UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIMICHE

CORSO DI LAUREA IN CHIMICA

Sodio Pentothal: meccanismo d'azione, impieghi e implicazioni etiche

Relatore: Prof. Alice Sosic

Laureanda: Giulia Colletto

ANNO ACCADEMICO 2023/2024

INDICE

1. INTRODUZIONE *1*

1.1 DAI BARBITURICI AL TIOPENTALE **1**

1.1.1 Farmaci sedativi e anticonvulsivanti nell'era pre-barbiturici 1

1.1.2 Barbiturici: la scoperta e l'introduzione clinica come agenti sedativi ed ipnotici 2

1.2 USI ALTERNATIVI NEGLI ANNI DEL TIOPENTALE **3**

1.2.1 Psichiatria 3

1.2.2 Siero della verità 4

1.2.3 Iniezione letale 5

1.3 DECLINO DEL TIOPENTALE **6**

2. OBIETTIVO DELLA TESI *9*

3. PENTOTHAL *10*

3.1 DESCRIZIONE **10**

3.1.1 Nomenclatura 10

3.1.2 Formula chimica 10

3.1.3 Peso Molecolare 10

3.1.4 Aspetto, colore e odore 10

3.2 CARATTERISTICHE FISICHE **10**

3.2.1 Punto di fusione 10

3.2.2 Solubilità 10

3.2.3 Range di pH 11

3.3 RELAZIONI STRUTTURA-ATTIVITA' DEL TIOPENTALE **11**

3.4 SINTESI **11**

4. MECCANISMO D'AZIONE DEL TIOPENTALE *16*

4.1 SISTEMA RECETTORIALE *GABA*ERGICO **16**

4.2 RECETTORE $GABA_A$: UNO DEI PRINCIPALI TARGET DI INTERAZIONE DEL GABA **16**

4.3 TIOPENTALE E BARBITURICI: MODULATORI DEL RECETTORE $GABA_A$ **18**

4.4 FARMACODINAMICA **18**

4.5 FARMACOCINETICA **20**

4.5.1 Assorbimento 20

4.5.2 Distribuzione 20

4.5.3 Metabolismo ed eliminazione 20

5. CONCLUSIONE *22*

BIBLIOGRAFIA *24*

1. INTRODUZIONE

1.1 DAI BARBITURICI AL TIOPENTALE

I barbiturici rappresentano una classe di farmaci con una lunga storia nell'ambito della medicina e della farmacologia. La loro storia ha inizio con la sintesi dell'acido barbiturico (malonilurea) da parte di Adolf von Baeyer nel 1864. L'introduzione clinica dei barbiturici iniziò un secolo fa, nel 1904, quando la Farbwerke Fr Bayer and Co. presentò sul mercato il primo agente di questo tipo, l'acido dietil-barbiturico, portando a profondi cambiamenti nell'approccio farmacologico ai disturbi psichiatrici e neurologici di quel periodo. I risultati più significativi si ottennero nel trattamento di pazienti affetti da neurosi e psicosi gravi e da grave repressione emotiva, i quali in seguito alla somministrazione di barbiturici, specialmente per via endovenosa, hanno superato le loro inibizioni facilitando il trattamento psicoterapeutico. I barbiturici vennero inoltre utilizzati per il trattamento del disturbo del sonno, anche se il loro uso primario ad oggi è prevalentemente la cura per le crisi epilettiche.

Nel corso del ventesimo secolo, vennero sintetizzati oltre 2500 barbiturici, di cui solo 50 vennero impiegati clinicamente. Il loro uso era molto diffuso e molti hanno ancora oggi un certo utilizzo. A cento anni dall'introduzione nella farmacologia clinica del composto originario, gli ossibarbiturici, in generale, continuano ad essere i farmaci scelti nel trattamento di alcune forme gravi di insonnia e in alcuni tipi di epilessia [1].

1.1.1 Farmaci sedativi e anticonvulsivanti nell'era pre-barbiturici

Numerosi medicinali sono stati utilizzati nel corso della storia dell'umanità per le loro capacità ipnotiche, sedative e anticonvulsivanti sebbene molti di essi abbiano avuto effetti molto limitati. I farmaci più specifici di questo tipo sono nati nel XIX secolo e la loro ricerca era spesso basata sull'utilizzo di sostanze naturali, erbe e composti minerali. L'impiego di queste sostanze risaliva a tempi antichi, con la valeriana, il papavero e il luppolo tra le piante utilizzate per le loro proprietà calmanti. La seconda metà del diciannovesimo secolo venne definita come "era degli alcaloidi". Tale classe di composti venne introdotta come agenti sedativi e ipnotici, grazie all'isolamento della morfina dall'oppio, nel 1805 da parte di Friedrich Sertürner. Tuttavia, il loro utilizzo era limitato dalla dipendenza e dalla tolleranza che potevano svilupparsi con un uso prolungato. Oltre alle piante ed ai composti minerali, alcune sostanze sintetiche vennero sviluppate per il loro potenziale uso sedativo e anticonvulsivante. Tra queste, il cloralio idrato era uno dei più noti. Fu il primo farmaco ad essere definito ipnotico, difatti esso era in grado di trasformarsi in acido formico e cloroformio. Molto presto, l'idrato di cloralio sostituì la morfina e gli alcaloidi, grazie alla sua praticità di poter essere somministrato senza il bisogno di una iniezione, permettendo il trattamento a casa senza che i pazienti dovessero essere trasferiti in istituzioni neuropsichiatriche. Nella seconda metà del XIX secolo, i bromuri vennero largamente utilizzati come sedativi e come farmaci per la cura dell'epilessia soprattutto nei manicomi e istituzioni simili in Europa. Un altro contributo in relazione all'uso neuropsichiatrico fu la prima cura del sonno con l'utilizzo di questi sali. Nonostante l'efficacia, il problema principale dei bromuri risiedeva nella loro forte tossicità, data dalla loro lunga emivita e dalla loro capacità di accumularsi nei tessuti. Nel complesso, l'era pre-barbiturici era caratterizzata da

un'ampia varietà di sostanze utilizzate per le loro proprietà sedative e anticonvulsivanti, ma spesso con limitazioni significative in termini di efficacia e sicurezza. La ricerca e lo sviluppo di farmaci più sicuri ed efficaci portarono all'introduzione dei barbiturici e, successivamente, di altri agenti farmacologici per il trattamento di disturbi del sonno, dell'ansia e delle convulsioni [1].

1.1.2 Barbiturici: la scoperta e l'introduzione clinica come agenti sedativi ed ipnotici

Dagli anni 20 a metà degli anni 50, gli unici farmaci utilizzati come sedativi e ipnotici erano i barbiturici. Dal punto di vista chimico questi famaci sono composti ureici a catena chiusa, il quale nucleo è l'acido barbiturico. Questa molecola è stata sintetizzata a partire dall'urea e dall'acido malonico (Fig. 1).

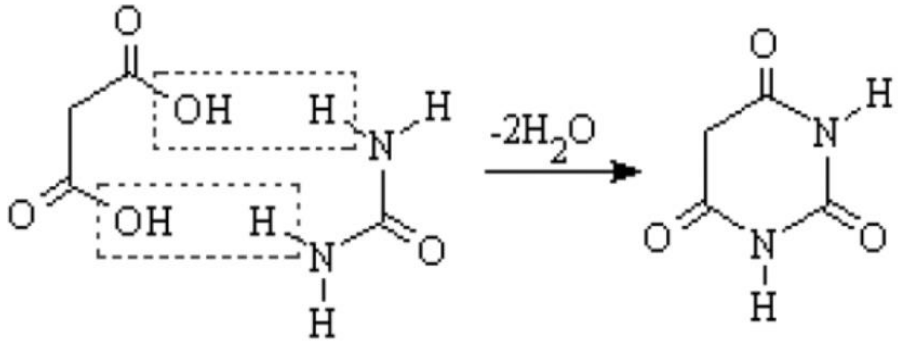


Figura 1. Sintesi dell'acido barbiturico a partire da acido malonico (sinistra) e urea (destra).

Negli anni che seguirono vennero applicate delle piccole variazioni alla struttura chimica della molecola di acido barbiturico, portando alla creazione di nuovi barbiturici, tra cui evidenziamo il pentobarbital (Nembutal®) e il tiopentale (Pentothal®) (Fig. 2). Quest'ultimo, uno zolfo-derivato del pentobarbital, rivoluzionò l'anestesia intravenosa grazie alla sua breve e rapida azione, la quale permette di avere un controllo migliore sull'anestesia stessa. Inoltre è l'unico rappresentante della famiglia dei tiobarbiturici ad essere ufficialmente riconosciuto, in quanto nessun altro tiobarbiturico ha dimostrato di avere un profilo complessivo migliore in termini di rapidità d'azione, efficacia e sicurezza comparabile al tiopentale [1].

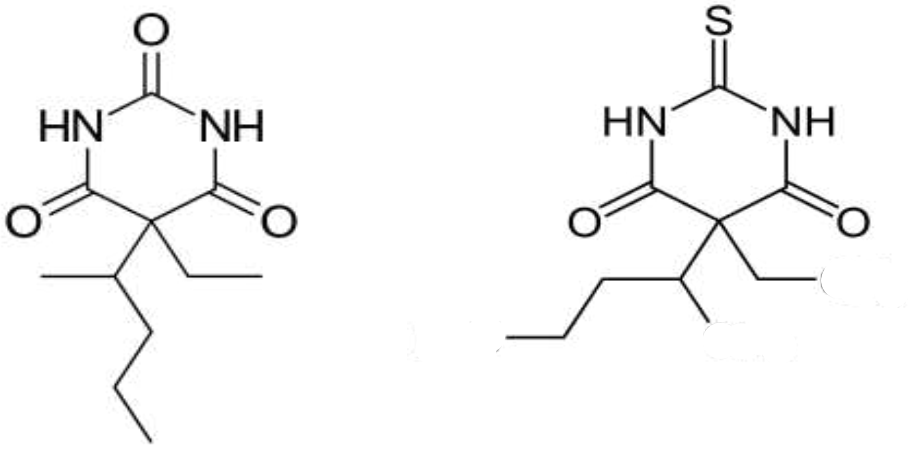


Figura 2. Molecola di pentobarbital (sinistra) e tiopentale (destra).

