

FORMULE MAGISTRALI GALENICHE
PER USO TOPICO E TRANSDERMICO

A BASE DI CANNABIDILOLO (CBD)



di **Marisa Trinchini**

Farmacista preparatrice, laurea magistrale in farmacia

La cannabis è una pianta molto conosciuta, che contiene al suo interno tantissime sostanze, in particolare i cannabinoidi. Tra i cannabinoidi i più noti sono sicuramente il THC e il CBD.

Quest'ultimo, a differenza del THC, non ha proprietà psicoattive bensì anti-spasmodiche, antipsicotiche, anti-convulsivanti, neuroprotettive e molte altre. Esso agisce sul sistema recettoriale noto come: SISTEMA ENDOCANNABINOIDE (SEC). I recettori che compongono il SEC sono: CB1 e CB2, 5-HT1A, μ e δ . Essi sono distribuiti nel cervello e nel sistema nervoso periferico (midollo spinale e nervi) ^[1]. Studiando l'alterazione del sistema endocannabinoidale in chi soffre di patologie cutanee, è stato possibile evidenziare il ruolo chiave di questi mediatori nella pelle. Gli endocannabinoidi sono, infatti, coinvolti nella regolazione di diversi processi biologici, come la crescita e la

differenziazione delle cellule cutanee e la produzione di mediatori da parte di quest'ultime. In presenza di una malattia infiammatoria della pelle l'organismo aumenta la sintesi di endocannabinoidi come agenti protettivi endogeni. Studi più recenti suggeriscono che alcuni endocannabinoidi esercitano anche un'azione diretta su alcuni mediatori pro-infiammatori. Questo è il caso del prurito, sintomo delle più comuni patologie cutanee ^[2;3].

Sulla base della letteratura scientifica e dopo una serie di valutazioni da parte del dermatologo si è affrontato il caso di una paziente affetta da rash cutanei caratterizzati da prurito, arrossamento e gonfiori. In seguito al fallimento della terapia con prodotti industriali specifici per tale condizione patologica, si è deciso di trattare il caso mediante l'utilizzo di alcune preparazioni galeniche magistrali a base di CBD.

Le ricette sono state redatte da un dermatologo. I formalismi sono quelli di una ricetta non ripetibile e anziché il nome del paziente è presente un codice alfanumerico in quanto il cbd per uso topico e transdermico viene prescritto secondo la legge di bella 94/98 e nel rispetto di tale legge le ricette sono state successivamente inviate all'asl di competenza. Contrariamente al thc, il cbd non è soggetto alla legge degli stupefacenti. La validità delle formulazioni è di 30 giorni in quanto al momento non esistono studi che ne permettano di attribuire una durata di validità maggiore.

In questo lavoro sono state studiate 3 formulazioni ad uso topico:

Emulsione O/A/O, Crema A/O, Lipogel O/A ed una formulazione TRANSDERMICA. Delle tre formulazioni ad uso topico sono state realizzate rispettivamente:

1. CREMA SENZA ATTIVI (BIANCO)
2. CREMA ARRICCHITA CON UREA E ACIDO 18-BETA-GLICIRRETICO FITOSOMA
3. CREMA CON UREA, ACIDO 18-BETA-GLICIRRETICO FITOSOMA E 2% DI CBD
4. CREMA CON UREA, ACIDO 18-BETA-GLICIRRETICO FITOSOMA E 5% DI CBD

Per ogni singola formulazione sono stati valutati i parametri di pH; sono stati poi effettuati dei test in vivo al fine di valutare l'attività antinfiammatoria, lenitiva e antipruriginosa a livello cutaneo per ogni singola preparazione, confrontando i risultati ottenuti con la formulazione senza attivi e con la formulazione arricchita di soli urea e acido-18-beta glicirretico. Il tutto è stato infine confrontato con l'utilizzo del transdermico.

Come precedentemente anticipato il CBD è stato scelto principalmente per la sua azione antinfiammatoria e calmante; insieme al cannabinoide è stato scelto l'ACIDO 18-BETA-GLICIRRETICO con azione similcortisonica per la sua struttura planare molto simile a quella del cortisone, in più è stato utilizzato sottoforma di FITOSOMA (fitocomplesso di acido glicirretico e lecitina) ottenendo un complesso meglio solvabile e più stabile della singola molecola. Infine è stata scelta l'UREA ad una concentrazione del 10% svolgendo un'azione idratante e vellutante che si esplica attraverso un aumento del contenuto di acqua nello strato corneo fungendo anche da enhancer [4;5;6].

