

Farmacista Più²⁰₂₄

ASSISTENZA FARMACEUTICA E SERVIZI ALLA PERSONA
PER LA TUTELA DELLA SALUTE E IL RILANCIO DELLA SANITÀ.

SPAZIO NOVECENTO

Una iniziativa di:



Con il patrocinio di:



Partner:



BASI PRONTE PER VEICOLARE IL PROPRANOLOLO NEL TRATTAMENTO DELL'EMANGIOMA INFANTILE

Chiara Lacassia¹, Annalisa Cutrignelli¹, Flavia la Forgia², Sergio Fontana², Nunzio Denora¹ e Antonio Lopalco¹

¹ Dipartimento di Farmacia - Scienze del Farmaco, Università degli studi di Bari Aldo Moro

² Farmalabor srl, Centro Studi e Ricerche "Dr Sergio Fontana, 1900-1982"

chiara.lacassia@uniba.it

INTRODUZIONE

Il propranololo cloridrato (PRP-HCl), un antagonista aspecifico dei recettori β_1 e β_2 -adrenergici (ADRB1-2), inizialmente prescritto per il trattamento di ipertensione, frequenza cardiaca irregolare, tremore essenziale e l'ansia, ha mostrato sempre più evidenze delle sue proprietà antiangiogeniche, pro-apoptiche, vasocostrittrici e antinfiammatorie in varie malattie rare, tra cui quelle vascolari o oncologiche. oggi rappresenta il trattamento di prima scelta, ampiamente accettato nella comunità pediatrica. La somministrazione orale di PRP-HCl può talvolta causare diversi effetti avversi, come bradicardia, ipotensione e ipoglicemia. Le formulazioni topiche di PRP-HCl sono considerate un approccio interessante per veicolare il farmaco nei siti focali della malattia in modo selettivo. Attualmente non è disponibile in commercio alcun farmaco topico per il trattamento di questa patologia l'unica alternativa è ricorrere alla preparazione di formulazioni estemporanee da parte del farmacista preparatore. Questo studio mira a identificare una base pronta, adatta ad allestire stabili formulazioni di PRP-HCl all'1% w/w, in grado di incorporare facilmente l'attivo e di veicolarlo attraverso la pelle per il trattamento dell'IH.

Preparazione campioni

Il PRP-HCl e le basi ad uso topico (Tabella 1.) sono state donate dall'azienda Farmalabor. Sono state allestite le preparazioni semisolidi ad uso topico (1% w/w di PRP-HCl) mediante l'utilizzo di cinque basi pronte con differenti caratteristiche.

I campioni sono stati conservati a 25°C e la stabilità chimica è stata valutata a determinati time points.

Nome	Descrizione	Classificazione
Burri	Crema base con pH acido	Idrofilica
Caravaggio	Crema base anfifilica	Idrofilica
Klimt	Crema base al cetomacrogol	Idrofilica
Modigliani	Crema base antiossidante	Idrofilica
Warhol	Unguento lanovasolina	lipofilica

Tabella 1. Basi utilizzate e loro caratteristiche.

Valutazione stabilità chimica

La stabilità chimica è stata valutata mediante un metodo HPLC convalidato. Il sistema era dotato di una colonna Hyperclone ODS C18 da 250 mm x 4,6 x 5 μ m termostata a 35 °C. È stata utilizzata un'eluizione isocratica a una velocità di flusso di 1,0 mL/min e la rivelazione UV è stata effettuata a 254 nm. La fase mobile era costituita da acetonitrile, metanolo e una soluzione acquosa di sodio fosfato bibasico 0,01M regolata a pH=2,7 con acido fosforico in un rapporto di volumi 50:35:15 (% V/V).

Campioni	PRP-HCl (%)		
	T1gg	T15gg	T30gg
Modigliani	95.41 ± 3.81	95.06 ± 3.98	102.78 ± 2.58
Caravaggio	97.13 ± 1.22	96.96 ± 0.15	98.43 ± 5.41
Burri	99.37 ± 1.14	94.50 ± 4.66	102.64 ± 2.97
Klimt	96.62 ± 4.16	96.67 ± 0.15	97.13 ± 0.22
Warhol	88.74 ± 6.17	90.10 ± 4.12	90.74 ± 5.20

Tabella 2. Concentrazione residua (%) di PRP-HCl e relativa deviazione standard (S.D.) nelle single formulazioni conservate a T=25° C per 30 giorni.

Studi di rilascio e permeabilità

Il profilo di rilascio del PRP-HCl dalle formulazioni semisolidi è stato studiato utilizzando cellule di Franz. Lo stesso studio è stato condotto utilizzando due diversi tipi di membrane, una di cellulosa, la cuprophane e una prelevata dal padiglione interno dell'orecchio di maiale. Il sistema è stato mantenuto a 37 °C per tutta la durata dell'esperimento con un bagno d'acqua in circolazione. sono stati prelevati 500 μ L dal compartimento ricevitore a tempi prestabiliti e sostituiti con mezzo ricevitore fresco. Il metodo menzionato in precedenza è stato utilizzato per valutare i campioni mediante HPLC.

