



MONITORAGGIO TERAPEUTICO DEI FARMACI

- RAFFAELA EMILIANO
- ANNA BARONE
- ROSALBA SANTANIELLO
- GIUSY CENNAMO
- ALESSIA CAPASSO
- FRANCESCA TRAMO
- GAIA BONAFIGLIA

MONITORAGGIO TERAPEUTICO DEI FARMACI

INTRODUZIONE: il monitoraggio terapeutico del farmaco prevede la misurazione delle concentrazioni di un farmaco in una matrice biologica: questa indagine permette di identificare pazienti con un'esposizione inadeguata alla terapia che potrebbero beneficiare di un aggiustamento posologico.



ESAMINIAMO ORA IL RAZIONALE DEL TDM E LE PROCEDURE PER IL SUO CORRETTO UTILIZZO NELLA PRATICA CLINICA...

Def. *“ausilio essenziale per il clinico nella gestione individualizzata della terapia”*

“therapeutic drug monitoring”



“therapeutic drug management”

PRESUPPOSTI E REQUISITI PER L'APPLICAZIONE DEL TDM

Il TDM non può essere eseguito in ambito diagnostico-clinico per tutti i farmaci ma solo per quelli in cui sia stata verificata la presenza di determinati requisiti

1. Il presupposto fondamentale dell'applicazione clinica del TDM è rappresentato dalla **documentazione delle concentrazioni sieriche di farmaco e risultato clinico.**
2. Un secondo requisito per l'applicazione del TDM è rappresentato dalla **presenza di una ridotta variabilità farmacocinetica intra-individuale.**
3. Il terzo requisito per l'applicazione del TDM nella pratica clinica quotidiana è la **disponibilità di strategie di campionamento dei prelievi.**
4. Il quarto requisito è rappresentato dalla **disponibilità di metodiche bioanalitiche** che permettano la quantificazione del farmaco nelle diverse matrici biologiche con una performance (accuratezza, precisione, sensibilità, specificità) adeguata agli standard richiesti dall'European Medicines Agency (EMA).
5. L'ultimo requisito è rappresentato dalla disponibilità di **formulazioni farmaceutiche che permettano una regolazione “fine” della posologia di farmaco in base ai risultati del TDM**

RIDOTTA VARIABILITÀ FARMACOCINETICA: MAGGIORE STABILITÀ CON CUI UN FARMACO VIENE ASSORBITO, DISTRIBUITO, METABOLIZZATO ED ELIMINATO NEL CORPO.

- Questa condizione giustifica il fatto che, al raggiungimento della condizione di steady-state (stato stazionario), **la misura delle concentrazioni ematiche di un farmaco sia utilizzabile come espressione dell'esposizione allo stesso nel paziente.**
- Esistono però farmaci, come ad esempio il farmaco antiretrovirale **raltegravir** che, pur essendo somministrati ad una dose fissa in tutti i pazienti, presentano una **variabilità farmacocinetica intra-individuale superiore al 150-200%**: in questi casi non è possibile utilizzare il dato del TDM per aggiustare la posologia: un paziente potrebbe, infatti, risultare apparentemente sotto-dosato il giorno 1 e sovra-dosato il giorno 2 non per problemi di esposizione al farmaco ma semplicemente per un'elevata variabilità farmacocinetica intra-individuale

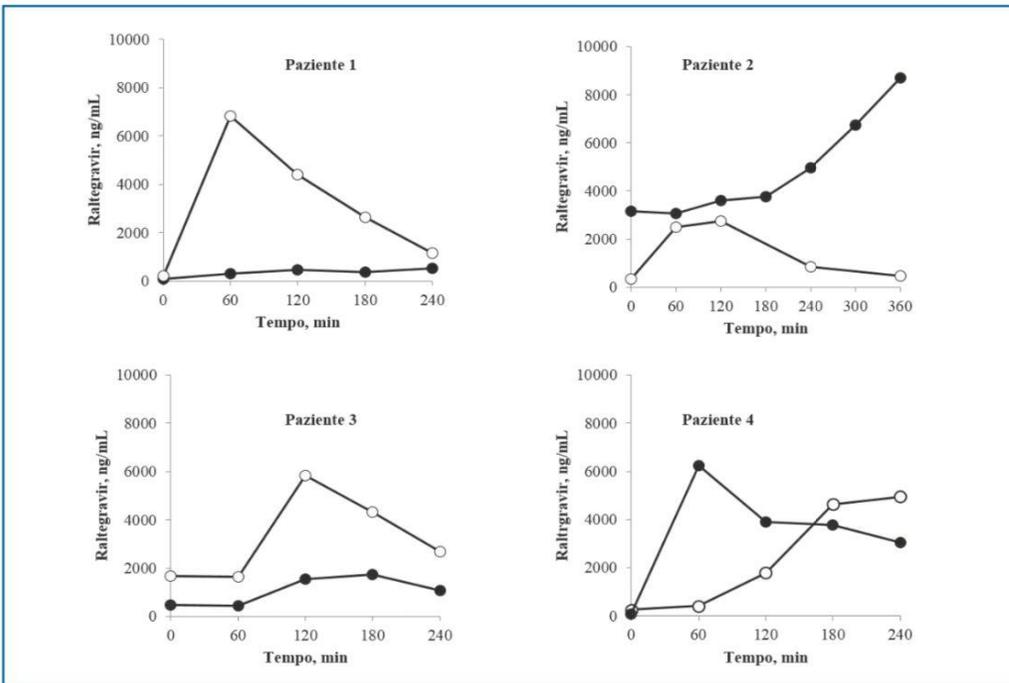
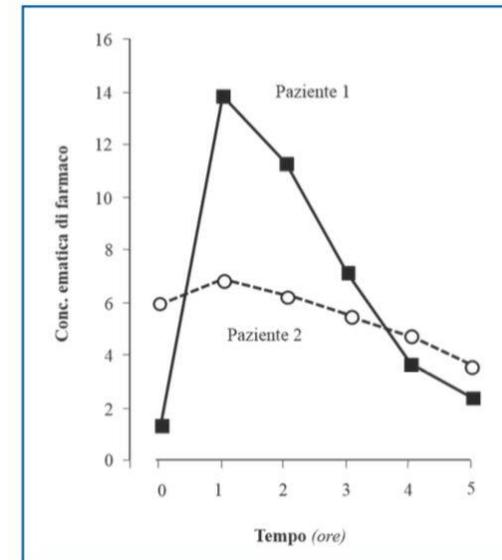
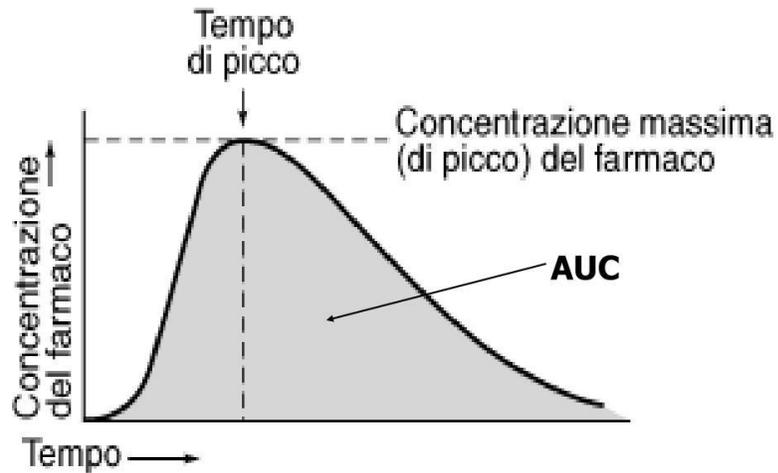


Figura 1 Andamento temporale delle concentrazioni di raltegravir in 4 pazienti HIV positivi. Tutti i pazienti erano in terapia di mantenimento alla dose di 400 mg ogni 12 ore. Le valutazioni farmacocinetiche sono state ripetute a distanza di una settimana.

Figura 2 Il paziente 2, pur avendo concentrazioni *trough* quattro volte superiori al paziente 1, ha un'AUC ridotta del 50%. In casi come questi la semplice valutazione della concentrazione *trough* può portare a conclusioni errate.





Relazione esemplificativa tra concentrazione plasmatica e tempo, dopo una singola dose orale di un farmaco ipotetico.
L'area al di sotto della curva concentrazione plasmatica-tempo è indicata dall'ombreggiatura.

AREA UNDER THE CONCENTRATION- TIME CURVE

Essa è utilizzata per la misurazione della biodisponibilità.

Il parametro farmacocinetico che meglio descrive l'esposizione del paziente al farmaco è l'**AUC** (area under the concentration-time curve).

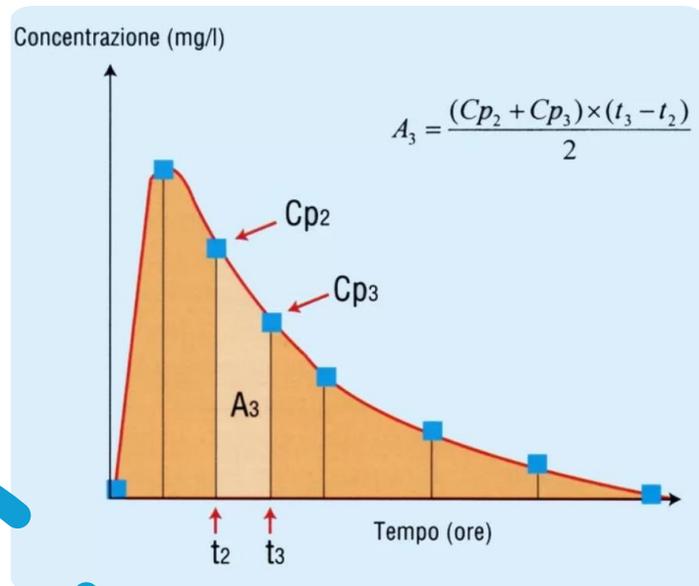
Tuttavia, la determinazione dell'AUC richiede un campionamento fitto delle concentrazioni di farmaco in un intervallo di tempo solitamente compreso tra 8-24 ore.

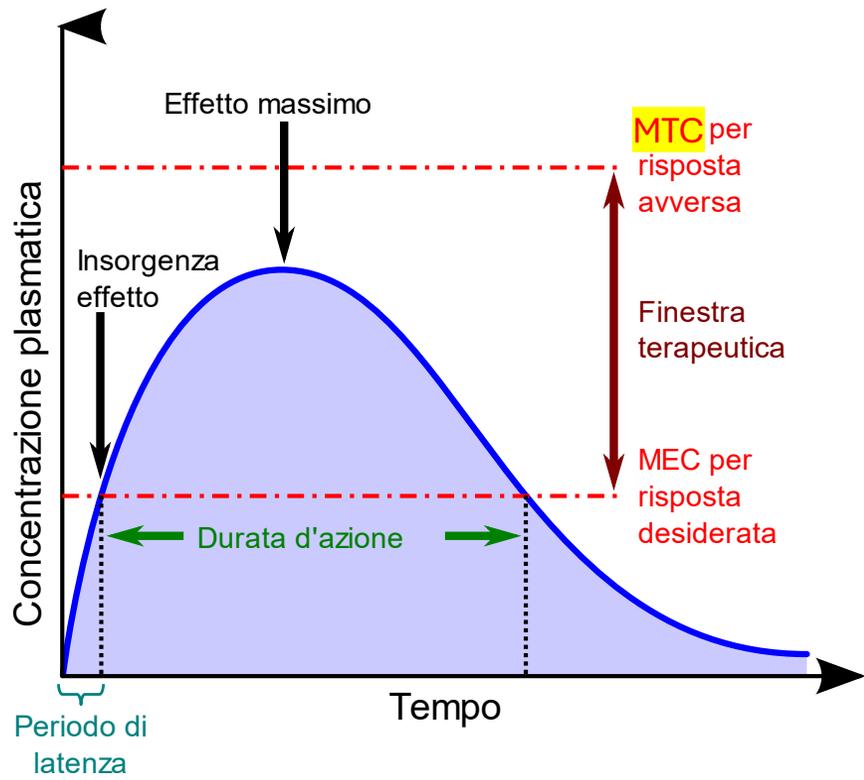
Per ovviare a questo, nella normale pratica clinica il parametro farmacocinetico che viene utilizzato per il TDM è la concentrazione "di valle".

Tale parametro identifica la concentrazione di farmaco misurata immediatamente prima della somministrazione di una nuova dose dello stesso (solitamente quella mattutina).

Per poter applicare il TDM mediante la misura delle *Trough* devono essere verificati due presupposti fondamentali:

- il raggiungimento della condizione di steady state (solitamente dopo 4-5 emivite).
- l'esistenza di una correlazione ottimale tra le concentrazioni di valle e l'AUC.





Ai fini del TDM la caratteristica principale del farmaco che occorre conoscere e quindi saper giudicare è il cosiddetto "intervallo" o "finestra terapeutica":

- un dosaggio troppo basso produrrà risposte inadeguate
- con un dosaggio troppo alto l'entità degli effetti indesiderati potrà essere tale da vanificare l'efficacia della terapia.

Tra questi due limiti si ha il successo terapeutico e la distanza tra essi viene definita col termine di **finestra terapeutica**.

DEFINIZIONE

L'intervallo terapeutico è un intervallo di concentrazioni, con un **limite inferiore al di sotto del quale una risposta terapeutica è verosimilmente improbabile** ed un **limite superiore al di sopra del quale esistono maggiori probabilità di comparsa di effetti tossici**.

⚡ Data l'ampia variabilità interindividuale, alcuni soggetti potranno mostrare una risposta terapeutica ottimale anche a concentrazioni al di fuori del range di riferimento ed altri presentare effetti tossici anche all'interno di questo range. I valori suggeriti del range non devono essere quindi utilizzati come guida assoluta alla terapia, ma devono inserirsi nel contesto clinico individuale.

RANGE TERAPEUTICO

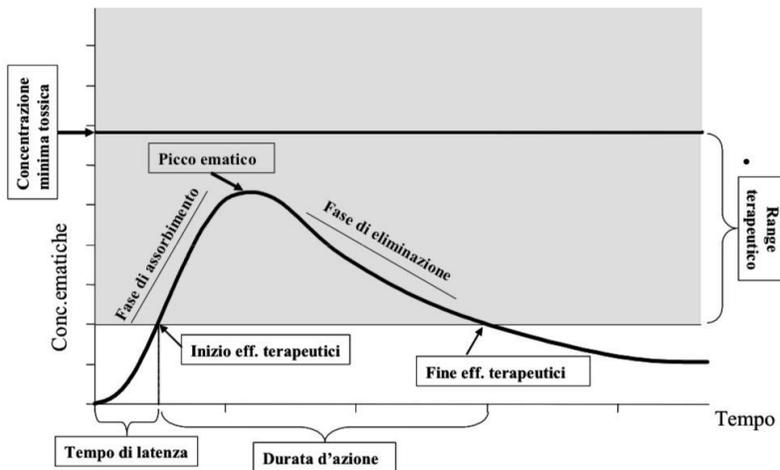
L'intervallo di concentrazioni ematiche di un farmaco entro il quale si manifestano normalmente gli effetti terapeutici senza effetti tossici dose-dipendenti

CONCENTRAZIONE MINIMA TOSSICA

La concentrazione ematica di un farmaco al di sopra della quale compaiono gli effetti tossici dose-dipendenti. Corrisponde al limite superiore del range terapeutico

CONCENTRAZIONE MINIMA TERAPEUTICA

La concentrazione ematica di un farmaco al di sotto della quale non si hanno effetti terapeutici. Corrisponde al limite inferiore del range terapeutico.



FINESTRA TERAPEUTICA

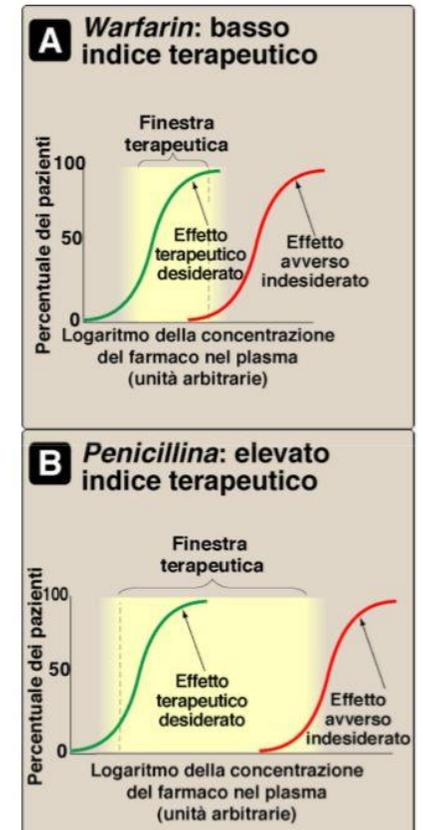
“Tutti i farmaci sono veleni; ciò che li differenzia è la dose utilizzata.”

INDICE TERAPEUTICO

- L'indice terapeutico di un farmaco è rappresentato dal numero derivante dal rapporto tra la dose tossica e la dose terapeutica.
- Ad esempio per un farmaco che ha una dose tossica di 10 grammi ed una dose terapeutica di 2 grammi:

$$\text{Indice terapeutico: } \frac{\text{Dose tossica}}{\text{Dose terapeutica}} = \frac{10}{2} = 5$$

- Risulta evidente che quanto più l'indice terapeutico di un farmaco è basso (vicino all'unità) tanto più ristretto è il margine di sicurezza nel dosaggio del farmaco.



FINESTRA TERAPEUTICA PER GLI ANTICOAGULANTI E PERCHÉ È IMPORTANTE - WARFARIN

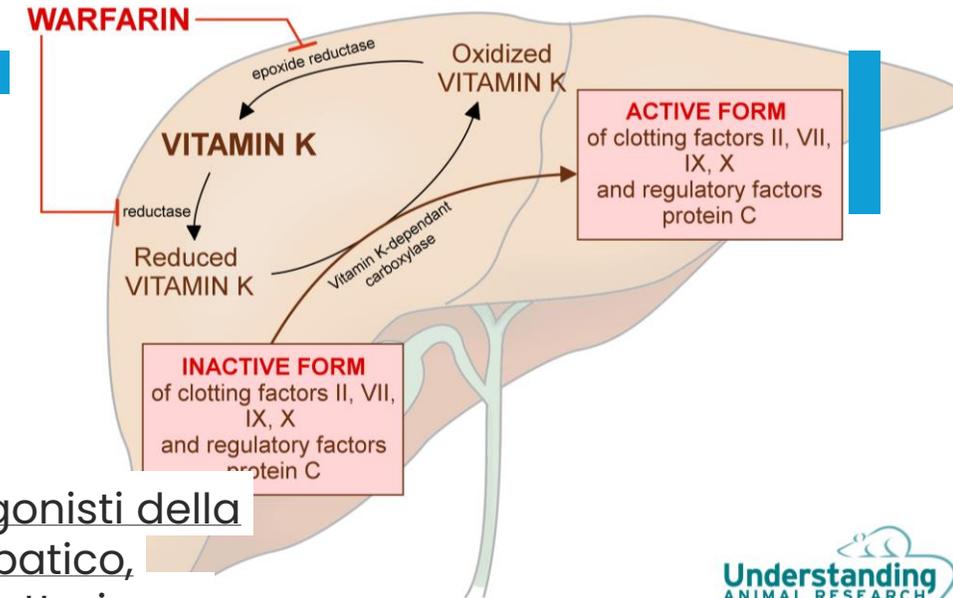
Gli anticoagulanti orali sono utilizzati per il trattamento della prevenzione del tromboembolismo arterioso e venoso a lungo termine.

Tra i più importanti anticoagulanti emerge il WARFARIN.

- *FINESTRA TERAPEUTICA: Range di dosaggio in cui il farmaco è efficace nel prevenire coaguli.*

LIMITAZIONI DELLA TERAPIA CON WARFARIN:

- ritardata insorgenza d'azione
- ristretta finestra terapeutica
- numerose interazioni farmacologiche con altri farmaci o alimenti
- risposta variabile e non prevedibile
- influenza del polimorfismo genetico di CYP2C9 e VKORC1 (aumento del rischio emorragico)
- attività e necessità del frequente monitoraggio della coagulazione.



Tali farmaci sono antagonisti della Vitamina K e, a livello epatico, inibiscono l'azione dei fattori pro-coagulanti **FII, FVII, FIX, FX** che necessitano proprio della vitamina K per attivare la coagulazione, oltre ad interferire con le **proteine C e S Coagulative** anch'esse Vitamina K dipendenti.

Ogni paziente ha un proprio dosaggio del farmaco, "cucito su misura", stabilito in base a controlli periodici del sangue.

- **Efficacia nel prevenire coaguli:** Mantenere il farmaco all'interno della finestra terapeutica assicura che sia presente abbastanza warfarin nel corpo per prevenire efficacemente la formazione di coaguli.
- **Riduzione del rischio di sanguinamento:** Al di fuori della finestra terapeutica, il warfarin può aumentare il rischio di sanguinamento eccessivo. Mantenendo il dosaggio entro i limiti appropriati, si riduce il rischio di effetti collaterali indesiderati come emorragie.
- **Personalizzazione della terapia:** Poiché la risposta al warfarin varia da persona a persona, è importante monitorare regolarmente i livelli di coagulazione del sangue (generalmente misurati attraverso il tempo di protrombina o l'International Normalized Ratio, INR) per adattare il dosaggio e mantenere il farmaco nella finestra terapeutica per ciascun paziente
- **Terapia indiretta:** viene condotta con la somministrazione del farmaco per via orale.



Le dosi di mantenimento di warfarin variano significativamente da paziente a paziente: c'è chi richiede mezza compressa, c'è chi ne richiede fino a 2 al giorno. Il dosaggio si basa sulle letture PT/INR e ovviamente al target da raggiungere...

$$INR = \left(\frac{PT_{paziente}}{PT_{controllo}} \right) \times ISI$$

Dove:

- $PT_{paziente}$ è il tempo di protrombina del paziente misurato dal test di laboratorio.
- $PT_{controllo}$ è il tempo di protrombina del controllo fornito dal laboratorio.
- ISI (International Sensitivity Index) è un valore specifico del reagente utilizzato per il test di coagulazione. Viene fornito dal fabbricante del reagente e tiene conto delle differenze di sensibilità tra i reagenti utilizzati nei diversi laboratori.

Le letture PT/INR si riferiscono ai test di coagulazione del sangue utilizzati per monitorare l'efficacia del warfarin e regolare il dosaggio del farmaco.

- Se il PT/INR è al di sopra o al di sotto del range terapeutico desiderato, il medico può modificare il dosaggio del warfarin per mantenere il paziente nella finestra terapeutica appropriata. Questo processo di monitoraggio regolare è essenziale per garantire che il warfarin sia efficace nel prevenire coaguli senza aumentare eccessivamente il rischio di sanguinamento.

CONTROINDICAZIONE

- **gravidanza:** nei primi mesi di gravidanza esso può causare embriopatia e malformazioni del feto

L'anamnesi generale deve essere raccolta con estrema attenzione: devono essere accertate le condizioni cliniche generali, la causa principale che determina la necessità di un trattamento con Coumadin; successivamente il paziente verrà sottoposto ad una serie di esami ematici preliminari che hanno principalmente lo scopo di testare la funzionalità epatica, renale, il profilo emostatico e un test di gravidanza per tutte le donne in età fertile:

- PT, PTT, Anticorpi antifosfolipidi;
- Emocromo completo con conta piastrinica;
- GOT, GPT, gammaGT, Bilirubina ed Elettroforesi Proteica;
- Test di gravidanza;
- Creatinina e VFG.



- **Il TDM nelle malattie infettive**

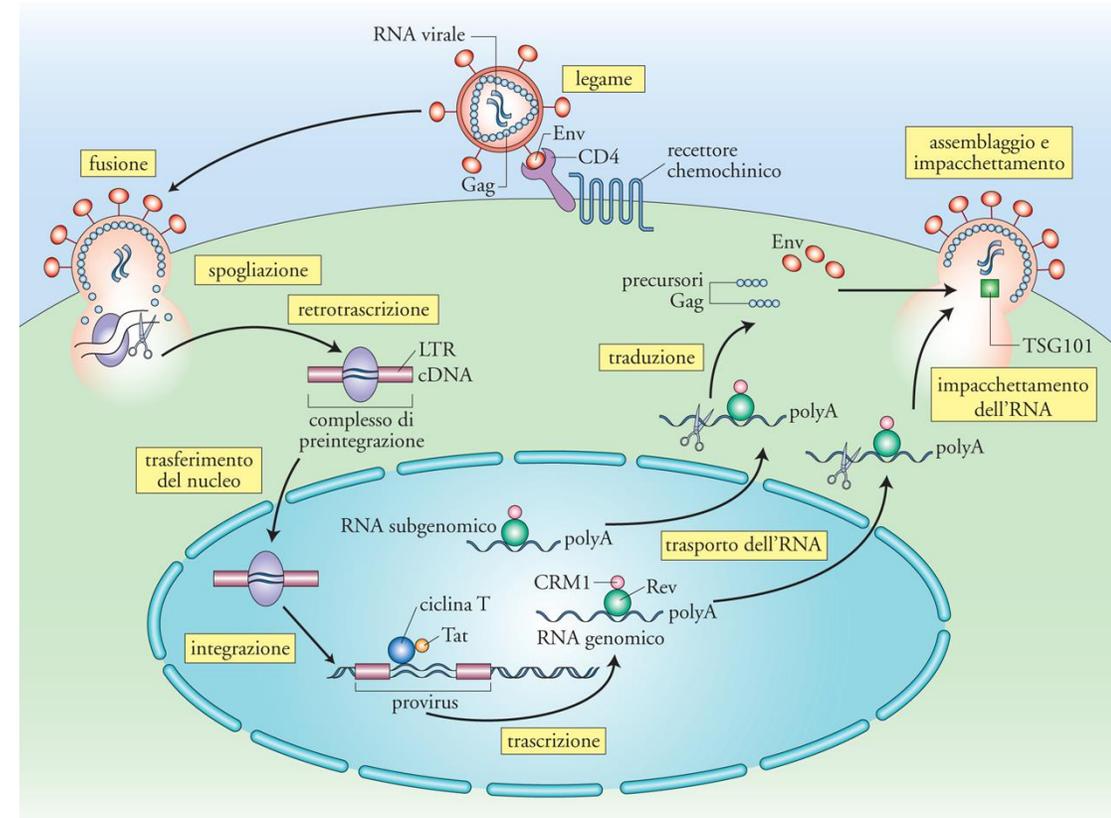
- *Il TDM è di estrema utilità nell'ottimizzazione delle terapie antibiotiche e antifungine, soprattutto se messo in correlazione con il dato microbiologico in vitro*
- La risposta di un paziente a un farmaco è la risultante dell'interazione tra le caratteristiche del paziente (funzionalità degli organi emuntori, concomitanti patologie, età, ecc.) e quelle del farmaco (proprietà chimico-fisiche, capacità di diffusione/penetrazione, ecc.). La gestione dei farmaci anti-infettivi è, però, più complessa perché richiede la considerazione di un fattore aggiuntivo: il patogeno. In altre parole, la stessa concentrazione di farmaco può risultare efficace o sub-terapeutica a seconda del risultato del test microbiologico di sensibilità in vitro del patogeno a quel dato farmaco (rappresentato dalla minima concentrazione inibente il patogeno, MIC). Più nello specifico, l'uso ottimale di antibiotici e antifungini non può prescindere dalla conoscenza delle seguenti proprietà farmacocinetiche/farmacodinamiche (PK/PD):
 - a) rapporto $\frac{C_{max}}{MIC}$ per i farmaci concentrazione-dipendenti;
 - b) tempo in cui le concentrazioni sono maggiori della MIC ($T > MIC$) per i farmaci tempo-dipendenti;
 - c) rapporto $\frac{AUC}{MIC}$ per i farmaci con indice PK/PD di tipo concentrazione-dipendente con attività tempo-dipendente (detti anche AUC/MIC-dipendenti).
- Nel primo caso il TDM si baserà sulla valutazione della C_{max} , nel secondo sulla valutazione della concentrazione di valle mentre, nel terzo caso, su strategie di campionamento limitato che permettano la predizione dell'AUC.

Il TDM dei farmaci antiretrovirali- STUDI SULL'HIV

- attualmente ci sono circa 37 milioni di individui viventi con l'infezione.

