

Maria Ciliberti

**LA TECNOLOGIA IBSA
NELLE FORMULAZIONI
PIÙ AVANZATE:
CAPSULE MOLLI,
HYDROGEL
E FILM ORODISPERSIBILE**



© copyright 2020 by Carocci editore, Roma
Reg. Trib. Roma 2196/78

Finito di stampare nel mese di novembre 2020 da Eurolit, Roma

Progetto grafico: Ulderico Iorillo

Riproduzione vietata ai sensi di legge
(art. 171 della legge 22 aprile 1941, n. 633)

Senza regolare autorizzazione, è vietato riprodurre questo volume
anche parzialmente e con qualsiasi mezzo, compresa la fotocopia,
anche per uso interno o didattico.

Indice

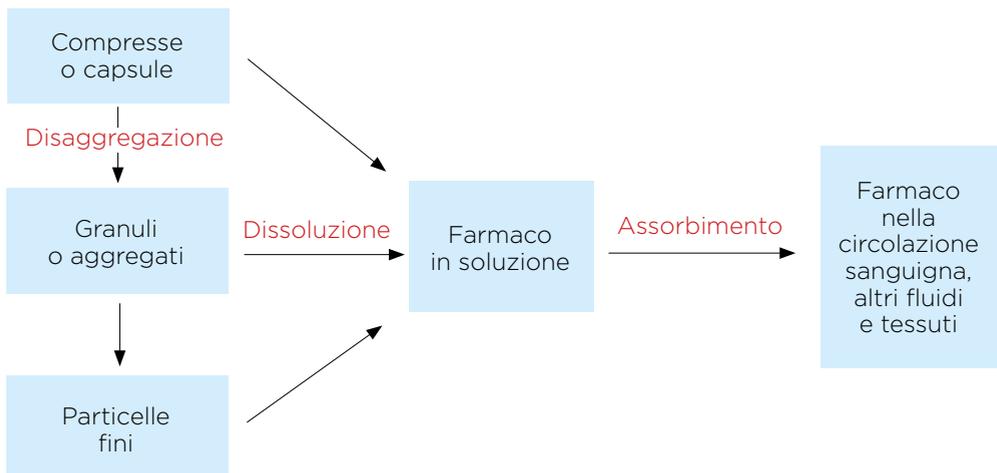
1. Tecnologia softgel. Generalità	5
1.1. Tiche	16
1.2. Olevia	23
1.3. Flectorgo	28
2. Tecnologia hydrogel. Generalità	34
2.1. FlectorMed	36
3. Tecnologia ODF. Generalità	46
3.1. Rabestrom	47
Bibliografia	55

La tecnologia IBSA nelle formulazioni più avanzate: capsule molli, hydrogel e film orodispersibile

1. Tecnologia softgel. Generalità

Per essere assorbite, le formulazioni orali solide devono essere sottoposte al processo di dissoluzione, disaggregandosi nell'ambiente gastrico e rilasciando il principio attivo in soluzione, in una forma compatibile con la permeazione attraverso le membrane biologiche (© figura 1).

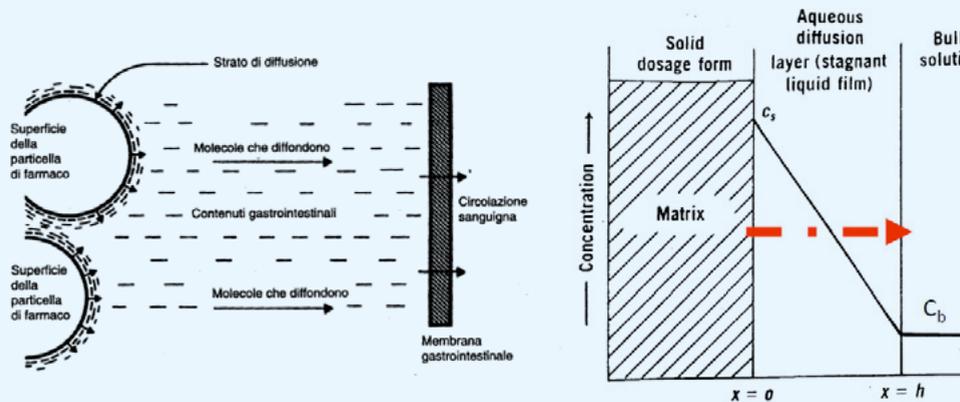
© **Figura 1.** Processo di dissoluzione delle formulazioni orali solide



A livello gastrico, **una compressa subisce una preliminare fase di disaggregazione quando entra a contatto con il pH acido dello stomaco** (pH 1 - pH 1,2) a seconda delle condizioni fisiologiche o patologiche di un individuo. Durante il processo di disaggregazione, intorno alle particelle di solido si forma uno strato "ideale" di saturazione costituito da un film liquido stagnante di un determinato spessore in cui le molecole di principio attivo abbandono-

nano la forma solida del veicolo per andare a disperdersi nella soluzione più esterna. Durante questo processo dinamico di dissoluzione della formulazione solida, **lo strato ideale** intorno alla compressa **cambia progressivamente di spessore mentre si riduce il raggio della particella solida via via che le molecole di principio attivo si disperdono nella soluzione circostante**. Una volta che ci si allontana da questo strato ideale, la concentrazione del soluto decresce perché avviene la diluizione del principio attivo nell'ambiente esterno dei fluidi biologici (*vedi box 1*).

Box 1. Diagramma del processo di dissoluzione di una compressa

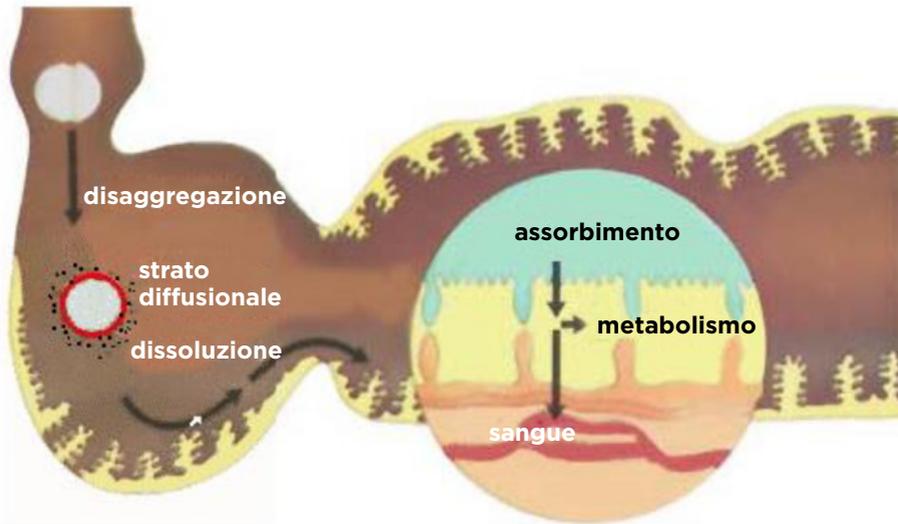


Per descrivere il meccanismo con il quale una sostanza solida si scioglie, si può assumere che intorno alla superficie della compressa si formi un film liquido stagnante di spessore h . Il liquido a diretto contatto con il solido ha una concentrazione pari alla solubilità (concentrazione saturata) che diminuisce all'aumentare della distanza dalla superficie solida, fino a raggiungere, alla distanza h , quella della soluzione bulk. Il movimento delle molecole di soluto attraverso questo film liquido stagnante è determinato dal gradiente di concentrazione che si stabilisce tra l'interfaccia solido-liquido (C_s), e la soluzione alla posizione h della superficie, cioè all'interfaccia film-soluzione (C_b).

Nel caso della **levotiroxina sodica**, trattandosi di un principio attivo assorbito prevalentemente a livello intestinale, il processo di dissoluzione delle compresse è fortemente impattante sull'entità dell'assorbimento della molecola perché, se la maggior quota possibile di T4 non raggiunge l'intestino, se ne compromette la biodisponibilità (☉ **figura 2**).

Una volta che il principio attivo, attraverso la disaggregazione, si è dissolto a livello dello stomaco, raggiunge i villi intestinali e a livello degli enterociti deve essere presente in una forma lipofila per essere assorbibile.

© **Figura 2.** Assorbimento della levotiroxina in compresse



La maggior parte dei farmaci è considerata acida o basica con una determinata forza. La forza con cui un acido o una base si dissocia tende a liberare delle specie cariche. **La levotiroxina sodica è una forma salificata col sodio dell'acido da cui deriva, la levotiroxina nativa.** Quindi, il pH dello stomaco è necessario sia per la fase di disaggregazione della compressa preliminare alla dissoluzione, ma anche per rendere immediatamente in forma acida il principio attivo salificato, in modo da spostare l'equilibrio verso la forma indissociata che, essendo lipofila, è assorbibile. Quando un anione viene protonato a ricostituire l'acido, infatti, la forma in cui non è più salificato ha delle caratteristiche maggiormente lipofile. In altre parole, **la forma indissociata di un acido**, in generale, **tende ad attraversare meglio le membrane biologiche perché ha perso la carica negativa** che, per repulsione elettrostatica, lo farebbe allontanare dal primo strato dei fosfolipidi di membrana.

L'acidità gastrica è fondamentale nel caso di principi attivi che hanno un indice terapeutico ristretto, come la levotiroxina, che devono raggiungere l'ambiente intestinale con una concentrazione maggiore di principio attivo dissolto e in forma indissociata, ovvero nella forma maggiormente assorbibile.

La dissoluzione precede la **fase di permeazione** vera e propria del principio attivo, che **avviene a livello del piccolo intestino**: per il 21% nel duodeno, ma per la maggior parte tra digiuno (45%) e ileo (34%). In caso di fattori interferenti con l'assorbimento anche a livello di compartimenti preliminari, come nel duodeno, la quota persa non viene compensata nei tratti successivi ed è questa una delle motivazioni per cui si hanno **fenomeni di malassorbimento della LT4** in particolari condizioni patologiche come, ad esempio, **nel caso di pazienti che hanno subito resezioni di tratti di intestino, o di soggetti celiaci** in cui si è verificata la distruzione dei villi intestinali con una conseguente diminuzione della superficie degli enterociti a contatto con il principio attivo.

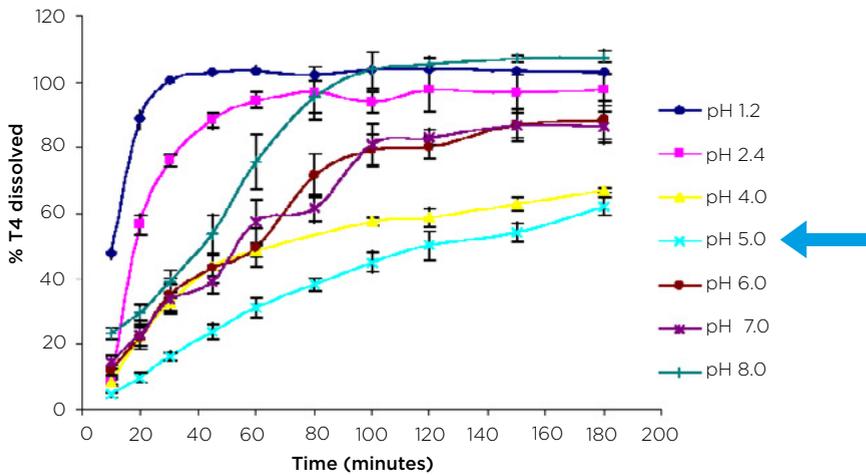
La fase di dissoluzione è influenzata non soltanto da dinamiche esterne e fisiologiche, come i valori di pH dell'ambiente gastrico, ma anche dalla **composizione qualitativa di un farmaco**, variando notevolmente in funzione degli eccipienti che si trovano nella composizione della formulazione farmaceutica.

Tra le forme farmaceutiche solide, **le capsule si sono dimostrate generalmente associate a un miglior profilo di dissoluzione rispetto alle compresse**. Le capsule, infatti, sono formate da uno shell esterno di gelatina che contiene al suo interno **un fill di riempimento con il principio attivo già disciolto**. Per questa ragione, tali formulazioni risultano più vantaggiose in termini di assorbimento.

La **figura 3** mostra i profili di dissoluzione della T4 in compresse a diverse condizioni di pH. Come illustrato nel grafico, a pH intorno a 5, paragonabile a condizioni patologiche di acidità gastrica compromessa, la quota di T4 disciolta nel tempo risulta dimezzata. Le curve gialle e blu sono quelle che caratterizzano il profilo di dissoluzione quando le condizioni ricreate in laboratorio riportano un pH che varia da 4 a 5. In questo caso, il profilo di dissoluzione della levotiroxina in compresse non assume un andamento sovrapponibile a quello che si registra in condizioni ottimali, con pH da 1,2 a 2,4. Inoltre, a valori di pH 5,0, la dissoluzione non risulta completa: in 200 minuti di osservazione solo il 40-50% di principio attivo risulta disciolto.

Nel caso della levotiroxina, si hanno ulteriori criticità legate alla scelta degli

⊙ **Figura 3.** Profilo di dissoluzione di levotiroxina in compresse in funzione del pH

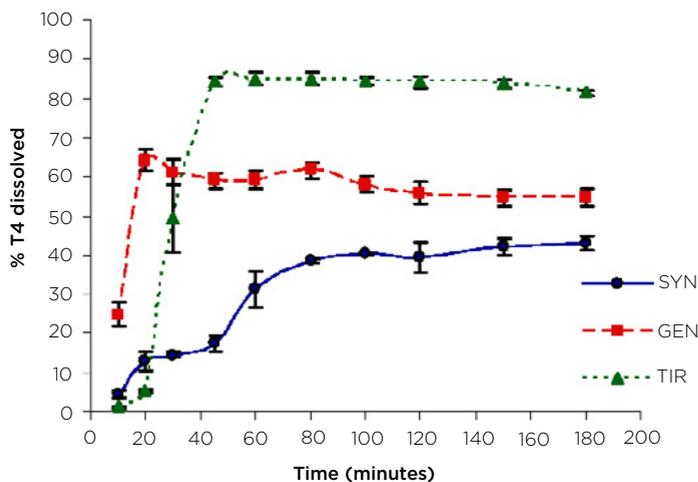


Fonte: Pabla *et al.*, 2009.

eccipienti, in grado di influenzare il profilo di dissoluzione delle compresse. Nella **figura 4** è riprodotta *in vitro* l'esperienza del test di dissoluzione: la curva rossa e quella blu rappresentano i profili di dissoluzione di due formulazioni solide in compresse di levotiroxina allo stesso dosaggio (Synthroid e generico), la curva verde rappresenta, invece, il profilo di dissoluzione di una formulazione di levotiroxina in capsule softgel (Tiche). La softgel TIR, dopo una latenza di circa 20 minuti per lo scioglimento dell'involucro esterno di gelatina, libera immediatamente (slope rapido) la LT4 che si trova in soluzione al suo interno. A parità di dosaggio le due formulazioni in compresse di LT4 (SYN e GEN) rilasciano *in vitro* il principio attivo in modo differente, con una maggiore percentuale di T4 dissolta nel farmaco GEN dovuta alla presenza di un eccipiente disaggregante, che ne facilita la dissoluzione rispetto all'analogo formulazione in compresse SYN. Ciò a ulteriore dimostrazione che **in una formulazione solida di un principio attivo dal ristretto indice terapeutico anche la scelta degli eccipienti può influenzare notevolmente il profilo di dissoluzione.**

Le **capsule** sono preparazioni farmaceutiche solide. L'involucro esterno, infatti, è un solido di forma e capacità variabili e di consistenza dura o molle. Contengono, generalmente, una dose singola di principio attivo.

◉ **Figura 4.** Profilo di dissoluzione di levotiroxina in capsule molli softgel vs compresse



Fonte: Pabla *et al.*, 2009.

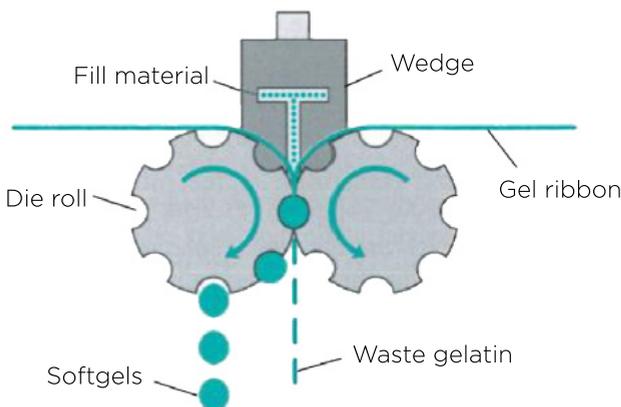
Gli involucri esterni, chiamati capsule od opercoli, sono generalmente costituiti da gelatina o altri agenti gelificanti la cui consistenza viene regolata per aggiunta di eccipienti dall'azione plasticizzante come il glicerolo e il sorbitolo. Vengono distinte per forma, composizione e involucro in dure o in molli. Per quanto riguarda la via di somministrazione, le capsule molli risultano più versatili perché possono essere assunte, oltre che per via orale, anche per via vaginale o rettale, a differenza di quelle rigide che possono essere assunte esclusivamente per via orale.

