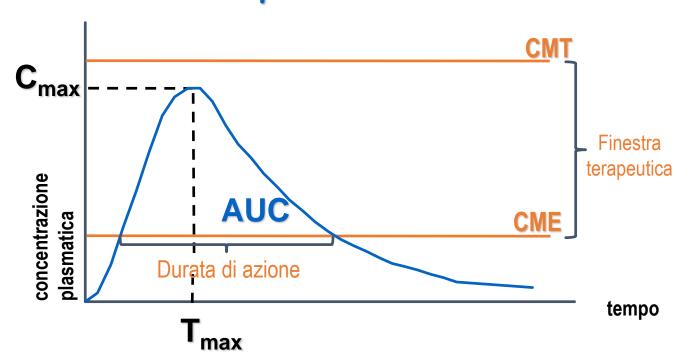
VALUTAZIONE IN VIVO DELLA PERFORMANCE DI UN "PRODOTTO"

Non è possibile determinare la concentrazione dell'attivo nella biofase recettoriale vs tempo

Concentrazione plasmatica dell'attivo vs tempo



Valutazione dell'efficacia sulla base dell'effetto terapeutico [sintomi]

Valutazione soggettiva

Valutazione dell'efficacia sulla base di parametri farmacocinetici

Valutazione oggettiva

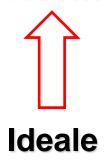
cosa ha determinato o reso possibile questo "salto di qualità"?

Sperimentazione "in vivo"

concentrazione plasmatica

concentrazione tissutale

biofase recettoriale



La ampiezza sia della risposta desiderata che della tossicità di un attivo è correlata alla concentrazione sanguigna dell'attivo

Biofarmaceutica

Biopharmaceutics

disciplina che

studia l'influenza della forma di dosaggio (materiali, processo di fabbricazione) **sull'attività biologica di un principio attivo**

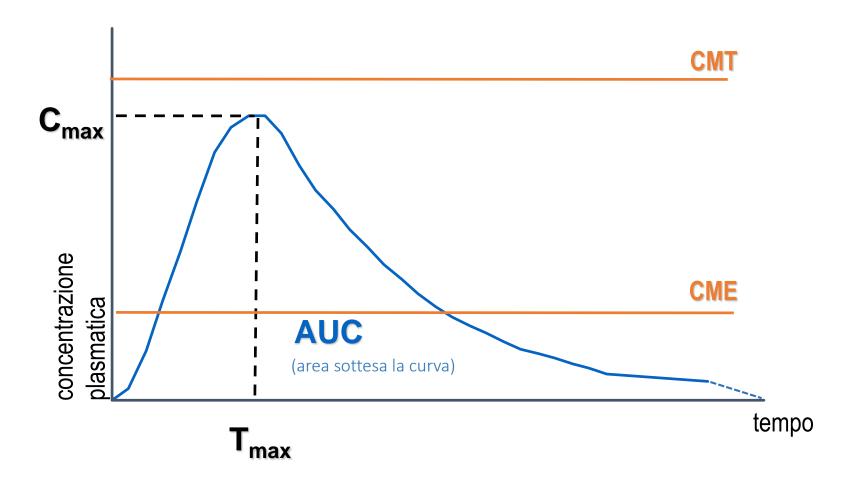
si interessa delle relazioni tra forma di dosaggio (modalità e via di somministrazione) e biodisponibilità

studia i modi per rendere un principio attivo disponibile in un organismo animale

Biodisponibilità

Velocità ed efficienza di assorbimento dal sito di somministrazione al circolo sistemico.

Si riferisce sia alla quantità (extent) che alla velocità (rate) alla quale l'attivo entra nel torrente circolatorio.



quantità (AUC)

velocità (dc/dt = $K_A C_1$)

Biodisponibilità assoluta

E' il rapporto tra la quantità di attivo assorbito (AUC_{os}) in seguito a somministrazione per via extravascolare e l'AUC della rispettiva somministrazione endovenosa (AUC_{ev})

> problemi legati alla via di somministrazione

Fattori che influenzano l'assorbimento di un attivo somministrato per via orale

Liberazione dell'attivo dalla forma di dosaggio

Passaggio in soluzione nei fluidi gastrici

Passaggio attraverso la barriera gastrointestinale (metabolizzazione)

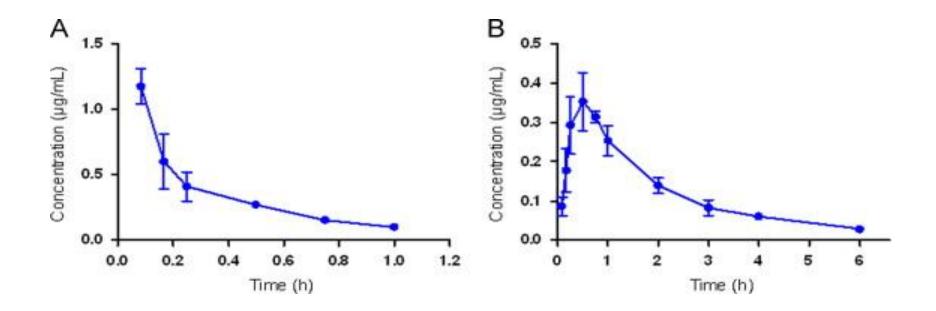
Passaggio attraverso il fegato (effetto primo passaggio)

Biodisponibilità assoluta

Curve concentrazione plasmatica vs. tempo dell'acido asiatico in plasma (ratti)

A: somministrazione iv (intravenosa)

B: somministrazione orale



Yongfang Yuan, Hai Zhang, Fengfeng Sun, Sen Sun, Zhenyu Zhu, Yifeng Chai
Biopharmaceutical and pharmacokinetic characterization of asiatic acid in Centella asiatica as determined by a sensitive and robust HPLC-MS method

Journal of Ethnopharmacology, Volume 163, 2015, 31–38

Biodisponibilità assoluta

Parametri farmacocinetici dell'acido asiatico in ratti maschi dopo somministrazione orale (n=6)

Parameters	Asiatic acid (i.g.)	Asiatic acid (i.v.)
Tmax (h)	0,5	0,083
Cmax (ng mL ⁻¹)	0,394	1,176
AUC(0-24) (ng mL ⁻¹ . h)	0,702	0,432
Bioavailability (%)	16,25	

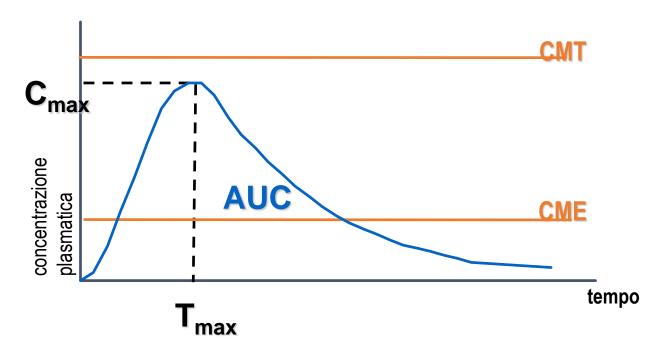
Dose $_{iv}$ = 2 mg/Kg Dose $_{os}$ = 20 mg/Kg

Fos=
$$\frac{AUC_{os}}{AUC_{iv}} \times \frac{D_{iv}}{D_{os}} = \frac{0,702}{0,432} \times \frac{2 \, mg/kg}{20 \, mg/Kg} = 0,1625$$

16,25%

Solubilità in sol. salina: 0,1583 mg mL⁻¹

Quali sono i parametri farmacocinetici che, deliberatamente o meno, possono essere modificati in fase di design formulativo o mediati da una diversa prestazione biofarmaceutica della forma di dosaggio?



