

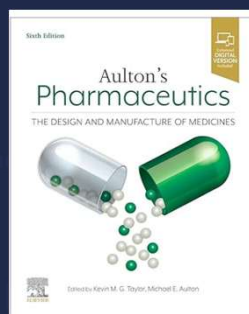


**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE**

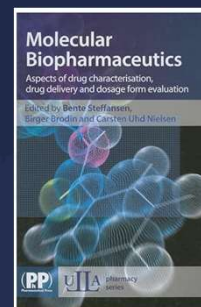
Introduzione alla BIOFARMACEUTICA

Ass. Prof. Massimiliano Pio di Cagno

07/10/2025



Cap 21

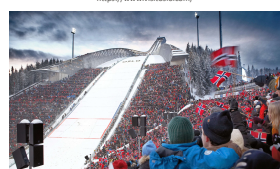


Cap 4.2

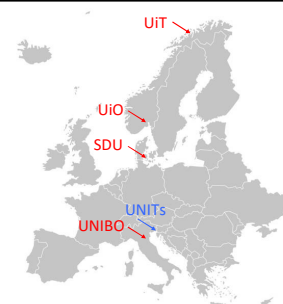
Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UnitS



Nome: Massimiliano Pio di Cagno
Nato a: Bassano del Grappa (Vi)
Stato civile: Sposato, 3 figli
Lingue: Italiano, Inglese, Danese, Norvegese



<https://www.visitoslo.com/>



EDUCAZIONE

2013 Programma di formazione dei docenti (200 ore, SDU, Danimarca)
2012 Dottorato di Ricerca in «Pharmaceutics» (SDU, Danimarca)
2008 Laura in CTF (Alma Mater Studiorum, Università di Bologna, Italia)

PROFESSIONE

2018-2024 Professore Associato in Scienze Farmaceutiche (UiO, Norvegia)
2014-2018 Professore Associato in Scienze Farmaceutiche (UiT, Norvegia)
2013-2014 Assistente Professore in Scienze Farmaceutiche (SDU, Danimarca)



<https://www.dimensionefuturoviaggi.it/romso-caccia-allaurora-borale/>



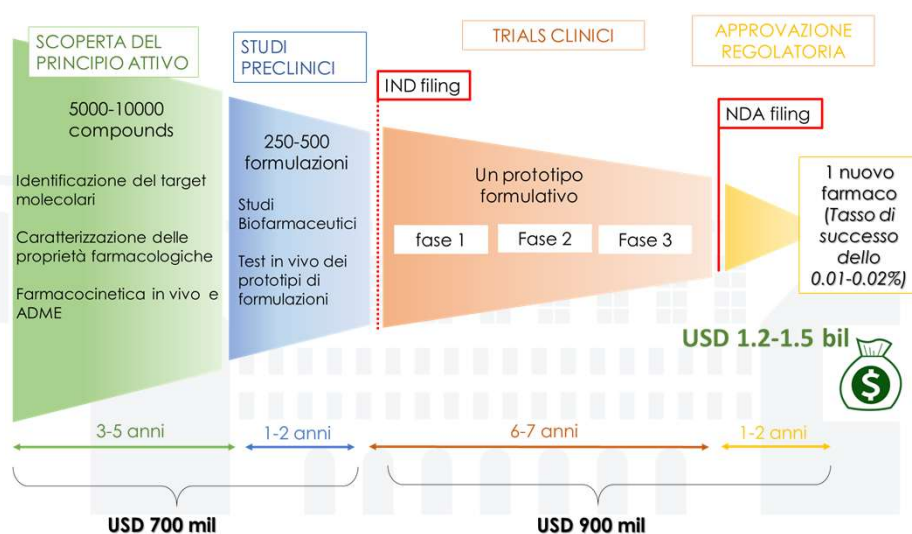
<https://www.visitodense.com/tourist/what-do/map-bicycle-paths-cadence>

OBBIETTIVI FORMATIVI DELLA LEZIONE

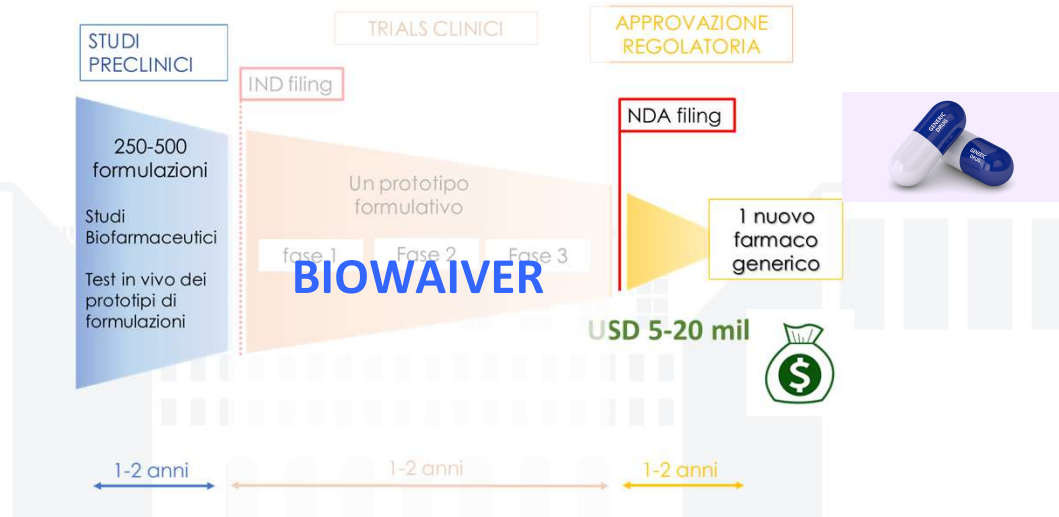
Al termine della lezione, lo studente deve essere in grado di:

- Fornire una definizione corretta di biofarmacia e biodisponibilità;
- Distinguere tra biodisponibilità assoluta e relativa;
- Fornire una definizione corretta bioequivalenza e biosimilarità;
- descrivere il sistema di classificazione biofarmaceutica (BCS) e Perché è utile nella tecnologia farmaceutica;
- contestualizzare la regola del "5" di Lipinski nell'ambito dell'assorbimento orale dei farmaci;
- elencare e descrivere le proprietà che possono influenzare l'assorbimento del farmaco (ad esempio, ma non solo, lipofilia, dimensioni molecolari, strato d'acqua indisturbato)
- descrivere il sistema di classificazione biofarmaceutica (BCS) e Perché è utile nella tecnologia farmaceutica

IL «GIOCO D'AZZARDO» DELLO SVILUPPO DEL FARMACO



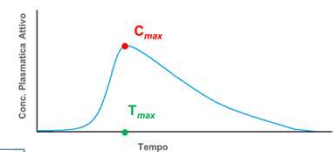
LO SVILUPPO DEL FARMACO GENERICO



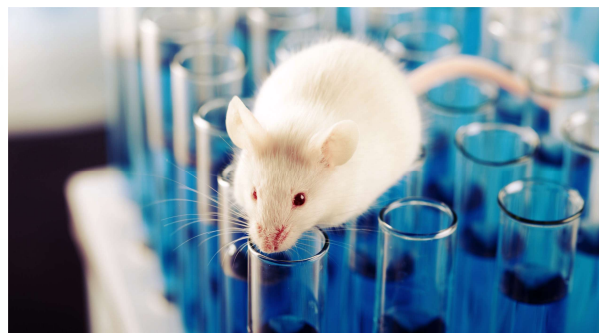
5

VALUTAZIONE PRECLINICA DI NUOVI PROTOTIPI FORMULATIVI

- Parametri farmacocinetici (i.e., profilo di biodisponibilità)



Prototipo
formulazione



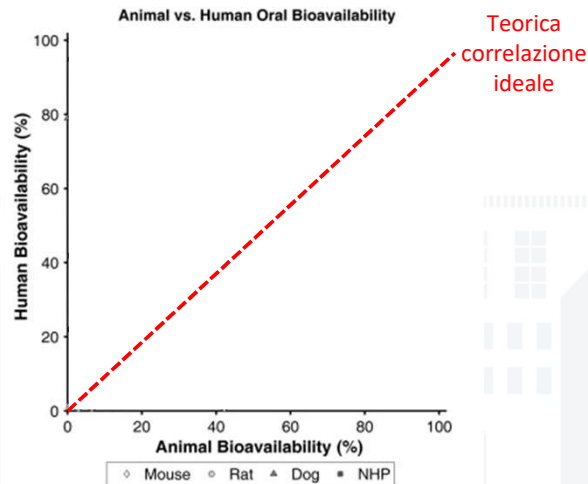
Stima
insoddisfacente

Studi animali in vivo

NDA e
Trial clinici

6

L' INPREVEDIBILITA' DEGLI STUDI ANIMALI



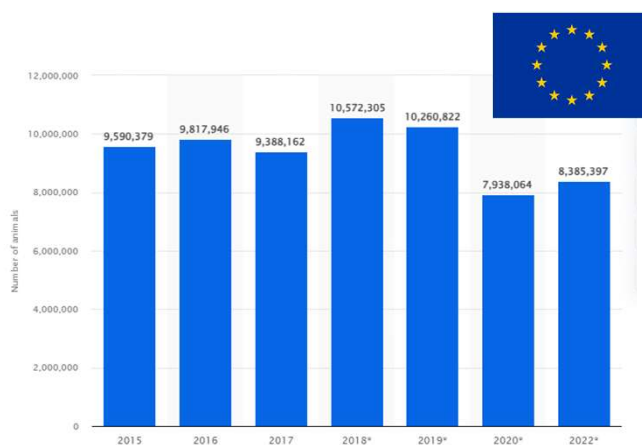
7

H. Maather et al. / European Journal of Pharmaceutical Sciences 57 (2014) 280–291 <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2013.08.018>

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

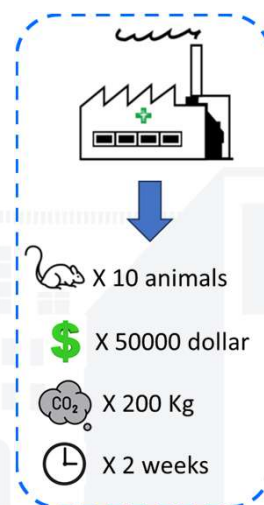


L' INSOSTENIBILITA' DEGLI STUDI ANIMALI



Details: EU; 2015 to 2022; EU member states and Norway

© Statista 2025

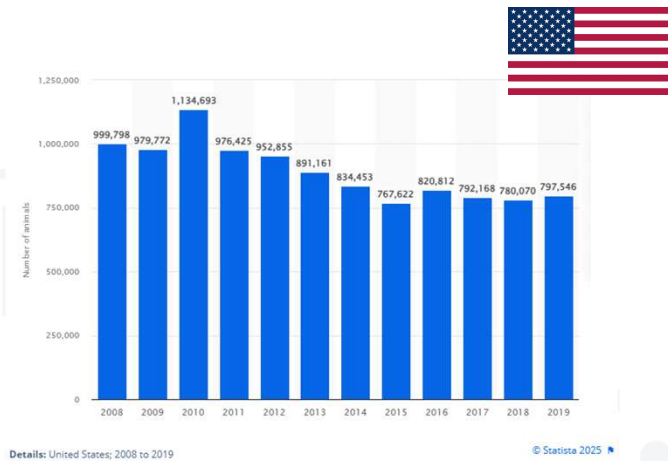


8

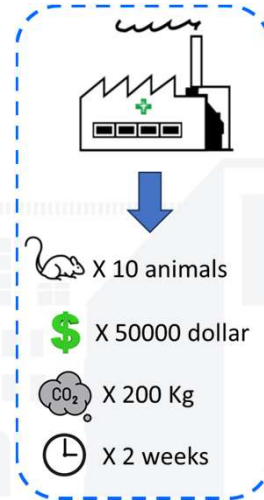
Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs



L' INSOSTENIBILITA' DEGLI STUDI ANIMALI



Le statistiche US escludono ratti, topi, uccelli o pesci
Stima totale 100-110 mil. Animali sacrificati/anno



9

LA NUOVA ERA DELLA «BIOFARMACEUTICA»

- **Bio**: deriva dal tardo greco "Bios" (βίος) che significa "vita";
- **Farmaceutica** deriva dal tardo greco "pharmakon" (φάρμακον), che significa "farmaco"; "Lo studio delle proprietà fisiche e chimiche dei farmaci e del loro corretto dosaggio in relazione all'inizio, alla durata e all'intensità dell'azione del farmaco"

«To bring science into pharmaceutical science»
Cit. Paul C. Stein



10

L'OBIETTIVO DELLA BIOFARMACEUTICA:

DA «TRIAL AND ERROR» A «QUALITY BY DESIGN»

Approccio «alla cieca»,
Per tentativi



“Wing theory” vale a dire la
teoria del funzionamento
delle ali, è stata introdotta da
Lanchester e Ludwig Prandtl in
1918



Approccio «qualità per
progettazione»

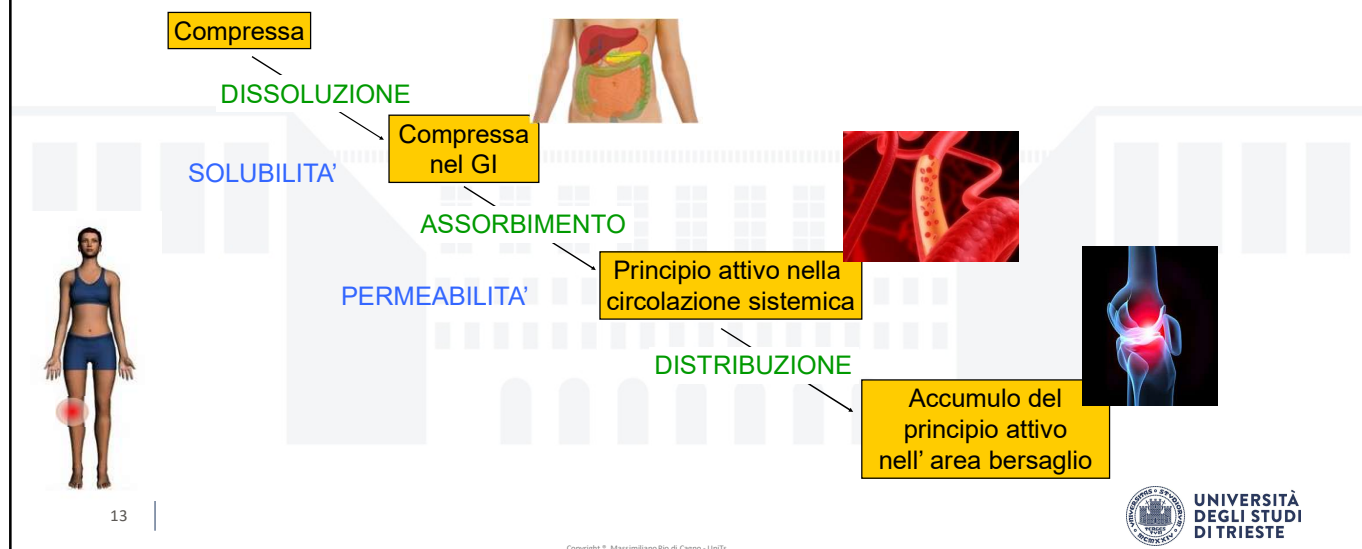
11

COME I FARMACI SVILUPPANO UN EFFETTO TERAPEUTICO



12

COME I FARMACI SVILUPPANO UN EFFETTO TERAPEUTICO



BIODISPONIBILITÀ: UN RIPASSO

Definizione FDA

La quantità totale di principio attivo assorbito da una formulazione farmaceutica, espressa come relativa (e.g., %), che diventa disponibile nel sito d'azione

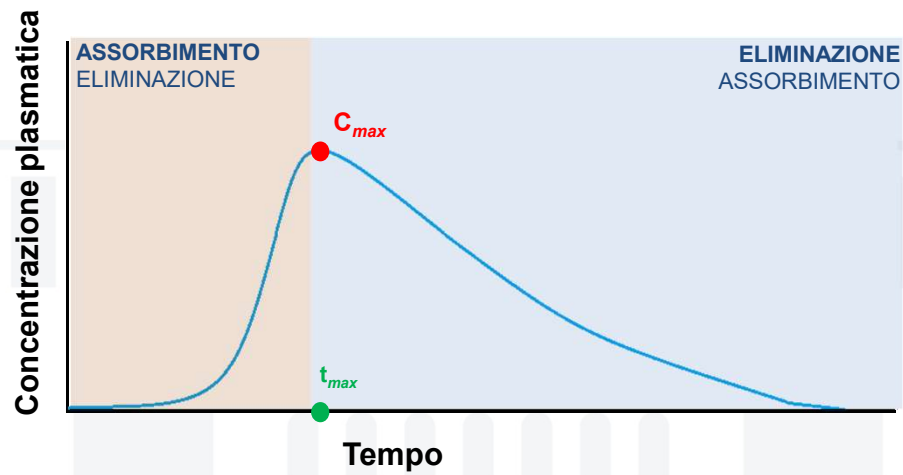


Definizione pratica

La quantità totale, espressa come relativa (e.g., %), di una dose di principio attivo somministrata che raggiunge intatta la circolazione sistemica



