



## La sperimentazione dei farmaci



Il tempo dei farmaci che venivano scoperti per caso o erano frutto dell'intuizione geniale del singolo scienziato è stato quasi del tutto sostituito dalla ricerca sistematica di principi attivi derivanti da molecole note la cui modificazione può accentuare un effetto utile o ridurne uno avverso, o di nuove molecole derivate dallo studio d'interazione simulata con potenziali bersagli macromolecolari di cui si conoscono a fondo composizione chimica, struttura e caratteristiche spaziali.

L'approfondimento del ruolo funzionale dell'enzima che converte l'angiotensina I in angiotensina II ha portato a sperimentare molecole dapprima complesse poi sempre più essenziali riguardo ai requisiti strutturali necessari per l'inibizione di questo enzima.

Dai primi peptidi difficilmente utilizzabili in clinica si è giunti a molecole relativamente semplici, somministrabili per via orale, ed efficaci come antipertensivi. In realtà il loro uso clinico ha per la prima volta consentito un reale miglioramento della prognosi dello scompenso cardiaco congestizio. Questa osservazione di straordinaria rilevanza medica ha riportato nel laboratorio sperimentale gli ACE-inibitori per approfondire i meccanismi attraverso cui interferiscono sullo scompenso cardiaco.

A seconda dell'approccio utilizzato per ottenere un nuovo farmaco la fase di sperimentazione preclinica durerà più o meno a lungo. Si può lavorare per anni nello screening di molecole potenzialmente antiepilettiche e casualmente imbattersi in un solvente, l'acido valproico, che è uno dei più efficaci farmaci antiepilettici dell'attuale farmacopea.

Si può scoprire, isolare e caratterizzare l'isoforma prima sconosciuta di un enzima come la cicloossigenasi e studiare delle molecole che la inibiscono selettivamente, ottenendo così gli inibitori selettivi delle COX-2.

Stabilito che una molecola è in grado di perturbare selettivamente un sistema biologico e che quest'effetto potrebbe teoricamente essere utilizzato in clinica, la molecola inizia l'iter istruttorio (per saggiarne gli effetti su diversi modelli sperimentali, sia in vitro sia in vivo) che può o non portarlo a essere classificato medicamento.

Un farmaco deve dare garanzie di sicurezza, quanto meno i suoi effetti avversi o tossici devono essere definiti e resi noti prima del suo ingresso in clinica. È intuitivo affermare che i margini di sicurezza garantiti da un farmaco sono anche relativi al suo ipotetico impiego, cioè alle sue ipotizzate indicazioni terapeutiche. I requisiti di un farmaco da somministrare a un soggetto per tutta la vita sono diversi da quelli di un principio attivo salvavita da impiegare in situazioni d'emergenza.

I farmaci da utilizzare per una patologia il cui trattamento già propone un consistente elenco di risorse utili saranno sottoposti a un iter più severo rispetto a quello di farmaci destinati a una patologia considerata non trattabile.

I tempi utilizzati per portare sul mercato i farmaci utilizzati nell'AIDS sono stati di gran lunga più brevi rispetto a quelli necessari per giungere alla commercializzazione di un antipertensivo o di un antidepressivo. Questo tipo di differenze mai è stato motivo di rimostranza da parte dell'industria del farmaco.

La vera fase preclinica nel processo istruttorio di un farmaco non inizia nel momento in cui si ipotizza che l'inibizione selettiva della COX-2 potrebbe offrire dei vantaggi terapeutici o la somministrazione di farmaci ad attività colinergica potrebbe risolvere o alleviare il deficit di memoria nella malattia di Alzheimer.

La risposta preliminare a questi quesiti spetta alla ricerca di base, che viene condotta in un clima di relativa libertà che vede i ricercatori impegnati non legati a schemi di lavoro prestabiliti, ma controllati nelle scelte delle tappe successive dal loro talento e dai dati mano mano ottenuti.

Si costruiscono così i presupposti fisiopatologici su cui si baserà l'ipotesi d'efficacia in clinica del principio attivo in studio. Da questo momento è richiesto un rigore che presuppone un controllo diretto da parte delle agenzie regolatorie sanitarie sulle procedure utilizzate.

