



SAPIENZA  
UNIVERSITÀ DI ROMA

# ***STORIE DI FARMACI: dai farmaci naturali del XIX secolo ai farmaci sintetici del XX secolo***

*Prof. Luciano Saso*

*Facoltà di Farmacia e Medicina*

*Sapienza Università di Roma*

[luciano.saso@uniroma1.it](mailto:luciano.saso@uniroma1.it)

# Importanti farmaci da fonti naturali



- Morfina
- Cocaina
- Chinino
- Aspirina
- Insulina
- Penicillina
- Cortisone
- ecc.

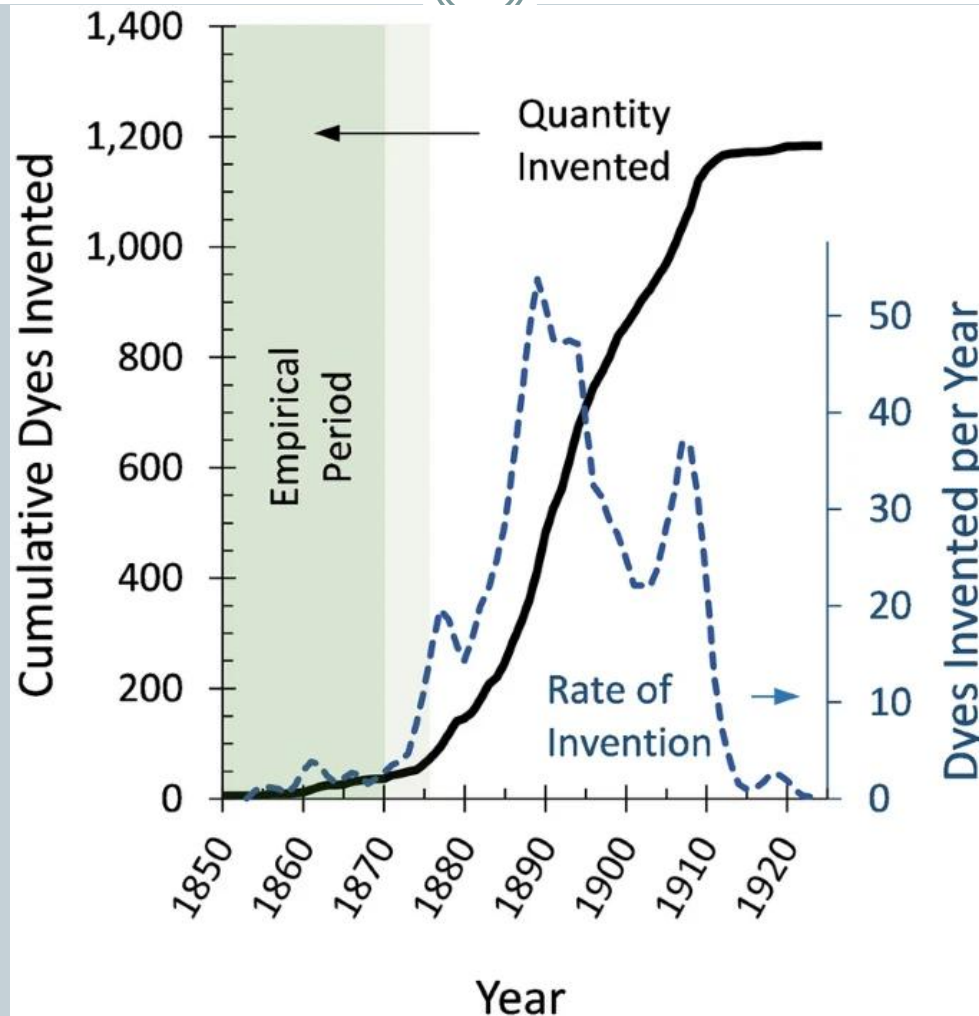
# *Vis vitalis*, Friedrich Wöhler (1800-1882) e la nascita della chimica organica



- Friedrich Wöhler fu il primo a sintetizzare un composto organico da una sostanza inorganica. Nel 1828 sintetizzò l'urea facendo evaporare lentamente una soluzione acquosa di cianato di ammonio, che aveva preparato aggiungendo cianato d'argento al cloruro di ammonio.
- [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(12\)60740-X/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(12)60740-X/fulltext)



