



L'importanza del farmaco specie-specifico per una corretta terapia

L'ANMVI ha commissionato una ricerca scientifica sul farmaco veterinario

Alcuni mesi fa, nell'ambito di alcuni approfondimenti resi necessari in previsione del confronto con il Ministero per la revisione di tutta la normativa riferita al farmaco veterinario, anche in considerazione delle diverse problematiche evidenziatesi nella sua distribuzione (reperibilità, prezzo, uso in deroga del farmaco umano, farmacovigilanza, ecc.), l'ANMVI ha commissionato al Prof. Roberto Villa, dell'Università di Milano, una ricerca di confronto fra specialità farmaceutiche veterinarie e corrispondenti per uso umano, per evidenziare le differenti specificità e caratteristiche che rendono il farmaco veterinario decisamente più efficace nella terapia sugli animali rispetto a quello umano. La ricerca ovviamente è ampia e complessa e richiede approfondimenti che si protrarranno nel tempo. Il Prof. Villa ci ha comunque già fatto pervenire un primo contributo introduttivo che è certamente esplicativo di come si sta sviluppando la ricerca.

di **ROBERTO VILLA, ANNALISA ZONCA**
Dipartimento di Scienze e Tecnologie
Veterinarie - Università degli Studi di Milano
Via Celoria, 10 - Milano

Nella terapia degli animali da compagnia il medico veterinario ricorre molto spesso all'uso in deroga utilizzando il farmaco umano in modo empirico. Alla

base di tale comportamento ci sono diverse ragioni: la mancanza del farmaco specie-specifico, la convinzione che congeneri di classe più recenti disponibili in medicina umana siano più efficaci, la scarsa reperibilità in farmacia dei prodotti ad uso veterinario e non da ultimo il minor costo dei farmaci generici ad uso umano. Ragioni che spesso prevalgono nella scelta della terapia perché le conoscenze in merito ai possibili problemi connessi a tale pratica non sono sufficienti.

Da un punto di vista normativo il DL 193 del 6 aprile 2006 (Codice comunitario dei medicinali veterinari) ha previsto la possibilità di ricorrere al farmaco non specie-specifico, ma come precisato all'art. 10 che recita: "Il veterinario, ove non esistano medicinali veterinari autorizzati per curare una determinata affezione può, in via eccezionale, sotto la sua diretta responsabilità ed al fine di evitare all'animale evidenti stati di sofferenza, trattare l'animale interessato:

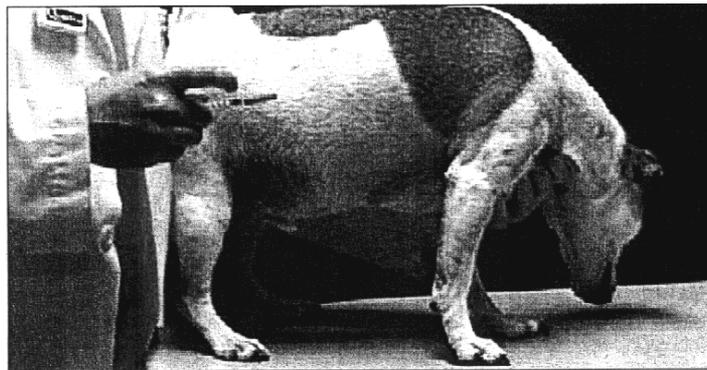
a) con un medicinale veterinario autorizzato in Italia per l'uso su un'altra specie animale o per un'altra affezione della stessa specie animale;

b) in mancanza di un medicinale di cui alla lettera a):

1) con un medicinale autorizzato per l'uso umano. In tal caso il medicinale può essere autorizzato solo dietro prescrizione medico veterinaria non ripetibile;

2) con un medicinale veterinario autorizzato in un altro Stato membro dell'Unione europea conformemente a misure nazionali specifiche, per l'uso nella stessa specie o in altra specie per l'affezione in questione, o per un'altra affezione;

c) in mancanza dei medicinali di cui alla lettera b), con un medicinale veterinario preparato e somministrato da un farmacista in farmacia a tale fine, conformemente alle indicazioni



contenute in una prescrizione veterinaria" il legislatore, sulla base dei rischi connessi a tale utilizzo del farmaco ha precisato l'eccezionalità di questo comportamento. Purtroppo, come spesso accade quando non c'è un vincolo normativo netto, l'interpretazione diventa difficile e la consuetudine nella pratica quotidiana diventa la norma applicata.

