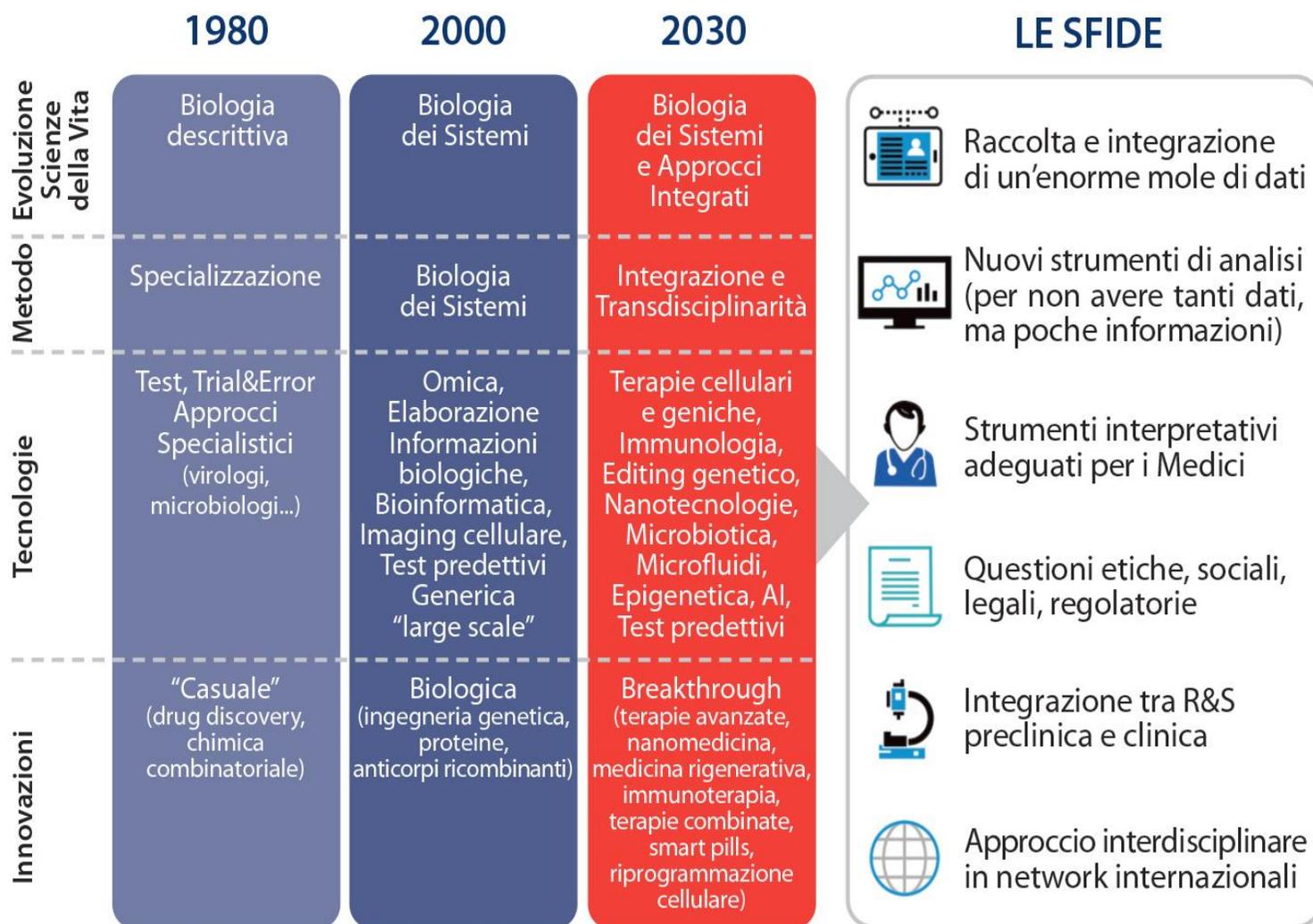


# RICERCA DI NUOVI COMPOSTI ATTIVI

- **Screening**
  - Sostanze
  - Librerie di
- **Approccio C**
  - Analoghi c
  - Modifica r
  - Profarmac
- **Approccio E**
  - Inibitori e
  - Agonisti-A
- **Approccio E**
  - Ingegneriz

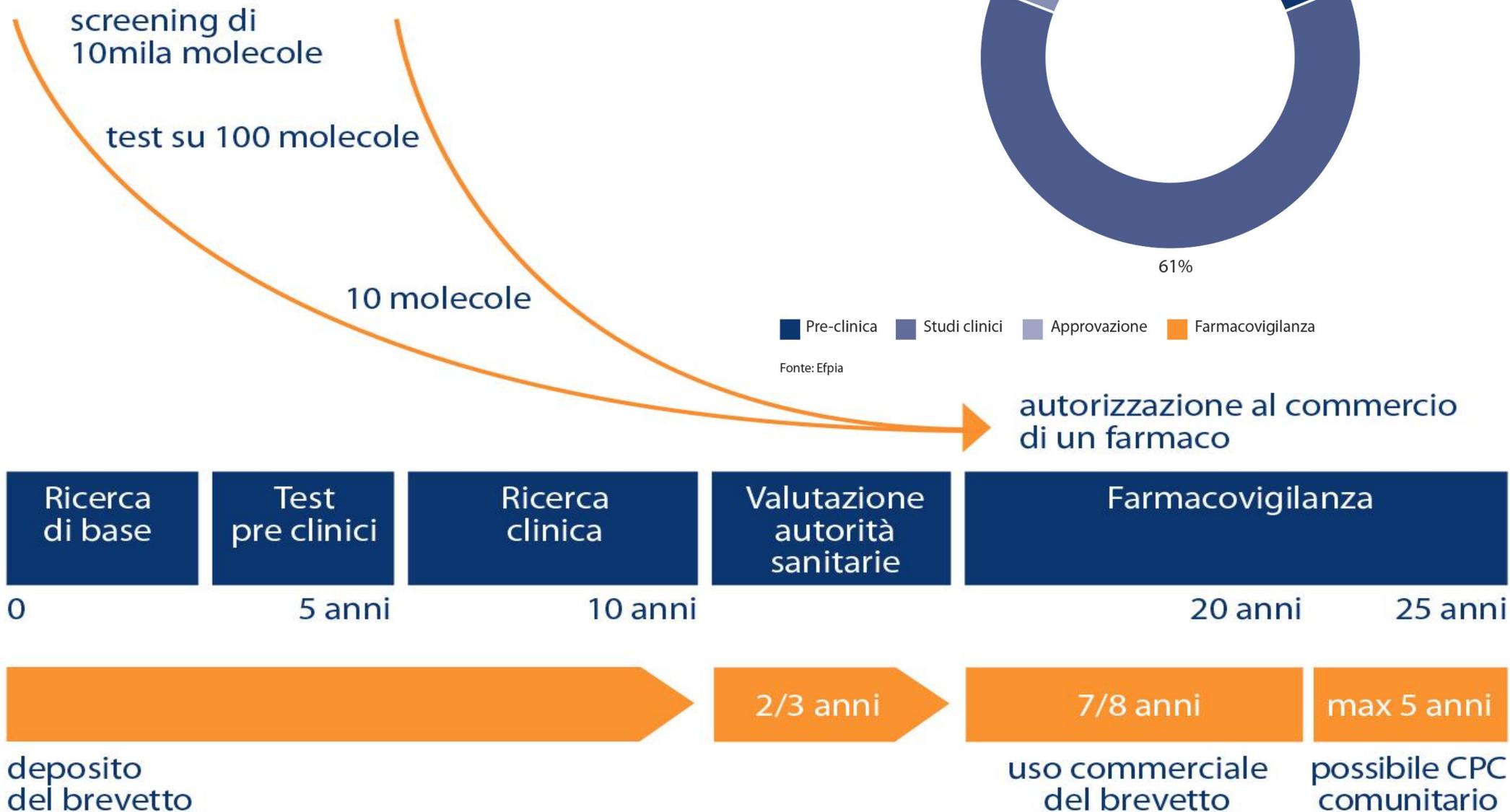
TAVOLA 64 Le sfide future: R&S, organizzazione, regolazione, competenze



# TIMELINE IN UN PROGETTO DI DRUG DISCOVERY

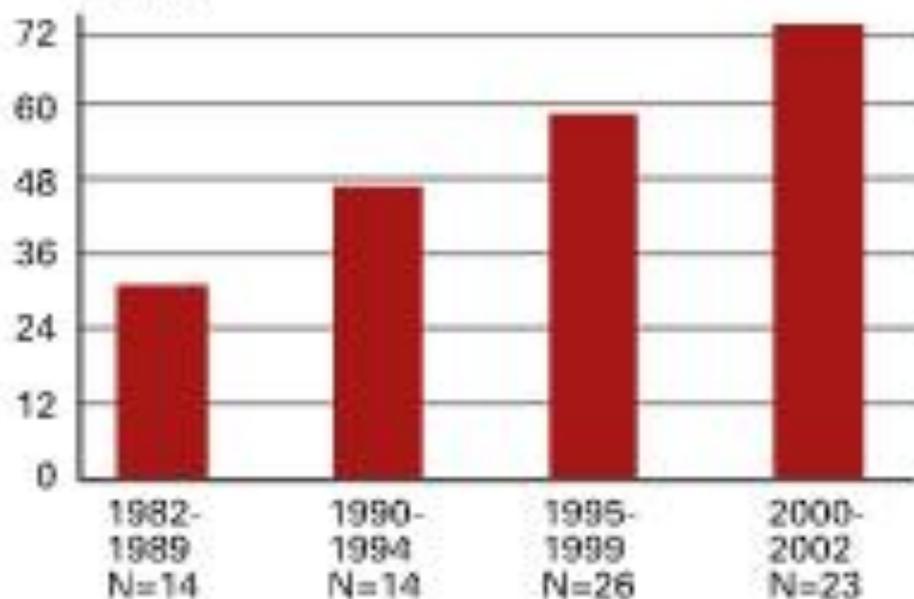
INVESTIMENTI R&S PER FASE (% sul totale)

TAVOLA 130 Il percorso per la nascita di

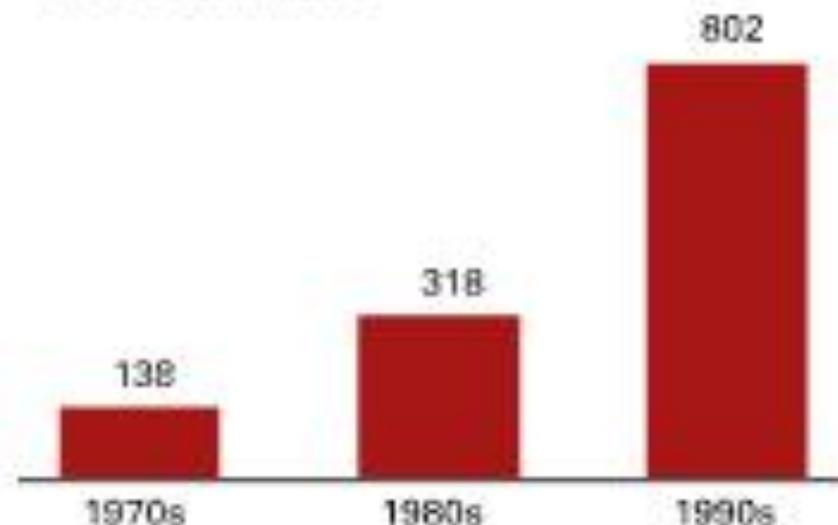


# DURATA E COSTO DELLO SVILUPPO DI UN FARMACO NEGLI ANNI

**Duration of clinical phase for approved biopharmaceuticals**  
Months



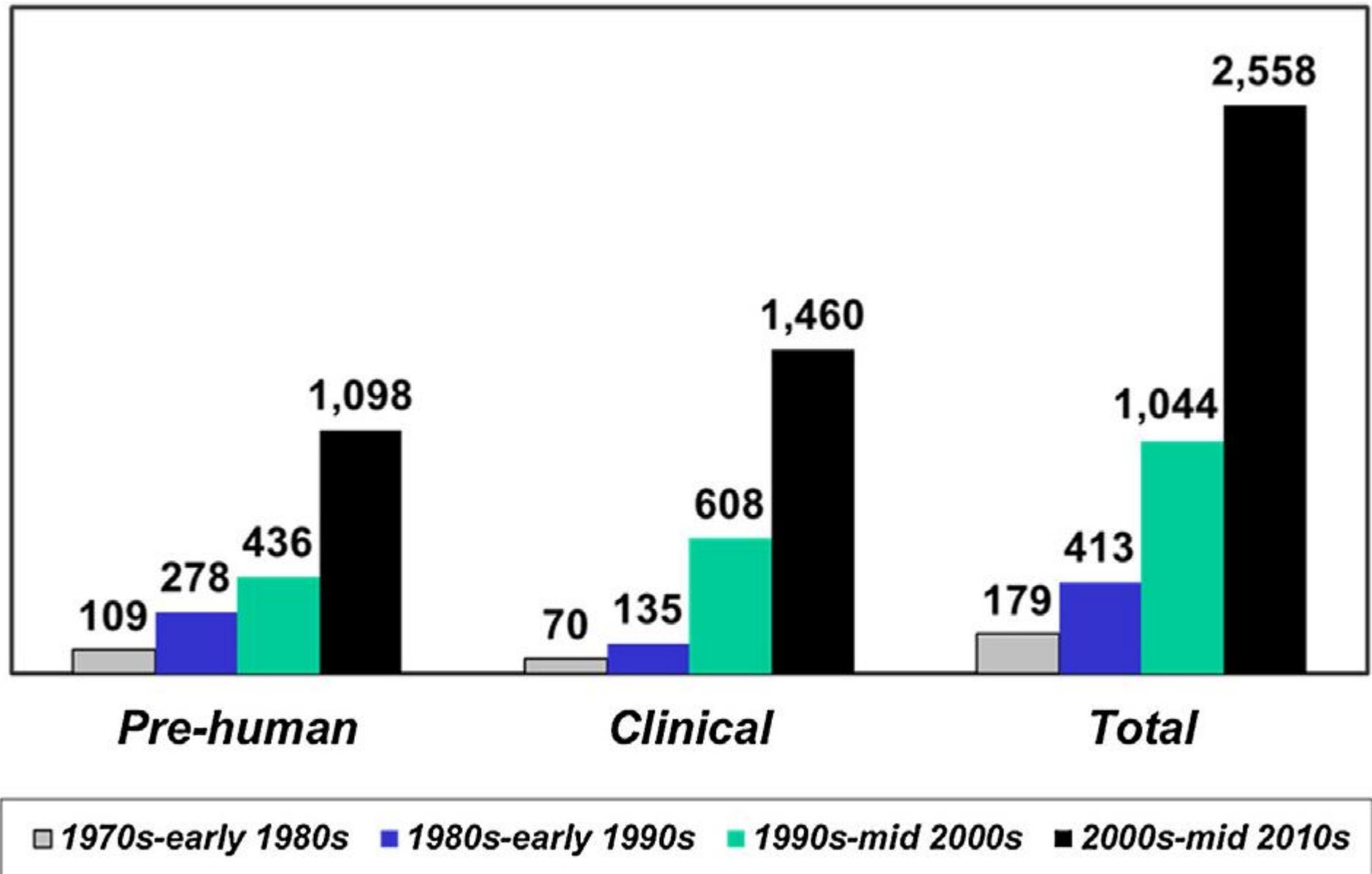
**Average total cost of pharmaceutical development including cost of failure\***  
2000 US\$ millions



**Costo completo dello sviluppo di un farmaco, incluse: spese di progetti falliti, costi di investimenti, costi clinici, costi della discovery e dello sviluppo pre-clinico, costo del capitale.**

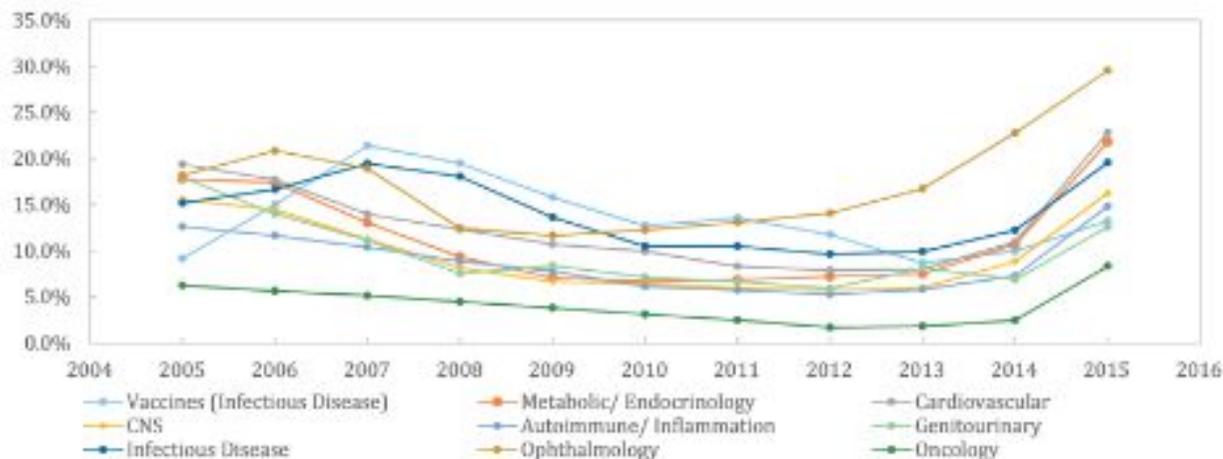
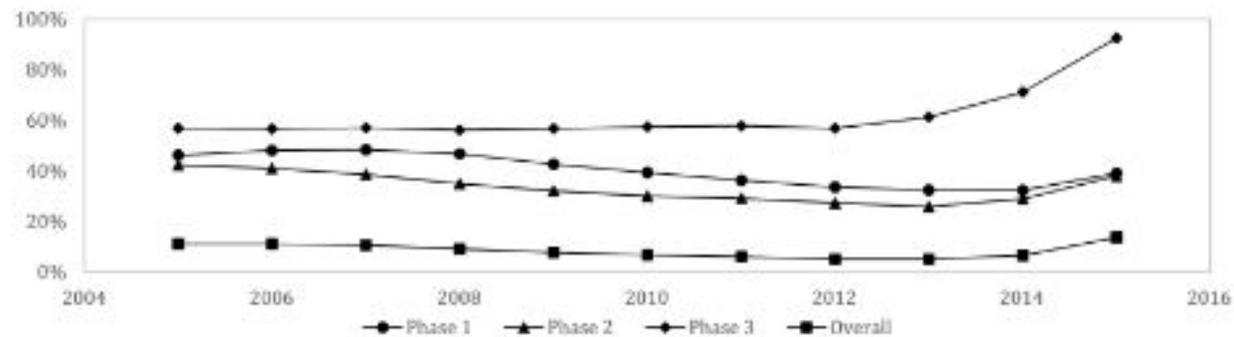
**Da: Tufts Center for the Study of Drug Development: Impact Report, vol. 5, no. 2. March/April 2003 e "Outlook 2002"**

