Giuseppe Bottoni
Alfa Wassermann SpA
Bologna
gbottoni@alfawassermann.it

ORAL DRUG DELIVERY
ATTUALITÀ E PROSPETTIVE

Vengono illustrati i requisiti principali delle formulazioni farmaceutiche orali a rilascio controllato riferite ai diversi settori del tratto gastrointestinale dove esplicano la loro azione.
La somministrazione per via orale è la più accettata dai pazienti e la più facilmente modulabile.

Lo studio e la realizzazione di forme farmaceutiche orali a rilascio controllato ("oral drug delivery") è una realtà ormai pluridecennale nell'ambito delle tecnologie farmaceutiche.
Uno dei primi sistemi a rilascio controllato è stata la formulazione Spansule della Smith Kline French Corporation sviluppata nell'ormai lontano 1952. Da allora il numero delle pubblicazioni sulle formulazioni a rilascio controllato è cresciuto in maniera esponenziale; negli anni Ottanta molti studi sono stati improntati nella comprensione dei meccanismi che controllano il rilascio dei principi attivi dalle forme farmaceutiche ed a razionalizzarli mediante modelli matematici.
Più recentemente un nuovo impulso allo sviluppo delle forme a rilascio controllato è stato dato dall'intravedere la possibilità di estendere la vita brevettuale di un farmaco attraverso formulazioni tecnologicamente sofisticate e che fornissero un miglioramento, in accettabilità ("compliance") od efficacia, al principio attivo.
La somministrazione orale è sempre stata la via più popolare per facilità di somministrazione e per accettabilità da parte del paziente.
Il farmaco somministrato per via orale viene a contatto con un'area estremamente complessa e disomogenea come il lume gastrointestinale per caratteristiche tissutali e ambiente chimico fisico (Tab. 1). Alcuni tipi di formulazioni a rilascio controllato sono state sviluppate con lo scopo di interagire con aree ben specifiche del tratto gastro intestinale per sfruttarne a pieno le peculiarità:
- mucosa orale: formulazioni orodispersibili
- stomaco: sistemi per prolungare il tempo di transito del farmaco
- piccolo intestino: sistemi per migliorare la biodisponibilità orale dei farmaci
- colon: sistemi per veicolare e rilasciare selettivamente i farmaci in questo settore del tratto gastro-intestinale.

Mucosa orale

È noto che un terzo dei pazienti, in particolare gli anziani ed i bambini, hanno difficoltà nell'inghiottire compresse e capsule. Ciò è causa di fallimento di terapie che richiedono molta costanza e rigore da parte del paziente nel seguire il regime terapeutico.
Questa osservazione ha portato allo sviluppo di forme orali definite "orodispersibili" o "fast dissolving" caratterizzate dal disgregarsi finemente nel cavo orale immediatamente dopo la somministrazione.
Il prodotto ideale deve avere le seguenti caratteristiche:

- deve fondersi o disintegrarsi nel cavo orale fino ad un massimo di 30 s;
- deve avere caratteristiche tecnologiche tali da permetterne facilmente la manipolazione in fase di produzione e confezionamento ("packaging") con apparecchiature convenzionali;
- deve mascherare adeguatamente il sapore del farmaco in quanto questo entra immediatamente in contatto con la mucosa orale;
- deve avere un costo di produzione confrontabile per quanto possibile con le forme orali convenzionali.

Nella Tabella 2 sono riassunte alcune delle tecnologie più note a riguardo e le società che ne curano lo sviluppo e la commercializzazione.

Uno dei primi prodotti ad essere sviluppati consiste nel farmaco liofilizzato, con opportuni eccipienti, all'interno di un blister di materiale a perfetta tenuta all'umidità.

Il blister viene aperto strappando la pellicola che lo sigilla ed il contenuto, che si presenta come una sottile compressa estremamente fragile, viene delicatamente introdotto nel cavo orale dove si solubilizza in pochi secondi.

Ancora oggi questa tecnologia è quella che permette la dissoluzione nei tempi più veloci ma i costi del processo di liofilizzazione ne limitano l'uso a farmaci che consentano prezzi elevati (es. antipsicotici).

