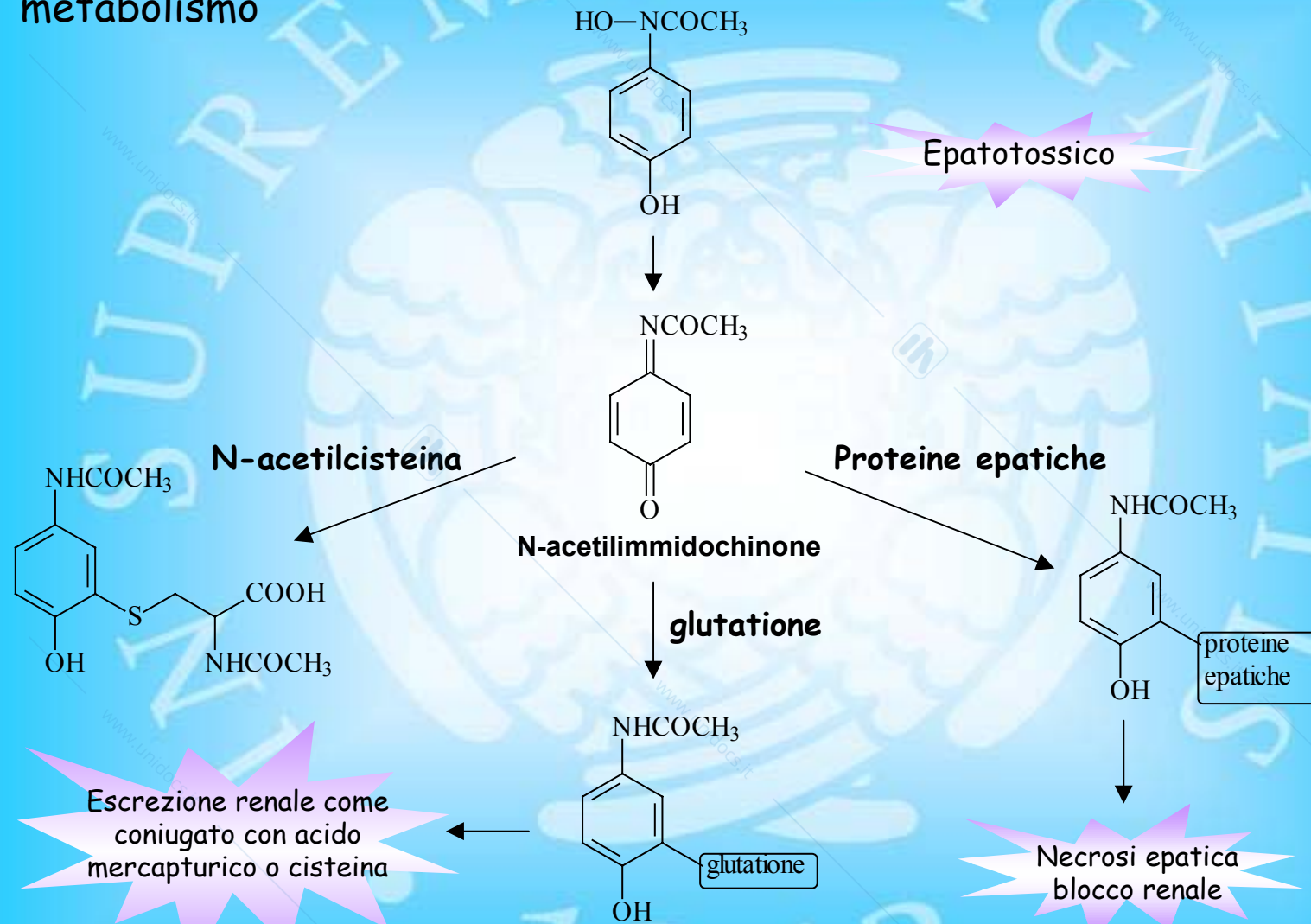
- ☞ Amminofenoli risultano meno tossici delle corrispondenti aniline (acetanilide)
- ☞ Eterificazione del gruppo fenolico con gruppi metilici o propilici dà derivati con effetti collaterali più gravi rispetto al derivato etilico
- ☞ Sostituenti sull'atomo di azoto che ne riducono la basicità riducono anche l'attività (eccezione acetile)

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche - Università di Pisa

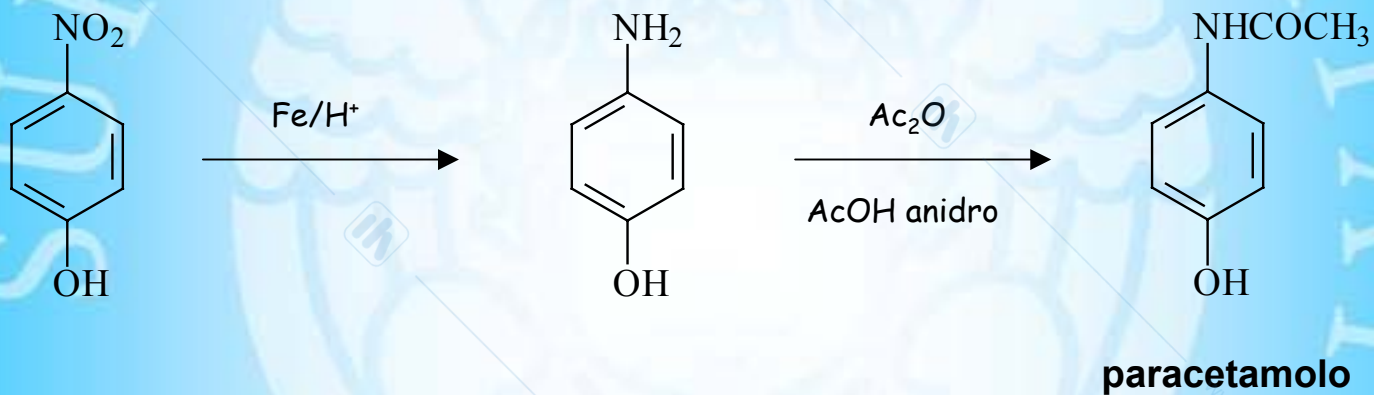
metabolismo



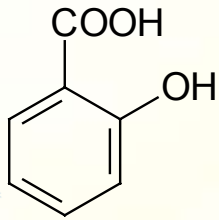
metabolismo



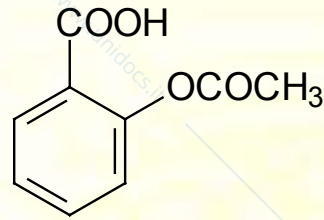
Sintesi del paracetamolo



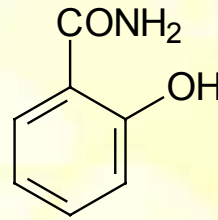
Agenti antiinfiammatori: i salicilati



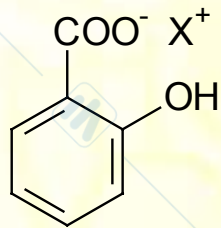
Ac. Salicilico



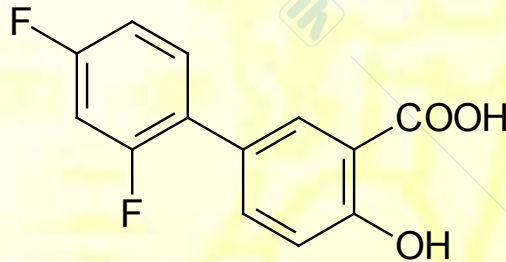
**Ac. Acetilsalicilico
(Aspirina)**



salicilammide



**salicilati di colina,
lisina, metalli alcalini e
alcalino-terrosi**



**Diflunisal
(Dolobid)**

☞ Hanno proprietà antipiretica, analgesica ed antiinfiammatoria

Altre patologie trattate con i salicilati

☞ GOTTA



Stimolano escrezione di acido urico

☞ ATTACCHI CARDIACI
E ICTUS



Inibiscono l'aggregazione piastrinica (aspirina)

Effetti collaterali

- Disturbi al sistema gastrointestinale:
- ⇒ dispepsia
 - ⇒ emorragia gastroduodenale
 - ⇒ ulcera gastrica

Meccanismi d'azione dei salicilati:

Inibizione biosintesi istamina

Antagonismo con l'azione di varie chinine

Inibizione mucopolisaccaridi

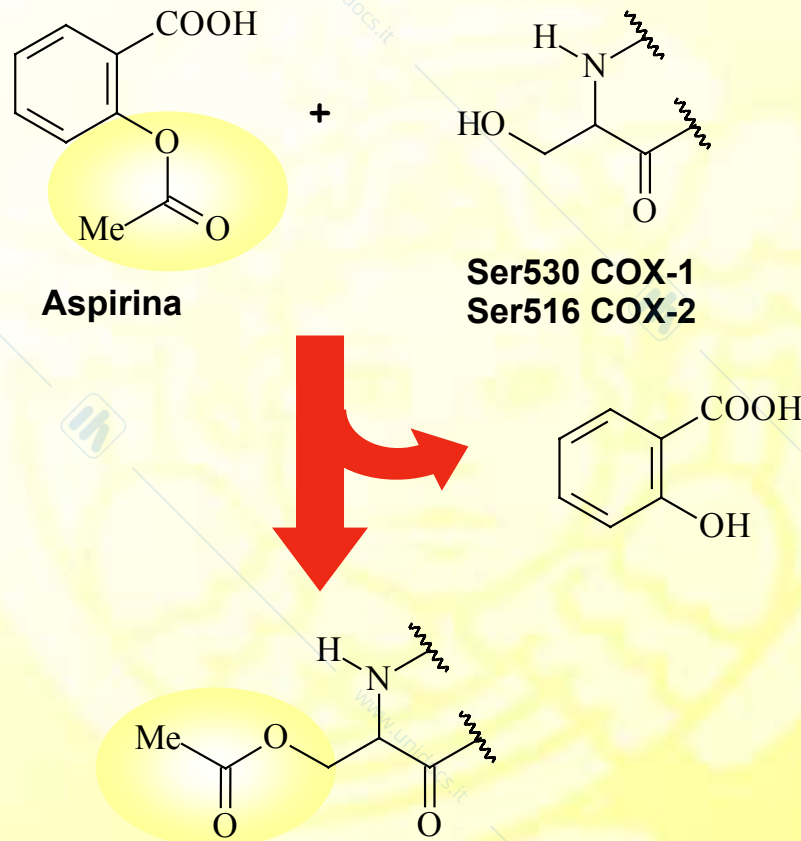
Inibizione della cicloossigenasi



Inibizione biosintesi prostaglandine

Agenti antiinfiammatori: i salicilati

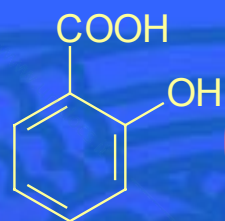
Meccanismo d'azione dell'aspirina:



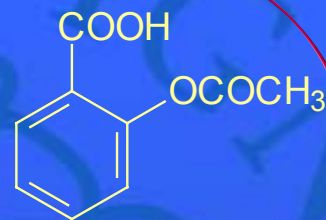
👉 Inibizione irreversibile della cicloossigenasi

Relazioni struttura-attività:

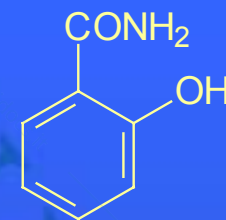
Porzione attiva è costituita dall'anione salicilato



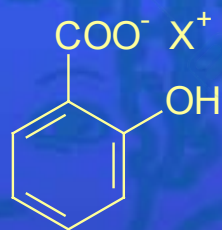
Ac. Salicilico



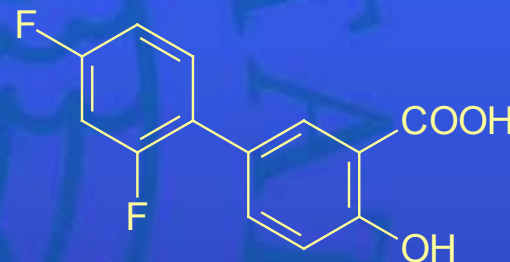
Ac. Acetilsalicilico (Aspirina)



salicilammide



salicilati di colina, lisina, metalli alcalini e alcalino-terrosi



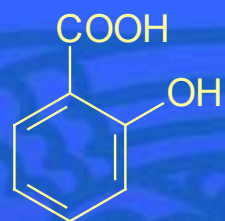
Diflunisal (Dolobid)

Effetti collaterali aspirina sono associati alla funzione carbossilica acida

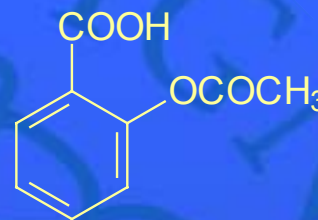
Agenti antiinfiammatori: i salicilati

Relazioni struttura-attività:

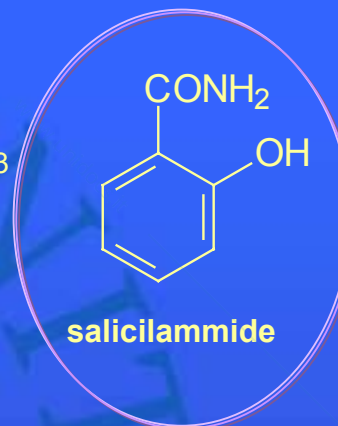
Porzione attiva è costituita dall'anione salicilato



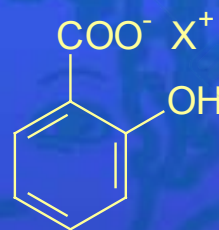
Ac. Salicilico



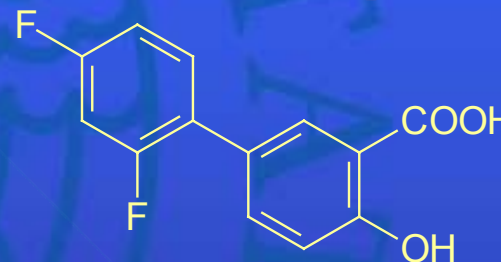
Ac. Acetilsalicilico (Aspirina)



salicilammide



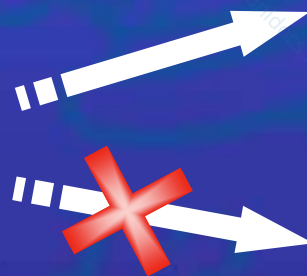
salicilati di colina, lisina, metalli alcalini e alcalino-terrosi



Diflunisal (Dolobid)

Effetti collaterali aspirina sono associati alla funzione carbossilica acida

☞ Riduzione acidità

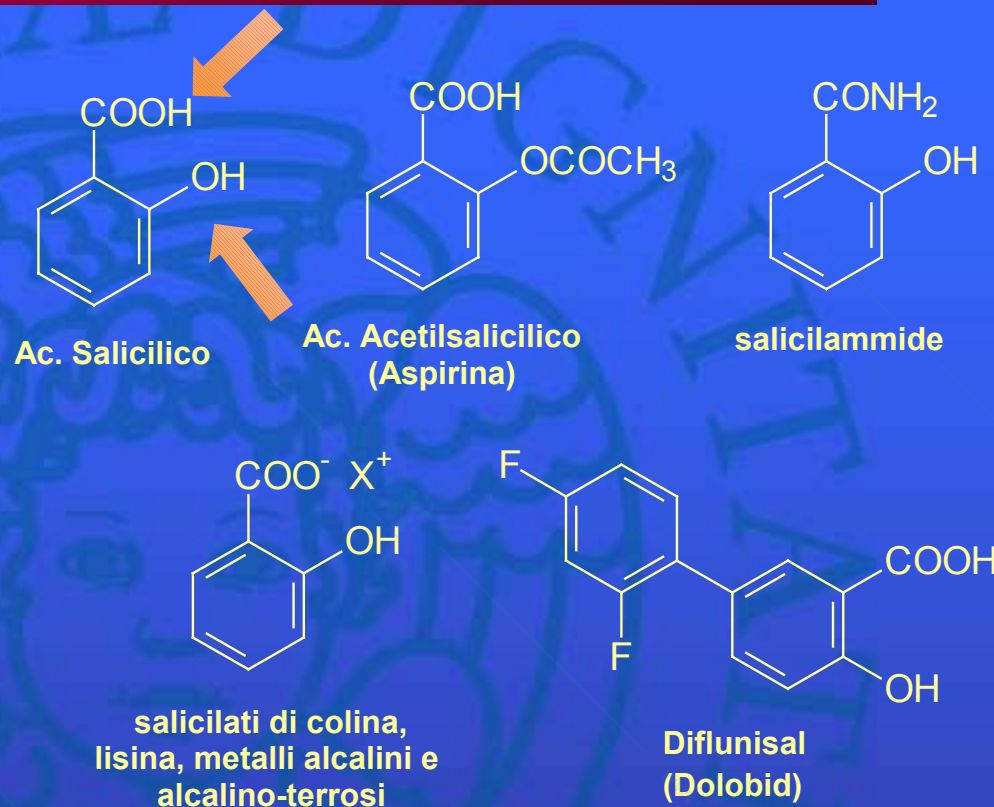


azione analgesica

azione antiinfiammatoria

Agenti antiinfiammatori: i salicilati

Relazioni struttura-attività:



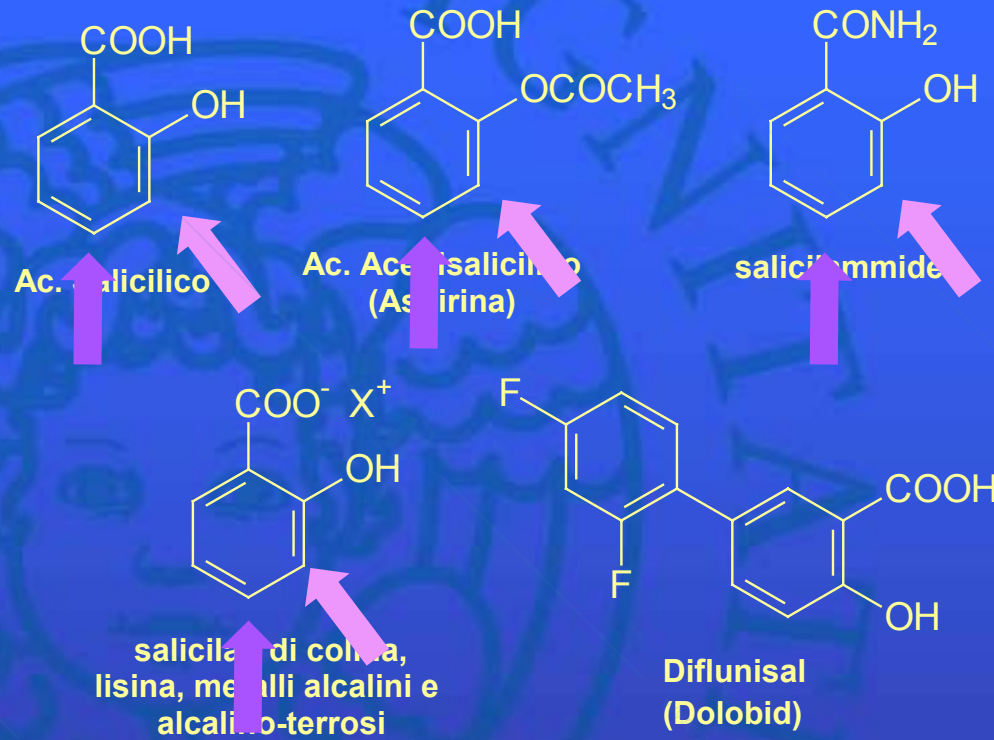
La sostituzione di uno degli ossidrili (carbossilico o fenolico)



Influenza l'attività e la tossicità

Agenti antiinfiammatori: i salicilati

Relazioni struttura-attività:



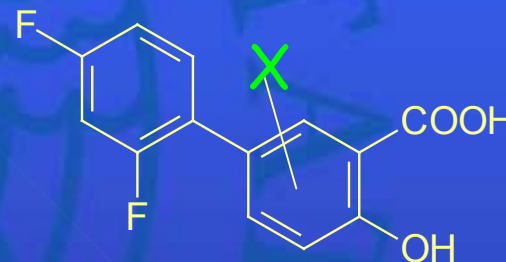
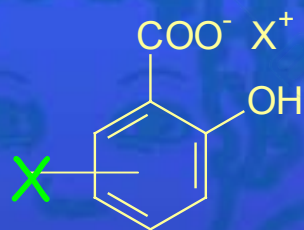
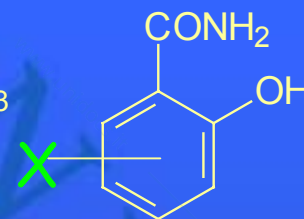
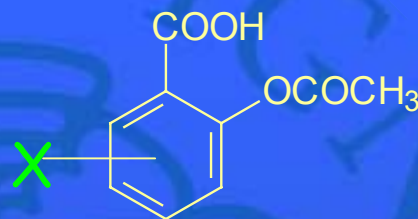
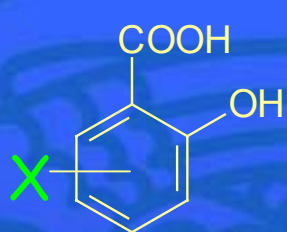
Ossidrile fenolico in *meta* o *para*



Perdita attività

Agenti antiinfiammatori: i salicilati

Relazioni struttura-attività:



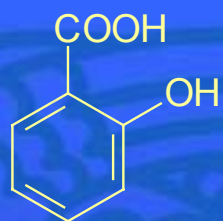
Inserimento di alogeni



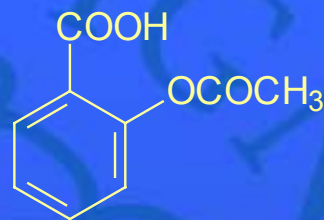
Potenza e tossicità

Agenti antiinfiammatori: i salicilati

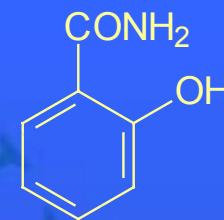
Relazioni struttura-attività:



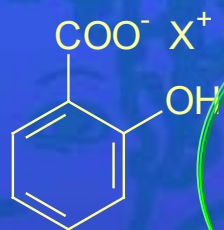
Ac. Salicilico



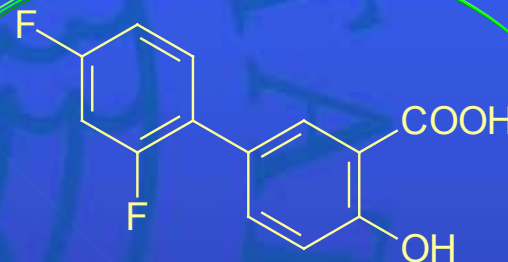
Ac. Acetilsalicilico
(Aspirina)



salicilammide



salicilati di colina,
lisina, metalli alcalini e
alcalino-terrosi



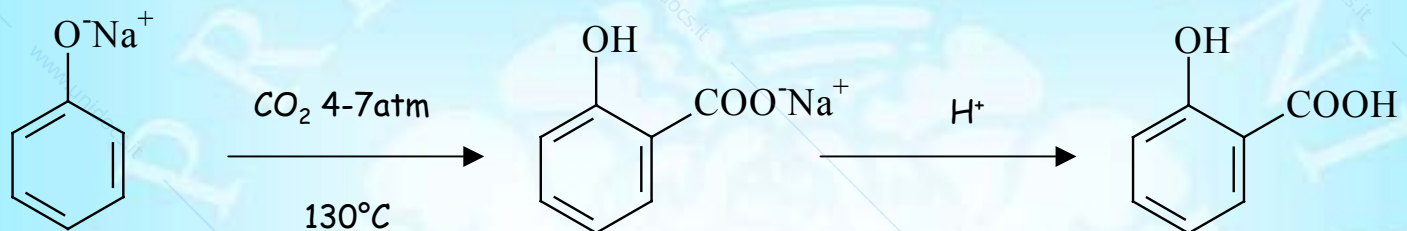
Diflunisal
(Dolobid)

Sostituzione con anello aromatico in posizione 5

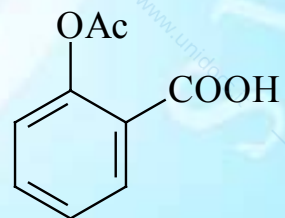


↑ Attività antiinfiammatoria

Sintesi dell'acido salicilico e acetilsalicilico



Ac_2O
AcOH anidro
 H_2SO_4 (cat.)



Acido acetilsalicilico

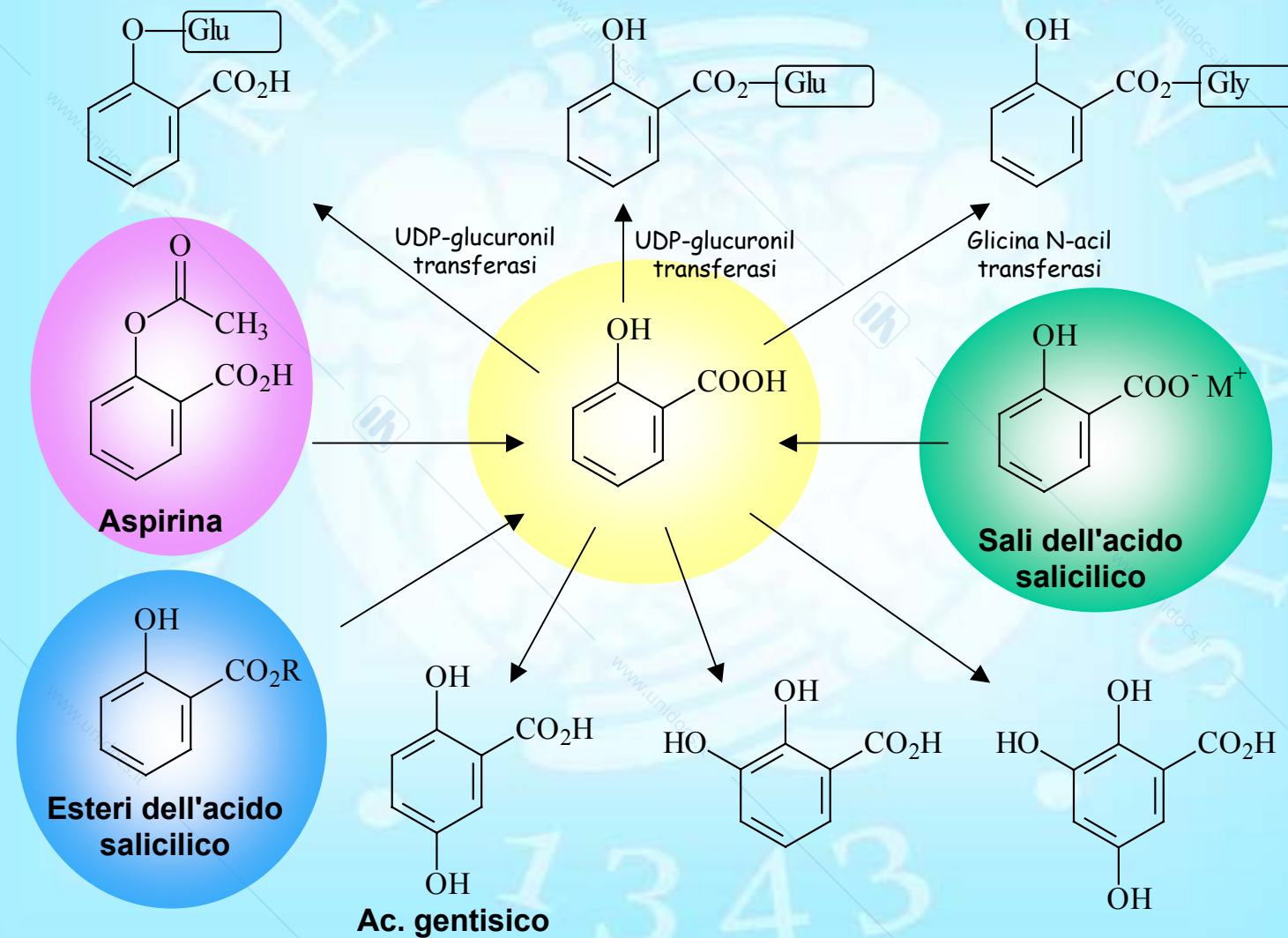
Assorbimento dei derivati dell'acido salicilico

velocità di assorbimento e biodisponibilità



- pH gastrico
- contenuto dello stomaco
- tempo di svuotamento gastrico
- presenza di sostanze tamponanti antiacidi

Metabolismo dei derivati dell'acido salicilico



Effetti collaterali dei derivati dell'acido salicilico

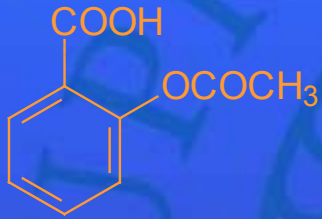
disturbi gastrointestinali

➤ dosi elevate di aspirina



- nausea vomito
- disturbi epigastrici
- aggravamento dei sintomi dell'ulcera
- ulcerazioni gastriche, emorragie gastrointestinali

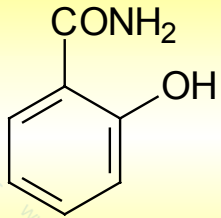
Preparazioni disponibili



Ac. Acetilsalicilico
(Aspirina)

No soluzioni acquose (instabili)

Compresse, supposte, capsule



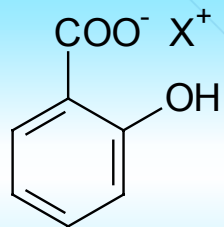
salicilammide

Soluzioni stabili a pH 9

< irritazione gastrica rispetto all'aspirina



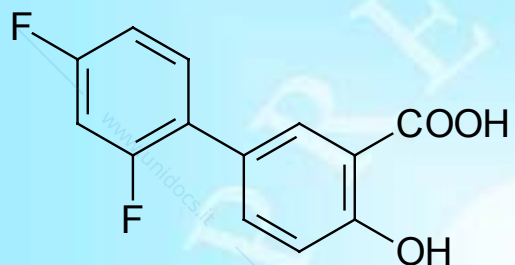
Preparazioni disponibili



salicilati di colina,
lisina, metalli alcalini e
alcalino-terrosi

Soluzioni acquose stabili

Usati per ridurre incidenza dei
disturbi g.i.



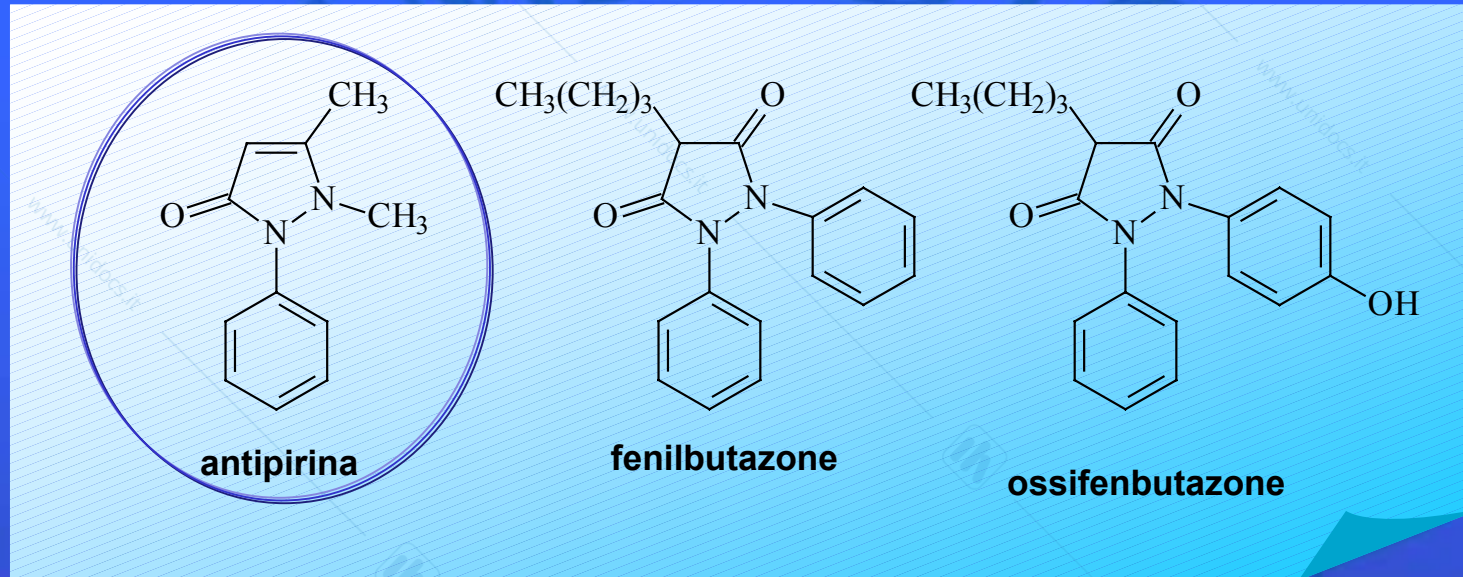
**Diflunisal
(Dolobid)**

- Analgesico nel trattamento osteoartrite
- **↑** potenza rispetto all'aspirina

Meccanismo d'azione del diflunisal:

- ☞ Inibizione biosintesi prostaglandine
- ☞ Inibizione di tipo competitivo e reversibile

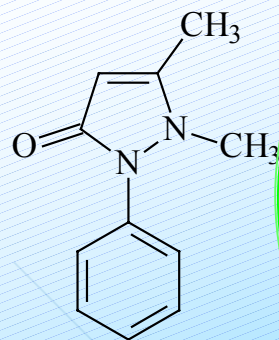
Agenti antiinfiammatori: 3,5-pirazolidindioni



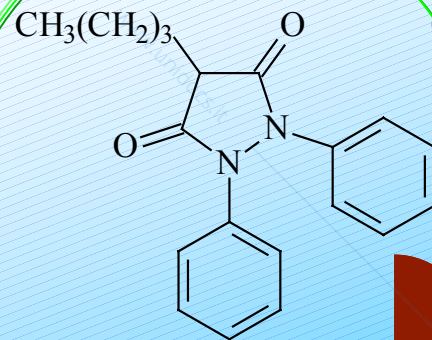
☞ Attività analgesica, antipiretica e antiinfiammatoria simili all'aspirina

☞ Agranulocitosi

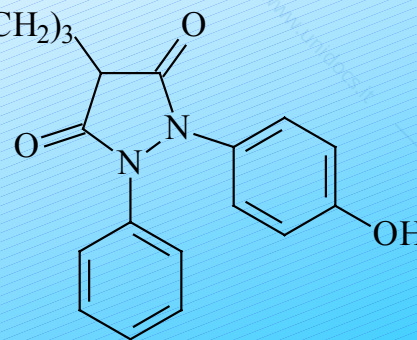
Agenti antiinfiammatori: 3,5-pirazolidindioni



antipirina



fenilbutazone

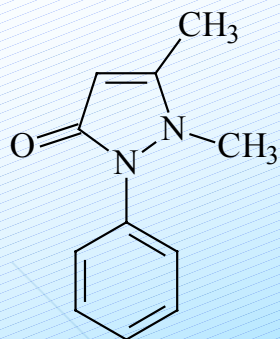


ossifenbutazone

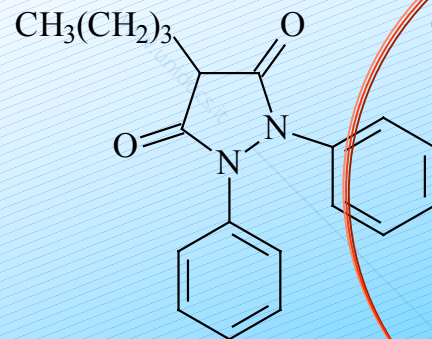
☞ Antiinfiammatorio, analgesico e uricosurico

☞ ritenzione di Na^+ che può portare ad edemi

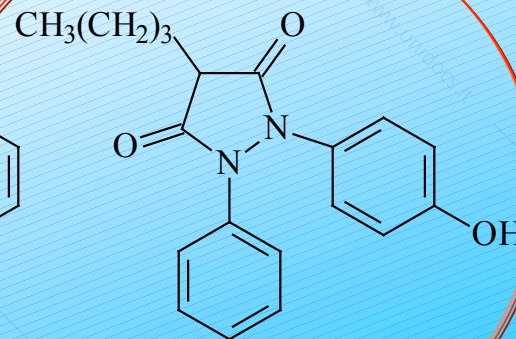
Agenti antiinfiammatori: 3,5-pirazolidindioni



antipirina



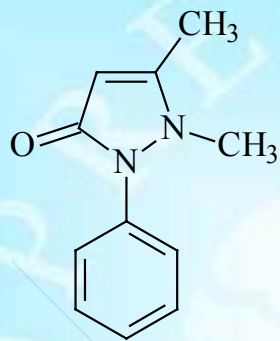
fenilbutazone



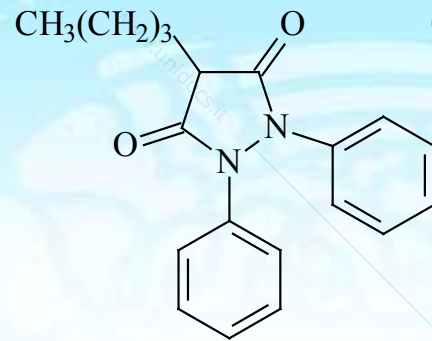
ossifenbutazone

- ☞ Antiinfiammatorio, analgesico e uricosurico
- ☞ ritenzione di Na^+ che può portare ad edemi
- ☞ minore irritazione gastrointestinale

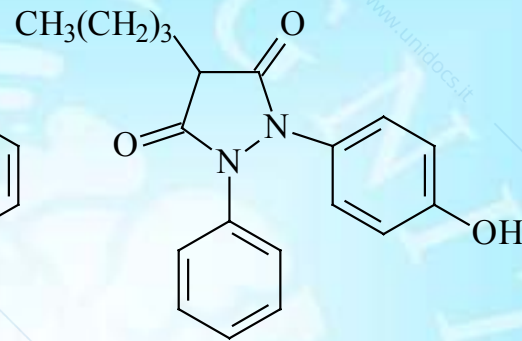
Agenti antiinfiammatori: 3,5-pirazolidindioni



antipirina



fenilbutazone

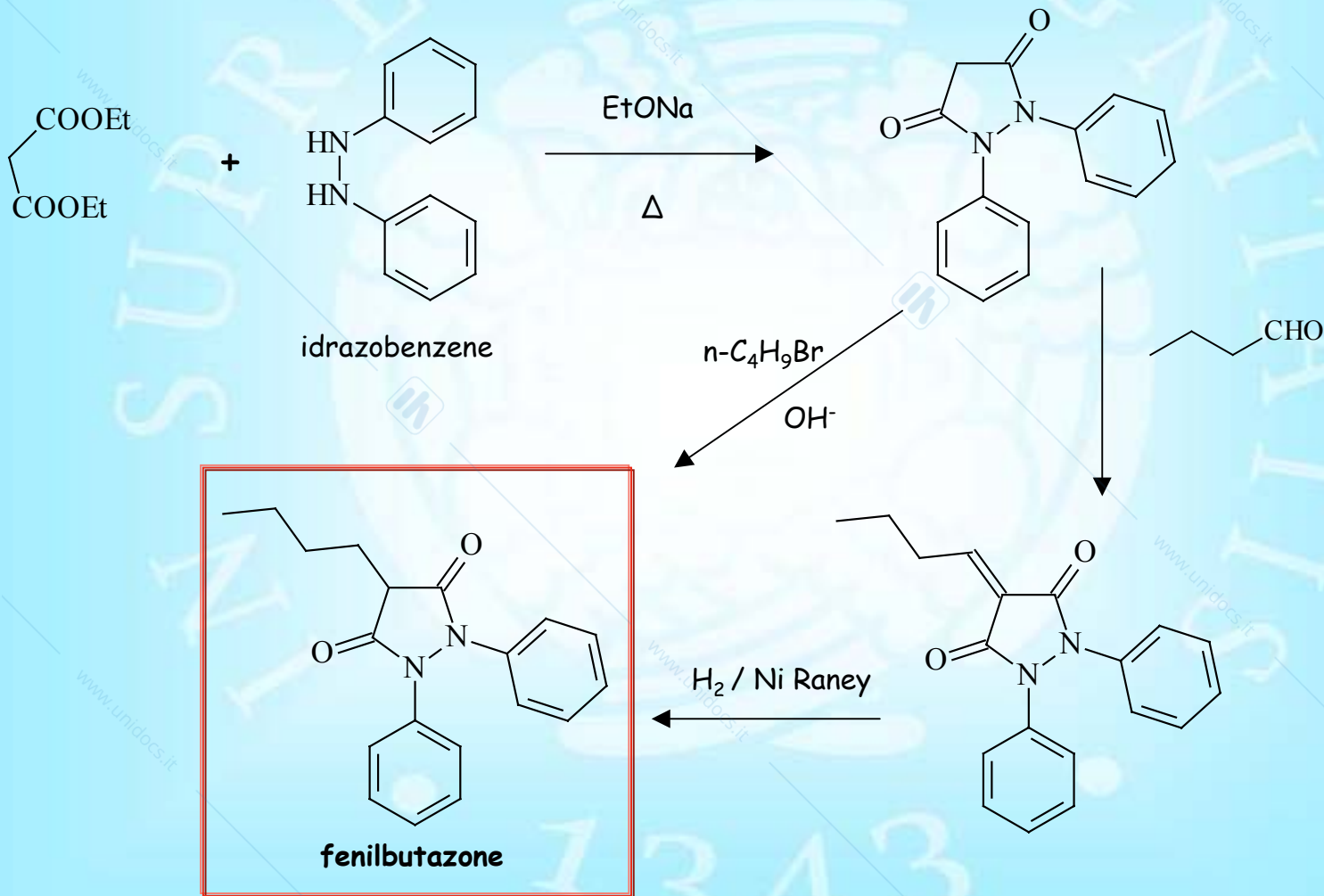


ossifenbutazone

Attività farmacologiche e biochimiche

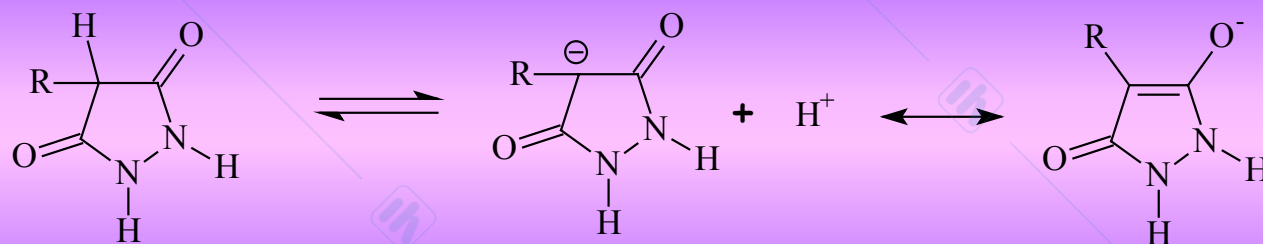
- Hanno la capacità di disaccoppiare la fosforilazione ossidativa
- Stabilizzano le membrane lisosomiali
- Inibiscono la sintesi di mucopolisaccaridi
- Inibiscono la biosintesi di prostaglandine

Sintesi del fenilbutazone



Relazioni struttura attività

La funzione dicarbossilica in posizione 3 e 5 incrementa l'acidità del protone in posizione 4.



↓ dell'acidità



↓ attività antiinfiammatoria.

↑ dell'acidità

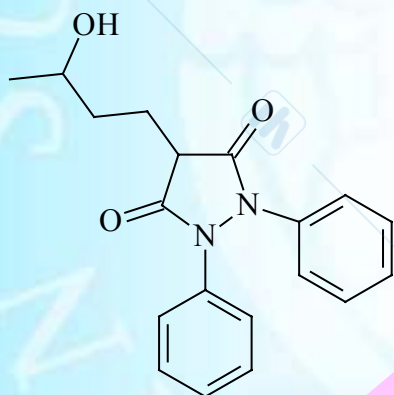


↓ attività antiinfiammatoria.

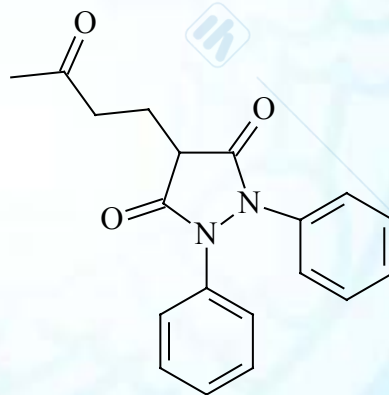
↓ ritenzione di Na⁺

Relazioni struttura attività

- La funzione dicarbossilica in posizione 3 e 5 incrementa l'acidità del protone in posizione 4.
- L'introduzione di sostituenti polari sull'alchile in posizione 4 influenza l'attività.



γ -idrossifenilbutazone



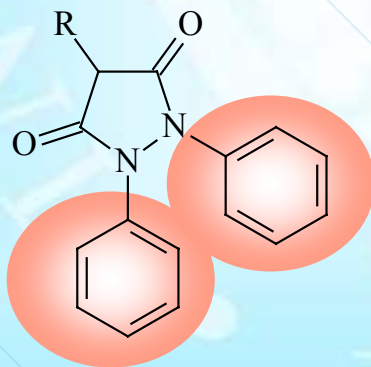
γ -chetofenilbutazone
(ketobutazone)

attività
antiinfiammatoria
effetti uricosurici

antiinfiammatorio

Relazioni struttura attività

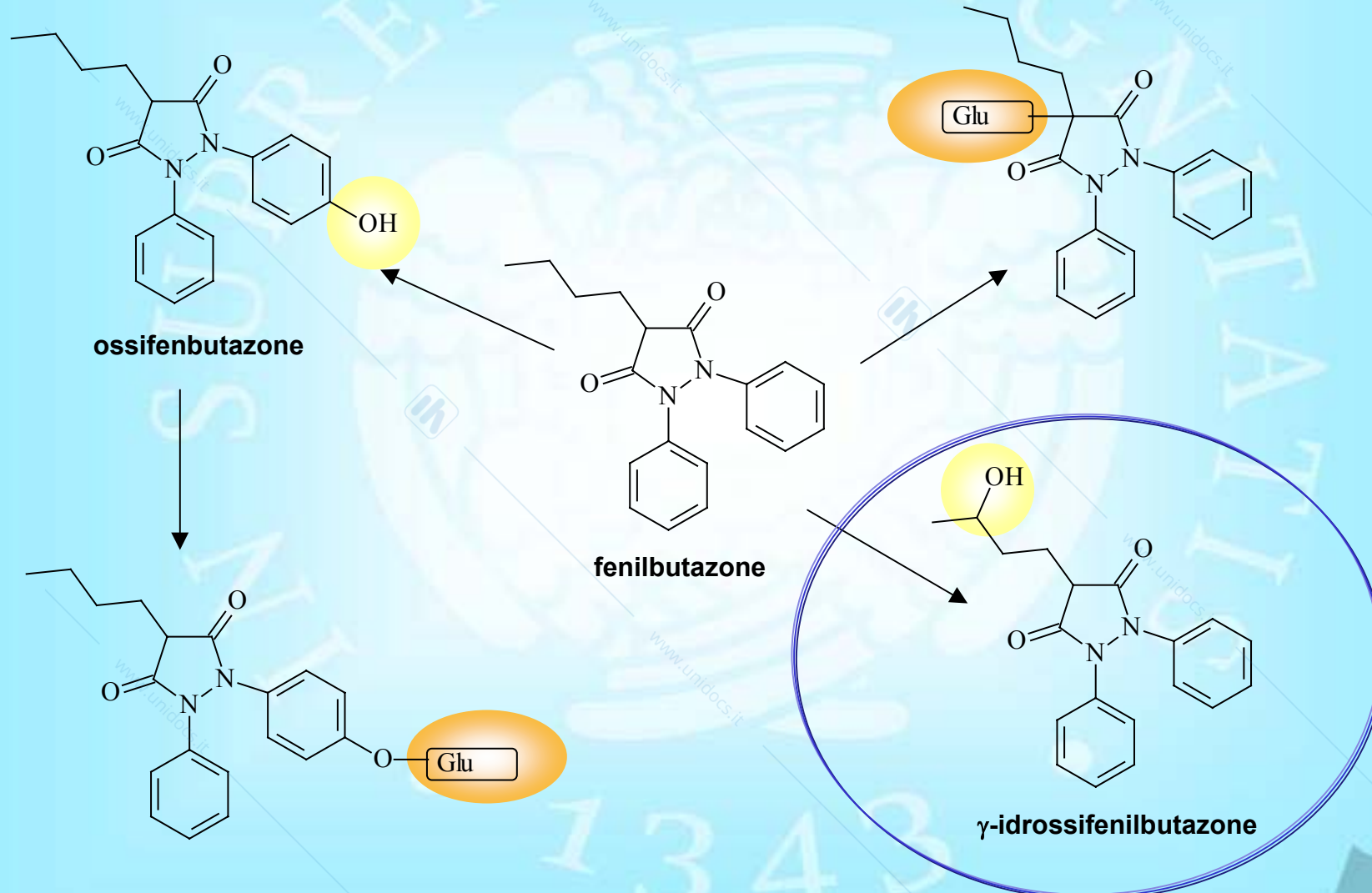
- ✎ La funzione dicarbossilica in posizione 3 e 5 incrementa l'acidità del protone in posizione 4.
- ✎ L'introduzione di sostituenti polari sull'alchile in posizione 4 influenza l'attività.
- ✎ Derivati più attivi sono quelli con due fenili su entrambi gli atomi di azoto.



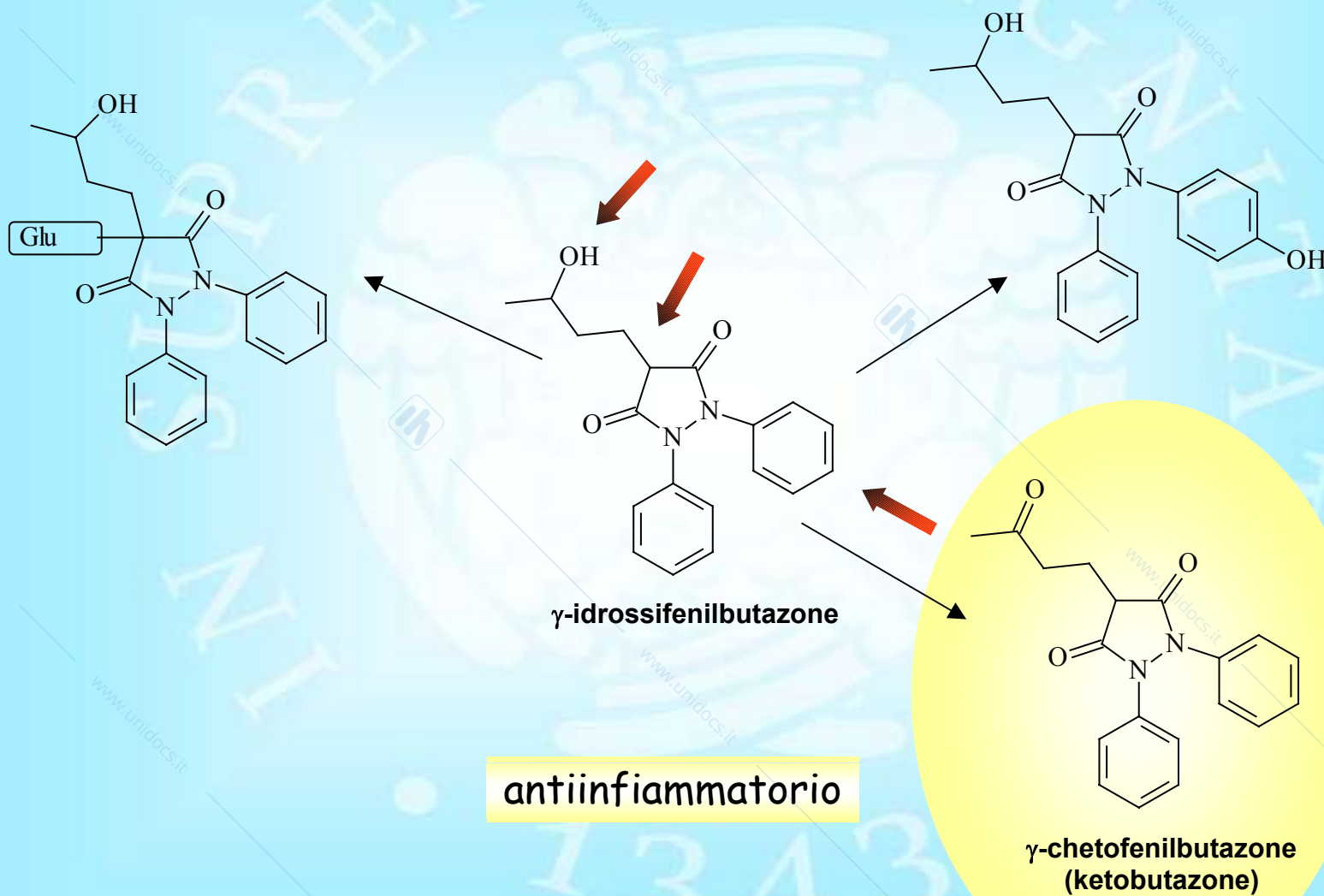
Altri sostituenti:

pirrolo, isossazolo	→	Composti attivi
ciclopentani ciclopenteni	→	Composti non attivi

Metabolismo del fenilbutazone



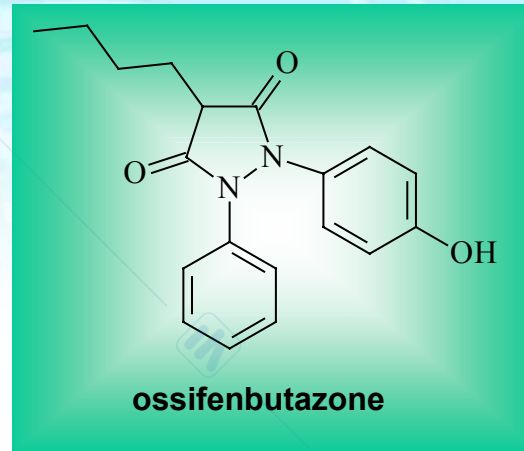
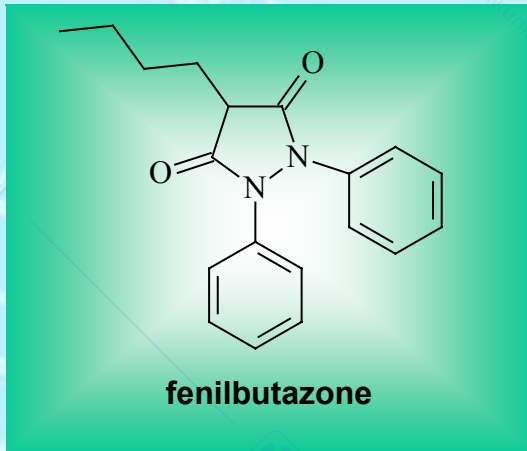
Metabolismo del fenilbutazone



www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

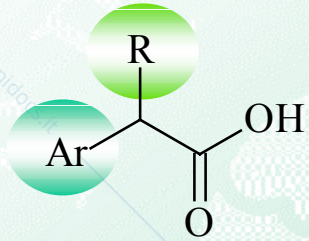
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Preparazioni disponibili



- ✎ Trattamento artrite reumatoide, artrite gottosa e malattie degenerative delle ossa.
- ✎ Raccomandata l'assunzione con cibo e latte
- ✎ E' disponibile in compresse

Acidi arilalcanoici



Ar = arile o eteroarile

R = CH_3 , H o alchile

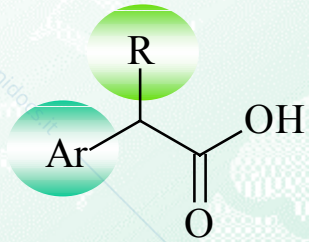
✎ Tutti i composti hanno un centro di acidità (COOH, acido idrossammico, solfonammide...

