

## 1 LEZIONE

**Obiettivi del corso:** Il corso fornisce allo studente le conoscenze basilari di Chimica Farmaceutica necessarie alla:

- progettazione
  - sintesi
  - produzione di sostanze e/o prodotti (Farmaci)
  - destino dei Farmaci negli organismi viventi
- che possano essere usate in medicina per:
- la diagnosi
  - la prevenzione
  - il trattamento
  - la cura di malattie umane o animali.



Sono illustrate non solo le metodologie indispensabili per la scoperta, per l'identificazione ed interpretazione del meccanismo di azione a livello molecolare (recettoriale) dei composti biologicamente attivi ma soprattutto per il loro sviluppo.

Il corso prevede anche lo studio dell'identificazione e della sintesi dei prodotti del metabolismo dei farmaci e dei composti ad essi correlati.

Inoltre il programma include lo studio di alcune fra le più importanti classi di farmaci già esistenti, delle loro proprietà biologiche e delle loro relazioni struttura chimica-attività biologica.

*Se vi dovete definire in funzione di quello che è il concetto chimico, come vi definireste? Entità chimica complessa.* Noi siamo un insieme di molecole chimiche, le quali, quando siamo in buona salute compongono una perfetta orchestra che riesce a dare una melodia eccezionale. Basta un solo orchestrale che si distrae e la melodia non c'è più. Ecco, l'orchestra è una delle tante entità chimiche che ci costituiscono. Le nostre entità chimiche a volte non sono singole, come è singola l'entità chimica del farmaco. Il farmaco è una piccola molecola. Noi siamo fatti anche di tante entità chimiche che a volte sono legate tra di loro e formano le *biomacromolecole*. Un

esempio di biomacromolecola che è presente nel nostro organismo è il DNA, costituito da tante entità singole che sono i nucleotidi; oppure le proteine che sono legate tra di loro, la cui entità chimica costituente è l'amminoacido. Quella è l'entità chimica, come l'entità chimica è il farmaco, che è una piccola molecola, così come l'amminoacido o un nucleotide sono piccole molecole. *Perché noi riusciamo ad avere il beneficio utilizzando il farmaco?* Il farmaco ci consente di dare un ripristino, di garantire che si ritorni in quella condizione di omeostasi quando quell'orchestra che si è distratto, che non fa più il suo dovere, non genera quella melodia nel nostro organismo ma una patologia. (Noi utilizziamo il termine omeostasi per dire che tutto funziona, che tutto funziona bene)

*Che deve fare? Simula la situazione dell'orchestra, ma a volte non va a sostituirsi direttamente all'orchestra, ma interviene sul direttore d'orchestra.* È indiretto, ma per simulare o intervenire sul direttore di orchestra (essendo noi materia chimica vivente) dovete immaginare che la sostanza chimica per far sì che queste sostanze poi possano essere in sintonia tra di loro, interagiscono tra loro attraverso qualcosa di chimico che viene prodotto nel nostro organismo.

*Ma in che modo lo fanno queste molecole?* Interagendo chimicamente tra di loro: queste molecole, queste entità, che non sono endogene, ma esogene, per fare in modo che essa possa poi garantire quel risultato *interagiscono tra di loro mediante legami chimici*. Questa è una premessa perché voi dovete capire che studiate il farmaco ma studiate anche quella che è la chimica.

