

## FARMACO (ORIGINALE o GENERICO ?)

**Il farmaco rappresenta una delle sintesi più alte del progresso compiuto dall'umanità nella sua storia.**

**La lotta contro il dolore, la malattia e la morte è infatti da sempre la priorità assoluta del genere umano, il cui percorso di sviluppo è stato segnato e reso possibile anche, se non soprattutto, dalle progressive conquiste della scienza medica.**

**La ricerca farmaceutica ha reso possibile lo sviluppo di medicinali capaci di guarire malattie prima incurabili.**

**La cura della salute negli ultimi 70 anni, un tempo relativamente breve, ha fatto un lungo cammino, ma tanto si deve ancora fare per trovare rimedi migliori, e soprattutto sforzarsi perché il livello di salute raggiunto sia uguale per tutta l'umanità in qualunque parte del mondo si trovi.**

**Infatti nel mondo occidentale e giapponese, economicamente sviluppati, il livello di salute è molto positivo se confrontato con il quadro della situazione veramente penosa nel resto del mondo a causa della povertà, l'ignoranza e la mancanza di una organizzazione preposta alla cura della salute:**



**secondo la WHO circa 15 milioni di bambini fino ai 5 anni muoiono ogni anno per malattie evitabili (40.000 al giorno!);**

**la tubercolosi, una malattia che è stata debellata nel mondo sviluppato attraverso una combinazione di igiene migliorata, vaccinazioni, e trattamento con farmaci, ancora colpisce 1700 milioni di persone con 10 milioni di nuovi casi e 3 milioni di morti per anno;**

**la malaria colpisce circa 270 milioni e la schistosomiasi oltre 200 milioni della popolazione mondiale;**

**l'AIDS epidemica, trasmessa sessualmente, si profila preoccupante con diversi milioni di casi accertati.**

**Nel mondo economicamente sviluppato, senza dubbio, l'eccezionale incremento della speranza di vita, che si è raddoppiata in un centinaio di anni, è dovuta anche e soprattutto ai farmaci.**

**Negli ultimi 70 anni si sono realizzati farmaci eccellenti o buoni per il trattamento di malattie batteriche, per la cura di funghi topici, per le infezioni da parassiti, per l'ipertensione, per l'asma bronchiale e asmatica, per l'anestesia, per l'epilessia,**

**per le ulcere peptiche, per le deficienze di ormoni e vitamine.**

**Sono stati anche realizzati farmaci modesti per il controllo di infezioni da funghi sistemici e di alcune infezioni virali, per malattie cardiache ischemiche, per l'insufficienza cardiaca, per le malattie della pelle, per il trapianto di organi, per le malattie mentali, per i dolori e per la malattia di Parkinson.**

**Rimangono tuttavia diverse malattie che possono essere ancora trattate con farmaci scarsi come le infezioni virali inclusa l'AIDS, la malattia di Alzheimer, l'artrite reumatoide e altre malattie autoimmune.**

**Per affrontare il delicato tema se utilizzare nella terapia un farmaco originale o un farmaco generico è necessario intanto definire alcuni termini tecnici e i processi essenziali che portano il farmaco dalla sede di somministrazione all'effetto terapeutico, soprattutto oggi che il cittadino chiede non soltanto prodotti per stare in salute (farmacoterapia del malessere) ma anche prodotti per mantenersi sano e in forma (farmacoterapia del benessere) e per risolvere le cosiddette patologie minori cioè quelle patologie che incidono per brevi**

periodi di tempo sullo stato di salute e per le quali non è obbligatoria la prescrizione del medico. E' necessario comunque tenere presente che tutti i farmaci, compresi quelli per i quali non è obbligatoria la ricetta medica, hanno controindicazioni e possono causare effetti collaterali gravi.

