

Stato stazionario

Velocità di somministrazione = $CL \cdot C_{ss}$

Velocità di eliminazione = $CL \cdot C$

→ Velocità di eliminazione = Velocità di somministrazione

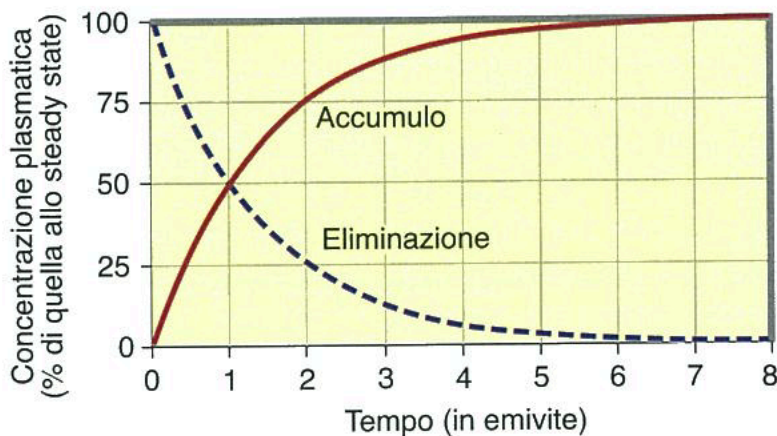


FIGURA 3-3. Andamento dell'accumulo e della eliminazione di un farmaco nel tempo durante una infusione continua a velocità costante. **Linea continua:** concentrazioni plasmatiche che esprimono l'accumulo di farmaco in seguito a somministrazione a velocità costante. Il 50% della concentrazione allo *steady-state* viene raggiunto dopo una emivita, il 75% dopo due emivite e oltre il 90% dopo quattro emivite. **Linea tratteggiata:** concentrazioni plasmatiche che esprimono l'eliminazione del farmaco dopo infusione costante di un farmaco che ha raggiunto lo *steady-state*. Dopo una emivita viene eliminato il 50% del farmaco, dopo due emivite il 75% ecc. Come regola empirica si può considerare che, dal momento dell'inizio del regime posologico, deve trascorrere un periodo di tempo pari a quattro emivite prima che si raggiunga il massimo effetto, in quanto solo in quel momento la curva dell'accumulo del farmaco raggiunge il 90% della concentrazione allo *steady-state*.