Le capsule rigide sono costituite da due metà divisibili che si infilano l'una sull'altra, una di minore diametro, detta corpo, che viene generalmente riempita con granuli o polvere di principio attivo, e una parte superiore, dal diametro maggiore, detta tappo o testa o cap. Sono in genere realizzate in modo tale da evitare l'apertura accidentale dopo il riempimento. Uno dei motivi del grande successo delle capsule di gelatina rigida è costituito dalla loro versatilità: esse possono contenere diverse combinazioni di componenti allo stato solido (polveri, granulati, pellets, mini-compresse), meno comunemente ingredienti liquidi o pastosi, formulati principalmente in capsule molli. Ne esistono di varie forme e colori, opache o trasparenti. L'involucro di gelatina viene fabbricato e solo successivamente riempito con il principio attivo, pertanto è possibile terziarizzare la fabbricazione de-

gli involucri di gelatina con un notevole impatto in termini economici. Le capsule di gelatina dura in genere hanno un contenuto di umidità residuo compreso tra il 13 e il 16%; se questo valore diminuisce le capsule diventano troppo friabili, se aumenta rammolliscono.

Diversamente, le **capsule molli** o **softgel** sono costituite da un involucro continuo (*shell*), non divisibile, contenente all'interno una massa liquida o di consistenza pastosa (*fill*). Inoltre, la fabbricazione dell'involucro e il suo riempimento con il fill avvengono contemporaneamente, nello stesso processo tecnologico. Lo shell è qualitativamente simile a quello delle capsule rigide, ma è reso più spesso e morbido a causa della maggior quantità di agente plasticizzante (glicerolo o sorbitolo, amido, glicol propilenico), che risulta intorno al 30-40%, mentre il contenuto residuo di acqua diminuisce (5% circa). Gli agenti plasticizzanti vengono usati per conferire flessibilità allo shell esterno e perché trattengono nell'involucro un certo grado di umidità e lo rendono meno fragile. A differenza delle capsule rigide, non sono perforabili o apribili perché il processo di produzione dell'involucro è contestuale al riempimento. La tecnologia utilizzata nella produzione industriale delle softgel, infatti, prevede un'unica fase di processo durante la quale una quantità predefinita di massa, il fill, viene iniettata all'interno di un alveolo simultaneamente alla formazione di un involucro esterno di gelatina che scorre lungo dei nastri e che, subito dopo il riempimento, viene saldato, tagliato ed essiccato (☉ **figura 5**).

☉ **Figura 5.** Meccanismo di formazione delle capsule molli



La gelatina è il componente principale delle capsule, grazie alle sue proprietà filmogene, alla rapida dissoluzione, al costo contenuto e alla stabilità allo stato solido. La gelatina è una proteina ottenuta per idrolisi acida o alcalina del collagene animale. Il trattamento acido viene di solito applicato alle cotenne di maiale ottenendo la gelatina di tipo A, mentre l'idrolisi alcalina si applica alle ossa di animali e fornisce la gelatina di tipo B. I due tipi di gelatina sono diversi per viscosità intrinseca e capacità di formare film. Quella di tipo A fornisce limpidezza e plasticità mentre quella di tipo B contribuisce meglio alla creazione di una struttura rigida. Negli ultimi anni, per motivi religiosi, culturali e dietetici sono stati utilizzati nella fabbricazione dell'involucro polimeri vegetali, principalmente idrossi-propilmetilcellulosa (HPMC), ma anche amido o pullulano.

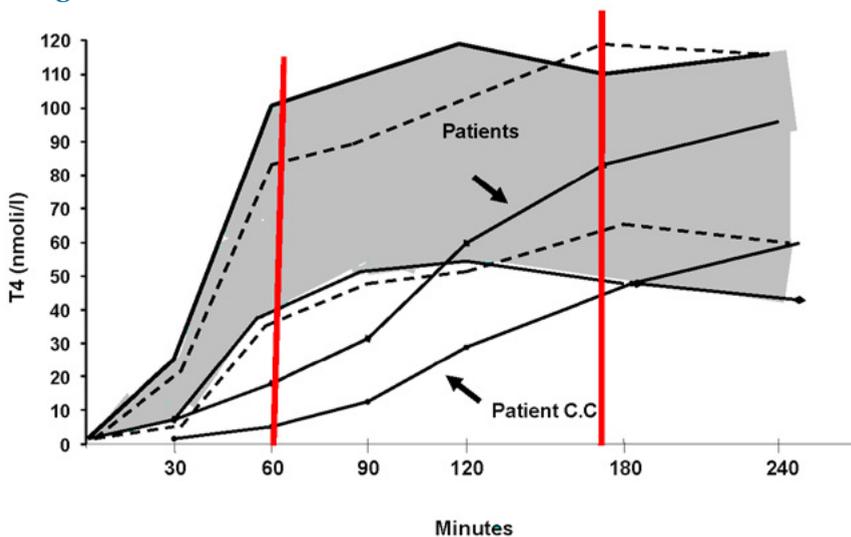
Tra i vantaggi delle capsule vi è la loro capacità di **mascherare odori o sapori sgradevoli. Si sciolgono facilmente a livello gastrico, liberando i principi attivi in tempi molto rapidi.** Le capsule presentano una migliore biodisponibilità rispetto alle compresse in quanto l'involucro si dissolve rapidamente e rilascia il contenuto che, non essendo sottoposto al processo di compattazione tipico delle compresse, si solubilizza rapidamente e altrettanto velocemente viene assorbito. Inoltre, il tempo di scioglimento dell'involucro esterno di gelatina è costante e indipendente dal dosaggio del principio attivo. Sono formulazioni generalmente accettate dai pazienti perché **facili da deglutire** grazie allo shell esterno liscio che scivola facilmente con un sorso d'acqua. Infine, **i costi di produzione sono relativamente contenuti** perché sia la formazione dello shell che del fill di riempimento sono contestuali nella stessa linea di produzione.

In particolare, la formulazione in capsule molli presenta ulteriori vantaggi. Contenendo materiale fluido o semifluido, la riproducibilità del processo è superiore a quella che si può avere con le compresse o le capsule rigide. Per lo stesso motivo, il rilascio del principio attivo è più veloce poiché esso è già in soluzione nel fill, con ulteriore miglioramento della biodisponibilità orale del principio attivo. Infine, essendo chiuse ermeticamente come conseguenza del processo di produzione, le capsule molli costituiscono una barriera verso l'azione ossidante dell'ossigeno atmosferico.

Gli svantaggi sembrano essere minori o addirittura assenti, più che altro si può parlare di limitazioni di impiego. Ad esempio, le formulazioni in capsule molli non sono divisibili, non si possono utilizzare per veicolare sostanze che interagiscono con la gelatina (ad esempio, molecole che contengono gruppi aldeidici che cross-linkano la gelatina e ne riducono la solubilità, oppure gli alcoli), devono avere un tasso di umidità controllato entro determinati parametri, così come anche il pH del fill di riempimento, che deve essere compreso in un *range* determinato (compreso tra 2,5 e 7,5) per evitare fenomeni di rammollimento e indurimento dell'involucro esterno. Inoltre, non sono formulazioni adatte per principi attivi che devono essere assunti ad alti dosaggi e che hanno una bassa densità bulk, perché la massa da incapsulare sarebbe troppo voluminosa. Infine, per la discreta presenza di plasticizzanti, possono risultare di aspetto poco naturale e simile alla plastica.

La **figura 6** mostra i profili farmacocinetici della levotiroxina sodica, ottenuti analizzando nel tempo campioni plasmatici prelevati da pazienti che assumevano compresse di levotiroxina. A parità di formulazione solida, si può notare come **i profili farmacocinetici della levotiroxina si modificano enormemente da soggetto a soggetto a causa delle variazioni individuali dei valori di pH**. In particolare, in condizioni di suscettibilità o di patologia che possono compromettere la biodisponibilità orale del principio attivo (in-

Figura 6. Assorbimento della levotiroxina

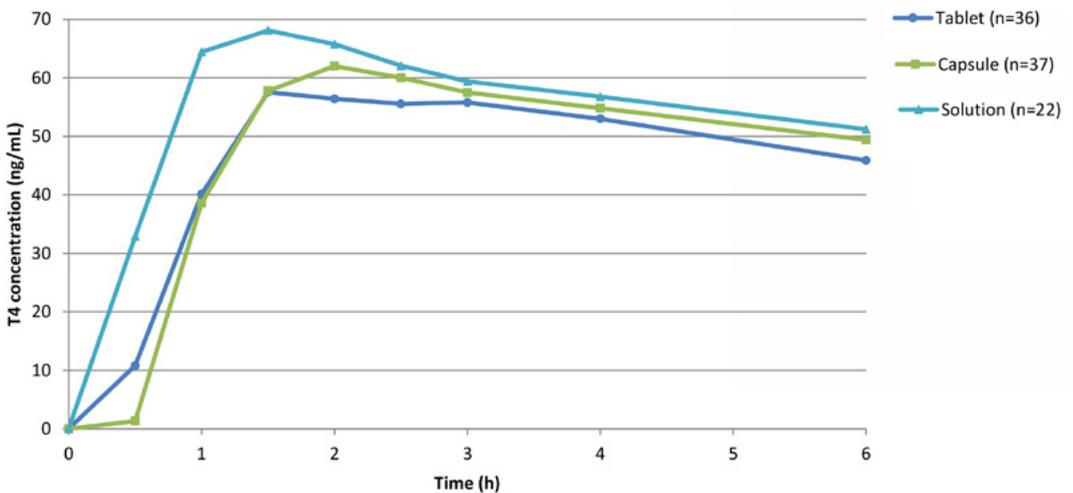


tolleranti al lattosio o celiaci), la quota di principio attivo nel sangue diminuisce nel tempo, indice di una ridotta biodisponibilità. L'assorbimento della levotiroxina assunta per via orale varia enormemente: il picco di massima concentrazione plasmatica, infatti, cambia nel tempo in un *range* piuttosto ampio, tra i 60 e i 180 minuti. Dopo i 180 minuti, si ha generalmente una fase di plateau in cui la concentrazione plasmatica della levotiroxina rimane costante.

La conoscenza del profilo farmacocinetico della levotiroxina ha portato allo sviluppo di preparazioni farmaceutiche maggiormente assorbibili. La **terapia tiroxinica è molto suscettibile a variazioni perché si tratta di un principio attivo dal ristretto indice terapeutico**, per cui anche minime variazioni di dosaggio di principio attivo – a livello di microgrammi – hanno ripercussioni cliniche sul valore del TSH. La tecnologia IBSA ha sviluppato nuove formulazioni di levotiroxina, adeguando la terapia alle caratteristiche e alle necessità dei pazienti: da quella liquida in flacone multi-dose e in flaconcini orali monodose a dosaggi differenziati, fino alla formulazione in capsule molli.

La **☉ figura 7** ci mostra il confronto dei differenti profili farmacocinetici di tre formulazioni di levotiroxina: liquida, in compresse e softgel.

☉ **Figura 7.** Profili farmacocinetici di tre formulazioni di LT4



Fonte: Pabla *et al.*, 2009.

La **curva celeste** è relativa all'assorbimento della levotiroxina in forma **liquida**: si registra nella prima mezz'ora un innalzamento molto ripido nel tempo con un rapido rilascio di T4, una successiva fase di plateau e il raggiungimento del picco di massima concentrazione plasmatica entro la prima ora, tempo dopo il quale segue una piccola decrescita verso la fase di assestamento.

La **curva blu** mostra il rilascio della levotiroxina in **compresse**: rispetto alla formulazione liquida, questa curva parte più in ritardo, cambiando la propria pendenza dopo mezz'ora, a causa dei fenomeni di disaggregazione e dissoluzione della compressa, assenti nella formulazione liquida, in cui il principio attivo è già in soluzione. Successivamente, la curva registra una nuova variazione della pendenza dovuta al processo di dissoluzione fino a raggiungere entro le due ore il picco di massima concentrazione plasmatica e, nell'arco delle sei ore, lo stesso livello plasmatico raggiunto dalla formulazione liquida. La differenza tra i due profili farmacocinetici delle due formulazioni liquida e solida è di un rilascio più immediato, rapido e anche quantitativamente maggiore della formulazione liquida rispetto a quella in compresse, pur rimanendo comunque nei *range* di bioequivalenza.

In **verde** è evidenziato il profilo farmacocinetico della formulazione di levotiroxina in **softgel**. L'andamento della curva denota un periodo di latenza iniziale, durante il quale la concentrazione plasmatica di T4 è quasi assente. Entro 20-30 minuti la pendenza della curva cambia in maniera notevole assumendo quasi lo stesso andamento ripido della formulazione liquida. Il periodo di latenza iniziale è dovuto al tempo necessario allo scioglimento dello shell esterno di gelatina che è quantificato in 20-30 minuti. Una volta disciolto lo shell, si ha una rapida immissione della levotiroxina e l'assorbimento assume un andamento sovrapponibile a quello della formulazione liquida. Successivamente, si raggiunge il picco di massima concentrazione plasmatica con un andamento, dopo la seconda ora, simile a quello delle altre due formulazioni confrontate.

Tutte e tre le formulazioni fanno raggiungere nel tempo una determinata e sovrapponibile concentrazione plasmatica di levotiroxina, ma la discriminante molto importante che può influenzare l'aderenza terapeutica e la compliance del paziente è il tempo necessario affinché si raggiunga il picco di massima concentrazione plasmatica che, anche se rientra in tutte

e tre le curve nei cosiddetti *range* di bioequivalenza, mostra comunque un trend di **migliore assorbimento nella formulazione liquida, poi nella formulazione softgel e in ultimo nella formulazione in compresse.**

1.1. Tiche

Una capsula softgel di Tiche è costituita da uno shell continuo esterno i cui componenti sono gelatina (gelatina 150 Bloom, *vedi box 2*) e glicerolo anidro, che fungono, rispettivamente, da agente gelificante e plasticizzante, e una quota di acqua purificata persa a fine processo. Lo shell esterno di gelatina contiene al suo interno un fill di riempimento, composto dal principio attivo (levotiroxina sodica), da glicerolo, da acqua purificata, da gelatina idrolizzata e da un altro tipo di gelatina di diversa viscosità rispetto a quella dello shell esterno (gelatina 80 Bloom).

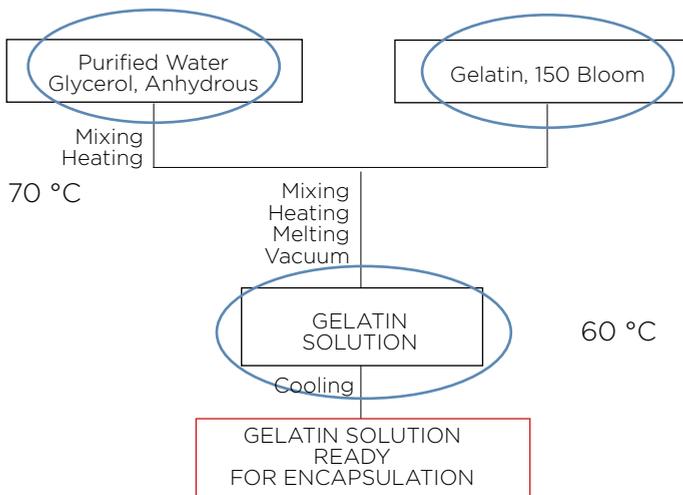
Box 2. Il grado Bloom

Il grado Bloom è la misura del potere gelificante di un prodotto e si misura con un apparecchio chiamato gelometro Bloom. Per definizione è il peso in grammi che è necessario applicare su una superficie di un gel, tramite un pistone di 12,7 mm di diametro, per produrre un abbassamento di 4 mm. Il gel deve avere una concentrazione del 6,67% ed essere lasciato riposare per 16-18 ore a 10 °C.

La scelta della formulazione in softgel permette principalmente di superare la compromessa biodisponibilità orale di un principio attivo dal ristretto indice terapeutico come la levotiroxina in condizioni alterate di pH. Inoltre, essendo una forma farmaceutica insapore e facile da deglutire, non presenta una delle limitazioni di impiego della soluzione orale, ovvero il retrogusto di etanolo.

In sintesi, le softgel hanno il vantaggio del rapido assorbimento di una formulazione liquida unita alla praticità di assunzione delle forme solide orali. La flow-chart di ☉ **figura 8** riproduce lo schema della produzione delle softgel di Tiche. Da un lato, la preparazione dello shell esterno di gelatina avviene in un turboemulsore in condizioni di sottovuoto, a 70 °C circa, dove

© **Figura 8.** Schema di preparazione dello shell esterno

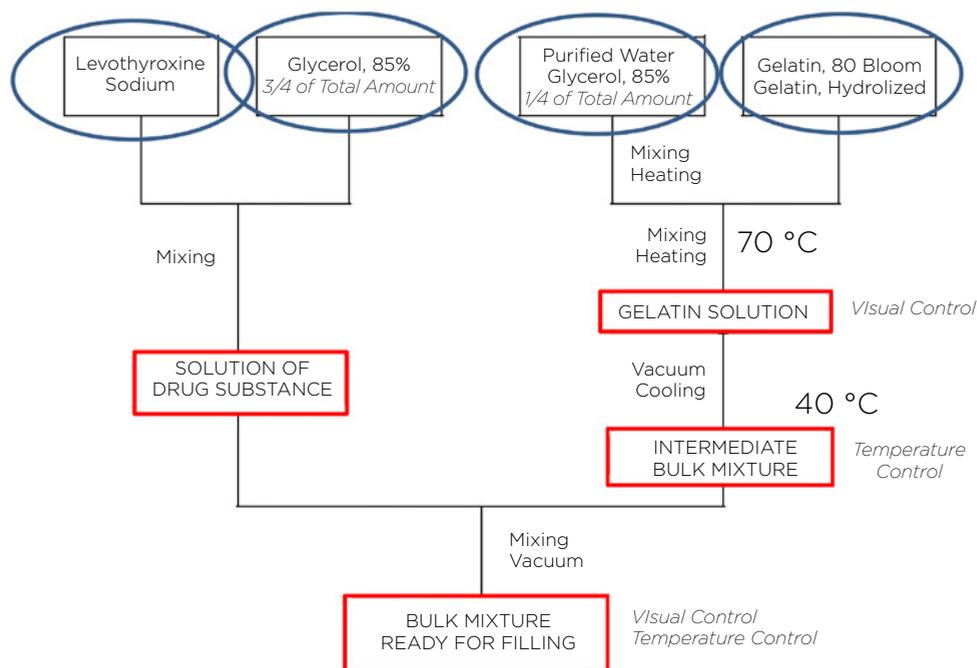


vengono miscelati acqua purificata e glicerolo anidro, ottenendo glicerolo idratato. A parte, si ha il serbatoio contenente la gelatina 150 Bloom, con una consistenza tale da poter essere incapsulata e una reticolazione adatta a dare consistenza alla softgel. I due serbatoi vengono uniti e sottoposti a miscelazione, riscaldamento, fusione in condizioni di vuoto, a formare la soluzione di gelatina, raffreddata a 60 °C, pronta per l'incapsulazione.

