

TERAPIA DEL DOLORE
ASPETTI TECNOLOGICI E NORMATIVI

Le raccomandazioni dell'OMS (1996), per il trattamento del dolore, si basano su :

- uso di formulazioni farmaceutiche ad azione prolungata;
- mantenimento di concentrazioni plasmatiche costanti di analgesico per garantire un controllo continuo del dolore;
- minimizzazione degli effetti indesiderati degli analgesici;
- uso di formulazioni a pronto rilascio per il trattamento del dolore acuto.

SOMMINISTRAZIONE TRANSDERMICA

Vantaggi

- Si possono mantenere **concentrazioni plasmatiche costanti** di farmaco.
- E' possibile **ridurre** sia **la frequenza di somministrazione** che i problemi di sovra e sotto dosaggio.
- La **durata dell'effetto terapeutico** può essere **prolungata** rispetto alle forme di dosaggio convenzionali.
- **Migliore compliance** da parte del paziente.
- **E' possibile evitare il "first pass" epatico.**
Il farmaco può, comunque, subire processi metabolici a livello cutaneo. L'effetto terapeutico desiderato può essere ottenuto impiegando dosi di farmaco inferiori rispetto a quelle adoperate, ad esempio, per via orale.
- Si possono **minimizzare le variazioni intra ed interindividuali.**

SOMMINISTRAZIONE TRANSDERMICA

Vantaggi

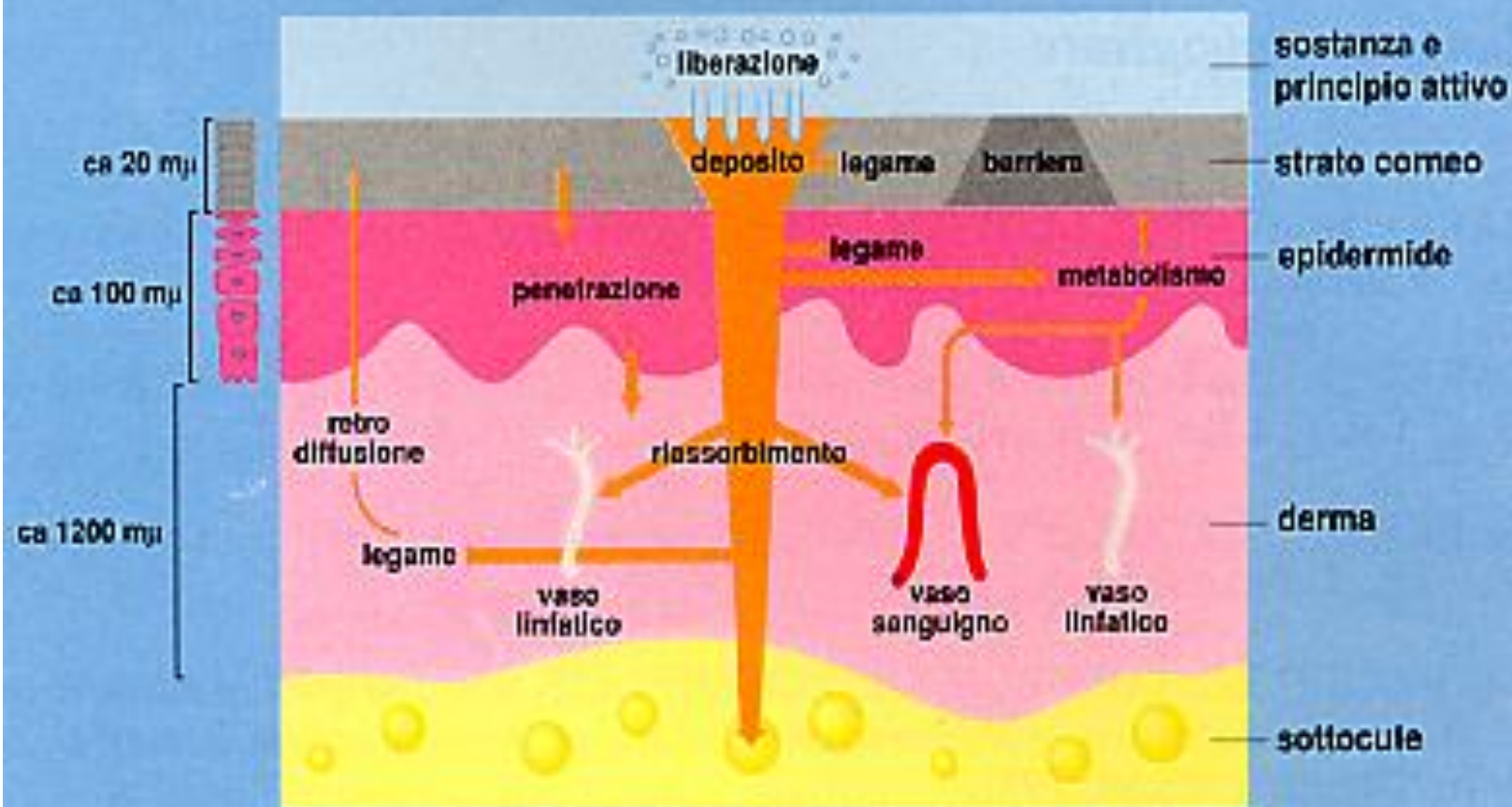
- Si può sospendere il trattamento per semplice rimozione del sistema.
- Si possono somministrare farmaci a basso indice terapeutico.
- Indipendenza dalla capacità d'assorbimento intestinale e all'assunzione di cibo
- Ideale per i pazienti con difficoltà di deglutizione e/o disturbi gastro-intestinali
- Semplicità d'uso

SOMMINISTRAZIONE TRANSDERMICA

Limiti

- **Proprietà di barriera dello strato corneo:** costituito da diversi strati di cellule morte, appiattite, cheratinizzate, immerse in una matrice lipidica.
- **Caratteristiche chimico-fisiche del farmaco**
- **Attività del farmaco:** è possibile utilizzare la via transdermica solo per farmaci attivi a basse concentrazioni ematiche.
- **Tossicità cutanea:** il farmaco non deve causare effetti tossici (irritazioni, reazioni allergiche, infiammazioni etc.)

