

**FACOLTA' DI FARMACIA E MEDICINA**  
**Master di II livello**  
**<< Preparazioni Magistrali Galeniche per uso umano e veterinario >>**

**BYDUREON: trattamento topico degli effetti collaterali**

**Angelo Mecca**  
**meccaangelo@hotmail.it**

Formulation of a cream / gel that can treat Bydureon's side effects at a topical level. Bydureon, based on exenatide, is indicated in the treatment of type 2 diabetes. Subcutaneous administration results in the appearance of nodules with relative skin rash and pruritus. From the analysis of every single effect of inflammation, we tried to carry the corresponding substance capable of treating it.

### **Introduzione**

Bydureon, a base di exenatide (2mg) è indicato nel trattamento del diabete di tipo 2. Disonibile sottoforma di polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato, è utilizzato in pazienti adulti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico con la dose massima tollerata delle comuni terapie orali. Bydureon è somministrato mediante iniezione sottocutanea una volta a settimana.

Exenatide, incretino-mimetico, è un agonista del recettore del glucagon-like-peptide-1 (GLP-1), che viene da esso attivato con un meccanismo d'azione mediato dall'AMP ciclico e da altre vie di segnalazione intracellulare. A livello del sito di iniezione sono stati osservati dei piccoli noduli sottocutanei, in linea con le proprietà note delle formulazioni in microsfele del polimero poly (D,L-lactide-co-glicolide). La maggior parte dei noduli determinano rash cutaneo e prurito, ma si risolvono in 4-8 settimane. Solitamente i pazienti con questa sintomatologia vengono trattati con Gentalyn beta<sup>®</sup> crema, da applicare 3-4 volte al giorno. Non sempre però si riesce a risolvere il problema e molto spesso l'utilizzo del cortisone ha una scarsa compliance.

### **Scopo del lavoro**

La richiesta di una dottoressa era quello di sviluppare una crema o gel in grado di risolvere a livello topico tali effetti collaterali. Prendendo in esame le singole fasi dell'infiammazione, ho cercato di trovare il corrispettivo rimedio da poter incorporare all'interno della forma farmaceutica.

L'infiammazione consiste in una sequenza dinamica di fenomeni che si manifestano con una intensa reazione vascolare. I segni cardine dell'infiammazione sono: arrossamento, tumefazione, calore della parte infiammata, dolore ed alterazione funzionale.

Per trattare l'arrossamento con conseguente prurito si è pensato di utilizzare l'allantoina, prodotto finale dell'ossidazione dell'acido urico e catalizzata dagli enzimi urato ossidasi e 5-idrossiurato idrolasi. Essa è attiva a basse concentrazioni (0,1 - 0,5%) come idratante e disarrossante, mentre a concentrazioni più elevate (1-5%) è in grado di promuovere la proliferazione cellulare. La proprietà più importante e utile in caso di alterazione cutanea è l'attività antibatterica.

Per contrastare la tumefazione e l'alterazione funzionale si è scelto di utilizzare l'acido alfa-lipoico, conosciuto anche con il nome di acido tiotico, si può classificare tra le vitamine liposolubili. Esso è un acido organico caratterizzato da spiccate attività antiossidanti sia dirette che indirette, preziose sia nella fase acquosa (citoplasmatica) che nella fase lipidica (propria delle membrane cellulari).

Grazie a questa sua caratteristica, l'Acido-Alfa-Lipoico protegge l'organismo dai radicali liberi intracellulari e da quelli extracellulari, in ambedue le forme chimiche biologicamente presenti. Proprio per questo motivo, è in grado di penetrare bene negli strati epiteliali e risolvere la formazione di noduli.

Per risolvere il dolore si è deciso di utilizzare l'acido Acido  $\beta$  glicerritico in fitosoma e il Bisabololo. L'acido  $\beta$  glicerritico in fitosoma è un metabolita della glicirrizina, una saponina contenuta nella radice di liquirizia. Strutturalmente è simile al cortisolo, del quale potenzia l'attività antiinfiammatoria inibendone l'inattivazione intracellulare ad opera della 11-beta idrossi-steroido-deidrogenasi tissutale. Mediante tale interazione enzimatica, l'acido Glicirretico prolunga la normale attività antiinfiammatoria del Cortisolo che normalmente viene ad essere rilasciato in sede tissutale in seguito a stimolo infiammatorio. A livello cutaneo, il fitosoma attraversa la barriera della pelle interagendo con i suoi componenti strutturali; una volta giunto nel derma, va incontro a una progressiva decomplessazione, rilasciando in situ il componente. Il Bisabololo è un alcol sesquiterpenico monociclico che si ottiene per distillazione dell'olio essenziale di camomilla oppure per sintesi chimica. È utilizzato in preparazioni ad uso topico per facilitare l'assorbimento dei principi attivi attraverso l'epidermide.

Il Rusco, noto come Pungitopo, è stato utilizzato soprattutto per il suo naturale sostegno della funzionalità della circolazione venosa.

### **Parte sperimentale**

La crema è così composta: acido  $\alpha$  lipoico 5%, allantoina 3%, acido  $\beta$  glicerritico in fitosoma 2%,  $\alpha$  bisabololo 1%, rusco T.M. 3%.

Da scheda tecnica: Allantoina solubile in acqua calda,  $\alpha$  bisabololo poco solubile in acqua e solubile in olio. Acido beta glicerritico solubile in olio di germe di grano o dispersibile in acqua. Acido alfa lipoico insolubile in acqua.

La prima formulazione ha previsto la seguente procedura: si pesano 2,4g di acido  $\beta$  glicerritico e 1.4 g di  $\alpha$  bisabololo e si sciolgono in 5g di olio di germe di grano. Si pesano 3,6 g di allantoina e si sciolgono in 5 g di acqua precedentemente riscaldata. Si pesano 6 g di acido  $\alpha$  lipoico e si sciolgono in 18 g di Emulfast plus, Farmalabor® (emulsione molto fluida, a pH 3-3,3, utile per emulsioni O/A). Si pesano 75 g di crema O/A e si aggiungono 1, 2, 3, e Rusco T.M. sotto turbo.

Il problema era l'eccessiva fluidità dell'emulsione, quindi si è pensato di gelificare dapprima sfruttando l'idrossietilcellulosa (stabile a pH 2-12) ad una percentuale del 3%, successivamente l'insolubilità della metilcellulosa in acqua bollente. Infatti, la metilcellulosa al 2% aggiunta all'acqua bollente precipita, ma successivamente al diminuire della temperatura aumenta il suo grado di rigonfiamento, ottenendo così un gel privo di grumi.

### **Conclusioni**

La formulazione in gel è in fase di sperimentazione.

### **Bibliografia**

Formulazioni presentate al master. Mario Marcucci, Piero Lussignoli, Pietro Siciliano, Adalberto Fabbriconi.  
Farmacologia generale e clinica Bertram G. Katzung, 2014  
Manuale delle preparazioni galeniche. Franco Bettiol, 2016