Per la produzione del fill di riempimento, in un mixer chiuso sotto vuoto, il principio attivo (levotiroxina sodica) viene unito con tre quarti di glicerolo all'85%. La quota rimanente di glicerolo, insieme ad acqua purificata, viene miscelata con gelatina 80 Bloom e gelatina idrolizzata. Dopo riscaldamento a 70 °C, si ottiene una soluzione di gelatina che, dopo essere stata controllata e raffreddata a 40 °C, viene unita alla soluzione di glicerolo e levotiroxina sodica ottenendo, alla fine, la miscela bulk del fill, pronta per il riempimento. Si ottiene così una pasta fluida alla temperatura di incapsulazione, evitando la sedimentazione delle molecole di principio attivo quando la miscela viene raffreddata (© **figura 9**).

Durante il processo di incapsulazione, due fogli di gelatina che scorrono lungo un nastro trasportatore vengono pressati insieme con una macchina a matrice rotante formando l'alveolo all'interno del quale viene iniettata da una pompa di riempimento la soluzione contenente il principio attivo. A

© **Figura 9.** Schema di preparazione del fill di riempimento

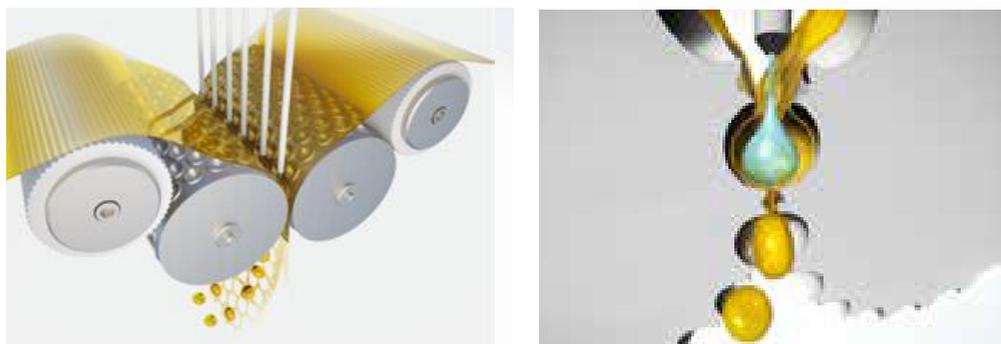


questo punto, un cuneo riscaldato sigilla ermeticamente e taglia le capsule neoformate, che abbandonano il rullo alla temperatura di 40 °C. Un'ultima fase prevede l'essiccazione delle capsule che danno origine al prodotto finito, sottoposte poi alle fasi di ispezione e astucciatura.

Il sistema di preparazione delle softgel è **PEARLtec** (Precision Encapsulation technology for the Application and Release of a Liquid formulation), un processo di incapsulamento a matrice rotante che dissolve un delicato principio attivo come la levotiroxina sodica in una formulazione liquida (© **figura 10**). **L'omogeneità di questa soluzione assicura un'affidabile uniformità di dosaggio fra i lotti di produzione.** È dunque un sistema in grado di garantire i benefici di una formulazione precisa, predosata, per non incorrere nei possibili errori tipici delle formulazioni liquide in formato multidose da dosare con il contagocce, e **in grado di prevenire la degradazione della levotiroxina grazie alla sigillatura della gelatina esterna**, che protegge il principio attivo dall'azione ossidante dell'ossigeno e della luce.

Questo sistema rende Tiche un prodotto estremamente stabile anche

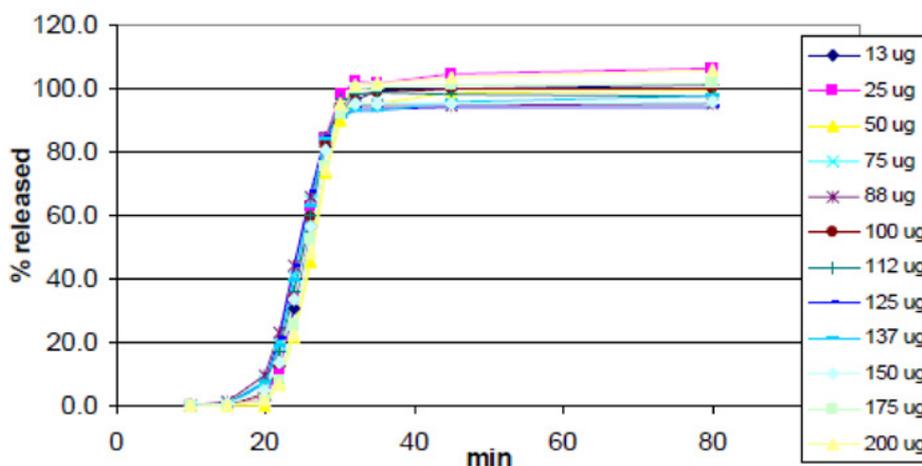
© **Figura 10.** Il sistema PEARLtec



molto tempo dopo la produzione: la pasta fluida centrale di glicerolo e gelatina immobilizza il principio attivo e il film esterno di gelatina protegge il principio attivo da raggi nocivi, ossigeno, umidità e micro contaminanti.

Nella © **figura 11** vengono riportati i **profili di dissoluzione della formulazione in softgel** eseguiti attraverso test *in vitro* per verificare, in fase registrativa, l'andamento della percentuale di T4 rilasciata nel tempo. Le diverse curve si riferiscono ai dodici dosaggi disponibili della formulazione in softgel: il profilo di dissoluzione si mantiene costante e presenta un andamento sigmoidale non dipendente dal dosaggio di principio attivo

© **Figura 11.** Profili di dissoluzione della formulazione in softgel



Data on file.

presente. Nel caso della softgel, dopo il periodo di latenza iniziale di 20 minuti, si ha un innalzamento della T4 dissolta nel tempo e poi si raggiunge un plateau mantenuto costante per 80 minuti.

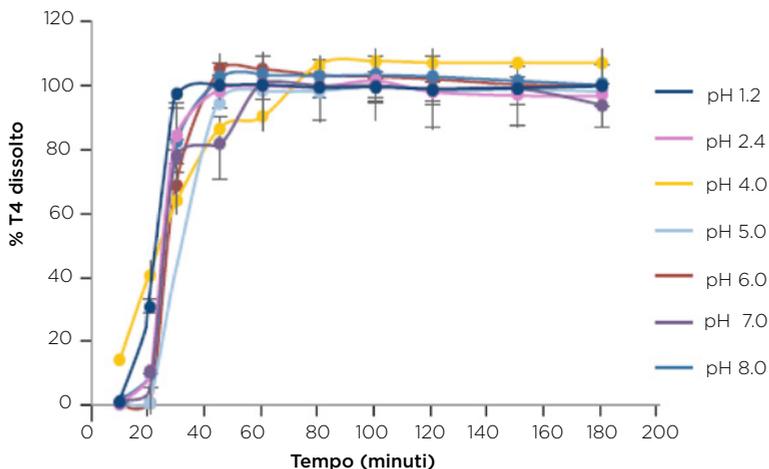
È stato inoltre analizzato il profilo di dissoluzione delle softgel in funzione del pH (☉ **figura 12**) ed è emerso che, a prescindere dalle condizioni di pH riprodotte *in vitro*, l'andamento sigmoidale di dissoluzione della softgel viene mantenuto anche a condizioni di pH più estremo, a differenza delle compresse.

Nel caso delle **compresse**, invece, **il profilo di dissoluzione della levotiroxina cambia notevolmente**, dimezzandosi la quota di T4 dissolta in condizioni di pH comprese tra 4 e 5 e **ottenendo una dissoluzione del 50% a 200 minuti di osservazione** (☉ **figura 3**).

Il profilo di dissoluzione delle softgel lascia presagire anche *in vivo* un vantaggio farmacocinetico, che si traduce in migliore assorbimento in condizioni di pH gastrico alterato.

Diversi studi confermano la migliorata biodisponibilità della levotiroxina in softgel. Una pubblicazione di **Vita e Benvenaga** (2014) riporta il caso di una donna affetta da ipotiroidismo associato a tiroidite di Hashimoto sottoposta a uno shift di formulazione alle capsule softgel per mantenere in

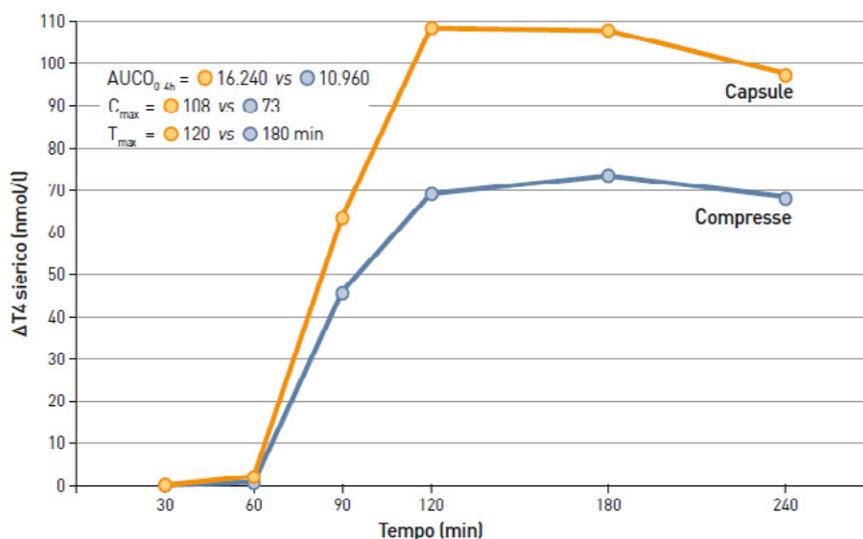
☉ **Figura 12.** Profilo di dissoluzione delle softgel in funzione del pH



Fonte: Pabla *et al.*, 2009.

target il valore di TSH che non si riusciva a normalizzare con la levotiroxina in compresse, anche aumentando il dosaggio, probabilmente a causa della terapia concomitante con pantoprazolo. La paziente, una volta dimessa dall'ospedale, nonostante la correzione del valore del TSH ottenuta con la formulazione softgel a un dosaggio più basso, ritornò alla formulazione in compresse mantenendo il dosaggio più basso delle softgel. Il TSH si innalzò quindi sensibilmente. Sono stati così indagati i livelli sierici di LT4 al tempo 0 e a diversi intervalli fino a 4 ore, dopo assunzione di una dose di carico da 600 mcg di entrambe le formulazioni, in concomitanza con il pantoprazolo. Sono emersi due profili farmacocinetici non sovrapponibili e non bioequivalenti perché la concomitante assunzione di pantoprazolo tende a inibire l'acidità gastrica innalzando il valore del pH a un valore che compromette la fase di dissoluzione delle compresse. Confrontando i parametri farmacocinetici di entrambe le formulazioni (C_{max} , T_{max} e AUC) in condizioni alterate di pH conseguenti all'assunzione di pantoprazolo, l'assorbimento migliore e più rapido della LT4 veniva raggiunto con la softgel, che non risultava nemmeno più bioequivalente alla formulazione in compresse ($[AUC]_{0-4\text{ h}} = 16,240$ vs $10,960$ nmol/L \times 4 ore, $C_{max} = 108$ vs 73 nmol/L e $T_{max} = 120$ minuti vs 180 minuti) (☉ **figura 13**).

☉ **Figura 13.** Profili farmacocinetici di LT4 in concomitanza con pantoprazolo

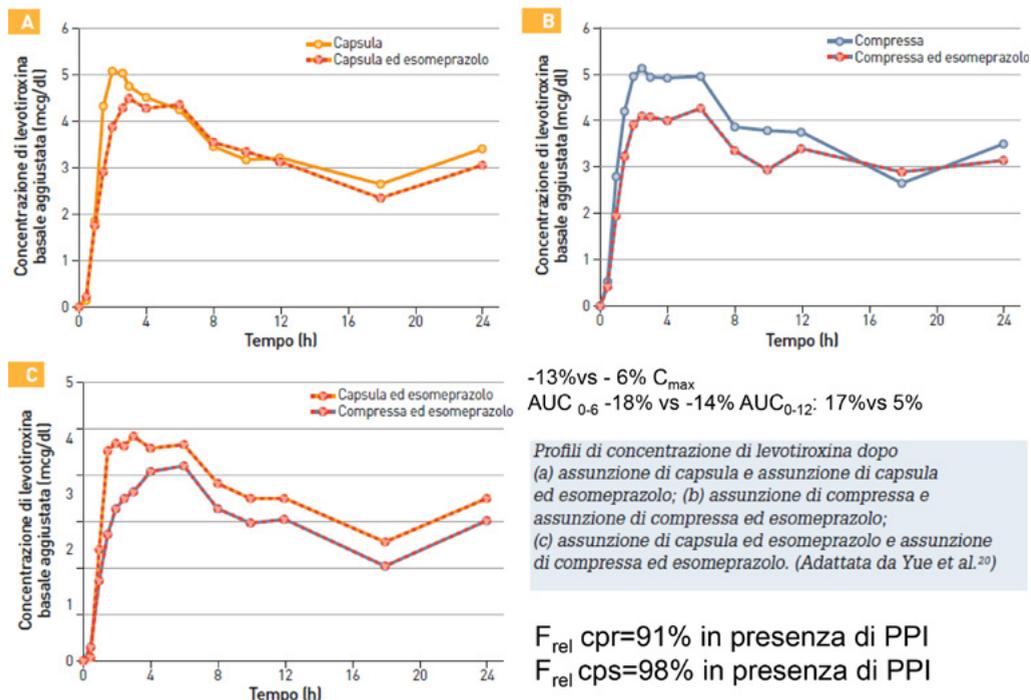


Fonte: Vita, Benvenga, 2014.

Ulteriori conferme della migliorata biodisponibilità orale del principio attivo in presenza di concomitante assunzione di inibitori di pompa protonica si rilevano in un altro studio di Seng Yue *et al.* (2011) su soggetti sani, valutati in due momenti distinti: il gruppo assumeva **in un primo momento le formulazioni in capsule molli o in compresse, seguiva un periodo di washout dopo il quale gli stessi soggetti tornavano ad assumere la formulazione solida in capsule o in compresse in concomitanza con esomeprazolo**, quindi in condizioni non ottimali di acidità gastrica. Dall'analisi comparativa del profilo farmacocinetico della formulazione solida in capsule e di quella in compresse è stata riscontrata una minore riduzione dei parametri farmacocinetici in termini di C_{max} nella formulazione in capsule molli: il C_{max} infatti, in concomitanza con l'assunzione di esomeprazolo, si riduce del 13% nel caso delle compresse contro la riduzione del 6% osservata nel gruppo delle capsule molli (☉ **figura 14**).

Da un confronto testa a testa tra terapia concomitante in capsule e compres-

☉ **Figura 14.** Terapia concomitante di LT4 con inibitori della pompa protonica (PPI)



Fonte: Seng Yue *et al.*, 2015.

se e inibitori di pompa protonica (☉ **figura 14**) emerge che mentre la biodisponibilità relativa delle capsule molli si mantiene piuttosto simile (98% in condizioni di assunzione contemporanea con esomeprazolo), la biodisponibilità relativa della compressa veniva inficiata del 91% in presenza di inibitore di pompa protonica. Lo studio concludeva pertanto che **in condizioni patologiche**, in cui la normale acidità gastrica viene ridotta o compromessa dalla contemporanea assunzione di inibitori di pompa protonica, **le due formulazioni in capsule molli e compresse non sono bioequivalenti**.

Un altro studio di Fiorini *et al.* (2016) **riproduce in vivo**, attraverso una sonda, **l'esperienza della dissoluzione di una softgel di levotiroxina** nel corso di una esofago-gastro-duodenoscopia eseguita su una volontaria sana. Dopo 10 minuti dall'assunzione orale, il volume della softgel risultava dimezzato e la **dissoluzione completa avveniva in circa 20 minuti, a conferma dei dati in vitro**.

Riepilogando, **le capsule molli di levotiroxina consentono di migliorare la biodisponibilità orale del principio attivo come conseguenza di un profilo di dissoluzione reso meno dipendente dalle variazioni di pH gastrico**. In particolare, **in condizioni di alterazione del pH gastrico** le capsule molli consentono di superare il fenomeno del malassorbimento del principio attivo conseguente alla dissoluzione compromessa delle compresse, risultando non più bioequivalenti. Inoltre, la **disponibilità di tutti i dosaggi intermedi consente una migliore personalizzazione della terapia**. Si tratta, infine, di una formulazione generalmente gradita ai pazienti perché è **insipore e facile da deglutire**. Lo **svantaggio di Tiche è che è un prodotto non attualmente rimborsato dal SSN, ma sono notevoli le opportunità di impiego nei casi di ridotta aderenza alla terapia, compromessa eventualmente da condizioni di alterato pH gastrico, in quanto le softgel garantiscono il raggiungimento del target terapeutico mantenendo bassi dosaggi**.