Un altro limite di tale tecnologia è la bassa dose sommistrabile e la necessità di avere farmaci solubili nel veicolo da sottoporre a liofilizzazione.

Più recentemente le tecnologie applicate alle forme orali orodispersibili si sono focalizzate sull'utilizzo della compressione diretta in quanto economicamente più vantaggiosa.

Lo sforzo maggiore è stato fatto nell'individuare eccipienti e miscele degli stessi che consentano i tempi di disgregazione desiderati e che comunque non risultino mai così veloci come quelli ottenuti mediante liofilizzazione.

Tali nuove tecnologie consentono la preparazione in ambienti non estremamente rigorosi in termini di umidità ambientale, nonostante i prodotti siano per definizione estremamente sensibili alla presenza di acqua, che è la causa prima della loro disgregazione. Ciò permette un non trascurabile contenimento dei costi.

Una delle principali difficoltà da affrontare per lo sviluppo di forme orodispersibili è la necessità di realizzare un mascheramento del sapore efficace tenendo conto che il farmaco viene immediatamente in contatto con le papille gustative.

Alcune società hanno ovviato a ciò mediante la compressione dell'attivo in forma di microgranuli opportunamente rivestiti con materiale polimerico come bar-

Tab. 1 - Caratteristiche del tratto gastrointestinale

Regione	Proprietà			
	Lunghezza (cm)	Area superficiale (cm2)	Lume (cm)	pH
Intero tratto g.i.	500-700	2.106		
Stomaco				1,5-3 (digiuno) 2,5-4 (dopo un pasto)
Duodeno	20-30		3-4	2-7,5*
Digiuno	150-250			5-6
Ileo	200-350			7
Cieco	7		6	5,5-7
Colon	90-150			
Retto	11-16			7

* varia in funzione dello svuotamento gastrico

Tab. 2 - Tecnologie attuali per forme solide orali orodispersibili

Nome Commerciale	Processo	Società
Zydis	Liofilizzazione	Cardinal Health
Quicksolv	Liofilizzazione	Janssen
Flashdose	Compressione diretta	Biovail
Orasolv	Compressione diretta di miscela effervescente	Cima
Advatab	Compressione diretta	Eurand
OraQuick	Compressione diretta	KV Pharmaceutical
Pharmaburst	Compressione diretta	Spipharma
Flashtab	Compressione diretta di microgranuli	Ethypharm

riera contro il sapore sgradevole.
È stata sfruttata principalmente la tecnologia di "film coating" a letto fluido per ottenere la ricopertura adatta delle polveri mantenendo la granulometria in un intervallo dimensionale opportuno per un prodotto che deve essere disperso nel cavo orale.
Il microgranulo ideale è un compromesso tra una polvere molto fine, che è causa di difficoltosa e non omogenea ricopertura filmogena, e granuli più grossolani, che al di sopra di una certa dimensione provocano uno spiacevole "effetto sabbia" nel cavo orale.

Stomaco

Il rilascio controllato di farmaci per via orale utilizza tradizionalmente sistemi denominati "matriciali"; tali sistemi sono costituiti da farmaco incorporato all'interno di un eccipiente (matrice) che si disgrega lentamente all'interno dell'organismo; il principio attivo viene rilasciato ad una velocità che è il risultato della contemporanea disgregazione dell'eccipiente e diffusione del farmaco all'interno dello stesso. L'obbiettivo di una somministrazione giornaliera ("once a day"), che è il più desiderabile per l'accettabilità da parte del paziente, è possibile solo per quei principi attivi che vengono assorbiti attraverso gran parte del tratto gastrointestinale. La maggior parte dei farmaci viene assorbita in modo estremamente selettivo nel duodeno limitando le potenzialità di azione della forma farmaceutica sviluppata al solo periodo necessario per transitare sino a questo settore.
L'aumento del tempo di transito gastrico è stato ipotizzato come mezzo per ottenere formulazioni "once a day" con un maggior numero di farmaci.
L'idea che sta alla base dei sistemi a ritenzione gastrica è quella di mantenere la forma farmaceutica all'interno dello stomaco per tempi più lunghi di quelli fisiologici in modo di consentire un'azione più prolungata al farmaco rilasciato.
Sono stati identificati numerosi parametri che influenzano il transito gastrointestinale: densità, dimensione e biadesione della forma farmaceutica sono fra i più importanti.

