

Che cos'è la farmacologia

ASPETTI GENERALI

In questo capitolo introduttivo vengono illustrate la nascita della farmacologia e la sua evoluzione in disciplina scientifica; inoltre, vengono descritti la sua attuale struttura, la sua continua evoluzione e i suoi collegamenti con le altre discipline biomediche. L'obiettivo è fornire al lettore il contesto storico e concettuale necessario per orientarsi nei capitoli successivi, che costituiscono la struttura portante del presente libro. I lettori che desiderassero immergersi immediatamente nello studio della farmacologia possono saltare questo capitolo.

CHE COS'È UN FARMACO?

Un farmaco può essere definito come *una sostanza chimica con una struttura nota, diversa dai nutrienti o dagli elementi¹ essenziali della dieta, che produce un effetto biologico quando viene somministrato a un organismo vivente*.

Questa definizione, seppure utile, richiede alcune precisazioni. I farmaci possono essere sostanze chimiche di origine sintetica, animale o vegetale oppure sostanze prodotte tramite biotecnologie (biofarmaci). Una *medicina* è invece una preparazione chimica che abitualmente, ma non necessariamente, contiene uno o più farmaci e viene somministrata con l'intenzione di determinare un effetto terapeutico. Oltre al principio attivo, le medicine contengono solitamente altre sostanze (eccipienti, stabilizzanti, solventi ecc.) che hanno lo scopo di migliorare la somministrazione, la conservazione o la stabilità della formulazione. Per essere considerata farmaco, una sostanza deve essere somministrata come tale, piuttosto che essere rilasciata attraverso meccanismi fisiologici. Molte sostanze, come per esempio l'insulina o la tiroxina, sono ormoni endogeni, ma diventano farmaci quando vengono somministrate intenzionalmente. Numerosi farmaci non vengono comunemente usati come medicinali, ma rappresentano strumenti utili nella ricerca scientifica. La definizione di farmaco comprende anche le tossine, alcune delle quali trovano impiego in ambito clinico, mentre altre costituiscono strumenti farmacologici fondamentali per la ricerca. Nel linguaggio comune, il termine "droga" è spesso associato a sostanze psicoattive e alla dipendenza, acquisendo una connotazione negativa che tende a influenzare l'opinione disinformata in modo da renderla contraria a qualsiasi forma di terapia chimica. In questo libro di testo verranno trattati prevalentemente

i farmaci utilizzati a scopo terapeutico, ma saranno citati anche i farmaci psicoattivi, quelli legati allo stile di vita e quelli impiegati per migliorare le prestazioni sportive, e verranno forniti importanti esempi di farmaci in via sperimentale. I veleni rientrano strettamente nella definizione di farmaco, e in effetti "tutte le sostanze sono veleni, e nulla è senza veleno: soltanto la dose fa sì che una sostanza non sia veleno" (aforisma attribuito a Paracelso, medico svizzero del XVI secolo); pertanto, i veleni possono essere agenti terapeutici efficaci se somministrati in dosi sub-tossiche. La tossina botulinica ("Botox", si veda il Capitolo 14) ne è un esempio emblematico: è il veleno più potente che si conosca in termini di dose letale, ma è ampiamente utilizzato sia in campo medico sia cosmetico. Gli aspetti generali degli effetti nocivi dei farmaci sono esaminati nel Capitolo 58. La tossicologia è lo studio degli effetti tossici delle sostanze chimiche, compresi i farmaci, e le valutazioni tossicologiche sono parte integrante dello sviluppo delle nuove entità chimiche destinate all'uso medicinale (si veda il Capitolo 60), ma l'argomento non è altrimenti trattato in questo libro.

Storicamente, la definizione di farmaco – una sostanza chimica di struttura nota – precludeva l'inclusione dei vaccini tra i farmaci, dato che in genere si trattava di preparazioni di antigeni ottenuti da forme indebolite o inattivate di microrganismi o virus, dalle loro tossine o dalle loro proteine di superficie. La moderna tecnologia dei vaccini utilizza ora sequenze di DNA o RNA di struttura nota, consentendo loro di rientrare nella definizione di farmaco.

