Dip. Scienze del Farmaco

2026-2027

Metodologie Analitiche Avanzate in Chimica Farmaceutica

MAACF

4 CFU = 32 ore frontali

2 CFU = 30 ore di laboratorio

Alice Sosic

alice.sosic@unipd.it

La progettazione di un farmaco

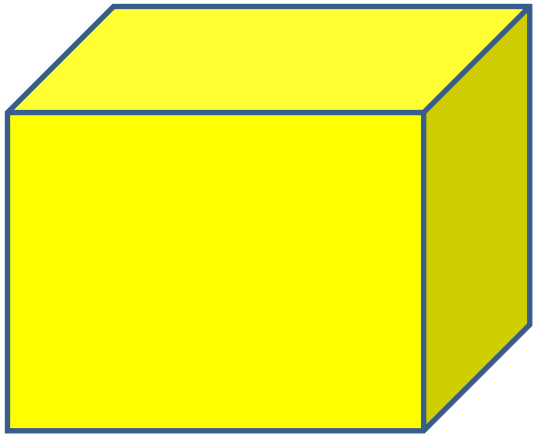


"The most foundamental and lasting objective of the synthesis is not production of new compounds, but of new properties"

VISIONE INDUSTRIALE

Tutti i potenziali farmaci!!!

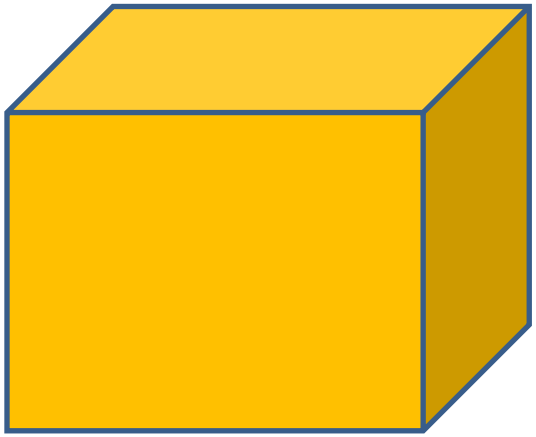
E' la nostra competenza!!!



Chemical space

Macchine molecolari con una funzione

Proteine/ac.nucleici

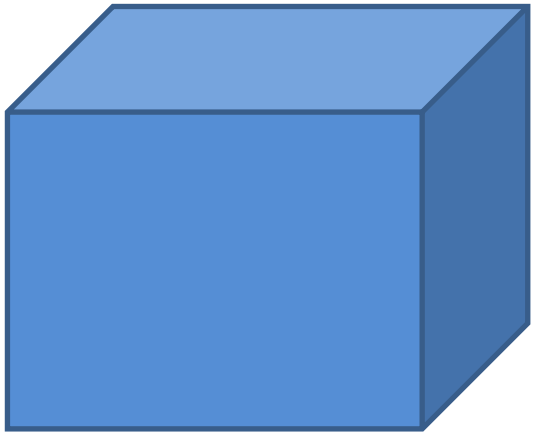


Biological space

Struttura-funzione
Numero/funzione alterata

Box in riempimento …

Non è nostra competenza!!!