Analizzando i tre attivi da un punto di vista chimico-fisico essi possono coesistere all'interno di una stessa formulazione. Nello specifico il CBD si presenta come una polvere semicristallina di colore da bianco a beige solubile nella fase oleosa. Il certificato di analisi che accompagna l'arrivo della sostanza in farmacia ne garantisce un grado di purezza del 98%, non si conosce la sua stabilità in acqua, in olio mct la sua stabilità è di 30 giorni e nel certificato non sono riportati particolari range di pH di stabilità; l'ACIDO 18-BETAGLICIRRETICO FITOSOMA è una polvere amorfa di colore marrone chiaro solubile in olio e disperdibile in acqua con un pH di stabilità di 6-7; l'UREA si presenta sotto forma di sferule di colore bianco, inodore e incolore dal sapore caratteristico, molto solubile in acqua e il pH di stabilità è di 6.2 .

**PRIMA FORMULAZIONE
EMULSIONE O/A/O:**

La prima formulazione è un' emulsione multipla O/A/O. È stata scelta in quanto trattasi di un sistema polidisperso all'interno del quale microgocce di olio sono intrappolate in gocce d'acqua e quest'ultime sono disperse in mezzo oleoso. Presentano i vantaggi dell'emulsione O/A, in quanto lasciano evaporare rapidamente l'acqua provocando un effetto rinfrescante, e in vantaggi dell'emulsione A/O con un effetto idrante e protettivo più duraturo. Dal punto di vista della stabilità quest'emulsione ha un'elevata capacità di incapsulazione, protezione delle sostanze fragili e possibilità di veicolare attivi incompatibili tra di loro in un unico sistema. È facilmente spalmabile e lavabile.

Per l'esecuzione della formulazione è stato scelto un emulsionante doppio, il Fattytan, composto sia da emulsionanti A/O che O/A, l'alcool cetostearilico anch'esso emulsionante, l'Isopropile Miristato che funge da enhancer e possiede un'ottima capacità di diffusione sulla pelle e l'olio di silicone il quale produce un film sulla pelle con azione lubrificante. Come agenti conservanti sono stati scelti i parabeni per il loro largo spettro di azione contro batteri (gram+ e gram-), muffe e lieviti e per il loro largo spettro di attività di pH (4-8), (stesso motivo per il quale sono stati scelti nelle

formulazioni successive), infine è stato utilizzato l'acido lattico per ottenere il pH di stabilità degli attivi.

METODO DI PREPARAZIONE:

Ho solubilizzato il CBD nelle fase oleosa dopo aver sciolto a bagnomaria a 65° la fase oleosa caratterizzata da isopropile miristato, olio di silicone, alcool cetostearilico e fattytan; ho sciolto preventivamente i parabeni in acqua bollita di fresco e successivamente in 2,5g di acqua preservata ho sciolto a bagnomaria 2,5 g di urea e tamponato il pH con acido lattico fino ad arrivare ad un pH di 6.2. In 2g di acqua ho disperso a freddo il fitosoma. Ho riscaldato la restante fase acquosa preservata a 70° e per ultimo ho unito sotto turbo la fase acquosa nella fase oleosa e una volta raffreddata la crema ho aggiunto l'acido 18-beta-glicirretico fitosoma in quanto si tratta di un attivo che va lavorato a freddo poiché le alte temperature potrebbero danneggiare le catene fosfolipidiche di cui è composto.

SECONDA FORMULAZIONE CREMA O/A:

La seconda formulazione unisce l'azione fortemente idratante dell'urea al 10% all'azione occlusiva di una crema A/O fornendo un effetto barriera sulla pelle. Questa crema ha una particolare formulazione che la rende non grassa e assolutamente evanescente pur essendo A/O. La fase oleosa è caratterizzata da oli idratanti in particolare l'olio di borragine e l'olio di jojoba con azione antinfiammatoria e antimicrobica rispettivamente. Come tensioattivo è stato scelto l'isolan 34 con delle caratteristiche molto simili ai lipidi cutanei naturali, la vitamina E acetato come antiossidante e particolarità della formulazione è il MgSO₄•7H₂O che aggiunto nella fase acquosa fa sì che il catione Mg²⁺ agisca da centro di attrazione sui bipoli dell'acqua. In questo modo la goccia di acqua dispersa resta compatta e meglio legata garantendo la massima stabilità e l'assenza di sineresi.

METODO DI PREPARAZIONE:

Ho sciolto a 70° a bagnomaria la fase oleosa costituita da cera d'api, olio di oliva, olio di mandorle, spermaceti, olio di borragine, isopropil

miristato, isolan 34, olio di jojoba, vitamina E acetato e in seguito ho solubilizzato all'interno il CBD. Ho sciolto i parabeni in acqua bollita di fresco insieme al magnesio solfato e acidificato la quantità di acqua all'interno della quale ho solubilizzato l'urea e infine ho disperso il fitosoma in poca acqua. Ho eseguito l'emulsione sotto turbo a pochi giri con metà fase acquosa a filo sulla fase grassa proseguendo a filo con la restante acqua in cui ho solubilizzato l'urea. Una volta raffreddata ho aggiunto il fitosoma disperso in acqua.

TERZA FORMULAZIONE LIPOGEL O/A:

Dopo aver formulato creme con eccipienti anch'essi abbastanza idranti si è pensato di formulare un altro sistema, un LIPOGEL O/A per capire tra le tre quale fosse la formulazione più stabile e quale avesse una texture migliore. I Lipogel presentano una notevole affinità con la cute e mostrano una buona tollerabilità. Generano un leggero ristagno idratante che fa gonfiare un po' la pelle e facilitano la penetrazione dei principi attivi, per questo vengono impiegati nell'ambito delle dermatosi, sono inoltre lavabili per la presenza di tensioattivo. È stato formulato prima un gel base dove come agente viscosizzante è stata scelta l'idrossietilcellulosa in quanto possiede una capacità viscosizzante in un largo spettro di pH (2-12); come umettante è stato scelto il glicerolo in rapporto 1:1 con la cellulosa e infine come sistema conservante sono stati scelti i parabeni per il motivo visto precedentemente. Una volta creato il gel base è stato aggiunto un tensioattivo con HLB>10 (tween 80) per inglobare una quantità di olio (olio mct) tale da garantire la solubilizzazione del CBD.

METODO DI PREPARAZIONE:

La formulazione è stata realizzata a freddo, ho umettato l'idrossietilcellulosa con il glicerolo (1:1); ho sciolto i parabeni in acqua bollita di fresco e in 2,5 di acqua ho solubilizzato a bagnomaria l'urea e successivamente acidificata con acido lattico (pH 6.2). Nella restante acqua ho disperso il fitosoma e infine sotto turbo ho versato tutta l'acqua a filo sul sistema idrossietilcellulosa+glicerolo.

In un becher ho sciolto il cbd nei trigliceridi a media catena con il tween 80 e sotto turbo ho aggiunto la fase oleosa nella fase acquosa fino a formazione del gel.

Durante la formulazione del gel base ho provato a sostituire una piccola parte di mct con del burro di karitè. La crema finale non era risultata particolarmente piacevole al tatto a causa di piccoli grumi dovuti alla presenza del burro di karitè così ho proseguito utilizzando solo mct.

La preparazione del gel base è stata realizzata sia con il turboemulsore che con il sistema di siringhe luer lock.

Non è stata notata alcuna differenza nelle due formulazioni finali così ho deciso di proseguire con il turboemulsore.

QUARTA FORMULAZIONE TRANSDERMICA:

Infine è stata elaborata la formulazione transdermica con solo CBD in una concentrazione di 100 mg/ml. Prima dell'allestimento transdermico è opportuno fare diverse valutazioni. Il primo limite è rappresentato dal peso e dalle caratteristiche chimico-fisiche dell'attivo che devono essere tali da permettere l'assorbimento transdermico e questo è il caso del CBD, inoltre bisogna avere prove di letteratura documentate dell'effettivo assorbimento percutaneo del farmaco. A tal proposito mi sono soffermata sull'articolo "transdermal cannabidiol reduces inflammation and pain-related behaviours in a rat model of arthritis, d.c. hammell et al". Da tale ricerca americana è emerso che il gel transdermico, somministrato in ratti affetti da artrite, indipendentemente dalla dose, ha alleviato i gonfiori, i dolori degli arti, ha protetto dall'infiltrazione di cellule del sistema immunitario e ha ridotto i processi infiammatori della membrana sinoviale. Le più efficaci sono risultate essere le dosi giornaliere da 6,2 e 62 mg^[7]. Non sono emersi differenze migliorative tra la dose da 62 mg rispetto e quella da 6,2 mg facendo ipotizzare una situazione di platò dopo una certa concentrazione di principio attivo. Per il calcolo del dosaggio non mi sono basata su questo articolo in quanto lo studio è stato fatto su roditori dal peso di 260-280 mg contro i 45 kg della paziente così ho basato i miei calcoli partendo