ORIGINI E CONTESTO STORICO

La farmacologia può essere definita come lo studio degli effetti dei farmaci sulle funzioni dei sistemi viventi. La sua nascita come scienza risale alla metà del XIX secolo, così come per altre scienze biomediche basate su un approccio sperimentale piuttosto che su dogmi o intuizioni. È importante ricordare che, fin dalle prime civiltà, venivano ampiamente utilizzati rimedi di origine vegetale, redatte le farmacopee e sviluppato un commercio di sostanze medicinali. Tuttavia, tali pratiche erano prive di fondamento scientifico e rientravano nella cosiddetta *materia medica*². Questa disciplina descrittiva raccoglieva conoscenze empiriche senza fornire una comprensione dei meccanismi d'azione, che sarebbero stati chiariti solo successivamente. Anche Robert Boyle, che dettò le basi scientifiche della chimica verso la metà del XVII secolo, raccomandava nella raccolta *A Collection of Choice Remedies* (1692) l'impiego di preparati a base di vermi, escrementi, urine e muschio ottenuto da teschi prelevati da cadaveri. L'esigenza di migliorare le capacità terapeutiche dei medici, generalmente abili nell'osservazione clinica ma

¹ Come la maggior parte delle definizioni, anche questa ha dei limiti. Per esempio, esistono numerosi elementi essenziali nella dieta, quali il ferro e diverse vitamine, che sono utilizzati come farmaci. Inoltre, alcuni prodotti biotecnologici (per es. epoetina) mostrano una variabilità tra le partite in termini di composizione chimica che ne influenza significativamente le proprietà. Esiste anche lo studio dei nutrienti di grado farmaceutico o "nutraceutici".

² La denominazione persiste ancora oggi in alcune antiche università, per indicare quelle che noi definiremmo cattedre di farmacologia clinica.

limitati negli strumenti di trattamento³ costituì uno stimolo fondamentale allo sviluppo della ricerca farmacologica. Alla fine del XIX secolo, la conoscenza del funzionamento del corpo umano era ancora oltremodo rudimentale, in condizioni sia fisiologiche sia patologiche, e non poteva fornire basi adeguate a comprendere gli effetti dei farmaci. Contemporaneamente, la malattia e la morte erano considerate argomenti semisacri e perciò venivano trattate in modo autoritario piuttosto che scientifico. La pratica clinica spesso era sottomessa alle autorità, prescindendo da ciò che poteva essere dedotto facilmente dai fatti. Un esempio significativo riguarda l'impiego della corteccia di china, riconosciuta come trattamento specifico ed efficace per la malaria: nel 1765 Lind stilò un protocollo specifico per il suo utilizzo. Tuttavia, nel 1804, Johnson sostenne che tale procedura fosse rischiosa per il paziente se utilizzata prima della cessazione della febbre e raccomandò invece l'impiego di abbondanti dosi di calomelano (mercurio cloruro) negli stadi precoci; un'indicazione clinicamente dannosa che venne seguita con deferenza per i successivi quarant'anni. La motivazione a comprendere le azioni dei farmaci nacque dunque dalla pratica clinica, ma la costruzione di una scienza farmacologica richiese basi solide in fisiologia, patologia e chimica. Nel corso del XIX secolo avvennero progressi fondamentali: nel 1858 Virchow propose la teoria della cellula. Le formule strutturali per descrivere un composto chimico furono utilizzate per la prima volta nel 1868. I batteri come causa d'insorgenza di malattie furono scoperti da Pasteur nel 1878. Questi avanzamenti fornirono finalmente il quadro teorico necessario alla disciplina. In precedenza, la farmacologia era priva di solide fondamenta concettuali; risulta pertanto ammirevole la lungimiranza di Rudolf Buchheim che, nel 1847, istituì (nella sua stessa casa, in Estonia) il primo istituto di farmacologia.

