



LA VITAMINA D: ASPETTI FISIOPATOLOGICI E FORMULATIVI





INDICE

- 6** La vitamina D
 - 6** Definizione e struttura chimica
 - 8** Fotobiogenesi
 - 12** Regolazione della vitamina D
 - 21** Vitamina D e sistema immunitario
 - 22** Fisiopatologia delle alterazioni del metabolismo della vitamina D
 - 25** Farmacologia della vitamina D e dei suoi metaboliti

- 30** Film orodispersibili (ODF): caratteristiche, vantaggi e applicazioni potenziali di una formulazione innovativa
 - 30** Introduzione
 - 31** Forme farmaceutiche orodispersibili
 - 32** I film orodispersibili (ODF)
 - 38** Aspetti di rilevanza biofarmaceutica
 - 40** Aspetti di rilevanza terapeutica
 - 40** Applicazioni dei film orodispersibili nell'integrazione alimentare
 - 42** Conclusioni

- 43** Bibliografia



LA VITAMINA D

A cura di Sara Rosati

Definizione e struttura chimica

La crescente consapevolezza del ruolo svolto dalla vitamina D nella patogenesi di alcune malattie muscolo-scheletriche ed extra-scheletriche, e le sostanziali evidenze epidemiologiche relative all'elevata prevalenza di ipovitaminosi D nella popolazione generale adulta e anziana hanno determinato negli ultimi decenni un crescente dibattito relativo alle strategie più appropriate per la prevenzione e il trattamento della carenza di vitamina D. Anche se a tutt'oggi viene comunemente chiamata vitamina, la **vitamina D** non può essere considerata propriamente tale, ovvero un nutriente essenziale che non può essere sintetizzato in quantità sufficiente da un organismo e deve quindi essere introdotto con gli alimenti, in quanto **può essere sintetizzata in quantità adeguate da tutti i mammiferi a livello cutaneo sotto l'azione della luce solare.**

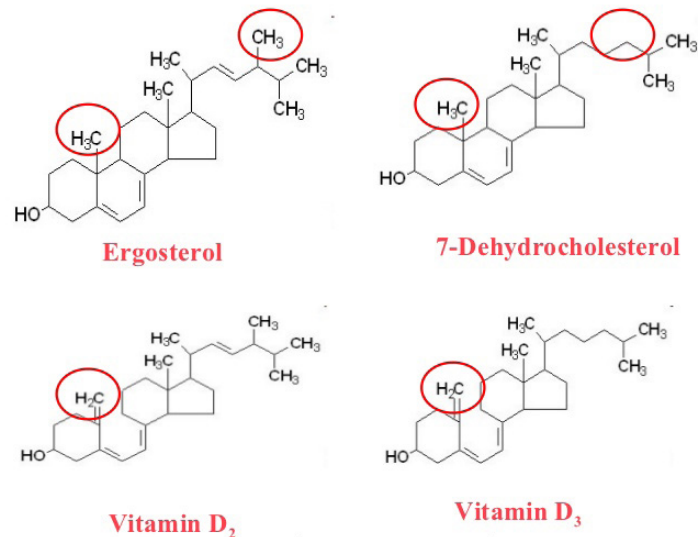
La vitamina D, quindi, nonostante il suo nome è in realtà un **ormone steroideo**. **Fortemente liposolubile**, viene **assorbita a livello duodenale e digiunale** e **successivamente distribuita attraverso la circolazione linfatica quasi totalmente al tessuto adiposo, dove viene immagazzinata e da cui viene poi rilasciata in piccole quantità.**

Dal punto di vista chimico, il gruppo vitaminico D (D1, D2, D3, D4 e D5) è costituito da un gruppo di **secosteroidi**, ovvero steroidi la cui struttura **ciclopentanoperidrofenantrenica** è aperta a livello del legame situato in posizione 9-10 dell'anello B.

Le forme più note di vitamina D sono due (**Figura 1**):

- ◆ la **D2**, conosciuta come **ergocalciferolo**, deriva per irradiazione ultravioletta da uno sterolo vegetale (ergosterolo) e viene assunta principalmente attraverso il consumo di alimenti vegetali;
- ◆ la **D3** o **colecalciferolo**, più importante rispetto alla precedente, è presente in alcuni alimenti ma viene soprattutto sintetizzata dalla pelle, a livello dello strato malpighiano, per irradiazione ultravioletta (UVB con lunghezza d'onda di 290-315 nm).

• **Figura 1** Formazione e struttura chimica della vitamina D2 e D3



La luce solare è caratterizzata dalla presenza di radiazioni UVB solo per un numero limitato di ore, variabili in relazione alla stagione e alla latitudine. Poiché un eccesso di pre-vitamina D₃ o vitamina D₃ viene distrutto dai raggi solari, **un'eccessiva esposizione agli UVB non causa intossicazione di vitamina D₃**.

La produzione cutanea di vitamina D₃ è infatti fortemente influenzata:

- ◆ dalle stagioni (minore in inverno);
- ◆ dalla latitudine (con l'approssimarsi dell'inverno l'angolazione dei raggi solari rispetto alla terra aumenta e i raggi ultravioletti responsabili della sintesi della vitamina D₃ vengono assorbiti dallo strato di ozono);
- ◆ dalla superficie e dallo spessore della cute esposta al sole;
- ◆ dall'uso di creme con filtri solari (che possono ridurre o impedire la produzione cutanea di vitamina D₃);
- ◆ dall'età (la sintesi si dimezza dopo i 70 anni).

Alle latitudini temperate, **l'80% del fabbisogno di vitamina D è garantito dall'irradiazione solare mentre il restante 20% viene assicurato dall'alimentazione**. Se l'intera superficie corporea viene esposta alla luce solare per un tempo sufficiente a provocare un lieve eritema, l'aumento plasmatico di vitamina D equivale all'incirca all'assunzione di una dose orale di 10.000-25.000 UI.

Qualora l'**irradiazione cutanea sia insufficiente** e non venga prodotta la quantità richiesta di vitamina D₃, si renderebbe necessaria una **supplementazione dietetica per prevenire i difetti della mineralizzazione**. La **vitamina D, unitamente all'ormone paratiroideo (PTH) e alla calcitonina, partecipa alla complessa regolazione omeostatica del metabolismo fosfocalcico nell'uomo e la sua funzione essenziale è quella di mantenere entro limiti fisiologici i livelli del calcio e del fosfato nel sangue**. Per realizzare questo, la vitamina D va incontro a un complesso cammino metabolico, con conseguente sintesi di specifici metaboliti.

Fotobiogenesi

La vitamina D esercita la sua attività endocrina per **mantenere l'omeostasi del calcio e del fosforo su vari organi** – il rene, l'intestino tenue, le paratiroidi e l'osso – attraverso l'azione della sua forma attiva plasmatica (1,25-diidrossivitamina D o 1,25-diidrossicolecalciferolo o calcitriolo) e del recettore della vitamina D (vitamin D receptor, VDR). Sia quando è derivata dalla dieta sia quando è sintetizzata per via endogena, la vitamina D **richiede alcune modifiche per diventare un composto biologicamente attivo**.

Il principale metabolita attivo della vitamina D – il **calcitriolo (1,25-diidrossivitamina D)** – viene infatti **formato a partire dal colecalciferolo (vitamina D₃)** mediante una serie di processi enzimatici.

Quando la pelle viene esposta ai raggi solari o ad alcune sorgenti di luce artificiale, il **7-deidrocolesterolo (pro-vitamina D₃)**, presente nella membrana plasmatica delle cellule dell'epidermide e del derma, assorbe le radiazioni ultraviolette UVB. L'assorbimento dei raggi UVB provoca la trasformazione del 7-deidrocolesterolo a **pre-vitamina D₃**, termolabile e biologicamente inerte, che va incontro spontaneamente a un riarrangiamento molecolare influenzato dalla temperatura che determina la formazione della **vitamina D₃** (o **colecalciferolo** o **calciferolo**) termostabile. Alla temperatura corporea sono necessarie circa **24 ore per la conversione completa della pro-vitamina D₃ in vitamina D₃**, in tal modo si continua a formare la vitamina D₃ a livello cutaneo dalla pre-vitamina per molte ore dopo un'unica esposizione alla luce solare. Quando la vitamina D₃ è sintetizzata **viene trasferita dall'epidermide in circolo** tramite una proteina vettrice specifica, la **vitamin D binding**

protein (DBP), che ha il compito di **trasportare la vitamina D3 nel fegato**, dove avviene la tappa iniziale dell'attivazione della vitamina D.

La vitamina D viene attivata attraverso due reazioni di idrossilazione consecutive, catalizzate da specifici enzimi P450.

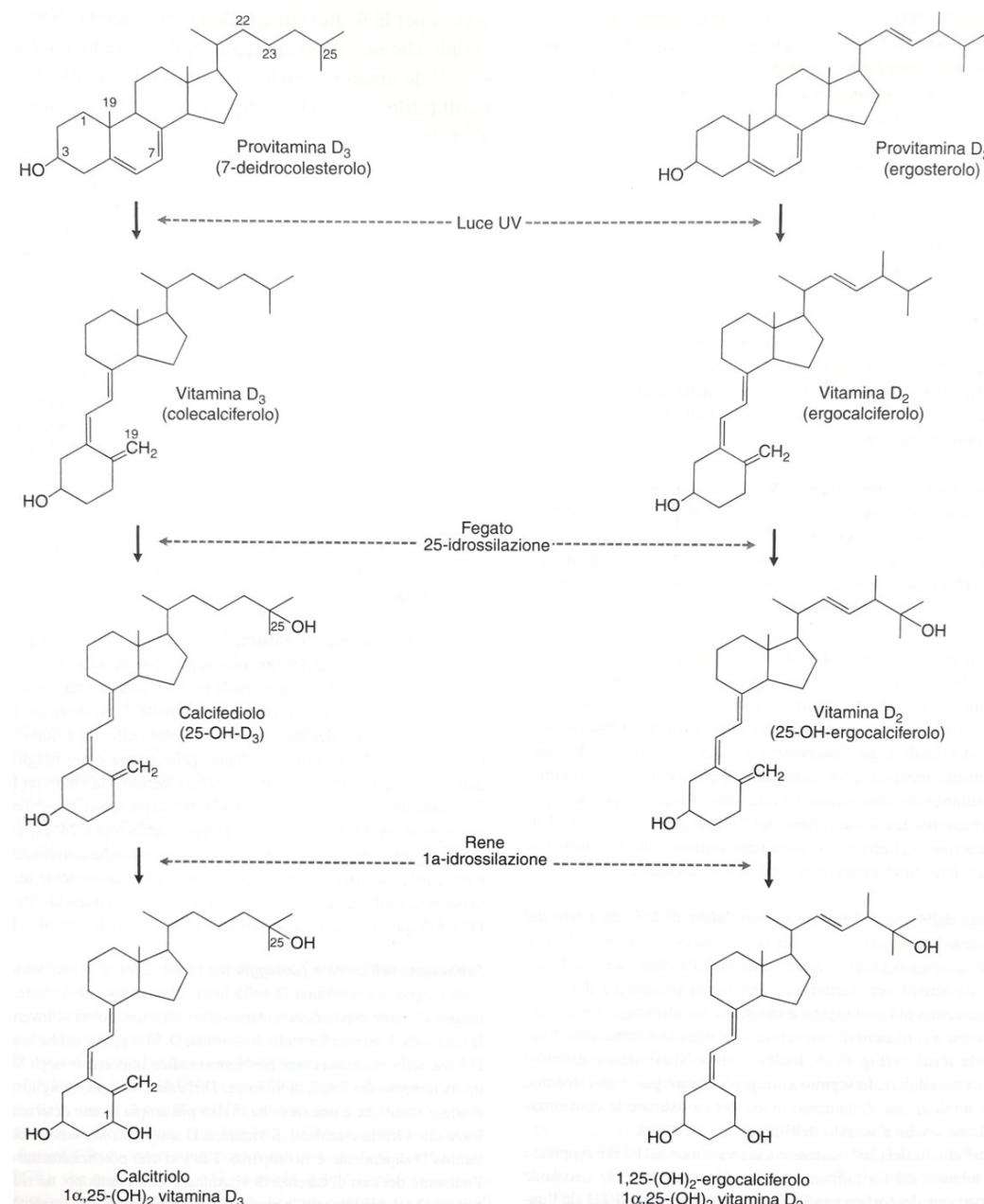
1. La prima idrossilazione della vitamina D3, che si verifica a livello del carbonio in posizione 25, ha luogo nel **fegato** da parte di 25-idrossilasi (CYP2R1) a formare il **pro-ormone 25-OH-D3** (o **calcidiolo** o **calcifediolo** o **25-idrossi-colecalciferolo**). Questo è il **principale metabolita circolante della vitamina D** e le sue concentrazioni sieriche costituiscono **l'indice biochimico più attendibile dello stato di replezione vitaminica**. La sua emivita è di 12-18 giorni, pertanto i pazienti con ipovitaminosi devono assumere periodicamente la terapia di supplementazione onde evitare la rapida riduzione dei livelli sierici.

