



SOSTANZE NATURALI: GLORIOSO PASSATO O RISORSA FUTURA?



I DERIVATI DI ORIGINE NATURALE HANNO AVUTO UN RUOLO STORICO NELL'EVOLUZIONE DELLA MEDICINA E CONTINUANO AD ESSERE UN'IMPORTANTE RISORSA NEL MONDO DEL FARMACO ETICO. LA COMPLESSITÀ E L'UNICITÀ DI TALI SOSTANZE, OLTRE CHE UNA RICCHEZZA, SONO SPESSO UN FRENO AD UN'INDUSTRIALIZZAZIONE SOSTENIBILE. L'EVOLUZIONE TECNOLOGICA E L'AVVENTO DEI FITOTERAPICI ETICI SEMBRANO APRIRE UNA NUOVA ERA DI QUESTA RISORSA

Il concetto comune di “prodotto naturale” è oggi molto cambiato rispetto a quello di un ventennio fa, al punto da essere spesso confuso con quello di “preparato erbale ad uso salutistico” o “prodotto da agricoltura biologica”. Raramente ormai si pensa ad un ruolo delle sostanze naturali nel mondo del farmaco etico, se non per i vecchi esempi da manuale come la morfina, l'aspirina e la penicillina.

Eppure, se diamo uno sguardo alle registrazioni di farmaci dell'ultimo decennio vediamo che le sostanze naturali non hanno mai cessato di apportare un significativo contributo.

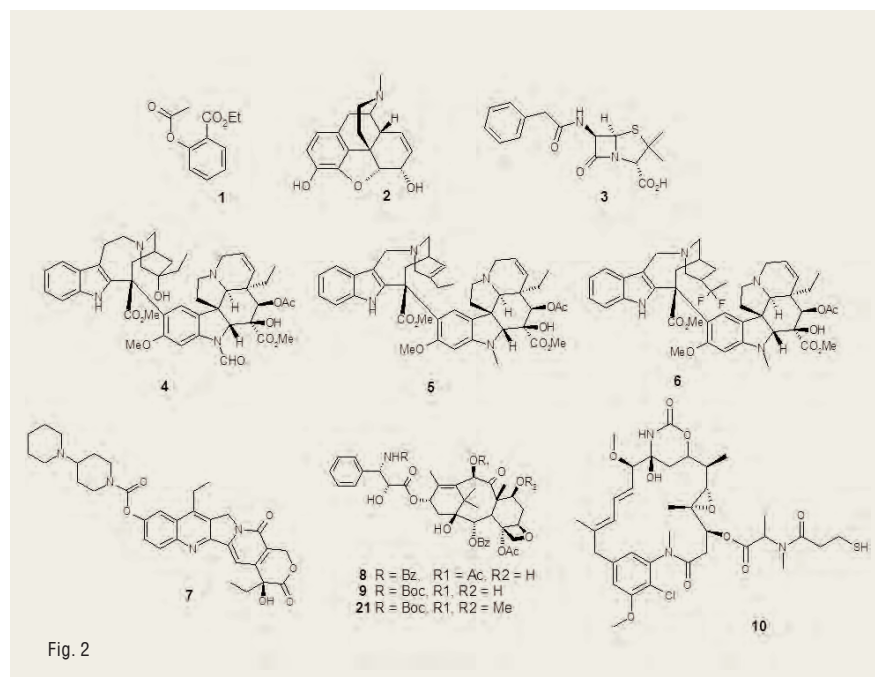
In questo articolo vorremmo fare una breve panoramica sulle opportunità attuali offerte da queste sostanze e sui recenti progressi tecnologici registrati nella loro industrializzazione.

Non è invece nostra intenzione fare una rassegna completa dei prodotti naturali registrati o in sviluppo, per la qual cosa rimandiamo agli eccellenti lavori di Gordon Cragg¹ e Mark S. Butler² che da anni si occupano della recensione sistematica e dell'analisi statistica di questa famiglia di composti (Fig. 1).

