

LE NUOVE MOLECOLE E LE NUOVE ASSOCIAZIONI

Maurizio G. UVA, Marco ZAGARI, Mario TORO, Seby F. GULISANO

Clinica Oculistica dell'Università di Catania – Direttore: Prof. Alfredo Reibaldi

Relazione presentata al “2nd Siena glaucoma summer school”

93

INTRODUZIONE

In generale, da quando un nuovo farmaco viene scoperto e/o ideato, a quando (e se) arriva nelle nostre mani, possono passare anche 15 anni. In questi quindici anni le notizie che arrivano a noi oculisti “clinici” sono assolutamente limitate, in quanto coperte dal segreto industriale. In un momento storico, che dura però da qualche anno, in cui tutti gli sforzi e le risorse delle Aziende Farmaceutiche Oftalmiche sembrano “retina-oriented”, mancano, da un bel po', novità eclatanti nel campo della farmacoterapia del glaucoma.

Lo scopo di questo articolo, dal taglio sicuramente poco scientifico, di cui ci scusiamo anticipatamente, è presentare quelle che sono le ultime molecole (arrivate o in procinto di arrivare) per il nostro armamentario farmacologico anti-glaucomatoso. Lo spunto ci è stato dato da una lecture di Gary D. Novack al Subspecialty Day dell'American Academy del 2007 a New Orleans¹, di cui abbiamo ripreso l'idea e la struttura, aggiornandola ad oggi. Le fonti di questa disamina sono i pochissimi articoli pubblicati, qualche abstract, presentati soprattutto a congressi internazionali come l'ARVO, il sito Clinical Trials.gov, i comunicati stampa e i siti web delle Aziende e i cosiddetti

“rumors”. Non possiamo non citare una fonte preziosa di notizie, per gli “appassionati” di farmacologia oculare, che è il blog Farmacologiaoculare.com, realizzato da Fabio De Gregorio e dall'immunologo Roberto Falchetti che, con parole degli stessi Autori, “nasce come un sito dedicato alla raccolta di dati e approfondimenti sulla farmacologia applicata all'occhio e vuole rappresentare una risorsa di facile consultazione per chi è alla ricerca di notizie su questo argomento”. Ovviamente non parleremo di informazioni confidenziali o coperte da segreto industriale e/o accordi di segretezza.

NUOVI FARMACI IPOTONIZZANTI

Cercando di strutturare una sorta di classificazione delle novità, da un punto di vista farmacologico, distinguiamo:

1) analoghi delle prostaglandine e prostamidii

La Aerie Pharmaceuticals, Inc. (Bridgewater, NJ, USA), ha in corso di sviluppo un nuovo analogo delle prostaglandine, l'AR102. La Aerie è una azienda co-fondata da David Epstein (che è stato il chairman della Eye Clinic della Duke University nonché rettore della stessa Duke University di Durham, nel North Carolina), nata

da uno spin-out della Duke University nel 2005. La AR-102 è una cosiddetta prostaglandina di seconda generazione, a cui si attribuisce una selettività per i recettori FP 150 volte superiore al Latanoprost e una potenza 30 volte superiore che, in studi di dose-finding e di Fase IIa, avrebbe dimostrato anche una buona tollerabilità alle varie concentrazioni testate (da 0.003% a 0.03%)²⁻³. La stessa azienda avrebbe in pipe-line un inserto a rilascio controllato, tipo punctal plug, l'AR202, caricabile con svariati farmaci².

In Italia è da poco disponibile un collirio monodose a base di un nuovo analogo delle prostaglandine, il tafluprost, commercializzato dalla Merck Sharp & Dohme (Whitehouse Station, NJ, USA) con il nome di Saflutan[®]. In Letteratura sono già presenti dati sperimentali e clinici che ne testimoniano l'efficacia a fronte di minori effetti sulla superficie oculare⁴⁻⁷. Negli Stati Uniti era già da tempo disponibile un analogo delle prostaglandine, il Travatan Z[®] (Alcon Laboratories, Inc. Fort Worth Tx, USA), che è una formulazione di Travoprost con SOFZIA come conservante, che è una combinazione di zinco, borato, glicole propilenico, e sorbitolo.