**GLI OBIETTIVI** che andremo ad analizzare durante questo corso:

La chimica farmaceutica progetta nuovi farmaci. Li progetta sulla base delle conoscenze che ha il chimico farmaceutico. La biochimica, la chimica generale, la chimica organica, fisiologia, patologia, tutte queste discipline sono fondamentali per far sì che noi comprendiamo come poi fare, sintetizzare, progettare il farmaco. La chimica farmaceutica si interessa anche della produzione di *sostanze e/o prodotti*. *Secondo voi perché abbiamo introdotto questa differenza (sostanze e/o prodotti) e non abbiamo detto sostanze genericamente?* Quando noi parliamo di sostanze ci riferiamo a delle sostanze che già sono presenti in natura. Tanti farmaci hanno origine naturale. Il chimico farmaceutico sulla base di quelle che sono le conoscenze di quel processo biochimico alterato all'interno del nostro organismo per cui c'è bisogno di individuare quello che è il farmaco che poi deve andare a sostituire l'orchestra, o intervenire sul direttore per far sì che l'orchestra percepisca (nel caso specifico basterebbe uno sguardo del direttore d'orchestra); nel primo caso invece il farmaco agisce all'interno di quella cascata di eventi biochimici che portano poi a una molecola che è responsabile di quel segnale, di quell'azione, di quel movimento. C'è qualche cosa, voi immaginate che sta succedendo all'interno del mio organismo in questo momento, che si sta scatenando, quali eventi biochimici si stanno susseguendo per far sì che possa parlare in modo razionale o gesticolare. *Sostanza e/o prodotti*, e poi farmaci. Prima di poter ottenere un farmaco devono passare anni! Quando noi individuiamo la sostanza, la individuiamo perché andiamo a studiare quello che madre natura già ha prodotto. Gli alimenti che noi mangiamo sono molecole complesse, poi le scindiamo e quegli alimenti vengono trasformati all'interno delle nostre cellule. Dovete immaginare che la cellula è un reattore chimico inimmaginabile, cose che a volte noi non riusciamo a produrre in laboratorio, infatti, chi fa sintesi chimica per ottenere una sostanza o un prodotto deve impiegarci a volte dei giorni, dei mesi, degli anni mentre, a volte, la cellula impiega millesimi di secondo.

**Sostanze** perché ci riferiamo alle sostanze già presenti in natura. **Prodotti** perché ci riferiamo a qualche cosa che abbiamo prodotto, sintetizzato mediante le sintesi chimiche che voi avete studiato. Non le abbiamo studiate tutte, ce ne sono tante ancora da scoprire, tante da poter comprendere che sono quelle utili per arrivare al prodotto.

**Avete sentito parlare di fitocomplessi? Avete mai sentito parlare di droga?** Questa introduzione, questi termini bisogna metabolizzarli bene perché già siamo all'interno della disciplina, all'interno della materia.

**Inizialmente quelli sono dei composti biologicamente attivi e NON farmaci:** spesso si fa l'errore molto grave di individuare una sostanza che ha una sua attività biologica o sintetizzare un prodotto che ha una sua attività biologica e immediatamente pensare che si tratti di un farmaco, ma non è così. Se noi prendiamo una tisana o un prodotto di erboristeria noi non stiamo assumendo solo il principio attivo ma il fitocomplesso (ci sono tante sostanze e tra quelle c'è anche quella dotata di attività biologica che ha un effetto benefico e che quindi è un farmaco). Quando si utilizza come farmaco deve però essere isolato dal fitocomplesso. A volte queste sostanze naturali possono essere sintetizzate, poiché in natura ce ne sono troppo poche come quantità e c'è bisogno di fare un processo di sintesi chimica per ottenere grosse quantità e per garantire l'utilizzo in tutto il mondo. In altri casi, anche se riusciamo a mettere il processo sintetico a punto, esso non è vantaggioso da un punto di vista economico. Per esempio la morfina è uno dei 20 alcaloidi presenti nell'oppio, è stata poi isolata e si può sintetizzare chimicamente ma il processo sintetico non è vantaggioso perché ci sono 5 centri chirali; la chiralità deve essere rispettata ma le sintesi stereospecifiche sono molto costose per cui ancora oggi si ricava dall'oppio (cioè la droga). Quindi la droga è l'insieme di 20 alcaloidi ma a noi interessa solo la morfina, ce ne sono anche altri con attività biologica ma da un punto di vista analgesico narcotico quella che ha tale attività è la morfina. *La codeina è antitussivo ed ha 1/7 di attività della morfina come analgesico narcotico.* Per **droga** noi intendiamo: quella **parte della pianta o dell'animale in cui è presente il principio attivo.**

