

# **COME NASCE UN FARMACO**

Daniele Donati

# **COS'È UNA MALATTIA?**

Lo stato di sofferenza di un organismo, in toto o di sue parti, prodotto da una causa che lo danneggia, e il complesso dei fenomeni reattivi che ne derivano. Elemento essenziale del concetto di malattia è la sua transitorietà, il suo andamento evolutivo verso un esito, che può essere la guarigione, la morte o l'adattamento a nuove condizioni di vita (TRECCANI).



# PERCHÉ CI SI AMMALA?

- Agente esterno colonizzante (virus, batterio, fungo)
- Modificazione di un componente essenziale del nostro corpo (DNA, Proteina specifica ..... ) indotta da agenti esterni, ovvero da cause endogene
- Ereditarietà o alterazione genetica (carenza o mancanza di una specifica proteina....)

# LA NATURA DELLA CAUSA CONDIZIONA L'APPROCCIO TERAPEUTICO

Una malattia può essere CURATA o CONTROLLATA. In ogni caso, si cerca di identificare un modo per gestire la malattia, rigenerando uno stato di benessere, attraverso i diversi approcci disponibili

- Farmaco (sintetico, origine naturale, vaccino, anticorpo.....)
- Terapia strumentale/non farmacologica (radiazioni, psicologia, trattamento termico, ....)
- Terapia genetica



# FARMACO O MEDICINALE

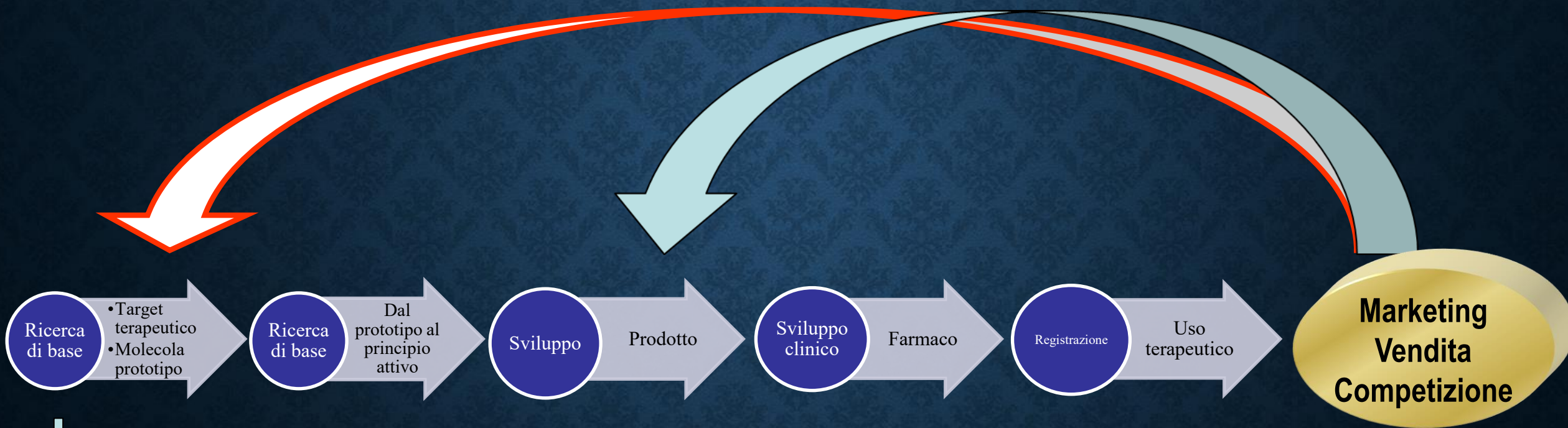
**Di recente si è preferito usare il termine medicinale, impiegato anche nelle direttive comunitarie che disciplinano questo settore.**

**Si intende per medicinale:**

- **ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane;**
- **ogni sostanza o associazione di sostanze che possa essere utilizzata sull'essere umano o somministrata all'essere umano allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica.**
- **Tutti i medicinali sono costituiti da principi attivi e da vari eccipienti. Il principio attivo è il componente dei medicinali da cui dipende la sua azione curativa, il medicinale vero e proprio.**
- **Gli eccipienti sono invece componenti inattivi del medicinale, privi di ogni azione farmacologica. Hanno la funzione di proteggere il principio attivo dagli agenti esterni che potrebbero danneggiarlo (il caldo, il freddo, l'umidità o altre sostanze chimiche), di aumentare il volume per consentire la preparazione di compresse o di qualsiasi altra forma farmaceutica di dimensioni accettabili, di rendere stabili soluzioni o sospensioni evitando la sedimentazione del principio attivo sul fondo dei contenitori e di facilitare l'assorbimento del principio attivo nell'organismo, di rendere il sapore dei medicinali più gradevole, ecc. ecc.**

