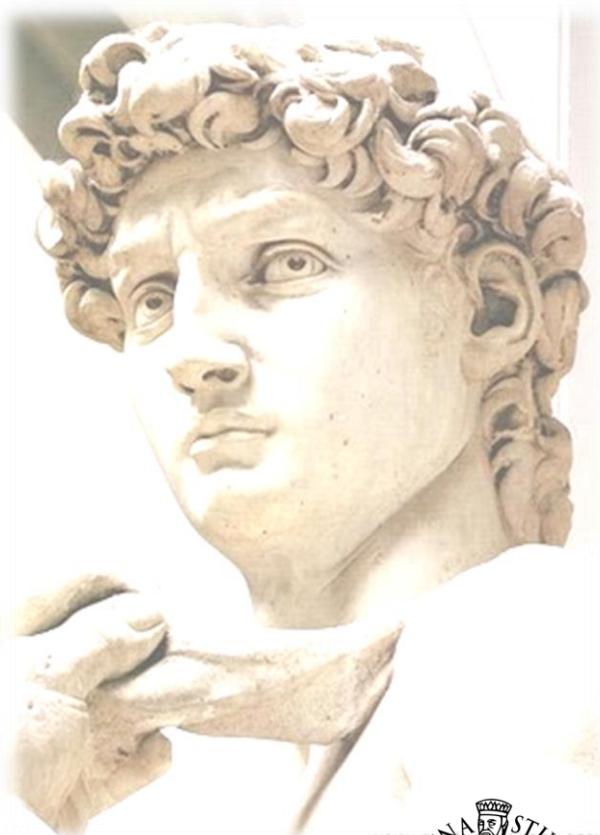


Farmacologia delle terapie di associazione



Pierangelo Geppetti

Clinical Pharmacology Unit
University of Florence
University Hospital Careggi



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE
DSS
DIPARTIMENTO DI
SCIENZE DELLA SALUTE



Conflict of Interest

Bayer

IBSA

Recordati

Allergan

Sanofi

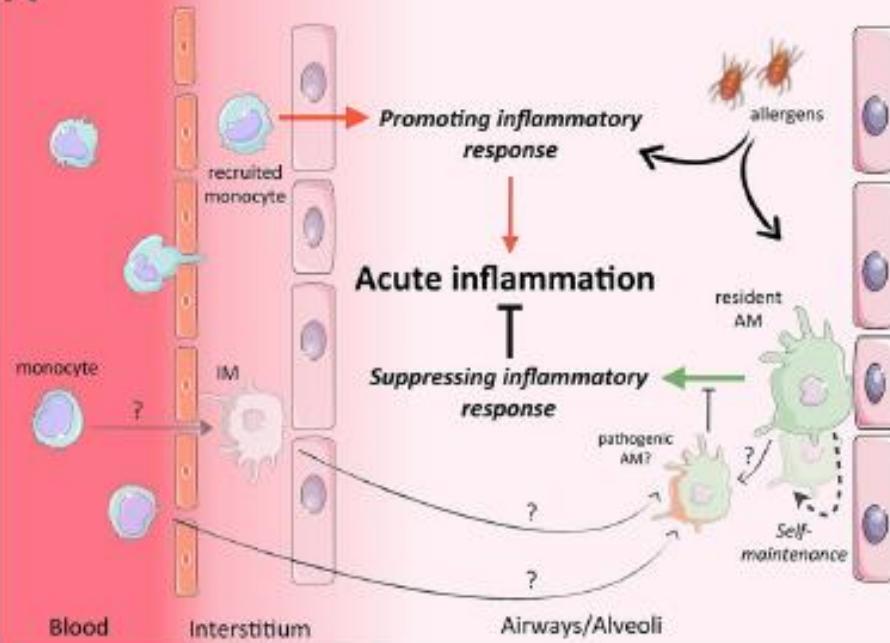
Novartis

Asthma and COPD

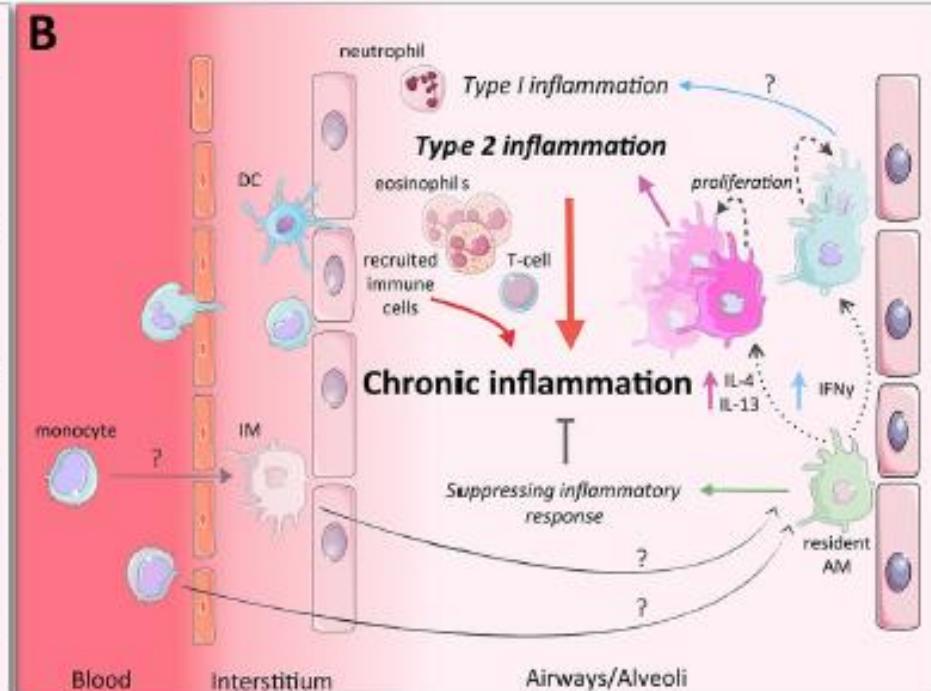
- In Asthma, the greatest need is:
 - improving adherence;
 - need for therapies for patients who have severe disease, despite using current therapies
- In COPD, the greatest need is treatment for :
 - smoking cessation;
 - the underlying progressive disease process that can continue to damage the airways and parenchyma long after smoking cessation

