

# COME NASCE UN FARMACO

a cura della Dott.ssa Kate Pozniak

## Lezione 2

Giovedì 6 – 13 – 20 – 27 marzo 2024

Dalle ore 16.15 alle ore 17.30

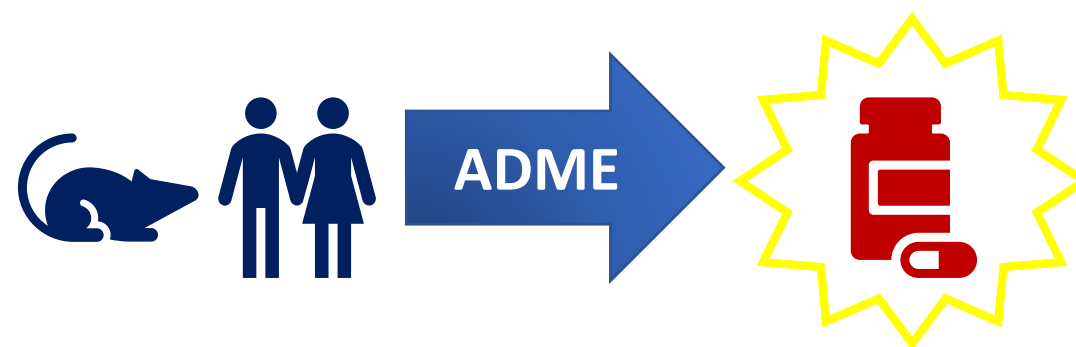
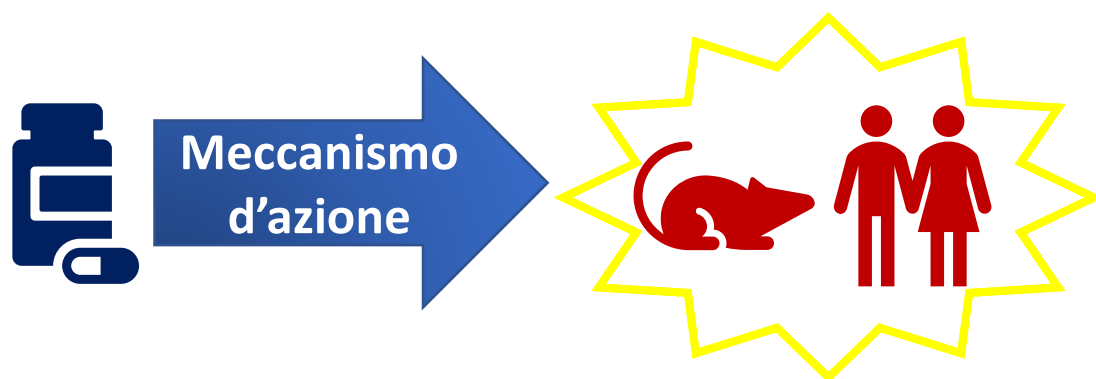
# I principi fondamentali della farmacologia

- **Farmacodinamica**

studio dell'effetto di un farmaco sull'organismo

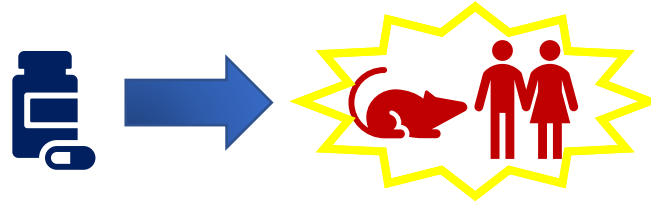
- **Farmacocinetica**

studio dell'effetto dell'organismo sul farmaco



# Farmacodinamica

Studia gli effetti biochimici e il meccanismo d'azione dei farmaci



La farmacodinamica si propone di:

- identificare i siti d'azione dei farmaci
- delineare le interazioni fisiche o chimiche tra farmaco e cellula
- caratterizzare la sequenza completa farmaco-effetto
- definire le basi per l'uso razionale dei farmaci e per il disegno di nuovi farmaci

