

ACIDO ALFA-LIPOICO: QUANDO LA FORMULAZIONE PUÒ FARE LA DIFFERENZA

R. FANTOZZI

Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco,
Università di Torino

Indirizzo per la corrispondenza:

R. Fantozzi
Dipartimento di Scienza
e Tecnologia del Farmaco
Università di Torino
via Pietro Giuria, 9
10125 Torino
E-mail: roberto.fantozzi@unito.it



INTRODUZIONE

L'acido alfa-lipoico (ALA) è una molecola che ha confermato nel tempo le sue proprietà antiossidanti, ed è per questo ampiamente utilizzato nella pratica clinica.

Tuttavia l'acido alfa-lipoico è un principio attivo che presenta alcuni limiti, per ciò che concerne la sua biodisponibilità e il suo metabolismo.

Alcuni studi hanno dimostrato che ALA è assorbito in modo rapido e quasi completo, se somministrato per via orale, ma ha una biodisponibilità piuttosto limitata (circa il 30%) a causa di un'elevata metabolizzazione presistemica.

La problematica centrale nell'uso di ALA, spesso poco nota all'utilizzatore finale ma anche alla classe medica, è quindi quello di migliorarne la biodisponibilità in termini quantitativi e di ridurre la variabilità interindividuale nell'assorbimento gastro-intestinale.

Questo articolo si propone dunque di analizzare come differenti formulazioni possano agire su questi due aspetti, con l'obiettivo di mettere in luce se sia possibile avviare a questi problemi preservando comunque l'indubbia potenzialità.

LE PROPRIETÀ ANTIOSSIDANTI DIRETTE E INDIRETTE DELL'ACIDO ALFA-LIPOICO

L'acido alfa-lipoico (ALA) è anche noto come acido tiocistico ed è chimicamente acido 1,2-ditiolano-3-pentanoico (Fig. 1). La sua reattività chimica è funzione dell'anello ditiolanico.

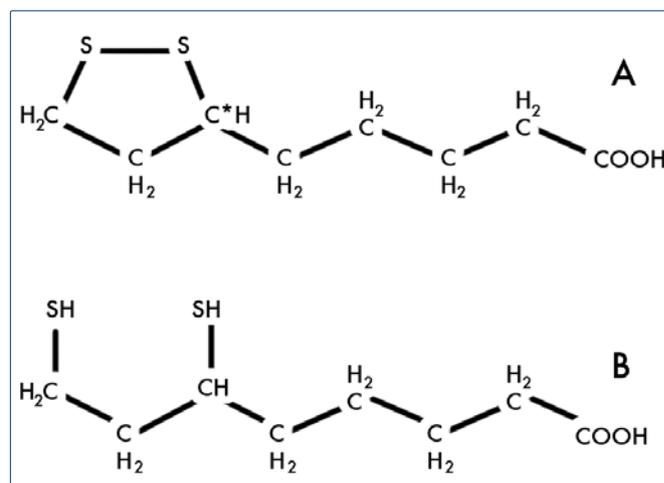
Sia la forma ossidata (disolfuro: Fig. 1A) che quella ridotta (acido diidrolipoico, DHLA: Fig. 1B) hanno proprietà antiossidanti.

ALA, che è idro- e lipo-solubile, attraversa la membrana plasmatica in maniera pH-dipendente, verosimilmente tramite il trasportatore degli acidi monocarbossilici: questo meccanismo di trasporto è ritenuto responsabile dell'assorbimento gastro-intestinale di ALA. ALA è substrato anche di altri trasportatori, tra cui il sistema di trasporto delle vitamine Na⁺-dipendente, che potrebbe contribuire all'assorbimento gastro-intestinale. L'assunzione di cibo riduce l'assorbimento di ALA, da cui il suggerimento di un'assunzione lontana dai pasti. ALA attraversa la barriera emato-encefalica.

A differenza delle vitamine antiossidanti, ALA ha attività antiossidante sia nella forma ossidata che in quella ridotta. Le due forme costituiscono una potente coppia redox, il cui potenziale redox è riferito da Rochette et al.¹ essere superiore a quello della coppia glutazione ridotto/glutazione ossidata. ALA/DHLA contribuiscono a rigenerare antiossidanti endogeni e, a differenza di quanto avviene per l'acido ascorbico, il quenching dei radicali liberi non distrugge DHLA, che può quindi essere riciclato a ALA. La coppia redox si lega covalentemente a residui di lisina formando una lipoamide.