La sua minore tossicità per la superficie oculare viene riportata in un recente articolo comparso su *Cornea* (2008)⁸. È però disponibile solo nei paesi che accettano la validità del test di efficacia antimicrobica (AET) USP, ritenuto non valido dall'EMA. La stessa azienda, per ovviare al problema, sta sperimentando un'altra formulazione con conservante non tossico, il Travoprost APS⁹. Anche l'Allergan (Irvine Ca, USA), sempre nell'ottica di ridurre gli effetti collaterali, mantenendo l'efficacia del Bimatoprost,

ha ripreso gli studi dose-finding con concentrazioni variabili da 0,01% a 0,03%¹⁰ e nel 2010, sull'*American Journal of Ophthalmology*, è stato pubblicato uno studio che riporta un migliorato rapporto efficacia/tollerabilità per la formulazione di Bimatoprost allo 0,01%¹¹.

È degno di nota l'interesse dimostrato per gli agonisti dei recettori EP2, sia dall'Allergan, che ha studiato il Butaprost¹², sia dalla Pfizer (New York City, USA)^{13,14}.

2) combinazioni fisse

In proposito sono poche le novità in arrivo: in altri paesi europei (ma non in Italia), è già disponibile il Cosopt[®] Preservative-Free (Merck Sharp & Dohme).

Sembrava in dirittura d'arrivo la combinazione fissa Travoprost-benzolamide (Alcon), infatti lo studio americano è stato completato¹⁵. Inoltre era partito uno studio europeo, che è stato però sospeso.

Una curiosità, scoperta sul sito ClinicalTrials.gov¹⁶, è lo studio clinico su una associazione fissa Timololo-brimonidina-dorzolamide, che poi è stata commercializzata in America Centrale e America del Sud dalla azienda messicana Laboratorios Sophia S. A de C.V. di Guadalajara, con il nome commerciale KrytanteK Ofteno[®].

3) inibitori delle rho-chinasi (ROCK)

Appartengono ad una classe di enzimi inibitori delle reazioni di fosforilazione delle proteine del citoscheletro trabecolare.

Avrebbero un ruolo importante nella modulazione della iperattività del segnale cellulare (mediato dalla via

delle protein-chinasi), che causerebbe il malfunzionamento del trabecolato. Agirebbero quindi ripristinando il deflusso trabecolare¹⁷.

Inibitori delle RHO-Kinasi sono in studio e vengono utilizzati nella terapia dell'artrite reumatoide, dell'ipertensione sistemica, del diabete e del cancro. Questo degli inibitori delle RHO-Chinasi sembrerebbe, quindi, un capitolo importantissimo.

In effetti potrebbero, teoricamente, rappresentare una vera terapia eziologica del glaucoma. Infatti sono farmaci che vanno ad agire proprio al livello del trabecolato andandolo a "ripulire" da ciò che dovrebbe averne bloccato il funzionamento¹⁷.

Tra gli inibitori delle RHO-chinasi, una delle prime molecole studiate è stata la Y39983, di proprietà della Mitsubishi Pharma Corporation's (Osaka, Giappone). Questa molecola attiva è stata studiata sperimentalmente¹⁸ e poi ceduta alla Senju Pharmaceuticals Co. Ltd (Osaka, Giappone), in comproprietà con la Novartis International Ag (Basel, Svizzera)¹, quindi provata in studi di fase 1 come SNJ-1656¹⁹.

