

# CHIRALITÀ E FARMACOVIGILANZA: quando il pericolo è “allo specchio”

di Chiara Chiodini, farmacista

---

A Salt Lake City (USA), nel 2002, per la prima volta un atleta inglese, Alain Baxter, ottenne una medaglia di bronzo olimpica nello sci alpino. L'entusiasmo dei tifosi fu però raggelato quando all'atleta venne ordinato di restituire la medaglia perché “positivo alla metanfetamina” [intendendosi lo stupefacente (+)-metanfetamina, che ha effetti stimolanti]. Baxter protestò contro la decisione del comitato olimpico dal momento che non aveva assunto nessun farmaco a carattere stimolante. Si scoprì in seguito che Baxter, molto raffreddato, aveva comprato e utilizzato del Vicks inalante. In Europa, il principio attivo del Vicks inalante è la (-)-fenilefrina; negli Stati Uniti, invece, il principio attivo del Vicks inalante è la (-)-metanfetamina. L'inglese Baxter ignorava questa differenza e aveva assunto metanfetamina in modo completamente involontario; tuttavia, si trattava dell'e-nantiomero di metanfetamina innocuo, con effetti stimolanti del tutto trascurabili.

**L'immagine speculare di una molecola chirale non è sovrapponibile alla molecola stessa. Di conseguenza, una molecola è chirale quando manifesta proprietà analoghe a quelle delle mani, ovvero non è sovrapponibile alla sua immagine speculare**



Nel 2002, però, il protocollo olimpico non prevedeva l'esistenza di un fattore chirale. Inoltre, dal momento che la ricerca degli stupefacenti viene usualmente eseguita mediante l'impiego della spettroscopia di massa, una tecnica che non può distinguere tra enantiomeri, il comitato olimpico decise di proibire entrambe le molecole e la medaglia di bronzo non venne più restituita al suo legittimo proprietario. Le molecole e, più in generale, gli oggetti, possono essere chirali o achirali, dove l'aggettivo "chirale" deriva dal greco "cheir", che significa "mano". L'immagine speculare di una molecola chirale non è sovrapponibile alla molecola stessa. Di conseguenza, una molecola è chirale quando manifesta proprietà analoghe a quelle delle mani, ovvero non è sovrapponibile alla sua immagine speculare; una molecola, invece, è achirale quando è priva di questa proprietà. Le due versioni speculari di un oggetto chirale sono dette enantiomeri (dal greco "enantios", "opposto" e "méros", "parte"). Gli organismi viventi sono chirali, a partire dal loro DNA; quindi interagiscono spesso in modo molto diverso con i due enantiomeri di una molecola: due enantiomeri di un profumo possono avere odori diversi; due enantiomeri di una molecola alimentare possono avere sapori diversi, due enantiomeri di un farmaco possono essere uno buono e uno inefficace o addirittura dannoso. Menta e cumino sono due enantiomeri della stessa molecola. L'enantiomero R e l'enantiomero S del carvone contengono infatti un carbonio asimmetrico: scambiando la posizione di due sostituenti si può "convertire" l'odore di menta nell'odore di cumino. Gli enantiomeri hanno alcune proprietà identiche, come il punto di fusione, il punto di ebollizione, la densità e gli spettri di vario tipo, così come sono identiche le solubilità nei comuni solventi. Fra le proprietà che li differenziano, si ricorda la direzione della rotazione che essi provocano sulla luce piano-polarizzata; gli enantiomeri hanno rotazioni specifiche uguali ma di segno opposto. Se sono in grado di ruotare la luce polarizzata verso destra, si definiscono R o destrorotatori; se, al contrario, la ruotano verso sinistra si

definiscono L o levorotatori. Spesso gli enantiomeri differiscono in vari tipi di attività biologica: dei due enantiomeri, uno può risultare farmacologicamente attivo, l'altro inattivo. Analizziamo alcuni casi nei quali tali caratteristiche sono risultate determinanti e le prospettive future degli studi in questo campo.