Millions of 2013 \$



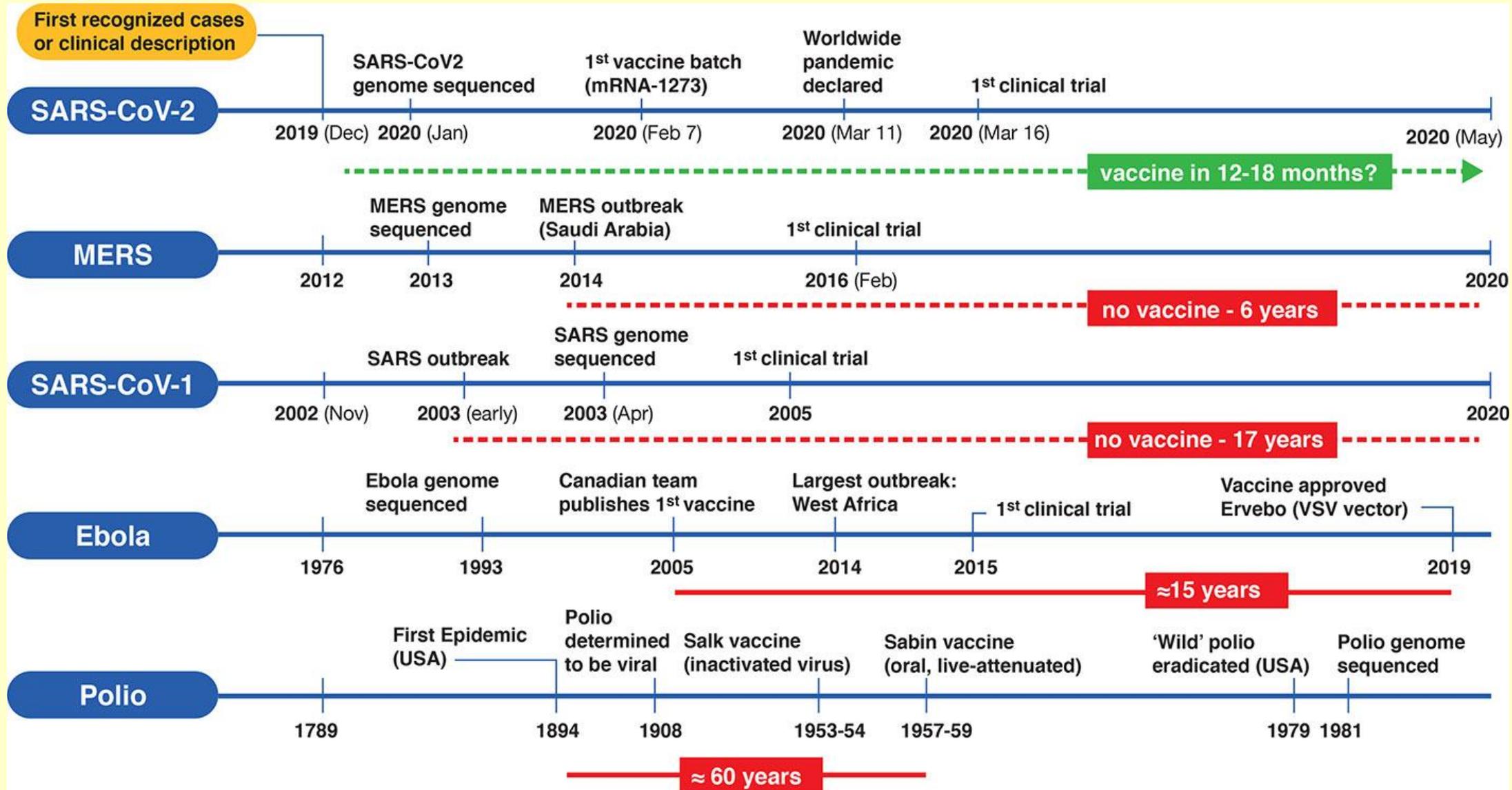
Sources: 1970s-early 1980s, Hansen (1979); 1980s-early 1990s, DiMasi et al. (1991); 1990s-mid 2000s, DiMasi et al. (2003); 2000s-mid 2010s, Current Study

Year	Phase 1 to Phase 2			Phase 2 to Phase 3			Phase 3 to Approval			Overall	
	Total Trials	POS <sub>1,2</sub> , % (SE, %)	(SE, %)	Total Trials	POS <sub>2,3</sub> , % (SE, %)	(SE, %)	Total Trials	POS <sub>3,App</sub> , % (SE, %)	(SE, %)	POS, % (SE, %)	(SE, %)
2005	3605	46.2	(0.8)	3518	42.4	(0.8)	1988	56.9	(1.1)	11.2	(0.6)
2006	4218	48.1	(0.8)	3962	41.0	(0.8)	2246	56.7	(1.0)	11.2	(0.6)
2007	4707	48.5	(0.7)	4201	38.6	(0.8)	2501	57.1	(1.0)	10.7	(0.6)
2008	5187	46.8	(0.7)	4538	35.0	(0.7)	2717	56.2	(1.0)	9.2	(0.5)
2009	5988	42.7	(0.6)	4817	32.2	(0.7)	2854	56.8	(0.9)	7.8	(0.4)
2010	6753	39.4	(0.6)	5240	30.1	(0.6)	2873	57.5	(0.9)	6.8	(0.4)
2011	7414	36.3	(0.6)	5355	29.2	(0.6)	2654	57.9	(1.0)	6.1	(0.3)
2012	7885	33.6	(0.5)	5510	27.5	(0.6)	2671	56.9	(1.0)	5.3	(0.3)
2013	7872	32.5	(0.5)	5272	26.0	(0.6)	2375	61.3	(1.0)	5.2	(0.3)
2014	7491	32.4	(0.5)	4384	29.0	(0.7)	2116	71.2	(1.0)	6.7	(0.4)
2015	5315	39.2	(0.7)	2856	38.1	(0.9)	1424	92.6	(0.7)	13.8	(0.7)



The POS over the period of January 1, 2005, to October 31, 2015, computed using a 3-year rolling window from January 1 in year  $t-2$  to December 31 in year  $t$ , with the exception of the last window, which terminates on October 31, 2015. This POS is computed using the phase-by-phase method, our adaptation of Hay and others (2014)' methodology, which reports the proportion of phase transitions that advances to the next phase. The algorithm from Figure S5 in the Supplementary Material is not used, as it would overestimate the phase success if applied to a short window. The result for 2015 has to be treated with caution, as boundary effects increase the success rates artificially.

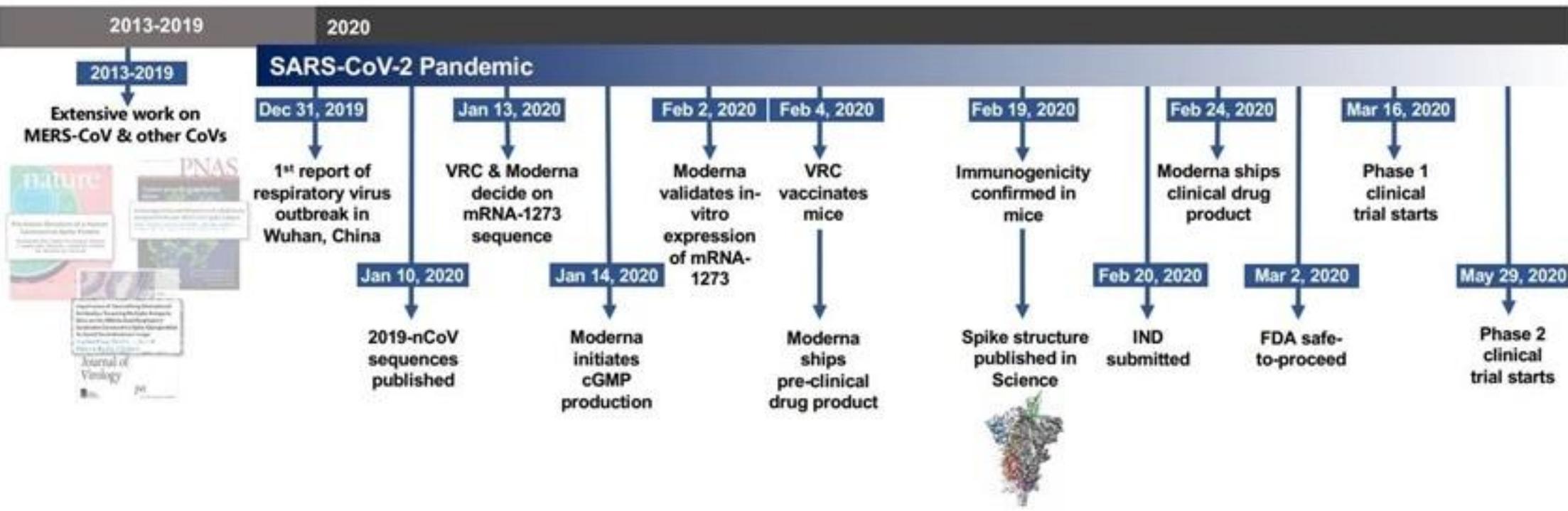
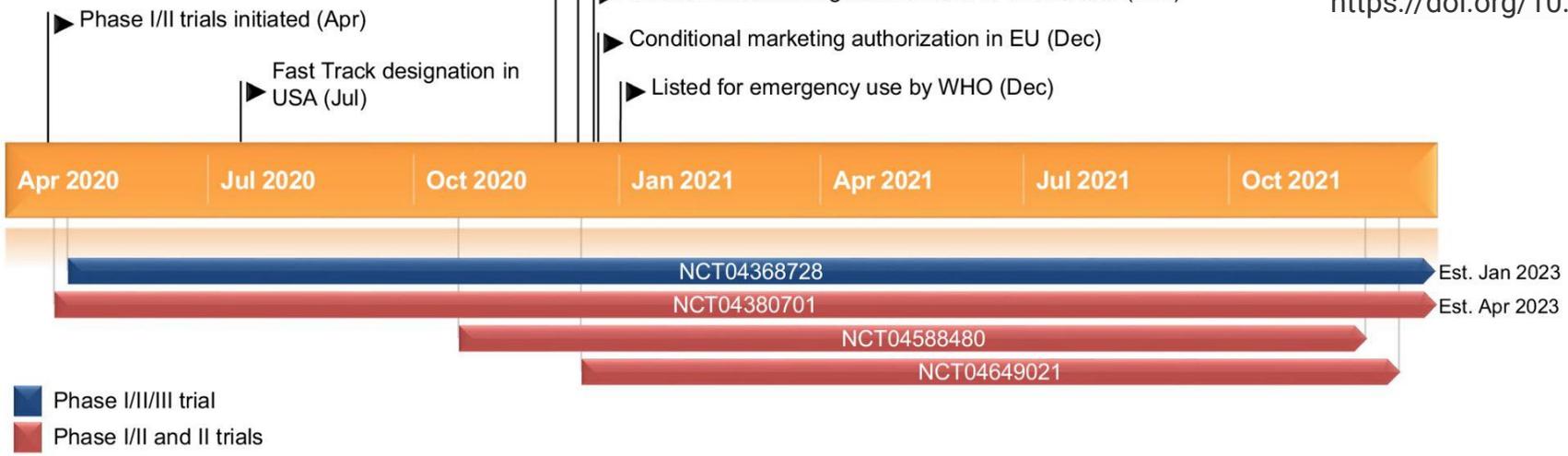
# TIMELINE PER LO SVILUPPO DI VACCINI



# BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine

- ▶ Authorized for emergency use in UK (Dec)
- ▶ Authorized or approved for emergency use in Bahrain, Canada, Mexico, Saudi Arabia and USA (Dec)
- ▶ Conditional marketing authorization in Switzerland (Dec)
- ▶ Conditional marketing authorization in EU (Dec)
- ▶ Listed for emergency use by WHO (Dec)

Lamb, Y.N. BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine: First Approval. *Drugs* 81, 495–501 (2021). <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01480-7>



# FARMACI E VACCINI PER COVID-19 IN SVILUPPO CLINICO



[Milken Institute](#)



COVID-19 vaccine tracker and landscape

# POSSIBILI APPROCCI ALLA RICERCA DI NUOVI PRINCIPI FARMACOLOGICAMENTE ATTIVI

- Screening biochimico e farmacologico di un numero elevato di composti
- Modifica chimica di principi farmacologicamente attivi già noti
- Progettazione razionale di nuovi principi biologicamente e farmacologicamente attivi basata sulla conoscenza delle basi molecolari della patologia

# RICERCA DI NUOVI COMPOSTI ATTIVI

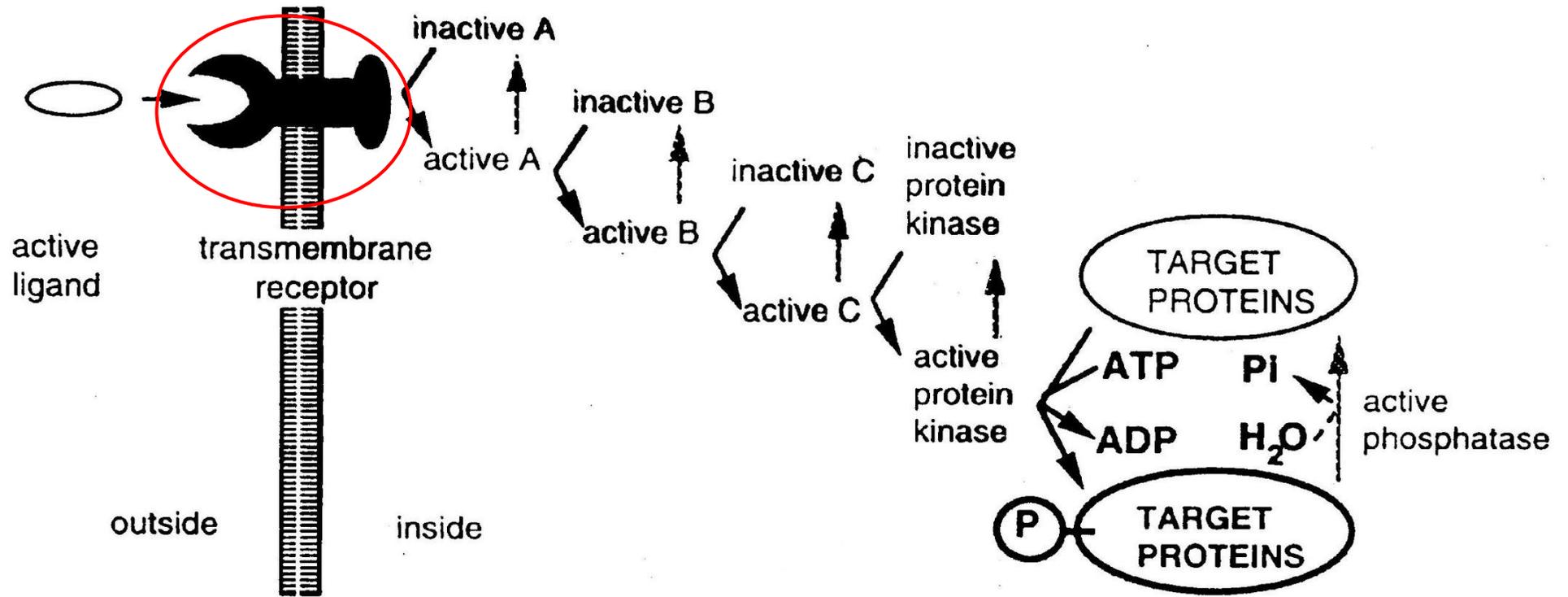
- **Approccio Chimico**
  - Progettazione razionale di nuove molecole
  - Modifiche razionali di sostanze naturali
  - Modifiche specifiche di sostanze (Profarmaci e Soft-drugs)
- **Approccio Biochimico**
  - Struttura e funzione di enzimi (Inibitori)
  - Struttura e funzione di Recettori (Agonisti-Antagonisti)
- **Approccio Biotecnologico**
  - Ingegnerizzazione di microrganismi per la produzione di sostanze farmacologicamente attive