Stato stazionario

- somministrazione intermittente -

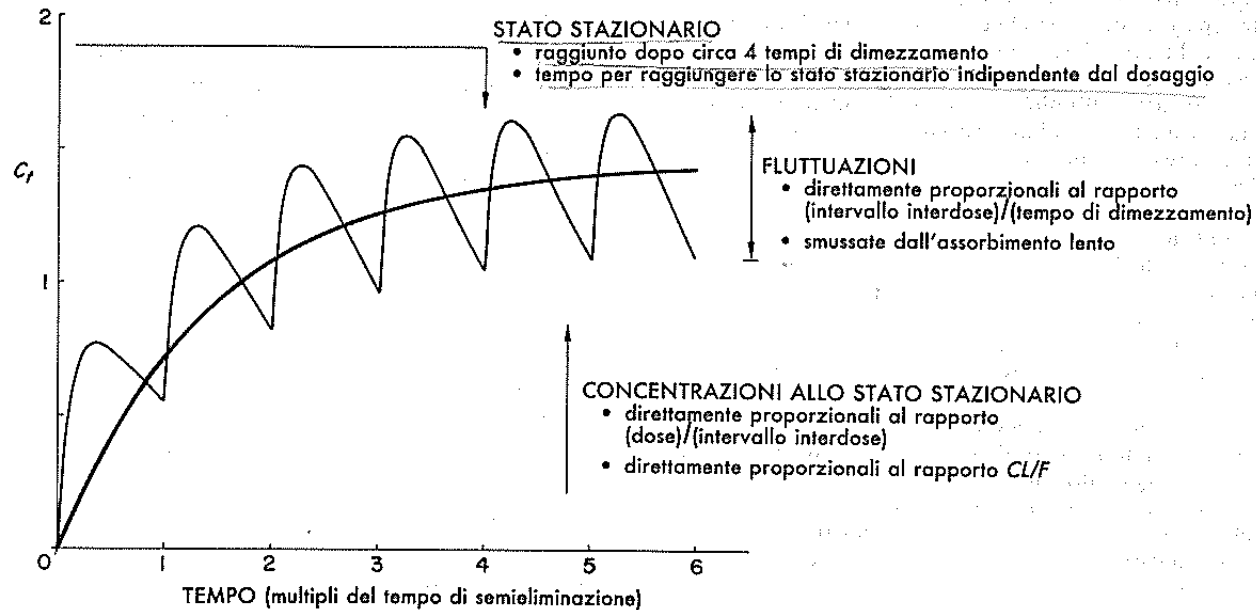


Figura 1.6. Relazioni farmacocinetiche fondamentali per la somministrazione ripetuta di farmaci.

La linea sottile rappresenta l'andamento dell'accumulo del farmaco durante la somministrazione ripetuta di un farmaco a intervalli uguali al suo tempo di semieliminazione, quando l'assorbimento del farmaco è 10 volte più rapido della sua eliminazione. Al crescere della velocità relativa di assorbimento, i massimi di concentrazione tendono a 2 e i minimi tendono a 1 durante lo stato stazionario. La linea spessa rappresenta l'andamento della concentrazione durante la somministrazione di una dose equivalente mediante infusione endovenosa continua. Le curve sono basate sul modello a un solo compartimento. La concentrazione media (\bar{C}_m) quando viene raggiunto lo stato stazionario durante la somministrazione intermittente di un farmaco è data da:

$$\bar{C}_m = \frac{F \cdot \text{dose}}{CL \cdot T}$$

dove F = disponibilità frazionaria della dose e T = intervallo (tempo) interdose. Se si sostituisce la velocità di infusione a $F \cdot \text{dose}/T$, questa formula è equivalente all'equazione 1 e fornisce la concentrazione mantenuta nello stato stazionario durante l'infusione endovenosa continua.

Biodisponibilità

La quantità di farmaco che raggiunge la circolazione sistemica può essere espressa come frazione F della dose ed è detta biodisponibilità

L'equazione (1) quindi diventa:

$$F \cdot \text{velocità di somministrazione} = CL \cdot C_{ss}$$

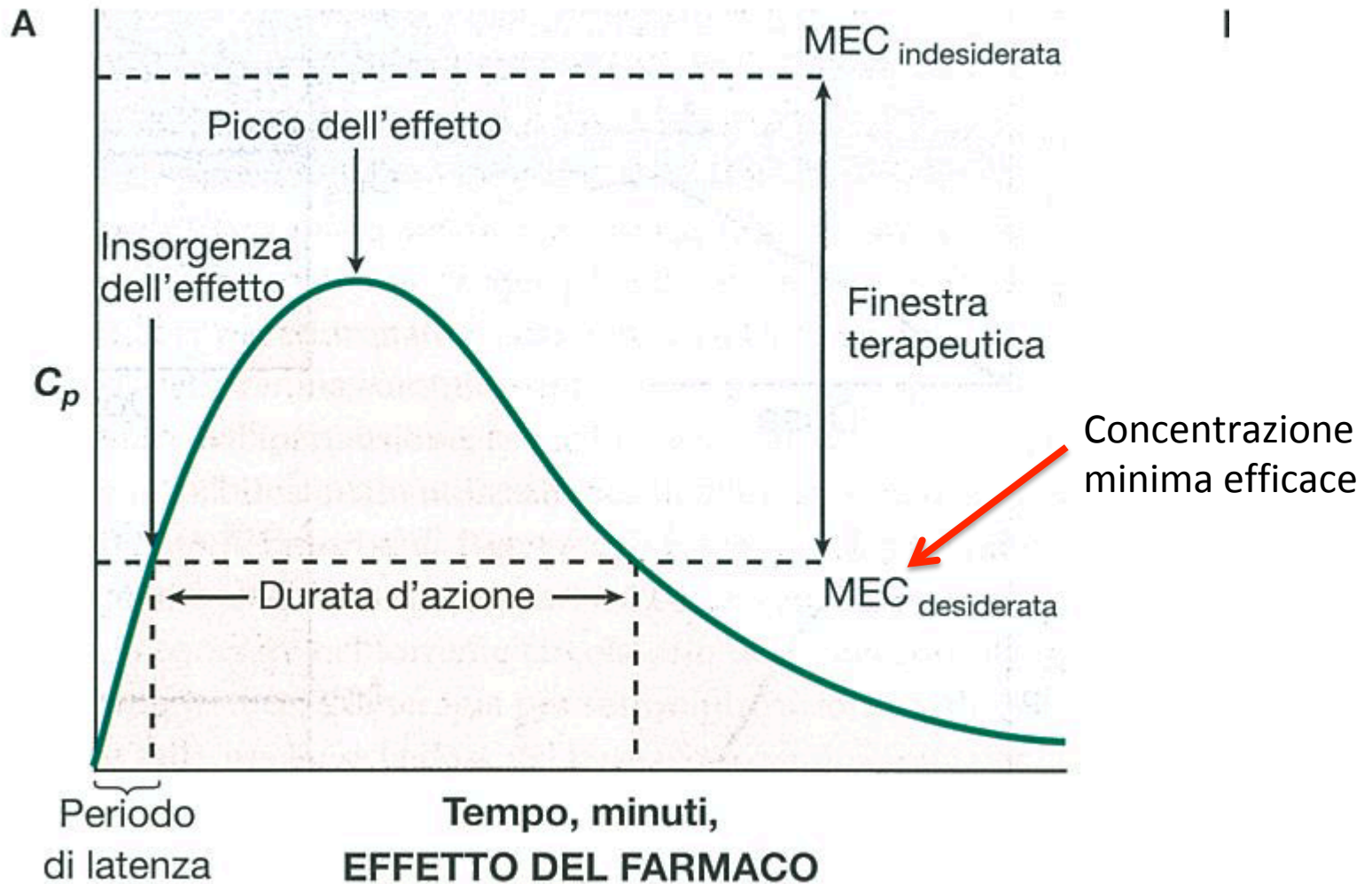
Progettazione e ottimizzazione dei regime posologici