Il passaggio dall'acido barbiturico al tiopentale è stato guidato dalla ricerca di un anestetico più sicuro, rapido ed efficace. Questo processo è stato alimentato dai progressi nella chimica farmaceutica e nella comprensione dei meccanismi di azione dei farmaci anestetici, portando alla scoperta e allo sviluppo di un farmaco che ha rivoluzionato la pratica clinica nell'ambito dell'anestesia e oltre.

In oltre 70 anni, il Pentothal è diventato l'anestetico più utilizzato per pazienti che si sono sottoposti ad interventi chirurgici. Tale farmaco divenne popolare per la sua rapida insorgenza dell'effetto desiderato, nausea limitata ed il rapido recupero postoperatorio. Infatti, molti dei farmaci anestetici utilizzati prima dell'introduzione dei barbiturici come l'etere, il cloroformio, l'etilene e il ciclopropano erano noti per causare nausea e vomito come effetti collaterali comuni. [2]

1.2 USI ALTERNATIVI NEGLI ANNI DEL TIOPENTALE

Il Pentothal, sin dalla sua scoperta, fu uno strumento prezioso per la medicina chirurgica, tanto da diventare l'anestetico di scelta per l'intero campo dell'anestesiologia per tutte le forme di chirurgia, da quella dentale ed ambulatoriale a quella cardiaca e ospedaliera. Tuttavia, nel corso degli anni, il suo impiego è stato esteso ad una varietà di altri contesti medici e legali.

1.2.1 Psichiatria

Nel 1931, il medico J. Stephen Horsley iniziò a testare il Pentothal ed altri barbiturici, e osservò come i pazienti diventavano meno inibiti, rispondevano a domande personali senza rifiutarsi e ricordavano poco dell'interrogatorio successivamente. La "narco-analisi" di Horsley venne impiegata per trattare sia i civili che i militari della Seconda Guerra Mondiale affetti da stress legato al conflitto. L'idea di un farmaco capace di rilassare e far parlare persone stressate e nervose era di grande interesse per gli psichiatri. Durante l'evacuazione di Dunkerque ed il blitz di Londra, a uomini e donne vennero somministrate dosi per via endovenosa di Pentothal inducendoli in uno stato di semi-sonno ed alleviandoli da sentimenti opprimenti di paura, rabbia e frustrazione. È risaputo che le esperienze traumatiche di guerra causano sintomi debilitanti di ansia. Ad esempio, chi è stato esposto a bombardamenti in picchiata o raid aerei per un periodo prolungato potrebbe cercare istintivamente riparo al rumore di un camion in transito o altri suoni forti. Prima che il termine disturbo da stress post-traumatico (PTSD) diventasse il più comune per descrivere le condizioni mentali dei soldati nelle guerre moderne, questi sintomi erano noti come shock da bombardamento durante la Prima Guerra Mondiale e come nevrosi di guerra durante la Seconda Guerra Mondiale. Gli psichiatri avevano osservato che l'ansia acuta poteva essere aggravata da emozioni inconsce di paura, senso di colpa o dal bisogno innato di proteggersi evitando psicologicamente i ricordi di esperienze traumatiche. Osservarono che molti soldati di ritorno avevano notevoli difficoltà ad esprimere i propri pensieri e sentimenti ma grazie alla somministrazione endovenosa di Pentothal, lo stato di semicoscienza indotto tendeva a ridurre le inibizioni del paziente, permettendo agli psicoterapeuti di esplorare a fondo la mente del paziente e di scoprire ricordi e dettagli specifici dell'evento che causava ansia. Le interviste con Pentothal divennero una pratica comune nelle indagini psichiatriche del dopoguerra, e gli esperti documentarono centinaia di casi di trattamento riuscito negli anni '40. La narcoanalisi con Pentothal è stata impiegata per oltre mezzo secolo. Negli anni '90 un soldato americano di venticinque anni in servizio attivo si presentò in ospedale con un dolore continuo e pulsante alla mano destra. Non avendo lesioni visibili o altre cause fisiche, fu indirizzato ad un gruppo

di specialisti nella gestione del dolore. Grazie all'uso del Pentothal e all'ipnoterapia, si scoprì che il dolore cronico al braccio destro era un sintomo di emozioni represse legate ad un traumatico turno di servizio come pilota di un elicottero. Dopo quattro sessioni con la squadra, il soldato recuperò la piena funzionalità e l'assenza di dolore alla mano destra, potendo così tornare in servizio. Un altro caso simile di guarigione venne osservato nel disturbo della perdita dell'udito che era indotto da un trauma psicologico piuttosto che da una rottura delle membrane dell'orecchio. [2].

1.2.2 Siero della verità

Non tutti gli impieghi della narcoanalisi avevano intenti altruistici nel trattamento delle nevrosi belliche. La ricerca di una sostanza miracolosa in grado di abbattere le difese della mente umana ebbe origine negli anni '20, quando si scoprì che alcuni sedativi potevano indurre i pazienti a rivelare informazioni altrimenti celate. La sua fama come "siero della verità" deriva dall'idea che, somministrato in dosi sub-anestetiche, possa causare uno stato di rilassamento e abbassamento delle inibizioni, portando le persone a parlare più liberamente o rendendole meno capaci di mentire o di nascondere informazioni intenzionalmente. Secondo la legge inglese, le dichiarazioni o le confessioni ottenute involontariamente oppure contro la volontà dell'imputato non potevano essere considerate valide in tribunale. In quel periodo, negli anni '40, non vi erano restrizioni simili nella legge statunitense. Questo portò al caso controverso di William Heirens, arrestato nel 1946 e forzato a confessare tre omicidi e oltre cinquecento furti sotto l'influenza del Pentothal e torture. Conosciuto come il "killer del rossetto", Heirens mantenne sempre la sua innocenza, dichiarando che le confessioni erano state estorte. Il caso sollevò dubbi sulla legalità dell'uso di tali metodi, portando i dipartimenti di polizia a vietare l'uso del Pentothal [3]. Durante la Guerra Fredda, la paura dei metodi di controllo mentale sovietici alimentò l'isteria di massa riguardo al "siero della verità", nonostante le prove scientifiche contrarie. Il Pentothal era noto per il suo utilizzo sia nel trattamento delle nevrosi di guerra durante la Seconda Guerra Mondiale sia nelle indagini di polizia. In risposta alla paura del lavaggio del cervello nell'Europa orientale, la Central Intelligence Agency (CIA) avviò l'operazione Bluebird nell'aprile 1950, trasformata poi in Operazione Artichoke nell'agosto 1951, con l'obiettivo di sviluppare tecniche di interrogatorio e controllo mentale. Il programma sperimentava con amnesia indotta, ipnosi, dipendenza da morfina e l'uso di farmaci come il sodio Pentothal, per verificare se si potesse controllare un individuo al punto da farlo agire contro la sua volontà. Queste ricerche riflettevano le paure degli anni '50, descritte anche nel romanzo "The Manchurian Candidate" di Richard Condon. Nell'aprile 1953, il programma fu ribattezzato Operazione MKUltra, diventato noto per le operazioni clandestine della CIA. Il Pentothal fu ampiamente usato negli esperimenti, ma con scarsi risultati concreti, portando alla riduzione del programma nel 1964 e alla sua cessazione nel 1973. I dettagli di MKUltra rimasero segreti fino agli anni '70, quando furono rivelati dal Congressional Church Committee e dalla Commissione Rockefeller nel 1975. Un'indagine del Congresso nel 1977 accusò la CIA di violazioni etiche nell'abuso di pazienti e prigionieri durante gli esperimenti. [2]

1.2.3 Iniezione letale

Negli anni '70, Jay Chapman, medico legale per lo stato dell'Oklahoma e inventore dell'iniezione letale, fu incaricato da un legislatore statale di sviluppare un metodo più "umano" per l'esecuzione dei prigionieri. Questo incarico portò alla creazione del protocollo Chapman, che prevedeva l'utilizzo di un cocktail di tre farmaci letali e tossici. [4] Il primo di questi farmaci, il Pentothal, era destinato a fornire una morte "indolore" e a paralizzare il condannato per evitare spasmi e resistenza durante l'esecuzione. Secondo il rapporto del 2006 di Human Rights Watch sull'iniezione letale negli Stati Uniti, il pubblico preferisce questo metodo ad altri, come l'elettrocuzione o l'impiccagione, poiché simile ad una procedura medica ed appare più umano. È diventato il metodo di esecuzione più comune negli Stati Uniti, adottato da tutti i trenta stati con pena di morte, oltre al governo federale. Fino al 2009, la maggior parte degli stati utilizzava un cocktail di tre farmaci, che includeva il Pentothal, il primo farmaco iniettato, come anestetico per renderlo privo di sensi, seguito dal bromuro di pancuronio per la paralisi e dal clorato di potassio per fermare il cuore (Fig. 3).

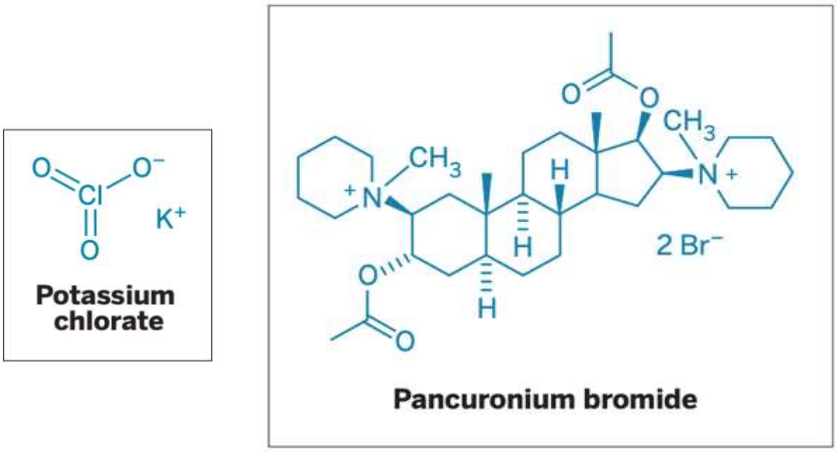


Figura 3. Clorato di potassio e bromuro di pancuronio.