Densità

Sia la bassa densità che l'alta densità favoriscono la permanenza della forma farmaceutica nello stomaco.
Il concetto di come la bassa densità favorisca l'allungamento del transito gastrointestinale è abbastanza immediato: la forma farmaceutica galleggia (floating) nello stomaco per un tempo prolungato dando tempo al principio attivo di essere rilasciato con una velocità predeterminata nel lume gastrico raggiungendo il sito di assorbimento.
Il galleggiamento ("floating") può essere ottenuto principalmente attraverso sistemi che generano gas e sistemi non effervescenti.
Uno degli approcci per preparare sistemi di questo tipo consiste in microgranuli di resina caricati con bicarbonato e rivestiti con un film di etilcellulosa. Il rivestimento è insolubile ma permeabile: l'acqua penetra all'interno provocando la liberazione di anidride carbonica che causa il galleggiamento dei microgranuli.
I sistemi non effervescenti sono anche meglio identificati come "Hydrodynamically balanced systems" (HBS); si tratta di polimeri idrofili in forma di matrici (ad es. eteri di cellulosa) che rigonfiano a contatto con i fluidi gastrici. La superficie più esterna della forma farmaceutica si trasforma in uno strato di gel dal quale il farmaco viene rilasciato.
La presenza di materiale all'interno dello stomaco è indispensabile per garantire la desiderata ritenzione gastrica che può andare dalle 4 alle 10 ore.
Un'applicazione commerciale di tale principio è stata fatta con Diazepam HBS sviluppato da Hoffmann-La Roche.
Altri approcci sono stati tentati senza però raggiungere, ad ora, lo sviluppo commerciale.
Uno di questi si fonda sull'ipotesi che particelle ad alta densità (maggiori di 2,6 g/cm^3) si posizionino in prossimità della parte inferiore dello stomaco (antro) prolungando il loro tempo di residenza naturale.

Dimensioni

Forme farmaceutiche "ingombranti" dimensionalmente, sono in grado di risiedere più a lungo nello stomaco; uno degli approcci è stato quello dell'utilizzo di materiali polimerici che, sottoposti ad idratazione, aumentano enormemente il loro volume galleggiando all'interno dello stomaco fino a quando la loro naturale disgregazione non ne consenta il passaggio attraverso il piloro.

Bioadesione

I materiali più spesso utilizzati per tentare tale approccio sono poliacrilati come Carbopol e Policarbophil. Mentre la bioadesione ha mostrato applicazioni efficaci per la somministrazione locale (buccale, vaginale, rettale, nasale) l'applicazione gastrointestinale non ha visto ancora applicazioni pratiche per la difficoltà di standardizzazione dell'adesione. La motilità gastrica è strutturata in fasi costanti ed estremamente energiche che hanno come scopo lo svuotamento dello stomaco (Tab. 3).

Tab. 3 - Principali fasi della motilità gastrica

Fase	Caratteristica
I	Periodo di quiescenza di 40'-60' con rare contrazioni
II	Periodo di 40'-60' caratterizzato da contrazioni di intensità crescente
III	Periodo di 4'-6' caratterizzato da contrazioni intense e regolari che promuovono lo svuotamento dello stomaco (housekeeper wave)
IV	Fase di transizione tra la fase III e la I

L'intestino tenue: sistemi per migliorare la biodisponibilità orale dei farmaci

Esiste attualmente un grande interesse in tutte quelle tecnologie che cercano, con vari mezzi, di migliorare la biodisponibilità orale dei farmaci. La scarsa biodisponibilità è conseguenza di diversi effetti negativi: insufficiente efficacia a parità di effetti collaterali ed assorbimento individuale erratico con imprevedibile effetto terapeutico. Si osserva inoltre una più marcata influenza della presenza o meno di cibo nell'apparato gastro-intestinale.