Inflammation in Asthma

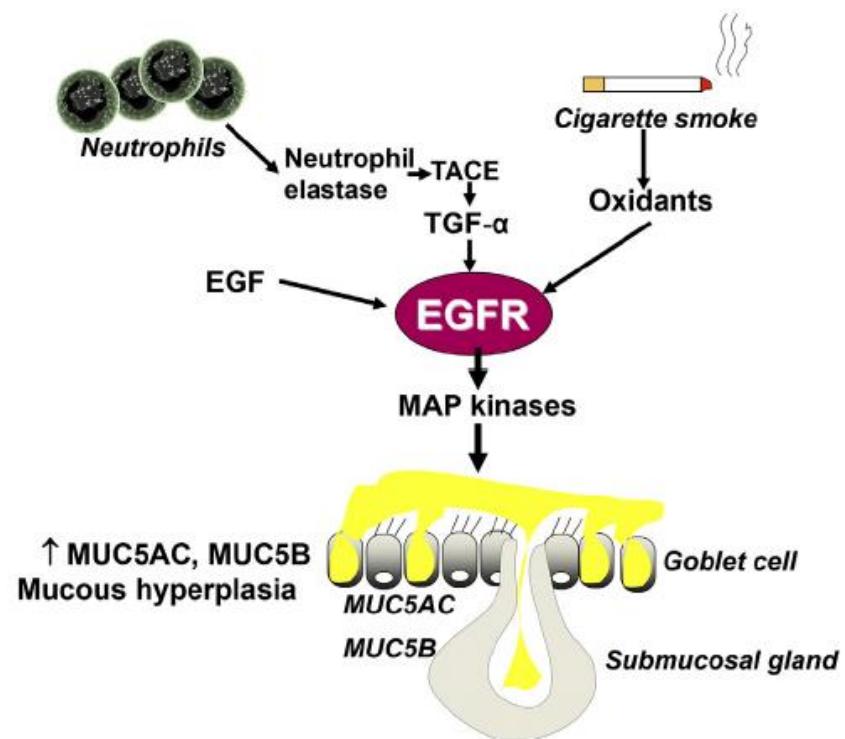
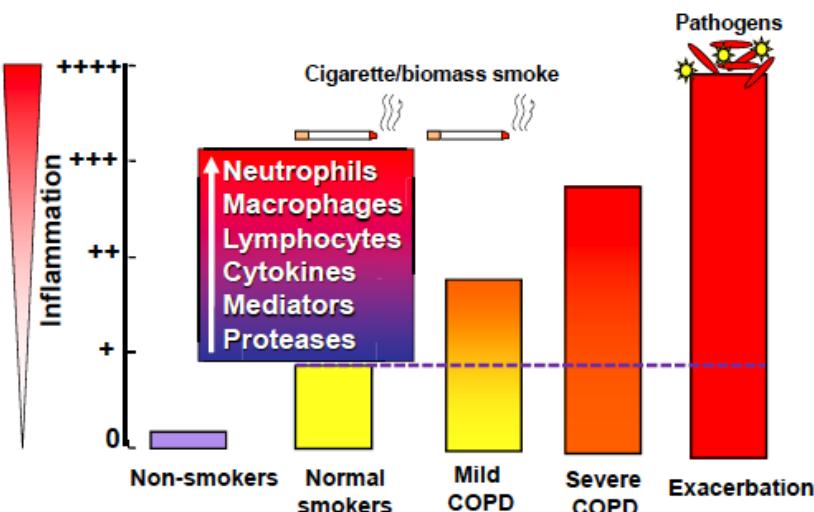
A