Il Pentothal è stato il principale anestetico utilizzato nelle iniezioni letali per decenni, grazie alla sua rapida azione, anche se le dosi utilizzate erano molto superiori a quelle chirurgiche e potevano essere letali di per sé. Tuttavia, il bromuro di pancuronio è stato aggiunto per nascondere eventuali segni di agonia da parte di prigionieri non adeguatamente anestetizzati. Infatti, questo farmaco non ha proprietà analgesiche o anestetiche e quindi non riduce la coscienza o il dolore. Una persona a cui è stato somministrato solo bromuro di pancuronio sarebbe cosciente ma paralizzata e incapace di respirare e alla fine soffocherebbe a morte. La paralisi causata dal pancuronio impedirebbe anche a una persona di comunicare dolore o angoscia. L'ultimo farmaco iniettato, il potassio, induce l'arresto cardiaco. Quando somministrato a una persona cosciente in concentrazioni sufficienti a fermare il cuore, il potassio provoca un dolore lancinante. Il Codice di Etica Medica dell'AMA (American Medical Association) vieta ai medici di partecipare alla pena capitale, sottolineando il loro ruolo nella preservazione della vita quando possibile. In diversi stati, tra cui la California, era difficile trovare anestesisti qualificati disposti a monitorare correttamente l'uso del Pentothal. Le iniezioni letali erano perciò eseguite dal personale carcerario, il quale non sempre possedeva la formazione adeguata ad inserire linee endovenose o per preparare e somministrare i farmaci, portando a esecuzioni fallite e dolorose. Lo studio degli effetti dei farmaci dopo la morte è complicato dal fatto che i tossicologi hanno avuto un accesso limitato ai campioni di sangue, che potrebbero fornire indicazioni

sull'efficacia dell'iniezione letale. Queste problematiche legali hanno messo in discussione la costituzionalità del protocollo di iniezione letale, portando a sospensioni temporanee delle esecuzioni mentre gli stati cercavano alternative. Esecuzioni mal gestite e sofferenze inflitte inutilmente sono state il risultato di una conoscenza medica insufficiente sui metodi di esecuzione e della mancanza di revisione medica dei protocolli di iniezione letale in tutto il paese. La Corte Suprema degli Stati Uniti ha confermato la costituzionalità dei metodi di iniezione letale che prevedevano il Pentothal nel caso storico del 2008 di Ralph Baze e Thomas Bowling contro John D. Rees, mettendo fine alla moratoria sulle esecuzioni nel paese [5]. Questa decisione ha attirato l'attenzione sull'uso del Pentothal come parte integrante delle iniezioni letali negli Stati Uniti, anziché come un anestetico superiore, evidenziando le ambiguità e le controversie legate al suo impiego. Nel 2004, Abbott Laboratories ha scorporato la sua divisione di prodotti ospedalieri, creando Hospira, il principale produttore mondiale di farmaci iniettabili generici. Hospira, insieme ad altri farmaci, ha iniziato a produrre il Pentothal. Tuttavia, nel 2010, l'azienda è stata oggetto di un'indagine della Food and Drug Administration (FDA) a seguito della scoperta di contaminazione nei suoi prodotti. Di conseguenza, Hospira ha interrotto la produzione del Pentothal, privando gli Stati Uniti della sua principale fonte di questo anestetico utilizzato nelle esecuzioni capitali. Nonostante Hospira avesse cercato di scoraggiare l'uso del Pentothal nelle esecuzioni, l'azienda si è resa conto che non poteva impedirne l'utilizzo da parte delle carceri. La cessazione della produzione ha creato problemi per gli anestesisti, costretti a trovare fornitori esteri o alternative. Successivamente, istituti penitenziari negli Stati Uniti hanno cercato di importare il farmaco da un distributore farmaceutico nel Regno Unito. Tuttavia, dopo le denunce, le esportazioni sono state dichiarate illegali, rendendo difficile ottenere il farmaco dal di fuori degli Stati Uniti. Inoltre, Sandoz, un'unità della Novartis AG, ha subìto pressioni legali e pubbliche per la sua vendita di Pentothal negli Stati Uniti, portando infine al divieto di esportazione da parte del Regno Unito per l'uso nelle carceri statunitensi. Dopo il divieto di importazione dei farmaci europei e l'assenza di approvazione FDA per la produzione nazionale di tiopentale, i servizi penitenziari statunitensi si sono rivolti a Kayem Pharmaceuticals, un'azienda indiana, per ottenere il farmaco necessario per le esecuzioni capitali. Tuttavia, quando Kayem venne a sapere dell'uso del Pentothal per le esecuzioni, interruppe tutte le future vendite. Di conseguenza, le strutture correzionali dell'Oklahoma hanno optato per un altro barbiturico, il pentobarbital sodico, precedentemente utilizzato per trattare l'insonnia, ma anche questo ha incontrato restrizioni all'esportazione imposte dalla società farmaceutica danese Lundbeck, che commercializzava il farmaco come Nembutal. La decisione di Lundbeck ha suscitato una reazione a catena, con molte altre aziende globali che hanno adottato misure simili per impedire alle strutture penitenziarie statunitensi di acquistare farmaci correlati all'esecuzione. Questi eventi, insieme alla controversia e alle implicazioni legali legate all'uso del Pentothal nelle esecuzioni capitali, hanno gradualmente portato al suo declino come anestetico terapeutico. [2]

1.3 DECLINO DEL TIOPENTALE

Un farmaco o una procedura possono diventare obsoleti quando vengono rimpiazzati da alternative più efficaci o quando perdono il favore della comunità medica e del pubblico. Studi scientifici condotti nella seconda metà del ventesimo secolo continuavano a mettere in discussione l'efficacia del tiopentale e di altri barbiturici nei trattamenti psichiatrici. Sebbene il recupero di ricordi traumatici che causavano seri problemi di salute e di stile di vita nei soldati della Seconda Guerra

Mondiale affetti da nevrosi di guerra avesse prodotto buoni risultati, questi successi non furono replicati in altri contesti. Ad esempio, non vi erano prove empiriche che il Pentothal utilizzato nella terapia della memoria migliorasse i risultati a lungo termine per i pazienti. I ricordi recuperati con l'aiuto dei barbiturici spesso non erano reali, ma frutto di domande suggestive da parte dei terapeuti e non supportati da prove indipendenti. Falsi ricordi di abusi su minori, sia come vittime che come autori, hanno talvolta causato gravi danni ai pazienti, con conseguenze come incarcerazioni o sofferenze mentali per eventi mai accaduti. Uno studio del 1993 concluse che le sessioni terapeutiche potenziate dai farmaci non producevano risultati migliori rispetto al placebo e potevano essere dannose. Un crescente numero di critici sollevava dubbi sia sulla moralità delle sessioni di terapia farmacologica sia sulla veridicità dei ricordi. Alcuni psichiatri notarono che, sebbene la narcoanalisi con barbiturici avesse avuto successo nel rivelare l'inganno, l'affidabilità delle informazioni ottenute tramite questo metodo non era così inequivocabile da essere considerata ammissibile in tribunale senza ulteriori indagini e prove. Il medico non poteva determinare con certezza quando i ricordi del soggetto diventavano fantasia, né poteva stabilire se stesse inducendo una narcosi profonda e se il soggetto stesse realmente mentendo; senza un'indagine approfondita, non poteva neppure determinare quale delle versioni contrastanti raccontate durante la narcoanalisi fosse vera. Che i ricordi prodotti dalla narcoanalisi con Pentothal fossero verificabili o che le testimonianze indotte dal farmaco fossero pura fantasia, questo rappresentò il primo di molti utilizzi del farmaco che andavano oltre la sua funzione iniziale come anestetico chirurgico. In altre parole, non si poteva fare affidamento sulla "verità" indotta dal tiopentale nei pazienti.

Anche la comunità legale, oltre a quella medica, sollevava dubbi sulla narcoanalisi, mettendo in discussione l'ammissibilità delle testimonianze ottenute tramite questo metodo. Quando Hospira e altre aziende farmaceutiche in Europa e India decisero di bloccare virtualmente l'esportazione di Pentothal negli Stati Uniti per prevenire il suo uso nelle iniezioni letali, la comunità medica reagì con indignazione. L'American Society of Anesthesiologists (ASA) criticò fortemente queste decisioni, evidenziando che la scarsità di Pentothal nelle sale operatorie avrebbe potuto portare alla morte di pazienti costretti ad utilizzare anestetici meno efficaci, una conseguenza indesiderata della campagna contro la pena di morte: il tiopentale è un agente anestetico fondamentale, utilizzato per anni per indurre l'anestesia in pazienti sottoposti ad interventi chirurgici. Anche se il suo uso è diminuito con l'introduzione di nuovi farmaci come il propofol (Fig. 4), il Pentothal è ancora ritenuto un anestetico di prima linea in molti casi, specialmente per pazienti geriatrici, neurologici, cardiovascolari e ostetrici, per i quali altri farmaci potrebbero causare gravi complicazioni. L’ASA non sostiene l’uso del Pentothal per la pena capitale, ma neanche approva che questa questione diventi un motivo per imporre restrizioni eccessive sulla distribuzione di questo farmaco essenziale negli Stati Uniti. È paradossale che molte vite siano messe a rischio a causa della mancanza del farmaco per il suo legittimo uso medico.

Le controversie legali relative al dolore ed al comfort delle esecuzioni hanno quindi creato indirettamente un problema di sicurezza per i pazienti, eliminando un anestetico efficace in risposta al suo uso improprio nelle iniezioni letali. Il problema, in fondo, non riguardava l’anestetico in sé ma la questione della pena capitale nel suo complesso.

Negli ultimi dieci anni, il Pentothal è diventato indisponibile negli Stati Uniti e viene progressivamente sostituito da altri farmaci in altre nazioni occidentali. Per generazioni, i farmaci venivano scelti principalmente per la loro efficacia. Tuttavia, nella nuova era dei prodotti

farmaceutici, dei profitti e delle sfide legali e culturali, i farmaci non vengono più scelti solo per motivi medici.

Il Pentothal ha ceduto alla pressione pubblica, agli usi impropri e allo stigma legato al siero della verità e all'iniezione letale. Un tempo facilmente disponibile in tutto il mondo, il Pentothal è ora quasi impossibile da importare negli Stati Uniti, illustrando come la scienza possa essere distorta da percezioni popolari, decisioni politiche disinformate e dinamiche economiche dell'industria farmaceutica.