2. In seguito, il calcidiolo si lega nuovamente alle DBP che lo trasportano all'interno della membrana plasmatica delle **cellule tubulari renali** e qui avviene la **seconda idrossilazione** a livello del carbonio in posizione 1 della 25-idrossi vitamina D da parte della 1-alfa-idrossilasi renale (CYP27B1) che è responsabile della sintesi **del metabolita biologicamente attivo, la 1,25-(OH)₂D3** (o **calcitriolo** o **1,25-diidrossi-vitamina D** o **1,25-diidrossi-colecalciferolo**) che ha proprietà di ormone e che:

- ◆ a livello **intestinale stimola l'assorbimento del calcio**, oltre che del **fosforo** e del **magnesio**, fornendo all'osso i substrati necessari per la sua mineralizzazione;
- ◆ a livello **osseo** agisce assieme al paratormone (PTH) **modulandone il metabolismo**;
- ◆ a livello **renale modula l'attività della 1-alfa-idrossilasi**;
- ◆ a livello delle **paratiroidi regola la produzione e la secrezione di PTH** (Figura 2).

I **soggetti affetti da insufficienza renale** presentano quindi una progressiva compromissione della trasformazione anche se questo avviene solamente quando l'insufficienza renale è di stadio avanzato (stadio III-IV); **solo in questi pazienti risulta infatti giustificata la somministrazione di vitamina D come metabolita idrossilato (calcifediolo)**. Del resto, il trattamento con metaboliti attivi finali della vitamina D potrebbe risultare potenzialmente rischioso poiché la 1-idrossilazione è il gradino limitan-

• **Figura 2** Vie fotobiologiche e metaboliche della produzione e del metabolismo della vitamina D



Fonte: Brunton et al., 2012.

te del processo di sintesi della vitamina D attiva, costituendo dunque un meccanismo di protezione nei confronti di un'eventuale intossicazione.

Il **calcitriolo** viene considerato un ormone poiché **svolge azioni endocrine sistemiche** e, come per tutti gli ormoni, la sua produzione e il suo catabolismo sono finemente regolati da un meccanismo a feedback basato su livelli plasmatici di paratormone, calcio e fosforo.

La **conversione in calcitriolo a opera della 1-alfa-idrossilasi è attuata a livello di diversi tessuti**, anche se la quota più rilevante e attinente al controllo del metabolismo minerale si realizza nei tubuli prossimali renali, richiede la presenza di ormone paratiroideo e viene parzialmente modulata dai livelli sierici del calcio e del fosforo.

Poiché la 25-idrossilazione rappresenta una tappa non limitante dell'attivazione della vitamina D, se non in presenza di una grave insufficienza epatica, nella maggior parte degli individui **la regolazione della sintesi renale di 1,25-diidrossivitamina D svolge un ruolo chiave nel mantenimento dell'omeostasi del calcio e del fosfato**.

Una volta attivato, il **calcitriolo si lega a uno specifico recettore (VDR)** che appartiene alla superfamiglia dei recettori per gli steroidi: legandosi ai VDR citoplasmatici nelle cellule bersaglio, il complesso ormone-recettore trasloca nel nucleo e interagisce con il DNA modificando la trascrizione genica. **L'ampia distribuzione del VDR a livello tissutale suggerisce che la vitamina D possa avere ruoli fisiologici aggiuntivi**. Recettori VDR, infatti, sono stati identificati oltre che nel tessuto osseo, nelle cellule tubulari renali e nelle paratiroidi, anche nelle **cellule endoteliali**, nelle **cellule muscolari lisce** e in **quelle del sistema immunitario**. Sono pertanto emerse ulteriori azioni della vitamina D, non note in precedenza, tra cui la regolazione della proliferazione/differenziazione cellulare, **la modulazione del sistema immunitario, il mantenimento della funzionalità delle cellule β pancreatiche e l'influenza sulla contrattilità del miocardio**.

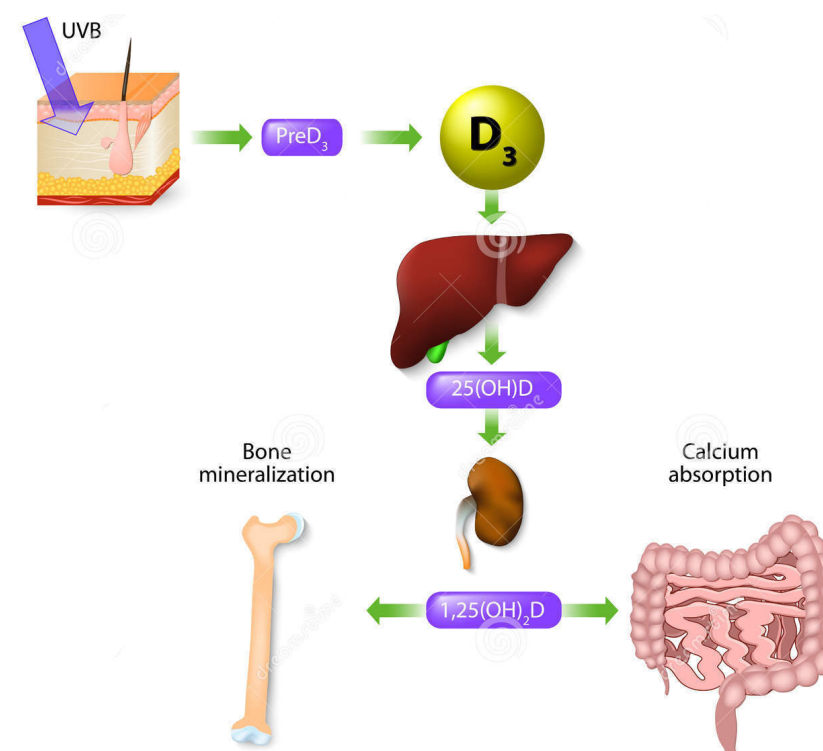
Gli effetti indotti dalla vitamina D possono essere sia **genomici** – ovvero portare alla stimolazione diretta della trascrizione di geni e, quindi, alla sintesi ex-novo di proteine – che **non genomici**. A seconda dell'effetto genomico o non-genomico mediato dalla vitamina D avremo due tipi di recettore. Nel primo caso la vitamina D attivata (calcitriolo) si lega a un recettore localizzato nel nucleo cellulare a distribuzione ubiquitaria ed è in grado di **stimolare direttamente la trascrizione di geni e quindi la sintesi ex-no-**

vo di proteine, mentre nel secondo caso il calcitriolo si lega a un recettore localizzato a livello della membrana cellulare, attivando secondi messaggeri cellulari (ad esempio, AMP ciclico, diacilglicerolo, acido arachidonico e inositolo fosfato). In questo modo la vitamina D è in grado di **modulare in maniera rapida la risposta cellulare a determinati stimoli**.

Regolazione della vitamina D

Il calcitriolo è il più importante metabolita biologicamente attivo della vitamina D. I meccanismi regolatori della vitamina D sono estremamente complessi e coinvolgono alcuni ormoni, principalmente il paratormone e la calcitonina, il calcio e il fosforo e anche il calcitriolo stesso (**Figura 3**).

• **Figura 3** Rappresentazione schematica del circuito di regolazione ormonale del metabolismo della vitamina D. Una riduzione del calcio sierico richiede un proporzionale aumento della secrezione PTH che mobilizza il calcio dalle ossa. Il PTH promuove la sintesi renale di 1,25(OH)₂D che, a sua volta, stimola il riassorbimento di calcio dalle ossa e dall'intestino e regola attraverso un feedback negativo la sintesi di PTH



La trasformazione del calcidiolo in calcitriolo avviene principalmente nel rene, dove il calcidiolo viene prima filtrato dal glomerulo e successivamente riassorbito attivamente all'interno delle cellule dell'orletto a spazzola del tubulo prossimale renale, che contengono l'enzima 1-alfa-idrossilasi CYP27B1, attraverso un processo di endocitosi megalina-mediato. La **megalina** fa parte di un gruppo di proteine complesse, **localizzate sulla superficie delle cellule del tubulo renale prossimale**, in grado di **riassorbire il complesso calcidiolo-DBP filtrato dal rene. I livelli di megalina sono aumentati dal calcitriolo e ciò costituisce un meccanismo di controllo positivo nella produzione dell'ormone attivo.** La DBP viene degradata nei lisosomi mentre la vitamina D3, in base alla concentrazione dell'ormone attivo, può essere veicolata nei mitocondri dove è presente l'enzima CYP27B1 che provvede a idrossilarla in posizione 1- α , oppure ritorna in circolo dove si lega di nuovo a una DBP.

Il calcio introdotto con la dieta **regola l'enzima 1-alfa-idrossilasi direttamente**, attraverso variazioni del calcio sierico o per azione sulle cellule dei tubuli prossimali, **e indirettamente**, alterando i livelli di PTH: l'ipocalcemia infatti aumenta i livelli dell'ormone circolante che è in grado di stimolare l'1-alfa-idrossilasi. Anche la restrizione dietetica del fosfato accresce l'attività dell'enzima renale, indipendentemente dalla concentrazione del calcio e del PTH; questo probabilmente avviene attraverso l'azione di fosfoglicoproteine della matrice extracellulare, le **fosfatoni**, che sono in grado di agire come **mediatori della regolazione del fosfato sull'attività dell'enzima e/o sul gene che lo controlla.**

Sono considerati regolatori positivi dell'enzima 1-alfa-idrossilasi anche la calcitonina, l'ormone somatotropo e la somatomedina. Il calcitriolo limita, con meccanismo di feedback negativo, i suoi stessi livelli circolanti attraverso l'inibizione dell'induzione PTH mediata dell'attività trascrizionale del promotore del gene.

Anche il calcidiolo si lega con elevata affinità alle **DBP**, i cui livelli plasmatici, 20 volte superiori, **condizionano la farmacocinetica del metabolita**, in quanto il composto legato ha un accesso limitato alle cellule bersaglio ed è meno suscettibile al metabolismo epatico con conseguente aumento della sua emivita in circolo. La DBP pertanto agisce, oltre che come trasportatore, anche come **modulatore del metabolismo**

della vitamina D in relazione alla sua concentrazione ematica, ottimizzandone il catabolismo cellulare e/o regolandone l'attività biologica, correlata con la concentrazione di ormone libero, proteggendo così i tessuti da livelli tossici di vitamina.

• **Metabolismo osseo**

La vitamina D esercita la sua fisiologica funzione su osso, intestino, rene e paratiroidi al fine di modulare il metabolismo del calcio e del fosforo, coinvolti nel metabolismo minerale osseo.

Il **tessuto osseo**, che **rappresenta il principale deposito di calcio dell'organismo**, non deve essere considerato un apparato inerte ma una **struttura dinamica che va incontro a continui processi di rimodellamento.** L'omeostasi minerale ossea è mantenuta dalle azioni dei tre principali tipi di cellule dell'osso:

- ◆ gli **osteoblasti**, le cellule che formano l'osso;
- ◆ gli **osteoclasti**, le cellule deputate al riassorbimento osseo;
- ◆ gli **osteociti**, il tipo di cellule più numeroso presente nell'osso e responsabile della sensibilità agli stimoli meccanici e di altre proprietà dell'osso.

La vitamina D stimola nell'osso, a livello dell'osteoblasto, la produzione della **proteina RANKL** che, legandosi al suo recettore, il **RANK** (Receptor Activator for Nuclear Factor KB), espresso sulla membrana dei preosteoclasti, stimola l'aggregazione e la trasformazione di questi in osteoclasto maturo. In tal modo, il **calcitriolo attiva il riassorbimento osseo**, ma, contemporaneamente, con un fine meccanismo, **attua un'autoregolazione del fenomeno.**

Infatti, sempre a livello osteoblastico, il calcitriolo stimola anche la sintesi di **osteoprotegerina**, una proteina capace di legarsi al RANKL e prevenirne il legame con il RANK.

Il calcitriolo agisce di concerto con il paratormone. Questo ormone viene secreto dalle paratiroidi e ha anch'esso **effetto ipercalcemizzante.** In caso di ipocalcemia è stimolata la secrezione di PTH. Questo comporta un aumento dell'escrezione urinaria di fosfato e la stimolazione dell'enzima 1-alfa-idrossilasi renale che catalizza la sintesi del calcitriolo.

• Paratormone

Il **paratormone (PTH)** viene prodotto dalle cellule principali delle paratiroidi e la **sua secrezione avviene in risposta a bassi livelli di calcemia** e provoca ipercalcemia, ipofosforemia, ipercalciuria e iperfosfaturia. Inoltre:

- ◆ a livello osseo **promuove la mobilizzazione del calcio dallo scheletro** stimolando gli osteoclasti e gli osteociti;
- ◆ a livello renale **diminuisce il riassorbimento del fosforo** (tubulo contorto prossimale), **aumenta il riassorbimento del calcio** (tubulo contorto distale) e **stimola l'idrossilazione del calcidiolo a calcitriolo**, che risulta essere il metabolita più attivo e agisce a livello intestinale aumentando il riassorbimento di calcio e fosforo.

In sintesi, **appena la concentrazione plasmatica di calcio diminuisce la secrezione di PTH aumenta, al contrario se la concentrazione è alta la secrezione di PTH diminuisce.**

I cambiamenti della concentrazione plasmatica di calcio regolano la secrezione del PTH attraverso recettori specifici (calcium-sensing receptor, CaSR) espressi sulla membrana delle cellule paratiroidi (e anche nelle cellule C parafollicolari della tiroide, ove regolano la secrezione di calcitonina): alle variazioni della calcemia rilevata dal recettore consegue una modifica nella secrezione del PTH. Il calcio regola anche la trascrizione del gene per la sintesi del PTH.

Gli **effetti del PTH sull'osso** sono complessi e di tipo sia anabolico che catabolico e si possono riassumere in una **stimolazione del riassorbimento osseo**, cui consegue un **rialzo della calcemia** dovuto all'aumento del passaggio di calcio nel fluido extracellulare. I recettori per il PTH (glicoproteine di membrana della famiglia dei recettori accoppiati alle proteine G) sono presenti sugli osteoblasti, cellule bersaglio dell'azione del PTH. Questi ultimi sembrano indurre, attraverso il sistema osteoprotegerina-RANK (OPG), l'attivazione degli osteoclasti in un complesso sistema di interazioni paracrine ed endocrine.

Nello specifico **il legame del ligando RANKL con il recettore RANK** presente sulla superficie degli osteoclasti e dei loro precursori, che attiva il fattore nucleare KB, **è in grado di promuovere la differenziazione dei precursori degli osteoclasti all'interno del midollo osseo verso cellule osteoclastiche multinucleate mature e funzionalmente attive.**

OPG è una proteina osteoblastica (nota anche come fattore inibente l'osteoclastogenesi) che **inibisce la differenziazione e l'attività degli osteoclasti antagonizzando il legame di RANKL con RANK**, con effetti di protezione sull'osso. OPG, pertanto, svolge importanti funzioni regolatorie, come dimostrato da evidenze sperimentali.

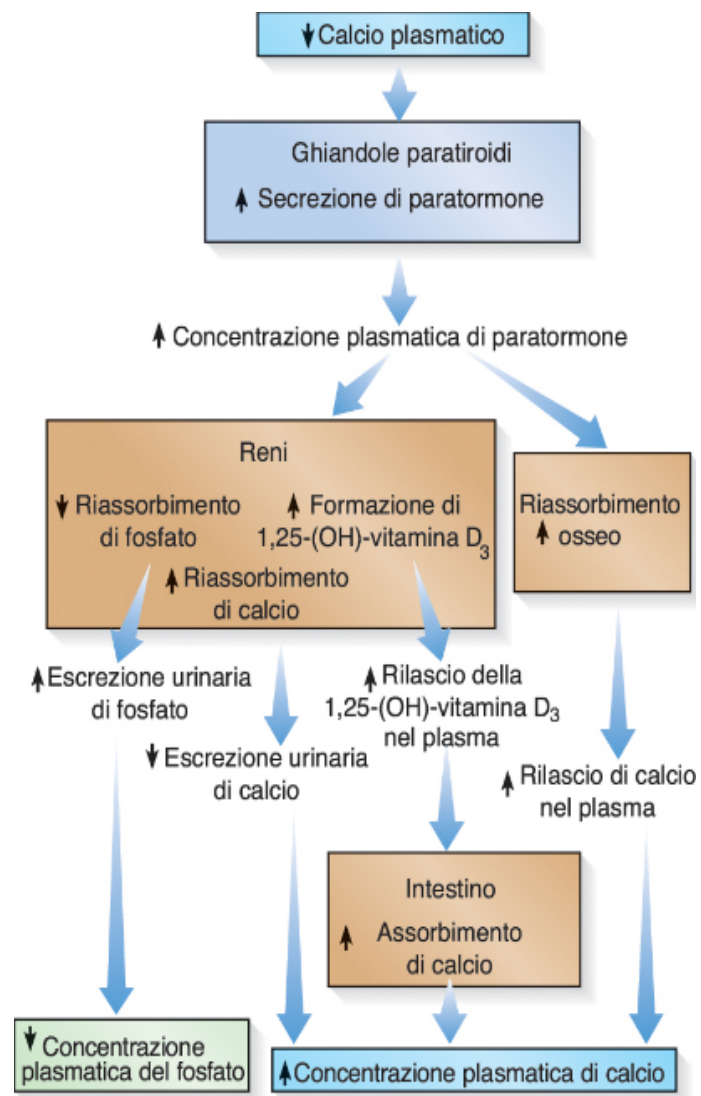
A livello renale, invece, il PTH aumenta l'efficienza del riassorbimento del calcio, inibisce il riassorbimento tubulare di fosfato e stimola la conversione della vitamina D nella sua forma biologicamente attiva, il calcitriolo.

Come risultato, **il calcio filtrato viene avidamente trattenuto e la sua concentrazione plasmatica aumenta, mentre il fosfato viene escreto e la sua concentrazione plasmatica diminuisce.** Il calcitriolo appena sintetizzato interagisce con specifici recettori ad alta affinità nell'intestino e aumenta l'efficienza dell'assorbimento intestinale di calcio, incrementandone così anche la concentrazione plasmatica (**Figura 4**).

Vediamo, in sintesi, gli effetti del PTH.

- ◆ **Calcio:** il PTH aumenta il riassorbimento tubulare di calcio con una concomitante diminuzione dell'escrezione urinaria. Effetto che si osserva nei siti distali del nefrone. Questo, insieme alla mobilizzazione del calcio dall'osso e all'aumentato assorbimento intestinale, incrementa la concentrazione plasmatica di calcio.
- ◆ **Fosfato:** il PTH aumenta l'escrezione renale del fosfato inorganico diminuendone il riassorbimento da parte del tubulo prossimale e questo sembra essere mediato dall'azione dell'AMP ciclico.
- ◆ **Calcitriolo:** il passaggio finale dell'attivazione della vitamina D a calcitriolo avviene nelle cellule del tubulo prossimale, e PTH, calcio e fosforo sono i principali fattori di regolazione di tale passaggio. **Una riduzione del contenuto di fosfato circolante o tissutale aumenta rapidamente la produzione di calcitriolo, mentre l'iperfosfatemica o l'ipercalcemia la sopprimono. Il PTH è un potente stimolatore della sintesi del calcitriolo**, pertanto quando l'ipocalcemia causa un aumento della concentrazione del PTH, sia l'abbassamento PTH-dipendente del fosfato circolante sia l'effetto più diretto dell'ormone sulla 1-alfa-idrossilasi portano a un aumento della concentrazione del calcitriolo circolante.

• **Figura 4** Metabolismo del calcio e PTH



Fonte: Alloatti et al., 2010.

• **Calcitonina**

La **calcitonina** – **ormone ipocalcemizzante** le cui azione generalmente si oppongono a quelle del PTH – viene prodotta dalle cellule parafollicolari (cellule C) della tiroide e **la sua secrezione è stimolata da elevati livelli di calcemia** determinando ipocalcemia e ipercalciuria.

Questo ormone:

- ◆ a livello osseo, **inibisce il riassorbimento periosteocitario e previene l'osteolisi indotta dal PTH**;
- ◆ a livello renale, **determina un aumento della clearance renale del calcio e del fosforo**;
- ◆ stimola l'enzima 1-alfa-idrossilasi renale per **garantire la presenza in circolo di vitamina D**.

La biosintesi e la secrezione di calcitonina sono regolate dalle concentrazioni plasmatiche di calcio. La secrezione aumenta quando il calcio plasmatico è elevato e diminuisce quando questo è basso.

Le azioni della calcitonina sono mediate dal recettore della calcitonina (calcitonin receptor, CTR) che è un membro della sottofamiglia PTH/secretina dei recettori accoppiati a una proteina G (GPCR).

Gli effetti ipocalcemizzanti e ipofosfatemizzanti della calcitonina sono dovuti soprattutto a **un'inibizione diretta del riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti**. Sebbene la calcitonina inibisca gli effetti del PTH sull'osteolisi, nell'osso non inibisce né l'attivazione dell'adenilciclastasi a opera del PTH né la captazione di calcio indotta dal PTH.

La calcitonina interagisce direttamente con i recettori sugli osteoclasti, producendo una rapida e marcata riduzione della loro superficie frastagliata, **diminuendo quindi la loro attività riassorbitiva e riducendo, di conseguenza, l'escrezione urinaria di calcio**.

• **Calcio**

Il calcio elementare è essenziale in numerose funzioni biologiche micromolecolari e macroscopiche. Solo per citarne alcune, il **Ca²⁺** (la forma ionizzata del calcio elementare) è una componente essenziale del flusso di corrente attraverso le membrane eccitabili, ha un ruolo fondamentale nella contrazione muscolare, agisce anche da secondo messaggero essenziale e favorisce la formazione e il continuo rimodellamento dello scheletro.

