

LA TEMPO- E LA pH-DIPENDENZA DI UN FORMULATO

Come è ben noto gli sviluppi di un preparato attivo possono avvalersi di **tecnologie che permettono un "rilascio controllato" del principio attivo**. Il significato dello sviluppo di un preparato "a rilascio controllato" è ovviamente l'**ottimizzazione della "resa" farmacologica** dello stesso altrimenti inficiata da necessità che di volta in volta possono essere:

- 1) azione immediata (prodotti anti-panico),
- 2) mancanza di trasportatori (vitamine),
- 3) cinetica troppo breve (isoflavoni),
- 4) assorbimento troppo lento (valeriana),
- 5) *first-pass* epatico distruttivo (cumarina),
- 6) resistenza ai succhi gastrici,
- 7) azione necessariamente colonica.

Tra le varie forme di rilascio controllato senza dubbio grande significato hanno:

- ✚ i "*flash release*"
- ✚ i "*fast-release*"
- ✚ gli "*slow-release*" (dove la variabile controllata è il tempo)
- ✚ le gastroprotezioni
- ✚ le colon-specificità (dove la variabile controllata è il pH).

La logica di un **FLASH-RELEASE** è nell'ottenimento di un prodotto che disgreghi subito in modo da essere immediatamente disponibile per l'assorbimento. Un prodotto finalizzato per esempio al trattamento degli attacchi di panico (kawa-kawa) ha solo senso se il principio attivo diviene disponibile nell'arco di pochi secondi e se l'assorbimento può cominciare nel plesso sub-linguale e a livello della mucosa orale.

La logica di un **FAST-RELEASE** capace di rilasciare nell'arco di pochi minuti (2-5) è quella di avere un prodotto che disgreghi subito a livello dello stomaco (come per es. nel caso degli antinfiammatori acidi che possono passare attraverso la mucosa gastrica; o come nel caso della valeriana che per questioni di "odore" e "gusto" non può disgregare nel cavo orale -logica del rilascio *flash*- ma immediatamente dopo a livello gastrico). Per migliorare la qualità del sonno la valeriana ha significato se viene cioè formulata per rilasciare nel più breve tempo possibile i suoi principi attivi.

Al contrario un prodotto finalizzato al trattamento dei sintomi della menopausa trova senza dubbio logico uno sviluppo che ne consenta un rilascio protratto nell'arco della giornata in modo che l'arco orario coperto sia il più lungo possibile. Vi sono poi casi, il cui perchè è ancora in parte da chiarire, in cui il rilascio prolungato consente di migliorare un valore di biodisponibilità orale decisamente basso: la cumarina del *Melilotus officinalis* è presente nel circolo ematico come tale per l'1-3% del dosaggio somministrato. Tale valore sale però al 35% nel caso di un rilascio prolungato a 8 ore.

La somministrazione invece di un prodotto aggressivo per la mucosa gastrica, o caratterizzato scarsa stabilità a valori di pH intorno a 1-2 o il cui principio attivo possa essere costituito da una struttura proteica, hanno significato se formulati in maniera da essere protetti dall'azione del pH acido tipico dei succhi gastrici. Senza gastro-protezione tali prodotti sono assolutamente inattivi e nella maggior parte dei casi finiscono per essere solo una buona fonte di aminoacidi a solo valore nutrizionale.

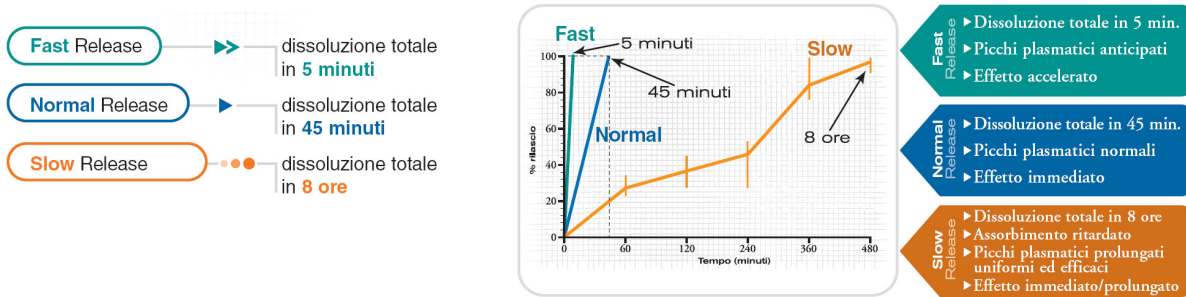
La colon-specificità è invece quella caratteristica che rende un prodotto disgregabile solo al raggiungimento di un tessuto il cui pH è 7,2. Tali formulati si rendono necessari nel caso di terapie mirate sul colon con ingredienti che non devono essere assorbiti ma la cui azione sia per così dire "locale". Terapie ad esempio con lassativi su base antrachinonica, terapie antinfiammatorie (sindrome colon irritabile), o spasmolitiche (megacolon), nelle quali comunque i principi attivi agiscono "localmente" sulla mucosa colonica, senza necessità di assorbimento.

