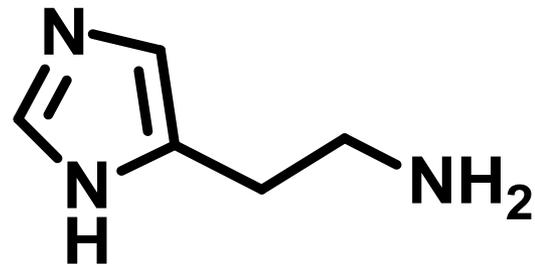


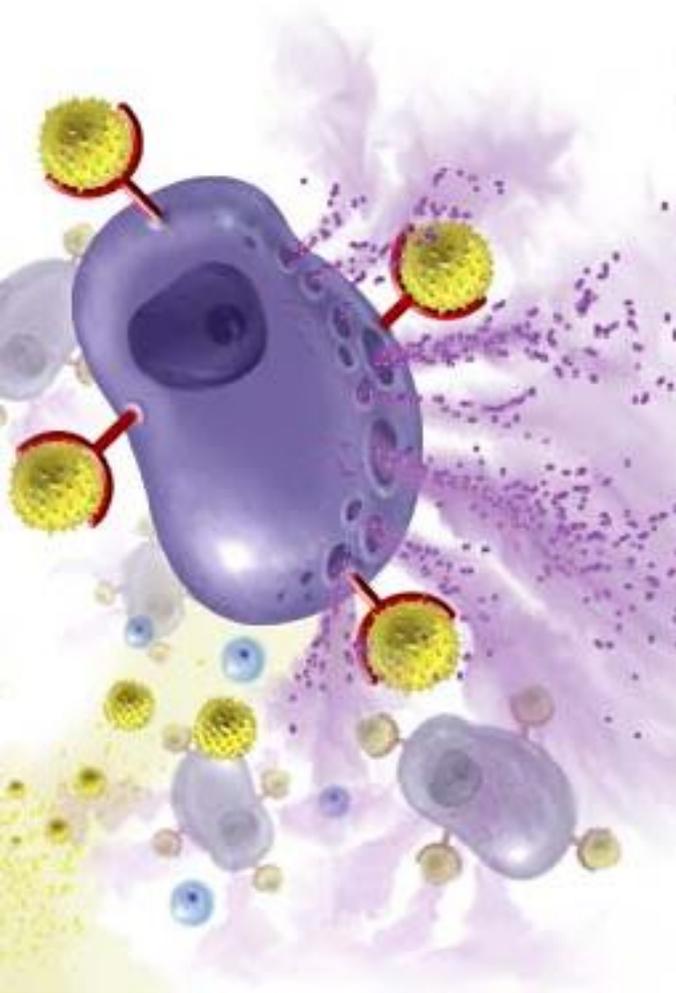
FARMACI ANTISTAMINICI E ANTIULCERA



Introduzione



Istamina



Ammina biogena molto diffusa nell'organismo, ma particolarmente concentrata nella mucosa intestinale, nella cute e nei polmoni

Svolge importanti **funzioni** quali:

- Mediatore degli stati infiammatori e allergici
- Contrazione della muscolatura liscia (bronchi, stomaco, intestino)
- Aumento della permeabilità vascolare
- Aumento della secrezione di succo gastrico
- Diminuzione della pressione

Istamina

Viene prodotta in molti tessuti

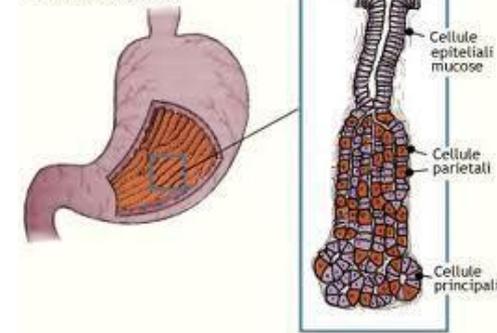


Mastociti

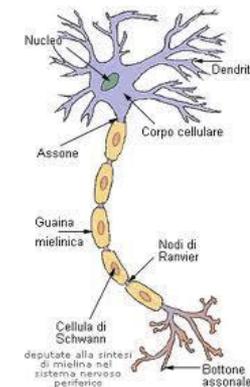


Cellule parietali della mucosa gastrica

La parete gastrica

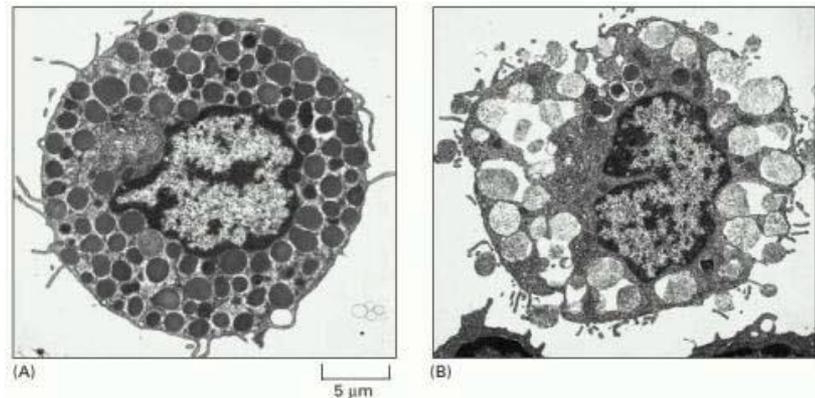
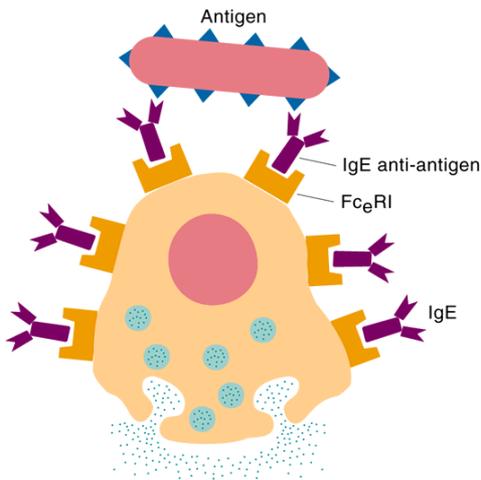
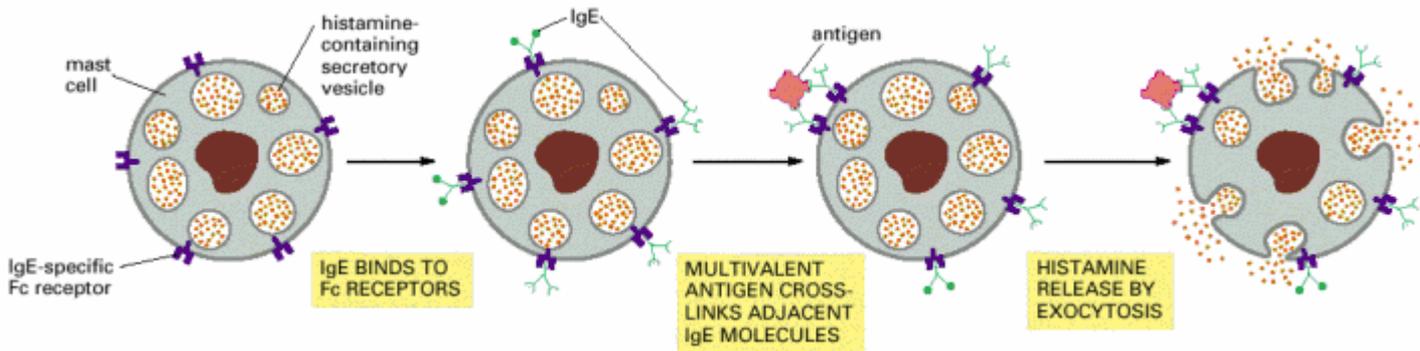


Neuroni



Reazioni Allergiche

- I mastociti esprimono in maniera costitutiva i recettori FcεRI cui si legano le IgE antigene-specifiche
- La loro localizzazione anatomica permette una risposta immediata al contatto con l'antigene, rappresentata da degranulazione e liberazione di vari mediatori della risposta allergica ed infiammatoria



D.Lawson, C. Fewtrell, B. Gomperts, and M. Raff; 1975 *J. Exp. Med.* 142, 391–402.

Istamina

Induce la contrazione delle muscolatura liscia dei bronchi e del canale alimentare, ma determina un potente rilassamento di quella dei vasi sanguigni di piccolo calibro



Rinorrea, prurito, starnutazioni



Lacrimazione e prurito



Ostruzione bronchiale

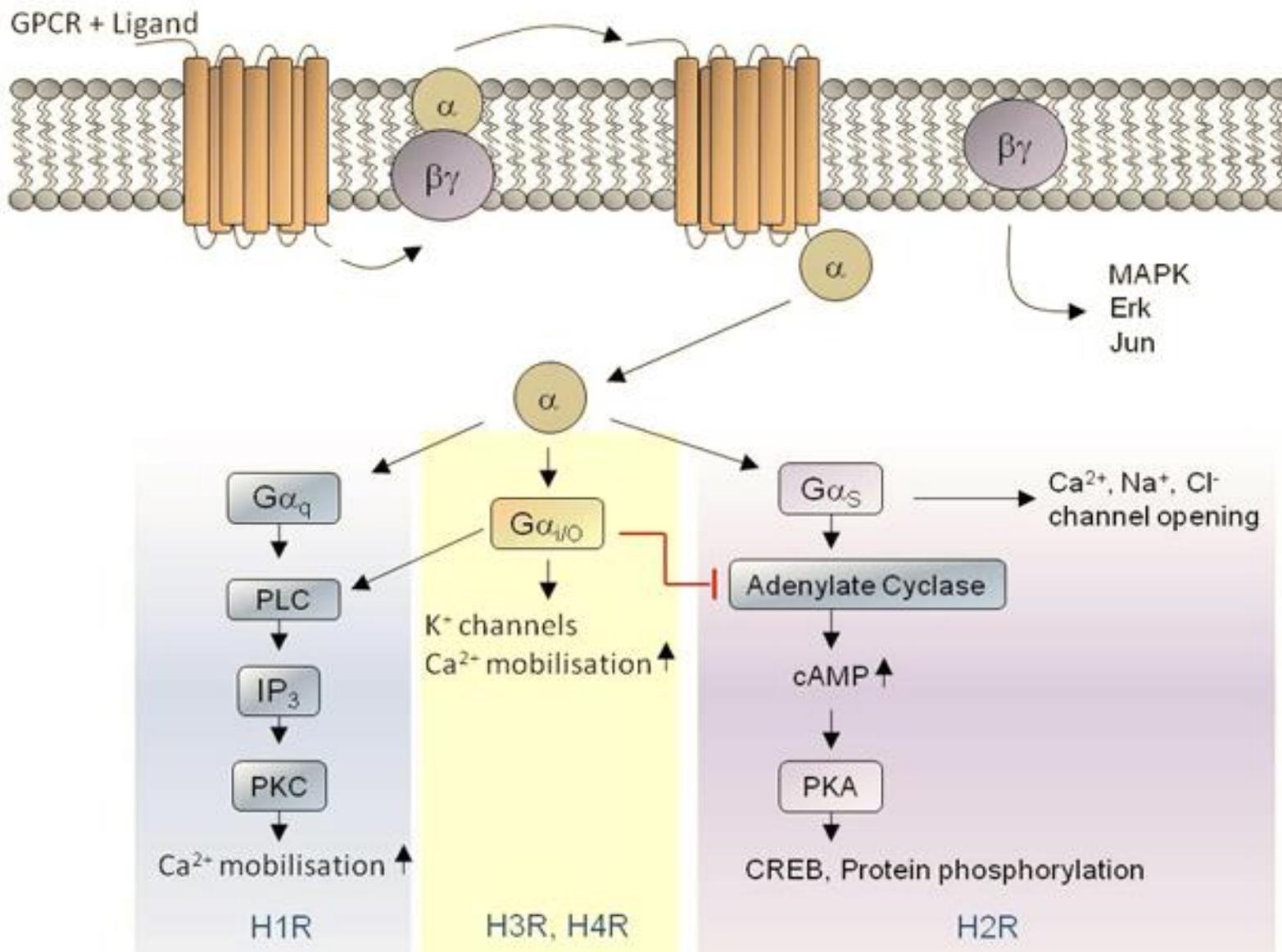


Edema, prurito, arrossamento

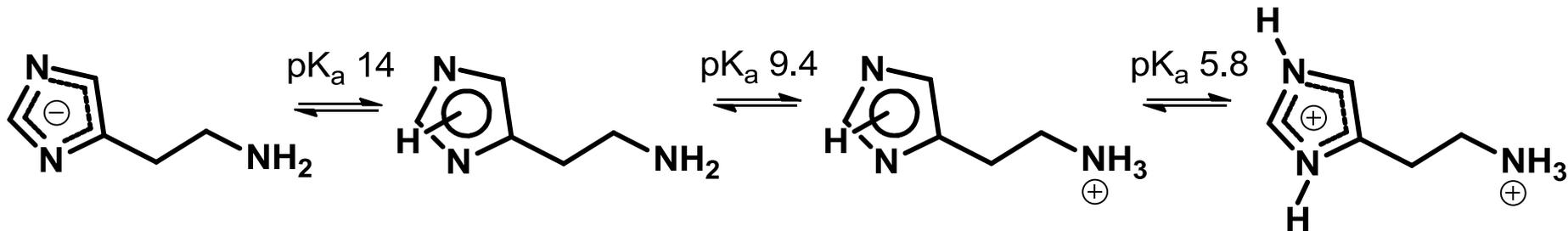
Recettori dell'Istamina

	H ₁	H ₂	H ₃ (autocettore)	H ₄
Scoperta	1920: Black	1948: Schild	1983 (1999): Lovenberg	2001
Amminoacidi	487	359	445	390
Localizzazione	muscolatura liscia cellule endoteliali SNC	cellule ECL dello stomaco Cuore, SNC	SNC SNP	cellule ematopoietiche
Proteina G	G _q	G _s	G _i /G _o	G _i /G _o
Trasduzione del segnale	↑PLC ↑Ca ²⁺	↑cAMP	↓cAMP ↑PLC ↑Ca ²⁺	↓cAMP ↑PLC ↑Ca ²⁺
Effetti fisiologici	<ul style="list-style-type: none"> • Contrazione muscolo liscio • Vasodilatazione • Regolazione ciclo sonno/veglia • Regolazione appetito 	Secrezione gastrica	<ul style="list-style-type: none"> • Regolazione sonno/veglia • Regolazione appetito 	Chemiotassi
Effetti patologici	Reazioni allergiche	Ulcera	<ul style="list-style-type: none"> • Deficit cognitivi • Sindrome metabolica 	<ul style="list-style-type: none"> • Infiammazione • Reazioni autoimmuni

Recettori dell'Istamina



Chimica dell'Istamina: Equilibri Ionici

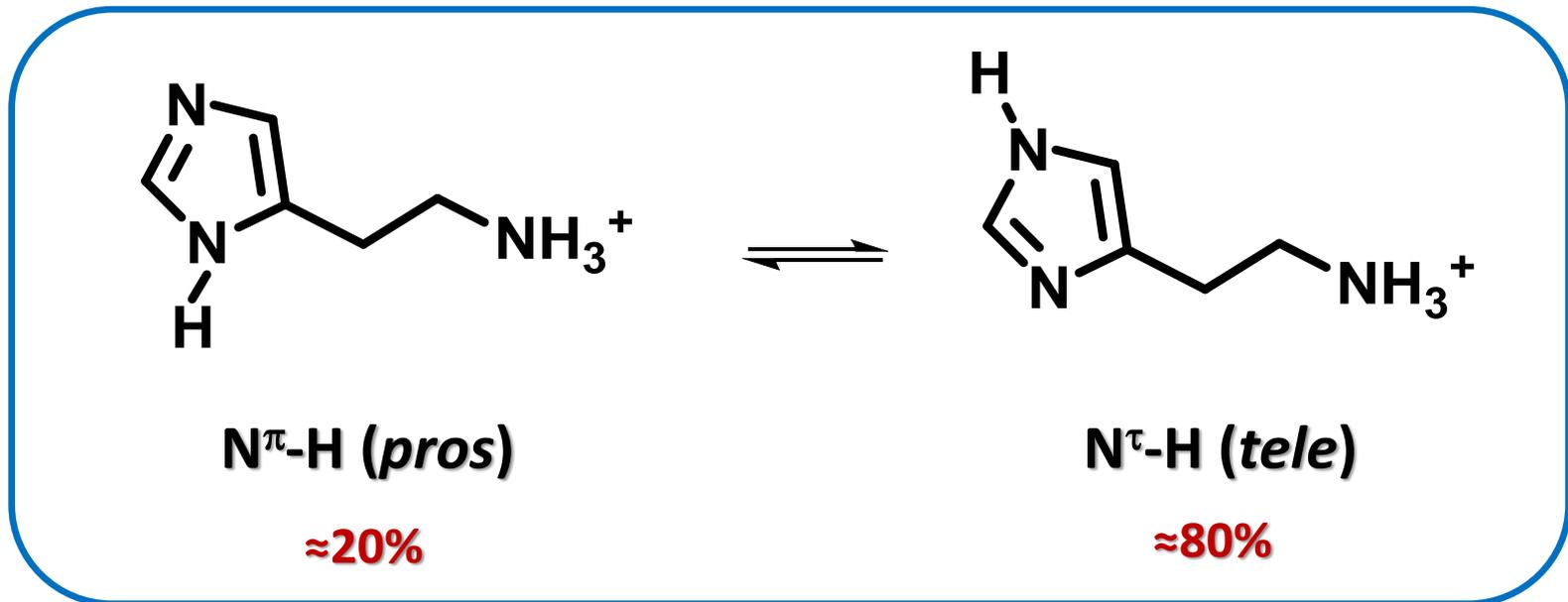


Specie	<i>n</i> a pH 7.4
Dicatione	0.025
Monocatione	0.966
Neutra	0.01
Anione	2.5×10^{-6}

A pH 7.4 la specie predominante è quella monoprottonata che è anche la forma bioattiva

Chimica dell'Istamina: Tautomeria

L'equilibrio tautomerico passa attraverso la forma protonata



Lo stato tautomerico dell'istamina determina il grado di attività sui diversi sottotipi recettoriali

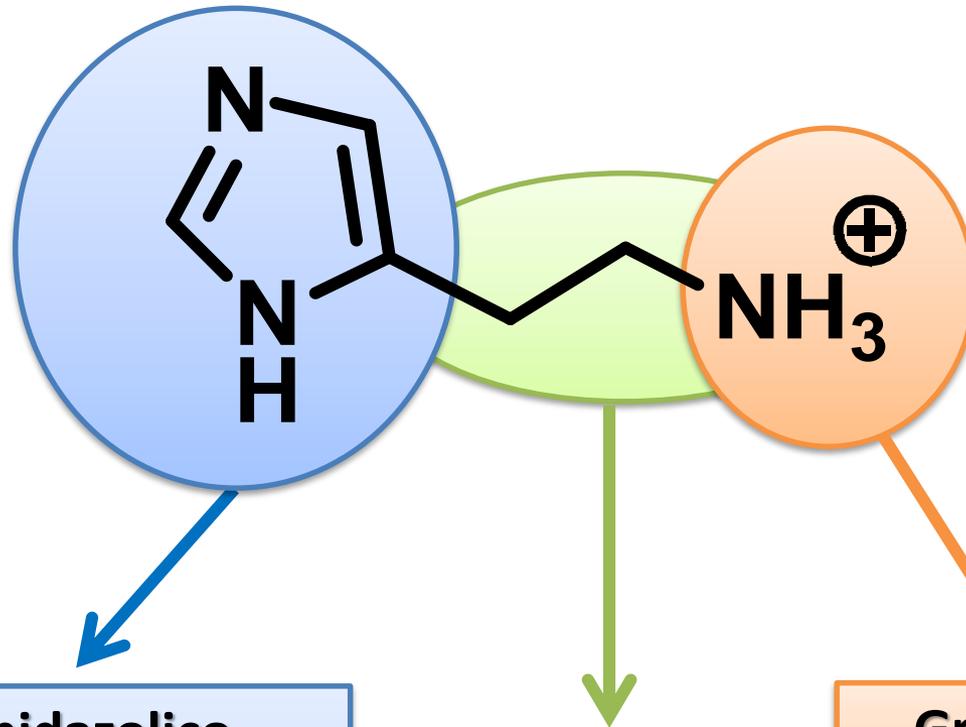
Chimica dell'Istamina: Tautomeria

Tautomeria ed attività biologica

			Attività agonista (%)	
Composto	R ₄	n _{N^t} x 100	Recettore H ₁	Recettore H ₂
Istamina	H	69	100	100
1	CH ₃	70	0.23	39
2	Cl	12	1.7	12
3	NO ₂	0.9	0.17	0.6

- L'equilibrio tautomerico è importante per la selettività H₁ / H₂
- Gruppi **elettron donatori** in R₄ aumentano la stabilità del tautomero τ (**selettivi H₂**)
- Gruppi **elettron attrattori** in R₄ oppure **elettron donatori** in R₂ aumentano la stabilità del tautomero π (**selettivi H₁**)
- Se influenziamo l'equilibrio conformazionale della catena etilenica invece (inserendo un **metile in α o β**), otteniamo selettività verso i recettori H₃

Istamina: Farmacoforo

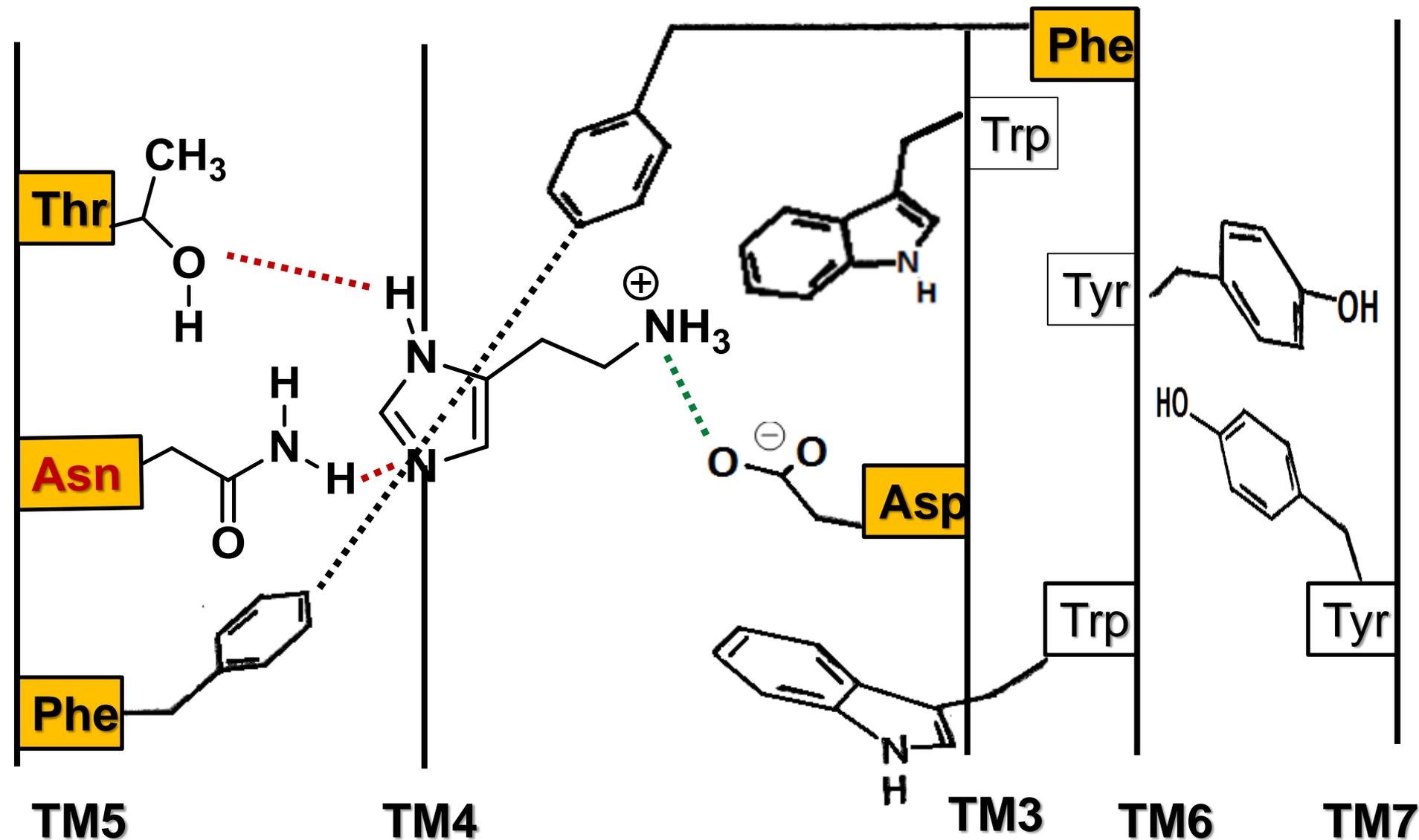


Anello imidazolico
 π -stacking con Phe (TM6)
e Phe (TM5)
H-bonds con residui polari
(TM5)

