

TACROLIMUS FORMULATO IN SUPPOSTE: LA TERAPIA GALENICA NELLE IBD



di **Rosalba Lombardo**,

Scientific and technical support - Compounding presso Acef

La preparazione galenica di supposte, microclismi e formulazioni semisolide rettali è diventata piuttosto rara e non fa certamente parte della routine quotidiana di un farmacista preparatore. Tuttavia, il basso costo e la semplicità di allestimento rendono questa via di somministrazione particolarmente interessante quando l'assunzione per via orale non è un'opzione praticabile a causa dell'età anagrafica del soggetto, della degradabilità del farmaco nei fluidi digestivi, dell'interferenza del cibo con l'assorbimento o ancora in caso di malattie che modificano l'assorbimento gastroenterico, in presenza di nausea, vomito o stato di incoscienza del paziente.

In particolare, le forme farmaceutiche rettali risultano un valido approccio alternativo per trattare le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI), note a livello internazionale come Inflammatory Bowel Diseases (IBD), tra cui le affezioni più diffuse sono la Malattia di Crohn e la rettocolite ulcerosa. La terapia di base prevista per contrastare tali patologie in fase attiva (da moderata a grave) prevede il ricorso a potenti farmaci antinfiammatori, come i corticosteroidi. Nonostante questi ultimi rappresentino un'opzione di trattamento efficace della malattia, in molti pazienti l'utilizzo prolungato può indurre una condizione di dipendenza o resistenza che vanifica i risultati della cura.

TACROLIMUS

Il tacrolimus è un antibiotico macrolide, isolato dal batterio del suolo *Streptomyces tsukubaensis* e appartenente al gruppo degli inibitori della calcineurina, una proteina implicata in numerosi processi biologici tra cui l'attivazione dei linfociti.

È proprio grazie alla sua capacità di inibire l'attività della calcineurina e, di conseguenza, la proliferazione dei linfociti T, che il tacrolimus esercita le sue importanti proprietà immunosoppressive.

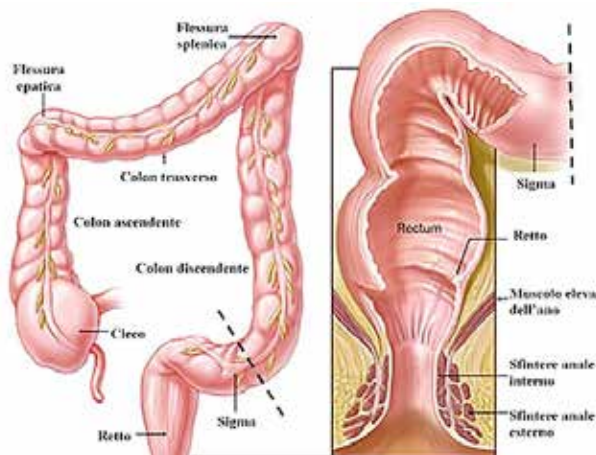
Le specialità medicinali che contengono questo attivo sono generalmente impiegate per prevenire le reazioni di rigetto dopo un trapianto d'organo, per il trattamento di malattie autoimmuni, nonché per la cura di psoriasi e dermatiti atopiche. Formulato in supposte, il tacrolimus può essere utilizzato per il trattamento delle IBD con un dosaggio giornaliero consigliato tra i 2 e 4 mg.

FIOSOLOGIA DEL RETTO

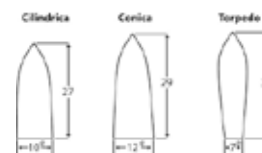
Il retto è l'ultimo tratto dell'intestino crasso, che sbocca verso l'esterno mediante l'orifizio anale. Caratterizzato da una lunghezza di 10-15 cm e da una superficie interna di 300 cm², il retto si suddivide in ampolla rettale, retto perineale e canale rettale. L'ampolla rettale è l'area dilatata dell'intestino in cui si trovano le vene emorroidali che rappresentano la via di assorbimento dell'attivo della supposta. Quest'ultima, infatti, dopo l'introduzione nel retto e a seguito della contrazione dei muscoli anali, viene spinta nella parte alta dell'ampolla rettale dove il principio attivo è rilasciato, assorbito e messo in circolo attraverso la vena iliaca e la vena cava inferiore, limitando l'effetto di primo passaggio.

PREPARAZIONI RETTALI

La XII edizione della Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana definisce le supposte come



preparazioni di consistenza solida a dose singola, somministrate per via rettale proprio per la loro forma e consistenza. Possono presentare una forma conica, cilindrica o a torpedino, superficie liscia e peso tra 1 e 3 g. Le supposte possono contenere uno o più principi attivi diversi disciolti, emulsionati o sospesi in veicoli che liberano l'attivo/i, fondendosi, dissolvendosi o disperdendosi alla temperatura corporea, esercitando un'azione locale o sistemica.



I veicoli o eccipienti conferiscono alla supposta la consistenza necessaria alla somministrazione rettale e influiscono in modo determinante sul rilascio e sull'assorbimento dei principi attivi. In particolare, gli eccipienti utilizzabili si distinguono in lipofili e idrofili. I lipofili possono essere di origine naturale (come il burro di cacao) o semisintetica (come il WITEPSOL[®], una miscela di mono, di e trigliceridi semisintetici solidi). Essi fondono alla temperatura corporea di 37° per liberare gli attivi.