Non bisogna poi trascurare il circolo perverso connesso all'uso in deroga che porta ad un mercato ridotto per il farmaco veterinario con conseguente minor interesse da parte dell'industria ad investire e sviluppare farmaci specie-specifici che trovano uno scarso ritorno economico.

Prima di indicare alcune soluzioni per interrompere questo ricorso esagerato all'uso improprio del farmaco è importante inquadrare dal punto di vista scientifico i diversi fattori che possono causare insuccessi terapeutici e/o reazioni avverse a seguito dell'utilizzo di un farmaco non specie-specifico.

FATTORI CRITICI DELL'UTILIZZO EXTRA-ETICHETTA DI UN FARMACO

1) Fattori legati al farmaco
2) Fattori legati alla specie
1. Fattori legati al farmaco
Solubilità. Si intende la quantità di un determinato soluto che si dissolve in un volume specifico di liquido, ad esempio la solubilità in acqua. In linea generale la solubilità in acqua è direttamente proporzionale al numero di legami idrogeno che il composto può formare con le molecole d'acqua e, pertanto, la forma ionizzata di un composto ha maggiore solubilità rispetto alla forma non ionizzata. La solubilità è dunque strettamente influenzata dal pH del solvente. Ai fini farmaceutici, la solubilità di una sostanza è determinata sulla base del volume di solvente necessario per dissolverne la più alta concentrazione in un range di pH tra 1 e 7,5. Considerando quindi questi due parametri, concentrazione della forma farmaceutica (quantità di principio attivo) e pH del solvente (inteso come pH gastrico o intestinale della specie target), è evidente che la solubilità di un farmaco non può essere considerata universale per tutte le specie animali.

Permeabilità. La permeabilità di un farmaco è principalmente funzione del grado di lipofilia e della polarità della molecola stessa. Numerosi sono gli studi *in vitro* condotti per stabilire il grado di permeabilità dei farmaci nell'uomo e dei vari meccanismi di trasporto, sia attivi che passivi, attraverso le superfici deputate all'assorbimento. La maggior parte di questi studi sono condotti mediante l'impiego di colture di cellule in monostrato che mimano l'epitelio assorbente

intestinale umano. Dal momento che la composizione dell'epitelio intestinale è piuttosto simile nell'ambito delle diverse specie, si assume, in linea generale, che la permeabilità della parete intestinale sia paragonabile tra le specie. Tuttavia, se questo è vero per la maggior parte delle molecole, in alcuni casi possono evidenziarsi alcune differenze specie-specifiche. **Formulazione.** La formulazione è un fattore determinante della biodisponibilità di un farmaco. Se da un lato, infatti, un farmaco deve essere sufficientemente liposolubile per assicurare la sua permeabilità attraverso le membrane biologiche, dall'altro è necessario che possieda un grado di idrofilia sufficiente a permettergli il dissolvimento nei fluidi gastrointestinali. Nel formulare un farmaco è possibile quindi aumentarne la biodisponibilità attraverso l'impiego di adeguati eccipienti (surfattanti, lubrificanti, diluenti, ecc...) o la modificazione del principio attivo mediante, per esempio, l'inclusione in complessi che "intrappolano" il farmaco e ne facilitano il rilascio una volta giunto nell'ambiente più adeguato. Mentre alcuni complessi, una volta raggiunta la sede di rilascio, sono prontamente disattivati e il principio attivo è facilmente rilasciato, in altri casi è necessaria una certa attività enzimatica per permettere il rilascio del farmaco e il suo assorbimento (es. i pro-farmaci). Tale attività enzimatica è però variabile in funzione del tratto intestinale considerato e della specie target.

Un altro importante fattore da considerare nella formulazione di un farmaco è la dimensione delle particelle. È noto, infatti, che esiste una relazione, con marcate differenze specie-specifiche, tra dimensione delle particelle e velocità di transito attraverso lo stomaco.

