

## MASTER DI II LIVELLO

QUESTA RUBRICA PREVEDE LA PUBBLICAZIONE DELLE TESI REALIZZATE COME ESAME FINALE DEL MASTER DI II LIVELLO IN PREPARAZIONI GALENICHE MAGISTRALI PER USO UMANO E VETERINARIO, RELATIVE ALL'ANNO ACCADEMICO 2016/17. LE TESI SONO ANCHE RIPORTATE NEL SITO DI UTIFAR NELLA SEZIONE DI UTIFAR SCIENZE.

DI **ROSANNA VERDIGLIONE**  
CHIMICO FARMACEUTICO  
DOTTORE DI RICERCA  
IN SCIENZE FARMACEUTICHE  
(rosanna.verdiglione@gmail.com)

# PREPARAZIONI GALENICHE A BASE DI INDOLO-3- CARBINOLO

**N**egli ultimi anni, particolare attenzione è stata rivolta da parte della comunità scientifica, alla somministrazione di derivati indolici normalmente presenti nei vegetali della famiglia delle Crucifere.

Broccoli e cavoli, sono infatti noti per le loro proprietà preventive nei confronti di diversi tipi di cancro. In particolare, i composti glucosinolati in essi contenuti, in seguito a degradazione enzimatica, portano alla formazione di numerosi metaboliti tra i quali il 3-(idrossimetil)indolo (I3C), ampiamente studiato in letteratura per le sue proprietà di influenzare la carcinogenesi sia nelle fasi di iniziazione che di promozione dei processi tumorali. Kim e Milner, in uno studio condotto e pubblicato nel 2005, dimostrano l'efficacia dell'I3C nei confronti del cancro al polmone, al seno, alla prostata e allo stomaco.<sup>1</sup>

Tuttavia, la stabilità dell'I3C rimane uno dei limiti fondamentali per l'elucidazione del suo reale meccanismo di azione.

1. pH anche debolmente acido portano alla formazione di numerosi prodotti secondari, alcuni dei quali conservano le proprietà di I3C.
2. La stabilità di I3C è fortemente dipendente dalla temperatura.
3. In seguito ad esposizione ai raggi solari sono state osservate reazioni di ossidazione.



## COSA DOVREBBE GARANTIRE UNA PREPARAZIONE GALENICA

Data la scarsa stabilità del principio attivo in questione, e data la crescente richiesta di preparazioni galeniche a base di I3C, l'obiettivo di questo lavoro è stato quello di elaborare delle linee guida per il corretto stoccaggio e la corretta manipolazione di I3C e di proporre formulazioni innovative allo scopo di garantire:

- **Riproducibilità** (importanza del corretto stoccaggio di I3C);
- **Qualità** (utilizzo di eccipienti idonei adatti a conservare al meglio il principio attivo);
- **Innovazione** (sviluppo di formulazioni non convenzionali che possano migliorare la compliance del paziente o, ove possibile che possano permettere nuove vie di somministrazione per aumentarne i campi di applicazione).

## CONSERVAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO

Zhansheng Li et al.<sup>2</sup> in un lavoro pubblicato nel Journal of Food and Nutrition Research nel 2017, riportano la stabilità dell'I3C a differenti temperature. Soluzioni di I3C, se conservate a 25 °C perdono il loro titolo già dopo 12 h (Figura 1).

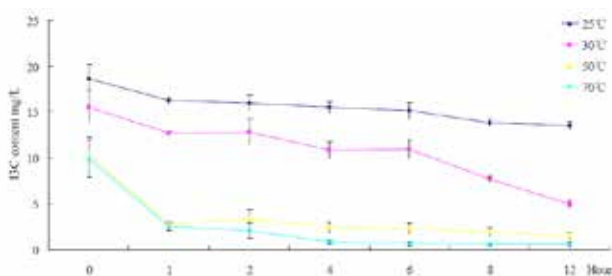


Figura1. Stabilità termica I3C.

Per garantire che le capsule assunte dal paziente, normalmente preparate in Farmacia su prescrizione medica, mantengano sempre lo stesso titolo in I3C; è stata valutata la stabilità della polvere a diverse temperature. Le analisi sono state effettuate utilizzando la risonanza magnetica nucleare (NMR, 400 MHz). Gli esperimenti hanno riguardato l'analisi della polvere di I3C osservando, ad una temperatura di circa 25 °C, dopo 20 giorni, una degradazione del prodotto. Viceversa, conservando il prodotto in frigo a temperature comprese tra 2 e 8 °C il titolo iniziale viene mantenuto (Figura 2).