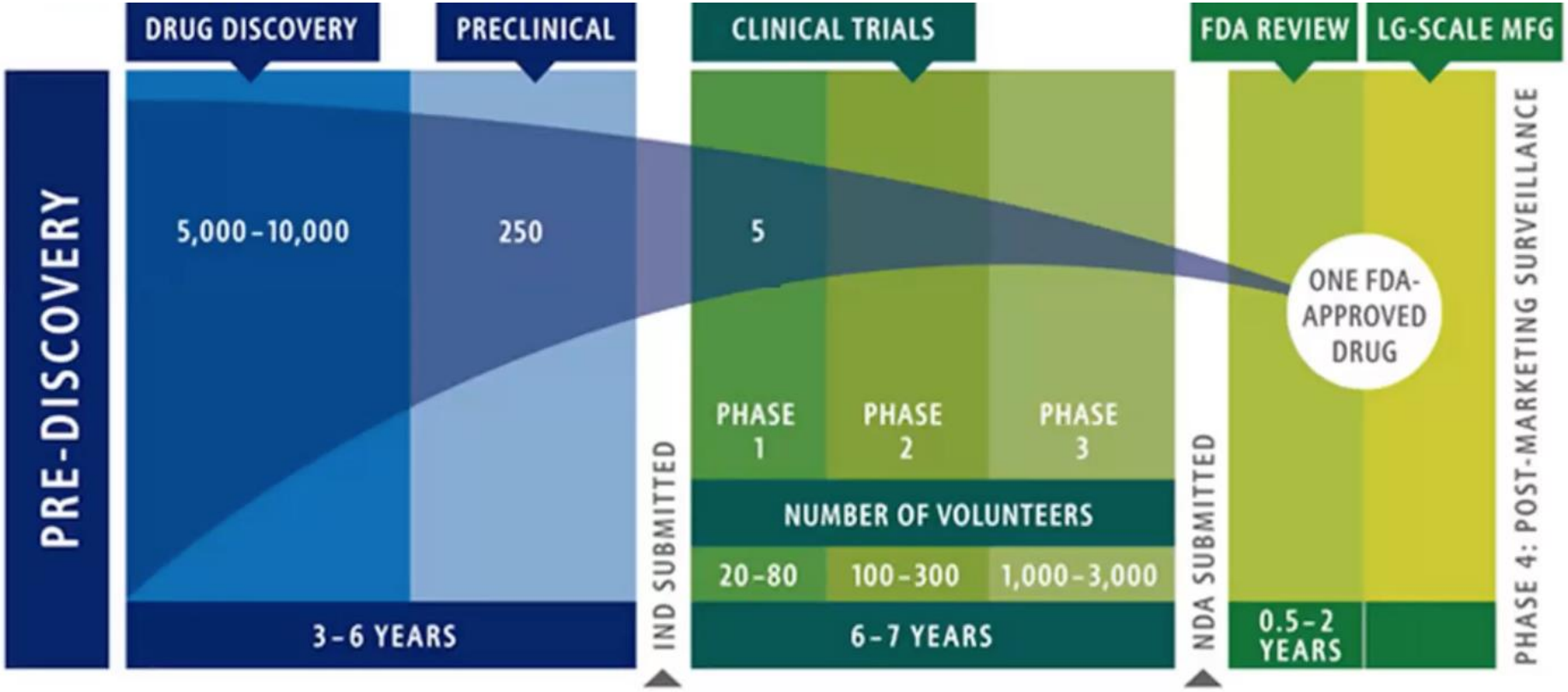


Physio-pathological space

Soglie tra fisiologico e patologico…

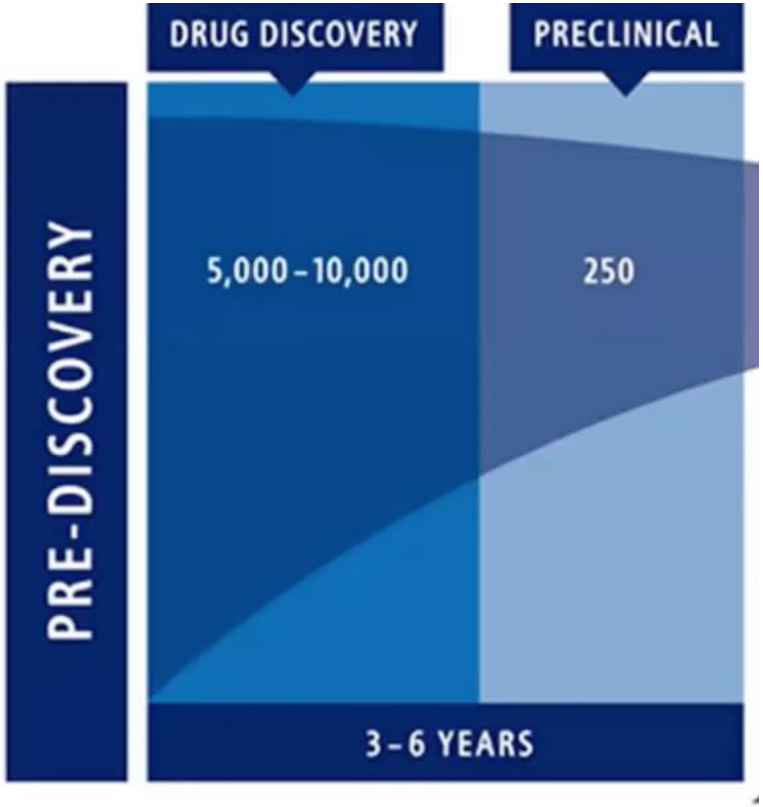
Scoperta e sviluppo del farmaco

Il processo di scoperta e sviluppo del farmaco è
lungo, complesso, costoso, con alto rischio…



10-14 anni!!! $500- 1000 milioni!!!

Scoperta e sviluppo del farmaco



10-14 anni!!! $500- 1000 milioni!!!

Scoperta e sviluppo del farmaco

I tempi sono molto approssimati

- Ricerca preliminare (6 – 12 mesi)
  - Identificazione del bersaglio farmacologico
  - ⇩ Validazione del bersaglio
- Scoperta del "Lead" (18 – 24 mesi)
  - Identificazione del "Lead"
  - ⇩ Ottimizzazione del "Lead"
- ADME / Tossicità
  - Studi su animali (12 – 18 mesi)
  - Sviluppo chimico (6 – 12 mesi)
  - Sviluppo Preclinco (Tossicità acuta, cronica in animali; teratogenicità e mutagenicità)
  - ⇩ Metodi di sintesi e formulazioni
  - ⇩ IND: "investigational new drug"
  - ⇩ Sviluppo Clinico
  - ⇩ NDA: "new drug application"

Le fasi di R&D fino alle fasi cliniche impiegano mediamente 3 – 5 anni.