✎ Allungamento della catena tra porzione acida e anello aromatico

↓ attività antiinfiammatoria


Dipartimento di Scienze Farmaceutiche - Università di Pisa

Acidi arilalcanoici



Ar = arile o eteroarile

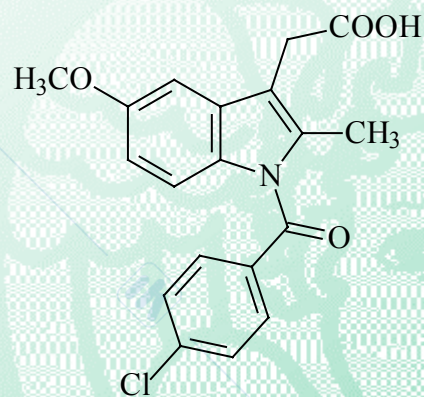
R = CH₃, H o alchile

 L'introduzione di un metile in α al carbossile genera un centro chirale

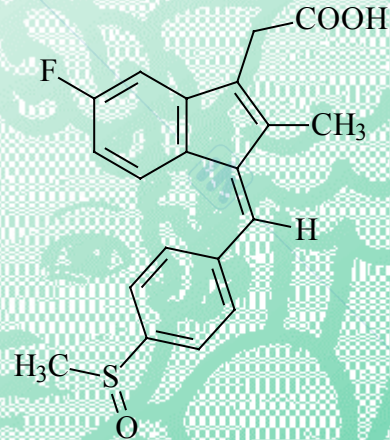
**enantiomero S-(+)
responsabile dell'attività
antiinfiammatoria**

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche - Università di Pisa

Acidi arilalcanoici

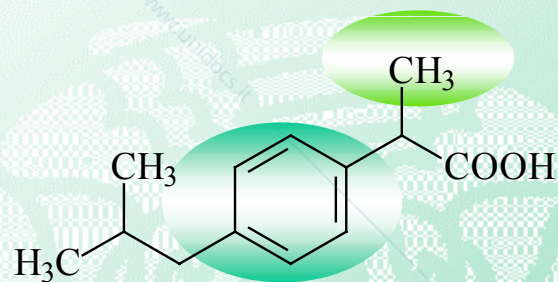


Indometacina (indocin)

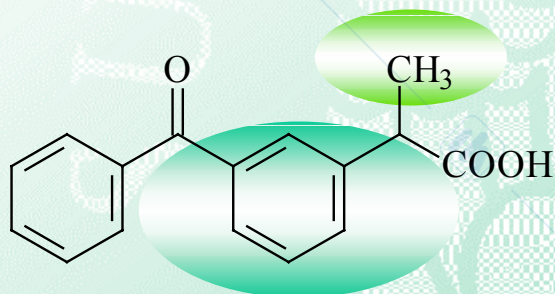


Sulindac (clinoril)

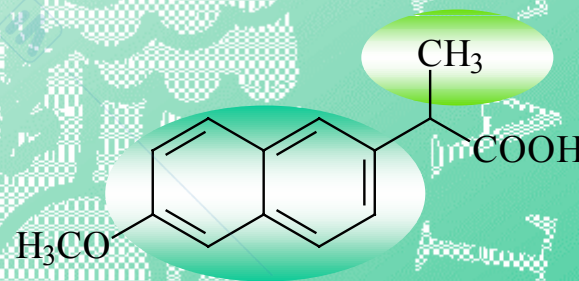
Acidi arilalcanoici



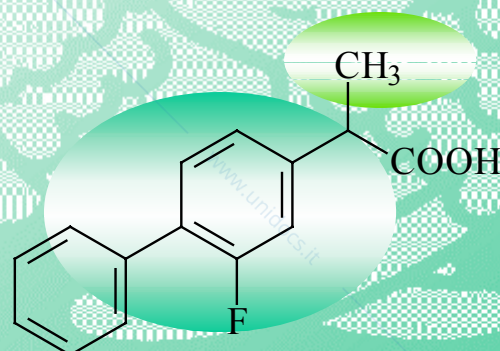
Ibuprofene (motrin)



chetoprofene (orudis)

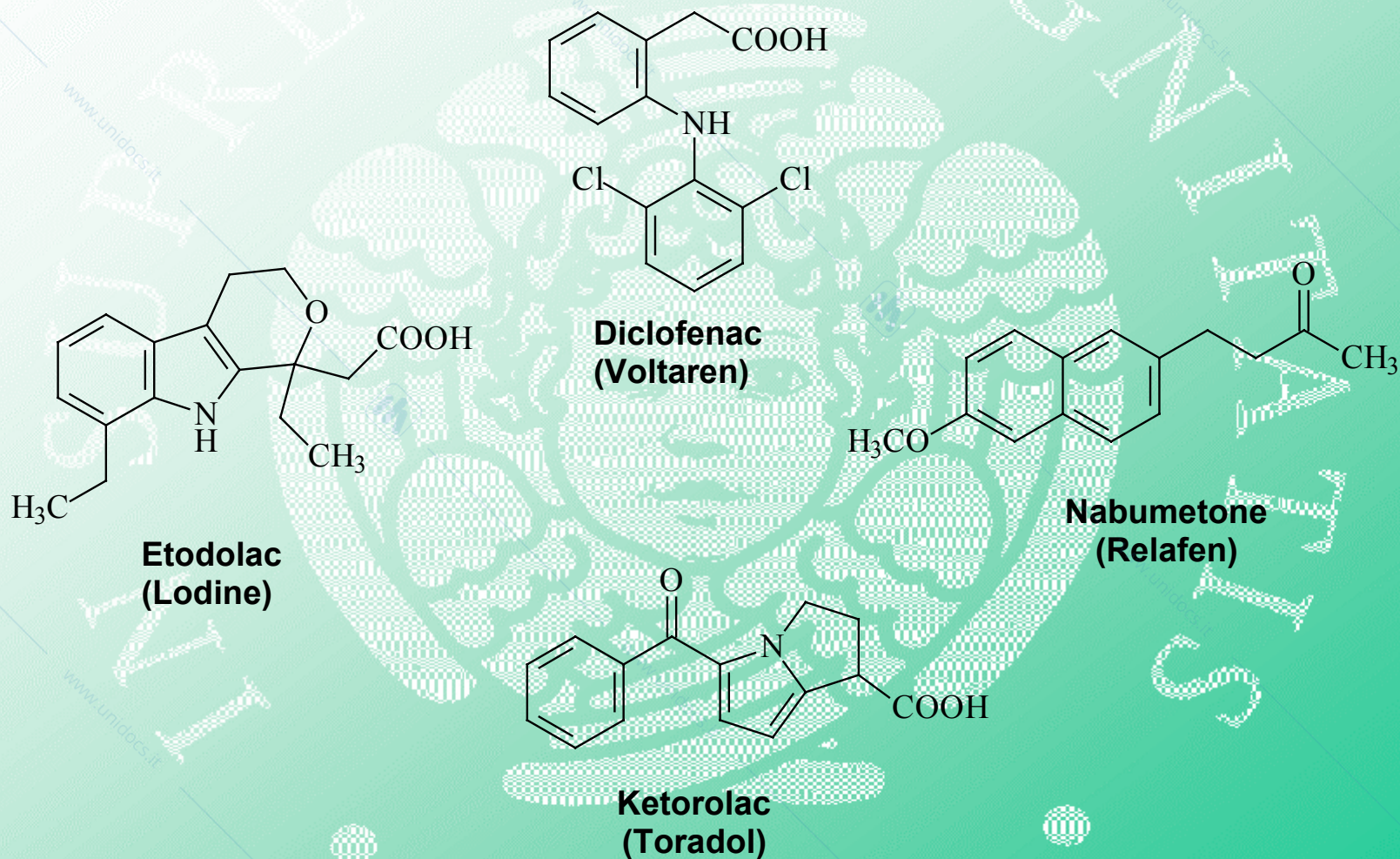


naprossene (Naprosyn)

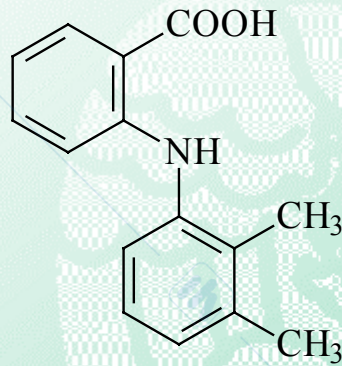


flurbiprofene (ansaid, Oufen)

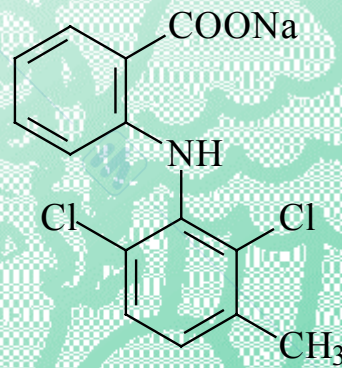
Acidi arilalcanoici



Acidi arilalcanoici

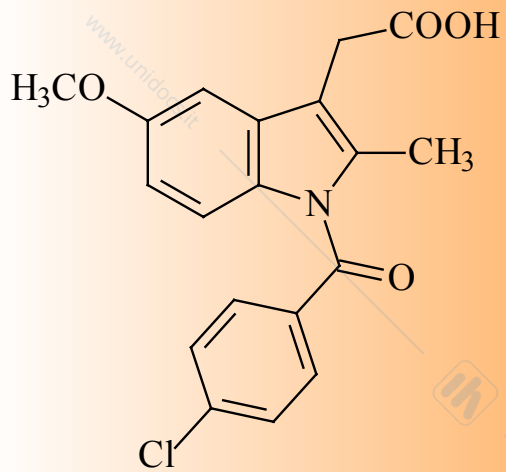


**Acido mefenamico
(Ponstel)**



**Meclofenamato sodico
(Meclomen)**

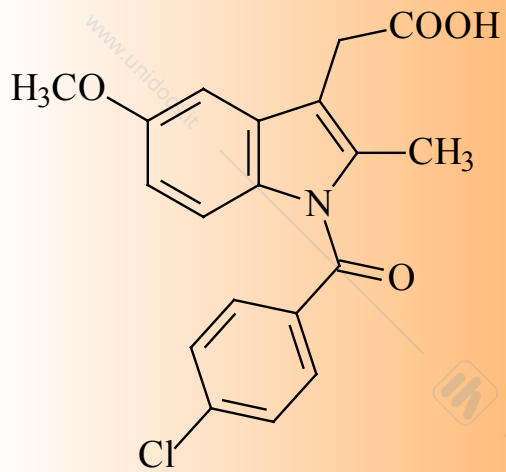
Acidi arilalcanoici



Indometacina (Indocin)

- ✎ **Antipiretico** più potente di aspirina e paracetamolo
- ✎ **Analgesico** circa 10 volte più potente dell'aspirina

Acidi arilalcanoici




Indometacina (Indocin)

Relazioni struttura-attività

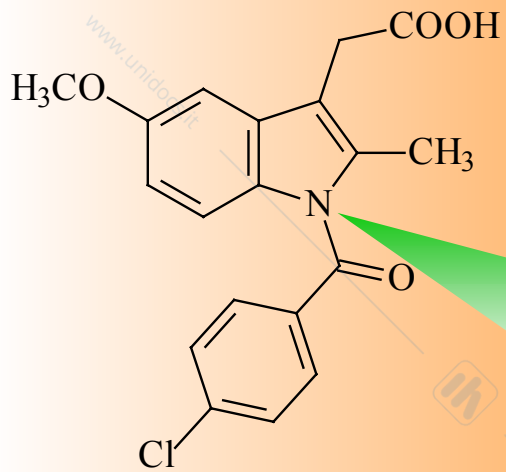
Sostituzione del carbossile con altre
funzioni acide

attività

✎ L'efficacia può essere modulata: > acidità  > attività

Acidi arilalcanoici

Relazioni struttura-attività



Indometacina (Indocin)

Acilazione azoto indolico con acidi alifatici o aralchilici



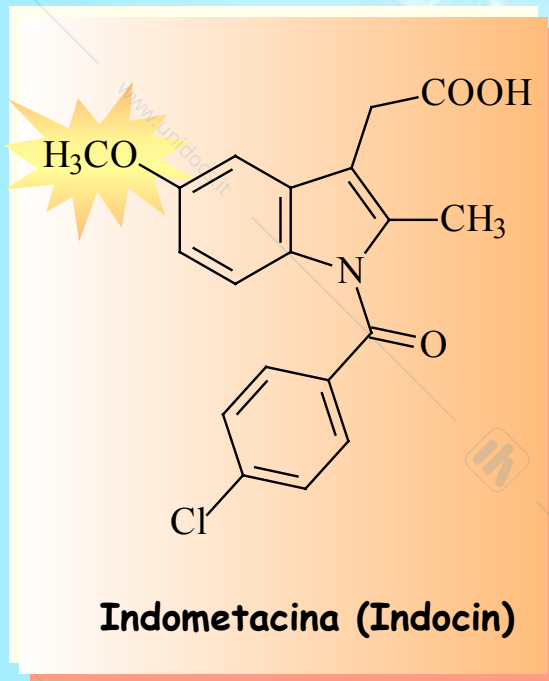
Derivati ammidici meno attivi di quelli benzoilici

Acidi arilalcanoici

Relazioni struttura-attività

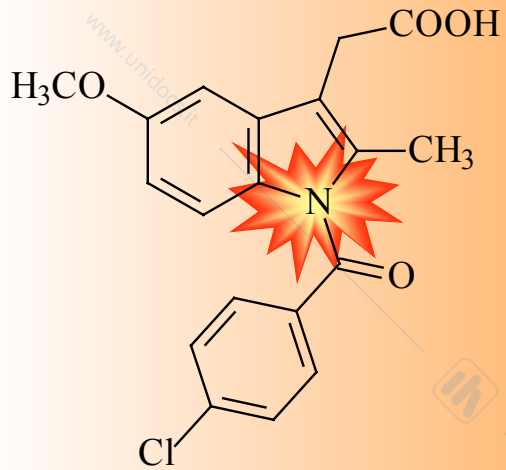
Sostituenti in posizione 5 dell'indolo

Attività



Acidi arilalcanoici

Relazioni struttura-attività

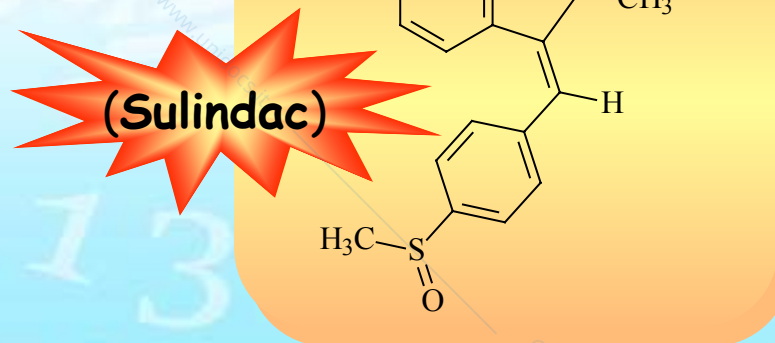


Indometacina (Indocin)

Azoto indolico non è strettamente necessario per l'attività



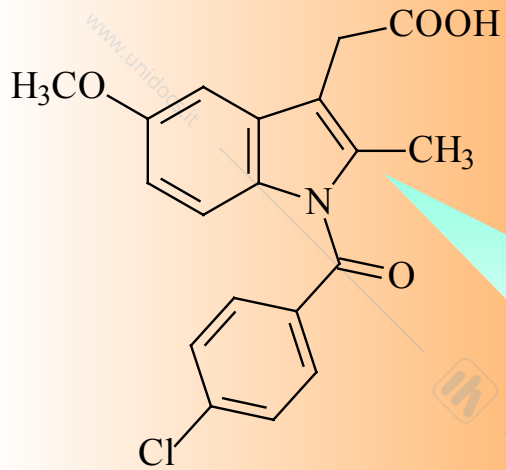
Analoghi 1-benzilidendiolenici sono attivi



(Sulindac)

Acidi arilalcanoici

Relazioni struttura-attività



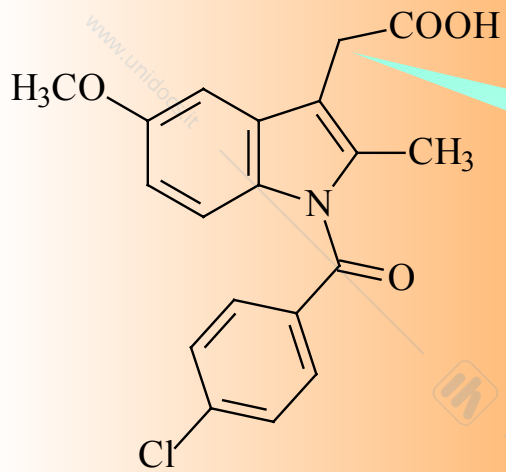
Indometacina (Indocin)

Sostituenti alchilici in posizione 2



Derivati più attivi rispetto a quelli sostituiti con un arile

Acidi arilalcanoici



Indometacina (Indocin)

Relazioni struttura-attività

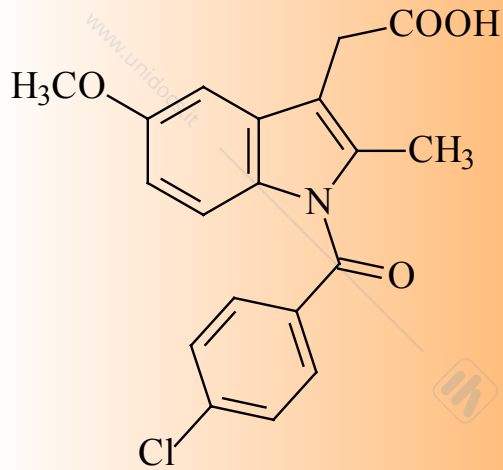
La presenza di un metile in posizione α dell'acido acetico genera una chiralità



Solo la molecola di configurazione S(+) risulta responsabile dell'attività

Acidi arilalcanoici

Relazioni struttura-attività



Indometacina (Indocin)

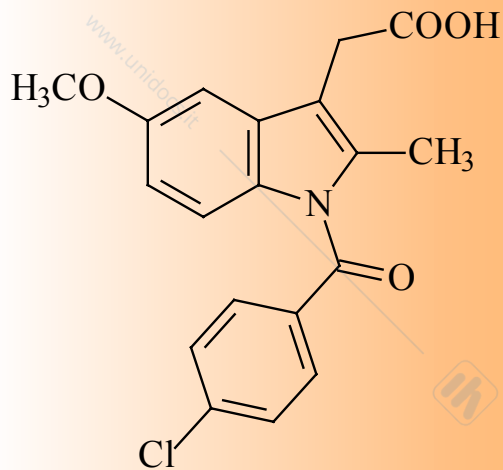
Conformazione preferita è quella in cui:

☛ il gruppo N-*p*-clorobenzoico è lontano dal metile in posizione 2 (cioè in posizione *cis* rispetto al metossifenile del nucleo indolico)

☛ il gruppo N-*p*-clorobenzoico risulta non coplanare con l'indolo a causa dell'ingombro sterico tra il metile in 2 e l'idrogeno in 7.

Acidi arilalcanoici

Meccanismo d'azione



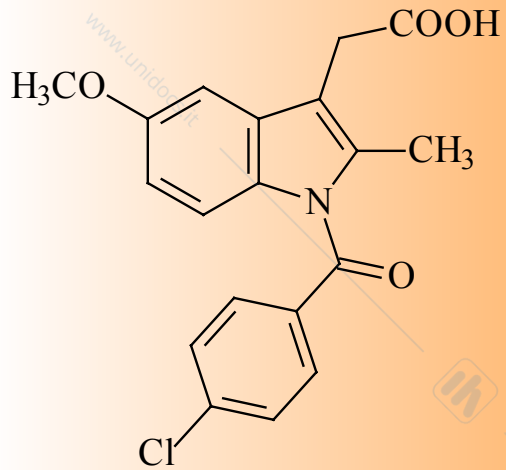
Indometacina (Indocin)

➡ L'attività antiinfiammatoria, antipiretica e analgesica dipendono dalla sua capacità di inibire la sintesi delle prostaglandine

➡ Effetti collaterali

- Disturbi al tratto gastrointestinale
- Disturbi al SNC (vertigini, mal di testa)
- tinnito

Acidi arilalcanoici



Indometacina (Indocin)

 **Somministrazione con cibo o latte :**

 **Effetti secondari**

Indicazioni

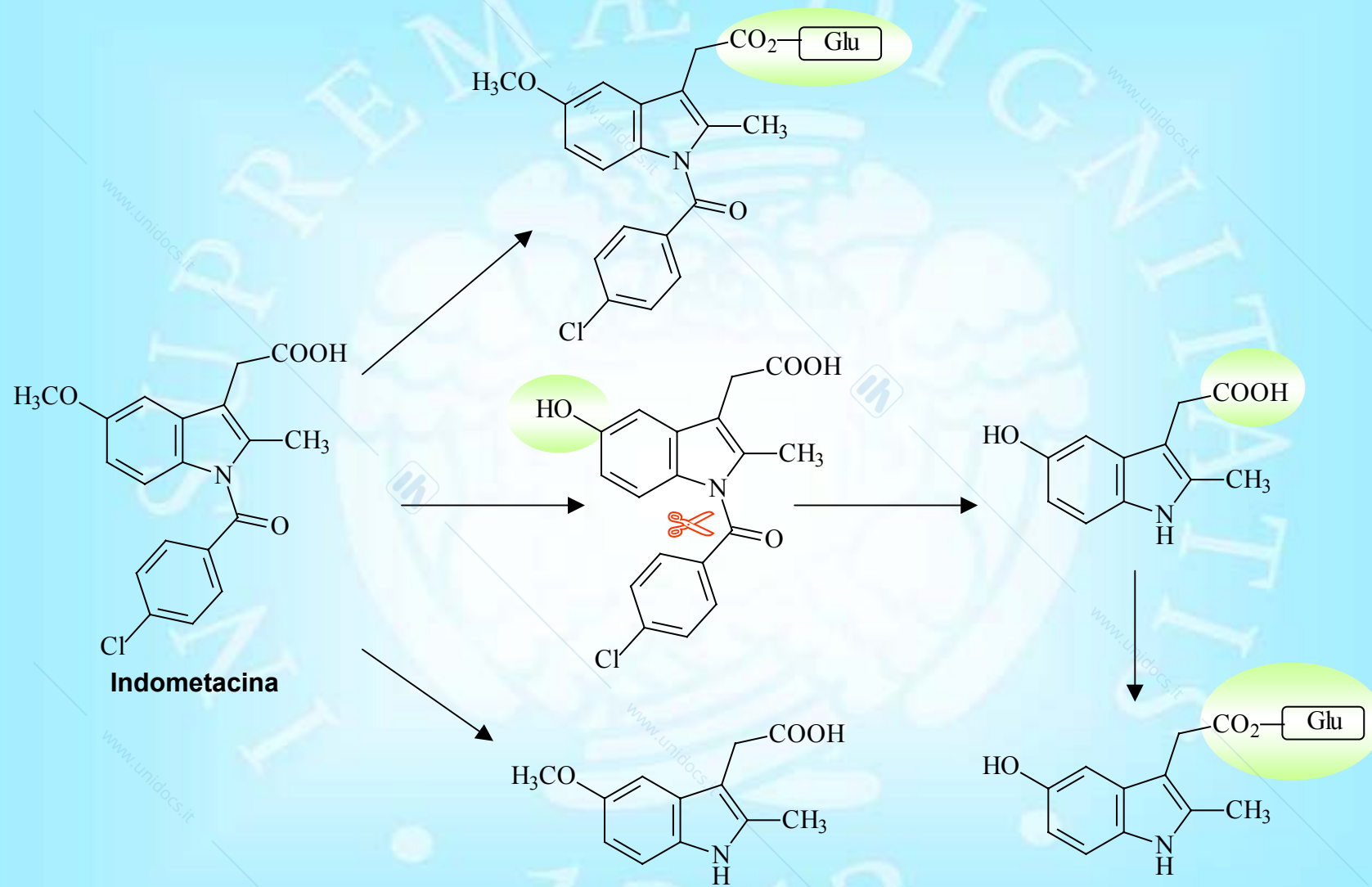
Artrite reumatoide

Artrite gottosa

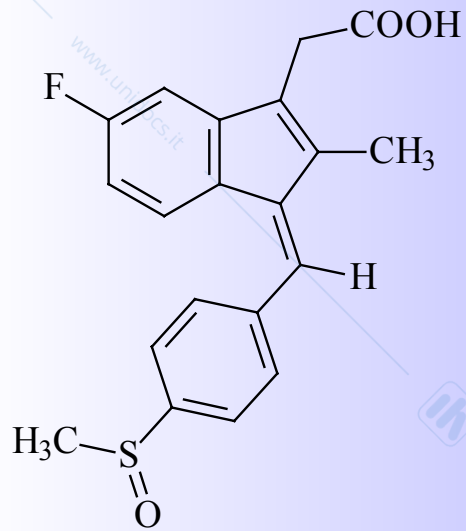
Spondilite anchilosante

Osteoartrite moderata o lieve

Metabolismo e assorbimento dell'indometacina



Acidi arilalcanoici



Sulindac (clonoril)

- ✎ E' uno dei FANS più utilizzati
- ✎ E' un profarmaco che viene convertito in un metabolita che agisce inibendo la cicloossigenasi
- ✎ Analgesico paragonabile all'indometacina
- ✎ Antipiretico e antiinfiammatorio meno potente dell'indometacina

- ✎ La sostituzione del sistema indolico con quello indenico porta a:
- ✎ minori effetti tossici a livello g.i. e del SNC

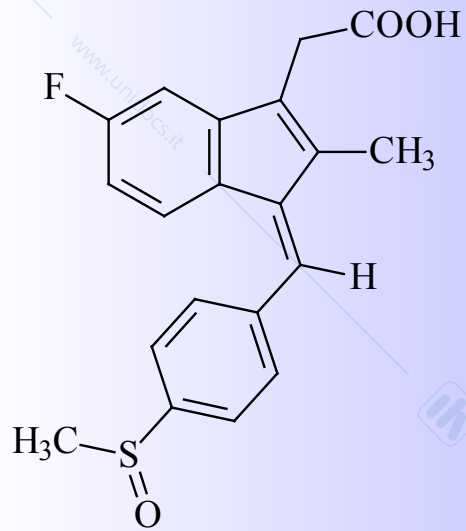
il sulindac risulta meno solubile dell'indometacina



Cristalluria

Acidi arilalcanoici

Relazioni struttura attività

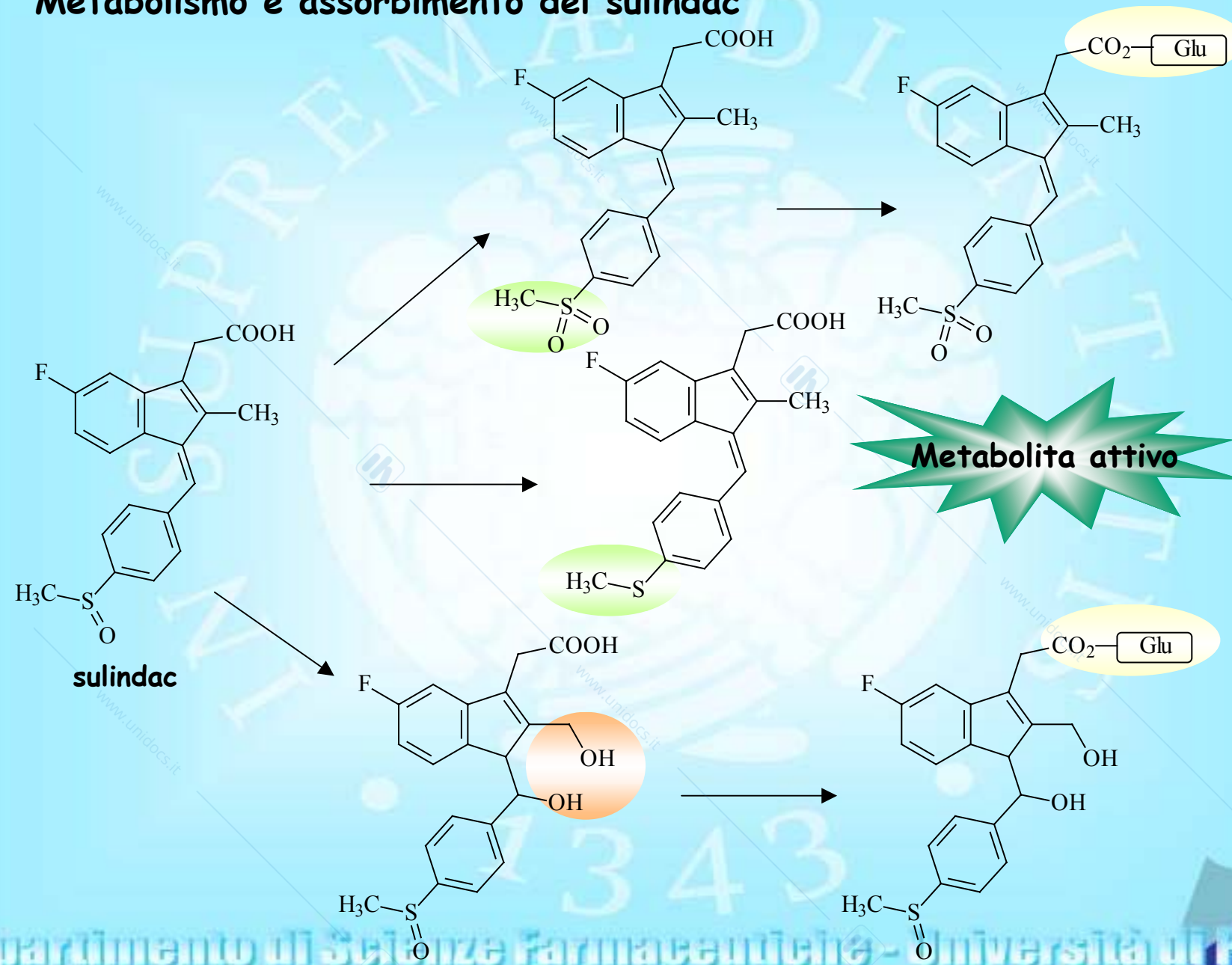


Sulindac (clonoril)

✎ La minore solubilità del derivato indenico è stata compensata sostituendo l'atomo di cloro dell'indometacina con un solfinile

✎ L'isomero (Z) è un antiinfiammatorio molto più energico dell'isomero (E)

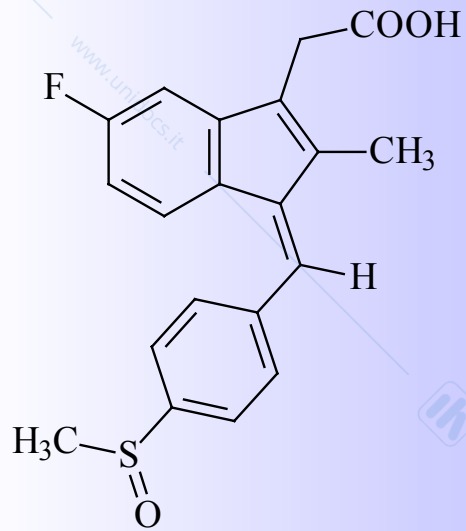
Metabolismo e assorbimento del sulindac



www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Acidi arilalcanoici



Sulindac (clniril)

Effetti secondari

Irritazione tratto gastrointestinale
Reazioni cutanee

Indicazioni

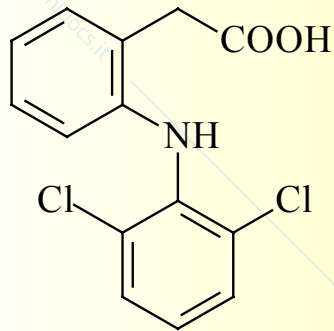
Da assumere con il cibo

Artrite gottosa

Spondilite anchilosante

Osteoartrite moderata o lieve

Acidi arilalcanoici



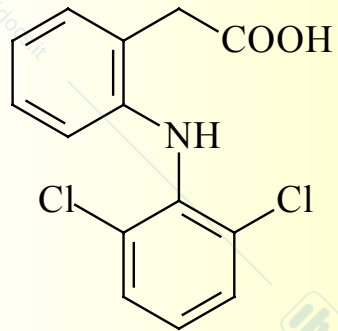
Diclofenac (voltaren)

- ✎ E' uno dei FANS più utilizzati
- ✎ presenta caratteristiche strutturali degli acidi arilalcanoici e degli acidi antranilici
- ✎ **Analgesico** 6 volte più efficace dell'indometacina
- ✎ **Antipiretico e antiinfiammatorio** più potente dell'indometacina

Indicazioni:

Artrite gottosa
Spondilite anchilosante
Osteoartrite moderata o lieve

Acidi arilalcanoici



Diclofenac (voltage)

Meccanismi d'azione

① Inibizione della cicloossigenasi

↓ Produzione prostaglandine

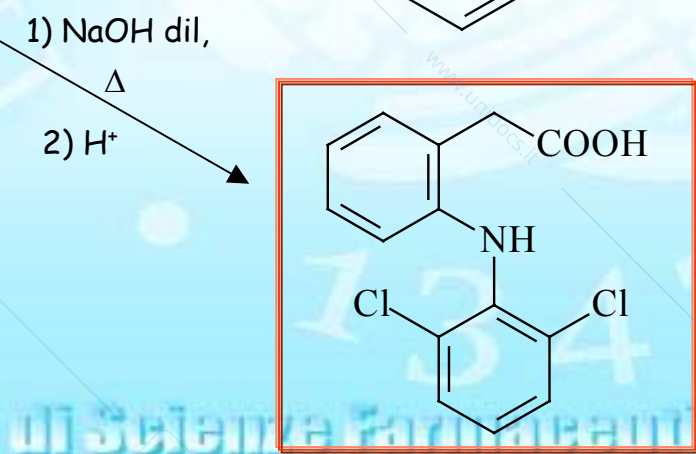
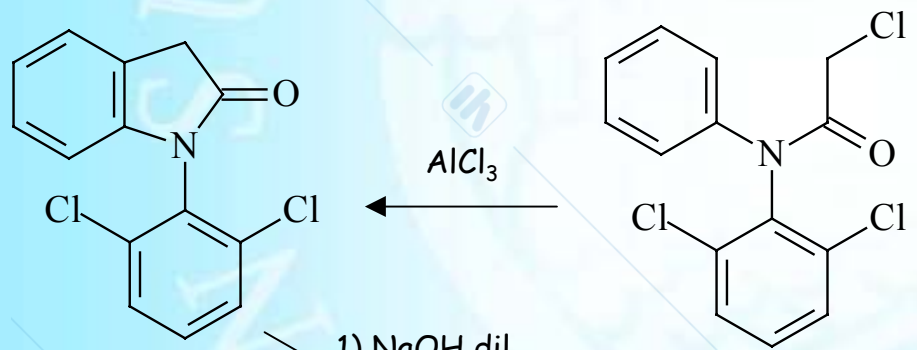
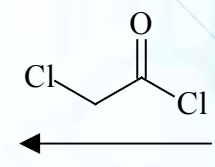
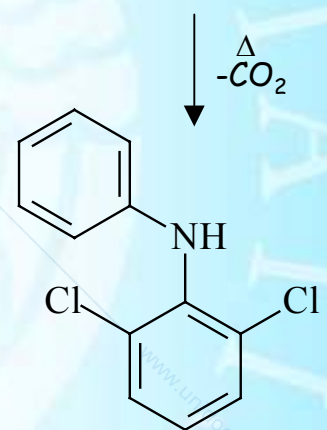
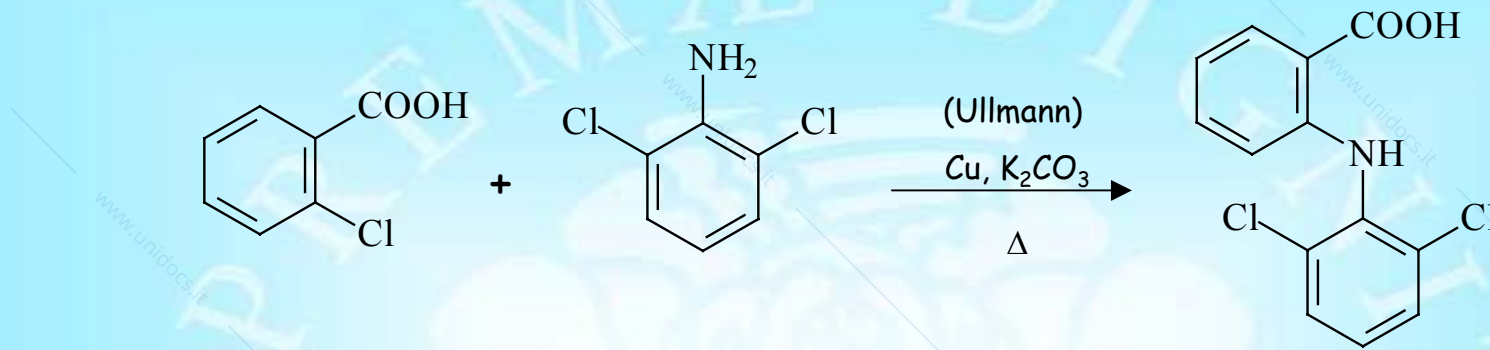
② Inibizione della via della lipoossigenasi

↓ Produzione leucotrieni (LTB₄)

③ Inibizione del rilascio di ac. Arachidonico e stimolazione del suo riassorbimento

↓ Disponibilità di tale acido

Sintesi del diclofenac



diclofenac

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it

www.unidocs.it

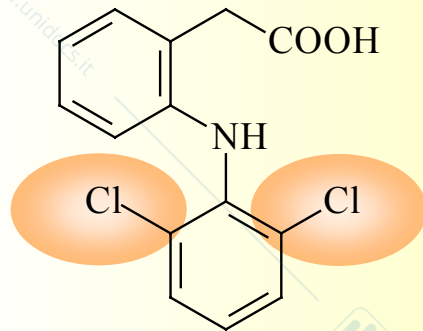
www.unidocs.it

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche - Università di Pisa

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.j

Acidi arilalcanoici



Diclofenac (voltaren)

Relazioni struttura-attività

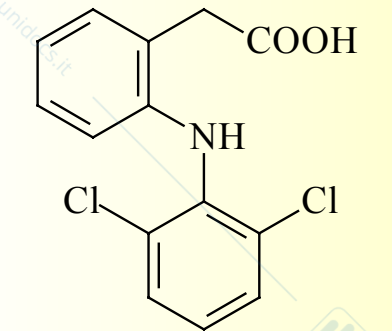
✎ I due atomi di cloro in *orto* forzano l'anello che li contiene fuori dal piano della porzione fenilacetica



Effetto di distorsione importante per l'interazione con il sito attivo della cicloossigenasi.

Acidi arilalcanoici

Assorbimento e metabolismo



Diclofenac (voltaren)

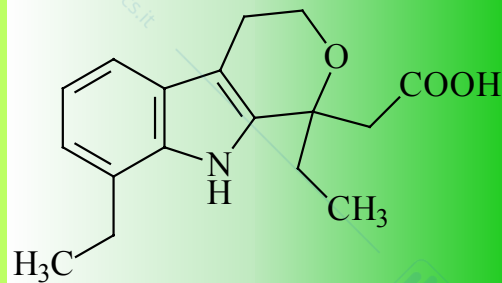
OH

✎ Solo il 50-60% della dose orale è biodisponibile a causa di un'estensiva metabolizzazione epatica.

✎ Il **metabolita principale** è ossidrilato in posizione 4 e può contribuire all'attività biologica complessiva

✎ Il farmaco viene escreto principalmente come solfato

Acidi arilalcanoici



Etodolac (Iodine)

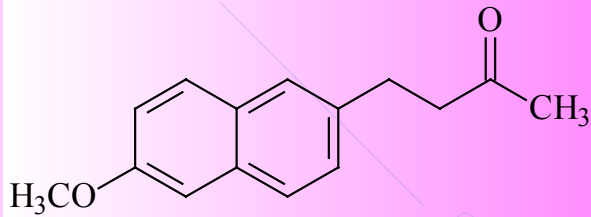
✎ Rappresenta il prototipo di una nuova classe di antiinfiammatori: gli **acidi piranocarbossilici**

✎ Solo l'**enantiomero S(+)** possiede proprietà antiinfiammatorie

✎ **antiinfiammatorio** 50 volte più attivo dell'aspirina e circa 3 volte più attivo del sulindac

✎ Presenta una minore incidenza di disturbi gastrointestinali a causa della maggiore inibizione della biosintesi delle prostaglandine a livello di sinoviociti e condrociti reumatoidi rispetto alle cellule della mucosa gastrica

Acidi arilalcanoici



Nabumetone (relafen)

✎ E' un **profarmaco** non acido che in seguito a metabolizzazione dà origine ad un metabolita principale attivo.

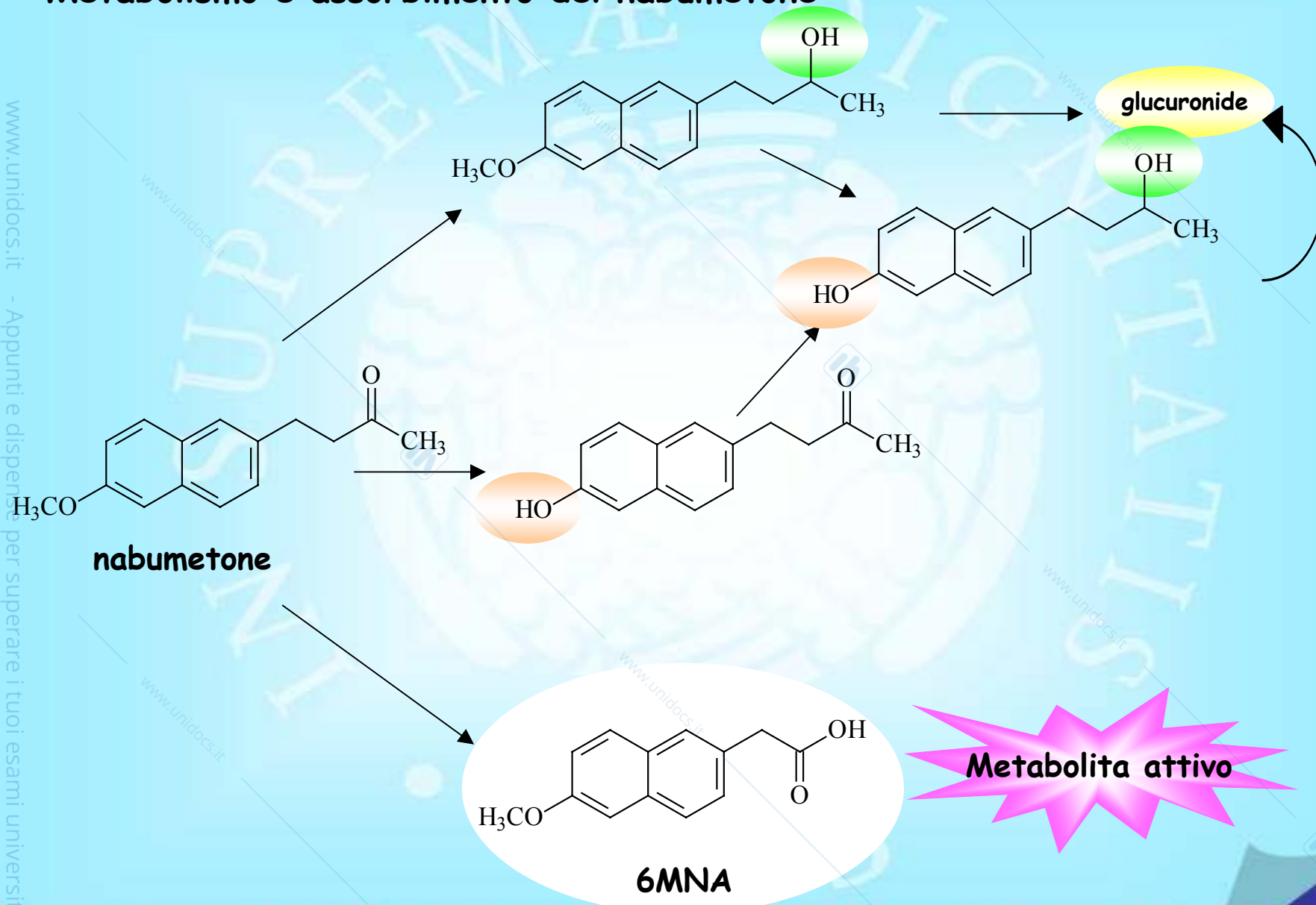
✎ Il nabumetone non essendo acido non produce danno primario significativo

✎ una volta assorbito il farmaco è metabolizzato in acido 6-metossi fenilnaftalen-2-acetico (**6MNA**)



Efficace inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle giunture.

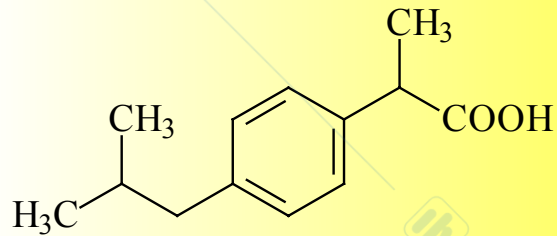
Metabolismo e assorbimento del nabumetone



www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Acidi arilalcanoici



Ibuprofene (motrin)

✎ Primo analgesico da banco (moment)

✎ E' in commercio come miscela racemica, sebbene la sua attività sia dovuta quasi esclusivamente all'isomero S(+).

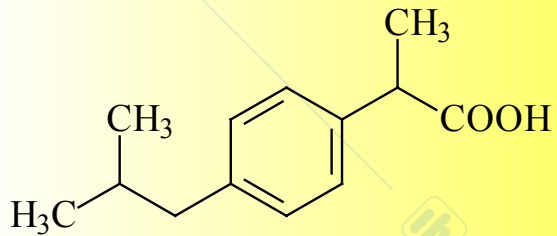
Enantiomero
R(-)

in vivo →

Enantiomero
S(+)

Acidi arilalcanoici

Relazioni attività-struttura



Ibuprofene (motrin)

✎ L'inserimento di un metile in α al carbossile di molti acidi arilacetici



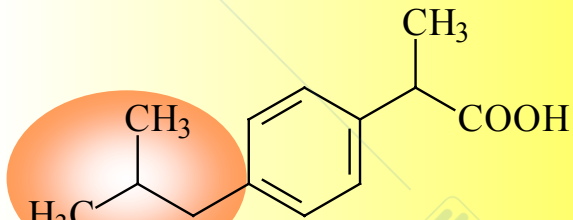
Attività
antiinfiammatoria

Effetti collaterali



Acidi arilalcanoici

Assorbimento e metabolismo



Ibuprofene (motrin)

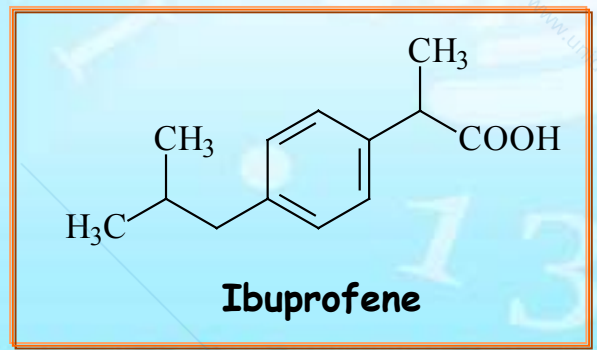
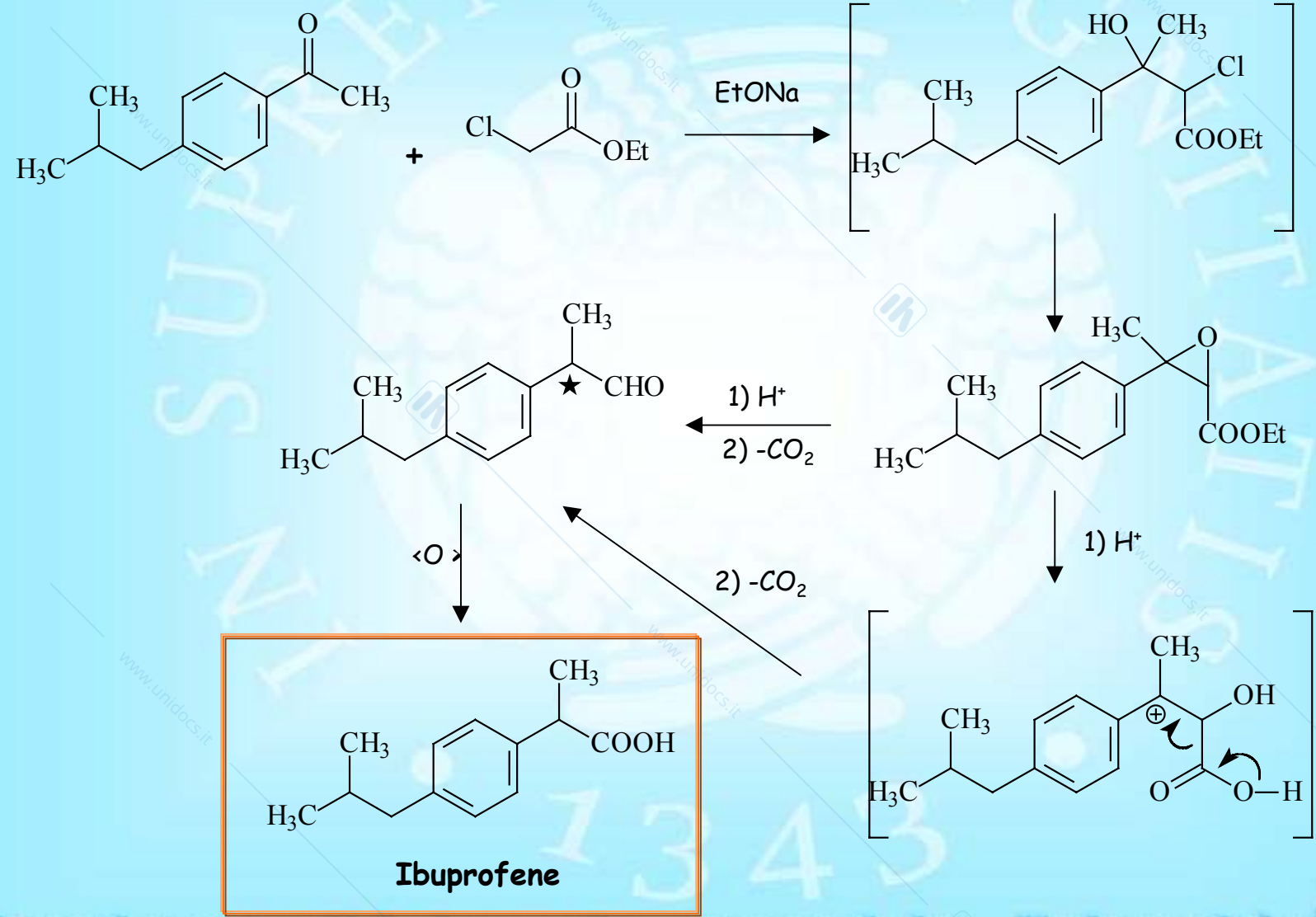
✎ Il farmaco viene escreto quasi completamente con l'urina, immodificato o ossidato.

✎ Il metabolismo consiste principalmente nell'ossidazione della catena laterale *p*-isobutilica

Indicazioni:

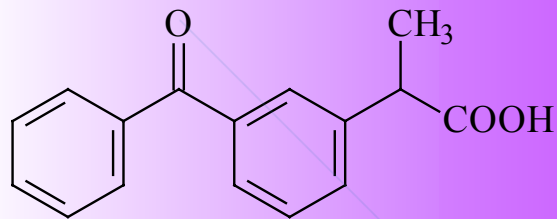
- Artrite reumatoide
- Osteoartrite moderata o lieve
- Stati febbrili
- Trattamento della dismenorrea

Sintesi ibuprofene



Acidi arilalcanoici

Meccanismo d'azione

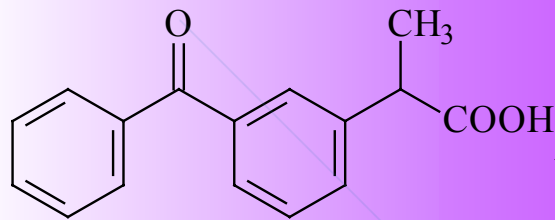


chetoprofene (orudis)

- ✎ Inibizione della biosintesi delle prostaglandine
- ✎ Inibizione della sintesi dei leucotrieni
- ✎ Inibizione della migrazione dei leucociti nelle giunture infiammate
- ✎ Stabilizza le membrane lisosomiali durante l'infiammazione limitando la distruzione dei tessuti.

Antagonizza la bradichinina che attiva i recettori periferici del dolore

Acidi arilalcanoici



chetoprofene (orudis)

✎ Ha attività antiinfiammatoria, antipiretica e analgesica

Metabolismo e assorbimento

✎ Può coniugarsi con acido glucuronico

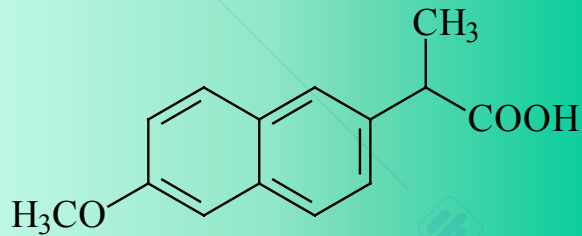
✎ Può subire idrossilazione dell'anello benzoico

✎ Il gruppo chetonico può ridursi

Indicazioni: {
Artrite reumatoide
Osteoartrite moderata o lieve
Trattamento della dismenorrea

Acidi arilalcanoici

Meccanismo d'azione



naprossene (Naprosyn)

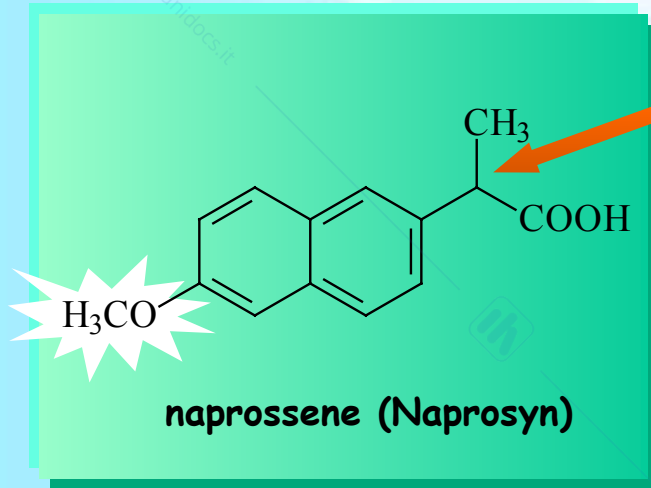
- ✎ Inibisce la biosintesi delle prostaglandine
- ✎ E' circa 12 volte più attivo dell'aspirina
- ✎ L'isomero attivo è l'S(+); è l'unico FANS arilalcanoico ad essere in commercio come enantiomero puro.

Indicazioni:

- Artrite reumatoide
- Osteoartrite
- Trattamento della dismenorrea acuta o lieve
- Spondilite anchilosante

Acidi arilalcanoici

Relazioni struttura-attività



✎ I derivati 2 naftopropionici sono più potenti dei corrispondenti analoghi acetici

✎ Sostituzione in posizione 6

→ **Attività massima**

✎ Piccoli gruppi lipofili (Cl, MeS,)

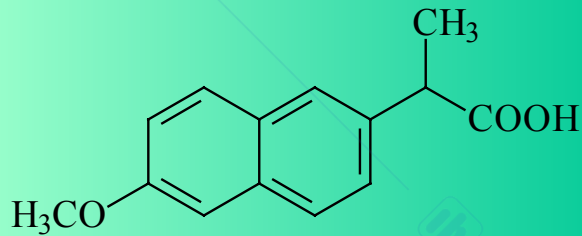
→ **Composti attivi**

✎ gruppi di dimensioni maggiori

→ **Attività**

Acidi arilalcanoici

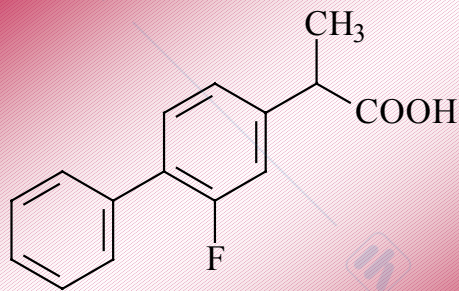
Assorbimento e metabolismo



naprossene (Naprosyn)

- ✎ circa il 70% è eliminato come farmaco immodificato o suoi coniugati
- ✎ può essere trasformato in derivato 6-desmetilato
- ✎ I metaboliti non hanno attività antiinfiammatoria

Acidi arilalcanoici



Flurbiprofen (ansaid)

✎ Primo FANS topico ad uso oculare (Ocufen)

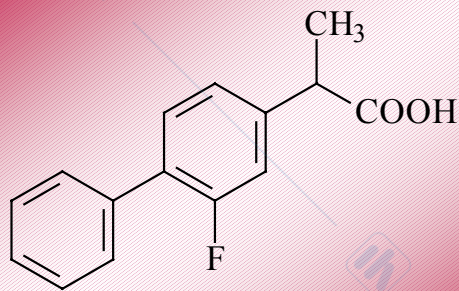


Inibizione della miosi operatoria indotta dalle PGs nell'asportazione chirurgica della cataratta.

- ✎ Più attivo dell'aspirina e del fenilbutazone
- ✎ E' antiinfiammatorio, antipiretico e antinocicettivo

Acidi arilalcanoici

Assorbimento e metabolismo



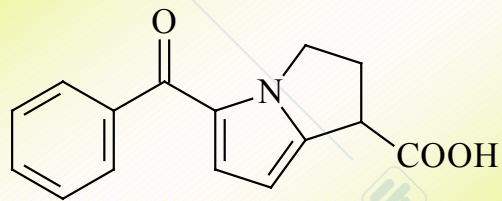
Flurbiprofen (ansaid)

- Il 60-70% del farmaco viene escreto sottoforma di solfato e di glucuronide
- può subire idrossilazione in posizione 4' o nelle posizioni 3' e 4'
- Tutti i metaboliti che si formano risultano inattivi

Indicazioni:

- artrite reumatoide
- osteoartrite
- Miosi operatoria

Acidi arilalcanoici



ketorolac (toradol)

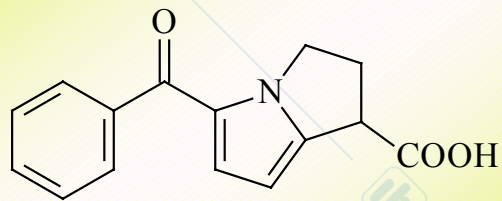
- Derivato **eteroarilpropionico** ciclizzato
- E' indicato solo come **analgesico periferico** per brevi trattamenti
- Possiede attività **antiinfiammatoria e antipiretica**

Attività analgesica:

Paragonabile a quella degli analgesici ad azione centrale

(analgesia equivalente a 12mg di morfina)

Acidi arilalcanoici



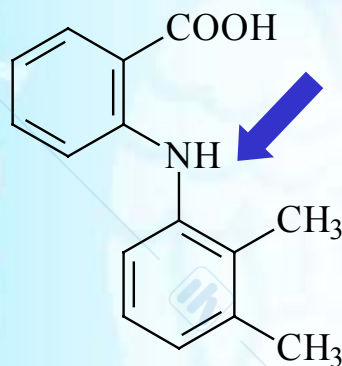
ketorolac (toradol)

Meccanismo d'azione: inibisce la sintesi delle PGs

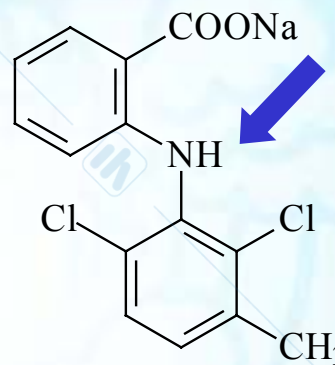
➤ Metabolizzato a *p*-idrossi derivato e a glucuronidi escreti prevalentemente tramite le urine

Acidi N-ariantranilici

Bioisosteri azotati dell'acido salicilico



**Acido mefenamico
(Ponstel)**

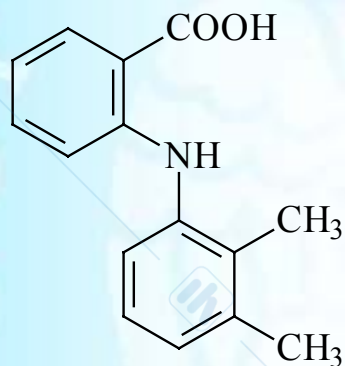


**Meclofenamato sodico
(Meclomen)**

Meccanismo d'azione: inibiscono la biosintesi delle PGs

Acidi N-ariantranilici

Relazioni struttura attività



**Acido mefenamico
(Ponstel)**



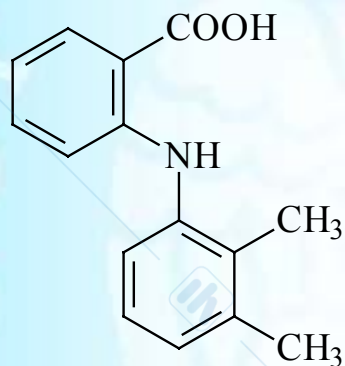
**Meclofenamato sodico
(Meclomen)**

►► disostituzione in 2' e 3' con gruppi uguali

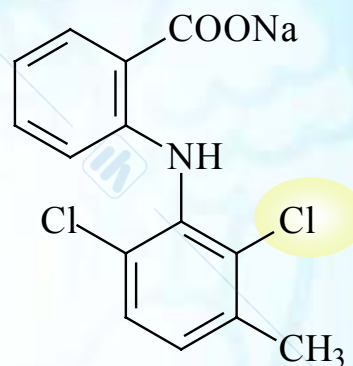
Attività

Acidi N-ariantranilici

Relazioni struttura attività



Acido mefenamico
(Ponstel)



Meclofenamato sodico
(Meclomen)

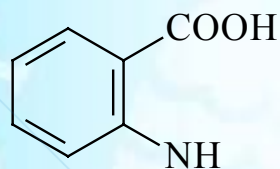
▶▶ disostituzione in 2' e 3' con gruppi uguali

▶▶ derivato 2'-Cl sostituito è più attivo di quello 3'-Cl sostituito

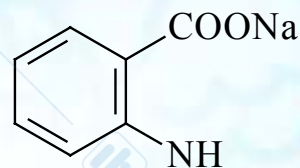
Attività

Acidi N-arilantranilici

Relazioni struttura attività



**Acido mefenamico
(Ponstel)**



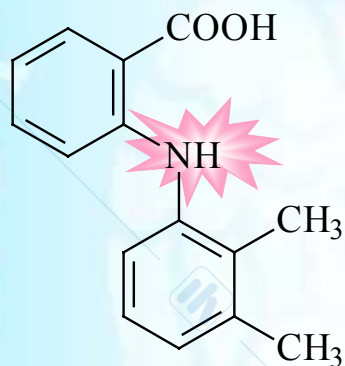
**Meclofenamato sodico
(Meclomen)**

► Sostituenti sull'anello aromatico che forzano questa parte della molecola a non essere coplanare con l'altra porzione aromatica

↑
Attività

Acidi N-ariantranilici

Relazioni struttura attività

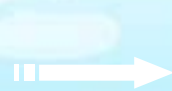


**Acido mefenamico
(Ponstel)**



**Meclofenamato sodico
(Meclomen)**

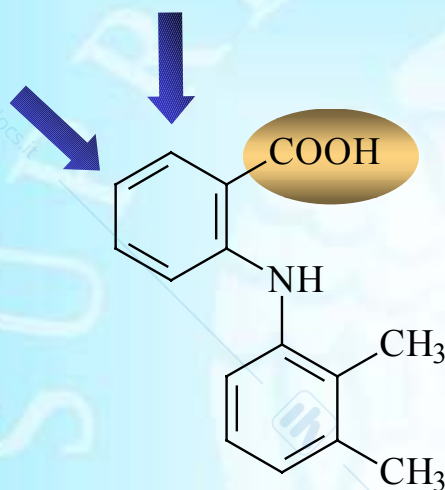
► La sostituzione del gruppo NH con O,
CH₂, S, SO, NCH₃



Attività

Acidi N-arilantranilici

Relazioni struttura attività



Acido mefenamico
(Ponstel)

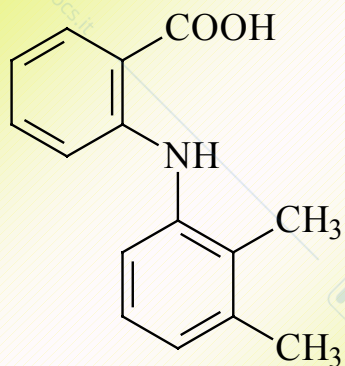


Meclofenamato sodico
(Meclomen)

►► La posizione della funzione acida è critica:

Acidi *m*- e *p*-
amminobenzoici
sono **inattivi**

Acidi N-ارانترانيلی



**Acido mefenamico
(Ponstel)**

- Unico farmaco di questa classe a produrre analgesia centrale e periferica
- Il metabolismo avviene attraverso l'ossidazione stereoselettiva del CH_3 in 3' e glucuronidazione dell'acido e dei suoi metaboliti

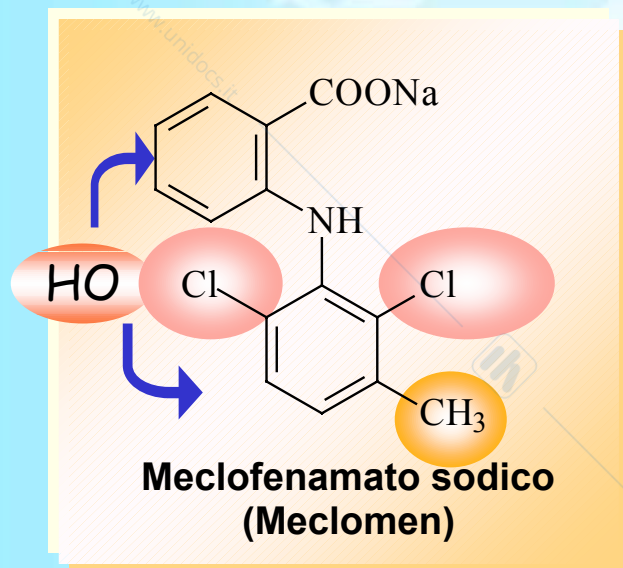
COOH

Indicazioni:

Dolore moderato

Dismenorrea primaria

Acidi N-ارانترانيلی



➤ Il metabolismo avviene attraverso:

ossidazione del gruppo metilico

idrossilazione aromatica

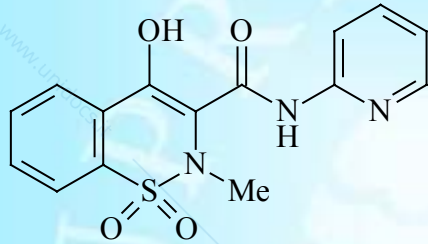
monodealogenazione

coniugazione

Indicazioni:

Dolore lieve o moderato
Artrite reumatoide o osteoartrite
Dismenorrea primaria

Oxicam



Piroxicam (feldene)

Meccanismo d'azione:

➤ classe relativamente nuova di derivati **4-idrossi-1,2-benzotiazincarbosammidi**

➤ Unico rappresentante di questa classe ad essere usato in clinica

➤ inibisce la migrazione delle cellule polimorfonucleate nel sito di infiammazione

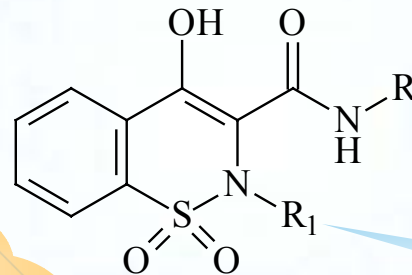
➤ inibisce il rilascio di enzimi lisosomiali

➤ impedisce l'aggregazione piastrinica indotta dal collagene

➤ **inibitore della cicloossigenasi**

Oxicam

Relazioni struttura attività



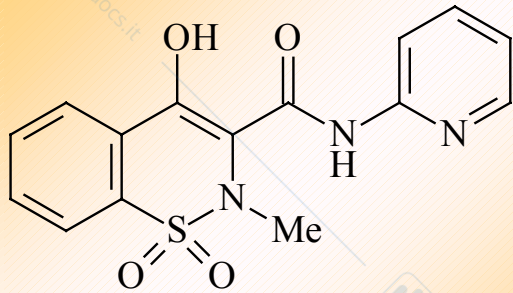
Arile o eteroarile

Migliore attività con un metile

pKa compresa tra 4 e 6
le carbossammidi N-eterocicliche
sono più acide delle N-ariliche

Oxicam

Metabolismo



Piroxicam (feldene)

➤ Prodotto principale deriva dall'idrossilazione dell'anello piridinico e glucuronidazione

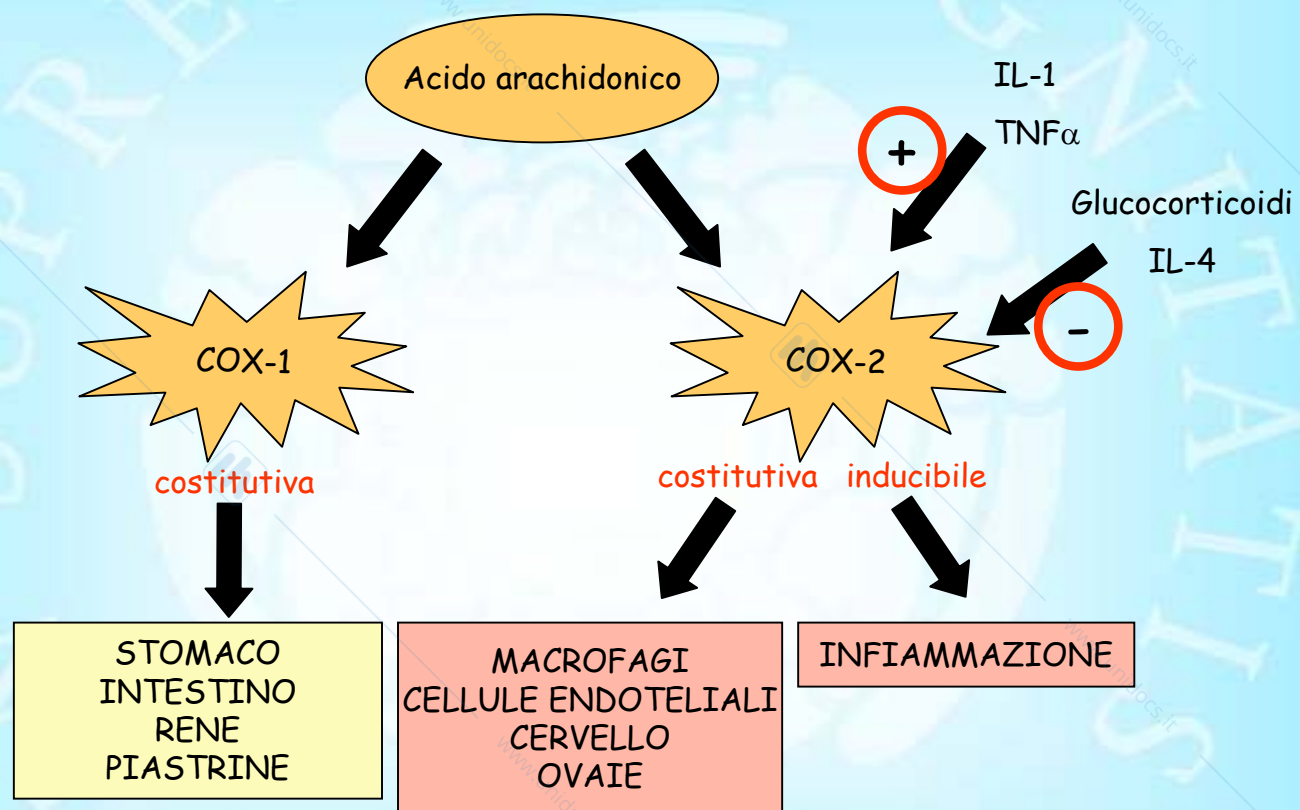
➤ Si può avere idrossilazione aromatica in posizioni diverse dell'anello benzotiazinico