# POSSIBILI OBIETTIVI PERSEGUITI NELLA MODIFICA CHIMICA DI PRINCIPI FARMACOLOGICAMENTE ATTIVI NOTI

- 1) Modulazione dell'attività intrinseca
  - 2) Diminuzione della tossicità e di effetti collaterali
- 1 + 2 = Migliore rapporto benefici/effetti negativi**
- 3) Variazione delle caratteristiche farmacocinetiche (ADME):
    - Diversa via di somministrazione
    - Diversa permanenza nell'organismo ( $t_{1/2}$ )
    - Diversa distribuzione tissutale
    - Diversa via di eliminazione

# POSSIBILI OBIETTIVI PERSEGUITI NELLA MODIFICA CHIMICA DI PRINCIPI FARMACOLOGICAMENTE ATTIVI NOTI

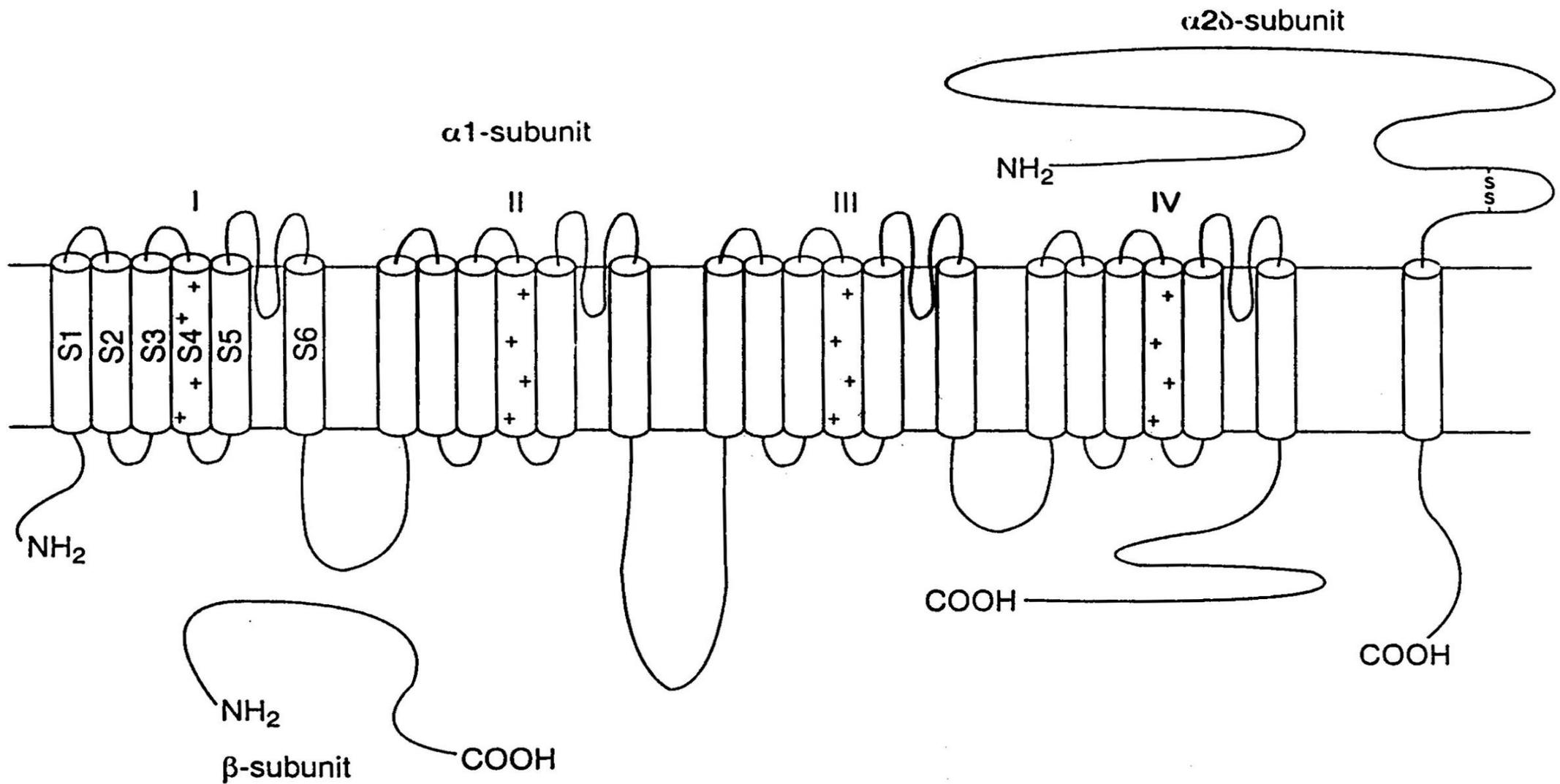
- 4) Separazione delle attività farmacologiche
- 5) Uso a fini terapeutici di attività farmacologiche secondarie
- 6) Profarmaci – Soft Drugs
- 7) Maggiore stabilità del principio attivo e della formulazione
- 8) Minor costo del principio attivo



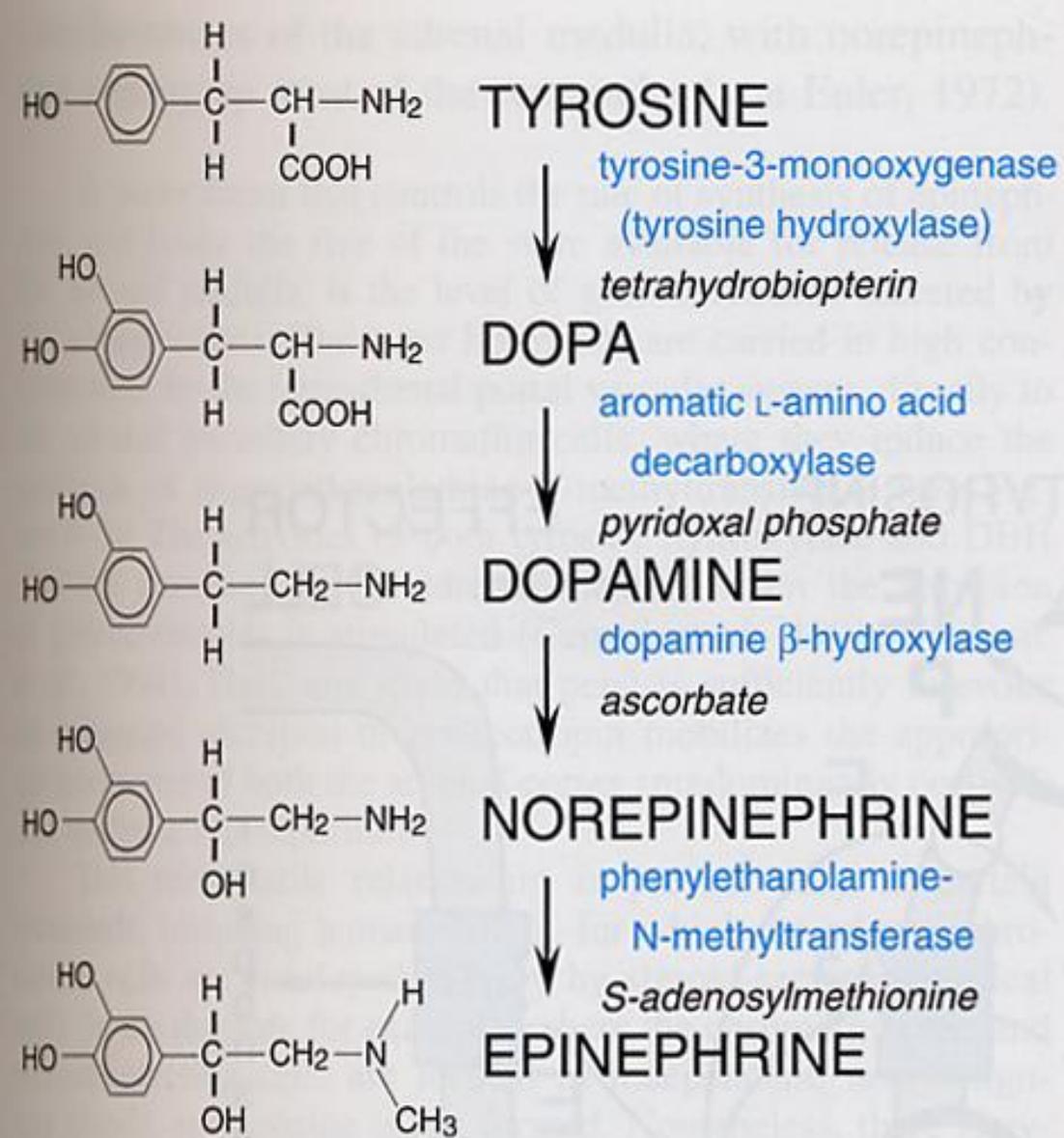
Activation or inactivation of cell cycle proteins, ion channels, transcription factors, enzymes (metabolism), secretion (release of signals), cell motility, cytoskeleton, proteolysis, cell death, stress responses, and other receptors and kinases.

**Fig. 2** Generalized pathway for signal transduction (information transfer via a series of on/off switches). From left to right, a protein signal (the ligand) in the intercellular space binds to a cell's transmembrane receptor on its extracellular domain. Upon binding, the receptor undergoes a transient modification of its cytoplasmic domain, e.g., association with another receptor molecule. This triggers a transient modification of the first of a series of proteins in the cell, each an intermediate in the signal transduction pathway. Each intermediate modifies the next. Often this is done by each phosphorylating the next, using ATP as the phosphate source, and thereby activating the kinase

activity of the next. Phosphatases slowly remove the phosphates, inactivating the intermediates until they are rephosphorylated following the next input of signaling. The last pathway component modifies a target protein, usually by phosphorylation or limited proteolysis. This target protein is a component of a cellular process such as transcription, the cell cycle, motility, or secretion. Modification of the target leads to activation or repression of the process. This is the cell's response to the signal. A circled P indicates a phosphate group covalently added to a target protein.

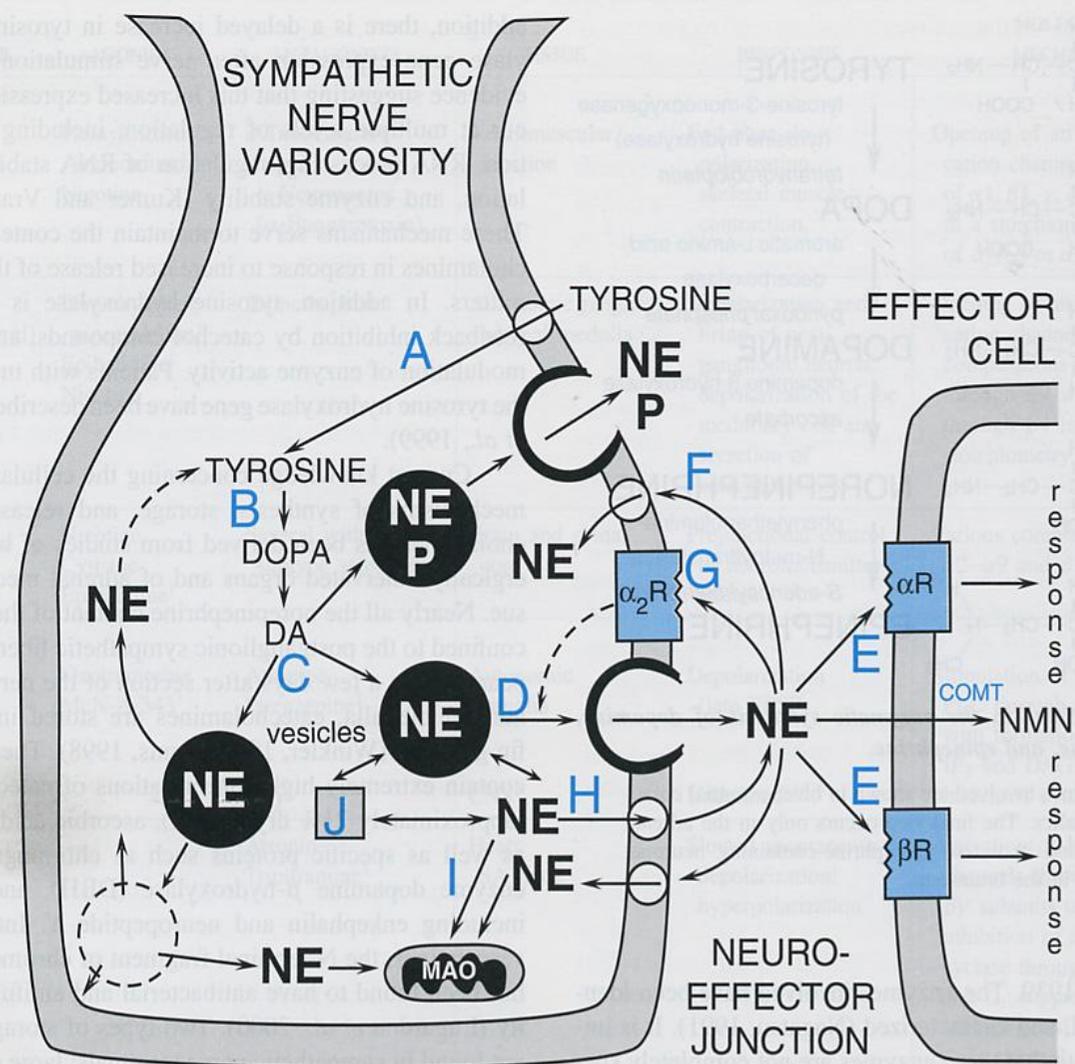


**Fig. 1.** Ca<sup>2+</sup> channel structure. Neuronal Ca<sup>2+</sup> channels are assumed to be formed by at least four subunits:  $\alpha 1$ ,  $\beta$ ,  $\alpha 2$  and  $\delta$ , the last two being cross-linked by a disulphide bridge and arising from the same precursor. The  $\alpha 1$ -subunits are the largest subunits (165–250 kDa) and contain four proposed hydrophobic regions (repeat I–IV), each one composed of six transmembrane segments (S1–S6). Six  $\alpha 1$ -subunits have been already cloned. Within these subunits are the pore forming structure, the voltage sensor [segment 4 (S4) of each repeat], and the different binding sites for the known pharmacological ligands. The entirely cytoplasmic  $\beta$ -subunits are much smaller (55–60 kDa). The presence of a  $\beta$ -subunit modifies both pharmacological and biophysical properties of the channel. These subunits have been considered as the major source of variability between the activities of channels constituted of the same  $\alpha 1$ , since their properties can differ according to which of the four known  $\beta$ -subunit gene products contributes to the channel. The primarily extracellular  $\alpha 2\delta$ -subunits are an ensemble of 175 kDa, of which ~50 kDa are contributed by glycosylation. A single gene codes for the  $\alpha 2\delta$ -subunits present in the brain. These subunits appear to increase  $\alpha 1$  Ca<sup>2+</sup> channel expression and modify their sensitivity to drugs. For review, see Ref. 64.



**Figure 6-3.** Steps in the enzymatic synthesis of dopamine, norepinephrine, and epinephrine.

The enzymes involved are shown in blue; essential cofactors, in italics. The final step occurs only in the adrenal medulla and in a few epinephrine-containing neuronal pathways in the brainstem.



**Figure 6-4.** Proposed sites of action of drugs on the synthesis, action, and fate of norepinephrine at sympathetic neuroeffector junctions.

The events proposed to occur in this model of a sympathetic neuroeffector junction are as follows. Tyrosine is transported actively into the axoplasm (A) and is converted to DOPA and then to dopamine (DA) by cytoplasmic enzymes (B). Dopamine is transported into the vesicles of the varicosity, where the synthesis and the storage of norepinephrine (NE) take place (C). An action potential causes an influx of  $Ca^{2+}$  into the nerve terminal (not shown), with subsequent fusion of the vesicle with the plasma membrane and exocytosis of NE (D). The transmitter then activates  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenergic receptors in the membrane of the postsynaptic cell (E). NE that penetrates into these cells (uptake 2) probably is rapidly inactivated by catechol-O-methyltransferase (COMT) to normetanephrine (NMN). The most important mechanism for termination of the action of NE in the junctional space is active reuptake into the nerve (uptake 1) and the storage vesicles (F). Norepinephrine in the synaptic cleft also can activate presynaptic  $\alpha_2$ -adrenergic receptors (G), and further inhibit exocytotic release of norepinephrine (dashed line). Other potential neurotransmitters [e.g., ATP and peptides (P)] may be stored in the same or a different population of vesicles.

# SELEZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI



# **DRUG-LIKE (FARMACO-SIMILITUDINE)**

Condivisione di alcune caratteristiche con altre molecole che agiscono come farmaci già noti.

Il tipo di caratteristiche (forme, dimensioni e solubilità in acqua e solventi organici) varia a seconda di chi sta valutando la molecola.

# REGOLA DEL CINQUE

- Massa Molecolare < 500 Da
- $\text{Log } p < 5$
- Donatori di legame idrogeno < 5
- Accettori di legame idrogeno < 10

**Log  $p$ :** logaritmo del coefficiente di ripartizione tra ottanolo e acqua di un composto. E' una stima della capacità del composto di attraversare una membrana cellulare.

# STIMA DELLE RISORSE (R) E DEI TEMPI (T)<sup>1)</sup>

	R %	T <sup>2)</sup> anni
Identificazione e brevettazione di un candidato	5-10	1-2
Sviluppo preclinico e clinico preliminare	5-10	1-2
Sviluppo preclinico e clinico allargato	80-90	3-5

<sup>1)</sup> Applicabile ad una nuova entità chimica appartenente ad una classe chimica/farmacologica nota.

