



Come prevenire l'ossidazione delle preparazioni galeniche in crema

Approfondimento su Idrochinone ed altri attivi utilizzati per contrastare le macchie cutanee

di **Tatiana Selleri**

L'ossidazione è un fenomeno chimico che prevede la cessione di elettroni da una specie ad un'altra. Le reazioni di ossidazione possono dare origine alla formazioni di radicali liberi responsabili dell'avvio di reazioni a catena. In campo farmaceutico, questo tipo di reattività è responsabile della degradazione chimica di attivi sensibili alla luce, all'umidità ed al calore. I composti formati in seguito ad ossidazione possono essere metaboliti inattivi, parzialmente attivi o, in alcuni casi, anche tossici.

Tra le forme farmaceutiche ad uso topico, le creme contenenti attivi facilmente ossidabili sono fortemente soggette ad una degradazione a causa dell'elevato contenuto d'acqua in cui gli attivi stessi si trovano dispersi. L'effetto più evidente della reazione di ossidazione in una crema è

dato dalla variazione di colore e di odore ma, si verificano facilmente anche la perdita di viscosità e la rottura dell'emulsione, con conseguente separazione delle due fasi.

L'unico modo per stabilizzare questo tipo di formulazioni è l'aggiunta di uno o più antiossidanti che sono in grado di terminare la catena ossidativa fungendo da substrato alla reazione. In caso di formulazioni di più sostanze sensibili all'ossidazione (es: Acido kojico ed Idrochinone), è consigliabile associare tra loro diversi antiossidanti, al fine di sfruttare l'effetto sinergico di ognuno. Questo, però, comporta un'attenta valutazione delle caratteristiche chimico fisiche delle singole molecole, delle interazioni tra esse e rende obbligatoria la messa a punto di un corretto modus operandi. Spesso, nonostante un'attenta



valutazione, piccole variazioni di concentrazione di singoli eccipienti o degli attivi stessi possono compromettere il buon risultato atteso.

Pharmabase® Antioxidant Cream (Nourivan™ Antiox): Per standardizzare ed ottimizzare le operazioni di allestimento di questo tipo di formulazioni è stato introdotto in commercio un nuovo veicolo: Pharmabase® Antioxidant Cream (a breve commercializzata con il nome di Nourivan™ Antiox), sviluppata dai laboratori americani di Fagron, che permette di incorporare in preparazioni galeniche stabili, attivi facilmente ossidabili. Pharmabase® Antioxidant Cream contiene una miscela di sostanze con spiccata attività antiossidante, in concentrazioni calibrate ed in grado di minimizzare in maniera efficace la degradazione a cui sono soggetti attivi fotoinstabili e sensibili all'ossigeno. Consente di allestire preparazioni con elevate concentrazioni di attivi, come ad esempio Idrochinone al 7% in crema, ma anche di stabilizzare sostanze ossidabili prescritte in associazione tra loro, come ad esempio Idrochinone ed Acido kojico in crema.

La preparazione a base Idrochinone 7% in Pharmabase® Antioxidant Cream è stata conservata a temperatura ambiente per 60 giorni conservando inalterate le caratteristiche organolettiche della preparazione iniziale (crema bianca). Inoltre, alla stessa distanza di tempo, è stata accertata la permanenza del principio attivo all'interno della preparazione con metodica spettrofotometrica. In assenza di una stabilizzazione di questo tipo, una preparazione a base di Idrochinone in crema vira dal bianco al marroncino nel giro di pochi giorni, chiaro segnale dell'ossidazione dell'attivo. Pharmabase® Antioxidant Cream presenta un eccellente profilo cosmetico, non contiene profumi, ed è ideale per veicolare attivi anche in aree del viso delicate. Particolarmente soggetti al fenomeno dell'ossidazione sono gli attivi impiegati nel trattamento delle macchie dovute ad iperpigmentazione cutanea.

Trattamento topico delle macchie

Il trattamento delle macule iperpigmentate avviene attraverso l'inibizione della melanogenesi. Tra gli attivi maggiormente utilizzati, l'idrochinone è considerato il trattamento di elezione. Agisce diminuendo l'attività della tirosinasi in diversi modi: interagendo con il rame nel sito attivo dell'enzima, alterando il funzionamento dei melanosomi, determinando un danno ossidativo alla membrana lipidica ed alle proteine dei melanociti.

Altri attivi molto utilizzati nel trattamento dell'iperpigmentazione cutanea sono: l'Acido kojico, depigmentante di origine fungina che inibisce la tirosinasi, chelando il rame nel sito attivo; l'Acido azelaico, un acido dicarbossilico che inibisce la formazione di melanina nei casi di iperattività dei melanociti come melanosmi da fotosensibilizzazione, melasma, melanosmi postinfiammatoria; l'Arbutina, un glucoside naturale dell'idrochinone, inibisce l'enzima tirosinasi con un meccanismo non ancora chiarito, differente rispetto a quello dell'Idrochinone; l'Acido ascorbico ed i suoi sali, che presentano una spiccata azione antiossidante ed agiscono sulla catena ossidoriduttiva responsabile della sintesi di melanina; gli α -idrossiacidi che favoriscono il turnover cellulare esfoliando gli strati più superficiali della pelle pigmentata, e rallentando la velocità di deposito della melanina. Inoltre, l'uso di Tretinoina in associazione ad Idrochinone si è dimostrata efficace e ben tollerata nel trattamento del melasma. In casi più resistenti, a tale associazione può essere aggiunto l'utilizzo di un cortisonico, come ad esempio il Triamcinolone. In tempi più recenti, l'industria cosmetica ha sviluppato un nuovo attivo Chromabright® (INCI Dimethylmethoxy Chromanyl Palmitate) ad attività depigmentante molto elevata, con ampia stabilità in formulazioni a diverse temperature e pH. Agisce a livello dell'enzima tirosinasi, non presenza alcuna attività citotossica su cheratinociti, melanociti e fibroblasti.

ESEMPI FORMULATIVI:

- IDROCHINONE 7%
GLICERINA Q.B.
PHARMABASE ANTIOXIDANT CREAM Q.B. A 100

MODUS OPERANDI

TRITURARE FINEMENTE IDROCHINONE CON PESTELLO E MORTAIO. BAGNARE LA POLVERE CON GLICERINA E LEVIGARE FINO AD OTTENERE UNA PASTA OMOGENEA. INCORPORARE IL TUTTO IN PHARMABASE ANTIOXIDANT CREAM SOTTO AGITAZIONE CON PESTELLO E MORTAIO.

- IDROCHINONE 5%
ACIDO KOJICO 3%
ACIDO RETINOICO 0,025%
GLICERINA Q.B.
PHARMABASE ANTIOXIDANT CREAM Q.B. A 100

MODUS OPERANDI

TRITURARE FINEMENTE IDROCHINONE, ACIDO KOJICO ED ACIDO RETINOICO CON PESTELLO E MORTAIO. BAGNARE LA POLVERE CON GLICERINA E LEVIGARE FINO AD OTTENERE UNA PASTA OMOGENEA. INCORPORARE IL TUTTO IN PHARMABASE ANTIOXIDANT CREAM SOTTO AGITAZIONE A MANO (CON PESTELLO E MORTAIO) OPPURE CON L'UTILIZZO DI CITO-UNGUATOR .

Bibliografia:

- P. Grimes, J. Watson, Treating epidermal melasma with a 4% hydroquinone skin care system plus tretinoin cream 0.025%, *Cutis*. 2013 Jan;91(1):47-54
- Esterly JS, West LE, West DP. Skin hyperpigmentation and photoaging. In: Berardi RR, ed.
- Loyd V. Allen, Jr., PhD, RPh, Basic of compounding for Skin Discolorations, *International Journal of Pharmaceutical Compounding* Vol. 8 No. 5 September/October 2004.
- G. Lunardi, Depigmentanti ad azione schiarente, *Farmacia news* n. 7, luglio 2011.

Approfondimento sulla biochimica dell'iperpigmentazione cutanea

Le macchie cutanee sono dovute ad anomalie della pigmentazione causate da numerosi fattori. Le lentigo solari e le macchie senili sono macule scure comuni dovute all'accumulo di melanina ed in genere appaiono dopo i quarant'anni. Le macchie post-infiammatorie sono il risultato di una ferita, di una lesione da acne o di una cicatrice esposta ai raggi ultravioletti. Il cloasma si manifesta nelle donne in stato di gravidanza ed è caratterizzato dalla presenza di macchie iperpigmentate a livello del viso. Le macchie dovute ad altri fattori possono essere provocate dalla somministrazione di farmaci (es. pillola anticoncezionale), dall'utilizzo di cosmetici contenenti sostanze foto sensibilizzanti, come le furocumarine contenute nel bergamotto, che, in seguito ad esposizione al sole, provocano la formazione di aree iperpigmentate. In generale le macchie scure tendono a localizzarsi a livello di aree maggiormente esposte al sole, in quanto la loro formazione è associata ad una disomogenea produzione di melanina, un polimero chinonico di alto peso molecolare capace di assorbire l'energia emessa dalle radiazioni luminose visibili e dai raggi ultravioletti. Le melanine sono di diversi tipi: feomelanine (rosso-gialle) ed eumelanine (marrone-nere). L'esposizione ai raggi solari fa aumentare la produzione e l'espressione delle diverse forme di melanina. In generale, la sintesi di melanina (melanogenesi) inizia a partire dall'aminoacido tirosina ed il maggiore enzima coinvolto è la tirosinasi, che catalizza l'ossidazione della tirosina a dopachinone dotato di elevata reattività chimica. Il dopachinone, una volta formato, dà luogo a una serie di trasformazioni spontanee, incluso lo scambio ossidoriduttivo con ciclizzazione ossidativa e polimerizzazione. Una volta formata, la melanina viene raccolta dai melanosomi e si trasforma poco alla volta in un granulo pigmentato. Nel momento in cui la produzione cessa, i melanosomi vengono liberati attraversando i prolungamenti citoplasmatici e vengono trasferiti ai cheratinociti basali. Una volta all'interno dei cheratinociti, i granuli di melanina si dispongono sul nucleo ed assorbono le radiazioni nocive prima che danneggino il DNA; il compito della melanina, infatti, è quello di proteggere la pelle dal danno ultravioletto assorbendo la luce UV ed eliminando le specie reattive dell'ossigeno.