Drug discovery e fasi precliniche

Scoperta – discovery: identificazione della sostanza attiva (*lead compound*)

Ottimizzazione: modifica strutturale del *lead* per aumentarne l'attività, la selettività e ridurre la tossicità. Studio completo di Structure-Activity Relationships (SAR)

Sviluppo chimico: ottimizzazione della sintesi del composto a livello industrial - formulazione

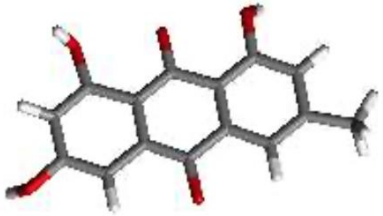
Sviluppo farmacologico: studi farmacologici (ADME)

Scoperta e sviluppo del farmaco

ENTITA' CHIMICA



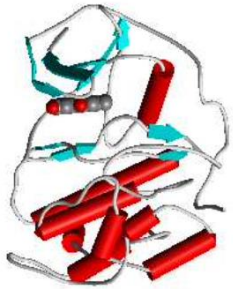
Proprietà chimico/fisica dell'Entità Chimica



Proprietà acido/base
Proprietà redox
Energia di I[a] ionizzazione
Energia degli orbitali molecolari
Volume molecolare
…



Modellizzazione dell'interazione tra Entità Chimica e Bersaglio



*** Interazioni steriche ed elettroniche.**
*** Siti ed energie di legame (covalente, ionico, a idrogeno, van der Waals)**

Drug discovery e fasi precliniche

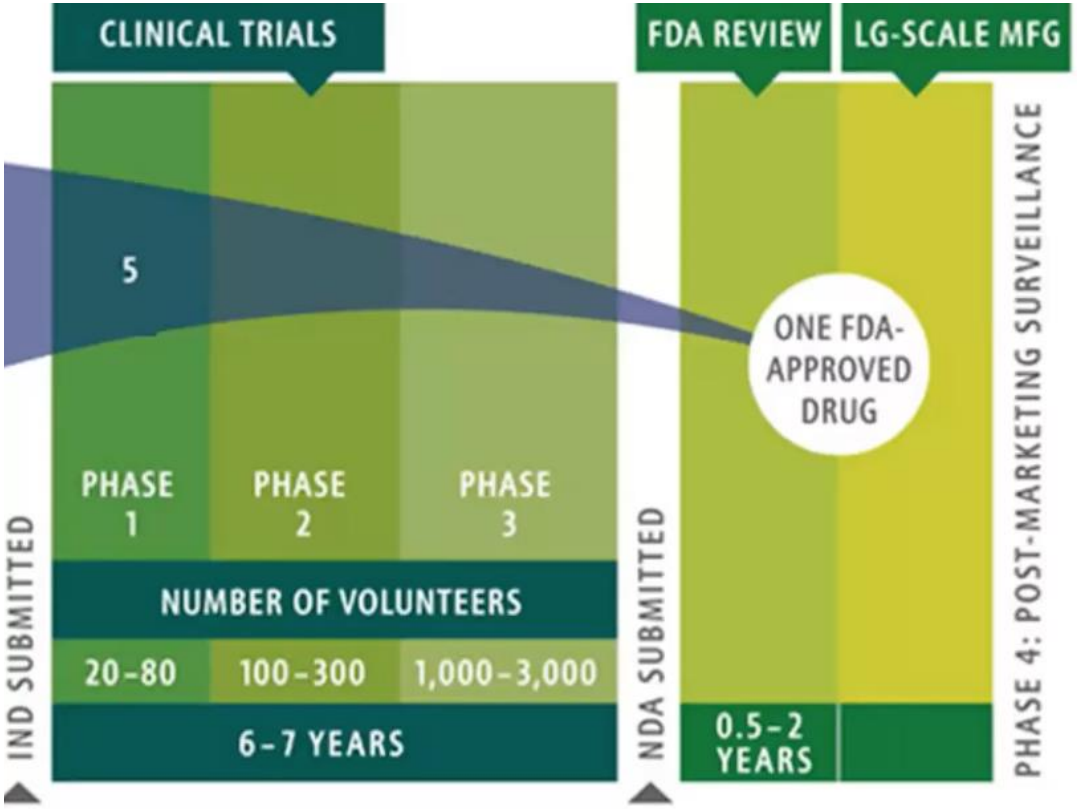
Scoperta – discovery: identificazione della sostanza attiva (*lead compound*)

Ottimizzazione: modifica strutturale del *lead* per aumentarne l'attività, la selettività e ridurre la tossicità. Studio completo di Structure-Activity Relationships (SAR)

Sviluppo chimico: ottimizzazione della sintesi del composto a livello industriale - formulazione

Sviluppo farmacologico: studi farmacologici (ADME)