Noi andiamo ad isolare, poi mettiamo a punto un processo sintetico ma ci accorgiamo che è più vantaggioso estrarla dall'oppio piuttosto che sintetizzarla perché la sintesi è svantaggiosa dal punto di vista economico (per i 5 centri chirali e perché mantenere quella stereoisomeria è molto complesso anche se un chimico farmaceutico è stato capace di fare la sintesi che però è molto costosa).

Dopo di che, il chimico farmaceutico studia il viaggio del farmaco all'interno del nostro organismo: di una piccola molecola che viene somministrata per via orale, transdermica, intramuscolare, sottocutanea o endovenosa che deve arrivare poi nel distretto particolare che noi definiamo **"BIOFASE"** e noi studiamo questo viaggio sui principi chimico-fisici. Dobbiamo però garantire a questa molecola, quei requisiti strutturali cioè quelle proprietà chimico-fisiche in modo che essa possa raggiungere quella particolare regione e non le altre. Studiamo dunque il destino del farmaco e quanti sono i passaggi, sempre da un punto di vista chimico-fisico. Tutto questo perché i farmaci, una volta che si possono definire tali, in genere ci vogliono, nelle migliori delle ipotesi 5-6 anni; ma in una tempistica cronologica che si rispetti ci vogliono dai 10-15 anni prima che una molecola biologicamente attiva possa essere definita farmaco e che quindi possa essere utilizzata *o per la diagnosi o per la prevenzione, trattamento o per la cura.* Noi utilizziamo dei farmaci per fare diagnosi in quanto sono sostanze che, quando ci sottoponiamo a delle indagini strumentali, ci vengono somministrate perché ci consentono di definire meglio dove c'è il danno, qual è la parte che ha generato il danno: sono farmaci diagnostici.

Prevenzione-trattamento-cura: dobbiamo sapere qual è lo scopo del trattamento farmacologico e possiamo anche fare prevenzione con i farmaci (ad esempio facciamo la prevenzione alla meningite se c'è un focolaio di meningite e non il trattamento o la cura; pertanto utilizziamo un farmaco che fa in modo che non si sviluppi la malattia, anche se siamo stati esposti a quel microrganismo patogeno, dunque è un trattamento preventivo con farmaci.)

Il trattamento: ad esempio sono iperteso e faccio un trattamento farmacologico per l'ipertensione, ma non ho la cura totale e l'eradicazione della malattia motivo per cui chi è iperteso dovrà prendere farmaci per tutta la vita, quindi, è un trattamento per l'ipertensione.

La cura: ad esempio ho un'infezione alle vie aeree, un'infezione alle vie urinarie o alle vie intestinali o a livello di qualsiasi altro distretto del nostro organismo e utilizzo un farmaco che mi cura. **Che significa cura?** Che alla fine dopo il trattamento farmacologico, sono guarito completamente in quanto il micro o macroorganismo patogeno che mi ha generato quell'infezione non c'è più (antibiotico = contro la vita). Come facciamo a far sì che sia contro la vita del micro o macroorganismo patogeno e non sia contro la vita delle

