

Maria Ciliberti

PLEYRIS: ASPETTI QUALITATIVI E TECNOLOGICI

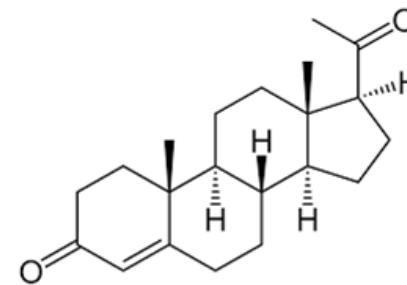


Pleyris: aspetti qualitativi e tecnologici

Maria Ciliberti

Dal punto di vista chimico, **il progesterone è uno steroide con una struttura apolare costituita da anelli che gli conferiscono la caratteristica di idrofobicità**: è solubile in solventi organici quali alcol, acetone, oli e insolubile in acqua (**figura 1**).

© **Figura 1.** Struttura chimica del progesterone



La sfida tecnologica di IBSA nello sviluppo di una nuova formulazione di progesterone biodisponibile è stata quella di superare i limiti delle formulazioni iniettabili disponibili a base oleosa. Data la struttura steroidea, infatti, il progesterone è insolubile in acqua. Inoltre, per solubilizzarlo è necessario adoperare eccipienti che non sono adatti per una somministrazione diversa da quella intramuscolare (ad esempio, la somministrazione sottocutanea o endovenosa).

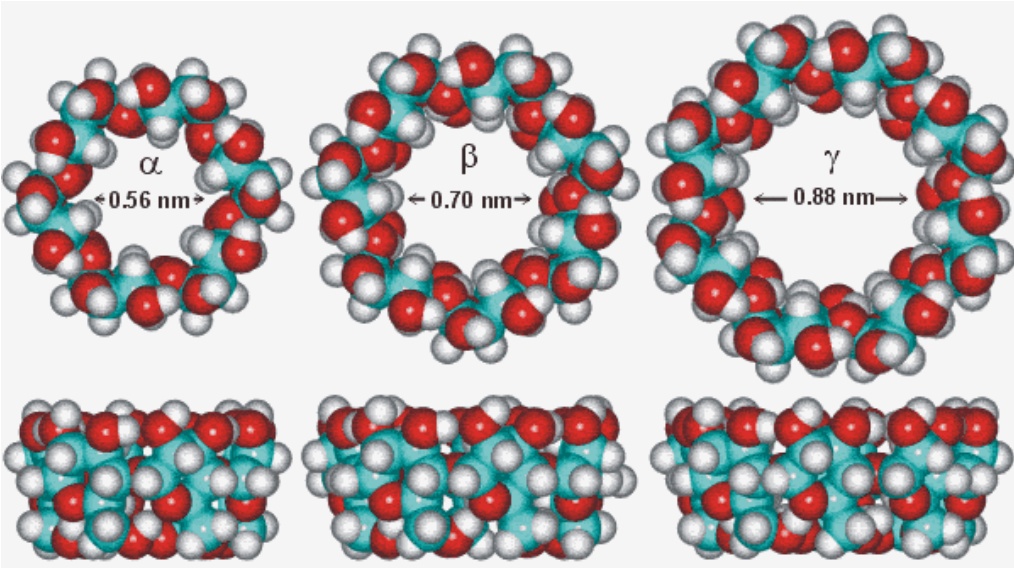
Grazie alle ciclodestrine, IBSA è riuscita a superare il problema della solubilizzazione in acqua di uno steroide. Le ciclodestrine sono oligomeri ciclici costituiti da 6 a 8 unità di glucopiranosio legate tra di loro attraverso legami α , 1-4 glucosidici e chiuse ad anello, delineando una cavità interna il cui diametro caratterizza ciascuna ciclodestrina.

Su questa differenza di diametro si basa la distinzione tra ciclodestrina α , β e γ (figura 2). Le ciclodestrine β sono le più utilizzate perché le loro dimensioni sono compatibili per inglobare i comuni principi attivi steroidei. Si tratta di agenti chelanti in grado di inglobare, solubilizzandoli, composti poco polari, attraverso la formazione di complessi di inclusione tipo ospite-ospitante (host/guest).