## Azione

**locale (anestetico locali, antimicotico vaginale)**

**sistemica (necessario l'assorbimento)**

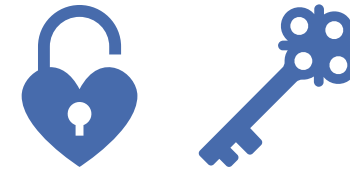
## Bersagli

**recettori, enzimi, canali ionici, proteine strutturali, acidi nucleici**

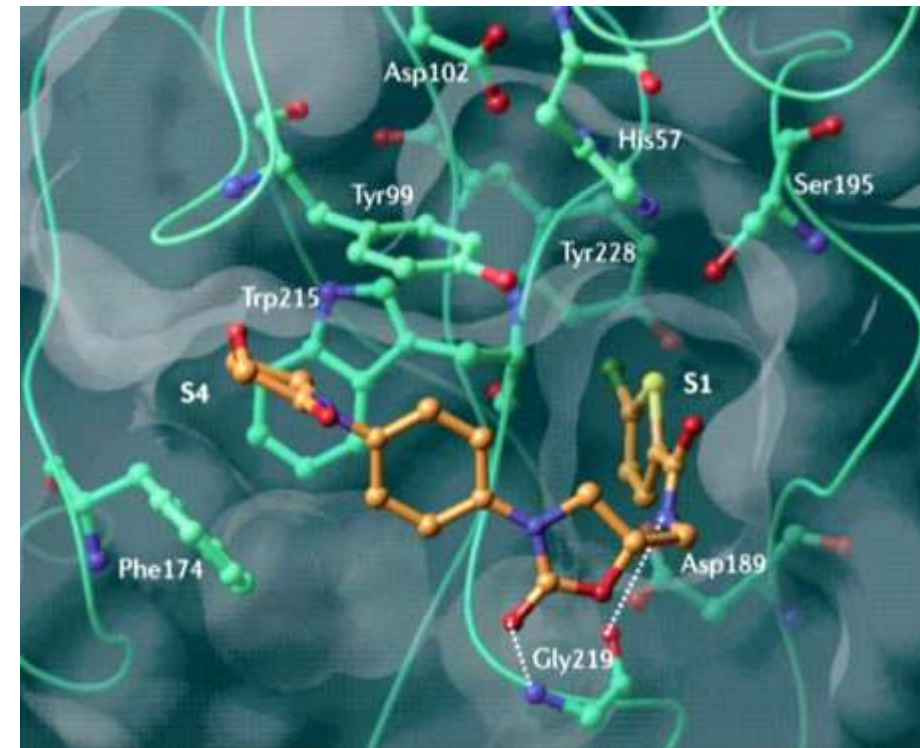
## Meccanismo

**specifico (sito di legame unico)  
non specifico (antiacidi, lassativi)**

# Inibitore del fattore Xa

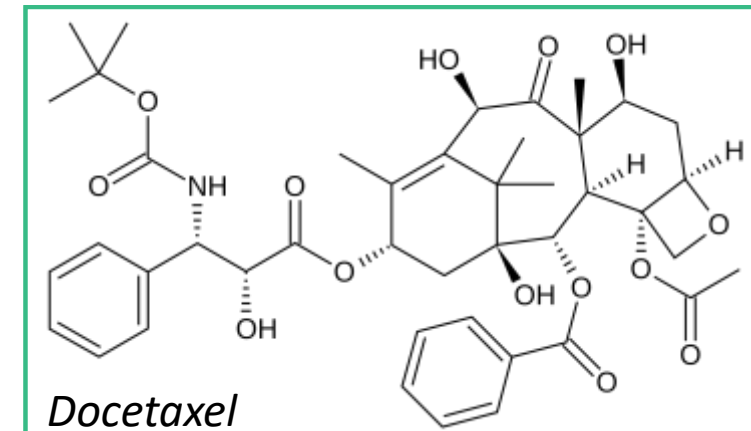


Rendering del fattore umano X, enzima della cascata di coagulazione

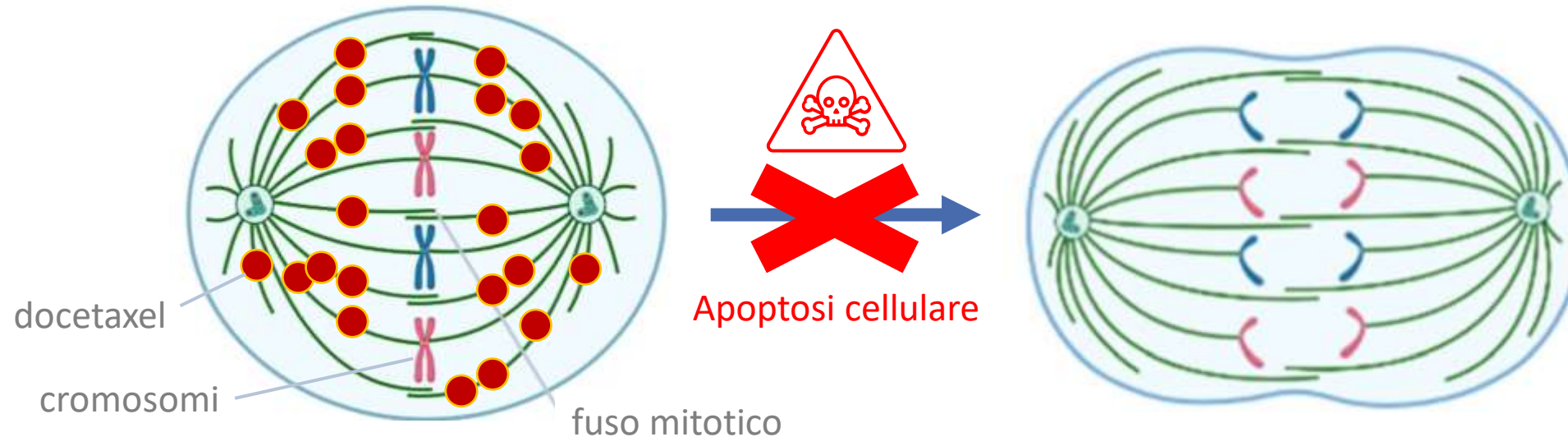


Struttura cristallina a raggi X di un anticoagulante orale (**rivaroxaban**) nel complesso con il **fattore Xa**. Sono indicati gli aminoacidi e le tasche di legame (S1 e S4); i legami idrogeno sono mostrati con linee tratteggiate.

