

PROGRAMMA DI FARMACOLOGIA DELLA NUTRIZIONE - PROF. ANGELO AQUINO
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN SCIENZE DELLA NUTRIZIONE UMANA - ANNO ACCADEMICO 2019-2020

Farmacologia Generale

- Sviluppo di nuovi farmaci: sperimentazione preclinica e clinica
- Principali parametri di farmacocinetica: vie di somministrazione, assorbimento e passaggio attraverso le membrane, distribuzione, metabolismo, induzione ed inibizione enzimatica, eliminazione dei farmaci
- Principi generali di Farmacodinamica-
- Principi generali della Farmacogenetica e della Farmacogenomica
- Reazioni avverse ed indesiderate, tossicità da farmaci-
- Abuso, Tolleranza e Dipendenza-
- Incompatibilità tra farmaci-
- Nutrizione Enterale e Parenterale

Farmacologia delle sostanze nutrienti

- Principi sulla farmacologia degli integratori alimentari
- Supplementi botanici e nutrizionali
- Vitamine liposolubili e idrosolubili

Effetto dei farmaci sulla stato nutrizionale:

- Influenza dei farmaci sull'assorbimento dei nutrienti
- Farmaci che modulano fame e sazietà
- Farmaci che interferiscono con la percezione del gusto
- Farmaci che inducono malassorbimento

Effetto dell'alimentazione sull'azione dei farmaci

Farmaci antiobesità

Farmaci del Sistema endocrino-metabolico

- Insulina e Farmaci ipoglicemizzanti orali
- Ormoni Tiroidei e Farmaci Antitiroidei
- Ormone Adrenocorticotropo e Corticosteroidi

Principi generali di Chemioterapia Antiinfettiva e Antineoplastica

Principi generali di Farmacologia cardiovascolare e polmonare

- Glicosidi digitalici ed altri farmaci inotropi positivi-
- Antiarritmici-
- Vasodilatatori, Antianginosi, Bloccanti i canali del Calcio-
- Anti-ipertensivi-
- Anti-iperlipemici-
- Anticoagulanti, Antiaggreganti piastrinici-
- Broncodilatatori-

Principi generali sui farmaci anti-infiammatori

Principi generali di Farmacologia dell'Apparato gastroenterico

- Farmacoterapia dei disordini acido-peptici gastrointestinali-
- Lassativi e farmaci antidiarroici-

Principi generali di Neurofarmacologia

- Farmaci del Sistema Nervoso Autonomo-
- Anestetici Generali-
- Anestetici Locali-
- Analgesici Opiacei e loro Antagonisti-
- Ansiolitici, Ipnotici e Sedativi-
- Neurolettici, Antipsicotici-
- Antidepressivi-
- Antiparkinson, Miorilassanti, Antiepilettici-

Metodologia del lavoro: Lezioni frontali

Modalità d'esame: Prova orale

Testi consigliati: - Clark, Finkel, Rey, Whalen. Le basi della farmacologia. Zanichelli, 2013;

-Aquino, Barbaccia, Battaini, Bonmasar, Franzese, Graziani, Pistrutto, Tentori, Trabucchi. Appunti per gli studenti dei corsi di Farmacologia dell'Università di Tor Vergata aa 2013-14. Focal point medicina;

-Tagliatela, Conforti, Cuzzolin, Leone, Mattioli, Moretti, Piagnataro, Vanzetta. Farmacologia. Sorbona, Idelson Gnocchi 2019 – Di Giulio, Gorio, Carelli, Cella, Scaglione. Farmacologia generale e speciale. Piccin 2018

Tabella 1.1 Definizioni

Termine	Definizione
Farmacologia	Lo studio dei farmaci. L'interazione osservabile tra il farmaco e l'organismo, a qualsiasi livello. Comprende anche la biotrasformazione del farmaco da parte dell'organismo.
Farmacodinamica	Termine generico per descrivere le azioni fondamentali di un farmaco a livello fisiologico e biochimico.
Farmacocinetica	Le variazioni nel tempo della concentrazione di un farmaco nei liquidi biologici. Il destino di un farmaco durante il suo soggiorno nell'organismo.
Recettore	Sito specifico di interazione con il farmaco (macromolecola, peptide, proteina, organo, tipo di cellula, componente di membrana, acido nucleico, ecc.) dove ha inizio la catena di eventi che dà luogo all'effetto farmacologico. "Sito di azione" del farmaco.
Farmacogenetica	Branca della farmacologia che studia le relazioni tra fattori genetici e variabilità della risposta ai farmaci.
Tossicologia	Lo studio e la scoperta degli effetti dei veleni, degli antidoti e la descrizione degli effetti dovuti al sovradosaggio dei farmaci.

Farmacologia:

A) GENERALE-

studia i concetti di base e i principi generali della Farmacologia che interessano tutti i farmaci (FARMACOCINETICA, FARMACODINAMICA)

B) SPECIALE-

prende in esame le diverse classi di farmaci specificatamente attivi su determinati organi e funzioni

Il termine farmacogenetica indica lo studio della variabilità individuo-specifica nella risposta ai farmaci su base ereditaria ed è stato coniato nel 1959.

In generale, il termine farmacogenomica racchiude, in senso più vasto, lo studio di tutti i geni che possono condizionare la risposta alla terapia. La distinzione è molto sottile ed entrambi i termini sono spesso usati scambievolmente

«ONE-SIZE FITS ALL»

Il paradigma non può garantire che il dosaggio o la scelta della molecola sarà efficace o sicura per un determinato individuo.

Ogni persona va trattata come un individuo unico

PRECISION MEDICINE

Variabilità della risposta ai farmaci

Milioni di persone ogni giorno sono trattati con farmaci che non producono gli effetti desiderati. I primi 10 farmaci con i maggiori incassi sono efficaci mediamente nel 30-60% dei pazienti (“imprecision medicine”)

Efficacia

Antiipertensivi : inferiore a 60%

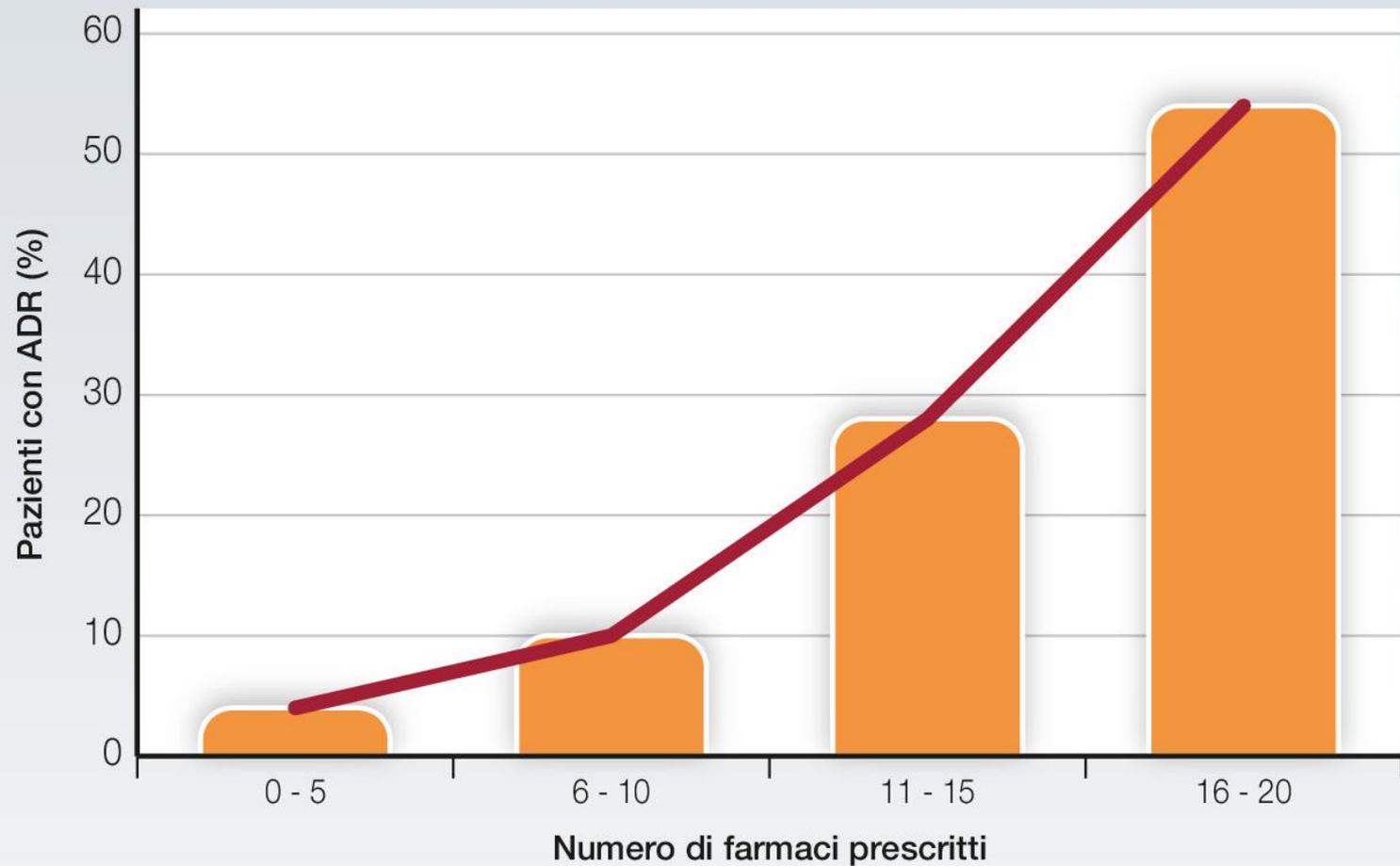
Antidepressivi: inferiore a 50%

Antipsicotici: inferiore a 40%

Tossicità

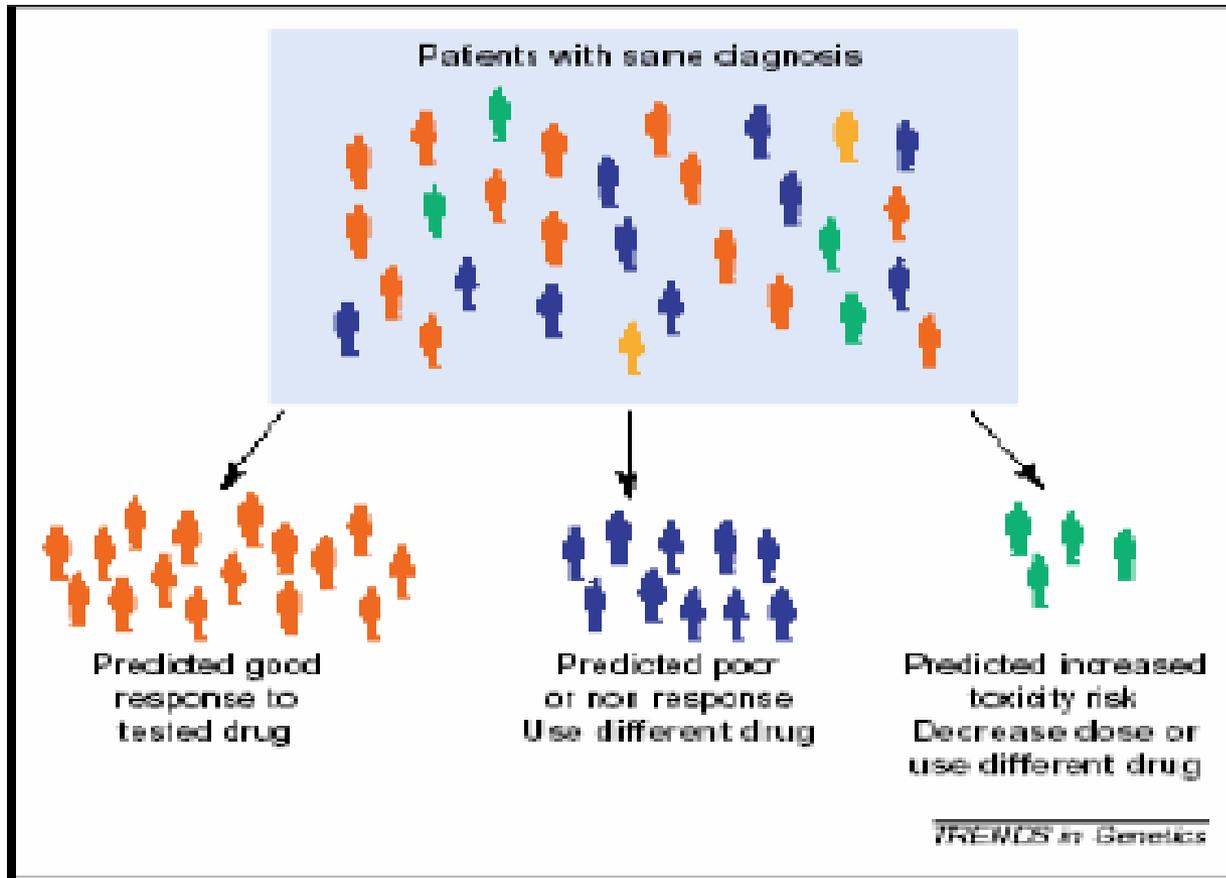
Negli ospedali USA le reazioni avverse gravi sono fra il 4° e il 6° posto nella lista delle più comuni cause di morte, davanti a polmonite e diabete.

ADR gravi si verificano nel 6,7% di pazienti ospedalizzati e nello 0,32 % sono fatali
I costi sono circa 100 miliardi di dollari all'anno



Farmacogenetica

La farmacogenetica si occupa dello studio delle basi genetiche nella variabilità di risposta ai farmaci



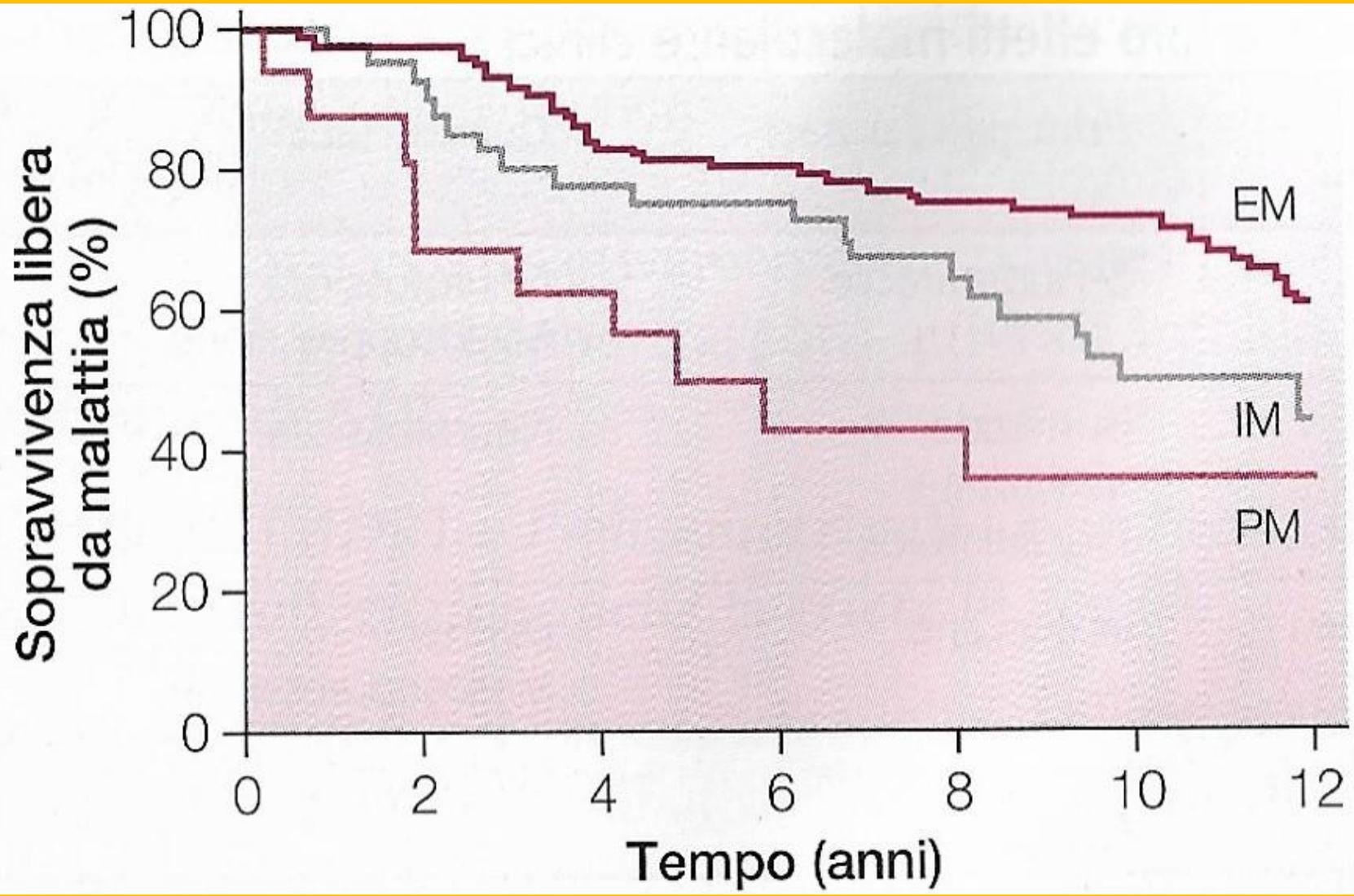
Test genomico “necessario”

BIOMARCATORE	FARMACO	INDICAZIONE
Espressione EGFR/Her1	Cetuximab (Erbix)	Ca colonretto che esprime EGFR e il gene K-ras wild-type
Iperespressione Her2/neu	Trastuzumab (Herceptin)	Ca mammario con iperespressione HER2
cromosoma Philadelphia tirosin-kinasi Bcr-Abl	Imatinib (Glivec)	leucemia (LMC Ph+)

Tabella 1. Esempi di test farmacogenetici utilizzati nella pratica clinica

Farmaco	Biomarcatore	Indicazioni cliniche	Ruolo del biomarcatore
Trastuzumab, ado-trastuzumab emtansine, pertuzumab	<i>HER2</i>	Tumore mammario e gastrico	Predittivo dell'efficacia del trattamento
Lapatinib	<i>HER2</i>	Tumore mammario	Predittivo dell'efficacia del trattamento
Irinotecano	<i>UGT1A1*28</i>	Tumore del Colon retto.	Predittivo della tossicità del farmaco
Cetuximab	<i>EGFR</i> and <i>KRAS</i> non mutato	Tumore del colon retto	Predittivo dell'efficacia del trattamento
5-Fluorouracile Capecitabina	<i>DPYD*2A</i>	Tumore del colon retto, tumore della mammella.	Predittivo della tossicità del farmaco
Erlotinib, gefitinib	<i>EGFR</i> mutato	NSCLC	Predittivo dell'efficacia del trattamento
Imatinib, nilotinib, dasatinib	<i>BCR/ABL</i> , <i>c-KIT</i> , <i>PDGFR</i>	LMC, GIST	Predittivo dell'efficacia e della resistenza farmacologica.
Vemurafenib	<i>BRAF V600E</i>	Melanoma	Efficacia del trattamento
Warfarin	<i>CYP2C9*2</i> , <i>CYP2C9*3</i> e <i>VKORC1</i> (-1639G>A)	Patologie tromboemboliche	Ottimizzazione della dose del farmaco
Clopidogrel	<i>CYP2C19*2</i> <i>CYP2C19*3</i>	Sindrome coronarica acuta	Predittivo dell'efficacia del trattamento
Abacavir (inib trascr inv)	<i>HLA-B* 5701</i>	AIDS	Predittivo delle reazioni di ipersensibilità (5-8%)
Tamoxifene Profarmaco	<i>CYP2D6*4</i> <i>CYP2D6*10</i> <i>CYP2D6*17</i>	Tumore della mammella	Predittivo dell'efficacia del trattamento
Carbamazepina	<i>HLA-B*1502</i>	Epilessia	Predittivo della tossicità
Simvastatina	<i>SLCO1B1 (V174A e N130D)</i>	Ipercolesterolemia	Predittivo della tossicità
Mercaptopurina, tioguanina	<i>TPMT*2</i> , <i>TPMT*3A</i> , <i>TPMT*3C</i>	Leucemia linfoblastica acuta	Predittivo della tossicità
Crizotinib	<i>EML4-ALK</i>	Tumore del polmone	Predittivo dell'efficacia del trattamento

Polimorfismi del CYP2D6 influenzano la risposta al tamoxifene in donne con tumore mammario



PM: POOR METABOLIZER; EM: EXTENSIVE METABOLIZER ;
IM: INTERMEDIATE METABOLIZER

FARMACO: Definizione

Sostanza chimica di origine naturale (animale o vegetale) o sintetica, che ha la possibilità, se usata in determinate condizioni, di causare in un organismo vivente una o più temporanee variazioni funzionali (a volte anche morfologiche) tramite interferenza tra le sue proprietà fisiche o chimiche o fisico-chimiche e quelle analoghe alla materia vivente

FARMACO:Definizione

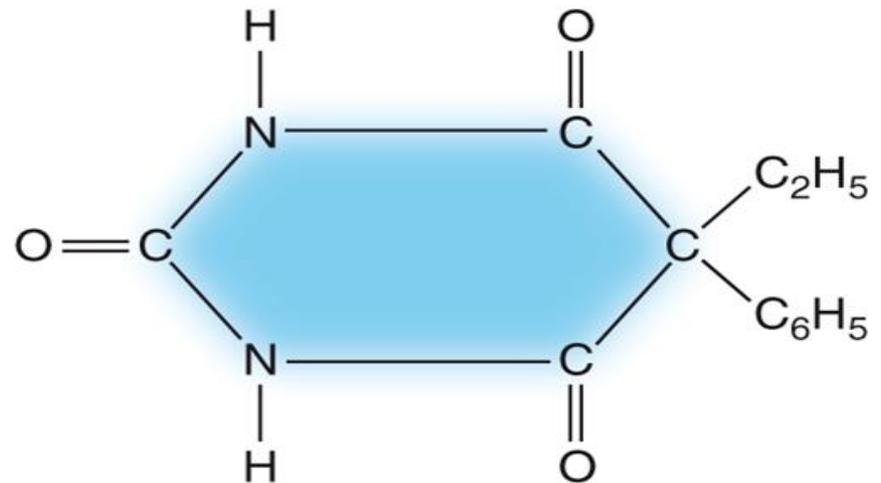
**Sostanza usata per
modificare o esaminare
funzioni fisiologiche o stati
patologici a beneficio del
paziente (OMS)**

CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI

- **SECONDO L'IMPIEGO TERAPEUTICO**
(ANALGESICI, ANTI OBESITA', ANTIPERTENSIVI, ANTIBATTERICI)
- **SECONDO IL MECCANISMO O IL SITO D'AZIONE**
(INIBITORI ENZIMATICI, DIURETICI, VASODILATATORI)
- **SECONDO LA STRUTTURA CHIMICA**
(BARBITURICI, STEROIDI)

Denominazione dei farmaci

- CHIMICA
- UFFICIALE riportato nella Farmacopea
- COMMERCIALE



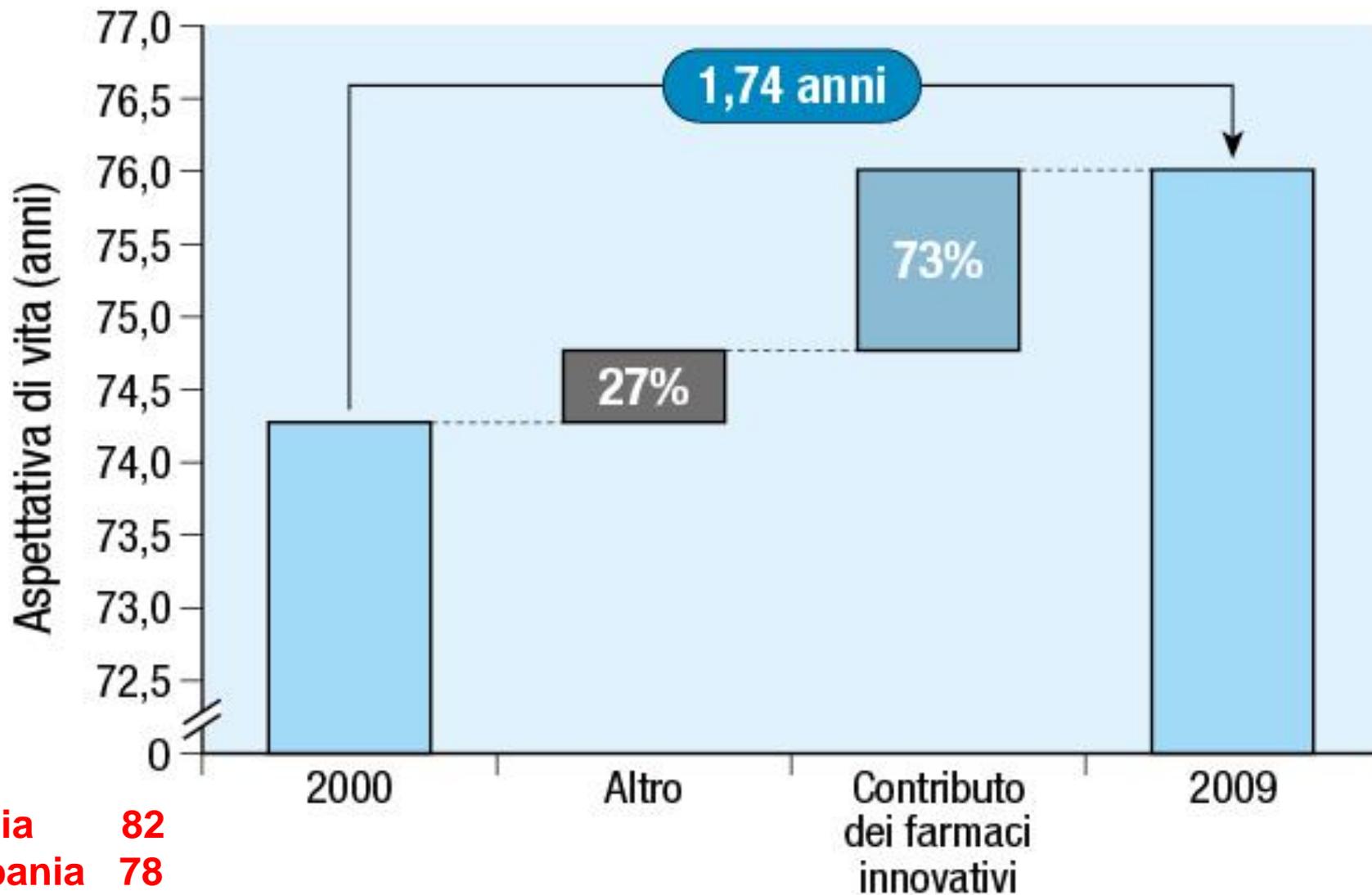
Nome chimico: acido 5,5,-fenil-etil-barbiturico
Nome generico (comune): Fenobarbital
Nome commerciale: *Luminal*

I farmaci hanno rivoluzionato la medicina

- **Aumento dell'aspettativa di vita**
- **Miglioramento della qualità della vita**



- **Aumento delle conoscenze dei meccanismi molecolari nel campo della fisiopatologia**
- **Introduzione di nuovi farmaci**
- **Miglioramenti nello sviluppo dei nuovi farmaci**



Contributo dei farmaci innovativi nell'incremento dell'aspettativa di vita (2000-2009).

