

## Meglio il vetro o la plastica?

di Massimo Nicolo'

La risposta al quesito sembra ovvia oggi che la plastica è diventata una delle materie prime più utilizzate in ogni tipo di settore, non ultimo i prodotti medicali e farmaceutici. Tuttavia ancora oggi molti prodotti farmaceutici in formato liquido sono dispensati in contenitori di vetro. Vi siete mai chiesti il perché? L'Istituto Superiore di Sanità nella sezione *Farmaci e Contraffazione* (<http://www.iss.it/faco/cont/cont.php?id=59&lang=1&tipo=6>) recita testualmente: ".....Il confezionamento primario di un farmaco, cioè il suo contenitore, è molto importante ai fini della qualità, efficacia e sicurezza d'uso del farmaco stesso. La pericolosità derivante dall'uso di un contenitore non idoneo è legata sia ai materiali di cui esso è costituito che a eventuali difetti di chiusura e di fabbricazione. Materiali Come riportato nella Farmacopea Ufficiale, il contenitore (compresa la chiusura) *"non dovrebbe interagire fisicamente o chimicamente col contenuto in modo da non alterarne le qualità oltre i limiti tollerati dalle prescrizioni ufficiali"*. *Contenitori di vetro*. In base alla loro resistenza idrolitica i contenitori in vetro vengono classificati in quattro tipi, ciascuno dei quali può essere utilizzato per differenti forme di preparazioni farmaceutiche. L'utilizzo di un tipo di vetro diverso da quello indicato in Farmacopea può compromettere la qualità del farmaco in termini di sicurezza d'uso. *Contenitori di plastica*. Il contenitore di plastica scelto per una particolare preparazione deve soddisfare ai seguenti requisiti: - non deve adsorbire in modo apprezzabile sulla sua superficie i componenti della preparazione che, a loro volta, non devono migrare all'interno della plastica in modo significativo; - non deve cedere al contenuto sostanze in quantità sufficiente ad influenzare la stabilità della preparazione o a presentare rischio di tossicità. Risulta quindi evidente che l'uso di materiali plastici non idonei può essere rischioso in termini sia di efficacia terapeutica sia di tossicità. • *Chiusure*. Per le chiusure di plastica valgono le stesse considerazioni fatte per i contenitori di plastica. Un discorso a parte meritano le chiusure di materiale elastomero (gomma) per contenitori per preparazioni iniettabili. Se non rispondenti agli standard di qualità, esse potrebbero cedere frammenti di gomma durante la perforazione con l'ago, con conseguenze facilmente immaginabili....".

Il problema della conservazione dei farmaci è di primaria importanza, almeno secondo gli autori dell'Università del Colorado (Kahook MY Retina 2010; 887-892) i quali si sono chiesti per quale motivo sono stati riportati casi di aumento repentino della pressione intraoculare dopo una o più iniezioni di Bevacizumab (Avastin) e in qualche caso anche di Ranibizumab (Lucentis). In effetti

Good TJ et al (Br. J. Ophthalmol 2010 Aug. 11) hanno analizzato la pressione intraoculare in 215 pazienti affetti da DMLE essudativa sottoposti a iniezioni intravitreali di bevacizumab o ranibizumab. Gli autori hanno trovato elevati valori di pressione intraoculare nel 9,9% (10 su 101) e 3,1% (3 su 96) dei pazienti trattati con bevacizumab o ranibizumab rispettivamente.

E' noto che il bevacizumab (Avastina) viene frazionato dalle farmacie ospedaliere in siringhe di plastica da insulina sulle quali viene apposta una scadenza arbitraria che va da 1 settimana fino a 1-2 mesi. Per quanto riguarda il Ranibizumab, questi viene dispensato in un contenitore in vetro e la dose necessaria viene filtrata e aspirata all'interno di una siringa di plastica pochi minuti prima di essere iniettata all'interno dell'occhio. Tuttavia, almeno fino a qualche tempo fa anche il ranibizumab veniva frazionato e quindi conservato per diversi giorni in siringhe di plastica. Questo per cercare di utilizzare tutto il ranibizumab (assai poco ora) a disposizione nella confezione in vetro.

Kahook MY (Retina 2010; 887-892) et al. hanno dosato il contenuto di aggregati proteici in 4 gruppi costituiti da 5 siringhe contenenti bevacizumab. I primi tre gruppi di siringhe erano state acquistati da tre differenti farmacie esterne, mentre le cinque siringhe del quarto gruppo venivano frazionate direttamente dagli autori subito prima del dosaggio. In uno dei tre gruppi di siringhe ottenute da farmacie esterne, gli autori hanno trovato una concentrazione di aggregati proteici di dimensioni maggiori di 1  $\mu\text{m}$  dieci volte superiore di quella trovata nel gruppo di siringhe frazionate dagli autori subito prima del dosaggio. Secondo gli autori sarebbe proprio il prolungato contatto con la plastica a generare all'interno della preparazione liquida la formazione di aggregati proteici di dimensioni spesso maggiori di 1  $\mu\text{m}$  e che in alcuni casi raggiungevano un diametro di 19  $\mu\text{m}$ . Gli autori ipotizzano che l'aumento della pressione intraoculare in alcuni pazienti sia la conseguenza della ostruzione delle vie di deflusso da parte di aggregati proteici che si formano all'interno di alcune siringhe di plastica. E' inoltre importante sottolineare il fatto che la formazione di alte concentrazioni di aggregati proteici potrebbe risultare in una significativa diminuzione di efficacia del farmaco. La formazione di aggregati proteici da parte di proteine terapeutiche è ubiquitaria in tutti gli stadi di produzione a partire dai processi di purificazione fino alle fasi di riempimento delle siringhe e fiale. L'aggregazione può essere stimolata da condizione quali il riscaldamento al di sopra delle temperatura di refrigerazione, il processo di congelamento-scioglimento e le escursioni del pH. Una causa importante nella formazione di aggregati proteici è l'esposizione al passaggio da aria-acqua, liquido-solido e liquido-olio di silicone. Inoltre le molecole

proteiche aderiscono alle microparticelle di materiali estranei creando particelle proteiche e disseminando ulteriori aggregati.

Alla luce dei risultati ottenuti gli autori si chiedono se una siringa in plastica può essere considerata un contenitore appropriato per il bevacizumab al fine di prevenire l'aggregazione proteica, dal momento che la formulazione originaria del farmaco è dispensata in fiale di vetro al fine di mantenerne la stabilità proteica.

In conclusione, dato che si tratta di un farmaco off-label, ritengo importante che la comunità oftalmologica internazionale valuti con estrema attenzione i risultati di questo lavoro. Studi su un numero maggiore di campioni dovranno essere eseguiti e se questi risultati verranno confermati, sarà indispensabile delineare linee guida relative al frazionamento e alla conservazione del bevacizumab per massimizzare la stabilità del farmaco e ridurre al minimo la formazione di aggregati proteici.