- Quale grado di effetto del farmaco si desidera/può ottenere?
- Con quale frequenza e in quale misura si deve cambiare dosaggio?

Livello bersaglio

- Si sceglie una concentrazione allo stato stazionario desiderata (**bersaglio**) del farmaco e si calcola un dosaggio che lasci prevedere questo valore
- L'obiettivo terapeutico può essere definito facendo riferimento a un intervallo desiderabile per la C_{ss} , detto **intervallo terapeutico**
 - Limite inferiore \cong concentrazione di farmaco che produce la metà del massimo effetto terapeutico possibile
 - Limite superiore: non più di 5 – 10% dei pazienti subiscono effetto tossico

Livello bersaglio



Dose di mantenimento

Nella maggior parte delle situazioni cliniche, i farmaci sono somministrati in una serie di dosi ripetute per mantenere una concentrazione in stato stazionario del farmaco nel plasma entro un dato intervallo terapeutico

→ calcolo dell'appropriato dosaggio di mantenimento:

Velocità di somministrazione = velocità di perdita

Velocità di somministrazione = C_p desiderata • CL/F

Dose di mantenimento

Esempio:

- Paziente di 68 kg affetto da asma bronchiale acuta
- Si desidera ottenere una C_{ss} plasmatica di 15 mg/l di teofillina
- $CL = 0,65$ ml/min/kg
- Il farmaco viene somministrato come infusione e.v. $\rightarrow F = 1$

$$\begin{aligned} \text{Velocità di somministrazione} &= C_p \text{ desiderata} \cdot CL/F \\ &= 40 \text{ mg/ora di teofillina} \end{aligned}$$

Inoltre:

Le preparazioni endovenose di teofillina sono disponibili sotto forma di sale dell'etilendiamina (aminofillina), che contiene l'85% di teofillina \rightarrow

$$\text{velocità di somministrazione} = 47 \text{ mg/ora di aminofillina}$$

Dose di attacco

La dose di attacco è costituita da una dose, o serie di dosi, che può essere somministrata all'inizio della terapia allo scopo di raggiungere rapidamente la concentrazione bersaglio:

$$\text{Dose di attacco} = C_p \text{ desiderata} \cdot V_{ss}/F$$

Esempio: lidocaina ha $t_{1/2} = 1 - 2$ ore

Per raggiungere le concentrazioni terapeutiche allo stato stazionario servono $4 t_{1/2} = 4 - 8$ ore

→ Non compatibile con le richieste temporali della condizione patologica → è necessaria una dose di attacco

Individualizzazione del dosaggio

- F, CL, V_{ss}, t_{1/2}
- Velocità di assorbimento e distribuzione
- Variazioni prevedibili di questi parametri



Progettazione regime posologico razionale

!!! Alle variazioni imprevedibili tra individui normali !!!