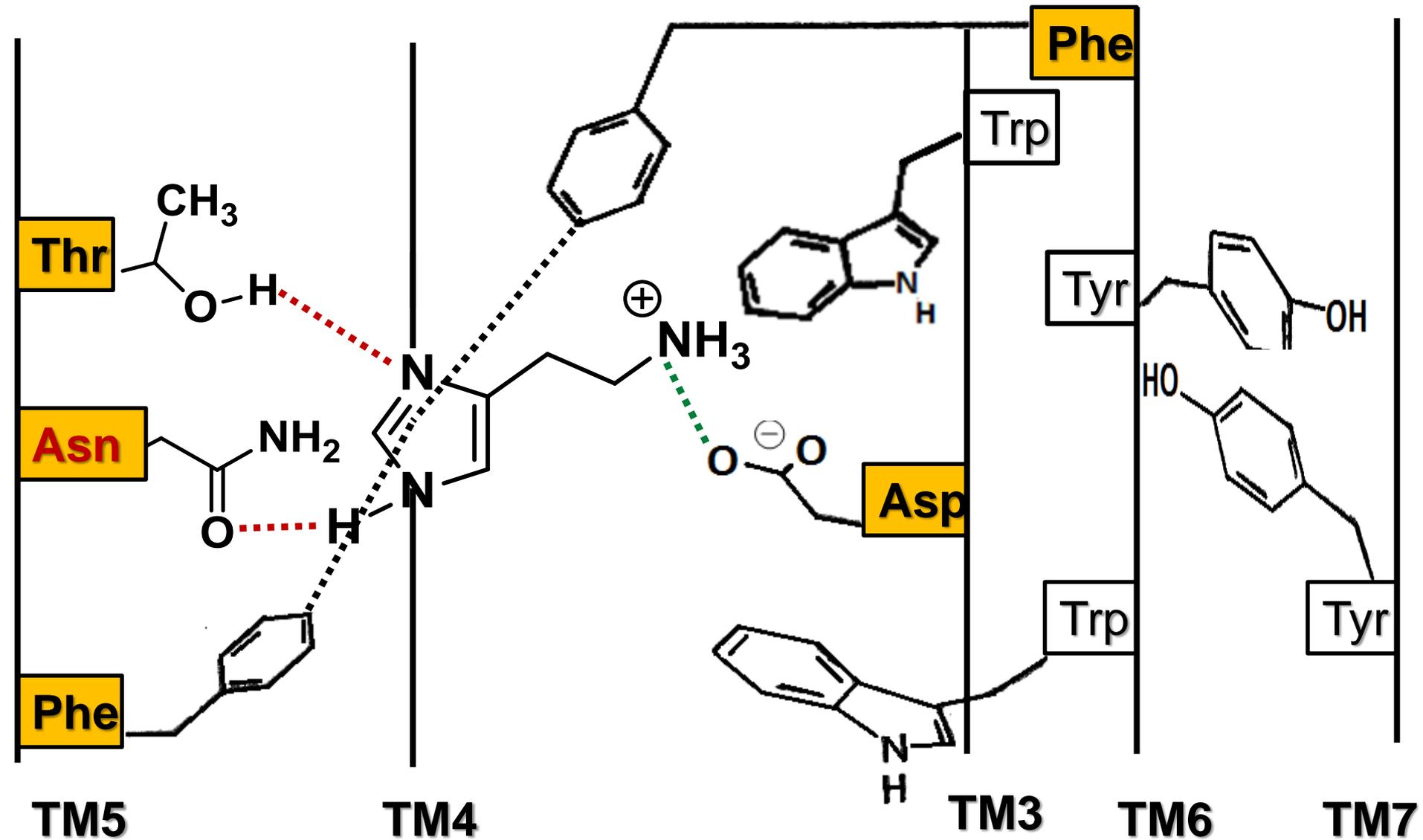
**Linker
etilenico**
Spaziatore

**Gruppo amminico
primario**
Legame con Asp (TM3)

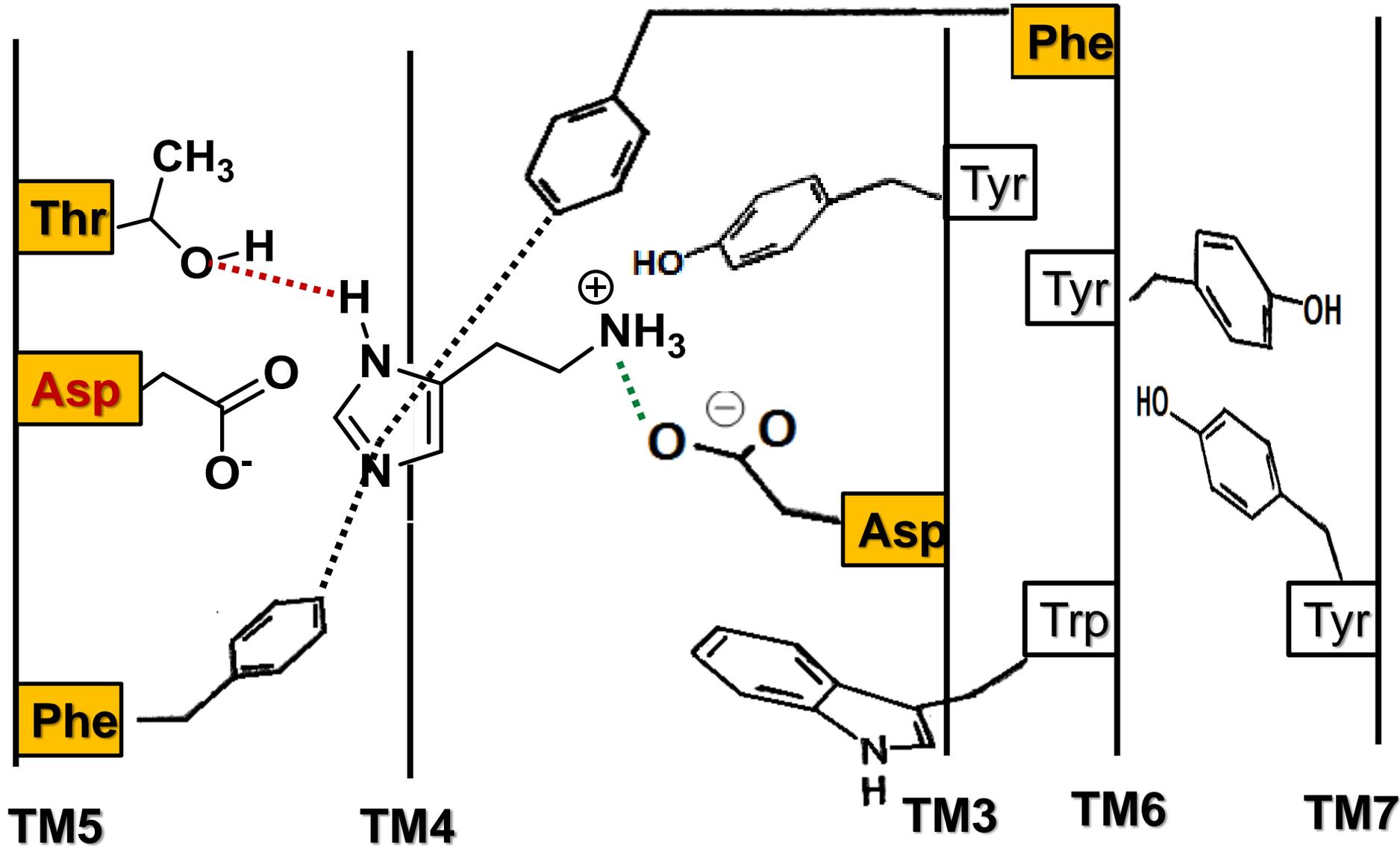
Istamina π e recettore H_1



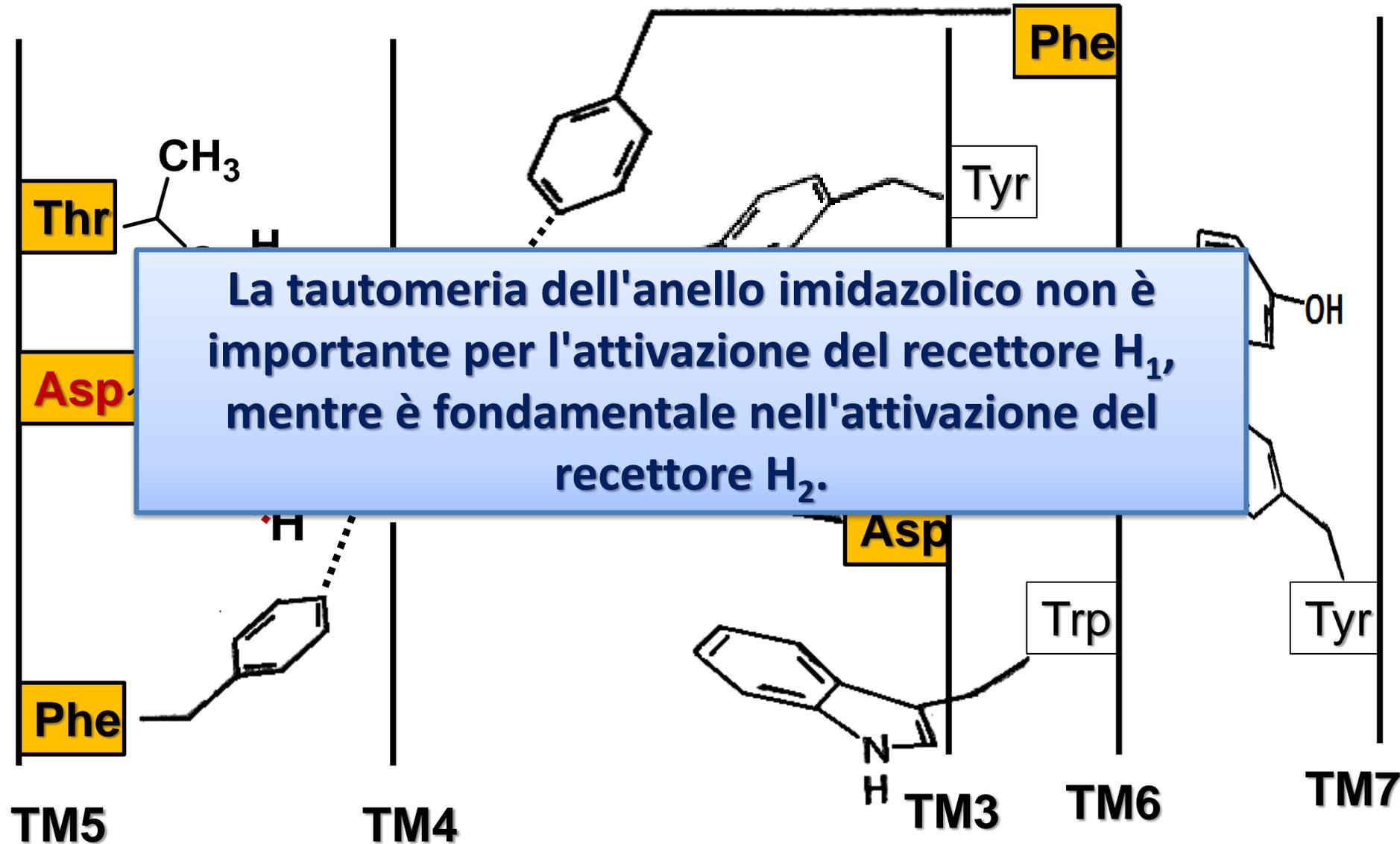
Istamina τ e recettore H_1



Istamina π e recettore H_2



Istamina τ e recettore H_2



Farmaci Istaminergici

Farmaci ad azione diretta

Agonisti

- Diagnosi funzionalità gastrica (**Betazolo**)
- Vasodilatazione periferica (**Betaistina**)

Antagonisti

- H₁: reazioni di tipo allergico
- H₂: eccessiva secrezione gastrica
- H₃: deficit dell'attenzione, narcolessia, deficit cognitivi, obesità
- H₄: reazioni infiammatorie

Farmaci ad azione indiretta

Blocco del rilascio dell'istamina: Profilassi dell'asma (**Cromoglicato**)

Antagonisti H₁: Proprietà Farmacologiche

Impieghi terapeutici

- Reazioni allergiche (reazioni di ipersensibilità I)
Rinite e congiuntiviti allergiche, prurito, dermatosi, orticaria, asma, allergia da farmaci, febbre da fieno, shock anafilattico, ecc...
- Cinetosi (azione antiistaminica centrale ed anticolinergica)
- Insonnia

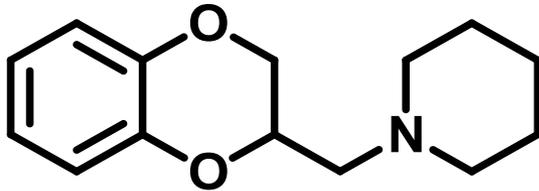
Effetti collaterali

- **SNC (effetti mediati dai recettori H₁ centrali):**
Sedazione e sonnolenza, perdita di concentrazione
- **Sistema colinergico**
 - Effetti antimuscarinici
 - Secchezza delle mucose, inibizione delle peristalsi, tachicardia

Sviluppo degli Antagonisti H₁

PROTOTIPO INIZIALE: Piperossano (1937)

- Scarsa potenza
- Bassa specificità (effetti adrenergici)
- Non utilizzato in clinica



Antiistaminici di prima generazione

- Alta potenza ed efficacia
- Bassa specificità (effetti colinergici)
- Significativi effetti collaterali (sedazione)



Antiistaminici di terza generazione

- Alta potenza ed efficacia
- Specificità (Trascurabili effetti collaterali)
- Ridotti effetti collaterali cardiaci

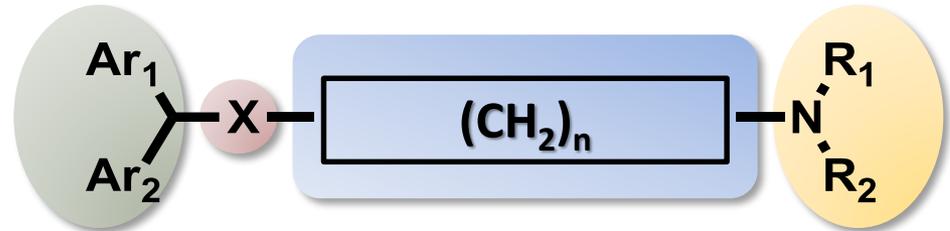
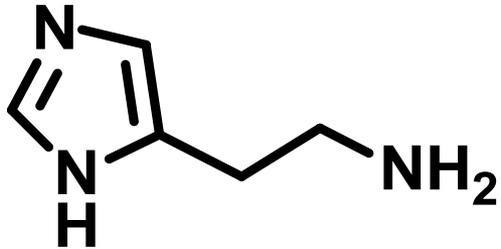


Antiistaminici di seconda generazione

- Alta potenza ed efficacia
- Maggiore specificità (trascurabili effetti collaterali)
- Potenziali effetti collaterali cardiaci

Antagonisti H₁: Struttura generale

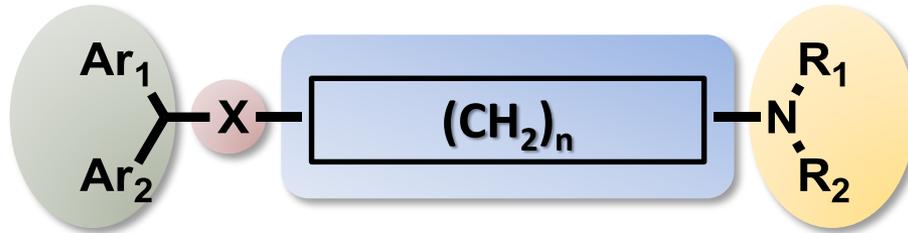
Un numero elevato di composti ad attività antiistaminica H₁ possono essere inquadrati nella formula generale:



- **Ar₁ e Ar₂**: fenili, tienili o piridili, semplici o sostituiti
- **R₁, R₂**: quasi sempre CH₃ (con C₂H₅ si potenzia l'attività antimuscarinica)
- **L'azoto** può essere inglobato in un sistema ciclico. È quasi sempre un azoto terziario, ma esistono esempi di azoto quaternario
- **n**: 2/3 atomi lineare o appartenente ad un ciclo saturo od insaturo

La struttura generale degli anti-H₁ ricorda quella di antimuscarinici, anestetici locali e alcuni farmaci del SNC → l'**attività antiistaminica** è spesso accompagnata da **attività anticolinergica e sedazione del SNC**

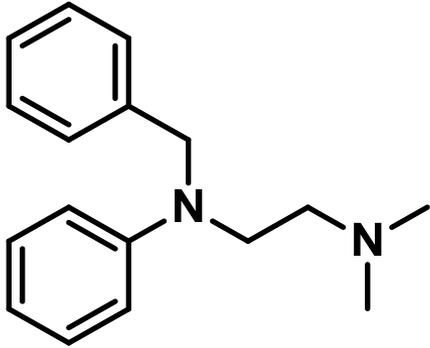
Antagonisti H₁: Classificazione



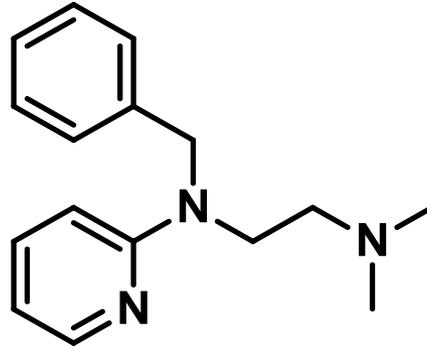
A seconda della natura di **X**, gli anti-H₁ si dividono in:

1. **Derivati etilendiamminici (X = NH)**
2. **Derivati dell'etanolamina o eteri basici (X = O)**
3. **Derivati propilamminici (X = CH)**
4. **Derivati fenotiazinici o triciclici**

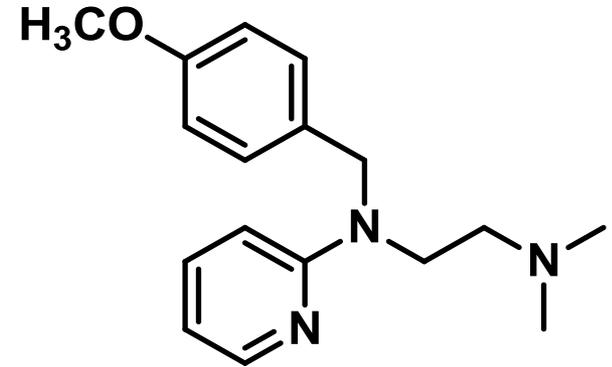
Antagonisti H₁: Etilendiammine



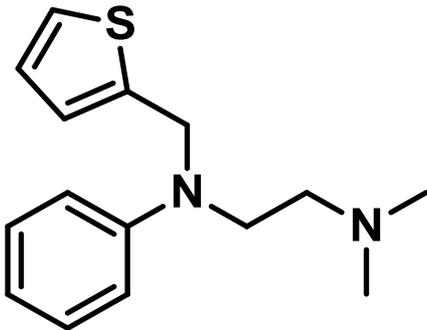
Fenbenzamina



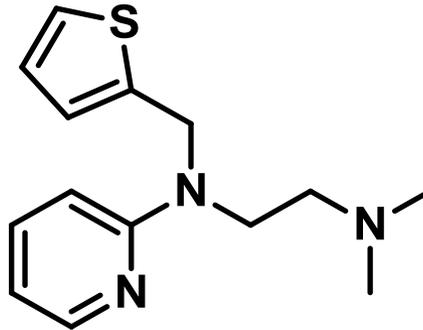
**Tripelenammina
(Piribenzamina)**



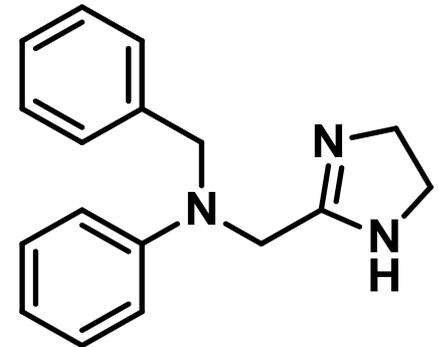
**Mepiramina
(Pirilamina)**



Metafenilene

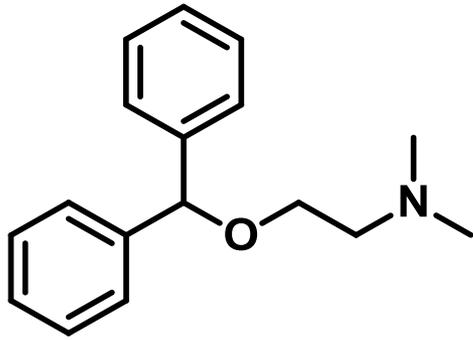


Mepirilene

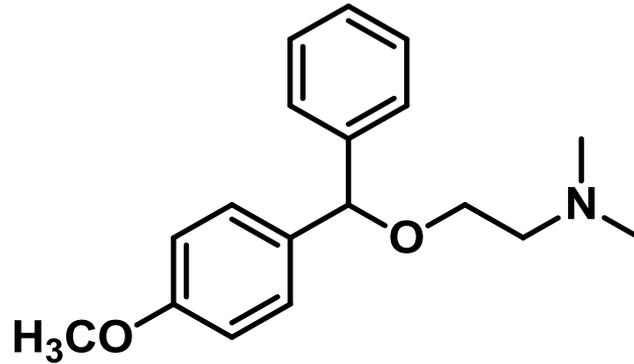


Antazolina

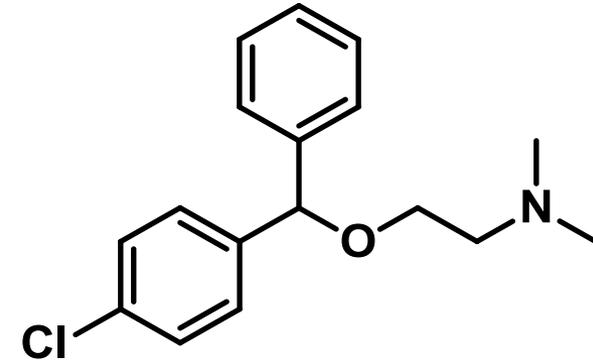
Antagonisti H₁: Eteri Basici



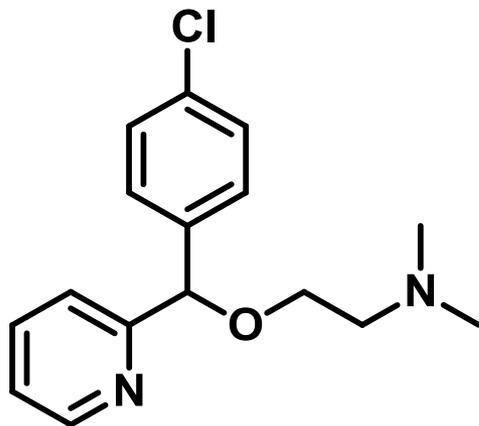
Difenidramina



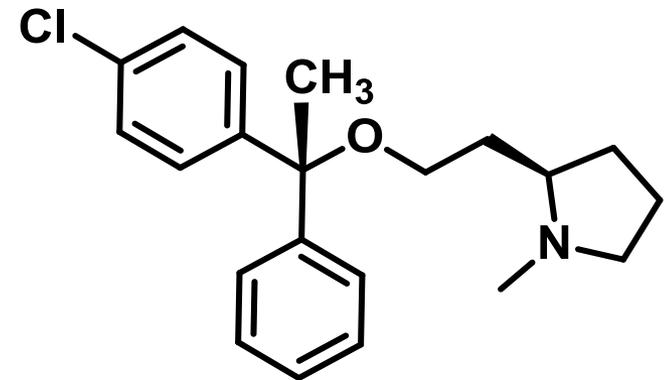
Medrilamina



Clordifenidramina



Carbinoxamina

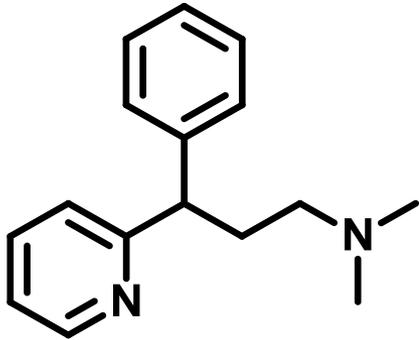


Clemastina

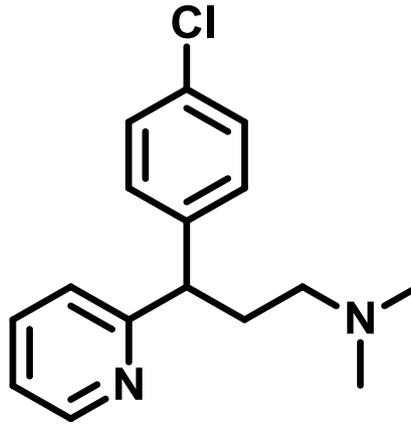
L'N è inserito in un ciclo

Antagonisti H₁

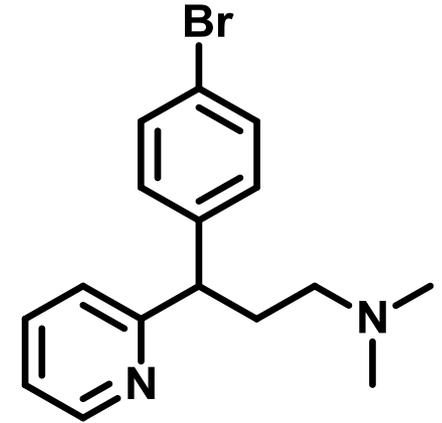
Alchilammine (Derivati del 3-amminopropano)



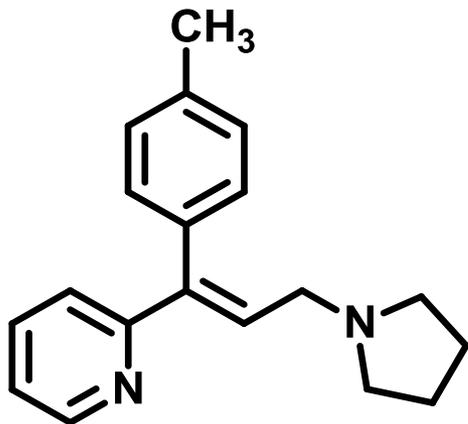
Feniramina



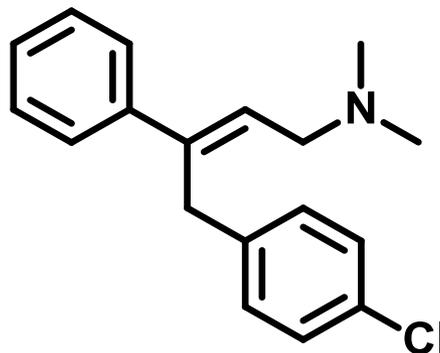
Clorfeniramina



Bromofeniramina



Triprolidina

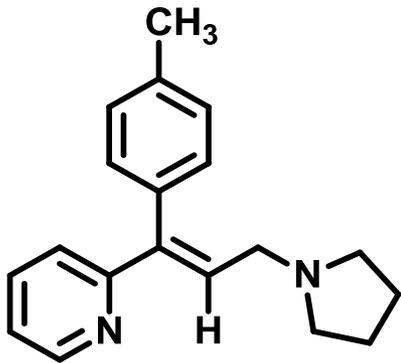


Pirrobutamina

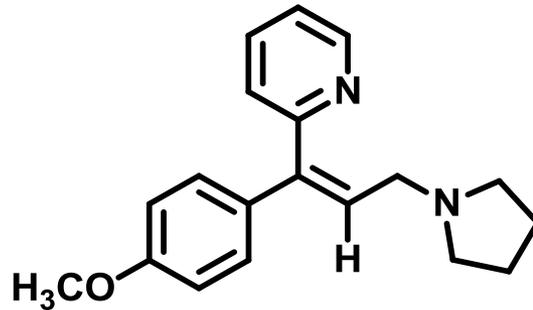
Posseggono un'emivita più lunga rispetto i derivati precedenti e producono minore sedazione centrale

Antagonisti H₁

Alchilammine (Derivati del 3-amminopropano)



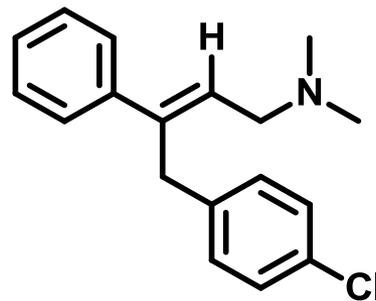
trans-Tripolidina
1150



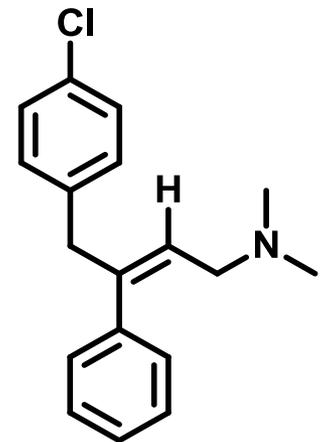
cis-Tripolidina
1

Per i composti olefinici di questa serie, gli isomeri E sono più potenti di quelli Z..