Il guscio esterno ha delle caratteristiche idrofile, conferite dalla presenza di gruppi idrossilici e idrossipropilici, in modo da aumentare la solubilità delle molecole con cui interagiscono. La parte interna della cavità centrale è idrofobica in modo da accogliere le molecole apolari come gli steroidi.

La ciclodestrina utilizzata per complessare il progesterone IBSA è l'idrossipropilbetaciclodestrina (HPBCD), una ciclodestrina dall'elevata solubilità (circa 65%) dovuta alla presenza dei gruppi idrossipropilici, esposti nel guscio esterno idrofilico. Altra caratteristica dell'idrossipropilbetaciclodestrina è di formare complessi di inclusione con molecole apolari che si mantengono stabili in un ampio intervallo di pH compreso tra 2 e 9. Pertanto, l'idrossipropilbetaciclodestrina ha le caratteristiche intrinseche adatte ad aumentare la solubilità in acqua di un

© Figura 2. Ciclodestrine



composto apolare come il progesterone, che viene accolto nella sua cavità interna (figura 4).

Per quanto riguarda la tollerabilità delle HPBCD, trattandosi di eccipienti farmaceutici impiegati da oltre 20 anni, si possono considerare sicuri e ben tollerati. Per via endovenosa sono tollerate dosi comprese in un range di sicurezza tra 0,5 e 3 gr/die (tabella 1).

Pleyris contiene 0,25 gr di idrossipropilbetaciclodestrina, pertanto siamo al di sotto del limite inferiore di sicurezza. Essendo un eccipiente inerte non è dotato di attività farmacologica, esercitata esclusivamente dal progesterone, il cui profilo di sicurezza non è alterato. Non viene metabolizzato dal fegato ma è eliminato principalmente attraverso filtrazione glomerulare.

➤ Tabella 1. Profilo di tollerabilità delle HPBCD in alcune specie animali e nell'uomo

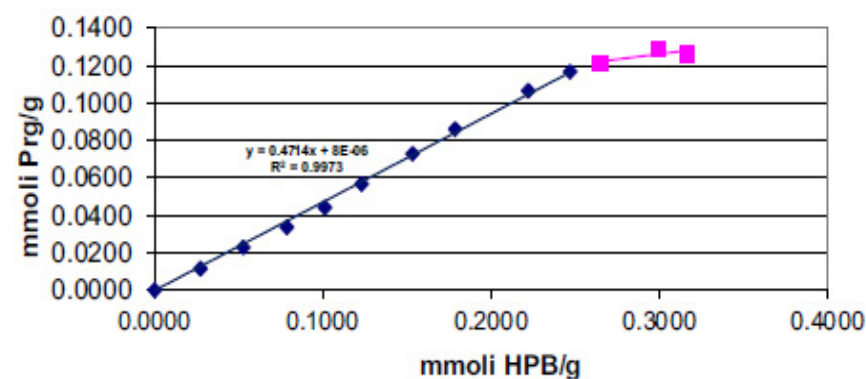
Species	Route of Administration	Dose	Remarks
Mouse	Intraperitoneal (acute)	10g/kg	No mortality
	Intracerebral (acute)	1µl of 40% (w/v) solution	No necrosis at the injection side
Rat	Intravenous (acute)	2g/kg	No toxicity
	Intravenous (subacute)	5g/kg daily for 7 days	No toxicity
	Intravenous (subchronic)	200 mg/kg every other day for 90 days	No toxicity
	Intravenous (subchronic)	50, 100, or 400 mg/kg daily for 90 days	No toxicity at 50 mg/kg, minimal effects at higher doses
	Intravenous (teratogenicity and embryotoxicity)	50, 400 mg/kg from day 6 to day 18 of pregnancy	No toxicity
	Intramuscular (acute)	5, 40% (w/v) solutions	Minimal or no toxicity
Rabbit	Intravenous (teratogenicity and embryotoxicity)	50-400 mg/kg from day 6 to day 18 of pregnancy	No toxicity
	Intravenous (subchronic)	1 g/kg twice a week for 80 days or 2 g/kg for 20 days	Reversible vacuolation of renal tubular cells
	Intramuscular (acute)	1 ml of t 10% (w/v) solutions	Minimal or no toxicity
Dog	Intravenous (subchronic)	50, 100, or 400 mg/kg daily for 90 days	No toxicity at 50 and 100 mg/kg, minimal effects at 400 mg/kg
	Intravenous (subchronic)	700-1000 mg/kg daily for 90 days	Reversible vacuolation of renal tubular cells
Monkey	Intravenous (subacute)	200 mg/kg every other day for 91 days	No toxicity
	Intravenous (acute)	10g/kg	No mortality
Human	Intravenous (acute)	Infusion of 5% (w/v) solution at a rate of 470 mg/kg/day, total dose of 30g over 4 days	No adverse effects
	Intravenous (acute)	Infusion at a rate of 100 mg/min. total doses of 0.5-3 g	No adverse effects