Eccipienti. Nella formulazione dei farmaci, l'industria farmaceutica pone sempre più attenzione nei confronti dell'impiego corretto e sicuro degli eccipienti. La valutazione di tali sostanze è importante perché, non essendo inerti, possono in alcuni casi provocare effetti avversi che variano da una semplice diminuzione della biodisponibilità del farmaco fino a possibili effetti tossici, che nella maggior parte dei casi sono specie-specifici. Senza dilungarsi, basta citare ad esempio il *polisorbato 80*, un surfattante, che non solo può avere effetti tossici nei neonati di molte specie (uomo incluso), ma è anche in grado di provocare rilascio di istamina con conseguente ipotensione in numerose specie, o il caso del *glicole propilenico* che può essere impiegato in modo sicuro nella maggior parte delle specie ma è potenzialmente tossico per il gatto, a causa di carenze enzimatiche della specie felina.

Palatabilità. Molti farmaci ad uso veterinario condividono la stessa forma farmaceutica dei

farmaci ad uso umano. Tuttavia, esistono delle formulazioni (tavolette masticabili, granuli, pellets, ecc...) che sono di pertinenza esclusivamente veterinaria. L'impiego di queste formulazioni serve a garantire, ovviamente, la corretta assunzione del farmaco da parte della specie animale a cui la formulazione è destinata. Nello studio di queste specifiche forme farmaceutiche, grande attenzione viene posta soprattutto nei confronti della palatabilità del prodotto, ma anche della facilità di somministrazione o di distribuzione. Ottimizzare la palatabilità significa principalmente mascherare lo sgradevole sapore di alcune sostanze mediante l'aromatizzazione di capsule o tavolette con aromi specifici. Contrariamente a quanto comunemente si pensi, gli studi dimostrano che, non solo tra uomo e animali, come del resto è plausibile aspettarsi, ma anche tra cane e gatto, due specie comunemente associate e ritenute simili, esistono delle notevoli differenze nello spettro di composti a cui le aree del gusto (dolce, acido, salato, amaro e umami) rispondono. Tali differenze si manifestano con preferenze diverse nel gusto tra cane e gatto, fondamentalmente dovute al fatto che mentre il gatto è un carnivoro stretto, il cane è un carnivoro che mangia alimenti anche di origine vegetale. Aromi che sono considerati altamente palatabili negli animali da compagnia sono proteine animali digerite e idrolizzate, emulsioni di carne, aminoacidi, grassi animali; al contrario, aromi che non sono apprezzati sono proteine, fibre e oli vegetali, vitamine, minerali e il gusto amaro. Inoltre, il cane gradisce carne, lievito, aromi sulfurei (aglio) o di cottura e il sapore dolce; il gatto invece preferisce pesce, carne, sapori acidi (pH tra 4.5 e 5.5), estratti di lievito e latticini. Un importante fattore, spesso ignorato, è l'impatto che la masticazione può avere sulla biodisponibilità del farmaco. Esistono, infatti, differenze specie-specifiche nella frantumazione di alcune formulazioni (ad es. i pellets) che possono influire sulla dimensione delle particelle e sul successivo assorbimento del farmaco.

2. Fattori legati alla specie
Anatomia del tratto gastrointestinale. Le differenze interspecifiche nell'anatomia del tratto gastrointestinale riflettono le differenze nei costituenti della dieta. I carnivori possiedono villi intestinali molto sviluppati ma un colon piuttosto semplice, caratteristiche queste correlate al tipo di dieta, ricca di proteine e grassi animali ma povera di fibre. Le specie onnivore (come il suino) possiedono un intestino tenue ben sviluppato ma, allo stesso tempo, anche il grosso intestino è più complesso in quanto destinato alla fermentazione delle fibre apportate dalla dieta. Persino negli erbivori, pur accomunati dallo stesso tipo di dieta, esistono sostanziali differenze anatomiche (equidi vs ruminanti). Infine, l'apparato gastrointestinale degli uccelli si differenzia in modo essenziale dai precedenti per la presenza di gozzo, stomaco ghiandolare e ventriglio, e un intestino variamente conformato e sviluppato secondo le diverse specie.
Tempo di transito gastrointestinale. In linea generale, è possibile affermare che il tempo di transito nello stomaco influenza l'assorbimento di farmaci che si dissolvono rapidamente; il tempo di transito intestinale influenza invece i farmaci che sono caratterizzati da scarsa permeabilità intestinale, da assorbimento di tipo carrier-mediato, sono soggetti a degradazione intestinale o sostanze la cui dissoluzione è il fattore limitante l'assorbimento sistemico. L'im-