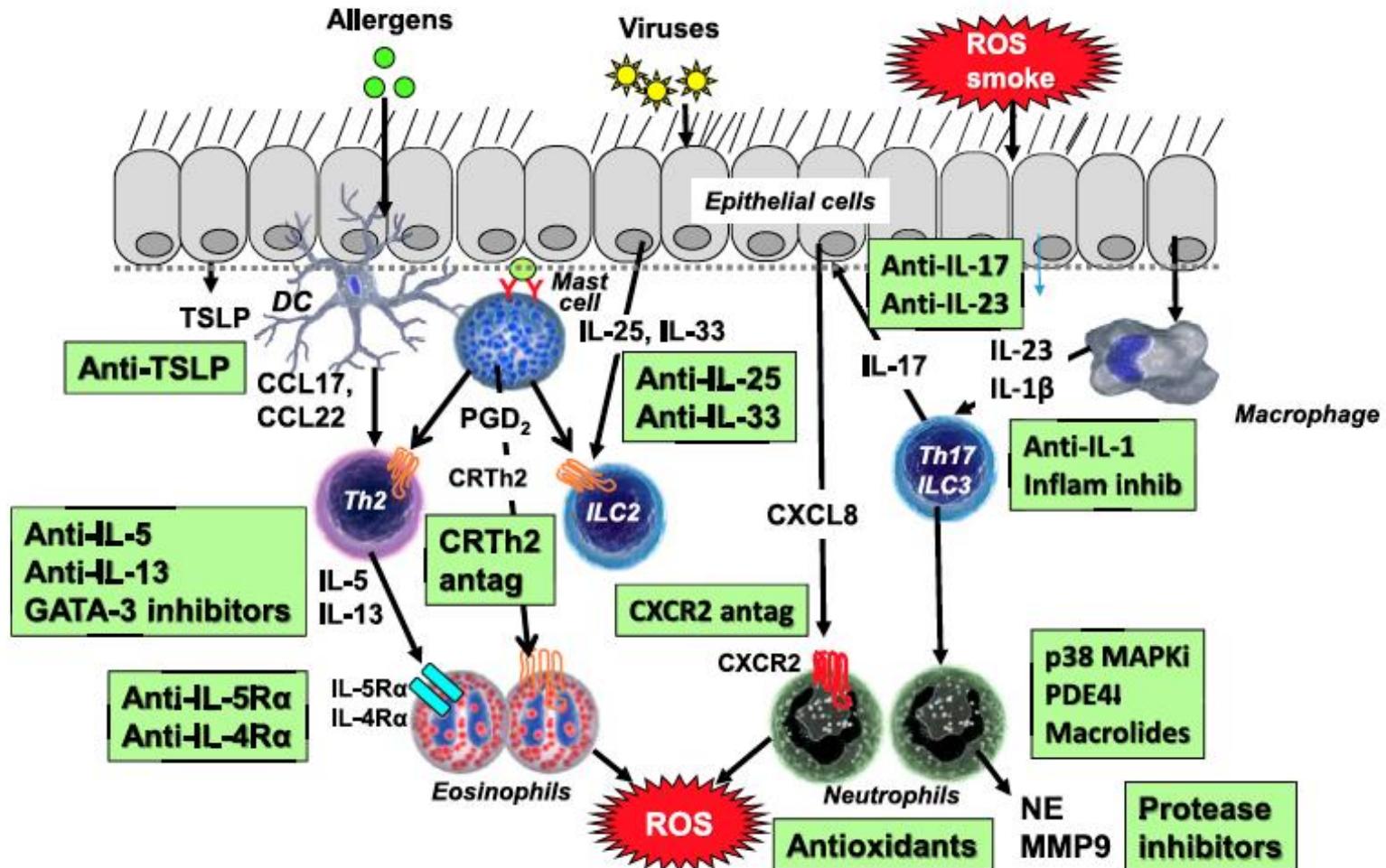
B



Inflammation in COPD



Inflammation in Asthma and COPD



Novel Drugs

- Potassium channel openers and vasoactive intestinal peptide analogs,
 - more potent as vasodilators than bronchodilators
- Bitter taste type-2 receptor agonists (chloroquine and quinine)
>effective than LABAs
- Calcilytics (block the calcium-sensing receptor)
 - blood calcium concentrations