1.2. Olevia

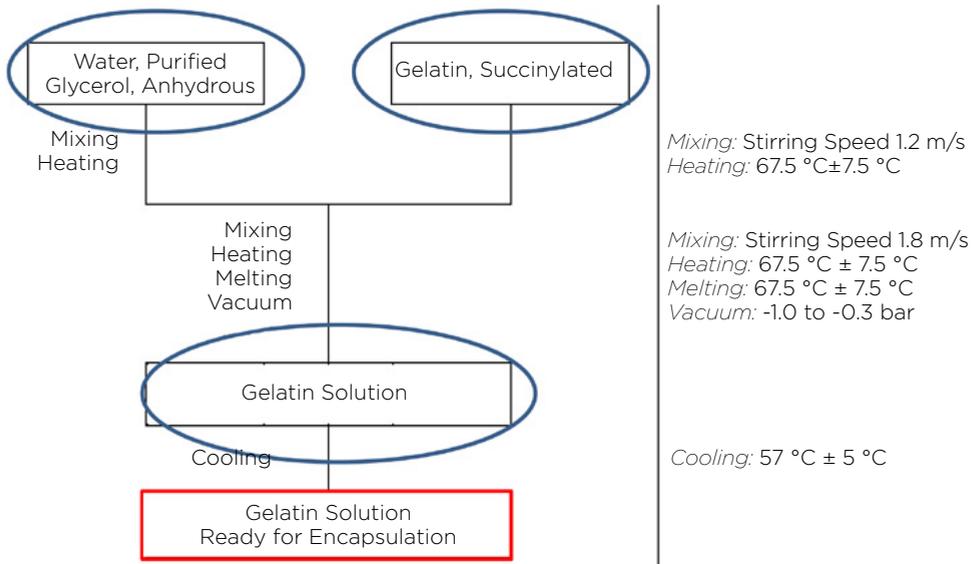
È una softgel composta da uno shell idrofilico esterno costituito da gelatina e glicerolo (agente plasticizzante usato per rendere la capsule più flessibili e facili da deglutire) e un fill di riempimento interno che contiene il principio

attivo, ovvero gli acidi grassi omega 3 quali l'acido eicosapentaenoico (EPA) e l'acido docosaesaenoico (DHA), acidi grassi definiti essenziali perché la biosintesi endogena è insufficiente. La formulazione in softgel consente di evitare il retrogusto di pesce del fill di riempimento essendo EPA e DHA derivati di olio di pesce. Nella composizione del fill di riempimento di Olevia si registra anche la **presenza di una piccola percentuale di vitamina E, o tocoferolo, impiegato come agente antiossidante per prevenire fenomeni ossidativi**. A differenza delle altre capsule molli degli omega 3 originator disponibili in commercio, nella formulazione di Olevia sono assenti parabeni, impiegati nell'industria farmaceutica per l'attività antimicrobica verso lieviti, muffe e batteri, ma che **possono comportare problemi di tossicità a lungo termine**, soprattutto in caso di una terapia cronica come quella ipolipemizzante. Altri residui dichiarati in etichetta sono i cosiddetti trigliceridi a catena media e la lecitina di soia, che è necessario dichiarare per legge per eventuali problemi di intolleranza. I trigliceridi a catena media hanno una funzione lubrificante, agevolano lo scorrimento delle parti interne ed esterne dei nastri di gelatina durante la fase di incapsulamento. Le tracce di lecitina di soia, invece, servono per evitare che le capsule aderiscano tra di loro durante le fasi successive.

Le capsule softgel, essendo saldate ermeticamente durante il processo di formazione dello shell, costituiscono una barriera contro l'azione ossidante dell'ossigeno atmosferico. Anche gli omega 3, infatti, così come la levotiroxina, sono suscettibili ai processi di ossidazione: pertanto, l'intero processo di produzione è condotto in assenza di ossigeno. In particolare, la preparazione industriale delle capsule molli prevede un'unica fase di processo, durante la quale la quantità predefinita di massa viene iniettata all'interno di un alveolo simultaneamente alla formazione dell'involucro esterno di gelatina che, subito dopo il riempimento, viene saldato, tagliato ed essiccato.

Per la preparazione dello shell esterno (☉ **figura 15**), il glicerolo anidro, dapprima idratato con acqua purificata, viene miscelato in un secondo momento con gelatina succinilata a costituire una soluzione di gelatina che, dopo essere stata raffreddata a circa 60 °C, è pronta per l'incapsulamento. Per quanto riguarda il fill di riempimento interno (☉ **figura 16**), gli esteri

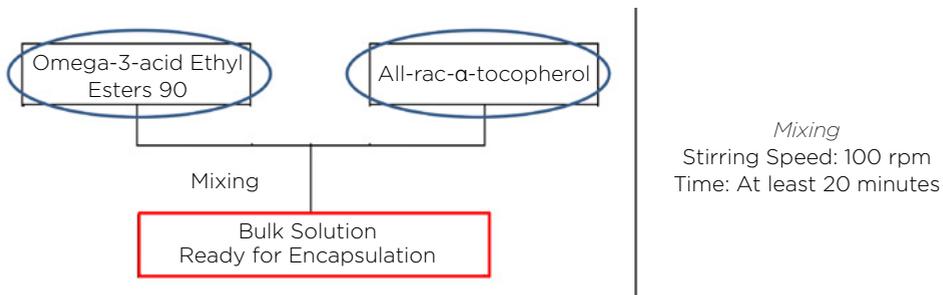
⊙ **Figura 15.** Schema di preparazione dello shell esterno



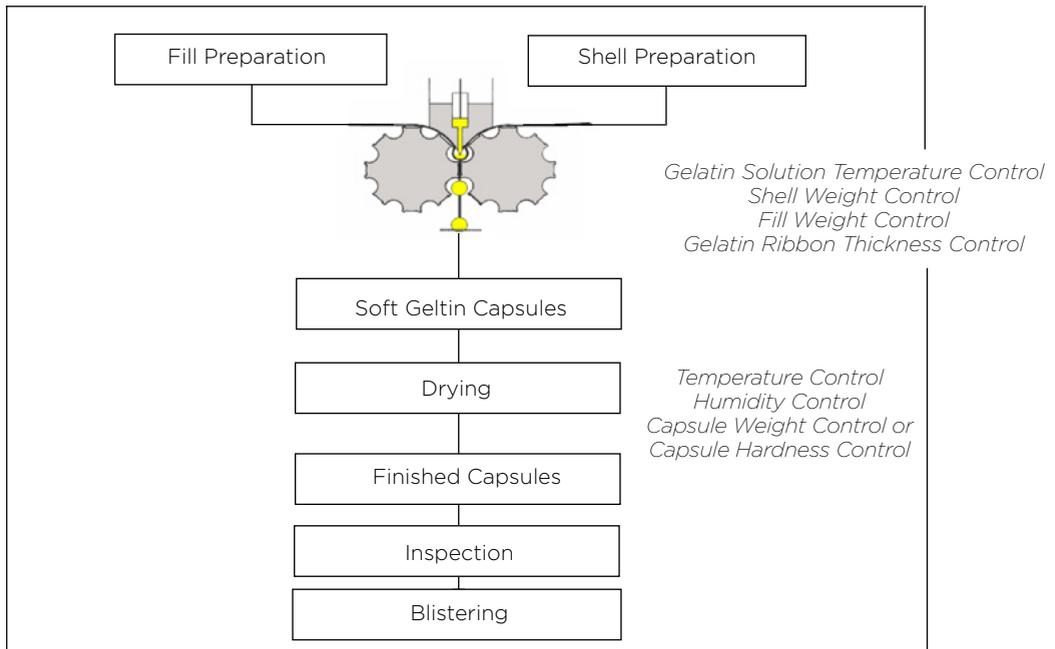
etilici 90 degli acidi grassi omega 3 sono combinati con il tocoferolo a costituire la soluzione bulk di riempimento, pronta per essere incapsulata. Questa viene iniettata durante lo scorrimento di due fogli di gelatina lungo i nastri, che sono saldati ermeticamente e tagliati per rilasciare le capsule molli, che subiscono le fasi finali di essiccazione, controllo e confezionamento in blister (⊙ **figura 17**).

Il processo estrattivo degli omega 3 dall'olio di pesce rappresenta un altro punto di forza di Olevia e include due step principali di estrazione e raffinazione di un olio ricco di omega 3.

⊙ **Figura 16.** Schema di preparazione del fill di riempimento



© **Figura 17.** Processo di incapsulazione



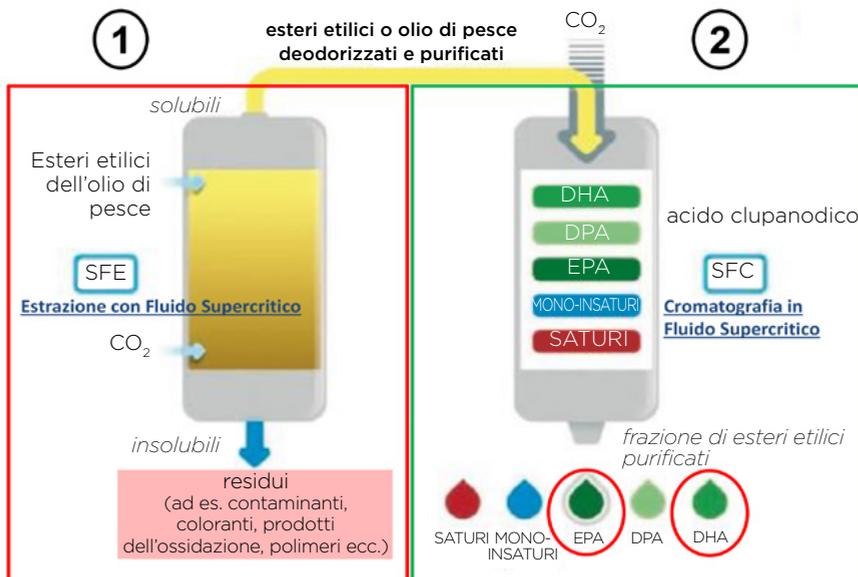
Il procedimento estrattivo ha inizio con l'estrazione in fluido supercritico (SFE, *supercritical fluid extraction*), che comporta l'utilizzo della CO₂ come fluido supercritico per estrarre in modo non aggressivo gli esteri etilici dall'olio di pesce e separarli da elementi indesiderati come i gliceridi, gli acidi grassi liberi, i coloranti e il colesterolo. In questo tipo di estrazione, al posto di un solvente **viene utilizzata la CO₂ supercritica** in condizioni di particolare temperatura e umidità. La CO₂ supercritica ha le caratteristiche fisico-chimiche intermedie tra quelle di un gas e di un liquido puro perché ha la capacità di diffusione di un gas mantenendo, però, anche il potere solvente di un fluido. Utilizzando la CO₂ in condizioni supercritiche, l'olio di pesce non è esposto a temperature eccessive e non viene mai a contatto con l'ossigeno. Il calore eccessivo, infatti, può comportare un peggioramento della qualità complessiva dell'olio finito, mentre l'eliminazione dell'ossigeno protegge gli omega 3 dall'ossidazione e dall'inquinamento microbico. Un beneficio aggiuntivo derivante dall'utilizzo della CO₂ supercritica risiede nel fatto che né i metalli pesanti né altre impurità sono solubili in essa e ciò consente il raggiungimento di un alto livello di purezza, senza ricorso a solventi tossici.

La CO₂ supercritica estrae dai contaminanti i componenti dell'olio di pesce che subiscono poi uno step successivo di separazione attraverso la cromatografia supercritica (SFC, *supercritical fluid chromatography*).

L'olio ottenuto tramite la SFE viene quindi frazionato mediante il processo SFC, impiegando una colonna cromatografica in gel di silice, che separa gli acidi grassi in base alla loro dimensione e alla loro struttura molecolare e come fase mobile la CO₂ supercritica, in grado di eluire con maggiore selettività miscele di esteri di peso molecolare molto simile. Riassumendo, **gli esteri etilici dell'olio di pesce che vengono deodorizzati e purificati subiscono un passaggio successivo in colonna cromatografica dove avviene la separazione dei principali componenti degli esteri etilici degli omega 3 in funzione dei diversi tempi di eluzione**: i composti che eluiscono prima sono gli acidi grassi saturi, ovvero i composti che hanno perso l'insaturazione dei doppi legami, poi vengono separati gli acidi grassi monoinsaturi e, infine, gli acidi EPA, l'acido clupanodico (DPA) e DHA (☉ **figura 18**).

Il processo produttivo è soggetto a controlli di qualità sulla materia prima. Nel caso di EPA e DHA, le specifiche sui criteri di accettazione per la

☉ **Figura 18.** Processo estrattivo dell'omega 3 dall'olio di pesce



sostanza attiva indicano che il loro contenuto deve essere **quantitativamente un valore non inferiore** all'85% affinché il lotto di materia prima possa essere accettato per la lavorazione, un limite più restrittivo rispetto a quello della farmacoepa europea ($\geq 80\%$).

Un altro criterio di qualità utilizzato nella produzione IBSA, non normato dalla farmacoepa europea, riguarda **il rapporto tra i due omega 3 che deve rientrare nell'intervallo compreso tra 0,9 e 1,5 nella materia prima, in analogia al prodotto finito.**

I controlli di qualità vengono eseguiti anche sugli **eccipienti**, tutti di grado farmaceutico, che rispondono ai requisiti della farmacoepa europea, tranne la lecitina di soia che invece risponde alla farmacoepa americana.

Sulla materia prima vengono controllati accuratamente i parametri di purezza e di qualità prima di effettuare il rilascio. Tra i controlli eseguiti c'è anche quello sui **metalli pesanti**, principalmente mercurio, piombo e cadmio, a causa della fonte di estrazione di derivazione ittica che presenta un elevato rischio di contaminazione. I controlli includono anche gli **inquinanti** come le diossine e prodotti di ossidazione, come il perossido, che possono essere dovuti all'azione ossidante dell'aria.

La materia prima è certificata da numerosi enti regolatori che ne riconoscono la conformità alle Linee guida internazionali.

1.3. Flectorgo

Il fill di riempimento interno di Flectorgo (► **tabella 1**) è costituito dal principio attivo, il diclofenac epolamina, dissolto in un sistema idrofilo costituito da PEG, acqua e glicerolo.

Diclofenac epolamina è una forma salificata che, rispetto al diclofenac, ha la tendenza a solubilizzarsi in acqua e solventi polari. Grazie alla salificazione con l'epolamina, **augmenta la capacità del diclofenac di solubilizzarsi.** All'interno del sale di epolamina sono inoltre presenti **dei gruppi apolari in grado di mantenere anche un certo grado di lipofilia, necessaria per consentire al principio attivo di attraversare le membrane.** Nel diclofenac epolamina, forma salificata di diclofenac sviluppata da IBSA, dunque, si è ottenuto il compromesso ideale tra il grado di solubilità del principio

➤ **Tabella 1.** Composizione del fill di riempimento

Ingredients of Fill Composition	%	Quantity (mg/cps) 12.5 mg	Quantity (mg/cps) 25 mg	Function
Drug Substance Diclofenac Epolamine Corresponding to 12.5 or 25.0 mg of Diclofenac Potassium	15.29	15.38	30.76	Drug Substance
Excipients - Fill				
Polyethyleneglycol 600 (Macrogols)	74.59	75.00	150.01	Solvent
Purified Water	5.88	5.92	11.83	Solvent
Glycerol, Anhydrous (98%)	4.24	4.26	8.52	Solvent
Fill Weight	100	100.56	201.12	

attivo e la capacità di assorbimento attraverso le membrane. Questo in quanto, per diffondere attraverso una cellula, un farmaco deve possedere **un grado di idrofilia** sufficiente a tenerlo in soluzione nei liquidi acquosi extra e intracellulari e, al tempo stesso, **un grado di lipofilia** (o idrofobicità) sufficiente a permettergli di distribuirsi in un ambiente lipidico quale la matrice della membrana cellulare.

Lo shell esterno invece (➤ **tabella 2**) è costituito prevalentemente da gelatina, glicerolo e altri plasticizzanti tra cui il sorbitolo e l'idrossipropil beta ciclodestrina (HPBCD), utilizzata in tecnica farmaceutica come agente chelante capace di incrementare la solubilità di principi attivi lipofili attraverso la formazione di complessi di inclusione di tipo ospite-ospitante, riducendo il volume delle preparazioni iniettabili. In questa formulazione, invece, **l'idrossipropil beta ciclodestrina non viene utilizzata come agente che-**

➤ **Tabella 2.** Composizione dello shell esterno

Ingredients of Shell Composition	%	Quantity (mg/cps) 15.38 mg	Quantity (mg/cps) 30.76 mg	Function
Gelatin	64.71	46.60	65.41	Gelling Agent
Glycerol, Anhydrous (98%)	16.54	11.91	16.72	Plasticizer
Sorbitol Liquid, Partially Dehydrated	13.79	9.93	13.94	Plasticizer
Hydroxypropylbetadex	4.59	3.31	4.64	Plasticizer
Sodium Hydroxide	0.37	0.26	0.37	Neutralizer
Shell Weight	100	72.01	101.08	

lante ma come plasticizzante, in analogia a sorbitolo e glicerolo. Ne è stata studiata, infatti, la capacità di modificare le proprietà reologiche della gelatina in maniera da raggiungere un compromesso tra rigidità e flessibilità. Non è dunque impiegato per migliorare la biodisponibilità del principio attivo, ma come espediente tecnologico per ridurre la fragilità delle capsule di gelatina.