patto del diverso tempo di transito nelle varie specie è stato sottolineato dall'insuccesso di alcuni studi condotti con l'impiego di cani Beagle come modelli per valutare la biodisponibilità di alcuni farmaci nell'uomo. Il cane (a digiuno) è infatti caratterizzato da una maggiore velocità di svuotamento gastrico rispetto l'uomo, processo che però viene rallentato in misura maggiore nel cane rispetto l'uomo se il farmaco è somministrato in presenza di cibo. È necessario inoltre considerare che la dimensione delle particelle, la viscosità e il volume dei fluidi gastrici influiscono notevolmente sulla velocità di transito. Oltre al tempo di svuotamento gastrico, va considerato anche il tempo di transito intestinale che, almeno in parte, è influenzato dalla diversa lunghezza dell'intestino nell'ambito delle diverse specie.

Volume delle secrezioni gastrointestinali. Rappresenta uno dei punti cardine nella dissoluzione dei farmaci. Esistono marcate differenze specie specifiche nella produzione giornaliera di fluidi, quali ad esempio saliva, secrezioni gastriche e intestinali, secrezioni pancreatiche e biliari. Basti pensare che un bovino può produrre quotidianamente circa 160 litri di saliva, il suino 15 litri, il cane 0.5 litri e l'uomo 1.5 litri. Inoltre, non è da sottovalutare anche il corredo enzimatico che caratterizza tali fluidi: ad esempio l'amylasi è presente nella saliva dell'uomo e ancor di più in quella di suino, ma è del tutto assente nella saliva di carnivori e cavallo.

pH dei secreti. Nell'ambito delle varie specie si osservano ampie differenze a carico del pH nel tratto gastrointestinale, differenze che possono influenzare marcatamente la dissoluzione e la solubilità dei diversi farmaci. Inoltre, la presenza di alimento può temporaneamente modificare il pH e quindi, in maniera diversa nelle differenti specie, variare il grado di assorbimento del farmaco.

Sali biliari. La solubilizzazione rappresenta un fattore critico per la biodisponibilità di farmaci lipofili e tale processo si basa principalmente sulla presenza e sulla composizione dei sali biliari. Tuttavia, sono numerose le differenze specie-specifiche in merito alla produzione e composizione della bile, per cui la solubilizzazione può variare anche in modo sostanziale nelle diverse specie.

Permeabilità intestinale. La permeabilità di un farmaco attraverso la superficie intestinale non è un semplice processo in due fasi, solubilizzazione e diffusione, ma rappresenta invece un

sistema complesso di eventi. Infatti, numerosi fattori possono influenzare il grado di permeabilità di una sostanza, quali grado di lipofilia, polarità, dimensione e flessibilità della molecola. Le differenze di specie nella composizione degli strati che formano l'epitelio gastrico e intestinale non sono tali per cui è plausibile aspettarsi una forte influenza sull'assorbimento dei farmaci in tale sede, almeno per la maggior parte delle molecole. È vero però che, in ambito intestinale, altri fattori possono avere maggior peso sulla biodisponibilità dei farmaci, quali il tempo di transito, le interazioni fisico-chimiche con il contenuto intestinale, la digestione batterica e la presenza, variabile tra le diverse specie, di siti specifici deputati all'assorbimento di alcune sostanze.

Metabolismo. Senza dubbio rappresenta, tra i fattori che influenzano la biodisponibilità di un farmaco, il più noto e studiato dal punto di vista delle differenze di specie. Il corredo enzimatico epatico deputato alla biotrasformazione dei farmaci può presentare sostanziali differenze non solo tra le diverse specie ma anche, all'interno della stessa specie, tra animale giovane e anziano, soggetto sano e malato, maschio e femmina. Le differenze nel metabolismo dei farmaci che intercorrono tra le varie specie sono spesso chiamate in causa per spiegare sia la diversa efficacia di un farmaco, sia la differente sensibilità nei confronti di eventuali effetti tossici derivanti dalla molecola, così come da altre sostanze xenobiotiche tra le quali gli eccipienti. I casi più eclatanti e più conosciuti di diversità specie-specifiche sono rappresentati dalla lentezza o addirittura assenza di certe reazioni metaboliche in alcune specie animali, quali i processi di glucuronidazione nel gatto, di acetilazione nel cane e la coniugazione con solfati nel suino. A fronte di tutto quanto sopra riportato appare evidente che gli sforzi compiuti nel corso degli anni per approfondire le conoscenze in merito all'ottimizzazione della biodisponibilità dei farmaci, anche ad uso veterinario, siano stati notevoli. Tutto ciò ha portato allo sviluppo di prodotti ad uso specifico con formulazioni adeguate all'impiego nelle diverse specie target. Nonostante questo, il farmaco veterinario spesso rappresenta la seconda scelta rispetto quello umano che ha, oltre una gamma di prodotti molto più vasta, il fondamentale pregio di avere un costo decisamente inferiore, vanificando il lavoro svolto per il farmaco veterinario. Bisogna però considerare che sommini-