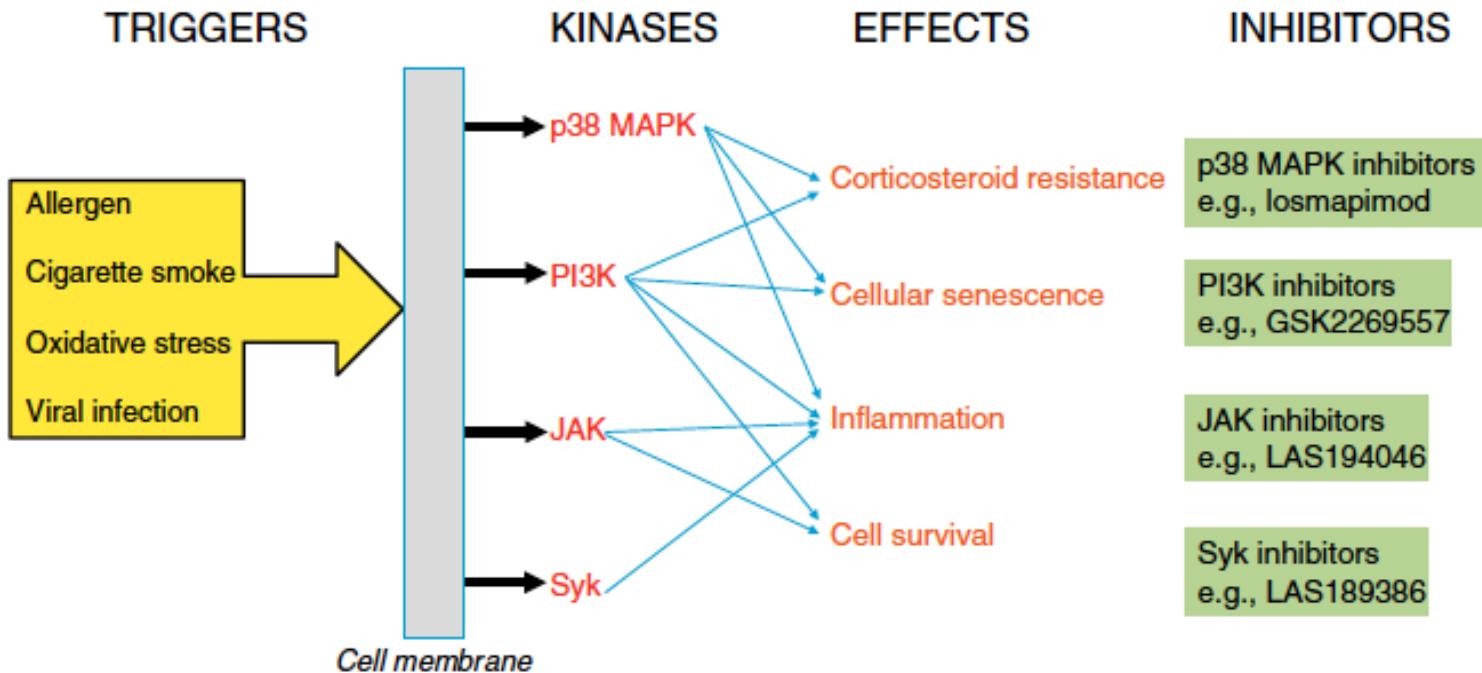
Nonsteroidal selective glucocorticoid receptor agonists (SEGRAs)

- Favor gene repression (antiinflammatory) versus transactivation (mediating side effects)
- No advantage of SEGRAs
 - GW870086X, no advantage over conventional ICS in terms of efficacy or safety

PD4 Inhibitors

- Bronchodilator and antiinflammatory effects of theophylline are mediated mainly through inhibition of phosphodiesterases (PDEs - 11 major families of enzyme)
- Have a wide spectrum of antiinflammatory effects in the lung and are more effective against neutrophilic inflammation than are corticosteroids
- Roflumilast, is currently marketed as an antiinflammatory treatment in COPD but has a narrow therapeutic window
 - diarrhea,
 - nausea,
 - Headaches
- Prevention of severe exacerbations in patients with severeCOPD, frequent exacerbations, and chronic bronchitis
- Inhaled PDE4 inhibitors
 - GSK256066has little efficacy in patients with COPD
 - CHF6001 modest inhibitory effect on allergen challenge in asthma

Kinases



p38 Mitogen-activated Protein Kinase Inhibitors

- Effective against corticosteroid-resistant inflammation in cells from patients with COPD and severe asthma
 - Losmapimod has no effect on symptoms, leads to little improvement in lung function
 - PH-797804, had inconsistent effects on symptoms and lung function
 - Inhaled PF-03715455 is well tolerated but no antiinflammatory effects

p38 Mitogen-activated Protein Kinase Inhibitors

- Phosphoinositide 3-Kinase Inhibitors:
 - Inhaled inhibitors of PI3K δ or PI3K γ/d , such as GSK2269557, which is in clinical development for asthma and COPD
- Janus-activated Kinase Inhibitors:
 - Pan-JAK inhibitors now in development for asthma and COPD

Mediator Antagonists

- Redundancy of mediators
 - Antagonists of single mediators have usually proved to be ineffective
- Cysteinyl-leukotriene RA in asthma
 - less effective than ICS
- CRTh2 (chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cells)
 - fevipiprant, no effect on symptoms or lung function, except in patients with severe disease

Cytokine Inhibitors

- Blocking antibodies to IL-5
 - mepolizumab
 - reslizumab
 - benralizumab, targets IL-5Ra
 - markedly reduce exacerbations, with only modest improvements in lung function and symptoms
- Blocking antibodies for the receptor for IL-4 and IL-13
 - Dupilumab is effective in reducing exacerbations, improving symptoms; unexpectedly, its efficacy seems to be independent of eosinophil count in patients with moderate to severe asthma
 - patients with COPD who have increased eosinophils (?)
- Anti-TNF-alpha and anti-IL-1 antibodies
 - Ineffective in asthma and COPD
- Brodalumab which blocks IL-17 receptors (IL-17Ra) (Neutrophilic inflammation)
 - ineffective in patients with severe asthma,

Protease Inhibitors and Antioxidants

- Elastase inhibitors
 - none have shown safety and/or efficacy in COPD
- Matrix metalloproteinases (MMPs): MMP-9 and MMP-12
 - MMP9/12 inhibitor (AZ11557272)
 - toxicology problems
- NADPH oxidases (NOX)
 - NOX4 inhibitors
- Mitochondrial ROS
 - Mitoquinone
- Transcription factor Nrf2 regulates many antioxidant genes
 - Sulforaphane, bardoxolone methyl (non-selective)

Asthma and COPD

- Salmeterol and ipratropium
- Existing long-acting inhaled β_2 -agonists (LABAs)
 - indacaterol,
 - vilanterol,
 - olodaterol
- Existing long-acting muscarinic antagonists (LAMAs)
 - tiotropium,
 - glycopyrrolate,
 - umeclidinium

