

CORSO DI LAUREA IN FARMACIA
PROGRAMMA DEL CORSO DI FARMACI BIOLOGICI
AA 2021/22

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

Farmaci biologici in oncologia

Farmaci biologici in reumatologia

Farmaci biologici in gastroenterologia

Altri impieghi dei farmaci biologici

I biosimilari

Considerazioni generali sul costo e sulla regolamentazione d'uso

Testi di consultazione:

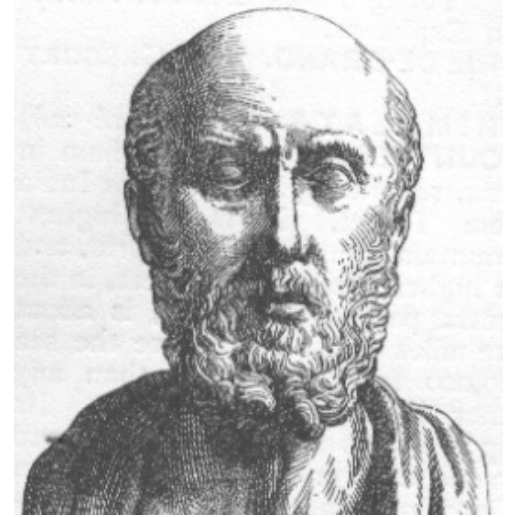
BA Baldo: Safety of biologics therapy, Springer, 2016

E Vegeto, A Maggi, P Minghetti: Farmaci biotecnologici.
Aspetti farmacologici e clinici. CEA, 2020

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

- **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

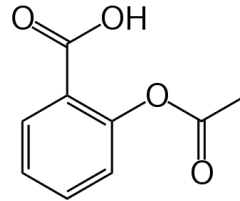
- Un farmaco è un composto che influisce su una funzione fisiologica *in modo specifico*.
- La maggior parte dei farmaci è efficace perché si lega a particolari proteine bersaglio, per esempio:
 - Recettori
 - Enzimi
 - Trasportatori
 - Canali ionici
- Nessun farmaco è completamente specifico nella sua 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

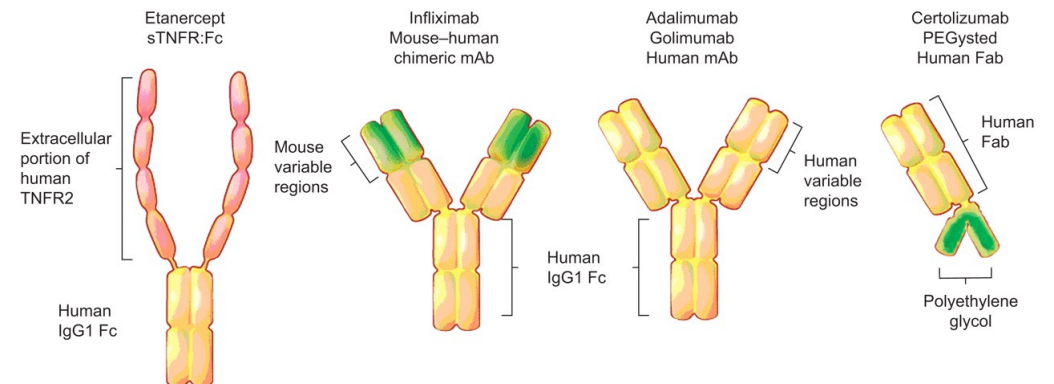


Farmaci di sintesi



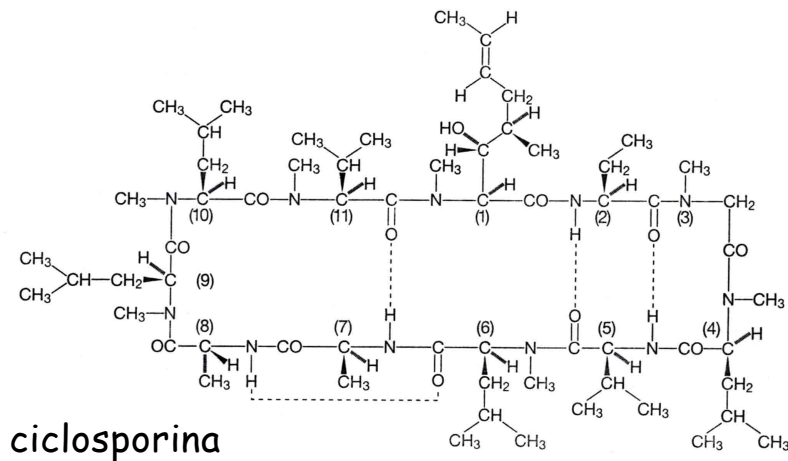
Acido acetil salicilico, Aspirina®

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)₃</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: 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.