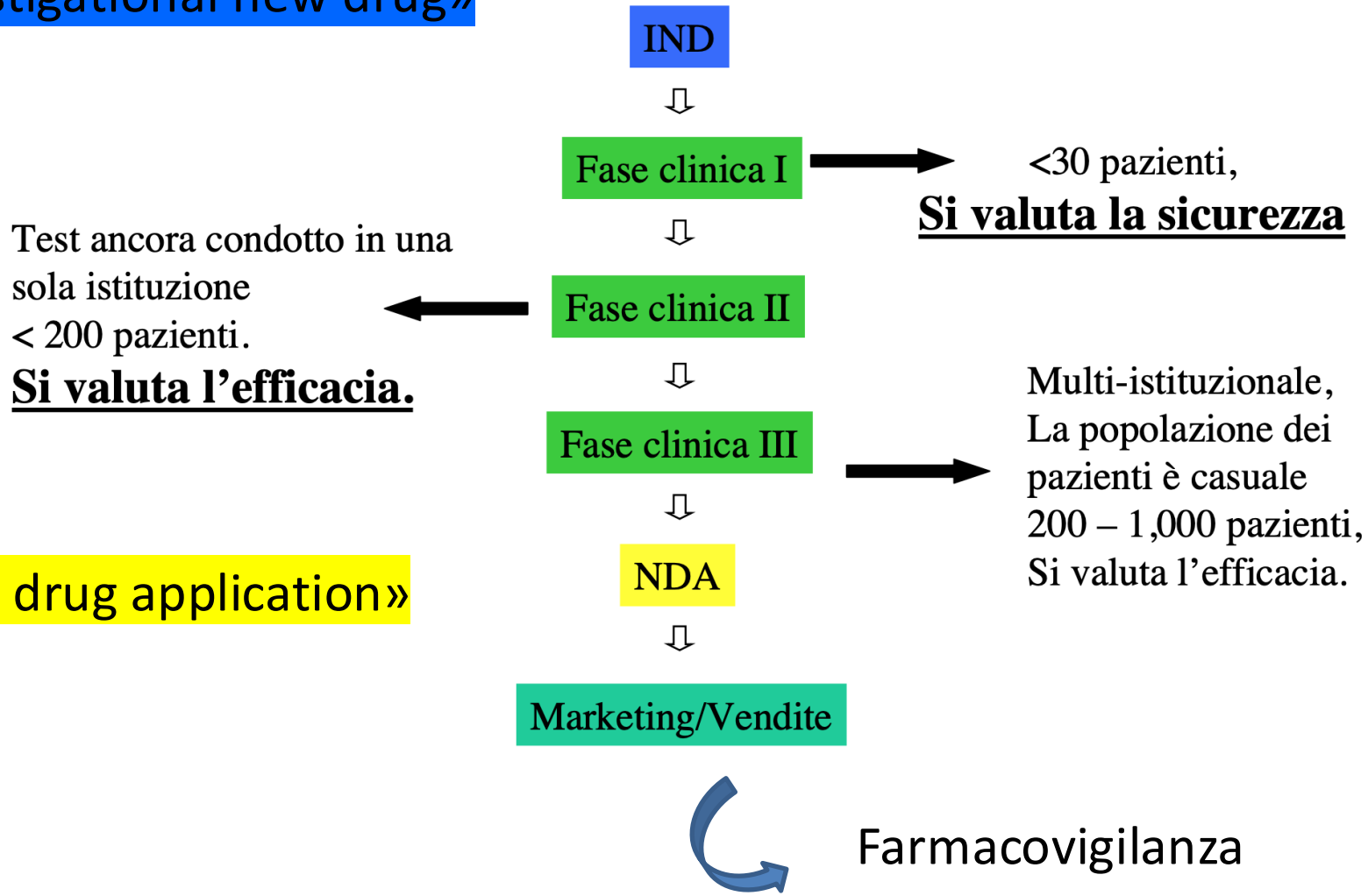
Scoperta e sviluppo del farmaco



10-14 anni!!! $500- 1000 milioni!!!