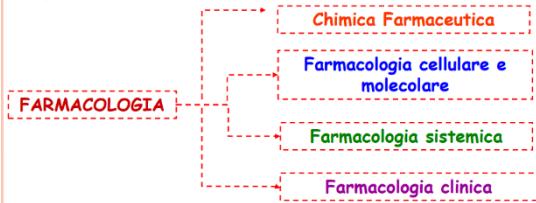
nostre cellule? Noi andremo a sviluppare queste molecole secondo i principi di **TOSSICITA' SELETTIVA** (tossico per quel microrganismo ma non tossico per le nostre cellule). *Ma come?* Con delle conoscenze specifiche andando a fare delle differenze nei processi biochimici, nella struttura morfologica delle cellule o un'entità ancora più semplice (virus). Andremo ad analizzare queste differenze biochimiche /strutturali e faremo in modo che il farmaco sia esclusivamente tossico per quel determinato agente patogeno e non per le nostre cellule *e in che modo?* Andando ad inserire in una molecola, dei gruppi chimici che fanno sì che quella molecola sia tossica per quel microrganismo ma non per noi, o viceversa *rimuovendo dalla molecola dei gruppi chimici*; ma sempre lavorando come chimici. Abbiamo le conoscenze chimiche che ci consentono di *rimuovere o aggiungere un gruppo o una parte di molecola per garantirci la tossicità selettiva*. Andremo a studiare non solo i farmaci, ma anche le molecole biologicamente attive da cui poi scaturisce il farmaco dopo anni di studio e impegno.

Tenete conto che la chimica farmaceutica studia il destino del farmaco all'interno del nostro organismo. Prima ho fatto un passaggio sugli alimenti, che entrano nel nostro organismo e così come entrano, così escono? Sarebbe problematico, le singole unità che costituiscono gli alimenti vengono *scissi, assorbiti, metabolizzati, distribuiti ed eliminati*. "Metabolizzati" > cos'è la metabolizzazione? Significa trasformare in altri prodotti quindi sono coinvolte delle reazioni chimiche il cui studio, per quanto riguarda il farmaco, spetta al chimico farmaceutico. *Quale sarebbe la condizione ideale del farmaco?* Che il farmaco, una volta entrato in circolo, inizia il suo viaggio per arrivare in quello che è il distretto e dove deve svolgere la sua reazione e la condizione ideale è che arrivi **intatto** perché per avvenire queste reazioni chimiche c'è bisogno del coinvolgimento di sistemi enzimatici che controllano processi biochimici vitali per la cellula. Se noi andiamo a saturare troppo questi sistemi enzimatici (che non stanno aspettando il farmaco che noi andiamo ad isolare) la prima cosa che succede sono gli effetti collaterali perché abbiamo saturato, poi vedremo che in alcuni casi il metabolismo da nemico diventa amico e vedremo in quali condizioni possiamo affermare che, stando a questa affermazione che vi ho fatto prima voi dovrete pensare che il metabolismo è sempre nemico, assolutamente no. Ci sono casi in cui dobbiamo ringraziare il nostro metabolismo. E utilizziamo un processo metabolico attraverso il quale riusciamo ad avere una *maggiore selettività* e una *minore tossicità*. Noi studieremo i processi metabolici da un punto di vista chimico e andremo ad analizzare quelli che sono i prodotti del metabolismo, sempre da un punto di vista chimico. Quindi, vengono isolati e vengono caratterizzati, si valuta se hanno ancora attività biologiche (perché in qualche caso noi ci troveremo con prodotti di metabolismo che mantengono ancora quell'attività) oppure che presentano altre attività biologiche e in questo caso il metabolismo ci ha consentito di poter scoprire altre attività biologiche e quindi un nuovo farmaco. Quindi il metabolismo non è sempre un nemico. Chiaramente tutti questi processi prevedono che noi facciamo degli studi sul composto base isolato o sintetizzato, per arrivare alla condizione che noi oggi non siamo ancora in grado di vivere: secondo voi, oggi, *riusciamo ad affermare che abbiamo farmaci senza effetti collaterali?* **No, non possiamo**. Ci si è sforzati per tanti secoli e oggi non possiamo dire che riusciamo a produrre farmaci senza effetti collaterali. È intrinseco nella nostra materia di chimica complessa: ad esempio *l'acetilcolina* è un neurotrasmettitore e viene maggiormente prodotto dalle nostre cellule ed esistono due recettori sui quali va ad agire l'acetilcolina: il nicotinico e il muscarinico. La molecola non è però diversa, è sempre la stessa, viene sempre prodotta dalle nostre cellule, ha sempre la stessa struttura chimica e riesce una volta ad interagire chimicamente con il recettore nicotinico (che è un'entità chimica complessa) e garantire una certa risposta; un'altra volta riesce ad interagire in un altro distretto o nello stesso distretto con il recettore muscarinico. *Se già una molecola endogena non ha selettività, come facciamo noi a garantire la selettività ad una molecola che non è endogena?* Ci si è sforzati molto, *riusciamo a ridurre ma non a far sì che quella molecola non abbia effetti collaterali*. Immaginate quanto deve essere scrupoloso, attento ed **ETICO** il lavoro che deve fare il chimico farmaceutico. A volte il denaro fa però perdere l'etica, motivo per cui il chimico farmaceutico deve svolgere una funzione etica/morale che gli permette di vivere sereno. Noi andremo a studiare le relazioni struttura-attività (aggiungiamo, togliamo, aggiustiamo) in modo da rendere il farmaco *più potente* (perché significa che dobbiamo utilizzare piccolissime quantità), *più selettivo* (perché dobbiamo fare in modo che vada sul recettore nicotinico piuttosto che il muscarinico > nel caso della serotonina ci sono ben 17 classi di sottotipi recettoriali diversi ad oggi, su cui agisce questo neurotrasmettitore) e *meno tossico*.