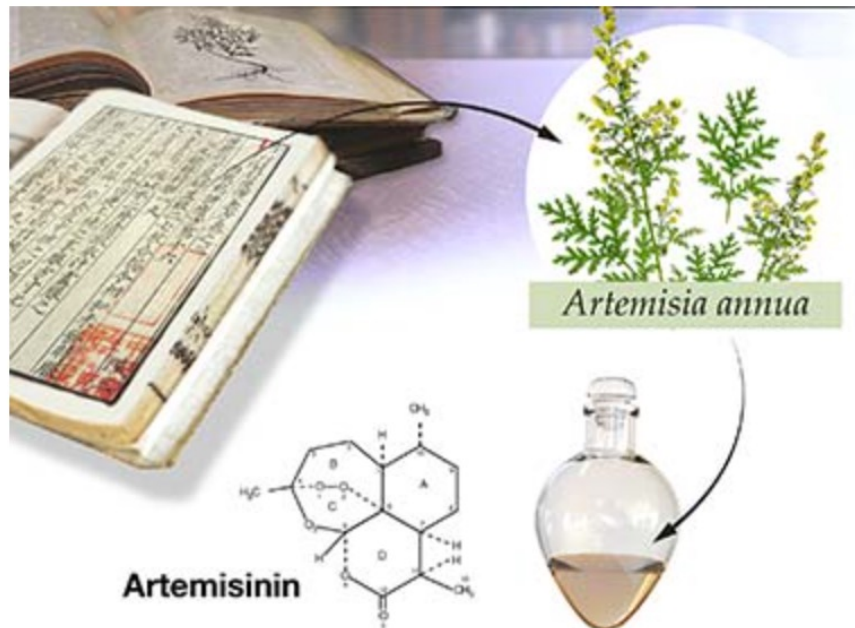


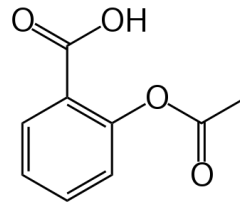
Figure 4: Youyou Tu searched ancient literature on herbal medicine in her quest to develop novel malaria therapies. The plant *Artemisia annua* turned out to be an interesting candidate, and Tu developed a purification procedure, which rendered the active agent, Artemisinin, a drug that is remarkably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