Monitoraggio terapeutico

Le misure delle concentrazioni dei farmaci allo stato stazionario servono principalmente per perfezionare la stima del rapporto CL/F per il paziente sottoposto a trattamento

Dalla equazione

$$F \cdot \text{velocità di somministrazione} = CL \cdot C_{ss}$$

Ricaviamo

$$(CL/F)_{\text{paziente}} = \text{velocità di somministrazione} / C_{ss}(\text{misurata})$$

La nuova stima del rapporto CL/F può essere usata per regolare la dose di mantenimento:

$$\text{Velocità di somministrazione} = C_p \text{ bersaglio} \cdot (CL/F)_{\text{paziente}}$$

Monitoraggio terapeutico

- ❖ Tempo di campionamento per la misura della concentrazione di farmaco
 - Immediatamente prima della successiva dose programmata
- ❖ Relazione del momento di campionamento con l'inizio del regime posologico di mantenimento
- ❖ Specificità delle determinazioni dei farmaci

Farmacocinetica

- esempio da uno studio clinico -

Vol. 10, 3717–3727, June 1, 2004

Clinical Cancer Research 3717

A Phase I and Pharmacological Study with Imidazolium-*trans*-DMSO-imidazole-tetrachlororuthenate, a Novel Ruthenium Anticancer Agent

Jeany M. Rademaker-Lakhai,^{1,2}
Desiree van den Bongard,^{1,2} Dick Pluim,¹
Jos H. Beijnen,^{1,2,3} and Jan H. M. Schellens^{1,2,3}

¹The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, the Netherlands;
²Slotervaart Hospital, Amsterdam, the Netherlands; ³Faculty of
Pharmaceutical Sciences, University of Utrecht, Utrecht, the
Netherlands

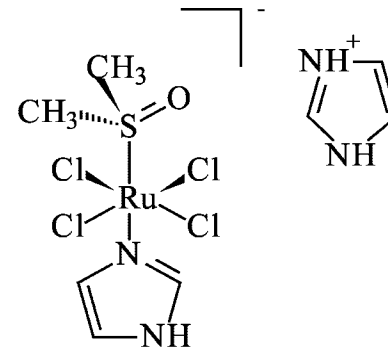


Fig. 1 Chemical structure of NAMI-A. Molecular weight = 458.18 g/mol. Molecular formula, C₈H₁₅Cl₄N₄ORu(III)S.

Farmacocinetica

- esempio da uno studio clinico -

Pharmacokinetic Analysis. Noncompartmental pharmacokinetic parameters were estimated by the computer program WinNonlin (version 3.0; Pharsight Corp., CA). The maximal drug concentration (C_{\max}) was derived directly from the experimental data. The area under the concentration-time curve (AUC) from time point 0 to 24 h (AUC_{0-24} ; *i.e.*, day 1) after start of the i.v. infusion, NAMI-A was calculated by the linear trapezoidal method, as well as for the AUC from time point 96–120 h (AUC_{96-120} ; *i.e.*, day 5). The terminal half-life, total body clearance (Cl) and volume of distribution of steady state (V_{ss}) were estimated by extrapolation of the terminal elimination phase by the last 3–4 data points of the plasma ruthenium concentration-time curves. Pearson correlation coefficients were calculated between kinetic parameters. The PK parameters were reported as mean \pm SD.

The total accumulation of ruthenium in WBC was reported as the concentration of ruthenium in nanomoles (measured by atomic absorption spectrophotometry) per mg protein (measured with the Bradford method) and was quantified in 23 patients.

