

1. Introduzione

Il rilascio controllato di farmaci è un approccio di tipo tecnologico oramai largamente utilizzato dalle industrie farmaceutiche grazie all'avanzamento fornito dalla tecnologia farmaceutica alla farmacoterapia. Quest'approccio ha portato alla realizzazione di nuovi prodotti brevettati immessi sul mercato nel quale oggi il numero di nuovi principi attivi scoperti diminuiscono e la loro approvazione diventa sempre più onerosa.

Attualmente, nessun farmaco è immesso su mercato senza un proprio programma di rilascio che si intende incluso nella forma farmaceutica stessa. In risposta a tale esigenza sono state proposte proposte piattaforme di rilascio di farmaci: dispositivi capaci di contenere, dosare e rilasciare il farmaco con un velocità e durata appropriate.

Senza considerare i coniugati, i dispositivi per il rilascio di farmaci somministrati per via orale sono divisi in due categorie: matrici e reservoir. La scelta fra questi due sistemi dipende dalle caratteristiche del farmaco e dalla cinetica di rilascio che si vuole ottenere. In generale, le matrici sono considerate più affidabili in termini di rilascio, meno costose, facilmente producibili e facili da formulare, e poco soggette a malfunzionamenti.

La famiglia delle matrici si può suddividere in tre tipi definite: inerti, erodibili o rigonfiabili ognuna delle quali caratterizzata per un proprio meccanismo cinetico. Le matrici inerti (Figura 1) non interagiscono con i fluidi in cui sono immersi, la cessione del farmaco dipende esclusivamente dalla solubilità del farmaco e dalla porosità della matrice. Una volta a contatto con il mezzo di dissoluzione il farmaco si solubilizza e

abbandona la matrice in cui è disperso lasciando uno scheletro costituito dagli eccipienti che formano il monolite; il volume della compressa rimane costante mentre la sua massa totale si riduce.

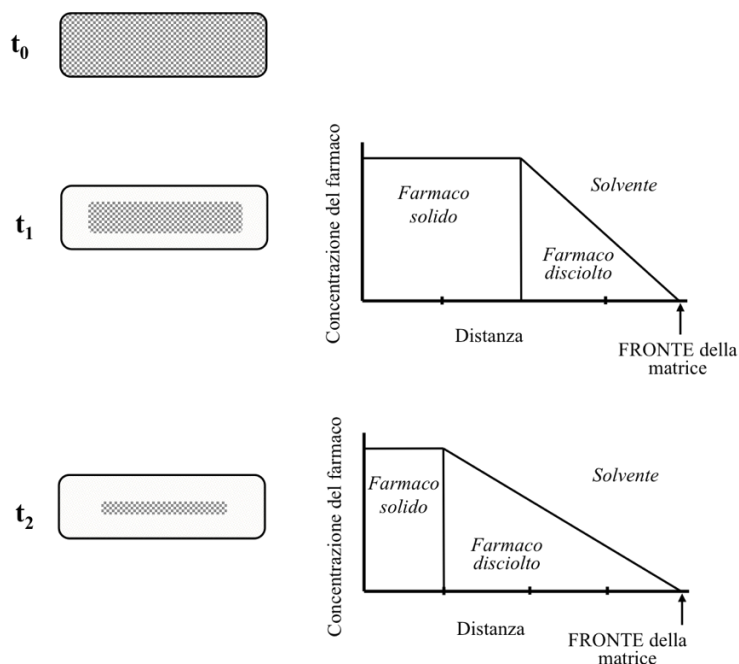


Figura 1. Rappresentazione grafica del meccanismo di funzionamento di una matrice inerte.

Le matrici erodibili (Figura 2) interagiscono con il mezzo di dissoluzione in cui sono immersi: la cessione del farmaco avviene attraverso la lenta erosione della matrice. Il meccanismo di rilascio del farmaco è in questo caso governato dalla solubilità del polimero che lentamente dissolve liberando il principio attivo. Per tale fenomeno il volume della matrice varia diminuendo all'aumentare della quantità di farmaco ceduto.