A questo tipo di agenti viene dedicato ampio spazio nel sito del WARF (Wisconsin Alumni Research Foundation), in cui sono elencati gli studi di proteomica, soprattutto ad opera del gruppo di Paul L. Kaufman, che, brevettati dalla stessa WARF, sono in fase di studio per una futura commercializzazione da parte della Inspire Pharmaceuticals Inc.(Durham, NC), sotto la denominazione provvisoria di INS115644.

Anche la già citata Aerie Pharmaceuticals, Inc. (Bridgewater, NJ) ha nel suo "product portfolio" un

farmaco inibitore ROCK, l'AR12286, con cui è già in corso uno studio di fase 2 versus Latanoprost in pazienti con elevata pressione oculare, registrato su ClinicalTrials.gov²⁰.

Sono ancora molte le aziende che hanno in corso di sviluppo molecole di questo tipo: la Kowa Pharmaceuticals Co, Ltd (Nagoya, Giappone) con il K-115, la Santen (Tokyo, Giappone) con il DE-104, la Lexicon (Houston, Texas) con il LX7101. Anche l'Università di Barcellona ha brevettato, come riportato nel sito istituzionale dell'AVCRI (Agenzia per la Valorizzazione e la Commercializzazione dei Risultati della Ricerca), l'AVCR1019, a testimonianza di un diffuso, se non globale interesse per questo tipo di agenti antiglaucomatosi.

4) miscellanea

In questa sezione sono elencate una serie di nuove molecole in fase di studio, non inquadrabili in una classe farmacologica particolare.

La Alacrity Biosciences di Laguna Hills (Ca) ha in corso di sperimentazione una nuova molecola a base di peptidi, l'ALTY-0601 che funzionerebbe da inibitore competitivo dei recettori trabecolari della fibronectina, glicoproteina ad alto peso molecolare, che nel glaucoma sarebbe abnormemente espressa, causando l'aumento delle resistenze al deflusso trabecolare.

La Alcon ha da poco comunicato la sospensione degli studi sugli effetti ipotensivi a lungo termine del Retaene®, anecortave acetato, iniettato sotto la capsula tenoniana, nonostante tale farmaco, un "cortisene angiostatico" originariamente studiato per alcune forme di neovascolarizzazione retinica,

avesse dimostrato un inaspettato effetto ipotonizzante a lungo termine, confermato dagli studi pubblicati con pazienti affetti da glaucoma ad angolo aperto²¹ e da glaucoma indotto da iniezione intravitreale o sottotenoniana di cortisone²².

La svedese Biovitrum, ha completato gli studi di fase I e IIa con il nuovo farmaco BVT.28949, antagonista del recettore serotoninergico 5-HT_{2A}. Un capitolo che potrebbe essere interessante in futuro è quello dei Vaptani, all'onore della cronaca perché oggetto di un recente editoriale su *Lancet*²³. Sono delle nuove molecole, antagonisti non peptidici dei recettori dell'arginina-vasopressina, un ormone secreto dai nuclei sovraottico e paraventricolare che regola l'osmolalità controllando il volume e la composizione delle urine, in risposta a stimoli quali l'aumento della tonicità plasmatica o la riduzione della volemia. Pare che agiscano sulle acquaporine, proteine deputate al trasporto di liquidi in tutto il corpo importanti soprattutto per la funzione renale.

Studi preliminari mostrano la possibile utilità degli antagonisti dei recettori della vasopressina nel trattamento del glaucoma, nonché della sindrome di Menière, del vasospasmo associato ad emorragia subaracnoidea, dell'edema cerebrale, della sindrome di Cushing e del carcinoma a piccole cellule, ed è possibile che, col tempo, emergano ulteriori potenzialità terapeutiche di queste molecole. All'ultima ARVO (2010) sono stati presentati dall'azienda Inotech Pharmaceuticals (Lexington, Ma) i risultati degli studi di Fase I e II con l'INO-8875, un adenosina A₁ agonista, che ridurrebbe la