FIGURA 1.

Strutture chimiche di ALA (A) e dell'acido diidrolipoico (B) (da Rochette et al., 2013¹, mod.).



Data la presenza di un centro chirale a livello dell'atomo di carbonio in posizione 6, esistono due differenti enantiomeri di ALA, l'enantiomero (R+), biologicamente attivo, e l'enantiomero (S-).

L'enzima lipoamide-deidrogenasi converte ALA in DHLA con un meccanismo NADH-dipendente. L'isoforma mitocondriale dell'enzima agisce preferibilmente sull'enantiomero (R+), mentre quella citosolica sull'enantiomero (S-). Nelle preparazioni in uso clinico è utilizzata principalmente la miscela racemica; ad oggi, non sono stati pubblicati studi di confronto che attestino la superiore efficacia della forma destrogira rispetto al racemo.

Come antiossidante diretto, ALA agisce quale scavenger di specie ossidanti dell'ossigeno (ROS), responsabili, tra l'altro, di processi di lipoperossidazione dei lipidi di membrana.

Come antiossidante indiretto, può formare complessi stabili chelando metalli di transizione quali, Mn^{2+} , Cu^{2+} e Zn^{2+} . L'enantiomero (R+) ed il racemo sono più efficaci dell'enantiomero (S-) nella chelazione dei metalli. La lipoamide formata da ALA/DHLA agisce come coenzima della subunità E2 di quattro complessi enzimatici mitocondriali (ad esempio, piruvato deidrogenasi, alfa-chetoglutarato deidrogenasi), a conferma della capacità di ALA di interagire con l'attività mitocondriale. L'osservazione in vitro che ALA può indurre l'espressione dell'enzima eme-ossigenasi 1 (HO-1), suggerisce, se trasferibile in vivo, un ulteriore meccanismo di protezione cellulare esercitato da ALA. HO-1 è coinvolta in meccanismi anti-infiammatori a livello vascolare.

I LIMITI INTRINSECI ED ESTRINSECI DELL'ALA

Teichert et al.^{2,3} affermano che ALA è rapidamente e quasi completamente assorbito dopo somministrazione orale, ma ha una limitata biodisponibilità (circa il 30%) a causa di un'elevata metabolizzazione presistemica (effetto di primo passaggio epatico). Gli stessi autori sottolineano che le principali vie metaboliche di ALA nell'uomo sono la S-metilazione e la beta-ossidazione; l'escrezione urinaria svolge un ruolo quantitativamente limitato nell'eliminazione di ALA, così da non pregiudicare l'uso in soggetti con alterazioni della funzione renale, anche gravi³. L'assorbimento di ALA non è sostanzialmente influenzato dal tempo di svuotamento gastrico⁴.

Il problema centrale nell'utilizzo di ALA è quello di migliorarne la biodisponibilità in termini quantitativi e di ridurre la variabilità interindividuale nell'assorbimento gastro-intestinale. Keith et al.⁵ suggeriscono che l'età possa avere un ruolo nelle fluttuazioni della biodisponibilità, che sarebbero maggiori nell'anziano. Migliorare la biodisponibilità significa, a parità di dose somministrata, aumentarne comparativamente le concentrazioni plasmatiche e quindi rendere più probabile che il composto esogeno eserciti i suoi effetti farmacodinamici.

Un altro limite intrinseco a questa molecola è la sua instabilità. Questo aspetto fa sì che tanto la qualità della materia prima quanto la modalità di conservazione siano passaggi particolarmente delicati al momento della produzione.

Come conseguenza della sua instabilità, l'acido alfa lipoico può polimerizzare^{1,6}. Il proposto meccanismo della polimerizzazione consiste nell'apertura dell'anello ditiolano e nella successiva formazione di legami disolfuro intermolecolari⁷. Ne consegue che la tipologia della preparazione è di fondamentale importanza per mantenere la stabilità dell'acido alfa-lipoico e prevederne la polimerizzazione. A ciò contribuisce anche la qualità della materia prima.