È IMPORTANTE CONOSCERE I **MECCANISMI DEL VIRUS**, POICHÉ I FARMACI UTILIZZATI AGISCONO A LIVELLO DI ALCUNI SNODI PRINCIPALI DELLA TRASMISSIONE DELLO STESSO.

1. La cellula virale attacca e si lega alla cellula del sistema immunitario
2. Avviene la fusione fra le due cellule con rilascio dell'RNA della cellula virale all'interno della cellula immunitaria sana
3. Avviene il processo di trascrittasi inversa.
4. Il DNA appena retroscritto (virale)tramite l'enzima integrasi, si integra con il DNA della cellula ospite (sana) creando così la cellula contenente il virus dell'HIV
5. La cellula virale viene espulsa dalla cellula del sistema immunitario, ma in questa fase il virus è ancora immaturo, quindi non in grado di trasmettere alcuna infezione
6. Interviene l'enzima proteasi, che permette la maturazione delle cellule virali rendendole attive, le quali saranno allora in grado di ricominciare questo meccanismo di replicazione.



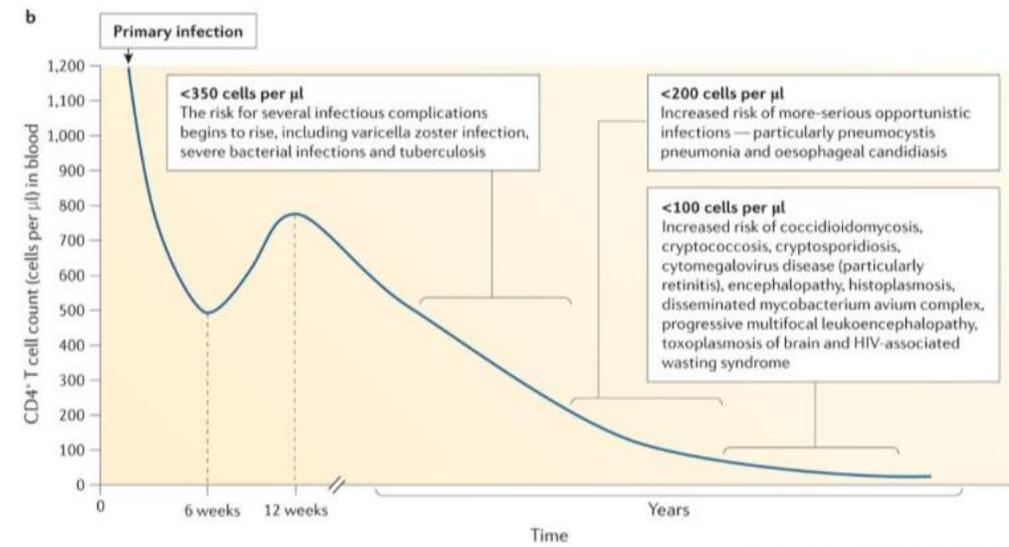
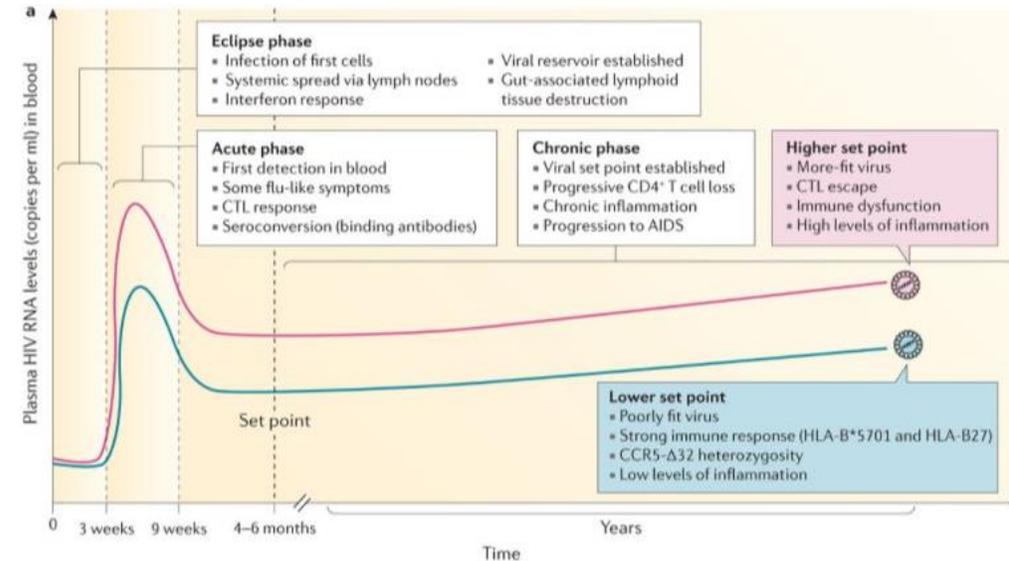
I farmaci antiretrovirali sono altamente efficaci nell'inibire la replicazione dell'HIV, e per gli individui che possono accedere e aderire a questi farmaci, la terapia antiretrovirale combinata porta a una soppressione duratura (e probabilmente a vita) della replicazione virale.

L'HIV mira principalmente alle cellule T CD4+.

Dopo un evento di trasmissione, l'HIV:

1. si insedia nei tessuti mucosi e in pochi giorni si diffonde agli organi linfoidi.
2. Circa al giorno 10, il virus diventa rilevabile nel sangue e continua a diffondersi in modo esponenziale nei successivi giorni, spesso raggiungendo il picco intorno al giorno 30, quando i livelli di anticorpi anti-HIV diventano rilevabili.
3. Il sistema immunitario poi raggiunge un certo grado di controllo, e si stabilisce un 'punto di set' in cui il livello di replicazione dell'HIV rimane relativamente stabile, spesso per anni.
4. L'HIV causa una progressiva perdita delle cellule T CD4+ e una serie di anomalie immunologiche.
5. Dopo diversi anni, emerge un'immunodeficienza profonda e gli individui sviluppano una caratteristica complicanza infettiva o oncologica (queste complicazioni definiscono l'AIDS).

La gestione della terapia farmacologica nel paziente HIV-positivo è una procedura complessa: esiste, infatti, una latenza tra l'inizio della terapia e la comparsa di risposte terapeutiche o tossiche a cui si somma spesso un'incompleta conoscenza della farmacocinetica dei farmaci antiretrovirali nelle popolazioni di pazienti cosiddette "atipiche".



CLASSI DI FARMACI UTILIZZATE PER NEL TRATTAMENTO DA HIV: HAART

Si può ipotizzare a tutt'oggi che efficacia e tossicità dei farmaci antiretrovirali siano concentrazione-dipendenti?

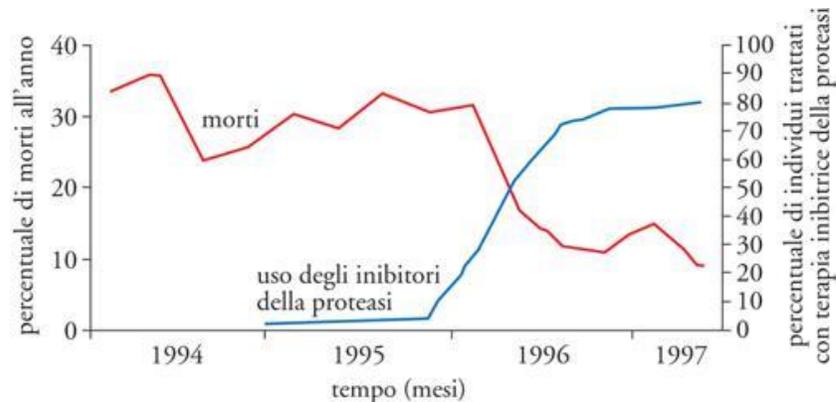


RISPOSTA:

EFFICACIA: In parallelo con la farmacodinamica degli antibiotici, i PI e gli NNRTI riconoscono un **meccanismo prevalentemente di tempo-dipendenza**. Ciò sta a significare che per tutta la durata dell'intervallo di dosaggio le concentrazioni plasmatiche di farmaco devono essere superiori alla minima concentrazione inibente l'attività del virus.

Da qui l'importanza della determinazione della C_{trough} , ritenuta comunemente **la concentrazione plasmatica minima del composto stesso**, pur se tale identificazione non è sempre reale da un punto di vista farmacocinetico.

TOSSICITÀ: Per quanto attiene alla tossicità si è soliti considerare C_{max} di un farmaco come elemento chiave del suo determinismo. **Essendo quest'ultima più difficilmente misurabile** nella pratica clinica per ragioni logistico-organizzative legate alle tempistiche di prelievo in regime ambulatoriale, la C_{trough} può a pieno titolo rappresentare una sorta di indicatore della C_{max} , ed in ultima istanza poter essere utilizzata anche come parametro di tossicità e non solamente di efficacia.



CLASSE	DESCRIZIONE	MECCANISMO DI AZIONE
IF	Inibitori della fusione, di ingresso	Farmaco peptide di sintesi derivato dalla proteina transmembrana gp41 del virus HIV. Esso è in grado di legarsi alla proteina virale gp41 impedendo il legame con la cellula e bloccando l'ingresso
N(t)RTI	Inibitori della trascrittasi inversa, nucleosidici e nucleotidici	Farmaci che inibiscono il processo di replicazione del virus bloccando la trascrizione di RNA virale in DNA provirale. Si sostituiscono alle basi azotate durante la trascrizione facendo sì che il DNA appena formato sia incompleto e quindi incapace di replicarsi e creare nuove cellule virali
NNRTI	Inibitori della trascrittasi inversa, non nucleosidici	Farmaci che inibiscono il processo di replicazione legandosi direttamente al sito attivo dell'enzima, impedendo la formazione del DNA provirale
-	Inibitori dell'integrasi (nuova classe)	Farmaci che inibiscono la funzione dell'integrasi, enzima che provvede all'integrazione del DNA retrotrascritto all'interno del DNA della cellula ospite, limitando così l'abilità a replicarsi ed infettare nuove cellule
IP	Inibitori della proteasi	Farmaci che inibiscono la proteasi virale, un enzima che permette la maturazione delle particelle virali rendendole a loro volta infettanti. Agisce quindi nella fase finale del ciclo dell'HIV

il paziente HIV-positivo viene trattato con diverse combinazioni di farmaci, la risposta del paziente alla terapia può non essere sempre ottimale, sia in termini di efficacia sia di tossicità e ha rappresentato, soprattutto nei primi anni dopo l'introduzione della terapia antiretrovirale altamente efficace (HAART), un forte rationale per l'utilizzo del TDM nei pazienti HIV-positivi.

Farmaco	Tempo di campionamento	Intervallo terapeutico
<i>Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa</i>		
Tenofovir	Prelievo basale (trough)	40-180 ng/mL
<i>Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa</i>		
Efavirenz	Prelievo a 12-14 ore	1000-4000 ng/mL
Etravirina	Prelievo basale (trough)	>300 ng/mL
Nevirapina	Prelievo basale (trough)	3000-6000 ng/mL
Rilpivirina	Prelievo basale (trough)	>20 ng/mL
<i>Inibitori della proteasi</i>		
Amprenavir	Prelievo basale (trough)	>400 ng/mL
Atazanavir	Prelievo basale (trough)	150-800 ng/mL
Darunavir	Prelievo basale (trough)	>550 ng/mL
Indinavir	Prelievo basale (trough)	150-550 ng/mL
Lopinavir	Prelievo basale (trough)	1000-7000 ng/mL
Saquinavir	Prelievo basale (trough)	100-250 ng/mL
Tipranavir	Prelievo basale (trough)	>20500 ng/mL
<i>Inibitori dell'integrasi</i>		
Dolutegravir	Prelievo basale (trough)	>64 ng/mL
Elvitegravir	Prelievo basale (trough)	>45 ng/mL
Raltegravir	Prelievo basale (trough)*	>40 ng/mL
<i>Inibitori dell'ingresso</i>		
Maraviroc	Prelievo basale (trough)	>50 ng/mL

*considerare la valutazione dell'AUC con strategie di campionamento limitato vista la scarsa predittività delle concentrazioni trough.
valori di riferimento relativi alle concentrazioni terapeutiche di alcuni farmaci antiretrovirali.

Dalla tabella si possono trarre alcune osservazioni:

- 1) per alcuni antiretrovirali non esistono finestre terapeutiche in quanto non ci sono studi che abbiano dimostrato correlazioni tra le concentrazioni di farmaco e l'outcome clinico;
- 2) per alcuni antiretrovirali sono state identificate solo delle concentrazioni minime da raggiungere, spesso derivate da dati sperimentali in vitro del farmaco (come i valori di IC50 o IC90, ossia le concentrazioni di farmaco necessarie per inibire il 50% o il 90% del virus);
- 3) per alcuni antiretrovirali sono state identificate delle concentrazioni massime da non superare per limitare la comparsa di effetti collaterali.

RALTEGRAVIR, una storia di successo nella terapia antiretrovirale.

-Benedetto Maurizio Celesia

Beneficio clinico mantenuto

- ❖ **Lo studio ha inizio nel 2007, in seguito a fallimento terapeutico.**
- ❖ La prima considerazione è che, tra i protagonisti di allora, solo **raltegravir** ha conservato “un posto in prima linea”.

Tale privilegio appare associato a quelle che sono apparse, sin da subito, alcune sue peculiari caratteristiche: **velocità di abbattimento della carica virale, elevata tollerabilità metabolica, assenza di significative interazioni farmacologiche** (fattore quest'ultimo che ha facilitato la combinazione con quasi tutti i farmaci delle classi di NRTI, NNRTI e PI).

Introduzione

- Raltegravir è un farmaco indicato dalle linee guida italiane e internazionali come parte di una terapia di combinazione dell'infezione da HIV.
- Agisce inibendo l'integrazione del DNA del virus nel DNA umano.
- È stato il primo inibitore dell'integrasi entrato in commercio, sotto forma di compresse da 400 mg da assumere ogni dodici ore. Dal 2017 è disponibile una nuova formulazione di raltegravir che permette un'assunzione alla dose di 1.200 mg di e non inferiore per potenza e tollerabilità alla precedente.

Infezione da HIV: la nuova sfida di raltegravir QD

Introduzione e commento
Benedetto Maurizio Celesia



LA RESILIENZA DI VITTORIO: UNA STORIA DI SWITCH TERAPEUTICI NELL'HIV E NELL'EPATITE C

Anamnesi e storia terapeutica:

- Vittorio, nato nel 1962, è stato diagnosticato HIV positivo nel 1990.
- Ha avuto episodi di broncopolmonite e ha iniziato vari trattamenti nel corso degli anni.
- Ha avuto anche un'epatite C, iniziando il trattamento nel 2010 con successo.
- Durante il periodo di trattamento per l'HIV e l'epatite C, ha subito diversi switch terapeutici per trovare la combinazione ottimale.

Switch terapeutici:

- Ha iniziato con AZT e 3TC, ma ha dovuto interrompere a causa di effetti collaterali.
- Ha provato diverse combinazioni di farmaci, inclusi d4T, indinavir, nelfinavir e efavirenz, ma ha avuto problemi di tollerabilità e efficacia.
- Nel corso degli anni ha provato diverse terapie, incluso il passaggio a nuovi farmaci come il tenofovir e la rilpivirina.
- Ha subito switch terapeutici anche durante il trattamento dell'epatite C per gestire gli effetti collaterali e migliorare l'efficacia.

Risultati e aderenza:

- Nonostante i cambiamenti nella terapia, Vittorio ha mantenuto una buona aderenza al trattamento.
- Non ha sviluppato resistenza ai farmaci e ha continuato a rispondere bene alla terapia nel corso degli anni.
- Alla fine, ha beneficiato del passaggio a una nuova formulazione di **raltegravir** che gli ha permesso di assumere una pillola al giorno, migliorando ulteriormente la sua aderenza e la sua qualità di vita.

In sintesi, la storia terapeutica di Vittorio evidenzia la sua resilienza nel gestire l'HIV e l'epatite C attraverso numerosi switch terapeutici, tra i farmaci più efficaci emerge chiaro il Raltegravir, mantenendo una buona aderenza e ottenendo risultati positivi nel lungo periodo.





A D M E



ASSORBIMENTO

L'assorbimento descrive l'ingresso del farmaco nell'organismo e la sua trasformazione. È la fase che avviene dopo la liberazione del principio attivo fino all'arrivo nel circolo sistemico e quindi attraversa le membrane biologiche.

A

D

M

E

A D M E



DISTRIBUZIONE

La distribuzione ci spiega come il farmaco è ripartito, a partire dal sangue fino a giungere ai diversi compartimenti dell'organismo.

A

D

M

E

A D M E



METABOLISMO (biotrasformazione)

Il metabolismo del farmaco è il processo di biotrasformazione che avviene (principalmente ad opera del fegato), in vista dell'ultima fase.

A

D

M

E

A D M E



ESCREZIONE

Rappresenta l'ultima fase del ciclo ed è il processo di rimozione del farmaco che avviene principalmente ad opera de rene.

A

D

M

E

Quindi, il ciclo che
compie un
farmaco, potrebbe
essere suddiviso in:



FASE
FARMACEUTICA

FASE
FARMACOCINETICA

FASE
FARMACODINAMICA

Quindi, il ciclo che compie un farmaco, potrebbe essere suddiviso in:



FASE
FARMACEUTICA

FASE
FARMACOCINETICA

FASE
FARMACODINAMICA

E' la fase in cui il farmaco è pronto per l'assorbimento!

Quindi, il ciclo che compie un farmaco, potrebbe essere suddiviso in:



FASE
FARMACEUTICA

FASE
FARMACOCINETICA

FASE
FARMACODINAMICA

Il farmaco è
disponibile per
l'attività biologica!

Quindi, il ciclo che compie un farmaco, potrebbe essere suddiviso in:



FASE
FARMACEUTICA

FASE
FARMACOCINETICA

FASE
FARMACODINAMICA

E' la fase in cui viene eseguito l'accoppiamento farmaco-recettore nel tessuto bersaglio.

ASSORBIMENTO E DISTRIBUZIONE

Questa fase relativa all'assorbimento si adatta ad ogni tipo di somministrazione, ad eccezione di quella endovenosa, nella quale il farmaco entra direttamente in circolo.

ASSORBIMENTO E DISTRIBUZIONE

Questa fase relativa all'assorbimento si adatta ad ogni tipo di somministrazione, ad eccezione di quella endovenosa, nella quale il farmaco entra direttamente in circolo.

L'assorbimento prevede il passaggio attraverso membrane biologiche.

La somministrazione, da sola, non garantisce l'effetto terapeutico, ma per far sì che questo avvenga, devono verificarsi diversi eventi.

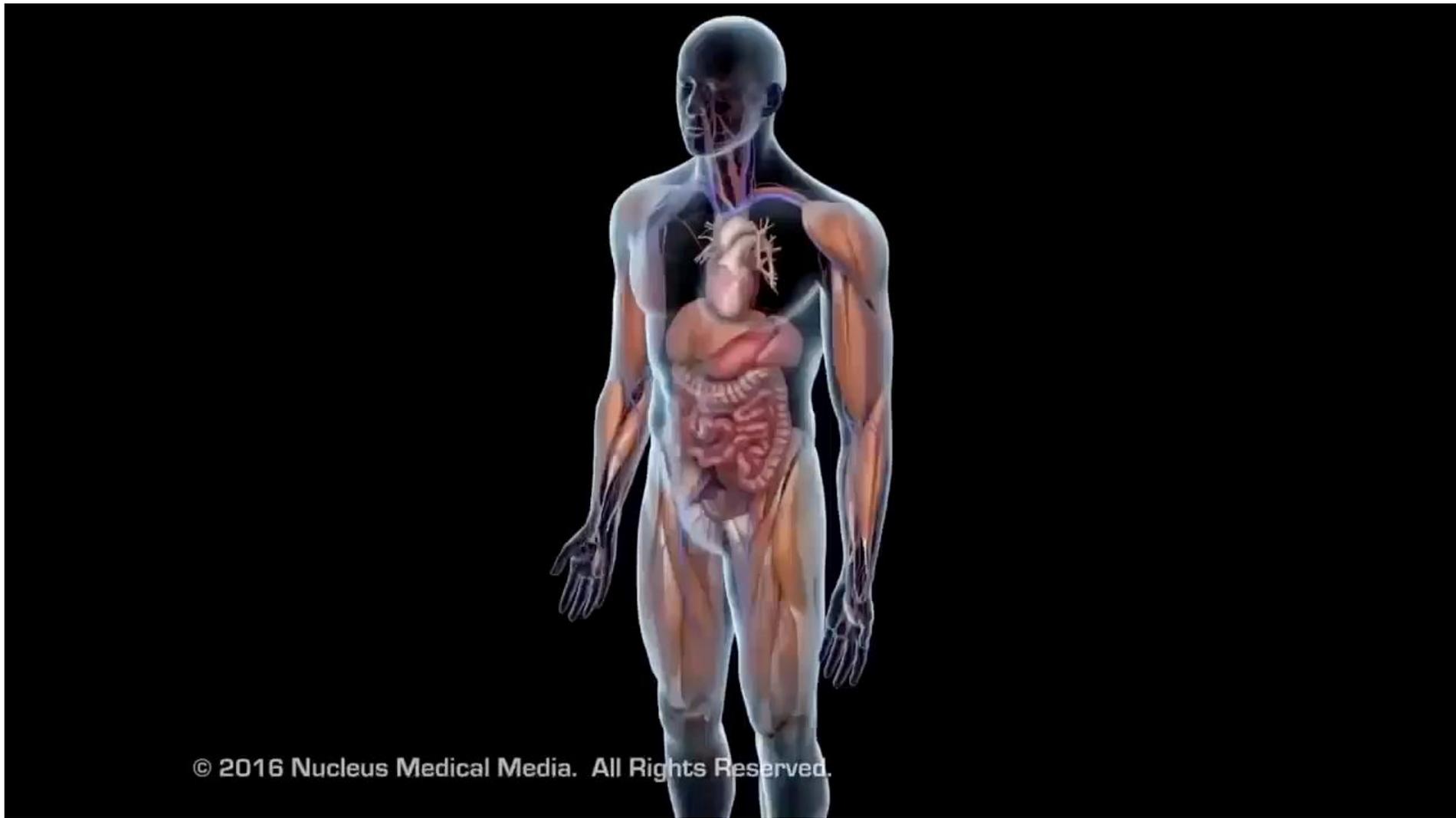
ASSORBIMENTO E DISTRIBUZIONE

Questa fase relativa all'assorbimento si adatta ad ogni tipo di somministrazione, ad eccezione di quella endovenosa, nella quale il farmaco entra direttamente in circolo.

L'assorbimento prevede il passaggio attraverso membrane biologiche.

La somministrazione, da sola, non garantisce l'effetto terapeutico, ma per far sì che questo avvenga, devono verificarsi diversi eventi.

Ad esempio, le compresse sono solide, quindi prima di rilasciare l'effetto terapeutico, devono prima deglutita e poi si deve sfaldare diventando così dei granuli piccoli che possono liberare il principio attivo (FASE DI DISSOLUZIONE) e, infine il principio attivo può essere assorbito.



© 2016 Nucleus Medical Media. All Rights Reserved.

Il **trasporto di un farmaco** attraverso una membrana biologica può avvenire in diversi modi, che dipendono anche dalla composizione chimica del farmaco stesso.

TRASPORTO PASSIVO

- la maggior parte dei farmaci attraversa le membrane per diffusione passiva, e si verifica quando la concentrazione del farmaco su un lato della membrana supera quella dell'altro lato.

TRASPORTO ATTIVO MEDIATO DA UN CARRIER

- questo passaggio può avvenire contro un gradiente di concentrazione, ragion per cui richiederà energia e una molecola carrier.

TRASPORTO FACILITATO MEDIATO DA UN CARRIER

- non è richiesta energia poiché non si verifica contro gradiente di concentrazione, è richiesta una molecola che veicoli il farmaco.

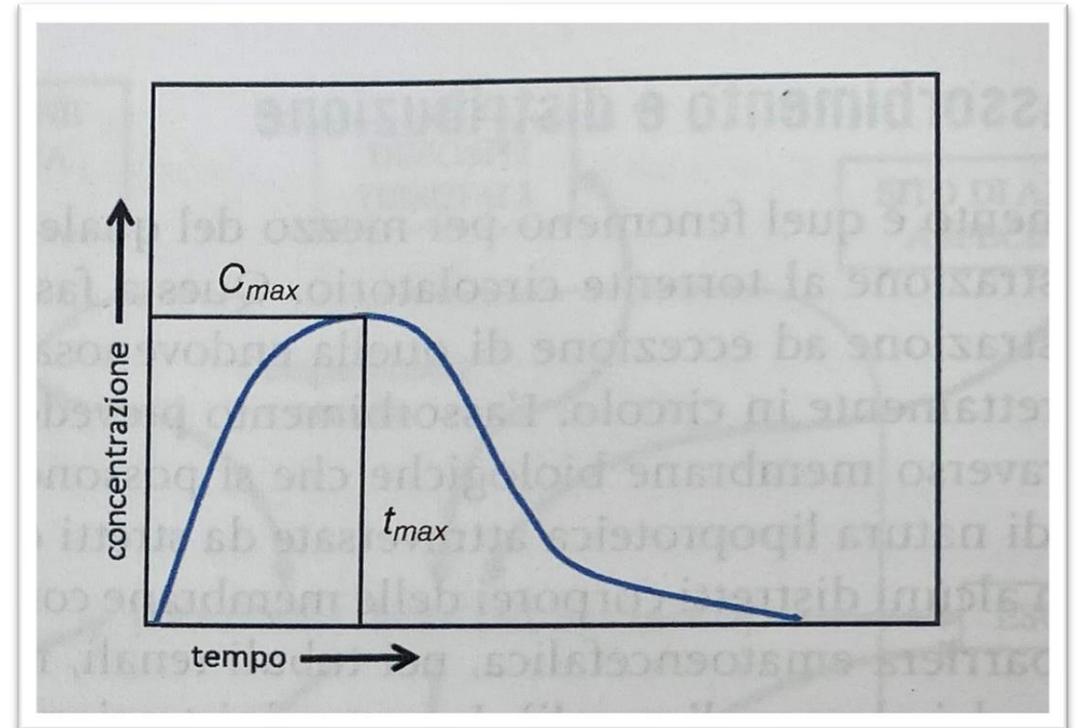
L'assorbimento del farmaco dipende anche dalle sue caratteristiche, tipo come l'essere idrofobo-idrofilo o dalla sua acidità-basicità.

Grazie all'assorbimento, la concentrazione del farmaco aumenta dopo un tempo massimo fino a raggiungere una concentrazione massima, successivamente la concentrazione diminuisce.

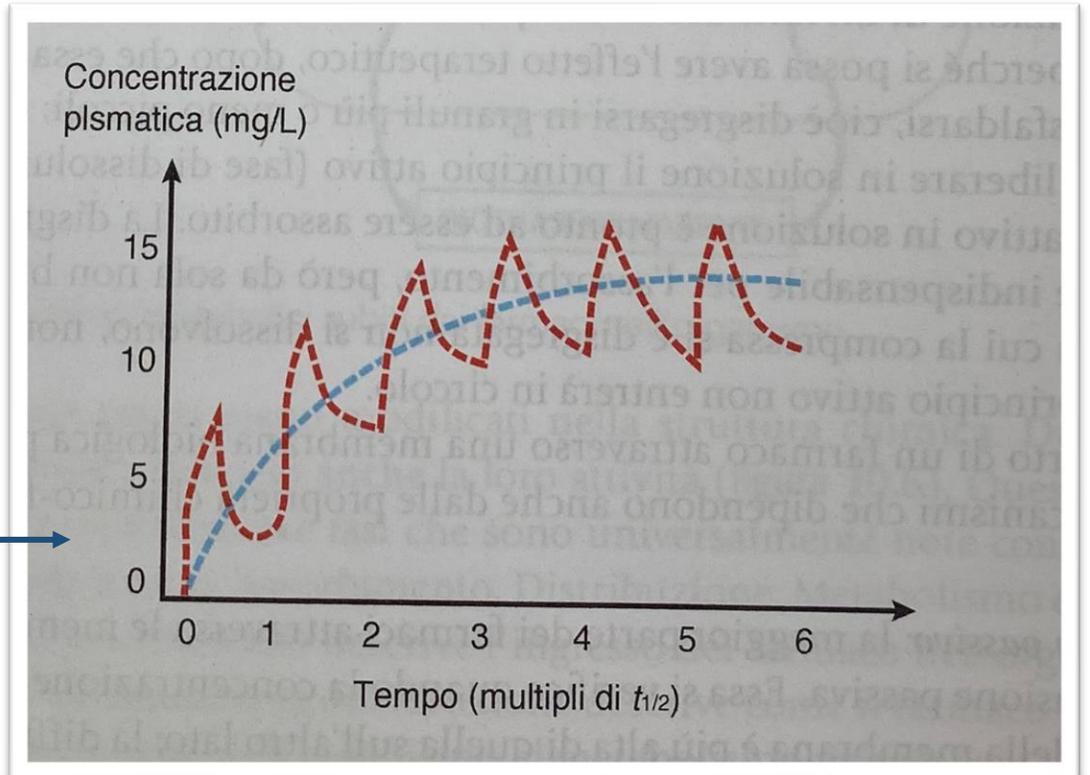


Nei grafici ottenuti elaborando le concentrazioni del farmaco nel sangue, otteniamo diverse curve che ci mostrano com'è l'andamento in variazione del tempo.