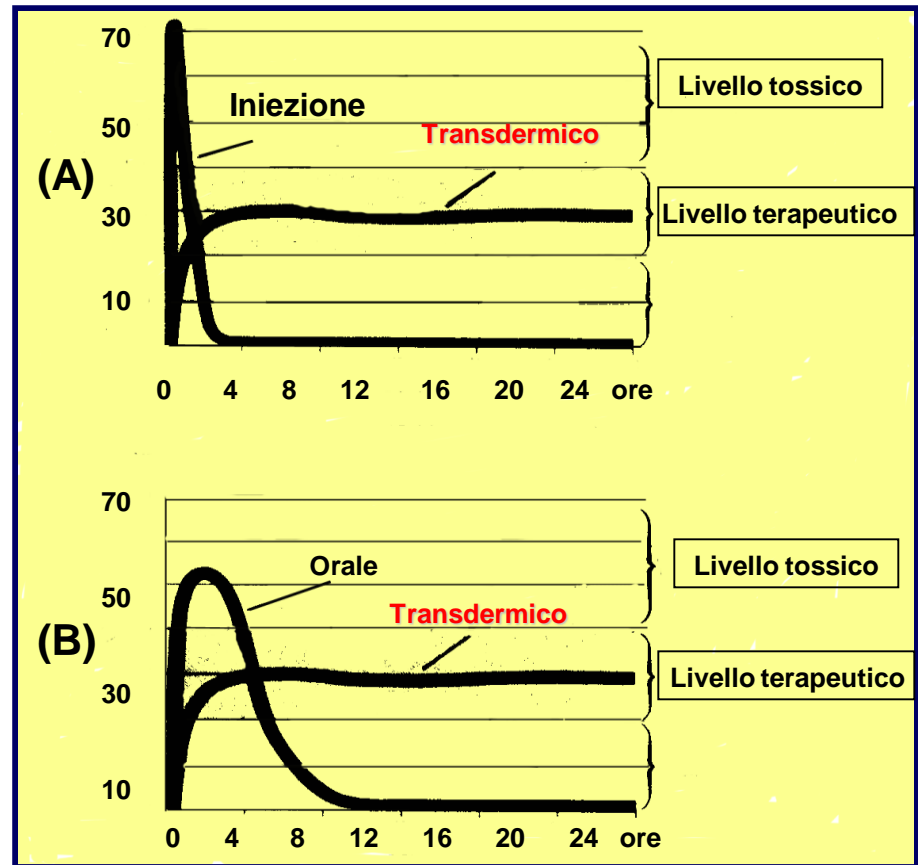
SOSTANZA E PRINCIPIO ATTIVO



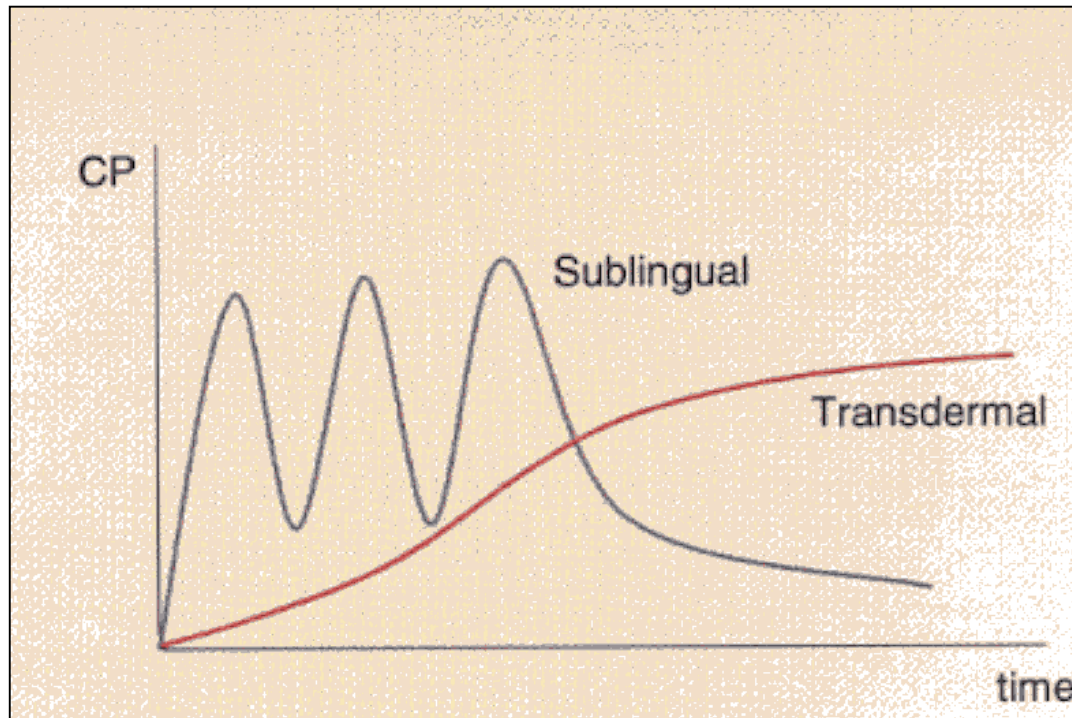
Confronto tra i livelli ematici di farmaco dopo somministrazione per via transdermica ed endovenosa (A) oppure orale (B)

La somministrazione transdermica consente di ottenere livelli ematici costanti, nell'intervallo terapeutico, per un periodo più lungo rispetto alla somministrazione per via orale o per via endovenosa.

Si possono evitare gli effetti tossici legati al picco di concentrazione ematica e le somministrazioni ripetute nell'arco delle 24 h.