<sup>2)</sup> Iter regolatorio escluso.

# DEFINIZIONE DI BREVETTO

Il brevetto è lo *strumento giuridico* con il quale viene conferito a chi ha realizzato un'invenzione il monopolio **temporaneo** di sfruttamento dell'invenzione, consistente nel diritto di escludere i terzi dall'attuarla e trarne profitto nel territorio dello Stato concedente, entro i limiti e alle condizioni previste dalla legge.

La tutela brevettuale consente, altresì, di vietare a terzi di produrre, usare, commercializzare, vendere e/o importare il prodotto a cui si riferisce l'invenzione.

## **Brevettare significa:**

- Rendere di *pubblico dominio* il contenuto di un'invenzione e conferire all'inventore il *diritto di sfruttamento*, in regime di esclusiva, per un periodo determinato.

# INVENTORE E TITOLARE DEL BREVETTO

La normativa vigente delinea la titolarità dei diritti sulle invenzioni riferendosi implicitamente ad un sistema di ricerca affidato a operatori individuali e indipendenti, mentre nella realtà dei fatti l'attività inventiva viene sempre più realizzata in modo collegiale da gruppi di ricerca organizzati e finanziati da soggetti comunque interessati ai risultati e al loro sfruttamento: **datori di lavoro, committenti, finanziatori**. Di conseguenza:

*titolarità e paternità dell'invenzione non sempre coincidono.*

Comunque sia, all'inventore spetta sempre il cd. "**diritto di paternità**", cioè il diritto di essere riconosciuto autore dell'invenzione. Trattasi - secondo la dottrina prevalente - di un **diritto della personalità** e, in quanto tale, perpetuo, inalienabile e imprescrittibile.

In genere fanno capo all'inventore anche i cd. diritti patrimoniali e, con essi, il diritto di sfruttamento economico esclusivo delle invenzioni industriali purché brevettate.

# DEFINIZIONE DI INVENZIONE

Benché l'invenzione sia legalmente tutelata dai brevetti, nessuna legge fornisce una definizione di invenzione. Si può, comunque, definire l'invenzione come la

*soluzione di un problema tecnico*

e quindi come la realizzazione, da parte dell'uomo, di qualcosa che prima non esisteva.

# SCOPERTE E INVENZIONI

Contrapposta all'invenzione vi è:

## *la scoperta non brevettabile*

consistente nella descrizione o nell'interpretazione, basata sull'osservazione e sull'acquisizione di dati, di un fenomeno o di un oggetto già esistente in natura, ma precedentemente non spiegabile.

Dal punto di vista giuridico la distinzione tra scoperta ed invenzione è di massimo rilievo, poiché la disciplina che le prevede è assai diversa. La legge italiana precisa, infatti, che le scoperte non possono essere considerate alla stregua di invenzioni, e dunque non sono brevettabili (art. 12.2a, L.B.I.).

# SCOPERTE E INVENZIONI

## Sequenze di acido nucleico: scoperta vs. invenzione

Una sequenza di acido nucleico (p.es. DNA) può essere brevettabile anche se la sua struttura è identica a quella della sequenza naturale (Art. 5, comma 2 Dir. 98/44/CE).

La condizione è che la sequenza sia stata ISOLATA dal suo ambiente naturale o PRODOTTA TRAMITE UN PROCEDIMENTO TECNICO.

Naturalmente devono anche essere rispettati i requisiti di brevettabilità (novità, altezza inventiva, applicabilità industriale).

# SCOPERTE E INVENZIONI

## Brevetti relativi a sequenze di acido nucleico

### POSSIBILI ELEMENTI OGGETTO DI RIVENDICAZIONE (elenco esemplificativo):

- Sequenze geniche di DNA genomico o di cDNA;
- Sequenze geniche parziali: promotori, enhancer, singoli esoni, etc.;
- Mutazioni correlate a patologie;
- Variazioni di sequenza tra individui atte a predisporre ad una patologia (polimorfismi);
- Vettori di clonaggio e di espressione;
- Cellule ospite trasformate con vettori di espressione;
- Oligonucleotidi (p. es. sonde, inneschi)
- Procedimenti e kit per identificare specifiche sequenze di DNA *target* o mutazioni nel genoma di un individuo

# TIPOLOGIE DI INVENZIONE

In base al sistema normativo vigente (codice civile, L.B.I. e T.U. delle disposizioni concernenti lo statuto degli impiegati civili dello Stato) se l'idea è stata sviluppata *nel corso di un rapporto di lavoro* la titolarità del diritto al rilascio del brevetto spetta al datore di lavoro, mentre all'inventore spetta solo il riconoscimento della paternità intellettuale ("**invenzione di servizio**").

Se, invece, l'invenzione è stata realizzata *nell'esecuzione di un rapporto di lavoro in cui non è prevista una retribuzione per l'attività inventiva che si configura, peraltro, come casuale rispetto all'attività retribuita*, fermo restando la titolarità del diritto al brevetto del datore di lavoro, spetta all'inventore oltre che il riconoscimento della paternità intellettuale anche il riconoscimento di un "equo premio" ("**invenzione d'azienda**").

Se, infine, l'invenzione del dipendente riguarda un settore di attività dell'"azienda", ma si è sviluppata *al di fuori delle due ipotesi precedenti* il diritto al rilascio del brevetto spetta all'inventore, ma la legge attribuisce al datore di lavoro un "diritto di prelazione" per l'acquisto del brevetto stesso nei termini e nei modi previsti dalla legge ("**invenzione occasionale**").

# LE VARIE TIPOLOGIE DI INVENZIONE PRODOTTO, PROCESSO, IMPIEGO

E' brevettabile tutto ciò che trova una realizzazione concreta in un risultato tangibile (la cosiddetta "*materialità delle invenzioni*") in contrapposizione alle attività elencate all'art. 12, comma 2 della Legge sui Brevetti (L.B.I.) , che, di fatto, sono meramente intellettuali.

Le invenzioni si possono suddividere in tre categorie fondamentali:

*invenzione di prodotto, di procedimento (o processo), di impiego o nuovo uso.*

- Nell'**invenzione di prodotto** il problema da risolvere è "**cosa produrre e perché**": in questo caso, l'invenzione ha per oggetto un nuovo prodotto (un dispositivo, una molecola) realizzato con procedimenti tecnologici noti oppure nuovi.
- Nell'**invenzione di procedimento** il problema tecnico è "**come produrre qualcosa**": in questo caso l'invenzione ha per oggetto il processo per la fabbricazione di un prodotto nuovo oppure già noto.
- Per quanto riguarda le **invenzioni di nuovo uso** la legge brevettuale ammette esplicitamente "la brevettabilità di una sostanza o di una composizione di sostanze già compresa nello stato della tecnica, purché in funzione di una **nuova utilizzazione**".

# CRITERI DI BREVETTABILITÀ

La legislazione italiana prevede che un'invenzione può costituire oggetto di brevetto solo se risponde ai seguenti 4 requisiti: **novità, originalità o attività inventiva, industrialità, liceità**.

Il brevetto è nullo se:

- è privo dei predetti requisiti
- rientra nelle fattispecie espressamente vietate e/o escluse dalla brevettabilità
- la descrizione non è sufficientemente chiara e/o completa
- l'oggetto si estende oltre il contenuto della domanda iniziale
- il titolare non aveva diritto di ottenerlo

# NOVITÀ

L'invenzione viene considerata nuova se non è compresa nello stato della tecnica, cioè se non è ***mai stata divulgata né resa accessibile al pubblico*** prima della data di deposito della domanda di brevetto, laddove per "divulgazione" si intende la manifestazione dell'invenzione in maniera tale da consentirne l'attuazione da parte di un esperto del ramo.

Non si ha quindi divulgazione se l'invenzione è fatta conoscere a chi non è in grado di metterla in atto, o se la diffusione è incompleta e comunque tale da non poter rendere attuabile l'invenzione.

Non si ha, altresì, divulgazione se la conoscenza è data a terzi vincolati al segreto (ad esempio, attraverso un contratto di lavoro) come nel caso di lavoratori dipendenti.

# ORIGINALITÀ O ATTIVITÀ INVENTIVA

L'invenzione viene considerata originale se ***non deriva dalla semplice combinazione di elementi presenti nello stato della tecnica.***

Più precisamente, secondo la definizione data dall'art.16:

"Un'invenzione è considerata come implicante un'attività inventiva se, per una persona esperta del ramo, essa non risulta in modo evidente dallo stato della tecnica".

In altri termini, l'invenzione non deve limitarsi a proporre una soluzione che sia solo diversa da quanto è già noto, né deve essere una semplice evoluzione di tecniche o conoscenze note, ma ***deve risolvere problemi fino ad allora insoluti, oppure problemi già risolti in modo diverso.***

# INDUSTRIALITÀ

L'articolo di legge definisce il concetto di industrialità nel modo seguente:

"Una invenzione è considerata atta ad avere un'applicazione industriale se il suo oggetto *può essere fabbricato ed utilizzato in qualsiasi genere di industria, compresa quella agricola*".

La norma definisce l'industrialità intendendola in termini di fabbricabilità o utilizzabilità industriale: le due note sono chiaramente alternative e si riferiscono rispettivamente all'invenzione di prodotto e all'invenzione di procedimento.

# LICEITÀ

La legge esclude per prima cosa, ovviamente, quelle invenzioni "la cui pubblicazione o la cui attuazione sarebbe *contraria all'ordine pubblico e al buon costume*".

Il secondo comma del citato art.13 *esclude, altresì, la brevettabilità delle nuove razze animali e dei procedimenti essenzialmente biologici utili all'ottenimento delle stesse.*

Con apposita direttiva, l'Unione Europea ha specificatamente e tassativamente *vietato la brevettabilità di embrioni umani* e in tal senso si è espressa la comunità scientifica attraverso la [Convenzione di Oviedo](#) sui diritti dell'uomo nella biomedicina.

# BANCHE DATI

**WIPO World Intellectual Property Organization**

**<https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>**

**Espacenet**

Ricerca brevetti

In collaborazione con l'Ufficio Europeo Brevetti

**<https://it.espacenet.com/?locale=it> IT**

# DURATA DEL BREVETTO DI INVENZIONE

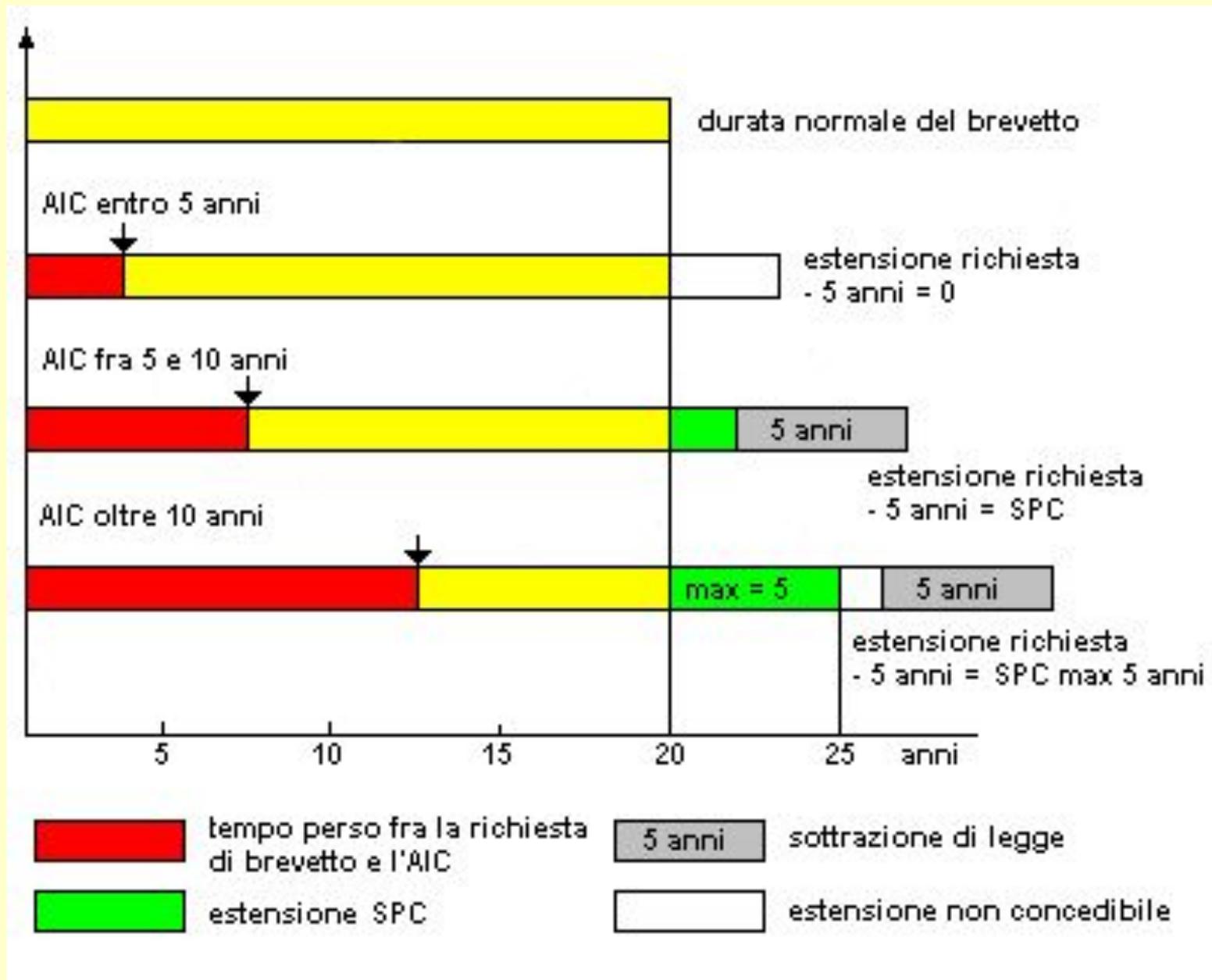
Il Brevetto di invenzione dura **20 anni** a partire dalla data di deposito, a patto che annualmente vengano versate le tasse per il suo mantenimento, e ***non è rinnovabile***.

Un'eccezione alla durata di 20 anni si ha nel caso dei brevetti ***in campo farmaceutico***, dove la protezione ***può essere prolungata*** su esplicita richiesta del titolare in funzione della data nella quale è stata ottenuta l'autorizzazione, da parte della Autorità Sanitaria, ***all'immissione sul mercato del farmaco relativo***.

Allo scopo di recuperare almeno gli anni utilizzati per ottenere l'**AIC** (Autorizzazione all'Immissione in Commercio) se non tutti quelli necessari allo sviluppo del farmaco, sono stati istituiti gli **SPC** (Supplementary protection Certificate, che sostituiscono i CCP italiani ossia Certificati Complementari di Protezione) che allungano, secondo il regolamento UE 1768/92 in vigore dal 1/1/93, ***fino a un massimo di 5 anni***, la durata del monopolio brevettuale.

L'SPC ha una validità, decorrente dal termine di scadenza del brevetto, pari al periodo compreso tra la data della domanda di brevetto e l'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto detratti 5 anni e, comunque, non può avere durata superiore a 5 anni.

# DURATA DEL BREVETTO DI INVENZIONE



AIC (Autorizzazione all'Immissione in Commercio)

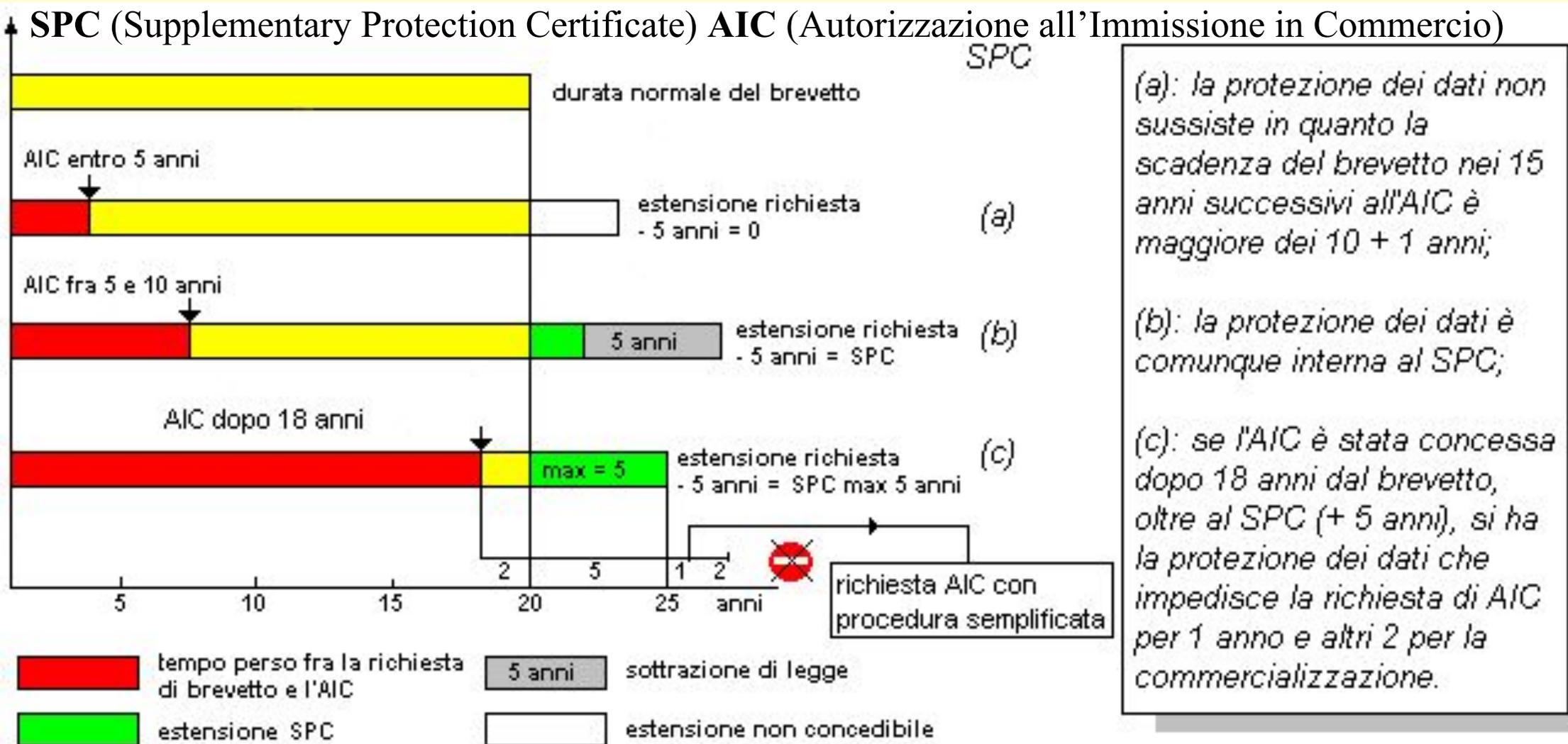
# FARMACI BIOEQUIVALENTI

Si definisce **Medicinale generico** (dal 2005 ridefinito **equivalente**) un medicinale che è **bioequivalente** rispetto ad un medicinale di riferimento, con brevetto scaduto, con la stessa composizione quali-quantitativa in principi attivi, la stessa forma farmaceutica, la stessa via di somministrazione e le stesse indicazioni terapeutiche (bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità).