Scoperta e sviluppo del farmaco

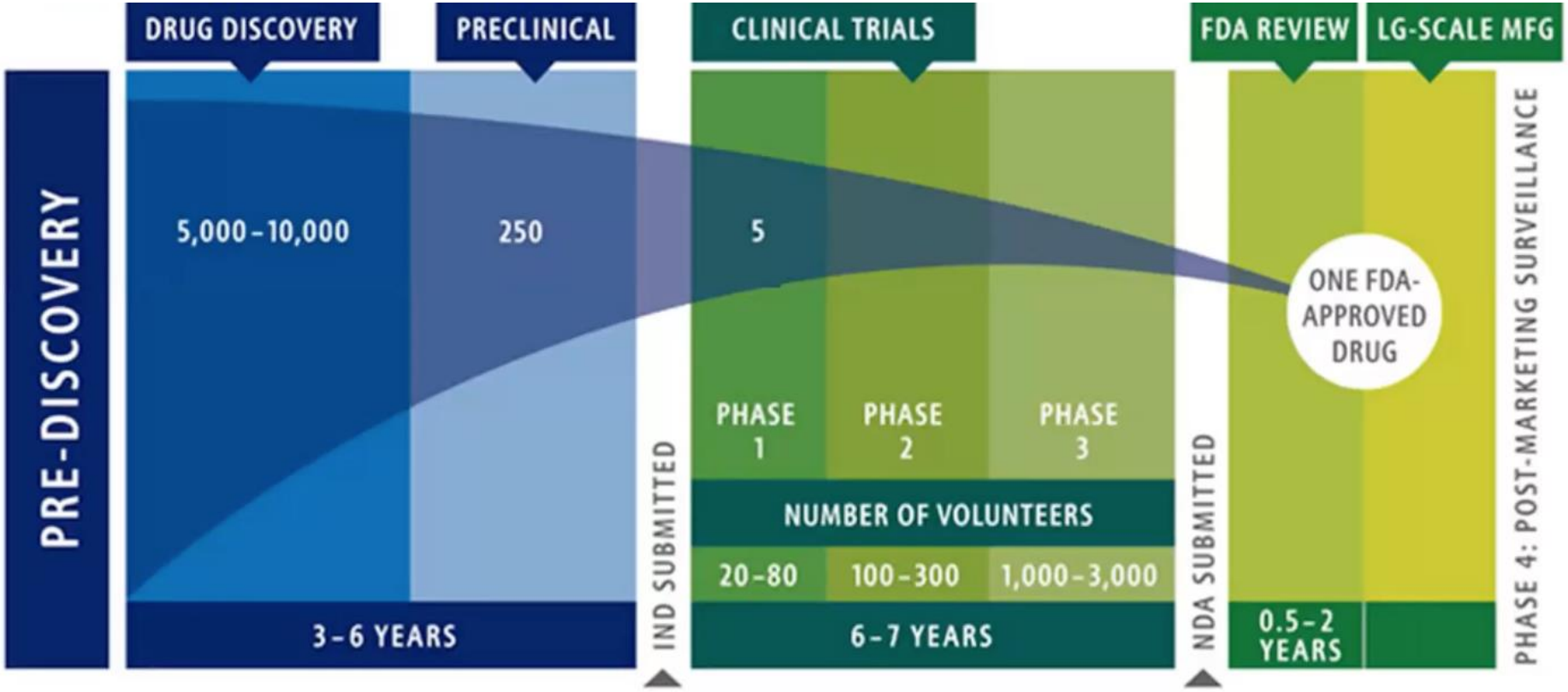
«investigational new drug»



«new drug application»