L'evoluzione della farmacologia

Prodotti naturali

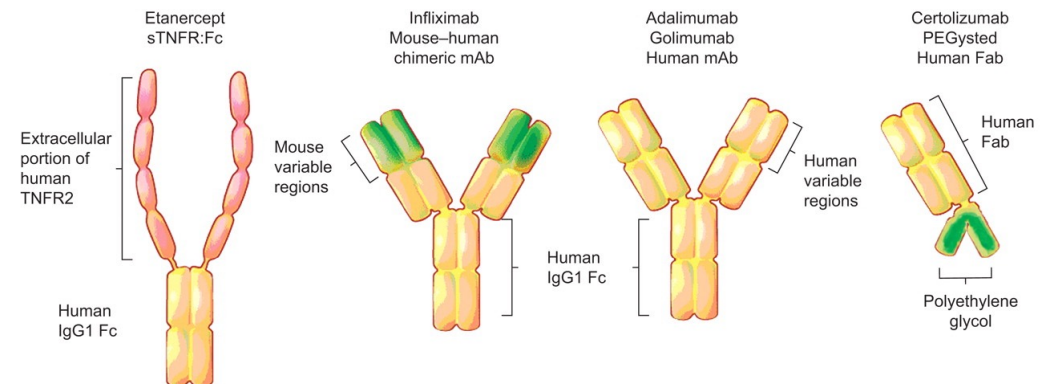


Farmaci di sintesi



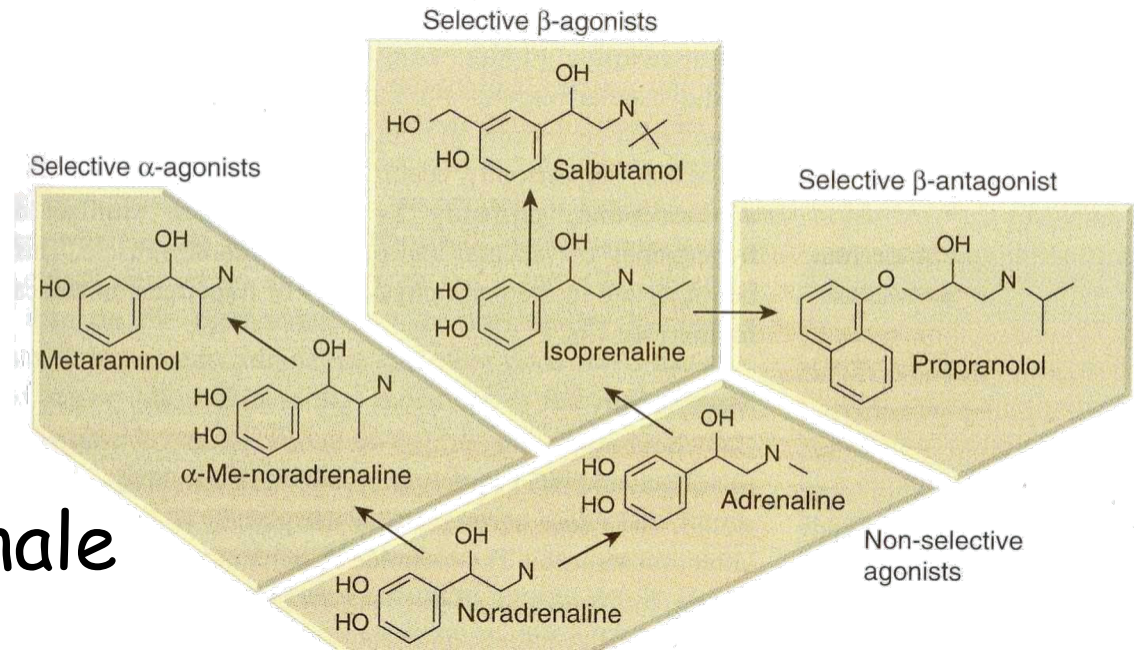
Acido acetil salicilico, Aspirina®

Farmaci biotecnologici



Origine dei farmaci

- Prodotti da sintesi chimica
 - Approccio razionale
 - Identificazione del target
 - Rapporto struttura-azione

