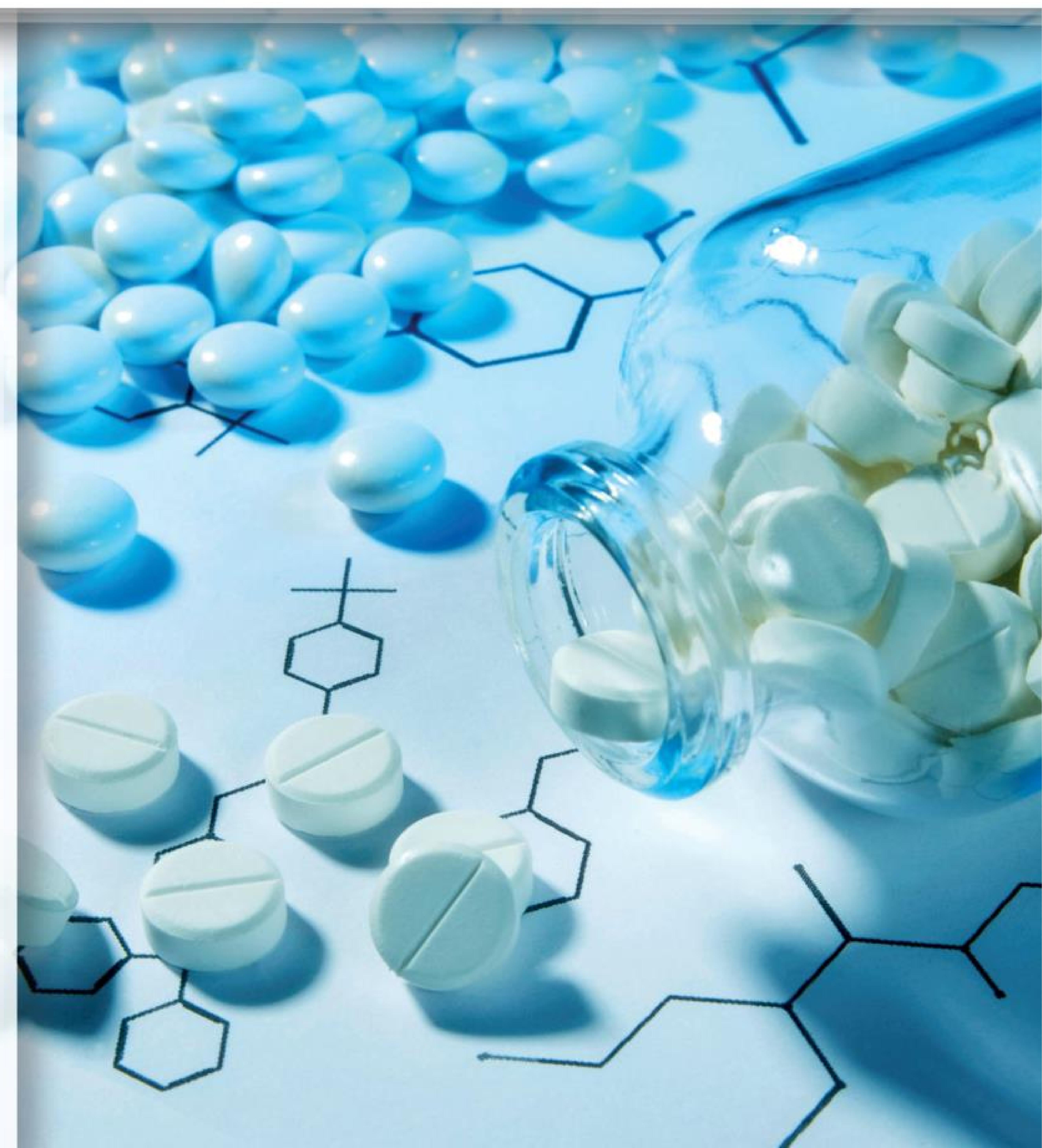


Comprende



G. Costantino • G. Sbardella

# Chimica Farmaceutica





# Accedi all'ebook e ai contenuti digitali

**Espandi le tue risorse**  
un libro che **non pesa**  
e si **adatta** alle dimensioni  
del **tuo lettore!**



▼  
**COLLEGATI AL SITO  
EDISES.IT**

▼  
**ACCEDI AL  
MATERIALE DIDATTICO**

▼  
**SEGUI LE  
ISTRUZIONI**

Utilizza il codice personale contenuto nel riquadro per registrarti al sito **edises.it** e attiva la tua **area riservata**. Potrai accedere alla **versione digitale** del testo e a ulteriore **materiale didattico**.

Scopri il tuo **codice personale** grattando delicatamente la superficie

Il volume NON può essere venduto, né restituito, se il codice personale risulta visibile.  
L'accesso al materiale didattico sarà consentito **per 18 mesi**.

Per attivare i **servizi riservati**, collegati al sito **edises.it** e segui queste semplici istruzioni

▼  
**Se sei registrato al sito**

- clicca su *Accedi al materiale didattico*
- inserisci email e password
- inserisci le ultime 4 cifre del codice ISBN, riportato in basso a destra sul retro di copertina
- inserisci il tuo **codice personale** per essere reindirizzato automaticamente all'area riservata

▼  
**Se non sei già registrato al sito**

- clicca su *Accedi al materiale didattico*
- registrati al sito **edises.it**
- attendi l'email di conferma per perfezionare la registrazione
- torna sul sito **edises.it** e segui la procedura già descritta per *utenti registrati*



Ulteriori materiali e strumenti didattici sono accessibili dalla propria **area riservata** secondo la procedura indicata nel frontespizio.

Dalla sezione **materiali e servizi** della tua area riservata potrai accedere a:

- **Ebook:** versione digitale del testo in formato epub, standard dinamico che organizza il flusso di testo in base al dispositivo sul quale viene visualizzato. Fruibile mediante l'applicazione gratuita BookShelf, consente una visualizzazione ottimale su lettori e-reader, tablet, smartphone, iphone, desktop, Android, Apple e Kindle Fire.
- **Software di simulazione:** un vastissimo database di quesiti a risposta multipla per effettuare esercitazioni sull'**intero programma** o su **argomenti specifici**.

L'accesso ai contenuti digitali sarà consentito per **18 mesi**.

Lungo le pagine del testo sono presenti dei **QRcode**, immediatamente visualizzabili su smartphone o tablet inquadrando il codice QR riportato in calce alla pagina cartacea a cui si riferiscono. Potrai accedere a tali contenuti inserendo le tue credenziali solo al primo accesso (Login).

G. Costantino • G. Sbardella

# Chimica Farmaceutica

I Edizione

G. Costantino, G. Sbardella  
Chimica Farmaceutica – I Edizione  
Copyright © 2024 EdiSES Edizioni S.r.l. – Napoli

9 8 7 6 5 4 3 2 1 0  
2028 2027 2026 2025 2024

*Le cifre sulla destra indicano il numero e l'anno dell'ultima ristampa effettuata*

*A norma di legge è vietata la riproduzione, anche parziale, del presente volume o di parte di esso con qualsiasi mezzo.*

L'Editore

*L'Editore ha effettuato quanto in suo potere per richiedere il permesso di riproduzione del materiale di cui non è titolare del copyright e resta comunque a disposizione di tutti gli eventuali aventi diritto.*

*Fotocomposizione:* Fotocomposizione TPM s.a.s.

*Stampato presso:* PrintSprint S.r.l. – Napoli

*per conto della* EdiSES Edizioni S.r.l. – Piazza Dante, 89 – Napoli

[www.edises.it](http://www.edises.it)  
[assistenza.edises.it](mailto:assistenza.edises.it)

ISBN 978 88 3623 1522

---

I curatori, l'editore e tutti coloro in qualche modo coinvolti nella preparazione o pubblicazione di quest'opera hanno posto il massimo impegno per garantire che le informazioni ivi contenute siano corrette, compatibilmente con le conoscenze disponibili al momento della stampa; essi, tuttavia, non possono essere ritenuti responsabili dei risultati dell'utilizzo di tali informazioni e restano a disposizione per integrare la citazione delle fonti, qualora incompleta o imprecisa.

Realizzare un libro è un'operazione complessa e, nonostante la cura e l'attenzione poste dagli autori e da tutti gli addetti coinvolti nella lavorazione dei testi, l'esperienza ci insegna che è praticamente impossibile pubblicare un volume privo di imprecisioni. Saremo grati ai lettori che vorranno inviarci le loro segnalazioni e/o suggerimenti migliorativi sulla piattaforma [assistenza.edises.it](http://assistenza.edises.it)

# Autori

<b>Stefano Alcaro</b>	<i>Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro</i>
<b>Giancarlo Aldini</b>	<i>Università degli Studi di Milano Statale</i>
<b>Cosimo Damiano Altomare</b>	<i>Università degli Studi di Bari Aldo Moro</i>
<b>Giannamaria Annunziato</b>	<i>Università degli Studi di Parma</i>
<b>Tiziano Bandiera</b>	<i>Istituto Italiano di Tecnologia</i>
<b>Maria Letizia Barreca</b>	<i>Università degli Studi di Perugia</i>
<b>Manuela Bartolini</b>	<i>Università degli Studi di Bologna</i>
<b>Simone Bertini</b>	<i>Università degli Studi di Pisa</i>
<b>Maria Laura Bolognesi</b>	<i>Università degli Studi di Bologna</i>
<b>Agostino Bruno</b>	<i>Cor. Con. International</i>
<b>Stefania Butini</b>	<i>Università degli Studi di Siena</i>
<b>Giuseppe Caliendo</b>	<i>Università degli Studi di Napoli Federico II</i>
<b>Pietro Campiglia</b>	<i>Università degli Studi di Salerno</i>
<b>Sabrina Castellano</b>	<i>Università degli Studi di Salerno</i>
<b>Marco Catto</b>	<i>Università degli Studi di Bari Aldo Moro</i>
<b>Maria Maddalena Cavalluzzi</b>	<i>Università degli Studi di Bari Aldo Moro</i>
<b>Nicola Antonio Colabufo</b>	<i>Università degli Studi di Bari Aldo Moro</i>
<b>Paola Conti</b>	<i>Università degli Studi di Milano Statale</i>
<b>Marialessandra Contino</b>	<i>Università degli Studi di Bari Aldo Moro</i>
<b>Federico Corelli</b>	<i>Università degli Studi di Siena</i>
<b>Sandro Cosconati</b>	<i>Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli</i>
<b>Gabriele Costantino</b>	<i>Università degli Studi di Parma</i>
<b>Maria Paola Costi</b>	<i>Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia</i>
<b>Modesto de Candia</b>	<i>Università degli Studi di Bari Aldo Moro</i>
<b>Fabio Del Bello</b>	<i>Università degli Studi di Camerino</i>
<b>Patrizia Diana</b>	<i>Università degli Studi di Palermo</i>
<b>Daniele Donati</b>	<i>Consulente</i>
<b>Francesco Epifano</b>	<i>Università degli Studi "G. d'Annunzio" Chieti - Pescara</i>
<b>Stephanie Federico</b>	<i>Università degli Studi di Trieste</i>
<b>Alessandra Feoli</b>	<i>Università degli Studi di Salerno</i>
<b>Barbara Gatto</b>	<i>Università degli Studi di Padova</i>
<b>Antimo Gioiello</b>	<i>Università degli Studi di Perugia</i>
<b>Rosaria Gitto</b>	<i>Università degli Studi di Messina</i>
<b>Loretta Lazzarato</b>	<i>Università degli Studi di Torino</i>

<b>Giovanni Lentini</b>	<i>Università degli Studi di Bari Aldo Moro</i>
<b>Marco Macchia</b>	<i>Università degli Studi di Pisa</i>
<b>Antonio Macchiarulo</b>	<i>Università degli Studi di Perugia</i>
<b>Elias Maccioni</b>	<i>Università degli Studi di Cagliari</i>
<b>Antonello Mai</b>	<i>Università degli Studi di Roma La Sapienza</i>
<b>Michele Mari</b>	<i>Università degli Studi di Urbino</i>
<b>Agostino Marrazzo</b>	<i>Università degli Studi di Catania</i>
<b>Gabriella Marucci</b>	<i>Università degli Studi di Camerino</i>
<b>Alberto Massarotti</b>	<i>Università degli Studi del Piemonte Orientale</i>
<b>Maria Menichincheri</b>	<i>Nerviano Medical Sciences (NMS)</i>
<b>Fabrizio Micheli</b>	<i>Evotec-Aptuit</i>
<b>Ciro Milite</b>	<i>Università degli Studi di Salerno</i>
<b>Filippo Minutolo</b>	<i>Università degli Studi di Pisa</i>
<b>Adriano Mollica</b>	<i>Università degli Studi "G. d'Annunzio" Chieti - Pescara</i>
<b>Marco Mor</b>	<i>Università degli Studi di Parma</i>
<b>Lorella Giuseppina Pasquinucci</b>	<i>Università degli Studi di Catania</i>
<b>Giacomo Pepe</b>	<i>Università degli Studi di Salerno</i>
<b>Marco Pieroni</b>	<i>Università degli Studi di Parma</i>
<b>Tracey Pirali</b>	<i>Università degli Studi del Piemonte Orientale</i>
<b>Isabella Romeo</b>	<i>Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro</i>
<b>Dante Rotili</b>	<i>Università degli Studi di Roma La Sapienza</i>
<b>Paolo Rovero</b>	<i>Università degli Studi di Firenze</i>
<b>Vincenzo Santagada</b>	<i>Università degli Studi di Napoli Federico II</i>
<b>Roccaldo Sardella</b>	<i>Università degli Studi di Perugia</i>
<b>Gianluca Sbardella</b>	<i>Università degli Studi di Salerno</i>
<b>Claudia Sissi</b>	<i>Università degli Studi di Padova</i>
<b>Claudia Sorbi</b>	<i>Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia</i>
<b>Giampiero Spalluto</b>	<i>Università degli Studi di Trieste</i>
<b>Francesca Spyros</b>	<i>Università degli Studi di Torino</i>
<b>Vincenzo Summa</b>	<i>Università degli Studi di Napoli Federico II</i>
<b>Claudiu Trandafir Supuran</b>	<i>Università degli Studi di Firenze</i>
<b>Sabrina Taliani</b>	<i>Università degli Studi di Pisa</i>
<b>Rita Turnaturi</b>	<i>CNR</i>
<b>Elisa Uliassi</b>	<i>Università degli Studi di Bologna</i>
<b>Mario Varasi</b>	<i>Consulente</i>
<b>Monica Viviano</b>	<i>Università degli Studi di Salerno</i>
<b>Rosaria Volpini</b>	<i>Università degli Studi di Camerino</i>

***Revisione a cura di:***

**Gabriele Costantino**  
**Gianluca Sbardella**

*Università degli Studi di Parma*  
*Università degli Studi di Salerno*

# Prefazione

La chimica farmaceutica è una disciplina in continua evoluzione. Può sembrare una “frase fatta”, ma in realtà questa affermazione ricapitola le difficoltà e le responsabilità che gli autori si assumono nel condensare in un’opera i contenuti fondamentali della disciplina.

La chimica farmaceutica è una disciplina derivata e largamente applicativa, per la quale non esistono leggi fondamentali e background matematico (sebbene la matematica sia alla base di modelli e simulazioni di cruciale utilità nel processo di *drug discovery*). Essa è finalizzata alla progettazione, alla sintesi, alla messa a punto dello scale-up preindustriale e alla determinazione analitica di molecole attese produrre un effetto terapeutico nell’uomo o nell’animale. Per raggiungere questo scopo, la chimica farmaceutica impiega le tecniche e i metodi più attuali della chimica organica di sintesi, della chimica computazionale, della chimica analitica quali-quantitativa, ma anche della chimica fisica, della biochimica e della biofisica e li assembla in un insieme di strumenti, veri e propri “ferri del mestiere”.

Nel corso degli anni, questi strumenti hanno ampliato l’ambito di applicazione. Molecole progettate e sintetizzate con uno specifico scopo terapeutico non solo possono aspirare a diventare dei futuri farmaci, ma possono efficacemente concorrere a meglio comprendere il ruolo e il significato biologico dei bersagli molecolari su cui agiscono, nel contesto cellulare, di organo, o di organismo intero. Questo è lo scopo della *chemical biology*, nuova disciplina che si interseca sempre maggiormente con le finalità e con gli strumenti metodologici della chimica farmaceutica.

Quest’opera ha visto il contributo di numerosi autori, docenti universitari e ricercatori industriali, ciascuno dei quali – cui va il sentito ringraziamento dei curatori – ha apportato specifiche competenze ed esperienza, che si intende mettere a disposizione del lettore.

Quest’opera è, al momento della stampa, aggiornata allo stato dell’arte della disciplina. La premessa iniziale deve avvertire il lettore che evoluzioni e novità possono sempre esser presenti. Per questo motivo, è intenzione degli autori, dei curatori, e dell’editore, fornire strumenti metodologici più che prettamente nozionistici, mettendo in grado lo studente, futuro professionista, di utilizzare al meglio quanto appreso.

Questo testo universitario è rivolto a tutti i corsi di Laurea che prevedono l’insegnamento della chimica farmaceutica, ma non v’è dubbio che gli studenti di CTF (Chimica e Tecnologie Farmaceutiche) e di Farmacia saranno i lettori privilegiati. La parte generale e metodologica dedica ampio spazio alle strategie di identificazione di un *hit*, al processo *hit-to-lead* e all’ottimizzazione del *lead* basate sulle proprietà chimiche e chimico-fisiche. Inoltre, per la prima volta in un testo di questo tipo, ampio spazio è dedicato alle tecniche analitiche e bioanalitiche e al loro impiego nella *drug discovery*, inclusa la caratterizzazione dell’interazione tra farmaci e i loro bersagli molecolari e cellulari.

Nel momento in cui quest’opera vede la sua conclusione, in Italia è stata approvata la riforma delle classi di Laurea, e le Lauree della classe Farmacia e Farmacia Industriale sono divenute abilitanti alla professione del farmacista. Questa sta acquistando sempre maggiore rilevanza nel settore della salute pubblica e rappresenta un fondamentale punto di riferimento per l’accesso ai servizi sanitari da parte del cittadino. Ciò non toglie che, seppur non esplicitata nella pratica giornaliera, la capacità di consigliare e vigilare sull’accesso ai farmaci richiede una profonda conoscenza dei meccanismi d’azione, delle possibili interazioni tra farmaci e tra farmaci e alimenti, delle caratteristiche chimico-fisiche che possono determinare effetti avversi o che guidano la bioequivalenza. Per questo motivo, alla parte metodologica si affianca una estesa – onnicomprensiva, diremo – parte sistematica. Naturalmente, anche questa seconda parte è principalmente rivolta agli studenti in Farmacia e CTF, ma ne potranno senz’altro beneficiare anche studenti di altri corsi di Laurea, come esempi sullo sviluppo temporale e sperimentale di specifiche classi di farmaci per specifiche azioni biologiche.