Fonte: Irie, Uekama, 1997.

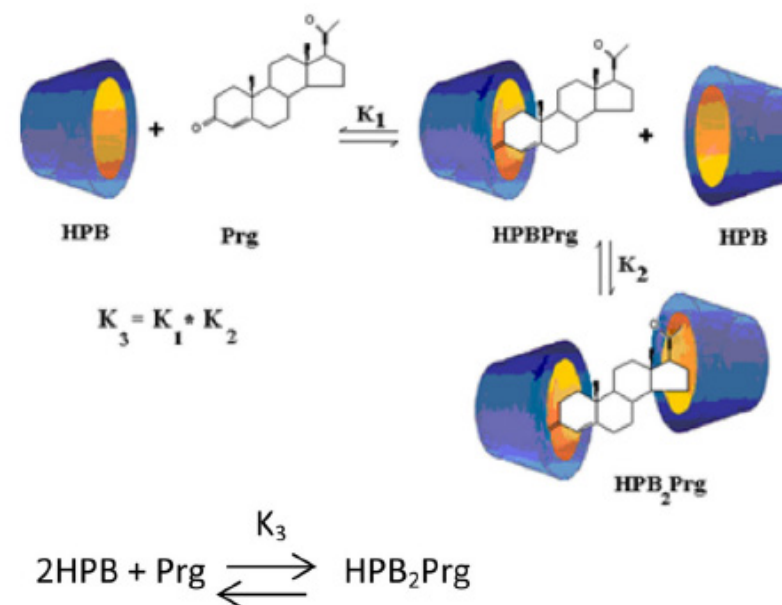
In una review di Scavone *et al.* del 2016 si evidenzia come in presenza dei principali gruppi idrossipropilici di ciclodestrine aumenta la solubilità del principio attivo. Nel caso di **Pleyris, l'aggiunta dell'idrossipropilbetaciclodestrina produce un aumento della solubilità del progesterone** (figura 3).

In Pleyris il rapporto stechiometrico di complessazione della ciclodestrina con il principio attivo è di 2(HPBCD):1(Prg), ovvero 2 unità di idrossipropilbetaciclodestrina complessano 1 molecola di progesterone (figura 4). Sono state indagate anche le **cinetiche di formazione del complesso HPBCD-Prg**, ovvero la velocità con cui avviene la formazione del primo e del secondo complesso di inclusione. La velocità di formazione del primo complesso di inclusione 1:1 (HPBCD-Prg) è più rapida rispetto a quella del secondo complesso 2:1 (HPBCD₂-Prg). Inoltre, i legami di complessazione tra l'eccipiente e il principio attivo sono reversibili, ovvero si dissociano dopo la veicolazione del principio attivo nell'organismo. **Il progesterone, quindi, una volta iniettato nell'organismo si dissocia dal complesso formato con le molecole di idrossipropilbetaciclodestrina rimanendo libero nel flusso ematico, come se fosse fisiologicamente prodotto dal corpo luteo.** Pur trattandosi di un ormone di sintesi, pertanto, dal punto di vista farmacologico non presenta differenze rispetto all'azione esercitata dall'ormone libero prodotto fisiologicamente dal corpo luteo. Le ciclodestrine, essendo la formulazione parenterale, vengono eliminate per

◉ **Figura 3.** Solubilità del complesso HPBCD-Prg



◉ **Figura 4.** Complesso di inclusione HPBCD-Prg 2:1



filtrazione glomerulare senza subire metabolismo di primo passaggio epatico.