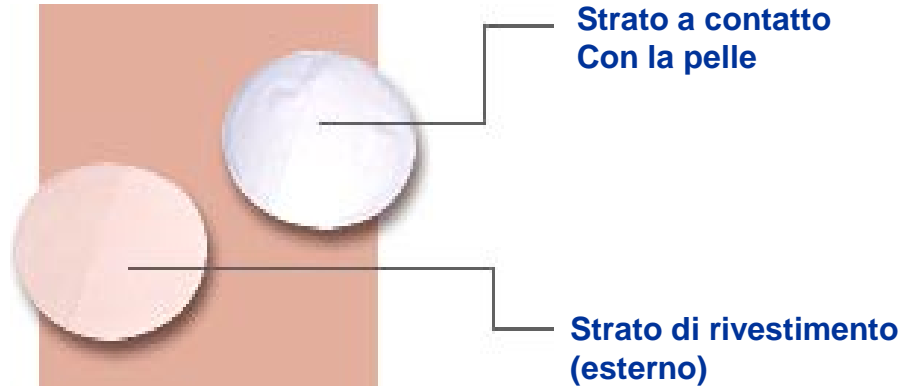
Confronto tra somministrazione transdermica e sublinguale



CEROTTI TRANSDERMICI

Sono costituiti da diversi strati sovrapposti:

- **Strato di rivestimento esterno**
- **Strato contenente il farmaco**
- **Strato adesivo**
- **Membrana semipermeabile**



In base alla struttura si dividono in:

1. **Sistemi a reservoir**
2. **Sistemi a matrice**

In base al numero di strati si dividono in:

1. **Sistemi monostrato**
2. **Sistemi multistrato**

CEROTTI TRANSDERMICI

Strato di rivestimento

Protegge il sistema dagli agenti esterni; previene l'evaporazione o perdite di farmaco o di altri eccipienti volatili; fornisce un supporto per gli altri strati; flessibile.

Materiali polimerici: polietilene, poliolefine, etilene vinilacetato (EVA).

Membrana semipermeabile

Controlla la velocità di rilascio del farmaco e conferisce resistenza meccanica al sistema.

Materiali polimerici: etilene vinilacetato (atossico, flessibile).

Strato contenente il farmaco

Matrice polimerica (semi)solido o reservoir (liquido o gel) nel quale il farmaco è disciolto o disperso.

Materiali: poliisobutilene, oli minerali, siliconi, PVP e polivinil alcool.

Strato adesivo

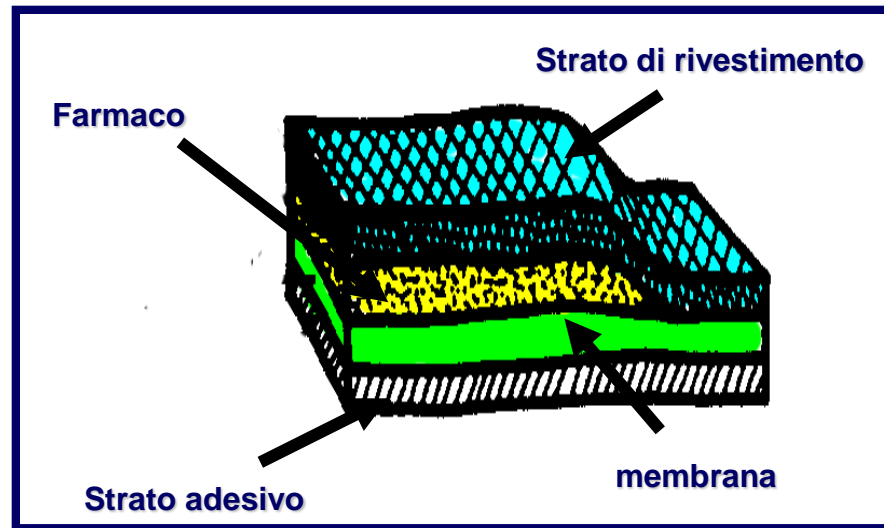
Consente l'adesione del sistema alla pelle. Può contenere il farmaco e gli eccipienti.

Materiali polimerici: acrilati, siliconi, poliisobutilene, gomme.

SISTEMI TRANSDERMICI A RESERVOIR

Sono caratterizzati dall'inclusione di un compartimento liquido contenente il farmaco in soluzione o in sospensione delimitato da una membrana di tipo semipermeabile che controlla la velocità di rilascio del farmaco.

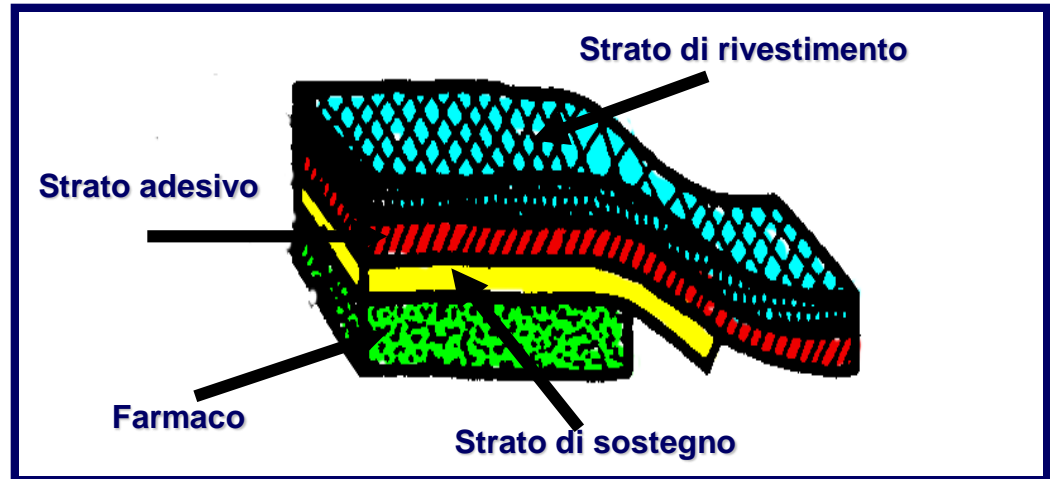
Lo strato adesivo sottostante può essere uno strato continuo sulla membrana oppure uno strato concentrico.



SISTEMI TRANSDERMICI A MATRICE

Sono caratterizzati dalla presenza di una matrice (semi)solida in cui il farmaco è solubilizzato o in sospensione. Lo strato adesivo può formare una struttura concentrica intorno alla matrice oppure può rappresentare esso stesso la matrice (sistemi monostrato).

Possono contenere anche uno strato di sostegno tra lo strato adesivo e quello contenente il farmaco.