(Fonte: *The Pharmaceutical Industry in Figures. Key Data 2013*. EFPIA: <http://www.efpia.eu/>)

Farmaci e riduzione mortalità

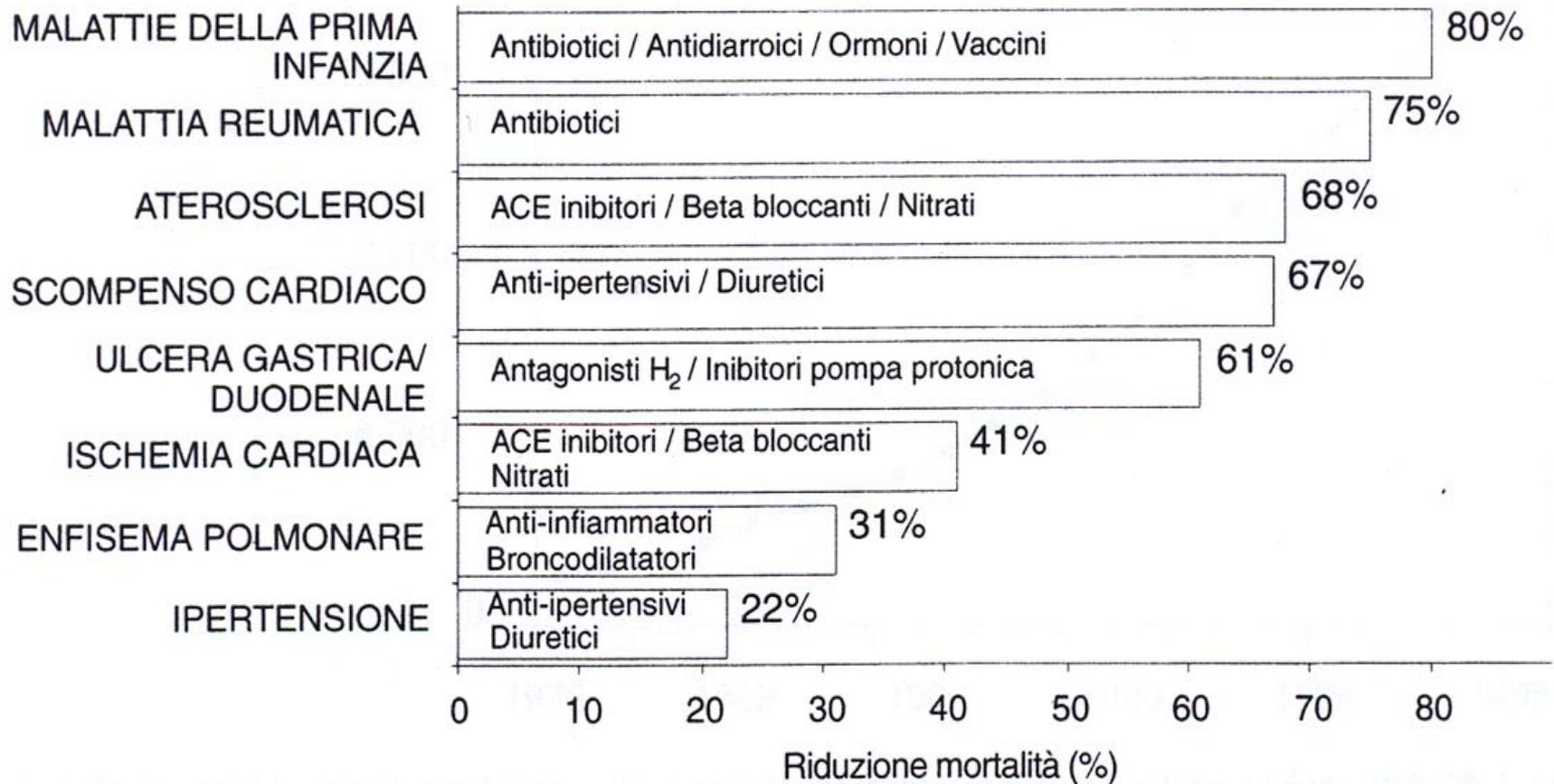
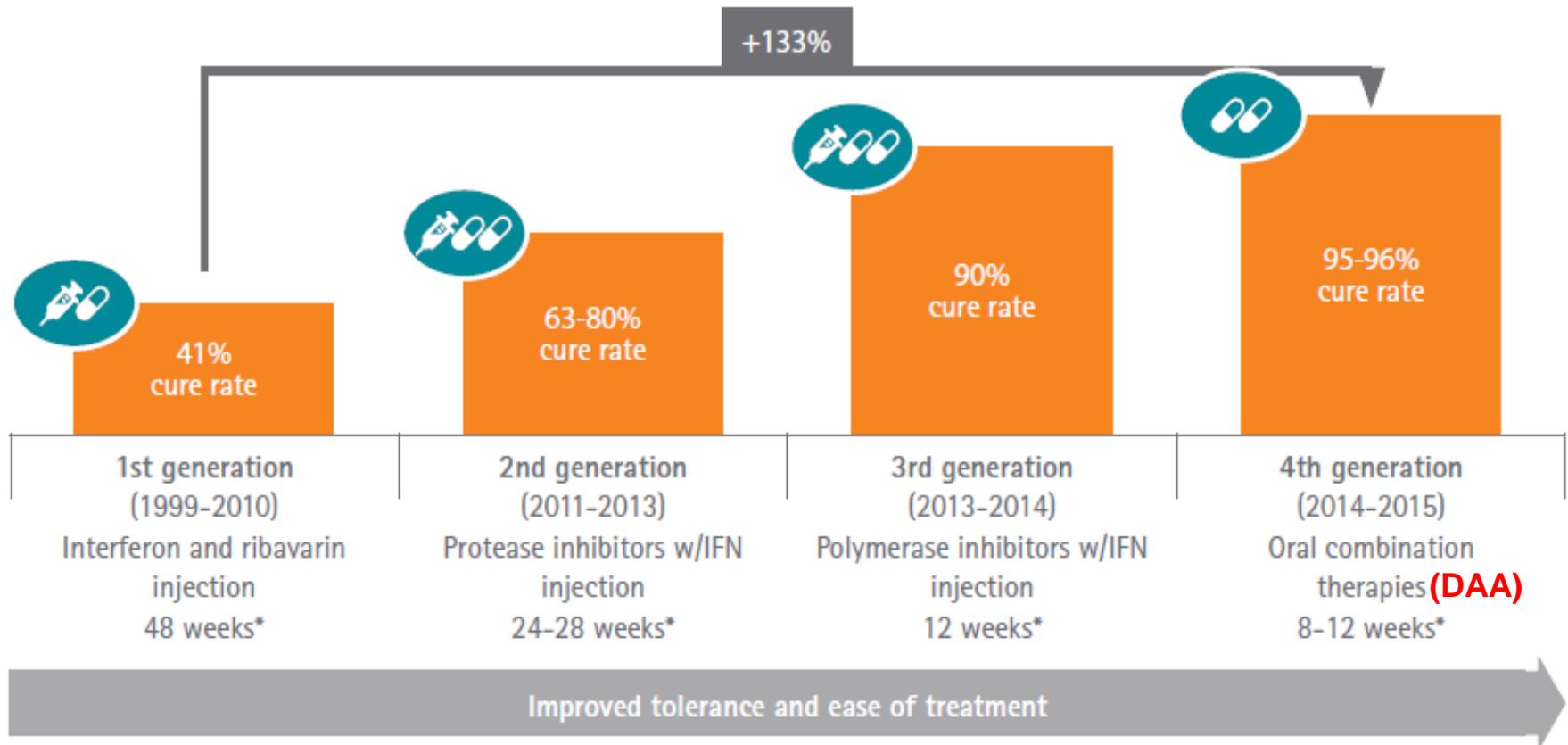


Fig. 1. Riduzione della mortalità per una serie di patologie nel periodo 1965-1995. La disponibilità di farmaci ha contribuito in maniera determinante ad ottenere i risultati descritti (analisi del "Boston Consulting Group", 1993 e del "US National Center for Health Statistics", 1996).

CHRONOLOGY OF HEPATITIS C TREATMENT (1999-2015)

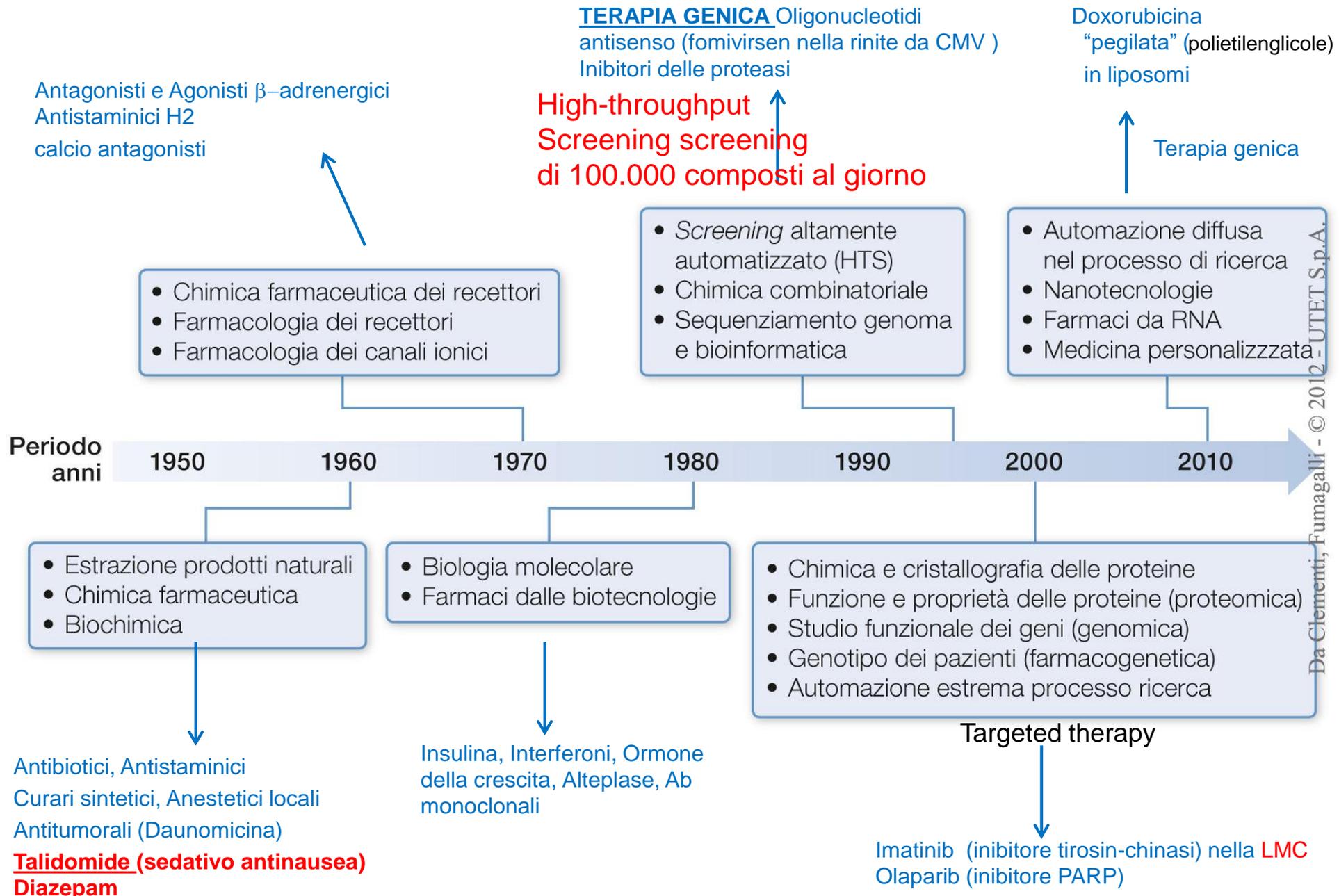
* Hepatitis C is the leading cause of liver transplants and the reason liver cancer is on the rise



* Treatment duration, INF=interferon;

Source: PhRMA, 'Prescription Medicines: International Costs in Context' (2017)

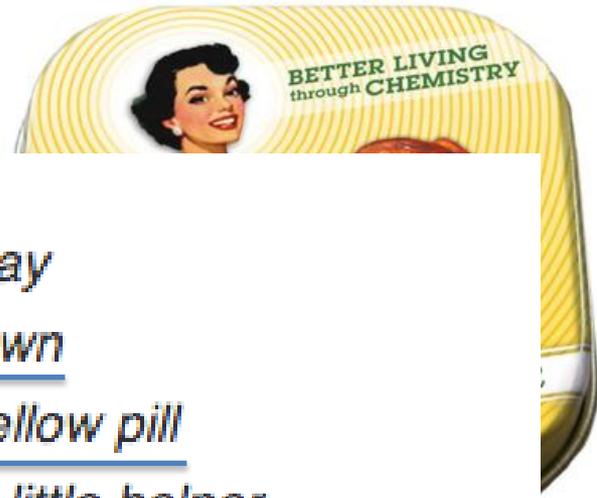
ORIGINE DEI COMPOSTI - CAMBIAMENTI NEL PERCORSO DI RICERCA



Ricerca /

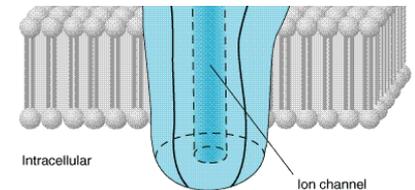
"Mother's Little Helper"

MOTHER'S LITTLE HELPER

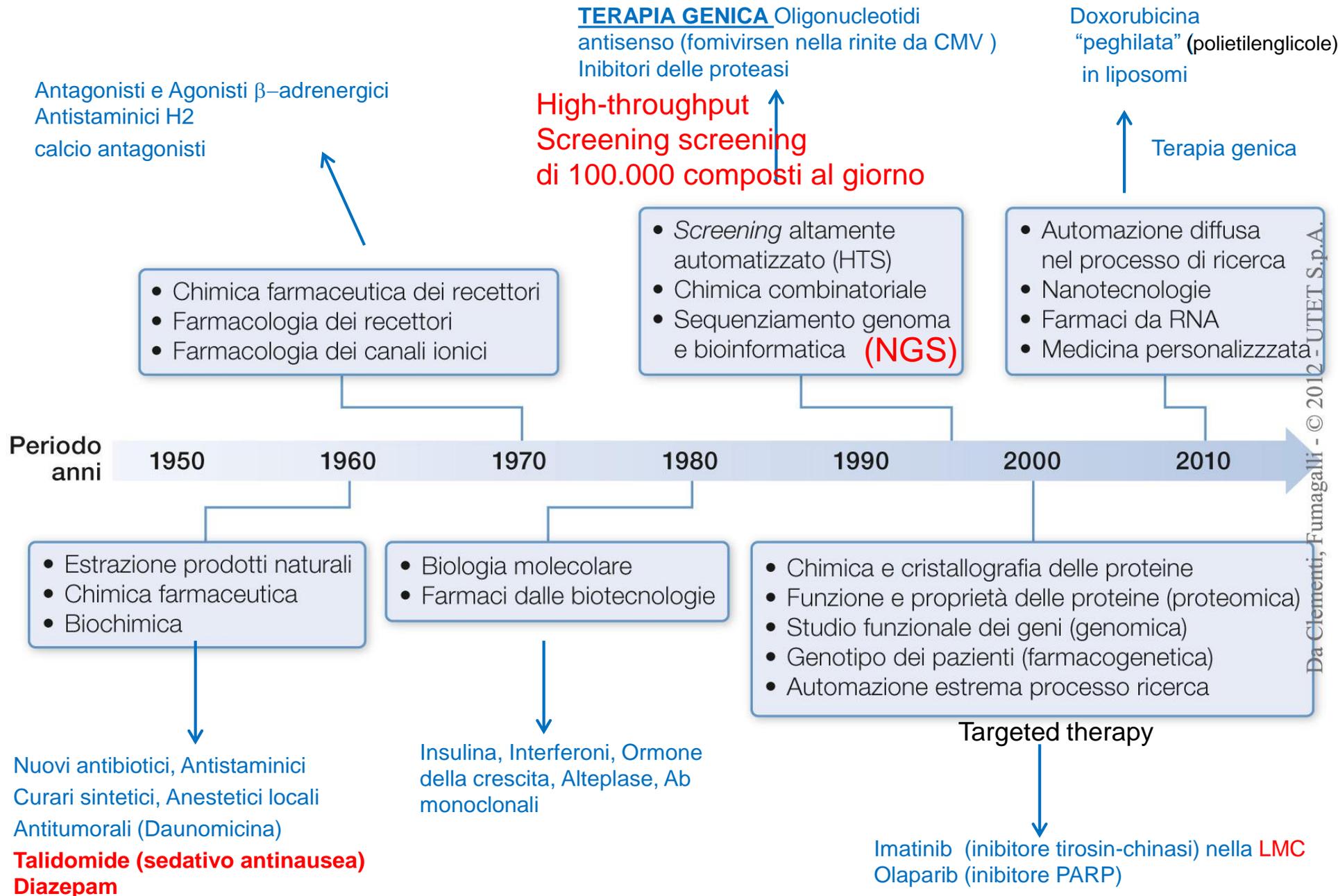


“ Kids are different today, I hear every mother say
Mother needs something today to calm her down
And though she's not really ill, there's a little yellow pill
She goes running for the shelter of a mother's little helper
And it helps her on her way, gets her through her busy day^[2] ”

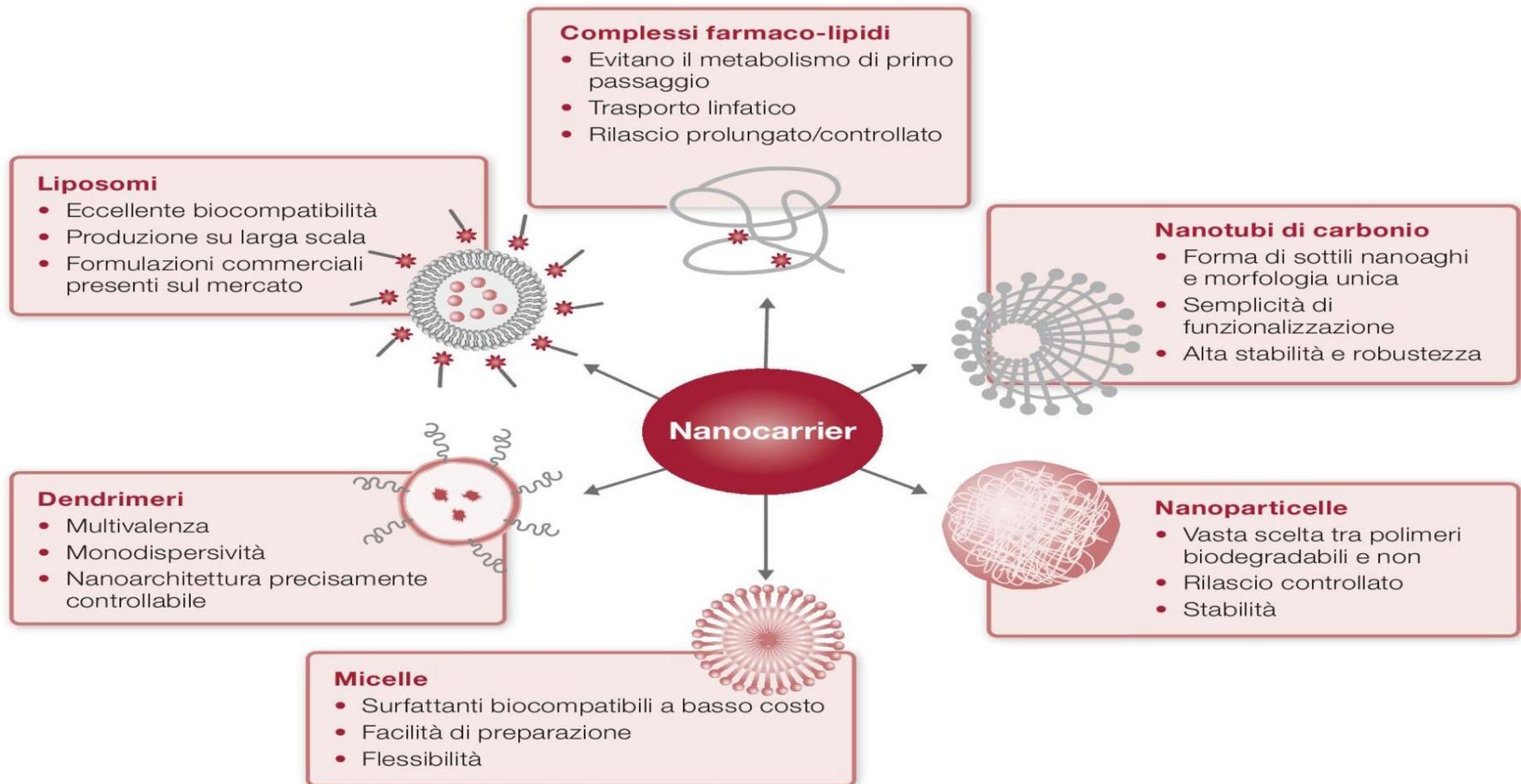
“ And if you take more of those
you will get an overdose
No more running for the shelter of a mother's little helper
They just helped you on your way
through your busy dying day^[2] ”



ORIGINE DEI COMPOSTI - CAMBIAMENTI NEL PERCORSO DI RICERCA



TIPOLOGIE DI NANOVETTORI UTILIZZATI IN NANOFARMACOLOGIA





Esempi di nanofarmaci approvati dall'agenzia americana FDA (Food and Drug Administration) per l'utilizzo terapeutico

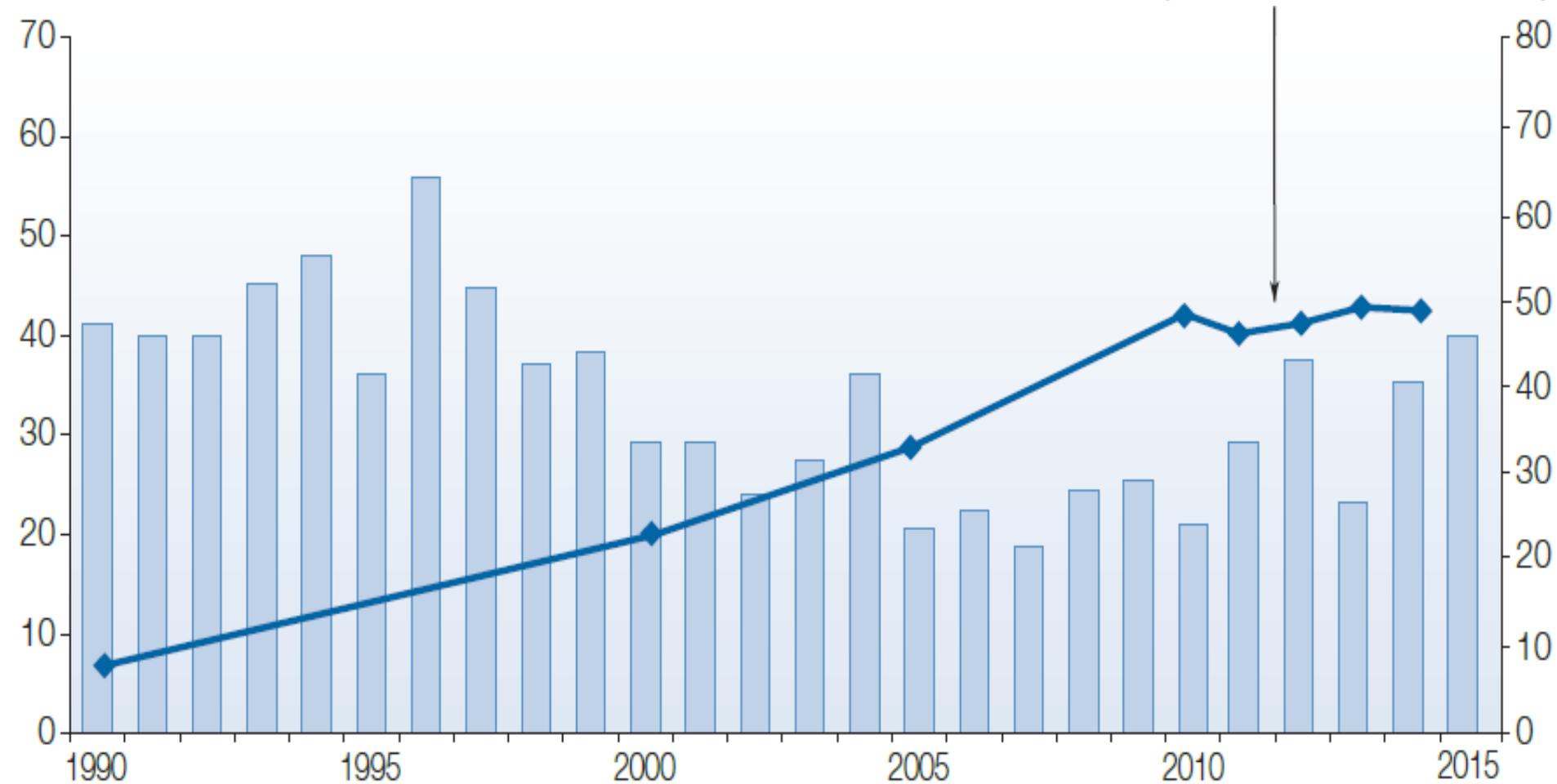
Farmaco/Principio attivo	Caratteristiche	Condizioni cliniche
Certolizomab	Frammenti anticorpali peghilati	Artrite reumatoide e psoriatca
Paclitaxel (Nab-paclitaxel)	Nanoparticelle proteiche	Tumore al pancreas e alla mammella
Estradiolo	Micelle	Menopausa
Anfotericina B	Liposomi	Infezioni da funghi e protozoi
Morfina solfato	Liposomi	Analgesia postoperatoria
Vincristina	Liposomi	Leucemia linfoblastica acuta

CAMBIAMENTI DEL PERCORSO DI RICERCA DI NUOVI FARMACI

PERIODO	DISCIPLINA SCIENTIFICA E TECNOLOGICA	ESEMPIO DI FARMACO
ANNI '40-'60	Estrazione Prodotti Naturali. Chimica Farmaceutica. Biochimica Sintesi di derivati del principio attivo	Antibiotici, Antistaminici, Curari sint., Anestetici locali, Daunomicina, Azatioprina, L-DOPA, Antipsicotici, Diazepam, Talidomide
Anni '70	Chimica farmaceutica dei recettori, Farmacologia dei recettori, Farmacologia dei canali ionici	Antagonisti e agonisti beta adrenergici, Antistaminici H2, antagonisti 5-HT3, calcio antagonisti
Anni '80	Biologia molecolare, farmaci dalle biotecnologie Identificazione di nuovi target molecolari.	Insulina , Interferoni, Ormone della crescita, alteplase, eritropoietina, Anticorpi monoclonali
Anni '90	Chimica combinatoriale, Chimica delle proteine, Sequenziamento genoma e bioinformatica, <i>genomics, screening</i> altamente automatizzato (HTS, screening di 100.000 composti al giorno)	Terapia genica. Oligonucleotidi antisenso (fomivirsen nella rinite da CMV). Inibitori delle proteasi
2000	Chimica delle proteine, funzioni e proprietà delle proteine (<i>proteomics</i>), Genotipo pazienti (<i>pharmacogenomics</i>). Targeted therapy	Anticorpi monoclonali in oncologia. Inibitori delle tirosine chinasi (Imatinib nella LMC)
2010	Nanotecnologie. Farmaci da RNA. Medicina personalizzata. Automazione diffusa nel processo di ricerca.	microRNA,

Numero di nuovi farmaci

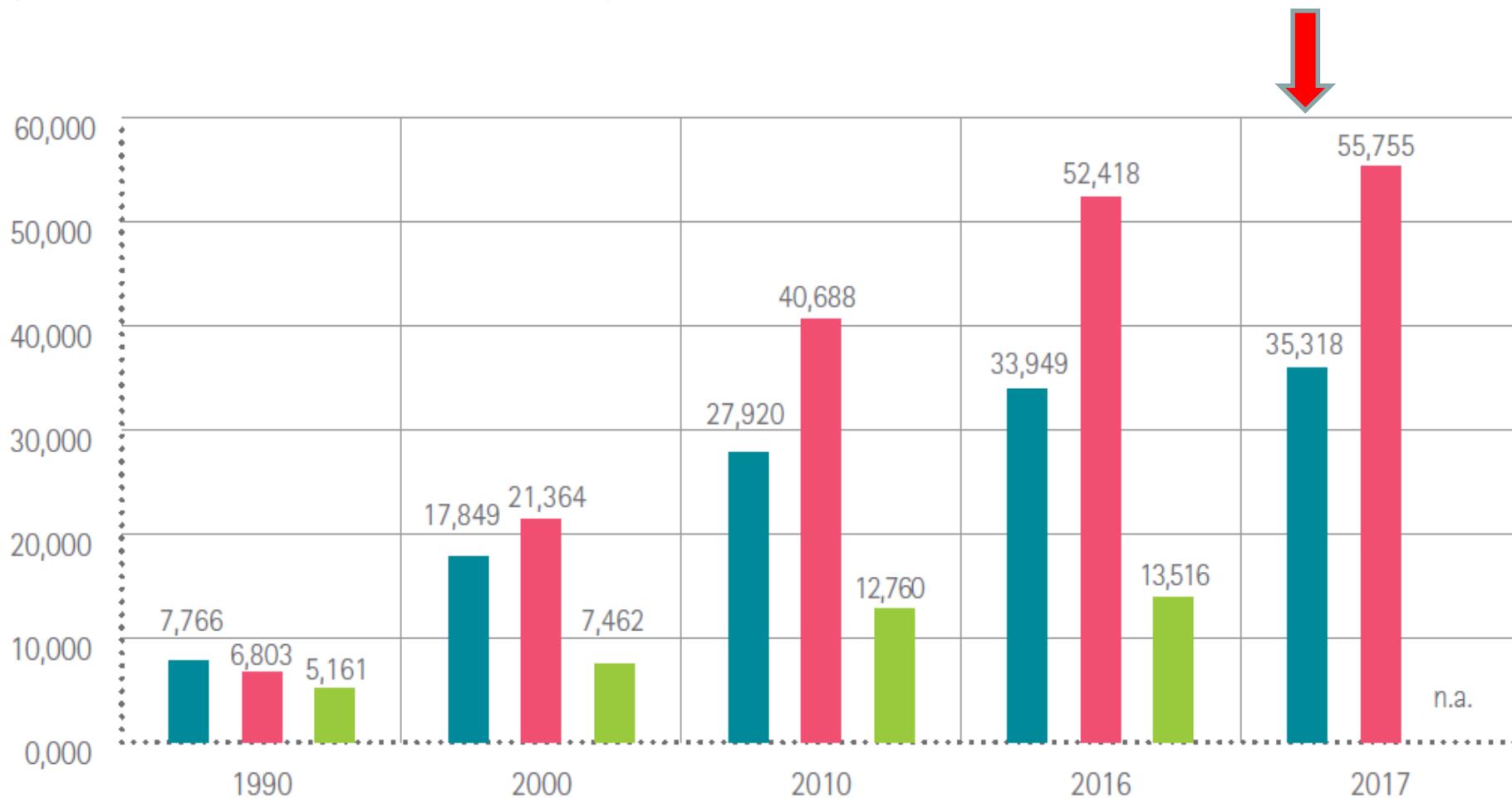
Spesa per la ricerca farmaceutica (totale in miliardi di dollari)



Investimento nella ricerca e sviluppo di nuovi farmaci negli Stati Uniti. Notare il notevole aumento delle spese negli ultimi 10 anni mentre il numero di Nuovi farmaci è rimasto stabile (25-30 all'anno).