La scadenza della copertura brevettuale permette di risparmiare sul prezzo al pubblico (il prezzo inferiore di almeno il 20% rispetto ai medicinali di riferimento). Tale riduzione del prezzo del generico **non grava sulla qualità** di controllo e di produzione del medicinale ma, piuttosto sui costi di marketing che non comprendono le **spese di ricerca e sviluppo**.

In Italia per i medicinali rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale (classe A e H) esiste un processo di negoziazione dei prezzi che coinvolge l'[AIFA](#) e l'azienda titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio.

# DURATA DEL BREVETTO DI INVENZIONE



La richiesta di AIC per un medicinale equivalente può essere ottenuta senza fornire idonea documentazione clinica, ma unicamente tramite prove di bioequivalenza se l'AIC dell'originator è stata concessa almeno **8 anni** prima. Comunque, per la commercializzazione del medicinale equivalente devono trascorrere **10 anni** dalla AIC dell'originator.

# BREVETTI BIOTECNOLOGICI

Sono brevettabili **purché abbiano i requisiti di novità e originalità e siano suscettibili di applicazione industriale:**

- a) un **materiale biologico**, isolato dal suo ambiente naturale o prodotto tramite un procedimento tecnico, anche se preesistente allo stato naturale;
- b) un **procedimento tecnico** attraverso il quale viene prodotto, lavorato o impiegato materiale biologico, anche se preesistente allo stato naturale;
- c) qualsiasi **applicazione nuova** di un materiale biologico o di un procedimento tecnico già brevettato;
- d) un'invenzione relativa ad **un elemento isolato dal corpo umano o diversamente prodotto, mediante un procedimento tecnico**, anche se la sua struttura è identica a quella di un elemento naturale, a condizione che la sua **funzione e applicazione industriale** siano concretamente indicate, descritte e specificatamente rivendicate. Per procedimento tecnico si intende quello che soltanto l'uomo è capace di mettere in atto e che la natura di per se stessa non è in grado di compiere;
- e) un'invenzione riguardante piante o animali ovvero un **insieme vegetale**, caratterizzato dall'espressione di **un determinato gene e non dal suo intero genoma**, se la loro applicazione non è limitata, dal punto di vista tecnico, all'ottenimento di una determinata varietà vegetale o specie animale e non siano impiegati, per il loro ottenimento, soltanto procedimenti essenzialmente biologici.

# BREVETTI BIOTECNOLOGICI

## ESCLUSIONI

- a) **il corpo umano**, sin dal momento del concepimento e nei vari stadi del suo sviluppo, nonché la mera scoperta di uno degli elementi del corpo stesso, ivi compresa la sequenza o la sequenza parziale di un gene, al fine di garantire che il diritto brevettuale sia esercitato nel rispetto dei diritti fondamentali sulla dignità e l'integrità dell'uomo e dell'ambiente;
- b) i **metodi** per il trattamento chirurgico o terapeutico del corpo umano o animale e i **metodi** di diagnosi applicati al corpo umano o animale (ECCEZIONI: sostanze, composizioni, strumenti impiegati nei metodi chirurgici, terapeutici e diagnostici);

# BREVETTI BIOTECNOLOGICI

c) le invenzioni il cui sfruttamento commerciale è contrario alla dignità umana, all'ordine pubblico e al buon costume, alla tutela della salute e della vita delle persone e degli animali, alla preservazione dei vegetali e della biodiversità ed alla prevenzione di gravi danni ambientali, in conformità ai principi contenuti nell'articolo 27, paragrafo 2, dell'Accordo sugli aspetti dei diritti di proprietà intellettuale attinenti al commercio ([TRIPS](#)). Tale esclusione riguarda, in particolare:

1. ogni procedimento tecnologico di **clonazione umana**, qualunque sia la tecnica impiegata, il massimo stadio di sviluppo programmato dell'organismo clonato e la finalità della clonazione;
2. i **procedimenti di modificazione dell'identità genetica germinale** dell'essere umano;
3. **ogni utilizzazione di embrioni umani**, ivi incluse le linee di cellule staminali embrionali umane;
4. i **procedimenti di modificazione dell'identità genetica degli animali**, atti a provocare su questi ultimi sofferenze senza utilità medica sostanziale per l'essere umano o l'animale, nonché gli animali risultanti da tali procedimenti;
5. le invenzioni riguardanti **protocolli di screening genetico**, il cui sfruttamento conduca ad una discriminazione o stigmatizzazione dei soggetti umani su basi genetiche, patologiche, razziali, etniche, sociali ed economiche, ovvero aventi finalità eugenetiche e non diagnostiche;

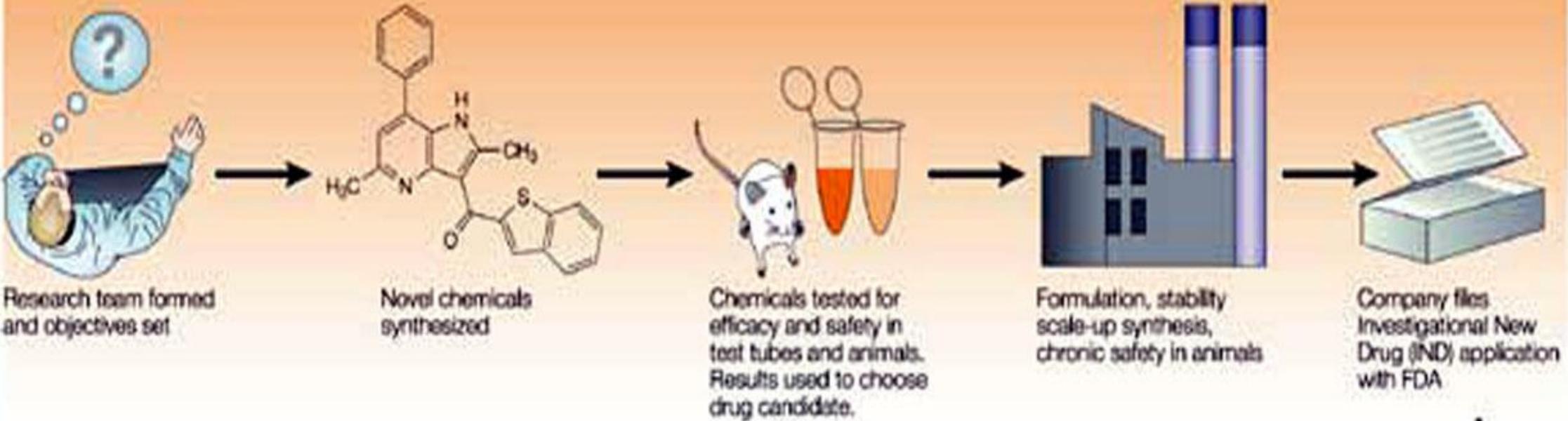
# BREVETTI BIOTECNOLOGICI

- d) una **semplice sequenza di DNA**, una **sequenza parziale di un gene**, utilizzata per produrre una proteina o una proteina parziale, salvo che venga fornita l'indicazione e la descrizione di una funzione utile alla valutazione del requisito dell'applicazione industriale e che la funzione corrispondente sia specificatamente rivendicata; ciascuna sequenza è considerata autonoma ai fini brevettuali nel caso di sequenze sovrapposte solamente nelle parti non essenziali all'invenzione;
- e) le **varietà vegetali e le razze animali** ottenute tramite procedimenti essenzialmente biologici di produzione di animali o vegetali;
- f) le nuove varietà vegetali rispetto alle quali l'invenzione consista esclusivamente nella **modifica genetica di altra varietà vegetale**, anche se detta modifica è il frutto di procedimento di ingegneria genetica.

[D.L. 3/2006 \(direttiva 1998/44/CE\)](#)

# FASI DELLA RICERCA

## Preclinical studies



## Clinical studies



# ESEMPIO DI PIANO DI SVILUPPO DI UN PRODOTTO PER USO ORALE PROLUNGATO



STUDI ANALITICI

FARMACODINAMICA

FARMACOCINETICA E METABOLISMO

TECN. FARMAC.

TOSSICOLOGIA

\* \*\* \*\*\*

RICERCA CLINICA

FASE I FASE II

FASE III

# DRUG DEVELOPMENT AND APPROVAL PROCESS

(12 years on average from lab to medicine chest.)

Preclinical Testing		Phase I	Phase* II	Phase* III	FDA	Approval
Years	3.5	1	2	3	2.5	Total = 12
	Laboratory and Animal Studies	20 to 80 Healthy Volunteers	100 to 300 Patient Volunteers	1,000 to 3,000 Patient Volunteers	Review Process	Post-marketing safety monitoring
PURPOSE	Safety and biological activity	Safety and dosage	Evaluate effectiveness	Verify effectiveness		Large-scale manufacturing
			Look for side effects	Monitor adverse reactions		Distribution
						Education
		70% of INDs	33% of INDs	27% of INDs	20% of INDs	

FILE IND

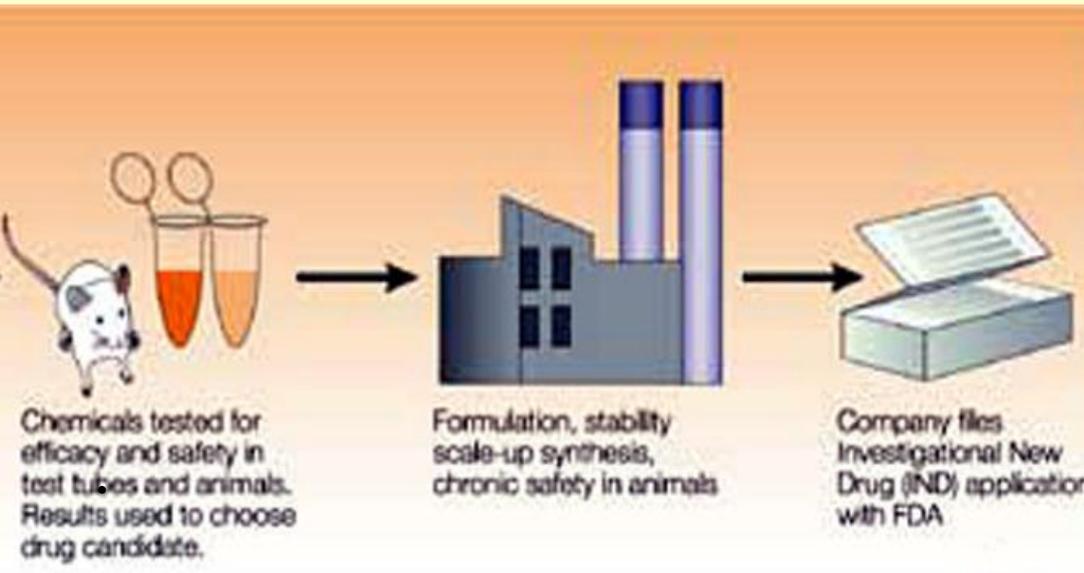
FILE NDA

\*Expedited Review: Phase II and III combined to shorten approval process.

IND Investigational New Drug Application

NDA: New Drug Application

# DEFINIZIONE E BACKGROUND DELLA FASE DI SVILUPPO PRECLINICO

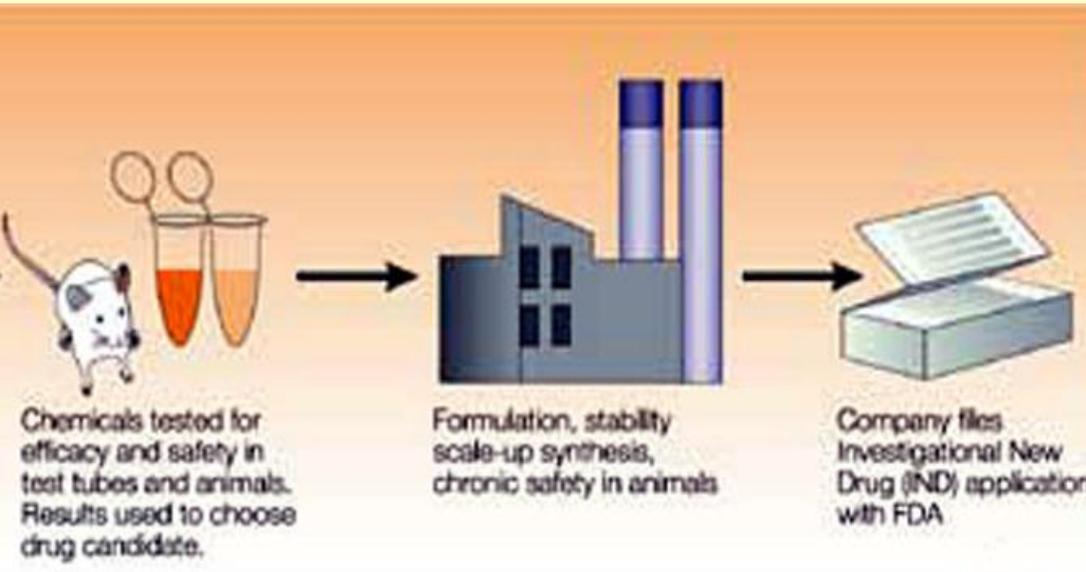


Lo sviluppo preclinico di un farmaco è complesso e disciplinato da norme.

La fase di sviluppo preclinico mira prima di tutto a:

- identificare quale candidato composto ha la maggiore probabilità di successo;
- **valutare la sua sicurezza;**
- costruire una solida base scientifica prima di passare alla fase clinica di sviluppo, vale a dire la Fase I (studio iniziale in esseri umani).

# DEFINIZIONE E BACKGROUND DELLA FASE DI SVILUPPO PRECLINICO

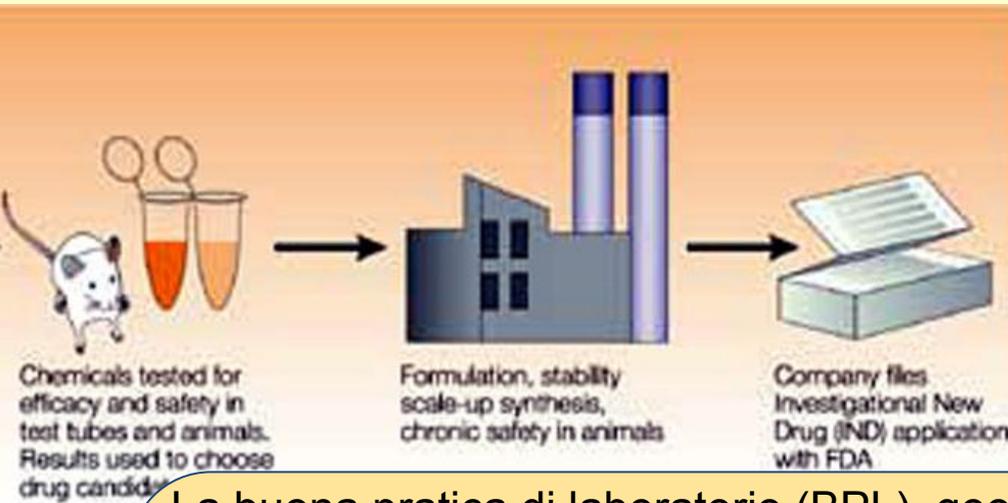


Attività di background durante la fase del processo di sviluppo preclinico

Durante la fase del processo di sviluppo preclinico:

- vengono registrati (brevettati) i diritti di proprietà intellettuale del candidato composto;
- viene effettuata la sintesi e la produzione di una quantità adeguata di medicinale per studi preclinici e clinici;
- viene preparata la disponibilità di prodotto medicinale per gli studi clinici.