Per quanto riguarda la **biodisponibilità**, uno studio registrativo su 12 volontarie sane di Zoppetti *et al.* (2007) ha confrontato i profili farmacocinetici di una formulazione oleosa di progesterone rispetto alla nuova formulazione in cui il volume di solvente è di circa 1 ml. Entrambe le formulazioni sono state somministrate per via intramuscolare e, nel caso della nuova formulazione acquosa con ciclodestrine, anche per via sottocutanea.

In entrambe le vie di somministrazione IM e SC, la nuova formulazione iniettabile di progesterone raggiunge prima il picco di massima concentrazione plasmatica ottenendo anche valori più alti rispetto al picco raggiunto dalla formulazione oleosa iniettata esclusivamente per via IM. Pertanto, la nuova formulazione iniettabile di progesterone, indipendentemente dalla via di somministrazione parentale (sottocutanea o intramuscolare), ha migliorato il profilo farmacocinetico del principio attivo (figura 5).

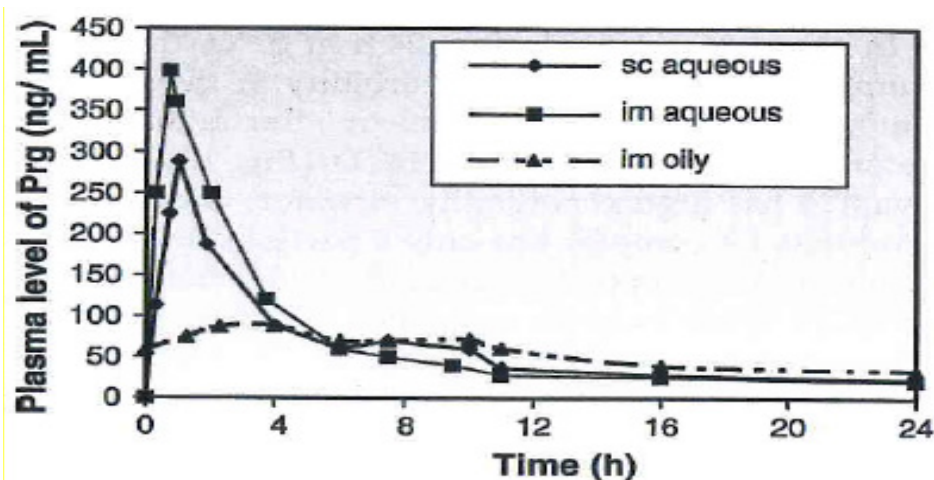
La vera innovazione di Pleyris è da un lato la via di somministrazione sottocutanea e dall'altro il dosaggio, notevolmente ridotto rispetto a quello delle analoghe formulazioni per esclusivo uso intramuscolare finora impiegate nel supporto della fase luteale.

Ricapitolando, le principali caratteristiche di Pleyris sono le seguenti:

- ◆ è un progesterone reso idrosolubile grazie alla complessazione con l'idrossipropilbetaciclodestrina;
- ◆ ha un innovativo sistema di rilascio del progesterone anche per via sottocutanea in virtù della fase acquosa veicolante il principio attivo e anche del volume ridotto;
- ◆ è privo di solventi lipofili e di conservanti che potrebbero causare gravi reazioni allergiche o ascessi al sito di iniezione.