# Docetaxel



Il docetaxel agisce legandosi reversibilmente e con alta affinità ai microtubuli della cellula

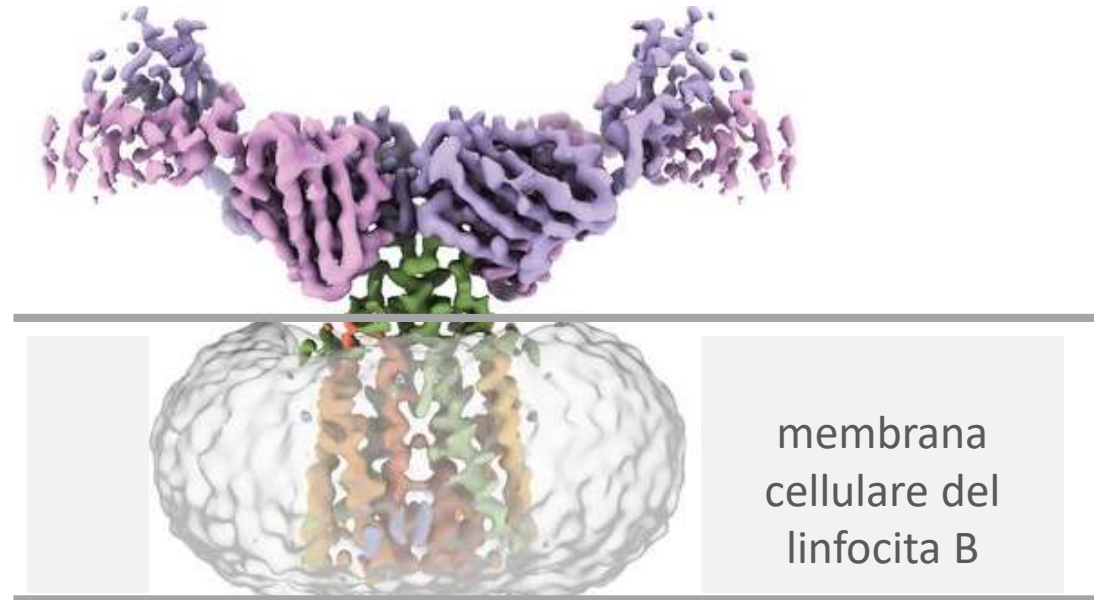


# Anticorpi monoclonali



Rituximab

CD20 sulla superficie  
dei linfociti B



**Ricostruzione mediante microscopia crioelettrica del legame tra rituximab e il CD20 sulla superficie cellulare dei linfociti B**