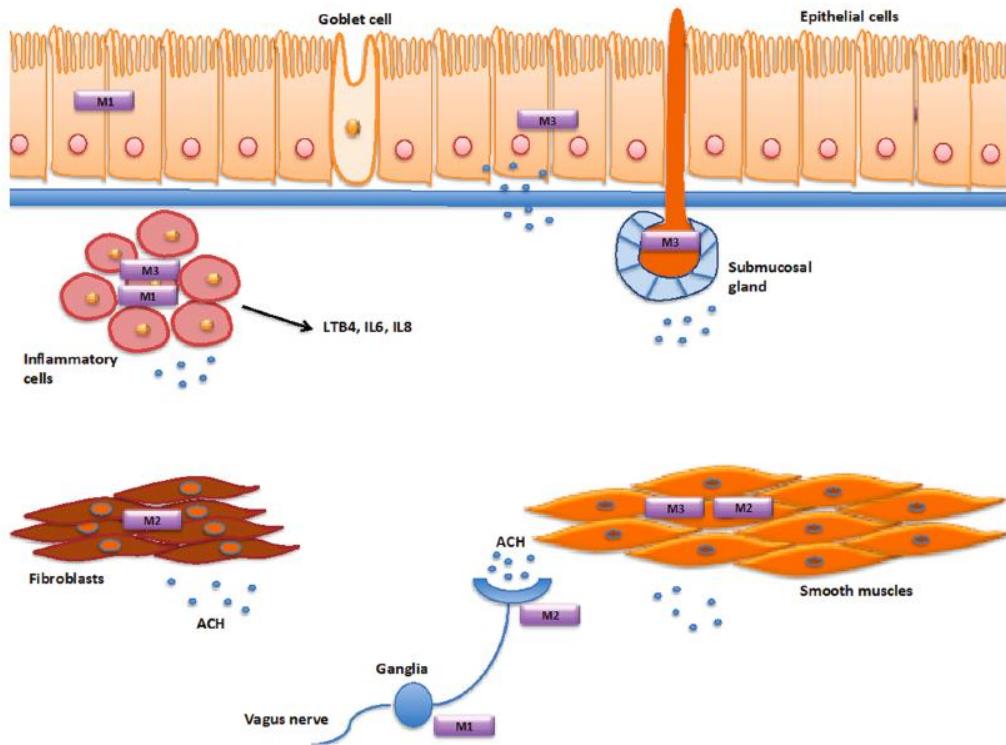
Combinations: Two

- For COPD
 - once-daily
 - indacaterol–glycopyrrolate,
 - vilanterol–umeclidinium,
 - olodaterol–tiotropium,
 - twice-daily
 - formoterol–glycopyrrolate
 - formoterol–aclidinium.
- Asthma and COPD maintenance therapy,
 - fluticasone propionate–salmeterol,
 - budesonide–formoterol,
 - beclomethasone dipropionate–formoterol,
 - mometasone–formoterol,
 - fluticasone furoate–vilanterol
 - mometasone–indacaterol (in development)

Fixed combinations of ICS–LABA–LAMA

- Beclomethasone dipropionate–formoterol–glycopyrrolate (x2)
- Fluticasone furoate–vilanterol–umeclidinium (x1)
- Mometasone–indacaterol–glycopyrrolate (x1)
budesonide–formoterol–glycopyrrolate (x2)

Trasmissione colinergica nelle vie aeree



A livello del ganglio parasimpatico, l'acetilcolina rilasciata dalle fibre nervose pregangliari stimola i recettori nicotinici sulle fibre nervose postgangliari.

