

MASTER DI II LIVELLO

FORMULAZIONI TRANSDERMICHE DI ARTIGLIO DEL DIAVOLO

DA QUESTO NUMERO DI NUOVO COLLEGAMENTO HA INIZIO LA PUBBLICAZIONE DELLE TESI REALIZZATE COME ESAME FINALE DEL MASTER DI II LIVELLO IN PREPARAZIONI GALENICHE MAGISTRALI PER USO UMANO E VETERINARIO, RELATIVE ALL'ANNO ACCADEMICO 2016/17.

LE TESI SONO ANCHE RIPORTATE NEL SITO DI UTIFAR NELLA SEZIONE DI UTIFAR SCIENZE.

LA TESI SVOLTA DA CARLO AMBROSI RIGUARDA LA VERIFICA DELLA FATTIBILITÀ TECNOLOGICA DI REALIZZARE FORMULAZIONI TRANSDERMICHE ALLA DOSE DI 5MG/ML DI ESTRATTO SECCO DI *HARPAGOPHYTUM PROCUMBENS* (ARTIGLIO DEL DIAVOLO- TITOLATO AL 4% IN GLUCOSIDI IRIDOIDI TOTALI)

DI **CARLO AMBROSI**
FARMACISTA

L'idea per lo studio e la realizzazione di queste formulazioni nasce da una richiesta sempre crescente di alternative fitoterapiche considerate "a minor impatto" sul paziente, alternative che talvolta possono però presentare rischi simili, seppur di diversa entità, all'uso dei farmaci.

Questo è il caso dell'*Harpagophytum procumbens* meglio noto come Artiglio del Diavolo, liana erbacea perenne endemica dell'Africa subtropicale dove veniva già utilizzata fin dall'antichità per il trattamento di mal di testa, artriti, reumatismi, lombaggini, nevralgie¹ e il cui uso è tuttora una valida alternativa ai farmaci di sintesi nel trattamento di queste e altre patologie di natura infiammatoria.

I principi attivi responsabili dell'attività farmacologica sono l'arpagoside e l'arpagide, glucosidi iridoidi che hanno come sito di azione primario le COX-2². Questo farebbe pensare che l'uso orale degli estratti di Arpagofito non abbia gli effetti gastro-lesivi tipici dei FANS, dovuti all'inibizione delle COX-1, ma che questi estratti agiscano piuttosto in maniera simile ai COXIB³.

Tuttavia la pratica clinica e diversi studi hanno evidenziato come per ottenere effetti ottimali siano necessari almeno 50 mg/die di arpagoside⁴, dosaggi che espongono comunque il paziente agli effetti sopra citati per via della natura stessa dei glucosidi iridoidi e della loro azione diretta sulla mucosa che provoca stimolazione della secrezione gastrica⁵.

OBIETTIVI

L'obiettivo di questo studio è quindi quello di realizzare delle formulazioni transdermiche in grado di evitare il passaggio gastrico rendendo possibile:

- somministrazione della dose minima efficace e l'assorbimento sistemico dei principi attivi evitando l'effetto irritante sulla mucosa
- personalizzazione della terapia in base al grado di infiammazione
- possibilità di sostituire i FANS in terapie croniche.

LE FORMULAZIONI

Il maggior fattore limitante del processo di permeazione e diffusione è lo strato corneo (SC), che costituisce il primo strato dell'epidermide ed è formato da lipidi intercellulari disposti in lamelle a doppio strato. Risulta dunque paragonabile ad un muro di mattoni e cemento in cui i primi rappresentano i corneociti e il secondo i lipidi lamellari intercellulari.

La velocità di movimento del farmaco attraverso questo strato dipende generalmente dalla sua concentrazione, dalla solubilità in acqua e dal coefficiente di ripartizione olio/acqua tra lo SC e il veicolo. Quindi sostanze con entrambe le caratteristiche di solubilità acquosa e lipidica, sono buoni candidati alla diffusione attraverso lo SC, epidermide e derma. Sono inoltre da considerare le dimensioni molecolari del principio attivo. Farmaci con un peso molecolare da 100 a 800 Dalton e adeguata solubilità in lipidi ed acqua, possono permeare la pelle. Il peso molecolare ideale per una somministrazione di farmaco transdermico è intorno a 400 Dalton o meno⁶.

Dai dati presenti in letteratura le due molecole ritenute principalmente responsabili dell'azione antinfiammatoria del fito-complesso ovvero Arpagoside e Arpagide rispondono ai requisiti necessari all'allestimento di una preparazione transdermica⁷.