2. OBIETTIVO DELLA TESI

Questa tesi si propone di esplorare in modo approfondito il tiopentale, analizzandone il meccanismo d'azione, i suoi molteplici impieghi clinici e le complesse implicazioni etiche associate al suo utilizzo. L'obiettivo finale è quello di offrire una panoramica completa del farmaco, fornendo una base solida per una comprensione critica del suo ruolo e delle sue implicazioni nel contesto della pratica clinica e legale.

La scelta di tale argomento è nata da una forte curiosità di illustrare questo anestetico perché rappresenta un punto d'incontro tra scienza medica e questioni etiche complesse. È affascinante come un singolo farmaco possa avere un impatto così significativo sia nella pratica clinica, come anestetico, sia in contesti più controversi, come gli interrogatori o le esecuzioni capitali. La sua capacità di indurre rapidamente uno stato di incoscienza solleva domande interessanti su come i farmaci influenzano la mente umana e su quali siano i limiti etici del loro utilizzo.

3. PENTOTHAL

Il Pentothal è il nome commerciale del sodio tiopentale, principio attivo del farmaco e composto chimico appartenente alla classe dei barbiturici. Dal punto di vista chimico, il sodio tiopentale è un sale del sodio dell'acido 5-etil-5-(1-metilbutil)-2-tiobarbiturico. Di seguito è riportata una panoramica dettagliata delle sue principali caratteristiche.

3.1 DESCRIZIONE

3.1.1 Nomenclatura

Nome chimico: (RS)-5-etil-4,6-diosso-5-(pent-2-il)-1,4,5,6-tetraidropirimidina-2-tiolato di sodio.

Nome comune: sodio tiopentale, sodium pentothal, sodio tiopentone.

3.1.2 Formula chimica

$C_{11}H_{17}N_2NaO_2S$ (sodio tiopentale)
$C_{11}H_{17}N_2O_2S$ (tiopentale)

3.1.3 Peso Molecolare

$264{,}32\ g/mol$ (sodio tiopentale)
$242{,}34\ g/mol$ (tiopentale)

3.1.4 Aspetto, colore e odore

Il Pentothal è una polvere cristallina bianca o leggermente giallastra con un odore molto simile a quello dell'aglio.

3.2 CARATTERISTICHE FISICHE

3.2.1 Punto di fusione

L'acido libero (tiopentale) fonde a 158-160 °C.

3.2.2 Solubilità

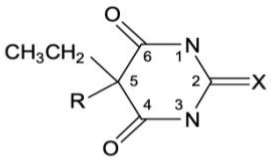
A 20 °C, il tiopentale sodico è solubile in 1,5 parti di acqua. È parzialmente solubile in alcol ed è praticamente insolubile in etere, benzene ed etere di petrolio. Il coefficiente di ripartizione del tiopentale non legato tra alcol isoamilico e acqua a 37 °C è 991.

3.2.3 Range di pH

Le soluzioni iniettabili di sodio tiopentale hanno un pH alcalino, generalmente tra 10 e 11. La pK_a a 20 °C è di 7,6.

3.3 RELAZIONI STRUTTURA-ATTIVITA' DEL TIOPENTALE

Rispetto all'acido barbitutico, il tiopentale presenta gruppi funzionali differenti che conferiscono alla molecola proprietà particolari. I sostituenti in posizione C5 (Fig. 4) sono fondamentali per le condizioni di attività. L'inizio e la durata d'azione sono inversamente proporzionali alla liposolubilità del barbiturico. Le sostituzioni sul carbonio 5 con catene alifatiche evidenziano un aumento del carattere lipofilo della molecola, aumentando conseguentemente l'attività. Quest'ultima è rafforzata dalla doppia sostituzione in C5 e dalla lunghezza della catena da 4 o 5 carboni. Anche la sostituzione dell'O in 2 con uno S aumenta sensibilmente la lipofilia consentendo al tiobarbiturico di raggiungere rapidamente concentrazioni elevate nel sistema nervoso centrale (SNC). I barbiturici 5,5-disostituiti hanno una $K_a = 10^{-7} - 10^{-9}$ mostrandosi acidi di media forza e sono sedativi ipnotici a lunga e media durata (induzione 30' - 60'). La solubilità dei lipidi è ben correlata alla rapida penetrazione delle varie barriere dei tessuti. Il tiopentale è utilizzato clinicamente come miscela racemica degli enantiomeri R-(+)- e S-(–)-tiopentale, i quali contengono un gruppo alchilico 5-(1-metilbutil) otticamente attivo. [6]



Compound	R	X
Thiopental racemate (*RS*)	CH_3-CH_2-CH_2-CH-CH_3	S
Thiopental *S*-(–)	CH_3-CH_2-CH_2-C*(H)-CH_3	S
Thiopental *R*-(+)	CH_3-CH_2-CH_2-C*(CH_3)-H	S

Figura 4. Formula strutturale del tiopentale nelle forme enantiomeriche e racemo.

3.4 SINTESI

Tipicamente la sintesi del tiopentale viene effettuata mediante reazione del dietilmalonato con tiourea in presenza di basi forti, in condizioni di riflusso e ad alte temperature. Il dietilmalonato in reazione con Na metallico dà origine all'estere sodio-malonico che, trattato con bromuro di etile, porta alla formazione del dietil etilmalonato. Il prodotto reagisce con 2-bromopentano formando il dietil etil-(1-metilbutil) malonato (Fig. 5). Quest'ultimo viene trattato con tiourea formando il tiopentale (Fig. 6). Infine, la forma enolica del tiopentale, quando reagisce con una quantità calcolata di idrossido di sodio produce il sodio tiopentale (Fig. 7).

Riassumendo, il sodio tiopentale può essere preparato mediante i seguenti tre passaggi [7]:

1. Preparazione del dietil etil-(1-metilbutil)malonato:

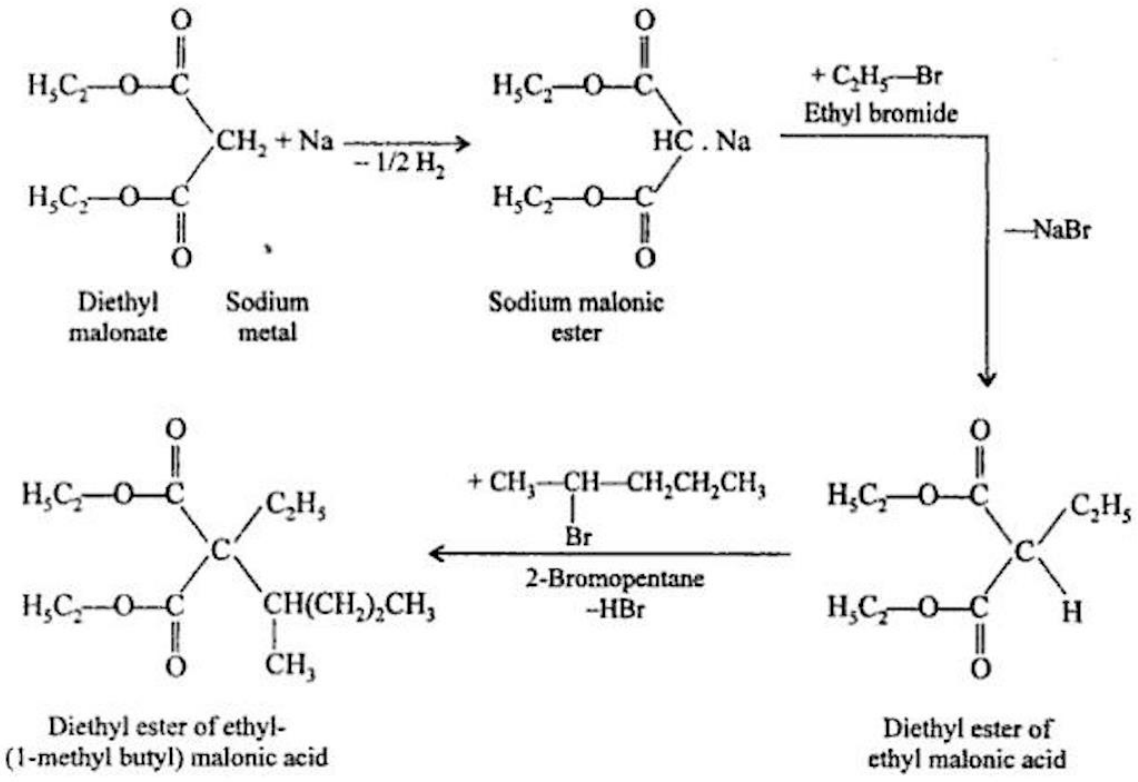


Figura 5. Schema di reazione per la produzione di dietil etil-(1-metilbutil) malonato.

2. Condensazione del dietil etil-(1-metilbutil)malonato con tiourea:

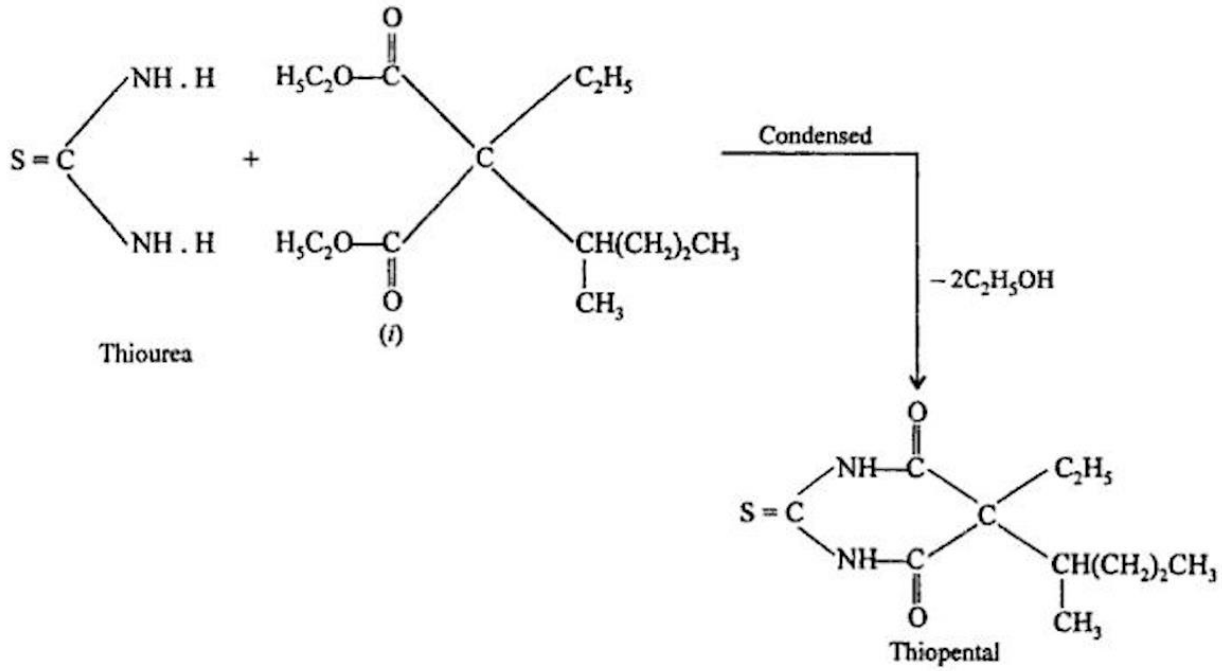


Figura 6. Schema di reazione per la produzione di tiopentale.

3. Preparazione del sale di sodio:

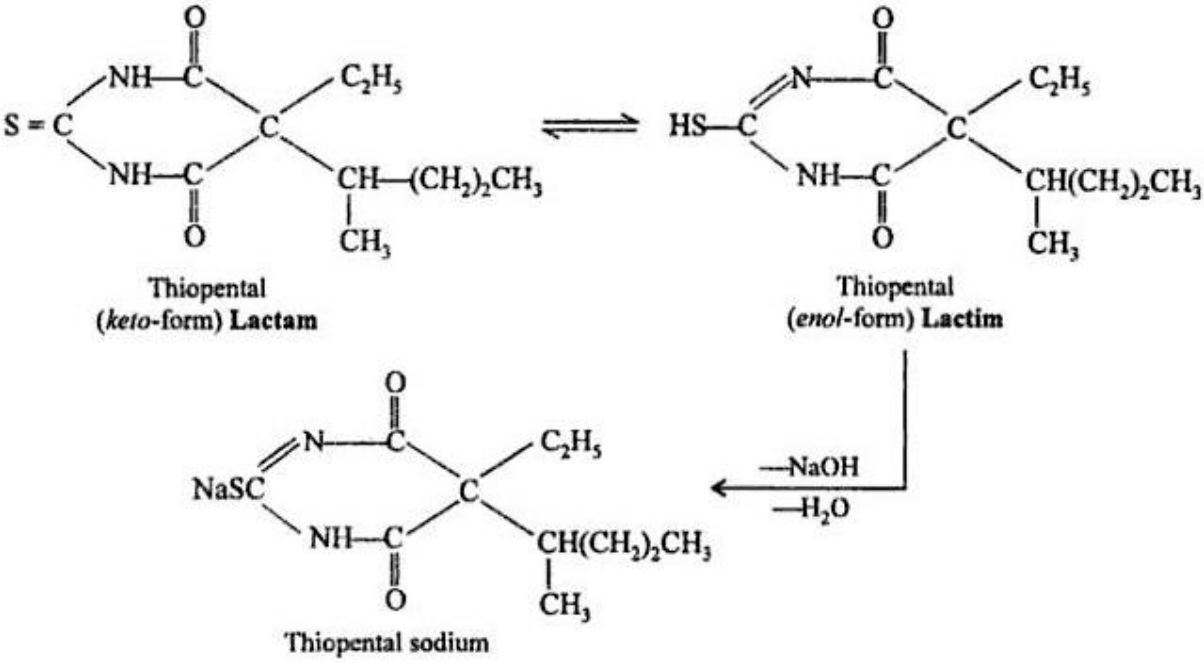


Figura 7. Schema di reazione per la produzione del sale di tiopentale.

La maggior parte dei metodi sopra indicati per la sintesi del tiopentale presentano limitazioni come l'utilizzo di basi molto forti, basse rese e lunghi tempi di reazione. Pertanto, è di grande interesse trovare un metodo più semplice, efficiente ed in grado di superare tali limitazioni. Questo perché, nonostante il tiopentale venga utilizzato poco, è comunque in uso per indurre il coma e in medicina veterinaria. Di seguito (Fig. 8), è riportata una strategia pratica ed altamente efficiente per la sintesi del tiopentale mediante alchilazione del metil cianoacetato, seguita dalla ciclizzazione con tiourea in presenza di etossido di sodio [8].

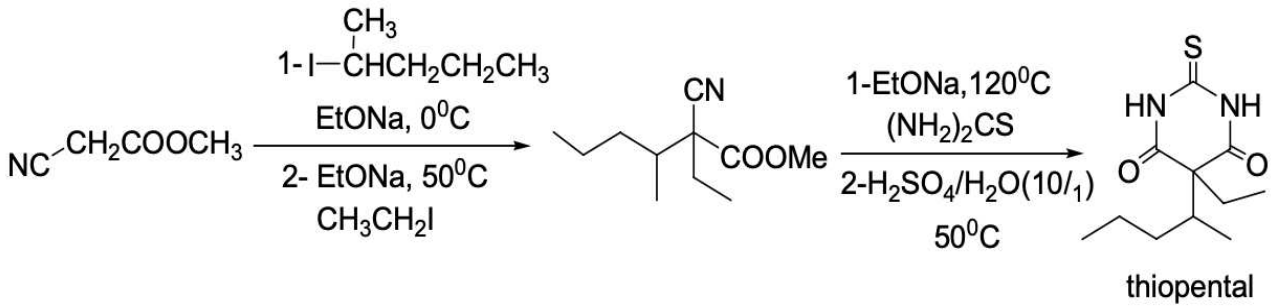


Figura 8. Schema di reazione alternativo per la produzione di tiopentale.

Nel primo stadio, per fare in modo di ottimizzare le condizioni di reazione dell'alchilazione del metil cianoacetato in termini di quantità di etossido di sodio e temperatura è stata studiata la reazione del metil cianoacetato con 2-iodopentano (Fig. 9).

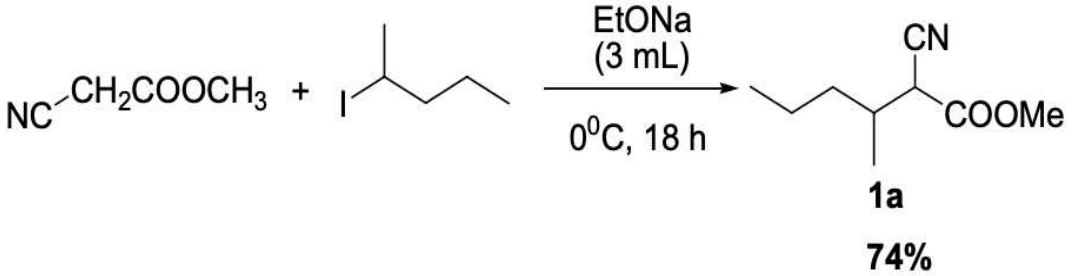


Figura 9. Schema di reazione del metil 2-ciano-3-metilesanoato.

Il metil cianoacetato è un composto che presenta un idrogeno nel C_α molto reattivo, il quale infierisce sul decorso della reazione. Si è notato che a temperature maggiori della temperatura ambiente, il prodotto corrispondente (Fig. 10, 1a) non si formava. Si è quindi deciso di abbassare la temperatura a 0°C in modo tale da ridurre la reattività dell'idrogeno nel C_α ottimizzando le condizioni di reazione e permettendo la formazione del prodotto desiderato.

Nel secondo step di alchilazione, il prodotto (Fig. 10, 1b) è preparato con l'aggiunta di etil ioduro, in presenza di etossido di sodio a 0°C (Fig. 10).

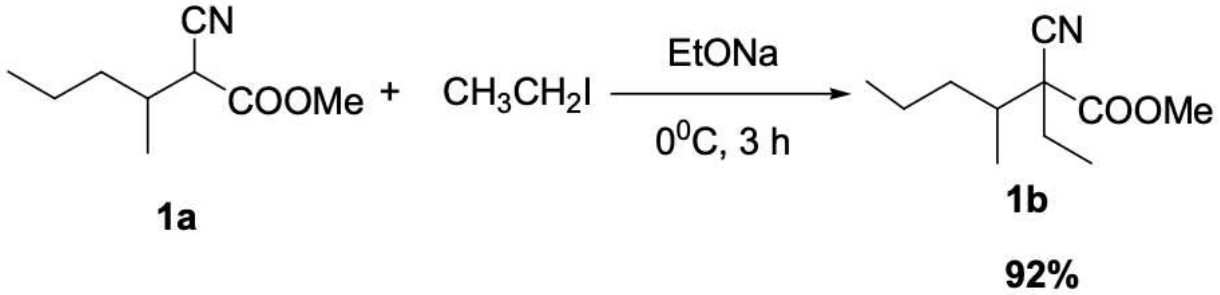


Figura 10. Schema di reazione del metil 2-ciano-2-etil-3-metilesanoato.

Gli ultimi due step concernono il processo di ciclizzazione (Fig. 11). Il primo step prevede l'aggiunta di tiourea a (Fig. 11, 1b) a 120°C con presenza di etossido di sodio. Nell'ultimo passaggio, il tiopentale è sintetizzato grazie all'aggiunta di una miscela di acido solforico e acqua (10:1).

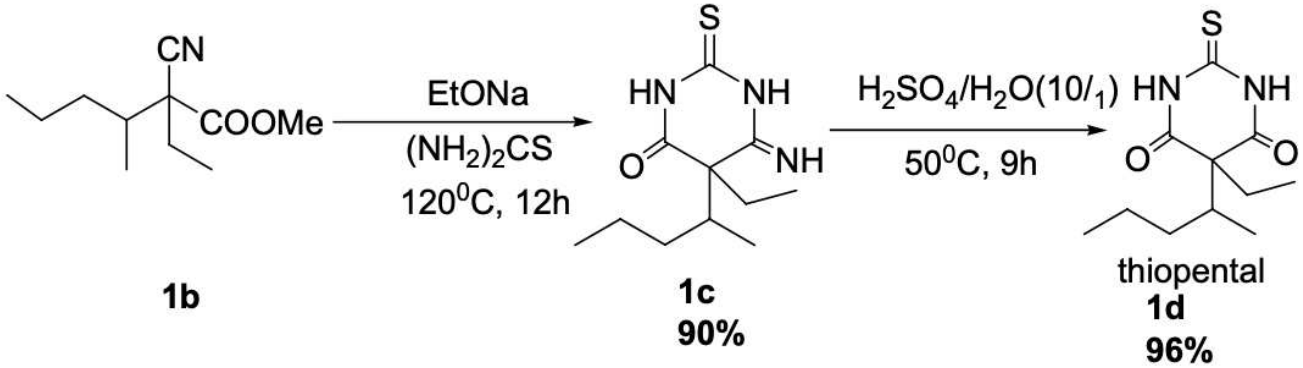


Figura 11. Schema di reazione del tiopentale.

