

CORSO DI LAUREA IN FARMACIA  
PROGRAMMA DEL CORSO DI FARMACI BIOLOGICI  
AA 2020/21

Giuliana Decorti, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e della Salute, decorti@units.it

Introduzione alla Farmacologia

Cenni storici

Cosa sono i farmaci biologici?

Cenni sulle tecniche di produzione.

Principi di farmacocinetica

Assorbimento e distribuzione dei farmaci biologici

Eliminazione dei farmaci biologici dall'organismo

Interazioni tra farmaci

Effetti collaterali dei farmaci biologici

Utilizzo dei farmaci biologici in oncologia

Utilizzo in reumatologia

Utilizzo in gastroenterologia

Altri impieghi dei farmaci biologici

I biosimilari

Considerazioni generali sul costo e sulla regolamentazione d'uso

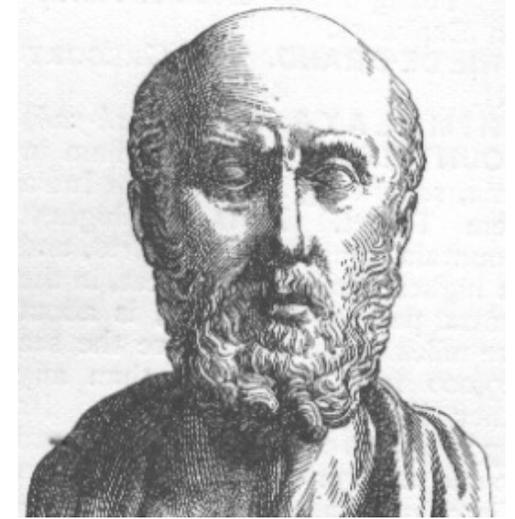
Testi di consultazione:

BA Baldo: Safety of biologics therapy, Springer, 2016

Goodman & Gilman's the pharmacological basis of  
therapeutics, 13th edition, McGraw-Hill, 2018.

HP Rang, MM Dale, JM Ritter, RJ Flower, G Henderson:  
Farmacologia, VII ed., Elsevier Masson, 2012, € 106,00

- **Farmaco:** dal greco ΦΑΡΜΑΚΟΝ (Ippocrate di Kos 460-377 A.C. circa): qualunque sostanza che, introdotta in un organismo, è capace di indurre cambiamenti delle funzioni biologiche tali da modificare la funzionalità di cellule e organi.
- **Farmacologia:** branca delle scienze biomediche che studia i farmaci e le relazioni reciproche che hanno luogo tra questi e gli organismi viventi.



# Esempi di usi diversi di farmaci

- Per prevenire la malattia (profilassi)
- per curare la malattia:
  - terapia sintomatica
  - trattamento specifico (terapia causale)
  - terapia sostitutiva
- per alterare una funzione fisiologica
- per indagare sulla malattia

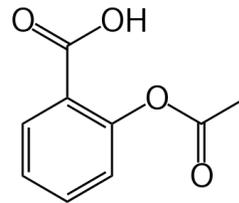
- Un farmaco è un composto che influisce su una funzione fisiologica *in modo specifico*.
- La maggior parte dei farmaci è efficace perché si lega a particolari proteine bersaglio, per esempio:
  - Recettori
  - Enzimi
  - Trasportatori
  - Canali ionici
- Nessun farmaco è completamente specifico nella sua azione. In molti casi, l'aumento della dose di un farmaco provocherà l'interazione con altri bersagli, diversi dal primario, e porterà alla comparsa di effetti collaterali.

# L'evoluzione della farmacologia

Prodotti naturali

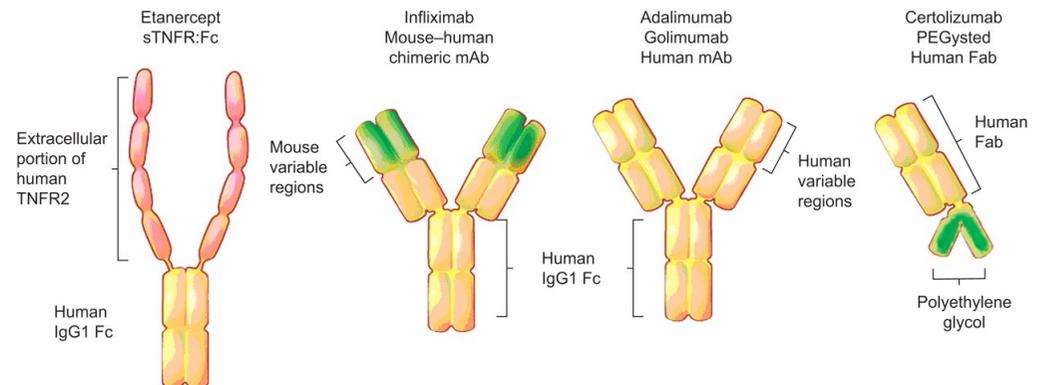


Farmaci di sintesi



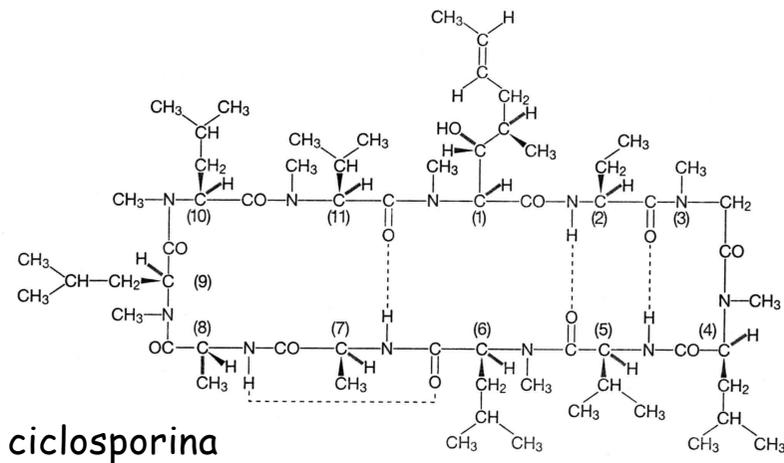
Acido acetil salicilico, Aspirina®

Farmaci biotecnologici



# Origine dei farmaci

- Identificazione, estrazione e purificazione di prodotti naturali
- Casualità



A. European plants as sources of drugs

<p><i>Digitalis purpurea</i></p> <p>Digoxin (Digitoxose)<sub>3</sub></p>	<p><i>Atropa belladonna</i></p> <p>Atropine</p>
<p><i>Salix alba</i></p> <p>Salicylic acid</p>	<p><i>Colchicum autumnale</i></p> <p>Colchicine</p>



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2015  
William C. Campbell, Satoshi Ōmura, Youyou Tu

Share this: [f](#) [G+](#) [t](#) [+](#) 349 [✉](#)

## Youyou Tu - Facts

Youyou Tu

**Born:** 1930, Zhejiang Ningpo, China

**Affiliation at the time of the award:** China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing, China

**Prize motivation:** "for her discoveries concerning a novel therapy against Malaria"

**Prize share:** 1/2



Ill. N. Elmehed. © Nobel Media AB 2015.