pressione oculare aumentando il deflusso attraverso il trabecolato²⁴⁻²⁵. L'Othera Pharmaceuticals Inc. (Exton, PA) sta studiando l'OT-730, un beta-bloccante oculo-selettivo, cioè assolutamente privo di effetti sul cuore o sui bronchi. In conclusione, sebbene questa disamina delle molecole anti-glaucomatose in arrivo sia da considerarsi probabilmente incompleta, possiamo affermare che, in un futuro prossimo, dovrebbero poter arrivare diverse nuove armi per il nostro arsenale farmacologico anti-glaucomatoso. A causa dei forti interessi economici che gravitano intorno ad ogni nuova scoperta farmacologica e che, di conseguenza, fanno della segretezza un obbligo da mantenere il più a lungo possibile, è verosimile che quanto elencato rappresenti solo la punta visibile di un iceberg, o almeno questo è quello che dovremmo augurarci. Lo sviluppo di un nuovo prodotto farmacologico è un'impresa a lungo termine, estremamente costosa e rischiosa dal punto di vista finanziario, soprattutto in un momento di crisi mondiale come quello che stiamo vivendo, e che probabilmente costringe un po' tutti a rivedere le priorità e le strategie, e purtroppo non sempre nell'interesse dei malati.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Novack GD: *Update on New Pharmaceutical Products*. Da: *Glaucoma 2007: Achieving Balance*. Subspecialty Day American Academy of Ophthalmology, New Orleans, November 9-10, pp: 35-36
- 2) ClinicalTrials.gov: NCT00523250. *Ocular Hypotensive efficacy of AR102*.
- 3) www.aeriepharma.com.
- 4) Brasnu E, Brignole-Baudouin F, Riancho L, Guenoun J, Warnet J and Baudouin C. *In Vitro Effects of Preservative-Free Tafluprost and Preserved Latanoprost, Travoprost, and*