Nell'uomo, la concentrazione sierica di calcio totale (range 8,5-10,4 mg/dl) è suddivisa in tre pool: **legato alle proteine** (40%), **complessato con piccoli anioni** (10%) e **calcio ionizzato** (50%), dove la forma complessata e ionizzata rappresenta la forma di calcio diffusibile che può attraversare le membrane plasmatiche.

La maggior parte del calcio introdotto nell'organismo attraverso la dieta è sotto forma di sali (**calcio-fosfato, ossalato**) e viene assorbito principalmente nell'intestino tenue prossimale per diffusione facilitata. **L'efficienza dell'assorbimento intestinale di Ca^{2+} è inversamente correlata all'assunzione**; in questo modo una dieta a basso contenuto di calcio porta a un aumento compensatorio della percentuale di assorbimento, dovuto in parte all'attivazione della vitamina D.

Il **riassorbimento tubulare è molto efficiente** e più del 98% del calcio filtrato dal glomerulo renale (10 g/die) viene riassorbito a livello del tubulo contorto prossimale (60%) o nei tratti più distali del nefrone, tra cui il **tubulo distale**, dove circa il 10% del calcio filtrato viene riassorbito **per effetto dell'azione di PTH e vitamina D**.

L'efficienza del riassorbimento è finemente regolata dal PTH mediante feedback negativo del Ca^{2+} sui recettori di membrana sensibili al calcio (CaSR) delle cellule paratiroidi. **La relazione tra secrezione di PTH e concentrazione di Ca^{2+} è sigmoideale**, così che piccoli cambiamenti nella concentrazione di Ca^{2+} determinano immediate risposte di PTH: una diminuzione di 0,03 mmol/L (0,12 mg/dl) di calcio ionizzato risulta in un raddoppio della secrezione di paratormone.

Le **variazioni in eccesso o in difetto dell'escrezione urinaria di calcio dipendono da alterazioni di fattori che governano l'omeostasi del calcio**, responsabili di variazioni sovra o sub-fisiologiche dei livelli di calcemia o da alterazioni patologiche (ad esempio, ipoparatiroidismi acquisiti, alterazioni su base genetica/congenita di paratiroidi, PTH, CaSR, ipovitaminosi D, malattie endocrine, aumentato turn-over osseo) o iatrogene (ad esempio, bisfosfonati, chelanti del calcio, cisplatino, androgeni, vitamina D) della funzionalità del tubulo renale.

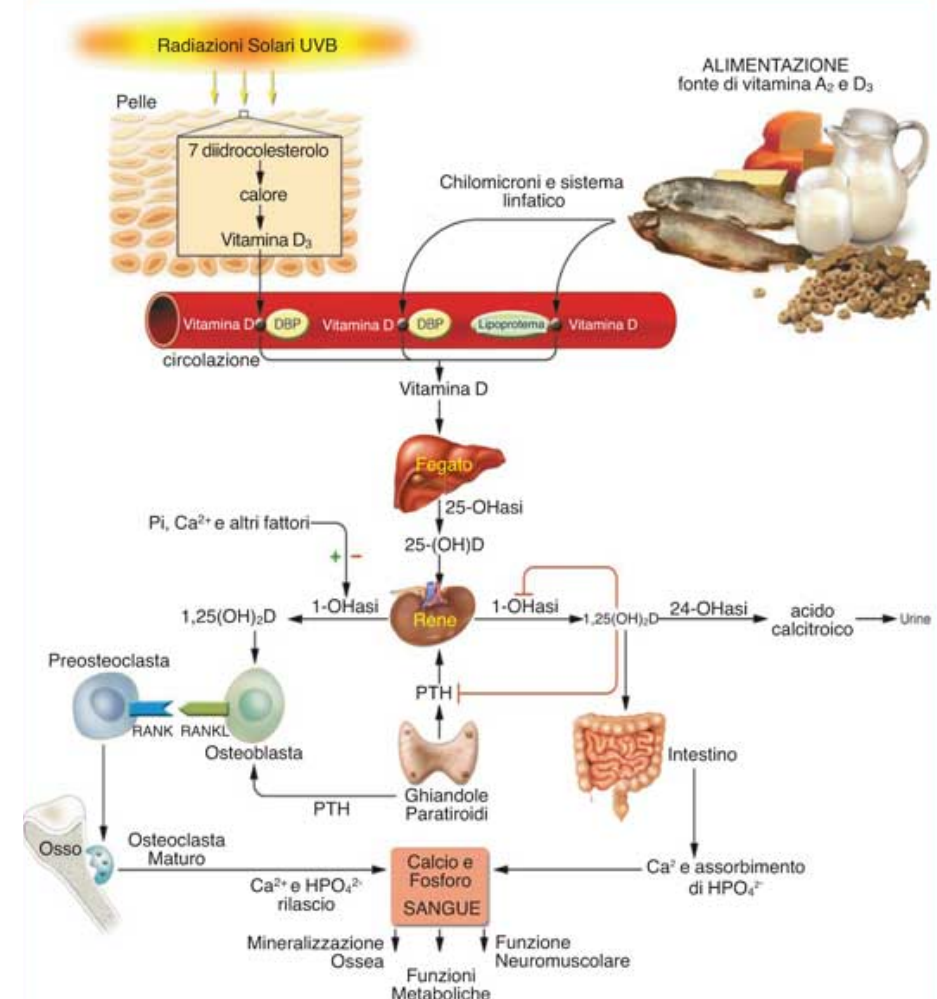
• Fosforo

Biologicamente il fosforo **esiste sia nella forma organica che inorganica**; quest'ultima è presente soprattutto nel **liquido extracellulare** dove il livello totale di fosfato inorganico modifica le concentrazioni tissutali di Ca^{2+} .

La concentrazione plasmatica dei fosfati, principalmente come fosfati organici, rappresenta circa il 20% del fosforo totale corporeo (l'80% del fosforo è nell'osso complessato con il calcio sotto forma di idrossiapatite e di fosfato di calcio).

La concentrazione plasmatica dei fosfati **dipende dall'assorbimento intestinale e dall'escrezione renale**: poiché l'assorbimento varia grandemente, il punto di regolazione puntuale della concentrazione plasmatica del fosforo è il riassorbimento tubulare, normalmente >90%. Conseguentemente, i principali regolatori della concentrazione del fosforo plasmatico e urinario sono il PTH, per l'azione inibente sul riassorbimento tubulare, e la vitamina D, che incrementa l'assorbimento intestinale e il riassorbimento tubulare (**Figura 5**).

• **Figura 5** Rappresentazione schematica della fotoproduzione e del metabolismo della vitamina D e dei vari effetti biologici del metabolita attivo 1,25(OH)₂D sul metabolismo del calcio, del fosforo e dell'osso



Vitamina D e sistema immunitario

La vitamina D svolge **importanti funzioni anche al di fuori del distretto muscolo-scheletrico**, come dimostrato da numerosi dati della letteratura che confermano l'azione regolatoria della vitamina D in tessuti che non partecipano all'omeostasi minerale.

La funzione più rilevante è rappresentata dalla modulazione della risposta immunitaria. Questo è confermato non solo dall'espressione del VDR in molte cellule del sistema immunitario sia innato sia adattativo – tra cui i linfociti T attivati CD4 e CD8, i linfociti B, i neutrofilii, le APC (cellule presentanti l'antigene) e i macrofagi – ma anche dalla capacità di alcune di esse (in particolare macrofagi e cellule dendritiche) di possedere l'intero corredo enzimatico in grado di trasformare la vitamina D nella sua forma attiva.

Una volta disponibile a livello citoplasmatico, infatti, **il metabolita attivo della vitamina D (calcitriolo)**, traslocando nel nucleo e agendo direttamente sulla capacità trascrittiva, **è in grado di assicurare effetti autocrini e paracrini.**

Il calcitriolo è in grado di **modulare il sistema immunitario:**

- ◆ determinando effetti regolatori diretti sulle funzioni dei linfociti B e T (azione inibitoria sul sistema immune adattivo);
- ◆ promuovendo proprietà tollerogeniche che favoriscono l'induzione dei linfociti T regolatori (capaci di contrastare gli effetti pro-infiammatori) al posto dei linfociti T effettori;
- ◆ influenzando il fenotipo e la funzione delle cellule presentanti l'antigene (APC).

Le **cellule dendritiche (CD)**, in particolare, sembrano essere il **bersaglio principale del calcitriolo a livello delle cellule del sistema immunitario.** Le CD costituiscono un sistema altamente specializzato di cellule presentanti l'antigene (APC), critico per l'iniziazione della risposta T; sono presenti in diversi stadi maturativi in circolo come pure negli organi linfoidi e non linfoidi, dove esercitano una funzione di sentinella. Dopo il contatto con l'antigene, migrano verso le aree T dipendenti dei linfonodi afferenti, dove possono trasformare i T nativi in T effettori. È stato dimostrato da numerosi studi condotti su monociti umani o su modelli animali che **il calcitriolo favorisce la proliferazione delle CD con proprietà di tolleranza arrestandone la differenziazione e la maturazione, dimi-**

nuendo l'espressione delle molecole co-stimolatorie CD40, CD80 e CD86 e la produzione di IL-12 e aumentando la produzione di IL-10. Visti gli effetti a livello del sistema immunitario e la vasta presenza dei VDR in diversi tessuti, non sorprende che numerosi studi abbiano documentato una **correlazione inversa fra i livelli di vitamina D e l'incidenza di alcune malattie, quali le patologie infettive, malattie autoimmuni, asma, patologie cardiovascolari e neoplasie.** Nonostante i numerosi dati presenti in letteratura, tuttavia, per molte di queste patologie i risultati sono controversi e non del tutto conclusivi.

Fisiopatologia delle alterazioni del metabolismo della vitamina D

La prevenzione e il trattamento del **deficit di vitamina D** hanno una spiccata rilevanza clinica nel ridurre l'incidenza di patologie osteometaboliche, quali l'**osteomalacia**, il **rachitismo** e l'**osteoporosi**; inoltre la vitamina D esercita numerosi effetti pleiotropici grazie alla distribuzione ubiquitaria del suo recettore.

Il deficit di vitamina D rappresenta oggi un problema di salute pubblica a livello mondiale. **Oltre il 50% della popolazione anziana europea e americana**, comprendente sia uomini che donne, **presenta infatti una carenza o un'insufficienza.** L'aumento della prevalenza e dell'incidenza di ipovitaminosi D in Italia è in parte dovuto all'invecchiamento della popolazione, infatti il sistema enzimatico deputato alla sintesi di vitamina D diventa meno efficiente con il progredire dell'età. Anche l'obesità e alcune terapie farmacologiche sono in grado di influenzare negativamente il metabolismo della vitamina D. Tra queste ultime, la **terapia con glucocorticoidi** è quella in grado di inficiare maggiormente l'azione della vitamina D.

Tuttavia, l'ipovitaminosi D è frequente anche in età relativamente giovane, a causa soprattutto del **ridotto irraggiamento UVB** per scarsa esposizione solare, uso di filtri solari e inquinamento ambientale. Anche la **dieta** non consente di sopperire al deficit di produzione endogena di vitamina D, in quanto tale elemento è presente in maniera significativa solo in pochi alimenti a prevalente elevato contenuto di grassi (olio di fegato di merluzzo e pesci grassi in particolare).

L'ipovitaminosi D è epidemica in varie regioni del mondo, indipenden-

temente da latitudine, sesso ed etnia, soprattutto nella popolazione anziana. È associata a un aumentato rischio di sviluppare osteoporosi od osteomalacia.

