



ADRIANO PISTILLI

# I TEST DI MUTAGENESI NELLA VALUTAZIONE DELLA TOSSICOLOGIA DEI FARMACI

Con la prefazione della Prof.ssa Lara Gitto

Presidente della Commissione Scientifica ed Economica del Farmaco  
dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)



la Valle del Tempo

Impaginazione di  
Fabio Gallo – Studio Pagina32

Volume stampato nel gennaio del 2026.

Adriano Pistilli  
I TEST DI MUTAGENESI NELLA VALUTAZIONE  
DELLA TOSSICOLOGIA DEI FARMACI

pp. 124 f.to 17x24  
ISBN 979-12-5743-051-1

© la Valle del Tempo  
Napoli, 2026

Iva assolta dall'Editore

# Indice

<b>Prefazione</b> .....	5	<b>Capitolo 3. Mutagenità dei Farmaci</b> .....	47
<b>Premessa</b> .....	7	3.1 Il test di Ames .....	48
<b>Introduzione</b> .....	9	3.2 Il test di Ames modificato .....	54
 		3.3 Esempi di test di Ames applicato ai Farmaci .....	55
<b>Capitolo 1. La Chimica Farmaceutica e lo schema LADME</b> .....	11	3.4 Il test Mutatox .....	64
1.1 Farmaci naturali .....	14	3.5 Cromotest SOS .....	65
1.2 Farmaci sintetici .....	16	3.6 Test del micronucleo .....	66
1.3 Farmaci biologici .....	17	3.7 Test di scambi fra cromatidi fratelli .....	71
1.4 Vie di somministrazione .....	17	3.8 Test della cometa .....	74
1.4.1 Via orale .....	18	3.9 Test sui topi .....	76
1.4.2 Via sublinguale .....	22	3.10 Linee Guida ICH M7(R2) sulla valutazione e il controllo delle impurezze reattive al DNA (mutagene) nei prodotti farmaceutici per limitare il potenziale rischio cancerogeno .....	78
1.4.3 Via rettale .....	23		
1.4.4 Via intradermica e sottocutanea .....	23	<b>Capitolo 4. L'allarme Nitrosammine nei medicinali ad uso umano</b> .....	93
1.4.5 Via intramuscolare .....	24	4.1 L'approccio di categorizzazione della potenza cancerogena .....	111
1.4.6 Via endovenosa .....	25	4.2 Il test di Ames potenziato .....	113
1.4.7 Via inalatoria .....	26		
1.4.8 Via transdermica .....	26	<b>Conclusioni</b> .....	117
1.5 Liberazione del Principio Attivo .....	27		
1.6 Assorbimento del Principio Attivo .....	29	<b>Bibliografia</b> .....	199
1.7 Distribuzione e Accumulo .....	33		
1.8 Metabolismo .....	35		
1.9 Escrezione .....	35		
<b>Capitolo 2. Cenni sulla Farmacovigilanza</b> .....	43		

*Alla mia mamma,  
che mi ha insegnato tutto sui Farmaci.*

*“Il retaggio è tutto”.*  
Arthur M. S.

*“Leave the world a better place than when you entered it”.*  
Arthur M. S. ai suoi figli prima di morire (1987)

*“My father raised Jon and me to believe that  
philanthropy is an important part of how we should fill our lives”.*  
Richard S.

## Prefazione

L'art. 32 della Costituzione tutela il diritto alla Salute come bene fondamentale, e, in una lettura congiunta con l'art. 41, che si occupa della libertà di iniziativa economica evidenzia, al contempo, l'importanza di garantire la salubrità dell'ambiente di lavoro. Salute e Ambiente sono due termini che vanno declinati insieme.

Quest'obiettivo è prioritario per lo Stato, che ha il dovere di proteggere l'Ambiente e l'integrità della persona e promuovere uno Sviluppo Sostenibile per le generazioni presenti e future. Analogamente, anche la Carta dei Diritti Fondamentali dell'Unione Europea afferma, all'art. 37, il diritto di ogni individuo ad un Ambiente sano e Sostenibile, sottolineando l'impegno da parte dell'Unione a sostenere politiche e azioni volte a preservare la Salute e l'Ambiente.

Insieme all'impegno di cittadini e istituzioni a tutela della Salute pubblica, in questo scenario, le politiche sanitarie basate sul Farmaco si pongono come un necessario complemento a supporto del benessere della popolazione, tanto più nel caso di un medicinale innovativo, che dovrà essere valutato considerando la tecnologia di produzione del Principio Attivo, il suo meccanismo d'azione, le modalità di somministrazione al paziente, la sua efficacia clinica, la sicurezza e i suoi effetti sulla qualità della vita.

L'Agenzia del Farmaco svolge un ruolo fondamentale, avendo cura di predisporre un attento monitoraggio, sia dell'innovatività che dei rischi legati ai Farmaci nei diversi momenti del loro sviluppo, successiva autorizzazione e accesso da parte della popolazione. Con riferimento a quest'ultima fase, la Rete Nazionale di Farmacovigilanza, istituita presso AIFA, garantisce la raccolta, la gestione e l'analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse.

La mutagenesi dei Farmaci riguarda tutte quelle situazioni in cui alcune sostanze o dei Principi Attivi possono indurre alterazioni del DNA, determinando conseguenze negative per la Salute, come lo sviluppo di tumori.

Proprio perché i rischi legati alla mutagenesi non devono sottovalutarsi, può apprezzarsi il valore di un'opera come la presente, il cui contenuto non è solamente storico-didascalico, ma propositivo: presentando dei celebri casi studio manifestatisi negli anni, il volume evidenzia i rischi che possono concretizzarsi in relazione all'uso dei Farmaci e che si inquadrano nei compiti di vigilanza dell'Agenzia del Farmaco.