**TALIDOMIDE:** La talidomide è un farmaco che fu venduto negli anni '50 e '60 del secolo scorso come sedativo, antiemetico ed ipnotico, rivolto soprattutto alle donne in gravidanza, in quanto sembrava avere un profilo rischio/beneficio estremamente favorevole rispetto ai barbiturici, unici farmaci disponibili all'epoca per lo stesso scopo. Purtroppo, la sperimentazione preliminare era stata fatta solo sugli animali avvalendosi di protocolli incompleti e approssimativi. Dopo solo pochi anni dalla sua introduzione nei mercati di Australia, Giappone ed Europa risultò chiara l'associazione tra l'uso di questa molecola durante la gestazione e l'aumentata frequenza di malformazioni alla nascita.

A causa dei circa 10.000 casi di focomelia e amelia riportati, la talidomide venne bandita nella maggior parte dei paesi nel 1961. La talidomide era stata prodotta e venduta come farmaco racemo. Successivi studi clinici hanno dimostrato come l'effetto sedativo è imputabile a entrambi gli enantiomeri, ma solo l'e-



Veronique

Mylan Plant Senior Director

**La nostra  
Mylan  
è la vostra  
Mylan.**

## Io posso

essere orgogliosa di far parte di un team in cui ognuno garantisce la qualità dei nostri prodotti, indipendentemente dal luogo di produzione.

Io posso...

## perché

Mylan è una delle maggiori e affermate aziende al mondo produttrici di farmaci equivalenti e specialistici. I nostri team conducono accurati controlli su tutti i medicinali, dal principio attivo alla distribuzione.

In Mylan, la priorità siete voi e i vostri pazienti.

Visitate [YourMylan.com](http://YourMylan.com)



**Mylan**

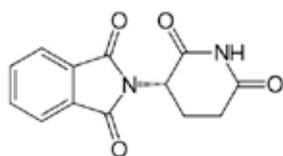
Seeing  
is believing

SAUVETE  
DI

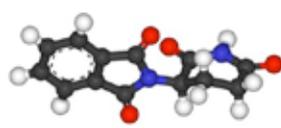
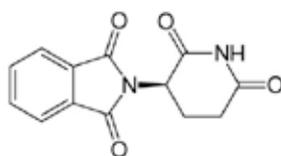


## Le proprietà antiinfiammatorie e immunomodulatorie della talidomide rendono questo farmaco un'arma importante ancora oggi per il trattamento della lebbra, dell'istiocitosi, del lupus e dell'eritema nodoso

l'enantiomero S è il responsabile della teratogenicità. L'enantiomero R, invece, è sedativo ma non teratogenico. Tuttavia si è appurato che una volta assunto nel corpo umano può essere trasformato nell'enantiomero S, quindi la talidomide non deve essere assunta da donne in gravidanza in nessuna forma. Tuttavia, grazie alla sua azione antiangiogenetica, la talidomide è stata reintrodotta in commercio nel 2008 come farmaco orfano, con l'indicazione "trattamento contro il mieloma multiplo in associazione a melfalan e prednisone nei pazienti mai trattati in precedenza per questa malattia e di età superiore ai 65 anni; nei pazienti di età inferiore viene usato qualora non siano trattabili con chemioterapia ad alte dosi". Il meccanismo d'azione della talidomide è complesso ed è possibile evidenziare diversi effetti principali: inibizione della formazione di nuovi vasi sanguigni (angiogenesi) che consegue ad un'azione inibitoria sui fattori di crescita, quali il VEGF, vascular endothelial growth factor, e il FGF, fibroblast growth factor; azione su citochine proinfiammatorie, inibizione dell'espansione tumorale e potenziamento della risposta immunitaria. Inoltre, nei pazienti affetti da AIDS in stadio avanzato, la talidomide può inibire la sintesi di TNF-alfa, che causa la caratteristica sindrome cachettica da HIV. Le proprietà antiinfiammatorie e immunomodulatorie della talidomide rendono questo farmaco un'arma importante ancora oggi per il trattamento della lebbra, dell'istiocitosi, del lupus e dell'eritema nodoso.