In seguito, il meccanismo di reazione della sintesi appena citata (Fig. 12).

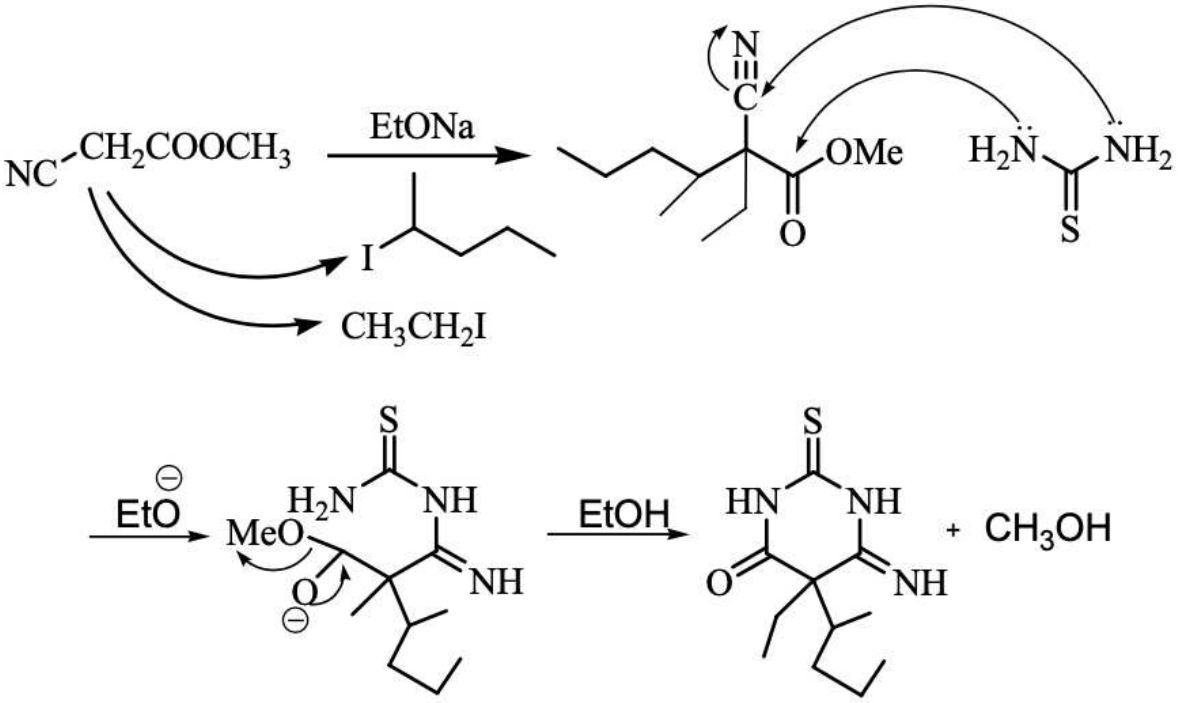


Figura 12. Meccanismo di reazione.

Quest'ultima via sintetica è un metodo pratico, non corrosivo, economico ed ecologico per la preparazione di questo farmaco anestetico. Alcuni importanti vantaggi di questa metodologia rispetto ad altri metodi sono:

- l'elevata reattività dei substrati;
- l'assenza di solventi pericolosi;
- la semplicità della separazione del prodotto;
- il basso costo dei substrati e dei reagenti;
- l'elevata resa del prodotto.

4. MECCANISMO D'AZIONE DEL TIOPENTALE

4.1 SISTEMA RECETTORIALE *GABA*ERGICO

Il GABA (acido γ-amminobutirrico), scoperto per la prima volta nel 1950 da Roberts e Frankel in estratti cerebrali di diverse specie animali, non è soltanto un amminoacido che funge da neurotrasmettitore inibitorio nel cervello dei mammiferi, ma è il neurotrasmettitore inibitorio più diffuso nel SNC. Il GABA viene prodotto nei neuroni e nelle cellule gliali tramite la decarbossilazione dell'acido glutammico (Fig. 13). L'enzima GABA-α-chetoglutarico transaminasi (GABA-T) degrada il GABA convertendolo in semialdeide succinica, che viene poi ossidata dalla semialdeide succinica deidrogenasi, dipendente dal NAD, in acido succinico, il quale entra nel ciclo di Krebs. Il gruppo amminico viene trasferito dalla GABA-T a una molecola di acido α-chetoglutarico per formare acido glutammico, che viene riutilizzato per la sintesi di nuovo GABA [9].

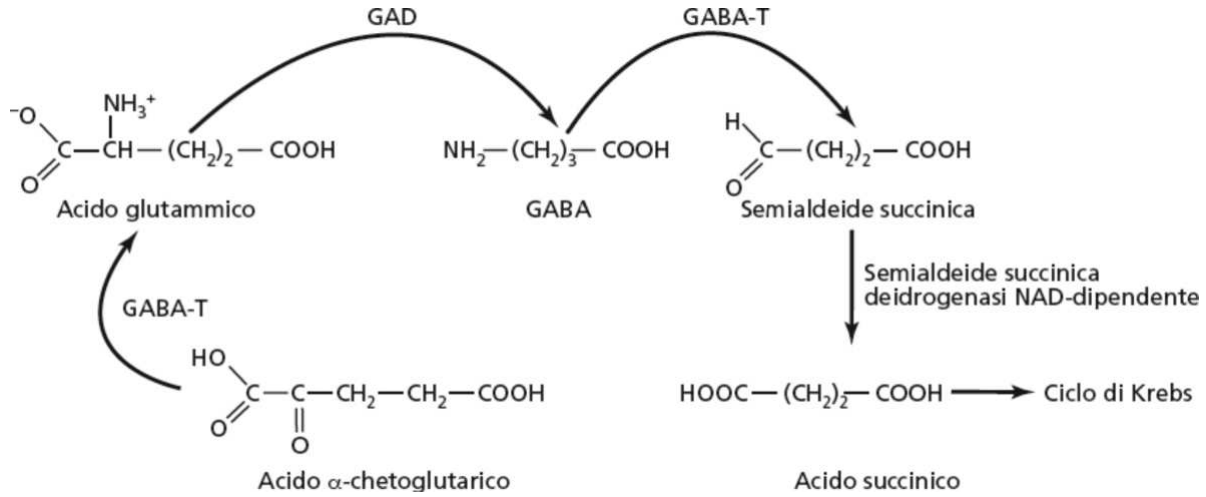


Figura 13. Biosintesi e catabolismo del GABA.

4.2 RECETTORE $GABA_A$: UNO DEI PRINCIPALI TARGET DI INTERAZIONE DEL GABA

Il recettore $GABA_A$ è un tipo di recettore ionotropico che risponde al neurotrasmettitore GABA. Questo recettore è fondamentale per il controllo dell'eccitabilità neuronale e gioca un ruolo chiave in molte funzioni cerebrali, inclusa la regolazione del sonno, dell'ansia, e della sedazione. È un complesso proteico composto da cinque subunità (pentamerico) disposte a formare un canale ionico centrale. Esistono diversi tipi di subunità (α, β, γ, δ, ε, θ, π, ρ), e queste possono combinarsi in varie configurazioni. La combinazione più comune è costituita da due subunità α, due subunità β, e una subunità γ. Ogni subunità del pentamero è costituita da una regione extracellulare, 4 domini transmembrana a α-elica e una grande ansa citoplasmatica intracellulare (Fig. 14). Al centro del recettore c'è un poro che attraversa la membrana cellulare. Quando il GABA si lega al recettore, questo canale si apre permettendo il flusso di ioni cloruro (Cl^-) attraverso la membrana. Quando il GABA si lega ai suoi siti specifici sulle subunità α e β del recettore, provoca un cambiamento

conformazionale che apre il canale ionico centrale. Oltre al neurotrasmettitore, su questi siti si legano anche agonisti e antagonisti di questi recettori. Esistono poi altri cinque siti recettoriali per altre molecole che modulano l'azione del GABA sul recettore. L'apertura del canale permette agli ioni Cl^- di entrare nella cellula neuronale, causando una iperpolarizzazione della membrana (cioè, il potenziale di membrana diventa più negativo). Questo rende meno probabile che il neurone raggiunga la soglia necessaria per generare un potenziale d'azione, inibendo quindi l'attività neuronale. [9]

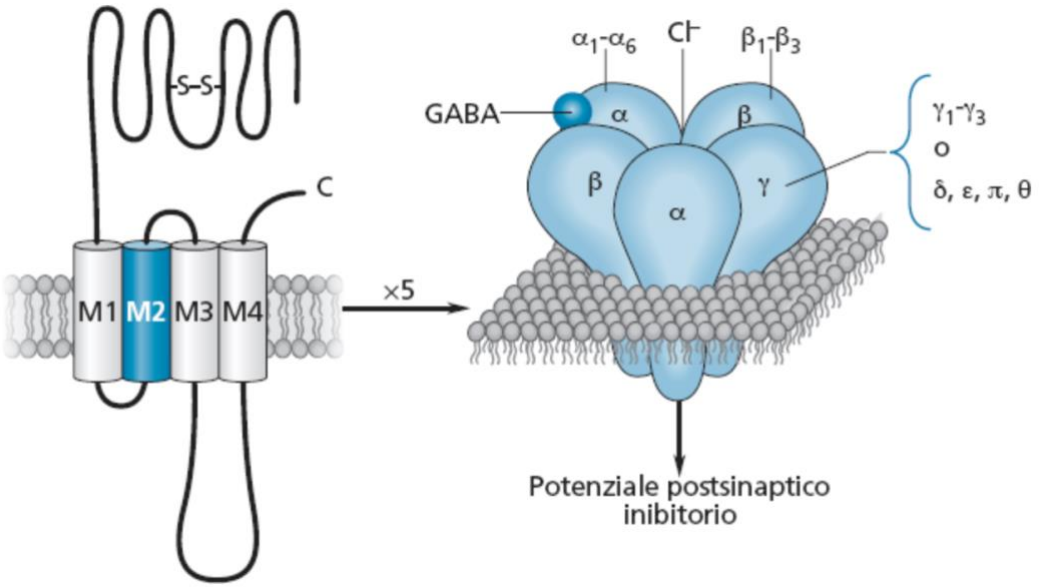


Figura 14. Struttura del recettore $GABA_A$.