La ➤ **tabella 3** riepiloga come l'HPBCD sia in grado di influenzare notevolmente le proprietà reologiche dei fogli di gelatina. In funzione della percentuale aggiunta di questo eccipiente, infatti, cambiano alcuni parametri importanti della gelatina, come la percentuale di allungamento, la lavorabilità della massa, il tempo di essiccamento.

In un sistema complesso, con una contestuale presenza di gelatina e agenti plasticizzanti, quando la percentuale di HPBCD è intorno al 10% si ottiene una percentuale di allungamento del 13%, inferiore al limite del 15% che identifica il valore soglia della perdita di deformazione dello shell, in cui la gelatina può creare problemi di fragilità. Ripetendo il creep test, si è trovato intorno al 4,5% la percentuale minima e adatta di questo eccipiente compatibile con la lavorabilità della massa dello shell esterno, mantenendo un tempo di essiccamento non eccessivamente lungo.

➤ **Tabella 3.** Influenza dell'HPBCD sullo shell di gelatina

HPBCD in Sample (%)	Elongation (%) ^{a)}	Mass Workability ^{b)}	Relative Drying Time (h)
0.5	39	Yes	168
1.0	38	Yes	168
5	30	Yes	120
10	22	Yes	96
15	10	Yes	96
19	Not applicable ^{c)}	No	Not applicable ^{c)}

^{a)} A creep test involves a ribbon portion under a constant load maintained at a constant temperature and humidity. Measurements of strain are then recorded over a period of time (200 seconds). The lack of deformation (below 15%) could result in capsule fragility.

^{b)} Visual test: during shell preparation the mass is sticky, this characteristic makes ribbon formation during encapsulation phase difficult.

^{c)} No gelatin ribbon was produced.

➤ **Tabella 4.** Durezza delle capsule con e senza HPBCD

Item	Batch N.	Hardness (N) ^{a)}
DHEP Soft Capsule, 65.0 mg Without HPBCD	002E08-009	11.7
	003E08-009	11.7
DHEP Soft Capsule, 65.0 mg With HPBCD	012L08-009	10.9
	014L08-009	11.0

^{a)} BAREISS instrument: penetration test, 2mm in 20 seconds (mean of 5 capsules).

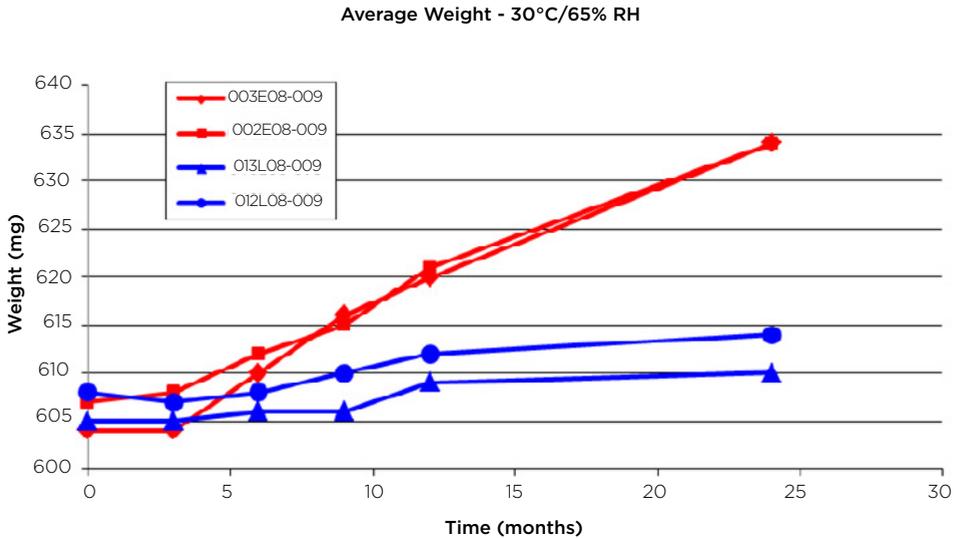
Un'altra proprietà valutata è la capacità dell'HPBCD di **influenzare la durezza delle capsule molli di gelatina**, misurata attraverso il penetration test (➤ **tabella 4**). Anche se con l'aggiunta di questo eccipiente si hanno parametri di durezza più ridotti, questi non sono comunque tali da pregiudicare la stabilità della massa.

La presenza di HPBCD, inoltre, è in grado di **aumentare la stabilità nel tempo della softgel riducendo l'igroscopicità** del principio attivo. Sono stati eseguiti su dei lotti prova di prodotto finito, formulato con e senza HPBCD, dei test per misurare la variazione del peso medio delle softgel nel tempo (☉ **figura 19**). A differenza delle softgel formulate senza HPBCD, in cui il trend di incremento del peso medio aumentava nei 24 mesi di osservazione (curve rosse), nelle capsule formulate con questo eccipiente si registrava un incremento minore (curve blu), conseguenza di una ridotta capacità di assorbire umidità.

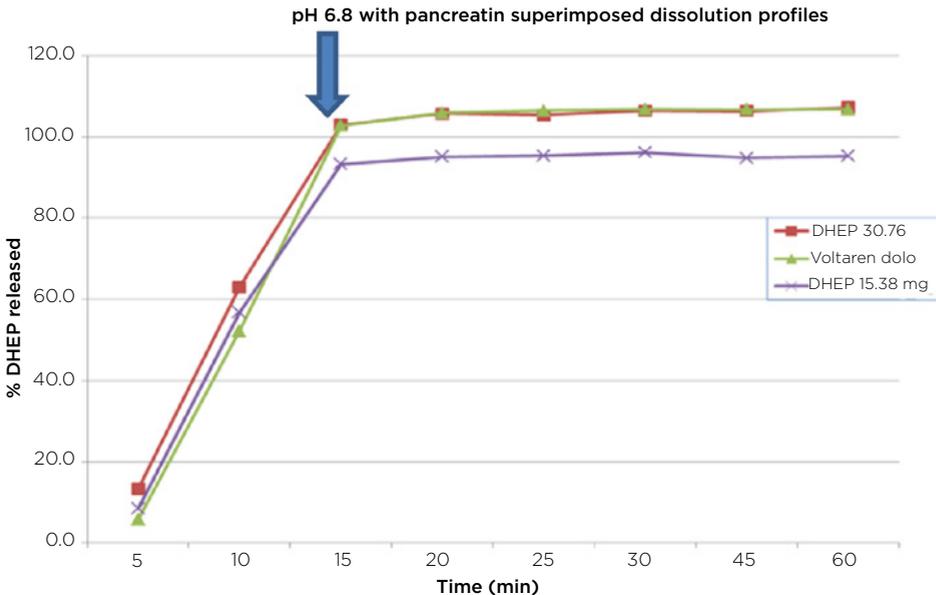
Un altro eccipiente presente nella composizione di Flectorgo è l'**idrossido di sodio, agente neutralizzante impiegato per portare il valore del pH intorno a 7 ed evitare fenomeni di cristallizzazione del principio attivo**. A pH che si discostano dalla condizione di neutralità, infatti, il diclofenac epolamina tende a ricostituire la forma indissociata acida che provoca la cristallizzazione del principio attivo.

Alcuni test hanno poi indagato la capacità di dissoluzione *in vitro* del principio attivo a entrambi i dosaggi rispetto al farmaco di riferimento, il **Voltaren Dolo capsule 25 mg** (☉ **figura 20**). I profili di dissoluzione delle formulazioni da 25 mg e 12,5 mg riproducono l'andamento del profi-

⊙ **Figura 19.** Peso medio delle capsule molli con e senza HPBCD

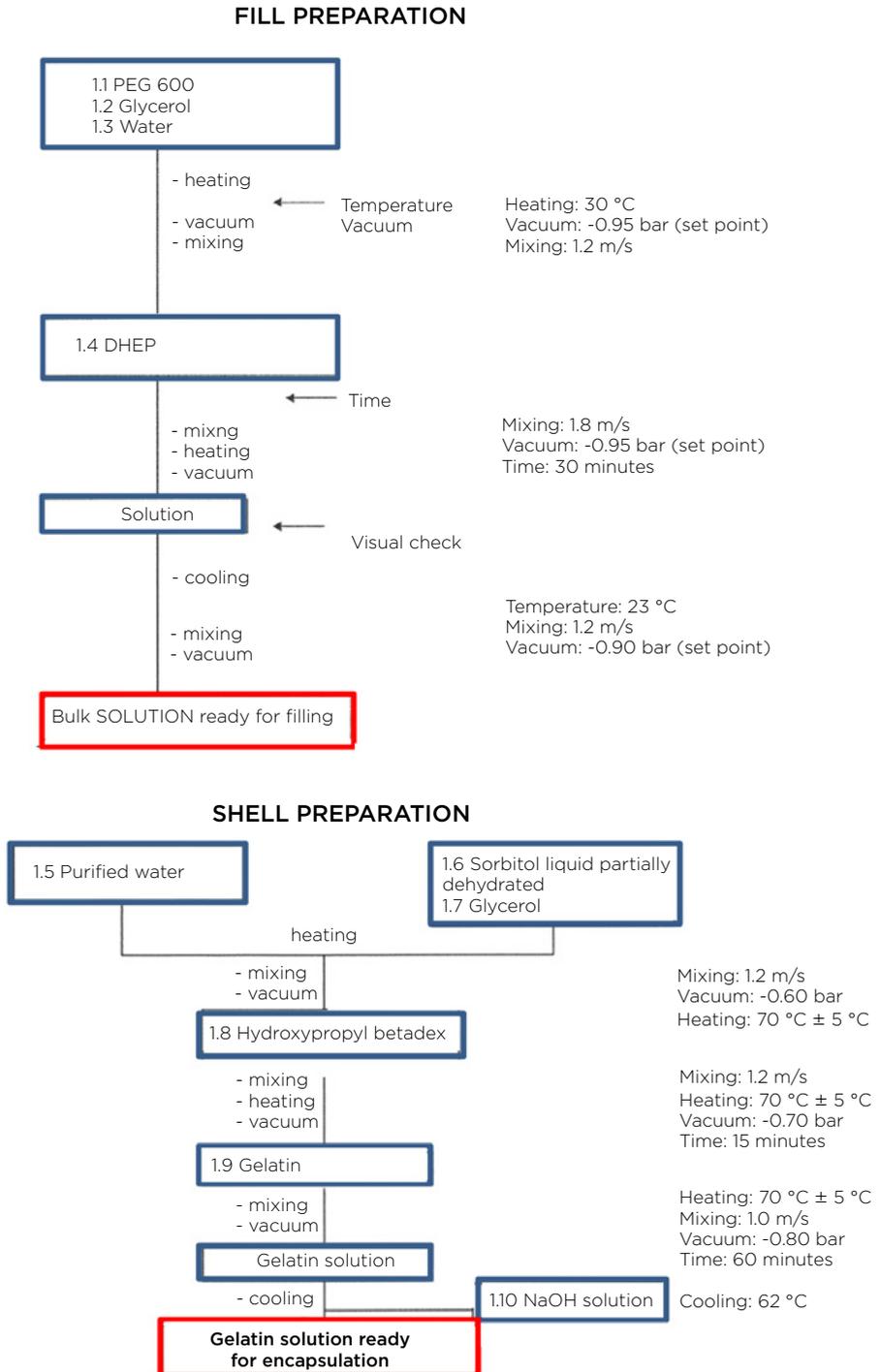


⊙ **Figura 20.** Profili di dissoluzione delle capsule molli nei dosaggi 25 mg e 12,5 mg vs Voltaren Dolo Liquid capsule 25 mg

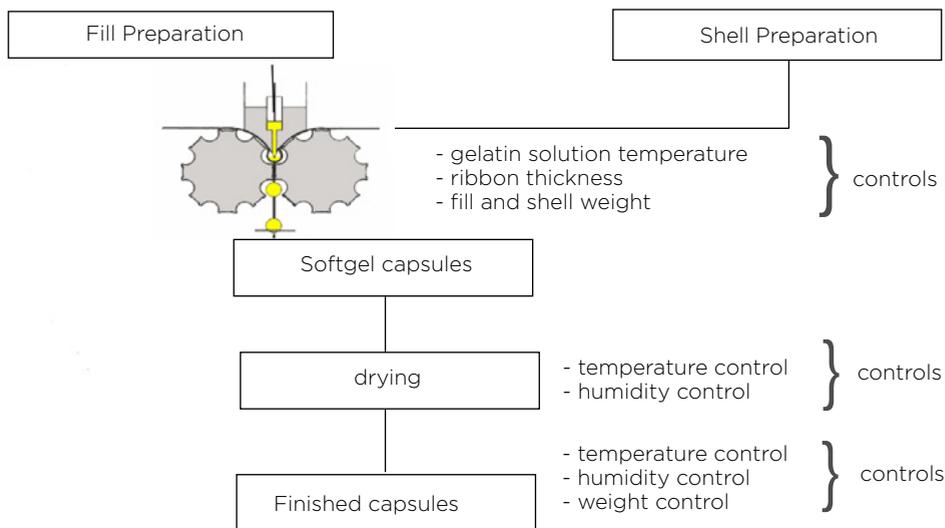


lo di dissoluzione del farmaco di riferimento. In condizioni di pH 6,8 e in presenza di pancreatina, il profilo di dissoluzione della formulazione da 25 mg è risultato sovrapponibile a quello del riferimento di pari dosaggio. Le flow-chart della ⊙ **figura 21** mostrano in alto la preparazione del fill

© **Figura 21.** Schema di preparazione dello shell esterno e del fill di riempimento



© **Figura 22.** Processo di incapsulazione



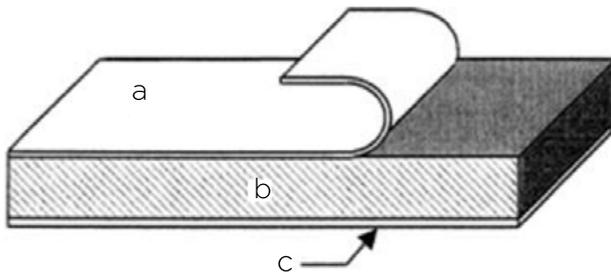
di riempimento in cui PEG, glicerolo e acqua vengono miscelati insieme e, in seguito, con idrossipropil beta ciclodestrina. In basso è illustrato il dettaglio della preparazione dello shell esterno con acqua purificata unita a sorbitolo e glicerolo. Seguono, infine, le fasi del processo di incapsulazione, essiccamento, controllo e confezionamento del prodotto finito (© **figura 22**).

2. Tecnologia hydrogel. Generalità

I cerotti medicati (© **figura 23**) sono formulazioni topiche ottenute miscelando il principio attivo con una base viscosa costituita principalmente da polimeri idrofilici (come gelatina, carmellosa sodica, poliacrilato di sodio e povidone), da sorbitolo e acqua. La miscela base viene stesa su un supporto la cui superficie è rivestita da un film di polipropilene removibile.

La struttura del cerotto medicato, dal formato rettangolare 10x14 cm, è composta da tre strati: una pellicola trasparente protettiva che viene rimossa prima dell'applicazione, lo strato hydrogel autoadesivo contenente il principio attivo dissolto in fase acquosa e un supporto inerte di poliestere non tessuto flessibile (© **figura 24**).

© **Figura 23.** Cerotti medicati

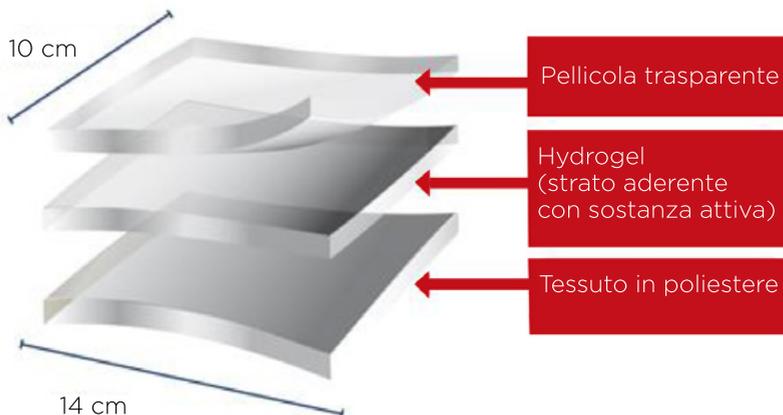


- a. polypropylene film
- b. paste
- c. polyester unwoven cloth

Gli hydrogel sono sistemi costituiti da polimeri organizzati in strutture tridimensionali, in grado di inglobare grandi quantità di acqua e fluidi biologici mantenendo, però, intatta la loro struttura. Grazie a questa particolare struttura molecolare, l'hydrogel è **in grado di inglobare un elevato quantitativo di umidità (circa il 45%)** che, evaporando, da una parte conferisce alla pelle un **effetto criogeno** (cooling effect), dall'altra aumenta la **concentrazione del principio attivo**. L'idratazione della pelle facilita la diffusione del principio attivo dissolto nella fase acquosa dell'hydrogel, favorendone l'assorbimento percutaneo.

I cerotti medicati, in particolare l'hydrogel, si caratterizzano per la loro

© **Figura 24.** Struttura del cerotto medicato



adesività conferita grazie alla presenza simultanea di polimeri idrofilici e sorbitolo. L'adesività così conferita fa sì che non debba essere utilizzata nessuna sostanza adesiva collante. A differenza delle principali formulazioni topiche, in gel o in crema, l'hydrogel **contiene un dosaggio prefissato di principio attivo che evita errori di applicazione della dose efficace, non unge, non richiede tempo prima di rivestirsi, non deve essere massaggiato.** Tali caratteristiche migliorano la compliance del paziente.

