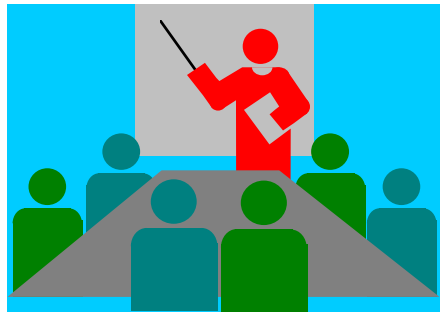
CORSO DI LAUREA INTERFACOLTA' IN BIOTECNOLOGIE

CORSO DI TECNICHE E FORME FARMACEUTICHE



Dott.ssa Claudia Juliano

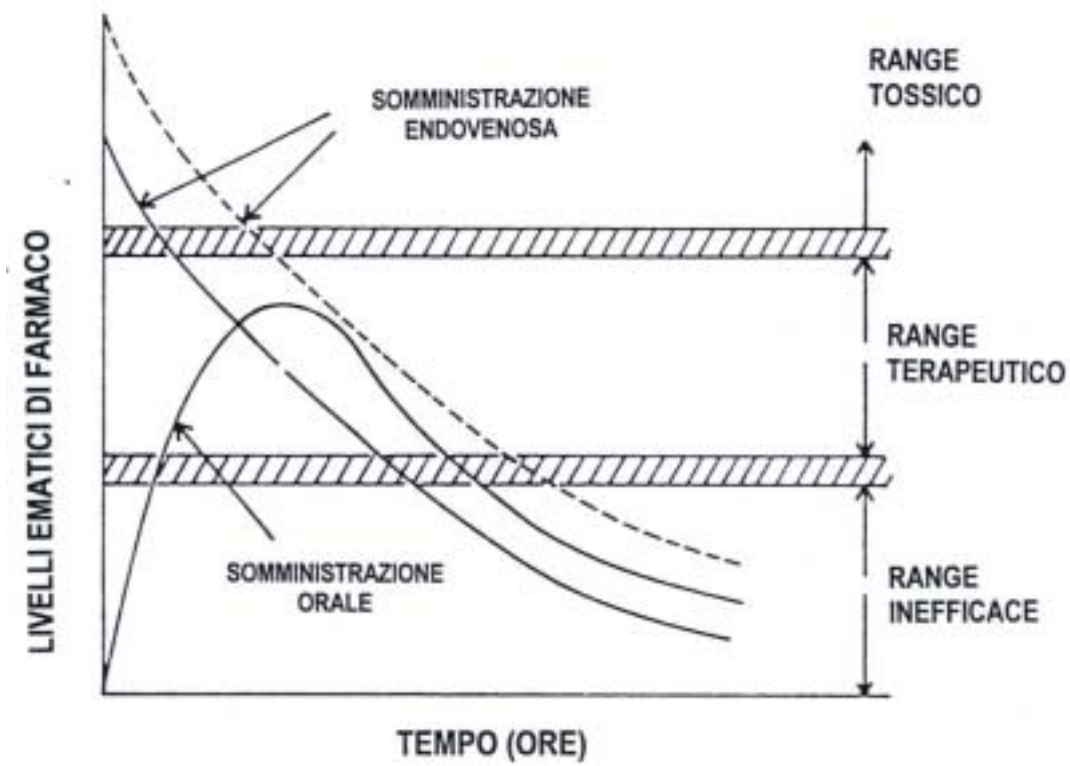
ANNO ACCADEMICO 2004-2005

SEMINARIO SU:

RILASCIO CONTROLLATO DI FARMACI

CHE COSA SI INTENDE PER "RILASCIO CONTROLLATO"? - 1

QUANDO SI SOMMINISTRA UNA SINGOLA DOSE DI UN FARMACO VEICOLATO IN UNA *FORMA FARMACEUTICA TRADIZIONALE* (O *CONVENZIONALE*) SI OTTENGONO LIVELLI EMATICI DI QUEL FARMACO CHE RIENTRANO NEL RANGE TERAPEUTICO PER TEMPI RELATIVAMENTE BREVI. IN ALTRE PAROLE IL FARMACO AVRA' UN'AZIONE DI BREVE DURATA.



IN GENERE NELLE FORME FARMACEUTICHE CONVENZIONALI LE MODALITA' DI RILASCIO DIPENDONO SOPRATTUTTO DALLE *CARATTERISTICHE CHIMICO-FISICHE DEL PRINCIPIO ATTIVO*

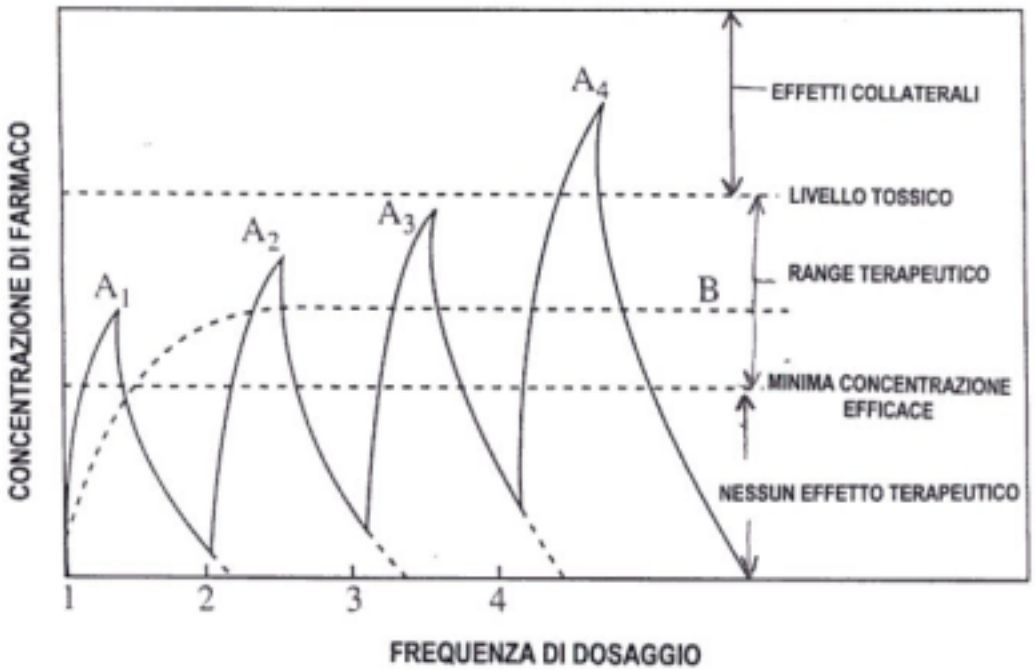
CHE COSA SI INTENDE PER "RILASCIO CONTROLLATO"? - 2

A QUESTO INCONVENIENTE SI PUO' OVVIARE RICORRENDO ALLA *TERAPIA MULTIDOSE*, CIOE' ALLA SOMMINISTRAZIONE RIPETUTA DI DOSI DI FARMACO AD INTERVALLI DI TEMPO COSTANTI.

TUTTAVIA, LA TERAPIA MULTIDOSE PUO' COMPORTARE DIVERSI PROBLEMI:

-SCARSA COMPLIANCE DEL PAZIENTE

-PROFILI EMATICI DI FARMACO NON IDONEI



CONCENTRAZIONE EMATICA DI FARMACO RISULTANTE DALLA SOMMINISTRAZIONE DI DOSI MULTIPLE (A_1, A_2, A_3, A_4) DI UNA FORMA FARMACEUTICA CONVENZIONALE, RISPETTO AL PROFILO DI CONCENTRAZIONE EMATICA IDEALE (B).

CHE COSA SI INTENDE PER "RILASCIO CONTROLLATO"? - 3

PER OVVIARE A QUESTI INCONVENIENTI SONO STATI SVILUPPATI VARI *SISTEMI PER IL RILASCIO CONTROLLATO (O MODIFICATO) DI FARMACI*. ESSI REGOLANO LA CESSIONE DEL FARMACO PER RISPONDERE A *TRE SCOPI* FONDAMENTALI:

-CONTROLLARE LA VELOCITA' DI CESSIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO (AUMENTANDOLA O DIMINUENDOLA)

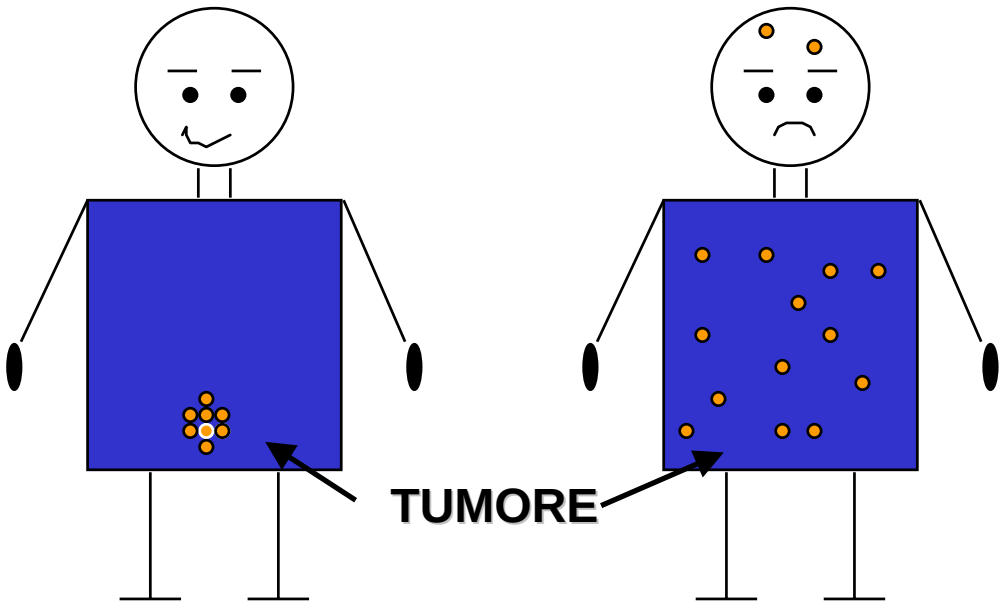
-CONTROLLARE LA CESSIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO NEL *TEMPO*

-CONTROLLARE LA CESSIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO NELLO *SPAZIO* (CIOE' FAR ARRIVARE IL FARMACO IN MODO MIRATO SOLO NEL SITO D'AZIONE; SI PARLA ANCHE DI *TARGETING* O *DIREZIONAMENTO*)

NELLE FORME FARMACEUTICHE A RILASCIO CONTROLLATO LE MODALITA' DI RILASCIO DIPENDONO DALLE *CARATTERISTICHE TECNOLOGICHE DELLA FORMULAZIONE*

CONCETTO DI “DRUG TARGETING” O “SPATIAL DELIVERY”

- = MOLECOLA DI FARMACO



IL FARMACO VIENE VEICOLATO ESCLUSIVAMENTE AL SITO IN CUI DEVE ESERCITARE LA SUA AZIONE (UN ORGANO, CELLULE SPECIFICHE DI UN PARTICOLARE ORGANO, SITI SPECIFICI ALL’INTERNO DELLE CELLULE)

NOMENCLATURA

LE FORME FARMACEUTICHE A RILASCIO MODIFICATO O CONTROLLATO VENGONO INDICATE CON TERMINI DIVERSI:

-RILASCIO LENTO O ACCELERATO

-RILASCIO GRADUALE

-RILASCIO PULSANTE

-RILASCIO SOSTENUTO

(IN INGLESE SUSTAINED, RETARD, PROLONGED, PROTRACTED, EXTENDED)

POTENZIALI VANTAGGI DELLE FORME FARMACEUTICHE A RILASCIO CONTROLLATO

-MANTENIMENTO DEI LIVELLI PLASMATICI DI FARMACO NELL'INTERVALLO TERAPEUTICAMENTE UTILE

-DRASTICA RIDUZIONE DEGLI EFFETTI COLLATERALI

-EFFICACIA DELLA TERAPIA

-RIDUZIONE DELLA QUANTITA' DI FARMACO SOMMINISTRATA

-RIDUZIONE DEL NUMERO DELLE SOMMINISTRAZIONI GIORNALIERE DI FARMACO ED AUMENTO DELLA *COMPLIANCE* DEL PAZIENTE

-VANTAGGI ECONOMICI PER LE INDUSTRIE LEGATI ALLA RIFORMULAZIONE ED ALLA RIPROPOSIZIONE DI FARMACI NOTI

CHE COSA SONO I POLIMERI?