# industria dei coloranti sintetici



# Importanti aziende farmaceutiche nate come industrie di tintura

- **Bayer (Germania)** Fondata nel 1863 come produttore di coloranti. L'esperienza di Bayer nella sintesi chimica ha portato alla scoperta dell'**aspirina (1897)** e dell'**eroina (1898)**.
- **Hoechst (Germania)** Fondata nel 1863 come azienda di coloranti (Meister, Lucius & Co.). Ha iniziato a produrre prodotti farmaceutici alla fine del XIX secolo, compresi i primi farmaci sintetici. Fusione con **Sanofi** (colosso farmaceutico francese).
- **Ciba (Svizzera)** Fondata nel 1859 come produttore di coloranti. Si è espansa nel settore farmaceutico, producendo antisettici e farmaci. Si è fusa con **Geigy** e successivamente è entrata a far parte di **Novartis**.
- **Sandoz (Svizzera)** Fondata nel 1886 come azienda chimica e di coloranti. Ha introdotto prodotti farmaceutici come l'**LSD** (scoperto nel 1938 da Albert Hofmann). Si è fusa con **Ciba-Geigy** per formare **Novartis**.
- **Geigy (Svizzera)** Nasce nel XVIII secolo come azienda di tinture. Ha iniziato a produrre farmaci nel XX secolo. È diventata parte di **Novartis** dopo la fusione con Ciba.
- **BASF (Germania)** Fondata nel 1865 come produttore di coloranti. **a:** produceva vitamine sintetiche e altri prodotti farmaceutici. Non è più un'azienda farmaceutica; ora si concentra su prodotti chimici e materiali.

# I coloranti, Paul Ehrlich e la teoria dei recettori

## Paul Ehrlich (1854-1915)

- A German scientist, Ehrlich worked with Robert Koch.
- He developed a 'magic bullet' chemical compound (Salvarsan 606) that targeted the syphilis bacteria without damaging the rest of the body.
- His work also contributed to the research of chemotherapy.



# Screening e farmaci chemioterapici: dal Salvarsan ai sulfamidici e oltre

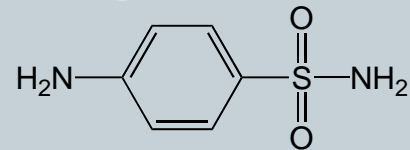


## Sulfamidici: **Gerhard Domagk**



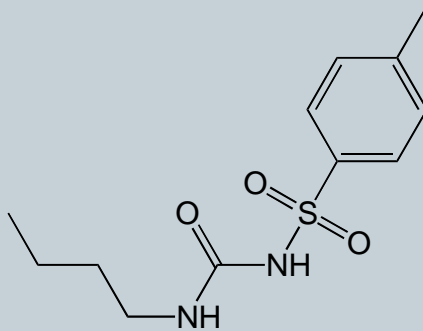
Come direttore dell'Istituto di Patologia e Batteriologia di Bayer, continuò gli studi di Josef Klarer e Fritz Mietzsch, basati sui lavori di Paul Ehrlich, per utilizzare i coloranti, all'epoca uno dei principali prodotti della IG Farben, come antibiotici. Trovò la sulfonamide **Prontosil** efficace contro lo streptococco e la trattò con sua figlia, risparmiandole l'amputazione di un braccio. Nel 1939, Domagk ricevette il Premio Nobel per la Medicina per questa scoperta, il primo farmaco efficace contro le infezioni batteriche. Fu costretto dal regime nazista a rifiutare il premio.

# Screening e Serendipity



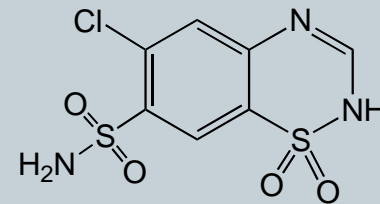
**sulphanilamide**

(an antibacterial with the side effect of lowering glucose levels in the blood and also diuretic activity)



**tolbutamide**

(a compound which has been optimized to only lower blood glucose levels. Useful in the treatment of Type II diabetes.)



**Chlorothiazide**

(a compound which has been optimized to only display diuretic activity.)

~1930 - 1960:

# L'età d'oro dei farmaci di sintesi



- **Clorpromazina (1950)** - Primo **antipsicotico** (trattamento della schizofrenia).
- **Reserpina (1952)** - Primo farmaco per l'**ipertensione** e i disturbi psichiatrici.
- **Imipramina (1957)** - Primo **antidepressivo triciclico** (TCA).
- **Diazepam (1960, commercializzato nel 1963 come Valium)** - Prima benzodiazepina (ansiolitico)
- **Propranololo (1964, scoperto in precedenza alla fine degli anni '50)** - Primo beta-bloccante per le patologie cardiache.
- **Clonidina (1960, utilizzata successivamente nel 1966)** - Primo **antipertensivo ad azione centrale**.
- **Methotrexate (1947-1950)** - Primo antifolato per la leucemia.
- **6-Mercaptopurina (1951)** - Primo farmaco per la leucemia infantile.
- **Busulfan (1953)** - Primo agente alchilante per la leucemia mieloide cronica
  
- **Fenitoina (Dilantin) (1938)**

# Talidomide



La talidomide è stata sviluppata dall'azienda farmaceutica tedesca Grünenthal. È stata venduta dal 1957 al 1961 in quasi 50 Paesi con almeno 40 nomi. La talidomide fu venduta e prescritta principalmente alla fine degli anni '50 e all'inizio degli anni '60 alle donne incinte, come antiemetico per combattere le nausee mattutine e come aiuto per aiutarle a dormire. Prima del suo rilascio, furono eseguiti test inadeguati per valutare la sicurezza del farmaco, con risultati catastrofici per i figli delle donne che avevano assunto talidomide durante la gravidanza.