Nei suoi primi sviluppi, prima dell'avvento della sintesi organica, gli interessi della farmacologia erano rivolti alla comprensione degli effetti delle sostanze naturali, prevalentemente estratti di piante, e di poche e spesso tossiche sostanze chimiche come il mercurio e l'arsenico. Un passo cruciale fu la purificazione dei composti attivi dalle piante. Friedrich Sertürner, un giovane farmacista tedesco, nel 1805 purificò la morfina dall'oppio. Altre sostanze seguirono velocemente e, anche se la loro struttura chimica non era nota, questi composti dimostrarono che sostanze chimiche, non forze vitali o magiche, erano responsabili

degli effetti che gli estratti vegetali producevano sugli organismi viventi. I primi farmacologi si concentrarono prevalentemente su sostanze derivate da piante come il chinino, i principi attivi derivati dalla digitale, l'atropina, l'efedrina e la stricnina (molte di queste sostanze sono tuttora utilizzate e sono descritte frequentemente in questo libro)⁴.

LA FARMACOLOGIA NEL XX E NEL XXI SECOLO

A partire dal XX secolo, lo sviluppo della chimica di sintesi trasformò profondamente la farmacologia e l'industria farmaceutica. Comparvero farmaci di sintesi come i barbiturici e gli anestetici locali, mentre la scoperta dei composti dell'arsenico per il trattamento della sifilide da parte di Paul Ehrlich nel 1909 segnò l'inizio della chemioterapia antimicrobica. Nello stesso periodo, William Blair-Bell divenne famoso in tutto il mondo per il suo lavoro pionieristico a Liverpool nel trattamento del cancro al seno con una terapia oncologica basata su composti altamente tossici, la miscela di colloidi di piombo. L'idea era che, sì, i farmaci fossero tossici, ma lo erano un po' di più per un microbo o una cellula tumorale. Questa prima chemioterapia gettò le basi per molte delle terapie antimicrobiche e antitumorali utilizzate ancora oggi. Successivamente, altre scoperte pionieristiche furono quella degli antibatterici sulfamidici, scoperti da Gerhard Domagk nel 1935, e, durante la seconda guerra mondiale, lo sviluppo della penicillina da parte di Chain e Florey, basato sulle iniziali scoperte di Fleming.

Questi pochi esempi, ma molto noti, mostrano come, nella prima metà del XX secolo, lo sviluppo della chimica di sintesi e la rinascita della chimica dei prodotti naturali siano stati responsabili di un importante rinnovamento delle terapie. Ogni nuova classe di farmaci scoperta costituiva per i farmacologi un nuovo oggetto di sfida ed è in quel periodo che la farmacologia definì la propria identità e conquistò una sua dignità nell'ambito delle scienze biomediche.

Parallelamente, la fisiologia progredì significativamente, in particolare per quanto riguarda lo studio dei mediatori chimici, che saranno discussi in dettaglio in altri capitoli del volume. Molti ormoni, neurotrasmettitori e mediatori dell'infiammazione furono scoperti in quel periodo, e venne chiarito il ruolo della comunicazione chimica nella regolazione della maggior parte dei processi dell'organismo. Ciò contribuì a delineare un'ampia area di interesse comune tra fisiologia e farmacologia, centrata sulle interazioni tra sostanze chimiche e sistemi viventi, ambito che aveva da sempre interessato i farmacologi. In effetti, queste discipline si sono evolute di pari passo, poiché ogni meccanismo fisiologico o patologico può potenzialmente costituire un bersaglio per l'intervento farmacologico. Il concetto di "recettore" per i mediatori chimici, proposto per la prima volta da Langley nel 1905, fu immediatamente accolto e utilizzato da farmacologi come Clark, Gaddum, Schild e altri, e rappresenta tuttora un pilastro della farmacologia moderna (si vedano i Capitoli 2 e 3). Il concetto di recettore e le tecnologie che ne derivano hanno dato grande slancio alla scoperta di nuovi farmaci e alla loro applicazione in terapia. All'inizio del XX secolo anche la biochimica fece la sua comparsa come scienza distinta e la scoperta degli enzimi e delle vie biochimiche fornì ulteriori informazioni utili alla comprensione degli effetti dei farmaci. L'immagine della farmacologia che emerge da questa sintetica presentazione della sua storia (Figura 1.1) è quella di una scienza che si

³ Oliver Wendell Holmes, un eminente medico, scrisse nel 1860: "Credo fortemente che se l'intera materia medica, come viene ora utilizzata, potesse essere sprofondata sul fondo del mare, sarebbe un vantaggio per tutto il genere umano e un danno per i pesci" (si veda Porter, 1997).