Questo grafico ci mostra la curva formata dalla concentrazione nel sangue di un farmaco che è stato assunto solo per una volta.



Questo grafico, invece, mostra come cambia la curva a seguito di dosi ripetute. Inoltre, dopo queste dosi ripetute, la concentrazione del farmaco raggiunge lo " **STATO STAZIONARIO**" nel sangue.



La **DISTRIBUZIONE** avviene solo in un secondo momento, quando il farmaco passa da un distretto corporeo all'altro fino a raggiungere il sito d'azione.

Nell'attraversare diverse membrane, la concentrazione del farmaco diminuisce a causa dell'escrezione, dell'accumulo dello stesso in siti di deposito (grassi e proteine) o dovuto all'inattivazione metabolica.

Inoltre, il complesso farmaco-proteina possono legarsi tra di loro costituendo una riserva del farmaco stesso, il quale non subisce né variazioni metaboliche, né eliminazione per escrezione. Grazie al parametro del volume di distribuzione, il quale non è altro che la percentuale tra concentrazione-quantità del farmaco nel sangue.

Esistono diversi tipi di distribuzione dei farmaci:

1°

- alcuni farmaci restano all'interno del letto vascolare (albumina)

2°

- I farmaci, come l'etanolo a basso peso molecolare, attraversa le membrane e non si lega a nessun componente restando nei liquidi corporei.

3°

- Altri ancora si depositano nei tessuti specifici (come, ad esempio, lo iodio nella tiroide)

METABOLISMO

Questa fase avviene dopo o simultaneamente alla distribuzione e ha il compito di trasformare il farmaco chimicamente al fine di renderlo polare, e cioè idrosolubile, per facilitare l'eliminazione dall'organismo.



METABOLISMO

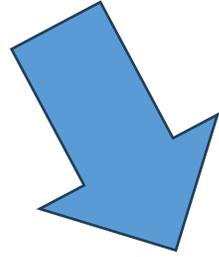
I farmaci possono essere metabolizzati attraverso questi meccanismi, al fine di rendere il farmaco più facile da eliminare.



METABOLISMO

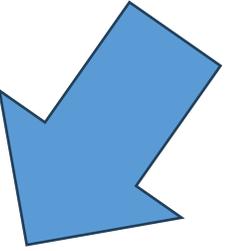
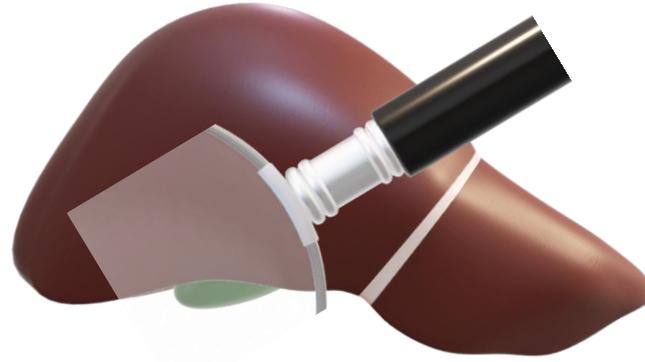
Gli enzimi che intervengono nel metabolismo sono presenti in molti tessuti, ma generalmente sono concentrati maggiormente a livello epatico. **La velocità del metabolismo dei farmaci varia tra i pazienti.** Alcuni pazienti metabolizzano un farmaco così rapidamente che le concentrazioni ematiche e tissutali terapeuticamente efficaci non vengono mai raggiunte; per altri, il metabolismo può essere così lento che le dosi consuete causano tossicità.

IL METABOLISMO AVVIENE IN 2 FASI:



Le reazioni di **fase I** comportano la formazione di un gruppo funzionale nuovo o modificato

Il più importante sistema enzimatico del metabolismo di fase I è rappresentato dal citocromo P-450.



Le reazioni di **fase II** prevedono la coniugazione. I metaboliti che si formano durante le reazioni di sintesi sono più polari e vengono quindi escreti più facilmente dai reni (con le urine) e dal fegato (con la bile)

La glucuronazione, la più frequente reazione di fase II, è la sola che avviene nel sistema enzimatico microsomiale del fegato.

ESCREZIONE

L'escrezione del farmaco può avvenire in diversi modi attraverso i reni, il fegato attraverso la bile e quindi nelle feci, i polmoni, saliva e sudore.

Ovviamente, la concentrazione del farmaco diminuisce, e i parametri che lo definiscono sono:



CLEARANCE

EMIVITA

EMIVITA

Per **emivita** si intende il tempo necessario per l'eliminazione della metà del farmaco dal plasma.

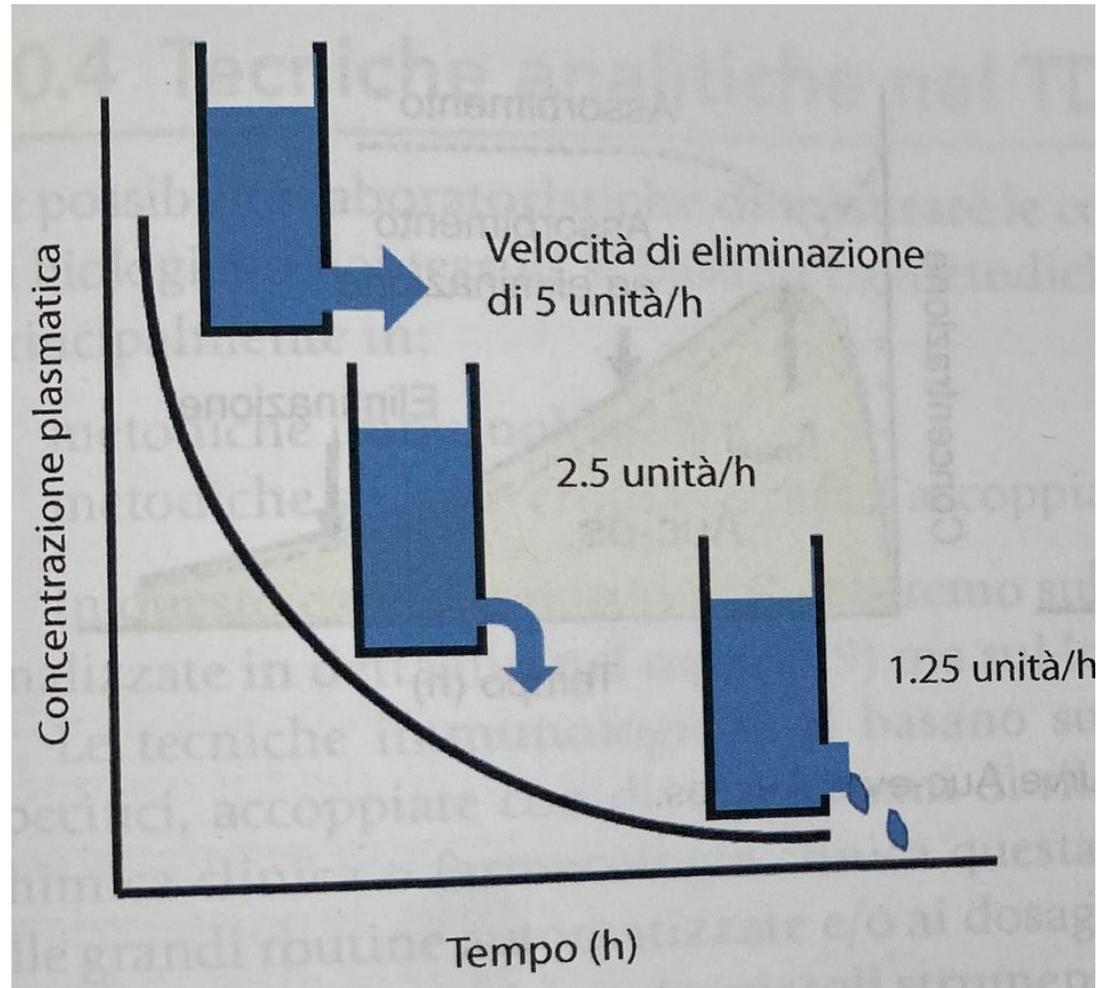
CLEARANCE

Per **clearance**, si indica il compartimento (plasma, ecc) in mL, che viene pulito da una sostanza in un'unità di tempo mL/min.

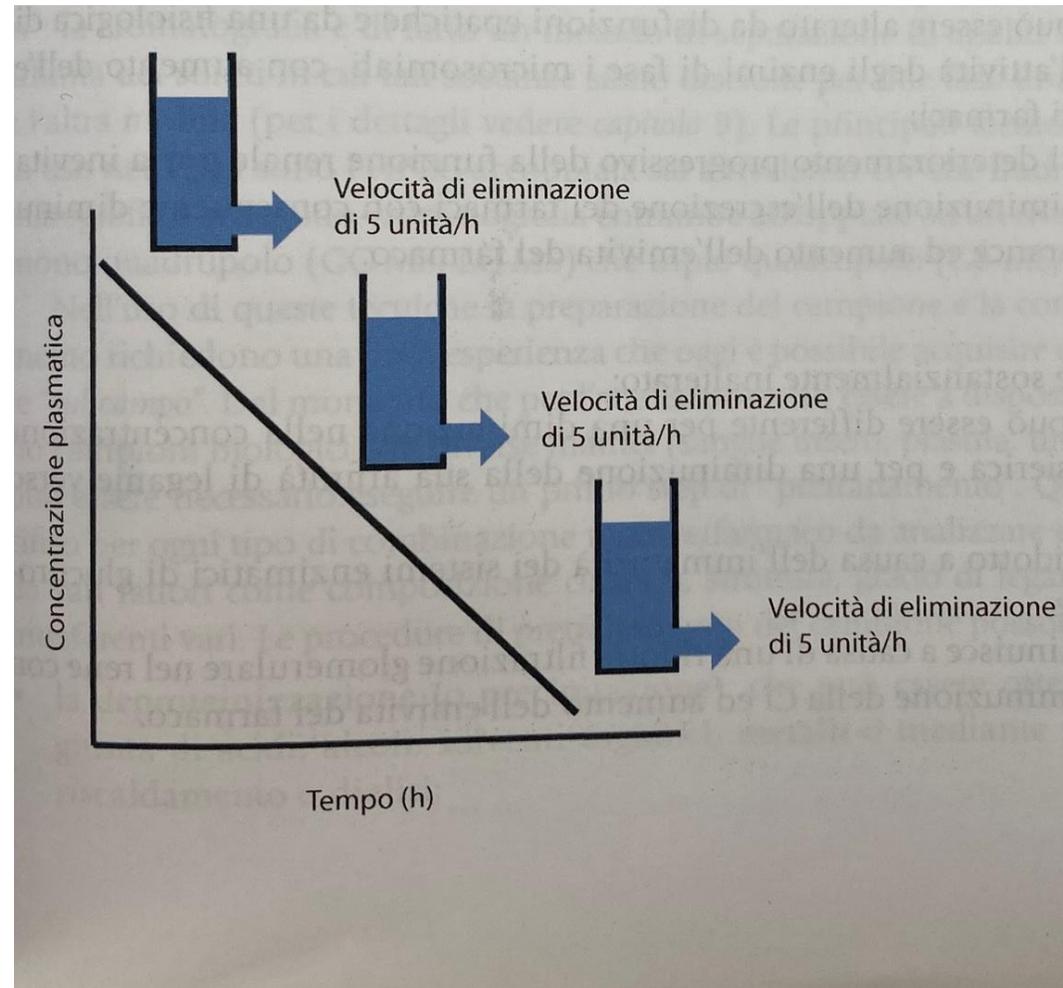
Velocità di eliminazione di tempo primo

Velocità di eliminazione di ordine zero

Velocità di eliminazione di tempo primo: per la maggior parte dei farmaci la velocità di eliminazione è proporzionale alla concentrazione del farmaco.



Velocità di eliminazione di ordine zero: nel caso in cui la concentrazione del farmaco dovesse essere elevata da saturare, la velocità di eliminazione diventa costante ed indipendente dalla concentrazione.



ALTERAZIONI FARMACOCINETICHE ASSOCIATE ALL'ETA'

In età geriatrica:



-L'assorbimento potrebbe essere limitato in caso di patologie.

-Distribuzione: si riducono i livelli di albumina, ma aumenta la glicoproteina acida.

-Il metabolismo può essere alterato da malfunzionamento epatico.

-L'eliminazione potrebbe peggiorare in caso di deterioramento funzione renale.

ALTERAZIONI FARMACOCINETICHE ASSOCIATE ALL'ETA'

In età infantile:



-Assorbimento: inalterato

-Distribuzione: potrebbe essere differente in base alla diminuzione dell'albumina sierica.

-Metabolismo: è ridotto a causa dell'immaturità dei sistemi enzimatici

-Eliminazione: diminuisce a causa della ridotta filtrazione nel rene con diminuzione della Clearance e aumento dell'emivita.

Un esempio di farmaco che rappresenta al meglio quanto è stato appena detto, potrebbe essere lo SPASMEX.

È utilizzato per trattare problemi gastrointestinali, urinari, apparato linfatico, etc...

Esso può essere somministrato in ben 3 modalità diverse.

A livello di assorbimento, una parte viene assorbita e si immette nell'apparato cardiocircolatorio, l'altra parte viene escreta attraverso i metaboliti secondari di scarto. Il farmaco passa nell'intestino tenue per poi raggiungere i reni per essere eliminato. Tutto questo può essere osservato in laboratorio attraverso delle precipitazioni nell'urea.

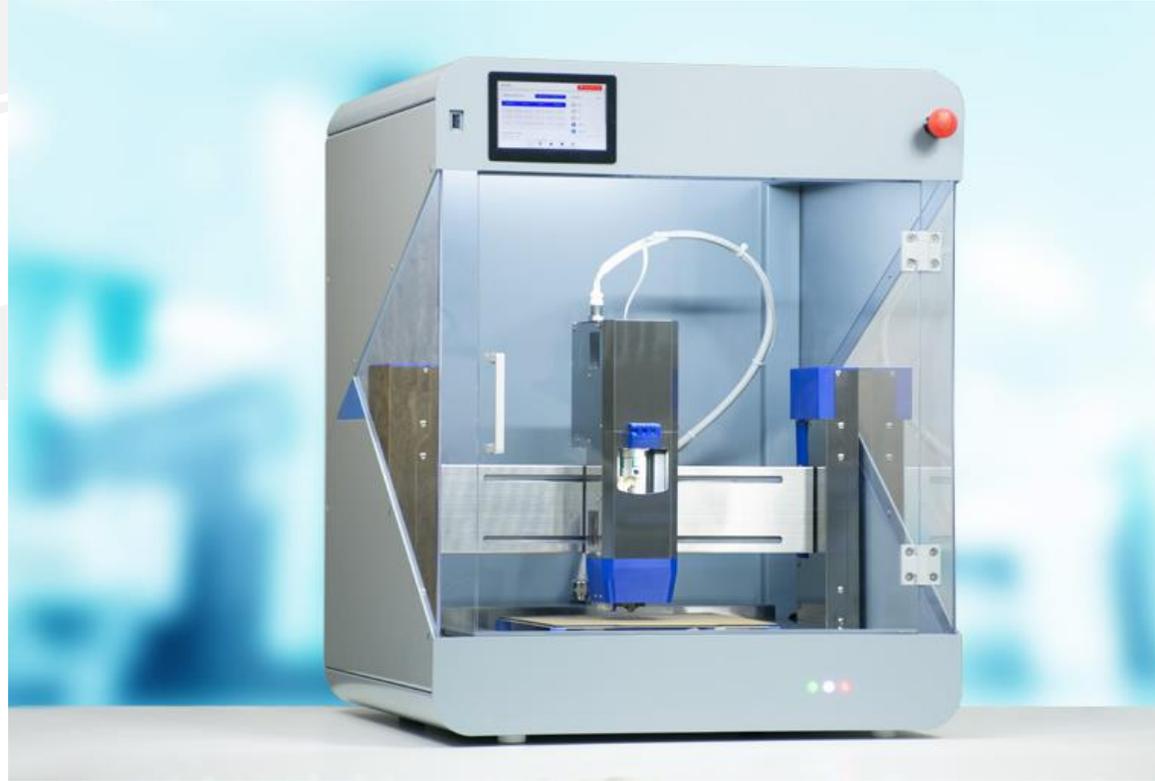
È utilizzato come medicina sicura che può essere assunta in varie età e quindi, è efficace per molti pazienti.



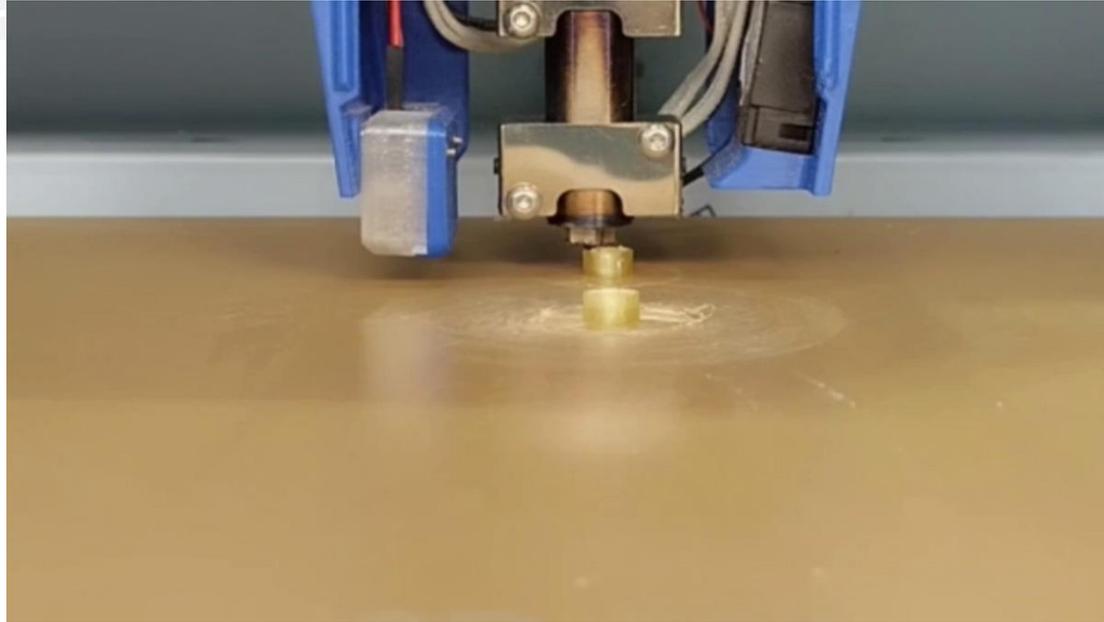
Però, in molti casi, non tutte le compresse sono indicate per tutte le persone in modo generico, ed è così che diviene oggetto di ricerca ...

**... La Stampa 3D Nel
Settore Farmaceutico!**

E' un progetto made in Italy, nato grazie alla collaborazione tra i team di **Farmalabor** e del **Dipartimento di Farmacia-Scienze del Farmaco** dell'Università degli Studi di Bari.



L'obiettivo è quello di poter stampare in 3D farmaci e pillole. Questa procedura offre diversi vantaggi rispetto ai metodi di produzione tradizionali, tra cui la possibilità di creare **dosaggi specifici** per ogni paziente, ottimizzando l'efficacia del trattamento e **riducendo il rischio** di sovradosaggio o sottodosaggio.



Questa tecnologia consente, inoltre, di **combinare più principi attivi** in una singola pillola, **semplificando il regime terapeutico** e migliorando l'aderenza al trattamento. La personalizzazione delle forme e delle strutture delle pillole può **migliorare l'assorbimento del farmaco** e la sua biodisponibilità, mentre la rapidità di produzione e la riduzione degli sprechi rendono la stampa 3D un **metodo più efficiente ed ecologico** rispetto ai metodi tradizionali.



La stampa 3D può anche contribuire a **ridurre i costi di produzione e della distribuzione** dei farmaci. **Facilita la ricerca** e lo sviluppo di nuovi farmaci, consentendo ai ricercatori di produrre rapidamente piccoli lotti per la sperimentazione clinica. La sperimentazione e l'evoluzione del progetto proseguono.

A laboratory setting with a gloved hand holding a test tube and a rack of other test tubes. The background is a soft-focus blue and white. The text is centered over the image.

Tecniche analitiche nel TDM

Le possibilità laboratoristiche di misurare le concentrazioni di un farmaco nei liquidi biologici o nei tessuti si basano su metodiche chimiche o biologiche classificabili principalmente in:

- Metodiche immunologiche
- Metodiche su base cromatografica accoppiata a rilevatori di vario tipo

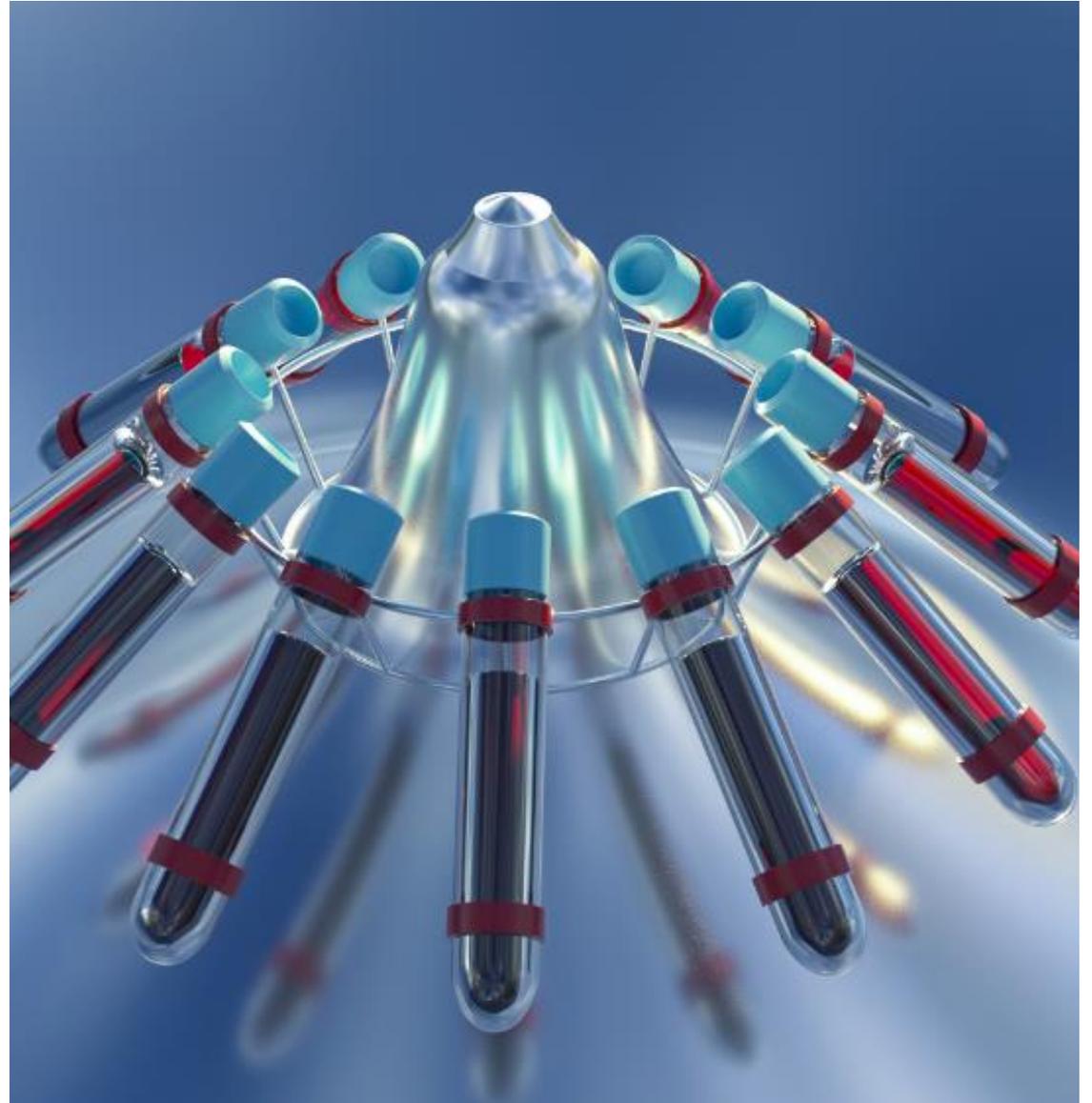


Tecniche immunologiche

Le tecniche immunologiche si basano sull'impiego di anticorpi anti-farmaco, accoppiate con diversi sistemi di rilevazione.

I vantaggi offerti dal sistema immunometrico sono quindi riassumibili in:

- Rapida esecuzione del test
- Buona specificità
- Buona sensibilità
- Preparazione del campione spesso limitata ad una centrifugazione per separare il siero/plasma dalla parte corpuscolata e quindi personale conformazione specifica più ridotta



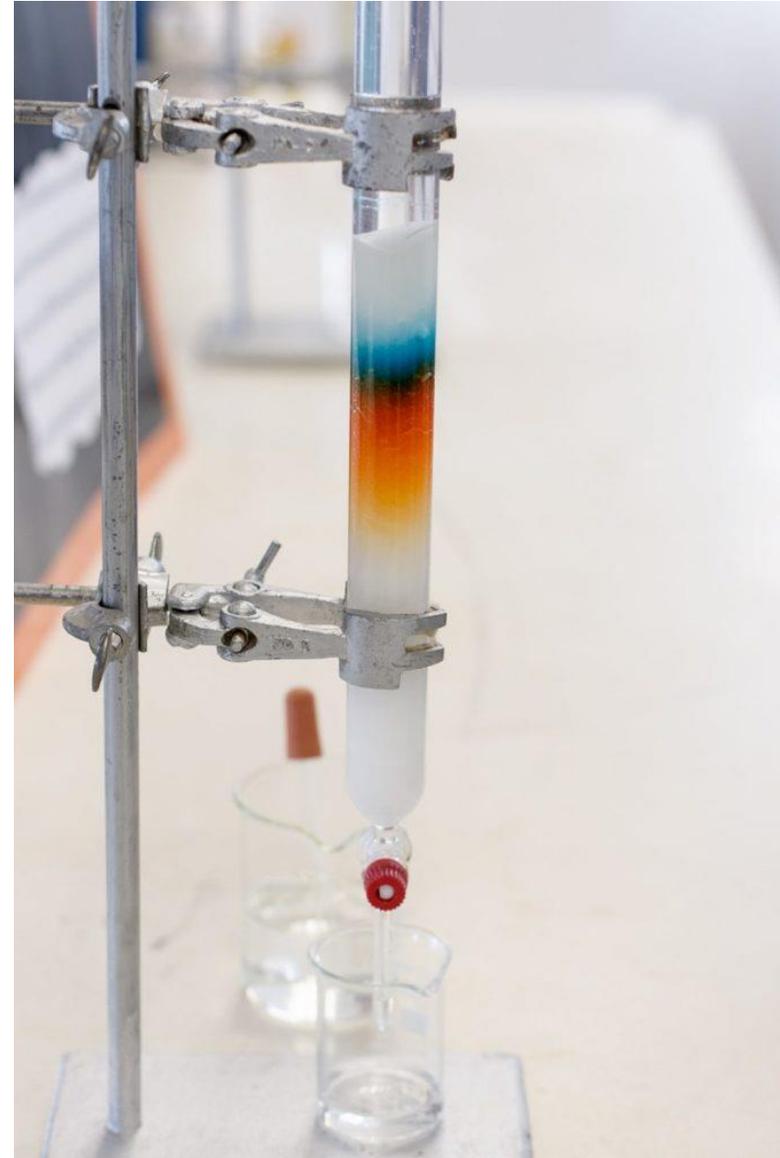
Le tecniche immunometriche più utilizzate storicamente nel TDM sono:

- Radioimmunologiche
- Immunoenzimatiche
- Immunofluorimetriche
- Tecniche ELISA



Tecniche cromatografiche

- Le tecniche cromatografiche si basano su processi separativi: la cromatografia è di fatto un metodo di separazione di analiti basato sulla diversa affinità di soluti in cui tali sostanze siano disciolte per due fasi: una fase fissa o stazionaria e l'altra mobile.