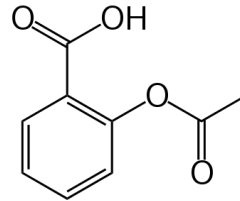


L'evoluzione della farmacologia

Prodotti naturali

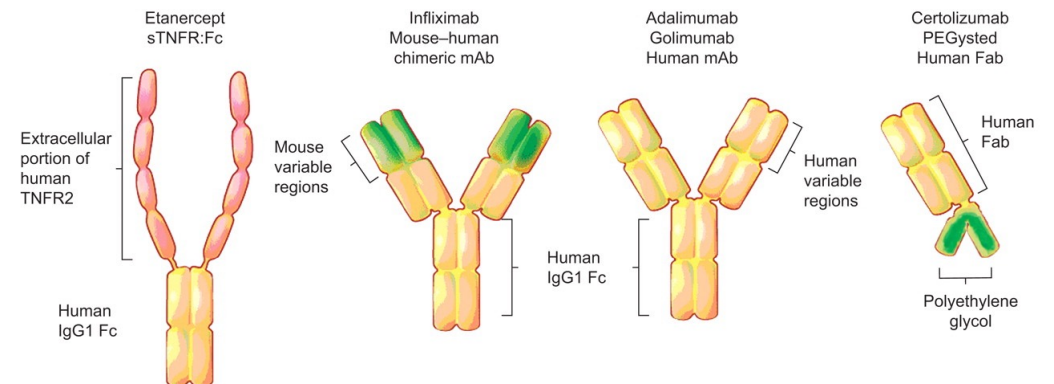


Farmaci di sintesi



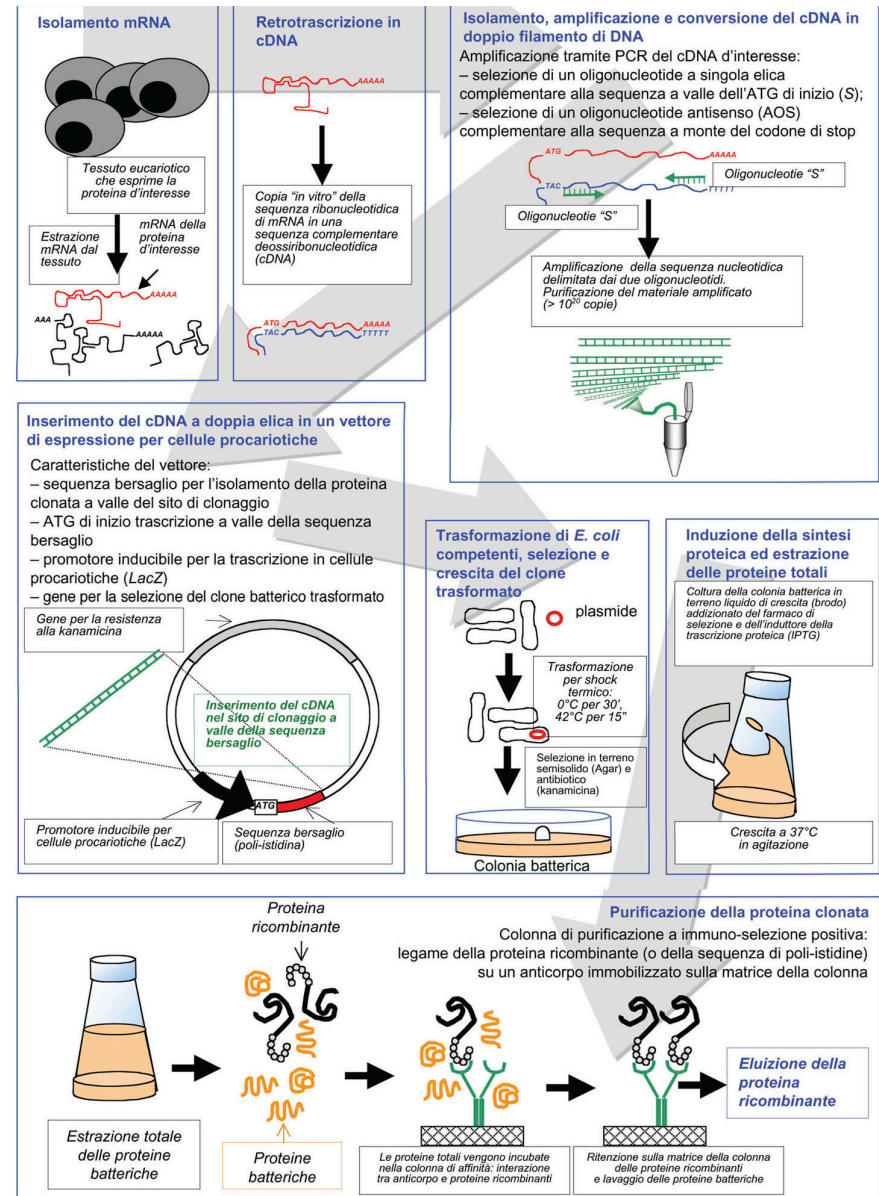
Acido acetil salicilico, Aspirina®

Farmaci biotecnologici



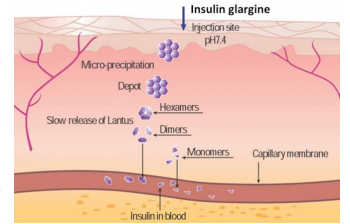
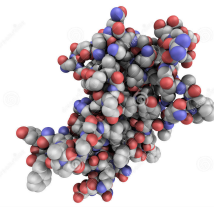
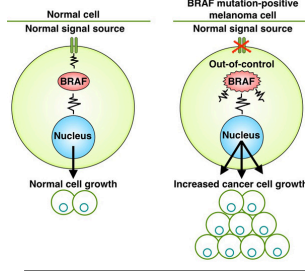
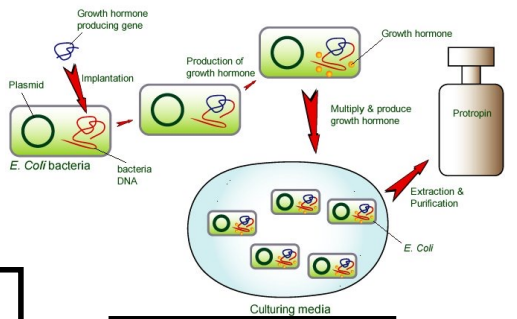
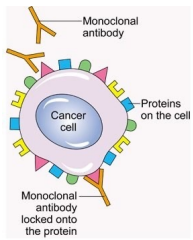
Origine dei farmaci

- 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

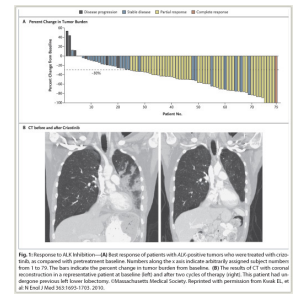
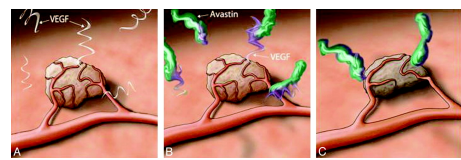
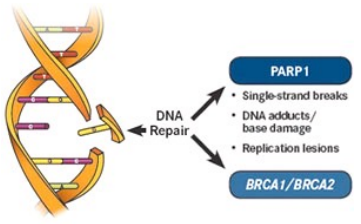
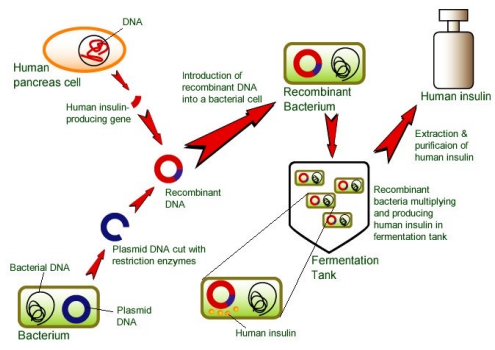
1979 1982 1987 1994-95 2002 2004 2006 2010 2014