Table 1 Patient characteristics

	No. of patients	% of patients
Total number	24	
Male/female	14/10	58/42
Median age (range)	56 (35–70)	
WHO performance status		
0	2	8
1	17	71
2	5	21
Previous therapy		
Radiotherapy, systemic therapy and surgery	7	29
Surgery and systemic therapy	8	33
Radiotherapy and systemic therapy	3	13
Systemic therapy	6	25
Tumor type		
Colon	5	
Colorectal	2	
Non-small cell lung carcinoma	2	
Melanoma	2	
Ovary	2	
Mesothelioma	2	
Pancreas	2	
Synovial sarcoma	1	
Bile duct carcinoma	1	
Gastric	1	
Broncho Alveolar	1	
Oesophageal	1	
Liposarcoma	1	
Leiomyosarcoma	1	

Farmacocinetica

- esempio da uno studio clinico -

Table 2 Dose escalation

Dose (mg/m ² /day)	2.4	4.8	9.6	19.2	38.4	76.8	115	172.5	230	300	400	500
<i>N</i>	1	1	1	1	1	1	1	3	3	6	3	2
No. of cycles	8	1	1	2	6	2	2	5	6	9	5	2

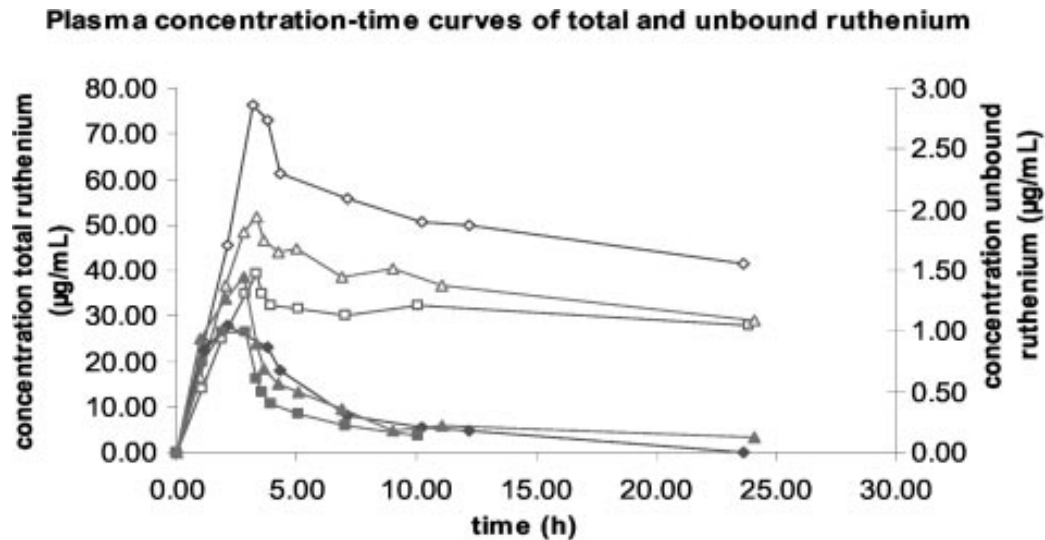


Fig. 2 Plasma concentration-time curves of total (*open symbols*) and unbound ruthenium (*closed symbols*) during course one in patients receiving 230 mg/m²/day (□), 300 mg/m²/day (△) and 400 mg/m²/day (◇).

Table 6 Summary of noncompartmental pharmacokinetic parameters for total and ultrafiltrable ruthenium

SDs were not calculated for $n < 3$.