- **I POLIMERI SONO GRANDI MOLECOLE FORMATE DA NUMEROSE UNITA' STRUTTURALI PIU' PICCOLE DETTE *RESIDUI MONOMERICI*.**

- **Esempio: Polietilene**

$CH_2=CH_2$	**$-(CH_2-CH_2)_n$**	**$-CH_2-CH_2-$**
monomero	**polimero**	**residuo monomerico**

- **GRADO DI POLIMERIZZAZIONE: numero di residui monomerici per catena.**

- **OLIGOMERI: $n < \sim 10$**

- **LA MAGGIOR PARTE DELLE TECNOLOGIE DI RILASCIO CONTROLLATO UTILIZZA POLIMERI PER CONTROLLARE LA VELOCITA' DI RILASCIO**

TIPI DI POLIMERI-1

- **OMOPOLIMERI: ….-A-A-A-A-A-A-….**

- **COPOLIMERI:**
- **RANDOM: …..-A-B-A-A-B-A-….**

- **ALTERNATI: …..-A-B-A-B-A-B-….**

- **A BLOCCHI: …..-A-A-A-B-B-B-….**

- **AD INNESTO: ….. -A-A-A-A-A-A-….**

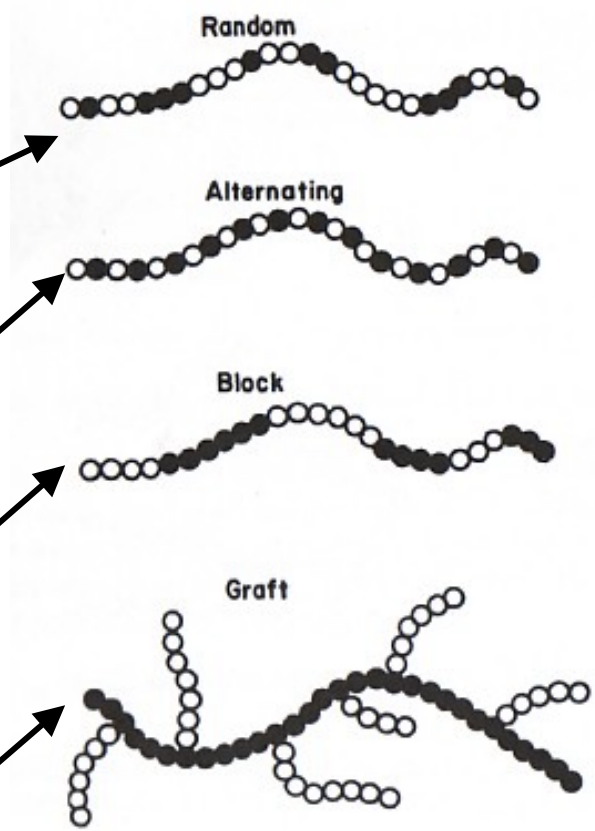
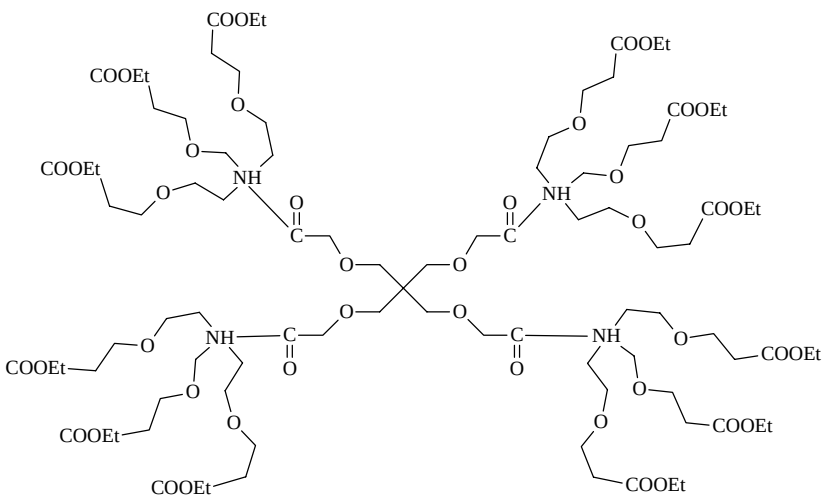
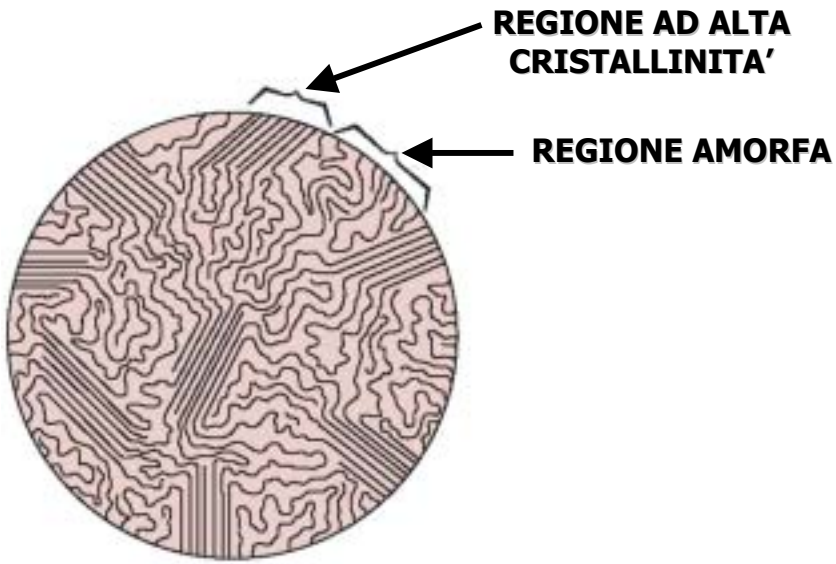


FIGURE 3.3 Possible arrangements of copolymers.

TIPI DI POLIMERI-2

DAL PUNTO DI VISTA STRUTTURALE I POLIMERI POSSONO ESSERE LINEARI, SE SONO COSTITUITI DA CATENE SEMPLICI, RAMIFICATI, SE PRESENTANO RAMIFICAZIONI, RETICOLATI, SE HANNO UNA STRUTTURA TRIDIMENSIONALE A RETE NELLO SPAZIO.





I POLIMERI RAMIFICATI POSSONO AVERE RAMIFICAZIONI LUNGO LA STRUTTURA PRINCIPALE O NELLE PARTI TERMINALI; IN QUESTO CASO SI PARLA DI DENDRIMERI (VEDI SOPRA).

INOLTRE IL POLIMERO ALLO STATO SOLIDO PUO' PRESENTARE ZONE CON STRUTTURA CRISTALLINA E ZONE CON STRUTTURA AMORFA; LO STATO AMORFO PUO' ESSERE A SUA VOLTA DI TIPO VETROSO O GOMMOSO, A SECONDA DELLA TEMPERATURA (TEMPERATURA DI TRANSIZIONE VETROSA).

PRINCIPALI CLASSI DI POLIMERI USATI NEL RILASCIO CONTROLLATO

LE PRINCIPALI CLASSI DI POLIMERI UTILIZZATI NELLE FORME FARMACEUTICHE A RILASCIO CONTROLLATO SONO:

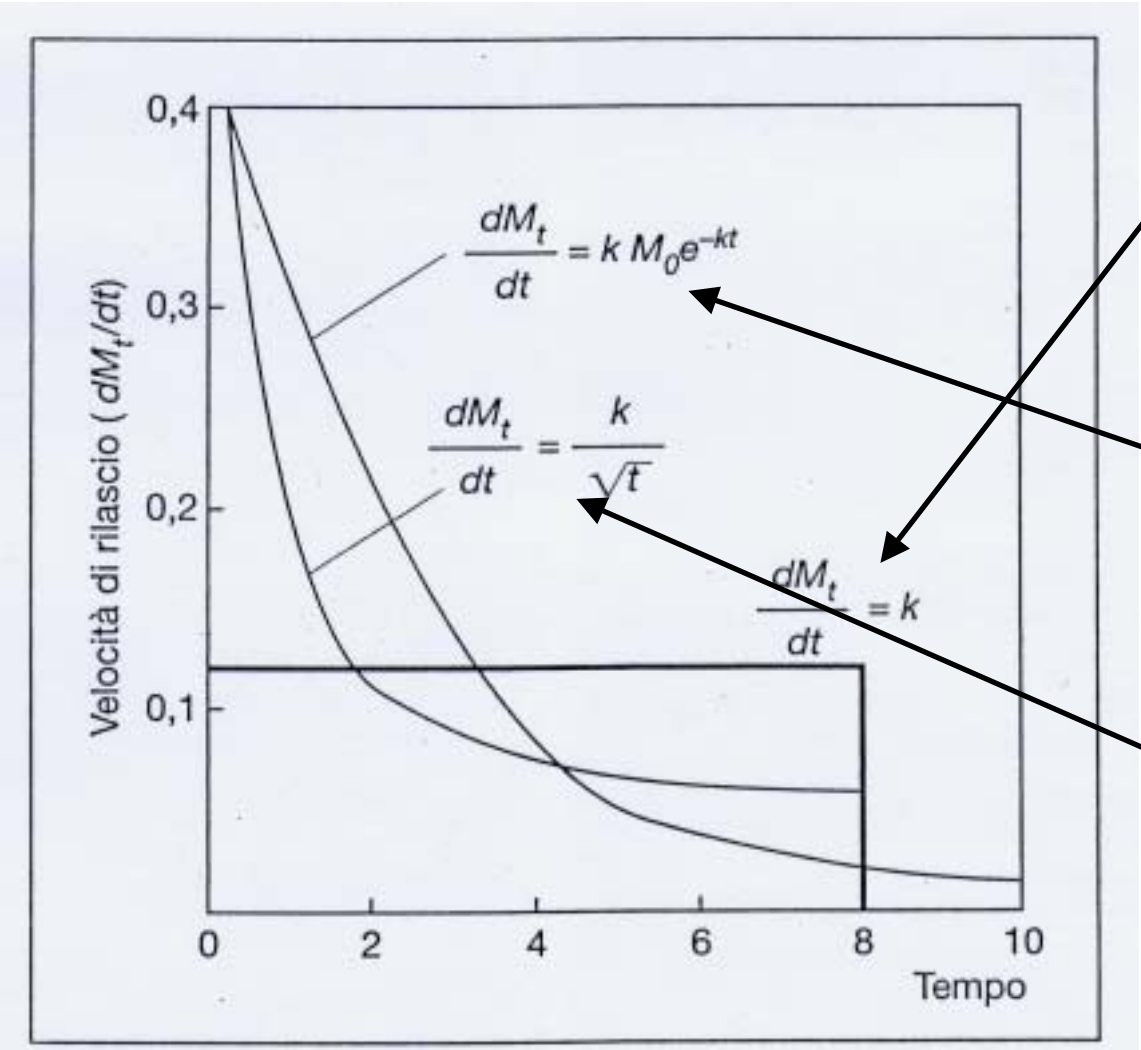
- **SILICONI**
- **POLIETILENE VINILACETATO (EVAc; COPOLIMERO MOLTO USATO IN SISTEMI A *RESERVOIR* O MONOLITICI)**
- **POLIESTERI (POLIMERI IDROFOBICI BIODEGRADABILI; POLILATTIDI o PLA, POLILATTIDI-CO-GLICOLIDI o PLGA; POLICAPROLATTONE; POLIIDROSSIBUTIRRATO)**
- **POLIAMMIDI**
- **DERIVATI DELLA CELLULOSA (ALCHILCELLULOSE, IDROSSIALCHILCELLULOSE, CELLULOSE CARBOSSILATE)**
- **POLIURETANI**
- **POLIACRILATI**
- **IDROGELI (CAPACI DI INCORPORARE GRANDI QUANTITA' DI ACQUA)**

CINETICHE DI RILASCIO DI FARMACI - 1

LE FORME FARMACEUTICHE A RILASCIO CONTROLLATO POSSONO LIBERARE IL PRINCIPIO ATTIVO A DIVERSA VELOCITA'; SI POSSONO IDENTIFICARE TRE PRINCIPALI TIPI DI CINETICA:

- **VELOCITA' DI RILASCIO COSTANTE NEL TEMPO (SE m_t E' LA QUANTITA' DI FARMACO RILASCIATA NEL TEMPO t, IL RAPPORTO $dm_t/d_t=k$, DOVE k E' UNA COSTANTE); CINETICA DI ORDINE ZERO.**
- **VELOCITA' DI CESSIONE DIRETTAMENTE PROPORZIONALE ALLA QUANTITA' DI FARMACO PRESENTE (SE m_0 E' LA QUANTITA' DI FARMACO RILASCIATA NEL TEMPO 0 e m_t LA QUANTITA' DI FARMACO RILASCIATA NEL TEMPO t, $dm_t/d_t=k(m_0-m_t)$; LA VELOCITA' DI CESSIONE DECRESCE ESPONENZIALMENTE IN FUNZIONE DEL TEMPO; CINETICA DI PRIMO ORDINE.**
- **VELOCITA' DI CESSIONE INVERSAMENTE PROPORZIONALE ALLA RADICE QUADRATA DEL TEMPO (SE m_t E' LA QUANTITA' DI FARMACO RILASCIATA NEL TEMPO t, $dmt/dt = k/\sqrt{t}$)**