La scarsa biodisponibilità è correlata principalmente a due fenomeni: scarsa solubilità o insufficiente permeabilità attraverso la parete gastrointestinale.

Miglioramento della biodisponibilità di farmaci con scarsa solubilità

Più del 40% delle nuove entità chimiche scoperte ha una così limitata solubilità in acqua da limitarne in modo significativo il successivo sviluppo e commercializzazione.

Molecole che hanno dimostrato una notevole potenzialità in modelli *in vitro* non hanno ulteriore possibilità di sviluppo se non sono disponibili in soluzione in concentrazione efficace in prossimità del sito di azione.

Il miglioramento della solubilità non è solo una potenzialità per aprire la strada allo sviluppo di nuove molecole ma è anche un mezzo per migliorare le caratteristiche di farmaci già commercializzati.

Più del 90% delle molecole approvate dal 1995 ha scarsa solubiltà o scarsa permeabilità od entrambe le caratteristiche.

Numerosi sono gli approcci utilizzati dai ricercatori farmaceutici che si occupano di rilascio controllato per ovviare a ciò.

Dispersioni solide - Sono costituite da una miscela intima del principio attivo e di un opportuno diluente come polietilenglicole e polivinilpirrolidone.

Il farmaco viene disperso in forma molecolare assumendo una forma amorfa che ne favorisce la solubilizzazione.

Microemulsioni - In questo caso il farmaco viene solubilizzato in una fase idrofobica che viene incorporata, in forma di microemulsione, in una fase esterna oleosa.

La dimensione nanometrica della dispersione oleosa potrebbe favorire l'assorbimento del farmaco attraverso il lume gastrointestinale.

Le problematiche pratiche a questo approccio sono però numerose: in primo luogo la difficile formulazione delle microemulsioni, che implicano l'incorporazione di una notevole percentuale di tensioattivi e cotensioattivi, con limitate caratteristiche tossicologiche.

Inoltre vi è la necessità di formulare microemulsioni che rimangono tali dopo diluizione teoricamente infinita: esse devono rimanere tali anche dopo il contatto con i fluidi gastrici: la loro instabilità sarebbe causa della ricristallizzazione dell'attivo.

Un ulteriore limite è l'impossibilità di incorporazione di alti dosaggi di farmaco.

Sistemi auto emulsionanti - Si tratta di sistemi formulati in modo analogo alle microemulsioni ma senza la presenza di acqua. La miscela di fase oleosa, surfattante e cosurfattante, è tale da formare una microemulsione a contatto con i fluidi gastrici. Tale approccio ha trovato un'applicazione pratica nello sviluppo di una formulazione innovativa di ciclosporina, un potente farmaco immunosoppressivo, che ha ovviato ai problemi di assorbimento erratico della formulazione convenzionale.

Complessazione - I casi più noti sfruttano la peculiarità delle ciclodestrine (CD) di incorporare alcuni farmaci nella propria cavità idrofobica agendo da carrier e mantenendoli in soluzione a concentrazioni molto più elevate rispetto al farmaco non complessato.

La più usata è la β-CD, ma sono stati sviluppati diversi derivati dei quali il più noto è l'idrossipropil-β-CD. Le CD non vengono assorbite e legano il farmaco attraverso interazioni deboli e reversibili.

Il miglioramento dell'assorbimento è dato dal rendere disponibile, al sito di assorbi-

mento, una maggior quantità di farmaco in forma solubile.
I limiti sono rappresentati dalla capacità del farmaco di instaurare un legame con CD e l'aumento di massa da somministrare del complesso rispetto al farmaco non complessato. Considerando l'alto PM di tale carrier 100 mg complessati in rapporto 1:1 molare con β-CD diventano 400 mg di complesso da formulare.
Da ciò è evidente che dosaggi più alti rendono problematica la realizzazione di compresse di dimensioni tali da essere facilmente accettate dal paziente.