➤ **Nessun metabolita è attivo come antiinfiammatorio**

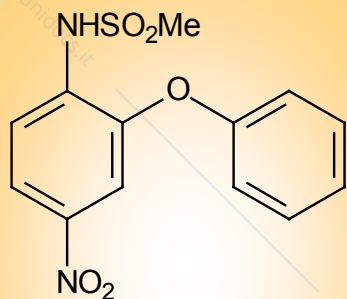
➤ Il piroxicam presenta una lunga emivita (sufficiente una somm.ne giornaliera)

➤ Impiegato per il trattamento osteoartrite e artrite reumatoide

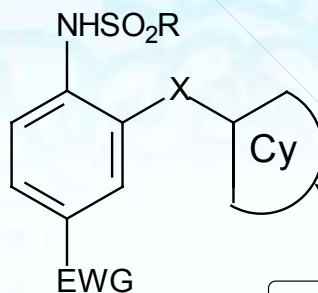
Farmaci COX-2 selettivi



Farmaci COX-2 selettivi



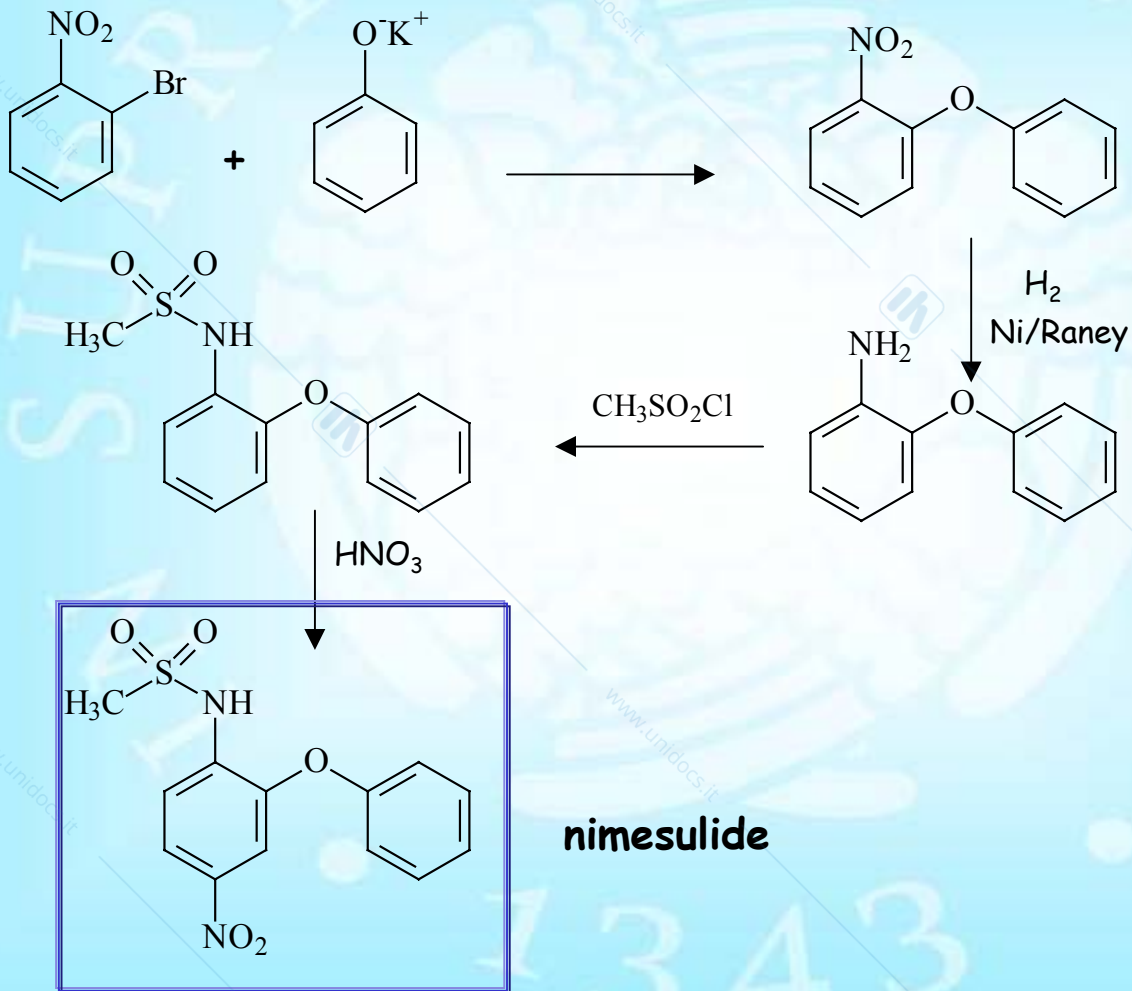
**Nimesulide
(aulin)**



Cy = gruppo arilico
eteroaromatico
cicloalifatico

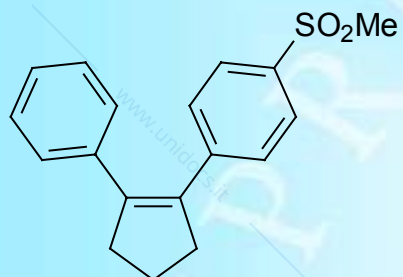
R = alchile
X = O o S
EWG = gruppo
elettronattrattore

Sintesi nimesulide



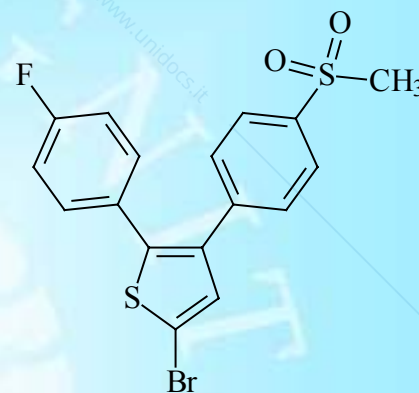
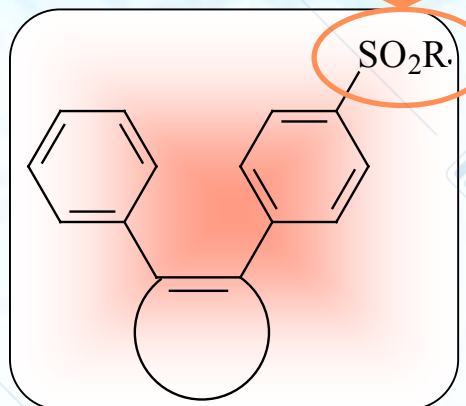
nimesulide

Farmaci COX-2 selettivi

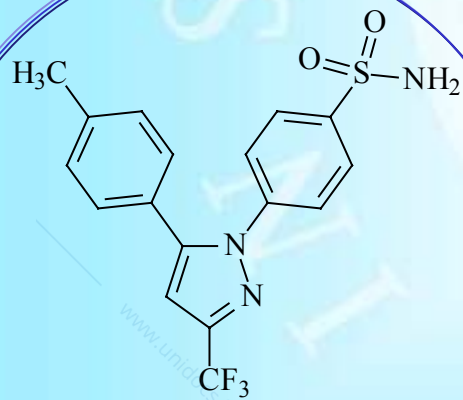


SC57666

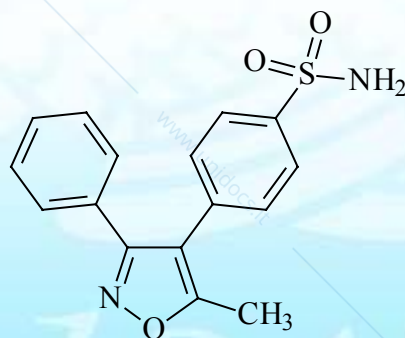
R=SO₂Me
R=SO₂NH₂



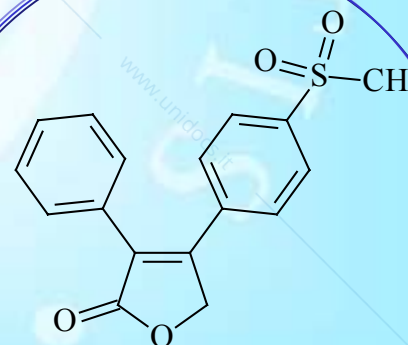
Dup697



celecoxib



valdecoxib



rofecoxib

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche - Università di Pisa

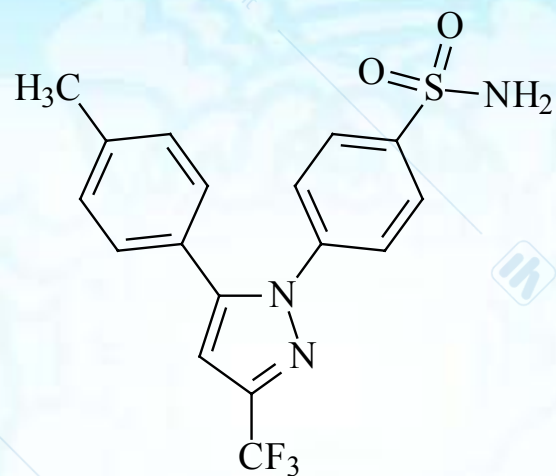
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it

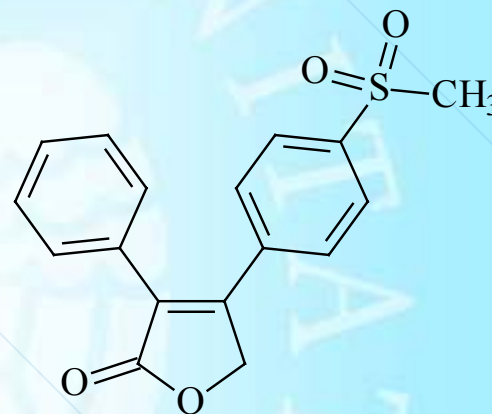
Farmaci COX-2 selettivi



**Nimesulide
(Aulin)**

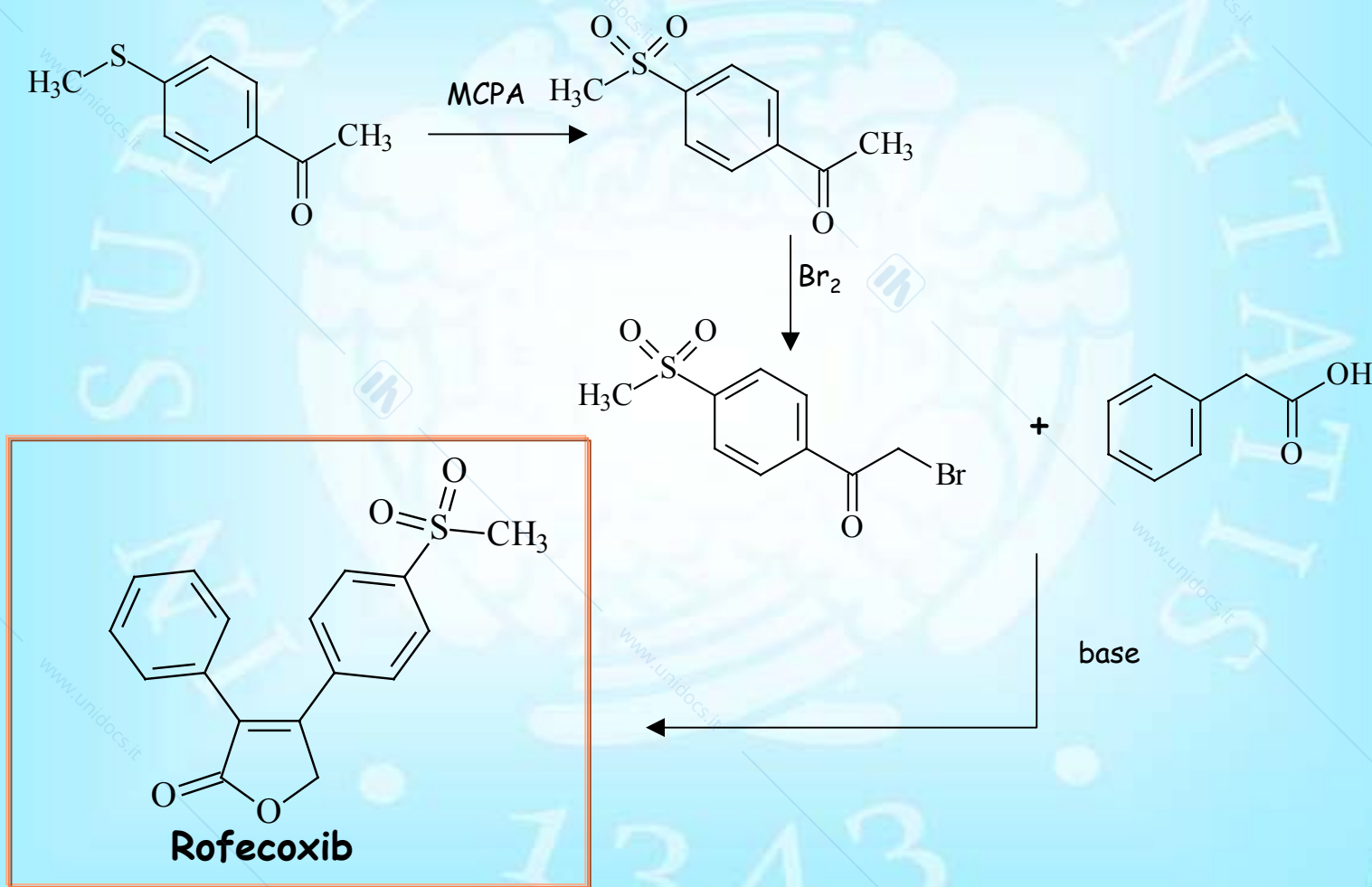


**Celecoxib
(Celebrex)**



**Rofecoxib
(Vioxx)**

Sintesi rofecoxib



Rofecoxib

Deprimenti non selettivi del SNC: sedativo-ipnotici

- Depressori non specifici ad azione generalizzata



Composto in grado di esercitare una blanda azione depressiva



Riduce l'ansietà e l'eccitazione senza causare sonnolenza o alterare la capacità lavorativa del soggetto

Deprimenti non selettivi del SNC: sedativo-ipnotici

➤ Depressori non specifici ad azione generalizzata

IPNOTICO

Composto in grado di conciliare il sonno

Presenta un'azione depressiva accentuata che risulta molto profonda nel caso degli anestetici generali

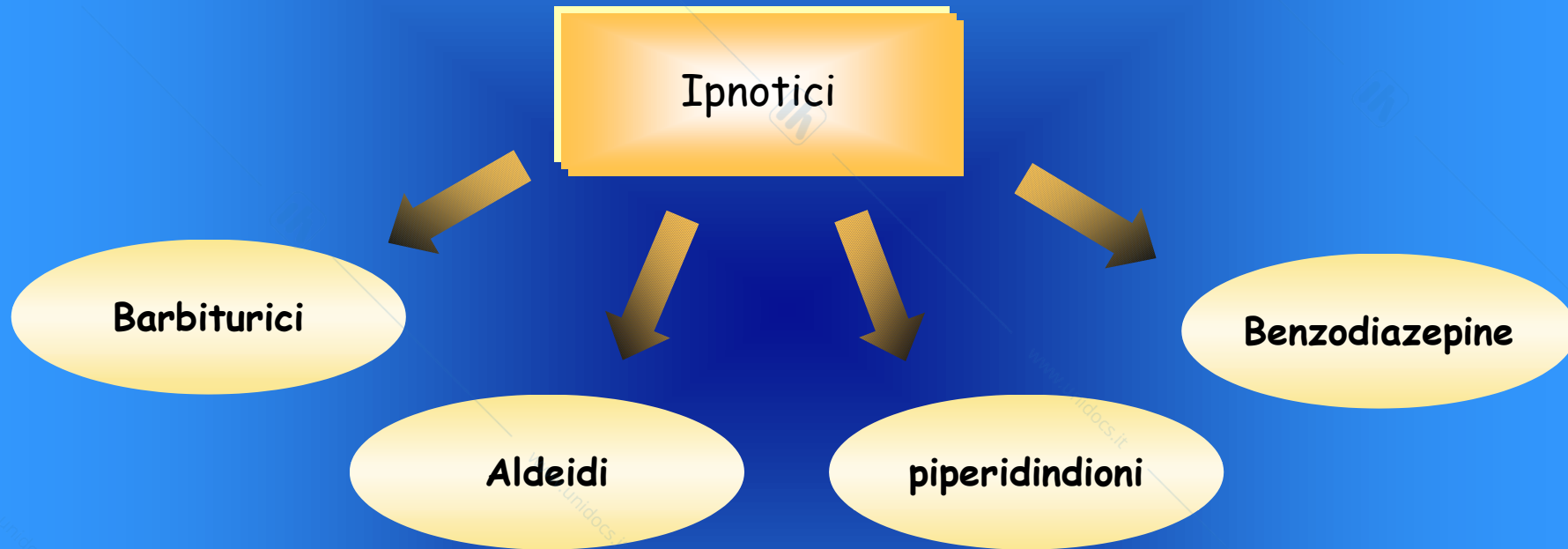
Sono farmaci che dovrebbero consentire di ottenere il grado di depressione desiderato in dipendenza della dose impiegata

sedazione

Anestesia profonda

Deprimenti non selettivi del SNC: sedativo-ipnotici

➤ Classificazione degli ipnotici



Barbiturici

↳ Esercitano un'azione depressiva generalizzata sull'asse cerebrospinale riducendo l'attività neuronica e il tono della muscolatura scheletrica, della muscolatura liscia e del miocardio

↳ A seconda del composto, della dose e della via di somministrazione possono causare gradi diversi di depressione:

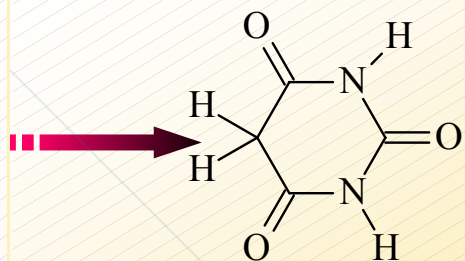
sedazione

ipnosi

anestesia

Barbiturici

Chimica



Acido barbiturico
(2,4,6-triossoesaidropirimidina)

➤ Composto privo di attività deprimente centrale a causa della sua elevata acidità

➤ La presenza di gruppi alchilici o arilici in posizione 5 conferisce attività **sedativo-ipnotiche**

Barbiturici

Chimica

La somma dei C deve essere compresa tra 5-10

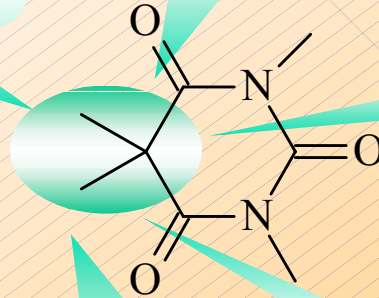
Sostituenti aliciclici più potenti degli alifatici

Sostituzione di un H con un gruppo polare ⇒ disattivazione

Presenza di ramificazione: ↑ potenza ma ↓ durata

Sostituenti insaturi più attivi dei saturi

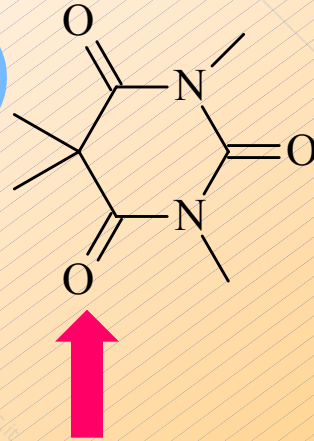
Sostituzione di un H con un alogeno porta a ↑ potenza



Barbiturici

Chimica

Ulteriore sostituzione di O con S riduce o annulla attività

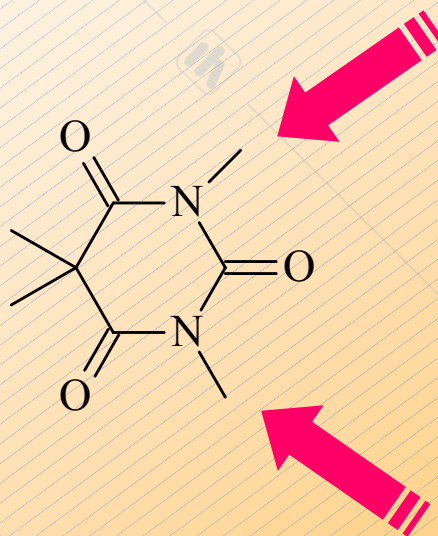


Sostituzione di O con S
azione più rapida ma più breve

Sostituzione di C=O con C=NH
perdita attività

Barbiturici

Chimica



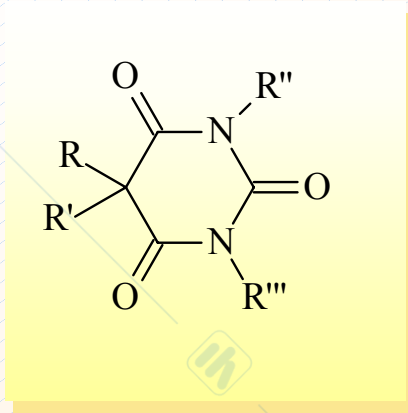
➤ La sostituzione di H con CH_3



Maggiore potenza
ipnotica ma minore
durata

Barbiturici

Meccanismo d'azione




- I **barbiturici** modificano il meccanismo della trasmissione sinaptica.
- In concentrazioni sufficienti sono in grado di **ridurre l'eccitabilità** della cellula post sinaptica per **alterazione della permeabilità** di membrana

Sinapsi eccitatorie


trasmissione

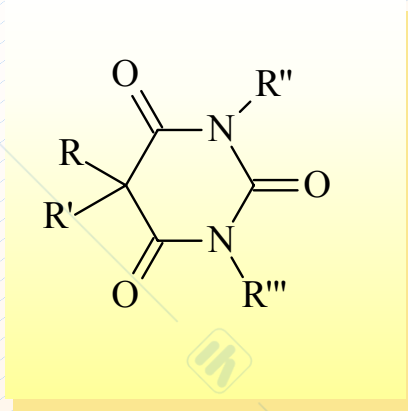
barbiturici

Sinapsi inibitorie


trasmissione

Barbiturici

Meccanismo d'azione



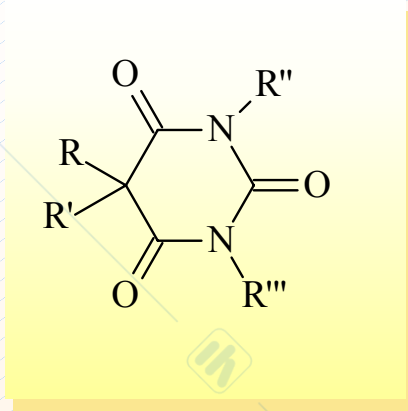
- I **barbiturici** modificano il meccanismo della trasmissione sinaptica.
- In concentrazioni sufficienti sono in grado di **ridurre l'eccitabilità** della cellula post sinaptica per **alterazione della permeabilità** di membrana
- La loro azione si esercita sul processo di trasmissione sinaptica centrale del sistema reticolare attivante



Disattivazione della corteccia cerebrale

Barbiturici

Meccanismo d'azione

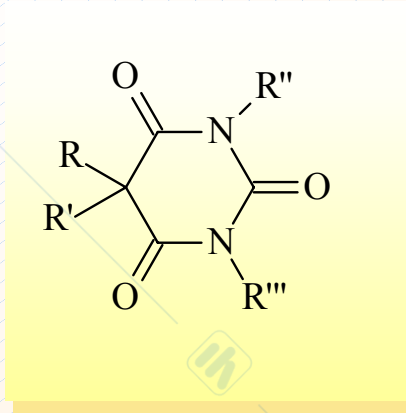


➤ I barbiturici sono degli inibitori depolarizzanti

Innalzano la soglia di eccitabilità

Prolungano il periodo refrattario del neurone postsinaptico

Barbiturici



➤ La somministrazione di una dose appropriata di barbiturico ha effetto **sedativo generalizzato**

Effetto paradossso

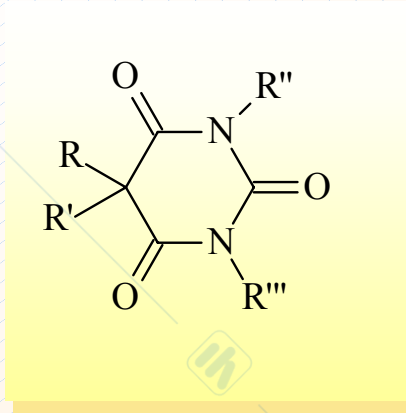
➤ Dosi molto piccole di barbiturico (non sufficienti a deprimere il sistema reticolare attivante)

➔ ipereccitazione

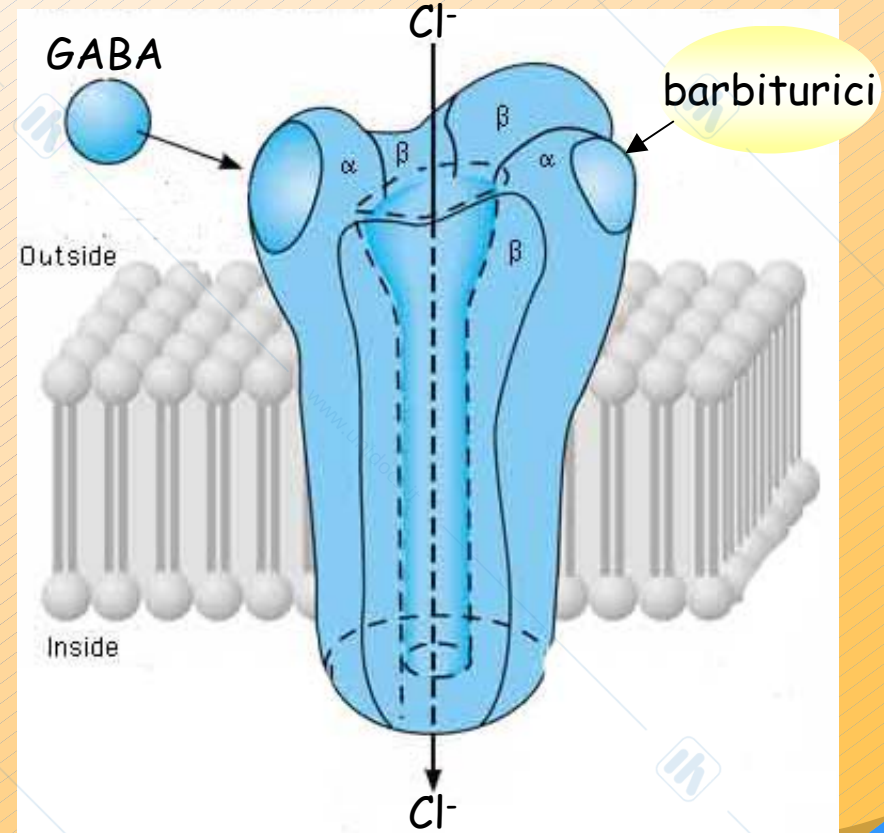
Dovuta al blocco delle sinapsi inibitorie presenti nella corteccia

Barbiturici

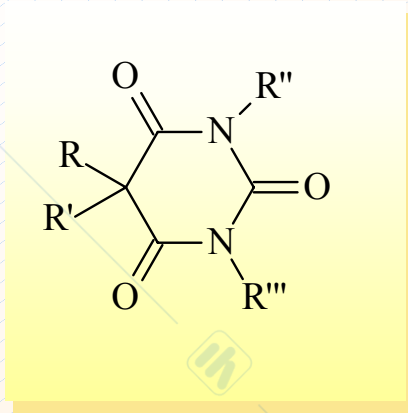
Effetti biochimici



- I barbiturici potenziano e/o prolungano l'azione del *GABA*
- Facilitano l'ingresso di ioni cloro attraverso il canale ionico associato al recettore del *GABA*



Barbiturici



**Effetti sul sonno
e dipendenza**

Barbiturici

↓
Sonno REM

✎ diminuisce la durata dei sogni

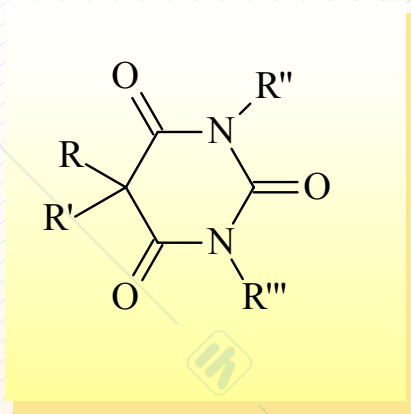
✎ Diminuisce la frequenza dei movimenti oculari

↓
Assuefazione al farmaco

↪
Sonno REM
torna regolare

➤ **dipendenza fisica legata all'assuefazione e quindi alla somm.ne ripetuta del farmaco.**

Barbiturici

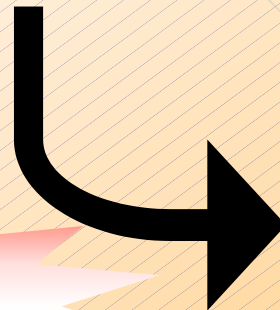


**Effetti sul sonno
e dipendenza**

Barbiturici



Efficacia e della
durata d'azione

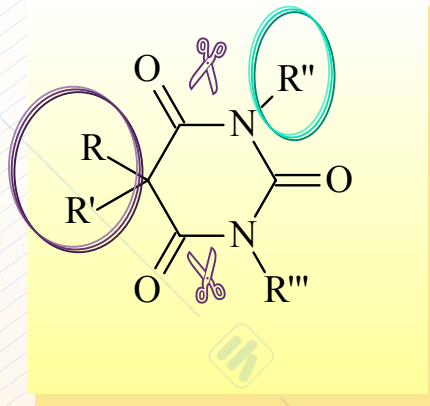


**Induzione
enzimatica**

Metabolismo rapido



Barbiturici



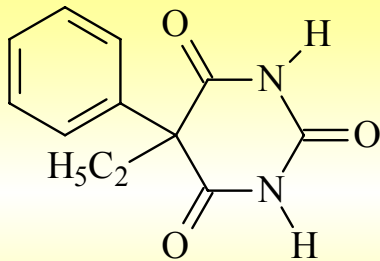
Metabolismo

➤ avviene principalmente nel fegato

Metaboliti con minore lipofilità
e quindi meno capaci di
raggiungere i centri superiori

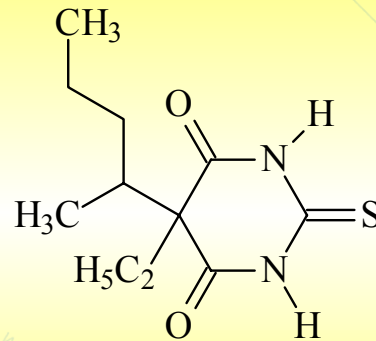
- ossidazione di sostituenti in posizione 5 con formazione di alcoli, fenoli, chetoni, ac. carbossilici
- apertura idrolitica dell'anello
- desulfurazione tiobarbiturici
- N-dealchilazione per barbiturici N-sostituiti

Barbiturici



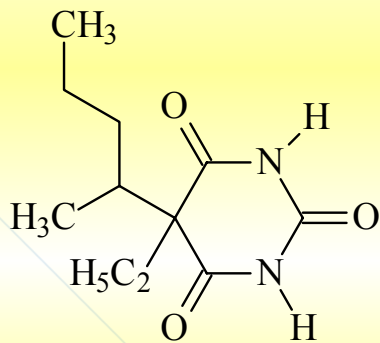
**Fenobarbital
(luminal)**

➤ impiegato per il trattamento di convulsioni, e nell'epilessia



tiopental

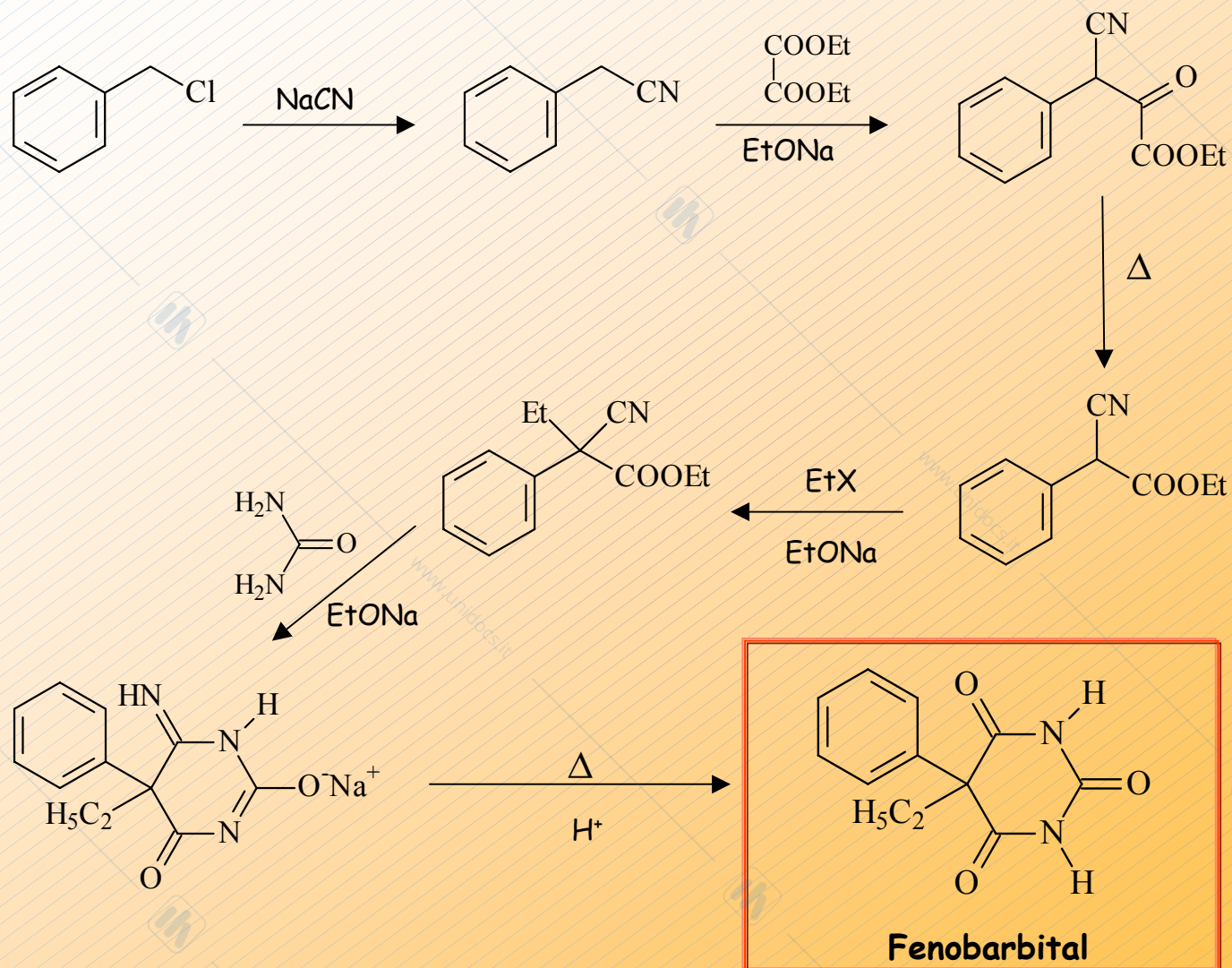
➤ impiegato per l'induzione e/o il mantenimento dell'anestesia



pentobarbital

➤ impiegato per trattamento di insonnia, sedazione prechirurgica, o controllo emergenze convulsive

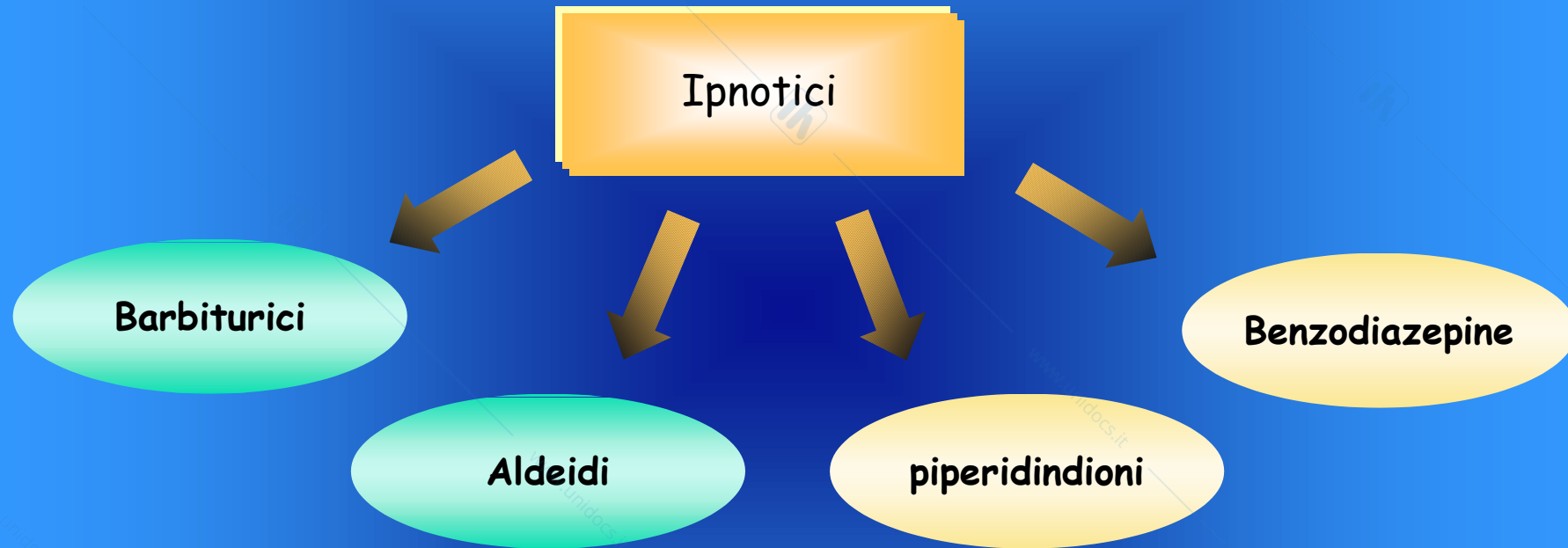
Sintesi fenobarbital



Fenobarbital

Deprimenti non selettivi del SNC: sedativo-ipnotici

➤ Classificazione degli ipnotici

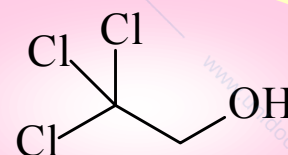


Aldeidi



Cloralio idrato

- Ipnotico che non sopprime il sonno REM
- E' equipotente ad un suo metabolita



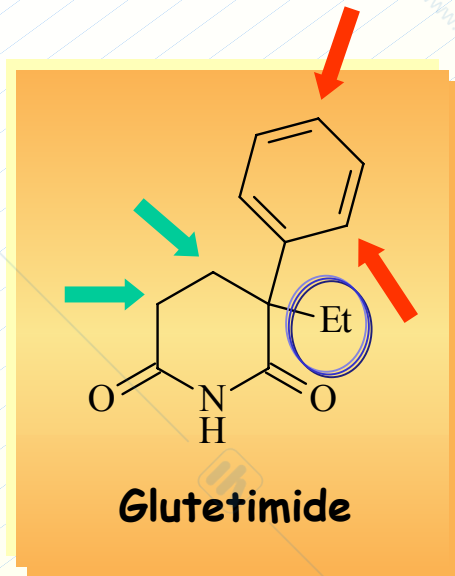
Tricloro etanolo

Meccanismo d'azione

Agisce disattivando il sistema reticolare attivante

- Non ha azione tranquillante e non influisce sulla respirazione
- Talvolta viene associato alla betaina o al fenazone che ne riducono gli effetti indesiderati (odore, gusto, irritazione gastrica).

Piperidindioni

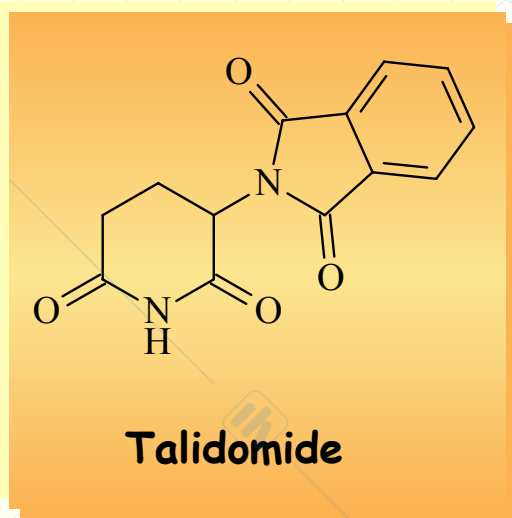


- Può essere considerato un'imide dell'acido glutarico sostituito.
- E' sedativo o ipnotico a seconda della dose
- Più sicuro dei barbiturici perché non modifica nè respiro nè pressione

Meccanismo d'azione → simile ai **barbiturici**

- **Metabolizzato per ossidrilazione**
 - ➔ In diverse posizioni del fenile
 - ➔ Sul gruppo alchilico
 - ➔ Sull'anello piperidindionico

Piperidindioni



➤ Ritirato dal commercio perché teratogeno



Focomelia

“Antidepressivi timeretici (MAO-inibitori)”

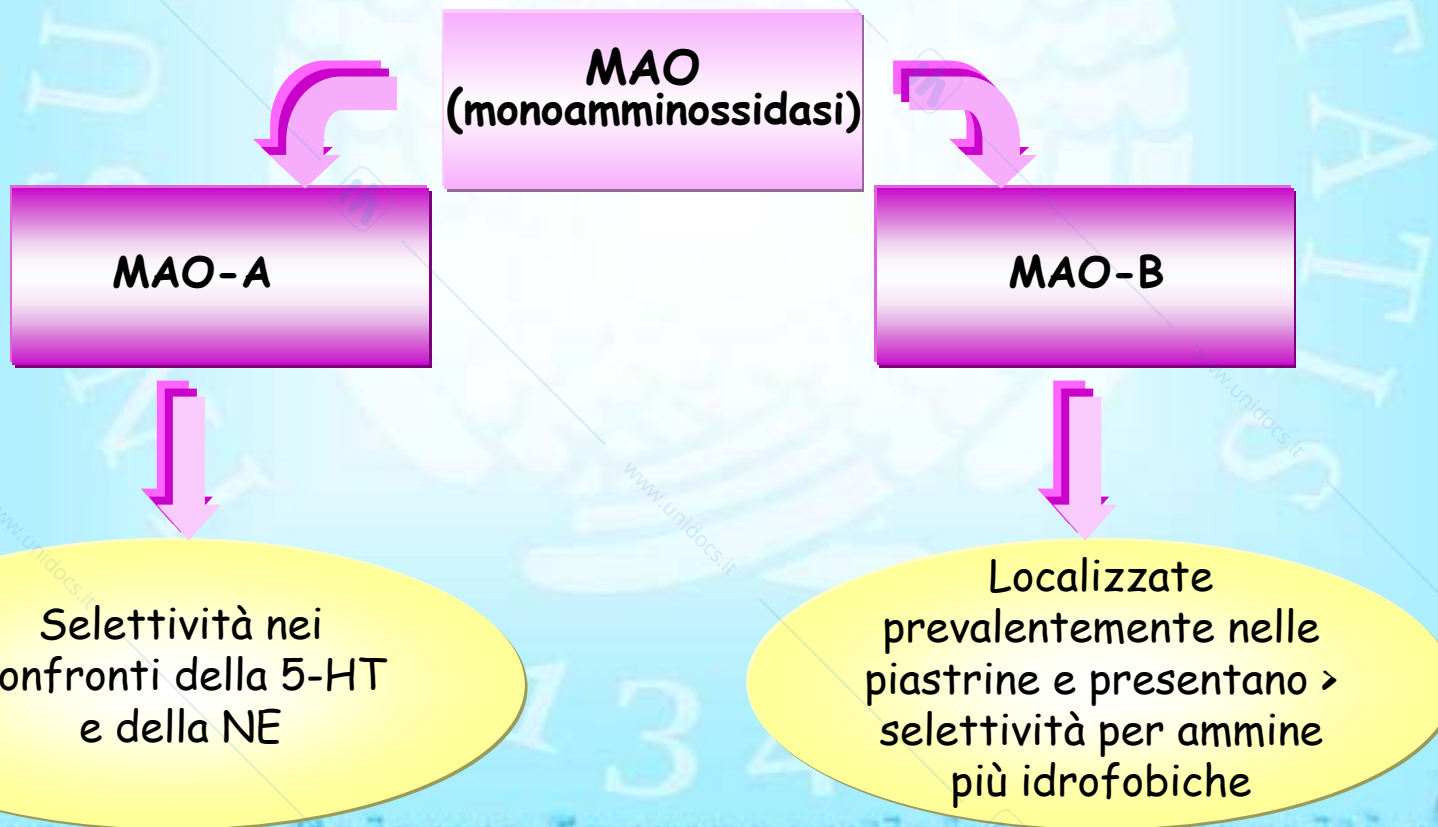
- Gli inibitori delle monoamminoossidasi costituiscono una delle prime classi di farmaci impiegati nel trattamento degli stati depressivi
- Oltre alle MAO inibiscono anche altri enzimi ed interferiscono con il metabolismo epatico di molti altri farmaci



Uso limitato

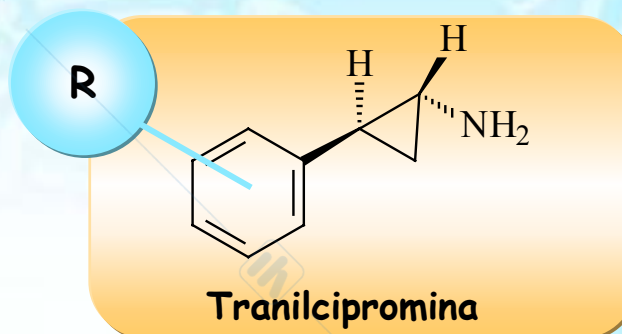
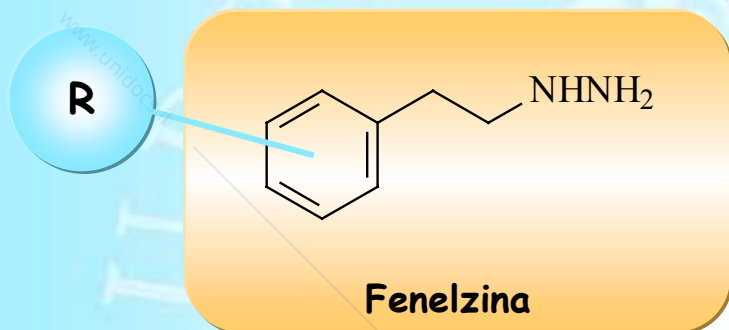
“Antidepressivi timeretici (MAO-inibitori)”

- Gli inibitori delle monoamminoossidasi costituiscono una delle prime classi di farmaci impiegati nel trattamento degli stati depressivi
- Oltre alle MAO inibiscono anche altri enzimi ed interferiscono con il metabolismo epatico di molti altri farmaci

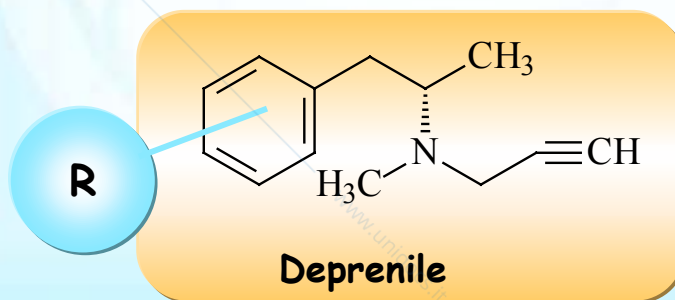


"Antidepressivi timeretici (MAO-inibitori)"

Inibitori non selettivi irreversibili

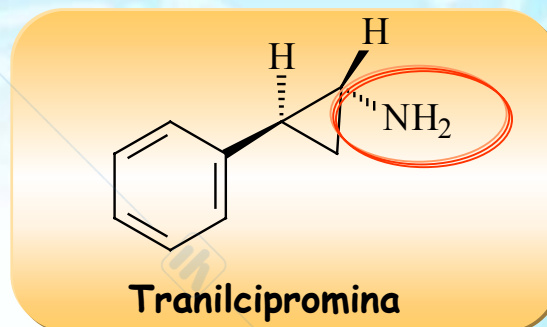
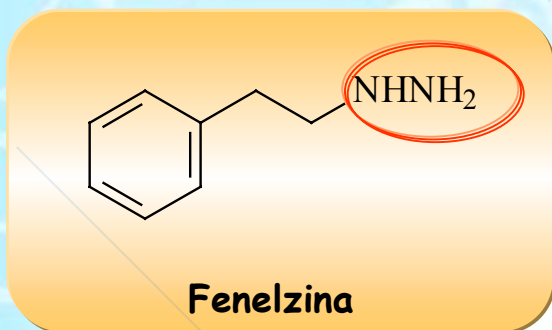


Inibitori preferenziali irreversibili

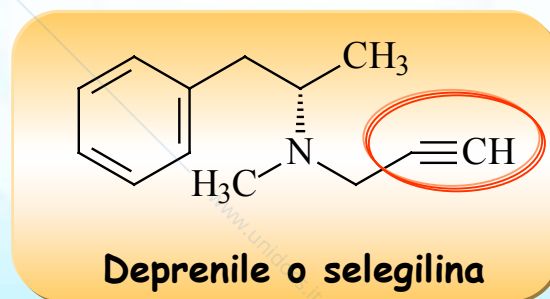


"Antidepressivi timeretici (MAO-inibitori)"

Inibitori non selettivi irreversibili



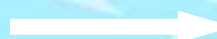
Inibitori preferenziali irreversibili



MAO-B

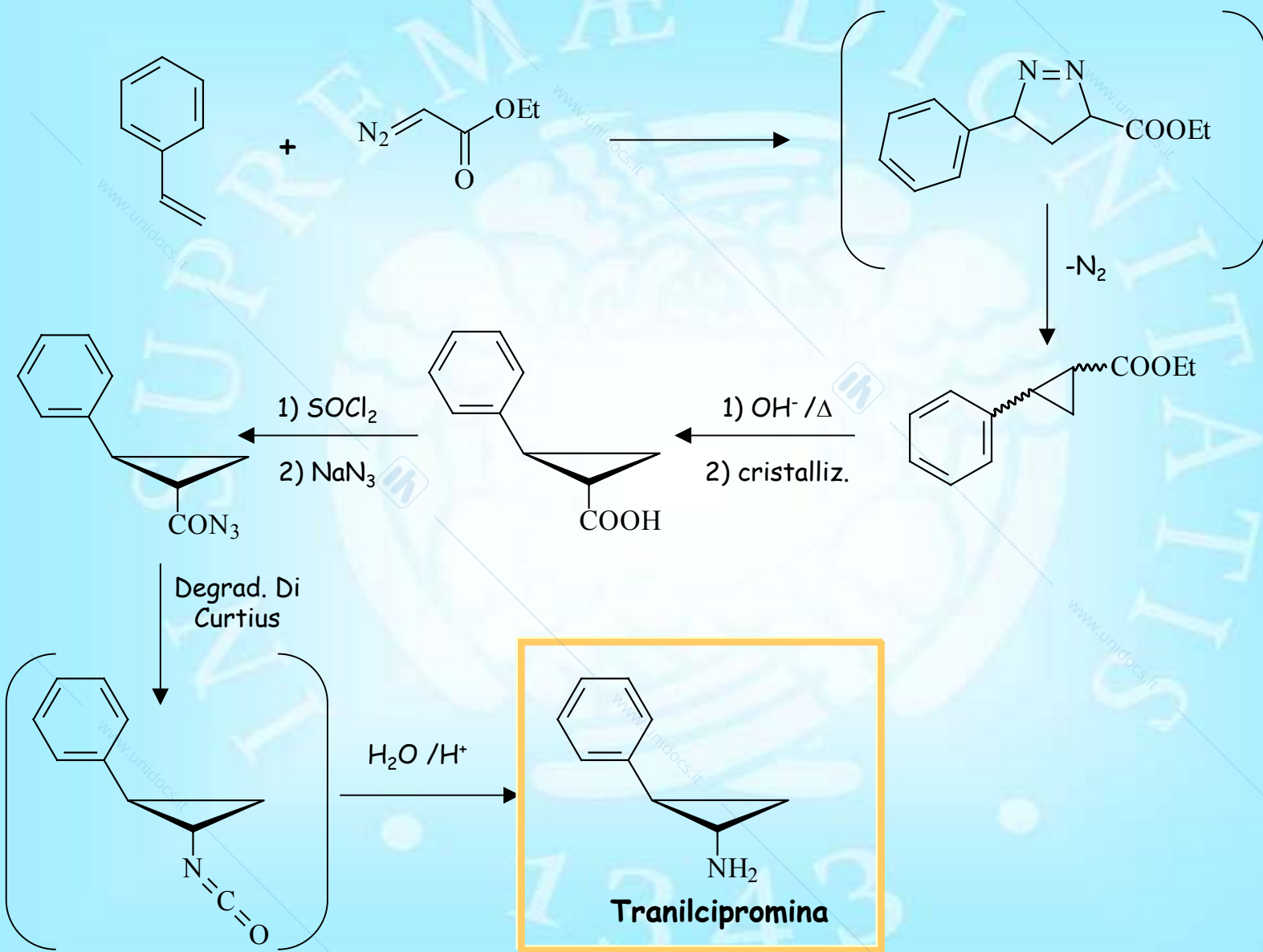
Requisiti strutturali minimi

Gruppo ricco di elettroni



Coplanare con un anello aromatico il cui centro dovrebbe distare 5.25Å

Sintesi della Tranilcipromina



"Antidepressivi timeretici (MAO-inibitori)"

⇒ Per evitare effetti cumulativi, gli inibitori delle MAO possono essere utilizzati solo se la terapia con antidepressivi è stata interrotta da **almeno** una settimana

Uso

⇒ Impiegati nella terapia della "depressione atipica" dove risultano più efficaci rispetto agli antidepressivi triciclici



"Antidepressivi timeretici (MAO-inibitori)"

⇒ Per evitare effetti cumulativi, gli inibitori delle MAO possono essere utilizzati solo se la terapia con antidepressivi è stata interrotta da **almeno** una settimana

Uso

⇒ Impiegati nella terapia della "depressione atipica" dove risultano più efficaci rispetto agli antidepressivi triciclici

L'interferenza con il metabolismo
dei farmaci simpaticomimetici
(tiramina e amfetamina)

↑
Dei livelli interneuronici di
catecolammine a causa della
MAO-inibizione

Crisi ipertensive in associazione a simpatomimetici ad azione indiretta

"Antidepressivi timeretici (MAO-inibitori)"

⇒ Per evitare effetti cumulativi, gli inibitori delle MAO possono essere utilizzati solo se la terapia con antidepressivi è stata interrotta da **almeno** una settimana

Uso

⇒ Impiegati nella terapia della "depressione atipica" dove risultano più efficaci rispetto agli antidepressivi triciclici

⇒ L'effetto antidepressivo si osserva dopo 2-4 settimane dall'inizio della cura

Effetti secondari

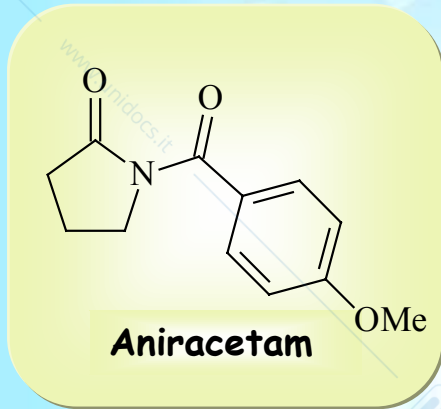


**Iperfunzionalità
adrenergica**

- ⇒ Insonnia
- ⇒ Euforia
- ⇒ Stimolazione respiratoria
- ⇒ Stimolazione dell'appetito

"Nootropi"

- Farmaci capaci di migliorare le capacità cognitive



⇒ **Incrementano l'apprendimento**

⇒ **Studi clinici:** Agenti capaci di migliorare l'acquisizione di nuove informazioni e il recupero di quelle già immagazzinate

Meccanismo d'azione

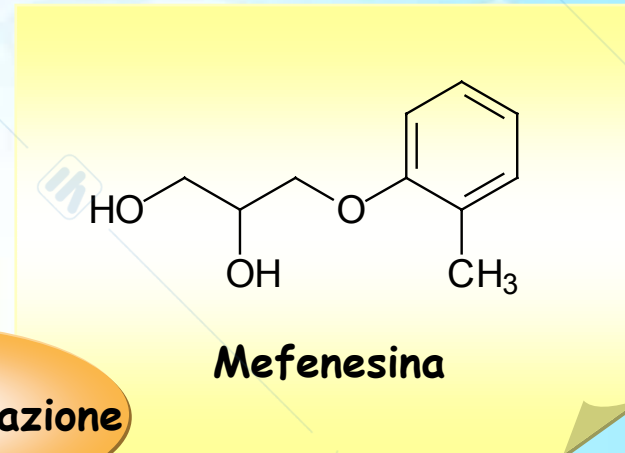
Le pirrolidinoacetammidi hanno la capacità di stimolare il metabolismo delle cellule neuronali

Stimolano la trasmissione colinergica e dopaminergica, sia a livello presinaptico che postsinaptico

Sintesi di ATP

Miorilassanti centrali

- ✓ I farmaci antispastici differiscono tra loro per la struttura, la sede e il meccanismo d'azione
- ✓ Negli anni '40 fu scoperta la **mefenesina** o 3-(*o*-tolossi)-1,2-propandiolo
- ✓ Rappresenta il primo e il più largamente prescritto miorilassante centrale

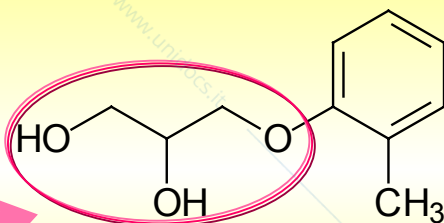


Meccanismo d'azione

- ✓ Deprime **selettivamente** i riflessi spinali polisinnaptici

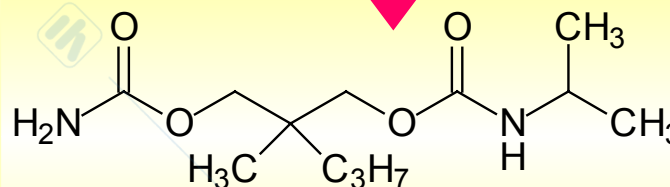
Miorilassanti centrali

Monoeteri del glicerolo e derivati

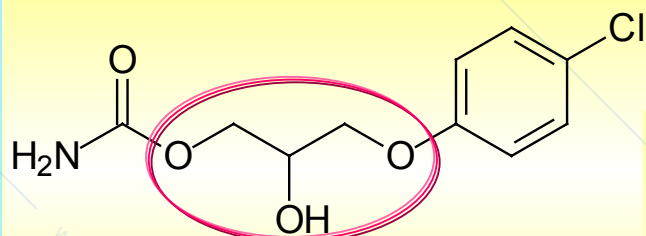


Mefenesina

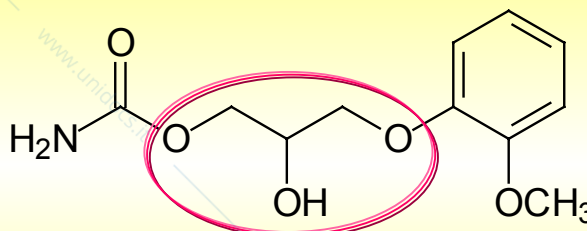
Alcandiolo sostituito



Carisoprodolo



Clorfenesina carbammato



Metocarbamolo

Miorilassanti centrali

✓ L'efficacia di questi composti è tuttora discutibile a causa della mancanza di un ben documentato controllo clinico

✓ Sono stati largamente rimpiazzati da

Diazepam

Analgesici

Sedativi

Farmacologia dei
miorilassanti

≈

Farmacologia dei
sedativo-ipnotici

✓ La sola differenza è una
maggiore selettività per la
corda spinale

✓  attività sedativa

Miorilassanti centrali

- ✓ L'efficacia di questi composti è tuttora discutibile a causa della mancanza di un ben documentato controllo clinico
- ✓ Sono stati largamente rimpiazzati da

Diazepam

Analgesici

Sedativi

Farmacologia dei
miorilassanti

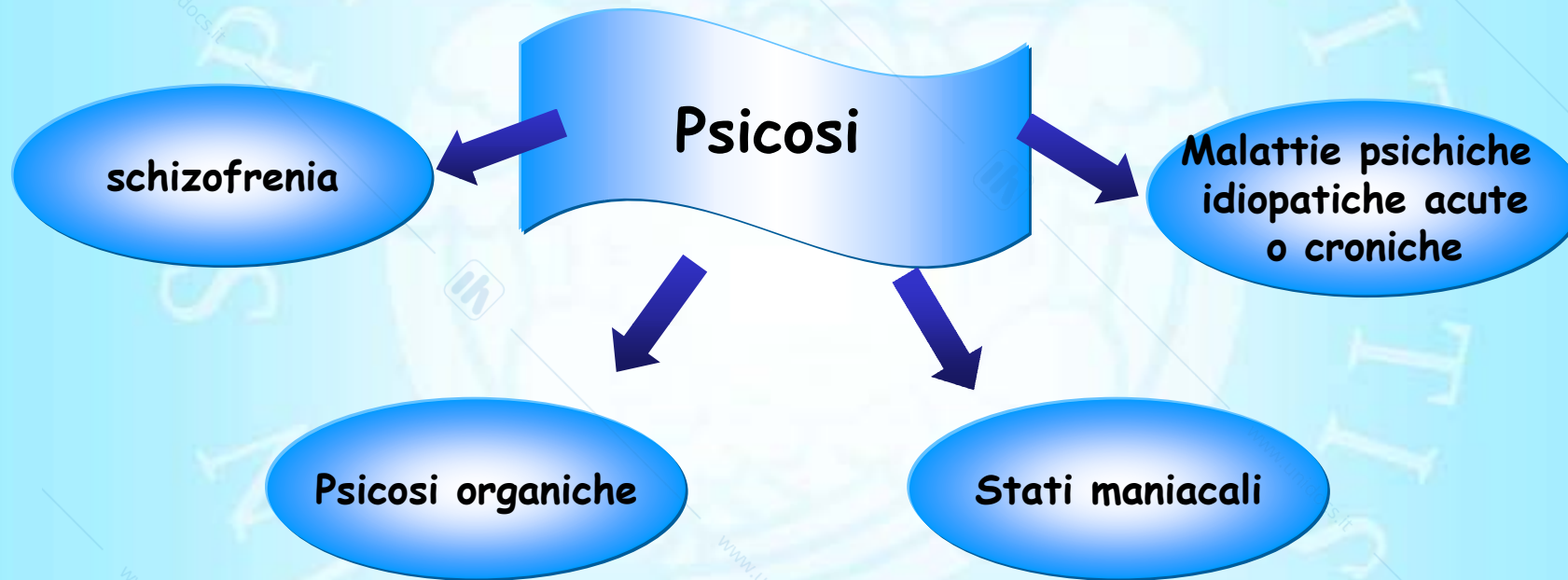
≈

Farmacologia dei
sedativo-ipnotici

Causano depressione reversibile del SNC

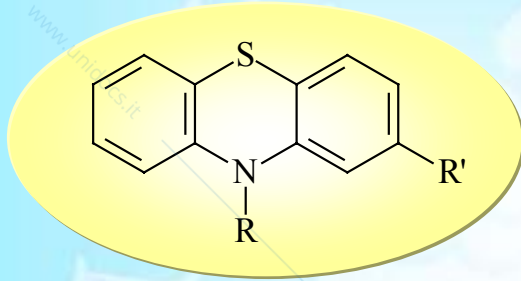
Psicolettici

⇒ A questa classe appartengono i farmaci impiegati nel trattamento delle psicosi



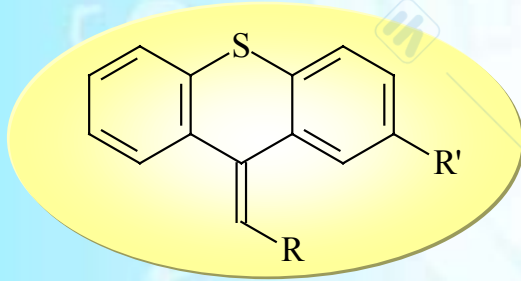
Struttura generale delle principali classi di antipsicotici

Fenotiazine



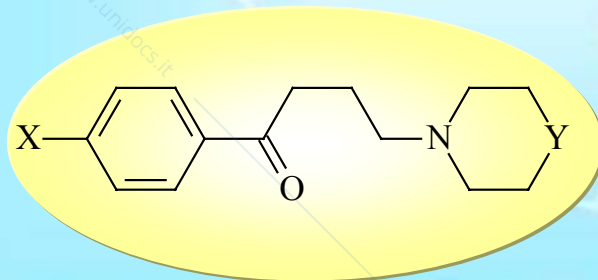
(Promazina, Clorpromazina)

Tioxanteni



(Clorprotixene)

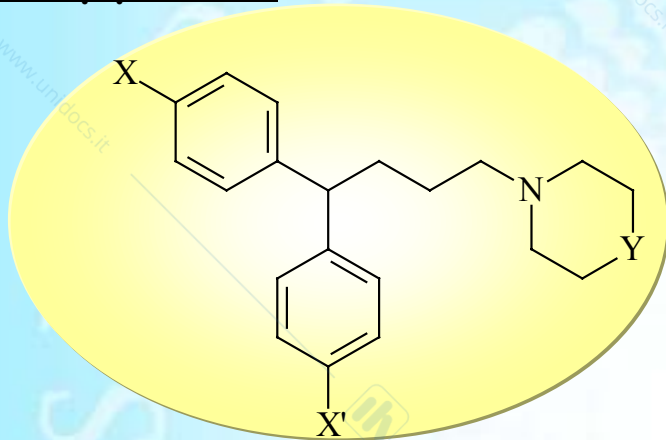
Butirrofenoni



(Aloperidolo, Trifluoperidolo)

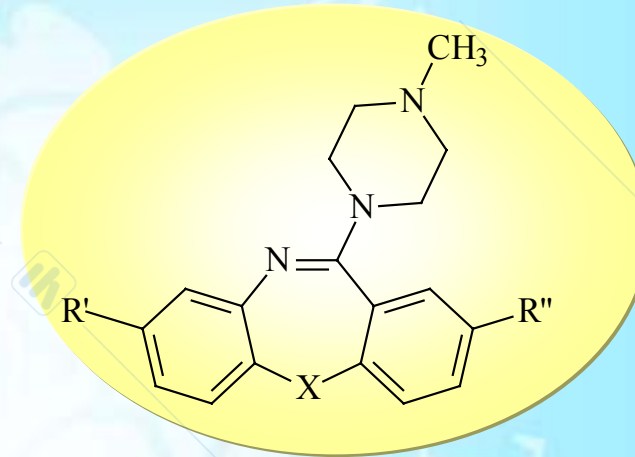
Struttura generale delle principali classi di antipsicotici

Difenilbutilpiperidine



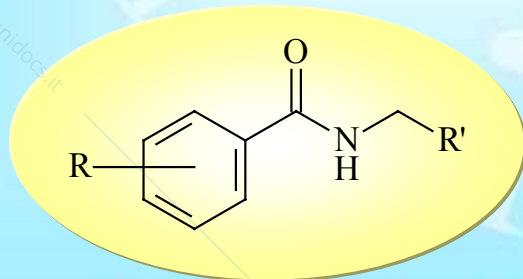
(Penfluridolo)

Dibenzazepine



(Clozapina, Loxepina)

Benzammidi



(Metoclopramide, Sulpiride)

Meccanismo d'azione

Malgrado la diversità strutturale di questi composti, i loro profili farmacologico e clinico sono piuttosto simili.