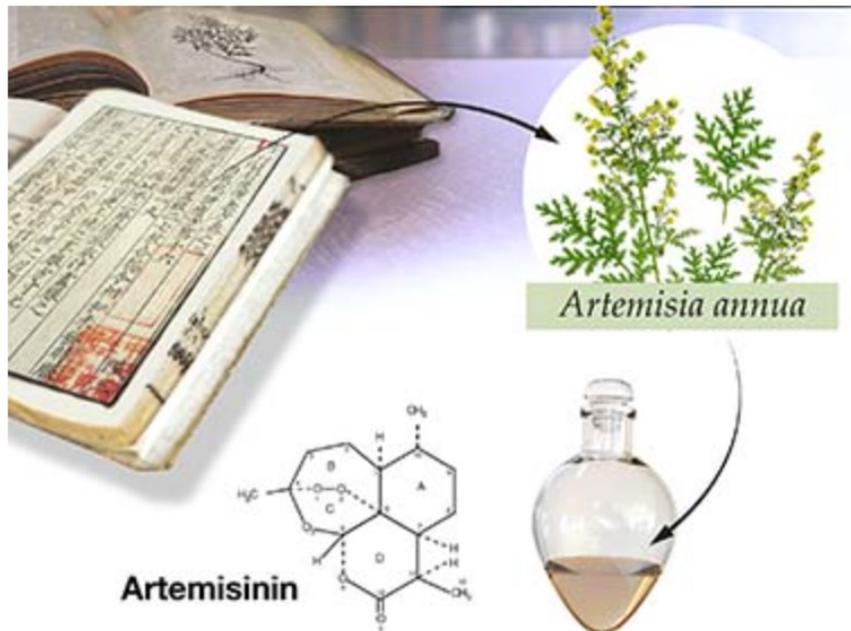


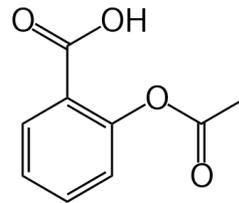
Figure 4: Youyou Tu searched ancient literature on herbal medicine in her quest to develop novel malaria therapies. The plant *Artemisia annua* turned out to be an interesting candidate, and Tu developed a purification procedure, which rendered the active agent, Artemisinin, a drug that is remarkably effective against Malaria.

# L'evoluzione della farmacologia

Prodotti naturali

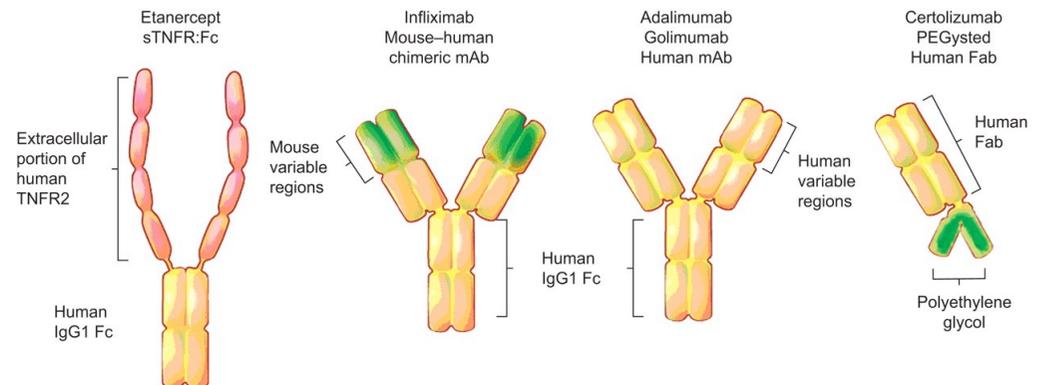


Farmaci di sintesi



Acido acetil salicilico, Aspirina®

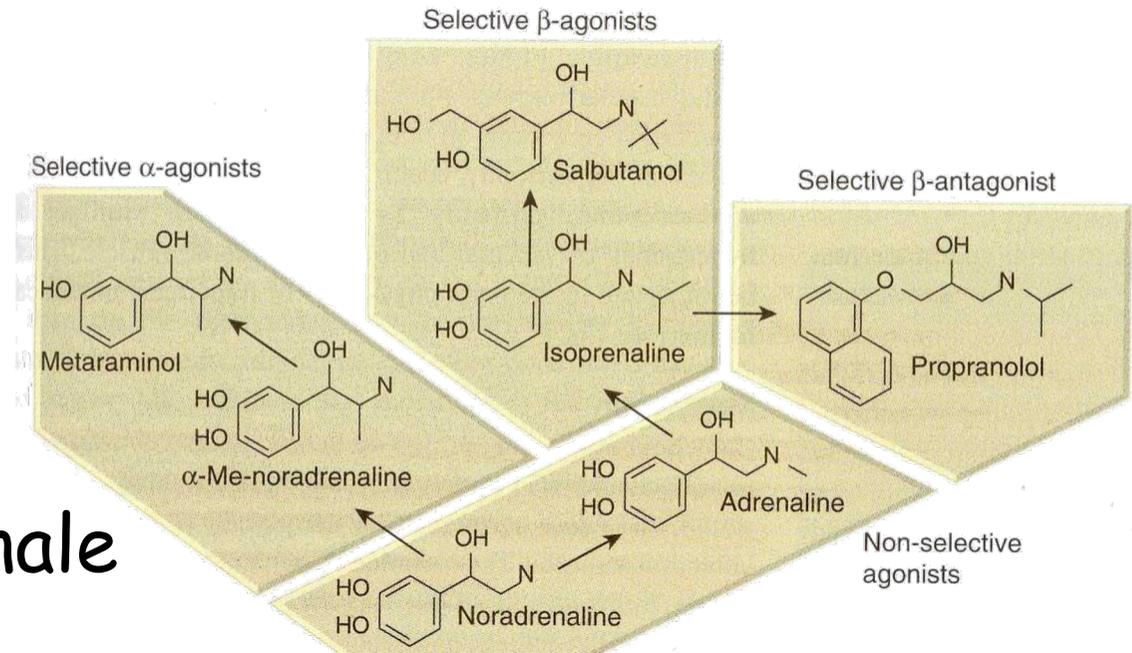
Farmaci biotecnologici



# Origine dei farmaci

- Prodotti da sintesi chimica

- Approccio razionale
- Identificazione del target
- Rapporto struttura-azione



# Origine dei farmaci

- Prodotti da sintesi chimica
  - Chimica combinatoriale
  - Screening ad alto rendimento