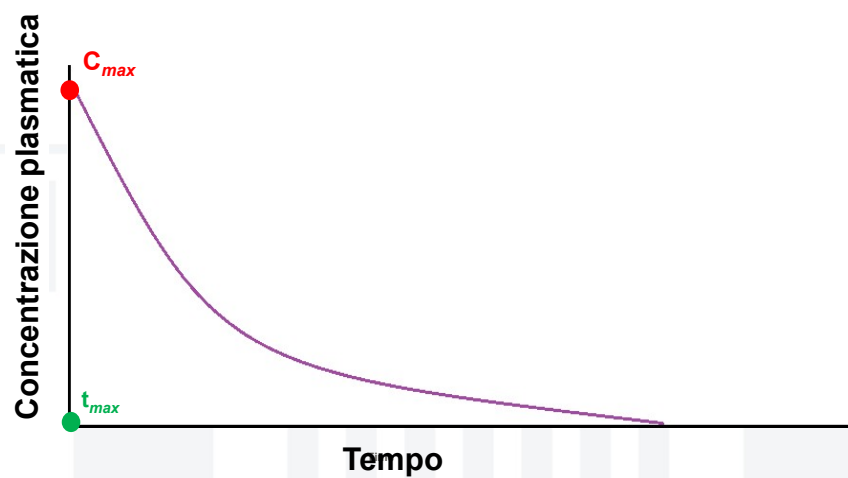
BIODISPONIBILITÀ ORALE



15

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

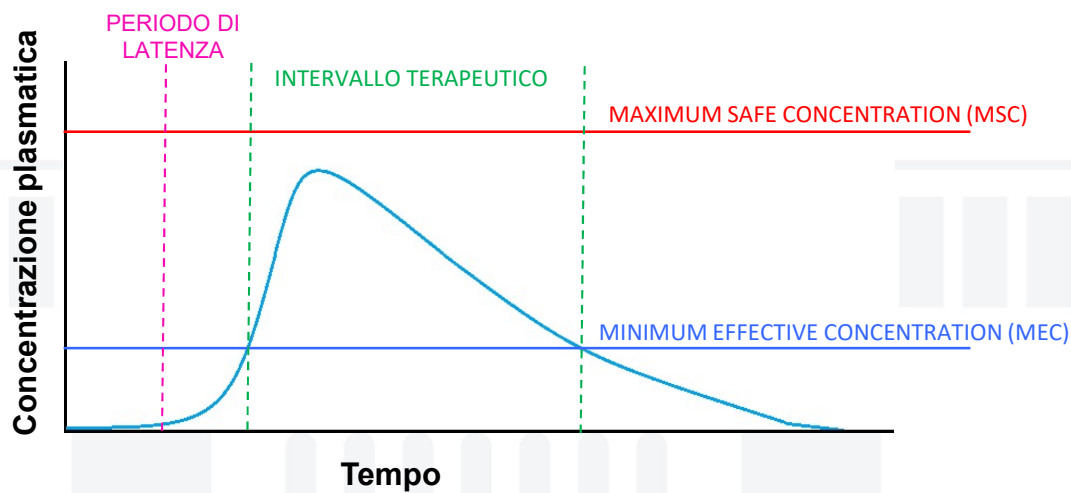
BIODISPONIBILITÀ ENDOVENOSA (IV)



16

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

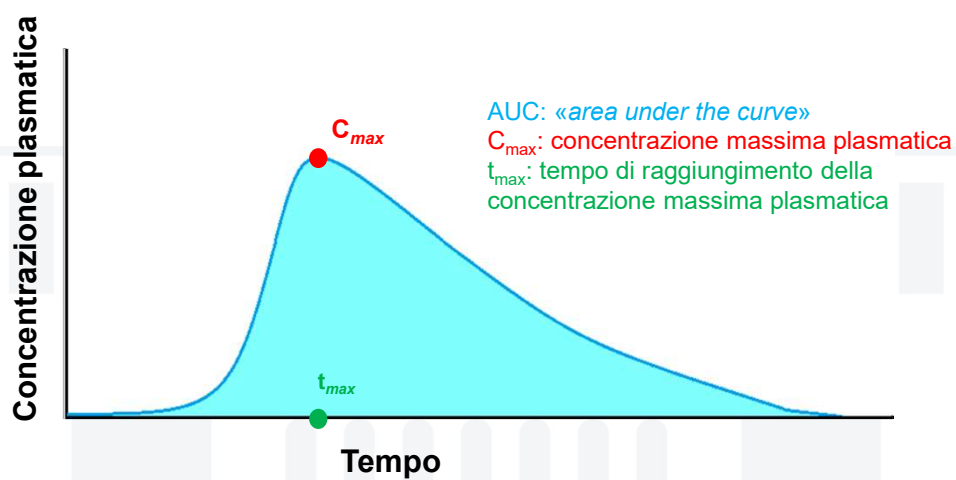
BIODISPONIBILITÀ ORALE (IT, MSC, MEC)



17

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

BIODISPONIBILITÀ ORALE (AUC)



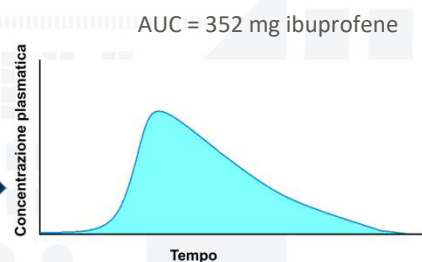
18

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

FRAZIONE DI DOSE ASSORTBITA (%FA)

La frazione assorbita è definita come la percentuale di ATTIVO, che viene assorbita dopo la somministrazione della forma farmaceutica (e.g., compressa orale).