Il continuo ed attento monitoraggio, che è compito, primariamente, del soggetto regolatore, deve trovare coinvolti tutti i cittadini, tramite l'adozione di comportamenti sostenibili e responsabili.

Promuovere una cultura della prevenzione basata sull'informazione è fondamentale al fine di garantire una migliore qualità della vita.

*Prof.ssa Lara Gitto\**

\* Professore Associato di Economia Politica c/o il Dipartimento di Economia - Università degli Studi di Messina

Presidente della Commissione Scientifica ed Economica del Farmaco dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)



## Premessa

Tale volume, il mio terzo testo di sussidio didattico, rappresenta un segmento della mia precedente opera *“Trattato sull’Ecofarmacovigilanza”* (editore *La Valle del Tempo*).

Com’è noto le sostanze farmaceutiche vengono eliminate dal corpo principalmente attraverso l’urina e le feci, sia in forma immodificata sia come metaboliti anche attivi e raggiungono gli impianti di trattamento delle acque reflue tramite la rete fognaria; i depuratori tuttavia non sono in grado di eliminarle totalmente, per cui ne sono state rilevate in fiumi, laghi, mari, nelle acque sotterranee e persino nell’acqua potabile. Antibiotici e metaboliti vengono quindi immessi in corsi d’acqua, laghi o mare con le acque in uscita dal depuratore oppure nei suoli tramite l’utilizzo dei fanghi di depurazione come concime nei campi; dai suoli possono infine raggiungere nuovamente le acque superficiali o le acque di falda per percolazione.

La nuova Direttiva Europea sulle acque reflue prevede l’adeguamento degli impianti di depurazione con il trattamento quaternario per rimuovere i Farmaci. In virtù della Responsabilità Estesa del Produttore (EPR) le aziende farmaceutiche e cosmetiche dovranno finanziare per almeno l’80% l’introduzione del trattamento quaternario. Le aziende cosmetiche potranno aumentare i prezzi e compensare la spesa, mentre le aziende farmaceutiche non avendo discrezionalità nella fissazione dei prezzi rischiano di soccombere, infatti a marzo più aziende farmaceutiche e associazioni di categoria hanno presentato ricorso alla Corte di Giustizia dell’UE sostenendo il rischio economico e il possibile mancato accesso dei pazienti a Farmaci essenziali. Le aziende farmaceutiche sostengono un rischio *“scomparsa”* per il Tamoxifene, la Metformina, l’Amoxicillina e il Levetiracetam.

Il fine della Direttiva è certamente meritevole ma il mercato farmaceutico, specialmente quello dei Farmaci equivalenti, rischia di essere compromesso per sempre.

Non c’è dubbio: si dovrebbe raggiungere un approccio che minimizzi l’impatto ambientale utilizzando la chimica verde, progettando molecole altamente biodegradabili che, al tempo stesso, provochino un numero minore di effetti avversi. Ma l’ambizione di sviluppare Farmaci *green*, che arrivati nell’ambiente dovrebbero velocemente degradarsi in sostanze non attive e non dovrebbero allontanarsi eccessivamente dal luogo di immissione, è di difficile attuazione come dimostrato da alcuni fallimentari studi svolti sugli agenti di contrasto ed i Farmaci antineoplastici.

In futuro nella prescrizione di un medicinale il medico dovrebbe considerare anche il futuro impatto che esso avrà dopo l’utilizzo del paziente; questo sta già accadendo in Svezia dove è stata introdotta *“un’etichettatura ecologica”* per identificare i Principi Attivi in funzione delle loro caratteristiche ambientali, quali la Persistenza, il Bioaccumulo e la Tossicità (PBT).

Progettare Farmaci biodegradabili è estremamente complesso in quanto l’attività biologica di un composto farmaceutico dipende dalla sua precisa struttura chimica e deve anche avere il corretto livello di stabilità e una ragionevole durata di conservazione.



Nella progettazione di un Farmaco dovremmo:

- evitare molecole o frammenti capaci di creare problemi ambientali come PBT;
- scegliere gruppi funzionali che hanno maggiori probabilità di essere degradati biologicamente;
- ottenere una previsione di possibili problemi PBT attraverso lo screening, *in vivo* o *in vitro*.

Farmaci biologici come l'insulina umana ricombinante, gli anticorpi monoclonali, i derivati del sangue, ormoni, immunoglobuline, proteine di fusione, vaccini e oligonucleotidi antisense, non sono soggetti all'*Environmental Risk Assessment* (ERA) in modo approfondito, in quanto sono considerati “*naturali*” e si decompongono rapidamente nel paziente e nell'ambiente per formare piccoli materiali non tossici come gli amminoacidi.

Le aziende farmaceutiche però non hanno oggi la possibilità di sviluppare Farmaci *green*, modificando a piacere la struttura chimica delle molecole già in commercio. La priorità assoluta di un medicinale è l'efficacia clinica e la sicurezza per il paziente. Qualsiasi cambiamento nella molecola attiva altererebbe il profilo terapeutico, richiedendo nuovi lunghi percorsi autorizzativi e, nella maggior parte dei casi, rendendo impossibile mantenere l'indicazione clinica originaria. Questo significa che i medicinali non sono sostituibili sulla base di criteri ambientali, come accade invece in altri settori merceologici.

Nella prospettiva di giungere a questi Farmaci *green* nasce l'esigenza di questo testo nel quale vengono riportate le corrette procedure inerenti i test di mutagenesi per valutare la sicurezza dei Farmaci che verranno... si spera ecologici!

**Dott. Adriano Pistilli**

Napoli, novembre 2025