Questa Chimica Farmaceutica è un’opera di notevole dimensione. Nonostante la grande attenzione posta dall’Editore e dagli Autori, errori e imprecisioni potranno sempre esser presenti. La responsabilità per questi va ai soli Curatori.

Gabriele Costantino e Gianluca Sbardella



# Indice generale

## SEZIONE 1

### Capitolo 1

<b>Chimica farmaceutica: definizioni e obiettivi, fasi dell'azione di un farmaco, sistemi di classificazione dei farmaci .....</b>	<b>1</b>
1.1 Definizioni e obiettivi.....	1
1.2 Fasi dell'azione di un farmaco.....	2
1.2.1 Fase farmaceutica .....	3
1.2.2 Fase farmacocinetica.....	3
1.2.3 Fase farmacodinamica.....	4
1.3 E dopo la scoperta? .....	5
1.4 Classificazione e nomenclatura dei farmaci .....	5
<b>QR-01 Concetti chiave .....</b>	<b>6</b>

### Capitolo 2

<b>Bersagli dei farmaci: identificazione e validazione .....</b>	<b>7</b>
2.1 Introduzione .....	7
2.2 Obiettivi dell'identificazione di un bersaglio molecolare: <i>druggability</i> .....	8
2.2.1 Identificazione del target.....	9
2.2.2 Validazione del target .....	10
2.3 Tipologie di bersagli di farmaci .....	11
<b>Box 2.1 Criteri per la selezione di un target.....</b>	<b>11</b>
2.4 Proteine come bersagli di farmaci .....	12
2.4.1 Enzimi come bersagli di farmaci .....	13
2.4.2 Canali ionici come bersagli di farmaci.....	18
2.4.3 Recettori come bersagli di farmaci .....	20
2.4.4 Pompe e trasportatori.....	30
<b>Box 2.2 Trasportatori di efflusso .....</b>	<b>31</b>
2.4.5 Proteine strutturali .....	32
2.5 Acidi nucleici .....	34
2.5.1 Targeting di acidi nucleici da parte di farmaci .....	36
2.6 Complessi macromolecolari come modelli per targeting selettivi.....	38
2.6.1 Interazione proteina-proteina .....	38
2.6.2 Interazione proteina-acidi nucleici.....	40
2.7 Dal single-target al multi-targeting .....	41
<b>QR-02 Concetti chiave • Domande • Bibliografia.....</b>	<b>43</b>

### Capitolo 3

<b>Valutazione dell'attività biologica dei composti: tecniche analitiche e bioanalitiche in chimica farmaceutica .....</b>	<b>44</b>
3.1 Introduzione .....	44

3.2 Strategie e metodi di screening .....	44
3.2.1 Saggi <i>target-based</i> e saggi <i>cell-based</i> .....	44
3.2.2 Saggi di <i>binding</i> e saggi funzionali.....	45
3.3 Metodologie analitiche nell'identificazione del bersaglio molecolare .....	47
3.3.1 Metodi diretti.....	47
3.3.2 Metodi indiretti.....	50
3.4 Metodologie analitiche nella valutazione dell'attività biologica dei composti.....	57
3.4.1 Saggi <i>in vitro</i> .....	57
3.4.2 Saggi <i>ex-vivo</i> e <i>in vivo</i> .....	76
<b>QR-03 Concetti chiave • Domande • Bibliografia.....</b>	<b>79</b>

## SEZIONE 2

### Capitolo 4

<b>Introduzione alle strategie per l'identificazione di un <i>lead compound</i> .....</b>	<b>80</b>
4.1 Processo di <i>drug discovery and development</i> .....	80
4.2 Dall' <i>hit compound</i> al farmaco: definizioni di <i>hit</i> e <i>lead compound</i> e loro processi di identificazione.....	82
4.2.1 <i>Hit compound</i> .....	82
4.2.2 <i>Hit-to-lead (H2L)</i> .....	82
4.2.3 <i>Lead compound</i> .....	83
4.2.4 <i>Lead optimization (LO)</i> .....	83
4.2.5 Candidato farmaco ( <i>drug candidate</i> ) .....	83
4.3 Identificazione di un farmaco come processo multi-parametrico e iterativo .....	85
4.4 Conclusioni.....	85
<b>QR-04 Concetti chiave • Domande • Bibliografia.....</b>	<b>86</b>

### Capitolo 5

<b>Strategie per l'identificazione di <i>hit</i> .....</b>	<b>87</b>
5.1 Scoperte fortuite ( <i>serendipity</i> ).....	87
5.2 Prodotti naturali (etnomedicina) .....	88
5.2.1 Piante.....	90
5.2.2 Animali.....	91
5.2.3 Microrganismi.....	92
5.3 Approcci <i>knowledge-based</i> .....	93
5.3.1 Progettazione di analoghi ( <i>analog design</i> ).....	93
5.3.2 Nuovi <i>hit</i> da vecchi farmaci: l'approccio SOSA .....	99
5.3.3 Nuovi usi per vecchi farmaci: riposizionamento di farmaci .....	100
5.3.4 Metaboliti di farmaci noti .....	103
5.3.5 Scoperta razionale basata sulla biostruttura .....	104
5.4 Screening di collezioni di composti .....	105
5.4.1 Screening di librerie chimiche .....	105

5.4.2 Librerie chimiche.....	105
5.4.3 Screening sistematico.....	110
5.4.4 FBDD .....	111
<b>Box 5.1 Da HTS al farmaco.....</b>	112
<b>Box 5.2 Sviluppo di un composto attraverso l'unione di più frammenti.....</b>	116
5.5 Metodologie evolutive.....	125
5.5.1 DECL .....	125
<b>Box 5.3 Reazione a catena della polimerasi (PCR).....</b>	128
5.5.2 <i>Phage-display technology</i> .....	128
<b>QR-05 Concetti chiave • Domande • Bibliografia.....</b>	128
<b>Capitolo 6</b>	
<b>Sonde chimiche per nuovi concetti terapeutici...129</b>	
6.1 Definizione di sonda chimica.....	129
<b>Box 6.1 Concetto di sonda .....</b>	129
6.2 Identificazione di sonde chimiche.....	130
<b>Box 6.2 Criteri di qualità avanzate delle sonde chimiche.....</b>	131
6.2.1 Tipologia di sonde chimiche.....	132
6.3 Validazione e conferma di una sonda chimica.....	132
6.4 <i>Target engagement</i> .....	137
6.5 Esempi di utilizzo delle sonde chimiche.....	139
<b>Box 6.3 Vantaggi dell'uso di sonde chimiche.....</b>	139
<b>QR-06 Concetti chiave • Domande • Bibliografia.....</b>	141
<b>Capitolo 7</b>	
<b>Dall'identificazione di hit al lead compound.....142</b>	
7.1 Conferma e validazione di un hit .....	142
7.2 Studio delle relazioni struttura-attività .....	143
7.2.1 Variazioni molecolari basate su sostituzioni bioisosteriche .....	143
7.2.2 Peptidi e peptidomimetici .....	158
7.2.3 Strategie per modificare <i>lead</i> peptidici .....	161
7.2.4 Relazioni quantitative struttura-attività biologica (QSAR).....	168
7.2.5 Effetto dei sostituenti sulle proprietà di un hit .....	183
7.2.6 Correlazione tra attività biologica e affinità di un farmaco per il suo bersaglio.....	190
7.2.7 Strategie per l'esplorazione delle SAR .....	193
7.2.8 Strategie di ottimizzazione di un hit.....	198
7.3 Proprietà dei composti .....	203
7.3.1 <i>Drug-likeness</i> .....	204
<b>Box 7.1 Il farmaco ideale.....</b>	204
7.3.2 Farmaci multi-target: promiscuità e polifarmacologia..	205
7.3.3 ADMET .....	206
7.3.4 Potenza vs taglia e lipofilia: metriche di efficienza del ligando .....	208
<b>QR-07 Concetti chiave • Domande • Bibliografia.....</b>	209
<b>SEZIONE 3</b>	
<b>Capitolo 8</b>	
<b>Ottimizzazione delle proprietà di DMPK .....210</b>	
8.1 Introduzione.....	210
8.2 Sistemi e meccanismi di trasporto attraverso le membrane biologiche.....	210
8.3 Assorbimento dei farmaci .....	211
8.4 Distribuzione dei farmaci .....	212
<b>Box 8.1 Parametri farmacocinetici .....</b>	213
8.5 Eliminazione dei farmaci .....	214
8.5.1 Biotrasformazione .....	215
<b>Box 8.2 Esempi di biotrasformazione di fase I per carbamazepina e diazepam .....</b>	220
<b>Box 8.3 Esempi di biotrasformazione di fase I per codeina e olanzapina.....</b>	221
<b>Box 8.4 Esempi di biotrasformazione di fase I per cloralio idrato e zolpidem .....</b>	222
<b>Box 8.5 Esempi di biotrasformazione di fase I per sulfinpirazone e acetanilide .....</b>	223
<b>Box 8.6 Esempi di biotrasformazione di fase I e formazione di metaboliti attivi.....</b>	225
8.6 Strategie per migliorare la biodisponibilità .....	226
8.6.1 Biodisponibilità orale.....	228
8.7 Barriera ematoencefalica.....	241
8.7.1 Struttura e permeabilità della BEE .....	243
8.7.2 Quantificazione della permeazione attraverso la BEE .....	244
8.7.3 Proprietà chimico-fisiche dei farmaci e permeabilità della BEE.....	245
<b>QR-08 Concetti chiave • Domande • Bibliografia.....</b>	249
<b>Capitolo 9</b>	
<b>Profarmaci e farmaci mirati.....250</b>	
9.1 Introduzione .....	250
9.2 Definizioni e classificazione .....	250
<b>Box 9.1 Acetanilide e cloramfenicolo .....</b>	251
9.3 Applicazioni pratiche dei <i>carrier prodrug</i> .....	252
9.3.1 Profarmaci per il miglioramento della solubilità .....	252
9.3.2 Profarmaci per il miglioramento della permeabilità cellulare.....	252
9.3.3 Profarmaci capaci di prolungare l'attività farmacologica .....	255
9.3.4 Profarmaci che mascherano gli effetti collaterali dei farmaci .....	256
9.3.5 Profarmaci a rilascio sito-specifico (profarmaci mirati) .....	257
9.3.6 Profarmaci con smascheramento in successione ( <i>cascade prodrug</i> ), profarmaci reciproci ( <i>co-drug</i> ) e profarmaci parziali ( <i>limited prodrug</i> ) .....	260
9.4 Esempi di biopreursori.....	261
9.5 Farmaci soft.....	266
<b>QR-09 Concetti chiave • Domande • Bibliografia.....</b>	267
<b>SEZIONE 4</b>	
<b>Capitolo 10</b>	
<b>Nomenclatura dei farmaci .....</b> 268	
10.1 Introduzione .....	268
10.2 Nome brevettato .....	268
<b>Box 10.1 La nomenclatura ci dà una mano .....</b>	269

<b>Box 10.2</b> Nomi di fantasia: talvolta utili, spesso astrusi, sempre intriganti .....	269
10.3 Nome comune .....	270
<b>Box 10.3</b> Criterio di analogia nei primi nomi comuni: un distillato di sillabe .....	272
<b>Box 10.4</b> Nomi comuni dei prodotti biologici (biomolecole) .....	273
<b>Box 10.5</b> Evoluzione delle DCI: i prefissi stereochemici .....	274
10.4 Nome chimico .....	275
<b>Box 10.6</b> Come eludere i tranelli dei nomi <i>look-alike</i> (LA): le <i>tallman letters</i> .....	276
<b>Box 10.7</b> Nomi equivalenti da farmacia (PEN) .....	276
10.5 Altri nomi .....	279
<b>Box 10.8</b> "Non è il conoscere che conta, ma il riconoscere" ( <i>Dialoghi a distanza</i> , V. Bompiani) .....	279
<b>Box 10.9</b> Dal nome alla struttura? Un gioco da ragazzi .....	280
10.5.1 Sigle .....	282
10.5.2 Nomi storici .....	282
10.5.3 Nomi semisistematici .....	282
10.6 Note finali sulla nomenclatura .....	282
<b>Box 10.10</b> Barbiturico: <i>nomen omen</i> .....	282
<b>Box 10.11</b> Nomi semisistematici degli alcaloidi: un sobrio omaggio a "Madre Natura" e alla mitologia greca .....	283
<b>QR-10</b> Concetti chiave • Domande .....	283

## SEZIONE 5

<b>Capitolo 11</b> Internet, database e motori di ricerca in chimica farmaceutica .....	284
11.1 Introduzione .....	284
11.2 Database .....	284
11.2.1 Database di composti reali .....	284
11.2.2 Database specializzati di composti reali .....	285
<b>Box 11.1</b> Assegnazione dei numeri CAS ai composti .....	285
11.2.3 Database di composti virtuali .....	286
11.3 Divulgare la chimica farmaceutica .....	287
11.3.1 Blog .....	287
11.3.2 Social media .....	288
<b>Box 11.2</b> Blogging. Come iniziare in 5 semplici step .....	288
11.3.3 Podcast .....	289
11.4 Scienza condivisa .....	289
11.4.1 Wiki .....	289
11.4.2 Open lab/notebook .....	290
<b>Box 11.3</b> Proteopedia .....	290
11.4.3 Collaborative teaching (Python) .....	291
<b>Box 11.4</b> Zenodo .....	291
<b>Box 11.5</b> Jupyter Notebook .....	291
11.5 Proprietà dei composti .....	292
11.5.1 Proprietà chimiche e chimico-fisiche .....	292
11.5.2 Proprietà biologiche .....	296
11.6 Proprietà dei farmaci .....	300
11.6.1 Liste di farmaci .....	301
<b>Box 11.6</b> School of INN .....	301
11.6.2 Database di farmaci .....	302
11.6.3 Server per il riposizionamento di farmaci .....	303
11.7 Letteratura scientifica .....	303
11.7.1 Pubblicazioni .....	304

11.7.2 Tesi .....	305
11.7.3 Brevetti .....	306
11.7.4 Requisiti di brevettabilità .....	308
11.7.5 Struttura del brevetto .....	309
11.8 Banche dati bibliografiche .....	309
11.8.1 Banche dati di pubblicazioni .....	309
<b>Box 11.7</b> Document delivery .....	309
11.8.2 Banche dati di brevetti .....	310
11.8.3 Motori di ricerca .....	311
<b>QR-11</b> Concetti chiave • Domande • Bibliografia .....	312

## SEZIONE 6

<b>Capitolo 12</b> Approcci sostenibili e tecnologie chimiche abilitanti nella sintesi farmaceutica .....	313
--	-----

12.1 Ruolo fondamentale della sintesi nella scoperta, nello sviluppo e nella produzione di nuovi farmaci .....	313
12.2 Pianificazione e predizione di strategie sintetiche .....	314
12.3 Tecnologie chimiche abilitanti e green .....	315
12.3.1 Sintesi in flusso continuo .....	315
12.3.2 Sintesi in fase solida .....	321
12.3.3 Sintesi alle microonde .....	324
12.3.4 Metodi biocatalitici .....	325
12.3.5 Elettrosintesi .....	329
12.3.6 Fotochimica .....	331
<b>Box 12.1</b> Elettrochimica nella sintesi del candidato farmaco anti-Parkinson sumanirolo .....	331

12.4 Piattaforme sintetiche automatizzate .....	335
<b>QR-12</b> Concetti chiave • Domande • Bibliografia .....	337

## SEZIONE 7

<b>Capitolo 13</b> Storia della drug discovery .....	338
---	-----

13.1 Farmaco e uomo .....	338
13.2 Il farmaco nell'epoca della sua riproducibilità tecnica .....	339
13.3 Farmaci e seconda guerra mondiale .....	340
13.4 Età "dell'oro" del farmaco .....	340
<b>Box 13.1</b> Scoperta delle benzodiazepine .....	341
13.5 Problematiche insorte nel XX secolo e ruolo delle agenzie regolatorie .....	342
13.6 Il brevetto .....	343
13.7 Costo dei farmaci .....	343
13.8 Blockbuster e farmaci orfani .....	344
<b>Box 13.2</b> Scoperta di entrectinib, una storia di successo della drug discovery italiana .....	344
13.9 Discovery void .....	346
13.10 COVID-19 e sfide future .....	347
<b>QR-13</b> Concetti chiave • Bibliografia .....	347