Dose nominale = 400 mg
ibuprofene



AUC = 352 mg ibuprofene

$$\%FA = \frac{AUC}{Dose\ nominale} * 100 = \frac{352\ mg}{400\ mg} * 100 = 88\%$$

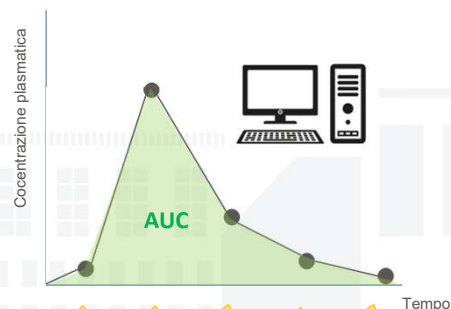
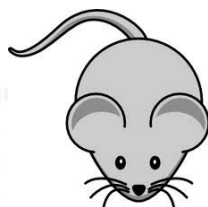
19



Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

MISURAZIONE DELLA BA IN VIVO SU MODELLI ANIMALI

Somministrazione
all'animale del prototipo
farmaceutico (miniaturizzato)



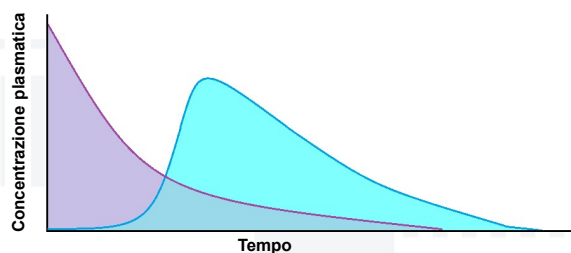
Raccolta campioni sanguinei a
intervalli di tempo regolari

20



Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

BIODISPONIBILITÀ ASSOLUTA (BA), STESSA DOSE



$$BA = \frac{AUC_O}{AUC_{IV}} * 100$$

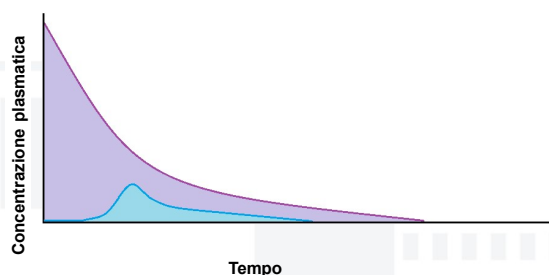
BA: Biodisponibilità assoluta;

AUC_O : Area totale sotto la curva dopo somm. orale della formulazione in esame;

AUC_{IV} : Area totale sotto la curva per somministrazione endovenosa dello stesso PA;

21

BIODISPONIBILITÀ ASSOLUTA (BA), DOSI DIVERSE



$$BA = \frac{AUC_O/D_O}{AUC_{IV}/D_{IV}} * 100$$

BA: Biodisponibilità assoluta;

AUC_O : Area totale sotto la curva dopo somm. Orale del farmaco in esame;

D_O : Dose somm. per la formulazione in esame;

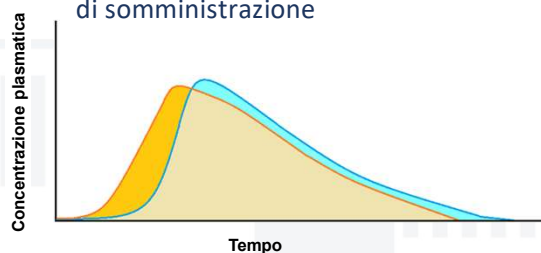
AUC_{IV} : Area totale sotto la curva per somm. endovenosa dello stesso PA;

D_{IV} : Dose somm. per endovenosa per lo stesso PA;

22

BIODISPONIBILITÀ RELATIVA (BR)

Confronto tra una forma di dosaggio e una forma di dosaggio “di riferimento”, con medesima via di somministrazione



$$BR = \frac{AUC_o}{AUC_o^I} * 100$$

BA: Biodisponibilità assoluta;

AUC_o : Area totale sotto la curva dopo somm. orale della formulazione in esame;

AUC_o^I : Area totale sotto la curva per somm. orale della formulazione di riferimento

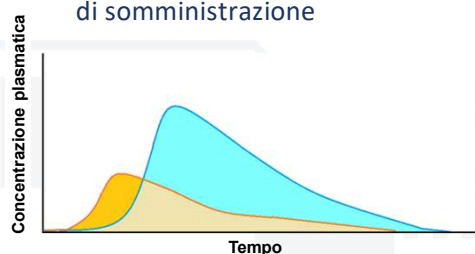
23

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs



BIODISPONIBILITÀ RELATIVA (BR)

Confronto tra una forma di dosaggio e una forma di dosaggio “di riferimento”, con medesima via di somministrazione



$$BR = \frac{AUC_o/D_o}{AUC_o^I/D_o^I} * 100$$

BA: Biodisponibilità assoluta;

AUC_o : Area totale sotto la curva dopo somm. orale della formulazione in esame;

D_o : Dose somm. per la formulazione in esame;

AUC_o^I : Area totale sotto la curva per somministrazione orale della formulazione di riferimento;

D_o^I : Dose somm. formulazione orale di riferimento;

24

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs



ESERCIZIO B1.1

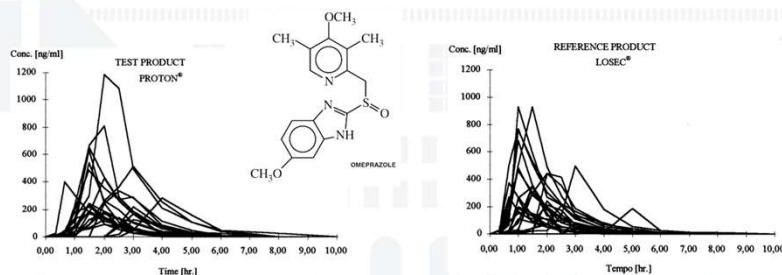
Con il termine biodisponibilità si intende:

- a) La velocità con cui un farmaco viene assorbito
- b) Il tempo necessario per raggiungere la MIC
- c) La concentrazione massima raggiunta dal principio attivo nel sangue
- d) La quantità totale di farmaco che raggiunge la circolazione sistemica dopo

25

EQUIVALENZA TRA FARMACI (I.E., FARMACI GENERICI)

Due medicinali si definiscono «equivalenti» se non differiscono significativamente nelle loro caratteristiche di biodisponibilità (AUC, T_{max} e C_{max}) quando somministrati nella stessa dose in condizioni simili.