PHARMACEUTICAL R&D EXPENDITURE IN EUROPE, USA AND JAPAN (MILLION OF NATIONAL CURRENCY UNITS*), 1990-2017

**35 miliardi e
700.000 lavoratori**



* Note: Europe: € million; USA: \$ million; Japan: ¥ million x 100

Source: EFPIA member associations, PhRMA, JPMA



Europe

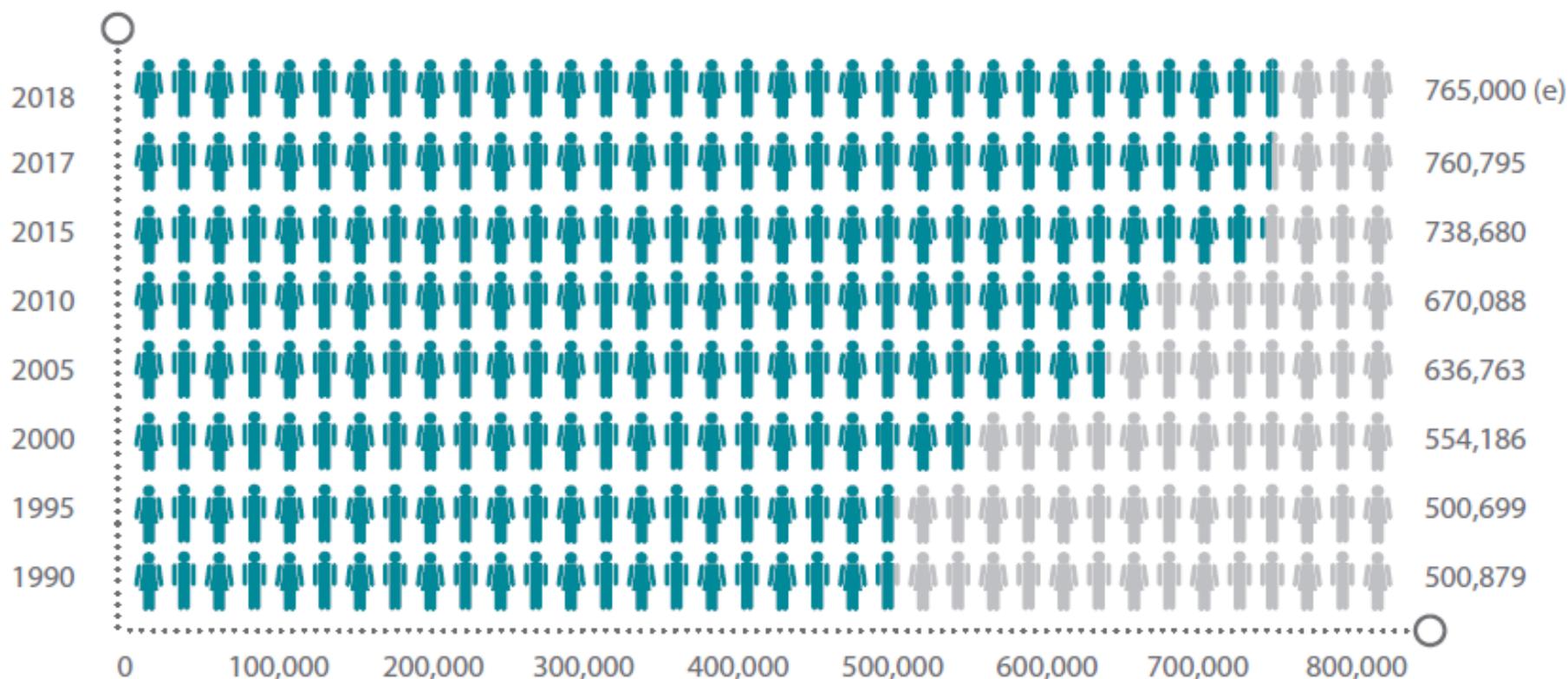


USA



Japan

EMPLOYMENT IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY (1990-2018)

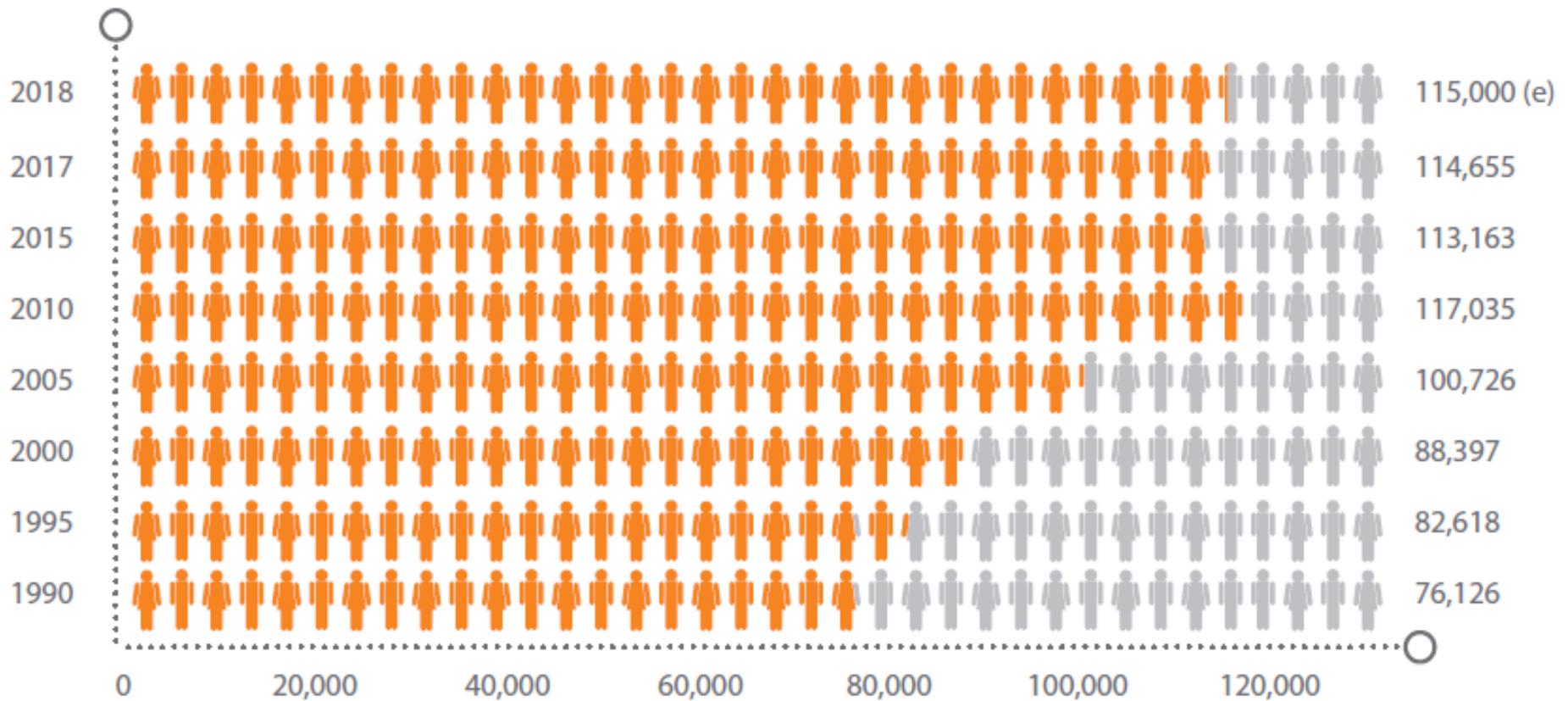


Note:

Data includes Iceland (since 2017), Turkey (since 2011), Croatia and Lithuania (since 2010), Bulgaria, Estonia and Hungary (since 2009), Czech Republic (since 2008), Cyprus (since 2007), Latvia, Romania & Slovakia (since 2005), Malta, Poland and Slovenia (since 2004)

Source: EFPIA member associations (official figures) - (e): EFPIA estimate

EMPLOYMENT IN PHARMACEUTICAL R&D (1990-2018)

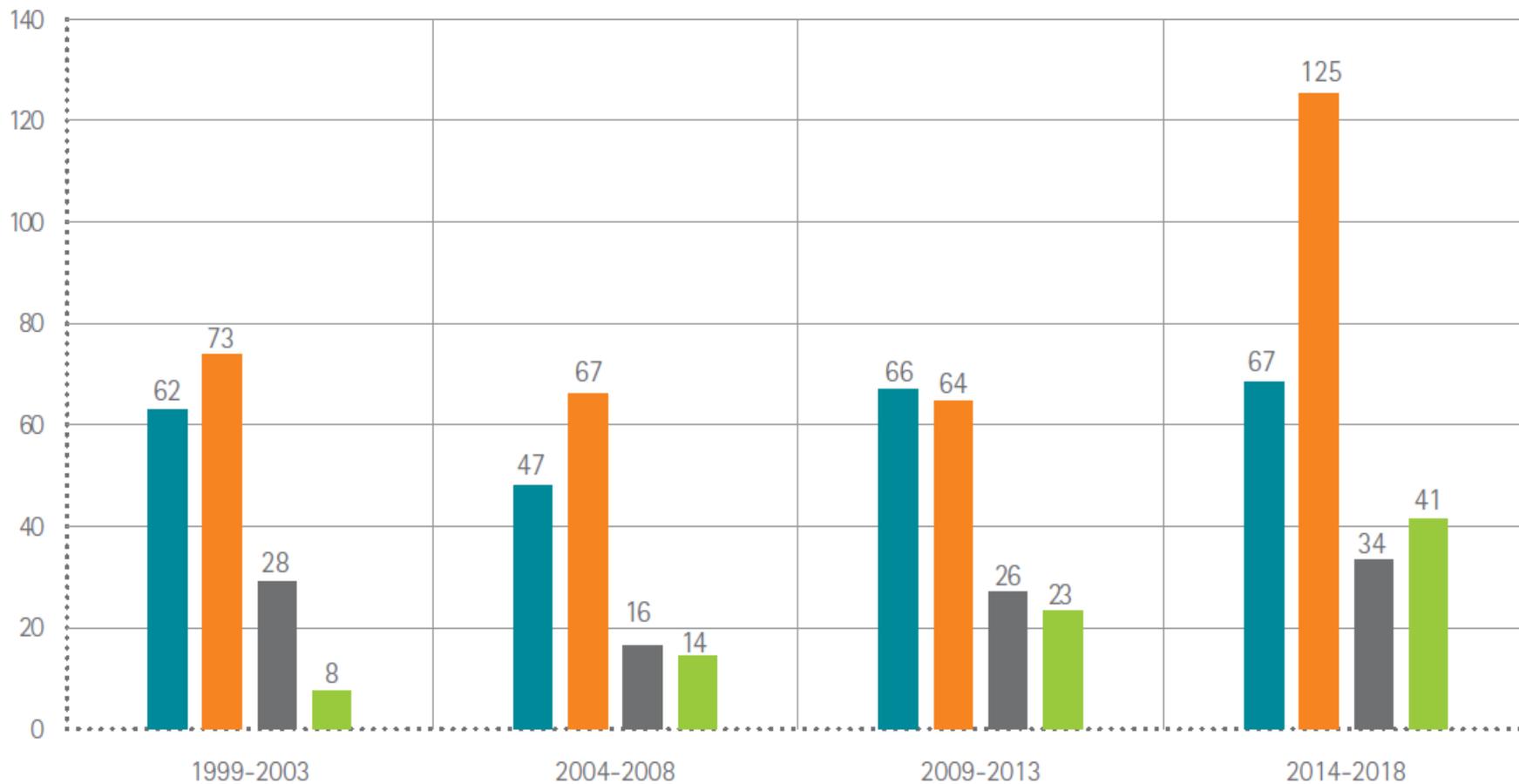


Note:

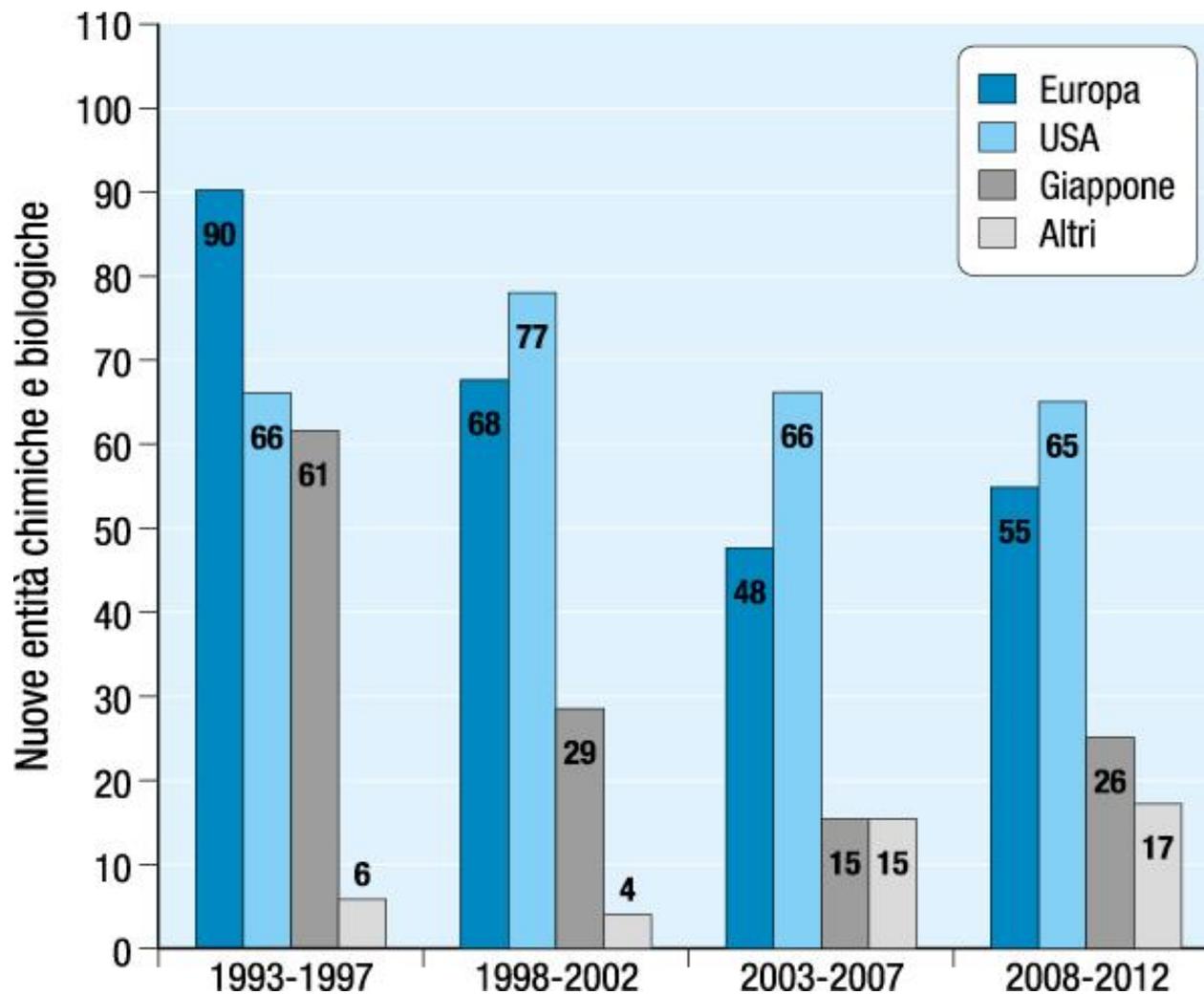
Data includes Iceland (since 2017), Greece & Lithuania (since 2013), Bulgaria and Turkey (since 2012), Poland (since 2010), Czech Republic, Estonia and Hungary (since 2009), Romania (since 2005) and Slovenia (since 2004)
Croatia, Cyprus, Latvia, Malta, Serbia, Slovakia: data not available

Source: EFPIA member associations – (e): EFPIA estimate

NUMBER OF NEW CHEMICAL OR BIOLOGICAL ENTITIES (1999-2018)

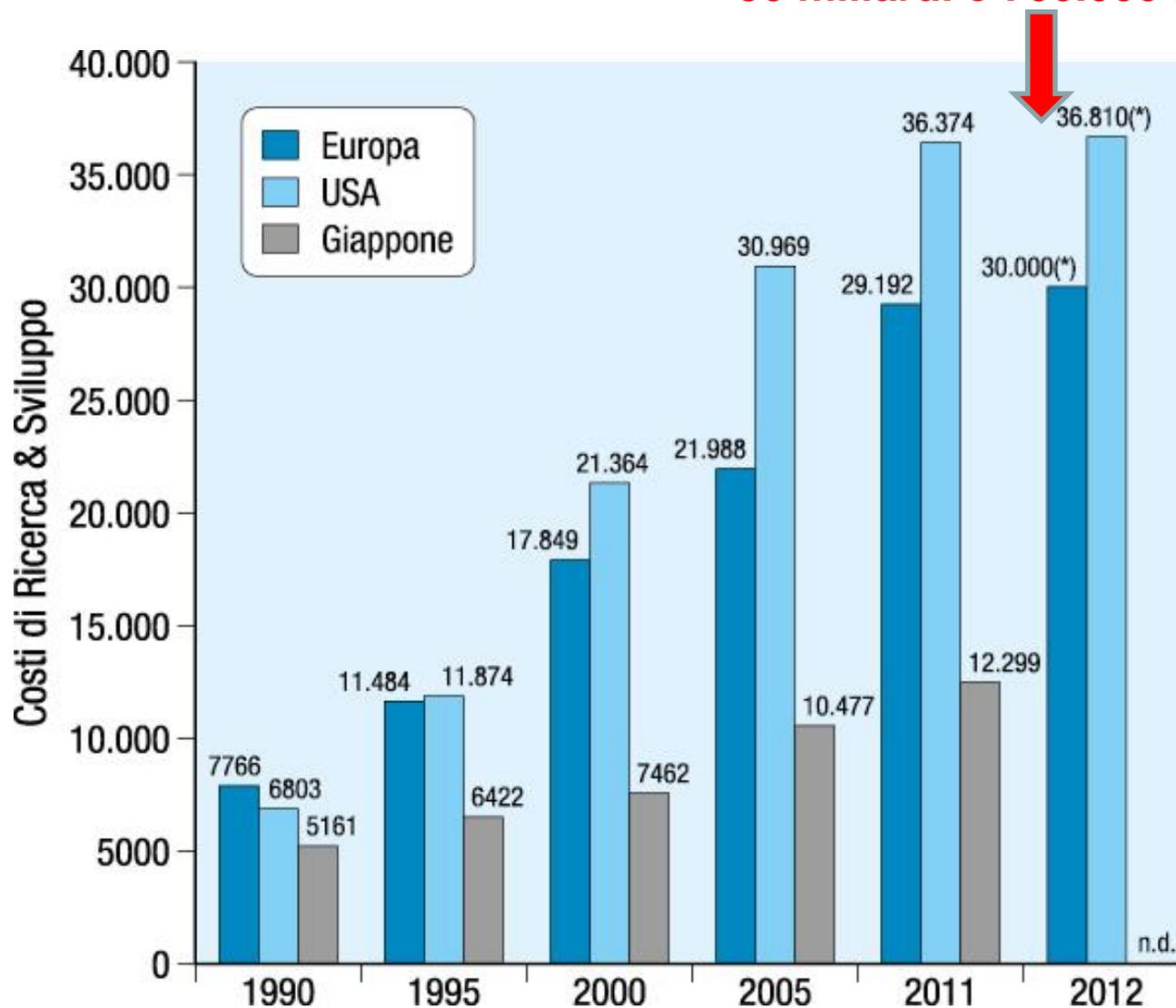


Source: SCRIIP – EFPIA calculations (according to nationality of mother company)

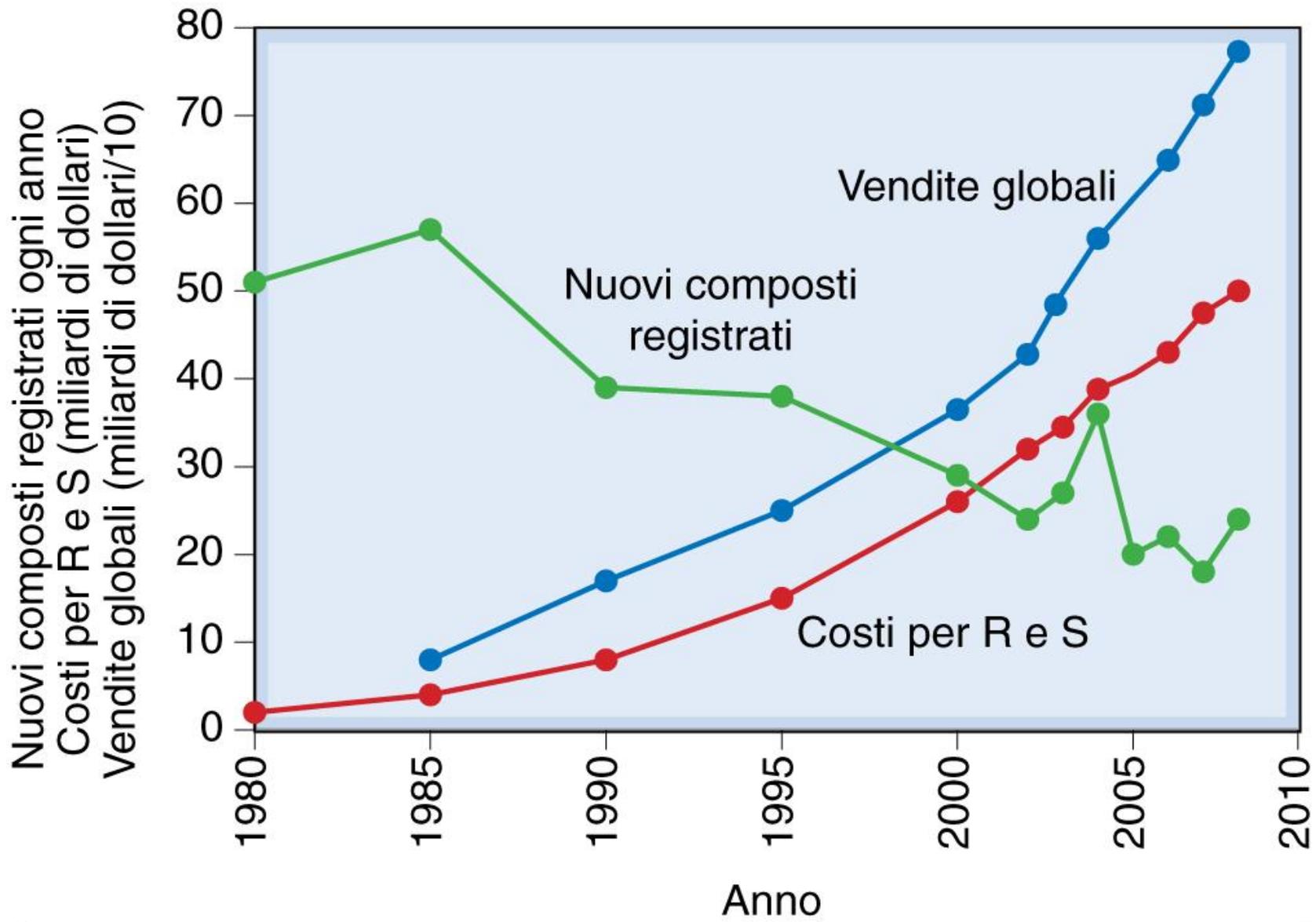


Numero di nuove entità chimiche e biologiche (1993-2012). * Dato stimato, n.d. dato non disponibile. (Fonte: *The Pharmaceutical Industry in Figures. Key Data 2013*. EFPIA: <http://www.efpia.eu/>).

30 miliardi e 700.000 lavoratori



Costi in Ricerca & Sviluppo in Europa, USA e Giappone (milioni di unità monetarie nazionali: euro, dollari USA e yen) (1993-2012). * Dato stimato, n.d. dato non disponibile. (Fonte: *The Pharmaceutical Industry in Figures. Key Data 2013*. EFPIA: <http://www.efpia.eu/>).



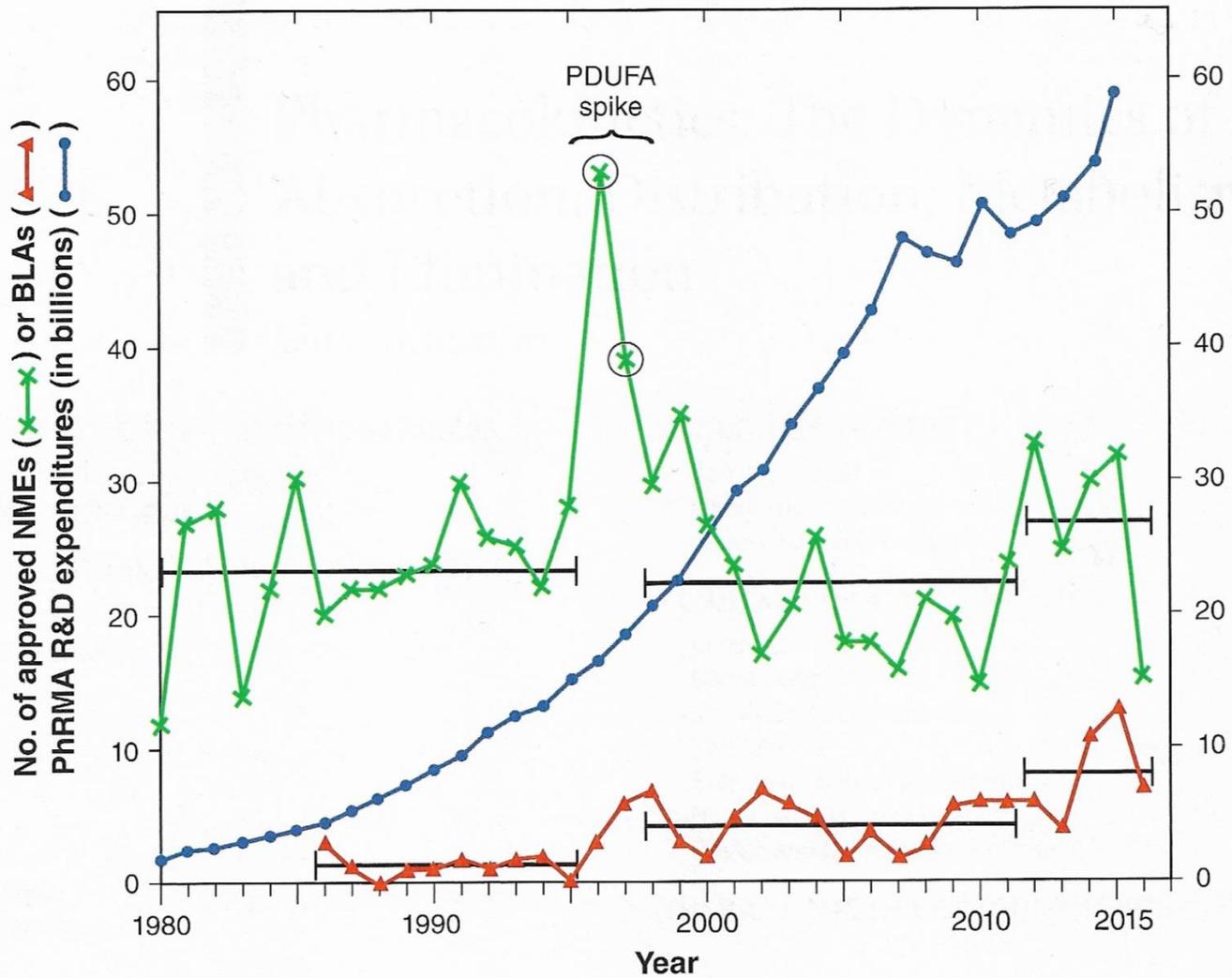


Figure 1-2 The cost of drug invention is rising. Is productivity? Each horizontal black line shows the average annual number of NMEs or BLAs for the time period bracketed by the line's length.