..la distanza tra anello aromatico e azoto protonato = 5-6 Å

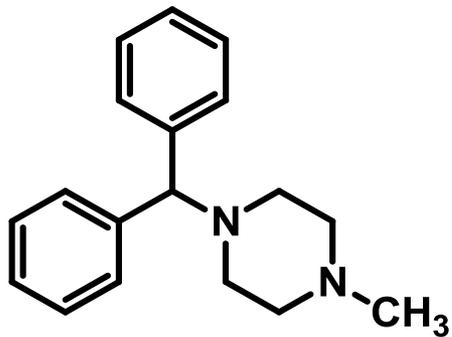


trans-Pirrobutamina
1000

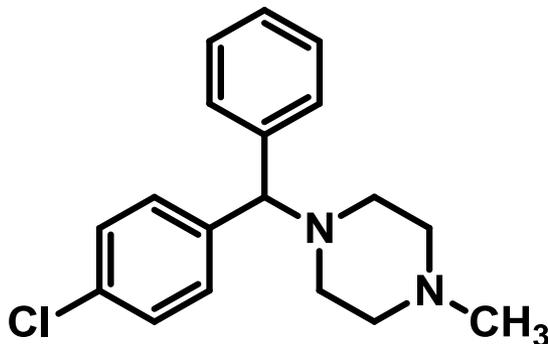


cis-Pirrobutamina
1

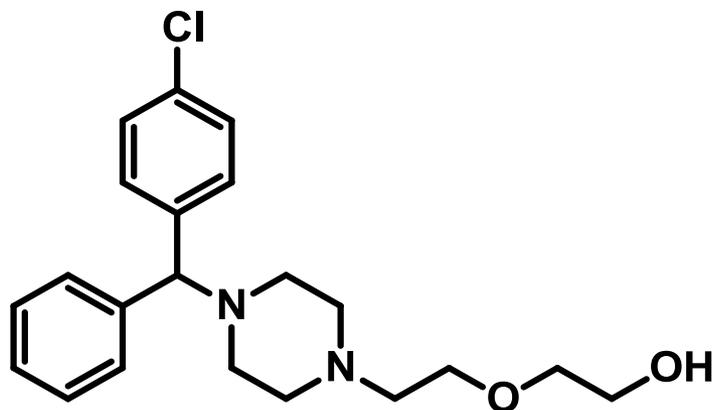
Antagonisti H₁: Piperazine



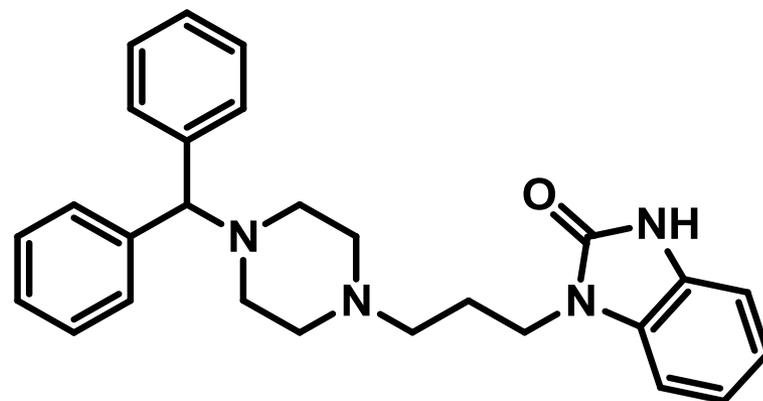
Ciclizina



Clorciclizina



Idrossizina

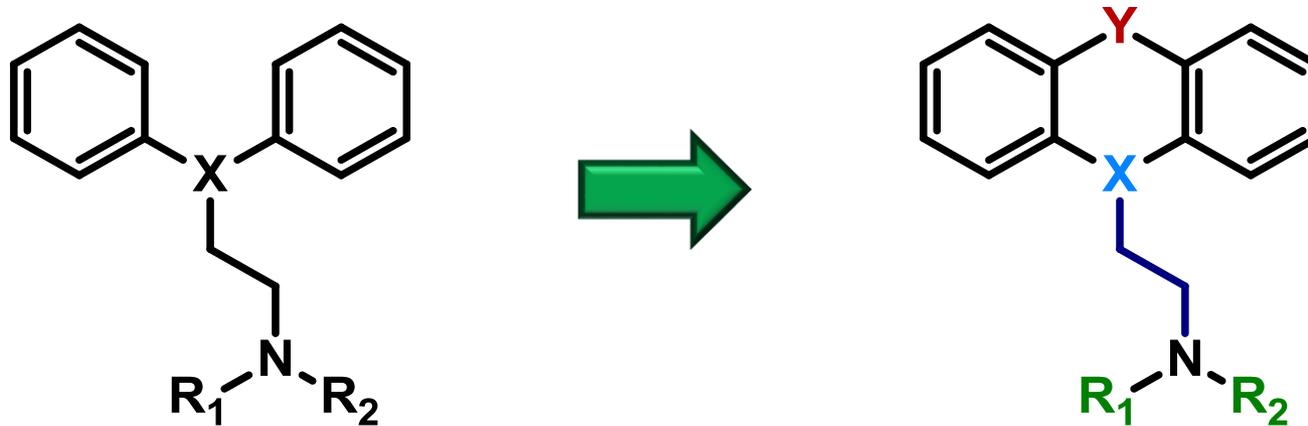


Oxatomide
(Tinset®)

- **Analoghi dei derivati etilendiamminici**
- **Elevatissima azione centrale**
- **Usate soprattutto nel trattamento di cinetosi, vertigini e vomito**

Ad alti dosaggi essere utilizzata per trattare l'ansia e lo stress emotivo

Antagonisti H₁: Triciclici



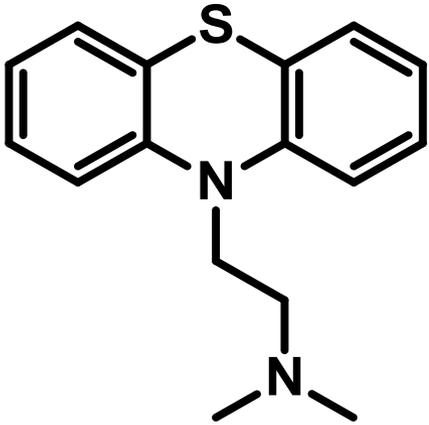
Y = O, S, NH, CH₂CH₂, CH=CH

X = N, CH

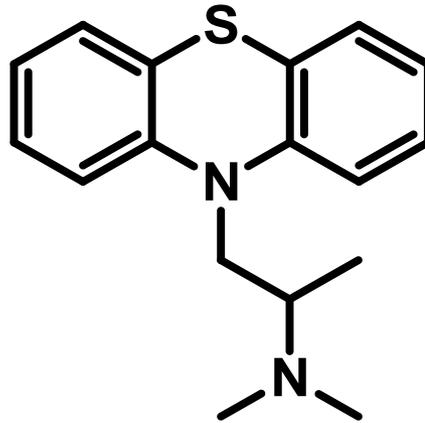
La **catena alchilica** deve avere due atomi di carbonio, ma può essere ramificata. Con 3 atomi di carbonio, si ha attività antidepressiva

R₁, R₂ = Metili o cicli

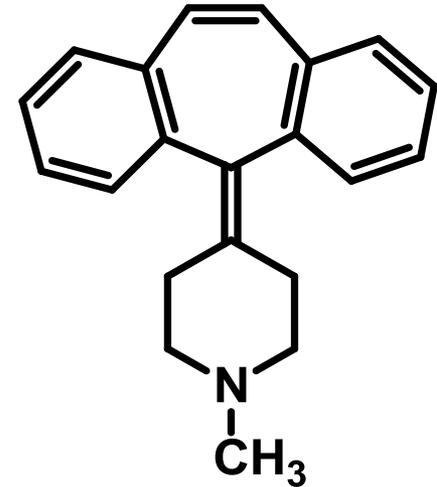
Antagonisti H₁: Triciclici



Fenetazina



Prometazina
(Fargan®)



Ciproeptadina

Hanno proprietà sedative e lunghe emivite

Uso: applicazioni topiche per eritemi e trattamento delle cinetosi

Antistaminici di I generazione

Possiedono effetti sui recettori colinergici, dopaminergici e serotoninergici

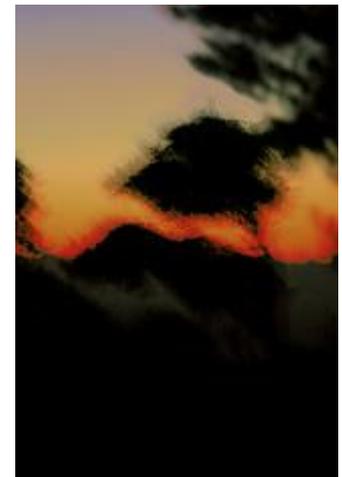
Gli effetti collaterali a livello centrale sono:

- ✓ SEDAZIONE
- ✓ SOPORE
- ✓ RIDUZIONE DELLE CAPACITA' COGNITIVE
- ✓ SONNOLENZA



Gli effetti collaterali a livello periferico sono:

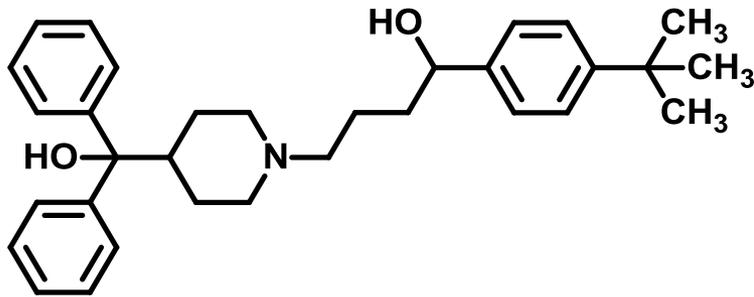
- ✓ VISIONE SFUOCATA
- ✓ SECCHENZA DELLA BOCCA
- ✓ RITENZIONE URINARIA
- ✓ COSTIPAZIONE



Antagonisti H₁ di II e III Generazione

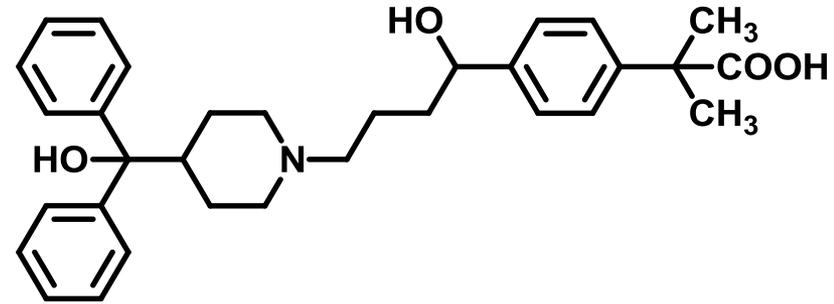
- Scoperti casualmente negli anni '80
- Proprietà cliniche migliori (ridotti gli effetti a livello centrale)
- Caratterizzati da:
 - Migliore affinità per i recettori H₁ periferici e bassa per centrali
 - Bassa affinità per i recettori muscarinici
 - Bassa affinità per i recettori adrenergici
 - Scarsa capacità di attraversare la BEE
 - Alcuni derivati hanno problemi di cardiotoxicità
- La **terza generazione** di antagonisti dei recettori H₁ corrispondono agli **enantiomeri** o ai **metaboliti attivi** di alcuni **farmaci di seconda generazione**, sintetizzati per eliminare il problema della cardiotoxicità

Antagonisti H₁ di II e III Generazione

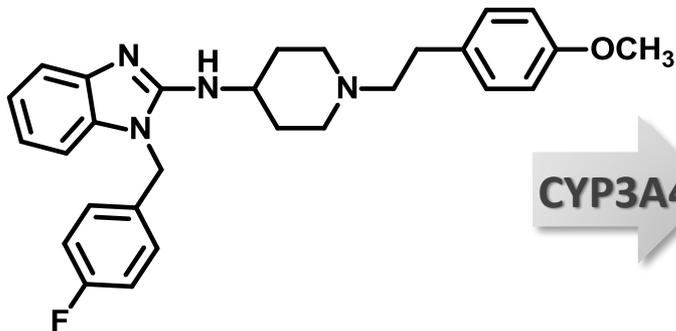


Terfenadina
cardiotossico

CYP3A4

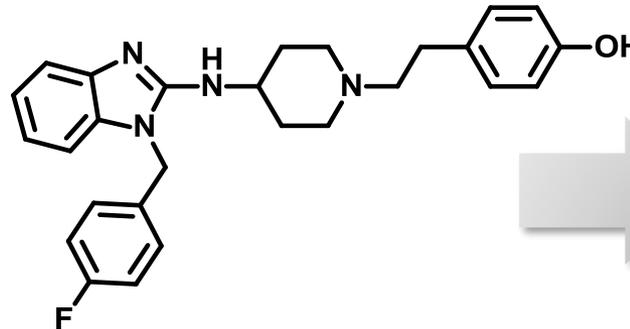


Fexofenadina
NON cardiotossico
(Terza generazione)

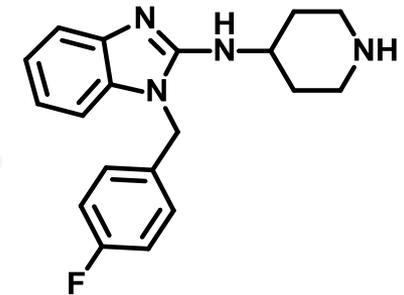


Astemizolo
cardiotossico

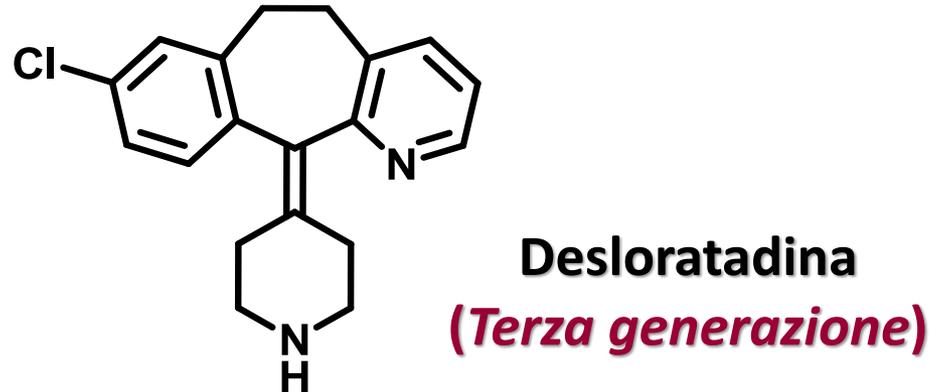
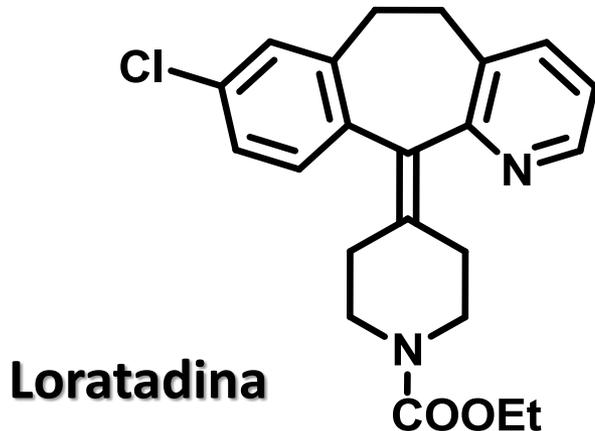
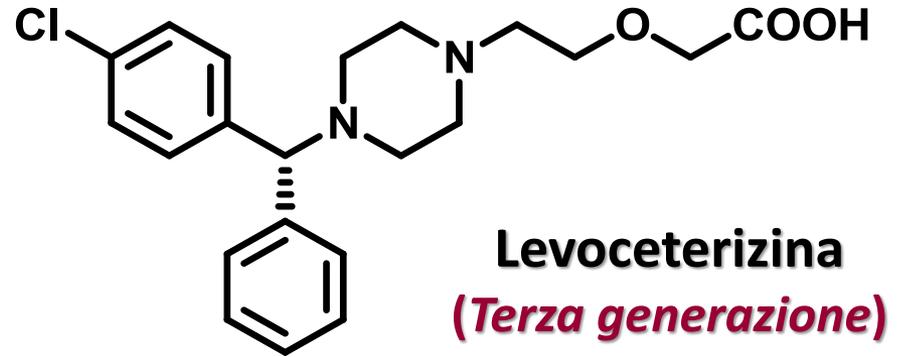
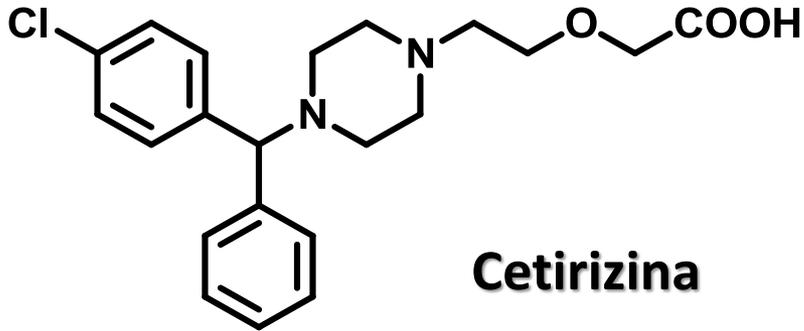
CYP3A4



Norastemizolo
NON cardiotossico
(Terza generazione)

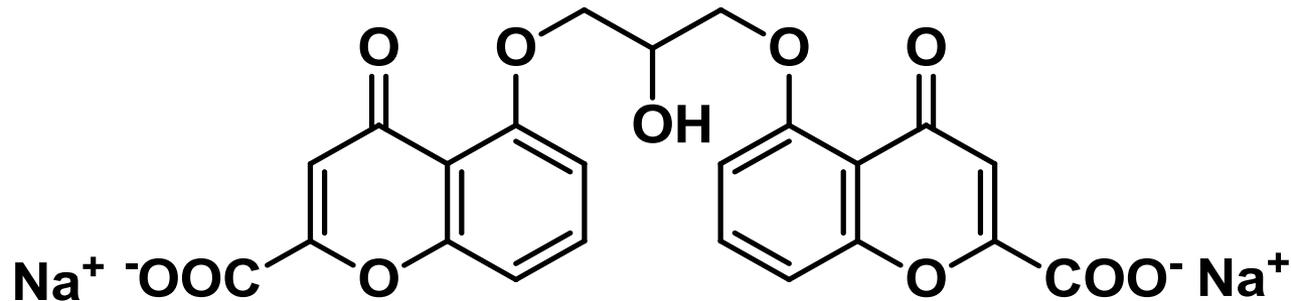


Antagonisti H₁ di II e III Generazione



Non hanno affinità per i canali del potassio codificati da HERG1
Non hanno evidenziato cardiotoxicità

Antagonisti Indiretti



Cromoglicato di Sodio

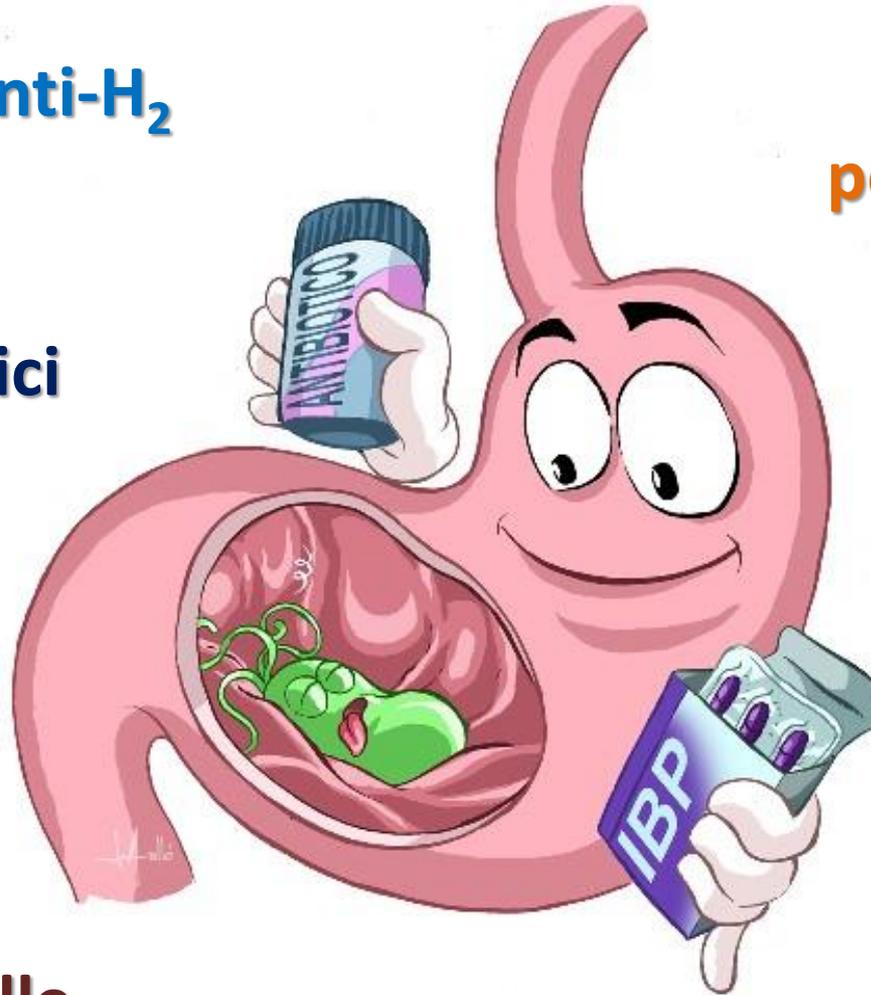
- Utilizzato come **antiasmatico** a scopo profilattico
- Non ha azione broncodilatante, ma agisce attraverso l'**inibizione del rilascio di istamina e di altri autacoidi** (es. leucotrieni)
- Somministrato per aerosol, è assorbito per l'8% ed è sufficiente a prevenire l'attacco di asma se somministrato 4-5 volte al dì
- Viene rapidamente eliminato

Antagonisti H₂ e altri Farmaci Antiulcera

Anti-H₂

Inibitori della
pompa protonica

Antimuscarinici



Antagonisti
della gastrina

Analoghi delle
prostaglandine

Antibiotici

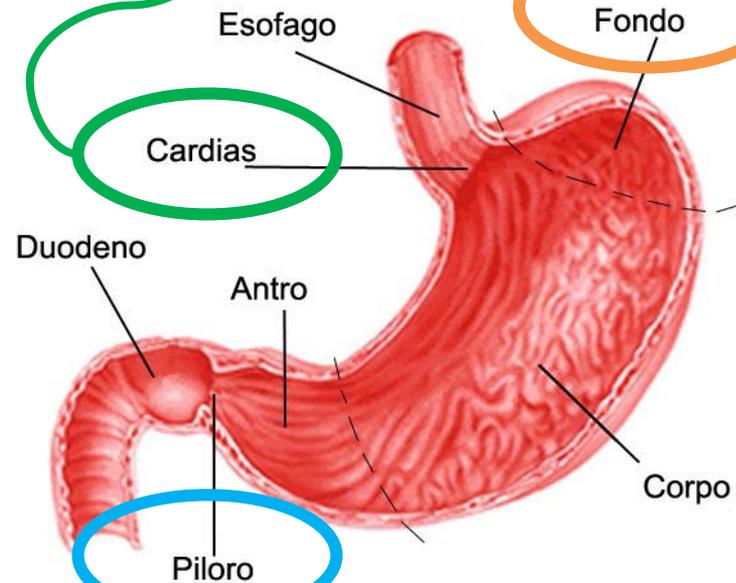
Stomaco: Anatomia e Funzioni

- **Serbatoio** del cibo ingerito
- **Demolizione** dei materiali residui
- Inizio della **digestione** (proteine)
- **Difesa** contro microorganismi ingeriti
- **Favorire l'assorbimento** più a valle di alcune sostanze (vitamina B12, ferro)
- **Assorbimento** di acqua, alcuni ioni e composti liposolubili (**alcol**, l'acido acetilsalicilico, caffeina)

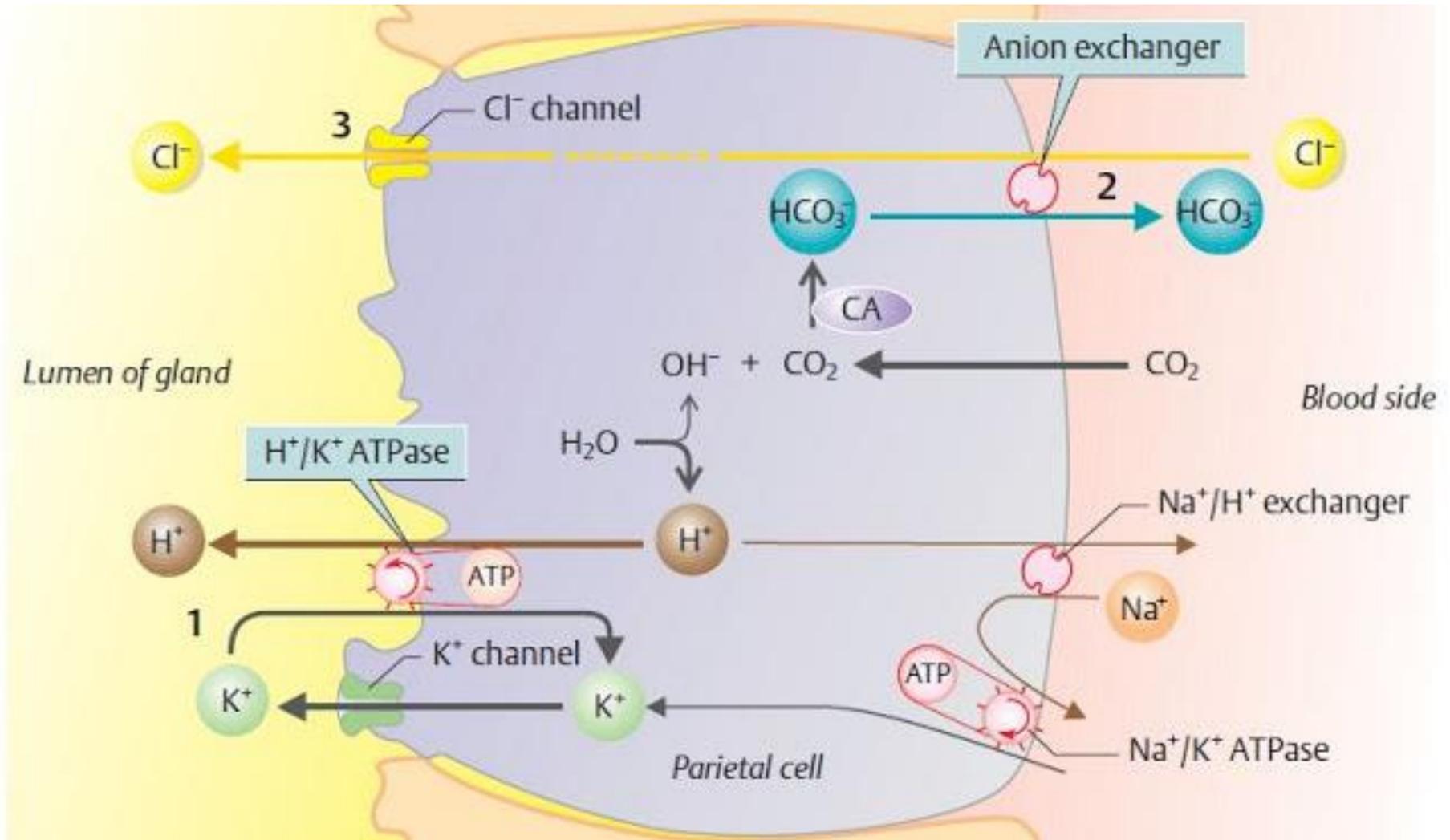
- Cellule parietali: secernono **HCl**
- Cellule principali: secernono **pepsinogeno**, che è attivato dall'HCl e scinde le proteine