CINETICHE DI RILASCIO DI FARMACI - 2



LA FIGURA ILLUSTRA I TRE TIPI DI CINETICA

- **VELOCITA' DI RILASCIO COSTANTE**
- **VELOCITA' DIPENDENTE DALLA QUANTITA' DI PRINCIPIO ATTIVO CONTENUTO NEL FARMACO**
- **VELOCITA' INVERSAMENTE PROPORZIONALE ALLA RADICE QUADRATA DEL TEMPO**

Figura tratta da "Principi di Tecnologie Farmaceutiche", P. Colombo et al., CEA

CLASSIFICAZIONE GENERALE DEI SISTEMI DI RILASCIO CONTROLLATO DI FARMACI

- **SISTEMI PER IL RILASCIO DI FARMACI A VELOCITA' PRE-PROGRAMMATA (LA LIBERAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO DIPENDE DALLA SUA DIFFUSIONE ATTRAVERSO UNA MEMBRANA O UNA MATRICE)**
- **SISTEMI PER IL RILASCIO DI FARMACI IN CUI LA LIBERAZIONE DI FARMACO DIPENDE DA UN PROCESSO DI ATTIVAZIONE (SISTEMI ATTIVATI DALLA SOLVATAZIONE, DALLA PRESSIONE OSMOTICA, DAL pH)**
- **SISTEMI PER IL RILASCIO DI FARMACI CONTROLLATI DA UNA SOSTANZA CHIMICA DELL'ORGANISMO MEDIANTE UN MECCANISMO FEED-BACK (SISTEMI IN GRADO DI AUTOREGOLARSI; ANCORA ALLO STUDIO)**
- **SISTEMI PER IL RILASCIO DI FARMACO IN UN SITO TARGET**

CLASSIFICAZIONE DELLE FORME FARMACEUTICHE A RILASCIO CONTROLLATO IN BASE AI MECCANISMI DI LIBERAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO

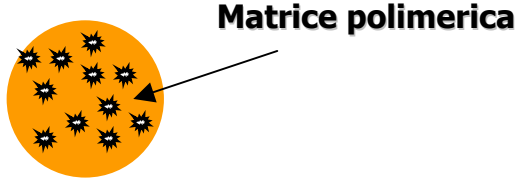
MECCANISMO DI CONTROLLO		STRUTTURA
DIFFUSIONE	⇨	RESERVOIR MATRICE
SOLVATAZIONE	⇨	MATRICE
EROSIONE	⇨	MATRICE CATENE PENDENTI
OSMOSI	⇨	POMPA OSMOTICA

DIFFUSIONE-1

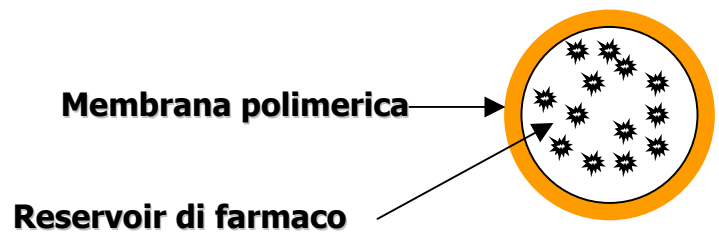
PER DIFFUSIONE SI INTENDE UN TRASFERIMENTO DI MASSA PRODOTTO DA UN GRADIENTE ATTRAVERSO UNA SOSTANZA CHE FUNGE DA MEZZO DI DIFFUSIONE. SI PUO' AVERE UN RILASCIO PER DIFFUSIONE DA STRUTTURE TIPO MATRICE (NON RIGONFIABILI E NON BIOERODIBILI) O TIPO RESERVOIR.

UN SISTEMA MATRICIALE E' STRUTTURATO IN UN MODO UNIVOCO IN OGNI SUA PARTE, CIOE' PRESENTA UNA DISTRIBUZIONE STATISTICAMENTE OMOGENEA DI TUTTI I SUOI COMPONENTI.

UN SISTEMA RESERVOIR INVECE E' COSTITUITO DA UNA MEMBRANA POLIMERICA CHE CIRCONDA UN NUCLEO CENTRALE CONTENENTE IL FARMACO SOTTO FORMA DI DISPERSIONE O SOSPENSIONE.



ESEMPIO DI SISTEMA MATRICIALE



ESEMPIO DI SISTEMA RESERVOIR

FARMACO

DIFFUSIONE-2

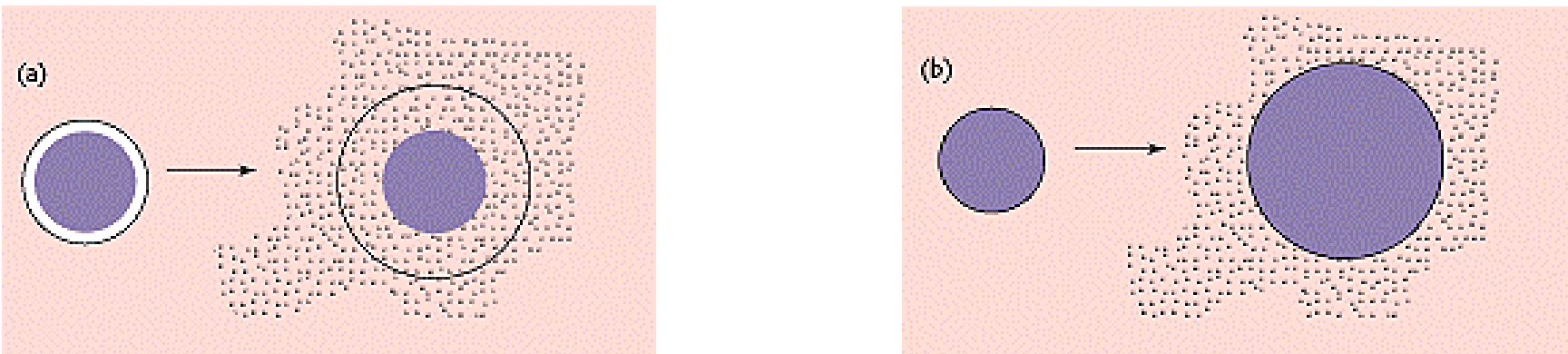
LA CAPACITA' DI UNA SOSTANZA DI DIFFONDERE IN UN DATO MEZZO E' ESPRESSA DA UN PARAMETRO DETTO COEFFICIENTE DI DIFFUSIONE (D), CHE DIPENDE DA FATTORI COME PESO MOLECOLARE DELLA SOSTANZA, TEMPERATURA, PRESSIONE, MEZZO DI DIFFUSIONE.

QUANDO UN FARMACO DIFFONDE DENTRO UN POLIMERO, IL FENOMENO DI DIFFUSIONE PUO' AVVENIRE FONDAMENTALMENTE SECONDO DUE MECCANISMI:

- **MECCANISMO DI DIFFUSIONE NEI PORI DEL POLIMERO (ALCUNI POLIMERI CONTENGONO MICROPORI O MACROPORI CHE SI RIEMPIONO DI SOLVENTE; IN QUESTO CASO IL SOLUTO PASSA ATTRAVERSO IL POLIMERO DIFFONDENDO DENTRO I PORI PIENI DI SOLVENTE).**
- **MECCANISMO DI DIFFUSIONE PER SOLUBILIZZAZIONE NEL POLIMERO O DI RIPARTIZIONE (IL POLIMERO HA UNA STRUTTURA NON POROSA, DI TIPO IDROFOBICO O IDROFILICO; LA DIFFUSIONE DIPENDE IN QUESTO CASO DALLA STRUTTURA DELLA RETE POLIMERICA, DAL GRADO DI RAMIFICAZIONE E DAL GRADO DI CRISTALLINITA' DEL POLIMERO).**

SOLVATAZIONE

ALCUNI DISPOSITIVI A RILASCIO CONTROLLATO LIBERANO IL PRINCIPIO ATTIVO IN SEGUITO ALLA SOLVATAZIONE E AL RIGONFIAMENTO DEL POLIMERO IN CUI E' DISPERSO IL FARMACO. I SISTEMI A RILASCIO CONTROLLATO DI QUESTO TIPO SONO INIZIALMENTE ANIDRI ED INCAPACI DI LIBERARE IL PRINCIPIO ATTIVO. QUANDO INTRODOTTI NELL'ORGANISMO ASSORBONO ACQUA DAI FLUIDI CORPOREI, SI RIGONFIANO, LE CATENE POLIMERICHE SI DISTENDONO ED IL PRINCIPIO ATTIVO FUORIESCE. NORMALMENTE I POLIMERI UTILIZZATI PER QUESTI DISPOSITIVI SONO IDROGELI.



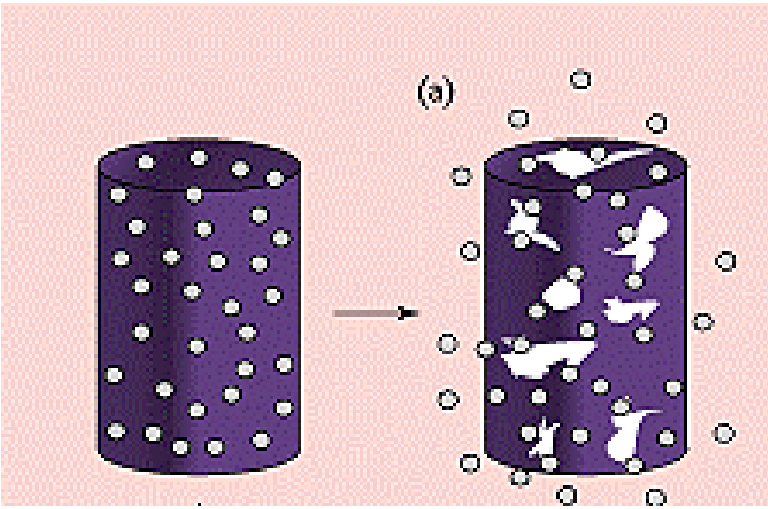
Rilascio di farmaco in seguito a solvatazione e rigonfiamento di dispositivi di tipo reservoir (a) e di tipo matriciale (b).

EROSIONE-1

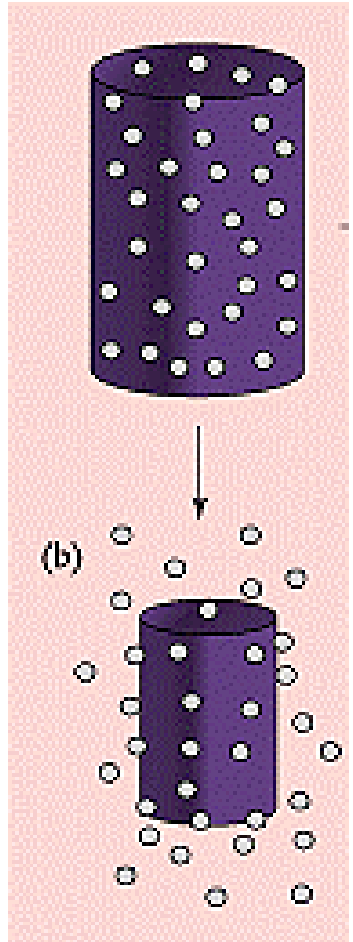
L'EROSIONE POLIMERICA È UN MECCANISMO DI CONTROLLO DEL RILASCIO MOLTO NOTO. ESSA CONSISTE NELLA ROTTURA SELETTIVA DI ALCUNI LEGAMI CHIMICI ALL'INTERNO DELLA CATENA POLIMERICA MACROMOLECOLARE, FINO ALLA SUA RIDUZIONE IN MONOMERI O MOLECOLE SEMPLICI, ELIMINABILI DALL'ORGANISMO. QUESTA BIOEROSIONE AVVIENE GENERALMENTE ATTRAVERSO REAZIONI IDROLITICHE O PER CATALISI ENZIMATICA.

GENERALMENTE, I MECCANISMI DI BIOEROSIONE SONO DIVISI IN TRE TIPI FONDAMENTALI: DI TIPO I, DI TIPO II, DI TIPO III.

