

FARMACI & VITA

LA RICERCA FA SCUOLA E LA SCUOLA FA RICERCA
INCONTRO CON LA RICERCA SUI FARMACI



MANUALE DIDATTICO PER L'INSEGNANTE

INCONTRO CON LA RICERCA SUI FARMACI

Istruzioni per l'uso

I farmaci hanno cambiato l'esistenza dell'essere umano, consentendogli di vivere più a lungo e in buona salute. Benché la ricerca di rimedi alle malattie e ai dolori più comuni faccia parte della storia dell'uomo fin dai tempi più remoti, si può dire che solo con il XX secolo la scienza farmacologica è diventata tale, parallelamente allo sviluppo di un metodo codificato di indagine e verifica dell'efficacia dei medicinali. Lo scopo di questo corso, rivolto agli studenti del triennio superiore, è proprio quello di rendere i giovani partecipi di questo grande progresso dell'intelletto umano ma anche di offrire loro uno sguardo su un mondo, quello delle imprese del farmaco, che costituisce un comparto economico importante, in grado di offrire prospettive lavorative interessanti e stimolanti.

Articolato in quattro moduli tematici, questo corso costituisce quindi un percorso completo nel mondo delle scoperte scientifiche della medicina, della chimica e della biologia.

Struttura dei materiali didattici

In questo kit i docenti possono trovare una serie di materiali didattici, il più importante dei quali è costituito da un CD Rom.

Mediante una modalità di presentazione semplice, i docenti potranno illustrare ai ragazzi tutte le tematiche previste, basando le loro spiegazioni su una guida visiva.


Aperto il CD Rom, infatti, si visualizzano **quattro bottoni di ingresso che corrispondono ai moduli tematici previsti dal corso**. Un'icona consente di stampare tutta la documentazione del corso (il manuale didattico per l'insegnante, il pieghevole "La Ricerca ti cerca", due poster e due schede).

I moduli tematici riguardano:

- La nascita della farmacologia moderna
- Come nasce un farmaco
- Motore di sviluppo
- Il farmaco nella vita di ogni giorno

e sono sempre preceduti da una breve animazione della durata di circa un minuto, realizzata da **Bruno Bozzetto**, che ha lo scopo di sintetizzare il messaggio chiave del modulo e di renderlo immediatamente comprensibile con una modalità vicina al mondo dei ragazzi.

Le schermate riassuntive sintetizzano i concetti chiave del corso e consentono ai ragazzi di seguire con più attenzione le spiegazioni dei docenti. In ogni schermata è poi attivo un pulsante NOTE che permette di visualizzare il testo relativo alla presentazione. Si tratta ovviamente di note didattiche sintetiche per loro stessa natura: il singolo docente che volesse completare o modificare in parte i contenuti del corso può avvalersi anche degli **APPROFONDIMENTI** suggeriti nell'apposita sezione del CD Rom e raggruppati per tematiche in calce a ogni schermata della presentazione.

FARMACI & VITA		LA NASCITA DELLA FARMACOLOGIA MODERNA	
LA STORIA DELLA MEDICINA La medicina nell'antichità			
<ul style="list-style-type: none">• Ippocrate (mondo greco)• Galeno (mondo latino)• Avicenna (mondo arabo)			
APPROFONDIMENTI	NOTE	PAGINA	← → ↑ MENU ↓ CHIUDI
INDICE DEGLI ARGOMENTI		2/36	

I materiali di approfondimento possono essere:

- documenti originali scaricabili in pdf (per esempio trattati internazionali, leggi, etc.);
- materiali didattici originali (schede biografiche, testi riassuntivi) scaricabili in pdf;
- indirizzi Internet che rimandano a siti in italiano o in inglese. Prima di ogni indirizzo è disponibile una descrizione precisa relativa alla segnalazione e un suggerimento per un suo possibile utilizzo. È importante sottolineare che l'uso dell'inglese quale seconda lingua è pressoché obbligato: il mondo scientifico comunica in inglese e molti materiali didattici di particolare interesse spesso non sono disponibili nella lingua italiana.

I testi delle NOTE con la relativa schermata di presentazione sono poi riprodotti integralmente in questo **manuale**, per agevolare l'insegnante mentre illustra l'argomento.

Questo manuale è scaricabile in pdf.

Il kit comprende anche **due poster** e **due schede** cartacee per facilitare eventuali lavori di gruppo degli studenti, anch'essi scaricabili in pdf.

Per finire, il kit didattico comprende **60 copie di un pieghevole da consegnare agli studenti** alla fine dell'"Incontro con la ricerca sui farmaci". Anche il pieghevole è scaricabile in pdf.



MODULO 1 La nascita della farmacologia moderna

Obiettivo: far comprendere l'evoluzione parallela del metodo scientifico e delle scoperte scientifiche stesse. In particolare, il modulo si concentra sulle tappe fondamentali che hanno caratterizzato la conoscenza del funzionamento del corpo umano e dei suoi meccanismi chimici e biologici. Ampio spazio è dedicato ad alcune personalità cardine della storia della medicina e della scienza, dall'antichità ad oggi. Il percorso didattico è strettamente cronologico. Al modulo è allegato un **poster didattico** (Poster 1), che riassume graficamente le tappe salienti della storia della farmacologia.

Approfondimenti biografici:

- Ippocrate di Kos
- Galeno
- Avicenna
- Cosimo I de' Medici
- Edward Jenner

Approfondimenti storico-scientifici:

- Struttura chimica e impiego della Morfina
- Cenni storici e struttura chimica dell'Urea
- Timeline Tuberculosis



MODULO 2 Come nasce un farmaco

Obiettivo: il modulo intende far conoscere agli studenti le procedure standard attraverso le quali si conduce oggi una sperimentazione farmacologica e tutte le tappe che caratterizzano la messa a punto di un nuovo medicamento. Il modulo segue, passo dopo passo, la genesi del farmaco dalla prima idea al suo utilizzo. Nella parte finale del modulo si descrivono anche le procedure necessarie a ottenere la registrazione di un nuovo farmaco presso gli enti di sorveglianza nazionali e internazionali. Al modulo è allegato un poster didattico (Poster 2) che sintetizza graficamente le quattro fasi della ricerca clinica. È possibile utilizzare i percorsi di approfondimento suggeriti all'interno del modulo per concentrarsi su tre tematiche in particolare:

- la sperimentazione preclinica: gli studenti sono spesso molto sensibili a questo tema. Il percorso di approfondimento indica quali sono le normative attuali in materia di test sugli animali che vincolano gli sperimentatori a rigide regole etiche;

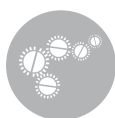
- lo sviluppo dell'etica nell'ambito della sperimentazione clinica: per facilitare un eventuale lavoro di gruppo su questa tematica, è prevista anche una scheda pratica (Scheda 1), inserita all'interno del kit. L'attività di ricerca può anche essere condotta individualmente, per esempio per produrre una tesina destinata all'esame di maturità;
- con l'aiuto del percorso suggerito da una scheda pratica (Scheda 2), allegata al kit didattico, è possibile invitare gli studenti a esaminare autonomamente l'ultima frontiera della ricerca farmacologica, ovvero il farmaco biologico.

Approfondimenti scientifici:

- Sperimentazione animale: vantaggi e limiti di un "modello" dell'uomo

Approfondimenti sulla regolamentazione della ricerca scientifica:

- La farmacovigilanza
- Il Codice di Norimberga
- La Dichiarazione di Helsinki
- La buona pratica clinica
- L'attività dei comitati etici



MODULO 3 Motore di sviluppo

Obiettivo: la prima parte del modulo ha lo scopo di illustrare il ruolo dell'impresa del farmaco nel sistema di sviluppo economico. La seconda parte del modulo è invece dedicata alle figure professionali che possono trovare posto in questo tipo di industria, un valido aiuto per un orientamento al lavoro o per il proseguimento degli studi.

Il materiale fornito in questa sezione può essere usato per approfondire con gli studenti l'analisi dei parametri che determinano il ruolo di un comparto nell'ambito dell'economia nazionale. Tale argomento può essere particolarmente utile in corsi di studio che non prevedono l'economia tra le materie curriculari. È possibile inoltre analizzare, con la collaborazione degli studenti, le caratteristiche professionali di ciascuna figura impiegata nell'azienda e redigere un piano di studi o un percorso lavorativo, che serva da guida per chi deve decidere come proseguire nella propria formazione. Viene riproposto l'editoriale di Silvio Garattini sulla sperimentazione sugli animali.

Approfondimenti scientifici:

- Sperimentazione animale: vantaggi e limiti di un "modello" dell'uomo



MODULO 4 Il farmaco nella vita di ogni giorno

Obiettivo: questo modulo ha lo scopo di spiegare agli studenti quali sono gli elementi di base che regolano l'assorbimento e l'eliminazione di un farmaco all'interno dell'organismo umano e l'azione di tali elementi sulla tossicità dello stesso o sull'efficacia di una cura. La seconda parte del modulo è dedicata invece alle norme per un buon uso dei farmaci, alle precauzioni da prendere nella conservazione e nello smaltimento, alle regole per la lettura del foglietto illustrativo e alla conoscenza delle controindicazioni generali, come per esempio l'assunzione di medicinali e di alcol.

In questo modulo sono inseriti due approfondimenti scientifici, alla portata di studenti che abbiano già una base di chimica organica e di biologia, relativi ai sistemi di passaggio delle molecole attraverso le membrane cellulari e allo studio della tossicità delle sostanze. Gli approfondimenti sono scaricabili in formato pdf all'interno dell'apposita sezione del CD Rom.

Approfondimenti scientifici:

- Le membrane cellulari e il passaggio di sostanze
- Le molecole nello spazio

INDICE



LA NASCITA DELLA FARMACOLOGIA MODERNA pag. 1



COME NASCE UN FARMACO pag. 19



MOTORE DI SVILUPPO pag. 31



IL FARMACO NELLA VITA DI OGNI GIORNO pag. 41



LA NASCITA DELLA FARMACOLOGIA MODERNA



Per comprendere la storia della farmacologia moderna bisogna risalire all'antichità. E soprattutto occorre approfondire, dal punto di vista storico, filosofico e scientifico, l'evoluzione del pensiero scientifico nella storia, ponendo particolare attenzione al metodo moderno a sviluppare il concetto di metodo scientifico che si possono comprendere tutte le tappe della storia che hanno portato, nell'ultimo secolo, a sviluppare la quasi totalità dei farmaci.

Che cos'è il metodo scientifico?

In estrema sintesi, il termine "scienza" indica il sapere inteso come un insieme organico di conoscenze correlate in modo logico. Si riferisce a un tipo di conoscenza che ha in sé il metodo per verificare gli enunciati in modo da garantire la propria validità.

La scienza rappresenta, quindi, il grado massimo della certezza ed è l'opposto dell'opinione che, invece, caratterizza l'assenza di garanzie.

Le componenti metodologiche fondamentali della scienza sono:

- la deduzione che, partendo da principi indimostrabili (postulati o assiomi), sviluppa proposizioni consistenti fino anche a costituire l'intero apparato della disciplina (come nel caso delle scienze formali: logica, matematica e geometria);
- l'induzione (presente nelle scienze della natura: chimica, fisica, biologia e geologia), che si basa sulla riproducibilità degli esperimenti e sulla verifica delle ipotesi poste per costruire le leggi di relazione tra i dati ottenuti con gli esperimenti;
- la tassonomia, che costituisce la componente sistematica (classificatoria e descrittiva) necessaria e preliminare per tutte le discipline scientifiche.

Per metodo si intende, invece, l'insieme dei protocolli (norme e tecniche) di ricerca di cui si avvale una disciplina. Ogni metodologia per essere scientifica deve comprendere una fase tassonomica e almeno una delle due fasi logiche di induzione e deduzione. La prima stabilisce il vocabolario sul quale operano (una o tutte e due) le componenti logiche.



Se la geometria e l'astronomia si sono sviluppate e perfezionate in modo più o meno lineare nei secoli, così non è stato per la farmacologia. La scienza dei farmaci ha dovuto fronteggiare preconcetti e mitologie, che per lunghi secoli hanno circondato con un alone di magia tutto ciò che aveva a che fare con la salute. Tra i protagonisti del mondo antico che hanno operato in questo senso, contribuendo a rimuovere i lacci della superstizione, si impongono tre nomi: Ippocrate, Galeno e Avicenna.

Ippocrate: è il fondatore della medicina scientifica. Con lui nasce l'esigenza di rifondare la scienza medica tenendo conto degli stimoli provenienti da altri campi del sapere, estromettendo dalla cultura medica l'irrazionale e il mito, preparando il terreno per gli scienziati dei secoli successivi. Il cambiamento non è immediato: ancora per lunghi anni coesistono forme di sapere medico contrapposte, da un lato la conoscenza e l'approfondimento della malattia e del malato, dall'altro l'applicazione di esorcismi e

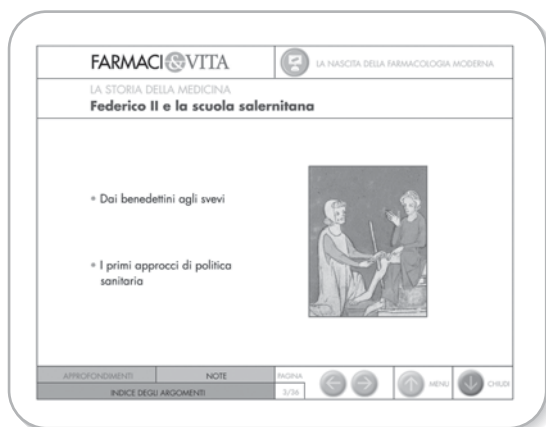
pratiche religiose. Infine, il grande merito di Ippocrate fu quello di stabilire una nuova disciplina morale per il medico, la cui validità è ancora oggi riconosciuta attraverso il giuramento dei medici: il giuramento di Ippocrate.

Galeno: l'impronta che questo scienziato latino ha lasciato nei secoli, soprattutto per quanto riguarda la farmacologia, è così profonda che, a distanza di due millenni dalla sua morte, per indicare un preparato farmaceutico non industriale si usa ancora la parola "galenico". Ha lasciato molti scritti, e numerosi sono arrivati fino a noi. A lui va il merito di aver intuito che "la terapia deve derivare dalla conoscenza della malattia e delle sue cause", concetto non scontato per i suoi tempi.

Avicenna: scrisse circa 450 libri su una grande varietà di soggetti. Molti di questi libri trattano di temi medici.

È considerato da molti come il padre della medicina moderna, e sicuramente è stato il più famoso scienziato dell'Islam. I suoi lavori più famosi sono "Il libro della guarigione" e "Il canone della medicina", anche conosciuto come Qanun. Il suo nome latinizzante è un'alterazione di Ibn Sina, l'abbreviativo del nome con cui era conosciuto in Persia. Fu una delle figure più note nel mondo islamico della sua epoca.

In Europa tramite la Scuola Medica Salernitana e a partire dal 1200, Avicenna diventò una delle importanti figure mediche.



Federico II era un tenace salutista con una forte passione per la medicina; curava l'igiene del proprio corpo, come dimostrano gli impianti sanitari di cui dotava le case imperiali. Dalla sua corte uscirono trattati medici capaci di segnare un vero e proprio progresso scientifico e interessanti norme per la prevenzione delle epidemie. Uno dei suoi principali meriti fu l'aver sviluppato la Scuola medica salernitana, con lo scopo di tutelare la salute pubblica ed emettere una legislazione sanitaria evoluta.

La Scuola medica salernitana affonda le proprie radici nei primi insediamenti benedettini avvenuti nel Ducato di Benevento verso la fine dell'VIII secolo, dove i monaci diffondevano le opere mediche greche e latine ed esercitavano la professione. Il periodo aureo della Scuola iniziò nell'XI secolo, con l'arrivo a Salerno di Costantino l'Africano, che introdusse nell'insegnamento le importanti opere arabe.

Successivamente, la Scuola medica salernitana ottenne i favori di

Roberto il Guiscardo (1015-85), dei suoi successori normanni, degli Imperatori svevi. Fu la prima a conferire un titolo accademico riconosciuto in tutti i principali Paesi europei.

Alla fine del XII secolo la sua prosperità fu influenzata dalle tormentate vicende politiche che colpirono Salerno. La città campana era devotissima alla Casa d'Altavilla, e nel 1189, alla morte di Guglielmo II, sostenne apertamente l'elezione al trono del Regno di Sicilia di Tancredi, contro le pretese dell'erede legittimo Enrico VI di Svevia. Morto Tancredi, Enrico VI ottenne il potere con la forza e punì la comunità infedele con saccheggi, distruzioni, deportazioni in massa di cittadini.

Con l'avvento di Federico II, Salerno non ritornò ai vecchi splendori, ma riprese un'intensa attività culturale. L'Imperatore, infatti, non tradì il proprio stile: finanziò la ricerca scientifica e fece tradurre in latino i trattati di Claudio Galeno di Pergano (129-200 ca).

Pur sopportando con difficoltà la concorrenza dell'Università di Napoli fondata nel 1224, la Scuola medica salernitana iniziò a svolgere un ruolo importantissimo nell'impostare e gestire l'intera politica sanitaria del Regno di Sicilia. Gli studiosi dell'Ateneo contribuirono in maniera determinante a formulare le norme contenute nel Liber Augustalis: la prima legislazione a impronta costituzionale all'avanguardia in parecchi settori, non ultimo quello della salute pubblica.



Durante il Rinascimento, la grande attenzione posta alla pratica sperimentale produce in campo medico lo sviluppo degli studi di anatomia. Alla fine del Quattrocento, Antonio Benivieni, medico dell'Ospedale di Santa Maria Nuova di Firenze, scrive oltre un centinaio di osservazioni cliniche, frutto di esami necroscopici (sui cadaveri). Grazie alle sue osservazioni, Benivieni è unanimemente riconosciuto come il precursore dell'anatomia patologica, la scienza che a tutt'oggi cerca di comprendere le cause delle malattie studiando i tessuti e gli organi colpiti. Nei primi del Cinquecento, Leonardo da Vinci studia il corpo umano, praticando la dissezione dei cadaveri presso l'Ospedale fiorentino di Santa Maria Nuova. Di tale attività restano numerosi disegni, che sono considerati veri e propri capolavori di anatomia. Le sue osservazioni, incentrate sulla comparazione tra il corpo umano e la macchina, rivoluzionano la scienza medica tradizionale.

Leonardo è il primo a rappresentare segmenti dello scheletro

umano e a usare l'esempio della leva per spiegare come funzionano le articolazioni. Rappresenta le fasce muscolari attraverso fili o corde, mettendone in evidenza l'azione meccanica. Negli studi sulle vertebre cervicali paragona i muscoli che sorreggono il collo alle corde che sostengono l'albero delle navi.

Nel Cinquecento aprono in Toscana diverse scuole di chirurgia vicino agli ospedali, come ad esempio la scuola dello Spedale del Ceppo di Pistoia e la Scuola Medico-Chirurgica dell'Ospedale di Santa Maria Nuova di Firenze. Presso quest'ultimo, per volere di Cosimo I de' Medici, tutti i medici e i chirurghi della Toscana dovevano sostenere l'esame di abilitazione alla professione medica. Durante questo periodo la chirurgia, grazie anche al contributo di Andrea Vesalio con i suoi studi anatomo-fisiologici (*De humani corporis fabrica*, 1543), non è più considerata un'arte inferiore, da essere lasciata nelle mani di cerusici e barbieri, bensì una materia destinata a entrare nel curriculum di ogni medico. Le prime osservazioni sulla circolazione del sangue sono del fisiologo inglese William Harvey, il quale aveva identificato nel cuore la pompa che regola in modo meccanico la dinamica della circolazione sanguigna. Successivamente, nel Seicento, vengono sviluppate in Toscana da Marcello Malpighi. Con il microscopio, Malpighi dimostra l'esistenza dei capillari sanguigni. Sempre in Toscana si compiono i primi esperimenti sulla trasfusione di sangue: nel 1654 Francesco Folli da Poppi, prendendo spunto dalle sue esperienze sugli innesti delle piante, compie trasfusioni pensando che esse possano curare malattie e fortificare le persone deboli, senza però conoscere l'esistenza dei gruppi sanguigni. Ciò significa che in alcuni casi i suoi esperimenti riuscirono, in altri invece fallirono provocando la morte del malato, senza che il medico capisse la ragione di questo esito così diverso.

FARMACI & VITA LA NASCITA DELLA FARMACOLOGIA MODERNA

LA STORIA DELLA MEDICINA

L'alchimia

"L'alchimia serve a separare il vero dal falso" (Teofrasto)

- Gli obiettivi dell'alchimista: trasmutazione dei metalli, panacea universale, creazione della vita
- È al contempo disciplina "tecnica" e processo di liberazione (mistico e filosofico)
- L'alchimista è filosofo e scienziato

APPROFONDIMENTI NOTE INDIZIA 5/76

INDICE DEGLI ARGOMENTI

L'alchimia è un'antica pratica protoscientifica, figlia della cultura alto medioevale, che combina elementi di chimica, fisica, astrologia, arte, semiotica, metallurgia, medicina, misticismo e religione. Vi sono tre grandi obiettivi che si propongono gli alchimisti. Il più importante traguardo dell'alchimia è la trasmutazione dei metalli in oro o argento. Gli alchimisti tentarono di creare la "panacea universale", un rimedio che doveva curare tutte le malattie e prolungare indefinitamente la vita. La pietra filosofale era la chiave per questi obiettivi. Questa mitica sostanza, che avrebbe potuto essere una polvere, un liquido o una pietra, avrebbe avuto il potere di rendere possibili entrambe. Il terzo obiettivo consisteva nel creare la vita. L'alchimia può essere considerata come il precursore della moderna scienza chimica prima della formulazione del metodo scientifico.

L'alchimia, oltre a essere una disciplina fisica e chimica, aveva anche un'implicazione filosofica, poiché consentiva all'artefice

dell'esperimento di crescere e di liberarsi dalle costrizioni mentali, avvicinandosi alla salvezza. In quest'ottica la scienza alchemica assumeva connotati mistici. I processi e simboli alchemici possiedono spesso un significato nascosto relativo allo sviluppo spirituale in connessione con quello prettamente materiale della trasformazione fisica. Anche se molti concetti e strumenti tecnici dell'alchimia sono diventati patrimonio della moderna chimica, le due discipline hanno più diversità che punti in comune, l'alchimista era più filosofo che scienziato, in una generale commistione delle discipline caratteristica del Medioevo.

Dopo la prima influenza islamica, in Europa l'alchimia si sviluppa su linee autonome, con una particolare diffusione presso le corti papali e le case regnanti, dato che le prime applicazioni si proponevano di trasformare in oro e argento la materia "vile", con il risultato di raggiungere ricchezze diversamente impensabili.

FARMACI & VITA LA NASCITA DELLA FARMACOLOGIA MODERNA

LA STORIA DELLA MEDICINA

Cosimo I de' Medici

- Firenze e l'alchimia rinascimentale
- Il ruolo di Cosimo I de' Medici
- La situazione politica
- I risultati dell'integrazione culturale



APPROFONDIMENTI NOTE INDIZIA 6/76

INDICE DEGLI ARGOMENTI

Firenze fu uno dei centri principali della cosiddetta alchimia rinascimentale. La ragione va cercata nella vita e nelle opere di Cosimo I de' Medici (1517-1574), che fece tradurre e diffuse, prima in latino e poi in volgare, il "Corpus Alchemico" di Ermete Trismegisto. Cosimo de' Medici diventa promotore del rifiorire di una nuova cultura rinascimentale che ha origine da un processo di integrazione dell'antichissima cultura alchemica con l'emergente capacità produttiva artigianale fiorentina nella fusione dei metalli, nella preparazione e la fissazione dei coloranti per stoffe e arazzi e nella preparazione dei medicinali da parte della potente corporazione fiorentina degli "speziali", i futuri farmacisti.

FARMACI & VITA LA NASCITA DELLA FARMACOLOGIA MODERNA

LA STORIA DELLA MEDICINA

L'alba della farmacologia

- Christopher Wren e il modello animale
- James Lind, l'inventore dello studio clinico
- Edward Jenner e il vaiolo "vaccino"



APPROFONDIMENTI NOTE INDIZIA 7/76

INDICE DEGLI ARGOMENTI

Dopo secoli di tentativi e sperimentazioni di erbe e prodotti naturali in genere, sempre accompagnate da un alone di leggende e superstizioni, il metodo scientifico applicato alla farmacologia comincia a muovere i suoi primi passi. Uno dei primi scienziati a intuire la possibilità di sperimentare sugli animali gli effetti delle sostanze, nonché di osservarli e registrarli, fu Christopher Wren. Nel 1656 inietta sostanze e liquidi vari per endovena in modelli animali, in particolare cani, registrando le reazioni e gli effetti.

ulteriore importante contributo allo sviluppo del metodo scientifico lo dà James Lind, chirurgo scozzese, che per primo realizza uno studio clinico controllato. Nel 1747, lavorando per la Marina britannica, nota che quasi tutti i marinai che tornavano da lunghi viaggi soffrivano di scorbuto. Decide allora di selezionare dodici marinai tutti sofferenti dei sintomi dello scorbuto e li divide in sei coppie. Ai sei gruppi aggiunge un'integrazione alla dieta:

due marinai ricevono un quarto di sidro al giorno, due un non meglio specificato elisir tre volte al giorno, una coppia riceve acqua salata, una coppia una combinazione di aglio, senape e rafano, due uomini aceto e, infine, due uomini ricevono due arance e un limone al giorno. Dei sei gruppi, quattro non migliorarono, il gruppo che assumeva il sidro ebbe un lieve miglioramento, ma il gruppo che aveva assunto agrumi manifestò un miglioramento decisivo. James Lind aveva dimostrato la superiorità di questo trattamento rispetto agli altri rimedi fino ad allora adottati, e aveva scoperto le virtù della vitamina C, in mancanza della quale i marinai si ammalavano di scorbuto. Dopo la pubblicazione dei dati, ci vollero altri 40 anni prima che la Marina di sua Maestà britannica si decidesse a fornire succo di limone sulle navi della sua flotta.