COME SUPERARE IL LIMITE DELLA SCARSA BIODISPONIBILITÀ

Le soluzioni che sono state proposte per questo problema sono essenzialmente relative alla tipologia di tecnologia adottata nella preparazione⁸. Si aprono, quindi, due linee di studio tra loro convergenti: progettare e realizzare nuove formulazioni; verificarne l'efficacia in studi nell'uomo (le prime fondamentali informazioni si devono acquisire nel volontario sano, anche in termini di tollerabilità); comparare le varie formulazioni; possibilmente stabilire una chiara correlazione tra dati farmacocinetici e dati farmacodinamici, fino a definire quali sono le concentrazioni plasmatiche efficaci e correlarle a ben identificate formulazioni.

Il problema dell'instabilità e della bassa biodisponibilità dell'acido alfa-lipoico è ben discusso nella letteratura scientifica ed è testimoniato dalla disponibilità sul mercato, con particolare riferimento a quello tedesco ed italiano, di differenti preparazioni. Alcune di queste sono state comparativamente valutate da Amenta et al.⁹ e sono riportate nella Tabella I. I dati della Tabella I dimostrano risultati di cinetica inferiori a quelli della nuova formulazione qui discussa e di seguito descritta. Altre soluzioni sono quelle presentate in tempi successivi da Carlson et al.⁸ e da Brufani e Figliola¹⁰. Ambedue i gruppi utilizzano l'enantiomero R o sotto forma di sale di sodio⁸ o in formulazione liquida, gli autori italiani che ne documentano l'efficacia in un modello animale¹⁰.

Un ulteriore tentativo di risoluzione del problema "biodisponibilità" lo si osserva in una formulazione a rilascio controllato, ALA600 (acido alfa-lipoico, racemo 600 mg) basata su una tecnologia brevettata (EP1401405 B 1), anche denominata IOR® (Improved Oral Release).

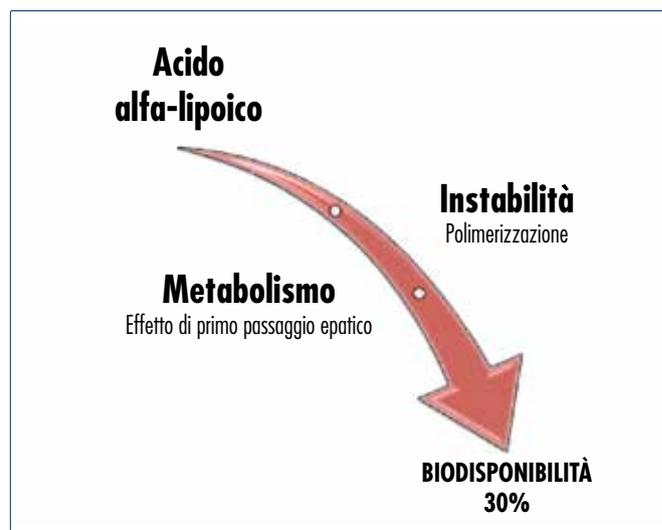
L'obiettivo dello studio condotto da Mignini et al.⁴ è quello di definire il profilo cinetico di ALA 600. Di fatto, le conclusioni a cui giungono Mignini et al. si possono ragionevolmente riferire anche a ALA600 SOD, dal momento che le due composizioni sono analoghe nella tecnologia

adottata (comprese, acido alfa-lipoico, racemo 600 mg, presenza di: una matrice anfifilica attivata da surfattanti, di superdisaggreganti, di maltodestrine e lecitine).

Mignini et al.⁴ delineano le linee generali del processo di preparazione e discutono sinteticamente gli elementi comparativi di varie formulazioni. A fronte dell'obiettivo di migliorare l'assorbimento di ALA, superando i problemi del metabolismo epatico di primo passaggio, un punto di partenza importante è quello di incrementarne la solubilità nell'ambiente gastro-intestinale. Ciò può essere tentativamente realizzato in vario modo: salificazione, micronizzazione, complessazione con ciclodestrina, emulsione e/o microemulsione. Tutte queste tecniche presentano problemi tecnologici, economici, e risultano sostanzialmente insoddisfacenti nel risultato finale. Elementi caratteristici della preparazione di ALA600 SOD sono la presenza di una matrice anfifilica attivata da surfattanti, quella di superdisaggreganti e quella di maltodestrine e lecitine. Il prodotto finale è un composto solido che può essere dispensato in vario modo: capsule, compresse, granulati, etc. I superdisaggreganti inducono una rapida disgregazione delle compresse, le maltodestrine e le lecitine consentono un rapido assorbimento del principio attivo attraverso la mucosa gastro-intestinale. Questo rapido assorbimento può determinare la saturazione degli enzimi che sottendono l'effetto di primo passaggio e quindi consentire il raggiungimento di più alte concentrazioni plasmatiche.