**Antagonisti della dopamina
a livello sinaptico**

La maggior parte degli antipsicotici

↑ prolattina

Dopamina e suoi
agonisti

I neurolettici controllano la zona
chemiorecettore a grilletto
(CTZ)


Azione antinausea e
antiemetica

Meccanismo d'azione

Malgrado la diversità strutturale di questi composti, i loro profili farmacologico e clinico sono piuttosto simili.

**Antagonisti della dopamina
a livello sinaptico**

Effetti collaterali

- ⇒ Perdita della postura
- ⇒  tono muscolare e mobilità (alterazione sist. extrapiramidale)

⇒ Gli effetti anticolinergici di alcuni neurolettici su miocardio, occhi, tratto gastrointestinale e apparato genitale sono associati alla loro attività sui recettori muscarinici (mACh)

Differenze degli antipsicotici rispetto agli altri farmaci del SNC

- ⇒ I neurolettici hanno minor capacità di causare effetti sedativi o ipnotici rispetto agli altri depressori del SNC
- ⇒ Raramente causano coma o depressione respiratoria per sovradosaggio
- ⇒ Non causano euforia e raramente fenomeni di dipendenza a seguito di abuso
- ⇒ Non sono evidenti fenomeni di tolleranza
- ⇒ I farmaci neurolettici esercitano effetti inibitori autonomici e motori al risveglio

Neurolettici

⇒ Alcuni neurolettici interagiscono con i recettori della serotonina



Butirrofenoni

⇒ Alcuni neurolettici si legano con alta affinità ai recettori σ cerebrali



Aloperidolo

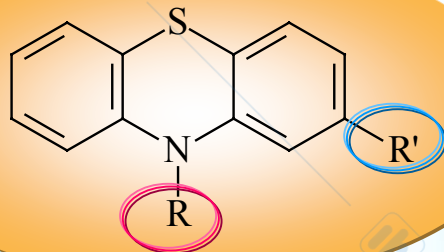
Fenotiazine

- Le fenotiazine sono tra i neurolettici più usati.
- Possono venire suddivisi in:

Fenotiazine a catena alifatica

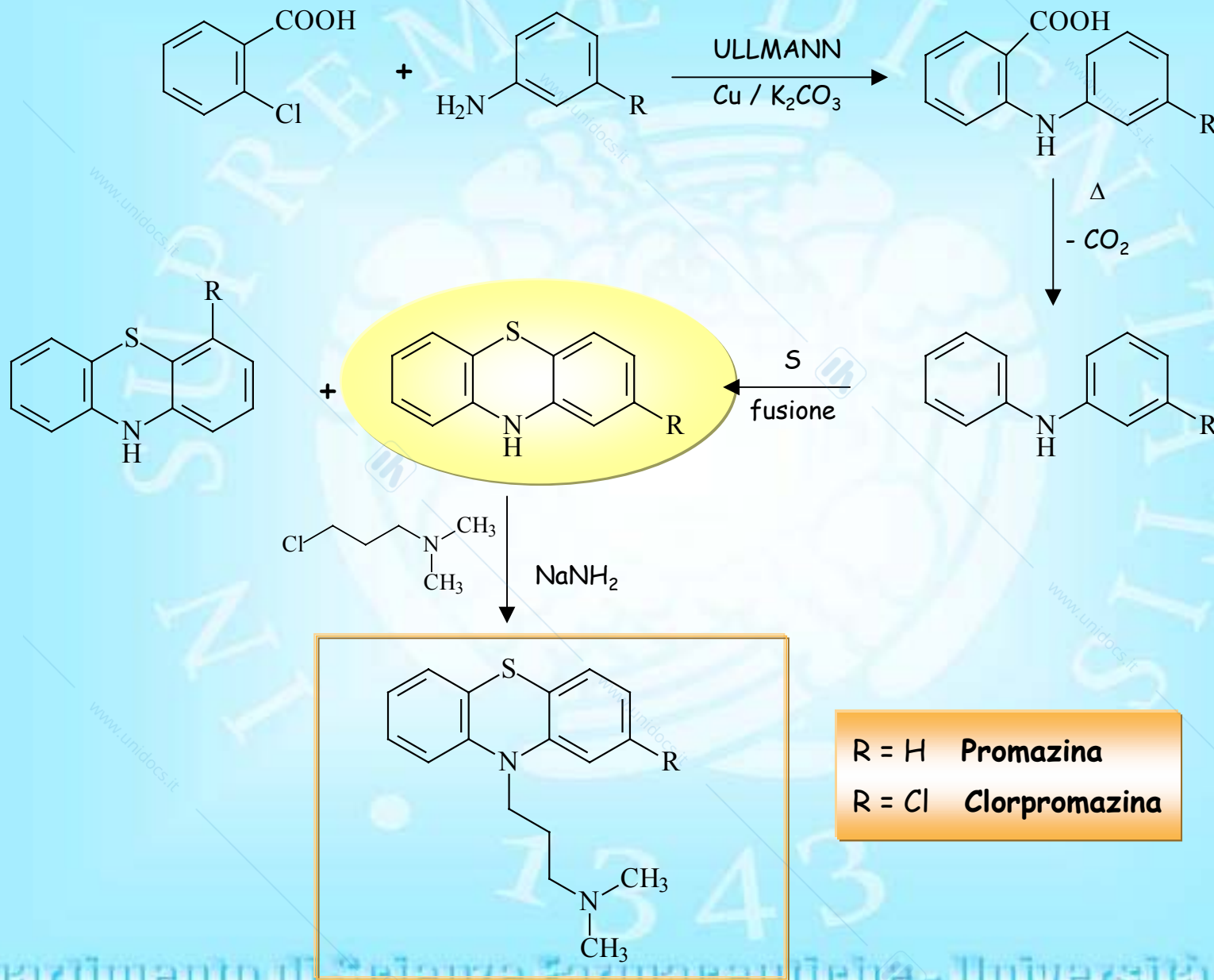
Fenotiazine a catena piperidinica

Fenotiazine a catena piperazinica

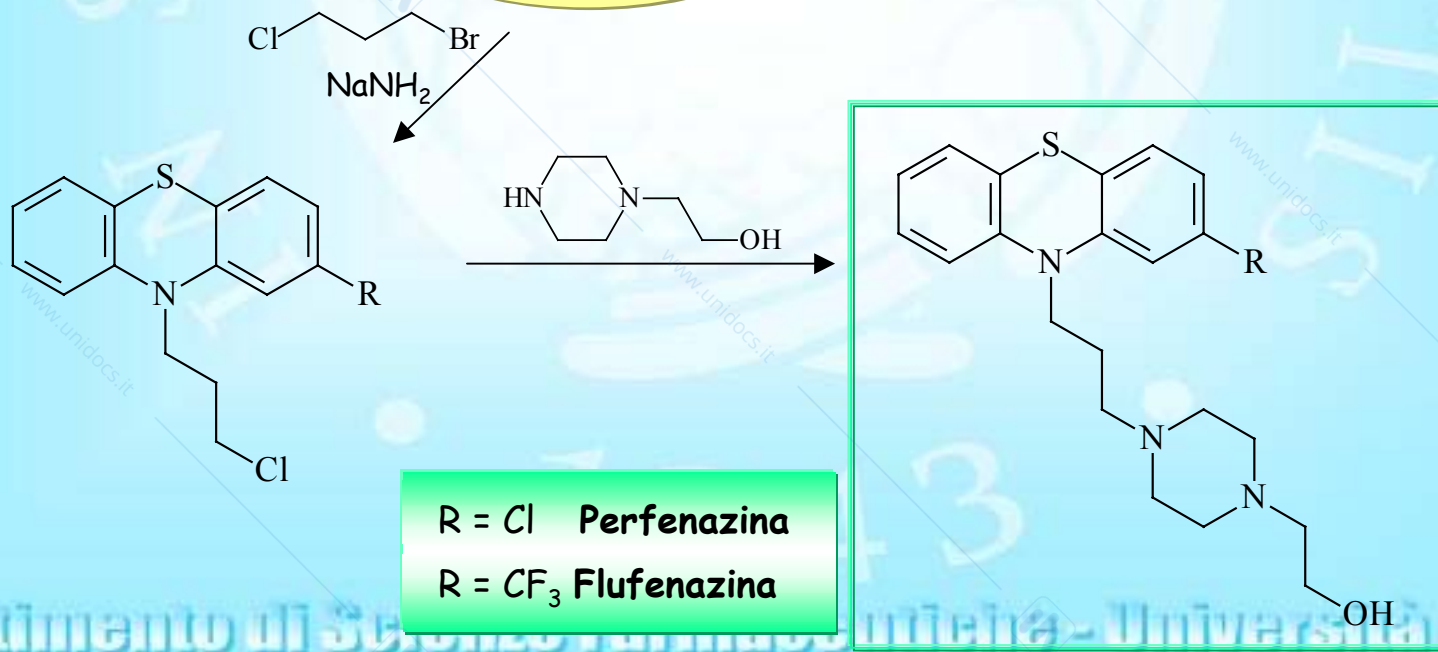
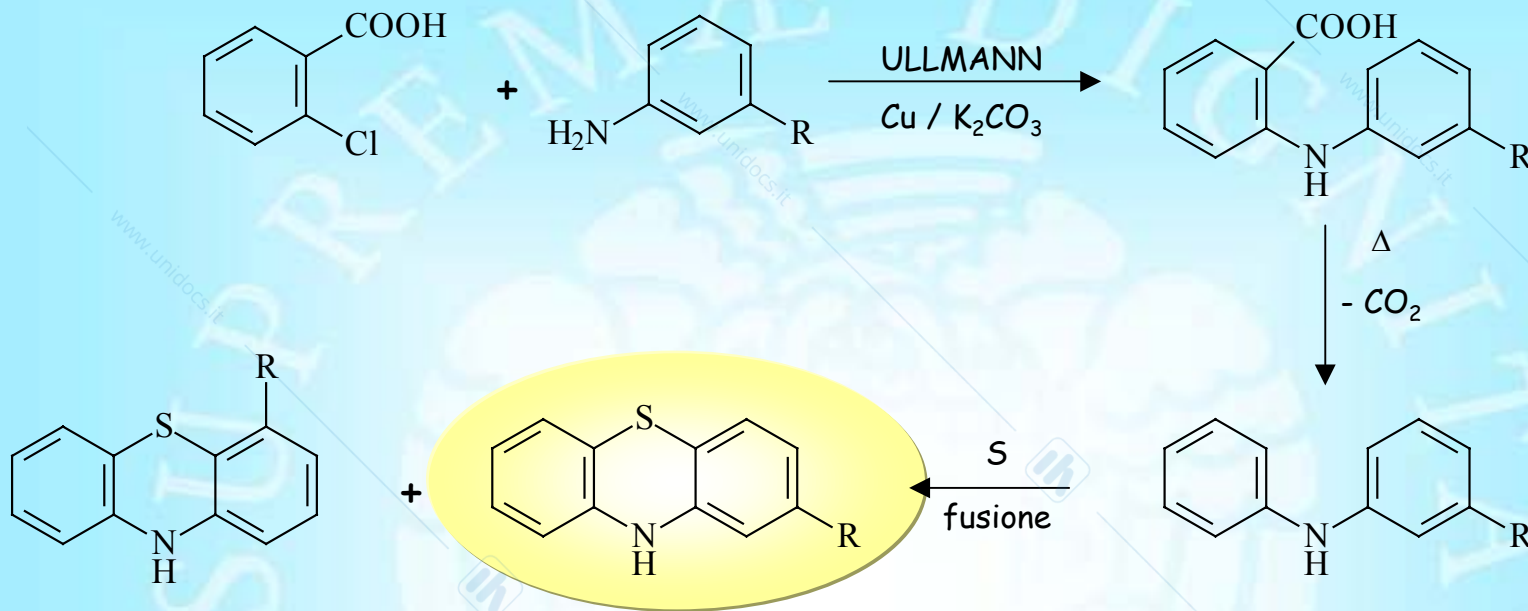


NOME	R	R'
Clorpromazina	$(CH_2)_3N(CH_3)_2$	Cl
Promazina	$(CH_2)_3N(CH_3)_2$	H
Perfenazina	$(CH_2)_3N \text{---} \text{piperidine ring} \text{---} N \text{---} CH_2CH_2OH$	Cl
Flufenazina	$(CH_2)_3N \text{---} \text{piperidine ring} \text{---} N \text{---} CH_2CH_2OH$	CF_3

Sintesi dei derivati fenotiazinici



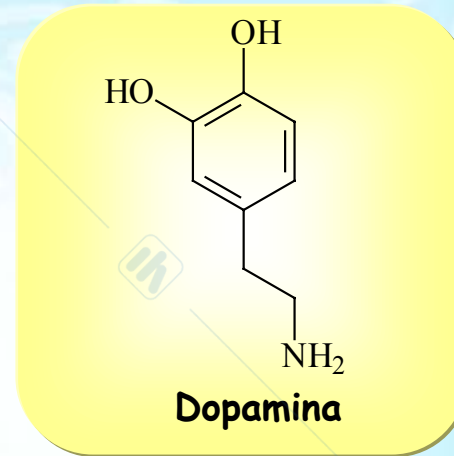
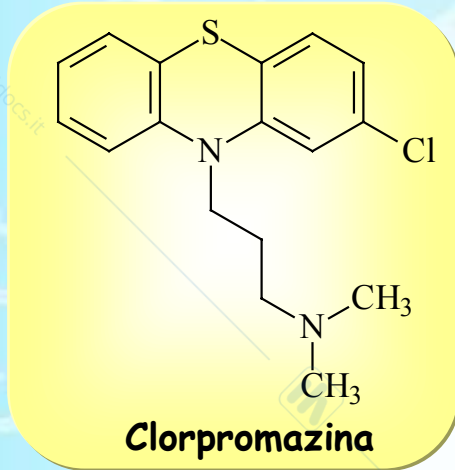
Sintesi dei derivati fenotiazinici



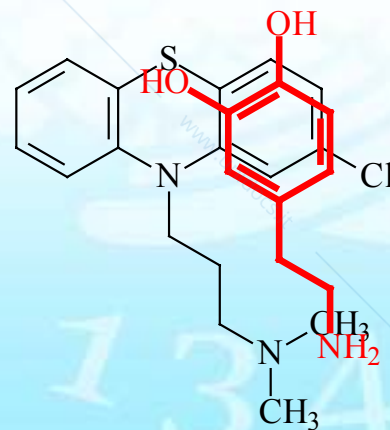
R = Cl **Perfenazina**
R = CF₃ **Flufenazina**

Interazione delle fenotiazine con i recettori dopaminergici

Un esame cristallografico della **clorpromazina** e della **dopamina** ha dimostrato che le due strutture possono parzialmente sovrapporsi

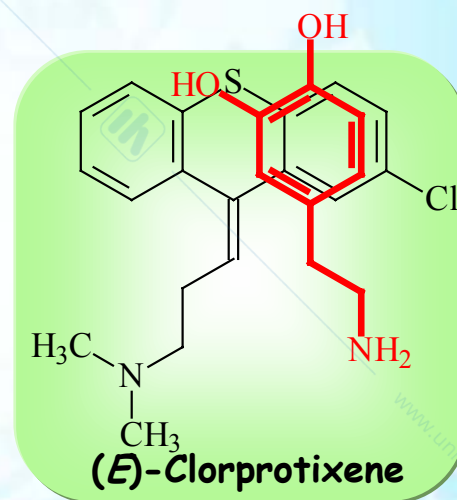
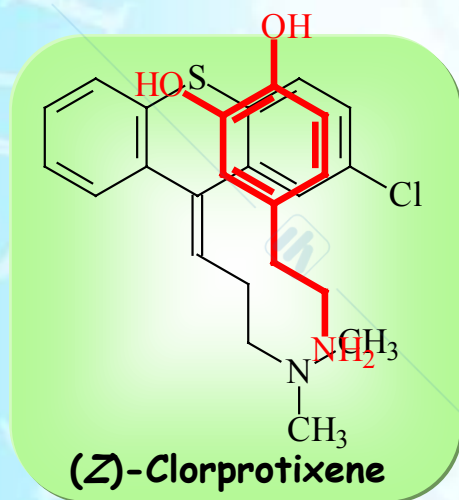


Nella conformazione preferita la catena laterale della **fenotiazina** tende ad orientarsi verso l'atomo di cloro presente sull'anello aromatico



Interazione dei derivati tioxanteni con i recettori dopaminergici

Nel caso dei derivati tioxanteni, in cui è possibile un'isomeria di tipo *cis/trans* lo stereoisomero *cis* è diverse volte più attivo del *trans*, ma anche del corrispondente prodotto ridotto (clorpromazina)



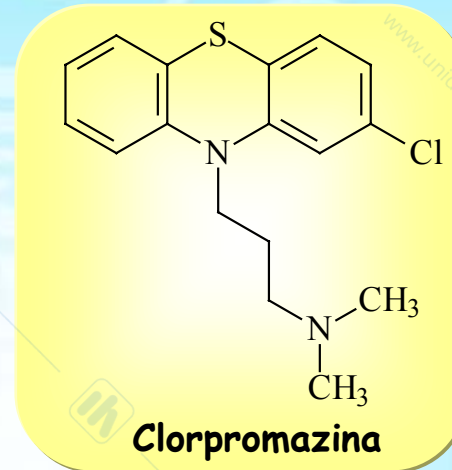
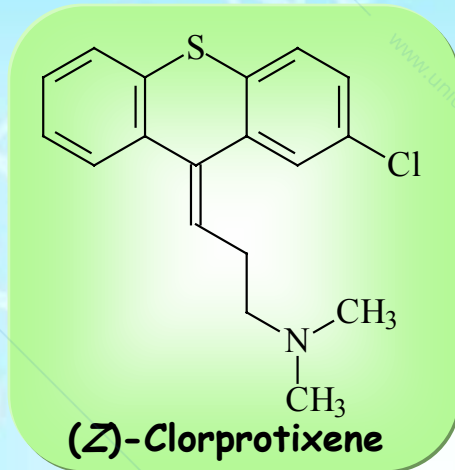
Atomo di cloro

Rende la molecola asimmetrica

Fa sì che la catena laterale si orienti verso questo sostituito.

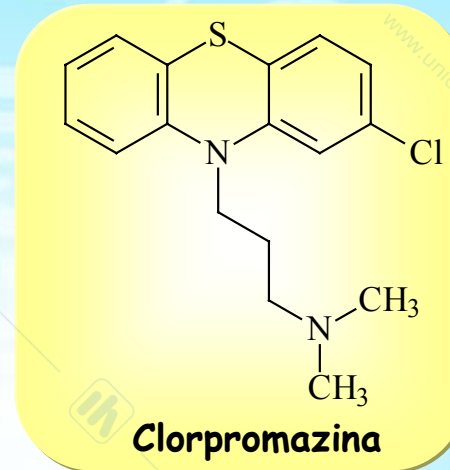
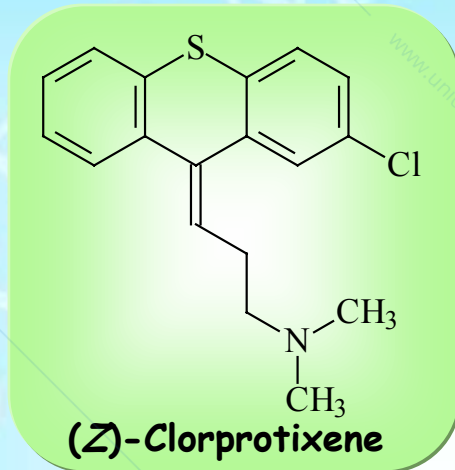
Alla sua assenza corrisponde la mancanza di attività neurolettica

Caratteristiche strutturali di fenotiazine e tioxanteni



- ⇒ Presenza dell'atomo di cloro sull'anello aromatico conferisce alle molecole proprietà neurolettiche (**clorprotixene e clorpromazina**).
- ⇒ Le due funzioni azotate (**clorpromazina**) devono essere separate da una catena a tre atomi di carbonio (se la catena è di due atomi di carbonio si perde l'attività)
- ⇒ La durata d'azione di molti neurolettici che presentano un gruppo -OH libero (**flufenazina**) può essere prolungata preparando esteri di acidi grassi a lunga catena

Profilo farmacologico di fenotiazine e tioxanteni

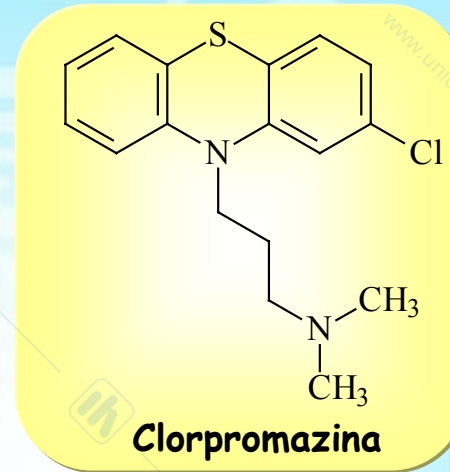
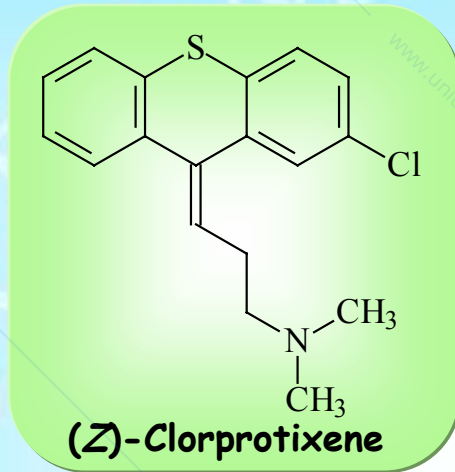


⇒ I neurolettici sopprimono i movimenti spontanei e il comportamento complesso, senza influenzare i riflessi spinali e la risposta non condizionata di evitamento agli stimoli nocicettivi.

⇒ Nell'uomo i neurolettici riducono

- ⇒ l'iniziativa
- ⇒ l'interesse per ciò che lo circonda
- ⇒ la risposta emotiva
- ⇒ la rapidità di risposta a stimoli esterni

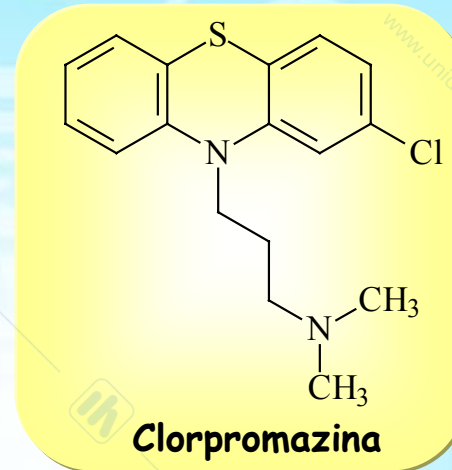
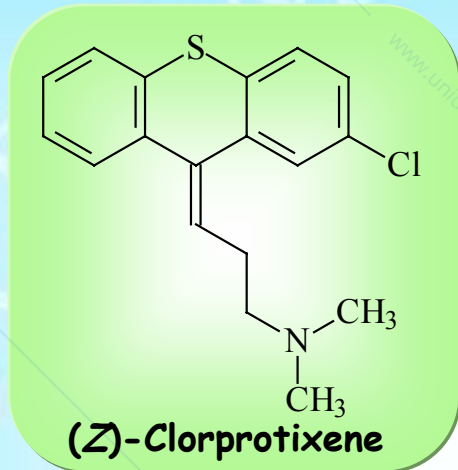
Profilo farmacologico di fenotiazine e tioxanteni



Effetti collaterali

- ➔ Bradicinesia
- ➔ Rigidità lieve
- ➔ Tremori
- ➔ Acatisia

Profilo farmacologico di fenotiazine e tioxanteni



Effetti psicofisiologici e comportamentali

⇒ attività motoria

⇒ Effetti sul sonno

⇒ Effetti sul comportamento complesso

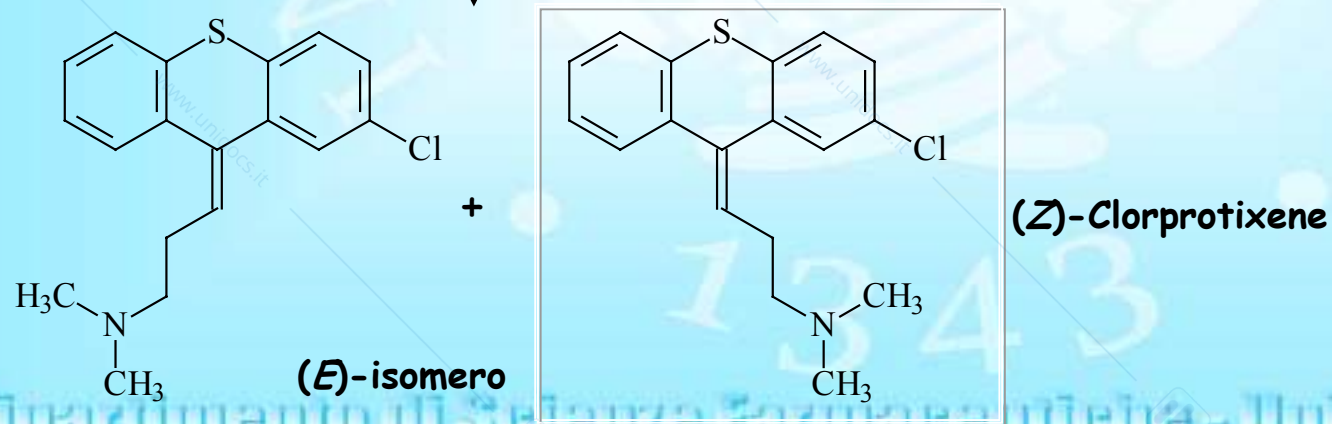
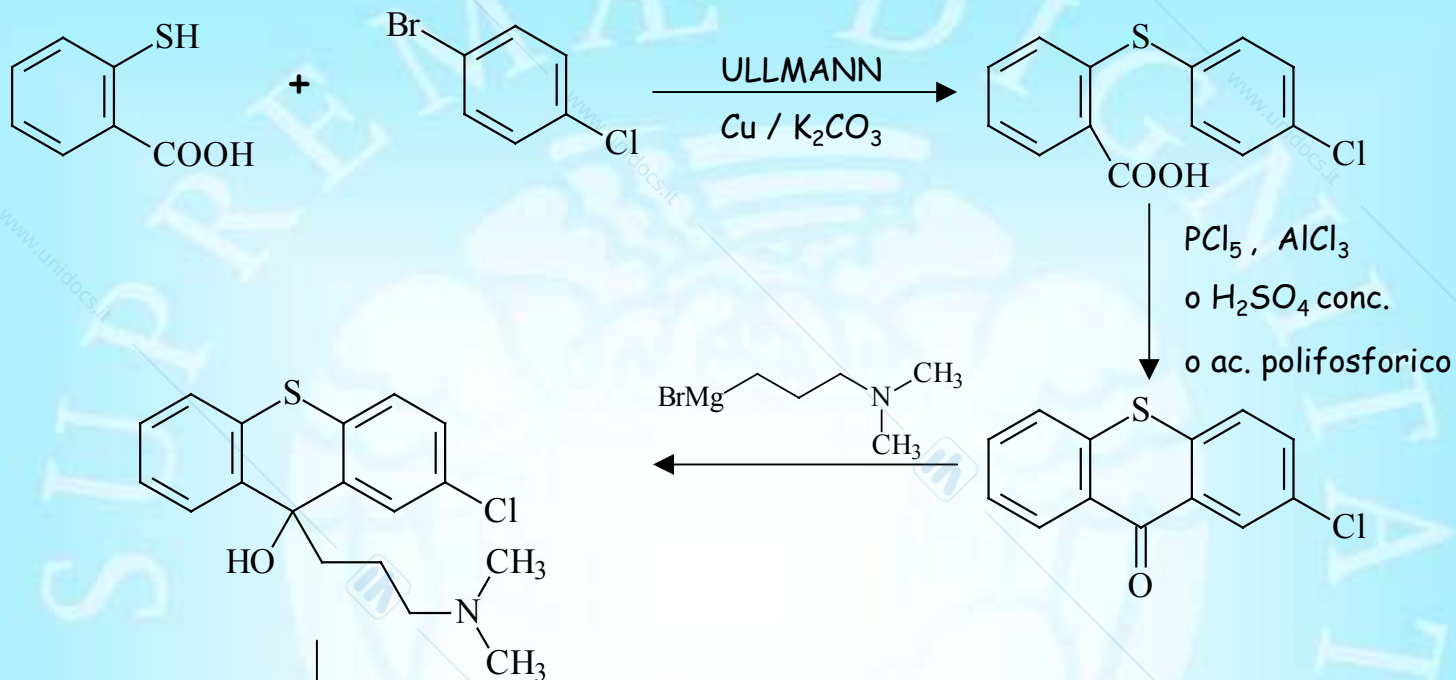
⇒ Effetti sulla zona chemiorecetttrice bulbare

tendenza a normalizzare il sonno alterato dalle psicosi

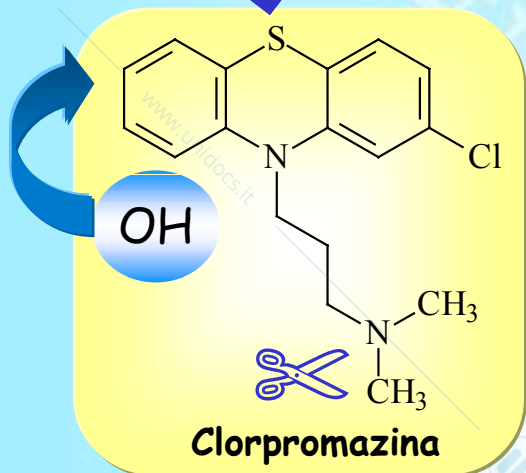
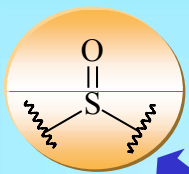
Alterano lo stato di allerta

Azione protettiva contro nausea e vomito

Sintesi di clorprotixene



Metabolismo di fenotiazine e tioxanteni

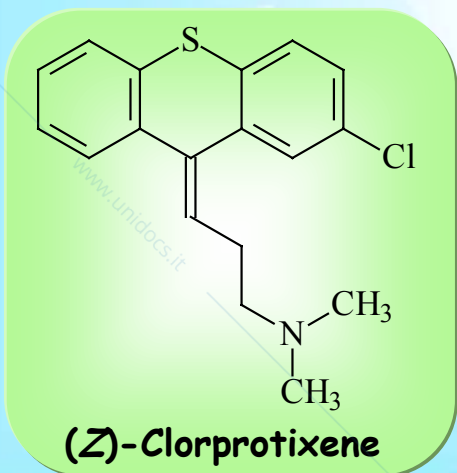


Può subire

- Demetilazione
- Solfossidazione
- Idrossilazione → Glucuronidazione



Il derivato idrossilato in posizione 7 è attivo in vivo sui recettori D₂



Le reazioni metaboliche sono analoghe a quelle delle fenotiazine

Butirrofenoni

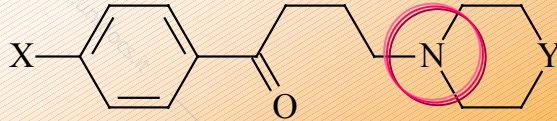
⇒ Questa classe di farmaci è stata scoperta nel corso di ricerche intese a potenziare l'attività analgesica della meperidina

⇒ La serie dei **butirrofenoni** è stata sviluppata riuscendo ad eliminare, con opportune modifiche strutturali la componente morfina e a potenziare quella neurolettica.

Butirrofenoni

Relazioni struttura-attività

Struttura generale



- Gruppo amminico terziario distante 3 atomi di carbonio dal gruppo acilico

Attività neurolettica

X = F

Attività neurolettica

La sostituzione di C=O con S=O, C=C, -O-, -CH₂-

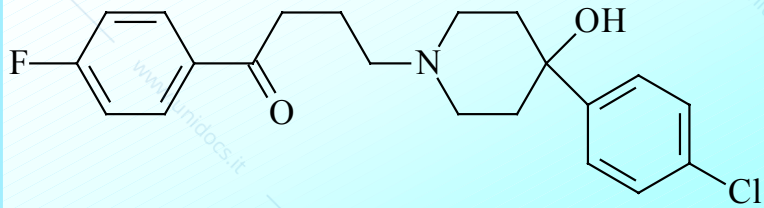
Attività neurolettica

Allungamento o accorciamento della catena trimetilena

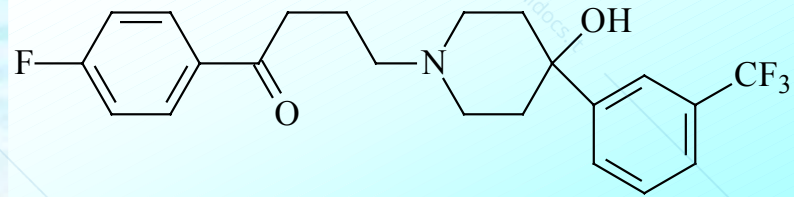
Attività neurolettica

La porzione azotata terziaria è generalmente parte di un ciclo a 6 termini (piperidinico, piperazinic), con sostituenti in posizione 4

Butirrofenoni



Aloperidolo

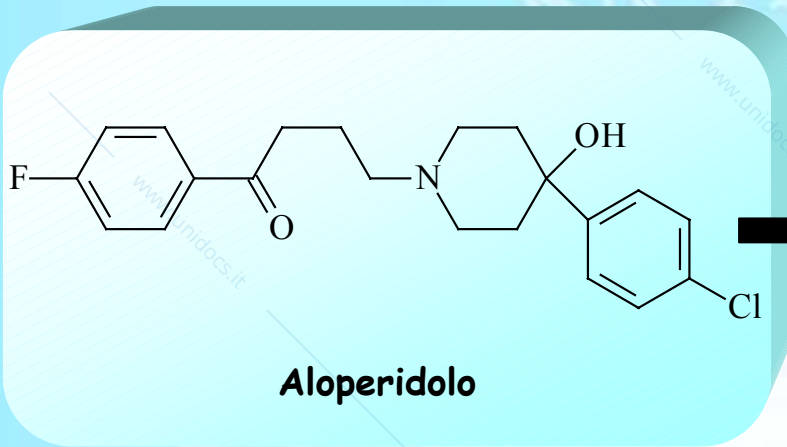


Trifluoperidolo



Spiperone

Butirrofenoni



Inibisce gli effetti della dopamina

Impiegato nella fase attiva della depressione maniacale e della schizofrenia

Introdotta in terapia in forma di **preparazione ritardo** (decanoato)

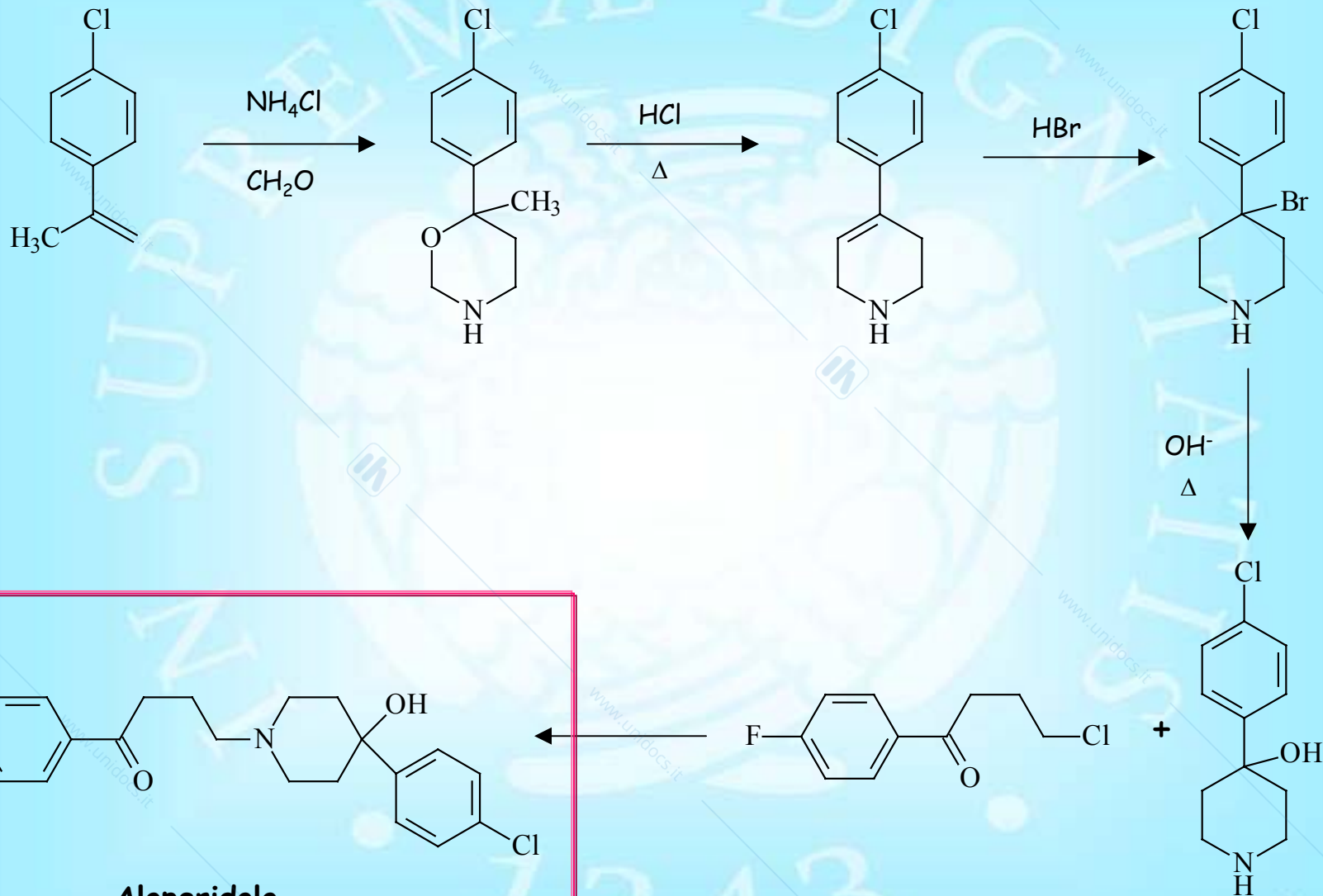
Somministrato ogni 4 settimane

L'alooperidolo è **rapidamente assorbito** nel tratto gastrointestinale

Effetti secondari

- Effetti extrapiramidali
- Effetti sedativi (anche se minori rispetto a quelli della clorpromazina)

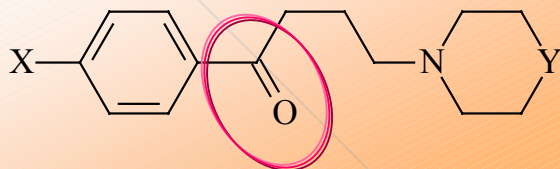
Sintesi dell'aloiperidolo



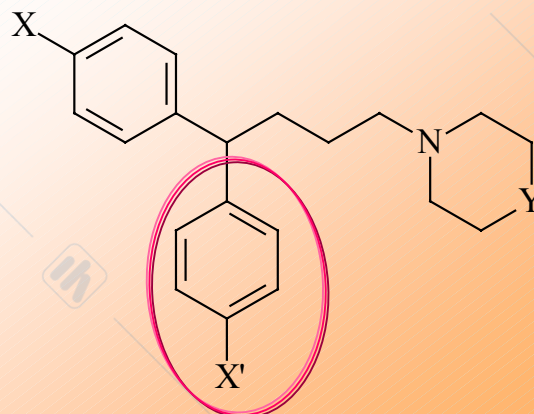
Aloperidolo

Difenilbutilpiperidine

Butirrofenoni

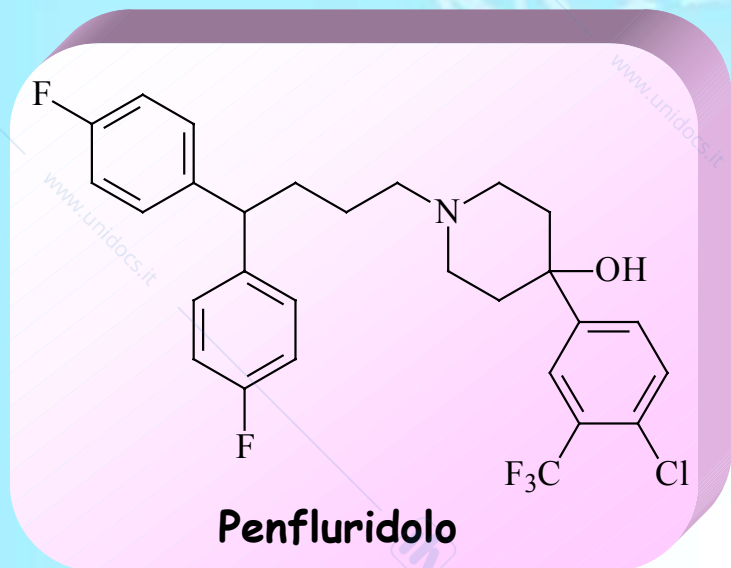


Difenilbutilpiperidine



La sostituzione del gruppo carbonilico con un gruppo *p*-fluorofenilico porta ai derivati **difenilbutilpiperidinici**

Difenilbutilpiperidine



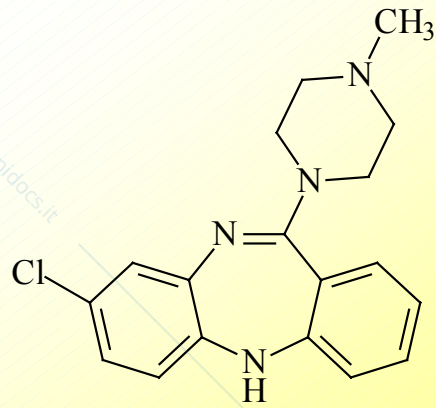
Le difenilbutilpiperidine presentano una più lunga durata d'azione



- Il penfluridolo può essere somministrato una volta la settimana

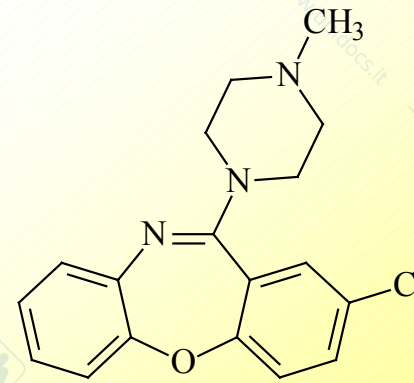
- Usata per il controllo della schizofrenia
- Effetti collaterali analoghi a quelli degli altri neurolettici (es. reazioni extrapiramidali)

Dibenzazepine




Clozapina

- E' una dibenzazepina con particolari proprietà antipsicotiche
- Assenza di effetti extrapiramidali
- E' in grado di controllare la discinesia tardiva
- Provoca **agranulocitosi**

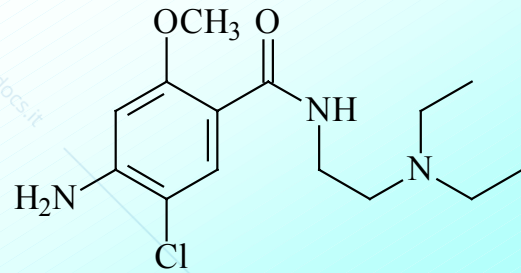


Loxapina

- Causa sedazione e pronunciate reazioni extrapiramidali
-  La soglia delle convulsioni ed esercita alcuni effetti antiadrenergici

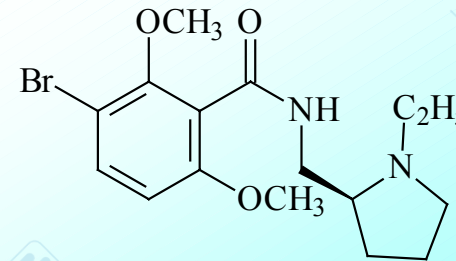
Benzammidi

- Questa classe di composti deriva dagli acidi *p*-amminobenzoico e *p*-amminosalicilico



Metoclopramide

- Presenta una residua attività anestetica locale e antiemetica
 - Dotata di attività antidopaminergica centrale



Sulpiride

- Riproduce le azioni dei neurolettici fenotiazinici
- Marcata idrofilia che ne limita la penetrazione nel SNC
 - L'attività è associata all'enantiomero (-)

Farmaci del sistema nervoso autonomo

Farmaci colinergici

⇒ Esercitano i loro effetti farmacologici sul sistema nervoso parasimpatico che utilizza **Acetilcolina** come mediatore chimico

⇒ L'**acetilcolina (Ach)** è rilasciata a livello sinaptico e interagisce con uno specifico recettore post-sinaptico

⇒ L'**acetilcolinesterasi** è l'enzima responsabile della degradazione di Ach in acetato e colina

⇒ Il sistema nervoso parasimpatico innerva :

- ⇒ muscolatura liscia
- ⇒ muscolatura cardiaca
- ⇒ ghiandole esocrine

Farmaci del sistema nervoso autonomo

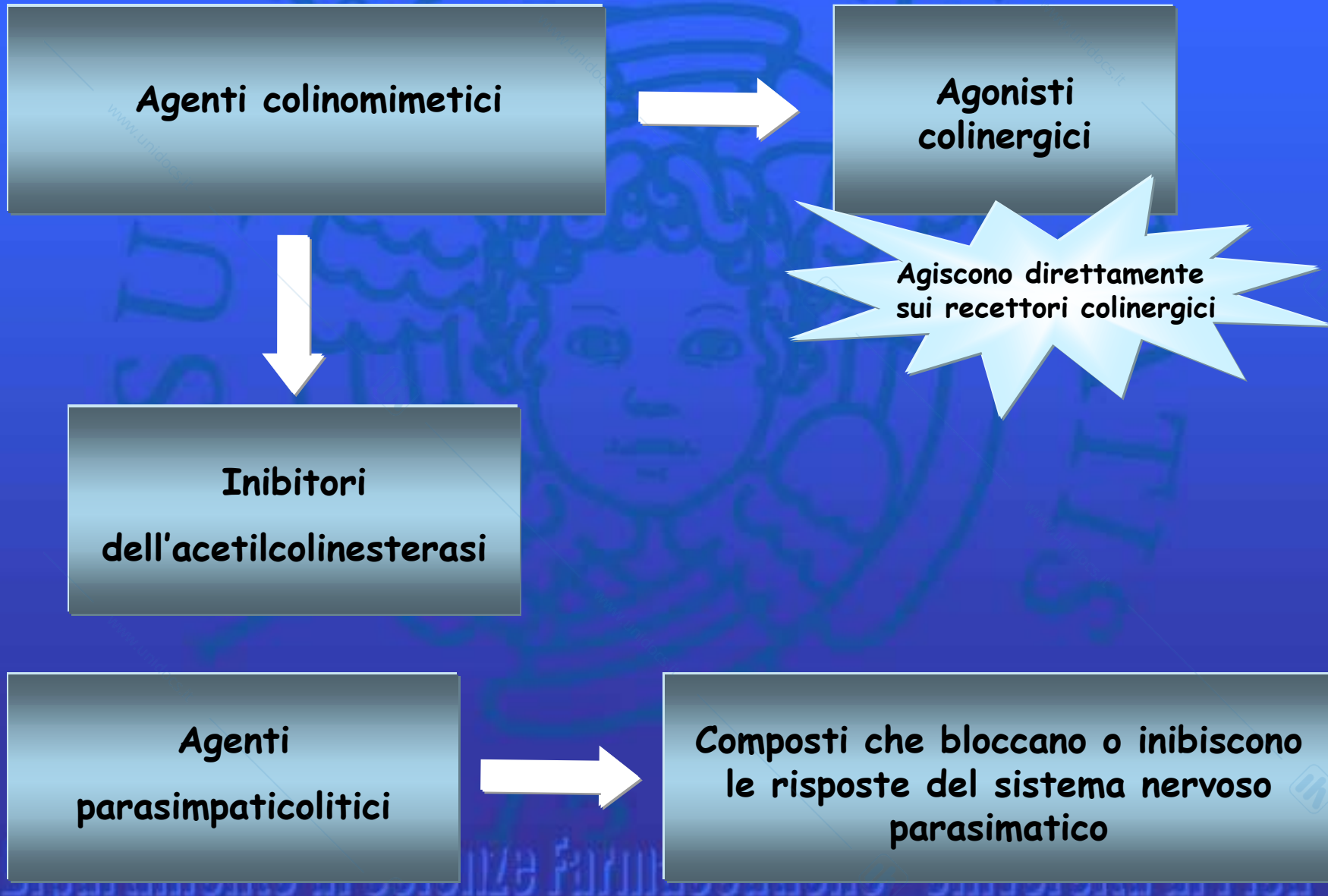
Farmaci colinergici

⇒ La stimolazione del sistema nervoso parasimpatico provoca:

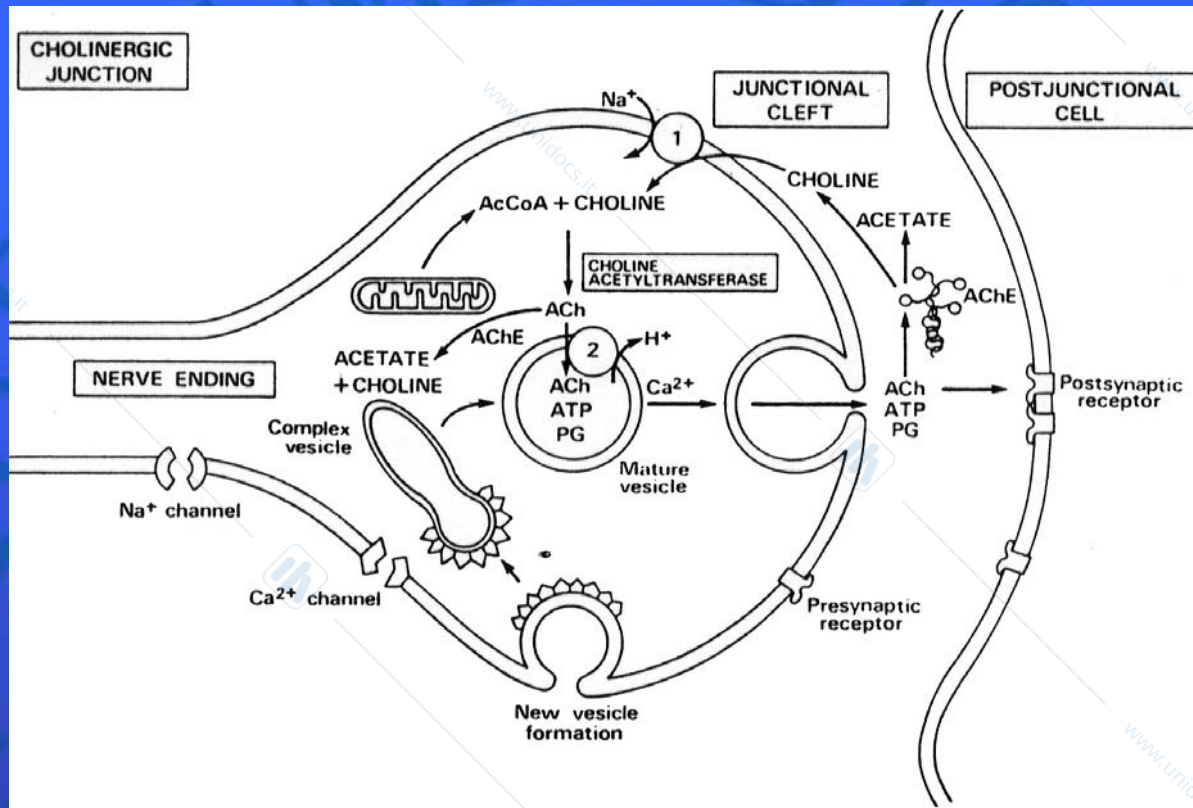
⇒ contrazione muscolatura liscia del tratto gastrointestinale, urinario, e dell'occhio

⇒  rilassamento muscolatura liscia vascolare  **Vasodilatazione**

Farmaci del sistema nervoso autonomo



Recettori colinergici



- L'acetilcolina liberata nello spazio presinaptico interagisce con i recettori colinergici

- Esistono due classi recettoriali principali

Muscarinici

nicotinici

Recettori colinergici

Recettore Muscarinico

• Presente a livello del SNC, della membrana del surrene, a livello dei gangli autonomi e della placca motrice

M1

localizzate sulle membrane presinaptiche, nei gangli autonomi e nel cervello

M2

localizzate sulle membrane postgangliari del sistema nervoso autonomo

M3

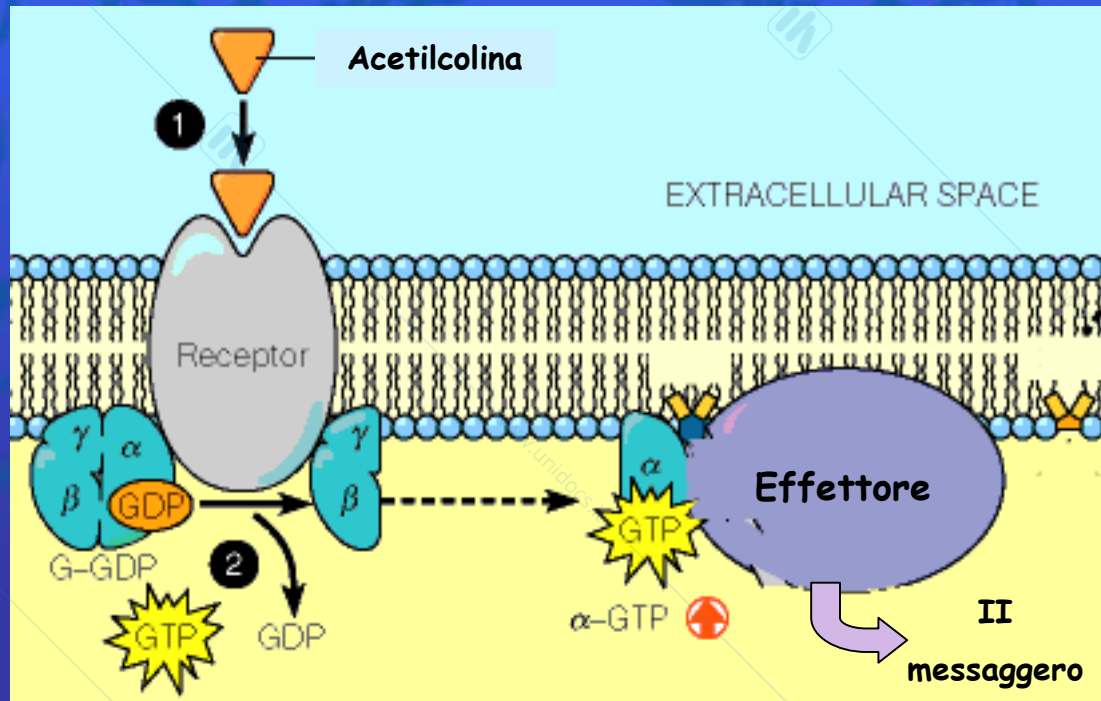
?

Recettori colinergici

Recettore Muscarinico

• Presente a livello del SNC, della membrana del surrene, a livello dei gangli autonomi e della placca motrice

• Sono recettori accoppiati a proteine G



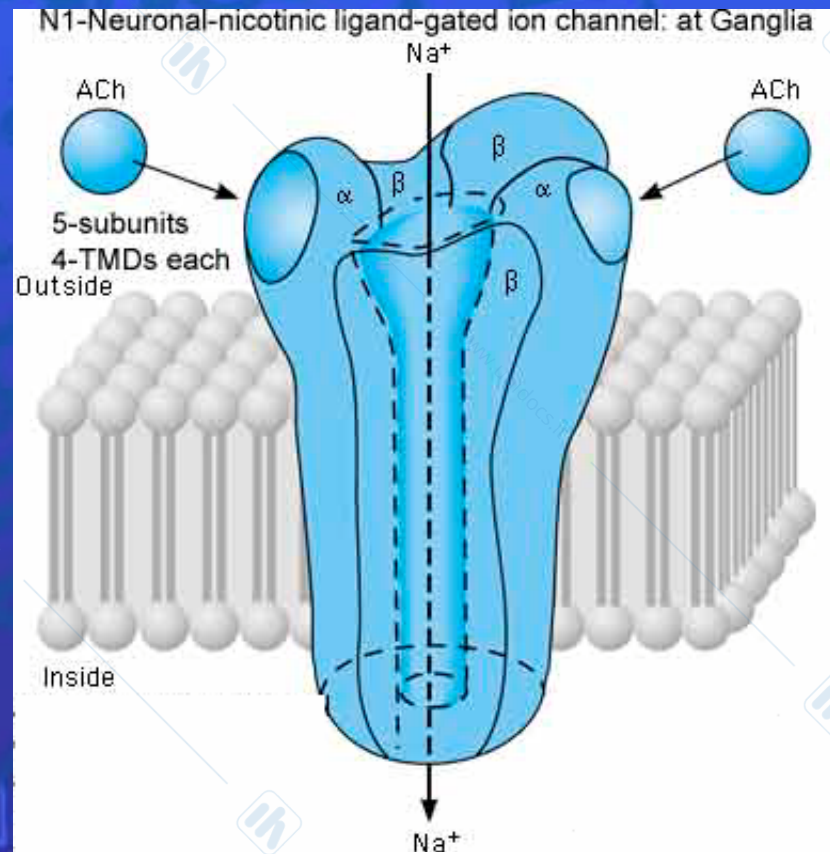
Recettori colinergici

Recettore Nicotinico



• Glicoproteina costituita da 4 subunità distinte: α , β , γ , δ . La struttura del recettore è di tipo pentamerico

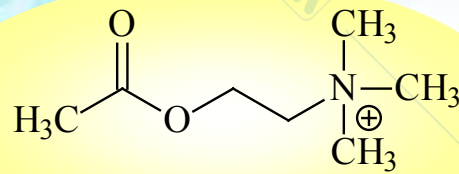
- Sono recettori classificati come recettori a canale ionico ad accesso controllato dal ligando
- Regola il passaggio di ioni K^+ e Na^+



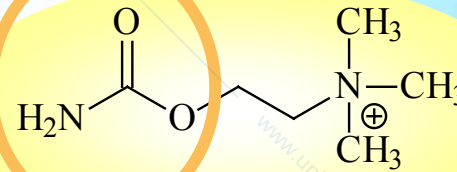
Agonisti muscarinici

L'interazione di questi farmaci con il recettore muscarinico provoca:

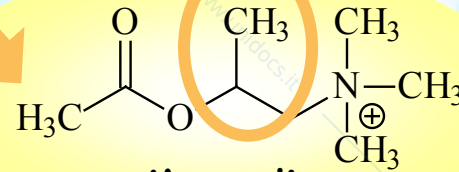
- Contrazione muscolatura liscia
- vasodilatazione
- Aumento delle secrezioni ghiandolari
- Diminuzione ritmo e forza di contrazione del cuore



Acetilcolina



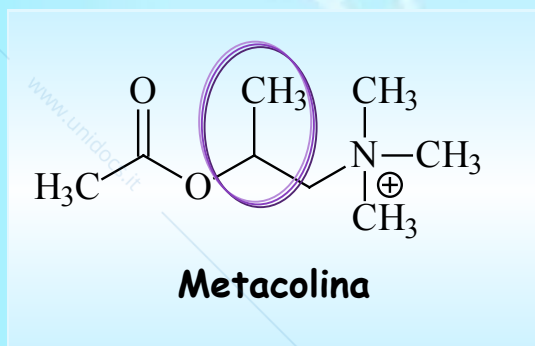
Carbacolo



Metacolina

Agonisti muscarinici

Modifica spaziatore etilenico



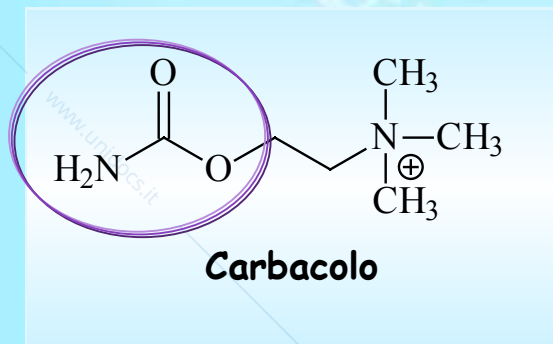
Relazioni struttura-attività

- L'enantiomero S è potente come l'acetilcolina, mentre l'enantiomero R è circa 20 volte meno potente
- L'idrolisi dell'isomero S da parte dell'acetilcolinesterasi è più lenta rispetto a quella dell'acetilcolina

- L'isomero R non è idrolizzato dall'acetilcolinesterasi ma è un debole inibitore competitivo di questo enzima.
- La durata d'azione è più lunga di quella dell'Ach.