2.1. Flectormed*

Come mostra la batch formula di FlectorMed (➤ **tabella 5**), il principio attivo è il diclofenac epolamina. Le formulazioni topiche sono particolarmente adatte per trarre beneficio dalle proprietà chimico-fisiche di questo sale di diclofenac perché è in grado di formare delle micelle al di sopra dei valori di concentrazione critica, promuovendo il suo stesso assorbimento. Questa forma salificata di principio attivo contiene una combinazione bilanciata di gruppi idrofili e idrofobici, con un coefficiente di ripartizione ottanolo/acqua medio e una buona solubilità, tutti presupposti per consentire una buona penetrazione cutanea. Secondo una recente metanalisi (Derry *et al.*, 2015) le formulazioni in gel e in cerotto medicato di diclofenac si sono rivelate le più efficaci nel trattamento del dolore osteoartrosico in quanto meglio assorbibili.

Nella formulazione di FlectorMed si trovano quattro differenti agenti di viscosità: **gelatina, povidone, poliacrilato di sodio e carbossimetilcellulosa**, ovvero i quattro polimeri idrofilici individuati per dare una prima struttura all'hydrogel. Questi polimeri idrofilici nella loro forma idratata, quindi circondati da acqua, sviluppano forze elettrostatiche e interazioni reversibili di varia natura ed entità, legami di idrogeno, forze di van der Waals costituendo la prima struttura dell'hydrogel. Attraverso l'aggiunta di un agente reticolante, il glicinato di alluminio, si conferisce la consistenza finale alla struttura dell'hydrogel. Il glicinato di alluminio è un agente cross-linkante (o reticolante) che, attraverso la formazione di legami crociati di tipo ionico tra i gruppi carbossilici COOH dei polimeri idrofilici e

* **FlectorMed** ha cambiato denominazione in **Calminemed** (GU n. 64 del 30 maggio 2020).

➤ **Tabella 5.** Batch formula di FlectorMed

Name of components	% Composition (w/w)	Function	Reference to standard
Drug substance			
Diclofeac Epolamine (Corresponding to 1 g of Diclofenac Sodium Salt)	1.293	Drug Substance	Drug Master File
Excipients			
Heparin Sodium	40,000 IU	Permeability Enhancing Agent	Ph. Eur. (0333)
Gelatin	2.000	Viscosity Enhancing Agent	Ph. Eur. (0330)
Providone (k90)	2.000	Viscosity Enhancing Agent	Ph. Eur. (0685)
Sorbitol, Liquid	40.000	Humectant, Adhesive Agent	Ph. Eur. (0437)
Kaolin, heavy	3.000	Colouring Agent	Ph. Eur. (0503)
Titanium Dioxide	0.500	Colouring Agent	Ph. Eur. (0150)
Propylene Glycol	3.000	Solvent	Ph. Eur. (0430)
Methyl Parahydroxybenzoate	0.100	Preservative	Ph. Eur. (0409)
Propyl Parahydroxybenzoate	0.050	Preservative	Ph. Eur. (0431)
Disodium Edetate	0.123	Stabilizer	Ph. Eur. (0232)
Tartaric Acid	0.500	pH Adjuster	Ph. Eur. (0460)
Carmellose Sodium (120 mpa.s)	3.000	Viscosity Enhancing Agent	Ph. Eur. (0472)
Sodium Polyacrylate	4.000	Viscosity Enhancing Agent	Internal Monograph
Aluminium Glycinate	0.300	Cross-linking Agent	British Ph.
1,3-butylene Glycol	10.000	Humectant	Internal Monograph
Polysorbate 80	0.200	Anti-adhesive Agent for Plastic Film	Ph. Eur. (0428)
Dalin pH Fragrance	0.020	Perfume	Internal Monograph
Water, Purified (q.s. to)	100.000	Diluent	Ph. Eur. (0008)

gli ioni alluminio Al^{3+} , generati dall'agente cross-linkante, conferisce alla struttura degli hydrogel la consistenza finale più rigida di un reticolo tridimensionale, stabilizzato grazie alla presenza del chelante disodio edetato che, complessando gli Al^{3+} , controlla il grado di reticolazione. Il sistema così formato, con i polimeri idrofilici e l'agente cross-linkante di ione alluminio, è molto complesso ed è costituito da tre parti: un network polimerico solido, l'acqua interstiziale e alcune specie ioniche, positive e negative. Nella formulazione sono inoltre presenti sostanze dall'azione umettante e solventi come l'**1,3 butilen glicol** e il **sorbitolo** che esercitano un effetto

sinergico nel controllare il contenuto di acqua nell'hydrogel e nel bilanciare il rapporto tra acqua libera e acqua legata nel tempo per garantire l'idratazione cutanea durante l'applicazione.

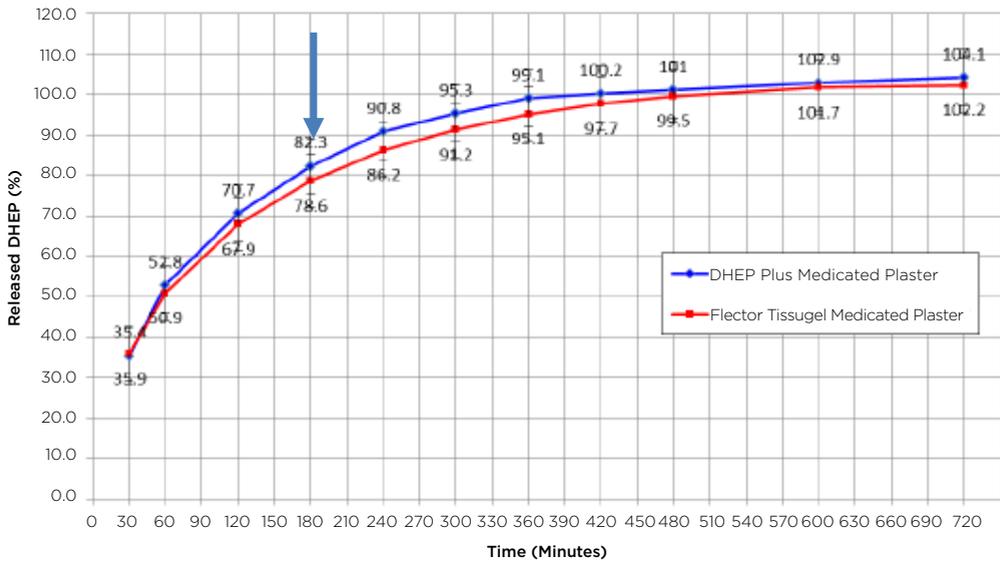
La presenza di **acido tartarico** neutralizzante serve a mantenere i valori di pH compresi tra 7,0 e 8,5, in modo da garantire l'assenza di fenomeni di precipitazione e una viscosità ottimale dell'hydrogel.

Il **caolino** e l'**ossido di titanio** sono agenti coloranti presenti in formulazione. Il caolino, oltre ad avere un potere sbiancante, agisce anche mantenendo la consistenza dell'hydrogel. Infine, il **polisorbato 80** viene impiegato per agevolare la rimozione del film superiore di propilene all'applicazione del cerotto.

La composizione di eccipienti e principio attivo fin qui descritta è del tutto sovrapponibile a Flector cerotto medicato. Manca solo un componente, l'**eparina**, presente in FlectorMed e non in Flector cerotto. L'eparina sodica è un glicosaminoglicano, ovvero un composto naturale altamente solfatao, con presenza di cariche negative, dal peso molecolare molto elevato, dell'ordine di 12-15.000 Dalton. Gli effetti farmacologici anticoagulanti delle formulazioni parenterali di eparina sodica sono noti. Considerando poi che, a causa dell'alto peso molecolare e della carica, non risulta assorbibile per via topica, è importante approfondirne il razionale di utilizzo in un cerotto.

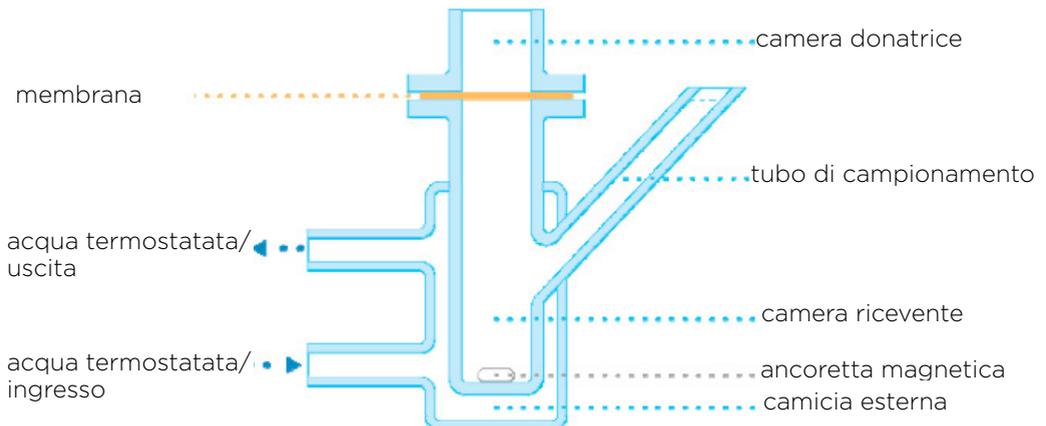
L'eparina ha la più alta densità di carica negativa tra tutte le biomolecole conosciute. I test comparativi di dissoluzione effettuati *in vitro* sul cerotto con e senza eparina (☉ figura 25) non hanno mostrato un andamento distinto dei profili di dissoluzione nel tempo: in entrambe le formulazioni, oltre il 70% del principio attivo viene rilasciato entro tre ore. La presenza di eparina, quindi, non sembra alterare il profilo di dissoluzione del principio attivo che è sovrapponibile nelle due formulazioni. Dagli studi di **permeabilità *in vitro*** comparativi *vs* analoga formulazione senza eparina è emerso, tuttavia, che il cerotto con eparina era in grado di migliorare la permeabilità del diclofenac epolamina attraverso membrane di silicone sintetico, utilizzando un sistema di diffusione a celle o apparato a celle di Franz. Si tratta di un sistema isolato di due camere, una donatri-

⊙ **Figura 25.** Profili di dissoluzione di un cerotto con e senza eparina



ce e l'altra ricevente, separate da una membrana sintetica che simula *in vitro* la barriera cutanea (⊙ **figura 26**). Su questa membrana a livello della camera donatrice vengono posizionati i due cerotti con e senza eparina a base di diclofenac e dal tubo di campionamento vengono prelevati, nel tempo, campioni per l'analisi cromatografica. **I risultati mostrano che il**

⊙ **Figura 26.** Rappresentazione schematica di una cella di diffusione di Franz usata nei test di permeazione cutanea

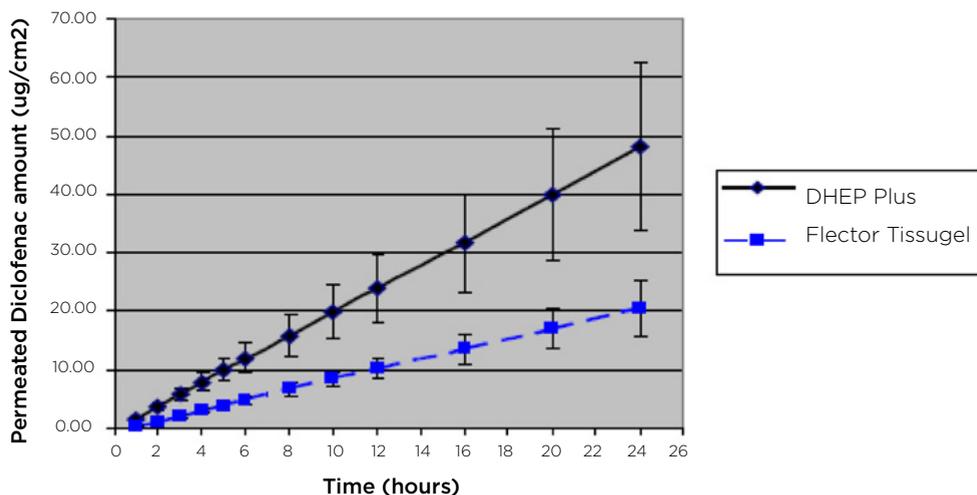


cerotto con eparina è in grado di migliorare la permeabilità del principio attivo attraverso le membrane di silicone sintetico. A differenza dei test di dissoluzione, quindi, i test di permeazione hanno riscontrato una migliore permeabilità di principio attivo nella formulazione di cerotto con eparina (© figura 27).

I test di permeabilità *in vitro*, inoltre, hanno valutato l'eventuale rilascio di eparina, non riscontrandola all'analisi. L'eparina, quindi, non permea attraverso la membrana di silicone, come atteso dal PM e dalla sua polarità. Tali dati sono stati confermati ripetendo il test descritto utilizzando come membrana di permeazione un campione di pelle di maiale che riproduce le condizioni più simili alla pelle umana. Ulteriori conferme sono state ottenute *in vivo* su soggetti volontari sani, attraverso la misurazione dell'eventuale contenuto di eparina del cerotto medicato, che è risultato invariato prima e 24 ore dopo l'applicazione. A ulteriore conferma dell'assenza di rilascio di eparina, nei soggetti volontari sani è stato anche valutato l'effetto anticoagulante, misurato attraverso la variazione dei parametri della coagulazione nel tempo. Si è avuta così la conferma dell'assenza di rilascio di eparina *in vivo*, come nei dati *in vitro*.

Basandoci su questi dati, pertanto, l'eparina non contribuisce in ma-

© Figura 27. Permeabilità del diclofenac di un cerotto formulato in assenza e in presenza di eparina



niera diretta all'incrementata efficacia del cerotto FlectorMed perché, nel caso delle formulazioni topiche, non è possibile considerarla un principio attivo dal momento che, non essendo rilasciata dal cerotto e non potendo permeare la pelle, non è rivendicabile nessun effetto terapeutico. La presenza di eparina, quindi, deve essere valutata come un qualsiasi altro eccipiente, non funzionale all'attività farmacologica diretta.

È presumibile che i dati clinici di maggiore efficacia della formulazione con eparina siano conseguenza di un aumentato rilascio di principio attivo che permea più rapidamente e in maggiore quantità rispetto alla formulazione senza eparina. In altre parole, l'incrementata permeazione del principio attivo è il razionale alla base del miglioramento della risposta clinica della formulazione con eparina. L'eparina, quindi, può essere considerata un **enhancer**, ovvero una sostanza priva di valore terapeutico che, se aggiunta a un principio attivo, tende a favorire la sua azione farmacologica. L'eparina è, come descritto, un composto altamente polare per la presenza di gruppi solfato e COOH, che gli conferiscono una carica negativa.

Si può ipotizzare che, a causa di forze di repulsione elettrostatica per la presenza di cariche negative, il principio attivo DIEP, di PM inferiore, venga spinto dall'eparina, che si comporta come un enhancer, a diffondere dal veicolo del cerotto medicato e a essere meglio assorbito dalla cute.

La ➤ **tabella 6** ci mostra i principali parametri farmacocinetici delle formulazioni del cerotto medicato a base di diclofenac con e senza eparina in 16 soggetti volontari sani (analisi *in vivo* dopo doppia applicazione giornaliera di ciascuna formulazione per 7 giorni). Per entrambi i cerotti medicati, non sono state riscontrate a livello sistemico differenze dei parametri farmacocinetici al di fuori del *range* di bioequivalenza. Tutto ciò conferma che **l'incrementata permeabilità del principio attivo della formulazione con eparina non comporta un aumento della biodisponibilità a livello sistemico, ma a livello cutaneo**, quindi locale, del principio attivo.

In uno studio su 104 soggetti sani asintomatici con una condizione latente di iperalgesia, senza dolore spontaneo, sono stati valutati i parametri di misurazione del valore soglia del dolore rispetto al basale, dopo stimolazione elettri-

➤ **Tabella 6.** Principali parametri farmacocinetici di diclofenac eparina in 16 volontari sani

	DHEP plus 180mg medicated plaster	DHEP medicated plaster
Css _{max} ng/mL	3.51 ± 2.04	3.59 ± 2.09
Css _{min} ng/mL	1.20 ± 0.57	1.23 ± 0.56
Tss _{max} hours	3.66 ± 3.88	2.16 ± 1.85
AUCss, mg/mL•h	23.42 ± 11.93	22.48 ± 10.44

Values are mean ± standard deviation.

Abbreviations. *AUCss*, Area under the concentration/time curve at steady state; *Css_{max}/Css_{min}* Maximum/minimum plasma concentration at steady state; *Tss_{max}* time to reach maximum plasma value

Fonte: IBSA Institut Biochimique SA Lugano Switzerland, 1998.

ca: la nuova formulazione con eparina si era rivelata efficace nell'aumentare il valore soglia del dolore dopo 4 e 8 giorni di applicazione (➤ **tabella 7**).

Nella stessa pubblicazione viene ipotizzato il **meccanismo di enhancer di permeabilità svolto dall'eparina nei confronti del diclofenac**: l'incrementata attività non è dovuta a un effetto farmacologico diretto dell'eparina, non essendo quest'ultima rilasciata dal cerotto medicato, ma a un aumentato rilascio del diclofenac dall'hydrogel, probabilmente sotto l'effetto di forze elettrostatiche repulsive, che comporta un'aumentata biodisponibilità locale del principio attivo.