**Fonte: Ministero della Salute**

# PROCESSO DI RICERCA E SVILUPPO



- Nuova malattia
- Malattia poco o non-curata
- Nuova tecnologia disponibile
- Nuova idea o nuove informazioni

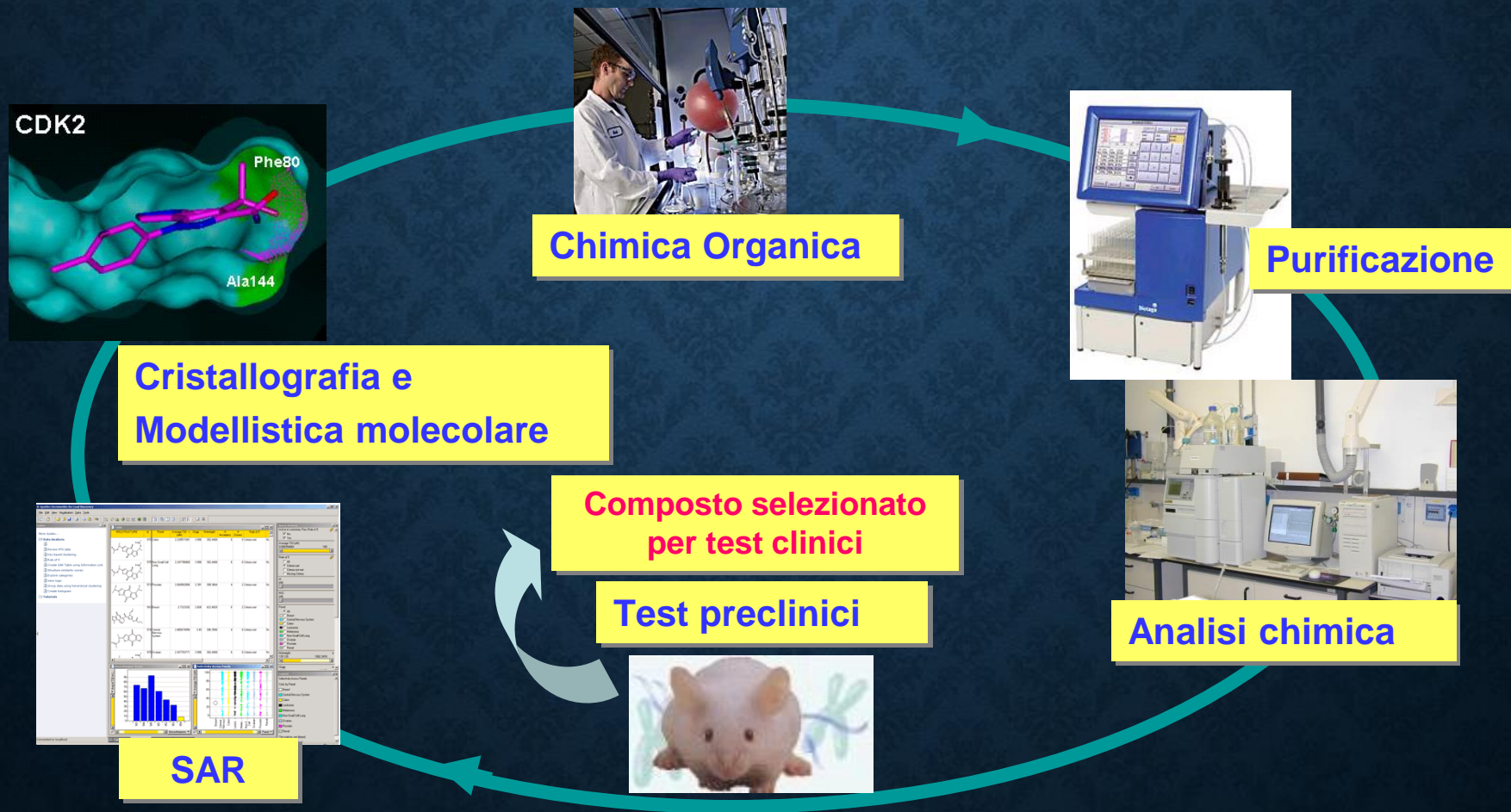
10-15 anni; 1-2 miliardi di dollari; Ritorno di investimento?