Passiamo ora alla definizione di alcuni termini tecnici usati:

<p><b>FARMACO</b></p> <p><b>PRINCIPIO ATTIVO</b></p> <p><b>PRODOTTO ATTIVO</b></p>	<p><b>SOSTANZA</b> proveniente da sintesi chimica o da fonti naturali che può essere utilizzata per prevenire, alleviare, curare le malattie nell'uomo e negli animali</p>
<p><b>MEDICAMENTO</b></p> <p><b>PREPARATO</b></p> <p><b>MEDICINALE</b></p> <p><b>SPECIALITÀ MEDICINALE</b></p>	<p><b>PREPARAZIONE FARMACEUTICA</b> (galenica) a composizione definita che può essere usata a scopo profilattico, terapeutico diagnostico</p>

Un **FARMACO** non viene somministrato direttamente ma unito a svariati eccipienti e coadiuvanti sotto **FORME FARMACEUTICHE** diverse a secondo del tipo di

**somministrazione.**

**La somministrazione di un farmaco può avvenire per VIA TOPICA o per VIA SISTEMICA.**

**Per VIA TOPICA un farmaco esplica un effetto locale al sito a cui è stato somministrato (pelle, mucose, parti del corpo poco irrorate) in quanto è scarsamente assorbito e quindi non passa nel torrente circolatorio.**

**Sono considerate forme farmaceutiche per uso topico: Tavolette vaginali, Istillazioni nasali ed auricolari, Colliri, Pomate oftalmiche, Lozioni, Creme, Latti, Paste.**

**Per VIA SISTEMICA un farmaco esplica un effetto su siti lontani da quello di somministrazione in seguito al suo rilevante passaggio nel torrente circolatorio.**

**Le vie di somministrazione sono di tipo enterale [orale (po), rettale, sublinguale] o di tipo parenterale [sottocutanea (sc), intravenosa (iv), intramuscolare (im), inalazione]**

**Sono considerate forme farmaceutiche per uso sistemico: Pillole, Capsule, Pastiglie, Compresse, Preparazioni iniettabili, Liquidi perfusionali, Supposte.**

**I MEDICINALI POSSONO ESSERE RAGGRUPPATI IN TRE CLASSI**

- |          |  |
|----------|--|
| <b>1</b> | <b>DISPENSABILI SOLO CON RICETTA MEDICA:</b><br>sono dispensati al pubblico solo dal farmacista, |
|----------|--|

**esclusivamente in farmacia, dietro presentazione di una ricetta medica.**

**Il prezzo, unico su tutto il territorio nazionale, viene stabilito per legge, se il farmaco è rimborsato dal Servizio Sanitario (interamente o dietro pagamento di ticket), o indicato dalle Aziende produttrici.**

**La pubblicità non è consentita, tranne quella nelle riviste destinate ai medici o ai farmacisti.**

**2 SENZA OBBLIGO di PRESCRIZIONE (SOP):**

**Utilizzati per patologie di lieve entità o contenenti bassi dosaggi di principio attivo.**

**Sono dispensati al pubblico solo dal farmacista, esclusivamente in farmacia, ma senza l'obbligo della ricetta medica.**

**La pubblicità non è consentita, tranne quella nelle riviste destinate ai medici o ai farmacisti.**

**3 DA BANCO (OTC-dall'inglese Over The Counter):**

**MEDICINALI DI AUTOMEDICAZIONE**

**Costituiscono un sottoinsieme della categoria più**

**generale dei medicinali non soggetti a prescrizione medica.**

**Sono concepiti e realizzati per essere utilizzati senza l'intervento di un medico per la diagnosi, la prescrizione o la sorveglianza nel corso del trattamento, e possono essere richiesti direttamente dal paziente.**

**Sono utilizzabili dal paziente solo per sintomi noti da tempo e per patologie cosiddette minori, che incidono per brevi periodi di tempo sullo stato di salute.**

**Gli OTC sono gli unici per i quali è consentita la pubblicità direttamente al pubblico tramite i mass media.**

**Ma gli OTC sono medicinali, la cui sicurezza è fuori discussione?**

**La semplice osservazione che la scheda tecnica dell'ASPIRINA è stata modificata nell'ottobre del 2002, dopo oltre 100 anni di commercializzazione e dopo essere stata usata da svariate centinaia di milioni di pazienti dimostra inequivocabilmente che "durata di commercializzazione e ampio uso non sono garanzia di**