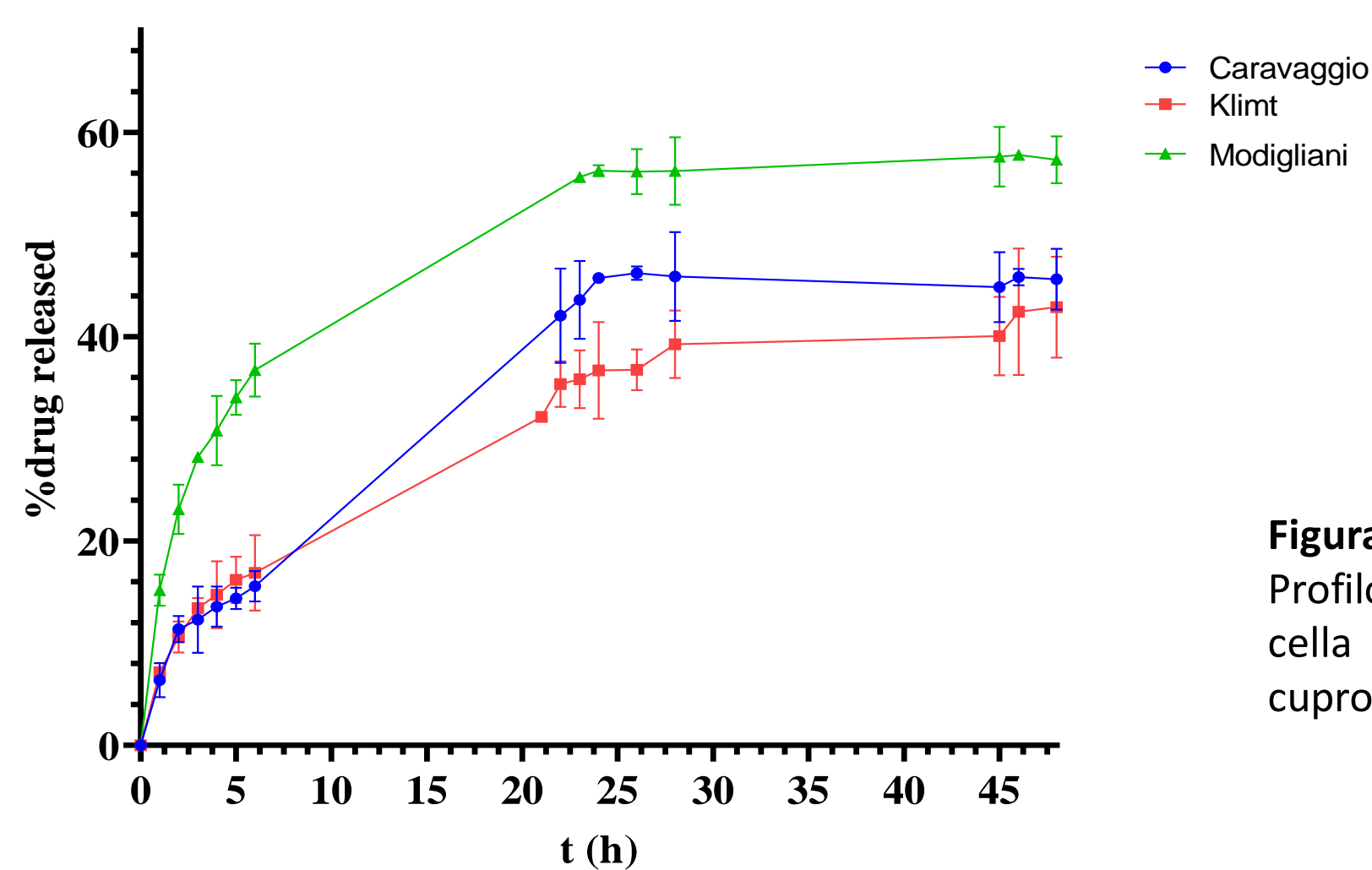


Figura 3. Profilo di rilascio del PRP-HCl da cella di Franz con membrana cuprophane.