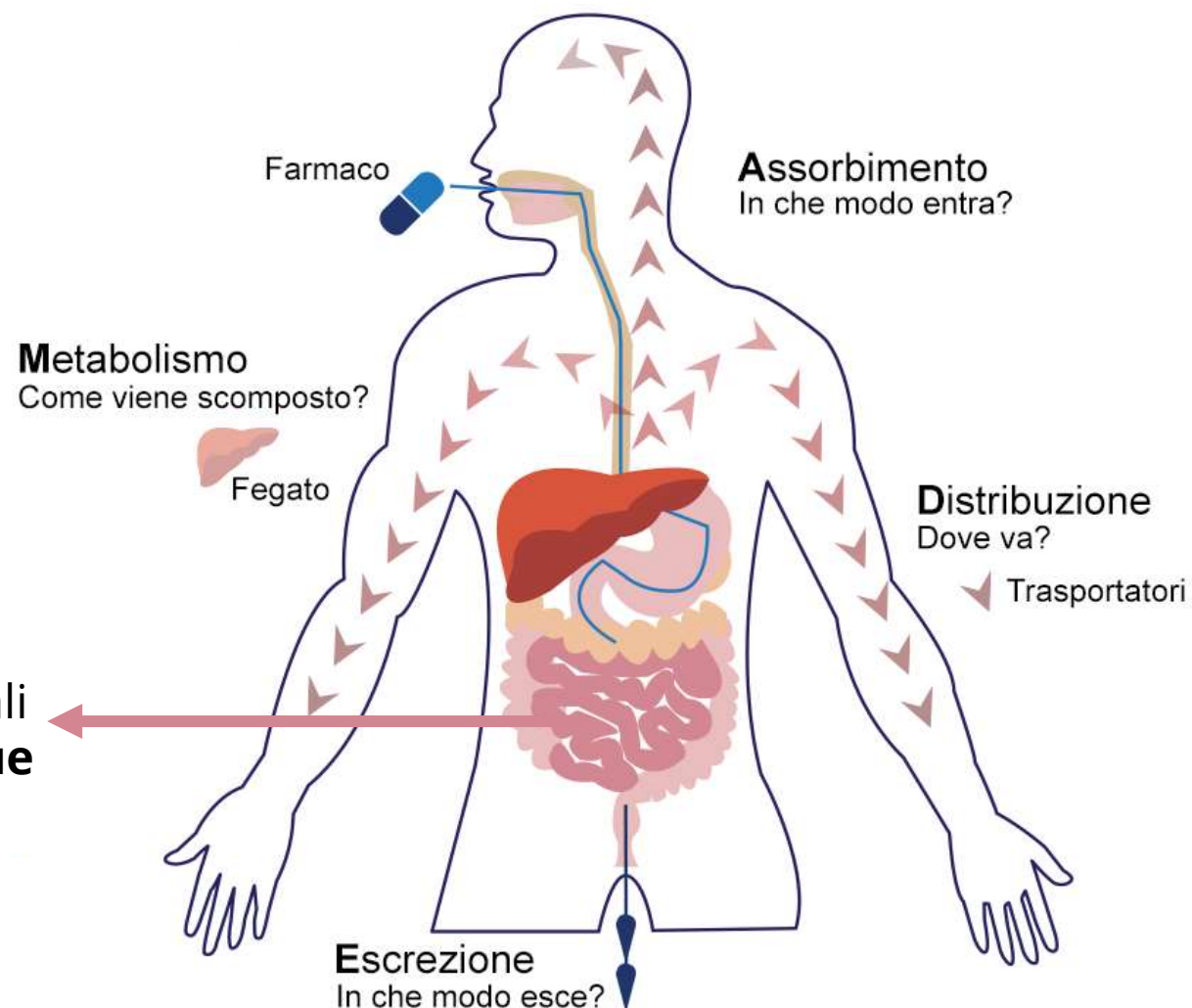
# Farmacocinetica

E' lo studio dell'effetto che produce un organismo su un farmaco



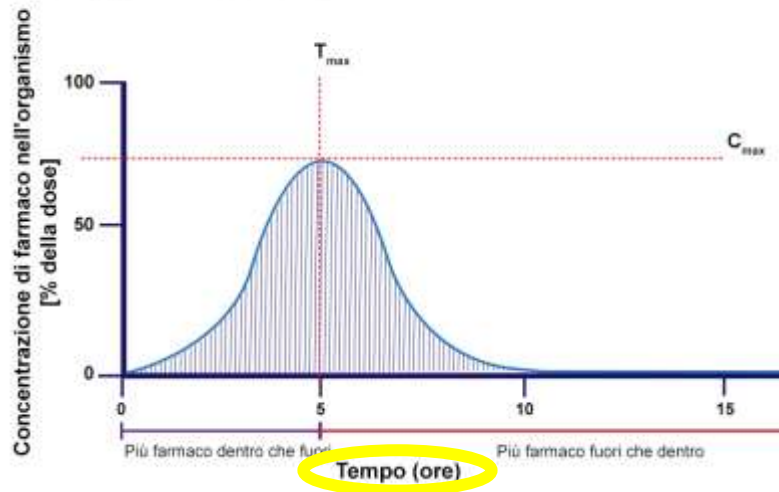
Il cibo può influenzare la quantità e la velocità di assorbimento