Relativamente alla **capacità di complessazione dell'idrossipropilbetaciclodestrina** con il principio attivo progesterone, va evidenziato che spesso una certa quota di ciclodestrina impiegata in una data formulazione ha difficoltà a complessare completamente con il principio attivo. In Pleyris, invece, la frazione di ciclodestrina che non complessa, e che pertanto potrebbe ridurre la quota biodisponibile di progesterone perché non lo solubilizza, è inferiore allo 0,1%. **Pleyris ripropone il cosid-**

◉ **Figura 5.** Livelli di progesterone nel plasma dopo somministrazione intramuscolare e sottocutanea



detto **“modello naturale”** ovvero la dose di progesterone effettivamente rilasciata durante la fase luteale (tra 19 e 45 nmol/L) **essendo la quota plasmatica di progesterone molto prossima a quella fisiologicamente prodotta in un ciclo ovarico.**

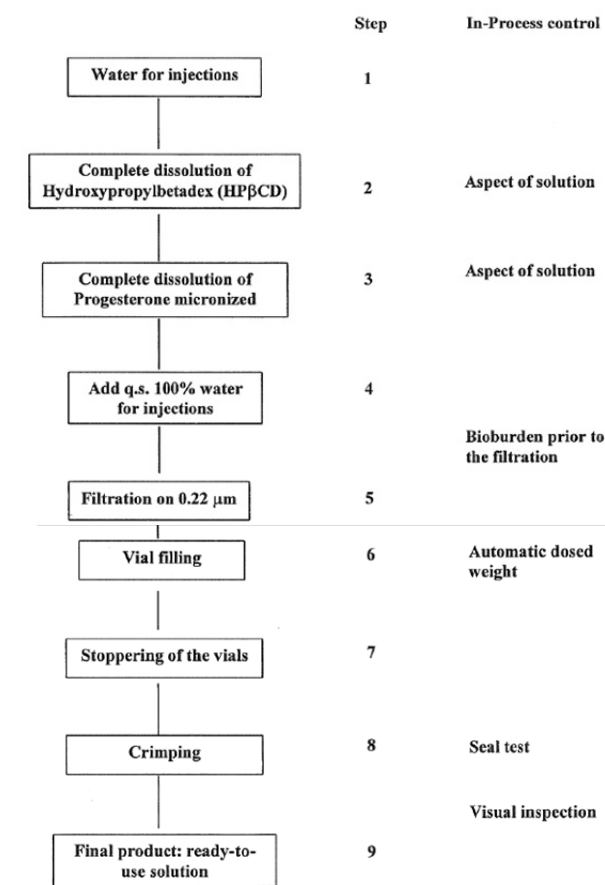
Ogni flaconcino di Pleyris contiene 25 mg di progesterone, con la concentrazione teorica di 22,48 mg/ml. Tale concentrazione conferisce un'appropriata osmolarità e una concentrazione compatibili non solo con la somministrazione intramuscolare ma anche con l'iniezione sottocutanea.

I **vantaggi dell'iniezione sottocutanea** rispetto ad altre preparazioni assunte per via vaginale (una delle più comuni vie di somministrazione del progesterone attraverso gel, ovuli, capsule vaginali) è che nella via sottocutanea **i livelli ematici di progesterone sono prevedibili e la biodisponibilità non è condizionata dai fattori che invece influenzano l'assorbimento per via vaginale (ad esempio, le secrezioni vaginali).**

Nella somministrazione per via vaginale si registra anche una certa variabilità individuale data dalla maggiore o minore vascolarizzazione a livello vaginale che può comportare un diminuito assorbimento della quota di principio attivo. Pertanto, se è vero che il progesterone vaginale ha una distribuzione privilegiata a livello locale, è vero anche che questi fattori tendono a condizionarne l'assorbimento. Nella somministrazione per via sottocutanea di Pleyris il dosaggio preciso rende prevedibili i livelli ematici di progesterone, non raggiungibili con l'assorbimento locale. Inoltre, nel caso della monosomministrazione iniettabile, la posologia unitaria esclude il rischio di una maggiore esposizione a dosi non necessarie per mantenere costanti i livelli di progesterone. Infine, un altro vantaggio in termini di compliance potrebbe essere la **facilità di somministrazione rispetto alla via vaginale** che per alcune pazienti può comportare difficoltà di applicazione o di manipolazione fuori dall'ambiente domestico per il rischio di contaminazione.