I veicoli che si è scelto di utilizzare per l'allestimento di queste preparazioni sono:

1. PLO⁸ (Pluronic o Poloxamer Lecitina Organogel) Sistema transdermico in cui fase organica e fase acquosa coesistono in una rete micellare strutturalmente ben definita. Il gel PLO si ripartisce efficacemente sulla pelle migliorando il trasporto di molecole di farmaco al suo interno
2. Gel di Carbopol
3. Gel di idrossipropilmetilcellulosa



In tutti e tre i casi è stato utilizzato il Transcutol (etosidiglicole) come esaltatore di permeazione per facilitare la diffusione del farmaco attraverso la pelle per:

- distruzione strato corneo
- interazione con le proteine intercellulari
- aumento della ripartizione del farmaco, dell'esaltatore di penetrazione e del solvente nello strato corneo
- dissoluzione di lipidi della cute o denaturazione delle proteine cutanee.

L'estratto di Harpagophytum procumbens utilizzato in questo studio è un estratto secco titolato al 4% in glucosidi iridoidi totali.

Il confezionamento è stato eseguito in siringhe Luerlock da 20 ml e la concentrazione di glucosidi iridoidi nelle 3 formulazioni è di 5 mg/ml.

Il paziente potrà quindi prelevare dalla siringa la quantità di gel in ml che corrisponderà alla dose di glucosidi iridoidi necessaria indicata dal medico e sarà compito del farmacista, al momento della dispensazione fornire le seguenti informazioni⁹:

Alternare il punto di applicazione per permettere alla pelle di ritrovare la sua permeabilità fisiologica dopo essere stato occluso e per evitarne irritazioni.



FITOTERAPIA E TECNOLOGIA MODERNA

Il sito della pelle può essere usato nuovamente dopo una settimana.

Il punto di applicazione dovrebbe essere pulito, asciutto, senza secrezioni lipidiche, non infiammato, privo di ferite o callosità, e non soggetto a contaminazione da parte di indumenti o in zone soggette a movimento (linea della cintura) o zona di contatto con altre persone o animali

Un guanto può essere indossato durante l'applicazione. Altrimenti, lavarsi le mani prima e dopo l'applicazione per rimuovere qualsiasi residuo dalle mani

Si deve evitare di lavare la zona per alcune ore dopo l'applicazione per far sì che il preparato abbia il tempo di espletare la sua azione.

Se l'area è coperta, per esempio da vestiario, può essere consigliabile utilizzare un pellicola protettiva sulla zona per evitare che la preparazione sia rimossa dall'abbigliamento.

1) ARTIGLIO DEL DIAVOLO GEL PLO 5 MG/ML DI GLUCOSIDI IRIDOIDI IN SIRINGA LUER-LOCK DA 20 ML

Viene per prima cosa preparato il gel di PLO¹⁰. Il gel è costituito da una fase oleosa di lecitina di soia e isopropilpalmitato e una fase acquosa contenente il poloxamer. Come conservante per le due fasi si utilizza rispettivamente l'acido sorbico e il potassio sorbato. La fase oleosa viene ottenuta mescolando Lecitina di soia e Isopropil palmitato senza mescolare e quindi aggiungendo l'acido sorbico in polvere; si lascia 24 ore a temperatura ambiente fino ad ottenere una miscela di consistenza liquida.

Per la preparazione della fase acquosa si pesa il Poloxamer e si pone in un becher contenente 20-30 ml di acqua ghiacciata. Si aggiunge acqua ghiacciata a cui è stato precedentemente aggiunto il potassio sorbato nel cilindro fino a 100 ml quindi si mescola e si lascia per 24 ore in frigo (2°) fino a completa dissoluzione riportando eventualmente a volume.

Trascorse 24 ore si miscela l'e.s. di Artiglio del Diavolo a una minima quantità di acqua e si unisce alla fase acquosa. Questa soluzione va a riempire una siringa Luer-lock che verrà connessa attraverso un connettore a una seconda siringa riempita con la fase oleosa.



Le due fasi verranno miscelate attraverso diversi passaggi (minimo 20) tra le due siringhe fino a ottenere l'uniformità del gel.

La siringa Luer-lock è così pronta per essere tappata, etichettata e confezionata.



2) ARTIGLIO DEL DIAVOLO GEL DI CARBOPOL 5 MG/ML DI GLUCOSIDI IRIDOIDI IN SIRINGA LUER-LOCK DA 20 ML

Si prepara la soluzione di acqua e Carbomer stemperando quest'ultimo con il turboemulsore e si aggiunge successivamente il Transcutol (etosidiglicole) e il glicole propilenico (utilizzato come co-solvente e esaltatore di permeazione) e dopo aver miscelato si lascia riposare per 24 ore. Quindi si aggiunge l'e.s. di Artiglio del Diavolo dopo averlo solubilizzato nella minima quantità di acqua. Si valuta il pH della soluzione ottenuta e si alcalinizza aggiungendo goccia a goccia una soluzione di idrossido di sodio 10% agitando con una bacchetta di vetro fino a pH 6-6,5. Il gel così ottenuto viene quindi versato in una siringa Luer-lock. Si lavora con un leggero eccesso per superare a un'eventuale perdita di gel durante l'operazione di riempimento e di esclusione di eventuali bolle d'aria.