La maggior parte dei medicinali orali viene assorbita **dall'intestino tenue**

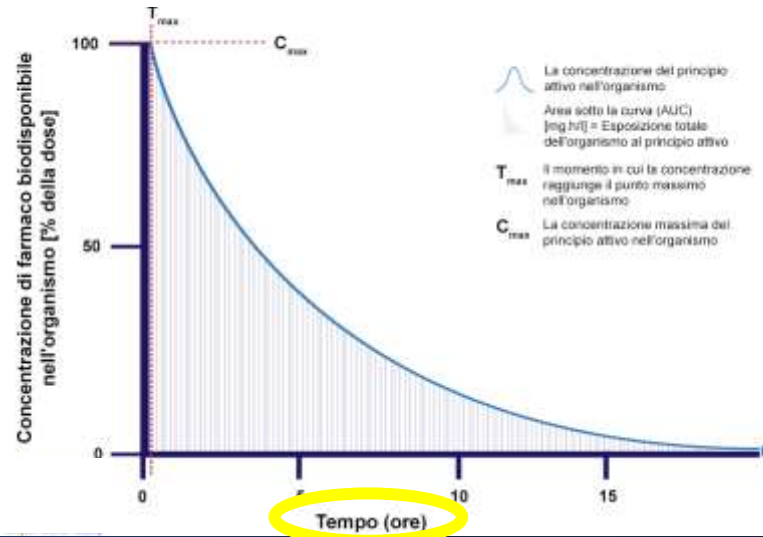


# Misurazione della farmacocinetica

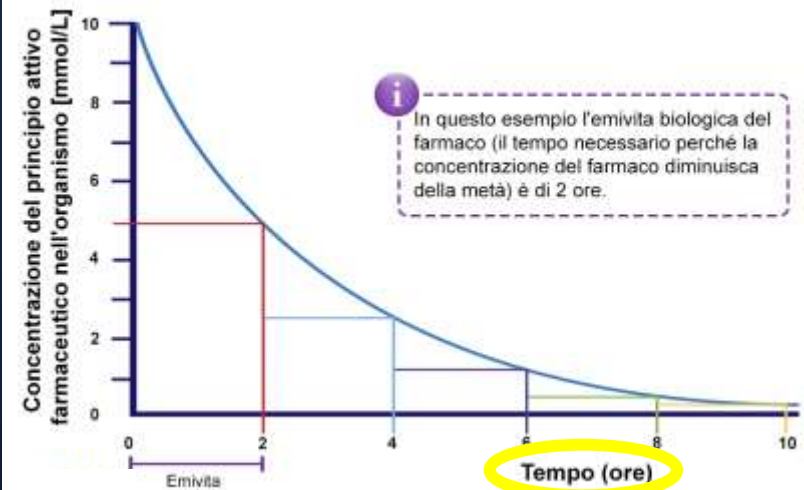
## Biodisponibilità orale



## Biodisponibilità endovenosa

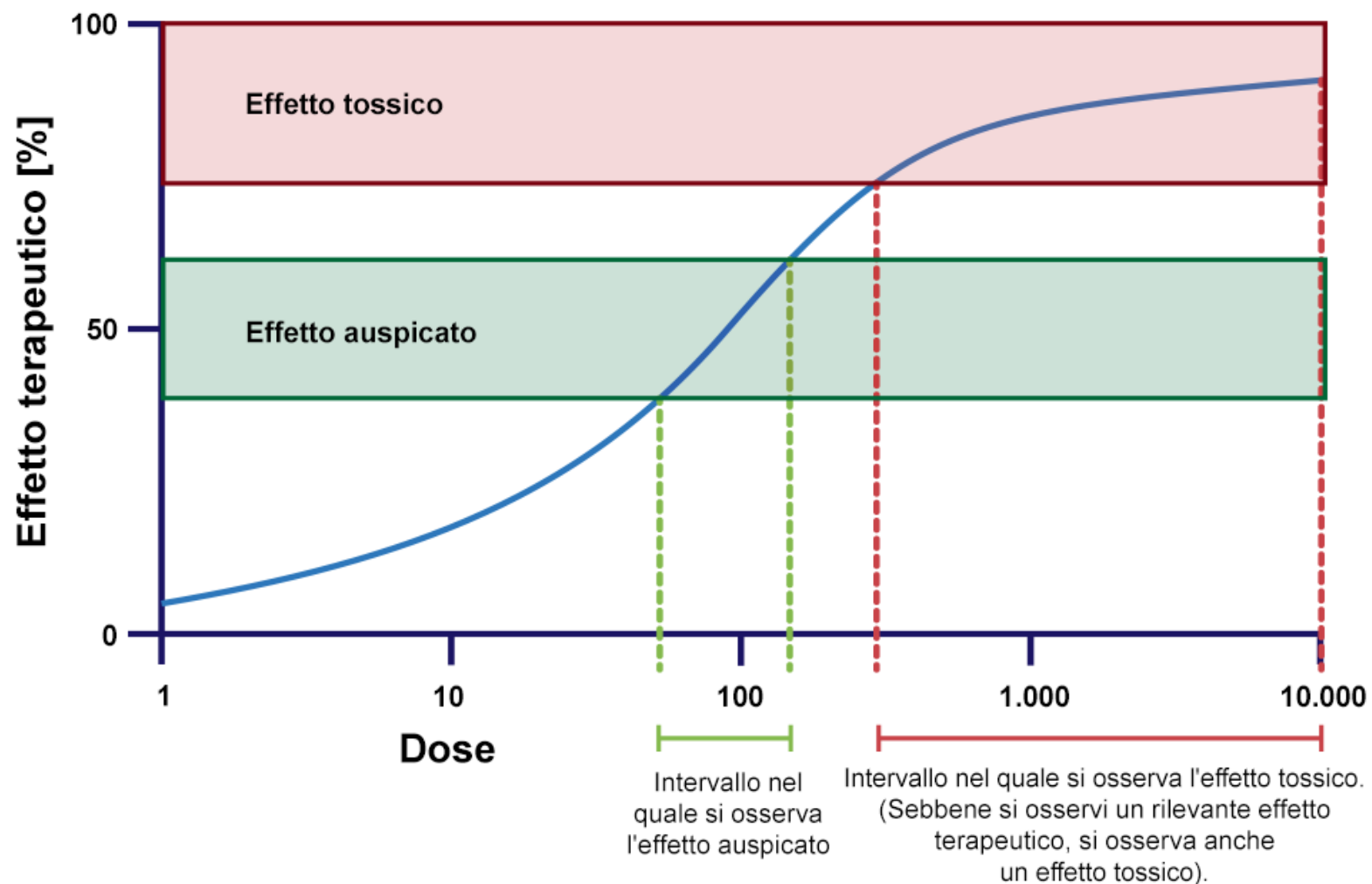


## Emivita biologica di un farmaco





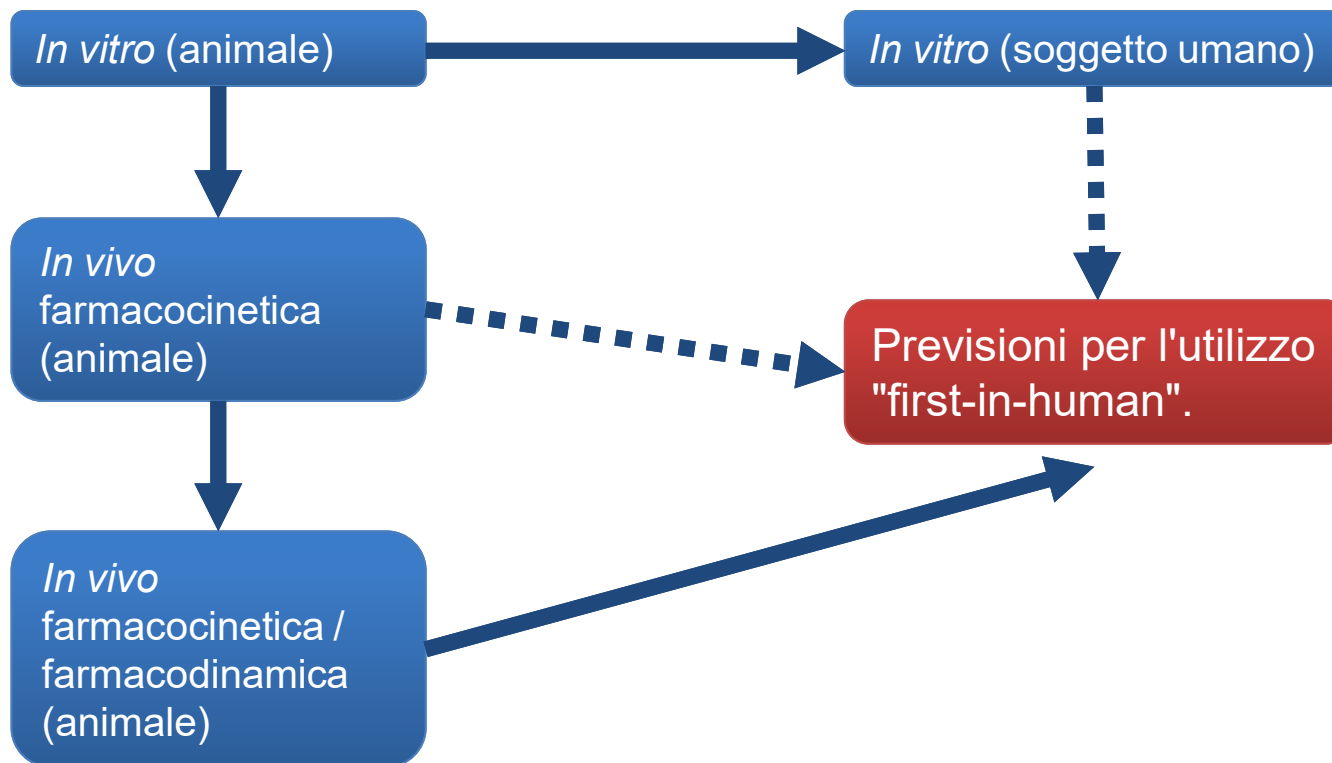