Nel 1788 Edward Jenner, medico della Contea di Gloucester in Gran Bretagna, inizia a studiare il fenomeno del vaiolo. Otto anni più tardi, compie un esperimento che, in futuro, si rivelerà di fondamentale importanza nella lotta al vaiolo e a tante altre malattie infettive. Estrae il siero dalle pustole sulle mani di una mungitrice che aveva contratto il vaiolo bovino, una forma più blanda della malattia, e lo inocula in un bambino di 8 anni attraverso due incisioni sul braccio. Poiché chi lavora con le mucche non contrae la malattia umana, Jenner suppone che la forma bovina, che colpisce solo le mani, fornisca una protezione contro l'infezione mortale. Sei settimane più tardi, Jenner inocula al bambino il virus del vaiolo umano, e scopre che la sua ipotesi è corretta: il bambino non contrae la malattia. Qualche mese più tardi Jenner ripete l'esperimento e ottiene lo stesso risultato. Alla fine del 1796 invia un articolo alla Royal Society a Londra, descrivendo 13 casi di soggetti immunizzati con il vaiolo bovino. Ma la Royal Society rifiuta di pubblicare l'articolo. Jenner decide quindi di pubblicarlo a sue spese. Lo studio di Jenner riceve molte critiche: alcuni medici si mostrano scettici, altri rifiutano il metodo per interessi economici. Ma il metodo di Jenner si diffonde e in breve tempo più di 100 mila persone vengono "vaccinate" in tutta Europa (il termine vaccinazione deriva proprio da "vacca", l'animale che ha fornito i primi ceppi infettivi necessari a proteggere l'uomo). Nel 1805 Napoleone impone la vaccinazione antivaiolosa a tutte le sue truppe, e un anno dopo la vaccinazione viene estesa alla popolazione francese.

Per secoli i chirurghi sono stati temuti come carnefici perché operavano senza disporre di mezzi adatti per controllare il dolore ed evitare ai pazienti sofferenze atroci. Fino al 1800, anno in cui fu usato per la prima volta un anestetico, gli interventi chirurgici assomigliavano più a una tortura che non a una pratica medica. Agli inizi del XIX secolo, Europa e Americhe sono travagliate da guerre e scontri, e l'esigenza di interventi di chirurgia in guerra diventa routine. Insostenibili sono le sofferenze per le mutilazioni e le amputazioni cui si sottopongono i militari in seguito alle ferite riportate. In questo scenario, William Thomas Green Morton, dentista di Boston, inventa l'anestesia generale. Morton scopre che l'etere, una sostanza in realtà già nota fin dal '500, fa cadere il paziente in uno stato di sonno profondo, che consente al chirurgo di operare senza dover infliggere dolori tremendi. Inizialmente, l'anestesia con etere incontra dei problemi nella produzione e nella gestione dell'etere stesso. È altamente infiammabile, esplosivo

con facilità e produrre un etere di qualità, che non sia tossico per il paziente, non è facile. Questi problemi si risolvono in parte producendo l'etere direttamente nel luogo dove avviene l'operazione.

Un ulteriore passo avanti nella storia della farmacologia lo compie un farmacista di Hannover nel 1817. Il suo nome è Friedrich Serturmer, nella sua farmacia isola e identifica per la prima volta la morfina, cui viene dato questo nome in onore di Morfeo, il dio del sonno. All'inizio viene utilizzata per curare l'alcolismo e le patologie connesse. Durante la seconda metà dell'800 la morfina viene massicciamente utilizzata in relazione alle sue proprietà analgesiche per dare sollievo ai tanti militari vittime di traumi bellici.

Il termine "chimica organica" deriva originariamente dal fatto che una volta si definivano con questo termine i composti che potevano essere estratti unicamente da organismi viventi. La chimica organica era in antitesi con la chimica inorganica, che invece era basata sui composti sintetizzati artificialmente.

Questa teoria fu abbandonata nel 1828, quando il chimico tedesco Friedrich Wohler sintetizza per la prima volta una molecola organica, l'urea (componente dell'urina), riscaldando un sale inorganico: il cianato di ammonio. Con la scoperta di Wohler diventa quindi evidente che una sostanza organica può essere sintetizzata anche in laboratorio, oltre che estratta da organismi viventi.

Oswald Schmiedeberg (1838-1921) è universalmente riconosciuto come il fondatore della moderna farmacologia. Laureato in medicina nel 1866, con una tesi sulla misurazione del cloroformio

nel sangue, nel 1872 diventa il primo professore di farmacologia all'Università di Strasburgo. Approfondisce gli studi sul cloroformio e su altre sostanze, come ad esempio la muscarina. Nel 1869 dimostra che quest'ultima è in grado di provocare un effetto simile a quello che il nervo vago produce sul cuore. Nel 1885 per la prima volta utilizza l'uretano come anestetico. Con i suoi studi e con il suo lavoro getta le basi per l'imminente sviluppo dell'industria farmaceutica che caratterizzerà la Germania fino alla Seconda guerra mondiale.



Nel 1878, a Parigi, Louis Pasteur presenta la "teoria dei germi e le sue applicazioni alla medicina e alla chirurgia" all'Accademia delle Scienze, segnando così l'inizio di una rivoluzione concettuale nella storia del pensiero scientifico. Oggi, nelle società occidentali, è ormai ovvio riconoscere i batteri e i virus come le cause di malattie che possono trasmettersi da un individuo all'altro, ma alla fine dell'Ottocento l'origine delle malattie era ancora un mistero. La teoria dei germi di Pasteur, in estrema sintesi, afferma che i microbi sono la causa principale di molte malattie. L'articolo di Pasteur sulla teoria dei germi finisce nelle mani del chirurgo Joseph Lister (1827-1912), che lavora a Edimburgo. È impressionato da tale ipotesi e, ispirandosi al fatto che per bonificare le fogne di una cittadina inglese era stato usato il fenolo, nebulizza tale sostanza sul tavolo operatorio durante l'intero intervento chirurgico, ottenendo una drastica riduzione dei decessi per infezione della ferita. La teoria dei germi ha, almeno nel mondo

occidentale, un'influenza grandissima sulla vita di tutti i giorni e persino sull'economia. È la paura dei germi a far sì che le donne smettano l'uso delle sottovesti multiple e delle gonne lunghe tipiche dell'età vittoriana e che gli uomini comincino a radersi il viso. Un'altra conseguenza è la nascita della moderna industria degli apparecchi igienico-sanitari, dei disinfettanti per le case e quella degli accessori usa e getta: carta igienica, assorbenti, bicchieri, fazzoletti di carta, etc.

Anche la scoperta degli antipiretici, cioè dei farmaci per ridurre la febbre, è singolare: il primo composto di questa categoria viene scoperto per caso nel 1886. Due medici, Cahn e Hepp, testando il potere vermifugo del naftalene, somministrano per errore acetanilide al posto di naftalene a un paziente che soffriva di svariate patologie. Il composto somministrato dimostra proprietà febbrifughe "miracolose". Si accorgono allora che il flacone da cui hanno preso la sostanza ha un'etichetta molto rovinata: Cahn e Hepp, semplicemente, l'avevano preso per sbaglio, credendo contenesse naftalene. I due medici pubblicano le loro osservazioni, e il direttore della ricerca di un'azienda tedesca, Carl Duisberg, leggendo la pubblicazione scopre come poter utilizzare il para-amminofenolo, sottoprodotto dell'anilina, per sintetizzare un analogo dell'acetanilide. Grazie a questa intuizione geniale nasce la fenacetina, che si dimostra un analgesico e un antipiretico molto efficace. In seguito, si scopre che l'acetamminofene (o paracetamolo) ha caratteristiche assolutamente analoghe alla fenacetina, con il vantaggio di essere più facilmente sintetizzabile.



Alla fine dell'Ottocento la difterite era una malattia devastante: colpiva soprattutto i bambini e uccideva il 50% di coloro che si ammalavano. L'unica terapia, ammessa solo nei casi più gravi, era la tracheotomia. Nel 1890 Emil von Behring dimostra con una pubblicazione che il siero, cioè la parte liquida del sangue che si ottiene eliminando globuli rossi, globuli bianchi e piastrine, ricavato da animali che avevano contratto la malattia possiede la capacità di neutralizzare l'effetto nefasto di tetano e difterite. Mentre lavora nel laboratorio di Robert Koch (lo scopritore dei germi della tubercolosi, del colera e del carbonchio) all'Istituto di Igiene di Berlino, Behring rende un animale da laboratorio temporaneamente immune alla difterite o al tetano, iniettandogli siero di un altro animale infettato da tali germi. Dimostra così che questo siero ha proprietà non solo preventive, ma anche curative perché è in grado di provocare la guarigione, se viene iniettato alla comparsa dei primi sintomi della difterite o del tetano.

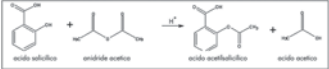
Nella notte di Natale del 1891, in un ospedale di Berlino, un bambino viene salvato per la prima volta dal siero antidifterico di Behring. Ha così inizio la moderna sieroterapia, che dalla difterite e dal tetano si è estesa successivamente alla cancrena gassosa, al botulismo, al morso della vipera, al morbillo e alla pertosse.

Con il siero, che Behring ottiene da cavalli e montoni, le probabilità di guarigione nei casi di difterite salgono dal 50% al 90%. La scoperta riscuote subito grande successo, anche al di fuori degli ambienti scientifici. Per questa scoperta, Behring riceve il Premio Nobel per la medicina nel primo anno in cui viene assegnato (nel 1901).

FARMACI & VITA LA NASCITA DELLA FARMACOLOGIA MODERNA

L'Ottocento e i primi farmaci
Un farmaco ancora attuale

• Acido acetilsalicilico: il primo farmaco di sintesi



acido salicilico + anidride acetica → acido acetilsalicilico + acido acetico

APPROFONDIMENTI: NOTE: PAGINA: 12/38

INDICE DEGLI ARGOMENTI

Erodoto narra nella sua "Storia di Roma" che esiste un popolo stranamente più propenso di altri a non ammalarsi; tale popolo usa mangiare le foglie di salice. Ippocrate descrive nel V secolo a.C. una polvere amara estratta dalla corteccia del salice che è utile per alleviare il dolore e abbassare la febbre. Un rimedio simile è citato anche dai sumeri, dagli antichi egizi e dagli assiri. Anche i nativi americani lo conoscono e lo usano per curare mal di testa, febbre, muscoli doloranti, reumatismi e brividi.

La sostanza attiva dell'estratto di corteccia del salice bianco (*Salix alba*), chiamato salicina, viene isolato in cristalli nel 1828 da Henri Leroux, farmacista francese, e da Raffaele Piria, chimico italiano. La salicina è una sostanza acida quando viene sciolta in acqua (una sua soluzione satura ha pH 2,4), per questo viene ribattezzata acido salicilico. Il composto viene isolato anche dai fiori di olmaria (*Spiraea ulmaria*) da alcuni ricercatori tedeschi nel 1839. Nel 1897 Felix Hoffmann, dopo l'idea del suo superiore Arthur Eichengrün, entrambi chimici impiegati presso un'azienda


farmaceutica, attacca al gruppo ossidrilico (-OH) dell'acido salicilico un gruppo acetile, formando l'acido acetilsalicilico. Tale composto presenta gli stessi effetti terapeutici dell'acido salicilico, ma con minori effetti collaterali. Nasce così il primo farmaco sintetico - una molecola nuova, non una copia di una molecola già esistente in natura - e con esso la moderna industria farmaceutica.

Il meccanismo di azione dell'acido acetilsalicilico fu scoperto in dettaglio solamente nel 1970.

FARMACI & VITA LA NASCITA DELLA FARMACOLOGIA MODERNA

IL NUOVO SECOLO
Gli enti regolatori

• Primi del '900: nascono gli enti regolatori



• 1995: nasce EMEA, l'Agenzia europea dei medicinali

APPROFONDIMENTI: NOTE: PAGINA: 13/38

INDICE DEGLI ARGOMENTI

Con l'inizio del XX secolo, diventa sempre più chiara la necessità di istituire organismi di controllo sia per lottare contro i prodotti pericolosi o inefficaci, sia per sottoporre a verifica tutte le specialità farmaceutiche che l'industria comincia a produrre e che vengono messe in commercio, fino a quel tempo, senza un controllo ufficiale.

Negli Stati Uniti nasce così nel 1906 la Food and Drug Administration (FDA, l'organismo che ancora oggi regola la messa in vendita di farmaci e alimenti). In Europa, la Francia e la Svizzera sono fra i primi stati a darsi una regolamentazione a tal proposito. Il 23 gennaio 1900 viene costituito a Zurigo, dietro iniziativa di cinque Cantoni, l'Ufficio Inter Cantonale per il Controllo dei Medicamenti (UICM). Il 9 dicembre 1907, i delegati di dodici stati partecipano a una "Conferenza per la creazione di un Ufficio Internazionale di Igiene Pubblica" e firmano l'Accordo di Roma, creando l'Office International d'Hygiène Publique (OIHP) a Parigi.

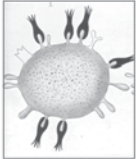
Nascono quindi gli enti regolatori nei singoli stati.

Dopo quasi un secolo dalla nascita del concetto di ente regolatore nasce, nel 1995, l'EMA (European Medicines Evaluation Agency) con sede a Londra. La nascita dell'Ente regolatore europeo per i farmaci coincide con l'introduzione del sistema centralizzato per la registrazione dei farmaci.

FARMACI & VITA LA NASCITA DELLA FARMACOLOGIA MODERNA

IL NUOVO SECOLO
Il problema della tossicità

• Paul Ehrlich e il lato oscuro dei farmaci



• La scoperta dell'arsenico

• Corpora non agunt nisi fixata

Disegno di Paul Ehrlich che batte la sua teoria dei recettori

APPROFONDIMENTI: NOTE: PAGINA: 14/38

INDICE DEGLI ARGOMENTI

Nel 1905 viene identificato dal medico tedesco Fritz Richard Schaudinn il *Treponema pallidum*, l'agente responsabile della sifilide, una malattia allora diffusissima e molto pericolosa. È una scoperta epocale: alcuni anni dopo, nel 1910, un batteriologo, Paul Ehrlich, mette a punto per la prima volta un farmaco di sintesi (chemioterapico) capace di aggredire un germe: il germe della sifilide. Si rende conto che certi coloranti si legano ai batteri, e allora testa 606 composti e proprio l'ultimo di questi, a base di arsenico, si dimostra efficace. Somministrandolo ai pazienti, tuttavia, realizza che il farmaco presenta un lato oscuro: è molto tossico, produce sintomi gravi, dolori, lesioni del fegato, del sistema digestivo e può provocare la morte. Sarà poi sostituito, qualche anno più tardi, da un suo derivato meno tossico e meglio tollerato. Paul Ehrlich, sulla base dei suoi studi di tossicità sviluppa una teoria secondo cui l'azione di un farmaco è necessariamente dovuta al suo legame con un recettore specifico che si trova nell'organismo (*Corpora non agunt nisi fixata*). Una teoria che,

come sappiamo, nel corso del secolo appena cominciato rappresenterà la leva della nascita e dello sviluppo di migliaia di nuovi farmaci. Farmaci che, secondo Ehrlich, devono colpire in modo preciso il loro bersaglio, e che per questo chiama "proiettili magici".



Uno dei campi principali di investigazione in cui gli scienziati degli anni '20 lavorano assiduamente è quello delle sostanze coloranti che manifestano attività antibatteriche. Proseguendo gli studi di Ehrlich e lavorando sui coloranti industriali dell'epoca usati per i tessuti, il biochimico tedesco Gerhard Domagk, nel 1932, scopre l'attività antibatterica di un sulfamidico.

È il primo sulfamidico usato in terapia: una scoperta di portata storica. Il nuovo farmaco è in grado di constatare la crescita di batteri come lo pneumococco, responsabile della polmonite, lo streptococco e il meningococco. Domagk lo sperimenta su una bambina che versa in condizioni gravissime, per una setticemia, e la salva. Con questa azione entra nella leggenda. Si tratta del primo di una lunga serie di farmaci che nel corso del XX secolo sono stati studiati e perfezionati e sono tuttora utilizzati in terapia.

Per queste ricerche Domagk riceve il Premio Nobel per la medicina nel 1939, ma è l'anno di inizio della Seconda guerra mondiale e

la situazione internazionale è in fibrillazione. Hitler vieta a Domagk di andare a ritirare a Stoccolma il Premio Nobel. Lo ritirerà solo al termine del conflitto.



La parola antibiotico deriva dal termine "antibiosi" e viene usata per la prima volta da Jean Paul Vuillemin nel 1883 in un trattato che descrive la lotta per la sopravvivenza tra gli organismi viventi, quindi molto prima che vengano scoperte le sostanze che oggi identifichiamo con questo nome.

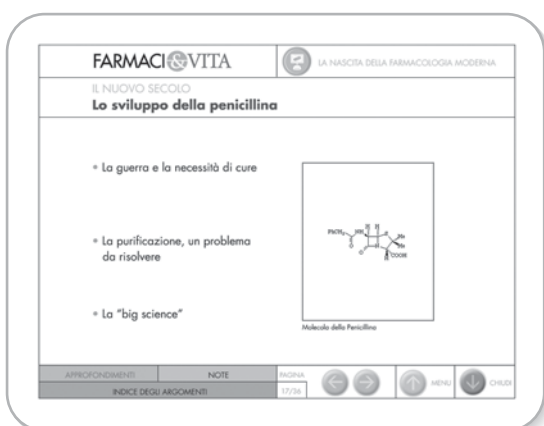
Per antibiosi si intende il contrario di simbiosi (la condizione in cui due forme di vita traggono un reciproco vantaggio dalla vita in comune, dal vivere vicino). Antibiosi indica, in altre parole, l'antagonismo tra specie viventi.

I primi studi sulle proprietà antibiotiche delle muffe sono da accreditare a uno studente francese, Ernest Duchesne, che nel 1896 pubblica nella sua tesi di laurea i risultati delle sue ricerche sull'attività antibatterica del *Penicillium glaucum*, invitando ad approfondirle.

Nel 1929, un medico inglese, sir Alexander Fleming, fa un'osservazione destinata a cambiare radicalmente il corso della storia. E

tale osservazione è del tutto casuale: in una capsula dove sono coltivati stafilococchi finisce, per sbada-tagginge, una muffa comune. La muffa, un *Penicillium notatum*, è entrata da una finestra lasciata aperta. Depositandosi su un terreno di coltura per batteri, quindi molto ricco di sostanze nutritive, si sviluppa e cresce. Fleming osserva che nelle zone della piastra dove era cresciuta la colonia di muffe i batteri erano morti. Si ricorda a quel punto la famosa frase di Louis Pasteur: "Il caso aiuta, ma soltanto le menti preparate". Quella famosa piastra, da cui ha preso avvio una imponente ricerca farmaceutica, è oggi conservata presso il Museo di Storia britannica.

Fleming conclude che il *Penicillium notatum* produce una sostanza, che chiama penicillina, in grado di impedire la crescita dei batteri. Fleming, che pubblica questa sua osservazione, tuttavia non può approfondirne fino in fondo l'importanza.

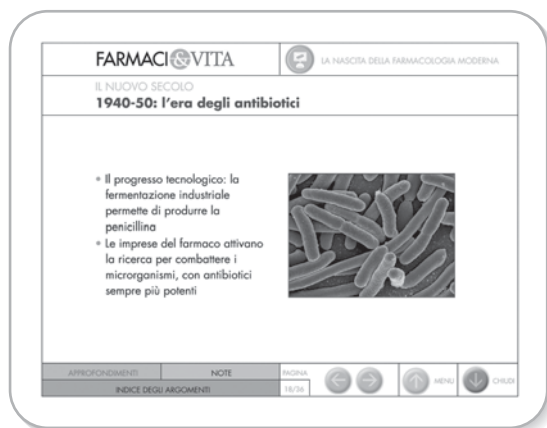


La storia della penicillina è legata al nome di Alexander Fleming, ma per arrivare alla purificazione della sostanza occorre non solo il contributo di altri due ricercatori, Howard Florey ed Ernst Chain, ma anche un'applicazione tecnologica particolare (la fermentazione su larga scala) che trasformerà la scoperta in uno strumento clinico di importanza immensa.

Bretagna, il Medical Research Council crea un Comitato per la sintesi della penicillina; la stessa cosa avviene negli Stati Uniti, dove gli scienziati impegnati su questo fronte sono obbligati a riferire i loro risultati al Committee on Medical Research of the Office of Scientific Research and Development; mentre infuria la guerra, si comprende che poter contare su grandi scorte di penicillina per la difesa delle truppe darebbe un enorme vantaggio sui nemici.

Ben presto ci si rende conto della necessità di una collaborazione

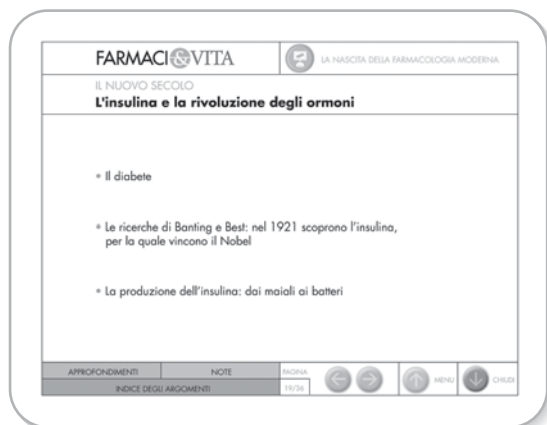
tra Gran Bretagna, avanti nelle ricerche ma in difficoltà finanziarie, e Stati Uniti: inizia, così, un intenso scambio tra i due comitati di ricerca. Florey viene mandato nei laboratori di Peoria, nell'Illinois, dove si scopre che è possibile coltivare il *Penicillium* in colture sommerse e si isola un nuovo ceppo più adatto alla produzione industriale. A Peoria, università e laboratori privati risolvono, in stretta collaborazione, i problemi legati alla fermentazione delle muffe e al disegno dei fermentatori. Il "Progetto penicillina" rappresenta la nascita della cosiddetta "big science".



Nei primi decenni del XX secolo le tecniche di fermentazione industriale, alla base anche della produzione degli antibiotici, progrediscono vistosamente, soprattutto grazie al lavoro di Chaim Weizmann (1874-1952), che riesce a utilizzare il *Clostridium acetobutylicum* per la produzione dell'acetone dall'amido. L'acetone è a quell'epoca indispensabile per la fabbricazione della cordite, l'esplosivo prediletto dall'esercito inglese, e il nuovo processo si diffonde presto in tutto il Commonwealth. La sintesi della penicillina presenta difficoltà di diverso ordine, in primo luogo per la sensibilità del prodotto ai cambiamenti di pH e alle tracce di metalli pesanti che rimangono nel liquido di fermentazione.

Ad ogni modo, l'era degli antibiotici è iniziata e la preparazione della penicillina raggiunge rapidamente livelli utili per sostenere lo sforzo bellico. Nel 1948 il monopolio anglo-americano della penicillina viene infranto da Domenico Maretti, direttore dell'Istituto Superiore di Sanità italiano, che chiama Ernst Chain a dirigere il Centro Internazionale di Chimica microbiologica a Roma.

A partire dai primi anni '40 tutte le maggiori imprese del farmaco si concentrano sulla ricerca di sostanze in grado di combattere i microrganismi: nel 1943 Selman A. Waksman isola la streptomycina, attiva in diverse infezioni che non rispondono al trattamento con penicillina; nel 1948 Benjamin Duggar ottiene l'aureomicina. Negli anni '50 si dimostra che quest'ultima è un derivato della tetraciclina, sostanza madre di una nuova classe di antibiotici a largo spettro, utili nella terapia di numerose malattie.



Anche se era già conosciuta ai tempi dell'Antico Egitto (e persino un medico contemporaneo di Galeno ne aveva fatto una descrizione precisa, dandole anche il nome) il diabete è una malattia che fino alla metà del secolo scorso era ancora misteriosa in molti suoi aspetti. Alla fine dell'Ottocento si intuisce che la sostanza mancante nell'organismo e che provoca il diabete proviene dal pancreas.

Parecchi studiosi si dedicano alla ricerca di questa sostanza e finalmente, nel 1921, gli statunitensi Banting e Best realizzano la straordinaria scoperta: dimostrano che nel pancreas ci sono zone ben individuabili, una sorta di isole di tessuto distinte dal resto dell'organo, che producono una sostanza chiamata "insulina". Estraggono, non senza difficoltà, questa sostanza, ne dimostrano gli effetti fisiologici e le possibilità di impiego terapeutico. Questa ricerca frutta a Banting il Premio Nobel per la medicina nel 1923.

Il primo paziente cui viene salvata la vita grazie all'insulina è, nel 1922, un ragazzo di 14 anni ricoverato all'ospedale di Toronto. Ha una forma di diabete grave, perde oltre cinque litri di urine al giorno. Non appena gli viene iniettata l'insulina il miglioramento è incredibilmente rapido. La scoperta dell'insulina rappresenta un passo in avanti notevole: si stima che da quando è stata introdotta in terapia, pur non essendo un farmaco che guarisce la malattia, abbia salvato la vita a oltre 30 milioni di persone.

Inizialmente si usa insulina estratta dai bovini e dai suini. Oggi invece si usa insulina prodotta con le tecniche di bioingegneria: si fa produrre insulina in grandi quantità a batteri, che vengono mutati geneticamente a questo scopo.



La scoperta delle vitamine, composti organici essenziali per l'uomo, nasce dalla constatazione che una dieta a base di carboidrati, lipidi, proteine e sali minerali non è sufficiente a garantire lo sviluppo e la sopravvivenza degli individui ma che è necessario aggiungere anche degli opportuni fattori di crescita.

Perché un ratto, o altri animali, alimentandosi solo con grassi, proteine, zuccheri, muore prima del tempo? Le manifestazioni patologiche riscontrate in occasione di penuria di determinati cibi avevano suonato come un campanello d'allarme per l'individuazione delle cause e quindi anche dei rimedi.

