





# Optimal Solubility of Diclofenac $\beta$ -Cyclodextrin in Combination with Local Anaesthetics for MesoTherapy Applications

La solubilità ottimale del diclofenac  $\beta$ -ciclodestrina in associazione ad anestetici locali per applicazioni di mesoterapia

*Gli autori*

G. Tringali, P. Navarra

Publicato in *Evid Based Complement Alternat Med.* 2017;2017:8321325.

# Background



La **mesoterapia** è «l'impiego di iniezioni intra- o sottocutanee di soluzioni a base di sostanze medicinali od omeopatiche, estratti vegetali, vitamine e altri componenti» nel **trattamento locale non convenzionale del dolore**, principalmente muscoloscheletrico (cervicalgie, dolori di natura artrosica, lombalgie, miositi, tendiniti e dolori di natura post-traumatica).

Agli inizi, la terapia mesoterapica prevedeva la somministrazione di procaina attraverso iniezioni simultanee e multiple (da 5 a 18) con aghi sottili di lunghezza > 4 mm. Attualmente il farmaco viene iniettato a livello locale in più sedute a dosaggi molto bassi; ciò permette di aumentarne l'efficacia e mantenere minima l'esposizione sistemica.

La tollerabilità locale (dolore al sito di iniezione, reazioni cutanee) rappresenta la principale criticità. Sotto questo punto di vista, sono molto importanti gli aspetti legati alla solubilità del farmaco e ai volumi di iniezione, specialmente quando devono essere iniettate miscele di più principi attivi.

In tale contesto, Akis® formulazione a volume ridotto (1 ml) di diclofenac  $\beta$ -ciclodestrina, disponibile in dosaggi da 25 e 50 mg, si presenta come candidato ideale per le applicazioni della mesoterapia.

# Obiettivo dello studio



---

Indagare la solubilità di Akis<sup>®</sup> in diversi veicoli e in associazione agli anestetici locali comunemente impiegati in mesoterapia.



# Materiali e metodi 1/2

- ▶ Akis® (25 mg/ml e 50 mg/ml) è stato testato con i seguenti anestetici locali:
  - lidocaina cloridrato 10 mg/ml e 20 mg/ml;
  - mepivacaina cloridrato 2%;
  - bupivacaina cloridrato 5 mg/ml;
  - levobupivacaina cloridrato 2,5 mg/ml e 7,5 mg/ml;
  - ropivacaina cloridrato 2 mg/ml e 10 mg/ml.
  
- ▶ I veicoli utilizzati per la diluizione a diverse concentrazioni sono stati:
  - acqua sterile per preparazioni iniettabili (ppi);
  - soluzione salina comune;
  - bicarbonato di sodio ( $\text{NaHCO}_3$ ).



# Materiali e metodi 2/2

Akis® è stato dapprima sospeso nel veicolo, ottenendo una prima soluzione a cui è stata successivamente aggiunta la preparazione dell'anestetico locale, fino a ottenere un volume di 5 ml di soluzione finale.

Il rapporto volume di  $\text{NaHCO}_3$ /volume di anestetico locale veniva mantenuto entro i limiti di solubilità, poiché un ambiente eccessivamente basico favorisce la precipitazione.

Le miscele ottenute sono state ispezionate visivamente, sia a fresco che dopo 24 ore dalla preparazione, e classificate in:

- ▶ soluzioni limpide;
- ▶ soluzioni torbide;
- ▶ soluzioni/sospensioni opalescenti (*milky*).

# Risultati 1/3



Diluito in **acqua sterile per ppi** o in **soluzione salina**, Akis<sup>®</sup>, a entrambi i dosaggi e in associazione agli anestetici locali testati, dava luogo a soluzioni opalescenti – con o senza precipitato. Pertanto, questi **veicoli** sono **inadatti** per miscelare Akis<sup>®</sup> con gli anestetici locali e vengono **sconsigliati**.

Quando Akis<sup>®</sup> veniva diluito in **bicarbonato di sodio**, le soluzioni osservate erano:

- ▶ **limpide** in presenza di **lidocaina 1 e 2%** e **mepivacaina 1 e 2%**;
- ▶ torbide quando venivano aggiunte bupivacaina, levobupivacaina o ropivacaina.

Pertanto **lidocaina** e **mepivacaina** sono **consigliabili** in **associazione ad Akis<sup>®</sup> in soluzione di bicarbonato**, alle diluizioni finali illustrate nella tabella seguente.