Ovviamente per "giocare" con tempi e pH è necessario avere a disposizione una serie di ingredienti strumentali all'ottenimento dell'obiettivo.

Nel disgregazioni che devono avvenire nell'arco di pochi secondi si impiega una sostanza esplosiva nota come *pharmaburst*; se invece si vuole disgregare un formulato nell'arco di pochi minuti si ricorre a *PVPXL* (disgregante cross-linkato) miscelato con cellulosa (funge da veicolo) ed *explocel*.

Nei formulati **SLOW-RELEASE** invece si ricorre all'idrossi-propil-metil-cellulosa (*metholose*) impiegata a matrice. Nel sistema a matrice ogni strato più esterno assorbe acqua e rigonfia esplodendo e lasciando libero di "bagnarsi" lo strato sottostante. Per così dire la compressa si sfoglia strato dopo strato. Sfruttando il meccanismo a matrice in cui i vari strati si liberano l'uno dopo l'altro, si prepara il sistema in maniera che la disgregazione avvenga a 6, a 8 o a 12 ore. Formulati a rilascio controllato oltre la dodicesima hanno poco significato. Trascorso tale tempo, il preparato tende a raggiungere il colon dove il "disgregato" non sarebbe comunque più assorbibile. Il "settaggio orario" ha anche significato in relazione alla posologia prevista. Un prodotto "slow" a 6 ore potrà essere somministrato fino a 4 volte al giorno ad intervalli regolari, massimizzando quindi l'effetto di concentrazione plasmatica derivante. Così, con le stesse finalità, uno *slow* a 8 o 12 ore potrà essere somministrato rispettivamente 3 o 2 volte al giorno ad intervalli regolari. Con il medesimo risultato plasmatico.

► Dissolution test



Per rendere invece un prodotto protetto da un certo pH (per formulare prodotti gastro-protetti o colon-specifici) si usa la gomma lacca da sola o miscelata con *Sepifilm* (a sua volta una miscela di varie cellulose). La gomma lacca da sola (solubile in acqua o etanolo a seconda del procedimento con il quale è stata ottenuta) impedisce che il prodotto rilasci le sue frazioni attive in ambiente acido (con pH prossimo a 1). Consente però la liberazione degli attivi non appena quel valore viene superato in maniera evidente (dallo stomaco il prodotto attraverso il *cardias* passa nell'intestino dove trova un pH intorno a 6,8).

Gastro-protezioni opportune sono quelle effettuate su prodotti contenenti attivi a struttura proteica o enzimatica (faseolamina da *Phaseolus vulgaris* o bromelina da *Ananas comosus*) oppure a struttura polifenolica a grado di glicosidazione variabile (le forme agliconiche sono meno stabili a pH acido) come nel caso delle strutture antocianiniche dal genere *Vaccinium* (*myrtillus* o *macrocarpon*).

Se invece il cuore centrale del prodotto viene protetto con *Sepifilm* la disgregazione non potrà avvenire a pH 6,8 ma solo oltre. Se lo strato di *Sepifilm* viene poi protetto a sua volta da uno strato di gomma lacca il prodotto passerà indenne il pH acido dello stomaco. La gomma lacca disgregherà a pH 6,8 (intestino tenue) ma il *Sepifilm* continuerà a proteggere il cuore centrale del prodotto. Superato il pH 6,8 la compressa si troverà a pH 7,2 (nel colon) dove il cuore centrale del prodotto libererà gli attivi non essendo più protetto nei confronti di quel particolare pH (colon-specificità). Colon-specificità opportune sono quelle operate su prodotti che contengono lassativi antrachinonici (*pro-drug* la cui attivazione a *drug* è solo esclusivamente colonica) o ingredienti attivi capaci di azione colonico-specifica di tipo locale, che non necessitano quindi di assorbimento per funzionare (ad esempio l'olio essenziale di menta nel trattamento della sindrome del colon irritabile).

Letteratura disponibile su richiesta