

RELATA TECHNICA

INTERNATIONAL JOURNAL ON DERMOPHARMACOLOGICAL RESEARCH,
DERMOPHARMACEUTICAL TECHNOLOGY AND RELATED COSMETIC SUBJECTS

ECCIPIENTI ATTIVI PER FORMULAZIONI TOPICHE



PUBLISHED ON RELATA TECHNICA WEB SITE
[HTTP://WWW.RELATA.INFO](http://www.relata.info)

Eccipienti attivi per formulazioni topiche

Paolo U. Giacomoni, Insight Analysis Consulting, Madison, AL, USA Élan Rose International, Tustin, CA, USA

ABSTRACT

L'eccipiente ideale per le formulazioni topiche è quello capace tanto di offrire al prodotto eccellenti qualità reologiche e sensoriali, quanto di presentare un coefficiente di ripartizione ottanolo/acqua più idoneo ad aiutare gli ingredienti attivi a raggiungere il loro sito d'azione, cioè a penetrare l'epidermide se agiscono sulle cellule (per esempio gli anti-ossidanti, le vitamine, i fattori epigenetici) o a restare in superficie se devono agire sullo strato corneo (per esempio i filtri solari, i fattori umettanti, gli auto abbronzanti). Tra gli eccipienti dotati di queste proprietà, tre meritano la nostra attenzione: Xalifin-15, Nesatol e Cetacene. Questa pubblicazione descrive la loro innocuità ed efficacia unitamente alle loro proprietà reologiche e sensoriali e alle loro caratteristiche chimico-fisiche. Nell'articolo vengono ricordati alcuni attivi a cui questi eccezionali eccipienti possono essere associati per favorirne la penetrazione o per mantenerli in superficie, secondo il bisogno.

INTRODUZIONE

Lungi dall'essere esclusivamente inerti testimoni dell'azione farmacologica, gli eccipienti possono avere una funzione molto importante nei prodotti di applicazione topica per la cura della pelle. Le qualità estetiche dei prodotti sono dovute alla scelta oculata di eccipienti capaci di migliorare la "spalmabilità" della formulazione senza ridurre la viscosità e di offrire la sensazione di "assorbimento" quasi immediato lasciando la pelle protetta e lo stratum corneum idratato.

Le caratteristiche sensoriali sono associate a parametri chimico-fisici ben definiti, come la capacità di ridurre la tensione superficiale e di modulare la viscosità della formulazione; l'esperto formulatore sa come selezionare gli eccipienti per ottenere un prodotto con le caratteristiche sensoriali richieste.

La situazione si fa ben più complessa quando al prodotto è anche richiesto di rilasciare sostanze attive per compiere una funzione specifica nello strato corneo o nell'epidermide; ad esempio, intercettare le specie reattive dell'ossigeno o rilasciare le vitamine necessarie alla riparazione del DNA, o stimolare la sintesi di prodotti naturali come la filaggrina, o favorire la risposta anti-stress mediante l'induzione dei geni di Shock Termico, o inibire la sintesi della melanina o impedire ai filtri solari di penetrare l'epidermide (diventando così totalmente inutili).

Malgrado il rischio di sembrare schematici, potremo dire che gli eccipienti possono favorire o impedire la penetrazione di sostanze attive e che lo scopo dei prodotti topici è di fornire un sistema per rilasciare in situ sostanze attive mediante applicazione cutanea, capace nel contempo di offrire al consumatore una sensazione altamente gradevole.

Per favorire la penetrazione, si possono usare i cosiddetti pro-penetranti, molecole che sconvolgono la struttura lipidica dello strato corneo, che quindi noi di certo non raccomandiamo.

La via da seguire è quella di considerare che gli eccipienti da selezionare devono poter modulare viscosità e tensione superficiale e devono avere un coefficiente di ripartizione ottanolo/acqua (Log Kow) compatibile con quelli degli attivi che devono essere opportunamente liberati.

La situazione ideale è quella in cui l'attivo ha un Log Kow (attivo) simile a quello dello strato corneo e l'eccipiente gradevole ha un

$$\text{Log Kow (eccipiente)} > \text{Log Kow (attivo)} + 5$$

Dopo l'introduzione dei siliconi in cosmesi, la situazione si è fatta ancor più complicata perché i Log Kow (siliconi) hanno valori intermedi fra quelli delle sostanze idrosolubili e liposolubili, cosicché molti siliconi formano complessi con gli "attivi" e ne impediscono la penetrazione. Tutto ciò crea problemi al farmacologo e al biochimico che scoprono gli attivi, ed anche al chimico-fisico che cerca di preparare formulazioni capaci di offrire eccellenti qualità sensoriali.

In questa pubblicazione passeremo in rassegna alcuni eccipienti, notevoli tanto per le loro qualità estetiche quanto per la loro capacità a rilasciare gli "attivi".

ECCIPIENTI ELEGANTI CON ATTIVITÀ CHIMICO-FISICHE

Xalifin-15

Un ottimo esempio per illustrare questa categoria di eccipienti è Xalifin-15, una miscela di esteri ottenuti facendo reagire il polietilenglicole con una miscela calibrata di acidi grassi (fra i quali spiccano acido stearico, isostearico e palmitico), chiamato Xalifin-15. Malgrado la presenza esclusiva di catene alifatiche sature, grazie alla loro struttura anfifilica gli esteri che compongono Xalifin-15 hanno eccellenti proprietà reologiche e per questo rappresentano un'ottima scelta per chi volesse creare prodotti con magnifiche proprietà sensoriali. L'assenza di doppi legami fa sì che i componenti di Xalifin-15 siano esenti da ossidazioni avventizie e siano quindi più stabili quando sono aggiunti a formulazioni commerciali.

L'innocuità di Xalifin-15 è stata dimostrata mediante applicazione topica sulla pelle e sulla mucosa genitale di volontari. L'analisi istologica di biopsie dopo un mese di applicazione quotidiana di Xalifin-15 ha rivelato l'assenza totale di manifestazioni patologiche tanto nell'epidermide quanto nel derma. La tossicità orale di Xalifin-15 è nulla. Giovani roditori nutriti con cibo addizionato da Xalifin-15 crescono ed acquistano peso in modo non distinguibile dai giovani roditori nutriti con cibo non addizionato da Xalifin-15.

Per quanto riguarda il comportamento "attivo" di Xalifin-15, esso è stato dimostrato in vivo dai risultati di uno studio in cui due preparati, un'emulsione Xalifin-15/acqua e un unguento lanolina/petrolato, entrambi contenenti sostanze marcate radioattive sono stati applicati sulla pelle di 35 volontari. La percentuale di radioattività residua sulla pelle è stata misurata in funzione del tempo post-applicazione e si è riscontrato che la diminuzione della radioattività applicata mediante un preparato contenente Xalifin-15 e acqua era quattro volte più rapida di quella della radioattività applicata mediante un unguento contenente lanolina e vaselina ⁽¹⁾. È stato anche dimostrato che la velocità di liberazione di un agente batteriostatico da una goccia di preparato deposta su una capsula di Petri riempita di agar inoculato con due distinte colonie di batteri, era più grande ed efficace quando la goccia conteneva Xalifin-15 in acqua. Da questi risultati si desume che Xalifin-15 sia un eccellente veicolante di sostanze attive nella pelle e in grado di rilasciarle adeguatamente. Dal fatto che Xalifin-15 è composto da molecole con una testa idrosolubile (PEG) con Log Kow~4 e con una coda liposolubile (gli acidi grassi) con un Log Kow~7 ci si può aspettare che Xalifin-15 favorisca la penetrazione nella pelle di sostanze con Log Kow compreso tra 0 e 3, come per esempio l'idrochinone, l'acido nicotico, l'acido salicilico. Xalifin-15 può anche essere

un eccellente additivo per creme solari in quanto può formare complessi con molecole aventi Log Kow >6, come per esempio il butil-octil-salicilato o l'octocri- lene, e evitarne la penetrazione nello strato corneo e nell'epidermide.

Nesatol

Un altro eccipiente "attivo" è il Nesatol, un poligliceride sintetico ottenuto con acido stearico (C18), palmitico (C16), miristico (C14) e laurico (C12), in proporzioni tali da renderlo sebosimile. Si tratta di un olio saturo con catene di lunghezza uguale a quelle degli oli vegetali naturali. Questo fatto conferisce al Nesatol le proprietà particolari tipiche degli oli vegetali, come la capacità emolliente e l'indiscussa innocuità, a cui si aggiunge la resistenza alla rancidificazione e all'acidificazione. A conferma di ciò, la velocità di ossidazione del Nesatol a 110°C sotto una corrente d'aria purificata è sette volte inferiore a quella dell'olio di soia o di arachide e quindici/trenta volte inferiore a quella dell'olio d'oliva.

Nesatol ha la stessa gradevolezza degli oli di origine animale, ma non rilascia odori sgradevoli e non presenta rischi sanitari. In più, si tratta di un ottimo solubilizzante di sostanze attive liposolubili quali vitamine e profumi. L'innocuità di Nesatol è stata dimostrata al di là di ogni possibile dubbio: l'applicazione su pelle scarificata e sulla mucosa congiuntivale è perfettamente tollerata e non porta a manifestazioni patologiche di irritazione o intolleranza. La LD50 per iniezioni intraperitoneali nel ratto è di 15g per kg di peso corporeo. L'analisi necroscopica di milza, polmoni, fegato, reni e cuore indica che gli effetti del Nesatol non differiscono da quelli ottenuti con olio d'oliva, di cocco o di arachide.

L'attività di Nesatol costituisce un vantaggio per il rilascio di farmaci antipiretici somministrati per via rettale. Il Dimetilamino-fenazone-guyacolglicolato (DAG) e l'acido menafenico (MA) sono stati formulati (separatamente) in due tipi di supposte, per altro identiche, in uno delle quali il 20% degli eccipienti era stato sostituito da Nesatol (quelle contenenti Nesatol sono state chiamate DAGN e MAN, con evidente significato). Dopo aver ricevuto un'iniezione di lipopolisaccaridi per indurre un aumento della temperatura corporea e dopo che la temperatura si era stabilizzata, quattro gruppi di conigli sono stati trattati con DAG, MA, DAGN e MAN. Nel corso della prima ora dopo la somministrazione delle supposte la temperatura dei conigli trattati con DAGN diminuiva due volte più rapidamente che nei conigli trattati con DAG. Risultati analoghi sono stati ottenuti per il trattamento con MAN versus MA. Trenta minuti dopo la somministrazione delle supposte, la concentrazione di acido menafenico libero nel sangue era 2,5 volte maggiore nei conigli trattati con le supposte

contenenti Nesatol⁽²⁾. Simili risultati, ancorché quantitativamente inferiori, sono stati ottenuti anche per l'altro farmaco. Questi risultati indicano che Nesatol può essere utilizzato in prodotti per applicazione topica di cura della pelle e per aumentare la velocità di penetrazione nella pelle di sostanze attive per cui

$$\log Kow (\text{ingrediente attivo}) < \log Kow (\text{Nesatol}) - 2$$

Cetacene

Il glicol-stearato acetilato, anche chiamato Cetacene, è una molecola dalle qualità estetiche sorprendenti e viene utilizzato con successo nella formulazione di nanoparticelle organiche stabili. Queste particelle semisolidi di diametro compreso tra i 100 ed i 500 nm possono essere preparate mediante omogeneizzazione a temperature superiori alla temperatura di gelificazione (Tgel) di olio di vaselina o di mandorla con uno stabilizzatore come l'acido idrossistearico (HSA) o il glicol-stearato acetilato (AGS) in una fase acquosa contenente Ialuronato sodico e alcol polivinilico⁽³⁾. L'omogenato viene poi disperso in acqua a temperature inferiori a Tgel e le nanoparticelle vengono così ottenute. Le nanoparticelle possono contenere filtri solari ed è stato osservato che la presenza di uno stabilizzatore come HSA ha l'effetto di aumentare il valore protettivo, raddoppiando il valore dell'SPF rispetto all'SPF ottenuto in nanoparticelle senza lo stabilizzatore⁽³⁾. È rimarchevole considerare che i coefficienti di partizione teorici di HSA e AGS sono

$$\log Kow (\text{HSA}) = 6.45 \text{ e } \log Kow (\text{AGS}) = 8.23$$

e che quindi AGS è più indicato per filtri solari con $\log Kow \sim 8$ come il Drometrizole Trisiloxane (Mexoryl XL) mentre HSA è più idoneo all'uso con filtri solari aventi $\log Kow \sim 6$, come Nomcort X e l'ethylhexyl methoxycrylene.

CONCLUSIONE

Uno degli argomenti meno discussi in cosmesi è il fatto che le sostanze inerti (nel senso chimico del termine) possono in realtà esercitare azioni sorprendenti sulle proprietà chimico-fisiche dei composti galenici, sulla loro stabilità e caratteristiche sensoriali, ed anche sul comportamento farmacodinamico degli ingredienti attivi del composto in questione, che devono essere mantenuti in superficie (come per esempio i filtri UV in una crema solare) o essere spinti nell'epidermide per intercettare radicali liberi, umettare lo strato corneo, contribuire alla riparazione del DNA o indurre l'espressione di geni specifici.

Una delle ragioni di questa assenza di discussione può essere trovata nella legislazione americana e nelle direttive date dalla FDA. Queste istituzioni, molto attente alla protezione del consumatore e dell'industria farmaceutica, considerano che ogni dichiarazione di attività di un prodotto cosmetico lo porta *ipso facto* fuori dalla sfera del magico cosmetico e dentro il dominio del farmaco, sottoposto a ben altre direttive legislative. Le conseguenze sono tali che è impossibile per un preparatore serio di prodotti cosmetici, giustificare in termini semplici e facilmente comprensibili, perché i suoi prodotti sono migliori di altri. Non è proibito, tuttavia, sottomettere gli ingredienti a test appropriati e scegliere quelli che esercitano di fatto un'azione favorevole, purché non se ne parli nella pubblicità.

In questa pubblicazione abbiamo rivisitato le notevoli proprietà di Xalifin-15, Nesatol e Cetacene, tre ingredienti notevoli disponibili in commercio, già largamente impiegati in campo dermofarmaceutico, ed abbiamo proposto un approccio chimico-fisico per estenderne l'utilizzazione in cosmesi, a seconda della loro compatibilità con altri ingredienti sulla base di similitudine o forte differenza dei valori del coefficiente di ripartizione ottanolo/acqua.

L'importanza del coefficiente di ripartizione nel comportamento biochimico dei liposomi è stato nuovamente messo in evidenza recentemente⁽⁴⁾. Il concetto può facilmente applicarsi a prodotti destinati al trattamento topico o transdermico, considerando valida l'ipotesi che gli ingredienti attivi con $\log Kow$ uguale o di poco superiore a quello dello strato corneo, penetreranno molto meglio se accompagnati da eccipienti il cui $\log Kow$ è molto maggiore, mentre se l'attivo deve essere mantenuto sulla superficie della pelle, come i filtri solari o gli agenti cheratolitici, gli eccipienti da usare dovranno avere un $\log Kow$ simile a quello degli ingredienti attivi.

References

- Cosmetic Ingredients, Lexicon Vevy (1988), Vol. 7, pag. 99
- Idoneità degli oli all' impiego cutaneo, Relata Tecnica (1978), Vol. 13, pag. 14-22
- Kirilov P, Rum S, Gilbert E, Roussel L, Salmon D, Abdayem R, Serre C, Villa C, Haftek M, Falson F, & Pirot F (2014), Aqueous dispersion of organogel nanoparticles- potential system for cosmetic and dermo-cosmetic applications. *Int J Cosm Sci*, 36, pag. 336-346
- Bao QY, Liu AY, Ma Y, Chen H, Hong J, Shen WB, Zhgang C & Ding Y. (2016), The effect of oil-water partition coefficient on the distribution and cellular uptake of liposome-encapsulated gold nanoparticles. *Colloids Surf B Biointerfaces* 146, pag. 475-481

WHAT IS RELATA TECHNICA?

Starting from the beginning of the human story numberless substances have been applied on the skin to favour wound healing, for the management of skin diseases, or simply and perhaps more often for cosmetic aims. In sharp contrast, only in recent years, and with a great delay as compared with other fields of pharmacology, the study of the effects of chemicals on the skin moved from art to science; now it is soundly based on a rational approach. Regulatory Authorities classify substances and formulations to be applied on the skin in two distinct categories: drugs and cosmetics. This in order to prevent that harmful or extremely active chemicals, contained in cosmetic preparations, are used without medical control.

Nevertheless, all pharmacologists know that in its widest meaning drug is every substance capable of modifying cell function, and it is difficult to admit that chemicals used in cosmetic preparations are devoid of any influence on biochemical mechanisms of epidermal cells, in particular in the case of long-term treatments. Thus dermatopharmacology and cosmetology are at least overlapping disciplines, and there is no doubt that the same methodology should be employed in both fields.

Over the years Relata Technica has achieved a wide readership; at present its aim is to broaden the journal to make it a truly comprehensive dermatopharmacology research journal in which articles in all of the most interesting and exciting areas of modern skin care have their forum. As a consequence, Relata Technica should attract manuscripts concerning the pharmacokinetic behaviour and the pharmacodynamic activity of old and new chemicals used to control skin diseases or to prevent skin aging, as well as studies providing insights on which to base rational development of new compounds for medicinal or cosmetic use.

Investigations on the various aspects of the interaction of chemicals with the skin can be analysed by the use of several experimental models: the intact animal, fragments of surviving skin, keratinocytes cultures or the more sophisticated in vitro reconstructed human skin, subcellular fractions and pure enzyme systems. The end point examined in the study may be the macroscopic appearance of the skin, its histological, histochemical or ultrastructural features, and a biochemical or molecular marker.

An important aspect of dermatopharmacology, and even more of cosmetology, is safety assessment. Therefore the journal will be also very interested in publishing the results of research dealing with the local and systemic tolerability of new compounds. In this respect, one of the major goals of Relata Technica is to promote studies on the use and validation of the so called alternative assays which should have the final aim of substituting, at least for cosmetics, the use of laboratory animals in the assessment of systemic toxicity, local irritant activity and, in a broader sense, of any possible adverse effect.

Finally, Relata Technica should be the natural publication outlet for manuscripts concerning the formulation of dermatopharmaceutical and cosmetic preparations, and in particular for those which analyse the influence of the vehicle and other ingredients on the efficacy and tolerability of the active substance.

It is essential that the quality of papers published in Relata Technica be good and, on the other hand, it is important for the journal to process and publish papers promptly. We will make every possible effort to improve and shorten the review process, and I believe that Relata Technica will become a preeminent journal in the field of dermatopharmacology.

