

Quale
farmaco
per il 2000/4



Ricerca non vuol dire solo creare nuovi farmaci
ma anche una maniera diversa per somministrarne di vecchi
Il caso degli ormoni peptidici e della mucosa nasale

Limiti di una terapia e occasioni da spray

Gli ormoni peptidici oggi disponibili di origine estrattiva, sintetica o riprodotti con la tecnica del Dna-ricombinante sono sempre più numerosi, più purificati e di più facile reperibilità, e il parallelismo accresciuto delle conoscenze di fisiologia della secrezione degli ormoni da sostituire e delle proprietà farmacologiche dei peptidi da somministrare ne rende l'uso teoricamente sempre più sicuro. Si sa che gli ormoni peptidici vengono somministrati per iniezione, sia essa sottocutanea, intramuscolare o endovenosa, poiché la somministrazione orale è resa impossibile dalla digestione gastrointestinale. Anche se la terapia iniettiva è ormai codificata dall'uso, e anche quando i pazienti seguono correttamente le terapie prescritte per il tempo stabilito, la terapia iniettiva è lungi dall'essere ottimale. La variabilità individuale è molto superiore a quanto comunemente si immagina: basti l'esempio dell'insulina il cui effetto biologico mostra una variabilità dell'ordine del 50% da un giorno all'altro: ancora, l'efficacia dell'insulina varia di molto a seconda della sede di iniezione, della temperatura ambiente e corporea, della quantità di insulina iniettata, dalla profondità dell'iniezione, dallo stato di riposo o di movimento del soggetto.

Un'altra considerazione è che la normale secrezione endocrina (ormone della crescita, calcitonina, insulina) avviene in siti specifici e segue ritmi biologici particolari: invece, l'iniezione di ormoni peptidici viene praticata in luoghi routinari (glutei, cosce, braccia) che non hanno alcun rapporto con il sito di secrezione, ed è rigida, non modulabile. Per ovviare a questa rigidità di effetto, un'alternativa sarebbe quella di aumentare la frequenza delle somministrazioni di dosi ridotte dell'ormone, ma ciò cozza con l'accettabilità (compliance) da parte dei pazienti.

La scarsa compliance dei pazienti nei riguardi delle terapie iniettive in genere pone il secondo ostacolo ad un uso corretto e sufficientemente protratto degli ormoni peptidici: ad esempio l'insulina deve essere somministrata a orari regolari e più volte al giorno, la calcitonina per periodi di mesi nel trattamento dell'osteoporosi o del morbo di Paget. Anche quando la terapia è indispensabile per la vita (insulina nel diabete insulino-dipendente) le terapie sono spesso condotte in modo discontinuo e scorretto, con risultati inferiori a quanto ci si potrebbe aspettare, e molti pazienti che trarrebbero notevole giovamento dalla terapia insulinica, rifiutano la terapia insulinica, proprio a base di iniezioni. Ancora, pazienti con affezioni ossee dolorose cui sia prescritta una terapia a base di calcitonina sono portati a interrompere precocemente le iniezioni per il rapido instaurarsi dell'effetto antalgico, salvo poi doverle ricominciare per il ripresentarsi dei sintomi.

ANTONIO E. PONTIROLI*

Pertanto, le possibilità terapeutiche di un determinato ormone non vengono esplorate a fondo e si può considerare inefficace un trattamento quando in realtà si è trattato di scarsa collaborazione da parte dei pazienti.

La consapevolezza dei limiti della terapia iniettiva tradizionale è alla base del recente tentativo, ad alto contenuto tecnologico, di modificare le modalità di somministrazione: una via alternativa che appare sempre più promettente è la via di somministrazione endonasale. Vie di somministrazione alternative a quella iniettiva sono state valutate per diversi ormoni peptidici, con un interesse che dipende dalla diffusione della malattia da curare, dalla conoscenza accumulata sulle caratteristiche dell'ormone da somministrare, dalla frequenza con cui si debbono praticare le somministrazioni dell'ormone mancante, dalla durata del trattamento (temporaneo, duraturo, vital-durante). Si capisce come l'ormone per cui i tentativi sono stati fino ad ora più frequenti e ripetuti, nonostante vari insuccessi, sia l'insulina. La via nasale appare oggi la più interessante tra le varie vie alternative disponibili (orale, sublinguale,