Gli eccipienti idrofili, come polietilenglicoli (PEG) e glicerina stearato, possono fondere ad una temperatura superiore a quella rettale e necessitano di sciogliersi o disperdersi nel muco o nelle secrezioni rettali.

FORMULAZIONE

Le supposte formulate con tacrolimus prevedono l'utilizzo dell'eccipiente lipofilo WITEPSOL H 15. Dato che quest'ultimo è una polvere bianca o semi bianca insolubile in acqua, ma miscibile in olio, sarà incorporato in un eccipiente lipofilo.

INGREDIENTI

TACROLIMUS MONOIDRATO EP GTDP 2-4 mg
WITEPSOL H 15 (ECCIPIENTE PER SUPPOSTE) qb per 1 supposta

MODUS OPERANDI

FUSIONE ECCIPIENTE: Si procede con l'allestimento tramite fusione a caldo, fondendo la base WITEPSOL H 15 a bagnomaria a circa 35-40 °C.

AGGIUNTA PRINCIPIO ATTIVO: In un mortaio tritare finemente TACROLIMUS MONOIDRATO e setacciare se necessario. Sospendere TACROLIMUS uniformemente nella base lipofila fusa.

AGITAZIONE CONTINUA: Ridurre la temperatura ad un valore di pochi gradi superiore al punto di fusione. Mantenere sotto lenta agitazione la massa fusa al fine di evitare la sedimentazione del TACROLIMUS sospeso e l'inglobamento di aria.

RIPARTIZIONE: Versare la massa fusa nella cosiddetta "fase cremosa" negli STAMPI IN STRISCE ACEF per il dosaggio volumetrico. La "fase cremosa" indica la temperatura più bassa possibile compatibile con la viscosità e in grado di non pregiudicare il dosaggio volumetrico, ridurre il rischio di sedimentazione del principio attivo e uniformare la solidificazione. Gli eccessi di prodotto in ciascun alveolo dello stampo potranno essere successivamente eliminati con una spatola riscaldata.



RAFFREDDAMENTO: Lasciare solidificare lentamente la massa delle supposte per raffreddamento. Questa è una fase molto delicata, infatti, se avviene troppo bruscamente possono formarsi crepe, fessurazioni o canali. L'intervallo fra la temperatura di colata e quella di raffreddamento non dovrebbe essere superiore a 15°-20°C.

CONFEZIONAMENTO: Sigillare lo stampo con nastro adesivo per chiudere l'orifizio superiore dell'alveolo. Confezionare il blister in un astuccio di cartoncino.



PACKAGING

STAMPI IN STRISCE ACEF PER 10 SUPPOSTE DA g 2. Si tratta di blister monouso con alveoli preformati in PVC/PE che hanno la doppia funzione di stampo e di packaging primario da dispensare al paziente.

DATA LIMITE UTILIZZO

90 giorni.

MODALITA' D'USO

Lavarsi accuratamente le mani. Sdraiarsi sul fianco con la parte inferiore della gamba distesa e la parte superiore della gamba piegata in avanti verso la pancia. Sollevare la natica superiore. Inserire la supposta, con l'estremità appuntita per prima, con il dito fino a quando non supera lo sfintere muscolare del retto.

Chiudere le natiche per alcuni secondi. Rimanere sdraiato per circa 5 minuti per evitare che la supposta fuoriesca.

REGIME DI DISPENSAZIONE

Ricetta non ripetibile.

CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura ambiente tra i 15 e 25 °C, al riparo della luce, umidità e lontano da fonti di calore. Attenzione a temperature superiori a 30 °C. La conservazione in frigorifero è sconsigliata in quanto il freddo potrebbe causare la rottura delle supposte.

AVVERTENZE

Tenere fuori della portata dei bambini. Tenere lontano da fonti di calore. Uso rettale. Non superare la dose giornaliera consigliata. Non usare durante la gravidanza e allattamento senza aver prima consultato il medico. Non utilizzare per periodi prolungati senza consultare il medico.

BIBLIOGRAFIA

- 1.) *Tacrolimus for the Treatment of Ulcerative Colitis*. Katsuyoshi Matsuoka, Eiko Saito, Toshimitsu Fujii, Kento Takenaka, Maiko Kimura, Masakazu Nagahori, Kazuo Ohtsuka, and Mamoru Watanabe
- 2.) *Tacrolimus Suppositories in Therapy-Resistant Ulcerative Proctitis*. Jaeger S.U., Klag T., Hoeger K., Klumpp S., Escher M., Malek N., Stange E., Wehkamp J.
- 3.) *Local application of tacrolimus in distal colitis: feasible and safe*. Jolanda M van Dieren, Ad A van Bodegraven, Ernst J Kuipers, Eke N Bakker, Alexander C Poen, Herman van Dekken, Edward E S Nieuwenhuis, C Janneke van der Woude
- 4.) *Handbook of pharmaceutical excipients 6th edition*. (D. Rowe, Raymond C., Paul J. Sheskey, Ph.D. Cook, Walter G., Marian E. Fenton)
- 5.) *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (Lloyd V. Allen Jr)
- 6.) *Medicamenta VII ed*
- 7.) *Trissel's Stability of compounded formulations 4th Edition* (Lawrence A. Trissel)