

AMBROXOLO HCL IN PLO PER IL TRATTAMENTO DEL DOLORE NEUROPATICO

Università la Sapienza, Master di II livello in "Preparazioni Magistrali Galeniche per Uso Umano e Veterinario", a.a. 2020/2021

Dott.ssa Alessia Iorio



Introduzione

Il dolore neuropatico è causato da lesione nervosa, in seguito alla quale può verificarsi una sovra-espressione del sottotipo recettoriale 1.8 dei canali del sodio voltaggio-dipendenti (NaV 1.8) nei neuroni nocicettivi sensoriali, la cui attivazione determina sovraeccitazione neuronale, abbassamento della soglia per l'innescamento del dolore, sviluppo e mantenimento del dolore neuropatico. L'ambroxolo cloridrato, principio attivo autorizzato come espettorante e mucolitico, blocca selettivamente il canale NaV 1.8, determinando la riduzione della frequenza di sviluppo del potenziale d'azione e quindi della trasmissione dell'impulso doloroso tra i neuroni. La somministrazione transdermica dell'ambroxolo fornisce una concentrazione plasmatica sostenuta -senza causare un'alta concentrazione del farmaco nel sangue- determinando nei pazienti una riduzione del dolore neuropatico compresa tra i 2 e 8 punti NPRS, che quindi può essere considerata clinicamente rilevante.

Scopo dello studio

Favorire la somministrazione transdermica attraverso l'utilizzo del Pluronic Lecithin Organogel (PLO), che permette di superare lo strato corneo e garantire la permeazione del farmaco senza l'utilizzo di potenziatori, i quali, a lungo termine, possono distruggere lo strato lipidico della pelle, provocando irritazione e sensibilizzazione.

Criticità riscontrate

Per ottenere efficacia terapeutica è necessario utilizzare alte concentrazioni del PA (250 mg/ml in 35 ml di PLO, con una somministrazione totale giornaliera di 1 ml). Sono state analizzate le caratteristiche chimico-fisiche dell'Ambroxolo (pH, p.f., PM...) ed è emersa la scarsa solubilità del principio attivo in molteplici solventi.

INSOLUBILE in:

- Acqua
- Etanolo
- Solvente APV
- PEG 400
- Soluzione di Poloxamer 20%
- Tween 80

Per garantire un'omogenea ripartizione del farmaco nel PLO, è stato dimezzato il dosaggio dell'Ambroxolo HCl (125mg/ml in 35ml, posologia giornaliera di 2ml)

Si è ricorso alla micronizzazione, processo tecnologico che riduce la granulometria della polvere, aumentando l'area di esposizione delle particelle e quindi la velocità di diffusione

Formulazione

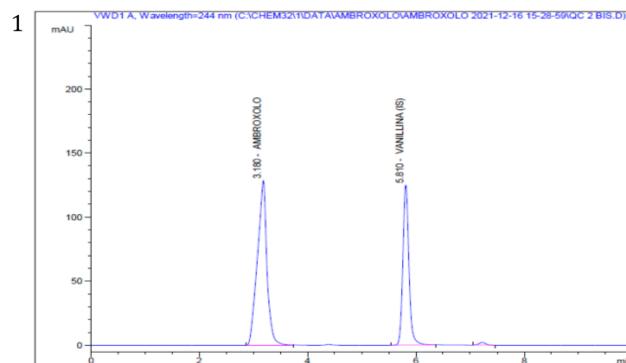
• Ambroxolo HCl	4,375gr
• Fase Oleosa	
Lecitina di soia	3,36gr
Isopropilpalmitato	3,36gr
Acido sorbico	0,018gr
• Fase Acquosa	
Poloxamer 407	4,78gr
Potassio Sorbato	0,048gr
Acqua depurata qb a	35 ml

Metodo di Preparazione

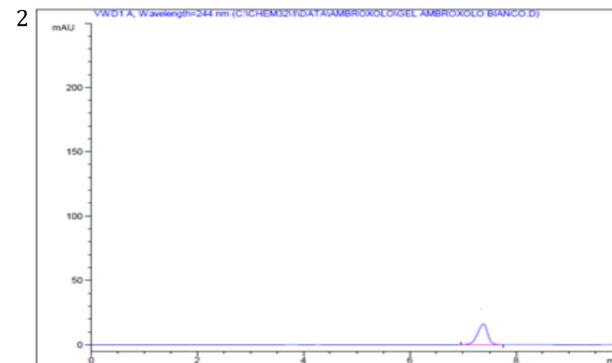
- Fase acquosa: dopo aver pesato tutti i componenti, si discioglie il potassio sorbato nell'acqua bollita di fresco; si aggiunge il poloxamer e si ripone in frigorifero a 2-8° per 24h
- Fase oleosa: si discioglie l'acido sorbico e la lecitina di soia nell'isopropilpalmitato; si lascia a riposo per 24h a temperatura ambiente.
- Si micronizza l'Ambroxolo HCl a 5000 giri per 120s. Si pesa la quantità esatta di PA micronizzato da utilizzare. Si ripartiscono le due fasi precedentemente preparate in due siringhe luer lock; si discioglie il PA all'interno della fase acquosa. Una volta collegate le due siringhe per mezzo di un connettore, si miscelano lentamente le due fasi. Si confeziona il PLO ottenuto all'interno del topiclick, che permette un'erogazione precisa della quantità di prodotto che il paziente deve utilizzare.