EROSIONE-2



EROSIONE IN BULK

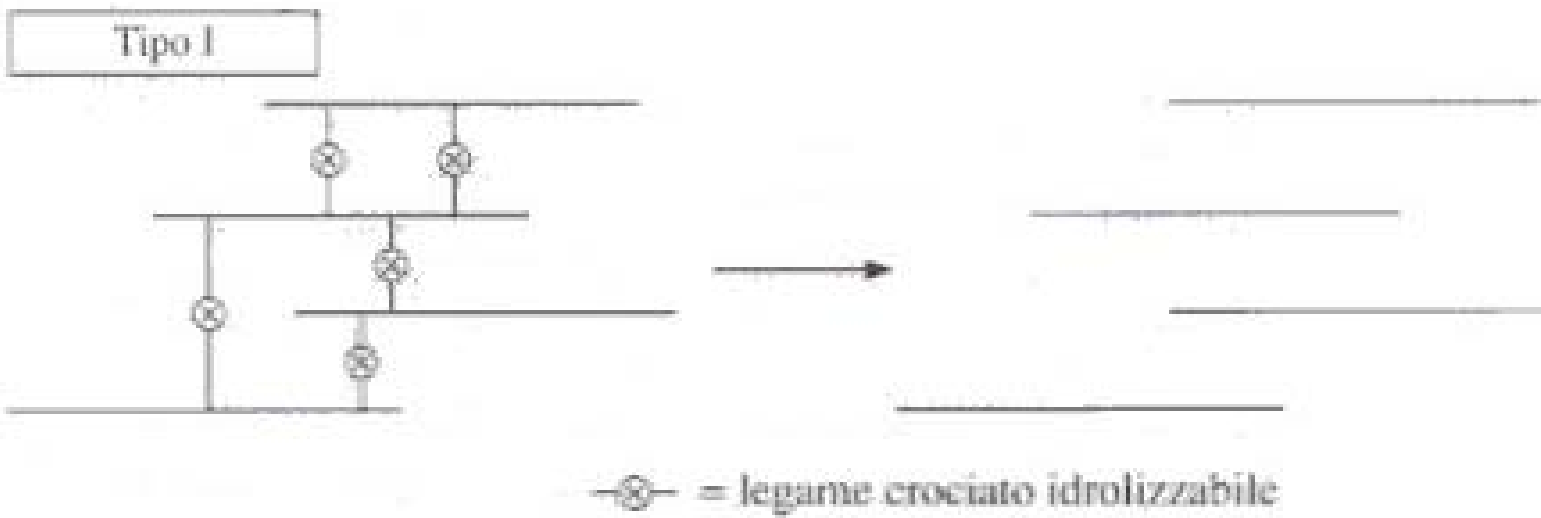


EROSIONE IN SUPERFICIE

LIBERAZIONE DI UN FARMACO DA UN SISTEMA BIODEGRADABILE CHE SUBISCE UN' EROSIONE IN BULK (a) E DA UN SISTEMA BIODEGRADABILE CHE ERODE IN SUPERFICIE (b).

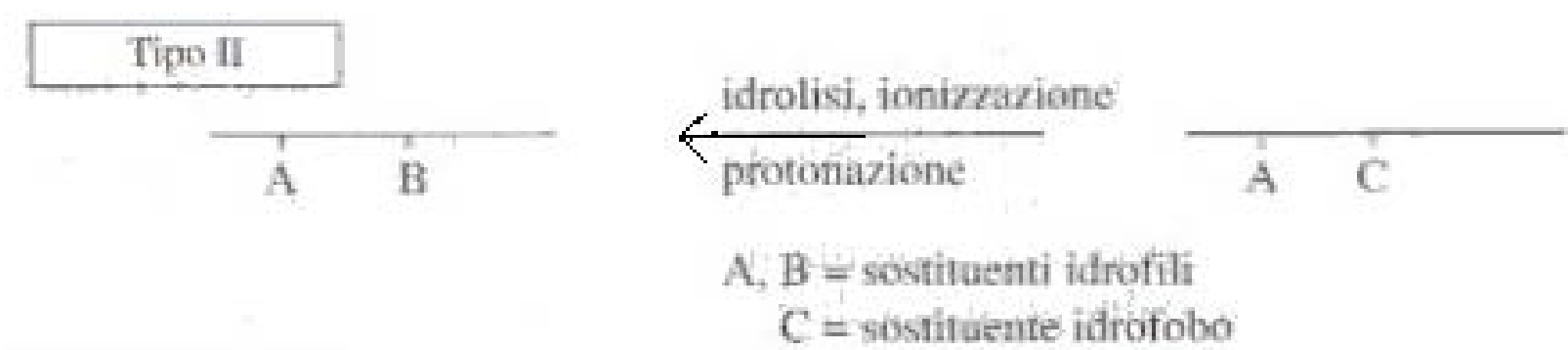
EROSIONE DI TIPO I

LA BIOEROSIONE DI TIPO I CONSISTE NELLA ROTTURA DEI LEGAMI CROCIATI TRA CATENE POLIMERICHE INIZIALMENTE INSOLUBILI IN AMBIENTE ACQUOSO. COME RISULTATO SI OTTIENE LA SOLUBILIZZAZIONE DI POLIMERI LINEARI AD ALTO PESO MOLECOLARE.



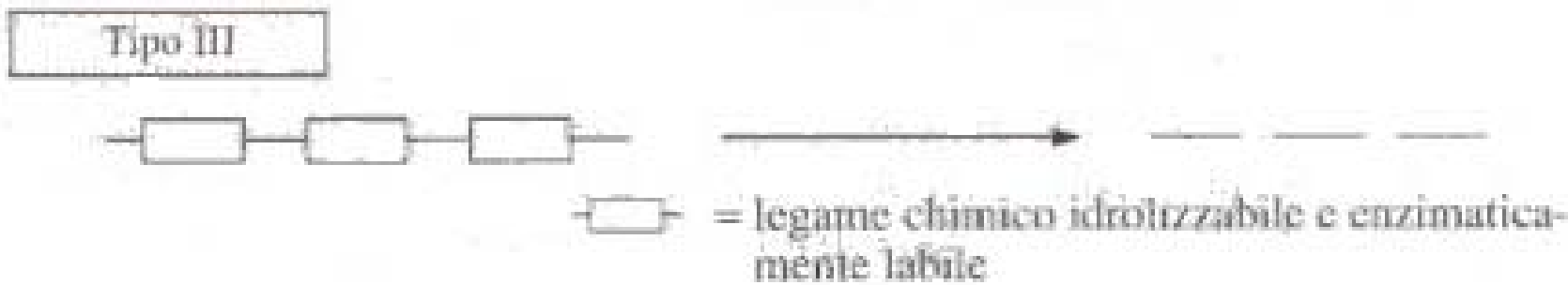
EROSIONE DI TIPO II

IN QUESTO CASO LA BIOEROSIONE PROVOCA LA SOLUBILIZZAZIONE DI POLIMERI INSOLUBILI IN ACQUA MEDIANTE REAZIONI DI IDROLISI, IONIZZAZIONE E PROTONAZIONE DI GRUPPI PRESENTI SULLE CATENE POLIMERICHE. QUESTI MATERIALI MOSTRANO UN INTERVALLO DI pH AL DI SOPRA DEL QUALE SONO SOLUBILI ED AL DI SOTTO INSOLUBILI, O VICEVERSA. DATA LA VARIABILITA' DI pH PRESENTATA DAL CANALE GASTROENTERICO, QUESTO MECCANISMO RISULTA PARTICOLARMENTE SFRUTTATO PER LE FORME ORALI (ES., RIVESTIMENTI GASTROPROTETTIVI ED ENTEROPROTETTIVI)



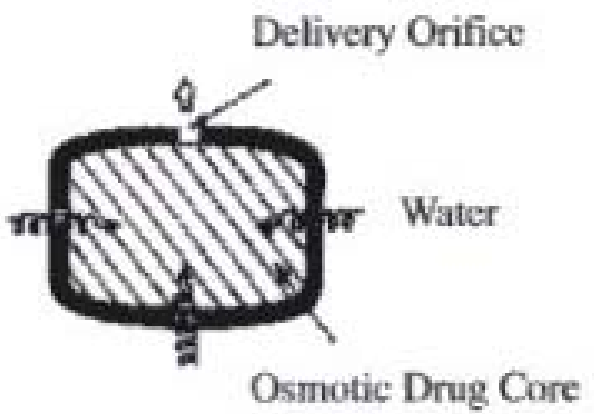
EROSIONE DI TIPO III

QUESTO TIPO DI BIOEROSIONE PROVOCA LA DEMOLIZIONE DELLO SCHELETRO POLIMERICO CON LA FORMAZIONE DI DERIVATI IDROSOLUBILI A BASSO PESO MOLECOLARE (CHE DEVONO RISULTARE PRIVI DI TOSSICITA'). PER QUESTO MOTIVO SISTEMI CHE ERODONO IN QUESTO MODO VENGONO PREFERITI PER SOMMINISTRAZIONE PARENTERALE O PER IMPIANTO.



OSMOSI - 1

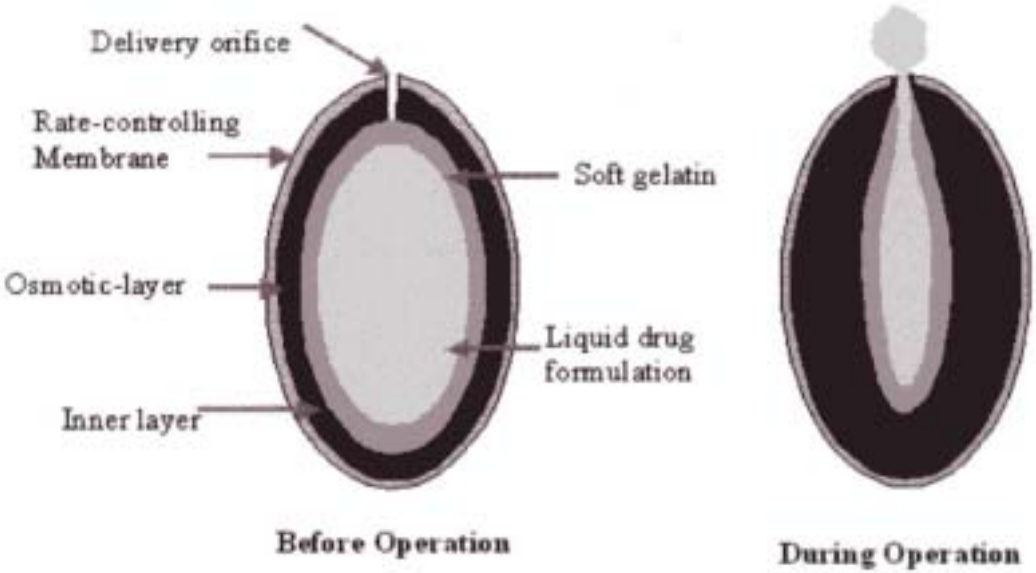
I SISTEMI OSMOTICI UTILIZZANO IL PRINCIPIO DELLA PRESSIONE OSMOTICA PER CONTROLLARE LA LIBERAZIONE DEI FARMACI.



LA FIGURA A LATO MOSTRA LO SCHEMA DI UNA POMPA OSMOTICA ELEMENTARE: ESSA, NELLA SUA FORMA PIU' SEMPLICE, E' COSTITUITA DA UN NUCLEO OSMOTICAMENTE ATTIVO CONTENENTE IL FARMACO RIVESTITO DA UNA MEMBRANA SEMIPERMEABILE PROVVISTA DI UN FORO D'USCITA.

QUANDO LA POMPA ENTRA IN CONTATTO CON UN FLUIDO ACQUOSO L'ACQUA PENETRA ATTRAVERSO LA MEMBRANA, SCIOGLIE IL NUCLEO E QUESTA SOLUZIONE FUORIESCE ATTRAVERSO L'ORIFIZIO. QUESTO SISTEMA E' ADATTO A FARMACI DI MODERATA IDROSOLUBILITA'.

OSMOSI - 2



ESISTONO ANCHE SISTEMI OSMOTICI CHE PERMETTONO LA LIBERAZIONE DI FORMULAZIONI LIQUIDE.