La flowchart di produzione di Pleyris (**figura 6**) mostra le due fasi di processo, la prima in ambiente non sterile (step 1-5), la seconda in ambiente sterile (step 6-8). Vi è prima un controllo sull'acqua per preparazioni iniettabili, trasferita nel dissolvente, poi viene portato in soluzione l'eccepiante (HPBCD) e successivamente si aggiunge il progesterone microniz-

◉ **Figura 6.** Flowchart di produzione di Pleyris



zato fino a dissoluzione completa: la soluzione viene a questo punto sottoposta alla fase di filtrazione. Nell'area sterile si ha poi il riempimento dei flaconcini con la soluzione ottenuta, la chiusura di ogni fiala con un tappo in gomma che viene sigillato per mantenere la tenuta fino all'ispezione visiva. L'intero processo è condotto a temperatura ambiente in maniera da evitare fenomeni di degradazione.

Nella **tabella 2** vengono riportate le specifiche del prodotto finito, quali aspetto, pH, volume estraibile, identificazione, quantitativo (titolo o saggio) di progesterone all'interno del prodotto finito: i risultati devono rientrare tutti nei range di accettazione, pena il respingimento del lotto. In particolare, dai dati riportati emerge che in riferimento alle impurez-

➤ **Tabella 2.** Caratteristiche di Pleyris

Analysis	Acceptance criteria	Results
Appearance	Clear and colorless solution	Complies
pH	5.0 ÷ 8.0	7.0
Extractable volume	> 5.97 g	6.56
Progesterone Identification	Positive	Positive
Progesterone assay	95.0 ÷ 105.0 %	101.0
Uniformity of a single dose	Complies with EP	101.0 (average)
Impurities:		
Known impurities (A-G)	< 0.5 %	< 0.1
Single unknown impurity	< 0.2 %	< 0.1
Total	< 0.8 %	< 0.1
Osmolality	-	275 mOsm/Kg
Sterility	Sterile	Sterile
Bacterial endotoxins	< 1.0 EU/mg	< 0.2
Sub-visible particles	Complies EP	Complies

ze, sia quelle note che quelle sconosciute, il prodotto si mantiene sempre molto al di sotto dei criteri di accettazione. Il controllo dell'osmolarità, infine, risulta del tutto sovrapponibile alle condizioni fisiologiche.

In conclusione, **Pleyris è una formulazione di progesterone in base acquosa compatibile con il pH fisiologico che, per la sua osmolarità, è adeguata per la somministrazione parenterale. È una formulazione priva di conservanti, che non fa uso di solventi organici per la solubilizzazione del principio attivo: l'unico eccipiente presente, ben tollerato e di uso consolidato nell'industria farmaceutica, è l'HPBCD.** Il processo di produzione è semplice e robusto e le relative fasi garantiscono il mantenimento delle caratteristiche qualitative del principio attivo in una formulazione che si mantiene stabile nel tempo e meno soggetta a fenomeni di degradazioni del principio attivo. Presenta, infine, un ridotto volume di iniezione (pari a 1 ml); pertanto **è l'unica formulazione di progesterone finora in commercio adatta anche a una somministrazione per via sottocutanea.**

Bibliografia

Irie T, Uekama K. *Pharmaceutical Applications of Cyclodextrins. III. Toxicological Issues and Safety Evaluation*. J Pharm Sciences 1997, 86:2.

Scavone C, Bonagura AC, Fiorentino S *et al.* *Efficacy and safety profile of diclofenac/cyclodextrin and progesterone/cyclodextrin formulations: a review of the literature data*. Drugs 2016; 16:129-40.

Zoppetti G, Puppini N, Fini A *et al.* *Water soluble progesterone-hydroxy-propyl- β -cyclodextrin complex for injectable formulations*. J Incl Phenom Macrocycl Chem. 2007; 57: 283-88.