Cellule secernenti **muco**

Produzione di ormoni (**gastrina**) che stimolano la produzione di HCl



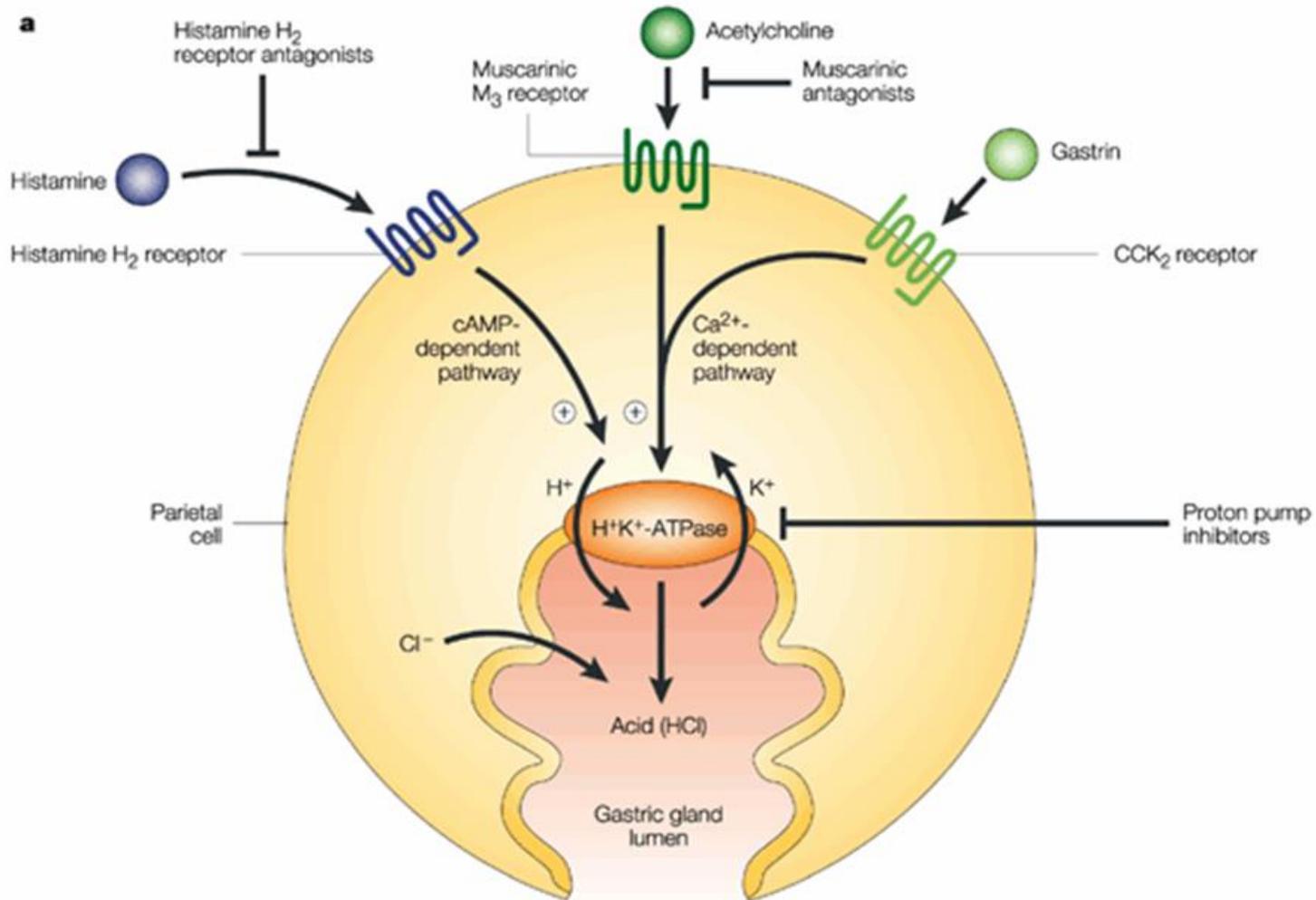
Fisiologia della Secrezione Gastrica



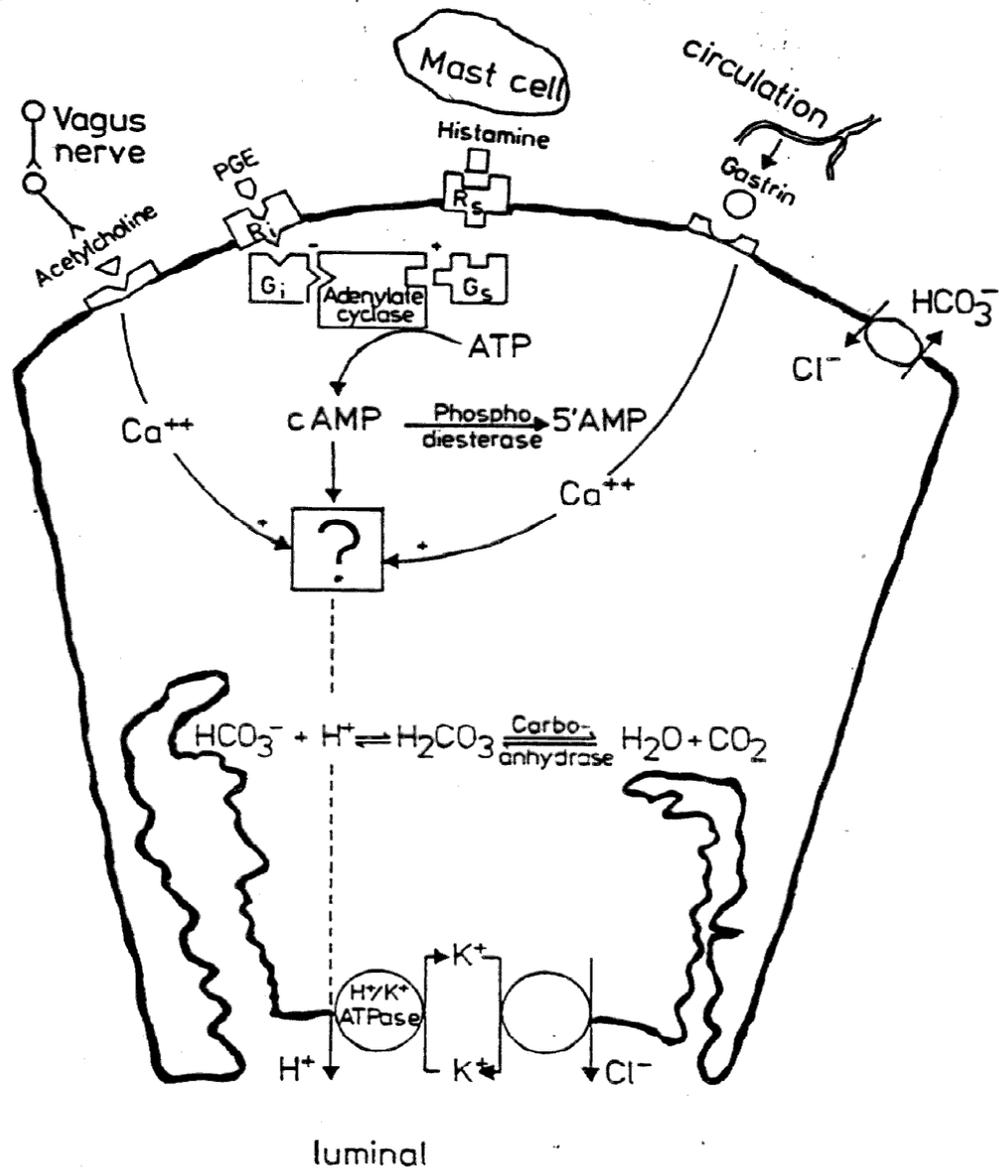
L'elevata acidità necessita di un sistema molto efficiente per evitare l'autodigestione: **muco, tampone bicarbonato, integrità dell'epitelio**

Fisiologia della Secrezione Gastrica

Cellula parietale gastrica



Fisiologia della Secrezione Gastrica



Meccanismi di Protezione Gastrica

Prima linea: muco e bicarbonato

Lo strato di muco adesivo impedisce l'azione della pepsina.
La produzione di HCO_3^- crea un gradiente di pH stabilizzato dallo strato di muco.

Seconda linea: meccanismi epiteliali

Lo strato di cellule epiteliali fornisce la seconda linea di difesa attraverso vari fattori quali la produzione di muco, il trasporto ionico delle cellule epiteliali che mantiene il pH intracellulare e la produzione di bicarbonato.

Terza linea: flusso ematico mucoso

Un elaborato sistema microvascolare all'interno dello strato sottomucoso è la componente fondamentale di questo sistema di difesa/riparazione. Procura infatti, i bicarbonati che neutralizzano l'acidità generata dalla secrezione di HCl delle cellule parietali, fornisce un adeguato supporto di micronutrienti e di ossigeno e rimuove i prodotti metabolici tossici.

Laddove tali elementi difensivi vengano sopraffatti, i meccanismi **riparativi** intrinseci dell'epitelio consentono di ripristinare la suddetta integrità mucosa.

Principali Patologie Gastriche

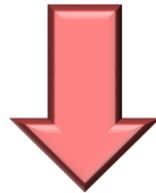
Il mancato equilibrio tra fattori aggressivi e protettivi può provocare:

- **Ulcera peptica:**
Lesione profonda localizzata della mucosa dello stomaco (ulcera gastrica) o del duodeno (ulcera duodenale)
- **Gastrite:**
Infiammazione estesa della mucosa gastrica
- **Malattia da reflusso gastro-esofageo:**
Temporanea risalita del contenuto gastrico all'interno dell'esofago

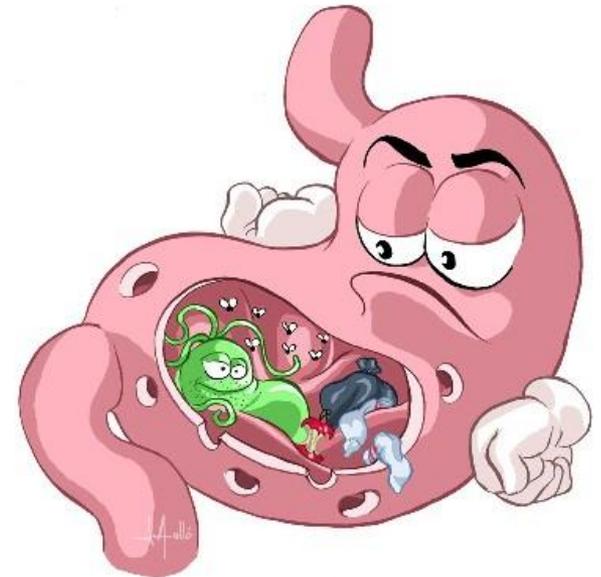


Ulcera Peptica: Fattori di Rischio

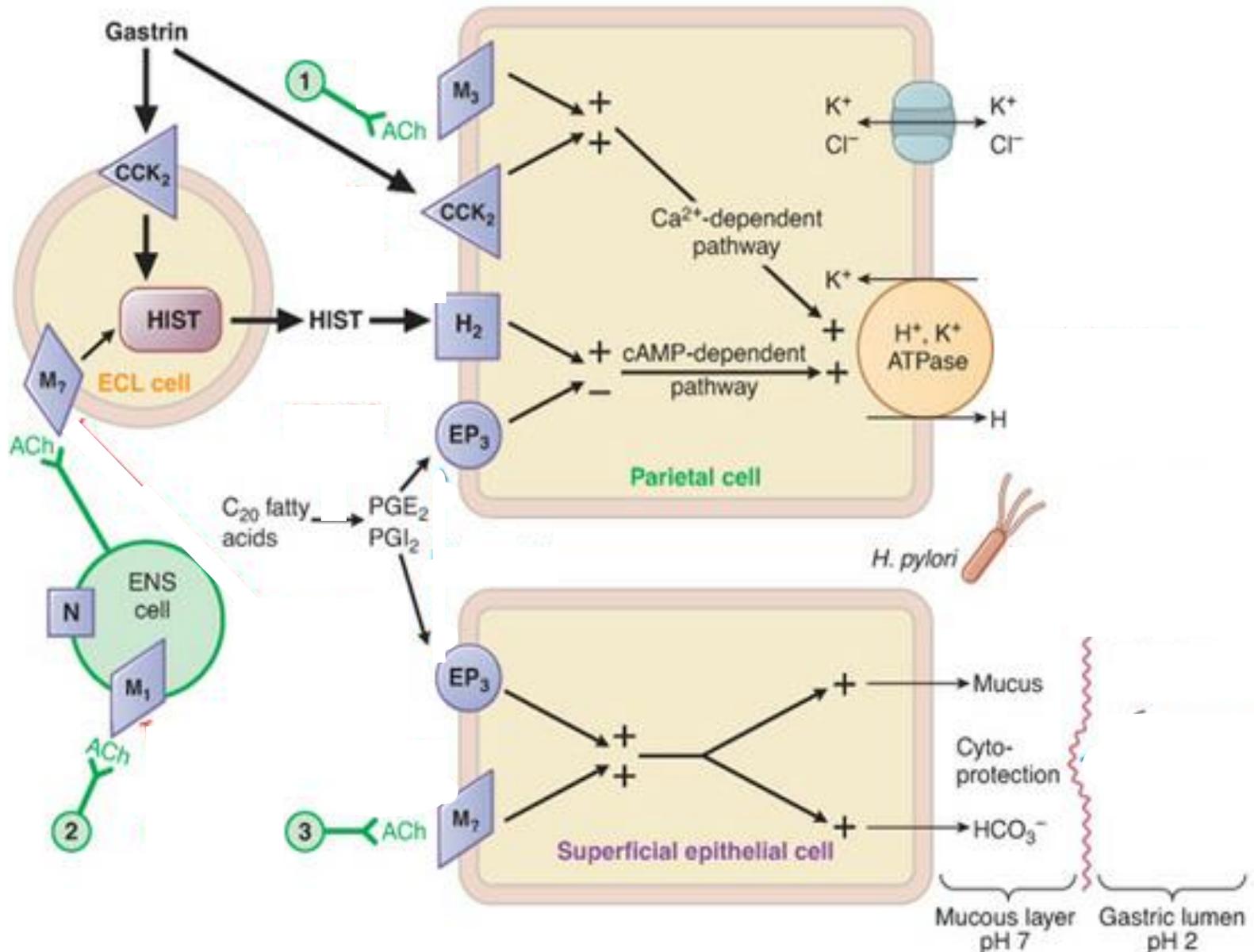
- Stress, consumo di alcol, dieta non adeguata
- Uso frequente/cronico di FANS
- Infezione da *Helicobacter pylori*



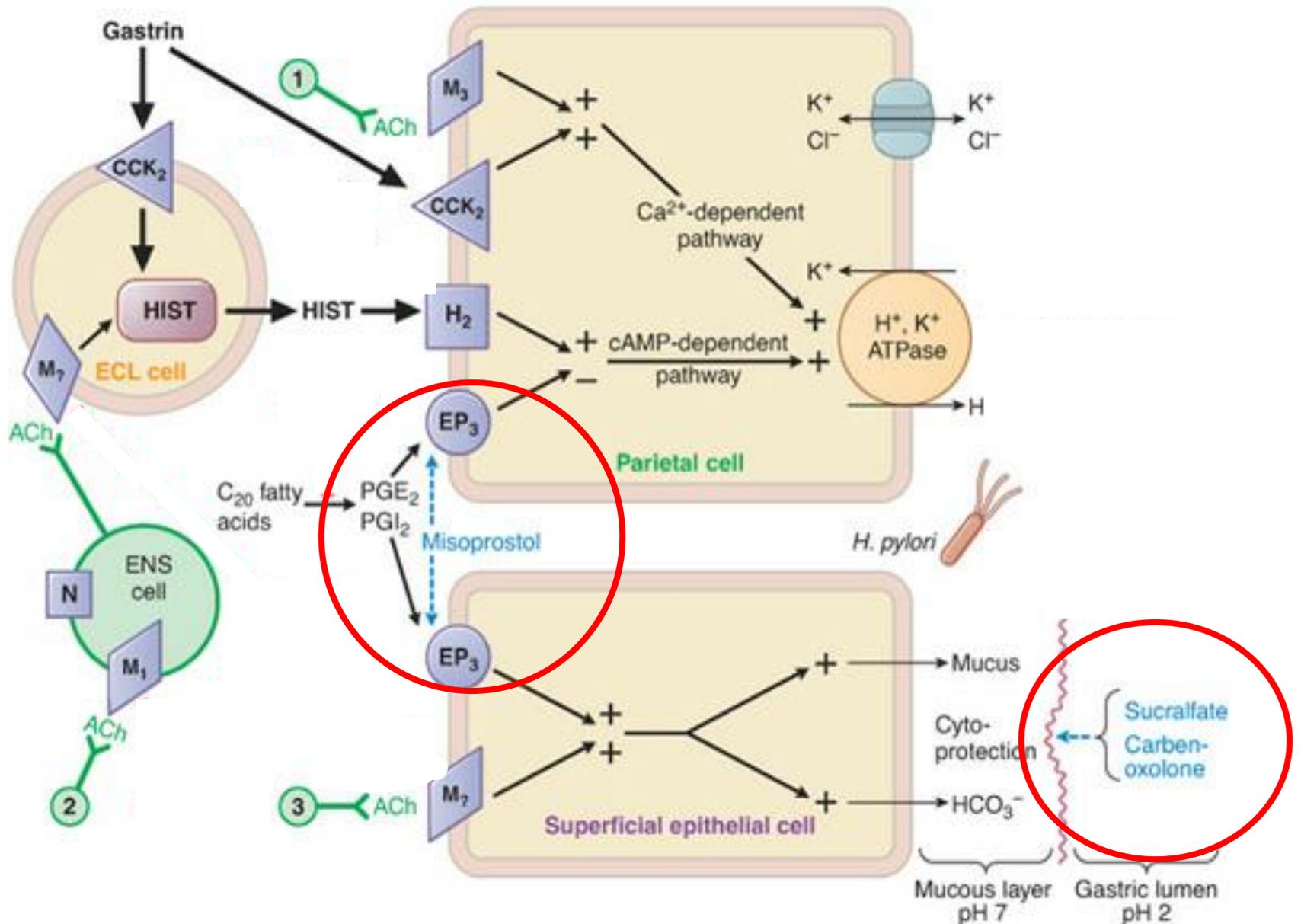
Eliminare i fattori di rischio
e ridurre l'acidità gastrica



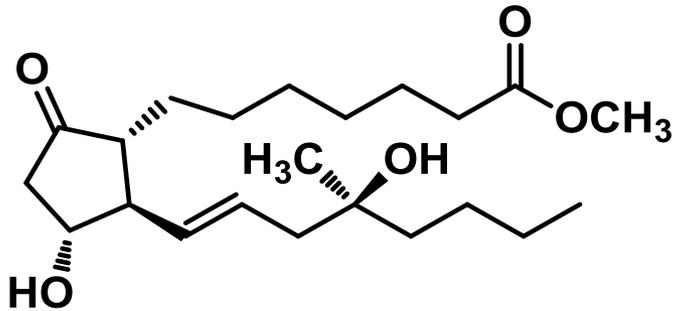
Fisiologia della Secrezione Gastrica



Farmaci che Potenziano i Fattori Protettivi

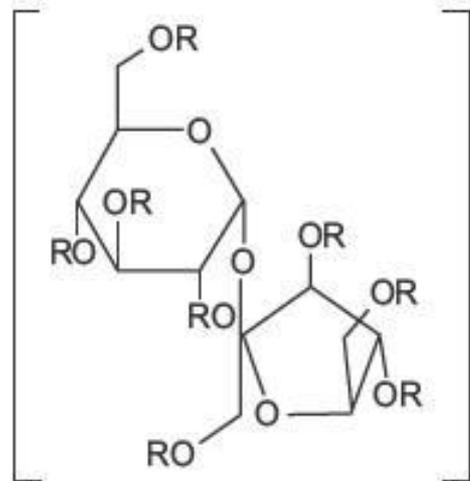


Farmaci che Potenziano i Fattori Protettivi



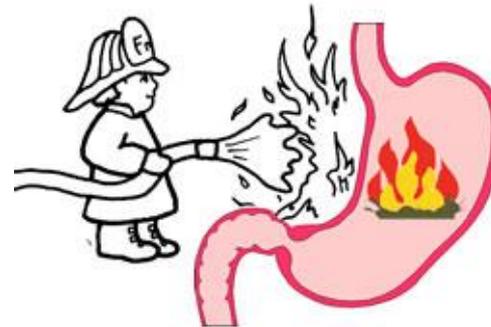
Misoprostolo

- **Analogo** delle **PGI₂** (\uparrow HCO₃⁻) e **PGE_{1/2}** (\downarrow liberazione di istamina)
- Aumenta la motilità gastrica: provoca nausea e dissenteria
- Contrae la muscolatura uterina \rightarrow non va assunto in gravidanza!



R= SO₃Al(OH)₂

Sucralfato

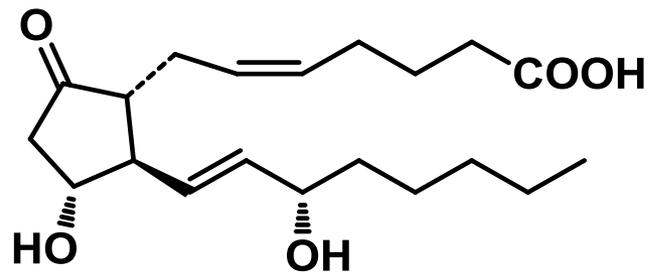


Sucralfato, Sali di Bismuto, Sulglicotide:

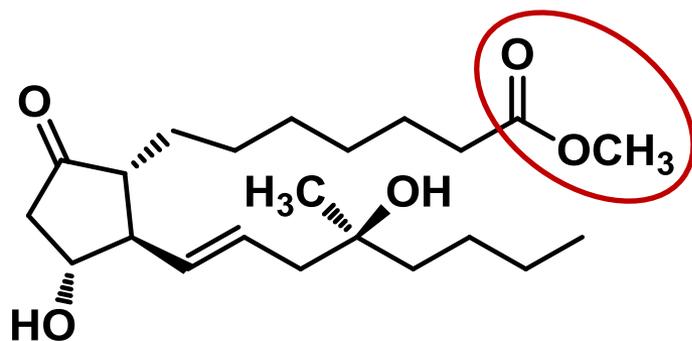
Formano film idrorepellenti che proteggono la parete del lume gastrico dall'azione dell'HCl e della pepsina.

Farmaci che Potenziano i Fattori Protettivi

Analoghi delle Prostaglandine

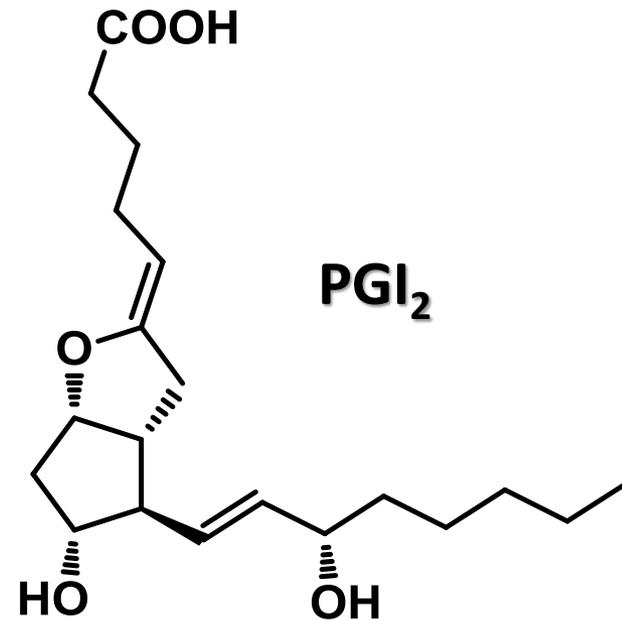


PGE₂



Misoprostolo

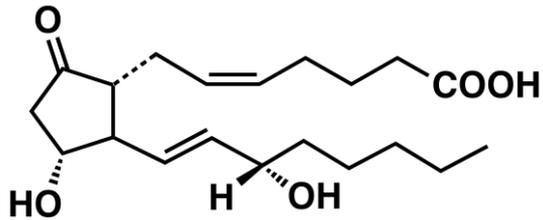
Cytotec[®]



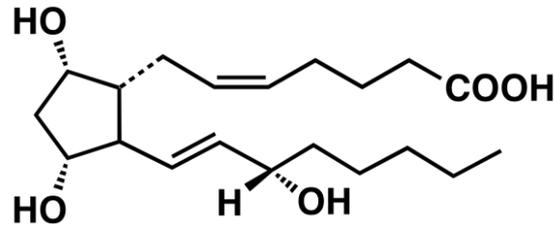
PGI₂

Il gruppo estereo elimina la possibilità di inattivazione per ossidazione della funzione alcolica

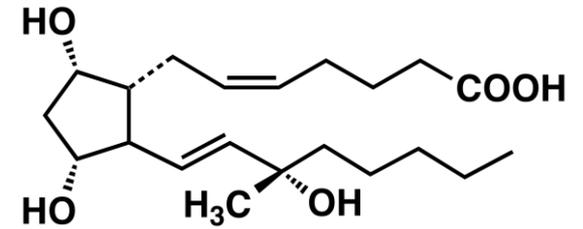
Analoghi delle Prostaglandine



Dinoprostone (PGE₂)

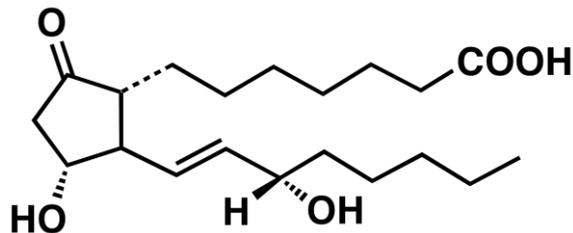


Dinoprost (PGF_{2α})



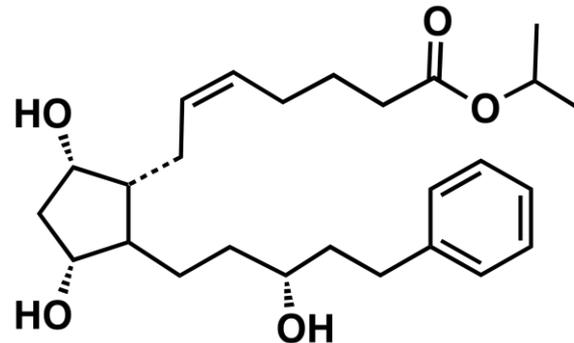
Carboprost (15-CH₃-PGF_{2α})

Usi: induzione del parto, aborto



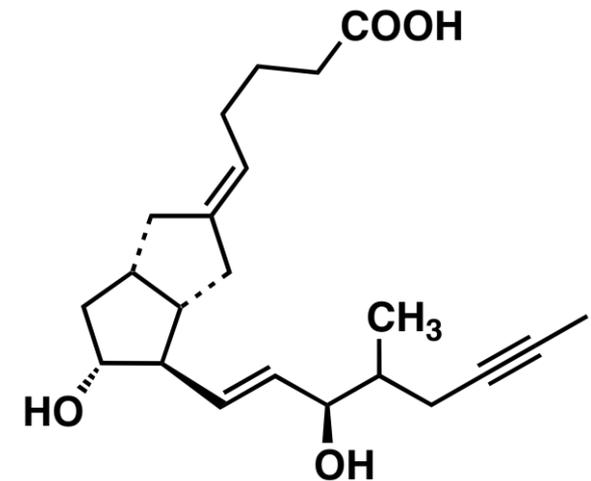
Alprostadil (PGE₁)

Usi: disfunzione erettile



Latanoprost
(analogo PGF_{1α})

Usi: glaucoma



Iloprost (analogo PGI₂)

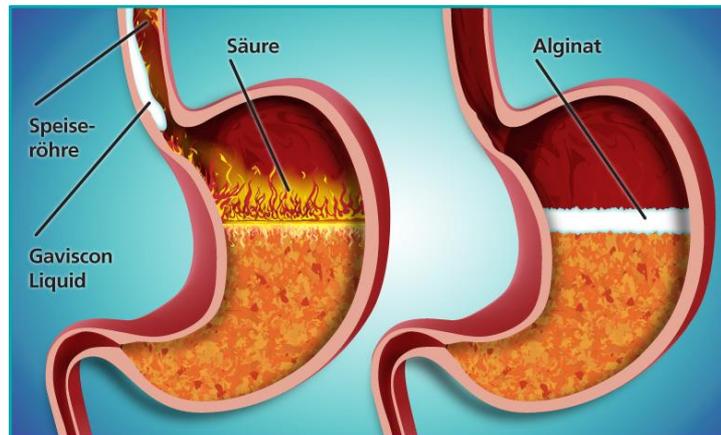
Usi: ipertensione polmonare

Antiacidi

- **Bicarbonato sodico**
- **Idrossido di alluminio + idrossido di magnesio (es. Maalox®)**
- **Idrossido di alluminio + idrossido di magnesio + alginato di sodio (Gaviscon®)**

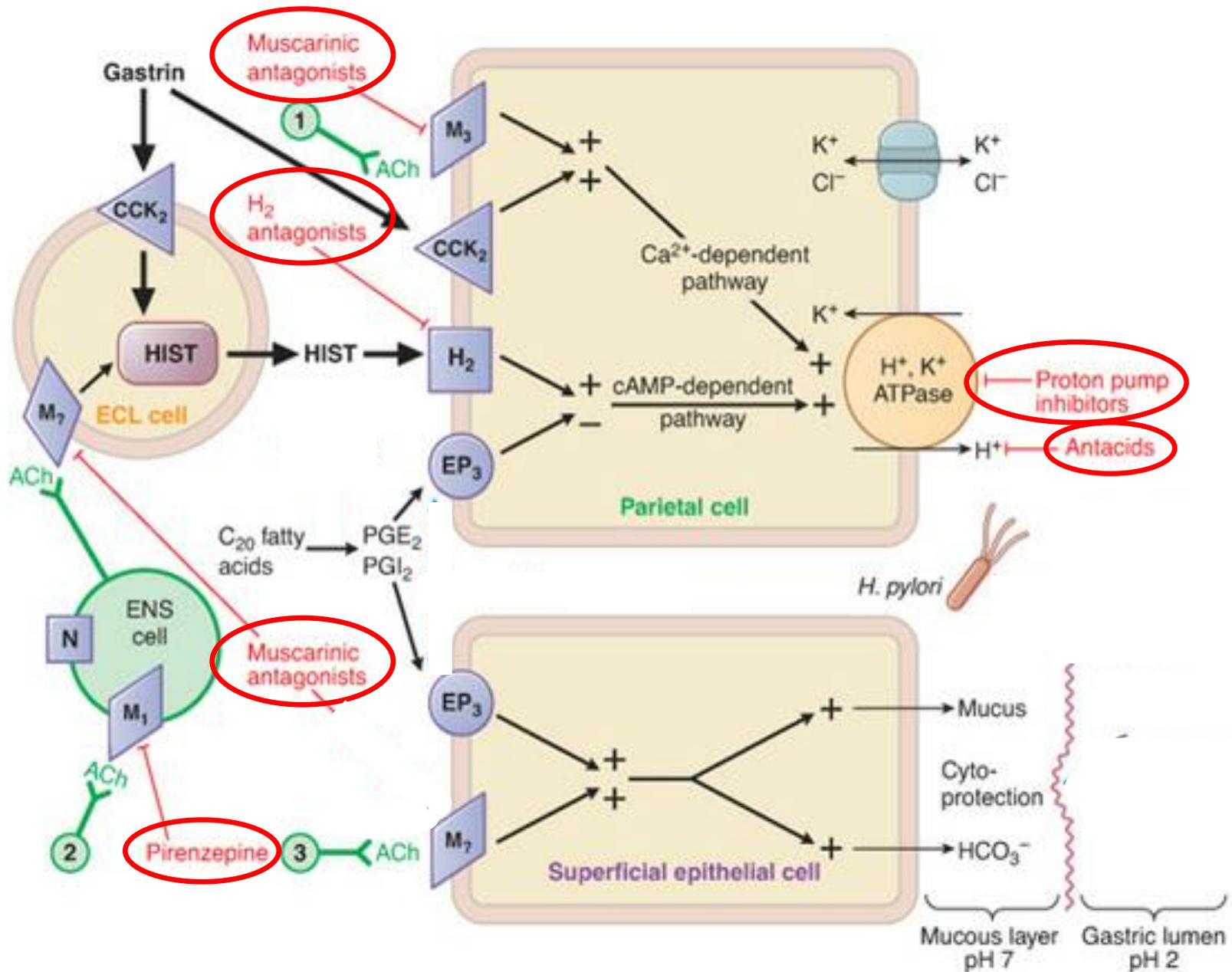
Da assumere 1-3 ore dopo i pasti, prima di coricarsi e/o in caso di sintomi. Utilizzati soprattutto come terapia sintomatica, di supporto.