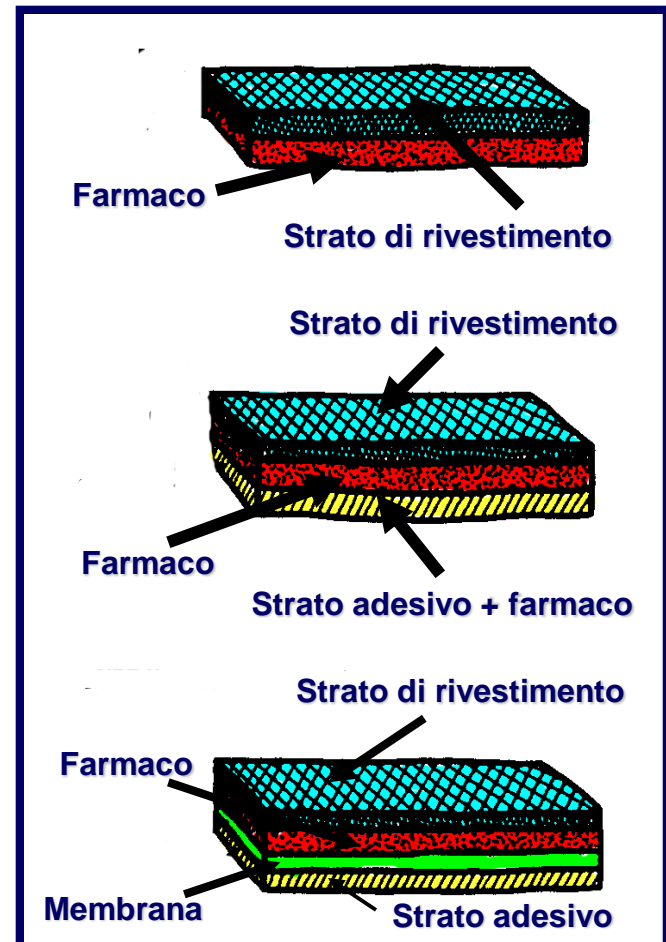


SISTEMI A STRATO SINGOLO O MULTISTRATO

Sistemi monostrato: il farmaco è incluso direttamente nello strato adesivo che fissa il sistema alla pelle.

Sistemi multistrato: può essere presente una membrana che controlla la velocità di rilascio del farmaco.

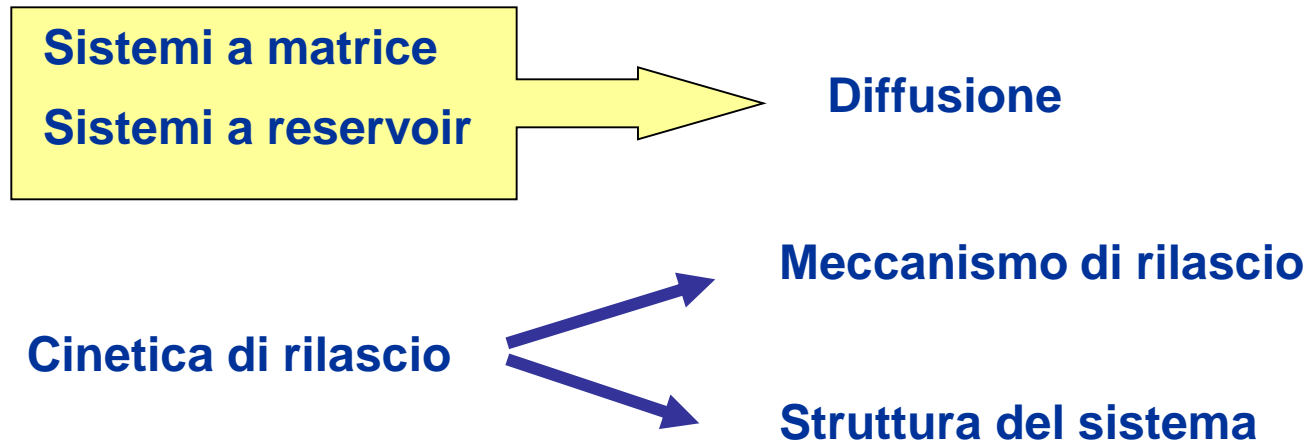
Possono contenere due strati adesivi di cui il superiore funge da reservoir mentre quello inferiore fornisce la dose di attacco e fissa il sistema alla pelle.



CEROTTI TRANSDERMICI

Rilascio del farmaco

Meccanismo di rilascio



$$\frac{dM}{dt} = \frac{A D \Delta C}{h}$$

- M = quantità di farmaco rilasciata al tempo t
- A = superficie di rilascio
- ΔC = gradiente di concentrazione tra superficie esterna ed interna del sistema
- h = spessore dello strato attraverso cui si verifica il rilascio

CEROTTI TRANSDERMICI

Sistemi a matrice

Presentano, in ogni loro parte, una struttura statisticamente e macroscopicamente omogenea di tutti i componenti.

Cinetica di diffusione (equazione di Higuchi)

