

### ORIGINALE O EQUIVALENTE?

#### Un dubbio centenario

Marco Taddia

Dipartimento di Chimica "G. Ciamician", Università di Bologna

[marco.taddia@unibo.it](mailto:marco.taddia@unibo.it)

*Nel 1915, gli "Annali di Chimica Applicata" pubblicarono un articolo, a firma Domenico Marotta, con i risultati di un confronto sperimentale tra alcuni composti chimici medicinali protetti da marchio di fabbrica e i cosiddetti prodotti "pari". Altri, prima di lui, sia all'estero che in Italia, avevano eseguito simili controlli e i risultati erano contrastanti.*

**D**a tempo, quando si va in farmacia con una prescrizione medica, ci si sente rivolgere la domanda riportata nel titolo, magari con il termine "generico" al posto di equivalente. Per inciso, va detto che la corretta denominazione sarebbe "bioequivalente" e che si applica ai farmaci il cui brevetto è ormai scaduto. A un'eventuale richiesta di chiarimento il farmacista risponde, di solito, che i due tipi di farmaci sono uguali perché il principio attivo è il medesimo. I clienti più informati manifestano le loro perplessità, frutto dell'informazione giornalistica, tirando in ballo gli eccipienti, la purezza, oppure la raccomandazione del medico a favore dell'originale, nel caso sia indicato un farmaco a rilascio controllato. La scelta del consumatore è guidata spesso dall'abitudine e, talvolta, da impulsi emotivi e non razionali.

Naturalmente, esiste ormai una legge che disciplina la materia (Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219), frutto del recepimento da parte italiana della direttiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio. Un documento dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), diretto ai consumatori, fornisce tutte le informazioni necessarie per chiarirsi le idee [1].

Questa nota non intende aggiungere alcunché a tale documento e all'ampia letteratura specialistica facilmente reperibile, ma si propone soltanto di introdurre nel tema una curiosità storica. Ebbene, poco più di cent'anni fa, gli "Annali di Chimica Applicata" pubblicarono un articolo, a firma Domenico Marotta, che s'intitolava "I composti chimici medicinali protetti da marchio di fabbrica e i così detti prodotti "pari" [2]. Ricordiamo che il chimico



Domenico Marotta (Palermo, 1886 - Roma, 1974) era all'epoca ispettore del servizio farmaceutico nella Direzione generale della Sanità, allora dipendente dal Ministero dell'Interno. La libera docenza, conseguita nel 1916, gli aveva fruttato l'insegnamento di chimica bromatologica nell'Università di Roma, che tenne fino al 1933, quando fu chiamato alla cattedra di chimica analitica e merceologia di Firenze. Nel gennaio 1934 i laboratori della Direzione Generale di Sanità furono riuniti nell'Istituto di Sanità Pubblica (ISP), più tardi Istituto Superiore di Sanità (ISS). Marotta fu chiamato alla direzione nel 1935 e lo trasformò in un centro di eccellenza della ricerca italiana del dopoguerra, promuovendo innanzitutto (1942) indagini di microscopia elettronica [3].

*Domenico Marotta (1886-1974)*

Nel 1951 diede in pratica l'avvio allo sviluppo delle biotecnologie in Italia, fondando nel 1951 il Centro Internazionale di Chimica Microbiologica [4]. Nel 1964, poco dopo aver lasciato l'Istituto per raggiunti limiti di età, finì incredibilmente in carcere, insieme ad alcuni funzionari dell'ISS, per irregolarità amministrative. Condotta a processo fu condannato a sei anni, la pena fu ridotta in appello ma poi la Cassazione confermò la condanna. Intanto però, nel 1966, era intervenuta l'amnistia. L'oscura vicenda, in cui furono coinvolti altri protagonisti della ricerca nazionale e in cui si mescolano scienza e politica, è rivista criticamente nel libro di Russo e Santoni [5].

Tornando all'articolo citato [2], Marotta, ricordava innanzitutto che i medicinali di qualunque specie non potevano costituire argomento di privativa, poi si occupava di composti chimici aventi proprietà terapeutiche e commercializzati con nomi protetti da marchio, confrontandoli con altri ritenuti "pari". Di tutti questi composti, l'Autore descriveva in dettaglio la preparazione, con opportuni riferimenti storici, poi passava ai saggi analitici. Ad esempio, il carbonato di guaiacolo, venduto con il nome di "Duotal" dalla Chemische Fabrik von Heyden AG, veniva confrontato con il carbonato di guaiacolo della Lepetit (Milano) e con quello della Hoffmann-La Roche & C. di Basilea e Grenzach. Sulla base di diversi saggi (punto di fusione, pH, reazione con argento nitrato, solubilità in acido solforico, residuo alla combustione), Marotta concludeva che i campioni erano tutti uguali. Le prove riferite, generalmente semi-quantitative, riguardavano anche la comparazione di campioni di acido acetilsalicilico, 1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolone, gallato basico di bismuto, teobromina sodica e salicilato sodico, esametilentetrammina e altri. In tutti i casi Marotta concludeva che vi era identità. A questo punto, per definire il contesto in cui s'inseriva il suo contributo, occorre ricordare che a partire almeno dal 1904 era stato pubblicato un buon numero di articoli, sia all'estero che in Italia, che confrontavano i prodotti "pari" e quelli protetti dal marchio. Marotta citava i principali