EVIDENCE-BASED-MEDICINE ***(EBM)***

L'ATTIVITA' CLINICA SI BASA SUL PRINCIPIO DI ***EBM***, OVVERO OGNI ATTO TERAPEUTICO (COMPRESO L'INTERVENTO FARMACOLOGICO) DOVEBBRE ESSERE GIUSTIFICATO DA ***ROBUSTE EVIDENZE SCIENTIFICHE CIRCA LA SUA EFFICACIA E SICUREZZA***

Terapie alternative non convenzionali

Uso frequente:

- USA 42%
- Italia 14% (in calo nelle ultime rilevazioni)
50.000 medici praticano medicina non convenzionale associata alla medicina ufficiale

Le più comuni: Fitoterapia e Omeopatia (con diluizione di 10^{-60} -memoria dell'acqua???))

Ricerca e sviluppo dei farmaci:

LUOGHI DELLA RICERCA

INDUSTRIA FARMACEUTICA: centri di ricerca

UNIVERSITA': ricerca di base ,“idee” e progetti di ricerca. (circa il 30% della scoperta dei farmaci più importanti, ha avuto inizio da ricerche universitarie, sia da studi di base che da osservazioni cliniche)

PICCOLI GRUPPI DI RICERCA: *biotech companies* (oltre 3000 negli Stati Uniti e in Europa, circa 200 in Italia)

spin-off - società che si origina, separandosi, da un gruppo più grande, Università o industria.

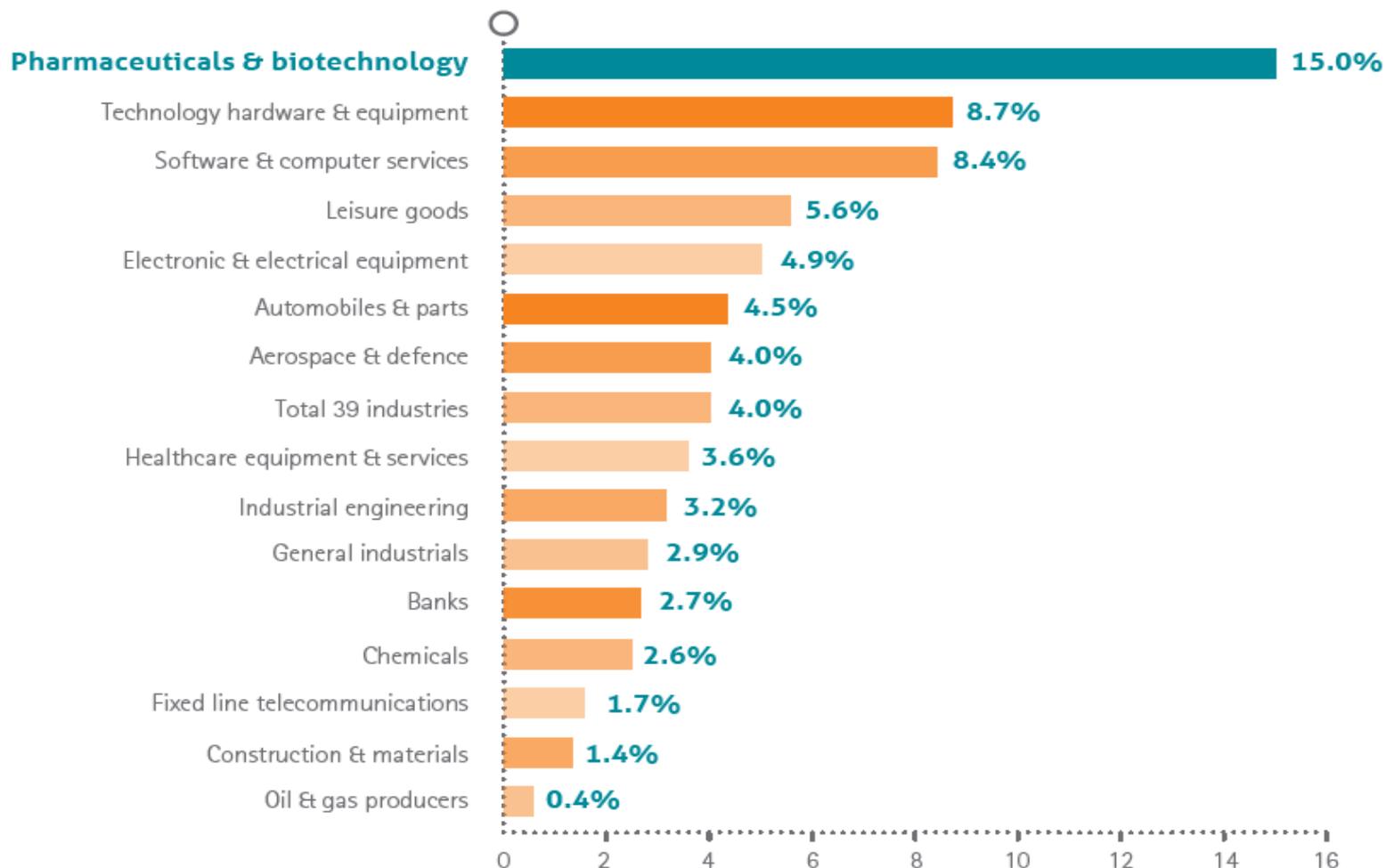
start-up - società fondata da un gruppo di ricercatori-imprenditori che elaborano un progetto nuovo

PARCHI SCIENTIFICI E TECNOLOGICI: aggregazioni di *biotech companies*. California (ad esempio, a Paolo Alto e a San Diego), a Boston, nel North Carolina (Research Triangle Park), in Europa a Cambridge, Heidelberg, Monaco.

Ricerca e sviluppo dei farmaci: INVESTIMENTO

L'industria del farmaco è sicuramente la più impegnata per l'investimento in ricerca, che ammonta a circa il 10-15% del fatturato (le industrie elettroniche, delle telecomunicazioni e dell'aeronautica investono in media meno del 5%)

**RANKING OF INDUSTRIAL SECTORS BY OVERALL SECTOR R&D INTENSITY
(R&D AS PERCENTAGE OF NET SALES – 2018)**



Note:

Data relate to the top 2,500 companies with registered offices in the EU (577), Japan (339), the US (778), China (438) and the Rest of the World (368), ranked by total worldwide R&D investment (with investment in R&D above € 25 million).

Source: The 2018 EU Industrial R&D Investment Scoreboard, European Commission, JRC/DG RTD

Analisi di diversi fattori per la ricerca di un nuovo farmaco

Necessità
terapeutica

Numero
di pazienti

Stato delle
conoscenze
scientifiche

**NUOVO
FARMACO**

Capacità
tecnico-
scientifiche
disponibili

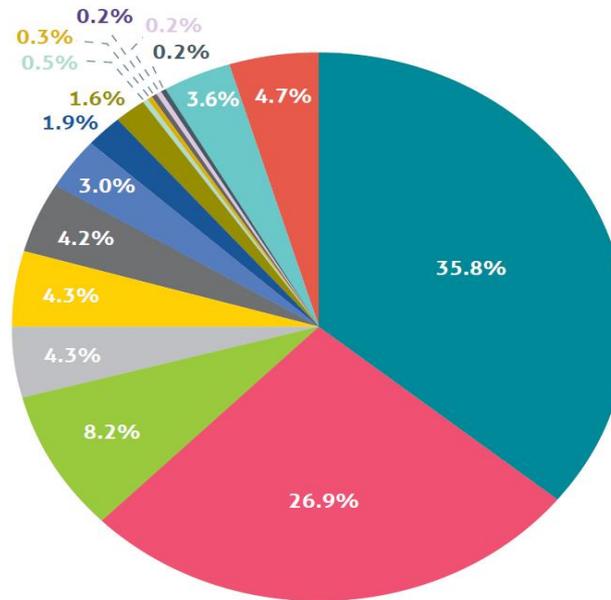
Valutazione
economica

Probabilità
di successo

Competizione
internazionale

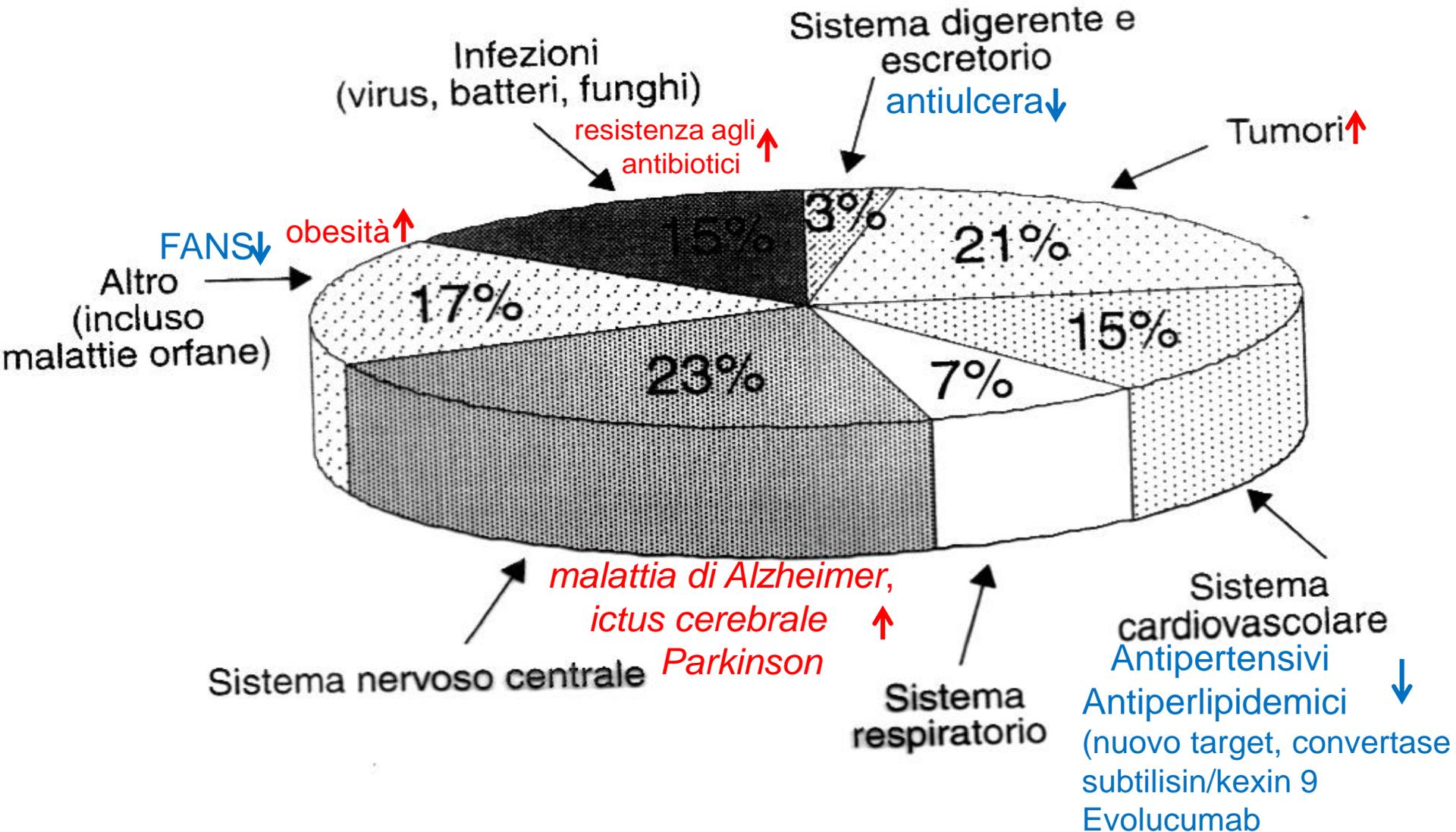
Fattore umano

CAUSES OF DEATH BY MAJOR DISEASE AREAS IN EUROPE (EU-28)



- Diseases of the circulatory system
- Neoplasms
- Diseases of the respiratory system
- Diseases of the digestive system
- Mental and behavioural disorders
- Diseases of the nervous system and the sense organs
- Endocrine, nutritional and metabolic diseases
- Diseases of the genitourinary system
- Certain infectious and parasitic diseases
- Diseases of the musculoskeletal system and connective tissues
- Diseases of the blood and blood-forming organs and certain disorders involving the immune mechanism
- Diseases of the skin and subcutaneous tissue
- Certain conditions originating in the perinatal period
- Congenital malformations, deformations and chromosomal abnormalities
- Symptoms, signs and abnormal clinical and laboratory findings, not elsewhere classified
- External cause of morbidity and mortality

Investimenti (%) per Classe di Malattia: necessità terapeutica



Analisi di diversi fattori per la ricerca di un nuovo farmaco

Necessità
terapeutica

Numero
di pazienti

Farmaci per malattie rare
orfane. (Orphan drugs)
Malattie rare (5 soggetti/10000)
sono 6000

Stato delle
conoscenze
scientifiche

Causa della malattia.
Modelli di patologie
-AIDS, obesità

Capacità
tecnico-
scientifiche
disponibili

**NUOVO
FARMACO**

Valutazione
economica

(Costo della malattia
per la società. Ulcera,
ictus, alzheimer, obesità)

Competizione
internazionale

(50 gruppi multinazionali)

Probabilità
di successo

Fattore umano (antinfettivi capaci di neutralizzare
nuovi microrganismi a elevato
potenziale patogeno)

I farmaci per le malattie rare

Ennio Ongini, Marco Prosdocini

Tabella 3.3.1 Definizione di malattia rara nelle diverse parti del mondo

Paese, Regione o organizzazione	Quadro legislativo di riferimento	Definizione
EU	Regolamento CE 141/2000, adottato dal Parlamento Europeo il 16 dicembre 1999	Meno di 1 per 2.000 abitanti
USA	US Orphan Drug Act di Gennaio 1983 e successivi emendamenti	Una malattia o una condizione che colpisce meno di 200.000 pazienti negli Stati Uniti
WHO	Nessuna legislazione specifica	Una malattia o una condizione che colpisce tra 0,65 e 1 persona ogni 1.000 abitanti
JAPAN	Legge numero 145 del 10 Agosto 1960, revisionata nel 1993	Una malattia o una condizione che colpisce meno di 50.000 pazienti in Giappone
AUSTRALIA	Therapeutic Goods Act del 1989, revisionato nel 1997	Una malattia che colpisce meno di 2.000 pazienti all'anno
CANADA	Nessuna legislazione specifica	Il Canada accetta la definizione WHO

Tabella 3.3.2 Farmaci registrati per le malattie rare da parte di EMA negli ultimi anni

Anno	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Numero totale di farmaci approvati con indicazione per una malattia rara	8	11	15	16	18	29
Con precedente designazione come farmaco orfano	3	6	9	7	14	14
Senza precedente designazione come farmaco orfano	5	5	6	9	4	15



Da: «Lists of medicinal products for rare diseases in Europe», Orphanet Report Series, Orphan Drugs collection, July 2016

Tabella 3.3.3 Farmaci registrati da parte di FDA negli ultimi anni con particolare riferimento ai farmaci orfani

Approvazioni FDA	Anno									
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	
Totali	29	26	31	34	26	35	43	35	50	
Farmaci orfani	5	6	8	13	8	15	22	16	19	
Percentuale di farmaci orfani	17%	23%	26%	38%	31%	43%	51%	46%	38%	

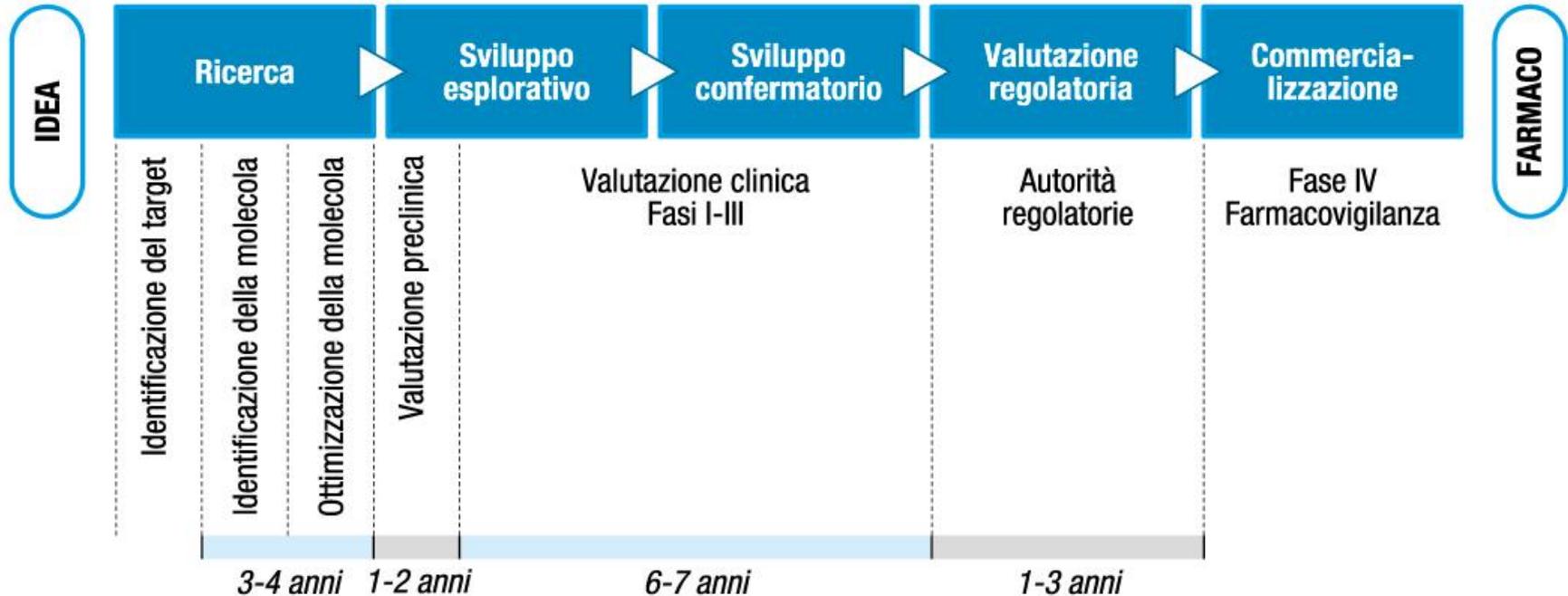
Da: EvaluatePharma® Orphan Drug Report 2015

Ricerca & Sviluppo.

Esplorazione e scoperta di nuove molecole

Pochissime molecole candidate a diventare farmaci passano alla fase di sviluppo: tossicologia preclinica e fase clinica

Brevetto

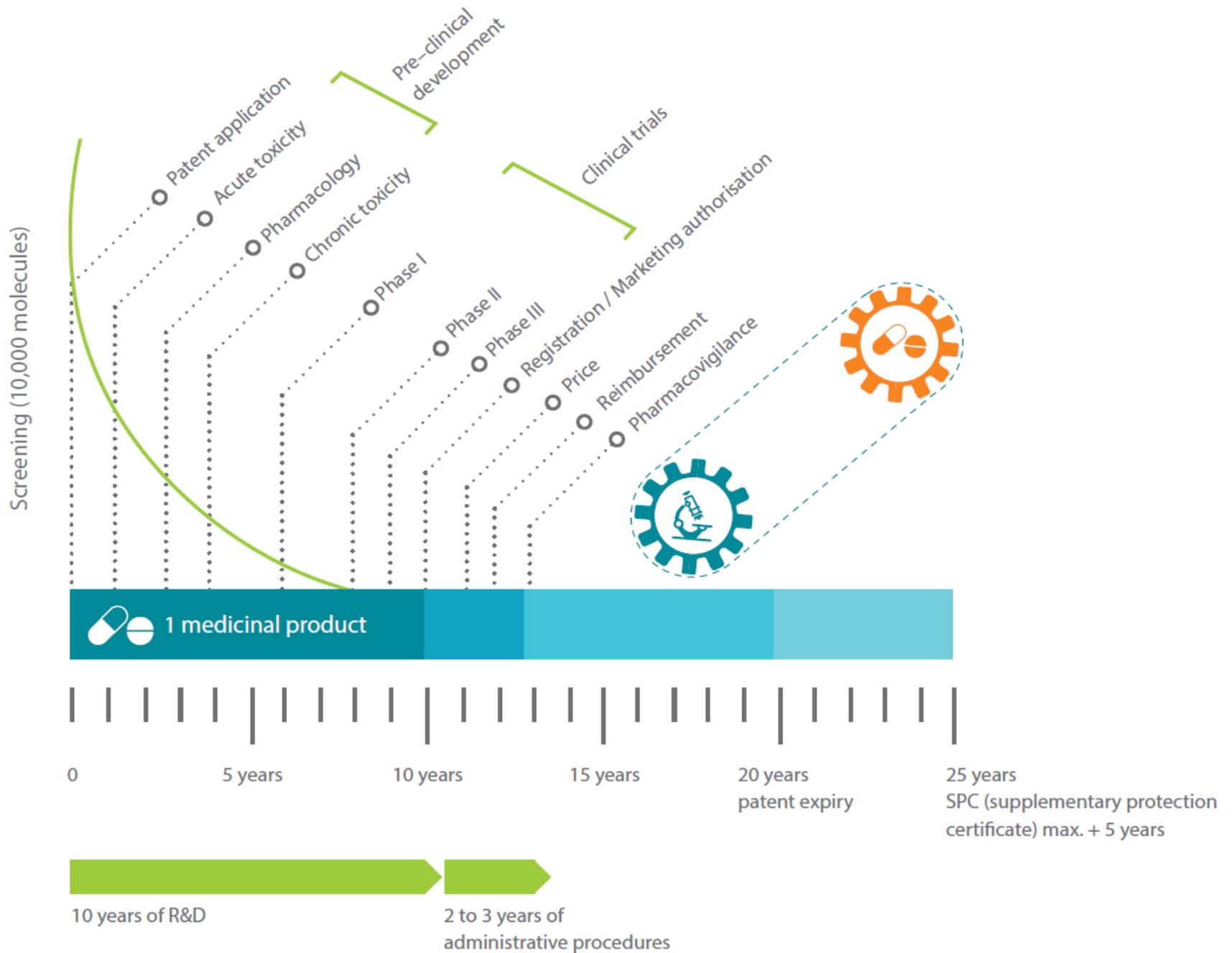


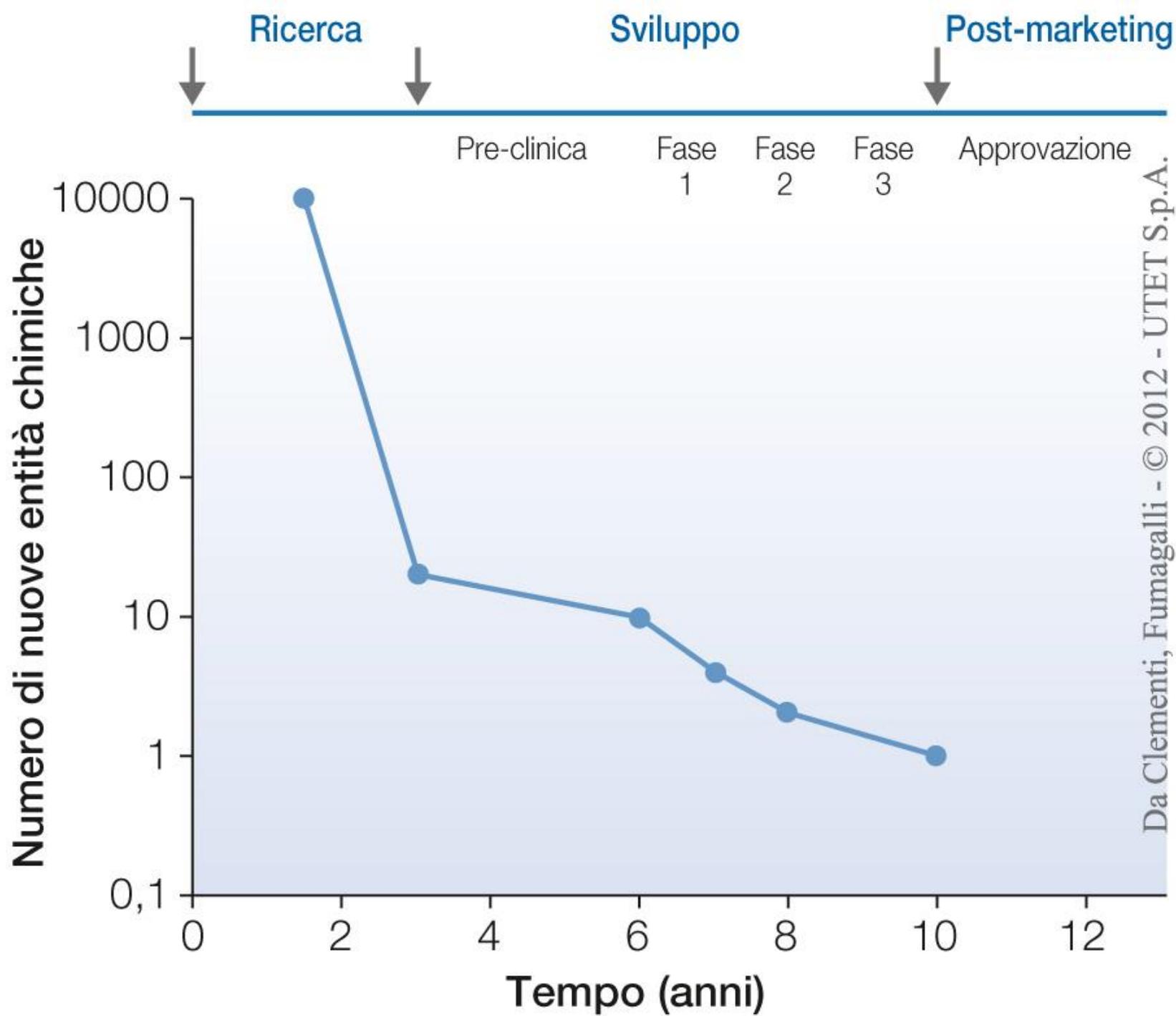
8000-10.000 nuove entità chimiche individuate ► solo pochissime avanzano nello sviluppo ► 1 entra in commercio

Dall'idea di un nuovo farmaco all'ingresso sul mercato sono necessari circa 10-15 anni

Costo totale \geq 1.000.000.000 di euro

Il processo di Ricerca & Sviluppo.