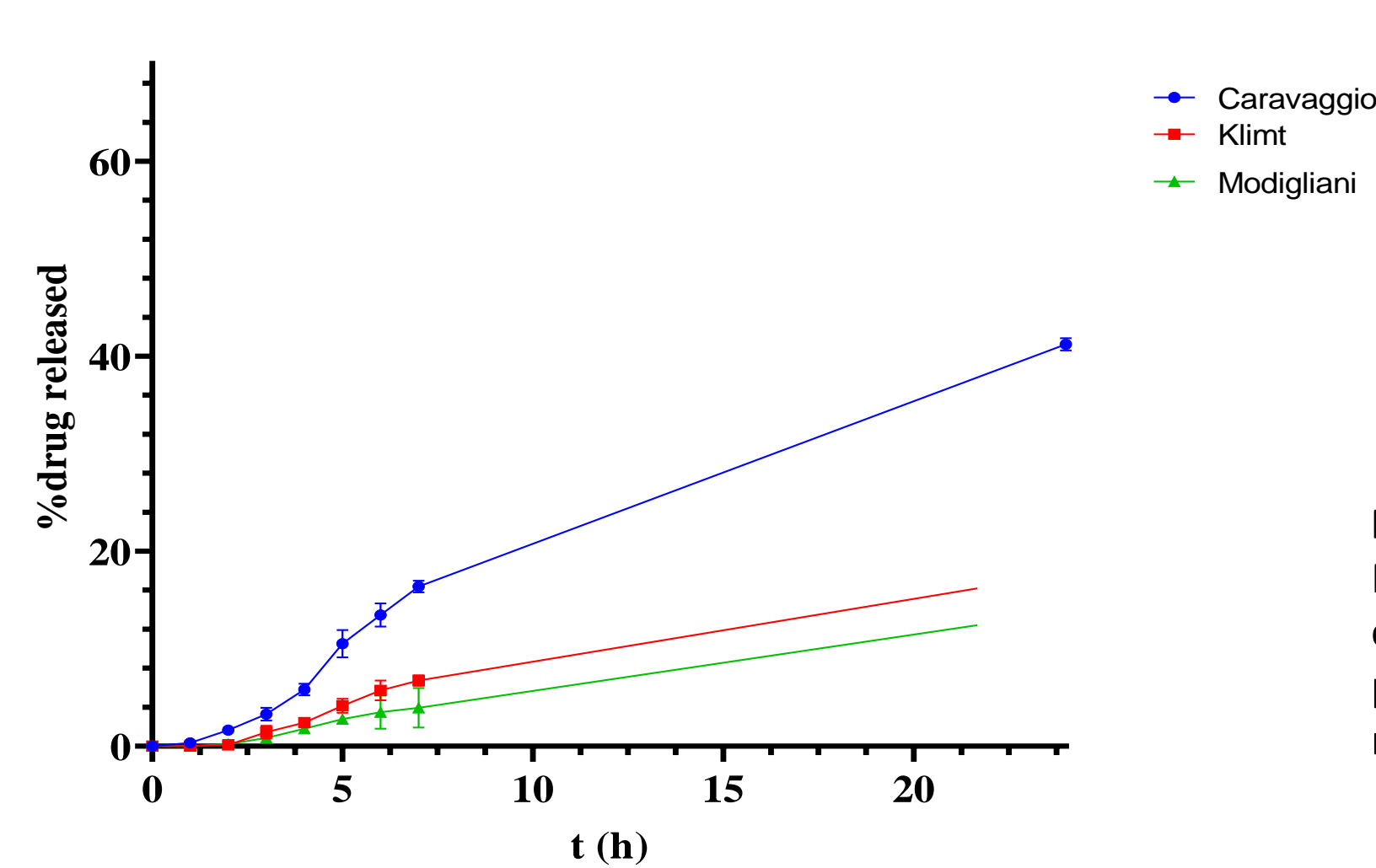


Figura 4. Profilo di rilascio del PRP-HCl da cella di Franz con membrana del padiglione interno dell'orecchio di maiale.

	Zero order model		First order model		Higuchi - Connors model		Kosmeyer - Peppas model			Hixson - Crowell model	
	Equation	R ²	Equation	R ²	Equation	R ²	Equation	n	R ²	Equation	R ²
Modigliani	$y = 2.0466x + 16.08$	0.8575	$y = -0.0149x + 1.9304$	0.9432	$y = 12.178x + 3.5964$	0.9858	$y = 0.4419x + 1.193$	0.4419	0.9829	$y = -0.0445x + 4.3905$	0.9196
Klimt	$y = 1.2196x + 6.2199$	0.9425	$y = -0.0067x + 1.9741$	0.9655	$y = 6.9394x - 0.5024$	0.9907	$y = 0.4978x + 0.8261$	0.4978	0.9815	$y = -0.022x + 4.5477$	0.9588
Caravaggio	$y = 1.7843x + 6.1141$	0.9716	$y = -0.0109x + 1.9785$	0.987	$y = 9.8998x - 3.1504$	0.9711	$y = 0.5653x + 0.8607$	0.5653	0.9612	$y = -0.035x + 4.5591$	0.9714

Tabella 3.

Modelli matematici delle cinetiche di rilascio del PRP-HCl dalle basi Modigliani, Klimt e Caravaggio dalle celle di Franz con membrane Cuprophane.

CONCLUSIONE

I risultati ottenuti suggeriscono che il PRP-HCl è chimicamente stabile nelle cinque formulazioni e che il rilascio è fortemente influenzato dalla struttura interna e dalle proprietà fisico-chimiche delle basi semisolidi. La quantità cumulativa di farmaco rilasciata da Warhol, la base lipofila, e da Burri nell'arco di 48 ore è stata estremamente limitata e per questo escluse dallo studio. I migliori risultati sono stati ottenuti utilizzando le basi Caravaggio, Modigliani e Klimt, che sono risultate le formulazioni più promettenti per la somministrazione cutanea di PRP-HCl.