- $NON\ MODIFICABILI$: emivita($T_{1/2}$), clearance(CL), volume di distribuzione (Vd), costante di eliminazione (Ke)
- MODIFICABILI : C_{max}, t_{max}, AUC

Biodisponibilità relativa

E' la biodisponibilità di una forma di dosaggio rispetto ad una formulazione di riferimento contenente lo stesso attivo Sia il test che il riferimento sono somministrati per la stessa via

> problemi legati alla forma di dosaggio

Biodisponibilità relativa

Preparazione liquida:

```
miscela di E. purpurea root (300 mg/ml)
```

E. angustifolia root (200 mg/ml)

Compresse:

miscela di E. purpurea root (675 mg/tablet)

E. angustifolia root (600 mg/tablet)

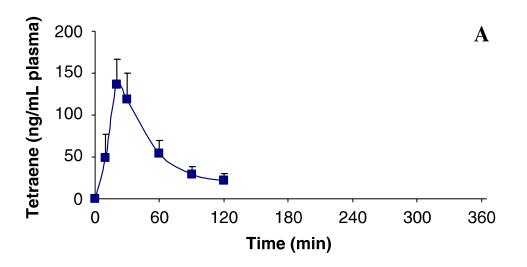
A. Matthias, R.S. Addison, L.L. Agnew, K.M. Bonea, K. Watson, R.P. Lehmann

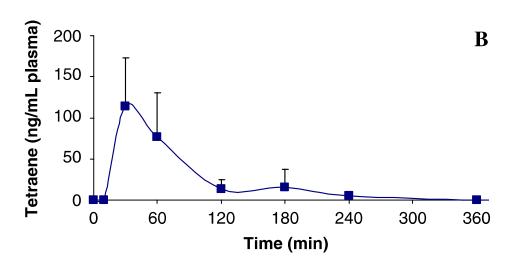
Comparison of Echinacea alkylamide pharmacokinetics between liquid and tablet preparations

A. Phytomedicine 14 (2007) 587-590

Curva di concentrazione plasmatica dell'attivo *vs.* tempo per le preparazione contenenti Echinacea. Media e deviazione standard (n=3)

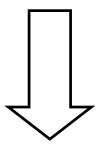
A: sciroppo B: compressa





Parametro farmacocinetico	sciroppo	compressa
Cmax (ng/mL plasma)	136 ± 31	114 ± 59
T max (h)	0,33	0,50
AUC (μg/L x h)	118 ± 33	113 ± 69

Il fine ultimo e più nobile di tutta l'attività di preparazione e controllo



RENDERE MINIMA LA PROBABILITÀ CHE VENGANO ALLESTITI LOTTI CON BIODISPONIBILITÀ NON SOVRAPPONIBILI



Lotti non bioequivalenti

- Forme di dosaggio "simili" che contengono la stessa quantità di attivo non necessariamente danno luogo alla *stessa* risposta terapeutica.
- Ne deriva che, essendo quest'ultima mediata dalla concentrazione dell'attivo nel sangue o in altri fluidi biologici, le stesse forme di dosaggio non determinano lo stesso profilo farmacocinetico.
- Per avere la *stessa* risposta terapeutica é essenziale che l'attivo sia assorbito alla *stessa* velocità e nella *stessa* quantità *(concetto di biodisponibilità e bioequivalenza)*.

