

# L'alternativa alla sintesi chimica

I farmaci biologici si caratterizzano per l'origine dei principi attivi, prodotti o estratti a partire da organismi viventi. Possono essere impiegati nella cura e prevenzione di un insieme ampio di patologie, tra cui il cancro e le malattie autoimmuni. Abbiamo approfondito il tema con Roberta Bucci, Principal Scientist Bioanalytical Development di Catalent Biologics

Secondo l'European Medicines Agency (Ema) «un medicinale biologico è quello che contiene una o più sostanze attive derivate da una fonte biologica». È una categoria di farmaci spesso caratterizzata da una notevole variabilità intrinseca delle molecole e dalla complessità delle tecniche di produzione. Per via della loro grandezza e complessità, queste molecole non possono essere prodotte per sintesi chimica e si ottengono quindi a partire da materiale biologico. I medicinali biologici comprendono vaccini, emoderivati, allergeni e prodotti fabbricati con tecnologia ricombinante. I nuovi arrivati del gruppo sono i cosiddetti medicinali per terapie avanzate (ATMP): medicinali per la terapia genica e cellulare e prodotti di ingegneria tissutale. Se vogliamo possiamo considerare i prodotti biologici/biotecnologici come quelli responsabili di attivare o regolare, con diversa finalità, i meccanismi naturali in un essere vivente. Nell'ambito dei biologici, sono definiti biotecnologici, quei farmaci i cui principi attivi sono prodotti tramite le tecnologie a DNA ricombinante. In questo caso, geni che codificano per il prodotto sono inseriti in un'altra cellula deputata alla produzione del prodotto di interesse. Abbiamo approfondito questi e altri temi connessi ai farmaci biologici insieme a **Roberta Bucci**, Principal Scientist Bioanalytical Development di Catalent Biologics.

## Quali farmaci o cure rientrano tra quelli biologici?

La scoperta del SARS-CoV-2, il virus responsabile di Covid-19, ha rappresentato per molte persone l'occasione



di approcciare il mondo delle biotecnologie seppur tramite i mezzi di informazione. Oggi l'uomo della strada non farebbe fatica a collocare i vaccini tra i prodotti biologici e biotecnologici. Oltre ai vaccini, i farmaci biologici possono curare patologie molto diverse tra loro: malattie autoimmuni, cancro e molto altro.

Cito anche i farmaci utilizzati per combattere l'infertilità e quindi nelle tecniche di riproduzione medicalmente assistita. Si tratta, in questo caso, di proteine glicosilate



**Roberta Bucci**, Principal Scientist  
Bioanalytical Development di Catalent  
Biologics

ottenute da cellule animali note come CHO (*Chinese hamster ovary*) o altre cellule eucariotiche, alle quali è fornita, per mezzo di un pezzetto di DNA specifico,

l'istruzione per la sintesi della glicoproteina.

Anche l'ormone della crescita si ottiene con tecniche ricombinanti ed è utilizzato nei casi in cui l'organismo non riesce a garantire livelli adeguati alle necessità. Recentemente, si è parlato molto di anticorpi monoclonali: un altro esempio di prodotti utilizzati non solo per scopi terapeutici, ma anche diagnostici.

Insomma, ad oggi la lista delle patologie per le quali si fa uso di farmaci biologici/biotecnologici è già molto ricca e non nutro dubbi che il loro campo di applicazione aumenterà nei prossimi anni di pari passo con l'avanzamento tecnologico. Non limitiamoci a citare solamente farmaci utilizzati nelle cure relative di patologie esistenti, pensiamo anche alle cure preventive come quelle per RSV (*Respiratory syncytial virus*), polmonite, meningite e HPV (*Human papillomavirus*).

### Come avviene la produzione di questi farmaci?

La parola biotecnologia deriva dal greco βίος (bíos), ovvero vita, τέχνη (téchnē) che significa arte (nel senso di "perizia", "saper fare", "saper operare") e λόγος (lògos), cioè studio. Tra le definizioni disponibili, la più completa è forse quella redatta dalla *Convenzione sulla diversità biologica* (CBD), nella quale si definisce la «biotecnologia come qualsiasi applicazione tecnologica che utilizza sistemi biologici, organismi viventi o loro derivati, per realizzare o modificare prodotti o processi per un uso specifico». I sistemi biologici sono, quindi, costituiti da cellule di origine umana, cellule animali, microrganismi o addirittura lieviti. Si ingegnerizzano le cellule, ovvero si trasferisce in esse un gene specifico proveniente da un'altra cellula, permettendo loro di produrre grandi quantità della sostanza codificata da quel gene. Se il gene è di provenienza umana, la proteina sarà paragonabile a quella prodotta nell'uomo. Le biotecnologie risalgono a tempi preistorici, per esempio il latte che si trasforma in formaggio o l'uva in vino o la produzione della birra. Sicuramente nessuno aveva ancora

coniato il termine, ma possiamo certamente dire che gli agricoltori furono i primi biotecnologi.

Andiamo un po' più nel dettaglio cercando, allo stesso tempo, di rendere semplice un concetto in realtà estremamente complesso. Le cellule ingegnerizzate sono coltivate in grossi serbatoi chiamati bioreattori; sono alimentate con i nutrienti dei quali necessitano per vivere e produrre, per nostro conto, il materiale di nostro interesse. La coltivazione cellulare viene costantemente monitorata al fine di reintegrare i nutrienti e mantenere i parametri ambientali (per esempio il pH) ideali per il processo di produzione. A un certo punto del processo, il materiale prodotto nel bioreattore deve essere purificato per eliminare i prodotti indesiderati (impurezze).

L'ultimo passaggio è la caratterizzazione del materiale che ha già un elevato grado di purezza: si definisce il profilo del prodotto e si procede quindi con la preparazione del farmaco del quale questa molecola è l'ingrediente base. Per arrivare a ottenere il farmaco, possono essere aggiunti altri ingredienti perché esso sia nella forma farmaceutica desiderata (liquido o liofilizzato) e abbia le caratteristiche adeguate alla somministrazione che si intende seguire (intravenosa, sottocutanea, intramuscolare, per infusione, etc.). Il panorama che si apre sul prodotto finito è anch'esso molto vasto e interessante. Facciamo un esempio per sottolineare quanto è determinante ricorrere alle biotecnologie: parliamo dell'ormone della crescita (GH), che fino al 1986 è stato generato con un processo di purificazione a partire da ghiandole ipofisarie umane prelevate da cadaveri. L'estrazione del GH esponeva al rischio di trasmissione di altri componenti (prioni) che non venivano rimossi in maniera efficace dall'estratto e

che erano correlati a una malattia neurodegenerativa assimilabile al "morbo della mucca pazza."

Alla fine degli anni Ottanta del secolo scorso, la produzione di ormoni della crescita da biotecnologie ha permesso di ottenere i quantitativi desiderati, ma soprattutto di eliminare il rischio di trasmissione di prioni, aumentando la sicurezza del farmaco.

### Le patologie coinvolte

Tra le malattie curabili con l'ausilio dei farmaci biologici vi sono: cancro, sclerosi multipla, psoriasi, artrite reumatoide, lupus eritematoso, emofilia, epatite, fibrosi cistica, nanismo, alcuni tipi di anemia, colite ulcerosa, diabete.

## **Affrontiamo il discorso legato a qualità e sicurezza: come vengono garantite e da chi?**

Gli aspetti qualità e sicurezza non sono certamente secondari e sono tra loro strettamente subordinati. Come già menzionato, c'è una notevole variabilità intrinseca di queste molecole, derivante dal fatto che i processi sono fondati sull'uso di cellule che sono entità biologiche. Proprio per questo motivo, è necessario effettuare tutti i test per caratterizzare il prodotto sia a livello di *drug substance* (la materia prima) che a livello di *drug product* (il prodotto finito). L'esito dei test viene valutato alla luce delle specifiche definite per ogni singolo prodotto o dosaggio. Qualche esempio per rendere l'idea: nel caso di proteine ricombinanti prodotte da cellule eucariotiche (per esempio CHO) la glicosilazione gioca un ruolo determinante per l'attività *in vivo*. Non scendo del dettaglio, ma un dato certo è che i *critical quality attributes* sono numerosi e ognuno ha un peso specifico in relazione alla tipologia di molecola in esame. Anche il profilo delle impurezze non è da trascurare. Per una *drug substance*, è importante garantire un basso livello di *host cell proteins* (HCP), proteine prodotte o codificate dall'organismo ospite usato per ottenere la

proteina ricombinante. Le HCP, a processo di produzione ultimato, devono essere rimosse per ottenere la proteina purificata. La lista degli attributi è ancora lunga, include aggregati, ossidati e impurezze elementari. Ognuno di questi parametri è degno di una trattazione specifica perché potrebbe risultare in una ridotta efficacia del prodotto, se non addirittura intaccarne il profilo di sicurezza ed essere responsabile di fenomeni di immunogenicità. Per ciò che riguarda la sicurezza del prodotto, non possiamo fare a meno di citare le caratteristiche microbiologiche come, per esempio, il livello di endotossine, l'assenza di virus avventizi, e l'assenza di micoplasma. Anche la certificazione *Transmissible spongiform encephalopathy* (TSE) e *Bovine spongiform encephalopathy* (BSE) sono necessarie nel caso siano stati usati nella cultura cellulare materiali di origine animale. In breve, i parametri che devono essere analizzati e certificati per ogni *drug substance* prodotta e destinata alla manifattura del farmaco biologico sono tanti. Le necessarie garanzie e le relative certificazioni devono essere fornite dal sito di produzione, ma non per questo, chi utilizza la materia prima per la manifattura del prodotto finito si può esimere dal verificare presenza e adeguatezza della relativa certificazione. Lo scenario si ripete sul prodotto finito con l'esecuzione di una serie di test atti ad appurarne le caratteristiche. Dovranno essere analizzati e certificati tutta una serie di attributi anche tenendo conto delle modalità di somministrazione: si va dalle caratteristiche chimico fisiche a quelle microbiologiche. Queste ultime sono importanti per i prodotti biologici, se pensiamo che si tratta di prodotti iniettabili. Oltre alla certificazione prodotta dal sito di manifattura, ci piace ricordare che tutti gli aspetti legati ai processi di manifattura e analisi di un prodotto sono sistematicamente passati al vaglio dagli enti regolatori al fine di garantire l'adeguatezza dello stesso, rispetto alle norme in essere. Nel caso dell'Fda, c'è una sezione preposta proprio al controllo dei biologici così come dei vaccini: questa sezione è chiamata CBER (*Center for biologics evaluation and research*). In Europa, invece, abbiamo l'Agenzia europea per i medicinali che garantisce un approccio unitario alla regolamentazione dei farmaci in tutta l'Unione.

## **Può darci qualche riferimento normativo?**

Assicurare l'affidabilità dei processi produttivi è fondamentale soprattutto per un settore fortemente controllato come quello farmaceutico. Possiamo però parlare

## **Il mercato dei farmaci biologici**

«Non dobbiamo pensare ai prodotti biologici come strettamente correlati al campo medico - afferma Bucci - Diversi mercati hanno beneficiato delle biotecnologie: l'agricoltura, il settore militare, la produzione di energia e infine la medicina. Giusto una curiosità: in ambito militare sono stati selezionati i geni dei ragni al fine di replicare la produzione di una seta assimilabile a quella delle ragnatele, ottenendo uno dei materiali più resistenti alla trazione che si conoscano. Per la produzione energetica, possiamo pensare ai biocombustibili ottenuti

dal mais. Per il settore farmaceutico, i numeri sono in crescita. Secondo le stime di Evaluate Pharma i prodotti da biotecnologie rappresenteranno il 55% dei 100 prodotti più venduti nel 2026, ovvero il 12% in più rispetto al 2012. Per ciò che riguarda invece le prescrizioni mediche a livello mondiale, i prodotti biotech erano il 39% nel 2012 e il 53% nel 2019. Si stima cresceranno al 55% nel 2026. Nel futuro, ai prodotti biologici si affiancheranno le terapie geniche e cellulari, variando il panorama di mercato e proponendo nuovi modelli di cura».

## FARMACI

di tre diverse tipologie di strumenti: norme, regolamenti e Linee Guida. I primi due hanno un peso specifico diverso in materia di legislazione, mentre le Linee Guida forniscono indicazioni su come affrontare specifici aspetti. Esse sono un valido strumento per garantire l'armonizzazione delle pratiche adottate, ma non precludono l'adozione di approcci alternativi per ottemperare alle leggi in materia.

Mi soffermo sugli elementi più importanti per Europa e USA. Il sistema normativo europeo per i medicinali è piuttosto complesso e si basa su una rete di circa 50 autorità di regolamentazione dei 31 Paesi membri, la Commissione europea e l'Ema. C'è una stretta collaborazione tra Ema e Stati membri al fine di valutare nuovi farmaci e nuove informazioni sulla sicurezza. La normativa dell'Ue impone anche a ogni Stato membro le stesse norme e gli stessi requisiti in materia di autorizzazione dei medicinali, di immissione in commercio e monitoraggio. Ovvio che tutto questo sistema è a garanzia e tutela dei pazienti, delle aziende che li sviluppano o producono, nonché del sistema sanitario. Nell'Unione europea, norme e regolamenti che

disciplinano i medicinali sono raccolte nell'*Eudralex*. Questo documento consiste in 10 volumi, le norme GMP sono nel volume 4 e rappresentano una parte molto importante.