# DEFINIZIONE E BACKGROUND DELLA FASE DI SVILUPPO PRECLINICO



Sviluppo del composto  
Approvigionamento

- La buona pratica di laboratorio (BPL), good laboratory practice (GLP), è il complesso di regole riguardanti le procedure organizzative e le condizioni con cui, nei cosiddetti "Centri di Saggio", sono programmate, eseguite, controllate, registrate e archiviate le ricerche di laboratorio per le prove non cliniche

● Anche gli standard qualitativi (GMP)

(GLP), sono necessari lotti di AI idonei prodotti secondo linee guida di buona prassi di fabbricazione (GMP).

- Chimica, fabbricazione e controllo (CMC) sono aspetti chiave durante lo sviluppo preclinico.

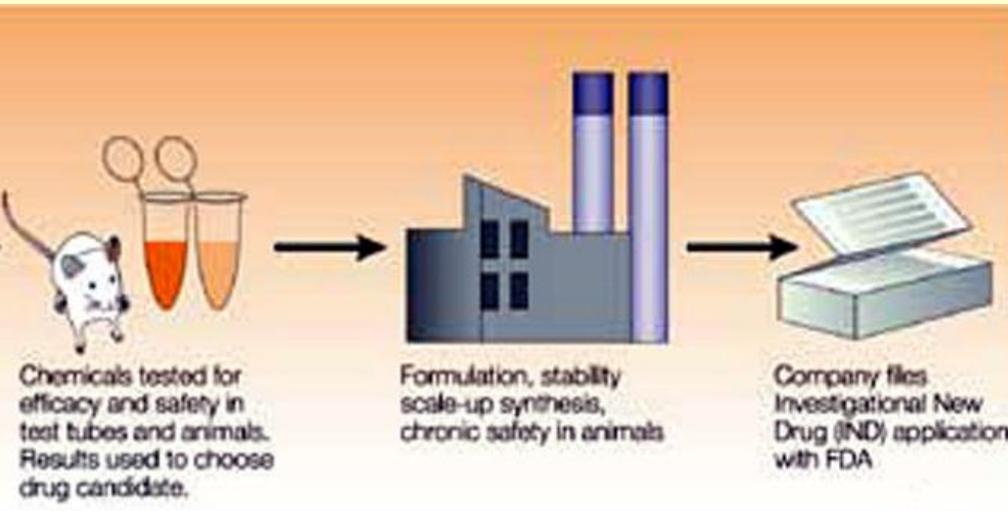
nono avere inizio, deve essere prodotta

Le GMP sono le Good Manufacturing Practices o le Norme di Buona Fabbricazione (NBP). Le GMP sono costituite da un insieme di regole che descrivono i metodi, le attrezzature, i mezzi e la gestione delle produzioni per assicurarne gli standard di qualità appropriati.

; gli  
dura di

laborio

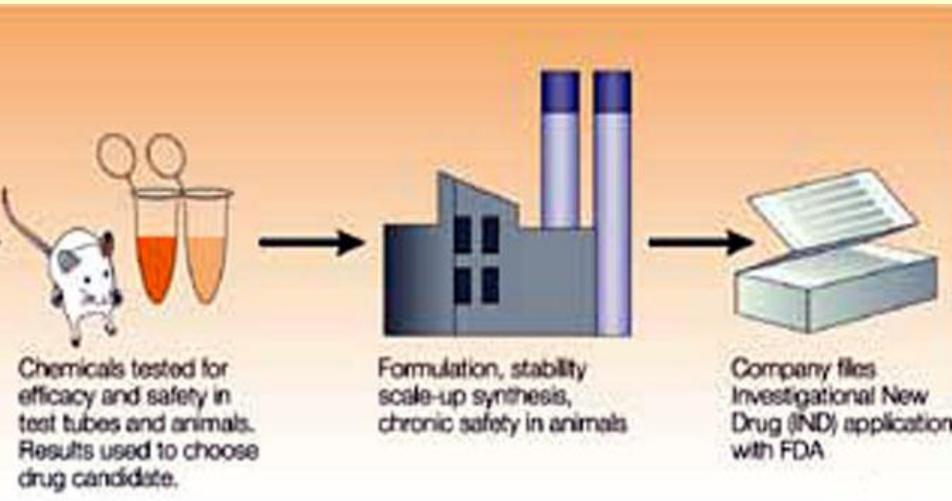
# DEFINIZIONE E BACKGROUND DELLA FASE DI SVILUPPO PRECLINICO



Sviluppo del composto  
Caratterizzazione e formulazione

- Caratterizzazione chimico-fisica dettagliata.
- Test di stabilità e analisi delle impurezze.
- Formulazione per studi di sviluppo preclinico.
- Determinazione del sistema di dosaggio e della modalità di applicazione del principio attivo sulla base delle proprietà del prodotto e del tipo di modello animale.
- Metodi di sviluppo e di convalida per quantificare il principio attivo in fluidi corporei (ad esempio, sangue, plasma, urine) in studi di farmacocinetica e tossicocinetica.
- Sviluppo di un prototipo per la formulazione clinica.

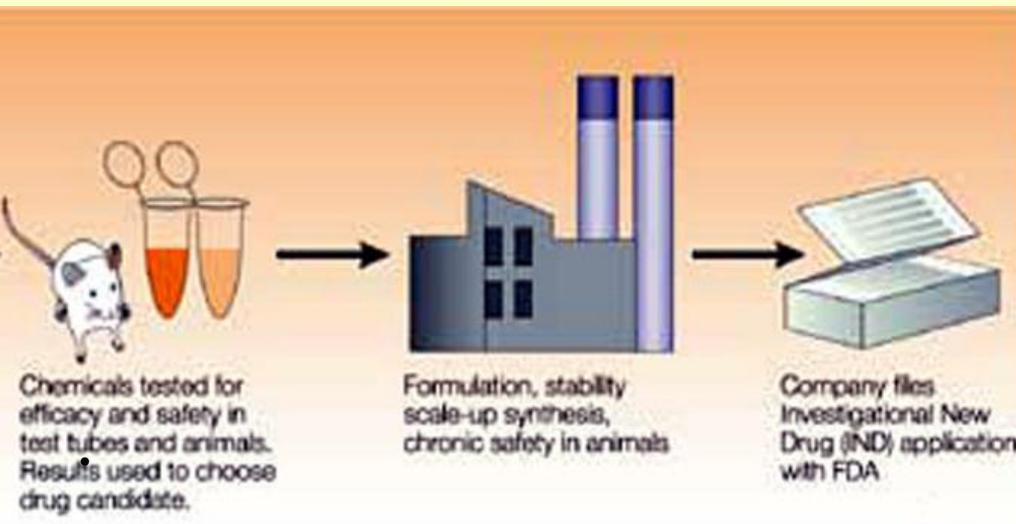
# DEFINIZIONE E BACKGROUND DELLA FASE DI SVILUPPO PRECLINICO



## Tipi di studio preclinico

- **In vitro** (latino per "nel vetro")
  - effettuando una procedura in un ambiente controllato all'esterno di un organismo vivente.
- **Ex vivo** (latino per "che proviene dal vivente")
  - si riferisce ad una tipologia di sperimentazioni effettuate su un tessuto vivente all'esterno dell'organismo, ad esempio tramite l'utilizzo di colture di epatociti (cellule del fegato) per studi sul metabolismo.
- **In vivo** (latino per "nel vivente")
  - esperimento che utilizza un organismo vivente intero, vale a dire animali, esseri umani o piante.
- **In silico**
  - un'espressione che significa "condotto su computer o tramite una simulazione al computer", ad esempio, previsione del profilo tossicologico di un prodotto utilizzando la sua struttura chimica tramite metodi di raccolta di dati.

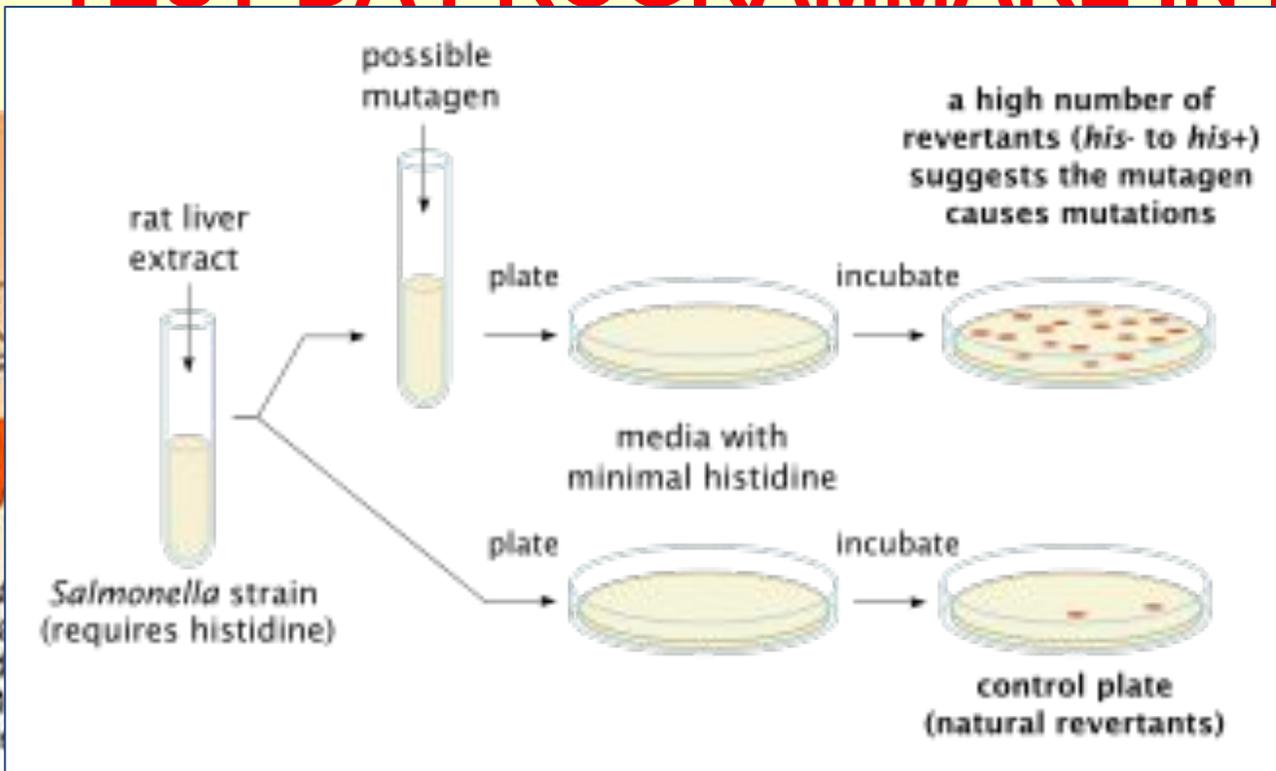
# TEST DA PROGRAMMARE IN PRECLINICA



Gli studi tossicologici mirano a studiare la tossicità del composto in diversi scenari:

- Tossicità a dose singola ( $LD_{50}$ )
- Tossicità a dose ripetuta (subcronica e cronica)
- Genotossicità (il prodotto altererà il profilo genetico, interferendo con il DNA o i cromosomi?)
- Carcinogenicità (il prodotto causerà il cancro?)
- Sviluppo e tossicità riproduttiva (DART, development and reproductive toxicity).

# TEST DA PROGRAMMARE IN PRECLINICA



Proprietà fisiche

Stabilità

ADME in silico

Stabilità *in vivo*

Effetti collaterali

Effetti secondari

## Target *in vitro*

- Primari
- Cellule
- Selettività

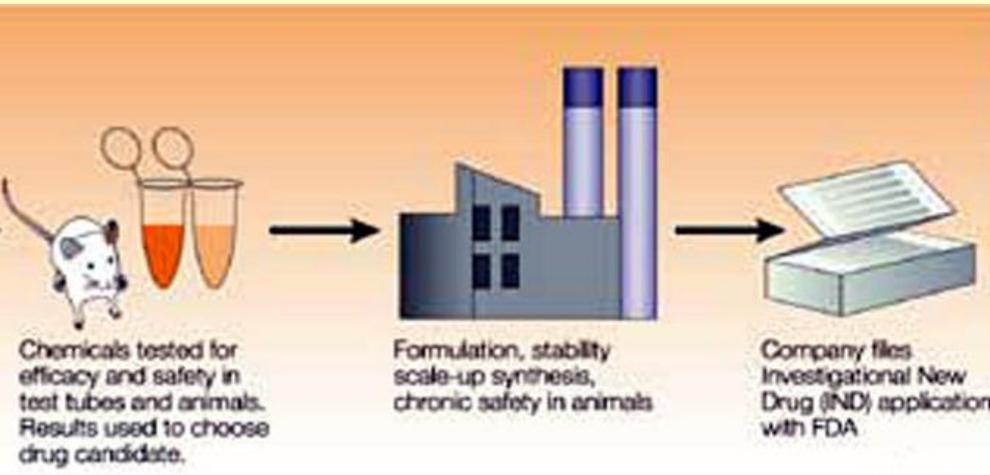
## ADME *in vitro*

- Stabilità epatociti
- P450 substrato
- P450 inibitori
- Legame a proteine

## Tossicità

- Ames test (mutagenicità)
- hERG (I<sub>k</sub> Channels)
- Induzione di P450
- Altri

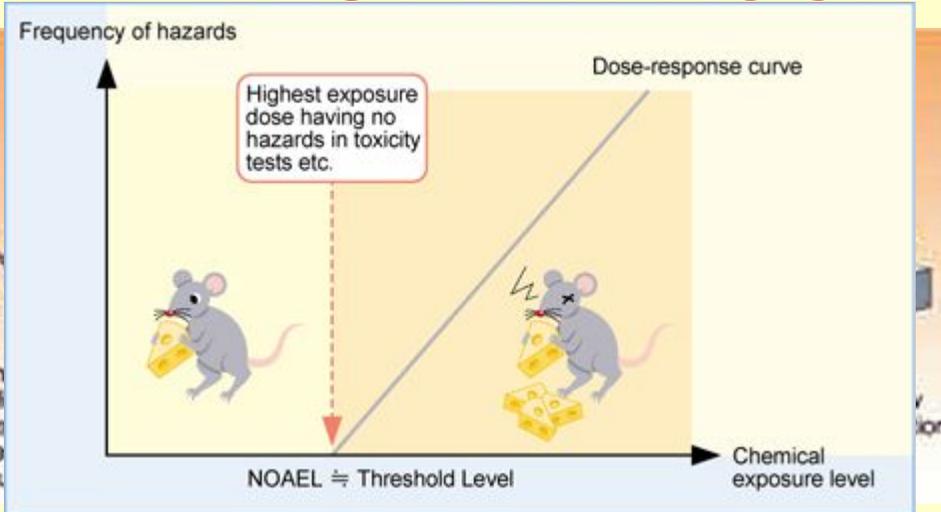
# TEST DA PROGRAMMARE IN PRECLINICA



**Esiti preclinici che possono interrompere lo sviluppo**

- **Scoperta di tossicità dell'organo target.**
  - Ad esempio, se un composto è epatotossico (tossico per il fegato) in un animale.
- **Individuazione di scarse proprietà farmacocinetiche.**
  - Ad esempio, se un prodotto viene assorbito in modo scarso, se si accumula o genera metaboliti tossici.
  - Gli studi di ADME sono effettuati per ottimizzare la selezione di prodotti candidati di successo.