L'**ipovitaminosi D** può essere dovuta a ridotta sintesi endogena di vitamina D a livello cutaneo, a scarso intake nutrizionale dovuto a insufficiente supplementazione alimentare oppure può essere determinata da un **inadeguato assorbimento da parte dell'intestino tenue, da aumentato catabolismo oppure da ridotta biodisponibilità**. Una resistenza all'azione della vitamina D può derivare invece **dall'utilizzo di farmaci che antagonizzano l'azione della vitamina D**, da **alterazioni del metabolismo della vitamina D**, da **recettori cellulari per il calcitriolo insufficienti o difettosi**.

Le conseguenze dell'ipovitaminosi sono:

- ◆ anomalie nel metabolismo degli ioni minerali e di secrezione di PTH;
- ◆ difetti di mineralizzazione scheletrici (ad esempio, rachitismo nell'infanzia e osteomalacia/osteoporosi nell'età adulta).

Nel bambino la carenza di vitamina D determina una riduzione dell'assorbimento intestinale di calcio e conseguente riduzione della concentrazione ematica di calcio. Quando i valori di calcemia sono troppo bassi in risposta viene secreto il paratormone (PTH) che mobilita il calcio e il fosforo dal tessuto osseo. In questo modo, si mantiene una calcemia adeguata ma compaiono alterazioni scheletriche e si instaura la condizione clinica nota come **rachitismo**. Il rachitismo compare nei bambini tra i 4 e i 24 mesi di età e consiste fondamentalmente in una **inadeguata mineralizzazione dell'osso in crescita**, che comporta deformazioni dello scheletro.

Nell'adulto, invece, la carenza di vitamina D può produrre gravi conseguenze cliniche come la riduzione della massa ossea (aumento del turnover osseo e deficitaria mineralizzazione della componente osteoide), con conseguente aumento del rischio di insorgenza di due importanti malattie come l'**osteoporosi** e l'**osteomalacia**, condizioni che predispongono a un alto rischio di incorrere in fratture da fragilità. Inoltre, con l'aumentare dell'età sono registrati livelli più bassi di espressione del VDR a livello dei miociti con conseguente ridotta risposta funzionale del muscolo alla vitamina D, insorgenza di **sarcopenia e aumentato rischio di cadute**.

L'**osteoporosi** è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da una riduzione della massa ossea e da alterazioni qualitative scheletriche (macro e microarchitettura, proprietà materiali, geometria, microdanni) tali da provocare un aumento della fragilità ossea e del rischio di frattura.

La malattia si suddivide in due forme: le **osteoporosi primitive** che includono le varietà giovanile, post-menopausale, maschile e involutiva o senile e le **osteoporosi secondarie**, causate da un ampio numero di patologie e di farmaci.

L'osteoporosi post-menopausale è la più frequente forma di osteoporosi primitiva ed è dovuta al **deficit estrogenico legato alla menopausa** che determina un'accelerazione della perdita ossea a causa dell'età. È caratterizzata da una rapida perdita di massa ossea a livello dell'osso trabecolare con perforazione delle trabecole ossee mentre l'osso corticale viene parzialmente risparmiato. Tale perdita è responsabile di fratture da fragilità a carico soprattutto delle vertebre e del radio distale.

L'**osteomalacia**, invece, è un'osteopatia demineralizzante di natura metabolica caratterizzata dalla **presenza di tessuto osteoide non calcificato in misura superiore alla norma**. La difettosa mineralizzazione determina un accumulo di matrice (osteoide) non mineralizzata nello scheletro e l'osso così formato è più debole e molle del normale e subisce deformazioni con il carico. L'osteomalacia si realizza tipicamente nel soggetto adulto ed è espressione di un'alterazione dei meccanismi di mineralizzazione e comporta una maggiore esposizione al rischio di frattura a causa del difetto nel processo di edificazione ossea.

La vitamina D è centrale nell'omeostasi minerale contribuendo a mantenere nell'organismo adeguati livelli di calcio. Quando questo non si realizza, come in seguito a uno status di ipovitaminosi D, si riduce l'assorbimento intestinale di calcio causando ipocalcemia a cui consegue un **iperparatiroidismo secondario compensatorio**, condizione dovuta a un'aumentata secrezione di PTH da parte delle paratiroidi. Questo aumento dei livelli di PTH, che stimola il riassorbimento del calcio dall'osso e ne riduce la clearance renale, tende a correggere l'ipocalcemia.

L'**iperparatiroidismo primario** (IPTP) si realizza invece quando il normale feedback da parte del calcio sierico è alterato e vi è un'iperproduzione autonoma di PTH.

Farmacologia della vitamina D e dei suoi metaboliti

La diagnosi di ipovitaminosi D si basa sul **dosaggio del metabolita intermedio calcifediolo (25-OH-D3)**, la forma maggiormente circolante e più facilmente dosabile. Tuttavia, non esiste un consenso internazionale sui valori di cut-off per definire una condizione di ipovitaminosi D, così come per l'interpretazione (carenza, insufficienza ecc.) dei livelli sierici da parte delle diverse società scientifiche, e questo comporta anche l'assenza di univocità nel trasferimento pratico del dato di laboratorio alla decisione di intraprendere una terapia integrativa, come evidenziato nella **Tabella 1**.

La maggior parte delle società scientifiche – quali l'Endocrine Society, l'International Osteoporosis Foundation (IOF) e la Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS) – indicano come **insufficienza valori** di 25-OH vitamina D compresi **tra 20 e 30 ng/ml** e come **carenza valori < 20 ng/ml**. Avere due diversi cut-off che definiscono carenza e insufficienza ha suscitato dubbi sul reale significato clinico dell'ipovitaminosi D, ma è co-

• **Tabella 1** Interpretazione dei livelli sierici di vitamina D da parte di società scientifiche e istituti internazionali

		Interpretazione					
nmol/L	ng/mL	SIOMMMS	ES	NAM / NIH	AGS ¹	SACN	NOS
<25	<10	Grave carenza	Carenza	Carenza	Carenza	Carenza	Carenza
25-50	10-20	Carenza	Carenza	Rischio di inadeguatezza ²	Carenza	Sufficienza ³	Rischio di inadeguatezza ²
50-75	20-30	Insufficienza	Insufficienza	Sufficienza	A rischio di carenza	Sufficienza ³	Sufficienza
75-125	30-50	Concentrazione desiderabile	Concentrazione desiderabile	Sufficienza	Concentrazione minima accettabile	Sufficienza ³	Sufficienza
125-250	50-100	Possibile insorgenza di eventi avversi	Concentrazione desiderabile	Possibile eccesso di eventi avversi	Possibile insorgenza		
250-375	100-150	Possibile insorgenza di eventi avversi		Possibile eccesso di eventi avversi	Possibile insorgenza		
>375	>150	Intossicazione			Tossicità		

AGS (American Geriatrics Society), USA; ES (Endocrine Society), USA; NAM (National Academy of Medicine (precedentemente denominata Institute of Medicine, IOM), USA; NIH (National Institute of Health), USA; NOS (National Osteoporosis Society), UK; SACN (Scientific Advisory Committee on Nutrition), UK; SIOMMMS (Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo, delle Malattie dello Scheletro).

(1) valori applicabili alla popolazione anziana; (2) 11-20ng/mL per la popolazione pediatrica, 12-20ng/mL per gli adulti; (3) livello di protezione per la popolazione ("Population protective level").

munque chiaro che valori di 25-OH-D3 < **20 ng/ml** rappresentano un **rischio per la salute scheletrica**.

L'AIFA, nei *Chiarimenti sulla Nota 96 – Scheda Vitamina D per l'Operatore Sanitario* considera l'intervallo di **valori di 25-OH-D3 compresi tra 20 e 40 ng/ml** come il "range desiderabile", infatti, per valori superiori ai 20 ng/ml si considera garantita l'efficacia per gli esiti scheletrici e per valori inferiori ai 40 ng/ml si considera garantita la sicurezza, non essendovi rischi aggiuntivi. Valori indicativi di "carenza" di vitamina D sono individuati, invece, per valori di 25-OH-D3 inferiori a 20 ng/ml. Pertanto, **per valori di 25-OH-D < 20 ng/ml è giustificato l'inizio della supplementazione di vitamina D**.

Le società scientifiche SIOMMMS, ES e AGS definiscono ottimali i livelli sierici di vitamina D ≈ 30 ng/ml, ritenendo valori inferiori condizioni di carenza/insufficienza. Sugeriscono, inoltre, l'assunzione a scopo preventivo di vitamina D in alcune fasce di popolazione, come gli anziani e le donne in post-menopausa, indipendentemente dalle condizioni cliniche e dalla conoscenza dei livelli sierici (**Tabella 2**).

La quantità di vitamina D da assumere è normalmente espressa in unità internazionali (UI) di colecalciferolo: **1 UI corrisponde a 0,025 mcg (1 mcg di colecalciferolo = 40 UI)**.

Esistono varie molecole in commercio in grado di fornire concentrazioni differenti dei diversi metaboliti della vitamina D, ma quelle maggiormente utilizzate nella pratica clinica sono le seguenti.

- ◆ **Colecalciferolo**, che **rappresenta a oggi la forma più usata per la supplementazione e l'integrazione** nelle carenze di vitamina D. In **caso di carenza** viene raccomandata una dose terapeutica "di attacco" di **400.000-600.000 UI da somministrare nell'arco di 8 settimane**, seguita da una **dose di mantenimento compresa tra 800-2.000 UI giornaliere** per gli adulti e di 1.000 UI per i bambini. In alcuni casi, tuttavia, può essere necessario un aumento della dose, come ad esempio nei soggetti obesi, o in trattamento con terapie che interferiscono con il metabolismo della vitamina D o in soggetti con malassorbimento intestinale.
- ◆ **Calcitriolo**, che **si somministra nei pazienti con insufficienza renale** in quanto, ben assorbito a livello intestinale, raggiunge le massime concentrazioni plasmatiche entro 3-6 ore dall'assunzione ed **espleta la massima efficacia biologica senza l'intervento del metabolismo**

epatico e renale. Il suo utilizzo è però associato a una maggiore incidenza di effetti avversi, come l'ipercalcemia, quando viene somministrato nei pazienti osteoporotici.

- ◆ **Calcidiolo**, che è un ottimo sostituto del colecalciferolo per incrementare la concentrazione di 25-OH-D3 nel sangue in quanto, rispetto a quest'ultimo, è più idrofilo e possiede un'emivita molto più breve; tali fattori gli permettono di determinare un aumento rapido e sostenuto delle concentrazioni del 25-OH-D3 nel plasma senza innalzare i livelli di 25-OH-D3 oltre i 150 ng/ml, valore soglia per l'intossicazione da vitamina D.