Il principio attivo in oggetto deve rispondere a precisi requisiti di selettività d'azione e di sicurezza. Per esempio, non è sufficiente che una molecola riduca in maniera riproducibile e stabile le resistenze periferiche attraverso una specifica interazione con un recettore o un enzima.

Per essere classificato come antipertensivo non deve interferire con la funzionalità di altri apparati; possibilmente il suo metabolismo e la sua eliminazione non devono interferire con la cinetica di altri farmaci di largo uso (o, comunque, le eventuali interferenze devono essere accuratamente riportate nella relazione finale); occorre sapere se induce abuso e comportamenti di autosomministrazione nell'animale, se altera i parametri di funzionalità epatica, se modifica la crasi ematica, se è neurotossico, se è teratogeno, se è tumorigeno ecc.

Questo genere di assicurazioni lasciano sempre un certo margine di incertezza connesso sia alla relativa completezza delle attuali conoscenze sia alla variabilità interindividuale. Per ridurre al massimo questo margine i controlli devono essere condotti secondo procedure rigorose che stabiliscono in precedenza gli standard del laboratorio di ricerca, degli stabulari, i vari requisiti da accertare per ogni principio attivo, le metodiche validate da utilizzare, il numero di esperimenti necessari per raggiungere un sufficiente grado di sicurezza.

Questi standard sono stabiliti a livello internazionale dalle agenzie regolatorie sanitarie che hanno la responsabilità della salute pubblica e sono contenuti nelle normative di Good Laboratory Practice (GLP), che vengono periodicamente aggiornate in base alle nuove esperienze e conoscenze.

Alcuni standard, come le norme per l'impiego sperimentale degli animali o i requisiti di sicurezza di un laboratorio, derivano direttamente dalla ricerca di base e sono comuni a essi. Altri sono obbligatori e sotto il controllo dell'autorità limitatamente alla ricerca preclinica propriamente detta che ha come finalità l'uso di un farmaco sull'uomo.

Completata la fase preclinica il farmaco inizia la sperimentazione clinica che si divide in 4 fasi:

**1. La sperimentazione di fase 1** è indirizzata a valutare la sicurezza del farmaco più che la sua efficacia. La ricerca può essere attuata su volontari sani per ottenere informazioni sulla biodisponibilità del farmaco in funzione delle diverse vie di somministrazione previste. Sul paziente volontario viene studiata la biodisponibilità di particolari principi attivi (per esempio gli antiblastici) e come viene modificata la biodisponibilità nell'insufficienza renale o epatica. Sempre sul paziente volontario si valuta il dosaggio ottimale del farmaco somministrando dosi crescenti, utilizzando come criterio di valutazione la comparsa di effetti collaterali. Si tratta in genere di pazienti già trattati in precedenza e per questo tipo di sperimentazione è ancora valida la raccomandazione fatta oltre 30 anni fa da Burdette e Gehan: "Non esistono protocolli da applicare rigidamente nella fase 1. Esistono dei presupposti per i protocolli, ma le conoscenze e l'intuito dello sperimentatore sono molto più importanti di uno specifico disegno sperimentale". Questo principio non contrasta con il rigore dei criteri con cui alla fine si giudica la validità del dosaggio ottimale ottenuto.

**2. La sperimentazione di fase 2** si attua su piccoli campioni di pazienti utilizzando dosaggi di farmaco prestabiliti per verificare con controlli scrupolosi il possibile spettro di effetti farmacologici e utilizzando come criterio di valutazione un'eventuale risposta terapeutica.

**3. La sperimentazione di fase 3** costituisce il fulcro della ricerca clinica dove l'efficacia del nuovo trattamento viene messa a confronto rispetto al placebo o alla terapia standard. In questa fase sono utilizzati preferenzialmente protocolli di ricerca clinica controllati e randomizzati. I criteri di valutazione (end-points) più solidi sono: il prolungamento della vita dei pazienti trattati, il rallentamento dell'evoluzione di un processo degenerativo, la riduzione della comparsa di complicanze d'organo, ecc.

**4. La sperimentazione di fase 4** ricerca su un farmaco già in commercio per studiare l'impatto della sua efficacia o di effetti dannosi in un usuale contesto di prescrizione. Non deve essere confusa con lo studio su un possibile effetto in precedenza non evidenziato di un farmaco già commercializzato.