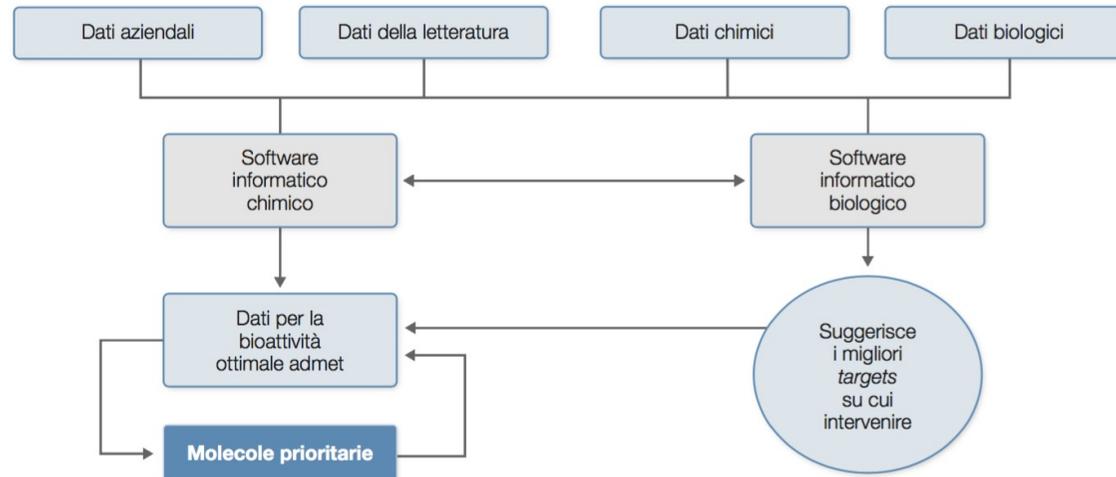


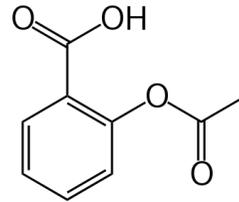
FIGURA 2.7 Scoperta virtuale dei farmaci. (Da: Gershell e Atkins, 2003, modificata)