Le principali tecniche cromatografiche in uso nel TDM sono:

- HPLC
- Gas-cromatografia
- Liquido-cromatografia





ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jpba



Comparison of a new rapid method for determination of serum anti-adalimumab and anti-infliximab antibodies with two established ELISA kits



Emilio J. Laserna-Mendieta^{a,b,c,*}, Sara Salvador-Martín^d, Ignacio Marín-Jiménez^e,
Luis A. Menchén^e, Beatriz López-Cauce^e, Luis A. López-Fernández^{d,f},
Alfredo J. Lucendo^{a,c,g,*}

^a Department of Gastroenterology, Hospital General de Tomelloso, Tomelloso, Spain

^b Clinical Laboratory, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, Spain

^c Instituto de Investigación Sanitaria de La Princesa, Madrid, Spain

^d Department of Pharmacy, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, Spain

^e Department of Gastroenterology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, Spain

^f Spanish Clinical Research Network (SCReN), Madrid, Spain

^g Biomedical Research Network Centre for Liver and Digestive Diseases (CIBEREHD), Madrid, Spain

-
- Adalimumab (ADL) e Infliximab (IFX) sono farmaci biologici ampiamente utilizzati nella terapia anti-fattore di necrosi tumorale (TNF).





-
- Il TDM dei livelli sierici di IFX/ADL e ADA basato su saggi di laboratorio è accettato come uno strumento utile ed economico per supportare decisioni cliniche. Sono stati sviluppati diversi metodi per misurare le concentrazioni di IFX/ADL e ADA nel sangue, ma i più comunemente utilizzati nei laboratori sono quelli basati su ELISA; oltre a questi sono stati sviluppati i primi metodi rapidi per misurare i livelli sierici nel sangue, uno di questi nuovi metodi è il Quantum Blue, che utilizza campioni di siero diluiti e quindi richiede centrifugazione e trattamento di laboratorio. Il metodo QB è stato confrontato con due kit ELISA consolidati: PM e LT.

- I sieri utilizzati per questo studio sono stati ottenuti da una raccolta di campioni di pazienti pediatrici e adulti di un ospedale in Spagna; le caratteristiche demografiche e cliniche degli 80 pazienti selezionati sono riportate in tabella

	Anti-ADL	Anti-IFX
Number of patients	40	40
Patients with CD/UC/other ^a	23/10/7	30/10
Age (years)	47.6 ± 16.0 (22–77)	41.9 ± 19.5 (10–79)
Male gender	57.5 %	45.0 %
Never smoke	41.7 %	60.0 %
Former smokers	30.6 %	20.0 %
Current smokers	27.7 %	20.0 %
Flare at the moment ADA were measured ^b	48.5 %	46.2 %
Duration of the disease (years)	10.7 ± 10.1 (0–36)	9.4 ± 10.2 (0–43)
Duration of ADL/IFX treatment (years)	3.4 ± 3.5 (0–12)	2.9 ± 3.1 (0–10)
Original/biosimilar drug ^c	90 %/10 %	5%/95 %
Maintenance at standard dose ^d	66.7 %	48.7 %
Maintenance with dose intensification	33.3 %	51.3 %
Concomitant treatment with immunosupresants	12.1 %	20.5 %
Previous treatment with other biologics ^e	51.5 %	25.6 %

Gli 80 campioni sono stati suddivisi in 4 gruppi:

- 20 campioni con ADA positivo per IFX
- 20 campioni con ADA negativo per IFX
- 20 campioni con ADA positivo per ADL
- 20 campioni con ADA negativo per ADL

Tutti i campioni sono stati misurati per l'ADA corrispondente seguendo le istruzioni del produttore dei test utilizzati.

Name	Manufacturer	Method (units)	Sample dilution	Anti-ADA type	Range	CV intra-run	CV inter-run	Cut-off point
Quantum Blue	Bühlmann (Switzerland)	Lateral flow assay (µg/mL)	1:10	Anti-ADL	0.2–10.0	TBD	TBD	0.2
				Anti-IFX	0.6–12.0	8.2–18.9%	18.5–22.9%	0.6
Promonitor	Grifols-Progenika (Spain)	ELISA (UA/mL)	Undiluted & 1:10	Anti-ADL	3.1–185.0	6.6 %	6.6 %	10.0
				Anti-IFX	2.0–144.0	10.0%	8.0 %	5.0
Lisa-Tracker	Theradiag (France)	ELISA (ng/mL)	1:2	Anti-ADL	0–160	2.8–4.1%	5.5–11.1%	10.0
				Anti-IFX	0–200	4.1–8.5%	10.2–15.8%	10.0

- Per quanto riguarda gli anticorpi anti-ADL la più alta concentrazione è stata osservata tra PM ELISA e QB (92,5%); l'accordo più basso è stato rilevato per il confronto tra LT ELISA e QB (82,5).
- Per quanto riguarda gli anticorpi anti-IFX, il metodo QB ha mostrato un discreto accordo con PM ELISA (67,5%) e uno scarso accordo con LT ELISA (50,0%).
- Il metodo QB non è stato in grado di rilevare gli anticorpi anti-IFX in campioni con livelli elevati misurati dai kit ELISA.

ADA type	ELISA kit results	QB negative	QB positive	Overall agreement	PPA	NPA	Kappa (95 % CI)
Anti-ADL	PM negative	19	1	92.5 %	90	95 %	0.850 (0.687–1.000)
	PM positive	2	18		%		
	LT negative	19	5	82.5 %	87.5 %	79.2 %	0.646 (0.411–0.881)
	LT positive	2	14		%		
Anti-IFX	PM negative	20	0	67.5 %	35 %	100 %	0.350 (0.129–0.571)
	PM positive	13	7		%		
	LT negative	13	0	50.0%	25.9	100 %	0.185 (0.039-0.332)
	LT positive	20	7		%		

... tuttavia anche il metodo LT ELISA ha mostrato anticorpi anti-ADL negativi quando sono stati rilevati bassi livelli in PM ELISA, mentre è accaduto il contrario per gli anticorpi anti-IFX.

ADA type	ELISA kit results	QB negative	QB positive	Overall agreement	PPA	NPA	Kappa (95 % CI)
Anti-ADL	PM negative	19	1	92.5 %	90	95 %	0.850
	PM positive	2	18		%		(0.687–1.000)
	LT negative	19	5	82.5 %	87.5 %	79.2 %	0.646
	LT positive	2	14		(0.411–0.881)		
Anti-IFX	PM negative	20	0	67.5 %	35 %	100 %	0.350
	PM positive	13	7		25.9	(0.129–0.571)	
	LT negative	13	0	50.0%	25.9	100 %	0.185
	LT positive	20	7		%		(0.039-0.332)



Conclusione

Anche basse concentrazioni di ADA nei kit ELISA sensibili ai farmaci devono essere interpretate con cautela e monitorate con lo stesso test a lungo termine al fine di evitare effetti collaterali dovuti alla continuazione del trattamento.

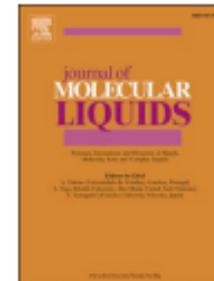


ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Journal of Molecular Liquids

journal homepage: www.elsevier.com/locate/molliq



Development of a fast RP-HPLC method for the separation of nifurtimox and its forced degradation products through a design of experiment approach

Giselle Bedogni^a, Federico Azcárate^{b,c}, Katia Seremeta^d, Nora Okulik^d, Claudio Salomon^{a,c,*}, Carlos Boschetti^{b,c,*}

^a Instituto de Química Rosario, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (IQUIR-CONICET), Suipacha 570, Rosario 2000, Argentina

^b Instituto de Procesos Biotecnológicos y Químicos, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (IPROBYQ-CONICET), Suipacha 570, Rosario 2000, Argentina

^c Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 570, Rosario 2000, Argentina

^d Instituto de Investigaciones en Procesos Tecnológicos Avanzados, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Universidad Nacional del Chaco Austral (INIPTA-CONICET-UNCAUS), Cte. Fernández 755, Presidencia Roque Sáenz Peña 3700, Argentina



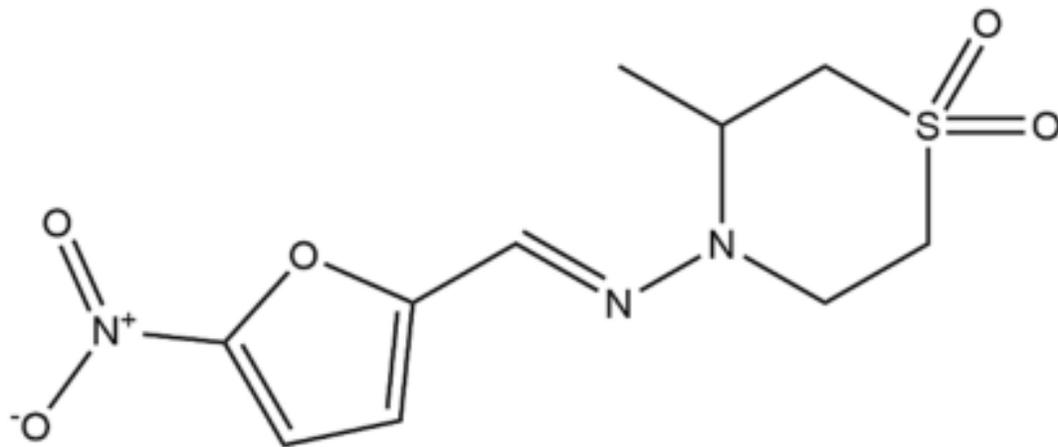


-
- Lo studio illustra il successo dello sviluppo e della convalida di un metodo semplice e veloce di cromatografia liquida ad alte prestazioni in fase inversa (RP-HPLC) per la separazione di NFX e dei suoi prodotti di degradazione.



Malattia di Chagas

Nifurtimox è un farmaco utilizzato per il trattamento della malattia di Chagas, una malattia infettiva che presenta forme cliniche acute e forme croniche; si trasmette principalmente per mezzo di insetti ed è diffusa in America Centrale e Meridionale, dove le caratteristiche climatiche presentano un'ampia gamma di temperature e umidità, che potrebbero portare problemi legati alla stabilità per NFX.



-
- La struttura chimica di Nifurtimox mostra che la degradazione è un problema molto fattibile poiché è possibile un riarrangiamento dell'anello eteroaromatico o anche la scissione e l'ossidazione/riduzione di doppi legami attraverso la rottura chimica. NFX contiene anche un gruppo nitrofurano, aumentando la necessità di controllo sui prodotti di degradazione genotossici.



Le linee guida della Conferenza internazionale sull'armonizzazione (ICH) descrivono i prodotti di degradazione come **"impurità risultanti da un cambiamento chimico nella sostanza farmaceutica determinato durante la produzione e/o la conservazione del nuovo prodotto farmaceutico per effetto, ad esempio, della luce, della temperatura, del pH, dell'acqua o della reazione con un eccipiente e/o il sistema di chiusura immediata del contenitore"**.

Degradazione forzata

NFX è stato esposto a condizioni idrolitiche e ossidative per ottenere diversi prodotti di degradazione. Diversi set di sospensione di NFX sono stati preparati con HCl, NaOH e H₂O₂ e conservati a 25°C o 60°C per 48 h. Successivamente prima dell'inizio delle analisi cromatografiche i campioni sono stati filtrati e neutralizzati. È stata utilizzata una modalità isocratica, con una fase mobile costituita dal 50 % di metanolo (MeOH) e dal 50 % di acido acetico allo 0,2 % in acqua, a una portata di 0,5 mL/min.

Progettazione dell'esperimento

Sono stati valutati cinque fattori indipendenti: concentrazione del modificatore organico nella fase mobile (**MeOH, %v/v**), tempo di gradiente (**tempo, min**), **pH** della fase mobile acquosa, temperatura della colonna (**temperatura, °C**) e portata (**mLmin**). Le risposte valutate sono state classificate in risposte principali: risoluzione (**Res**), tempo di ritenzione (**T_{ret}**) e fattore di coda (**T_f**) e risposte secondarie: **area del picco** e **altezza del picco**. Ogni corsa è stata eseguita in triplice copia.

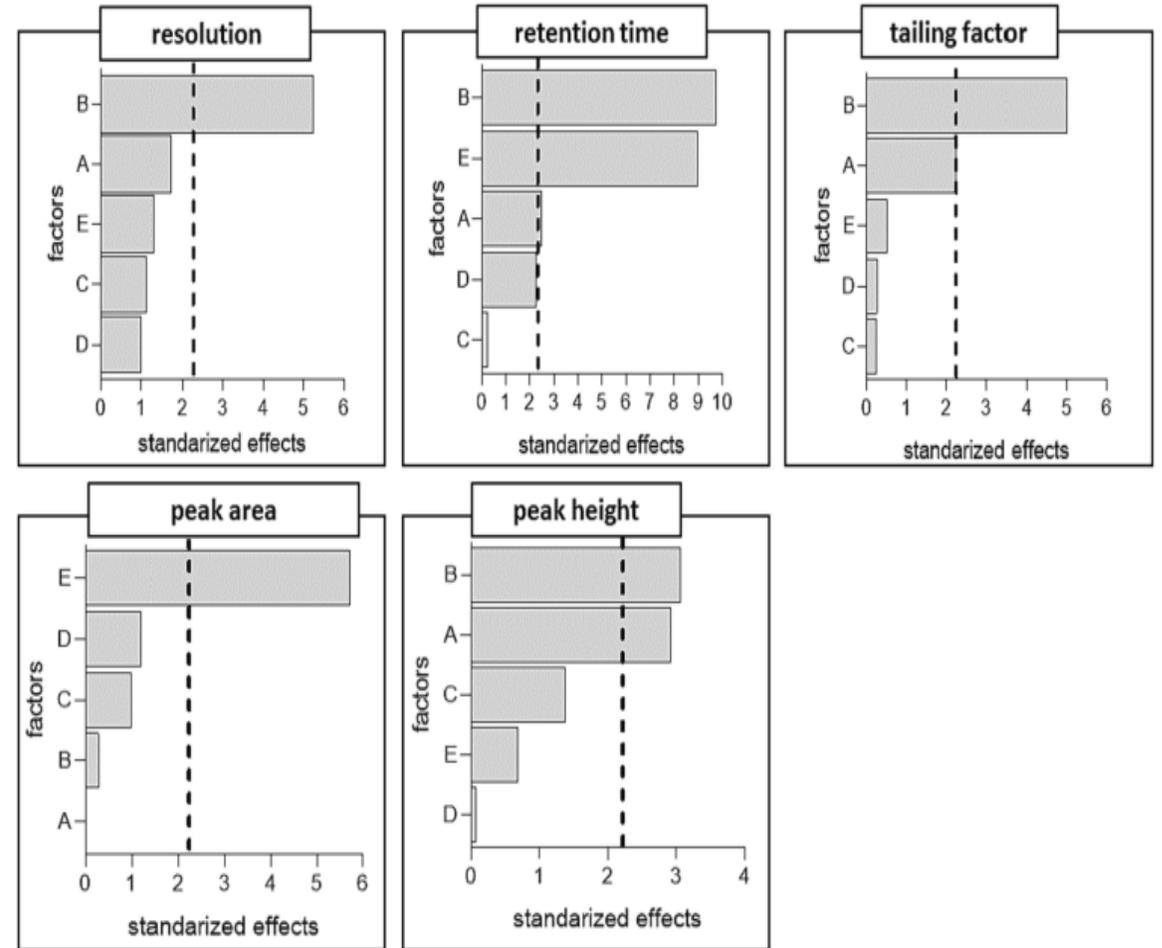
Table 1

Experimental condition of the factorial design for screening of critical factors. Non-coded values are presented and responses are expressed as the mean (n = 3).

Run	Independent factors					Responses				
	Time (min)	MeOH (%)	pH	Temperature (°C)	Flow rate (mL/min)	Res	T _{ret} (min)	T _f	Peak area	Peak height
1	0	40	3	40	0.4	0.000	8.431	1.093	1.719	9.699
2	0	50	6	40	0.4	1.970	5.226	1.187	1.857	16.600
3	3	40	6	40	0.4	0.000	7.221	1.143	1.820	16.136
4	3	50	6	40	0.6	2.020	3.501	1.183	1.231	16.928
5	3	50	3	40	0.4	2.130	5.195	1.177	1.702	15.266
6	3	50	6	30	0.4	1.793	5.754	1.223	2.207	17.744
7	3	40	3	30	0.4	-2.890	7.793	1.157	1.720	14.842
8	0	40	6	30	0.4	0.000	9.805	0.990	1.632	8.848
9	0	50	6	30	0.6	1.763	3.827	1.183	1.432	17.470
10	3	50	3	30	0.6	0.970	3.764	1.200	1.133	14.235
11	0	40	6	40	0.6	0.000	5.635	1.110	1.199	10.641
12	0	50	3	40	0.6	0.000	3.474	1.193	1.121	15.368
13	3	40	3	40	0.6	-2.143	5.050	1.113	1.207	15.319
14	0	40	3	30	0.6	0.000	6.502	1.095	1.617	11.775
15	0	50	3	30	0.4	1.545	5.659	1.170	1.714	14.361
16	3	40	6	30	0.6	-2.235	5.500	1.137	1.210	15.047
16	3	40	6	30	0.6	-2.670	5.560	1.130	1.438	17.459

Il fattore che influenza principalmente la maggior parte delle risposte è la concentrazione di MeOH. La variazione della concentrazione di MeOH influisce sulla viscosità e consente polarità diverse nella fase mobile, alterando così l'interazione tra la colonna e NFX e il suo prodotto di degradazione, anche quelli con possibili elevate somiglianze strutturali. Anche il tempo di gradiente e la velocità di flusso hanno mostrato significatività statistica in alcune delle risposte analizzate.

(A: Time, B: MeOH, C: pH, D: Temperature, and E: Flow rate)

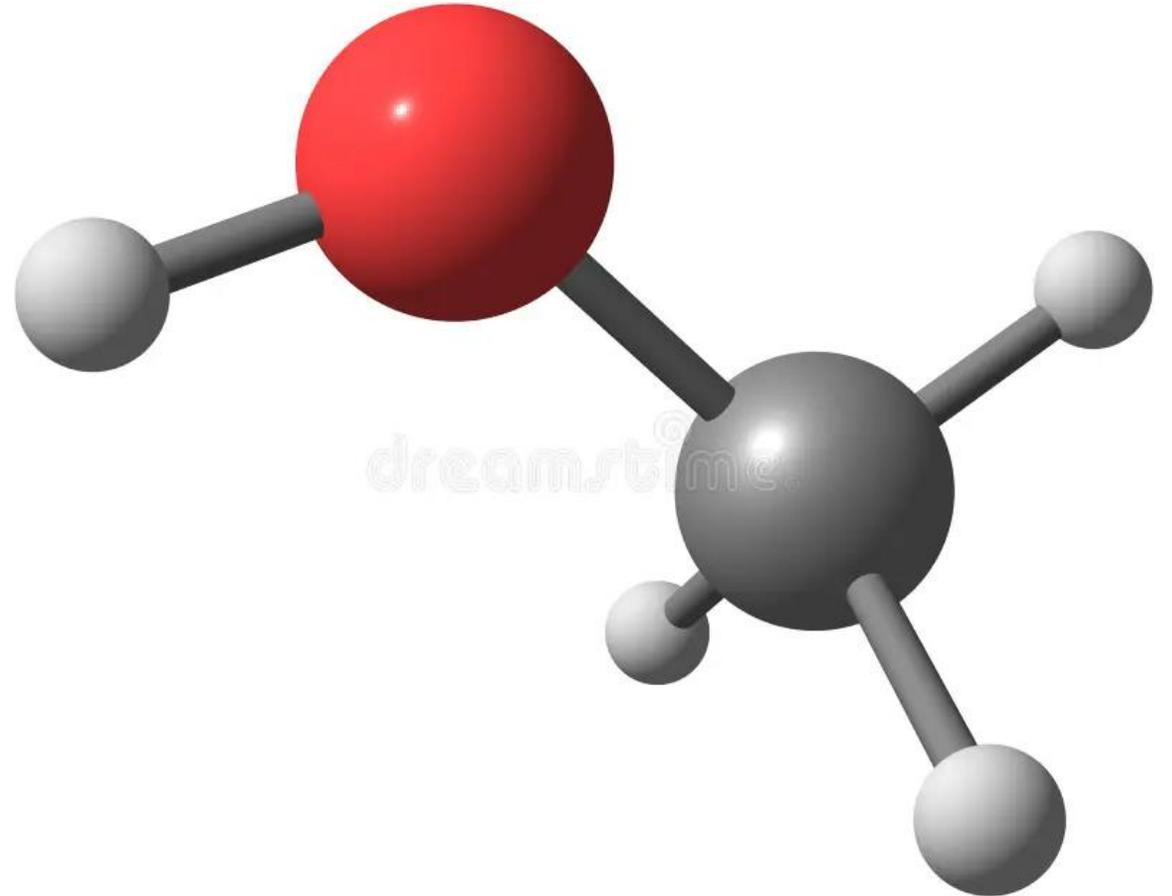


- La concentrazione di MeOH ha avuto un impatto significativo su Res ($p < 0,0001$), T_{ret} ($p < 0,0001$) e Tf ($p = 0,001$). Di solito, il prodotto degradato tendeva ad eluire prima di NFX, ma quando la concentrazione di MeOH era del 50 % (e il tempo di gradiente 3 min), in alcune corse cromatografiche eluiva dopo NFX.

		Factors					Model		
		Time	MeOH	pH	Temperature	Flow rate	Fit	Lack of fit	R ²
Res ^a	p-value	0.112	< 0.0001	0.24	0.319	0.206	0.003	0.231	R ² : 0.7764
	coded coefficient	-0.275	0.2552	0.198	0.0498	-3.21			R ² ad: 0.6748
T _{ret} ^b	p-value	0.031	< 0.0001	0.872	0.045	< 0.0001	< 0.0001	0.06	R ² : 0.9396
	coded coefficient	-0.315	-1.205	0.021	-0.288	-1.131			R ² ad: 0.9121
T _f ^c	p-value	0.044	0.001	0.796	0.778	0.579	0.008	0.098	R ² : 0.7186
	coded coefficient	0.01977	0.0421	-231	0.00252	0.00498			R ² ad: 0.5906
Peak area	p-value	0.989	0.782	0.327	0.242	< 0.0001	0.003	0.6	R ² : 0.7656
	coded coefficient	0.0006	0.0126	0.0456	-0.055	-0.2594			R ² ad: 0.6590
Peak height	p-value	0.014	0.011	0.204	0.965	0.513	0.029	0.581	R ² : 0.6365
	coded coefficient	1.422	1.48	0.659	-0.022	0.33			R ² ad: 0.4713

^a Res: Resolution; ^b T_{ret}: Retention time of NFX, ^c T_f: Tailing factor,

Lo scopo di questo lavoro è stato quello di sviluppare un metodo RP-HPLC veloce in grado di separare NFX da prodotti di degradazione che presentavano Tret (tempo di ritenzione) simili in un singolo ciclo cromatografico. Sulla base dei risultati ottenuti nella fase di screening, è stata eseguita la successiva fase di ottimizzazione impostando il gradiente temporale, il MeOH e la portata come variabili indipendenti.



È stata ottenuta una relazione lineare tra la concentrazione di NFX e l'area sotto il picco, sono stati calcolati con i dati delle curve di calibrazione. L'accuratezza in tutto l'intervallo analitico ha mostrato buone percentuali di recupero per NFX alla concentrazione testata.

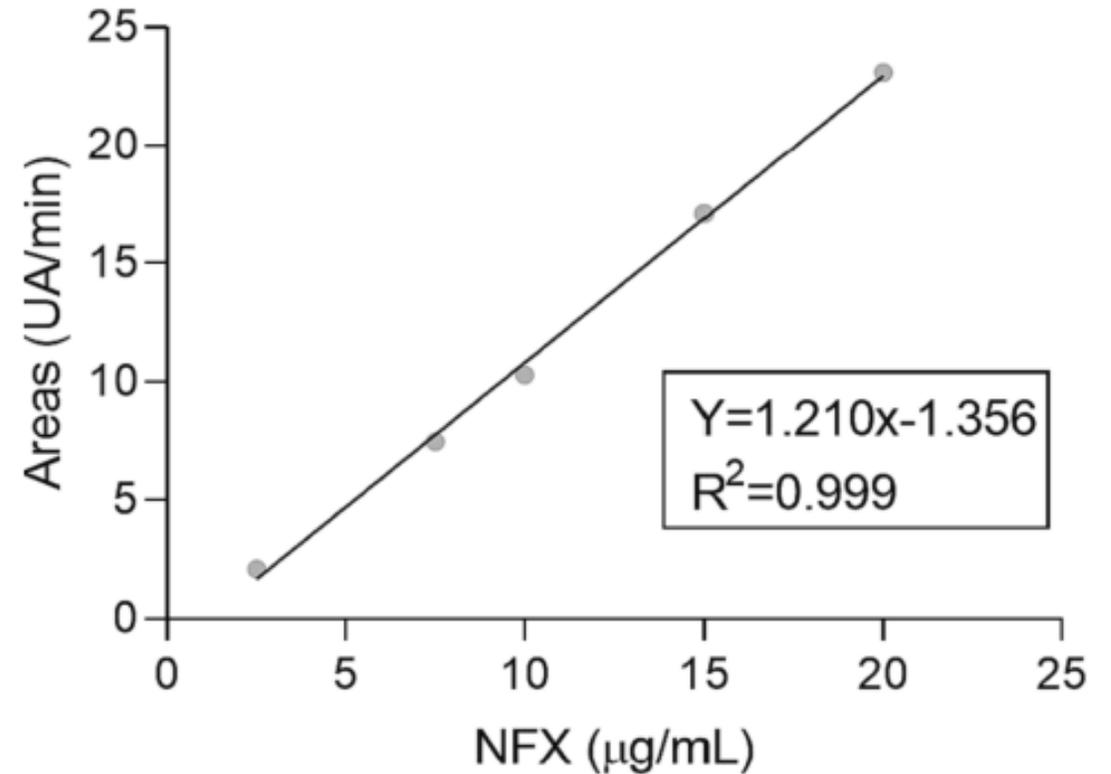


Fig. 5. Calibration curve obtained with average values of peak areas for five different NFX concentrations.

Conclusioni

È riscontrato che NFX era suscettibile all'idrolizzazione in condizioni acide e basiche, mentre mostrava una maggiore stabilità quando esposto a H₂O₂. Il metodo ottimizzato consente di separare picchi a eluizione ravvicinata. Questo metodo ottimizzato ha avuto una risposta lineare all'aumento della concentrazione di NFX. Ha anche mostrato una buona accuratezza e precisione.



La farmacologia:

***Farmacocinetica e
Farmacodinamica***

Che cos'è la farmacologia?

La **farmacologia** è lo studio del meccanismo di funzionamento di un farmaco, della risposta dell'individuo o dell'organismo allo stesso e dei cambiamenti che sopravvengono nel tempo. Essa si suddivide in due aree principali:

1. La **farmacocinetica**: (quel che l'organismo fa ad un farmaco) descrive la relazione tra la dose e la concentrazione di farmaco libero al sito d'azione, nonché l'andamento nel tempo della concentrazione di farmaco nel corpo;
2. La **farmacodinamica**: (quel che un farmaco fa all'organismo) descrive la relazione tra la concentrazione di farmaco libero nei pressi del recettore e la risposta farmacologica, ovvero l'effetto terapeutico.