I risultati di studi clinici condotti nel volontario sano sono contenuti in un articolo, di Mignini et al.¹¹. Le procedure sperimentali sono corrette, validate dal Comitato Etico locale, ed eseguite in accordo alle linee guida internazionali. Mignini et al.¹¹ somministrano a digiuno una singola dose di 600 mg di ALA con tecnologia IOR® a 20 volontari sani (10 maschi: età media 38 ± 6 anni, BMI medio $24,8 \pm 2,7$; 10 femmine: 32 ± 9 anni, BMI medio $20,5 \pm 2$) e misurano i seguenti parametri di cinetica: l'area sotto la

FIGURA 2.
Fattori che influiscono sulla scarsa biodisponibilità dell'acido alfa-lipoico.



curva (AUC: AUC_t dal tempo 0 al tempo dell'ultimo dosaggio, Fig. 3, e AUC_{inf}), C_{max} (concentrazione plasmatica massima), T_{max} (tempo a cui si raggiunge la C_{max}), t_{1/2} (emivita terminale), MRT (tempo medio di persistenza nel sangue). I risultati ottenuti sono riportati nella Tabella I.

Tra i parametri esaminati è indubbio che l'AUC è quello più direttamente correlabile alla biodisponibilità, in quanto espressione delle concentrazioni di acido alfa-lipoico nel circolo sistemico e del suo andamento temporale. I valori dose-indipendenti di t_{1/2} ed MRT sono indicativi di un rapido assorbimento e di un'efficiente eliminazione. L'acquisizione di questi dati pone due interrogativi: uno, di carattere più generale, se queste concentrazioni plasmatiche siano quelle realmente efficaci ai fini farmacodinamici, due, di carattere più specifico, se i dati con-

TABELLA I.

Parametri farmacocinetici di differenti formulazioni di ALA 600 mg. I valori sono la media \pm ES (da Mignini et al., 2011¹¹, mod.).

	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (min)	AUC _t (μg/mL*h)
Acido lipoico a rilascio elevato 600 mg (farmaco)	1,27 \pm 0,2	88,1 \pm 33,6	3,27 \pm 0,37
Acido lipoico a rilascio elevato 600 mg	2,29 \pm 0,3	64,3 \pm 10,2	2,93 \pm 0,45
Acido lipoico a rilascio rapido 600 mg	2,26 \pm 0,4	34,3 \pm 4,3	3,14 \pm 0,33
Acido lipoico a rilascio ritardato 3 x 200 mg	1,40 \pm 0,1	180	3,19 \pm 0,15
Acido lipoico N. 600 mg	1,22 \pm 0,6	120	3,56 \pm 1,4
ALA600 SOD	6,86 \pm 1,29	50,8 \pm 4,2	5,65 \pm 0,79

seguiti con ALA600 SOD siano o meno indicativi di un aumentato assorbimento di acido alfa-lipoico per questa formulazione rispetto ad altre già in commercio.

Al primo quesito gli autori rispondono su base bibliografica, riferendo che le concentrazioni plasmatiche medie alle quali gli effetti di ALA cominciano a manifestarsi corrispondono a C_{max} e AUC di 4-5 mg/mL e di 2,85 $\mu\text{g/mL/h}$, rispettivamente. Questa comparazione è certamente suggestiva, ma non conclusiva in quanto ottenuta in maniera indiretta. Tenta comunque una risposta al quesito, risposta che risulta favorevole ad ALA600 SOD, ma nello stesso tempo indica la necessità di studi mirati. La stessa considerazione è valida per il secondo quesito, che sarà risolto con studi testa-a-testa oggi non disponibili.

È interessante però quanto calcolato da Mignini et al.¹¹ e riportato nella Tabella I. Gli autori esaminano studi diversi, ma metodologicamente comparabili e tutti condotti nel volontario sano. Mettendoli a confronto con i loro risultati, evidenziano che la formulazione di ALA600 SOD causa un significativo aumento di C_{max} pari a 2,5-5,4 volte, e dell'AUC pari a 1,8 volte (Fig. 3).

