

## **Strumenti per predire il destino dell'uomo: dalla magia all'euristica (i più recenti tentativi di predire la farmacocinetica umana)**

U. Zanelli

Discovery DMPK - QPD, Global Early Development, Merck KGaA

Da sempre l'uomo ha cercato di predire il proprio destino e fino dai tempi di cui abbiamo prove storiografiche, gli animali hanno rappresentato la base per queste predizioni. E' interessante notare che già in questi tempi molto remoti, erano spesso le viscere ed in particolare il fegato che venivano utilizzate per guidare questa predizione.

Fino agli anni '70 e '80 dello scorso secolo, la farmacocinetica ha rappresentato una delle principali ragioni di fallimento nello sviluppo di un potenziale farmaco. L'analisi di questi fallimenti ha spinto ad indagare i meccanismi sottostanti che regolano i processi di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione (ADME). Questi studi hanno permesso la messa a punto di modelli sperimentali in vitro per l'indagine di tali meccanismi. Tutto ciò ha portato ad un rilevante avanzamento scientifico e la percentuale di insuccessi, in fase di sviluppo, dovuti a motivi farmacocinetici, è crollata intorno all' 1% del totale. Nonostante questi eccezionali risultati nel campo farmacocinetico, le nostre capacità di predizione sono ancora ampiamente perfettibili.

Per due motivi: 1) anche se la maggior parte di fallimenti é dovuta a problemi farmacologici o di tossicità, entrambi gli aspetti sono fortemente condizionati dai livelli che il composto raggiunge in un particolare compartimento e alla durata di tali elevate concentrazioni. Questo spinge sempre più a studiare le relazioni tra farmacocinetica e farmaco- o tossico-dinamica. 2) i modelli teorici di ADME e i metodi in vitro da questi derivati, producono ancora delle predizioni affette da un ampio margine di errore. Ovvero: mentre siamo in grado di selezionare, con sufficiente certezza, una farmacocinetica che garantisca le esposizioni volute, facciamo ancora molta fatica a prevedere, dai dati in vitro, la farmacocinetica in vivo.

La presentazione illustrerà l'approccio seguito nell'industria farmaceutica per la caratterizzazione di una molecola sconosciuta e come le proprietà misurate vengono integrate per predire la farmacocinetica. In particolare il parametro della clearance epatica è spesso quello con effetti più rilevanti per la determinazione del profilo farmacocinetico e per contro, quello più sensibile alle modificazioni della struttura chimica ed anche, più difficile da predire. Nella presentazione verranno descritti:

- I principali metodi in vitro per la valutazione della stabilità metabolica delle molecole.
- I modelli utilizzati per la stima della clearance epatica.
- Le principali soluzioni sviluppate per migliorare tali stime.
- Le linee di ricerca su modelli sperimentali migliori.

Lo sviluppo di robusti modelli sperimentali in vitro, capaci di generare predizioni più precise e/o più informative della situazione in vivo e lo sviluppo di modelli delle relazioni tra Tossicocinetica e Tossicodinamica, rappresentano due delle aree di ricerca scientifica più feconde. Si tratta di aree in cui il contributo della Tossicologia è di vitale importanza non solo per il successo nello sviluppo di una nuova molecola, ma anche per una migliore comprensione scientifica del nostro fato nell'interazione con sostanze naturali e xenobiotici.