Riducono l'assorbimento di anti-H₂ e Inibitori Pompa Protonica (IPP).

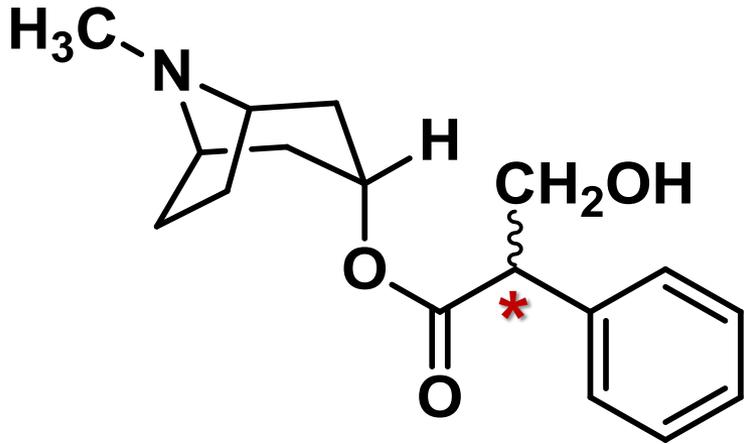


Azione protettiva
dell'alginato di sodio

Farmaci che Riducono i Fattori Aggressivi

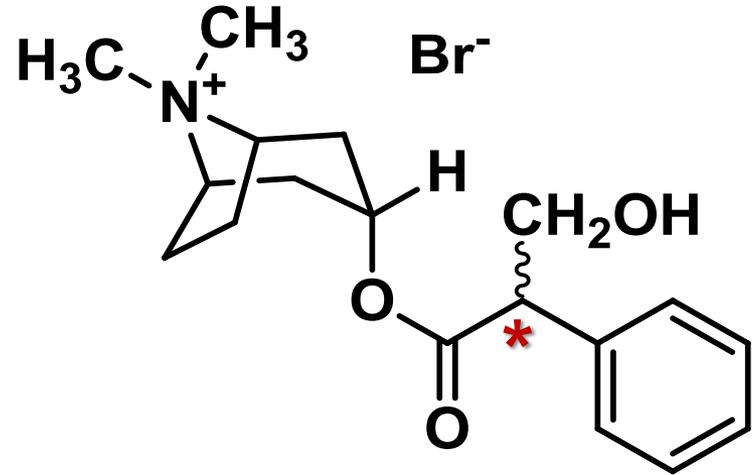


Antagonisti Muscarinici

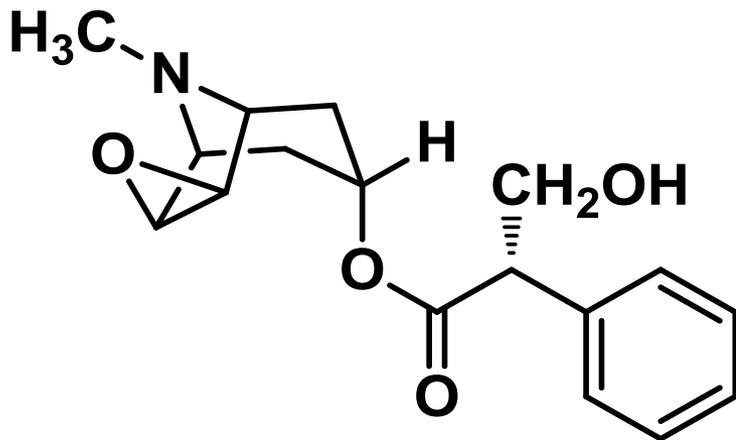


Atropina

Enantiomero attivo:
(-)-(S)-lasciamina



N-Metil-atropinio bromuro



Scopolamina

- Primi farmaci antiulcera
- Effetto dose-dipendente
- Atropina e scopolamina hanno moltissimi effetti collaterali

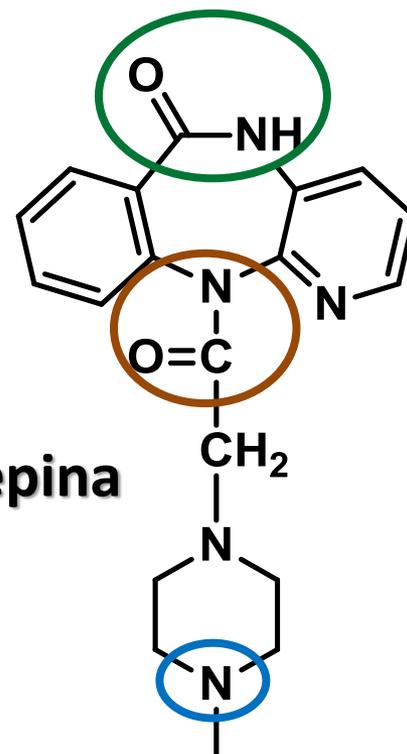
Antimuscarinici M₁ Selettivi

La selettività della Pirenzepina verso il recettore muscarinico M₁ è dovuta a:

- Ammide endociclica
- Posizione azoto protonabile
- Ammide esociclica

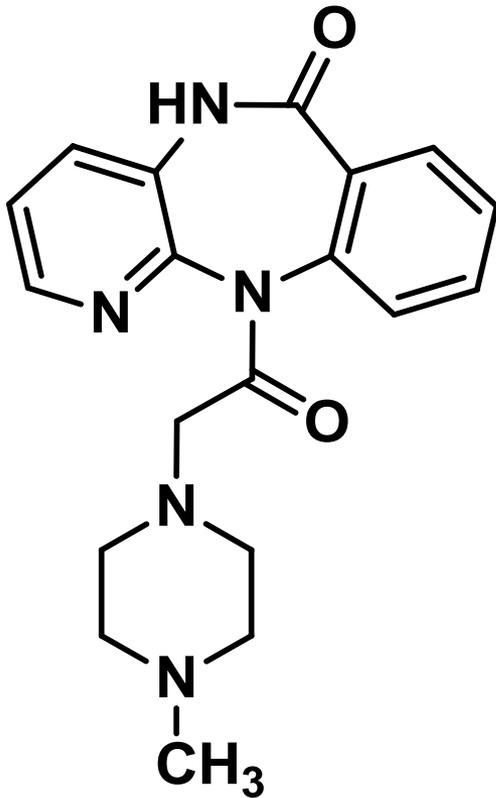
SARs

1. Aumento libertà conformazionale
2. Sostituzione del Me-N
3. Sostituzione ciclo a 6
4. Spostamento del N-Me

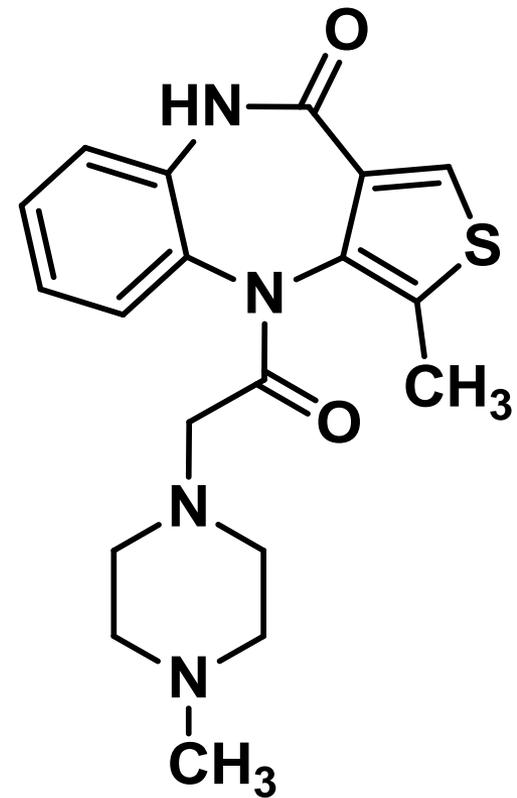
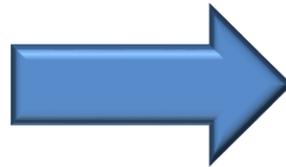


↓ **Attività**
e/o
Selettività

Antimuscarinici M₁ Selettivi



Pirenzepina

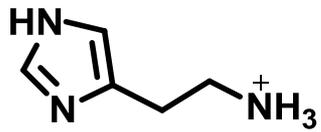


Telenzepina

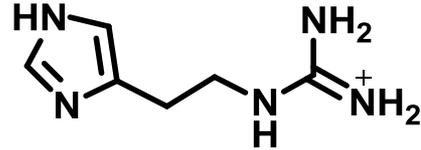
4-10 volte più potente della Pirenzepina
Attività antisecretiva a livello gastrico

Sviluppo di Antagonisti H₂

1) Trasformare un agonista in un antagonista

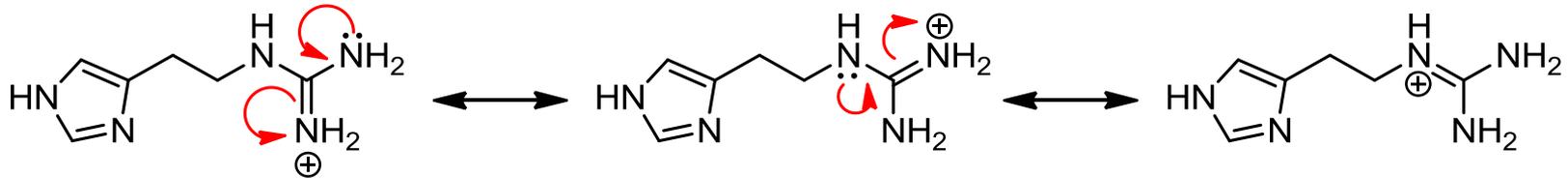


Agonista

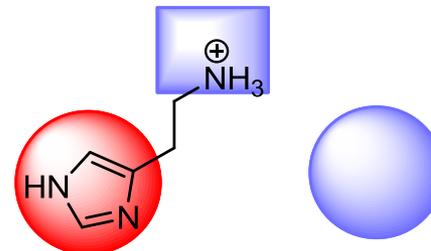
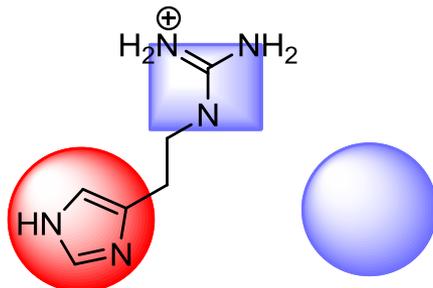
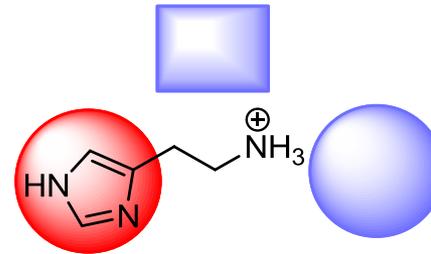
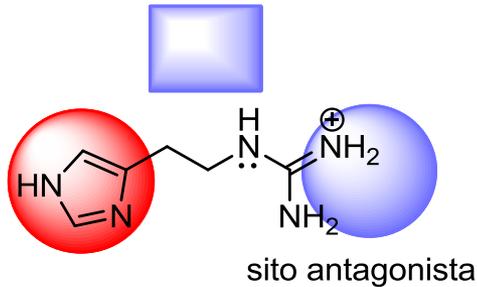


Agonista parziale

La **N^α-guanidil-istamina** è il primo **agonista parziale** individuato per il recettore H₂:

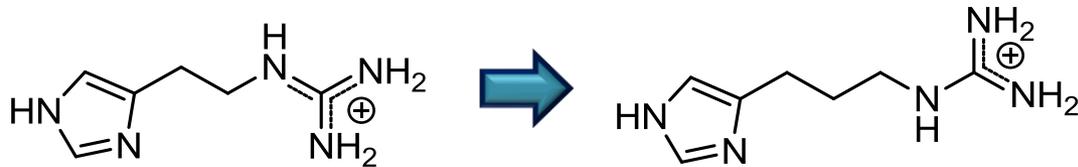


sito agonista



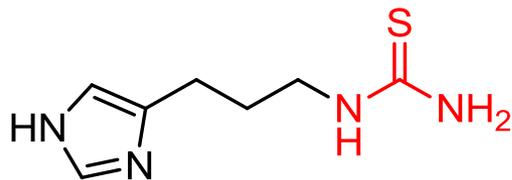
Sviluppo di Antagonisti H₂

2) Estensione della catena



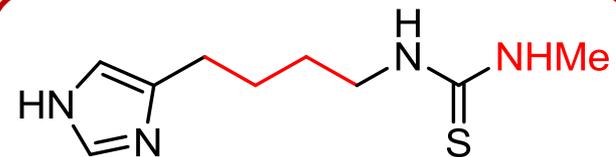
Aumento attività antagonista

3) Utilizzo di gruppi neutri a pH fisiologico (tiouree): Primi antagonisti



SKF 91581

Debole antagonista,
no attività agonista



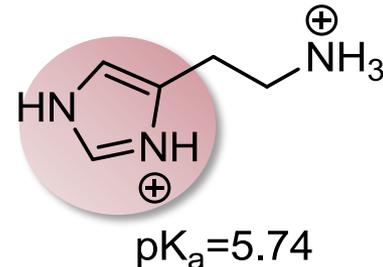
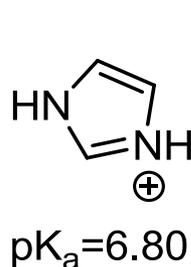
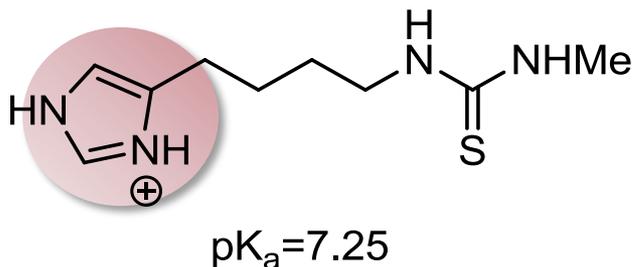
Burimamide

Antagonista puro,
attività 100x N^α-guanilistamina
Agranulocitosi

Conferma che l'**interazione ionica** è associata all'attività **agonista**, mentre l'interazione più debole è sufficiente per l'**antagonismo**

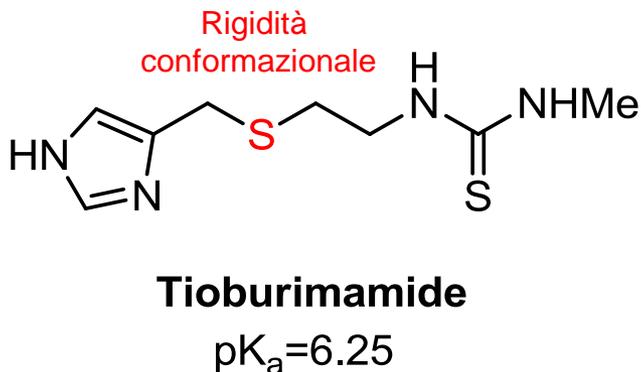
Sviluppo di Antagonisti H₂

4) Variazione della basicità e spostamento dell'equilibrio tautomerico

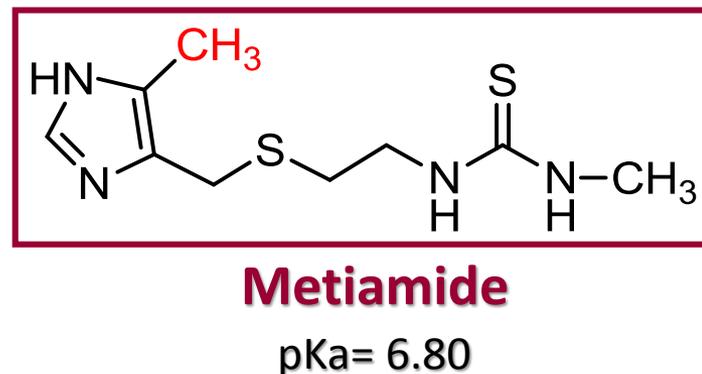


A pH 7.4 il 40% della burimamide ha l'anello imidazolico protonato, contro il 3% per l'istamina

Serve un derivato meno basico..



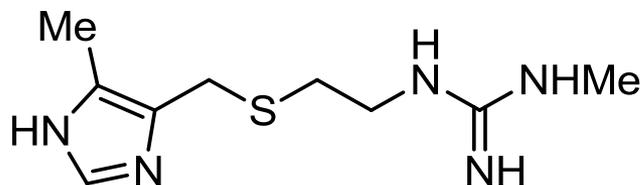
...e più selettivo



La Metiamide è 10 volte più attiva della Burimamide sui recettori H₂, ma ugualmente tossica (provoca granulocitopenia)

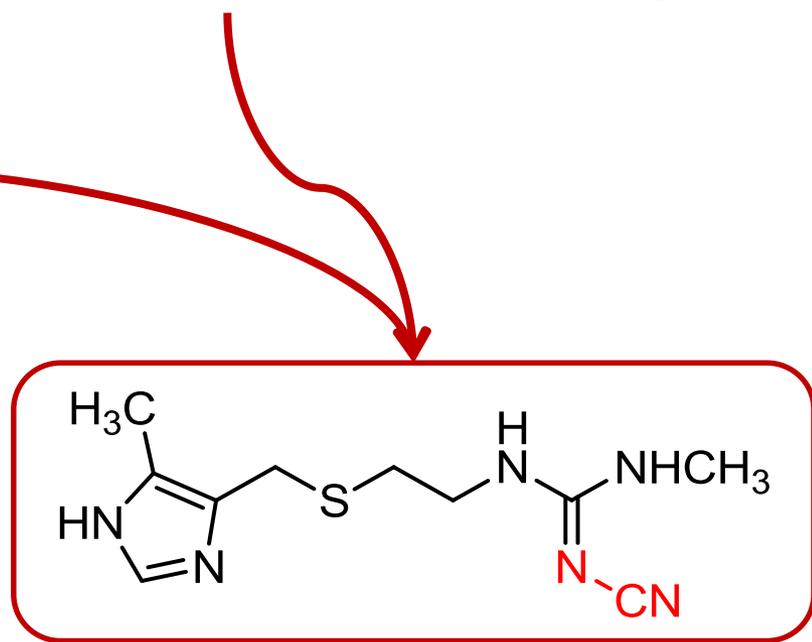
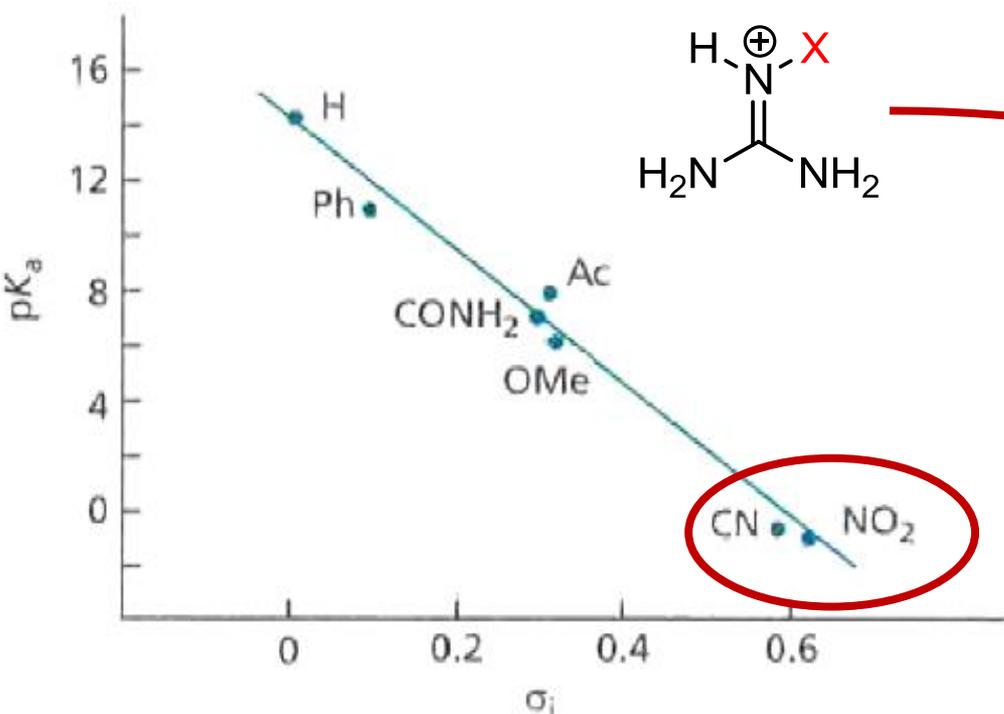
Sviluppo di Antagonisti H₂

5) Eliminazione della funzionalità tioureica e della tossicità

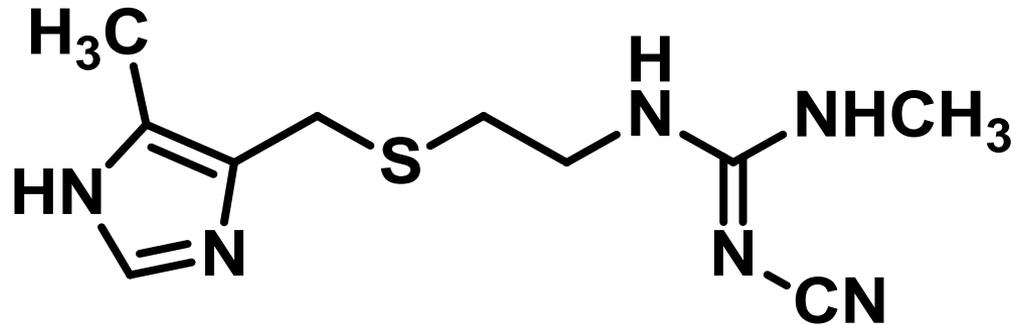


Analogo guanidinico: poco attivo, ma **non tossico**

L'**elevata basicità** del gruppo guanidinico fa sì che questa funzionalità sia completamente protonata a pH fisiologico e ne diminuisce la potenza antagonista

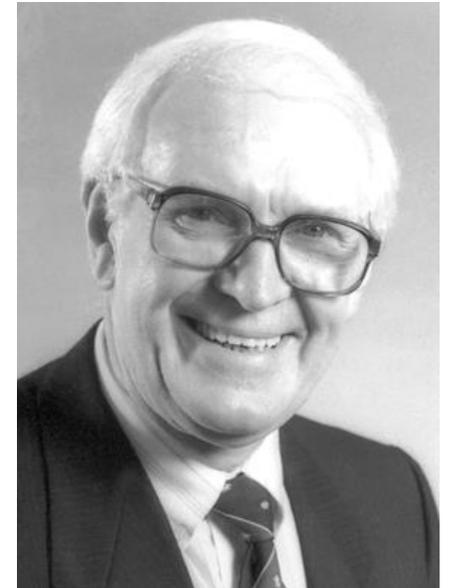


Antagonisti H₂



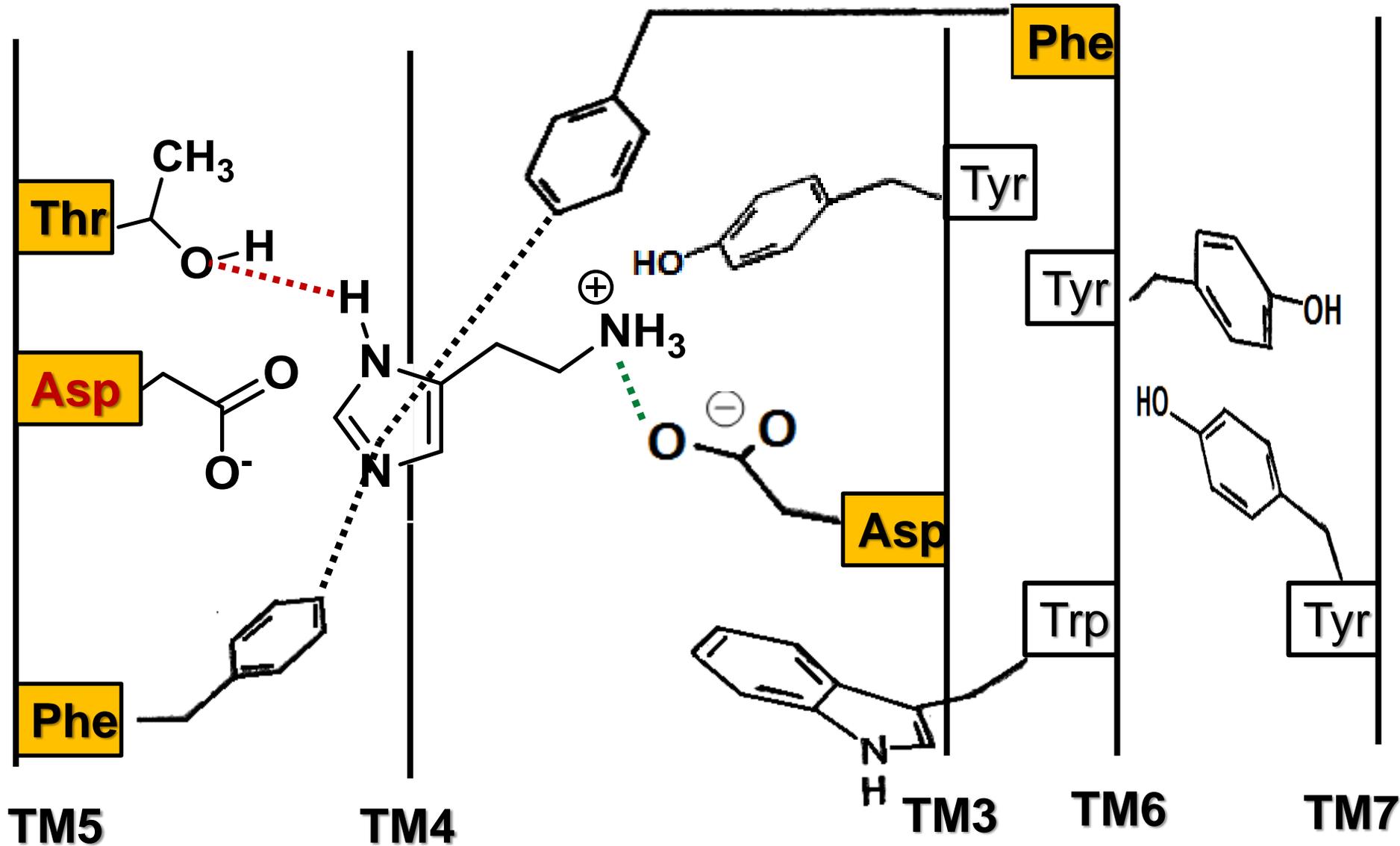
Cimetidina

- Scoperta nel '75 da James Black
- In 10-15 giorni scompare il dolore
- In 2-3 mesi l'ulcera è del tutto rimarginata
- Effetti collaterali: interferenze con il metabolismo degli estrogeni (ginecomastia negli uomini, galattorrea nelle donne)