Da un punto di vista **finalistico**, la Chimica Farmaceutica è orientata alla **progettazione** e alla **sintesi**, allo **sviluppo** e alla **produzione di sostanze e/o prodotti (FARMACI)** che possono essere usate in medicina per **la diagnosi, la prevenzione, il trattamento o la cura di malattie umane o animali**.

In modo strettamente **etimologico** essa può considerarsi parte della **Farmacologia** (pharmakon + logos = studio dei farmaci).

Inoltre, dal punto di vista **cognitivo**, la Chimica Farmaceutica si occupa dello **studio dei farmaci già esistenti, delle loro proprietà biologiche e delle loro Relazioni Struttura-Attività (RSA)**.



Abbiamo detto che progettiamo, sintetizziamo e andiamo a sviluppare quelli che sono i composti biologicamente attivi e tra questi poi ci saranno i farmaci. *Sapete quante molecole biologicamente attive bisogna sintetizzare per fare un farmaco che mantengano più o meno quella struttura? 10.000. Queste 10.000 molecole avranno l'attività biologica ma non i requisiti strutturali massimi per far sì che noi possiamo raggiungere la condizione di massima potenza, maggiore selettività e minore tossicità. Prima di arrivare al farmaco come si definiscono tutte le altre? Composti biologicamente attivi che servono per la diagnosi, prevenzione, trattamento e cura. Queste*

molecole che andiamo a studiare e garantire l'immissione in commercio, oltre che per le patologie umane servono anche per le patologie animali. La chimica farmaceutica è una branca della farmacologia. Noi, erroneamente, quando parliamo di farmacologia pensiamo allo studio biologico del farmaco e non allo studio chimico ma farmacologia deriva dal greco: *pharmakon + logos = studio dei farmaci*. *La chimica farmaceutica è lo studio dei farmaci dal punto di vista chimico*. Dal punto di vista cognitivo, la chimica farmaceutica studia i farmaci già esistenti, per migliorare il loro profilo in termini di proprietà chimico-fisiche, per raggiungere ancora di più quella maggiore potenza, selettività e minore tossicità. E poi, studiamo le loro proprietà biologiche e soprattutto le loro relazioni struttura-attività. Che significa? Noi rapportiamo la struttura base che è il **farmacoforo** responsabile di quella determinata attività biologica, sul quale andiamo ad apportare modifiche chimiche che ci permettono di raggiungere quei risultati che sono maggiore potenza, selettività e minore tossicità. Questo viene fatto chimicamente facendo delle modifiche sullo scheletro base identificate come relazioni struttura-attività biologica cioè come cambia l'attività biologica in funzione alle modifiche strutturali che apportiamo (e vanno sotto il termine di RSA).