Anno	Principio attivo	Lead / fonte naturale	Indicazione
2014	Dalbavancin	Vancomycin (<i>S. orientalis</i>)	Infezioni MRSA
2014	Oritavancin	Vancomycin (<i>S. orientalis</i>)	Infezioni MRSA
2013	Canagliflozin	Florizina (<i>Malus domestica</i>)	Diabete mellito
2013	Crofelemer	<i>Croton lecheri</i>	Diarrea da HIV
2013	Dapagliflozin	Florizina (<i>Malus domestica</i>)	Diabete mellito
2013	Ado-trastuzumab emtansine	Maytansine (<i>Maytenus buchananii</i>)	Tumori Her2+
2012	Carfilomib	<i>Actinomices</i> N. Q996-17	Mieloma multiplo
2012	Ingenol mebutate	<i>Euphorbia peplus</i>	Cheratosi attinica
2012	Omacetaxina mepesuccinate	Homoarringtonine (<i>Cephalotaxus homoarringtonia</i>)	Leucemia mieloide cronica
2012	Dapagliflozin	Florizina (<i>Malus domestica</i>)	Diabete mellito
2012	Novolimus	Rapamycin, (<i>S. hygroscopicus</i>)	Stent coronarici
2011	Fidaxomicin	<i>Dactylosporangium</i> spp	Antibatterico
2011	Spinosad	Spinosyn (<i>Saccharopolyspora spinosa</i>)	Antiparassitario
2010	Cabazitaxel	Paclitaxel (<i>Taxus media</i>)	Tumore prostatico
2010	Eribulin	<i>Halicondria okada</i>	Tumore metastatico seno
2010	Fingolimod	<i>Isaria sinclairii</i>	Sclerosi multipla
2010	Mifamurtide	Muramyl dipeptide	Osteosarcoma
2010	Zucapsaicin	Capsaicin (<i>Capsicum</i> spp)	Dolore neurologico
2010	Vinflunine	Vinblastine (<i>Catharanthus roseus</i>)	Tumore vescica
2009	Telavancin	Vancomycin (<i>S. orientalis</i>)	Infezioni MRSA
2009	Romidepsin	<i>Chromobacterium violaceum</i>	Tumori cutanei
2009	Nalfurafine	Morphine (<i>Papaver somniferum</i>)	Analgesico
2008	Methylnaltrexone	Morphine (<i>Papaver somniferum</i>)	Opioid-indu. Const.
2008	Umirolimus	Rapamycin, (<i>S. hygroscopicus</i>)	Stent coronarici
2007	Trabectedina	<i>Ecteinascidia turbinata</i>	Carcinoma ovario
2007	Veregen®	<i>Camellia sinensis</i>	Herpes genitale
2006	Varenicline	(-)-Cytisine (plant)	Dipendenza da nicotina
2006	Artemisinine	<i>Artemisia annua</i>	Antimalarico
2005	Sativex®	<i>Cannabis sativa</i>	Antispasmodico, Analgesico
2005	Ziconotide	<i>Conus magnus</i> venom	Analgesico

Fig. 1

Principi attivi di origine naturale/ispirati a leads naturali lanciati dal 2005 a oggi



Importanza storica dei derivati naturali

Come è noto aspirina (**1**), morfina (**2**) e penicillina (**3**) sono solo i primi di una lunga serie di derivati naturali iniziata due secoli fa e cresciuta in modo costante attraverso decenni di evoluzione della chimica e della medicina (Fig. 2).

I prodotti naturali di origine fermentativa predominano nelle aree anti-infettive, metaboliche ed in endocrinologia, mentre i derivati di origine botanica predominano in oncologia, cardiologia e sistema nervoso centrale. Poca fortuna, dopo un entusiasmo iniziale, sembrano avere invece avuto i prodotti di origine marina, i cui pochi rappresentanti sono essenzialmente in area antitumorale.

Percorrendo tale lista è interessante notare come la maggior parte di questi farmaci siano noti come *blockbuster*.

Così, penicilline, cefalosporine, macrolidi, aminoglicosidi e glicopeptidi sono farmaci di punta nel trattamento di infezioni microbiologiche comuni e rare. Le statine sono uno standard terapeutico nel controllo della ipercolesterolemia e del rischio cardiovascolare, mentre gli alcaloidi della digitale sono ancora oggi farmaci insostituibili nella cura delle aritmie.

In neurologia i morfinoidi sono farmaci di eccellenza nel trattamento del dolore, mentre galantamina e rivastigmina coprono metà del mercato degli inibitori della acetilcolinesterasi

ed un terzo del mercato dei farmaci anti Alzheimer.

È ormai storia l'impatto che i derivati botanici scoperti a metà del Novecento ebbero in oncologia.

Gli alcaloidi della Vinca (vincristina **4**, vinorelbina **5** e più recentemente vinflunina **6**) sono ancora oggi farmaci di punta nel trattamento di alcune leucemie pediatriche. L'irinotecan (**7**), derivato semisintetico della camptotecina, è il chemioterapico di prima linea per i tumori del tubo digerente, ed in particolare del carcinoma gastrico e del colon. Il paclitaxel (**8**) ed il docetaxel (**9**) costituiscono la terapia di base nel trattamento di tumori ovarici, della mammella e del polmone³.

Più volte messe in discussione per i loro effetti collaterali, dopo oltre trent'anni queste tre classi di antimitotici continuano ad essere la terapia di riferimento per diversi tumori. Il loro meccanismo di azione, intrinsecamente non selettivo per cellule tumorali e cellule sane, è spesso associato a effetti tossici di vario grado. Per decenni diverse scuole di chimica farmaceutica si sono cimentate nel disegno di analoghi dal minor rapporto rischi/benefici, sia attraverso modifiche strutturali, sia attraverso l'accoppiamento con *carriers* tessuto-specifici. Altre scuole si sono cimentate nella proposta di terapie basate su meccanismi di azione alternativi. Ciò che in

pratica ha avuto successo è stato lo sviluppo della terapia di supporto per la prevenzione e la gestione degli effetti collaterali.