Dato sicuramente stimolante, certo criticabile per la mancanza di un confronto diretto, ma non sorprendente, perché la variazione in positivo della cinetica di ALA600 SOD rispetto ai comparatori è del tutto coerente con le premesse teoriche della formulazione progettata e realiz-

zata proprio per migliorare la quantità di principio attivo assorbito e la velocità dell'assorbimento.

CONCLUSIONE

La documentazione sulle proprietà biochimiche di ALA è sicuramente cospicua e pone, talvolta, il problema della correlazione tra le osservazioni in vitro e le osservazioni in vivo, in particolare pone il quesito se le concentrazioni attive in vitro siano trasferibili al vivo. Un ruolo decisivo in questo passaggio è svolto dalle qualità farmacocinetiche intrinseche dell'acido alfa-lipoico. È noto, però, che la tecnologia può modulare la cinetica e quindi condizionare la farmacodinamica, ed in definitiva il risultato atteso.

Il progetto ALA600 SOD si basa su note proprietà farmacodinamiche di ALA ed intende migliorarne il suo potenziale risolvendo le difficoltà che nascono da una ridotta biodisponibilità, da un elevato metabolismo di primo passaggio epatico, dalla variabilità nell'assorbimento gastro-intestinale. Si propone e si usa a questo fine una tecnologia che ha importanti elementi di novità rispetto a quelle utilizzate in altre preparazioni commerciali di ALA. È una tecnologia brevettata che consente un più rapido ed aumentato assorbimento di ALA. Queste premesse trovano conferma nell'indagine nell'uomo. Lo studio relativo alla cinetica nell'uomo è stato condotto correttamente, ma solo nel volontario sano. Un altro

FIGURA 3.
AUC dopo somministrazione orale di differenti preparazioni di acido alfa-lipoico.

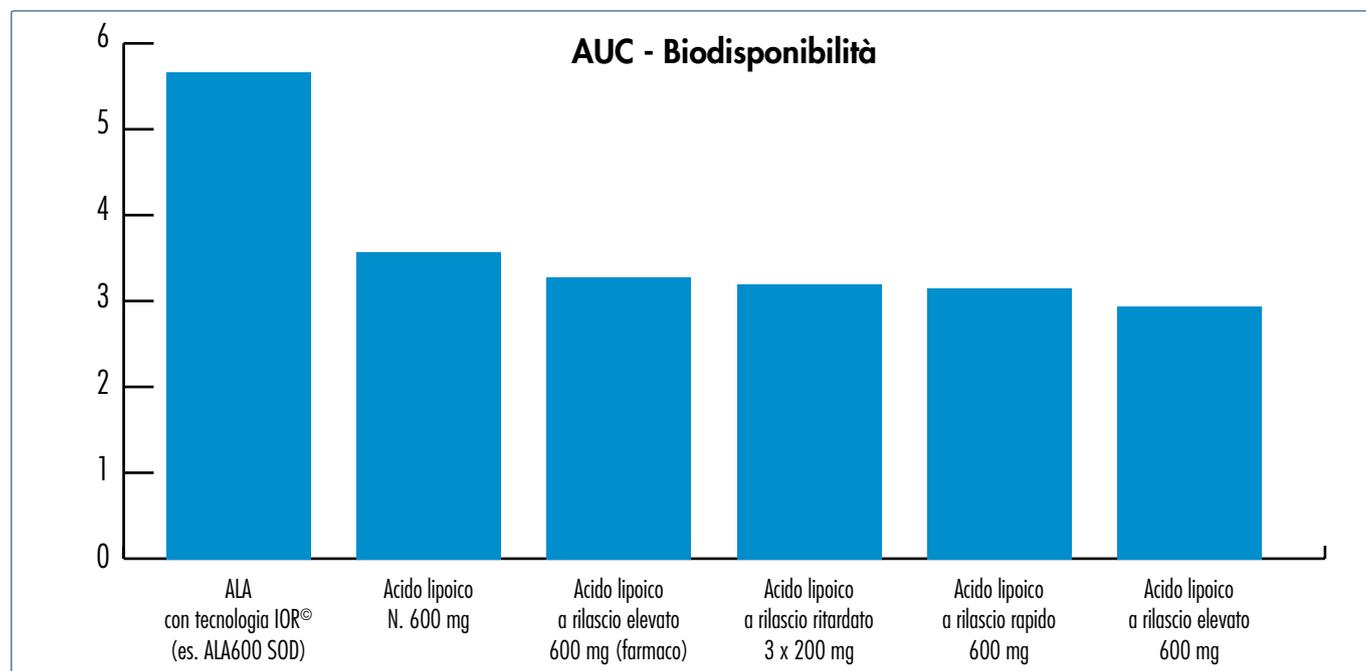


TABELLA II. Tecnologia presente in ALA600 SOD (IOR® – Improved Oral Release).