Se andiamo ad analizzare le branche della farmacologia sono: la chimica farmaceutica, farmacologia cellulare e molecolare, farmacologia sistemica e clinica. Non sono a settore rigido: il chimico farmaceutico ha un rapporto continuo con gli scienziati delle altre 3 branche, è un continuo ed osmosi di conoscenze. Man mano il chimico farmaceutico, sulla base delle sue conoscenze, che hanno causato quella determinata alterazione patologica, sviluppa il composto biologicamente attivo che viene studiato prima a livello cellulare e molecolare da un farmacologo (che non è un chimico ma potrebbe esserlo perché non è necessario che sia laureato in medicina) ottiene degli input sulla base di dati che emergono da questa sperimentazione e il chimico farmaceutico fa qualche ulteriore modifica se necessaria. Poi passa alla farmacologia sistemica (siamo sia nella farmacologia sistemica che molecolare in **sperimentazione preclinica**: ciò vuol dire che l'uomo qui non c'è). Chi fa il farmacologo sistemico e molecolare? Un medico (ma non è obbligatorio), chimico, veterinario, un biologo o chiunque che abbia conoscenze nel settore. Una volta superata la farmacologia preclinica, cioè quella molecola ha quei requisiti fondamentali, andiamo nella farmacologia clinica (qui siamo nell'uomo) e qui il farmacologo è obbligatoriamente un laureato in medicina. E così abbiamo dato qualche obiettivo.

La definizione di chimica farmaceutica, secondo la IUPAC, è: *la scienza che si occupa della scoperta, dello sviluppo, dell'identificazione ed interpretazione del meccanismo di azione a livello molecolare dei composti biologicamente attivi*. Non si parla di farmaco, ma di composto biologicamente attivo perché anche il farmaco è un composto biologicamente attivo.

Il chimico farmaceutico per garantire che la molecola abbia i requisiti strutturali, le proprietà chimico-fisiche che la rendono la più potente, la più selettiva e la meno tossica, deve conoscere identificare ed interpretare, il meccanismo di azione a livello molecolare che significa *andare a valutare qual è l'interazione che si ha tra la biomacromolecola (es. recettore nicotinico o muscarinico) e il nostro farmaco*. *Esempio*: immaginando l'interazione tra un recettore muscarinico e un farmaco, bisogna identificare le parti della molecola che interagiscono, con quali legami chimici e con quali parti della biomacromolecola la nostra piccola molecola va ad interagire; e quindi quali legami chimici vengono coinvolti. Se, successivamente, emerge che quella molecola ha qualche effetto non desiderato bisogna comprendere a quali di quei legami chimici è correlato quell'effetto indesiderato, e se è possibile, eliminare quella parte che genera quel legame chimico in modo che non si possa più formare quell'interazione che non si possa



più generare quel legame che dava l'effetto indesiderato. Ecco che viene eliminata quella porzione della molecola, e ciò viene fatto *sintetizzando un'altra molecola che non abbia più quel gruppo che era responsabile di quel legame chimico*. Bisogna anche identificare ed interpretare il meccanismo d'azione a livello molecolare, perché tutto ciò non è un fatto di empatia, di energia positiva o negativa, ma di legami chimici.

Per avere una risposta biologica, quella che è chiamata 'attività terapeutica', che garantisce la diagnosi o la prevenzione, il trattamento o la cura c'è bisogno che la molecola del farmaco si leghi chimicamente ad un'altra molecola e generi la risposta che viene anche chiamata **RBI** (risposta biologica) che sarebbe l'effetto terapeutico e, chiaramente, è da analizzare. Potremmo genericamente dire che il chimico farmaceutico studia le sostanze biologicamente attive, anche i farmaci lo sono.