Total ruthenium concentrations						Unbound ruthenium concentrations				
Dose level (mg/m ² /day)	C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	$T_{1/2}^a$ (h)	AUC _{0–24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	Cl (liter/h)	V_{ss} (liter)	C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	$T_{1/2}$ (h)	AUC _{0–24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	Cl (liter/h)	V_{ss} (liter)
Day 1 course 1										
2.4	0.5	NE	8.8	0.02	8.6	NE	NE	NE	NE	NE
4.8	0.7	59	11.9	0.13	11.2	NE	NE	NE	NE	NE
9.6	2.2	73	35.6	0.08	8.3	NE	NE	NE	NE	NE
19.2	3.4	28	41.7	0.34	13.6	NE	NE	NE	NE	NE
38.4	10.5	56	156	0.12	9.4	0.23	3.0	0.9	55.2	214
76.8	14.0	86	257	0.08	9.9	0.64	3.0	2.1	47.6	164
115	25.5	49	459	0.15	10.8	0.69	2.0	2.2	92.3	230.1
172.5	37.4 ± 6.2	37 ± 18.6	579 ± 92	0.20 ± 0.03	10.1 ± 3.6	0.9 ± 0.2	6.0 ± 3.0	3.2 ± 2.7	71.5 ± 36.1	349 ± 29.3
230	55.8 ± 18.7	60 ± 36.5	895 ± 228	0.14 ± 0.06	10.7 ± 4.1	1.2 ± 0.3	9.0 ± 6.2	6.2 ± 2.1	64.1 ± 29.0	489 ± 164
300	72.3 ± 22.3	49 ± 23.9	1789 ± 1249	0.13 ± 0.06	7.9 ± 1.6	1.3 ± 0.3	8.3 ± 3.7	6.2 ± 3.5	66.8 ± 44.2	436 ± 64.5
400	77.5 ± 22.7	25 ± 6.7	1218 ± 321	0.29 ± 0.05	10.9 ± 3.0	1.1 ± 0.7	9.9 ± 6.3	7.3 ± 4.6	124 ± 80.1	1516 ± 742
500	66.70	32	1093	0.31	14.2	1.79	8.7	10.0	79.0	690
Dose level (mg/m ² /day)	C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	$T_{1/2}$ (h)	AUC _{96–120} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	Cl (liter/h)	V_{ss} (liter)	C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	$T_{1/2}$ (h)	AUC _{96–120} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	Cl (liter/h)	V_{ss} (liter)
Day 5 course 1										
2.4	1.7	127	38.4	0.01	2.3	NE	NE	NE	NE	NE
4.8	1.9	89.1	41.2	0.03	3.8	NE	NE	NE	NE	NE
9.6	4.5	65.5	101	0.03	3.2	NE	NE	NE	NE	NE
19.2	10.8	67.5	231	0.04	3.8	NE	NE	NE	NE	NE
38.4	25.3	48.6	502	0.04	3.0	0.2	10.6	2.1	25.5	364.2
76.8	43.8	43.8	946	0.04	2.4	0.4	4.1	3.6	37.2	182.5
115	71.6	54.7	1504	0.05	3.6	0.8	5.8	6.3	41.7	278.4
172.5	96.5 ± 2.1	55.6 ± 25.5	3003 ± 1750	0.04 ± 0.01	3.1 ± 0.7	1.2 ± 0.3	26.9 ± 22.4	16.2 ± 10.5	19.7 ± 13.6	438 ± 67.2
230	150 ± 33.2	184 ± 90.4	3237 ± 640	0.01 ± 0.005	3.4 ± 0.9	1.4 ± 0.2	11.7 ± 4.9	12.0 ± 3.9	31.8 ± 11.4	418 ± 169
300	183 ± 17.3	69.9 ± 27.3	3737 ± 304	0.04 ± 0.01	4.2 ± 0.6	1.9 ± 0.3	15.1 ± 1.2	19.0 ± 3.3	19.5 ± 5.3	391 ± 108
400	229 ± 65.9	30.4 ± 20.3	3829 ± 458	0.10 ± 0.04	3.3 ± 1.1	1.6 ± 0.2	13.2 ± 9.0	17.5 ± 3.5	29.7 ± 8.2	615 ± 119
500	144	41.0	2519	0.13	6.4	1.1	37.4	15.8	46.2	964

^a $T_{1/2}$, terminal half-life; AUC, area under the concentration-time curve; Cl, mean plasma clearance; V_{ss} , volume of distribution of steady state; NE, not evaluable.

Farmacocinetica

- esempio da uno studio clinico -

Results: Twenty-four patients were treated at 12 dose levels (2.4–500 mg/m²/day). At 400 mg/m²/day, blisters developed on the hands, fingers, and toes. At 500 mg/m²/day, blisters persisted from weeks to months and slowly regressed. Although no formal common toxicity criteria (CTC) grade 3 developed, painful blister formation was considered dose limiting. Because the first signs developed at 400 mg/m²/day, the advised dose for further testing of NAMI-A was determined to be 300 mg/m²/day on this schedule. PK analysis revealed a linear relationship between dose and area under the concentration-time curve (AUC) of total and unbound ruthenium ($R^2 = 0.75$ and 0.96 , respectively) over the whole dose range. Plasma clearance of total ruthenium was 0.17 ± 0.09 liter/h, and terminal half-life was 50 ± 19 h. The volume of distribution at steady state of total ruthenium was 10.1 ± 2.8 liters. The accumulation of ruthenium in WBC was not directly proportional to the increasing total exposure to ruthenium. One patient with pretreated and progressive nonsmall cell lung cancer had stable disease for 21 weeks.

Conclusion: NAMI-A can be administered safely as a 3-h i.v. infusion at a dose of 300 mg/m²/day for 5 days, every 3 weeks.