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

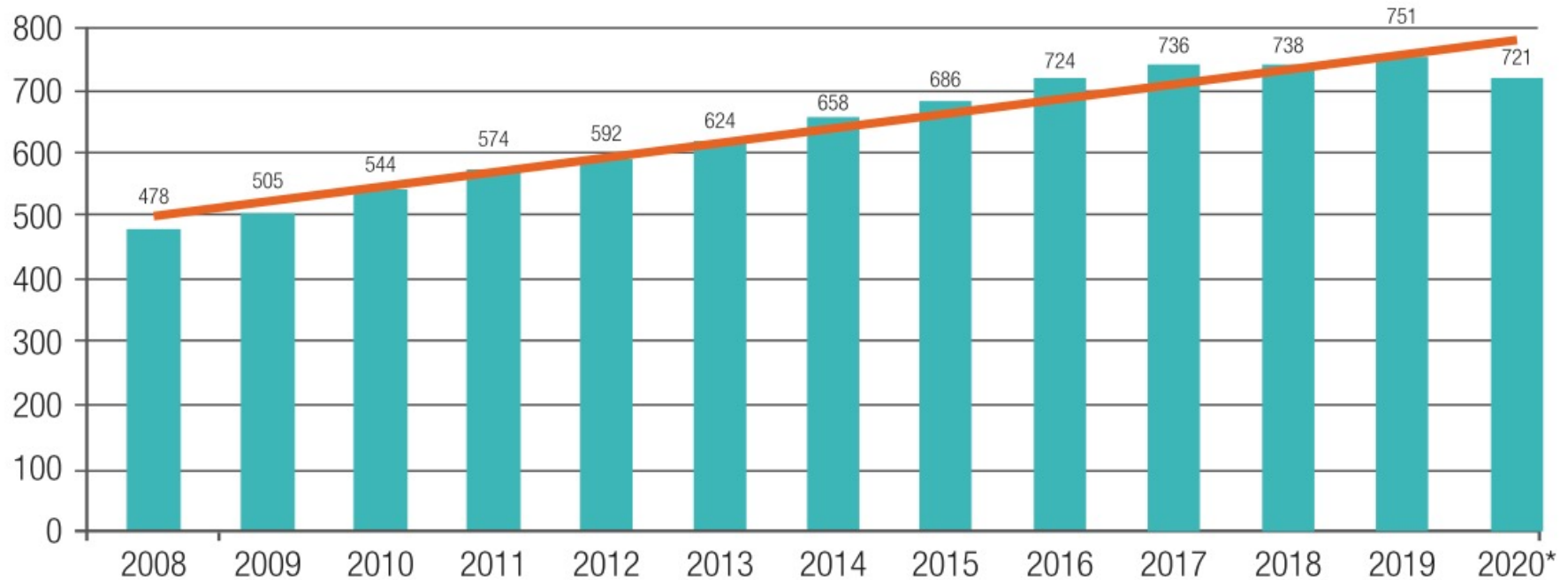
Viene approvato bevacizumab, primo farmaco antiangiogenesi

Crizotinib in ALK-NSCLC, tasso di risposta senza precedenti



L'evoluzione del comparto

Numero di imprese biotech in Italia



*il dato sul numero delle imprese attive a fine 2020 è provvisorio e sottostimato, in quanto diverse imprese biotech costitutesi di recente sfuggono inevitabilmente alla rilevazione condotta nel corso del 2020

I principali indicatori

	Totale imprese	Imprese dedicate alla R&S biotech**	... di cui, imprese a capitale italiano
Numero imprese*	751	404	382
Fatturato biotech*	11.373.674	3.964.292	1.244.174
Investimenti R&S totali*°	1.784.248	469.288	231.548
Investimenti R&S biotech*°	583.264	457.706	224.901
Addetti Biotech*	13.246	6.256	4.329
Addetti R&S biotech*	4.621	2.993	2.035