rettale), anche se per anni è stata considerata solo per la somministrazione di farmaci ad azione locale, quali antistaminici, antibiotici, cortisonici, vasocostrittori: si concepiva infatti la via nasale solo per curare le affezioni del naso. Il concetto che la mucosa nasale permettesse l'assorbimento sistemico di sostanze varie, come e meglio della mucosa nasale del tratto gastroenterico, era praticamente sconosciuto, o meglio ristretto ad un numero molto esiguo di «addetti ai lavori».

La mucosa nasale, per le sue caratteristiche anatomiche e funzionali, è particolarmente adatta alla somministrazione di farmaci ad azione sistemica: il tetto vascolare permette un rapido scambio tra aria e mucosa da un lato e torrente circolatorio dall'altro: inoltre l'attività enzimatica della mucosa (con possibile distruzione o inattività degli ormoni) è di molto inferiore a quella, per fare un esempio, della mucosa gastrointestinale. Particolarmente interessante è la cinetica degli ormoni e di altre sostanze dopo somministrazione endonasale, non differente da quella per somministrazione endovenosa o intramuscolare.



ciò vale per farmaci molto differenti tra loro come B-bloccanti, progestinici, insulina, glucagone, calcitonina.

La serie di studi condotti fino ad ora con diversi ormoni peptidici, con differenti formulazioni, ha permesso di individuare delle regole generali.

1) L'assorbimento attraverso la mucosa nasale è diverso per i diversi ormoni in genere in rapporto con le dimensioni dell'ormone e, verosimilmente, con le sue caratteristiche di struttura, di pH, di solubilità e di lipofilia: la calcitonina, il Thr, l'Lh-Rh e i suoi analoghi, la vasopressina e i suoi analoghi sono facilmente assorbiti, mentre il glucagone e l'insulina non sono affatto assorbibili come tali ma richiedono l'uso di tensioattivi, si sostanze cioè che facilitano il trasporto attraverso la mucosa nasale.

2) Per alcuni ormoni peptidici l'uso di tensioattivi è indispensabile (insulina, glucagone, Gh-Rh). Per altri, come la calcitonina, l'assorbimento si verifica in misura apprezzabile anche senza l'uso di tensioattivi. L'uso di tensioattivi, quando non indispensabile, non appare del tutto giustificato.

3) Tra gli apparecchi uti-

lizzati (sprays, pipette, rini) gli sprays in genere forniscono i risultati migliori e più riproducibili e sono da preferire gli sprays a pressione manuale rispetto a quelli contenenti propellenti.

4) L'assorbimento e gli effetti biologici dei vari ormoni studiati appaiono ben riproducibili in diverse occasioni e quindi adatti per l'uso clinico regolare.

5) Situazioni contingenti, di cui la più comune è rappresentata dal raffreddore, non modificano l'assorbimento e l'efficacia delle somministrazioni per via nasale.

Al momento attuale alcuni ormoni peptidici sono regolarmente somministrati per via endonasale, quali vasopressina e desmopressina per il trattamento del diabete insipido, ossitocina per l'induzione del travaglio di parto, Lh-Rh e suoi analoghi per il trattamento del criptorchidismo, dell'endometriosi e del carcinoma prostatico: la calcitonina è ora disponibile per il morbo di Paget e per l'osteoporosi: si può prevedere che tra poco saranno disponibili per uso clinico regolare anche l'insulina e il glucagone.

* Istituto scientifico S. Raffaele
cattedra di clinica medica
dell'Università di Milano

La storia della azienda farmaceutica italiana

Guidotti: da sempre impegnata nella ricerca per gli anziani

Negli ultimi decenni in Italia la durata della vita media è andata progressivamente aumentando. Il numero delle persone convenzionalmente definite anziane (perché ultrassessantenni, secondo le statistiche ufficiali, anche se, purtroppo, meccanismi di invecchiamento precoce possono essere instaurati dalle condizioni esistenziali) è attualmente in Italia di circa 10 milioni, cioè il 17% della popolazione. Questo valore è destinato a salire e nel 2000 la percentuale di anziani sull'intera popolazione italiana toccherà il 20%, collocando il nostro paese ai primissimi posti nella graduatoria mondiale.

Questa avanzata degli anziani pone inevitabilmente nuovo e più importanti problemi medici, a causa dell'inevitabile aumento di patologie proprie della geriatrica. I problemi collegati alla longevità non dovrebbero essere solo problemi di allungamento della vita, ma anche di qualità di vita: un problema di salute nel suo significato più ampio. Qualità della vita e controllo delle malattie tipiche della terza età (soprattutto arteriosclerosi, ipertensione, diabete, osteoporosi, neoplasie, artropatie) sono due punti focali su cui attualmente si stanno concentrando gli interessi e verso cui si dovranno orientare i servizi sociali e i medici, al fine di migliorare le condizioni di vita dell'anziano. In questo ambito i mezzi di intervento terapeutico assumono notevole rilievo: la farmacoterapia ricopre grande importanza nell'ambito dei vari interventi messi in opera per migliorare la qualità della vita dell'anziano. «Le prospettive possono essere incoraggianti grazie ai sensibili progressi ottenuti nel campo della ricerca farmacologica — spiega il dottor Giancarlo Bramanti, direttore della divisione ricerche e sviluppo della Guidotti — dalla quale si attendono ulteriori contributi per un continuo miglioramento dello stato del paziente anziano. In questo settore — aggiunge il dirigente della Guidotti — la ricerca medica e biologica italiana si inserisce di diritto nel panorama internazionale grazie all'impegno profuso da qualificate istituzioni universitarie e da alcune industrie farmaceutiche del settore.

La società laboratori Guidotti di Pisa, fondata nel 1914 e che nel 1987 è stata l'industria farmaceutica italiana con uno dei più elevati indici di evoluzione, ha sempre posto alla base del proprio sviluppo la ricerca di nuovi farmaci, con un particolare riguardo ai problemi del paziente anziano. Il conferimento dell'«Atomo d'oro» attribuito dall'Accademia romana di scienze mediche e biologiche nel corso della cerimonia tenutasi in Campidoglio lo scorso 13 gennaio, dalle mani del Premio Nobel Rita Montalcini, fa fede del riconoscimento da parte degli ambienti scientifici e accademici dell'attività e dell'impegno nella ricerca svolta dall'azienda pisana. I laboratori di ricerca dell'azienda, riconosciuti dal ministero della Sanità fin dal 1959, hanno prodotto, accanto a nu-



Rita Levi Montalcini consegna al dottor Giancarlo Bramanti, direttore della ricerca nel laboratorio Guidotti di Pisa, il premio «Atomo d'oro», un prestigioso riconoscimento conferito dall'Accademia Romana di Scienze Mediche e Biologiche di cui è presidente onorario il premio Nobel Dulbecco. Quest'anno il premio è andato alla Guidotti, la fabbrica pisana che, dal 1914, ha prodotto nei suoi laboratori, oltre che a numerosi brevetti, una serie di principi attivi nuovi destinati all'impiego farmaceutico nel settore cardiovascolare e gastroenterologico.

merosi brevetti e pubblicazioni, una serie di principi attivi, alcuni dei quali (visnaffina e etafenone) introdotti sul mercato nei primi anni 60 e altri in anni più recenti (sorbinate, acido ciclossilico, roxivina). Insieme a questi farmaci, destinati all'impiego terapeutico nel settore cardiovascolare e gastroenterologico, l'azienda ha realizzato e sviluppato una gamma completa di specialità ipoglicemicizzanti per il trattamento farmacologico della malattia diabetica.

Il diabete rappresenta oggi uno dei maggiori problemi sanitari nel nostro paese; si calcola infatti che circa il 2-4% della popolazione ne sia affetta. Come conseguenza dell'aumento della durata della vita media, recenti statistiche indicano che nei prossimi anni il numero dei diabetici raddoppierà ogni 15 anni. Da qui dunque la necessità di nuovi e più avanzati strumenti per il trattamento farmacologico della malattia diabetica.