# Individuazione della dose ottimale



**La finestra terapeutica (o intervallo terapeutico)  
è un indice della sicurezza di un farmaco**



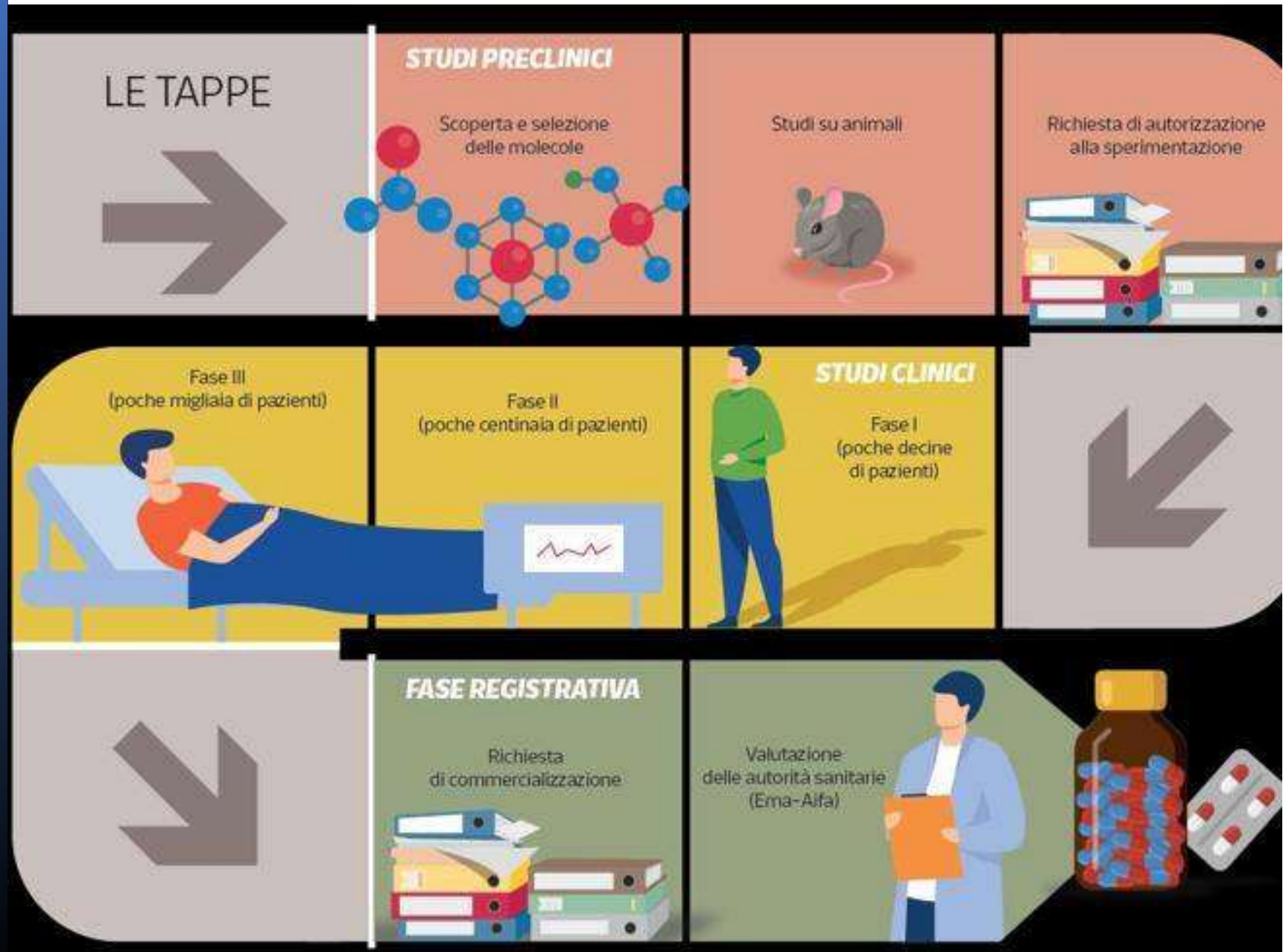
# Previsioni di utilizzo nell'uomo



Questo diagramma descrive quello che cercano di ottenere i ricercatori durante la fase non clinica della scoperta dei farmaci