$$M_t = A [D C_s (2C_0 - C_s) t]^{\frac{1}{2}}$$

M_t = quantità di farmaco che diffonde al tempo t

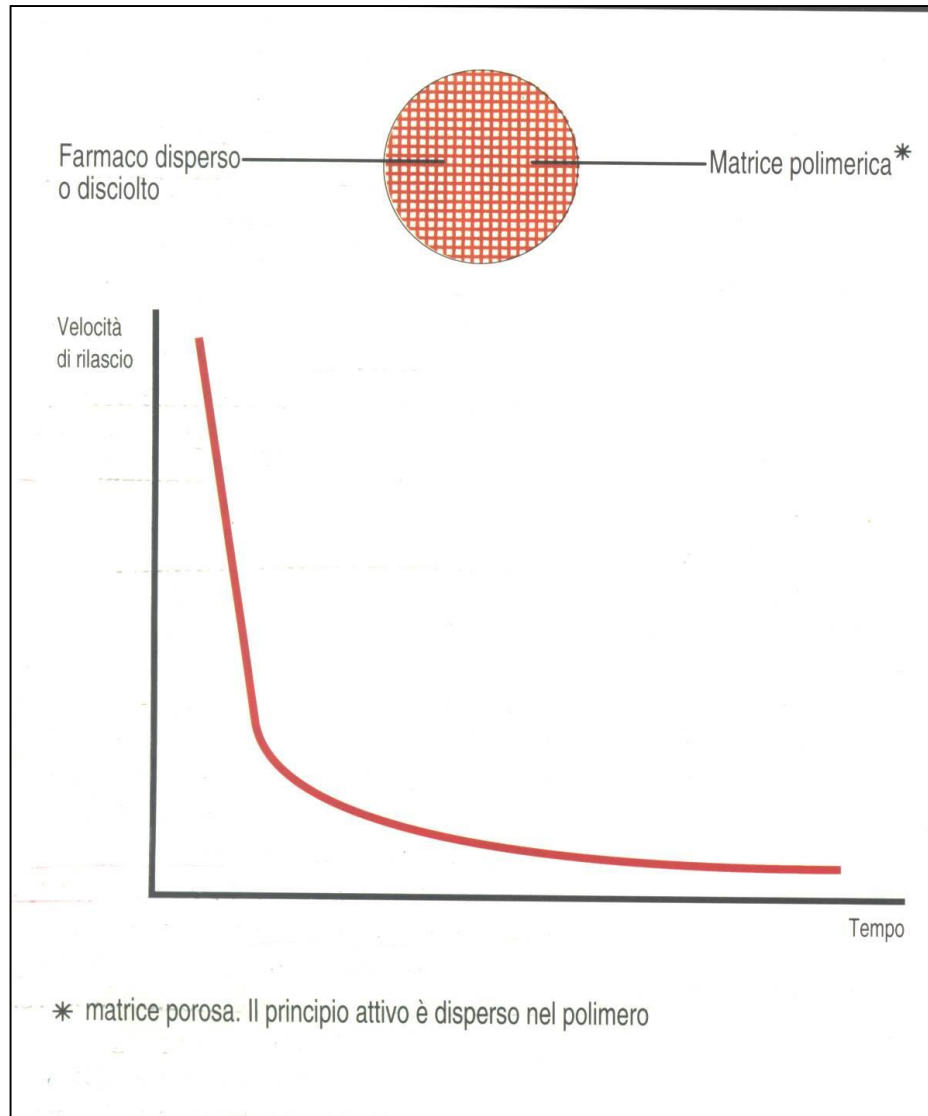
A = area attraverso la quale si verifica la diffusione

D = coefficiente di diffusione del farmaco nella matrice

C_s = concentrazione di saturazione

C_0 = concentrazione iniziale

Sistema a matrice



CEROTTI TRANSDERMICI

Sistemi a reservoir

Sono costituiti da un nucleo centrale (contenente il farmaco disciolto o disperso) circondato da una membrana polimerica.

Cinetica di rilascio (derivazione della 1^a Legge di Fick)

$$\frac{dM}{dt} = \frac{2h D K C_s}{\ln(r_o - r_i)}$$

$$\frac{2h}{\ln(r_o - r_i)}$$

= Fattore geometrico: dipende dalla geometria del sistema

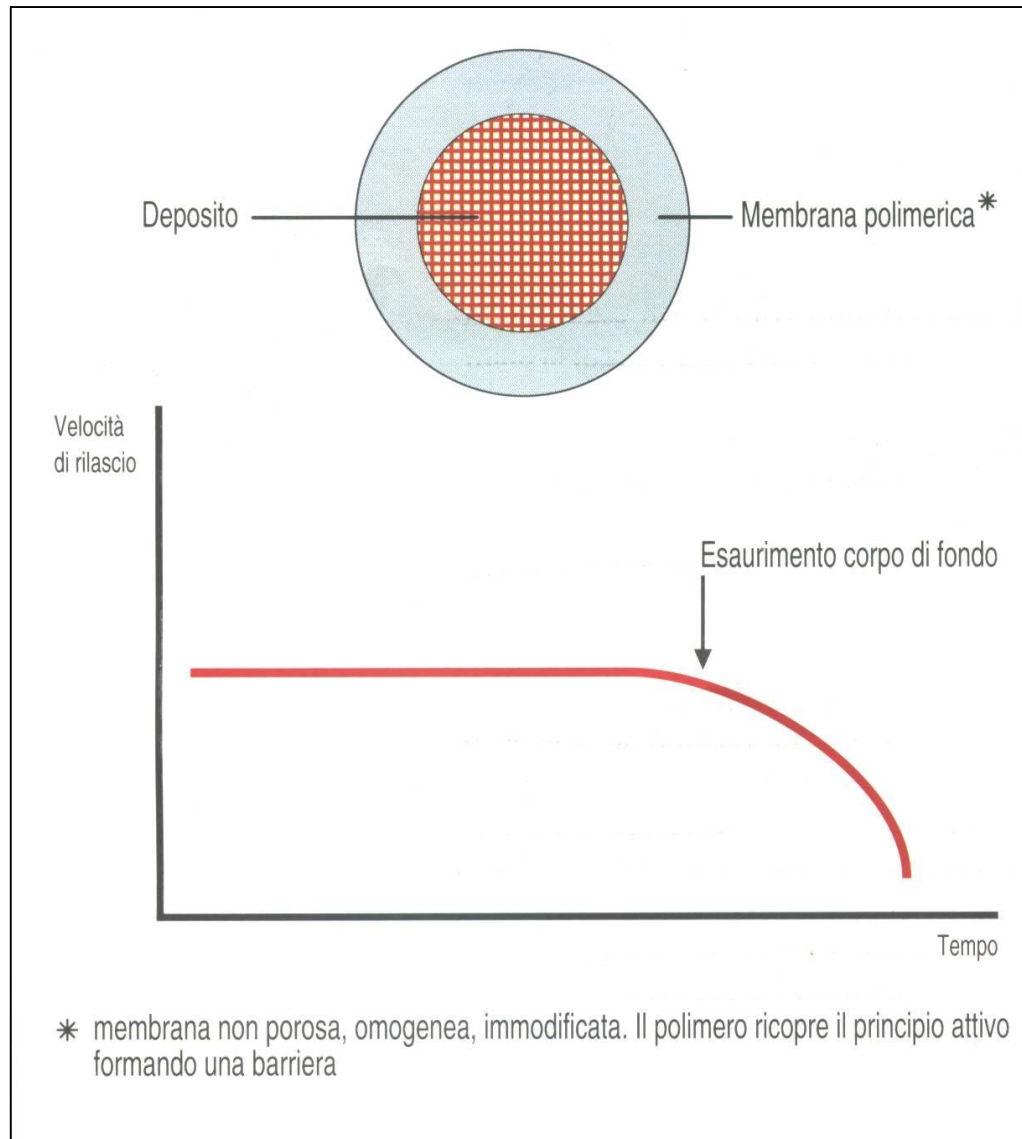
DK

= Fattore dipendente dalle resistenze diffusionali e dalle interazioni opposte al farmaco da parte del polimero che circonda il nucleo