Lo scorbuto, il beri beri, la pellagra e il rachitismo sono malattie che per secoli hanno imperversato in tutto il mondo con un costo sociale elevato. Ma il fatto che potessero avere qualche cosa in comune non era un concetto scontato.

La prima vitamina viene isolata nel 1911: per la sua positività alle reazioni delle ammine, è chiamata "ammina della vita" (da cui

vitamina, il cui nome venne dato dal biochimico di origine polacca Casimir Funk nel 1912). Nel 1928 il biochimico ungherese Szent Gyorgyi isola dal cavolo un agente che combatte lo scorbuto (che si scoprirà essere la vitamina C). C.A. Elvehjem e D.W. Wolley scoprono nel 1937 la molecola la cui carenza provoca la pellagra. La chiamano vitamina PP, che sta per Pellagra Prevention. Successivamente vengono isolati e caratterizzati altri composti la cui carenza nella dieta provocava specifiche patologie, curabili solo con l'aggiunta di queste sostanze, che sono perciò chiamate vitamine sebbene non tutte possiedano gruppi amminici.

In cento anni sono state fatte molte scoperte sulle vitamine e sull'importanza dell'alimentazione. Possiamo affermare che le vitamine necessarie per l'uomo sono state tutte identificate, ma non sappiamo ancora tutto sui meccanismi con cui agiscono.



Il primo rimedio efficace per il trattamento della malaria impiegato nella storia è la corteccia della pianta di Chincona, scoperta in Perù nel 1600 e importata in Europa dai Gesuiti. Nel 1800 in Francia, i chimici Pelletier e Caventou ricavano dalla corteccia di questa pianta il principio attivo antimalarico in forma pura: un alcaloide che sarà successivamente chiamato "chinino". Gli olandesi sfruttano la scoperta francese, coltivando la *Chincona ledgeriana* in grandi piantagioni nelle loro colonie in Indonesia. La corteccia di *Chincona* contiene anche altri alcaloidi che hanno proprietà antimalariche (chinidina, cinchonina, cinchonidina), ma quello comunemente impiegato è rimasto il chinino.

Per molti decenni, nonostante i suoi effetti collaterali, il chinino è rimasto l'unico farmaco antimalarico disponibile. Il problema della sintesi di nuove molecole efficaci arriva durante la Prima guerra mondiale, quando il blocco dei porti e gli attacchi dei sottomarini ostacolano gli approvvigionamenti di chinino in gran parte d'Europa.

pa. Negli anni successivi si scoprono la pamachina, la primachina e la mepacrina.

Ma il grande impulso alla ricerca arriva durante la Seconda guerra mondiale, con la necessità di proteggere le truppe statunitensi impegnate nel Pacifico.

Nel secondo dopoguerra si scoprono la cloroquina, l'amodiachina, la pirimetamina e il proguanile (quest'ultimo impiegato per la profilassi). Appare subito evidente che l'impiego su larga scala dei farmaci per la profilassi avrebbe selezionato ceppi chemioresistenti, vale a dire non più controllabili con i farmaci correnti. La clorochino-resistenza compare in Sud America e nel Sud Est Asiatico nel 1960. Vengono allora impiegate associazioni di sulfonamide e pirimetamina e di chinino con tetracicline. Durante la guerra del Vietnam si ripropone il problema della protezione delle truppe statunitensi, che sprona la ricerca farmaceutica a cercare nuove terapie: presso l'Istituto di Ricerca "Walter Reed" dell'esercito statunitense viene sintetizzata la meflochina, un nuovo farmaco antimalarico che avrebbe dovuto superare i problemi di resistenza. In Thailandia compaiono presto ceppi resistenti anche alla meflochina. A quel punto, la medicina occidentale cambia direzione e, attingendo dalla medicina tradizionale cinese, ripescava il qing hao su, un estratto dalla pianta *Artemisia annua* che da secoli viene impiegato in Oriente, in forma di infuso, per il trattamento delle febbri. Nel 1971 dalla pianta viene estratta l'artemisinina, farmaco senza nessuna somiglianza con i precedenti antimalarici, dalla quale vengono successivamente sintetizzati l'artemetere, l'artesunato e l'arteetere. Attualmente gli studi continuano, allo scopo di scoprire e sintetizzare nuovi farmaci antimalarici, sempre più efficaci e sicuri, mentre le biotecnologie consentono di sperimentare alcuni vaccini antimalarici, per ora ancora poco efficaci ma che potrebbero un giorno fornire una risposta definitiva a questo flagello.

FARMACI & VITA LA NASCITA DELLA FARMACOLOGIA MODERNA

IL NUOVO SECOLO
La tubercolosi

- Una malattia nota fin dall'antichità
- Il vaccino di Calmette e Guérin, alla base di quello attuale
- La streptomicina, la rifampicina e gli altri farmaci antitubercolari
- Un problema riemergente

APPROFONDIMENTI: NOTE PAGINA: 25/26

INDICE DEGLI ARGOMENTI

La tubercolosi è una malattia conosciuta fin dall'antichità. Sono state ritrovate tracce della tubercolosi su scheletri del neolitico (oltre 4000 anni a.C.). Era nota anche in Cina oltre 3000 anni a.C. e in Egitto (1000 a.C.). In Grecia è citata nelle opere di Ippocrate e a Roma in quelle di Galeno. Risalgono alla Scuola medica salernitana le prime indicazioni igieniche in merito alla malattia e al XVI secolo precise cognizioni della sua contagiosità, idea peraltro già citata in passato da Ippocrate. Ma è soprattutto alla fine del XIX secolo, con la scoperta di Robert Koch (1882), che inizia l'era della conoscenza scientifica della malattia. Con Koch si superano le teorie che ritenevano la tubercolosi una malattia ereditaria (Laennec) o di origine tumorale (Virchow). Sempre nello stesso periodo, l'italiano Carlo Forlanini studia e mette in pratica il primo tentativo di terapia con lo pneumotorace terapeutico, un intervento chirurgico dai risultati modesti.

In tutto il XX secolo l'impegno per la prevenzione della malattia è enorme, soprattutto verso una diagnosi precoce, l'isolamento e la cura degli infetti. Nel 1927 viene presentato il vaccino BCG (dal nome dei due scopritori Calmette e Guérin); nel 1944 si scopre la streptomicina, successivamente l'isoniazide e infine, nel 1965 in Italia, la rifampicina, tutti antibiotici attivi contro il bacillo di Koch. La malattia tubercolare, che nell'Ottocento ha avuto la sua massima diffusione, tende ormai a essere considerata un problema sanitario di secondo piano nei Paesi dell'Europa e del Nord America. Tuttavia, i flussi migratori dal Sud del mondo e l'infezione da HIV stanno provocando un suo ritorno. Va infatti considerato che nel resto del mondo la gravità dell'infezione tubercolare rimane altissima: tra gli 8 e i 10 milioni di nuovi malati all'anno, con 3-4 milioni di morti. Molti ceppi di bacilli sono nel frattempo diventati resistenti ai farmaci disponibili: oggi la ricerca sta facendo nuovi sforzi per ottenere terapie ancora più efficaci.

FARMACI & VITA LA NASCITA DELLA FARMACOLOGIA MODERNA

IL NUOVO SECOLO
La scoperta del cortisone

- La leggenda dei piloti kamikaze
- Il baratto di Kendall
- L'intuizione e il perfezionamento: la scoperta scientifica tra casualità e genio
- La sintesi del cortisone: una speranza per la cura delle malattie infiammatorie

APPROFONDIMENTI: NOTE PAGINA: 25/26

INDICE DEGLI ARGOMENTI

Sembra che i piloti della Luftwaffe tedesca e i kamikaze giapponesi, durante la Seconda guerra mondiale, facessero uso di un prodotto, derivante dagli estratti delle ghiandole surrenali d'origine bovina, che durante il periodo bellico arrivava periodicamente dall'Argentina in Germania e in Giappone.

Edward C. Kendall, un ricercatore della Mayo Clinic di Rochester (USA), si interessò agli effetti prodotti dall'uso di questi estratti e condusse delle ricerche sulla componente corticale delle ghiandole surrenali. Isolò da questi tessuti otto composti cristallini, a ciascuno dei quali assegnò una lettera dell'alfabeto.

ottenere grandi quantità di ghiandole surrenali per i suoi studi (150 tonnellate in tutto) barattandole con l'adrenalina pura che isolava dalla porzione midollare. Scoprì così che il composto isolato come quinto in ordine di tempo, chiamato con la lettera "E", possedeva un elevato potere antinfiammatorio. In seguito, questo composto fu elaborato da un altro ricercatore, L.H. Sarett,

che nel 1944, dopo un complesso processo produttivo, arrivò alla sintesi del prodotto finale, il cortisone. Ed è così che la farmacologia acquisisce un grande strumento terapeutico. Infatti, nel 1949 fa il giro del mondo la notizia di un "artritico in bicicletta": che cos'era successo? In seguito a una felice e probabilmente fortuita intuizione S. Hench usò il cortisone in un paziente affetto da artrite reumatoide, consentendogli di ritrovare la mobilità perduta.

FARMACI & VITA LA NASCITA DELLA FARMACOLOGIA MODERNA

DAGLI ANNI '50 AD OGGI
I primi studi farmacologici

- Dalle osservazioni agli studi controllati
- Le prime sperimentazioni in cieco
- 1955: l'effetto placebo diventa scienza

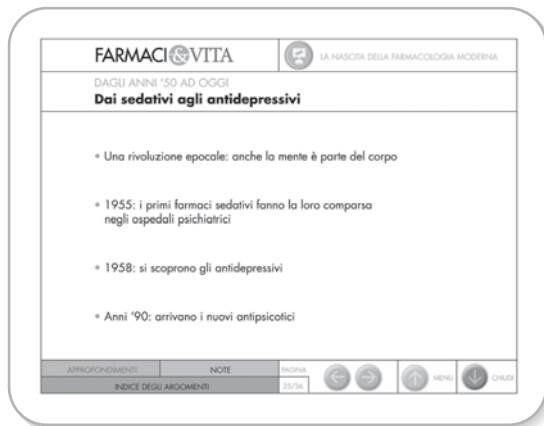
APPROFONDIMENTI: NOTE PAGINA: 24/26

INDICE DEGLI ARGOMENTI

Fino alla fine degli anni '50 l'effetto terapeutico di un farmaco veniva riconosciuto sulla base di osservazioni avallate da esperti, piuttosto che da indagini comparative. Negli anni successivi si è avvertita la necessità di introdurre ricerche con gruppi di controllo cui veniva somministrata una sostanza inerte (placebo).

Con l'affermarsi di queste sperimentazioni (inizialmente in cieco semplice, poi in doppio cieco, vedi modulo Come nasce un farmaco), si sviluppa un interesse sempre più vivo per l'effetto placebo, cioè quell'effetto per il quale il miglioramento dei sintomi di una malattia si osserva ugualmente anche se il farmaco è costituito da sostanze prive di efficacia. Si assiste a un crescente numero di lavori sull'argomento, prima a fini sperimentali poi anche come argomento di ricerca a sé.

Ma è dal 1955, con la pubblicazione dell'articolo di H.K. Beecher, dal titolo "The Powerful Placebo", che l'effetto placebo viene considerato un fatto scientifico. Beecher è il primo autore che quantifica gli effetti del placebo in varie patologie, potendo così sostenere che un placebo può essere un trattamento medico. La sua pubblicazione rimane ancora oggi una delle più citate nei lavori di ricerca sul placebo.



L'evoluzione della farmacologia non poteva non coinvolgere l'ambito della psiche. Negli anni a cavallo tra il 1950 e il 1960 si assiste a una trasformazione radicale, una rivoluzione la cui portata è paragonabile, per i suoi effetti, a quella degli antibiotici nel campo delle infezioni. Stiamo parlando dei farmaci per il sistema nervoso centrale, cioè uno tra i gruppi di medicinali oggi più usati al mondo.

Un primo passo significativo viene fatto da Henri Laborit, nel 1952, quando propone l'uso della clorpromazina, già nota come antistaminico. È con questo farmaco che i malati psichici vengono per la prima volta liberati dalle loro camicie di forza, dati i suoi effetti sedativi. La clorpromazina è il capostipite di una nuova categoria di farmaci, chiamati neurolettici, in grado di curare le psicosi gravi.

Nel 1955, F.M. Berger scopre il meprobramato, un ansiolitico che all'epoca sembrava il medicinale che potesse risolvere i problemi

dell'ansia. La prima benzodiazepina viene scoperta poco tempo dopo, nel 1957, grazie alle ricerche di Leo Sternbach: è il clordiazepossido. Per i suoi esperimenti usa le scimmie rhesus, in genere molto aggressive, assieme a tigri e linci. Quando viene loro somministrato il nuovo farmaco si lasciano accarezzare docili, senza peraltro addormentarsi.

Il primo antidepressivo è stato l'imipramina, una molecola che si pensava essere soltanto un sedativo. Il merito della scoperta spetta a Rolan Kuhn che, nel 1958, lo somministra per la prima volta a pazienti depressi. A partire da questo farmaco prendono l'avvio numerosi studi che portano alla realizzazione degli antidepressivi triciclici che ancora oggi costituiscono un'importante categoria di farmaci psichiatrici.

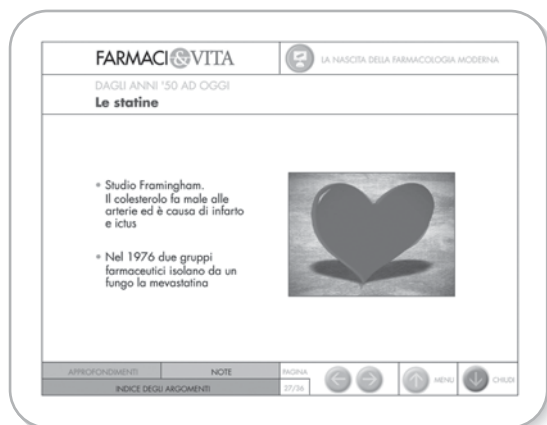
Negli anni '90 fanno la loro comparsa sul mercato i cosiddetti farmaci antipsicotici atipici, olanzapina e risperidone. Rispetto ai composti più vecchi, risultano più maneggevoli e consentono di trattare i pazienti psichiatrici gravi, come gli schizofrenici, anche presso il proprio domicilio e con effetti collaterali minori rispetto ai neurolettici classici. Si tratta di un ulteriore passo avanti nel consentire ai malati psichiatrici di svolgere una normale vita di relazione e lavorativa.



Fino alla nascita dei primi farmaci antipertensivi, la pressione alta è stata considerata una forma naturale di invecchiamento, contro la quale c'era ben poco da fare. Negli anni '60, uno studio britannico e uno statunitense dimostrano per la prima volta che se si riducono i valori di pressione sanguigna diminuiscono anche i casi di infarto e ictus. Per intervenire sulla pressione, però, non ci sono farmaci, ma soltanto una dieta priva di sali minerali (la cosiddetta dieta Kempner, seguita da pochissimi pazienti perché estremamente ristretta e insipida) oppure un intervento chirurgico per recidere, a livello lombare, le terminazioni del sistema nervoso simpatico. Un metodo riservato, vista la sua invasività, solo ai pazienti più gravi e più giovani. Medici, ricercatori e imprese del farmaco comprendono subito l'importanza di trovare un rimedio per questo disturbo, che tra l'altro riguarda un gran numero di persone. I primi farmaci (metildopa, reserpina, pentaquina, idralazina) hanno pesanti effetti collaterali, come vertigini,

sonnolenza, impotenza, disturbi della visione, secchezza della bocca e stipsi. I primi diuretici vengono messi in commercio a metà degli anni '50: sono i primi farmaci efficaci nel ridurre la pressione con effetti collaterali meno pesanti dei precedenti e sono tuttora indicati in alcune situazioni cliniche. La loro scoperta è curiosa: i pazienti trattati con sulfonamide, sostanza utilizzata fin dagli anni '30 per combattere le infezioni batteriche, si accorgono che il farmaco aumenta la quantità di urina. Nel 1949 il cardiologo William Schwartz somministra la sulfonamide a tre pazienti con grave scompenso cardiaco e tutti e tre migliorano sensibilmente. Schwartz pensa però che l'uso continuo di tale farmaco possa essere in qualche modo tossico. Il chimico Karl Beyer riesce allora a modificare la formula della sulfonamide, creando la clorotiazide. Il farmaco, somministrato a 10 pazienti ipertesi, riporta la loro pressione entro valori normali in pochi giorni. Dopo i diuretici vengono inventati i betabloccanti, il primo dei quali fu commercializzato negli anni '60. Questi farmaci rappresentano da subito un'innovazione nei metodi della ricerca: il propranololo, capostipite di questa classe, viene disegnato in laboratorio dal medico e biochimico James Black.

In realtà, il ricercatore stava cercando una sostanza capace di bloccare l'azione dell'adrenalina sui recettori beta del cuore per curare l'angina pectoris, ma si rende conto che il blocco produce anche l'effetto di abbassare la pressione. Per la prima volta è chiaro che si possono creare molecole disegnate in laboratorio per ottenere un effetto preciso. Un meccanismo, questo, alla base di tutte le scoperte farmacologiche per la cura dell'ipertensione, come i calcioantagonisti, gli inibitori dell'Angiotensin converting enzyme (i cosiddetti ACE-inibitori) e i più recenti sartani.



Nel 1976 due gruppi farmaceutici, uno giapponese e uno britannico, isolarono dal fungo *Penicillium citrinum* una sostanza, la mevastatina, selezionata tra oltre 8000 composti in grado di inibire la sintesi degli steroli, ovvero di bloccare la produzione di colesterolo all'interno dell'organismo (produzione endogena). Il colesterolo, infatti, non viene introdotto solo attraverso l'alimentazione: una quota rilevante viene prodotta dal corpo umano stesso ed è un componente importante delle membrane cellulari.

L'interesse nei confronti del colesterolo nasce negli anni '50 quando, grazie allo studio Framingham, che tiene sotto osservazione un'intera cittadina statunitense, si scopre la relazione tra colesterolo elevato nel sangue e rischio di infarto e ictus.

Il primo farmaco di questa classe fu la lovastatina, nel 1987. Tutte le statine agiscono inibendo un enzima chiave della sintesi degli steroli, la HMG-CoA reduttasi.

Da allora sono state sviluppate diverse statine, sempre più potenti nell'inibire la sintesi endogena del colesterolo e nell'abbassare il livello di questa sostanza nell'organismo.

Le statine sono oggi usate come farmaco di prevenzione cardiovascolare nelle persone a rischio.

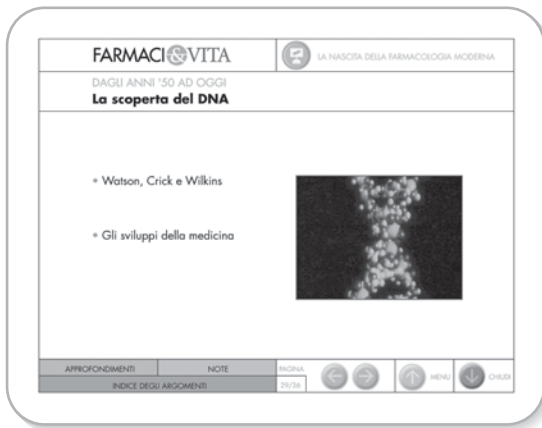
Si può dire che le statine costituiscono una delle principali scoperte della farmacologia negli ultimi decenni e che le loro proprietà sono ancora oggetto di studio: potrebbero esservi altri effetti benefici ancora da approfondire.



Quando si effettua un trapianto d'organo è di fondamentale importanza evitare il fenomeno del rigetto: l'organismo, non riconoscendo come proprio l'organo trapiantato, sviluppa difese immunitarie nei suoi confronti. Per questo, sin dai primi tentativi di trapianto, i farmacologi si sono impegnati nella ricerca di una terapia immunosoppressiva, che serva cioè a fare accettare all'organismo l'organo trapiantato. Le conoscenze scientifiche in questo campo hanno fatto passi avanti molto importanti negli ultimi anni, tanto da ridurre l'incidenza del rigetto acuto dal 50-60% di 10-15 anni fa all'attuale 15-20%, o meno in alcuni casi. Oggi, sono numerosi i farmaci immunosoppressori, ma fino a pochi decenni fa non era così. Il primo farmaco ad essere utilizzato a questo scopo è stata l'azatioprina che veniva somministrata in associazione con il cortisone: era il 1962.

Una pietra miliare della terapia immunosoppressiva è senza dubbio la ciclosporina A, scoperta da Jean François Borel. Il van-

taggio, rispetto ai farmaci usati in precedenza, consiste nel fatto che indebolisce la risposta immunitaria nei confronti dell'organo trapiantato, ma non toglie forza al sistema immunitario quando questo entra in contatto con virus e batteri. Entrata in commercio nel 1980, la ciclosporina A ha permesso di ridurre significativamente l'incidenza del rigetto acuto e di migliorare la sopravvivenza dell'organo trapiantato e del paziente. Attualmente è ancora il farmaco più utilizzato.



Il 25 aprile del 1953 James Watson e Francis Crick descrivono in una breve lettera sulla rivista Nature la loro grande scoperta: la struttura molecolare del DNA, custodita nel nucleo di tutti gli organismi viventi. L'identificazione della sua struttura ha rivoluzionato il mondo scientifico. La scoperta del DNA ha oltrepassato i confini della biologia e ispirato i settori più diversi della società nel secolo appena concluso. Molti artisti hanno celebrato ed elogiato la molecola della vita, tra i tanti vale la pena ricordare Salvador Dalì con il "Paesaggio con Farfalle", del 1958. La scoperta è valsa il conferimento del Premio Nobel, nel 1962, ai tre padri della biologia molecolare: Francis Crick, James Watson e Maurice Wilkins.

Il sequenziamento e l'amplificazione della molecola di DNA hanno influenzato profondamente la scienza e la biologia, ma la loro più grande applicazione è stata realizzata sicuramente nel campo della medicina e della scienza forense. I polimorfismi, cioè le

variazioni nella sequenza di DNA da un individuo all'altro, introducono il concetto di impronta digitale del DNA. La scoperta che la maggior parte dei polimorfismi del DNA sono associati alle malattie, o alla suscettibilità a esse, ha introdotto la diagnostica molecolare nello studio e nella cura delle patologie. Nasce così il concetto di medicina predittiva, una medicina più affidabile, dove il rischio di contrarre una patologia può essere identificato prima del manifestarsi dei sintomi. Oggi, alla luce delle nuove conoscenze genetiche, è molto più importante conoscere che tipo di paziente ha una malattia piuttosto che quale tipo di malattia ha un paziente. La conoscenza del genoma umano sta delineando una nuova tassonomia delle malattie che, sulla base della genetica e della medicina molecolare, è in grado di identificare rapidamente l'anormalità clinica, biochimica e patologica che è alla base della patologia. Sapere che un disturbo clinico può derivare da più di un meccanismo cambierà completamente il rapporto del medico e del paziente con quella malattia, permetterà la scelta della terapia più appropriata e garantirà una prognosi più sicura. La variabilità individuale della risposta ai farmaci e la loro diversa tossicità sui malati sono state, finora, un grave problema per la pratica clinica e per lo sviluppo delle nuove terapie. Ognuno di noi può presentare varianti genetiche che alterano il metabolismo, la risposta e la tossicità di un farmaco. La conoscenza di queste variazioni, oggi possibile attraverso l'impiego della biologia molecolare, permetterà di fornire al paziente una terapia adattata al suo caso specifico: una vera e propria terapia "su misura".



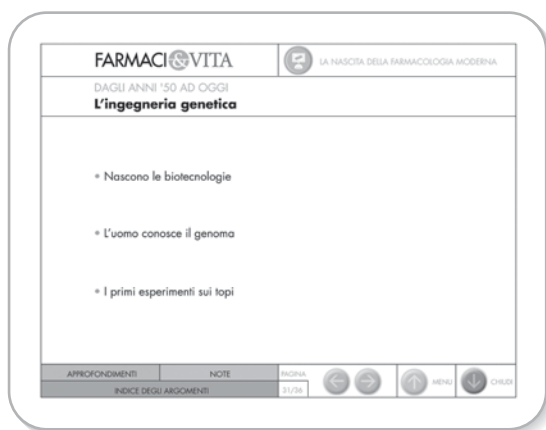
Fino agli inizi del XX secolo, l'unica cura possibile per il cancro era la chirurgia, limitata però ai casi di tumore scoperti in fase iniziale e completamente asportabili. È con la scoperta dei primi farmaci chemioterapici che il "male incurabile" diventa una patologia da affrontare. I progressi della ricerca sono notevoli nel campo dell'oncologia che, benché il numero dei tumori sia in costante aumento per via della presenza di fattori di rischio ambientali, la mortalità tra il 1990 e il 2001 è diminuita del 2,3% l'anno.

La scoperta che alcune molecole sono in grado di bloccare la replicazione cellulare è stata quasi casuale: durante la Prima guerra mondiale, i soldati esposti alle cosiddette mostarde azotate presentavano forme di anemia e leucopenia e disturbi a tutti gli organi caratterizzati da un rapido ricambio cellulare. Negli anni '40 i ricercatori sviluppano quindi farmaci basati sui principi delle mostarde azotate (i cosiddetti agenti alchilanti). Pochi anni dopo il

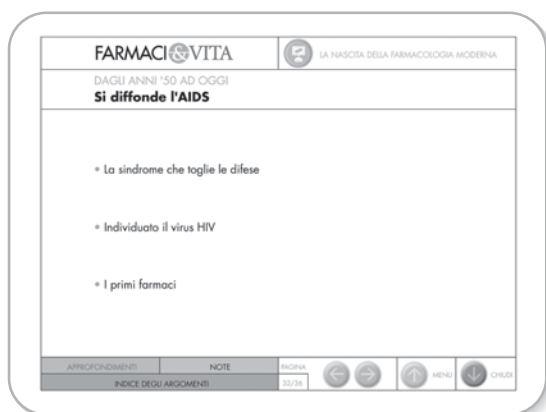
pediatra statunitense Sidney Farber, dell'Università di Boston, dimostra che l'aminopterin, una vitamina derivata dall'acido folico, è in grado di indurre la remissione nei bambini malati di leucemia acuta. Questo farmaco è il precursore di uno dei chemioterapici più comunemente usati ancora oggi.