# CHIMICA MEDICINALE

- **Un Principio Attivo (API) deve rispettare una ampia gamma di criteri di attività e qualità. La Chimica Medicinale si occupa della identificazione di un composto prototipo (Lead) e della sua ottimizzazione (trasformazione in un Principio Attivo).**
- **Nel processo di ottimizzazione la struttura molecolare del composto prototipo viene modificata per sintesi chimica; la nuova struttura viene valutata per verificare l'effettivo miglioramento (e la validità delle ipotesi fatte per decidere le modifiche) in un processo iterativo, fino ad identificare la molecola "ottima" (che è comunque frutto di un compromesso fra varie caratteristiche, per esaltare quelle positive e minimizzare quelle negative) che sarà poi sviluppata e trasformata in principio attivo.**
- **Scessivamente, sviluppare una molecola che è originata dal processo di ottimizzazione (Potenza, selettività, attività in vivo) significa studiarne il destino metabolico, il potenziale di tossicità, la via di sintesi ottimale (costo, ecologia, brevettabilità) ed anche identificare un potenziale prodotto "back-up" (composto alternativo, da tener disponibile nel caso che il composto selezionato fallisca per qualche motivo) ovvero un prodotto "follow-up" (composto potenzialmente migliorativo).**

# TECNOLOGIE CHIMICHE





# INTERAZIONE TRA MOLECOLA E PROTEINA

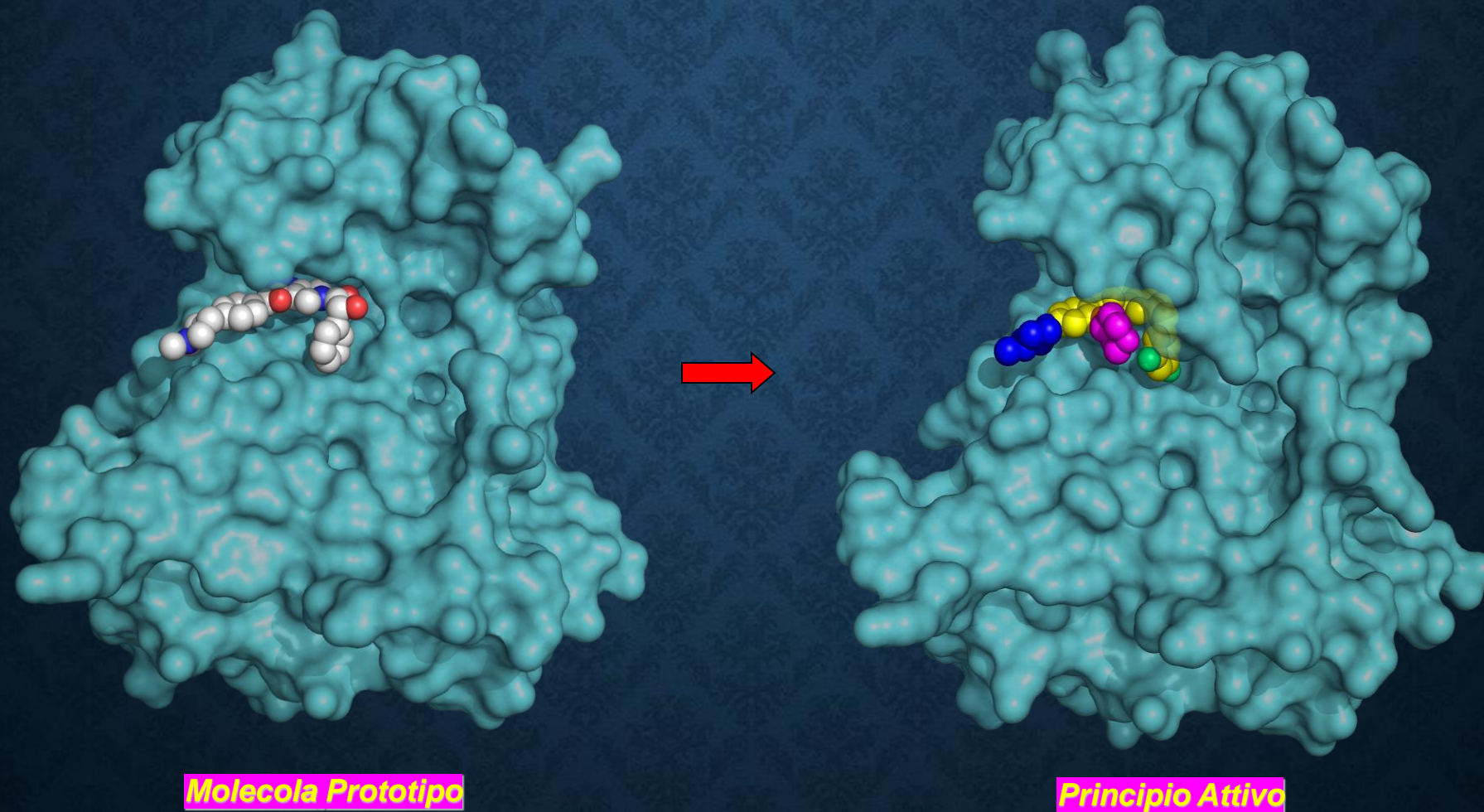
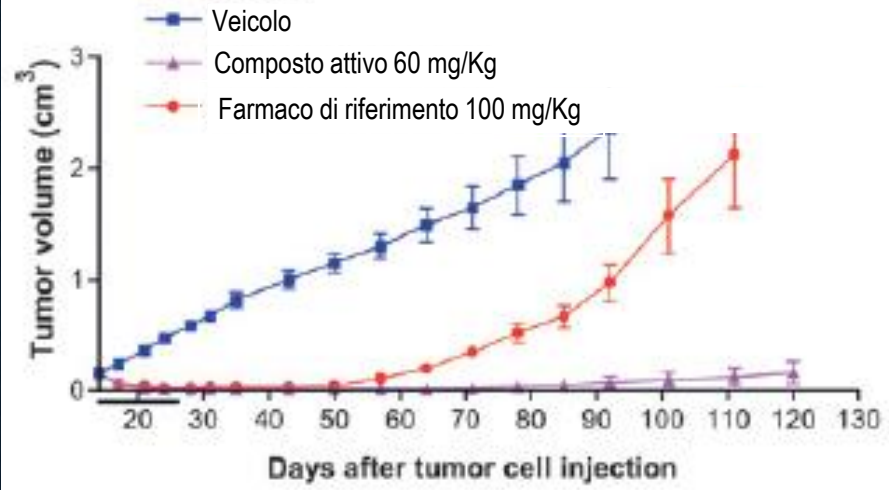
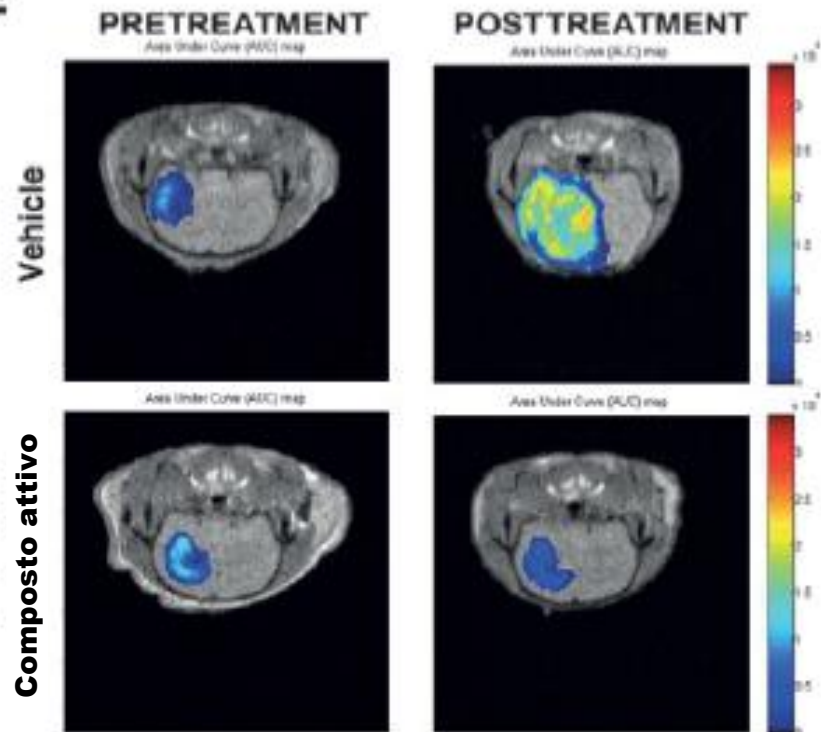


Immagine elaborata al computer a partire da dati cristallografici: la molecola si inserisce in una cavità nella proteina