Il quadro potrà cambiare magari tra qualche anno, dipendentemente dal successo delle immunoterapie. Ma anche in tal caso già si intuisce che il ruolo delle sostanze naturali non è destinato a tramontare. Basti guardare l'enorme successo che ha riscosso in un solo anno dal lancio Kadcyla® (Roche, 2013), immunoconjugato della mertansine **10** (tossina da *Maytenus buchananii*) con l'anticorpo monoclonale trastuzumab⁴.

Complessità e unicità: una ricchezza scomoda

Nonostante queste pagine importanti di chimica farmaceutica, è un dato di fatto che nell'ultimo trentennio l'attenzione sui derivati naturali è andata via via calando, fino a diventare un settore specialistico. Ad uno sguardo distaccato questo sembra essere stato dovuto essenzialmente a ragioni pratiche. La complessità strutturale e l'unicità delle sostanze naturali, che costituiscono la loro reale ricchezza, sono in realtà i fattori che ne hanno compromesso la leadership nelle pipelines delle grandi aziende farmaceutiche. I primi sintomi del declino si sono avvertiti negli anni Novanta, già a livello di *lead discovery*. Con l'avvento del *high-throughput screening* molte speranze erano poste proprio nel saggio di librerie di sostanze naturali, in cui la diversità chimica trovava la più alta rappresentazione. Dopo i primi entusiasmi iniziali, ci si rese conto quanto difficile fosse mettere assieme una libreria di sostanze naturali nuove e non ridondanti, al punto che per questi prodotti si preferì abbandonare lo screening ad alta efficienza e tornare alla esplorazione "per discreti". Un secondo fenomeno con cui confrontarsi era poi quelli della frequenza dei falsi positivi. Le sostanze naturali, principalmente metaboliti secondari, sono spesso inserite in matrici complesse, ricche di sostanze interferenti con i più comuni saggi biologici. In una fase successiva occorreva misurarsi con la laboriosità del frazionamento bio-guidato, spesso destinato dalla dispersione dell'attività su più sostanze. Quando il frazionamento bio-guidato aveva successo e si giungeva all'isolamento di qualche prodotto attivo, si dovevano poi affrontare reperibilità e riproducibilità degli estratti nativi, giacché la concentrazione dei



metaboliti secondari nelle matrici naturali può variare con lo stato di crescita, il genotipo ed il fenotipo dell'organismo donatore.

Anche a livello di *lead optimization* le sostanze naturali rappresentano da sempre un'interessante sfida. Sono infatti strutture in genere complesse, ricche di centri stereogenici e di gruppi funzionali. I problemi di chemo- e regio-selettività sono spesso tali da richiedere pazienti studi prima di riuscire ad apportare variazioni strutturali anche minime.

Tutti questi fattori si ripresentano spesso anche a livello produttivo, generando problemi per un'industrializzazione sostenibile. Al già citato problema della variabilità e delle basse concentrazioni si aggiunge spesso quello della disponibilità delle fonti. Nel caso dei derivati botanici, non sempre le piante sono coltivabili secondo le tecnologie agronomiche convenzionali. E quando sono coltivabili, la crescita delle piante può essere lenta al punto di richiedere anche anni dalla propagazione al raccolto (come nel caso del tasso). La raccolta spontanea è da scartare a priori sia per motivi di qualità, sia per motivi di impatto ambientale, specialmente quando le biomasse appartengono a specie rare o in via di estinzione. Sarà interessante a questo proposito ricordare che lo sfruttamento delle risorse naturali è regolamentato da accordi internazionali come la convenzione

CITES (Convention on International Trade in Endangered species of Wild Fauna and Flora), la Convenzione Internazionale sulla Biodiversità ed il protocollo di Nagoya⁵.

La "strategia della semplificazione"

Di fronte a questo insieme di complicazioni, ed anche di fronte all'inesauribile opportunità offerta dalle sostanze naturali, i chimici hanno adottato quella che definiremmo la strategia della semplificazione.

Così a livello di *discovery*, anziché cimentarsi in anni di ardue e poco significative modifiche strutturali, si è fatto ricorso ad analoghi totalsintetici contenenti la struttura farmacoforica essenziale del *lead* naturale. In questo senso, le sostanze naturali hanno cambiato nel corso degli anni il loro ruolo da fonti di farmaci a ispiratrici di strutture biologicamente attive, mietendo notevoli successi. Buona parte delle statine sono molecole totalsintetiche che mantengono il gruppo 3-idrossiglutarile del capostipite naturale **11** (mevastatina, 1976, *Penicillium brevicompactum*)⁶ (Fig. 3).

La storia recente (Fig. 1) presenta prodotti di successo nati come analoghi totalsintetici ispirati a *lead* naturali. A titolo di esempio possiamo citare il fingolimod, il dapagliflozin e la eribulina.