La prima terapia per il cancro metastatizzato viene somministrata nel 1956. Parallelamente allo sviluppo di questi farmaci, l'industria farmaceutica lavora alle terapie complementari in grado di rendere meno tossica e più tollerabile la chemioterapia: nuove sostanze adiuvanti, farmaci antiemetici, farmaci antianemici. Anche grazie a questi sviluppi, è oggi possibile sottoporsi a una chemioterapia continuando, in alcuni casi, a condurre normalmente la propria vita. Secondo uno studio recente, solo un paziente su dieci ha dovuto lasciare il lavoro nei quattro anni dopo la diagnosi. Quattro su dieci hanno interrotto l'attività durante le cure, ma l'hanno ripresa subito dopo.

Ulteriori sviluppi si avranno con la messa a punto dei cosiddetti farmaci biologici, il primo dei quali è stato commercializzato nel 2000. Si tratta di sostanze analoghe a quelle prodotte dall'organismo (per lo più proteine), in grado di interferire con la moltiplicazione cellulare a livello di produzione proteica o addirittura a livello genico, bloccando l'oncogene responsabile della malattia. Parallelamente ai farmaci biologici, si registrano successi anche nel campo dell'immunologia dei tumori, con la creazione dei cosiddetti "vaccini contro il cancro". Il primo di essi è stato commercializzato per il trattamento del melanoma, ma ulteriori studi sono in corso per estendere questa strategia ad altre forme di cancro.



1980, gli viene assegnato il Premio Nobel per la chimica. Le sue scoperte sono alla base dell'ingegneria genetica e della moderna industria della biotecnologia.



A partire dall'inizio degli anni '80 inizia a farsi strada la consapevolezza che una nuova sindrome si sta affacciando negli annali della medicina: la Sindrome dell'Immunodeficienza Acquisita. In Francia, l'Istituto Pasteur individua un virus che sembrerebbe legato alla malattia.

I ricercatori iniziano a rendersi conto che questa malattia colpisce gli uomini con comportamenti omosessuali, soggetti emofilici e altri gruppi, come i tossicodipendenti, non solo negli USA ma in tutto il mondo. Diventa chiaro che ci si trova di fronte a una nuova malattia che distrugge il sistema immunitario rendendolo facile preda di infezioni che in condizioni di buona salute potrebbero essere facilmente contrastate dall'organismo. Ci si rende conto che un agente infettivo trasmissibile è il responsabile del rapido diffondersi di questa malattia: l'HIV (Human Immunodeficiency Virus) viene identificato come l'agente che causa l'AIDS. Nel 1985

vengono messi a punto i primi test per individuare la presenza di anticorpi anti-HIV.

Ad Atlanta i CDC (Center for Diseases Control and Prevention) organizzano la I Conferenza Internazionale sull'AIDS. L'OMS sponsorizza il congresso: 2000 ricercatori in rappresentanza di 30 nazioni prendono coscienza dell'esistenza del focolaio africano.

Nel 1986 viene pubblicato il primo report statunitense sull'AIDS che richiama l'attenzione sulla necessità di dare informazioni sulle modalità di contagio. A Parigi si svolge la II Conferenza Internazionale sull'AIDS. Si hanno le prime stime sull'infezione in Africa. L'OMS stima tra i 5 e i 10 milioni i sieropositivi nel mondo. Emerge con chiarezza l'importanza delle campagne preventive e si inizia a parlare di farmaci promettenti nel contrastare l'infezione. Le imprese del farmaco sono infatti in prima linea nella battaglia contro il virus. Nel 1987 viene approvata la prima molecola anti-AIDS, è l'AZT (Azidotimidina). L'anno dopo, per la prima volta, il 1° dicembre viene celebrata la giornata mondiale contro l'AIDS. Nel 1991 si ha l'approvazione di un nuovo farmaco anti-AIDS: è la DDI (Didanosina), e anch'essa, come l'AZT, inibisce un enzima necessario alla replicazione del virus, la transcriptasi inversa. La vera svolta nella terapia dell'AIDS si ha però con la comparsa, agli inizi degli anni '90, degli inibitori della proteasi, farmaci in grado di eliminare il virus dal sangue, sebbene non di guarire del tutto la malattia.

L'agente infettivo rimane infatti nei linfonodi e negli organi del sistema immunitario, come la milza.

La terapia attuale dell'infezione da HIV (da non confondersi con l'AIDS, che è il nome della malattia conclamata, quando compaiono i sintomi) si basa sulla combinazione di almeno tre farmaci, per prevenire la comparsa di resistenze. Con questa strategia, le persone infettate possono condurre una vita normale e convivere con quella che, fino a pochi anni fa, era una malattia inesorabilmente mortale.



Durante gli anni '80 l'immunologia, cioè la branca delle scienze biomediche che si occupa del sistema immunitario, fa passi da gigante. Si approfondiscono e si conoscono nel dettaglio parecchi aspetti che riguardano il sistema immunitario: uno straordinario e complesso insieme di sistemi chimici e cellulari potenzialmente attivo contro tutti i microrganismi e tutto ciò che l'organismo riconosce come qualcosa di differente da sé.

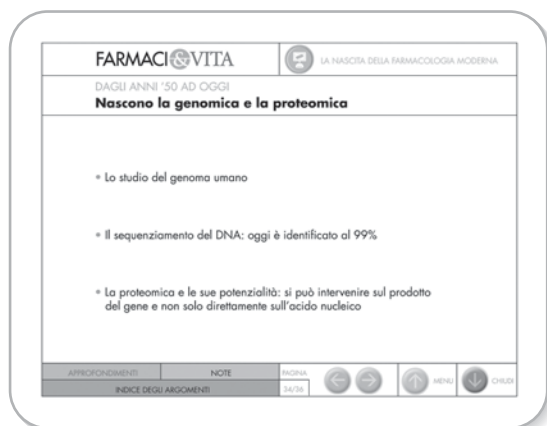
va di pari passo con gli sviluppi delle biotecnologie: i vantaggi di queste due discipline si osservano nella prevenzione, nella diagnosi e nella terapia. La scoperta di anticorpi monoclonali, ad esempio, ha comportato importanti innovazioni nel settore diagnostico.

legano soltanto a un singolo antigene. Grazie alla loro specificità e alla disponibilità teorica-mente illimitata hanno trovato importanti riscontri nell'oncologia, perché permettono di distinguere in modo specifico le strutture prodotte da cellule tumorali. Queste stesse

proprietà consentono l'impiego di anticorpi monoclonali come vettori di farmaci antitumorali a scopi terapeutici. In questo modo gli immuno-farmaci giungono esclusivamente sulle cellule maligne senza portare ulteriori conseguenze alle altre, per la loro tossicità. Fino ad ora, quest'ultima applicazione ha interessato la lotta contro il tumore delle ovaie, del tratto gastrointestinale, del polmone e del fegato. Gli anticorpi monoclonali sono impiegati anche in infettivologia per il riconoscimento di agenti patogeni; ha portato infatti alla comprensione dell'epidemiologia, cioè delle cause di diffusione di alcune malattie come l'epatite virale A e B e la mononucleosi. Un altro campo di applicazione degli anticorpi monoclonali è l'immunologia, che studia gli effetti della reazione antigene-anticorpo. È stato possibile studiare le varie sottopopolazioni di linfociti, globuli bianchi presenti nel sangue che producono anticorpi, e le modalità di risposta immunitaria.

In tal modo, si sono scoperte le cause di alcune patologie, di alcune malattie come le immunodeficienze, insufficienze immunitarie acquisite o ereditarie, o le malattie autoimmuni in cui le funzioni di difesa sono rivolte verso il proprio organismo. L'utilizzo di anticorpi monoclonali ha inoltre consentito il miglioramento di metodi di analisi di varie sostanze presenti nei liquidi biologici. La tecnologia del DNA ricombinante è infatti applicata soprattutto in campo diagnostico.

Vengono utilizzate sonde genetiche, che riconoscono sequenze specifiche di acidi nucleici per la complementarità delle basi azotate, per lo studio di alcuni tumori, o ancora per la diagnosi prenatale di malattie genetiche. L'impiego di sonde molecolari consente inoltre l'individuazione di mutazioni genetiche anche quando non danno luogo a malattie clinicamente manifeste, ma pongono, per esempio, a rischio aumentato di sviluppare una data malattia.



Negli anni '90, il maggiore impulso alla medicina e alla ricerca è stato senza dubbio dato dalla genetica. Nasce infatti la genomica, una branca della biologia molecolare che si occupa dello studio del genoma degli organismi viventi. In particolare, si occupa di struttura, contenuto, funzione ed evoluzione del genoma. È una scienza che si basa sulla bioinformatica per l'elaborazione e la visualizzazione dell'enorme quantità di dati che produce.

Con grande rilievo, nel 2001, fu data dalla stampa non specialistica la notizia del sequenziamento del genoma umano. Un progetto pubblico di sequenziamento nacque nel 1986 sotto il nome di "Progetto genoma umano". Ma un'azienda privata riuscì a completare (nel 2000) il sequenziamento del genoma umano in anticipo sul progetto pubblico. La sequenza fu pubblicata nel 2001 in due articoli paralleli sulle riviste Science e Nature, che riunivano i risultati di entrambi i progetti; si trattava di una bozza pari al 90% della sequenza e ancora con notevoli probabilità di errori. Una

sequenza accurata pari al 99% del genoma umano è stata pubblicata nel 2003.

La genomica è stata affiancata recentemente da una nuova branca della biologia, affine per modalità di approccio alla ricerca: la proteomica, di crescente importanza, che si occupa dell'insieme di tutte le proteine di un organismo (proteoma), con l'obiettivo di determinarne la sequenza, la funzione, la struttura tridimensionale e le interazioni. Un obiettivo più ambizioso, perché più complesso, di quello della genomica, ma che in prospettiva può aprire innumerevoli possibilità di studio e, quindi, di creazione di nuovi farmaci e nuove terapie.

È infatti potenzialmente più utile bloccare la funzione del prodotto di un gene (cioè di una proteina) con un farmaco "intelligente", cioè capace di interagire con esso, piuttosto che bloccare completamente un gene che potrebbe avere più funzioni nell'organismo.

FARMACI & VITA LA NASCITA DELLA FARMACOLOGIA MODERNA

DAGLI ANNI '50 AD OGGI

Prevenire invece che curare

- * Nasce la farmacoprevenzione: il farmaco non cura la malattia, ma evita che questa si presenti
- * L'applicazione più comune: la prevenzione cardiovascolare
- * Il futuro dell'oncologia: prevenire la comparsa dei tumori con sostanze in grado di interferire con la formazione dei tumori

APPROFONDIMENTI: NOTE: PAGINA: 25/28

INDICE DEGLI ARGOMENTI

Un settore nuovo che compare alla fine degli anni '80 è quello della farmacoprevenzione, vale a dire il tentativo di prevenire la comparsa di una determinata malattia attraverso la somministrazione di sostanze che contengono elementi naturali o di sintesi in grado di ridurre il rischio.

I primi risultati che confermano l'efficacia della farmacoprevenzione si sono avuti, ad esempio, nelle malattie cardio-vascolari (per prevenire le quali si usa principalmente l'acido acetilsalicilico, i farmaci antiaggreganti e le statine, sostanze in grado di ridurre i livelli di colesterolo nel sangue e la pressione sanguigna) e nei tumori, in particolare quello al seno e al colon. La farmacoprevenzione rappresenta un nuovo settore di ricerca che incrementa le possibilità di prevenzione, attraverso l'uso di farmaci che inibiscono il processo di malattia.

FARMACI & VITA LA NASCITA DELLA FARMACOLOGIA MODERNA

DAGLI ANNI '50 AD OGGI

Le ultime frontiere della farmacologia

- * I farmaci biologici: intelligenti, precisi, potenzialmente privi di effetti collaterali
- * La farmacogenomica, ovvero lo studio dell'interazione tra le caratteristiche individuali e i farmaci
- * La terapia genica: sostituire il codice danneggiato

APPROFONDIMENTI: NOTE: PAGINA: 26/28

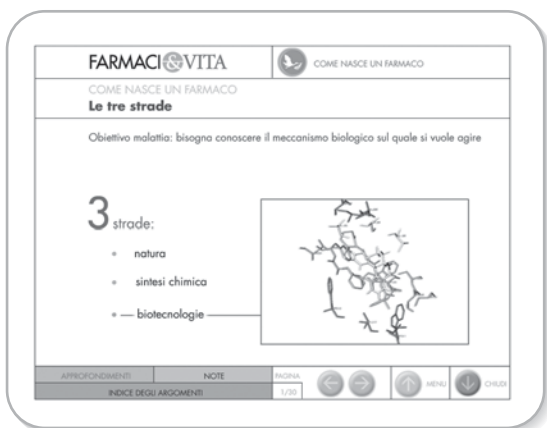
INDICE DEGLI ARGOMENTI

L'ultima frontiera della farmacologia è rappresentata dai farmaci biologici. Si indicano con questa definizione quei farmaci che sono estremamente selettivi perché puntano a colpire una singola struttura (recettore, proteina, sequenza di DNA) in modo preciso, riducendo così gli effetti collaterali e aumentando l'efficacia della terapia. Sono il risultato dei progressi fatti nel campo delle biotecnologie. Sono disponibili per ora farmaci biologici contro l'artrite reumatoide, la psoriasi, le malattie infiammatorie croniche dell'intestino e alcuni tipi di tumore. Inoltre sono in corso numerosi studi per aumentare il loro impiego in campo oncologico, dove rappresentano una vera e propria promessa. La farmacogenomica è invece un ramo della biologia che studia l'interazione tra i geni dell'individuo e la reazione dell'organismo ai farmaci. Lo scopo è quello di arrivare a personalizzare le cure e a dare a ciascun individuo la terapia adatta, non solo alla malattia, ma anche al malato. Un fronte di ricerca altrettanto promettente e altrettanto

“caldo” è la terapia genica, una procedura che consente di trasferire materiale genetico (DNA) allo scopo di prevenire o curare una malattia. Nel caso delle malattie genetiche, in cui un gene è difettoso o assente, la terapia genica consiste nel trasferire la versione funzionante del gene nell'organismo del paziente, in modo da rimediare al difetto. In altre patologie si può, invece, voler uccidere in modo mirato le cellule che causano la patologia. Un'altra strategia ancora prevede il trasferimento di geni all'interno di cellule malate allo scopo di bloccare il meccanismo alterato che causa la malattia.



COME NASCE UN FARMACO



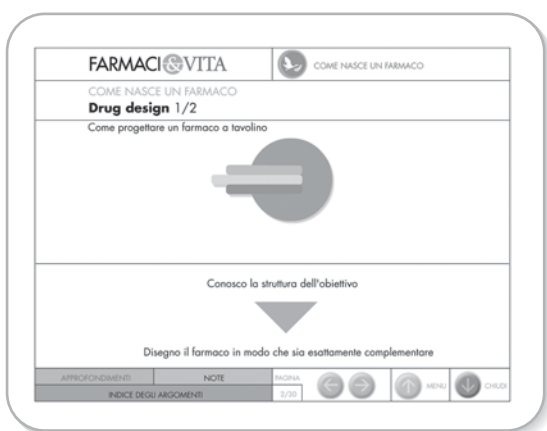
La vita di un farmaco ha inizio nella mente di un team interdisciplinare di ricercatori, composto da farmacologi, biologi e chimici. Il primo passo che deve fare è l'individuazione di un bersaglio terapeutico, vale a dire un meccanismo biologico su cui intervenire per sconfiggere una malattia.

Sono tre le possibili strade che i ricercatori possono intraprendere per "scoprire" un nuovo principio attivo:

- La prima, la più antica, consiste nel cercare sostanze già disponibili in natura che possono interferire con il meccanismo biologico che causa la malattia. Sono molti i farmaci, tuttora in commercio, scoperti in questo modo: l'acido acetilsalicilico, gli antimalarici a base di chinina, molti antibiotici e perfino alcuni antitumorali (taxani).
- La seconda strada, quella della sintesi chimica, prevede di passare al vaglio (con un processo chiamato HTS o High Throughput Screening) un grande numero di molecole note (e le loro

combinazioni) che possono interagire con il meccanismo biologico su cui si sta lavorando. Attualmente, questo processo viene svolto con l'ausilio del computer, che analizza le proprietà delle molecole che ha nel proprio database per trovare quella più simile all'obiettivo. Questa fase può anche non essere necessaria se le informazioni sulla struttura dell'obiettivo sono sufficientemente precise. A questo punto è possibile stabilire le caratteristiche chimiche che dovrà avere il farmaco ideale (un processo più correttamente chiamato drug design), perché i chimici possano procedere alla sua sintesi in laboratorio.

- La terza via, quella più recente, utilizza i sistemi biologici (in genere batteri) per produrre sostanze curative. Negli ultimi anni, grazie allo sviluppo delle tecniche di DNA ricombinante, che consentono di inserire un gene deputato a produrre il farmaco all'interno del DNA di un batterio o di un animale, è stato possibile produrre farmaci perfettamente adatti all'organismo umano (per esempio alcune forme di insulina) e perfezionare il meccanismo chiave-serratura sul quale si basa la produzione dei cosiddetti farmaci biologici o intelligenti, disegnati grazie all'ausilio del computer, per reagire in modo efficace e selettivo con un bersaglio predeterminato all'interno dell'organismo.



Il punto di partenza di tutti i processi biologici è quindi il riconoscimento molecolare, cioè la formazione di un legame tra due strutture chimiche sulla base della loro complementarità (con un meccanismo chiamato chiave-serratura). Un esempio di questo tipo di reazione è quello tra gli enzimi (proteine che fungono da catalizzatori di una reazione chimica nell'organismo) e un substrato organico. Il substrato è esattamente complementare all'enzima e, nel momento in cui si lega, provoca l'attivazione dello stesso. L'enzima, in questo caso, provoca la scissione della molecola di substrato in due molecole più piccole.

Attraverso la conoscenza tridimensionale dell'obiettivo (target) del farmaco (un recettore su una cellula, un enzima col quale il farmaco deve interferire), si possono selezionare le molecole che, sulla base della loro struttura, vi si legano. Si chiamano "composti guida" (lead compound) e saranno la "materia grezza" su cui i ricercatori lavoreranno per sviluppare un farmaco in grado di

legarsi perfettamente al bersaglio terapeutico. Queste molecole possono anche essere disegnate al computer, dal momento che si conoscono le caratteristiche che dovrebbero avere. Questo processo prende il nome di drug design.



Il drug design è un approccio molto efficace per la creazione di un farmaco, che viene disegnato sulla base del target biologico col quale vuole interferire, in genere una molecola chiave del processo che bisogna fermare o regolare all'interno dell'organismo oppure, nel caso di una malattia infettiva, un elemento fondamentale per la replicazione del batterio o del virus.

È però importante che la molecola, disegnata con l'aiuto del computer e di speciali programmi di calcolo, non interferisca con altre funzioni dell'organismo.

Per ottenere ciò si creano molte molecole quasi uguali, che differiscono per piccoli particolari della formula chimica e si testano in laboratorio.

Non sempre la molecola creata deve interferire con una funzione dell'organismo: talvolta può favorire una determinata funzione,

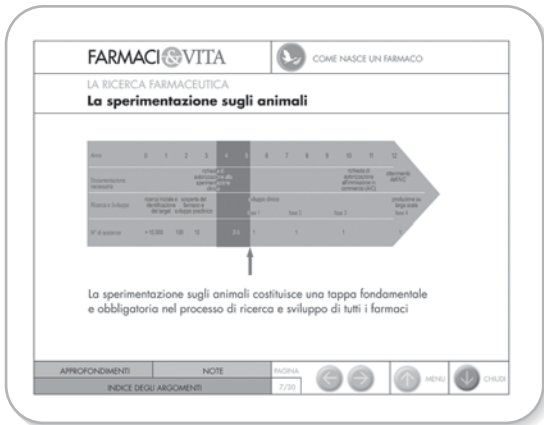
come la sintesi di un ormone o di un neurotrasmettitore, se la malattia è provocata, per esempio, da una carenza. Il computer disegna la molecola del farmaco partendo dal cosiddetto sito attivo, la parte che reagisce nell'organismo con il target previsto. Tutto quello che sta intorno ha la funzione di aumentare l'energia di legame con il target e modulare le proprietà chimico-fisiche. Il farmaco viene inoltre completato per stabilizzarne la struttura chimica, per facilitarne la produzione industriale e la somministrazione, e per limitarne o annullarne gli effetti tossici.

Il drug design e l'avvento dei computer hanno dato un grande contributo alla ricerca farmacologica, consentendo di superare la fase in cui si arrivava alla scoperta di una medicina testando, per tentativi ed errori, tutte le sostanze disponibili fino a verificarne l'utilità, con gran dispendio di tempo e con elevati rischi per i primi soggetti sottoposti alla nuova cura.

L'insieme delle tecniche di determinazione strutturale delle molecole e dei loro target (risonanza magnetica e raggi X), l'introduzione dei test farmacologici *in vitro* e il drug design hanno rivoluzionato il mondo della ricerca medica e farmacologica.

Dalla scintilla creativa che scocca nella mente del ricercatore e sul desktop del suo computer alla comparsa nelle farmacie, un nuovo farmaco deve affrontare un viaggio molto lungo, che in media dura circa 12 anni.

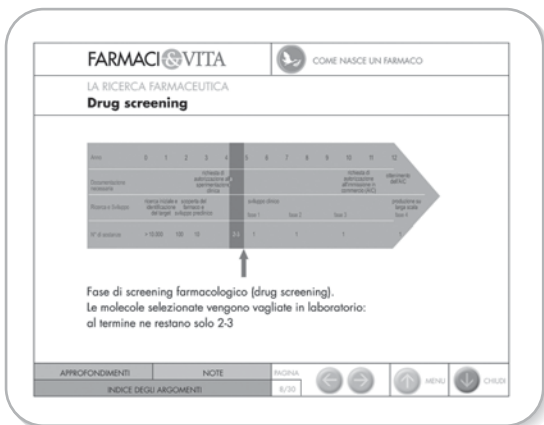
Se un farmaco vuole ambire a essere utilizzato sull'uomo, deve innanzitutto rispondere a un principio inderogabile: "*primum non nocere*" (anzitutto non nuocere). L'obiettivo della fase zero, detta anche "preclinica", è quello di verificare in laboratorio il maggior numero possibile di caratteristiche del principio attivo, sia quelle positive sia quelle negative. Questo screening farmacologico consiste in una serie di sperimentazioni *in vitro* (cioè realizzate in provetta) che dicono se una sostanza può avere una qualche attività terapeutica e quali potrebbero essere i suoi effetti negativi. È a questo punto che entrano in causa gli esperimenti su animali da laboratorio. Prima di valutare le nuove molecole sull'uomo vengono somministrate agli animali.



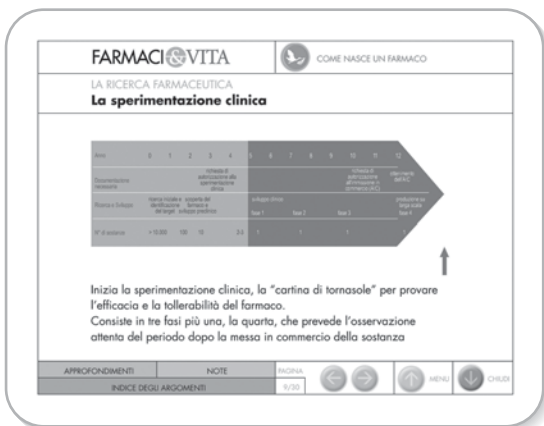
La sperimentazione sugli animali è fondamentale, in quanto non esistono ancora metodologie alternative in grado di sostituire completamente le prove eseguite sugli animali che sono diversi dall'uomo, ma con l'uomo hanno in comune organi, apparati e mediatori chimici; obbligatoria, perché le attuali normative internazionali e nazionali, che governano la ricerca, lo sviluppo e la commercializzazione dei prodotti farmaceutici destinati sia all'uso umano sia a quello animale, impongono l'effettuazione di questi test prima di procedere alle prove cliniche sull'uomo. Qualsiasi impresa del farmaco, o qualsiasi ricercatore pubblico o privato, che voglia sviluppare un nuovo prodotto medicinale non può fare a meno di realizzare una fase sperimentale preclinica, basata cioè sullo studio degli effetti del potenziale farmaco sull'animale.

La sperimentazione sugli animali in Italia e in Europa è soggetta a leggi che tutelano il diritto degli animali a non essere sottoposti a

sofferenze. Inoltre, ci sono norme che consentono l'uso di animali solo se e quando è strettamente necessario, cioè quando i test non possono essere fatti con simulazioni al computer oppure non fanno già parte di conoscenze acquisite con sperimentazioni su animali già fatte in precedenza, che quindi sarebbe inutile e dannoso (per gli animali) ripetere. La comunità scientifica e le imprese del farmaco sono pienamente concordi sull'obiettivo di ridurre il numero di animali da utilizzare per la ricerca, sviluppando ulteriori metodi complementari e alternativi; d'altra parte, sono consapevoli che impedire la conduzione di studi sugli animali significherebbe bloccare il procedere della ricerca scientifica.



Al termine di questa prima selezione (screening farmacologico o drug screening) restano davvero poche molecole, non più di 2 o 3. Per passare alla fase clinica I, cioè alla prima sperimentazione sull'uomo, occorre l'autorizzazione del Ministero della Salute.



Le molecole che superano l'esame della fase preclinica arrivano alla fase della sperimentazione clinica vera e propria. Essa comporta un iter impegnativo e costoso, e rappresenta il vero "banco di prova" del farmaco, perché è in questa fase che viene testato per la prima volta sull'uomo. I "gradini" della sperimentazione clinica sono descritti e stabiliti dalle normative (italiane ed europee), nonché dalle convenzioni internazionali, in modo da garantire procedure etiche e minimizzare i rischi per i pazienti.