Micronizzazione - Il processo di micronizzazione può avere un effetto positivo sulla solubilità di un farmaco per aumento dell'area superficiale, tanto maggiore quanto minore è la dimensione delle particelle. Questa operazione non sempre porta a risultati pratici in quando le polveri micronizzate sono spesso più difficilmente lavorabili delle miscele più grossolane.
Polveri molto fini risultano spesso più scarsamente bagnabili dello stesso prodotto in forma grossolana. Manipolazione ed incorporazione delle stesse viene ad essere un processo complesso e dispendioso.
La società Elan ha messo a punto una propria tecnologia, denominata Nanocrystal, in grado di ovviare questi problemi. Il farmaco viene micronizzato con una tecnologia brevettata (*US Pat*. 65929039) e stabilizzato contro la riagglomerazione mediante eccipienti GRAS (Generally Regarded as Safe). Il risultato è la formazione di una dispersione colloidale stabile quando il farmaco viene sospeso in acqua o in contatto con i fluidi fisiologici.
Questa tecnologia ha permesso la realizzazione di una formulazione solida orale di un farmaco immunosoppressivo (Sirolimus, Rapamune) prima disponibile solo come soluzione con caratteristiche di stabilità tali da rendere inevitabile la conservazione a 4 °C.

Miglioramento della biodisponibilità di farmaci con scarsa permeabilità

L'alto peso molecolare, la presenza di gruppi funzionali carichi o una superficie estremamente polare portano ad una scarsa permeabilità attraverso le membrane.
Ciò comporta l'impossibilità della somministrazione orale di gruppi di sostanze, come le proteine, che assumono un'importanza crescente nel campo farmaceutico od altre molecole idrofile ad alto peso molecolare come le eparine, farmaci anticoagulanti di primaria rilevanza nella prevenzione dei fenomeni trombotici.
L'approccio studiato per migliorare la biodisponibilità orale di tali molecole è quello di co-somministrazione di sostanze, chiamate promotori di assorbimento, che favoriscono il passaggio del principio attivo attraverso la mucosa intestinale.
Una delle principali difficoltà nello studio di queste sostanze è la difficoltà nel prevederne il comportamento *in vivo* sulla base degli studi *in vitro*.
Nei modelli *in vitro*, i test sono effettuati su porzioni di intestino isolate e su linee cellulari monostrato che sono efficaci nel predire il comportamento nel lume intestinale ("CACO-2 cells"). Molecola e promotore ("enhancer") sono a diretto contatto con il tessuto, enfatizzando le proprietà positive di quest'ultimo sull'assorbimento e quelle negative relative alla tossicità locale.
Entrambi i fenomeni sono strettamente correlati alla concentrazione effettiva delle molecole presso il sito di azione. Tale concentrazione, a causa della complessità dei fenomeni di disgregazione, dissoluzione, diluizione con i fluidi gastrointestinali subiti dalla molecola è difficilmente conoscibile anticipatamente senza un test *in vivo*.
Alcune delle sostanze sulle quali esiste documentata sperimentazione come promotori di assorbimento sono di seguito descritte.

Tensioattivi - Numerosi tensioattivi ionici, non ionici e cationici sono stati valutati. La loro attività come promotori di assorbimento è strettamente correlata sia alla struttura della catena alchilica sia al gruppo polare.
Il loro meccnismo d'azione sembra correlato alla capacità di solubilizzare i compo-

nenti lipidici delle membrane. Eteri poliossietilenati in genere ed eteri poliossietilenati del sorbitano sono stati valutati constatando la loro capacità di assorbimento di acido *p*-amminobenzoico.
Recentemente il tensioattivo dodecilmaltoside ha dimostrato di migliorare la biodisponibilità di Azetirelin, farmaco sintetico analogo di TRH (Thyrotropin Releasing Hormone) dal 15 al 44% nel cane [1].

Acidi grassi

Il composto più studiato di questa classe chimica è il sodio decanoato. Il suo meccanismo di azione è stato ipotizzato nella dilatazione delle "tight junctions" permettendo la formazione di canali tra cellula e cellula attraverso i quali si ha la penetrazione del farmaco.
Uno studio *in vivo* nel ratto e nel cane ha dimostrato un incremento della biodisponibilità orale da 2 a 5 volte di un peptide polare [2].