# **Realizzare un farmaco: i principi di base relativi alla scoperta e allo sviluppo di farmaci**

# Il processo di sviluppo dei farmaci

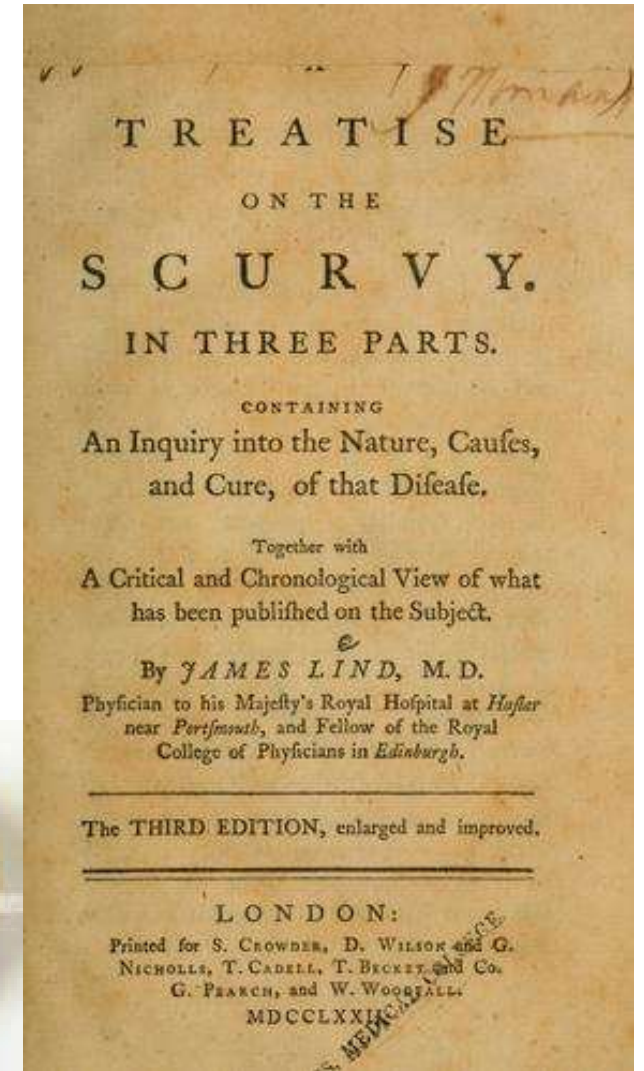


# Primo studio clinico

**James Lind** (1716-1794) a bordo della HMS Salisbury selezionò 12 uomini e li divise in 6 gruppi prescrivendo diverse cure per lo scorbuto