Le fasi della sperimentazione clinica per ottenere l'autorizzazione al commercio sono tre: dalla prima alla terza aumenta progressivamente il numero di pazienti a cui viene somministrato il farmaco. Il tutto dura parecchi anni, in genere 7-8, con costi notevoli. La quarta, chiamata anche "fase di sorveglianza post marketing", inizia in realtà quando il farmaco è stato messo in vendita.

Le sperimentazioni cliniche vengono effettuate in strutture ospedaliere/universitarie pubbliche o private autorizzate. L'azienda o l'istituzione che assegna e finanzia lo studio è detta sponsor. Per indicare le sperimentazioni cliniche si usa spesso il termine inglese clinical trials, o quello "italianizzato" trial clinici.

FARMACI & VITA LA RICERCA FARMACEUTICA **COME NASCE UN FARMACO**

Tipologie di studi clinici 1/3

• Versus placebo (sostanza inerte) o versus un altro principio attivo
 • Controllato (ovvero con un gruppo trattato e uno, analogo per caratteristiche, che funge da confronto)
 • In cieco o doppio cieco

APPROFONDIMENTI | NOTE | PAGINA 10/20 | MENU | CHIEDI

Esistono diversi modi attraverso i quali uno studio clinico può essere condotto. Viene scelto, di volta in volta, quello che più degli altri si adatta alle esigenze della ricerca. In pratica, la scelta del metodo varia a seconda del tipo di farmaco, della patologia da curare, del numero di partecipanti e in base al fatto che esistano già in commercio altri farmaci per curare la stessa malattia (terapia standard), con i quali si confronta il nuovo farmaco. In genere, si dividono i partecipanti allo studio in due gruppi omogenei (per età, sesso, gravità della malattia, etc.). Un gruppo riceverà il farmaco sperimentale, l'altro un'altra sostanza come termine di paragone. A questo punto, si deve decidere se, come termine del confronto, si userà un placebo (acqua distillata o compressa di zucchero, in pratica una sostanza inerte) oppure un altro farmaco (già presente in commercio e già usato per la stessa malattia).

FARMACI & VITA LA RICERCA FARMACEUTICA **COME NASCE UN FARMACO**

Tipologie di studi clinici 2/3

Versus placebo o versus principio attivo
 • **Cieco**

APPROFONDIMENTI | NOTE | PAGINA 11/20 | MENU | CHIEDI

Una volta scelto se somministrare come confronto il placebo o un altro farmaco, bisogna fare in modo di escludere che le persone che assumono il placebo (o il farmaco di confronto) sappiano che cosa stanno assumendo. Lo studio cosiddetto "cieco" consiste nella somministrazione del farmaco e della sostanza di confronto in modo che i pazienti non sappiano se stanno assumendo la cura o la sostanza di controllo. Lo sanno soltanto il medico che somministra il farmaco e il farmacologo che elabora i dati. Questo serve per evitare che il paziente, sapendo che cosa sta assumendo, possa in qualche modo, magari a livello inconscio, influenzare l'effetto del farmaco. È provato, infatti, che lo stato d'animo del paziente quando assume un farmaco può influire sull'efficacia della terapia.

FARMACI & VITA LA RICERCA FARMACEUTICA **COME NASCE UN FARMACO**

Tipologie di studi clinici 3/3

Versus placebo o versus principio attivo
 • **Doppio cieco**

APPROFONDIMENTI | NOTE | PAGINA 12/20 | MENU | CHIEDI

Negli studi clinici "in doppio cieco" non è solo il paziente a non sapere che cosa sta ricevendo, ma anche il medico che glielo somministra ne è all'oscuro. Questo per evitare che il medico dia un giudizio clinico (efficacia o tollerabilità in cartella clinica) condizionato.

FARMACI & VITA LA RICERCA FARMACEUTICA **COME NASCE UN FARMACO**

Gli studi di fase 1 1/3

• La prima volta sull'uomo
 • Valutano il profilo di sicurezza (effetti indesiderati)
 • Esaminano la farmacocinetica (assorbimento e metabolismo della sostanza)
 • Vengono effettuati su volontari sani (in genere maschi)

APPROFONDIMENTI | NOTE | PAGINA 13/20 | MENU | CHIEDI

Passiamo ora ad analizzare le diverse fasi che compongono la sperimentazione clinica. La fase 1 consiste nello studio preliminare della sicurezza e della modalità d'azione della nuova molecola. Per la prima volta il farmaco viene somministrato a un uomo. Scopo principale non è verificare l'efficacia del nuovo farmaco, bensì dare una prima valutazione sulla sua sicurezza e, contemporaneamente, studiarne la farmacocinetica, cioè capire ciò che accade al farmaco una volta entrato nel corpo umano (come viene assorbito, in che modo è metabolizzato, per quali vie viene eliminato). La fase 1 può anche servire a mettere in evidenza eventuali effetti indesiderati della sostanza in funzione del dosaggio. Infatti, il farmaco viene somministrato in quantità crescenti, fino a stabilire il dosaggio massimo tollerabile dall'organismo.

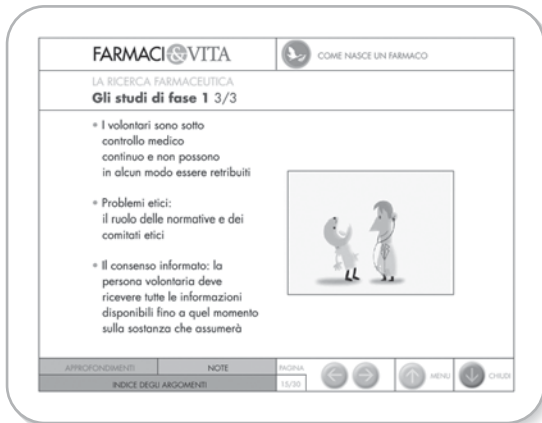
Questi studi vengono condotti senza compromettere la sicurezza dei volontari che firmano il loro consenso dopo essere stati adeguatamente informati sulla finalità della sperimentazione. Gli esperimenti sono effettuati in centri specializzati e sotto stretta sorveglianza medica. Per passare alle fasi successive il farmaco deve dimostrare di non essere tossico, o quantomeno di avere una tossicità accettabile in relazione all'uso previsto (rapporto rischio/beneficio). Lo studio è effettuato in generale su un piccolo numero di volontari sani e maschi i quali, ovviamente, firmano il proprio consenso dopo essere stati adeguatamente informati sulle finalità della sperimentazione.



Perché volontari sani? E perché solo maschi? Come abbiamo visto, in questa fase non viene valutata l'efficacia del principio attivo sull'uomo, ma soltanto la sua tollerabilità e gli effetti collaterali. Per questo non è necessario sperimentarlo sui malati. Il fatto che devono necessariamente essere maschi, invece, è dovuto al fatto che in questo stadio della ricerca non è ancora stata esclusa la possibilità che la molecola possa avere effetti collaterali teratogeni, cioè in grado di compromettere la salute dei feti, provocando magari malformazioni o aborti spontanei. Quindi, in mancanza di certezze, le donne vengono escluse dalla sperimentazione: potrebbero infatti essere in gravidanza, magari agli inizi, e non saperlo ancora.

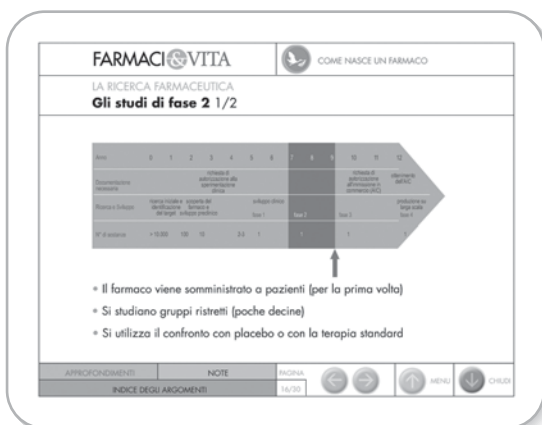
Gli studi sulla teratogenicità, quelli che servono per capire se una molecola è dannosa per i nascituri, sono eseguiti sui modelli animali nelle prime fasi di sperimentazione preclinica. Purtroppo, però, richiedono diversi anni prima di poter fornire risultati certi; e

quando si inizia la sperimentazione clinica di solito non sono ancora disponibili. Per non correre rischi, si preferisce studiare il potenziale farmaco solo su soggetti maschi. Prima di iniziare qualsiasi sperimentazione clinica è indispensabile acquisire il parere di un comitato etico indipendente.



I volontari riceveranno per alcune settimane una certa dose della sostanza studiata e saranno costantemente monitorati. I test vengono eseguiti strettamente in ambito ospedaliero, o in strutture ad esso equiparabile, dove i volontari possono essere tenuti sotto osservazione medica continua.

In questa fase sorgono i primi problemi etici: per partecipare a uno studio clinico, infatti, i volontari devono firmare un consenso informato. Un foglio in cui c'è scritto tutto quello che si sa sul farmaco oggetto di studio, sui rischi a cui vanno incontro e sui possibili effetti collaterali. Tuttavia, le informazioni che i ricercatori possono fornire a questo punto della ricerca sono ancora poche. Inoltre, gli individui sono sani, e ciò contraddirebbe il principio etico secondo cui bisogna "evitare trattamenti inutili o dannosi". A questi dubbi etici deve rispondere la normativa in materia, con l'aiuto dei comitati etici di cui le istituzioni di ricerca si dotano, e di cui parleremo più avanti.



A questo punto si comincia a valutare l'attività del farmaco sui pazienti, continuando anche qui ad analizzare i possibili effetti collaterali. In genere, gli studi di fase 2 coinvolgono piccoli gruppi di pazienti (poche decine), con lo stesso tipo di malattia (nel caso esistessero forme diverse).

Inoltre, si fa in modo che i pazienti selezionati abbiano caratteristiche cliniche simili (simile gravità della patologia, sintomi simili, etc.) in modo da avere risultati, almeno in questa fase, il più omogenei possibile. Il farmaco viene messo a confronto con un placebo oppure, se esiste, con una terapia standard.

FARMACI & VITA COME NASCE UN FARMACO

LA RICERCA FARMACEUTICA
Gli studi di fase 2 2/2

Gli obiettivi

- Individuare la minima dose efficace
- Valutare il regime di somministrazione ottimale
- Studiare la tollerabilità e le possibili reazioni avverse



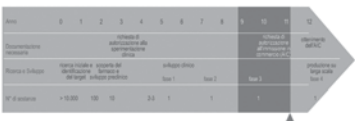
APPROFONDIMENTI: NOTE PAGINA: 17/20

INDICE DEGLI ARGOMENTI

Gli scopi della fase 2 sono: stabilire la minima dose efficace sull'uomo (cioè definire a quale concentrazione il farmaco incomincia ad avere effetto); valutare quale può essere la posologia ottimale (quanto farmaco va somministrato ogni giorno e quale deve essere la durata del trattamento). Nel contempo, si osservano le eventuali reazioni avverse che insorgono.

FARMACI & VITA COME NASCE UN FARMACO

LA RICERCA FARMACEUTICA
Gli studi di fase 3 1/2



- Si amplia il numero di pazienti: da poche decine a centinaia o migliaia di pazienti
- Si approfondisce il profilo di efficacia e di tollerabilità del farmaco
- Si applica sempre il confronto con placebo o terapia standard
- Il farmaco è disponibile nelle strutture che aderiscono alla sperimentazione

APPROFONDIMENTI: NOTE PAGINA: 18/20

INDICE DEGLI ARGOMENTI

Se il farmaco supera con successo le prime due fasi, dimostrando un'efficacia almeno confrontabile con quella dei migliori farmaci già in uso per la cura della stessa malattia, si può passare al gradino numero 3. In questa fase vengono reclutati più pazienti rispetto alla precedente. Ciò consente di perfezionare le informazioni raccolte: aumentando il numero di persone a cui somministrare il farmaco possono emergere nuove informazioni sugli effetti collaterali. A volte questa fase consente anche di perfezionare il dosaggio e di definire meglio la somministrazione ottimale. Anche negli studi di fase 3 il confronto viene fatto con un placebo o con la terapia standard. I pazienti reclutati sono spesso nell'ordine delle molte centinaia o migliaia di persone. Vengono coinvolti diversi centri ospedalieri e per questo lo studio viene detto "multicentrico". Spesso, questa fase impegna ricercatori e medici per diversi anni.

FARMACI & VITA COME NASCE UN FARMACO

LA RICERCA FARMACEUTICA
Gli studi di fase 3 2/2

Perché si aumenta via via il numero di pazienti?

- Si supera il problema della variabilità individuale
- Si sceglie un campione rappresentativo della popolazione che utilizzerà il farmaco
- Si superano le problematiche statistiche e si evidenziano anche le reazioni avverse meno frequenti



APPROFONDIMENTI: NOTE PAGINA: 19/20

INDICE DEGLI ARGOMENTI

Ampliare via via il numero dei pazienti a cui somministrare il farmaco studiato serve per superare il problema della variabilità individuale, vale a dire la possibilità che una persona reagisca al farmaco in un modo diverso rispetto alla gran parte della popolazione. Per questo, è importante scegliere un campione di persone che sia il più possibile rappresentativo della popolazione generale.

FARMACI & VITA COME NASCE UN FARMACO

LA RICERCA FARMACEUTICA
Gli studi di fase 4

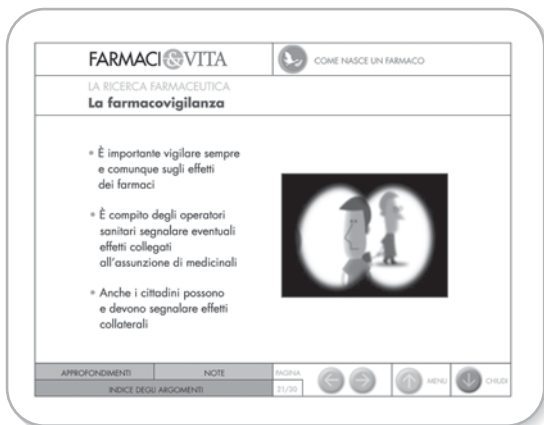


- È detto sorveglianza post marketing
- Si perfeziona ulteriormente il profilo del farmaco
- Vengono alla luce le caratteristiche più rare

APPROFONDIMENTI: NOTE PAGINA: 20/20

INDICE DEGLI ARGOMENTI

La fase 4 è detta "della sorveglianza post marketing", perché viene attuata dopo l'immissione in commercio. In questa fase, che può durare qualche anno, si valutano le reazioni avverse più rare, quelle che negli studi clinici, per quanto ampi siano stati, non potevano emergere, ma che con l'uso di massa del nuovo farmaco possono diventare rilevabili. Si pensi, per esempio, a un effetto collaterale che colpisce lo 0,0001% della popolazione, oppure a un effetto collaterale che si manifesta soltanto in determinate situazioni. È evidente che fintanto che il farmaco non viene somministrato a migliaia di persone, queste sue caratteristiche non possono venire alla luce. I risultati degli studi di sorveglianza post marketing, assieme a quelli di farmacovigilanza (che vedremo in seguito) servono per acquisire ulteriori e nuove informazioni, avvertenze o controindicazioni per aggiornare il foglietto illustrativo.



Anche dopo che il farmaco in questione ha superato le 4 fasi della sperimentazione clinica, compresa quella post marketing su larga scala, esiste un sistema che permette di continuare a controllare gli effetti collaterali di ogni sostanza venduta in farmacia o somministrata in ospedale. Questo sistema si chiama farmacovigilanza.

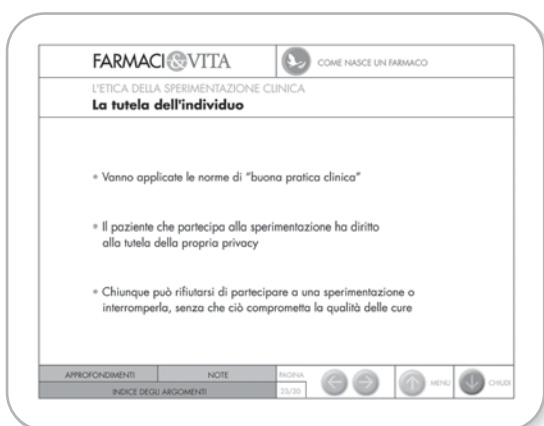
Il suo compito è quello di raccogliere tutti gli effetti collaterali, anche i più rari e i più strani, associati a un farmaco. La farmacovigilanza è un compito che spetta essenzialmente al personale sanitario (medici e farmacisti soprattutto). Essi devono segnalare all'Autorità competente tutte le reazioni sospette che potrebbero essere correlate alla somministrazione di un farmaco. Anche i cittadini possono fare la loro parte: è infatti disponibile una scheda fatta apposta per questo, reperibile al sito del Ministero della Salute, da compilare con l'aiuto del medico o del farmacista. Tutte queste informazioni, poi, vengono vagliate

attentamente da esperti e, se le segnalazioni sono tali da rappresentare un rischio significativo, il foglietto illustrativo viene modificato aggiungendo il nuovo effetto collaterale.



Dopo le aberranti sperimentazioni condotte nei campi di concentramento nazisti, la comunità internazionale, per la prima volta nella storia, decise di redigere un documento in cui porre limiti precisi alla sperimentazione sull'uomo. Era il 1947. I massimi esperti a livello mondiale scrissero quello che da allora viene chiamato il Codice di Norimberga. Con tale codice si proclama in modo solenne che "il consenso volontario del soggetto è assolutamente necessario". Tuttavia, la necessità di un consenso del paziente come requisito pieno e non sostituibile da altre forme di legittimazione venne compreso soltanto nei decenni successivi, attraverso un percorso che non è stato uniforme nei vari Paesi.

Oggi il principale documento che regola l'eticità delle sperimentazioni nell'uomo è la Dichiarazione di Helsinki, redatta nel 1964 dalla World Medical Association (Associazione mondiale dei medici). Il documento, aggiornato nel 2004, regola i diritti degli esseri umani coinvolti nella sperimentazione dei farmaci.



In Italia, oltre alle dichiarazioni internazionali, sono in vigore le norme di buona pratica clinica, in cui sono indicati i criteri e i principi da seguire per condurre le sperimentazioni cliniche, soprattutto per la tutela del paziente. In esse viene sancito che i pazienti hanno il diritto di esprimere la propria decisione di aderire allo studio firmando un documento, il cosiddetto consenso informato, soltanto dopo aver ricevuto tutte le informazioni necessarie. Al paziente viene, inoltre, riconosciuto il diritto alla riservatezza (privacy) sui dati raccolti e ha il diritto di conoscere chi gestisce i propri dati clinici. Ogni paziente può decidere di dare o negare il proprio consenso alla partecipazione senza ripercussioni sul diritto di essere curato. Non è inoltre tenuto a dare spiegazioni in caso di rifiuto a partecipare oppure se decide di abbandonare lo studio. In ogni caso, ha il diritto di ricevere la migliore terapia al momento disponibile.



I comitati etici sono organismi indipendenti, costituiti da personale sanitario e non, che svolgono il compito di tutela in materia di diritti, sicurezza e benessere di coloro che partecipano agli studi clinici. Ogni grande istituzione ospedaliera, universitaria o di ricerca ne ha uno.

Sono composti in genere da 12-15 membri, di cui due clinici, un bio-statistico, un farmacologo, un esperto di materie giuridiche, un medico di medicina generale o un medico della Asl, un bioetico, un infermiere e un membro laico (rappresentante delle associazioni di pazienti). Ci sono poi rappresentanti dell'istituzione presso cui viene condotto lo studio e altri osservatori che di volta in volta possono essere coinvolti, in caso di necessità specifiche, in qualità di esperti esterni.

Per legge, l'indipendenza dei comitati etici è garantita attraverso:

- l'assenza di subordinazione o di vincoli gerarchici nei confronti dell'istituzione (ospedale, centro di ricerca) in cui viene eseguito

lo studio;

- l'assenza di conflitti di interesse rispetto alla sperimentazione (rapporti con industrie farmaceutiche, istituzioni, enti);
- la volontarietà della partecipazione.

Prima di iniziare una sperimentazione con un nuovo farmaco o un trattamento sulle persone è necessaria l'approvazione di un comitato etico. Attualmente sono circa 300 i comitati etici registrati.



I comitati etici devono valutare:

scientificità del protocollo di sperimentazione incluse le eventuali novità apportate dallo studio;

- la necessità e l'opportunità della sperimentazione a fronte della documentazione fornita all'inizio dello studio, le modalità secondo cui viene condotto, le modalità di ottenimento del consenso informato;
- la fattibilità dello studio;
- il rispetto delle norme di buona pratica clinica;
- gli aspetti etici che riguardano il paziente: il tipo e la qualità delle informazioni, la tutela del paziente e la tutela della privacy.

Nel corso della sperimentazione, il comitato etico ha l'obbligo di valutare la sicurezza dello studio. I comitati etici devono inoltre verificare che al paziente sia confermata un'adeguata copertura assicurativa, che non sia esposto a spese aggiuntive nel caso fosse un volontario e che gli eventuali rimborsi siano congrui.



Secondo la definizione del Parlamento Europeo, per malattia rara si intende una patologia che ha una frequenza inferiore ai 5 casi su 10 mila abitanti.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stimato in circa 5000 il numero delle cosiddette malattie rare, il 10% delle patologie umane conosciute.

Se è vero che una singola malattia colpisce un numero ristretto di persone, è altrettanto vero che, dato il loro numero elevato, il fenomeno delle malattie rare interessa in Italia circa 3 milioni di persone e in Europa oltre 25 milioni.

L'80% delle malattie rare, con casi che interessano il 3-4% delle nascite, ha un'origine genetica ed è pertanto dalla ricerca farmaceutica biotecnologica che possono pervenire i maggiori contributi per la loro cura.

L'altro 20% è conseguenza di infezioni, batteriche o virali, o allergie, oppure è dovuto a cause degenerative o, ancora, di origi-

ne autoimmune. I sintomi possono sorgere alla nascita o nell'adolescenza, anche se non sono rari i casi in cui si manifestano nell'età adulta; la diversità nei sintomi, oltre che da malattia a malattia, può variare da paziente a paziente.

La difficoltà dei pazienti a ottenere una diagnosi appropriata e tempestiva dipende da diversi fattori correlati proprio alla rarità.

In particolare, le strutture sanitarie in grado di fornire risposte soddisfacenti a questi pazienti risultano ancora non del tutto sufficienti. Le malattie rare necessitano di un'assistenza specialistica di alto livello, anche perché non sono sempre trattate sui libri di medicina.

Peraltro, è abbastanza frequente che la diagnosi avvenga, proprio per la rarità dei casi, in ritardo rispetto all'esordio della patologia. Inoltre la difficoltà a condividere esperienze cliniche determina criteri diagnostici non sempre omogenei. Infine l'esiguo numero di malati rende difficoltosa la realizzazione di studi clinici significativi.

Le malattie rare rappresentano quindi un'area di particolare complessità sia sotto il profilo terapeutico sia sotto quello etico.

Considerati sia i costi elevati sia i tempi - mediamente 12 anni - necessari per sviluppare e immettere in commercio un nuovo farmaco, per rispondere alle comprensibili richieste di aiuto provenienti dai malati e dalle loro famiglie, è necessario un approccio nuovo che sappia coinvolgere pubblico e privato in una logica di solidarietà e con risorse - anche finanziarie - adeguate alla sfida. Sotto questo profilo qualcosa di importante è già stato fatto negli Stati Uniti e, più di recente, anche in Europa per incrementare la ricerca e lo sviluppo di farmaci mirati alle malattie rare, farmaci che sono definiti orfani.

Negli Stati Uniti l'introduzione di una normativa *ad hoc* (l'Orphan Drug Act, che risale al 1983) ha fortemente incentivato l'impegno delle imprese nel campo delle malattie rare.

L'Orphan Drug Act ha fatto sì che dal 1983 ad oggi siano oltre 200 i farmaci approvati dalla FDA, con un incremento del numero dei medicinali disponibili per il trattamento delle malattie rare mai registrato nel passato. Nel decennio precedente i farmaci con tale qualifica non avevano, infatti, raggiunto la decina.

Anche se in ritardo rispetto agli Stati Uniti, nel 1999 l'Unione Europea ha adottato un regolamento che consente alle aziende che facciano ricerca nell'area delle malattie rare di avere alcune agevolazioni.

Il Regolamento UE ha consentito, dal 2001 ad oggi, di ottenere l'approvazione di 18 farmaci orfani, molti dei quali destinati al trattamento dei tumori, di malattie autoimmunitarie e metaboliche (peraltro sono già disponibili anche la maggior parte dei 200 farmaci autorizzati negli Stati Uniti).

FARMACI & VITA COME NASCE UN FARMACO

L'IMMISSIONE IN COMMERCIO
La registrazione presso l'AIFA

- La casa farmaceutica consegna la documentazione relativa a tutte le fasi della ricerca
- L'AIFA valuta la sicurezza e l'efficacia del farmaco
- L'AIFA autorizza la commercializzazione dei farmaci in Italia

APPROFONDIMENTI NOTE PAGINA 27/30 INDICE DEGLI ARGOMENTI

Dopo che il farmaco ha superato tutte le prove che abbiamo visto, i risultati degli studi vengono sottoposti all'esame delle Autorità sanitarie (in Italia l'Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA) a cui spetta il compito di valutarne l'efficacia e la sicurezza. La registrazione di un farmaco prevede la consegna all'AIFA di tutta la documentazione ottenuta nel corso dei lunghi anni in cui sono stati condotti gli studi: prima quelli sugli animali, poi sui volontari sani, infine sui pazienti. L'azienda farmaceutica deve dimostrare, attraverso la documentazione, che il farmaco è sicuro, efficace e prodotto secondo le norme di buona fabbricazione. Le Autorità sanitarie, dopo aver studiato approfonditamente i risultati delle sperimentazioni, provvedono alla registrazione. A questo punto il nuovo farmaco può essere commercializzato in Italia.