Effetti dell'età sulla risposta ai farmaci

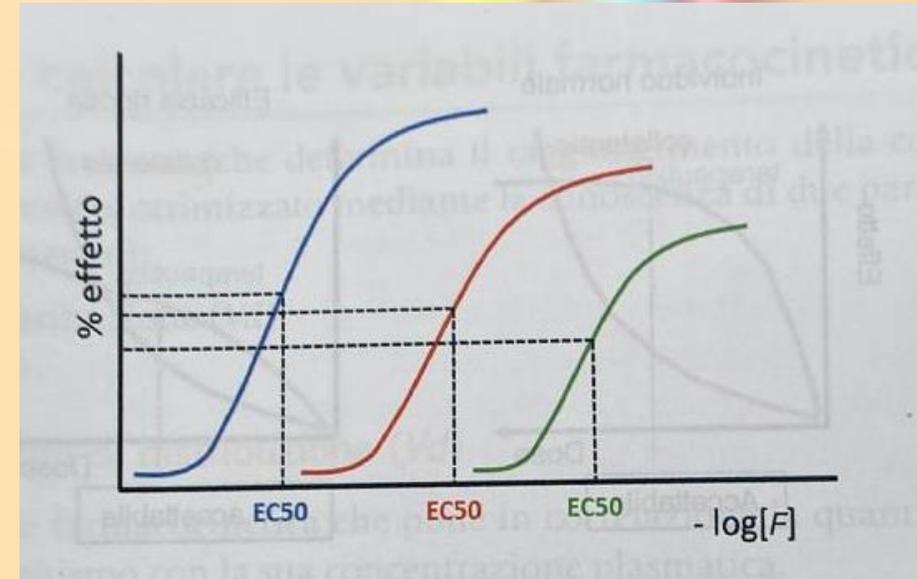
In particolare, ***neonati*** e ***anziani*** evidenziano problemi di risposta ai farmaci. La funzionalità epatica e renale è meno efficiente, pertanto i farmaci metabolizzati dal fegato ed escreti per via renale tendono ad accumularsi, dando potenzialmente luogo a disturbi.

Gli anziani presentano in genere un maggior numero di patologie di un neonato e di un giovane adulto, pertanto assumono più farmaci: più farmaci si assumono, superiori sono le probabilità che insorgano effetti negativi causati dall'interazione di un farmaco con un altro farmaco o con una patologia.



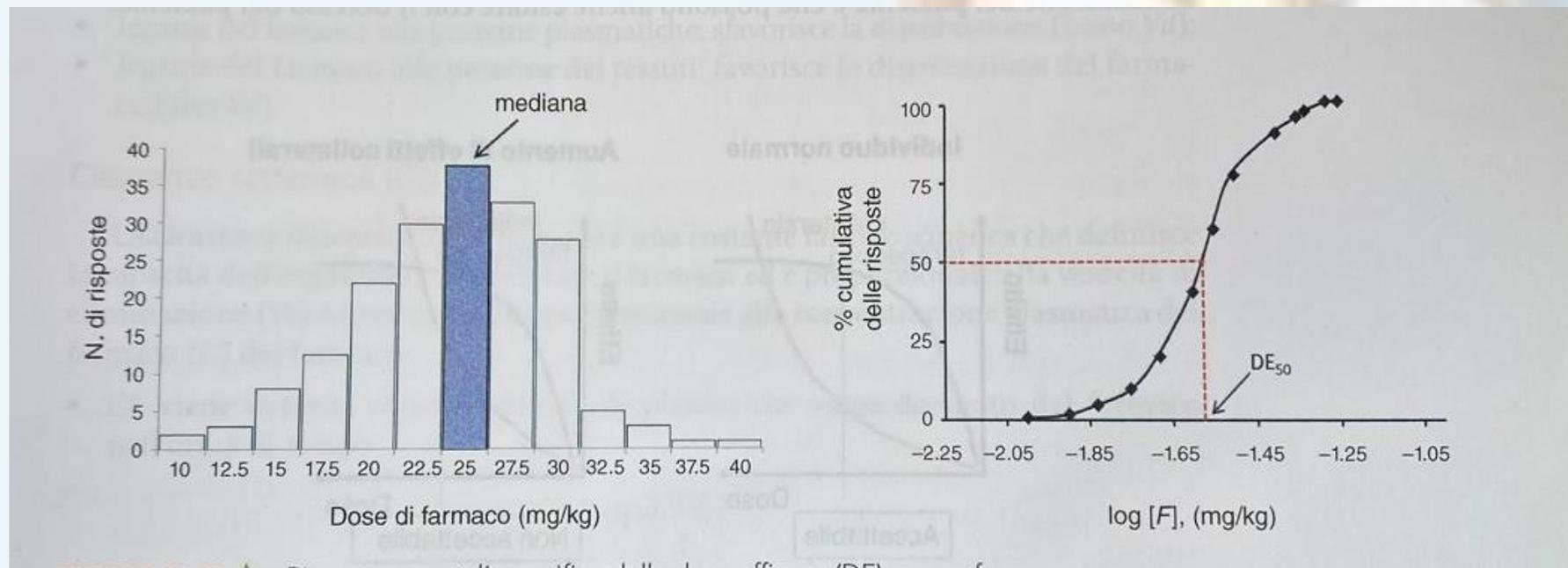
Variabile è anche la risposta del farmaco stesso alla **terapia farmacologica**, che può essere di due tipi:

1. **Risposte graduali**: misurabili in continuo e aumentano all'aumentare della concentrazione del farmaco. Sono rappresentate da **curve di concentrazione-effetto graduali**;
2. **Risposte quantali**: non misurabili di continuo. Esse ci dicono quanti individui in un campione di una popolazione rispondono ad una determinata dose di farmaco.



Sono rappresentate graficamente con un **istogramma di frequenza** o con una **curva cumulativa** ottenuta da quest'ultimo.

Dalla curva cumulativa si può poi calcolare la **Dose Efficace 50 (DE50)**, definita come la dose di farmaco in grado di determinare l'effetto desiderato nel 50% della popolazione considerata.

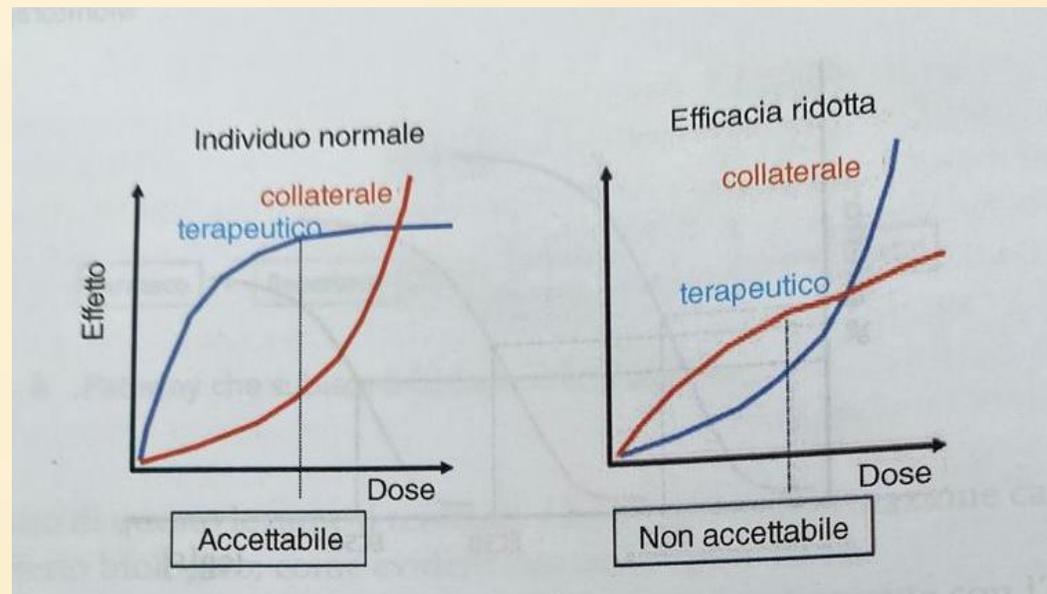


Dalla risposta farmacologica possiamo ricavare due **proprietà farmacologiche** importanti:

- **Potenza**: è la misura di quanto farmaco è necessario per produrre un determinato effetto;
- **Efficacia**: è il massimo effetto che un farmaco può indurre.

Ne consegue che: **un farmaco con una migliore efficacia è terapeuticamente più vantaggioso rispetto a un farmaco più potente.**

L'efficacia terapeutica di un farmaco non è la stessa in tutti gli individui, ma è **variabile**:



Variabilità effetti collaterali

In genere si sente parlare di effetti collaterali del farmaco, ma oggi si preferisce l'espressione **reazione avversa al farmaco**, definita come **"qualsiasi reazione dannosa al farmaco registrata alle dosi usate di solito"** (Organizzazione Mondiale della Sanità). La maggior parte di queste reazioni è d'importanza secondaria per la nostra salute e tende a scomparire con la sospensione del trattamento o modificando il numero di dosi.

Effetti collaterali comuni:

- Nausea e secchezza della bocca
- Vertigini, pressione sanguigna bassa
- Costipazione
- Aumento di peso
- Disfunzioni sessuali

Cosa è utile fare:

Bere più acqua, mangiare gomme da masticare senza zucchero o caramelle che aumentano la salivazione

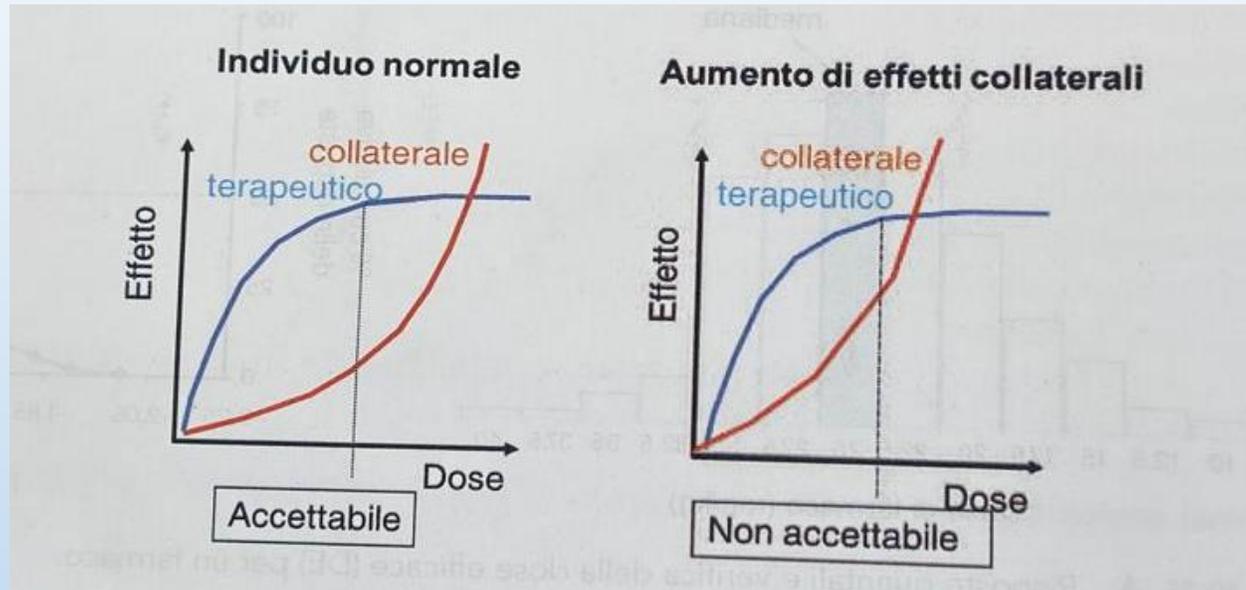
Attività fisica moderata, fare docce calde e fredde

Aumentare la quantità di acqua bevuta, di cibi ricchi di fibre, di esercizio

Cercare di mangiare meglio e meno; impegnarsi nell'esercizio, come camminare molto

Lasci che il suo Dottore la consigli: es. ridurre la dose o cambiare gli antidepressivi o prendere farmaci per migliorare la funzione sessuale

Gli **effetti collaterali** dei farmaci variano nei diversi pazienti:



- Nel paziente di sinistra, una data dose di farmaco è in grado di produrre l'effetto terapeutico con **minimi effetti collaterali**;
- Nel paziente di destra, invece, vediamo che con la stessa dose si registra un **elevato livello di effetti collaterali**.

Ma come avviene il meccanismo d'azione?

Il principio fondamentale della farmacologia stabilisce che il farmaco deve interagire con particolari costituenti cellulari per poter espletare il suo effetto farmacologico: i ***bersagli molecolari***:

- ***Recettori*** (la maggior parte dei farmaci);
- ***Canali ionici*** (anestetici locali che bloccano i canali Na⁺);
- ***Enzimi*** (ad esempio, gli antiinfiammatori non steroidei che inibiscono la ciclo-ossigenasi);
- ***Trasportatori*** (ad esempio, gli antidepressivi inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina).

Una volta che il medicinale assunto si è legato al bersaglio specifico, questo subisce una trasformazione capace di far scaturire l'effetto biologico.

L'interazione farmaco-recettore viene espressa matematicamente dalla seguente relazione:

$$\frac{[FR]}{[RT]} = \frac{[F]}{K_d + [FR]}$$

Dove:

F= concentrazione di farmaco libero;

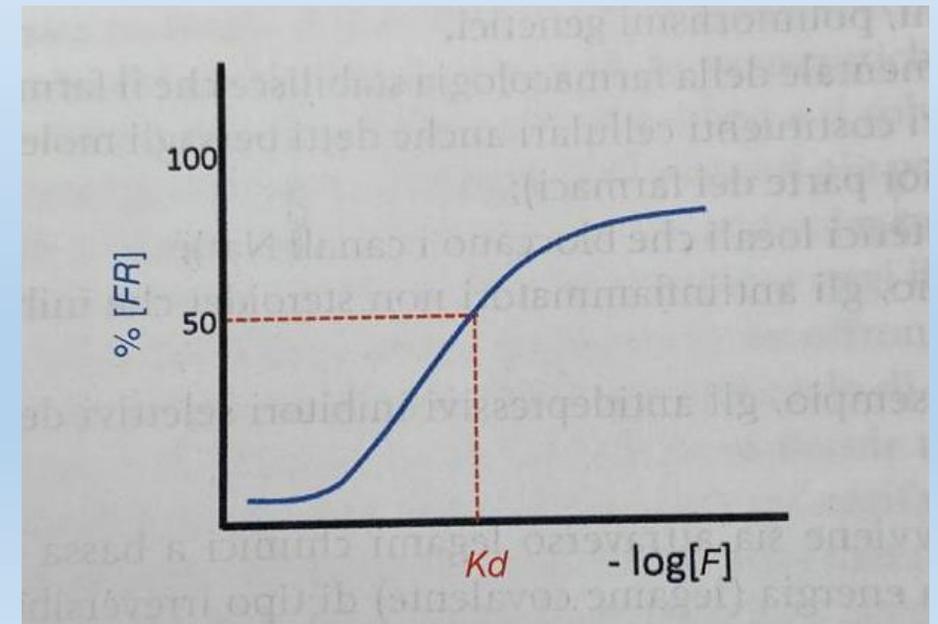
FR= concentrazione di farmaco legato;

RT= concentrazione totale dei recettori (liberi e legati);

Kd= $F \times R / FR$ è la costante di dissociazione del farmaco dal recettore.

In particolare: quando FR e F sono all'equilibrio, Kd assume un valore numerico pari alla concentrazione di farmaco necessaria per legare il 50% dei siti recettoriali presenti.

Graficamente tale equazione definisce una **curva**:



Tale interazione avviene sia attraverso ***legami chimici a bassa energia***, di tipo reversibile, che ad ***alta energia***, quindi irreversibile, come ad esempio i ***farmaci alchilanti il DNA***.

In particolare, gli agenti alchilanti sono una classe di farmaci impiegati come ***chemioterapici antineoplastici***.

Queste molecole agiscono intercalando dei gruppi alchilici fra i due filamenti di DNA. In questo modo, impediscono la replicazione del DNA e, secondariamente, inducono un'alterazione nella trascrizione di RNA.

La cellula non sarà più in grado di compiere la sintesi proteica e va incontro ad apoptosi, quindi si arresta la proliferazione delle cellule tumorali.

Gli agenti alchilanti possono essere suddivisi in 3 categorie:

- **Agenti alchilanti classici**= legano il gruppo alchilante ad un atomo di azoto presente nella struttura della guanina.
- **Composti che agiscono come agenti alchilanti**= non intercalano un vero e proprio gruppo alchilico, ma si legano al DNA nello stesso modo in cui si legano gli agenti alchilanti classici.
- **Agenti alchilanti non convenzionali**= a differenza dei classici, il gruppo alchilico viene legato ad un atomo di ossigeno della guanina.

Essi sono impiegati nel trattamento di diverse forme tumorali:

leucemie, linfomi, morbo di Hodking, mieloma multiplo, ecc.

La prima sostanza ad ottenere l'approvazione per il trattamento in sede clinica è stata la **clormetina** o **mecloretamina**, appartenente alla famiglia delle **mostarde azotate**. Sintetizzata nel 1935, è tuttora l'agente alchilante di elezione nella cura del **morbo di Hodking**.



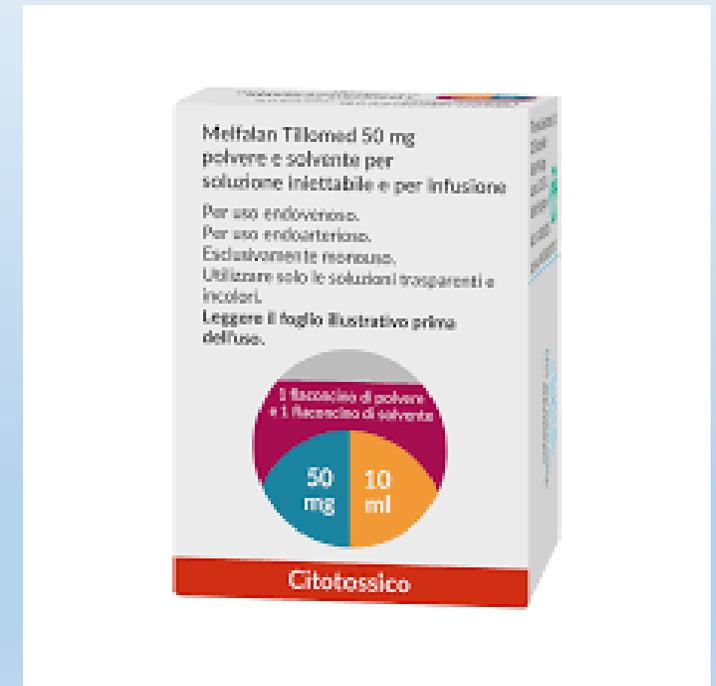
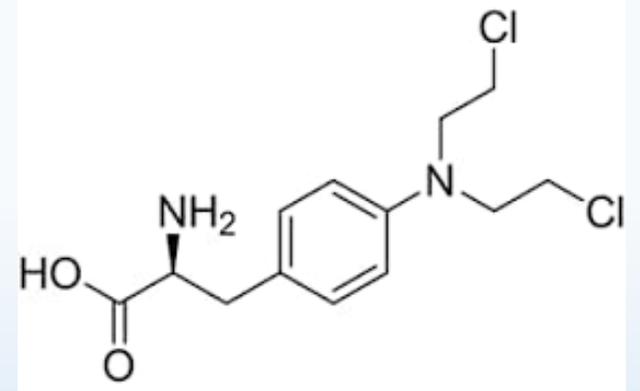
Con essa ha avuto inizio l'era della

MODERNA CHEMIOTERAPIA ANTINEOPLASTICA

Un altro farmaco alchilante che sta riportando risultati straordinari è **Melfalan**, impiegato nel trattamento del **mieloma multiplo**.

Utilizzato ad alto dosaggio per via endovenosa, sono state raggiunte remissioni complete fino al 50% dei pazienti, sia come trattamento di prima linea che per consolidare una risposta alla chemioterapia convenzionale.

Secondo uno studio, i cui risultati sono stati pubblicati su **Journal of Clinical Oncology**, la somministrazione di tale farmaco a pazienti affetti da mieloma multiplo che devono sottoporsi al trapianto di cellule staminali, sarebbe in grado di ridurre gli effetti collaterali della chemioterapia, quali nausea e vomito. Inoltre è stato dimostrato che si ottenga un miglioramento nella qualità di vita.



Come ogni altro farmaco, anche ***Melfalan*** può comportare degli effetti collaterali, variabili da paziente a paziente. I più comuni sono:

- ***Riduzione della produzione di cellule ematiche*** da parte del midollo osseo;
- ***Nausea e vomito***;
- ***Dolore e ulcere del cavo orale***;
- ***Caduta di capelli***;
- ***Reazioni allergiche***;
- ***Modificazione dell'attività polmonare***.

Per poter utilizzare la quantità di farmaco adeguata alla singola situazione e al singolo paziente, esso va dosato.

Il **dosaggio** di un farmaco, quindi il raggiungimento della concentrazione terapeutica, avviene mediante la conoscenza di due parametri farmacocinetici fondamentali: **Volume di Distribuzione e Clearance**.

- **Volume di distribuzione (Vd)**: è una costante che pone in correlazione la quantità di farmaco presente nell'organismo con la sua concentrazione plasmatica:

$$Vd = X/C$$

Dove:

X= dose di farmaco;

C= concentrazione plasmatica di farmaco.

Concettualmente, il volume di distribuzione rappresenta il volume di acqua corporea necessario per mantenere in soluzione tutto il farmaco presente nell'organismo, a una concentrazione pari a quella plasmatica.

Non ha un significato fisico reale, ma ci aiuta a capire come il farmaco sia ripartito tra plasma e tessuti: più è basso il suo valore, minore è la capacità del farmaco di attraversare l'endotelio capillare e di distribuirsi ai vari tessuti.

Un farmaco completamente trattenuto nel compartimento plasmatico avrà un volume di distribuzione uguale a quello plasmatico.

Esso dipende da:

- ***Legame del farmaco alle proteine plasmatiche***: basso V_d ;
- ***Legame del farmaco alle proteine dei tessuti***: alto V_d .

- ***La clearance sistematica*** di un farmaco è una costante che definisce la capacità dell'organismo di eliminare il farmaco ed è proporzionale alla ***velocità di eliminazione (Ve)*** ed inversamente proporzionale alla ***concentrazione plasmatica del farmaco (C)***.

Viene definita come il ***volume di plasma che viene depurato dal farmaco*** durante il passaggio attraverso l'organo nell'unità di tempo:

$$Cl = Ve / C$$

Essa è uguale alla somma delle clearances specifiche dei singoli organi coinvolti nel processo di eliminazione del farmaco:

$$Cl = Cl_{\text{renale}} + Cl_{\text{epatica}} + Cl_{\text{altrevie}}$$

- **Clearance organo:** definita come il volume di plasma che viene depurato dal farmaco durante il passaggio attraverso l'organo nell'unità di tempo

$$Cl_{organo} = Q * E$$

Dove

Q= indica il flusso plasmatico attraverso l'organo nell'unità di tempo;

E= **Rapporto di estrazione**, ossia frazione di farmaco rimossa dal plasma nell'unità di tempo.

- **Clearance renale:** caso in cui tramite il valore della Cl è possibile calcolare sia il valore di U che di C, tramite semplici analisi cliniche.

$$Cl = Q * E = U * V / C (mL/min)$$

Dove

U= concentrazione urinaria del farmaco;

V= volume di urina secreta in un minuto;

C=concentrazione plasmatica del farmaco.

- **Clearance epatica:** è il risultato dell'eliminazione del farmaco dovuto sia al metabolismo epatico sia alla secrezione attiva nella bile.

Diffusione del farmaco → Modelli compartimentali

Da un punto di vista farmacologico si definisce '***compartimento***' l'insieme di organi o tessuti nei quali il farmaco diffonde e dai quali viene in seguito eliminato.

Si considerano 2 diversi ***modelli compartimentali***:

- **Modello Monocompartimentale**: il farmaco si distribuisce istantaneamente e si considera l'organismo come un unico compartimento dal quale il farmaco verrà poi eliminato;
- **Modello Bicompartimentale**: si identifica un compartimento centrale, nel quale il farmaco raggiunge l'equilibrio in tempi brevi, ed un compartimento periferico formato da tessuti che mostrano una maggiore resistenza alla penetrazione del farmaco e nei quali la distribuzione sarà più lenta.

Biodisponibilità

Non tutto il farmaco che assumiamo raggiunge il circolo sistemico, ma si parla di **biodisponibilità**: frazione di farmaco che raggiunge immodificato il circolo sistemico.

La biodisponibilità è massima dopo **somministrazione endovenosa**; è minore per i farmaci somministrati per altre vie (es. orale), in quanto dopo la somministrazione orale molti farmaci sono assorbiti dall'intestino tenue e veicolati al fegato, dove subiscono una notevole metabolizzazione ad opera di enzimi epatici.

Inoltre, nonostante il farmaco sia lo stesso, ogni persona può assorbirlo in maniera diversa. Si parla infatti di **variabilità individuale** dell'assorbimento di un farmaco.



La biodisponibilità viene calcolata come area sotto la curva (**AUC**) relativa alle variazioni della concentrazione plasmatica in funzione del tempo.

Inoltre, per valutare quale via di somministrazione è più conveniente utilizzare è necessario valutare la:

BIODISPONIBILITA' ASSOLUTA → rapporto tra i valori di AUC relativi alla somministrazione del farmaco endovena e alla somministrazione del farmaco per altra via (es. orale).

- Se tale rapporto è **0**= il farmaco viene assorbito in maniera trascurabile;
- Se tale rapporto è **1**= la via orale è adeguata per la somministrazione del farmaco in terapia.

BIODISPONIBILITA' RELATIVA → Serve a stabilire l'adeguatezza della forma farmaceutica di un farmaco da somministrare per una particolare via. È basata sul confronto tra il nuovo preparato ed un preparato standard da somministrare per la stessa via.

Stato stazionario (Css)

E' una condizione di equilibrio in cui, in seguito a somministrazioni ripetute di farmaco, la concentrazione terapeutica del farmaco si mantiene ***costante***.