Son queste
formulazioni
bioequivalenti?

26

BIOEQUIVALENZA TRA FARMACI (I.E., FARMACI GENERICI)

Negli studi per determinare la bioequivalenza dopo una singola dose, i parametri da analizzare sono AUC(0-t) o, se pertinente, AUC(0-72h) e C_{max}. Per questi parametri, l'intervallo di confidenza al 90% per il rapporto tra il prodotto in esame e quello di riferimento deve essere compreso nell'intervallo di accettazione dell'80-125%. Per rientrare nell'intervallo di accettazione, il limite inferiore deve essere $\geq 80\%$ arrotondato a due cifre decimali e il limite superiore deve essere $\leq 125\%$ arrotondato a due cifre decimali. Per gli studi per determinare la bioequivalenza delle formulazioni a rilascio immediato allo stato stazionario, AUC(0-t) e C_{max} devono essere analizzate utilizzando lo stesso intervallo di accettazione sopra indicato.

Non è richiesta una valutazione statistica del T_{max}. Tuttavia, *se si afferma che il rilascio rapido è clinicamente rilevante e importante per l'insorgenza dell'azione o è correlato a eventi avversi, non dovrebbero esserci differenze apparenti nel t_{max} mediano e nella sua variabilità tra il prodotto in esame e quello di riferimento.* In casi specifici di prodotti con un intervallo terapeutico ristretto, potrebbe essere necessario restringere l'intervallo di accettazione.

27

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

FARMACI BIOEQUIVALENTI VS BIOSIMILARI

Un biosimilare è un farmaco **biologico** altamente simile a un altro farmaco biologico già autorizzato e commercializzato (il farmaco di riferimento), di cui è scaduta la copertura brevettuale.


<https://www.medpay.store/products/clexane-40mg-inj-0.4ml-each-232386>

un biosimilare è simile ma non identico, e la sua approvazione richiede un "esercizio di comparabilità" per dimostrare profili di efficacia, sicurezza e qualità sovrapponibili


https://www.sunstore.ch/it/p/inhixa-soluzione-iniettabile-40-mg-0.4-ml-10-siringhe-patrimonio-0-4-ml-77693582?productId=Afm8QouTIEKmsCQpMMD3wB5t5D0Uy5uP2Dc7uTBHS_dyDjcf

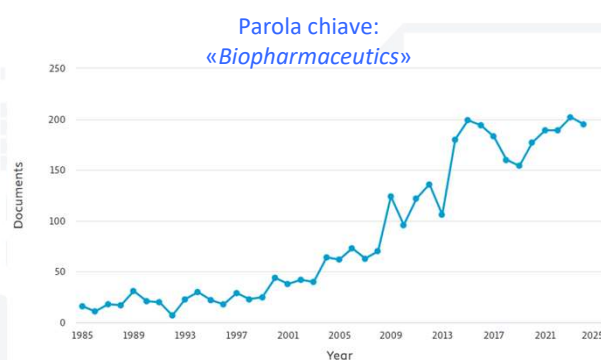
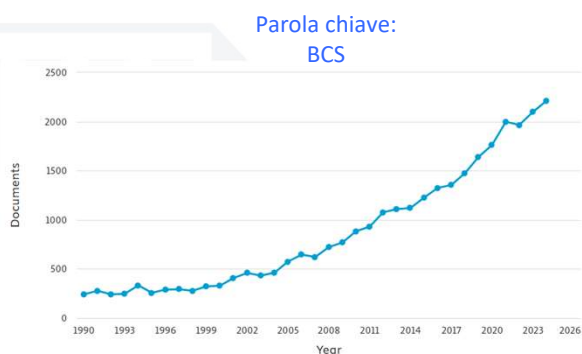
28

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

BREVE STORIA DELLA BIOFARMACEUTICA

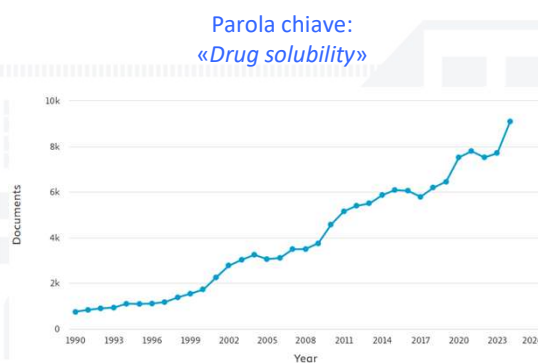
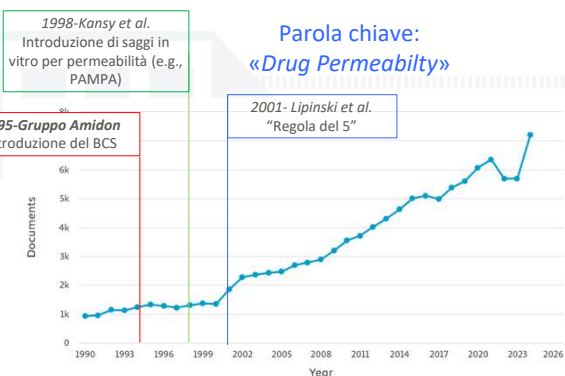
Motore di ricerca: Scopus (ultimo accesso 16.09.2025)



29

BREVE STORIA DELLA BIOFARMACEUTICA

Motore di ricerca: Scopus (ultimo accesso 16.09.2025)