LA FORMULAZIONE LIQUIDA E' CONTENUTA ALL'INTERNO DI UNA CAPSULA DI GELATINA MORBIDA, CIRCONDATA DA UNO STRATO DI MATERIALE OSMOTICAMENTE ATTIVO E DA UNA MEMBRANA SEMIPERMEABILE. QUESTI STRATI SONO ATTRAVERSATI DA UN ORIFIZIO. QUANDO IL SISTEMA VIENE A CONTATTO CON DELL'ACQUA, QUESTA ENTRA ATTRAVERSO LA MEMBRANA, RIGONFIA LO STRATO OSMOTICO E L'ESPANSIONE DI QUEST'ULTIMO SVILUPPA ALL'INTERNO DEL SISTEMA UNA PRESSIONE IDROSTATICA CHE COMPRIME LA CAPSULA DI GELATINA AMMORBIDITA E FORZA IL LIQUIDO AD USCIRE ATTRAVERSO IL FORO.

SISTEMI PER IL RILASCIO DI FARMACI A VELOCITA' PRE-PROGRAMMATA

<u>SISTEMI PER IL RILASCIO DI FARMACO A VELOCITA' PRE-PROGRAMMATA</u>: questi dispositivi sono progettati in modo da controllare la velocità di liberazione del farmaco da un mezzo polimerico. Possono essere classificati come segue:

- **SISTEMI IN CUI IL FARMACO SI TROVA IN UN RESERVOIR RIVESTITO DA UNA MEMBRANA CHE REGOLA LA VELOCITA' DI CESSIONE**
- **SISTEMI IN CUI IL FARMACO E' OMOGENEAMENTE DISPERSO IN UNA MATRICE POLIMERICA LIPOFILA O IDROFILA**
- **SISTEMI DI TIPO IBRIDO MEMBRANA/MATRICE (il farmaco è contenuto in una matrice polimerica rivestita da una membrana)**
- **SISTEMI IN CUI IL FARMACO E' CONTENUTO IN MICRORESERVOIR**

SISTEMI PER IL RILASCIO CONTROLLATO DI FARMACO REGOLATI DA PERMEAZIONE ATTRAVERSO UNA MEMBRANA POLIMERICA-1

IN QUESTO TIPO DI DISPOSITIVO IL FARMACO E' TOTALMENTE O PARZIALMENTE INCAPSULATO IN UN COMPARTIMENTO "RESERVOIR" IN CUI LA SUPERFICIE CHE RILASCIA IL FARMACO È RICOPERTA DA UNA MEMBRANA POLIMERICA CHE CONTROLLA LA VELOCITÀ DI CESSIONE DEL FARMACO.

LA MEMBRANA DEVE ESSERE UNIFORME E IL SUO SPESSORE NON DEVE CAMBIARE NEL TEMPO; ESSA È COSTITUITA DA UN MATERIALE POLIMERICO (OMOGENEO O ETEROGENEO, AMORFO O SEMICRISTALLINO, NON POROSO, MICROPOROSO O SEMIPERMEABILE) INSOLUBILE NEI FLUIDI BIOLOGICI ACQUOSI.

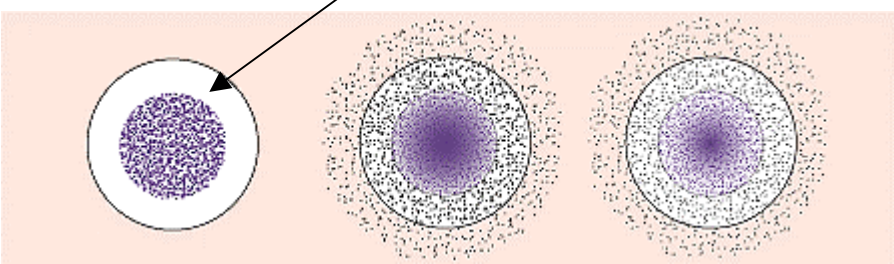
IL FARMACO PUÒ ESSERE PRESENTE NEL RESERVOIR SOTTO FORMA DI PARTICELLE SOLIDE SOSPESE IN UN MEZZO LIQUIDO OPPURE COME SOLUZIONE CONCENTRATA IN UN MEZZO DISPERDENTE SOLIDO O LIQUIDO.

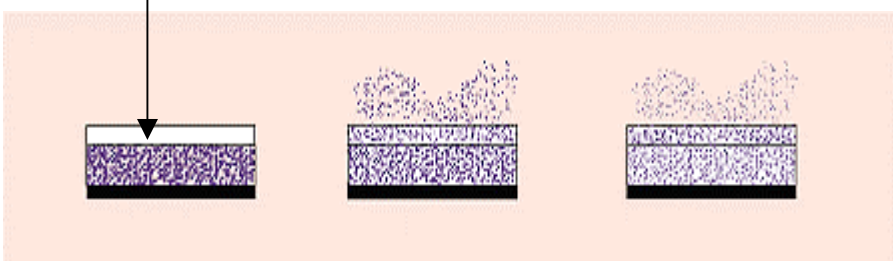
SISTEMI PER IL RILASCIO CONTROLLATO DI FARMACO REGOLATI DA PERMEAZIONE ATTRAVERSO UNA MEMBRANA POLIMERICA-2

I DISPOSITIVI DI QUESTO TIPO POSSONO AVERE VARIE DIMENSIONI E FORME; ESSENZIALMENTE POSSONO ESSERE A FORMA DI SFERA, CILINDRO O LAMINA.

LA CESSIONE DI FARMACO AVVIENE PER DISSOLUZIONE DI QUESTO NELLA MEMBRANA, DIFFUSIONE DEL FARMACO ATTRAVERSO LO SPESSORE DELLA MEMBRANA DALL'INTERNO VERSO L'ESTERNO E INFINE PER RILASCIO DELLE MOLECOLE DI FARMACO NELL'AMBIENTE ESTERNO.

MEMBRANA CHE REGOLA LA CESSIONE DI FARMACO





Liberazione di farmaco da tipici dispositivi "reservoir": sistema orale o impiantabile (a sinistra) e sistema transdermico (a destra)

SISTEMI PER IL RILASCIO CONTROLLATO DI FARMACO REGOLATI DA PERMEAZIONE ATTRAVERSO UNA MEMBRANA POLIMERICA-3

NEI SISTEMI RESERVOIR CON DIFFUSIONE ATTRAVERSO UNA MEMBRANA, LA CESSIONE DI FARMACO E' REGOLATA DALLA 1ª LEGGE DI FICK SULLA DIFFUSIONE:

$$dm/dt = -DA\, dc/dx$$

DOVE dm E' LA QUANTITA' DI SOLUTO CHE DIFFONDE NEL TEMPO dt ATTRAVERSO UNA SUPERFICIE A SOTTO L'INFLUENZA DI UN GRADIENTE DI CONCENTRAZIONE dc/dx. D E' IL COEFFICIENTE DI DIFFUSIONE.

QUESTA EQUAZIONE PUO' ESSERE RISCRITTA IN QUESTA FORMA:

$$dm/dt = AKD\, \Delta C/L$$

- **A E' L'AREA DELLA MEMBRANA DISPONIBILE PER LA DIFFUSIONE DEL FARMACO**
- **K E' IL COEFFICIENTE DI RIPARTIZIONE DEL FARMACO**
- **D E' IL COEFFICIENTE DI DIFFUSIONE**
- **ΔC E' LA DIFFERENZA DI CONCENTRAZIONE TRA I DUE LATI DELLA MEMBRANA**
- **L E' LO SPESSORE DELLA MEMBRANA**

SISTEMI PER IL RILASCIO CONTROLLATO DI FARMACO REGOLATI DA PERMEAZIONE ATTRAVERSO UNA MEMBRANA POLIMERICA-4

$$dm/dt = AKD\,\Delta C/L$$

PER UN DATO DISPOSITIVO, I VALORI A, K, D ED L SONO COSTANTI.

INOLTRE, IN QUESTI SISTEMI IL RESERVOIR CONTIENE UN FORTE ECCESSO DI FARMACO, PER CUI ΔC RESTERA' ANCH'ESSO COSTANTE PER UN LUNGO TEMPO. POICHE' AL SECONDO TERMINE DELL'EQUAZIONE CI SONO VALORI COSTANTI, ANCHE IL PRIMO TERMINE SARA' COSTANTE.

IL FATTO CHE dm/dt SIA COSTANTE SIGNIFICA CHE LA QUANTITA' DI FARMACO LIBERATA IN UN CERTO MOMENTO E' SEMPRE UGUALE; QUESTO CONCETTO SI ESPRIME ANCHE DICENDO CHE

LA CINETICA DI CESSIONE DI QUESTO TIPO DI DISPOSITIVI E' DI ORDINE ZERO

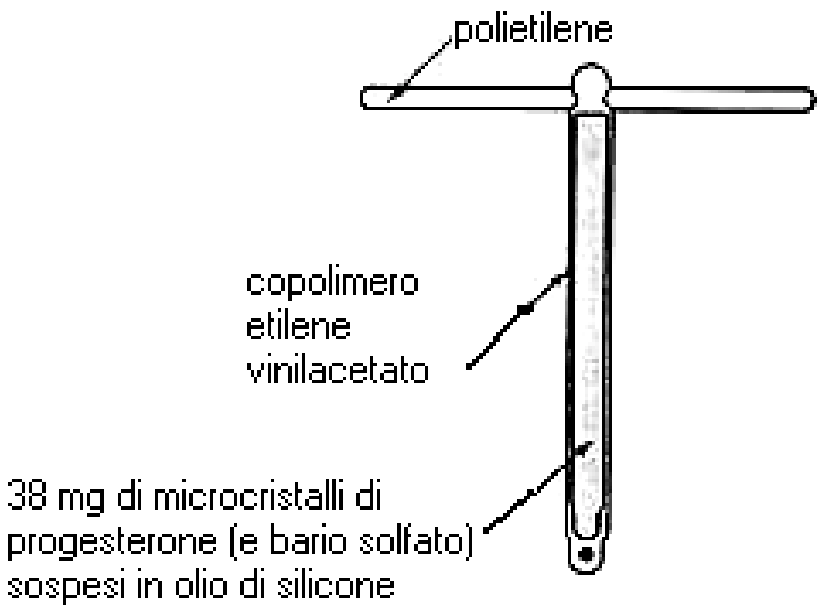
SISTEMI PER IL RILASCIO CONTROLLATO DI FARMACO REGOLATI DA PERMEAZIONE ATTRAVERSO UNA MEMBRANA POLIMERICA-5

DA UN PUNTO DI VISTA PRATICO NON E' SEMPRE IMPORTANTE CHE VENGA RILASCIATO IL 100% DEL FARMACO CONTENUTO NEL DISPOSITIVO. AD ESEMPIO, MOLTI DISPOSITIVI RESERVOIR DIFFUSIONALI DESTINATI ALL'USO ORALE VENGONO ELIMINATI DALL'ORGANISMO QUANDO ANCORA CONTENGONO ALL'INTERNO UNA RILEVANTE QUANTITA' DI FARMACO.

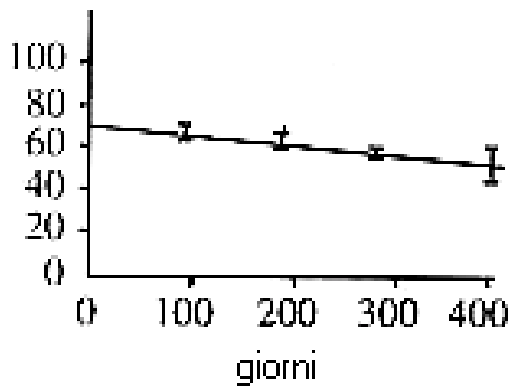
DIVERSI DISPOSITIVI DI QUESTO TIPO SONO STATI INTRODOTTI SUL MERCATO CON SUCCESSO PER USI TERAPEUTICI DIVERSI; DI SEGUITO NE VERRANNO DESCRITTI IN DETTAGLIO ALCUNI.

IUD PROGESTASERT®

E' UN DISPOSITIVO INTRAUTERINO IN CUI IL RESERVOIR E' COSTITUITO DA UNA DISPERSIONE DI CRISTALLI DI PROGESTERONE IN OLIO DI SILICONE RIVESTITA DA UNA MEMBRANA DI COPOLIMERO ETILENE-VINILACETATO. E' PROGETTATO IN MODO TALE DA RILASCIARE, PER UN ANNO, 65 μg DI PROGESTERONE AL GIORNO NELLA CAVITA' UTERINA A SCOPO CONTRACCETTIVO.