• **Tabella 2** Dose giornaliera raccomandata (DGR) e dosi consigliate per la supplementazione di vitamina D, in base ai livelli sierici rilevati, secondo le società scientifiche e istituti internazionali

nmol/L	ng/mL	SIOMMS Dose terapeutica ¹ - dose di mantenimento ²	ES Dose terapeutica ¹ dose - di mantenimento ²	NAM-NIH DGR	AGS DGR ³	SACN-PHE DGR ⁴	NOS Dose terapeutica ⁵ dose di mantenimento
<25	<10	600.000 ⁶ UI -2.000 UI	400.000 UI- 1.500-2.000 UI ^{7,8}	600 UI ⁹	4.000 UI ¹⁰	-	300.000 UI -800-2.000 UI
25-50	10-20	400.000 ⁶ UI -1.000 UI	400.000 UI- 1.500-2.000 UI ^{7,8}	600 UI ⁹	4.000 UI ¹⁰	400 UI ¹¹	NP-400 UI ¹²
50-75	20-30	100.000 ⁶ UI -800 UI	NP-1.500-2.000 UI ^{7,13,14}	600 UI ⁹	4.000 UI ¹⁰	400 UI ¹¹	NP-400 UI ¹²
75-125	30-50	NP/800 UI ¹⁵	NP-1.500-2.000 UI ^{13,14}	600 UI ⁹	4.000 UI ¹⁰	400 UI ¹¹	NP-400 UI ¹²
125-250	50-100	-	NP-1.500-2.000 UI ^{13,14}	-	-	-	-
>250	>100	-	-	-	-	-	-

AGS (American Geriatrics Society), USA; ES (Endocrine Society), USA; NAM (National Academy of Medicine (precedentemente denominata "Institute of Medicine", IOM), USA; NIH (National Institute of Health), USA; NOS (National Osteoporosis Society), UK; NP (Non prevista); PHE (Public Health England), UK; SACN (Scientific Advisory Committee on Nutrition), UK; SIOMMMS (Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo, delle Malattie dello Scheletro); UI (Unità Internazionali).

1) La dose terapeutica, o iniziale, o "di attacco", deve essere somministrata nel corso di un periodo di 8 settimane; 2) nel caso di insufficienza o di livelli sierici ottimali: dose giornaliera raccomandata; 3) valori di riferimento per la popolazione anziana e l'adulto a rischio; 4) apporto da ottenere integrando eventualmente l'alimentazione con la supplementazione di 400 UI di vitamina D giornalieri nei gruppi a rischio (ad esempio, individui con pelle scura, o che si coprono sempre quando sono all'esterno) e in coloro che hanno un'esposizione al sole nulla o molto scarsa (ad esempio, individui istituzionalizzati); 5) da somministrare settimanalmente o con dosi giornaliere; la dose di carico iniziale è necessaria solo nel caso in cui la correzione dei livelli sierici di vitamina D sia da considerarsi urgente; 6) da somministrare in un periodo di 4-8 settimane attraverso dosaggi giornalieri di 5000-7500 UI, o in alternativa attraverso l'equivalente in boli settimanali o bisettimanali; 7) per i pazienti obesi, da 336.000 a 560.000 UI come dose terapeutica iniziale e 3000-6000 UI al giorno come dose di mantenimento; 8) per i pazienti pediatrici, 50.000 UI settimanali come dose terapeutica, seguita da 400-1000 UI o 600-1000 UI giornalieri per il mantenimento rispettivamente in bambini con meno di 1 anno di età e in bambini e adolescenti tra 1 e 18 anni; 9) 800 UI nell'anziano (>70 y); 10) apporto da ottenere integrando eventualmente l'alimentazione con la supplementazione di 3000 UI di vitamina D giornalieri; il dosaggio giornaliero andrà valutato da caso a caso in base all'apporto alimentare, alla stagione, alla eventuale obesità del paziente, alla pigmentazione della pelle; 11) 340-400 UI nel neonato da 0 a 1 anno, 400 UI nel bambino da 1 a 4 anni; 12) supplementazione raccomandata nei gruppi a rischio come donne in gravidanza o in allattamento, soggetti di età superiore a 65 anni, soggetti con carnagione scura, indipendentemente dal riscontro di livelli sierici di vitamina D carenti (per questi gruppi il controllo routinario della vitamina D non è raccomandato); 13) 400-1000 UI per bambini dai 6 ai 12 mesi di età, 600-1000 UI per bambini e adolescenti da 1 a 18 anni; 14) durante l'allattamento, i valori da assumere per la madre nel caso in cui il bambino non riceva la supplementazione di 400 UI/die sono 4000-6000 UI; 15) da somministrare dopo il raggiungimento della concentrazione desiderabile (>30ng/mL) nei pazienti precedentemente trattati per carenza o insufficienza di vitamina D.



FILM ORODISPERSIBILI (ODF): CARATTERISTICHE, VANTAGGI E APPLICAZIONI POTENZIALI DI UNA FORMULAZIONE INNOVATIVA

A cura di Maria Ciliberti

Introduzione

La **facilità di deglutizione** e, più in generale, la **praticità d'impiego dei farmaci e degli integratori alimentari** sono aspetti non adeguatamente gestiti dalle formulazioni orali tradizionali, il cui impiego può perfino arrivare a precludere l'efficacia terapeutica o, nel caso degli integratori alimentari, una corretta integrazione alimentare a specifici gruppi di persone. È il caso, ad esempio, della popolazione disfagica o di quella pediatrica, ma anche di chi, viaggiando, non abbia facile accesso all'acqua per assumere una capsula o una compressa. Si stima che il **10-15% della popolazione adulta sia affetto da disfagia**, ossia la difficoltà di deglutire alimenti liquidi e solidi, raggiungendo picchi dell'**80% e oltre nel caso di soggetti infartuati o in pazienti con deficit cognitivo**. Similmente, chi è colpito da ictus è esposto a una probabilità elevata di sviluppare disfagia (25-45%), così come l'anziano di età superiore ai 65 anni, specialmente quando è allettato o ricoverato in **case di cura o RSA, dove l'incidenza può raggiungere il 40-60%**.

Eppure, nel vastissimo panorama dei prodotti farmaceutici disponibili in commercio, **le capsule rigide e le compresse rappresentano le formulazioni orali più diffuse**, da un lato, per la maneggevolezza, l'affidabilità del dosaggio e la buona stabilità della formulazione a fronte di un confezionamento adeguato, dall'altro, per la relativa facilità di produzione, l'elevato numero di aziende in grado di produrle e, di conseguenza, il basso costo. Presentano, d'altro canto, lo **svantaggio di dover essere assunte necessariamente con dell'acqua**, oltre a risentire dell'influenza di **sostanze farmacologiche, alimenti o patologie gastrointestinali** che, interferendo con il processo di dissoluzione della forma farmaceutica a livello gastrico, **influenzano la biodisponibilità orale degli ingredienti attivi o funzionali**. Inoltre, capsule rigide e compresse **non permettono**

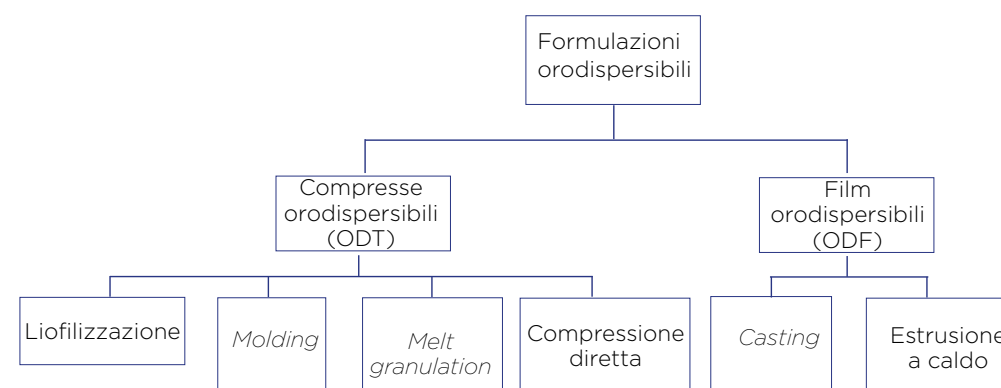
di veicolare ingredienti allo stato fisico liquido, quali gli olii di pesce, e per questo motivo sono state affiancate dalle **capsule di gelatina molle o softgel**, formulazione predosata meno diffusa a fronte di una tecnologia più complessa. Le capsule molli, nonostante presentino il vantaggio di un uso limitato di eccipienti e di una migliorata biodisponibilità orale rispetto alle compresse, sono caratterizzate da una **maggiore facilità di deglutizione, ma ancora dipendente dalla necessità del ricorso all'acqua**.

Rispetto alle forme solide orali convenzionali, **quelle liquide sono più facili da assumere**, come conseguenza del superamento della fase di disaggregazione e dissoluzione e sono associate a un miglior profilo farmacocinetico del principio attivo. Tuttavia, sciroppi, sospensioni, soluzioni e gocce orali sono generalmente formulati in **confezioni multi-dose**, lasciando, quindi, al paziente la **difficoltà di prelevare la dose corretta**, ed esponendolo al rischio di incorrere in errori di dosaggio che possono inficiare la terapia, rischio aumentato nel caso degli anziani. Si tratta, come nel caso della prima infanzia, di persone che possono trarre grandi benefici anche da un'adeguata integrazione alimentare, per compensare deficit nutrizionali correlati alla patologia da cui sono colpiti o allo stato di fragilità associato alla loro condizione. Eppure, proprio queste categorie di persone sono quelle a cui spesso è impossibile far assumere le forme di dosaggio orali tradizionali e, per questo, non hanno accesso alla gran parte degli integratori presenti sul mercato.

Forme farmaceutiche orodispersibili

Una possibile soluzione tecnologica per superare tali criticità e aumentare la *compliance* dei pazienti con difficoltà di deglutizione è offerta dalle **forme farmaceutiche orodispersibili** (chiamate anche **orosolubili**), che rappresentano una strategia che può migliorare la praticità d'uso anche nel caso degli integratori alimentari e ampliare la platea degli utilizzatori. Solide all'aspetto, queste forme farmaceutiche **sono in grado di disaggregare/disciogliersi rapidamente nella cavità buccale, dissolvendo i componenti nella saliva, senza la necessità di assumere liquidi**. La disponibilità di polveri e granulati orosolubili confezionati in stick monodose va in questa direzione. A fronte di alcuni innegabili vantaggi, **queste formulazioni potrebbero risultare ancora problematiche per anziani e bambini o per coloro che hanno una ridotta salivazione, a causa**

• **Figura 1** Formulazioni orodispersibili e relativi metodi di produzione



dell'elevato quantitativo di polvere. Il volume di questi prodotti li rende poco pratici anche per chi li deve assumere fuori casa e quindi portare con sé durante gli spostamenti.

Tra le forme farmaceutiche orodispersibili più diffuse si ricordano le **comprese orodispersibili (ODT)** e i **film orodispersibili (ODF)** (Figura 1). Il processo produttivo delle ODT contempla tecniche non convenzionali, quali *tablet molding*, *melt granulation* e liofilizzazione, o compressione diretta. La **liofilizzazione** è un processo lungo e costoso che, richiedendo l'impiego di **eccipienti altamente idrofili**, rende tuttavia **fragile e igroscopico il prodotto finito**, che necessita di confezionamenti particolari. Per migliorare la resistenza meccanica si ricorre alla produzione mediante *molding*, che consiste nella **compressione di polveri** (solitamente disaccaridi come fruttosio, sorbitolo, mannitolo e xilitolo) **bagnate con una soluzione idroalcolica e nella successiva evaporazione del solvente**, permettendo di ottenere ODT con una porosità simile a quella raggiunta con la liofilizzazione, sebbene con tempi di disaggregazione più lunghi.

I film orodispersibili (ODF)

• Generalità

Sebbene studiate e sviluppate già a partire dagli anni '60 per ovviare alle criticità delle ODT, la loro inclusione all'interno della Farmacopea Europea è abbastanza recente (2012).

I film orodispersibili si presentano come **sottili strisce mono o multi-strato 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 dei componenti.

Il peso di un singolo film è comunemente di poche centinaia di mg, perciò **la quantità di saliva necessaria per la dissoluzione è bassa**. Sono generalmente confezionati singolarmente, in bustine termosaldate, per preservarne le proprietà meccaniche e garantire un'adeguata stabilità del film, evitando il contatto con l'umidità (**Figure 2, 3**). Per questa motivazione, una volta estratti dalla confezione, **non possono essere maneggiati con le mani bagnate**.