# Risultati 2/3



## Le combinazioni Akis® + anestetici che danno luogo a soluzioni limpide o torbide (1)

Akis® (in parentesi la diluzione finale)	Veicolo	Anestetico (in parentesi la diluzione finale)	Soluzione
25 mg/ml, 1 ml (5 mg/ml)	Bicarbonato 3 ml	Lidocaina 1%, 1 ml (0,2%)	Limpida
	Bicarbonato 2 ml	Lidocaina 1%, 2 ml (0,4%)	Limpida
	Bicarbonato 3 ml	Lidocaina 2%, 1 ml (0,4%)	Limpida
50 mg/ml, 1ml (10mg/ml)	Bicarbonato 3 ml	Lidocaina 1%, 1 ml (0,2%)	Limpida
	Bicarbonato 2 ml	Lidocaina 1%, 2 ml (0,4%)	Limpida
	Bicarbonato 3 ml	Lidocaina 2%, 1 ml (0,4%)	Limpida
25 mg/ml, 1 ml (5 mg/ml)	Bicarbonato 3 ml	Mepivacaina 1%, 1 ml (0,2%)	Limpida
	Bicarbonato 2 ml	Mepivacaina 1%, 2 ml (0,4%)	Limpida
	Bicarbonato 3 ml	Mepivacaina 2%, 1 ml (0,4%)	Limpida
50 mg/ml, 1 ml (10 mg/ml)	Bicarbonato 3 ml	Mepivacaina 1%, 1 ml (0,2%)	Limpida
	Bicarbonato 2 ml	Mepivacaina 1%, 2 ml (0,4%)	Limpida
	Bicarbonato 3 ml	Mepivacaina 2%, 1 ml (0,4%)	Limpida

(segue)

# Risultati 3/3



## Le combinazioni Akis® + anestetici che danno luogo a soluzioni limpide o torbide (2)

Akis® (in parentesi la diluzione finale)	Veicolo	Anestetico (in parentesi la diluzione finale)	Soluzione
25 mg/ml, 1 ml (5 mg/ml)	Bicarbonato 3 ml	Bupivacaina 0,25%, 1 ml (0,05%)	<b>Limpida</b>
	Bicarbonato 3 ml	Bupivacaina 0,5%, 1 ml (0,1%)	Torbida
50 mg/ml, 1 ml (10 mg/ml)	Bicarbonato 3 ml	Bupivacaina 0,25%, 1 ml (0,05%)	<b>Limpida</b>
	Bicarbonato 2 ml	Bupivacaina 0,25%, 2 ml (0,1%)	Torbida
25 mg/ml, 1 ml (5 mg/ml)	Soluzione salina 3 ml	Ropivacaina 0,2%, 1 ml (0,04%)	Torbida
	Acqua sterile 3 ml	Ropivacaina 0,2%, 1 ml (0,04%)	Torbida
	Bicarbonato 3 ml	Ropivacaina 0,2%, 1 ml (0,4%)	Torbida
50 mg/ml, 1 ml (10 mg/ml)	Soluzione salina 3 ml	Ropivacaina 0,2%, 1 ml (0,04%)	Torbida
	Acqua sterile 3 ml	Ropivacaina 0,2%, 1 ml (0,04%)	Torbida
	Bicarbonato 3 ml	Ropivacaina 0,2%, 1 ml (0,4%)	Torbida

Nella maggior parte dei casi, le soluzioni limpide precipitavano dopo 24 ore.

# Discussione 1/2



Sebbene in mesoterapia, per ottenere un assorbimento ritardato dei principi attivi e prolungare gli effetti sistemici del farmaco, possano essere occasionalmente impiegate formulazioni iniettabili che si presentano come sospensioni, nella maggior parte dei casi è dimostrato che, per **minimizzare il rischio di reazioni locali al sito di iniezione**, le soluzioni iniettabili debbano presentarsi limpide.

**Acqua ppi e soluzione salina non sono veicoli consigliati per miscelare Akis®** con gli anestetici locali perché danno luogo a **soluzioni torbide** od opalescenti, eventualmente associate a fenomeni di precipitazione o flocculazione.

# Discussione 2/2



**Lidocaina e mepivacaina** condividono la stessa struttura amidica e presentano lo stesso valore di pKa (7,8). In accordo all'equazione di Henderson-Hasselbach, l'alcalinizzazione dell'ambiente con **bicarbonato** provoca un aumento della forma non ionizzata – maggiormente lipofila rispetto a quella ionizzata – di entrambi gli anestetici. Questo aumento incrementa la capacità del farmaco di raggiungere i neuroni e contribuisce a una più **rapida latenza d'azione** (onset) dell'anestesia, **riducendo** la trasmissione e la **percezione del dolore**.

In diversi trial clinici, è stata dimostrata una riduzione del dolore a livello del sito d'iniezione grazie all'aggiunta di bicarbonato a lidocaina o mepivacaina somministrati per infiltrazione cutanea per il **trattamento di lacerazioni e ferite di origine traumatica**, incluse procedure di cateterizzazione intravenosa pre-intervento, chirurgia del tunnel carpale, chirurgia correttiva (otoplastica, blefaroplastica e ptosi palpebrale) e **procedure di flebectomia ambulatoriale**.

L'**ispezione visiva** – pur rappresentando l'ovvio vantaggio di riprodurre delle condizioni reali di pratica clinica – costituisce un **fattore limitante dello studio**: uno strumento diagnostico più rigoroso come uno spettrofotometro avrebbe consentito una rilevazione quantitativa attraverso la misurazione dell'assorbanza delle soluzioni.

# Conclusioni

---



Lo studio costituisce una guida utile a tutti coloro che intendono ricorrere alla mesoterapia. Per praticare questa tecnica è infatti fondamentale riconoscere le molecole chimicamente compatibili con gli anestetici locali d'impiego comune e le condizioni di pH favorevoli per la stabilità dei cosiddetti *cocktail antalgici*.

**Akis<sup>®</sup> può essere raccomandato in mesoterapia per miscele antalgiche di pronto impiego in associazione a lidocaina o mepivacaina e utilizzando un veicolo di bicarbonato per ottenere la solubilità ottimale.**