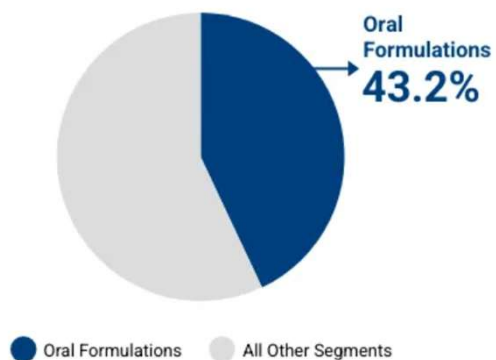


30

BIOFARMACEUTICA E ASSORBIMENTO ORALE

- Sicurezza
- Ottima compliance del paziente,
- Facilità di gestione da parte del paziente
- Packaging
- Semplicità di produzione

Drug Formulation Market Analysis by Dosage Form



<https://www.futuremarketinsights.com/reports/drug-formulation-market>

PERCORSO DEL FARMACO ORALE DEI FARMACI

Stomaco pieno
pH = 6 scende a 2)
Stomaco vuoto pH = 1)

Stomaco
pH 1

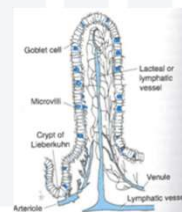
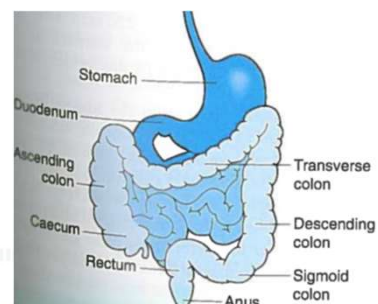
Esofago
pH 7.4

Duodeno
(pH 8 e Sali biliari)

Colon
pH 7

Transizione del cibo (pH=6
sale a 8)
Vuoto (pH = 8)

Ileo
pH 6-7, 200 m² superficie

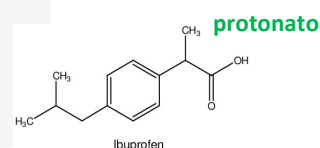


IL SISTEMA DI CLASSIFICAZIONE BIOFARMACEUTICO (BCS)

Permeabilità*	I. Alta solubilità Alta permeabilità	II. Bassa solubilità Alta permeabilità
	III. Alta solubilità Bassa permeabilità	IV. Bassa solubilità Bassa permeabilità
Solubilità' **		

* Calcolata dalla frazione di farmaco assorbita (FA%)

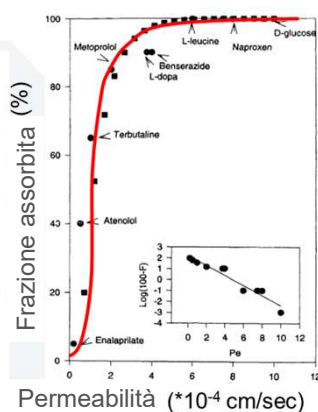
** Solubilità' termodinamica specie **non-ionizzata**



33

IL SISTEMA DI CLASSIFICAZIONE BIOFARMACEUTICO (BCS)

- Secondo il BCS la permeabilità **si ricava da dati in vivo**, non è quindi una proprietà empirica



$$j_m = P * c_m$$

j_m : Flusso di massa

P : Permeabilità endotelio GI umano

c_m : Concentrazione del farmaco sulla superficie endoteliale (superficie della parete GI)

Permeabilità*	I. Alta solubilità Alta permeabilità	II. Bassa solubilità Alta permeabilità
	III. Alta solubilità Bassa permeabilità	IV. Bassa solubilità Bassa permeabilità
Solubilità' **		

34

LIPINSKI «RULES OF 5»



La Regola del 5 di Lipinski («rule of 5») è un insieme di criteri sviluppato da Pfizer per prevedere se un farmaco avrà buone proprietà farmacocinetiche e di somministrazione orale. La regola stabilisce che una molecola dovrebbe rispettare la maggior parte di questi parametri per essere un buon candidato come farmaco orale:

- Massa molecolare: minore di 500 Dalton.
- Non più di 5 donatori di legami a idrogeno (atomi di azoto e ossigeno che possono legarsi a un idrogeno).
- Non più di 10 accettori di legami a idrogeno (atomi di azoto o ossigeno che possono accettare un idrogeno).
- Un valore di logP (coefficiente di partizione ottanolo-acqua) non superiore a 5 (o meglio compreso tra 0 e 5).

35

Lipinski, C. et al. Advanced Drug Delivery Reviews 46 (2001) 3–26 [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0)

LIPINSKI «RULES OF 5»

Table 1
Partial list of drugs in absorption and permeability studies

Drug name	MLogP	OH + NH ^a	MWT	N + O ^d	Alert ^e
Aciclovir ^{a,b}	-0.09	4	225.21	8	0
Alprazolam ^a	4.74	0	308.77	4	0
Aspirin ^a	1.70	1	180.16	4	0
Atenolol ^{a,b}	0.92	4	266.34	5	0
Azithromycin ^b	0.14	5	749.00	14	1
AZT ^a	-4.38	2	267.25	9	0
Benzyl-penicillin ^b	1.82	2	334.40	6	0
Caffeine ^b	0.20	0	194.19	6	0
Candoxatril ^b	3.03	2	515.65	8	0
Captopril ^a	0.64	1	217.29	4	0
Carbamazepine ^a	3.53	2	236.28	3	0
Chloramphenicol ^b	1.23	3	323.14	7	0
Cimetidine ^{a,b}	0.82	3	252.34	6	0
Clonidine ^a	3.47	2	230.10	3	0
Cyclosporine ^a	-0.32	5	1202.64	23	1
Desipramine ^{a,b}	3.64	1	266.39	2	0
Dexamethasone ^a	1.85	3	392.47	5	0
Diazepam ^a	3.36	0	284.75	3	0
Diclofenac ^a	3.99	2	296.15	3	0
Diltiazem-HCl ^a	2.67	0	414.53	6	0
Doxorubicin ^a	-1.33	7	543.53	12	1
Enalapril-maleate ^a	1.64	2	376.46	7	0
Erythromycin ^b	-0.14	5	733.95	14	1
Famotidine ^a	-0.18	8	337.45	9	0
Felodipine ^{a,b}	3.22	1	384.26	5	0
Fluorouracil ^a	-0.63	2	130.08	4	0
Flurbiprofen ^a	3.90	1	244.27	2	0
Furosemide ^a	0.95	4	330.75	7	0
Glycine ^a	-3.44	3	75.07	3	0
Hydrochlorothiazide ^a	-1.08	4	297.74	7	0
Ibuprofen ^a	3.23	1	206.29	2	0

^aStandard or drug in FDA bioequivalence study.