C_s

= concentrazione di saturazione del farmaco

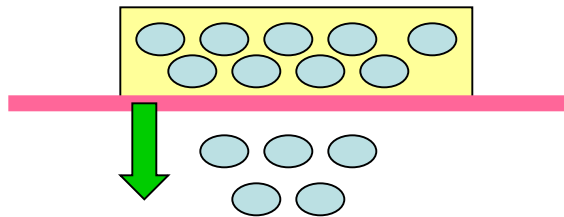
Sistema a reservoir



CEROTTI TRANSDERMICI

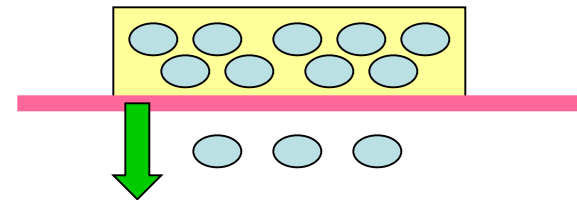
Controllo del rilascio del farmaco

Pelle più permeabile



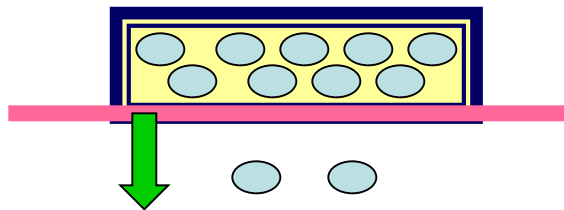
Veicolo
Convenzionale

Pelle meno permeabile

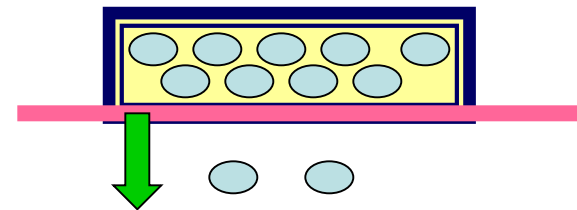


Pelle

TDS



Pelle



La velocità di rilascio del farmaco dal TDS è $<$ della velocità di penetrazione del farmaco attraverso la pelle

CEROTTI TRANSDERMICI

Fentanyl

Farmaco analgesico che si comporta da agonista puro dei recettori μ degli oppiacei ma è in grado di legarsi anche ai recettori K e δ . Ha una elevata potenza (10 $\mu\text{g}/\text{Kg}$) pari a circa 100 volte quella della morfina, breve semivita (3.7 h), elevato metabolismo epatico, scarsa biodisponibilità orale (30%).

Può indurre depressione respiratoria dose dipendente.

Caratteristiche fisico chimiche

Basso peso molecolare

Elevata lipofilia

Elevata potenza

CEROTTI TRANSDERMICI

Fentanyl

L'uso del fentanyl transdermico è indicato in pazienti che non possono assumere oppioidi per via orale o per via sottocutanea continua e che utilizzano una dose di oppioide costante.

E' sconsigliato in pazienti naive agli oppioidi e in caso di dolore acuto.

I sistemi transdermici, rilasciano, rispettivamente, 25, 50, 75 e 100 $\mu\text{g/h}$ di fentanyl per 3 giorni (Durogesic, Fentanyl Hexal, Fentanil Zentiva).

Sistemi a "reservoir" multistrato con una membrana che controlla la velocità di rilascio del farmaco (Durogesic, Fentanyl Hexal) oppure sistemi a matrice (Fentanil Zentiva).

La somministrazione per via transdermica incrementa il tempo di semivita (17 h) rispetto a quella endovenosa (6 h).

CEROTTI TRANSDERMICI

Fentanyl

Sistema a reservoir (Durogesic)

costituito da un serbatoio contenente il farmaco (principio attivo + eccipienti) e da quattro strati funzionali, più uno strato protettivo da rimuovere prima dell'uso

Serbatoio di farmaco

Idrossietilcellulosa,
acqua purificata

etanolo 95% (rilascio nell'arco delle 72 ore inferiore a 0,2 ml)

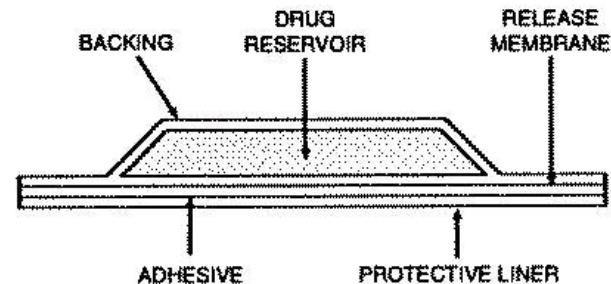
Componenti del cerotto

Strato di copertura: poliestere/etilen-vinil acetato

Membrana di rilascio: etilen-vinil acetato/(9% vinilacetato)