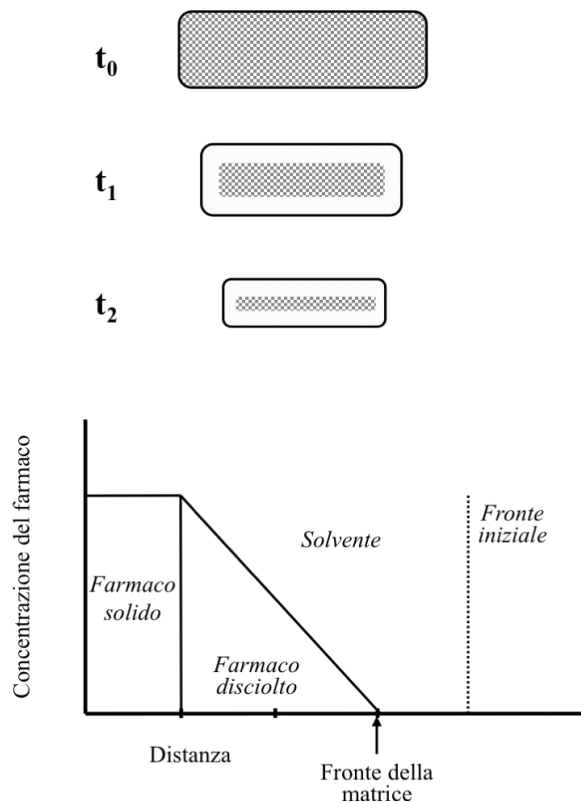


Figura 2. Rappresentazione grafica del meccanismo di funzionamento di una matrice erodibile

Le matrici rigonfiabili (Figura 3) sono tipicamente sistemi di rilascio a dimensioni variabili, esse interagiscono con il medium di dissoluzione gelificando nella porzione più esterna. Tale fenomeno è alla base del meccanismo di liberazione del farmaco. Una volta venuta a contatto con il fluido la matrice forma uno strato di gel che offre una barriera alla diffusione del farmaco prolungandone di fatto la cessione. Il volume della matrice rigonfiabile si modifica in modo antitetico: in un primo tempo tende ad

aumentare a causa del fenomeno di rigonfiamento e gelificazione, in seguito una volta raggiunta la massima espansione tende ad erodere riducendo le proprie dimensioni.

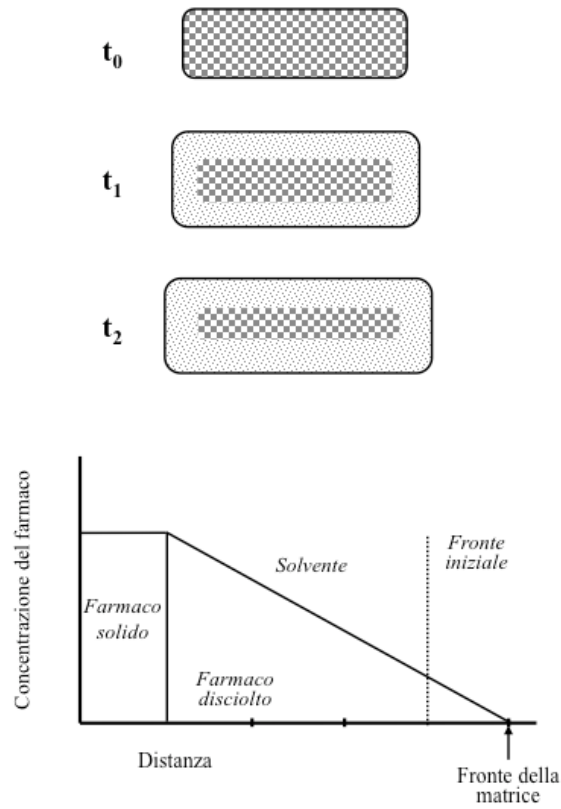


Figura 3. Descrizione grafica del meccanismo di funzionamento delle matrici rigonfiabili

1.1 Matrici Rigonfiabili

Numerose forme farmaceutiche a rilascio modificato sono costituite da sistemi a matrice ed, in particolare, da matrici rigonfiabili (1,2,3).