[2], e sottolineava che tendevano a dimostrare, su base sperimentale, che esisteva una differenza nella composizione e nell'azione farmacologica tra le due categorie. Secondo gli Autori, i primi erano molto inferiori da entrambi i punti di vista. Tra i lavori a firma italiana, ampio spazio era dedicato a quello di Coronedi *et al.* [6] dell'Istituto di Farmacologia e Terapia della R. Università di Parma, dal titolo: "Le sostituzioni nel commercio dei prodotti chimici usati come medicamenti e la loro importanza in farmacoterapia". Il Gruppo parmense si era occupato di sette prodotti i cui nomi brevettati erano: Piramidone, Dermatolo, Airola, Tiocolo, Fitina, Diuretina, Aristolo. Li avevano scelti perché: "i più bersagliati dal fenomeno della sostituzione sul

mercato di tutti i Paesi". Ecco le loro lapidarie conclusioni, raggiunte dopo accurate analisi, anche quantitative: "L'esame comparativo da noi eseguito su prodotti chimico-farmaceutici "brevettati" e prodotti sostituiti o "pari", fornisce la prova più esauriente che *neppure uno* degli ultimi corrisponde veramente a ciascuno dei primi, così dal punto di vista chimico, come da quello farmaco terapeutico". Aggiungevano che: "In ogni caso siamo di fronte a differenze sostanziali qualitative e quantitative" e, inoltre, che nessuno dei cosiddetti "pari" merita di essere sostituito al corrispondente prodotto originale. Non sappiamo se nei pochi anni intercorsi fra la pubblicazione del contributo di Coronedi *et al.* [6] e quello di Marotta le cose fossero repentinamente mutate e neppure se i "pari" analizzati dai diversi Autori fossero gli stessi. Di sicuro, Marotta capovolgeva il giudizio di chi l'aveva preceduto, tranquillizzando i consumatori di prodotti "pari" e avendo l'autorità per farlo. Naturalmente, come lui stesso puntualizzava (p. 328), occorre guardarsi da quelli impuri e sofisticati ma non era lecito, dal punto di vista scientifico, comparare questi con gli originali per poi dedurre che i "pari" erano chimicamente diversi, terapeuticamente inferiori o pericolosi. Da allora molta acqua è passata sotto i ponti, la legislazione è progredita, le tecnologie incomparabilmente migliorate e il consumatore più tutelato. Il problema, semmai, si è spostato sui tanti farmaci contraffatti, antibiotici e antitumorali inclusi, per i quali da tempo è scattato l'allarme [7], soprattutto a tutela dei pazienti residenti nei Paesi in via di sviluppo.

### BIBLIOGRAFIA

<sup>1</sup>AIFA, Equivalente o generico: tutto ciò che il paziente deve sapere,

[http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/statement\\_equivalenti\\_o\\_generici\\_3.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/statement_equivalenti_o_generici_3.pdf)

<sup>2</sup>D. Marotta, *Ann. Chim. Appl.*, 1915, **3**(11-12), 325.

<sup>3</sup>G. Donelli, La microscopia elettronica all'Istituto Superiore di Sanità dal 1942 al 1992: dai Laboratori di Fisica al Laboratorio di Ultrastrutture, "Quaderni dell'Istituto Superiore di Sanità", <http://www.iss.it/binary/publ/cont/QUADERNO4.pdf>

<sup>4</sup>F. Pocchiari, *Ann. Ist. Sup. San.*, **26** (1), Supp. 1990, 15.

<sup>5</sup>L. Russo, E. Santoni, *Ingegni minuti. Una storia della scienza in Italia*, Feltrinelli, Milano, 2010, pp. 434, 443, 448.

<sup>6</sup>G. Coronedi, G. Mei Mentilucci, O. Barbieri, *Il Morgagni*, parte I, n. 56, 1912, 218.

<sup>7</sup>Editorial, *The Lancet*, February 25, 2012, **379**, 685, [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com)