dalla posologia orale della soluzione oleosa di Cbd al 2,5% che spesso prescrive il medico veterinario a cani affetti da epilessia facendo il rapporto tra il peso dell'animale e quello dell'uomo.

POSOLOGIA

- PESO: 44-45 Kg
- 6Kg : 3gtt = 45Kg : X X = 22,5 gtt -> 25 gtt
- 25 gtt per 2 volte al dì: 50 gtt
- 1 gtt : 0,03 ml = 50 gtt : X X = 1,5 ml
- 0,5 g : 20 ml = X : 1,5 ml X = 0,0375 g di CBD in 1,5 ml
- 100 mg : 1 ml = 37,5 mg : X X = 0,375 ml

Da tale rapporto è emerso che la paziente avrebbe dovuto assumere 50 gocce al giorno. Ho standardizzato il volume della goccia e assumendo che 1 goccia abbia un volume di 0,03 ml, 50 gocce hanno un volume di 1,5 ml; per calcolare la concentrazione di cbd in 1,5 ml di olio ho fatto il rapporto con la concentrazione iniziale della mia soluzione ottenendo come risultato 0,0375 g di CBD in 1,5 ml. Dal momento che la posologia del transdermico si esprime in termini di volume, poichè il confezionamento finale è una siringa luer lock, ho trasformato i mg in volume ottenendo come posologia 0,375 ml al giorno.

METODO DI PREPARAZIONE:

La fase oleosa è stata ottenuta sciogliendo l'acido sorbico e la lecitina nell'isopropil palmitato e lasciato riposare per 24 h, il giorno dopo ho turbato e filtrato su garza; per la fase acquosa invece ho sciolto 20 grammi di poloxamer in 80 grammi di acqua preservata con potassio sorbato e inserito tutto in frigo per 24 h.

Per capire se il CBD fosse solubile nella fase oleosa ho provato a solubilizzare prima 50 mg in 220 mg di fase oleosa e dal momento che la solubilizzazione è stata totale ne ho aggiunti altri 50 mg confermandone la solubilità in olio senza l'aggiunta di solventi ulteriori, risultato prevedibile dal momento che si era già solubilizzato molto bene nelle precedenti fasi oleose, in particolare nell'isopropil miristato. Il gel di pluronic messo insieme alla lecitina/isopropilpalmitato produce, anche senza forza di taglio enormi, una microemulsione, operando circa 20 passaggi da una siringa all'altra.

DISCUSSIONE DEI RISULTATI ACQUISITI TEST IN VIVO

Per prima cosa è stato fatto un confronto con il bianco (crema senza attivi) per confermare l'assenza di miglioramenti. L'applicazione della crema con soli fitosoma e urea riduce la sensazione di prurito dopo qualche minuto ma non il rossore e il gonfiore. L'applicazione della crema con urea, fitosoma e cbd al 2% determina la riduzione abbastanza rapida del prurito seguita, dopo circa mezz'ora, dalla scomparsa di rossore e gonfiore.

Con la formulazione a base di urea, fitosoma e cbd al 5% la sensazione di prurito scompare immediatamente, dopo circa 7 minuti scompare anche il rossore, dopo 20 minuti sparisce il gonfiore.

Prima dell'applicazione del transdermico

Il transdermico va somministrato tramite l'utilizzo di guanti e il punto di applicazione deve essere asciutto, pulito, privo di peli e non soggetto a contaminazione da parte di indumenti. Il prurito scompare quasi immediatamente e rispetto alle creme per uso topico diminuisce il tempo di scomparsa di gonfiore e rossore.