Enantiomero S



Enantiomero R

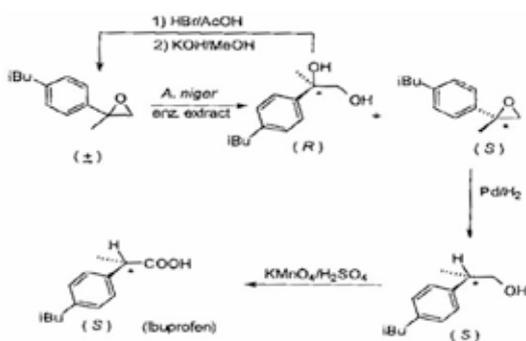
**L-DOPA:** La levodopa è stata introdotta nella pratica clinica alla fine degli anni sessanta e rimane tuttora il farmaco più efficace e utilizzato per la terapia della malattia di Parkinson.

Questo farmaco agisce trasformandosi nell'organismo in dopamina, neurotrasmettitore deputato, fra l'altro, al controllo del movimento e che risulta deficitario a livello cerebrale nei pazienti con malattia di Parkinson. E' presente in commercio in una serie di specialità medicinali da somministrare per via orale, in associazione ad alcune sostanze (benserazide, carbidopa, entacapone) inattive di per sé dal punto di vista terapeutico, ma che servono a potenziare l'effetto centrale della levodopa. Il suo enantiomero D-DOPA, (3,4-diidrossi-D-fenilalanina), acido (R)-2-amino-3-(3,4-diidrossifenil) propanoico è invece inattivo verso il Parkinson.

**IBUPROFENE:** Si tratta di un farmaco FANS, antiinfiammatorio di natura non steroidea, che rappresenta uno dei farmaci più venduti al mondo. L'attività farmacologica di questa molecola si evidenzia in un effetto antiinfiammatorio, un effetto antidolorifico ed un effetto antipiretico. L'ibuprofene esercita il suo effetto analgesico ed antiinfiammatorio essenzialmente attraverso l'inibizione della Cox, o cicloossigenasi, un enzima che permette la trasformazione dell'acido arachidonico a prostaglandina H<sub>2</sub>, ovvero il precursore di tutte le prostaglandine, sostanze chimiche deputate al controllo di numerosi processi fisiologici e patologici. In condizioni fisiologiche, le prostaglandine svolgono un ruolo importante nel garantire l'integrità della mucosa gastrica, una efficiente funzio-

**L'efedrina ha un effetto eccitante sul sistema nervoso centrale e stimolante su quello simpatico; ha un comportamento simile a quello dell'adrenalina ed è caratterizzata da un'azione energica e protratta nel tempo**

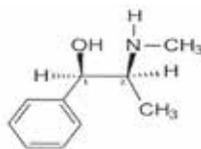
nalità piastrinica e una normale circolazione renale. L'enzima Cox possiede due diverse forme, denominate Cox-1 e Cox-2, la prima delle quali regola la sintesi delle prostaglandine, mentre la seconda viene prodotta solo nelle sedi corporee dove si è verificato un atto infiammatorio. L'effetto inibitorio dell'ibuprofene si esplica su entrambe le forme della Cox. Ciò determina, oltre alla soppressione dell'infiammazione e del dolore, numerosi effetti dannosi sui meccanismi di protezione della mucosa gastrica, dal momento che le prostaglandine riducono la secrezione acida, stimolano la produzione di muco e bicarbonati e favoriscono l'irrorazione sanguigna della mucosa garantendo l'integrità della parete dello stomaco. Il farmaco viene attualmente commercializzato in forma racemica, ma i dati di letteratura suggeriscono come soltanto l'enantiomero S sia responsabile dell'azione farmacologica, mentre l'enantiomero R appare privo di tale caratteristica e si accumula nei grassi sotto forma di estere del glicerolo. Alla luce di ciò, risulta importante sviluppare strategie sintetiche che permettano di ottenere solo l'enantiomero S. Un metodo attualmente utilizzato a tale scopo prevede l'utilizzo di un enzima, l'Apergillus Niger, secondo la seguente reazione:



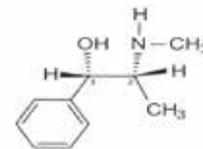
**EFEDRINA:** L'efedrina, insieme alla pseudoefedrina, è un alcaloide presente nelle piante del genere Ephedra, che conta più di 40 specie presenti nelle aree asciutte delle regioni temperate e tropicali delle due Americhe, dell'Europa, dell'Asia e del Nord Africa. Le specie commercializzate sono l'Ephedra sinica, l'Ephedra intermedia e l'Ephedra equisetina. L'efedrina ha un effetto eccitante sul sistema nervoso centrale e stimolante su quello simpatico; ha un comportamento simile a quello dell'adrenalina ed è caratterizzata da un'azione energica e protratta nel tempo. La molecola viene usata in medicina per la cura dell'asma e di alcune malattie cardiovascolari; in oculistica è inoltre utilizzata per provocare la dilatazione della pupilla al fine di valutare il fundus oculare.

Questa molecola esiste sottoforma di quattro isomeri, ognuno dei quali presenta complesse implicazioni. La (R,S)-efedrina, naturale, veniva usata un tempo contro la bronchite e l'asma. Successivamente la molecola ha trovato impiego nei preparati per la riduzione del peso corporeo. Negli ultimi anni è però stata bandita negli USA perché il sistema di farmacovigilanza ha osservato un'elevata incidenza di ictus, infarto e danni al sistema nervoso centrale nelle persone che ne facevano uso abitualmente. La (R,R) efedrina, artificiale, rappresenta un buon decongestionante nasale, ma non è ad oggi sul mercato. La (S,R) efedrina, artificiale, ha anch'essa proprietà decongestionanti e di soppressione dell'appetito, senza i gravi effetti dell'enantiomero (-) sul sistema nervoso, ma non è sul mercato. La (S,S) efedrina, naturale, brevettata e molto diffusa come decongestionante nasale non presenta i gravi effetti della (-)-Efedrina, ma in seguito bandita perché troppo facilmente trasformabile in metanfetamina, potente e pericoloso allucinogeno.

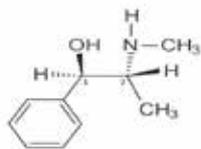
(R,S) o (-)- Efedrina



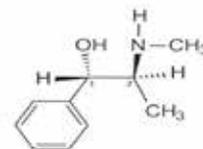
(S,R) o (+)- Efedrina



(R,R) o (-)- Pseudoefedrina



(S,S) o (+)- Pseudoefedrina



**NUOVO**

# Meta mucil

## 4 BENEFICI IN 1 SOLA FIBRA



- ✓ Favorisce la regolarità intestinale.
- ✓ Facilita il metabolismo dei lipidi.
- ✓ Modula l'assorbimento dei nutrienti.
- ✓ Favorisce un'azione lenitiva del sistema digerente.

INTEGRATORE ALIMENTARE DI FIBRA DI PSILLIO NATURALE AL 100% CON EDULCORANTI

**#1**  
IL MARCHIO DI  
INTEGRATORI ALIMENTARI  
DI FIBRE PIÙ VENDUTO  
AL MONDO\*

SICUT (EU) 2019/1325  
Fonte: IMS Health, sulla base delle vendite dei produttori nella categoria lassativi a base di fibre

Scopri di più su [www.metamucil.it](http://www.metamucil.it)