**conoscenza e tanto meno di sicurezza”**

**Sono sempre più frequenti i casi di medicinali senza ricetta che vengono nuovamente sottoposti all’obbligo di ricetta medica in seguito al riscontro di effetti collaterali che in precedenza non erano stati osservati. Molti medicinali di automedicazione contengono in dosi più basse lo stesso principio attivo di medicinali che richiedono la ricetta medica. Molti farmaci di automedicazione hanno effetti dopanti e riportano sulla confezione il bollino “doping”; in conclusione tutti i preparati medicinali, anche quelli di automedicazione, sono farmaci a tutti gli effetti.**

**Anche se la liberalizzazione della vendita dei medicinali può essere uno strumento per aumentare la concorrenza e ridurre i prezzi a vantaggio dei consumatori, i medicinali, anche quelli senza obbligo di ricetta, non sono considerati beni di largo consumo, assoggettabili perciò alle leggi di mercato e della concorrenza. E pertanto per essi, sono vietati i concorsi, le operazioni a premio e le vendite sottocosto.**

## **MECCANISMO DI AZIONE MOLECOLARE DI UN FARMACO**

**Un Farmaco, dal momento della somministrazione all’effetto biologico, è sottoposto ad una sequenza di eventi molto complessi, molti dei quali non ancora completamente noti o**

del tutto sconosciuti.

Il farmaco infatti deve: Liberarsi dalla forma farmaceutica in cui è contenuto, entrare nel circolo sanguigno attraverso l'Assorbimento, essere Distribuito nei vari distretti utilizzando come veicolo il circolo sanguigno, subire generalmente Metabolismo, essere Escreto

### (SISTEMA L A D M E)

Durante questo processo il farmaco può trovare una struttura reattiva, il recettore, con la quale interagire e determinare l'effetto biologico.

L'attività biologica non dipende soltanto dalle proprietà farmacodinamiche del farmaco (interazioni farmaco-recettore) ma anche dalla forma farmaceutica di somministrazione (tecnologia farmaceutica) dalla quale il farmaco si libera passando in soluzione (disponibilità farmaceutica) e dalla farmacocinetica che studia l'assorbimento (passaggio nel sangue-biodisponibilità), la distribuzione, il metabolismo, l'escrezione tramite una descrizione matematica della variazione della concentrazione del farmaco nei fluidi

**dell'organismo nel tempo.**

**Per diffondere al sito di assorbimento e quindi essere convogliato nel circolo sanguigno, è necessario che il farmaco si liberi dalla forma farmaceutica e passi in soluzione, tranne che non sia somministrata sotto tale forma.**

**L'Assorbimento, cioè il passaggio dalla sede di somministrazione al Circolo sanguigno, si realizza tramite la permeazione di membrane biologiche, qualora il farmaco viene somministrato per via intramuscolare, sottocutanea o per via orale. Il processo di assorbimento chiaramente manca nella somministrazione venosa e arteriosa.**

**La massima complessità dell'evento si ha nella somministrazione per via orale dove è necessario che il farmaco attraversi membrane biologiche ben definite appartenenti al tubo digerente.**

**Dopo essere passato nel circolo sanguigno il farmaco superando nuovamente diverse membrane biologiche si distribuisce nell'organismo e quindi giunge al sito dove esplica la sua attività biologica.**

**Le membrane biologiche mostrano una struttura complessiva comune a tutte: sono costituite da aggregati di MOLECOLE LIPIDICHE e PROTEICHE tenute insieme da legami di Van der Waals. La struttura delle membrane è interpretabile come uno STRATO BIMOLECOLARE (DOPPIO STRATO) di MOLECOLE FOSFOLIPIDICHE orientate perpendicolarmente al piano della membrana con i gruppi polari idrofili (Gruppo di Testa) verso le due superficie ed i gruppi non polari idrofobici (Gruppo di Coda) verso l'interno. Le PROTEINE sono "disciolte" nel doppio strato e assolvono alle diverse funzioni della membrana.**

**Tutte le membrane sono strutture dinamiche, fluide e asimmetriche: le molecole lipidiche e proteiche si muovono nel piano delle membrane e la composizione proteica e lipidica delle due facce presenta differenze che riflettono le diverse funzioni assolte dalle due superficie.**

**L'Assorbimento (passaggio nel circolo sanguigno) di un medicamento, dipende non soltanto dalla struttura chimica e caratteristiche chimico-fisiche del farmaco, ma anche dalla**