⁴ Un notevole numero di sostanze sintetiche ottenne un'importanza farmacologica molto prima dell'era della sintesi chimica. L'etere dietilico, preparato per la prima volta come "olio dolce del vetriolo" nel XVI secolo, e l'ossido nitroso, preparato da Humphrey Davy nel 1799, furono utilizzati per rallegrare le feste prima di essere usati come anestetici nel XIX secolo (si veda il Capitolo 41). Il nitrito di amile (si veda il Capitolo 19) è stato prodotto nel 1859 e si può dire che sia stato il primo farmaco con un'utilizzo terapeutico razionale; i suoi effetti sull'angina furono previsti sulla base dei suoi effetti fisiologici: un vero farmaco derivato da esperienze farmacologiche e un maleodorante precursore dei nitrovasodilatatori ancora oggi ampiamente utilizzati. L'aspirina (si veda il Capitolo 25), il farmaco più ampiamente utilizzato nella storia, fu sintetizzata per la prima volta da Gerhardt nel 1853, ma senza alcuno scopo terapeutico. Fu successivamente riscoperta nel 1897 nei laboratori dell'industria tedesca Bayer, che stava cercando un derivato sintetico meno tossico dell'acido salicilico. La commercializzazione dell'aspirina da parte della Bayer ebbe inizio nel 1899, determinando per l'azienda un notevole successo economico.