Il fingolimod (**12**) è un analogo sintetico semplificato della miriocina (**13**), metabolita

secondario del fungo *Isaria sinclairii*, identificato in un impressionante screening di circa 400 Cordicipitaceae condotto da Kyoto University, Taito Company e Yoshitomi Pharmaceutical Industries. Lanciato inizialmente come immunosoppressore antirigetto (2010, Mitsubishi Tanabe Pharma), venne successivamente registrato come terapia per la sclerosi multipla (2011, Novartis). Il farmaco, che è un modulatore della sfingosina-1-fosfato, agirebbe sequestrando i linfociti dei linfonodi, impedendo loro di migrare nel sistema nervoso centrale per determinare le risposte autoimmuni⁷⁻¹¹.

Il dapagliflozin **14** (2012, AstraZeneca) è un analogo della florizina (**15**) per il trattamento del diabete mellito nato in seno a una collaborazione decennale tra Bristol Myers Squibb e AstraZeneca per lo sviluppo di inibitori della SGLT1 (Sodium Glucose Transporter 1)^{12,13}. Il programma dedicato alla florizina, diidrocalcon glucoside della corteccia di melo, ha contemplato un lungo lavoro di ottimizzazione strutturale mirato a spostare la selettività mista SGLT1/SGLT2 completamente a favore di SGLT1. All'interazione con SGLT2, particolarmente espressa nei tessuti del cuore, sono infatti associati fenomeni di tossicità cardiaca. La sostituzione dell'O-glicoside con un C-glicoside, conferisce infine profilo farmacocinetico e farmacodinamico ottimale per l'azione desiderata.

Assieme alla trabectedina (**16**), la eribulina (**17**) rappresenta uno dei pochi prodotti marini registrati. L'eribulina è un analogo strutturalmente semplificato e ottimizzato della più famosa halichondrin B (**18**), polietere macrolide isolato da Hirata e Uemura (1986) dalla spugna *Halichondria okadae*^{14,15}. Spinta in clinica come antitumorale¹⁶ dal USA National Cancer Institute (NCI) fin dai primi anni Novanta, la halichondrin B non ha mai raggiunto la registrazione a motivo della sua non disponibilità e degli importanti effetti collaterali associati. Sorte diversa ha chiaramente avuto la eribulina. L'ottimizzazione della struttura e la sintesi totale completata da Kishi nel 1992 ha aperto le porte allo sviluppo clinico del farmaco, fino a giungere alla registrazione nel 2010 (Eisai Co.) per il tumore metastatico del seno tassano e antracicline-resistente.

È interessante notare che, sebbene l'architettura molecolare dell'eribulina risulti

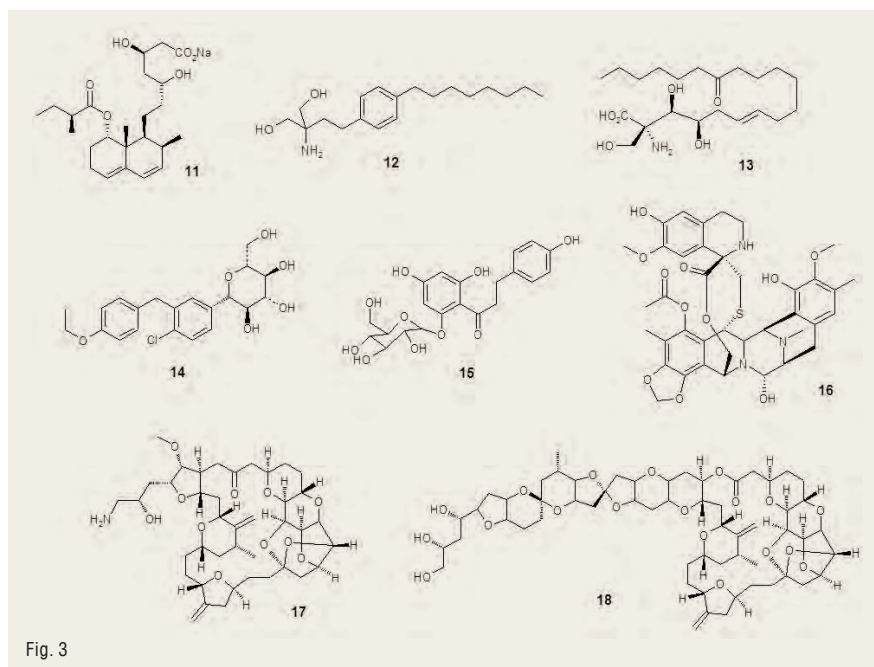


Fig. 3

più semplificata della halichondrin B, contiene comunque 17 centri stereogenici. Con i suoi 62 passaggi di sintesi¹⁷⁻¹⁹ è oggi uno dei farmaci più complessi in industria. Non è un caso che le innovazioni nelle metodologie sintetiche siano sempre state intimamente connesse con la sintesi totale di prodotti naturali.