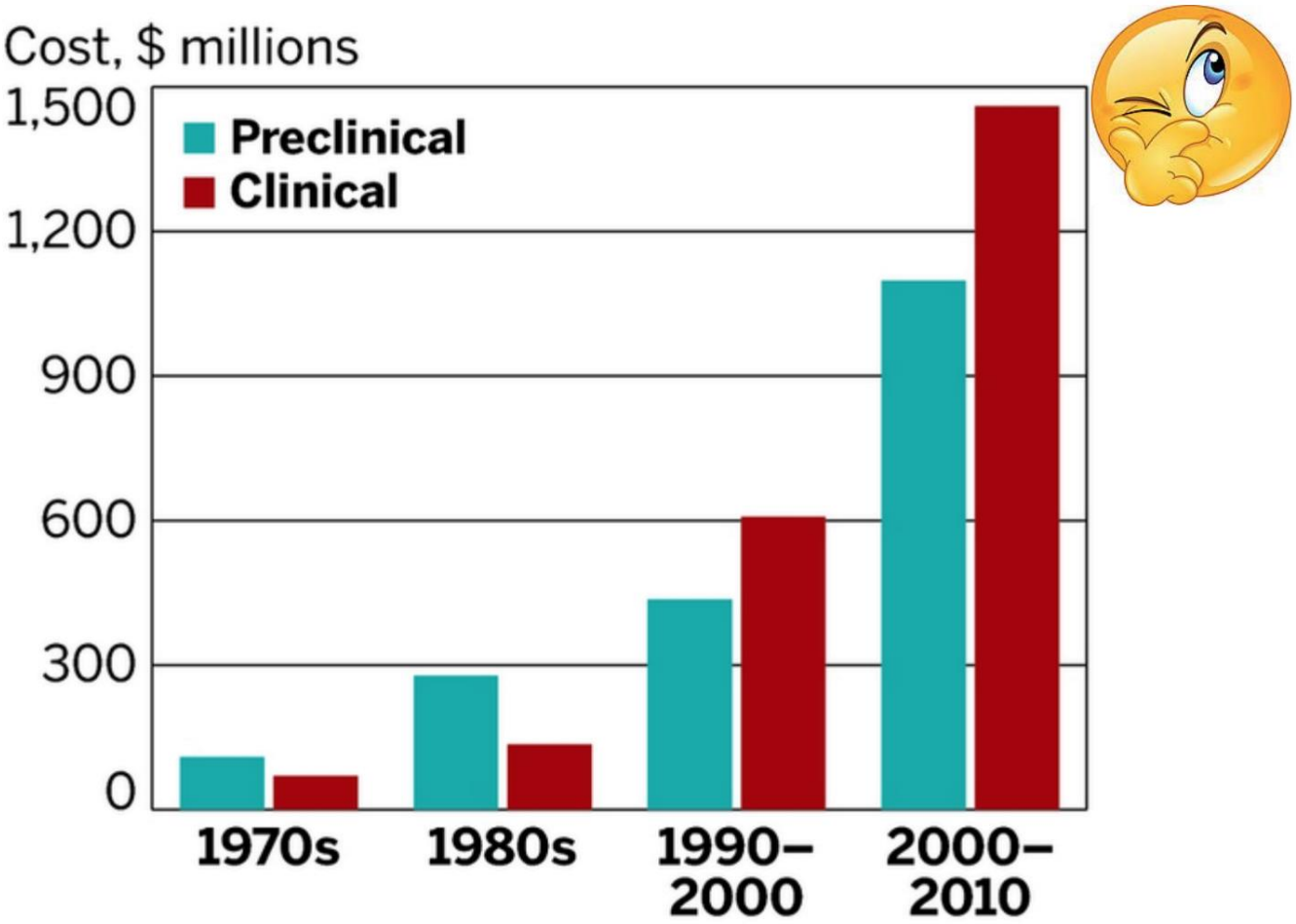
Scoperta e sviluppo del farmaco

Il processo di scoperta e sviluppo del farmaco è
lungo, complesso, costoso, con alto rischio…



10-14 anni!!! $500- 1000 milioni!!!

Investimenti economici delle industrie farmaceutiche



The cost of developing a new drug has skyrocketed since the 1970s. *Source: Tufts Center for the Study of Drug Development.*

Scoperta e sviluppo del farmaco



«prima» 1950-1980

Processo chemistry-driven basato su un approccio «trial and error» per scoprire nuove piccole molecole

Piccole molecole funzionano sia *in vitro* che *in vivo* perché sono selezionate in base all'effetto farmacologico (attraversano le membrane)

«dopo» 1980-ora

Processo genomics- or biology-driven basato sulla progettazione razionale del farmaco in funzione del recettore (bersaglio) che porta alla scoperta di «large-molecules»

Macromolecole hanno un livello di potenza e specificità elevato (difficilmente raggiungibile con le classiche small molecules), ma hanno limitazioni di «trasporto»

Scoperta e sviluppo del farmaco

- Modifiche chimiche basate su test in vivo

Es: piroxicam (1962-1980)

- Modifiche chimiche basate su test in vivo accoppiate a studi in vitro ligando-recettore

Es: ziprasidone (1984-2001)

- Modifiche chimiche basate su test in vitro molto completi (ligando-recettore, permeabilità, uptake, test cellulari,…)

Es: Imatinib (Gleevec, Novartis)

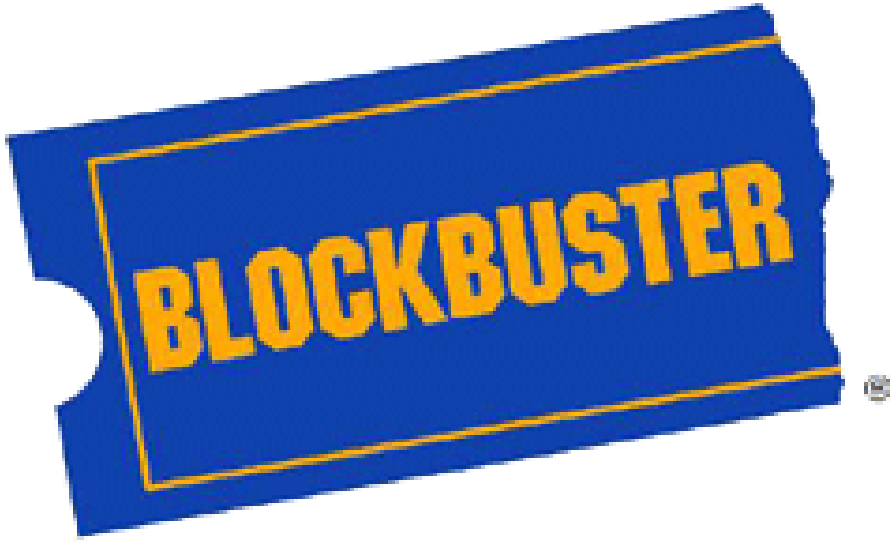
Scoperta e sviluppo del farmaco

Costi medi per lo sviluppo del farmaco in ambito industriale

Costo medio per 1 composto (euro)

Computer modeling	**7**
Biochemical assay	**270**
Cell culture assay	**2.700**
Rat acute toxicity	**8.100**
Protein crystal structure	**68.000**
Animal efficacy trial	**200.000**
Rat 2-year chronic oral toxicity	**550.000**
Human clinical trial	**3.500.000**