Prima di arrivare al concetto di farmaco ci vuole molto, sono necessarie circa diecimila molecole per arrivare ad ottenere il farmaco e quel farmaco, una volta studiato, può essere ancora ulteriormente modificato: il termine corretto usato è **FARMACOMODULAZIONE** ovvero le modifiche che vengono apportate strutturalmente sulla molecola del principio attivo, del farmaco o del composto biologicamente attivo da cui poi vengono generate le relazioni struttura-attività va sotto il termine di farmacomodulazione. Quest'ultimo significa che andiamo ad aggiungere, a togliere, a modificare, fermo restando che deve essere rispettata la struttura base ovvero lo scheletro che deve avere la molecola, questa struttura di base è definita **FARMACOFORO**.

Bisogna interessarsi anche allo studio del metabolismo, dell'isolamento dei metaboliti, in modo che vengano passati al farmacologo cellulare, al farmaceutico molecolare e sistemico per farne valutare sia l'attività che l'eventuale tossicità. Se un farmaco risponde ai requisiti di alta potenza, alta selettività, bassa tossicità, ma dopo la somministrazione viene biotrasformato (perché il metabolismo possiamo genericamente identificarlo come una biotrasformazione, che sono delle reazioni chimiche) e *se il metabolita che si ottiene, una volta isolato, è valutato tossico deve essere farmacomodulato* perché è nota quale parte della molecola ha subito la trasformazione e se essa non è necessaria alla risposta biologica, viene eliminata. Eliminando la parte che causa problemi eliminiamo la probabilità che venga generato il metabolita tossico, questa farmacomodulazione viene effettuata su un composto che non è ancora un farmaco perché fino a quando si è nella sperimentazione, terza fase clinica, non è definibile farmaco ma composto biologicamente attivo. Se si è fortunati con quella farmacomodulazione si è recuperato il tutto. Studiare i processi di biotrasformazione, ovvero quali sono i metaboliti, la loro attività e la loro tossicità, è fondamentale.

Farmacologia molecolare e cellulare: siamo sui recettori, poiché oggi giorno è possibile clonarli, poi andiamo nella cellula. Successivamente si passa alla farmacologia sistemica e alla sperimentazione sugli animali, che potrebbe risultare eticamente scorretto ma è un passaggio fondamentale poiché c'è carenza di volontari sani o pazienti che si sottopongono alla sperimentazione clinica, ma anche per via dei possibili gravi danni collaterali che, a volte, non emergono nella sperimentazione sugli animali per poi verificarsi nell'uomo determinando il ritiro dal commercio del farmaco. A volte vengono trovati volontari ma non sani poiché sono persone che si sottopongono a 'usi compassionevoli' di farmaci in via di sperimentazione, per persone con malattie per le quali non esistono farmaci sicuri e per la quale ci sarà morte certa (come forme tumorali rare). Per esempio, all'epoca della comparsa dell'aids o il covid, non c'erano farmaci mirati e si è utilizzato dei farmaci che avevano una certa attività antivirale ma non studiati specificamente per quella particolare forma virale. Un altro esempio di 'uso compassionevole' è quello che avviene per malattie o tumori rari (sono definite malattie orfane perché non ci sono farmaci utili), il medico propone al paziente una cura sperimentale da accettare o rifiutare conoscendone i rischi (anche la morte), spesso sono dei composti che ancora devono essere sottoposti a tutti gli screening necessari e che probabilmente non hanno dimostrato di possedere tutte le qualità necessarie per diventare farmaci. Deve esserci l'autorizzazione da parte di un comitato etico, che proporrà al paziente la somministrazione del composto/sostanza, che può scegliere se accettare o meno. L'uso compassionevole si rivela molto utile anche per futuri pazienti poiché garantisce una riduzione dell'iter di sperimentazione di un farmaco (che in genere è di 10/15 anni). Quando noi studiamo l'effetto all'interno degli animali, non si può dire che quello che succede nell'animale succederà anche nell'uomo.