# L'evoluzione della farmacologia

Prodotti naturali

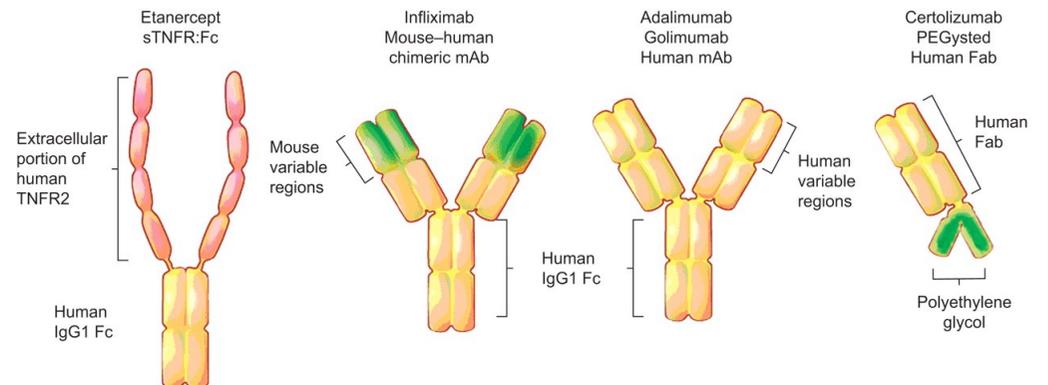


Farmaci di sintesi



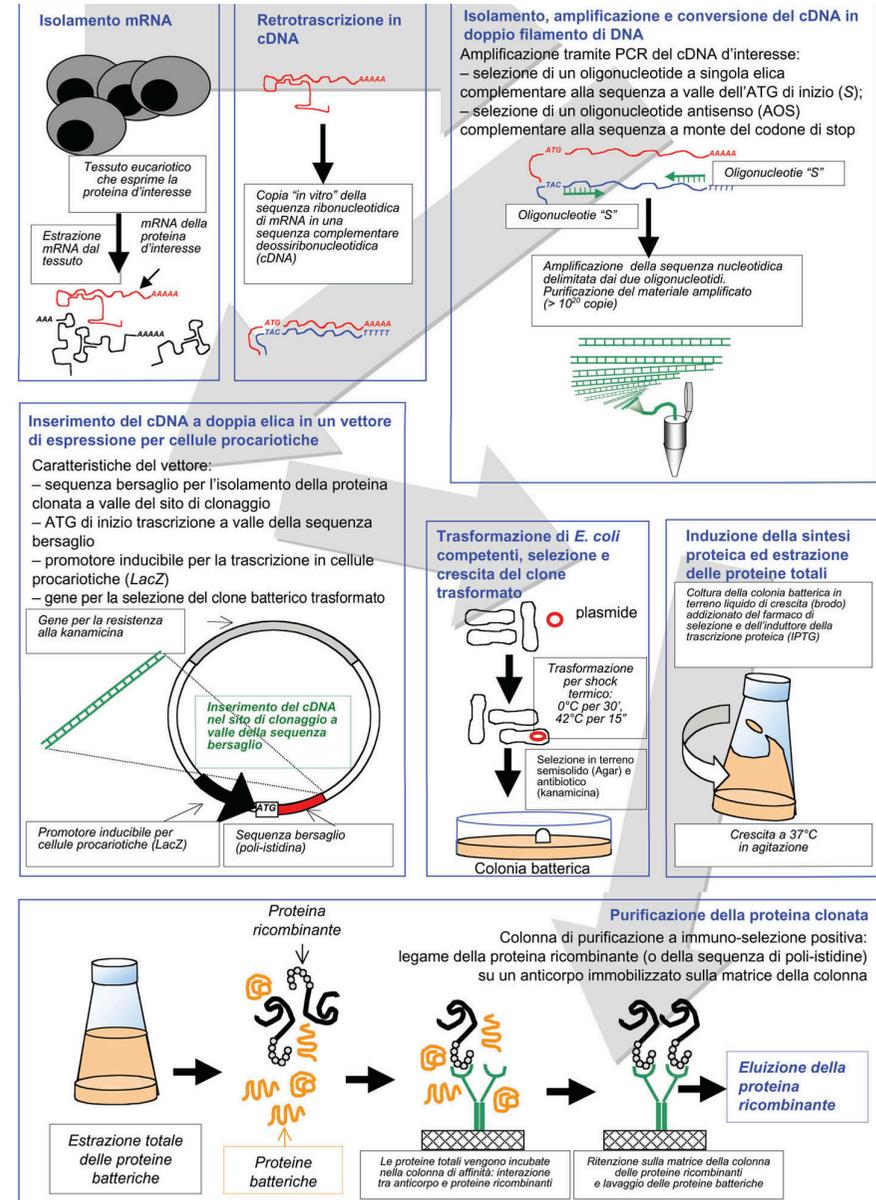
Acido acetil salicilico, Aspirina®

Farmaci biotecnologici



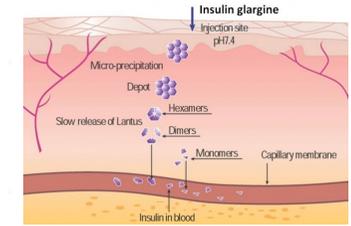
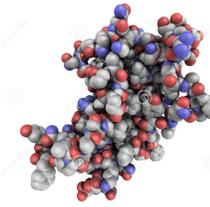
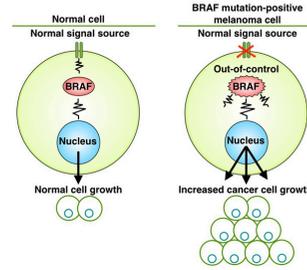
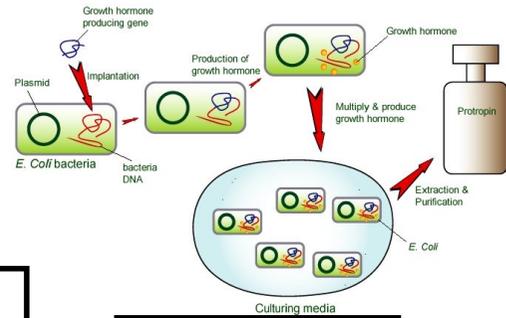
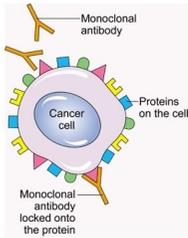
# Origine dei farmaci

- Farmaci biotecnologici, da DNA ricombinante



# Farmaco biologico

- Un medicinale biologico è quello che contiene una o più sostanze attive derivate da una fonte biologica o ottenuti attraverso un processo biologico, e che necessita di una rigorosa standardizzazione delle fasi di produzione e di controlli chimico-fisici e biologici integrati; alcune di queste sostanze attive possono essere già presenti nell'organismo umano ad esempio proteine come l'insulina, l'ormone della crescita e l'eritropoietina. I medicinali biologici sono molecole più grandi e più complesse rispetto ai medicinali non biologici. Soltanto gli organismi viventi sono in grado di riprodurre tale complessità (EMA/837505/2011).



Vengono prodotti i primi anticorpi monoclonali

Ormone della crescita ricombinante (Humatrope)

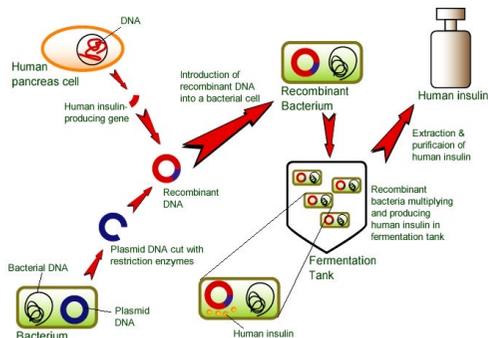
Riscontrata mutazione BRAF nel melanoma

Viene autorizzato dall'EMA il primo biosimilare di somatotropina

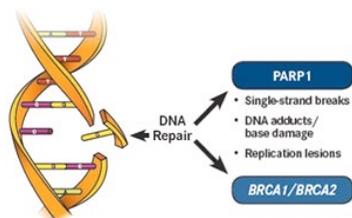
Viene autorizzato dall'EMA il primo biosimilare di insulina glargine

1979    1982    1987    1994-95    2002    2004    2006    2010    2014

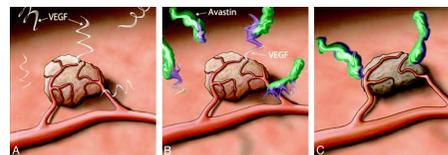
Humulin, l'insulina umana prodotta da batteri geneticamente modificati è il primo farmaco biotecnologico ad essere approvato



Identificati i geni di suscettibilità ai tumori mammari e ovarici BrCa1 e BrCa2



Viene approvato bevacizumab, primo farmaco antiangiogenesi



Crizotinib in ALK-NSCLC, tasso di risposta senza precedenti

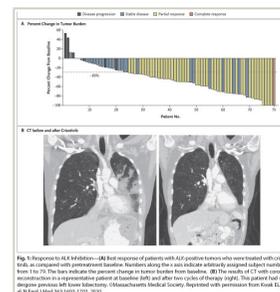
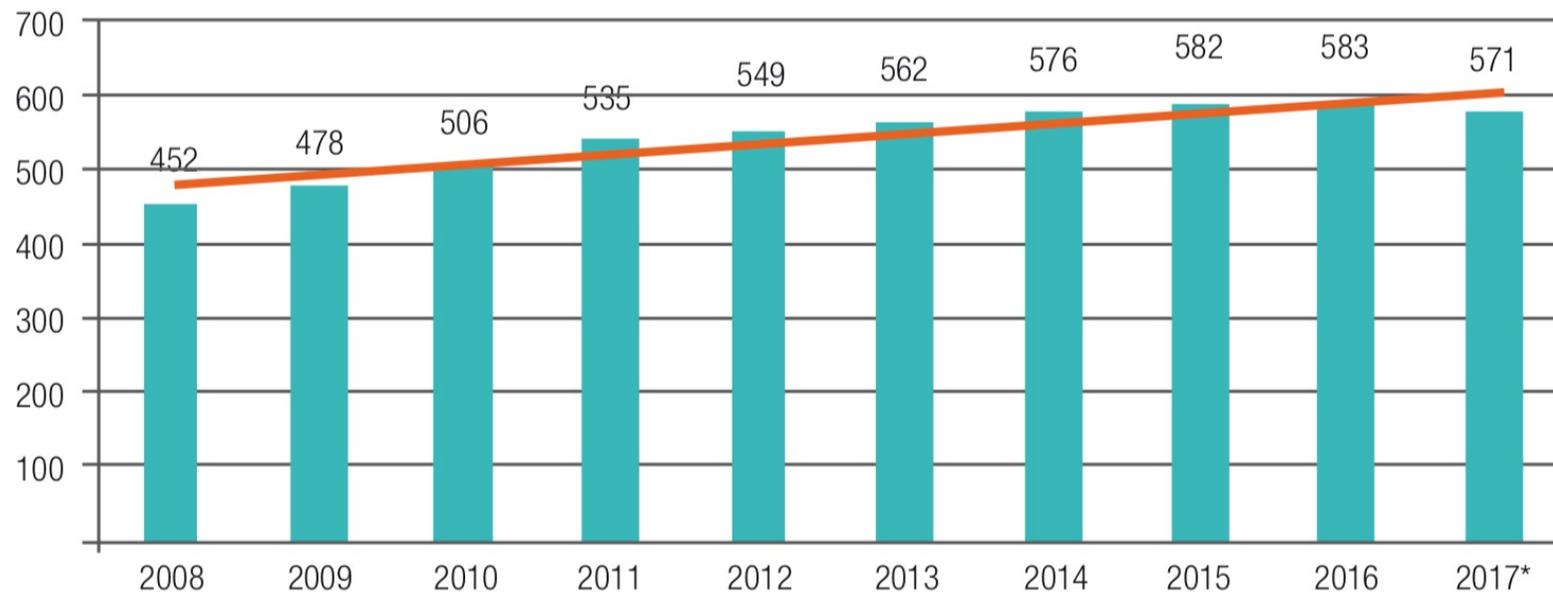


Fig. 4. Response to ALK inhibitors. (A) Best response of patients with ALK-positive tumors who were treated with crizotinib, as compared with previous best baseline. Numbers along bars are mean values (SD) by assigned subject number from the 2009 study. The bars indicate the percent change in tumor volume from baseline. (B) The results of CT with contrast administration in representative patient at baseline (left) and after two cycles of therapy (right). The patient had an ongoing response with tumor shrinkage. (C) Representative axial CT scans. Reprinted with permission from Basel, L, et al. *N Engl J Med* 363:1010-1019, 2010.