<b>Capitolo 14</b>	
<b>Espandendo l'orizzonte: nutraceutica .....</b>	<b>348</b>
14.1 Cosa è la nutraceutica.....	348
14.2 Nutraceutici: <i>claim</i> nutrizionali e salutistici approvati dall'EFSA .....	349
14.2.1 Fitosteroli .....	350
14.2.2 Fibre alimentari .....	350
14.2.3 Acidi grassi polinsaturi.....	352
14.2.4 Acido folico .....	353
14.2.5 Vitamina D .....	353
14.3 Progettazione e sviluppo di un nuovo nutraceutico .....	354
<b>BOX 14.1 Polifenoli come scavenger di radicali.....</b>	<b>355</b>
14.4 Biodisponibilità dei nutraceutici .....	356
14.5 Classificazione NuBACS .....	356
14.5.1 Bioaccessibilità ( $B^*$ ).....	359
14.5.2 Assorbimento ( $A^*$ ).....	360
14.5.3 Trasformazione ( $T^*$ ).....	362
<b>QR-14 Concetti chiave • Domande • Bibliografia.....</b>	<b>366</b>
 <b>SEZIONE 9</b>	
<b>Capitolo 15</b>	
<b>Agenti antibatterici.....</b>	<b>367</b>
15.1 Storia degli agenti antibatterici .....	367
15.2 Cellula batterica .....	368
15.3 Principali meccanismi dell'azione antibatterica... 368	
15.4 Agenti antibatterici che interferiscono con la sintesi della parete cellulare.....	368
15.4.1 Introduzione e cenni storici .....	368
15.4.2 Antibiotici $\beta$ -lattamici: penicilline.....	369
<b>Box 15.1 Struttura e formazione del peptidoglicano.....</b>	<b>371</b>
<b>Box 15.2 Struttura della parete cellulare batterica .....</b>	<b>372</b>
<b>Box 15.3 Meccanismi di degradazione delle penicilline.....</b>	<b>373</b>
<b>Box 15.4 Semi-sintesi delle penicilline a partire dalla penicillina G .....</b>	<b>373</b>
15.4.3 Cefalosporine .....	375
15.4.4 Carbapenemi .....	379
<b>Box 15.5 Sintesi di cefuroxima.....</b>	<b>380</b>
<b>Box 15.6 Semi-sintesi di imipenem.....</b>	<b>382</b>
14.4.5 Monobattami .....	382
<b>Box 15.7 Sintesi di aztreonam .....</b>	<b>383</b>
15.4.6 $\beta$ -lattamasi e resistenza .....	384
15.4.7 Inibitori di $\beta$ -lattamasi e combinazioni antibiotico-inibitore .....	385
<b>Box 15.8 Meccanismo d'azione di serina-<math>\beta</math>-lattamasi e di metallo-<math>\beta</math>-lattamasi .....</b>	<b>385</b>
<b>Box 15.9 Aspetti clinici di acido clavulanico e inibitori solfonici di serina <math>\beta</math>-lattamasi.....</b>	<b>386</b>
<b>Box 15.10 Avibactam: meccanismo d'azione e sintesi .....</b>	<b>387</b>
15.4.8 Altri antibiotici inibitori della sintesi del peptidoglicano .....	389
15.5 Agenti antibatterici che interferiscono con la membrana batterica.....	392
15.5.1 Peptidi antimicrobici: introduzione .....	392
15.5.2 Lipopeptidi ciclici .....	395
15.6 Agenti antibatterici che interferiscono con la sintesi proteica.....	398
15.6.1 Tetracicline.....	398
<b>Box 15.11 Metodo per la sintesi della minociclina e della tigeciclina.....</b>	<b>401</b>
15.6.2 Macrolidi.....	402
<b>Box 15.12 Degradazione dell'eritromicina in ambiente acido .....</b>	<b>405</b>
<b>Box 15.13 Metodo per la sintesi dell'azitromicina.....</b>	<b>406</b>
15.6.3 Amminoglicosidi .....	406
15.6.4 Lincosammidi .....	410
15.6.5 Ossazolidinoni .....	411
<b>Box 15.14 Metodo per la sintesi del tedizolid fosfato.....</b>	<b>412</b>
15.6.6 Cloramfenicolo e derivati .....	413
<b>Box 15.15 Metodo per la sintesi del tiamfenicolo .....</b>	<b>414</b>
15.6.7 Streptogramine.....	414
15.7 Agenti antibatterici che interferiscono sulla trascrizione e sulla replicazione degli acidi nucleici .....	416
15.7.1 Chinoloni .....	416
<b>Box 15.16 Sintesi dei chinoloni.....</b>	<b>417</b>
15.7.2 Altri agenti che agiscono sulla replicazione e sulla trascrizione del DNA .....	424
15.8 Agenti antibatterici che interferiscono con il metabolismo .....	425
15.8.1 Sulfamidici .....	425
<b>Box 15.17 Metodi per la sintesi dei sulfamidici.....</b>	<b>429</b>
<b>Box 15.18 Attivazione metabolica di sulfamidici utilizzati per il trattamento di infezioni intestinali .....</b>	<b>430</b>
15.8.2 Trimetoprim .....	431
<b>Box 15.19 Metodi per la sintesi del trimetoprim .....</b>	<b>432</b>
15.9 Resistenza ai farmaci .....	432
15.9.1 Resistenza cromosomica .....	433
15.9.2 Resistenza extra-cromosomica .....	434
15.9.3 Prospettive future .....	434
<b>QR-15 Concetti chiave • Domande • Bibliografia.....</b>	<b>435</b>
 <b>Capitolo 16</b>	
<b>Farmaci antivirali .....</b>	<b>436</b>
16.1 Introduzione .....	436
16.2 Farmaci attivi contro i virus a DNA .....	436
16.2.1 Farmaci attivi contro gli <i>Herpesviridae</i> .....	436
<b>Box 16.1 Sintesi dell'aciclovir e del valaciclovir .....</b>	<b>443</b>
16.2.2 Farmaci attivi contro il <i>Papillomavirus</i> (HPV) .....	451
16.2.3 Farmaci attivi contro HBV .....	452
16.3 Farmaci attivi contro i virus a RNA .....	454
16.3.1 Farmaci antinfluenzali .....	454
<b>Box 16.2 Sintesi dell'oseltamivir fosfato .....</b>	<b>462</b>
16.3.2 Farmaci per il trattamento dell'infezione da HIV.. 464	
<b>Box 16.3 Sintesi commerciale di temsavir e del suo profarmaco fostemsavir .....</b>	<b>470</b>
<b>Box 16.4 Sviluppo dell&gt;NNRTI efavirenz .....</b>	<b>476</b>
<b>Box 16.5 Sviluppo dell&gt;NNRTI doravirina .....</b>	<b>478</b>
<b>Box 16.6 Sintesi industriale di raltegravir .....</b>	<b>485</b>
16.3.3 Farmaci anti-HCV .....	491
<b>Box 16.7 Sintesi industriale di grazoprevir .....</b>	<b>498</b>
16.3.4 Farmaci anti-SARS-CoV-2 .....	506
<b>QR-16 Concetti chiave • Domande • Bibliografia.....</b>	<b>509</b>

**Capitolo 17**

<b>Farmaci antitumorali.....</b>	<b>510</b>
17.1 Introduzione .....	510
17.2 Agenti antitumorali che interagiscono con gli acidi nucleici.....	511
17.2.1 Agenti alchilanti .....	511
<b>Box 17.1 Meccanismo di attivazione e di alchilazione del DNA dei derivati di-<math>\beta</math>-cloroetilamminici .....</b>	<b>513</b>
<b>Box 17.2 Formazione dello ione aziridinio dall'estramustina fosfato.....</b>	<b>514</b>
<b>Box 17.3 Meccanismi di attivazione proposti per le N-nitrosouree.....</b>	<b>518</b>
17.2.2 Complessi del platino.....	522
17.2.3 Farmaci che intercalano il DNA e/o interagiscono con le topoisomerasi.....	523
<b>Box 17.4 Meccanismo di generazione di metaboliti cardiotoxici delle antracicline.....</b>	<b>525</b>
17.3 Antimetaboliti .....	529
17.3.1 Analoghi dell'acido folico.....	529
<b>Box 17.5 Biotrasformazione dell'acido folico nei folati .....</b>	<b>530</b>
<b>Box 17.6 Ciclo catalitico della timidilato sintetasi .....</b>	<b>531</b>
17.3.2 Analoghi delle basi pirimidiniche.....	532
<b>Box 17.7 Sintesi del metotrexato .....</b>	<b>534</b>
17.3.3 Analoghi delle basi puriniche .....	536
<b>Box 17.8 Meccanismo catalitico e di inibizione delle DNA metiltransferasi .....</b>	<b>537</b>
17.4 Farmaci che agiscono sulle proteine strutturali dei microtubuli .....	539
17.4.1 Farmaci destabilizzanti i microtubuli .....	540
17.4.2 Farmaci stabilizzanti i microtubuli .....	543
17.5 Inibitori della trasduzione del segnale .....	546
17.5.1 Inibitori delle chinasi .....	546
<b>Box 17.9 Sintesi del gefitinib .....</b>	<b>554</b>
17.5.2 Inibitori delle farnesiltrasferasi .....	560
<b>Box 17.10 Sintesi del regorafenib .....</b>	<b>563</b>
17.6 Terapia ormonale.....	564
<b>Box 17.11 Meccanismo della prenilazione post-traduzionale delle proteine Ras .....</b>	<b>564</b>
17.6.1 Terapia ormonale del carcinoma mammario .....	565
<b>Box 17.12 Classificazione immunoistochimica dei carcinomi mammari.....</b>	<b>565</b>
<b>Box 17.13 Sintesi del raloxifene .....</b>	<b>567</b>
17.6.2 Terapia ormonale del carcinoma prostatico .....	569
<b>Box 17.14 Inibitori dell'aromatasi basati sul meccanismo o inibitori suicidi: meccanismo di inibizione .....</b>	<b>569</b>
17.6.3 Agonisti e antagonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine .....	571
17.7 Altri bersagli molecolari .....	572
17.7.1 Farmaci che agiscono su target epigenetici .....	572
<b>Box 17.15 Sintesi del panobinostat lattato .....</b>	<b>576</b>
<b>Box 17.16 Sintesi del tazemetostat .....</b>	<b>578</b>
17.7.2 Metalloproteasi di matrice .....	580
<b>Box 17.17 Struttura e principali classi delle metalloproteasi di matrice .....</b>	<b>581</b>
17.7.3 HSP .....	583
17.7.4 Sistema ubiquitina-proteasoma .....	584
<b>Box 17.18 Struttura e ciclo della HSP90 .....</b>	<b>585</b>
17.8 Anticorpi monoclonali .....	589
<b>QR-17 Concetti chiave • Domande • Bibliografia .....</b>	<b>591</b>

**Capitolo 18**

<b>Agenti antimicotici, antimicobatterici e antiprotozoari .....</b>	<b>592</b>
18.1 Agenti antimicotici .....	592
18.1.1 Farmaci antimicotici e loro bersagli molecolari ....	592
18.1.2 Parete fungina: inibizione della sintesi (echinocandine) .....	593
18.1.3 Membrana fungina: inibizione delle funzioni (antibiotici polienici) .....	596
<b>Box 18.1 Farmaci che agiscono sulla membrana cellulare .....</b>	<b>597</b>
18.1.4 Ergosterolo: inibizione della sintesi .....	598
<b>Box 18.2 Sintesi del miconazolo .....</b>	<b>601</b>
<b>Box 18.3 Sintesi del ketoconazolo .....</b>	<b>601</b>
<b>Box 18.4 Altri usi del ketoconazolo .....</b>	<b>602</b>
<b>Box 18.5 Sintesi del fluconazolo .....</b>	<b>603</b>
<b>Box 18.6 Sintesi del posaconazolo .....</b>	<b>604</b>
<b>Box 18.7 Sintesi della naftifina .....</b>	<b>605</b>
18.1.5 Bersagli molecolari intracellulari .....	606
<b>Box 18.8 Sintesi della flucitosina .....</b>	<b>607</b>
18.1.6 Prospettive future nel trattamento delle infezioni micotiche: anticorpi e vaccini .....	608
18.2 Agenti antimicobatterici .....	609
18.2.1 <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	609
18.2.2 Tubercolosi .....	610
18.2.3 Trattamento della tubercolosi .....	610
<b>Box 18.9 Rifampicina e rifamicine: un successo della ricerca italiana .....</b>	<b>612</b>
18.2.4 Lebbra .....	615
18.3 Agenti antiprotozoari .....	615
18.3.1 Amebiasi e suo trattamento farmacologico .....	616
<b>Box 18.10 Sintesi del metronidazolo .....</b>	<b>617</b>
<b>Box 18.11 Sintesi dello iodochinolo .....</b>	<b>618</b>
18.3.2 Altre infezioni protozoarie intestinali: giardiasi, balantidiasi, toxoplasmosi, criptosporidiosi e isosporiasi .....	619
18.3.3 Malattie tropicali provocate da protozoi: leishmaniosi e tripanosomiasi africana e americana .....	621
<b>Box 18.12 Sintesi della pentamidina .....</b>	<b>621</b>
<b>Box 18.13 Sintesi della suramina sodica .....</b>	<b>625</b>
<b>Box 18.14 Sintesi del melarsoprollo .....</b>	<b>626</b>
<b>Box 18.15 Sintesi della primachina .....</b>	<b>632</b>
<b>Box 18.16 Sintesi della clorochina .....</b>	<b>633</b>
<b>Box 18.17 Sintesi della meflochina .....</b>	<b>634</b>
<b>Box 18.18 Sintesi della pirimetamina .....</b>	<b>637</b>
<b>Box 18.19 Sintesi del proguanil .....</b>	<b>637</b>
<b>QR-18 Concetti chiave • Domande • Bibliografia .....</b>	<b>640</b>

**Capitolo 19**

<b>Farmaci colinergici, anticolinergici e anticolinesterasici .....</b>	<b>641</b>
19.1 Sistema colinergico .....	641
19.1.1 Acetilcolina: conformazioni, metabolismo (sintesi e turnover) e funzioni fisiologiche .....	641
19.2 Sistema muscarinico .....	643
19.2.1 Recettori muscarinici .....	643
19.2.2 Farmaci che agiscono sui recettori muscarinici ....	645

19.2.3 Agonisti muscarinici.....	645	<b>Box 20.2 Recettori imidazolinici.....</b>	702
<b>Box 19.1 Sintesi della xanomelina.....</b>	647	<b>Box 20.3 Sintesi della clonidina .....</b>	703
19.2.4 Antagonisti muscarinici.....	648	<b>Box 20.4 Sintesi del salbutamolo .....</b>	706
<b>Box 19.2 Cambiamenti conformazionali del recettore M2</b>		<b>Box 20.5 Sintesi della prazosina .....</b>	709
legato a un agonista o a un antagonista.....	652	20.4.5 Farmaci che modulano l'attività dei trasportatori della noradrenalina .....	713
19.2.5 Dalla selettività recettoriale all'allosterismo e alla selettività funzionale .....	654	<b>Box 20.6 Schema generale di sintesi dei β-bloccanti a struttura arilossipropolanminica.....</b>	713
19.3 Sistema nicotinico.....	656	20.4.6 Farmaci che inibiscono il metabolismo della noradrenalina.....	716
19.3.1 Recettori nicotinici .....	656	<b>QR-20 Concetti chiave • Domande • Bibliografia.....</b>	716
<b>Box 19.3 Cambiamenti conformazionali del recettore</b>		<b>Capitolo 21</b>	
nicotinico legato a un agonista .....	660	<b>Farmaci antipsicotici.....</b>	<b>717</b>
19.3.2 Farmaci che agiscono sui recettori nicotinici.....	661	21.1 Schizofrenia: definizioni .....	717
19.3.3 Agonisti nicotinici.....	661	21.1.1 Eziologia della schizofrenia .....	718
19.3.4 Antagonisti nicotinici .....	664	21.2 Trattamento della schizofrenia .....	719
19.3.5 Modulatori allosterici del recettore nicotinico.....	668	21.2.1 Elettroshock .....	719
19.4 Enzimi colinesterasici e farmaci colinesterasici....	668	21.2.2 Farmaci neurolettici .....	719
19.4.1 Enzimi colinesterasici.....	668	<b>Box 21.1 Schizofrenia, dopamina e neurotrasmissione .....</b>	722
<b>Box 19.4 PAS e aggregazione del peptide beta-amiloide nella</b>		21.2.3 Antipsicotici atipici e teoria serotoninergica .....	724
malattia di Alzheimer .....	670	<b>Box 21.2 Serotonin e psicosi.....</b>	726
<b>Box 19.5 Azione anticolinesterasica selettiva per una forma di</b>		21.3 Uno sguardo al futuro: teoria glutammatergica della schizofrenia.....	727
AChE: implicazioni nel trattamento della malattia di		<b>Box 21.3 Glutammato, recettori glutammatergici e schizofrenia .....</b>	728
Alzheimer .....	671	<b>QR-21 Concetti chiave • Domande • Bibliografia.....</b>	728
19.4.2 Inibitori colinesterasici .....	672	<b>Capitolo 22</b>	
<b>Box 19.6 Inibitori colinesterasici e malattia di Alzheimer.....</b>	674	<b>Farmaci anti-Parkinson .....</b>	<b>729</b>
<b>Box 19.7 Composti anticolinesterasici per il trattamento del</b>		22.1 Malattia di Parkinson .....	729
glaucoma .....	680	22.1.1 Patogenesi .....	729
<b>Box 19.8 Composti ad azione anticolinesterasica per la</b>		22.1.2 Diagnosi e aspetti clinici .....	730
diagnosi e trattamento della <i>miastenia gravis</i> .....	682	22.1.3 Sistemi recettoriali coinvolti nella malattia di	
<b>Box 19.9 Ligandi colinesterasici <i>dual-site</i>.....</b>	685	Parkinson .....	731
<b>Box 19.10 Ladosigil .....</b>	687	22.1.4 Vie dopaminergiche e circuiti neuronali coinvolti nella malattia di Parkinson .....	736
<b>QR-19 Concetti chiave • Domande • Bibliografia.....</b>	689	<b>22.2 Profilo dei farmaci anti-Parkinson .....</b>	737
<b>Capitolo 20</b>		22.2.1 Levodopa e inibitori della DOPA decarbossilasi ...	737
<b>Farmaci attivi sul sistema nervoso adrenergico...690</b>		22.2.2 Altri farmaci anti-Parkinson.....	738
20.1 Sistema nervoso adrenergico.....	690	22.2.3 Agonisti dopaminergici .....	739
20.2 Recettori adrenergici .....	690	22.2.4 Inibitori delle MAO-B .....	742
20.2.1 Classificazione.....	691	22.2.5 Inibitori delle COMT.....	743
20.2.2 Localizzazione e funzioni.....	691	22.2.6 Anticolinergici .....	744
20.3 Neurotrasmissione adrenergica .....	692	22.2.7 Antagonisti dei recettori adenosinici .....	746
20.3.1 Biosintesi .....	692	22.2.8 Sviluppi recenti.....	746
<b>Box 20.1 Potenzialità terapeutiche dei farmaci attivi sui</b>		<b>QR-22 Concetti chiave • Domande • Bibliografia.....</b>	747
recettori adrenergici .....	692	<b>Capitolo 23</b>	
20.3.2 Immagazzinamento e rilascio .....	694	<b>Farmaci per i disturbi d'ansia, sedativi, ipnotici..748</b>	
20.3.3 Interazione con i recettori adrenergici		23.1 Ansia .....	748
postsinaptici .....	694	23.1.1 Natura dell'ansia: manifestazioni psichiche e somatiche .....	748
20.3.4 Recettori presinaptici e controllo della		23.1.2 Basi neurobiologiche dell'ansia .....	749
neurotrasmissione .....	694	23.1.3 Sistema recettoriale GABAergic .....	749
20.3.5 Ricaptazione.....	695	23.1.4 Meccanismi di controllo dell'ansia .....	754
20.3.6 Metabolismo .....	695	23.2 Farmaci ansiolitici, sedativi, ipnotici.....	755
20.4 Farmaci che modulano la neurotrasmissione			
adrenergica .....	695		
20.4.1 Farmaci che influenzano la biosintesi della			
noradrenalina.....	696		
20.4.2 Farmaci che modulano l'accumulo della			
noradrenalina nelle vescicole di deposito.....	697		
20.4.3 Farmaci che inibiscono il rilascio della			
noradrenalina.....	697		
20.4.4 Farmaci diretti ai recettori adrenergici.....	697		