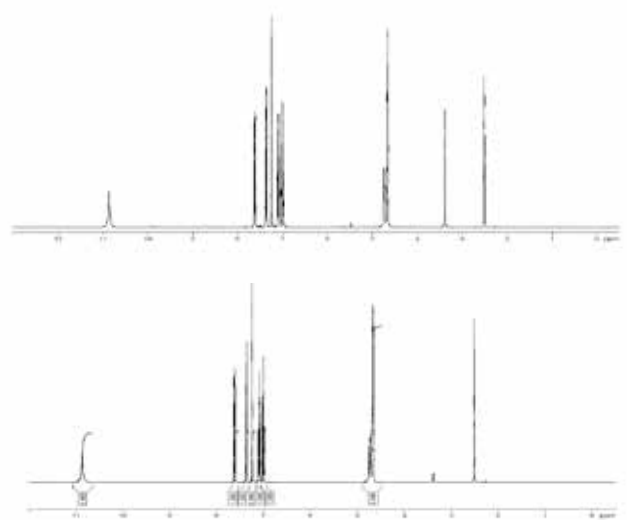


Figura 2. 100 mg di polvere di 3-(idrossimetil)indolo sono stati analizzati dopo essere stati conservati a T amb per un periodo di 20 giorni (spettro NMR in alto). 100 mg di polvere di 3-(idrossimetil)indolo sono stati analizzati dopo essere stati conservati per 6 mesi a temperatura compresa tra 2 e 8 °C.

Sarebbe opportuno quindi:

- assicurarsi che la materia prima viaggi con la catena del freddo;
- conservare la polvere in frigo;
- richiudere immediatamente il contenitore dopo l'utilizzo;
- non confezionare in contenitori trasparenti che potrebbero esporre la molecola ai raggi solari.

## PREPARAZIONE DI CAPSULE A BASE DI I3C

Allo scopo di valutarne la stabilità, sono state allestite capsule di tipo 00 a base di 300 mg di I3C e 60 mg di cellulosa microcristallina come eccipiente. La preparazione è stata conservata in frigo, ad una temperatura compresa tra 2 e 8 °C per un periodo di 3 mesi. Risultati sperimentali hanno confermato la stabilità della preparazione (Figura 3).

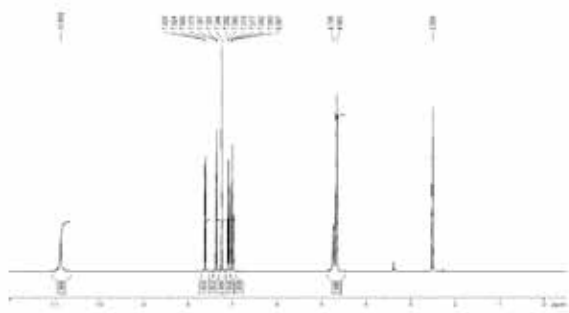


Figura3. Analisi NMR del contenuto di capsule di I3C e cellulosa microcristallina dopo 90 giorni.

Data la scarsa stabilità del PA, è consigliabile riportare in etichetta la dicitura: “ Conservare in frigo ad una temperatura compresa tra 2e 8 °C” e sottolineare al consumatore l'importanza di seguire questa raccomandazione.

## PROPOSTE FORMULATIVE IN CAPSULE

Nelle terapie integrative di pazienti oncologici ai quali viene prescritta l'assunzione di capsule di I3C, spesso vengono associati integratori alimentari contenenti sostanze antiossidanti.

In media, un paziente in terapia, assume un'elevata quantità di farmaci. Pertanto è stata valutata la stabilità di preparazioni in capsule contenenti I3C e Vitamina C e I3C e Resveratrolo.

## PROPOSTE FORMULATIVE:

### Formulazione 1

3-(idrossimetil)indolo	300 mg
Acido Ascorbico	70 mg
Cellulosa Microcr.	60 mg
Capsule Gelatina Alimentare	T.00

### Formulazione 2

3-(idrossimetil)indolo	300 mg
Polygonum Cuspidatum (titolato in Resveratrolo 98 %)	40 mg
Cellulosa Microcr.	80 mg
Capsule Gelatina Alimentare	T.00

I risultati sperimentali hanno dimostrato come formulazioni di I3C da sole o in combinazione con Polygonum Cuspidatum e Acido ascorbico sono stabili se conservate in recipienti ben chiusi, al riparo dalla luce e a temperature comprese tra 2 e 8 °C per un periodo di 90 giorni (Figura 4).

