



Figura 1. Esempio di un dispositivo inalatore per polveri frutto della ricerca industriale italiana (RSOI Dry powder inhaler, brevettato, prodotto e commercializzato da Plastiap, Osnago (LC), Italia; per gentile concessione di Plastiap).

NON PIÙ ORFANI: NUOVE TECNOLOGIE FARMACEUTICHE PER FARMACI NOTI E MALATTIE RARE

È possibile ottenere prodotti medicinali innovativi per il trattamento di malattie orfane, sfruttando le potenzialità inespresse di farmaci noti.

L'innovazione non è orfana.

di Gaia Colombo - Dipartimento di Scienze della Vita e Biotecnologie, Università degli Studi di Ferrara; Ruggero Bettini, Francesca Buttini, Paolo Colombo - Dipartimento di Scienze degli Alimenti e del Farmaco, Università degli Studi di Parma, PlumeStars s.r.l., Parma; Alessandra Rossi, Fabio Sonvico - Dipartimento di Scienze degli Alimenti e del Farmaco, Università degli Studi di Parma; Anna Giulia Balducci, PlumeStars s.r.l., Parma

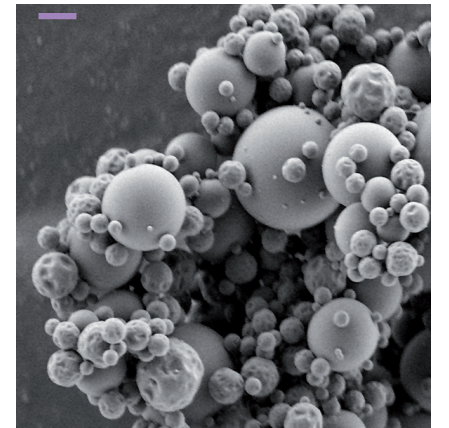


Figura 2. Particelle respirabili di amikacina - il rettangolo viola in alto a sinistra corrisponde a 2 μm , cioè 0,002 mm.

Nell'Unione Europea, le malattie rare sono quelle patologie che si manifestano in non più di 5 soggetti su una popolazione di 10.000 persone. Questa numerosità complessivamente mal si combina con le esigenze dell'industria farmaceutica che non trova convenienza economica nel sostenere gli studi per lo sviluppo di medicinali dedicati al trattamento di gruppi di pazienti di fatto esigui. Le Agenzie dei medicinali (in Europa la *European Medicines Agency* o EMA; negli USA la *Food and Drug Administration* o FDA), invece, dedicano molta attenzione alla possibilità di realizzare medicinali dedicati a queste malattie, semplificando le procedure per il loro sviluppo e la loro registrazione, in particolare nei confronti delle piccole e medie imprese farmaceutiche. Ad esempio, un medicinale orfano, una volta registrato e immesso in commercio, ottiene un'esclusiva di mercato di 10 anni nell'Unione Europea (EU) e di 7 anni negli USA. Questi sforzi delle Autorità regolatorie sono stati capaci di creare un interesse economico anche per i medicinali destinati a trattare le malattie orfane. Le malattie rare o orfane sono in genere di natura genetica e per questo le terapie risolutive richiedono la realizzazione di medicinali in grado di riparare il danno genico. Frequentemente, le loro manifestazioni patologiche possono essere contrastate con altri medicinali,

molto dei quali contengono farmaci noti da tempo. Spesso, per somministrarli efficacemente si deve ricorrere alle tecniche di *drug delivery* o di "veicolazione del farmaco", al fine di affrontare la patologia senza incidere sull'organismo con effetti indesiderati. A questo scopo, le innovazioni tecnologiche in campo farmaceutico permettono di ottenere risultati positivi rendendo disponibili medicinali orfani che possiedono un'azione mirata alla specifica manifestazione patologica della malattia rara. Di seguito sono descritti tre esempi di prodotti che hanno ottenuto dalle Agenzie EMA e FDA la designazione di medicinale orfano e che sono stati realizzati da PlumeStars, una *start up* dell'Università di Parma che si è specializzata in medicinali orfani. Essi vengono presentati per illustrare come le conoscenze tecnologiche farmaceutiche e cliniche possano convergere per risolvere o mitigare gli effetti devastanti di manifestazioni patologiche dovute a malattie rare. La fibrosi cistica è una malattia rara con una prevalenza in EU di 1,3 casi su 10.000 soggetti. La malattia è di origine genetica e deriva dalla carenza di una proteina normalmente presente nella membrana delle cellule epiteliali di vari organi, tra cui l'intestino, il polmone e varie ghiandole (ad es. le ghiandole sudoripare e salivari). Questa proteina ha la funzione di trasportare ioni



Figura 3. Film di acido ialuronico caricato con cisplatino (contenuto di cisplatino 0,5 - 1% in peso, equivalente a 0,05 - 0,1 mg per cm² di superficie del film; spessore del film 0,06 - 0,12 mm; peso del film 8 - 12 mg/cm²).

cloro (Cl) attraverso la membrana della cellula. La manifestazione polmonare di un trasporto alterato di ioni cloro e ioni sodio comporta la presenza in loco di secrezioni (muco) viscosi che spesso diventano sede di infezioni batteriche. Infatti, nel polmone del malato di fibrosi cistica il batterio *Pseudomonas aeruginosa* si annida nel secreto e periodicamente provoca infezioni ricorrenti che, oltre a mettere a rischio la vita dell'individuo, provocano un decadimento delle funzioni respiratorie. In questi casi, è necessaria una terapia con antibiotici somministrati per via sistemica (cioè per bocca o per iniezione), ma la frequenza degli interventi terapeutici ad ogni recidiva dell'infezione e la tossicità di questi farmaci antibatterici costringono ad una gestione della terapia attenta e giudiziosa. Recentemente, la somministrazione polmonare (cioè per aerosol) di antibiotici come tobramicina o colistimetato sodico, ha permesso di gestire queste manifestazioni infettive in particolare nella prevenzione delle esacerbazioni di tali infezioni. In questo caso la tecnologia interviene permettendo di fabbricare prodotti antibatterici in polvere caratterizzati da una elevata respirabilità. "Polvere respirabile" significa che, utilizzando un apposito dispositivo, il paziente inala ("respira") direttamente la polvere che entra nelle vie aeree e vi si deposita

per prevenire la crescita dei batteri. Infatti, la sopravvivenza dei malati di fibrosi cistica è molto cresciuta come risultato della somministrazione polmonare di antibiotici per gli scopi descritti. PlumeStars ha ottenuto da EMA e FDA la designazione orfana di una polvere respirabile dell'antibiotico amikacina, AmikaPS (Fig. 2) da somministrare per via inalatoria con un dispositivo inalatore per polveri (Fig. 1). L'innovazione in questo prodotto è stata ottenuta costruendo una polvere di particelle di amikacina ad elevato contenuto di farmaco e molto respirabile, secondo un procedimento brevettato. Questo prodotto permette di ottenere il dosaggio desiderato somministrando la polvere in quantità minime, favorendo l'aderenza del paziente alla terapia che consiste in due somministrazioni giornaliere per 28 giorni consecutivi, a mesi alterni. Questa terapia, deve essere proseguita sino alla eradicazione del batterio, oppure per mantenerlo in stato quiescente. Il mesotelioma pleurico è un tumore raro che è stato correlato all'esposizione professionale o ambientale all'amianto. In molti Paesi occidentali, in questo momento storico, la sua comparsa è quasi epidemica ed è dovuta all'estrazione e all'uso inteso di amianto nell'edilizia e in altri settori industriali negli anni tra il 1950 e il 1980. La stima della

prevalenza indica un valore di 0,31 soggetti su 10.000 individui a livello europeo. La prognosi è severa e l'aspettativa di vita limitata tra 8 e 35 mesi a seconda del grado di severità del tumore. La terapia comporta una triplice modalità di intervento, cioè un approccio che combina nei protocolli di trattamento chirurgia, radioterapia e chemioterapia. È stato dimostrato che questi interventi prolungano la sopravvivenza dei pazienti, ma li espongono al frequente manifestarsi di recidive o metastasi. PlumeStars, con la collaborazione dei chirurghi toracici dell'Ospedale Maggiore di Parma, ha sviluppato un film di acido ialuronico caricato con il farmaco citostatico cisplatino, Hyalcis, da impiantare nella sede operatoria subito dopo l'asportazione del tumore (Fig. 3). In questo modo il film riveste la cavità pleurica dove rilascia lentamente il farmaco al fine di mantenere il più a lungo possibile l'effetto citostatico locale dell'antitumorale, in particolare a livello del mesotelio polmonare. È proprio in questa sede che le recidive si manifestano più frequentemente. La *start up* ha già ottenuto da EMA la designazione di medicinale orfano per il film ed è in corso la definizione del piano di studio clinico nell'uomo. Il prodotto è stato finora sperimentato in modelli animali con esiti tali da convincere l'autorità regolatoria europea a concedere la designazione orfana per il successivo sviluppo farmaceutico e la registrazione del medicinale. L'applicazione diretta del film sulla superficie pleurica, dove poi il farmaco viene rilasciato, determina una elevata concentrazione locale di cisplatino ed una prolungata esposizione del tessuto agli effetti del farmaco antitumorale. Il risultato nell'animale è stato una aumentata efficacia nel controllo locale del tumore, accompagnata da una ridotta tossicità sistemica, significativamente minore rispetto alla somministrazione endovenosa di cisplatino che provoca effetti tossici molto pesanti. Infine, un ultimo prodotto orfano è stato individuato grazie ad una

collaborazione con le Università di Pavia e di Ferrara e il Policlinico San Matteo di Pavia. Si tratta di un medicinale a base di talidomide, un farmaco tristemente famoso, ritirato dal commercio negli anni '60 per i suoi effetti teratogenici. Questo farmaco è recentemente rinato nel trattamento di alcuni tumori in virtù delle sue attività immunomodulatorie, anti-infiammatorie e anti-angiogeniche. La malattia genetica conosciuta come telangettasia emorragica ereditaria (o Sindrome di Rendu-Osler-Weber) è caratterizzata da malformazioni arterio-venose nei vasi capillari presenti in vari organi. Quando queste malformazioni colpiscono i capillari della mucosa nasale, la malattia si manifesta clinicamente provocando frequenti e abbondanti sanguinamenti dal naso (epistassi). Sebbene questa manifestazione non metta a rischio la vita del soggetto, impatta pesantemente sulla qualità della vita stessa. La prevalenza della malattia è di 1,6 soggetti su 10.000. I ricercatori del Policlinico San Matteo hanno

sperimentato in alcuni pazienti la somministrazione orale di talidomide riuscendo ad ottenere un buon controllo dei casi di epistassi. Il beneficio della terapia è reversibile, in quanto l'azione anti-angiogenica della talidomide, che riduce la malformazione arterio-venosa favorendo la costruzione di vasi sanguigni normali, cessa allorché la terapia viene interrotta. Purtroppo, la terapia per via orale non può continuare per lungo tempo in quanto la talidomide, nel lungo periodo, manifesta numerosi gravi effetti collaterali. PlumeStars ha proposto un'azione terapeutica che permettesse di prolungare l'effetto benefico del trattamento di talidomide per via orale, considerando che la sede della manifestazione patologica è la cavità nasale. Il suggerimento è stato di allestire un preparato nasale in polvere, Taldo, da utilizzare quando la terapia orale viene sospesa al fine di concentrare il farmaco nella sede dell'affezione, senza esporre il resto dell'organismo a livelli di talidomide in grado di