23.2.1 Benzodiazepine .....	756	26.3.4 Enzimi che degradano la Leu- e Met-encefalina ..	809
23.2.2 Ansiolitici non benzodiazepinici.....	766	<b>Box 26.2 Message-address .....</b>	810
23.2.3 Analoghi delle benzodiazepine .....	767	26.4 Morfina: relazioni struttura-attività.....	811
23.2.4 Agonisti dei recettori della melatonina .....	768	<b>Box 26.3 Storia: dall'oppio alla morfina .....</b>	813
23.2.5 Altri ipnotici e sedativi .....	769	26.4.1 Complicazione strutturale .....	816
23.2.6 Sviluppi recenti.....	770	26.4.2 Semplificazione strutturale della morfina .....	816
<b>QR-23 Concetti chiave • Domande • Bibliografia.....</b>	771	<b>Box 26.4 Sintesi del butorfanolo.....</b>	818
<b>Capitolo 24</b>		<b>Box 26.5 Sintesi della pentazocina.....</b>	820
<b>Farmaci anticonvulsivanti .....</b>	<b>772</b>	<b>Box 26.6 Sintesi del fentanil .....</b>	821
24.1 Epilessia.....	772	26.4.3 Antagonisti oppioidi .....	822
24.1.1 Natura delle crisi epilettiche e classificazione delle epilessie .....	773	<b>Box 26.7 Sintesi del metadone .....</b>	822
24.1.2 Recettori canale.....	776	<b>Box 26.8 Modelli recettoriali del MOR .....</b>	823
24.1.3 Principi generali della farmacoterapia anticonvulsivante.....	778	26.5 Agonisti selettivi .....	824
24.2 Approcci terapeutici e classificazione dei farmaci anticonvulsivanti.....	779	26.5.1 Agonisti selettivi DOR .....	824
24.2.1 Farmaci impiegati nelle epilessie e sindromi epilettiche .....	779	26.5.2 Agonisti selettivi KOR .....	825
24.2.2 Altri anticonvulsivanti .....	789	26.6 Antagonisti selettivi .....	826
24.2.3 Sviluppi recenti.....	791	26.6.1 Antagonisti selettivi MOR .....	826
<b>QR-24 Concetti chiave • Domande • Bibliografia.....</b>	793	26.6.2 Antagonisti selettivi DOR .....	826
<b>Capitolo 25</b>		26.6.3 Antagonisti selettivi KOR.....	827
<b>Farmaci antidepressivi.....</b>	<b>794</b>	26.7 Altri analgesici oppioidi naturali e loro derivati: salvinorina A, mitraginina e collybolide	827
25.1 Introduzione.....	794	<b>Box 26.9 Ligandi bivalenti .....</b>	829
25.2 Disturbi dell'umore .....	794	26.8 Nuove prospettive .....	830
25.2.1 Disturbo depressivo maggiore .....	794	26.8.1 Ligandi multitarget e recettori oppioidi dimerici ..	830
25.2.2 Disturbo bipolare I .....	795	<b>Box 26.10 Sintesi della buprenorfina .....</b>	832
<b>Box 25.1 Depressione, un unico nome per tante patologie .....</b>	795	<b>Box 26.11 Sintesi del tramadol .....</b>	834
25.3 Substrato biologico della depressione e approccio farmacocentrico .....	796	26.8.2 Ligandi oppioidi <i>biased</i> .....	836
25.3.1 Primi farmaci per la depressione: inibitori delle MAO .....	796	26.8.3 Agonisti oppioidi periferici .....	837
25.3.2 Antidepressivi triciclici .....	797	26.8.4 Antagonisti oppioidi periferici .....	838
25.4 Teoria monoamminergica della depressione .....	798	26.9 Altri usi degli oppioidi .....	838
25.4.1 Ipotesi noradrenergica .....	798	<b>Box 26.12 Sintesi della loperamide .....</b>	840
25.4.2 Ipotesi serotoninergica.....	798		
25.5 Farmaci di nuova generazione .....	799	<b>QR-26 Concetti chiave • Domande • Bibliografia.....</b>	840
<b>Box 25.2 Cosa differenzia, strutturalmente, un antipsicotico triciclico da un antidepressivo triciclico?.....</b>	799		
25.6 Una visione integrata dell'eziopatologia della depressione .....	800		
<b>Box 25.3 Non solo depressione per gli antidepressivi.....</b>	801		
<b>QR-25 Concetti chiave • Domande • Bibliografia.....</b>	801		
<b>Capitolo 26</b>			
<b>Analgesici oppioidi.....</b>	<b>802</b>		
26.1 Dolore .....	802		
26.2 Recettori oppioidi .....	804		
26.3 Scoperta dei peptidi oppioidi endogeni .....	806		
26.3.1 Relazione struttura-attività dei peptidi endogeni.	806		
26.3.2 Modificazioni dei peptidi oppioidi endogeni.....	807		
<b>Box 26.1 Selettività funzionale .....</b>	808		
26.3.3 Esempi di peptidi oppioidi sintetici .....	809		
<b>Capitolo 27</b>			
<b>Farmaci antiulcera .....</b>	<b>841</b>		
27.1 Ulcera peptica e reflusso gastroesofageo.....	841		
27.2 Regolazione della secrezione gastrica.....	841		
27.3 Classificazione dei farmaci antiulcera .....	842		
27.3.1 Farmaci antiacidi .....	842		
27.3.2 Farmaci citoprotettivi o di barriera.....	843		
27.3.3 Farmaci antisecretivi .....	845		
<b>Box 27.1 Sintesi della pirenzepina .....</b>	846		
<b>Box 27.2 Sintesi della ranitidina .....</b>	848		
<b>Box 27.3 Sintesi degli IPP .....</b>	852		
27.4 <i>Helicobacter pylori</i> : ruolo e terapia per la sua eradicazione .....	852		
27.5 Farmaci prokinetici .....	853		
<b>QR-27 Concetti chiave • Domande • Bibliografia.....</b>	854		
<b>Capitolo 28</b>			
<b>Farmaci antiallergici .....</b>	<b>855</b>		
28.1 Introduzione .....	855		
28.2 Istamina e suoi recettori .....	856		
28.2.1 Istamina .....	856		
28.2.2 Recettori dell'istamina .....	857		
28.2.3 Agonisti e antagonisti per i recettori dell'istamina .....	857		

28.3	Antagonisti H <sub>1</sub> .....	858
28.3.1	Cenni storici e generalità .....	858
<b>Box 28.1</b>	<b>Recettore H<sub>1</sub> .....</b>	<b>862</b>
28.3.2	Antistaminici di seconda generazione .....	863
28.3.3	Antistaminici ad azione mista.....	864
28.4	Altri farmaci antiallergici.....	865
28.4.1	Stabilizzatori dei mastociti .....	865
28.4.2	Antagonisti e inibitori della sintesi dei leucotrieni	865
<b>QR-28</b>	<b>Concetti chiave • Domande • Bibliografia.....</b>	<b>866</b>

**Capitolo 29****Farmaci antinfiammatori non steroidei.....**

29.1	Infiammazione .....	867
<b>Box 29.1</b>	<b>Mediatori della risoluzione dell'infiammazione .....</b>	<b>868</b>
29.2	Prostanoidi e leucotrieni .....	869
29.2.1	Biosintesi dei prostanoidi .....	869
29.2.2	Biosintesi dei leucotrieni .....	870
<b>Box 29.2</b>	<b>Isoforme dell'enzima COX .....</b>	<b>871</b>
29.3	Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS, NSAID).....	872
29.3.1	Meccanismo d'azione dei FANS .....	872
29.3.2	Tossicità dei FANS tradizionali .....	873
29.4	Classificazione e descrizione delle principali classi di FANS .....	873
29.4.1	Salicilati .....	874
<b>Box 29.3</b>	<b>Cenni storici sui FANS .....</b>	<b>875</b>
29.4.2	Derivati pirazolonici .....	878
29.4.3	Acidi arilalcanoici .....	881
29.4.4	Acidi antranilici .....	884
29.4.5	Acidi enolici (ossicami).....	885
29.4.6	Nimesulide .....	887
29.4.7	Paracetamolo .....	887
29.4.8	Inibitori selettivi della COX-2 (COXib) .....	887
29.5	Inibitori della sintesi dei leucotrieni e antagonisti dei loro recettori.....	890
29.6	Farmaci efficaci nel trattamento dell'artrite reumatoide .....	890
29.7	Farmaci condroprotettori.....	890
<b>QR-29</b>	<b>Concetti chiave • Domande • Bibliografia.....</b>	<b>892</b>

**Capitolo 30****Farmaci cardiaci e diuretici .....**

30.1	Farmaci cardiaci.....	893
30.1.1	Insufficienza cardiaca.....	893
30.1.2	Farmaci ad azione inotropa positiva.....	893
<b>Box 30.1</b>	<b>Trasferimento genico del gene di SERCA2 .....</b>	<b>903</b>
<b>Box 30.2</b>	<b>Nuova sintesi di uree non simmetriche applicata alla preparazione dell'omecamtiv mecarbil .....</b>	<b>907</b>
30.1.3	Patologie coronariche: angina pectoris ed infarto miocardico .....	910
30.1.4	Farmaci ad azione antianginosa .....	911
<b>Box 30.3</b>	<b>Potenziali farmaci cardiaci a base di donatori di H<sub>2</sub>S .....</b>	<b>916</b>
30.1.5	Aritmie cardiache .....	919
<b>Box 30.4</b>	<b>Fosfructosio (FBP) come antidoto per intossicazioni da digitalici .....</b>	<b>919</b>
30.1.6	Farmaci antiaritmici .....	920
<b>Box 30.5</b>	<b>Farmaci antiaritmici emergenti .....</b>	<b>928</b>

30.2	Farmaci diuretici .....	931
30.2.1	Fisiologia del rene e produzione di urina .....	931
30.2.2	Usi terapeutici dei farmaci diuretici.....	932
30.2.3	Inibitori dell'anidrasi carbonica .....	933
30.2.4	Diuretici ad azione diuretica minore ( <i>low ceiling</i> )	934
30.2.5	Diuretici ad azione diuretica maggiore ( <i>high ceiling</i> ) .....	936
30.2.6	Risparmiatori di potassio .....	937
30.2.7	Altri diuretici .....	938
<b>QR-30</b>	<b>Concetti chiave • Domande • Bibliografia.....</b>	<b>938</b>

**Capitolo 31****Farmaci antipertensivi.....**

<b>Box 31.1</b>	<b>L'ipertensione: un sottoprodotto dell'intelligenza? .....</b>	<b>940</b>
31.1	Introduzione .....	940
31.1.1	La pressione arteriosa: aspetti fisiopatologici .....	940
<b>Box 31.2</b>	<b>L'ipertensione e gli organi: vittime e carnefici .....</b>	<b>941</b>
31.1.2	Trattamento farmacologico dell'ipertensione: uno sguardo d'insieme .....	943
<b>Box 31.3</b>	<b>Tipi di ipertensione .....</b>	<b>944</b>
31.2	Farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina (RAS) .....	945
31.2.1	Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) .....	946
<b>Box 31.4</b>	<b>Progettazione e sviluppo degli ACE-inibitori .....</b>	<b>947</b>
<b>Box 31.5</b>	<b>Tre ACE-inibitori dalla struttura peculiare .....</b>	<b>950</b>
<b>Box 31.6</b>	<b>Interventi sul RAS al tempo del COVID .....</b>	<b>953</b>
31.2.2	Antagonisti o bloccanti dei recettori dell'angiotensina II (sartani) .....	954
<b>Box 31.7</b>	<b>Storia dello sviluppo del losartan .....</b>	<b>956</b>
<b>Box 31.8</b>	<b>Preparazione industriale del valsartan e suo ritiro dal mercato .....</b>	<b>957</b>
<b>Box 31.9</b>	<b>Valsartan e sacubitril amici del cuore .....</b>	<b>959</b>
31.2.3	Inibitori della renina .....	960
<b>Box 31.10</b>	<b>Storia dello sviluppo dell'aliskiren .....</b>	<b>961</b>
31.3	Calcioantagonisti (bloccanti dei canali del calcio) .....	965
31.3.1	Calcioantagonisti: segni particolari .....	968
31.3.2	ADME .....	970
31.3.3	Meccanismo d'azione .....	971
31.3.4	Relazioni struttura-attività .....	971
<b>Box 31.11</b>	<b>Ruolo dell'anello aromatico nell'interazione dei derivati diidropirinidinici con il sito di legame: uno studio quanto-meccanico .....</b>	<b>972</b>
31.3.5	Associazioni con altri farmaci .....	973
31.3.6	Note cliniche .....	973
31.3.7	Altre applicazioni terapeutiche .....	974
31.3.8	Effetti collaterali .....	974
31.3.9	Utilizzo in gravidanza e allattamento .....	975
<b>Box 31.12</b>	<b>Approccio multi-target – ibridi che rilasciano NO .....</b>	<b>975</b>
<b>Box 31.13</b>	<b>Nifedipina sublinguale .....</b>	<b>975</b>
31.4	Farmaci che inibiscono i nervi simpatici o bloccano i recettori adrenergici (antiadrenergici in senso lato) .....	976
31.4.1	β-Bloccanti (β-antagonisti) .....	976
<b>Box 31.14</b>	<b>Il propranololo, un β-bloccante che non finisce mai di stupire .....</b>	<b>981</b>
31.4.2	Antiadrenergici a prevalente azione centrale .....	982

<b>Box 31.15</b> L'attività adrenergica nel tumore della mammella: α <sub>2</sub> -agonisti come tool farmacologici nella ricerca di nuovi antitumorali .....	985
31.4.3 Antidiadrennergici a prevalente azione periferica.....	987
31.4.4 Bloccanti dei recettori adrenergici α <sub>1</sub> (α <sub>1</sub> -antagonisti) .....	989
31.5 Vasodilatatori.....	992
31.5.1 Vasodilatatori: segni particolari .....	992
31.5.2 ADMET .....	992
31.5.3 Meccanismo d'azione .....	992
31.5.4 Note cliniche .....	992
31.5.5 Altre applicazioni terapeutiche .....	992
31.6 Altri agenti antipertensivi .....	992
31.6.1 Farmaci per il trattamento dell'ipertensione polmonare.....	992
31.6.2 Altri farmaci per il trattamento dell'ipertensione polmonare .....	993
31.6.3 ADMET .....	993
31.6.4 Meccanismo d'azione .....	994
31.6.5 Note cliniche .....	994
31.6.6 Altre applicazioni terapeutiche .....	994
<b>QR-31</b> Concetti chiave • Domande • Bibliografia.....	994

<b>Capitolo 32</b>	
<b>Farmaci antitrombotici .....</b>	<b>995</b>
32.1 Sistema emostatico .....	995
32.2 Cascata della coagulazione .....	996
32.3 Malattie trombotiche.....	997
32.3.1 Aterosclerosi e trombosi.....	998
32.4 Farmaci antitrombotici .....	998
32.4.1 Farmaci antiaggreganti e farmaci anticoagulanti .....	998
32.5 Terapia anticoagulante.....	999
32.5.1 Antagonisti della vitamina K .....	999
<b>Box 32.1 Coaguli, trombi, emboli.....</b>	<b>999</b>
<b>Box 32.2 Scoperta degli anticoagulanti cumarinici. Storia di mucche, uomini e topi.....</b>	<b>1002</b>
<b>Box 32.3 Zanzare e sanguisughe .....</b>	<b>1004</b>
32.5.2 Eparina .....	1004
32.5.3 Inibitori diretti di fattori della coagulazione .....	1006
<b>Box 32.4 Disegno razionale su base strutturale degli anticoagulanti orali.....</b>	<b>1007</b>
<b>Box 32.5 Sintesi del dabigatran etessilato.....</b>	<b>1010</b>
32.6 Terapia antiaggregante.....	1013
32.6.1 Inibitori della sintesi di trombossano: TxA <sub>2</sub> e acido acetilsalicilico .....	1013
<b>Box 32.6 Sintesi del rivaroxaban .....</b>	<b>1013</b>
32.6.2 Antagonisti irreversibili dei recettori purinergici: tienopiridine .....	1015
32.6.3 Antagonisti diretti dei recettori purinergici.....	1017
<b>Box 32.7 Sintesi del prasugrel .....</b>	<b>1018</b>
32.6.4 Altri meccanismi.....	1019
32.7 Fibrinolitici .....	1020
32.7.1 Attivatore del plasminogeno tissutale.....	1020
32.7.2 Streptochinasi .....	1021
32.7.3 Urochinasi .....	1021
<b>QR-32</b> Concetti chiave • Domande • Bibliografia.....	1021

<b>Capitolo 33</b>	
<b>Farmaci tiroidei .....</b>	<b>1022</b>
33.1 Ormoni tiroidei.....	1022
33.1.1 Biosintesi degli ormoni tiroidei .....	1022
33.1.2 Controllo della biosintesi degli OT .....	1024
33.1.3 Farmacocinetica degli ormoni tiroidei .....	1024
33.1.4 Farmacodinamica degli ormoni tiroidei .....	1024
33.2 Malattie tiroidee .....	1026
33.3 Farmaci tiroidei.....	1026
33.3.1 Farmaci ad attività tiroidea .....	1026
33.3.2 Farmaci ad attività antitiroidea.....	1027
<b>Box 33.1 Radiofarmaci iodurati.....</b>	<b>1028</b>
<b>QR-33</b> Concetti chiave • Domande • Bibliografia.....	1030
<b>Capitolo 34</b>	
<b>Recettori nucleari e ormoni steroidoidei .....</b>	<b>1031</b>
34.1 Introduzione.....	1031
34.2 Recettori nucleari.....	1033
34.2.1 Classificazione .....	1033
34.2.2 Struttura .....	1034
34.2.3 Basi molecolari dell'attività trascrizionale .....	1035
<b>Box 34.1 Definizione di ormone steroideo.....</b>	<b>1036</b>
34.3 Corticosteroidi .....	1036
34.3.1 Biosintesi e metabolismo dei corticosteroidi.....	1036
<b>Box 34.2 Nomenclatura e struttura chimica degli ormoni steroidoidei.....</b>	<b>1037</b>
<b>Box 34.3 Biosintesi degli ormoni steroidei .....</b>	<b>1038</b>
<b>Box 34.4 Meccanismo d'azione degli ormoni steroidei .....</b>	<b>1039</b>
34.3.2 Recettore dei glucocorticoidi .....	1041
34.3.3 Ruoli fisiologici dei glucocorticoidi.....	1041
34.3.4 Farmaci agenti sul recettore dei glucocorticoidi .....	1042
34.3.5 Recettore dei mineralcorticoidi .....	1046
34.3.6 Ruoli fisiologici dei mineralcorticoidi.....	1046
34.3.7 Farmaci agenti sul recettore dei mineralcorticoidi .....	1046
34.3.8 Relazioni struttura-attività dei corticosteroidi .....	1047
34.3.9 Antagonisti dei corticosteroidi .....	1048
34.4 Ormoni sessuali femminili .....	1049
34.4.1 Il ciclo riproduttivo .....	1049
34.4.2 Biosintesi e metabolismo degli estrogeni .....	1050
34.4.3 Recettore degli estrogeni .....	1052
34.4.4 Ruoli fisiologici degli estrogeni .....	1052
34.4.5 Farmaci steroidei agenti sui recettori degli estrogeni .....	1054
34.4.6 Farmaci non steroidei agenti sui recettori degli estrogeni .....	1055
34.4.7 Relazioni struttura-attività .....	1056
34.4.8 Antagonisti degli estrogeni .....	1056
34.4.9 Biosintesi e metabolismo dei progestinici .....	1057
34.4.10 Recettore del progesterone .....	1058
34.4.11 Ruoli fisiologici dei progestinici .....	1059
34.4.12 Farmaci agenti sul recettore del progesterone .....	1059
34.4.13 Relazioni struttura-attività .....	1061