Studi di stabilità

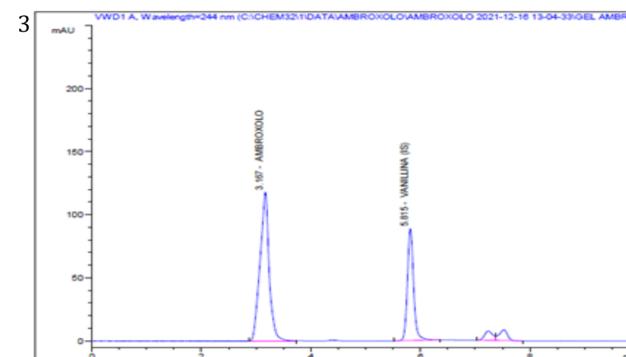
In collaborazione con l'Università degli Studi di Milano sono state effettuate prove di stabilità del prodotto. Nel cromatogramma 1 è riportata l'analisi HPLC-UV della polvere di solo l'Ambroxolo HCl, per definirne il picco di concentrazione. Nel cromatogramma 2 si ha l'analisi del bianco, quindi di solo PLO, per valutare se il suo picco avesse potuto coprire quello dell'ambroxolo, una volta miscelati. E' stato quindi analizzato il cromatogramma (3) del composto contenente Ambroxolo in PLO: il preparato analizzato appena allestito ha fornito una concentrazione di Ambroxolo HCl di 125mg/ml, conforme a quanto riportato in etichetta. L'analisi del campione ripetuta dopo 40 giorni di preparazione (cromatogramma 4) ha mostrato una certa riduzione del PA che però rimane nel range del +/- 10% rispetto al titolo, dimostrando la stabilità del prodotto a t= 40 giorni.



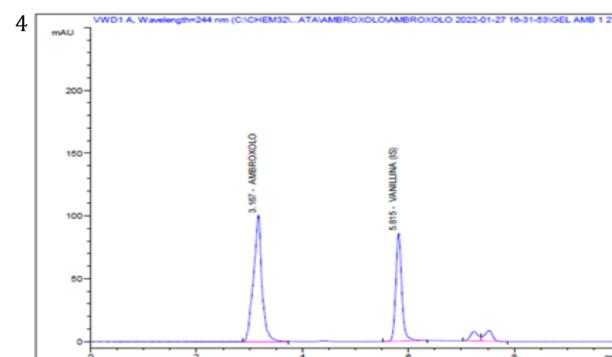
Cromatogramma relativo all'analisi del campione in esame



Cromatogramma relativo all'analisi del gel "bianco"



Cromatogramma relativo all'analisi del campione a T0



Cromatogramma relativo all'analisi campione a T40

GIORNI	Conc. AMBROXOLO mg/ml
T0	124,05
T40	115,90

Range ± 10% rispetto al titolo

Preparato stabile a tempo t= 40 giorni

Conclusioni

I dati identificano un meccanismo farmacologico che permette un effetto antidolorifico riscontrato clinicamente sui pazienti trattati. Infatti, si sono evidenziati:

- Maggior risposta alla terapia
- Aumento della compliance
- Diminuzione di alcune reazioni avverse sistemiche.

Inoltre, rispetto ad un trattamento per via orale, che prevede la somministrazione per tre volte al giorno di capsule da 400mg di Ambroxolo HCl, con il PLO si evidenziano:

- Minor dosaggio di farmaco somministrato
- Minor numero di somministrazioni giornaliere del medicinale
- Eliminazione dell'effetto di primo passaggio gastrointestinale e quindi delle problematiche ad esso connesso.

Bibliografia

- Choi J.S.; Shin S.C., 2010: Enhanced Bioavailability of Ambroxol by Transdermal Administration of the EVA Matrix Containing Penetration Enhancer in Rats
- Fabbriconi A.; Lussignoli P.; Siciliano P., 2021: Forme farmaceutiche transdermiche, Lezione Master "Preparazioni magistrali galeniche ad uso umano e veterinario", Università La Sapienza
- Kern K.U.; Weiser T., 2015: Topical ambroxol for the treatment of neuropathic pain. An initial clinical observation
- Kumar R.; Katara O.-P., 2005: Lecithin Organogels as a Potential Phospholipid-Structured System for Topical Drug Delivery: A Review
- Roda Gabriella, Università degli Studi di Milano
- Rowe R.C.; Sheskey P.J.; Quinn M.E., 2009: Handbook of pharmaceutical excipients, Sixth Edition, Development Editor, Royal pharmaceutical society of Great Britain, London
- Weiser T., 2006: Comparison of the effects of four Na⁺ channel analgesics on TTX-resistant Na⁺ currents in rat sensory neurons and recombinant Nav1.2 channel



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA