



Università
degli Studi
di Ferrara

Corso di Laurea Triennale in Fisioterapia

FARMACOLOGIA in riabilitazione

Dal Piano di Formazione - II anno, I sem

12	Patologia, clinica e farmacologia nei problemi prioritari di salute				4		CI	S
	Patologia generale	MED/04	A2	2		24		
	Problemi prioritari di salute di tipo sistemico	MED/09	A3	1		12		
	Farmacologia in riabilitazione	BIO/14	A3	1		12		

Prof. Katia Varani Dip.to Scienze Mediche Sezione di Farmacologia
Tel. 0532-455217 e-mail: vrk@unife.it

TESTI CONSIGLIATI: ROSSI CUOMO RICCARDI Farmacologia Edizioni Minerva Medica
PAOLETTI, NICOSIA, CLEMENTI, FUMAGALLI Farmacologia Generale e Molecolare Edizioni UTET

FARMACOLOGIA

Studia i Farmaci e le loro interazioni con gli organismi viventi

Scienza integrativa

(Biologia, Fisiologia, Biochimica, Chimica, Matematica, Medicina)

Comprende : - farmacocinetica & farmacodinamica
- tossicologia - farmacognosia
- farmacoterapia - farmacogenetica
- farmacologia di genere



DEFINIZIONE DI FARMACO (OMS)

Qualunque sostanza usata allo scopo di modificare funzioni fisiologiche o stati patologici a beneficio di chi la riceve.

DEFINIZIONE DI FARMACO (CEE)

Qualunque sostanza usata allo scopo curativo-terapeutico-diagnostico, e anche il prodotto che viene somministrato per prevenire l'insorgenza di determinate patologie (ad esempio prima di un intervento chirurgico viene attuata una profilassi antibiotica per proteggere il nostro organismo da eventuali contaminazioni batteriche).



FARMACOCINETICA

- assorbimento, vie di somministrazione, distribuzione, biotrasformazione ed eliminazione dei farmaci;

FARMACODINAMICA

- gli effetti biochimici e il meccanismo d'azione dei farmaci;
- fattori che influenzano sicurezza ed efficacia dei farmaci;

TOSSICOLOGIA - FARMACOGNOSIA

- effetti tossici e/o pericolosi degli agenti chimici e/o delle droghe medicinali

FARMACOTERAPEUTICA

- applicazione dei farmaci nella prevenzione, trattamento e diagnosi delle malattie.

FARMACOLOGIA DI GENERE

- le differenze di genere in farmacologia



Origine dei farmaci

I farmaci possono essere **NATURALI**, di **SINTESI** o **BIOTECNOLOGICI**

I **naturali** possono essere di origine:

- Minerale —————> es. bicarbonato
- Vegetale —————> es. digitale
- Animale —————> es. insulina
- Biologica —————> es. penicillina

I **sintetici** possono essere:

Analoghi di sostanze naturali (es. aspirina)

Molecole chimiche non presenti in natura (es. diazepam)

I **biotecnologici** possono essere prodotti utilizzando l'uso integrato della microbiologia, biochimica e ingegneria genetica applicando la capacità di microrganismi, colture di tessuti o loro parti a produrre proteine.
(es. insulina, interferone, ecc.)

Specialità medicinale

E' il nome di fantasia con il quale le industrie farmaceutiche mettono in commercio un farmaco. Una specialità medicinale è costituita dal farmaco o principio attivo e da eccipienti (sostanze solide o semisolidi quali vaselina, amido, ecc.) o veicoli (sostanze liquide, quali acqua, olio, alcool, ecc.)

Esempio: il VALIUM® (specialità medicinale) in capsule contiene DIAZEPAM (principio attivo) + amido, talco, lattosio (eccipienti)

Una specialità medicinale può essere presente sul mercato sotto forma di diverse confezioni che differiscono tra loro o per la forma farmaceutica (compresse, supposte, sciroppo, iniezioni, ecc.) e/o per il dosaggio

Esempio: il TENORMIN® (atenololo, beta-bloccante, antiaritmico)

Compresse da 100 mg; Fiale per somm. endovenosa 5mg/10ml

Uno stesso farmaco (**principio attivo**) può essere contenuto in più specialità medicinali, che possono essere identiche tra di loro o differire per dosaggio e/o formulazione.

Le specialità medicinali possono essere MONOCOMPOSTE, cioè contenere 1 principio attivo solamente o POLICOMPOSTE, cioè contenere più di un principio attivo.

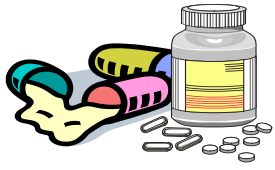
Il foglietto illustrativo

- La composizione del prodotto
- La categoria farmaco terapeutica
 - Le indicazioni
 - Le controindicazioni
 - Le precauzioni d'uso
 - Le interazioni
- Le avvertenze speciali
 - L'uso e le dosi
 - I sovradosaggi
- Gli effetti collaterali
- Le condizioni di conservazione

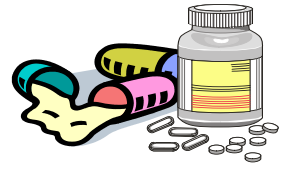


Da un punto di **vista terapeutico** e quindi sulla base dei loro effetti i farmaci possono essere classificati come:

	ALCUNI ESEMPI
SOSTITUTIVI	insulina, ormoni tiroidei
PREVENTIVI	vaccini
CURATIVI	antibatterici
SINTOMATICI	FANS, benzodiazepine, antiipertensivi
DIAGNOSTICI	solfato di bario, tolbutamide, mezzi di contrasto



Dalla necessità terapeutica al consumismo farmacologico



L'arte di servirsi dei medicinali per guarire le malattie è antica quanto l'umanità.

In alcuni insediamenti preistorici, Parma, Varese, etc si sono rinvenuti i semi di *Sambucus nigra*, di *Sambucus ebulus* e di *Papaver somniferum* che forse venivano utilizzati dall'uomo primitivo come medicinali.

Con l'avvento dell'industria farmaceutica i farmaci sono progressivamente diventati dei beni di consumo al pari di altri prodotti industriali.

Una propaganda sempre più spinta, al limite del lecito, ha portato ad un iperconsumo di farmaci, che vengono indicati come soluzione per qualsiasi problema (dalla mancanza di memoria, all'aumento della performance).

La vita di un Farmaco

Non comincia nel momento in cui compare in **Farmacia**, ma almeno 10-12 anni prima. E durante questo periodo costa molto e non produce nulla.

Costa scoprirlo e farlo nascere (1-2 anni) isolandolo da altre sostanze simili ma meno interessanti.

Costa produrlo in piccole quantità per provarne efficacia (riesce a curare quella particolare malattia meglio dei farmaci già disponibili?) e tollerabilità (gli effetti collaterali sono più lievi e più rari di quelli dei farmaci attuali?).

E se ne vano altri 4-6 anni.

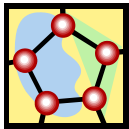
Lo sviluppo di un farmaco

Studi pre-clinici

Studi clinici

Fase registrativa

Scoperta e selezione
delle molecole



Studi su animali



Richiesta autorizzazione
alla sperimentazione



FASE I
(soggetti sani, ~20-80)



FASE II
(pazienti, ~100-200)



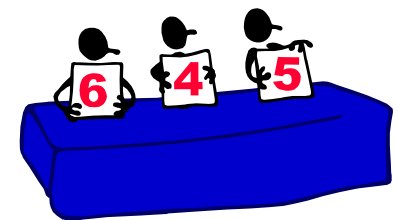
FASE III
(pazienti, ~1000-3000)



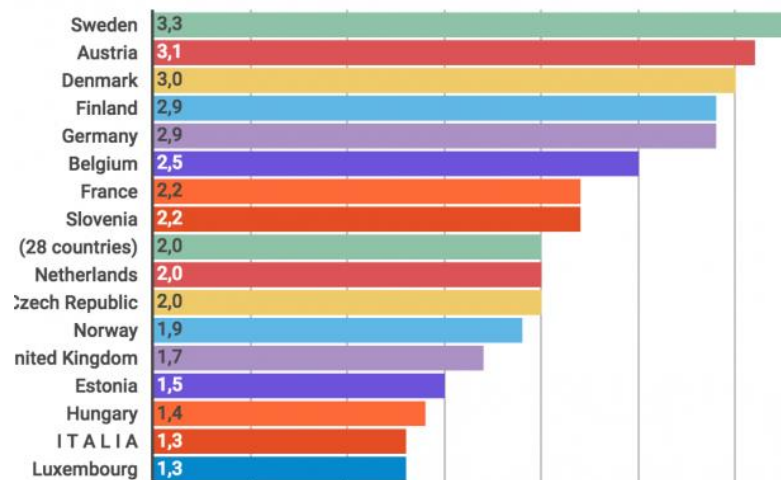
Richiesta di
commercializzazione



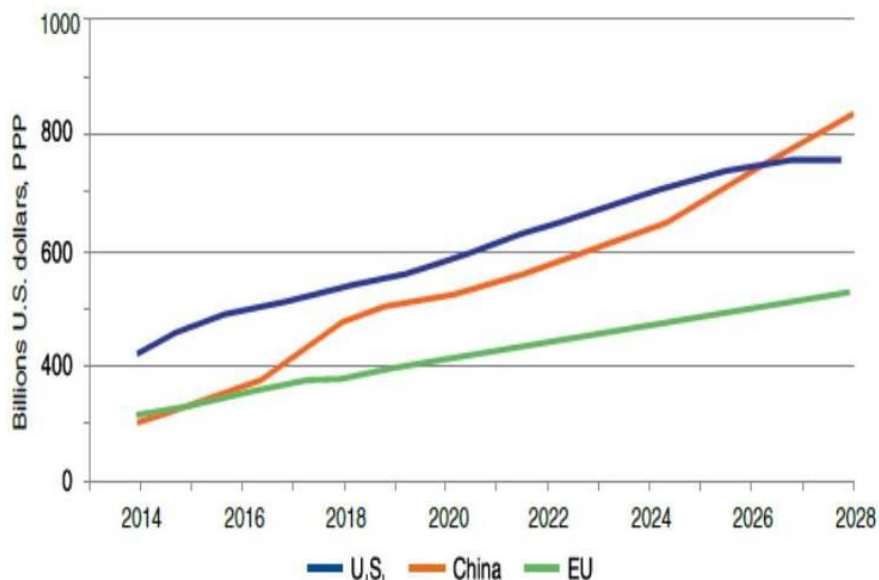
Valutazione delle autorità
sanitarie (EMA)



Investimento per la ricerca e lo sviluppo di nuovi farmaci in Europa (dati 2018)



Investimenti in R&S (passati e futuri in miliardi di dollari)



Source: R&D Magazine

Investimento per la ricerca e lo sviluppo di nuovi farmaci nel mondo



Un farmaco ideale:

una pillola al giorno per via orale



E' importante conoscere.... Farmacocinetica e
Farmacodinamica

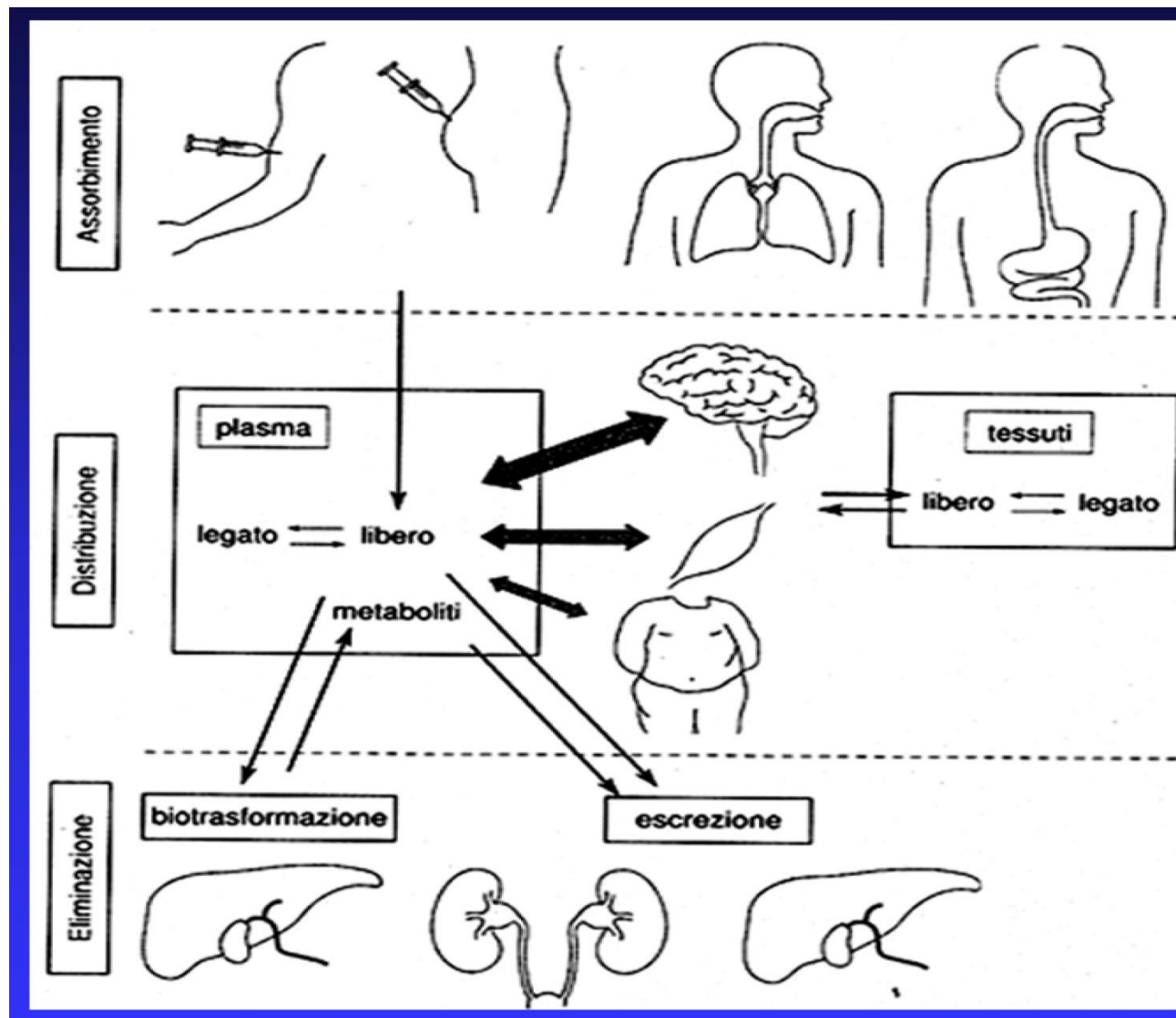


Assorbimento
Distribuzione
Metabolismo
Eliminazione
Sicurezza del farmaco



Il giusto farmaco per il giusto paziente

FARMACOCINETICA: 4 FASI, ADME



FARMACOCINETICA: ADME

ASSORBIMENTO: processo attraverso il quale il farmaco passa dal sito di somministrazione al circolo sanguigno

DISTRIBUZIONE: processo attraverso il quale il farmaco viene distribuito dal circolo sanguigno ai tessuti e/o organi

METABOLISMO: il farmaco deve essere trasformato da attivo in inattivo, da lipofilo ad idrofilo

ELIMINAZIONE: il farmaco deve essere eliminato

VIE di SOMMINISTRAZIONE dei FARMACI

➤ VIE ENTERALI (NATURALI)

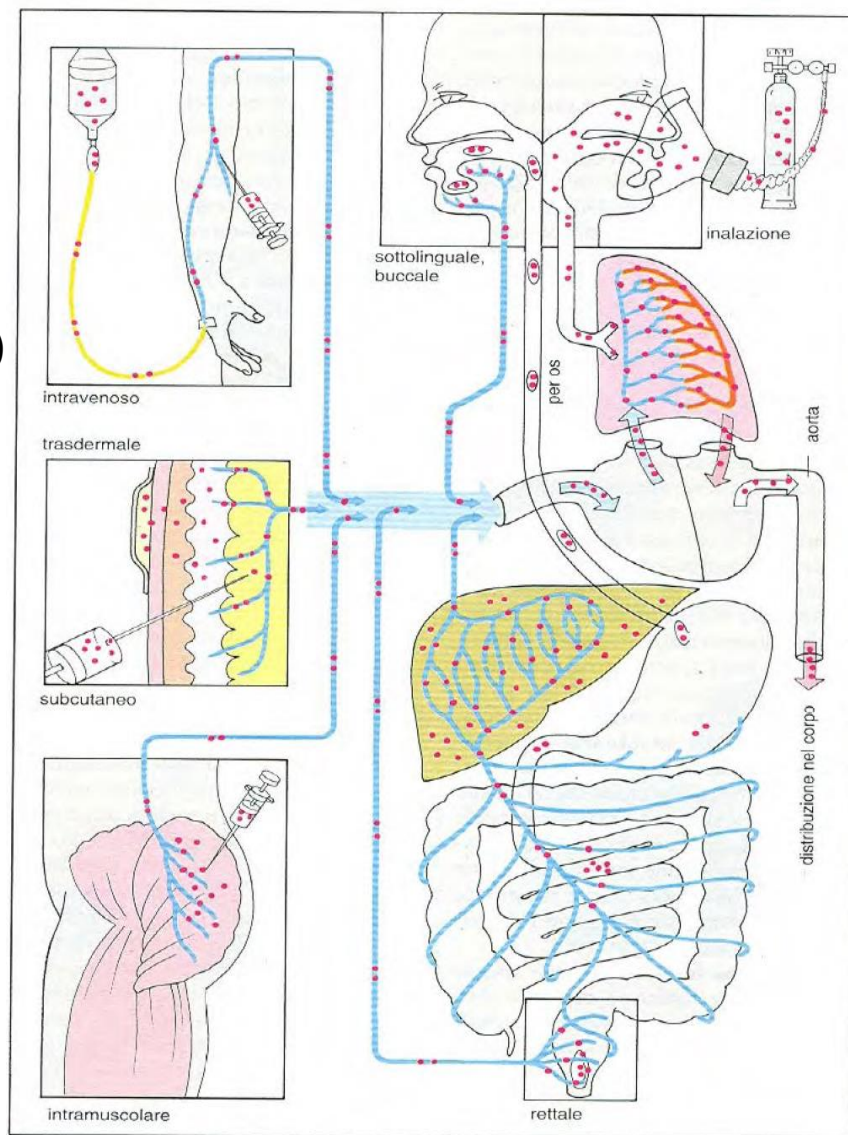
- gastro-intestinale (orale)
- sublinguale
- rettale

➤ VIE PARENTERALI (MUCOSE ACCESSIBILI)

- inalatoria
- percutanea
- oculare, nasale, vaginale

➤ VIE PARENTERALI INIETTIVE

- sistemiche
 - ✓ Endovenosa
 - ✓ intramuscolare
 - ✓ sottocutanea (intradermica)
- locali
 - ✓ endoarteriosa, intracardiaca, intraarticolare, intratecale, intrapleurica, intraperitoneale



A. Dalla somministrazione alla distribuzione

DISTRIBUZIONE DEI FARMACI

La *distribuzione* è la seconda fase della farmacocinetica ed esprime il passaggio del farmaco dal circolo sistemico ai tessuti periferici. Anche la distribuzione è influenzata da diversi fattori.

- Grado di liposolubilità del farmaco: condiziona il suo volume di distribuzione.
- Permeabilità dei capillari: condiziona il percorso delle sostanze non liposolubili, che è maggiore nei distretti provvisti di capillari fenestrati (fegato, milza, midollo osseo) piuttosto che in quelle zone dotate di una circolazione altamente impermeabile (barriera ematoencefalica).
- Flusso ematico ai diversi organi: siccome alcuni organi (rene, cuore, fegato) sono maggiormente vascolarizzati di altri (connettivi, adipe), questi ultimi riceveranno il farmaco più tardi degli altri.
- Legame alle proteine plasmatiche: alcune sostanze molto liposolubili non riescono a stare a contatto con l'ambiente acquoso del plasma, pertanto si legano a particolari "tasche" idrofobiche di alcune proteine plasmatiche, come l'albumina, dalle quali fuoriescono solo molto lentamente.

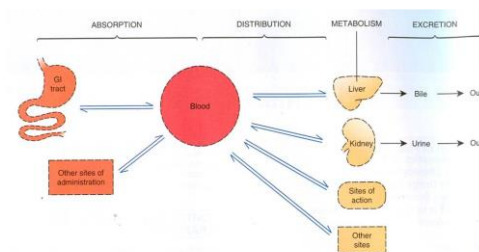
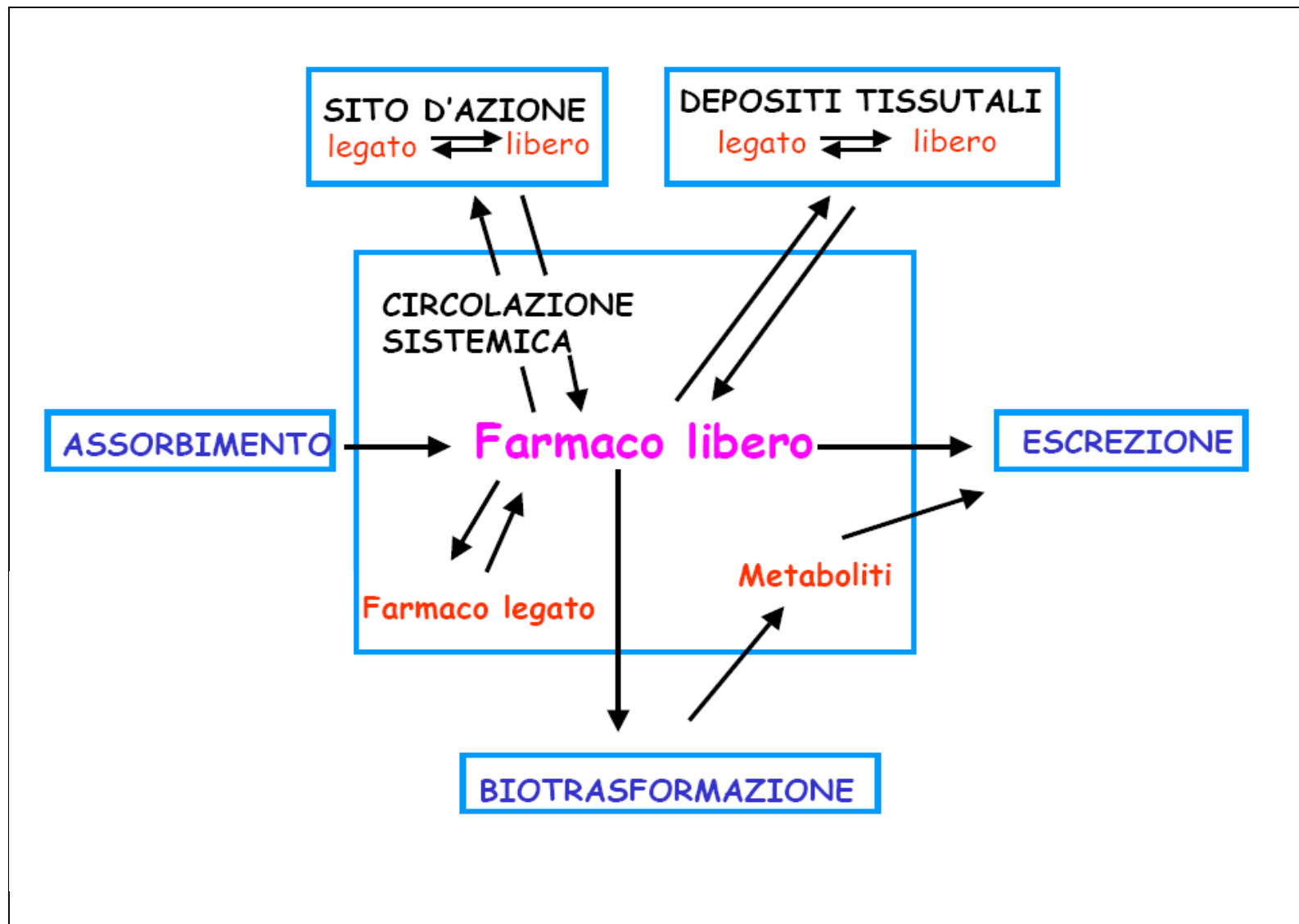


Figure 4-1 • The four basic pharmacokinetic processes. Dotted lines represent membranes that must be crossed as drugs move throughout the body.

DISTRIBUZIONE DEI FARMACI

Passaggio del farmaco dal circolo sanguigno ai siti d'azione.

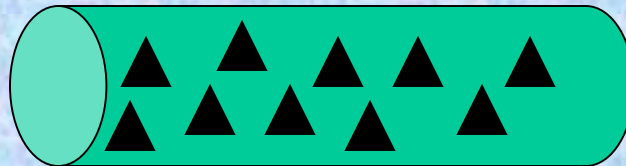


LA DISTRIBUZIONE DEI FARMACI

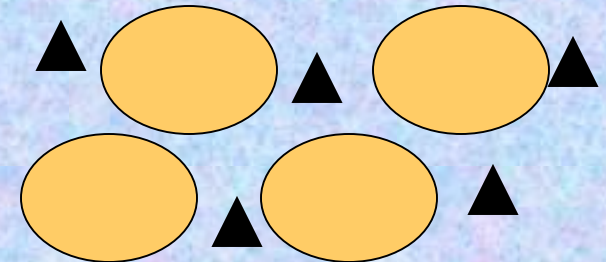
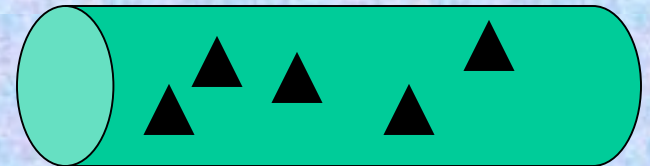
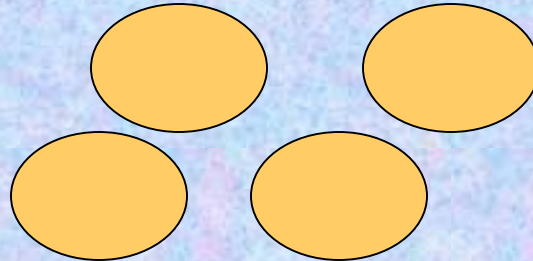
All'equilibrio

Farmaco idrosolubile

Plasma

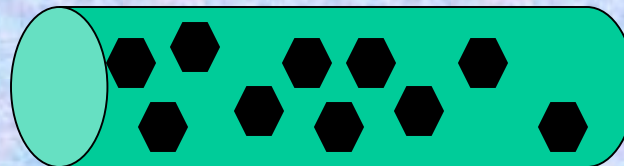


Cellule

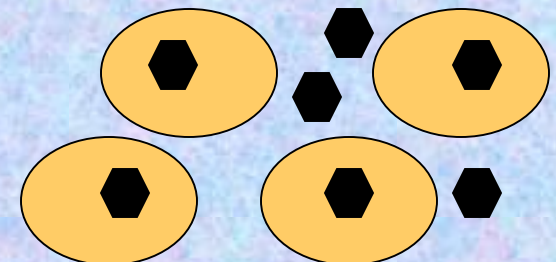
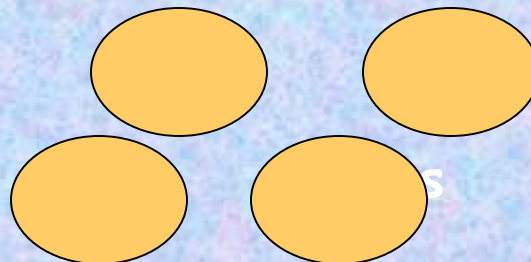


Farmaco liposolubile

Plasma



Cellule



$$V_D = D/C_p \quad D=mg; C_p=mg/L$$

	< 5 litri	5-15 litri	15-40 litri	40-100 litri	> 100 litri
Eparina		Warfarin furosemide tolbutamide aspirina fenilbutazone ac. Valproico clorpropamide carbenicillina cefazolina	Amikacina ampicillina clordiazepos. digitossina fenobarbitale teofillina vancomicina atenololo indometacina tubocurarina	Captopril cimetidina paracetamolo carbamazepina cloramfenicolo diazepam lidocaina litio metotrexate fenitoina	Morfina amfoter. propran. diltiazem digossina aloperidolo imipramina clorochina

Il Vd di un uomo del peso di 70 Kg è pari a 42 litri

METABOLISMO DEI FARMACI

La *biotrasformazione* descrive il metabolismo del farmaco ad opera di specifici enzimi, detti appunto "farmacometabolici". Questi enzimi si trovano in diversi distretti corporei, tra cui fegato (soprattutto), intestino, reni, polmoni, cute, plasma e sistema nervoso centrale, ed hanno in linea di massima lo scopo di trasformare i farmaci in molecole maggiormente solubili, e quindi più facili da eliminare attraverso le urine.

Le reazioni di biotrasformazione si dividono in due grandi gruppi:

- **Reazioni di fase I o "non sintetiche"**: si compongono di reazioni di ossidoriduzione e di idrolisi; le prime avvengono principalmente nel reticolo endoplasmatico liscio degli epatociti, ad opera di enzimi particolari chiamati citocromi.

- **Reazione di fase II o "sintetiche"**: sono reazioni di coniugazione, mediate da diversi enzimi e cofattori, che aggiungono diversi gruppi funzionali al farmaco allo scopo di renderlo più facilmente eliminabile; le principali reazioni di fase II sono la coniugazione con acido glucuronico (o glicuronoconiugazione), l'acetilazione, la coniugazione con amminoacidi (soprattutto glicina, taurina e glutammina), la coniugazione con solfato (o solfoconiugazione) e la metilazione.

METABOLISMO DEI FARMACI

FASE 1

IDROLISI

ESTEREA (acetilcolina - carbacolo - procaina - succinilcolina)

AMIDICA (procainamide - nicotinamide - benzamide)

ALTRE IDROLISI → GLICOSIDICA (glicosidi antrachinonici- glicosidi cardioattivi)

OSSIDAZIONI

MICROSOMIALI → ossidazione della catena laterale alifatica (barbiturici)

→ Deaminazione ossidativa (anfetamine)

MITOCONDRIALI →

alcool etilico

monoaminossidasi

diaminossidasi

} Deaminazione ossidativa
(adrenalina, noradrenalina)

RIDUZIONI

MICROSOMIALI → dealogenazione (DDT)

MITOCONDRIALI → riduzione (cloralio idrato)

METABOLISMO DEI FARMACI

FASE 2

CONIUGAZIONI

(sintesi protettive)

→ ACIDO GLUCURONICO

→ OH, COOH, NH₂, NH, SH

→ GLICINA

→ ac. Aromatici, eterociclici, alifatici

→ ACIDO SOLFORICO

→ fenoli, amine aromatiche

→ ACIDO ACETICO

→ amine aromatiche, idrossidi, sulfamidi

→ GRUPPI ALCHILICI
(CH₃)

→ fenoli, NH₂, NH, N, SH

ELIMINAZIONE DEI FARMACI

L'*eliminazione* è la quarta ed ultima fase della farmacocinetica, e descrive tutti quei processi mirati all'escrezione del farmaco, o del suo metabolita, dall'organismo.

Le possibili vie di eliminazione si dividono in:

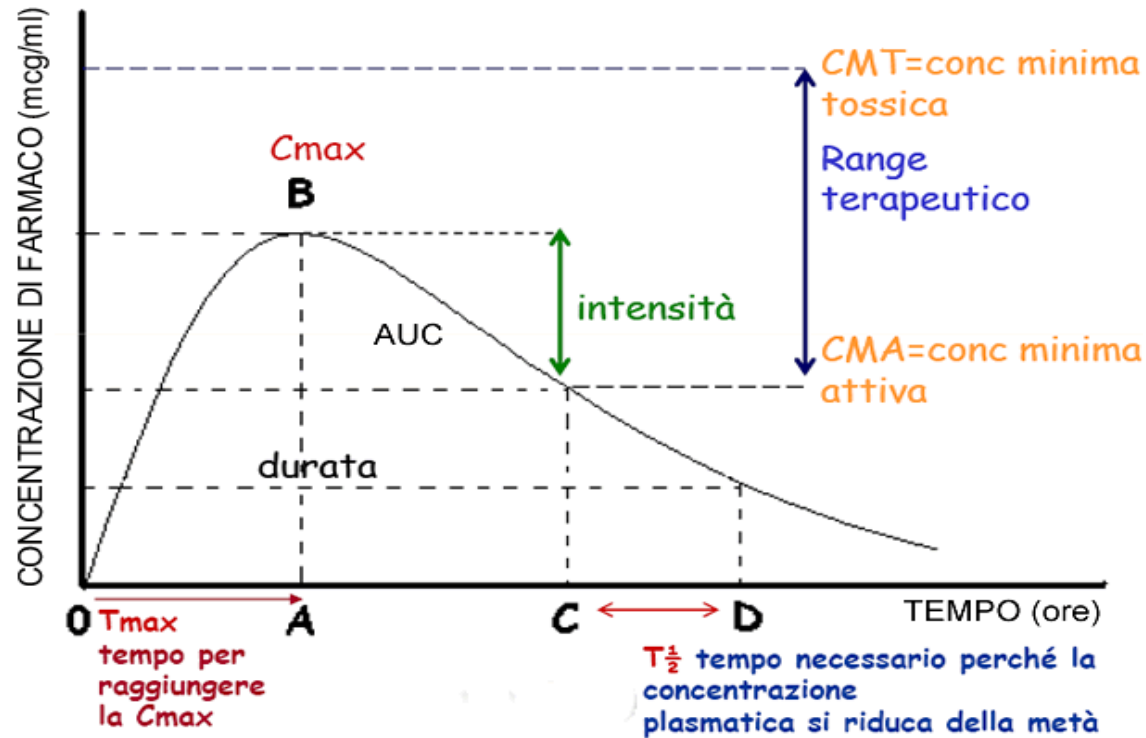
Principali: espressamente costituite a questo scopo:

- renale: è quella maggiormente utilizzata, ma solo per le sostanze idrosolubili, che vengono filtrate dai capillari glomerulari ed eliminati con le urine;
- epatica: alcuni metaboliti non idrosolubili vengono direttamente immessi nel circolo biliare, da cui giungono nell'intestino e vengono eliminati con le feci;
- polmonare: solo per le sostanze volatili, anche se non sono state assorbite per via inalatoria.

Accessorie: secrezioni ghiandolari nelle quali accidentalmente possono riversarsi i farmaci, costituite da:

- saliva: in linea di massima il farmaco viene deglutito e riassorbito per via orale;
- sudore;
- lacrime;
- latte.

PARAMETRI FARMACOCINETICI



Cmax: concentrazione massima

Tmax: tempo per raggiungere la Cmax

AUC (area sotto la curva): misura la quantità di farmaco immodificato che raggiunge la circolazione sistemica dopo somministrazione di una determinata dose, ed è direttamente proporzionale alla quantità di farmaco assorbito

Biodisponibilità: F o %

Emivita o T_{1/2}: tempo necessario perché la concentrazione plasmatica (all'equilibrio di distribuzione) si riduca della metà.

Fasi dell'azione farmacologica

Somministrazione
del farmaco

- Disgregazione del composto
- Soluzione dei principi attivi

I Fase farmaceutica

Farmaco disponibile
per l'assorbimento

Disponibilità
farmaceutica

- Assorbimento
- Distribuzione
- Escrezione

II Fase farmacocinetica

Farmaco
disponibile per
l'azione

Disponibilità biologica

III Fase farmacodinamica

Azione sui recettori
nei tessuti bersaglio



Effetto

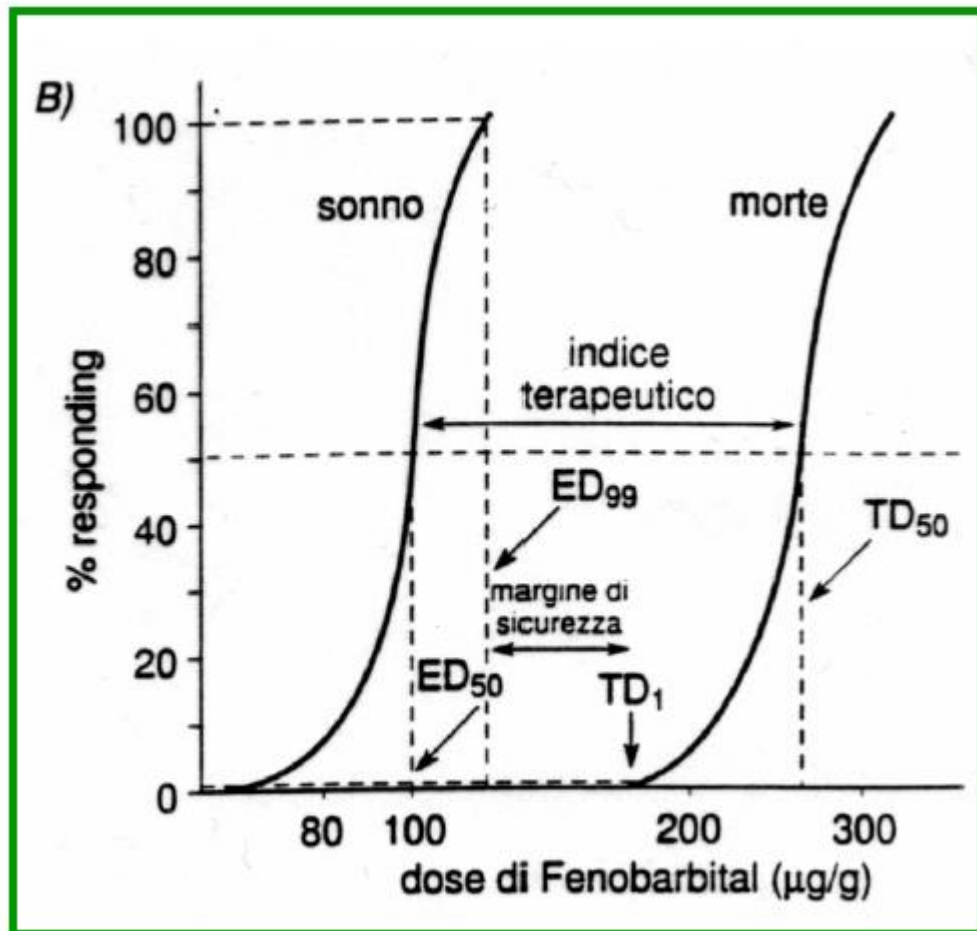


L'efficacia dei farmaci è un
piatto della bilancia.

L'altro piatto è rappresentato
dalle reazioni avverse

Non esiste il FARMACO sicuro

Indice terapeutico e Margine di sicurezza



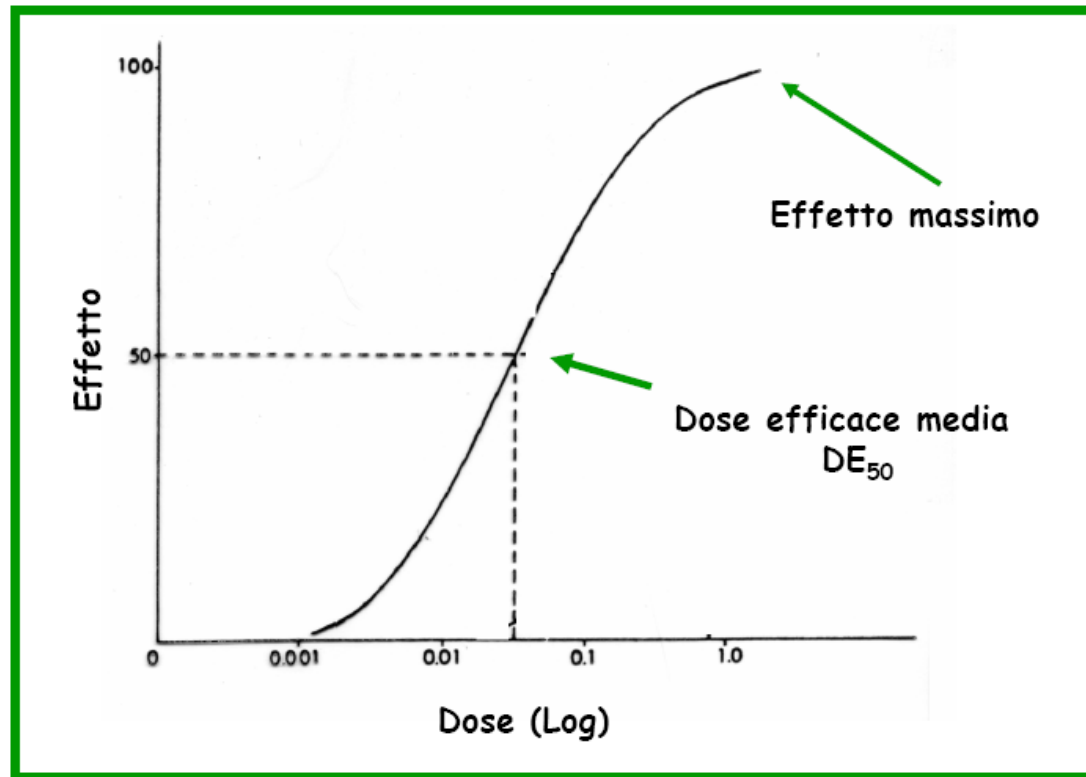
$$IT = DT_{50}/DE_{50}$$

$$\text{Margine di sicurezza} = DT_1/DE_{99}$$

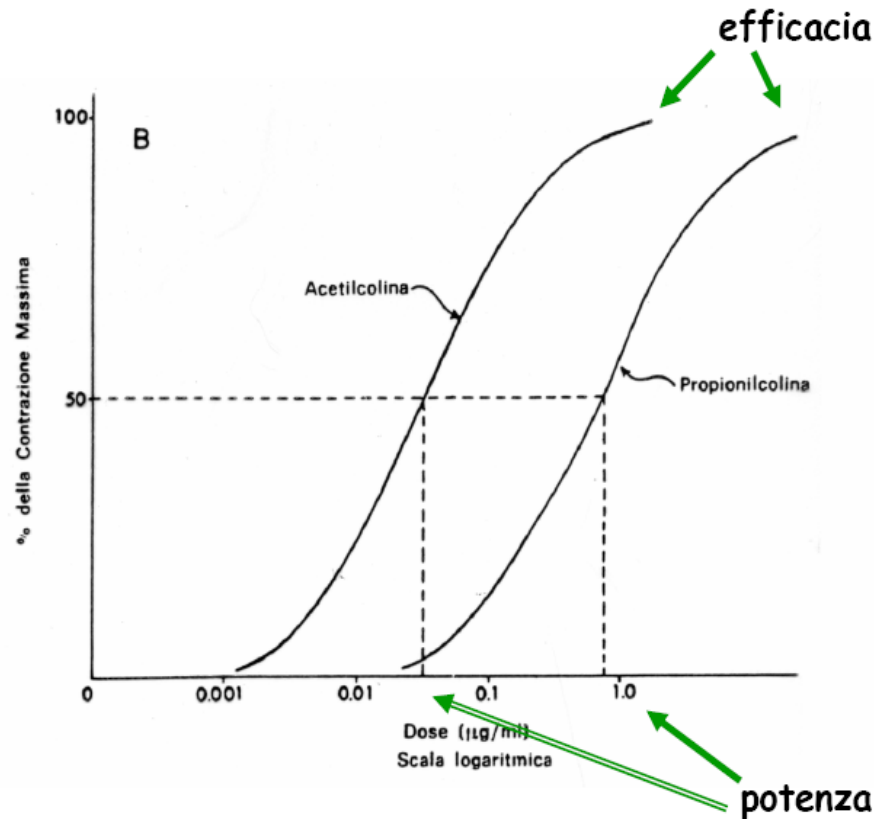
CURVE DOSE-RISPOSTA

L'effetto di un farmaco è proporzionale al numero di recettori occupati, quindi aumenta all'aumentare della dose.

L'effetto massimo si verifica quando tutti i recettori sono occupati.

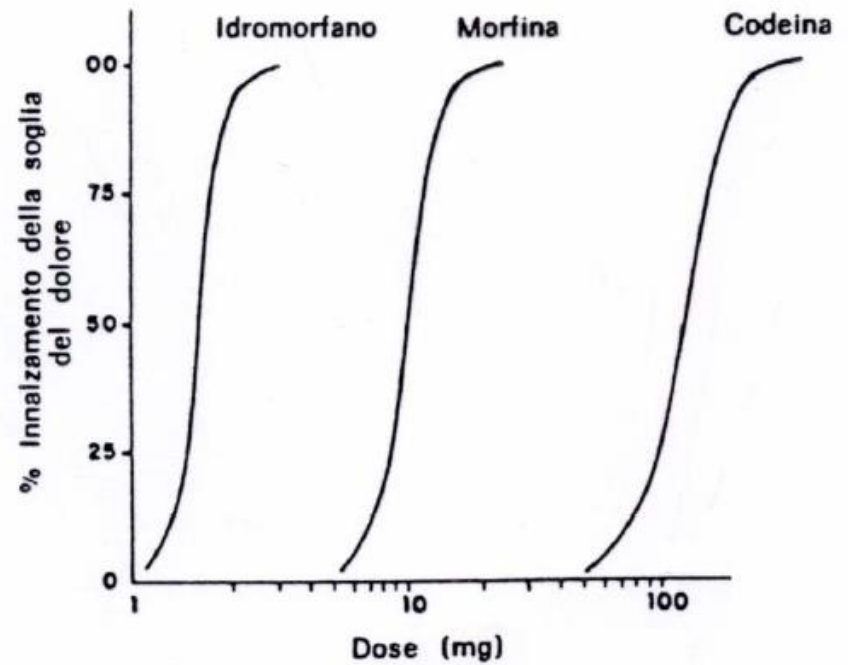
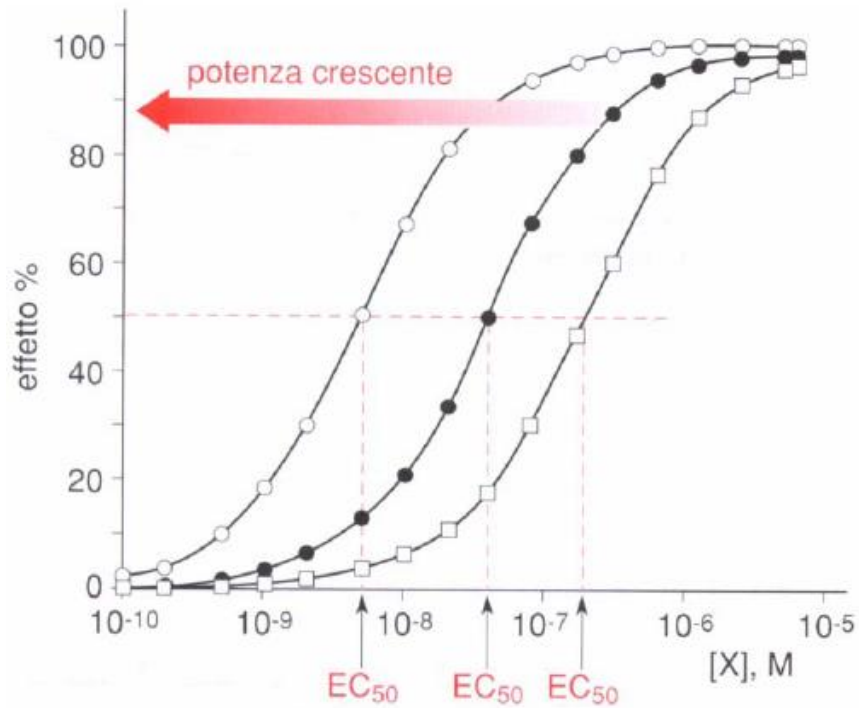


FARMACI AGONISTI

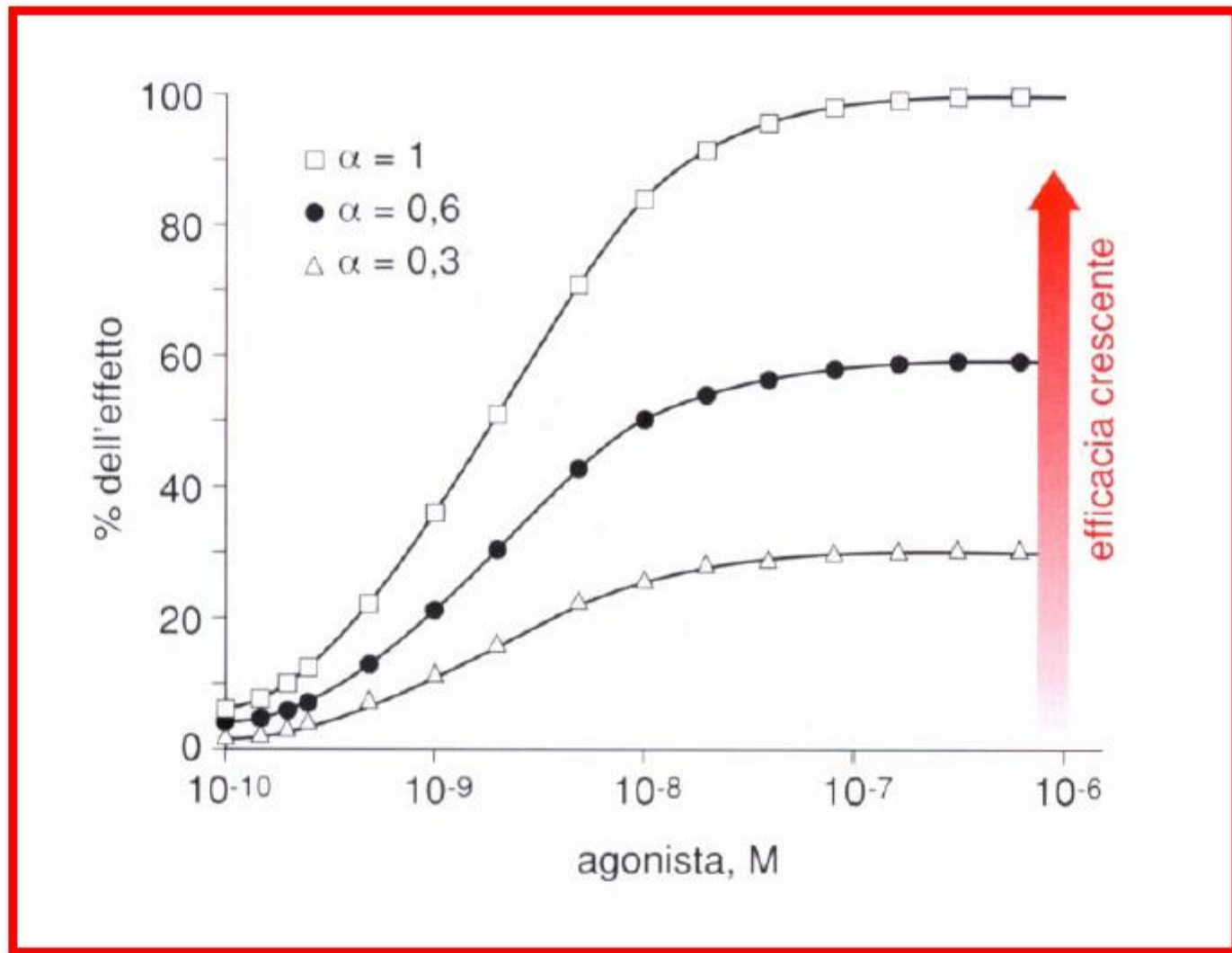


Un farmaco agonista è in grado di legare il recettore (affinità) e determinare un effetto farmacologico (potenza)

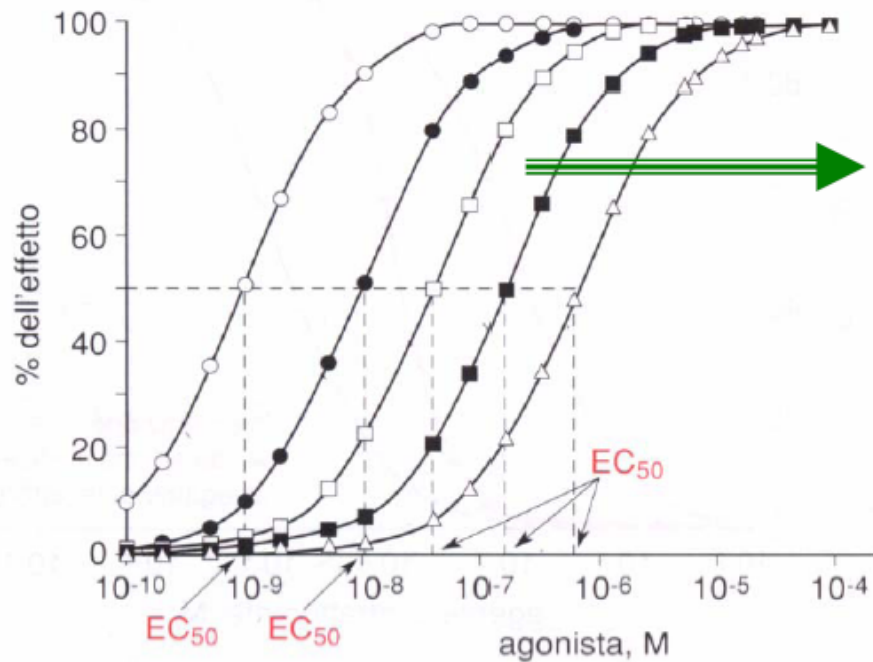
POTENZA



EFFICACIA



ANTAGONISTI COMPETITIVI

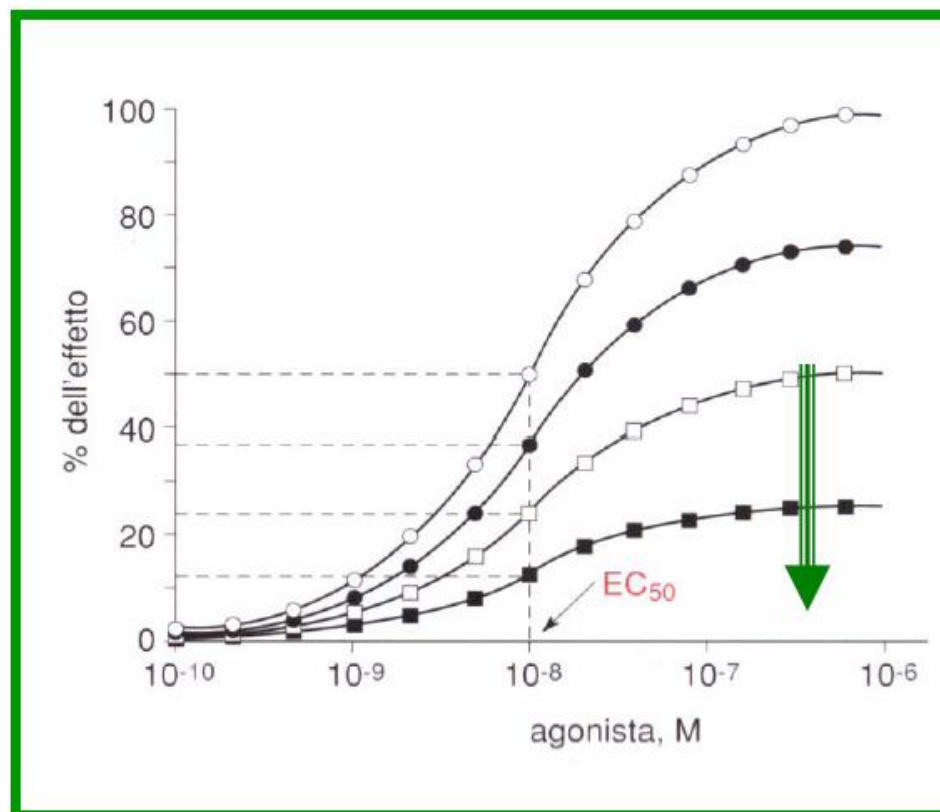


Un antagonista competitivo **sposta** la **curva dose-risposta** dell'agonista verso **destra**

Aumentando la concentrazione di agonista si può generare lo **stesso effetto massimo** ottenuto in assenza dell'antagonista

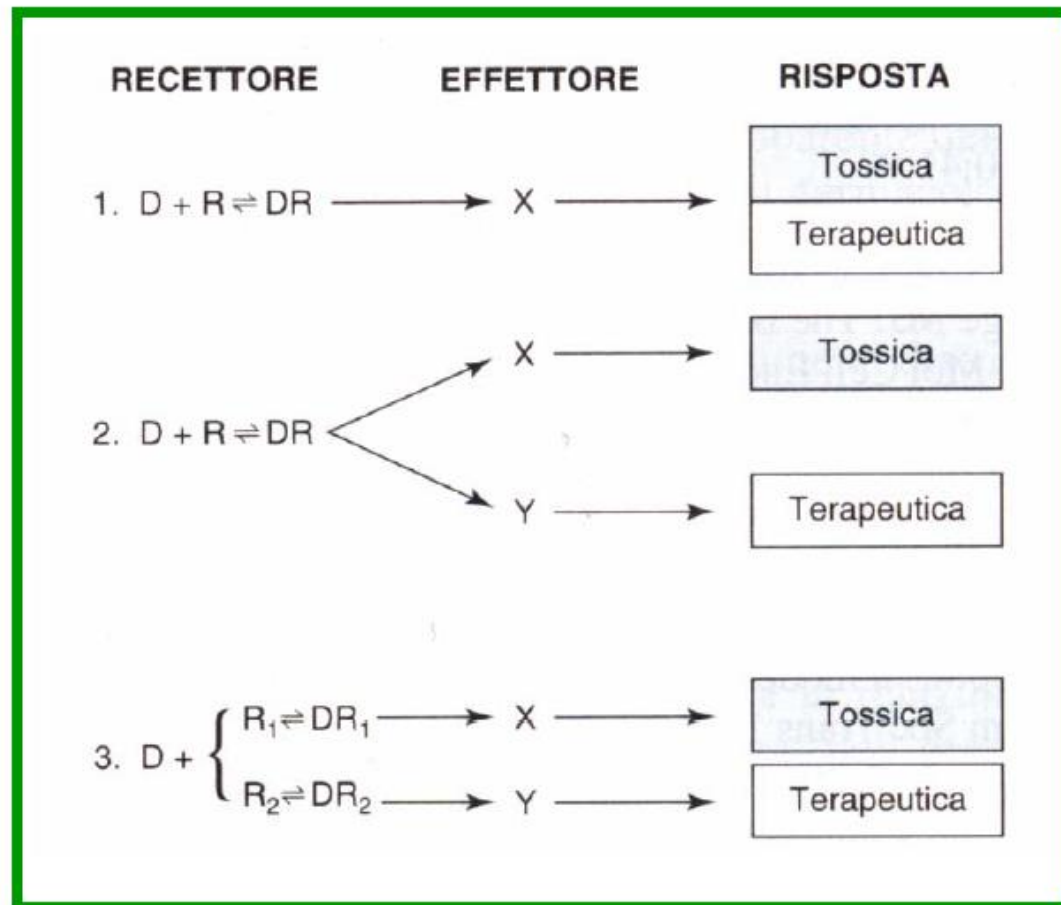
Un antagonista competitivo **riduce** la **potenza** dell'agonista

ANTAGONISTI NON COMPETITIVI



Un antagonista non competitivo **deprime l'effetto massimo** ottenibile anche con dosi elevate dell'agonista senza modificarne la potenza.

L'interazione farmaco-recettore è responsabile degli effetti terapeutici e degli effetti tossici dei farmaci





PARAMETRI FONDAMENTALI IN FARMACOLOGIA

Agonisti: Pieni, Parziali, Inversi

Antagonisti: Competitivi, Non competitivi

Modulatori Allosterici

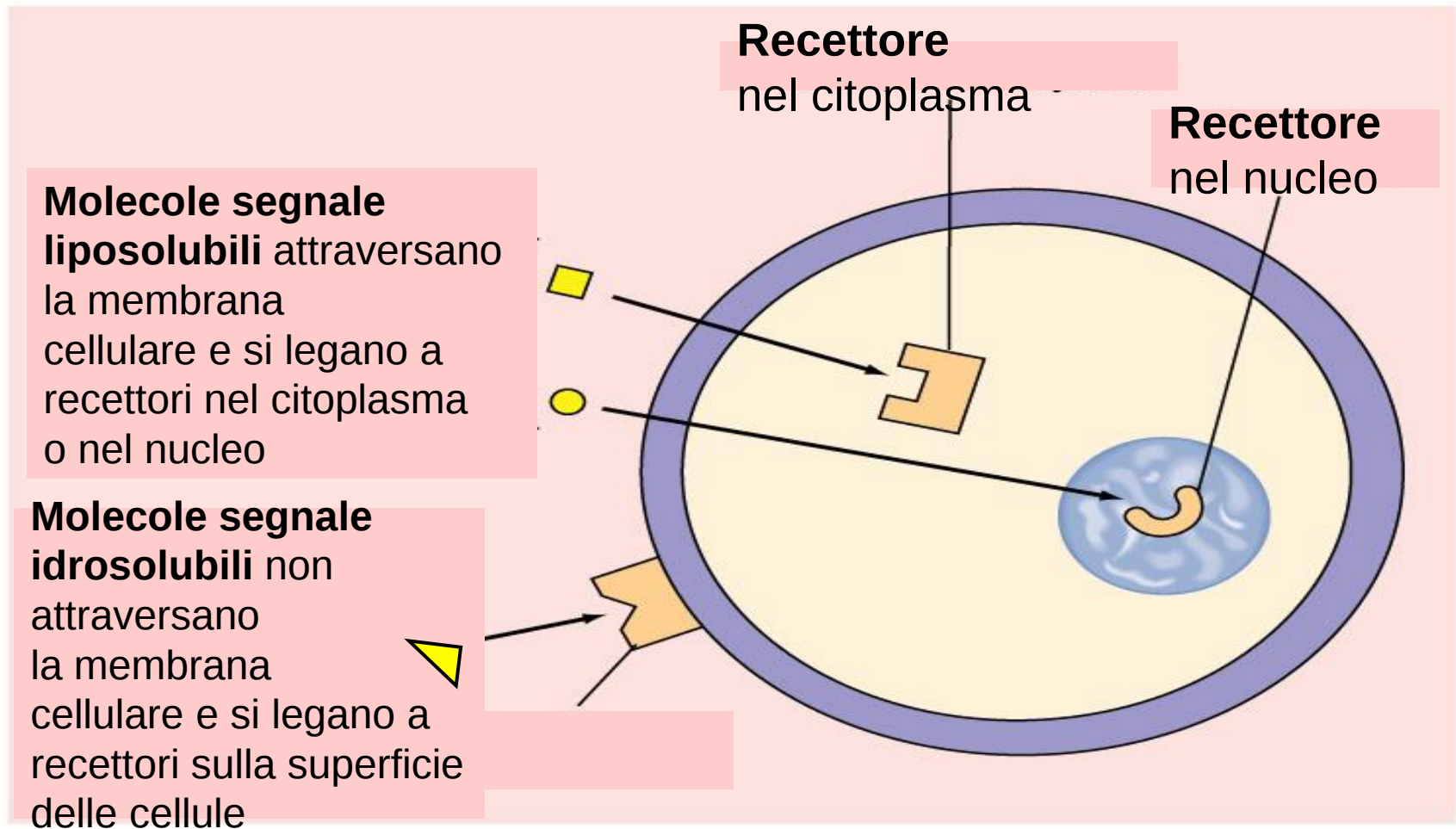
AFFINITA': capacità di un farmaco di legare un recettore

POTENZA: capacità di un farmaco di mediare un effetto farmacologico

EFFICACIA: capacità di un farmaco di mediare un effetto massimo



CLASSIFICAZIONE DEI RECETTORI





Recettori di Membrana

Sono distinti in 6 superfamiglie:

Recettori canale o ionotropi

Recettori accoppiati alle proteine G o metabotropi

Recettori ad attività tirosin chinase intrinseca

Recettori ad attività guanilato ciclasica intrinseca

Recettori delle citochine

Recettori di adesione cellulare



Department of Clinical and Experimental Medicine
Pharmacology Unit - University of Ferrara

Recettori Intracellulari

Sono distinti in:

Estrogenici - Progestenici - Androgeni

Ormoni tiroidei

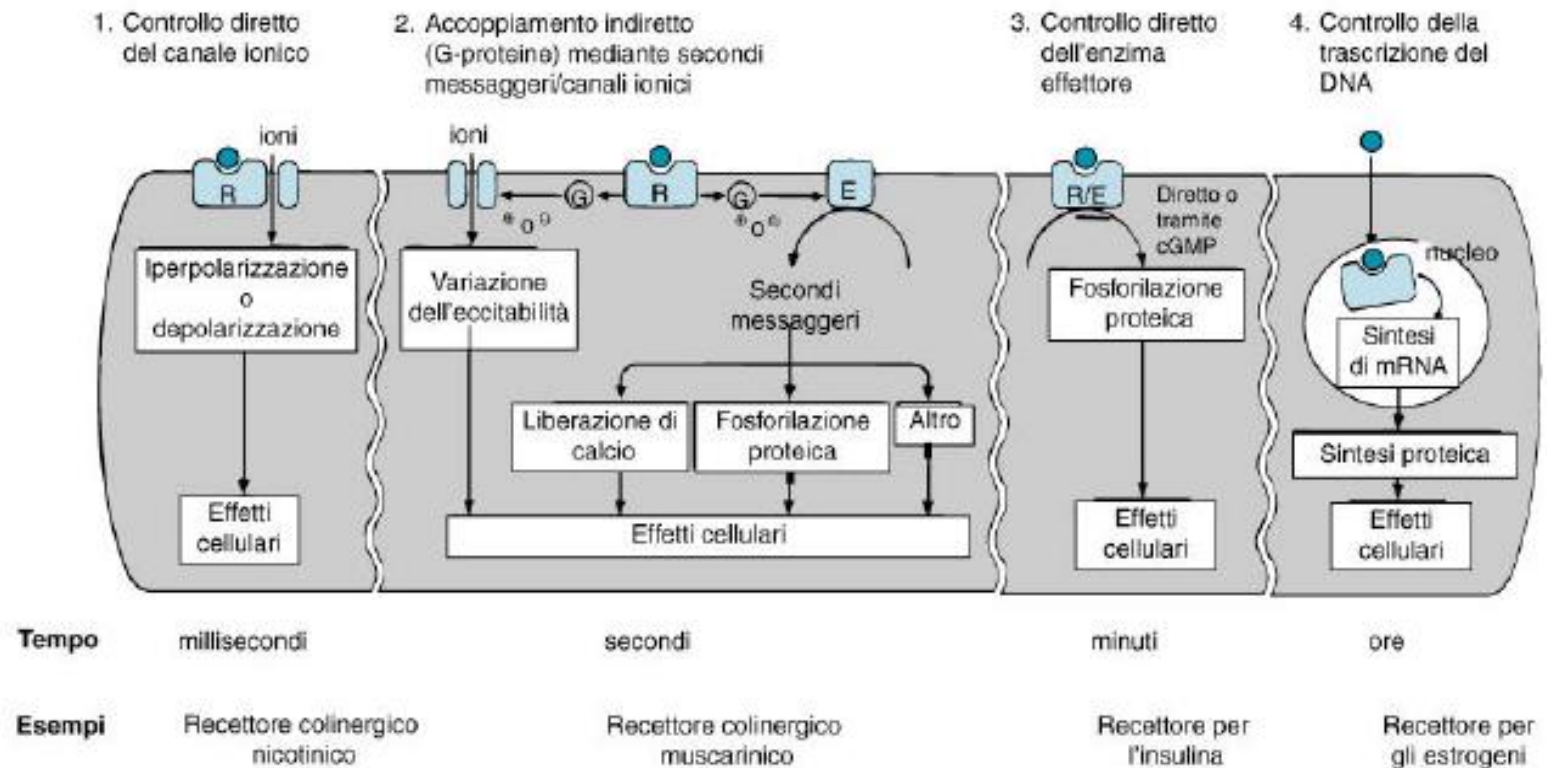
Vitamine A, D

Mineralcorticoidi

Glucocorticoidi

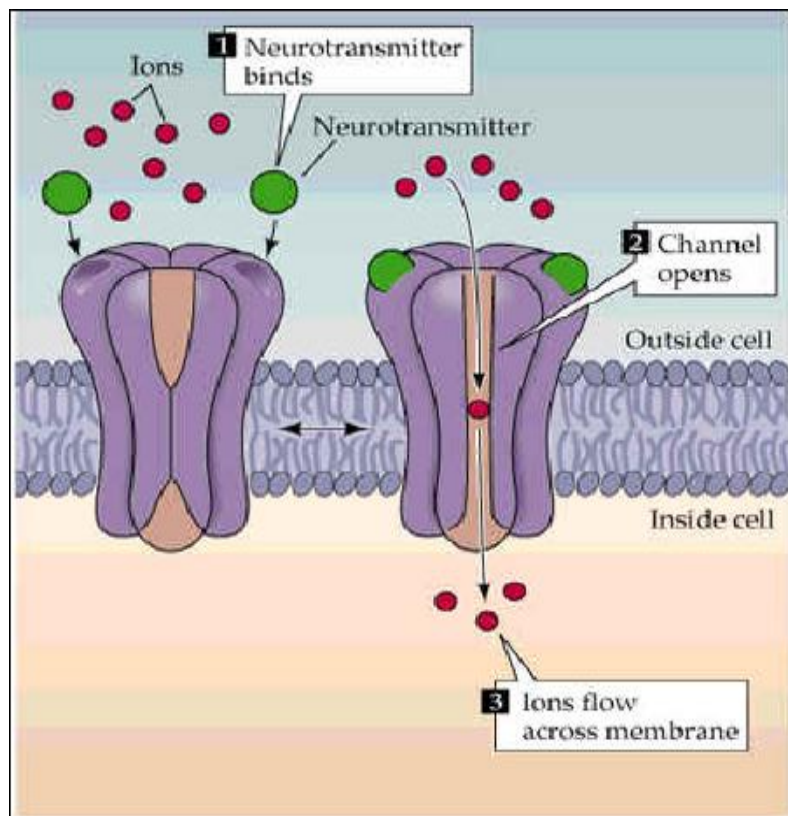


I diversi recettori mediano funzioni cellulari per mediatori di diversa natura e con tempi differenti





Recettori Canale



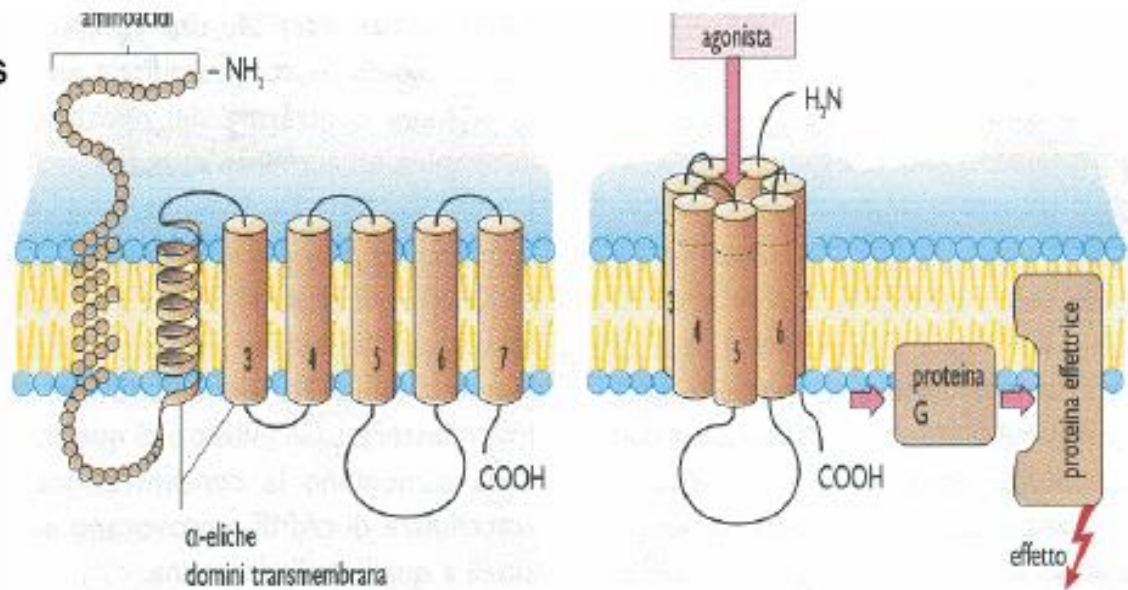
Recettore nicotinico per l'acetilcolina
Recettore del GABA
Recettore del glutammato
Recettore 5HT₃ della serotonina

RECETTORI ACCOPPIATI ALLE PROTEINE G

GPCR:

G protein coupled receptors

Recettori di membrana che trasducono il segnale di moltissimi mediatori e sono il bersaglio di numerosi farmaci agonisti ed antagonisti



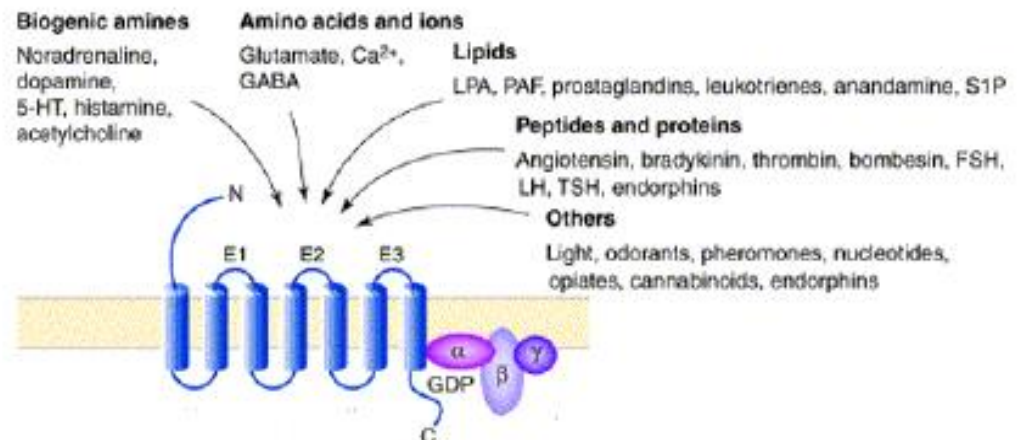
Unica catena polipeptidica che attraversa sette volte la membrana
tre loops extracellulari e tre intra.

Diversi sistemi effettori:

Enzimi

Canali ionici

Proteine di trasporto





Department of Clinical and Experimental Medicine

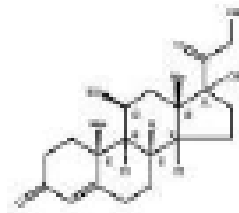
Pharmacology Unit - University of Ferrara

Principali Recettori accoppiati alle proteine G

Colinergici	M1, M3, M5 M2, M4	Gq Gi	↑ PLC ↓ AC	SNC, stomaco Cuore, endotelio
Adrenergici	$\alpha 1$, $\alpha 2$ $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$	Gq Gi Gs	↑ PLC; ↓ AC ↑ AC	Vasi, cuore, SNC
Dopami nergici	D1-like (D1 α , D5) D2-like (D2, D3, D4)	Gs Gi	↑ AC ↓ AC	Vasi, SNC
Serotoni nergici	5-HT1 5HT2 5HT4	Gi Gq Gs	↓ AC ↑ PLC ↑ AC	Vasi, SNC App. gastroint.

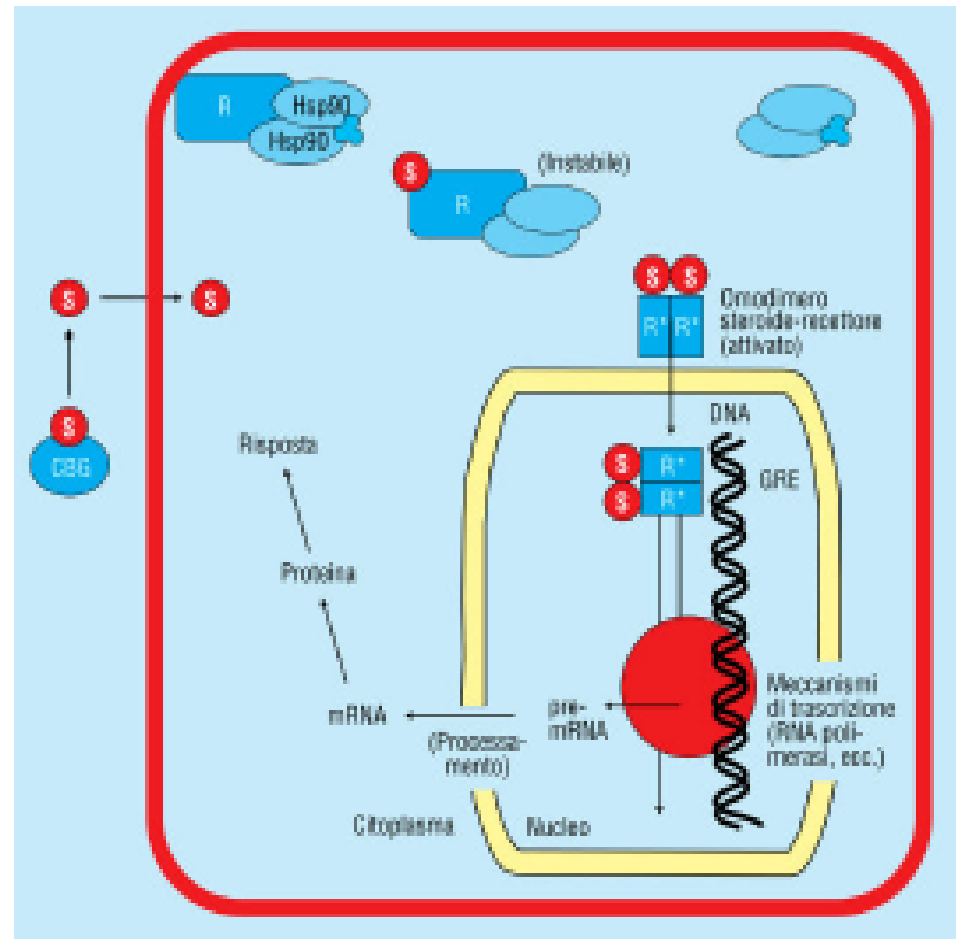
RECETTORI INTRACELLULARI

Il recettore per i glucocorticoidi è il prototipo di recettore intracellulare



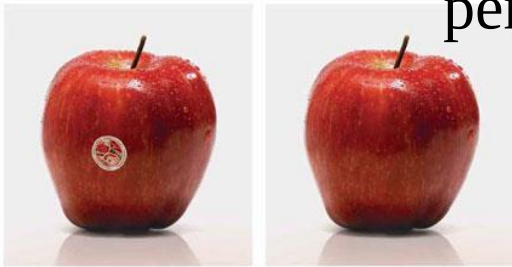
L'ormone entra in cellula, lega il recettore e rimuove il legame di proteine inibitorie (heat shock proteins)

Il complesso recettore-ormone dimerizza, migra nel nucleo e lega il DNA ad una sequenza (glucocorticoid response elements GRE) a monte di promotori di specifici geni di cui regolano l'attività in senso positivo o negativo



Esempio di applicazione della farmacocinetica: Farmaci GENERICI

I farmaci generici sono medicinali con copertura brevettuale scaduta, immessi in commercio con la Denominazione Comune Internazionale (D.C.I) del principio attivo, seguita dal nome del produttore e bioequivalenti (con uguale composizione in principio attivo) alle specialità medicinali da cui derivano e quindi perfettamente intercambiabili.



Perche'?

Per controllare la SPESA

Dov'è la differenza?

Chi è responsabile della gestione delle risorse sanitarie ed economiche tende ad incoraggiare la sostituzione dei farmaci branded con le meno costose versioni bioequivalenti, che possono essere legalmente commercializzate da più produttori una volta scaduto **il brevetto**.

I Farmaci generici: perché costano meno

È noto che per dimostrare l'efficacia e la sicurezza terapeutica di un nuovo farmaco è necessario sperimentarlo su centinaia o addirittura migliaia di soggetti. Tale sperimentazione richiede **mesi e ha costi elevati**.

L'azienda che mette in commercio un medicinale generico, invece, è **esentata dalla dimostrazione dell'efficacia terapeutica** in quanto, se il principio attivo raggiunge nel sangue gli stessi livelli ottenuti dal medicinale originatore (se è cioè bioequivalente a questo), presenta anche la stessa efficacia terapeutica.

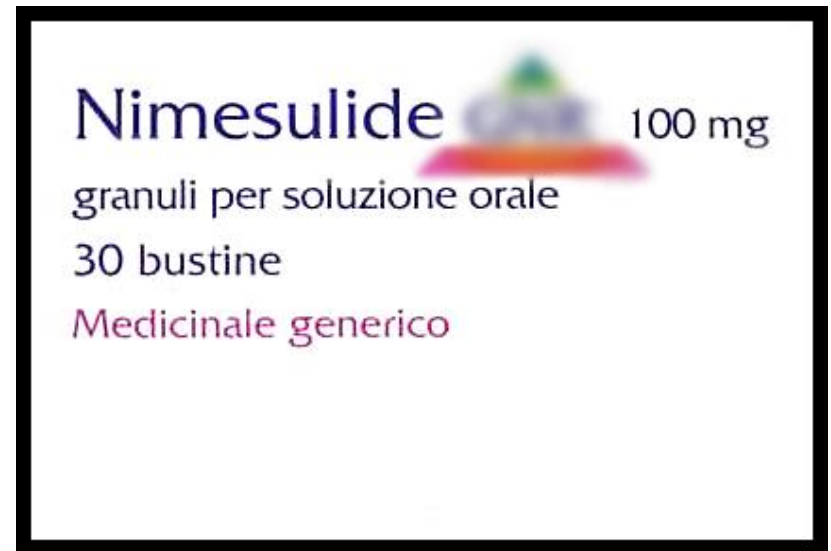
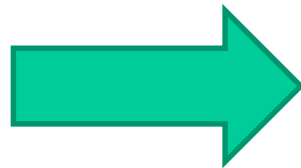
Dimostrare la bioequivalenza rispetto ad un farmaco di efficacia e sicurezza note richiede tempi e costi molto minori, per cui il farmaco generico può essere posto in commercio ad un prezzo inferiore.

I farmaci equivalenti rappresentano una valida alternativa, A PREZZO INFERIORE, sia per il cittadino quando paga il farmaco di tasca propria sia per il Servizio Sanitario Nazionale, che riesce a **CONTENERE LA SPESA FARMACEUTICA PUBBLICA** attraverso il sistema di rimborso del prezzo più basso.

Il farmaco equivalente è un farmaco non più coperto da brevetto, che al posto del nome commerciale ha il nome del principio attivo seguito dal nome dell'azienda farmaceutica che lo produce.



Costo: 4.43 euro



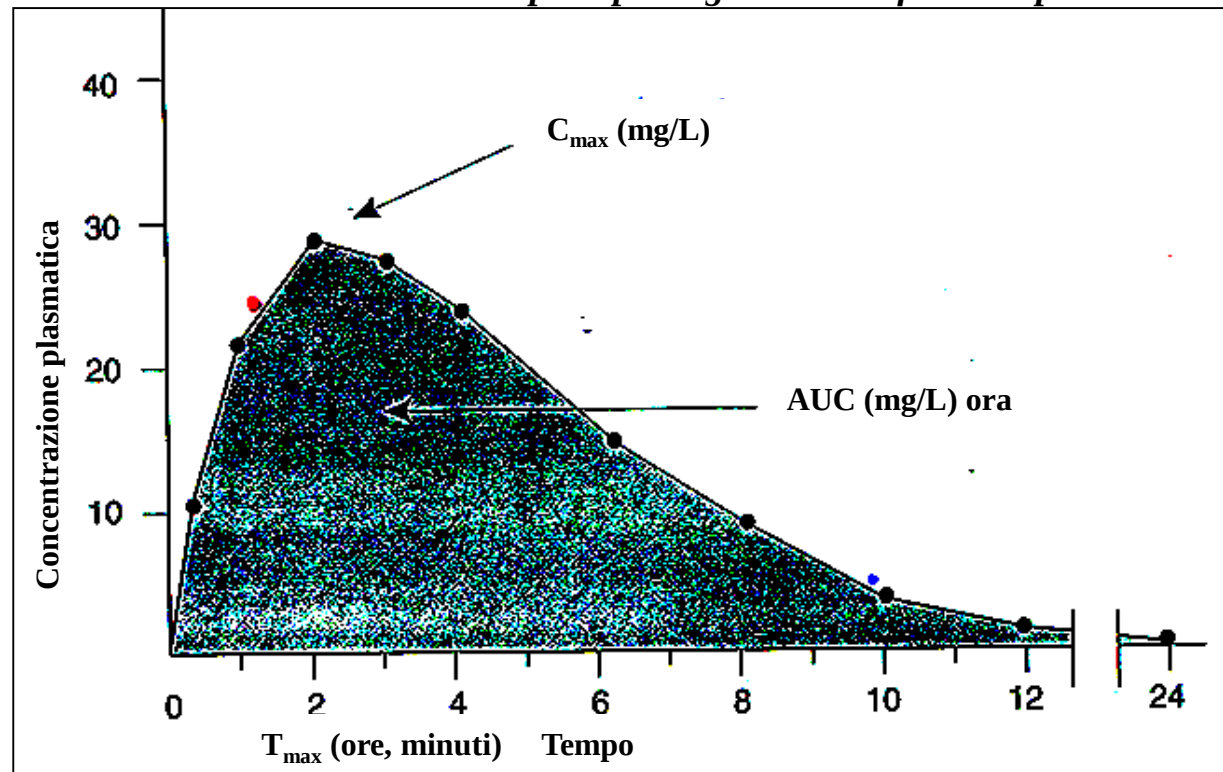
Costo: 2.36 euro

MISURA DELLA BIODISPONIBILITA' DEI FARMACI

Andamento temporale della concentrazione plasmatica di farmaco

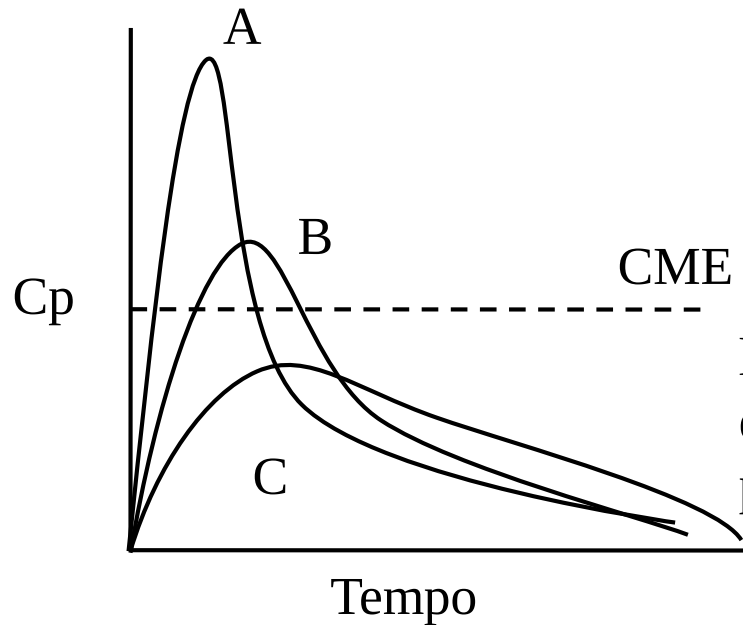
AUC (area under the curve) è usata come misura della biodisponibilità

es. curva concentrazione-tempo dopo singola dose di farmaco per os



Sono indicati la concentrazione massima raggiunta (C_{max}), il tempo di massima concentrazione (T_{max}) e l'area sottocurva (AUC, misura della quantità totale di farmaco che raggiunge il circolo generale).

Curve tempo-concentrazione plasmatica (C_p) quando vengono somministrate tre **diverse preparazioni della stessa dose** di farmaco.



le velocità di assorbimento sono diverse [$A > B > C$]
e le velocità di eliminazione sono uguali per le tre preparazioni.

CME= concentrazione minima
efficace

La diversa biodisponibilità di differenti preparazioni comporta generalmente una mancanza di equivalenza terapeutica.

BIOEQUIVALENZA DEI FARMACI

La bioequivalenza di diverse preparazioni farmaceutiche va misurata confrontando le rispettive curve tempo-concentrazione plasmatica.

Due preparazioni farmaceutiche sono BIOEQUIVALENTI se sono *equivalenti farmaceutici* (stessa quantità di principio attivo, stessa forma farmaceutica anche con eccipienti diversi, standard di qualità identici o comparabili, somministrati attraverso la stessa via di somministrazione) e portano alle *stesse concentrazioni plasmatiche nel tempo* quando somministrate allo stesso individuo.

Condizione necessaria e sufficiente perché due preparazioni farmaceutiche, chimicamente equivalenti, possano essere definite anche bioequivalenti, è che esse abbiano C_{max} , T_{max} e AUC uguali.

BIOEQUIVALENZA DEI FARMACI

Studi di bioequivalenza

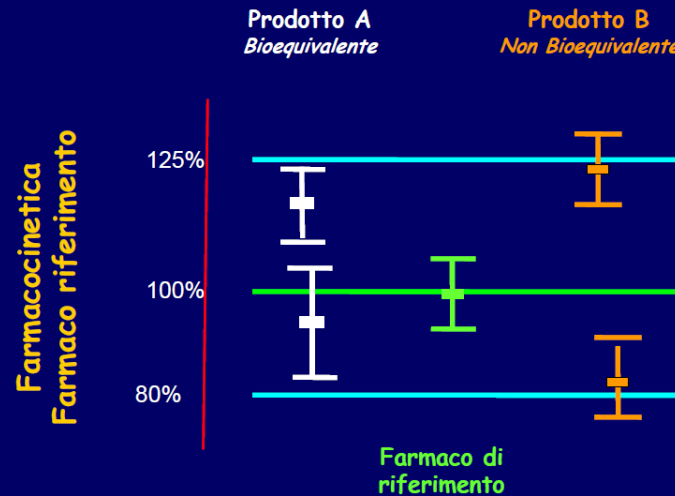
I test di bioequivalenza consistono nel dimostrare che le differenze di biodisponibilità tra due prodotti essenzialmente simili non superino un certo range di variabilità ritenuto compatibile con l'equivalenza terapeutica.

Tale intervallo è fissato per convenzione internazionale nel range $\pm 20\%$ se si considera la media dei rapporti tra le AUC (o C_{max}).

Il valore $\pm 20\%$ è stato scelto perché i fenomeni biologici sono variabili, infatti due unità posologiche dello stesso farmaco, somministrate a due differenti soggetti o in diversi momenti, danno curve di biodisponibilità differenti entro un range del $\pm 20\%$.

Requisiti per la bioequivalenza imposti dalla FDA

Il Prodotto A è bioequivalente al farmaco di riferimento; 90% CI della AUC cade tra 80% - 125% del farmaco di riferimento



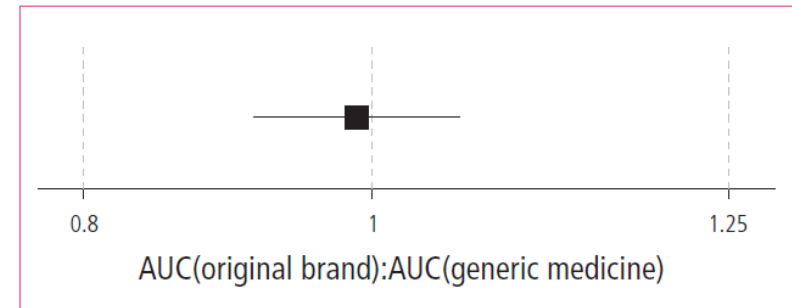
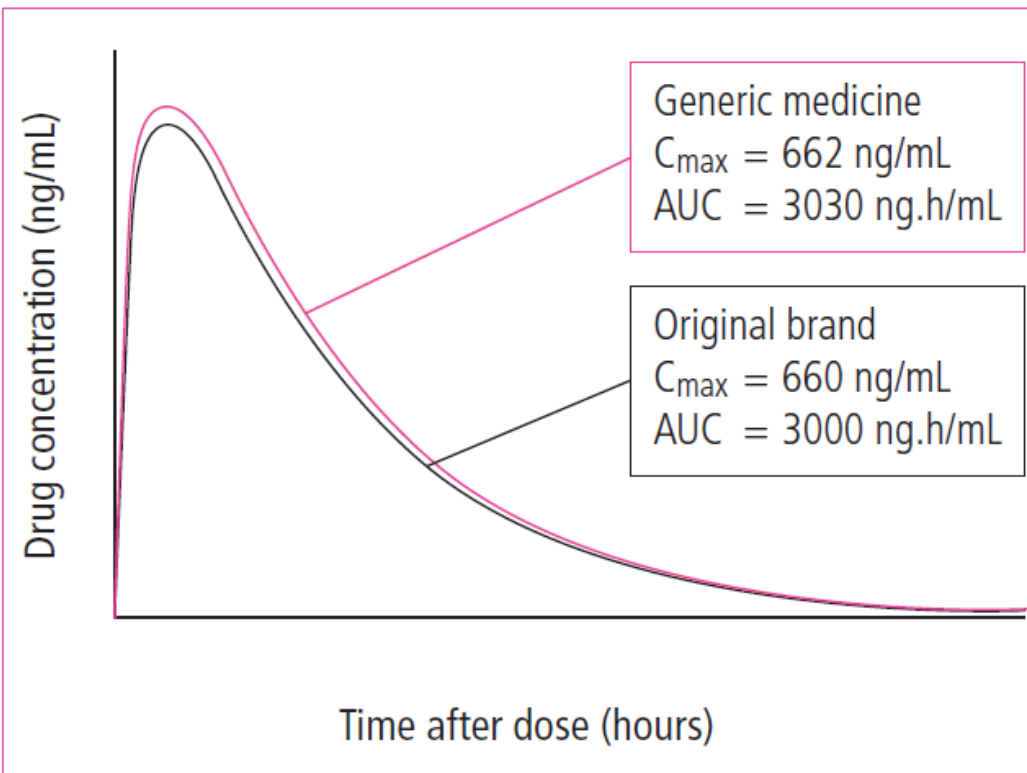
Il Prodotto B non è bioequivalente al farmaco di riferimento; 90% CI della AUC cade fuori 80% -125% del farmaco di riferimento

Teoricamente la variazione fra un prodotto e l'altro potrebbe raggiungere il **40%**, in realtà l'obbligo di presentare un intervallo di confidenza entro i limiti stabiliti spinge i produttori a mantenersi abbastanza vicini al 100%.

Infatti le differenze fra prodotto originatore e generico sono di solito

BIOEQUIVALENZA DEI FARMACI

Profilo medio delle curve di concentrazione-tempo ottenute in seguito alla somministrazione di dosi singole orali di un medicinale di marca e di un medicinale equivalente.



$C_{\max}$ = peak plasma concentration AUC = area under the concentration–time curve

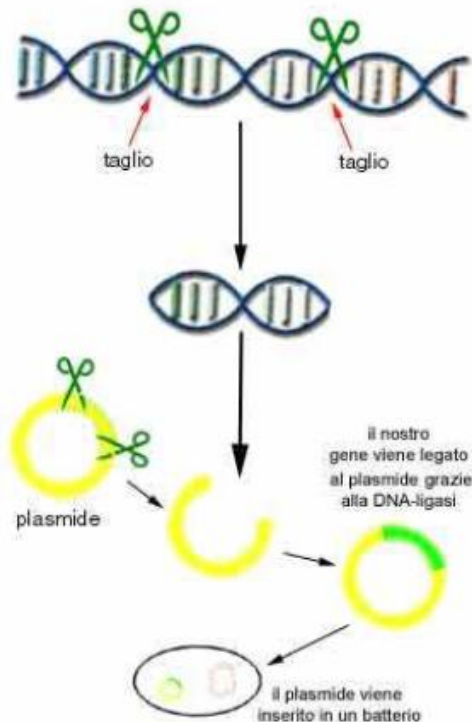


Farmaci “biotecnologici”?

E' un farmaco progettato mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Farmaco di sintesi per cui sono usate pratiche biotech nella fase di progettazione o di valutazione.

Le biotecnologie sono, in medicina, un mezzo per utilizzare organismi per la produzione di farmaci, mediante la comprensione della struttura e della funzione di geni e proteine e la coniugazione di farmaci con sostanze capaci di veicolarli in modo specifico.



Tecnica del DNA ricombinante: inserire un segmento di DNA all'interno di un organismo ospite, permettendo la combinazione di geni provenienti da specie molto distanti tra loro:

Inserimento di un gene d'interesse (es. gene umano che codifica per la proteina da produrre come farmaco), in un organismo ospite, fatto poi crescere in un fermentatore industriale per produrre la proteina

Molte proteine umane sono impiegate per la terapia di numerose malattie.

Tali proteine sono presenti nell'organismo in tracce.

Proteina

α -antitripsina

Fattore di crescita epidermico

Insulina

Eritropoietina

Fattori stimolanti le colonie (CSF)

Fattore VII

Fattore IX

Ormone della crescita

Attivatore tissutale del plasminogeno

Interferoni

Impiego clinico per il trattamento di:

Enfisema

Guarigione delle ferite

Diabete

Anemia

Neutropenie

Emofilia

Emofilia

Disturbi della crescita

Infarto miocardico

Infezioni virali

Quando uno dei geni coinvolti in una patologia viene individuato è possibile curare la malattia stessa.

Il gene viene clonato ottenendo in grandi quantità la proteina corrispondente.

I medicinali biotecnologici sono più grandi e complessi di quelli chimici

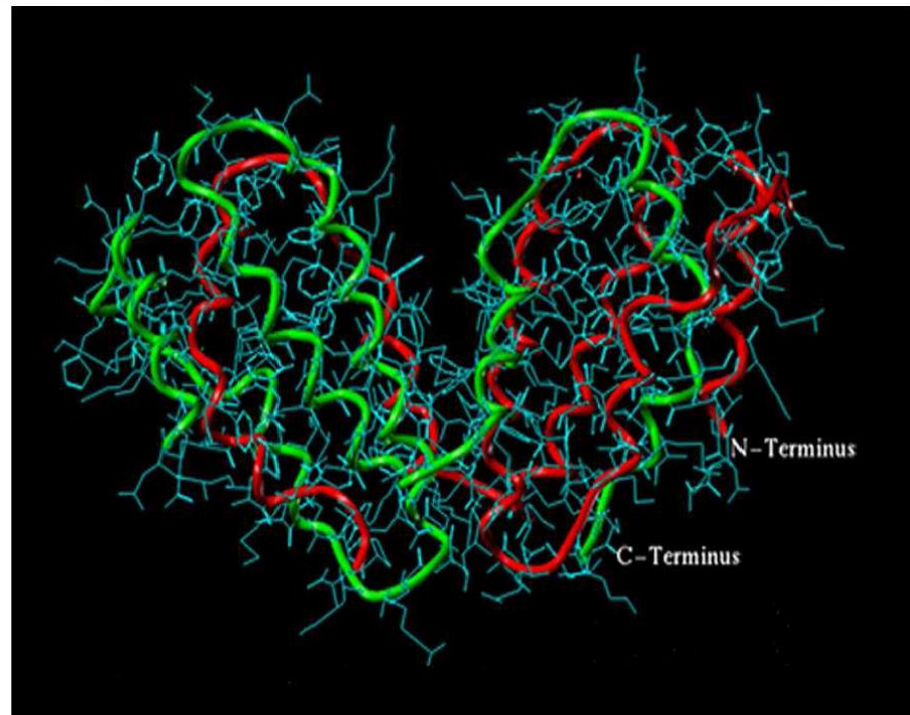
Chimici



Aspirina:

Peso molecolare 180

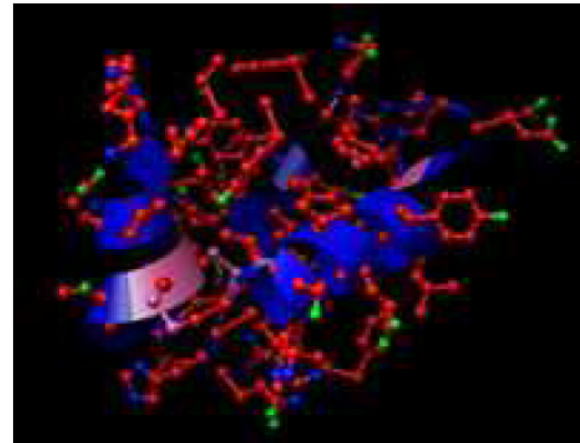
Biotecnologici



**Interferone beta: peso molecolare
19.000**

FARMACI BIOTECNOLOGICI

- Il primo farmaco ottenuto ingegnerizzando un sistema vivente (batterico) è stato l'insulina, approvato dalla FDA nel 1982.
- Anche l'ormone della crescita umano, precedentemente estratto dai cadaveri, fu rapidamente ingegnerizzato.
- Nel 1986 la FDA approvò il primo vaccino umano, contro l'epatite B.



La struttura dell'Insulina
rosso:carbonio, verde:ossigeno;
blu:azoto; rosa:zolfo

La produzione industriale di farmaci utilizzando i sistemi viventi come bioreattori si è da allora largamente diffusa, diventando attualmente la via preferita di sintesi di numerosi farmaci, in particolare per il costo di produzione relativamente basso.

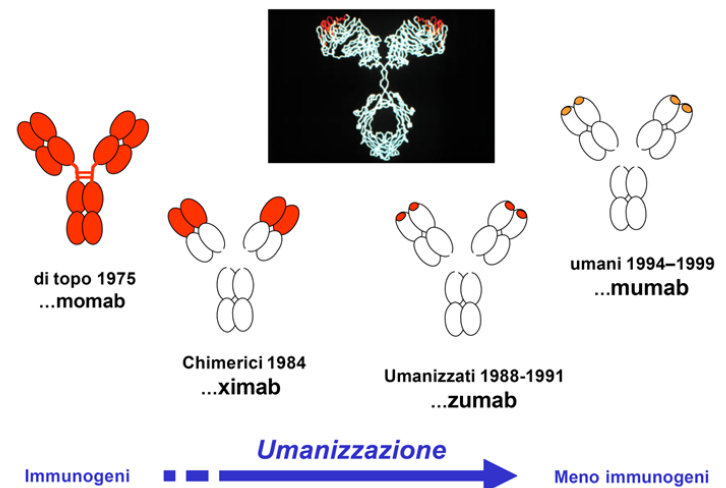
Anticorpi monoclonali in terapia oncologica

Table 1 | **Approved monoclonal antibody cancer therapeutics**

Generic name	Trade name	Description	First approved indication	Year (country) of first approval
Edrecolomab	Panorex	Murine, IgG2a, anti-EpCAM	Post-operative colorectal cancer	1995 (Germany)*
Rituximab	Rituxan	Chimeric, IgG1 κ , anti-CD20	Relapsed or refractory low-grade non-Hodgkin's lymphoma	1997 (United States)
Trastuzumab	Herceptin	Humanized, IgG1 κ , anti-HER2	HER2 overexpressing metastatic breast cancer	1998 (United States)
Gemtuzumab ozogamicin	Mylotarg	Humanized, IgG4 κ , anti-CD33, immunotoxin (calicheamicin)	Relapsed acute myeloid leukaemia	2000 (United States)
Alemtuzumab	Campath	Humanized, IgG1 κ , anti-CD52	Chronic lymphocytic leukaemia	2001 (United States)
Ibritumomab tiuxetan	Zevalin	Murine, IgG1 κ , anti-CD20, radiolabelled (Y-90)	Relapsed or refractory low-grade, follicular transformed non-Hodgkin's lymphoma	2002 (United States)
I-131 ch-TNT	N/A	Chimeric, IgG1 κ , anti-DNA associated antigens, radiolabelled (I-131)	Advanced lung cancer	2003 (China)
I-131 tositumomab	Bexxar	Murine, IgG2a λ , anti-CD20, radiolabelled (I-131)	Non-Hodgkin's lymphoma in rituximab-refractory patients	2003 (United States)
Cetuximab	Erbitux	Chimeric, IgG1 κ , anti-EGF receptor	EGFR-expressing metastatic colorectal cancer	2003 (Switzerland)
Bevacizumab	Avastin	Humanized, IgG1, anti-VEGF	Metastatic colorectal cancer	2004 (United States)
Nimotuzumab	TheraCIM	Humanized, IgG1, anti-EGF receptor	Advanced head/neck epithelial cancer	2005 (China)
Panitumumab	Vectibix	Human, IgG2 κ , anti-EGF receptor	Metastatic colorectal cancer	2006 (United States)

*Panorex was subsequently withdrawn from market. EGF, epidermal growth factor; EGFR, epidermal growth factor receptor; EpCAM, epithelial cell adhesion molecule; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; VEGF, vascular endothelial growth factor.

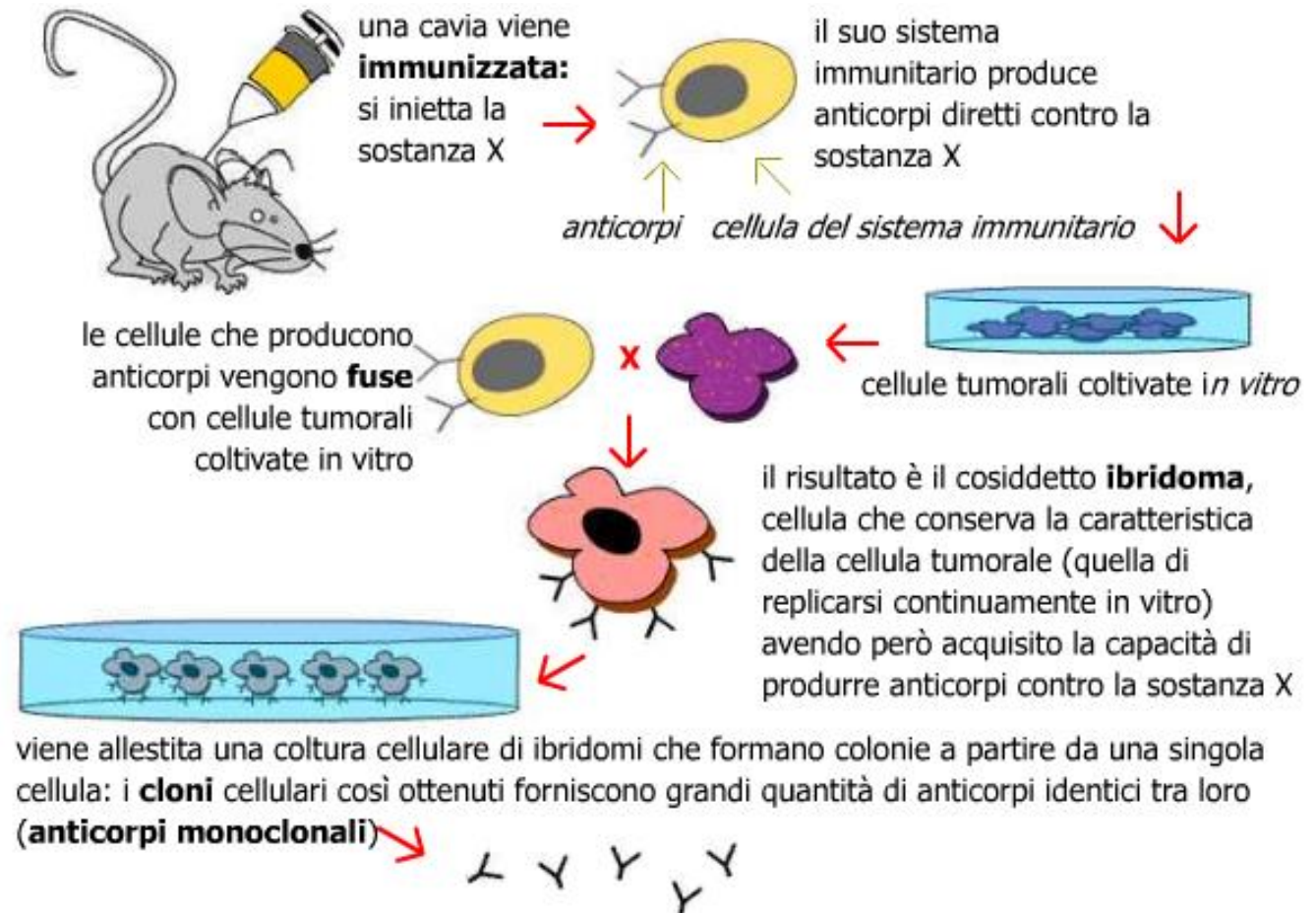
Anticorpi Monoclonali



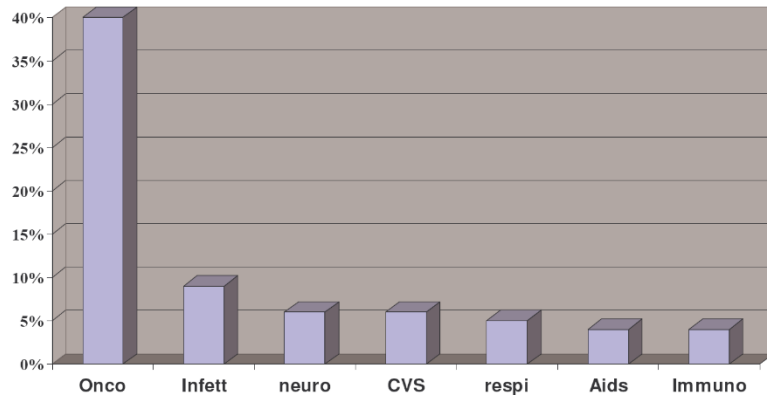
FARMACOLOGIA DEL FUTURO

Applicazioni delle biotecnologie

Produzione di anticorpi monoclonali



Dove è concentrata la ricerca biotech nel mondo



Source: PLG Italy – Convegno Novara 12-12-06 – Intervento G. Corsico - modificata

Ricerche in Biotecnologia

La maggior parte delle ricerche sono volte alla produzione di proteine o peptidi per scopi terapeutici:

- ✓ Ormoni polipetidici
- ✓ Prodotti del sangue (coagulanti e trombolitici)
- ✓ Farmaci antinfettivi e antitumorali
- ✓ Immunomodulatori e vaccini

I farmaci biotecnologici: il profilo di sicurezza

Rischi e benefici dei farmaci biotecnologici

- Le tecniche di ingegneria genetica non sono prive di rischi e pertanto devono essere utilizzate con cautela.
- Per evitare che dai risultati di queste manipolazioni si producano effetti indesiderati o imprevisti, gli esperimenti sul DNA ricombinante sono sottoposti a regole e a controlli molto severi.
- L'importanza assunta dai farmaci biotecnologici è comunque ormai dimostrata dal fatto che a livello mondiale questi prodotti rappresentano circa il 20% di tutti i nuovi farmaci convenzionali approvati ogni anno.

Infine gli anticorpi monoclonali possono interagire con il loro antigene presente anche in sedi diverse dal bersaglio desiderato per l'efficacia terapeutica.

Tossicità peculiari caratterizzano le diverse tipologie di farmaci biotecnologici. Ad esempio, i più importanti effetti collaterali dei farmaci anti-TNF- α riguardano l'aumentato rischio di infezioni di ogni tipo. Questi farmaci possono determinare la riattivazione di tubercolosi o sepsi. Con l'uso di anti-TNF- α si possono inoltre verificare, anche se solo molto raramente, complicanze neurologiche.