Surfattanti → Rilascio rapido e veloce assorbimento
Superdisaggreganti → Rapida disgregazione delle compresse
Maltodestrine e Lecitine → Rapido assorbimento del principio attivo attraverso la mucosa gastrointestinale → Saturazione di enzimi che sottendono l'effetto di primo passaggio → Raggiungimento di maggiori concentrazioni plasmatiche

limite può essere trovato nella metodologia di sperimentazione, in particolare nella singola somministrazione. Da questo punto di vista i dati presentati potrebbero essere riguardati piuttosto come un punto di partenza che un punto di arrivo. È comunque un punto di partenza corretto, sufficientemente informativo, e tale da consentire già ora conclusioni sufficientemente solide. ALA600 SOD viene rapidamente assorbito e raggiunge concentrazioni plasmatiche significative. L'analisi comparativa

ex-post indica un vantaggio cinetico di ALA600 SOD rispetto ai comparatori.

Nell'insieme, i dati discussi dimostrano e confermano come le variazioni cinetiche ottenute tramite adeguate tecnologie influiscano notevolmente sulla qualità del composto in esame. La migliore biodisponibilità di ALA così ottenuta rende ALA600 SOD una strategia "antiossidante" migliore nelle indicazioni per cui è previsto il suo utilizzo.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Rochette L, Ghibu S, Richard C, et al. *Direct and indirect antioxidant properties of α -lipoic acid and therapeutic potential*. Mol Nutr Food Res 2013;57:114-25.
- 2 Teichert J, Hermann R, Ruus P, et al. *Plasma kinetics, metabolism, and urinary excretion of alpha-lipoic acid following oral administration in healthy volunteers*. J Clin Pharmacol 2003;43:1257-67.
- 3 Teichert J, Tuemmers T, Achenbach H, et al. *Pharmacokinetics of alpha-lipoic acid in subjects with severe kidney damage and end-stage renal disease*. J Clin Pharmacol 2005;45:313-28.
- 4 Mignini F, Nasuti C, Gioventu G, et al. *Human bioavailability and pharmacokinetic profile of different formulations delivering alpha lipoic acid*. Journal of Bioequivalence and Bioavailability 2012;1:1-6.
- 5 Keith DJ, Butler JA, Bemer B, et al. *Age and gender dependent bioavailability of R- and R,S- α -lipoic acid: a pilot study*. Pharmacol Res 2012;66:199-206.
- 6 Koufaki M. *Therapeutic applications of lipoic acid: a patent review (2011 - 2014)*. Expert Opin Ther Pat 2014;24:993-1005.
- 7 Kisanuki A, Kimpara Y, Oikado Y, et al. *Ring-opening polymerization of lipoic acid and characterization of the polymer*. Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry 2010;48:5247-53.
- 8 Carlson DA, Smith AR, Fischer SJ, et al. *The plasma pharmacokinetics of R-(+)-lipoic acid administered as sodium R-(+)-lipoate to healthy human subjects*. Altern Med Rev 2007;12:343-51.
- 9 Amenta F, Traini E, Tomassoni D, et al. *Pharmacokinetics of different formulations of tiotic (alpha-lipoic) acid in healthy volunteers*. Clin Exp Hypertens 2008;30:767-75.
- 10 Brufani M, Figliola R. *(R)- α -lipoic acid oral liquid formulation: pharmacokinetic parameters and therapeutic efficacy*. Acta Biomed 2014;85:108-15.
- 11 Mignini F, Capacchietti M, Napolioni V, et al. *Single dose bioavailability and pharmacokinetic study of a innovative formulation of α -lipoic acid (ALA600) in healthy volunteers*. Minerva Med 2011;102:475-82.