- > Tempo, circa 10-15 Anni**
- > 1-2 su 10.000 molecole**
- 200-1000 milioni di Euro
(Bevacizumab-2,25 miliardi di US \$)**

Grandi famiglie dei farmaci:

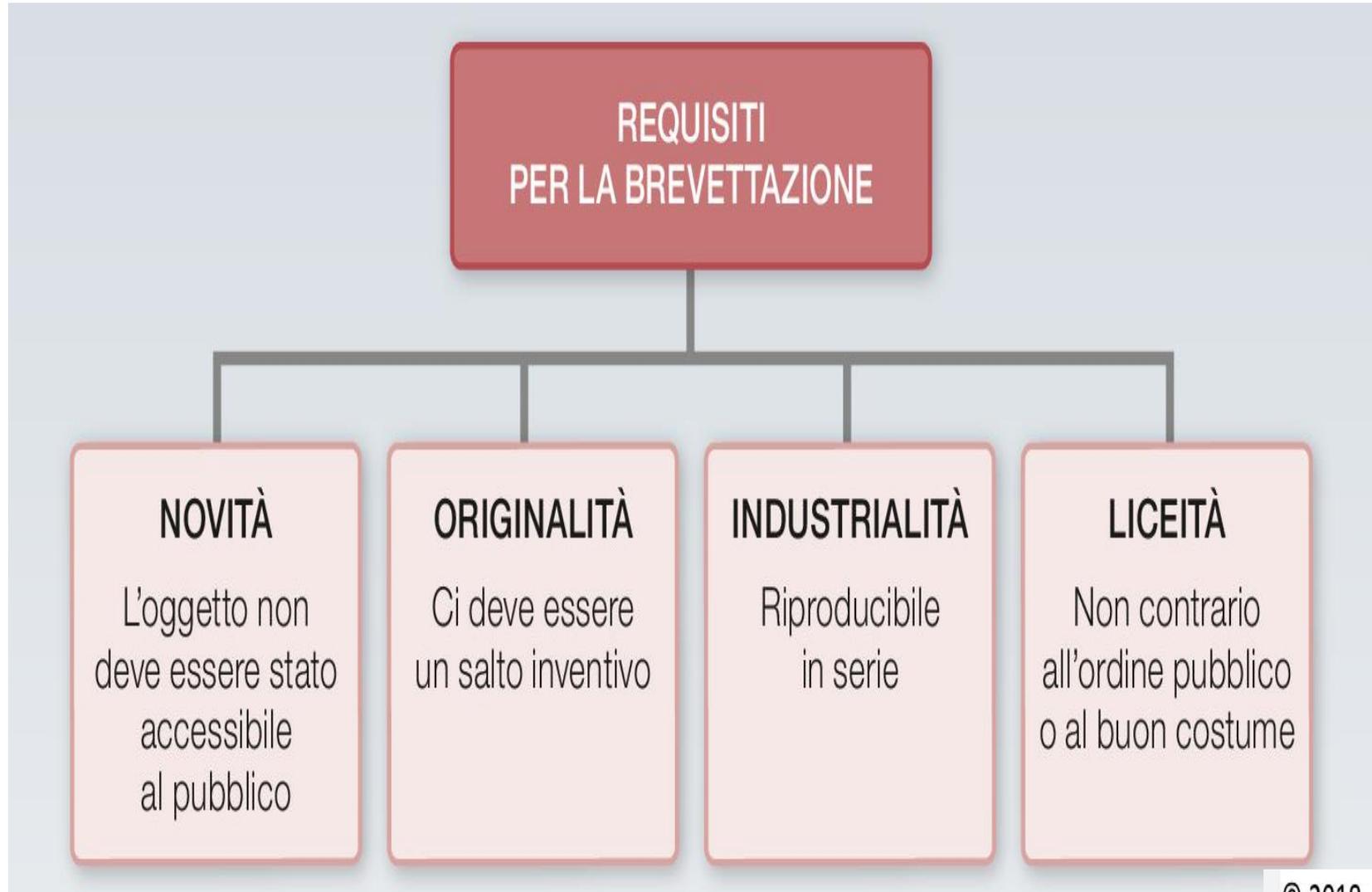
1- chimici (la maggior parte dei farmaci in commercio)

2- biologici - farmaci, nella maggior parte di natura proteica o glicoproteica, prodotti o estratti da un sistema biologico o derivati da una fonte biologica mediante procedimenti di biotecnologia (**Biotecnologici** - insulina, eritropoietina, anticorpi, fattori di crescita)

Ricerca & Sviluppo di un farmaco: BREVETTO

Con il brevetto si definisce la proprietà esclusiva sulle invenzioni, frutto della ricerca e degli investimenti avvenuti nel corso degli anni.

I brevetti hanno la durata di 20 anni dalla data di deposito



➤ Alla scadenza del brevetto, il diritto esclusivo del proprietario termina. Ne consegue che chiunque, ad esempio un'altra società farmaceutica, può produrre o mettere a disposizione il principio attivo. Da qui la disponibilità di numerosi farmaci cosiddetti

“GENERICI O EQUIVALENTI”.

Affinché un generico sia approvato deve essere dimostrato che sia anche bioequivalente, (stessa biodisponibilità) cioè le differenze di AUC (frazione di Farmaco assorbita), Cmax e Tmax non superano i limiti di +20% e -20%

“BIOSIMILARE”: medicinale simile al farmaco biologico. per l'approvazione deve essere dimostrata l'efficacia e sicurezza

LA SCOPERTA DI NUOVI FARMACI

➤ **Il caso (serendipity)**

➤ **La via classica**

“IDEA” TERAPEUTICA

individuare il bersaglio farmacologico:

individuare l'elemento o il meccanismo biologico su cui intervenire

identificare i composti guida (*lead compounds*):

individuare sostanze in grado di legarsi in modo specifico e selettivo al bersaglio e di modificarne i meccanismi d'azione in modo tale da ottenere un effetto terapeutico

LA SCOPERTA DI NUOVI FARMACI

Origine dei prodotti che diventeranno i nuovi farmaci:

- **L'isolamento di prodotti naturali (vegetali o animali)**
- **La sintesi chimica**
- **Biologia molecolare (genomics, proteomics)**

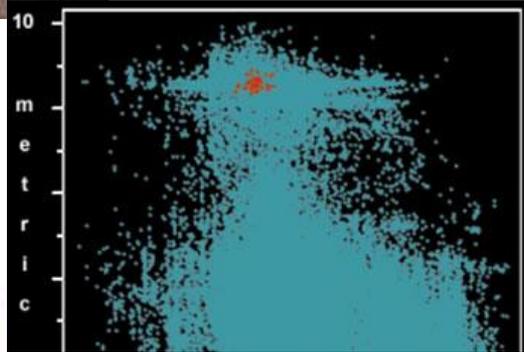
Where do you find new drugs?

Animali invertebrati

Foreste pluviali- elevata biodiversità



Biologia marina alghe



Oceani vari Livelli profondità



Alcuni Principi Attivi di Origine Naturale

Principio attivo

Origine

Applicazione

Atropina

Atropa Belladonna

Antispastico

Cannabinoli

Cannabis Sativa

Analgesico, altri

Cocaina

Erythroxilon Coca

Anestetico Locale

Digossina

Digitalis Purpurea

Cardioattivo

Morfina

Papaver Somniferum

Analgesico

Penicillina

Penicillium Notatum

Antibiotico

Teofillina

Thea Sinensis

Antiasmatico

Vincristina

Vinca Rosea

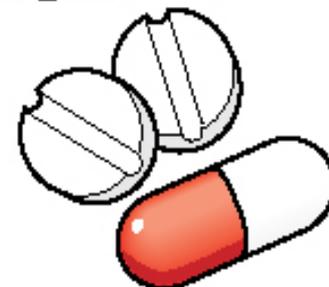
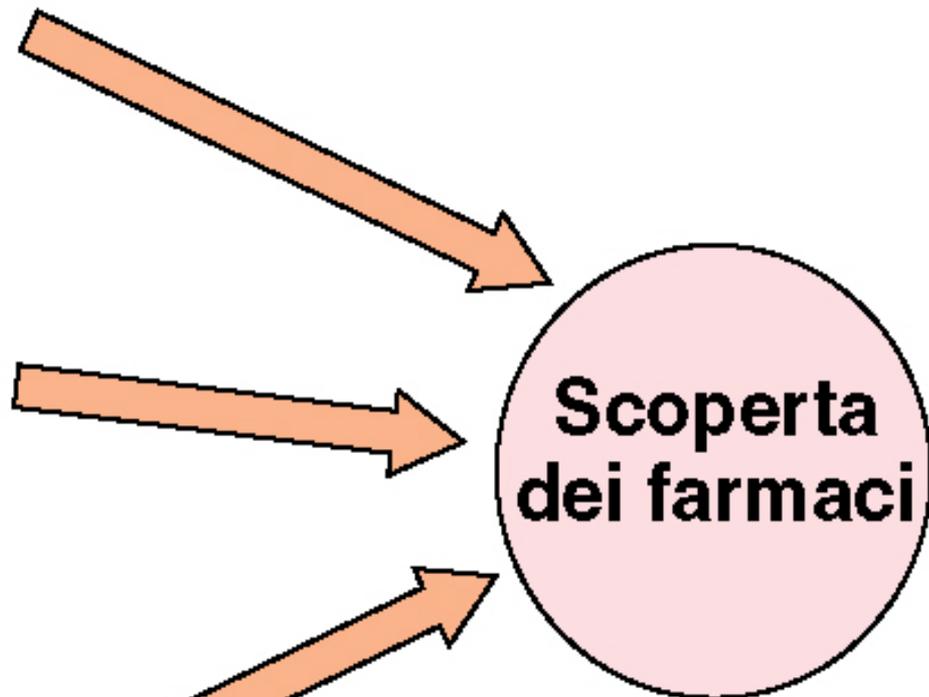
Antitumorale

LA SCOPERTA DI NUOVI FARMACI

Sintesi e screening
di nuove entità chimiche

Test su analoghi
di medicine già esistenti

Disegno di composti
per una particolare
funzione biologica

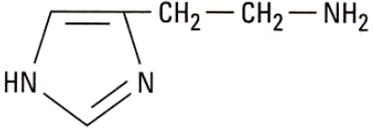
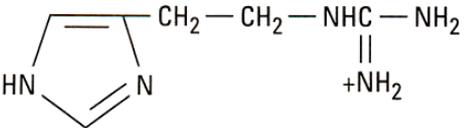
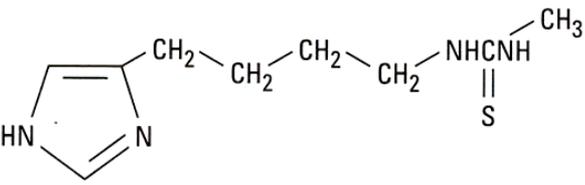
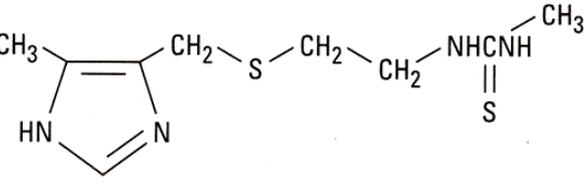
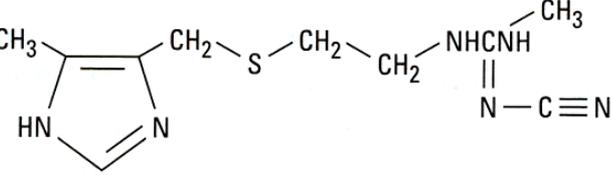


LA SCOPERTA DI NUOVI FARMACI ATTRAVERSO

4 APPROCCI:

1. Mediante **SCREENING**. Valutazione di attività biologiche (**HTS**) condotta su un gran numero di prodotti naturali, banche di sostanze chimiche (chemoteche - **chimica combinatoriale** - LIBRERIE SINTETICHE RANDOM O FOCALIZZATE) o grandi “librerie” di peptidi ed acidi nucleici (antibiotici, ciclosporina)
2. Mediante **modificazione della struttura** chimica di molecole note (Diuretici tiazidici da modificazione degli inibitori dell’anidrasa carbonica)
3. Mediante la progettazione razionale del farmaco (**SINTESI RAZIONALE**) basata sulla conoscenza dei meccanismi biologici e della struttura chimica di recettori e ligandi (antagonisti dei recettori H_2 e β -adrenergici, inibitori dell’enzima di conversione dell’angiotensina). Questo approccio, integrato **con la modellistica molecolare e della bioinformatica “drug design”**, (computer-aided drug design) permette di prevedere l’interazione fra il farmaco e il sito di legame. **Screening virtuale “in silico”**.
4. Mediante biotecnologie e clonazione

Tabella 5-1. Storia dello sviluppo degli anti-H₂ istaminici

Composto e caratteristiche	Struttura	Attività antagonista (in vivo ID ₅₀ μmol/kg) ¹
<p>Istamina Il punto di partenza.</p>		<p>Agonista</p>
<p>N-Guanilistamina Il primo composto guida. Debole agonista parziale.</p>		<p>800</p>
<p>Burimamide Composto tioureico con una più lunga catena laterale. Debole attività nell'uomo.</p>		<p>6,1</p>
<p>Metiamide Attivo nell'uomo, ma tossico.</p>		<p>1,6</p>
<p>Cimetidina Sostituzione della tiourea con un N-CN. Conserva una elevata potenza con ridotta tossicità. Capostipite di una serie di farmaci utilizzati nel trattamento dei disturbi dispeptici.</p>		<p>1,4</p>

¹Attività sulla stimolazione, indotta dall'istamina, della secrezione acida nel ratto anestetizzato. La ID₅₀ è la dose endovenosa necessaria per indurre una inibizione del 50%. Da Brimblecombe RW et al, 1978; and Black J, 1989.

LA SCOPERTA DI NUOVI FARMACI

- Mediante valutazione di attività biologiche condotta su un gran numero di prodotti naturali, banche di sostanze chimiche o grandi “librerie” di peptidi ed acidi nucleici (antibiotici , ciclosporina)
- Mediante modificazione della struttura chimica di molecole note (diuretici tiazidici)
- Mediante la progettazione razionale del farmaco basata sulla conoscenza dei meccanismi biologici e la struttura chimica (antagonisti dei recettori H_2 , e β -adrenergici, inibitori dell'enzima di conversione dell' angiotensina)
- Mediante le biotecnologie e la clonazione di geni per produrre peptidi e proteine (insulina, eritropoietina, citochine, alteplase (attivatore del plasminogeno tissutale ricombinante), liraglutide, fomivirsen, anticorpi monoclonali). **NUOVI FARMACI biotecnologici**, rappresentano circa il 35-40% dei farmaci registrati ogni anno. Non possono essere somministrati per via orale e hanno un costo elevato.

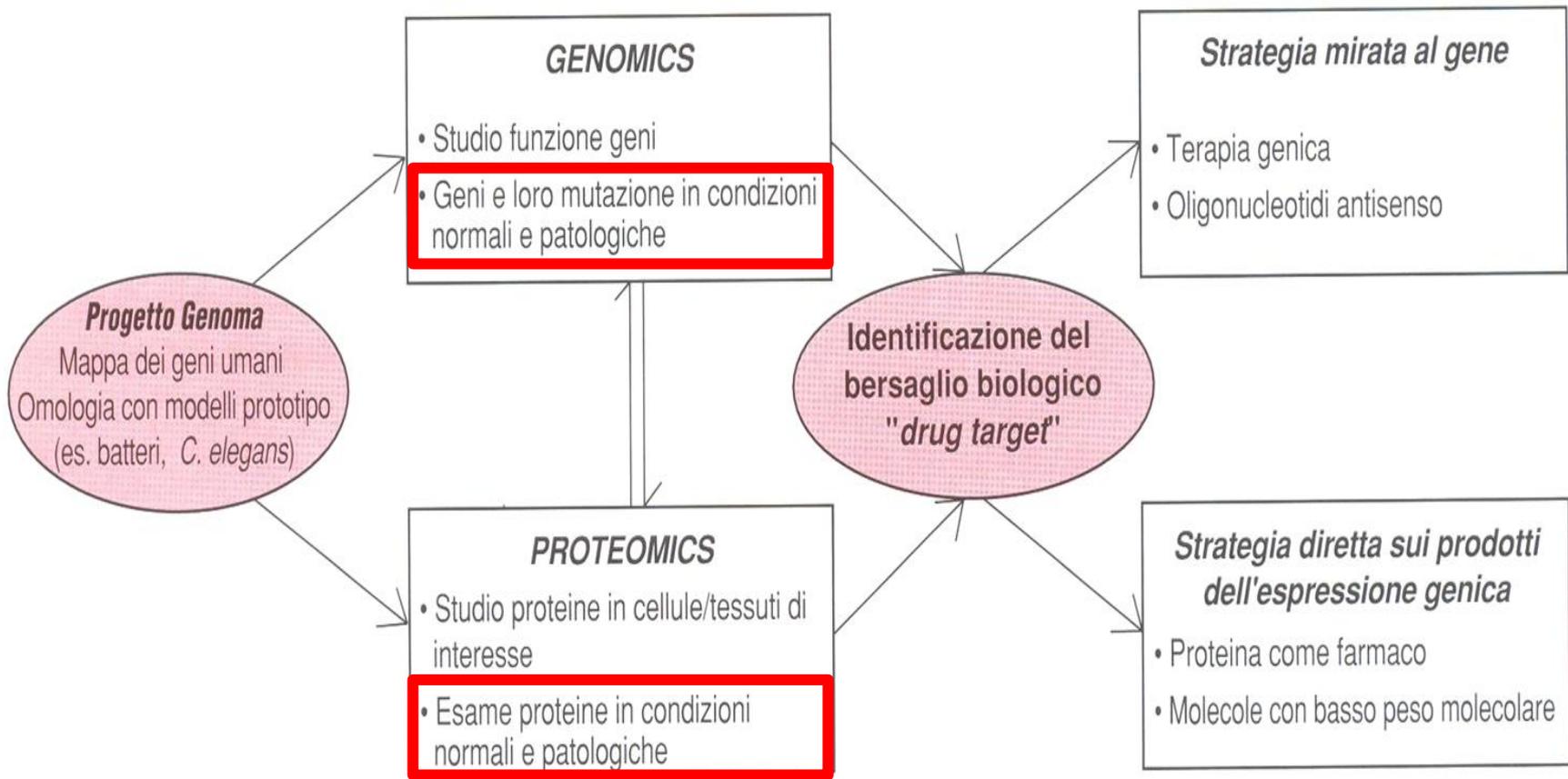


Fig. 3.4. Tappe importanti per la scoperta di farmaci partendo dalle conoscenze del genoma umano e di organismi prototipo. Il percorso è possibile, soprattutto nelle prime fasi, grazie al notevole sviluppo della bioinformatica.

Biofarmaci in campo oncologico.

Obiettivi:

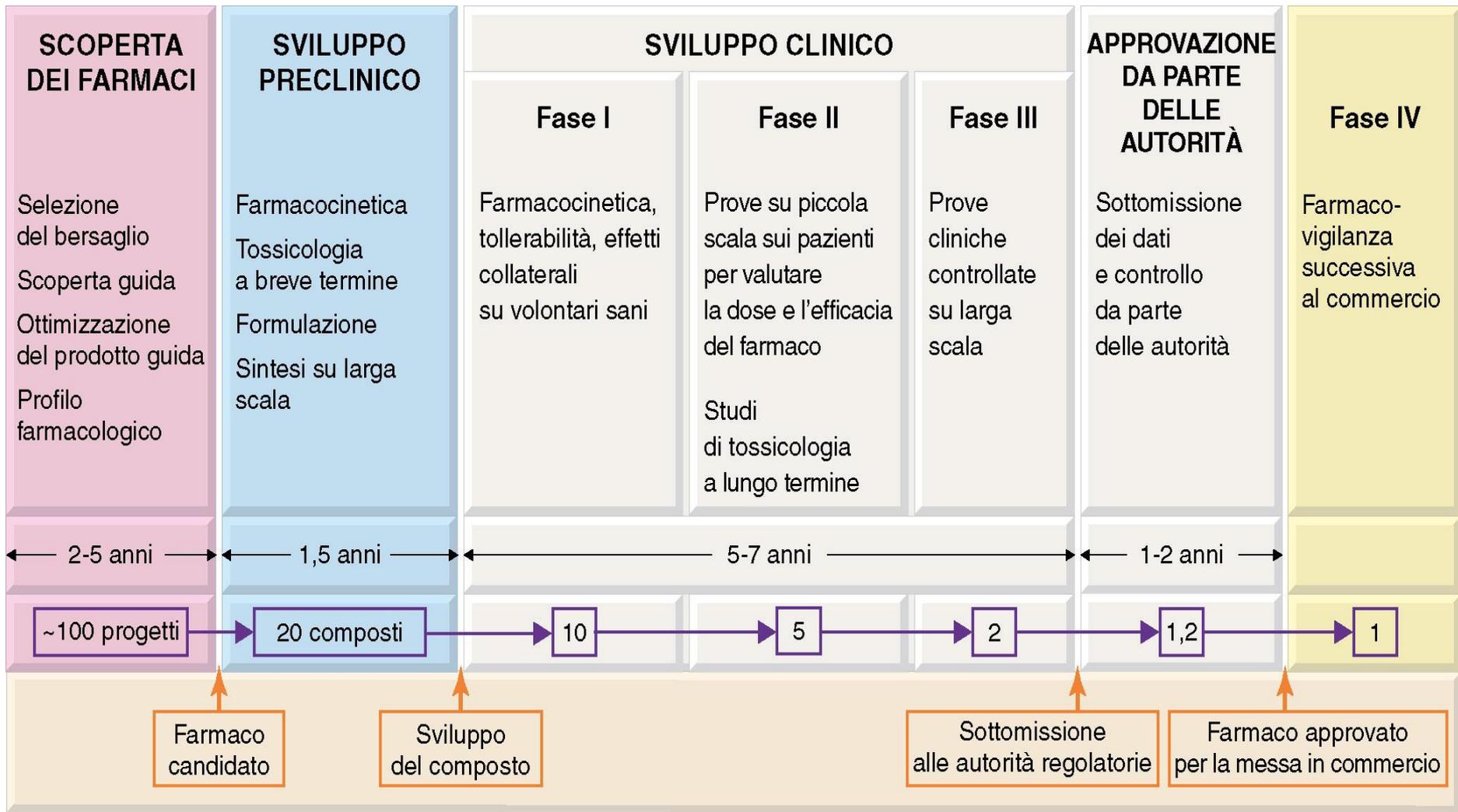
- Neutralizzare fattori di crescita o bloccare i loro recettori coinvolti nella crescita tumorale o nella formazione dei vasi sanguigni (anticorpi monoclonali e inibitori di chinasi)
- Inibire bersagli molecolari espressi ad alti livelli dalle cellule tumorali (inibitori di chinasi)
- Stimolare le risposte immunitarie verso il tumore (ipilimumab-anti-CTLA-4, prembolizumab-anti PD1)

ESEMPI DI FARMACI BIOTECNOLOGICI DISPONIBILI IN TERAPIA

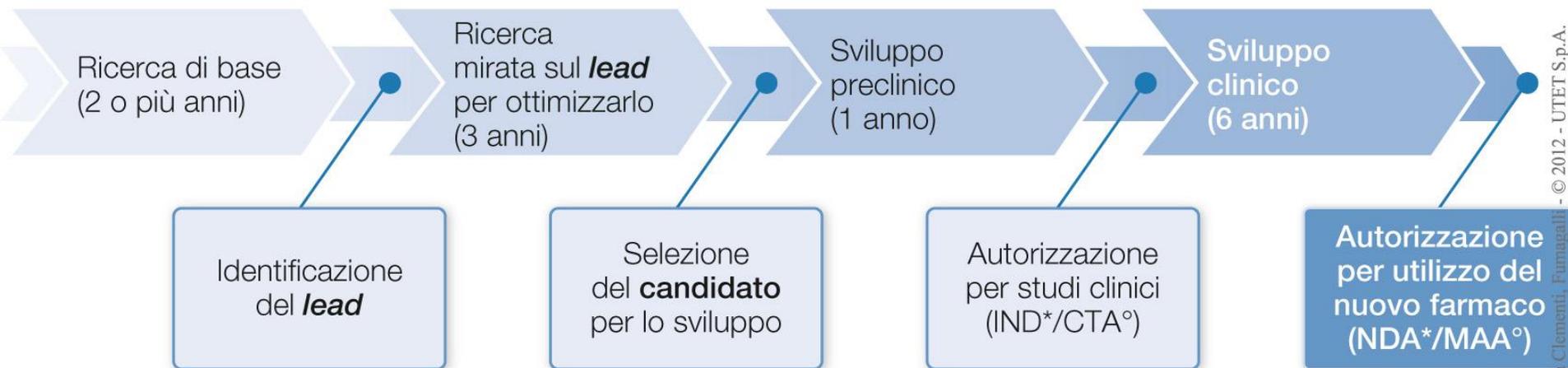
Proteine terapeutiche		
Insulina →	Diabete tipo I	1982
Somatotropina	Deficit crescita	1984
Interferone α e β	Antivirale, epatite C, sclerosi multipla	1986-199
Alteplase (tPA) →	Trombosi	1987
Eritropoietina	Eritropoiesi	1988
Filgastrim (G-CSF)	Leucopenia	1991
Fattore VIII e IX	Emofilia	1993-199
Retepase	Trombosi	1995
Follitropin α e β	Infertilità femminile	1996
Etanercept	Artrite reumatoide	1998
Anakinra	Artrite reumatoide	2002
Glucosidase	Malattia di Pompe	2006
Trombina	Sanguinamento	2007
Liraglutide (GLP-1) →	Diabete tipo 2	2010
Aflibercept	Degenerazione maculare	2011

convertase
subtilisin/kexin 9 ←

Anticorpi monoclonali terapeutici		
Muromonab (OKT3)	Trapianto Organi	1986
Abciximab	Trombosi	1995
Declizumab	Trapianto organi	1997
Infliximab	Morbo di Chron, artrite reumatoide	1998-2000
Basiliximab	Trapianto organi	1998
Palivizumab	Malattie Infettive	1998
Rituximab →	Linfoma non-Hodgkin	1997
Trastuzumab	Cancro del seno	1998
Gemtuzumab	Leucemia mieloide acuta	2000
Alemtuzumab	Leucemia linfocitaria cronica	2001
Adalimumab	Artrite reumatoide	2002
Bevacizumab	Cancro del retto	2004
Natalizumab	Sclerosi multipla e morbo di Chron	2006
Panitumumab	Cancro del retto	2006
Ranibizumab	Degenerazione maculare	2006
Golimumab	Cancro del retto	2009
Ustekinumab	Psoriasi	2009
Denosumab	Osteoporosi	2010
Pertuzumab	Carcinoma prostata e mammella	2012
Siltuximab	Malattia di Castelman	2014
Vedozilumab	Colite ulcerosa e morbo di Chron	2014
Evolocumab	Colesterolo LDL elevato	2015



Fasi per identificare un nuovo farmaco: RICERCA E SVILUPPO



(*): Autorizzazioni richieste all'ente regolatorio negli USA, *Food and Drug Administration* (FDA)

(°): Autorizzazioni richieste all'ente regolatorio europeo, *European Medicinal Agency* (EMA)

IND: Investigational New Drug

NDA: New Drug Application

CTA: Clinical Trial Application

MAA: Marketing Authorization Application

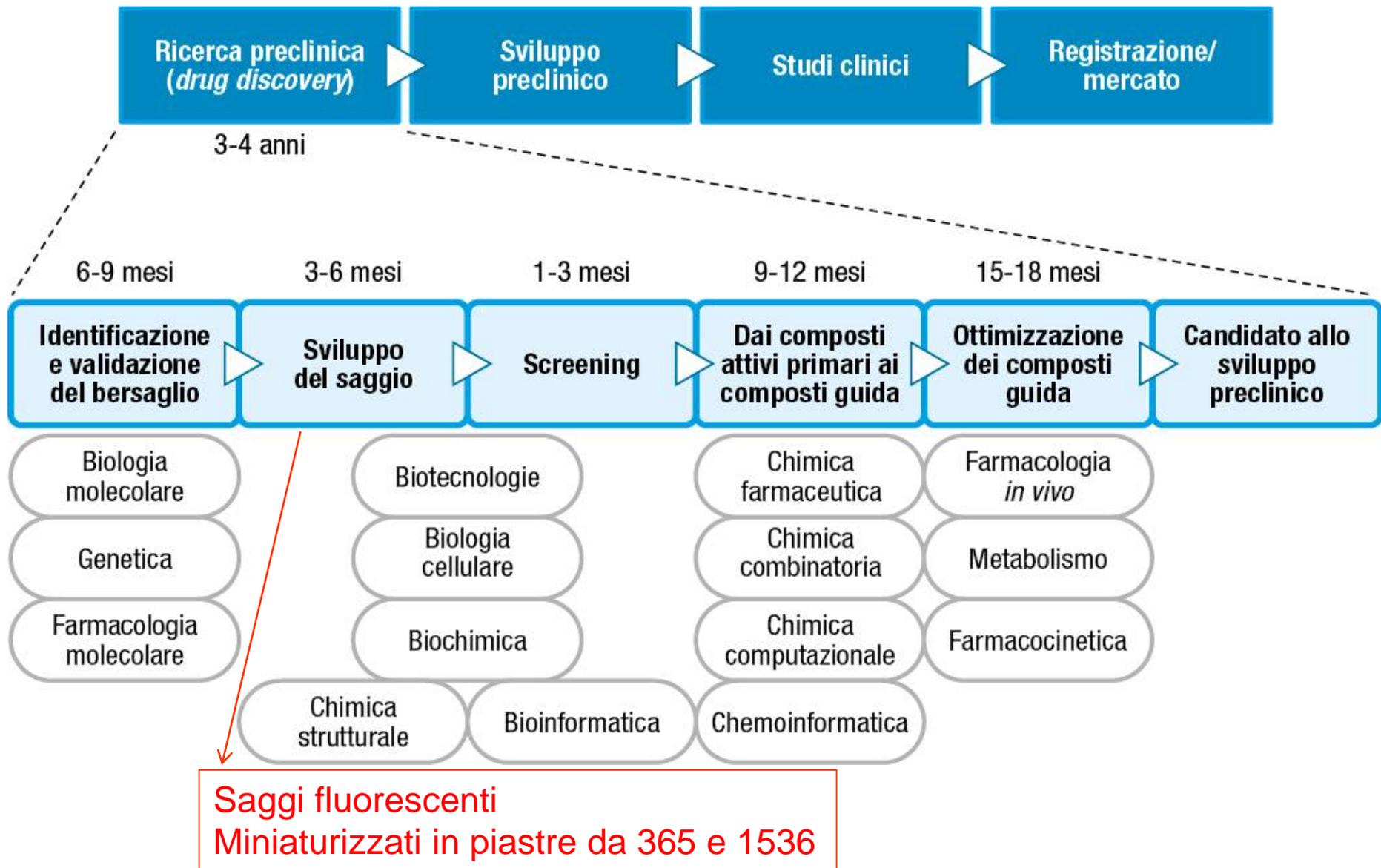
FASI DELLO SVILUPPO DI UN FARMACO

ENTI REGOLATORI DEPUTATI ALL'APPROVAZIONE DEI FARMACI

Stati Uniti- Food and Drug Administration, FDA

Italia – Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA

Europa - European Medicines Agency, EMA



Passaggi e interdisciplinarietà del processo di scoperta di un nuovo farmaco.