➤ **Tabella 7.** Variazione del valore soglia del dolore dal basale alla stimolazione elettrica muscolare

Plaster	DHEP plus	DHEP	Heparin	Placebo
Day 4 (mean ± SD)	0.29 ± 0.38	0.15 ± 0.27	0.06 ± 0.33	-0.09 ± 0.43
Day 4 (adjusted mean for gender)	0.27	0.13	0.03	-0.12
Day 4 (adjusted mean for subcutis thickness)	0.28	0.15	0.06	-0.09
Day 8 (mean ± SD)	0.40 ± 0.46*†	0.16 ± 0.38†	0.06 ± 0.38	-0.02 ± 0.28
Day 8 (adjusted mean for gender)	0.38	0.14	0.03	-0.04
Day 8 (adjusted mean for subcutis thickness)	0.40	0.17	0.06	0.00

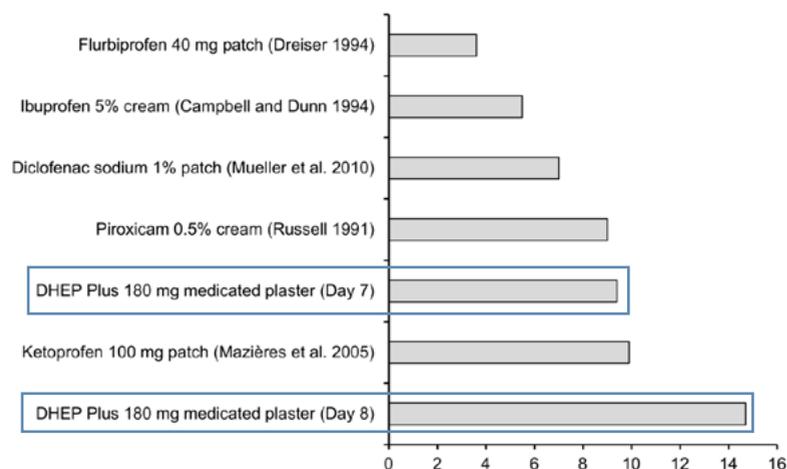
* *p* = .0307 vs. the reference DHEP medicated plaster.

† *p* = .002 and *p* < .0001, respectively, vs. heparin plaster and placebo plaster.

‡ *p* = .0299 vs. placebo.

Fonte: Affaitati *et al.*, 2015.

© **Figura 28.** Analisi comparativa dell'effetto analgesico (scala VAS) dei principali FANS topici vs formulazione in cerotto medicato contenente eparina



Fonte: Rainsford *et al.*, 2018.

Un'analisi comparativa indiretta di studi clinici in doppio cieco, placebo-controllati e randomizzati ha dimostrato nella formulazione con eparina un effetto analgesico da paragonabile a superiore nei 7 giorni di trattamento rispetto ai FANS topici, con una riduzione media del punteggio della scala VAS del dolore in movimento compresa tra 9,4 e 14,7 mm (© **figura 28**).

Nel complesso, negli studi clinici di fase III condotti su pazienti affetti da lesioni minori di origine post-traumatica, **è stata evidenziata una superiorità analgesica sul dolore in movimento rispetto ai controlli**, valutata come modifica del punteggio VAS al terzo giorno (> **tabella 8**).

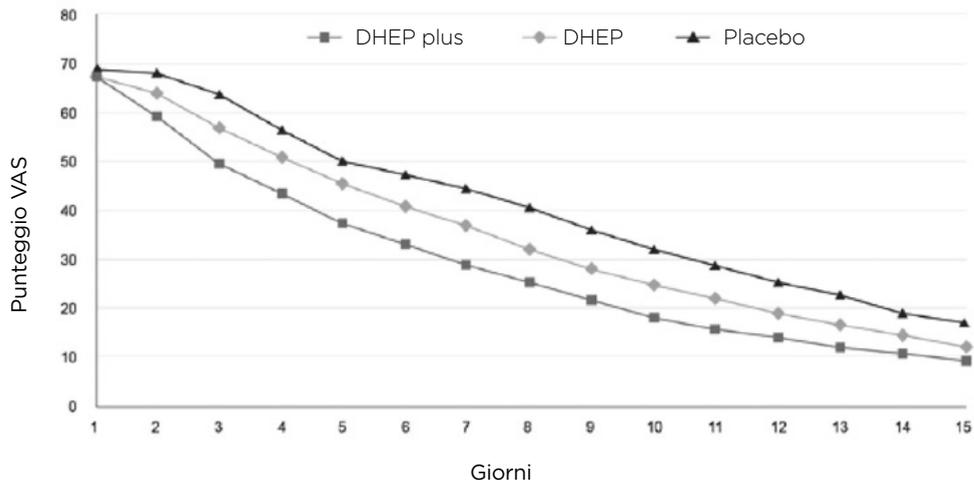
Nella stessa review di Rainsford *et al.* (2018) è stato fatto un confronto della modifica del punteggio VAS nel tempo sul dolore in movimento confrontando il braccio FlectorMed *vs* placebo (© **figura 29**). Dopo 14 giorni di trattamento con la nuova formulazione i pazienti affetti da contusione di grado da medio a moderato ed ematoma avevano una dolorosità al movimento migliorata notevolmente e più velocemente rispetto all'analogo cerotto medicato senza eparina. Entrambi i trattamenti sono stati efficaci nel ridurre il dolore rispetto al placebo, ma **con la formulazione con eparina il miglioramento era più marcato e più rapido nel tempo**.

► **Tabella 8.** Studi clinici di efficacia

Studio	Controllo	Indicazione terapeutica	VAS Δ "dolore in movimento" rispetto al basale (DHEP plus 180 mg vs controllo)
Costantino <i>et al.</i> , 2011	Cerotto con placebo	Distorsione severa della caviglia	Giorno 3:-10,05 mm ($p<.001$)
Coudreuse, de Vathaire., 2010			Giorno 0/6 h:-7,00 mm ($p<.001$)
Hoffmann <i>et al.</i> , 2012		Lesione muscolare degli arti superiori o inferiori	Giorno 3:-13,9 mm ($p<.001$)
Klainguti <i>et al.</i> , 2010		Lesione o stiramento muscolare con ematoma superficiale	Giorno 2:-4,5 mm ($p<.05$)
Costantino <i>et al.</i> , 2011	Cerotto DHEP	Distorsione severa della caviglia	Giorno 3:-5,43 mm ($p<.002$)
Hoffmann <i>et al.</i> , 2012		Lesione muscolare degli arti superiori o inferiori	Giorno 3:-7,6 mm ($p<.001$)

Fonte: Rainsford *et al.*, 2018.

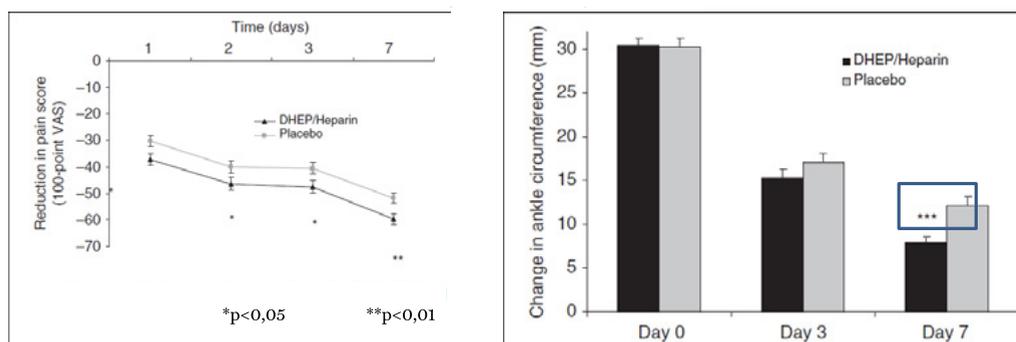
© **Figura 29.** Effetti sul dolore in movimento: confronto tra DHEP plus, DHEP e placebo



Fonte: Rainsford *et al.*, 2018.

Anche in un altro studio clinico di efficacia condotto su un campione di 233 pazienti affetti da distorsione del legamento laterale esterno della caviglia di grado da lieve a moderato, la nuova formulazione si è rivelata più efficace rispetto al placebo nel ridurre il dolore e il gonfiore periarticolare (© **figura 30**).

© **Figura 30.** Effetto sul dolore e sul gonfiore periarticolare della caviglia



Fonte: Coudreuse, de Vathaire, 2010.

Relativamente alla tollerabilità, gli studi hanno confermato profili di sicurezza sovrapponibili tra le due formulazioni, con un tasso di eventi avversi locali bassi con insorgenza paragonabile in entrambi i gruppi di trattamento (➤ **tabella 9**).

In conclusione, gli studi clinici confermano una migliorata risposta terapeutica in termini di riduzione del dolore nella formulazione con eparina rispetto all’analogo cerotto medicato senza eparina. Inoltre, i dati degli studi analizzati sono coerenti nel sostenere il ruolo di eparina come enhancer dell’attività farmacologica esercitata dal diclofenac. I test di permeazione dimostrano che l’eparina non viene rilasciata dal cerotto medicato e non modifica le proprietà chimico-fisiche del medicinale. L’aumentata biodisponibilità locale del principio attivo è conseguente, quindi, a una maggiore permeabilità grazie al ruolo di enhancer dell’eparina che è responsabile dell’aumentata attività clinica della nuova formulazione.

➤ **Tabella 9.** Eventi avversi negli studi clinici di fase III vs placebo o controllo attivo del programma di sviluppo clinico del cerotto DHEP plus

	DHEP plus 180 mg (n=445)	DHEP (n=319)	Placebo (n=436)
Totale eventi avversi, n (%)	24 (5,39)	26 (8,15)	36 (8,25)
Pazienti con eventi avversi, n (%)	17 (3,82)	14 (4,38)	26 (5,96)
Eventi avversi locali, n (%)	11 (2,47)	14 (4,38)	24 (5,50)
Pazienti con eventi avversi locali, n (%)	8 (1,79)	8 (2,50)	18 (4,12)

3. Tecnologia ODF. Generalità

Le formulazioni in film orodispersibile (ODF) sono sottili strisce mono o multistrato in grado di disaggregarsi rapidamente dopo essere state posizionate all'interno della cavità buccale, in un lasso di tempo che va da 10-15 secondi fino a un massimo di 1 minuto, a seconda delle caratteristiche di spessore e di micronizzazione del principio attivo. Il processo di disaggregazione è preliminare al rilascio del principio attivo che deve essere dissolto. I punti caratterizzanti di una **formulazione in film orodispersibile** sono la **rapida dissoluzione nel cavo orale, l'assorbimento pre-gastrico e l'assunzione senza bisogno d'acqua**.

Il principio attivo si dissolve con la salivazione: una piccola quota può essere già assorbita a livello della mucosa buccale e raggiungere direttamente il circolo sistemico bypassando il sistema gastro-intestinale. Mantenendo il film più tempo a contatto con la salivazione, e deglutendo solo quando la formulazione si è completamente disciolta, si favorisce il passaggio in soluzione del principio attivo. È normale, tuttavia, che un po' di principio attivo possa essere deglutito ancora prima che avvenga la dissoluzione completa nel cavo orale. Pertanto, per rendere compatibile con la fisiologica deglutizione il passaggio in soluzione del principio attivo, è importante che la dissoluzione avvenga il più rapidamente possibile. Le formulazioni orodispersibili possono modificare significativamente la biodisponibilità orale di un principio attivo, promuovendone l'assorbimento pre-gastrico, nel caso in cui la molecola abbia adeguate proprietà fisico-chimiche, quali, ad esempio, un'ottima solubilità in acqua, un elevato coefficiente di ripartizione ottanolo/acqua, un valore di pK_a compatibile con il pH salivare. È il caso del flupentixolo, un antipsicotico usato nel trattamento della schizofrenia, in cui la formulazione ODF ha permesso sia di incrementarne la biodisponibilità di circa 150% sia di ridurre significativamente il T_{max} rispetto alla formulazione in compresse. Nella maggioranza degli altri casi, l'impiego di forme farmaceutiche orodispersibili, a parità di condizioni di assunzione, non sembra influenzare significativamente la biodisponibilità orale del principio attivo rispetto alle forme convenzionali. Alcune evidenze suggeriscono, tuttavia, che il profilo farmacocinetico può differire se la formulazione orodispersibile venga o meno assunta con dell'acqua. Per esempio, la biodisponibilità del vardenafil sembra migliorata rispetto al

riferimento in compresse (121-144%) quando viene assunto senz'acqua. Il fatto che la **dissoluzione avvenga a livello pre-gastrico rappresenta un vantaggio perché supera l'ostacolo dell'interazione con i cibi e non dipende dalle condizioni del pH dello stomaco o dalla presenza di eventuali agenti interferenti il processo di disintegrazione a livello gastrico.**

I film di Rabestrom sono foglietti flessibili, di forma rettangolare o quadrata a seconda del dosaggio, facili da trasportare e conservare. Le formulazioni sono adatte a essere maneggiate anche con discrezione. Sono forme farmaceutiche personalizzabili perché, modificando spessore e dimensioni del film, è possibile adattare il dosaggio del principio attivo.

I film orodispersibili sono formulazioni che consentono in generale un miglioramento della compliance soprattutto in caso di pazienti allettati o di pazienti pediatrici perché superano eventuali difficoltà di deglutizione. Possono essere utili anche ai pazienti geriatrici, spesso disfagici, che sono solitamente poco complianti anche con formulazioni da sciogliersi in acqua.

Infine, **sono formulazioni prodotte con una tecnologia non facilmente riproducibile che ne rende molto difficile la contraffazione.**

Tuttavia, si tratta di **una tecnologia poco diffusa**, principalmente **perché non consente di inglobare dosaggi molto ampi**. In genere, una compressa orodispersibile può contenere 100 milligrammi di principio attivo, nel caso dei film, invece, **una superficie di 9 centimetri quadrati è sufficiente per veicolare 50 milligrammi di principio attivo**. Inoltre, per la particolare tecnologia impiegata, i costi sono superiori rispetto alle forme farmaceutiche tradizionali.

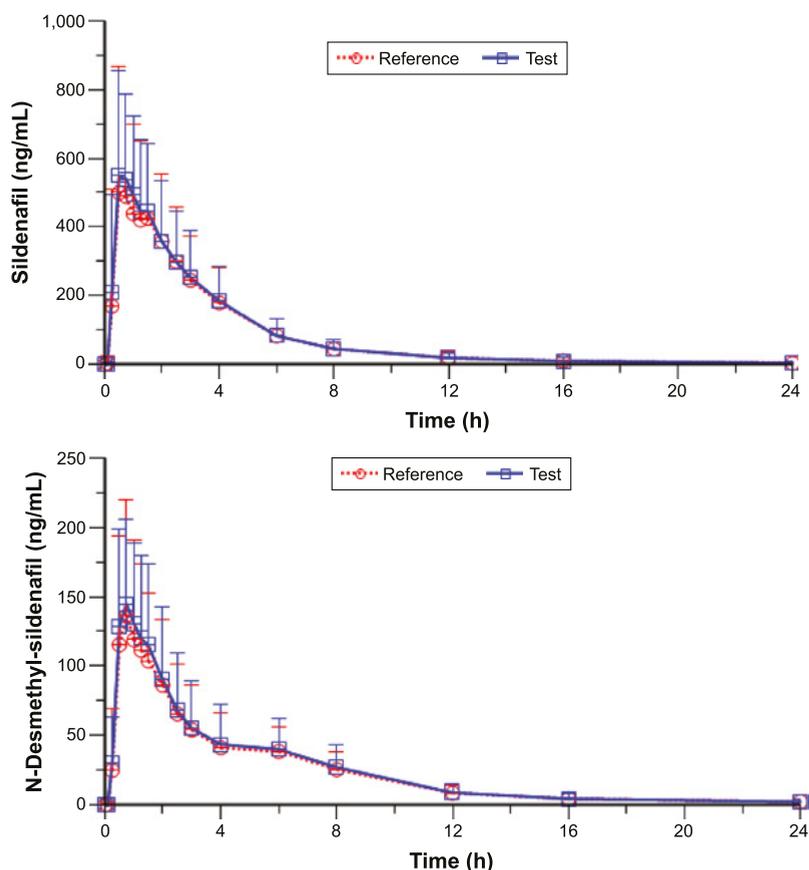
Nel caso di pazienti con disfunzione erettile, le formulazioni in film orodispersibili possono apportare significativi **vantaggi in termini di aderenza terapeutica**. Si tratta, infatti, di film di forma sottile, che si dissolvono rapidamente in bocca anche senza acqua e consentono, quindi, un rapido assorbimento pre-gastrico.

3.1. Rabestrom

Il sildenafil non appartiene alla categoria di sostanze attive in cui la biodisponibilità orale risulta migliorata rispetto alle compresse. Il profilo farma-

cocinetico della formulazione di riferimento, ovvero il sildenafil in compresse rivestite, è sovrapponibile a quello della formulazione di sildenafil in film oro-dispersibile (ODF) (☉ **figura 31**). Quindi, **il sildenafil è un principio attivo in cui la fase di disgregazione/dissoluzione e l'eventuale assorbimento pre-gastrico non lasciano evidenza di una diversa bioequivalenza** rispetto all'analogo formulato in compressa rivestita. Questo vale sia per il principio attivo, sia per uno dei principali metaboliti, l'N-desmetil sildenafil, che si forma per demetilazione a livello degli isoenzimi microsomiali epatici CYP3A4 (via principale) e CYP2C9 (via secondaria). Il metabolita ha anche una certa proprietà farmacologica seppure di potenza ridotta rispetto al sildenafil (intorno al 50%) e la sua entità di assorbimento è stimata intorno al 15%.