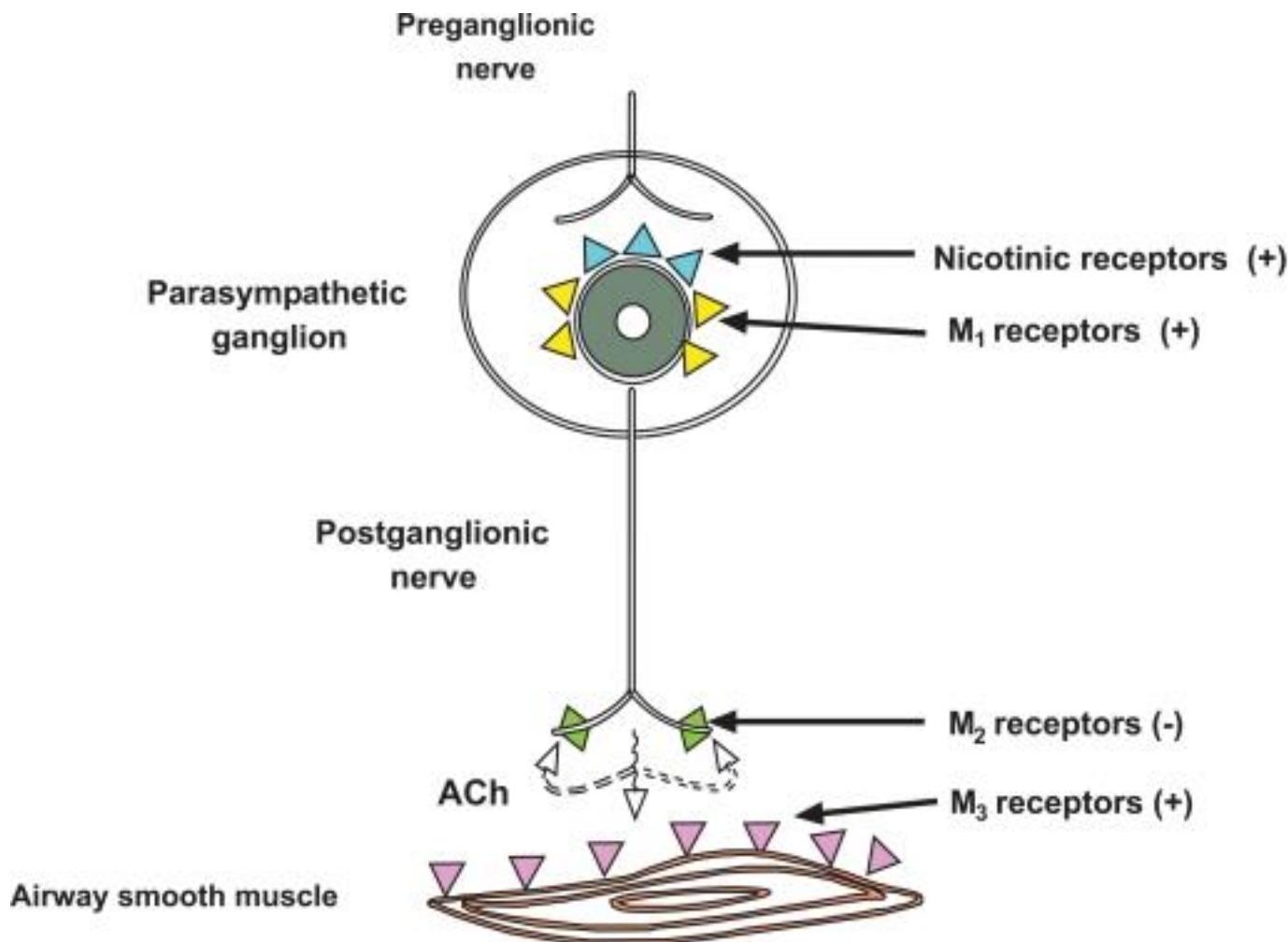
Nelle vie aeree, le fibre nervose postgangliari rilasciano quindi altra acetilcolina che stimola i recettori M₃ sul:

1. muscolo liscio delle vie aeree, inducendo la broncoconstrizione.
2. Ghiandole seromucose inducendo secrezione.

I recettori M₂ pre-giunzionali inibiscono il rilascio di acetilcolina dalla fibra nervosa postgangliare con un feedback negativo.

L' aclidinio esercita i propri effetti mediante l' antagonismo selettivo del sottotipo recettoriale M₃.

Muscarinic Receptors



Affinità Recettoriale

Aclidinio, ipratropio e Tiotropio bloccano potentemente il legame specifico dell' 1-[N-metil-³H] scopolamina ai recettori umani M₁ - M₅

Composto	Affinità di legame				
	M ₁ (nM)	M ₂ (nM)	M ₃ (nM)	M ₄ (nM)	M ₅ (nM)
Aclidinio	0,10	0,14	0,14	0,21	0,16
Ipratropio	1,31	1,12	1,24	1,92	3,22
Tiotropio	0,13	0,13	0,19	0,30	0,18

L' aclidinio è stato approssimativamente equipotente rispetto al Tiotropio e **8–16 volte** più potente dell' ipratropio sui recettori M₁–M₅

Farmacologia di Aclidinio e Tiotropio a confronto

Parametro	ACL	TPP
Studi <i>in vitro</i> sul legame recettoriale ^a		
Affinità di legame (K, nmol/L)		
M ₁	0.10	0.13
M ₂	0.14	0.13
M ₃	0.14	0.19
M ₄	0.21	0.30
M ₅	0.16	0.18
Tempo di residenza (h)		
M ₂	4.69	15.11
M ₃	29.24	62.19
Studi <i>in vivo</i> sulla broncoprotezione ^b		
Insorgenza d'azione (ore)	0.5	1.3
Durata d'azione (ore)	29	64