• **Figura 2** Esempio di ODF



• **Figura 3** ODF in confezionamento singolo



Il confezionamento monodose, il peso e le dimensioni ridotte rendono molto pratica e discreta la formulazione ODF rispetto alle precedenti: **può essere assunta anche fuori casa**, in ogni circostanza, **perché non richiede l'assunzione di acqua**, migliorando, così, l'aderenza al trattamento di gruppi di persone con difficoltà di assunzione di capsule e compresse.

Il primo utilizzo di queste particolari formulazioni si è avuto con prodotti per rinfrescare l'alito (*Listerine® Pocket Packs*, Pfizer), mentre l'impiego nel settore farmaceutico risale al 2003 con *Chloraseptic® Relief Strips*, un ODF contenente benzocaina contro il mal di gola, immesso in commercio come OTC sul mercato statunitense. Il primo medicinale con obbligo di prescrizione con tecnologia ODF è stato invece commercializzato in Europa solo nel 2010: si tratta di un antiemetico a base di ondansetron *Zuplenz®*, a cui ha fatto seguito *Risperidon Hexal® SF Schmelzfilm*, un ODF contenente risperidone per il trattamento del disturbo bipolare e della schizofrenia, fino ad arrivare, nel 2016, alla formulazione ODF di sildenafil messa in commercio da IBSA per il trattamento della disfunzione erettile (DE), *Rabestrom®*.

• **Produzione e caratteristiche degli ODF**

Le formulazioni ODF sono prodotte a partire da materiali con buone capacità filmogene grazie a tecnologie ben consolidate, non facilmente riproducibili, che ne rendono molto difficile la contraffazione. Le principali tecniche di produzione su larga scala degli ODF sono il processo di estrusione a caldo e quello di spalmatura o *casting*, che richiedono entrambi particolari linee di produzione e un'accurata selezione degli eccipienti più adeguati. Nel caso dell'**estrusione a caldo** non sono necessari solventi di processo, grazie all'impiego di **polimeri termoplastici**, che **vengono miscelati agli altri ingredienti e riscaldati fino a fusione in estrusori a coclea o a vite continua**. Il processo non è tuttavia applicabile quando si devono formulare ingredienti termolabili e **non permette agevolmente di raggiungere spessori molto ridotti del film**.

La produzione per **spalmatura** è invece più flessibile ed è perciò il processo più comunemente applicato. Consiste in diverse fasi di processo, la prima delle quali è la **preparazione in miscelatore di una massa di spalmatura omogenea dove tutti i componenti vengono disciolti in un**

solvente adeguato, in genere acqua, trattandosi di forme orosolubili. Tuttavia, è possibile incorporare in questa massa anche principi attivi o ingredienti funzionali poco solubili, a patto che possano essere omogeneamente dispersi, grazie a espedienti come quello di intervenire sulla granulometria, che deve essere sufficientemente fine, e sul sistema di agitazione del dissolutore in cui viene preparata la massa, che può essere equipaggiato con una turbina emulsionante (Figura 4).

In una seconda fase, la massa di spalmatura ottenuta va ad alimentare una spalmatrice in continuo dove, attraverso una lama calibrata, viene distribuita in maniera omogenea sopra un nastro di supporto in materiale

• Figura 4 Miselatore per masse di spalmatura



• Figura 5 Spalmatrice e casting su liner



plastico, detto *liner*, ottenendo uno strato di spessore costante e predefinito (Figura 5). Il successivo passaggio nelle camere di essiccamento a matrice rotante (Figura 6) consente alla matrice continua umida di solidificarsi in una matrice continua secca che, avvolgendosi su sé stessa, origina un gigantesco rotolo di massa spalmata ed essiccata (*jumbo roll*). Intervenendo sulle temperature di essiccamento, si possono definire le proprietà finali del film (ad esempio, spessore, contenuto di acqua), in modo da raggiungere un buon compromesso tra flessibilità e fragilità dello stesso, ottenendo un prodotto sufficientemente plastico per poter essere manovrato e, al contempo, essere resistente alla trazione.

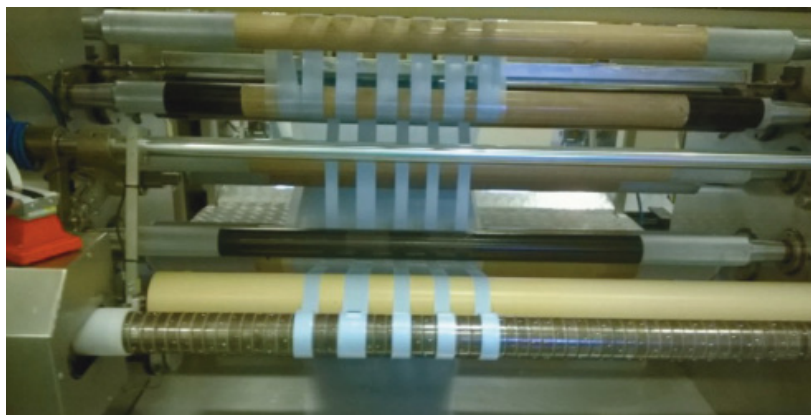
L'ultima fase di processo prevede il taglio della *jumbo roll* in bobine più strette o *reels* (Figure 7, 8) – ciascuna delle quali viene ulteriormente tagliata in lunghezza fino a ottenere film di forma quadrata o rettangolare, in base alle dimensioni della singola unità di dosaggio – la rimozione del liner di supporto e il confezionamento individuale in una busta termosaldata di materiale accoppiato, in genere alluminio/PET estruso, che garantisca l'effetto barriera per luce, ossigeno e acqua.

Essendo la concentrazione degli ingredienti attivi costante su tutta l'area del film ottenuto dalla massa spalmata, da un unico rotolo di spalmatura si ottengono, pertanto, i diversi dosaggi andando a intervenire semplicemente sulle dimensioni finali di taglio (Figura 8). I diversi ODF che si producono in questo modo hanno una dose direttamente proporzionale alla superficie del film. Ad esempio, se da una massa di spalma-

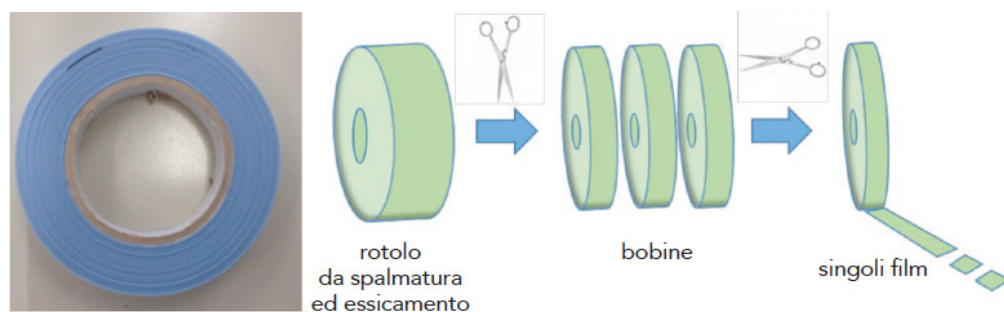
• Figura 6 Camere di essiccamento



• **Figura 7** Dettaglio del taglio



• **Figura 8** Dettaglio della bobina e sequenza del taglio



tura si ottiene uno strato contenente 5 mg di principio attivo per cm², un ODF da 3 x 2 cm veicolerà 30 mg di sostanza attiva, un ODF da 4 x 2 ne veicolerà invece 40 mg e così via, **ottenendo, quindi, da un unico ciclo di produzione più lotti di dosaggio diverso**, come nel caso di Rabestrom. Uno dei nodi cruciali nella realizzazione degli ODF è la scelta del tipo di eccipienti da utilizzare in quanto devono garantire sia la stabilità fisico-chimica del principio attivo o dei componenti, sia proprietà organolettiche e meccaniche tali da permettere una facile assunzione da parte del paziente. In particolare, **la scelta del polimero filmante risulta essere tra le più critiche**, considerando anche che influisce in misura del 50% circa sulla composizione del film (**Tabella 1**). Data la necessità di ottenere una rapida disaggregazione in minimi volumi di liquidi, **poli-**

• **Tabella 1** Composizione di un ODF

Componenti	Conc. (%)
Principio attivo	1-25
Polimero idrofilo	40-50
Plasticizzante	0-20
Colorante, filler, eccipiente	0-40

saccaridi e derivati di amido, come le maltodestrine, o **derivati della cellulosa** sono tra i polimeri più studiati e più utilizzati come agenti filmanti. Nella maggior parte dei casi è tuttavia necessario aggiungere anche un **sistema plasticizzante**, costituito in genere da **glicerolo associato a un agente di resistenza**, che migliora le proprietà meccaniche del film, in particolare la resistenza alla trazione, l'elasticità e la flessibilità che gli conferiscono una buona maneggevolezza, molto importante per l'utilizzatore, ma anche un'adeguata lavorabilità, indispensabile per la produzione industriale (basti pensare al nastro su cui viene prodotto il film, che deve essere avvolto, trascinato e tagliato da impianti automatizzati).

Per migliorare le caratteristiche organolettiche del film ODF, in aggiunta all'agente filmogeno e ai plasticizzanti, sono inclusi nella formulazione **eccipienti aromatizzanti e dolcificanti** (ad esempio, il sucralosio) per ragioni di palatabilità, **agenti opacizzanti** (il più comune è il biossido di titanio) e **pigmenti** per renderne più gradevole l'aspetto. Altri eccipienti che possono essere presenti in particolari formulazioni ODF sono i tensioattivi e gli stabilizzanti come gli antiossidanti. Questa formulazione contiene anche un contenuto residuo di acqua, in misura variabile tra il 5 e il 10% della composizione totale, che svolge anche una funzione di plasticizzante.

In funzione di quanto sopra, l'interesse accademico e industriale per gli ODF si è tradotto anche in diversi brevetti, come quello registrato IBSA FilmTec.

Aspetti di rilevanza biofarmaceutica

Come prima accennato, le forme di dosaggio orodispersibili sono formulate in modo da disaggregare/dissolversi rapidamente liberando il principio attivo nella cavità buccale. Poiché il principio attivo risulta già solubilizzato o sospeso nella saliva nell'arco di qualche minuto dall'assunzione del film

ODF, **la possibilità che venga assorbito a livello della cavità buccale, della faringe o dell'esofago risulta significativamente aumentata rispetto a forme farmaceutiche solide convenzionali** (ad esempio, compresse e capsule), per le quali il processo di dissoluzione del principio attivo avviene a livello gastrointestinale. È bene sottolineare, però, che **la rapida dissoluzione del principio attivo a livello buccale non sempre si traduce in una sua più veloce comparsa nel sangue**. Infatti, se questo viene assorbito lentamente dalla mucosa buccale, è possibile che **la quantità assorbita a livello pre-gastrico risulti poco significativa per il ridotto tempo di permanenza del principio attivo nella cavità buccale** dovuto al fisiologico processo di salivazione e deglutizione, indipendentemente dall'età dell'individuo. È stato stimato che il processo di deglutizione fisiologica porti a una completa rimozione della massa disgregata/disciolta di una forma farmaceutica orodispersibile entro 5-10 minuti dall'assunzione.

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 pKa 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 incrementare di circa il 150% la biodisponibilità sia di ridurre significativamente il T_{max} rispetto alla formulazione in compresse.