**natura delle altre sostanze presenti (eccipienti, coadiuvanti) e dalla particolare forma farmaceutica.**

**I medicinali che contengono lo stesso principio attivo a diversa composizione possono essere considerati differenti. Anche composizioni farmaceutiche identiche preparate in forma farmaceutica diversa sono prodotti differenti.**

**La COMPOSIZIONE e la FORMA FARMACEUTICA di un medicamento una volta registrate, tramite gli organi governativi competenti, non possono essere più cambiate. Il nome del preparato è registrato con un MARCHIO di FABBRICA ® (BREVETTO).**

**Un medicamento coperto da brevetto può essere commercializzato come specialità solo dall'azienda che l'ha prodotto. Il brevetto ha una durata di 10-20 anni.**

**Questo monopolio serve a risarcire l'azienda delle enormi spese di ricerca sostenute nei 10 anni circa necessari per mettere a punto il nuovo prodotto e che si avvicinano al miliardo di euro compreso il costo per il marketing.**

**Infatti lo sviluppo di qualunque farmaco presuppone un lungo**

**lavoro che coinvolge circa 30 diverse attività professionali (chimici, biochimici, biologi, farmacologi, clinici).**

**Si calcola statisticamente che è necessario sintetizzare nelle industrie o nelle università da 5000 a 10000 composti chimici perché alla fine soltanto uno possa entrare nel mercato.**

**La prima fase della progettazione dei farmaci consiste nella scelta del Lead Compound o prototipo, cioè di un composto dotato di alcune caratteristiche della ricercata attività farmacologica che dovrà essere modificata estensivamente per ottenere l'optimum dell'attività biologica richiesta.**

**In questo stadio, i chimici farmaceutici giocano il ruolo principale ed è necessario fare appello a tutte le conoscenze già acquisite ed anche ad una buona dose di fortuna.**

**Infatti la scoperta del LEAD rappresenta lo stadio più incerto nel processo di sviluppo di un farmaco.**

**Fino agli anni '70 l'individuazione del LEAD dipendeva principalmente da fattori casuali (SERENDIPITY) come le osservazioni accidentali, le scoperte fortuite, screening a tappeto su un gran numero di composti.**

**[La parola SERENDIPITY, ovvero “l’arte di fare scoperte per caso” è ricavata da una lettera del 28.01.1754 dello scrittore Horace Walpole nella quale si legge: “I tre principi di Serendip (o Serendib come veniva chiamata,l’isola di Ceylon, Sri Lanka) Balakrama, Vijayo e Rajahsighu nei loro viaggi facevano sempre per caso e per scaltrezza scoperte di cose che loro non ricercavano”. Una parafrasi alternativa è che “ci sono diversi buoni chimici farmaceutici, ma vengono considerati soltanto i più fortunati”.**

**A proposito delle scoperte per caso, Szent-Gyorgyi, premio Nobel per la Medicina nel 1937 scriveva: “la scoperta consiste nel vedere ciò che ognuno vede e nel pensare ciò che nessuno pensa” e il chimico e biologo Louis Pasteur (vaccino antirabbia) sosteneva che “nel campo dell’osservazione il caso favorisce soltanto la mente preparata”].**

**La scelta del LEAD più recentemente si è basata su approcci più razionali, basati sulla conoscenza della struttura di ligandi endogeni, di enzimi, di recettori o sulla natura dell’alterazione biochimica implicata nella malattia.**

**Le strategie principali utili alla scelta del prototipo sono quattro:**

- 1 Modificazioni e miglioramento di principi attivi già esistenti**
- 2 Screening sistematico su determinati test biologici di set di composti scelti arbitrariamente**
- 3 Informazioni ricavate in modo fortuito o consapevole relative ad un dato effetto biologico provocato da alcune sostanze nell'uomo, negli animali o anche nelle piante o nei batteri**
- 4 Progettazione razionale basata sulla conoscenza della causa molecolare della disfunzione patologica.**

**Alla fine della fase della scoperta, il candidato farmaco è stato sintetizzato, è stata valutata la sua attività su animali-modello dello stato di malattia e sono stati espletati soltanto limitati saggi di tossicità.**