Quando il tempo per raggiungere lo stato stazionario è notevole, può essere utile somministrare una ***dose di carico***, in modo da raggiungere rapidamente C_{ss} :

$$***D_c = C_{ss} * V_d***$$

Tale condizione di equilibrio deve essere poi mantenuta nel tempo e ciò è possibile somministrando una ***dose di mantenimento***, ossia un quantitativo di farmaco pari al farmaco eliminato dal momento dell'ultima somministrazione:

$$***D_m (mg) = V_i(mg/h) * intervallo tra le dosi (h)***$$

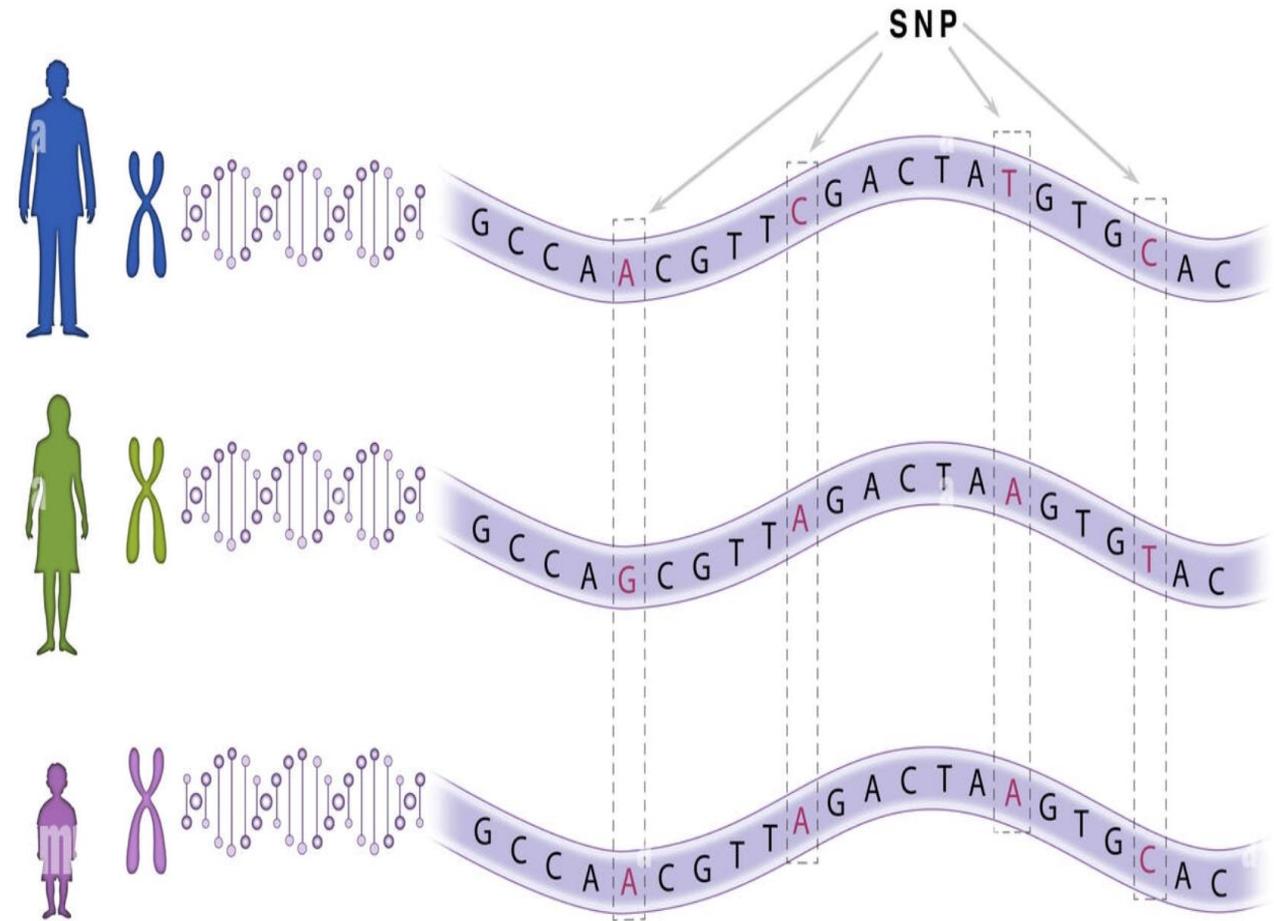
Fondamenti di farmacogenetica



- La farmacogenetica è lo studio della variabilità interindividuale di risposta ad un farmaco dovuta a fattori genetici, in termini di efficacia ed effetti collaterali.
- Interazioni tra molecola e gene
 - La farmacogenomica descrive l'interazione tra l'intero genoma e un farmaco; la correlazione tra molecola e patrimonio genetico dell'individuo

Scopo della farmacogenetica: personalizzare la farmacoterapia.

La variabilità risiede nelle mutazioni e nei polimorfismi che si trovano nel nostro corredo genetico. Nell' 1% del nostro genoma risiede quasi tutta la variabilità degli individui. Gli SNPs (polimorfismo a singolo nucleotide) rappresentano il principale candidato per spiegare la variabilità individuale nella risposta farmacologica.



I geni coinvolti nella risposta farmacologica possono essere suddivisi in due categorie:



Per la farmacocinetica: geni codificanti per proteine di trasporto, enzimi del metabolismo.

Per la farmacodinamica: bisogna analizzare la variabilità dei recettori del farmaco, proteine regolatrici.

I geni che codificano queste proteine possono rappresentare la parte variabile che combinata tra più molecole vanno a costituire un fenotipo più variato.

Quattro gruppi di individui che hanno diversità apprezzabile nella loro capacità di metabolizzare i farmaci:

Metabolizzatori poveri o lenti

Individui con deficienze nel metabolismo.

Ridotta capacità di attivazione dei farmaci.

Mutazione in entrambi gli alleli (due alleli non attivi)

Metabolizzatori intermedi

Presentano un allele normale e uno attivo del gene.

Dosaggio farmacologico inferiore alla norma per ottimizzare la terapia.

Metabolizzatori estesi

Normale metabolismo farmacologico.

Due alleli attivi del gene.

Ultra metabolizzatori

Aumentata espressione dei geni coinvolti nel metabolismo dei farmaci.

Dosaggio farmacologico superiore alla norma per ottimizzare la terapia.

Tre o più alleli attivi per duplicazione di un allele attivo.

Polifarmacoterapia



L'uso contemporaneo di più farmaci è spesso essenziale per il trattamento di patologie concomitanti.

La Polifarmacoterapia è necessaria per situazioni come ipertensione, epilessia, chemioterapia, insufficienza cardiaca. Essa può portare effetti collaterali o fallimento terapeutico. In particolare nel caso di interazioni a livello delle isoforme del citocromo P450 si verificano processi di induzione e inibizione.

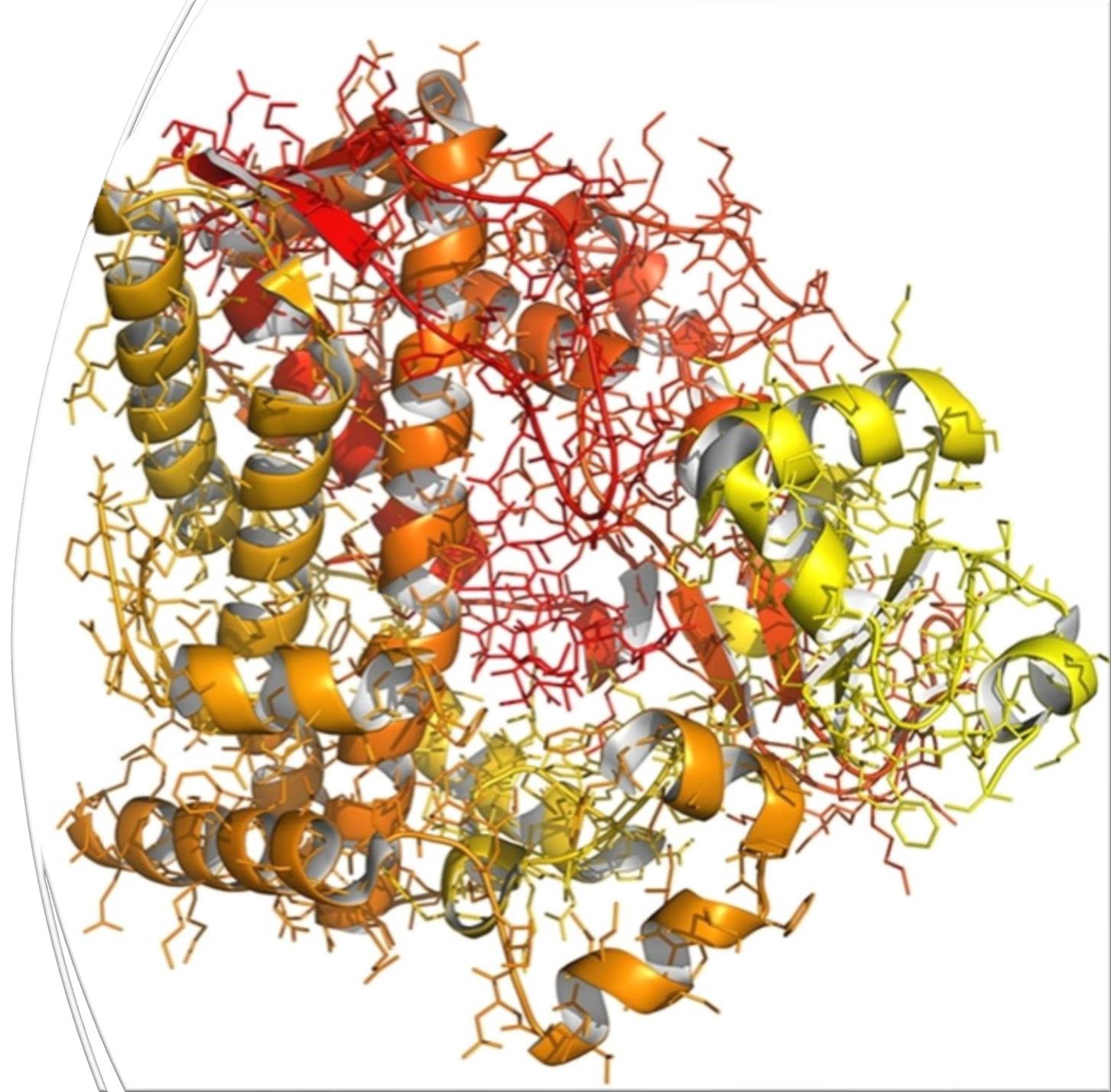
Il citocromo p450 è una famiglia di enzimi coinvolti nel metabolismo dei farmaci.

Inibizione: quando un enzima catalizza più farmaci, diminuisce il grado di metabolismo del farmaco con minore affinità.

Induzione: è un processo più rapido

- È oggi possibile identificare quali isoforme del CYP450 siano responsabili del metabolismo di un farmaco e di prevedere la possibilità che esso interagisca con altri farmaci nel caso della polifarmacoterapia.
-

Il CYP2D6 è un isoenzima che rappresenta una piccola percentuale del citocromo epatico p450 totale ed è coinvolto nel metabolismo ossidativo dei farmaci tra cui antidepressivi e antiritmici.



Il dosaggio di un farmaco metabolizzato dal CYP2D6 (come per gli altri enzimi polimorfici) dovrà quindi essere adattato alla capacità metabolica del singolo individuo, soprattutto per gli antidepressivi triciclici o gli antipsicotici, ampiamente metabolizzati da questo enzima.

- Il CYP3A rappresenta circa il 30% di tutti isoenzimi del CYP450 presente a livello epatico. Si trova nel fegato e nell'intestino, contribuisce al metabolismo di circa il 50% dei farmaci utilizzati. Substrati identificati: antidepressivi, antibiotici, antistaminici.

La capacità di metabolizzare i farmaci varia non solo tra i singoli individui, ma anche tra i differenti gruppi etnici. Ad esempio, tra i Caucasici il 7% circa è rappresentato da PM per la debrisoquina, mentre lo stesso gruppo è rappresentato in percentuale minore all'1% negli Orientali.

L'attività di molti farmaci dipende dalla loro capacità di attraversare le barriere per raggiungere il loro bersaglio. I farmaci lipofilici sono in grado di farlo in assenza di sistemi di trasporto, al contrario di composti idrofilici necessitano di sistemi di trasporto.

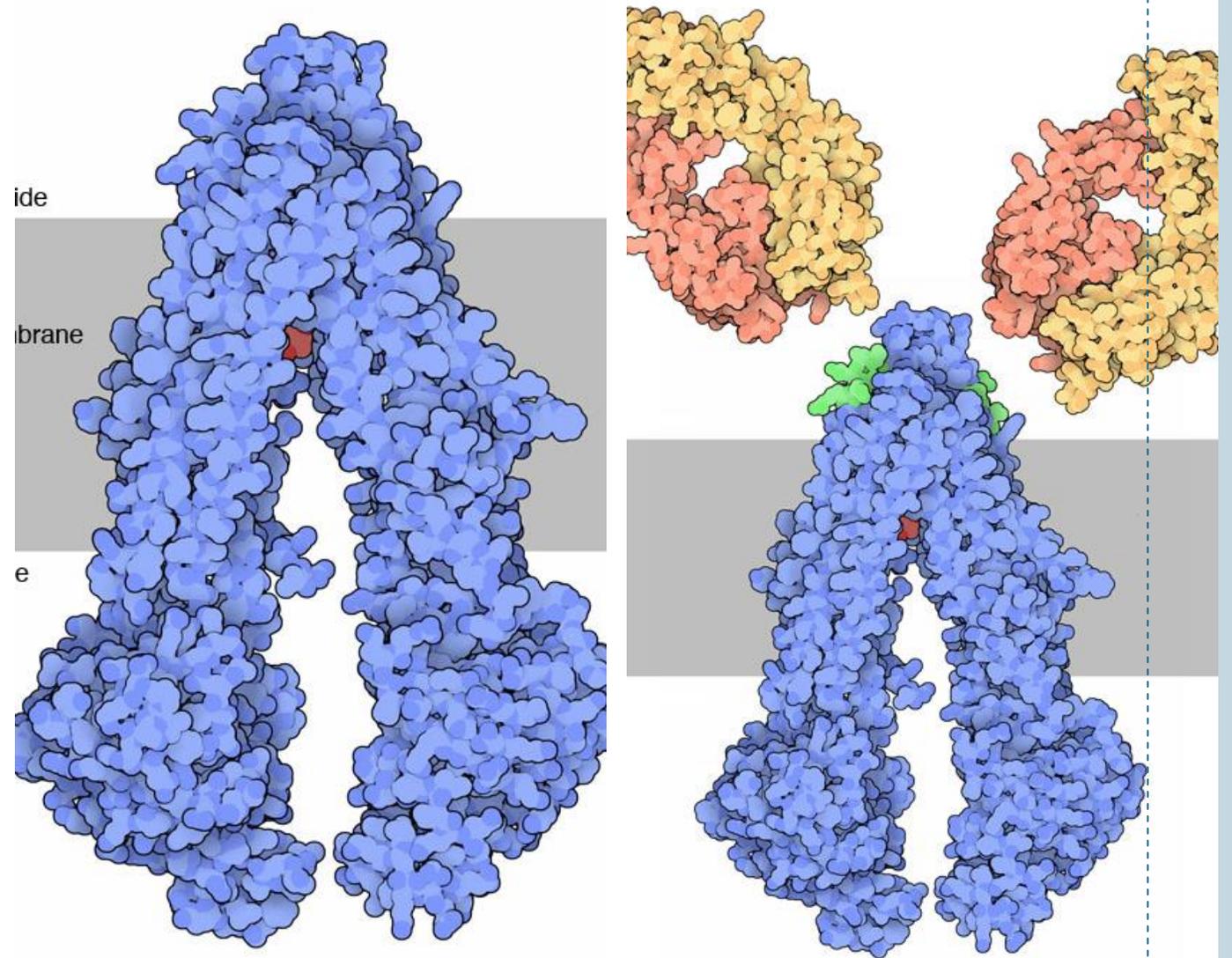
Il tasso con cui un farmaco si accumula in un tessuto è limitato non tanto dalla sua capacità di entrare nella cellula, ma dalla sua tendenza a lasciarla, che diventerebbe da meccanismi di efflusso presente nelle membrane plasmatiche. Questi meccanismi possono conferire resistenza a diversi farmaci (cellule tumorali).

La **glicoproteina-p** svolge un ruolo importante nello sviluppo della resistenza multi chemioterapici e antitumorali. Questa proteina è la più comune pompa molecolare che protegge le nostre cellule dalle molecole tossiche.

La glicoproteina-p spinge fuori dalle cellule le molecole tossiche ma è anche responsabile della **resistenza multifarmaco dei tumori**. Si trova nella membrana cellulare ed è continuamente alla ricerca di molecole estranee idrofobiche. Quando ne trova una la intrappola in una tasca e poi cambia la propria conformazione, la nuova conformazione ha un'apertura verso l'esterno della cellula e la molecola viene espulsa.. Questo processo funziona consumando una molecola di ATP per garantire che tutto avvenga rapidamente.

I ricercatori hanno scoperto che la glicoproteina p può pompare fuori dalla cellula centinaia di molecole diverse, tra queste ci sono molecole tossiche ma anche farmaci importanti come farmaci antitumorali. Per questo motivo l'attività della glicoproteina p è sia benefica che dannosa perché da un lato ci protegge dalle tossine ma dall'altro riduce l'efficacia dei farmaci che assumiamo nelle terapie.

- I ricercatori stanno intensificando i loro sforzi per trovare un modo per bloccare la glicoproteina p nelle cellule cancerose in modo da renderle ancora più sensibile ai trattamenti chemioterapici. Una strategia consiste nell'usare anticorpi (giallo e arancione) questi si legano ad una piccola regione della glicoproteina p, mostrata in verde, e le impediscono i movimenti necessari all'azione di pompaggio. Un altro approccio consiste nel cercare farmaci che entrino nel sedativo della proteina e ne blocchino l'azione dall'interno.



Nell' università di Torino è stato condotto recente studio a questo proposito: «abbiamo dimostrato che le cellule tumorali più aggressive non resistono soltanto alla chemioterapia ma anche un tipo particolare di morte cellulare, indotto da stress del reticolo endoplasmatico che è un organello cellulare che serve per la corretta sintesi e ripiegamento delle proteine. Se scarseggiano nutrienti e ossigeno, o se la cellula riceve chemioterapia, si genera la situazione di stress del reticolo endoplasmatico che induce la morte della cellula stessa.

Questo meccanismo, innescato dall'attivazione di una proteina chiamata C/EBP-beta LIP, funziona solo nelle cellule non tumorali o tumorali sensibili alla chemioterapia. Nelle cellule tumorali resistenti invece questa proteina è costantemente degradata e al suo posto si produce un'altra proteina la C/EBP-beta LAP che favorisce la sopravvivenza della cellula e al tempo stesso aumenta la produzione di glicoproteina p. In questo modo la cellula diventa più resistente sia lo stress del reticolo endoplasmatico sia alla chemioterapia.

L'efficacia della cura si potrebbe quindi ristabilire con una terapia genica che permette di esprimere di nuovo la proteina originaria. Un approccio alternativo forse più semplice potrebbe essere quello di impedire la degradazione della proteina Lip mediante farmaci, che sono attualmente in fase di studio»

FARMACO: RIMEDIO, MEDICINA, VELENO

Un **farmaco** è un prodotto di origine naturale o di sintesi utilizzato allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche

PRINCIPIO ATTIVO
sostanza principale responsabile del suo effetto terapeutico.

ECCIPIENTI
Componenti inattivi del farmaco che aiutano nella loro formulazione, assorbimento, stabilità e somministrazione.

Farmaci generici o equivalenti: si tratta di farmaci il cui brevetto è scaduto e che pertanto sono producibili anche da case farmaceutiche diverse da quella che ha depositato il brevetto, tenendone l'esclusiva di produzione per un periodo che dovrebbe servire a ripagare i costi di ricerca e sviluppo sostenuti.

Monitoraggio terapeutico dei farmaci biologici

Possiamo suddividere i farmaci in due grandi classi:

- **Farmaci tradizionali:**

Ottenuti da molecole chimiche 'standard', da materiale *non vivente*.

Es. aspirina, antibiotici, antinfiammatori,

- **Farmaci biologici:**

Sintetizzati a partire da organismi viventi.

Es. ormoni, proteine, vaccini e anticorpi!

A causa della loro grandezza questi farmaci si possono ottenere mediante ingegnerizzazione genetica.

Il primo farmaco biologico ad essere stato approvato nel 1982 è **l'insulina ricombinante**

Da quel momento, milioni di pazienti hanno beneficiato dei medicinali biologici approvati per la cura o la prevenzione di molte gravi malattie, tra le quali diverse forme di tumore.



Farmaci biologici: mAbs

Tra i principali farmaci biologici con le maggiori potenzialità terapeutiche vi sono gli *anticorpi monoclonali (mAbs)*, molecole prodotte in laboratorio a partire da linfociti B estratti dalla milza del topo e fuse con le cellule di mieloma.

Il termine 'monoclonale' indica che tutti gli anticorpi prodotti derivano da cellule identiche caratterizzate da un unico clone.

Possono essere classificati in:

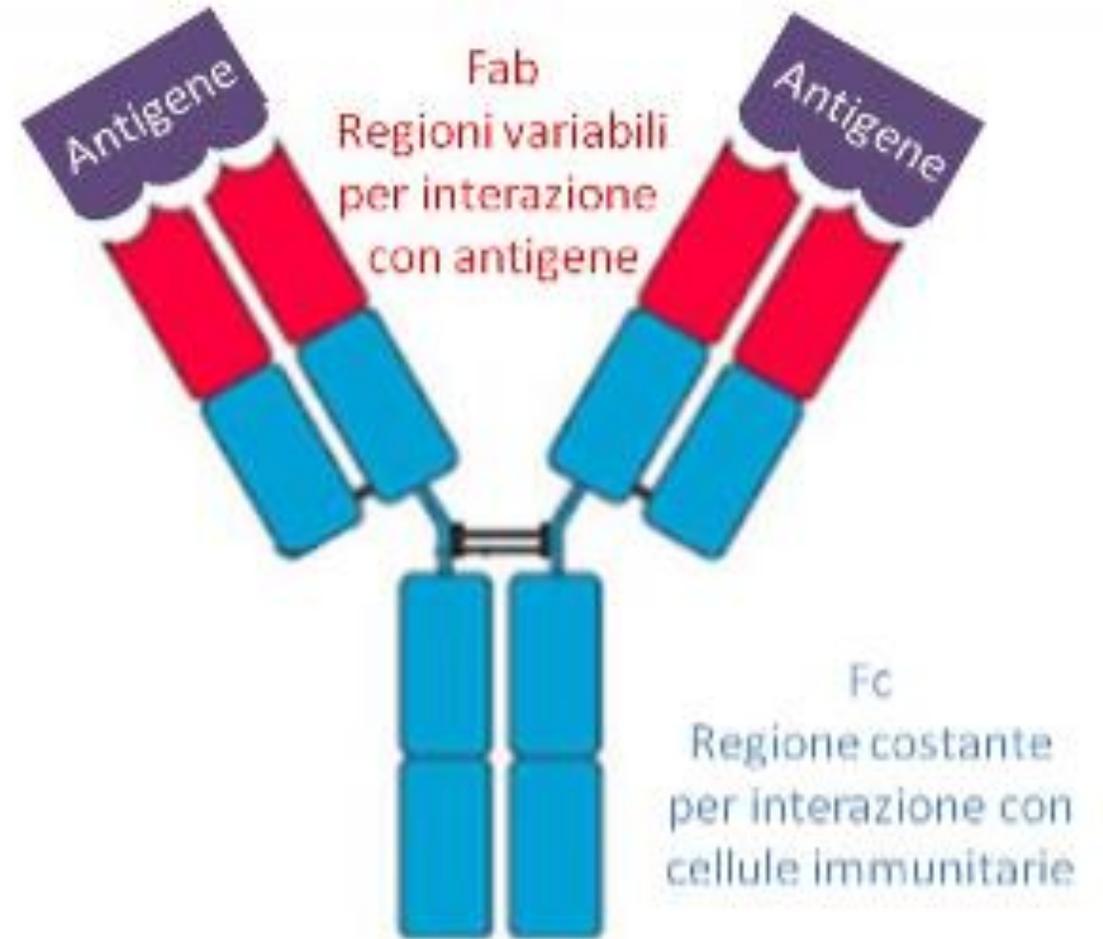
- **ximab**=anticorpo monoclonale chimerico
- **zumab**=anticorpo monoclonale umanizzato
- **umab**= anticorpo monoclonale umano



Struttura anticorpi monoclonali

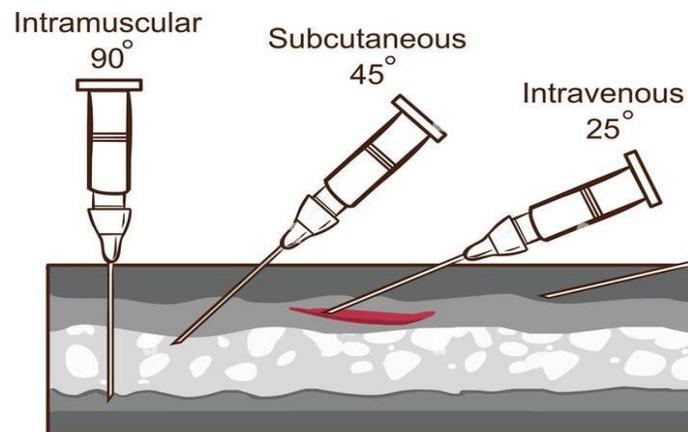
Presentano una struttura ben definita che ricorda la forma di una **Y**: le due braccia rappresentano la *porzione variabile* (Fab) mentre la parte centrale rappresenta la *porzione costante* (Fc). Nella produzione degli anticorpi monoclonali è proprio la parte variabile ad essere "progettata" sulla base della struttura degli **agenti estranei o antigeni**.

Questo permette all'anticorpo di legarsi con alta affinità solo a quello specifico antigene neutralizzandolo.



TDM e vie di somministrazione degli mAbs

Per poter raggiungere un'adeguata concentrazione terapeutica nel minor tempo possibile, con minore tossicità e senza utilizzare dosi elevate si ricorre oggi al cosiddetto **TDM**: *therapeutic drug management*, ossia il monitoraggio terapeutico dei farmaci.



Le vie di somministrazione sono tre: *subcutanea*, *intramuscolo* (le più recenti) ed *endovena*. La somministrazione endovena è quella che fornisce il 100% di biodisponibilità.

Eliminazione degli anticorpi monoclonali

Per consentire un'adeguata somministrazione, è importante conoscere l'emivita del farmaco! Per **emivita** si intende il tempo necessario per diminuire del 50% la quantità del farmaco nell'organismo. Varia a seconda dell'origine degli **mAbs**

Gli **mAbs** vengono eliminati mediante up take (assorbimento) nelle cellule del sistema reticoloendoteliale e del tessuto bersaglio.

Effetti collaterali

Come per i farmaci tradizionali, anche per quelli biologici possono presentarsi delle reazioni avverse al farmaco, i cosiddetti **effetti collaterali o indesiderati!**

I più comuni **effetti collaterali** dei farmaci biologici sono: *le reazioni allergiche, sintomi influenzali, nausea, distrae e rash cutanei*. Raramente emorragie!





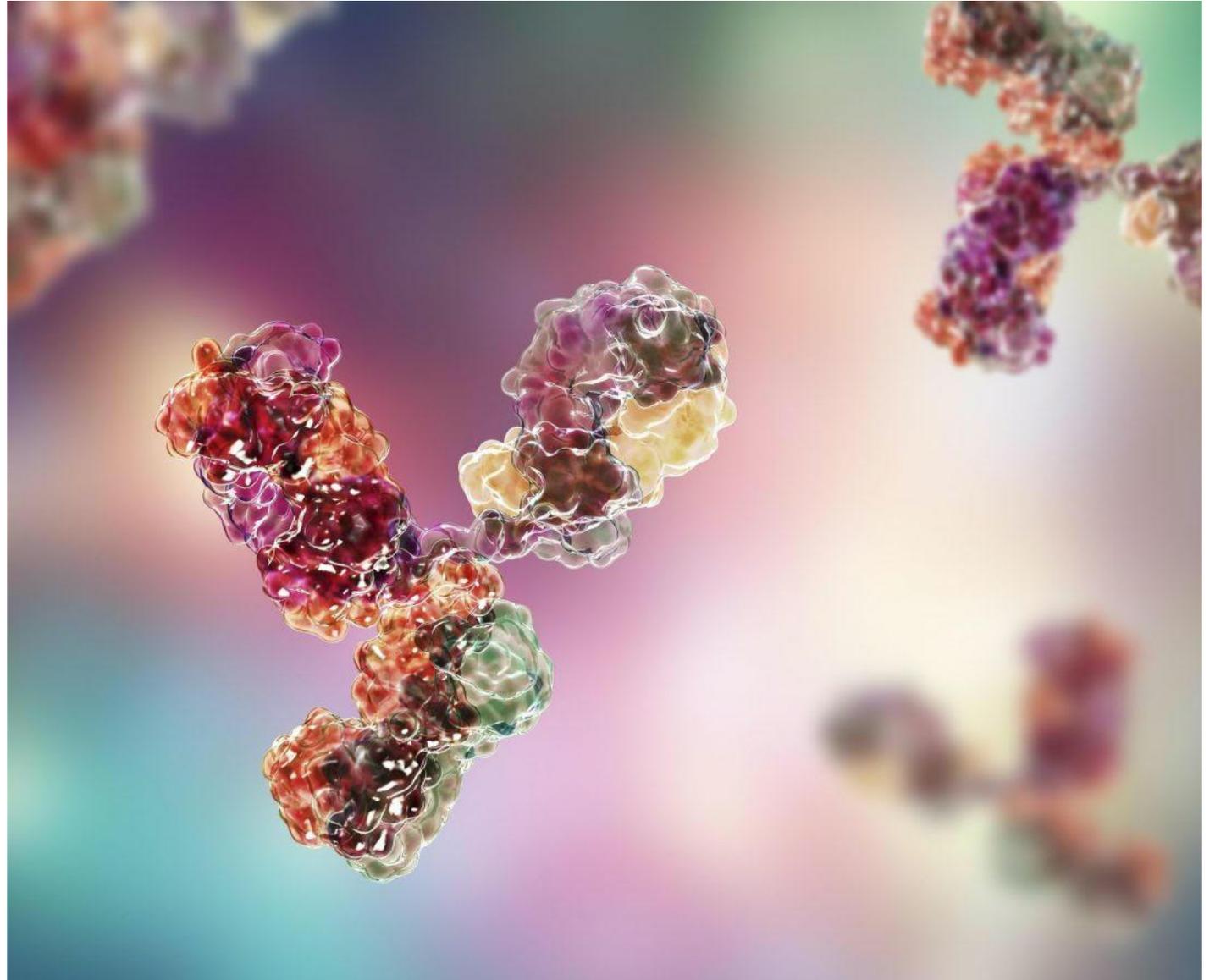
VARIABILITÀ FARMACOCINETICA

Un aspetto molto importante rappresentato dalle differenze individuali tra pazienti in termini di efficacia o effetti collaterali del farmaco.