# La crescita dell'industria biotec in Italia

Numero di imprese biotech in Italia



\* Dato provvisorio

### 3. I numeri del biotech italiano

## I numeri del biotech italiano ...

	<b>Totale imprese</b>	<b>Imprese dedicate alla R&amp;S biotech...</b>	<b>... di cui, imprese a capitale italiano</b>
<b>Numero imprese*</b>	571	323	296
<b>Fatturato biotech**</b>	11.535.929	4.583.022	1.124.316
<b>Investimenti R&amp;S totali**</b>	2.148.985	549.843	300.474
<b>Investimenti R&amp;S biotech totali**</b>	764.367	491.607	270.039
<b>Addetti biotech**</b>	12.781	5.879	4.087
<b>Addetti R&amp;S biotech**</b>	3.790	2.875	1.868

Valori in migliaia di euro €/000

\* Ultimo dato disponibile, 2017

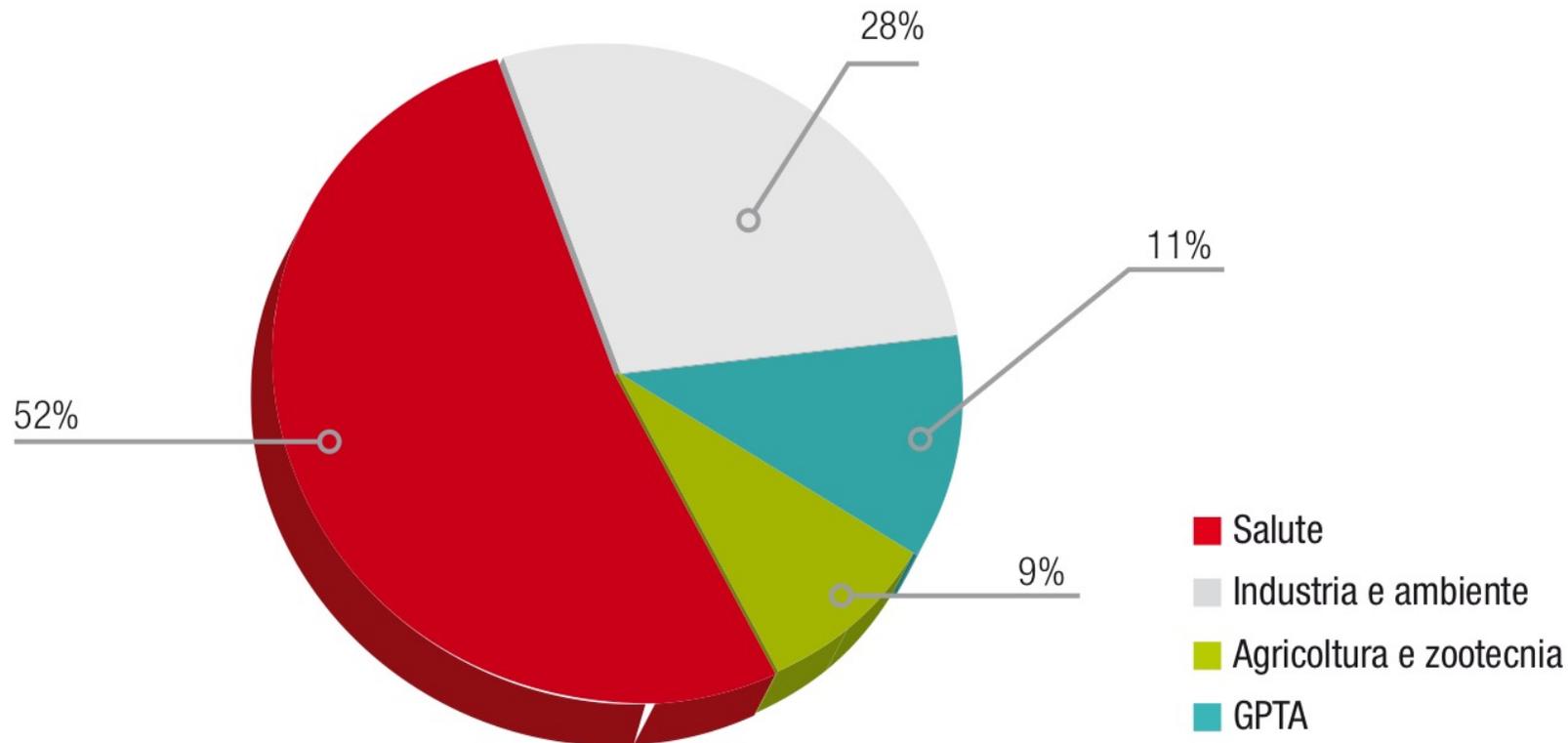
\*\* Ultimo dato disponibile, 2016

- A fine 2017 sono presenti 571 imprese di biotecnologie in Italia.
- Il fatturato biotech totale è superiore agli 11,5 miliardi di euro con un incremento del 12% tra 2014 e 2016.
- Il numero degli addetti biotech sfiora le 13.000 unità, registrando un incremento del 17% nelle *imprese dedicate alla R&S biotech a capitale italiano*.

- Gli investimenti complessivi in R&S\*\*\* delle imprese censite ammontano a 2,15 miliardi di euro, mentre gli investimenti in R&S biotech superano i 760 milioni, registrando una crescita del 22% tra il 2014 e il 2016.