provocare effetti collaterali. Prove in vitro su modelli di mucosa nasale animale hanno dimostrato che il farmaco si accumula nella mucosa (quindi esattamente dove serve) senza attraversarla in maniera significativa (Fig. 4). EMA ha accolto questa proposta terapeutica innovativa e ha concesso a PlumeStars la designazione di medicinale orfano per una compressa ed una polvere nasale di talidomide per il trattamento della epistassi nella malattia di Rendu-Osler-Weber. In conclusione, gli esempi presentati dimostrano come sia possibile ottenere prodotti medicinali innovativi per il trattamento di malattie importanti anche nel campo dei medicinali orfani, sfruttando potenzialità inesprese di farmaci già noti. Le nuove tecnologie sono capaci di valorizzare prodotti a base di farmaci conosciuti, che necessitano solo di essere somministrati in una maniera più intelligente. Per l'industria che si impegni nello sviluppo di questi medicinali, l'ostacolo della convenienza commerciale viene rimosso. L'innovazione non è orfana.

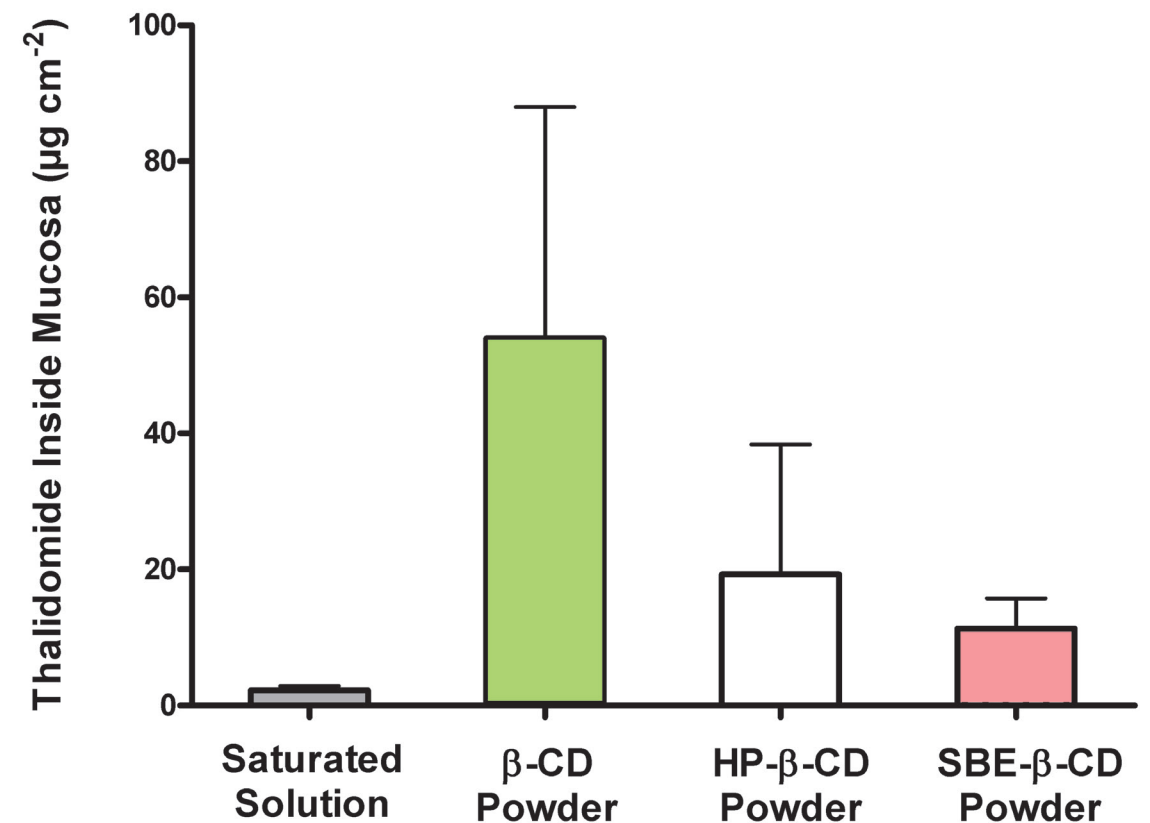


Figura 4. Quantità di talidomide (in microgrammi per cm² di mucosa) recuperata nella mucosa nasale dopo insufflazione di tre diverse formulazioni della polvere nasale contenente il farmaco in confronto con una soluzione saturata liquida (dati in vitro).