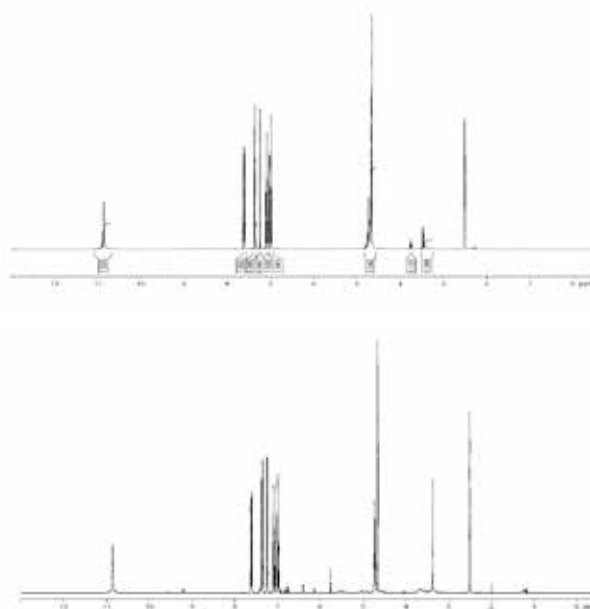


Figura4. Analisi NMR del contenuto di capsule di I3C e Acido Ascorbico dopo 90 giorni (Spettro NMR in alto). Analisi NMR del contenuto di capsule di I3C e Polygonum Cuspidatum dopo 90 giorni (Spettro NMR in basso).

E' possibile quindi proporre al medico prescrittore formulazioni innovative che consentono un aumento della compliance del paziente grazie alla riduzione del numero di capsule che deve assumere giornalmente.

La presenza di antiossidanti nella formulazione, inoltre, potrebbe risultare vantaggiosa nei confronti di eventuali reazioni di ossidazione dell'indolo stesso.

## FORMULAZIONE DI UN GEL A BASE DI 3-(IDROSSIMETIL) INDOLO

Come oggetto di questa tesi è stata infine valutata la possibilità di formulare un gel al 2 % di I3C da applicare sulla cute.

Le prove, hanno riguardato la scelta del solvente, dell'addensante e di eventuali componenti che potessero al contempo favorire la permeazione del PA ed ovviare al potenziale problema di irritazioni dovute all'applicazione topica di I3C oltre che all'odore pungente del PA.

Dalle prove effettuate è emerso che:

I3C è stabile (sempre se conservato in frigo) in soluzioni di EtOH/DMSO ma non in soluzioni acquose; Sostanze antiossidanti possono essere aggiunte alla formulazione, purché non abbiano caratteristiche acide: soluzioni di I3C e acido Ascorbico non risultano infatti stabili, mentre invece lo sono soluzioni di I3C e Resveratrolo(Figura 5);

L'aggiunta di alcuni eccipienti dalle caratteristiche emollienti ed idratanti potrebbe limitare la possibilità di reazioni cutanee, a tale scopo è stato aggiunto alla formulazione l'1 % di  $\alpha$  - bisabololo;

La presenza di alcuni oli essenziali, in piccole percentuali, non riduce il titolo di I3C e ne maschera il forte odore, inoltre potrebbe facilitare la permeazione di I3C, a tale scopo è stato aggiunto alla formulazione il 4 % di olio essenziale di cannella.

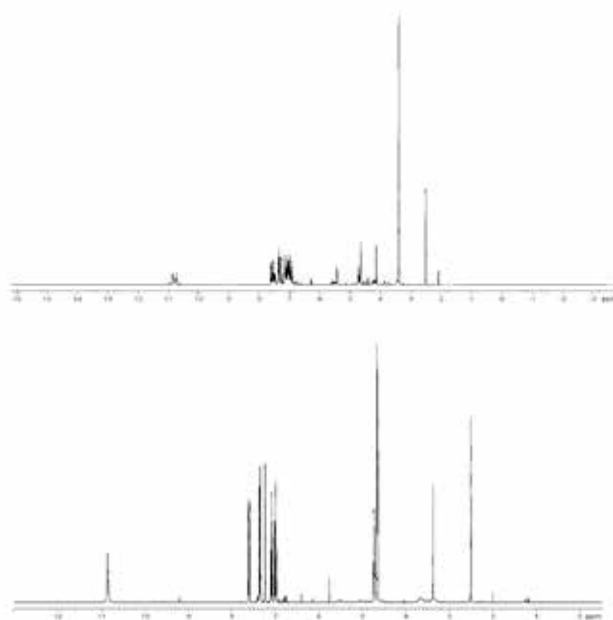


Figura5. Analisi NMR di una soluzione di I3C e Ac.Ascorbico in EtOH/DMSO (Spettro in alto). Analisi NMR di una soluzione di I3C e Polygonum Cuspidatum in EtOH/DMSO (Spettro in basso).