Valori in migliaia di euro €/000

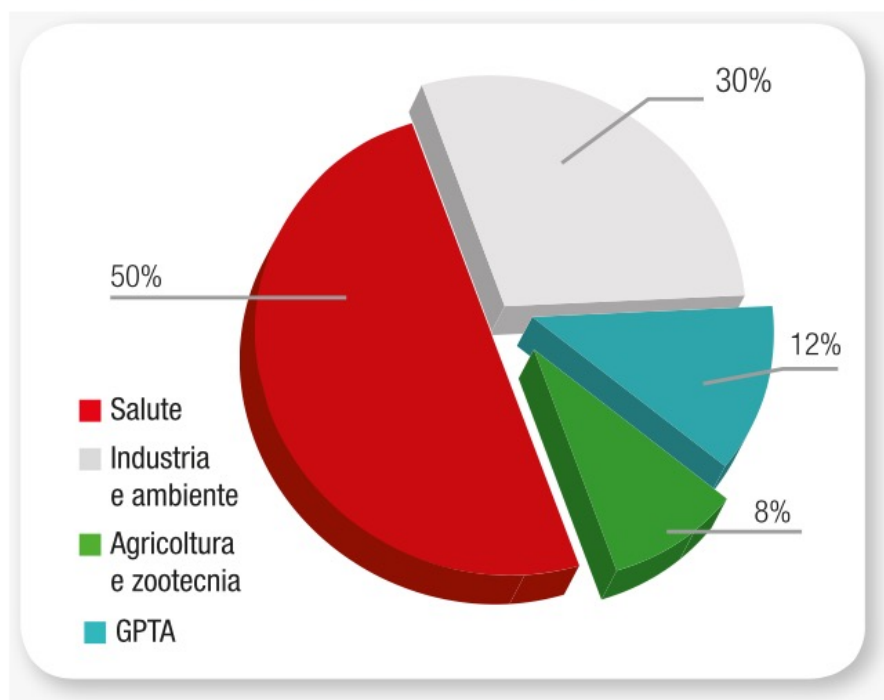
*Riferimento anno 2019

**Impiegano almeno il 75% dei propri investimenti in R&S alla ricerca nelle biotecnologie

°Spese per ricerca e sviluppo intra-muros

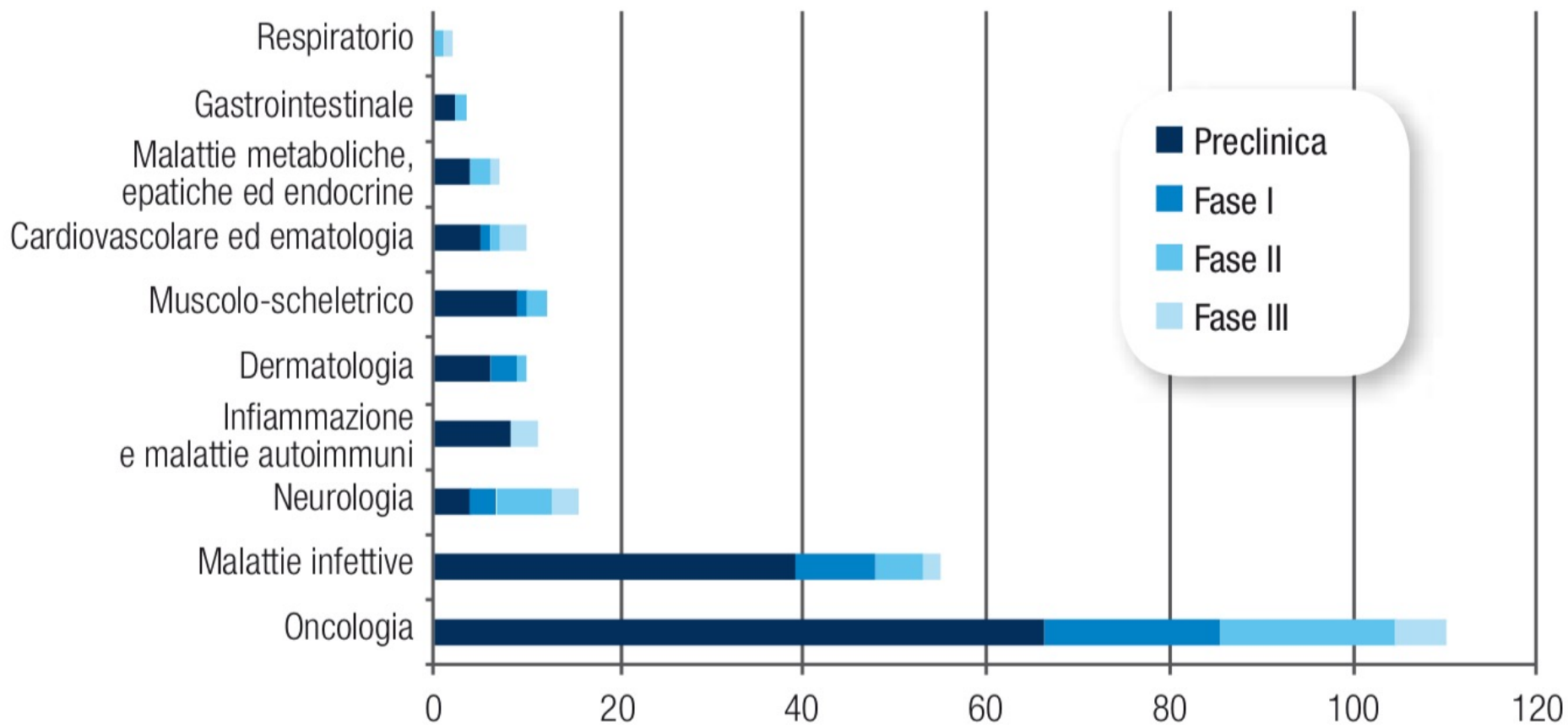
Analisi per settore di applicazione

Distribuzione percentuale imprese



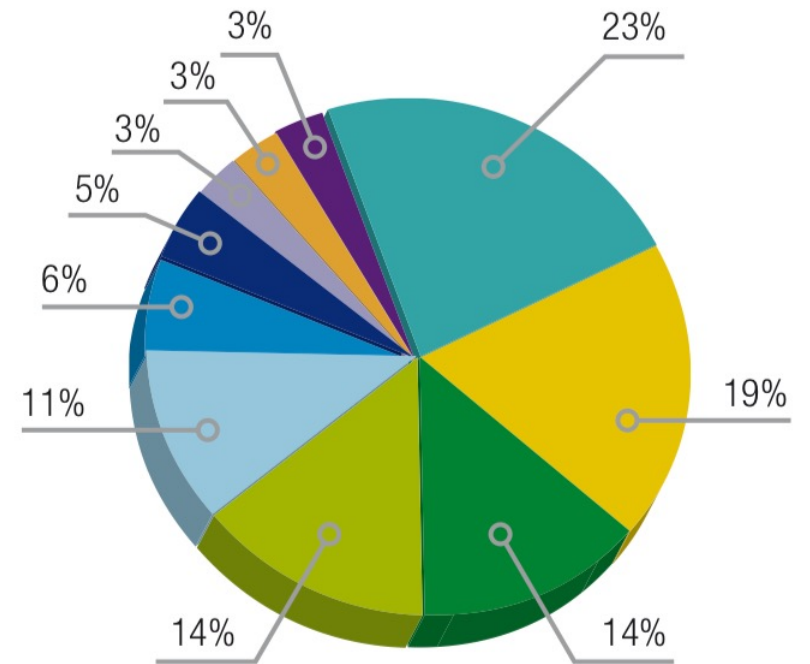
Sebbene l'attività delle imprese biotecnologiche rimanga in gran parte concentrata nell'ambito della salute umana, tra il 2014 e il 2019 si registra una tendenziale espansione delle quote relative alle imprese che sviluppano applicazioni biotecnologiche per l'industria e l'ambiente oltre che per l'agricoltura e la zootecnia.

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



Analisi dei prodotti per tipologia

- Small molecule