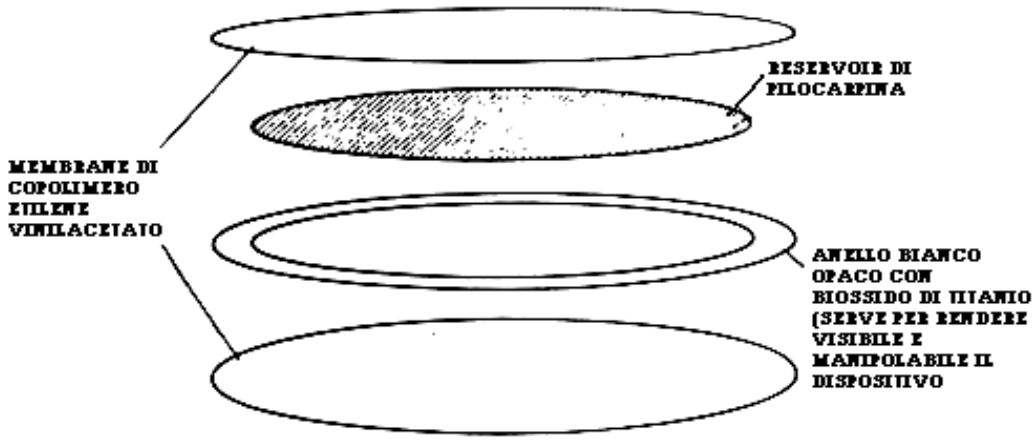


STRUTTURA DELLO IUD PROGESTASERT®



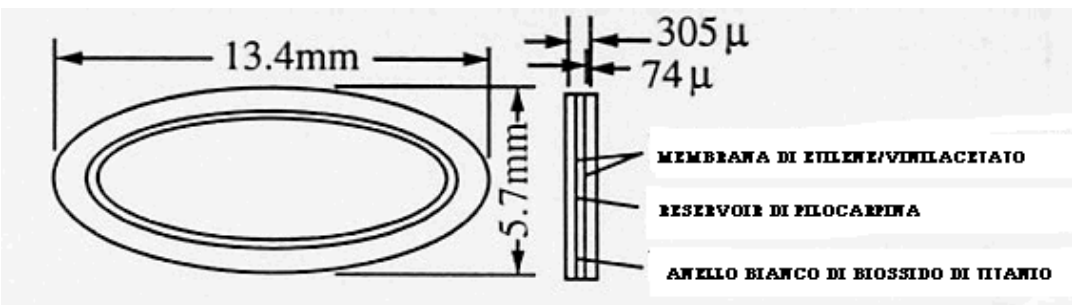
PROFILO DI RILASCIO IN VIVO DELLO IUD PROGESTASERT® (μg/giorno)

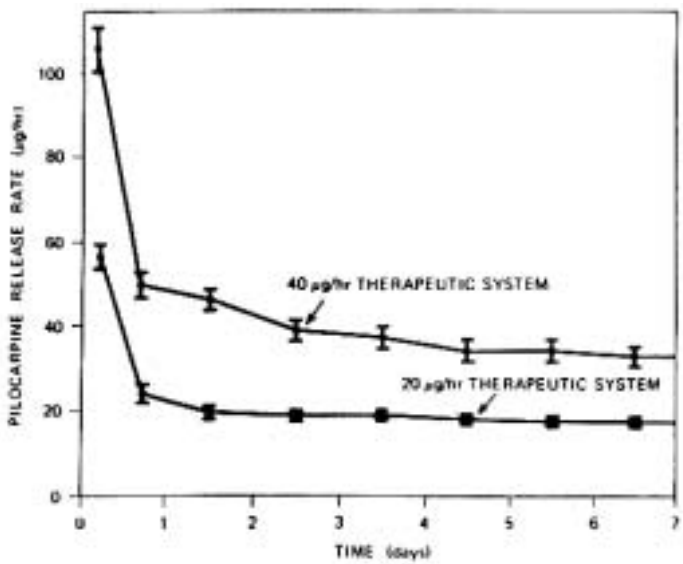
SISTEMA OCUSERT®



I DISPOSITIVI OCUSERT®, UTILIZZATI NEL TRATTAMENTO DEL GLAUCOMA, SONO PROGETTATI PER LIBERARE 20 o 40 μg/h DI PILOCARPINA IN UN ARCO DI TEMPO DI 7 GIORNI QUANDO MESSI A CONTATTO CON LA CONGIUNTIVA. SONO DI PARTICOLARE UTILITA' NEI PAZIENTI PIU' GIOVANI.

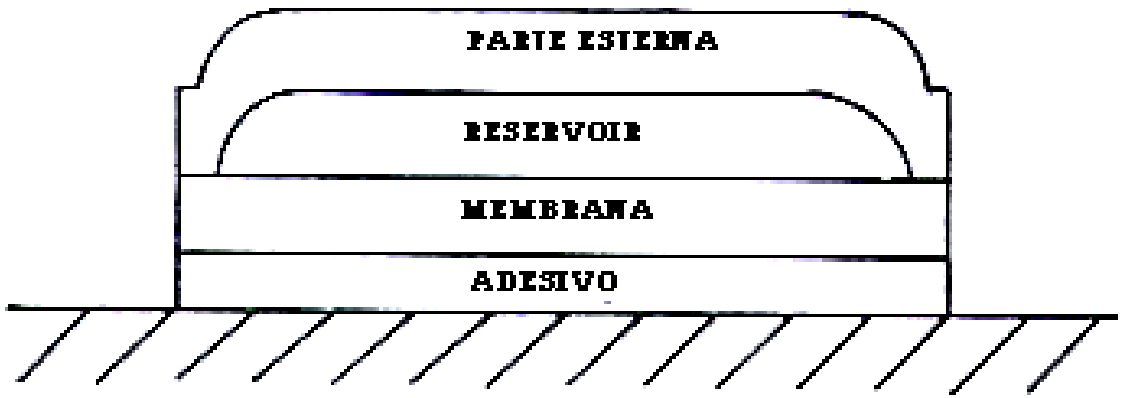
STRUTTURA DEL DISPOSITIVO OCUSERT®





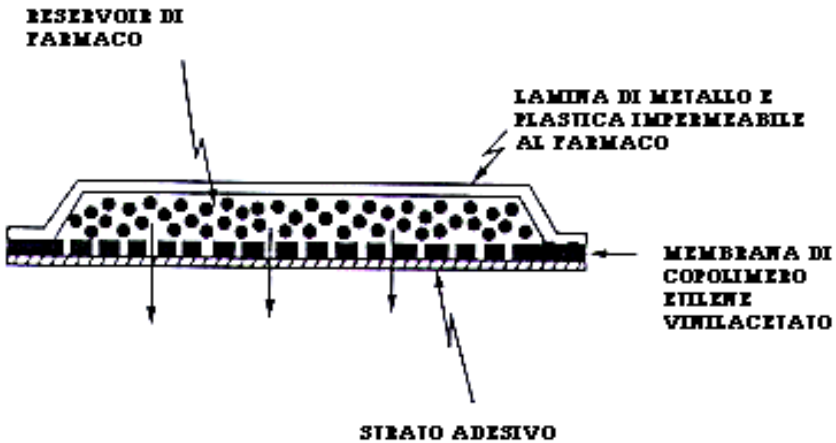
CURVE DI RILASCIO DEI SISTEMI OCUSERT®

SISTEMI TRANSDERMICI RESERVOIR

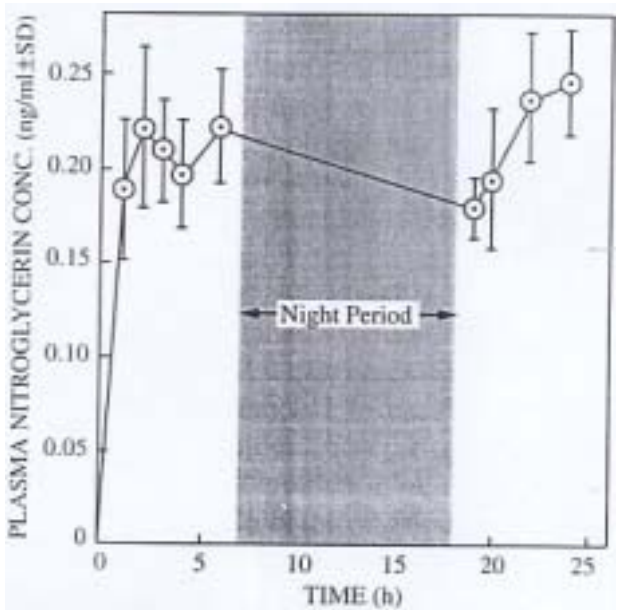


TIPICA STRUTTURA DI UN SISTEMA TERAPEUTICO TRANSDERMICO (TTS) CONTROLLATO DA UNA MEMBRANA

SISTEMA TRANSDERM-NITRO®



SEZIONE TRASVERSALE DEL DISPOSITIVO TRANSDERM-NITRO®



CONCENTRAZIONI PLASMATICHE DI NITROGLICERINA IN VOLONTARI CHE HANNO PORTATO UN TRANSDERM-NITRO® PER 24 ORE

IL RESERVOIR DI QUESTO SISTEMA TRANSDERMICO E' COSTITUITO DA NITROGLICERINA E LATTOSIO DISPERSI IN SILICONE LIQUIDO, ED E' CONTENUTO IN UN DISPOSITIVO A SANDWICH ELLISSOIDALE, COSTITUITO DA UNA LAMINA DI PLASTICA ACCOPPIATA AD ALLUMINIO, IMPERMEABILE AL FARMACO, CHE E' LA PARTE ESTERNA, ED UNA MEMBRANA DI COPOLIMERO ETILENE/VINILACETATO CHE REGOLA LA CESSIONE DEL FARMACO. UN SOTTILE STRATO DI ADESIVO AL SILICONE ESTERNO A QUESTA MEMBRANA FA ADERIRE IL DISPOSITIVO ALLA PELLE.

IL SISTEMA TRANSDERM-NITRO® E' PROGETTATO PER RILASCIARE IN CIRCOLO ADEGUATE QUANTITA' DI NITROGLICERINA NEL TRATTAMENTO DELL'ANGINA PECTORIS.

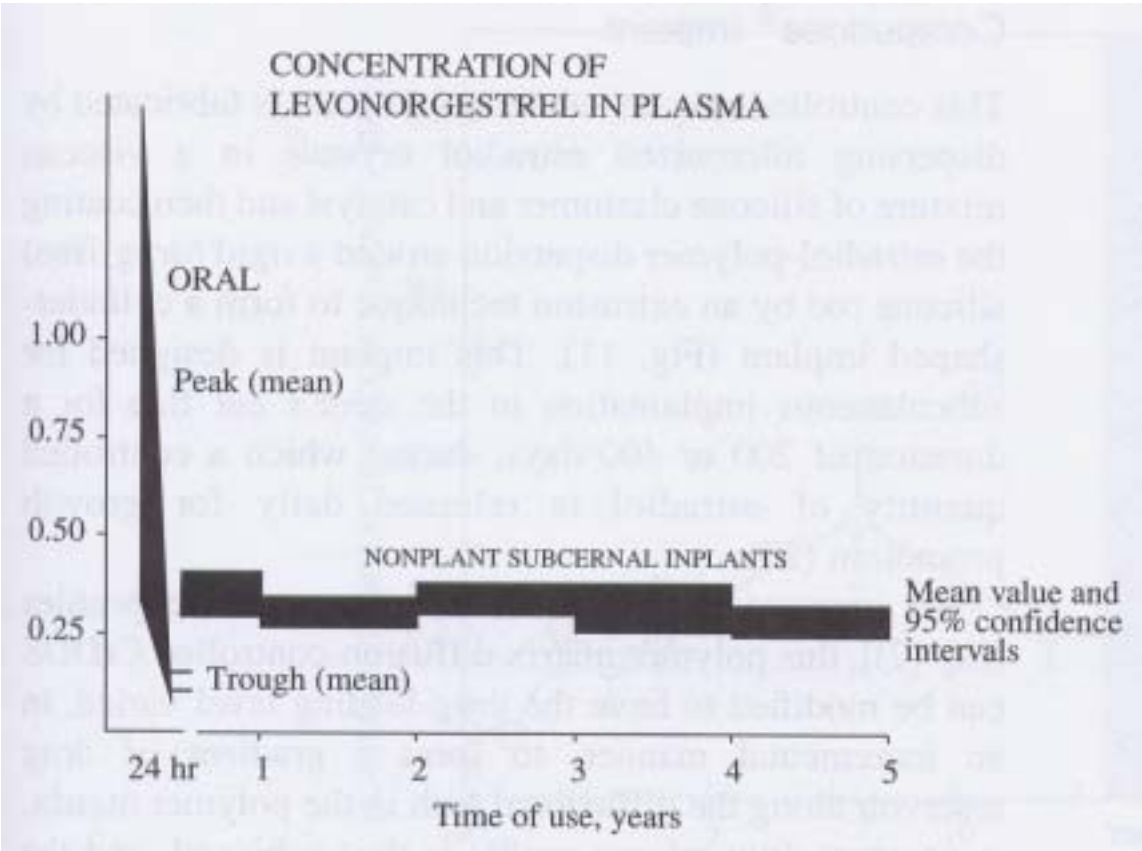
IMPIANTO SUBDERMICO NORPLANT® -1

IL DISPOSITIVO NORPLANT® I, COMMERCIALIZZATO PER LA PRIMA VOLTA IN FINLANDIA NEL 1983, E' COSTITUITO DA 6 CAPSULE, LUNGHE 34 mm E DEL DIAMETRO DI 2,4 mm, CONTENENTI CIASCUNA CIRCA 36 MG DI LEVONORGESTREL, CHE VENGONO IMPIANTATE A VENTAGLIO SUBDERMICAMENTE NEL BRACCIO O NELL'AVAMBRACCIO CON UNA INCISIONE. CIASCUNA CAPSULA E' FATTA DA UN TUBO DI SILICONE NON POROSO, CONTENENTE CRISTALLI DI LEVONORGESTREL, E SIGILLATO ALLE ESTREMITA' CON ADESIVO AL SILICONE.