Agonisti muscarinici

Modifica del gruppo acetossilico



- La sostituzione del gruppo acetossilico dell'Ach, con un raggruppamento resistente all'idrolisi



Azione farmacologica



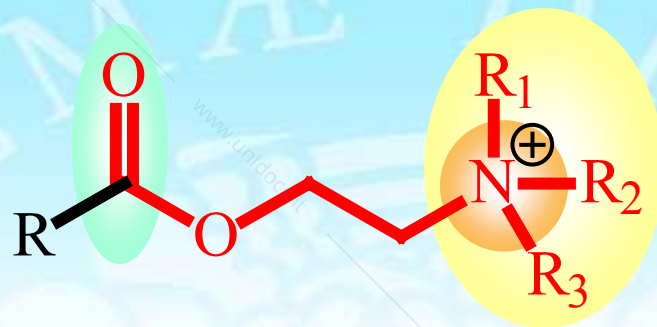
Stabilità chimica

- Potente agonista colinergico con attività muscarinica e nicotinic

Uso

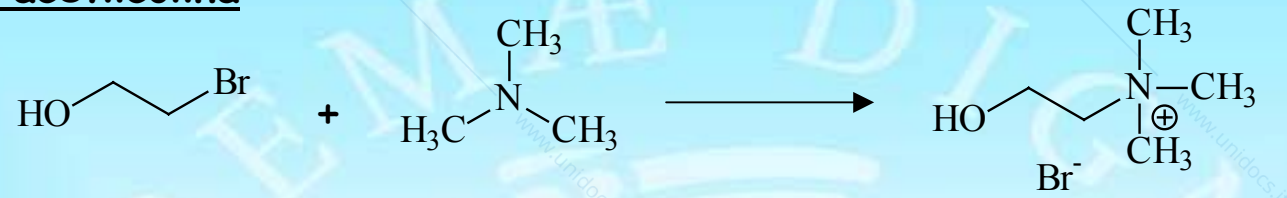
- Limitato al trattamento del glaucoma a causa del suo assorbimento poco prevedibile

SAR degli agonisti muscarinici

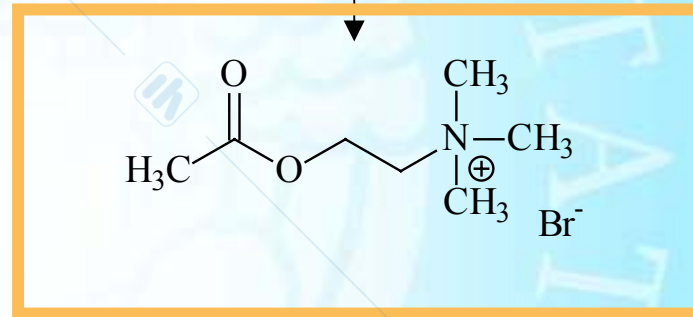


- ☞ La molecola deve possedere un **atomo di azoto** capace di portare una **carica positiva** (sale di ammonio quaternario)
- ☞ L'attività è maggiore se i sostituenti alchilici sull'azoto sono dei **metili**
- ☞ Deve essere presente un **ossigeno** di tipo **estereo** capace di partecipare alla formazione di legami a idrogeno
- ☞ Tra l'atomo di ossigeno e quello di azoto dovrebbe esserci uno spaziatore di **2 atomi di carbonio**

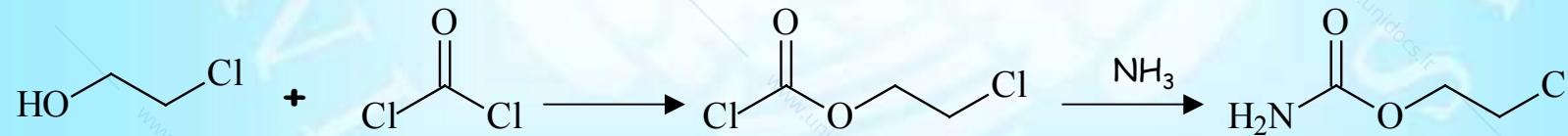
Sintesi acetilcolina



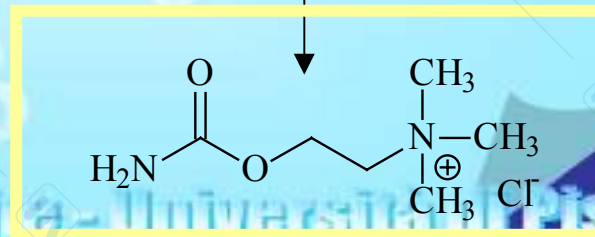
$\xrightarrow{Ac_2O}$



Sintesi carbacolo



$\xrightarrow{N(CH_3)_3}$



Inibitori dell'acetilcolinesterasi

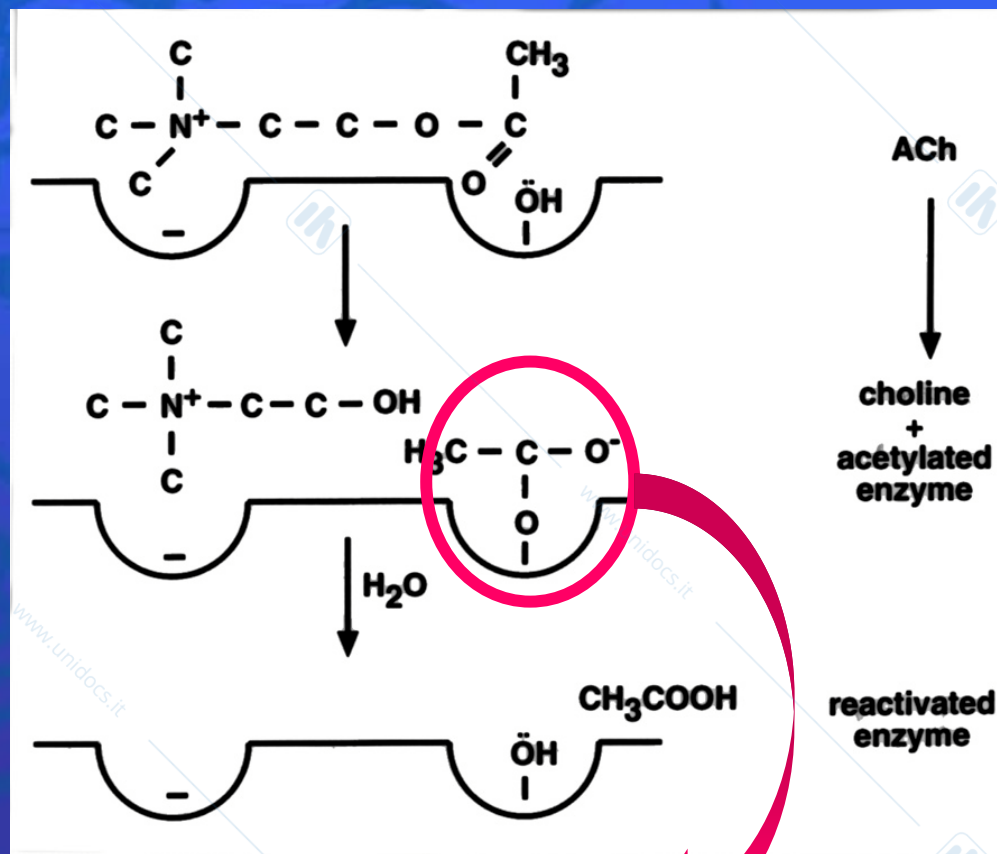
Questi farmaci interferiscono con il meccanismo di terminazione dell'azione del neurotrasmettitore.

Meccanismo d'azione dell'acetilcolinesterasi

Ach nel sito attivo dell'acetilcolinesterasi

Idrolisi del legame estereo

Idrolisi dell'enzima che rigenera la forma iniziale



Il residuo amminoacidico che reagisce con il carbonio carbonilico è una serina

Inibitori reversibili dell'AchE

① Sono composti capaci di **acilare AchE** (intermedio più stabile rispetto a quello con l'Ach) ma ancora capaci di dare rigenerazione idrolitica

② Sono substrati che si legano all'AchE con maggiore affinità rispetto all'Ach, ma **incapaci di reagire con l'enzima**

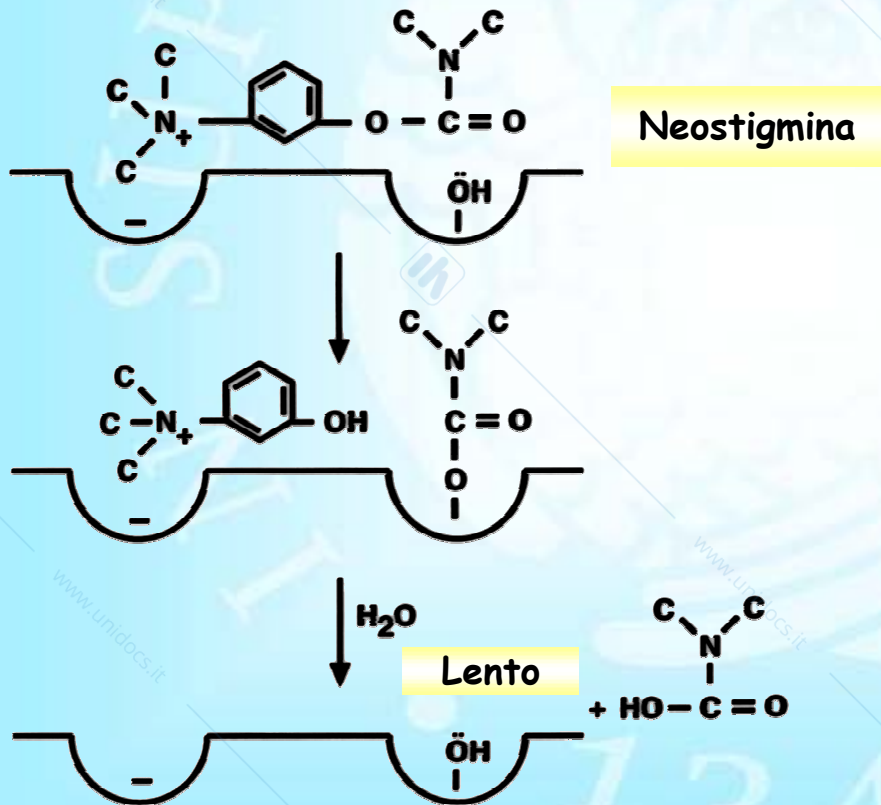
Arilcarbammati
(esteri dell'acido carbammico con fenoli)

rispetto agli alchilcarbammati...

- Presentano una migliore affinità per l'AchE
- Sono più efficaci

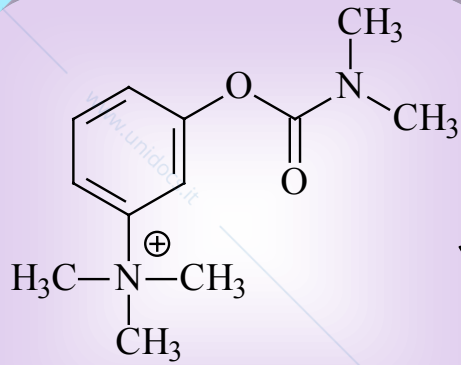
Inibitori reversibili dell'AchE

① Sono composti capaci di **acilare AchE** (intermedio più stabile rispetto a quello con l'Ach) ma ancora capaci di dare rigenerazione idrolitica



Meccanismo
d'azione

Arilcarbammati

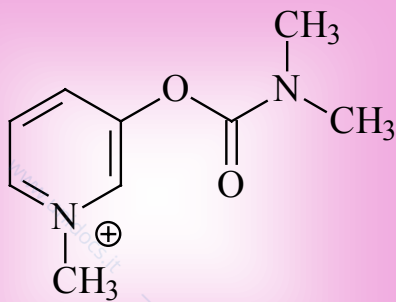


Neostigmina

- Usata per il trattamento della miastenia grave
- E' inattivo a livello centrale

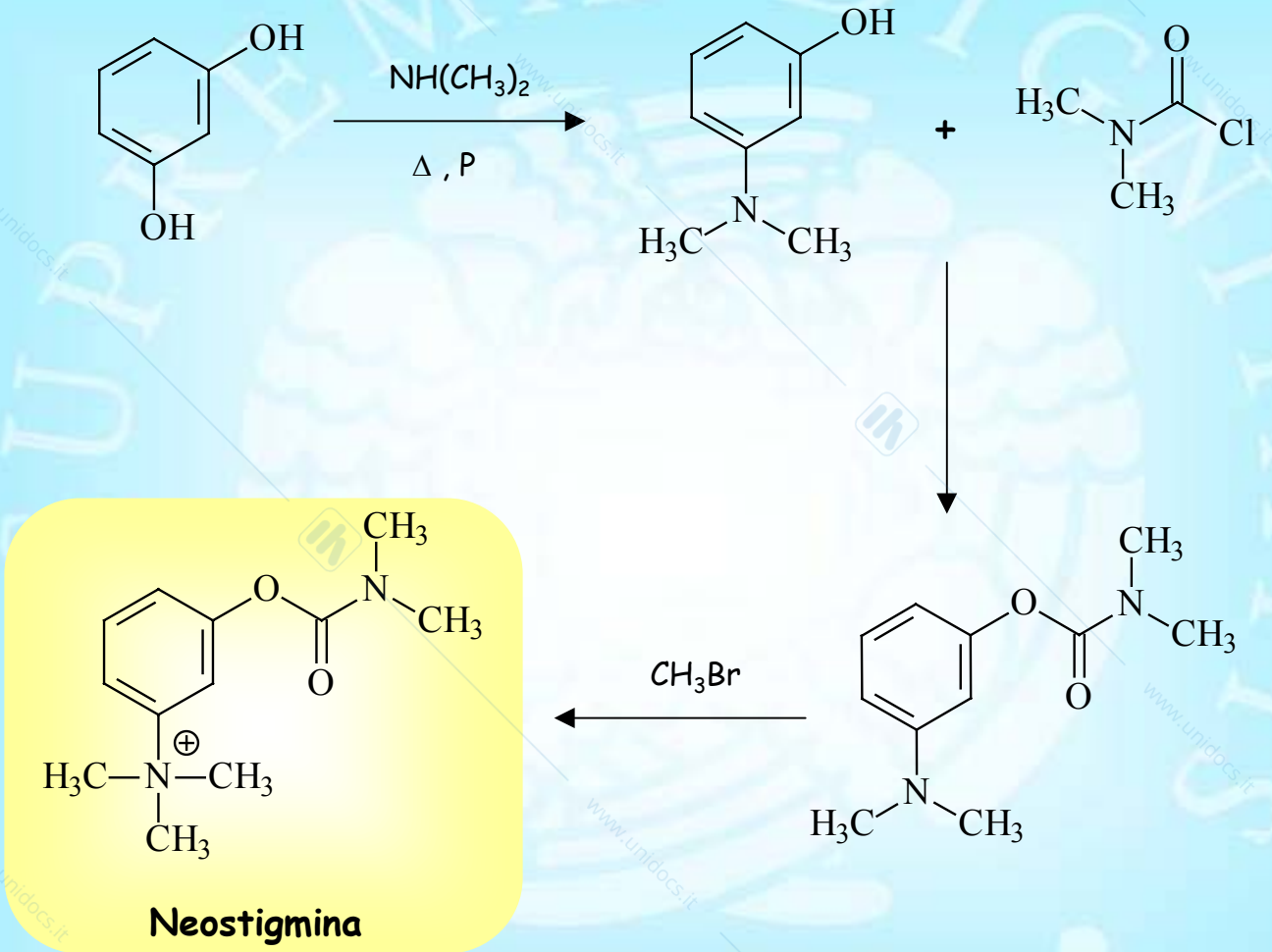
• La distanza tra l'estere e il gruppo ammonico quaternario è circa la stessa di quella trovata per l'Ach

• Sono inibitori **reversibili**



Piridostigmina

Sintesi neostigmina



www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it

1343

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche - Università di Pisa

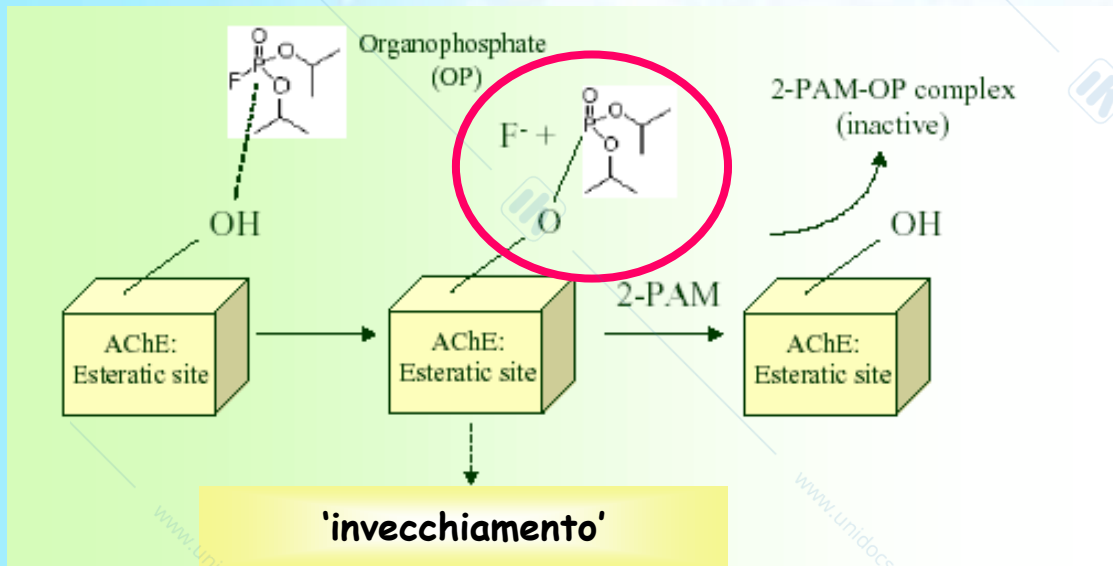
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.j

Inibitori irreversibili dell'AchE

Sono composti capaci di agire come substrati dell'AchE e di dare un enzima acilato più stabile all'idrolisi di un estere carbossilico

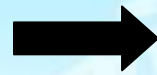
Gli **esteri fosforici** sono più stabili all'idrolisi di molte ammidi.



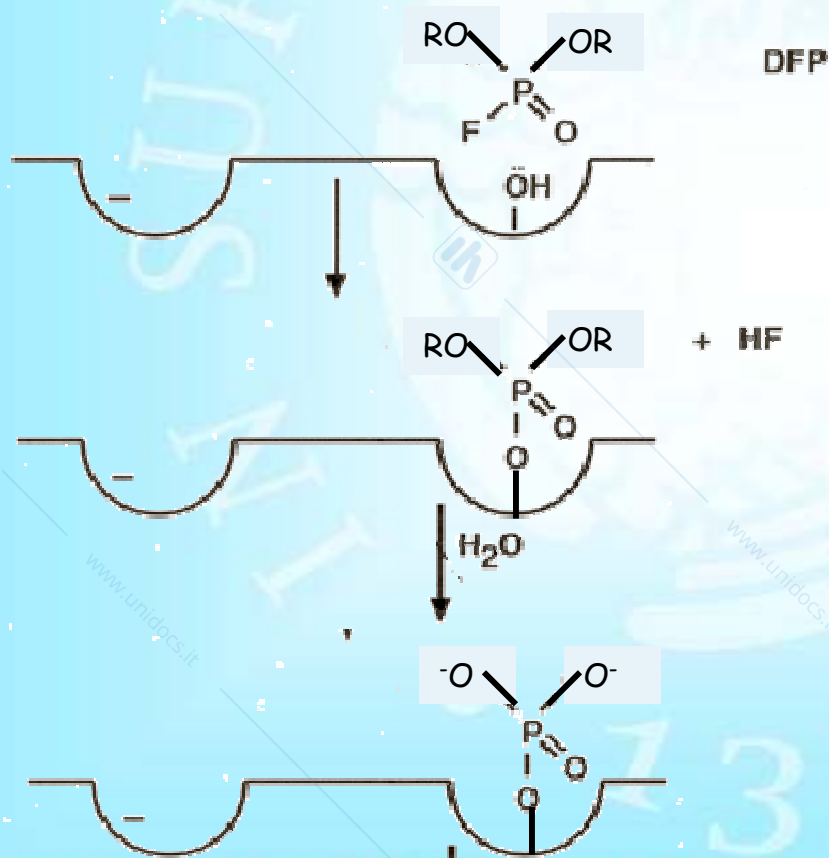
Questi composti agiscono secondo lo stesso meccanismo degli inibitori carbammici con la differenza che **lasciano l'enzima esterificato**

Inibitori irreversibili dell'AchE

Invecchiamento



E' la scissione idrolitica del legame fosfoestereo che avviene quando l'AchE è ancora fosforilata; questo porta alla formazione di un fosfato anionico che risulta meno suscettibile di essere ulteriormente idrolizzato



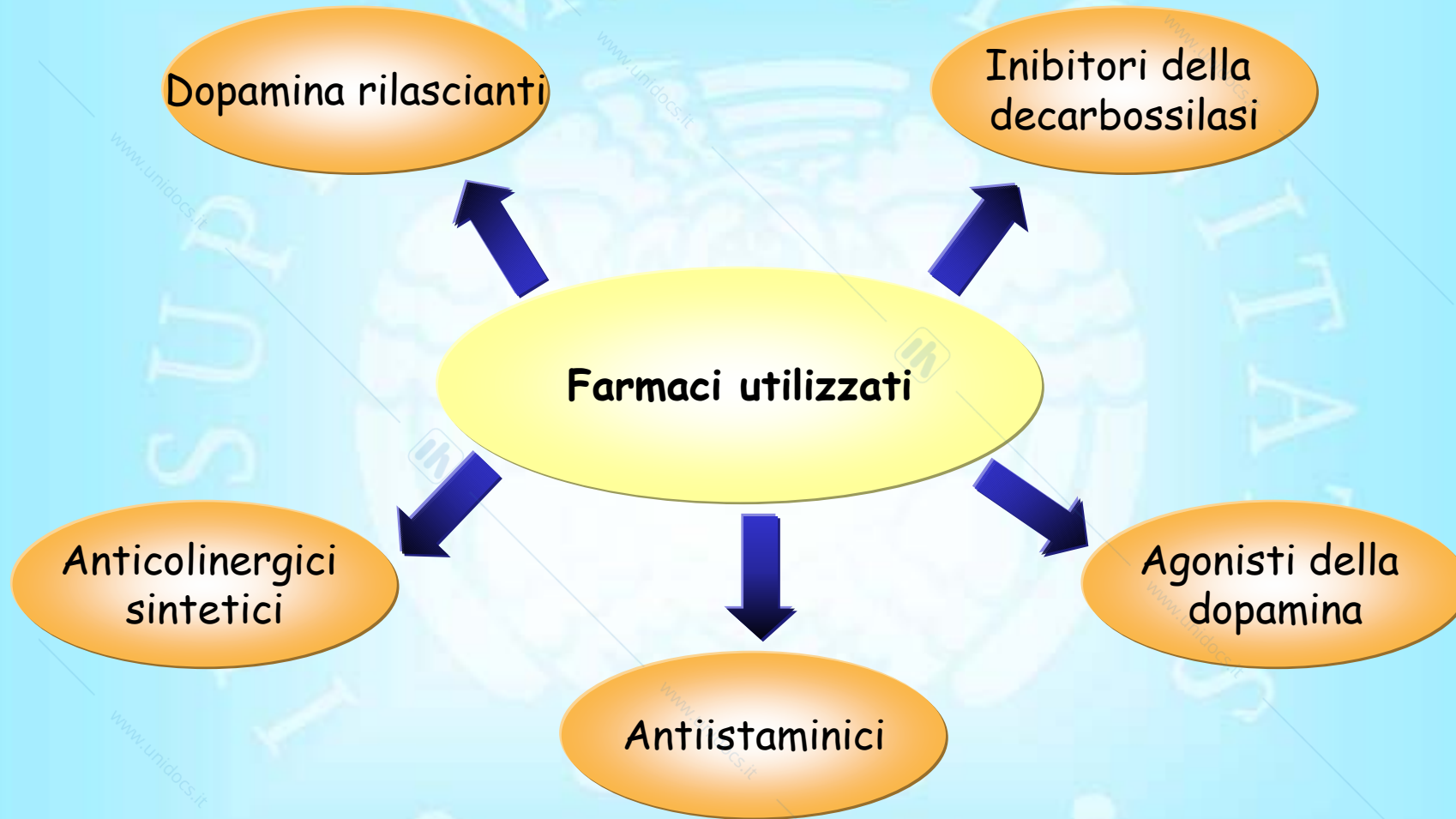
DISCINESIE TARDIVE

Lenti movimenti ritmici, stereotipati, ripetitivi ed involontari, prevalentemente a carico della lingua, delle labbra e della bocca, che compaiono come effetto collaterale della terapia a lungo termine con neurolettici.

Sembra che tali disturbi siano dovuti ad una **IPERATTIVITA' DOPAMINERGICA** al livello dei gangli della base probabilmente legata ad una **"SUPERSENSIBILITA'"** dei recettori DA per il loro neurotrasmettitore.

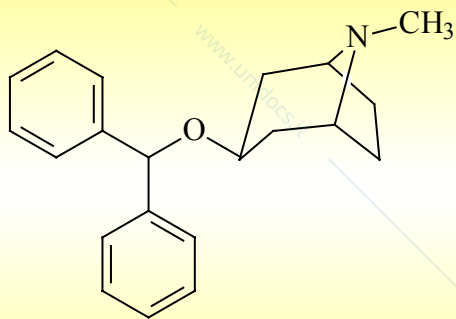
Tale disturbo è, infatti, peggiorato dalla sospensione e dall'uso di anticolinergici.

MORBO DI PARKINSON

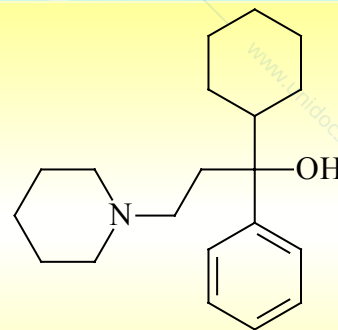


MORBO DI PARKINSON

Anticolinergici
sintetici

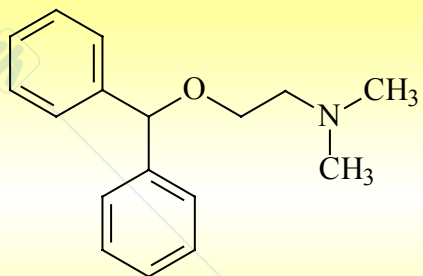


Benzotropina

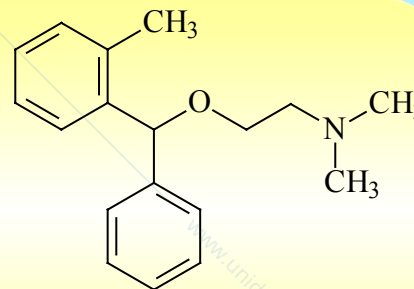


Triesilfenidile

Antiistaminici

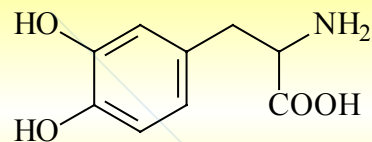


Difenidramina



Orfenadrina

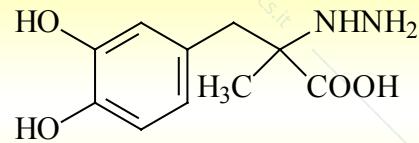
Agonisti della
dopamina



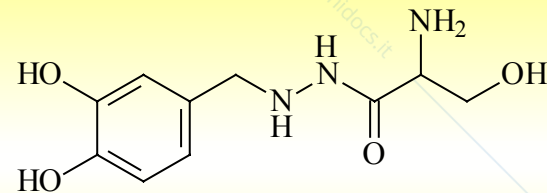
Levodopa

MORBO DI PARKINSON

Inibitori della
decarbossilasi

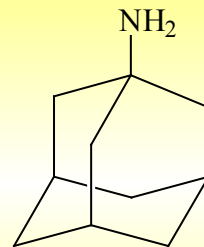


Carbidopa



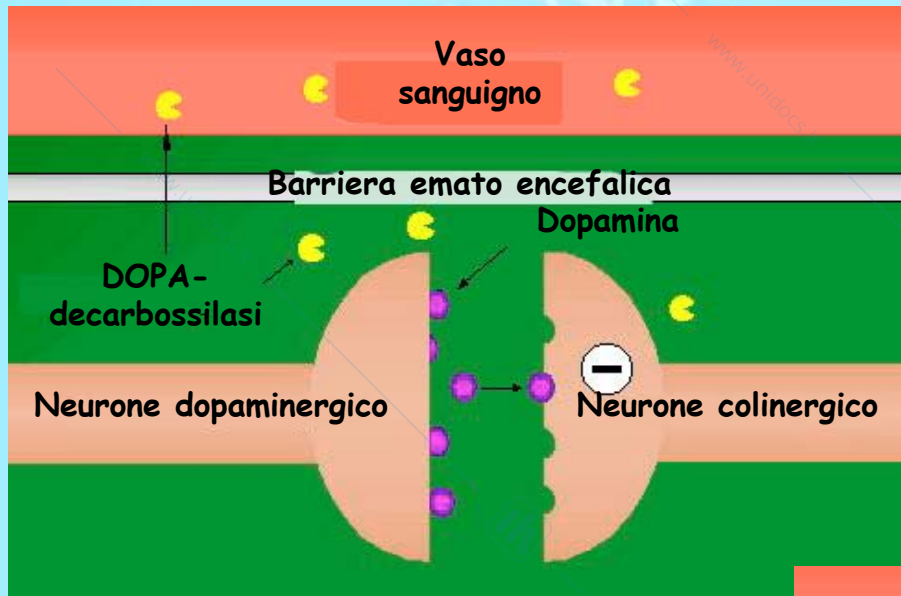
Benserazide

Dopamina rilascianti



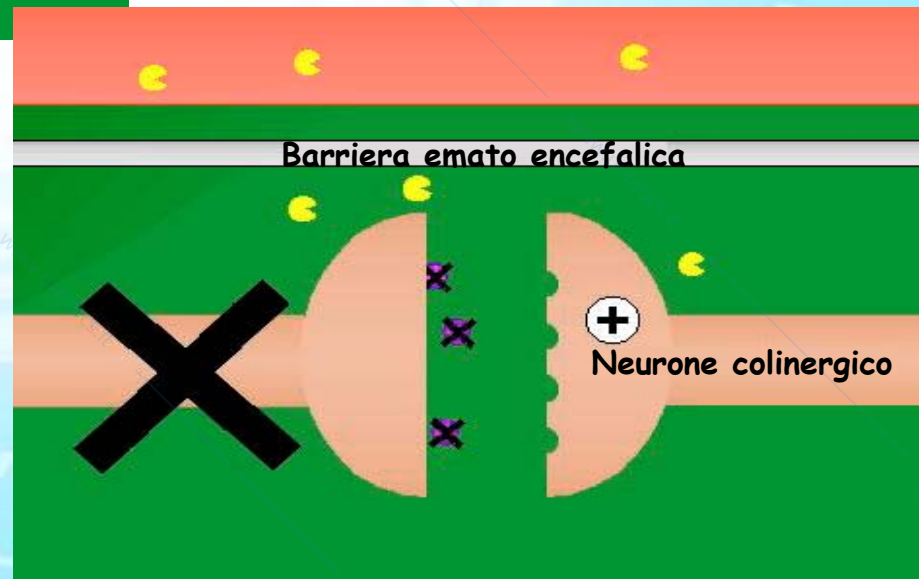
Amantadina

MORBO DI PARKINSON



- Nel Parkinsonismo l'input dopaminergico al corpo striato è carente, mentre quello colinergico rimane invariato

- lo squilibrio che ne deriva spiega l'evidente aumento degli effetti colinergici



MORBO DI PARKINSON

➔ Per ridurre le carenze del sistema dopaminergico si può ricorrere a diversi espedienti

Terapia anticolinergica

- Potenziare gli effetti anticolinergici centrali

Effetti secondari

SNC

Allucinazioni
Sonnolenza
Atassia

SNP

Secchezza delle fauci
Costipazione
Visione indistinta

MORBO DI PARKINSON

➔ Per ridurre le carenze del sistema dopaminergico si può ricorrere a diversi espedienti

Terapia anticolinergica

➔ Attualmente gli anticolinergici vengono impiegati in associazione con levodopa

➔ Possono venire impiegati anche antiistaminici con effetti anticolinergici centrali



• Ben tollerati negli anziani e possono risolvere il caratteristico tremore che accompagna la malattia

MORBO DI PARKINSON

➔ Per ridurre le carenze del sistema dopaminergico si può ricorrere a diversi espedienti

Facilitare la sintesi di dopamina a livello centrale

Stimolare direttamente i recettori dopaminergici

Favorire la liberazione di dopamina dai depositi presinaptici

Ridurre il riassorbimento della dopamina alle presinapsi

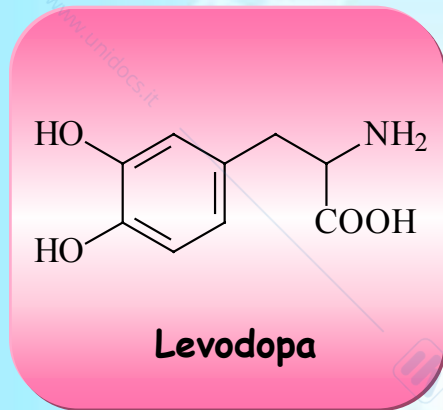
Inibire il catabolismo della dopamina



Terapia dopaminergica

MORBO DI PARKINSON

✎ Aumento della sintesi di dopamina: **Terapia con levodopa**



✎ Per essere efficace la levodopa deve raggiungere il SNC dove viene enzimaticamente decarbossilata a dopamina

✎ La dopamina come tale non riesce a superare la barriera ematoencefalica

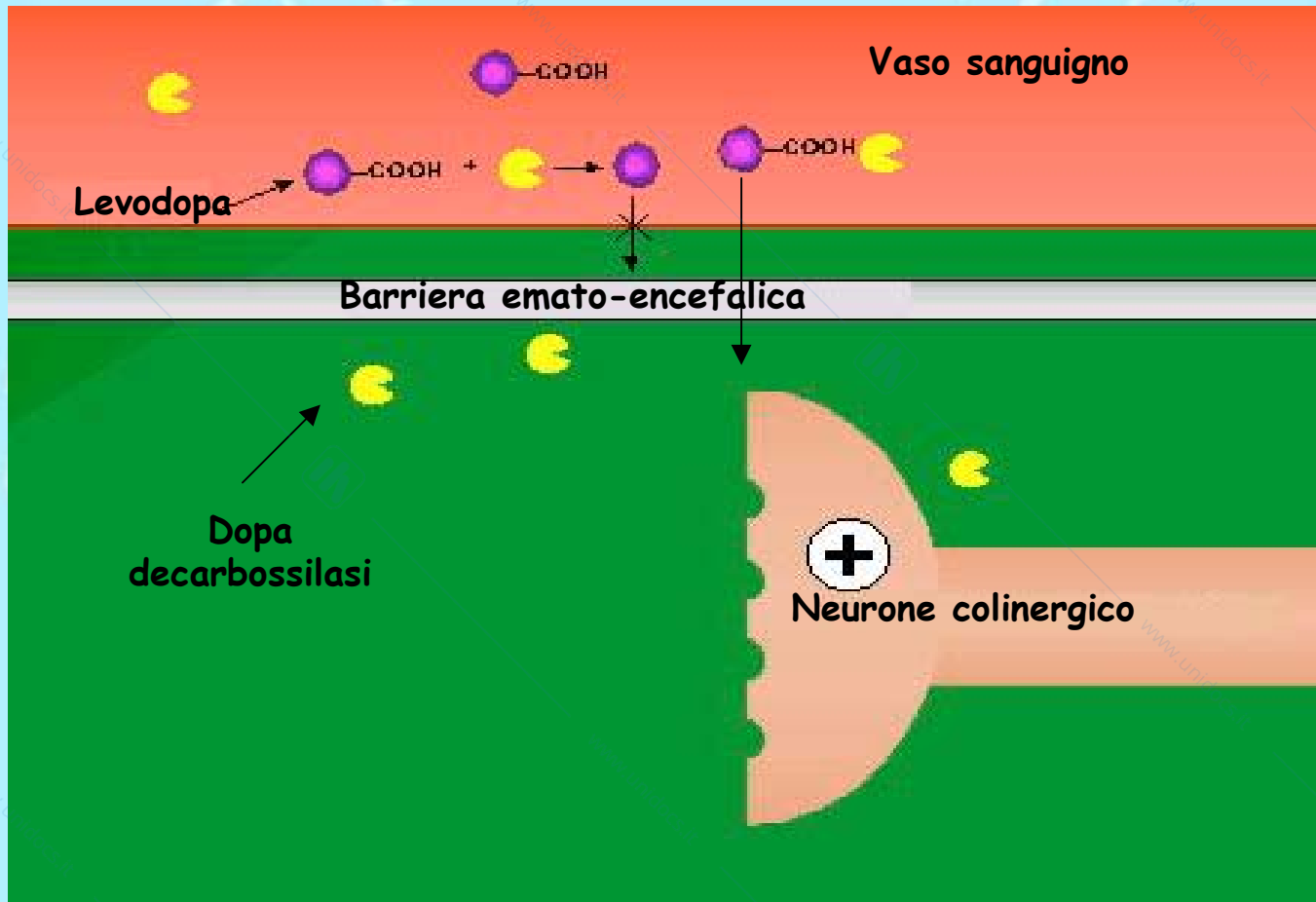
✎ Viene somministrata in associazione ad inibitori della DOPA decarbossilasi periferica

Carbidopa

Benserazide

↑ I livelli di levodopa che supera la barriera ematoencefalica

Levodopa Meccanismo d'azione

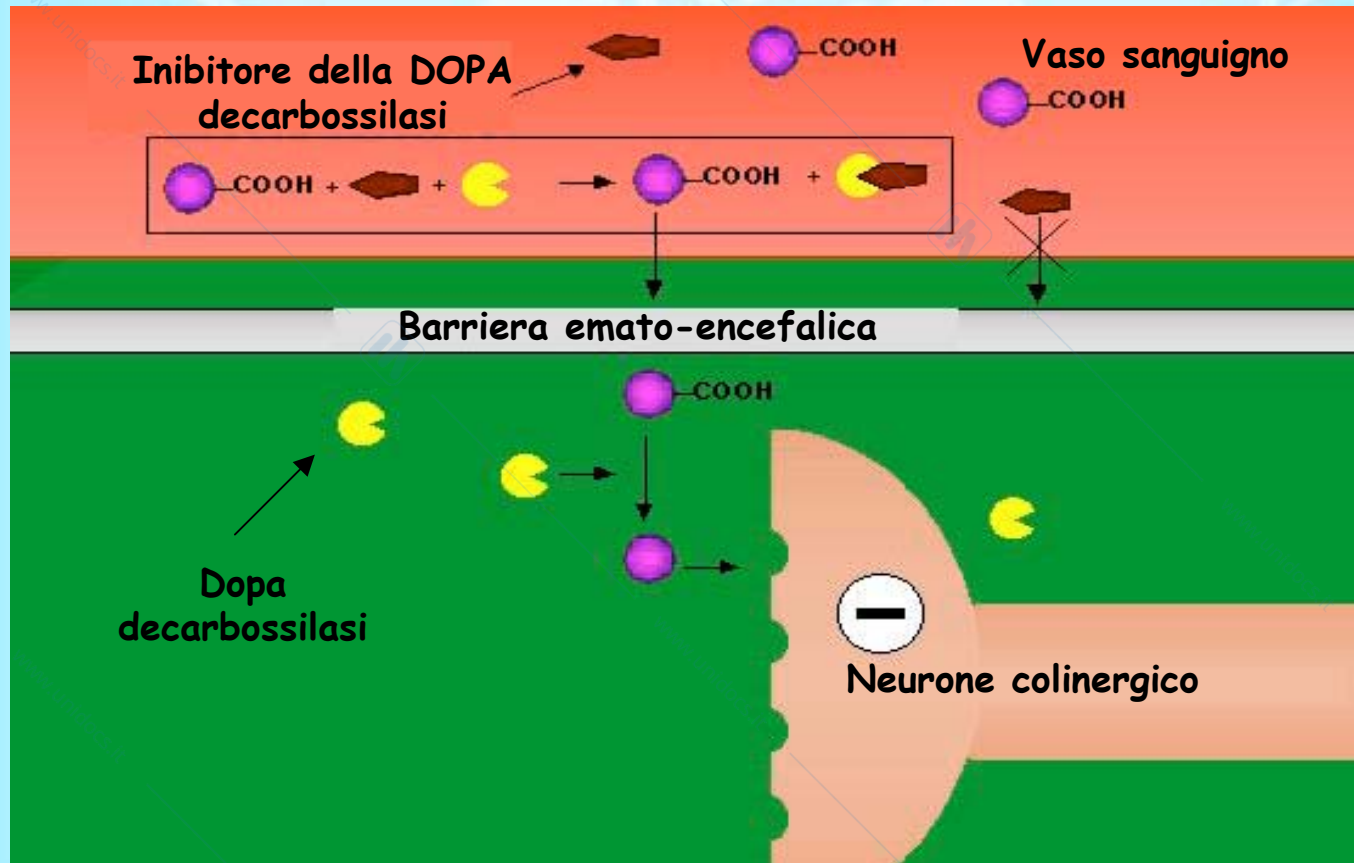


la levodopa è un precursore che viene convertito in dopamina dall'enzima DOPA decarbossilasi (*decarbossilasi degli aminoacidi aromatici*). La levodopa è quindi un pro-farmaco.

Levodopa

Meccanismo d'azione

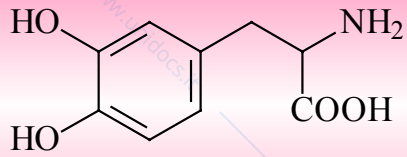
• La levodopa viene quindi utilizzata molto spesso in associazione con un inibitore periferico della DOPA-decarbossilasi, carbidopa o benserazide, che non attraversano la barriera emato-encefalica.



In presenza di questi inibitori una maggior quantità di levodopa penetra nel SNC
⇒ riduzione della dose di levodopa (- 75%).

Levodopa

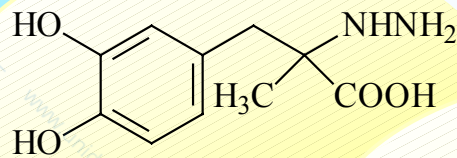
Dopamina a livello centrale



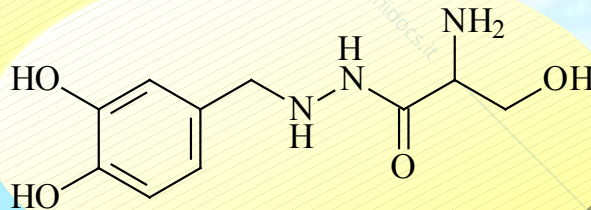
Levodopa

① Associazione di levodopa con inibitori della DOPA decarbossilasi

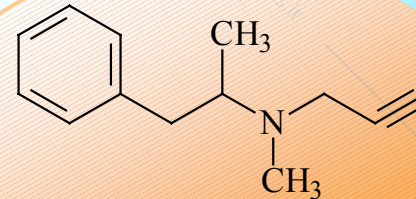
② Associazione di levodopa con MAO-inibitori



Carbidopa



Benserazide



Selegilina

Selegilina

Meccanismo d'azione



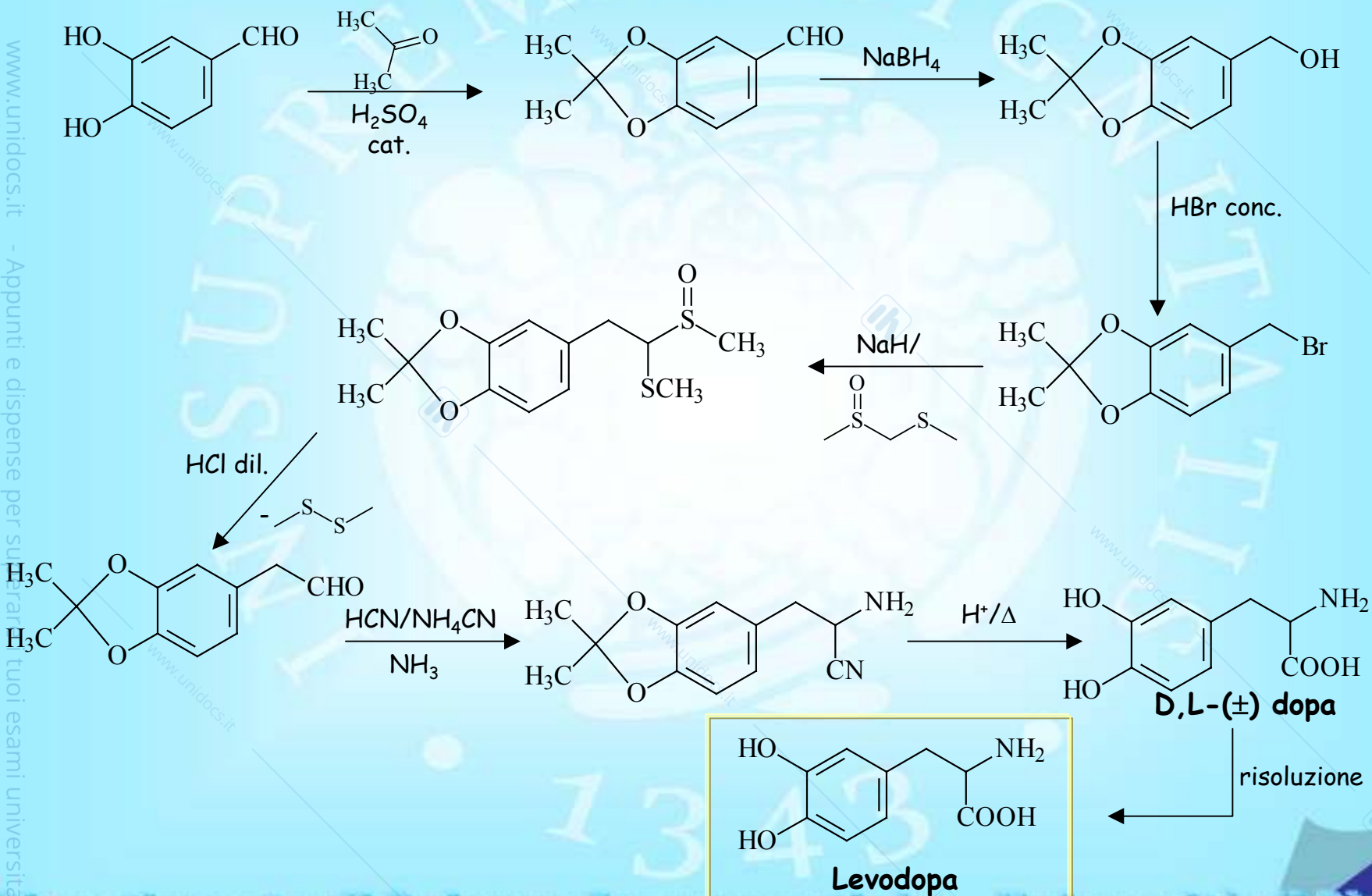
✍ Il deprenile (o selegilina), levo isomero dell'*N*, α -dimetil-*N*-2-propinilbenzenetanamina è un inibitore altamente selettivo delle MAO-B

✍ La selegilina impedisce anche il riassorbimento di dopamina e norepinefrina nei terminali nervosi presinaptici

✍ Aumenta il turnover della dopamina incrementando gli effetti farmacologici della levodopa

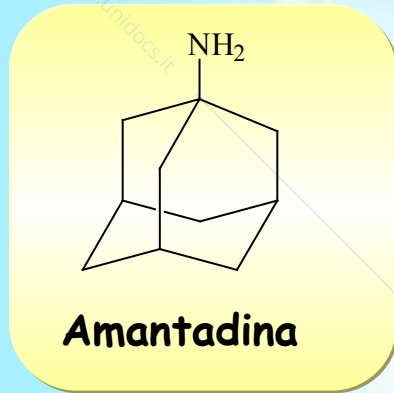
✍ A differenza dei MAO-inibitori non specifici (**pargilina**, **fenzelzina**) il deprenile non causa un profondo potenziamento degli effetti delle catecolammine se viene somministrato insieme ad ammine attive centralmente.

Sintesi levodopa



MORBO DI PARKINSON

✎ Stimolazione della liberazione di dopamina: **Amantadina**



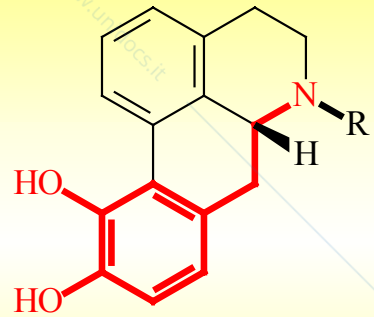
✎ ↑ la liberazione di dopamina e inibisce la pompa a membrana

Accumulo di dopamina a livello centrale

✎ Minori effetti collaterali della levodopa e degli anticolinergici

MORBO DI PARKINSON

✎ Stimolazione diretta dei recettori dopaminergici: **Apomorfina**



R=CH₃, **apomorfina**
R=C₃H₇, **N-n-propil
norapomorfina**

✎ E' un alcaloide aporfirico, ottenuto per riarrangiamento acido-catalizzato della morfina

✎ E' un **emetico**



Agisce sul centro
CTZ del midollo
allungato

✎ Esercita effetti dopaminomimetici analoghi a quelli da stimolazione diretta dei recettori dopaminergici

Agonista

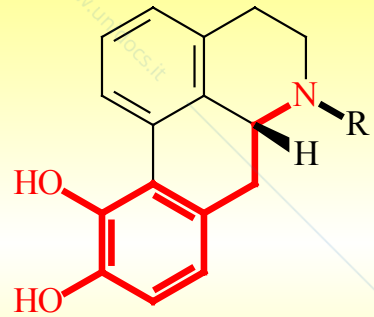
D₁

D₂

Effetto antiparkinson equivalente a quello indotto dalla levodopa

MORBO DI PARKINSON

✎ Stimolazione diretta dei recettori dopaminergici: **Apomorfina**



R=CH₃, **apomorfina**
R=C₃H₇, **N-n-propil
norapomorfina**

✎ E' un alcaloide aporfirico, ottenuto per riarrangiamento acido-catalizzato della morfina

✎ E' un **emetico**



Agisce sul centro
CTZ del midollo
allungato

✎ Esercita effetti dopaminomimetici analoghi a quelli da stimolazione diretta dei recettori dopaminergici

• L'omologo N-propilico dell'apomorfina risulta da 2 a 90 volte più attivo



Effetti prodotti
analoghi
all'apomorfina

"Farmaci psicoattivi"

- Farmaci stimolanti o sedativi capaci di influenzare la psiche

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche - Università di Pisa

"Farmaci psicoattivi"

Neurolettici
(antipsicotici)

- Trovano impiego nel trattamento delle psicosi
- Rappresentativi della classe sono:

fenotiazine tioxanteni butirrofenoni

L'effetto fondamentale di queste sostanze è il controllo dell'attività dopaminergica del SNC

Antagonizzano o minimizzano allucinazioni e delusioni, riducono l'eccitazione psicomotoria, facilitano la socializzazione e il reinserimento nella società

"Farmaci psicoattivi"

Neurolettici
(antipsicotici)

- Trovano impiego nel trattamento delle psicosi
- Rappresentativi della classe sono:

fenotiazine tioxanteni butirrofenoni

Antidepressivi e
stabilizzanti dell'umore

Provocano ↑ dell'attività della
norepinefrina e della serotonina ai
recettori postsinaptici del
cervello e di altri tessuti

Ammine tricicliche
Antidepressivi eterociclici
MAO inibitori
Sali di litio
Anticonvulsivanti (carbamazepina)

"Farmaci psicoattivi"

Neurolettici
(antipsicotici)

- Trovano impiego nel trattamento delle psicosi
- Rappresentativi della classe sono:

fenotiazine tioxanteni butirrofenoni

Antidepressivi e
stabilizzanti dell'umore

L'azione ansiolitica sembra manifestarsi a livello del sistema limbico e potrebbe comportare un potenziamento dell'attività inibitoria del GABA con ↓ del turnover della NA o di altri neuromediatori

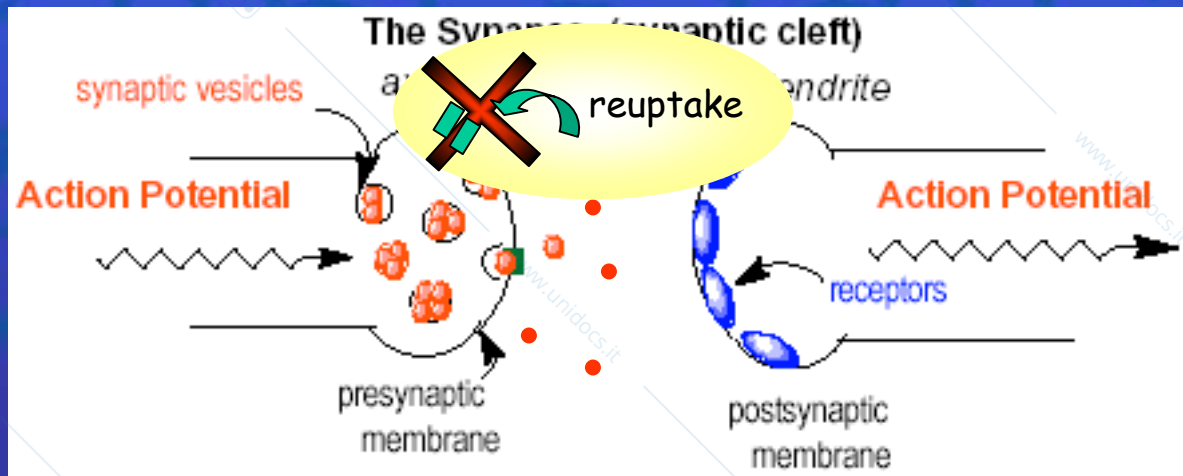
Ansiolitici
(tranquillanti minori)

- Trovano impiego nel trattamento dell'ansietà associata a condizioni psiconevrotiche e psicosomatiche
- Rappresentativi della classe sono:

benzodiazepine

"Antidepressivi"

- Molti antidepressivi triciclici inibiscono il riassorbimento neuronale dei neurotrasmettitori
- I triciclici tradizionali sono relativamente aspecifici in quanto essi stessi o i loro metaboliti sono efficaci inibitori del riassorbimento sia della norepinefrina (NE) che della serotonina (5-HT)



"Antidepressivi"

➤ La depressione è caratterizzata da una sintomatologia molto varia. In genere si hanno malinconia, sensi di colpa e, in alcuni casi, manie suicide

➤ I diversi stati depressivi possono essere dovuti ciascuno ad un particolare meccanismo biochimico

➤ La frequenza degli episodi depressivi dipende da fattori individuali e ciò porta ad incertezza nella descrizione clinica del fenomeno e dell'effetto dei farmaci

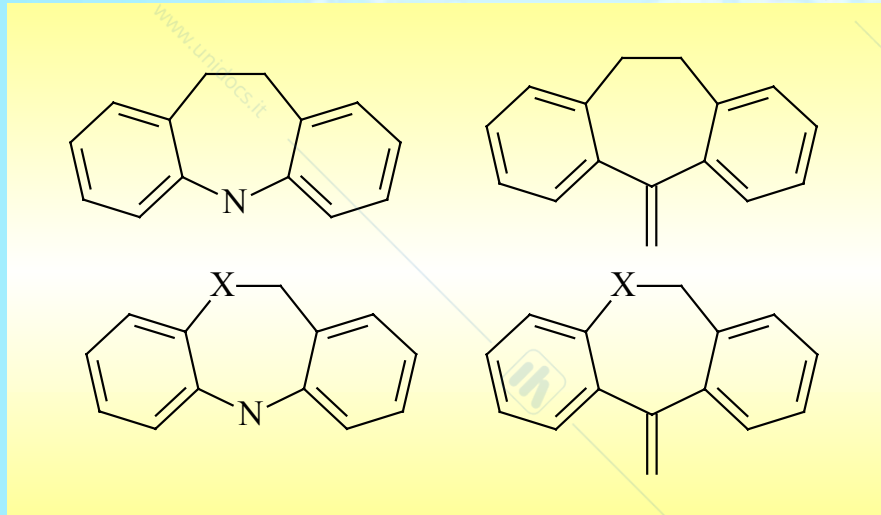


"Antidepressivi"

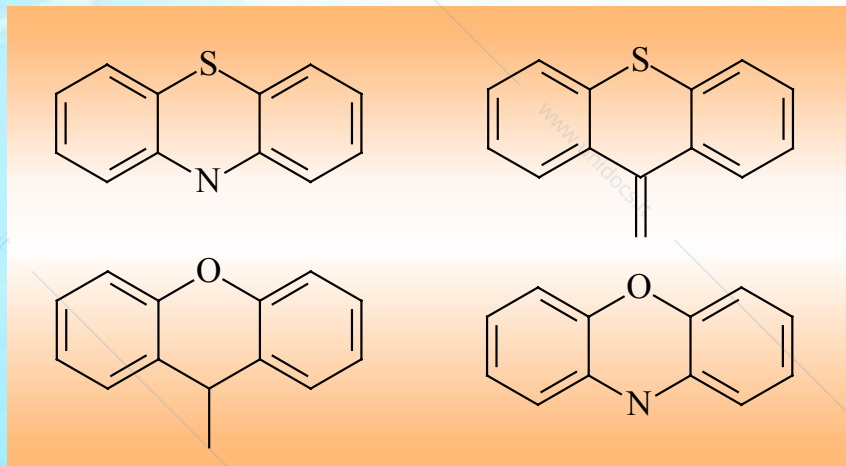
Relazioni struttura-attività

- Nei tимоlettici i due anelli aromatici non sono coplanari

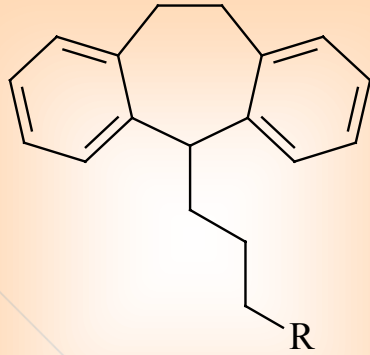
Timolettici



Neurolettici

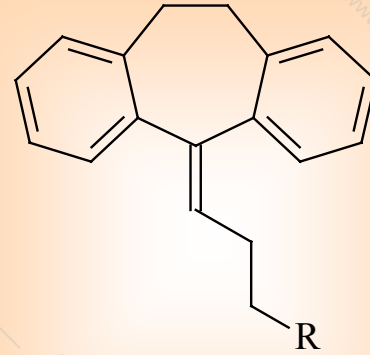


"Timolettici"



Imipramina R = N(CH₃)₂

Desipramina R = NHCH₃



Amitriptilina R = N(CH₃)₂

Nortriptilina R = NHCH₃

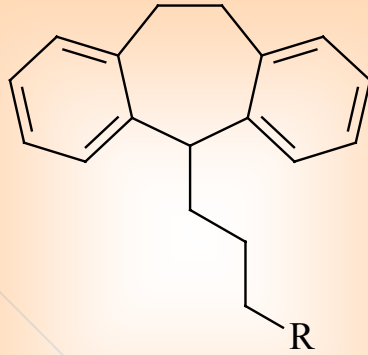
- Generalmente i derivati **monometilici** sono più attivi e più rapidi dei disostituiti



La loro migliore attività è stata associata ad un importante effetto sterico del gruppo metilico

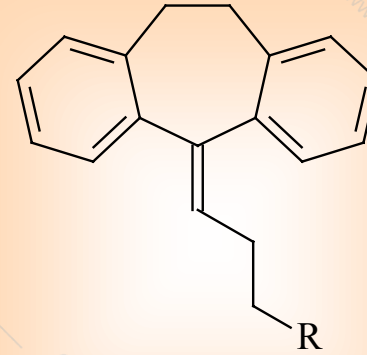
Gli omologhi superiori (etilico e propilico) sono meno potenti

"Timolettici"



Imipramina R = N(CH₃)₂

Desipramina R = NHCH₃

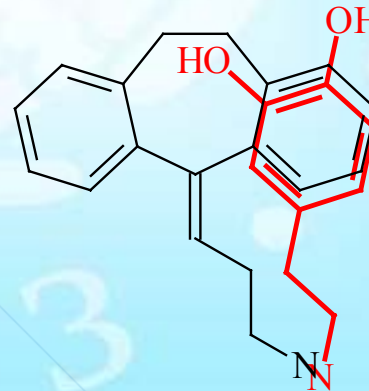


Amitriptilina R = N(CH₃)₂

Nortriptilina R = NHCH₃

• L'attività come inibitori del riassorbimento dei mediatori, potrebbe essere correlata ad analogie steriche con la norepinefrina.