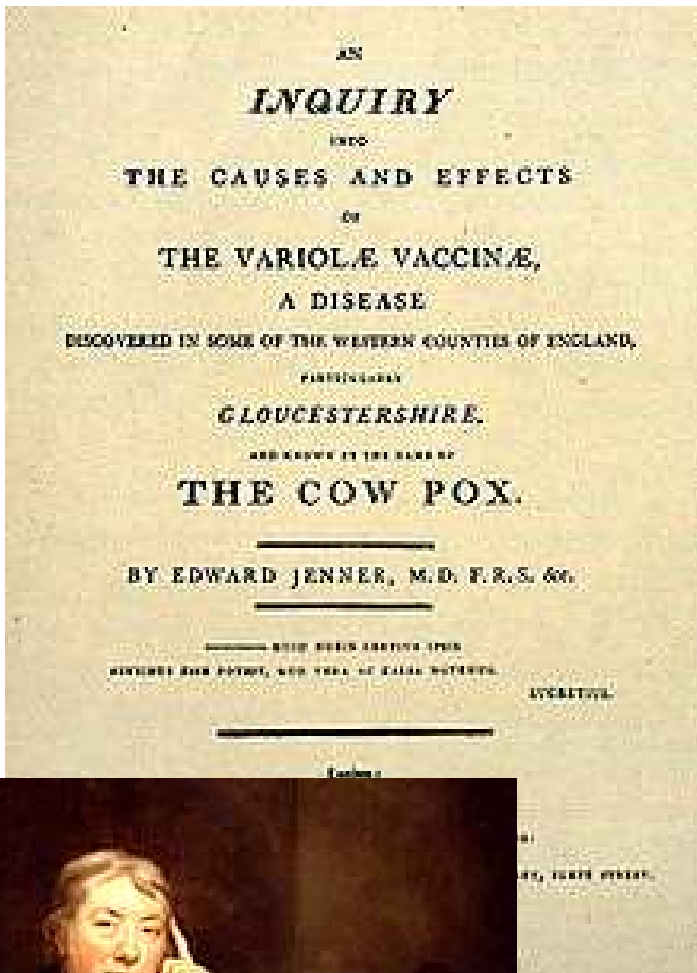
Lind dichiarò definitivamente la supremazia degli agrumi nell'elenco di possibili rimedi al disturbo, pubblicando l'esperienza nel lavoro intitolato *Trattato sullo scorbuto*

Nel 1932, lo scienziato ungherese A. Szent-Györgyi dell'Università di Pittsburgh e i ricercatori W.A. Waugh e C.G. King isolarono e sintetizzarono l'acido ascorbico (vitamina C)



# Vaccino contro il vaiolo

- Tra la fine del '700 e l'inizio dell'800, il vaiolo in Europa crebbe con una rapidità allarmante, **tra i malati 1 su 6 persone moriva**
- Il vaiolo è causato dall'infezione di variola virus
- **Edward Jenner**, aveva notato che i mungitori che contraevano il vaiolo bovino dalle vacche, non si ammalavano poi della versione umana della stessa malattia
- Nel 1796, Jenner preparò una sostanza liquida contenente il **virus bovino che poi iniettò in un ragazzino inglese** di 8 anni, James Phipps. Dopo qualche settimana, per verificarne l'efficacia, somministrò una dose di vaiolo umano che, **non attivò la malattia** poiché il virus bovino inoculato in precedenza **aveva stimolato la produzione di anticorpi e ha immunizzato il bambino**
- Dopo la pubblicazione dell'inchiesta si iniziò la pratica della vaccinazione di vaiolo bovino e **in soli dieci anni i casi di vaiolo si ridussero da 18.596 a 182**
- Nel 1979 l'OMS ha dichiarato la malattia eradicata



Edward Jenner, medico e naturalista britannico

# Il processo di sviluppo dei farmaci

Tempo

5-6 anni

6-7 anni

2-5 anni

Tappa



Quadro strategico

Inizio identificazione dei composti guida. Inizio ottimizzazione dei composti guida. Inizio sviluppo preclinico

Inizio Fase I per la prima volta su esseri umani. Inizio Fase II a Studio POC. Inizio Fase II b. Inizio Fase III

Presentazione della MAA (Marketing Authorization Application, domanda di autorizzazione all'immissione in commercio). MA (Marketing Authorization, autorizzazione all'immissione in commercio)

Lancio. Variazione cambiamento. Fine dell'offerta di mercato

Conferma delle prove di concetto (POC, Proof of Concept)

Farmaci candidati

8.000 candidati

250 candidati

5 farmaci

1 farmaco

Revisione normativa

Le nuove terapie non raggiungono i pazienti fino a questo punto

Soggetti coinvolti



20 - 100

100 - 500

1.000 - > 5.000

Partecipanti alla sperimentazione

Approvazione normativa

Approvazione HTA (Health Technology Assessment, valutazione delle tecnologie sanitarie)

Contrattazione del rimborso 28 Stati membri

Fasi di ricerca e sviluppo

Ricerca e scoperta

Sviluppo preclinico

Sviluppo clinico Fase I, II e III

Gestione del ciclo di vita post-approvazione e farmacovigilanza

# Panoramica

- Sono necessari **più di 12 anni** e in media più di 1 miliardo di euro per condurre tutte le ricerche e lo sviluppo richiesti prima che un nuovo medicinale sia disponibile per l'uso da parte dei pazienti
- Lo sviluppo di farmaci è **un'impresa ad alto rischio**
  - Circa il 98% delle sostanze che iniziano lo sviluppo non riesce ad arrivare sul mercato
  - Ciò accade in gran parte perché i benefici e i rischi dello sviluppo non sono comparabili positivamente rispetto ai farmaci già disponibili per i pazienti



**Ciò che rende la ricerca clinica così cruciale è la sua capacità di trasformare la scienza in cura, l'innovazione in trattamento e la speranza in realtà**





Grazie per  
l'attenzione!

Ci vediamo  
mercoledì 20 marzo,  
ore 16:15



Durante un controllo all'ospedale che fa ricerca clinica...