IL DISPOSITIVO NORPLANT® I GARANTISCE UN EFFETTO CONTRACCETTIVO PER 5 ANNI, RILASCIANDO OGNI GIORNO 30 μg DI ORMONE.

IMPIANTO SOTTOCUTANEO DI NORPLANT®I

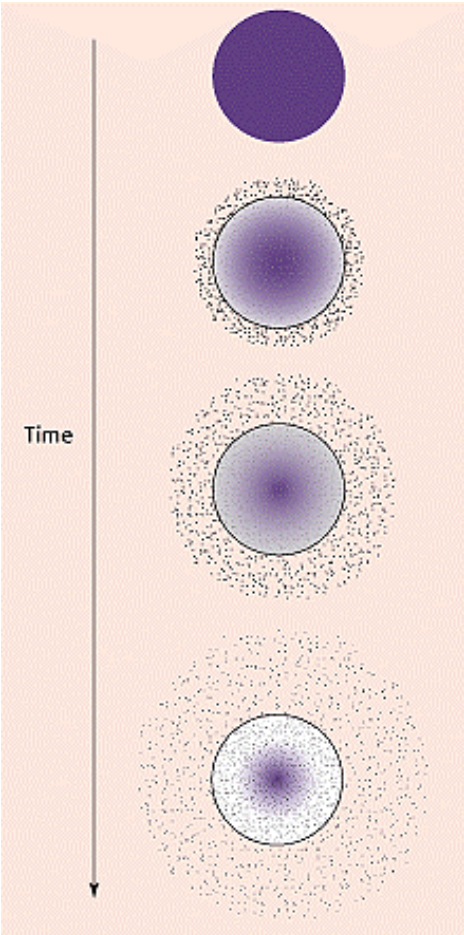
IMPIANTO SUBDERMICO NORPLANT® -2



CONCENTRAZIONE PLASMATICA DI LEVONORGESTREL IN VOLONTARIE CON IMPIANTO NORPLANT®

IL SISTEMA NORPLANT® II E' COSTITUITO DA DUE CAPSULE DI TUBO DI SILICONE, LUNGHE 44 mm E DI 24 mm DI DIAMETRO, CONTENENTI UNA DISPERSIONE SOLIDA DI LEVONORGESTREL IN UNA MATRICE DI SILICONE.

SISTEMI PER IL RILASCIO CONTROLLATO DI FARMACI REGOLATI DALLA DIFFUSIONE ATTRAVERSO UNA MATRICE POLIMERICA - 1

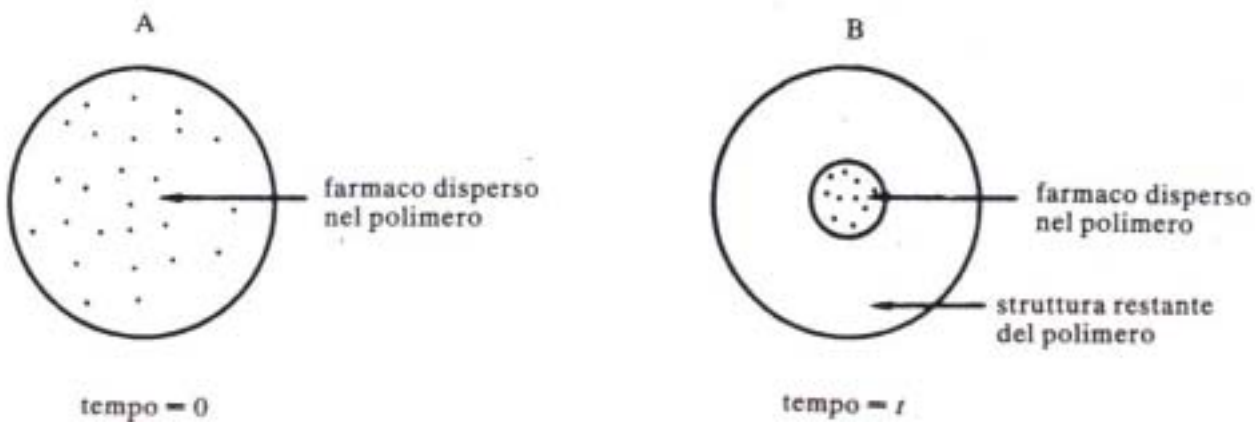


IN QUESTI DISPOSITIVI IL FARMACO E' OMOGENEAMENTE DISPERSO IN UNA MATRICE POLIMERICA IDROFILA O LIPOFILA. LE TECNICHE DI PRODUZIONE DI QUESTI SISTEMI SONO DIVERSE; IN GENERE ESSI SI PREPARANO PIU' FACILMENTE DEI SISTEMI REGOLATI DA MEMBRANA. IN QUESTI DISPOSITIVI IL PROFILO DI RILASCIO DEL FARMACO NON E' COSTANTE, MA DIPENDENTE DAL TEMPO

LIBERAZIONE DI UN PRINCIPIO ATTIVO DA UN TIPICO SISTEMA MATRICIALE A DIFFUSIONE

SISTEMI PER IL RILASCIO CONTROLLATO DI FARMACI REGOLATI DALLA DIFFUSIONE ATTRAVERSO UNA MATRICE POLIMERICA - 2

LA DIFFUSIONE SI VERIFICA QUANDO IL FARMACO PASSA DALLA MATRICE POLIMERICA ALL'AMBIENTE ESTERNO. QUANDO IL RILASCIO PROCEDE, LA SUA VELOCITA' NORMALMENTE DIMINUISCE COL TEMPO POICHE' NELLA MATRICE SI FORMA UNA ZONA DI DEPLEZIONE ED IL FARMACO VIENE A TROVARSI PROGRESSIVAMENTE PIU' LONTANO DALLA SUPERFICIE, QUINDI DEVE COMPIERE UN TRAGITTO SEMPRE MAGGIORE PER ESSERE RILASCIATO.



SISTEMI PER IL RILASCIO CONTROLLATO DI FARMACI REGOLATI DALLA DIFFUSIONE ATTRAVERSO UNA MATRICE POLIMERICA - 3

MOLTI SISTEMI PER IL RILASCIO CONTROLLATO DI FARMACI PER DIFFUSIONE ATTRAVERSO UNA MATRICE POLIMERICA SONO STATI IMMESSI SUL MERCATO PER VARI SCOPI TERAPEUTICI.

SE NE RICORDANO ALCUNI:

-**NITRO-DUR® (rilascio transdermico di nitroglicerina)**

-NITRO-DUR®II (rilascio transdermico di nitroglicerina)

-MINITRAN® (rilascio transdermico di nitroglicerina)

-DEPONIT® (rilascio transdermico di nitroglicerina)

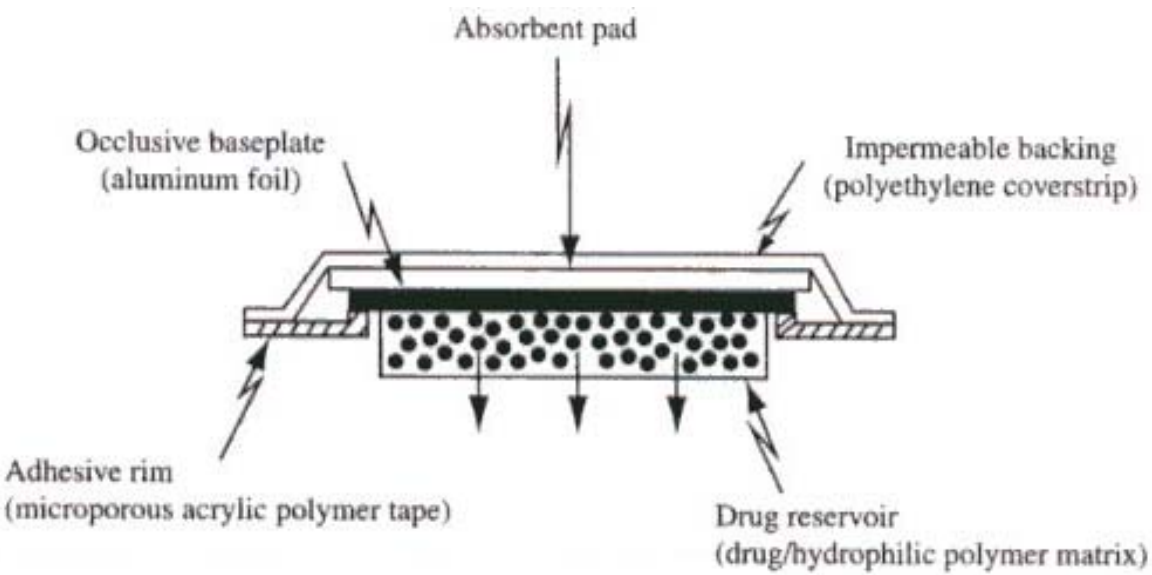
-**NICOTROL® (rilascio transdermico di nicotina)**

-**TESTODERM® (rilascio transdermico di testosterone)**

-**CLIMARA® (rilascio transdermico di 17β-estradiolo)**

-**IMPIANTO COMPUDOSE® (impianto per rilascio di estradiolo ad uso veterinario)**

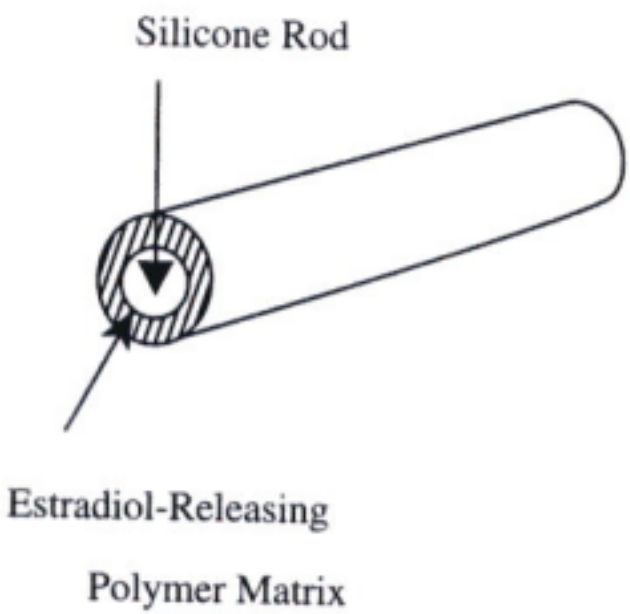
SISTEMA NITRO-DUR®



QUESTO DISPOSITIVO TRANSDERMICO E' PREPARATO SCALDANDO UNA SOLUZIONE ACQUOSA DI UN POLIMERO IDROSOLUBILE, GLICEROLO E ALCOOL POLIVINILICO E POI ABBASSANDO LA TEMPERATURA DELLA MISCELA PER FORMARE UN GEL.

UN TRITURATO LATTOSIO/NITROGLICERINA E' DISPERSO NEL GEL E LA MISCELA E' SOLIDIFICATA A TEMPERATURA AMBIENTE. IL DISCO MEDICATO OTTENUTO E' ASSEMBLATO SU UNA LAMINA IMPERMEABILE E MUNITO DI UN BORDO ADESIVO; SI OTTIENE COSI' UN DISPOSITIVO TRANSDERMICO DA 20 cm^2 CHE LIBERA 10 mg DI NITROGLICERINA AL GIORNO PER LA PREVENZIONE DELL'ANGINA PECTORIS.

IMPIANTO COMPUDOSE®



QUESTO DISPOSITIVO E' DESTINATO ALL'IMPIANTO SOTTOCUTANEO NELL'ORECCHIO DI BOVINI GIOVANI PER UN PERIODO DI 200 O 400 GIORNI, DURANTE IL QUALE UNA QUANTITA' CONTROLLATA DI ESTRADIOLO E' RILASCIATA QUOTIDIANAMENTE PER STIMOLARE LA CRESCITA.

L'IMPIANTO COMPUDOSE®, RAFFIGURATO NEL DISEGNO, E' PREPARATO DISPERDENDO CRISTALLI MICRONIZZATI DI ESTRADIOLO IN UNA MISCELA VISCOSA DI SILICONE ELASTOMERO E CATALIZZATORE E RIVESTENDO CON QUESTA MISCELA UN BASTONCINO RIGIDO DI SILICONE, FORMANDO UN IMPIANTO CILINDRICO.

SISTEMI PER IL RILASCIO DI FARMACI IN CUI LA LIBERAZIONE DI FARMACO DIPENDE DA UN PROCESSO DI ATTIVAZIONE

<u>SISTEMI PER IL RILASCIO DI FARMACI ATTIVATI DA PROCESSI FISICI, CHIMICI O BIOCHIMICI E/O FACILITATI DA UN APPORTO ENERGETICO ESTERNO:</u> in questo gruppo di dispositivi il rilascio delle molecole di farmaco dal sistema è attivato da un processo fisico, chimico o biochimico e/o attivato da un apporto esterno di energia. In base alla natura del processo applicato o al tipo di energia usata questi dispositivi possono essere classificati nelle seguenti categorie:

-**MEZZI FISICI (pressione osmotica, forze meccaniche, forze magnetiche, sonoforesi, iontoforesi, idratazione)**

-**MEZZI CHIMICI (pH, ioni, idrolisi)**

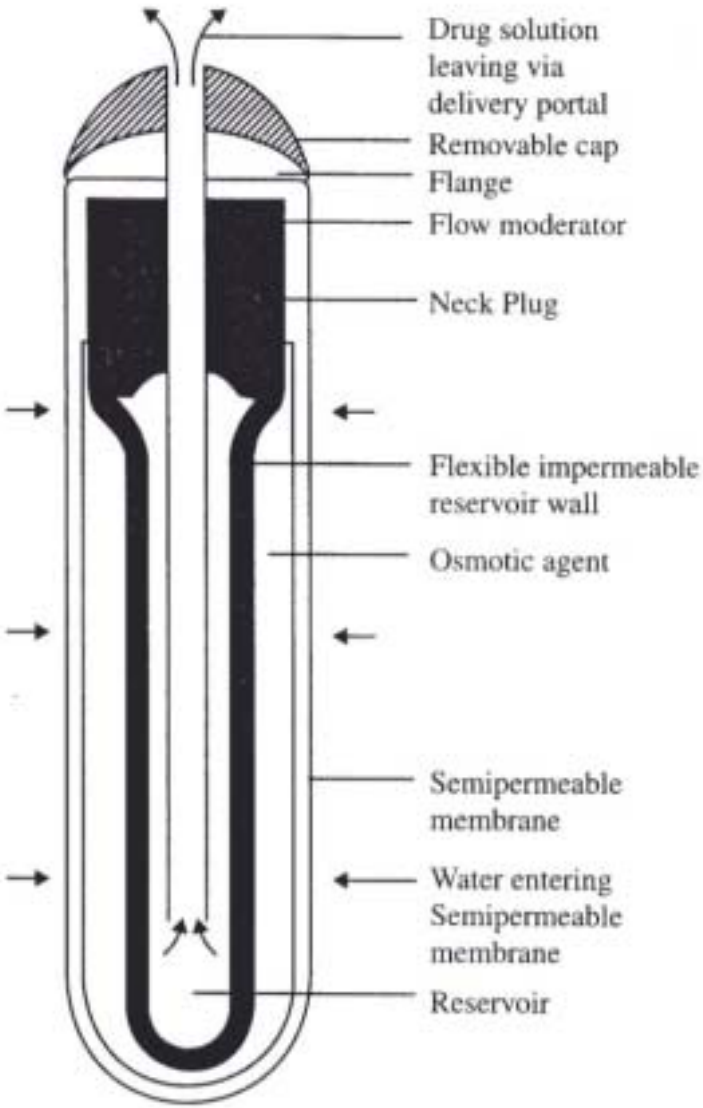
-**MEZZI BIOCHIMICI (enzimi, sistemi biochimici)**

SISTEMI DI LIBERAZIONE DI FARMACI ATTIVATI DALLA PRESSIONE OSMOTICA

SI E' GIA' DESCRITTO IL FUNZIONAMENTO GENERALE DI QUESTI DISPOSITIVI, CAPACI DI LIBERARE A VELOCITA' COSTANTE UN FARMACO CHE PUO' ESSERVI CONTENUTO SOTTO FORMA DI SOLIDO O DI SOLUZIONE. CI SONO DIVERSI TIPI DI POMPE OSMOTICHE DISPONIBILI SUL MERCATO:

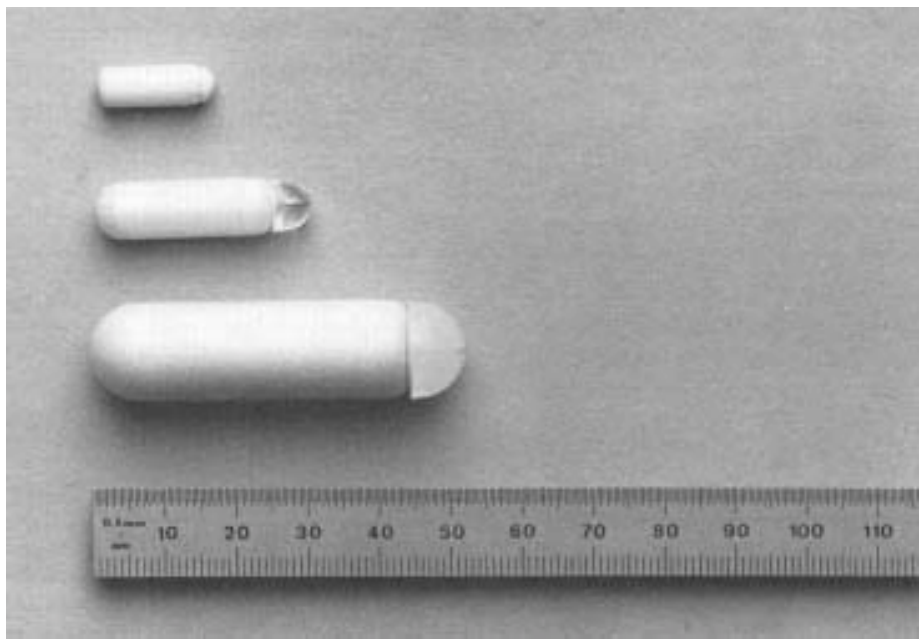
-POMPE OSMOTICHE PER SCOPI SPERIMENTALI: POMPE ALZET® (usate in animali da esperimento), POMPE OSMET® (usate nell'uomo)

-POMPE OSMOTICHE PER SCOPI TERAPEUTICI: ORALI (pompe osmotiche elementari, pompe L-OROS, etc.) e IMPIANTABILI (DUROS)



POMPE OSMOTICHE ALZET® -1

LE POMPE OSMOTICHE ALZET® SONO POMPE IMPIANTABILI MINIATURIZZATE UTILIZZATE A SCOPI DI RICERCA IN TOPI, RATTI ED ALTRI ANIMALI DA LABORATORIO.

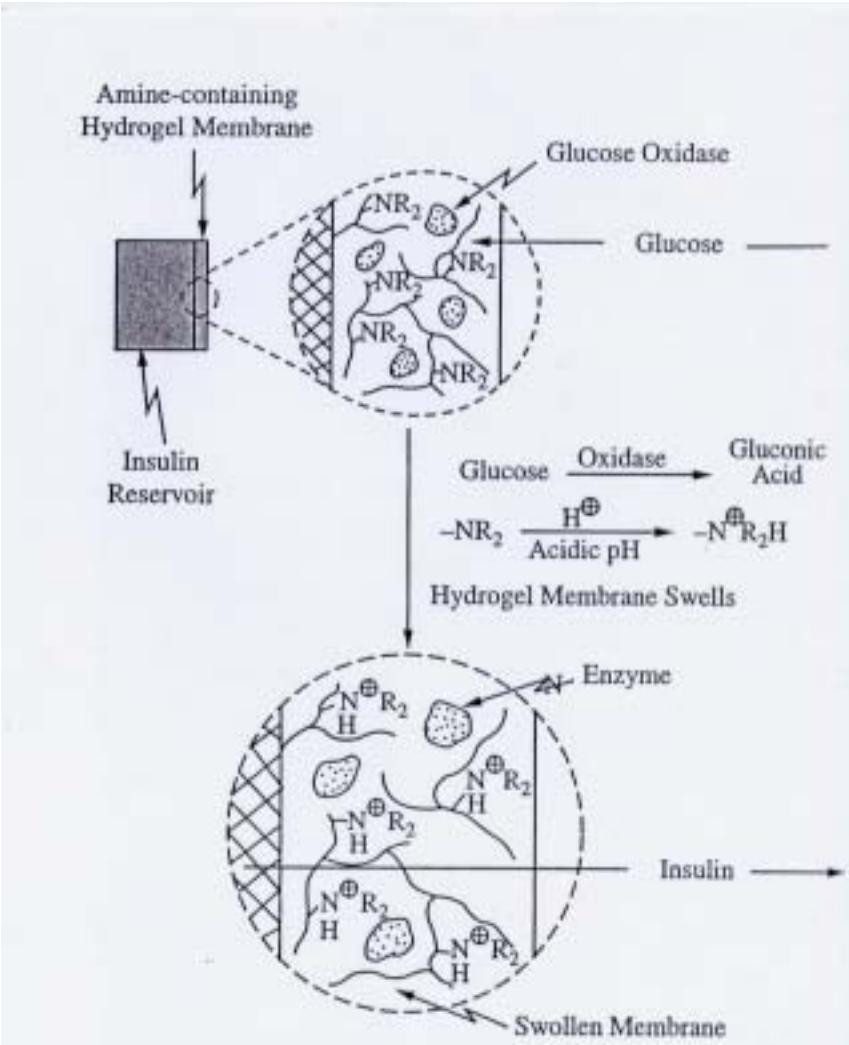


POMPE OSMOTICHE ALZET®-2

LE POMPE OSMOTICHE ALZET® SONO DISPONIBILI IN VARIE MISURE E SONO USATE ESTESAMENTE PER APPLICAZIONI IN VARI CAMPI DI RICERCA: NEUROSCIENZE, FARMACOLOGIA, CARDIOLOGIA, IMMUNOLOGIA, RICERCA SUL CANCRO, BIOTECNOLOGIE.

IN PARTICOLARE, IN BIOTECNOLOGIA LE POMPE ALZET® SONO STATE UTILIZZATE PER SOMMINISTRARE CITOCHINE, FATTORI DI CRESCITA, ORMONI, PROTEINE E PEPTIDI. L'INFUSIONE CONTINUA CHE ESSE CONSENTONO E' PARTICOLARMENTE VANTAGGIOSA NEL CASO DI QUESTI ULTIMI PRODOTTI, LA CUI BREVE EMIVITA PUO' RENDERE INEFFICACE UNA SEMPLICE INIEZIONE.

SISTEMA DI LIBERAZIONE DI INSULINA REGOLATO DAL LIVELLO EMATICO DI GLUCOSIO



L'INSULINA E' CONTENUTA IN UN DISPOSITIVO RESERVOIR DOTATO DI UNA MEMBRANA DI IDROGEL CONTENENTE GRUPPI NR_2. IN SOLUZIONE ALCALINA QUESTI GRUPPI NON SONO PROTONATI, LA MEMBRANA NON SI RIGONFIA ED E' PERCIO' IMPERMEABILE ALL'INSULINA. QUANDO IL GLUCOSIO PENETRA NELLA MEMBRANA, VIENE OSSIDATO ENZIMATICAMENTE DALLA GLUCOSIO OSSIDASI INTRAPPOLATA NELLA MEMBRANA, FORMANDO ACIDO GLUCONICO. L'ACIDO PROTONA I GRUPPI AMMINICI, LA MEMBRANA SI RIGONFIA E PERMETTE LA FUORIUSCITA DI INSULINA. LA QUANTITA' DI INSULINA LIBERATA DIPENDE DALLA QUANTITA' DI GLUCOSIO PRESENTE ALL'ESTERNO.