

ANALOGHI DELLA PROSTAGLANDINA: VALUTAZIONE DELLA PDE E RELAZIONE CON LA DOSE TERAPEUTICA

Gillio Tos E., Rodda M., Iavello A., Brunasso Cattarello L., Conto A.

Pharma business unit, Chemsafe srl, Parella (To), Italia

Dopo le revisioni, effettuate nel 2015, dei capitoli 3 (Locali ed attrezzature) e 5 (Produzione) del Volume 4 delle Linee guida dell'UE per le buone pratiche di fabbricazione di medicinali per uso umano e veterinario, è stata data sempre più attenzione all'argomento della contaminazione incrociata. Allo stesso tempo, è stata pubblicata una Linea guida dell'EMA (*EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012*, effettiva dal 1° giugno 2015) che introduce il concetto di "Permitted Daily Exposure (PDE)". L'approccio per impostare i limiti della PDE è lo stesso delineato nella Linea guida ICH Q3C sui solventi residui e nella Linea guida ICH Q3D sulle impurezze elementari. La potenziale contaminazione incrociata tra prodotti farmaceutici in impianti condivisi è ragione di preoccupazione. I potenziali contaminanti devono essere gestiti sulla base del rischio posto e, quindi, dei livelli considerati sicuri per tutta la popolazione. Per caratterizzare e quantificare tale rischio si devono identificare dei valori soglia: la PDE.

Questo approccio trova origine nella richiesta avanzata dall'industria farmaceutica di poter decidere autonomamente, mediante un approccio basato appunto sul rischio, se un prodotto può essere preparato in una struttura multifunzionale, oppure no.

Bimatoprost (amide prodrug di 17-fenil-PGF_{2α}), Latanoprost (estere prodrug di PGF_{2α}), Tafluprost (difluoro-derivato di PGF_{2α}), Travoprost (estere isopropilico prodrug di PGF_{2α}) e Unoprostone (analogo acido libero di PGF_{2α}) sono analoghi delle prostaglandine (PGA) disponibili per uso clinico per la riduzione della pressione intraoculare (IOP). Di recente, gli analoghi delle prostaglandine sono stati approvati come trattamento di prima linea per il glaucoma. Sebbene gli analoghi delle prostaglandine siano destinati alla somministrazione oculare, può verificarsi, in particolare nelle aziende chimico-farmaceutiche, che analoghi delle prostaglandine contaminino molecole destinate ad altre vie di somministrazione. La nostra valutazione si concentra sulla via endovenosa. Per definizione, quando un farmaco viene somministrato per via endovenosa, la sua biodisponibilità è del 100%.

Un approccio comune per la selezione del punto di partenza (POD – *Point Of Departure*) e dei fattori di correzione ed incertezza (F₁ – F₅) può essere applicato al gruppo degli analoghi delle prostaglandine. Il risultato della valutazione è una PDE sostanza-specifica (relativa al gruppo in sé). Gli analoghi delle prostaglandine hanno un profilo di sicurezza ben definito alla dose terapeutica e dati preclinici comparabili. Gli studi pre-clinici condotti durante il periodo di organogenesi sono stati giudicati il punto di partenza più rilevante. Per quanto riguarda la selezione dei fattori di correzione ed incertezza, devono essere presi in considerazione la variabilità inter-specie e intra-specie, la NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) e l'aggiustamento della biodisponibilità.

I risultati della valutazione evidenziano una relazione robusta e consistente tra la dose terapeutica degli analoghi delle prostaglandine e il valore della PDE, indipendentemente dalla via terapeutica di somministrazione.

Inoltre, una metodologia di valutazione di gruppo focalizzata sui principi attivi farmaceutici (API – *Active Pharmaceutical Ingredient*) con le dosi terapeutiche più basse può essere considerata una soluzione possibile, appropriata ed efficiente in termini di risorse per le aziende, in particolare quelle nel settore chimico-farmaceutico, con un'ampia e diversificata produzione di principi attivi farmaceutici.