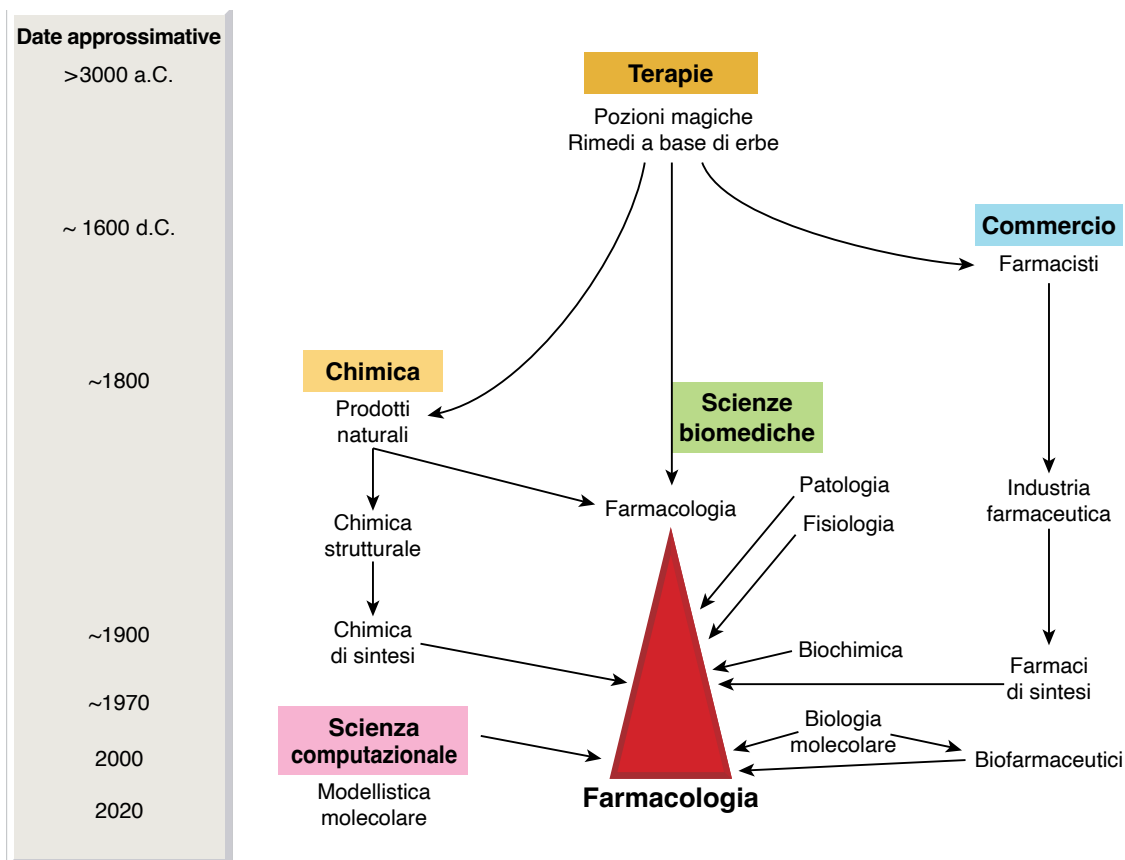


Figura 1.1 Lo sviluppo della farmacologia.

è sviluppata da antichi fondamenti terapeutici di tipo pre-scientifico, coinvolta nel commercio del XVII secolo, e che, a partire dalla metà del XIX secolo, ha conquistato dignità e rispetto grazie agli sviluppi della scienza. La farmacologia si è sviluppata rapidamente insieme alla chimica organica e alle altre scienze biomediche, assimilando prontamente le innovazioni della biologia molecolare e cellulare nella seconda metà del XX secolo. Oggi, nel XXI secolo, la disciplina si colloca nella nuova ed entusiasmante era della modellazione molecolare. La determinazione delle strutture proteiche a livello atomistico, in particolare delle proteine recettoriali, consente l'impiego di approcci di modellazione in silico e di simulazione matematica ad alta potenza per rivelare come i farmaci interagiscono con i recettori e i canali ionici. Oltre a fornire maggiori informazioni sul funzionamento dei farmaci attuali, questi approcci ne stanno rivoluzionando la progettazione di nuovi.

PRINCIPI TERAPEUTICI ALTERNATIVI

La medicina moderna si fonda in larga misura sull'uso dei farmaci come principale strumento terapeutico. Tuttavia, altri approcci, quali la chirurgia, le vaccinazioni, la dieta, l'esercizio fisico, gli interventi psicologici, la radioterapia ecc., rivestono un ruolo importante, sebbene siano impiegati con minore frequenza rispetto alle terapie farmacologiche. Prima dell'avvento della medicina basata sull'evidenza, furono proposti numerosi tentativi per individuare interventi terapeutici efficaci, molti dei quali produssero risultati

inferiori o addirittura peggiori rispetto a quelli ottenuti con le osservazioni empiriche. Un esempio è rappresentato dall'*allopattia*, sostenuta da James Gregory (1735-1821), che prevedeva l'impiego di pratiche quali i salassi, gli emetici e i purganti che venivano utilizzati fino alla scomparsa dei sintomi dominanti della malattia. Tali trattamenti causarono un'elevata mortalità e in reazione a queste pratiche, Hahnemann, agli inizi del XIX secolo, introdusse la pratica dell'*omeopatia*. I principi fondanti dell'*omeopatia* sono:

- i simili curano i simili
- l'attività di un farmaco è potenziata dalla sua diluizione.

Rapidamente il sistema proposto raggiunse limiti estremi: Hahnemann raccomandava l'uso di farmaci a una diluizione di $1:10^{60}$, equivalente a una molecola di farmaco diluita in un volume pari alla dimensione dell'orbita di Nettuno.

Nel tempo sono comparsi numerosi altri approcci terapeutici, poi abbandonati, i cui presupposti dogmatici tendevano più all'oscurantismo che al progresso scientifico. Nonostante ciò, sistemi non basati su evidenze scientifiche restano oggi diffusi sotto l'etichetta di "medicine alternative" o "olistiche". La maggior parte di questi rifiuta il "modello medico", secondo cui una malattia deriva da alterazioni delle normali funzioni dell'organismo, definite secondo parametri fisiologici o strutturali e valutate scientificamente mediante metodologie oggettive, influenzate in maniera positiva da adeguati interventi chimici o fisici. Al contrario,

la medicina olistica si basa sul malessere soggettivo che può essere collegato, o meno, alla condizione patologica. Quando la definizione e la valutazione della malattia si discostano dall'oggettività si perde il riferimento a criteri scientifici necessari per la valutazione dell'efficacia terapeutica. Di conseguenza i principi e la pratica possono essere accettati senza soddisfare nessuno dei criteri di validità utili a convincere la mente critica di uno scienziato, e che sono richiesti dalla legge prima che un nuovo farmaco sia introdotto nella comune pratica clinica. La domanda da parte del pubblico di terapie alternative, invece, ha spesso poco a che fare con la loro comprovata efficacia⁵.