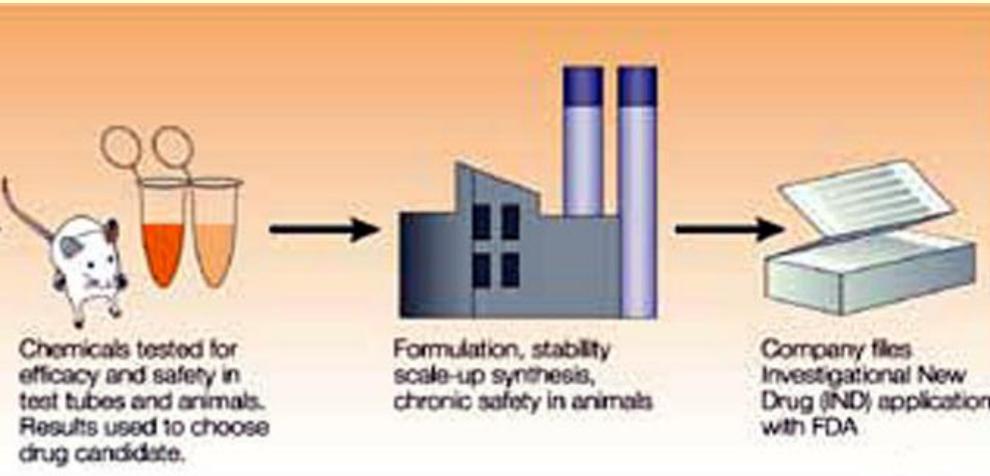
# TEST DA PROGRAMMARE IN PRECLINICA



## Come scegliere la dose iniziale in esseri umani

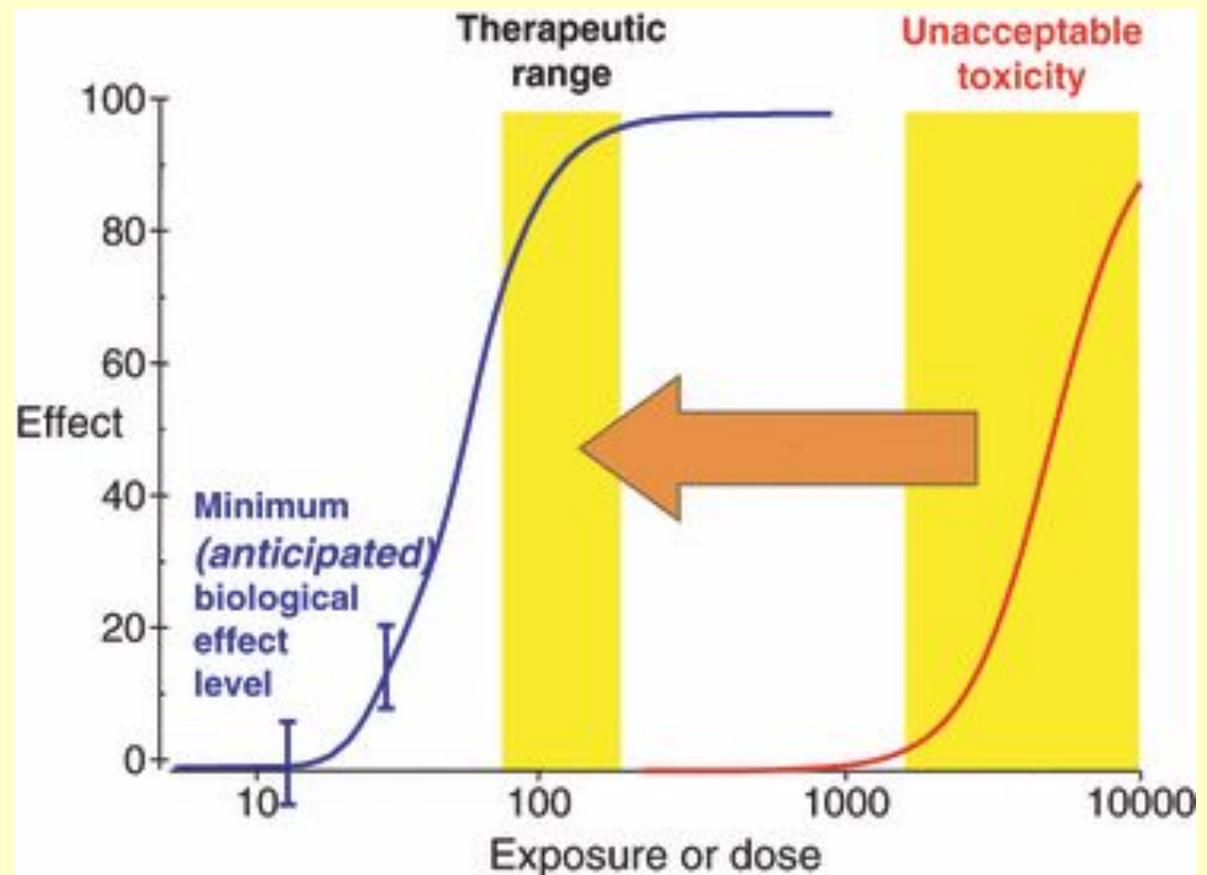
- Il livello di effetti avversi non rilevati (**NOAEL**, non-observed adverse effect level) è molto importante. Il livello di NOAEL è il livello di esposizione (dose) in cui non vi sono *significativi* aumenti nella frequenza o gravità di qualsiasi effetto avverso.
  - Dose giornaliera accettabile DGA =  $NOAEL/SF$  (mg/kg p.c./die)
  - SF è il fattore di sicurezza: quando non sono disponibili sufficienti studi ed informazioni sull'azione tossica della sostanza in esame sull'uomo, si assume un fattore di sicurezza che varia da 10 a 1000. Il Fattore di sicurezza si basa sul presupposto che l'uomo possa essere 10 volte più sensibile della specie animale più sensibile sulla quale la sostanza è stata sperimentata. Nel caso in cui non siano numerose le informazioni sulla tossicologia della sostanza in esame, si assume un SF uguale a 100. Se non esistono dati attendibili, si assume un SF uguale a 1000.

# TEST DA PROGRAMMARE IN PRECLINICA



## Come scegliere la dose iniziale in esseri umani

Nel caso di molti medicinali derivati da biotecnologie (farmaci biologici) e quando i fattori di rischio sono stati identificati, viene determinata la prima dose in esseri umani utilizzando il livello minimo atteso di effetto biologico ([MABEL](#), Minimal-Anticipated-Biological-Effect-Level).



# SPERIMENTAZIONE CLINICA

Prima di poter essere messi in commercio tutti i nuovi farmaci devono superare una lunga fase di sperimentazione. In generale si parla di sperimentazione **clinica** di un farmaco quando si vuole valutare l'efficacia, la tollerabilità e/o la sicurezza di un trattamento farmacologico sull'**uomo**.

La sperimentazione clinica comporta un iter lungo e costoso, le cui diverse fasi sono descritte e stabilite dalla legge in modo da garantire procedure etiche e in grado di minimizzare i rischi per i pazienti.

Per indicare le sperimentazioni cliniche si usa spesso il termine inglese *clinical trials*, o quello più "italianizzato" *trials clinici*.

# AUTORIZZAZIONI

Il Comitato Etico deve includere un nucleo di esperti comprendente:

- due clinici
- un biostatistico
- un farmacologo
- un farmacista
- il direttore sanitario
- un esperto in materia giuridica
- un medico di medicina generale
- un esperto in bioetica
- un rappresentante dell'ambito infermieristico
- un appartenente al mondo del volontariato per l'assistenza e la tutela di pazienti

coinvolti nel processo di autorizzazione di una  
no Il **Ministero della Sanità** (attraverso l'**AIFA**),  
e i **Comitati Etici**.

Commissioni autonome di esperti che vengono istituite  
centri di ricerca, iscritte in un apposito registro del

indispensabile per iniziare la sperimentazione, è il  
cosiddetto Giudizio di Notorietà. Il **Giudizio di Notorietà** esprime parere  
relativamente all'utilizzo di un principio attivo (dose, formulazione, frequenza) in  
una certa patologia o condizione clinica. Il Giudizio di Notorietà è necessario per  
tutti gli studi clinici dalla fase I alla fase III.

In particolare il Giudizio di Notorietà per gli studi di fase II, III e IV deve essere  
richiesto ai **Comitati Etici** autorizzati, mentre per la fase I (prima  
somministrazione del farmaco nell'uomo) deve essere richiesto all'Istituto  
Superiore di Sanità.

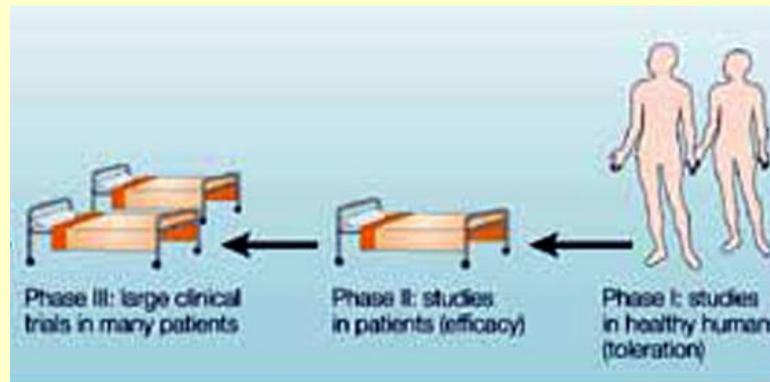
Una volta ottenuto il Giudizio di Notorietà, bisogna ottenere sempre  
l'approvazione del Protocollo di studio da parte di tutti i **Comitati Etici** dei centri  
partecipanti alla sperimentazione.

# DOVE AVVIENE LA SPERIMENTAZIONE DEI NUOVI FARMACI

Le Sperimentazioni cliniche vengono in genere effettuate nelle strutture ospedaliere/universitarie pubbliche o private autorizzate. L'azienda o l'istituzione che finanzia lo studio è detta *sponsor*. Gli *sponsor* degli studi clinici sono quasi sempre le industrie farmaceutiche, interessate a sviluppare nuovi farmaci in vista della loro commercializzazione. Per questo investono somme ingenti, dato che gli studi clinici sono sempre lunghi e costosi. Una parte minore di studi clinici è invece finanziato da organismi di ricerca pubblici. Uno studio è detto *multicentrico* quando coinvolge più istituti o centri di ricerca.

# FASI CLINICHE

Non è sempre facile tracciare divisioni nette tra le diverse fasi della sperimentazione clinica, dato che a seconda del prodotto esaminato o della metodologia di studio alcune fasi si possono sovrapporre.



Tipicamente, la sperimentazione avviene in 4 fasi, al termine di ognuna di esse i risultati determineranno se il farmaco sarà adatto ad entrare nelle fasi successive o se invece la sperimentazione verrà interrotta.

# FASE I

## *Studio preliminare sulla sicurezza e sulla modalità di azione*

Phase I
1
20 to 80 Healthy Volunteers
<i>Safety and dosage</i>
70% of INDs

Lo scopo principale di questa prima fase non è quello di valutare l'efficacia del nuovo farmaco, ma quello di dare una **prima valutazione sulla sua sicurezza** e allo stesso tempo di **determinare quello che accade al farmaco nel corpo umano (studio della farmacocinetica)**: come viene assorbito, metabolizzato ed escreto.

Lo studio è effettuato in generale su un piccolo numero di volontari sani. La fase I può anche servire ad evidenziare eventuali effetti indesiderati della sostanza in funzione del dosaggio. Per passare alle fasi successive un farmaco deve dimostrare di non essere tossico, o perlomeno di avere una tossicità accettabile rispetto all'uso previsto.

# FASE II

## *Studi terapeutici pilota*

Phase II
2
100 to 300 Patient Volunteers
<i>Evaluate effectiveness</i>
<i>Look for side effects</i>
33% of INDs

Lo scopo principale è quello di **valutare l'efficacia del farmaco (ad un preciso dosaggio e con una definita posologia)** in un **ristretto numero di pazienti** affetti dalla malattia e dalla condizione clinica per la quale il farmaco è proposto.

La parte della farmacologia che studia e determina le dosi, i tempi e le modalità di somministrazione dei farmaci

# FASE III

## *Studi terapeutici su più larga scala*

Phase III
3
1,000 to 3,000 Patient Volunteers
Verify effectiveness
Monitor adverse reactions
27% of INDs

La fase III coinvolge un numero più ampio di pazienti al fine di approfondire i dati di **efficacia**, di valutare il dosaggio più opportuno, di monitorare gli eventuali effetti collaterali su un campione statisticamente più significativo.

Per la maggior parte, gli studi di fase III sono di tipo **randomizzato e in doppio cieco** e la loro durata è variabile a seconda degli obiettivi che la sperimentazione stessa si pone. Durante questa fase viene sempre controllata con molta attenzione la tollerabilità (insorgenza di effetti indesiderati e/o collaterali) del farmaco.

I farmaci che passano con successo la fase III della sperimentazione ottengono l'autorizzazione per la commercializzazione.

# STUDIO CLINICO CONTROLLATO

Negli **studi clinici controllati** un gruppo di pazienti riceve il trattamento sperimentale, mentre un altro gruppo - il gruppo di "controllo" - riceve una terapia standard (ad esempio un farmaco già utilizzato per la stessa patologia), oppure (dove sia eticamente/clinicamente accettabile) un **placebo**, cioè una preparazione apparentemente identica a quella che si vuole testare ma che non contiene alcun principio attivo. L'efficacia del nuovo farmaco viene così confrontata con quella della terapia standard o del placebo.

In uno studio **controllato randomizzato** (dall'inglese "randomized" - cioè scelti a caso) i pazienti sono assegnati a caso al gruppo sperimentale o a quello di controllo, invece di essere scelti in modo deliberato dai ricercatori.

# STUDI IN CIECO E IN DOPPIO CIECO

Uno studio randomizzato si dice in **cieco** (in inglese *blind*) quando i pazienti non sanno a quale gruppo sono stati assegnati.

Ovviamente prima di partecipare ad uno studio in cieco i pazienti devono essere messi al corrente della possibilità che non venga loro somministrato il farmaco sperimentale ma il placebo.

In uno studio in **doppio cieco** (*double blind* in inglese), né i pazienti né i medici sanno chi sta assumendo la cura sperimentale e chi il placebo. Le etichette dei farmaci e dei placebo portano dei codici, che vengono svelati solo alla fine dell'esperimento, o in caso di necessità.

In uno studio in doppio cieco l'efficacia della terapia farmacologica viene valutata facendo il confronto tra i dati ottenuti nei pazienti trattati con il farmaco e i pazienti trattati con il placebo. Solo se c'è una differenza statisticamente significativa tra i due tipi di "trattamento" a favore del gruppo di pazienti che è stato trattato con il farmaco si può dire che quest'ultimo ha una efficacia terapeutica.

# FASE IV

## *Dopo la commercializzazione*

Anche quando un farmaco viene venduto ed utilizzato da migliaia di persone in uno o più paesi gli studi clinici continuano con la fase IV.

Gli studi di fase IV sono volti a confermare la sicurezza e la tollerabilità a lungo termine del farmaco, su un ampio numero di pazienti.

I dati che si ottengono sono statisticamente importanti, dato che coinvolgono un gran numero di utilizzatori, spesso diversi per età, etnia, sesso etc...

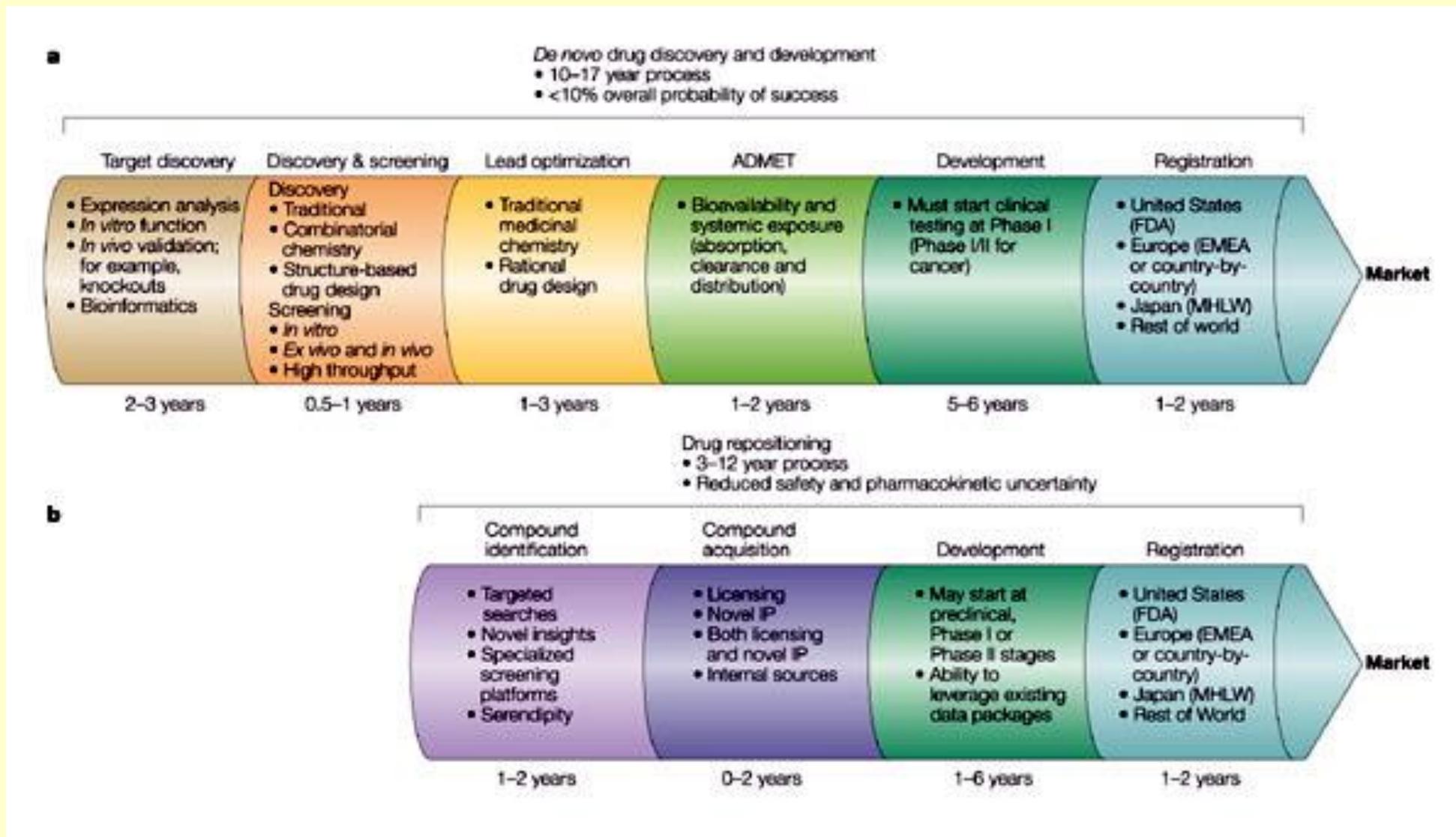
**SCHEDA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA**