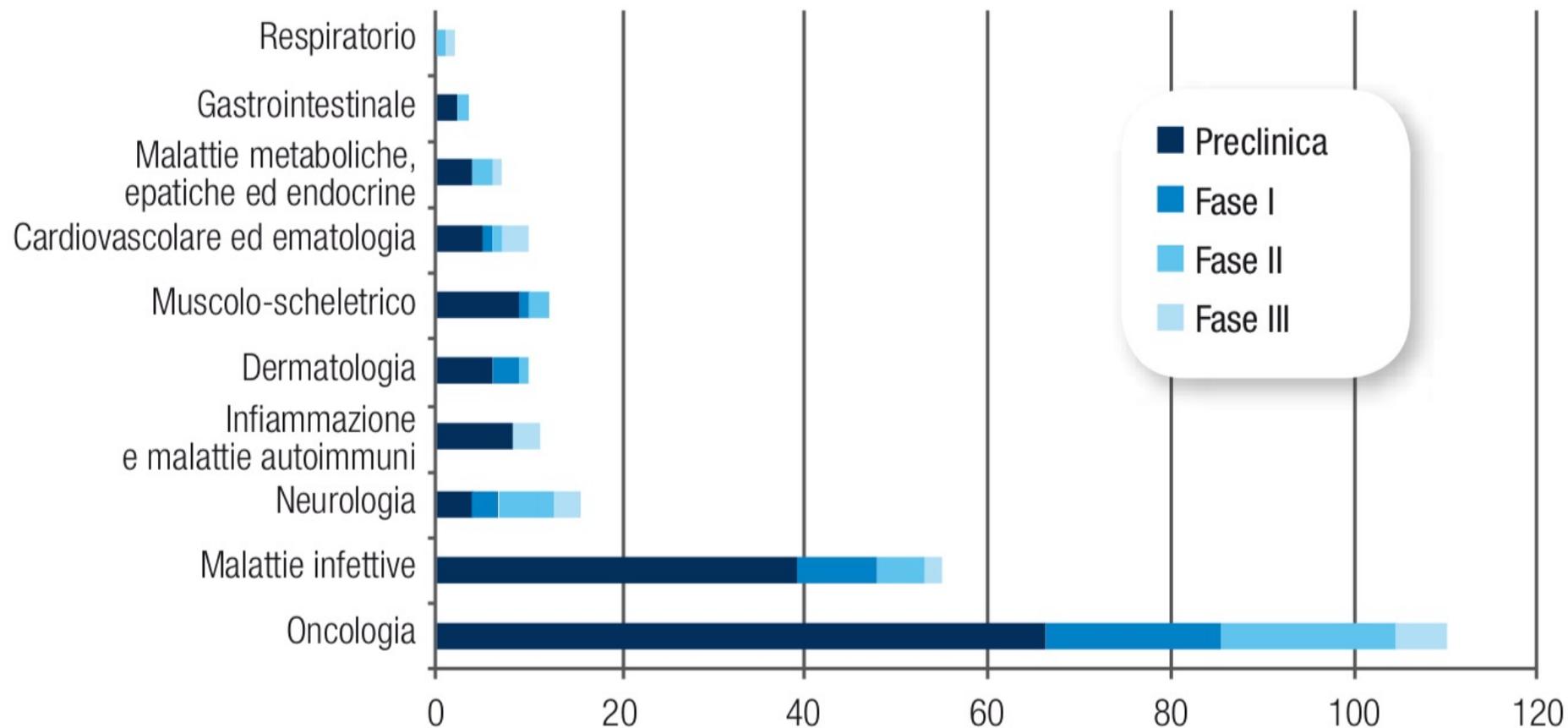
\*\*\* Totale intra-muros ed extra-muros

## Analisi per settore di applicazione



La fotografia delle imprese di biotecnologie in Italia conferma il primato, già riscontrato nelle precedenti rilevazioni, delle imprese che operano nel settore delle biotecnologie applicate alla salute dell'uomo, che rappresentano oltre la metà delle imprese biotech italiane (52%). A seguire si segnala la presenza delle imprese focalizzate su industria e ambiente che rappresentano il 28% del totale. Una porzione del totale è riservata, inoltre, alle imprese attive nella Genomica, Proteomica e Tecnologie Abilitanti - GPTA (11%) e al settore delle biotecnologie applicate ad agricoltura e zootecnia (9%).

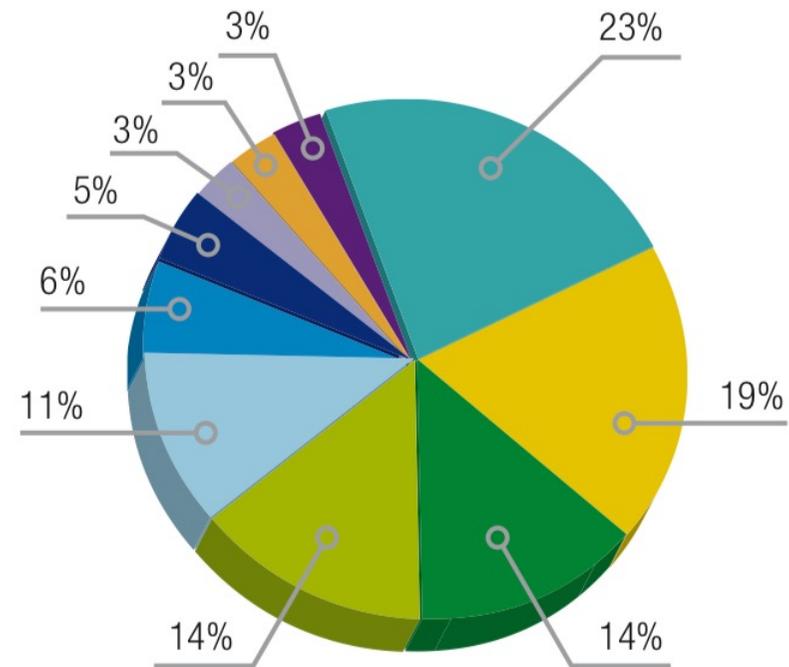
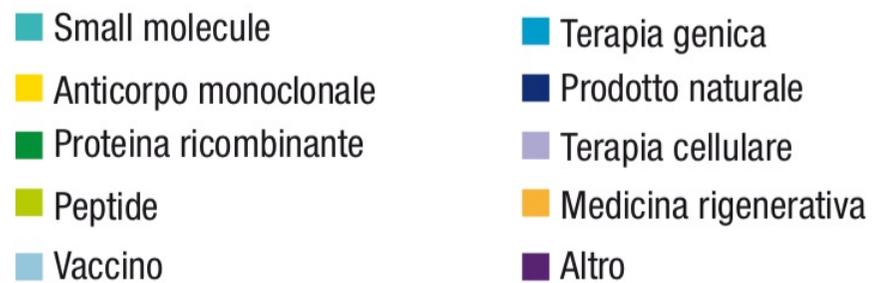
## Analisi dei prodotti in sperimentazione per area terapeutica e fase di sviluppo



ENEA - Servizio Industria e Associazioni Imprenditoriali • Centro Studi Assobiotec®

Aprile 2018

## Analisi dei prodotti per tipologia



- Oggi circa il 50% di tutti i nuovi farmaci e terapie in sviluppo per il prossimo futuro sono biotech e la proporzione cresce nei trattamenti innovativi come vaccini, anticorpi monoclonali per il trattamento di tumori e malattie infiammatorie/infettive, terapie cellulare, terapia genica e medicina rigenerativa. Oltre 350 milioni di pazienti hanno già beneficiato degli effetti delle terapie biotech, inclusi circa 20-30 milioni di pazienti affetti da malattie rare.