34.4.14	Antagonisti dei progestinici.....	1061
34.5	Ormoni sessuali maschili.....	1061
34.5.1	Biosintesi e metabolismo degli androgeni.....	1062
34.5.2	Recettore degli androgeni .....	1062
34.5.3	Ruoli fisiologici degli androgeni.....	1064
34.5.4	Farmaci androgeni a nucleo steroideo.....	1064
34.5.5	Farmaci androgeni a nucleo non steroideo .....	1066
34.5.6	Relazioni struttura-attività .....	1066
34.5.7	Antagonisti degli androgeni .....	1067
34.6	Sviluppi recenti nella ricerca di farmaci per i recettori nucleari.....	1068
34.6.1	SERM .....	1068
34.6.2	SGRM .....	1068
<b>Box 34.5</b>	<b>Modalità di interazione dell'estradiolo e del raloxifene con il recettore degli estrogeni .....</b>	<b>1069</b>
34.6.3	Farmaci per recettori nucleari metabolici.....	1070
<b>QR-34</b>	<b>Concetti chiave • Domande • Bibliografia.....</b>	<b>1072</b>
<b>Capitolo 35</b>		
<b>Farmaci ipolipidemizzanti .....</b> <b>1073</b>		
35.1	Iperlipidemie e malattie cardiovascolari.....	1073
35.1.1	Colesterolo e gli altri lipidi plasmatici .....	1073
<b>Box 35.1</b>	<b>Biosintesi del colesterolo .....</b>	<b>1074</b>
35.1.2	Lipoproteine .....	1074
35.1.3	Iperlipidemie .....	1075
35.2	Approcci terapeutici .....	1076
35.2.1	Inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (statine) .....	1076
<b>Box 35.2</b>	<b>Produzione di statine per via fermentativa .....</b>	<b>1078</b>
35.2.2	Sequestranti degli acidi biliari .....	1081
<b>Box 35.3</b>	<b>Riso rosso fermentato .....</b>	<b>1082</b>
35.2.3	Ezetimibe .....	1082
35.2.4	Agonisti del PPAR (fibrati) .....	1082
<b>Box 35.4</b>	<b>Recettore PPAR .....</b>	<b>1084</b>
35.2.5	Acido bempedoico .....	1084
35.2.6	Lomitapide .....	1084
35.2.7	Nuovi approcci terapeutici .....	1084
<b>QR-35</b>	<b>Concetti chiave • Domande • Bibliografia.....</b>	<b>1085</b>
<b>Capitolo 36</b>		
<b>Farmaci per l'impotenza sessuale.....</b> <b>1086</b>		
36.1	Disfunzione erettile .....	1086
36.1.1	Fisiologia dell'erezione.....	1086
36.1.2	Forme di disfunzione erettile: classificazione e cause .....	1086
36.2	Inibitori selettivi della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5).....	1087
36.2.1	La superfamiglia delle fosfodiesterasi: struttura e attivazione.....	1087
36.2.2	Inibitori pirimidinonici.....	1088
<b>Box 36.1</b>	<b>Scoperta del sildenafil, la pillola blu.....</b>	<b>1089</b>
36.2.3	Inibitori non pirimidinonici .....	1091
36.3	Farmaci con meccanismi diversi .....	1092
36.3.1	Apomorfina .....	1092
36.3.2	Alprostadil .....	1092
36.3.3	Nuove molecole in fase di studio .....	1093
<b>QR-36</b>	<b>Concetti chiave • Domande • Bibliografia.....</b>	<b>1094</b>

<b>Capitolo 37</b>		
<b>Farmaci per il trattamento del diabete .....</b> <b>1095</b>		
37.1	Diabete .....	1095
37.1.1	Diabete di tipo 1 .....	1095
37.1.2	Diabete di tipo 2 .....	1095
37.1.3	Altre forme di diabete .....	1096
37.2	Omeostasi del glucosio .....	1096
37.2.1	Ruolo dell'insulina .....	1096
37.2.2	Altri ormoni che controllano l'omeostasi del glucosio .....	1097
37.3	Insulina .....	1097
37.3.1	Struttura e stabilità chimica .....	1097
37.3.2	Interazione con il recettore dell'insulina .....	1098
37.3.3	Fonti di insulina .....	1099
<b>Box 37.1</b>	<b>Produzione di insulina umana mediante semi-sintesi .....</b>	<b>1100</b>
37.3.4	Insulina ricombinante .....	1101
37.3.5	Formulazioni a base di insulina umana utilizzate in terapia .....	1101
<b>Box 37.2</b>	<b>Sintesi totale dell'insulina .....</b>	<b>1102</b>
37.3.6	Analoghi dell'insulina .....	1103
<b>Box 37.3</b>	<b>Produzione di insulina umana ricombinante .....</b>	<b>1103</b>
<b>Box 37.4</b>	<b>Formulazioni a base di insulina umana .....</b>	<b>1103</b>
37.4	Ipoglicemizzanti orali .....	1105
37.4.1	Solfoniluree .....	1105
37.4.2	Glinidi .....	1106
37.4.3	Biguanidi .....	1107
<b>Box 37.5</b>	<b>Aspetti clinici delle biguanidi: la metformina .....</b>	<b>1108</b>
37.4.4	Tiazolidindioni .....	1108
37.4.5	Inibitori dell' $\alpha$ -glucosidasi .....	1109
37.4.6	Inibitori del cotrasportatore renale sodio-glucosio SGLT2 .....	1109
<b>Box 37.6</b>	<b>Aspetti clinici dei tiazolidindioni .....</b>	<b>1109</b>
37.5	Farmaci che agiscono sul sistema incretinico .....	1110
37.5.1	Peptidi che mimano l'azione di GLP-1 .....	1110
37.5.2	Inibitori della dipeptidil peptidasi IV .....	1112
<b>QR-37</b>	<b>Concetti chiave • Domande • Bibliografia.....</b>	<b>1114</b>
<b>Capitolo 38</b>		
<b>Farmaci biotecnologici .....</b> <b>1115</b>		
38.1	Proteine umane ricombinanti per uso terapeutico .....	1115
38.1.1	Classificazione delle proteine terapeutiche .....	1115
38.1.2	Proteine terapeutiche ricombinanti .....	1117
38.1.3	Tecniche del DNA ricombinante .....	1117
38.1.4	Scelta dell'ospite per l'espressione .....	1118
<b>Box 38.1</b>	<b>Cellule di mammifero per l'espressione di farmaci biotecnologici .....</b>	<b>1119</b>
38.1.5	Fermentazione .....	1120
38.2	Esempi di proteine terapeutiche ricombinanti .....	1120
38.2.1	Insulina .....	1120
38.2.2	Attivatore tissutale del plasminogeno .....	1121
38.2.3	Anticorpi monoclonali e loro derivati .....	1122
<b>Box 38.2</b>	<b>Immunogenicità dei farmaci biotecnologici .....</b>	<b>1123</b>
<b>Box 38.3</b>	<b>Coniugati farmaco-anticorpo .....</b>	<b>1124</b>
38.3	Dal DNA alla proteina: come si ottengono proteine e anticorpi monoclonali per uso terapeutico .....	1125

<b>Box 38.4 Qualità dei prodotti biotecnologici: le Linee Guida ICH..</b>	1126
38.3.1 Sistema ospite-vettore .....	1126
38.3.2 Banche cellulari .....	1126
38.3.3 <i>Upstream processing</i> .....	1127
<b>Box 38.5 Acqua e produzione di farmaci biotecnologici</b>	1127
<b>Box 38.6 Extractables e leachables</b>	1128
38.3.4 <i>Harvest e downstream processing</i> .....	1128
<b>Box 38.7 Glicosilazione e microeterogeneità delle glicoproteine ricombinanti</b>	1129
<b>Box 38.8 Sicurezza virale dei farmaci biotecnologici</b>	1130
<b>Box 38.9 Convalida di processo</b>	1130
38.3.5 Controllo di produzione e qualità dei farmaci biotecnologici.....	1130
38.3.6 Fattori CMC e immunogenicità dei farmaci biotecnologici.....	1130
38.4 Biosimilari.....	1131
38.4.1 Definizioni e motivazioni.....	1131
<b>Box 38.10 Brevetti dei biologici</b>	1131
<b>Box 38.11 EPAR (European Public Assessment Report)</b>	1132
38.4.2 Studi di comparabilità.....	1132
38.4.3 Estrapolazione delle indicazioni cliniche .....	1133
38.4.4 Intercambiabilità dei biosimilari .....	1133
<b>Box 38.12 Consumi e spesa per i biosimilari in Italia</b>	1133
<b>Box 38.13 Nomi dei biosimilari</b>	1134
<b>QR-38 Concetti chiave • Domande • Bibliografia</b>	1134
<b>Capitolo 39</b>	
<b>Farmaci antiobesità</b>	1135
39.1 Introduzione.....	1135
39.2 Meccanismi regolatori dell'appetito.....	1136
39.3 Regolazione omeostatica dell'equilibrio energetico .....	1137
39.3.1 Meccanismi centrali.....	1137
39.3.2 Segnali periferici.....	1137
39.4 Regolazione edonica non omeostatica dell'assunzione di cibo .....	1137
39.5 Principi di farmacoterapia per l'obesità.....	1138
39.5.1 Orlistat: inibitore delle lipasi gastrointestinali ...	1138
39.5.2 Ammine simpaticomimetiche .....	1139
39.5.3 Farmaci serotoninerigici .....	1140
39.5.4 Associazione bupropione/naltrexone .....	1141
39.5.5 Liraglutide e semaglutide: agonisti del recettore GLP-1 .....	1142
39.5.6 Gelesis 100 .....	1142
39.5.7 Endocannabinoidi.....	1143
<b>QR-39 Concetti chiave • Domande • Bibliografia</b>	1145
<b>Capitolo 40</b>	
<b>Integratori e supplementi</b>	1146
40.1 Definizioni e quadro normativo .....	1146
40.2 L-carnitina.....	1146
40.3 Creatina .....	1147
40.4 Integratori a base di Mg <sup>2+</sup> .....	1148
40.5 Integratori di origine vegetale .....	1149
<b>QR-40 Concetti chiave • Domande • Bibliografia</b>	1150
<b>Indice analitico</b>	I-1



# 30

## Farmaci cardiaci e diuretici

a cura di S. Bertini, M. Macchia, e F. Minutolo

### 30.1 Farmaci cardiaci

#### 30.1.1 Insufficienza cardiaca

L'**insufficienza cardiaca** resta, nonostante i numerosi recenti progressi terapeutici, una delle principali cause di morte nei Paesi industrializzati, costituendo quindi un problema medico e socio-economico di primaria importanza. L'aumento dell'incidenza di tale patologia è dovuto principalmente al progressivo invecchiamento della popolazione, all'aumentato indice di sopravvivenza a seguito di infarto miocardico e al complessivo miglioramento delle prospettive di vita dei soggetti cardiopatici, il cui stato patologico viene sempre più frequentemente cronicizzato. L'insufficienza cardiaca è caratterizzata da una scarsa capacità da parte del cuore di generare un flusso sanguigno sufficiente a irrorare in modo adeguato tutti i tessuti dell'organismo. Ciò può essere dovuto a vari fattori: principalmente a una ridotta capacità contrattile del miocardio, ma spesso anche a una serie di altre concause, quali aritmie, valvulopatie, ipertensione arteriosa, patologie coronariche (ischemia), diabete, insufficienza renale, anemia, patologie polmonari e infezioni varie. Le manifestazioni più evidenti che compaiono a seguito di insufficienza cardiaca sono costituite dallo sviluppo di edemi che, quando si formano a livello polmonare, possono portare a gravi crisi respiratorie, dalla perdita di funzionalità renale a causa dello scarso afflusso di sangue nei reni e da un senso di affaticamento fisico causato dal ridotto circolo sanguigno nei muscoli. In alcuni casi di insufficiente gittata cardiaca si possono manifestare gravi casi di ipotensione, che possono portare al collasso cardiocircolatorio.

L'estrema variabilità delle manifestazioni e dell'eziologia di questo tipo di patologia necessita di accurate valutazioni mediche prima di procedere con la scelta della terapia più adeguata. Per questo motivo esistono vari approcci terapeu-

tici per l'insufficienza cardiaca, ciascuno dei quali deve essere applicato a seguito dell'identificazione delle principali cause scatenanti la malattia. Gli approcci farmacologici nel trattamento dell'insufficienza cardiaca si dividono in due grandi categorie:

- **inibitori neuro-ormonali**, come per esempio i beta-blocanti, gli inibitori del sistema renina-angiotensina (ACE-inibitori e AT2-antagonisti, vedi Capitolo 31) e gli antagonisti dell'aldosterone (Paragrafo 30.2.6);
- **agenti inotropi** (Paragrafo 30.1.2) che, mediante vari meccanismi d'azione, migliorano la funzionalità contrattile del miocardio.

Molti dei farmaci finora sviluppati possono portare degli indubbi benefici a pazienti affetti da questa patologia, nonostante l'unica vera cura sia spesso rappresentata dal trapianto d'organo.

È doveroso premettere che, data la frequente interconnessione fra le patologie cardiache ischemiche e l'insufficienza funzionale del cuore, alcuni dei farmaci inotropi riportati in questo capitolo trovano delle indicazioni terapeutiche anche nelle patologie ischemiche (Paragrafo 30.1.3), così come alcuni farmaci riportati in riferimento alle coronaropatie possono essere impiegati nel trattamento di alcuni tipi di scompenso cardiaco.

#### 30.1.2 Farmaci ad azione inotropa positiva

##### ■ Contrazione del miocardio e siti d'azione dei farmaci inotropi

Farmaci dotati di **azione inotropa positiva**, ovvero della capacità di aumentare la forza di contrazione del miocardio, sono particolarmente indicati nei casi in cui si abbia una scar-

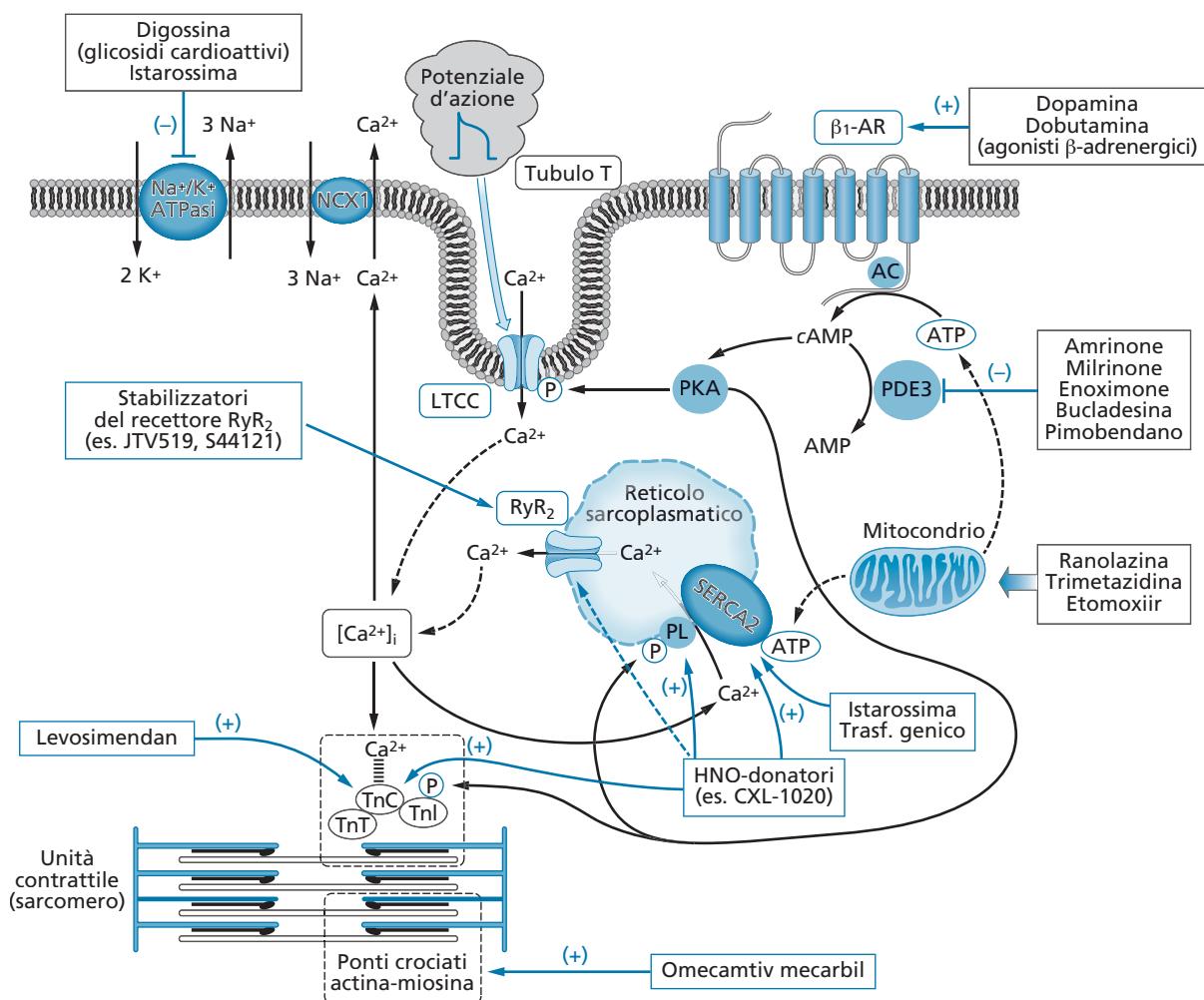
sa funzionalità cardiaca, accompagnata da una ipoperfusione periferica che non risponde all'uso di diuretici o di vasodilatatori. Questi farmaci sono altresì indicati per stabilizzare pazienti a rischio di progressivo collasso emodinamico. I principali siti d'azione dei farmaci inotropi positivi descritti di seguito sono rappresentati graficamente nella **Figura 30.1**.