*(da compilarsi a cura del medico o farmacista)*

<b>1. INIZIALI PAZIENTE</b>	<b>2. ETA'</b>	<b>3. SESSO</b>	<b>4. DATA INSORGENZA REAZIONE</b>	<b>5. ORIGINE ETNICA</b>	<b>6. CODICE MINISTERO SANITA'</b>
<b>7. DESCRIZIONE DELLE REAZIONI ED EVENTUALE DIAGNOSI*</b>				<b>8. GRAVITA' DELLA REAZIONE</b>	
* Se il segnalatore è un farmacista, riporti soltanto la descrizione della reazione avversa, se è un medico anche l'eventuale diagnosi				MORTE <input type="checkbox"/>	
				HA PROVOCATO O HA PROLUNGATO L'O SPED ALIZZAZIONE <input type="checkbox"/>	
				HA PROVOCATO INVALIDITÀ GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/>	
				HA MESSO IN PERICOLO LA VITA DEL PAZIENTE <input type="checkbox"/>	
<b>9. ESAMI STRUMENTALI E/O DI LABORATORIO RILEVANTI</b>				<b>10. ESITO</b>	
				RISOLTA <input type="checkbox"/>	
				RISOLTA CON POSTUMI <input type="checkbox"/>	
<b>11. SPECIFICARE SE LA REAZIONE E' PREVISTA NEL FOGLIO ILLUSTRATIVO</b>				PERSISTENTE <input type="checkbox"/>	
SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>				MORTE:	
<b>COMMENTI SULLA RELAZIONE TRA FARMACO E REAZIONE</b>				DOVUTA ALLA REAZIONE AVVERSA <input type="checkbox"/>	
				IL FARMACO POTREBBE AVER CONTRIBUTITO <input type="checkbox"/>	
				NON DOVUTA AL FARMACO <input type="checkbox"/>	
				CAUSA SCONOSCIUTA <input type="checkbox"/>	
<i>INFORMAZIONI SUL FARMACO</i>					
<b>12. FARMACO SOSPETTO (I) (NOME SPECIALITA' MEDICINALE)*</b>				<b>13. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE DEL FARMACO?</b>	
A)				SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	
B)					
C)					
*nel caso di prodotti biologici, indicare il numero di lotto					
<b>14. DOSAGGIO (I) GIORNALIERO (I)</b>	<b>15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE</b>	<b>16. DURATA DELLA TERAPIA DAL</b>	<b>17. RIPRESA DEL FARMACO</b>		
A)	A)	A)	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>		
B)	B)	B)	RICOMPARSA DEI SINTOMI		
C)	C)	C)	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>		
<b>18. INDICAZIONI PER CUI IL FARMACO E' STATO USATO</b>					
<b>19. FARMACO (I) CONCOMITANTE (I) E DATA(E) DI SOMMINISTRAZIONE</b>					
<b>20. CONDIZIONI CONCOMITANTI E PREDISPONENTI</b>				<b>21. LA SCHEDA E' STATA INVIATA ALLA:</b>	
				AZIENDA PRODUTTRICE <input type="checkbox"/> USL <input type="checkbox"/>	
				DIREZIONE SANITARIA <input type="checkbox"/>	
				Municipio <input type="checkbox"/>	

**FARMACOVIGILANZA**

# REPOSITIONING

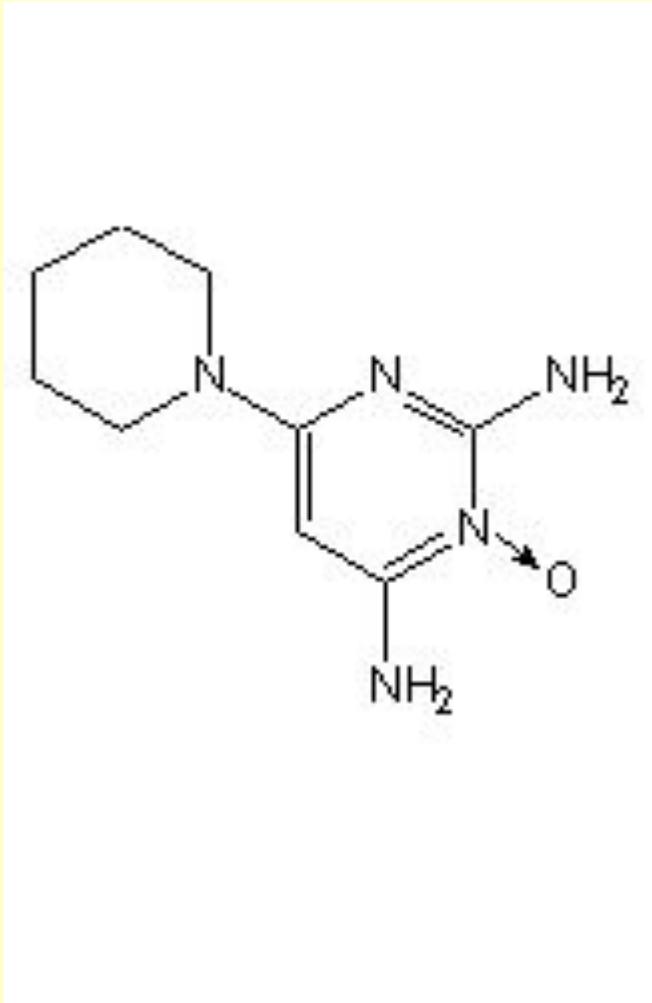


Lo sviluppo di un nuovo farmaco è un processo che dura 10-17 anni ed ha una percentuale di successo minore del 10%.

Il “Drug repositioning” offre la possibilità di ridotti tempi e rischi.

# MINOXIDIL-ROGAINE

6-(1-piperidinil) 2,4-pirimidina-diammina-3-osside

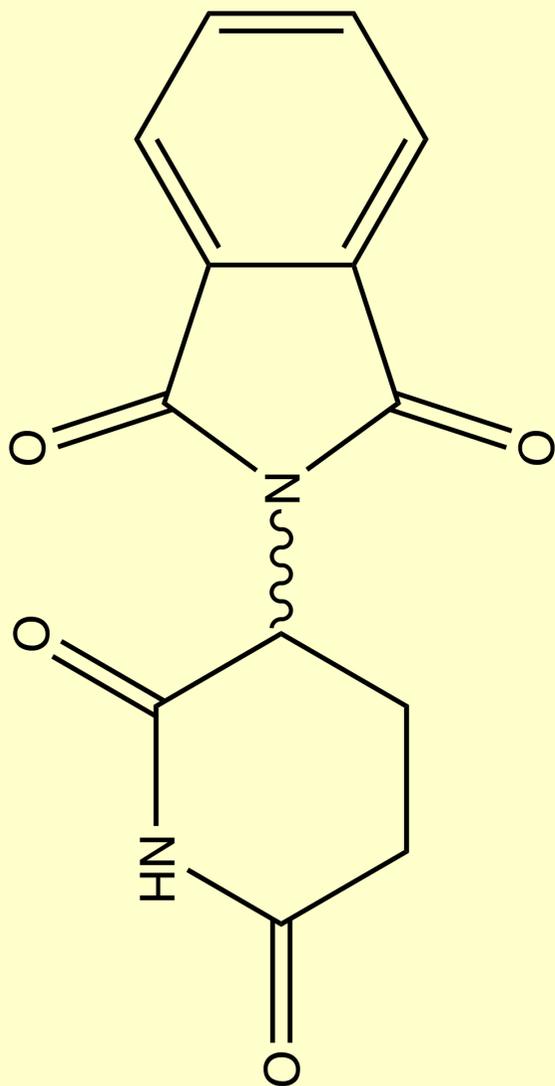


Sviluppato in origine come antiipertensivo, riposizionato come farmaco per la calvizie. US \$ 162 milioni nel 1996.

Azione su canali del K<sup>+</sup> e del Ca<sup>2+</sup>

# TALIDOMIDE

(RS)-2-(2,6-diossopiperidin-3-il)-1H-isoindol-1,3(2H)-dione



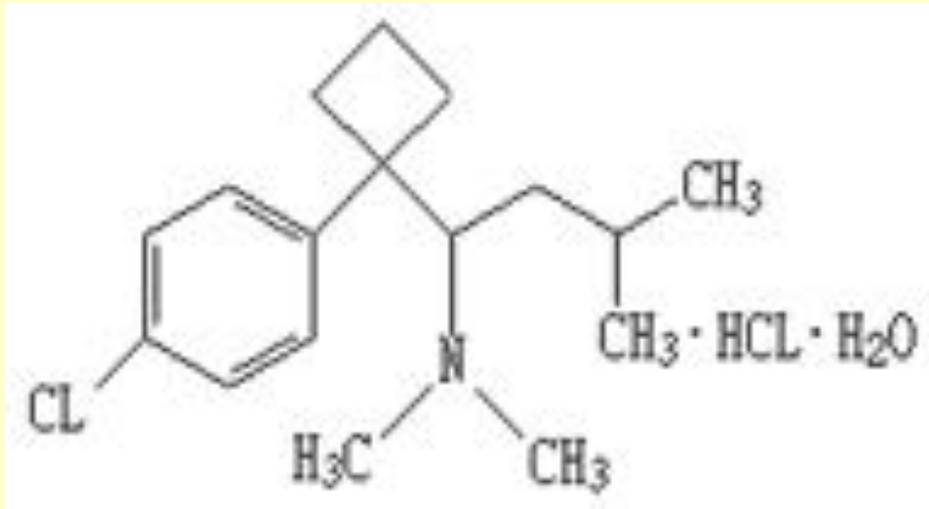
Utilizzato negli anni '50 e '60 come sedativo, anti-nausea e ipnotico, rivolto in particolar modo alle donne in gravidanza. Prodotto in forma di racemo, venne ritirato dal commercio alla fine del 1961 a causa della scoperta della teratogenicità di uno dei suoi enantiomeri.

Inibisce la protein-chinasi alfa ( $IKK\alpha$ ) della proteina  $I\kappa B$ , un inibitore endogeno del fattore di trascrizione  $NF-\kappa B$ .

Utilizzato nella terapia del Lupus eritematoso sistemico e eritema nodoso e algie associati alla lebbra.

# SIBUTRAMINE

1-(4-clorofenil)-N,N-dimetil- $\alpha$ -(2-metilpropil)-ciclobutanemetanammine

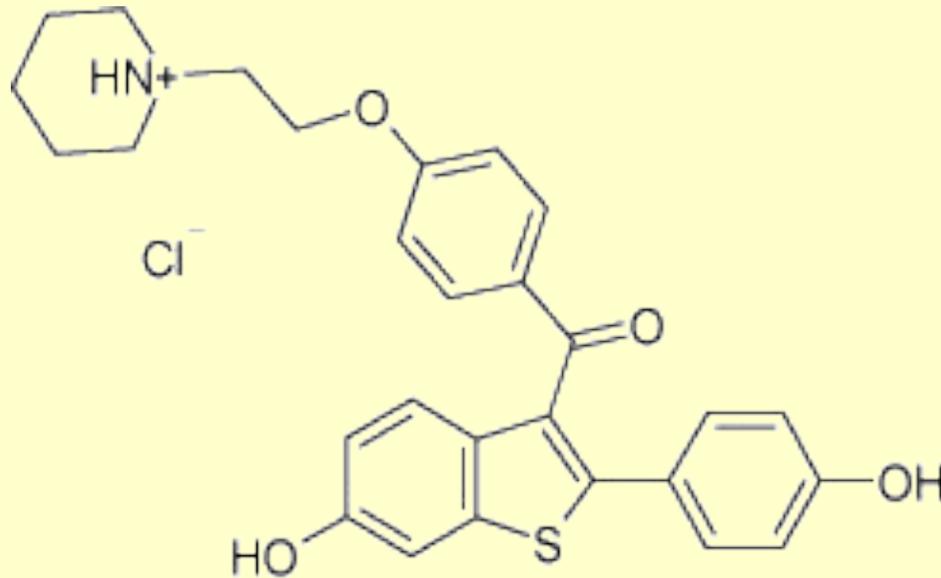


Sviluppato in origine come antidepressivo, attualmente utilizzato per il controllo dell'obesità.

Inibitore del riassorbimento (reuptake) dei neurotrasmettitori serotonina e nor-adrenalina.

# RALOXIFENE

[6-idrossi-2-(4-idrossifenil)benzo[b]tien-3-il][4-[2-(1-piperidinil)etossi]fenil]-metanone



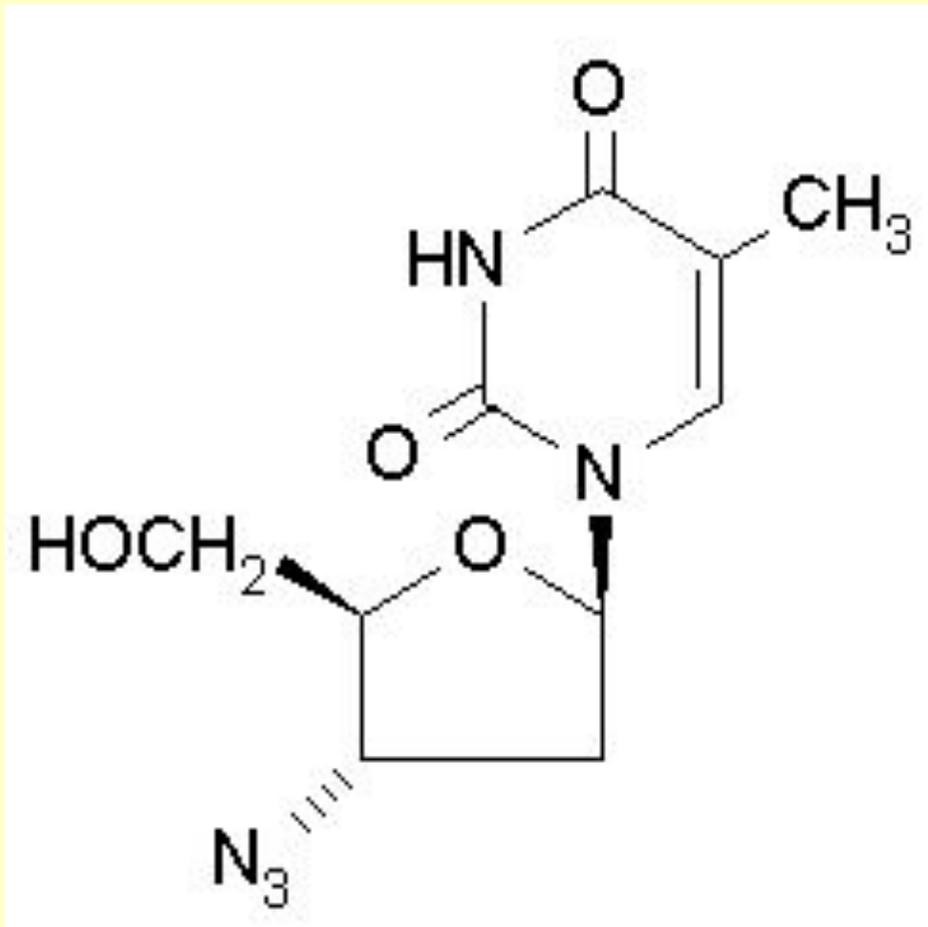
Sviluppato in origine come antineoplastico per il cancro del seno e della prostata, attualmente utilizzato per la cura dell'osteoporosi.

US \$ 922 milioni nel 2003.

SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator)

# ZIDOVUDINA

3-azido-3-deossitimidina

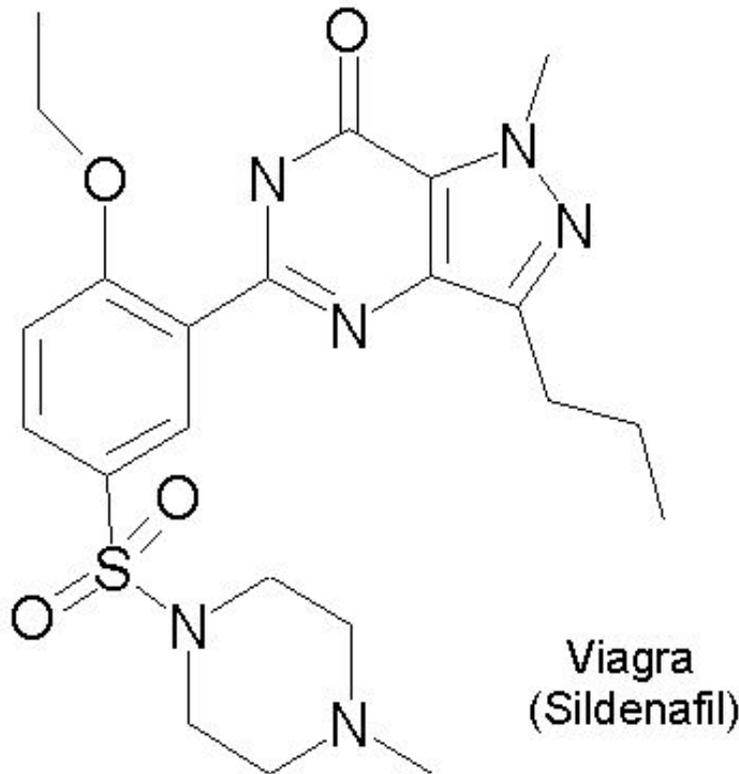


Sviluppato in origine come antineoplastico (1964), usato per la cura dell'AIDS (dal 1987).  
US \$ 100 milioni nel mondo nel 2003.

Inibitore della trascrittasi inversa virale.

# SILDENAFIL

1-[[3-(6,7-diidro-1-metil-7-osso-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-4-etossifenil]sulfonil]-4-metilpiperazina



Viagra  
(Sildenafil)

Molecular Weight = 474.59  
Exact Mass = 474  
Molecular Formula = C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S  
Molecular Composition = C 55.68% H 6.37% N 17.71% O 13.48% S 6.76%

Sviluppato in origine per la cura dell'angina, approvato per la cura di disfunzioni erettili maschili. US \$ 1.8 miliardi nel 2003.

Inibitore della fosfodiesterasi 5 (PDE5).