Tuttavia, nella maggioranza delle altre molecole, tra cui il sildenafil, l'impiego di formulazioni orodispersibili, a parità di condizioni di assunzione, non sembra influenzare la biodisponibilità orale del principio attivo rispetto alle forme farmaceutiche convenzionali. Anche nell'ipotesi di posizionare il film ODF a livello sublinguale, **i profili farmacocinetici del sildenafil e del suo principale metabolita non hanno mostrato differenze rispetto al posizionamento del film ODF sopra la lingua, rientrando i parametri farmacocinetici nel range di bioequivalenza**.

In alcuni casi, il profilo farmacocinetico può differire sensibilmente in funzione del fatto che la formulazione orodispersibile venga o meno assunta con dell'acqua. Ne è un esempio la biodisponibilità del vardenafil, che sembra migliorata rispetto al riferimento in compresse (121-144%) se il prodotto viene assunto senz'acqua.

Aspetti di rilevanza terapeutica

Le forme farmaceutiche orodispersibili si sono dimostrate molto promettenti dal punto di vista biofarmaceutico nell'ottica di superare le criticità di deglutizione prima citate, a vantaggio di un miglioramento dell'aderenza terapeutica.

Nel caso di **pazienti con disfunzione erettile**, le formulazioni in film ODF possono apportare significativi vantaggi in termini di aderenza terapeutica. Si tratta, infatti, **di film di forma sottile, che si dissolvono rapidamente in bocca anche senz'acqua risultando più discreti e pratici rispetto alle formulazioni in compresse**.

Anche nei casi in cui la farmacocinetica della sostanza attiva non viene modificata, con queste forme di dosaggio spesso la percezione del paziente è quella di una maggiore rapidità d'azione.

Analogamente, indagini attraverso questionari di gradimento hanno messo in luce che la maggior parte delle persone, se deve utilizzare una forma di dosaggio orale, preferisce, quando disponibile, una forma orodispersibile. Tuttavia, **le proprietà organolettiche e la palatabilità** risultano determinanti al pari di un'adeguata *performance* biofarmaceutica per determinare il successo terapeutico proprio in virtù del tempo di permanenza nella cavità buccale della forma di dosaggio orodispersibile. **Un gusto cattivo o un sapore particolarmente amaro possono, infatti, tradursi in una bassa compliance da parte del paziente**: buona parte dello sviluppo di un medicinale orodispersibile, specialmente se destinato a un impiego pediatrico, è pertanto finalizzata alla selezione della formulazione con le migliori proprietà organolettiche e palatabilità.

In generale, gli ingredienti che, per le loro caratteristiche organolettiche sgradevoli, richiedono la filmatura delle compresse o la veicolazione in capsule (dure o molli) possono, per questo, risultare incompatibili con gli ODF che li liberano nel cavo orale, proprio in prossimità delle papille gustative. In maniera analoga, sostanze che richiedono un rilascio controllato e non immediato sono poco adatte per essere formulate come ODF, la forma a rilascio immediato per eccellenza.

Applicazioni dei film orodispersibili nell'integrazione alimentare

Rispetto alle forme orali tradizionali, i **film ODF** contengono quantità inferiori di ingredienti funzionali ma risultano vantaggiosi in termini di pratici-

tà e semplicità di assunzione anche in ambito dell'integrazione alimentare, risultando **particolarmente adatti a veicolare micronutrienti, tra cui la vitamina D, comunemente disponibile in formato multidose in gocce orali da dosare in formulazioni a base di olio di oliva, il cui sapore oleoso non è sempre neutralizzato da un idoneo sistema dolcificante.**

Grazie a un innovativo sistema registrato **FilmTec**, è stato possibile formulare in ODF questa vitamina liposolubile distribuendola in maniera omogenea in un veicolo idrofilo in cui coesistono stabilmente componenti lipofili, acqua e diversi eccipienti funzionali, come illustrato nella **Tabella 2**.

Alla fine del processo di produzione, si ottiene un **film sottile di colore giallo-arancio che si scioglie in pochi secondi dopo averlo posizionato sulla lingua, dal gradevole gusto di arancia, grazie al sistema aromatizzante formato da gomma di acacia, BHA e acido citrico che è in grado anche di stimolare la salivazione.**

•**Tabella 2** Master formula ODF vitamina D3

Ingredienti	Funzione	mg/film	
		Confezione 1000 UI	Confezione 2000 UI
Maltodestrine	Agente filmante	30,225	60,450
Glicerolo (E 422)	Umidificante	6,000	12,000
Acqua	Solvente	4,500	9,000
Mannitolo (E 421)	Edulcorante	3,750	7,5000
Olio extravergine oliva	Veicolante	1,500	3,000
Aroma arancia	Aromatizzante	1,500	3,000
Copolimero di polivinilpirrolidone vinilacetato (E 1208)	Agente di resistenza	1,000	2,000
Acido ascorbico (E 300)	Antiossidante	0,400	0,800
Alfatocoferolo (E 307)	Antiossidante	0,400	0,800
Mono e digliceridi degli acidi grassi (E 471)	Emulsionante	0,375	0,750
Monooleato di poliossietilensorbitano (E 433)	Emulsionante	0,125	0,250
Biossido di titanio (E 171)	Pigmento	0,100	0,200
Ossidi e idrossidi di ferro (E 172)	Colorante	0,050	0,100
Sucralosio (E955)	Edulcorante	0,040	0,080
Vitamina D (colecalfiferolo)	Ingrediente nutrizionale	0,030	0,060
Alginato di sodio (E 401)	Addensante	0,005	0,010
	Peso film	50,000	100,00

Conclusioni

I film orodispersibili sono una forma di dosaggio innovativa con caratteristiche che li differenziano sostanzialmente dalle altre forme oggi presenti sia in ambito farmaceutico che sul mercato dell'integrazione alimentare, il cui impiego potrebbe offrire vantaggi a livello terapeutico e nutrizionale grazie a una **favorevole compliance**, determinata anche da una **notevole resistenza meccanica, un confezionamento in formati mono-dose e comodità d'assunzione per la possibilità di essere assunti senza liquidi**. Per le loro caratteristiche i film orodispersibili non possono essere considerati una forma di dosaggio universale adatta a tutti gli impieghi, bensì una risorsa per applicazioni specifiche. È dove esistono bisogni mirati che gli ODF risultano particolarmente interessanti e un valore aggiunto è chiaramente percepito dall'utilizzatore, per il quale, in alcuni casi, questa formulazione può risultare l'unica concreta possibilità d'accesso a una corretta terapia o integrazione alimentare, a fronte della difficoltà d'utilizzo delle forme orali tradizionali.

BIBLIOGRAFIA

- Abdelbary A, Bendas ER, Ramadan AA, Mostafa DA. *Pharmaceutical and pharmacokinetic evaluation of a novel fast dissolving film formulation of flupentixol dihydrochloride*. AAPS PharmSciTech 2014;15(6):1603-10.
- Alloatti G, Antonutto G, Bottinelli R *et al*. *Fisiologia dell'uomo*. Edi-Ermes, Milano 2010.
- Alshahrani F, Aljohani N. *Vitamin D: deficiency, sufficiency and toxicity*. Nutrients 2013;5:3605-16.
- Bendik I, Friedel A, Roos FF, Weber P, Eggersdorfer M. *Vitamin D: a critical and essential micronutrient for human health*. Front Physiol 2014;5:248.
- Bikle DD. *Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications*. Chem Biol 2014;21:319-29.
- Borges AF, Silva C, Coelho JFJ, Simões S. *Oral films: current status and future perspectives: I - Galenical development and quality attributes*. J Control Release 2015;206:1-19.
- Borges AF, Silva C, Coelho JFJ, Simões S. *Oral films: current status and future perspectives: II - Intellectual property, technologies and market needs*. J Control Release 2015;206:108-21.
- Brandi M L, Michieli R. *Vitamina D. Tutto ciò che avreste voluto sapere e non avete mai osato chiedere*. Disease Management. Serie Editoriale SIMG, Pacini editore, Pisa 2015.
- Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. *Goodman & Gilman. Le basi farmacologiche della terapia*. Dodicesima edizione. Zanichelli, Bologna 2012.
- Cadario F, Savastio S, Magnani C *et al*. *High prevalence of vitamin D deficiency in native versus migrant mothers and newborns in the north of Italy: a call to act with a stronger prevention program*. PLoS One 2015;10(6).
- Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A *et al*. *Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects*. Physiol Rev. 2016 Jan; 96(1): 365-408.
- Cilurzo F, Cupone IE, Minghetti P *et al*. *Nicotine fast dissolving films made of maltodextrins: a feasibility study*. AAPS PharmSciTech 2010;11(4):1511-7.
- Cook IJ, Weltman MD, Wallace K *et al*. *Influence of aging on oral-pharyngeal bolus transit and clearance during swallowing: scintigraphic study*. Am J Physiol 1994;266(6 Pt 1):G 972-7.
- Dixit RP, Puthli SP. *Oral strip technology: overview and future potential*. J Control Release 2009;139(2):94-107.
- Douroumis D. *Orally disintegrating dosage forms and taste-masking technologies; 2010*. Expert Opin Drug Deliv 2011;8(5):665-75.
- Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. *Vitamin D*. Am J Physiol Renal Physiol 289:8-28, 2005.
- Giori AM. *Film orosolubili. Una forma di dosaggio innovativa per l'integrazione alimentare*. L'Integratore Nutrizionale 2019 22(2).
- Heinig R, Weimann B, Dietrich H, Böttcher M-F. *Pharmacokinetics of a new orodispersible tablet formulation of vardenafil*. Clin Drug Investig 2011;31(1):27-41.
- Hoffmann EM, Breitenbach A, Breitzkreutz J. *Advances in orodispersible films for drug delivery*. Expert Opin Drug Deliv 2011;8(3):299-316.
- Holick MF. *Resurrection of vitamin D deficiency and rickets*. J Clin Invest 2006;116:2062-72.
- Irfan M, Rabel S, Bukhtar Q *et al*. *Orally disintegrating films: A modern expansion in drug delivery system*. Saudi Pharm J. 2016 Sep; 24(5): 537-546.
- Isaia G, Giorgino R, Rini GB *et al*. *Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors*. Osteoporos Int 2003;14:577-82.
- Jones G. *Metabolism and biomarkers of vitamin D*. Scand J Clin Lab Invest Suppl 2012;243:7-13.

Kasper DL, Fauci AS, Longo DL *et al.* *Harrison. Principi di Medicina interna.* Ambrosiana, Milano 2016.

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 Aug; 38(8):765-772.

Morris HA. *Vitamin D activities for health outcomes.* Ann Lab Med 2014;34:181-6.

Navarro V. *Improving medication compliance in patients with depression: use of orodispersible tablets.* Adv Ther 2010;27(11):785-95.

Radicioni M, Castiglioni C, Cupone I, Giori AM. *Drug Design. Bioequivalence study of a new sildenafil 100 mg orodispersible film compared to the conventional film-coated 100 mg tablet administered to healthy male volunteers.* Development and Therapy 2017:11.

Seager H. *Drug-delivery products and the Zydys fast-dissolving dosage form.* J Pharm Pharmacol 1998;50(4):375-82.

Vierucci F, Del Pistoia M, Fanos M *et al.* *Prevalence of hypovitaminosis D and predictors of vitamin D status in Italian healthy adolescents.* Ital J Pediatr 2014;40:54.

Visser JC, Woerdenbag HJ, Hanff LM, Frijlink HW. *Personalized medicine in pediatrics: the clinical potential of orodispersible films.* AAPS PharmSciTech 2017;18(2):267-72.

Zhang M, Zhang T, Zou Y *et al.* *Self-microemulsifying oral fast dissolving films of vitamin D3 for infants: Preparation and characterization.* Food Sci Nutr 2019 Jul 11;7(8):2577-2583.