Scoperta e sviluppo del farmaco



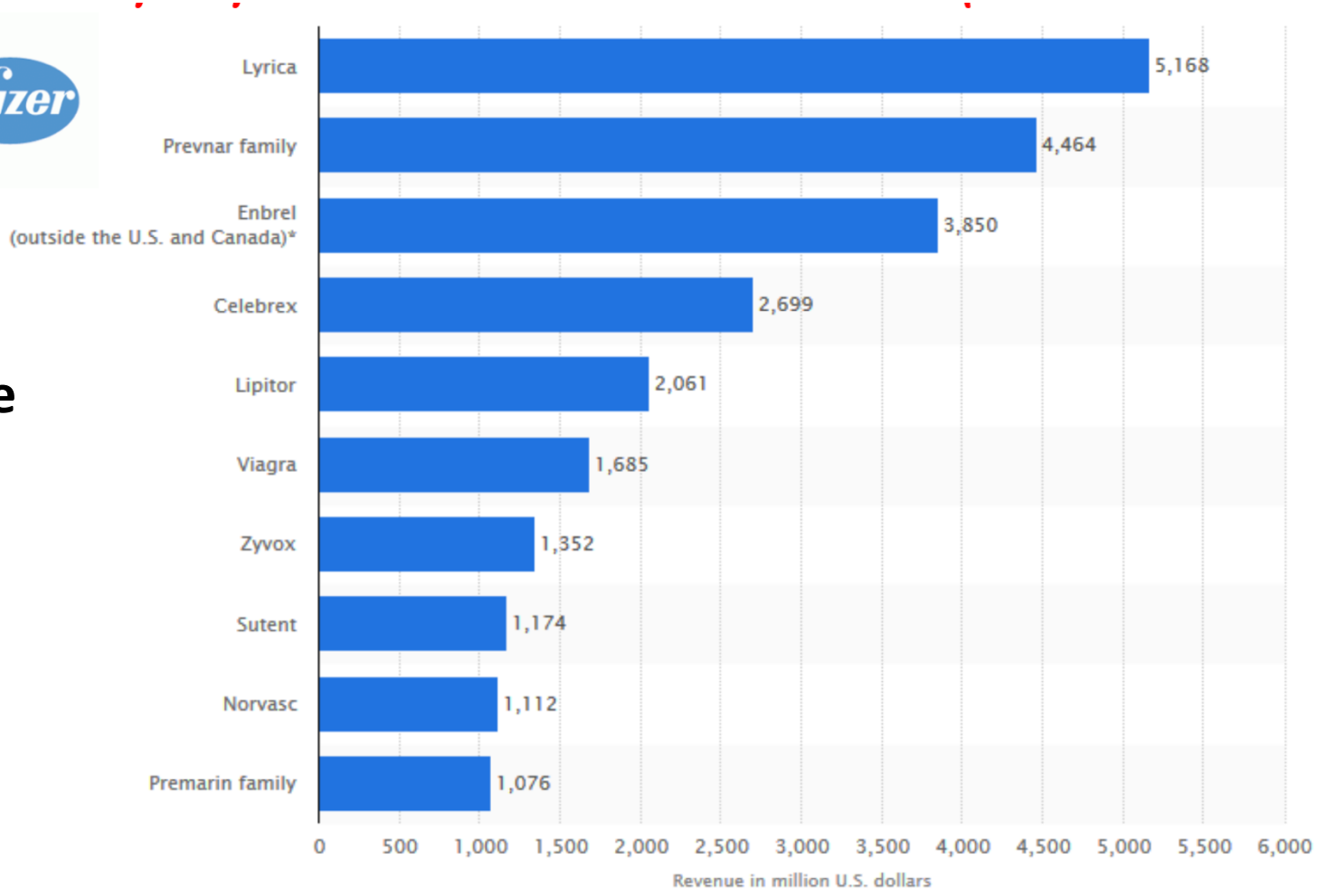
Scoperta e sviluppo del farmaco





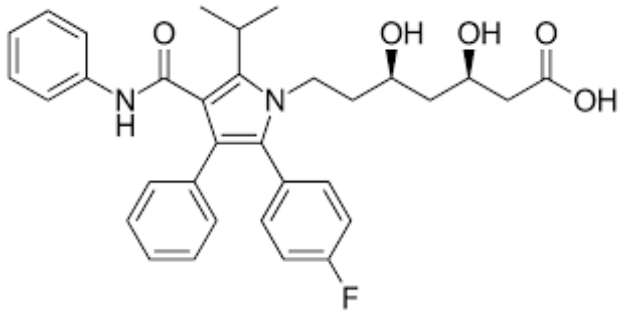
Un ***BLOCKBUSTER*** è un farmaco che vende per più di 1 bilione di $ all'anno !!!

Entrate 2014



Scoperta e sviluppo del farmaco

Un ***BLOCKBUSTER*** è un farmaco che vende per <u>più di 1 bilione di $ all'anno</u> !!!