Quali sono i possibili bersagli dei futuri farmaci?

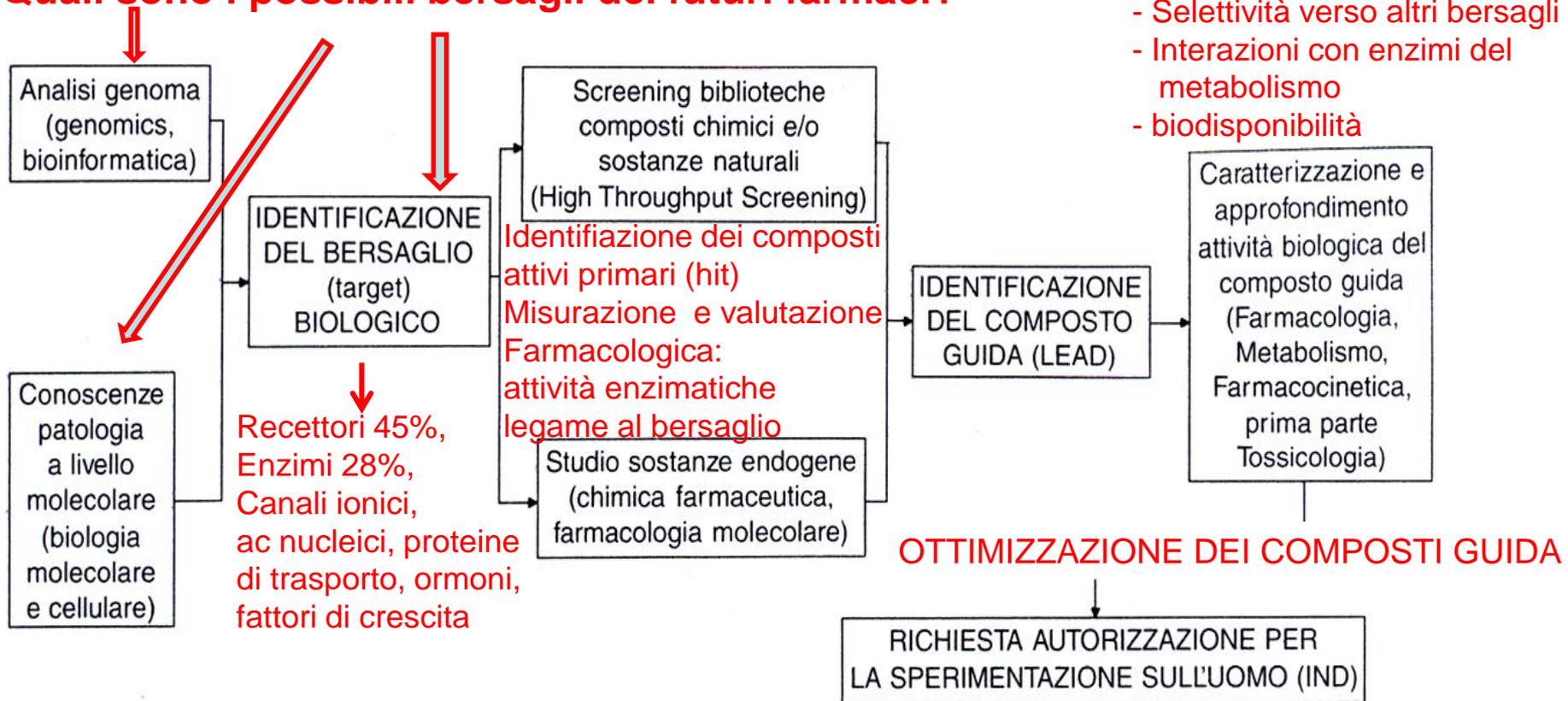


Fig. 6. Tappe importanti nella ricerca di nuovi farmaci. L'obiettivo è individuare un composto efficace in vari modelli sperimentali di malattie e che soddisfi vari criteri prestabiliti di biodisponibilità, farmacocinetica, sicurezza. Se i primi studi di tossicologia non fanno emergere problemi si richiede l'autorizzazione per iniziare gli studi clinici di Fase I (v. Fig. 7).

HTS – High Throughput Screening

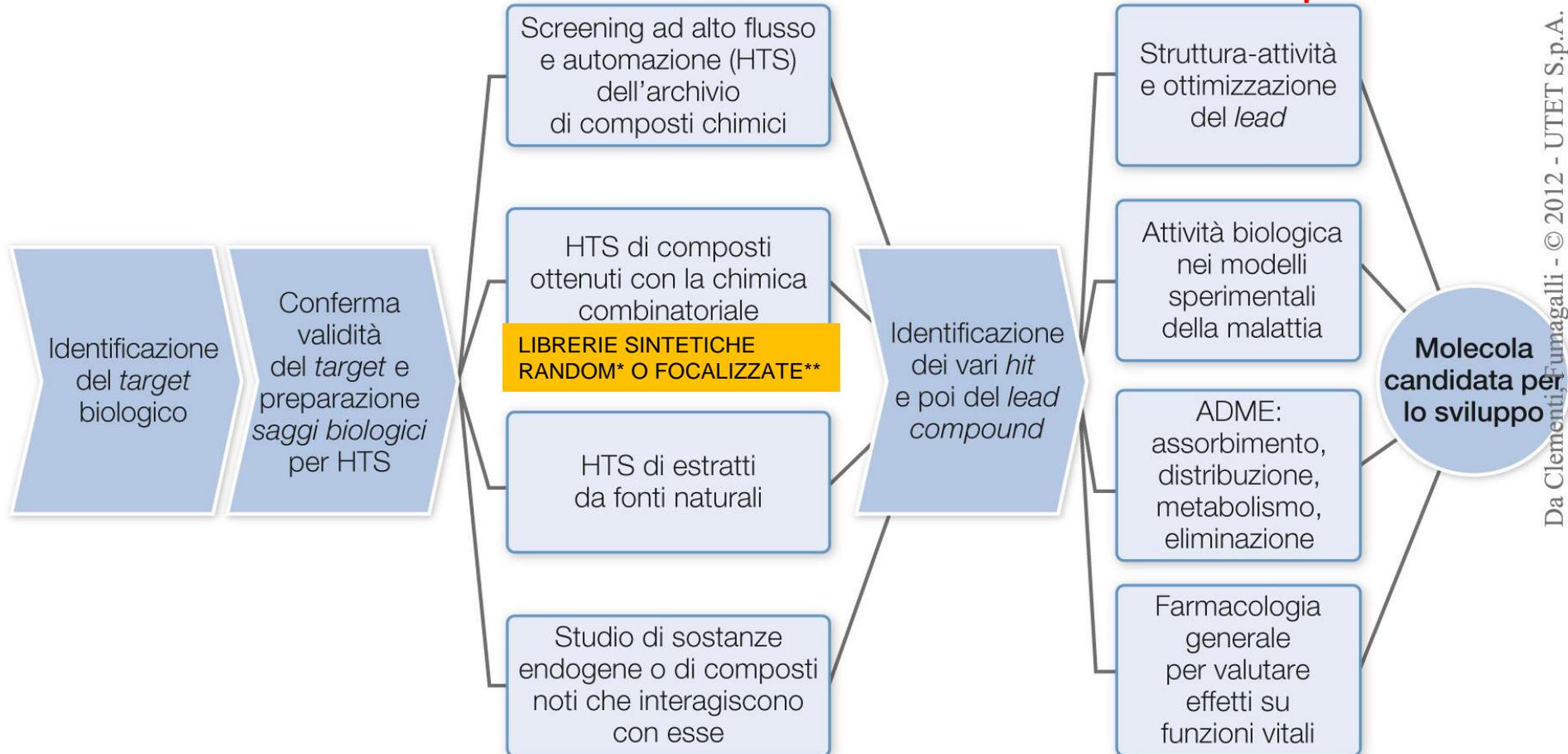
- VALUTAZIONE DELL'ATTIVITA' BIOLOGICA SU UN GRAN NUMERO DI MOLECOLE, PRODOTTI NATURALI O DI SINETSI, BANCHE DI SOSTANZE CHIMICHE O GRANDI "LIBRERIE" DI PEPTIDI ED ACIDI NUCLEICI



Saggi biologici

PROFILO FARMACOLOGICO

Ottimizzazione: Aumentare la potenza

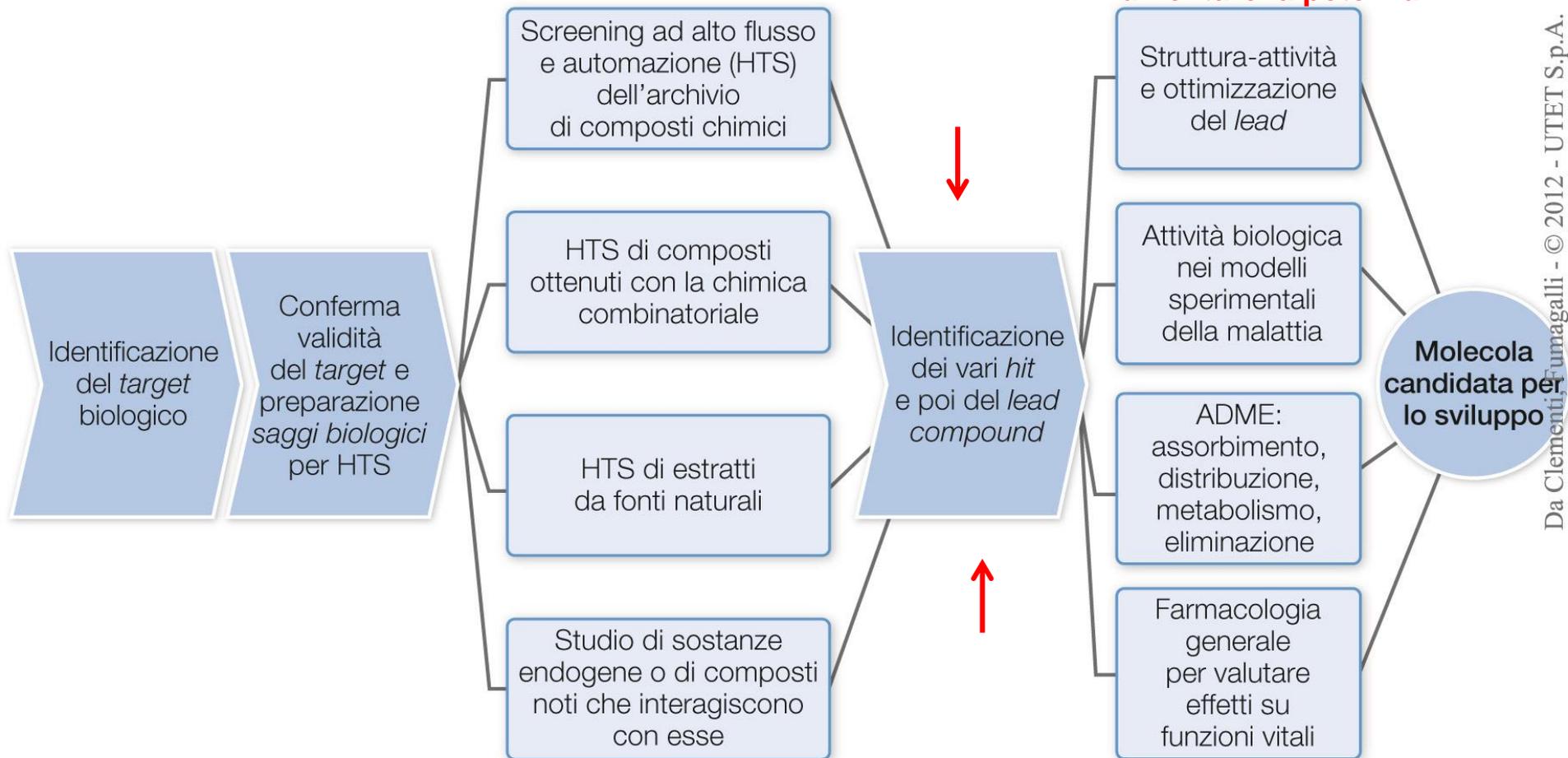


* con strutture diverse

** con strutture chimicamente correlate

Cicli di sintesi chimica (librerie mirate) e valutazione biologica per ottimizzare la relazione struttura-attività

PROFILO FARMACOLOGICO
Ottimizzazione :
Aumentare la potenza



CHIMICA COMBINATORIALE. Sintesi in tempi rapidi e a basso costo di vaste librerie di prodotti contenenti un alto numero di varianti di una struttura fondamentale

LIBRERIE SINTETICHE

- **RANDOM:** coprono ampia varietà strutturale (composti con strutture diverse) al fine di individuare uno o più composti in grado di inibire o attivare il bersaglio molecolare desiderato

- **FOCALIZZATE:** analoghi di una struttura cruciale per l'interazione con la molecola bersaglio

SPERIMENTAZIONE FARMACOLOGICA

1. SINTESI CHIMICA O ISOLAMENTO

2. SPERIMENTAZIONE PRECLINICA

a) *in vitro*

(organi isolati, colture primarie di tessuti, linee cellulari, frazioni subcellulari)

obiettivi:

- studio del meccanismo d'azione
- studio di alcuni parametri farmacocinetici
- studio di alcuni tipi di tossicità

b) *in vivo*

(animali sani e modelli di malattia dell'uomo)

obiettivi:

- valutazione della tossicità
- valutazione dell'azione terapeutica
- valutazione della farmacocinetica

3. SPERIMENTAZIONE CLINICA

a) *Fase I* (volontari sani o individui malati)

- obiettivi:
- fornire informazioni sulla tollerabilità
 - valutazione dell'efficacia terapeutica
 - studio della farmacocinetica

b) *Fase II* (individui malati)

- obiettivi:
- verifica della tollerabilità
 - individuazione della posologia
 - indicazioni cliniche

c) *Fase III* (individui malati)

- obiettivi:
- valutazione della sicurezza
 - verifica dell'efficacia
 - studio delle associazioni
 - valutazione statistica

Saggi in vitro

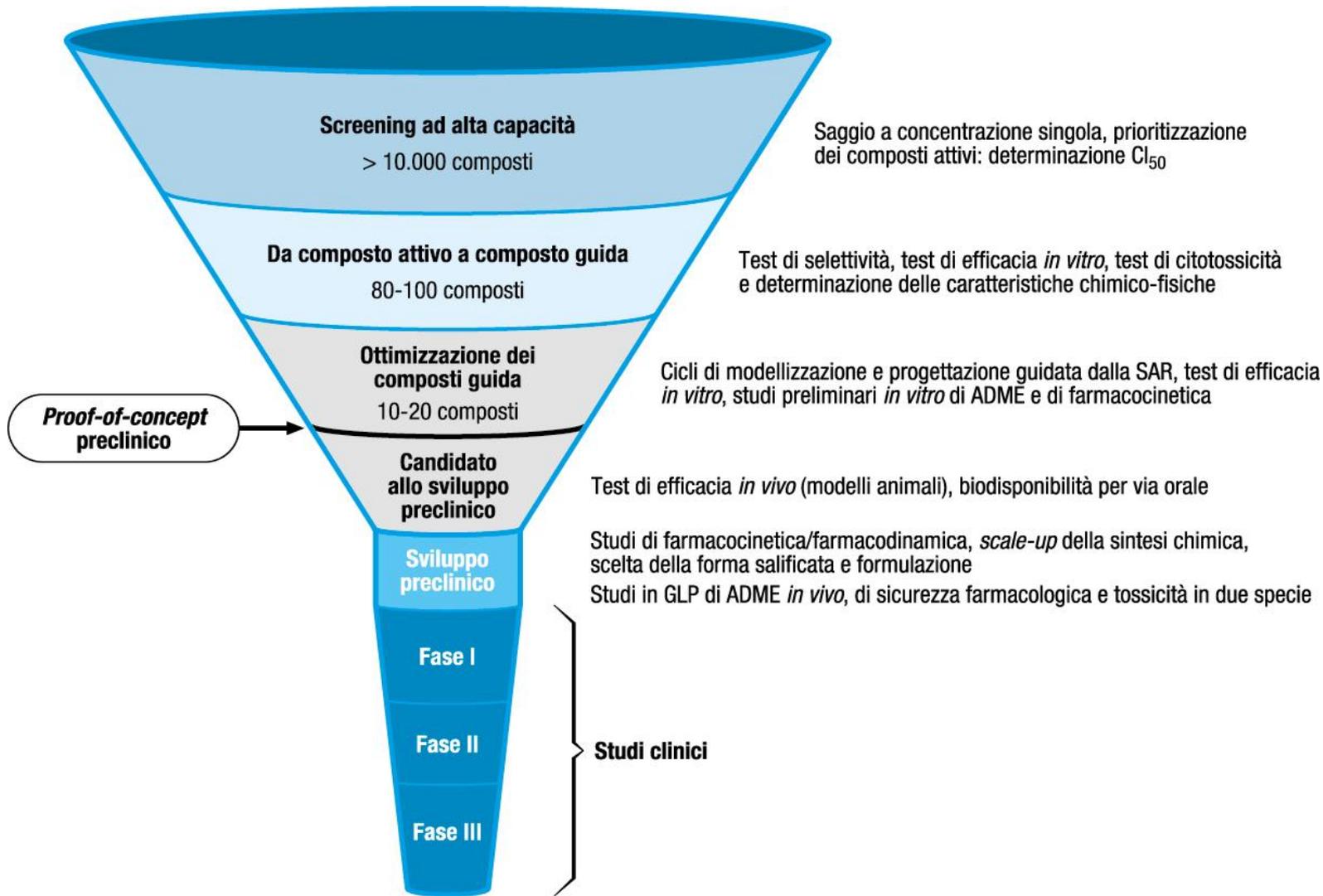
Tabella 5-1. Test per definire il profilo farmacologico di un composto

Modello sperimentale o organo bersaglio	Specie-Tessuto	Via di somministrazione	Misura
A livello molecolare Legame ai recettori (ad es. recettori β -adrenergici)	Frazioni di membrane cellulari da organi o colture cellulari; recettori clonati	<i>In vitro</i>	Affinità e selettività recettoriale
Attività enzimatiche (ad es. tirosina-ossidrilasi, dopamina- β -ossidrilasi, monoaminossidasi)	Nervi simpatici; midollare surrenalica; enzimi purificati	<i>In vitro</i>	Inibizione enzimatica e selettività
Citocromo P450	Fegato	<i>In vitro</i>	Inibizione enzimatica; effetti sul metabolismo dei farmaci
A livello cellulare Funzioni cellulari	Colture cellulari	<i>In vitro</i>	Dimostrazione di attività recettoriale-agonismo o antagonismo (per es. effetto su nucleotidi ciclici)
Tessuti isolati	Vasi sanguigni, cuore; polmoni; ileo (ratto o cavia)	<i>In vitro</i>	Effetti su contrazione e rilasciamento vascolare; selettività per recettori vascolari; effetti su altri tipi di muscolatura liscia

Saggi in vivo

Sistemi-modelli di malattie Pressione arteriosa	Cane, gatto (anestetizzati)	Parenterale	Modifiche della pressione sistolica e diastolica
	Ratto iperteso (cosciente)	Orale	Effetti antipertensivi
Apparato cardiovascolare	Cane (cosciente)	Orale	Elettrocardiografia
	Cane (anestetizzato)	Parenterale	Effetti inotropi, cronotropi, gittata cardiaca, resistenze periferiche totali
Sistema nervoso autonomo periferico	Cane (anestetizzato)	Parenterale	Effetti sulla risposta a farmaci noti e stimolazione elettrica dei nervi autonomi centrali e periferici
Effetti respiratori	Cane, cavia	Parenterale	Effetti sull'ampiezza e frequenza respiratoria; tono bronchiale
Attività diuretica	Cane	Orale, parenterale	Natriuresi, kaliuresi, diuresi, flusso ematico renale, velocità di filtrazione glomerulare
Effetti gastrointestinali	Ratto	Orale	Motilità e secrezioni dell'apparato gastrointestinale
Ormoni circolanti, colesterolo, zucchero nel sangue	Ratto, cane	Parenterale, orale	Concentrazione nel siero
Coagulazione del sangue	Coniglio	Orale	Tempo di coagulazione, retrazione del coagulo, tempo di protombina
Sistema nervoso centrale	Topo, ratto	Parenterale, orale	Grado di sedazione/stimolazione, rilascio muscolare, attività locomotoria

Topi transgenici: portatori di difetti genetici omozigoti per il gene ob per lo studio dell'obesità o che producono β -amiloide per lo studio dell'alzheimer. **Topi knockout-** manca un determinato gene



Studi condotti nel processo di *drug discovery* e utili per la selezione sempre più stringente di un composto candidato allo sviluppo preclinico.

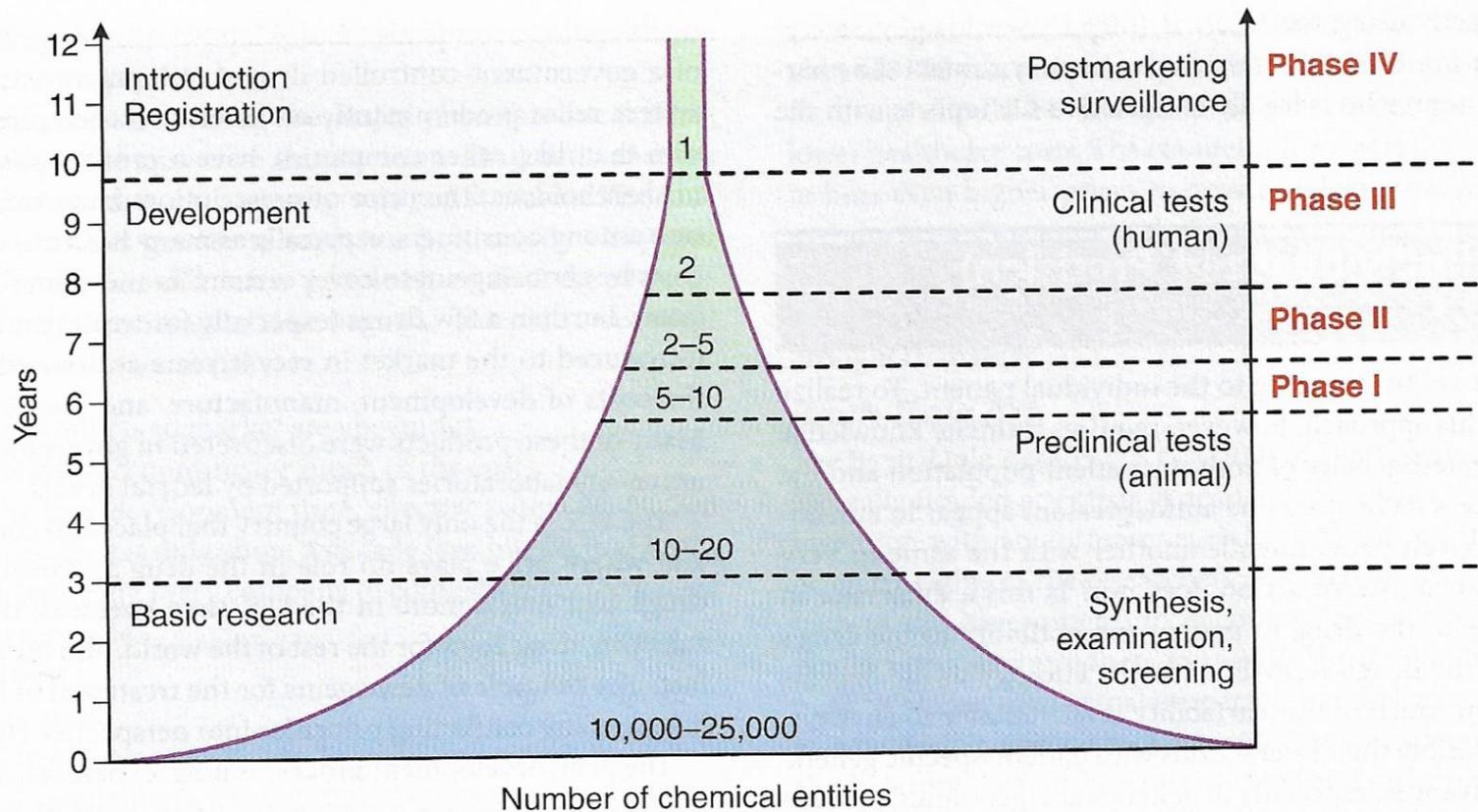


Figure 1-1 The phases, time lines, and attrition that characterize the invention of new drugs. See also Table 1-1.

LA NUOVA MOLECOLA DIVENTA CANDIDATA PER ESSERE UN FARMACO E PASSA ALLE FASI DI SVILUPPO SE:

- HA AFFINITA' E SELETTIVITA' PER IL BERSAGLIO
- E' ATTIVA SU MODELLI SPERIMENTALI PIU' PREDITTIVI
- NON HA EVIDENTI SEGNI DI TOSSICITA' SU ORGANI E SISTEMI
- HA CARATTERISTICHE OTTIMALI DI FARMACOCINETICA (alta biodisponibilita' , modesta interazione con gli enzimi del metabolismo, ecc...)

Molecola
candidata per
lo sviluppo

SVILUPPO PRECLINICO

Tossicità acuta
(somministrazione singola
a dosi elevate)

**Tossicità
per somministrazioni ripetute**
(durata variabile da 1 a 6 mesi)

Mutagenesi in vitro

Safety pharmacology

SVILUPPO CLINICO

Sperimentazione clinica
(fasi I e II)

Tossicità per la riproduzione
(fertilità, sviluppo peri-
e post-natale, teratogenesi)

Mutagenesi *in vivo*

Cancerogenesi
(studio per due anni in topo/ratto)

Tossicità speciali
(per molecole con rischi particolari)

FASI DELLO SVILUPPO DI UN FARMACO

STUDI PRECLINICI (DURATA 2-3 ANNI)

Good Laboratory Practices (GLP)

1^a FASE

- Caratteristiche farmacodinamiche

effetto principale - effetti collaterali - durata dell'effetto farmacologico

- Tossicità acuta

Variazione dei parametri vitali - determinazione della **DL50** (dose che uccide il 50%) e della **MTD** (massima dose tollerata)

Stabilità chimica

2^a FASE

- Parametri farmacocinetici (anticipati nelle prime fasi di identificazione delle molecole attive. Sia in silico che in vitro)

Assorbimento - Distribuzione - Metabolismo - Eliminazione

- Tossicità subacuta e cronica

Alterazioni funzionali (accrescimento, comportamento) - alterazioni anatomico-patologiche - effetti teratogeni - effetti sulla fertilità - effetti sul periodo peri- e post-natale - prove di mutagenesi - prove di cancerogenesi

- Tecnica farmaceutica

Formulazione - dosaggio

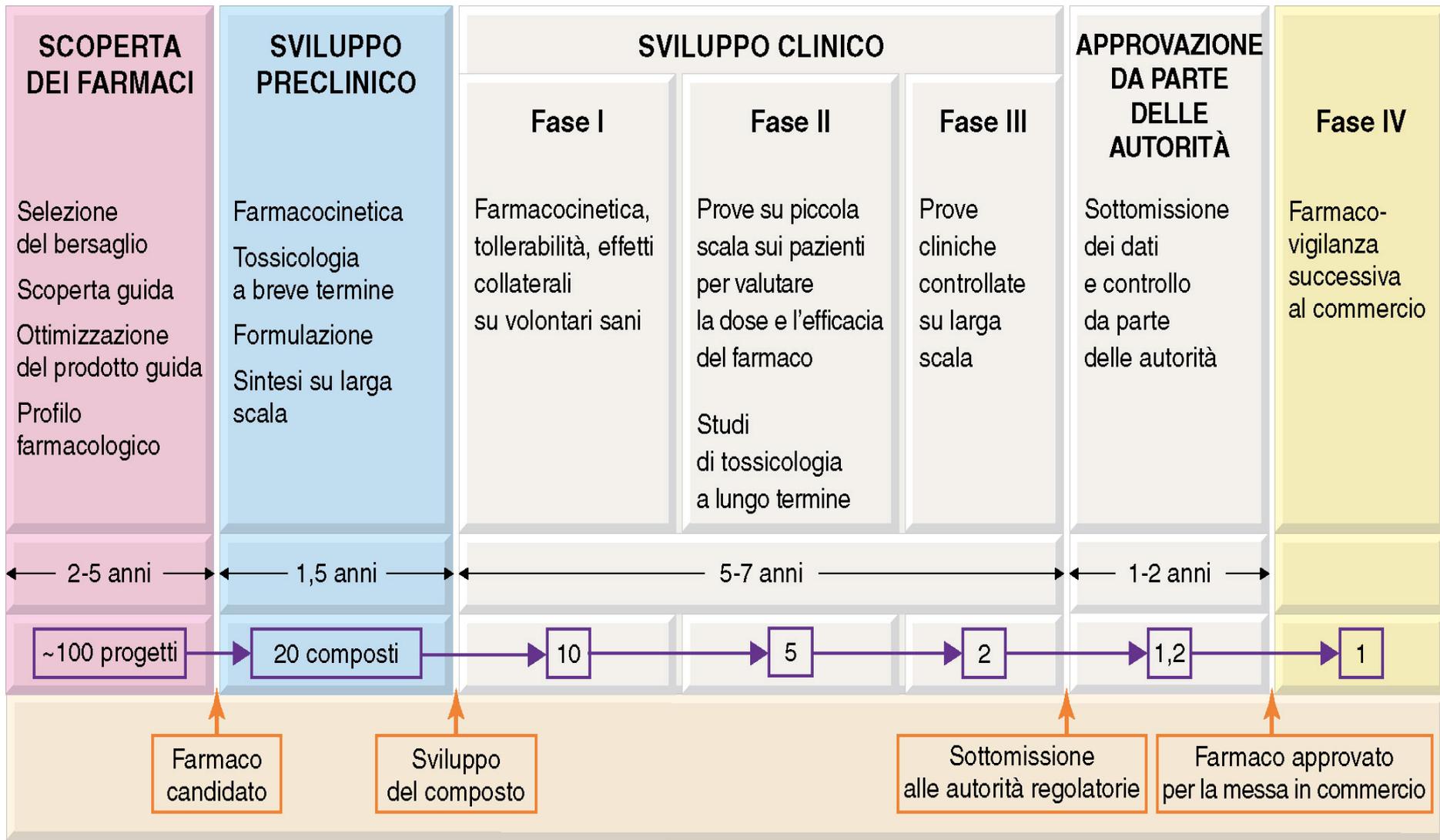


Tabella 5-1. Prove di sicurezza

	Approccio sperimentale
Tossicità acuta	Di regola due specie, due vie di somministrazione. Determina la dose senza effetto e la dose massima tollerata. Dose singola, di norma due specie animali, due vie di somministrazione. In alcuni casi, identifica la dose letale in circa 50% degli animali (DL_{50}).
Tossicità subacuta	Tre dosi in 2 specie animali (frequentemente, ratto e cane, N.d.T.). Una durata da 2 settimane a 3 mesi può essere necessaria prima di una sperimentazione clinica. Maggiore è la durata del periodo di terapia prevista, maggiore sarà la durata delle prove di tossicità subacuta. Determina effetti biochimici e fisiologici
Tossicità cronica	Roditori e non (es. cani o scimmie, N.d.T.). Durata di 6 mesi o più. Richiesta quando si intende utilizzare il farmaco sull'uomo per prolungati periodi di tempo. Generalmente, viene effettuata contemporaneamente alla sperimentazione clinica. Determina gli stessi elementi della tossicità subacuta.
Effetti sulla funzione riproduttiva	Due specie, di regola una roditrice e conigli. Effetti sul comportamento sessuale e sulla capacità riproduttiva; parto, progenie; presenza difetti alla funzione riproduttiva nascita.
Potenziale cancerogeno	Due anni, 2 specie animali. Richiesta quando si intende utilizzare il farmaco nell'uomo per periodi prolungati di assunzione.
Potenziale mutageno	Effetti sulla stabilità genetica e mutazioni di batteri (test di Ames) o su cellule di mammifero in coltura; test del letale dominante e clastogenicità sul topo.
Meccanismi di tossicità	Sequenza e meccanismi dell'azione tossica. Scoperta di geni, proteine, vie interessate. Sviluppa nuovi metodi per valutare la tossicità. Usa modelli assistiti da computer.

STUDI DI TOSSICITA' ACUTA

- Vengono eseguiti **mediante somministrazione unica** (acuta) del principio attivo su **due o più specie di mammiferi**
- Si utilizzano almeno **due diverse vie di somministrazione** (nel caso dei roditori), una delle quali identica o simile a quella proposta nell'uomo, mentre l'altra deve garantire l'assorbimento sistemico del farmaco
- Il periodo di osservazione deve essere adeguato a mettere in luce i danni ai tessuti e agli organi, oppure il ritorno delle condizioni dell'animale alla norma; la sua durata è abitualmente di 14 giorni, e comunque **mai inferiore a 7 giorni** e può proseguire per tutto il tempo in cui persistono i segni di tossicità
- Le prove devono essere effettuate in modo da ottenere sufficienti dati sulla relazione dose/effetto e dose/mortalità per procedere alla valutazione quantitativa della **dose massima tollerata (MTD)** e di quella letale (**DL50**) nella metà degli animali
- Esame anatomoistopatologico degli organi

SPERIMENTAZIONE TOSSICOLOGICA

TOSSICITÀ ACUTA

DL50

MTD

- > Si effettua un'unica somministrazione del composto in studio (**dosi crescenti**)
- > Si utilizzano almeno due specie animali (una sola di roditori)
- > Si utilizzano animali adulti di entrambi i sessi
- > Si utilizzano almeno due vie di somministrazione, una delle quali deve essere quella proposta per l'uomo
- > Occorre rilevare:
 - segni di tossicità (respiratori, gastrointestinali, cardiovascolari, nervosi, cutanei)
 - modalità della morte
 - organi bersaglio dell'azione tossica
- > Il periodo di osservazione deve essere di **7-15 giorni**

SPERIMENTAZIONE TOSSICOLOGICA

TOSSICITÀ SUBCRONICA

Durata 1-3 mesi

- > Si effettuano somministrazioni giornaliere del composto in studio
- > Si utilizzano almeno due specie animali (una sola di roditori)
- > Si utilizzano tre diverse dosi:
 - la minore, vicino quanto possibile a quella proposta come terapeuticamente efficace nell'uomo
 - la maggiore, corrispondente alla dose massima tollerata
 - una intermedia
- > Si utilizzano almeno due vie di somministrazione, una delle quali deve essere quella proposta per l'uomo
- > Occorre monitorare gli animali relativamente a:
 - consumo di cibo
 - peso corporeo
 - comportamento
 - condizioni fisiche
 - composizione dei liquidi biologici
- > Tutti gli animali che muoiono durante la sperimentazione devono essere sottoposti ad autopsia e a studi istologici pluridistrettuali
- > Al termine della sperimentazione gli animali vanno sacrificati e sottoposti a studi istologici pluridistrettuali

TOSSICITA' CRONICA

Gli studi di tossicità cronica hanno una durata dipendente dalle condizioni di applicazione clinica (in genere da 3 a 12 mesi).

Le dosi vengono stabilite in modo che la dose maggiore debba dare segni di tossicità, la dose minore sia ben tollerata e, se possibile, sia da 2 a 10 volte superiore a quella giornaliera prevista per l'uso terapeutico in clinica umana, e la dose intermedia sia la minima dose in grado di indurre il primo chiaro effetto tossico.

Esame anatomoistopatologico di organi

Lesioni macroscopiche

Gangli linfatici

Ghiandole mammarie

Ghiandole salivari

Costole, Femore

Vertebre (compreso midollo osseo)

Ipofisi

Timo

Trachea

Polmoni

Cuore

Tiroide

Esofago

Stomaco, Intestino tenue, Colon

Fegato

Cistifellea

Pancreas

Milza

Reni

Surreni

Vescica

Prostata

Testicoli

Ovaie

Utero

Cervello

Occhi

Midollo spinale

L'uso responsabile di animali da laboratorio nei test tossicologici

Esiste una legislazione in merito che regola le condizioni di stabulazione e trattamento degli animali (D.Lvo 116/92- che recepisce la corrispondente Direttiva Europea) 'Animal Welfare'

Quando possibile e appropriato si richiede di applicare il Principio delle 3 R : **reduction** (= riduzione del numero di animali), **refinement** (= miglioramento delle condizioni dei test per limitare le sofferenze), **replacement** (sostituzione dei test in vivo con test in vitro).

Tabella 5. Durata minima degli studi di tossicità per somministrazioni ripetute

Durata prevista degli studi sull'uomo	Durata minima degli studi di tossicologia	
	Roditore	Non roditore
Fino a 2 settimane	1 mese	1 mese
Fino ad 1 mese	3 mesi	3 mesi
Fino a 3 mesi	6 mesi	3 mesi
Oltre 3 mesi	6 mesi	9 mesi

Schema aggiornato alle indicazioni più recenti di ICH (1999).

Tabella 5-2. Prove di sicurezza

	Approccio sperimentale	Rilievi e scopi
Tossicità acuta	Identifica la dose letale in circa 50% degli animali (DL_{50}) e la dose massima tollerata. Dose singola, di norma due specie animali, due vie di somministrazione.	Confronto con dose terapeutica.
Tossicità subacuta	Tre dosi in 2 specie animali. Una durata da 4 settimane a 3 mesi può essere necessaria prima di una sperimentazione clinica. Maggiore è la durata del periodo di terapia prevista, maggiore sarà la durata delle prove di tossicità subacuta.	Esami chimico-clinici, segni a carico di organi e sistemi, rilievi autoptici, esami ematologici, istologici, studi al microscopio elettronico. Identificazione degli organi bersaglio della tossicità.
Tossicità cronica	Roditori e non. Durata di 6 mesi o più. Richiesta quando si intende utilizzare il farmaco sull'uomo per prolungati periodi di tempo. Generalmente viene effettuata contemporaneamente alla sperimentazione clinica.	Gli obiettivi delle prove di tossicità subacuta e cronica sono quelli di evidenziare quali organi sono interessati dall'azione tossica del farmaco. Le indagini sono quelle riportate per la tossicità subacuta. 3 livelli di dose più i controlli.
Effetti sulla funzione riproduttiva	Effetti sul comportamento sessuale e sulla capacità riproduttiva; parto, prole; presenza difetti alla nascita.	Indagini sulla fertilità, teratogenicità, sugli effetti peri e postnatali, sulla lattazione.
Potenziale cancerogeno	Due anni, 2 specie animali. Richiesta quando si intende utilizzare il farmaco nell'uomo per periodi prolungati di assunzione.	Esami ematologici, istologici, rilievi autoptici. Test in topi transgenici per periodi più brevi possono essere permessi in una sola specie.
Potenziale mutageno	Effetti sulla stabilità genetica di batteri (test di Ames) o su cellule di mammifero in coltura; test del letale dominante e clastogenicità sul topo.	L'interesse a questo problema è in aumento.
Meccanismi di tossicità	Sequenza e meccanismi dell'azione tossica. Scoperta di geni, proteine, vie interessate. Sviluppa nuovi metodi per valutare la tossicità.	Può permettere una razionale e più rapida progettazione ed identificazione di farmaci più sicuri. Possibilmente più elevato gettito di composti.

Ricerca e sviluppo dei farmaci

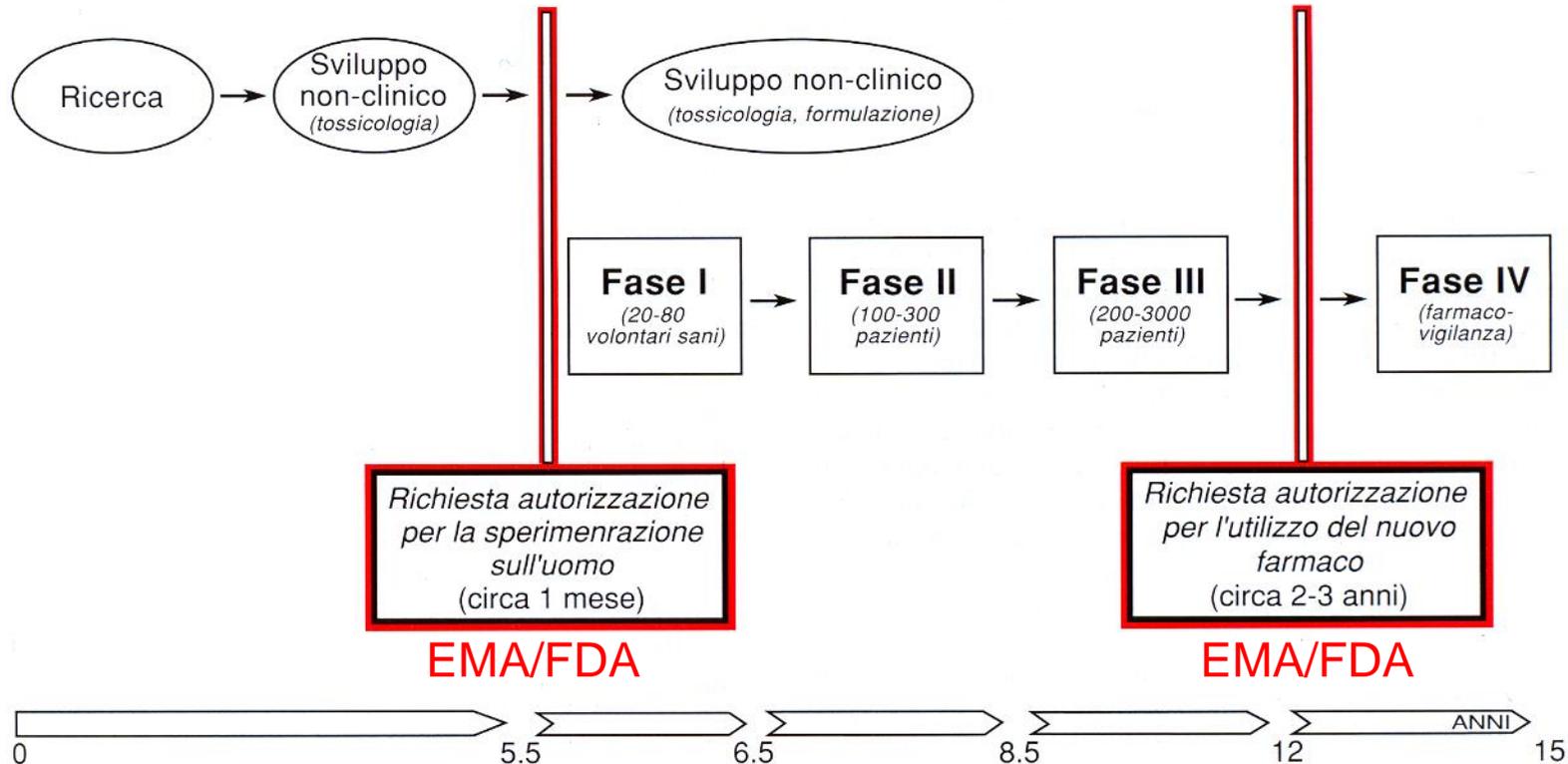


Fig. 3.6. Processo complessivo di ricerca e sviluppo di nuovi farmaci. La durata del percorso di laboratorio è aumentata da 3,2 anni negli anni '60 a circa 6 anni negli anni '90. La durata delle fasi di sviluppo clinico è aumentata da 2,5 anni negli anni '60 a circa 7 anni negli anni '90. I dati si riferiscono alla situazione negli Stati Uniti, secondo le richieste previste dalla FDA. Ulteriori informazioni sono descritte nel Box 4.

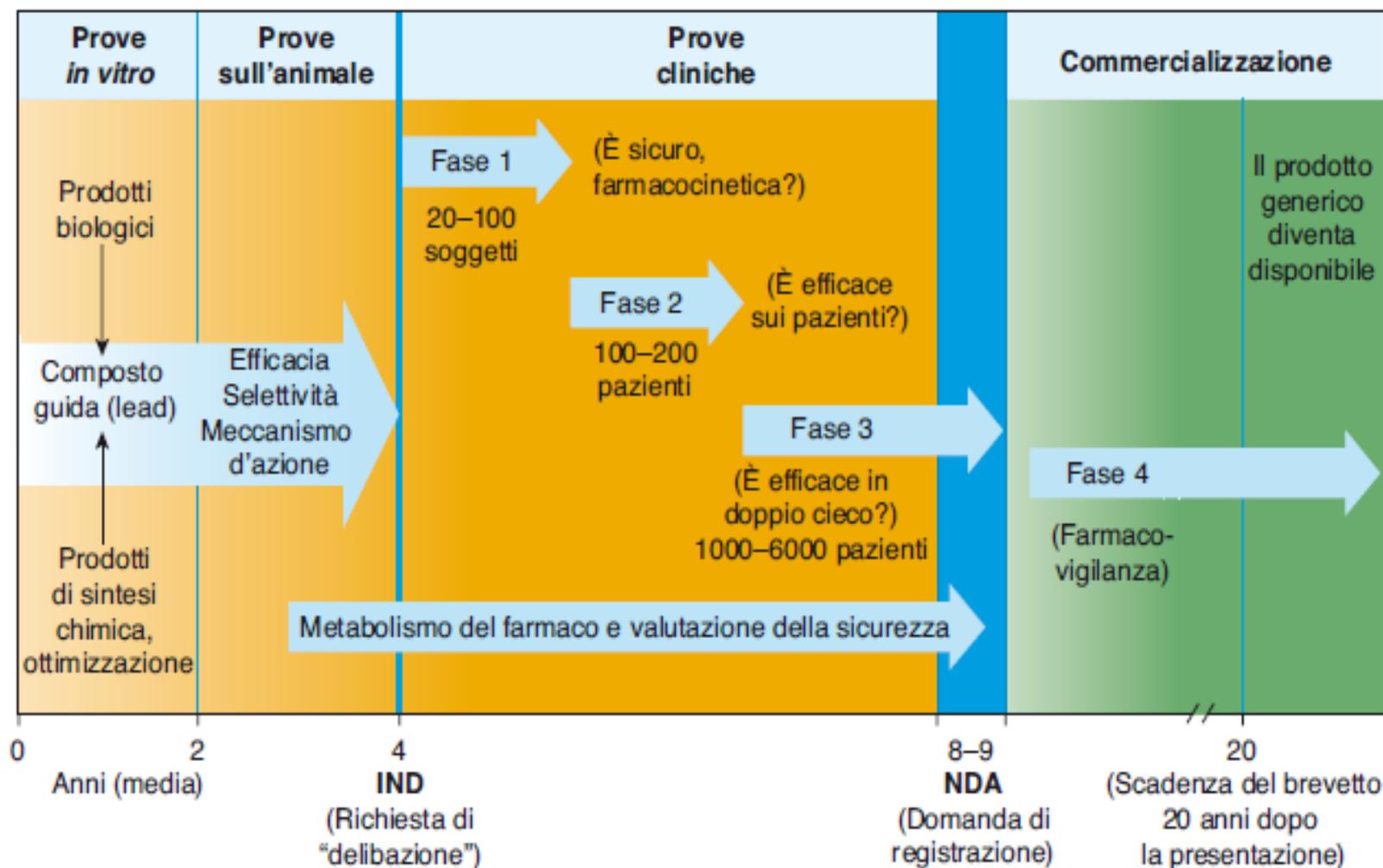


Figura 5-1. Fasi di sviluppo e studio necessarie per la commercializzazione di un farmaco negli USA (sequenze corrispondenti si hanno anche in Europa, N.d.T.). Alcuni requisiti (per la valutazione di un farmaco preclinica e clinica, N.d.T.) possono essere differenti per i farmaci destinati a malattie che costituiscono un pericolo per la vita (si veda pag. 81, N.d.T.).

FASI DELLO SVILUPPO DI UN FARMACO

CARATTERISTICHE DEGLI STUDI CLINICI CONTROLLATI

Gli studi clinici richiedono:

- **Presentazione del disegno sperimentale: protocollo**
- **Investigator's Brochure**
- **Consenso informato**
- **Adozione delle *GOOD CLINICAL PRACTICES* (GCP)**
- **Approvazione da parte del comitato etico**
- **Ricerca contro placebo o in paragone a farmaco attivo noto in doppio cieco**
- **Definizione delle caratteristiche dello sperimentatore**
- **Protocollo unico ed elenco dei centri partecipanti negli studi multicentrici**

FASI DELLO SVILUPPO DI UN FARMACO

CARATTERISTICHE DEGLI STUDI CLINICI CONTROLLATI

Good Clinical Practices (GCP)

Standard di gestione della sperimentazione clinica concepiti per ottenere risposte valide dai protocolli di studio, prevenire errori e frodi, poter confrontare dati provenienti da istituzioni diverse nelle quali si esegue la sperimentazione e per proteggere i diritti dei soggetti in studio.

Garantisce l'aspetto:

- a) **Etico - diritti dei malati: benessere dei pazienti**
- b) **Scientifico - veridicità dei risultati**

Comitato Etico indipendente deve valutare:

Coerenza dello studio proposto con i principi di salvaguardia del benessere dei pazienti;

Eticità dello studio, se cioè il disegno sperimentale è tale da consentire di ottenere una risposta univoca sia essa positiva o negativa. Non è etico esporre anche un solo paziente a rischi ingiustificati.

Studi preclinici → Studi clinici → Fase registrativa

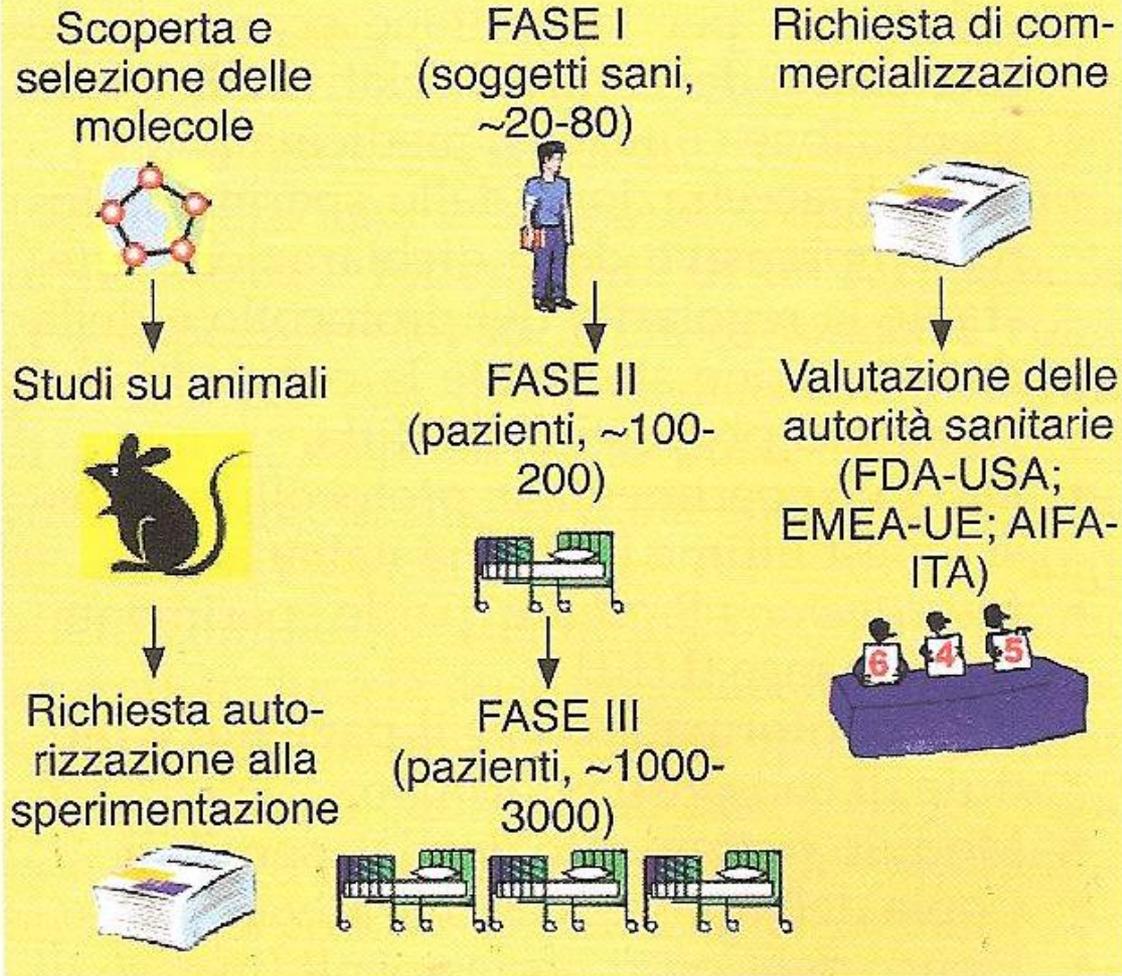
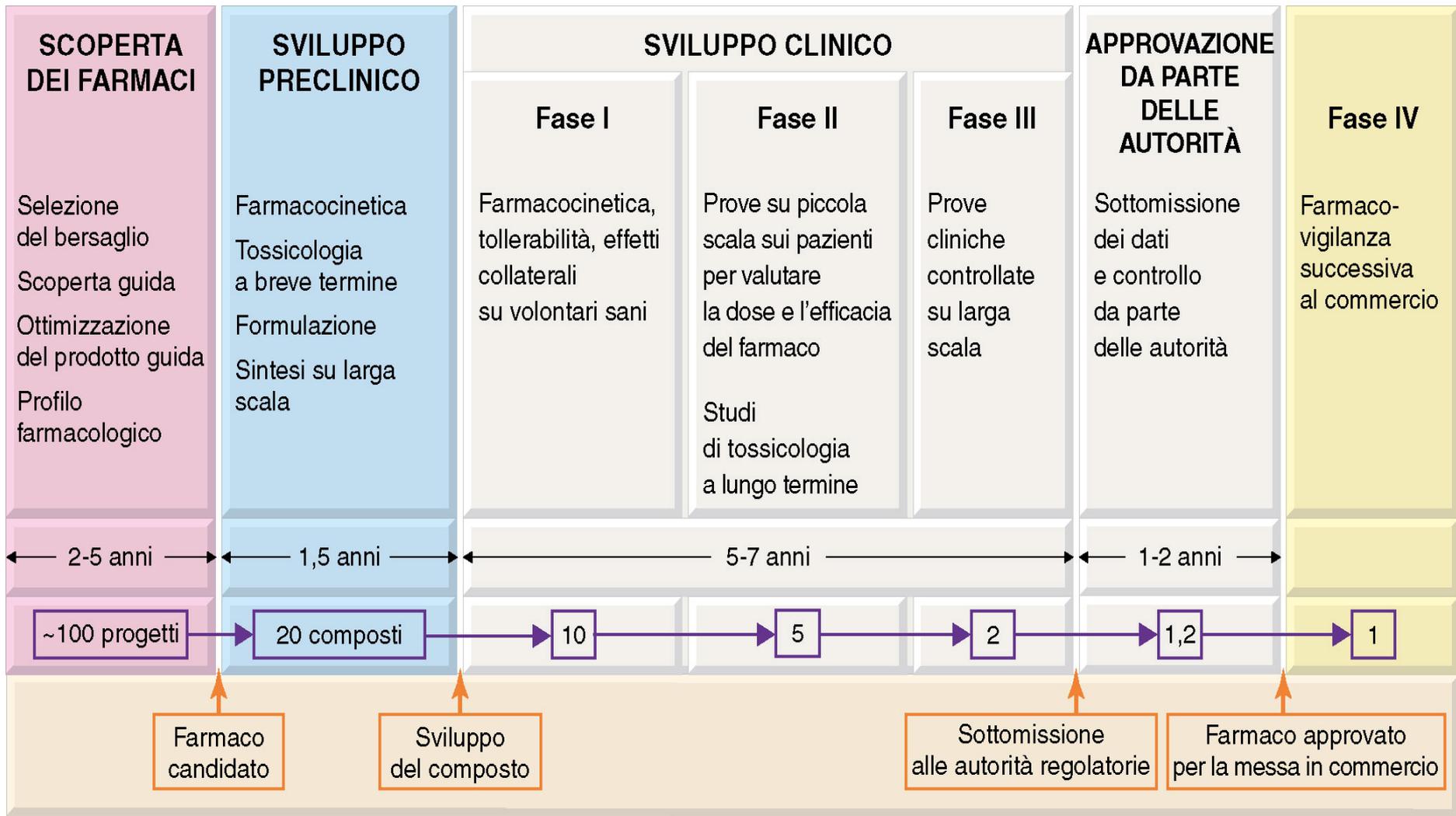
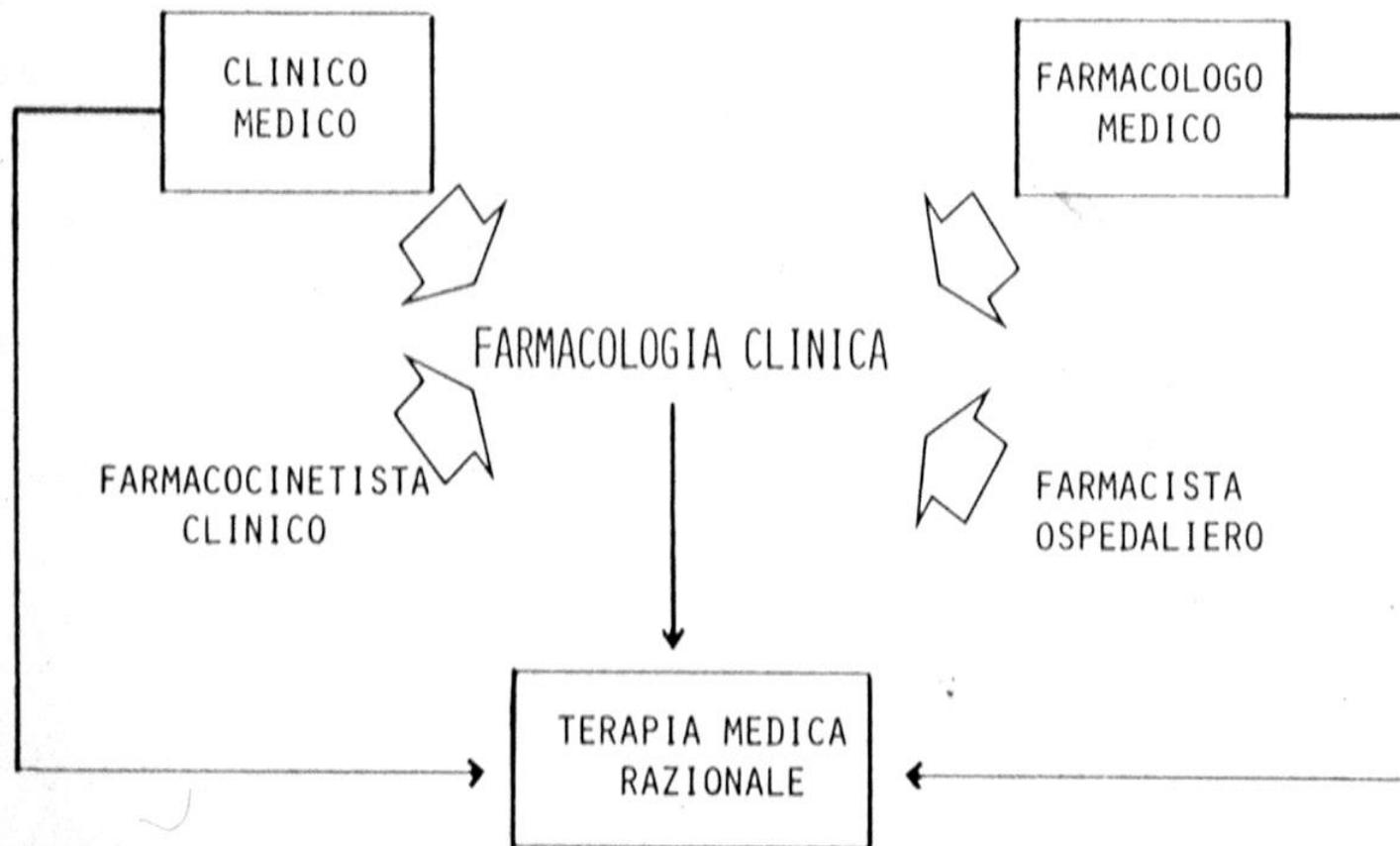