Numerose classi di farmaci, quali steroidi, benzodiazepine, barbiturici, alcol e depressivi hanno un sito d'azione specifico a livello dei recettori $GABA_A$. (Fig. 15).

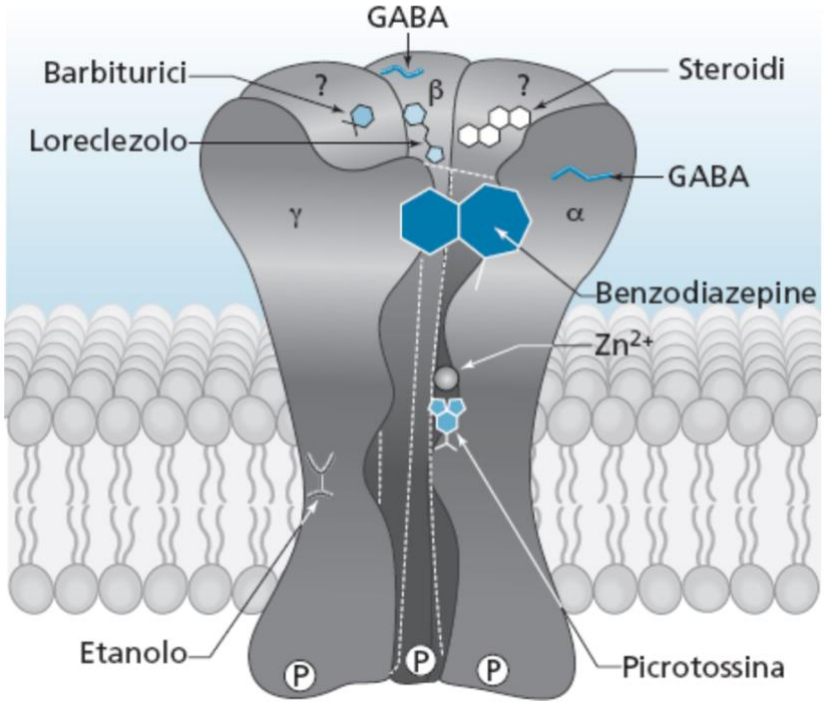


Figura 15. Siti recettoriali del $GABA_A$.

4.3 TIOPENTALE E BARBITURICI: MODULATORI DEL RECETTORE $GABA_A$

I barbiturici sono modulatori allosterici positivi del GABA ed interagiscono con i recettori $GABA_A$, provocando una modifica conformazionale che migliora l'interazione del neurotrasmettitore ed aumentando la conduttanza agli anioni cloruro. L'aumento del passaggio di questi anioni provoca depressione dell'attività neuronale e sonnolenza. Questo effetto è in parte mediato dal sito di legame del GABA, ed in parte da un sito di legame per i barbiturici distinto associato con la subunità β e strettamente correlato al canale ionico. A dosi molto piccole provocano un effetto paradosso con ipereccitazione per blocco di sinapsi inibitorie. A dosaggi superiori di quelli terapeutici potenziano l'inibizione presinaptica e postsinaptica del GABA.

Nella pratica clinica i barbiturici risultano essere relativamente pericolosi in quanto presentano un indice terapeutico molto basso. Le benzodiazepine, anch'esse modulatori allosterici positivi del GABA, influenzano i recettori $GABA_A$ in una maniera piuttosto diversa, dal momento che hanno un'affinità maggiore per le subunità α e γ del recettore per il GABA, migliorandone l'interazione. La principale differenza è che l'effetto dei barbiturici a dosaggi elevati è GABA indipendente; quindi, per questa classe di farmaci l'effetto controllo operato dalla naturale attività neuronale viene meno, ed è per questo che i barbiturici possono indurre effetti gravi come il coma a dosi relativamente vicine a quelle terapeutiche, mentre le dosi di benzodiazepine necessarie per avere seri effetti neurodepressivi sono molto lontani dalle dosi terapeutiche. [10]

4.4 FARMACODINAMICA

Lo studio della farmacodinamica per questa classe di composti non è ancora del tutto chiaro in quanto non sono disponibili informazioni strutturali su come essi vengono riconosciuti dai loro target proteici. Il fatto di non riuscire a purificare e a cristallizzare delle grandi proteine di membrana, rende molto difficile determinare la farmacodinamica esatta. In attesa di ottenere strutture dettagliate dei bersagli degli anestetici legati alle membrane nelle cellule dei mammiferi, gli scienziati stanno utilizzando proteine alternative, chiamate "surrogate", per studiare come gli anestetici si legano alle proteine. Alcune proteine, di cui conosciamo già bene la struttura, sono in grado di legarsi a una varietà di anestetici. Un esempio utile di proteina surrogata è l'apoferritina, presente nella milza dei cavalli. Questa proteina si lega a vari anestetici, sia quelli inalati che quelli iniettati, con affinità simili a quelle osservate nei contesti clinici. Inoltre, è facilmente reperibile, molto stabile e si cristallizza con facilità, rendendola un ottimo modello per lo studio. L'apoferritina è definita un "riconoscitore unitario" di anestetici perché il suo unico sito di legame è in grado di riconoscere diversi anestetici, indipendentemente dalla loro struttura chimica, e di legarli con affinità che corrispondono bene alla loro potenza anestetica. Questo suggerisce che il sito di legame nell'apoferritina possa avere caratteristiche simili a quelle presenti nei veri bersagli degli anestetici nel corpo umano. Studi condotti su analoghi del propofol, un comune anestetico iniettabile, hanno mostrato che l'affinità di questi composti per l'apoferritina è strettamente correlata alla loro capacità di potenziare le risposte del recettore $GABA_A$. Questo fa pensare che il sito di legame dell'apoferritina sia simile a quello del recettore di nostro interesse. La specificità di questo legame è ulteriormente dimostrata dal fatto che i composti non anestetici non si legano all'apoferritina. Oltre alle somiglianze farmacologiche, il sito di legame dell'apoferritina potrebbe condividere caratteristiche strutturali con i siti di legame degli

anestetici nei canali ionici umani legati alla membrana, poiché si trova tra due domini elicoidali, una caratteristica che potrebbe essere comune.

Riguardo ai barbiturici come tiopentale, è stato dimostrato che si lega ad una cavità nell'apoferritina. Questo risultato supporta ulteriormente l'idea che l'apoferritina possa essere un buon modello per studiare come gli anestetici si legano ai loro bersagli nei mammiferi. Per capire dove si legano i barbiturici sull'apoferritina, la proteina è stata cristallizzata insieme a due barbiturici specifici: tiopentale e pentobarbitale. Sono state poi analizzate le strutture cristalline risultanti per vedere esattamente come e dove questi composti si legano alla proteina. Una volta esaminate le mappe della densità elettronica, che mostrano dove si trovano gli atomi nella struttura, si è visto chiaramente che i barbiturici erano presenti nel sito di legame degli anestetici. Per entrambi i barbiturici studiati la densità elettronica dei ligandi era molto diversa rispetto alla struttura senza legami, dove il sito di legame era occupato da quattro molecole d'acqua. In particolare, l'anello centrale della struttura chimica dei barbiturici era chiaramente visibile, suggerendo che è legato più saldamente all'apoferritina rispetto alle catene laterali. Questo indica che la parte centrale del barbiturico è probabilmente quella che si lega con più forza alla proteina, mentre le catene laterali potrebbero essere più flessibili o meno fortemente legate.

Il tiopentale si lega all'apoferritina attraverso un legame idrogeno, una possibile interazione elettrostatica e vari contatti idrofobici. Il legame idrogeno si stabilisce tra l'atomo di N presente nell'anello del barbiturico e l'amminoacido Ser-27 (Fig. 16). La geometria di questo legame è vicina all'ideale; la distanza tra l'atomo di O e quello di N è di 2,87 Å, e l'O del gruppo idrossilico della serina è posizionato quasi esattamente sullo stesso piano dell'anello del barbiturico. L'angolo formato tra l'atomo di N dell'anello del barbiturico, l'O idrossilico della serina e il C_β della serina è di 111,9°, un valore molto favorevole per la stabilità del legame. Le interazioni idrofobiche avvengono tra la proteina e le catene etilica e metilbutilica che si estendono dall'anello del tiopentale. Il gruppo etilico del tiopentale si posiziona su una zona idrofobica all'interno del sito di legame, formata dalle catene laterali di Tyr-28 e Leu-81 di un monomero di apoferritina e da Leu-24 e Leu-81 di una molecola di apoferritina simmetricamente correlata. Gli atomi coinvolti in questa interazione sono tutti non polari, con distanze tra gli atomi interagenti che variano da 3,7 a 4,5 Å. Il gruppo polare più vicino alla catena etilica del tiopentale è il gruppo carbonilico di Leu-24, che si trova a una distanza di 5,0 Å. [11]

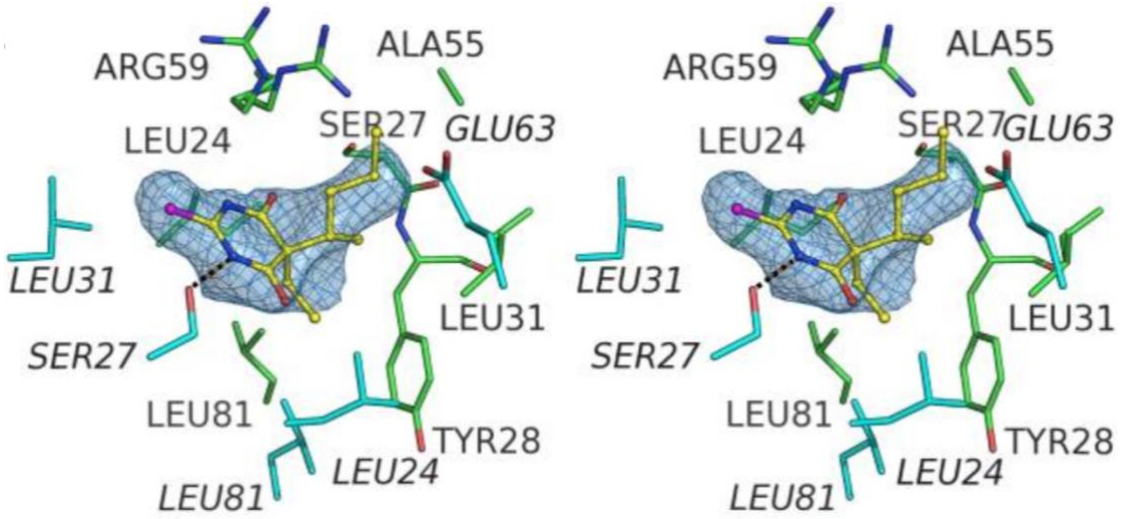


Figura 16. Modello grafico rappresentante il sito di legame anestetico dell'apoferritina con tiopentale.