- Bimatoprost in a Conjunctival Epithelial Cell Line*, Current Eye Research, **33**:(4) 303-312, 2008
- 5) T. Hamacher, J. Airaksinen, V. Saarela, M. J. Liinamaa, U. Richter and A. Ropo. *Efficacy and safety levels of preserved and preservative-free tafluprost are equivalent in patients with glaucoma or ocular hypertension: results from a pharmacodynamics analysis*. Acta Ophthalmol **86**: S242: 14-19, 2008
 - 6) Traverso CE, Ropo A, Papadia M, Uusitalo H. *A phase II study on the duration and stability of the intraocular pressure-lowering effect and tolerability of Tafluprost compared with Latanoprost*. J Ocul Pharmacol Ther Feb **26**(1): 97-104, 2010
 - 7) Uusitalo H, Pillunat LE, Ropo A. *Phase III Study Investigators: Efficacy and safety of tafluprost 0.0015% versus Latanoprost 0.005% eye drops in open-angle glaucoma and ocular hypertension: 24-month results of a randomized, double-masked phase III study*. Acta Ophthalmol Feb **88**(1): 12-19, 2010
 - 8) Kahook MY, Noecker RJ. *Comparison of corneal and conjunctival changes after dosing of Travoprost preserved with sofZia, Latanoprost with 0.02% benzalkonium chloride, and preservative-free artificial tears*. Cornea Apr **27**(3): 339-343, 2008
 - 9) ClinicalTrials.gov: NCT00892762: Travoprost APS versus Xalatan[®] in ocular surface health
 - 10) ClinicalTrials.gov: NCT00652496. *Safety and Efficacy Study of Different Formulations of Bimatoprost once-daily in Patient with Glaucoma or Ocular Hypertension*
 - 11) Katz LJ, Cohen JS, Batoosingh AL, Felix C, Shu V, Schiffman RM. *Twelve-month, randomized, controlled trial of Bimatoprost 0.01%, 0.0125%, and 0.03% in patients with glaucoma or ocular hypertension*. Am J Ophthalmol Apr **149**(4): 661-671, 2010
 - 12) Nilsson SF, Drecoll E, Lütjen-Drecoll E, Toris CB, Krauss AH, Kharlamb A, Nieves A, Guerra T, Woodward DF. *The prostanoid EP2 receptor agonist butaprost increases uveoscleral outflow in the cynomolgus monkey*. Invest Ophthalmol Vis Sci Sep **47**(9): 4042-4049, 2006
 - 13) ClinicalTrials.gov: NCT00572455: *Safety and Efficacy of PF-04217329 in Patients with Glaucoma or Elevated Eye Pressure*.
 - 14) Schachar RA, Raber S, Courtney R, Zhang M, Bosworth C: *Dose-escalating, Double-masked, Vehicle-controlled Trial of the IOP-reducing effect of the EP2 Agonist PF-04217329*. Poster presented at ARVO 2010, 175/A398.
 - 15) ClinicalTrials.gov: NCT00527501: *IOP lowering efficacy of Travoprost/ Brinzolamide Fixed Combination Ophthalmic Suspension in patients with Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension*.
 - 16) ClinicalTrials.gov: NCT01062971: *Clinical Study of a Fixed Combination of Timolol-Brimonidine-Dorzolamide*
 - 17) Kaufman PL. *Enhancing trabecular outflow by disrupting the actin cytoskeleton, increasing uveoscleral outflow with prostaglandins, and understanding the pathophysiology of presbyopia interrogating Mother Nature: asking why, asking how, recognizing the signs, following the trail*. Exp Eye Res Jan **86**(1): 3-17, 2008; Epub Oct 26, 2007
 - 18) Tokushige H, Inatani M, Nemoto S, Sakaki H, Katayama K, Uehata M, Tanihara H. *Effects of topical administration of γ -39983, a selective rho-associated protein kinase inhibitor, on ocular tissues in rabbits and monkeys*. Invest Ophthalmol Vis Sci Jul **48**(7): 3216-3222, 2007
 - 19) Tanihara H, Inatani M, Honjo M, Tokushige H, Azuma J, Araie M. *Intraocular pressure-lowering effects and safety of topical administration of a selective ROCK inhibitor, SNJ-1656, in healthy volunteers*. Arch Ophthalmol Mar **126**(3): 309-315, 2008
 - 20) ClinicalTrials.gov: NCT01060579: *Study of AR-12286 versus Latanoprost in patients with elevated ocular pressure*.
 - 21) Robin AL, Clark AF, Covert DW, Krueger S, Bergamini MV, Landry TA, Dickerson JE Jr, Scheib SA, Realini T, Defaller JM, Cagle GD: *Anterior juxtasclear delivery of anecortave acetate in eyes with primary open-angle glaucoma: a pilot investigation*. Am J Ophthalmol Jan **147**(1): 45-50, 2009
 - 22) Robin AL, Suan EP, Sjaarda RN, Callanan DG, Defaller J; Alcon Anecortave Acetate for IOP Research Team: *Reduction of intraocular pressure with anecortave acetate in eyes with ocular steroid injection-related glaucoma*. Arch Ophthalmol Feb **127**(2): 173-178, 2009
 - 23) Decaux G et al. *Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: the vaptans*. Lancet **371**: 1624-1632, 2008
 - 24) N. Kim, C. Crosson, T. Lam, B. Christian, C. Busse, G. Cantone, R. Baumgartner, T. McCauley, W. McVicar. *INO-8875, an Adenosine A1 Agonist, Lowers Intraocular Pressure Through the Conventional Outflow Pathway* e-Abstract: 3238, ARVO 2010.
 - 25) ClinicalTrials.gov: NCT01123785: *A Dose-Escalation Study designed to Evaluate the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics (PK), and Efficacy of Chronic Topical Ocular Application of INO-8875 in Adults with Ocular Hypertension or Primary Open Angle Glaucoma*.