Gliceridi a media catena (MCG) - Ci si riferisce generalmente a mono e digliceridi dell'acido decanoico e/o ottanoico.
Numerosi studi sono stati fatti con questi composti che sono disponibili commercialmente come eccipienti per la formulazione di semisolidi.
Una microemulsione autoemulsionante contenente il 22% di MCG è stata somministrata per via intraduodenale a ratti alla concentrazione di 3,3 mL/kg. È stato dimostrato un aumento della biodisponibilità orale di un marker fluorescente come la calceina dal 2,4 al 45% ed un incremento della biodisponibilità di un peptide idrofilo dallo 0,5% al 27% [3].
Nel cane sono state anche valutate capsule gastroresistenti contenenti Cefmetazolo, farmaco antibiotico della classe delle cefalosporine, in soluzione di MCG con un incremento di biodisponibilità del 65% [4]. Il meccanismo d'azione non è chiaro; si ipotizza un aumento della permeabilità transcellulare.

Ammino acidi acetilati - La maggior parte della letteratura su amminoacidi, naturali e non, come promotori di assorbimento origina dalla società Emisphere Technologies. Dopo una serie di lavori pionieristici, dove è stata dimostrata l'attività di una serie di composti nel promuovere l'assorbimento di calcitonina e dell'ormone della crescita (rhGH), gli esperimenti si sono concentrati più recentemente sul sodio N-(8-(2 idrossibenzoil)ammino) caprilato (SNAC) come promotore dell'assorbimento di eparina.
Il comportamento di tale sostanza è stato valutato in studi di fase I e II.
È stato sviluppato anche un omologo dello SNAC, avente una catena alchilica a dieci atomi di carbonio, che ha mostrato una maggiore efficienza nell'assorbimento orale di eparina.

Chitosani e polimeri bioadesivi - Diversi polimeri bioadesivi sono stati utilizzati come promotori dell'assorbimento.
Particolarmente interessante è l'attività sperimentale realizzata utilizzando i chitosani.
I chitosani sono polisaccaridi derivati dai gusci dei crostacei e sono costituiti da subunità di glucosamina e N-acetilglucosamina e sono noti per il loro utilizzo in campo alimentare.
Studi *in vitro* hanno dimostrato come tali sostanze abbiano la capacità di aprire le "tight junctions" in funzione del pH e della concentrazione.
Un veicolo contenente 1,5% di chitosano a pH 6,7 è riuscito ad aumentare la biodisponibilità della Buserelina intraduodenale, farmaco per il trattamento del cancro prostatico, dallo 0,1 allo 0,5%.
Il grado di acetilazione ed il peso molecolare dei chitosani hanno influenza sia sulle loro attività di promotori sia sulla loro citotossicità.
Lo sforzo recente è stato quello di sintetizzare chitosani con buone caratteristiche di promotori di assorbimento e solubilità a pH neutro limitando l'effetto citotossico.
Il trimetilchitosano è riuscito ad aumentare in modo notevole l'assorbimento di mannitolo attraverso cellule CACO-2 a pH neutro senza danneggiarle [5].
L'effetto del chitosano come promotore di assorbimento è mediato dalla sua carica

Tab. 4 - Polimeri pH sensitivi

Materiale polimerico	Valore di pH necessario alla solubilizzazione
Eudragit L100*	6,0
Eudragit S100*	7,0
Eudragit L-30D*	5,6
Eudragit FS-30D*	6,8
Eudragit L100-55*	5,5
Polivinil acetato ftalato	5,0
Idrossipropiletilcellulosa ftalato	4,5-4,8
Idrossipropilmetilcellulosa ftalato 50	5,2
Idrossipropilmetilcellulosa ftalato 55	5,4
Cellulosa acetato ftalato	5,0

*Eudragit (Rohm) sono copolimeri dell'acido metacrilico

positiva; in combinazione con le eparine, caricate negativamente, l'attività scompare.