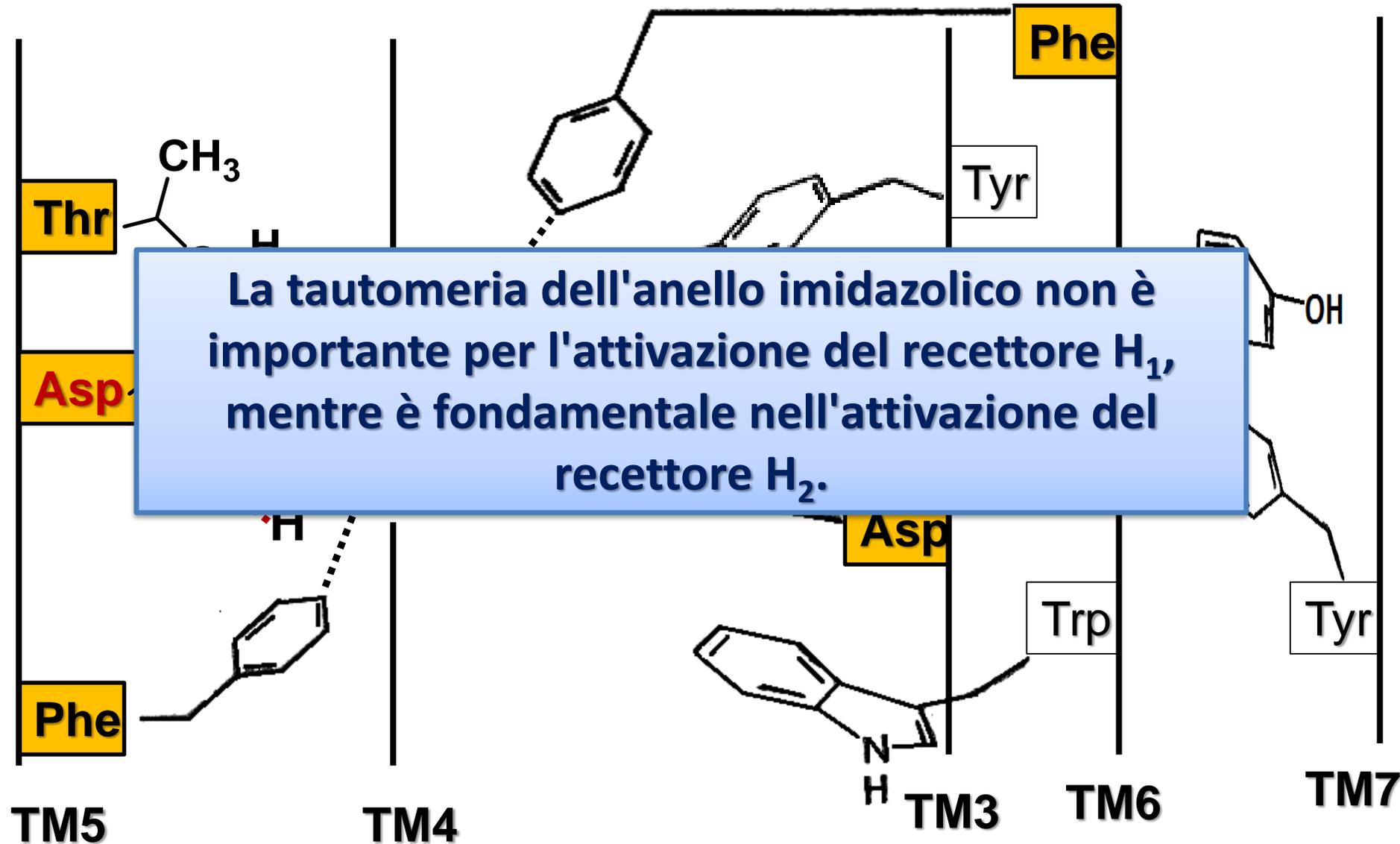


J. W. Black

Istamina π e recettore H_2



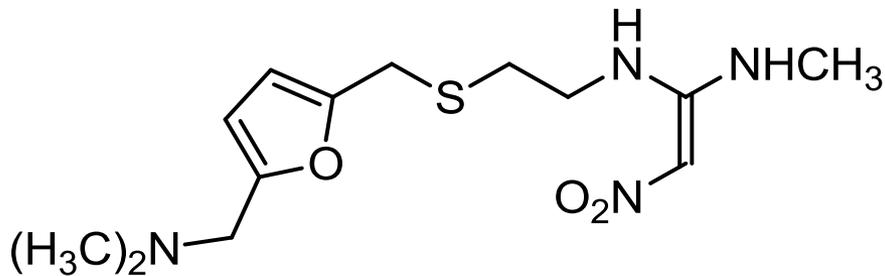
Istamina τ e recettore H_2



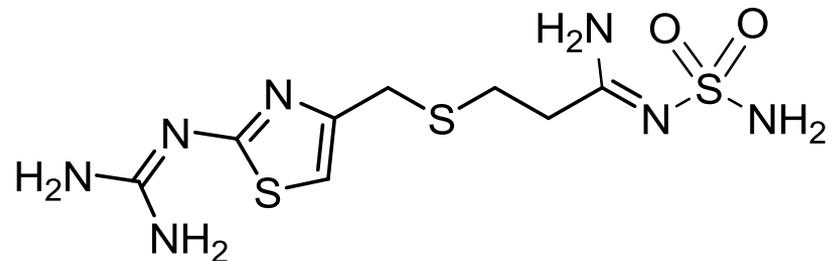
Antagonisti H₂

La sostituzione dell'ammino-cianogruppo con un nitrometano o con una ammino-solfonammide riduce gli effetti collaterali e aumenta la durata d'azione

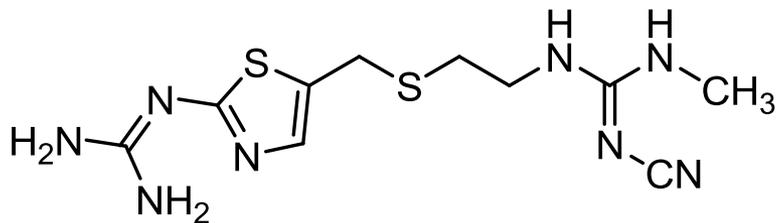
Il sostituito basico sull'anello aromatico aumenta la selettività verso il recettore H₂



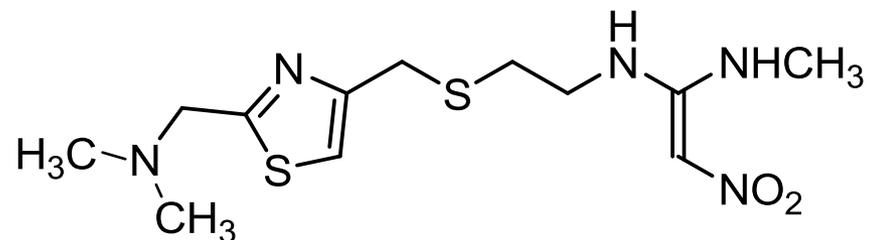
Ranitidina



Famotidina

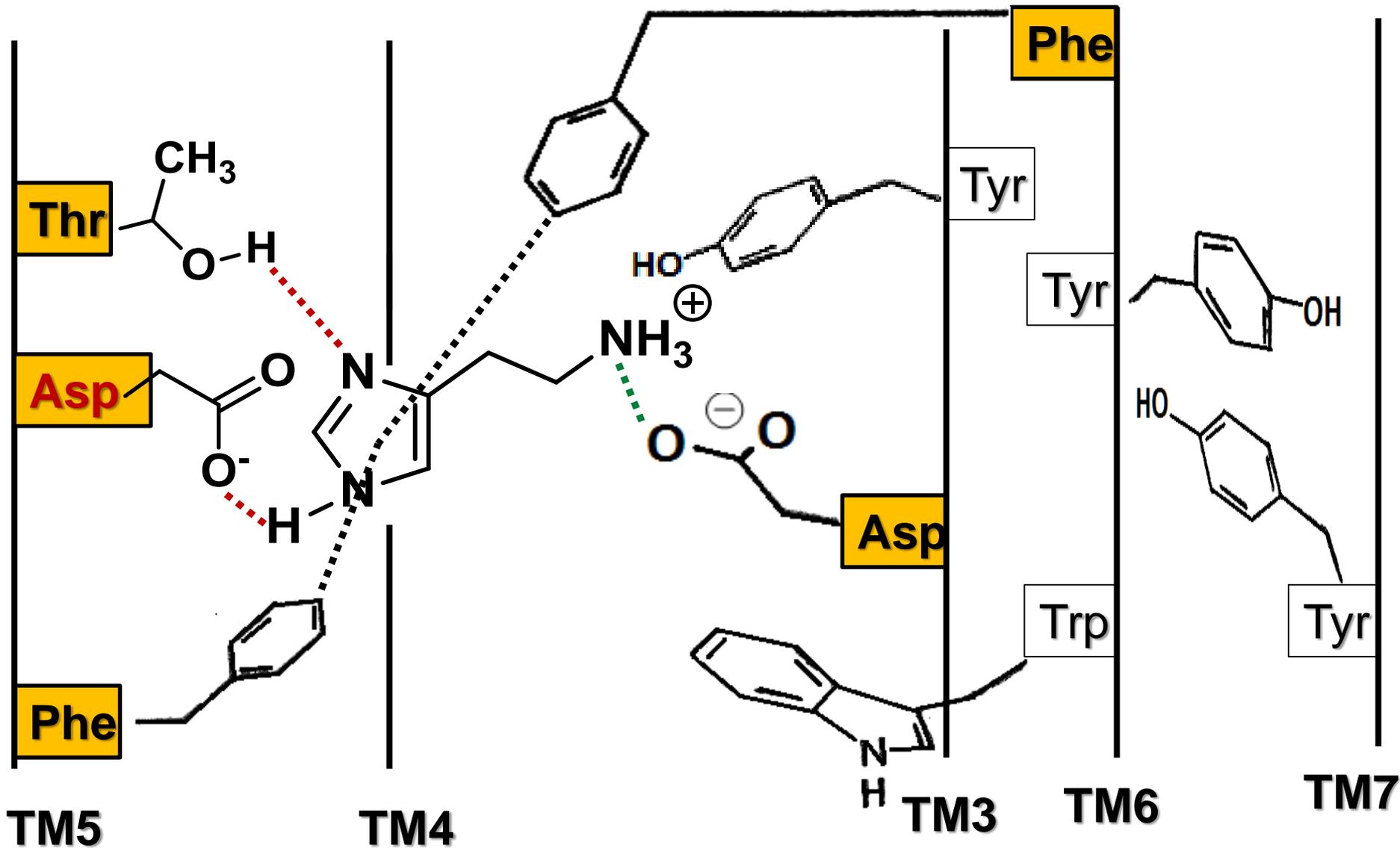


Tiotidina

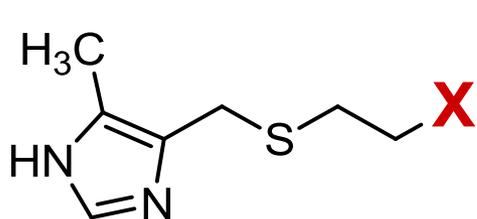


Nizatidina

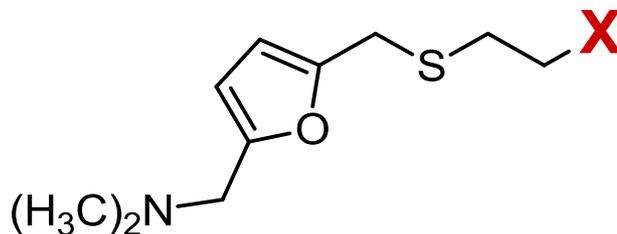
Istamina τ e recettore H_2



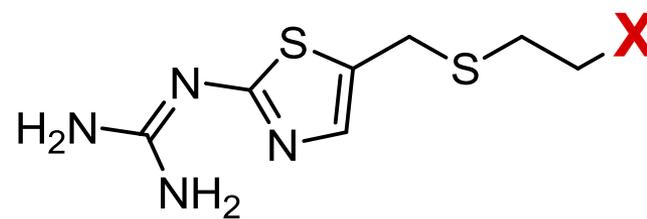
Antagonisti H₂



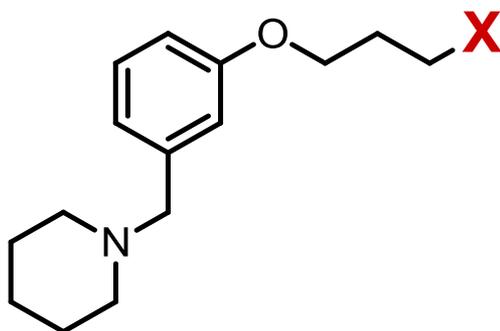
Imidazoli



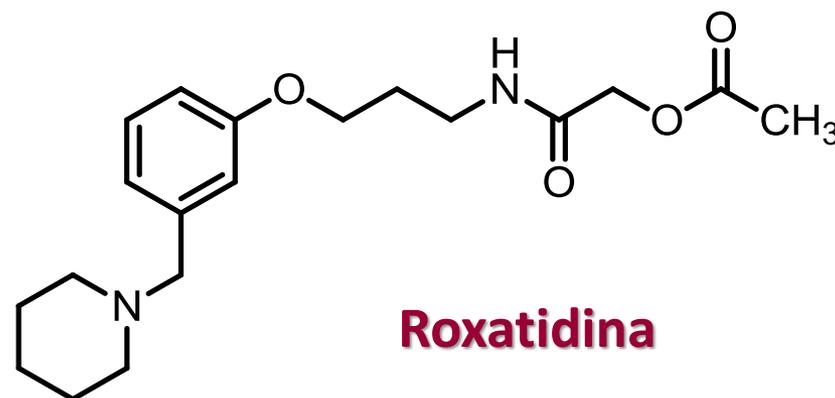
Dimetilamminofurani



Guanidinothiazoli



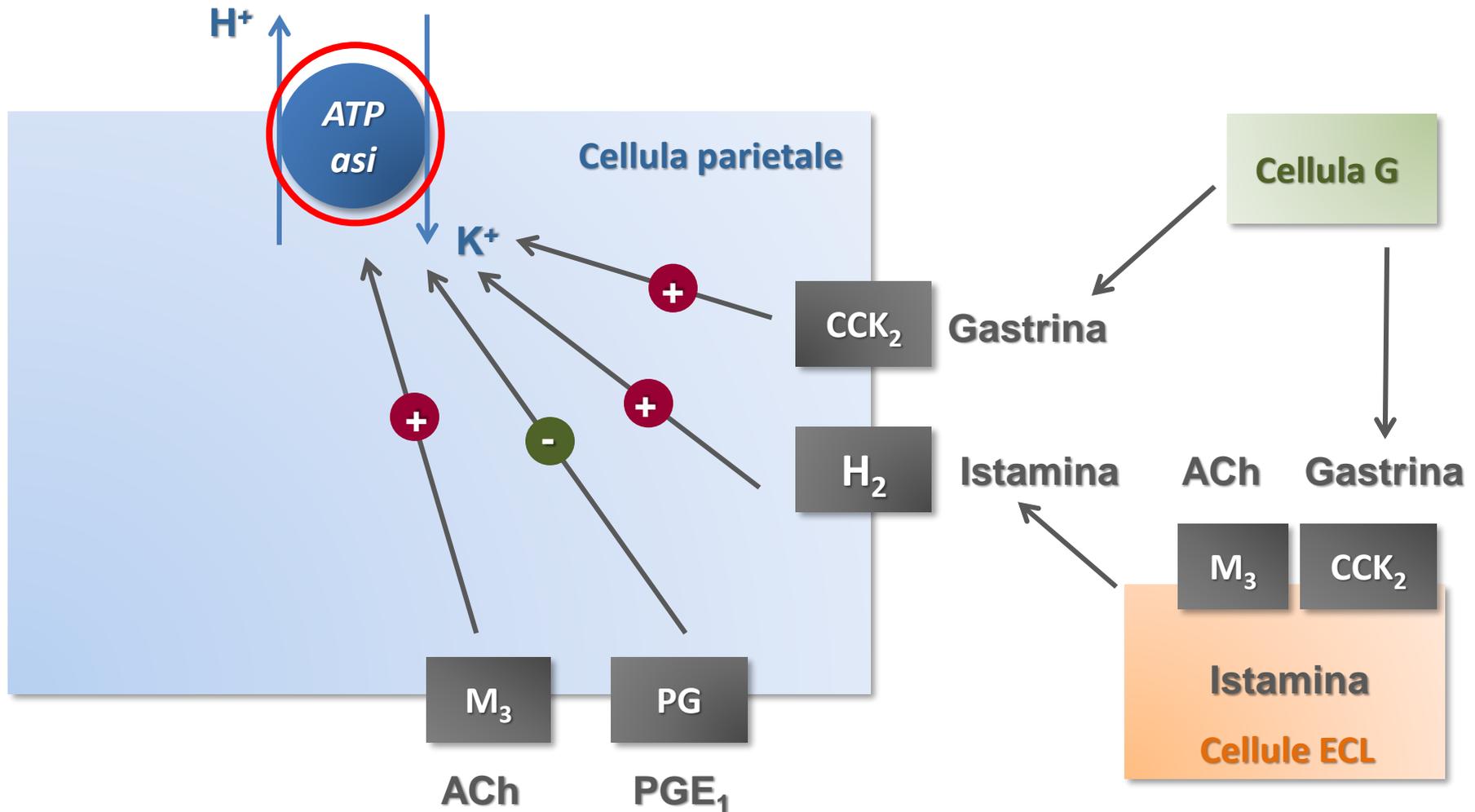
Piperidinometilfenossilati



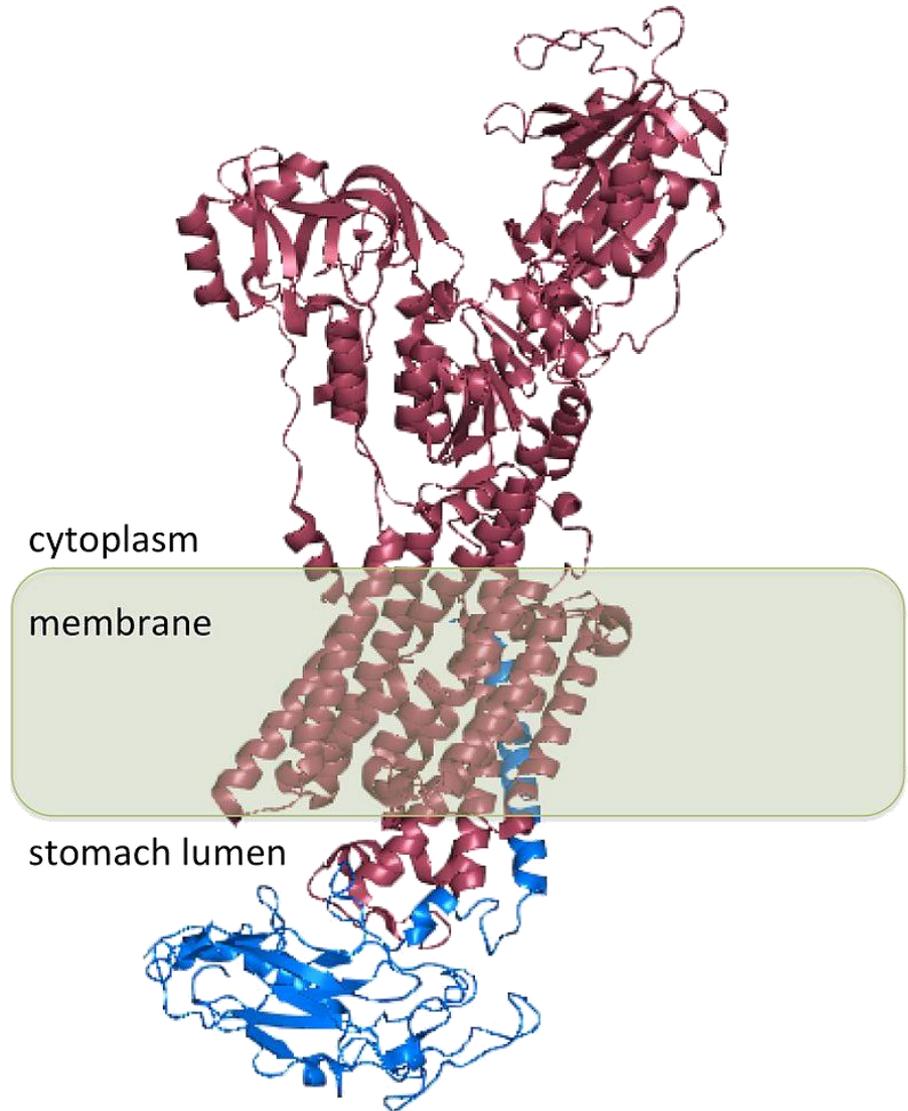
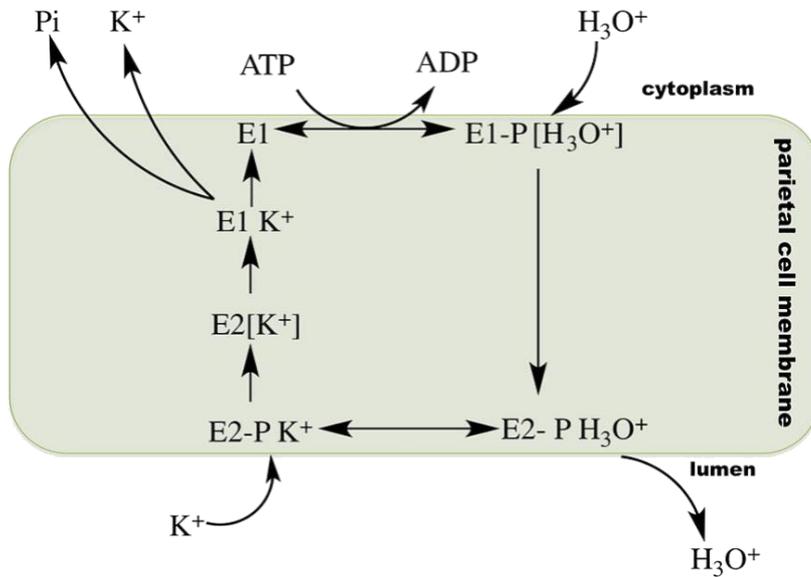
Roxatidina

Inibitori della Pompa Protonica (PPI)

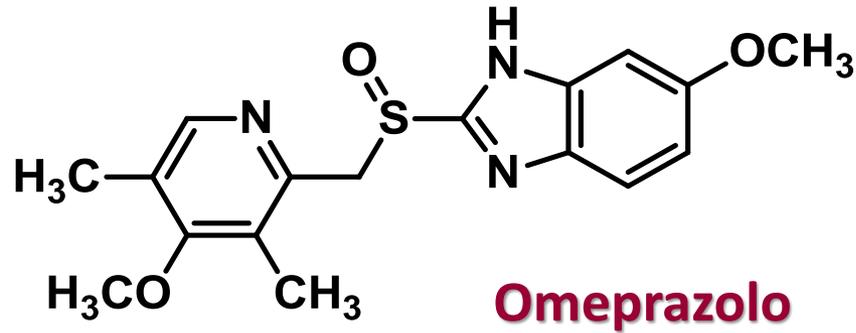
Si legano specificamente ed irreversibilmente alla pompa H^+/K^+ ATPasi della cellula parietale gastrica



Pompa H^+/K^+ ATPasi della cellula parietale gastrica



Inibitori della Pompa Protonica (PPI)



Omeprazolo: capostipite della classe

Emivita molto breve (≈ 1 h), ma vengono assunti una sola volta al giorno grazie alla loro azione molto prolungata (inibizione irreversibile)

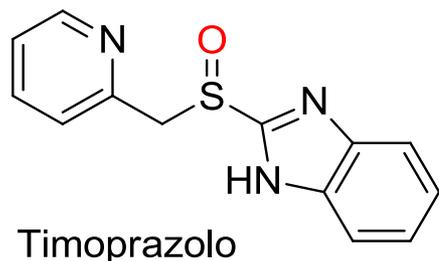
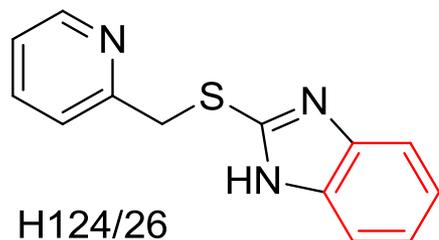
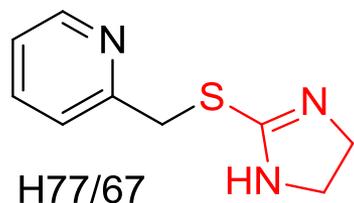
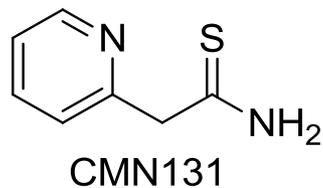
Il legame disolfuro con la pompa può essere scisso dalla *glutathione reduttasi*

Metabolismo epatico:

CYP2C19: de-metilazione

CYP3A4: ossidazione a solfone

Sviluppo dell'Omeprazolo

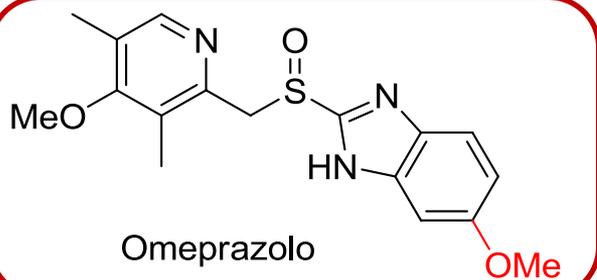
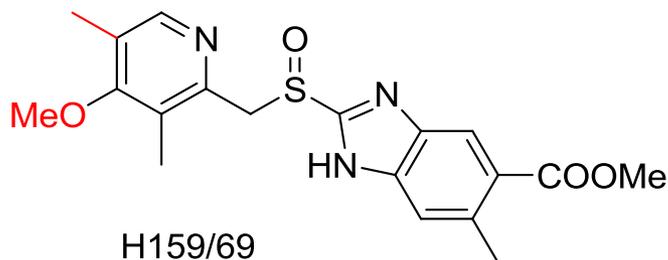
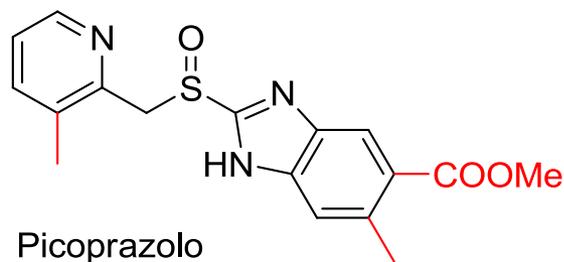
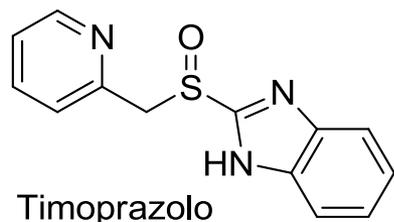