# Caratteristiche di un farmaco tradizionale

- Generalmente è una molecola di piccole dimensioni e relativamente semplice
- L'azione farmacologica è in funzione della struttura chimica e può essere modificata dalle modalità di somministrazione e dalla sua formulazione
- Lo sviluppo richiede in genere l'identificazione di una nuova un'entità chimica
- Il farmaco non è ottenuto da materiale vivente, ma da molecole o reagenti chimici standard, tramite reazioni di chimica organica e riproducibili grazie alle metodiche analitiche attualmente disponibili
- Per l'autorizzazione all'immissione in commercio si valutano gli studi relativi alla posologia, all'efficacia clinica e alla sicurezza

# Farmaco biologico/biotecnologico

Farmaco il cui principio attivo è rappresentato da una sostanza (generalmente una proteina ad alto peso molecolare) prodotta **naturalmente** da un organismo vivente (microrganismi o cellule animali) (farmaco biologico propriamente detto) oppure farmaco derivante da una sorgente biologica attraverso l'utilizzo delle **tecniche del DNA ricombinante** (farmaci biotecnologici).



**Farmaco biologico**  
Emoderivati,  
immunoglobuline, vaccini  
tradizionali



**Farmaco biotecnologico**  
Anticorpi monoclonali,  
vaccini ricombinanti

## Farmaco biologico definizione dell'European Medicines Agency (EMA)

Proteina o sostanza farmaceutica a base di acidi nucleici usata per scopi terapeutici o diagnostici, che è prodotta attraverso metodiche diverse dall'estrazione diretta da una fonte nativa (non ingegnerizzata).

In base a questa definizione i farmaci biologici risultano ristretti a preparazioni prodotte con la tecnologia del DNA ricombinante.

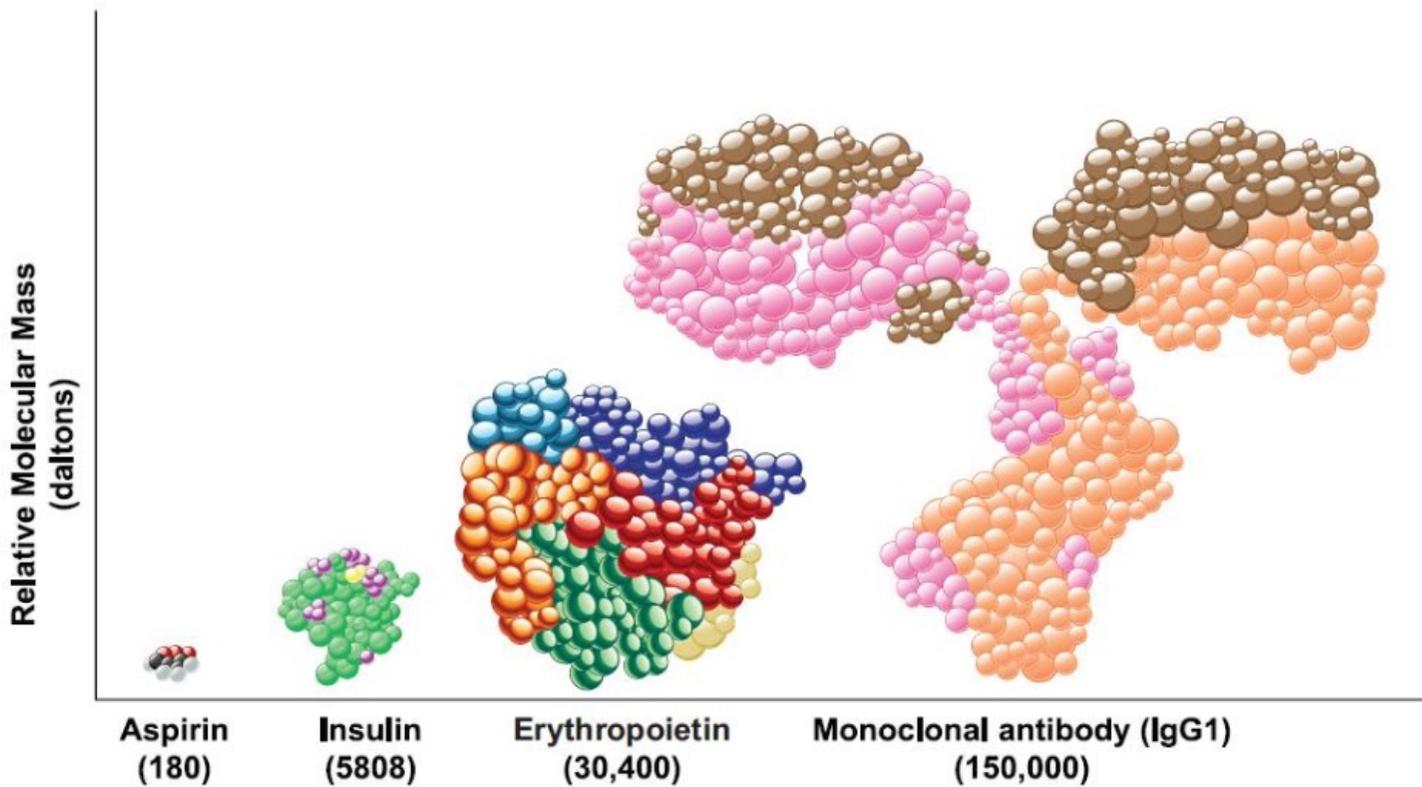
# Caratteristiche dei farmaci biologici/biotecnologici

- Molecole di dimensioni molto grandi e complesse
- L'azione farmacologica è funzione della composizione molecolare, della sua forma e struttura tridimensionale
- Lo sviluppo richiede l'identificazione di una nuova proteina o altra entità chimica
- Le tecniche di produzione sono complesse e dipendono da:
  - Substrato biologico/organismo (cellula ospite utilizzata, plasmidi impiegati per trasfettare/infettare la cellula ospite)
  - Fattori ambientali
  - Materiale e condizioni di crescita/fermentazione
  - Possibile manipolazione genetica
  - Metodiche di estrazione e purificazione
- Per l'autorizzazione all'immissione in commercio si valutano gli studi relativi alla posologia, all'efficacia clinica e alla sicurezza

# Farmaci di sintesi vs farmaci biologici

Farmaci di sintesi	Farmaci biologici
Prodotti attraverso sintesi chimica	Prodotti da colture cellulari
<b>Basso peso molecolare</b>	<b>Alto peso molecolare</b>
Struttura ben definita	Struttura complessa e eterogenea e talvolta non ben definita
Attività indipendente dal processo di produzione	Attività fortemente dipendente dal processo di produzione
Caratterizzato nella sua totalità	Impossibile caratterizzare completamente la composizione molecolare
Stabile	Non stabile
Non immunogenico	Immunogenico
Effetti multipli	Effetto specifico