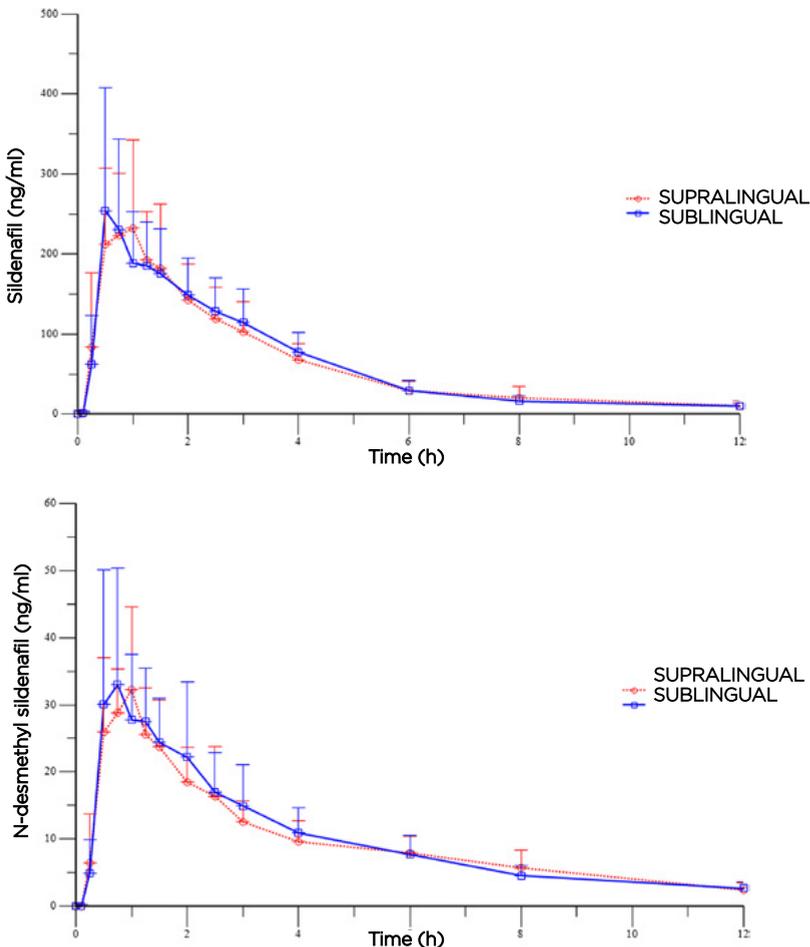
☉ **Figura 31.** Profilo farmacocinetico di sildenafil e di N-desmetil sildenafil: confronto tra formulazione ODF e formulazione in compresse



Fonte: Radicioni *et al.*, 2017.

Per quanto riguarda l'assunzione del film orodispersibile di Rabestrom, la scheda tecnica riporta che deve essere posizionato sopra la lingua. È stato ipotizzato che posizionando il film sotto la lingua si potesse migliorare l'assorbimento pre-gastrico relativamente alla velocità con cui il principio attivo raggiunge il circolo sistemico, ma tale ipotesi è stata smentita da uno studio di farmacocinetica. Uno studio di Loprete *et al.* (2018) (© **figura 32**) ha valutato i parametri farmacocinetici in volontari sani divisi in due gruppi, uno che assumeva il film posizionandolo sopra la lingua, l'altro sotto la lingua. L'analisi comparativa dei parametri farmacocinetici sia per il

© **Figura 32.** Profilo farmacocinetico di sildenafil e di N-desmetil sildenafil: confronto tra posizionamento sopra o sotto la lingua



Fonte: Loprete *et al.*, 2018.

sildenafil che per il principale metabolita non ha mostrato differenze, rimanendo nel *range* di bioequivalenza.

Il principio attivo dell'oral film di Rabestrom è il **sildenafil citrato**, la cui quota **influisce per almeno il 25% sulla composizione totale del film**. Un altro **10% circa è composto da acqua purificata e un altro 50% da maltodestrine, polimeri utilizzati per la loro capacità gelificante** (agenti filmogeni). Nella formulazione si registra anche la presenza di un dolcificante, il **sucralosio, che, non essendo uno zucchero, può essere assunto anche dai pazienti diabetici**, di **aromi di limone e pompelmo**, scelti perché stimolano la salivazione spontanea favorendo il processo di disgregazione del film orodispersibile, di **plasticizzanti** costituiti da una dispersione al 30% di polivinilacetato e glicerolo, di **un pigmento opacizzante (biossido di titanio)** e del **colorante blu (indigotina - E132)**, che vuole forse essere un richiamo al primo farmaco originator, il Viagra. Infine, sono presenti nella formulazione **tensioattivi o surfattanti (polisorbato 20 e monocaprilato di propilen glicol)** (➤ **tabella 10**).

Per la realizzazione della formulazione orodispersibile si ha **prima la preparazione di una serie di miscele distinte perché i diversi eccipienti devono essere combinati in tempi diversi** per raggiungere ottimali condizioni di pH e di solubilità. La prima miscela è costituita dall'agente filmante, le maltodestrine, insieme ad acqua e sucralosio. La seconda miscela contiene acqua, aromi e colorante. Queste prime due miscele vengono unite a una terza miscela contenente il principio attivo, l'acqua, gli agenti plasticizzanti (glicerolo e polivinilacetato in dispersione al 30%), i surfattanti e il pigmento (☉ **figura 33**).

Successivamente, avviene la spalmatura della miscela così ottenuta, **che va ad alimentare una spalmatrice in continuo dove, attraverso una lama calibrata, viene distribuita in maniera omogenea sopra un nastro di supporto in materiale plastico, detto liner, ottenendo uno strato di spessore costante e predefinito**, a condizioni controllate di temperatura e di umidità. In altre parole, **si spalma la miscela in diversi strati fino a raggiungere un valore prestabilito di spessore, costituendo la matrice continua umida. Il successivo passaggio nelle camere di essiccaamento a matrice rotante consente alla matrice continua umida di solidificarsi**

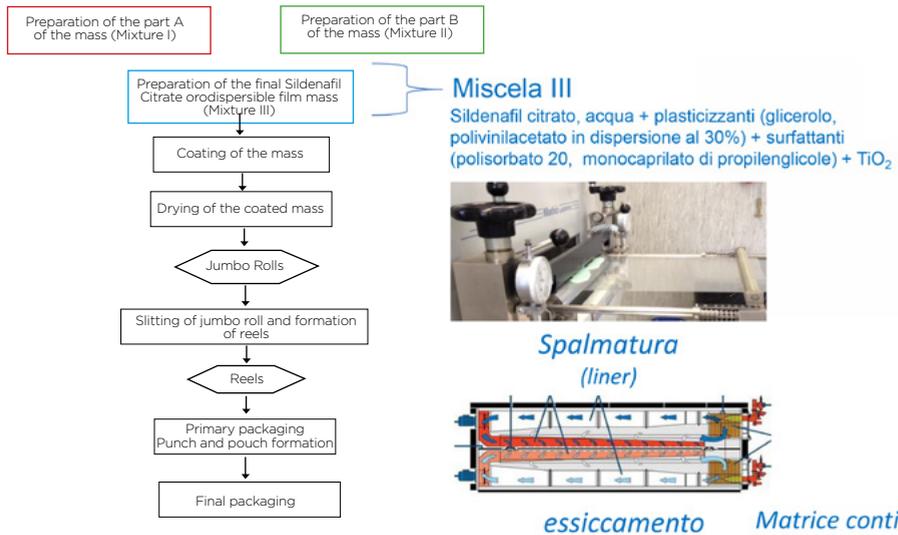
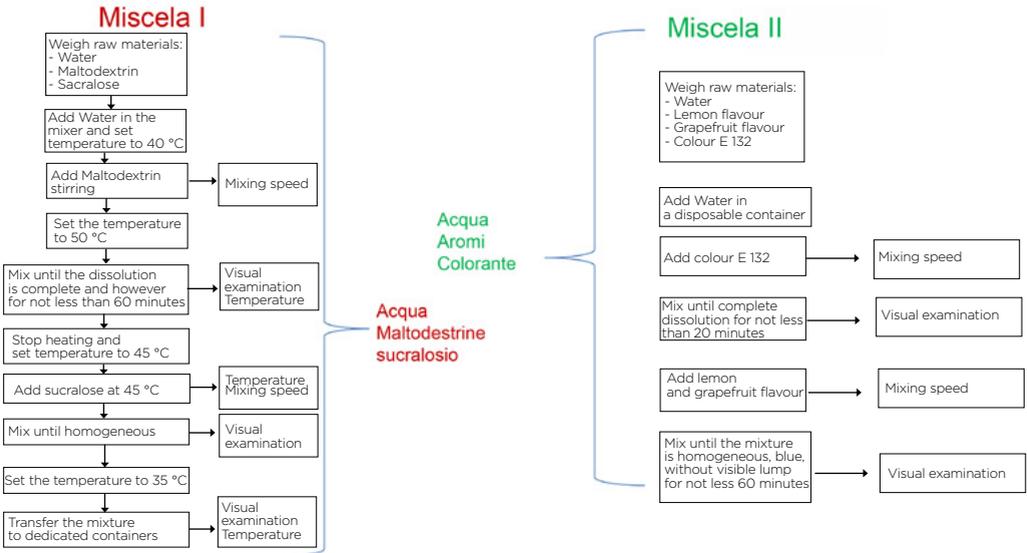
➤ **Tabella 10.** Batch formula di Rabestrom

Components	Wet Mass	Dry Mass	Dry Mass (% w/w)	Function
Active Substance				
Sildenafil Citrate (as base)	13.932 kg	13.931 kg	26.17	Drug substance
Excipients				
Maltodextrin (Glucidex IT6)	23.046 kg	23.046 kg	43.30	Film forming agent
Sucralose	301.00 g	301.00 g	0.57	Sweetener
Lemon flavour	999.00 g	999.00 g	1.86	Flavouring agent
Grapefruit flavour	999.00 g	999.00 g	1.86	Flavouring agent
Polyvinyl acetate dispersion 30% (Kollicoat SR30D)	8.005 kg	2.402 kg	4.51	Plasticizer
Titanium dioxide	46.38 g	46.38 g	0.09	Pigment
Indigotindisulfonate sodium (Blue Colour E132)	10.00 g	10.00 g	0.02	Colouring agent
Polysorbate 20 (Tween 20)	172.00 g	172.00 g	0.32	Surfactant
Propylene glycol monocaprylate (Type II) (Capryol 90)	646.00 g	646.00 g	1.21	Surfactant
Glycerol	5.512 kg	5.512 kg	10.36	Plasticizer
Purified water	26.342 kg	5.180 kg	9.73	Residual solvent
Total	80.000 kg	53.226 kg	100.00%	-

in una matrice continua secca, che viene avvolta in un gigantesco rotolo di massa spalmata ed essiccata (jumbo rolls).

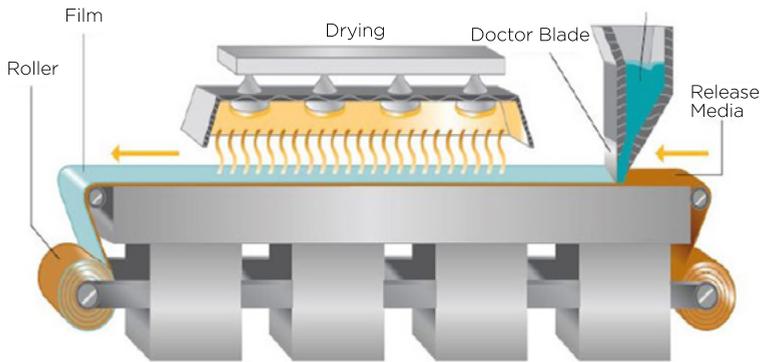
Nelle camere di essiccamento a matrice rotante, intervenendo sulle temperature, si possono definire le proprietà finali del film (ad esempio, spessore, contenuto di acqua), in modo da raggiungere un buon equilibrio tra flessibilità e fragilità (il film ODF deve essere plastico per poter essere manovrato e allo stesso tempo resistente alla trazione). Essendo la concentrazione del principio attivo costante su tutta l'area del film ottenuto dalla massa spalmata, da un unico rotolo di spalmatura dovranno ottenersi i diversi dosaggi di Rabestrom intervenendo sulle fasi finali di taglio. Il jumbo roll lungo cui è avvolta la massa essiccata viene dapprima tagliato in bobine più corte (reels), di 30 e di 40 mm di base, ciascuna delle quali viene ulteriormente tagliata in lunghezza fino a ottenere film ODF di forma quadrata o rettangolare, in base alle dimensioni della singola unità di dosaggio.

⊙ **Figura 33.** Flow chart della produzione del film orodispersibile



La fase finale di produzione prevede la rimozione del liner di supporto e il confezionamento individuale in una busta termosaldada di materiale accoppiato in foglio di alluminio/PET estruso, che garantisca l'effetto barriera per luce, ossigeno e acqua. Tagliando in determinati punti la bobina madre in bobine figlie si ottengono pertanto le matrici che definiscono i dosaggi (⊙ **figure 34-35**).

⊙ **Figura 34.** Produzione del film orodispersibile Rabestrom: il casting



casting/coating - drying

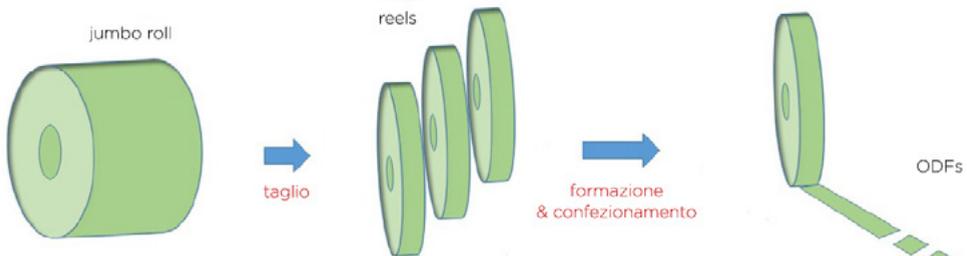
⊙ **Figura 35.** Produzione del film orodispersibile Rabestrom: il taglio della bobina



Rotolo di film orodispersibile pre-taglio



Taglio del rotolo di film orodispersibile in rotoli più piccoli



Il confezionamento in bustine singole in fogli di alluminio/PET estruso è necessario per preservare il giusto grado di umidità del principio attivo e per non comprometterne la stabilità nel tempo. **La validità del prodotto è di 36 mesi.**

Bibliografia

Affaitati G, Fabrizio A, Frangione V, Lanzarotti A *et al.* *Effects of topical diclofenac plus heparin (DHEP+H plaster) on somatic pain sensitivity in healthy subjects with a latent algogenic condition of the lower limb.* Pain Pract. 2015 Jan;15(1):58-67.

Costantino C, Kwarechi J, Samokhin AV, Mautone G *et al.* *Diclofenac epolamine plus heparin plaster versus diclofenac epolamine plaster in mild to moderate ankle sprain: a randomized, double-blind, diclofenac epolamine medicated plaster with heparin 13 parallel-group, placebo-controlled, multicentre, phase III trial.* Clin Drug Investig 2011;31(1):15-26.

Coudreuse JM, de Vathaire F. *Effect of a plaster containing DHEP and heparin in acute ankle sprains with oedema: a randomized, double blind, placebo controlled, clinical study.* Curr Med Res Opin 2010;26(9):2221-8.

Derry S, Moore RA, Gaskell H, McIntyre M, Wiffen PJ. *Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults.* Cochrane Database Syst Rev. 2015:CD007402.

Fiorini G, Ribichini D, Pasquali R, Vaira D. *In vivo dissolution of levothyroxine soft gel capsules.* Intern Emerg Med. 2016 Dec;11(8):1151-1152.

Hoffmann P, Kotacka P, Gugliotta B, Rovati S. *Efficacy and tolerability of DHEP-heparin plaster in reducing pain in mild-to-moderate muscle contusions: a double-blind, randomized trial.* Curr Med Res Opin 2012;28(8):1313-21.

IBSA Institut Biochimique SA Lugano Switzerland, Data on file. *Study CRO-PK-98-13: BA/BE study of a new topical formulation of DHEP plaster containing heparin vs the marketed formulation Flector Ep Tissugel in male and female healthy volunteers, 1998.*

Klainguti A, Forgacs A, Berkes I, Castellacci E. *A plaster containing DHEP and heparin mild to moderate contusions and sprains with haematoma: a double-blind randomized study.* Curr Med Res Opin 2010;26(9):2243-51.

Loprete L, Leuratti C, Frangione V, Radicioni M. *Pharmacokinetics of a Novel Sildenafil Orodispersible Film Administered by the Supralingual and the Sublingual Route to Healthy Men.* Clin Drug Investig. 2018; 38(8):765-72.

Pabla D, Akhlaghi F, Zia H. *A comparative pH-dissolution profile study of selected commercial levothyroxine products using inductively coupled plasma mass spectrometry.* Eur J Pharm Biopharm. 2009 May;72(1):105-10.

Radicioni M, Castiglioni C, Giori AM, Cupone I *et al.* *Bioequivalence study of a new sildenafil 100 mg orodispersible film compared to the conventional film-coated 100 mg tablet administered to healthy male volunteers.* Drug Des Devel Ther. 2017 Apr 11;11:1183-92.

Rainsford KD, Roberts MS, Nencioni A, Jones C. *Rationale and evidence for the incorporation of heparin into the diclofenac epolamine medicated plaster.* Curr Med Res Opin. 2019 Jun;35(6):989-1002.

Vita R, Benvenega S. *Tablet Levothyroxine (L-T4) malabsorption induced by proton pump inhibitor: a problem that was solved by switching to L-T4 in soft gel capsule.* Endocr Pract 2014;20(3):e38-41.

Seng Yue C, Benvenega S, Scarsi C, Loprete L *et al.* *When bioequivalence in healthy volunteers may not translate to bioequivalence in patients: differential effects of increased gastric pH on the pharmacokinetics of levothyroxine capsules and tablets.* J Pharm Pharm Sci 2015;18(5):844-55.