- In alcuni pazienti, il farmaco scatena una reazione immunitaria porta da alla produzione di anticorpi-anti farmaco (**ADA**). Tale fenomeno prende il nome di **TMDD**, target mediate drug disposition
- In alcuni pazienti potrebbe essere eliminato più farmaco rispetto ad altri ,con conseguenze legate all'efficacia e agli effetti tossici

Anticorpi attualmente approvati:

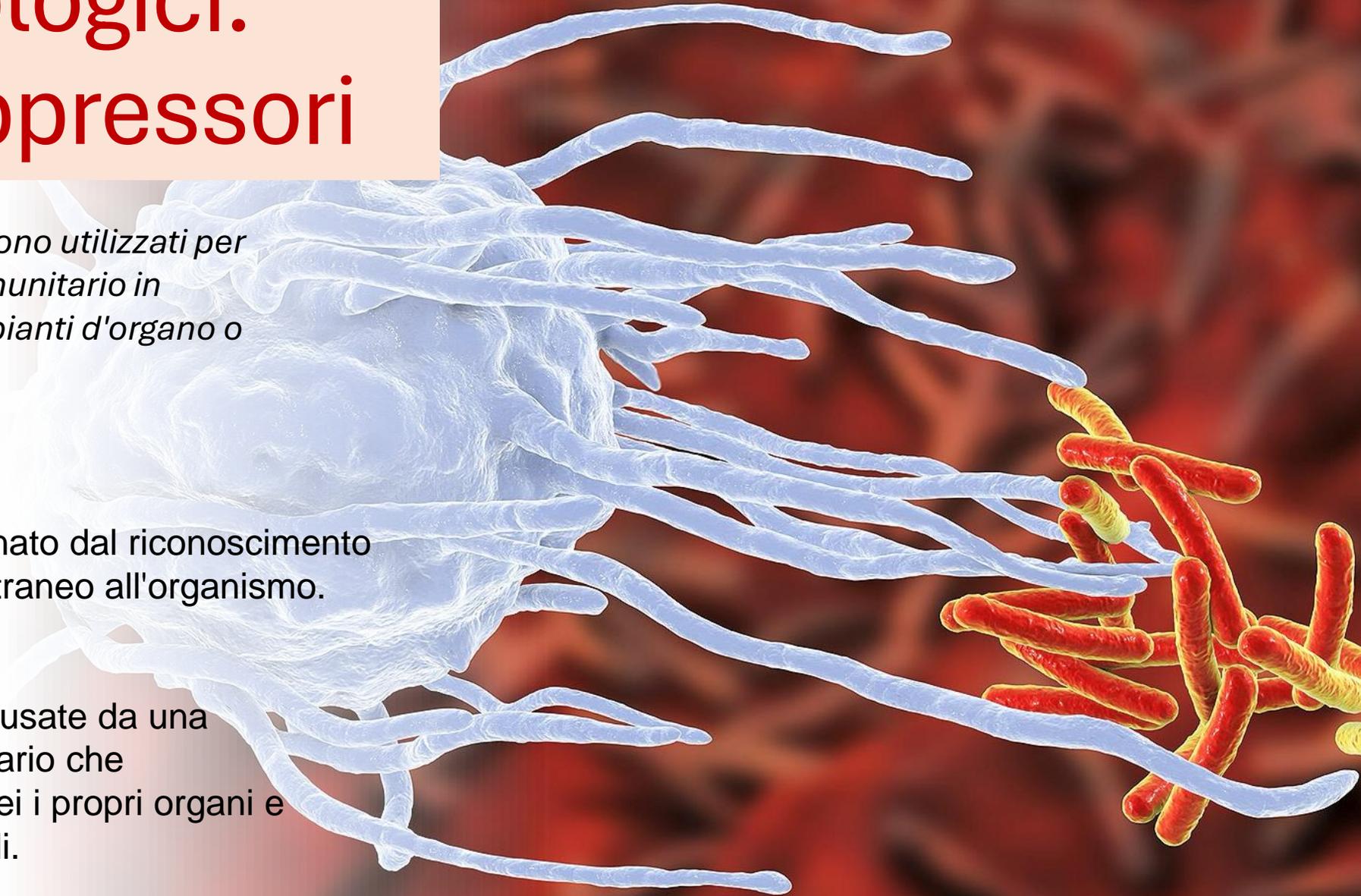
- Antitumorali
- Anti infiammatori per malattie autoimmuni
- Immunisoppressivi



Farmaci biologici: immunosoppressori

I farmaci immunosoppressori sono utilizzati per ridurre l'attività del sistema immunitario in particolari condizioni quali i trapianti d'organo o le malattie autoimmuni.

- Nei trapianti, il rigetto è determinato dal riconoscimento dell'organo trapiantato come estraneo all'organismo.
- Le malattie autoimmuni sono causate da una alterazione del sistema immunitario che "impazzisce" e ritenendo estranei i propri organi e tessuti li attacca, danneggiandoli.



Farmaco biologico utilizzato per contrastare

la

DERMATITE ATOPICA

Cos'è: È un comune disturbo infiammatorio della pelle che colpisce maggiormente i bambini circa 10 volte di più rispetto agli adulti. Si manifesta con fastidioso **prurito**, **eritema**, **secchezza cutanea** e **ispessimento della pelle** e può progredire danneggiando anche le mucose causando **asma** e **rinite allergica**. L'infiammazione cutanea è causata da un'anomala produzione di **citochine** (proteine secrete dal sistema immunitario) infiammatorie tra cui l'**interleuchina-4** e l'**interleuchina-13**.

Dermatite Atopica

Infiammazione
prurito



1. Perdita della continuità cutanea
2. Penetrazione di allergeni
3. Infiammazione



DUPIBUMAB

Nel 2019 è stato approvato il primo farmaco biologico per la dermatite atopica severa, il **dupilumab**. È il principio attivo contenuto nel **Dupixent**, un anticorpo monoclonale che blocca l'azione delle proteine interleuchine (IL)-4 e IL-13.

Dupixent è usato per trattare gli adulti e gli adolescenti di età uguale o superiore ai 12 anni affetti da dermatite atopica da moderata a grave. È usato anche per trattare i bambini di età da 6 a 11 anni affetti da dermatite atopica grave.

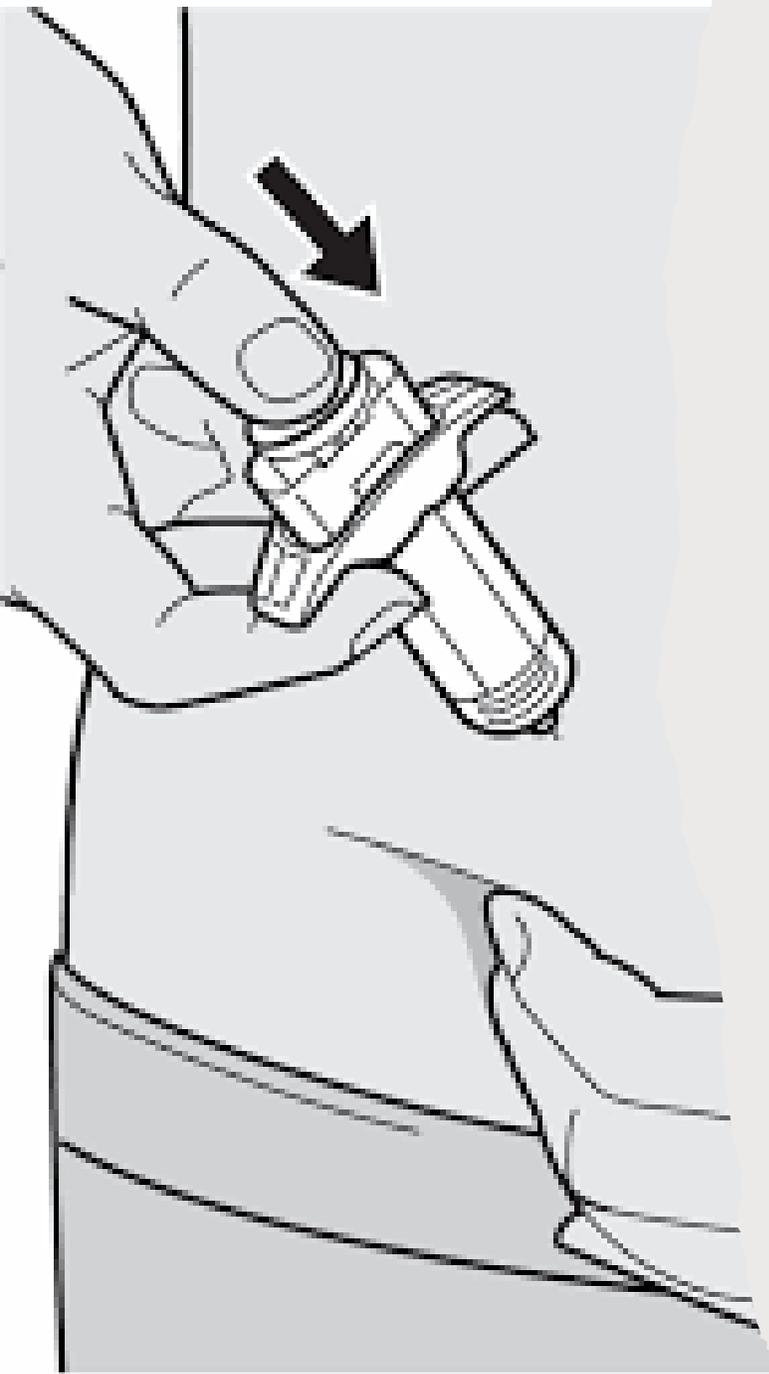
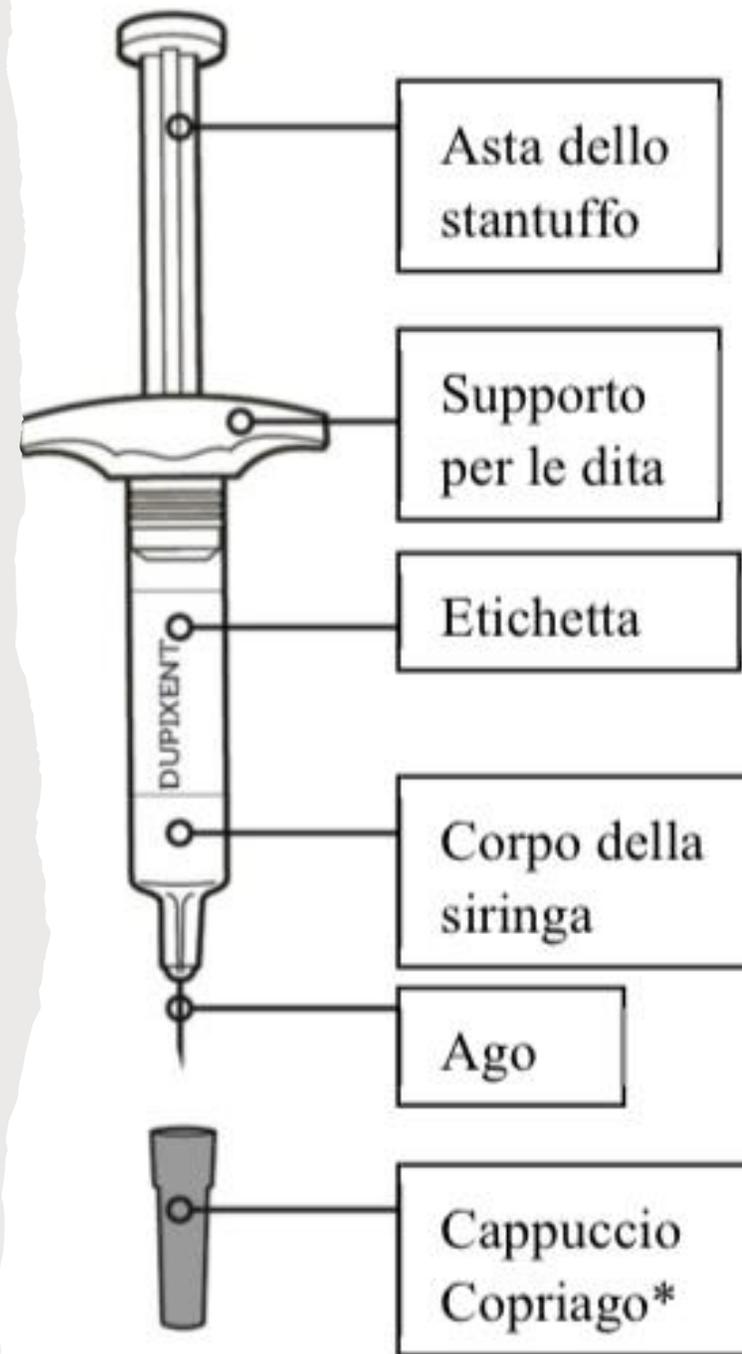


Somministrazione:

- **Uso sottocutaneo:** *Dupixent* è somministrato tramite iniezione sottocutanea nella coscia o nell'addome. Se praticata da altri, è possibile fare l'iniezione anche nella parte superiore del braccio.

- **Dupixent** si presenta da limpida a leggermente opalescente, da incolore ad un giallo chiaro fornita in una siringa preriempita. Dal punto di vista qualitativo e quantitativo, ciascuna siringa preriempita contiene 300 mg di **dupilumab** in 2 ml di soluzione (150 mg/ml).

Effetti indesiderati: Dupixent può causare effetti indesiderati gravi quali: problemi respiratori, gonfiore, svenimento, capogiro, febbre, orticaria, prurito, dolore articolare, eruzione cutanea.



PROPRIETÀ FARMACOCINETICHE

ADME

Assorbimento:

Dopo una singola dose sottocutanea di 15-600 mg di dupilumab, il tempo medio per raggiungere la massima concentrazione nel siero è di 3-7 giorni.

Le concentrazioni allo stato stazionario sono state raggiunte alla settimana 16 dopo la somministrazione di una dose iniziale di 600 mg seguita da 300 mg a settimane alterne.

Distribuzione

Nell'analisi farmacocinetica di popolazione è stato stimato un volume di distribuzione per dupilumab di circa 4,6 l che indica che dupilumab è distribuito principalmente nel sistema vascolare.

Biotrasformazione

Non sono stati condotti studi specifici sul metabolismo perché dupilumab è una proteina. Si prevede che dupilumab venga degradato in piccoli peptidi e singoli aminoacidi.

Eliminazione:

Eliminazione di dupilumab dopo l'ultima somministrazione varia dalle 10 alle 13 settimane.

STUDIO CONDOTTO SU 251 ADOLESCENTI AFFETTI DA DERMATITE ATOPICA

In questo studio si è osservato un netto miglioramento della IGA (*Investigator's Global Assessment*) da 3-4 (DA moderata-grave) a 0-1 (guarito- quasi guarito). I paziente che hanno risposto positivamente alla terapia sono indicati come *responder*.

Si è osservato anche un miglioramento min del 50% e del 90% nell'EASI(indice di gravità dell' eczema); riduzione del prurito NRS ed un miglioramento della qualità della vita nella dermatologia infantile (CDLQI)

Conclusione: **Dupilumab** ha migliorato significativamente i segni e i sintomi della **dermatite atopica** rispetto al placebo . Il farmaco è stato dunque ben tollerato e ha mostrato un profilo di sicurezza accettabile!

Risposta clinica

I risultati di efficacia alla settimana 16 per lo studio sulla dermatite atopica negli adolescenti sono presentati nella Tabella 11.

Tabella 11: Risultati di efficacia di dupilumab nello studio sulla dermatite atopica negli adolescenti settimana 16 (FAS)

	AD-1526(FAS) ^a	
	Placebo	Dupilumab 200 mg (<60 kg) e 300 mg (≥60 kg) una volta ogni due settimane
Pazienti randomizzati	85^a	82^a
IGA 0 o 1 ^b , % responder ^c	2,4%	24,4%
EASI-50, % responder ^c	12,9%	61,0%
EASI-75, % responder ^c	8,2%	41,5%
EASI-90, % responder ^c	2,4%	23,2%
EASI, variazione % media dei LS rispetto al basale, (+/-SE)	-23,6% (5,49)	-65,9% (3,99)
SCORAD, variazione % rispetto al basale, media dei LS (+/-SE)	-17,6% (3,76)	-51,6% (3,23)
NRS prurito: variazione % della media dei LS rispetto al basale (+/-SE)	-19,0% (4,09)	-47,9% (3,43)
NRS del prurito (miglioramento > 4 punti), % responder ^c	4,8%	36,6%
BSA, variazione % rispetto al basale, media LS (+/-SE)	-11,7% (2,72)	-30,1% (2,34)
CDLQI, variazione rispetto al basale, media dei LS (+/-SE)	-5,1 (0,62)	-8,5 (0,50)
CDLQI (miglioramento ≥6 punti), % di soggetti rispondenti	19,7%	60,6%
POEM, variazione rispetto al basale, media dei LS (+/-SE)	-3,8 (0,96)	-10,1 (0,76)
POEM (miglioramento ≥6 punti), % di responder	9,5%	63,4%

^a Il set completo dell'analisi (full analysis set, FAS) comprende tutti i pazienti randomizzati.

^b Il soggetto responder è stato definito come un paziente con IGA 0 o 1 ("guarito" o "quasi guarito") con una riduzione ≥ 2 punti su una scala IGA 0-4.

^c I pazienti che hanno ricevuto un "trattamento di salvataggio" o con dati mancanti sono stati considerati non responder (58.8% e 20.7% nel braccio placebo e nel braccio dupilumab, rispettivamente).

Tutti i valori p < 0,0001



I FARMACI ANTIEPILETTICI

EPILESSIA



- **che cos'è l'epilessia?**

Disturbo cronico cerebrale caratterizzato da crisi epilettiche ricorrenti (maggiori o uguali a 2) che sono spontanee e che si verificano a distanza maggiore di 24 h

- **Che cos'è una crisi epilettica?**

È una scarica elettrica anomala e non controllata originata nel contesto nella sostanza grigia cerebrale e corticale, che interrompe transitoriamente la funzionalità cerebrale.

provoca: alterazioni stato di coscienza, sensazioni anomale, movimenti focali involontari, convulsioni.

CLASSIFICAZIONE EPILESSIA

L'International League Against Epilepsy (ILAE) ha sviluppato un nuovo sistema di classificazione.

• LA CLASSIFICAZIONE INIZIALE È PER TIPO DI ESORDIO.

1) ESORDIO GENERALIZZATO: crisi generalizzate, le convulsioni hanno origine in entrambi gli emisferi.

Possiamo fare una suddivisione in termini di:

CONVULSIONI MOTORIE

- crisi tonico- cloniche (convulsioni «grande male»)
- convulsioni cloniche (sussulti ritmici sostenuti)
- convulsioni toniche (irrigidimento generalizzato)
- crisi atoniche (perdita tono muscolare)
- convulsioni miocloniche (spasmi ritmici)

CONVULSIONI NON MOTORIE

- crisi di assenza tipiche
- crisi di assenza atipiche
- convulsioni miocloniche
- mioclonia delle palpebre

- Tutte le crisi di assenza sono crisi generalizzate

CLASSIFICAZIONE TIPO DI ESORDIO

2) CRISI A ESORDIO PARZIALE: hanno origine nelle reti di un emisfero e possono originare da strutture subcorticali.

3) CRISI A ESORDIO SCONOSCIUTO: Le convulsioni sono di solito classificate come crisi ad insorgenza sconosciuta quando mancano informazioni sull'esordio.

MONITORAGGIO TERAPEUTICO DEI FARMACI ANTIEPILETTICI

- **La terapia dell'epilessia si presta particolarmente all'applicazione del TDM per due motivi:**
 - 1) **Per il decorso variabile e insidioso della patologia**
 - 2) **Per le caratteristiche dei farmaci utilizzati**



FARMACI ANTIEPILETTICI DI PRIMA E SECONDA GENERAZIONE

First-Generation Antiepileptic Drugs, Recommended Dosage, and Laboratory Monitoring

Drug	Starting Dose/Day	Maintenance Dose/Day	Dosing Schedule	Half-life (hours)	Laboratory/Clinical Monitoring	Formulations
PHB	3 mg/kg	3-6 mg/kg	QD-BID	24-140	Sedation, CBC, LFT, serum levels	Suspension, pills, IV
PHT	4 mg/kg	4-8 mg/kg	QD-TID	7-42	CBC, LFT, serum levels	Suspension, capsule, IV
VPA	15 mg/kg	15-45 mg/kg	TID-QID	5-15	CBC, LFT	Sprinkle caps, tablets, suspension, IV
CBZ	10 mg/kg	10-35 mg/kg	TID	25-65	CBC, LFT	Suspension, capsule
ETX	15 mg/kg	15-40 mg/kg	QD-BID	30-40	CBC, LFT	Liquid, capsule

Abbreviations: BID, twice a day; CBC, complete blood count; CBZ, carbamazepine; ETX, ethosuximide; IV, intravenously; LFT, liver function test; PHB, phenobarbital; PHT, phenytoin; QD, once a day; TID, three times a day; VPA, valproic acid.

Second-Generation Antiepileptic Drugs, Recommended Dosage, and Laboratory Monitoring

Drug	Starting Dose/Day	Maintenance Dose/Day	Dosing Schedule	Half-life (hours)	Laboratory/Clinical Monitoring	Formulations
FBM	15 mg/kg	15-45 mg/kg	TID	20-30	CBC, LFT	Suspension, pills
GBP	10 mg/kg	25-50 mg/kg	TID	4-7	Weight	Suspension, caps, IV
LTG	0.15-0.5 mg/kg	5-15 mg/kg (very slow titration)	BID	6-11	Rash, CBC, LFT	Pills (chewable and dispersible)
LEV	10 mg/kg	40-100 mg/kg	BID	6-8	Behavior	Pills, liquid, IV
OXC	8-10 mg/kg	30-46 mg/kg	BID	7-9	BMP, hyponatremia	Pills, suspension
TPM	1-3 mg/kg	5-9 mg/kg	BID	8-12	Weight, renal stones, cognition, ocular pressure	Pills, sprinkle capsules
ZNS	2-4 mg/kg	4-12 mg/kg	BID	63	None	Capsules

Abbreviations: BID, twice a day; BMP, basic metabolic profile; CBC, complete blood count; FBM, felbamate; GBP, gabapentin; IV, intravenous; LEV, levetiracetam; LFT, liver function test; LTG, lamotrigine; OXC, oxcarbazepine; TID, three times a day; TPM, topiramate; ZNS, zonisamide.

TABLE 4.

Classification of Antiepileptic Medications as Broad or Narrow Spectrum

Broad Spectrum	Narrow Spectrum	Seizure Specific
Clonazepam Felbamate Lacosamide ^a Lamotrigine Levetiracetam ^a Rufinamide Topiramate Valproate ^a Zonisamide	Carbamazepine Ezogabine Gabapentin Oxcarbazepine Perampnel Phenytoin ^a Pregabalin Tiagabine Vigabatrin	Absence Ethosuximide Valproic acid Lamotrigine Infantile spasms Adrenocorticotropic hormone Vigabatrin

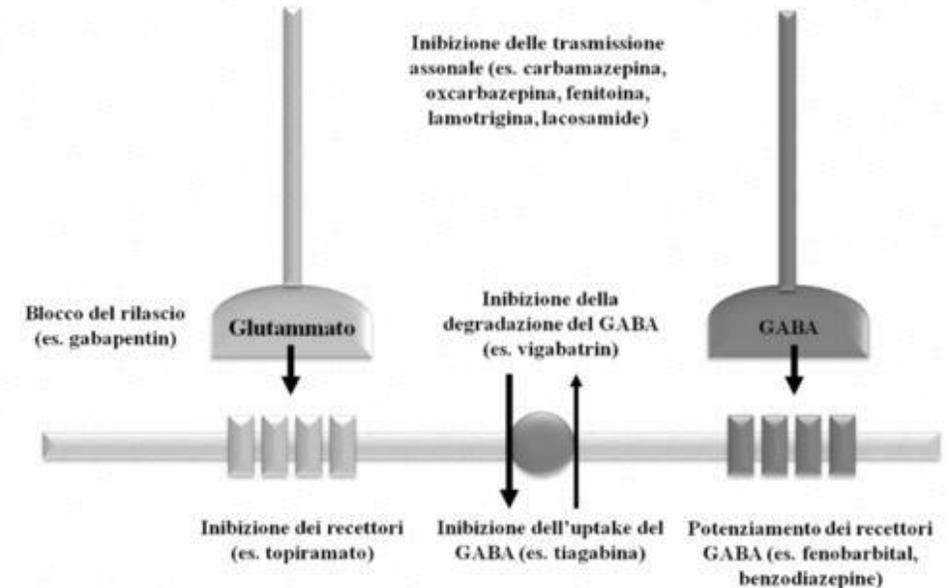
MECCANISMO DI AZIONE DEGLI ANTIEPILETTICI

- 1) effetto stabilizzante sulle membrane cellulari attraverso il BLOCCO DEI CANALI SODIO VOLTAGGIO-DIPENDENTI e/o del CALCIO (più recentemente anche dei CANALI POTASSIO). I canali calcio funzionano come una sorta di pacemaker, favorendo un normale ritmo dell'attività cerebrale. I farmaci, andando ad inibire i canali calcio, controllano l'insorgenza di crisi poiché stabilizzano l'attività elettrica del cervello. SOPPRESSIONE DEI CANALI SODIO: il meccanismo dell'azione epilettica passa da un neurone all'altro tramite i canali del sodio. Inibendoli si impedisce il passaggio della scarica. Tra i farmaci che usano questo meccanismo troviamo: carbamazepina (CBZ), etosuccimide (ETS), fenitoina (PHT), lacosamide (LCS), lamotrigina (LTG), oxcarbazepina (OXC), retigabina (RTG), rufinamide (RFD), topiramato (TPM), valproato (VPA).
- 2) Potenziamento della trasmissione del GABA (acido gamma-amminobutirrico), neurotrasmettitore inibitorio del cervello, che legandosi ai suoi recettori GABA-A, -B, e -C, favorisce l'inizio della cascata di segnali inibitori e la trasmissione GABA-energetica. Potenziando l'azione del GABA, si migliora l'eccitabilità dei neuroni nel SNC. Utilizzando quello meccanismo tutte le benzodiazepine (BDZ), clonazepam (CNP, e clobazam (CLB), fenobarbital (PB), tigabina (TGB), topiramato (TPM), vigabatrin (VGB);

MECCANISMO DI AZIONE ANTIEPILETTICI

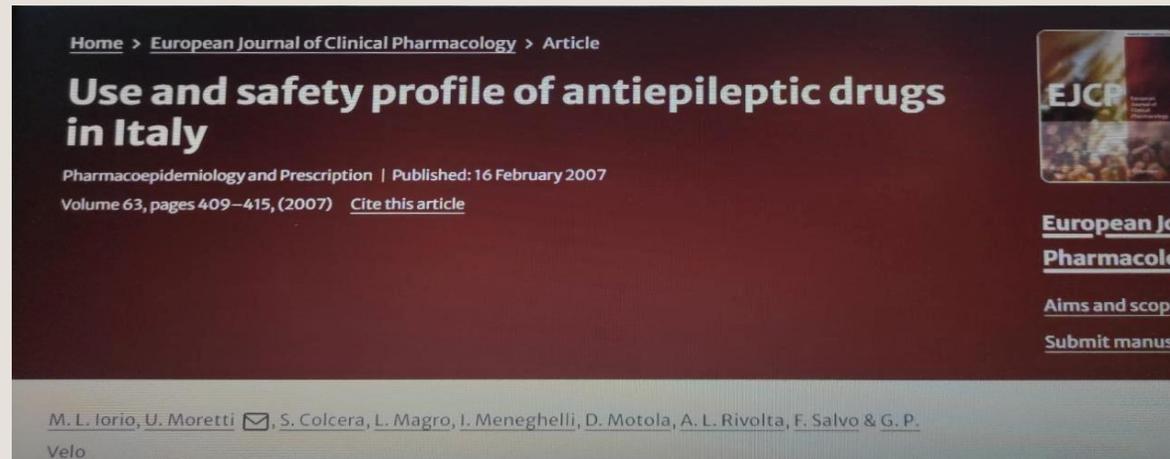
- 3) **Inibizione dei meccanismi eccitatori del glutammato e aspartato attraverso un blocco recettoriale o una inibizione del rilascio dei neurotrasmettitori; i farmaci che hanno questo tipo di attività includono: felbamato (FLB), lamotrigina (LTG), topiramato (TPM);**
- 4) **Blocco del rilascio dei neurotrasmettitori dalle vescicole sinaptiche attraverso il legame con specifiche proteine; questo meccanismo riguarda un solo farmaco, il LEVETIRACETAM (LEV) e molecole derivate**

Figura 7. Meccanismi di azione dei farmaci antiepilettici



I farmaci possono bloccare l'azione dei neurotrasmettitori eccitatori che diffondono la scarica epilettogena, come il glutammato; inibire la trasmissione della scarica deprimendo l'eccitabilità neuronale; o potenziare i neurotrasmettitori inibitori, come il GABA, che frenano il coinvolgimento di nuovi neuroni

FARMACI ANTIEPILETTICI PIÙ USATI IN ITALIA



- Si è visto che nelle 6 regioni il farmaco più usato è il FENOBARBITAL (con 4.26 DDD/1.000 abitanti) davanti a CARBAMAZEPINA (1.97), ACIDO VALPROICO (1.33) e GABAPENTIN (1.10).