A questo si aggiunge il lungo elenco di raccomandazioni indipendenti sui medicinali formulate da Ema, in base alla valutazione scientifica dei dati. Negli Stati Uniti invece abbiamo il *Code of Federal Regulations* (CFR). Noto a tutti è sicuramente il titolo 21 relativo a prodotti alimentari e farmaci. Esso è diviso in diverse parti ognuna delle quali regola uno specifico argomento. Nel capitolo I, non faremo fatica a riconoscere la parte 11 per gli aspetti di *data integrity* (*Electronic records and electronic signature related*) applicabili anche al farmaceutico.

I prodotti farmaceutici invece sono inclusi nelle serie 200 e 300, il più importante è sicuramente il 210 (*CGMPs for pharmaceuticals*), non da meno il 310 (*Requirements for new drugs*). Prodotti come vaccini ed emoderivati sono invece nella serie 600. Personalmente, piuttosto che parlare della parte normativa preferisco soffermarmi sulle Linee Guida per il valore tecnico e scientifico degli aspetti trattati.

### Isolatori per manipolazioni HPAPIs *Isolators for HPAPIs manipulation*

Soluzioni modulari  
*Modular solutions*

Soluzioni personalizzate  
*Custom solutions*

Realizzazioni a norme GMP  
*GMP standards*



Realizzazioni a norme Atex  
*Atex standard*



 **ITECO**  
ENGINEERING

ITECO s.r.l. - Via Emilia Ponente, 1140/A - 48014 Castelbolognese (Ra) Italy  
Tel. +39 0546 55525 - iteco@itecoeng.com

[www.itecoeng.com](http://www.itecoeng.com)



A questo proposito voglio menzionare le Linee Guida dell'International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH): ce ne sono moltissime, numerose quelle sui biologici. Ne menziono alcune consultabili in rete: ICH Q5E, ICH Q6B, ICH Q5C, ICH Q5A (R1). Non procedo oltre per non correre il rischio di tediare i lettori, ma il contributo delle Linee Guida nell'approccio quotidiano e strategico alla produzione farmaceutica è evidente. Il panorama e le esperienze quotidiane ci pongono sempre di fronte a nuove sfide, e quindi anche la parte normativa e le Linee Guida evolvono rappresentando uno scenario in continuo movimento.

### Quali novità ci riserva il futuro?

Il nostro corpo utilizza decine di migliaia di proteine nei propri processi biologici, ognuna delle quali è costituita da aminoacidi (da una decina a centinaia). Il mix di aminoacidi e come sono posti in ordine per formare la proteina determina la struttura della molecola proteica e, quindi, ne determina la funzione, ovvero, l'attività

biologica. Il futuro, a mio avviso, sarà ancora dominato dai prodotti biologici/biotecnologici. Dopotutto è stato il nostro corpo a sceglierli per i propri processi. Il prossimo passo deve essere qualcosa di più strategico relativo alle cure personalizzate e arricchito dalle terapie geniche o cellulari. Il futuro, mi auguro, ci porterà farmaci intelligenti, in grado di fornire all'organismo le istruzioni per regolare i processi o riparare danni cellulari, sintetizzando la molecola di interesse piuttosto che introdurre nell'organismo la molecola prodotta altrove. Si può pensare anche alle nanotecnologie, che ci consentano di limitare il trattamento al solo organo o alla parte interessata. Proprio perché parliamo di biologici, sarebbe auspicabile avere processi più automatizzati, che permettano di velocizzare le produzioni di nuovi farmaci, diminuendo i costi e aumentando anche la riproducibilità del risultato ultimo. La diminuzione dei costi potrebbe anche rendere disponibili cure altamente sofisticate a fasce economicamente disagiate o ai Paesi in fase di sviluppo, dove ancora si paga un prezzo troppo alto per l'inaccessibilità ad alcuni farmaci.

# SEPPIC

## Pharmaceutical Excipients

*Excipients are our business, health is our commitment.*



**INJECTABLE**



**ORAL**



**TOPICAL**

### SEPPIC at a glance...



A global network of over  
**80 distributors and agents**



**4 CTSC:** Customers Technical Service Centers



**700 employees** in 14 countries  
including approximately 100 researchers

### Contact:

Giampiero MALIZIOLA  
giampiero.maliziola@airliquide.com  
Tel: +39 366 6143241

### SEPPIC Italia

Via Giacomo Quarenghi  
27 - 20151 Milano

Visit our new website!

[www.seppic.com](http://www.seppic.com)