Come per la eribulina, il contributo della chimica sintetica è stato fondamentale per la progressione in clinica ed il lancio dello ziconotide **19** (Pfizer, 2005), un peptide di 25 amminoacidi in grado di bloccare selettivamente i canali del calcio di tipo N²⁰. Tali canali sono tra i principali responsabili della modulazione del dolore a livello del midollo spinale. Iniettato nel canale vertebrale lo Ziconotide ha un'efficacia paragonabile o superiore a quella della morfina, senza averne però gli effetti collaterali. La molecola in commercio è la versione sintetica della tossina estratta dal veleno del gasteropode *Conus magnus*²¹. Lo scalaggio industriale della sintesi peptidica in fase solida ha permesso la preparazione del composto con rese superiori e non paragonabili con quelle ottenute per isolamento da fonte naturale²².

Non riducibilità della ricchezza strutturale e ricorso alla semisintesi

La "strategia della semplificazione" è una risorsa importante, ma non sempre è stata adottata o è stato possibile adottarla. Molte delle sostanze naturali generano interazioni multi-sito e sono troppo complesse per essere ridotte ai minimi termini. Uno sguardo alle registrazioni farmaceutiche dell'ultimo decennio (Fig. 1) rende subito evidente come le sostanze naturali native continuino ad essere sviluppate come tali, obbligando a soluzioni tecniche d'avanguardia che spaziano dalla semi-sintesi alla produzione biotecnologica.

Ingenolo mebutato **20** (Leopharma, 2012), cabazitaxel **21** (Sanofi-Aventis, 2010) e omacetaxina mepesuccinato **22** (Teva Oncology, 2011) sono tre esempi di derivati botanici di recentissima registrazione che rispecchiano il paradigma convenzionale della produzione per semisintesi da precursori naturali (Fig. 4).

L'ingenolo mebutato **20** è l'estere angelato dell'ingenolo, un diterpene originariamente isolato dal lattice della *Euphorbia peplus*²³. La sua formulazione topica gel è stata approvata

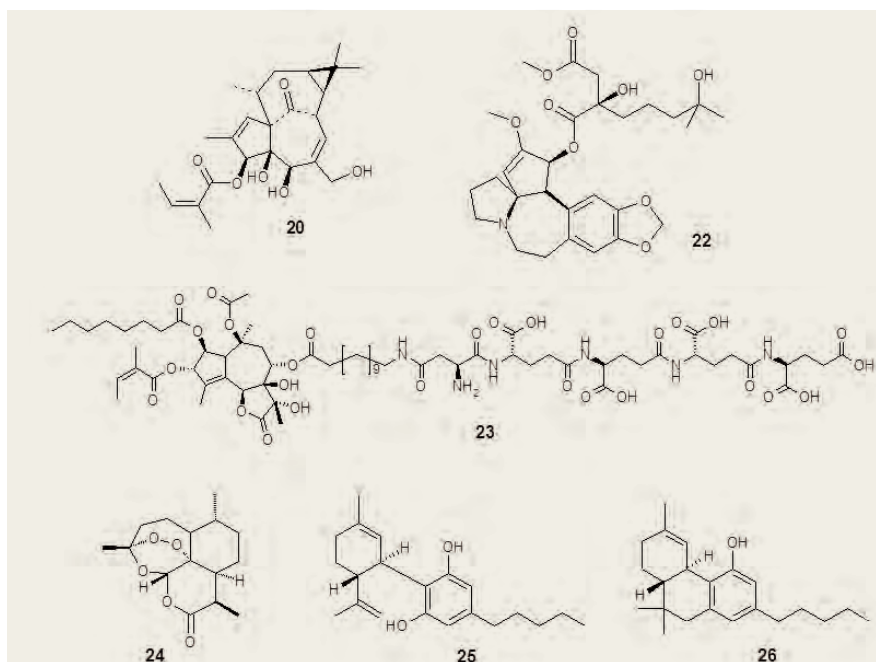


Fig. 4

nel 2012 negli USA per il trattamento della cheratosi attinica²⁴, malattia dermatica che affligge circa 250 milioni di persone al mondo e che può degenerare in forme tumorali. Nonostante la bassa concentrazione dei precursori nella pianta (meno dello 0,01%), il farmaco viene prodotto per semisintesi dall'ingenolo. Solo recentemente un gruppo di ricercatori danesi ha pubblicato un percorso sintetico innovativo e rapido (soli 14 passaggi contro le precedenti sintesi di 37 passaggi) del quale tuttavia non esistono ancora applicazioni pratiche²⁵. Fortunatamente il prodotto ha una potenza tale che richiede dosaggi bassissimi ed al momento non esistono problemi urgenti di approvvigionamento.