Rilascio di farmaci al colon

Le forme farmaceutiche colon specifiche sono formulazioni di tipo convenzionale (compresse, granuli) in cui il rilascio del farmaco è modificato in modo da avvenire direttamente a livello del colon. Questo implica che il farmaco debba attraversare lo stomaco e parte dell'intestino senza essere degradato o assorbito.

Le forme farmaceutiche colon-specifiche presentano diversi vantaggi rispetto alle forme farmaceutiche a pronto rilascio, sia per un'azione topica, sia per una maggior biodisponibilità del farmaco stesso.

Per quanto riguarda l'azione topica, le forme farmaceutiche colon-specifiche, liberando il farmaco direttamente nel sito d'azione, garantiscono una maggior concentrazione del principio attivo nel lumen del colon che si traduce in una maggior attività locale ed in un notevole contenimento degli effetti collaterali. Forme farmaceutiche colon-specifiche ad azione topica/locale sono quindi strumenti utili nel trattamento delle malattie del colon quali coliti ulcerative, malattia di Chron, carcinoma e infezioni locali.

Recentemente, inoltre, si è evidenziato che la bassa biodisponibilità di alcuni farmaci sia dovuta non a problemi legati a proprietà chimiche del farmaco, come la bassa solubilità, ma a cause fisiologiche varie legate all'attraversamento stesso del tratto gastrointestinale, fra cui la degradazione chimica a contatto con ambienti acidi o con enzimi digestivi; inoltre non deve essere trascurato il metabolismo di primo passaggio per cui un farmaco assorbito dall'intestino tenue viene trasportato nel fegato e qui immediatamente metabolizzato e inattivato.

Le forme farmaceutiche colon-specifiche, proteggendo il farmaco durante l'attraversamento del primo tratto gastrointestinale, annullano gli effetti fisiologici che diminuiscono la biodisponibilità di alcuni farmaci.

Queste forme di rilascio controllato, inoltre, sono risultate promettenti per la veicolazione di prodotti biotecnologici quali peptidi, proteine, oligonucleotidi e vaccini in quanto ne promuovono l'intrinseca bassa biodisponibilità. In primo luogo, infatti, nel colon il tempo di permanenza è molto più lungo rispetto agli altri tratti gastrointestinali; in secondo luogo gli enzimi digestivi presenti nel colon sono molto meno aggressivi per cui il prodotto biologico viene trasportato senza essere modificato fino al colon. Qui trova un ambiente meno ostile con un tempo di permanenza più a lungo, il che favorisce l'assorbimento.

Per quanto riguarda gli aspetti formulativi, il rilascio del farmaco può essere principalmente controllato: a) attraverso un meccanismo pH dipendente; b) attraverso un rilascio rallentato nel tempo per cui il farmaco risulta disponibile solo dopo un certo intervallo temporale; oppure c) utilizzando un meccanismo di erosione della forma farmaceutica dovuta agli enzimi dei batteri presenti solo a livello del colon.

Polimeri pH sensibili

I polimeri di questa classe sfruttano il diverso pH dell'ambiente intestinale, che varia da 1,2 dello stomaco al 6,8 del tenuo fino a pH 7,4 ed oltre nel colon.

La forma farmaceutica, sia compresse o microgranuli inseriti in capsule di gelatina dura, sono rivestite, con materiali polimeri-

Oral Drug Delivery - Present Situation and Perspectives

ABSTRACT

Recently pharmaceutical technology sciences are becoming more and more important in drug development in order to improve active substance characteristics and extend their market life. The oral route of administration, that is the preferred one for patient compliance and allows the modulation of drug release using the different properties of the gastrointestinal tract, is here reviewed.

ci a diversa solubilità in ambienti a pH differenziato come descritto nella Tabella 4. Chimicamente i più utilizzati fra queste sostanze polimeriche appartengono alla classe dei metacrilati o dei derivati della cellulosa.