FITOTERAPIA E TECNOLOGIA MODERNA



La siringa una volta riempita può essere tappata ed è pronta per l'etichettatura.



3) ARTIGLIO DEL DIAVOLO GEL DI IDROSSIPROPILMETILCELLULOSA 5 MG/ML DI GLICOSIDI IRIDOIDI IN SIRINGA LUER-LOCK DA 20 ML

Dopo aver disperso l'e.s. di Artiglio del Diavolo in acqua, direttamente nella siringa Luer-lock si aggiunge il Transcutol (etossidiglicole) e quindi l'idrossipropilmetilcellulosa umettata precedentemente con glicole propilenico agitando la soluzione con una bacchetta di vetro.

Per essere sicuri di non inglobare aria durante la formazione del gel possiamo connettere la siringa con la soluzione ottenuta ad un'altra Luer-lock vuota.

Dopo circa 20 passaggi della soluzione tra le due siringhe otteniamo il gel. Si può tappare dunque la siringa che è pronta per il confezionamento.



CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

Si è voluto valutare dal punto di vista tecnologico la possibilità di realizzare dei gel transdermici che abbiano, oltre all'uniformità di dosaggio richiesta per l'attuazione della terapia antinfiammatoria, i requisiti di buona spalmabilità, rapido assorbimento e gradevolezza tali da favorire anche la compliance da parte del paziente. Il risultato dal punto di vista della consistenza dei gel e della loro spalmabilità è pienamente soddisfacente per tutte e tre le formulazioni. Per quanto riguarda la gradevolezza si potrà senz'altro migliorare l'effetto ottenuto che comunque rimane accettabile. La tesi sostenuta tuttavia richiederebbe opportune prove che permettano di stabilire quanto principio attivo riescano a veicolare nel circolo ematico queste formulazioni, e di verificare l'effetto di inibizione enzimatica della COX-2.

Perché questo sia possibile sono ancora necessari:

- studi di permeazione (celle di Franz)
- determinazione del coefficiente di ripartizione per i tre gel, con differenti % di solvente
- misurazione livelli sanguigni di farmaco e escrezione dei suoi metaboliti nelle urine
- valutazione dell'inibizione enzimatica su COX-2 dopo la permeazione
- risposta clinica del paziente alla terapia

Saranno questi ulteriori studi, da definire in futuro, a stabilire se queste formulazioni siano realmente un'opportunità terapeutica e se effettivamente abbiano meno effetti collaterali e risultati paragonabili ai farmaci attualmente in commercio. La realizzazione della forma farmaceutica conferma la possibilità professionale del farmacista di rendere complementari la fitoterapia tradizionale con la tecnologia farmaceutica moderna.

1 *Piante Medicinali - Chimica, Farmacologia e Terapia - R. Benigni, C. Capra, P. E. Cattorini*

2 *Molecular docking and binding study of harpagoside and harpagide as novel anti-inflammatory and anti-analgesic compound from Harpagophytum procumbens based on their interactions with COX-2 enzyme - Rahimi, A.; Razmkhah, K.; Mehrnia et al.*

3 *Effects of β -glucosidase hydrolyzed products of harpagide and harpagoside on cyclooxygenase-2 (COX-2) in vitro - Zhang, Liuqiang; Feng, Li; Jia, Qi et al. 4 Chrubasik, 2004*

5 *Iridoids and Flavonoids of Four Siberian Gentians: Chemical Profile and Gastric Stimulatory Effect - Olenikov DN; Kashchenko NI; Chirikova NK et al.*

6 *Lezione Master "Preparazioni galeniche per uso umano e veterinario" Università La Sapienza - Forme farmaceutiche transdermiche - Fabbriconi A.*

7 *Development and characterization of a transdermal formula for an extract of the medicinal plant Harpagophytum procumbens - Ebrahim N*

8 *Lezione Master "Preparazioni galeniche per uso umano e veterinario" Università La Sapienza: Preparazioni Galeniche: Transdermico - Lussignoli P; Siciliano P; Fabbriconi A*

9 *Lezione Master "Preparazioni magistrali galeniche ad uso umano e veterinario" Università La Sapienza - Forme farmaceutiche transdermiche - Fabbriconi A.*

10 *Lezioni Master "Preparazioni galeniche per uso umano e veterinario" Università La Sapienza - Preparazioni Galeniche: Transdermico - Lussignoli P; Siciliano P; Fabbriconi A.*