Il cabazitaxel **21** è invece l'ultimo dei tre derivati tassanici finora approvati. Originato da Sanofi dopo anni di studi e di rallentamenti più per strategie di portfolio che per problemi di carattere clinico, nel 2010 cabazitaxel è stato approvato per il trattamento del tumore prostatico ormono-refrattario²⁶⁻²⁸. Stretto analogo del docetaxel, il cabazitaxel si differenzia per la metilazione degli ossidril 7 e 10. Questa caratteristica strutturale sembra renderlo meno riconoscibile ai principali fattori di resistenza (es. glicoproteina P)

e più permeabile attraverso la barriera ematoencefalica. Il metodo di produzione convenzionale ricalca quello dei tassani tradizionali, ovvero sfrutta il collaudato schema semisintetico dell'accoppiamento della 10-deacetilbaccatina III (da aghi di *Taxus baccata*) con l'unità della 2-idrossi-3-fenil isoserina. Il composto purtroppo non ha avuto finora il successo sperato in quanto, appena lanciato, ha subito la concorrenza dell'abiraterone acetato, un altro derivato modellato su *lead* naturale. La fortuna del prodotto potrà probabilmente sollevarsi a conclusione degli studi clinici in corso contro il glioblastoma multiforme.

Di recente approvazione (Teva Oncology, 2011) è anche la omacetaxina mepesuccinato **22**, registrata per il trattamento della leucemia mieloide cronica (CML) in pazienti resistenti e/o intolleranti a due o più inibitori della tirosina chinasi (TKI). Anche per questo alcaloide non esiste ancora una totalsintesi efficiente, e la produzione avviene per esterificazione della homomarringtonina (*Cefalotaxus homomarringtonia*)²⁹.

Grandi speranze per il trattamento del carcinoma epatocellulare (HCC) e del glioblastoma multiforme (GBM) sono riposte nella Mipsagargin/G-202 (fase II USA,



Genspera). La Mipsagargin **23** è uno degli esempi più riusciti di farmaco a rilascio intelligente (*smart drug delivery*). È un pro-farmaco che si compone infatti di una tossina (thapsigargin, isolato dai semi della *Thapsia garganica*) accoppiata tramite un linker alifatico con un peptide (12-ADT) affine all'antigene PSMA. La Mipsagargina, inattiva, si distribuisce nell'organismo ma si scinde liberando la tossina solo nei tessuti tumorali che sovraesprimono PSMA³⁰.

L'alleanza con le biotecnologie: nuovo paradigma dell'industrializzazione sostenibile

Affascinante storia anche quella della Trabectedin (**16**), antimitotico di origine marina isolato nel 1969 dal tunicato *Ecteinascidia turbinata* e approvato solo nel 2007 in Europa per il trattamento del tumore ovarico. Solo l'impegno dei chimici sintetici e dei microbiologi ha reso possibile lo sviluppo industriale e il suo impiego effettivo nel mondo farmaceutico. Fu la sintesi totale di Corey nel 1996³¹, nonostante la scarsa resa del 0,75% e 30 passaggi, a permettere di effettuare i primi studi *in vivo*. Negli anni successivi l'allevamento sistematico del tunicato portò all'isolamento di una quantità sufficiente per gli studi clinici. Il definitivo passo in avanti verso la produzione industriale arrivò con la messa a punto di un processo semisintetico a partire dalla safracin B, isolato in quantità consistenti da colture di *Pseudomonas fluorescens*².

Proprio l'interazione con le biotecnologie rappresenta oggi il punto di svolta nella risoluzione dei problemi di industrializzazione delle sostanze naturali. Nell'ultimo decennio l'evoluzione della tecnologia ha offerto possibilità tecniche ritenute impensabili anche solo fino a qualche anno fa. Non possiamo non citare a tal proposito la rivoluzione a livello produttivo avvenuta nel mondo dei tassani. È storia ormai come, proprio a motivo dell'approvvigionamento di principio attivo, siano percorsi quasi vent'anni tra la scoperta del paclitaxel e il suo lancio in mercato (Bristol Myers Squibb, 1992). Tutti gli studi clinici, e persino le fasi commerciali dei primi anni si basavano su paclitaxel estrattivo, presente allo 0,01% nella corteccia di tasso americano (*Taxus media*). Fu solo qualche anno dopo il lancio che la preparazione del paclitaxel subì una svolta con l'introduzione delle semisintesi

di Holton e Poitier da 10-deacetilbaccatina III³², un sintone presente allo 0,1% nelle foglie di tasso europeo. Date le basse concentrazioni di precursore anche in una fonte rinnovabile come le foglie di *Taxus baccata*, fin da subito BMS aveva investito nell'ottenimento del prodotto da colture di cellule vegetali. È solo nel primo decennio degli anni Duemila che due società, la coreana SamYang Biopharmaceuticals³³ e la tedesca Phyton³⁴, in modo indipendente hanno reso questo ambizioso target biotecnologico industrialmente disponibile. Tale sistema di produzione consente non solo di affrancarsi dalla complessa gestione delle biomasse, ma anche di produrre in un unico reattore gli intermedi utili per la produzione dei tre tassani finora registrati.