AVVENTO DELLE BIOTECNOLOGIE

Fin dal 1980, la biotecnologia ha costituito una delle principali fonti di nuovi agenti terapeutici come gli anticorpi, gli enzimi e varie proteine ad attività regolatoria tra cui gli ormoni, i fattori di crescita e le citochine, gli oligonucleotidi e i vaccini a DNA/RNA (si vedano Clark e Pazdernik, 2015; Theobald, 2020). Benché questi prodotti (definiti *biofarmaci*) vengano generalmente ottenuti con l'ingegneria genetica piuttosto che per sintesi chimica, i principi farmacologici che ne regolano l'uso sono esattamente gli stessi applicati

⁵ L'agenzia governativa britannica Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), prima di registrare un nuovo farmaco, esige una dettagliata documentazione che ne attesti l'efficacia terapeutica sulla base di sperimentazioni cliniche controllate, ma non richiede alcun dato per i prodotti omeopatici o per i molteplici preparati fitoterapici già in commercio prima del *Medicines Act* del 1968.

ai farmaci convenzionali. Guardando al futuro, la terapia genetica e la terapia cellulare (si veda il Capitolo 59), benché ancora nella loro fase iniziale di sviluppo, raggiungeranno presto grande importanza nel pannello delle terapie del futuro. I principi che regolano la progettazione, il rilascio e il controllo del funzionamento di geni artificiali introdotti nelle cellule, o di cellule ingegnerizzate trapiantate nell'organismo, sono molto diversi da quelli delle terapie basate sui farmaci convenzionali e richiedono un diverso approccio concettuale, che libri di testo come questo dovranno sempre più accogliere per rimanere aggiornati sugli sviluppi dei moderni approcci terapeutici.

LA FARMACOLOGIA OGGI

Come accade per molte discipline biomediche, i confini della farmacologia non sono rigidamente definiti né statici. I suoi esponenti (i farmacologi), benché molto pragmatici, sono sempre pronti a sconfinare nei territori di altre discipline, acquisendone le tecniche. Se storicamente la farmacologia era caratterizzata da tecniche e approcci propri, ora tutto ciò è considerato superato e la farmacologia viene definita dal suo scopo principe e cioè lo studio dell'azione dei farmaci e, in particolare, come i loro effetti possano trovare applicazione in terapia, più che dalla propria coerenza scientifica.

La Figura 1.2 mostra la struttura della farmacologia così come è ai nostri giorni. All'interno della disciplina principale si trovano diversi compartimenti (neurofarmacologia, immunofarmacologia, farmacocinetica ecc.) che costituiscono