Prodotti bioequivalenti

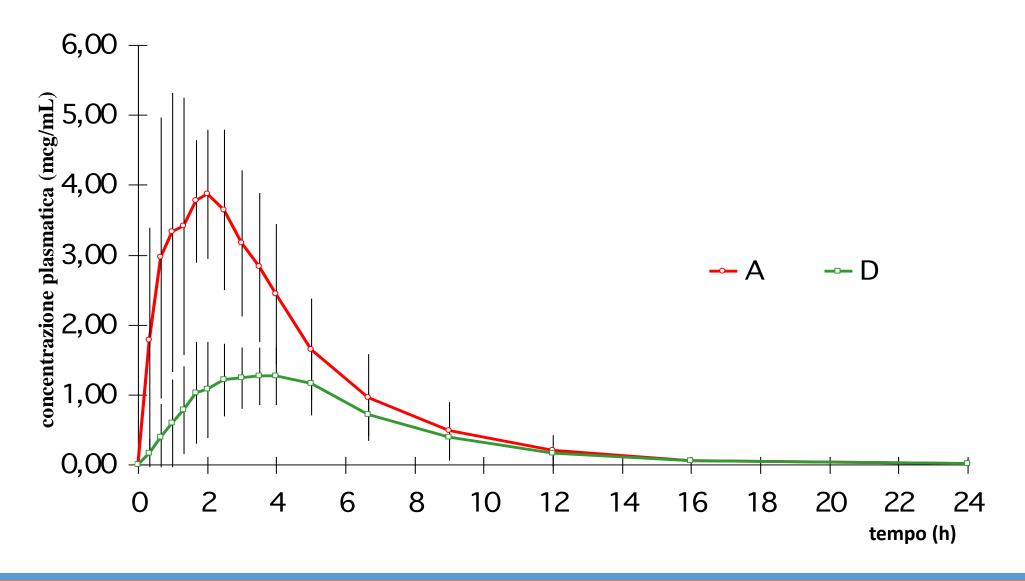
DUE MEDICINALI SONO BIOEQUIVALENTI SE SONO EQUIVALENTI FARMACEUTICI O ALTERNATIVÈ FARMACEUTICHE E SE LA LORO BIODISPONIBILITÀ DOPO SOMMINISTRAZIONE ALLA STESSA DOSE MOLARE É SIMILE AL PUNTO CHE IL LORO EFFETTO, SIA PER QUANTO RIGUARDA L'EFFICACIA CHE LA SICUREZZA, SARÀ ESSENZIALMENTE LO STESSO

LINEA GUIDA EUROPEA III/54/89

Bioequivalenza

Preparati bioequivalenti hanno simile biodisponibilità, non devono differire significativamente (ad un livello di probabilità secondo specifiche ben determinate) per quanto riguarda velocità ed efficienza (quantità) di assorbimento sistemico.

Plasma concentrations following oral administration of preparation A and D (arithmetic means $\pm 5D$, n=18)



Quali sono le possibili cause di bioinequivalenza?

Quali fattori formulativo/produttivi influenzano maggiormente la biodisponibilità?

- > Caratteristiche materie prime (fitocomplesso)
- > Formulazione
- > Metodi e processi di fabbricazione

particolarmente critiche

Forme di dosaggio solide

o che prevedono un passaggio in soluzione del principio attivo

Compresse Sistemi rivestiti

Polveri Discoidi liofilizzati

Granulari *Pellets*

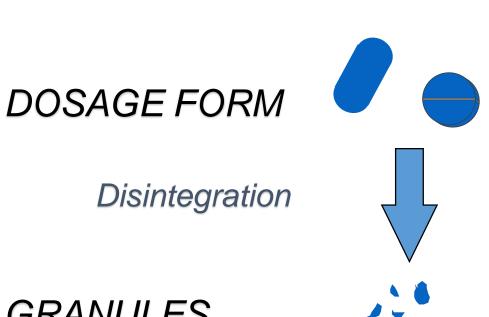
Capsule

Perle

Confetti

Pastiglie

Sospensioni



GRANULES



FINE PARTICLES





SOLUTION

Fattori che possono, a parità di caratteristiche del principio attivo (fisiche, chimico-fisiche), determinare la prestazione biofarmaceutica e quindi la biodisponibilità:

- > caratteristiche di bagnabilità complessiva della formulazione
- > porosità e coesione del compatto
- > proprietà di disgregazione
 - > tipo di disgregante
 - > concentrazione del disgregante
 - > mantenimento dell'efficienza del disgregante
- > stabilità