Innanzitutto occorre fare delle considerazioni specifiche sui principali eventi fisiologici che si manifestano all'interno del cardiomiocita durante le fasi di sistole (contrazione) e diastole (rilasciamento) del muscolo cardiaco. A seguito del potenziale d'azione si ha un ingresso di ioni  $\text{Ca}^{2+}$  attraverso i canali del calcio di tipo L (LTCC), che sono anche definiti *voltage-dipendenti*, presenti nel tubulo T (o tubulo trasverso), costituito da un'invaginazione del sarcolemma. La presenza dei tubuli T facilita la penetrazione della depolarizzazione all'interno della cellula, dove infatti, a seguito dello stimolo elettrico e dell'ingresso di ioni calcio dal comparto extracellulare, un'aliquota di  $\text{Ca}^{2+}$  viene rilasciata dal deposito custodito all'interno di un organello intracellulare, il reticolo sarcoplasmatico, attraverso l'apertura di un canale ionico denominato **recettore rianodinico di tipo 2 (RyR<sub>2</sub>)**. Nel miocardio il RyR<sub>2</sub> è costituito da un canale omotetramericco composto da quattro subunità, ciascuna delle quali è legata ad una proteina stabilizzante denominata calstabina 2. A seguito della stimolazione sistolica,

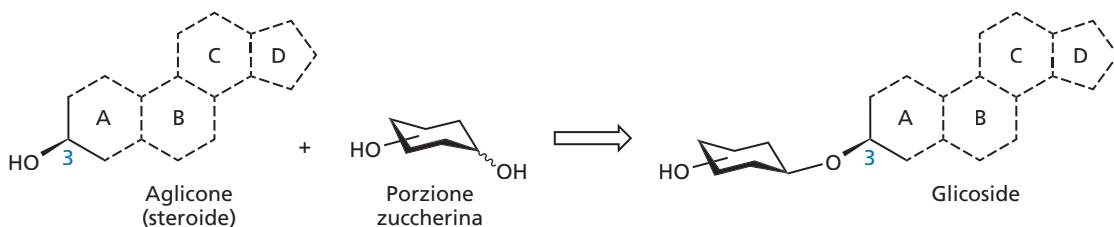
l'aumento complessivo della concentrazione citoplasmatica di ioni  $\text{Ca}^{2+}$  porta, a livello delle miofibre, alla formazione di complessi fra questo ione e la proteina troponina C (TnC), con cambiamento conformazionale delle altre proteine ad essa correlate, come la troponina I (TnI), e delle catene di tropomiosina che avvolgono i filamenti di actina. Questi cambiamenti permettono alle teste della miosina di combinarsi con l'actina e di innescare il ciclo di ponti crociati actina-miosina che, in ultima analisi, porta allo scorrimento dei filamenti e alla contrazione muscolare con consumo di ATP. La fase successiva di rilasciamento avviene quando la concentrazione intracellulare di ioni calcio  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  viene nuovamente abbassata mediante:

- trasporto del  $\text{Ca}^{2+}$  fuori dalla cellula da parte dello scambiatore ionico  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  (NCX1);
- sequestro del  $\text{Ca}^{2+}$  nel reticolo sarcoplasmatico da parte della pompa del calcio SERCA2.

L'azione della pompa sarcoplasmatica SERCA2 è abbinata dal **fosfolambano (PL)**, una proteina cardiaca che nella sua forma non fosforilata inibisce l'azione della pompa. A seguito di fosforilazione da parte della proteina chinasi A (PKA) cAMP-dipendente, il PL perde il suo effetto inibitorio e la pompa sarcoplasmatica aumenta l'*uptake* di  $\text{Ca}^{2+}$  all'interno del reticolo.



**Figura 30.1** Principali meccanismi coinvolti nella funzionalità del miocardio e punti d'azione dei farmaci inotropi.



**Figura 30.2** Composizione strutturale generale dei glicosidi cardiaci.

La pompa ATPasi  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  serve invece a riportare fuori dalla cellula gli ioni sodio, in modo che questi ultimi possano essere reintrodotti dall'NCX1 a scapito degli ioni calcio, contribuendo ulteriormente all'abbassamento complessivo della  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ .

L'effetto inotropo a livello microscopico si manifesta come un aumento dei ponti crociati acto-miosinici attivati per ogni evento cardiaco, che risulta quindi in una contrazione più efficace del muscolo cardiaco. Tale azione può essere ottenuta sostanzialmente in tre modi differenti:

- aumentando la quantità di ioni  $\text{Ca}^{2+}$  disponibili a legarsi alla TnC;
- modificando la conformazione della TnC, in modo da aumentarne l'affinità per il  $\text{Ca}^{2+}$ ;
- provocando alterazioni di vario tipo a livello del ciclo dei ponti crociati acto-miosinici.

Si può notare in **Figura 30.1** come i siti d'azione delle varie categorie di farmaci inotropi, nonostante convergano verso un effetto finale comune, siano ben distinti fra loro. Essi verranno discussi caso per caso.

### Farmaci inotropi glicosidici

#### CARATTERISTICHE STRUTTURALI DEI GLICOSIDI CARDIACI

Molti farmaci dotati di effetto inotropo positivo sono di derivazione naturale. In particolare, essi sono ben rappresentati dalla classe dei cosiddetti **glicosidi cardiaci**. Dal punto di vista strutturale i glicosidi sono caratterizzati dalla presenza di carboidrati legati mediante un'unità emiacetalica a una porzione non zuccherina, definita aglicone. Si tratta spesso di metaboliti secondari di origine vegetale, anche se in alcuni casi vengono preparati per parziale sintesi chimica a partire da precursori naturali. Nei glicosidi cardiaci, l'aglicone è costituito da un nucleo steroideo e varia a seconda della specie vegetale di provenienza (digitale, strofanto, scilla, etc.). Le porzioni steroidee sono legate a dei carboidrati mediante il loro gruppo ossidrilico in posizione 3 di configurazione  $\beta$  presente sull'anello A e il legame che si forma è di tipo  $\beta$ -glicosidico (**Figura 30.2**).

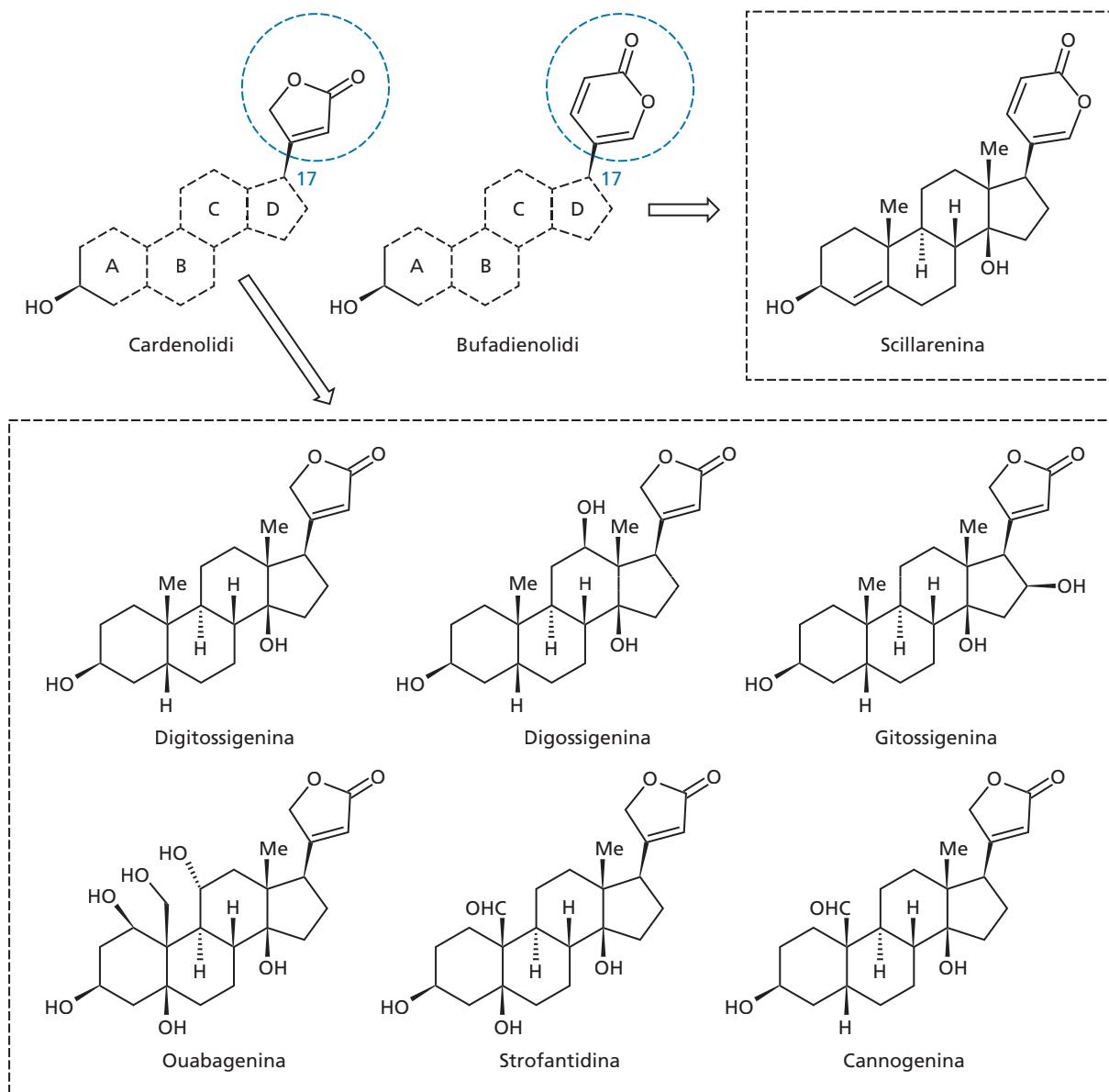
La struttura degli agliconi è sempre caratterizzata da nuclei steroidei portanti nella posizione  $17\beta$  dell'anello D dei gruppi lattonici di due tipi, che li classificano ulteriormente in **cardenolidi**, nel caso in cui il lattone sia a cinque termini con un'insaturazione, e **bufadienolidi**, quando invece il lattone è a sei termini e contiene due insaturazioni (**Figura 30.3**).

La denominazione degli agliconi è spesso caratterizzata dal suffisso *-genina*, come per esempio nei seguenti abbinamenti aglicone/glicoside: digossigenina/digossina, digitossigenina/digitossina, gitossigenina/gitossina, ouabagenina/ouabaina (o strofantina G). Nonostante questa regola, esistono tuttavia alcune eccezioni, come nel caso degli abbinamenti strofantidina/strofantina K (o cimarioso), scillarenina/proscillarinida e cannogenina/peruvoside.

Il primo elemento strutturale che va evidenziato in tutte queste porzioni agliconiche consiste nel fatto che nel loro nucleo steroideo, a differenza degli ormoni steroidei umani e dei derivati del colesterolo, soltanto la giunzione fra gli anelli B e C è di tipo *trans*, mentre le giunzioni fra gli anelli A/B e C/D sono di tipo *cis* (Figura 30.3). Questa peculiare stereochimica fa assumere agli agliconi una particolare conformazione ripiegata (**Figura 30.4**) che è tipica di questi derivati ed è fondamentale ai fini di un'efficace azione cardioattiva. Inoltre, nella giunzione *cis* fra gli anelli C e D sono sempre presenti due sostituenti, il metile in  $13\beta$  e l'ossidrile in  $14\beta$ , che costituiscono un motivo strutturale comune a tutti i glicosidi cardiaci attualmente impiegati in terapia, insieme al sostituente ossidrilico in posizione  $3\beta$  del nucleo agliconico, che funge da punto di aggancio per le varie porzioni zuccherine.

L'unico aglicone appartenente alla categoria dei *bufadienolidi* che si ritrova in questa categoria è costituito dalla scillarenina (vedi proscillarinida), caratterizzata dalla peculiare presenza nell'anello A di un'insaturazione in posizione 4,5, elemento strutturale che non è presente in alcuno degli altri derivati. Nella scillarenina è inoltre presente un sostituente metilico in posizione  $10\beta$ .

La sottofamiglia dei *cardenolidi* è, invece, rappresentata da sei differenti porzioni agliconiche. La digitossigenina presenta delle analogie strutturali con la scillarenina, come per esempio il sostituente  $10\beta$ -metilico, mentre non è presente l'insaturazione in posizione 4,5 e, ovviamente, cambia il lattone in  $17\beta$ . La digossigenina presenta in posizione  $12\beta$  un gruppo OH addizionale rispetto alla digitossigenina, mentre la gitossigenina ha l'ossidrile aggiuntivo in  $16\beta$ . Maggiori differenze si riscontrano nella struttura della ouabagenina, in cui sono presenti ben quattro ossidrili aggiuntivi rispetto alla digitossigenina e, più precisamente, nelle posizioni  $1\beta$ ,  $5\beta$ ,  $11\alpha$  e  $19$  (ovvero sul metile in  $14\beta$ ), per un totale di sei gruppi OH che conferiscono a questo aglicone un grado di polarità nettamente più elevato rispetto ai suoi analoghi. Nella strofantidina e nella cannogenina si ritrova un caratteristico gruppo aldeidico al posto del metile in  $19$ , che li distingue da tutti gli altri agliconi. Per il resto, la cannogenina mantiene una struttura perfettamente sovrapponibile



**Figura 30.3** Strutture delle porzioni agliconiche presenti nei glicosidi cardiaci.

alla digitossigenina, mentre la strofantidina ha un ulteriore gruppo ossidrilico in  $5\beta$ .

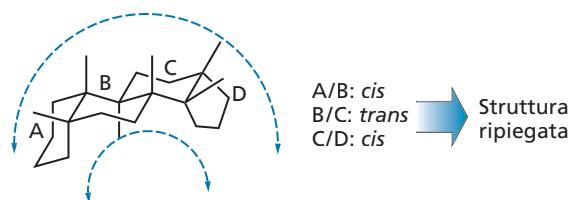
Le porzioni zuccherine presenti nei glicosidi cardiaci sono riconducibili alle strutture di D-glucosio, D-digitossosio, L-ramnosio, D-cimariosio e L-tevetosio (**Figura 30.5**) e possono essere costituite o dai singoli monosaccaridi indicati oppure da varie combinazioni degli stessi in unità oligosaccardiche. Tali porzioni si legano mediante il loro carbonio

anomerico con il  $3\beta$ -OH delle unità agliconiche generalmente mediante dei legami  $\beta$ -glicosidici e, in alcuni casi particolari, possono avere un gruppo acetilico (lanatosidi A-C, acetildigossina, acetildigossina) o metilico (metildigossina) a mascherare uno degli ossidrili zuccherini.

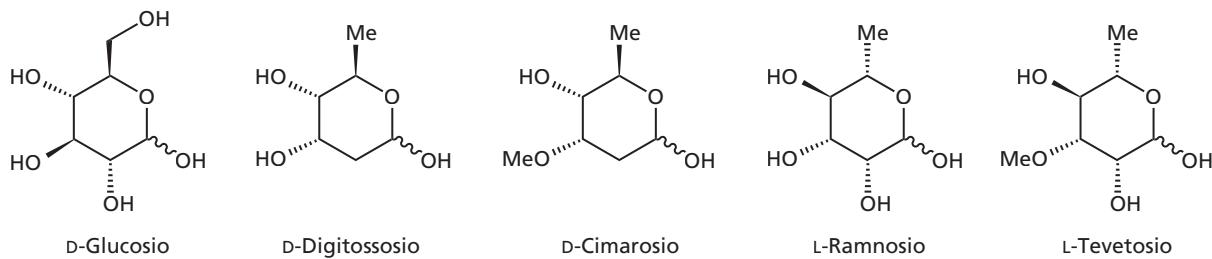
#### DERIVATI DELLA DIGITALE

Le foglie delle specie vegetali *Digitalis lanata* e *Digitalis purpurea* costituiscono fonti ricche di alcuni dei glicosidi cardiaci più utilizzati, da cui infatti vengono estratti. I **lanatosidi A-C** vengono estratti dalla *Digitalis lanata* e contengono una porzione zuccherina comune costituita da un'unità tetrasaccaridica composta da due molecole di D-digitossosio, una di 3-acetil-D-digitossosio e un D-glucosio terminale (**Figura 30.6**).

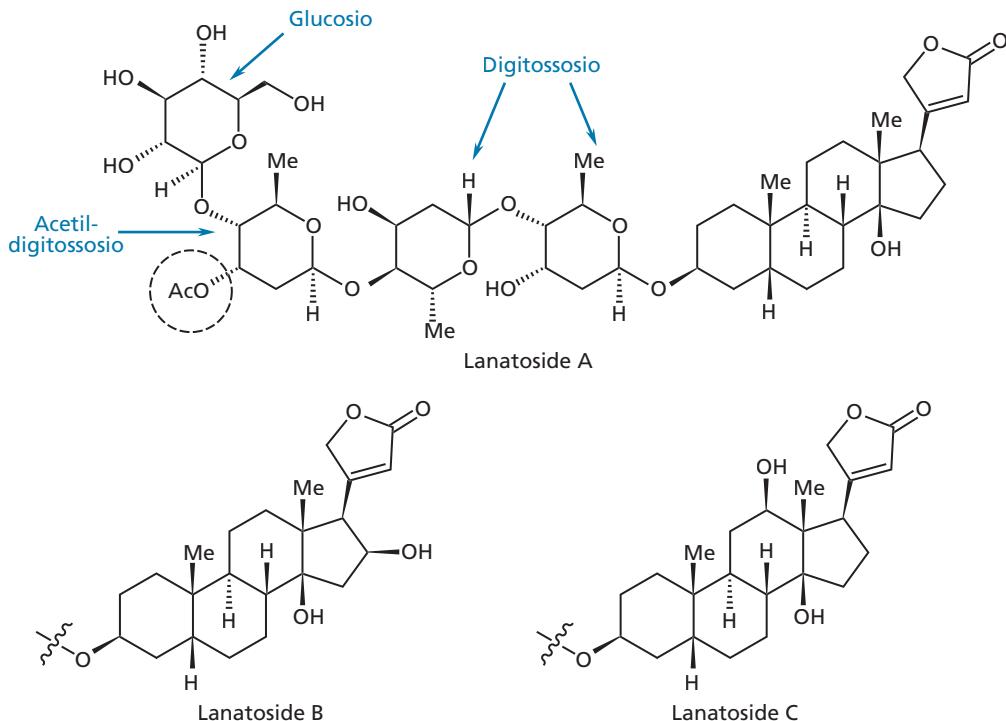
I lanatosidi A-C differiscono fra loro per la porzione agliconica, che è costituita dalla digitossigenina nel lanatoside A,



**Figura 30.4** Struttura ‘ripiegata’ degli agliconi derivante dalla stereochimica delle giunzioni.



**Figura 30.5** Strutture delle unità monosaccaridiche presenti nei glicosidi cardiaci.



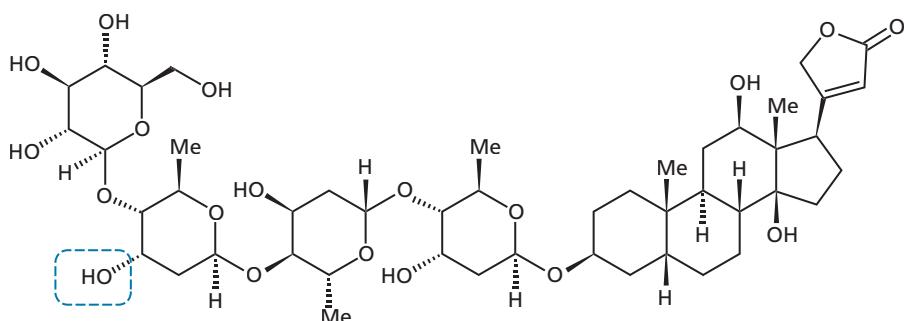
**Figura 30.6** Struttura dei lanatosidi A-C (la porzione zuccherina è identica in tutti e tre i casi).

dalla gitossigenina nel lanatoside B e dalla digossigenina nel lanatoside C. Fra i tre, il lanatoside C è quello maggiormente impiegato come agente cardiotonico.