CONCLUSIONI:

La paziente ha riscontrato un miglioramento in seguito alla somministrazione di creme a base di cbd e non sono stati segnalati effetti indesiderati. La differenza tra la crema al 2% di cbd rispetto a quella al 5% di cbd è stata riferita minima se non nei tempi leggermente ridotti di guarigione con quella più concentrata; studi precedenti hanno infatti dimostrato un'efficacia della crema già all'1% di cbd^[8].

Tra le tre formulazioni la paziente ha preferito la texture dell'emulsione O/A/O per il tocco fresco, leggero e dalle proprietà lenitive; nonostante il potere fortemente idrante della crema A/O la paziente ha avuto difficoltà nel spalmarla a differenza dell'emulsione doppia; il LIPOGEL O/A non le apportava la stessa sensazione idratante e calmante delle altre due, inoltre, da un punto di vista tecnico, il lipogel risulta essere la formulazione più instabile poiché risente molto dei cambiamenti di temperatura, soprattutto durante l'immagazzinamento e l'utilizzo, subendo modifiche di viscosità, rigonfiamenti e fenomeni di sineresi quindi i veicoli da preferire per l'uso topico del

cbd sono la CREMA A/O e l'emulsione O/A/O. Dopo l'inizio del trattamento con CANNABIDILO la frequenza dei rash cutanei è diminuita significativamente facendo supporre un piccolo assorbimento percutaneo anche attraverso le creme per uso topico. Nella zona trattata non compare più lo sfogo una volta terminato l'effetto della crema a differenza di quello che accadeva con altre preparazioni in commercio a base di cortisonici o di attivi fortemente lenitivi. L'utilizzo del transdermico, rispetto all'uso topico, riduce i tempi di scomparsa dei sintomi. Attraverso questo lavoro di tesi si potrebbero aprire nuovi scenari verso l'utilizzo terapeutico del cannabidiolo nelle patologie cutanee. Ciò che ancora non sappiamo è quanto principio attivo viene assorbito, soprattutto tramite la formulazione transdermica e per scoprirlo a breve inizierà una collaborazione con l'Università di Chieti dove verranno prelevati campioni di plasma della paziente e successivamente analizzati, con l'ambizione di ricavare la curva farmacocinetica e confermare i dati ottenuti finora.

BIBLIOGRAFIA

1. Dustin H., BS and Adam Friedman, MD, FAAD. *The therapeutic Potential of Cannabinoids in Dermatology*. STL (2018): Volume 23 number 6
2. Piotr Kupczyk, Adam Reich and Jacek C. Szepietowski. *Cannabidiol system in the skin - a possible target for future therapies in dermatology*. John Wiley & Sons A/S, *Experimental Dermatology* (2009) 18: 669-679
3. Lauren R M Egelston MD, Nazanin Kuseh Kalani Yazd BS, Ravi R Patel MD, Hania K Flaten BS, Cory A Dunnick MD, Robert P Dellavalle MD PhD MSPH. *Cannabinoids in dermatology: a scoping review*. *Dermatology Online Journal* (2018): 24(6)
4. P.Siciliano, A. Fabbriconi, P. Lussignoli, M. Marcucci. *Preparazioni galeniche ad uso topico. Slide Master II Livello in preparazioni magistrali galeniche per uso umano e veterinario. Anno accademico 2017-2018*
5. P.Siciliano, A. Fabbriconi, P. Lussignoli, M. Marcucci. *Forme farmaceutiche transdermiche. Slide Master II Livello in preparazioni magistrali galeniche per uso umano e veterinario. Anno accademico 2017-2018*
6. P.Siciliano, A. Fabbriconi, P. Lussignoli, M. Marcucci. *Cosmesi funzionale: cosmeceutica. Slide Master II Livello in preparazioni magistrali galeniche per uso umano e veterinario. Anno accademico 2017-2018*
7. D.C. Hammel, L.P. Zhang, F. Ma, S.M. Abshire, S.L. McIlwrath, A.L. Stinchcomb and K.N. Westlund. *Transdermal cannabidiol reduces inflammation and pain-related behaviours in a rat model of arthritis*. *Eur J Pain*. 2016 July; 20 (6): 936-948
8. Sabrina Giacoppo, Maria Galup, Federica Pollastro, Gianpaolo Grassi, Placido Bramanti and Emanuela Mazzon. *A new formulation of cannabidiol in cream shows therapeutic effects in a mouse model of experimental autoimmune encephalomyelitis*, *Daru Journal of Pharmaceutical Sciences* (2015): 23-48.