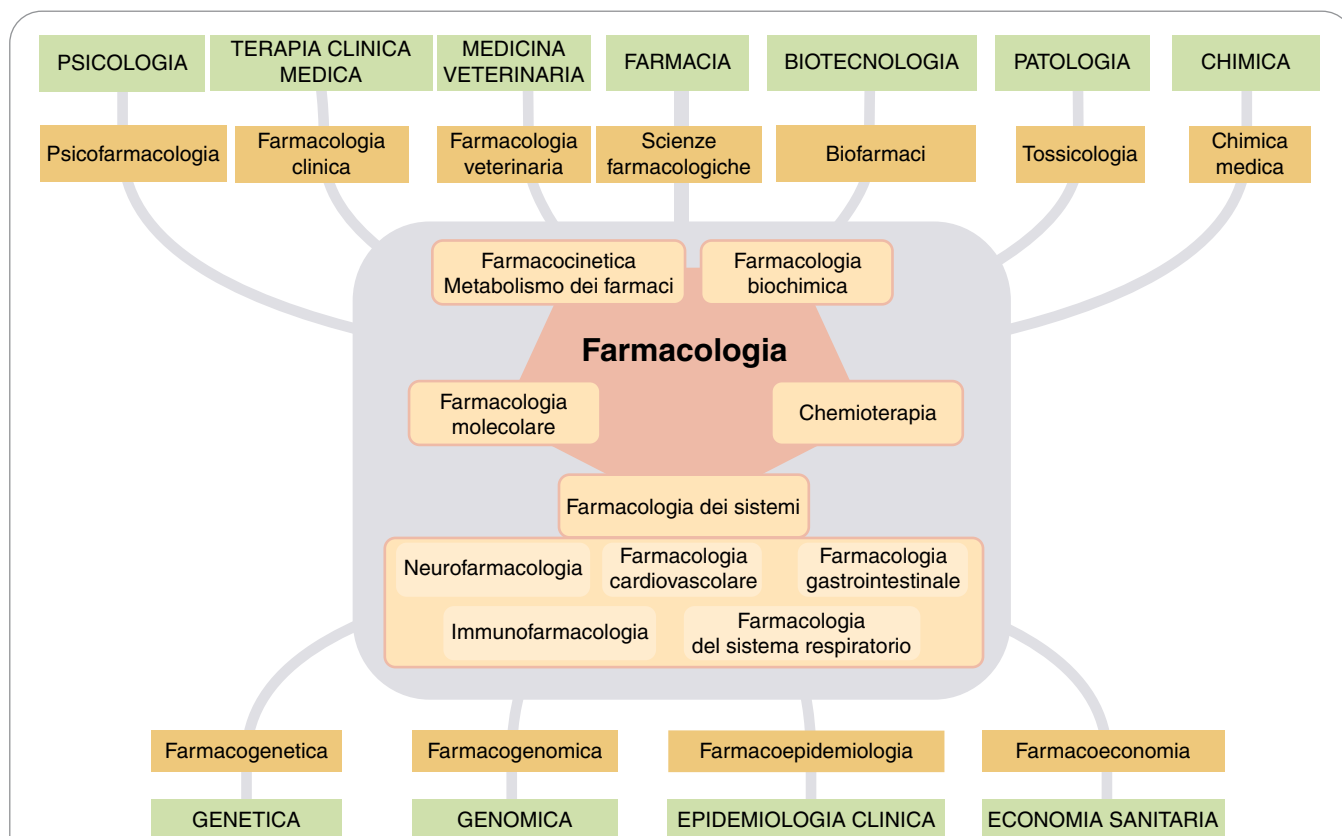


Figura 1.2 Panoramica della farmacologia oggi con le sue varie suddivisioni. Il riquadro grigio contiene le aree generali della farmacologia trattate in questo libro. Le discipline di interfaccia (riquadri giallo senape) collegano la farmacologia alle altre principali discipline biomediche (riquadri verdi).

suddivisioni utili e funzionali, pur non essendo rigidamente delimitati. Queste aree costituiscono anche i temi principali di questo libro di testo. Intorno gravitano, inoltre, molte altre discipline interfaccia non trattate in questo volume ma che legano la farmacologia ad altri campi della medicina. La farmacologia, per sua natura, tende ad avere un gran numero di questi contatti interdisciplinari. Nuovi settori della farmacologia, aggiuntisi solo recentemente, sono la farmacogenomica, la farmacoepidemiologia e la farmacoeconomia.