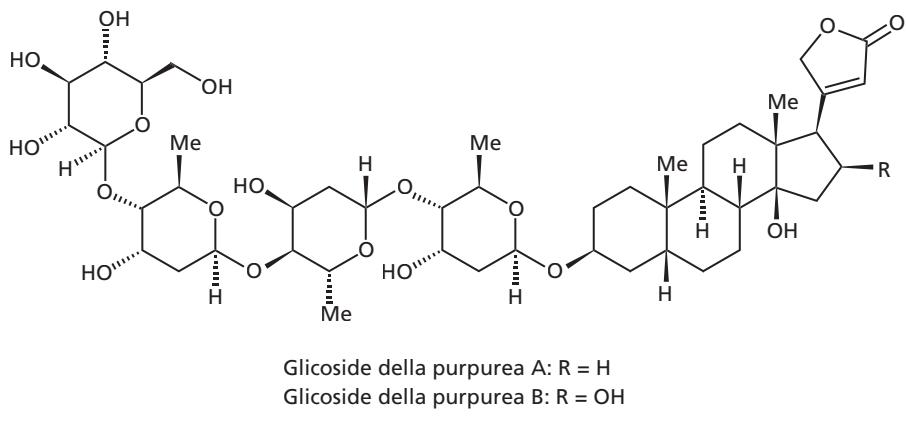
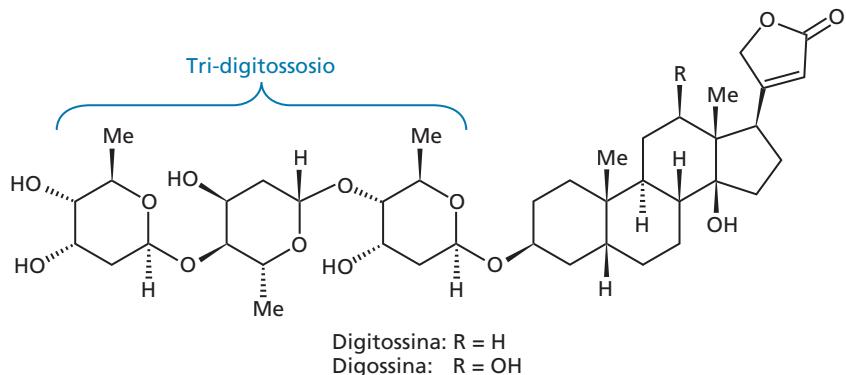
Inoltre, per blanda idrolisi acida del lanatoside C si ottiene la rimozione del gruppo acetilico, che porta alla formazione di un altro importante farmaco cardiaco, il deslanatoside (Figura 30.7).

Dalla *Digitalis purpurea* vengono estratti dei glicosidi simili ai lanatosidi della *D. lanata*, ma che non contengono gruppi acetilici nelle porzioni zuccherine, costituiti dai cosiddetti **glicosidi A e B della purpurea** (Figura 30.8).

Come il deslanatoside, anche questi due glicosidi possiedono una catena tetrasaccaridica formata da tre unità di digitossosio e una di glucosio terminale. Differiscono, tuttavia,



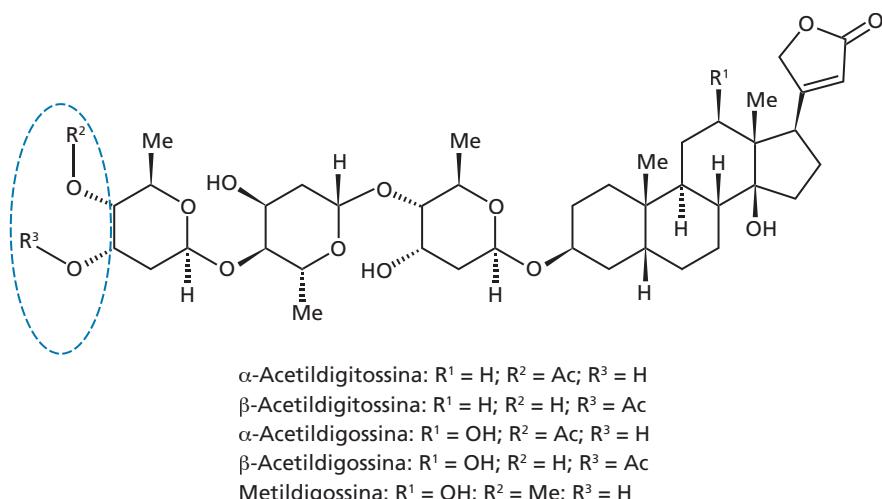
**Figura 30.7** Struttura del deslanatoside (è evidenziato il gruppo ossidrilico che viene liberato per idrolisi della porzione acetilica del lanatoside C).

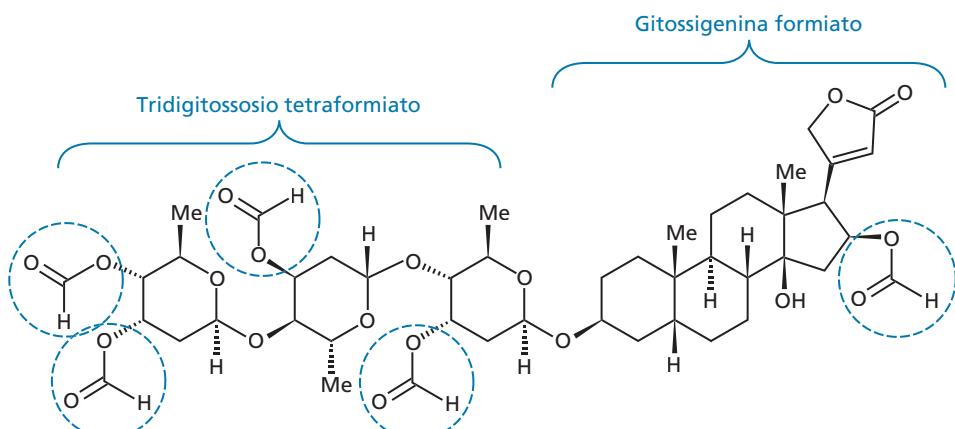
**Figura 30.8** Struttura dei glicosidi A e B della purpurea.**Figura 30.9** Struttura dei glicosidi 'trisaccaridici': digitossina e digossina.

per l'aglicone, che è costituito da digitossigenina nel glicoside A e da gitossigenina nel glicoside B.

Due fra i più utilizzati glicosidi cardiaci sono rappresentati dalla **digitossina** e dalla **digossina** (Figura 30.9). Si tratta di composti in cui la parte zuccherina è ridotta a un trisaccaride; rispetto ai glicosidi visti finora, l'unità terminale di glucosio è rimossa, lasciando una catena di tri-digitossosio.

La digitossina e la digossina differiscono fra loro per la porzione agliconica, rappresentata nel primo caso dalla digitossigenina e nel secondo dalla gitossigenina. Nell'uso clinico è previsto anche l'impiego di derivati metilati o acetilati quali l'acetildigitossina ( $\alpha$  o  $\beta$ ), l'acetildigossina ( $\alpha$  o  $\beta$ ) e la metildigossina, in cui un gruppo ossidrilico dell'unità terminale di digitossosio è "mascherato" da un gruppo acetilico o metilico (Figura 30.10).

**Figura 30.10** Struttura dei glicosidi 'mascherati':  $\alpha/\beta$ -acetildigitossina,  $\alpha/\beta$ -acetildigossina e metildigossina.

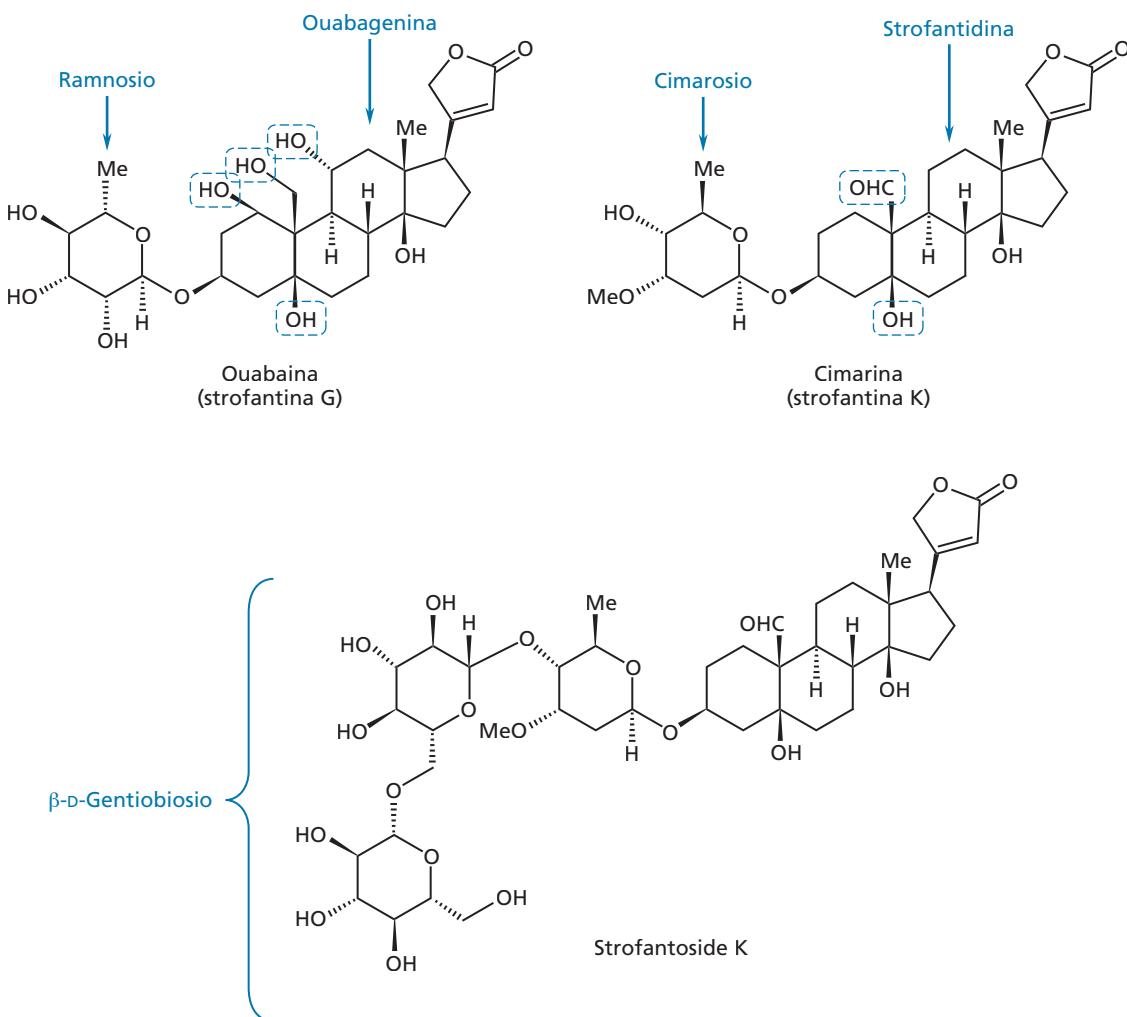


**Figura 30.11** Struttura del gitoformiato o pentaformilgitossina.

Un caso molto particolare è costituito dal **gitoformiato**, altresì noto come pentaformilgitossina (**Figura 30.11**). Infatti, tale composto è costituito da una catena trisaccaridica formata esclusivamente da tridigitossio, legata ad un'unità di gitossigenina come aglycone, che vede ben cinque gruppi ossidrilici esterificati con gruppi formilici (quattro sulla porzione zuccherina e uno sull'ossidrile in posizione 16 $\beta$  dell'aglycone).

#### DERIVATI DELLO STROFANTO

I semi derivanti dalle piante *Strophantus gratus* e *Strophantus kombé* vengono utilizzati per l'estrazione di glicosidi dello stofanto quali la **ouabaina** (o strofantina G), la **cimicina** (o strofantina K) e lo **strofantiside K** (**Figura 30.12**). La ouabaina (o strofantina G) è il principale glicoside dello *Strophantus gratus* e contiene una porzione zuccherina



**Figura 30.12** Struttura dei glicosidi dello stofanto: ouabaina, cimicina e strofantiside K.

monosaccaridica, costituita da un'unità di L-ramnosio, legata alla ouabagenina, uno degli agliconi più polari riscontrabili all'interno di questa categoria di farmaci. Come nell'ouabaina, anche nella cimarina (o strofantina K), ottenuta dallo *Strophantus kombe*, ritroviamo un gruppo monosaccaridico, il D-cimaroosio, che è legato all'aglicone aldeidico strofantidina. Lo strofantoside K è un analogo della cimarina in cui l'ossidrile libero del cimaroosio è legato a un'ulteriore porzione disaccaridica del D-glucosio, il  $\beta$ -D-gentobiosio, altresì noto come amigdalosio. In questo disaccaride molto particolare, le due unità di glucosio sono legate fra loro mediante un caratteristico legame  $\beta(1S6)$  glicosidico.

### DERIVATI DELLA SCILLA

Dalla pianta *Scilla*, della famiglia delle *Liliaceae*, si ottiene il glucoscillarene A che, per idrolisi enzimatica controllata, perde due unità terminali di D-glucosio e fornisce il glicoside cardiaco **proscillaridina** (Figura 30.13), composto da scillarenina e un'unità di L-ramnosio.

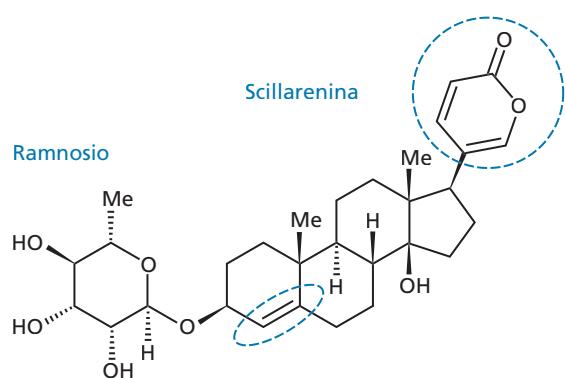
La proscillaridina si distingue dai precedenti glicosidi cardiaci in quanto contiene un anello lattonico a sei termini. Infatti, la porzione agliconica presente in questa molecola (scillarenina) appartiene alla categoria degli agliconi bufadienolidici (vedi Figura 30.3). Altra peculiarità della proscillaridina consiste nella presenza del doppio legame nelle posizioni 4 e 5 dell'aglicone, che fa variare in misura sensibile la geometria della porzione agliconica, visto che in questo caso la giunzione fra gli anelli A e B del nucleo steroideo non è più di tipo *cis* come per gli altri glicosidi cardiaci e, di conseguenza, fortemente angolata, ma assume una disposizione spaziale leggermente più planare.

### DERIVATI DELLA THEVETIA

Un altro importante glicoside cardioattivo viene ottenuto dalla pianta *Thevetia nerifolia* (o *Thevetia peruviana*), il **peruvoside** (Figura 30.14). Si tratta di un glicoside contenente una porzione agliconica di tipo aldeidico denominata cannogenina, con struttura simile alla strofantidina (manca soltanto il gruppo ossidrilico in posizione 5 $\beta$ ). Per quanto riguarda la parte zuccherina, è presente un monosaccaride tipico dei derivati ottenuti dalla *Thevetia*, denominato L-tevetosio, che non si trova in alcuno degli altri glicosidi sopra menzionati. Questo monosaccaride è un esoso la cui struttura ricorda quella dell'L-glucosio, cui è stato tolto l'ossidrile in posizione 6 ed è stato metilato quello in posizione 3.

### MECCANISMO D'AZIONE DEI GLICOSIDI CARDIOATTIVI

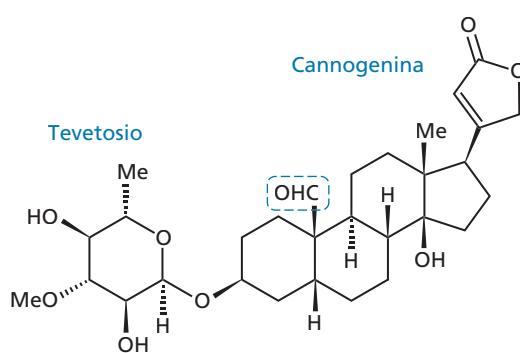
I glicosidi cardioattivi manifestano la loro azione causando un aumento della forza di contrazione delle fibre miocardiche, che si manifesta quindi con un'aumentata gittata cardiaca (**effetto inotropo positivo**). A livello molecolare, questi farmaci vanno a inibire selettivamente la pompa ionica ATPasi sodio/potassio-dipendente ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasi, Figura 30.1). Si tratta di un enzima di membrana che è responsabile dell'espulsione di ioni  $\text{Na}^+$  nella fase di ripolarizzazione della fibra miocardica, con scambio concomitante di ioni  $\text{K}^+$ , che vengono invece



**Figura 30.13** Struttura del glicoside della scilla: proscillaridina.

portati all'interno. Per ogni tre ioni sodio portati all'esterno della cellula entrano due ioni potassio. Tale scambio ionico richiede energia, che viene fornita dall'ATP, poiché viene condotto contro i gradienti naturali (chimici ed elettrici) degli ioni  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ . Un'inibizione della  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasi porta all'ottenimento di una maggiore concentrazione di ioni sodio all'interno della cellula, ostacolando in questo modo l'azione dello scambiatore sodio/calcio NCX1, con conseguente aumentata permanenza di ioni calcio nel citoplasma. Ciò provoca, in ultima analisi, un grado superiore di contrazione dei muscoli cardiaci e si manifesta con un incremento sia della forza sia della velocità di contrazione, garantendo quindi una migliore funzionalità della pompa cardiaca. In realtà l'inibizione della pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasi non sembra costituire l'unico meccanismo d'azione dei glicosidi cardiaci, ma ci sono evidenze a supporto della coesistenza di meccanismi accessori. Per esempio, i glicosidi aumentano il tono vagale colinergico sul cuore, che si manifesta con un rallentamento della frequenza dei battiti (**effetto cronotropo negativo**) e della velocità di conduzione atrio-ventricolare dell'impulso elettrico (**effetto dromotropo negativo**), con un prolungamento del periodo refrattario.

Dal punto di vista delle interazioni che i glicosidi sono in grado di instaurare con la pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasi, va detto innanzitutto che questi farmaci si legano alla faccia extracellulare dell'enzima e, in particolare, alla sua subunità  $\alpha$ . Tuttavia, poiché questo enzima ha diversi siti di legame e di rilascio di ioni e assume varie conformazioni differenti tra loro durante il suo ciclo catalitico, è piuttosto complicato capire con



**Figura 30.14** Struttura del peruvoside.

esattezza quale porzione della proteina venga esattamente occupata dal farmaco. Dal punto di vista strutturale, sembra che gli elementi essenziali per un'efficace interazione del glicoside con la pompa ionica siano:

- una porzione agliconica steroidea che contenga le caratteristiche sopra descritte (soprattutto la giunzione *cis* fra gli anelli C e D);
- un anello lattonico insaturo a cinque o sei termini;
- almeno un'unità carboidratica legata alla posizione 3 $\beta$  dell'aglicone.