Polimeri biodegradabili

Il lume del tratto gastrointestinale è caratterizzato dalla presenza di flora batterica che è particolarmente importante a livello del colon. La funzione dei componenti batterici è quella di degradare il materiale ingerito con la dieta per renderlo assorbibile.
L'idea tecnologica che sta alla base dell'utilizzo dei polimeri biodegradabili è il rivestimento della forma farmaceutica con materiali selettivamente sensibili all'azione di tali batteri.
La classe polimerica principalmente proposta per questo scopo è rappresentata da un gruppo di sostanze contenenti gruppi R-N=N-R (azo).
Tali polimeri sono sottoposti all'azione delle azoriduttasi batteriche che, rompendo il doppio legame fra i due atomi di azoto, permettono la frammentazione e solubilizzazione di polimeri a più basso peso molecolare e il rilascio del farmaco.

Rilascio temporizzato

Il principio che sta alla base di questa modalità di rilascio al colon e rallentare il "delivery" del principio attivo in modo da massimizzarne la concentrazione in prossimità dell'intestino distale.
Ciò può essere fatto in quanto il tempo di transito gastrointestinale è relativamente costante e la forma farmaceutica è progettata in modo da superare indenne l'ambiente acido dello stomaco e temporizzare il proprio rilascio in modo da concentrarlo a livello colonico.
Il sistema Pulsincap progettato dalla società Scherer è costituito da una capsula gastroresistente contenente un idrogel la cui velocità di rigonfiamento è tale da essere completamente disgregato solo a livello del colon ove permette la concentrazione del principio attivo.
Time Clock (West) è costituito da forme farmaceutiche solide rivestite da un film costituito da una miscela di tensioattivo idrofobico e polimero solubile.
Tale sistema filmogeno ha una velocità di solubilizzazione direttamente proporzionale alla quantità di film applicato. Pertanto è possibile ottimizzare il rivestimento in modo da consentire il rilascio del farmaco in prossimità del colon [6].

Conclusioni

Tra le varie tecnologie attualmente in studio per la realizzazione di nuovi sistemi a rilascio controllato per via orale quelle che ritengo siano destinate ad uno sviluppo più intenso ed innovativo sono quelle che hanno come obbiettivo il miglioramento della biodisponibilità di farmaci a scarsa permeabilità.
La sempre più profonda conoscenza dei meccanismi d'azione e dei target cellulari dei farmaci sta portando allo sviluppo di principi attivi ad azione estremamente selettiva; tali farmaci, che fondano la loro precisione sulla loro capacità di mimare meccanismi cellulari, sono spesso caratterizzati da una struttura proteica, che, oltre ad essere dotata di scarsissima permeabilità intestinale, è soggetta a degradazione enzimatica prima di raggiungere il sito di assorbimento.
In generale l'obbiettivo dell'ottenimento di livelli plasmatici terapeuticamente accettabili dopo somministrazione orale di proteine è ancora lontano dalla realizzazione (anche se alcuni studi clinici sono già in corso) e per lo più limitato a ricerche a carattere accademico.
Il raggiungimento dell'obbiettivo è legato alla collaborazione sempre più stretta di figure scientifiche diverse:
- specialista in polipeptidi, in quanto la caratterizzazione e lo studio di stabilità comporta l'utilizzo contemporaneo di più tecniche analitiche non convenzionali;
- farmacologo, in quanto è indispensabile l'approfondimento del comportamento del farmaco nel lume intestinale e in prossimità dei siti di azione intra ed extracellulare;
- tecnologo farmaceutico, che ha il compito di progettare, sulla base delle indicazioni fornite da chimico e farmacologo, il sistema più opportuno per garantire il rilascio dell'attivo nei modi e nei tempi desiderati.

Bibliografia

[1] I. Sasaki *et al., Biol. Pharm. Bull.*, 1999, **22**, 611.
[2] B.J. Aungst *et al., J. Contr. Rel.*, 1996, **41**, 19.
[3] P.P. Constantidines *et al., Pharm. Res.*, 1994, **11**, 1385.
[4] M. Sekine *et al., J. Pharmacobio. Dyn.*, 1985, **8**, 286.
[5] A.F. Kotzè *et al., Pharm. Res.*, 1997, **14**, 1197.
[6] F. Pozzi *et al., J. Contr. Rel.*, 1994, **31**, 99.