• La posizione relativa di uno dei due anelli aromatici e dell'azoto alifatico del farmaco deve infatti corrispondere a quella dell'epinefrina

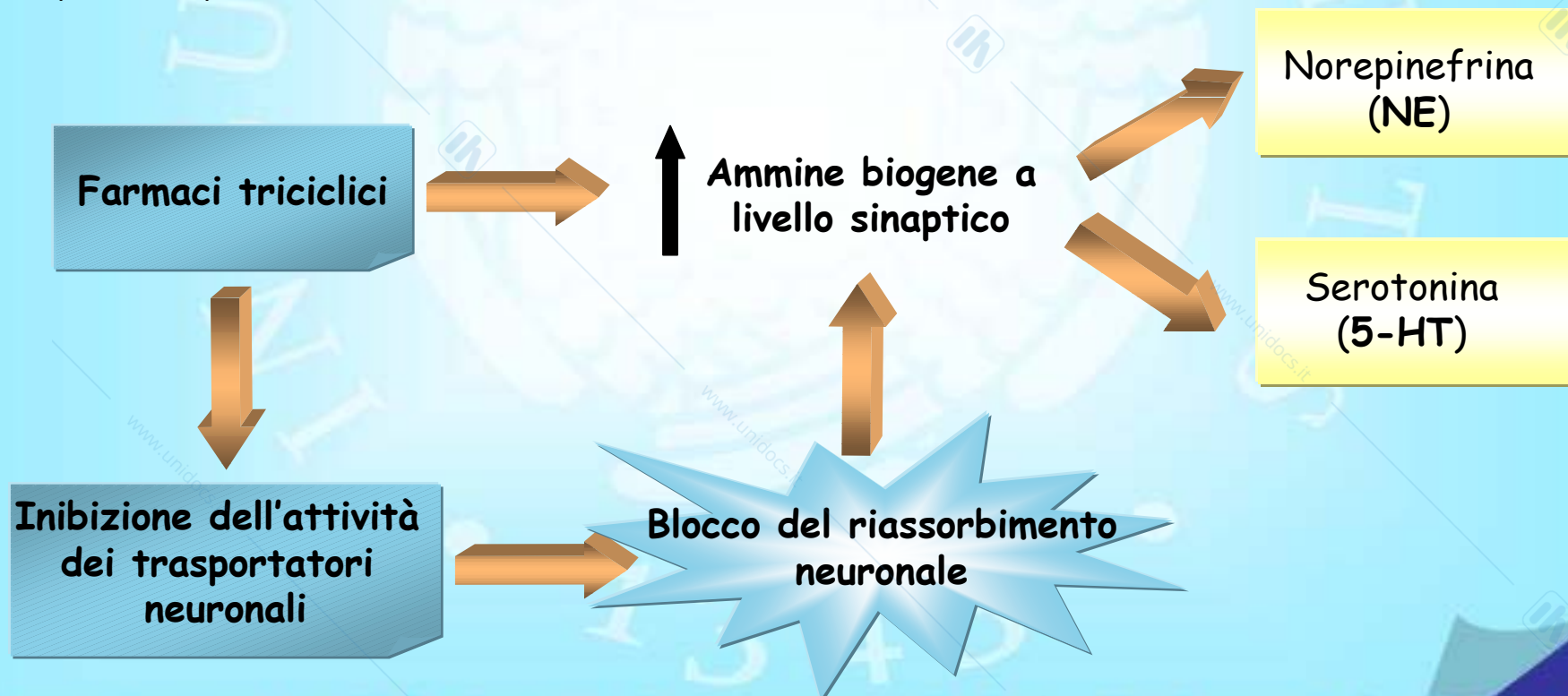


"Timolettici"

Meccanismo d'azione

➤ Ipotesi delle ammine biogene

La depressione patologica sembra dovuta ad un ridotto effetto eccitatorio delle ammine biogene a livello dei siti postsinaptici cerebrali.



"Timolettici"

Meccanismo d'azione



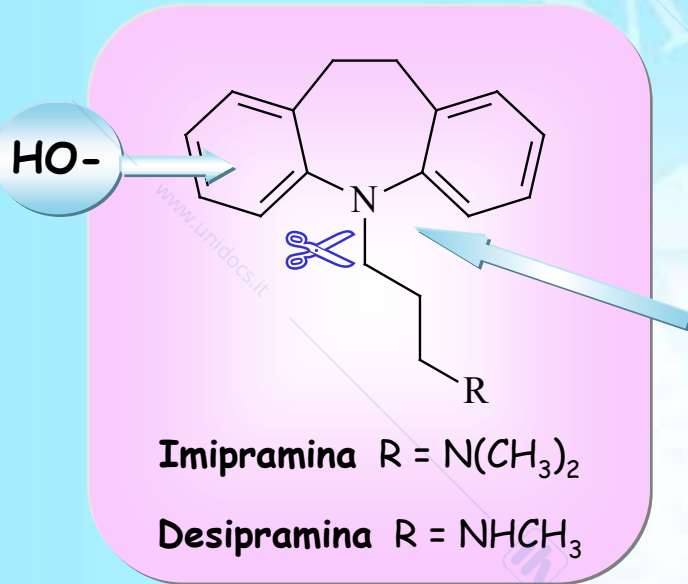
- L'azione antidepressiva di questi farmaci si manifesta con forte ritardo dall'inizio della terapia (7-14 giorni)
- Le azioni biochimiche di alcuni antidepressivi sull'incorporazione del neurotrasmettitore o sul suo metabolismo sembrano essere quasi immediate

⇒ Ipotesi dell'esistenza di fenomeni di adattamento dei recettori postsinaptici

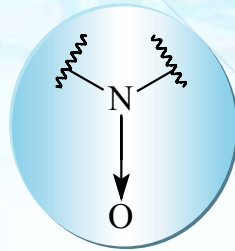
La depressione patologica sembra legata a variazioni indotte sui recettori postsinaptici accoppiati ai sistemi adenilciclastasi/AMPC



"Timolettici"



- La **desipramina** blocca il riassorbimento neuronale della norepinefrina, senza alcun effetto sulla serotonina



Metabolismo

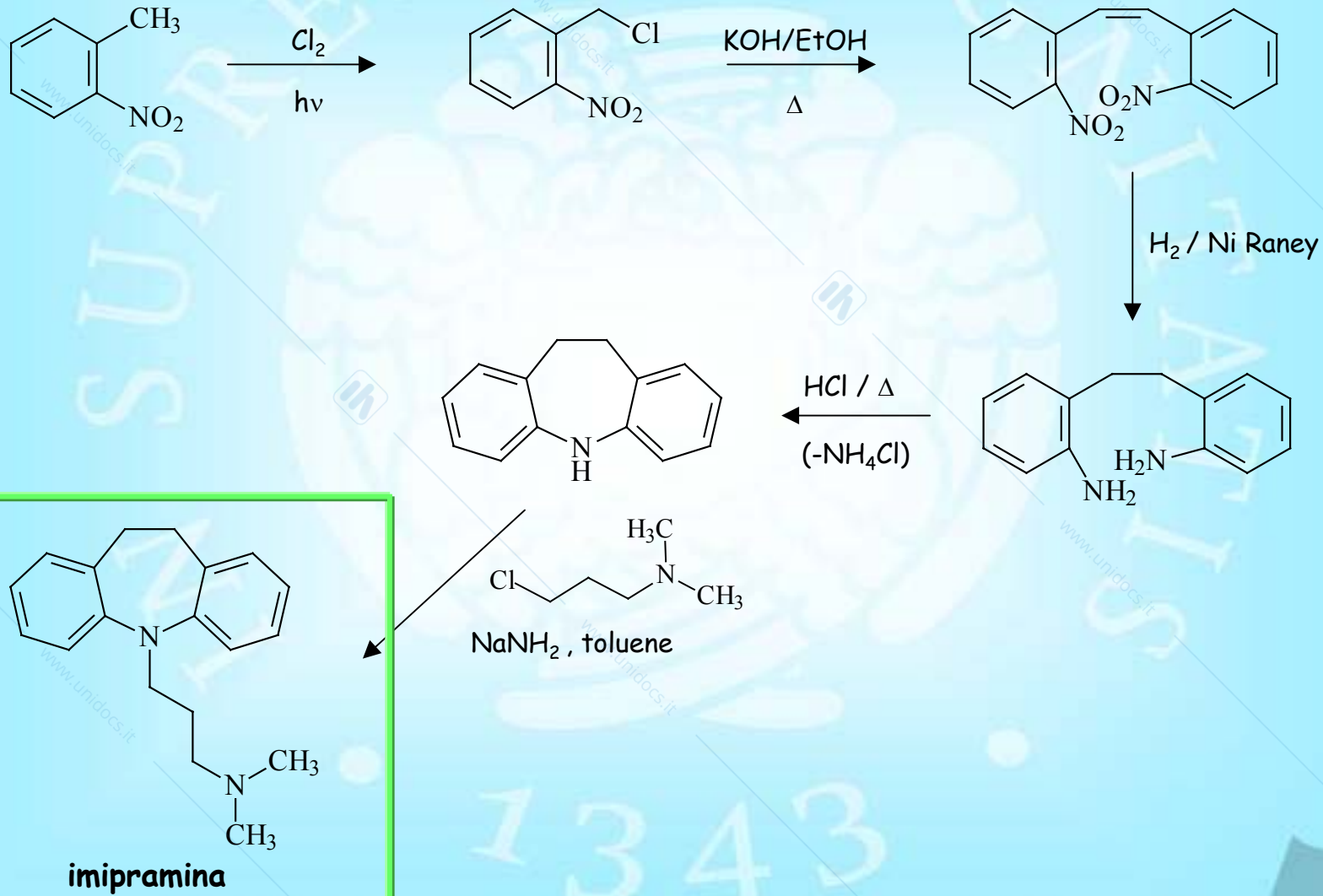
- Sono ben assorbiti per via orale e vengono eliminati prevalentemente con le urine sottoforma di glucuronidi

Reazioni metaboliche

- Demetilazione della catena
- Idrossilazione di un anello
- Rimozione catena laterale
- Formazione N-ossido

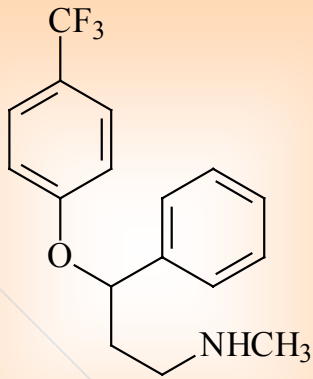
- Il prodotto **mono-demetilato** dell'imipramina (**desipramina**) è attivo e può contribuire agli effetti dell'imipramina

Sintesi imipramina

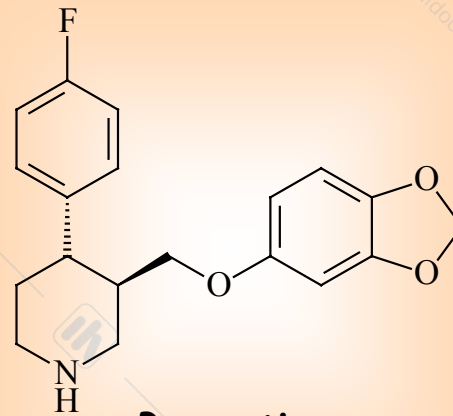


"Timolettici"

Aril e arilossialchilammine

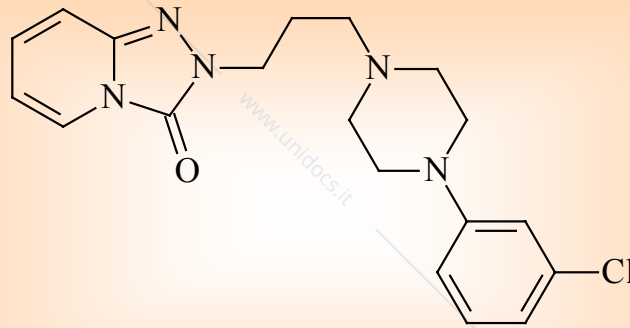


Fluossetina
(Prozac)



Paroxetina
(Paxil)

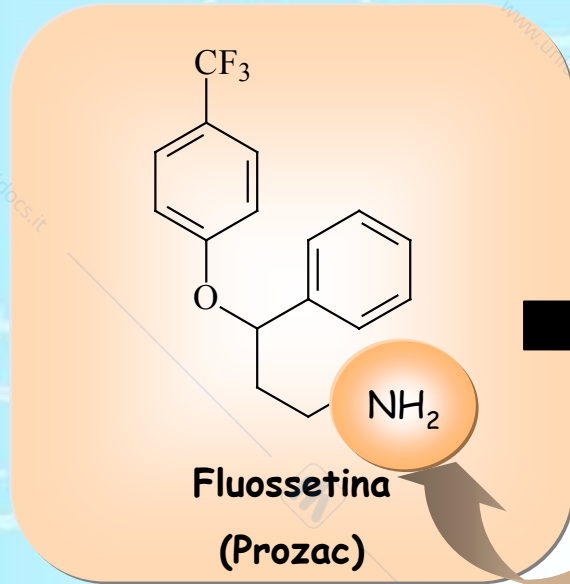
Composti vari



Trazodone
(Desyrel)

"Timolettici"

Aril e arilossialchilammine



- Gli isomeri R ed S della fluossetina hanno la stessa efficacia



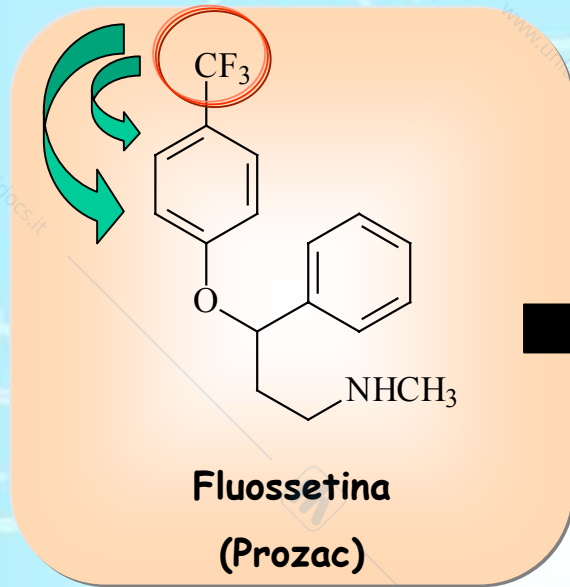
Inibitore dell'assorbimento della serotonina

Norfluossetina

- L'isomero (S) della norfluossetina è invece più attivo della (R) norfluossetina

"Timolettici"

Aril e arilossialchilammine



- Gli isomeri R ed S della fluossetina hanno la stessa efficacia

Inibitore dell'assorbimento della serotonina

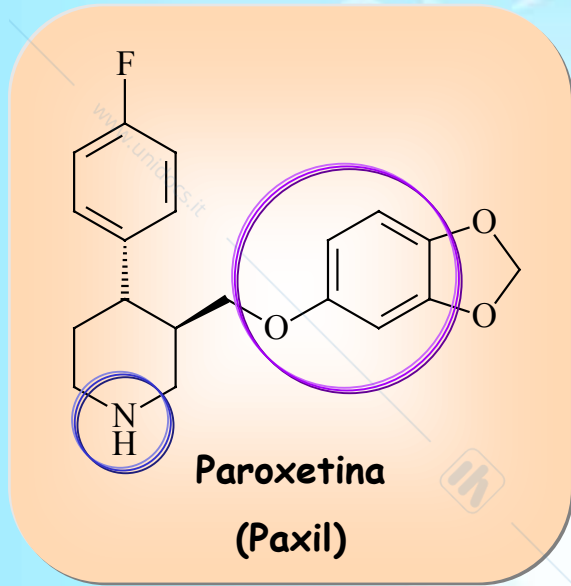
- L'isomero (S) della norfluossetina è invece più attivo della (R) norfluossetina
- Lo spostamento del gruppo trifluorometilico dalla posizione *para* alla *meta* e alla *orto*



Affinità per il recettore

"Timolettici"

Aril e arilossialchilammine



Sostituzioni sull'azoto

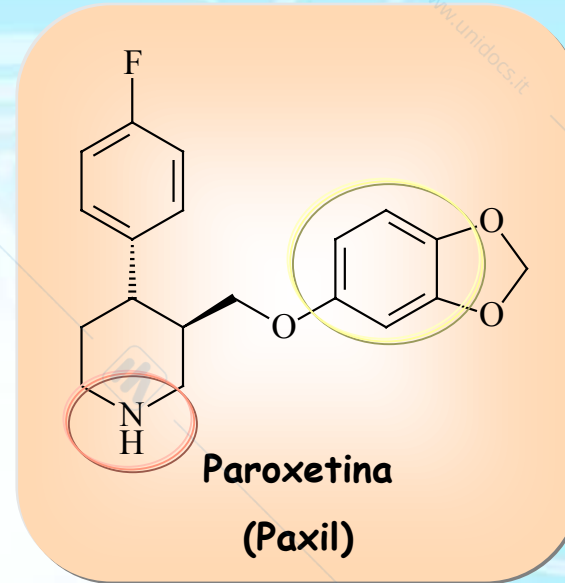
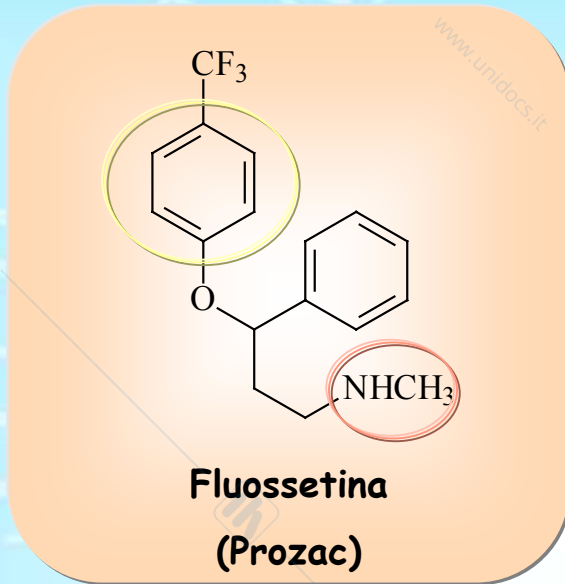
Modificazioni dell'anello
ariletereo

attività



"Timolettici"

Aril e arilossialchilammine



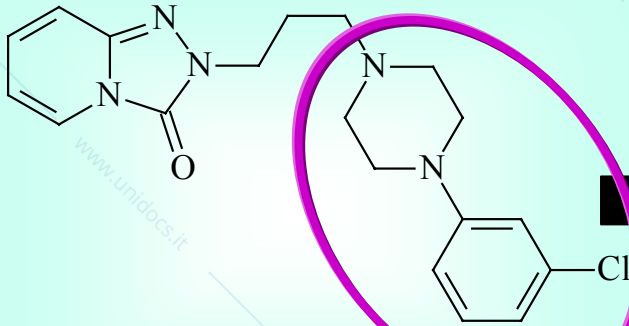
Caratteristiche strutturali minime associate all'attività inibitrice del riassorbimento

Anello aromatico

**Catena carboniosa
o ossicarboniosa di
4 termini**

**Funzione azotata
basica**

"Timolettici"



Trazodone
(Desyrel)

Non ha alcun effetto sul riassorbimento delle ammine biogene

Meccanismo d'azione

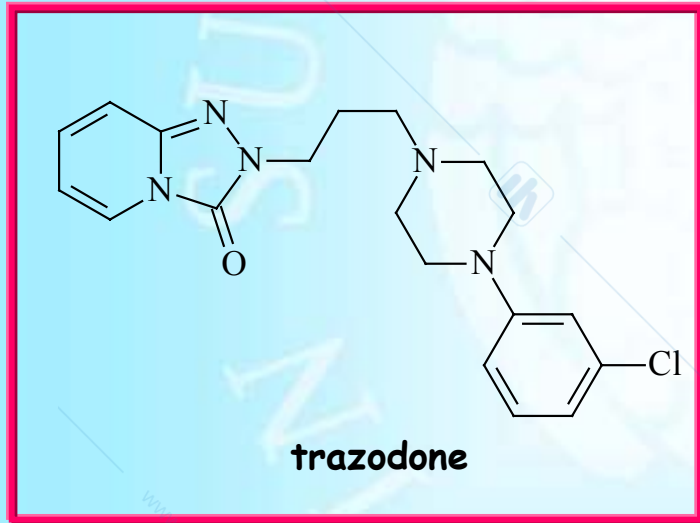
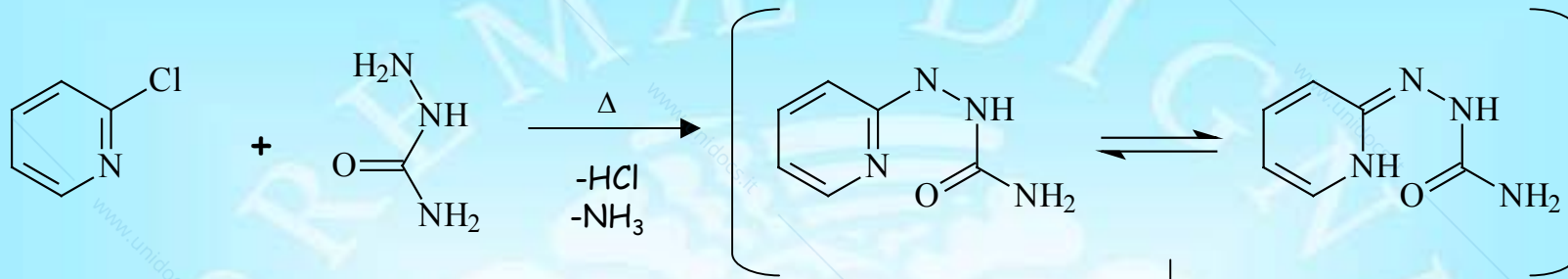
- Il trazodone viene metabolizzato a *m*-clorofenilpiperazina

Agonista dei recettori serotoninergici centrali

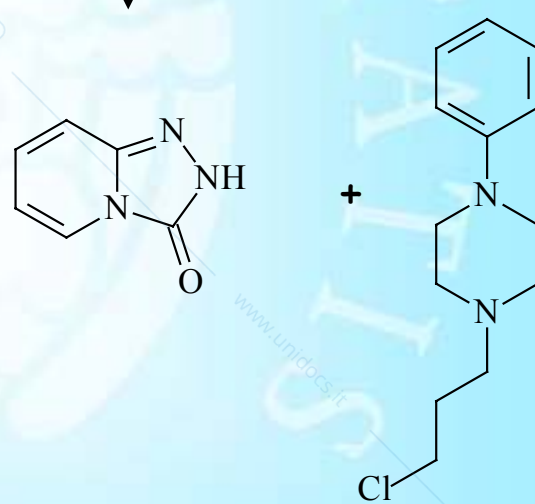
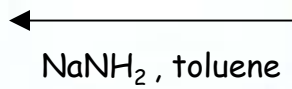
+

Recettori postsinaptici

Sintesi trazodone



trazodone



"Timolettici"

Effetti collaterali e controindicazioni

X Gli effetti secondari degli antidepressivi triciclici vengono principalmente attribuiti alla componente anticolinergica periferica

- secchezza delle fauci
- stipsi
- ritenzione urinaria
- riduzione della capacità di accomodamento

X Gli effetti secondari di tipo cardiovascolare sono

- ipotensione posturale
- tachicardia
- aritmie (a dosi elevate)

↓
Effetti colinergici

↓
Cardiotossicità

Le nuove classi di antidepressivi provocano

Farmaci del sistema nervoso autonomo

⇒ Il sistema nervoso autonomo controlla le funzioni corporee inconsce e involontarie e comprende i nervi e i gangli che provvedono all'innervazione di

Cuore

vasi sanguigni

Ghiandole

Sistema respiratorio

Organi viscerali

Muscolatura liscia


Dipartimento di Scienze Farmaceutiche - Università di Pisa

Farmaci del sistema nervoso autonomo

Farmaci adrenergici

⇒ Esercitano i loro effetti farmacologici sul sistema nervoso simpatico che utilizza noradrenalina come mediatore chimico

⇒ La stimolazione del sistema nervoso simpatico causa cambiamenti fisiologici adatti a una risposta di fuga o di combattimento

⇒  ritmo e forza contrattile miocardica

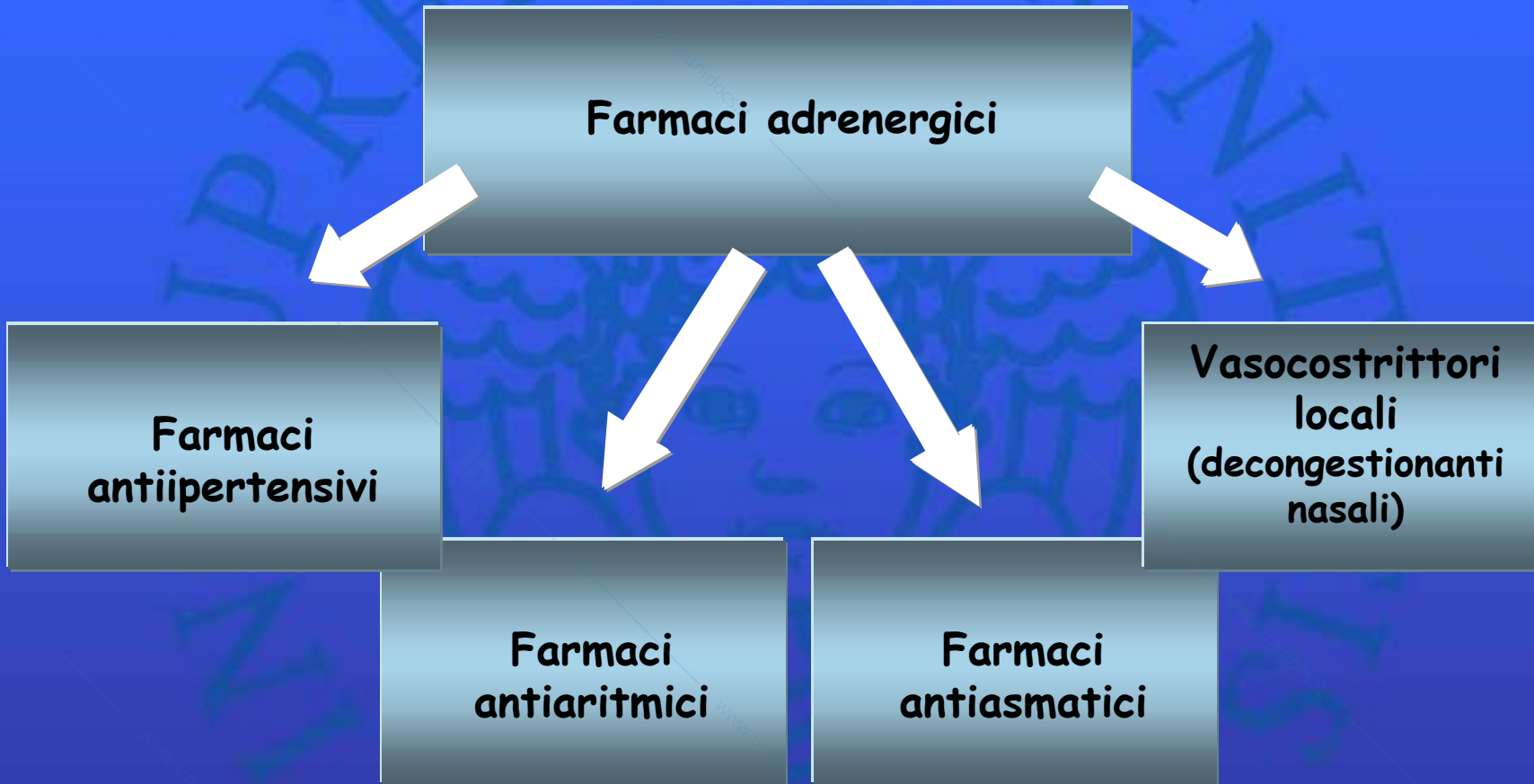
⇒  pressione del sangue

⇒ dilatazione dei bronchioli

⇒ dilatazione delle pupille

⇒  gluconeogenesi e glicogenolisi   glucosio nel sangue

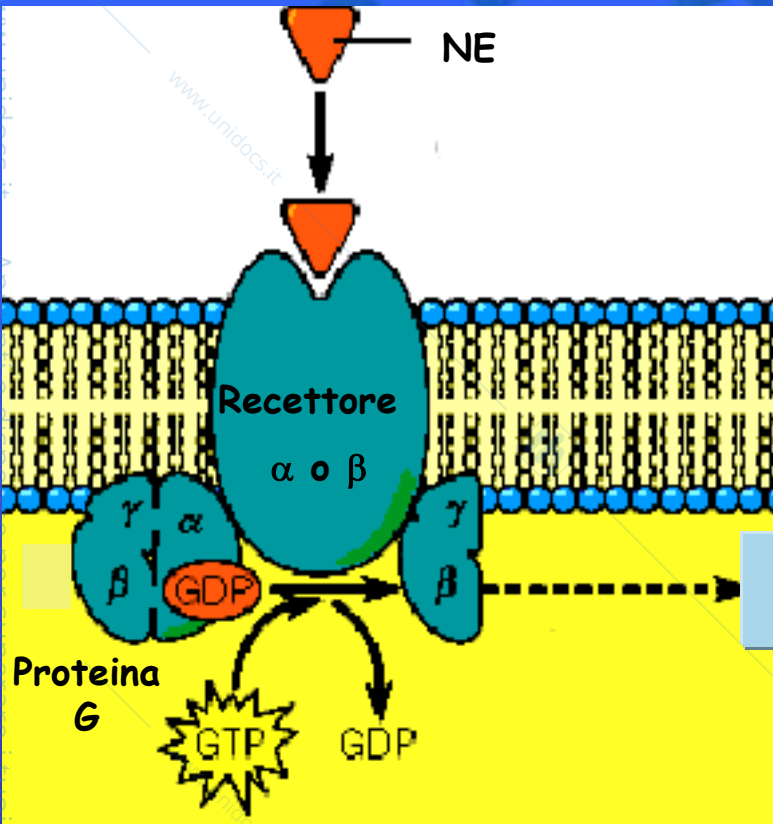
Farmaci del sistema nervoso autonomo



Recettori adrenergici

- La noradrenalina rilasciata si lega reversibilmente ai recettori adrenergici α o β accoppiati a proteine G

- Risposta fisiologica da parte della cellula effettrice

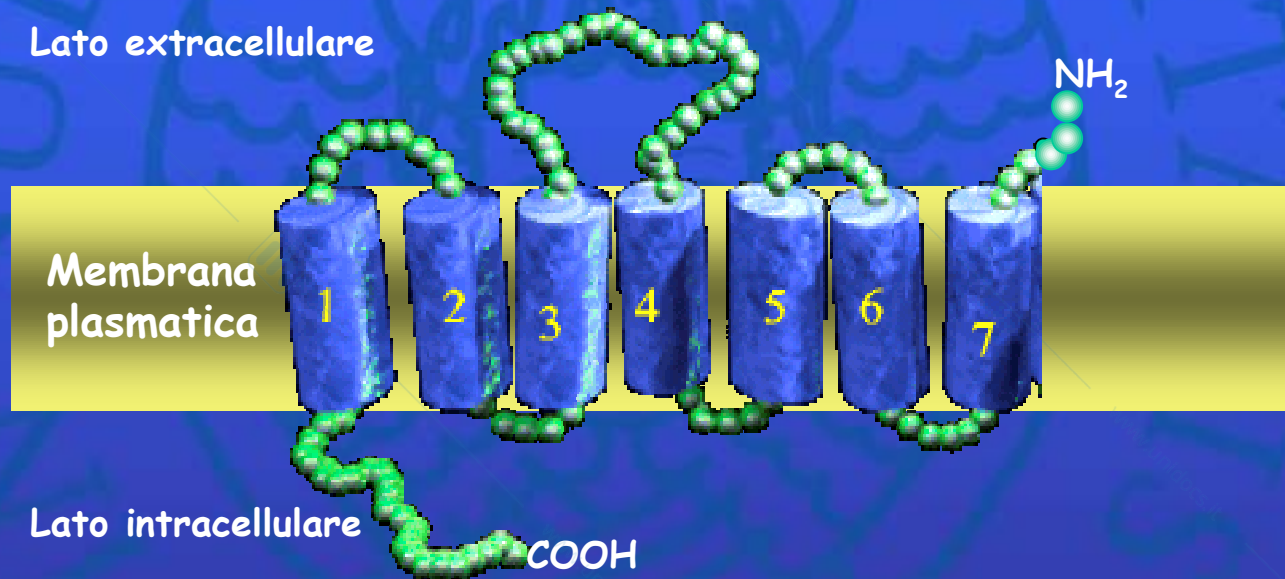


Cascata biochimica

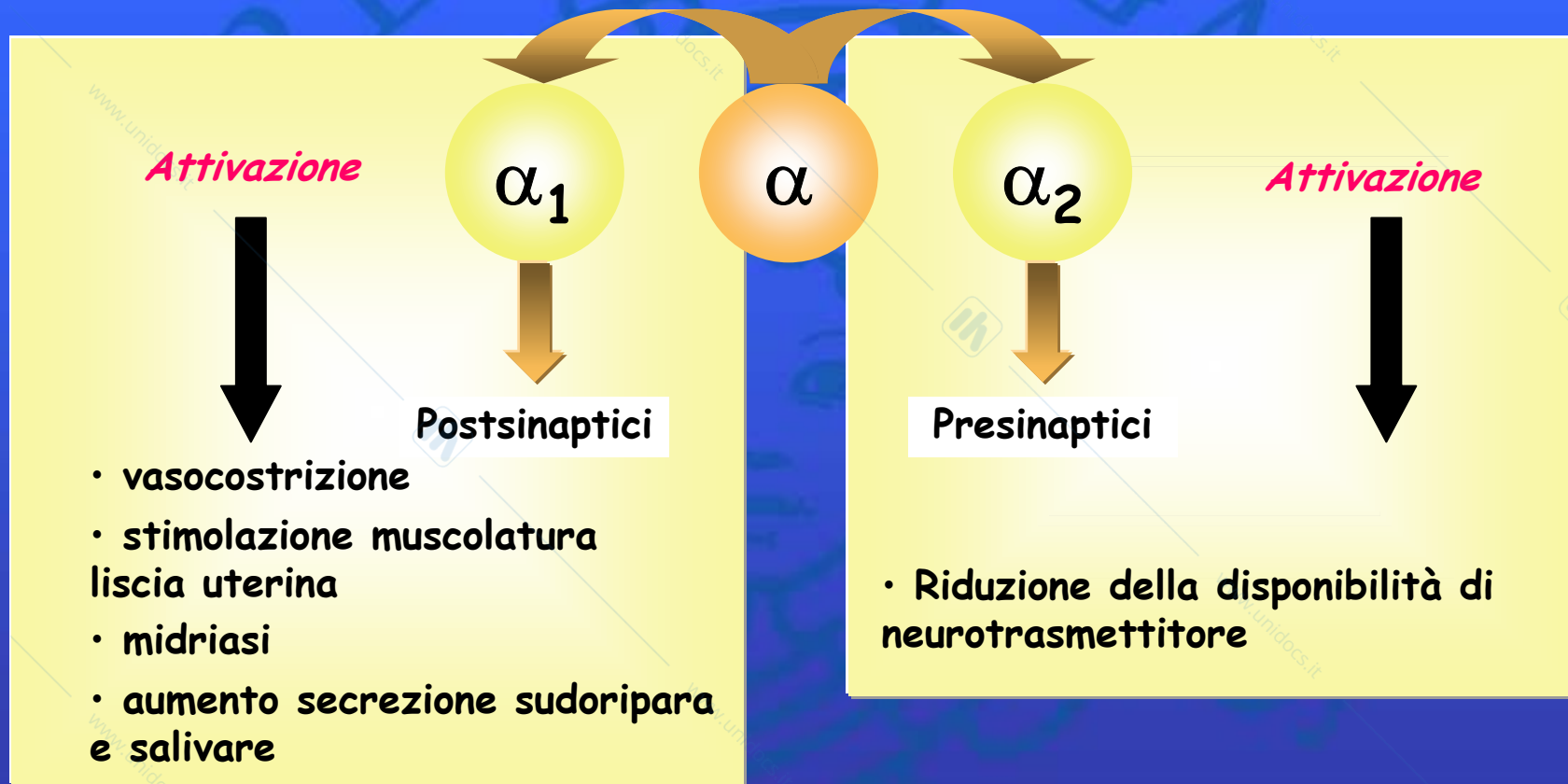


- Esistono due classi recettoriali principali

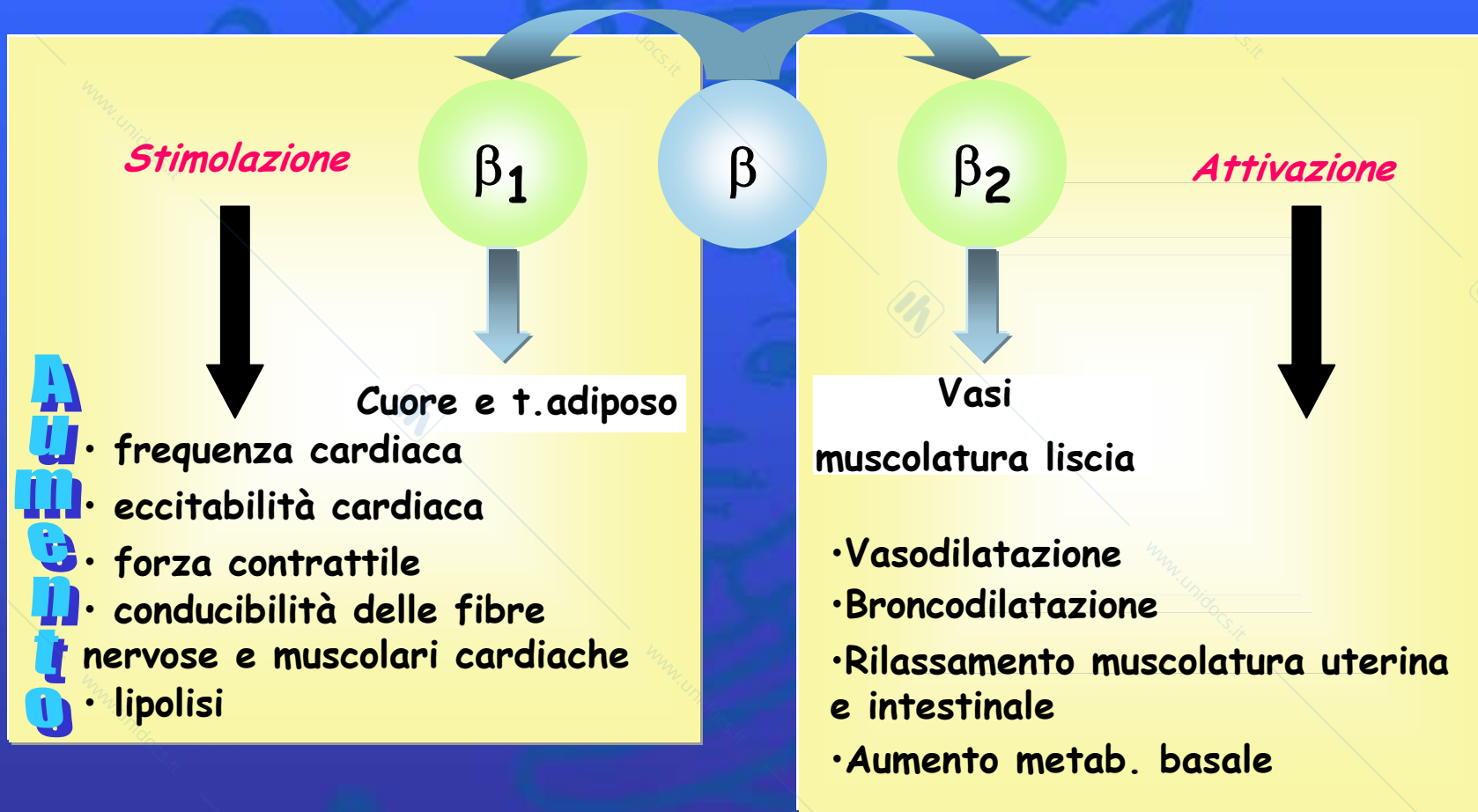
Recettore adrenergico β_2 umano caratterizzato da 7 domini transmembranali



Recettori α adrenergici



Recettori β adrenergici



**A
u
m
e
n
t
o**

Farmaci Adrenergici

**Simpatomimetici
ad azione diretta**



Interagiscono direttamente con il recettore adrenergico come agonisti o antagonisti

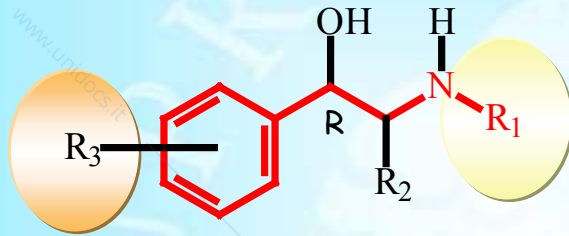
**Simpatomimetici
ad azione indiretta**



Favoriscono il rilascio o il riassorbimento e il catabolismo del neurotrasmettitore

Agonisti Adrenergici

Requisiti strutturali per l'attività agonista



Ammina primaria o secondaria alifatica legata tramite due atomi di carbonio ad un anello benzenico sostituito

In posizione β rispetto al gruppo amminico è presente un gruppo $-OH$ (la configurazione preferita è quella del neurotrasmettitore naturale = R, anche se in commercio molti farmaci sono in miscela)

CARATTERISTICHE COMUNI

Selettività



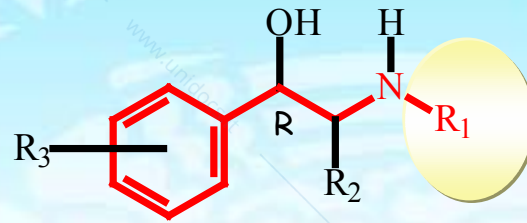
Influenzata dal sostituito sull'azoto (R_1)

Durata d'azione



Influenzata dal sostituito sull'anello aromatico (R_3)

Agonisti Adrenergici



Se aumentano le dimensioni



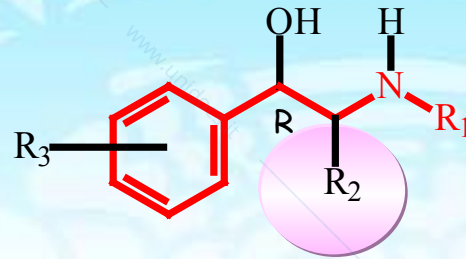
Affinità α



Affinità β

Nome	R ₁	R ₂	R ₃	Attività
Norepinefrina	H	H	3,4-OH	$\alpha + \beta$
Epinefrina	CH ₃	H	3,4-OH	$\beta \geq \alpha$
Isoproterenolo	CH(CH ₃) ₂	H	3,4-OH	β
Terbutalina	C(CH ₃) ₃	H	3,5-OH	β_2
Fenilefrina	CH ₃	H	3-OH	α
Efedrina	CH ₃	CH ₃	H	mista

Agonisti Adrenergici



R₂

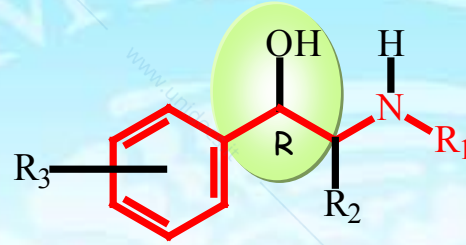
Possono essere presenti piccoli gruppi alchilici (Me, Et)



Il metabolismo di questi composti da parte delle MAO è rallentato

Nome	R ₁	R ₂	R ₃	Attività
Norepinefrina	H	H	3,4-OH	$\alpha + \beta$
Epinefrina	CH ₃	H	3,4-OH	$\beta \geq \alpha$
Isoproterenolo	CH(CH ₃) ₂	H	3,4-OH	β
Terbutalina	C(CH ₃) ₃	H	3,5-OH	β_2
Fenilefrina	CH ₃	H	3-OH	α
Efedrina	CH ₃	CH ₃	H	mista

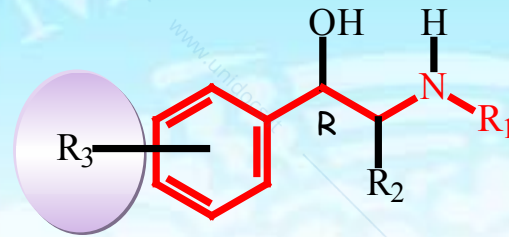
Agonisti Adrenergici



☞ Se è presente un gruppo -OH sul C-1 nella configurazione R l'attività agonista di tipo diretto è **massima**

Nome	R ₁	R ₂	R ₃	Attività
Norepinefrina	H	H	3,4-OH	$\alpha + \beta$
Epinefrina	CH ₃	H	3,4-OH	$\beta \geq \alpha$
Isoproterenolo	CH(CH ₃) ₂	H	3,4-OH	β
Terbutalina	C(CH ₃) ₃	H	3,5-OH	β_2
Fenilefrina	CH ₃	H	3-OH	α
Efedrina	CH ₃	CH ₃	H	mista

Agonisti Adrenergici



R₃

Se è un gruppo catecolico →

• Scarsa attività per via orale

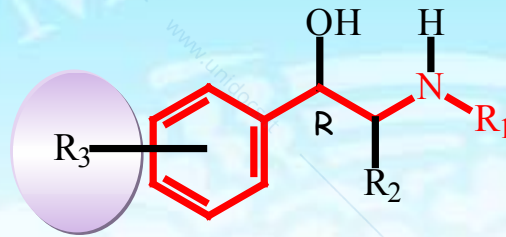
• Rapida metabolizzazione ad opera delle COMT



Se è un gruppo 3,5-OH →

• Selettività β_2
• Cattivo substrato per le COMT

Nome	R ₁	R ₂	R ₃	Attività
Norepinefrina	H	H	3,4-OH	$\alpha + \beta$
Epinefrina	CH ₃	H	3,4-OH	$\beta \geq \alpha$
Isoproterenolo	CH(CH ₃) ₂	H	3,4-OH	β
Terbutalina	C(CH ₃) ₃	H	3,5-OH	β_2
Fenilefrina	CH ₃	H	3-OH	α
Efedrina	CH ₃	CH ₃	H	mista

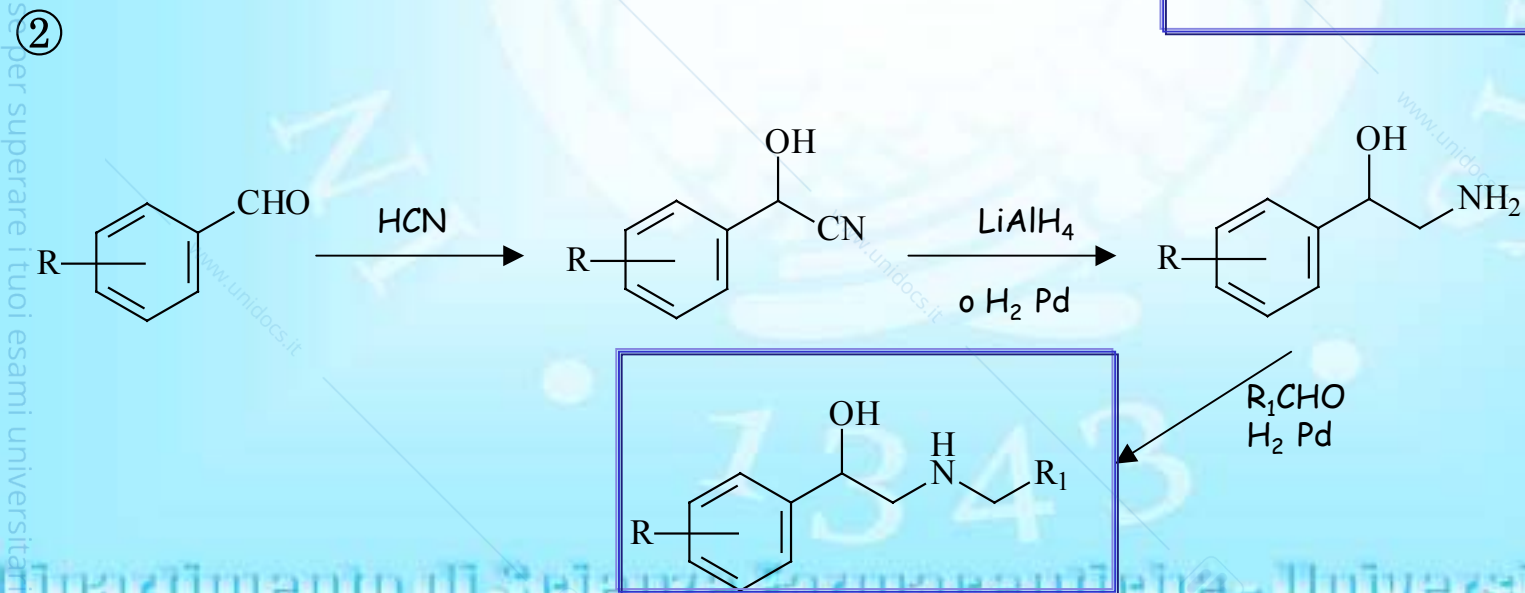
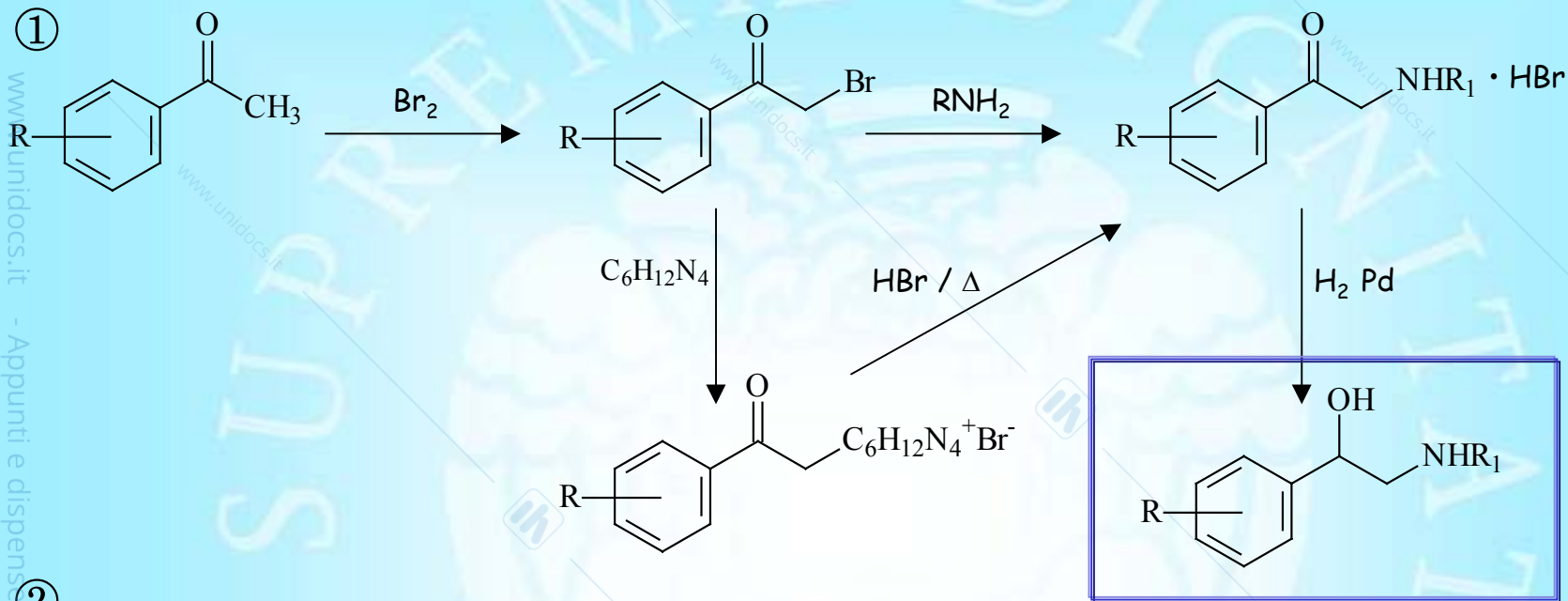
Agonisti Adrenergici



Se è presente un gruppo -OH in posizione 3  

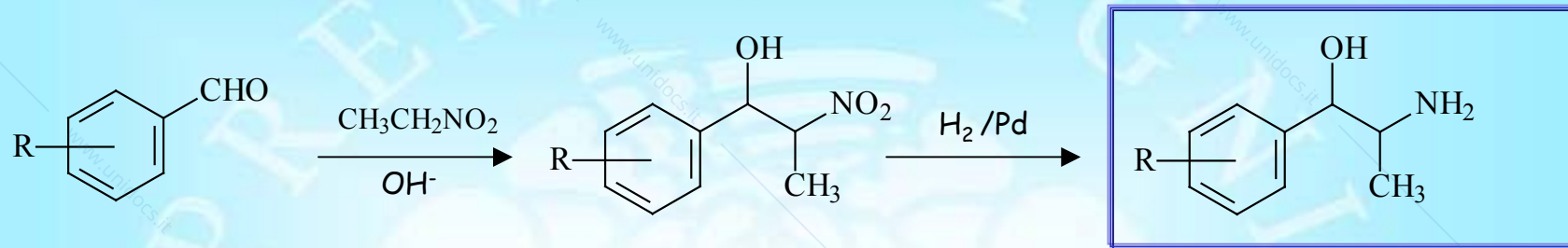
Nome	R ₁	R ₂	R ₃	Attività
Norepinefrina	H	H	3,4-OH	$\alpha + \beta$
Epinefrina	CH ₃	H	3,4-OH	$\beta \geq \alpha$
Isoproterenolo	CH(CH ₃) ₂	H	3,4-OH	β
Terbutalina	C(CH ₃) ₃	H	3,5-OH	β_2
Fenilefrina	CH ₃	H	3-OH	α
Efedrina	CH ₃	CH ₃	H	mista

Sintesi generali degli adrenergici etanolamminici



Sintesi generali degli adrenergici etanolamminici

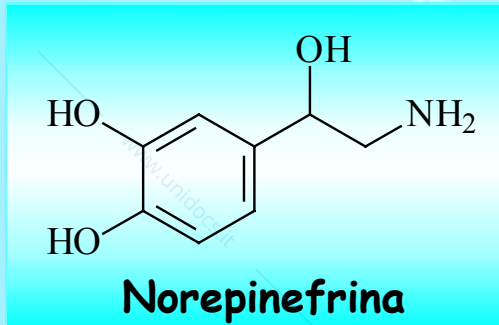
③



www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Adrenergici etanolamminici



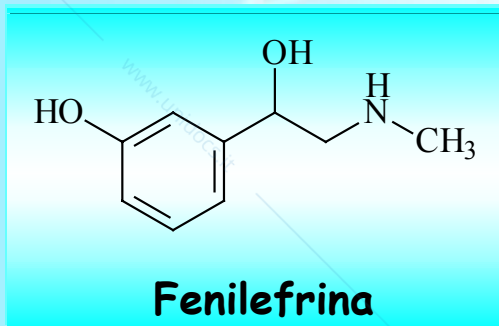
- ✓ Agonista misto → vasocostrizione
- Stimolazione cardiaca

✓ limitate applicazioni terapeutiche

✓ Attività orale assente a causa della rapida metabolizzazione ad opera di **MAO** e **COMT**

Uso

- ✓ crisi ipotensive
- ✓ coadiuvante nel trattamento dell'arresto cardiaco

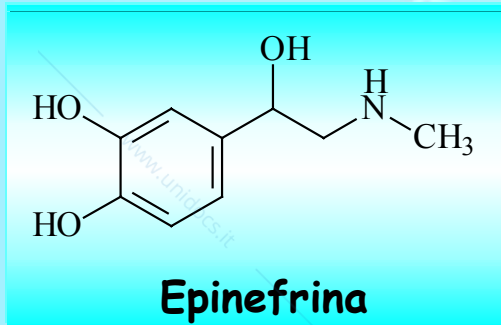


✓ Agonista α selettivo

Uso

- ✓ Trattamento ipotensione
- ✓ formulazioni per la decongestione nasale

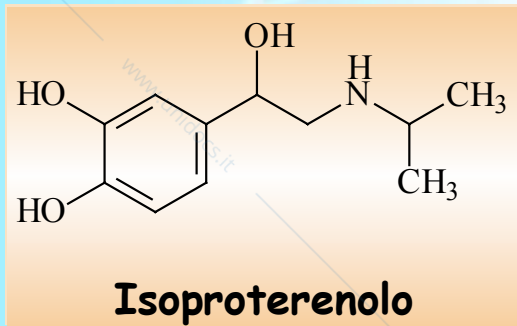
Adrenergici etanolamminici



Uso

- ✓ Agonista misto
- ✓ Attività orale assente
- ✓ maggiore attività sui recettori β rispetto alla NE

- ✓ crisi ipotensive
- ✓ stimolazione del miocardio in casi di arresto cardiaco
- ✓ alleviare la contrazione dei bronchi nell'asma
- ✓ decongestionante nasale

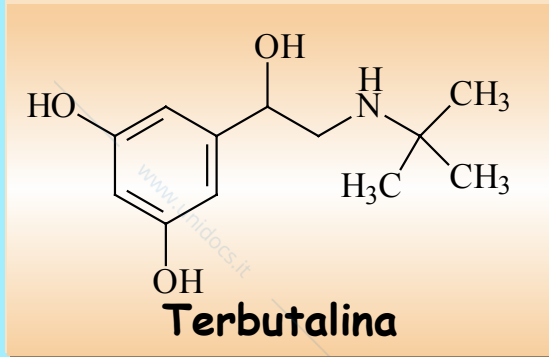


- ✓ Agonista β generico (attivo su β_1 e β_2)

Uso limitato

- ✓ Stimolazione cardiaca
- ✓ mancanza di attività orale

Adrenergici etanolamminici



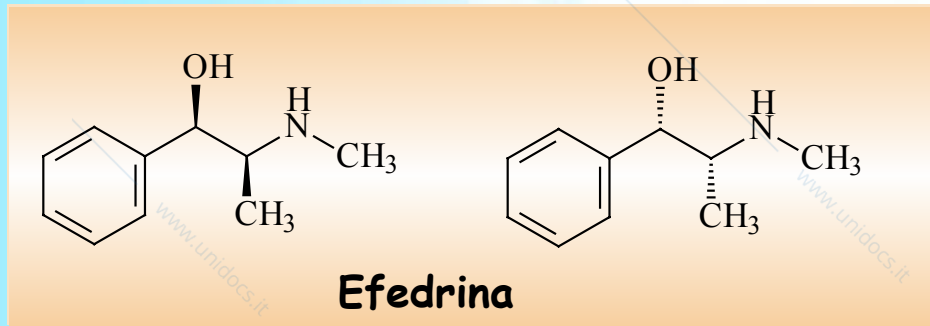
✓ Agonista β_2 - **selettivo**

✓ Disponibile in formulazioni per via orale e per inalazione

Uso

✓ rilassamento muscolatura liscia uterina (inibizione del parto prematuro)

✓ trattamento dell'asma



✓ Attività diretta su recettori α e β

✓ Attività indiretta

✓ Psicostimolante (supera la BEE)

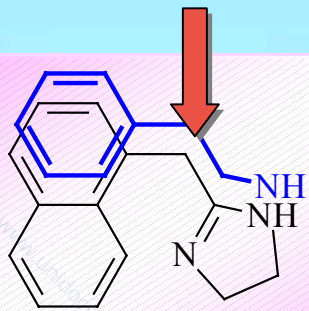
✓ broncodilatatore

✓ vasopressore

✓ stimolante cardiaco

Uso

Imidazoline α_1 agoniste



Nafazolina

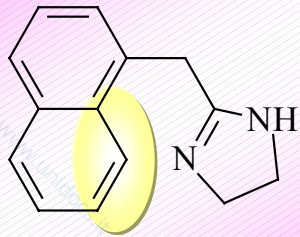
✓ Agonista α_1 - selettivo

Vasocostrittore

✓ In tutti i derivati imidazolinici è presente un ponte metilenico tra il C-2 dell'imidazolina e il gruppo fenilico

✓ Nelle strutture delle imidazoline è contenuto lo scheletro generale di una feniletilamina

Imidazoline α_1 agoniste



Nafazolina

✓ Agonista α_1 - **selettivo**

Vasocostrittore

✓ In tutti i derivati imidazolinici è presente un ponte metilenico tra il C-2 dell'imidazolina e il gruppo fenilico

✓ Nelle strutture delle imidazoline è contenuto lo scheletro generale di una feniletilamina

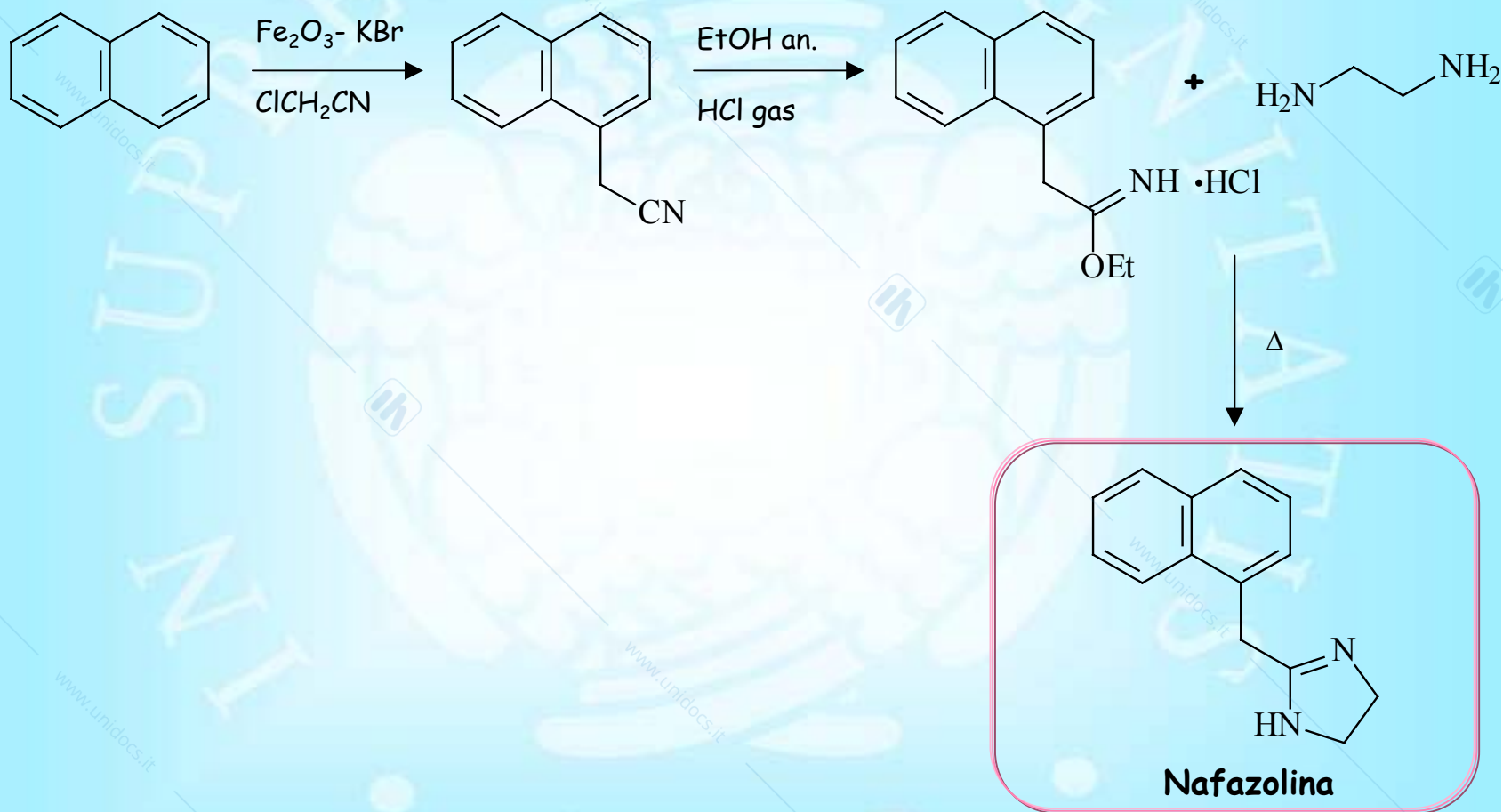
✓ La **sostituzione lipofila** sull'anello fenilico in posizione *orto* rispetto al ponte metilenico sembra essere necessaria per l'attività agonista su entrambi i recettori α