La perdita di una di queste tre caratteristiche ne compromette sempre l'attività inibitoria. Inoltre, questi glicosidi mostrano un'elevata affinità per la forma fosforilata dell'enzima legata al sodio. Ciò pare sia dovuto al fatto che le porzioni lattoniche presenti in posizione 17 $\beta$  dell'aglicone vanno a formare delle interazioni polari proprio con il gruppo fosfato e il relativo ione Na<sup>+</sup> del sito fosforilato della pompa. Data la mancanza di strutture tridimensionali adeguate ottenute ai raggi X di tale enzima, è attualmente difficile descrivere in modo più preciso le interazioni che i glicosidi cardiaci possono instaurare con il loro bersaglio. Ad ogni modo, l'effetto risultante dal legame dei glicosidi cardiaci nella subunità  $\alpha$  della pompa Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasi sembra essere il blocco del movimento dei domini transmembrana identificati nelle eliche H5 e H6, la cui mobilità è invece fondamentale per il trasporto dei cationi e per la produzione di energia dall'ATP.

#### USO CLINICO DEI GLICOSIDI CARDIOATTIVI

I glicosidi cardioattivi sono normalmente indicati nella gestione preventiva e nel trattamento dell'insufficienza cardiaca e della fibrillazione atriale. La **digitossina** e la **digossina** (e derivati) vengono usate per il trattamento dell'insufficienza cardiaca da circa due secoli e sono molto utilizzate ancora oggi. Attualmente il glicoside cardiaco più prescritto è senza dubbio la digossina, la quale ha un'emivita media nell'organismo di circa 36 ore, a meno che il paziente non abbia la funzionalità renale compromessa. Grazie a questa sua proprietà, la digossina può essere somministrata tutti i giorni anche durante la fase di mantenimento (0,125-0,375 mg/die per via orale), senza necessità di sospensioni "disintossicanti". Il suo parente più stretto, la digitossina, ha invece un'emivita molto più lunga (fino a 7 giorni) dovuta probabilmente al fatto che, essendo priva dell'ossidrile in posizione 12 $\beta$  rispetto alla digossina, è più lipofila e, nonostante la sua azione sia più lenta a comparire, risulta anche più duratura. Purtroppo questa caratteristica della digitossina tende a esacerbare i problemi di accumulo del farmaco, che facilitano la comparsa della cardiotossicità collaterale. Infatti, l'uso di digitossina prevede che, a regime, venga somministrata per 5 giorni a settimana (0,1 mg/die per via orale), con due giorni di pausa per limitare il fenomeno dell'accumulo.

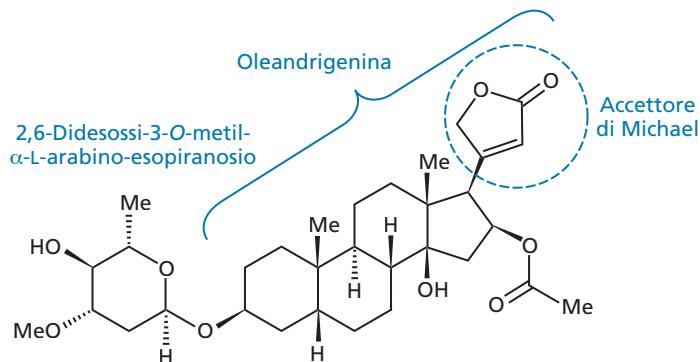
A differenza dei glicosidi digitalici, i glicosidi dello strofanto, come per esempio la **ouabaina** e la **cimarina**, non possono essere somministrati per via orale in quanto scarsamente assorbiti. Nel caso della ouabaina, lo scarso assorbimento *per os*

è probabilmente dovuto alla sua bassa lipofilia, visto che rispetto agli altri glicosidi cardiaci presenta un maggior numero di gruppi ossidrilici, quindi polari, nella porzione agliconica. La bassa lipofilia della ouabaina fa sì che questo farmaco abbia un'azione molto rapida, immediatamente dopo la sua somministrazione endovenosa, seppur di breve durata a causa della pronta eliminazione da parte dell'organismo, tanto che il suo uso più comune è limitato al trattamento d'emergenza delle crisi cardiache. Invece, nel caso della cimarina il problema della scarsa biodisponibilità orale è costituito dal fatto che tale molecola presenta una funzione aldeidica, che è metabolicamente instabile e molto probabilmente subisce una rapida trasformazione una volta assorbita dall'apparato digerente.

Purtroppo l'indice terapeutico di questi farmaci è piuttosto ridotto e, pertanto, il loro uso non è completamente privo di rischi di tossicità cardiaca, che può portare all'insorgenza di aritmie in alcuni casi anche fatali. La cardiotossicità è legata al loro stesso meccanismo d'azione e si verifica quando l'effetto farmacologico viene esaltato da un sovradosaggio, da fenomeni di accumulo oppure dall'ipersensibilità individuale del paziente nei confronti del farmaco. Infatti, quando i livelli intracellulari di Na<sup>+</sup> e Ca<sup>2+</sup> diventano troppo elevati, s'innescano delle aritmie incontrollate che caratterizzano l'**intossicazione da digitalici**. La contemporanea somministrazione di diuretici (Paragrafo 30.2) aumenta la probabilità che i glicosidi cardioattivi provochino aritmie ventricolari maligne oppure blocco atrio-ventricolare, a causa dell'ipokaliemia e dell'ipomagnesiemia generate da questi farmaci. I casi d'intossicazione possono essere trattati, oltre che con la sospensione della terapia, somministrando sali di potassio e di magnesio, nonché agenti anti-aritmici (**lidocaina**, **fenitoina**). Più recentemente è stato sperimentato l'uso di anticorpi monoclonali di derivazione animale (pecora, topo, etc.) selettivi per la digossina; tuttavia, l'uso di queste proteine esogene porta con sé degli alti rischi di reazioni immunitarie da parte del paziente. Attualmente sono in fase di studio dei possibili antagonisti sintetici dei digitalici da utilizzare nelle intossicazioni, che vadano a occupare il sito extracellulare della pompa Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasi, in modo da impedire il legame con il farmaco, ma che non blocchino in modo rilevante l'attività di scambio ionico dell'enzima.

Studi epidemiologici condotti fino ad oggi sull'utilizzo clinico di questo tipo di farmaci hanno mostrato che, fra i vari glicosidi inotropi usati nel trattamento cronico dell'insufficienza cardiaca, soltanto la digossina ha mostrato un'effettiva riduzione della mortalità.

A parte l'indicazione terapeutica principale limitata alle patologie cardiache sopra menzionate, esistono tuttavia altri tipi di potenziali applicazioni cliniche di questa categoria di farmaci, che vale la pena menzionare. Per esempio, la digossina ha mostrato delle interessanti proprietà di attenuazione della funzione infiammatoria leucocitica, che ne lascia presupporre un uso nel trattamento di alcune patologie di origine autoimmune. Inoltre, alcuni di questi derivati possono trovare applicazioni nei confronti delle patologie oncologiche. Infatti, in passato alcuni glicosidi cardioattivi sono stati sperimentati



**Figura 30.15** Struttura dell'oleandrina.

anche nel trattamento di forme cancerose, in particolar modo l'**oleandrina** (Figura 30.15), che si ottiene principalmente dalle foglie dell'oleandro (*Nerium oleander*). Questo glicoside contiene una molecola di oleandrigenina come aglicone, un cardenolide molto simile alla gitossigenina (vedi Figura 30.3), con l'unica differenza rappresentata dall'acetilazione dell'ossidrile in posizione  $16\beta$ . L'aglicone è legato a un'unità di 2,6-didesossi-3-O-metil- $\alpha$ -L-arabino-esopiranoso. L'oleandrina presenta un'attività cardiaca inotropa inferiore a quella dei glicosidi digitalici, pertanto non viene usata per il trattamento dell'insufficienza cardiaca, mentre ha suscitato molto interesse la sua azione antitumorale, che è comunque presente anche nei glicosidi digitalici. La capacità di questo tipo di composti di contrastare la proliferazione cellulare e di promuovere l'apoptosi sembrerebbe risiedere in meccanismi d'azione che prescindono dall'azione inibitoria sulla pompa ionica  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasi (nonostante vada riconosciuto che quest'ultima è comunque particolarmente attiva in cellule tumorali in rapido accrescimento). Infatti, si ipotizza che questi composti abbiano anche delle proprietà "alchilanti" dovute alla presenza dell'anello lattonico in posizione 17, in cui il  $\text{C}=\text{O}$   $\alpha,\beta$ -insaturo costituisce un accettore di Michael. Questa ipotesi è supportata anche dall'evidenza che molte molecole dotate di azione antiproliferativa e pro-apoptotica contengono nella loro struttura dei gruppi accettori di Michael. Tuttavia, l'oleandrina presenta una tossicità piuttosto elevata, pertanto attualmente un altro glicoside cardioattivo meglio tollerato dall'organismo, come la digitossina, è in fase di studio quale potenziale agente antitumorale, sebbene la sua reale efficacia non sia ancora stata pienamente dimostrata mediante studi clinici avanzati.

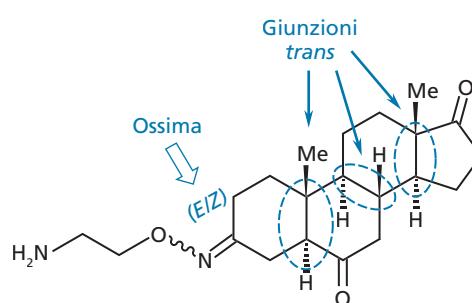
Infine, la digossina e altri glicosidi, come la ouabaina e la proscillaridina, hanno mostrato di possedere un efficace potere inibitorio nei confronti dell'espressione della **proteina HIF-1 $\alpha$**  (*Hypoxia Inducible Factor 1 $\alpha$* ), un fattore di trascrizione che favorisce la sovraespressione di proteine in grado di supportare l'insorgenza e la progressione di patologie cancerose. Infatti, in studi *in vivo* è stato osservato che questi glicosidi portano a una notevole riduzione della crescita tumorale e, pertanto, sono stati proposti come possibili farmaci aggiuntivi da utilizzare durante i trattamenti chemioterapici.

## Farmaci inotropi non glicosidici

### INIBITORI NON GLICOSIDICI DELLA POMPA $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPASI

Al di fuori della categoria dei glicosidi cardioattivi, esistono pochissimi altri esempi di composti in grado di svolgere il loro effetto inotropo positivo mediante inibizione della pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasi. Uno degli esempi più significativi è costituito dall'**istarossima** (Figura 30.16).

Si tratta di un derivato steroideo in cui il carbonile in posizione 3 è coinvolto nella formazione di una **funzione ossimica**, la cui isomeria geometrica non è stata risolta (si usa infatti la miscela *E/Z*), portante una catena etilenica con una porzione amminica terminale. L'unico elemento che questa molecola ha in comune con i farmaci glicosidici è la presenza di un nucleo steroideo, che tuttavia presenta molte differenze rispetto alle porzioni agliconiche viste in precedenza. Infatti, dal punto di vista dei gruppi funzionali, sono presenti porzioni chetoniche nelle posizioni 5 e 17, manca completamente l'anello lattonico, non sono presenti i sostituenti ossidrilici degli anelli C e D, e in posizione 3, al posto dei raggruppamenti carboidratici, c'è la porzione ossimica. Inoltre, il nucleo steroideo dell'istarrossima è di tipo androstanico, ovvero tutte le giunzioni fra gli anelli A-D sono di geometria *trans*, mentre come visto in precedenza (Figura 30.4), nei digitalici le giunzioni fra gli anelli A/B e C/D sono di tipo *cis*, mentre l'unica giunzione *trans* è quella fra gli anelli B/C. A causa di tutte queste macroscopiche differenze strutturali, si pensa che le modalità d'interazione dell'istarrossima con la pompa ionica transmembrana siano



**Figura 30.16** Struttura dell'istarrossima.

### Box 30.1 Trasferimento genico del gene di SERCA2

Un approccio efficace nel trattamento dell'insufficienza cardiaca consiste nell'indurre un effetto inotropo e lusitropo, mediante un aumento del riassorbimento degli ioni calcio all'interno del reticolo sarcoplasmatico, in modo da correggere l'alterata contrazione che si osserva in tali condizioni patologiche. Un intervento farmacologico di tipo classico è costituito dall'uso di molecole in grado di aumentare l'attività della pompa SERCA2, utilizzando l'istarossima oppure donatori di nitrossile. Più recentemente è stato ipotizzato che un approccio biotecnologico mediante terapia genica possa aumentare l'attività della suddetta pompa sarcoplasmatica (Figura 30.1). Infatti, un trasferimento genico del gene umano che codifica per la SERCA2 può portare a un'aumentata espressione della pompa ionica, con conseguente incremento della ricaptazione di  $\text{Ca}^{2+}$  nel reticolo. Ciò è stato realizzato in uno studio clinico, attualmente (2011) in fase II (denominato CUPID), su alcuni pazienti affetti da insufficienza cardiaca grave, cui è stato effettuato un trasferimento genico mediante infusione intracoronarica, utilizzando come vettore un virus adeno-associazio (AAV) in cui è stato inserito il gene della SERCA2. I primi risultati ottenuti in questo studio hanno mostrato che i pazienti sottoposti a questo tipo di terapia genica presentano dei notevoli miglioramenti nelle funzionalità sistolica e diastolica, nonché una marcata riduzione delle aritmie precedentemente associate al loro grave stato patologico. Quindi i primi risultati ottenuti con questo nuovo approccio sono estremamente promettenti, sebbene sussistano alcuni problemi correlati alla terapia genica in modo inscindibile. Per esempio, la somministrazione del vettore genico di origine virale può innescare delle reazioni immunologiche oppure può causare degli effetti tossici. Inoltre, l'entità e la durata dell'espressione genica di SERCA2 indotta dalla terapia non sono facilmente controllabili. Allo scopo di migliorare questi aspetti che sono emersi dalle prime sperimentazioni cliniche, sono attualmente allo studio dei virus di nuova generazione da usare come vettori genici privi degli effetti collaterali sopra menzionati.

fondamentalmente diverse da quelle ipotizzate per i derivati glicosidici.

Inoltre, è stato dimostrato che l'istarossima ha un doppio meccanismo d'azione (Figura 30.1): oltre a inibire l'ATPasi, ha anche un effetto stimolatorio sull'isoforma 2 della  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPasi del reticolo sarcoplasmatico (SERCA2), una proteina deputata al riassorbimento di ioni calcio nel reticolo sarcoplasmatico contro gradiente, che quindi consuma energia (ATP). Questo secondo tipo di meccanismo d'azione, non previsto per i digitalici, migliora anche la fase di rilassamento diastolico del cuore (**effetto lusitropo**), oltre a potenziarne la contrazione sistolica come gli altri farmaci inotropi. Complessivamente, quindi, i due effetti combinati svolgono un'azione sinergica nel migliorare la funzionalità cardiaca nelle sue due fasi di sistole e diastole (Box 30.1).

Tuttavia, studi clinici di fase II sull'istarossima sono stati sospesi nel 2009 per motivi non pubblicamente noti. Attualmente è ancora molto attiva la ricerca di agenti inotropi sintetici che presentino dei migliori indici terapeutici rispetto ai derivati glicosidici.

#### INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI 3 (PDE3)

Le **fosfodiesterasi** (PDE) sono degli enzimi che catalizzano l'idrolisi di nucleotidi ciclici, come l'AMP ciclico (cAMP) e il GMP ciclico (cGMP), per trasformarli nella loro forma lineare inattiva. I nucleotidi ciclici sono generalmente dei mediatori che trasmettono il segnale di attivazione di recettori accoppiati a proteine G a livello intracellulare. Al momento si conoscono 11 famiglie di fosfodiesterasi umane (PDE1-11), le quali sono responsabili dei processi di trasduzione coinvolti in numerose funzioni fisiologiche. Dal punto di vista terapeutico, le classi di PDE attualmente utilizzate come target farmacologico da parte di inibitori specifici sono principalmente la PDE5 (disfunzione erettile) e la PDE4 (patologie infiammatorie), oltre ovviamente all'isoforma coinvolta nelle patologie cardiache trattata in questo capitolo, ovvero la PDE3.

Nel cuore, la **PDE3** promuove l'idrolisi del cAMP, a sua volta prodotto dall'adenilato ciclasi (AC) attivata a seguito della stimolazione del recettore  $\beta_1$ -adrennergico ( $\beta_1$ -AR), per formare il nucleotide lineare inattivo AMP. La frazione di cAMP che rimane attiva porta alla stimolazione della proteina chinasi A (PKA), la quale va a fosforilare il canale del calcio LTCC, aumentando di conseguenza il flusso di ioni  $\text{Ca}^{2+}$  verso l'interno della cellula (Figura 30.1). Questa sequenza porta ad avere un aumento di  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  che, come visto in precedenza, aumenta l'efficacia della contrazione del miocardio. Poiché la PDE3 va a idrolizzare il mediatore attivo cAMP, farmaci in grado di inibire questo enzima possono potenziare la funzionalità cardiaca grazie a un aumento del cAMP disponibile a trasdurre il segnale adrennergico. Da questo punto di vista, gli **inibitori della PDE3** sono preferibili rispetto ai farmaci agonisti del recettore adrennergico  $\beta_1$ -AR, poiché l'effetto inotropo di questi ultimi prevede comunque un maggiore aumento del consumo energetico da parte del miocardio.

Oltre all'aumento della gittata cardiaca, gli inibitori della PDE3 generano anche una benefica riduzione della pressione arteriosa, grazie al fatto che la PDE3 è presente anche a livello della muscolatura liscia vascolare, in cui il cAMP causa un rilasciamento delle fibre muscolari. Infatti questi farmaci, come anche i  $\beta_1$ -agonisti, vengono chiamati *inodilatatori* grazie alla loro duplice azione inotropa e vasodilatatoria.

Gli inibitori della PDE3 possono essere suddivisi in due categorie:

- inibitori nucleotidici;
- inibitori non nucleotidici.

Alla prima categoria appartiene la **buclassesina**, un inibitore della PDE3 che si comporta come mimico del substrato naturale cAMP. Infatti, questa molecola si ottiene grazie all'inserimento di due raggruppamenti butanoilici rispettivamente sull'ossidrile in posizione 2' della porzione di ribosio e



G. Costantino • G. Sbardella

# Chimica Farmaceutica

Accedi all'ebook e ai contenuti digitali ➤ Espandi le tue risorse ➤ con un libro che **non pesa** e si **adatta** alle dimensioni del tuo **lettore**



All'interno del volume il **codice personale** e le istruzioni per accedere alla versione **ebook** del testo e agli ulteriori servizi.  
L'accesso alle risorse digitali è **gratuito** ma limitato a **18 mesi dalla attivazione del servizio**.