FARMACI DI PRIMA GENERAZIONE VS FARMACI DI SECONDA GENERAZIONE

- A 30 anni dall'ingresso in terapia dei farmaci di seconda generazione, è possibile valutare gli effetti di questi farmaci sotto tre principali aspetti e soprattutto facendone un confronto con gli antiepilettici di prima generazione:
- 1) per gli aspetti farmacocinetici e di interazione con altri farmaci

Tabella 3.XIII. - Interazioni tra farmaci antiepilettici e contraccettivi orali estroprogestinici.

Farmaco	Interazione	Commento
Acido valproico, benzodiazepine, gabapentin, levetiracetam, pregabalin, tiagabina, vigabatrin, zonisamide	Nessuna interazione segnalata	
Carbamazepina, felbamato, fenitoina, fenobarbital, oxcarbazepina, primidone, topiramato (dosi ≤200 mg/die)	Questi farmaci stimolano il metabolismo dei componenti della pillola contraccettiva, riducendone l'efficacia	Le conseguenze dell'interazione possono essere minimizzate (ma non necessariamente eliminate) utilizzando in donne trattate con questi farmaci una pillola contenente 50 mg di etinil-estradiolo. Monitorare eventuali perdite intermestruali quali segnale di insufficiente attività contraccettiva
Lamotrigina	La lamotrigina non interferisce con l'efficacia della pillola contraccettiva. La pillola, tuttavia, può ridurre i livelli plasmatici di lamotrigina	Possono rendersi necessari aggiustamenti della posologia di lamotrigina quando sia iniziata (o interrotta) la somministrazione di contraccettivi orali
Etosuccimide	Dati non disponibili	

- 2) un ulteriore aspetto degli antiepilettici di seconda generazione è la breve emivita plasmatica che si riflette sul numero di somministrazioni giornaliere, mirate al mantenimento della copertura terapeutica durante un intervallo di dosaggio.
- 3) la tollerabilità dei nuovi antiepilettici

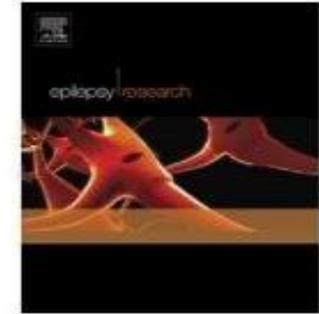
IL LEVETIRACETAM

- **PRINCIPIO ATTIVO:** è un derivato pirrolidico (del pirrolidone) dalla struttura chimica non correlata a quella degli altri antiepilettici. Che ha dimostrato di possedere effetti antiepilettici in una vasta gamma di modelli animali di epilessia con un profilo di attività distinto da quello di altri farmaci antiepilettici comunemente impiegati.
- **FARMACO DINAMICA:** Il meccanismo di azione principale del levetiracetam è mediato dal legame a un sito selettivo stereospecifico identificato come una proteina denominata SV2A delle vescicole sinaptiche che è coinvolta nell'esocitosi neurotrasmettitoriale. Altri meccanismi possono contribuire all'attività antiepilettica, tra cui una riduzione delle correnti del K^+ voltaggio-dipendenti e delle correnti del Ca^{2+} di tipo N.
- **FARMACOCINETICA:** Il levetiracetam viene rapidamente assorbito dopo somministrazione orale (cinetica della dose lineare). La concentrazione di picco viene raggiunta in 1 h dall'assunzione e la biodisponibilità orale si avvicina al 100%. . Il cibo rallenta la velocità di assorbimento ma non ne modifica l'entità. Il farmaco non si lega alle proteine plasmatiche, il volume di distribuzione è di 0,5-0.7 l/Kg. La principale via metabolica porta a un composto acido inattivo derivante dall'idrolisi del gruppo acetamidico, attraverso una via metabolica che non coinvolge il citocromo P450.



LEVETIRACETAM

- L'EMIVITA del levetiracetam varia in genere tra 6 e 8 h e non dipende dalla dose entro i range abituali, né dalla via di somministrazione né dal numero di somministrazioni.
- Il levetiracetam e i suoi metaboliti vengono escreti dal RENE.
- La clearance renale del levetiracetam è di circa 0.6 ml/min/Kg.
- Trattamento di alcune forme di epilessia generalizzate, soprattutto epilessia generalizzate idiopatiche associate a crisi toniche-cloniche e a crisi miocloniche. La dose iniziale può essere di 500 mg/die, con incrementi gradualmente fino a 1000-3000 mg/die in base alla risposta clinica. Il farmaco viene di regola prescritto in somministrazione bio-giornaliere
- Reazioni avverse: Il levetiracetam è un farmaco generalmente ben tollerato. Gli effetti avversi più rilevanti soprattutto nella pratica clinica post-marketing, sono rappresentati da disturbi comportamentali, irritabilità e depressione.
- Interazione con altri farmaci: non presenta interazioni con altri farmaci antiepilettici metabolizzanti a livello epatico (fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, acido valproico, lamotrigina, gabapentin e primidone).



Pharmacokinetics of levetiracetam XR 500 mg tablets

Elisabeth Rouits^a, Ingrid Burton^b, Evelyne Guénolé^c, Mona-Mihaela Troenaru^a, Armel Stockis^{a,*}, Maria Laura Sargentini-Maier^a

^a UCB Pharma S.A., Braine-l'Alleud, Belgium

^b SGS Life Science Services S.A., Bierges, Belgium

^c Thérapharm Recherches S.A., Caen, France

Received 7 September 2008; received in revised form 25 January 2009; accepted 1 February 2009
Available online 4 March 2009

PHARMACOKINETICS OF LEVETIRACETAM XR 500MG TABLETS

227

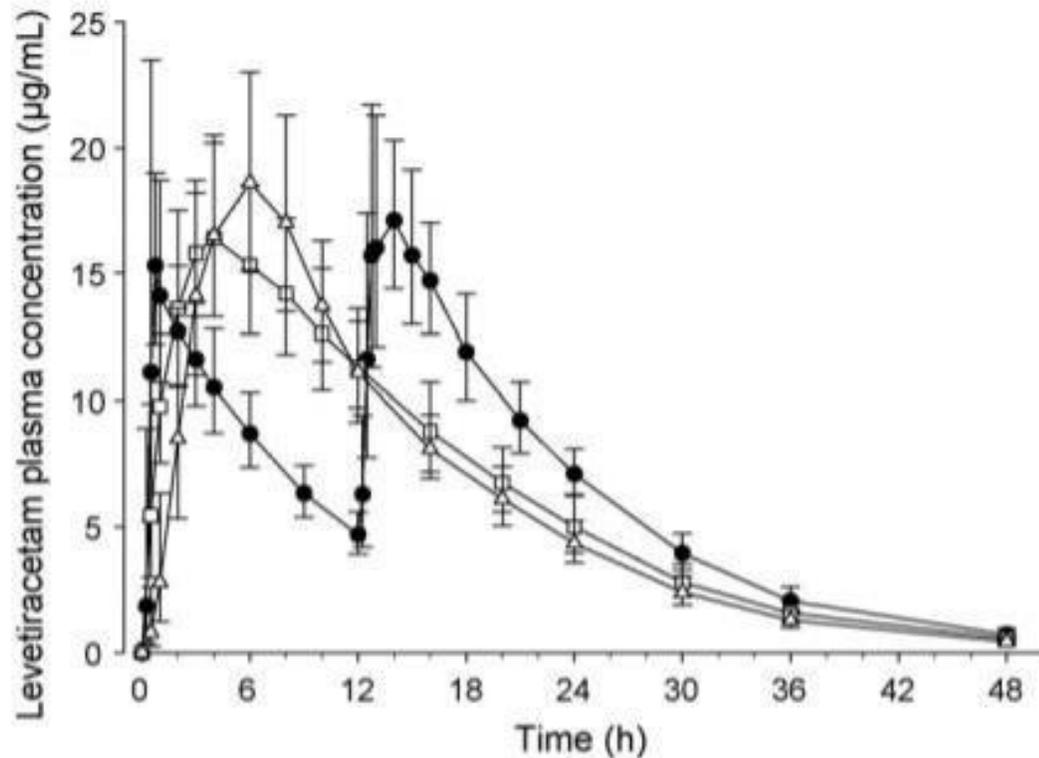


Figure 1 Geometric mean (S.D., $n=24$) levetiracetam plasma-concentration profiles after single dose intake of levetiracetam XR 1000 mg under fasted (open squares) or fed (open triangles) conditions, and after two doses of levetiracetam IR 500 mg 12 h apart under fasting conditions (filled circles).

Table 1 Single dose bioequivalence of levetiracetam XR and IR tablet under fasting conditions.

Parameter	Levetiracetam IR 500 mg q12h ($n=24$) ^a	Levetiracetam XR 1000 mg ($n=24$) ^a	CV% ^b	PE ^c	90% CI ^c
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	19.7 (17.1)	17.4 (17.9)	12.9	88.5	83.2; 94.2
T_{max} (h)	0.9 (0.5–3)	4 (2–10)	–	2.9	2.2; 3.2
$AUC_{(0-t)}$ ($\mu\text{g h/mL}$)	317 (13.9)	307 (15.1)	7.5	96.7	93.3; 100.3
AUC_{∞} ($\mu\text{g h/mL}$)	325 (13.8)	313 (15.1)	7.6	96.3	92.8; 99.9

^a Geometric mean (CV%) except for T_{max} (median; range).

^b Intra-subject coefficient of variation.

^c Point estimate of ratio of XR to IR formulations geometric least-squares means and 90% confidence intervals derived from ANOVA, except for T_{max} (median and 90% non-parametric confidence interval of the XR–IR difference).

228

E. Rouits et al.

Table 2 Effect of food on single dose.

Parameter	Levetiracetam XR 1000 mg fed ($n=24$) ^a	Levetiracetam XR 1000 mg fasted ($n=24$) ^a	CV% ^b	PE ^c	90% CI ^c
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	19.5 (20.9)	17.4 (17.9)	12.9	112.0	105.3; 119.2
T_{max} (h)	6 (3–8)	4 (2–10)	–	2.5	2.0; 3.5
$AUC_{(0-t)}$ ($\mu\text{g h/mL}$)	293 (16.2)	307 (15.1)	7.5	95.4	92.0; 99.0
AUC_{∞} ($\mu\text{g h/mL}$)	298 (16.1)	313 (15.1)	7.6	95.1	91.6; 98.6

^a Geometric mean (CV%) except for T_{max} (median; range).

^b Intra-subject coefficient of variation.

^c Point estimate of fed to fasted geometric least-squares means ratio and 90% confidence intervals derived from ANOVA, except for T_{max} (median and 90% non-parametric confidence interval of the fed–fasted difference).

PHARMACOKINETICS OF LEVETIRACETAM XR 500MG TABLETS

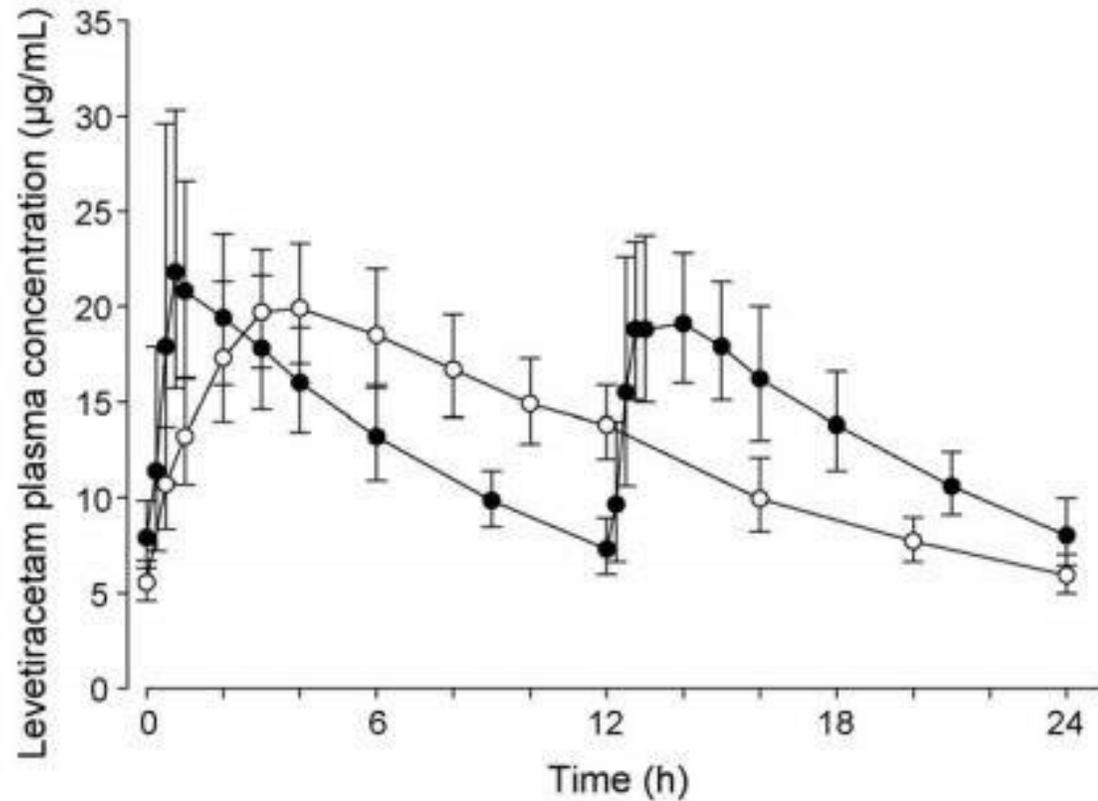


Figure 2 Geometric mean (S.D., $n=24$) levetiracetam plasma-concentration profiles on the seventh day of levetiracetam IR 500 mg b.i.d. (filled circles) or levetiracetam XR 1000 mg o.d. (open circles) dosing.

Table 3 Steady-state bioavailability comparison between levetiracetam XR and IR tablets.

Parameter	Levetiracetam IR 500 mg BID ($n=24$) ^a	Levetiracetam XR 1000 mg OD ($n=24$) ^a	CV% ^b	PE ^c	90% CI ^c
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	25.6 (18.6)	21.3 (14.2)	10.4	83.3	79.1; 87.8
T_{max} (h)	0.75 (0.25–2)	4 (2–6)	–	2.9	2.4; 3.2
$AUC_{(0-24\text{h})}$ ($\mu\text{g h/mL}$)	327 (15.9) ^d	309 (13.3)	4.4	94.2	92.1; 96.3
C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	8.0 (21.9) ^d	5.9 (17.2)	10.5	73.6	69.7; 77.6
$T_{50\% C_{max}}$ (h)	12.4 (26.3)	14.8 (14.0)	18.4	2.5	1.2; 3.7
$T_{75\% C_{max}}$ (h)	3.4 (67.1)	7.8 (27.1)	38.5	4.4	3.3; 5.4
C_{av} ($\mu\text{g/mL}$)	13.6 (15.8) ^d	12.9 (13.3)			
MRT (h)	10.6 (25.2) ^d	10.1 (23.1)			
PTF	1.27 (21.5) ^d	1.19 (11.7)			

^a Geometric mean (CV%) except for T_{max} (median; range).

^b Intra-subject coefficient of variation.

^c Point estimate of XR to IR formulations geometric least-squares means ratio, and 90% confidence intervals except for T_{max} (median and 90% non-parametric confidence interval of the XR–IR difference, and $T_{50\% C_{max}}$ and $T_{75\% C_{max}}$ (least-squares means and 90% non-parametric confidence interval of the XR–IR difference).

^d $n=23$; one subject had two missing samples at the end of the interval.

Pharmacokinetics of levetiracetam

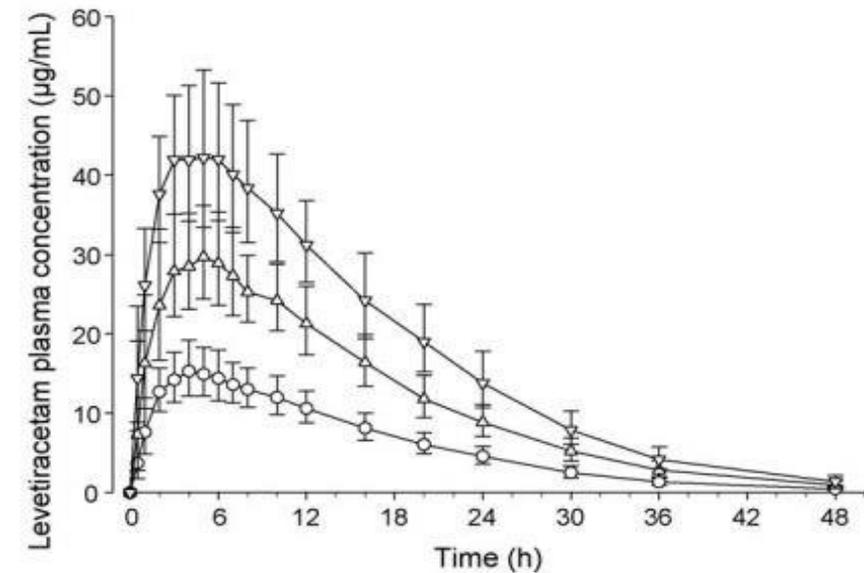


Figure 3 Geometric mean (S.D., $n=24$) levetiracetam plasma-concentration profiles after levetiracetam XR single rising doses of 1000 mg (circles), 2000 mg (triangles up) and 3000 mg (triangles down).

PHARMACOKINETICS OF LEVETIRACETAM XR 500MG TABLETS

Table 4 Dose-proportionality of levetiracetam following single rising doses of 1 g, 2 g and 3 g as XR tablets.

	Levetiracetam XR dose ^a			Regression line ^b	
	1000 mg	2000 mg	3000 mg	Slope	90% CI
C_{max}	16.2 (20.7)	31.5 (18.8)	46.2 (20.6)	0.953	0.907; 0.999
T_{max}	4.5 (2–8)	5.0 (2–10)	4.5 (2–10)		
$AUC_{(0-t)}$	280 (17.6)	559 (17.0)	839 (15.9)	0.998	0.973; 1.02
AUC_{∞}	285 (17.6)	570 (17.1)	855 (16.1)	0.998	0.973; 1.02
$t_{1/2}$	7.3 (12.1)	7.3 (14.1)	7.2 (13.1)	–0.0120	–0.0443; 0.0202
CL/F	58.4 (17.6)	58.5 (17.1)	58.5 (16.1)	0.00174	–0.0234; 0.0268
V_z/F	36.7 (22.0)	37.1 (21.3)	36.2 (18.0)	–0.0103	–0.0504; 0.0298

^a Geometric mean (geometric CV%) except for T_{max} (median; range).

^b Log–log least-squares linear regression.

Table 5 Number (%) of subjects with treatment-emergent adverse events (by preferred term), by treatment phase and overall.

	Bioequivalence study (N01160)			Dose-proportionality study (N01260)			Overall
	IR 500 BID	XR 1000 OD	XR 1000 FOOD	XR 1000	XR 2000	XR 3000	
N subjects with ≥ 1 AE	17 (71%)	14 (58%)	7 (29%)	5 (21%)	11 (46%)	13 (54%)	38 (79%)
Asthenia	14 (58%)	10 (42%)	2 (8.3%)	1 (4.2%)	5 (21%)	4 (17%)	24 (50%)
Somnolence	3 (13%)	3 (13%)	1 (4.2%)	2 (8.3%)	3 (13%)	5 (21%)	15 (31%)
Dizziness	1 (4.2%)	0	0	0	0	4 (17%)	5 (10%)
Insomnia	2 (8.3%)	1 (4.2%)	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	5 (10%)
Rhinitis	1 (4.2%)	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	2 (8.3%)	5 (10%)

Overall incidences of at least 10%.

TERAPIA DI LEVETIRACETAM IN GRAVIDANZA



- **LO STUDIO MONEAD**

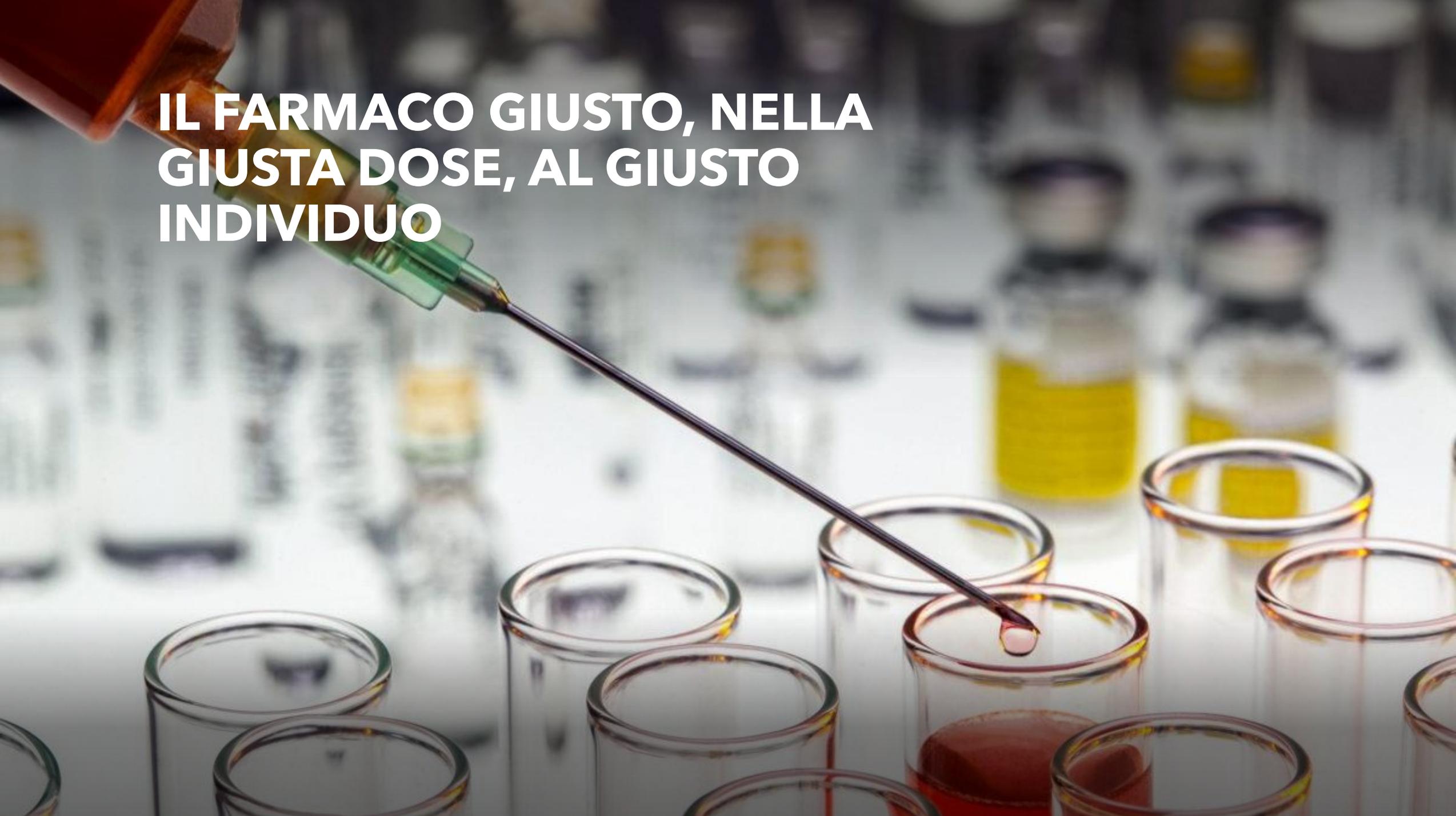
. Un nuovo studio condotto dall'università di Pittsburgh e pubblicato su Lancet Neurology ha rilevato che i bambini esposti in utero ai farmaci antiepilettici comunemente prescritti alle mamme non hanno esiti sullo sviluppo neurologico peggiori rispetto ai figli di donne sane.

L'importanza della lamotrigine e del levetiracetam per il trattamento dell'epilessia di donne in gravidanza

MONITORAGGIO DEI LIVELLI PLASMATICI DEI FARMACI ANTIEPILETTICI

- LE SITUAZIONI IN CUI IL MONITORAGGIO DELLE CONCENTRAZIONI PLASMATICHE È PARTICOLARMENTE INDICATO SONO LE SEGUENTI:
 - 1) Individuazione del valore di concentrazione a cui il paziente ha dimostrato un effetto ottimale (per stabilire un riferimento da utilizzare nell'eventualità di successive modificazioni del quadro clinico);
 - 2) Controllo inadeguato della crisi nonostante la prescrizione di posologie elevate (ad esempio, per identificare pazienti che presentano una farmacocinetica anormale, o una scarsa compliance);
 - 3) Per differenziare tra segni di sotto- e di sovra-dosaggio (talvolta concentrazioni plasmatiche eccessive possono dar luogo a peggioramento paradossale delle crisi);
 - 4) Per avere un elemento aggiuntivo corroborante una sospetta diagnosi di tossicità (soprattutto quando le manifestazioni di tossicità non siano facilmente differenziabili da quella della patologia sottostante);
 - 5) Quando il paziente presenti reazioni farmacologiche inattese in rapporto alla posologia somministrata;
 - 6) In presenza di condizioni fisiopatologiche che comportano una alterata farmacocinetica (ad esempio nell'anziano, nel bambino e in presenza di patologie associate).
 - 7) Per prevenire o identificare interazioni che comportino un'alterazione della cinetica del farmaco, e per stabilire, in presenza di una politerapia, quale dei diversi farmaci somministrati necessiti di modifica posologica;
 - 8) Per meglio stabilire l'entità di modificazioni posologiche con farmaci che presentino cinetiche non lineari (soprattutto fenitoina);
 - 9) Qualora si sospetti una scarsa aderenza (compliance) del paziente al regime terapeutico.

**IL FARMACO GIUSTO, NELLA
GIUSTA DOSE, AL GIUSTO
INDIVIDUO**



Bibliografia

<https://www.sifweb.org/sif-magazine/articolo/dermatite-atopica-dalle-terapie-classiche-ai-nuovi-farmaci-biologici-2023-11-30>

https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_003792_045676_FI.pdf&sys=m0b1l3

<https://www.marionegri.it/magazine/farmaci-biologici>

https://www.pianetachimica.it/mol_mese/mol_mese_2010/03_Glicoproteina-P/Glicoproteina-P_1.htm

<https://www.crea3d.com/it/blog/la-stampa-3d-nel-settore-farmaceutico-b74>