Superficie adesiva: silicone adesivo

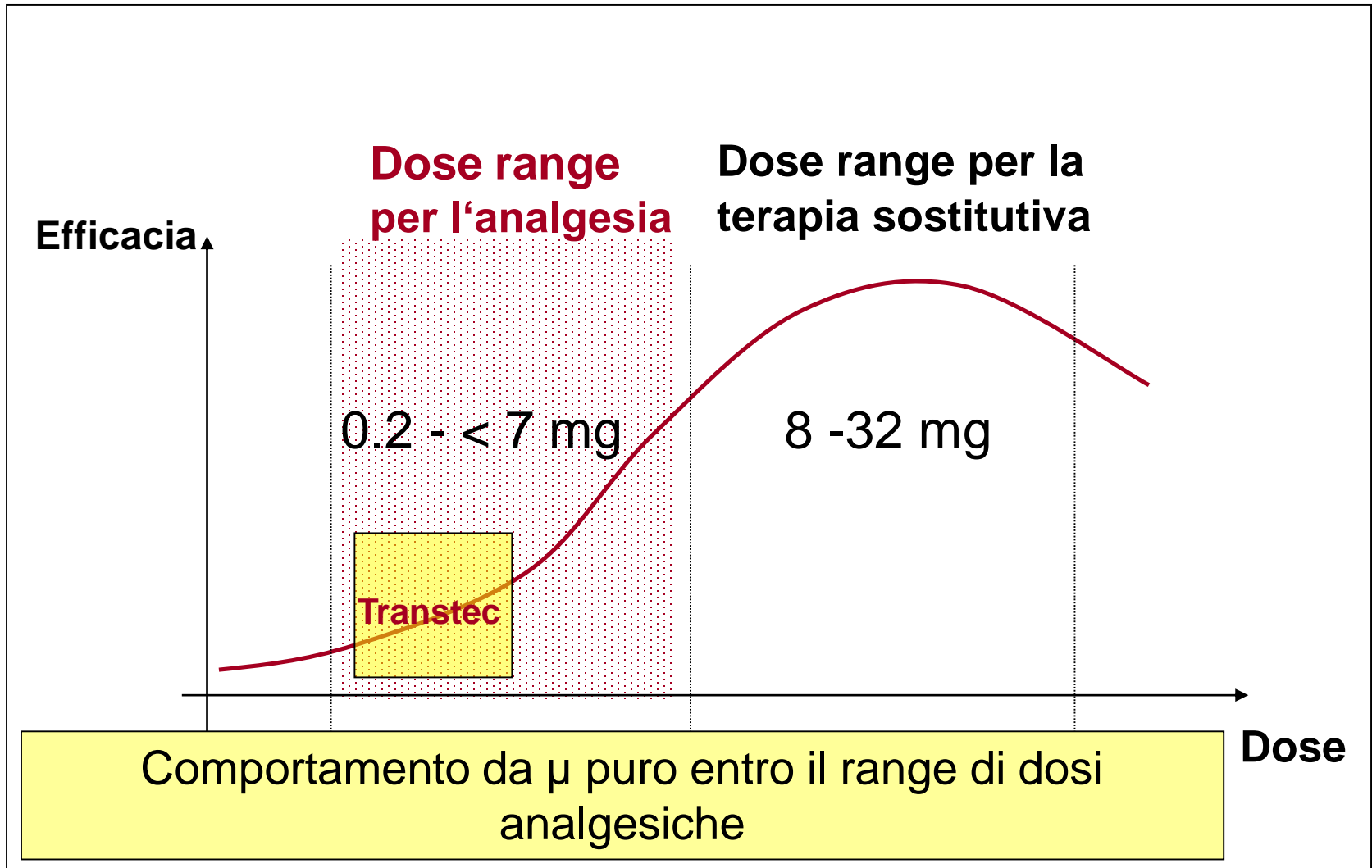
Membrana protettiva: fluorocarbonio diacrilato/poliestere



Buprenorfina

- A dosi analgesiche (0.2-7 mg) si comporta da agonista puro del recettore μ degli oppiacei. Occupa in modo transitorio e reversibile il recettore μ e tale occupazione recettoriale non persiste oltre la durata dell'effetto analgesico. 25-50 volte più potente della morfina, ma meno efficace.
- A dosi superiori (8-32 mg, utilizzate nella disassuefazione), compare un appiattimento della curva dose-risposta che le conferisce sicurezza terapeutica evitando depressione respiratoria ed euforia, quest'ultima responsabile del potenziale d'abuso.
- La curva dose-risposta a campana è imputabile all'interazione con i recettori ORF-1, da cui deriverebbe anche la bassa tendenza a dare tolleranza e dipendenza.
- L'azione analgesica compare molto prima dell'occupazione di tutti i recettori μ , per cui è possibile associare altri analgesici oppiacei quali tramadolo, morfina, e fentanyl. Non riduce l'attività analgesica di un oppioide somministrato successivamente in caso di terapie croniche o di rotazione degli oppioidi.