a Sono stati utilizzati recettori muscarinici umani ricombinanti

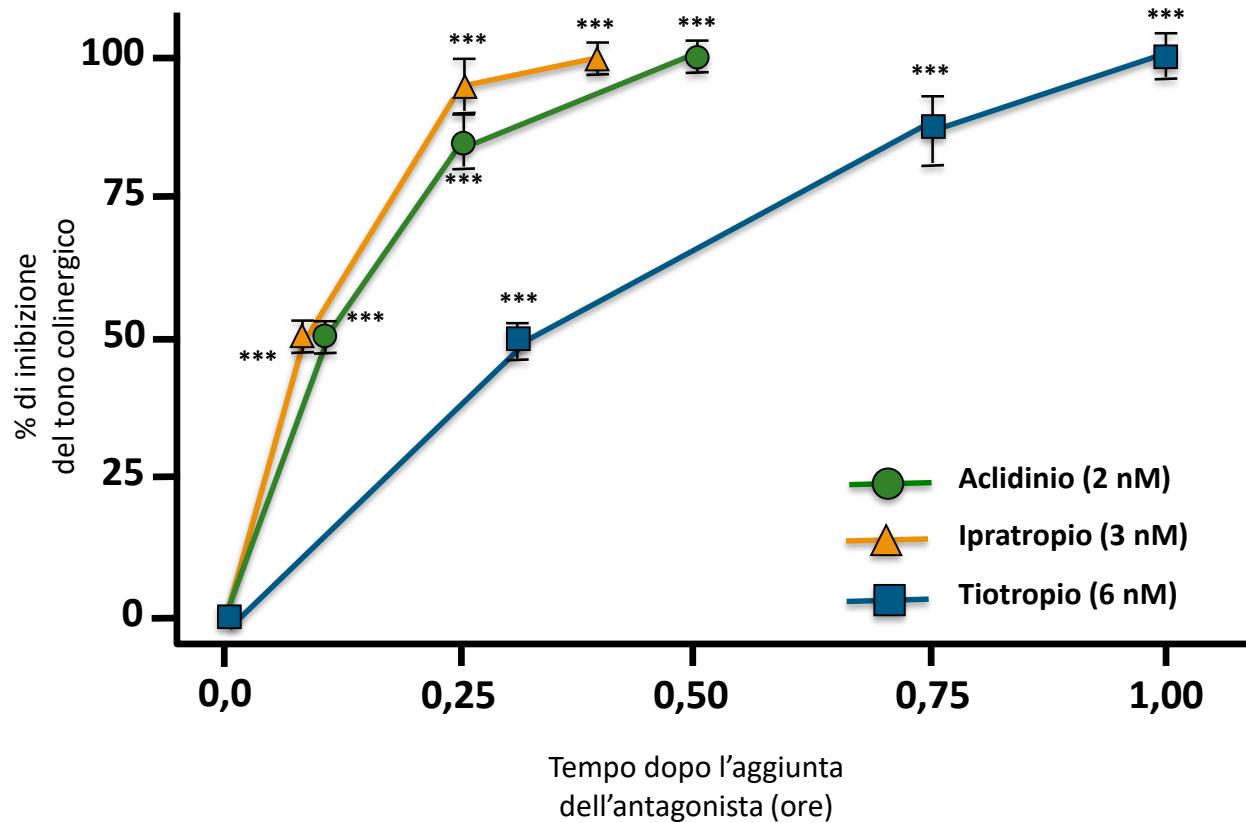
b È stato utilizzato un modello di broncocostrizione indotta dall'acetilcolina in cavie anestetizzate; "brонкопротекция" si riferisce all'inibizione della broncocostrizione indotta dall'acetilcolina

ACL= aclidinio; K= costante di inibizione; TPP= Tiotropio

Il tempo di dissociazione dal recettore M₃ è stato approssimativamente **6 volte** più lungo rispetto al tempo di dissociazione dal recettore M₂

Aclidinio ha una ridotta emivita di residenza a livello del recettore M₂, mostrando pertanto una selettività cinetica M₃/M₂

Aclidinio, Ipratropio e Tiotropio: Insorgenza d'azione nella trachea isolata di cavia.



Contrazione è stata indotta con carbacolo 10 μ M.

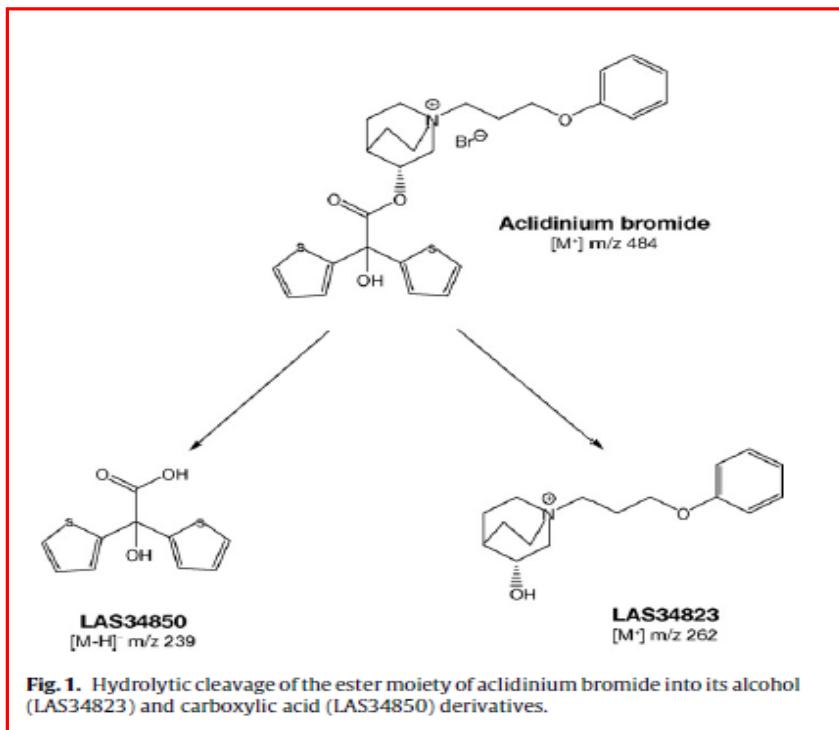
Prima dell'aggiunta degli antagonisti è stato consentito il raggiungimento del plateau della contrazione.