Si tratta di sistemi monolitici preparati per compressione di una miscela di farmaco e polimero idrofilo rigonfiabile (4). La particolarità di queste matrici è legata al tipo di polimero utilizzato come elemento di controllo del rilascio. Tra i polimeri naturali e sintetici, la gomma guar, la gomma karaya, il polietileneossido (PEO), il polivinilalcol (PVA), i derivati semisintetici della cellulosa sono largamente utilizzati. Tra gli eteri di quest'ultimo, l'idrossipropilmetilcellulosa (HPMC) è il polimero più impiegato nella preparazione di sistemi a rilascio modificato orale per la facile maneggevolezza, reperibilità e la bassa tossicità (3,5,6).

Come detto in precedenza, il meccanismo di rilascio dipende dalla formazione di uno strato di gel in cui il farmaco si trova disciolto o disperso ed il cui spessore aumenta in base al tempo di contatto con il solvente.

Lo strato di gel s'idrata progressivamente e, a seguito della solvatazione continua, le catene del polimero si districano ed il polimero stesso si dissolve (4,7,8). I sistemi rigonfiabili a rilascio modificato sono matrici in cui il farmaco è essenzialmente immobile in quanto il polimero allo stato secco si trova nello stato vetroso. Quando il polimero è idratato, e quindi nello stato gommoso, il farmaco può diffondere. Quando la matrice viene a contatto con il solvente, le catene molecolari passano dallo stato vetroso

allo stato gommoso, fenomeno che è accompagnato da un aumento di volume dovuto alla mobilità delle catene di polimero (4).

La quantità di farmaco rilasciata nel tempo dipende quindi dall'interazione tra acqua, polimero e farmaco e dall'entità del rigonfiamento della matrice: maggiore è lo spessore dello strato di gel più lentamente il farmaco viene rilasciato nella soluzione circostante, poiché è più lungo il cammino di diffusione che deve percorrere per raggiungere il mezzo di dissoluzione.

Le caratteristiche chimico-fisiche del polimero utilizzato per la preparazione di questi sistemi matriciali, influenzano notevolmente le cinetiche di rilascio. Numerose ricerche sono state condotte a questo proposito, al fine di adattare questi sistemi a nuove esigenze terapeutiche (5,9).

In particolare il controllo del rilascio del farmaco da matrici di HPMC è influenzato da numerose variabili formulative come la quantità di polimero, il suo peso molecolare e la sua viscosità e il suo particle size (16) ; la quantità e la solubilità del farmaco; il tipo di eccipiente; la forma e le dimensioni delle compresse; l'area della matrice a contatto con il solvente (10).

L'effetto della geometria della matrice sul rilascio di farmaco è ancora oggi oggetto di studio e di ricerca (10,11,12,13). Siepmann et al. hanno esaminato l'effetto del rapporto raggio/altezza (aspect ratio) di matrici cilindriche di differenti dimensioni e forma geometrica, sulla liberazione del farmaco (13). Matrici di HPMC aventi stessa area superficiale ma differente rapporto (area superficiale/volume) S/V, mostrano differenti

cinetiche di rilascio. Compresse con elevati valori S/V hanno profili di rilascio più veloci. La velocità di rilascio risulta quindi direttamente proporzionale al rapporto S/V, variabile fondamentale per il controllo della liberazione del farmaco (10,12,14). Per cui variando la forma della compressa si può modificare il rapporto S/V ed ottenere una cinetica di rilascio che si avvicini a quella ricercata (10). Una tecnica per variare il rapporto tra area di rilascio e volume della matrice consiste nella applicazione di un rivestimento impermeabile sulla matrice idrofila. Questo è un ulteriore fattore che può influenzare il rilascio, essendo questo dipendente dall'area esposta al mezzo di dissoluzione (5). Colombo et al. hanno studiato matrici di HPMC in cui un rivestimento impermeabile era stato applicato su porzioni diverse della superficie esterna della matrice, al fine di modificare l'area disponibile alla penetrazione del solvente e al rilascio del farmaco (15). Il rivestimento di più porzioni della matrice provocava un rallentamento nella cinetica di rigonfiamento del polimero idrofilo, che si ripercuoteva sul meccanismo di trasporto del farmaco, determinando una diminuzione della velocità di rilascio ed un cambio di cinetica.