- CMN131 era un candidato antivirale, ma test farmacologici generali mostrarono **proprietà antisecretorie** (circa 1975)
- Test tossicologici mostrano notevole epatotossicità (funzionalità tioammidica)

Funzionalità tioammidica “mascherata” con una imidazolina

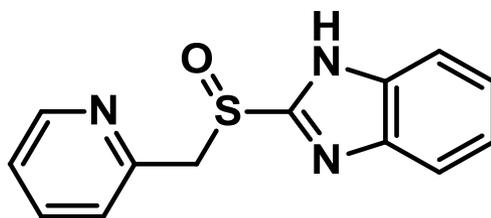
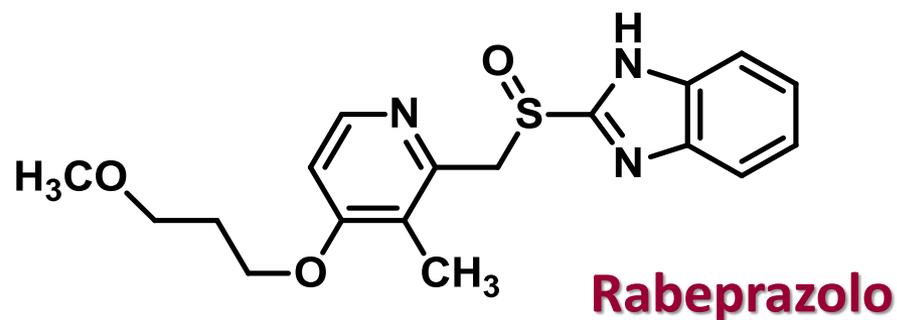
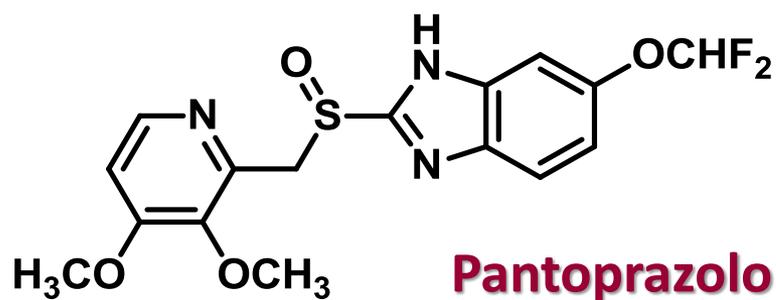
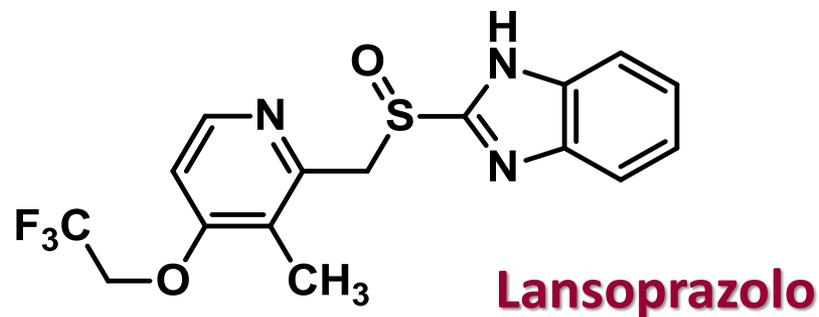
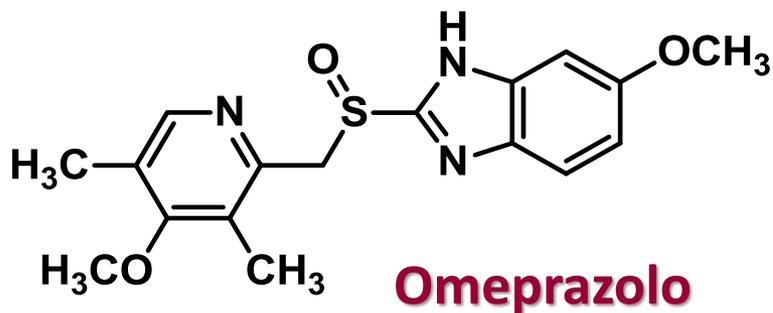
- Metabolita attivo di H124/26, con proprietà antisecretorie
- Test preclinici mostrano interferenza con l'uptake di iodio da parte della tiroide

Sviluppo dell'Omeprazolo



- (1977) Effetti sulla tiroide assenti
- Riconosciuta la pompa protonica come target
- Gruppi elettron-donatori sull'anello piridinico aumentano l'attività (vd. meccanismo di azione)
- Chimicamente labile, sintesi difficoltosa
- Sul mercato dal 1988 (Astra-Zeneca)
- Primo medicinale per ricavi per numerosi anni (6.2 mld USD nel 2000)

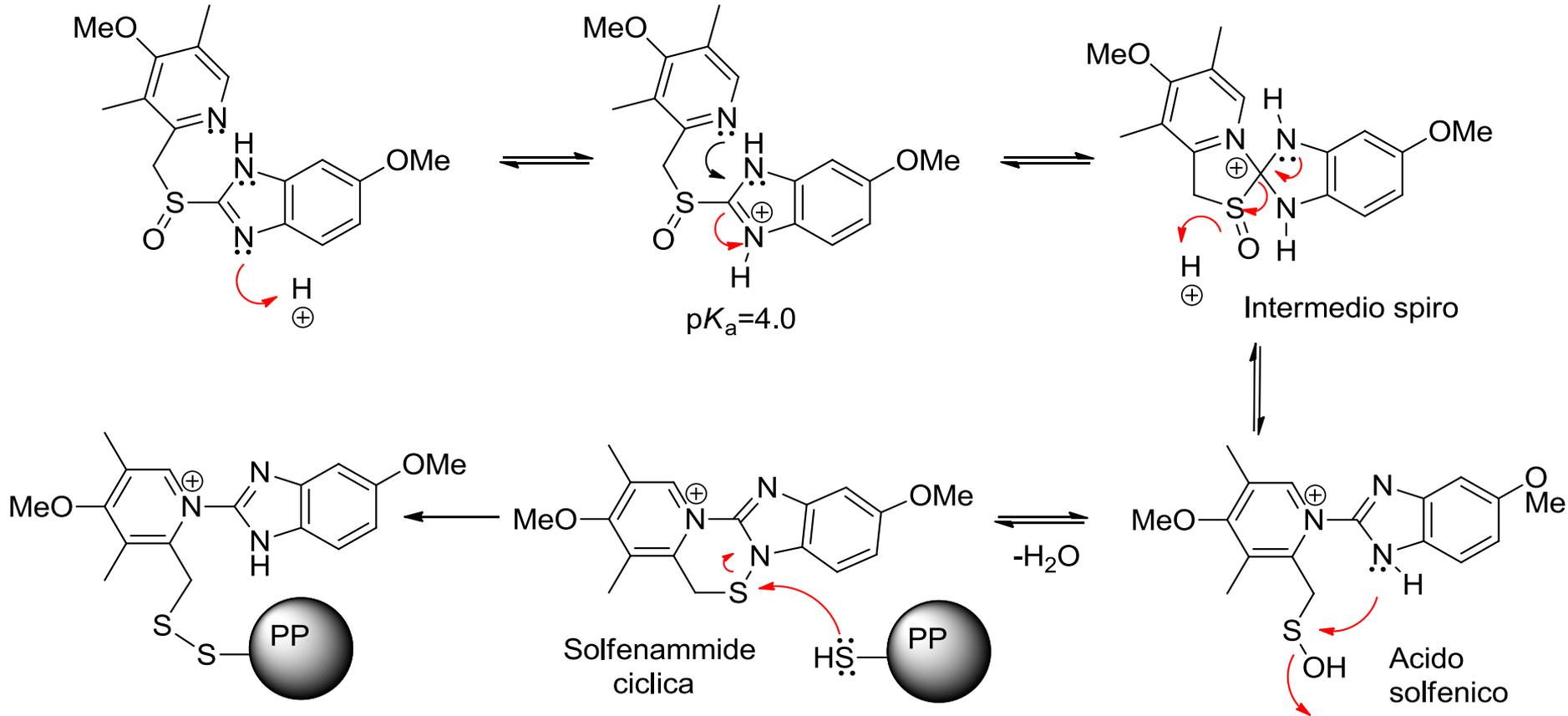
Inibitori della Pompa Protonica (PPI)



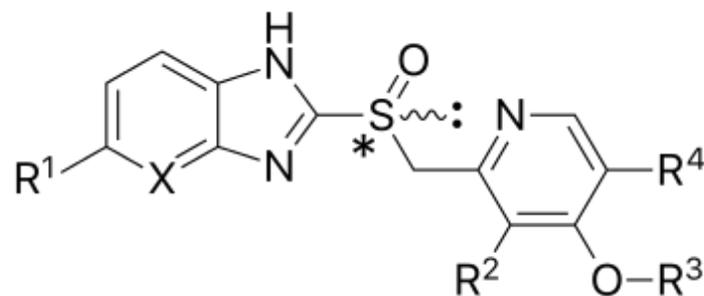
Timoprazolo

PPI: Attivazione e Meccanismo d'Azione

- **Attivazione a pH acido**
- La loro azione deve espletarsi all'interno della cellula parietale: sono **somministrati sotto forma di compresse gastro-resistenti**



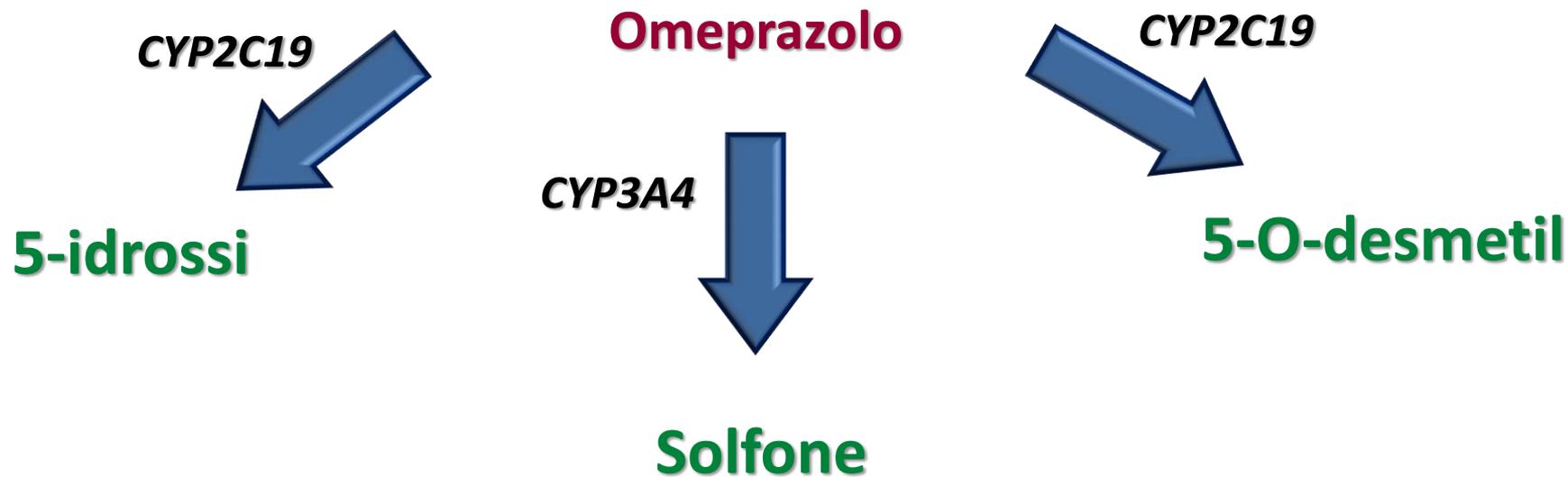
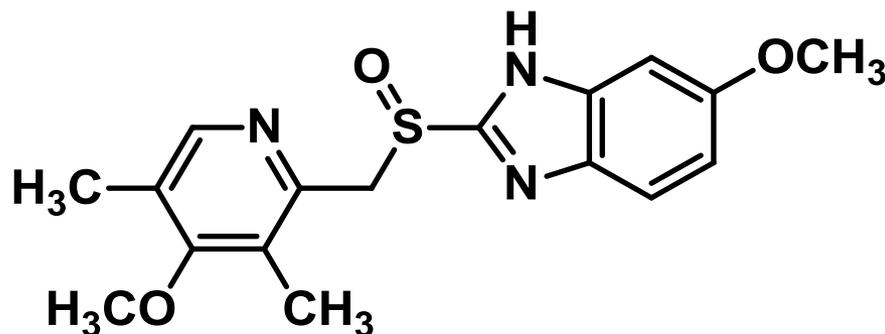
Inibitori della Pompa Protonica (PPI)



Composto	Sostituenti					Forma	Cisteine legate	pK _a		Approvato anno
	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴			pK _{a1}	pK _{a2}	
Omeprazolo	CH	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Miscela racemica	813, 892	4,06	0,79	1989 in USA
Esomeprazolo	CH	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	(S)-(-)-omeprazolo	813, 892	4,06	0,79	2001 in USA
Lansoprazolo	CH	H	CH ₃	CH ₂ CF ₃	H	Miscela racemica	321, 813	3,83	0,62	1991 in Europa
Dexlansoprazolo	CH	H	CH ₃	CH ₂ CF ₃	H	(R)-(+)-lansoprazolo	321, 813	3,83	0,62	2009 in USA
Pantoprazolo	CH	OCHF ₂	OCH ₃	CH ₃	H	Miscela racemica	813, 822	3,83	0,11	1994 in Germania
Rabeprazolo	CH	H	CH ₃	(CH ₂) ₃ OCH ₃	H	Miscela racemica	321, 813, 892	4,53	0,62	1999 in USA
Tenatoprazolo	N	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Miscela racemica	813, 822	4,04	-0,12	—

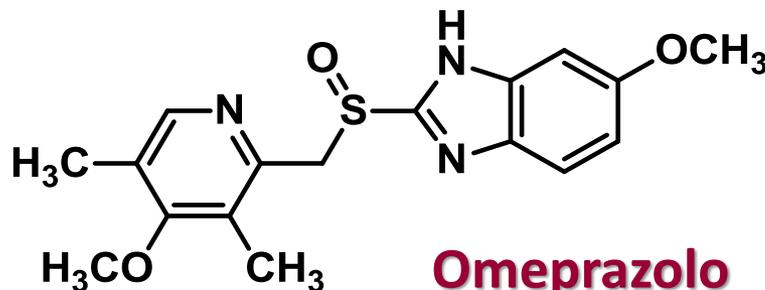
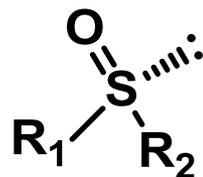
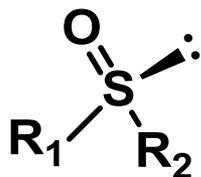
Inibitori della Pompa Protonica (PPI)

Metabolismo Epatico

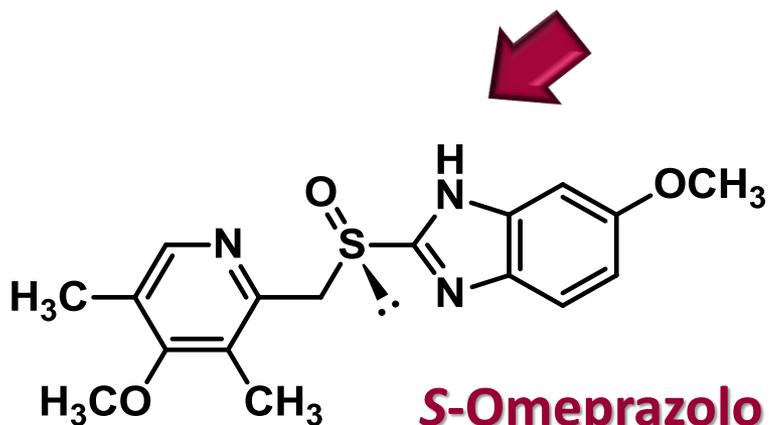


Inibitori della Pompa Protonica (PPI)

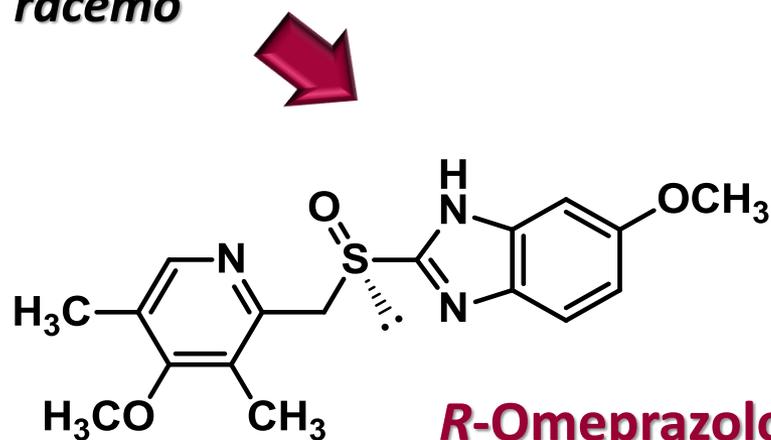
I solfossidi con due sostituenti diversi sono chirali



Omeprazolo
racemo



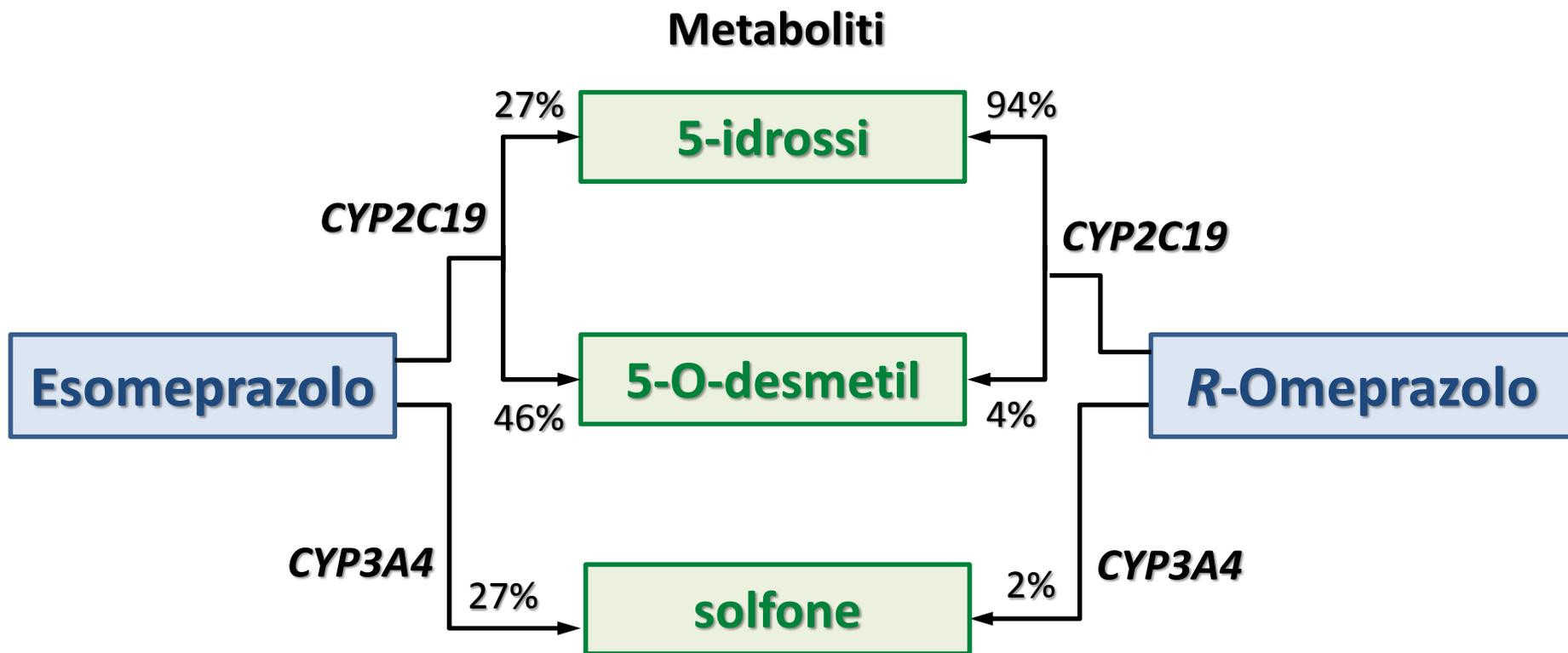
S-Omeprazolo
(Esomeprazolo)



R-Omeprazolo

Inibitori della Pompa Protonica (PPI)

Metabolismo Epatico



$Cl_{int} = 14.6 \mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$

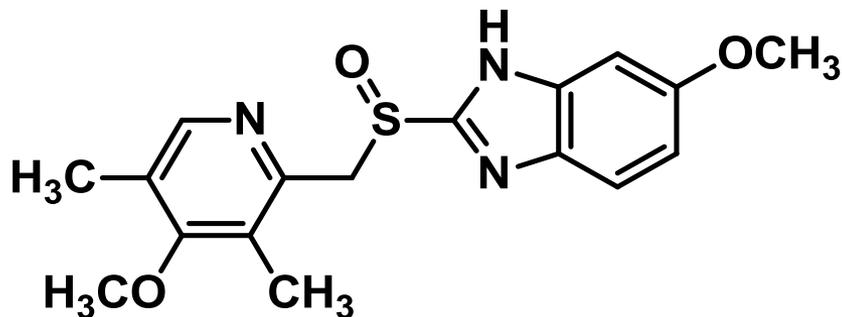
$Cl_{int} = 42.5 \mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$

Cl_{int} , clearance intrinseca

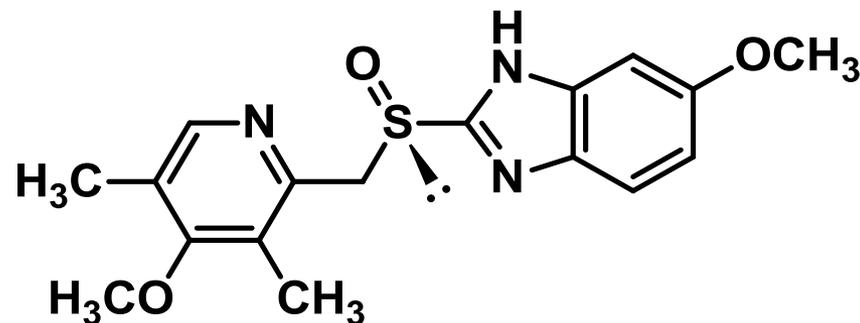
Abelò et al., *Drug Metab. Disp.* 2000, 28, 966.

Inibitori della Pompa Protonica (PPI)

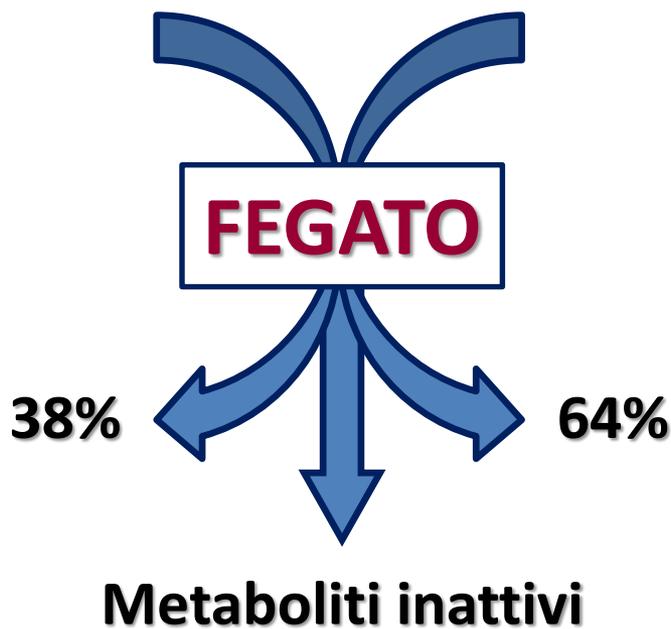
Metabolismo Epatico



Omeprazolo



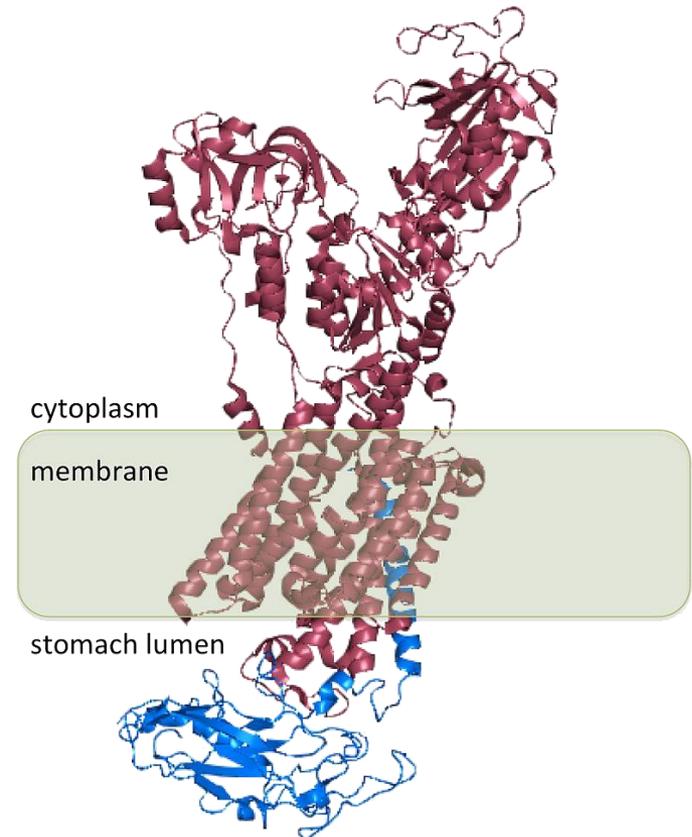
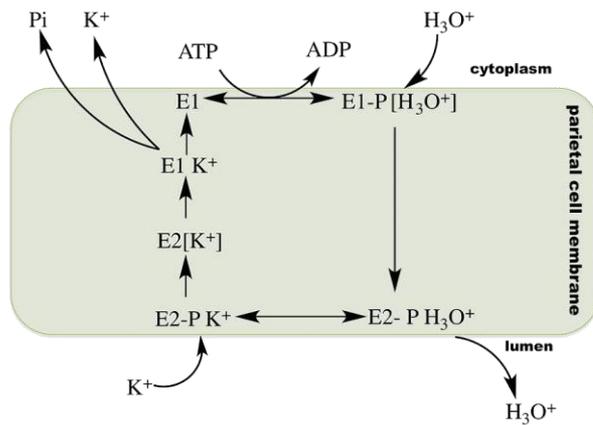
Esomeprazolo