ROBERTO EDOARDO VILLA
Nato il 10 Luglio 1962 a Milano

FORMAZIONE
1989 Laurea in Medicina Veterinaria, Università degli Studi di Milano
Abilitazione professionale e dottorato
1989 Abilitazione professionale (medico veterinario)
1993 Dottore di Ricerca in Farmacologia e Tossicologia Veterinaria.
1995-2005 Ricercatore (SSD VET/07) presso l'Istituto di Farmacologia e Tossicologia Veterinaria, Facoltà di Medicina Veterinaria, Università degli Studi di Milano.

1996-1997 Esperto nazionale distaccato presso l'Agenzia Europea di Valutazione dei Farmaci (EMA) a Londra

2005 Professore associato (SSD VET/07) presso il Dipartimento di Scienze e Tecnologie Veterinarie per la Sicurezza Alimentare, Università degli Studi di Milano.

1991 Membro dell'European Association of Veterinary Pharmacology and Toxicology (EAVPT)

Incarichi

1999-2000 Componente del Senato Accademico dell'Università di Milano

2001 Componente della Commissione Consultiva del Farmaco Veterinario del Ministero della Salute

2005 Componente del Gruppo di lavoro sulla sicurezza (Safety Working Group) del Comitato per i Farmaci Veterinari (CVMP) presso l'Agenzia Europea di Valutazione dei Prodotti Medicinali a Londra (EMA)

PRINCIPALI INTERESSI DI RICERCA

Studio delle caratteristiche farmacocinetiche farmacodinamiche di antinfiammatori, analgesici ed antibatterici di comune impiego in Medicina Veterinaria. Valutazione della distribuzione tissutale e della deplezione residuale di antibatterici nelle specie animali da reddito.



ANNALISA ZONCA
Nata il 27-11-1974 a Borgomanero (NO).

FORMAZIONE
2008 Dottorato di Ricerca in "Alimentazione animale e sicurezza alimentare", Facoltà di Medicina Veterinaria, Università di Milano.
2003 Laurea in Medicina Veterinaria, Dipartimento di Scienze e tecnologie Veterinarie per la Sicurezza Alimentare (VSA), Facoltà di Medicina Veterinaria, Università di Milano.

Dal 2009: Cultore della materia nel corso di "Farmacologia, farmacodinamica e farmacia veterinaria" per il corso di Laurea magistrale in Medicina Veterinaria, Università degli Studi di Milano.

Dal 2007: Cultore della materia nel corso di "Elementi di Farmacologia e Tossicologia Veterinaria" per il corso di Laurea in Biotecnologie Veterinarie, Università degli Studi di Milano

strare il farmaco ad uso umano in un animale non è sempre così pratico e sicuro. Nella maggior parte dei casi, infatti, il prodotto deve essere porzionato sulla base dell'animale destinatario della terapia, e per fare questo è necessario spezzare compresse, aprire capsule e flaconi, ecc... con tutta una serie di problematiche successive che vanno dalla dose approssimativa alla difficoltà di somministrazione, dalla scarsa palatabilità alla errata conservazione del prodotto, e così via. Tutto ciò può, in definitiva, portare ad un esito incerto della terapia in quanto condotta in modo non sufficientemente

adeguato. In alcuni casi il farmaco ad uso veterinario è ritenuto meno efficace rispetto quello umano, e anche per questo motivo l'uso in deroga è spesso preferito. A fronte di questa efficacia inferiore, peraltro non giustificata, spesso il Veterinario stesso ignora di avere a disposizione uno strumento di fondamentale importanza quale la farmacovigilanza. Infatti, mediante la segnalazione di eventuali effetti avversi o anche semplicemente della mancata efficacia della terapia condotta con un determinato farmaco veterinario, è il Veterinario stesso che controlla la reale efficienza del prodotto e segnala possibili manchevolezze. Tramite un'attenta farmacovigilanza, che tra l'altro rientra nei doveri professionali, la figura del veterinario potrebbe diventare il giusto punto di riferimento per il proseguimento della via dell'innovazione e dell'ulteriore perfezionamento del farmaco veterinario.