1.2 Dome Matrix Technology

Fino ad ora le forme matrici hanno assicurato un rilascio prolungato del farmaco al fine di mantenere a lungo concentrazioni plasmatiche attive, riducendo gli effetti collaterali ed il numero di somministrazioni. Nel ventunesimo secolo, nuove esigenze s'impongono in terapia come: una cinetica di rilascio versatile, la personalizzazione della dose somministrata, il controllo del rilascio del farmaco sia nel tempo che in particolari sedi anatomiche, oltre all'esigenza di semplificare terapie che richiedono l'associazione di più farmaci nella stessa forma di dosaggio.

Recentemente Colombo et al. hanno sviluppato una nuova tecnologia di rilascio la quale permette la formulazione di farmaci tradizionali e/o biotecnologici in forme di dosaggio per veicolare i principi attivi in maniera più mirata, tale tecnologia è denominata "assemblaggio modulare".

Il modulo o unità di rilascio (che semplificando può essere assimilata ad una compressa) esibente una propria cinetica di liberazione del farmaco. Il modulo Dome Matrix è una compressa avente forma di disco con una base concava e una convessa (Figura 4).



Figura 4. Modulo Dome Matrix[®]: compressa avente caratteristica forma di disco con una base concava e una convessa la cui sezione assiale appare come una cupola

La particolare forma è funzionale all'assemblaggio. Assemblando due o più moduli è possibile ottenere un rilascio nel tempo e nello spazio che dipende fortemente da come i moduli sono stati messi insieme. I moduli di rilascio possono essere assemblati in due configurazioni definite a camera vuota e stacked (impilata) (Figura 5). La conformazione a camera vuota si costruisce assemblando per incastro due moduli diversi faccia concava contro faccia concava, grazie ad una protrusione anulare sulla faccia concava di uno dei due moduli recentemente introdotta nella costruzione del modulo.

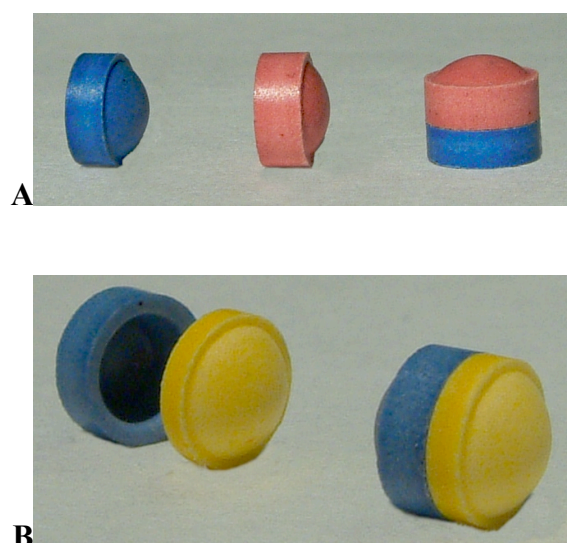


Figura 5. Moduli Dome Matrix[®] assemblati in configurazione impilata (A) e in configurazione a camera vuota (B).

Questo tipo di assemblato è capace di galleggiare sui fluidi grazie alla camera d'aria interna che si viene a creare; tale caratteristica galleggiante può essere sfruttata per un rilascio controllato nello stomaco. La stessa configurazione può essere utilizzata per un rilascio colon-specifico allorché la cavità venga riempita con un farmaco che protetto dai due moduli non entri in contatto con l'ambiente gastrico e intestinale. La conformazione impilata permette invece un controllo temporale del farmaco. Inoltre ogni modulo può contenere un farmaco diverso, permettendo di riunire in una sola unità più principi attivi utilizzati in una terapia complessa superando, eventuali incompatibilità di tipo chimico e riducendo inoltre le somministrazioni per il paziente.