FARMACI & VITA COME NASCE UN FARMACO

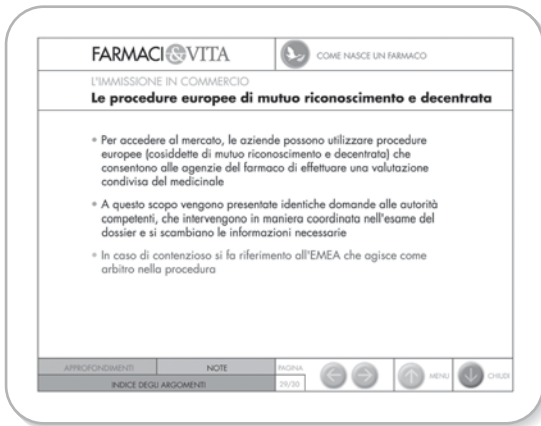
L'IMMISSIONE IN COMMERCIO
La procedura europea centralizzata

- La registrazione presso l'EMA consente di ottenere il permesso di commercializzazione in tutti i Paesi della Comunità Europea

APPROFONDIMENTI NOTE PAGINA 28/30 INDICE DEGLI ARGOMENTI

È possibile registrare un farmaco anche sottoponendo la nuova molecola alla valutazione dell'EMA (l'Agenzia europea dei medicinali) chiedendo l'autorizzazione secondo la procedura cosiddetta centralizzata. Questo consente di avere un'unica autorizzazione all'immissione in commercio valida in tutti i Paesi membri.

I requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia previsti dalle normative. Per arrivare all'autorizzazione e all'immissione in commercio di un nuovo medicinale occorrono in media 12-13 anni e, talvolta, anche più di 800 milioni di dollari di investimenti in ricerca. Le imprese del farmaco sostengono oltre il 90% della ricerca farmaceutica e promuovono circa il 75% delle sperimentazioni cliniche.



L'azienda che desidera commercializzare un farmaco in Italia può intraprendere la via del mutuo riconoscimento. È la corsia preferenziale per raggiungere nuovi Stati quando un farmaco è già stato approvato da un'autorità competente di uno degli Stati dell'Unione Europea.

Il mutuo riconoscimento si avvia su richiesta dell'azienda e si basa sullo scambio d'informazioni tra gli organismi nazionali coinvolti. Se invece il farmaco non è autorizzato in nessun altro Paese europeo, viene avviata la procedura "decentrata" che consente la contemporanea valutazione del medicinale in tutti i Paesi interessati.

In entrambi i casi, ove non si riesca a trovare l'accordo il contenzioso è sottoposto al giudizio dell'EMA.

Questo tipo di procedura non può essere utilizzata per alcuni tipi di farmaci, ad esempio per i farmaci di biotecnologia, per i quali è ancora necessario utilizzare la procedura centralizzata presso

l'EMA, che consente di avere un'unica autorizzazione valida in tutti gli Stati dell'Unione.

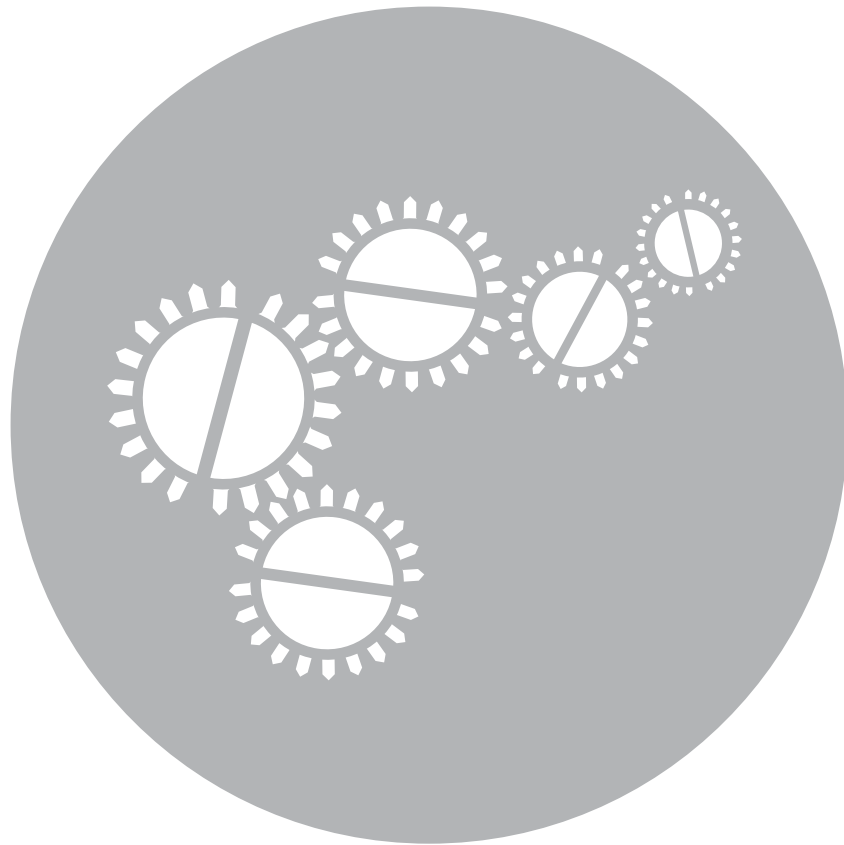


Le finalità:

- Consentire a chi ha investito tempi e risorse di recuperare i costi necessari per lo sviluppo del farmaco e vedere riconosciuto l'impegno profuso nelle diverse fasi della ricerca.

La durata:

- È di venti anni dalla data di deposito. In alcuni casi la normativa consente l'estensione fino a un massimo di cinque anni dalla sua scadenza per permettere di recuperare, almeno parzialmente, i lunghi tempi necessari per lo sviluppo del farmaco e la sua immissione in commercio.



MOTORE DI SVILUPPO



In nessun settore come in quello del farmaco è così stretto il rapporto tra qualità dei prodotti e qualità della vita, tra sviluppo economico e benessere dei cittadini.

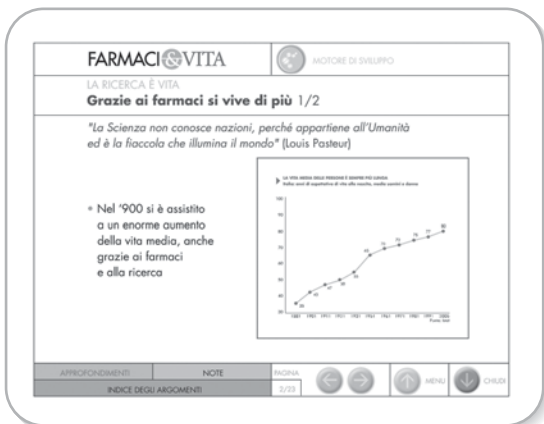
del farmaco la sostengono per più del 90%. La ricerca è anche cultura e le imprese del farmaco ne sono profondamente permeate.

Anche per questo sono così importanti per il sistema paese e per l'economia: si distinguono per la qualità degli addetti e dei ricercatori, per la capacità innovativa, per la spinta verso i mercati esteri.

Fattori che ne fanno uno dei punti di forza del "made in Italy".

sette della salute trae forza anche dalla presenza di importanti centri di ricerca, non di rado vere e proprie "isole" di eccellenza, che dovranno formare un network solido ed esteso, con una politica del farmaco che attragga e promuova ancora di più gli investimenti pubblici e privati.

Le imprese del farmaco possono essere un motore per la crescita economica e il miglioramento della salute dei cittadini.

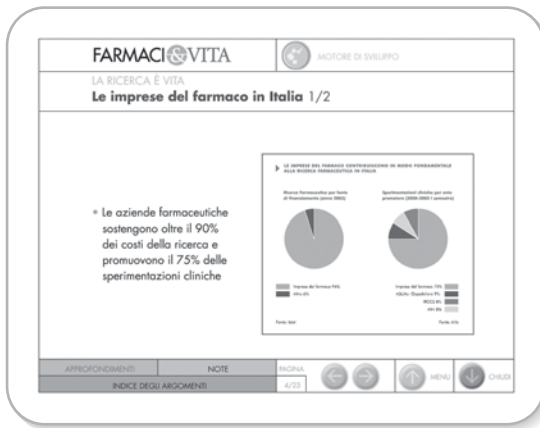


L'allungamento della vita media non è mai stato così significativo come nell'ultimo secolo: dal secondo dopoguerra ogni quattro mesi se ne è guadagnato uno di vita in più. Se all'inizio degli anni '50 l'aspettativa di vita era di 65 anni, oggi è infatti di 80. Un risultato che è certamente frutto del progresso economico, sociale e sanitario, ma che, altrettanto certamente, dipende, in buona parte, dai nuovi medicinali messi a disposizione dalla ricerca. Opportunità che cambiano il modo di vivere, consentendo una vita migliore e più lunga, trattamenti meno invasivi e, quindi, sofferenze minori per i malati e per quanti sono loro accanto.



È anche grazie ai farmaci se oggi la mortalità infantile in Italia è del 5 per mille, l'80% in meno rispetto agli anni '70, e nei Paesi in via di sviluppo si è quasi dimezzata (dato ONU).

Le scoperte della farmacologia hanno permesso una forte riduzione della mortalità in molte patologie: è il caso del diabete che, prima della scoperta dell'insulina, conduceva alla morte in giovane età, mentre oggi chi ne è colpito può contare su una buona qualità di vita. Nel campo dell'oncologia c'è ancora molta strada da fare, ma tra il 1990 e il 2001 la mortalità in Italia è diminuita del 2% l'anno. Un dato percentuale cui corrisponde un valore assoluto: 2300 morti in meno ogni anno (dato Istat - Istituto Superiore di Sanità). La mortalità si è fortemente ridotta nel linfoma di Hodgkin, nel cancro del testicolo, nel carcinoma del collo dell'utero, nella leucemia infantile.



Gli studi che devono essere condotti prima di poter immettere un farmaco in commercio costituiscono un dossier articolato e particolareggiato. Basti pensare che i dati raccolti per ogni farmaco raggiungono, e talvolta superano, le 200 mila pagine. Rendere disponibile un nuovo farmaco richiede 12-13 anni di studi e investimenti ingenti, che vanno da alcune decine fino a diverse centinaia di milioni di euro (studi accreditati stimano che scoprire un farmaco innovativo, tenendo conto di tutti i tentativi necessari per ottenere un risultato così difficile, può arrivare a costare 800 milioni di dollari). La ricerca è anche ad alto rischio, perché solo una sostanza ogni 5-10 mila supera con successo i molti test necessari per essere approvata come medicinale, e solo 3 farmaci su 10 consentono di ammortizzare i costi di ricerca e sviluppo. Le imprese sostengono oltre il 90% della ricerca farmaceutica e promuovono il 75% delle sperimentazioni cliniche.



L'impegno delle imprese del farmaco per la ricerca e lo sviluppo in Italia è rilevante: oltre 6 mila addetti e più di 1 miliardo di euro di investimenti (il 10% di quanto investito dall'industria nel suo complesso). Valori che collocano il settore tra i primi 3 in Italia, dopo quello di "Aeronautica e altri mezzi di trasporto" e quello di "Informatica e apparecchiature per telecomunicazioni", comparti dalle dimensioni di gran lunga superiori. In termini relativi, cioè per intensità di ricerca e sviluppo, la farmaceutica figura al primo posto. Negli ultimi anni l'impegno delle imprese nella ricerca e sviluppo si è intensificato: dal 2003, pur con una congiuntura difficile, le spese sono cresciute quasi del 10% all'anno, più di 3 volte la crescita nello stesso periodo del fatturato totale in farmacia. Le aziende di punta investono oggi in ricerca fino al 15% del fatturato.



35 farmaci di origine italiana in avviata fase di sperimentazione, di cui 30 di origine biotecnologica; 52 progetti strategici di ricerca nel settore della salute, sui 196 totali approvati dal MIUR nel febbraio 2006. Sono i risultati dell'impegno nella ricerca delle imprese farmaceutiche.



L'Italia, per numero di addetti nella farmaceutica, è terza in Europa (dopo Germania e Francia) e quinta nel Mondo (Usa e Giappone occupano le prime due posizioni). Queste le cifre chiave del settore: 351 imprese; 74 mila addetti, +1% rispetto al 2004 e in crescita costante da quasi 10 anni (ma oltre 200 mila addetti se si considerano anche i lavoratori dell'indotto farmaceutico, cioè delle aziende che producono beni e servizi necessari alle imprese del farmaco per la produzione e la ricerca); più di 6 mila addetti alla ricerca e sviluppo (+4% rispetto all'anno precedente), l'8% degli addetti totali, un valore molto superiore rispetto alla media dell'industria (1%); oltre 19 miliardi di euro di produzione, quasi il 60% rivolto ai mercati internazionali; più di 11 miliardi di euro di export totale, con i medicinali in crescita del 16,4% rispetto all'anno precedente, un dato tra i migliori in Europa nel 2005; circa 1 miliardo di euro di investimenti (+5% rispetto al 2004) ad alta connotazione tecnologica; oltre 1 miliardo di spese in ricerca e

sviluppo, in crescita nel biennio 2004-2005 di quasi il 10% all'anno.



Tra i grandi settori industriali la farmaceutica è quello con i più alti livelli di produttività. Questa si deve agli elevati investimenti destinati all'innovazione e a impianti sempre più avanzati ed efficienti. Ma non solo. È determinante anche la qualità delle risorse umane: i laureati sono il 50% del totale, contro una media italiana di poco più del 10%; gli addetti alla ricerca rappresentano oltre l'8% del totale, mentre la media dell'industria è circa l'1%.

Il "Great Place to Work Institute" registra, tra i primi 35 migliori ambienti di lavoro in Italia, ben 12 nel settore della salute, che figura così al primo posto. In definitiva, le imprese del farmaco generano occupazione di qualità a vantaggio dell'intera economia italiana.



Le donne rappresentano una risorsa importante per la crescita delle imprese del farmaco. Nella farmaceutica l'occupazione femminile, altamente qualificata, è del 38%, superiore al resto dell'industria (30%) e a quella dell'economia in generale. La maggioranza degli addetti alla ricerca e sviluppo (51,2%) è costituita da donne. Quelle con ruoli dirigenziali rappresentano il 10% del totale dei dirigenti farmaceutici, più che nell'industria in generale (6,8%). Le dirigenti, sul totale delle donne nella farmaceutica, sono quattro volte superiori alla media dell'industria manifatturiera.

Nel settore chimico-farmaceutico le retribuzioni medie "al femminile" sono le più alte nel panorama dei settori manifatturieri e superiori anche a quelle che si riscontrano mediamente nei servizi. Il rapporto privilegiato con la farmaceutica si riflette anche negli sbocchi lavorativi delle laureate in farmacia, per le quali le imprese del farmaco rappresentano una delle possibilità concrete

di impiego. A tre anni dalla laurea in farmacia, peraltro, la percentuale di donne impiegate con una qualifica pari o superiore a quella di funzionario è due volte la media delle laureate ed è più alta rispetto ai propri colleghi maschi.

FARMACI & VITA MOTORE DI SVILUPPO

LA RICERCA IN ITALIA

Le imprese del farmaco

- Industria farmaceutica: risorsa importante per tutto il territorio nazionale
- Maggiore concentrazione nel Centro-Nord del Paese
- Lombardia: prima regione farmaceutica in Italia e seconda in Europa



APPROFONDIMENTI: NOTE PAGINA 10/29

INDICE DEGLI ARGOMENTI

L'industria farmaceutica è una risorsa molto importante per tutto il territorio nazionale. Tuttavia, la maggior parte delle aziende del settore si concentra nel Centro-Nord del Paese, soprattutto in Lombardia, Lazio, Toscana, Veneto ed Emilia-Romagna. Queste regioni rappresentano da sole più del 90% degli addetti e della produzione. Sopra tutte svetta la Lombardia, prima regione farmaceutica e biotech in Italia, seconda regione chimico-farmaceutica in Europa.

FARMACI & VITA MOTORE DI SVILUPPO

LA RICERCA IN ITALIA

Il ruolo del farmaco nel Sistema Sanitario

- Il Servizio Sanitario italiano è tra i primi al mondo secondo l'OMS per rapporto qualità/prezzo
- Il SSN rimborsa i 2/3 della spesa farmaceutica totale e tutti i farmaci considerati essenziali

Paese	Costo medio annuo per persona (€)
Italia	11,9
Francia	10,2
Paesi Bassi	11,8
Germania	22,7

APPROFONDIMENTI: NOTE PAGINA 11/29

INDICE DEGLI ARGOMENTI

Possiamo esserne orgogliosi: l'Italia è ai primi posti nelle classifiche internazionali dell'Organizzazione Mondiale della Sanità per il rapporto qualità/prezzo del proprio Servizio Sanitario Nazionale, un risultato a cui la componente "farmaco" offre un contributo importante.


Il Servizio Sanitario Nazionale garantisce infatti i 2/3 della spesa farmaceutica totale, cioè copre, dal punto di vista economico, le spese per circa il 66% dei farmaci (i cosiddetti rimborsati). Inoltre garantisce la copertura per tutti i farmaci ritenuti essenziali, offrendo un servizio di ottimo livello, con più di 5 mila confezioni all'anno e una spesa che nel 2005 è stata di circa 12 miliardi di euro: un impegno che rappresenta un patrimonio vero e proprio per il Paese.

FARMACI & VITA MOTORE DI SVILUPPO

LA RICERCA IN ITALIA

Il modello lombardo: pubblico e privato in rete

- La Lombardia è un modello di integrazione tra ricerca pubblica e privata, con importanti Istituti di Ricerca di fama internazionale
- 100 aziende
- 31 centri di ricerca



APPROFONDIMENTI: NOTE PAGINA 12/29

INDICE DEGLI ARGOMENTI

La Lombardia è la prima regione farmaceutica e biotech in Italia, con circa metà del totale nazionale di addetti, produzione, ricerca e sperimentazioni cliniche. Inoltre, è la seconda regione chimico-farmaceutica in Europa. Rappresenta un modello di integrazione della ricerca pubblica e privata, con importanti Istituti di Ricerca di fama internazionale e una crescente propensione alla partnership tra centri pubblici di eccellenza e aziende impegnate nella ricerca e sviluppo.

Sul territorio lombardo si contano oltre 100 aziende farmaceutiche, 31 Centri di Ricerca aziendali e 51 imprese biotecnologiche, ossia più del 30% del totale in Italia. Milano è la prima provincia farmaceutica in Italia e il primo polo di ricerca italiano per genomica, proteomica, bioinformatica, cellule staminali e terapia genica.

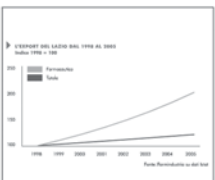
Ha anche un ruolo di primo piano nelle nanotecnologie.

FARMACI & VITA MOTORE DI SVILUPPO

LA RICERCA IN ITALIA

Il Lazio e i poli di eccellenza

- Seconda regione per numero di addetti
- Polo importante per genomica, proteomica, bioinformatica, cellule staminali e terapia genica
- Importante presenza di poli di eccellenza pubblici



APPROFONDIMENTI: NOTE PAGINA 13/29

INDICE DEGLI ARGOMENTI

Il Lazio è la seconda regione farmaceutica per numero di addetti, con Roma e Latina veri e propri poli farmaceutici di livello nazionale, dove la farmaceutica rappresenta, rispettivamente, il 2° e il 1° settore industriale. Nel Lazio operano importanti gruppi nazionali e internazionali, con rilevanti presenze produttive e di ricerca, anche nel settore delle biotecnologie, che nel Lazio realizza il 40% del proprio fatturato. Roma è un polo importante per genomica, proteomica, bioinformatica, studio delle cellule staminali e terapia genica.

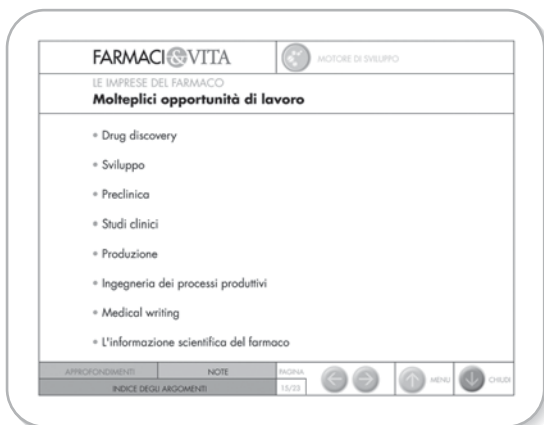
La descrizione del sistema di ricerca farmaceutica nel Lazio si completa coi tanti poli di eccellenza nella Sanità e nella Ricerca pubblica, a partire dall'Istituto Superiore di Sanità. La farmaceutica è il primo settore esportatore nel Lazio, con un peso del 25% e un'importanza ancora maggiore: dal 1998 a oggi ha determinato, da sola, più del 70% della crescita totale dell'export laziale.



La farmaceutica è nel "core business" dell'industria in Toscana e rappresenta una componente fondamentale tanto per il settore nel suo complesso (terza regione in Italia), quanto per il contributo che dà all'economia locale: la farmaceutica è, infatti, tra i primi tre comparti industriali a Firenze e Siena, e tra i primi cinque a Pisa. Tra le imprese figura il primo gruppo italiano, che ha da tempo assunto dimensioni internazionali distinguendosi per una strategia di crescita sui mercati esteri. Sono presenti anche imprese internazionali e realtà più piccole, ma molto attive, particolarmente nel campo della ricerca e sviluppo, in particolare a Pisa e Siena, dove, alla tradizionale specializzazione nei vaccini, si affianca un importante distretto biotecnologico.

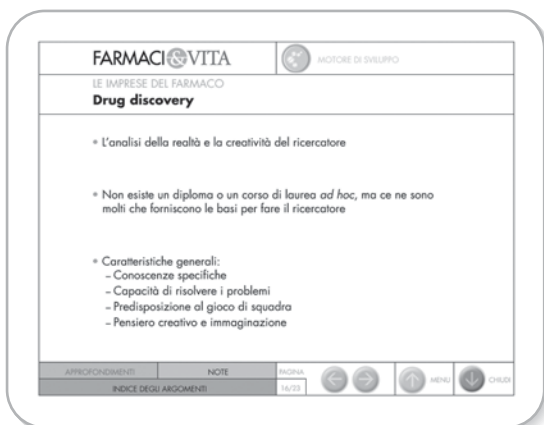
Il Veneto conta circa 6 mila addetti farmaceutici, concentrati soprattutto a Verona (quarta provincia in Italia) e a Vicenza. La farmaceutica si caratterizza soprattutto per la presenza nell'attività di ricerca e sviluppo: 1/4 del totale delle imprese industriali nella

Regione. In Emilia-Romagna ci sono oltre 3 mila addetti farmaceutici, soprattutto a Parma e Bologna, con una presenza produttiva e di ricerca legata a importanti aziende nazionali e a grandi gruppi internazionali. Anche se con un peso quantitativamente inferiore, la presenza farmaceutica è importante anche in Piemonte, nelle Marche e in Campania, oltre che in Friuli-Venezia Giulia e in alcune province di altre regioni quali Catania, Genova, L'Aquila.



Dall'ispirazione creativa iniziale, che nasce nella mente del ricercatore, all'analisi chimica, alle verifiche cliniche, fino al marketing e alla commercializzazione del prodotto. Sono davvero parecchie le aree di occupazione che offre il sistema farmaceutico italiano. Basti pensare che un farmaco, prima di arrivare in farmacia, deve essere studiato per 12 anni in media per comprendere l'immensa mole di lavoro, e quindi di opportunità lavorative, insita nell'ambito farmaceutico.

Vediamole...



In genere, un nuovo farmaco nasce nella mente del ricercatore. Il punto di partenza, però, è sempre l'analisi dell'esistente: se esiste una malattia per la quale non è in commercio un farmaco (oppure ne esistono, ma non sono efficaci per tutti) allora il ricercatore comincia a elaborare le proprie conoscenze per cercare di trovare, attraverso le varie vie che abbiamo visto in precedenza, una molecola su cui ragionare e sviluppare un nuovo medicinale.

Non esiste un diploma o un corso di laurea *ad hoc* che forma lo "scienziato perfetto". In genere, le persone che si dedicano alla scoperta di nuovi farmaci possiedono grosse capacità logiche e sono propense alla risoluzione dei problemi. Le caratteristiche generali dei ricercatori di nuovi farmaci sono:

- elevata conoscenza specifica della farmacologia;
- capacità di usare le conoscenze pratiche per la risoluzione dei problemi;

- predisposizione a far parte di un team di lavoro e capacità di apprendere da altre persone;
- pensiero creativo e immaginazione vivace.

Sono parecchi i corsi di laurea che si possono fare per arrivare a svolgere questo lavoro, a partire da quello di Chimica e Tecnologia farmaceutica, ma anche Biologia e Medicina.

Le imprese del farmaco sono un'ottima possibilità di impiego anche per i diplomati che rappresentano il 35/36% del personale.

FARMACI@VITA MOTORE DI SVILUPPO

LE IMPRESE DEL FARMACCO

Sviluppo

- Si studiano molteplici caratteristiche delle molecole: chimiche, farmacologiche, farmacocinetiche, etc.
- In questa fase sono coinvolte numerose professionalità, sia diplomate, sia laureate: chimici, farmacisti, medici, biochimici, etc.

APPROFONDIMENTI NOTE INDICE 17/23

INDICE DEGLI ARGOMENTI

Durante questa fase, che copre l'intero arco degli studi di laboratorio e degli studi clinici, i chimici sono impegnati nel migliorare i sistemi di produzione delle molecole, in modo da garantirne adeguate quantità ai biologi e ai biochimici per i loro studi *in vitro* e sui modelli animali; i tossicologi e farmacologi effettuano studi sulla sicurezza dei composti che potrebbero diventare farmaci e studiano la farmacocinetica delle molecole, cioè il loro comportamento nell'organismo, indipendentemente dall'azione farmacologica. Lo studio della farmacocinetica inizia durante il drug design e prosegue quindi nella fase di sviluppo. Infine si studiano tutte le caratteristiche delle molecole: la loro stabilità, i metodi per misurarla nei liquidi o nei vari distretti corporei, le potenziali vie da seguire per la produzione su larga scala, etc. Le figure professionali coinvolte nello sviluppo di un farmaco sono pertanto numerose e molto varie. Abbracciano, infatti, tutti i corsi di laurea delle discipline biomediche.

FARMACI@VITA MOTORE DI SVILUPPO

LE IMPRESE DEL FARMACCO

Preclinica

- Nella fase preclinica, oltre alla sperimentazione *in vitro* (cioè in provetta), si effettua anche la sperimentazione sugli animali ed è la legge italiana ad indicare quali laureati, accanto ai tecnici, possono operare in questo settore.

APPROFONDIMENTI NOTE INDICE 18/23

INDICE DEGLI ARGOMENTI

La sperimentazione sugli animali, soprattutto nelle prime fasi della ricerca, è una componente molto importante. Per questo, gli addetti alla sperimentazione animale svolgono un compito molto delicato. Insieme ai tecnici gli esperti del metabolismo, i farmacologi, i tossicologi e i veterinari si adoperano per far procedere i progetti di ricerca con grande attenzione al benessere degli animali. Spetta a loro la cura e l'allevamento degli animali nelle condizioni migliori. Essi collaborano anche alla somministrazione dei farmaci e alla stesura dei rapporti sui dati clinici raccolti.

FARMACI@VITA MOTORE DI SVILUPPO

LE IMPRESE DEL FARMACCO

Studi clinici

- Ricercatore clinico: segue passo dopo passo tutte le fasi del trial clinico
- Responsabile clinico dello studio: supervisiona l'andamento del trial e interpreta i risultati
- Manager dei dati clinici: elabora e gestisce l'enorme mole di dati che emergono dagli studi clinici

APPROFONDIMENTI NOTE INDICE 19/23

INDICE DEGLI ARGOMENTI

Negli studi clinici sono coinvolte numerose figure professionali, con profili e competenze diverse, ma complementari. Tutte queste risorse umane si possono suddividere in tre gruppi:

- Ricercatore clinico;
- Responsabile clinico dello studio;
- Manager dei dati clinici.

Il Ricercatore clinico può svolgere numerose mansioni: dal disegno clinico degli studi al monitoraggio dei pazienti o dei volontari a cui è stato somministrato il farmaco, fino all'elaborazione statistica dei risultati ottenuti. Anche i Responsabili clinici svolgono una molteplicità di ruoli all'interno degli studi clinici. Spetta a loro il compito di supervisionare i trial, verificare le analisi, disegnare gli studi e interpretare i risultati, anche prendendo in considerazione gli aspetti etici. Il Manager dei dati clinici deve invece processare l'enorme quantità di dati che in genere risultano dagli studi clinici sulla base di protocolli sviluppati assieme al team medico ed è

anche il responsabile della qualità, in termini statistici, dei dati ottenuti ed elaborati.



Scoprire e sviluppare un nuovo farmaco sono soltanto i primi passi. Quelli successivi, non meno importanti, riguardano la capacità di produrre la molecola in grandi quantità, con parametri di purezza adeguati, garantendo i livelli di qualità elevati che, giustamente, le autorità sanitarie impongono per la produzione dei medicinali. Nella produzione si distinguono due grandi aree di intervento: la prima riguarda la produzione della molecola in sé, vale a dire il principio attivo "puro".

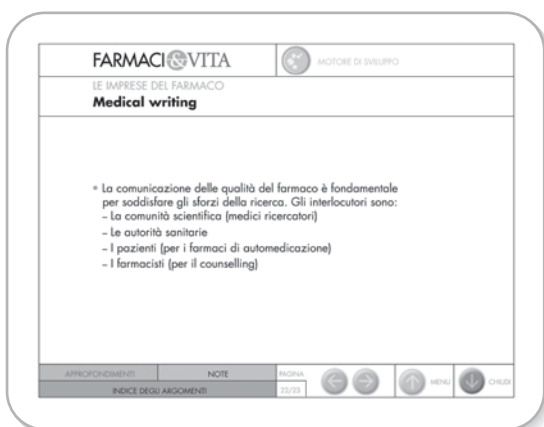
La seconda, invece, riguarda la produzione del prodotto confezionato, compressa o sciroppo che sia, con tutti gli eccipienti che servono per garantire al paziente che il principio attivo svolga il suo compito al meglio.

Il range di opportunità di lavoro che questo settore offre è molteplice: si va dai chimici (organici, inorganici, biochimici) a coloro che garantiscono il controllo qualità (chimici analitici, microbiologi, biologi). Oltre a loro, a seconda del farmaco da

produrre, possono essere coinvolti anche immunologi, biologi cellulari, biotecnologi, tossicologi, etc.

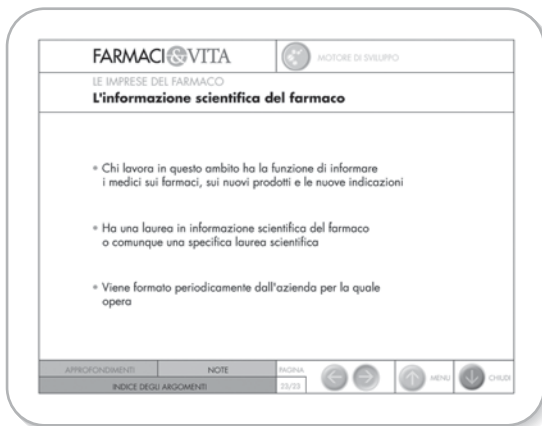


Sono gli ingegneri, e in particolare gli ingegneri chimici, coloro che sviluppano il processo industriale che porta alla produzione su larga scala del farmaco. A loro spetta il compito di "disegnare" le reazioni chimiche e le condizioni di lavorazione dei prodotti ottimali perché il processo produttivo raggiunga il più alto margine di produzione, cioè con le più basse quantità di scarti di produzione possibile (riducendo così anche l'impatto ambientale).



Le informazioni che riguardano un nuovo farmaco devono essere comunicate nel modo più chiaro e comprensibile possibile ai medici che potranno prescriverlo, alle autorità sanitarie che possono approvarlo e, in alcuni casi, anche ai pazienti che potranno utilizzarlo. Non vanno poi dimenticati i farmacisti, che svolgono un ruolo importante di counselling (informazione al paziente).

Per svolgere questo delicatissimo compito (oggi viviamo in un mondo dominato dalla comunicazione) servono Medical Writers esperti, cioè persone che abbiano conseguito una laurea in discipline biomediche, e che possiedano doti di comunicazione. Spetta a loro il compito di redigere i testi che serviranno poi per interagire con gli interlocutori di cui sopra.



Nel comparto sanitario, l'informazione scientifica ha una grande importanza dal momento che interagisce in modo sostanziale con il concetto di salute di ogni cittadino.

Nell'ultimo secolo, quasi il 100% dei farmaci è stato sviluppato e reso disponibile in tutto il mondo dalle imprese del farmaco. Per conoscere le novità in materia, i medici possono fare affidamento sulle Direzioni Mediche, sugli Informatori Scientifici del Farmaco, e sulle strutture di farmacovigilanza delle aziende farmaceutiche.

Le finalità dell'informazione scientifica sono:

- incrementare le conoscenze e l'aggiornamento degli operatori sanitari (medici e farmacisti);
- favorire un corretto uso del farmaco in termini di efficacia e tollerabilità;
- informare sulle novità farmaceutiche (nuovi prodotti, nuove indicazioni, nuovi dosaggi, nuove forme farmaceutiche);
- fornire informazioni in materia di farmacovigilanza.

Le imprese del farmaco che intendono fare informazione scientifica devono osservare precise disposizioni di legge, parte delle quali sono di derivazione comunitaria.

Per poter essere oggetto di informazione scientifica, il medicinale deve aver ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC).

L'attività di informazione scientifica può essere svolta attraverso:

- gli Informatori Scientifici del Farmaco (ISF), che devono essere laureati in specifiche discipline scientifiche (diploma di laurea magistrale o specialistica in medicina e chirurgia, scienze biologiche, chimica con indirizzo organico biologico, farmacia, chimica e tecnologie farmaceutiche, medicina veterinaria o il diploma di laurea triennale in informazione scientifica) ed opportunamente formati dall'azienda per la quale lavorano;
- materiale informativo e promozionale, che deve essere depositato presso l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA);
- organizzazione e partecipazione a convegni e congressi, che devono essere autorizzate dall'AIFA;
- pubblicazioni su riviste scientifiche, che richiedono anch'esse una specifica autorizzazione.

L'informazione scientifica può essere fatta dai seguenti soggetti:

- Ministero della Salute
- AIFA
- Regioni
- Società Scientifiche
- Altre istituzioni pubbliche e private (Istituti di Ricerca, Società Editrici, ecc.)
- Industria farmaceutica.

Un buon Informatore Scientifico del Farmaco deve avere una conoscenza approfondita delle caratteristiche del prodotto che va a presentare, in termini di efficacia, tollerabilità, meccanismi di azione.



IL FARMACO NELLA VITA DI OGNI GIORNO

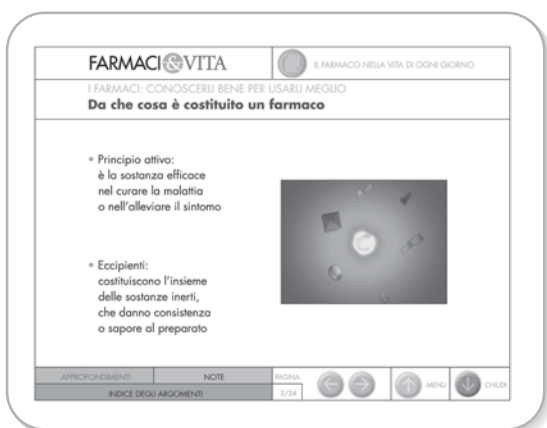


Conoscere bene i farmaci, sapere che cosa sono, come funzionano, quando si prendono, è il primo passo per garantire al nostro organismo una condizione di salute e benessere. Secondo le definizioni di legge, un farmaco è una qualsiasi sostanza che cura una malattia, la previene (ovvero serve come profilassi, come nel caso dei vaccini) oppure aiuta a diagnosticarla (cioè a scoprire di quale malattia si tratta, come nel caso dei mezzi di contrasto delle radiografie).

Un farmaco, in pratica, è una sostanza che quando viene introdotta in un organismo vivente determina una o più variazioni nelle sue funzioni che vanno nella direzione della cura, della prevenzione o della diagnosi. Per variazione funzionale si intende un ampio spettro di azioni, dall'abbassamento della febbre, all'eliminazione di un batterio, alla cura di un tumore.

Infine, bisogna ricordare che esistono anche i farmaci veterinari, quindi la normativa esistente, recentemente rivista e unificata

anche alla luce delle esigenze introdotte dalle normative europee, ha previsto che sia definita farmaco anche la molecola che viene usata su animali.



In ogni farmaco ci sono due componenti: il principio attivo e gli eccipienti. Il principio attivo è l'ingrediente fondamentale, cioè la molecola che nel nostro organismo svolge un'azione contro la malattia che si vuole combattere o, più in generale, modifica una funzione organica con lo scopo di curare o prevenire una malattia. Gli eccipienti, invece, sono sostanze inerti, senza alcuna capacità di svolgere un'azione nell'organismo, ma servono a contenere oppure a indirizzare il principio attivo verso la sua sede d'azione, o a rendere più gradevole l'aspetto o il sapore del medicinale. Ad esempio, se la quantità di principio attivo prevista in una compressa è di pochi microgrammi (un milionesimo di grammo), non si riuscirebbe mai a fare compresse così piccole da contenere soltanto il principio attivo. Inoltre, sarebbero anche poco gestibili dai pazienti. In questo caso, gli eccipienti servono per fare volume, per rendere cioè la compressa di dimensioni adeguate per essere maneggiate e deglutite. In ogni caso, gli eccipienti non devono modificare in alcun modo la sicurezza e l'efficacia del principio attivo.



Cominciamo dall'inizio, vale a dire dal momento in cui il farmaco entra in contatto con l'organismo. Questa fase si chiama "somministrazione" e le vie attraverso cui viene realizzata, le "vie di somministrazione", possono essere diverse. Ognuna di esse influenza in modo differente la velocità con cui agisce il farmaco, la sua metabolizzazione che, come vedremo più avanti, rappresenta la distruzione del farmaco, e il modo in cui viene eliminato dall'organismo.

Ognuna delle vie di somministrazione presenta caratteristiche proprie, che devono essere conosciute per poter usare correttamente i farmaci.

Le vie di somministrazione si suddividono in due grandi categorie:

- 1) Enterali, che coinvolgono l'apparato digerente (orale, sublinguale e rettale);
- 2) Parenterali, che utilizzano altri distretti corporei.

FARMACI & VITA IL FARMACO NELLA VITA DI OGNI GIORNO

LE VIE DI SOMMINISTRAZIONE

La via orale

* La più semplice

APPROFONDIMENTI: NOTE: INDICE DEGLI ARGOMENTI: 1/74

La somministrazione per via orale rappresenta il metodo più semplice per assumere un farmaco. Si può prendere ovunque ci si trovi, in genere basta un bicchiere d'acqua per aiutare il farmaco a raggiungere lo stomaco. Da qui, se non viene assorbito (come succede per alcuni farmaci), passa all'intestino, attraversa le pareti intestinali e raggiunge il fegato e quindi il sangue, attraverso il quale viene portato in tutti i distretti del corpo, con una prevalenza per gli organi o i tessuti che rappresentano il suo bersaglio. Quest'ultimo passaggio si chiama "distribuzione sistemica".

FARMACI & VITA IL FARMACO NELLA VITA DI OGNI GIORNO

LE VIE DI SOMMINISTRAZIONE

Le altre vie enterali

* La via sublinguale
- La mucosa è sottile e molto irrorata
- Il farmaco non passa dal fegato

* La via rettale
- Azione sistemica, locale o evacuativa
- Supposte e pomate rettali

APPROFONDIMENTI: NOTE: INDICE DEGLI ARGOMENTI: 1/74

Somministrare un farmaco per via sublinguale consiste nell'"appoggiare" la compressa, che in genere è molto piccola, sotto la lingua e aspettare che si sciolga senza masticarla o deglutirla. La via di somministrazione sublinguale è importante per alcuni farmaci, come ad esempio la nitroglicerina, che si usa nei casi di angina pectoris. Perché proprio sotto la lingua? Perché la zona tra il palato inferiore e la lingua è molto irrorata di vasi sanguigni e la mucosa è molto sottile. Tutto ciò favorisce il passaggio dei farmaci dall'esterno al sangue. Il circolo venoso sublinguale, inoltre, si riversa nella vena cava superiore e pertanto il farmaco viene distribuito a livello sistemico senza passare attraverso il fegato, organo in cui generalmente avviene la prima trasformazione ed eliminazione della maggior parte dei farmaci. In questo modo, la sostanza non viene immediatamente metabolizzata, quindi è assicurato un adeguato effetto terapeutico. Molti farmaci, infatti, se venissero somministrati per via orale (come per esempio la nitro-

glicerina) verrebbero rapidamente degradati nel fegato.

I farmaci somministrati per via rettale possono svolgere un'azione locale, come una stimolazione per l'evacuazione, oppure agire per via sistemica, cioè raggiungere la circolazione sanguigna attraversando la mucosa rettale. La via rettale consente di somministrare alcuni farmaci che, se fossero assunti per via orale, sarebbero irritanti per lo stomaco, o altri che verrebbero inattivati dagli enzimi digestivi. Quella rettale è una via che è spesso consigliata nei bambini per l'assenza di effetti gastrointestinali. Un tipico esempio è dato dagli antipiretici (farmaci contro la febbre) in supposta per i neonati. Possono, inoltre, presentare vantaggi rispetto alla via orale in caso di vomito o nei pazienti che, a causa di patologie particolari, hanno difficoltà a deglutire. Le formulazioni utilizzate per via rettale sono: supposte (azione sistemica o stimolazione dell'evacuazione) e pomate rettali (azione locale).

FARMACI & VITA IL FARMACO NELLA VITA DI OGNI GIORNO

LE VIE DI SOMMINISTRAZIONE

Le somministrazioni parenterali 1/4

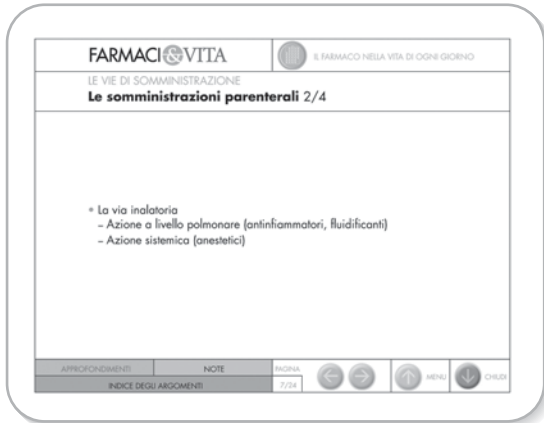
* La via endovenosa
- Risposta immediata e forte
- Soluzioni acquose
- I problemi di assorbimento e distribuzione sono evitati
- L'iniezione va sempre eseguita lentamente

APPROFONDIMENTI: NOTE: INDICE DEGLI ARGOMENTI: 1/74

Quando si desidera ottenere una risposta terapeutica immediata e forte, il medicinale viene in genere iniettato direttamente in vena. La via di somministrazione in questo caso si chiama "endovenosa" o "per endovena". Di solito la vena più comoda per un'iniezione è quella dell'avambraccio.

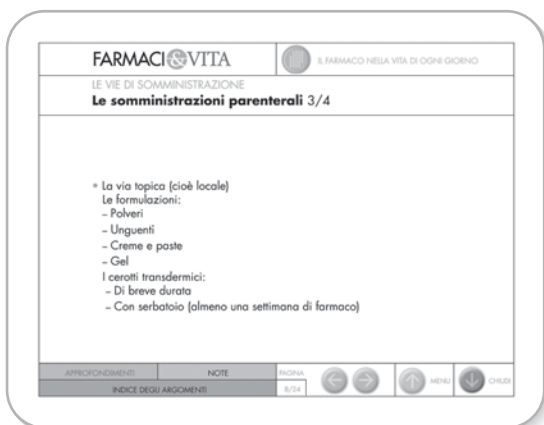
La via endovenosa è quella che meglio si adatta quando si ha a che fare con soluzioni acquose, cioè nei casi in cui il farmaco è disciolto in un liquido. Essa, inoltre, elimina tutti i fattori che influenzano l'assorbimento e la distribuzione del farmaco a livello gastroenterico (cibo, bevande, etc.), permettendo di raggiungere livelli ematici del farmaco senza pari rispetto alle altre vie di somministrazione. Per endovena vengono anche assunte sostanze che sarebbero irritanti per altre vie, ottenendo un'immediata diluizione del farmaco nel sistema circolatorio. Per esempio, i farmaci irritanti per lo stomaco, oppure quelli che se fossero

iniettati intramuscolo darebbero origine a irritazioni locali, sono preferibilmente somministrati per questa via. L'endovenosa va sempre eseguita molto lentamente e da personale medico: i rischi di un'endovena non devono essere sottovalutati. Con questa via di somministrazione si immette direttamente nel circolo sanguigno un liquido, senza barriere naturali che facciano da filtro. Bisogna essere certi di garantire la massima sterilità, sia del liquido (a questo ci pensa l'azienda produttrice del farmaco) sia durante le operazioni (prelievo del liquido con siringa, iniezione). Bisogna, insomma, essere in grado di eseguire l'iniezione senza danni per il paziente.



La via inalatoria prevede l'introduzione di un farmaco nelle vie respiratorie durante l'atto dell'inspirazione. La sostanza, una volta giunta a livello polmonare, può svolgere un'azione locale, come nel caso dei broncodilatatori usati per l'asma oppure dei fluidificanti o dei cortisonici usati per ridurre il muco in eccesso dell'albero bronchiale. Oppure, dai polmoni, possono essere assorbiti nel circolo sanguigno e svolgere quindi un effetto sistemico, come nel caso degli anestetici generali.

Una tecnologia innovativa ha consentito, negli ultimi anni, la preparazione di spray pressurizzati utilizzando propellente non dannoso per l'ozono, caratterizzati da un impatto ambientale fortemente ridotto.



I farmaci per uso topico (cioè locale) vengono applicati direttamente sulla pelle o sulle membrane mucose (orale, nasale, rettale, vaginale, congiuntivale) ed esercitano un effetto locale. I preparati usati abitualmente a tale scopo sono le pomate, preparati dalla consistenza semisolida che, a seconda della natura degli eccipienti, prendono il nome di polveri, creme, unguenti, gel o paste.

attraverso cerotti transdermici, piccole strisce adesive, di forme diverse, contenenti principi attivi che vengono "ceduti" e assorbiti dalla pelle. Ne esistono in commercio per numerose indicazioni. Il sistema adesivo del cerotto non deve provocare reazioni allergiche, deve essere resistente all'acqua e al sudore e nel contempo si deve staccare facilmente quando non serve più.

Esistono due tipi di cerotti transdermici: il cerotto "piatto" che rilascia il farmaco per un periodo breve (di regola non più di 2-3 giorni) e il cerotto con "serbatoio" per il farmaco, quindi dotato di

spessore che rilascia la sostanza attiva per un periodo più lungo (una settimana o anche più).

Vantaggi dei cerotti transdermici rispetto all'assunzione di un farmaco per uso orale:

- il rilascio del farmaco avviene in maniera continua e per un periodo prolungato, a differenza della somministrazione orale;
- il farmaco ceduto per via transdermica non viene influenzato dalla digestione;
- il farmaco assorbito per via cutanea non aggredisce la mucosa dello stomaco: i cerotti transdermici possono quindi essere utili per chi soffre di gastrite e di ulcera.



La via sottocutanea consente di somministrare soluzioni o sospensioni di farmaci nel tessuto sottocutaneo tramite iniezioni. Può essere usata per veicolare un farmaco a livello sistemico oppure a livello locale, in questo caso topico.

In genere si tratta di piccoli volumi di liquido, e in questi casi si solleva un lembo di pelle al di sopra del deltoide o del tricipite (muscoli del braccio) e si pratica l'iniezione. In caso di volumi di liquido più grandi è preferibile la superficie interna della coscia, la parete dell'addome oppure, nei bambini, la superficie del dorso.

Questa via è attuabile per qualsiasi sostanza che non sia irritante a livello della pelle.

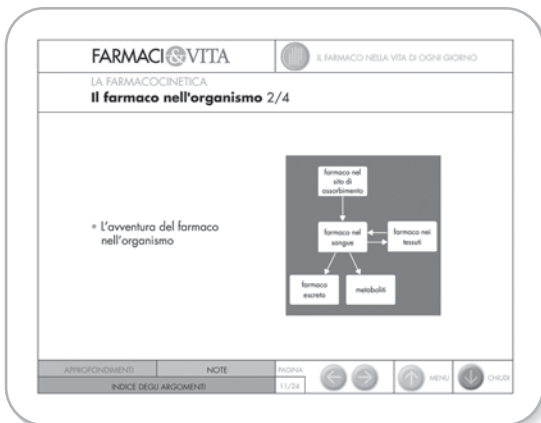


Ora cominciamo a descrivere che cosa succede al farmaco una volta che è entrato nell'organismo.

Dopo aver esaminato tutte le possibili vie di accesso di un farmaco, e a prescindere dal suo compito, cioè dalla sua azione farmacologica, la molecola permane all'interno dell'organismo per un determinato periodo di tempo, prima di essere eliminata. Durante questo periodo viene sottoposta a una serie di reazioni (chimiche e fisiche) che vanno sotto il nome di farmacocinetica.

La farmacocinetica è quella branca della farmacologia che studia il comportamento dei farmaci una volta introdotti nell'organismo. Essa comprende: la biodisponibilità, l'assorbimento, la distribuzione negli organi, nei tessuti e nelle cellule, le trasformazioni metaboliche cui vanno incontro, le vie e le modalità di eliminazione.

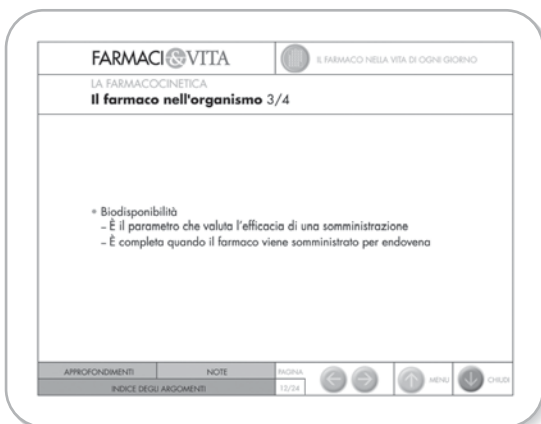
Gli studi di farmacocinetica forniscono ai ricercatori e ai medici indicazioni sulla sede e sul meccanismo d'azione dei farmaci, sulla rapidità e la durata dei loro effetti, su eventuali fenomeni di accumulo e su altri parametri la cui conoscenza è necessaria per stabilire l'esatta posologia.



Il destino del farmaco una volta entrato nell'organismo prescinde dalla via di accesso che ha utilizzato. Non importa quale sia la via di somministrazione usata e quale sia il sito (tessuto, organo) attraverso il quale il farmaco è entrato nell'organismo: dopo aver superato il sito di assorbimento, la molecola si trova nel circolo sanguigno e da qui si distribuisce nei tessuti, tra i quali ci deve essere il tessuto bersaglio dell'azione terapeutica.

Inoltre, il farmaco è sottoposto a una serie di azioni chimiche che l'organismo mette in atto con l'obiettivo di eliminarlo. Queste reazioni vanno sotto il nome di metabolismo: in pratica, la molecola viene sottoposta a reazioni chimiche che la inattivano, la spezzettano e, in ultima analisi, ne facilitano l'eliminazione.