«Accanto ai classici farmaci ipoglic-

mizzanti orali ed alle insuline estrattive di origine animale — dice il dottor Giuseppe Alberti, direttore medico della Guidotti — è possibile oggi disporre grazie alle tecniche offerte dall'ingegneria genetica, di preparazioni insuliniche in tutto identiche all'insulina normalmente prodotta dal pancreas umano». Queste «insuline umane Dna-ricombinante» sono ottenute su scala industriale attraverso l'utilizzazione di certi batteri della specie E. Coli appositamente «istruiti» a sintetizzare l'insulina umana.

Tra le aziende italiane la Guidotti è stata certamente fra le prime ad indirizzare studi e ricerche nel campo dei farmaci per il controllo della colesterolemia ed in senso più generale per la prevenzione dell'arteriosclerosi. Sempre di più l'arteriosclerosi con le sue complicanze a carico del cuore e delle arterie rappresenta la prima causa di morte e di invalidità nella società industrializzata.

Oggi il controllo del colesterolo costitui-

sce finalmente obiettivo prioritario di programmi di salute pubblica varati nei principali paesi europei e negli Stati Uniti, sotto il patrocinio dei rispettivi ministeri della Sanità. Deve ormai considerarsi di estrema attualità, infatti, il rapporto causa-effetto tra il colesterolo circolante nel sangue e l'incidenza delle malattie cardiovascolari aterosclerotiche, quali ictus, infarto miocardico e vasculopatie periferiche degli arti inferiori. Recentemente un'ampia ricerca clinica americana, condotta su oltre 3.000 pazienti sottoposti a terapia farmacologica, ha permesso di concludere che: semplicemente riducendo di due punti in percentuale la colesterolemia, è possibile ridurre di circa il 20% l'incidenza delle complicanze più gravi dell'aterosclerosi.

In questa ottica, al fine di raggiungere un buon controllo del colesterolo, di estrema attualità ci sembra il composto noto come acido 3idrossi-3 metilglutarico (Hmgal) sviluppato presso il Dipartimento ricerche cliniche della Guidotti. Tale farmaco sarebbe dotato dello stesso meccanismo d'azione dei nuovi ipocolesterolemizzanti, quali la Mevilonina o Lovostatina, oggi in commercio solo negli Usa: l'inibizione dell'Hmg-CoA reductasi, enzima fondamentale per la sintesi endogena del colesterolo. Il blocco di tale via metabolica induce una considerevole riduzione dei livelli circolanti di colesterolo e quindi del maggiore tra i fattori di rischio coronarico. L'ottima tollerabilità e accettabilità da parte dei pazienti rappresentano ulteriori vantaggi del prodotto.

L'osteoporosi è un'altra malattia in progressivo e costante aumento, in quanto strettamente legata al processo di invecchiamento e alla senescenza. L'osteoporosi costituisce oggi un problema fondamentale per la salute e la qualità della vita dell'anziano, specialmente nella donna dopo la menopausa. Il dolore osseo, le deformità scheletriche e le fratture derivanti dal processo di demineralizzazione determinano una grave incapacità funzionale e spesso richiedono lunghi periodi di ospedalizzazione con un grado elevato di invalidità.

La terapia dell'osteoporosi è preferenzialmente farmacologica, grazie soprattutto all'impiego di calcitonina. Il trattamento con calcitonina sintetica di salmoni ha permesso di arrestare i processi decostruttivi dell'osso e in molti casi di portare ad un parziale recupero di massa ossea con riduzione della sintomatologia avvertita dal paziente ed in particolare dal dolore osseo. In una recente statistica i ricoveri determinati direttamente o indirettamente dall'osteoporosi variano annualmente da un minimo di 25.000 ad un massimo di 43.000; se a questi dati si aggiunge l'effetto dell'allungamento della durata della vita media ci si rende immediatamente conto della portata del problema nel 2000.