In precedenza è stato caratterizzato il meccanismo cinetico di rilascio dei moduli Dome Matrix[®], dimostrando come i singoli moduli a parità di formulazione e farmaco contenuto mostrano un rilascio di principio attivo in vitro del tutto simile a quello di una matrice cilindrica avente lo stesso peso e la stessa dimensione. Studiando il rilascio da una sola faccia del modulo, si è potuto osservare che la velocità di rilascio dalle due facce (concava e convessa) era molto diversa. In particolare si è scoperto che il rilascio di farmaco era più veloce dalla faccia convessa che dalla concava. Questa prima osservazione fu utile per capire come già il modulo in sé avesse caratteristiche di flessibilità di rilascio: sfruttando le varie facce del modulo è possibile rilasciare il farmaco con velocità diverse senza dover preparare nuove formulazioni, ma semplicemente mettendo insieme o rivestendo in maniera appropriate i moduli (17).

Assemblando moduli aventi stessa formulazione in configurazione stacked, la velocità con cui il farmaco viene rilasciato si riduceva con l'aumentare del numero di moduli assemblati. Impilando i moduli, le superfici concava e convessa a contatto scompaiono. Pertanto l'incremento di massa e di superficie di rilascio del sistema assemblato differisce con il numero dei moduli messi assieme. I moduli assemblati in void configuration (faccia concava - faccia concava) mostrano la peculiare capacità di galleggiare in vitro e di rallentare ulteriormente il rilascio di farmaco se paragonata con moduli di pari formulazione, ma assemblati in configurazione impilata (17).

1.3 Moduli Dome Matrix[®] : Interlocking Technology

In precedenza i moduli fabbricati avevano stessa forma e dimensioni e l'assemblaggio di due o più moduli avveniva sfruttando essenzialmente due tecniche diverse: uso di una colla o saldatura ad ultrasuoni.

Tali tecniche risultavano però problematiche su scala industriale in particolar modo la saldatura ad ultrasuoni, nonostante fosse efficace, era considerata una tecnica che difficilmente potesse essere utilizzata per produzione su larga scala perché troppo lenta. Per tale motivo sono stati ideati dei moduli che potessero essere assemblati più velocemente e senza utilizzo di adiuvanti. Sono stati così disegnati dei moduli in modo che la loro forma fosse funzionale all'assemblaggio per incastro (interlocking).

I moduli così si differenziarono in due gruppi: maschi (male) e femmina (female) (Figura 6). I moduli maschi presentavano una protrusione anulare sulla faccia concava assente sulla faccia concava del modulo femmina e necessario per l'assemblaggio fra i due moduli faccia concava contro faccia concava. La protrusione anulare del modulo maschio si inserisce nella concavità del modulo femmina a dare la configurazione a camera vuota.

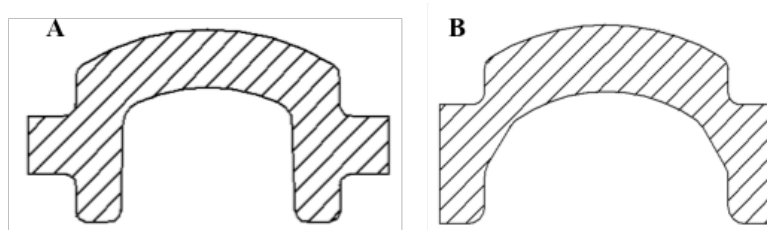


Figura 6. Moduli Dome Matrix[®] interlocking technology: modulo maschio provvisto di protrusione anulare (A), modulo femmina (B).

Le facce convesse di entrambi i moduli sono state sagomate in modo che le pareti laterali dei moduli femmina potessero agganciare la cupola di un modulo femmina o maschio. Questo tipo di tecnica permette un assemblaggio più rapido applicando una leggera pressione sui moduli in modo da attivare il meccanismo di incastro ed ottenere un unico monolite.