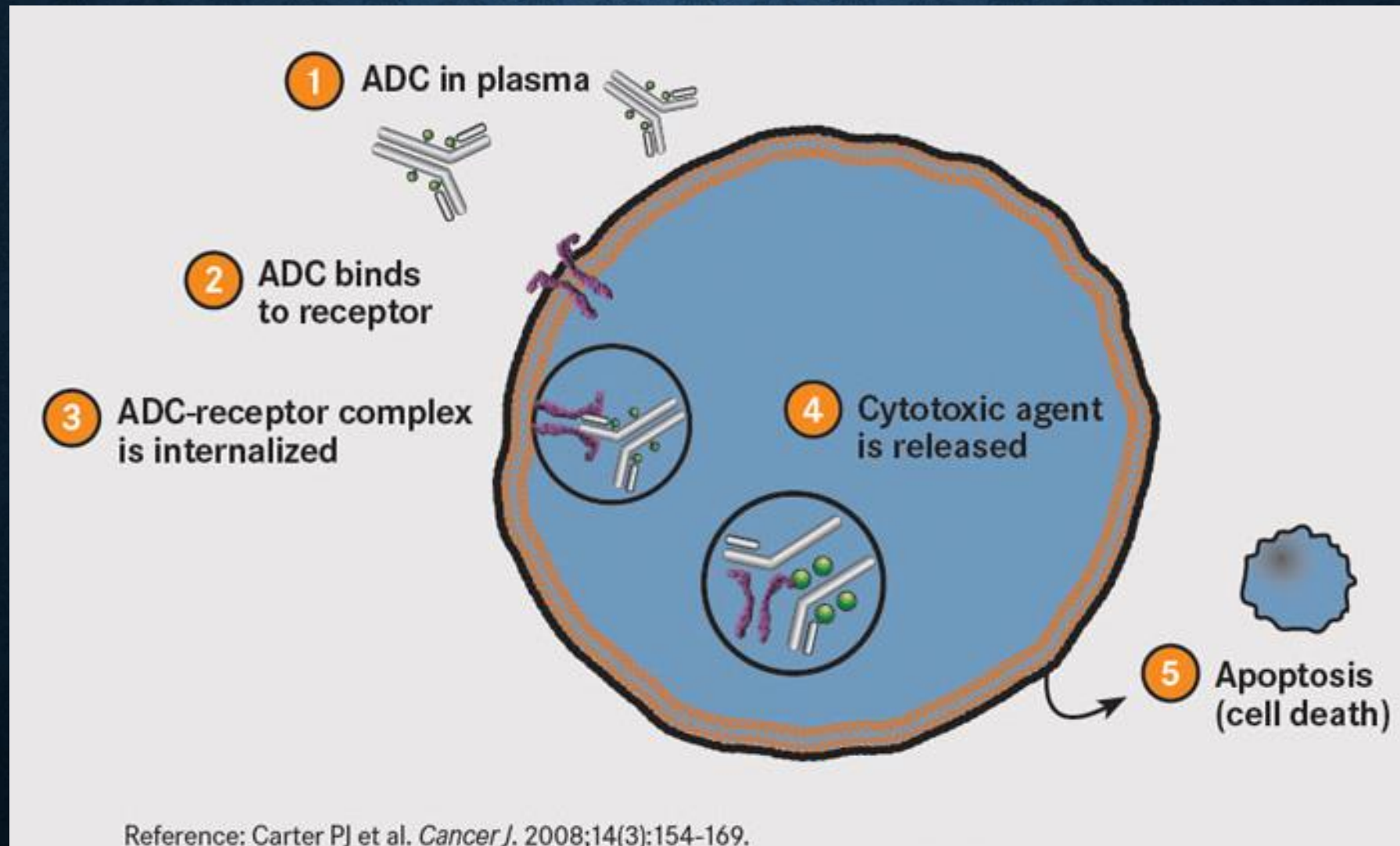


**F**

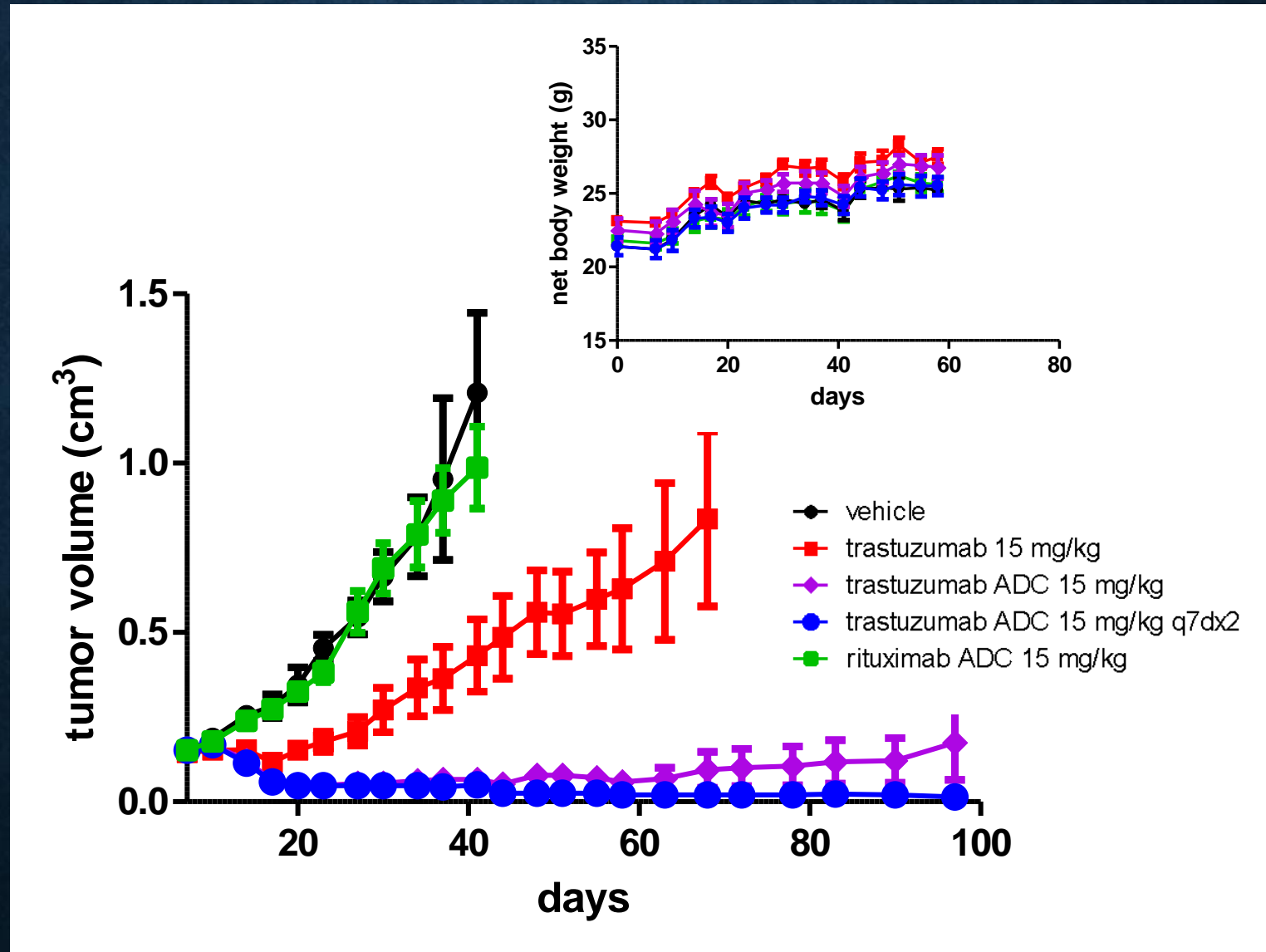




# MECCANISMO DI AZIONE DI ANTICORPI CONIUGATI CON PICCOLE MOLECOLE (ADC): RILASCIO DI UN AGENTE CITOTOSSICO



# TEST PRECLINICO SU TUMORE INDOTTO IN TOPO(HER2+)



Trastuzumab = anticorpo di riferimento    Trastuzumab ADC = trastuzumab coniugato con tossina attiva    Rituximab = anticorpo di riferimento inattivo



# SVILUPPO DEL MEDICINALE

- Efficacia del composto in differenti modelli della malattia
- Ottimizzazione della farmacocinetica in diverse specie animali
- Modelli di farmacocinetica/farmacodinamica per predire la dose efficace ed i limiti di sicurezza nell'essere umano
- Definizione e predizione della tossicità acuta e cronica usando almeno due specie animali
- Studio del processo di sintesi e della forma fisica finale (riproducibile e stabile)
- Studio di formulazione
- Studio di stabilità
- Preparazione del dossier per la richiesta di approvazione della sperimentazione sull'essere umano
- Fase clinica
- Registrazione e commercializzazione