L'insorgenza è stata definita come il tempo dall'aggiunta dell'antagonista al raggiungimento del 50 ($t_{1/2}$) o del 100% della contrazione.

I dati sono presentati come media ± E.S.; n= da 5 a 7. ***, p < 0,001 rispetto alla prima osservazione.

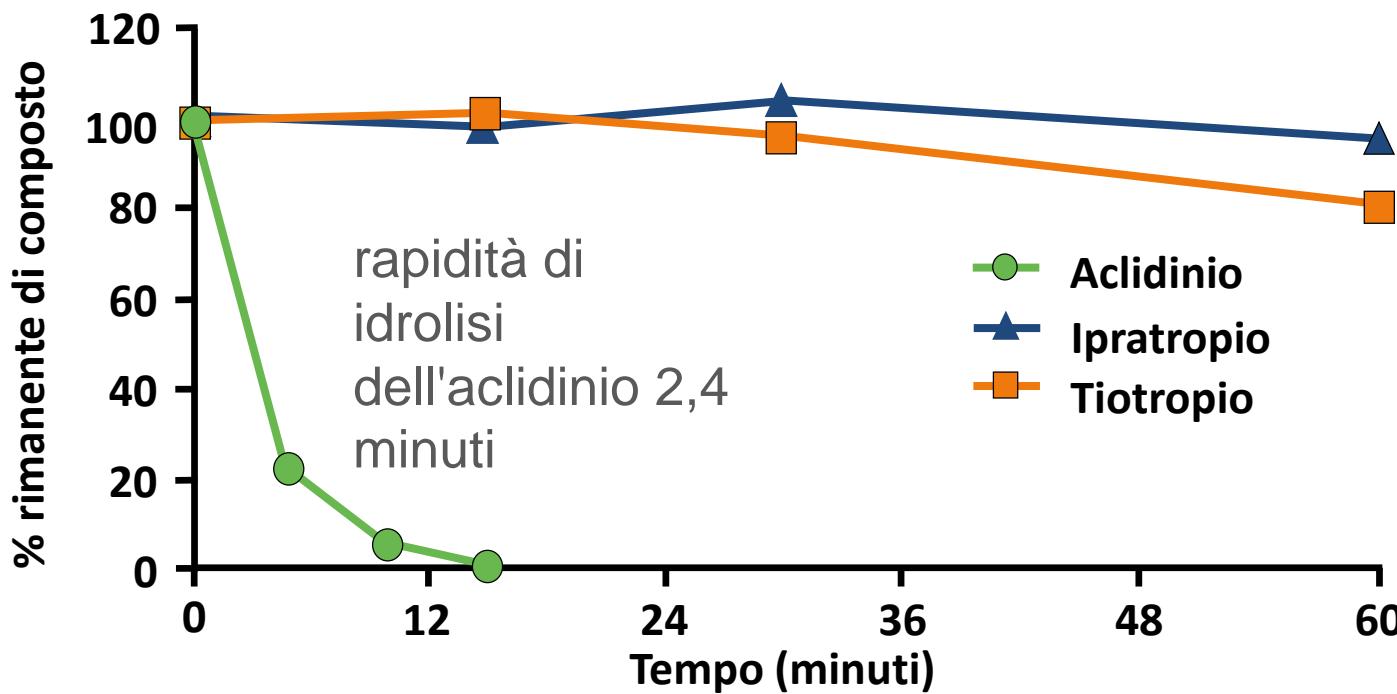
L'insorgenza d'azione dell'aclidinio è stata anche studiata nel saggio di contrazione indotta dal carbacolo, utilizzando concentrazioni di antagonista in grado di produrre un rilasciamento pari a circa il 70-80% (Fig. 4). L'aclidinio ha esibito un'insorgenza d'azione ($t_{1/2}$ 6,8 ± 1,5 min, T_{max} 35,9 ± 8,2 min) più rapida rispetto al Tiotropio ($t_{1/2}$ 13,6 ± 2,7 min, T_{max} 61,2 ± 10,6 min) e simile all'ipratropio ($t_{1/2}$ 5,1 ± 1,5 min, T_{max} 24,1 ± 3,5 min).

Metabolismo



Aclidinio è rapidamente idrolizzato nel plasma umano

Livelli di Aclidinio Ipatropio e Tiotropio nel Plasma Umano



Composto	Emivita (ore)			
	Ratto	Cavia	Cane	Uomo
Aclidinio ^a	0,19 (11,7)	0,64 (38,3)	0,03 (1,8)	0,04 (2,4)
Tiotropio	1,2	1,9	1,2	1,6
Ipratropio	>6	>6	>6	>6

^aNelle parentesi l'emivita è espressa in minuti

Novel Beta-Agonists Muscarinic Antagonists

- Revenefenacin (TD4208), a once-daily LAMA to be delivered by nebulization
- Abediterol, a once-daily LABA
- Muscarinic antagonist–beta₂ agonists (MABAs), combining two pharmacophores
 - batefenterol (GSK961081)
 - AZD2115/AZD8871

Conclusioni

- Asma severo rimane un grande problema clinico
 - Pazienti resistenti ai corticosteroidi
- L'infiammazione della COPD non è dipendente da corticosteroidi e deve ancora essere compresa
 - Senescenza cellulare
- Terapie di combinazione rimangono la base della cura