L'integrazione con le biotecnologie è stata protagonista anche nella rivoluzione produttiva della artemisinina **24** (Sanofi, 2006), una delle molecole più efficaci per il trattamento della malaria, e frutto esemplare dell'approccio di discovery etnofarmacologico. Nel 1972 l'artemisinina³⁵ venne infatti isolata dalla *Artemisia annua*, pianta febbrifuga della medicina tradizionale cinese nota con il nome di qinghao. Fino al 2013 l'artemisinina veniva prodotta per estrazione convenzionale dalla pianta. A causa della lunghezza del ciclo di produzione (almeno 14 mesi) e della periodicità del raccolto, la fornitura del medicinale non poteva soddisfare il fabbisogno mondiale, generando problemi non solo di impatto ambientale ma anche di ordine etico. A questo si aggiungevano criminali speculazioni nel mercato della pianta. Nel 2013 Sanofi ha portato a termine la semisintesi industriale della artemisinina a partire da acido artemisininico ottenuto per fermentazione con un lievito geneticamente modificato^{36,37}. Questa nuova via industriale, realizzata a Gareggio (Cuneo), consente una produzione annua di circa 50 t/a del farmaco, pari circa ad un terzo del fabbisogno mondiale.

Fitoterapici etici (botanical drugs): ritorno al futuro

Se la produzione della artemisinina sembra essere sulla buona via di risoluzione, rimane ancora aperto il problema della sostenibilità economica del farmaco. La malaria è una patologia diffusa nelle regioni del mondo meno abbienti ove i sistemi di assistenza

sanitaria nazionali sono pressoché inesistenti e solo un'esigua parte della popolazione ha disponibilità economica per accedere alle cure, al punto che in molti Paesi si è pensato di somministrare non il farmaco etico ma preparati erballi a base di artemisia riscoperti dalle medicine tradizionali. Questo ha portato nuovamente alla ribalta la tematica dei fitoterapici, caduti in disuso in Europa ma importante categoria farmaceutica in diversi Paesi industrializzati, compresi gli Stati Uniti, dove nel 2004 la FDA ha addirittura emanato una linea guida per il loro sviluppo e registrazione³⁸.

Sotto questa egida nel 2007 Epitome Pharmaceuticals ha registrato Veregen^{®39}, un estratto di *Camellia sinensis* L. O Kuntze (tè verde) altamente standardizzato in epigallocatechingallato per il trattamento delle verruche genitali da papilloma virus (HPV). Tramite MediGene, nel 2010 il prodotto è approdato in Europa dalla Germania, Paese tradizionalmente aperto ai rimedi erballi, ed esteso a tutti gli altri Paesi comunitari attraverso la procedura della *mutual recognition*.

Analogamente nel 2011 Salix Pharmaceuticals, su licenza di Napo Pharmaceuticals, ha conseguito la registrazione di Fulyzaq[®] (crofelemer), oligomero della proantocianidina estratto dal lattice del *Croton lechleri* (sangue di drago) per il trattamento dei disturbi gastroenterici, ed in particolare della diarrea correlata ad HIV/AIDS⁴⁰.

Grandi speranze per i pazienti affetti da morbo di Crohn o da colite ulcerativa è riposta in HMPL-004⁴¹, estratto di *Andrographis paniculata* portato in fase III in USA da Hutchison MediPharma Ltd., in joint-venture con Nestlé Health Science.

Controversa e affascinante è la storia di Sativex^{®42}, un botanical drug *ante litteram*. Sativex[®] è un estratto di *Cannabis sativa* caratterizzato dallo stretto rapporto 1:1 tra cannabidiolo **25** e tetraidrocannabinolo **26**, osteggiato nel suo sviluppo da movimenti di opinione contrastanti con l'utilizzo terapeutico dei derivati di Cannabis. Dopo un percorso registrativo iniziato in UK e Germania, Sativex[®] fu lanciato nel 2005 dall'inglese GW Pharmaceuticals per il controllo della spasticità e per il trattamento della sclerosi multipla. A queste indicazioni si è aggiunto il trattamento del dolore oncologico e presto verrà presentata domanda di estensione per il

trattamento del dolore neuropatico diabetico ed epilessia.

È opportuno rimarcare che i fitoterapici etici non hanno nulla a che vedere con i preparati salutistici ed i rimedi erballi, in quanto nei framework regolatori occidentali sono classificati come farmaci etici, sono soggetti a prescrizione e possono essere rimborsabili. Come tali devono sottoporsi agli stessi iter di sviluppo clinico e registrativo proprio dei farmaci e la loro produzione deve avvenire in conformità alle norme di buona fabbricazione (GMP). In particolare, poiché la composizione chimica dei fitoterapici etici può essere strettamente dipendente dalla composizione in metaboliti secondari della biomassa di partenza, il concetto di buona fabbricazione è esteso anche alle fasi di coltivazione, raccolta, processazione e conservazione delle biomasse attraverso (Good Agriculture and Collection Practices)⁴³.

Conclusioni

I derivati di origine naturale hanno avuto un ruolo storico nell'evoluzione della medicina e continuano ad essere un'importante risorsa nel mondo del farmaco etico. La complessità e l'unicità di tali sostanze, oltre che una ricchezza, sono spesso un freno alla loro industrializzazione sostenibile. L'evoluzione tecnologica e l'avvento dei fitoterapici etici sembrano aprire una nuova era di questa risorsa.

Natural Products: a Glorious Past or a Resource for the Future?

The products of natural origin have played a historical role in the evolution of medicine and still are a valuable resource in drug discovery. However their complexity and unicity, that represent their intimate treasure, are often holding back their sustainable industrialization. The recent achievements in the industrial technologies and the re-introduction of botanical drugs can open a new era.

BIBLIOGRAFIA

- ¹G. Cragg *et al.*, *J. Nat. Prod.*, 2012, **75**, 311.
- ²M.S. Butler *et al.*, *Nat. Prod. Rep.*, 2014, DOI:10.1039/c4np00064a.
- ³G. Cragg *et al.*, *Anticancer Agents from Natural Products*, Taylor & Francis, Boca Raton, 2005.
- ⁴I. Niculescu-Duvaz, *Curr. Opin. Mol. Therapeut.*, 2010, **12**, 350.
- ⁵www.cbd.int
- ⁶A. Endo *et al.*, *FEBS Lett.*, 1976, **72**, 323.
- ⁷V. Brinkmann *et al.*, *Nat. Rev. Drug Discovery*, 2010, **9**, 883.
- ⁸K. Garber, *Nat. Biotechnol.*, 2008, **26**, 844.
- ⁹J.K. Chen *et al.*, *Chem. Biol.*, 1999, **6**, 221.
- ¹⁰J.H. Hecht *et al.*, *J. Cell Biol.*, 1996, **135**, 1071.
- ¹¹T. Hla *et al.*, *Science*, 2001, **294**, 1875.
- ¹²G.W. Kim *et al.*, *Arch. Pharm. Res.*, 2014, **37**, 957.
- ¹³A.A. Tahrani *et al.*, *Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2013, **1**, 140.
- ¹⁴G. Cragg *et al.*, *Anticancer Agents from Natural Products*, CRC Press, 2005, 241.
- ¹⁵S. Newman, *Curr. Opin. Invest. Drugs*, 2007, **8**, 1057.
- ¹⁶Y. Kawazoe *et al.*, *Saibo Kogaku*, 2013, **32**, 675.
- ¹⁷B. Austad, *US20070244187*.
- ¹⁸K. Inanaga, *US20090203771*.
- ¹⁹C. Chase, *US20090198074*.
- ²⁰J.G. McGivern, *Neuropsychiatric Dis. Treat.*, 2007, **3**, 69.
- ²¹B.M. Olivera *et al.*, *Science*, 1985, **230**, 1338.
- ²²G. Dewen, *CN103304655*.
- ²³A.D. Kinghorn, *Planta Med.*, 1974, **26**, 150.
- ²⁴X. Liang *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013, **23**, 5624.
- ²⁵L. Jørgensen *et al.*, *Science*, 2013, **341**, 878.
- ²⁶C. Villanueva *et al.*, *Drugs*, 2011, **71**, 1251.
- ²⁷J.S. de Bono *et al.*, *Lancet*, 2010, **376**, 1147.
- ²⁸A. Abidi, *J. Pharmacol. Pharmacotherapy*, 2013, **4**, 230.
- ²⁹J. Cortes, *Am. J. Haematol.*, 2013, **88**, 350.
- ³⁰www.genspera.com/publications/121108_G-202poster_EORTC_AACR_NCI_Nov_2012_FINAL.pdf
- ³¹E.J. Corey *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 9202.
- ³²M. Suffness, *Taxol: Science and Applications*, CRC Press, Boca Raton, 1995.
- ³³C. Ho-Joon, *WO2006129988*; J.H. Kim, *KR2000019564*; J.S. Son, *KR2000004814*; J.H. Kim, *KR99071330*; H.K. Choi, N.Y. Lee, *WO9634110*; N.Y. Lee, *WO2013048204*.
- ³⁴V. Bringi, *WO9744476*; R.T. Gallagher, *WO2004013096*; R.R. Franke, *WO2003087079*.
- ³⁵A. Bauer *et al.*, *Nat. Prod. Rep.*, 2014, **31**, 35.
- ³⁶A. Burgard, *WO2013164367*.
- ³⁷J. Dhainaut, *WO2011026865*.
- ³⁸www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm070491.pdf
- ³⁹B.B. Mishra *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, **46**, 4769.
- ⁴⁰L. Tradtranti *et al.*, *Mol. Pharmacol.*, 2010, **77**, 69.
- ⁴¹W.J. Sandborn *et al.*, *Am. J. Gastroenter.*, 2013, **108**, 90.
- ⁴²M.P. Barnes, *Exp. Opin. Pharmacother.*, 2006, **7**, 607.
- ⁴³www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003362.pdf

GABRIELE FONTANA, ELEONORA BALDELLI
R&D INTELLIGENCE AND PORTFOLIO
MANAGEMENT
INDENA SPA, MILANO
GABRIELE.FONTANA@INDENA.COM