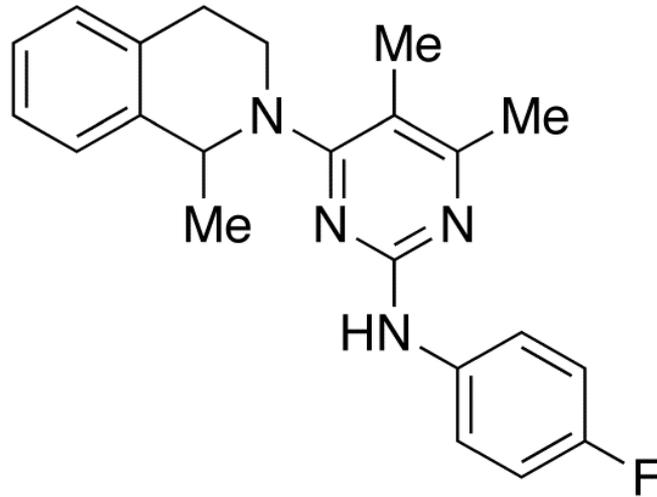
Esomeprazolo raggiunge la pompa protonica in conc. più elevate rispetto al racemo

Prazani

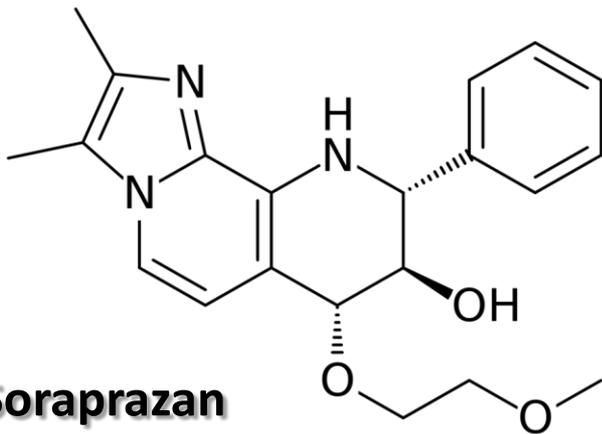
- Una nuova classe di PPIs, **potassium-competitive acid blockers (P-CABs)** or **acid pump antagonists (APAs)**
- Essi inibiscono in modo reversibile e competitivo l'ultimo stadio della secrezione acida gastrica legandosi al sito di legame per K^+ della pompa H^+/K^+ ATPasica



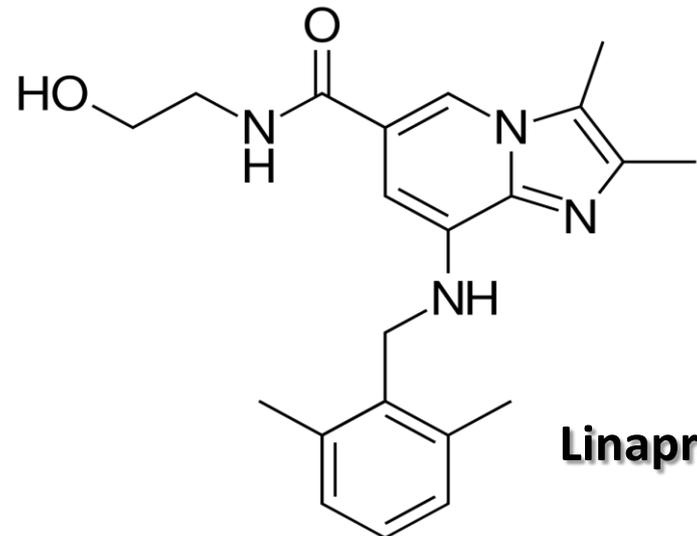
Prazani



Revaprazan



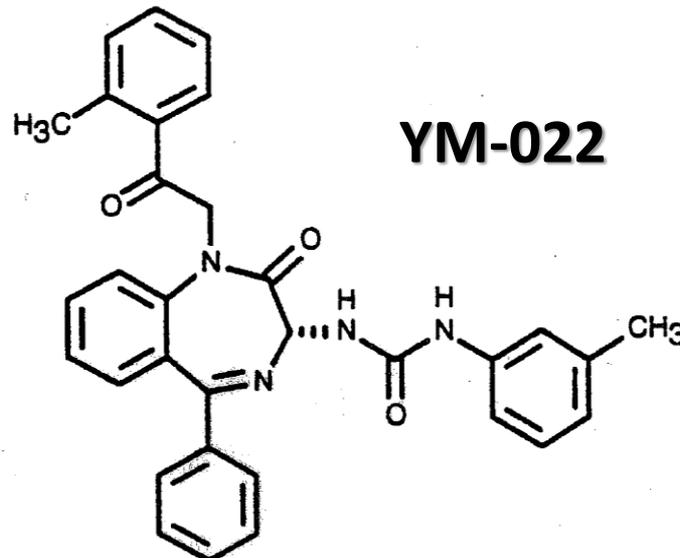
Soraprazan



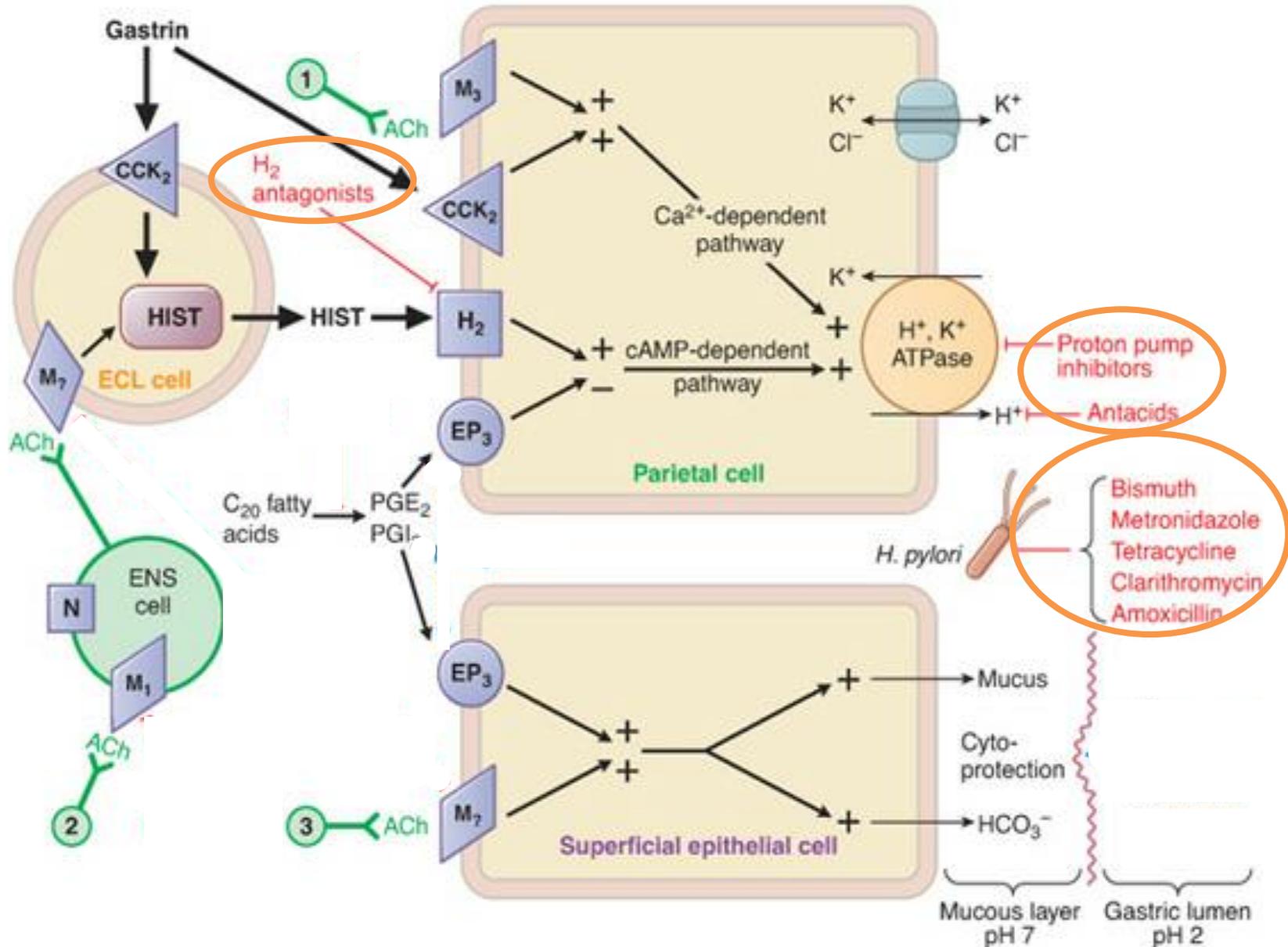
Linaprazan

Antagonisti del recettore della Gastrina CCK-B

- La Gastrina è un ormone proteico secreto, in seguito a stimoli chimici/meccanici, dalle **cellule G** della mucosa pilorica e della porzione prossimale del tenue
- Stimola le **cellule ossintiche** delle **ghiandole gastriche** a produrre e secernere acido cloridrico
- Diminuisce il tono dello sfintere pilorico
- Si lega ai **recettori B** della **colecistochinina (CCK-B)**, stimolando il rilascio di istamina da parte delle cellule enterocromaffino-simili e l'aumento dell'espressione della pompa H^+/K^+ ATPasi nelle cellule parietali

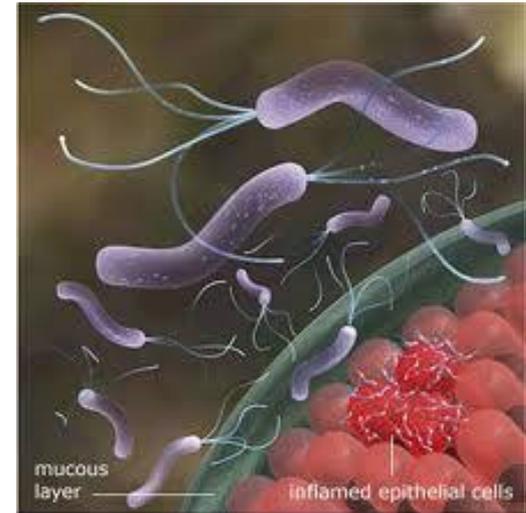


Terapia contro *Helicobacter Pylori*

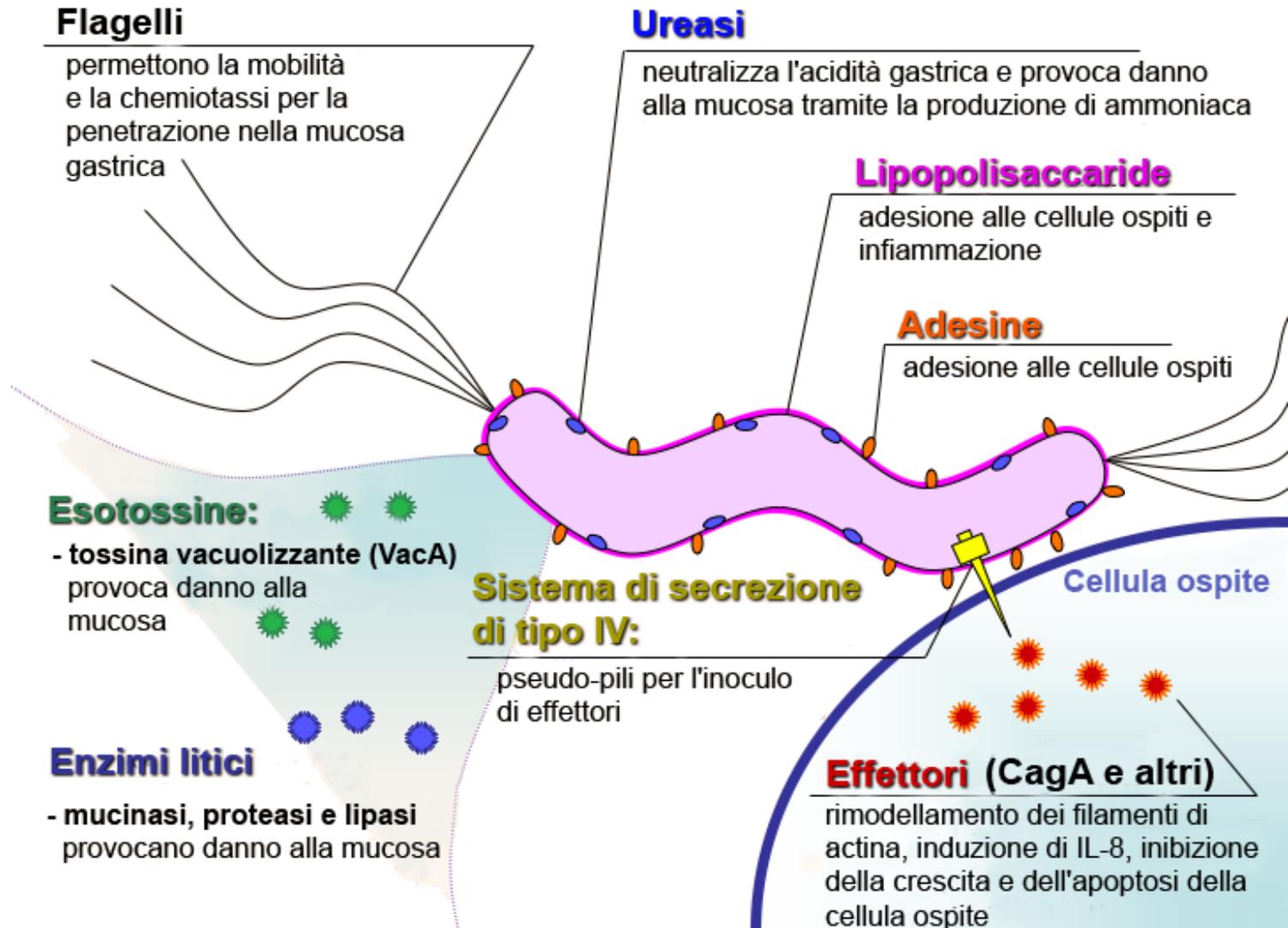


Helicobacter pylori: Microbiologia

- Deriva da «ἑλιξ», letteralmente spirale
- E un **batterio gram negativo flagellato acidofilo**, il cui habitat ideale è il muco gastrico umano
- La **resistenza ad un pH di 1 o 2** gli è conferita dalla produzione dell'enzima **ureasi**, il quale crea intorno al batterio un **microambiente compatibile con la sua esistenza**
- É mobile per la presenza di flagelli di superficie
- Il microorganismo possiede fattori di colonizzazione come l'ureasi e **fattori tossici** come il lipopolisaccaride, la "*heat shock protein*" (HSP), il "CagA" ed il "VacA"
- Una volta insediatosi nello stomaco, sottopone la mucosa ai metaboliti tossici da esso prodotti; con il tempo possono sopraggiungere gastrite ed ulcera
- **La maggior parte delle persone ne è portatrice**, ma un **buon equilibrio fra potere patogeno del microorganismo e difese immunitarie** del soggetto normalmente garantisce un'adeguata protezione



Helicobacter pylori: Microbiologia



Helicobacter pylori: Patogenesi



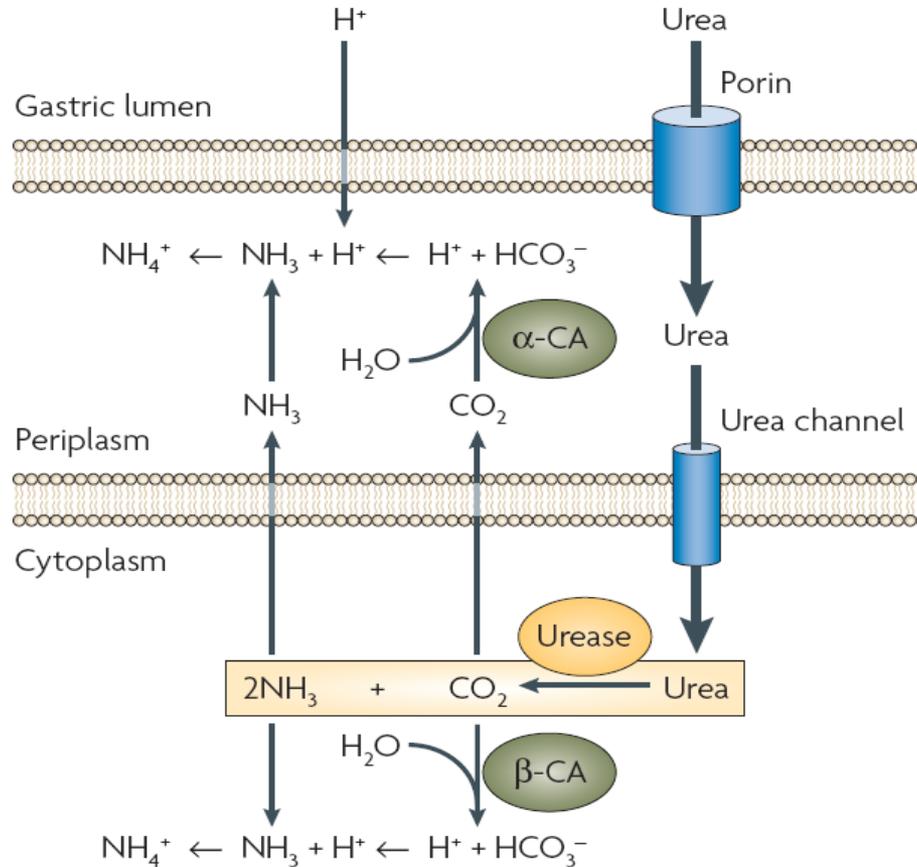
- L'*Hp* è adeso alla superficie della mucosa gastrica ed immerso nel muco: attraverso i flagelli e la produzione di ureasi può indurre una lesione infiammatoria cronica a livello della mucosa gastro-duodenale
- Tale alterazione può trasformarsi in ulcera o evolvere verso l'atrofia ghiandolare o il carcinoma gastrico

Nobel per la Medicina per la scoperta dell'*Helicobacter pylori*



- Nel [2005](#) Marshall e Warren ricevettero il [premio Nobel](#) per la medicina proprio grazie alla scoperta dell'*H. pylori*
- Oggi si stima che circa il 90% delle ulcere duodenali e l'80% di quelle gastriche siano di origine infettiva
- **Questa scoperta**, accolta inizialmente con scetticismo dalla comunità scientifica, ha **rivoluzionato la disciplina medica della gastroenterologia**

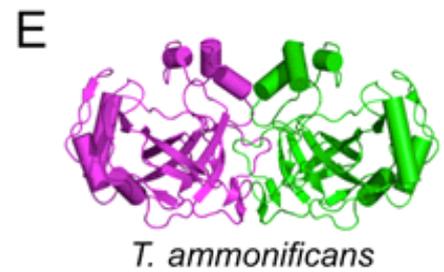
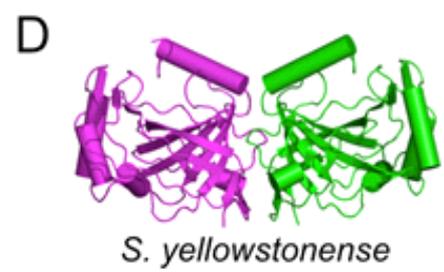
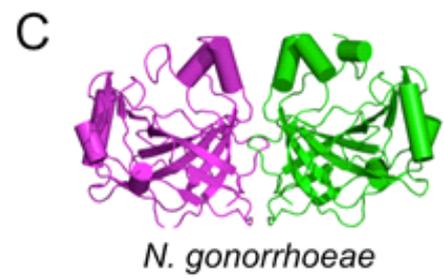
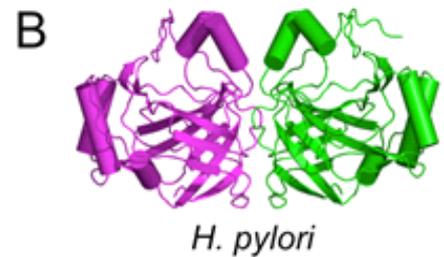
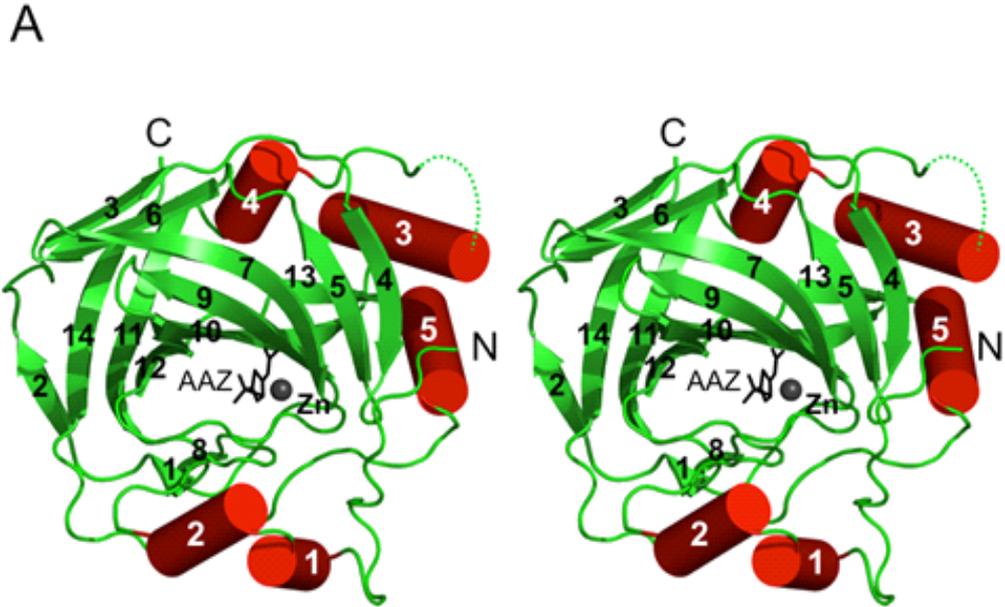
Helicobacter pylori, bacterium responsible for the disease encodes CAs



Role of *Helicobacter pylori* alpha-and beta-CAs in acid acclimation of the pathogen (Supuran, *Nature Rev Drug Discov* **2008**, 7, 168-91)

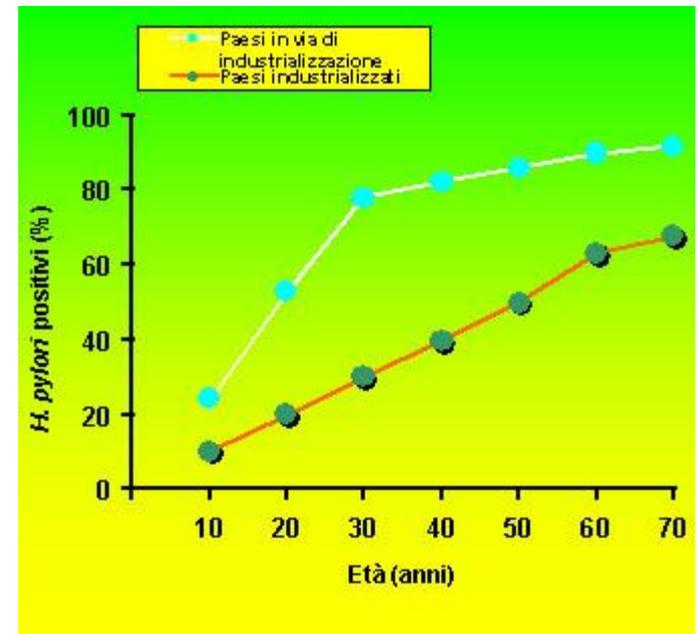
Helicobacter pylori α -CA X-ray structure: homodimeric enzyme

(ROUJEINIKOVA, SUPURAN, et al, PLOS ONE 2015)



Helicobacter pylori: Epidemiologia

- L'infezione da *Helicobacter pylori* è tra le **più frequenti infezioni a lento decorso** nel mondo
- **Nei paesi non sviluppati** fino al **90%** delle persone è infetto; nel mondo occidentale circa il **20-30%** delle persone ha l'infezione e tale frequenza aumenta con l'età
- Il numero di casi nella popolazione è caratterizzato da un **incremento proporzionato alla fascia d'età**: ciò rispecchierebbe il fatto che i soggetti di età avanzata hanno una maggiore probabilità di aver vissuto nell'infanzia **in condizioni igienico-sanitarie più sfavorevoli rispetto alle generazioni successive ("effetto coorte")**



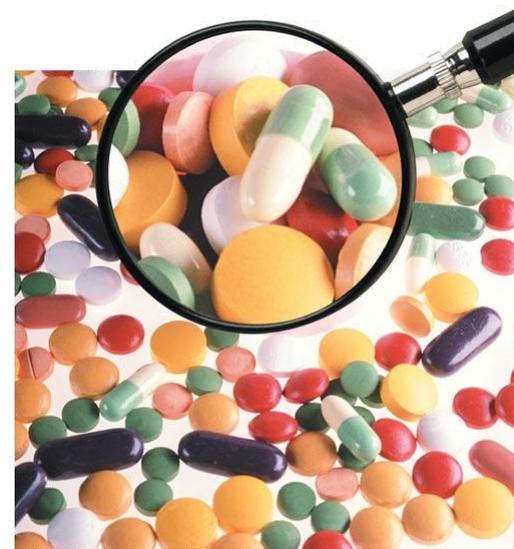
Helicobacter pylori: Epidemiologia

- La trasmissione può avvenire in modo: **oro-orale ed oro-fecale**
- Nella trasmissione oro-orale l'evidenza epidemiologica suggerisce che la **placca dentaria** possa rappresentare un **importante serbatoio**. Molti soggetti presentano positività a *H. pylori* nelle tasche paradontali e sul dorso della lingua e **sotto le unghie della mano dominante, dove è stato trovato nel 58% dei casi**
- **I portatori orali di *Hp* giocano un importante ruolo nella trasmissione dell'infezione e la mano può essere uno strumento di trasmissione**
- La trasmissione attraverso l'acqua è riportata in varie parti del mondo ed è probabilmente dovuta alla contaminazione fecale
- **È possibile anche la trasmissione sessuale**: infatti, poiché l'*Hp* è presente nelle feci, l'infezione può essere trasmessa **durante rapporti sessuali oro-anali** con un individuo infetto



Terapia contro *Helicobacter Pylori*

- L'FDA (Food and Drug Administration) ha approvato una terapia che consiste nell'assumere **antibiotici per circa 10-15 giorni** associandoli a un farmaco antiacido (**inibitori della pompa protonica**)
- Poiché un singolo antibiotico non elimina interamente l'infezione, si abbinano, di norma, **2 diversi antibiotici associati ad un protettore dello stomaco** (***triplice terapia***)
- Tra gli antibiotici di più comune impiego si ricordano l'**amoxicillina**, la **claritromicina**, la **tetraciclina**, il **tinidazolo** ed il **metronidazolo**
- Tra i farmaci antisecretivi più usati figurano l'**omeprazolo**, l'**esomeprazolo**, il **lansoprazolo** e la **ranitidina bismuto citrato**



N.B.: **Omeprazolo** ha anche una attività **battericida *in vitro*** su ***Helicobacter pylori***

Terapia contro *Helicobacter Pylori*

Schemi Terapeutici

- Ranitidina (300 mg per 1/die) + Amoxicillina (1 g per 2/die) + Claritromicina (500 mg per 2/die)
- Omeprazolo (20 mg per 1/die) + Tetraciclina (500 mg per 2/die) + Claritromicina (500 mg per 2/die)
- Omeprazolo (20 mg per 1/die) + Metronidazolo (500 mg per 3/die) + Tetraciclina (500 mg per 4/die)

N.B.: In tutti gli schemi terapeutici il farmaco antisecretivo dev'essere assunto a stomaco vuoto preferenzialmente al mattino, gli antibiotici subito dopo la colazione o la cena

Terapia contro *Helicobacter Pylori*

- La **triplice terapia**, se condotta in modo regolare, risulta risolutiva in circa il 90% dei casi
- La **terapia sequenziale** di 10 giorni è una nuova terapia che consiste in una **duplice terapia** (antisecretivo + amoxicillina) di 5 giorni seguita da una **triplice terapia** (antisecretivo + claritromicina + tinidazolo) per i successivi 5 giorni
- La terapia sequenziale è risultata più efficace delle triplici terapie in numerosi studi multicentrici italiani con un tasso di guarigione ben superiori al 90%
- Devono effettuare la terapia (triplice o sequenziale) i pazienti affetti da: ulcera gastrica, ulcera duodenale, linfoma gastrico, dispepsia non ulcerosa, anemia sideropenica, piastrinopenia autoimmune