# Complessità dei farmaci biologici



# Farmaci di sintesi vs farmaci biologici

Farmaci di sintesi	Farmaci biologici
Prodotti attraverso sintesi chimica	Prodotti da colture cellulari
Basso peso molecolare	Alto peso molecolare
Struttura ben definita	Struttura complessa e eterogenea e talvolta non ben definita
Attività indipendente dal processo di produzione	Attività fortemente dipendente dal processo di produzione
Caratterizzato nella sua totalità	Impossibile caratterizzare completamente la composizione molecolare
Stabile	Non stabile
Non immunogenico	Immunogenico
Effetti multipli	Effetto specifico

# Eterogeneità dei farmaci biologici

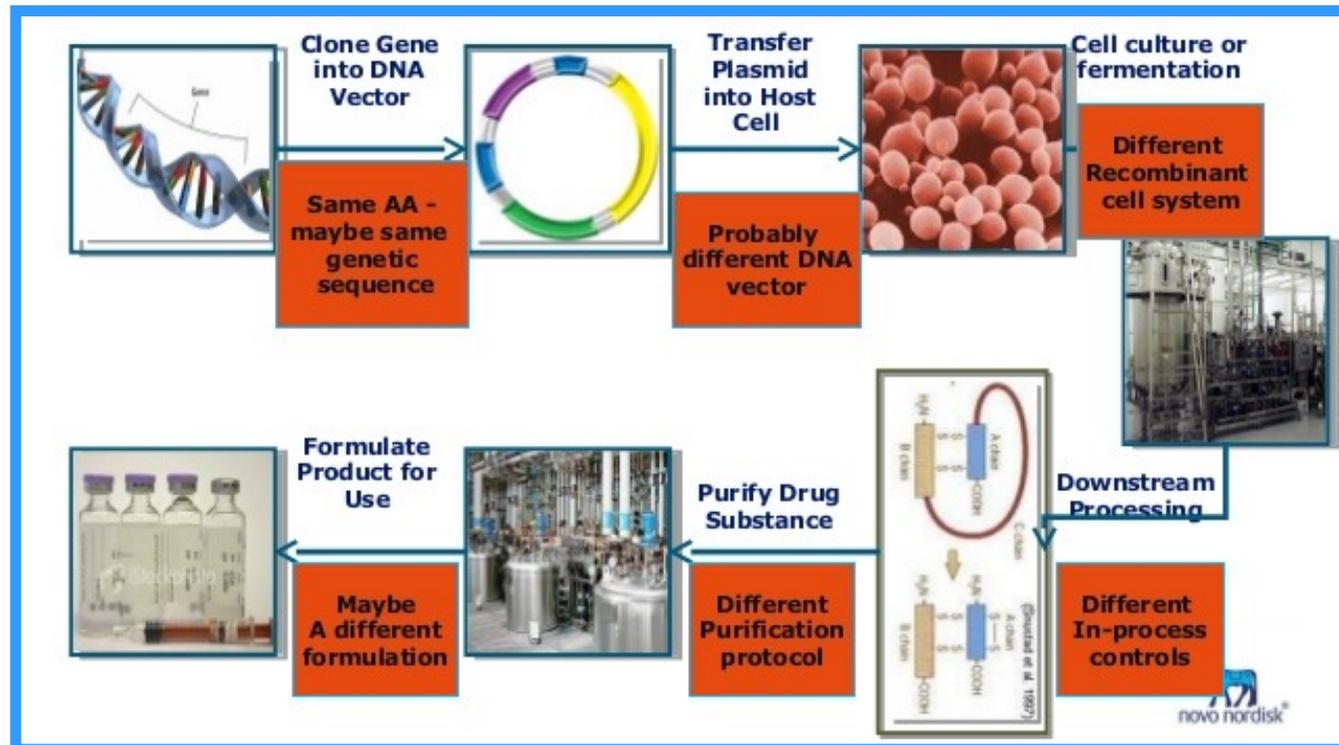
- Poiché sono prodotti da diversi tipi cellulari, possono presentare un gran numero di modificazioni:
  - *Glicosilazioni*: carboidrati si combinano con le proteine a formare glicoproteine
  - *Proteolisi*: degradazione diretta o digestione delle proteine
  - *Acilazione*: un atomo di idrogeno in un composto organico è sostituito da un gruppo acilico
  - *Solfatazione*: trasferimento di un sulfonato ad una proteina

# Farmaci di sintesi vs farmaci biologici

Farmaci di sintesi	Farmaci biologici
Prodotti attraverso sintesi chimica	Prodotti da colture cellulari
Basso peso molecolare	Alto peso molecolare
Struttura ben definita	Struttura complessa e eterogenea e talvolta non ben definita
<b>Attività indipendente dal processo di produzione</b>	<b>Attività fortemente dipendente dal processo di produzione</b>
Caratterizzato nella sua totalità	Impossibile caratterizzare completamente la composizione molecolare
Stabile	Non stabile
Non immunogenico	Immunogenico
Effetti multipli	Effetto specifico

# Il processo è il prodotto

A differenza dei farmaci tradizionali ottenuti per sintesi chimica, la struttura molecolare dei farmaci biologici è strettamente dipendente dal processo di produzione che può durare mesi e che comprende tappe complesse.



# Farmaci di sintesi vs farmaci biologici

Farmaci di sintesi	Farmaci biologici
Prodotti attraverso sintesi chimica	Prodotti da colture cellulari
Basso peso molecolare	Alto peso molecolare
Struttura ben definita	Struttura complessa e eterogenea e talvolta non ben definita
Attività indipendente dl processo di produzione	Attività fortemente dipendente dal processo di produzione
Caratterizzato nella sua totalità	Impossibile caratterizzare completamente la composizione molecolare
Stabile	Non stabile
Non immunogenico	Immunogenico
Effetti multipli	Effetto specifico

# Farmaci biologici/biotecnologici disponibili in commercio

- Anticorpi monoclonali (adalimumab, rituximab, ranibizumab, trastuzumab, panitumumab, certolizumab, golimumab, infliximab, canakinumab, tocilizumab, cetuximab, bevacizumab, omalizumab, natalizumab, palivizumab, ustekinumab, brentuximab vedotin, pertuzumab, eculizumab)
- Inibitori delle tirosin-chinasi (sorafenib, sunitinib, imatinib, regorafenib, erlotinib)
- Citochine e loro antagonisti recettoriali (interferone-alfa, aldesleukin)
- Proteine di fusione (etanercept, aflibercept, abatacept)
- Ormoni (insulina, eritropoietina, somatotropina)
- Fattori di crescita (G-CSF), Fattori della coagulazione
- Vaccini (tradizionali e ricombinanti) (vaccino anti-epatite B, anti-HPV)
- Oligonucleotidi
- CAR-T