# Talidomide

Dal 1956 al 1962, circa 10.000 bambini sono nati con gravi malformazioni, tra cui la focomelia, perché le loro madri avevano assunto talidomide durante la gravidanza. Nel 1962, in reazione alla tragedia, il Congresso degli Stati Uniti ha emanato leggi che richiedono test di sicurezza durante la gravidanza prima che un farmaco possa ricevere l'approvazione per la vendita negli Stati Uniti.



La focomelia presenta alla nascita ossa lunghe molto corte o assenti e un aspetto a pinna delle mani e talvolta dei piedi.

# Disastro del talidomide: La legge Kefauver-Harris del 1962



- l'istituzione di una "esenzione sperimentale per un nuovo farmaco" (IND) che richiedeva la presentazione e la valutazione di dati sugli animali prima dell'inizio della sperimentazione clinica
- ha stabilito 3 fasi di test clinici
- procedure moderne di revisione e approvazione dei farmaci

# Studi clinici

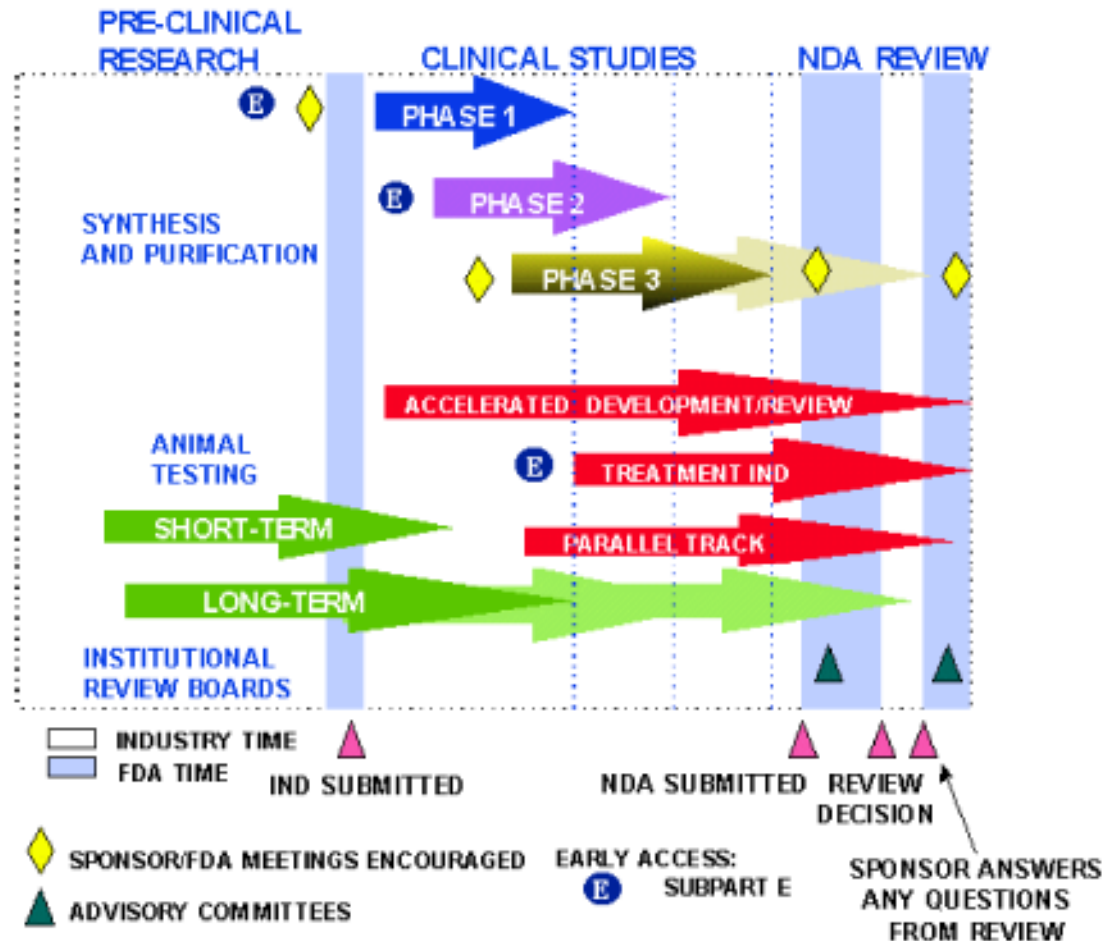


FASE I: sicurezza e farmacocinetica

Non terapeutico



SSUE ETICHE (consenso informato, ecc.)



<https://www.fda.gov/drugs/cder-small-business-industry-assistance-sbia/new-drug-development-and-review-process>

# Prospettive future



- Terapie mirate
- Terapie geniche
- Vaccini a mRNA
- AI
- ecc.

Molte malattie diventeranno presto curabili, ma le terapie saranno disponibili per tutti?



Grazie per l'attenzione

[luciano.saso@uniroma1.it](mailto:luciano.saso@uniroma1.it)