- Anticorpo monoclonale
- Proteina ricombinante
- Peptide
- Vaccino
- Terapia genica
- Prodotto naturale
- Terapia cellulare
- Medicina rigenerativa
- Altro



- 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.

Farmaco biologico definizione dell'European Medicines Agency (EMA)

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

Nei medicinali biologici sono compresi anche i medicinali biotecnologici che derivano dai seguenti processi di produzione: tecnologie da DNA ricombinante; espressione controllata di geni portatori di codici per proteine biologicamente attive nei procarioti e negli eucarioti, comprese cellule trasformate di mammiferi; metodi a base di 43 ibridomi e di anticorpi monoclonali (Doc. Ref. EMEA/74562/2006 Rev1).

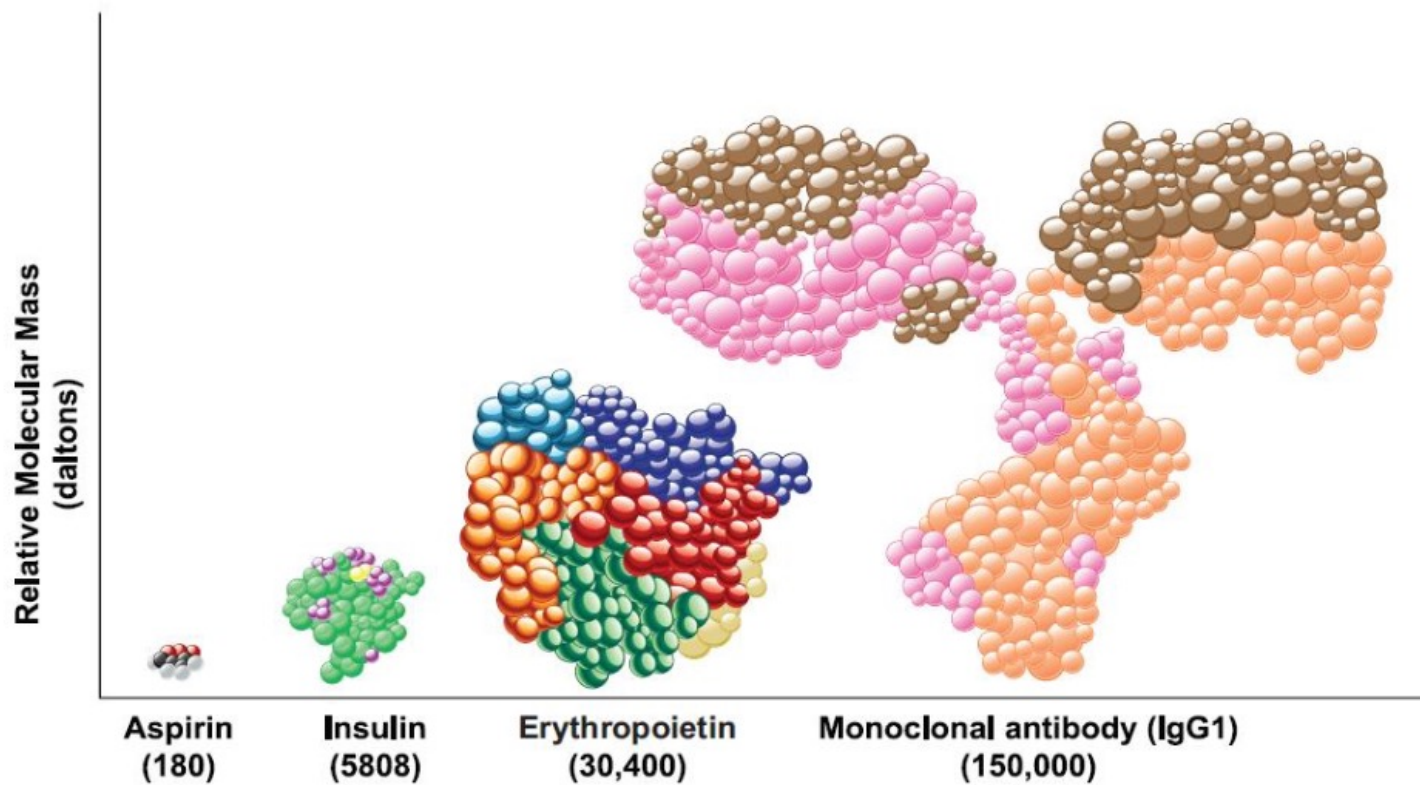
Caratteristiche dei farmaci biologici/biotecnologici