^bStudied in CACO-2 permeation.

^cSum of OH and NH H-bond donors.

^dSum of N and O H-bond acceptors.

^eComputational alert according to the rule of 5; 0, no problem detected; 1, poor absorption or permeation are more likely.

36

Lipinski, C. et al. Advanced Drug Delivery Reviews 46 (2001) 3–26 [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0)

LIPINSKI «RULES OF 5»

Imipramine ^a	3.88	0	280.42	2	0
Itraconazole ^b	5.53	0	705.65	12	1
Ketconazole ^a	4.45	0	380.92	1	0
Ketoprofen ^a	3.37	1	254.29	3	0
Labetalol-HCl ^a	2.67	5	328.42	5	0
Lisinopril ^a	1.11	5	405.50	8	0
Mannitol ^b	-2.50	6	182.18	6	1
Methotrexate ^b	1.60	7	454.45	13	1
Metoprolol-tartrate ^{a,b}	1.65	2	267.37	4	0
Nadolol ^a	0.97	4	309.41	5	0
Naloxone ^b	1.53	2	327.38	5	0
Naproxen-sodium ^{a,b}	2.76	1	230.27	3	0
Nortriptylene-HCl ^a	4.14	1	263.39	1	0
Omeprazole ^a	-4.38	2	267.25	9	0
Phenytoin ^a	2.20	2	451.49	10	0
Piroxicam ^a	0.00	2	331.35	7	0
Prazosin ^a	2.05	2	383.41	9	0
Propranolol-HCl ^{a,b}	2.53	2	259.35	3	0
Quinidine ^a	2.19	1	324.43	4	0
Ranitidine-HCl ^a	0.66	2	314.41	7	0
Scopolamine ^a	1.42	1	303.36	5	0
Tenidap ^b	1.95	2	320.76	5	0
Terfenadine ^a	4.94	2	471.69	3	0
Testosterone ^b	3.70	1	288.43	2	0
Trovafoxacin ^b	2.81	3	416.36	7	0
Valproic-acid ^b	2.06	1	144.22	2	0
Vinblastine ^a	2.96	3	811.00	13	1
Ziprasidone ^b	3.71	1	412.95	5	0

^aStandard or drug in FDA bioequivalence study.

^bStudied in CACO-2 permeation.

^cSum of OH and NH H-bond donors.

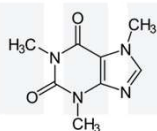
^dSum of N and O H-bond acceptors.

^eComputational alert according to the rule of 5; 0, no problem detected; 1, poor absorption or permeation are more likely.

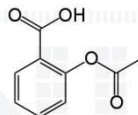
37

ESERCIZIO B1.2

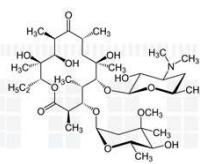
Osservando la struttura chimica delle molecole riportate di seguito e tenendo conto delle regole di Lipinski del 5, classifica i seguenti composti in base alla loro biodisponibilità prevista



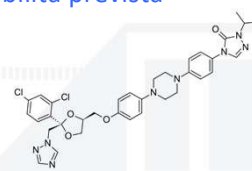
a) Caffaina
(PM 194 g/mol,
LogP = -0.5)



b) Acido acetilsalicilico
(PM 180.2 g/mol,
LogP = 1)



c) Eritromicina
(PM 733.9 g/mol,
logP = 3)



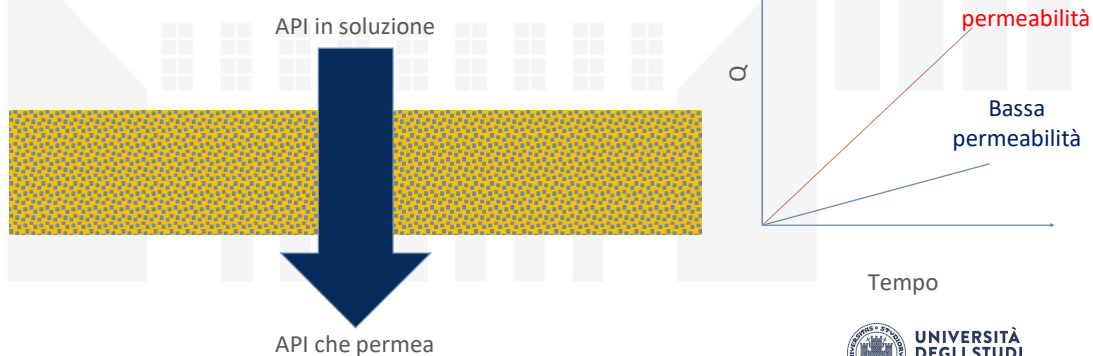
d) Itraconazolo
(MW > 705.6 g/mol
Log P = 6)

38

INTRODUZIONE DEGLI STUDI DI PERMEABILITÀ IN VITRO

PAMPA: **Parallel Artificial Membrane Permeability Assay**

Membrana biomimetica composta da un filtro inerte imbevuto di un solvente organico (e.g., dodecano) in cui sono disciolti lipidi



39

Sanjy M., et al. J Med Chem 1998 Mar 26;41(7):1007-30. <https://doi.org/10.1021/jm970530e>

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs



PHABIOCC

TAKE HOME MESSAGES

- _____
- _____
- _____
- _____
- _____

40

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