4.5 FARMACOCINETICA

Il sodio tiopentale viene assorbito in modo rapido ed efficace quando viene somministrato per via orale o rettale. Tuttavia, in ambito clinico, viene generalmente somministrato tramite iniezione endovenosa, che permette al farmaco di raggiungere il cervello in pochissimo tempo. In circa un minuto, la concentrazione del farmaco nel cervello e nel sangue si equilibra, ma subito dopo inizia a diminuire velocemente. Dopo cinque minuti, la concentrazione nel cervello si è già dimezzata. Questo rapido calo è dovuto al fatto che il farmaco viene ridistribuito in altri tessuti del corpo, il che spiega la sua azione breve. [12]

L'effetto immediato del tiopentale dipende dalla sua ridistribuzione nei vari tessuti del corpo, piuttosto che dalla sua degradazione attraverso il metabolismo. Il metabolismo diventa importante solo dopo che sono state somministrate dosi elevate e ripetute. Il tiopentale viene quasi completamente trasformato nel fegato in sostanze per lo più inattive, che vengono poi eliminate attraverso l'urina. Solo una piccola parte del farmaco viene espulsa senza subire modifiche. Quando i pazienti ricevono dosi elevate di tiopentale per un lungo periodo in terapia intensiva, il corpo può adattarsi e aumentare la velocità del metabolismo del farmaco.

4.5.1 Assorbimento

Il tiopentale viene somministrato quasi esclusivamente per via endovenosa a causa della sua scarsa solubilità e del lento assorbimento quando somministrato per altre vie. L'effetto anestetico si manifesta rapidamente, solitamente entro 30-40 secondi dalla somministrazione, grazie alla veloce distribuzione nel sistema nervoso centrale.

4.5.2 Distribuzione

Dopo l'iniezione, il tiopentale si distribuisce rapidamente nei tessuti altamente perfusi come il cervello, il cuore, i reni ed il fegato entro 1 minuto dalla somministrazione endovenosa. Questa distribuzione iniziale rapida è responsabile dell'inizio immediato dell'effetto anestetico. Successivamente all'induzione dell'anestesia, il farmaco si ridistribuisce dai tessuti centrali a quelli periferici, come il tessuto adiposo e muscolare. Questa ridistribuzione è la ragione principale per cui l'effetto anestetico è breve. Il volume di distribuzione del tiopentale è elevato (circa 2.5 L/kg), riflettendo la sua alta lipofilia e la sua capacità di attraversare rapidamente le membrane cellulari.

4.5.3 Metabolismo ed eliminazione

Il tiopentale viene ampiamente metabolizzato, principalmente nel fegato, con il risultato che solo lo 0,3% della dose somministrata viene escreto immodificato nelle urine. La desolforazione dell'anello porta alla generazione di un metabolita attivo, il pentobarbital, che esiste in concentrazioni pari a circa il 3-10% della concentrazione originaria. Anche il tiopentale e il pentobarbital sono soggetti all'ossidazione sull'atomo di C terminale della catena laterale (1-metil-butil) nel corso della trasformazione metabolica portando alla formazione dei corrispondenti acidi carbossilici di tiopentale e pentobarbital, prodotti farmacologicamente inattivi. Una ulteriore via metabolica prevede la

trasformazione ad alcol tiopentale e ad alcol pentobarbital, i quali sono metaboliti inerti, tramite idrossilazione in posizione 3 della catena laterale (1-metil-butil) (Fig. 17).

Sebbene molti dettagli riguardanti la biotrasformazione del tiopentale non siano stati chiariti, compresi gli enzimi responsabili, l'ossidazione del tiopentale nel suo acido carbossilico può essere il principale motore della disintossicazione del tiopentale poiché questo prodotto sembra rappresentare il 10-25% del farmaco escreto per via renale. [6]

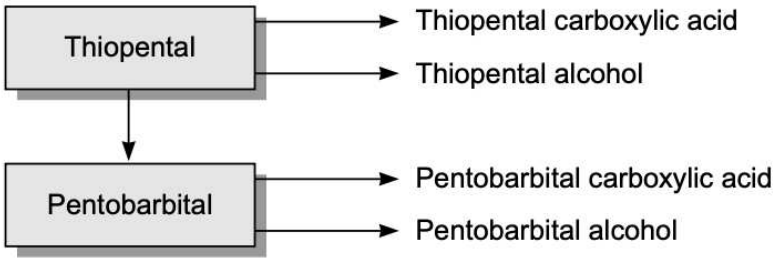


Figura 17. Modello metabolico del tiopentale.

5. CONCLUSIONE

L’elaborato proposto fornisce una panoramica generale del tiopentale, per decenni considerato “il re degli anestetici”, evidenziandone le principali caratteristiche chimiche e fisiche e i particolari impieghi sviluppati nel corso degli anni.

In campo medico, sebbene il Pentothal abbia storicamente fornito un'anestesia efficace e rapida, la sua associazione con pratiche di interrogatorio ha sollevato dubbi morali sui diritti umani e sulla dignità dei soggetti coinvolti. Questa dualità di utilizzo ben rappresenta le sfide che si pongono quando la scienza medica si intreccia con esigenze sociali e politiche, spingendo a una riflessione critica su come e quando determinati farmaci debbano essere utilizzati.

Inoltre, l’evoluzione della percezione pubblica nei confronti del Pentothal, specialmente alla luce delle sue applicazioni nella pena di morte e nelle iniezioni letali, sottolinea la necessità di stabilire confini etici chiari nell'uso dei farmaci. Le aziende farmaceutiche, reagendo a queste associazioni negative, hanno contribuito al suo declino, rifiutandosi di produrlo e ponendo fine a una lunga storia di utilizzo.

Queste considerazioni evidenziano l'importanza di approcci multidisciplinari nel valutare gli impatti dei farmaci. Riconoscere che dietro ogni composto chimico ci sono non solo proprietà farmacologiche, ma anche implicazioni sociali e morali, è cruciale per il progresso della medicina moderna. Pertanto, il caso del tiopentale serve non solo come un approfondimento sulle dinamiche farmacologiche, ma anche come un invito a considerare attentamente le responsabilità etiche nella pratica medica, nel rispetto della vita e dei diritti di ogni individuo.

Per questi motivi è stato successivamente impiegato il propofol, un farmaco che, a partire dalla sua introduzione negli anni '80, ha progressivamente sostituito tiopentale per molti usi clinici. Il passaggio dall'uso del tiopentale a quello del propofol è stato motivato da diversi fattori che riguardano principalmente la sicurezza e la rapida eliminazione del farmaco.

Sebbene il tiopentale sia stato progressivamente sostituito da farmaci come il propofol nelle routine anestesiologiche, esso continua a trovare applicazione in situazioni cliniche specifiche, come il trattamento di stati comatosi indotti o il controllo della pressione intracranica elevata. La sua utilità in questi contesti specialistici dimostra la necessità di mantenere un'adeguata conoscenza delle caratteristiche farmacologiche del tiopentale, anche se il suo impiego nella pratica quotidiana è ormai limitato.

BIBLIOGRAFIA

[1] F. López-Muñoz, R. Ucha-Udabe e C. Alamo, «The history of barbiturates a century after their clinical introduction,» *Neuropsychiatric Disease and Treatment,* vol. 1, n. 4, pp. 329-343, 2005.

[2] A. Orkaby e P. D. Sukumar, «The Death of Sodium Pentothal: The Rise and Fall of an Anesthetic Turned Lethal,» *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences,* vol. 76, n. 3, pp. 294-318, 2021.

[3] G. Geis e E. R. Kamm, «Drug-induced Statements,» *The Lancet,* vol. 250, n. 6428, p. 763, 1947.

[4] W. G. Schulz, «Chemical & Engineering News,» 2023. [Online]. Available: https://cen.acs.org/articles/86/i20/Chemical-Killing.html.

[5] *Petitioners v. John D. Rees, Commissioner, Kentucky Department of Corrections,* 2007.

[6] H. Russo e B. Francoise, «Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Thiopental,» *Clinical Pharmacokinetics,* vol. 35, n. 2, pp. 95-134, 1998.

[7] A. Kar, Medicinal Chemistry Ashutosh Kar., 1993.

[8] H. Narimani, M. Kazemi e H. Kohzadi, «A practical and convenient method for the synthesis of anesthetic drug thiopental: using thiourea and sodium ethoxide,» *Iranian chemical communication,* vol. 2, n. 1, pp. 48-55, 2014.

[9] G. L. Patrick, Chimica Farmaceutica, terza edizione, EdiSES, 2015.

[10] W. Löscher e M. A. Rogawski, «How theories evolved concerning the mechanism of action of barbiturates,» *Epilepsia,* vol. 53 Suppl 8, pp. 12-25, 2012.

[11] S. Oakley, L. S. Vedula, W. Bu, Q. C. Meng, J. Xi, R. Liu, R. G. Eckenhoff, P. J. Loll e E. Buratti, «Recognition of Anesthetic Barbiturates by a Protein Binding Site: A High Resolution Structural Analysis,» *PLoS ONE,* vol. 7, n. 2, 2012.

[12] M. McLeish, Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients, vol. 21, 1992, pp. 535-572.