- 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
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

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

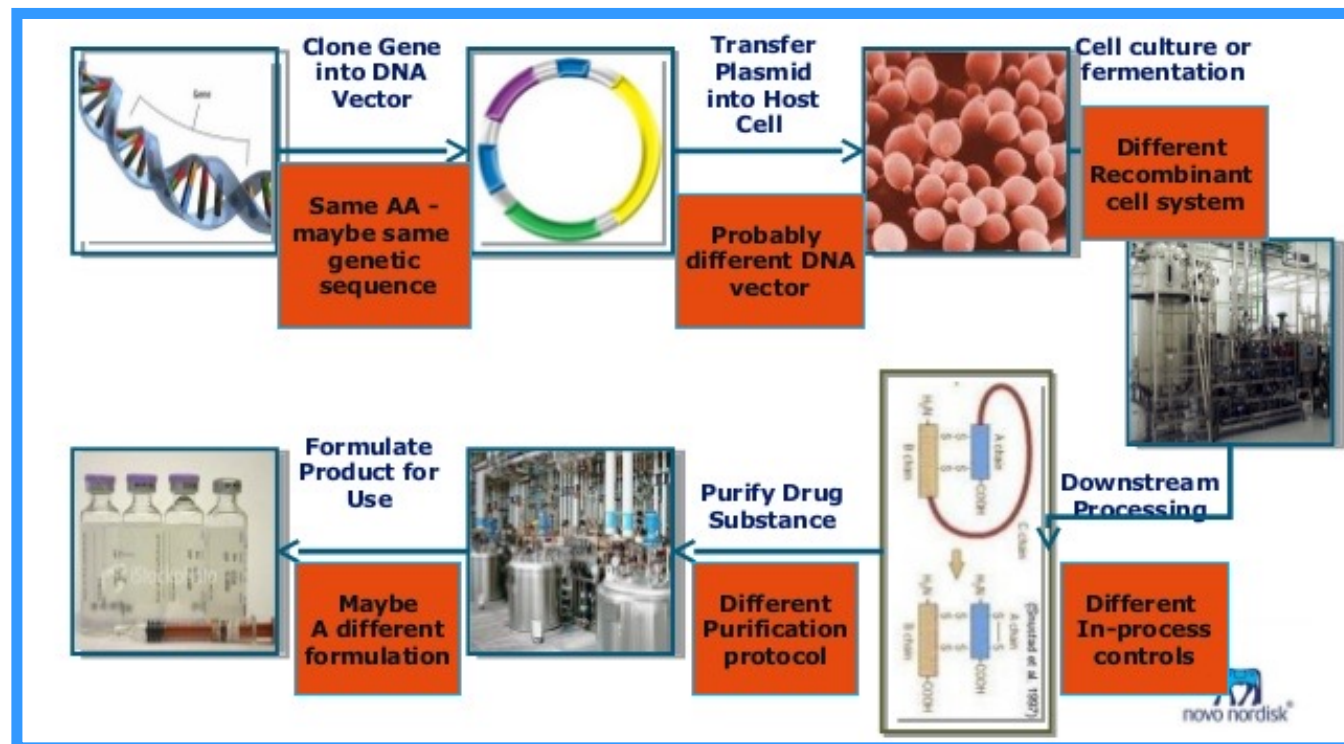
- Poiché sono prodotti da diversi tipi cellulari, possono presentare un gran numero di modificazioni:
 - Glicosilazioni: carboidrati si combinano con le proteine a formare glicoproteine
 - Proteolisi: degradazione diretta o digestione delle proteine
 - Acilazione: un atomo di idrogeno in un composto 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
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

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, a mRNA) (vaccino anti-epatite B, anti-HPV)
- Oligonucleotidi
- CAR-T