Farmacogenomica. La farmacogenetica, lo studio delle influenze genetiche sulle risposte ai farmaci, si è inizialmente concentrata sulle reazioni familiari idiosincratichiche ai farmaci, in cui gli individui affetti mostrano una risposta anomala – di solito avversa – a una classe di farmaci (si veda Nebert e Weber, 1990). Rinominata farmacogenomica, ora copre variazioni più ampie della risposta ai farmaci su base genetica, dove la base genetica è più complessa, con l'obiettivo di utilizzare le informazioni genetiche per guidare la scelta della terapia farmacologica su base individuale – la cosiddetta medicina personalizzata (si veda il Capitolo 12). Il concetto principale è che la conoscenza delle caratteristiche genetiche di un individuo potrebbe predire delle differenze fra individui nella risposta ai farmaci. Esempi che confermano questa ipotesi si stanno accumulando rapidamente (si veda il Capitolo 12). Finora sono stati studiati polimorfismi genetici o enzimi che metabolizzano farmaci o recettori (si vedano Weinshilboum e Wang, 2004; Swen et al., 2007). In ultima analisi, il collegamento di specifiche variazioni genetiche a variazioni nelle potenzialità terapeutiche o a reazioni avverse di un particolare farmaco potrebbe aiutare nella scelta della terapia sulla base delle caratteristiche genetiche individuali. La costante ottimizzazione dei costi e della fattibilità della genotipizzazione individuale consentirà una maggiore applicazione di questa tecnica, con potenziali ricadute terapeutiche di vasta portata (si veda il Capitolo 12)⁶.

⁶ Il sequenziamento dell'intero genoma è ora offerto direttamente al pubblico e costa solo 50 sterline (circa 55-60 euro).

Farmacoepidemiologia. Questo settore della farmacologia è dedicato allo studio degli effetti dei farmaci a livello di popolazione (si veda Caparrotta et al., 2019). Si interessa della variabilità degli effetti dei farmaci fra i diversi individui della stessa popolazione o fra popolazioni diverse. Si tratta di una branca della farmacologia che sta assumendo sempre più importanza per le autorità incaricate di decidere se un nuovo farmaco possa essere reso disponibile o meno nella comune pratica clinica. La variabilità tra individui o tra popolazioni di individui limita in parte l'utilità di un farmaco, anche se il suo effetto sembra essere in generale soddisfacente. Gli studi di farmacoepidemiologia analizzano studi clinici controllati e randomizzati, e tengono conto, inoltre, della *compliance* del paziente (il grado di adesione del paziente a uno schema terapeutico) e di altri fattori che possono subentrare quando un farmaco è utilizzato in contesti di vita reale.

Farmacoeconomia. L'obiettivo di questa branca dell'economia della salute consiste nella quantificazione in termini economici dei costi e dei benefici dei farmaci comunemente utilizzati in terapia. Prende spunto dalla preoccupazione di molti Governi di definire un programma di salute pubblica utilizzando i proventi delle tasse, ponendosi quindi il problema fondamentale di scegliere l'approccio terapeutico più appropriato con un uso ottimale del denaro pubblico. Ciò, ovviamente, solleva aspre controversie, perché in ultima analisi si tratta di attribuire un valore monetario alla salute e alla longevità, spesso utilizzando gli anni di vita corretti per la qualità (QALY, Quality-Adjusted Life Year) per misurare l'impatto di nuovi interventi terapeutici e giudicare se la società *debba* finanziare un nuovo farmaco e per quali vantaggi sociali. Come nel caso della farmacoepidemiologia, le autorità regolatorie richiedono sempre più spesso l'analisi economica, oltre alle prove di beneficio individuale, quando prendono decisioni in materia di autorizzazione. Per maggiori informazioni su questo complesso argomento, si veda Franklin et al. (2019).

BIBLIOGRAFIA E LETTURE CONSIGLIATE

Caparrotta, T.M., Dear, J.W., Colhoun, H.M., Webb, D.J., 2019. Caparrotta, T.M., Dear, J.W., Colhoun, H.M., Webb, D.J., 2019. Pharmacoepidemiology: using randomised control trials and observational studies in clinical decision-making. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 85, 1907-1924.
Clark, D.P., Pazderink, N.J., 2015. *Biotechnology*. Elsevier, New York.
Franklin, M., Lomas, J., Walker, S., Young, T., 2019. An educational review about using cost data for the purpose of cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics* 37, 631-643.

Nebert, D.W., Weber, W.W., 1990. Pharmacogenetics. In: Pratt, W.B., Taylor, P. (Eds.), *Principles of Drug Action*, third ed. Churchill Livingstone, New York.
Porter, R., 1997. *The Greatest Benefit to Mankind*. Harper-Collins, London.
Theobald, N., 2020. Emerging vaccine delivery systems for COVID-19. *Drug Discov. Today* 25, 1556-1558.