**La fase successiva dello sviluppo consiste nel riunire i necessari dati di tossicità richiesti dalla legge per permettere al composto di essere accuratamente e progressivamente sperimentato sull'uomo ed eventualmente sul paziente.**

**Durante il processo di sviluppo il composto dovrà essere studiato per un lungo periodo su due specie di animali per evidenziare eventuali rischi di tossicità a lungo termine e di induzione di cancro.**

**I saggi di carcinogenicità su animali, a causa degli alti costi, non possono essere iniziati oggi senza che prima non si effettuino saggi di mutagenicità in batteri (AMES TEST), che sono relativamente veloci ed economici e richiedono pochi mg di composto.**

**Dopo che tutti i saggi di tossicità sono completati il nuovo composto potrà essere sperimentato sull'uomo.**

**Dopo che l'azienda ha accertato che il nuovo farmaco è sicuro ed efficace, per poterlo vendere deve chiedere al Ministero della Sanità l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC).**

**Questa procedura, chiamata registrazione, prevede la consegna al Ministero di tutta la documentazione degli studi effettuati, prima sugli animali, poi su volontari sani, infine su pazienti, che devono dimostrare come il medicinale sia sicuro**

**(non pericoloso, né tossico) e più efficace rispetto agli altri già in commercio nel trattare una determinata malattia. La sperimentazione sull'uomo viene definita RICERCA CLINICA e si articola in 4 fasi:**

**La differenza tra la prima fase e le fasi successive è che la FASE I riguarda volontari sani mentre le successive fasi riguardano pazienti con affezioni di vario grado.**

**FASE I: Accerta se la nuova molecola produce gli stessi effetti accertati nell'animale senza inconvenienti.**

**FASE II: Ha inizio una indagine preliminare e pilota su pazienti selezionati.**

**Fondamentalmente questa fase mira ad identificare la posologia in termini di livello medio giornaliero di dose, di frequenza di somministrazione e di durata del trattamento (“*dose finding*”).**

**In secondo luogo in questa fase vengono evidenziati fenomeni secondari di tipo farmacologico ed eventuali effetti secondari positivi, utili per studi di nuove indicazioni terapeutiche.**

**La potenzialità terapeutica viene valutata dalla misura dell'effetto placebo e la misura dell'effetto molecola.**

**FASE III: Se la molecola è in grado di dare con scarsa tossicità gli effetti clinici desiderati, la sperimentazione viene estesa a un numero di pazienti più significativo. Questa fase tende ad accertare la superiorità del farmaco in esame in rapporto ai farmaci già disponibili sul mercato per la cura della particolare patologia.**

**Se tutte queste fasi vengono superate, allora può essere autorizzata dal Ministero della Salute la distribuzione in commercio del nuovo farmaco.**

**FASE IV: La commercializzazione comunque non rappresenta l'ultima tappa dell'iter che trasforma la nuova molecola in un farmaco del tutto sicuro disponibile in farmacia. È necessario un periodo finale di osservazione per verificare non solo l'efficacia del farmaco ma soprattutto la tollerabilità in un campione molto vasto di pazienti.**

**La copertura brevettuale dei farmaci rappresenta l'intervallo di tempo entro il quale l'Azienda che ha brevettato il farmaco mantiene l'esclusività nella commercializzazione.**

**La Ditta che detiene il brevetto può cedere dietro compenso (royalty) la produzione ad altre Ditte farmaceutiche.**

**Un medicamento non più coperto da brevetto può essere prodotto liberamente assumendo, al posto del nome commerciale di fantasia, il nome del principio attivo seguito dal nome dell'azienda farmaceutica che lo produce.**

**Si arriva così alla definizione di “farmaco generico o equivalente”, che è la copia di una specialità medicinale registrata (“griffata”) e quindi deve avere lo stesso principio attivo, presente alla medesima dose, la stessa forma farmaceutica, la stessa via di somministrazione e le stesse indicazioni terapeutiche.**

**Per queste sue caratteristiche si da per scontato che il generico sia sicuro ed efficace (fatti già dimostrati dall'azienda che deteneva il brevetto), e pertanto la procedura per ottenere l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) è**