Figura 6.1. Lo sviluppo di un farmaco. Schema generale dei diversi passaggi del processo di scoperta e sviluppo di un nuovo farmaco. L'intero processo, dall'identificazione del composto all'approvazione del farmaco, può richiedere 10-15 anni e costare fino a 800 milioni di euro.





Schema 2 - Concetto di «farmacologia clinica» come integrazione di competenze per una terapia medica razionale.

FASI DELLO SVILUPPO DI UN FARMACO

SPERIMENTAZIONI CLINICHE DI FASE I

è sicuro?

OBIETTIVI

- Tollerabilità nell'uomo
- Dati di farmacocinetica
- Biodisponibilità nell'insufficienza renale od epatica
- Schema di dosaggio (somministrando dosi crescenti) da impiegare nella fase II

SOGGETTI

- Da 20 a 80 volontari sani (o pazienti in caso di farmaci ad alta tossicità)

DURATA

- 1-2 anni

FASI DELLO SVILUPPO DI UN FARMACO

SPERIMENTAZIONI CLINICHE DI FASE II

è efficace?

Ila (studio pilota) non comparativo, su popolazioni selezionate per patologia in studio

Ilb (studio di tipo controllato) a confronto con placebo o farmaco di riferimento

OBIETTIVI

- Definizione della efficacia e tollerabilità nei pazienti
- Individuazione del rapporto dose-effetto

SOGGETTI

- 100-300 pazienti

DURATA

- 1-2 anni
-

FASI DELLO SVILUPPO DI UN FARMACO

SPERIMENTAZIONI CLINICHE DI FASE III

OBIETTIVI

- Acquisizione di dati di efficacia e tollerabilità rispetto a placebo o a terapia standard, su un **ampio campione meno selettivo**
- Verifica del significato clinico delle interazioni farmacologiche prevedibili
- Definizione finale del rapporto dose/effetto
- Analisi farmacoeconomica

PROTOCOLLI DI RICERCA CLINICA CONTROLLATI E RANDOMIZZATI
O NON CONTROLLATI (senza gruppo di controllo). SOLITAMENTE
MULTICENTRICI

SOGGETTI

- 1000-3000 pazienti

DURATA

- 3-4 anni

Studio clinico controllato e randomizzato (A doppio cieco)

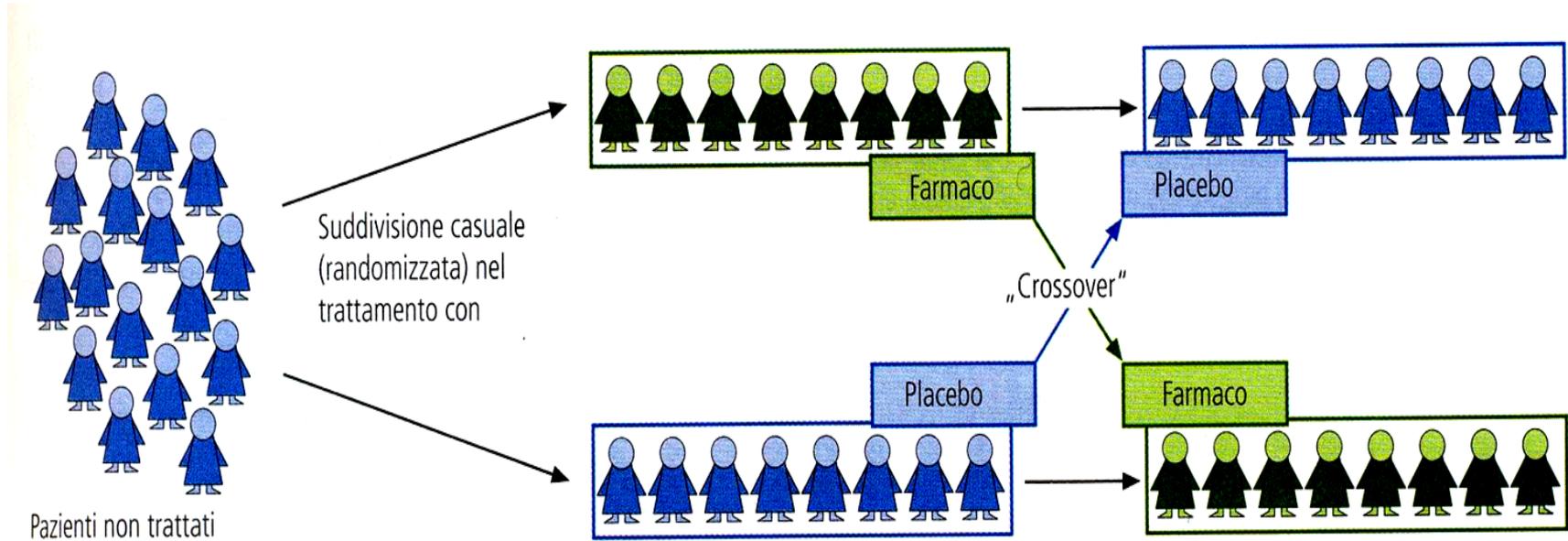


Fig. 1. **43 Studio clinico controllato.** I pazienti vengono divisi in due gruppi, uno dei quali viene trattato col farmaco in esame (farmaco), l'altro invece

con un placebo. Per aumentare il valore della ricerca, i trattamenti possono più tardi essere scambiati (crossover).

Tabella 5-3. Tipico schema di studio incrociato per confrontare un nuovo ipotetico analgesico “Novent” con placebo ed un farmaco attivo noto, l’aspirina, nel trattamento del dolore cronico. Ciascun periodo di trattamento dura 7 giorni, con una settimana di “*washout*” tra un trattamento e il successivo

Gruppo di pazienti	Farmaco somministrato		
	Settimana 1	Settimana 3	Settimana 5
I	Aspirina	Placebo	“Novent”
II	Placebo	“Novent”	Aspirina
III	“Novent”	Aspirina	Placebo

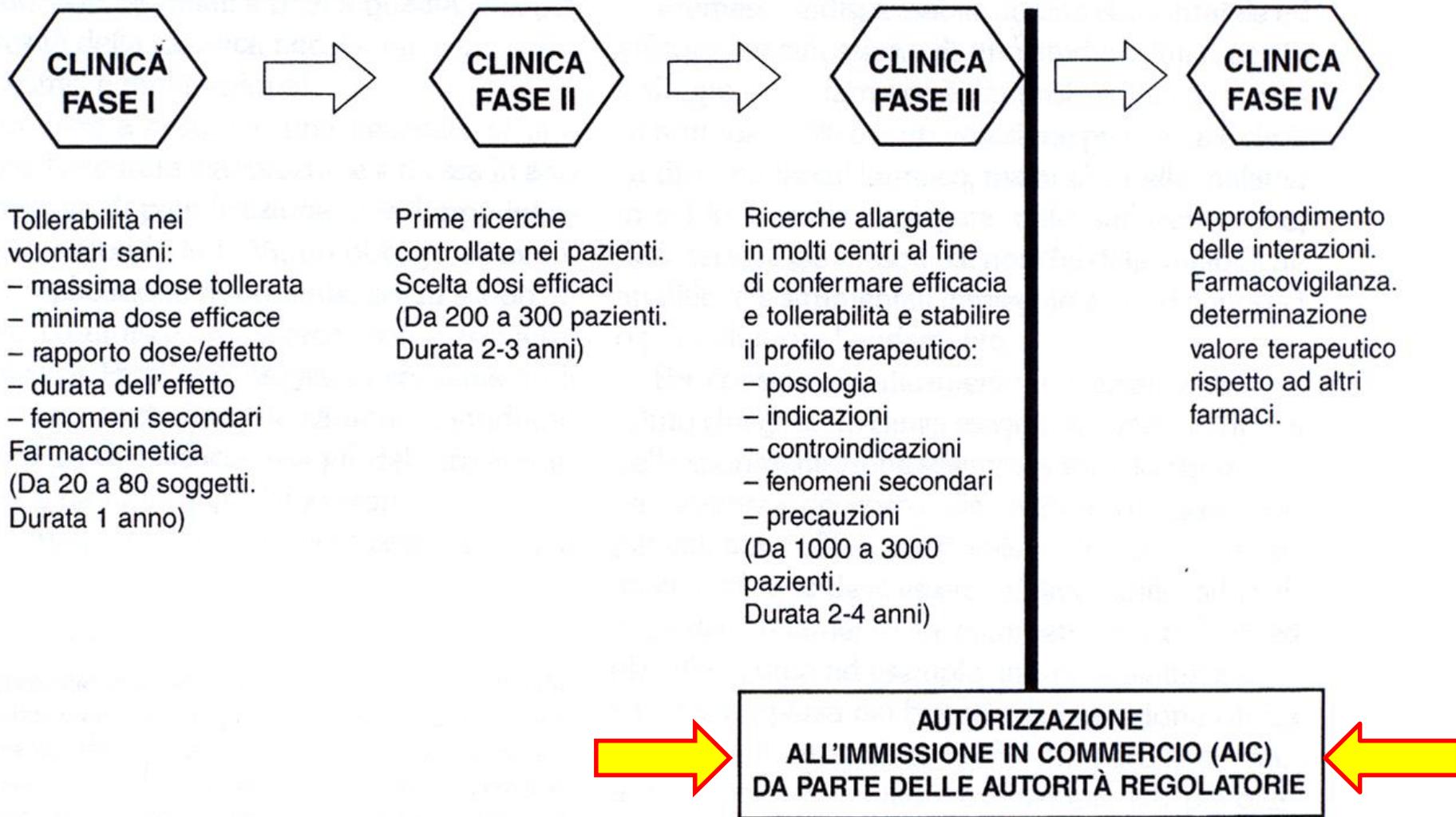


Fig. 7. Sviluppo clinico di un nuovo farmaco. La durata dei *trial* clinici cambia a seconda del tipo di patologia. Il numero medio dei pazienti per lo sviluppo clinico di un farmaco è aumentato da 1300 (inizio anni '80) a 3500 (inizio anni '90).

FASI DELLO SVILUPPO DI UN FARMACO
LIMITI DELLA SPERIMENTAZIONE
PRE-MARKETING

**Ridotto numero di
pazienti < 3000**

**Impossibilità di scoprire
reazioni avverse rare**

**Protocolli
sperimentali rigidi**

**Esclusione di
sottogruppi di
popolazioni**

**Durata limitata
(max 1-2 anni)**

**Impossibilità di scoprire
reazioni ritardate**

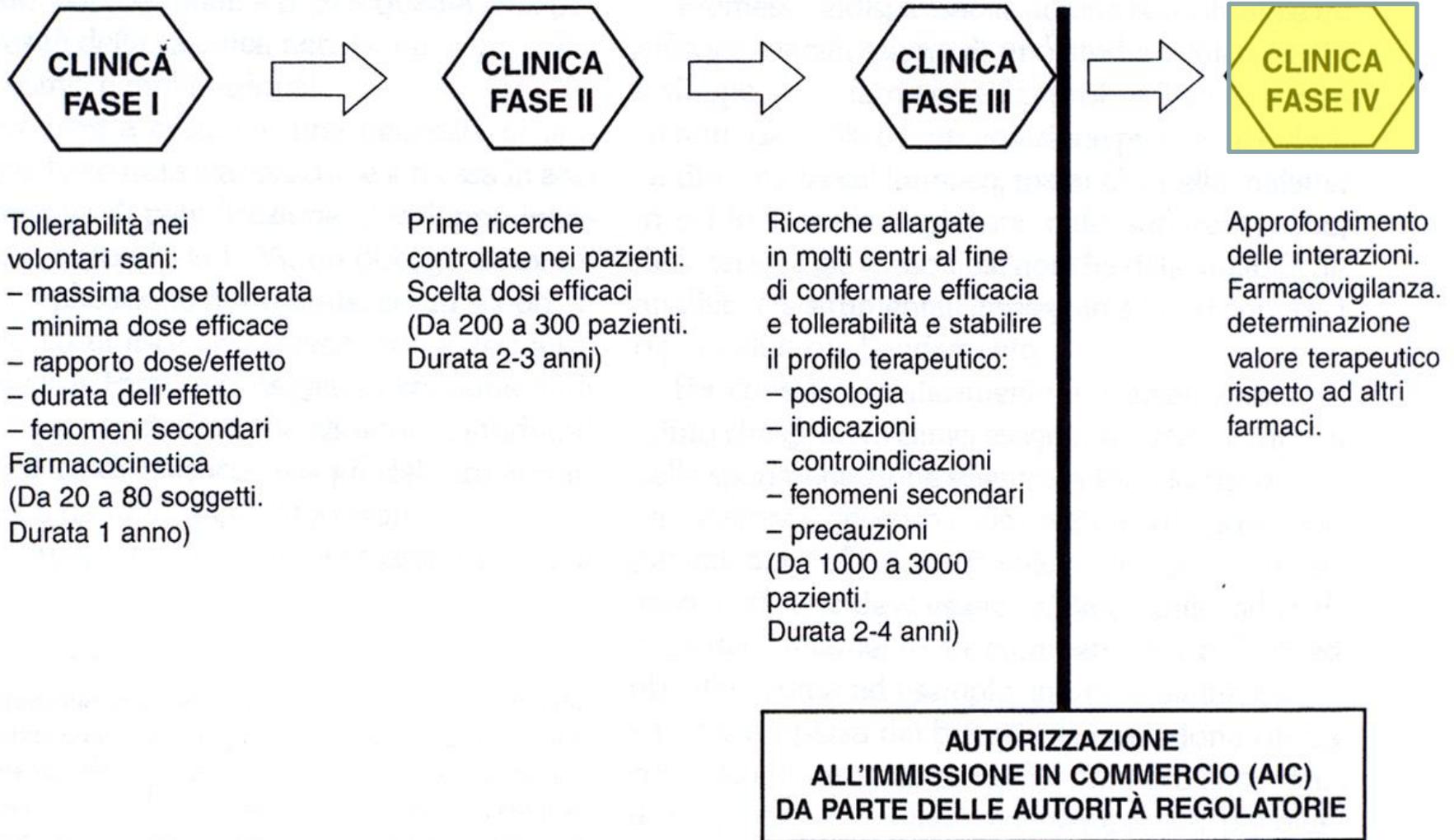


Fig. 7. Sviluppo clinico di un nuovo farmaco. La durata dei *trial* clinici cambia a seconda del tipo di patologia. Il numero medio dei pazienti per lo sviluppo clinico di un farmaco è aumentato da 1300 (inizio anni '80) a 3500 (inizio anni '90).

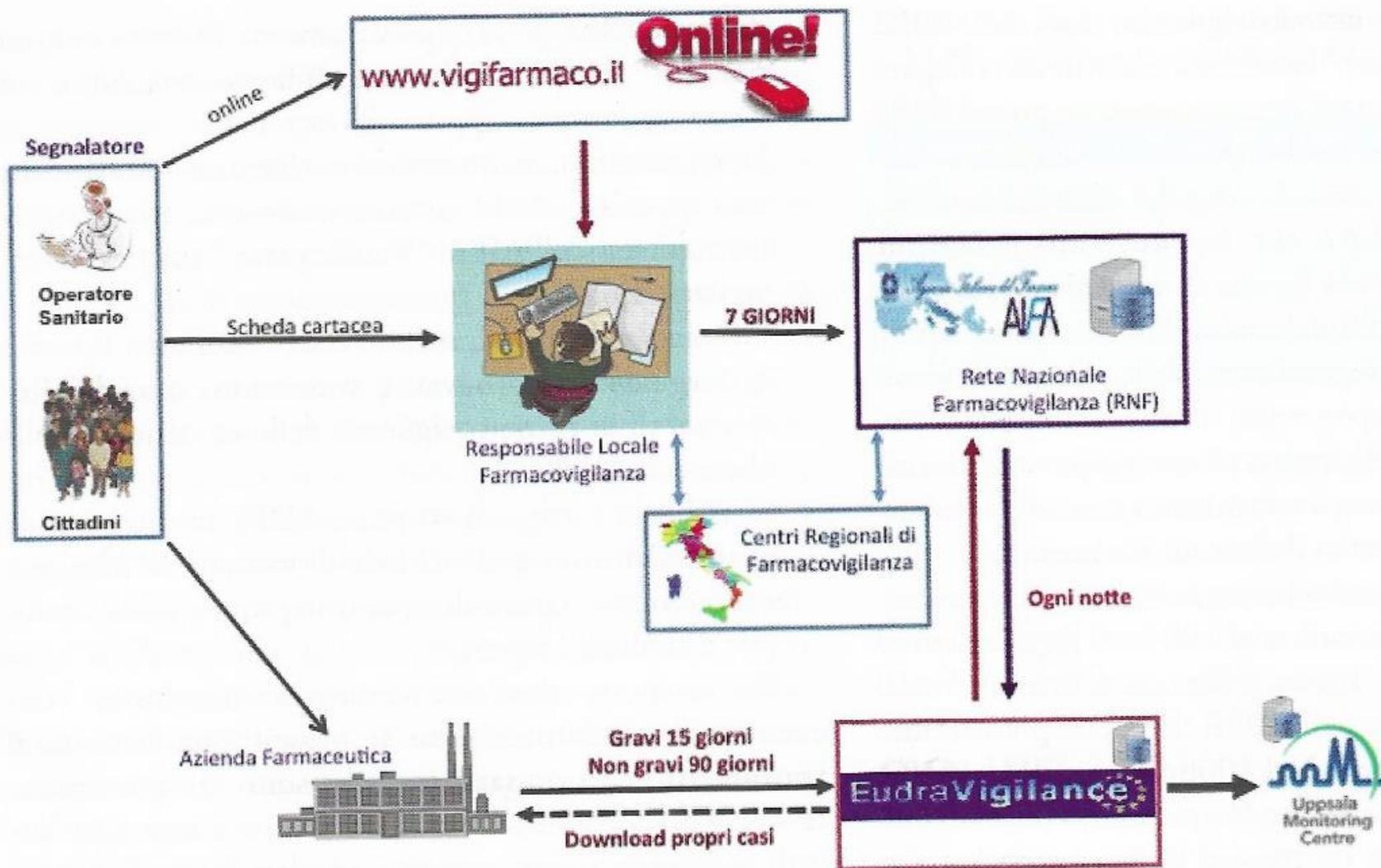


Figura 5.2. Il sistema italiano di Farmacovigilanza e il suo collegamento con il sistema europeo e dell'OMS.

Integratori alimentari

Gli integratori alimentari sono definiti dalla normativa di settore (Direttiva 2002/46/CE, attuata con il decreto legislativo 21 maggio 2004, n. 169) come:

“**prodotti alimentari** destinati ad integrare la comune dieta e che costituiscono una fonte concentrata **di sostanze nutritive**, quali le vitamine e i minerali, o di altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico, in particolare, ma non in via esclusiva, aminoacidi, acidi grassi essenziali, fibre ed estratti di origine vegetale, sia monocomposti che pluricomposti, in forme predosate”

Integratori alimentari

Efficacia e sicurezza dei principi attivi non è valutata in base a studi preclinici e clinici come richiesto per i farmaci

L'art. 10 del D.L n.169 del 2004 regola l'immissione in commercio di un integratore alimentare. La norma indica che prima della commercializzazione **l'impresa produttrice deve informare, mediante notifica, il Ministero della Sanità, indicando il modello del prodotto e la relativa etichettatura.**

Per prodotti provenienti da paesi terzi la commercializzazione è consentita 90 giorni dopo il ricevimento della notifica da parte del Ministero e in assenza di obiezioni di quest'ultimo

Un invito alla cautela

Il controllo istituzionale degli integratori e supplementi alimentari **è molto meno restrittivo rispetto a quello imposto sui farmaci.**

- le regole riguardano l'etichetta (che va notificata al ministero della Salute) e gli stabilimenti dove avviene la produzione (che devono essere autorizzati dal ministero)
- la composizione non viene controllata
- non è richiesto che sia provata l'efficacia sull'uomo
- non è richiesto che sia provata l'innocuità sull'uomo
- se il prodotto è provato dannoso dopo la sua commercializzazione, l'autorità può richiederne l'esclusione dal mercato



- ✓ è possibile che il prodotto non contenga la sostanza dichiarata
- ✓ è possibile che la sostanza non sia presente nelle concentrazioni dichiarate (variabilità tra lotti anche del 130%)
- ✓ il prodotto potrebbe contenere dei contaminanti (pesticidi, metalli pesanti, altre sostanze farmacologiche, altre erbe)
- ✓ il prodotto potrebbe essere inutile
- ✓ il prodotto potrebbe essere dannoso (efedrina)
- ✓ il prodotto potrebbe essere responsabile di interazioni con altri farmaci

Indagini sugli integratori

**15-20 % contengono sostanze dopanti
“doping involontario”**

- In Austria su 57 integratori testati da laboratori accreditati, 11 (22%) contenevano steroidi anabolizzanti
- In UK sono stati trovati integratori contenenti metandienone uno steroide anabolizzante derivato dal testosterone (noto come Dianabol) in alte dosi!
- In Europa su 110 prodotti 14 contenevano caffeina, 2 contenevano efedrina

- Most of the products tested contained plant species not listed on the labels
- One-third contained contaminants and or fillers
- Product substitution occurred in 32% of the products tested

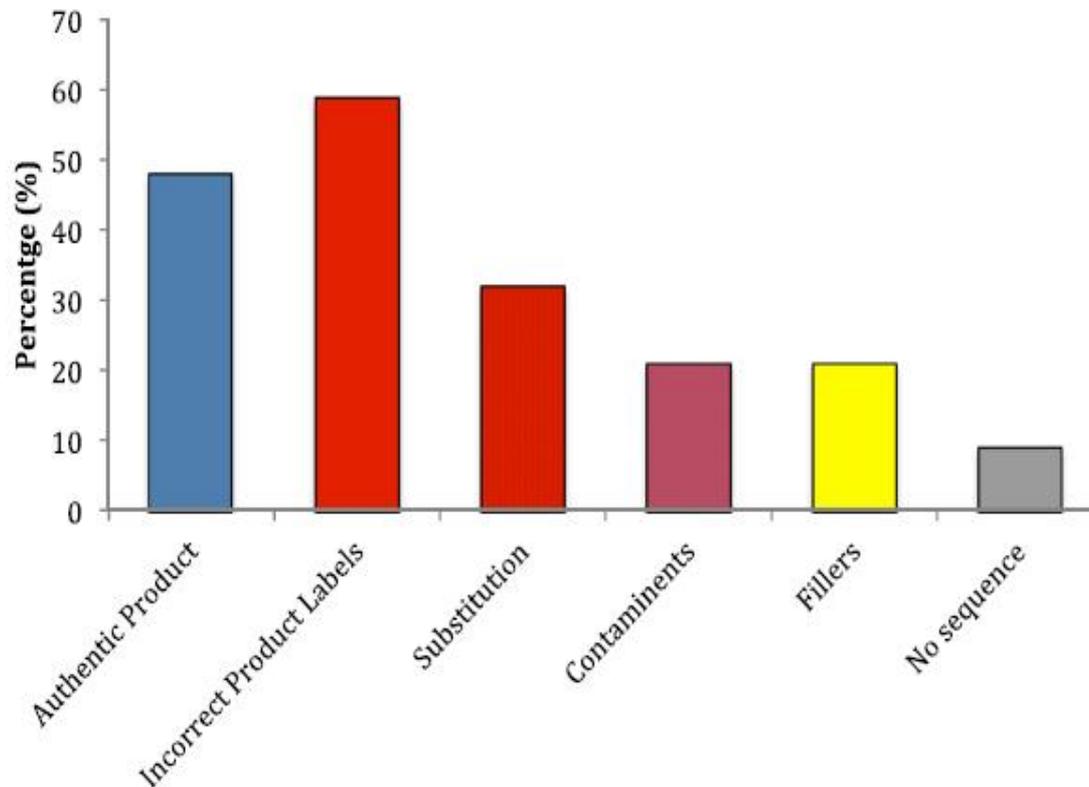


Figure 2 DNA barcode results from blind testing of the 44 herbal products representing 30 medicinal species of plants.