✓ Gruppi lipofili sul ciclo fenilico in *meta* o *para*

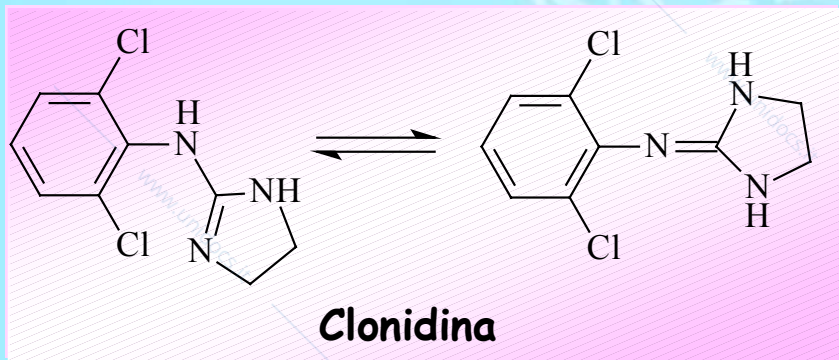
Selettività α_1

Affinità α_2

Sintesi nafazolina



Imidazoline α_2 agoniste



✓ Agonista α_1 periferico



Proprietà vasocostrittrici

✓ Potente agonista α_2 centrale

Attivazione α_2
presinaptico

Attività neuronale del simpatico

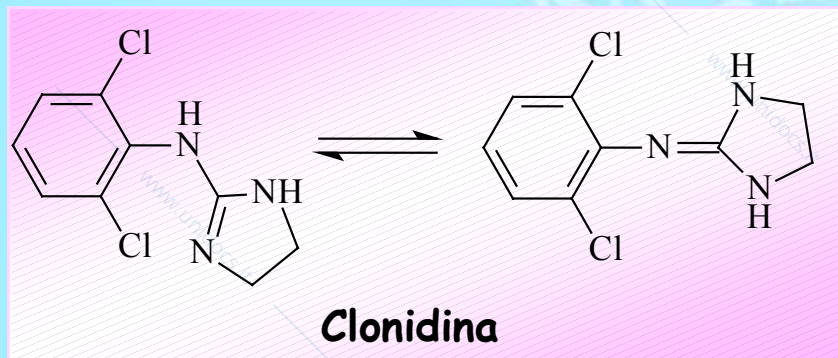
Effetto ipotensivo

A causa della sua attività
periferica

✓ Vasocostrizione transitoria

✓ ↑ Pressione sanguigna

Imidazoline α_2 agoniste



Relazioni struttura-attività

- ✓ Presenta sostituenti lipofili nelle posizioni *orto* come le imidazoline α_1 agoniste
- ✓ La presenza di un NH al posto di un gruppo metilenico rispetto alle imidazoline α_1 agoniste rende il ciclo imidazolinico parte di un gruppo guanidinico
- ✓ Per l'attività α_2 agonista →
 - ✓ non è necessario il ciclo imidazolinico
 - ✓ Il fenile richiede almeno un sostituito (Cl o Me) in posizione *orto*

“Stimolanti del sistema nervoso centrale”

Disfunzioni mentali

- Comprendono una vasta gamma di anormalità, dalla psicosi ai cambiamenti di umore o di percezione che possono venire classificati come stati eccitati o depressi
- I composti che aumentano un livello di attività fisiologica inizialmente basso sono classificati come

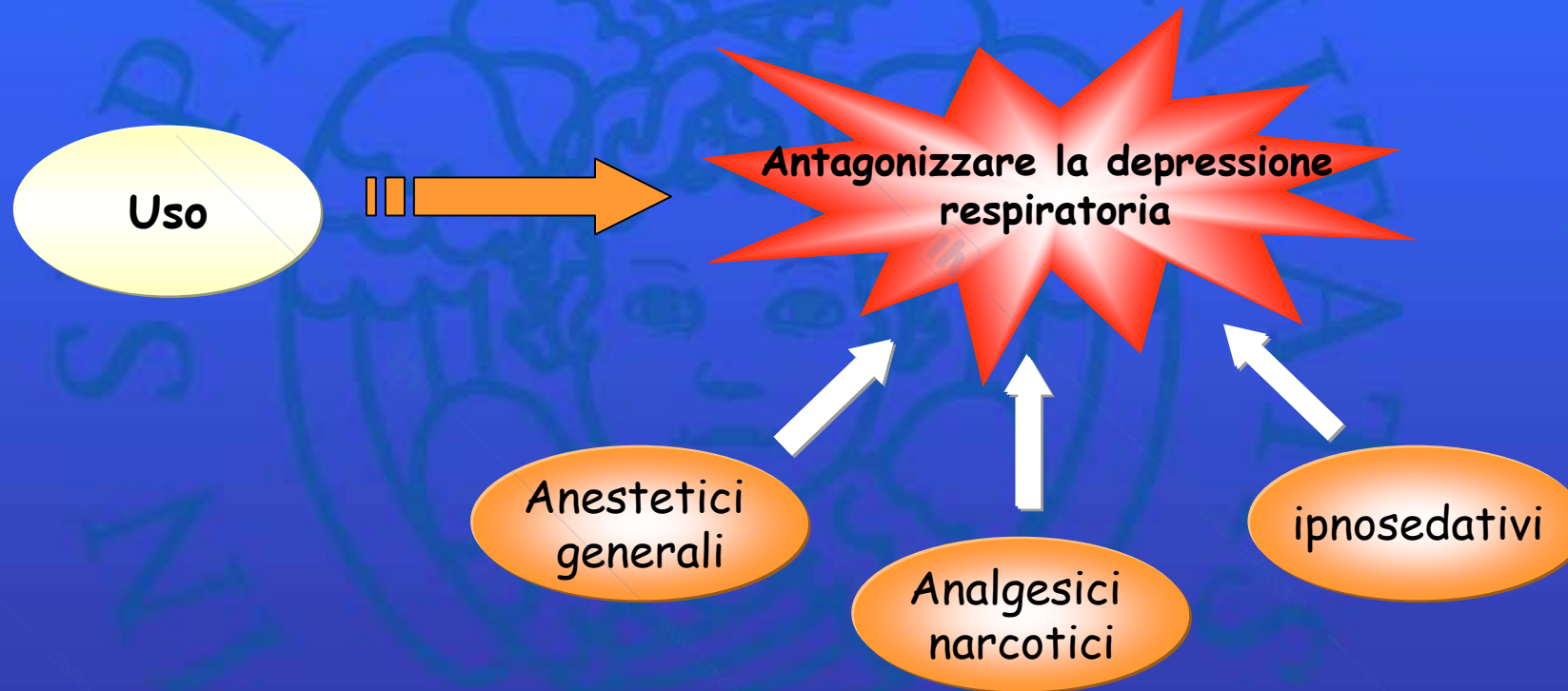
Stimolanti

Stimolanti

- **Stimolanti Respiratori** (da impiegare nel sovradosaggio da depressivi)
 - **Psicostimolanti** (nelle depressioni funzionali o psichiche)
 - **Psicotomimetici o allucinogeni**
-
- Gli **stimolanti psicomotori** producono un'azione generalizzata, spesso seguita da sedazione
 - I **nootropi** producono un'attivazione delle funzioni di adattamento
 - Gli **analettici** producono una stimolazione dei sistemi respiratorio e circolatorio; a dosi elevate possono causare convulsioni

•Analettici

- Stimolano o deprimono la respirazione normale e anormale



• Analettici

- Stimolano o deprimono la respirazione normale e anormale



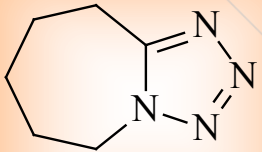
Meccanismo d'azione

- Inibisce l'azione dei neurotrasmettitori inibitori
- Inibisce il legame della glicina al proprio recettore

- Dopo somministrazione orale viene facilmente assorbito e la sua azione compare entro 45 minuti
- La stricnina è il più debole tra gli analettici
- A piccole dosi non stimola la respirazione
- La dose letale nell'uomo è compresa tra i 60 e 90 mg

• Analettici

- Stimolano o deprimono la respirazione normale e anormale



Pentilentetrazolo

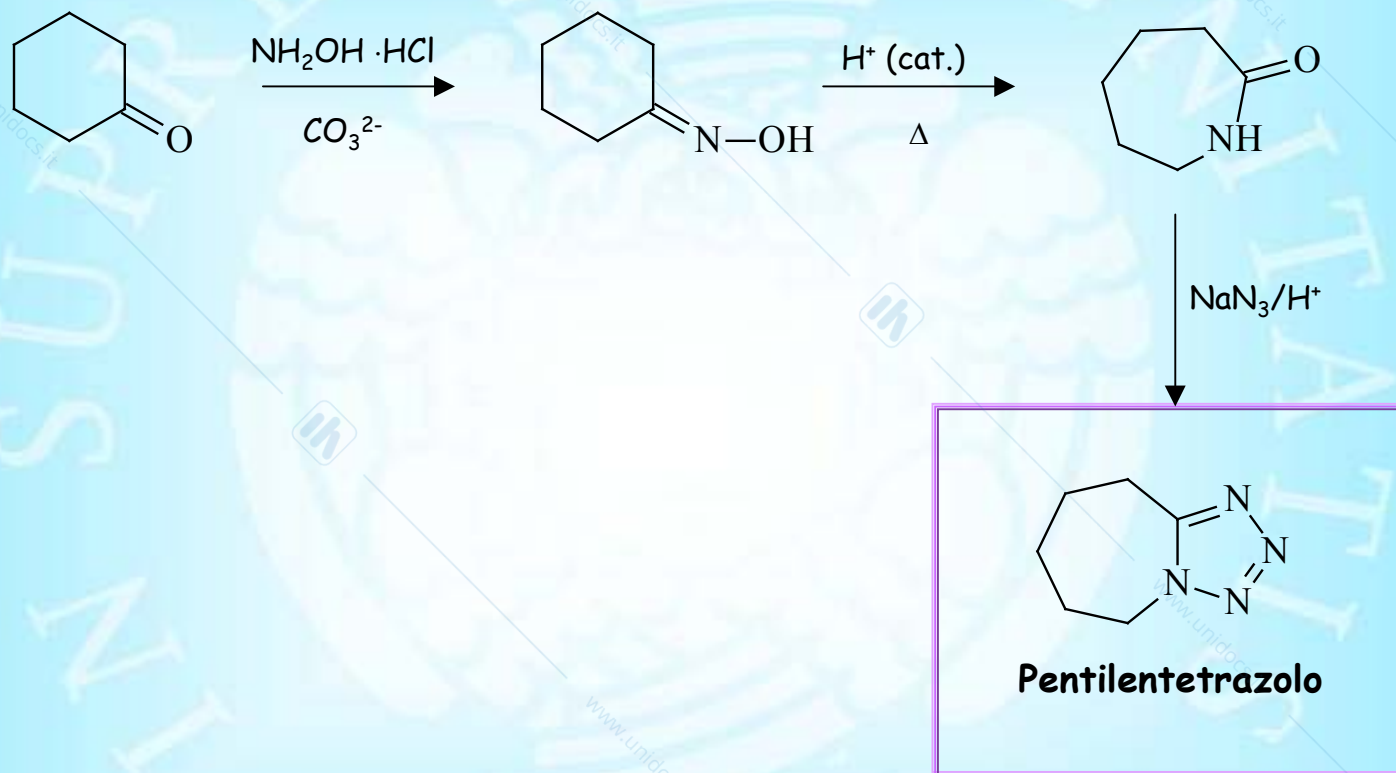
- Impiegato in passato per risolvere, tramite stimolazione centrale (chemioshock) gli stati depressivi

Meccanismo d'azione

- Stimolazione colinergica
- Riduzione delle disponibilità energetiche
- Liberazione di prostaglandine
- Abbassamento della tensione superficiale

Meccanismi proposti
per la stimolazione
del SNC

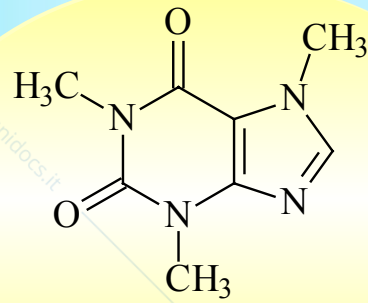
Sintesi del pentilentetrazolo



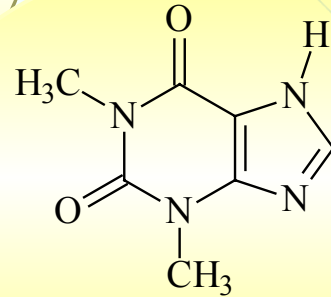
Pentilentetrazolo

Xantine

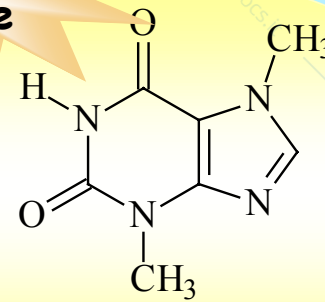
Alcaloide meno potente



caffaina



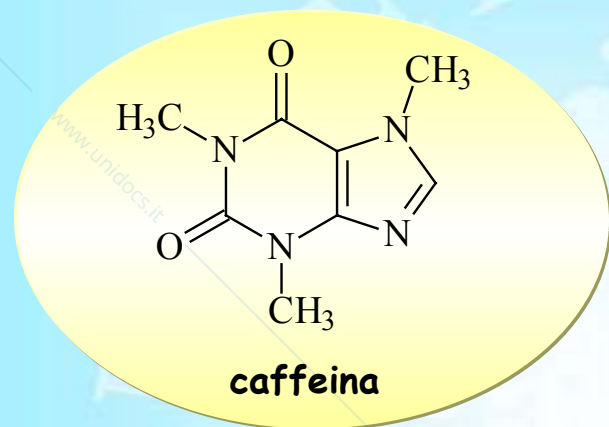
teofillina



teobromina

- E' la più attiva delle xantine
- Stimolante corticale e bulbare.
- A forti dosi è stimolante spinale

Xantine



Migliora l'efficienza mentale



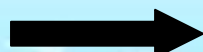
Ha un'azione antifatica e antinoia legata alla stimolazione muscolare

Meccanismo d'azione

- Stimolazione bulbare
- Stimolazione centro vasomotore bulbare

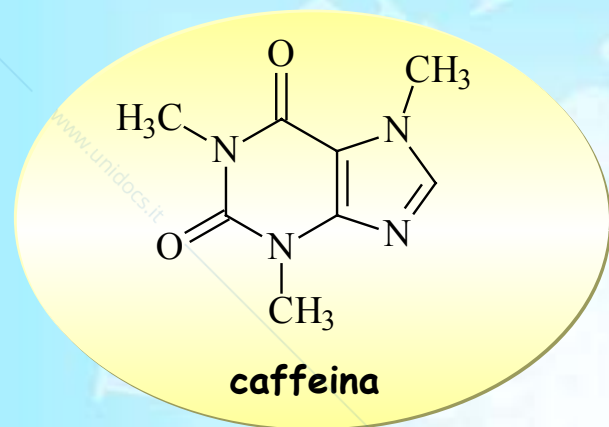


velocità e profondità degli atti respiratori



Resistenze periferiche

Xantine



Migliora l'efficienza mentale

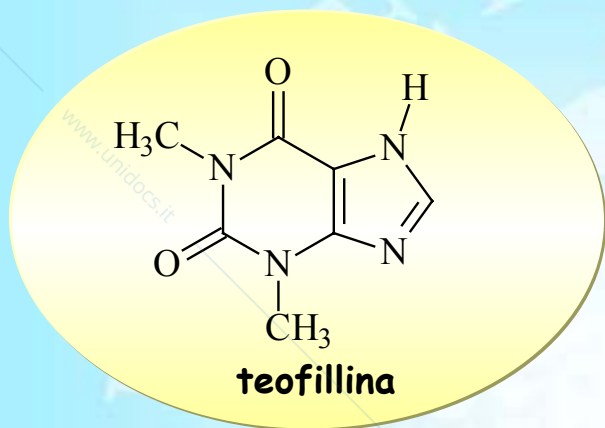


Ha un'azione antifatica e antinoia legata alla stimolazione muscolare

Meccanismo d'azione

- Stimolazione diretta del miocardio (teofillina è più efficace) → Frequenza e forza contrattile
- riducono le resistenze periferiche → Vasodilatazione diretta a livello coronarico

Xantine

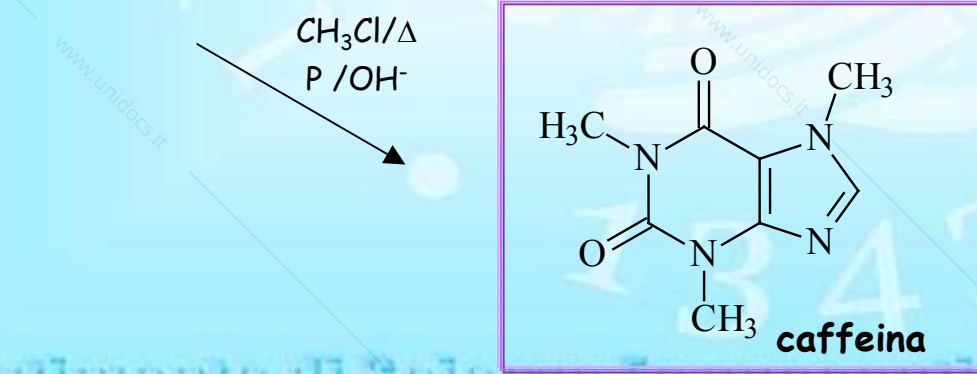
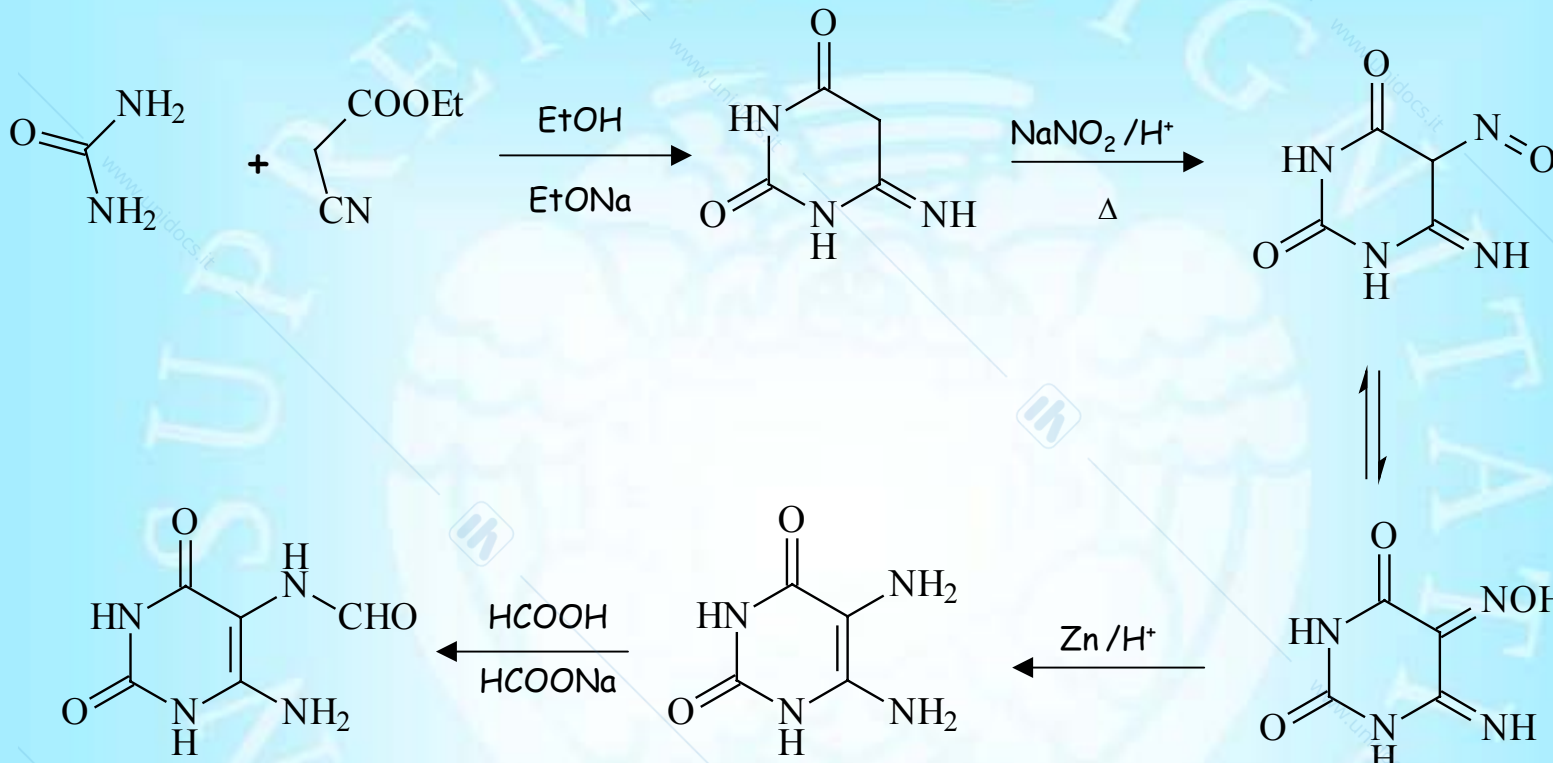


- Causa diuresi per aumento della filtrazione glomerulare e per inibizione del riassorbimento di sodio

Effetti farmacologici delle xantine



Sintesi della caffeina



www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche - Università di Pisa

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.j

Azioni farmacologiche delle xantine



➤ Data la stretta correlazione tra xantine e nucleotidi purinici, ne è stata valutata la possibile **MUTAGENICITA'**

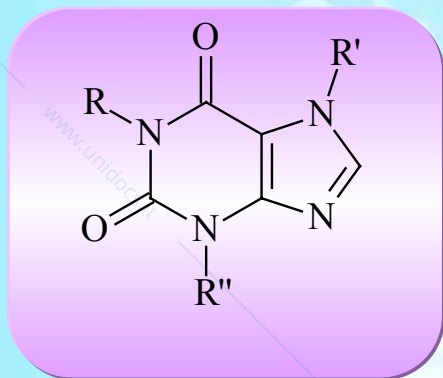
➤ La **caffaina** può essere mutagena per funghi, microorganismi, insetti, ma non rappresenta un rischio significativo di mutagenesi per l'uomo

Meccanismo d'azione

① Le xantine interferiscono nella concentrazione di AMP ciclico (**AMPc =** adenosin-3',5'-monofosfato ciclico)

Nucleotide ciclico che svolge un ruolo biochimico di rilievo in molte reazioni metaboliche e ormonali

Azioni farmacologiche delle xantine

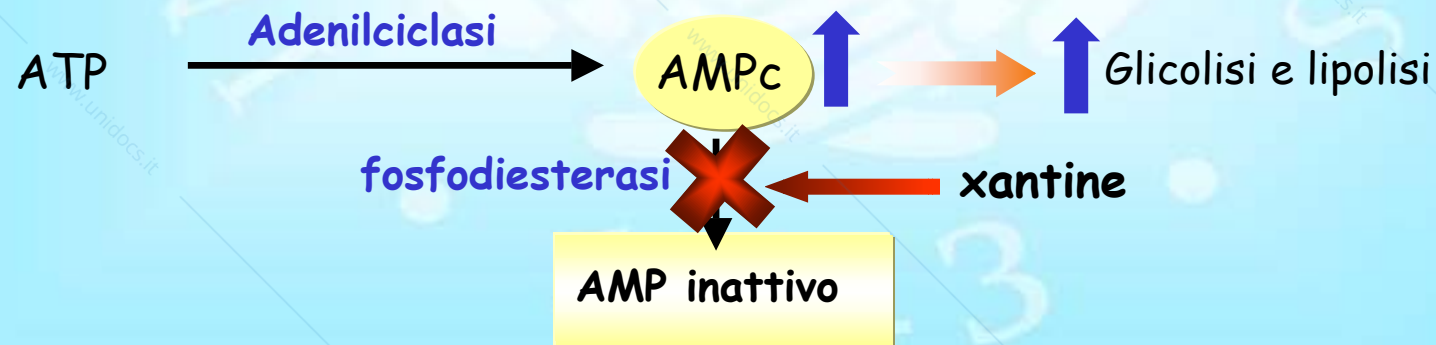


➤ Data la stretta correlazione tra xantine e nucleotidi purinici, ne è stata valutata la possibile **MUTAGENICITA'**

➤ La **caffaina** può essere mutagena per funghi, microorganismi, insetti, ma non rappresenta un rischio significativo di mutagenesi per l'uomo

Meccanismo d'azione

① Le xantine interferiscono nella concentrazione di AMP ciclico (**AMPc** = adenosin-3',5'-monofosfato ciclico)



Azioni farmacologiche delle xantine



➤ Data la stretta correlazione tra xantine e nucleotidi purinici, ne è stata valutata la possibile **MUTAGENICITA'**

➤ La **caffeina** può essere mutagena per funghi, microorganismi, insetti, ma non rappresenta un rischio significativo di mutagenesi per l'uomo

Meccanismo d'azione

② Le metilxantine sono **inibitori competitivi**, a concentrazioni terapeutiche, di alcuni recettori stimolati dall'**adenosina**.

presente in gran parte delle cellule, esercita notevoli effetti cardiaci, vascolari, metabolici e gastrointestinali

Azioni farmacologiche delle xantine



➤ Data la stretta correlazione tra xantine e nucleotidi purinici, ne è stata valutata la possibile **MUTAGENICITA'**

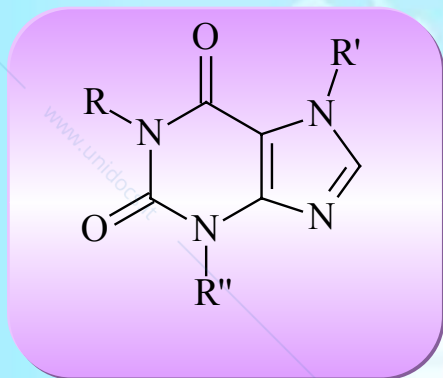
➤ La **caffeina** può essere mutagena per funghi, microorganismi, insetti, ma non rappresenta un rischio significativo di mutagenesi per l'uomo

Meccanismo d'azione

③ **Caffeina libera ioni calcio** dal reticolo sarcoplasmatico dei muscoli volontari e ne inibisce il riassorbimento



Azioni farmacologiche delle xantine



➤ Data la stretta correlazione tra xantine e nucleotidi purinici, ne è stata valutata la possibile **MUTAGENICITA'**

➤ La **caffaina** può essere mutagena per funghi, microorganismi, insetti, ma non rappresenta un rischio significativo di mutagenesi per l'uomo

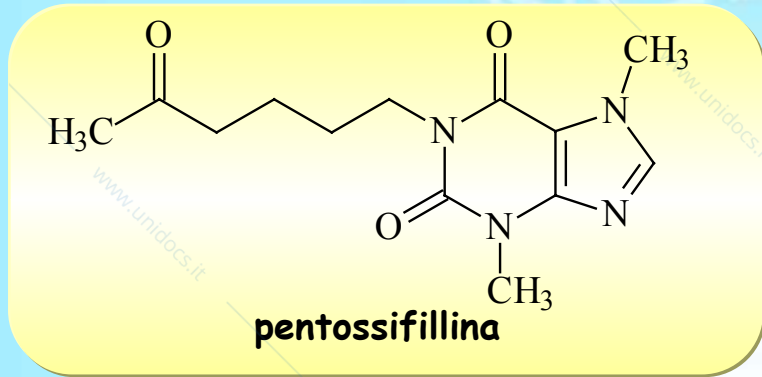
Indicazioni



☛ L'indicazione terapeutica principale è l'**asma**

☛ Impiegate a scopo preventivo nei neonati prematuri per evitare episodi di apnea prolungata

Pentossifillina



Derivato xantinico che incrementa la deformabilità degli eritrociti

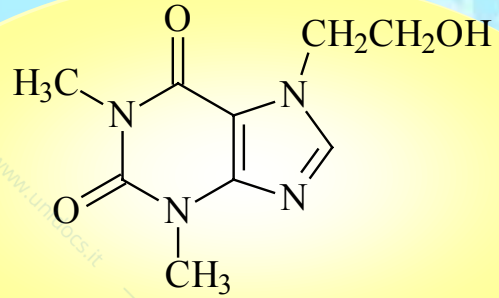


Migliora il flusso del sangue nelle strozzature dovute ad insufficienza arteriosa periferica

Meccanismo d'azione

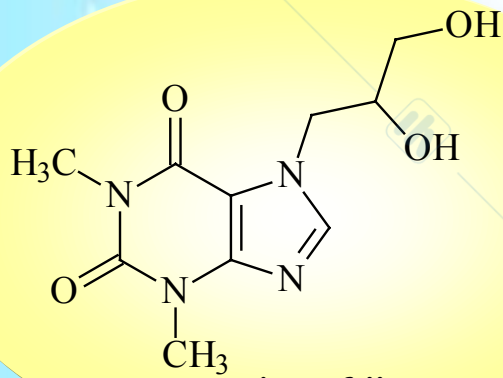
Modifica l'azione di interleukina-1 e del fattore di necrosi cellulare sulla chemiotassi dei neutrofili

Altri analettici...



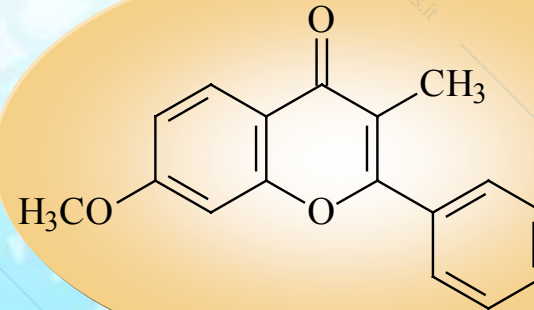
etofyllina

Derivati xantini con > solubilità in H_2O



diprofillina

Analettico di tipo flavonico con azione centrale e periferica, attiva soprattutto a livello periferico



Dimeflina

Le Vitamine

- 📖 Sono sostanze organiche, indispensabili per un normale sviluppo delle funzioni cellulari
- 📖 Analogamente ai carboidrati, alle proteine e ai grassi, devono essere presenti nella dieta per assicurare lo stato di salute e lo sviluppo normale di un organismo.

Malattie associate
alle vitamine

- x Malattie da carenza
- x Malattie di apporto o di assorbimento

x Malattie da carenza

- 📖 Patologia carenziale (es: rachitismo per carenza di vit.D): può essere eliminata con la somministrazione delle vitamine appropriate

x Malattie di apporto o di assorbimento

- 📖 Patologia da ipervitaminosi (es: decalcificazione per eccesso di vit.D).

Le Vitamine

- 📖 Sono sostanze organiche, indispensabili per un normale sviluppo delle funzioni cellulari
- 📖 Analogamente ai carboidrati, alle proteine e ai grassi, devono essere presenti nella dieta per assicurare lo stato di salute e lo sviluppo normale di un organismo.

Impiego terapeutico

📖 La somministrazione diretta di vitamine viene effettuata in tre casi:

- ➡ Stati carenziali (ormai rari) ad eccezione che per le vitamine D, K e B12.
- ➡ Per impieghi non specifici e legati a particolari proprietà farmacologiche della vitamina (es: azione antalgica della vitamina B1)
- ➡ Per supplementi alle normali dosi alimentari in particolari periodi (es: gravidanza, allattamento, terapia antibiotica).

Le Vitamine

- 📖 Sono sostanze organiche, indispensabili per un normale sviluppo delle funzioni cellulari
- 📖 Analogamente ai carboidrati, alle proteine e ai grassi, devono essere presenti nella dieta per assicurare lo stato di salute e lo sviluppo normale di un organismo.

Classificazione

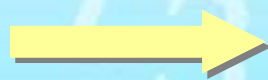
- 📖 Sono state divise in due gruppi a seconda della loro solubilità in acqua o nei grassi:

➡ **Vitamine liposolubili** (A, D, E, K)

➡ **Vitamine idrosolubili** (complesso B, C, PP)

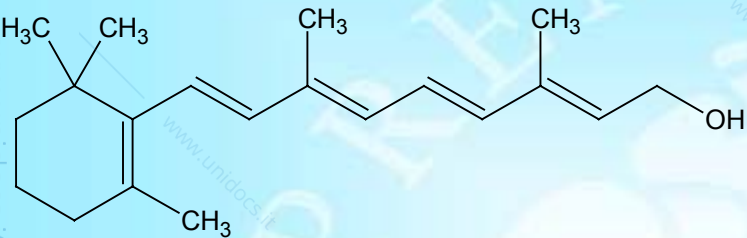
Provitamine

(reperibili negli alimenti)

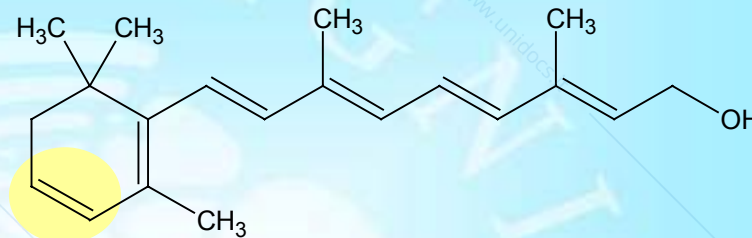


Precursori delle vitamine da cui l'organismo è in grado di sintetizzare le forme vitaminiche attive.

Vitamina A



Vitamina A₁
(Retinolo)



Vitamina A₂
(3,4-deidroretinolo)

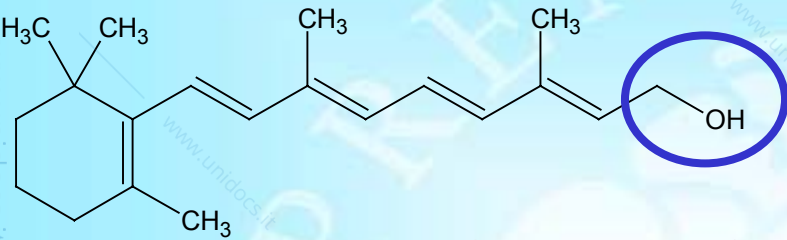
Attività biologica

- In vivo si trasforma in aldeide (**Retinale**) che partecipa alla biosintesi dei pigmenti visivi nei bastoncelli che sono preposti alla visione crepuscolare.
- Mantiene l'integrità delle mucose e degli epiteli
- Sembra possedere una attività antitumorale in quanto è capace di prevenire la proliferazione delle cellule tumorali

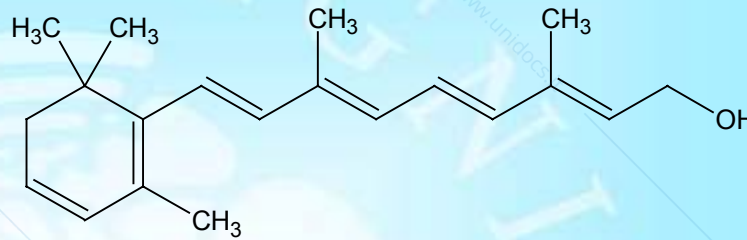
Carenza di Vit.A

- Cecità notturna
- Degenerazione delle mucose con conseguenti ulcere e infezioni (**xerofthalmia**)

Vitamina A



Vitamina A₁
(Retinolo)



Vitamina A₂
(3,4-deidroretinolo)

Fonti naturali

- La vitamina A₁ è presente _ nel latte e derivati
_ nei pesci marini
- La vitamina A₂ è presente _ nel pesce di acqua dolce
- La vitamina A si ossida facilmente ad acido carbossilico (**Acido Retinoico**)

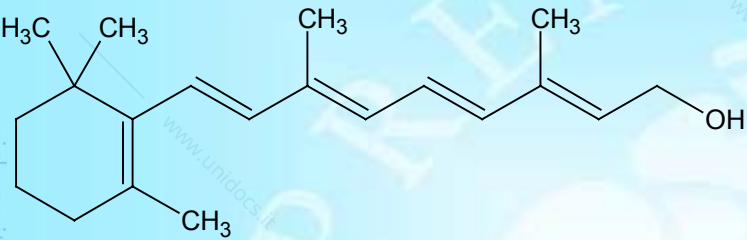
Stabilità

- Le **soluzioni oleose** vengono stabilizzate con antiossidanti liposolubili:
- Le **sospensioni acquose** vengono stabilizzate

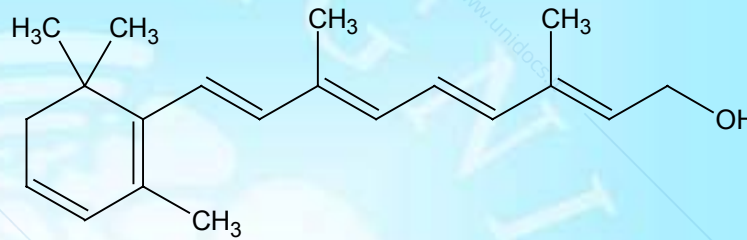
idrochinone
α-tocoferolo (vit.E)

Acido L-ascorbico (vit.C)
α-tocoferolo (vit.E)

Vitamina A



Vitamina A₁
(Retinolo)

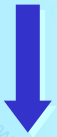


Vitamina A₂
(3,4-deidroretinolo)



Ipervitaminosi

➤ E' estremamente grave
con sintomi che implicano:



- sonnolenza
- mal di testa
- vomito

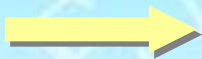
SNC
*(sintomatologia
acuta)*

- Anoressia
- Ispessimento della pelle e delle ossa
- diplopia
- Anormalità scheletriche

*(sintomatologia
cronica)*

Vitamina A

Carotenoidi



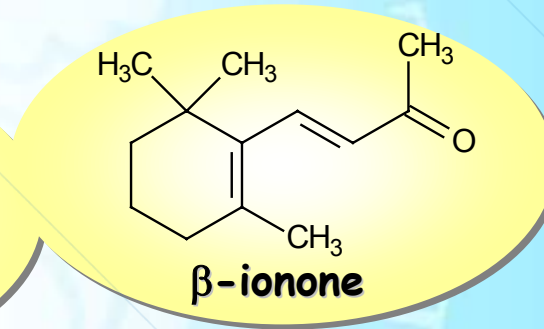
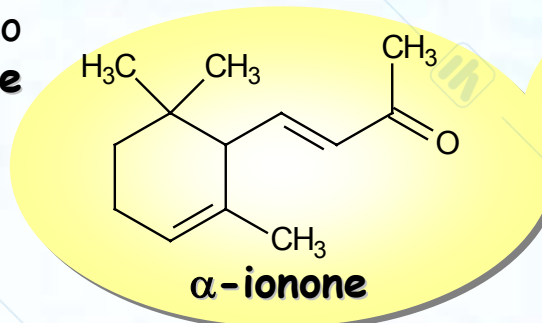
Sono le provitamine di origine naturale della vit. A



Sono formati da catene polieniche cromofore a cui sono legati due gruppi terminali di natura idroaromatica o alifatica



I precursori della vitamina A hanno come gruppo terminale l' α -ionone o il β -ionone



α -Carotene

- E' costituito da una appendice α iononica e una β iononica

- "in vivo" da origine ad una molecola di retinolo

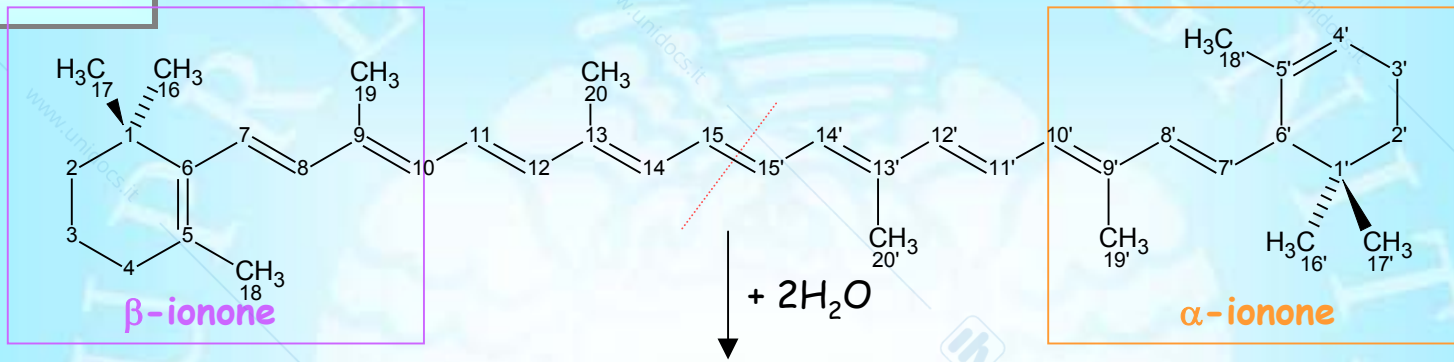
β -Carotene

- E' costituito da due appendici β iononiche

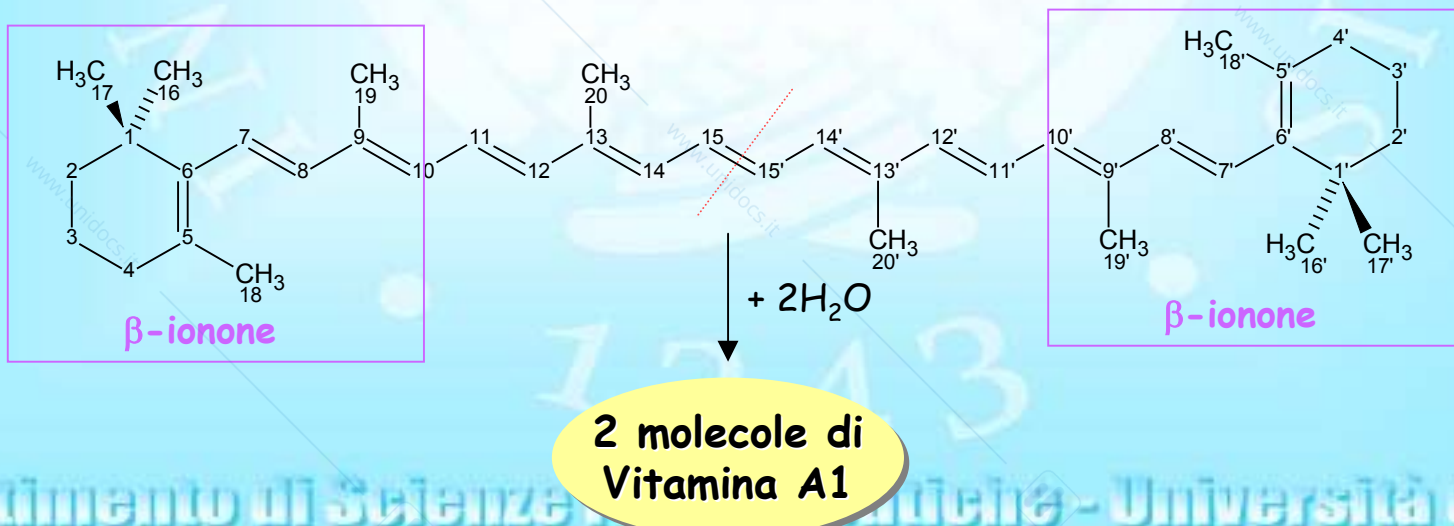
- "in vivo" fornisce due molecole di vitamina A1

Vitamina A

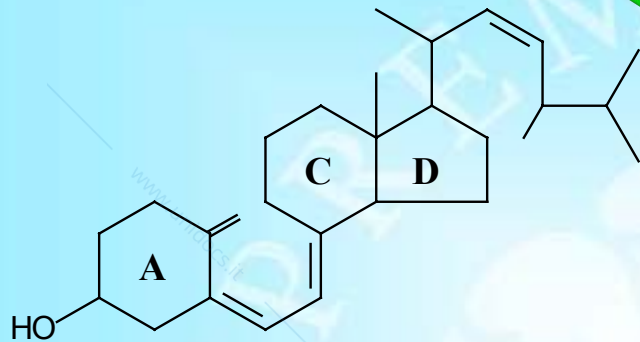
α -Carotene



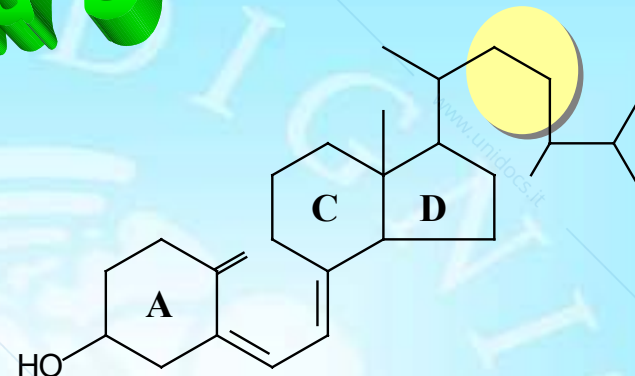
β -Carotene



Vitamina D

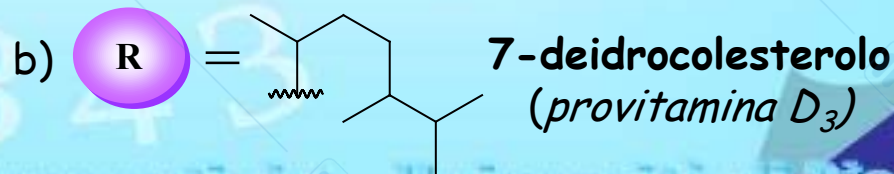
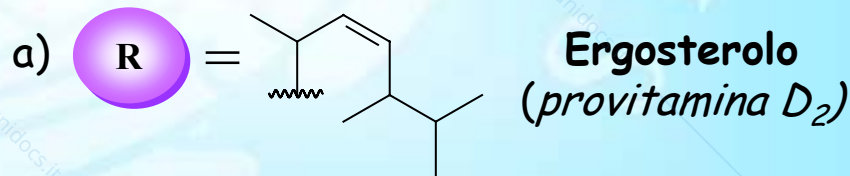
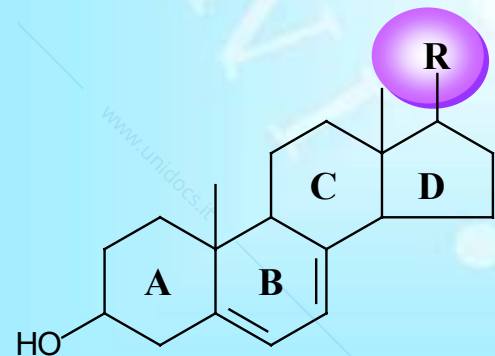


Vitamina D₂
(Ergocalciferolo)

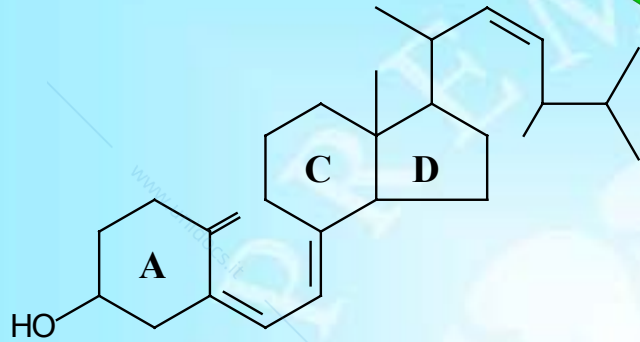


Vitamina D₃
(colecalciferolo)

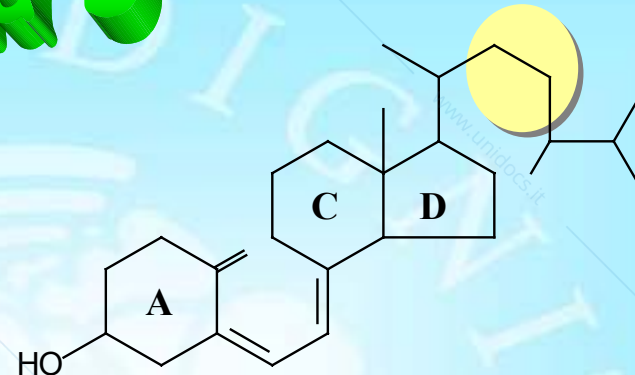
➤ Pur non essendo a struttura steroidea, ne sono strettamente collegate in quanto le **provitamine** possiedono uno scheletro ciclopentanperidrofenantrenico



Vitamina D



Vitamina D₂
(Ergocalciferolo)



Vitamina D₃
(cholecalciferolo)

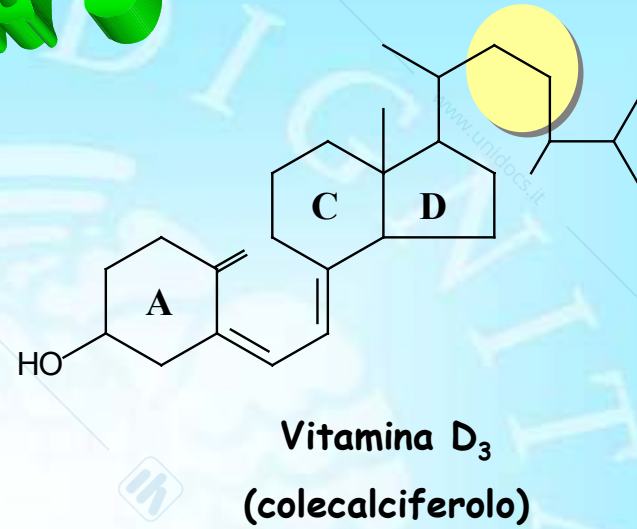
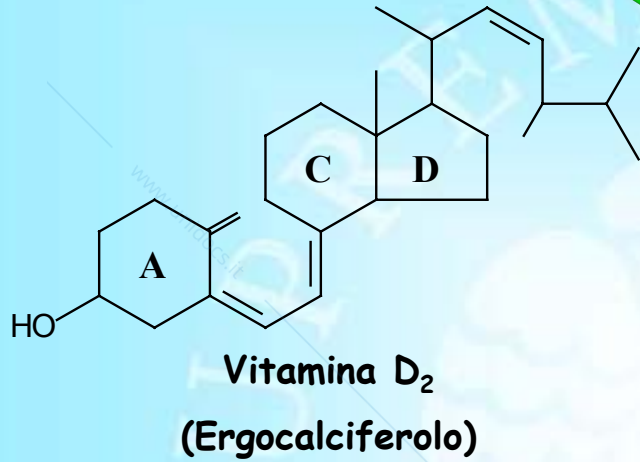
Attività biologica

➤ La funzione biologica è legata alla formazione delle ossa (deposizione di calcio e fosforo nelle regioni cartilaginee), al trasporto intestinale di fosfati, alla mobilizzazione del calcio dalle ossa e al suo riassorbimento da parte dei reni

Carenza di Vit.D

- Sindrome del rachitismo
- Osteomalacia (mobilizzazione del calcio dalle ossa)

Vitamina D



/pervitaminosi

nausea

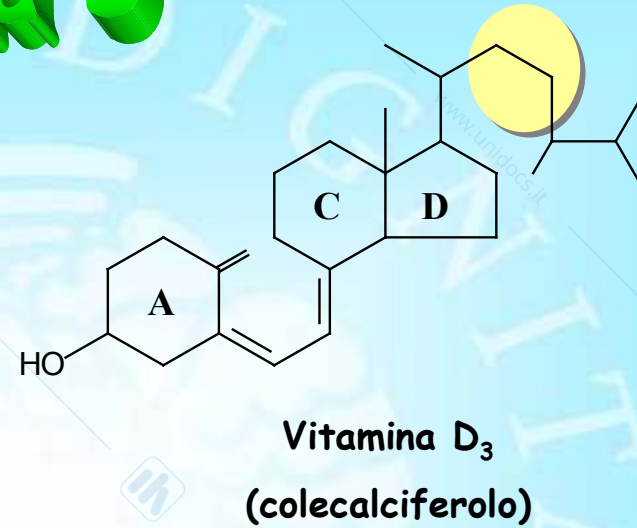
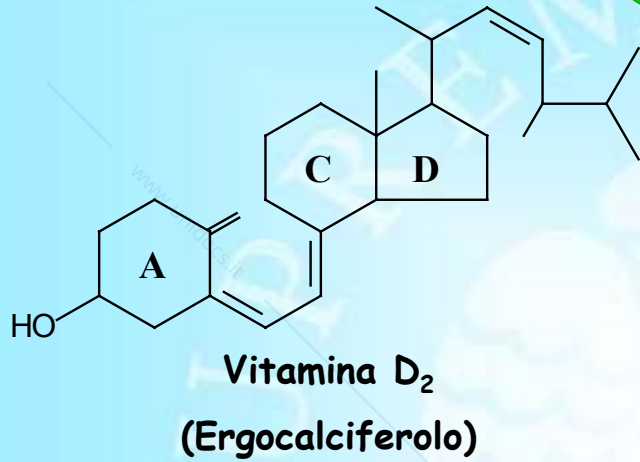
Perdita appetito

↑
Calcemia e
fosfatemia

Demineralizzazione
delle ossa

Deposizione di calcio e fosfati
a livello di cuore e polmoni

Vitamina D

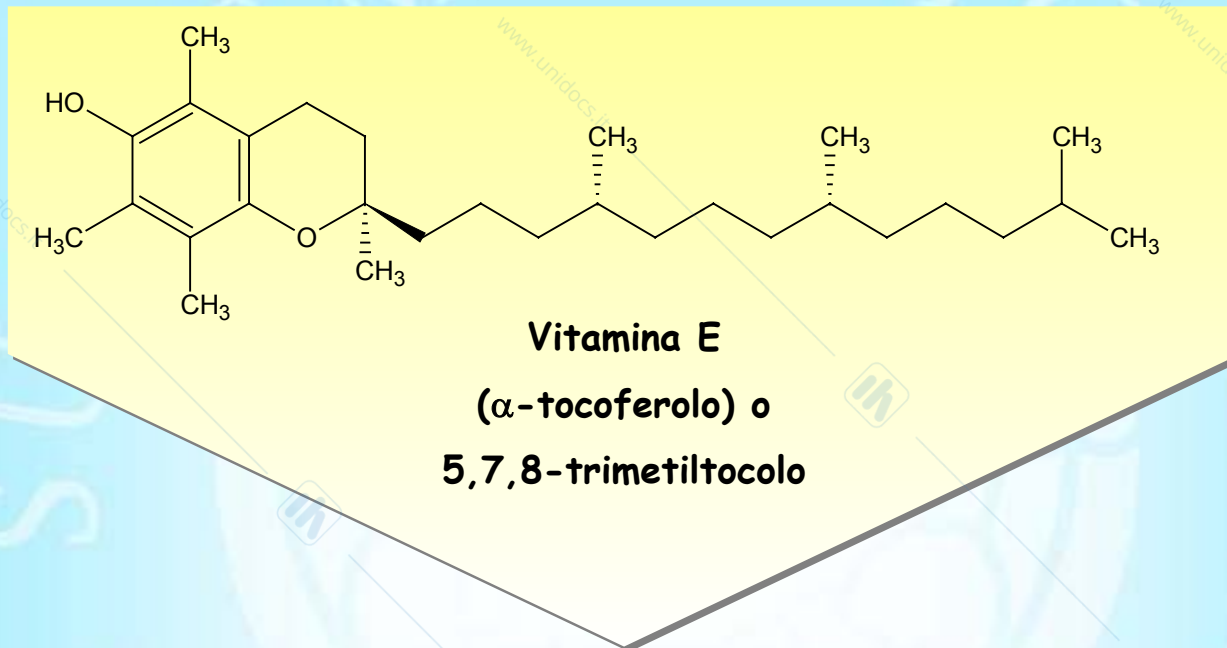


Fonti naturali

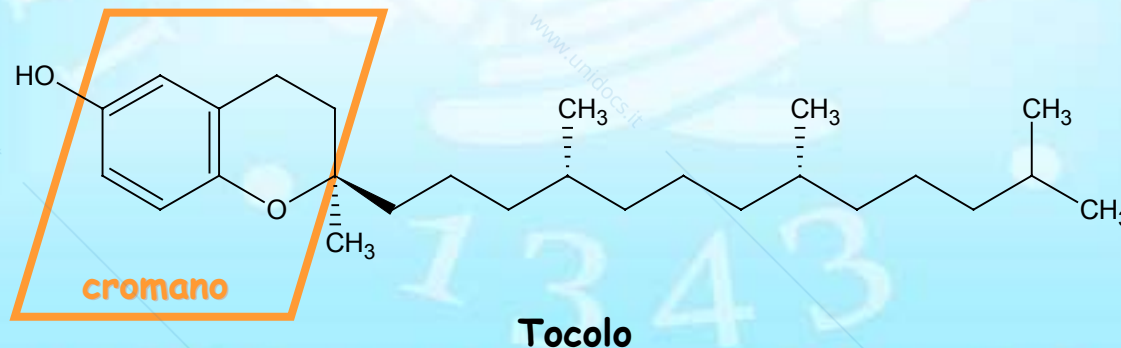
➤ Si ottiene per estrazione dal fegato dei pesci (merluzzo).

➤ "In vivo" le vitamine D (D2 e D3) si formano dalle provitamine per azione dei raggi solari

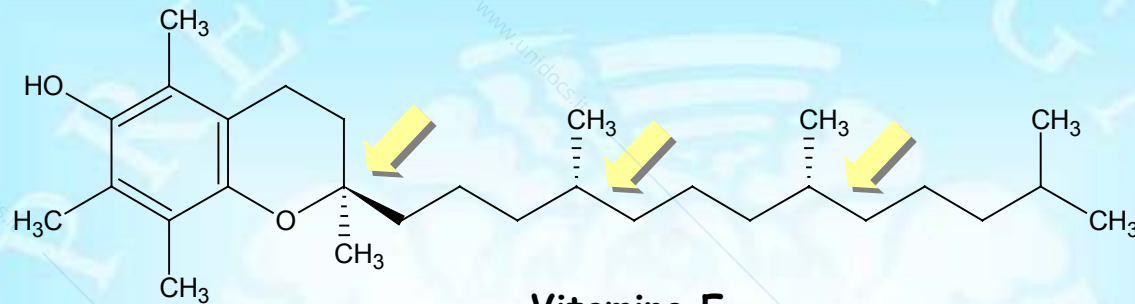
Vitamina E



- Deriva dal **TOCOLO** che contiene un bicyclo benzopiranic detto **chromano**



Vitamina E



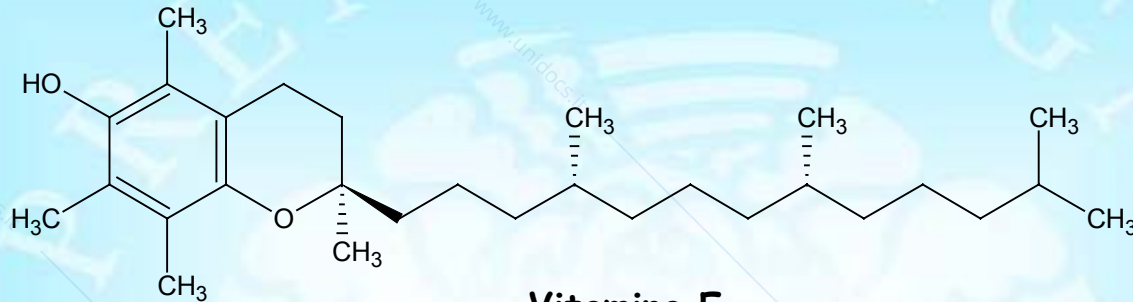
Vitamina E

(α -tocoferolo) o 5,7,8-trimetiltocolo

Isomeria ottica

- L' α -tocoferolo contiene tre atomi di carbonio asimmetrici che consentono l'esistenza di 8 enantiomeri.
- La **vitamina E naturale** è otticamente attiva (destrogiro). La sua configurazione assoluta è 2R,4'R,8'R.
- La **vitamina E sintetica** è una miscela di diastereoisomeri [(\pm) α -tocoferolo].

Vitamina E



Vitamina E

(α -tocoferolo) o 5,7,8-trimetiltocolo

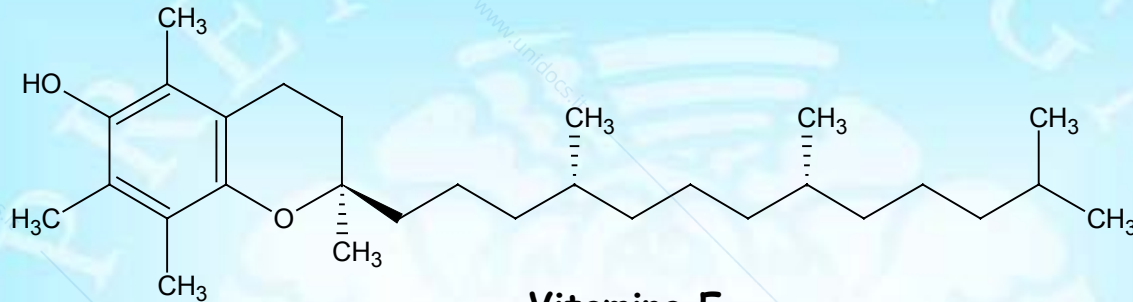
Attività biologica

- Svolge un ruolo importante in vari sistemi enzimatici, soprattutto nel metabolismo proteico.
- influenza l'attività della Vit. A e della Vit. C.

Carenza di Vit.E

- Distrofie muscolari (in animali)
- Alterazioni enzimatiche (in animali)

Vitamina E



Vitamina E

(α -tocoferolo) o 5,7,8-trimetiltocolo

Fonti naturali

➤ Si estrae dai germi di grano e in generale dagli olii vegetali che presentano una maggiore resistenza all'irrancidimento.