Buprenorfina: curva dose-risposta

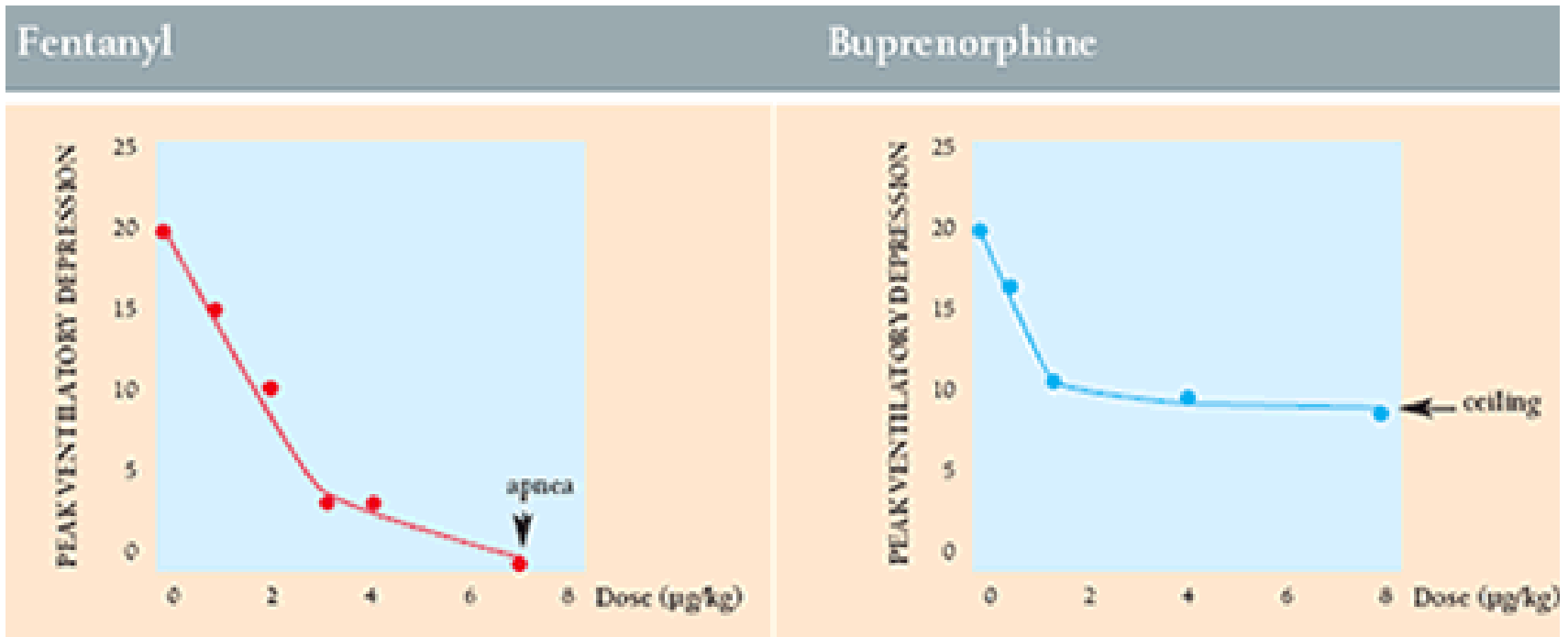


Buprenorfina

- E'efficace nel dolore sia nocicettivo che neuropatico in quanto azione analgesica è indipendente dall'eziopatogenesi del dolore.
- Dopo il legame al recettore μ per gli oppioidi, la trasduzione del segnale avviene anche grazie all'interazione con proteine G PTX-insensibili, a differenza di morfina e fentanyl, e ciò può spiegare la sua efficacia nel dolore neuropatico.
- Rispetta la funzione immunitaria, particolarmente importante nei soggetti immunodepressi (anziani, oncologici, diabetici, ecc.).
- E' somministrabile nel paziente nefropatico. La farmacocinetica di buprenorfina non si modifica nei pazienti sottoposti a dialisi: il farmaco può essere somministrato senza adeguamento posologico a differenza di fentanyl e morfina.

Depressione respiratoria: buprenorfina versus fentanyl

Buprenorfina, a differenza di fentanyl, induce una riduzione massima del 50% rispetto al basale



Relazione dose-risposta di buprenorfina e fentanyl rispetto al picco di depressione respiratoria. Sono riportati i valori medi minimi di ventilazione registrati in 48 volontari sani oppioidi-naive

CEROTTI TRANSDERMICI

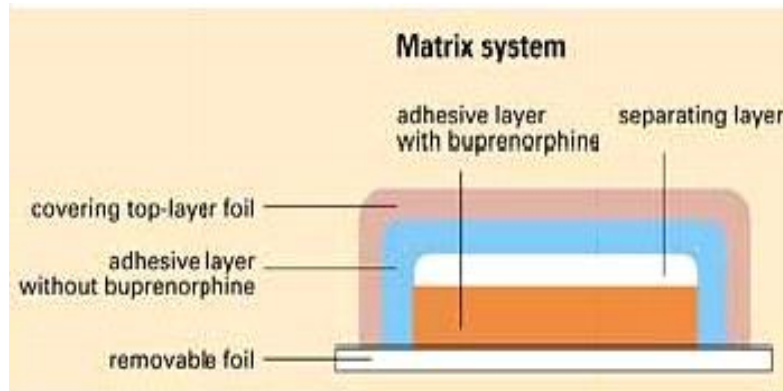
Buprenorfina

1. elevata lipofilia
2. potenza
3. basso peso molecolare

CEROTTI TRANSDERMICI

Buprenorfina

TRANSTEC®



sistema a matrice

CEROTTI TRANSDERMICI

Buprenorfina

Nel cerotto a matrice, il principio attivo è uniformemente distribuito e viene rilasciato alla dose di 35, 52,5 , 70 mcg/h secondo il gradiente di concentrazione (forza osmotica).

Il rilascio costante ed uniforme garantisce concentrazioni ematiche stabili, senza “picchi” a rischio di effetti collaterali e senza “valli” a rischio di scoperta analgesica.

La copertura analgesica è garantita fino a 96 ore.

Il farmaco non può essere estratto rendendo impossibile l'uso improprio.

Il cerotto a matrice può essere tagliato dato che la quantità rilasciata è proporzionale alla superficie di cerotto applicata e non si altera in caso di danno meccanico.

E' possibile la titolazione ad inizio terapia se necessario (pazienti debilitati, anziani, insufficienza d'organo, ecc.).

CEROTTI TRANSDERMICI

Buprenorfina

Indicati nel trattamento del **dolore oncologico di intensità da moderata a severa** e del **dolore severo che non risponde agli analgesici non oppioidi**, mentre *non sono indicati nel trattamento del dolore acuto*.

Posologia: il cerotto viene applicato *fino a 96 ore*, consentendo *2 applicazioni la settimana* a giorni fissi (per esempio lunedì e giovedì), con notevole semplificazione della terapia analgesica, particolarmente utile nei pazienti in polifarmacoterapia (anziani, malati oncologici, ecc.)

Tabella di conversione

Dose giornaliera (mg)

Buprenorfina TDS ($\mu\text{g}/\text{h}$)	35	52.5	70	87.5	105	122. 5	140	
Tramadolo po	150	300	450	600				
Tramadolo sc/ev	100	200	300	400	500	600		
Morfina po	30	60	90	120	150	180	210	240
Morfina sc/ev	10	20	30	40	50	60	70	80
Ossicodone po		30		60		90		120
Idromorfone po	4	8	12	16	20	24	28	32
Fentanyl TTS ($\mu\text{g}/\text{h}$)		25		50		75		100
Buprenorfina sc/ev	0.3	0.6	0.9	1.2	1.5	1.8	2.1	2.4
Buprenorfina sl	0.4	0.8	1.2	1.6	2.0	2.4	2.8	3.2