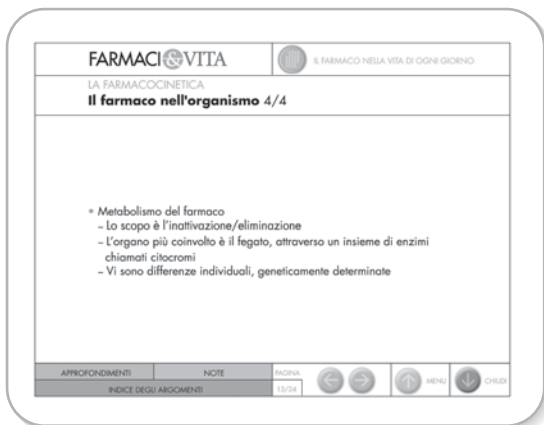
L'azione terapeutica di un farmaco è quindi il risultato di due "forze" contrapposte: da un lato, la distribuzione nell'organismo, l'arrivo nel tessuto bersaglio e l'attività farmacologica, dall'altro il metabolismo della molecola, che ne demolisce la struttura, e l'eliminazione. Due eventi opposti che si bilanciano vicendevolmente.



La biodisponibilità è un termine che indica sia la quantità di farmaco che entra nell'organismo dopo la somministrazione, sia la facilità con cui è assorbito nell'organismo ed è quindi la misura con cui è disponibile per esercitare l'attività terapeutica. Perché un farmaco possa svolgere il suo effetto farmacologico deve infatti raggiungere concentrazioni sufficienti a livello dei recettori degli organi bersaglio.

La biodisponibilità è completa quando si somministra un farmaco per via endovenosa, mentre, per quanto riguarda tutte le altre vie di somministrazione, dipende da molti fattori. Tra questi ci sono il tipo di molecola che deve essere assorbita, il tipo di formulazione, le condizioni generali del soggetto e quelle di assunzione. Nella via orale, ad esempio, ci sono diversi fattori che influenzano la biodisponibilità (se il farmaco è ingerito insieme al cibo l'assorbimento è rallentato): il pH dello stomaco, la motilità del tratto digerente, le trasformazioni biochimiche che si verificano

all'interno e sulla parete del tubo digerente, la flora batterica, gli enzimi digestivi, la sua metabolizzazione epatica. Per la via di somministrazione intramuscolare, invece, sono importanti il luogo di iniezione, i disturbi circolatori locali (cioè la quantità di flusso sanguigno), la capacità del farmaco di sciogliersi al pH dei tessuti, le variazioni rispetto alle diluizioni ottimali raccomandate dall'impresa produttrice (ad esempio, se per sbaglio si inietta un farmaco troppo o troppo poco concentrato).



Il metabolismo di un farmaco è un insieme di processi che tendono all'inattivazione del principio attivo. L'inattivazione di un farmaco può avvenire in diversi organi, ma quello principale è il fegato.

Perché il farmaco viene inattivato? L'organismo individua la molecola introdotta come estranea, come qualcosa di diverso dal proprio patrimonio di molecole, quindi la vuole eliminare. Tuttavia, non sempre questi processi portano a una molecola inattiva. Succede, in alcuni casi, che il metabolita (il prodotto del metabolismo) sia addirittura più potente del farmaco originario. Oppure sia attivo su altri organi rispetto al bersaglio della terapia. Queste proprietà vengono addirittura sfruttate, in alcuni casi: viene somministrato un farmaco inattivo (detto profarmaco) che, grazie alle reazioni metaboliche, viene reso attivo.

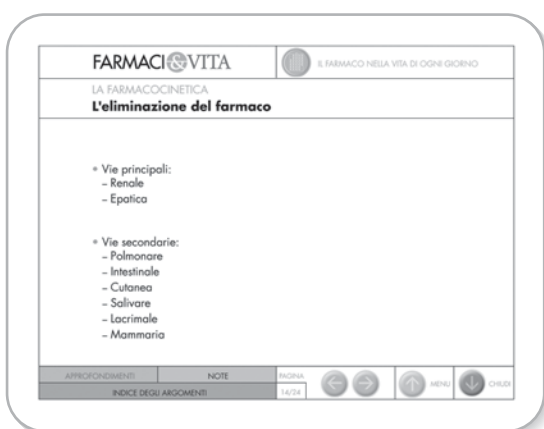
La biotrasformazione dei farmaci avviene principalmente a livello del fegato, dove enzimi del reticolo endoplasmatico e dei mitocondri (cioè di strutture subcellulari) trasformano il farmaco in

un prodotto più solubile nei liquidi.

Il più importante complesso di enzimi deputati al metabolismo dei farmaci è la famiglia del cosiddetto citocromo P450. I citocromi e la loro attività sono geneticamente determinati, questo spiega perché ogni individuo metabolizza il farmaco in modo peculiare e anche perché talvolta alcuni effetti collaterali dovuti all'accumulo delle sostanze o al modo con cui vengono eliminate compaiono solo quando i farmaci sono usati da molte persone, cioè dopo la loro commercializzazione.

Anche alcune malattie possono compromettere la modalità o la velocità con cui il farmaco viene trasformato, così come l'età. Spesso gli anziani metabolizzano più lentamente i farmaci perché il loro fegato non è più "attivo" come quello dei giovani.

Il processo di metabolizzazione a livello del fegato permette ai farmaci di essere eliminati nella bile oppure, una volta usciti dalla cellula epatica e tornati nel sangue, di essere filtrati dal rene ed eliminati con le urine.



Dopo la metabolizzazione del farmaco, vale a dire dopo che l'organismo ha messo in atto tutte le possibili strategie per inattivare il principio attivo, segue il processo dell'eliminazione vera e propria sia del farmaco rimasto integro, sia dei metaboliti (prodotti del metabolismo).

Le principali vie con cui viene eliminato un farmaco sono la via renale (attraverso le urine) e la via epatica (attraverso la bile). Accanto a queste ci sono vie di eliminazione che, nella maggior parte dei casi, rappresentano soltanto una quota marginale sul totale del processo di eliminazione. Tuttavia, è importante conoscerle perché alcune di esse, come ad esempio la via mammaria, rappresentano un campanello d'allarme per particolari controindicazioni.

possono essere assunti mentre si allatta un neonato al seno. Il motivo è evidente: se non si conoscono gli effetti di tali sostanze su un bambino piccolo, oppure se questi sono nocivi o semplicemente

inutili, è opportuno evitare di somministrarle alla madre.

Le vie secondarie di eliminazione sono:

- Polmonare: i polmoni sono un organo molto irrorato dal sangue attraverso i quali si attuano gli scambi gassosi che ci permettono di respirare. Anche alcuni farmaci particolarmente volatili, vale a dire che evaporano facilmente, quando "passano" attraverso i polmoni possono essere eliminati nell'aria espirata.
- Intestinale: riguarda soprattutto i farmaci assunti per bocca, ma non solo. Una parte della quantità di principio attivo può rimanere imprigionata nell'intestino e quindi essere eliminata con le feci.
- Cutanea: i farmaci possono passare anche attraverso la pelle ed essere eliminati con il sudore.
- Salivare: quando il farmaco circolante nel sangue viene eliminato attraverso le ghiandole salivari.
- Lacrimale: quando il farmaco viene eliminato attraverso le ghiandole lacrimali.
- Mammaria: quando il farmaco entra nella ghiandola mammaria e passa nel latte.



All'interno della confezione dei prodotti medicinali si trova il foglietto illustrativo: è il documento d'identità del farmaco che, a tutti gli effetti, è anche un documento ufficiale. In esso sono contenute tutte le informazioni che il paziente deve conoscere in merito al medicinale per poterlo utilizzare in modo corretto. Il foglietto illustrativo è uno strumento di comunicazione, dunque, ma che per ora (anche per ragioni legali) è ancora molto complesso e molto "tecnico". Deve infatti contenere tutte le informazioni mediche e scientifiche necessarie, ma nel contempo deve essere leggibile anche da chi non ha studiato medicina. Non è semplice riportare, da un lato, tutte le informazioni che per legge ci devono essere e, dall'altro, fare anche in modo che sia comprensibile per la maggior parte della popolazione. Per questo, l'Unione Europea sta studiando un decreto che contenga linee guida volte a uniformare e rendere più comprensibile, a livello di tutti i Paesi membri, il foglietto illustrativo.

Un discorso a parte merita il foglietto dei cosiddetti farmaci da automedicazione, cioè di quelli acquistabili senza ricetta: in questo caso esiste una precisa normativa, del 1997, che ne stabilisce le caratteristiche. Si tratta di una forma di foglietto particolarmente semplice dal momento che si suppone che la persona assuma la terapia senza consultare in alcun modo il medico, nemmeno per stabilire questioni fondamentali come la dose da assumere e la sua frequenza. La fonte delle informazioni è, necessariamente, l'azienda farmaceutica che produce il farmaco. Ma in ogni caso tutte le informazioni devono passare al vaglio delle autorità sanitarie, nazionali o europee.



Le interazioni tra rimedi fitoterapici (ovvero sostanze terapeutiche contenute nelle erbe) e farmaci sono state per lunghi anni sottostimate, e in parte lo sono anche oggi, per vari motivi: il ricorso al "fai da te", tipico dei prodotti da erboristeria, sfugge al controllo medico (la maggior parte dei pazienti, infatti, non informa il medico di assumere erbe) e il paziente difficilmente correla l'effetto tossico all'uso di fitoterapici, ritenendo questi preparati "assolutamente sicuri" ("è naturale, quindi non può far male"); infine, i medici stessi spesso non sono a conoscenza delle potenziali interazioni tra fitoterapici e farmaci.

Bisogna, invece, informare sempre il medico o il farmacista di qualsiasi cura a base di erbe si stia assumendo. Inoltre, è importante consumare prodotti erboristici solo se il contenuto è chiaro e riportato in etichetta.

Occorre sottolineare che non tutte le interazioni farmacologiche hanno una rilevanza clinica e molte sfuggono spesso all'attenzione proprio perché non modificano l'andamento della terapia in corso. Tutte le interazioni diventano importanti e potenzialmente pericolose quando un farmaco ha un intervallo terapeutico molto ristretto: ciò significa che la distanza tra la dose curativa e quella tossica (o quella che induce la comparsa di effetti collaterali) è relativamente piccola; in questo caso, anche piccolissime variazioni delle concentrazioni del farmaco nel sangue possono dare origine a conseguenze tossiche.



Come prevenire gli effetti collaterali dei farmaci:

- Assumere una medicina solo se si ha un'effettiva necessità e solo su consiglio del medico.
- Se si riscontrano degli effetti collaterali, ricordarsi di prenderne nota e riferirli immediatamente al proprio medico curante.
- Ricordare sempre al proprio medico quale terapia si sta seguendo e se si prendono integratori, vitamine, prodotti fitoterapici o naturali. Anche i farmaci da banco vanno inclusi nella lista.
- Se si viene visitati da diversi specialisti è bene mostrare le confezioni delle differenti medicine che si stanno assumendo in modo che il medico possa prescrivere la terapia più appropriata senza che le medicine interagiscano tra loro.
- Se si necessita di un farmaco per curare una patologia diversa da quella per cui si è in cura, ricordarsi di chiedere al medico se esiste una medicina che può curarle entrambe (ad esempio alcuni farmaci per il controllo della pressione arteriosa sono degli ottimi rimedi per le forme di emicrania).

- Informarsi sui farmaci che si stanno assumendo. Per qualsiasi dubbio non esitare a rivolgersi al proprio medico curante o al proprio farmacista e leggere sempre il foglio illustrativo (o farselo leggere).
- Seguire le istruzioni del medico ed essere sicuri di aver capito come assumere le medicine: con quale modalità, frequenza ed orario.
- Assumere sempre le medicine prescritte dal medico.
- Discutere con il medico quale forma farmaceutica possa essere la più appropriata alle proprie abitudini (liquida o solida).
- Prendere le compresse o le pastiglie con molta acqua per favorire l'ingestione.
- Rivedere regolarmente la terapia e, una volta terminata la cura, riferire al medico gli eventuali miglioramenti o se non ci sono stati gli effetti sperati.



Avvertenze speciali: quanto riportato in questa voce tiene conto di particolari categorie di utilizzatori, come per esempio i bambini, le donne in gravidanza e gli anziani. Nel caso in cui queste informazioni non fossero riportate, è bene rivolgersi al proprio medico per approfondire l'argomento.

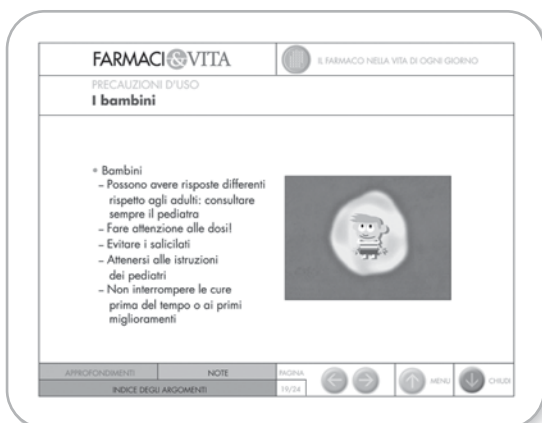
Durante la gravidanza è buona norma chiedere sempre consiglio al proprio medico o al ginecologo prima di assumere qualsiasi farmaco. In gravidanza, infatti, i farmaci dovrebbero essere prescritti soltanto se i benefici attesi per la madre sono di gran lunga maggiori del rischio a cui si espone il feto.

I farmaci, infatti, possono essere dannosi per il feto in qualsiasi periodo della gravidanza:

- durante i primi tre mesi di gravidanza (e in modo particolare tra la terza e l'undicesima settimana) l'uso di alcuni farmaci può causare malformazioni congenite (teratogenesi);
- nel secondo e terzo trimestre i farmaci possono provocare alterazioni della crescita e dello sviluppo del feto o risultare tossici per il nascituro;
- prima del parto o durante il travaglio i farmaci somministrati possono provocare effetti indesiderati sul parto stesso o sul neonato.

Pochi farmaci si sono dimostrati teratogeni nell'uomo, ma nessun farmaco può essere considerato veramente sicuro nelle prime fasi della gravidanza: se possibile, nessun farmaco dovrebbe essere somministrato nel primo trimestre. Se questo è necessario, è preferibile usare farmaci da tempo diffusamente utilizzati in gravidanza, quindi generalmente sicuri, rispetto a farmaci nuovi o non valutati. Il rischio che i farmaci, rispetto ad altre possibili cause, provochino malformazioni nell'embrione è molto basso (0,5-1%), ma la consapevolezza di questa eventualità ha portato all'introduzione di norme più rigorose per la sperimentazione dei farmaci prima della loro immissione in commercio.

Quasi sempre i foglietti illustrativi delle specialità medicinali riportano la controindicazione all'uso in gravidanza. Nella maggior parte dei casi la controindicazione viene posta in via cautelativa perché il farmaco non possiede un'adeguata documentazione sull'impiego in gravidanza. Se la terapia con un farmaco controindicato in gravidanza fosse già in atto quando una donna si accorge di essere incinta (una situazione molto frequente) la lettura di questa controindicazione non deve gettare nel panico: è bene affidarsi al consiglio di esperti che, in base alla documentazione scientifica disponibile e alle modalità di assunzione del farmaco, potranno valutare la situazione nel suo complesso e quantificare il rischio reale. Imparare a usare i farmaci solo quando sono effettivamente necessari è il modo migliore per limitare il rischio di assumere medicinali nelle prime settimane di gravidanza, quando questo stato non è ancora noto e il rischio per il feto è maggiore.



Il bambino, e soprattutto il neonato, può manifestare una diversa risposta ai farmaci rispetto all'adulto. È sempre opportuno consultare il pediatra prima di somministrare qualunque farmaco a un bambino. È altresì importante tenere lontano dalla portata dei bambini tutte le medicine e, salvo diverse indicazioni riportate sul foglietto illustrativo, non somministrare i farmaci assieme agli alimenti (come il latte) perché potrebbero esserci interazioni.

Se ci si sta occupando di un bambino che ha bisogno di medicine, è infatti particolarmente importante essere sicuri di somministrargliele nella maniera corretta. In particolare, quando si ha a che fare con farmaci da banco (OTC), ossia farmaci che si possono acquistare senza la ricetta del medico, è bene leggere sempre il foglietto illustrativo prima di usarli. Quando invece è il pediatra a prescrivere un farmaco al bambino, prima di lasciare lo studio del medico è utile chiarire alcuni aspetti a proposito della

cura prescritta, per esempio:

Che cos'è questo farmaco e a che cosa serve?

Potrebbe creare problemi con altre medicine, rimedi naturali o omeopatici che il bambino sta prendendo?

Quanto spesso il bambino ha bisogno di prendere questo farmaco? E prima o dopo i pasti?

Per quanti giorni o settimane si deve somministrare il farmaco?

Che cosa succede se ci si dimentica di dare una dose al bambino?

Dopo quanto tempo il farmaco comincia ad agire?

Quali effetti collaterali può dare?

Che cosa si deve fare se il bambino manifesta alcuni di questi effetti?

Si può smettere di dare il farmaco al bambino se sta meglio?



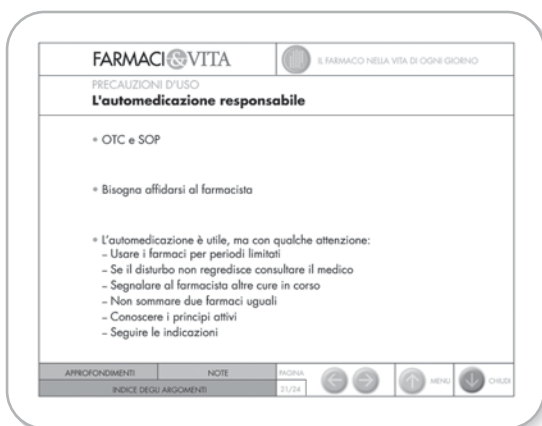
Gli anziani devono prestare particolare attenzione all'uso dei farmaci per i seguenti motivi:

- spesso devono utilizzare un gran numero di farmaci differenti e ciò aumenta il rischio di interazioni e di reazioni avverse;
- il metabolismo è più lento, quindi, cibo e farmaci sono assorbiti e smaltiti più lentamente; ciò significa che i farmaci restano nell'organismo per un periodo maggiore prima di essere eliminati, con conseguente accumulo;
- con l'invecchiamento, il sistema nervoso mostra un aumento di sensibilità a molti farmaci, come analgesici oppioidi, benzodiazepine, antipsicotici e farmaci antiparkinson. In modo analogo, altri organi potrebbero essere più sensibili all'effetto di alcune molecole, per esempio gli antiipertensivi.

Per queste ragioni, gli anziani hanno una maggior predisposizione a manifestare effetti collaterali o ad accumulare una dose eccessiva di farmaco nell'organismo.

I più comuni effetti collaterali che si possono manifestare negli anziani sono:

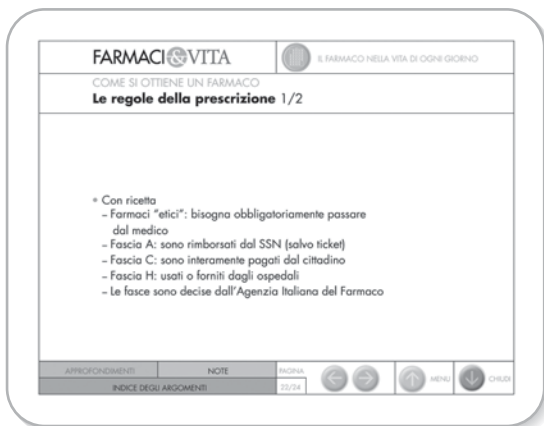
- disordini allo stomaco;
- vista annebbiata o problemi della vista;
- sbalzi di umore;
- infiammazioni cutanee.



Automedicazione significa curare da sé piccoli disturbi passeggeri che possono non richiedere l'intervento del medico. I farmaci di automedicazione, quindi, vengono venduti senza il "filtro" del medico, senza la sua ricetta. Il farmacista, in tali casi, deve svolgere un ruolo importante di informazione e consigliare, oltre al farmaco più appropriato, anche il modo per usarlo al meglio. Occorre sempre tenere presente che, sebbene siano di automedicazione, gli OTC e i SOP vengono venduti da un farmacista. Sono pur sempre farmaci e come tali richiedono un utilizzo responsabile.

L'automedicazione è una pratica molto utile, che, oltre a responsabilizzare i cittadini, permette di non intasare gli ambulatori dei medici di pazienti con piccoli disturbi. Tuttavia, occorre rispettare alcune regole fondamentali:

- Evitare il ricorso prolungato ai farmaci da banco: se un disturbo non si risolve entro 24-48 ore è bene rivolgersi immediatamente al medico.
- Allo stesso modo, se un disturbo tende a ripresentarsi di frequente è bene interpellare il medico.
- Quando si acquista un farmaco da banco si deve comunicare al farmacista se si stanno assumendo altri farmaci e quali: il farmaco da banco, infatti, potrebbe interagire con le altre cure in corso.
- Evitare di assumere due o più farmaci da banco che hanno le stesse indicazioni, ad esempio due analgesici diversi: in questo caso quasi sempre si sommano gli effetti collaterali senza nessun beneficio in più.
- Imparare a distinguere i farmaci non solo in base al nome commerciale, ma al principio attivo, cioè alla sostanza che contengono. In questo modo si eviterà di assumere, senza accorgersene, quantità di principio attivo superiori a quelle consigliate.
- Tenere presente che i farmaci da banco sono venduti senza ricetta perché ormai si sono dimostrati molto sicuri. Questo, però, non significa che siano privi di effetti negativi se usati al di fuori delle indicazioni fornite dal foglietto illustrativo e dal farmacista.



I farmaci con obbligo di ricetta medica sono medicinali che il paziente può acquistare in farmacia presentando regolare ricetta medica, sulla quale il farmacista deve apporre timbro, data e prezzo. Sono i cosiddetti farmaci "etici" e, per via dell'attenzione con cui devono essere utilizzati, sono somministrabili solo se il medico lo prevede.

Si dividono in:

- Farmaci di classe A: gratuiti per il cittadino. Farmaci ritenuti essenziali per assicurare le cure previste dal Sistema Sanitario Nazionale. Su questi farmaci le Regioni possono decidere di applicare un ticket per confezione venduta o per ricetta. Rientrano in fascia A anche alcuni farmaci necessari per la cura di malattie specifiche. Per esempio alcuni antinfiammatori sono gratuiti solo in alcuni tipi di artrosi, di tumori e di gotta. In tutti gli altri casi sono a pagamento.
- Farmaci di classe C: a pagamento. Farmaci che non sono considerati essenziali.

- Farmaci di classe H: gratuiti solo se utilizzati o forniti dalle strutture sanitarie.

La fascia B, che prevedeva un contributo parziale del Sistema Sanitario Nazionale, è stata eliminata e i farmaci relativi sono stati ridistribuiti nelle fasce A o C a seconda della loro efficacia e necessità.

Le fasce di rimborsabilità vengono stabilite dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), organismo del Ministero della Salute.

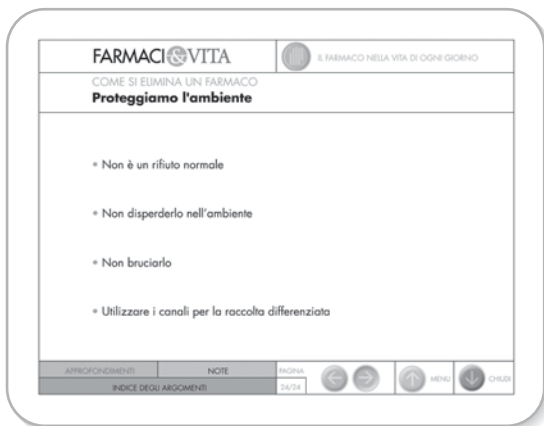


I farmaci senza obbligo di ricetta medica sono i medicinali che il paziente può acquistare senza ricetta (i cosiddetti farmaci da banco).

- Farmaci SOP (senza obbligo di prescrizione), che il farmacista consiglia quando necessario. Per questi farmaci non è ammessa la pubblicità al pubblico.
- Farmaci OTC ("Over the counter", in italiano farmaci da banco): sono i farmaci da automedicazione che il cliente può acquistare liberamente in farmacia. Per questa categoria di farmaci è autorizzata la pubblicità al pubblico.

I farmaci da banco curano in genere i piccoli disturbi: lassativi, vitamine, antiacidi, antiemorroidali, antinfiammatori, colliri. La loro scelta è affidata al cittadino, consigliato dal farmacista o dal medico di famiglia, perché comunque un uso improprio può causare effetti indesiderati e nocivi, soprattutto di natura allergica o tossica. Tutti i farmaci da banco devono essere contrassegnati da

un bollino di riconoscimento visibile sulla confezione esterna, con la scritta "Farmaco senza obbligo di ricetta" e sono disponibili anche all'interno dei supermercati in appositi spazi dove è prevista la presenza di un farmacista.



I farmaci non vanno mai eliminati come i normali rifiuti. È dovere di ogni cittadino contribuire allo smaltimento dei farmaci scaduti che, in quanto sostanze chimiche dotate di attività biologica, non devono assolutamente essere disperse nell'ambiente. Essi, infatti, possono rappresentare una fonte importante di inquinamento. Non vanno quindi buttati nella spazzatura né bruciati, poiché la loro combustione potrebbe sviluppare sostanze pericolose. I farmaci vanno piuttosto smaltiti in modo differenziato, utilizzando gli appositi contenitori che in genere sono posti all'interno o in prossimità delle farmacie. In alternativa, ci si può rivolgere al servizio per lo smaltimento dei rifiuti del proprio Comune. Per evitare di recarsi in farmacia o nei luoghi preposti ogni volta che si trova un farmaco scaduto nell'armadietto dei medicinali, è consigliabile tenere un bidoncino o una scatola, lontano dalla portata dei bambini e degli anziani, in cui mettere tutte le confezioni di farmaci scaduti, e alla prima occasione utile portarli a smaltire.

FARMACI & VITA

www.farmaci-e-vita.it



Ministero della Pubblica Istruzione



FARMINDUSTRIA