Per quanto concerne le difficoltà delle aziende farmaceutiche ad investire in prodotti veterinari che sovente hanno scarso ritorno economico, sia per le dimensioni del mercato, sia per l'uso in deroga di prodotti ad uso umano, è facile comprendere che la soluzione più immediata ed efficace sarebbe quella di delegare al veterinario la vendita del farmaco veterinario (come avviene nei principali mercati europei). Tale provvedimento, permettendo al veterinario di avere un ritorno economico sulla vendita del farmaco, farebbe da volano per un maggior utilizzo dei prodotti ad uso veterinario, creando un margine aziendale sufficiente per lo sviluppo di prodotti specie-specifici e permettendo una progressiva riduzione dei prezzi.

BIBLIOGRAFIA

Martinez M. et al. (2002a). Advanced Drug Delivery Reviews, 54; 805-824.
Martinez M. et al. (2002b). Advanced Drug Delivery Reviews, 54; 825-850
Papich M.G. (2005). The AAPS Journal, 7 (2) Article 29; http://www.aaps.org
Thombrg A.G. (2004). Advanced Drug Delivery Reviews, 56; 1399- 1413

Il Tuo ambulatorio completo 2010

Ambulatorio COMPLETO a €21.900,00

Il prezzo sopra indicato riguarda tutta la strumentazione a fianco elencata. Trasporto, installazione, collaudo e consulenza tecnica su tutto il territorio nazionale ad € 300,00.

Il vostro PREVENTIVO subito con BoxOnline. Su www.multimage.biz troverete il servizio che vi permetterà di ottenere, in modo semplice, un preventivo PERSONALIZZATO tra più di tremila prodotti.

MULTIMAGE s.r.l. Tel. 0331 219900 (6 linee r.a.) - Fax 0331 218435
Professionalità e cortesia al vostro servizio

RADIOLOGIA

- Univet 400 HF, Radiologico alta freq. 400 mA - 100 Kv - testata Rx ad anodo rotante - selezione parametri in automatico/manuale.
- Kit di camera oscura composto da: vasca sviluppo con termostato e termometro digitale - Lampada inattinica LV.
- Negativoscopio 84x43 superpiatto
- Quanti palmari, grembiule e collare anti-x da 0,5Pb - Occhiali anti-x da 0,5Pb - Liquidi di sviluppo e fissaggio - Cassette, schermi, telai e pellicole da 24x30 e 30x40.

CHIRURGIA

- Tavolo operatorio idraulico inox a 2 pompe, semi-piani a libro.
- Lampada operatoria Zeus monofaro, 150.000 lux, 5000°K, con cambio automatico lampadina bruciata.
- Carrello anestesia gassosa con circuito rotatorio, flussimetro, vaporizzatore isoflurano, piano portastrumenti, paloni, maschere, tubi endotracheali, circuito Mapleson C, filtro gas esauriti.
- Aspiratore chirurgico da 1 lit.
- Carrello servitore ad asta decentrata (tavolo di Mayo).
- Piantina portaflebo inox.
- Pulsossimetro, cardiofrequenzimetro, trend, coll.PC.
- Elettrostimolatori mono-bipolare con 10 elettrodi.
- Generatore di ossigeno a doppia stazione flussimetrica.

SALA VISITA E LABORATORIO

- Tavolo visita inox dim. 130x58x85(h) cm.
- Oscoscopia a testina aperta con kit di 3 speculum inox.
- Ablatore piezo ad ultrasuoni.
- Microscopio binoculare con ottica planare, 4/10/40/100 ingr. oculari 10x e 16x.
- Centrifuga 0-4000 g/m per 12 provette da 10 ml, reg. 0+30 min.
- Bilancia inox - portata 150Kg - dim. 10x50 cm.
- Sterilizzatore 2000 Automatic - dim. interne 38x23x20 cm.
- Carrello medicazione inox a 2 piani - dim. 60x40x81(h) cm.

Disponibili altre combinazioni.