Pfizer
Vendite in US nel 2011: $ 9.6 bilioni

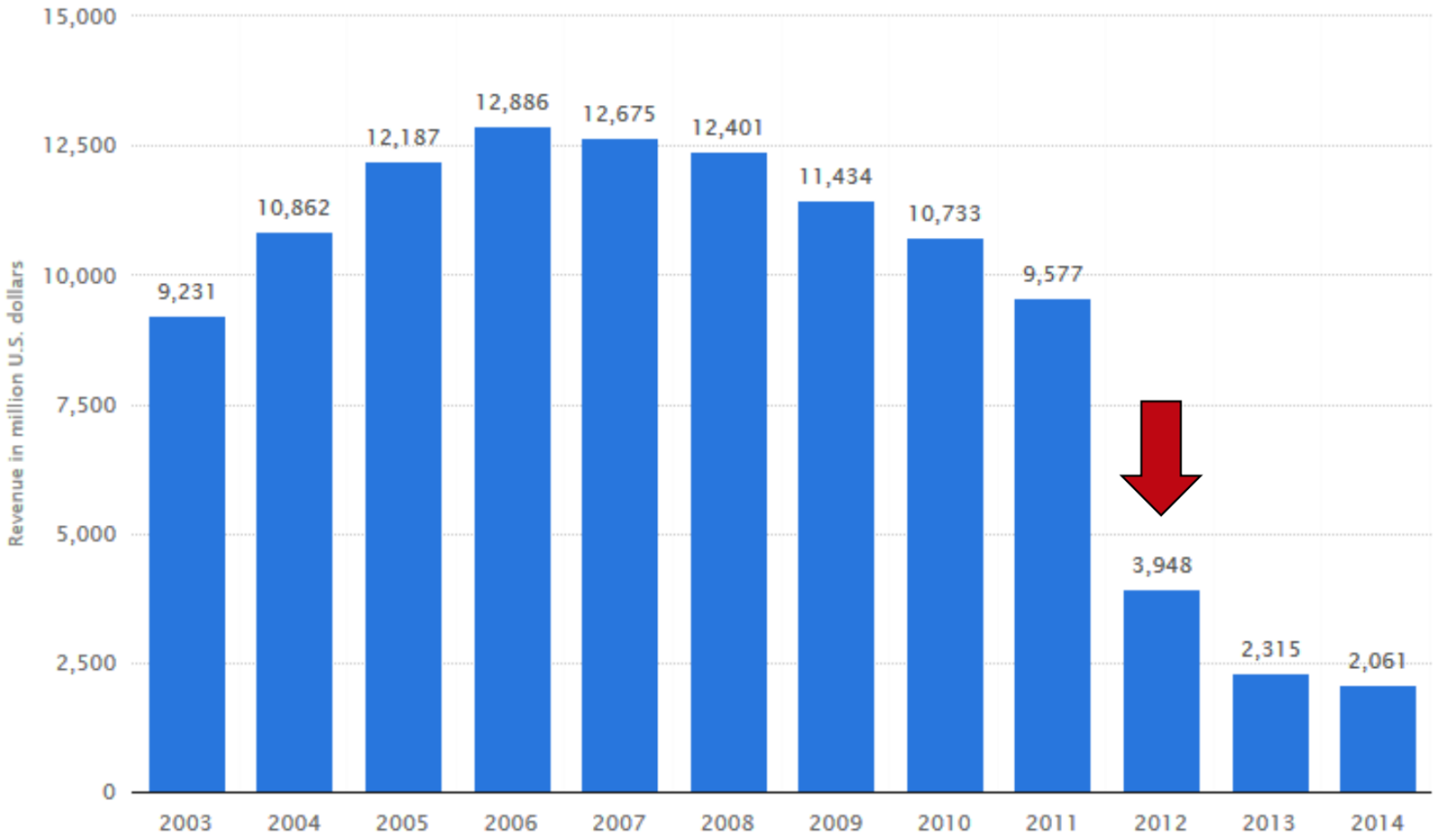
Lipitor (atorvastatina) abbassa i livelli di LDL o «colesterolo cattivo», riducendo il rischio di attacco cardiaco e infarto.

Approvato nel dicembre 1996, brevetto scaduto nel novembre 2011.

Scoperta e sviluppo del farmaco

Lipitor, Pfizer

Approvato nel dicembre 1996, brevetto scaduto nel novembre 2011.



20 anni

Il brevetto di un farmaco, ossia il marchio di esclusiva dell'azienda farmaceutica produttrice, dura 20 anni e per tutto questo periodo, l'azienda farmaceutica che ha sviluppato il farmaco lo può commercializzare ''in esclusiva".

Nel caso dei farmaci, dove l'immissione in commercio del prodotto di un'invenzione sottende a scrupolose regole amministrative (rilascio dell'AIC) che si basano su lunghe e costose prove cliniche di efficacia, si può richiedere il **prolungamento della durata brevettuale fino a un massimo di 5 anni** al fine di garantire il giusto ritorno economico al titolare del brevetto.

Brevetti

Dopo ottenimento dell'AIC (autorizzazione dell'immissione in commercio), al titolare del brevetto è consentito non solo di vendere l'invenzione, ma anche di vietarne la vendita a chiunque senza la sua autorizzazione, che può essere ottenuta attraverso una licenza.

Il monopolio brevettuale ha due importanti conseguenze pratiche:

- garantisce all'azienda il ritorno dei propri investimenti attraverso lo **sfruttamento industriale**;

- dopo un periodo di **segretezza che dura 18 mesi**, la pubblicazione della domanda di brevetto è uno strumento di divulgazione che determina il progresso della tecnologia a conoscenza della collettività, e serve a sua volta come punto di partenza per lo sviluppo di ulteriori innovazioni, contribuendo quindi ad una crescita tecnologica incrementale che si riflette su scala globale.