Come veicolo base per la preparazione del gel è stata preparata una miscela di PEG 400 e PEG 4000 in rapporto 9:1 tenendo conto dell'obbligo di conservazione in frigo. In alternativa è stato preparato un gel siliconico utilizzando SF1202 e il 5 % di Aerosil<sup>®</sup> (SiO<sub>2</sub>) come addensante. L'assenza di tracce di acqua nelle basi preparate ha garantito una stabilità dei principi attivi per un periodo di 30 giorni (Figura 6).

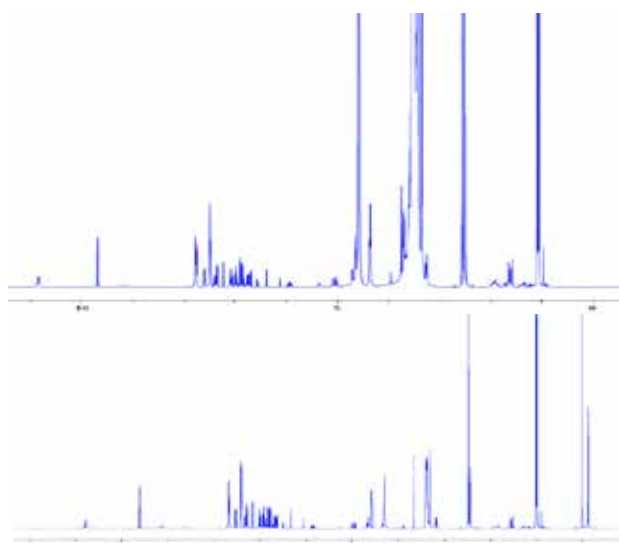


Figura 6. Analisi NMR formulazione in miscela di PEG (spettro in alto) e in ciclopentasilossano (spettro in basso).

## FITOTERAPIA

### E TECNOLOGIA MODERNA

# REGISTRO DI ENTRATA E USCITA STUPEFACENTI BUONI ACQUISTO



Normative vigenti e massima semplicità in sole 50 pagine. L'invio del registro e del bollettario è gratuito per i soci che ne fanno richiesta a Utifar

## REGISTRI E BOLLETTARI UTIFAR

Per l'acquisto contattare la segreteria di Utifar al numero 0270608367

Grazie alle conoscenze acquisite con le analisi effettuate, sono state proposte le seguenti formulazioni:

#### Formulazione 1 : Unguento ai PEG

3-(idrossimetil)indolo	1 g
Resveratrolo 98 % polv.	0,5 g
Olio Essenziale di Cannella	2 g
$\alpha$ -bisabololo	0,5 g
Dimetilsolfossido	0,5 g
Etanolo	2,5 g
PEG 400	38,7 g
PEG 4000	4,3 g

#### Formulazione 2 : Gel siliconico

3-(idrossimetil)indolo	1 g
Resveratrolo 98 % polv.	0,5 g
Olio Essenziale di Cannella	2 g
$\alpha$ -bisabololo	0,5 g
Dimetilsolfossido	0,5 g
Etanolo	2,5 g
Aerosil	2,6 g
SF1202	40,4 g

Le preparazioni allestite sono state confezionate in contenitori airless da 50 ml.

#### CONCLUSIONI E PROSPETTIV FUTURE

In conclusione questo lavoro fornisce al farmacista preparatore tutte le indicazioni per il corretto stoccaggio e l'ottimale preparazione di capsule a base di I3C da sole od in associazione con altri PA, garantendo riproducibilità, qualità ed innovazione ed aumentando la compliance del paziente. Lo studio di una formulazione in gel, inoltre, potrebbe consentire di sfruttare le proprietà del 3-(idrossimetil)indolo anche per scopi diversi da quelli ad oggi conosciuti.



# Carta

# Carburante *Cartissima Q8*



**Utifar e Q8 hanno messo a punto una convenzione che concede agli iscritti con partita IVA una nuova opportunità per gestire le spese di carburante: la Carta Carburante **CartissimaQ8****

- Addebito diretto in banca
- Sconto: €/litro 0.015 (IVA inclusa) sul prezzo alla pompa
- Spese amministrative annuali di soli 24 €
- Eliminazione scheda carburanti

**Offerta riservata ai soci Utifar**  
**Tutte le informazioni sul sito**  
**[www.utifar.it](http://www.utifar.it) - sezione SERVIZI**

**UTIFAR**