**abbreviata e richiede solo le prove di bioequivalenza al farmaco che si intende copiare.**

**Le ditte produttrici di farmaci generici non sostengono spese di ricerca e risparmiano anche sulla domanda di registrazione; in cambio di questi vantaggi però devono vendere il medicinale ad un prezzo almeno del 20% inferiore a quello del farmaco protetto da brevetto, detto anche “di marca” o “griffato”.**

**Si deve tenere presente che, per quanto riguarda il costo, il passaggio formale da farmaco “protetto da brevetto” a farmaco “generico” riguarda soltanto il principio attivo.**

**Tutti gli altri componenti (eccipienti, coloranti, capsule, contenitori, etc.) che servono a far diventare “medicinale” il principio attivo, mantengono il medesimo prezzo che avevano nella confezione del farmaco “griffato” ed interventi messi in atto per abbassarne il costo, per esempio materiale cartaceo più scadente per il contenitore, assenza di colori, non sono consigliabili in quanto accentuano nel consumatore la sfiducia già esistente nei confronti di un medicinale al quale già è stato attribuito il nome di “generico” (1995) interpretando tale**

**termine come “non specialistico” e quindi dequalificante.**

**Per questa ragione il prodotto “generico” è stato ridefinito “medicinale equivalente” (2005) senza tuttavia raggiungere lo scopo: nel 2008 in Italia la spesa globale per i farmaci equivalenti è stata il 3,5% della spesa farmaceutica totale, mentre negli altri Paesi è stata il 15-20%.**

**Riassumendo quindi un “medicinale equivalente” è una copia di una “specialità medicinale” non più coperta da brevetto (“di marca” “griffata”) e perciò deve avere lo stesso principio attivo presente alla medesima dose, la stessa forma farmaceutica la stessa via di somministrazione e le stesse indicazioni terapeutiche, ma un prezzo inferiore.**

**I medicinali generici non hanno un nome di fantasia (il marchio registrato), ma vengono commercializzati con il nome del principio attivo, secondo la Denominazione Comune Internazionale (DCI), seguito dal nome della ditta che li produce. Possono essere sia da banco (OTC) cioè acquistabili liberamente, che prescrivibili, cioè acquistabili solo con ricetta medica, esattamente come la specialità medicinale di marca.**

**Quando i produttori sono diversi, chi garantisce che la qualità sia sempre uguale? La bioequivalenza.**

**Una ditta che produce un generico per ottenere l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) deve presentare al Ministero della Sanità, studi che ne dimostrino la bioequivalenza al medicinale di cui è la copia. Seppure la documentazione è estremamente ridotta rispetto alla richiesta di registrazione di un nuovo farmaco o di un nuovo dosaggio di un farmaco già in commercio, le garanzie per il paziente sono le stesse.**

**Infatti Bioequivalenza significa che due farmaci (il generico e il marchio di confronto) devono avere esattamente lo stesso comportamento, una volta entrati nell'organismo, in termini qualitativi e quantitativi. Tutti i parametri seguenti devono risultare identici: efficacia terapeutica, che dipende dal dosaggio del principio attivo e dalla biodisponibilità, che è la capacità che ha una forma farmaceutica di far raggiungere una certa concentrazione plasmatica di principio attivo in un determinato tempo; potenza dell'azione; tempo di comparsa**

**dell'effetto e sua durata; effetti collaterali e loro incidenza.**

**Se nel farmaco generico ci fossero in percentuali più elevate impurezze (prodotti chimici formatisi durante o dopo la lavorazione), non solo l'assorbimento e quindi l'efficacia potrebbero cambiare ma peggio potrebbe manifestarsi un aumento di tossicità.**

**Quando un generico arriva in commercio, significa che il Ministero della Sanità ha già accertato che il suo comportamento è perfettamente sovrapponibile a quello del medicinale di riferimento.**

**Il cittadino, per accettare senza riserve e rimuovere la sua diffidenza verso l'uso del farmaco generico, deve essere garantito sulla sua efficacia e sicurezza. Per ottenere questo risultato le ditte produttrici di generici dovrebbero svolgere una capillare opera di informazione tecnica scientifica e forse potrebbe essere meglio chiamare i generici "farmaci senza brevetto".**