Usi farmacologici

angina pectoris

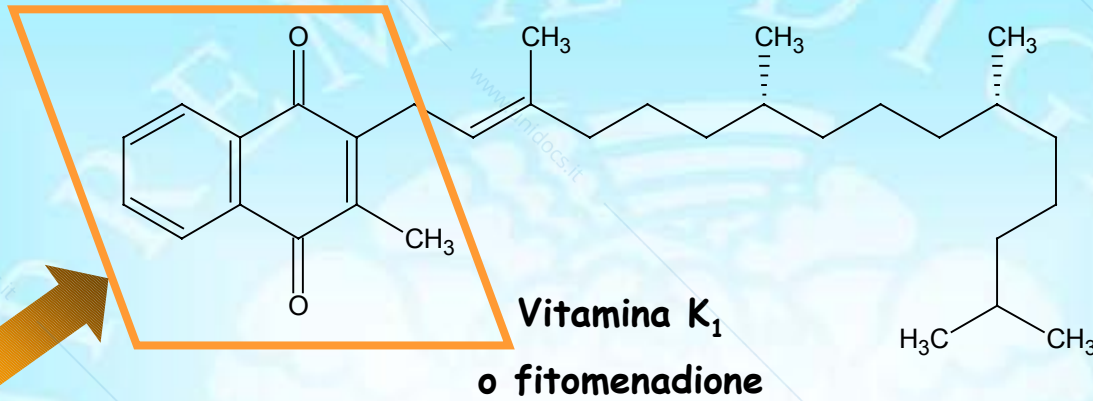
Distrofie muscolari

tromboflebiti

Aborto abituale

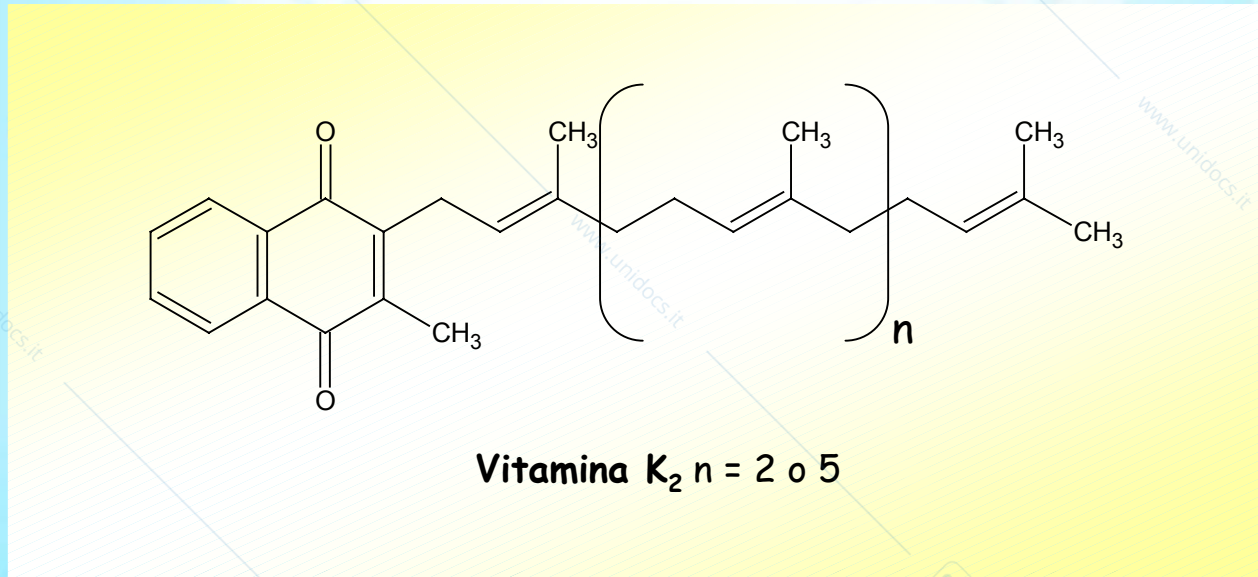
Protezione tessuto cardiaco nella riperfusione post-infartuale

Vitamina K (o K1) e derivati

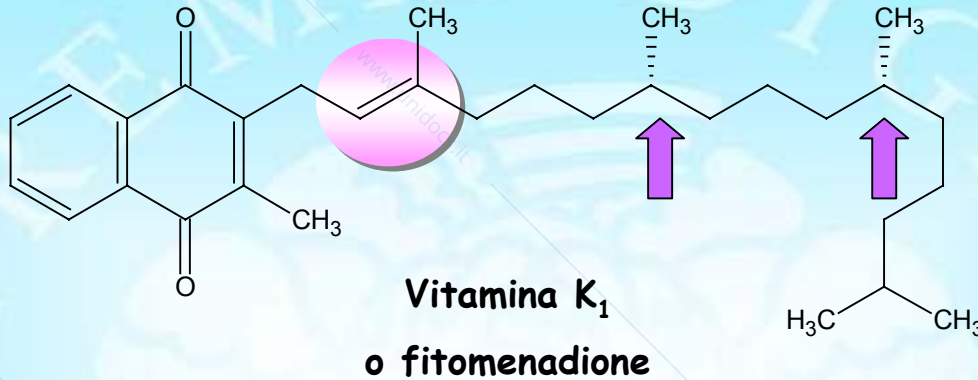


Menadione
(o vit. K₃)

- La vit. K₂ contiene come catene laterali in 3 vari residui isoprenici.



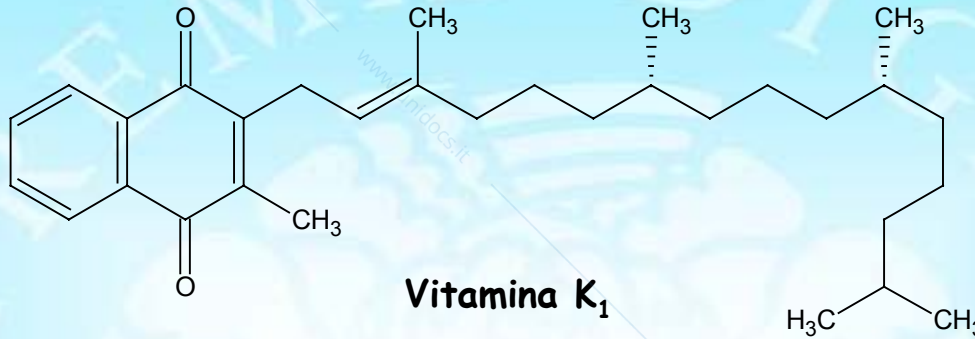
Vitamina K (o K1) e derivati



Isomeria ottica

- La vit. K₁ data la presenza di due carboni asimmetrici può possedere 7 stereoisomeri.
- Il **fitomenadione naturale** ha la configurazione **7'R,11'R**. I gruppi più ingombranti adiacenti al doppio legame 2'-3' sono in *trans* tra loro

Vitamina K (o K1) e derivati



Vitamina K₁
o fitomenadione

Fonti naturali

➤ E' presente nelle piante verdi che forniscono solo una parte della vitamina K richiesta dall'organismo

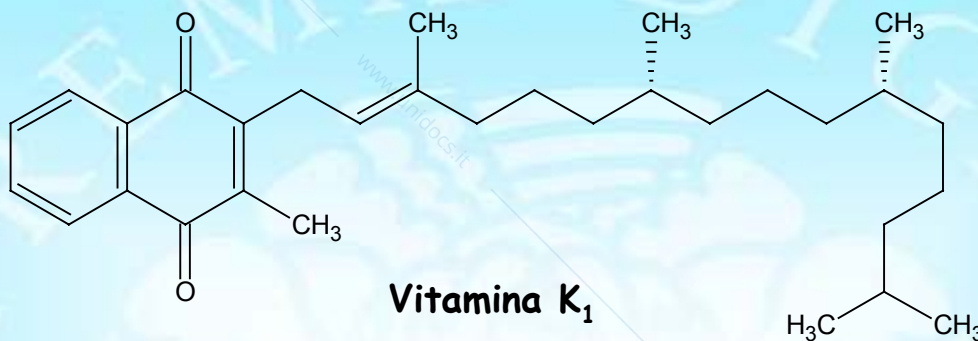
➤ La maggior parte viene sintetizzata dai batteri intestinali sottoforma di vit. K₂

Attività biologica

➤ Svolge un ruolo importante nella **carbossilazione** di alcune proteine implicate nella coagulazione del sangue, in particolare della **protrombina** e di alcuni Fattori come il **Fattore VII, IX e X**.

➤ probabilmente riveste il ruolo di coenzima

Vitamina K (o K1) e derivati



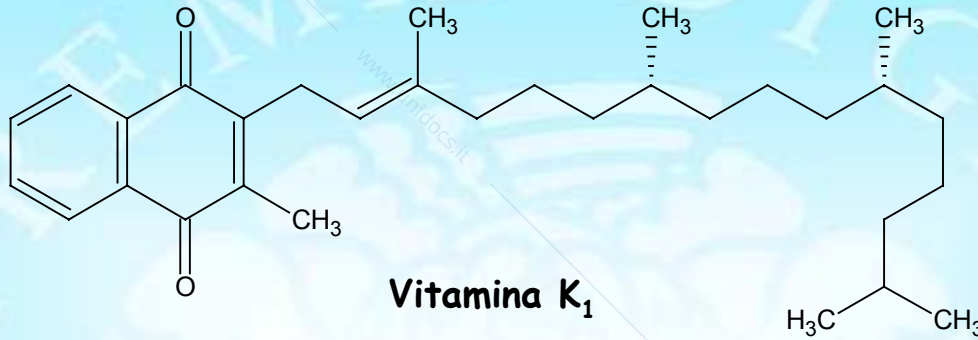
Vitamina K₁
o fitomenadione

Derivati analoghi ad azione antiemorragica

➤ Dato che la catena laterale non è necessaria all'estrinsecarsi dell'attività biologica, sono stati introdotti in commercio vari composti a struttura **naftochinonica** che risultano:

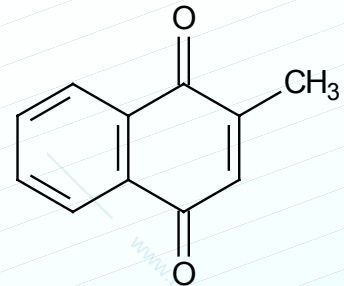
- idrosolubili
- ad azione più lenta
- con durata d'azione minore

Vitamina K (o K1) e derivati

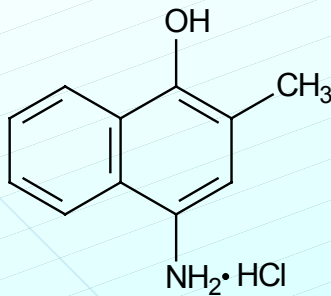


Vitamina K₁
o fitomenadione

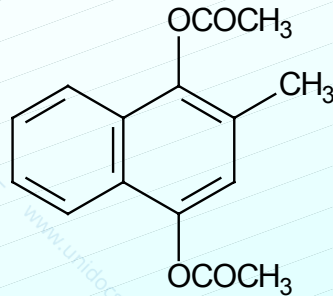
Derivati analoghi ad azione antiemorragica



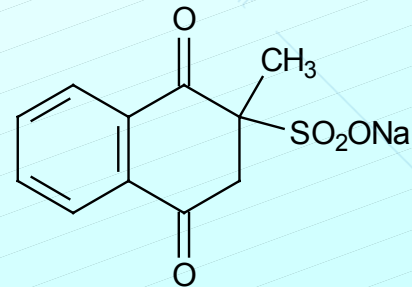
K₃



K₅

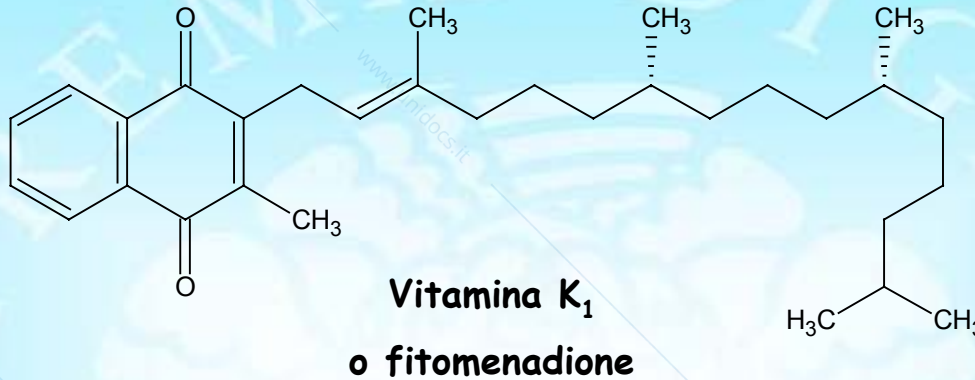


**Menadiolo
diacetato**



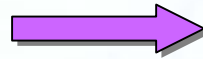
**Menadione sodio
bisolfito**

Vitamina K (o K₁) e derivati



Stabilità

- La maggior parte dei composti esaminati devono essere tenuti al riparo dalla luce

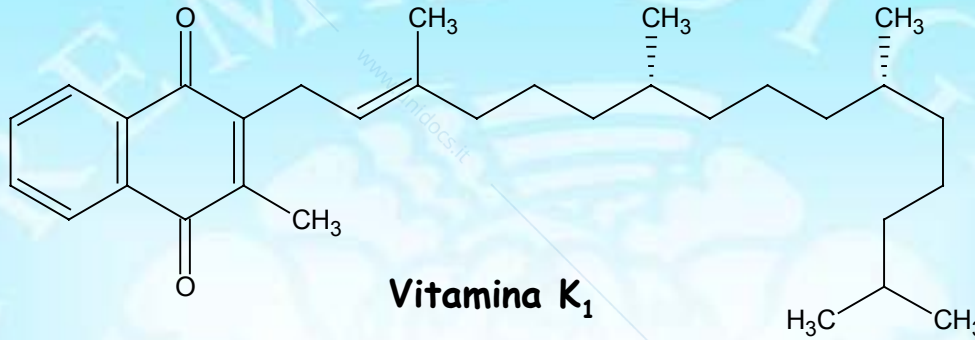


Possono subire
processi di fotolisi

Somministrazione

- Viene somministrata per via endovenosa nelle sindromi emorragiche da ipoprotrombinemia
- Non ha alcun effetto nelle emorragie dovute a trattamenti con eparina

Vitamina K (o K1) e derivati



Vitamina K₁
o fitomenadione

Carenza di Vit.K1 e derivati

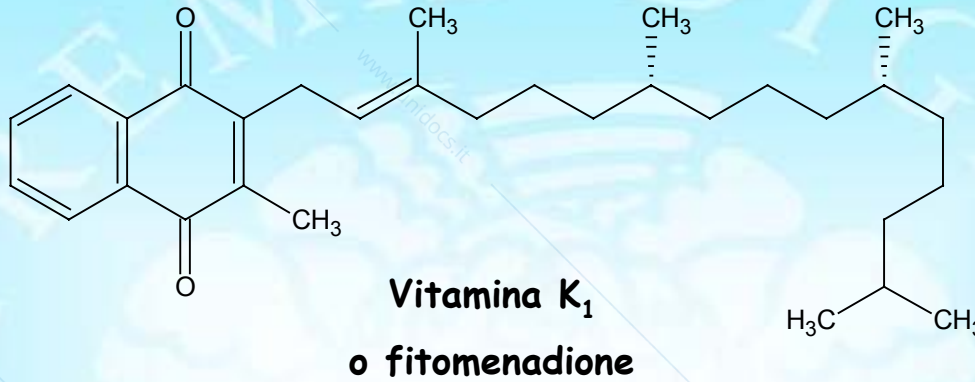
Scarso assorbimento enterico di vit K1 e K2

Infezioni intestinali

Terapie farmacologiche che inibiscono la sintesi enterica di vit.K2

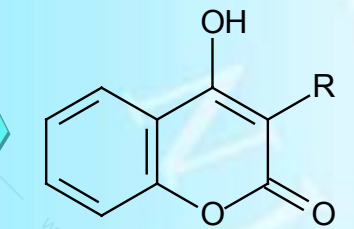
Avitaminosi

Vitamina K (o K1) e derivati

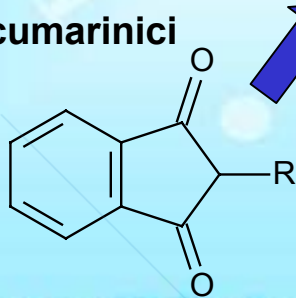


Somm.ne di alcuni Anticoagulanti

Inibizione dell'azione della vit.K



"ANTIVITAMINE"



Sintomatologia Avitaminosica

Vitamine idrosolubili

↪ **Complesso B (B1, B2, B6, B12)**

↪ **Vitamina PP**

↪ **Vitamina C**

➤ Le sostanze che costituiscono questo gruppo si trovano comunemente in alimenti come:

- carne
- Farina integrale
- legumi
- lievito

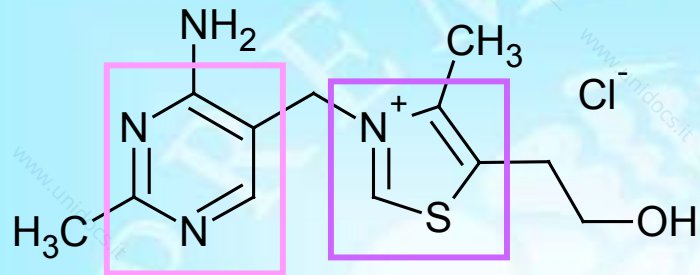
CASI DI AVITAMINOSI SONO RARI

➤ Le vitamine del complesso B vengono prescritte, isolatamente o in associazione

• A causa di alcune specifiche proprietà farmacologiche

• come supplementi alimentari in casi di aumentato fabbisogno dell'organismo

Vitamina B1



Vitamina B₁
(tiamina)

- Costituita da un nucleo pirimidinico e da un nucleo tiazolico

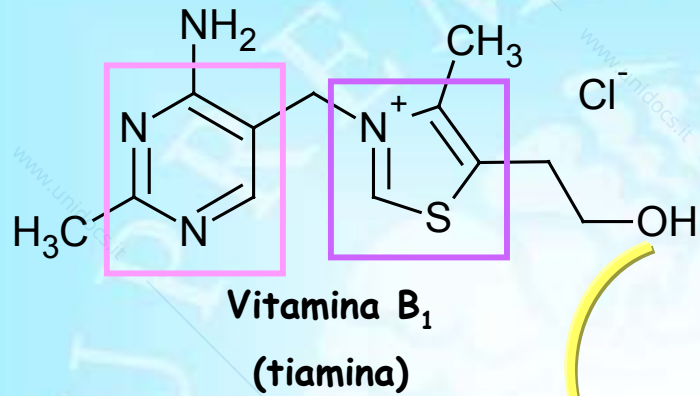
Attività biologica

- Costituisce parte del coenzima **cocarbossilasi** che assieme ad una proteina specifica e ioni metallici dà origine all'enzima **"piruvico decarbossilasi"**
- La piruvico decarbossilasi ha il compito di decarbossilare l'ac. Piruvico che si forma durante i processi catabolici dei glucidi.

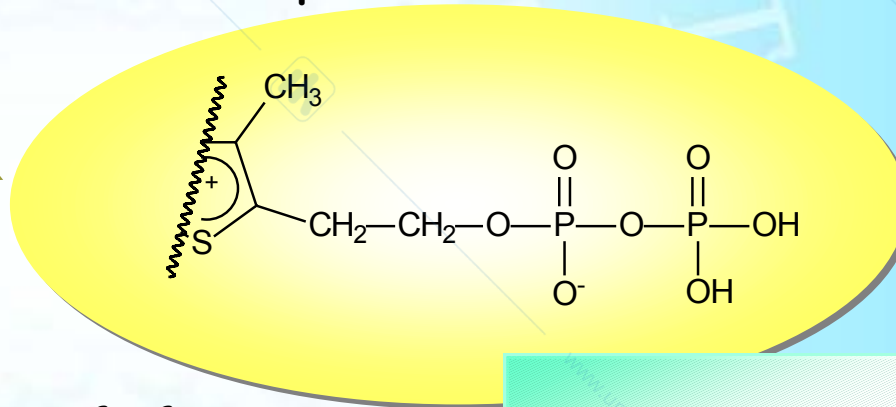
Carenza di Vit.B1

- Alterazione del metabolismo glucidico che diviene incompleto e che genera un aumento dell' α chetoacido $\text{CH}_3\text{COCO}_2\text{H}$

Vitamina B1



- Costituita da un nucleo pirimidinico e da un nucleo tiazolico
- La forma metabolica attiva in vivo è l'estere pirofosforico della vit B1.



L'estere pirofosforico della vitamina B1 è responsabile

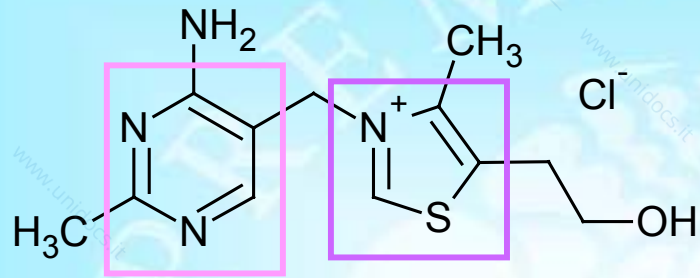
Trasporto dell'aldeide acetica prodotta

Decarbossilazione dell'ac. piruvico

Effetto Farmacologico

- La vit. B1 possiede un notevole effetto antalgico nelle nevriti

Vitamina B1



Vitamina B₁
(tiamina)

- Costituita da un nucleo pirimidinico e da un nucleo tiazolico
- La forma metabolica attiva in vivo è l'estere pirofosforico della vit B1.

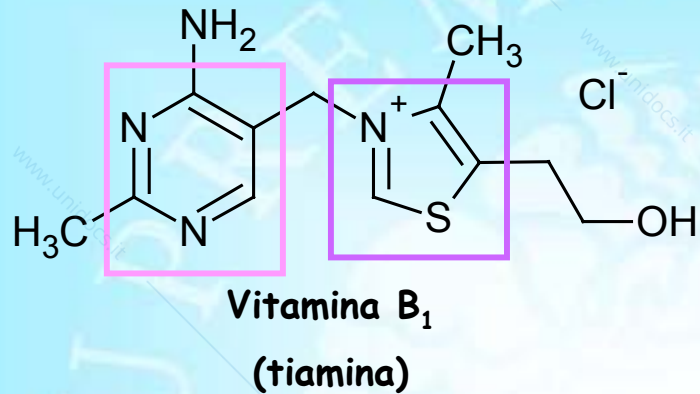
Stabilità

- La polvere anidra è stabile fino alla temperatura di 100°C
- In soluzione acquosa la Vit. B1 è stabile a pH = 3.5 a caldo, e a pH = 5 solo a freddo.
- In soluzione soluzione alcalina si inattiva rapidamente dando origine ad una colorazione gialla dovuta ad una ciclizzazione ossidativa della molecola (tiocromo).

Fonti naturali

- E' presente nella pula del riso

Vitamina B1



- Costituita da un nucleo pirimidinico e da un nucleo tiazolico
- La forma metabolica attiva in vivo è l'estere pirofosforico della vit B1.

Avitaminosi

➤ La sindrome carenziale è una neurite consistente in alterazioni dolorose di tutto il sistema nervoso (beri-beri)



Reversibile per somm.ne di vitamina

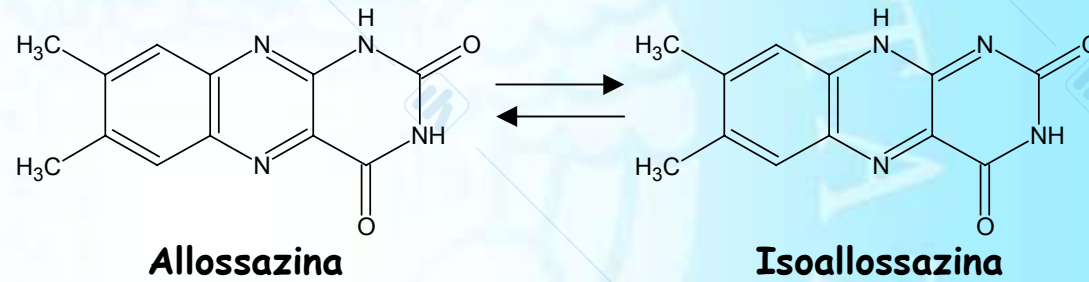
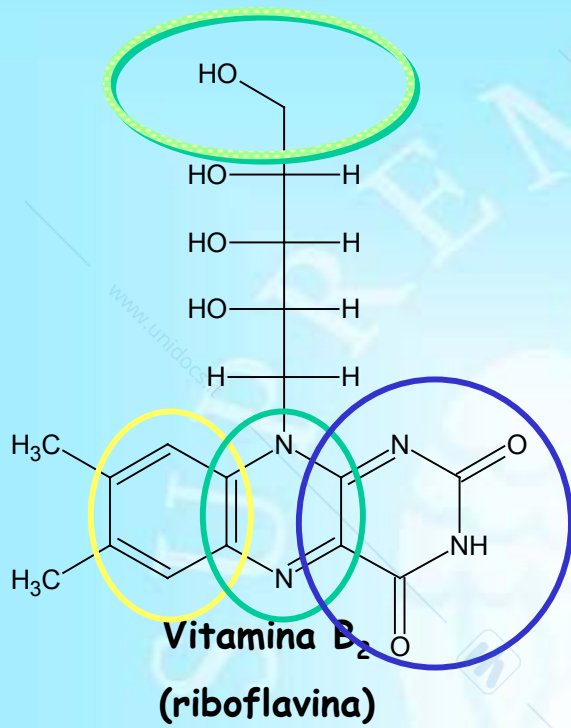
Ipervitaminosi

➤ La somministrazione per via endovenosa, può dar luogo (dosi elevate) ad effetti farmacologici a volte letali (shock tiaminico)

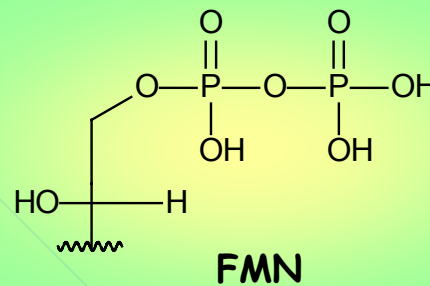
30-100mg

Vitamina B2

➤ La vit. B2 è costituita da 3 anelli condensati (benzenico, pirazinico, barbiturico) che danno luogo ad una struttura isoallossazinica

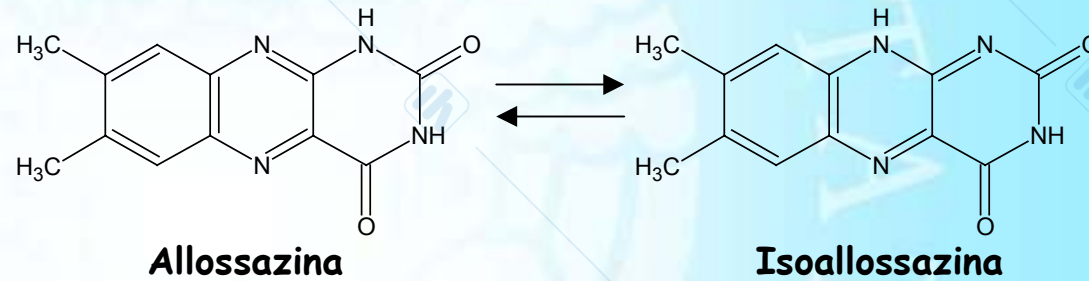
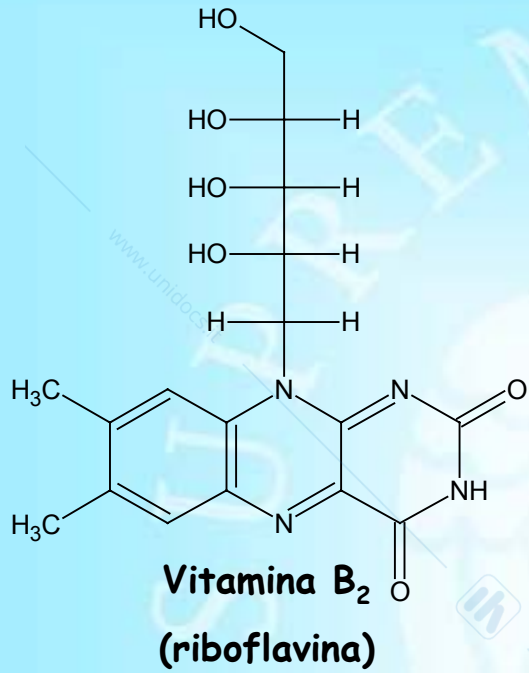


➤ La forma attiva in vivo è fosforilata in posizione 5' ed è detta **FLAVINMONONUCLEOTIDE (FMN)**



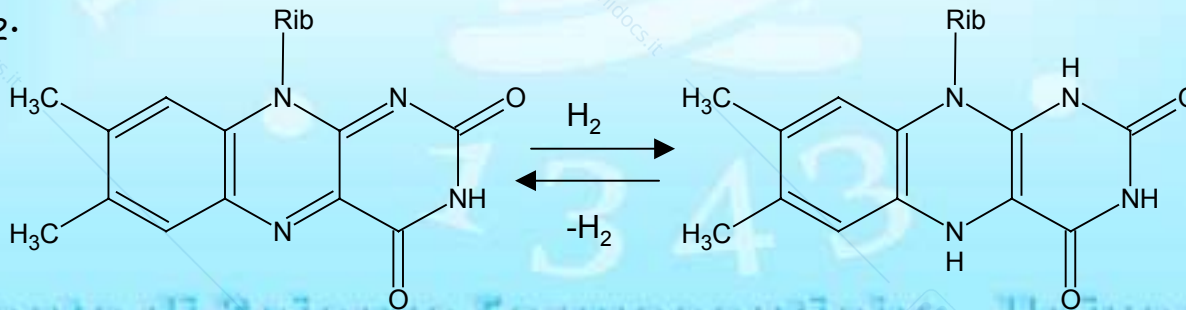
Vitamina B2

➤ La vit. B2 è costituita da 3 anelli condensati (benzenico, pirazinico, barbiturico) che danno luogo ad una struttura isoallossazinica



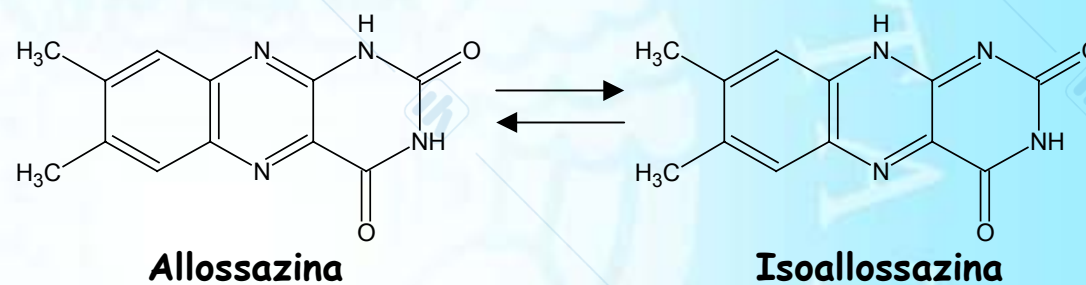
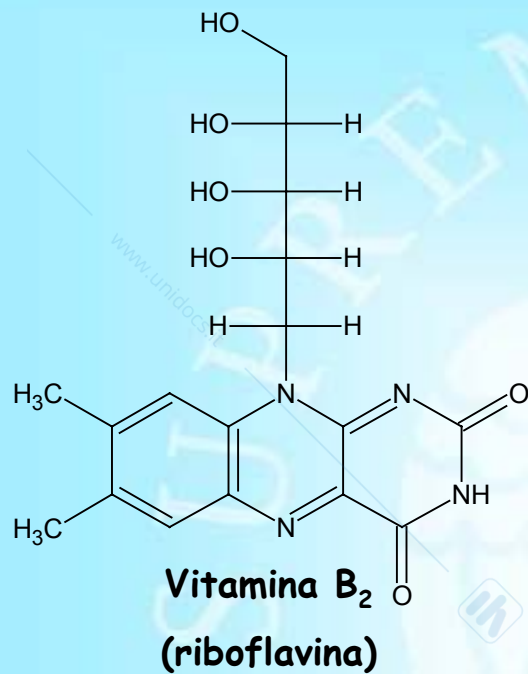
Attività biologica

➤ Costituisce parte di un enzima flavoproteico (Flavin-Adenin-Dinucleotide) **FAD** che rientra nei processi di ossido-riduzione della cellula perché funziona da accettore o donatore di H₂.



Vitamina B2

➤ La vit. B2 è costituita da 3 anelli condensati (benzenico, pirazinico, barbiturico) che danno luogo ad una struttura isoallossazinica



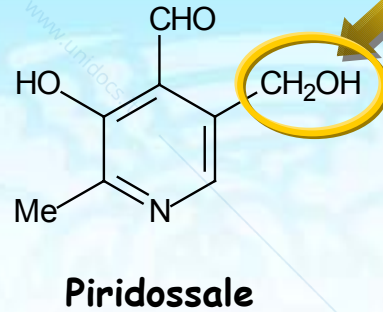
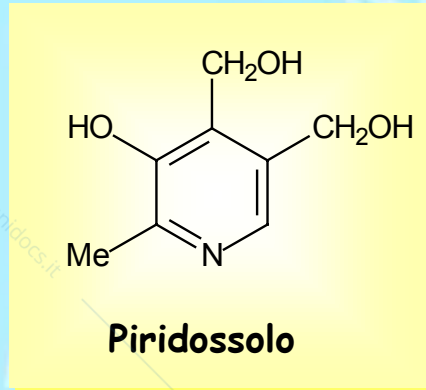
Carenza di Vit. B2

➤ La carenza di vit. B2 porta ad accumulo di metaboliti intermedi che determinano:

- ☞ Chelosi (lesioni agli arti inferiori)
- ☞ Dermatite seborroica (in prossimità di orecchie, naso, e palpebre)
- ☞ Disturbi oculari (fotofobia, infiammazione della cornea)

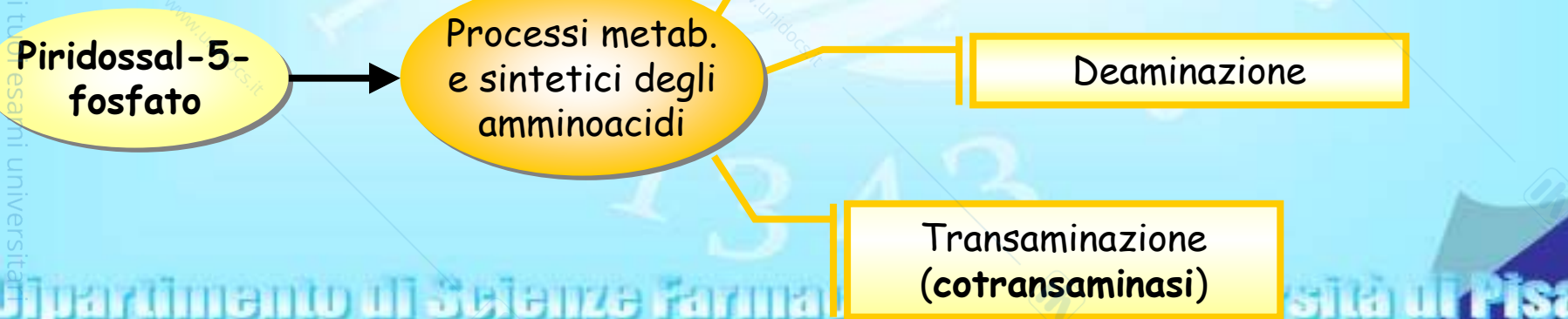
Avitaminosi

Vitamina B6

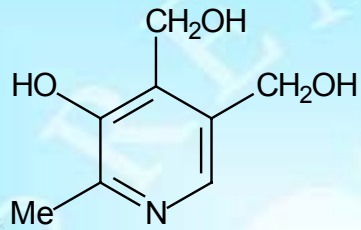


- La vit. B6 è costituita dalle 3 sostanze, anche se la vitamina vera e propria è il **piridossolo**
- La forma coenzimaticamente attiva è il piridossale fosfato in posizione 5 che si forma in vivo.

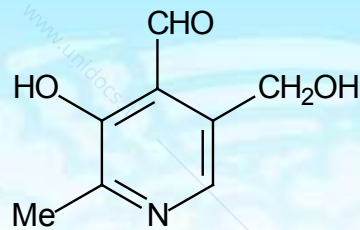
Attività biologica



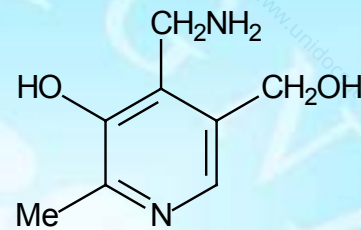
Vitamina B6



Piridossolo



Piridossale



Piridossamina

Fonti naturali

➤ E' presente nel fegato, rene e cereali non macinati.

Applicazioni Terapeutiche

Vomito gravidico

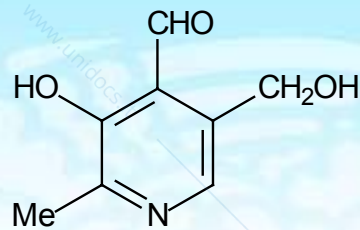
Alcoolismo cronico

nausea indotta da terapia radiante

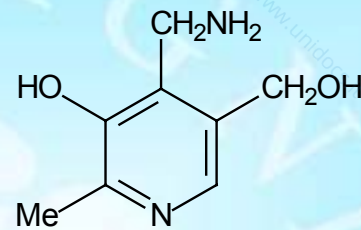
Vitamina B6



Piridossolo



Piridossale

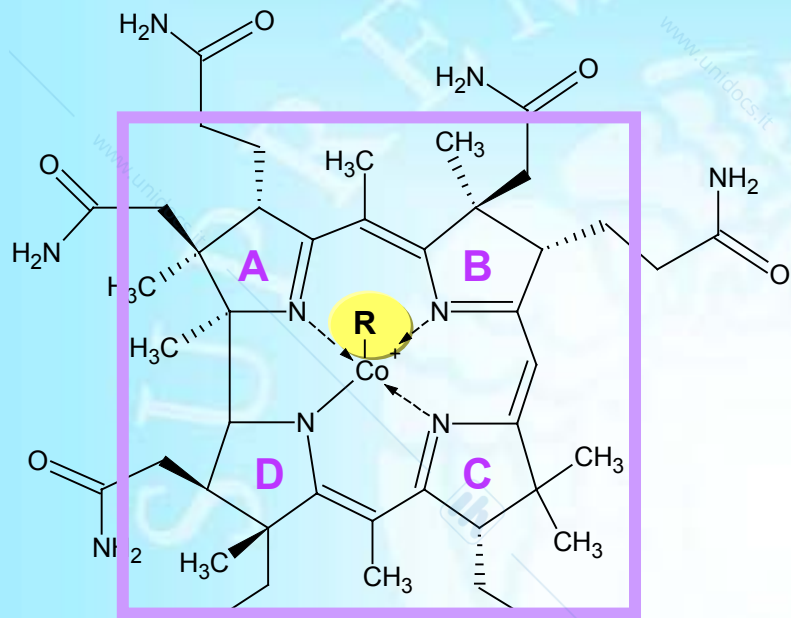


Piridossamina

➤ La vitamina B6 (piridossina) è necessaria per uno sviluppo normale dell'organismo.



Vitamina B12



R = CN

Cianocobalamina

R = OH

Idrossicobalamina

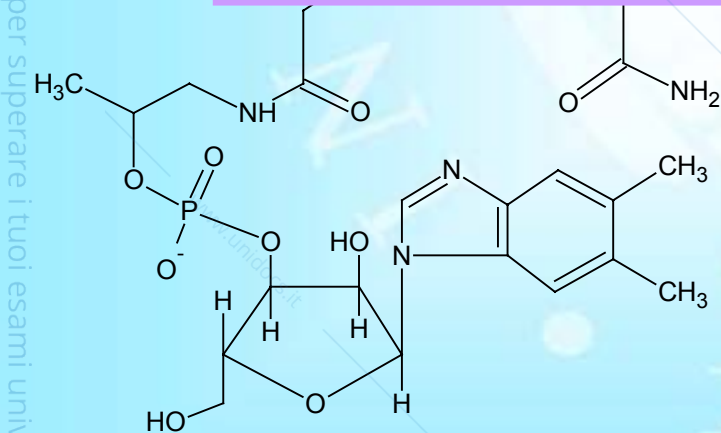
R = Adenosina

Cobamamide

La vit. B12 è chimicamente costituita da:

- Un sist. tetraciclico pirrolico ridotto (**CORRINA**)

Si differenzia da quello delle **porfirine** perché in quest'ultima gli anelli pirrolici **A** e **D** sono uniti da un ponte metinico



Vitamina B₁₂

Vitamina B12

R = CN

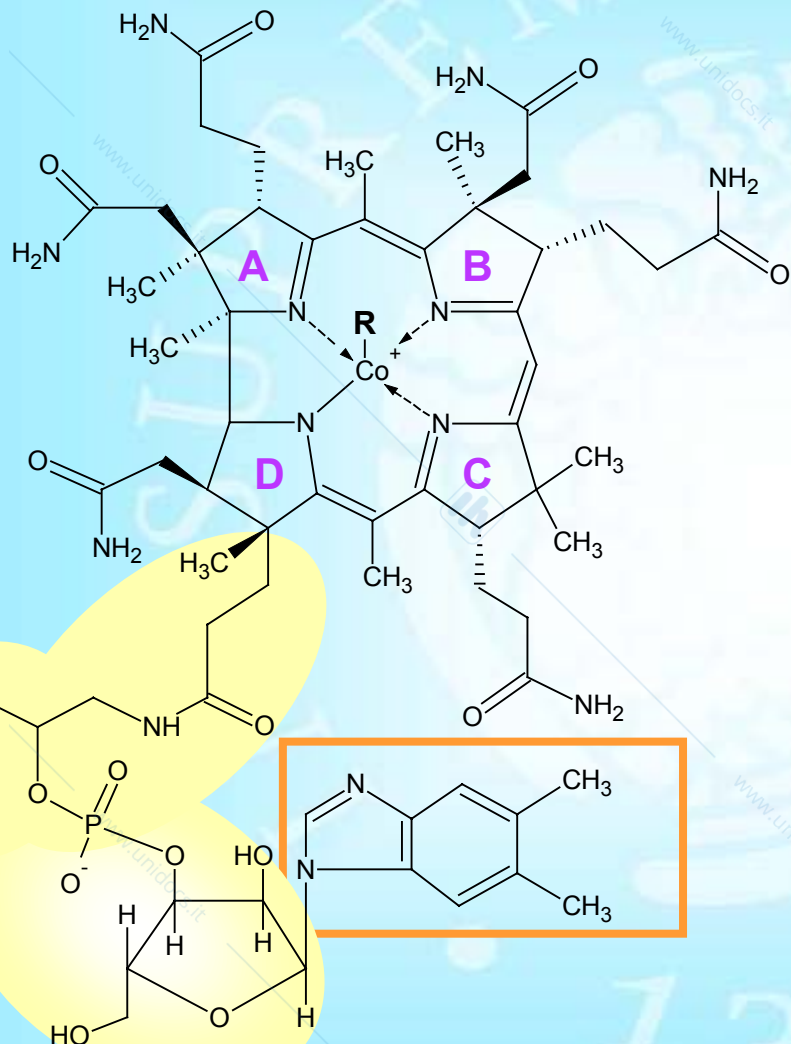
Cianocobalamina

R = OH

Idrossicobalamina

R = Adenosina

Cobamamide

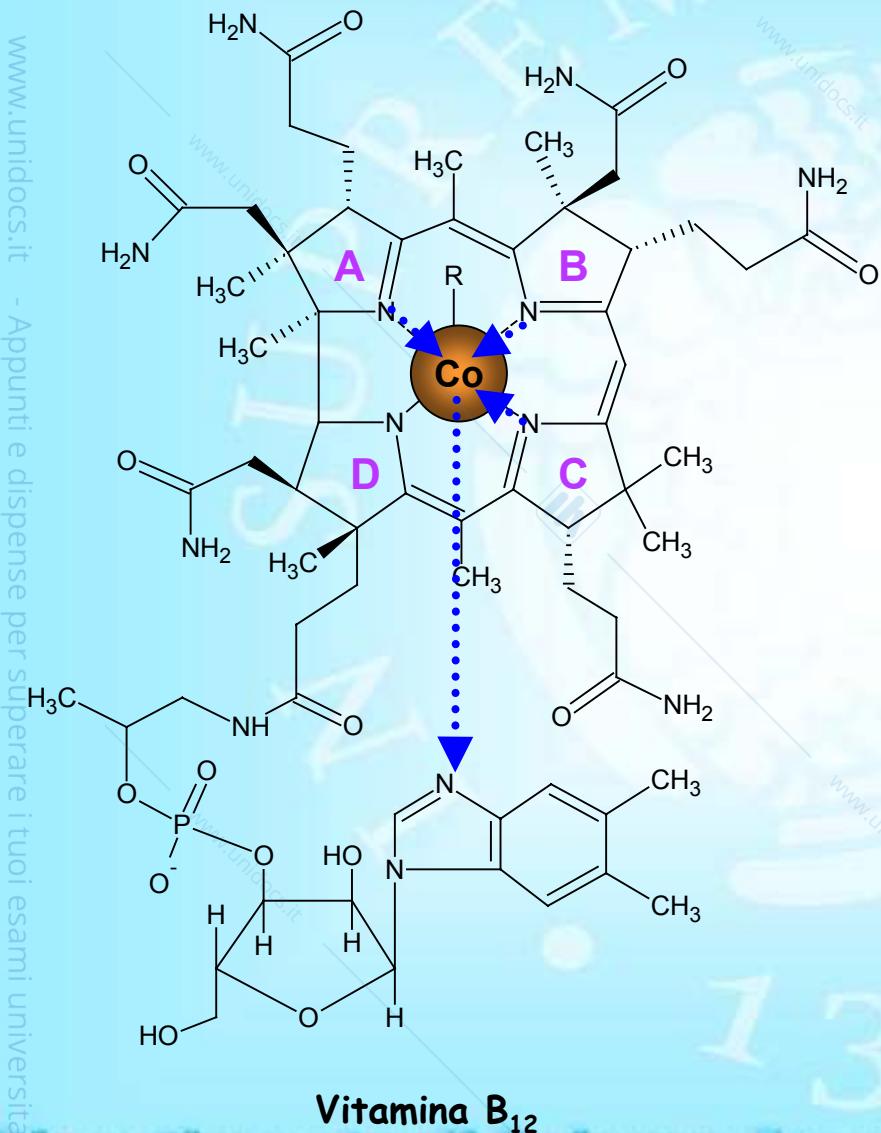


Vitamina B₁₂

La vit. B12 è chimicamente costituita da:

- Un sist. tetraciclico pirrolico ridotto (**CORRINA**)
- Un sist. dimetil-benzimidazolico legato all'anello **D** della corrina attraverso il desossiribosofosfato e tramite una catena alchilica

Vitamina B₁₂



R = CN

Cianocobalamina

R = OH

Idrossicobalamina

R = Adenosina

Cobamamide

La vit. B₁₂ è chimicamente costituita da:

- Un sist. tetraciclico pirrolico ridotto (**CORRINA**)
- Un sist. dimetil-benzimidazolico legato all'anello **D** della corrina attraverso il desossiribosofosfato e tramite una catena alchilica
- Un atomo di cobalto trivalente che forma un legame covalente con l'azoto pirrolico e con il gruppo R e 4 legami di coordinazione

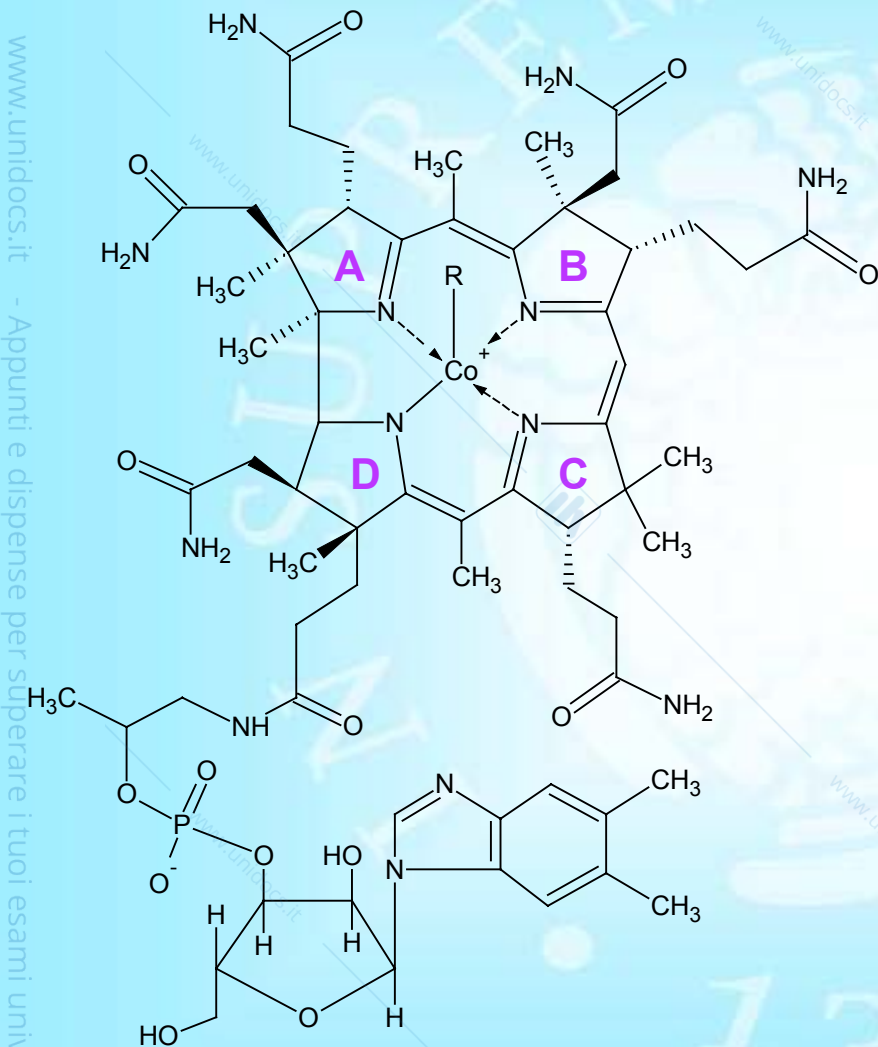
Vitamina B12

Attività biologica

- La vit. B12 è essenziale per lo sviluppo dei globuli rossi.
- E' coinvolta nel metabolismo degli acidi nucleici, delle proteine, dei lipidi e dei carboidrati.
- La **cobamide** sembrerebbe presentare un'azione anabolizzante. Viene prescritta in tutti quei casi in cui sono controindicati gli anabolizzanti di tipo steroideo.

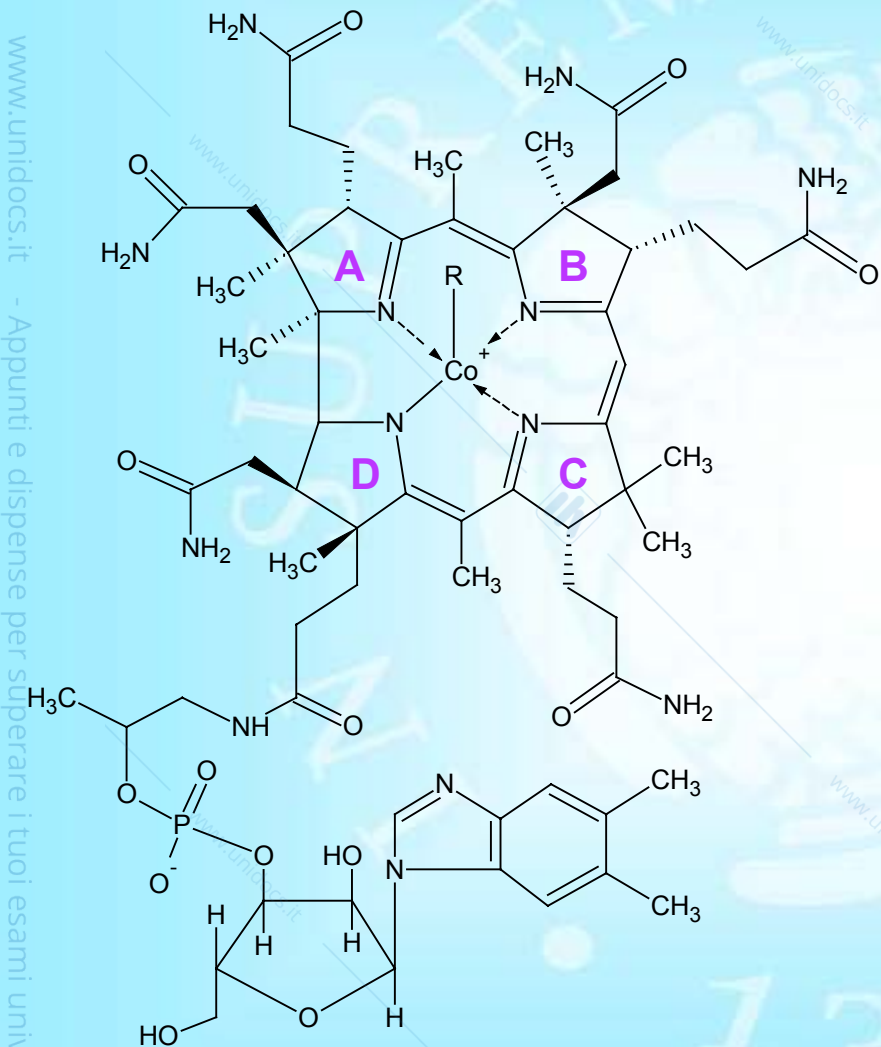
Carenza di Vit.B12

- **Anemia perniciosa** o **megaloblastica** (carenza di globuli rossi) che può essere dovuta ad una mancanza del "fattore intrinseco" gastrico che la stabilizza verso i succhi gastrici
- Turbe degenerative del midollo spinale



Vitamina B₁₂

Vitamina B₁₂



Vitamina B₁₂

Fonti naturali

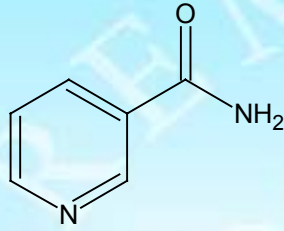
➤ E' presente nel fegato e nei materiali putridi (letame e acque di scolo)

Ottenimento Industriale

➤ Può essere ottenuta industrialmente (cianocobalamina) da terreni di coltura di germi produttori di antibiotici come:

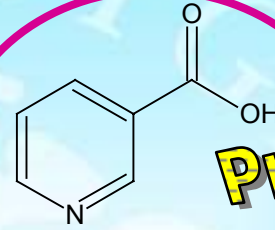
- ☞ *Streptomyces griseus* (streptomicina)
- ☞ *Streptomyces aureofaceus* (clortetraciclina)

Vitamina PP



Vitamina PP
(nicotinamide)

Precursore



Acido nicotinico

Provitamina

- ☞ Potente vasodilatatore
- ☞ potenzia i farmaci antiipertensivi

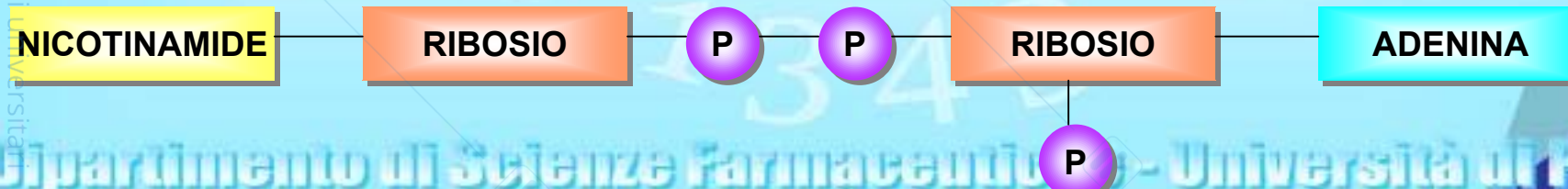
Attività biologica

➤ La vitamina PP rappresenta una porzione fondamentale delle molecole di due importanti coenzimi:

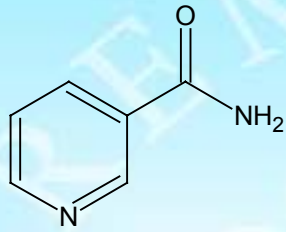
☞ **NAD** (Nicotinamide-Adenin-Dinucleotide) o Coenzima I



☞ **NADP** (Nicotinamide-Adenin-Dinucleotide Fosfato) o Coenzima II

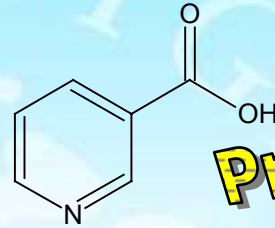


Vitamina PP



Vitamina PP
(nicotinamide)

Precursore



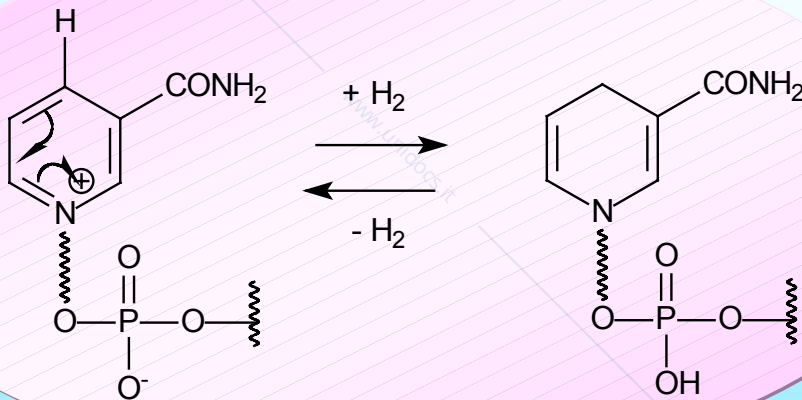
Acido nicotinico

Provitamina

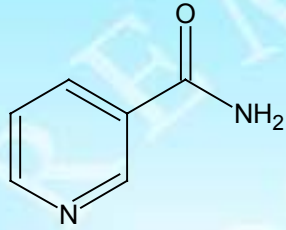
Attività biologica

- NAD
- NADP

Intervengono nei meccanismi di ossido-riduzione cellulari

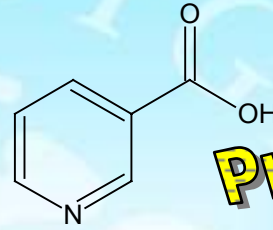


Vitamina PP



Vitamina PP
(nicotinamide)

Precursore



Acido nicotinico

Provita**mi**na

Disturbi metabolici a carico del
SNC

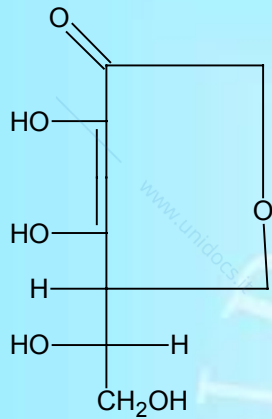
Carenza di vit. PP

Sindrome delle 3D
(dermatiti, demenza, diarrea)

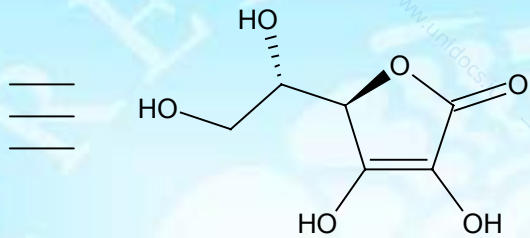
Pellagra (in caso di carenza
prolungata)

Caratterizzata da pelle arrossata e vesciche,
disturbi a carico delle mucose, degli epiteli,
dell'apparato gastro-enterico e demenza.

Vitamina C



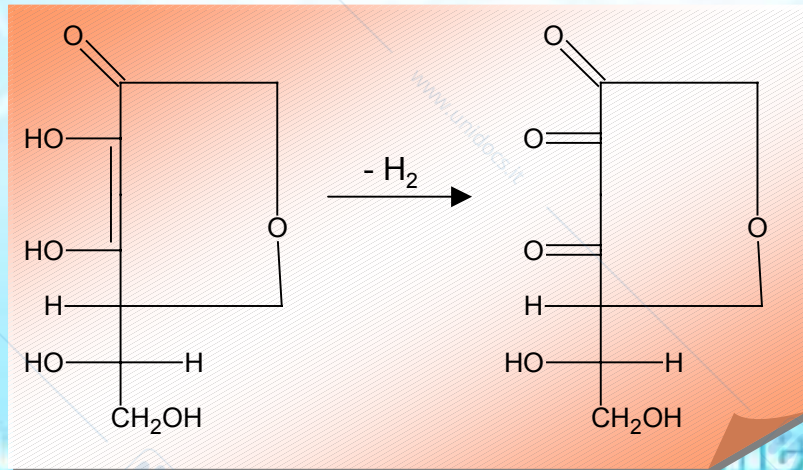
Vitamina C
(acido L-ascorbico)



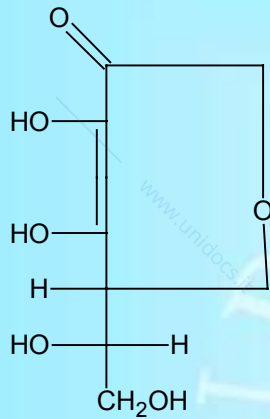
➤ Chimicamente è il lattone di un α -chetoacido in forma enolica.

Attività biologica

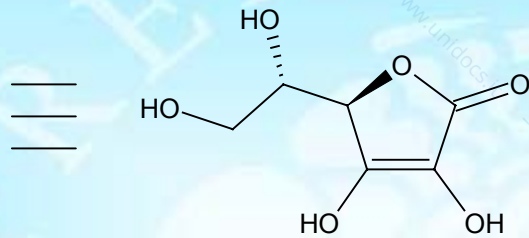
➤ L'attività della vit.C è legata alla sua capacità di ossidarsi ad **acido deidroascorbico**



Vitamina C



Vitamina C
(acido L-ascorbico)



➤ Chimicamente è il lattone di un α -chetoacido in forma enolica.

Attività biologica

➤ L'attività della vit.C è legata alla sua capacità di ossidarsi ad **acido deidroascorbico**

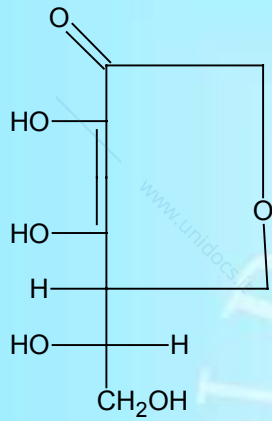
➤ Interviene nella conversione in vivo dell'acido folico in acido tetraidrofolico

➤ E' implicata

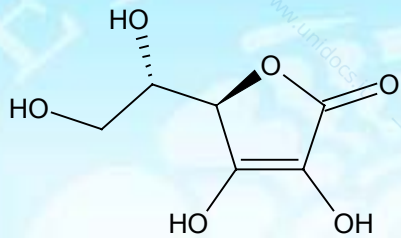
- ☞ nella formazione delle ossa
- ☞ nella sintesi di corticosteroidi
- ☞ nella respirazione cellulare
- ☞ nella rigenerazione della vit.E

☞ Alla vit.C viene attribuita anche una presunta attività di potenziamento delle difese antiinfettive e antitossiche naturali

Vitamina C



Vitamina C
(acido L-ascorbico)



➤ Chimicamente è il lattone di un α -chetoacido in forma enolica.

Carenza di vit.C



➤ La carenza di vit.C provoca lo **scorbuto**

Si manifesta con:

- fragilità capillare
- emorragie

Fonti naturali

frutta

verdura

agrumi